



Università degli Studi di Sassari
Dipartimento di Chimica e Farmacia
Dottorato in Scienze e Tecnologia Chimiche
Indirizzo Scienze Chimiche

**Sintesi e sviluppo di complessi di oro con leganti imidazolici:
applicazioni in campo farmacologico e nella catalisi**

Tesi di dottorato di:
Dott.ssa Maria Serratrice

Tutor: Prof.ssa Maria Agostina Cinellu

Direttore: Prof. Stefano Enzo

XXVI° ciclo (2010-2013)

Ringraziamenti:

Sarò breve, ringrazio tutte le persone che hanno lavorato con me in questi anni, in modo particolare Lalletta, che mi ha sempre saputo dare ottimi consigli sia lavorativi che non, Enrica dibinza e Daniele che si è rivelato una persona speciale e un ottimo compagno di laboratorio e di corsa ☺

Ringrazio tutti i miei colleghi/ amici che mi hanno tenuto compagnia ogni giorno, con cui passo sempre delle bellissime giornate, che hanno creduto in me e che mi hanno accompagnata in questa esperienza, in modo particolare Marco e Filomena, le miglior persone che potessi incontrare.

Un ringraziamento speciale va anche a Daniele, Rosina, Cischi e l'impareggiabile amico del cuore Javier a cui voglio un mondo di bene. Voglio ringraziare anche i miei amici di una vita, Cristiano, Antonella, Irene, Giovanni, Alberto, Francesca e Clarinza, amici fedeli e sempre presenti.

Ringrazio Silvia, la sorella che non ho mai avuto e Valentina, che mi son sempre vicine con il cuore nonostante la distanza...

Infine ringrazio il mio Andrea, l'amore della mia vita, unico ed insostituibile!

Non ci sono parole che possano rendere quello che sento realmente, un grazie è riduttivo, posso solo dire che insieme a voi ho conosciuto il lato bello della vita.....

Grazie infinitamente

Indice

| | |
|------------------------------|---------|
| Introduzione | pag 3 |
| Stato dell'arte | pag 20 |
| Risultati e discussione..... | pag 38 |
| Sezione sperimentale | pag 83 |
| Bibliografia | pag 133 |

Introduzione

L'oro¹ è un metallo nobile appartenente alla terza serie di transizione e la sua storia è ricca come il metallo stesso; il suo impiego risale a tempi antichissimi, poiché da sempre l'uomo è stato attratto dal suo colore giallo incastonato nelle rocce, dal suo fascino, dalla resistenza e dalla malleabilità che fecero dell'oro un materiale diffuso in tutte le epoche e in tutte le parti del mondo dove ha trovato applicazioni in svariati campi.

In natura, solitamente l'oro si trova allo stato nativo, col suo colore giallo, oppure legato con altri metalli sotto forma di granelli, pagliuzze e pepite. Le fonti principali dove l'oro può trovarsi sono i depositi alluvionali e le rocce ignee: nel primo caso, i depositi alluvionali vengono creati dall'erosione causata dagli agenti atmosferici scatenati nei pressi di filoni e vene, che portano a valle i detriti auriferi, di solito ritrovati nei corsi d'acqua; questo viene definito "oro etico", perché non necessita di sostanze chimiche per essere estratto. Nel secondo caso, invece, trattandosi di rocce calcaree e sedimentarie, l'oro deve essere estratto, secondo un processo denominato metallurgia estrattiva, per separarlo dagli altri metalli.

Sicuramente, il primo impiego dell'oro è stato di tipo ornamentale: già nel 3000 a.C. le popolazioni sumere del sud dell'Iraq realizzavano una vasta gamma di gioielli di forme e stili diversi, o ancora nel 1200 a.C. veniva utilizzato dagli antichi egizi per la decorazione di statue e dipinti sotto forma di sottilissime foglie.

L'oro ha trovato spazio anche nel campo monetario: le prime monete vennero coniate intorno al VII secolo a.C.. In epoca moderna, l'utilizzo dell'oro in campo monetario si è diffuso partendo dal XIII secolo, ed ha avuto il suo massimo utilizzo in seguito alla scoperta di giacimenti auriferi in Russia, California e Australia, tra la fine del XIX secolo e il 1914, l'epoca nota come "Gold Standard". Ancora oggi, l'oro costituisce la base dello standard monetario usato dal Fondo Monetario Internazionale (IMF) e dalla Banca del Regolamento Internazionale (BIS). Il suo codice valutario ISO è XAU.

Oltre al vasto impiego come ornamento, è noto il suo utilizzo per scopi curativi sin dai tempi più remoti. In Cina, già a partire dal 2500 a.C., veniva utilizzato per curare

malattie come ulcere cutanee, vaiolo e morbillo, mentre in Giappone era usanza mettere delle foglie d'oro nel cibo con lo scopo di trarne beneficio per la salute.

Per secoli è stato utilizzato dagli indiani d'America per curare varie malattie, in particolare disturbi o infermità mentali. Tutt'oggi viene usato in India, nella medicina ayurvedica, mescolato con delle erbe, perché considerato un eccellente elisir di giovinezza.

I moderni usi industriali di questo metallo comprendono l'elettronica e l'odontoiatria, in cui l'oro ha trovato uso grazie alla sua buona resistenza alla corrosione ossidativa. Questo metallo è rappresentato dal simbolo Au, è un elemento del gruppo IB della tavola periodica, ha numero atomico 79 e una massa atomica di 196.97 dalton. Tra le sue caratteristiche fisiche principali menzioniamo il fatto che l'oro è un metallo incorruttibile, cioè non si ossida spontaneamente all'aria. Il grande alchimista iraniano Geber, vissuto tra l'VIII-IX secolo d.C. è ritenuto l'inventore dell'*acqua regia*, una miscela di acido cloridrico e acido nitrico concentrati, un solvente in grado di solubilizzare l'oro ed altri metalli "nobili".

L'oro, la cui densità è di 19.3 g/cm^3 , è duttile e malleabile, è anche un buon conduttore di calore e di elettricità; ha una temperatura di fusione di $1.064 \text{ }^\circ\text{C}$ e temperatura di ebollizione di $2860 \text{ }^\circ\text{C}$.

Per quanto riguarda le sue proprietà chimiche, presenta valori di prima e seconda ionizzazione rispettivamente di 889.3 kJ/mol e 1980.0 kJ/mol , un valore di affinità elettronica di 222.75 kJ/mol e, di conseguenza, un elevato - per un metallo - valore di elettronegatività pari a 2.54, paragonabile a quello del carbonio e dell'idrogeno.

La sua configurazione elettronica è $[\text{Xe}] 4f^{14} 5d^{10} 6s^1$ e può spiegare molti aspetti della reattività e stabilità come, per esempio, la tendenza a favorire lo stato di ossidazione +1, che vede la perdita di un elettrone dall'orbitale 6s e la stabilità conferita dagli orbitali 5d pieni; così come la formazione dell'anione aururo, in cui il metallo si trova nello stato di ossidazione -1, molto raro per gli altri metalli, dove si ha il riempimento dell'orbitale 6s.

Gli elementi della tavola periodica dopo il Lantanio contengono un cospicuo numero di protoni nel nucleo e questo crea una contrazione, per esempio nell'oro, degli orbitali 6s e 6p, un fatto determinante per la chimica di questo metallo. Per esempio, se si fa il paragone con gli analoghi complessi che forma l'Argento, situato nello

stesso gruppo dell'oro ma nel quinto periodo, si trovano delle sostanziali differenze. Per esempio, se consideriamo lo stesso tipo di complessi di-coordinati, del tipo $[M(\text{Pmes}_3)]\text{BF}_4$ ($M = \text{Au}, \text{Ag}$ e mes = mesitile) il raggio covalente dell'oro è più piccolo di 0.09 \AA rispetto a quello dell'argento; i complessi di oro(I) sono preferenzialmente lineari di-coordinati mentre l'argento(I) preferisce formare complessi tri e tetra-coordinati.

Nell'oro, più che nell'argento, il fatto che ci sia una configurazione chiusa $5d^{10}$ non è sintomo di inerzia chimica anzi, in molti complessi di oro(I) polinucleari gli atomi di metallo tendono ad interagire tra loro dando vita ad un fenomeno, che è evidente anche negli altri metalli del suo gruppo Cu e Ag, ma è meno pronunciato, e che è difatti chiamato *aurofilicità*. Le distanze di legame di legame Au-Au sono comprese nell'intervallo di $2.50\text{--}3.50 \text{ \AA}$, e sono persino più corte di quelle che si osservano nell'oro metallico.

Gli stati di ossidazione più comuni dell'oro sono **0**, **+1**, **+3**, ma, come già detto in precedenza, può assumere anche valenza **-1**, per esempio in CsAu; è conosciuto anche lo stato di ossidazione **+2**, paramagnetico, dove a causa della scarsa stabilità data dall'elettrone spaiato l'oro tende a dismutare in Au^{I} e Au^{III} . Infine, lo stato di ossidazione **+5** che si trova solo nei fluoruri, per esempio in AuF_5 .

I complessi di oro trovano applicazione in diversi campi che vanno dalla catalisi alle nanotecnologie, sino ad arrivare alla medicina, dove riscontrano un notevole interesse sia come complessi di oro(I) che di oro(III).

L'oro(I) è un acido soft e lega preferenzialmente leganti soft come carbonio, fosforo e zolfo, in alcuni casi si lega all'azoto e assai raramente all'ossigeno; forma principalmente complessi con geometria lineare, trigonale planare e, con leganti chelanti, tetraedrica. La geometria di coordinazione dell'oro(I) dipende molto dal tipo di leganti: se il legante è anionico e soft, come CN^- o RS^- , la geometria più stabile è quella lineare. Se il legante è neutro e soft, come PR_3 o AsR_3 , si può avere geometria lineare, trigonale, o tetraedrica.

L'oro(III) è un acido con proprietà intermedie e lega preferenzialmente leganti donatori all'azoto, al carbonio e in alcuni casi anche all'ossigeno; nella maggior parte dei casi forma complessi con geometria quadrato planare, tipica dei metalli d^8 , ma

può essere anche 5-coordinato (con geometria sia bpiramidale trigonale che piramidale a base quadrata) e 6-coordinato (con geometria ottaedrica).

Nel primo capitolo verranno illustrati alcuni esempi riguardanti i campi di applicazione dell'oro nei suoi stati di ossidazione più comuni (+1, +3).

1 Campi di applicazione

1.1 Catalisi

Un campo in cui l'oro ha riscontrato molto successo è sicuramente quello catalitico, sono infatti tantissimi i lavori pubblicati in cui sia i complessi che le nanoparticelle di oro hanno riportato risultati soddisfacenti. Uno dei capisaldi della catalisi dell'oro è sicuramente l'ossidazione del CO a bassa temperatura (60-80 °C), sviluppata da Haruta, e catalizzata da nanoparticelle supportate su TiO₂.² Altrettanto importante l'ossiclorurazione dell'acetilene catalizzata sia da sali di oro(III) che da oro supportato su carbone.³ Altri importanti esempi di catalisi eterogenea sono la reazione di inserzione di CO₂ in epossidi a dare carbonati ciclici, mediante l'utilizzo di nanoparticelle di oro supportate su un polimero cationico,⁴ o ancora, la reazione di attivazione di alchini, mediata da nanoparticelle di oro supportate (su Au/CeO₂, o Au/ ZrO₂), con rese anche del 99%, per la sintesi di propargilammine,⁵ building block estremamente versatili per la sintesi organica. Un altro esempio importante, che vede l'impiego di nanoparticelle di oro supportate su MgAl₂O₄, in presenza di ossigeno, è la reazione di ossidazione dell'etanolo ad acido acetico,⁶ prodotto importante a livello industriale per la sintesi di sostanze come l'acetato di vinile.

Le nanoparticelle di oro hanno la tendenza ad assemblarsi portando così alla formazione di cluster: complessi caratterizzati da più atomi di Au⁰ legati tra loro. L'oro a livello di nanoscala diventa altamente attivo chimicamente e può essere utilizzato come catalizzatore per controllare le reazioni chimiche. Uno studio recente infatti mostra come piccoli cluster di oro arrivino a catalizzare reazioni con numeri di turnover sino a 10⁷ nelle reazioni di idratazione di alchini, anche con concentrazioni di catalizzatore pari a 10 ppb a temperatura ambiente.⁷

La catalisi omogenea dell'oro si è sviluppata solo di recente ma sta riscuotendo notevole successo sia per quanto riguarda i complessi di oro(I) che quelli di oro(III).⁸ Le pietre miliari della catalisi omogenea dell'oro sono rappresentate dalla reazione aldolica di aldeidi con isocianati a dare derivati ossazolinici,⁹ e dall'addizione di acqua e alcool ad alchini a dare enoli ed enoleteri.¹⁰ Al momento, una grande varietà di sintesi organiche si avvale di reazioni catalizzate da semplici sali o da complessi di

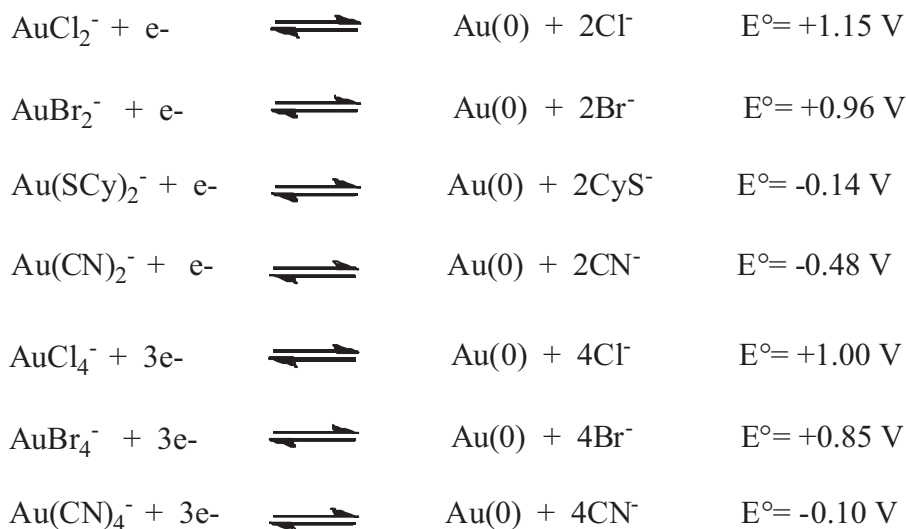
oro nei due stati di ossidazione +1 e +3. Tra gli esempi più importanti possiamo citare reazioni di addizione di nucleofili ad alcheni, alleni ed alchini con conseguente formazione di nuovi legami C-X (X = C, N, O),¹¹ reazioni di cicloisomerizzazione mediante attivazione di alchini,¹² reazioni di idratazione di alcheni e alchini, sintesi di vari eterocicli,¹³ idrogenazione di alcheni¹⁴ e un primo esempio di polimerizzazione di olefine catalizzata da complessi di oro(III).¹⁵ Un'altra reazione, catalizzata sia da complessi di oro(I) che di oro(III), è la reazione a tre componenti (aldeidi-ammine-alchini) che porta alla sintesi delle già menzionate propargilammine.¹⁶ Un recente lavoro mostra complessi bis-ciclometallati di oro(III) che catalizzano questo coupling con rese anche superiore dell' 80% in condizioni blande e con l'utilizzo di 1 mole % di catalizzatore.¹⁷

1.2 Campo medico

Come detto in precedenza, l'oro può assumere stati di ossidazione che vanno da -I a +V, ma dal punto di vista biologico solo gli stati +I e +III risultano importanti poiché sono stabili in soluzioni acquose. Sia l'oro(I) che l'oro(III) vengono facilmente ridotti nel mezzo biologico da blandi agenti riducenti come tioli, tioeteri e disolfuri

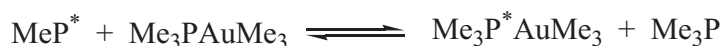


Tuttavia, i potenziali redox dipendono molto dai leganti e con una appropriata scelta dei leganti si possono stabilizzare entrambi gli stati di ossidazione:



Sia i complessi di oro(I) che quelli di oro(III) nel mezzo biologico subiscono reazioni di scambio dei leganti con un meccanismo associativo, passando per intermedi tricoordinati, nel caso dell'oro(I), e pentacoordinati nel caso dell'oro(III).

Per esempio:



I complessi di oro(I) scambiano più velocemente i leganti rispetto a quelli di oro(III), infatti all'NMR è possibile monitorare l'avvenuta reazione solo di questi ultimi, perché per l'oro(I) la reazione avviene rapidamente nella scala di tempo NMR.

Per quanto riguarda i complessi di oro(III), una maggiore denticità dei leganti stabilizza il complesso rendendolo meno propenso alle reazioni di scambio. Questo comporta una maggiore stabilità in ambiente fisiologico dei complessi polidentati rispetto a quelli con leganti monodentati.

Da sempre si conoscono le proprietà curative dell'oro. Sin dall'antichità è stato usato da varie popolazioni per la cura di varie patologie sino ad arrivare ai giorni nostri,

dove l'oro viene utilizzato grazie alla sua biocompatibilità, per esempio, nelle capsule dentarie, oppure come rivestimento delle arterie coronarie.

Ma ripercorriamo le sue tappe nella storia:

2500 a.C.: primissimi utilizzi in Cina.

Medioevo: gli alchimisti preparavano delle soluzioni di oro colloidale, noto come "oro potabile" come cura universale.

1600: Nicholas Culpepper ne propose l'utilizzo come antidepressivo ed in genere come farmaco per la terapia di malattie mentali.

Fine '800: trattamento della sifilide con una miscela di cloruro di oro e cloruro di sodio, $\text{Na}[\text{AuCl}_4]$, nota al tempo come "muriato di oro e soda"

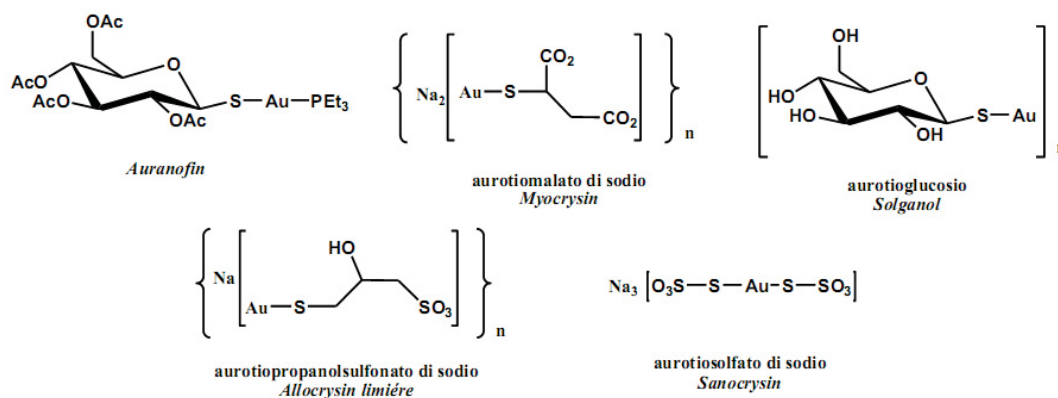
1890: il tedesco Robert Koch scoprì che il complesso $\text{K}[\text{Au}(\text{CN})_2]$ era batteriostatico nei confronti del bacillo della tubercolosi.

Anni '60: il medico francese Jacques Forestier, supponendo che il bacillo della tubercolosi fosse responsabile anche dell'artrite reumatoide, pensò di utilizzare gli stessi farmaci per la cura della artrite psoriatrice, artrite giovanile, reumatismi palindromi, eritema da lupus, malattie infiammatorie della pelle (orticaria, psoriasi, pemphigus), determinando così la nascita della *crisoterapia* (dal greco *chrysos*, oro).

1972: Sutton e Waltz sperimentarono negli USA l'uso di complessi fosfinici di Au(I) a somministrazione orale per la cura delle artriti reumatoidi. Il farmaco orale tuttora in uso, *Auranofin*, venne approvato nel 1985 dalla Food and drug Administration.¹⁸

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia sistemica che fa sì che il sistema immunitario attacchi le articolazioni ed altri organi. L'attacco alle articolazioni, che alla fine porta ad una perdita del fluido lubrificante (fluido sinoviale) che si trova all'interfaccia osso-osso, causa un rigonfiamento dell'articolazione, una deformazione e perdita della capacità di articolare. La malattia colpisce l'1-2 % della popolazione dei paesi sviluppati, è più comune nelle donne e peggiora con l'età.

I farmaci attualmente in uso sono dei tiolati, ossia contengono almeno un legame Au-S, i più comuni sono mostrati in Figura 1:



Il sodio aurotiomalato (*Myochrysin*) l'aurotioglucosio (*Solganol*) e l'aurotiosolfato (*Sanochrysin*) sono composti polimerici, tuttavia sono solubili in acqua ma vengono somministrati intramuscolarmente in quanto non sono assorbiti dall'intestino e da altri tessuti, mentre *Auranofin* è un monomero e viene somministrato oralmente. Questi farmaci appartengono alla classe dei cosiddetti DMARDs, ovvero farmaci antireumatici che modificano la malattia, il cui effetto principale è di ritardare la progressione della malattia.

Le reazioni dei farmaci di oro nel mezzo biologico sono state studiate a fondo. Nel caso dell'*Auranofin*, la stabilità del composto in funzione del pH è un punto critico in quanto il pH dello stomaco è compreso fra 1 e 3. In condizioni che simulano l'ambiente dello stomaco, si è visto che la degradazione dell'auranofin dipende sia da $[\text{H}^+]$ che da $[\text{Cl}^-]$. A pH = 1.6, $[\text{Cl}^-] = 0.5 \text{ M}$, a 25 °C, la costante di velocità per la degradazione è ca. 70 s^{-1} con $t_{1/2}$ ca. $1 \times 10^{-2} \text{ s}$. Per cui il farmaco è rapidamente degradato in queste condizioni. Tuttavia, si stima che almeno il 25 % della dose orale venga assorbita nel tratto gastrointestinale e distribuita in tutto il corpo.

Si è visto per tutti i complessi che in soluzione perdono facilmente la parte tiolica e vengono coordinati dall'acqua. Le specie cationiche risultanti hanno mostrato reattività nei confronti di alcune biomolecole come albumina, catepsine e proteine dita di zinco. Da uno studio ¹H NMR si è visto che l'*Auranofin* lega il residuo Cys34 libero dell'albumina sierica bovina creando la specie $[\text{Au}(\text{BSA})(\text{PEt}_3)]$, con una reazione di pseudo primo ordine.

È possibile che la reazione avvenga altrettanto velocemente con l'albumina sierica umana.¹⁹

Dagli studi di voltammetria ciclica si è anche visto che, a causa dell'alto potenziale di riduzione, questi complessi vengono facilmente ridotti irreversibilmente da agenti riducenti come il glutatione (GSH).

Oltre agli effetti benefici, si possono manifestare degli effetti collaterali, infatti l'oro tende ad accumularsi in organi quali il fegato, i reni e il timo, il problema può comunque essere risolto trattando i pazienti con una terapia chelante.

Oltre agli effetti antiartritici, si è scoperta negli ultimi anni l'attività antimalarica di questi complessi.²⁰ La malaria, detta anche paludismo, è una malattia causata da parassiti. Essa è provocata da protozoi del genere *Plasmodium*.

Fra le varie specie di parassita *Plasmodium*, quattro sono le più diffuse, ma la più pericolosa è la *Plasmodium Falciparum* con il più alto tasso di mortalità fra i soggetti infettati. I vettori di questo parassita sono le zanzare *Anopheles*. Al momento, per combattere la malaria il farmaco utilizzato è l'*Artemisinin* che può essere estratto dalla pianta *Artemisia annua* che si trova in Cina; ovviamente vista la notevole importanza viene prodotto a livello industriale. Purtroppo, si è visto recentemente, che anche l'artemisinina dà luogo a fenomeni di resistenza, pertanto è necessario trovare sempre nuovi farmaci in grado di aggirare questo grave inconveniente.

Si è visto recentemente che anche l'Auranofin ha mostrato potere inibitore sul plasmodio, ed addirittura l'azione sinergica tra Auranofin e Artemisinin porta i migliori risultati aprendo così il campo ai farmaci a base metallica anche per la cura di questa malattia.

2 La chemioterapia e la scoperta del *cisplatino*

Il cancro è una patologia causata da un processo di divisione cellulare incontrollato provocato da alterazioni del patrimonio genetico e che porta, nella maggior parte dei casi, alla formazione di tumori maligni, ossia cancro. Nei paesi sviluppati questa patologia è una delle principali cause di morte.

Da anni i ricercatori di tutto il mondo lavorano affinché si possano trovare farmaci in grado di arrestare il progredire di questa malattia, e sono numerosi gli articoli in letteratura sull'argomento, a partire dal *cisplatino*, il primo farmaco a base metallica usato tutt'oggi per la cura dei tumori, sino alla scoperta di nuovi farmaci sempre a base di platino ma anche con altri metalli.

Negli anni sessanta B. Rosenberg realizzò esperimenti sulla influenza dei campi elettrici sullo sviluppo cellulare.²¹ Per questo sottomise una popolazione di batteri *Escherichia coli* al campo generato con due elettrodi di platino in una soluzione che conteneva cloruro di ammonio come elettrolita. Dallo studio emerse che i batteri cessavano di dividersi e quindi avevano perso la capacità di replicare il DNA, però crescevano fino a convertirsi in lunghi filamenti. Approfondendo lo studio si capì che gli effetti osservati non erano dovuti al campo elettrico, ma a certi composti di platino che si originavano sotto l'effetto di questo campo.

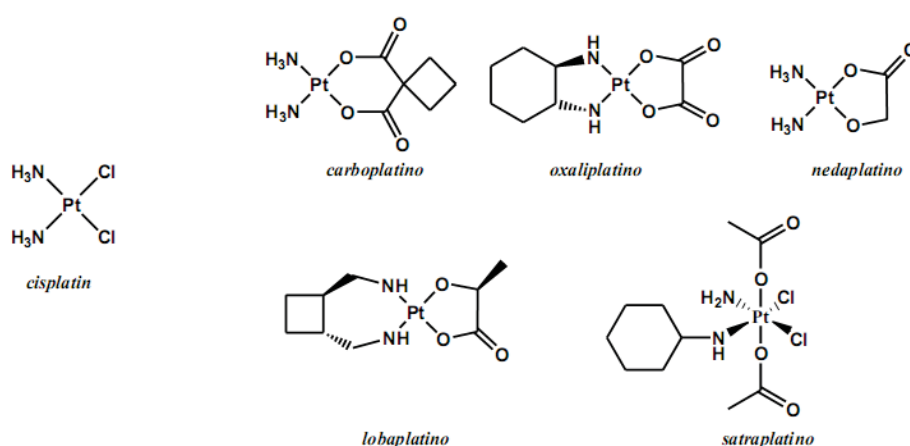
Nonostante la sua inerzia chimica, il metallo degli elettrodi, per effetto della corrente e dell'elettrolita, veniva attaccato formando composti di platino(II) e platino(IV), che erano i veri responsabili della crescita filamentosa e della inibizione della replica. Il prodotto più attivo risultò essere un complesso neutro di platino(II), *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂], *cis*-diamminodichloroplatino(II), abitualmente citato ora come *cisplatino* o *cis-DDP*.

Essendo il cancro una patologia che deriva dal processo di divisione incontrollato, che, per qualche causa metabolica, un certo tipo di cellule compie, la scoperta fece pensare a Rosenberg che forse l'effetto dei composti di platino su *E.coli* avrebbe potuto riprodursi sulle cellule tumorali. Si arrivò così alla pubblicazione sulla rivista *Nature* degli effetti di *cis-DDP* sui tumori tipo sarcoma 180 impiantati nei topi.²² I risultati erano spettacolari: si arrestava l'accrescimento tumorale e, in alcuni casi, si aveva la regressione dei tumori in seguito all'applicazione di cisplatino.

Nel 1972 furono iniziati i primi saggi clinici sull'uomo. Tuttavia, l'autorizzazione all'uso clinico del *cis-DDP* tardò vari anni perché si osservò immediatamente che all'azione antitumorale erano associati importanti effetti collaterali tossici, quali nefrotossicità (principalmente), ototossicità, tossicità ematologica o neuropatologie.

Nel 1978 fu approvato l'impiego clinico di questo farmaco negli U.S.A. e, più tardi, in Giappone e in Europa. Da allora è divenuto il derivato antineoplastico più utilizzato.

La scoperta del *cis-DDP* ha rivoluzionato il mondo della chemioterapia ed ha portato alla sintesi di altri farmaci a base di platino, sia platino(II) che platino(IV), alcuni dei quali (mostrati in figura) sono utilizzati correntemente per la cura della maggior parte dei tumori.²³



In seguito a studi sul meccanismo d'azione di questi complessi, si è visto che la geometria *cis* è determinante affinché siano efficaci; sono però stati sintetizzati anche complessi con geometria *trans* che si trovano già in fase clinica, come per esempio il *trans,trans,trans*-ammino(cicloesilammino)diclorodidrossiplatino(IV) (*JM335*), per il quale è stata resa nota un'attività maggiore del cisplatino, e un complesso trinucleare di platino(II), il BBR3464.²⁴

Per i farmaci a base di platino pare che il bersaglio primario sia il DNA con cui si legano tramite gli atomi di azoto N⁷ della guanina, sia sullo stesso filamento che su filamenti diversi, creando degli addotti che provocano distorsioni geometriche della doppia elica, con conseguente interruzione delle sue funzioni, che porta alla fine alla morte cellulare. Sono comunque riconosciuti anche altri possibili bersagli, come RNA, enzimi, proteine e peptidi contenenti zolfo, come metellotioneine e glutazione. Gli effetti del cisplatino sui mitocondri non sono del tutto chiari, ma pare che esso possa danneggiare il DNA mitocondriale.

La scoperta del cisplatino ha rivoluzionato il mondo della chemioterapia e buona parte dei tumori conosciuti vengono curati con questo farmaco e i suoi analoghi. Purtroppo, oltre all'azione benefica bisogna fare i conti anche con gli effetti collaterali come la nefrotossicità ed i meccanismi di resistenza da parte delle cellule tumorali. Pertanto, per ovviare a questi problemi si è presa in considerazione l'idea di sintetizzare altri complessi, sempre con metalli di transizione, ma diversi dal platino. E' bene ricordare che l'obiettivo primario per lo sviluppo di farmaci a base di metalli diversi dal platino è di trovare attività contro tumori che sono resistenti ai farmaci di platino.

Un secondo obiettivo è che l'attività non dovrebbe essere accompagnata da grave tossicità, ossia, che i composti abbiano una buona tollerabilità e un'ampia finestra terapeutica (i.e., un ampio intervallo di dosaggio efficace prima che insorgano gravi effetti negativi). In linea di principio, ci si aspetta che i composti di non-platino abbiano attività anticancro ed effetti collaterali tossici marcatamente diversi da quelli dei farmaci a base di platino per diverse ovvie ragioni: la loro diversa geometria di coordinazione, preferenze di legame, e velocità di scambio dei leganti dovrebbero verosimilmente portare a meccanismi d'azione diversi e, come conseguenza, a diverse proprietà biologiche.²⁵

2.1 Antitumorali “non Pt:” complessi del Rutenio

Un metallo che ha riscosso notevole successo è il rutenio, con cui si sono ottenuti diversi complessi che hanno mostrato proprietà promettenti per il trattamento del cancro. Un recente lavoro riporta dei complessi di rutenio(III) del tipo $[\text{Ru}(\text{pz})_4\text{X}_2]$ e un dinucleare di formula $[\text{Ru}_2(\mu\text{-O})(\mu^2\text{-pz})_2(\text{pz})_2(\text{pzH})_4]$ che hanno mostrato citotossicità nei confronti delle cellule HeLa inducendo l'apoptosi nell'arco di 48 h ed anche attività anti angiogenica.²⁶ Alcuni di questi composti attaccano direttamente il tumore primario, in maniera simile ai composti del platino, altri stanno mostrando proprietà antimetastatiche, cioè impediscono al tumore di rilasciare cellule che possano estendersi ad altre parti del corpo.

Negli ultimi 35 anni, fondamentalmente sono state scoperte tre classi principali di composti attivi di Ru (ossia, composti che hanno dimostrato efficacia *in vivo* nei confronti di modelli animali, compresi tumori umani trapiantati), questi sono: *i*) complessi di rutenio(III) “del tipo di Keppler”,²⁷ *ii*) composti Ru-dmso,²⁸ e *iii*) composti organometallici Ru(II)-arene.²⁹ Altri composti di rutenio, come il gruppo di isomeri $[\text{RuCl}_2(2\text{-fenilazopiridina})_2]$ sviluppati da Reedijk e coll.,³⁰ hanno manifestato una significativa citotossicità *in vitro* contro cellule tumorali ma non sono stati testati *in vivo*.

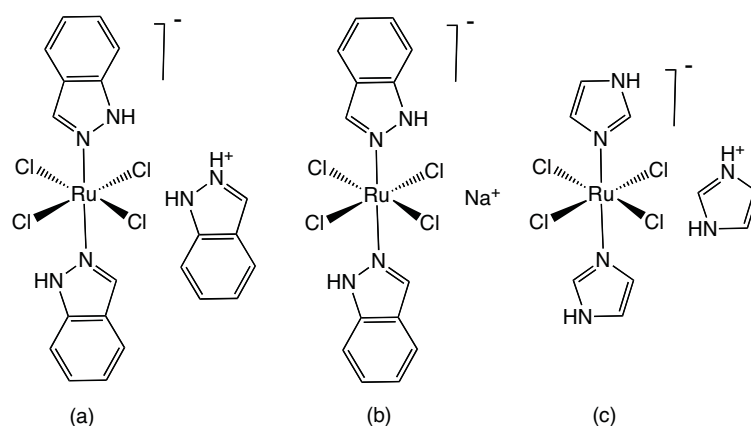


Figura 1 Strutture schematiche dei complessi di Ru(III) "tipo Keppler" KP1019 (a), KP1339 (b) e KP418 (c) più estesamente investigati.

I complessi di rutenio(III) “tipo Keppler” (Figura 1) vennero identificati come i candidati più promettenti per uno sviluppo clinico. In particolare KP418 e KP1019 sono attivi contro i tumori primari e metastasi in animali modello. Data la scarsa solubilità del KP1019, il farmaco viene iniettato sotto forma del suo sale sodico KP1339 che è 35 volte più solubile.³¹

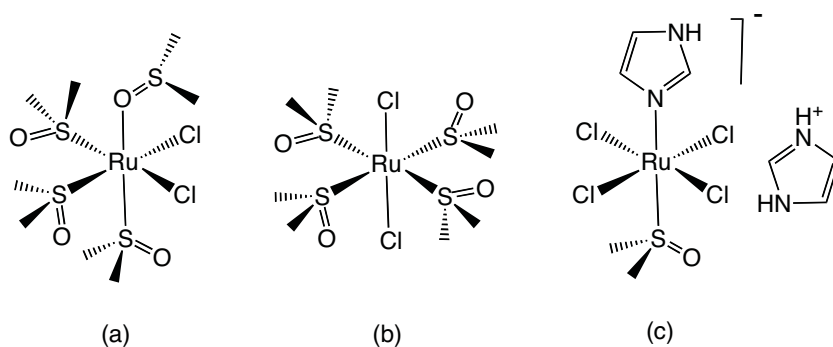


Figura 2 Strutture schematiche di *cis*-[RuCl₂(dms_o)₄] (a), *trans*-[RuCl₂(dms_o)₄] (b), e NAMI-A (c)

Fra i complessi con il legante dimetilsolfossido (Figura 2), il NAMI-A ha completato la fase I di sperimentazione clinica in Olanda per il trattamento del cancro metastatico. Si pensa che l'attività del NAMI-A sia legata ad un meccanismo di *attivazione per riduzione* ossia, una volta entrato nella cellula tumorale, il Ru(III) viene ridotto a Ru(II) dagli agenti riducenti quindi il NAMI-A si comporta da profarmaco.³²

Dagli studi effettuati sul meccanismo di azione di questi farmaci, il più accreditato sembra essere l'interazione con la transferrina, la proteina che trasporta il ferro nel sangue.³³

2.2 Antitumorali “non Pt:” Complessi del palladio

Fra i metalli studiati come alternativa al platino per la sintesi di antitumorali, il palladio è stato tra i primi, essendo questo metallo nello stesso gruppo del platino. Tuttavia, gli analoghi del cisplatino *cis*-Pd(NH₃)₂Cl₂ e *cis*-Pd(DACH)₂Cl₂ hanno mostrato una bassa attività antitumorale ed una elevata tossicità, questa attribuita alla più alta velocità di reazione.

In anni più recenti, è stato fatto un tentativo per preparare complessi di palladio(II) con leganti che conferiscono una maggiore inerzia al complesso, ad esempio i leganti donatori allo zolfo. Das e Livingstone suggerirono che complessi di palladio(II) contenenti leganti chelanti allo zolfo potessero essere agenti anti-tumorali più efficaci rispetto a quelli di altri metalli, ad esempio Ni(II), Cu(II), Zn(II), etc.³⁴

I complessi con leganti chelanti all'azoto e allo zolfo non hanno sufficiente stabilità termodinamica; tuttavia, mentre i complessi chelati di platino(II) sono cineticamente inerti, i complessi di palladio(II) possiedono una labilità intrinseca che porta il metallo al suo target (DNA) permettendogli di interagire con esso.

I leganti chelanti contenenti N e S utilizzati per la preparazione di complessi di palladio(II) con attività anti-tumorale sono principalmente tiosemicarbazoni, noti già

per possedere attività anti-virali, anti-micotiche, anti-malaria, anti-microbiche e anti-tumorali; si è visto che la loro attività aumenta nei loro complessi con Pd (II).³³

Per quanto riguarda i leganti donatori all'azoto, i complessi ciclopalladati derivati dell'imidazolina (Figura 3) mostrano importanti attività citotossiche contro HL-60, con valori di IC₅₀, inferiori a 10 µg/ml, prossimi a quelli di *cis-DDP* e notevolmente superiori a quelli del legante libero.³⁵

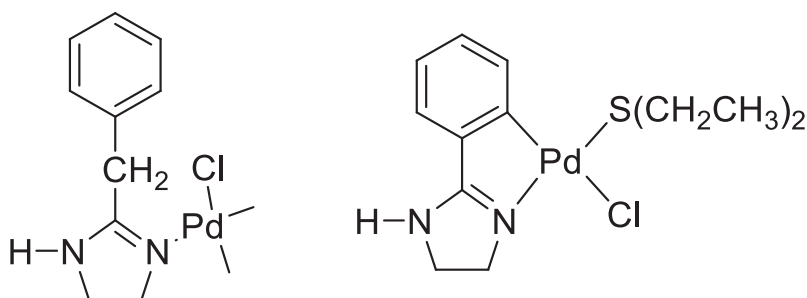


Figura 3 Complessi citotossici di palladio(II) con imidazoline sostituite

2.3 Antitumorali “non-Pt”: Complessi di Oro

Da decenni i complessi contenenti oro sono utilizzati nella cura dell'artrite sia nell'essere umano che negli animali. I farmaci a base di oro(I) (vedi sopra) sono tuttora gli unici conosciuti in grado di fermare la degenerazione dell'artrite reumatoide. Il meccanismo d'azione di questi farmaci non è ancora chiaro, ma si sa che l'oro si lega ai gruppi tiolici delle proteine impedendo la formazione di ponti disolfuro e può portare alla denaturazione della proteina e alla formazione di macroglobuline.

Diversi gruppi di ricerca si sono dedicati alla sintesi di complessi di oro per la *crisoterapia* e sono sempre più i lavori in letteratura che riportano nuovi complessi sempre più efficienti e con effetti collaterali sempre più limitati.³⁶

Affinchè i complessi di oro siano efficaci come farmaci per la cura di varie patologie, si devono valutare in modo accurato alcune caratteristiche fondamentali, tra cui la

scelta dei leganti che è di primaria importanza. Come si è visto in precedenza, sia l'oro(I) che l'oro(III) sono facilmente ridotti a oro elementare anche da blandi agenti riducenti presenti nell'ambiente biologico come tioli, tioeteri e disolfuri. Tuttavia, i potenziali redox dipendono molto dai leganti e con una appropriata scelta di questi ultimi si possono stabilizzare entrambi gli stati di ossidazione.

Il legante, oltre che stabilizzare il centro metallico e modularne il carattere redox, deve anche assicurarne la solubilità e permettere reazioni di scambio con substrati biologici.

È importante che i complessi abbiano un carattere idrofilo per potersi solubilizzare nei mezzi biologici ma anche lipofilo per poter attraversare la membrana cellulare. Lo stato di ossidazione del metallo è sicuramente determinante per le caratteristiche del complesso quanto la scelta dei leganti.

Negli ultimi anni sono tanti i lavori pubblicati con complessi sia di oro(I) che di oro(III) che mostrano, oltre alla già conosciuta attività antiartritica, anche attività antimicrobica, anti HIV e soprattutto antitumorale, tuttavia solo un esiguo numero di questi è arrivato in fase di sperimentazione clinica.

3 Complessi antitumorali di oro – Stato dell'arte

3.1 Complessi di oro(I): da antiartritici ad antitumorali

La connessione fra cancro e artrite fu fatta diversi anni fa quando si scoprì che gli importanti farmaci anticancro 6-mercaptopurina e ciclofosfamide avevano proprietà immunosoppressive ed anti-infiammatorie, gli stessi effetti esibiti dagli agenti antiartritici. Si osservò che in pazienti sottoposti a crisoterapia si aveva statisticamente una minore incidenza di cancro, suggerendo che ci fosse una connessione tra questi farmaci e la patologia. Questa connessione fra le due malattie e il successo dei farmaci di platino, stimolarono considerevolmente la ricerca sui composti di oro per la cura del cancro.

Auranofin, farmaco usato per la cura dell'artrite reumatoide, mostrò citotossicità contro le cellule HeLa e contro le cellule della leucemia P388, anche *in vivo*, non mostrò però alcuna attività contro modelli di tumore solido.³⁷ In seguito, Mirabelli e collaboratori (1985-'86), partendo da *Auranofin* e cambiando sistematicamente la fosfina, il legante allo zolfo o entrambi i leganti, ottennero 62 complessi di Au(I) che vennero testati sia *in vitro*, contro il melanoma B16 e la leucemia P388, che *in vivo* contro la leucemia P388, intraperitoneale, del topo. I risultati migliori si ottennero con i complessi in cui erano presenti sia le fosfine terziarie che i leganti tirozucchero, questo portò a stabilire una prima relazione struttura/attività.³⁸

Vennero poi fatti degli studi meccanicistici che mostrarono che sia *Auranofin* che Et_3PAuCl alteravano la funzione mitocondriale. Essendo l'oro(I) un acido soft che coordina preferenzialmente leganti donatori allo zolfo, è plausibile pensare che i target primari siano le proteine in cui sono presenti porzioni cisteiniche e ponti disolfuro come, per esempio, tioredossina riduttasi.

Diversi ricercatori, hanno mostrato che *auranofin*, *myochrysine* e altri complessi di oro(I) si legano alla TrxR, nei mitocondri, bloccando la funzione dell'enzima e alterando la respirazione cellulare.³⁹ Un studio pubblicato recentemente riporta l'attività antitumorale di *Auranofin* che, agendo come un potente inibitore di tioredossina riduttasi, determina una alterazione dello stato redox della cellula che

porta ad un aumento della produzione di perossido di idrogeno creando quindi le condizioni che determinano l'apoptosi.⁴⁰

Altri studi hanno mostrato che *Auranofin* e i suoi analoghi interagiscono con l'albumina, la proteina più abbondante nel sangue, che contiene ben 35 residui cisteinici. Una volta che *Auranofin* entra nell'organismo, circa l'80% si lega all'albumina come mostrato da studi spettroscopici EXAFS e NMR che evidenziano la formazione del complesso Alb-Cys-34-S-Au-PEt₃ con la perdita del legante tetraacetilglucosio.

Anche le metallotioneine, proteine a basso peso molecolare contenenti 20 residui cisteinici, interagiscono con i farmaci a base di oro(I). Per esempio, si è visto che *Myocrysin* si lega alle metallotioneine rimpiazzando Zn(II) e Cd(II) e, se il farmaco si trova in eccesso, conserva il frammento tiomolato formando il complesso Mt-Cys-Au-tm preservando così la specie attiva.⁴¹

Per quanto riguarda *Auranofin*, esso si lega senza rimpiazzare zinco e cadmio e si è visto da degli studi su cellule tumorali ovariche che il farmaco crea una sovraespressione del gene di trascrizione della sintesi delle metallotioneine e questo spiegherebbe i meccanismi di resistenza *in vivo*.⁴²

3.1.1 Complessi di oro(I) con fosfine

Un grande numero di complessi contenenti leganti fosfinici sono stati testati ed hanno mostrato attività antitumorale. Uno dei primi ad essere testato è stato il complesso lineare Et₃PAuCl, il quale è risultato avere attività antiproliferativa *in vitro* ma non *in vivo*. I complessi fosfinici lineari di oro(I) danno facilmente reazioni di scambio dei leganti e questo limita la loro attività antitumorale, infatti dai primi studi su *Auranofin* e complessi analoghi si è visto che la citotossicità verso cellule tumorali *in vitro* è ridotta sensibilmente se il mezzo di coltura contiene proteine sieriche, e che l'elevata reattività di questo composto, così come di tutti i complessi lineari di oro(I), con i tioli delle proteine è un grosso limite per l'attività antitumorale *in vivo*.

Berners-Price e coll. nel 1986, offrirono una validissima alternativa ai complessi fosfinici lineari, sintetizzando una serie di complessi fosfinici chelanti, in grado di stabilizzare il centro metallico, che sono risultati estremamente attivi.⁴³

Il complesso $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$ (dppe = bis-difenilfosfinoetano) risultò altamente citotossico *in vitro* mostrando, inoltre, una significativa attività antitumorale contro svariati modelli di tumore nel topo. Tuttavia, lo sviluppo clinico venne interrotto in seguito agli studi tossicologici preclinici nei cani e nei conigli che misero in evidenza gravi effetti tossici per il cuore, il fegato e i polmoni, attribuibili a disfunzioni mitocondriali.

Sostituendo i fenili nel dppe con anelli piridinici legati in 2, 3 e 4, si ottenne una serie di complessi $[\text{Au}(\text{dnpype})_2]^+ [\text{Au}(\text{d2pypp})_2]\text{Cl}$ (Figura 4) strutturalmente simili a $[\text{Au}(\text{dppe})_2]^+$ ma con un carattere idrofilo-lipofilo che varia in un ampio intervallo. Studi condotti su epatociti isolati di ratto e su un panel di linee cellulari del carcinoma ovarico umano resistenti al cisplatino mostrarono un generale aumento della potenza citotossica (e diminuzione della selettività) all'aumentare del carattere lipofilo.

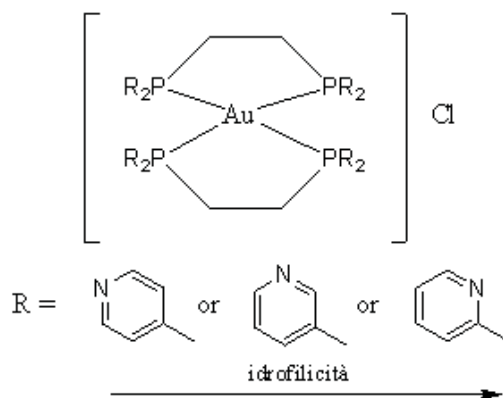


Figura 4. Struttura dei complessi $[\text{Au}(\text{dnpype})_2]^+$

Una valutazione dell'attività antitumorale *in vivo* su 38 tumori del colon del topo mostrarono che, mentre il complesso più lipofilo e quello più idrofilo non avevano alcun effetto sulla crescita del tumore, il complesso con il legante d2pype con proprietà intermedie mostrava una significativa attività antitumorale che era correlata

a maggiori concentrazioni del farmaco nel plasma e nei tessuti tumorali. Il composto si accumula, preferenzialmente, nelle frazioni mitocondriali delle cellule cancerose, in virtù del loro elevato potenziale di membrana.⁴⁴

Per modulare ancora più finemente il sottile equilibrio lipofilo-idrofilo, in modo tale da raggiungere la situazione ottimale, venne progettato il complesso $[\text{Au}(\text{d2pypp})_2]\text{Cl}$ (d2pypp = bis-di(2-piridil)fosfinopropano) (Figura 5):

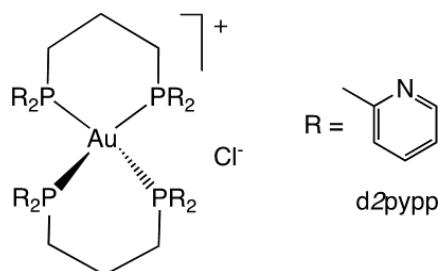


Figura 5. Struttura del complesso $[\text{Au}(\text{d2pypp})_2]\text{Cl}$

Recenti studi hanno mostrato che $[\text{Au}(\text{d2pypp})_2]\text{Cl}$ è selettivamente tossico per le cellule del tumore mammario (MDA-468) ma non per le cellule sane (HMEC), si accumula nei mitocondri delle cellule tumorali a causa del loro elevato potenziale di membrana e ne induce l'apoptosi. Le stesse concentrazioni di $[\text{Au}(\text{dppe})_2]\text{Cl}$ non sono altrettanto selettive e causano necrosi delle cellule invece che apoptosi.⁴⁵

3.1.2 Complessi di oro(I) con leganti carbenici

I carbeni eterociclici hanno proprietà simili a quelle delle fosfine nel modo in cui interagiscono con i metalli, compreso l'oro. Un vantaggio rispetto alle fosfine è che non si ossidano all'aria e possono essere preparati facilmente. Come le fosfine, il loro carattere lipofilo può essere variato in un ampio intervallo modificando la natura dei sostituenti R. In generale, la natura del legame M-C carbenico è sostanzialmente di tipo σ con solo un piccolo contributo π .

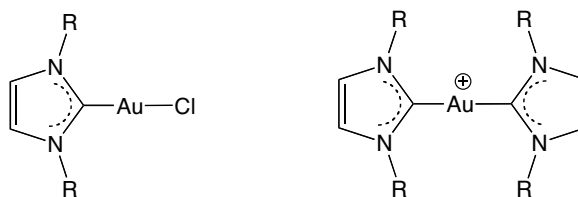


Figura 6 complessi carbenici

Sono noti svariati complessi di Au(I) con leganti NHC sia del tipo Au(NHC)Cl che [Au(NHC)₂]X (Figura 6). In particolare, di questi ultimi è stata studiata estesamente l'attività biologica dal gruppo della Berners-Price.⁴⁶ Dai primi studi su mitocondri epatici isolati di topo, si è visto che la quantità di complesso assorbita è strettamente correlata al carattere lipofilo del complesso. Questi complessi sono estremamente citotossici verso due linee cellulari del tumore mammario mentre non hanno alcun effetto sulle cellule sane. Il grado di selettività e di potenza può essere ottimizzato modificando i sostituenti.

3.2 Complessi di oro(III)

L'oro nello stato di ossidazione +3 ha una configurazione elettronica 5d⁸ ed è isoelettronico ed isostrutturale con il Pt(II). L'oro(III) forma tantissimi complessi, nella maggior parte dei casi assume una geometria quadrato-planare quando è tetra-coordinato, ma può essere anche piramidale a base quadrata, come nel caso del complesso con la 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina,⁴⁷ quando è penta-coordinato, e bipyramidale trigonale.

L'oro(III) è un acido meno soft rispetto all'oro(I), quindi può coordinare leganti all'azoto, oltre che al carbonio e fosforo, e in alcuni casi all'ossigeno.

Da molto tempo, i complessi di oro(III) vengono studiati per il trattamento del cancro, tuttavia l'uso clinico è stato sempre ostacolato dalla scarsa stabilità in soluzione, causata dal loro alto potenziale di riduzione e la rapida reazione di idrolisi. Tuttavia, col tempo si è arrivati ad usare varie strategie per stabilizzare questo stato di ossidazione, utilizzando opportuni leganti come, per esempio, i chelanti all'azoto.

Nei primi anni '80 Sadler e collaboratori testarono dei complessi dimetilici di oro(III) che mostrarono attività antitumorale sulle cellule P388 della leucemia con un aumento della durata della vita del 20% nei topi portatori della patologia.⁴⁸ In seguito, vari ricercatori si sono impegnati nella sintesi di una varietà di complessi di oro(III) con leganti monodentati, bidentati e tridentati che mostrano proprietà antitumorali comparabili, e qualche volta superiori, a quelle del cisplatino.

Fra i complessi di oro(III) che hanno mostrato importanti attività citotossiche *in vitro* verso svariate linee cellulari tumorali, vanno annoverati i complessi con leganti ditiocarbammato, i porfirinati, vari tipi di ciclometallati C,N, complessi con poliammine e poli-piridili ed alcuni ossocomplessi dinucleari supportati da dipiridili e fenantrolina. Alcuni di questi complessi hanno mostrato attività antitumorale *in vivo* e sono in fase di sperimentazione clinica. Di molti complessi si sono studiate interazioni con i possibili bersagli cellulari e con proteine con lo scopo di rivelarne il meccanismo d'azione.

3.2.1 Complessi con leganti ditiocarbammato

Nei complessi ditiocarbammato (Figura 7) il centro metallico risulta essere fortemente stabilizzato dalla coordinazione dei due atomi di zolfo.⁴⁹ Questa classe di complessi ha ottenuto notevole successo, difatti essi sono risultati essere citotossici con valori di IC₅₀ *in vitro* sulle linee cellulari HL60 e L1210, anche quattro volte superiori rispetto a quelli del *cisplatino*. La stabilità di questi complessi è stata monitorata in soluzioni a pH fisiologico, in presenza di riducenti e si è visto che i complessi si idrolizzano velocemente ma lo stato di ossidazione del metallo non cambia.

Vista la stretta analogia di questi complessi con il cisplatino, inizialmente si pensò che il meccanismo d'azione fosse lo stesso e, dagli studi effettuati, si è visto che questi complessi di oro(III), a differenza della quasi totalità dei complessi di oro(I) e di complessi di oro(III) con altri leganti, inducono lesioni nel DNA ma le cinetiche sono più veloci di quelle del *cisplatino*.

Tutti i complessi testati esercitano un immediato e drammatico effetto emolitico che dipende dalla dose; dopo soli 15 min la percentuale di emolisi raggiunge il 70-100%. Si è visto che interagiscono con biomolecole importanti come l'uridina e la timidina che sono fondamentali per la sintesi del DNA e dell'RNA inducendo così l'apoptosi cellulare.⁵⁰

I complessi $[\text{Au}(\text{MSDT})\text{X}_2]$ sono stati testati sulle cellule della leucemia mieloide in comparazione con i comuni farmaci a base di platino e si sono registrati valori di ID_{50} dieci volte più bassi.⁵¹ Si è visto che il composto rappresentativo della serie $[\text{Au}(\text{DMDT})\text{Br}_2]$ inibisce in modo significativo la crescita del tumore della mammella MDA-MB-231 impiantato sul topo nudo.

Pare che questa classe di complessi possano diventare gli antitumorali del futuro, si tratta infatti di farmaci chemioterapici particolarmente efficaci e a bassa tossicità, rispetto ai farmaci attualmente in uso.

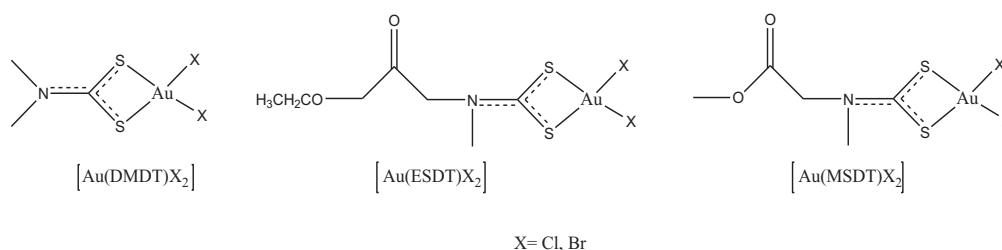


Figura 7 Complessi di oro(III) con leganti ditiocarbammato

3.2.2 Complessi con leganti porfirinici

Nella progettazione di complessi di oro(III) stabili in ambiente biologico rientra una famiglia di complessi con leganti porfirinici recanti vari sostituenti periferici (Figura 8). Questi complessi sono particolarmente stabili e la stabilità è conferita proprio dalla particolarità dei leganti che coordinano lo ione metallico con quattro atomi di azoto. I complessi porfirinici di oro sono cationi lipofili con un sistema planare π coniugato.

Nel corso di vari studi, si è osservato che molti complessi cationici di oro hanno carattere lipofilo e possono attraversare facilmente la membrana cellulare, allo stesso modo dei cationi organici, alcuni dei quali (Rh123 e DECA),⁵² testati come antitumorali, hanno dato ottimi risultati sia *in vitro* che *in vivo* e alcuni sono in fase clinica come MKT-077.⁵³

Questa proprietà è stata evidenziata, per esempio, anche in complessi di oro(I) con leganti difosfinici sintetizzati da Berner-Price e collaboratori, dove si sottolinea proprio l'importanza del sistema π coniugato e l'attività biologica correlata a questo sistema e alla lipofilità dei complessi.

Su queste basi sono stati sintetizzati diversi complessi con leganti porfirinici del tipo $[\text{Au}(\text{Por})]^+$ i quali sono risultati stabili in ambiente fisiologico e attivi nei confronti di diverse linee cellulari comprese quelli resistenti al cisplatino, con valori di IC_{50} nel range micromolare.⁵⁴

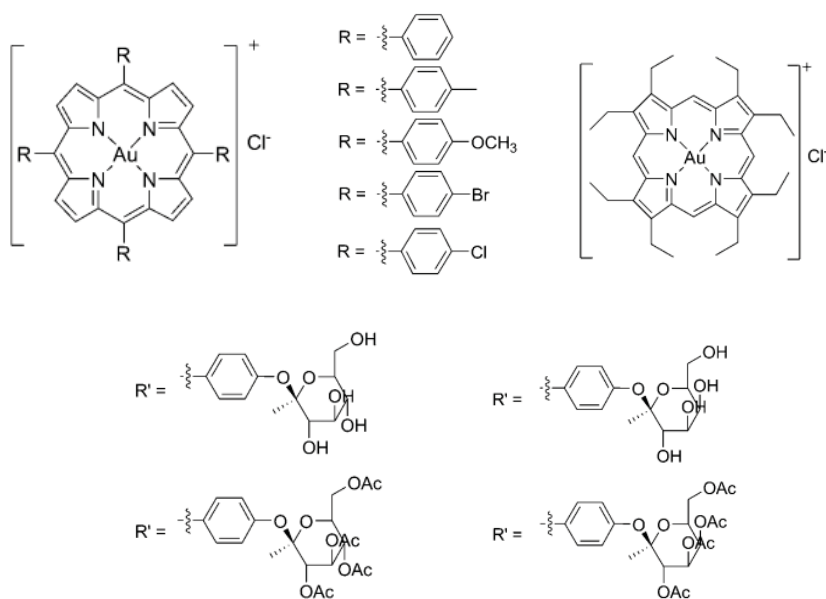


Figura 8 Complessi porfirinici di oro(III)

3.2.3 Complessi ciclometallati

La ciclometallazione è una reazione metallo-mediata che consiste nell'attivazione di un legame C-R (R = H, C, N, O, P, Si) di molecole organiche, da parte di un metallo di transizione, con conseguente formazione di un anello chelante in cui vi è un legame E-M, dove E è un atomo donatore (E= N, O, P, S, As, Se, C), e un legame covalente M-C.

Questa classe di complessi è caratterizzata da un'alta stabilità termica e redox e le proprietà steriche ed elettroniche possono essere facilmente modulate mediante la scelta dei leganti ancillari o dei sostituenti sul legante ciclometallato.

I leganti donatori all'azoto sono quelli maggiormente impiegati per la sintesi di questi complessi, soprattutto con i metalli del gruppo del platino e dell'oro.

Negli ultimi trent'anni sono stati pubblicati molti lavori riguardanti la sintesi di questi complessi e le loro applicazioni in campo catalitico ma soprattutto in campo biologico, viste le loro caratteristiche, come il carattere lipofilo e l'alta stabilità alla riduzione.⁵⁵ A partire dalla fine degli anni '80 hanno iniziato ad avanzare in questo campo anche i complessi di oro(III) con leganti aventi come atomo donatore l'azoto, sia bidentati del tipo N,C che terdentati del tipo C,N,N, C,N,C e N,N,C, con metallacikli a cinque e a sei termini.

Alcuni dei complessi ciclometallati con leganti bidentati N,C sono risultati citotossici contro diverse linee cellulari, come nel caso dei complessi di oro(III) con il legante 2-dimetilamminometilbenzene (dampH) ((Figura 9) che hanno mostrato attività contro le cellule leucemiche L1210 e P388.⁵⁶

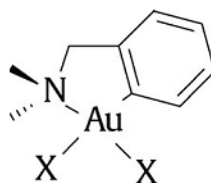


Figura 9 [(damp)AuX₂] (X = Cl, OAc; X₂ = malonato)

I leganti ancillari X possono essere cloruri, acetati o malonati, i più efficaci sono risultati essere i complessi con gli acetati e i malonati, che hanno mostrato oltre che attività verso diverse linee cellulari, anche una buona selettività. Questi complessi inibiscono la tioredossina riduttasi e le catepsine B con valori di IC_{50} compresi tra 0,6 – 1.36 μ M.

Un'altra serie di complessi con leganti N,C sono quelli con il legante 2-(1,1-dimetilbenzil)piridina (py^{dmb}) (Figura 10; $R = R' = Me$), che hanno mostrato proprietà antiproliferative nei confronti della linea cellulare A2780 del tumore ovarico umano e promuovono l'apoptosi in misura maggiore rispetto al cisplatino e l'ossalplatino, soprattutto quando i leganti ancillari X sono ioni acetato.⁵⁷

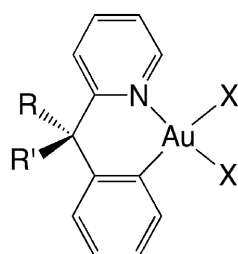
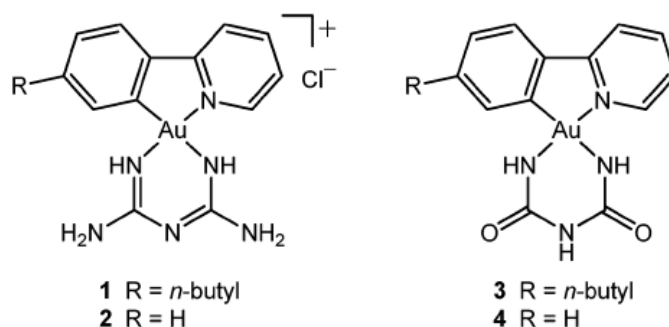


Figura 10 [$py^{dmb-H}AuX_2$] ($X = Cl, OAc$)

La scelta dei leganti ancillari è un fattore fondamentale per conferire o modulare alcune caratteristiche importanti quali la solubilità e la stabilità in condizioni fisiologiche. Un evidente esempio è fornito da una serie di complessi ciclo metallati dei leganti 2-(4-n-butilfenil)piridina e 2-fenilpiridina (Figura 11), in cui l'oro(III) è coordinato anche da dei leganti ancillari chelanti che conferiscono solubilità in acqua, mentre il carattere lipofilo viene modulato attraverso i sostituenti R presenti sull'anello benzenico.⁵⁸



Questi complessi hanno mostrato attività citotossica verso le cellule HeLa, con un meccanismo che prevede l'arresto della fase-S cellulare e rottura del reticolo endoplasmatico.

Con alcuni 2,2'-dipiridili sostituiti in 6, sviluppati nel nostro laboratorio, sono stati sintetizzati complessi ciclometallati del tipo N,N,C (Figura 12) di cui si è studiata, oltre all'attività citotossica, l'interazione con il DNA e con biomolecole quali citocromo C e Lisozima.^{59,60} I complessi dinucleari sono particolarmente stabili in presenza di agenti riducenti come l'acido ascorbico e il glutatione e risultano molto attivi nei confronti della linea cellulare 401 NL del carcinoma mammario.⁶¹

Dagli studi è emerso che tutti questi complessi interagiscono assai debolmente con il DNA: l'interazione è di natura elettrostatica e perciò reversibile. La citotossicità è invece dovuta ad una alterazione della funzione mitocondriale dovuta all'inibizione della tioredossina reduttasi mitocondriale che causa la morte cellulare per apoptosi.⁶⁰ Gli stessi complessi interagiscono con le proteine modello formando addotti; nel caso delle specie dinucleari, negli addotti viene conservato il centro metallico nel suo stato di ossidazione +3, con il suo legante N,N,C.⁶¹

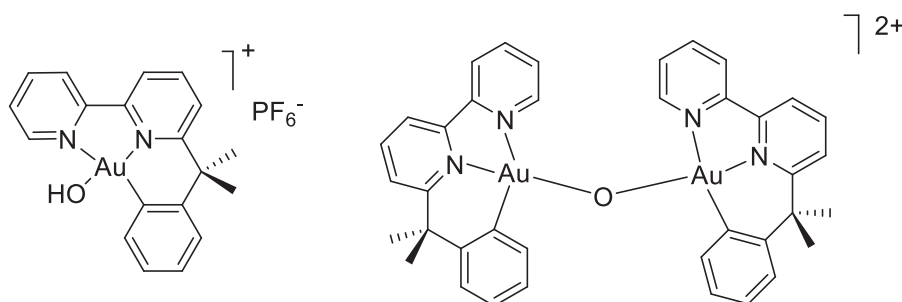


Figura 12 Esempi di ciclometallati con leganti N,N,C

Un'altra serie di complessi ciclometallati, del tipo C,N,C, con il legante 2,6-difenilpiridina (Figura 13), hanno mostrato attività citotossicità nei confronti di differenti linee cellulari (SUNE1, CNE1, HeLa) *in vitro*, in misura maggiore rispetto agli stessi complessi del platino.⁶²

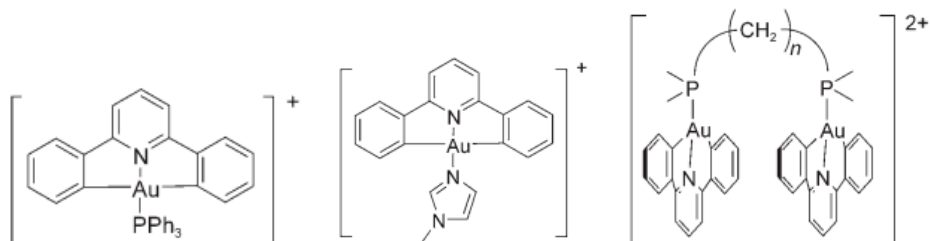


Figura 13 Esempi di ciclometallati con leganti C,N,C

Questi complessi legano reversibilmente il DNA, il complesso con legante ancillare 1-metilimidazolo interagisce per intercalazione come il cisplatino. Questo complesso è stato testato anche *in vivo* sulla linea cellulare PLC dell'epatoma umano e si è visto che con una dose di 10 mg per Kg corporeo la crescita del tumore viene inibita del 77% , con il cisplatino solo del 28%. Non si è manifestata mortalità né cambiamenti del peso corporeo degli animali. Lo stesso complesso è stato testato, sempre *in vivo*, su altre due linee cellulari, H22 e S180 e si è visto che la crescita del tumore viene inibita del 38,6 e 48,9 % rispettivamente.⁶³

3.2.4 Complessi con leganti polidentati all'azoto

I complessi di oro(III) con leganti chelanti all'azoto, quali fenantrolina, terpiridina e poliammine, sono stati fra i primi ad essere studiati per le loro proprietà citotossiche.⁶⁴ Questi complessi (Figura 14), sufficientemente stabili in ambiente fisiologico, sono risultati attivi nei confronti delle cellule del tumore ovarico umano, anche su quelle resistenti al cisplatino, con valori di IC₅₀ nel range micromolare.

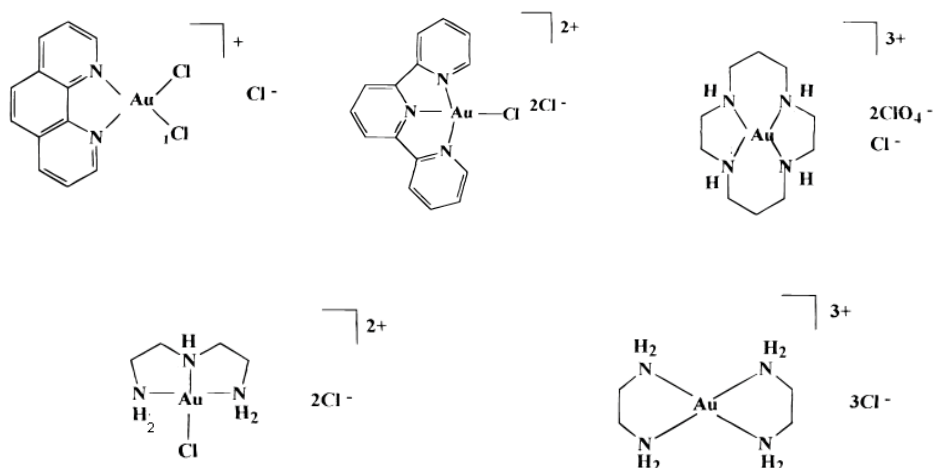


Figura 14

Anche questi complessi si legano reversibilmente con il DNA, mostrando pertanto un meccanismo d'azione diverso dal cisplatino; interagiscono invece con proteine modello e, in particolare, con il sistema tioredossinico.⁶⁵

Una serie di osso complessi dinucleari supportati da 2,2'-dipiridili sostituiti in 6(6') o dalla 2,9-dimetilfenantrolina (Figura 15), sviluppati nel nostro laboratorio, sono stati studiati a fondo sia allo stato solido che in soluzione.^{66,67}

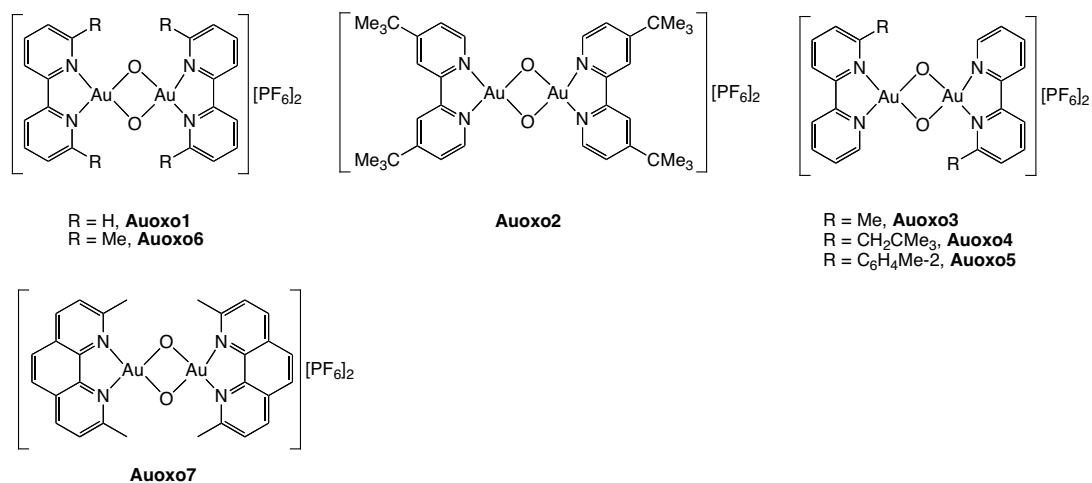


Figura 15 Ossocomplessi dinucleari di oro(III)

Tutti i complessi, con l'eccezione di **Auoxo6** e **Auoxo7** che sono *ca.* 5-15 volte più attivi, manifestano una modesta attività citotossica nei confronti del tumore ovarico umano A2780. In questa serie di composti, si è trovata una correlazione tra l'attività

citotossica e il potere ossidante e si è visto che le specie più citotossiche sono anche le più ossidanti.^{66b}

Ulteriori indagini su un panel di molto più esteso costituito da 36 linee cellulari, hanno mostrato in media attività maggiori per quasi tutti i termini e due, in particolare: **Auoxo6** e **Auoxo7**, proprietà antiproliferative molto pronunciate ed eccellente selettività.⁶⁸ L'analisi COMPARE ha indicato che gli effetti antiproliferativi osservati sono causati da una varietà di meccanismi molecolari indipendenti dal DNA e completamente diversi da quelli del cisplatino. Da un confronto con 110 agenti standard con meccanismo di azione noto si sono trovate analogie con gli inibitori della istone deacetilasi (HDAC).

Da altri studi effettuati con tecniche spettroscopiche si è visto che i complessi interagiscono sia con il DNA che con le biomolecole come ubiquitina, citocromo c e albumina sierica.⁶⁹

3.3 Complessi con leganti biologicamente attivi: leganti imidazolici

L'utilizzo di molecole biologicamente attive nella sintesi di farmaci a base metallica è dettato da diverse considerazioni fra le quali un generale aumento dell'attività biologica in seguito alla coordinazione del metallo e una maggiore biocompatibilità. L'imidazolo e i suoi derivati rappresentano importanti esempi di queste molecole.

L'imidazolo è componente importante a livello biologico, difatti lo si trova nell'amminoacido istidina, ma è anche importante a livello industriale ed è presente in tantissimi farmaci antifungini, come clotrimazolo, chetonazolo, miconazolo, e altri ancora contenenti benzoimidazoli, come benomyl, carbendazin, thibendazolo, che sono tra i fungicidi sistemici più usati.⁷⁰ Pertanto, l'interesse verso la sintesi di nuovi farmaci contenenti anelli imidazolici cresce nel campo della ricerca farmacologica.

Come si è visto in precedenza, alcuni complessi di rutenio(III) contenenti leganti imidazolici, come il NAMI-A, mostrano importanti proprietà antitumorali e, soprattutto, antimetastatiche.³⁰

Oltre al rutenio anche altri metalli di transizione, per esempio il palladio, sono stati utilizzati per la sintesi di complessi con leganti imidazolici e hanno mostrato attività antitumorali contro diverse linee cellulari. Altri invece con l'oro(I) e l'argento(I) hanno mostrato attività antimicrobiche contro il *Bacillus Subtilis*, un batterio Gram-positivo presente nel suolo che può contaminare i cibi.⁷¹ Uno di questi complessi imidazolici, il $[\text{Au}(\text{im})\text{PPh}_3]$, è risultato attivo contro una vasta gamma di batteri Gram-positivi, e moderatamente attivo anche contro i Gram-negativi come *E.coli*. Il complesso $[\text{Au}(\text{im})\text{PPh}_3]$ è stato studiato in modo approfondito e si è constatato che la presenza dell'anello imidazolico e della fosfina sono fondamentali per l'attività, in modo particolare la presenza della fosfina terziaria, difatti in assenza di quest'ultima il potere inibitore sull'attività dei batteri diminuisce. Mentre nel caso dei complessi di argento e si è visto che la presenza o l'assenza della fosfina non è un fattore determinante per l'attività del complesso, si ipotizza infatti che il meccanismo di azione sia diverso.⁷² In molti farmaci sono presenti porzioni imidazoliche, per questo motivo si trovano in letteratura lavori su complessi metallici in cui alcuni farmaci commerciali vengono utilizzati come leganti. Un esempio sono i complessi di rame e di oro del tipo $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{CTZ})]\text{PF}_6$ e $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{KTZ})]\text{PF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ con il clotrinazolo (CTZ), un antimicotico utilizzato per curare infezioni fungine e il chetoconazolo (KTZ), utilizzato da molti anni nel trattamento delle infezioni micotiche della cute e particolarmente utile in soggetti immunocompromessi.⁷³

Nel gruppo di ricerca in cui ho svolto il mio lavoro di tesi, da anni ci si occupa della sintesi di complessi di metalli nobili come oro, platino e palladio con leganti eterociclici azotati, in particolare piridine e dipiridili sostituiti, con applicazioni sia in campo catalitico che farmacologico.

Questo lavoro di tesi si è focalizzato sulla sintesi di complessi di oro(I) e oro(III) sia mono che dinucleari, utilizzando leganti in cui sono presenti uno o più anelli imidazolici, e nasce come il proseguo di uno studio precedente svolto durante la mia esperienza di ricerca presso "l'Ecole Polytechnique Federale de Lausanne (EPFL)" nel gruppo di ricerca della Dott.ssa Angela Casini, dove sono stati sintetizzati una

famiglia di complessi di oro(I) e oro(III) con i leganti 2-fenilimidazolo, 2-(2'-piridilbenzoimidazolo) e 2,6-bis-(benzoimidazol-2-yl)piridina (Figura 16).

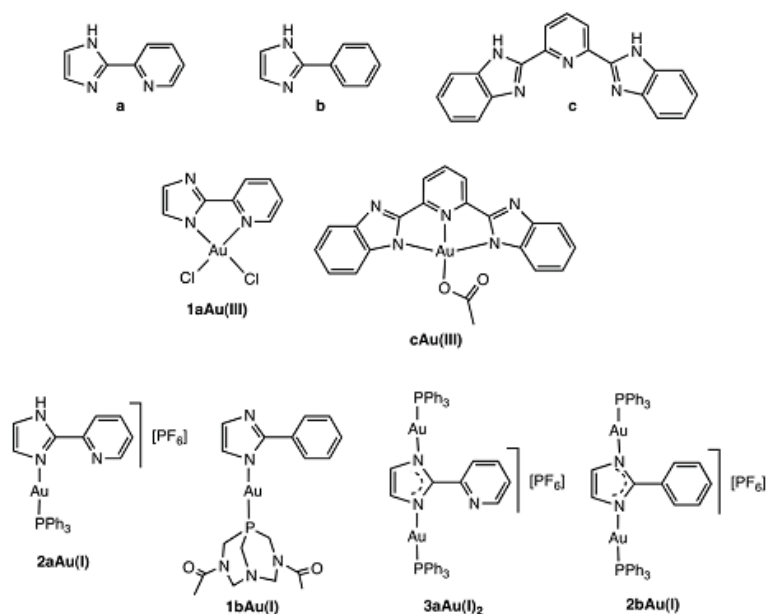


Figura 16

Di questi complessi si è studiata l'attività antiproliferativa contro diverse linee cellulari tra cui quella del tumore ovarico umano A2780S/R, quella del carcinoma mammario MCF7 e anche sulle cellule sane HEK293. Tutti i complessi si sono rivelati attivi, in modo particolare i due dinucleari di oro(I) **3aAu(I)₂** e **2bAu(I)₂**, soprattutto il **3aAu(I)₂** ha mostrato anche selettività nei confronti delle cellule sane HEK293.

Poiché studi recenti hanno mostrato che i complessi di oro sono potenti inibitori delle proteine *zinc-finger* *PARP-1*, si è deciso di testare due dei complessi ottenuti: **3aAu(I)₂** il più attivo e **1bAu(I)** il meno attivo.

Il potere inibitorio dei complessi sulla *PARP-1* è stato testato sull'estratto cellulare della linea A2780 sia sensibile che resistente al *cisplatino*. Si è visto che il complesso **1bAu(I)** è praticamente inefficiente mentre il complesso **3aAu(I)₂** inibisce l'attività della *PARP-1* del 24% sulla linea sensibile, risultando invece inefficiente su quella resistente al *cisplatino*.

Del complesso **3aAu(I)₂** è stata studiata anche l'interazione con l'ubiquitina (Ub) tramite spettroscopia ESI-MS. Dallo spettro di massa si è potuto identificare un picco corrispondente a m/z 1003.54 (ca. 9023 Da) corrispondente all'addotto Ub-AuPPh₃, la cui formazione ha comportato la sostituzione del legante nel complesso iniziale con l'ubiquitina.⁷⁴

I leganti scelti per questo lavoro di tesi, mostrati in Figura 17, contengono tutti uno o due unità benzoimidazoliche.

I benzazoli hanno, di per se, applicazioni in campo biologico, soprattutto i derivati 2-aril sostituiti. Sono noti in letteratura i benzimidazoli per le loro proprietà antibatteriche, antimicrobiche, così come anche i benzossazoli e i benzotiazoli, che oltre a queste proprietà si sono mostrati efficaci per la diagnosi della malattia neurodegenerativa di Alzheimer, meglio conosciuta come “morbo di Alzheimer”. I loro derivati infatti mostrano affinità verso la proteina beta-amiloide responsabile della formazione delle placche neurofibrillari che provocano diminuzione dell'acetilcolina e successiva atrofia del cervello.⁷⁵

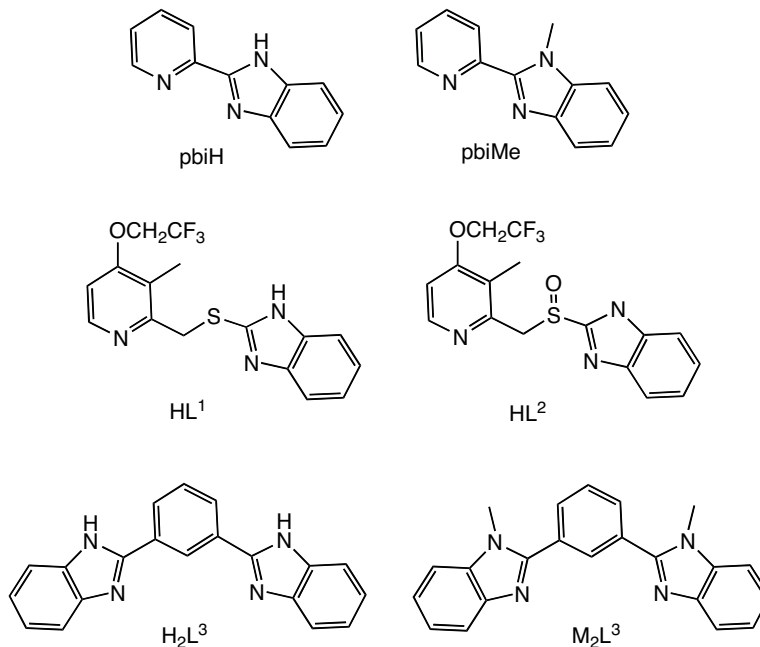


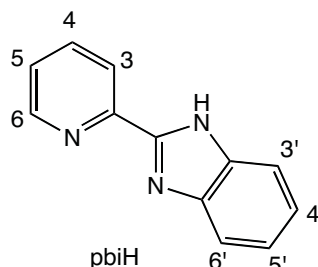
Figura 17 Leganti scelti per questo studio

Con questi leganti si sono ottenuti complessi mononucleari di oro(I) e oro(III), dinucleari oro(I)/oro(I) e oro(I)/oro(III) ed eterodinucleari di oro(I)/platino(II). I complessi sono stati compiutamente caratterizzati sia in soluzione, mediante diverse tecniche spettroscopiche, che allo stato solido, in alcuni casi anche mediante diffrazione dei raggi-X. Di molti complessi si è studiato il comportamento in ambiente fisiologico, l'attività citotossica *in vitro*, valutata principalmente sulla linea cellulare A2780 (tumore ovarico umano), e la reattività con proteine modello.

Di alcuni complessi con i leganti pbiH e pbiMe si è studiata l'attività catalitica nella reazione di coupling a tre componenti (coupling A^3) per la sintesi di propargilammine.

Risultati e discussione

Complessi con il 2-(2'-piridil)benzoimidazolo (pbiH)



Il legante 2-(2'-piridil)benzoimidazolo (pbiH) è stato sintetizzato mediante condensazione di ortofenilendiammina e acido picolinico in presenza di acido polifosforico, secondo una metodica riportata in letteratura.⁷⁶

Il legante ha, di per se, attività farmacologica come antiinfiammatorio, antibatterico ed è un inibitore enzimatico.⁷⁷ In letteratura sono riportati complessi con vari ioni metallici, fra i quali platino(II) e palladio(II);⁷⁸ il complesso di palladio mostra una modesta attività citotossica nei confronti della linea cellulare del tumore ovarico umano A2780, mentre quello di platino è inattivo.⁷⁹ Alcuni complessi di questo legante con oro(I) e oro(III) erano noti da tempo ma la loro caratterizzazione era alquanto lacunosa.⁸⁰ In anni più recenti è stata riportata la struttura di un derivato di oro(I).⁸¹

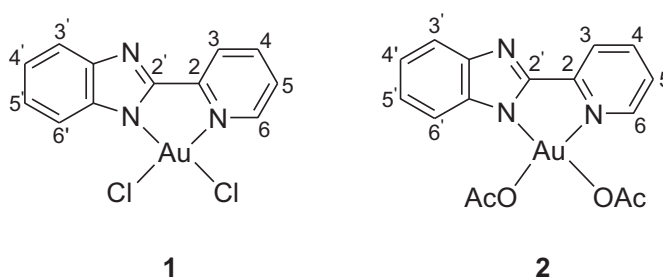
Il 2-2'(piridil)benzoimidazolo è un legante tridentato, caratterizzato dalla presenza di due atomi di azoto ibridati sp^2 e un atomo di azoto ibridato sp^3 in grado di coordinare un centro metallico come l'oro e di formare complessi stabili.

Con il legante pbiH sono stati preparati diversi complessi mononucleari di oro(III) e di oro(I) e complessi dinucleari oro(I)/oro(I) e oro(I)/oro(III).

Complessi mononucleari

Complessi di oro(III)

Dalla reazione del legante pbiH con NaAuCl_4 e $\text{Au}(\text{OAc})_3$ si sono ottenuti i complessi neutri di oro(III) $[(\text{pbi})\text{AuCl}_2]$ (**1**) e $[(\text{pbi})\text{Au}(\text{OAc})_2]$ (**2**), rispettivamente. In entrambi i complessi il legante agisce da chelante nei confronti del centro metallico in una coordinazione quadrato-planare, tipica dello ione d^8 .



Questi complessi sono stabili sia allo stato solido che in soluzione, il complesso **1** è insolubile nella maggior parte dei solventi organici, ad eccezione del dimetilsolfossido, probabilmente a causa del fenomeno intermolecolare di stacking, il complesso **2** invece risulta solubile.

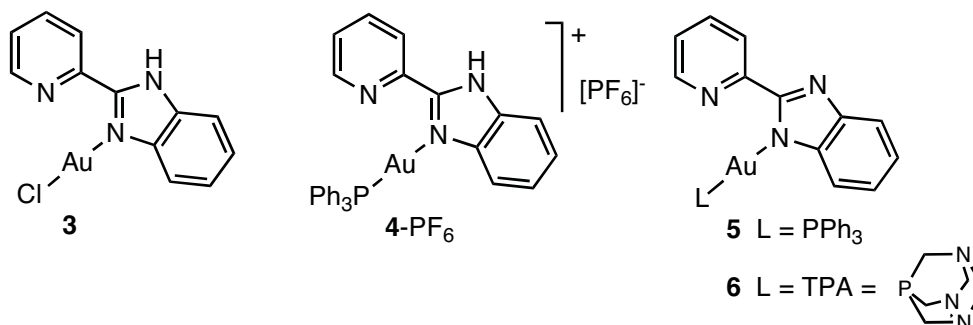
In entrambi i complessi il legante è nella sua forma deprotonata, come indicato dagli spettri IR (assenza della banda relativa allo stiramento del legame N-H) e ^1H NMR (assenza della risonanza relativa al protone amminico); ciò può apparire sorprendente nel caso del complesso **2** in quanto la reazione è stata condotta in acido acetico, tuttavia è ben nota la capacità dell'oro acetato di attivare legami E-H, compreso il C-H.⁸² Nei complessi di platino(II) e palladio(II) menzionati in precedenza il legante si presenta, invece, nella sua forma protonata.⁸³

Per quanto riguarda la caratterizzazione del complesso **1**, lo spettro IR mostra due intense bande nella regione delle basse frequenze a 374 e 359 cm^{-1} , relative alle vibrazioni di stretching Au-Cl; la differenza delle frequenze è indicativa del fatto che i due atomi di azoto del legante, avendo una ibridizzazione differente, esibiscono anche una diversa *trans*-influenza. Anche per il complesso **2** si possono notare all'IR

le bande relative alle vibrazioni di stretching dei due acetati, nella regione delle alte frequenze a 1685, 1672 ($\nu_{\text{asim}}(\text{CO}_2)$), e 1255 ($\nu_{\text{sim}}(\text{CO}_2)$), cm^{-1} e nella regione delle basse frequenze due bande attribuibili ai modi vibrazioni Au-O a 322 e 280 cm^{-1} .

Lo spettro ^1H NMR del complesso **1** in $\text{DMSO-}d_6$ mostra sei segnali spostati a campi più bassi rispetto al legante libero, soprattutto il protone H^6 della piridina e $\text{H}^{3'}$ dell'anello benzoimidazolico (lo spostamento della risonanza di questi due protoni è diagnostico del particolare tipo di coordinazione). Per il complesso **2**, più solubile, lo spettro ^1H NMR registrato in CDCl_3 mostra dei segnali a 2.29 e 2.36 ppm relativi ai metili dei due leganti acetato; per quanto riguarda i segnali aromatici, il protone H^6 della piridina si trova a campi leggermente più alti rispetto al legante libero, mentre il protone $\text{H}^{3'}$ è spostato a campi più bassi.

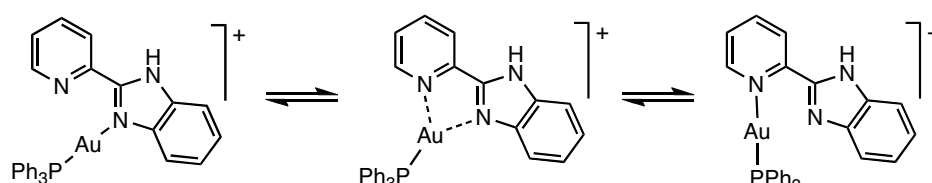
Complessi di oro(I)



La reazione del legante pbiH con l'addotto di oro(I) THTAuCl porta alla formazione del complesso neutro $[(\text{pbiH})\text{AuCl}]$ (**3**). Mentre dalla reazione del legante con l'addotto PPh_3AuCl , in presenza di KPF_6 , si ottiene il complesso cationico $[(\text{pbiH})\text{Au}(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$ (**4-PF₆**). Quest'ultimo è stato deprotonato con KOH in metanolo a dare il complesso neutro $[(\text{pbi})\text{Au}(\text{PPh}_3)]$ (**5**). L'analogo complesso $[(\text{pbi})\text{Au}(\text{TPA})]$ (**6**), (TPA = 1,3,5-triaza-7-fosfaadamantano) è stato ottenuto per reazione del legante deprotonato con KOH e successiva aggiunta dell'addotto $(\text{TPA})\text{AuCl}$. Gli spettri IR ed ^1H NMR dei complessi **3** e **4-PF₆** mostrano i segnali

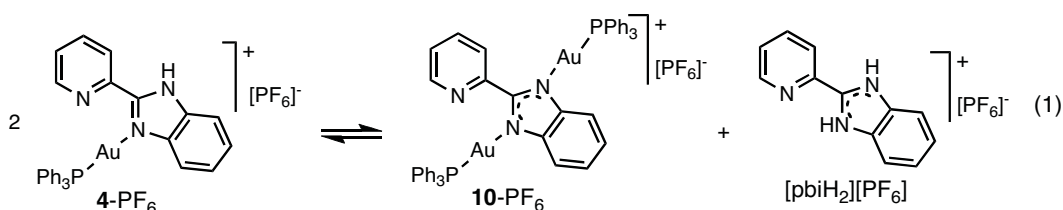
relativi alla presenza di NH. Lo spettro IR del complesso **3** mostra una banda a 347 cm^{-1} relativa allo stretching Au-Cl.

Nello spettro protonico, oltre ai segnali relativi al legante complessato, si notano anche segnali del legante libero, probabilmente associato al complesso mediante legami di idrogeno; infatti, nonostante il complesso sia stato trattato più volte con etere, non è stato possibile allontanare il legante non coordinato. Per il complesso **4-PF₆** lo spettro protonico mostra dei segnali larghi, verosimilmente dovuti alla flussionalità della molecola in cui il frammento $\text{Au}(\text{PPh}_3)^+$ cambia velocemente posizione tra i due azoti imminici secondo questo schema:



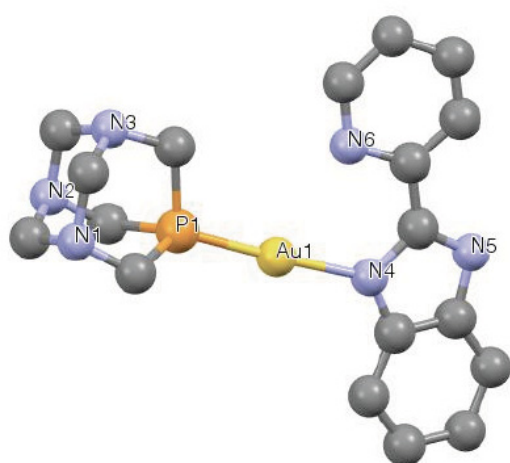
Questo fenomeno è stato osservato in composti simili.⁸⁴

Il complesso è stato solubilizzato in cloruro di metilene e per lenta diffusione di etere si sono ottenuti dei cristalli di cui è stata risolta la struttura che, con nostra sorpresa, è risultata essere quella del complesso dinucleare $[(\text{PPh}_3\text{Au}(\mu\text{-pbi})\text{Au}(\text{PPh}_3))(\text{PF}_6)]$ (**10-PF₆**), in seguito ottenuto mediante opportune condizioni di sintesi (vedi sotto). La formazione di questo prodotto è verosimilmente dovuta a reazioni di equilibrio che si instaurano in soluzione a causa dell'analogia isolobale tra H^+ e il frammento $\text{Au}(\text{PPh}_3)^+$.⁸⁵



Il complesso **5**, ottenuto dalla deprotonazione del complesso **4-PF₆**, mostra nell'¹H NMR in CDCl₃ un set di segnali ben risolti, in cui si nota lo spostamento a campi più bassi dei protoni H⁶ e H³ della porzione benzoimidazolica.

Nel caso del complesso **6**, a differenza del complesso **5**, lo spettro protonico registrato in CD_3COCD_3 mostra uno spostamento del protone H^6 a campi alti; i protoni della TPA danno luogo ad un sistema AB centrato a 4.67 ppm, attribuito ai protoni metilenici della porzione N- CH_2 -N, e un singoletto centrato a 4.58 ppm dovuto ai protoni metilenici della porzione N- CH_2 -P. Gli spettri NMR al ^{31}P mostrano i segnali della fosfina a 33.8 ppm per il complesso **5**, e a -65.1 ppm per il complesso **6**, valori tipici di queste fosfine legate all'oro(I) in *trans* ad un atomo di azoto. Il complesso **6** solubilizzato in acetone, per lenta diffusione di etere, ha portato alla formazione di cristalli di cui è stata risolta la struttura.



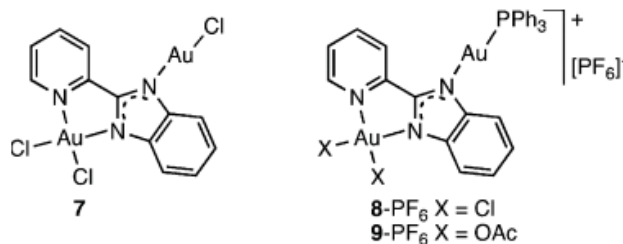
Distanze (Å) ed angoli (°) di legame

| | |
|-----------------|----------|
| Au(1)-P(1) | 2.205(4) |
| Au(1)-N(4) | 2.06(1) |
| Au(1)-N(6) | 2.70(1) |
| P(1)-Au(1)-N(4) | 177.6(3) |
| P(1)-Au(1)-N(6) | 107.8(2) |
| N(1)-Au(1)-N(3) | 69.9(4) |

Disegno ORTEP del complesso **6**

L'oro(I) presenta l'usuale coordinazione lineare; le distanze ed angoli di legame sono confrontabili con quelli che si trovano in analoghi complessi di oro(I). Si osserva che a causa della relativa rigidità del legante pbiH l'atomo N(3) dell'anello piridinico si trova ad una distanza di circa 2.7 Å dall'atomo di oro, che è ben al di sotto della somma dei raggi di van der Waals di Au ed N ($2.2 + 1.5 = 3.7 \text{ Å}$)⁸⁶ ma più lunga della normale distanza di legame singolo $\text{Au}^{\text{I}}\text{-N}_{\text{py}}$. In questo complesso l'anello piridinico è quasi complanare con l'unità benzimidazolica: l'angolo diedro fra i due piani è di soli 2.81°.

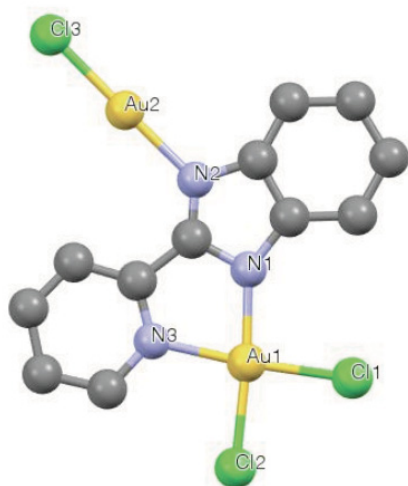
Complessi dinucleari



I complessi $[\text{ClAu}(\mu\text{-pbi})\text{AuCl}_2]$ (**7**), $[(\text{PPh}_3)\text{Au}(\mu\text{-pbi})\text{AuCl}_2](\text{PF}_6)$ (**8-PF₆**) e $[(\text{PPh}_3)\text{Au}(\mu\text{-pbi})\text{Au}(\text{OAc})_2](\text{PF}_6)$ (**9-PF₆**), contenenti l'oro nei due stati di ossidazione +1 e +3, sono stati ottenuti partendo dai corrispondenti complessi mononucleari di oro(III) **1** e **2** per reazione con $(\text{THT})\text{AuCl}$ e $(\text{PPh}_3)\text{AuCl}$, rispettivamente. Complessi in cui il legante deprotonato 2-piridilbenzimidazolo, agisce da donatore di tre coppie di elettroni sono molto rari.⁸⁷

Lo spettro IR del complesso **7** appare identico a quello del complesso **1**: in particolare, nella zona delle basse frequenze non si osserva un'ulteriore banda $\nu(\text{Au-Cl})$ relativa al frammento $\text{Au}^{\text{I}}\text{-Cl}$ legato all'azoto imminico. Mentre lo spettro ^1H NMR mostra alcune differenze: per esempio, il protone H^6 è meno schermato rispetto allo stesso protone del complesso **1**, inoltre i protoni della porzione benzoimidazolica danno luogo ad un sistema di spin $\text{AA}'\text{BB}'$, mentre nel complesso **1** gli stessi protoni danno luogo ad un sistema ABCD.

La struttura del complesso **7** è stata confermata da un'analisi strutturale ai raggi X: il centro di oro(III) presenta una geometria quadrato planare leggermente distorta, mentre il centro di oro(I) mostra geometria lineare; la molecola nel suo insieme è pressochè piatta: i piani contenenti la piridina e l'unità benzimidazolica formano un angolo di appena $2.3(3)^\circ$. Delle distanze di legame Au-N, la distanza $\text{Au}(1)\text{-N}(1)$, ossia quella con l'azoto amminico deprotonato, risulta la più corta, mentre le $\text{Au}(1)\text{-N}(3)$ e $\text{Au}(2)\text{-N}(2)$, in cui l'oro è legato ad atomi di azoto imminici, mostrano piccole differenze; le tre distanze Au-Cl sono pressochè identiche.



Disegno ORTEP del complesso 7

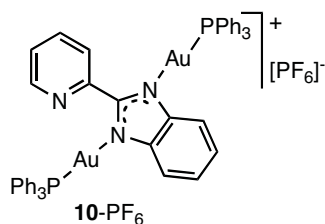
Distanze (Å) ed angoli (°) di legame

| | | | |
|-------------|----------|-------------------|----------|
| Au(1)-N(1) | 1.97(3) | N(1)-Au(1)-N(3) | 78.6(8) |
| Au(1)-N(3) | 2.05(1) | N(1)-Au(1)-Cl(1) | 96.8(9) |
| Au(2)-N(2) | 2.086(4) | N(1)-Au(1)-Cl(2) | 175.4(9) |
| Au(1)-Cl(1) | 2.26(1) | N(3)-Au(1)-Cl(1) | 174.6(4) |
| Au(1)-Cl(2) | 2.24(1) | N(1)-Au(1)-Cl(2) | 96.8(4) |
| Au(2)-Cl(3) | 2.236(5) | Cl(1)-Au(1)-Cl(2) | 87.8(4) |
| | | N(2)-Au(2)-Cl(3) | 178.5(2) |

Per i complessi **8-PF₆** e **9-PF₆** nell'IR sono presenti nuove bande relative alla trifenilfosfina e all'anione PF₆⁻, oltre a quelle già osservate nei composti **1** e **2**.

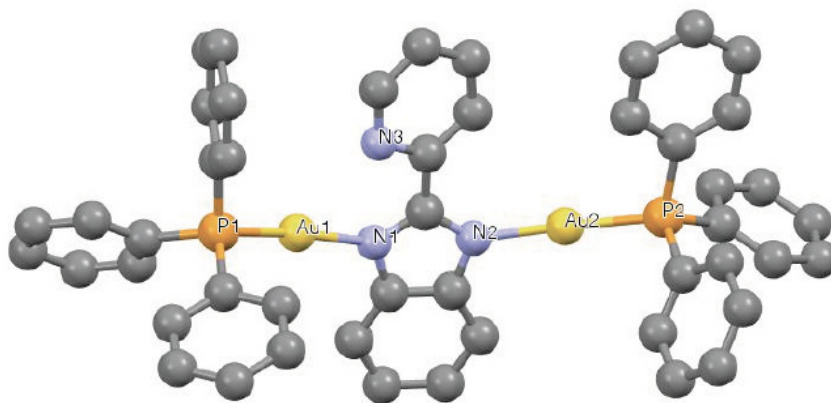
Lo spettro ¹H NMR del complesso **8-PF₆** è praticamente uguale a quello del complesso **1**, con in più i segnali della trifenilfosfina. Nel caso del complesso **9-PF₆**, invece, i protoni della porzione benzoimidazolica risuonano in modo diverso dando luogo ad un sistema di spin AA'BB' invece che ABCD come nel complesso **2** di partenza. Per entrambi i complessi **8-PF₆** e **9-PF₆** è stato registrato lo spettro ³¹P NMR dove sono presenti i segnali della trifenilfosfina a 32.8 e 30.8 ppm e dell'anione PF₆⁻ a -143.5 e -144.3 ppm, rispettivamente.

Il complesso [(PPh₃Au(μ-pbi)Au(PPh₃)](PF₆) (**10-PF₆**), che come si è visto in precedenza si può formare in seguito a riarrangiamento del complesso **4-PF₆**, è stato sintetizzato per reazione del legante deprotonato con KOH in acqua e acetonitrile, e successiva aggiunta della specie solvato [(PPh₃)Au(solv)](PF₆) (ottenuta, a sua volta, da (PPh₃)AuCl e AgPF₆ in acetone) in rapporto 1:2. Lo spettro IR del composto dinucleare **10-PF₆** non mostra sostanziali differenze rispetto a quello del composto **5**, a parte la presenza della caratteristica banda relativa al PF₆ a 840 cm⁻¹.



Lo spettro ^1H NMR in CDCl_3 mostra invece evidenti differenze rispetto ai mononucleari **4-PF₆** e **5**: per esempio, il protone H^3 si trova spostato a campi più bassi di 0.2 ppm. Lo spettro ^{31}P NMR mostra un solo segnale a 32.6 ppm per le due fosfine e un multipletto a -143.4 ppm relativo all'anione.

La struttura del complesso è stata risolta mediante analisi strutturale ai raggi-X. Questa mostra che entrambi i centri metallici presentano coordinazione lineare. Il piano contenente il benzoimidazolo e l'anello piridinico non sono complanari: in questo caso l'angolo diedro tra i due piani è di $18.2(4)^\circ$. Le distanze ed angoli di legame sono confrontabili con quelli del complesso **6**; anche in questo complesso l'azoto piridinico è orientato in direzione di uno dei frammenti Au-PPh₃ e la distanza di legame Au(1)-N(3) è ancora una volta ca. 2.7 Å. Questa caratteristica strutturale è assai frequente nei complessi di oro(I) e di oro(III) con leganti azotati polidentati.⁸⁸



Disegno ORTEP del catione del complesso **10-PF₆**

Distanze (Å) ed angoli (°) di legame

| | | | |
|------------|----------|-----------------|----------|
| Au(1)-P(1) | 2.222(2) | P(1)-Au(1)-N(1) | 173.7(2) |
| Au(1)-N(1) | 2.092(5) | P(1)-Au(1)-N(3) | 113.2(2) |
| Au(1)-N(3) | 2.691(9) | N(1)-Au(1)-N(3) | 68.8(2) |
| Au(2)-N(2) | 2.065(5) | N(2)-Au(2)-P(2) | 175.0(2) |
| Au(2)-P(2) | 2.237(2) | | |

Studi in soluzione

Spettroscopia di assorbimento ed emissione

I complessi **1-10PF₆** non sono solubili in acqua, sono invece tutti solubili in DMSO e in MeCN, i mononucleari contenenti il frammento Au-PPh₃ sono solubili anche nei solventi clorurati così come il dinucleare **10-PF₆**.

Il comportamento chimico in soluzione dei complessi è stato analizzato mediante spettrofotometria UV-visibile. Gli spettri sono stati registrati in alcuni casi in vari solventi (vedi Parte Sperimentale) e, nello stesso solvente, a concentrazione variabile. I complessi di oro(III) **1** e **2** e i complessi a valenza mista **7**, **8-PF₆** e **9-PF₆** mostrano, in MeCN, intense transizioni nell'intervallo 345-358 nm che sono attribuite a bande LMCT caratteristiche del cromoforo oro(III).⁸⁹ Bande addizionali a ca. 290 nm vengono attribuite ad una transizione π - π^* intralegante (IL) perturbata dal metallo. I derivati di oro(I) **3** - **6**, i complessi a valenza mista **7**, **8-PF₆** e **9-PF₆** mostrano in MeCN una banda comune banda di assorbimento a 306-308 nm (a 313 nm in DMSO) attribuita ad una transizione del tipo π - π^* dell'anello eteroaromatico.⁹⁰

I complessi **4-PF₆**, **5**, **8-PF₆**, **9-PF₆** e **10-PF₆**, che contengono tutti il legante ancillare PPh₃, presentano ulteriori bande a 268 e 275 nm; per il complesso **6** con la TPA e il **7** a valenza mista la banda aggiuntiva si presenta a 321 nm (a 325 nm in DMSO).

Di tutti i complessi si sono approfonditi gli studi sulle proprietà di assorbimento e dei fenomeni di fluorescenza.

Lo spettro di assorbimento del legante pbiH registrato in cloruro di metilene mostra due bande a 230 e 312 nm, mentre lo spettro di eccitazione mostra una banda di emissione a 360 nm; lo spettro di emissione è dipendente dalla concentrazione della soluzione, si è visto che passando da una concentrazione di 8×10^{-5} a 1.0×10^{-3} la banda oscilla tra i 230 e 340 nm. La più elevata emissione si ha quando si eccita la soluzione del legante in prossimità della spalla del suo picco di assorbimento più intenso a circa 330 nm.

Per quanto riguarda i complessi mononucleari di oro(III) **1** e **2** mostrano tre principali bande di assorbimento che cadono a 230, 310 e 370 nm. Lo spettro di emissione mostra per soluzioni diluite (5×10^{-5}) una banda centrata a 360 nm, poco intensa rispetto a quella del legante libero alle stesse concentrazioni; per soluzioni più

concentrate (3.4×10^{-3}) lo spettro di emissione mostra una banda aggiuntiva a 410 nm per il complesso **1** attribuita sicuramente a interazioni intermolecolari, assenti nel complesso **2** a causa dell'ingombro sterico degli acetati.

Gli spettri di assorbimento dei complessi mononucleari di oro(I) **3**, **4-PF₆**, **5** e **6** mostrano due intense bande centrate a 230 e 320 nm per tutti i composti. Per il complesso **3** si nota anche un ulteriore assorbimento molto debole a 370 nm. Lo spettro di emissione del complesso **3** è dipendente dalla concentrazione della soluzione, per soluzioni diluite si osserva una banda di emissione a 360 nm, la più elevata emissione viene registrata a 450 nm, in corrispondenza della λ_{exc} a 370 nm. Quest'ultima banda di emissione aumenta con l'aumentare della concentrazione della soluzione, è probabile che le interazioni "aurofiliche" siano responsabili di questo fenomeno. Per i complessi **4-PF₆** e **5** si osserva una intensa banda di emissione a 360 nm e una debole banda a 460 nm la cui intensità di fluorescenza aumenta con l'aumentare della concentrazione. Nonostante ciò l'intensità della banda è talmente debole che non si riesce a determinare la resa quantica. È probabile che questa banda sia dovuta alle interazioni aurofiliche e che l'ingombro sterico delle fosfine sia responsabile dell'impossibilità di determinare la resa quantica che invece si riesce a determinare nel complesso **3** dove le fosfine sono assenti.

Per il complesso neutro **5** si osserva una singola banda a 370 nm. All'umentare della concentrazione l'intensità di fluorescenza si spegne e non si verificano altre bande di emissione.

Il complesso dinucleare **7**, contenente sia oro(III)-Cl₂ che oro(I)-Cl, mostra la stesse bande di assorbimento dei complessi **1** e **3** centrate a 230, 310 e 370 nm. La fluorescenza del complesso la si può vedere anche ad occhio nudo mettendo il complesso sotto una lampada UV; le bande di emissione si trovano a 360 e 460 nm e la loro intensità è dipendente dalla concentrazione. Si osserva che con l'aumentare della concentrazione la banda a 360 nm sparisce mentre quella a 460 nm aumenta sino ad una concentrazione pari a 1 mM per poi diminuire a concentrazioni maggiori. Questo potrebbe esser dovuto alla formazione di composti dimeri che a concentrazioni maggiori vanno a formare degli aggregati non fluorescenti.

I complessi dinucleari **8-PF₆**, **9-PF₆** e **10-PF₆** mostrano simili bande di assorbimento, una a 230 nm e un'altra tra 310 e 360 nm. Il complesso **8-PF₆** mostra una banda di

emissione a 380 nm per soluzioni diluite (1.7×10^{-6}) ed aumentando la concentrazione (8.3×10^{-5}) la banda di emissione si sposta a 400 nm; il motivo di questo shift è probabilmente dovuto al manifestarsi di interazioni intermolecolari che si creano a concentrazioni più elevate. Per quanto riguarda il complesso **9-PF₆** esso presenta solo una debole banda di emissione a 280 nm, mentre il dinucleare di oro(I) **10-PF₆** mostra una intensa banda di emissione a 360 nm.



Composto **3** irradiato con una lampada UV

In definitiva dagli studi effettuati possiamo dire che tutti i complessi emettono ad una lunghezza d'onda di 360 nm, come il legante libero, ma con una diminuzione dell'intensità della banda dovuta alla coordinazione del centro metallico, indipendentemente dal suo stato di ossidazione. Si è anche visto che per alcuni complessi in soluzioni più concentrate, si intravedono ulteriori bande dovute ad interazioni intermolecolari impediti nei complessi con ingombro sterico, come quelli dove ci sono gli acetati e le fosfine.

Studi in soluzione propedeutici agli studi biologici

Con lo scopo di verificare l'attività biologica dei complessi, si è studiata prima la stabilità dei complessi simulando l'ambiente fisiologico: per ogni complesso si è preparata una soluzione 10^{-2} M in DMSO, diluita poi a 10^{-5} M con un tampone fosfato a pH 7.4. Ogni complesso è stato monitorato per 24 h alla temperatura di 25 °C registrando gli spettri ad intervalli di 1h.

Tutti i complessi sono risultati stabili in queste condizioni, in questo intervallo di tempo non si sono verificati fenomeni di riduzione, solo un abbassamento dell'intensità della banda, probabilmente a causa di fenomeni di precipitazione dei complessi dovuta alla loro scarsa solubilità. Solo nel caso del complesso **5** si è osservato un cambiamento dello spettro che evidenzia che in soluzione esso si converte nel **4⁺**.

Lo stesso esperimento è stato fatto anche in presenza di un agente riducente, nel nostro caso si è scelto l'ascorbato di sodio. Ad ogni soluzione contenente il complesso si è aggiunto l'ascorbato in un rapporto 10:1 e si è registrato lo spettro nelle stesse condizioni descritte sopra. Tutti i complessi sono risultati abbastanza stabili alla riduzione, in modo particolare il complesso **6** ha mostrato la maggiore resistenza mentre il complesso **1** è quello meno stabile.

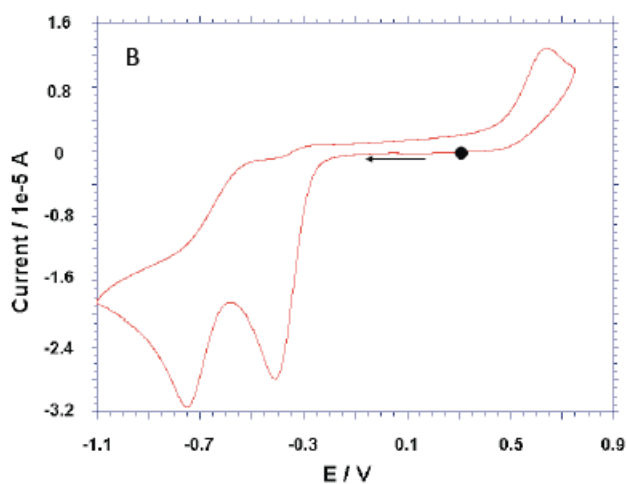
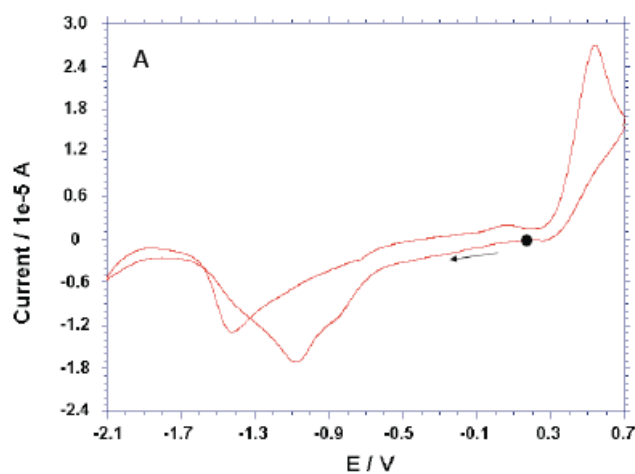
Proprietà elettrochimiche

Lo studio elettrochimico dei complessi di oro non è molto frequente in letteratura nonostante esso possa fornire informazioni importanti sulle loro caratteristiche e sul loro comportamento redox. Per esempio, uno studio relativo a complessi dinucleari di oro(III) del tipo $[\text{Au}_2(\text{bipy}^{\text{R}})_2(\mu\text{-O})_2](\text{PF}_6)_2$, dove bipy^{R} è una bipyridina variamente sostituita, ha evidenziato che esiste una correlazione tra citotossicità dei complessi e potenziale redox. Il complesso con il maggior potenziale redox è quello che è risultato maggiormente citotossico e selettivo nei confronti delle cellule tumorali.^{66b}

Poiché lo scopo di questa tesi era quello di ottenere potenziali farmaci antitumorali, di tutti i complessi **1–10-PF₆** si sono verificate anche le proprietà elettrochimiche. A causa della scarsa solubilità le caratterizzazioni sono state effettuate utilizzando la N,N-dimetilformamide come solvente, che si è rivelata adatta per tutti i complessi. Come elettrolita di supporto è stato utilizzato il TBAPF₆, come elettrodo lavorante un elettrodo di Platino, come riferimento un elettrodo di Ag/AgCl e come contro-elettrodo una barretta di grafite; la velocità di scansione è di 100mV/s; gli esperimenti sono stati fatti preparando delle soluzioni 5×10^{-3} M di analita; a titolo di esempio, in Figura 1 sono mostrati i voltammogrammi dei complessi **3**, **1** e **7**.

I derivati di oro(III) **1** e **2** mostrano due processi di riduzione attribuibili alla riduzione $\text{Au}^{3+} \rightarrow \text{Au}^+$ e $\text{Au}^+ \rightarrow \text{Au}^0$ come conferma anche la letteratura per complessi di oro(III) con leganti azotati in solventi non acquosi.⁹¹

Nel caso del complesso **2** la sostituzione dei cloruri con gli acetati porta alla formazione di un complesso più stabile, come documentato anche in letteratura,⁹² dunque si registrano potenziali di riduzione più catodici rispetto al complesso **1**.



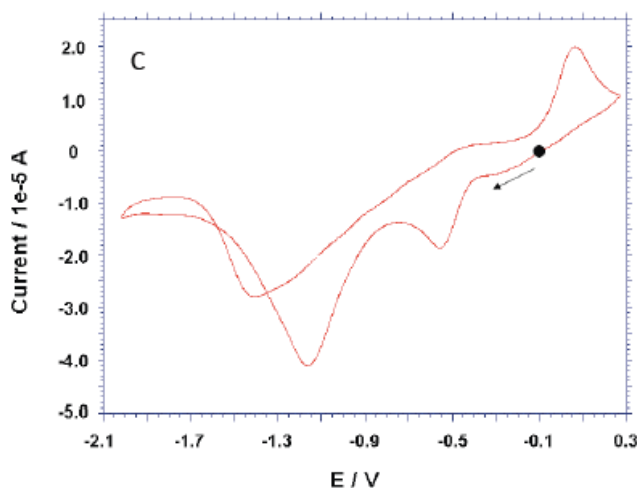


Figura 1. Voltammogrammi ciclici di **3** (A), **1** (B) e **7** (C) in DMF/TBAPF₆ 0.1 M al Pt; velocità di scansione del potenziale = 100 mV s⁻¹; • indica il punto di partenza.

I derivati di oro(I) **3-6** mostrano un solo processo di riduzione ed in alcuni casi nessuno, come verificato per i complessi **5** e **6**. Il processo di riduzione è attribuibile al passaggio $\text{Au}^+ \rightarrow \text{Au}^0$ che in certi casi è confermato dalla presenza di un film metallico sulla parete dell'elettrodo come avviene per il complesso **3**. Per il complesso **4-PF₆** non si verifica la deposizione di oro metallico sull'elettrodo probabilmente perché il processo di riduzione avviene ad un potenziale molto catodico (-1.43 V), vicino a quello del sistema solvente. Per i complessi **5** e **6** non si verifica nessun processo catodico o anodico evidentemente perché le fosfine (PPh₃ e TPA) stabilizzano il centro metallico rendendolo più resistente alla riduzione e dunque nella finestra di potenziale del sistema solvente non si verifica alcun processo. Per quanto riguarda i complessi a valenza mista **7-9-PF₆** sono presenti due processi catodici relativi alla riduzione di $\text{Au}^{3+} \rightarrow \text{Au}^+$ e $\text{Au}^+ \rightarrow \text{Au}^0$. Anche per il complesso **7** la riduzione ad oro(0) è confermata dalla presenza del film metallico sulla superficie dell'elettrodo. Il complesso dinucleare di oro(I) **10-PF₆** non risulta elettroattivo, questo conferma il fatto che la trifenilfosfina stabilizza il centro metallico rispetto alla riduzione.

Il presente studio indica che i complessi **4-PF₆**, **5**, **6** e **10-PF₆** contenenti fosfine, TPA e PPh₃, sono meno ossidanti. Questo effetto stabilizzante viene meno quando la fosfina è legata all'oro(I) in un complesso dinucleare contenente l'oro(III), a confermarne il fatto che i due centri metallici non sono indipendenti uno dall'altro.

In tabella sono riportati tutti i valori di potenziali di riduzione dei complessi:

Table 2. Voltammetric data (E in V) in DMF/TBAPF₆ 0.1 M solvent system.

| Compound | E _{pc,1} | E _{pc,2} | E _{pa} |
|---|--------------------|--------------------|-------------------|
| [(pbi)AuCl ₂] 1 | -0.41 ^a | -0.75 | |
| [(pbi)Au(OAc) ₂] 2 | -0.70 | -0.87 | 0.5 ^b |
| [(pbiH)AuCl] 3 | | -1.09 | 0.51 ^c |
| [(pbiH)Au(PPh ₃)]PF ₆ 4 -PF ₆ | | -1.93 ^d | |
| [(pbi)Au(PPh ₃)] 5 | - | - | - |
| [(pbi)Au(TPA)] 6 | - | - | |
| [ClAu(pbi)AuCl ₂] 7 | -0.56 | -1.17 ^e | |
| [(PPh ₃)Au(pbi)AuCl ₂]PF ₆ 8 -PF ₆ | -0.47 | -0.83 | |
| [(PPh ₃)Au(pbi)Au(OAc) ₂]PF ₆ 9 -PF ₆ | -0.74 | -1.15 | |
| [(PPh ₃)Au(pbi)Au(PPh ₃)]PF ₆ 10 -PF ₆ | - | - | |

^a Associated backward peak at +0.64 V; ^b Broad, with an associated backward peak at -0.35 V;

^c Associated backward peak at -0.18 V; ^d Associated backward peak at -0.58 V; ^e Associated backward peaks at +0.09 V and about 0.5 V (broad). Reversing again the scan after this backward peaks, another cathodic peak is evident at -0.15 V.

Attività citotossica

I complessi **1- 10-PF₆** sono stati testati sulla linea cellulare del tumore ovarico umano A2780S ed A2780R, rispettivamente sensibile e resistente al *cisplatino*. La maggior parte dei complessi ha mostrato una considerevole attività citotossica *in vitro*. I risultati sono riportati nella tabella sottostante in comparazione con quelli relativi al *cisplatino* e al legante libero.

| Composto | A2780/S IC ₅₀ | A2780/R IC ₅₀ |
|-------------|--------------------------|--------------------------|
| pbiH | 45.30 ± 1.40 | 60.00 ± 3.40 |
| 1 | 6.60 ± 4.01 | 5.31 ± 0.66 |
| 2 | 1.90 ± 0.20 | 4.40 ± 1.10 |
| 3 | 6.70 ± 1.40 | 8.30 ± 1.40 |

Tesi di Dottorato di Maria Serratrice

Sintesi e sviluppo di complessi di oro con leganti imidazolici: applicazioni in campo farmacologico e nella catalisi
Dottorato in Scienze e Tecnologie Chimiche, indirizzo Scienze Chimiche
Università degli Studi di Sassari

| | | |
|--------------------------|--------------|--------------|
| 4-PF₆ | 1.50 ± 0.10 | 2.00 ± 0.10 |
| 5 | 0.60 ± 0.05 | 0.90 ± 0.02 |
| 6 | 13.30 ± 2,61 | 28.83 ± 1.04 |
| 7 | 2.90 ± 0.60 | 9.70 ± 1.60 |
| 8-PF₆ | 0.60 ± 0.09 | 1.25 ± 0.06 |
| 9-PF₆ | 0.60 ± 0.05 | 1.50 ± 0.10 |
| 10-PF₆ | 0.60 ± 0.01 | 3.57 ± 0.80 |
| CDDP | 2.10 ± 0.40 | 18.60 ± 3.70 |

Si può notare che il legante pbiH ha valori di citotossicità molto bassi a differenza dei suoi complessi, che mostrano invece valori anche nel range nanomolare, come nel caso dei complessi **5**, **8-PF₆**, **9-PF₆** e **10-PF₆**. Tutti i complessi, ad eccezione del complesso **6**, mostrano attività citotossica con valori di IC₅₀ molto bassi anche nei confronti delle cellule resistenti al *cisplatino*. I complessi **1** e **3**, che hanno i cloruri ma presentano l'oro in uno stato di ossidazione differente, mostrano valori di citotossicità molto simili: 6.60 e 6.70 sulla linea A2780 sensibile, 5.31 e 8.30 su quella resistente, rispettivamente. Questo suggerisce che i complessi agiscano con un meccanismo simile, probabilmente il complesso **1**, in cui l'oro è nello stato di ossidazione +3, subisce la riduzione ad oro(I) da parte del fluido biologico agendo così con lo stesso meccanismo del complesso **3**. Passando dal dicloro complesso **1** al bis(acetato) **2** si osserva un aumento dell'attività antiproliferativa da 6.60 a 1.90 μM). Un aumento ancor più marcato si può osservare quando si passa dal cloro complesso di oro(I) **3** ai complessi **4-PF₆** e **5** contenenti il frammento Au-PPh₃. Per quanto riguarda il complesso dinucleare **7** a valenza mista, se comparato con i complessi **1** e **3**, manifesta solo un modesto aumento dell'attività citotossica sulla linea sensibile ma non su quella resistente. Gli altri complessi dinucleari **8-PF₆**, **9-PF₆** e **10-PF₆** sono quelli che hanno mostrato i valori di IC₅₀ più bassi, per cui sono i più attivi. Effettivamente, questi contengono tutti lo stesso frammento pbiAuPPh₃ (corrispondente al composto **5**) che mostra di per se un potenziale antiproliferativo molto elevato.

Interazioni con biomolecole

Lo studio dell'attività biologica di alcuni complessi ha riguardato l'interazione con biomolecole, tra queste il Proteasoma, il Citocromo-C e il Lisozima.

Il Proteasoma è un complesso proteico che si trova nel citosol, nucleo, reticolo endoplasmatico e lisosomi delle cellule eucariotiche e la sua funzione è quella di degradare peptidi. Esso è molto grande, ha una massa molare di 700KDa ed è costituito da una sub unità centrale denominata 20S e due sub unità agli estremi dette 19S; la somma delle subunità 20S e 19S porta al Proteasoma 26S.

Nel Proteasoma 20S sono presenti diverse subunità α e β . Tre subunità interne, che sono β_5 , β_2 , β_1 , svolgono tra le principali attività enzimatiche denominate rispettivamente chymotryptic-like (CT-L), caspase-like (CL) e tryptic-like (TL). L'attività inibitoria di due complessi, il **2** e il **4-PF₆**, è stata testata sui tre enzimi perché considerati possibili target dei farmaci antitumorali. Si è visto che in particolare il composto **4-PF₆** inibisce tutte e tre le attività enzimatiche con valori di IC₅₀ estremamente bassi, mentre il complesso **2** inibisce la CT-L ma non la CL e la TL. Questi risultati sono importanti, considerato il fatto che farmaci come il *cisplatino* e il *NAMI-A* non interagiscono con il Proteasoma mentre l'*Auranofin* inibisce solo debolmente l'attività catalitica dei tre enzimi del proteasoma che, insieme ad altri meccanismi molecolari, è considerato un possibile cammino che porta all'apoptosi delle cellule tumorali.

Oltre alle interazioni con il Proteasoma, si è voluto studiare, per alcuni complessi del pbiH, il comportamento in soluzione nei confronti del Citocromo C (Cyt C) e del Lisozima. La scelta di queste proteine ricade sul fatto che sono a basso peso molecolare e presentano pochi siti di coordinazione e quindi è facile studiarne le interazioni con i complessi metallici; in più il Cyt C ha un gruppo eme nella sua struttura che assorbe tra i 300 e i 600 nm, e a seconda della forma delle bande si può stabilire se si trova nella forma ossidata o ridotta.

L'indagine è stata condotta attraverso il protocollo validato ESI-MS mentre le soluzioni sono state monitorate tramite la spettroscopia UV-Vis.

Con il Cyt C si è studiato il comportamento dei complessi **1, 2, 6, 8-PF₆**. I complessi mononucleari di oro(III) **1** e **2** non hanno manifestato interazioni con il Cyt C mentre

il dinucleare misto **8-PF₆** si è mostrato reattivo nei confronti della proteina, successivamente alle 48 h di incubazione. Dallo spettro di massa si identificano quattro addotti, da mono- a tetranucleare, con il metallo nello stato di ossidazione +1. Il complesso mononucleare di oro(I) **6** invece reagisce istantaneamente con il Cyt C, all'UV-Vis si osserva un cambiamento delle bande dell'eme, si ha un aumento di intensità nella zona tra 200 e 400 nm e anche a 540 nm per poi diminuire e tornare allo stato originale. Si può supporre che l'interazione tra **6** e Cyt C sia reversibile.

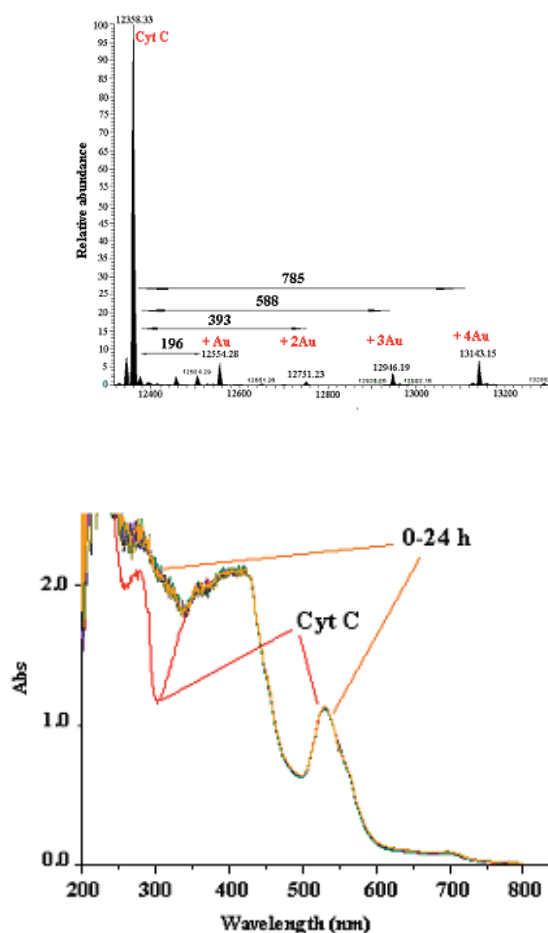


Figura 2. A) spettro di massa degli addotti del complesso **8-PF₆** con il citocromo c; B) cinetica del complesso **8-PF₆** in presenza di citocromo c.

Per quanto riguarda le interazioni con il Lisozima, il complesso **1** non mostra nessun tipo di interazione: nell'UV-Vis non si vedono cambiamenti delle bande né per l'addotto né per la proteina. Il complesso **8-PF₆** invece interagisce con questa proteina: si vedono all'UV-Vis cambiamenti delle bande dopo le 24 h di incubazione a 37 °C, in particolare spariscono le bande relative al complesso.

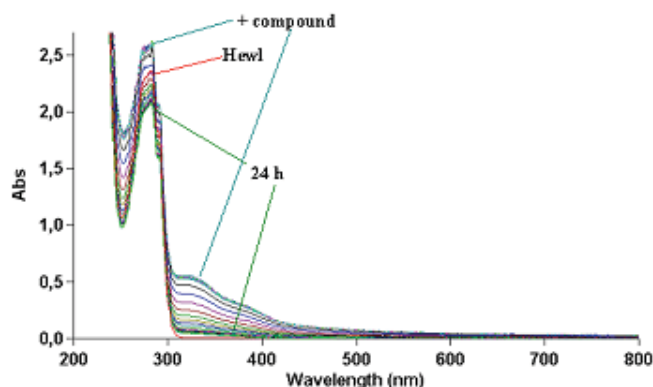


Figura 3. Cinetica del complesso **8-PF₆** in presenza di lisozima, 24 ore di incubazione, tampone TMAA

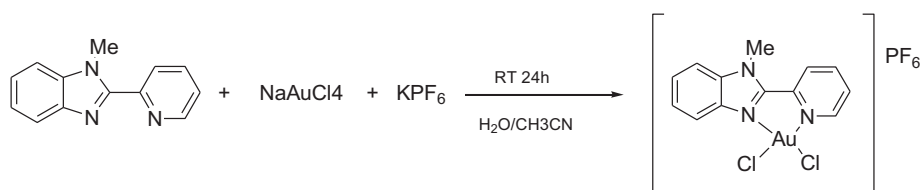
Proprietà catalitiche

Alcuni dei complessi sintetizzati sono stati utilizzati per delle prove di catalisi, in particolare per la reazione di coupling a tre componenti (coupling A³) di aldeidi-ammine-alchini terminali che porta alla sintesi delle propargilammine.

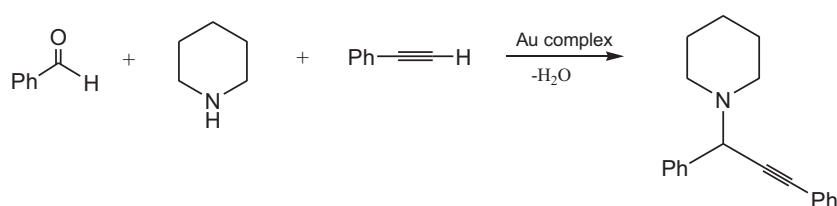
Come già accennato nell'introduzione, le propargilammine sono versatili building-blocks per la sintesi organica, usati per la sintesi di composti N-eterociclici e come intermedi chiave per la sintesi di prodotti naturali. Normalmente queste vengono sintetizzate mediante reazioni di attacco nucleofilo da parte di reagenti di Grignard o acetiluri di litio sulle immine e i loro derivati.⁹³ Poiché questi reagenti richiedono condizioni sperimentali controllate, negli ultimi anni si sono cercati anche altri metodi per ottenerle, uno di questi è la reazione di coupling a tre componenti che coinvolge un'aldeide, un'ammina secondaria e un'alchino terminale, catalizzata da complessi dei metalli di transizione. Un recente lavoro riporta la sintesi di propargilammine catalizzata da complessi di oro(III) bis-ciclotetrametilati con risultati eccellenti.⁹⁴

Per i nostri studi preliminari sono stati testati i complessi **1**, **3** e **7** e il complesso di oro(III) [(pbiMe)AuCl₂](PF₆) (**1-Me**) del legante metilato pbiMe, ottenuto dalla reazione del legante pbiH con NaH e MeI in THF. La reazione che ha portato alla formazione del complesso è la seguente:

*Tesi di Dottorato di Maria Serratrice
Sintesi e sviluppo di complessi di oro con leganti imidazolici: applicazioni in campo farmacologico e nella catalisi
Dottorato in Scienze e Tecnologie Chimiche, indirizzo Scienze Chimiche
Università degli Studi di Sassari*



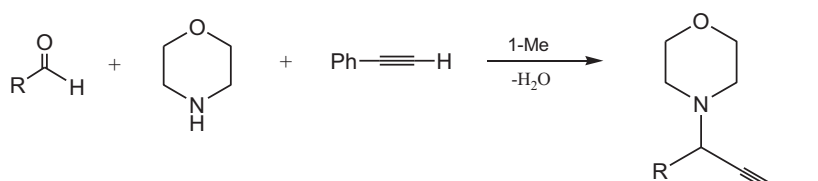
La reazione di coupling è stata testata inizialmente sui substrati benzaldeide, piperidina e fenilacetilene:



Ad eccezione del complesso **1** (che, ricordiamo, è scarsamente solubile) tutti gli altri hanno dato un grado di conversione del 100%. La reazione è fatta in condizione molto blande, a 40 °C per 24 h.

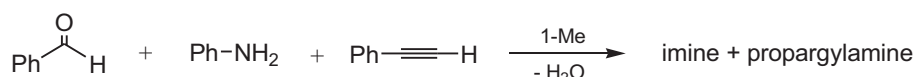
| Complesso | Conversione |
|-------------|-------------|
| 1 | 66% |
| 3 | 100% |
| 7 | 100% |
| 1-Me | 100% |

La stessa reazione di coupling è stata effettuata utilizzando differenti aldeidi e ammine:



In questo caso è stato testato solo il complesso **1-Me** che con tutte le tre aldeidi ha dato degli ottimi risultati:

| R | Conversione |
|--|--------------------|
| Ph | 100% |
| C ₆ H ₄ OCH ₃ | 91% |
| C ₆ H ₄ Cl-4 | 96% |



In questa reazione, in cui è stata usata un'ammina primaria, il grado di conversione è stato solo del 24%.

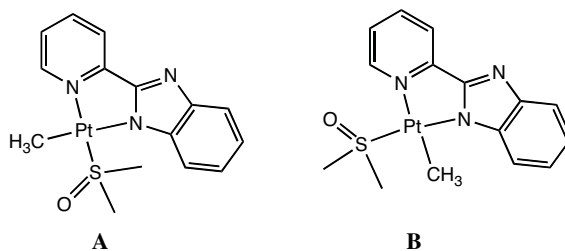
In tutte le reazioni non è stato possibile recuperare il catalizzatore e il grado di conversione dei reagenti è stato quantificato solo per mezzo degli spettri ¹H NMR.

Complessi eterodinucleari del 2-(2'-piridil)benzoimidazolo

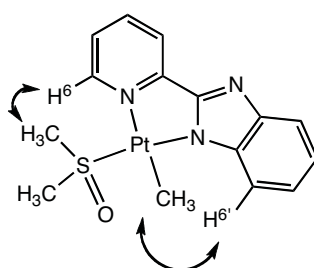
Oltre ai complessi di oro, con il 2-(2'-piridil)benzoimidazolo (pbiH) si è voluta ampliare la libreria sperimentando la sintesi con altri metalli. In letteratura erano già noti complessi di platino(II) e palladio(II) del tipo [M(pbNH)Cl₂] (M = Pd, **11**; M = Pt, **12**).⁷⁸ Partendo da questi, si è pensato di ottenere complessi eterodinucleari M-Au per sostituzione dell'atomo di idrogeno del legante pbiH con l'analogo isolobale AuPR₃⁺. Purtroppo, utilizzando diverse strategie di sintesi, non si è riusciti ad ottenere gli attesi complessi eterodinucleari.

Con il platino si è sintetizzato, allora, un nuovo complesso per reazione dell'addotto [Pt(dmsO)₂(CH₃)₂] con il legante in rapporto 1:1, in diclorometano. Il complesso ottenuto è risultato essere l'addotto neutro [(pbi)Pt(DMSO)Me] (**13**) contenente il legante deprotonato. Il nuovo composto è stato compiutamente caratterizzato mediante analisi elementare e spettroscopia ¹H NMR. Lo spettro protonico mostra la

presenza di un solo set di segnali, indicando che si è ottenuto uno solo dei due possibili isomeri.

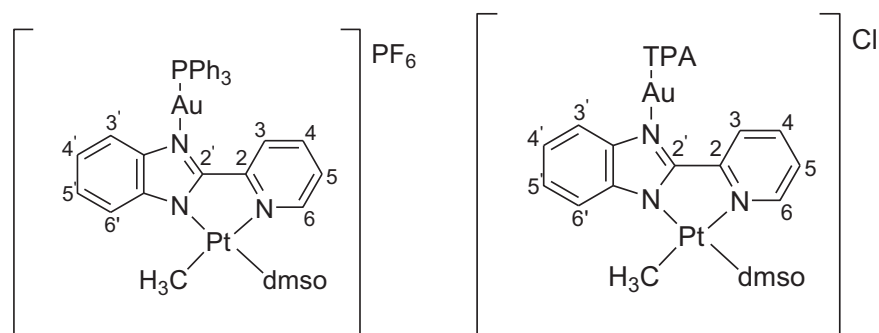


Nello spettro in CDCl_3 si osserva uno spostamento a campi più bassi, rispetto al legante libero, dei segnali dei protoni H^6 , H^4 e $\text{H}^{3'}$, mentre i protoni H^3 e $\text{H}^{4',5'}$ risuonano a campi più alti. Il protone H^6 accoppia col platino, con una $^4J_{\text{Pt-H}}$ di circa 14 Hz, il singoletto relativo al metile legato al Pt risuona a 1.27 ppm ed è accompagnato da satelliti dovute all'accoppiamento col ^{195}Pt , con una costante $^2J_{\text{Pt-H}}$ di 78.3 Hz, anche il segnale relativo ai metili del DMSO a 3.45 ppm è affiancato da satelliti con una $^3J_{\text{Pt-H}}$ di 32.1 Hz. Un esperimento NOE ha consentito di stabilire che l'isomero isolato è quello in cui il gruppo metilico è in *trans* all'azoto piridinico (isomero **B**). Questo è in accordo col fatto che l'azoto amminico deprotonato (ammido) ha una maggiore *trans*-influenza dell'azoto imminico.



Contatti NOE ^1H NMR

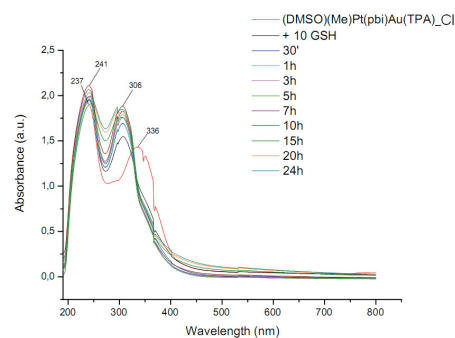
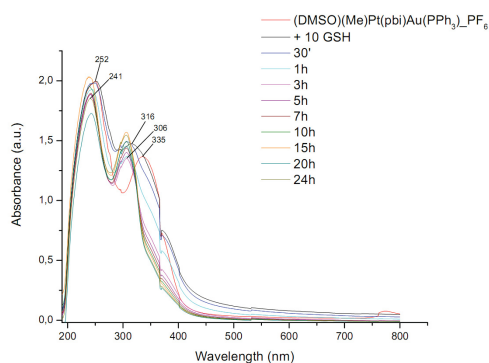
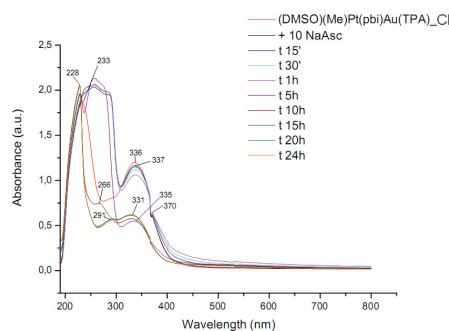
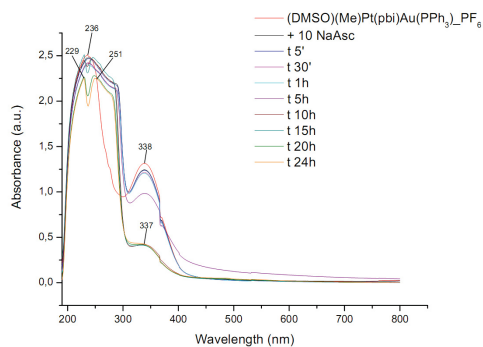
La reazione di questo nuovo complesso di platino con l'intermedio di oro(I) $[(\text{PPh}_3)\text{Au}(\text{solv})](\text{PF}_6)$ ha dato luogo alla specie eterodinucleare $[(\text{PPh}_3)\text{Au}(\mu\text{-pbi})\text{Pt}(\text{DMSO})\text{Me}](\text{PF}_6)$ (**14-PF₆**). L'analogo complesso con la TPA, $[(\text{TPA})\text{Au}(\mu\text{-pbi})\text{Pt}(\text{DMSO})\text{Me}]\text{Cl}$ (**15-PF₆**), è stato ottenuto per reazione del complesso mononucleare di platino(II), con l'addotto $\text{Au}(\text{TPA})\text{Cl}$ in acetone.



Entrambi i complessi sono stati compiutamente caratterizzati mediante tecniche analitiche e spettroscopiche. Lo spettro protonico del derivato **14-PF₆** mostra, oltre al multipletto relativo ai protoni della fosfina nel corretto rapporto di integrazione, segnali larghi per i protoni piridinici, ulteriormente spostati a campi bassi rispetto al complesso di partenza, mentre il segnale relativo ai protoni H^{4'}, H^{5'} è un multipletto ben risolto e spostato a campi bassi. Lo spettro ³¹P NMR mostra il segnale della trifenilfosfina coordinata all'oro(I) a 33.2 ppm e il multipletto relativo all'anione PF₆⁻ a -143.8 ppm. L'assenza di satelliti per il segnale relativo alla PPh₃ ci consente di stabilire che questa è legata all'oro e non al platino.

Lo spettro protonico del complesso **15-PF₆** mostra segnali ben risolti per tutti i protoni nei corretti rapporti di integrazione. I protoni metilenici N-CH₂-N della TPA danno luogo ad un AB centrato a 4.57 ppm, con $J_{AB} = 12.8$ Hz, mentre i protoni N-CH₂-P risuonano come singoletto a 4.44 ppm. I segnali relativi al metile legato al platino e a quelli del DMSO non si spostano apprezzabilmente rispetto al complesso di partenza. Lo spettro ³¹P NMR mostra un segnale a -53.0 ppm.

Studi preliminari in soluzione hanno mostrato che entrambi i complessi sono sufficientemente stabili nell'arco delle 48 ore in tampone fosfato a 37 °C e, nelle 24 ore, anche in presenza di glutatione (GSH), requisiti necessari per gli studi biologici (vedi sotto).



Attività citotossica

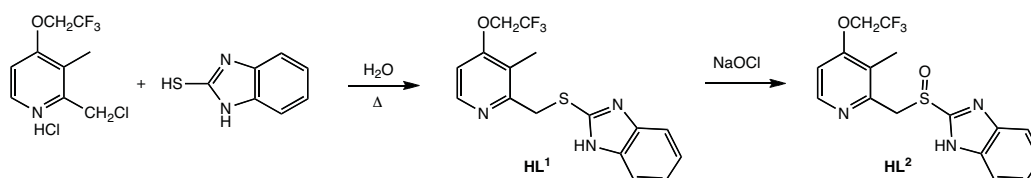
Tutti i complessi sono stati testati sulla linea cellulare A2780 sensibile e resistente al *cisplatino* ed alcuni di essi hanno mostrato un'elevata attività citotossica. Dei due clorocomplessi, solo quello di palladio mostra un discreto valore di citotossicità sulla linea sensibile al *cisplatino* e un valore elevato nei confronti della linea resistente. Notevole l'attività citotossica del complesso organometallico di platino, attività che aumenta ulteriormente nel complesso eterodinucleare contenente l'unità AuPPh₃, mentre diminuisce notevolmente, fino a diventare inattivo, nell'analogo complesso con la TPA.

| Composto | IC ₅₀ (μM) ± DS | | R |
|--|----------------------------|------------|------|
| | A2780/S | A2780/R | |
| Pd(pbiH)Cl ₂ (11) | 4.01±0.91 | 1.86±0.62 | 0.5 |
| Pt(pbiH)Cl ₂ (12) | 22.51±4.37 | 38.01±6.95 | 1.7 |
| Pt(pbi)(DMSO)(CH ₃) (13) | 1.07±0.13 | 1.61±0.48 | 1.5 |
| [(PPh ₃)Au(μ-pbi)Pt(DMSO)Me][PF ₆] (14-PF₆) | 0.19±0.03 | 0.37±0.05 | 2 |
| [(TPA) Au(μ-pbi)Pt(DMSO)Me][PF ₆] (15) | 35.24±9.42 | >50 | - |
| CDDP | 1.81±0.68 | 27.54±5.02 | 15.2 |

Complessi con il Lansoprazolo (HL²) e con il suo precursore ridotto HL¹

Un altro legante oggetto di questi studi è stato il 2-[{4-(2,2,2-trifluoroetossi)piridin-2-il}etilsulfonil]benzimidazolo, noto come Lansoprazolo, farmaco largamente utilizzato contro l'ulcera gastrica e duodenale, la sindrome di Zollinger-Ellison e contro la malattia da reflusso gastroesofageo, per la sua capacità di ridurre l'acidità causata dai succhi gastrici.

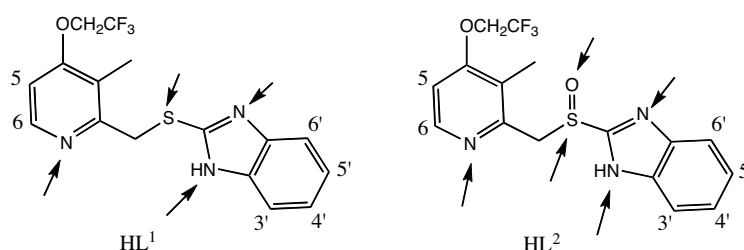
Anche questo legante contiene una unità benzimidazolica e una piridinica, in questo caso non legati direttamente ma collegati da un ponte -CH₂S(O)-. Pur essendo il legante commerciale, abbiamo preferito sintetizzarlo in laboratorio, secondo una metodica riportata recentemente in letteratura che prevede prima la formazione del precursore 2-[{4-(2,2,2-trifluoroetossi)-3-metilpiridin-2-il}metil]tio-1H-benzimidazolo (HL¹) seguita dall'ossidazione con un blando ossidante.⁹⁴ Il precursore HL¹ è stato ottenuto per reazione del mercaptobenzimidazolo con il 2-clorometil-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetossi)piridina idrocloruro, in acqua, a caldo, secondo il seguente schema di sintesi:



Questo ci ha consentito di disporre di un secondo potenziale legante, il precursore HL^1 , da poter utilizzare per nella sintesi di complessi di oro.

HL^1 ha quattro potenziali siti di coordinazione, ossia l'azoto piridinico, i due atomi di azoto del benzoimidazolo e lo zolfo; il legante HL^2 , invece, ha cinque potenziali siti di coordinazione, quelli del suo precursore e in più l'ossigeno. Nel Lansoprazolo l'atomo di zolfo del gruppo solfossido è, inoltre, un centro chirale. Entrambi i leganti possono agire sia da leganti monodentati tramite uno degli atomi di azoto, sia neutri che anionici, e possono agire da chelanti per coordinare l'oro(III).

Per quanto di nostra conoscenza, in letteratura sono riportati complessi del Lansoprazolo con metalli della prima serie di transizione e con lantanidi, alcuni dei quali mostrano attività antibatterica, ma nessun complesso del suo precursore.⁸²



Schema di numerazione dei leganti HL^1 e HL^2 e dei loro possibili siti di coordinazione

Entrambi i leganti sono stati caratterizzati per via spettroscopica. Lo spettro 1H NMR in $CDCl_3$ di HL^1 mostra i segnali dei protoni piridinici H^6 e H^5 a 8.43 e 6.73 ppm e i protoni $H^{3'}/H^{6'}$ e $H^{4'}/H^{5'}$ del benzoimidazolo a 7.54 e 7.20 ppm, rispettivamente. I protoni metilenici del gruppo $-OCH_2CF_3$ risuonano a 4.39 ppm, dando luogo a un quadrupletto per accoppiamento con il ^{19}F (J_{H-F} 7.8 Hz), i due protoni del gruppo CH_2-S danno invece un singoletto a 4.42 ppm; i protoni metilici danno un singoletto a 2.33 ppm. Il protone amminico dell'anello benzoimidazolico, non osservato nello spettro registrato in $CDCl_3$, lo si trova in DMSO a 12.56 ppm.

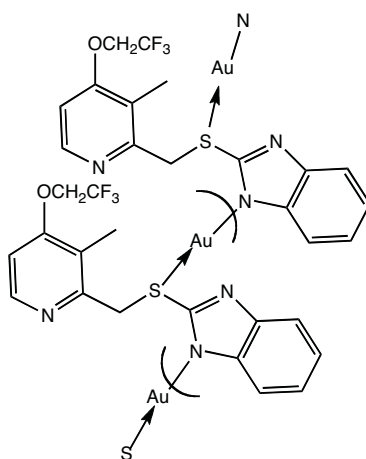
Lo spettro IR mostra bande relative allo stretching dell'NH a 3583 cm^{-1} , lo stretching asimmetrico del gruppo C-O-C sulla piridina a 1255 cm^{-1} e i moti vibrazionali degli anelli aromatici a 1658 cm^{-1} .

Lo spettro $^1\text{H NMR}$ di HL^2 mostra i segnali piridinici a 8.35 (H^6) e 6.66 (H^5) ppm, mentre i segnali del benzimidazolo sono a 7.66 ($\text{H}^{3'}/\text{H}^{6'}$) e a 7.34 ($\text{H}^{4'}/\text{H}^{5'}$) ppm. I protoni metileneci del gruppo $-\text{CH}_2\text{SO}$ sono diastereotopici e danno un quartetto AB centrato a 4.75 ppm con $J_{\text{AB}} = 13.3\text{ Hz}$; i protoni del gruppo $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ risuonano a 4.38 e il metile a 2.22 ppm. Il protone NH in CDCl_3 risuona a 11.48 ppm.

Con entrambi i leganti l'obiettivo principale era quello di ottenere complessi di oro(I) e oro(III) sia mono che dinucleari anche misti.

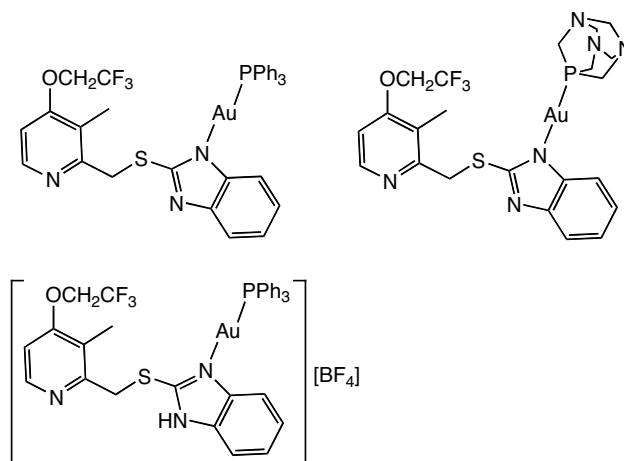
Complessi con il legante HL^1

Dalla reazione del legante HL^1 con il sale di oro(III) NaAuCl_4 , in acqua/MeCN alla temperatura di $25\text{ }^\circ\text{C}$, si è ottenuta una specie polimerica di oro(I). Questo risultato non è del tutto inatteso, in quanto i dialchilsolfuri R_2S (per esempio Me_2S e THT) sono specie riducenti che per reazione con $[\text{AuCl}_4]^-$ in rapporto 2:1 danno derivati di oro(I) $(\text{R}_2\text{S})\text{AuCl}$. I dati analitici (CHN) indicano un rapporto $\text{Au}:\text{L}^1 = 1:1$, pertanto la nostra ipotesi è che si tratti di un complesso polimerico con formula $[\text{Au}(\mu\text{-L}^1)]_n$, in cui il legante agisce da bidentato a ponte.



Lo spettro ^1H NMR registrato in CDCl_3 mostra segnali molto larghi o poco risolti per quasi tutti i protoni (tipico dei composti polimerici), i segnali relativi al metile e ai protoni della porzione benzimidazolica risultano invece sdoppiati.

Dalla reazione di questo composto polimerico $[\text{Au}(\mu\text{-L}^1)]_n$ con PPh_3 , in rapporto $\text{Au}:\text{PPh}_3 = 1:1$, si ottiene il complesso neutromononucleare $(\text{PPh}_3)\text{Au}(\text{L}^1)$ **16**, in cui la fosfina ha sostituito il legante allo zolfo. Lo stesso complesso **16** è stato ottenuto facendo reagire il legante deprotonato L^1 (ottenuto, a sua volta, per trattamento con KOH acquosa o con NaH in THF) con il complesso solvato di oro(I) $[(\text{PPh}_3)\text{Au}(\text{solv})](\text{BF}_4)$. L'analogo complesso **17** con la fosfina TPA, $(\text{TPA})\text{Au}(\text{L}^1)$, si ottiene per reazione del legante deprotonato con KOH , in acqua e acetonitrile direttamente con $(\text{TPA})\text{AuCl}$.

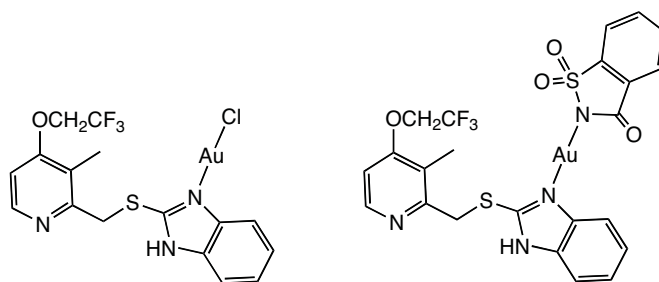


Complessi mononucleari con fosfine

Gli spettri ^1H NMR dei due complessi neutri mostrano, a parte i segnali relativi alle due diverse fosfine (nei corretti rapporti di integrazione $\text{L}^1:\text{PR}_3 = 1:1$), un analogo pattern per i protoni aromatici e chemical shift molto simili: entrambi mostrano un piccolo spostamento a campi alti rispetto al legante libero. In entrambi i complessi, il segnale relativo ai protoni metilenici $\text{CH}_2\text{-S}$ si sposta, invece, a campi più bassi, con un $\Delta\delta$ ($\Delta\delta = \delta_{\text{coord}} - \delta_{\text{free}}$) di 0.48 ppm, mentre non si sposta apprezzabilmente il quartetto relativo ai protoni metilenici del gruppo CH_2CF_3 ; anche il chemical shift del metile rimane pressoché invariato. Gli spettri ^{31}P NMR dei due complessi mostrano ciascuno un unico segnale: a 32.3 ppm, il complesso $(\text{PPh}_3)\text{Au}(\text{L}^1)$, e a -57.2 ppm, il complesso $(\text{TPA})\text{Au}(\text{L}^1)$.

Per reazione del complesso solvato $[(PPh_3)_3Au(solvent)](BF_4)$ con il legante neutro HL^1 in acqua/MeCN/acetone si ottiene, invece, l'addotto cationico $[(PPh_3)_3Au(HL^1)](BF_4)$ (**18-BF₄**). Nello spettro IR è presente una banda a 1103 cm^{-1} relativa ai moti vibrazionali della trifenilfosfina e una banda larga centrata a 1058 cm^{-1} relativa all'anione BF_4^- . Nello spettro 1H NMR, registrato in $CDCl_3$, è presente il segnale dell'N-H a 12.60 ppm e il largo multipletto dei protoni della PPh_3 centrato a 7.58 ppm; i segnali di tutti i protoni sono larghi, fenomeno che, come si è visto in precedenza per l'analogo complesso del pbiH, è dovuto alla flussionalità in soluzione della molecola; questa volta, il frammento $(PPh_3)_3Au$ ha tre possibilità di scelta, potendosi legare allo zolfo, verso il quale ha la maggiore affinità, l'azoto imminico dell'anello imidazolico e l'azoto della piridina. Per alcuni protoni aromatici si osservano spostamenti a campi più alti rispetto al legante libero. I protoni metilenici CH_2-S e CH_2-CF_3 risuonano rispettivamente a 4.84 e 4.38 ppm con dei segnali poco risolti. Lo spettro ^{31}P NMR mostra un solo segnale a 32.2 ppm, valore tipico per una trifenilfosfina legata all'oro(I) in *trans* ad un atomo d'azoto.

La reazione del legante con l'addotto di oro(I) $[Au(THT)Cl]$ in cloruro di metilene, a temperatura ambiente, per 24 h, ha portato alla formazione del complesso **19** $[Au(HL^1)Cl]$. Il complesso è stato caratterizzato tramite spettroscopia 1H NMR, IR ed analisi elementare.



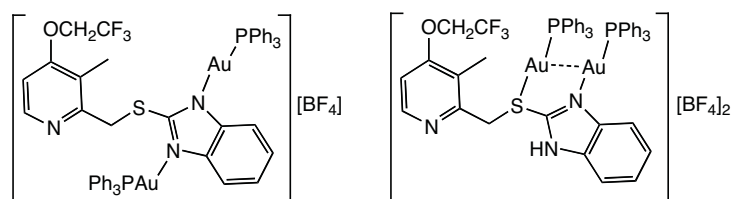
Complessi neutri $(HL^1)AuX$ ($X = Cl, \text{sacc}$)

Lo spettro IR, nella zona delle basse frequenze, mostra una banda relativa allo stretching Au-Cl a 341 cm^{-1} . Nello spettro 1H NMR in CD_2Cl_2 si osserva uno spostamento dei segnali aromatici a campi più bassi: i protoni $H^{3'}/H^{6'}$ e $H^{4'}/H^{5'}$ dell'anello benzimidazolico subiscono il maggior spostamento con $\Delta\delta$ rispettivamente di 0.12 e 0.17 ppm; inoltre i protoni $H^{3'}$ e $H^{6'}$, che nel legante danno

luogo ad un multipletto centrato a 7.55 ppm, nell'addotto danno due multipletti il cui centro è a 7.67 ppm, ad indicare un diverso intorno chimico causato dalla coordinazione dell'azoto imminico adiacente ad uno dei due protoni. I segnali dei protoni metilenici sono parzialmente sovrapposti come nel legante libero.

Per reazione del legante HL¹ con l'addotto Na[Au(sac)₂] (sac = saccarina deprotonata), sintetizzato in precedenza presso il nostro laboratorio e caratterizzato anche mediante analisi strutturale ai raggi X,⁹⁵ si è ottenuto il nuovo complesso **20** [(HL¹)Au(sac)]. Nello spettro IR sono presenti, oltre alle bande del legante L¹, le bande a 1689 e 1170 cm⁻¹ relative alle frequenze di stretching dei gruppi C=O ed S=O della saccarina. Nello spettro protonico si nota che è presente una piccolissima quantità del legante libero che, nonostante le ripetute estrazioni con etere, non si è riusciti ad eliminare. Tutti i segnali dei protoni aromatici del legante L¹ sono spostati a campi bassi, i più spostati sono, ancora una volta, i segnali dei protoni H^{4'}/H^{5'} e H^{3'}/H^{6'}, questi ultimi danno luogo, come nel caso precedente, a due multipletti, dal che se ne deduce che il sito di coordinazione è, verosimilmente, l'azoto imminico imidazolico.

Oltre ai complessi mononucleari, sono stati sintetizzati due diversi complessi dinucleari: uno monocationico [(PPh₃)Au₂(μ-L¹)](BF₄) (**21-BF₄**) in cui il legante è deprotonato, e uno dicationico [(PPh₃)Au₂(μ-HL¹)](BF₄)₂ (**22-BF₄**) in cui il legante è neutro.



Complessi dinucleari

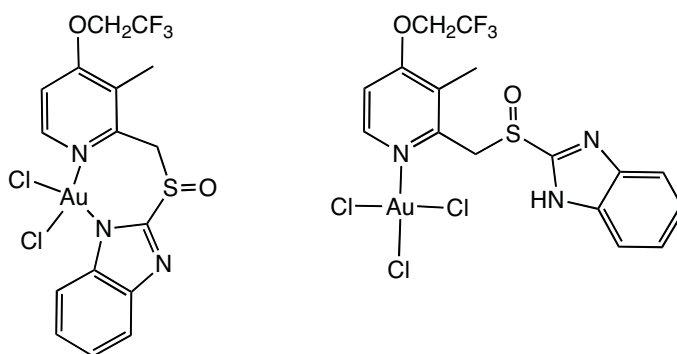
Il complesso monocationico **21-BF₄** può essere ottenuto per reazione in THF del legante deprotonato con NaH con due moli del complesso solvato [(PPh₃)Au(sol_v)](BF₄), in questo caso è il prodotto principale, oppure come prodotto secondario della reazione del legante neutro HL¹ con due moli di

[(PPh₃)Au(solv)](BF₄) in cloruro di metilene. In questo caso il prodotto principale è il complesso dicationico **22-BF₄**. Gli spettri IR dei due complessi sono molto simili, a parte una banda a 3250 cm⁻¹ presente nel complesso dicationico e dovuta allo stretching N-H. Lo spettro protonico del complesso monocationico registrato in CD₂Cl₂ è caratterizzato da segnali molto larghi ma si può vedere che il rapporto di integrazione L¹:PPh₃ è 1:2; lo spettro in CDCl₃ è invece ben risolto e mostra, oltre al multipletto dei protoni delle PPh₃, un pattern di segnali molto simile a quello del legante HL¹ con modestissimi spostamenti dei segnali. Nello spettro protonico del complesso dicationico è presente la risonanza dell’N-H a 11.6 ppm, i segnali dei protoni aromatici del legante non coperti dall’ampio multipletto della PPh₃ sono spostati solo impercettibilmente rispetto al legante libero, mentre la risonanza dei protoni metilenici CH₂-S è spostata a campi bassi di circa 0.3 ppm. Questo fa pensare ad un coinvolgimento dello zolfo nella coordinazione di uno dei due atomi di oro, mentre l’altro si suppone sia coordinato all’azoto imminico dell’anello imidazolico, e i due centri metallici potrebbero essere legati fra loro da un’interazione aurofilica: fenomeno molto frequente nei complessi polinucleari di oro(I). Lo spettro ³¹P NMR del complesso monocationico mostra un singolo segnale a 31.3 ppm, indicando per i due frammenti AuPPh₃ la coordinazione a due atomi d’azoto. L’analogo complesso con il 2-piridilbenzimidazolo (pbiH), come visto in precedenza, è stato caratterizzato anche strutturalmente. Lo spettro ³¹P del complesso dicationico **22-BF₄** mostra due segnali molto larghi a 31.2 e 33.2 ppm in rapporto 3:1.

Complessi con il Lansoprazolo (HL²)

Questo legante, avendo lo zolfo nella forma ossidata, non ha le caratteristiche riducenti del suo precursore per cui è stato possibile ottenere complessi di oro(III). La reazione tra il legante HL² e il sale di oro(III) [NBu₄][AuCl₄], in cloruro di metilene, ha portato alla formazione di una miscela in cui il prodotto principale è, verosimilmente, il complesso ciclometalato (N,N’)AuCl₂ in cui il legante agisce da chelante tramite l’azoto piridinico e quello amminico deprotonato **23**. La seconda specie è, invece, l’addotto (N,N’H)AuCl₃ in cui il legante agisce da monodentato

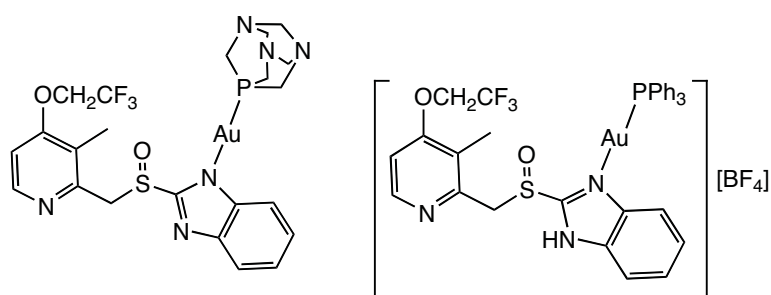
tramite l'azoto piridinico verso cui l'oro(III), dalle caratteristiche più hard rispetto all'oro(I), che invece è decisamente soft, ha una maggiore affinità. Questo addotto non è altro che il precursore del ciclometallato da cui si forma in seguito ad attivazione del legame N-H ed eliminazione di HCl.



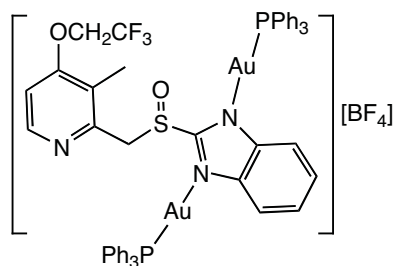
Modulando le tempistiche della reazione si è riusciti ad far sì che una specie prevalessesse sull'altra, ma non si è mai riusciti a separarle completamente. Lasciando la reazione per almeno 72 h la specie che predomina è il ciclometallato. Lo spettro ^1H NMR in DMSO mostra il segnale del protone H^6 della piridina a 8.60 ppm, spostato a campi bassi di ben 0.30 ppm rispetto al legante libero; anche la risonanza del protone H^5 si sposta a campi bassi di 0.35 ppm, mentre i segnali dei protoni $\text{H}^{3'}/\text{H}^{6'}$ e $\text{H}^{4'}/\text{H}^{5'}$ subiscono solo piccolissimi spostamenti. I protoni metilenici CH_2CF_3 , spostati anche questi a campi bassi, risuonano a 5.09 ppm, quelli del gruppo CH_2SO danno luogo ad un singoletto largo a 4.94 ppm, mentre è un AB centrato a 4.77 ppm nel legante.

Con tempi di reazione minori, per esempio 5 h, la specie che prevale è l'addotto. Lo spettro ^1H NMR, sempre in DMSO, mostra tutti i segnali a campi più bassi rispetto al complesso ciclometallato: per esempio, l' H^6 risuona a 9.38 ppm, l' H^5 a 8.01 ppm, il multipletto dei protoni $\text{H}^{3'}/\text{H}^{6'}$ a 7.71 ppm e quello dei protoni $\text{H}^{4'}/\text{H}^{5'}$ a 7.41 ppm. I protoni metilenici del gruppo CH_2CF_3 risuonano a 5.38 ppm e quelli del gruppo CH_2SO a 4.54 ppm. Lo spettro IR nella zona delle basse frequenze è caratterizzato da una banda a 370 cm^{-1} relativa allo stretching Au-Cl.

La reazione del legante deprotonato con KOH e l'addotto di oro(I) [(TPA)₂AuCl] in acqua/MeCN, ha dato il complesso **24** [(L²)Au(TPA)]. Lo spettro ¹H NMR registrato in CD₃COCD₃ mostra i doppietti dei protoni piridinici H⁶ e H⁵ rispettivamente a 8.34 e 7.07 ppm, e i multipletti dei protoni H³/H⁶ e H⁴/H⁵ rispettivamente a 7.11 e 6.61 ppm. Il quartetto dei protoni metilenici del gruppo CH₂CF₃ è centrato a 4.83 ppm ($J_{H-F} = 8.4$ Hz), mentre il segnale relativo al CH₂SO è coperto dai segnali dei gruppi metilenici della TPA, questi danno luogo ad un quartetto AB centrato a 4.64 ppm, con $J_{AB} = 12.9$ Hz, e un largo singoletto a 4.52 ppm. Lo spettro al ³¹P mostra un segnale a -57.1 ppm.



La reazione del legante con il complesso solvato [(PPh₃)Au(solvo)](BF₄) ha dato un addotto mononucleare cationico **25-BF₄**. Lo spettro IR mostra una larga banda a 3419 cm⁻¹ relativa allo stiramento N-H ed una banda intensa e larga a 1061 cm⁻¹ caratteristica dell'anione BF₄⁻. Lo spettro ¹H NMR è caratterizzato da alcuni segnali larghi, in particolare quelli relativi al protone piridinico H⁶, questo risuona a campi più alti rispetto al legante libero con un $\Delta\delta$ di -0.33 ppm, mentre i protoni H³/H⁶ risuonano a campi più bassi ($\Delta\delta = 0.14$ ppm); i segnali degli altri protoni aromatici non si spostano apprezzabilmente come pure quelle dei protoni metilenici mentre il segnale del metile, che in genere non si sposta apprezzabilmente, si sposta a campi alti con un $\Delta\delta$ di 0.26 ppm. Lo spettro ³¹P NMR rileva un singoletto relativo alla fosfina a 31.1 ppm.



Il complesso dinucleare monocationico **26-BF₄** [(PPh₃)Au(μ-L²)Au(PPh₃)](BF₄) è stato ottenuto per reazione del sale sodico del legante, NaL², con due moli di [(PPh₃)Au(solvent)](BF₄). Nello spettro IR, oltre alle bande del legante, si osservano le caratteristiche bande della fosfina a 1103 cm⁻¹ e quella dell'anione BF₄⁻ a 1056 cm⁻¹. Lo spettro ¹H NMR mostra i segnali della PPh₃ e del legante con un rapporto di integrazione di 2:1; i segnali questa volta sono ben risolti. Come nel caso del complesso mononucleare, si osserva uno spostamento a campi più alti del protone H⁶ con un Δδ di -0.44 ppm, mentre le risonanze degli altri protoni si trovano spostate a campi più bassi, in particolare il multipletto dei protoni H³/H⁶ che si spostano di 0.17 ppm rispetto al legante libero. Il centro del quartetto AB relativo ai protoni metilenici CH₂SO non si sposta ma l'AB diventa più stretto, mentre il quartetto dei protoni del gruppo CH₂CF₃ si sposta a campi più alti di 0.10 ppm; anche in questo caso il metile risuona a campi più alti di 0.34 ppm. Lo spettro ³¹P NMR mostra, inaspettatamente, due segnali della fosfina a 33.2 e 31.02 ppm in rapporto 1:2, che fa pensare ad una miscela di isomeri di legame dovuta alle diverse possibilità di coordinazione di questo legante.

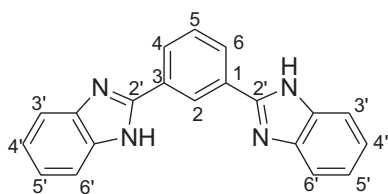
Attività citotossica

Con i complessi dei leganti HL¹ e HL² sono stati fatti test preliminari di citotossicità sempre sulla linea cellulare A2780S ed A2780, i valori dei complessi e dei leganti sono riportati in tabella (vedi sotto).

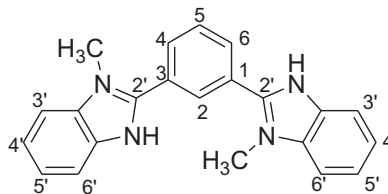
| Composto | A2780S IC ₅₀ | A2780cisR IC ₅₀ |
|---|-------------------------|----------------------------|
| HL ¹ | 26.3 ± 8.5 | 66.9 ± 10 |
| [Au(L ¹)TPA](17) | 8.99 ± 0.8 | 10.3 ± 2.8 |
| [Au(HL ¹)Cl] (19) | 10.9 ± 0.5 | 28.2 ± 2.4 |
| [Au(L ¹)sac](20) | 8.34 ± 2.1 | 13.4 ± 3.8 |
| [Au ₂ (L ₁)(PPh ₃) ₂]BF ₄ (21-BF₄) | 0.98 ± 0.1 | 1.24 ± 0.3 |
| HL ² | 45.5 ± 2.6 | 58.9 ± 15 |
| [Au(L ₂)TPA] (24) | 16.2 ± 1.1 | 13.2 ± 4.6 |
| [Au(HL ₂)PPh ₃]BF ₄ (26-BF₄) | 1.09 ± 0.2 | 0.69 ± 0.1 |
| Cisplatin | 5.2 ± 1.9 | 35 ± 7 |

Si può osservare che i leganti sono scarsamente citotossici, sebbene con qualche differenza: HL¹ è *ca.* 2 volte più attivo nei confronti della linea cellulare sensibile al cisplatino, mentre sono ugualmente inattivi nei confronti della linea resistente. Tutti i complessi mostrano attività citotossica nettamente superiore rispetto ai rispettivi leganti liberi. I complessi contenenti la TPA, in genere scarsamente attivi, mostrano un'attività decisamente maggiore rispetto ad analoghi complessi del pbiH, in particolare sulle cellule resistenti. Il complesso dinucleare **21-BF₄** e il mononucleare cationico **25-BF₄**, contenenti entrambi unità AuPPh₃ sono, come osservato per analoghi complessi del pbiH, molto attivi su entrambe le linee cellulari. Notevole il fatto che il complesso **20**, contenente leganti non-tossici, sia comunque dotato di una non trascurabile attività citotossica.

Complessi dei leganti 1,3-bis(benzimidazolil)benzene (H_2L^3) e 1,3-bis(2-metilbenzimidazolil)benzene (Me_2L^3)



H_2L^3



Me_2L^3

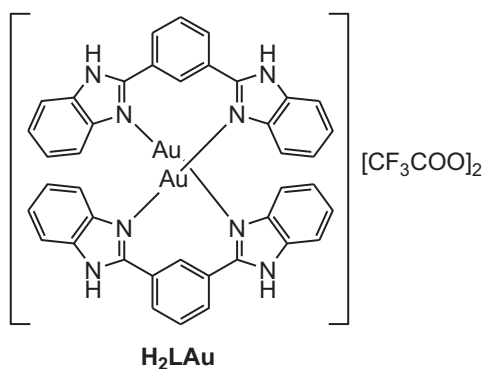
Entrambi i leganti sono stati sintetizzati mediante la reazione di condensazione tra l'acido benzene-1,3-dicarbossilico e 1,2-fenildiammina, per il 1,3-bis(benzimidazolil)benzene, e l'N-metil-1,2-fenildiammina, per il 1,3-bis(2-metilbenzimidazolil)benzene, in presenza di acido polifosforico secondo una metodica riportata in letteratura.⁹⁶

Con questi due leganti l'obiettivo iniziale era quello di ottenere specie ciclometallate di oro(III) del tipo $[(N,C,N)AuCl]^+$.⁹⁷

Complessi del legante 1,3-bis(benzimidazolil)benzene (H_2L^3)

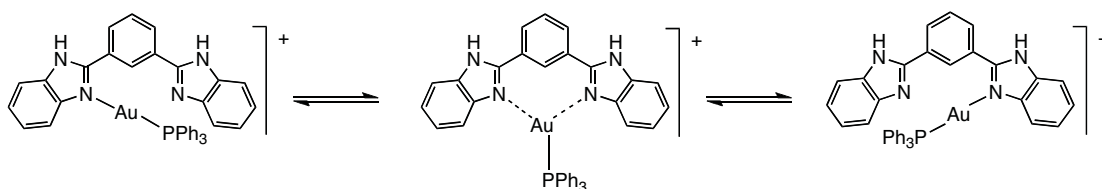
Con lo scopo di ottenere un complesso ciclometallato di oro(III), si è provata prima la reazione di metallazione diretta con $Au(OAc)_3$ in etanolo a riflusso per 48 h ma non si sono ottenuti risultati e si è recuperato il legante. Si è provata poi la reazione che prevede l'attivazione del legame C-H con l'ausilio dell' $Hg(OAc)_2$ e successiva transmetallazione con il sale di oro(III) $NaAuCl_4$ a dare il ciclometallato di oro, ma la reazione con l'acetato di mercurio non è andata a buon fine e, anche in questo caso, si è recuperato il legante. Si è provata poi l'attivazione del legame C-H mediante microonde, secondo una metodica riportata recentemente in letteratura.⁹⁸ In base a questa, si è fatto reagire il legante con l' $Au(OAc)_3$ in una miscela di acqua e acido trifluoroacetico, a 120 °C per 30 minuti. Il prodotto ottenuto è stato caratterizzato

mediante spettroscopia ^1H NMR, IR e analisi elementare e, con nostra sorpresa, invece di ottenere la specie ciclometalata di oro(III) si è ottenuta una specie dinucleare **27** di oro(I). L'analisi elementare indicava un rapporto $\text{Au}:\text{H}_2\text{L}^3:\text{CF}_3\text{COO}^- = 1:1:1$. Lo spettro protonico mostra una solo set di segnali e la presenza del protone nella posizione 2 che si voleva attivare. Lo spettro IR mostra le bande a 1672 e 1201 cm^{-1} relative agli stiramenti simmetrici e asimmetrici del gruppo carbossilato. Lo spettro al ^{19}F NMR conferma la presenza dello ione trifluoroacetato. La misura della conducibilità indica che lo ione non è coordinato e l'elevato valore è compatibile con un elettrolita 2:1. In base a questi dati, e in assenza di un'analisi strutturale ai raggi-X, la struttura proposta è quella del dimero riportato in figura; l'alternativa sarebbe una specie polimerica.



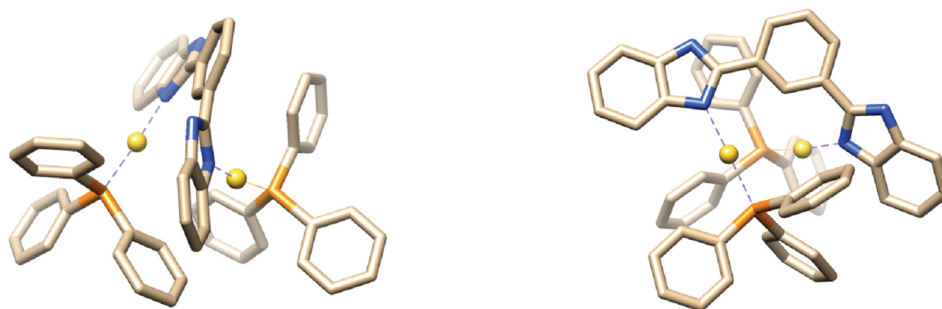
Visto i vari tentativi falliti di ottenere complessi di oro(III), si è deciso di focalizzarci sulla sintesi di complessi di oro(I).

La reazione del legante H_2L^3 in THF con il complesso solvato $[(\text{PPh}_3)\text{Au}(\text{solv})](\text{PF}_6)$ in un rapporto 1:1 ha portato alla formazione del complesso mononucleare $[(\text{H}_2\text{L}^3)\text{Au}(\text{PPh}_3)](\text{PF}_6)$ (**28-PF₆**). Lo spettro protonico è caratterizzato da segnali larghi e poco risolti probabilmente perché la molecola in soluzione è flussionale e il frammento AuPPh_3^+ si sposta velocemente, sulla scala di tempo NMR, tra i due azoti imminici come rappresentato nello schema:



Lo spettro ^{31}P NMR mostra un singoletto a 31.1 ppm relativo alla fosfina e il multipletto a -143.9 ppm relativo all'anione PF_6^- .

La reazione del legante deprotonato con KOH in metanolo e successiva aggiunta di PPh_3AuCl in un rapporto $\text{K}_2\text{L}^3:\text{Au} = 1:2$, ha portato alla formazione del complesso dinucleare neutro $[(\text{PPh}_3)\text{Au}(\mu\text{-L}^3)\text{Au}(\text{PPh}_3)]$ (**29**) di cui è stata risolta la struttura cristallina mediante diffrazione dei raggi-X su cristallo singolo.



Principali distanze (Å) ed angoli (°) di legame:

| | | | |
|-----------|----------|--------|-----------|
| Au1-N1 | 2.047(2) | Au1-P1 | 2.2429(7) |
| Au2-N3 | 2.048(2) | Au2-P2 | 2.2396(7) |
| Au1...Au2 | 4.0 | | |
| N1-Au1-P1 | | | 176.90(6) |
| N3-Au2-P2 | | | 172.11(6) |

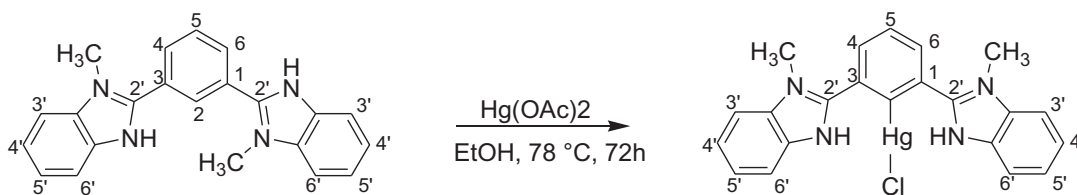
Le due distanze Au-N sono coincidenti e più corte rispetto a quelle del complesso **10-PF₆** in cui un frammento AuPPh_3 è legato all'azoto amminico deprotonato e l'altro all'azoto imminico dell'anello benzoimidazolico. Il legante non è planare, e i piani contenenti le due unità benzimidazoliche formano ciascuno un angolo diedro con il piano dell'anello benzenico centrale e i due centri metallici sono situati

rispettivamente al di sopra e al di sotto di questo piano, cosicché la molecola ha simmetria C_{2V} (come si può vedere nell'immagine a sinistra). Anche in questa struttura si manifesta un fenomeno frequente nei complessi di oro(I) con fosfine, i centri metallici tendono a stare vicini nonostante l'ingombro sterico delle fosfine. Tuttavia, in questo caso la distanza Au-Au di 4.0 Å è troppo lunga per poter essere considerata un'interazione aurofilica che, mediamente, è di 3 Å.

Il complesso è stato caratterizzato anche in soluzione: lo spettro ^1H NMR, registrato in CDCl_3 , mostra segnali ben risolti per tutti i protoni, con l'eccezione dei protoni H^3 e H^6 . Il protone H^2 risuona a 9.86 ppm, a campi più bassi di 0.80 ppm rispetto al legante libero; anche i protoni H^4 e H^6 risuonano a campi più bassi di 0.11 ppm, mentre il protone H^5 lo si trova a campi più alti di 0.26 ppm. Lo spettro NMR al ^{31}P mostra, per le due fosfine, un solo segnale a 32.0 ppm, valore tipico di una trifenilfosfina legata all'oro(I) in *trans* ad un atomo d'azoto.

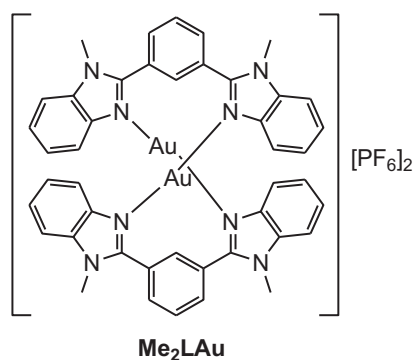
Complessi del legante 1,3-bis(2-metilbenzimidazolil)benzene (Me_2L^3)

Anche con questo legante si sono fatti vari tentativi, per ottenere il complesso ciclometallato di oro(III) $[(\text{N,C,N})\text{AuX}]^+$ per attivazione del legame C(2)-H. Questo legante, a differenza del precedente, è solubile nei comuni solventi organici e non ha altri legami facilmente attivabili, gli N-H del legante H_2L^3 , che potrebbero competere con il C-H, questo ha fatto pensare fosse più semplice ottenere la specie ciclometallata. Tuttavia, anche in questo caso, non si è avuto il risultato sperato: dalla reazione con $\text{Au}(\text{OAc})_3$ in EtOH a riflusso per 48 h, come nel caso precedente, si è recuperato legante. Dalla reazione con $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, in etanolo a riflusso per 72 h, anche se con rese molto basse, si è riusciti ad ottenere il mercuriale $[(\text{N,C,N})\text{HgCl}]$, dopo una cromatografia su colonna (vedi schema). L'assenza, nello spettro protonico, del segnale a 8.13 ppm relativo al protone H^2 e lo shift degli altri protoni hanno confermato la formazione di questo intermedio metallato.



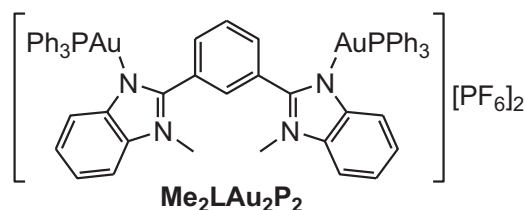
Tuttavia, non si è riusciti a mettere a punto una reazione per aumentarne la resa, pertanto non si è potuti passare allo stadio successivo, ossia la reazione di transmetallazione con $[\text{AuCl}_4]^-$ che avrebbe dovuto dare il ciclometallato di oro(III). La reazione tra il legante e il sale di oro(III) NaAuCl_4 ed un eccesso di KPF_6 in acqua e acetonitrile, condotta nel forno a microonde per 1 h a $120\text{ }^\circ\text{C}$, ha portato alla formazione di un complesso che, in base ai dati analitici – analisi elementare e misure di conducibilità – abbiamo ipotizzato essere un complesso dinucleare di oro(I) cationico $[(\text{Me}_2\text{L})_2\text{Au}_2](\text{PF}_6)_2$ (**30-PF₆**), analogo a quello ottenuto con il legante H_2L^3 . Anche in questo caso, non possiamo escludere una struttura alternativa polimerica, mentre possiamo sicuramente escludere che possa essere una specie monomerica, data la scarsissima tendenza dello ione PF_6 ad agire da legante. Lo spettro protonico mostra uno spostamento a campi più bassi soprattutto del protone H^5 che si sposta di 1.03 ppm.

Anche gli altri protoni mostrano uno spostamento a campi più bassi, il metile risuona a 4,34 ppm mentre nel legante libero lo si trova a 3.92 ppm.



Con questo legante sono stati sintetizzati ugualmente complessi di oro(I) seguendo le stesse metodiche utilizzate per il legante H_2L^3 . La reazione con due equivalenti di

$[(PPh_3)Au(solvent)](PF_6)$ ha portato alla formazione del complesso dinucleare cationico $[(Me_2L^3)(AuPPh_3)_2](PF_6)_2$ (**31-PF₆**). Lo spettro 1H NMR mostra uno spostamento a campi più bassi di tutti i segnali dei protoni dell'anello benzenico centrale (H^2 risuona a 8.61 ppm); l'attribuzione di tutti i segnali è stata fatta mediante la spettroscopia 2D-COSY e NOESY. Nello spettro ^{31}P NMR è presente un solo segnale per le due fosfine a 30.7 ppm e un multipletto a -144.5 ppm relativo al PF_6^- .



Studi in soluzione

Spettroscopia di assorbimento ed emissione

Lo spettro di assorbimento del legante registrato in MeCN, presenta tre massimi principali: la prima banda è a 203 nm ed è probabilmente attribuibile ad una transizione $\pi \rightarrow \pi^*$ della porzione aromatica del legante. Le altre bande sono a 236 nm e 307 nm.

Gli spettri di fluorescenza sono stati registrati per lunghezze d'onda di emissione comprese tra 190 e 350 nm ottenendo una λ_{em} a 365 nm. L'emissione più intensa si ottiene quando si eccita la soluzione con le lunghezze d'onda a 236 e 307 nm e non la più intensa a 203 nm. Eccitando a lunghezze d'onda di energia maggiore, per esempio a 230 nm, si ottiene sempre la stessa banda di emissione, probabilmente perché solo uno stato emette per via radiattiva, quindi con energie superiori si verifica sicuramente una conversione interna prima dell'emissione. A lunghezze d'onda elevate come 350 nm l'intensità dell'emissione diminuisce drasticamente. Si è constatato che l'intensità della banda dipende in modo lineare dalla concentrazione della soluzione, minore è la concentrazione e minore è l'intensità.

Il complesso dinucleare **29** mostra tre principali bande di assorbimento: a 206 nm, una spalla a 235 nm e a 306 nm. Le bande più intense sono quelle a 206 e 235 nm e

presentano valori di ϵ anche quattro volte superiori rispetto a quelli del legante. L'emissione massima la si ha a 368 nm eccitando la soluzione a 320 nm, valore che non si discosta molto dal legante. Il range di lunghezze d'onda di eccitazione va da 250 a 330 nm, con il massimo a 320 nm; manca la banda a 230 nm sicuramente per via della coordinazione del centro metallico. L'intensità della banda a 368 nm aumenta all'aumentare della concentrazione sino ad un valore pari a 2×10^{-5} M, per poi diminuire drasticamente a causa di fenomeni come il *quenching* oppure rilassamento non radiativo.

Il legante Me₂L presenta ugualmente tre principali assorbimenti, due massimi a 204 e 296 nm e una banda meno intensa a 235 nm. La banda a energia maggiore, a 204 nm è molto più intensa rispetto al corrispondente legante non metilato con valori di ϵ anche quattro volte maggiori. Eccitando a lunghezze d'onda comprese tra 200 e 330 nm si osserva un'emissione a 366 nm la cui intensità massima la si ottiene eccitando a 230 nm. L'intensità della banda diminuisce eccitando a lunghezze d'onda maggiori come 350 nm e si osserva inoltre come per il legante non metilato che la banda responsabile dell'emissione è quella a 235 nm e non la più intensa a 204 nm. Si osserva che la fluorescenza aumenta in modo lineare all'aumentare della concentrazione sino ad un massimo di 5×10^{-5} per poi diminuire a causa di fenomeni come *quenching* e rilassamento non radiativo.

Lo spettro di assorbimento del complesso **31-PF₆** presenta tre assorbimenti massimi che sono a 205, 235 e 292 nm. Dagli spettri di fluorescenza si osserva un'emissione a 374 nm la quale presenta il suo massimo eccitando a 305 nm. Lo spettro di fluorescenza è molto simile a quello del complesso con il legante non metilato e si intravede anche la banda di eccitazione presente nel legante (λ_{ec} 230 nm) ma con un'intensità molto inferiore. Anche in questo caso si verifica un aumento dell'intensità della banda di fluorescenza all'aumentare della concentrazione con un massimo a 2×10^{-5} M per poi diminuire come succede per il legante e per il complesso **29**. Il valore di resa quantica registrato per il complesso è inferiore rispetto a quello registrato per il legante, probabilmente per fenomeni di *intersystem crossing*, processo non radiativo dovuto alla transizione tra gli stati di singoletto e tripletto, anche se il diverso comportamento del complesso **29** rende dubbia questa interpretazione.

Voltammetria ciclica

Dei due leganti e dei due complessi dinucleari recanti le fosfine si è voluto approfondire il comportamento in soluzione mediante studi di voltammetria ciclica. Le analisi sono state eseguite a temperatura ambiente e i composti solubilizzati in MeCN. Come elettrodo di lavoro e contro elettrodo sono stati utilizzati degli elettrodi combinati di Platino, mentre il riferimento è un elettrodo di Ag/AgCl immerso in KCl 3M. l'elettrolita di supporto anche in questo caso è il TBAPF₆ (tetrabutylammonio esafluorofosfato) 0.1 M.

Per quanto riguarda il legante H₂L non è stato possibile effettuare l'analisi a causa della scarsa solubilità.

Il complesso **29** invece risulta molto più solubile, presenta, per un intervallo di velocità di scansione che va da 0.05-0.20 V/s, un picco catodico a $E_{pc} = -1.54$ V attribuibile alla riduzione Au(I) → Au(0). Il voltammogramma presenta anche un picco anodico a $E_{pa} = -0.04$, attribuibile all'ossidazione di Au(0) → Au(I) confermata anche dal fatto che non si deposita oro metallico sulla superficie dell'elettrodo.

Probabilmente l'oro elementare elettrogenato viene stabilizzato dalle fosfine che sono donatori π acidi, infatti il picco anodico non compare quando viene effettuata prima l'ossidazione e poi la riduzione.

Il legante Me₂L presenta un picco catodico compreso tra -0.54 e -0.61 per velocità di scansione comprese tra 0.02 e 0.10 V/s, attribuibile alla riduzione dell'anello benzimidazolico vista la somiglianza con il legante pbiH.

Il complesso **31-PF₆** presenta un picco di riduzione $E_{pc} = -1.49$ osservabile ad una velocità di scansione di 0.20 V/s attribuibile alla riduzione Au(I) → Au(0). È presente anche un picco di ossidazione compreso tra 0.95 e 1.04 V attribuibile all'ossidazione Au(0) → Au(I) a velocità di scansione comprese tra 0.05 e 1.15 V/s. È presente anche un secondo picco tra -0.22 e -0.30 V, a velocità di scansione tra 0.02 e 0.20 V/s, attribuibile all'anello benzoimidazolico del legante, la cui presenza dell'oro fa sì che il potenziale di riduzione si registri a valori maggiori rispetto al legante libero.

Attività citotossica

I complessi con i leganti H_2L^3 e Me_2L^3 sono stati testati sulla linea A2780/S, A2780R, quella del carcinoma polmonare A549 e anche sulla linea cellulare sana HEK-293. I dati sono riportati in tabella (vedi sotto).

| Composto | A2780/S | A2780/R | A549 | HEK-293 |
|--------------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| 28-PF₆ | 2.76 ± 0.2 | 2.08 ± 0.63 | - | - |
| 29 | 0.29 ± 0.08 | 1.2 ± 0.3 | 0.59 ± 0.15 | 1.06 ± 0.63 |
| 31-PF₆ | 0.51 ± 0.11 | 1.5 ± 0.9 | 0.87 ± 0.22 | 4.06 ± 1.12 |
| 27 | 7.28 ± 1.28 | 4.39 ± 0.67 | - | - |
| 30-PF₆ | 16.01 ± 3.94 | 6.51 ± 0.92 | - | - |
| Cisplatin | 5.2 ± 1.9 | 35 ± 7 | - | - |

Come descritto in tabella tutti i complessi mostrano un'ottima attività antiproliferativa contro la linea cellulare del tumore ovarico umano, sia sensibile che resistente, in modo particolare i complessi dinucleari contenenti le fosfine hanno valori di IC_{50} nel range nanomolare. Al momento, i complessi risultati più attivi sono stati testati anche sulla linea A549 su cui hanno evidenziato un'alta attività antiproliferativa e sulla linea HEK-293 risultando attivi anche su quest'ultima ma in misura minore, soprattutto il complesso **31-PF₆**.

Gli studi sull'attività citotossica degli altri complessi sono ancora in fase di sperimentazione.

Sezione sperimentale:

Sintesi dei leganti:

Sintesi del legante 2-(2'-piridil)benzoimidazolo pbiH

Ad una quantità stechiometrica di ortofenildiammina (0.879g, 8.13 mmol) si addiziona 1g di acido picolinico e 2.16g di acido polifosforico (PPA). Si lascia reagire per 3h a riflusso. Successivamente si lascia raffreddare, si neutralizza l'acido in eccesso con ammoniaca e si filtra il solido su buchner. Il solido viene solubilizzato in EtOH a caldo, si aggiunge carbone attivo e si lascia sotto agitazione per qualche minuto. Successivamente si filtra su carta grezza, si concentra la soluzione, si precipita con esano e si filtra su buchner ottenendo un solido bianco.

Resa: 76%

Peso molecolare: 195.22 g/mol

mp: 226 °C

¹H NMR (CDCl₃)

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J (Hz) | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|---------------------|----------------------------------|
| 7.30 | m | 2H | 9.3,6.7,5.4,1.2,0.8 | H ^{4'} ,H ^{5'} |
| 7.38 | ddd | 1H | 7.5,4.8,1.2 | H ⁵ |
| 7.49 | m(broad) | 1H | 9.3,5.6,1.9 | H ^{3'} |
| 7.86 | s (broad) | 1H | 9.1,1.6,1.3 | H ^{6'} |
| 7.88 | td | 1H | 8.4,1.7 | H ⁴ |
| 8.44 | d | 1H | 7.9,1.1 | H ³ |
| 8.64 | d | 1H | 4.8,1,7 | H ⁶ |
| 10.77 | s | 1H | | NH |

Tesi di Dottorato di Maria Serratrice

Sintesi e sviluppo di complessi di oro con leganti imidazolici: applicazioni in campo farmacologico e nella catalisi

Dottorato in Scienze e Tecnologie Chimiche, indirizzo Scienze Chimiche

Università degli Studi di Sassari

Sintesi del legante 2-[[4-(2,2,2-trifluoroetossi)-3-metilpiridin-2-il]metil]tio-1H-benzimidazolo HL¹:

Ad una soluzione di NaOH (10 ml, 37.5 mmol) viene addizionato il 2-mercapto benzoimidazolo (1.57 g, 10.4 mmol); la soluzione viene lasciata sotto agitazione a 30-40 °C fino ad avvenuta omogeneizzazione.

Alla soluzione viene addizionato il 2-clorometil-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetossi)piridina idrocloruro (2.50 g, 9.06 mmol) e acqua (15 ml).

Si lascia sotto agitazione per 2-3 h a 25-30 °C.

Trascorso questo tempo si filtra su buchner il solido bianco e lo si ricristallizza da cloruro di metilene/ Esano.

Resa: 90%

Peso molecolare: 353.8 g/mol

mp: 170 °C

¹H NMR (CDCl₃)

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J (Hz) | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|----------|-----------------------------------|
| 2.33 | s | 3H | | -CH ₃ |
| 4.39 | q | 2H | 7.7 | -OCH ₂ CF ₃ |
| 4.42 | s | 2H | | -CH ₂ S |
| 6.73 | d | 1H | 5.8 | H ⁵ |
| 7.20 | d | 2H | 3.0,3.2 | H ⁴ ,H ^{4'} |
| 7.54 | d | 2H | 3.0,3.2 | H ³ ,H ^{3'} |
| 8.43 | d | 1H | 5.6 | H ⁶ |

Sintesi del legante 2-[[4-(2,2,2-trifluoroetossi)piridin-2-il]etilsulfonil]benzimidazolo HL²

Una quantità del legante HL¹ (1.00 g, 2.83 mmol) viene solubilizzata in poco MeCN (9 ml) ed in seguito viene addizionata una soluzione di NaOCl (2 ml, 3.30 mmol) / NaOH/ H₂O (0.13 g, 3.39 mmol, 2 ml), sotto vigorosa agitazione. Si lascia tutto a reagire per 2 h a 25 °C. Si ha variazione di colore da bianco a giallo scuro, si addizionano 5 ml di H₂O, si porta il sistema ad una temperatura compresa tra 0 e -10 °C e si corregge il pH a circa 9 addizionando una soluzione di acido acetico al 10%. Si aggiunge H₂O (15 ml) e si lascia reagire per 15 h a questa temperatura. Si filtra il solido bianco su buchner e si ricristallizza da cloruro di metilene/Esano.

Resa: 85%

Peso molecolare: 368.8 g/mol

mp: 178 °C

¹H NMR (CDCl₃)

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J(Hz) | Attribuzione |
|----------------|---------------------|------------------|--------------|----------------------------------|
| 2.22 | s | 3H | | CH ₃ |
| 4.38 | q | 2H | 7.8 | OCH ₂ CF ₃ |
| 4.75 | sisistema AB | 2H | 5.4, 13.5 | CH ₂ SO |
| 6.66 | d | 1H | 5.6 | H ⁵ |
| 7.34 | dd | 2H | 3.1, 3.1 | H ⁴ /H ^{4'} |
| 7.66 | dd | 2H | 3.1, 3.1 | H ³ /H ^{3'} |
| 8.35 | d | 1H | 5.6 | H ⁶ |

Sintesi del legante 1,3-bis(benimidazolil)benzene H₂L

Si addiziona ortofenilendiammina (1.28g, 12 mmol) ad 1 g di acido isoftalico in rapporto 2:1 con aggiunta di acido polifosforico (6g). Si lascia ricadere per 4h a 200 °C. Trascorso questo tempo si lascia raffreddare e si neutralizza l'acido in eccesso con ammoniaca e si filtra su buchner il precipitato. Si solubilizza in MeOH a caldo, si aggiunge carbone attivo e si lascia sotto agitazione per qualche minuto. La soluzione viene filtrata su carta grezza, concentrata a piccolo volume e precipitata con esano a dare un solido bianco.

Resa: 82%

Peso molecolare: 310.3 g/mol

mp: > 220 °C

¹H NMR (DMSO)

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J (Hz) | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|----------------------------------|--------------|
| 7.24 | m | 4H | H ^{4'} /H ^{5'} | |
| 7.71 | AB(largo) | 4H | H ^{3'} /H ^{6'} | 6.9 |
| 7.75 | t | 1H | H ⁵ | 7.8 |
| 8.27 | dd | 1H | H ⁴ /H ⁶ | 8.1, 1.8 |
| 9.06 | s | 1H | H ² | |
| 13.21 | s | 1H | NH | |

Sintesi del legante 1,3-bis(2-metilbenzimidazolil)benzene Me₂L

Si addiziona N-metil-1,2 fenilendiammina (1.46 g, 12 mmol) ad 1 g di acido isoftalico(6 mmol) in rapporto 2:1 e si aggiunge acido polifosforico (6 g). Si lascia ricadere per 4 h alla temperatura di 200 °C. Trascorso questo tempo si lascia raffreddare, si neutralizza l'acido in eccesso con ammoniaca e si filtra il precipitato su buchner. Si solubilizza in MeOH a caldo con l'aggiunta di carbone attivo e si lascia sotto agitazione per qualche minuto. Si filtra la soluzione su carta grezza, si concentra e si precipita con esano ottenendo un solido bianco.

Resa: 75%

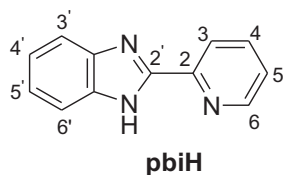
Peso molecolare: 338.4 g/mol

mp: 215 °C

¹H NMR (CDCl₃)

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J (Hz) | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|---------------|----------------------------------|
| 3.92 | s | 6H | | Me |
| 7.35 | m | 4H | | H ^{4'} /H ^{5'} |
| 7.43 | m | 2H | 6.4, 2.4, 2.0 | H ^{3'} |
| 7.72 | t | 1H | 7.8 | H ⁵ |
| 7.85 | m | 2H | 6.4, 2.4, 2.0 | H ^{6'} |
| 7.93 | dd | 2H | 7.8, 1.6 | H ⁴ /H ⁶ |
| 8.13 | s | 1H | | H ² |

Complessi con il 2-(2'-piridil)benzoimidazolo (pbiH)



Complessi mononucleari

Sintesi di [Au(pbi)Cl₂] (1):

Ad una soluzione del legante (195.2 mg, 1 mmol) in MeCN (e ml) viene addizionata una soluzione acquosa del sale NaAuCl₄ * 2H₂O (397.9 mg, 1 mmol). La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione per 24 h, a 25 °C, al riparo dalla luce.

Trascorso questo tempo si filtra il solido marrone su buchner, viene lavato con acqua, EtOH e Et₂O, ricristallizzato con CH₃NO₃ a caldo e precipitato con Et₂O.

Resa: 92%

mp: 220 °C

formula: C₁₂H₈AuCl₂N₃

Analisi elementare:

| Calcolato | Trovato |
|-----------|----------|
| C% 31.19 | C% 31.27 |
| H% 1.75 | H% 1.61 |
| N% 9.09 | N% 8.91 |

IR(nujol): ν cm⁻¹: 1612 m, 1564 w, 1531 w, 374 - 358 (Au-Cl) s;

¹H NMR (DMSO):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J(Hz) | Attribuzione |
|----------------|---------------------|------------------|-----------------|----------------------------------|
| 7.27 | m | 2H | 9.3,6.3,4.8,2.0 | H ^{4'} /H ^{5'} |
| 7.75 | m | 1H | 9.3, 6.2, 3.0 | H ^{6'} |
| 7.80 | td | 1H | 7.7, 1.8 | H ⁵ |
| 8.35 | d | 1H | 7.9 | H ³ |
| 8.38 | m | 1H | 9.3, 4.8, 3.0 | H ^{3'} |
| 8.46 | t | 1H | 7.8 | H ⁴ |
| 9.24 | d | 1H | 6.0 | H ⁶ |

Sintesi di [Au(pbi)(OAc)₂] (2):

Una soluzione contenente il legante (97.6 mg, 0.5 mmol) e Au(OAc)₃ (187.6 mg, 0.5 mmol) in acido acetico (30 ml), viene lasciata reagire a riflusso per 3h.

Trascorso questo tempo la soluzione viene filtrata su celite e portata a secco.

Il prodotto viene ricristallizzato da CH₂Cl₂/Et₂O.

Resa: 61%

mp: 170 °C

formula: C₁₆H₁₄AuN₃O₄

Analisi elementare:

Calcolato Trovato

C% 37.7 C% 37.5

H% 2.77 H% 2.69

N% 8.25 N% 8.05

IR(nujol): ν cm⁻¹: 1685-1671 (COO_{asym}) s; 1376 (COO_{sym}) s; 1255 (COO_{sym}) s; 322.0 e 279.6 (Au-O) s;

¹H NMR (CDCl₃):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | <i>J</i> (Hz) | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|---------------|-----------------------------------|
| 2.29 | s | 3H | | Me |
| 2.36 | s | 3H | | Me |
| 7.30 | m | 2H | 9.3, 4.8, 3.3 | H ^{4'} /H ^{5'} |
| 7.57 | m+m | 2H | | H ^{6'} + H ^{5'} |
| 7.76 | m | 1H | 9.3, 4.8, 3.3 | H ^{3'} |
| 8.24 | td | 1H | 7.8, 1.3 | H ⁴ |
| 8.36 | d | 1H | 8.1 | H ³ |
| 8.41 | d | 1H | 6.0 | H ⁶ |

Sintesi di [Au(pbiH)Cl] x 1/3 pbiH (3):

Ad una soluzione del legante (195.3 mg, 1.0 mmol) disciolto in cloruro di metilene (10 ml) viene addizionata una soluzione contenente THTAuCl (312.1 mg, 1.0 mmol) sempre in cloruro di metilene (10 ml). La miscela viene lasciata per 24 h, a temperatura ambiente ed al riparo dalla luce.

Trascorse le 24 h si filtra su celite, si porta a secco la soluzione e si ricristallizza il tutto in CHCl₃/Et₂O. La caratterizzazione indica la presenza del legante libero in un rapporto 1:3 con il complesso.

Resa: 70%

mp: 220 °C

C₁₆H₁₂AuClN₄

Analisi elementare:

| Calcolato | Trovato |
|------------------|----------------|
| C% 30.0 | C% 38.9 |
| H% 2.45 | H% 2.37 |
| N% 11.4 | N% 11.2 |

IR(nujol): ν cm⁻¹: 3174 (N-H) broad; 1589 w; 736 s; 428 (Au-N) m; 347 (Au-Cl) m;

¹H NMR(CDCl₃):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J(Hz) | Attribuzione |
|----------------------------------|---------------------|------------------|---------------|----------------------------------|
| 7.48 | m | 2H | 9.3, 6.3, 3.0 | H ^{4'} /H ^{5'} |
| 7.56 | dd | 1H | 7.8, 4.8 | H ⁵ |
| 7.61 | m | 1H | 9.3, 6.3, 3.0 | H ^{3'} |
| 8.00 | td | 1H | 8..4, 1.8 | H ⁴ |
| 8.08 | m | 1H | 9.3, 6.3, 3.0 | H ^{6'} |
| 8.73 | d | 1H | 4.5 | H ⁶ |
| 9.72 | d | 1H | 7.8 | H ³ |
| 11.12 | s | 1H | | NH |

Sintesi di [(pbiH)Au(PPh₃)]PF₆ (4-PF₆):

Ad una soluzione dell'addotto PPh₃AuCl (247.4 mg, 0.5 mmol) in diclorometano (40ml) viene addizionata una soluzione del sale AgPF₆; il tutto viene lasciato sotto agitazione per 10 min sino alla completa formazione di AgCl. Trascorso questo tempo si filtra la soluzione su celite separandola dal precipitato e la si aggiunge ad una soluzione del legante (195.2 mg, 0.5 mmol) sempre in diclorometano. Si lascia reagire la miscela per 3 h a temperatura ambiente ed al riparo dalla luce. Dopo le 3 h la soluzione si filtra su celite, si concentra e si precipita con Et₂O.

Resa: 55%

mp: 160 °C

C₃₀H₂₄AuF₆N₃P₂

Analisi elementare:

| calcolato | trovato |
|------------------|----------------|
| C% 45.1 | C% 45.3 |
| H% 3.03 | H% 2.97 |
| N% 5.26 | N% 5.12 |

IR(nujol): ν cm⁻¹: 3323 (N-H) m; 1105 (PPh₃) s; 840 (PF₆) s;

¹H NMR(CDCl₃):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J(Hz) | Attribuzione |
|----------------------------------|---------------------|------------------|---------------|----------------------------------|
| 7.44 | m | 2H | 8.7, 6.0, 2.6 | H ^{4'} /H ^{5'} |
| 7.50 | m broad | 1H | | H ⁵ |
| 7.58-7.70 | M | 15H | | PPh ₃ |
| 7.86 | m broad | 1H | | H ^{6'} |
| 7.94 | m broad | 1H | | H ^{3'} |
| 7.98 | t broad | 1H | 7.0 | H ⁴ |
| 8.27 | d broad | 1H | 5.0 | H ⁶ |
| 8.53 | d broad | 1H | 7.0 | H ³ |

| | | | |
|-------|---|----|----|
| 13.11 | s | 1H | NH |
|-------|---|----|----|

^{31}P NMR(CDCl_3): δ 31.4 ppm (s) PPh_3 ; -143.9 ppm (m) PF_6 ;

Sintesi di [Au(pbi)PPh₃] (5):

Ad una soluzione dell'addotto [(pbiH)Au(PPh₃)]PF₆ (191.0 mg, 0.24 mmol) in metanolo (25ml) viene addizionato KOH (14.0 mg, 0.24 mmol); il tutto viene lasciato sotto agitazione per 3 h, al riparo dalla luce, a temperatura ambiente.

Trascorso questo tempo il solvente viene rimosso al rotavapor e il prodotto grezzo viene ricristallizzato da cloruro di metilene/Et₂O a dare un solido bianco.

Resa: 64%

mp: 110 °C

C₃₀H₂₃AuN₃P

Analisi elementare:

| Calcolato | Trovato |
|------------------|----------------|
| C% 55.1 | C% 54.9 |
| H% 3.55 | H% 3.48 |
| N% 6.43 | N% 6.28 |

IR(nujol): ν cm⁻¹: 1160, 1587 w; 1101 m;

¹H NMR (CDCl₃):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J(Hz) | Attribuzione |
|----------------------------------|---------------------|------------------|---------------|----------------------------------|
| 7.19 | m (BB') | 2H | 9.3, 6.0, 3.2 | H ^{4'} /H ^{5'} |
| 7.21 | ddd | 1H | 7.7, 4.9, 1.3 | H ⁵ |
| 7.49-7.59 | m + m | 9H | | H ^m /H ^p |
| 7.71 | m | 6H | | H ^o |
| 7.77 | td | 1H | 8.0, 1.7 | H ⁴ |
| 7.84 | m | 2H | 9.1, 5.9, 3.2 | H ^{3'} /H ^{6'} |
| 8.20 | dd | 1H | 4.8, 0.9 | H ⁶ |
| 8.57 | d | 1H | 8.1 | H ³ |

³¹P NMR(CDCl₃): δ 33.8 ppm (s) PPh₃

Sintesi di [Au(pbi)(TPA)] (6):

Ad una soluzione del legante (97.61 mg, 0.5 mmol) in MeCN (3 ml) viene addizionata una soluzione acquosa contenente KOH (26.5 mg, 0.5 mmol). A questa soluzione viene addizionata una sospensione acquosa contenente (TPA)AuCl (195.0 mg, 0.5 mmol, 20 ml). La miscela viene lasciata sotto agitazione per 24 h a temperatura ambiente ed al riparo dalla luce. Trascorso questo tempo si filtra su buchner il solido, si lava con acqua /EtOH/ Et₂O e si ricristallizza da acetone/Et₂O.

Resa: 49%

mp: 235 °C

C₁₈H₂₀AuN₆P

Analisi elementare:

| Calcolato | Trovato |
|------------------|----------------|
| C% 39.4 | C% 39.3 |
| H% 3.68 | H% 3.48 |
| N% 15.3 | N% 15.2 |

IR(nujol): ν cm⁻¹: 1590 m; 1281 s; 1240 m; 1011 s; 970 s; 948 m; 737 s;

¹H NMR (acetone d₆):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J(Hz) | Attribuzione |
|----------------------------------|---------------------|------------------|---------------|----------------------------------|
| 4.58 | s | 6H | | N-CH ₂ -P |
| 4.67 | AB q | 6H | 12.8 | N-CH ₂ -N |
| 7.03 | m BB' | 2H | 9.3, 6.0, 3.2 | H ^{4'} /H ^{5'} |
| 7.40 | ddd | 1H | 7.5, 4.8, 1.2 | H ⁵ |
| 7.59 | m AA' | 2H | 9.1, 5.9, 3.2 | H ^{3'} /H ^{6'} |
| 7.88 | td | 1H | 7.9, 1.8 | H ⁴ |
| 8.43 | dt | 1H | 7.9, 1.2 | H ³ |
| 8.61 | ddd | 1H | 4.8, 1.8, 0.9 | H ⁶ |

³¹P NMR (acetone d₆): δ -65.1 ppm (s) TPA

Complessi dinucleari

Sintesi di $[\text{Au}_2(\text{pbi})\text{Cl}_3]$ (7):

Ad una soluzione di THTAuCl (112.2 mg, 0.35 mmol) in MeCN (10 ml) viene addizionata una sospensione del complesso **1** (230.2 mg, 0.35 mmol) in MeCN (50ml). La risultante miscela viene lasciata sotto agitazione per 24 h, a temperatura ambiente, al riparo dalla luce. Trascorso questo tempo si filtra su buchner il solido, la soluzione viene concentrata a piccolo volume. L'addizione di etere porta alla formazione di un precipitato arancione.

Resa: 57%

mp: 193-195 °C

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Au}_2\text{N}_3\text{Cl}_3$

Analisi elementare:

| Calcolato | Trovato |
|-----------|---------|
| C% 20.7 | C% 20.5 |
| H% 1.16 | H% 0.98 |
| N% 6.05 | N% 5.95 |

IR(nujol): $\nu \text{ cm}^{-1}$: 1612 s; 1566 m; 1531 m; 822 m; 434 s; 376-359 (Au-Cl) s;

^1H NMR (DMSO):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | $J(\text{Hz})$ | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|----------------|-------------------------------|
| 7.53 | m BB' | 2H | 9.3, 6.2, 3.2 | $\text{H}^{4'}/\text{H}^{5'}$ |
| 7.74 | ddd | 1H | 7.7, 4.8, 1.2 | H^5 |
| 7.81 | m AA' | 2H | 9.3, 6.2, 3.2 | $\text{H}^{3'}/\text{H}^{6'}$ |
| 8.20 | td | 1H | 7.8, 1.5 | H^4 |
| 8.40 | d | 1H | 7.8 | H^3 |
| 8.90 | d | 1H | 4.8 | H^6 |

Sintesi di [Au₂(pbi)(PPh₃)₂Cl₂] (8-PF₆):

Una soluzione contenente l'addotto PPh₃AuCl (247.4 mg, 0.5 mmol) e AgPF₆ (127.0 mg, 0.5 mmol) in acetone (30 ml) viene lasciata sotto agitazione sino alla completa precipitazione di AgCl. Dopo 10 min la soluzione viene filtrata ed addizionata ad una sospensione del complesso **1** (230.0 mg, 0.5 mmol) in acetone (20 ml). Il tutto viene fatto reagire per 2 h, a temperatura ambiente ed al riparo dalla luce. Trascorso questo tempo il solido arancione viene filtrato su buchner e ricristalizzato da MeCN/Et₂O.

Resa: 64%

mp: 225 °C

C₃₀H₂₃Au₂Cl₂F₆N₃P

Analisi elementare:

Calcolato **Trovato**

C% 33.8 C% 33.5

H% 2.17 H% 2.04

N% 3.94 N% 3.88

IR(nujol): ν cm⁻¹: 1698 s; 1103 m; 840 s; 380 (Au-Cl) m;

¹H NMR(CDCl₃):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | <i>J</i> (Hz) | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|---------------|----------------------------------|
| 7.32 | m | 2H | 9.1, 4.8, 4.3 | H ^{4'} /H ^{5'} |
| 7.47-7.56 | m | 15H | | PPh ₃ |
| 7.64 | dd | 1H | 7.5, 6.0 | H ⁵ |
| 7.80 | m | 1H | 6.1, 4.8 | H ^{6'} |
| 8.25 | pseudo t | 1H | 7.8, 7.5 | H ⁴ |
| 8.42 | d | 1H | 7.8 | H ³ |
| 8.53 | m | 1H | 9.3, 5.1, 4.2 | H ^{3'} |
| 9.40 | d | 1H | 6.0 | H ^{6''} |

^{31}P NMR (acetone d_6): δ 32.7 ppm(s) PPh_3 ; -143.5 ppm (m) PF_6

Sintesi di $[\text{Au}_2(\text{pbi})(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)][\text{PF}_6]$ (9- PF_6):

Ad una soluzione dell'addotto PPh_3AuCl (227.5 mg, 0.46 mmol) in diclorometano (30 ml) viene addizionato AgPF_6 (116.3 mg, 0.46 mmol); il tutto viene lasciato sotto agitazione sino alla completa formazione di AgCl . Dopo 10 min si filtra la soluzione e la si addiziona ad un'altra contenente l'addotto **2** $[\text{Au}(\text{pbi})(\text{OAc})_2]$ sempre in diclorometano (20ml). Il tutto viene fatto reagire per 2 h a temperatura ambiente e dal riparo dalla luce. Trascorso questo tempo si filtra su celite, si concentra al rotavapor e si precipita con Et_2O ottenendo un solido giallo che viene filtrato su buchner.

Resa: 52%

mp: 160 °C

$\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{Au}_2\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4\text{P}_2$

Analisi elementare:

| Calcolato | Trovato |
|-----------|---------|
| C% 36.7 | C% 36.5 |
| H% 2.63 | H% 2.53 |
| N% 3.77 | N% 3.65 |

IR(nujol): ν cm^{-1} : 1676 (COOasym) m; 1265 (COOsym) s; 1103 m; 840 s; 280 (Au-O) s;

¹H NMR(CDCl₃):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J(Hz) | Attribuzione |
|----------------|---------------------|------------------|---------------|----------------------------------|
| 2.29 | s BB' | 3H | | CH ₃ |
| 2.34 | s | 3H | | CH ₃ |
| 7.39 | m | 2H | 9.3, 6.0, 3.0 | H ^{4'} /H ^{5'} |
| 7.59-7.66 | m | 15H | | PPh ₃ |
| 7.81 | m AA' | 2H | 9.3, 6.0, 3.0 | H ^{3'} /H ^{6'} |
| 7.85 | pseudo t | 1H | 7.2, 6.9 | H ⁵ |
| 8.47 | t | 1H | 8.1 | H ⁴ |
| 8.49 | d | 1H | 5.4 | H ⁶ |
| 8.73 | d | 1H | 7.5 | H ³ |

³¹P NMR (CD₂Cl₂): δ 30.8 ppm (s) PPh₃; -144.3 ppm (m) PF₆;

Sintesi di [Au₂(pbi)(PPh₃)₂][PF₆] (10-PF₆):

Una soluzione contenente l'addotto PPh₃AuCl (247.4 mg, 0.5 mmol) e AgPF₆ (126.3 mg, 0.5 mmol) in acetone (30 ml) viene lasciata sotto agitazione sino alla completa precipitazione di AgCl. Dopo 10 min la soluzione viene filtrata su celite ed addizionata ad una sospensione contenente il legante pbiH (97.6 mg, 0.5 mmol) e KOH (26.5 mg, 0.5 mmol) in H₂O/MeCN (20 ml). Si nota subito la formazione di un solido bianco e si lascia il tutto a reagire per 12 h, a temperatura ambiente ed al riparo dalla luce. Trascorso questo tempo si porta secco si ricristallizza da CH₂Cl₂/Et₂O.

Resa: 34%

mp: 240 °C

C₄₈H₃₈Au₂F₆N₃P₃

Analisi elementare:

| Calcolato | Trovato |
|-----------|---------|
| C% 45.8 | C% 46.0 |
| H% 3.05 | H% 3.14 |
| N% 3.34 | N% 3.31 |

IR(nujol): ν cm⁻¹: 1104 m (PPh₃); 840 s (PF₆); 558 s; 546 s;

¹H NMR(CD₂Cl₂):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J(Hz) | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|---------------|----------------------------------|
| 7.43 | m | 2H | 9.3, 6.0, 3.0 | H ^{4'} /H ^{5'} |
| 7.51 | ddd | 1H | 7.5, 4.8, 1.1 | H ⁵ |
| 7.57-7.70 | m | 30H | | PPh ₃ |
| 7.78 | td | 1H | 7.8, 1.8 | H ⁴ |
| 8.01 | m | 2H | 9.3, 6.0, 3.2 | H ^{3'} /H ^{6'} |
| 8.41 | d | 1H | 4.8 | H ⁶ |
| 8.93 | d | 1H | 7.7 | H ³ |

^{31}P NMR (CD_2Cl_2): δ 32.6 ppm (s) PPh_3 ; -143.4 ppm (m) PF_6 ;

Complessi del pbiH eterodinucleari:**Sintesi di [Pd(pbiH)Cl₂] (11):**

Ad una soluzione del legante (150 mg, 0.77 mmol) il EtOH (10 ml) viene addizionata una soluzione contenente K₂PdCl₄ (250 mg, 0.77 mmol) nello stesso solvente (30 ml). La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione per 6 h, a 78 °C ed al riparo dalla luce. Trascorso questo tempo si porta a temperatura ambiente, si filtra su buchner il solido beige e si lava con acqua, EtOH ed Et₂O.

Resa: 87%

m.p.: > 220 °C

C₁₂H₉N₃Cl₂Pd

Analisi Elementere:

| Calcolato | Trovato |
|------------------|----------------|
| C% 37.8 | C% 37.9 |
| H% 2.60 | H% 2.50 |
| N% 11.0 | N% 10.9 |

IR(nujol): ν cm⁻¹: 1612 w, 1588 w, 1567 m, 1481 s, 1459 s, 1446 m;

¹H NMR (dmsO):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J(Hz) | Attribuzione |
|----------------------------------|---------------------|------------------|--------------|---------------------------------|
| 7.40 | t | 1H | 7.2 | H ^{4'} |
| 7.48 | t | 2H | 7.2 | H ⁶ /H ^{5'} |
| 7.76 | d | 1H | 7.6 | H ^{3'} |
| 7.81 | t | 1H | 6.4 | H ⁵ |
| 8.32 | d | 1H | 7.2 | H ³ |
| 8.41 | t | 1H | 6.8,6.8,1.6 | H ⁴ |
| 9.09 | d | 1H | 5.2 | H ⁶ |
| 14.85 | s | 1H | | NH |

Tesi di Dottorato di Maria Serratrice

*Sintesi e sviluppo di complessi di oro con leganti imidazolici: applicazioni in campo farmacologico e nella catalisi
Dottorato in Scienze e Tecnologie Chimiche, indirizzo Scienze Chimiche
Università degli Studi di Sassari*

Sintesi di [Pt(pbiH)Cl₂] (12):

Ad una soluzione del legante (97.6 mg, 0.5 mmol) in diclorometano (20 ml) viene addizionata una soluzione dell'addotto [Pt(dmsO)₂Cl₂] (211 mg, 0.5 mmol) solubilizzato nello stesso solvente (30 ml). Dopo 10 min la soluzione diventa torbida per la formazione di un precipitato. Lascio il tutto a reagire per 3 h, a temperatura ambiente ed al riparo dalla luce. Trascorso questo tempo filtro sotto vuoto il solido giallo che risulta insolubile nei comuni solventi utilizzati in laboratorio.

Resa: 81%

m.p.: > 220 °C

C₁₂H₉N₃Cl₂Pt

Analisi elementare:

Calcolato **Trovato**

C% 31.2 C% 31.5

H% 1.97 H% 1.80

N% 9.11 N% 9.02

IR(nujol): ν cm⁻¹: 1614 w, 1590 w, 1496 m, 1483m, 344 e 328 (s, Pt-Cl);

¹H NMR (dmsO):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | <i>J</i> (Hz) | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|---------------|---------------------------------|
| 7.42 | t | 1H | 15.3, 8.1 | H ^{5'} |
| 7.48 | t | 1H | 14.7, 7.5 | H ^{4'} |
| 7.80 | d+t | 2H | 8.1 | H ^{6'} /H ⁵ |
| 8.32 | d | 1H | 7.8 | H ^{3'} |
| 8.43 | t | 1H | 15.6, 7.8 | H ⁴ |
| 8.78 | d | 1H | 8.4 | H ³ |
| 9.45 | d | 1H | 5.7 | H ⁶ |

Sintesi di [Pt(pbi)(dmsO)CH₃] (13):

Ad una soluzione contenente il legante pbiH (97.6 mg, 0.5 mmol) in cloruro di metilene (30 ml) viene addizionata una soluzione nello stesso solvente (20 ml) contenente l'addotto [Pt(dmsO)₂(CH₃)₂] (190.7 mg, 0.5 mmol). Il tutto viene fatto reagire per 24 h a temperatura ambiente ed al riparo dalla luce. Trascorso questo tempo la soluzione si filtra su celite, si concentra al rotavapor e con l'addizione di etere si favorisce la precipitazione di un solido giallo.

Resa: 72%

mp: > 220 °C

C₁₅H₁₈N₃OPtS

Analisi elementare:

Calcolato **Trovato**

C% 37.3 C% 36.1

H% 3.55 H% 3.55

N% 8.71 N% 9.02

IR(nujol): ν cm⁻¹: 1613 m, 1567 w, 1167 m, 1117 w, 888-740 m;

¹H NMR(CD₂Cl₂):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J (Hz) | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|----------------------------|----------------------------------|
| 1.28 | s | 3H | J^3_{Pt-H} 78.3 | Me |
| 3.45 | s | 6H | J^2_{Pt-H} 39.6 | Me-dmsO |
| 7.16 | m | 2H | | H ^{4'} /H ^{5'} |
| 7.41 | t | 1H | 6.4, 3.6, 1.8 | H ⁵ |
| 7.72 | dd | 1H | 7.5, 2.2 | H ^{6'} |
| 7.88 | dd | 1H | 7.2, 2.2 | H ^{3'} |
| 8.05 | td | 1H | 7.5, 1.2 | H ⁴ |
| 8.35 | d | 1H | 7.8 | H ³ |
| 9.62 | d | 1H | 6.0, $J_{Pt-H} \approx 10$ | H ⁶ |

L'attribuzione dei segnali è stata fatta basandosi sulla spettroscopia NOE NMR

Sintesi di [Pt(pbi)(dmsO)(CH₃)Au(PPh₃)]PF₆ (14-PF₆):

Ad una soluzione contenente l'addotto PPh₃AuCl (241.7 mg, 0.5 mmol) in cloruro di metilene(30 ml) viene addizionato AgPF₆ (126.4 mg, 0.5 mmol) e si lascia il tutto sotto agitazione sino alla completa formazione di AgCl. Dopo 10 min si filtra su pieghe e si addiziona la soluzione ad un'altra contenente l'addotto [Pt(pbi)(dmsO)(CH₃)] (241.7 mg, 0.5 mmol) sempre in CH₂Cl₂ (20 ml).

Si fa reagire per 4 h, a temperatura ambiente ed al riparo dalla luce. Trascorso questo tempo si filtra su celite, si concentra la soluzione e si precipita con Et₂O ottenendo un solido giallo chiaro.

Resa: 71%

mp: > 220 °C

C₃₃H₃₃AuF₆N₃OP₂PtS

Analisi elementare:

| Calcolato | Trovato |
|-----------|---------|
| C% 33.4 | C% 33.7 |
| H% 3.06 | H% 3.21 |
| N% 3.86 | N% 3.57 |

IR(nujol): ν cm⁻¹: 1609 m, 1019 (s, PPh₃), 840 (s, PF₆), 748-712 m;

¹H NMR(CD₂Cl₂):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J(Hz) | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|-----------------|----------------------------------|
| 1.34 | s | 3H | J_{Pt-H} 78.1 | Me |
| 3.51 | s | 6H | J_{Pt-H} 34.6 | Me-dmsO |
| 7.41 | m | 2H | | H ^{4'} /H ^{5'} |

| | | | | |
|-----------|---------|-----|-----|---------------------------------|
| 7.53 | m | 2H | | H ^{6'} /H ⁵ |
| 7.58-7.68 | m | 15H | | PPh ₃ |
| 7.97 | s broad | 1H | | H ⁴ |
| 8.10 | d | 1H | 7.3 | H ^{3'} |
| 9.17 | d broad | 1H | | H ³ |
| 9.83 | d broad | 1H | | H ⁶ |

³¹P NMR(CDCl₃): δ 33.2 ppm (s, PPh₃); -143 ppm (m, PF₆);

Sintesi di [Pt(pbi)(dmsO)(CH₃)Au(TPA)]Cl (15):

Ad una soluzione contenente l'addotto [Pt(pbi)(dmsO)(CH₃)] (154.6 mg, 0.32 mmol) solubilizzato in acetone (20 ml) viene addizionata una sospensione contenente [Au(TPA)Cl] (125.2 mg, 0.32 mmol) nello stesso solvente (30 ml). Il tutto viene lasciato sotto agitazione per 24 h, a temperatura ambiente ed al riparo dalla luce.

Resa: 57 %

mp: 165 °C

C₂₁H₃₀AuClN₆OPPtS

Analisi elementare:

| Calcolato | Trovato |
|-----------|---------|
| C% 28.9 | C% 29.0 |
| H% 3.46 | H% 3.04 |
| N% 9.63 | N% 10.5 |

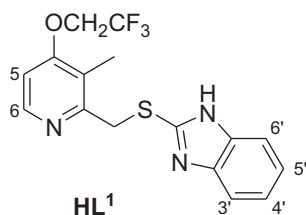
IR(nujol): ν cm⁻¹: 1609 w, 1151 m, 1098 m, 1014 m, 897-741 m;

¹H NMR (CD₃COCD₃):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | <i>J</i> (Hz) | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|--|----------------------------------|
| 1.24 | s | 3H | <i>J</i> _{Pt-H} 60 | CH ₃ |
| 3.55 | s | 6H | <i>J</i> _{Pt-H} 25.8 | CH ₃ -dmsO |
| 4.46 | s | 6H | | N-CH ₂ -N |
| 4,62 | d AB | 6H | 12.8 | P-CH ₂ -N |
| 7.10 | m | 2H | | H ^{4'} /H ^{5'} |
| 7.58 | t | 1H | 9.0, 3.0 | H ⁵ |
| 7.67 | d | 1H | 6.0 | H ^{6'} |
| 7.85 | d | 1H | 6.0 | H ^{3'} |
| 8.19 | t | 1H | 12, 6.0 | H ⁴ |
| 8.34 | d | 1H | 6.3 | H ³ |
| 9.68 | d | 1H | 4.5, <i>J</i> _{Pt-H} \approx 12 | H ⁶ |

^{31}P NMR (CD_3COCD_3): δ -53.06 (s, TPA);

Complessi con il legante 2-[4-(2,2,2-trifluoroetossi)-3-metilpiridin-2-il]metil]tio-1H-benzimidazolo (HL¹)



Sintesi di [Au(L¹)PPh₃] (16):

Ad una soluzione di PPh₃AuCl (70.0 mg, 0.14 mmol) in acetone (30 ml) viene addizionato AgBF₄ (27.5 mg, 0.14 mmol) tenendo il tutto sotto agitazione sino alla completa formazione di AgCl. La soluzione viene filtrata ed addizionata ad una sospensione acquosa (20ml) contenente il legante HL1 (50 mg, 0.14 mmol) e KOH (7.9 mg, 0.14 mmol). La miscela di reazione viene tenuta sotto agitazione, temperatura ambiente ed al riparo dalla luce per due giorni. Trascorso questo tempo si filtra il solido e lo si ricristallizza da CH₂Cl₂/Et₂O.

Resa: 40%

m.p.: 155 °C

C₃₄H₂₈AuF₃N₃O₃PS

Analisi elementare:

| Calcolato | Trovato |
|-----------|---------|
| C% 50.3 | C% 50.2 |
| H% 3.48 | H% 3.31 |
| N% 5.18 | N% 5.56 |

IR(nujol): ν cm⁻¹: 1656 (C=C + C=N stretching), 1173 (C-N stretching), 1259 (C-O-C ν_{asim}), 1101-748 (stretching aromatico).

¹H NMR (CDCl₃):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J (Hz) | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|----------|----------------------------------|
| 2.34 | s | 3H | 7.9 | Me |
| 4.36 | q | 2H | | OCH ₂ CF ₃ |
| 4.89 | s | 2H | | CH ₂ -S |
| 6.58 | d | 1H | 5.7 | H ⁵ |
| 7.08 | dd | 2H | 5.9, 5.9 | H ^{4'} /H ^{5'} |
| 7.46-7.61 | m | 15H | | |
| 7.70 | dd | 2H | 4.5, 4.5 | H ^{3'} /H ^{6'} |
| 8.31 | d | 1H | 5.6 | H ⁶ |

³¹P NMR (CDCl₃): δ 32.21 ppm (s, PPh₃);

Sintesi del complesso [Au(L¹)TPA] (17):

Ad una soluzione contenente il legante (177.0 mg, 0.5 mmol) in acqua (20 ml) e acetonitrile (5 ml) viene addonato KOH (28.05 mg, 0.5 mmol) e si lascia sotto agitazione per qualche minuto. Successivamente si addiziona una sospensione acquosa (20 ml) contenente l' addotto (TPA)AuCl (195.0 mg, 0.5 mmol, 20 ml) e si lascia reagire il tutto per 24 h, a temperatura ambiente ed al riparo dalla luce.

Trascorso questo tempo si filtra su buchner e si ricristallizza il prodotto con Acetone/Et₂O ottenendo un solido bianco.

Resa: 55%

m.p.: 130 °C

C₂₂H₂₅AuF₃N₆OPS

Analisi elementare:

Calcolato Trovato

C% 37.4 C% 36.8

H% 3.57 H% 3.68

N% 11.9 N% 12.3

IR(nujol): ν cm⁻¹: 1579 s, 1284 s, 1166 s, 1012 m, 971 s, 742 m;

¹H NMR (CD₂Cl₂):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | <i>J</i> (Hz) | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|---------------|---------------------------------|
| 2.35 | s | 3H | | CH ₃ |
| 4.32 | s | 6H | | N-CH ₂ -P |
| 4.45 | d | 6H | 8.1 | N-CH ₂ -N |
| 4.54 | q | 2H | 7.2 | CH ₂ CF ₃ |
| 4.79 | s | 2H | | CH ₂ S |
| 6.70 | d | 1H | 4.5 | H ⁵ |
| 7.05 | dd | 2H | 3.0 | H ⁴ /H ^{4'} |
| 7.53 | dd | 2H | 6.0, 3.3 | H ³ /H ^{3'} |

8.34 d 1H 5.4 H⁶

³¹P NMR (Acetone-*d*₆): δ -57.16 ppm (TPA);

Sintesi del complesso [Au(HL¹)PPh₃]BF₄ (18-BF₄):

Ad una soluzione contenente l'addotto PPh₃AuCl (247.8 mg, 0.5 mmol) in acetone 30 (ml) viene addizionato AgBF₄ (97.3 mg, 0.5 mmol); il tutto si lascia sotto agitazione sino alla completa formazione di AgCl. Dopo 10 min la soluzione viene filtrata ed addizionata ad un'altra soluzione contenente il legante (177.0 mg, 0.5 mmol) in acqua (15 ml) e MeCN (5 ml). Il tutto viene fatto reagire per 24 h, a temperatura ambiente ed al riparo dalla luce. Trascorso questo tempo si evapora il solvente al rotavapor e si ricristallizza il prodotto da CH₂Cl₂/Et₂O.

Resa: 45%

m.p.: 155 °C

C₃₄H₂₉AuBF₇N₃OPS

Analisi elementare:

| Calcolato | Trovato |
|-----------|---------|
| C% 45.4 | C% 44.9 |
| H% 3.25 | H% 3.04 |
| N% 4.67 | N% 4.79 |

IR(nujol): ν cm⁻¹: 1261 (s, ν_{asym} COC) 1165 s, 1103 (s, PPh₃), 1057 (s, BF₄);

¹H NMR (CDCl₃):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J(Hz) | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|-------|----------------------------------|
| 2.25 | s | 3H | | CH ₃ |
| 4.38 | d | 2H | 8.0 | OCH ₂ CF ₃ |

| | | | |
|-----------|---------|-----|---|
| 4.83 | s broad | 2H | CH ₂ S |
| 6.68 | s broad | 1H | H ⁵ |
| 7.09 | s broad | 4H | H ³ /H ^{3'} + H ⁴ /H ^{4'} |
| 7.63-7.55 | s broad | 15H | |
| 8.00 | s broad | 1H | H ⁶ |

³¹P NMR (CDCl₃): δ 32.21 ppm (s, PPh₃);

Sintesi di [Au(HL¹)Cl] (19):

Ad una soluzione del legante HL¹ (177.0 mg, 0.5 mmol) viene addizionata una soluzione dell'addotto THTAuCl (160.5 mg, 0.5 mmol), il tutto in cloruro di metilene (40 ml). Si lascia la miscela di reazione sotto agitazione per 24 h, a temperatura ambiente ed al riparo dalla luce. Trascorso questo tempo si filtra la soluzione, si concentra al rotavapor e si precipita con Et₂O ottenendo un precipitato bianco.

Resa: 75.4%

m.p.: 170 °C

C₁₆H₁₄AuClF₃N₃OS

Analisi elementare:

| Calcolato | Trovato |
|------------------|----------------|
| C% 32.9 | C% 32.8 |
| H% 2.24 | H% 2.31 |
| N% 7.19 | N% 7.25 |

IR(nujol): ν cm⁻¹: 1587 s, 1265 s, 1176 s, 1112 s, 341 (s, Au-Cl);

¹H NMR (CD₂Cl₂):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J(Hz) | Attribuzione |
|----------------------------------|---------------------|------------------|---------------------------|--|
| 2.36 | s | 3H | | CH ₃ |
| 4.53 | q | 4H | 2.1 | CH ₂ -S + CH ₂ CF ₃ |
| 6.86 | d | 1H | 5.7 | H ⁵ |
| 7.37 | dd | 2H | 6.6, 3.6 | H ⁴ /H ^{4'} |
| 7.64 | dd | 1H | 9.3, 6.0, 2.4 | H ³ |
| 7.70 | dd | 1H | 9.6, 5.1, 3.3 | H ³ |
| 8.48 | d | 1H | 5.7 | H ⁶ |

Sintesi di [Au(HL¹)₃]₂Sac (20):

Ad una soluzione contenente il legante (177 mg, 0.5 mmol) in MeCN(20 ml) viene addizionata una soluzione contenente l'addotto Na[Au(sac)₂] (292 mg, 0.5 mmol) in MeCN (30 ml). Si lascia reagire il tutto per 24 h, a temperatura ambiente ed al riparo dalla luce. Trascorso questo tempo la soluzione viene portata a secco e il tutto viene ricristallizzato da CHCl₃/Et₂O.

Resa 45%

m.p.: > 220 °C

C₂₃H₁₈AuF₃N₄O₄S₂

Analisi elementare:

| Calcolato | Trovato |
|------------------|----------------|
| C% 37.7 | C% 35.0 |
| H% 2.48 | H% 2.23 |
| N% 7.65 | N% 7.17 |

IR(nujol): ν cm⁻¹: 1689 w, 1290 s, 1261 (s, ν_{asym} COC), 1110-745 (C-H aromatic bending);

¹H NMR (CD₂Cl₂):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J(Hz) | Attribuzione |
|----------------------------------|---------------------|------------------|---------------|--|
| 2.36 | s | 3H | | CH ₃ |
| 4.56 | q | 4H | | CH ₂ S + OCH ₂ CF ₃ |
| 6.87 | d | 1H | 5.7 | H ⁵ |
| 7.41 | dd | 2H | 9.0, 6.0, 2.7 | H ⁴ /H ^{4'} |
| 7.65- 7.77 | m | 4H | 6.0, 3.0 | Sac |
| 7.85 | d | 1H | | H ³ |
| 7.92 | d | 1H | | H ^{3'} |

8.50 d 1H 5.7 H⁶

Sintesi del complesso [Au₂(L¹)(PPh₃)₂]BF₄ (21-BF₄) e [Au₂(HL¹)(PPh₃)₂][BF₄]₂ (22-BF₄):

Ad una soluzione dell'addotto PPh₃AuCl (280 mg, 0.56 mmol) in CH₂Cl₂ (30 ml) viene addizionato AgBF₄ (110 mg, 0.56 mmol); si lascia sotto agitazione sino alla completa precipitazione di AgCl.

In un altro pallone si prepara una soluzione contenente il legante HL¹ (100 mg, 0,28 mmol) in THF (20 ml) a cui viene addizionato NaH (6.72 mg, 0.28). Si lascia sotto agitazione per 10 min, poi si filtra e si evapora il solvente al rotavapor, si risolubilizza in cloruro di metilene (20 ml), si aggiunge la soluzione contenente il frammento PPh₃AuBF₄ e si lascia reagire per 5 h. Trascorso questo tempo si filtra la soluzione su celite, si concentra al rotavapor e si precipita con Et₂O.

La soluzione eterea viene portata secchezza a dare il composto **22-BF₄**.

Resa: 40%

m.p.: 195 °C

C₅₂H₄₃Au₂BF₇N₃OP₂S

Analisi Elementare:

| Calcolato | Trovato |
|------------------|----------------|
| C% 46.5 | C% 45.7 |
| H% 3.23 | H% 3.21 |
| N% 3.13 | N% 3.17 |

IR(nujol): ν cm⁻¹: 1679 w, 1261 s (ν_{asym} COC), 1164 (s, PPh₃), 1105 (s, BF₄);

¹H NMR (CDCl₃):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J (Hz) | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|----------|----------------------------------|
| 1.91 | s | 3H | | CH ₃ |
| 4.31 | q | 2H | 8.2 | OCH ₂ CF ₃ |
| 4.60 | s | 2H | | CH ₂ S |
| 6.67 | d | 1H | 5.6 | H ⁵ |
| 7.34 | dd | 2H | 5.6, 3.1 | H ⁴ /H ^{4'} |
| 7.63-7.56 | m | 30H | | H ³ /H ^{3'} |
| 7.75 | dd | 2H | 5.6, 3.1 | PPh ₃ |
| 8.02 | s broad | 1H | | H ⁶ |

³¹P NMR (CDCl₃): δ 31.29 ppm (s, PPh₃);Composto **22-BF₄**

Resa: 40%

m.p.: 130 °C

C₅₂H₄₄Au₂B₂F₁₁N₃OP₂S

Analisi elementare:

| Calcolato | Trovato |
|-----------|---------|
| C% 43.2 | C% 43.8 |
| H% 3.07 | H% 2.68 |
| N% 2.91 | N% 3.28 |

IR(nujol): ν cm⁻¹: 3512 (NH), 1585 (C=C + C=N), 1168 (C-N), 1261 (ν_{asym} COC), 1101-748 (stretching aromatico).

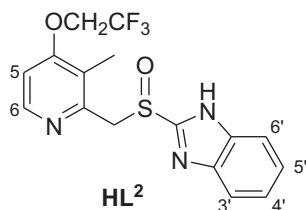
¹H NMR (CDCl₃):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J (Hz) | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|----------|----------------------------------|
| 2.33 | s | 3H | | Me |
| 4.47 | q | 2H | 8.1 | OCH ₂ CF ₃ |
| 4.71 | s | 2H | | CH ₂ S |

| | | | | |
|---------------|---|-----|-----|--|
| 6.88 | d | 1H | 5.2 | H ⁵ |
| 7.20- 7.69 | m | 34H | | PPh ₃ +H ^{3'} ,H ^{6'} ,H ^{4'} ,H ^{5'} |
| 8.42 | d | 1H | 5.5 | H ⁶ |
| 11.6 | s | 1H | | NH |

³¹P NMR (CDCl₃): δ 31.19 ppm (s broad, PPh₃);

Sintesi dei complessi con il legante 2-[{4-(2,2,2-trifluoroetossi)piridin-2-il}etilsulfonil]benzimidazolo HL²:



Sintesi di [Au(L²)Cl₂] (23) e [Au(HL²)Cl₃] (23b):

Ad una soluzione del legante (147 mg, 0.4 mmol) in diclorometano (10 ml) viene addizionata una soluzione contenente il sale (t-Bu₄N)AuCl₄ (219 mg, 0.4 mmol) sempre in diclorometano (30 ml). Il tutto viene lasciato sotto agitazione per 72 h, a temperatura ambiente ed al riparo dalla luce.

Trascorso questo tempo si filtra sotto vuoto il solido marrone che risulta essere una miscela di due prodotti che non si riesce a separare completamente.

Il prodotto più abbondante risulta essere [Au(L²)Cl₂].

Resa: 39%

m.p.: 200 °C

C₁₆H₁₃AuCl₂F₃N₃O₂S

Analisi elementare:

| Calcolato | Trovato |
|-----------|---------|
| C% 30.2 | C% 31.0 |
| H% 2.06 | H% 2.48 |
| N% 6.60 | N% 6.21 |

IR(nujol): ν cm⁻¹: 1583 w, 1257 (s, ν_{asym} COC), 1110-750 (m, C-H aromatic bending), 370 (s, Au-Cl);

¹H NMR (DMSO):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J (Hz) | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|---------------|----------------------------------|
| 2.31 | s | 3H | | CH ₃ |
| 4.94 | s | 2H | | CH ₂ SO |
| 5.10 | q | 2H | 8.7 | OCH ₂ CF ₃ |
| 7.30 | dd | 2H | 9.0, 5.7, 3.0 | H ⁴ /H ^{4'} |
| 7.44 | d | 1H | 6.3 | H ⁵ |
| 7.58 | dd | 2H | 9.3, 6.0, 3.0 | H ³ /H ^{3'} |
| 8.60 | d | 1H | 6.3 | H ⁶ |

¹H NMR (DMSO) (23b):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J (Hz) | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|----------|----------------------------------|
| 2.30 | s | 3H | | CH ₃ |
| 4.54 | s | 2H | | CH ₂ SO |
| 5.38 | q | 2H | 8.4 | OCH ₂ CF ₃ |
| 7.40 | m | 2H | | H ⁴ /H ^{4'} |
| 7.09 | m | 2H | | H ³ /H ^{3'} |
| 8.01 | d | 1H | 7.5 | H ⁵ |
| 9.38 | d | 1H | 7.5 | H ⁶ |

Sintesi di [Au(L²)TPA] (24):

Ad una soluzione contenente il legante HL² (100 mg, 0.25 mmol) in acqua (20 ml) e MeCN (5 ml), viene addizionato KOH (13 mg, 0.25 mmol). Successivamente viene aggiunta una sospensione acquosa contenente l'addotto (TPA)AuCl (97.4 mg, 0.25 mmol). Si lascia sotto agitazione per 24 h, a temperatura ambiente ed al riparo dalla luce. Trascorso questo tempo si filtra su buchner il solido bianco e lo si ricristallizza da acetone/Et₂O.

Resa: 68%

m.p.: 120 °C

C₂₂H₂₆AuF₃N₆O₂PS

Analisi elementare:

| Calcolato | Trovato |
|-----------|---------|
| C% 36.5 | C% 36.1 |
| H% 3.62 | H% 3.43 |
| N% 11.6 | N% 10.8 |

IR(nujol): ν cm⁻¹: 1679 w, 1265 (s, ν_{asym} COC), 1162 s;

¹H NMR (Acetone-*d*₆):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | <i>J</i> (Hz) | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|---------------|----------------------------------|
| 2.27 | s | 3H | | CH ₃ |
| 4.51 | s | 6H | | N-CH ₂ -N |
| 4.57 | s | 2H | | CH ₂ SO |
| 4.71 | d AB | 6H | | P-CH ₂ -N |
| 4.83 | q | 2H | 8.4 | OCH ₂ CF ₃ |
| 7.07 | d | 1H | 5.4 | H ⁵ |
| 7.12 | dd | 2H | 5.7, 2.7 | H ⁴ /H ^{4'} |
| 7.62 | dd | 2H | 6.0, 3.3 | H ³ /H ^{3'} |
| 8.34 | s | 1H | 5.4 | H ⁶ |

^{31}P NMR (Acetone- d_6): δ -57.13 ppm (s, TPA);

Sintesi di $[\text{Au}(\text{HL}^2)\text{PPh}_3]\text{BF}_4$ (25-BF $_4$):

Ad una soluzione contenente l'addotto PPh_3AuCl (64.4 mg, 0.13 mmol) viene addizionato AgBF_4 (25.3 mg, 0.13 mmol) in diclorometano (30 ml); si lascia sotto agitazione sino alla completa formazione di AgCl . Dopo 10 min si filtra la soluzione su celite e la si addiziona ad un'altra soluzione contenente il legante (50 mg, 0.13 mmol) nello stesso solvente (10 ml). Si lascia la miscela a reagire per 3 h, a temperatura ambiente ed al riparo dalla luce. Trascorso questo tempo si filtra su celite, si concentra al rotavapor e si precipita con Et_2O .

Resa: 65%

m.p.: 155 °C

$\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{AuBF}_7\text{N}_3\text{O}_2\text{PS}$

Analisi elementare:

| Calcolato | Trovato |
|-----------|---------|
| C% 44.6 | C% 42.3 |
| H% 3.19 | H% 2.13 |
| N% 4.59 | N% 3.47 |

IR(nujol): ν cm^{-1} : 3419 (w, NH), 1579 m, 1261 (s, ν_{asym} COC), 1164 s, 1102 (s, PPh_3), 1060 (s, BF_4);

^1H NMR (CDCl_3):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | $J(\text{Hz})$ | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|----------------|---------------------------|
| 1.97 | s | 3H | | CH_3 |
| 4.28 | d | 2H | 6.6 | OCH_2CF_3 |
| 4.77 | m | 2H | | CH_2SO |
| 6.65 | d | 1H | 5.4 | H_5 |

| | | | | |
|-----------|---------|-----|----------|---------------------------------|
| 7.38 | dd | 2H | 6.0, 3.1 | PPh ₃ |
| 7.61-7.57 | m | 15H | | H ⁴ /H ^{4'} |
| 7.80 | s broad | 2H | | H ³ /H ^{3'} |
| 8.02 | s broad | 1H | | H ⁶ |

³¹P NMR (CDCl₃): δ 31.15 ppm (s, PPh₃);

Sintesi di $[\text{Au}_2(\text{L}^2)(\text{PPh}_3)_2]\text{BF}_4$ (26-BF₄):

Ad una soluzione contenente l'addotto PPh_3AuCl (183 mg, 0.37 mmol) viene addizionato AgBF_4 (72.0 mg, 0.37 mmol) in diclorometano (30 ml); si lascia sotto agitazione sino alla completa formazione di AgCl . In un altro pallone viene addizionato al legante (136 mg, 0.37 mmol) in THF (20 ml) il sale NaH (3.12 mg, 0.37 mmol) e si lascia sotto agitazione. Dopo circa 20 min si porta il tutto a secchezza, si addiziona la soluzione in diclorometano contenente il frammento $\text{AuPPh}_3\text{BF}_4$ e si lascia la miscela sotto agitazione per 4 h, a temperatura ambiente ed al riparo dalla luce.

Trascorso questo tempo si filtra su celite, si concentra e si precipita con Et_2O .

Resa: 57%

m.p.: 195 °C

$\text{C}_{52}\text{H}_{23}\text{Au}_2\text{BF}_7\text{N}_3\text{O}_2\text{P}_2\text{S}$

Analisi elementare:

| Calcolato | Trovato |
|-----------|---------|
| C% 44.2 | C% 45.3 |
| H% 3.16 | H% 2.62 |
| N% 3.06 | N% 2.38 |

IR(nujol): ν cm^{-1} :), 1579 m, 1261 (s, ν_{asym} COC), 1166 s, 1103 (s, PPh_3), 1056 (s, BF_4);

^1H NMR (CDCl_3):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J (Hz) | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|---------------|---|
| 1.88 | s | 3H | | CH_3 |
| 4.28 | dd | 2H | 7.8, 4.2, 1.8 | OCH_2CF_3 |
| 4.79 | d AB | 2H | 13.2, 2.2 | CH_2SO |
| 6.71 | d | 1H | 5.7 | H^5 |
| 7.41-7.63 | m | 32H | | $\text{PPh}_3 + \text{H}^4/\text{H}^{4'}$ |

| | | | | |
|------|----|----|----------|---------------------------------|
| 7.83 | dd | 2H | 4.8, 1.8 | H ³ /H ^{3'} |
| 7.91 | d | 1H | 5.3 | H ⁶ |

³¹P NMR (CDCl₃): δ 31.02 ppm (s, PPh₃);

Sintesi dei complessi con il legante 1,3-di(1H-benzimidazolil)benzene H₂L:

Sintesi di [(H₂L)₂Au₂](CF₃COO)₂ (27):

Una soluzione contenente Au(OAc)₃ (55 mg, 0.14 mmol) e il legante (59.0 mg, 0.19 mmol) in acqua (2.5 ml) e acido trifluoroacetico (2.5 ml) viene fatta reagire mediante microonde, per 30 min a 120 °C. Trascorso questo tempo la soluzione viene portata a temperatura ambiente, viene addizionato TFA (3ml) per rimuovere Au(OAc)₃ non reagito e viene addizionata acqua (10 ml) per favorire la precipitazione.

Il prodotto viene filtrato su buchner e lavato con acqua, etanolo ed etere ottenendo un solido beige.

Resa: 52%

m.p.: > 225 °C

C₄₄H₂₈Au₂F₆N₈O₄

Analisi elementare:

| Calcolato | Trovato |
|-----------|---------|
| C% 42.6 | C% 42.7 |
| H% 2.27 | H% 2.32 |
| N% 9.03 | N% 9.13 |

IR(nujol): ν cm⁻¹: 3370 (N-H); 1672 (ν_{as} CO₂); 1203, 1135 (C-F, C-O), 743, 551, 459

¹H NMR (DMSO-*d*₆):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | <i>J</i> (Hz) | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|---------------|----------------------------------|
| 7.38 | m, BB' | 4H | 9.2, 6.6, 3.4 | H ^{4'} /H ^{5'} |
| 7.76 | m, AA' | 4H | 9.2, 6.6, 3.4 | H ^{3'} /H ^{6'} |
| 7.92 | t | 1H | 7.8 | H ⁵ |
| 8.35 | dd | 2H | 7.8, 2.0, | H ⁴ /H ⁶ |
| 9.12 | s | 1H | | H ² |

^{19}F NMR (DMSO- d_6): δ -74.3 (s, CF_3);

Sintesi di $[(\text{H}_2\text{L})\text{AuPPh}_3](\text{PF}_6)$ (28-PF $_6$):

Ad una soluzione contenente l'addotto PPh_3AuCl (158 mg, 0.32 mmol) in CH_2Cl_2 (30 ml) viene addizionato AgPF_6 (81mg, 0.32 mmol); si lascia sotto agitazione sino alla completa formazione di AgCl . Dopo 10 min si filtra e si addiziona il filtrato ad una soluzione contenente il legante H_2L (100 mg, 0.32 mmol) in THF (20 ml). Si lascia la miscela di reazione per 4 h sotto agitazione, a temperatura ambiente ed al riparo dalla luce. Trascorso questo tempo si evapora il solvente e si ricristallizza con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ ottenendo un solido bianco.

Resa: 82%

mp.: 210 °C

$\text{C}_{38}\text{H}_{29}\text{AuF}_6\text{N}_4\text{P}_2$

Analisi elementare:

| Calcolato | Trovato |
|-----------|---------|
| C% 49.9 | C% 49.7 |
| H% 3.20 | H% 3.14 |
| N% 6.13 | N% 6.05 |

IR(nujol): ν cm^{-1} : 3180 broad (N-H), 1605, 1102 m; 838 s;

^1H NMR (CD_2Cl_2):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | $J(\text{Hz})$ | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|----------------|-------------------------------|
| 7.25 | broad | 4H | | $\text{H}^{4'}/\text{H}^{5'}$ |
| 7.36-7.46 | m | 16H | | $\text{H}^5 + \text{PPh}_3$ |
| 7.63 | broad | 4H | | $\text{H}^{3'}/\text{H}^{6'}$ |
| 8.20 | d | 2H | 7.2 | H^4/H^6 |

8.60 broad 1H H²

³¹P NMR (CD₂Cl₂): δ 31.1 ppm (s, PPh₃); δ -143.9 ppm (m, PF₆⁻).

Sintesi di [Au₂(L)(PPh₃)₂] (29):

Ad una soluzione del legante (247.3 mg, 0.73 mmol) in MeOH (30 ml) viene addizionato KOH (82.0 mg, 1.46 mmol) e la risultante sospensione viene lasciata sotto agitazione per 10 min, temperatura ambiente. Passato questo tempo, il solvente viene rimosso al rotavapor ed al residuo viene aggiunta una soluzione contenente PPh₃AuCl (725 mg, 1.46 mmol) in acetone (30 ml). Il tutto viene fatto reagire per 24 h, temperatura ambiente ed al riparo dalla luce. Trascorso questo tempo si rimuove il solvente al rotavapor e si ricristallizza il prodotto da CH₂Cl₂/Et₂O.

Resa: 63%

m.p.: 215 °C

C₅₆H₄₂Au₂N₄P₂

Analisi elementare:

| Calcolato | Trovato |
|-----------|---------|
| C% 54.8 | C% 54.7 |
| H% 3.45 | H% 3.38 |
| N% 4.57 | N% 4.50 |

IR(nujol): ν cm⁻¹: 1604, 1479, 1434, 1344, 1276, 1102, 739, 712, 692, 544, 507, 498.

¹H NMR (CDCl₃):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J(Hz) | Attribuzione |
|-----------|--------------|-----------|---------------|--------------------------------|
| 7.11 | m BB' | 4H | 7.2, 6.0, 3.2 | H ⁴ /H ⁵ |
| 7.40-7.20 | m | 30H | | PPh ₃ |
| 7.48 | t | 1H | 8.0 | H ⁵ |
| 7.69 | s broad | 4H | | H ³ /H ⁶ |

| | | | | |
|------|----|----|----------|--------------------------------|
| 8.38 | dd | 2H | 7.6, 2.0 | H ⁴ /H ⁶ |
| 9.86 | t | 1H | 1.6 | H ² |

³¹P NMR (CDCl₃): δ 32.0 ppm (s, PPh₃)

Sintesi dei complessi con il legante M₂L

Sintesi del complesso [(Me₂L)₂Au₂](PF₆)₂ (30-PF₆):

Una soluzione acquosa (5 ml) di NaAuCl₄·2H₂O (55.8 mg, 0.14 mmol,) e KPF₆ (105 mg, 0.57 mmol) viene addizionata ad una soluzione in MeCN (1 ml) contenente il legante (64.3 mg, 0.19 mmol); la miscela risultante viene fatta reagire in microonde, per 30 min, alla temperatura di 120 °C. Trascorso questo tempo si filtra il solido su buchner, si lava con acqua, EtOH, etere e si ricristallizza da MeCN/Et₂O.

Resa: 40.4%

m.p.: > 225 °C

C₄₄H₃₆Au₂F₁₂N₈P₂

Analisi elementare

| Calcolato | Trovato |
|-----------|---------|
| C% 38.8 | C% 42.7 |
| H% 2.67 | H% 2.32 |
| N% 8.24 | N% 9.13 |

IR(nujol): ν cm⁻¹: 1109 (m, PPh₃) 841 (s, PF₆), 756, 555, 455

¹H NMR (CD₃COCD₃):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | J(Hz) | Attribuzione |
|----------------|-----------------------|-----------|----------|----------------------------------|
| 4.34 | s | 6H | | CH ₃ |
| 7.80 | td, C part of an ABCD | 2H | 7.6, 1.2 | H ^{5'} /H ^{4'} |
| 7.86 | td, B part of an ABCD | 2H | 7.6, 1.4 | H ^{4'} /H ^{5'} |
| 8.11 | d, D part of an ABCD | 2H | 7.6 | H ^{6'} /H ^{3'} |
| 8.46 | t | 1H | 1.8 | H ² |
| 8.50 | dd | 2H | 8.0, 1.8 | H ⁴ /H ⁶ |
| 8.54 | d, A part of an ABCD | 2H | 7.6 | H ^{3'} /H ^{6'} |

| | | | | |
|------|---|----|-----|----------------|
| 8.75 | t | 1H | 7.6 | H ⁵ |
|------|---|----|-----|----------------|

Sintesi del complesso [(Me₂L)(AuPPh₃)₂](PF₆)₂ (31-PF₆):

Ad una soluzione contenente l'addotto PPh₃AuCl (460 mg, 0.93 mmol) in cloruro di metilene (30 ml) viene addizionato AgPF₆ (235 mg, 0.93 mmol) e si lascia sotto agitazione sino alla completa precipitazione di AgCl. Dopo 10 min la soluzione viene filtrata ed addizionata ad un'altra contenente il legante Me₂L (156.6 mg, 0.46 mmol) disciolto in cloruro di metilene (20 ml). Il tutto viene fatto reagire per 4 h, a temperatura ambiente ed al riparo dalla luce. Trascorso questo tempo la soluzione viene filtrata su celite, concentrata al rotavapor e, con l'aggiunta di etere, si ottiene un precipitato bianco che viene filtrato su buchner.

Resa: 74%

m.p.: 210 °C

C₅₈H₄₈Au₂F₁₂N₄P₄

Analisi elementare:

| Calcolato | Trovato |
|------------------|----------------|
| C% 45.0 | C% 44.9 |
| H% 3.13 | H% 3.08 |
| N% 3.62 | N% 3.58 |

IR(nujol): ν cm⁻¹: 1615, 1479, 1437, 1301, 1102 m, 839 s, 748, 693, 557, 545, 501

^1H NMR (CD_3COCD_3):

| δ (ppm) | Molteplicità | Integrale | $J(\text{Hz})$ | Attribuzione |
|----------------|--------------|-----------|----------------|--|
| 4.04 | s | 6H | | CH_3 |
| 7.63-7.50 | m | 34H | | $\text{H}^{4'}/\text{H}^{5'} + \text{PPh}_3$ |
| 7.90 | d | 2H | 8.0 | $\text{H}^{3'}$ |
| 8.03 | t | 1H | 7.8 | H^5 |
| 8.09 | d | 2H | 7.6 | $\text{H}^{6'}$ |
| 8.56 | d | 2H | 8.0 | H^4 |
| 8.93 | s | 1H | | H^2 |

^{31}P NMR (CDCl_3): δ 30.7 ppm (s, PPh_3), -144.5 (sept, PF_6^-)

L'attribuzione dei segnali è stata fatta basandosi sulla spettroscopia NMR 2D- COSY e NOESY .

-
- 1) *Gold: Progress in Chemistry, Biochemistry and Technology*, Ed. H. Schmidbaur, John Wiley & Sons Ltd., **1999**, Chichester, England; *Gold Chemistry: Applications and Future Directions in the Life Sciences*. Ed. F. Mohr, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2009**, Weinheim, Germany.
 - 2) M. Haruta, T. Kobayashi, H. Sano, N. Yamada, *Chem. Lett.*, **1987**, *16*, 405-408
 - 3) G.J. Hutchings, *J. Catal.*, **1985**, *96*, 292-295
 - 4) F. Shi, Q. Zhang, Y. Ma, T. He, Y. Den, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 41
 - 5) L. Leng Chung, J. Yang, Y. Wei, J. Y. Ying, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 17, 2887-2896
 - 6) C. H. Christensen, B. Jorgensen, J. Rass-Hansen, K. Egeblad, R. Madsen, S. K. Klitgaard, S. M. Hansen, H. C. Handersen, A. Riisager, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4648-4651.
 - 7) J. Oliver-Meseguer, J. R. Cabrero-Antonino, I. Domínguez, A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Science*, **2012**, *338*, 1452-1455.
 - 8) *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, Eds. A. S. K. Hashmi, F. D. Toste, Wiley-VCH, **2012**, Darmstadt, Germany.
 - 9) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405.
 - 10) J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1415;
 - 11) (a) A. Furstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208; (b) Cossy, *J. Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1365; (c) A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* 2011, *111*, 1657.
 - 12) S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 11806.
 - 13) (a) N.T. Patil, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395; (b) F. Marinelli, *Synthesis*, **2004**, *4*, 610; (c) F. Gasparrini, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 4401; (d) K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1991**, *64*, 2013.
 - 14) C. González-Arellano, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, *Chem. Comm.* **2005**, 3451-3453.
 - 15) J. Urbano, A.J. Hormigo, P. de Frémont, S.P. Nolan, M.M. Diaz-Requejo, P.J. Pérez, *Chem Comm.*, **2008**, 759-761.

-
- 16) a) B. T. Elie, C. Levine, I. Ubarretxena-Belandia, A. Varela-Ramirez, R. J. Aguilera, R. Ovalle, M. Contel, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2009**, 3421-3430; b) V. K.-Y. Lo, Y. Liu, M.-K. Wong, C.-M. Che, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 1529-1532.
- 17) H.-M. Ko, K. K.-Y. Kung, J.-F. Cui, M.-K. Wong, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 8869-8871
- 18) S. T. Crooke, R. M. Snyder, T. R. Butt, D. J. Ecker, H.S. Allaudeen, B. Monia, C. K. Mirabelli, *Biochem. Pharmacol.*, **1986**, 35, 3423-3431
- 19) J. Christodoulou, P.J. Sadler, A. Tucker, *FEBS Lett.*, **1995**, 376, 1-5.
- 20) A. R. Sannella, A. Casini, C. Gabbiani, L. Messori, A.R. Billa, F. F. Vincieri, G. Majori, C. Severini, *FEBS Lett.*, **2008**, 582, 844-847.
- 21) B. Rosenberg, L. Van Camp, T. Krigas, *Nature* **1965**, 205, 698-699; M. Navarro, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, 253, 1619-1626.
- 22) B. Rosenberg, L. Van Camp, J.E. Trosko, V.H. Mansour, *Nature*, **1969**, 222, 385-386
- 23) O. Rixe, W. Ortuza, M. Alvarez, R. Parker, E. Reed, K. Paull, T. Fojo, *Biochem. Pharmacol.*, **1996**, 52, 1855-1865.
- 24) C.F. O'Neil, M.G. Ormerod, D. Robertson, J.C. Titley, Y. Cumber-Walsweer, L.R. Kelland, *Br. J. Cancer*, **1996**, 74, 1037-1045; C. Manzotti, G. Pratesi, E. Menta, R. Di Domenico, E. Cavalletti, H. H. Fiebig, L. R. Kelland, N. Farrell, D. Polizzi, R. Supino, G. Pezzoni, F. Zunino, *Clin. Cancer. Res.*, **2000**, 6, 2626-2634.
- 25) E. Alessio, *Bioinorganic Medicinal Chemistry*, **2011**; b) M.J. Clarke, F. Zhu, D.R. Frasca, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2511-2533; M.J. Clarke, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 236, 209-233.
- 26) R. W.-Y. Sun, M. F.-Y. Ng, E. L.-M. Wong, J. Zhan, S. S.-Y. Chui, L. Shek, T.-C. Lau, C.-M. Che, *Dalton Trans.*, **2009**, 10712-10716.
- 27) C. G. Hartinger, M.A. Jakupec, S. Zorbas-Seifried, M. Groessl, A. Egger, W. Berger, H. Zorbas, P. J. Dyson, B. K. Keppler, *Chem. Biodiversity*, **2008**, 5, 2140-2155; C. G. Hartinger, S. Zorbas-Seifried, M. A. Jakupec, B. Kynast, H. Zorbas, B. K. Keppler, *J. Inorg. Biochem.* **2006**, 100, 891-904.
- 28) W.H. Ang, P.J. Dyson, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 4003-4018; c) A. Levina, A. Mitra, P.A. Lay, *Metallomics* **2009**, 1, 458-470; b) G. Sava, E. Alessio, A. Bergamo, G. Mestroni in: M. J. Clarke and P.J. Sadler (Eds.), *Topics in biological inorganic*

-
- chemistry*. **1999**, Berlin: Springer-Verlag, vol. 1, pp. 143-169; c) G. Sava, S. Pacor, A. Bergamo, M. Cocchietto, G. Mestroni, E. Alessio, *Chem.-Biol. Interact.*, **1995**, *95*, 109-126.
- 29) M. Gras, B. Therrien, G. Suss-Fink, P. Stepnicka, A. K. Renfrew, P. J. Dyson, *J. Organomet. Chem.*, **2008**, *693*, 3419-3424.
- 30) A. H. Velders, H. Kooijman, A. L. Spek, J. G. Haasnoot, D. De Vos, J. Reedijk, *Inorg. Chem.*, **2000**, *39*, 2966-2967.
- 31) C.G. Hartinger, M.A. Jakupec, S. Zorbas-Seifried, M. Groessler, A. Egger, W. Berger, H. Zorbas, P.J. Dyson, B.K. Keppler, *Chem. Biodiversity*, **2008**, *5*, 2140-2155
- 32) A. Bergamo, R. Gagliardi, V. Scarcia, A. Furlani, E. Alessio, G. Mestroni, G. Sava, *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics*, **1999**, 559-564.
- 33) R. R. Crichton, *Biological Inorganic Chemistry, Second Edition: A new Introduction to Molecular Structure and Function*. **2012**, Elsevier.
- 34) M. Das, S.E. Livingstone, *Br. J. Cancer*, **1978**, *37*, 466-469.
- 35) A. G. Quiroga, J.M. Perez, I. Lopez-Solera et al., *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1399-1408.
- 36) F. Zamora, V.M. Gonzalez, J.M. Perez et al., *Appl. Organometal. Chem.*, **1997**, *11*, 659-666.
- 37) Timothy M. Simon, Dennis H. Kunishima, Garry J. Vibert, et al. *Cancer Res*, **1981**, (41), 94-97.
- 38) C.K. Mirabelli, R.K. Johnson, D.T. Hill et al, *J. Med. Chem.*, **1986**, *26*, 218-223.
C.K. Mirabelli, R.K. Johnson, C.-M. Sung, L. Faucette, K. Muirhead, S. T. Crooke *Cancer Res*, **1985**, *45*, 32-39.
- 39) MJ Mckeage, L. Maharaj, S.J. Berners-Price, *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, *232*, 127-135.
- 40) C. Marzano, V. Gandin, A. Folda, G. Scutari, A. Bindoli, M. P. Rigobello, *Free Radical Bio. Med.*, **2007**, *42*, 872-881.
- 41) M.P. Rigobello, G. Scutari, R. Boscolo, A. Bindoli, *British J. Pharmacol.*, **2002**, *136*, 1162-1168.

-
- 42) a) Butt, T.R., Sternberg, E.J., Mirabelli, C.K., Crooke, S.T. *Mol. Pharm.* **1986**, *29*, 204-210; b) Liab, J.E., Shaw, C.F., Petering, D.H., Eidsness, M.K., Elder, R.C., Garvey, J.S., *Biochemistry*, **1985**, *24*, 1977-1986.
- 43) a) S.J. Berners-Price, P.J. Sadler, *Structure Bonding*, **1988**, *70*, 27; b) S.J. Berners-Price, C.K. Mirabelli, R.K. Johnson, M.R. Msattern, F.L. McCabe, L.F. Faucette, C. Sung, S. Mong, P.J. Sadler, S.T. Crooke, *Cancer Res.*, **1986**, *46*, 5486; c) G.F. Rush, D.W. Alberts, P. Meunier, K. Leffler, P.F. Smith, *Toxicologist*, **1987**, *7*, 59
- 44) a) S.J. Berners-Price, G.R. Girard, D.T. Hill, B.M. Sutton, P.S. Jarret, L.F. Faucette, R.K. Johnson, C.K. Mirabelli, P.J. Sadler, *J. Med. Chem.* *33* (1990) 1386; b) M.J. McKeage, S.J. Berner-Price, P. Galettis, R.JJ. Bowen, W. Brouwer, L. Ding, L. Zhuang, B.C. Baguley, *Cancer Chemother. Pharmacol.* *46* (2000) 343.
- 45) Humphreys AS, Filipovska A, Berners-Price SJ, Koutantonis GA, Skelton BW, White AH, *Dalton Trans*, **2007**, *43*, 4943.
- 46) Barnard PJ, Baker MV, Berners-Price SJ, Day DA, *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, *10*, 1642-1647.
- 47) W.T. Robinson and E. Sinn, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1975**, 726-731.
- 48) P. J. Sadler, M. Nasr, V.L. Narayanan, *Platinum coordination complexes in Cancer chemotherapy*, **1984**, vol. 17.
- 49) L. Ronconi, L. Giovagnini, C. Marzano, F. Bettio, R. Graziani, G. Pilloni, D. Fregona, *Inorg. Chem.*, **2005**, *44*, 1867-1881.
- 50) L. Ronconi, C. Marzano, P. Zanello, M. Corsini, G. Miolo, C. Maccà, A. Trevisan, D. Fregona, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1648-1657.
- 51) D. Aldinucci, D. Lorenzon, L. Stefani, L. Giovagnini, A. Colombatti, D. Fregona, *Anticancer Drugs*, **2007**, *18*, 323-332.
- 52) a) J.S. Modica-Napolitano, J.R. Aprille, *Adv. Drug. Delivery Rev.*, **2001**, (*49*) 63; b) V.R. Fantin M.J. Berardi, L. Scorrano, S.J. Korsmeyer, P. Leder, *Cancer Cell*, **2002**, (*2*) 29.
- 53) K. Koya, Y. Li, H. Wang, T. Ukai, N. Tatsuta, M. Kawakami, T. Shishido, L.B. Chen, *Cancer Res.*, **1996**, (*56*) 538.

- 54) Raymond Wai-Yin Sun, Carrie Ka-Lei Li, Dik- Lung Ma, Jessie Jing Yan, Chun-Nam Lok, Chung-Hang Leung, Nianyoung Zhu and Chi-Ming Che, *Chem. Eur. J.*, **2010**, (16)3097-3113.
- 55) W. Henderson, *Advances in Organometallic Chemistry*, **2006**, (54) 213-274.
- 56) Y. Zhu, B.R. Cameron, R. Mosi, V. Anastassov, J. Cox, L. Qin, Z. Santucci, M. Metz, R.T. Skerlj, S.P. Fricker, *Journal of Inorganic Biochemistry* **105** (2011) 754-762.
- 57) Marcella Coronello, Enrico Mini, Barbara Caciagli, Maria Agostina Cinellu, Alberto Bindoli, Chiara Gabbiani e Luigi Messori, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 6761-6765;
- 58) Jing-Jing Zhang, Raymond Wai-Yin Sun and ChiMing Che, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 3388-3390;
- 59) G. Marcon, S. Carotti, M. Coronello, L. Messori E. Mini, P. Orioli, T. Mazzei, M.A. Cinellu, G. Minghetti, *J. Med. Chem.*, (2002) 45, 1672-1677
- 60) Marcella Coronello, Enrico Mini, Barbara Caciagli, Maria Agostina Cinellu, Alberto Bindoli, Chiara Gabbiani and Luigi Messori, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 6761-6765.
- 61) C. Gabbiani, A. Casini, G. Kelter, F. Cocco, M.A. Cinellu, H.-H. Fiebig, L. Messori, *Metallomics*, **2011**, 3, 1318-1323.
- 62) C.K.-L. Li, R. W.-Y. Sun, S. C.-F. Kui, N. Zhu, C.-M. Che, *Chem. Eur. J.*, (2006) 12, 5253-5266.
- 63) Raymond Wai-Yin Sun, Chun-Nam Lok, Tommy Tsz-Him Fong, Carrie Ka-Lei Li, Zhen Fan Yang, Taotao Zou, Annie Fung-Ming Siu and Chi-Ming Che, *Chem. Sci.*, **2013**, 4, 1979-1988;
- 64) Luigi Messori, Francesco Abbate, Giordana Marcon, Pierluigi Orioli, Marco Fontani, Enrico Mini, Teresita Mazzei, Stefania Carotti, Tim O' Connel and Piero Zanello, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 3541-3548.
- 65) A. Casini, C. Hartinger, C. Gabbiani, E. Mini, P. J. Dyson, B. K. Keppler, L. Messori, *J. Inorg. Biochem.*, **2008**, 102 (3), 564-575.
- 66) (a) A. Casini, M. A. Cinellu, G. Minghetti, C. Gabbiani, M. Coronello, E. Mini and L. Messori, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49 (18), 5524-4431; (b) A. Casini, G. Kelter, C.

- Gabbiani, M.A. Cinellu, G. Minghetti, D. Fregona, H. Herbert, Fiebig, L. Messori, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2009**, (14), 1139-1149.
- 67) M.A. Cinellu, L. Maiore, M. Manassero, A. Casini, M. Arca, H.-H. Fiebig, G. Kelter, E. Michelucci, G. Pieraccini, C. Gabbiani, L. Messori, *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, 1, 336-339.
- 68) A. Casini, G. Kelter, C. Gabbiani, M.A. Cinellu, G. Minghetti, D. Fregona, H.-H. Fiebig, L. Messori, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2009**, 14, 1139-1149.
- 69) C. Gabbiani, A. Guerri, M. A. Cinellu, L. Messori, *The Open Crystallography Journal*, **2010**, 3, 29-40.
- 70) Tamlin, C., (Ed.) *The Pesticide Manual*, 10th Edition, British Crop Protection Council/Royal Society of Medicine, **1994**.
- 71) S. Ray, R. Mohan, J. K. Singh, M. K. Samantary, M. M. Shaikh, D. Panda, P. Ghosh, *J. Am. Chem Soc.*, **2007**, 129, 48.
- 72) K. Nomiya, R. Noguchi, K. Ohsawa, K. Tsuda, M. Oda, *J. Inorg. Biochem.*, **2000**, 78, 363-370.
- 73) M. Navarro, E. J. Cisneros-Fajardo, T. Lehmann, R. A. Sánchez-Delgado, R. Atencio, P. Silva, R. Lira, J. A. Urbina, *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 6879-6884.
- 74) M. Serratrie, F. Edafe, F. Mendes, R. Scopelliti, S. M. Zakeeruddin, M. Gratzel, I. Santos, M. A. Cinellu, A. Casini, *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 3287-
- 75) M. Cui, M. Ono, H. Kimura, M. Ueda, Y. Nakamoto, K. Togashi, Y. Okamoto, M. Ihara, R. Takahashi, B. Liu, H. Saji, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 9136-9145.
- 76) a) Cinellu, M.A.; Maiore, L.; Manassero, M.; Casini, A.; Arca, M.; Fiebig, H.-H.; Kelter, G.; Michelucci E.; Pieraccini G.; Gabbiani, C.; Messori, L.; *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, 1, 336-339; b) Gabbiani, C.; Casini, A.; Messori, L.; Guerri, A.; Cinellu M.A.; Minghetti, G.; Corsini, M.; Rosani, C.; Zanello, P.; Arca, M.; *Inorg. Chem.*, **2008**, 47, 2368-2379; c) Casini, A.; Cinellu, M.A.; Minghetti, G.; Gabbiani, C.; Coronello, M.; Mini, E.; Messori, L. *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 5524-5531.
- 77) (a) Addison, A. W.; Rao, T.N.; Walsgreen, C. G.; *J. Heterocycl. Chem.*, **1983**, 20, 1481-1484; (b) Alcade, E.; Dinarés, I.; Pérez-Garzia, L.; Roca, T. *Synthesis*, **1992**, 395-398.
- 78) Tsukamoto, G.; Yoshino, K.; Kohono, T.; Ohtaka, H.; Kagaya, H.; Ito, K.; *J. Med. Chem.*, **1980**, 23, 734-738.

-
- 79) M. Munakata, S.-G. Yan, M. Maekawa, M. Akiyama, S. Kitagawa, *Dalton Trans.*, **1997**, 4257-4262.
- 80) José S. Casas, Alfonso Castineiras, Emilia García-Martínez, Yolanda Paraiò, M. Luz Pérez-Parallé, Angeles Sàmchez-Gonzalez, and José Sordo, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2005**, 2258-2264.
- 81) K.C. Dash, *Indian J. Chem.* **1986**, 25A, 552-556.
- 67) Satoshi Haneda, Zhibin Gan, Kazuo Eda, and Masahiko Hayashi, *Organometallics*, **2007**, 6551-6555.
- 82) F. Cocco, M. A. Cinellu, G. Minghetti, A. Zucca, S. Stoccoro, L. Maiore, M. Manassero *Organometallics*, **2010**, 29, 1064-1066.
- 69) Shavalee, N. M.; Bell, Z. R.; Easun, T. L.; Rutkaite, R.; Swason, L.; Ward, M. D.; *Dalton Trans.*, **2004**, 3678-3688.
- 83) Satoshi Haneda, Zhibin Gan, Kazuo Eda, and Masahiko Hayashi, *Organometallics*, **2007**, 6551-6555.
- 84) a) Mingos, D. M. P. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1976**, 1163 –1169; b) Evans, D. G.; Mingos, D. M. P. *J. Organomet. Chem.* **1982**, 232, 171 – 191; c) Lauher, J. W.; Wald, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7648 – 7650; (c) Liang, X.; Wu, X.; Dong, T.; Qin, Z.; Tan, K.; Lu, X.; Tang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2166-2170.
- 85) L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, 3rd ed.; Cornell University Press: Ithaca, NY, 1960.
- 86) B.-C. Tzeng, B.-S. Chen, C.-K. Chen, Y.-P. Chang, W.-C. Tzeng, T. Y. Lin, G.-H. Lee, P. T. Chou, Y.-J. Fu, A. H.-H. Chang, *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 5379-5388.
- 88) (a) Thwaite, S. E.; Schier, A.; Schmidbaur, H. *Inorg. Chim. Acta* **2004**, 357, 1549-1557; (b) Cinellu, M.A.; Zucca, A.; Stoccoro, S.; Minghetti, G.; Manassero, M.; Sansoni, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 4217-4225.
- 89) Ivanov, M. A.; Puzyk, M. V.; Tkacheva, T. A.; Balashev, K. P. *Russ. J. Gen. Chem.*, **2006**, 76, 165-169.
- 90) Fernández E. J.; Laguna, A.; Lòpez-de-Luzuriaga, J. M.; Monge, M.; Montiel, M.; Olmos, M. E.; Pérez, J.; Rodríguez-Castillo, M. *Gold Bull.*, **2007**, 40, 172-183.
- 91) a) Sanna G., Pilo M. I., Minghetti G., Cinellu M.A., Spano N., Seeber R., *Inorganica Chimica Acta*, **2000**, 310, 34-40. b) Bortoluzzi M., De Faveri E., Daniele S., Pitteri B., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2006**, 3393-3399.

-
- 92) Gabbiani C., Casini A., Messori L., Guerri A., Cinellu M. A., Minghetti G., Corsini M., Rosani C., Zanello P., Arca M., *Inorg. Chem.*, **2008**, 47, 2368-2379 b)
Bortoluzzi M., De Faveri E., Daniele S., Pitteri B., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2006**, 3393-3399;
- 93) Toshiaki Murai, Yuichiro Mutoh, Yukiyasu Ohta and Masahiro Murakami, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 5968-5969.
- 80) Hok-Ming Ko, Karen Ka-Yan Kung, Jian-Fang Cui and Man-Kin Wong, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 8869-8871.
- 81) S. Gangula, C.R. Elati, A. Neredla, S. R. Baddam, U. K. Neelam, R. Bandichhor, A. Dongamanti, *Organic Process Research & Development*, 2010, 14, 229-233.
- 94) Revanasiddappa, M; Basavaraja, C.; Suresh, T. Angadi, S.D., *J. Indian Chem Soc.* **2009**, 86(2), 127-132; Das, S.; Malik, S.; Jain, B.; Saini, S., *Oriental J. Chem.* **2009**, 25(4), 1129-1131; Malik, S.; Das, S.; Jain, B., *Res. J. Pharm., Biol. Chem. Sci.* **2010**, 1(3) 394-400; Verma, S.; Shrivastva, S., *Asian J. Chem.* **2012**, 24 (12), 5865-5868; Malik, S.; Das, S.; Singh, A.; Mitu, L., *E-Journal of Chemistry*, **2012**, 9(4) 1919-1928; Verma, S.; Shrivastva, S.; Shrivastva, R., *J. Chem.* **2013**, art. no. 309179.
- 95) M. A. Cinellu, L. Maiore, A. Schier, H. Schmidbaur, D. Rossi. *Z. Naturforsch. B*, **2008**, 63b, 1027-1034.
- 96) Alcade, E.; Dinarés, I.; Pérez-García, L.; Roca, T. *Synthesis*, **1992**, 395.
- 97) a) S. Stoccoro, G. Alesso, M. A. Cinellu, G. Minghetti, A. Zucca, M. Manassero, C. Manassero, *Dalton Trans.*, **2009**, 3467-3477; b) G. Alesso, M.A. Cinellu, S. Stoccoro, A. Zucca, G. Minghetti, C. Manassero, S. Rizzato, O. Swang, M. K. Ghosh, *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 10293-10304.
- 98) E. Langseth, C. H. Gorbitz, R. H. Heyn, M. Tilset, *Organometallics*, **2012**, 31, 6567.