



Universitatea Babeş-Bolyai
Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică



Rezumatul tezei de doctorat

ZOLTÁNI (căs. MIHÁLY) Tímea

Compuși coordinativi de platină(II) și paladiu(II) cu derivați ai adeninei

Conducători științifici:

Acad. Prof. Dr. Ionel Haiduc

Prof. Dr. Ioan Silaghi-Dumitrescu†

Cluj-Napoca
2013

Comisia științifică:

- Conducători științifici:** Prof. Dr. Ionel Haiduc, Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca
Prof. Dr. Ioan Silaghi-Dumitrescu, Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca
- Președinte:** Prof. Dr. Luminița Silaghi-Dumitrescu, Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca
- Referent:** Prof. Dr. Bernhard Lippert, Universitatea Tehnică Dortmund, Dortmund
- Referent:** CSI Dr. Otilia Costișor, Institutul de Chimie Timișoara al Academiei Române, Timișoara
- Referent:** Conf. Dr. Edit Forizs, Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca

Date susținerii publice: 13 Iulie 2013

Cuprins (teză)

| | |
|---|-----------|
| Mulțumiri..... | 5 |
| Scopul tezei | 11 |
| PARTEA I. | |
| Compuși coordinativi di- și trinucleari ai 9-metiladeninei cu entități de paladiu(II) și platină(II)..... | 12 |
| Capitolul I. Date de literatură..... | 14 |
| 1.1. Interacții metal-nucleobaze..... | 14 |
| 1.2. Compuși coordinativi ai adeninei și derivații acesteia..... | 21 |
| Capitolul II. | |
| Sinteza și caracterizarea unor noi compuși di- și trimetalici ai 9-MeA cu Pt^{II} și Pd^{II} | 30 |
| 2.1. Contribuții originale | 31 |
| 2.1.1. Sinteza precursorilor [Pt(NH₃)₃(9-MeA-N7)](ClO₄)₂ (11), [Pt(dien)(H₂O)](ClO₄)₂ (12), [Pd(dien)(H₂O)](ClO₄)₂ (13), și [Pd(trpy)H₂O](ClO₄)₂ (14) | 31 |
| 2.1.2. Sinteza și caracterizarea compusului [(dien)Pd(NI-9-MeA-N7)Pt(NH₃)₃](ClO₄)₄·9.33H₂O (15) | 34 |
| 2.1.2.1. Sinteza compusului 15 la scară RMN și scară preparativă..... | 34 |
| 2.1.2.2. Structura moleculară a compusului 15..... | 35 |
| 2.1.2.3. Proprietățile compusului 15 în soluție | 41 |
| 2.1.2.4. Spectrul ¹⁹⁵ Pt RMN al compusului 15 | 50 |
| 2.1.2.5. ESI-HRMS al complexului 15..... | 51 |
| 2.1.3. Sinteza și caracterizarea compusului [(dien)Pt(NI-9-MeA-N7)Pt(NH₃)₃](ClO₄)₄·H₂O (16) | 52 |
| 2.1.3.1. Sinteza compusului 16 la scară RMN și scară preparativă..... | 52 |
| 2.1.3.2. Studiul comparativ al structurii cationilor 16 și 15..... | 53 |
| 2.1.3.3. Proprietățile compusului 16 în soluție | 55 |
| 2.1.3.4. Spectrul ¹⁹⁵ Pt RMN al compusului 16 | 60 |
| 2.1.4. Sinteza și caracterizarea compusului [{Pd(trpy)}₂(NI,N6-9MeA-N7)Pt(NH₃)₃](ClO₄)₅·3H₂O (17) | 62 |
| 2.1.4.1. Sinteza compusului 17 la scară RMN și scară preparativă..... | 62 |
| 2.1.4.2. Structura moleculară a compusului 17..... | 63 |

| | |
|---|------------|
| 2.1.4.3. Proprietățile compusului 17 în soluție | 66 |
| 2.1.5. Calcule DFT ale compușilor 15–17 | 68 |
| 2.2. Concluzii | 74 |
| 2.3. Partea experimentală | 75 |
| 2.3.1. Materiale și metode..... | 75 |
| 2.3.2. Sinteza compușilor originali | 77 |
| 2.3.2.1. [(dien)Pd(<i>NI</i> -9-MeA- <i>N7</i>)Pt(NH ₃) ₃](ClO ₄) ₄ ·9.33H ₂ O (15) | 77 |
| 2.3.2.1. [(dien)Pt(<i>NI</i> -9-MeA- <i>N7</i>)Pt(NH ₃) ₃](ClO ₄) ₄ ·H ₂ O (16)..... | 79 |
| 2.3.2.1. [{(trpy)Pd} ₂ (<i>N1,N6</i> -9-MeA- <i>N7</i>)Pt(NH ₃) ₃](ClO ₄) ₅ ·3H ₂ O (17) | 81 |
| Bibliografie I | 83 |
| PARTEA II. | |
| Reactivitatea platina-β-dicetonelor cu nucleobaze: O metodă nouă pentru obținerea complexilor de platină ai adeninei și derivaților acesteia | 86 |
| Capitolul 3. Date de literatură | 88 |
| Capitolul 4. Sinteza, caracterizarea și reactivitatea unor noi aminocarbene de Pt^{II} care conțin adenină | 101 |
| 4.1. Contribuții originale | 101 |
| 4.1.1. Sinteza și caracterizarea aminocarbenelor de Pt ^{II} de tip [Pt(COMe)Cl{CMe(<i>N6-R</i> ,9- <i>R'A</i>)-κC,κN}] (32–36) | 101 |
| 4.1.1.2. Structura moleculară a compușilor 32 și 34 | 102 |
| 4.1.1.4. Spectre ¹ H RMN ale complexilor 32–36 | 105 |
| 4.1.1.5. Spectre ¹⁹⁵ Pt ale complexilor 32 și 36 | 108 |
| 4.1.1.6. Spectrul ¹³ C NMR al compusului 36 | 108 |
| 4.1.1.7. Spectrele ESI-FTICR-MS ale complexilor 32–36 | 110 |
| 4.1.1.8. Calcule DFT pentru complexii 32–36 | 111 |
| 4.1.2. Sinteza și caracterizarea cetoiminelor de Pt^{II} (37 și 38) | 115 |
| 4.1.2.1. Sinteza compușilor [Pt(EtNH ₂)Cl{(COMe){C(<i>N-Et</i>)Me}H}] (37) și [Pt(<i>i</i> PrNH ₂)Cl{(COMe){C(<i>N-i</i> Pr)Me}H}] (38) | 115 |
| 4.1.2.2. Spectre ¹ H RMN ale complexilor 37 și 38 | 116 |
| 4.1.2.3. Spectre ¹⁹⁵ Pt ale complexilor 37 și 38 | 120 |
| 4.1.2.4. Spectre ¹³ C NMR ale complexilor 37 și 38 | 120 |

| | |
|--|------------|
| 4.1.2.5. ESI-FTICR-MS ale complexilor 37 și 38..... | 126 |
| 4.2.2.6. Calcule DFT pentru complexii 37 și 38..... | 126 |
| 4.2. Concluzii | 131 |
| 4.3. Partea experimentală..... | 132 |
| 4.3.1. Materiale și metode..... | 132 |
| 4.3.2. Sinteza compușilor originali..... | 134 |
| 4.3.2.1. [Pt(COMe)Cl{CMe(N6-R,N9-R'A ⁻)-κC,κN}] (32–36). | 134 |
| 4.3.2.2. [Pt(RNH ₂)Cl{(COMe){C(NR)Me}H}] (37, 38)..... | 139 |
| Bibliografie II | 141 |
| Anexa I. | 143 |
| ESI-FTICR-MS ale complexilor 32–37..... | 143 |
| Anexa II..... | 147 |
| Coordonatele atomice ale complexilor 15, 17, și 18 | 147 |
| Anexa III..... | 154 |
| Coordonatele atomice ale complexilor 32–38..... | 154 |
| Lista compușilor noi | 169 |
| Lista publicațiilor aferente acestei teze..... | 170 |
| Lista altor publicații | 170 |
| Lista prezentărilor și posterelor | 171 |

Scopul tezei

Scopul tezei reprezintă un studiu al chimiei coordinative a nucleobazelor, în mod special a adeninei și derivaților acesteia. Teza este formată din două părți, fiecare fiind alcătuită din două capitole.

Capitolul 1 prezintă o parte a literaturii chimiei nucleobazelor, implicând istoria, importanța chimiei nucleobazelor prezentând cele mai importante moduri de coordinare ale adeninei și derivaților acesteia. **Capitolul 2** prezintă rezultatele originale în ceea ce privește sinteza și caracterizarea unor noi compuși în care 9-MeA coordonează la ionii metalici Pd^{II} și Pt^{II} în mod monodentat, implicând atomii de azot N1, N6, și N7. A fost realizată sinteza și caracterizarea compușilor în stare solidă și în soluție apoasă. Au fost folosite și calcule teoretice DFT pentru caracterizarea structurală a compușilor.

Partea a doua a tezei are scopul de a prezenta sinteza unor noi compuși de tip aminocarbene pornind din platina-β-dicetona și derivați ai adeninei. **Capitolul 3** prezintă date din literatură în ceea ce privește reactivitatea platina-β-dicetonei cu diverse tipuri de liganzi. Astfel, după prezentarea datelor de literatură, **Capitolul 4** descrie sinteza, caracterizarea și reactivitatea unor noi compuși de adenină aparținând clasei de compuși, aminocarbene. Pentru a putea studia acești tip de compuși ai adeninei, s-au folosit diverși derivați cum ar fi 6,9-DiMeA, 9-MeA, adenzina și 2',3'-izopropiliden-adenozina. Compușii sintetizați s-au caracterizat prin metode spectroscopice (RMN și IR), prin spectrometrie de masă (ESI-FTICR-MS), cât și prin metode teoretice. Totodată, structura a doi compuși s-a stabilit și prin difracție de raze X. Testând reactivitatea compușilor sintetizați, s-au obținut primii compuși de cetoimină care conțin Pt^{II}. Cetoiminele obținute s-au caracterizat prin metode spectroscopice, prin ESI-FTICR-MS. Totodată, s-au folosit și calcule teoretice în investigarea structurii cetoiminelor obținuți. Ambele părți a tezei se încheie cu concluzii generale, cu partea experimentală, respectiv cu referințele studiate și citate. Ultima parte a tezei conține lista de publicații, o anexă, precum și publicațiile originale care conțin rezultatele prezentate în teză.

Prescurtări

| | |
|---|--|
| A | adenină |
| G | guanină |
| T | timină |
| C | citozină |
| A⁻ | anion adeninat (deprotonat pe atomul <i>N9</i>) |
| 9-MeA | 9-metiladenină |
| 9-MeA⁻ | anion 9-metiladeninat (deprotonat pe atomul <i>N6</i>) |
| 6,9-diMeA | 6, 9-dimetiladenină |
| 6,9-diMeA⁻ | anion 6, 9-dimetiladeninat (deprotonat pe atomul <i>N6</i>) |
| Ado | adenozină |
| Ado⁻ | anion adenzinat (deprotonat pe atomul <i>N6</i>) |
| <i>i</i>Pr-Ado | 2',3'-izopropiliden-adenozină |
| <i>i</i>Pr-Ado⁻ | anion 2',3'-izopropiliden-adenozinat (deprotonat pe atomul <i>N6</i>) |
| 9-MeG | 9-metilguanină |
| 9-MeG²⁻ | anion 9-metilguaninat (deprotonat pe atomul <i>N1</i> and <i>N2</i>) |
| 6-MeA⁻ | anion 6-metiladeninat (deprotonat pe atomul <i>N9</i>) |
| py | piridină |
| bpy | 2,2'-bipiridină |
| 4,4'-<i>t</i>-Bu₂-bpy | 4,4'-di- <i>t</i> -butil-2,2'-bipiridină |
| 4-Mepy | 4-metilpiridină |
| dien | dietilentriamină |
| trpy | 2,2',6',2''-terpiridină |
| diMeCarb | dimetilcarbamidă |
| dppe | bis(1,2-difenilfosfino)etan |
| H₂dmg | dimetilglioximă |
| pydz | piridazină |
| Hacac | acetilacetonă |
| EtNH₂ | etilamină |
| <i>i</i>-PrNH₂ | izopropilamină |
| BnNH₂ | benzilamină |

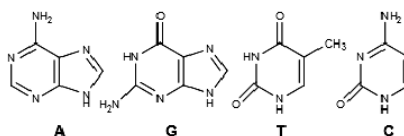
Cuvinte cheie: 9-metiladenină, migrare, specii di- și trimetalate, complecși de tip aminocarbenă.

Part I

Specii discrete di- și trinucleare ale 9-metiladeninei cu entități monofuncționale de Pd^{II} și Pt^{II}

Capitolul 1. Date de literatură

Chimia acizilor nucleici a început în anii 1860, odată cu izolarea unei substanțe din celula umană, numită de Friedrich Miescher ‘nucleină’. Această substanță era un amestec de acizi nucleici și proteine [1]. În 1953 James D. Watson și Francis Crick au stabilit structura ADN-lui un helix dublu alcătuit din bazele complementare purinice și pirimidinice, legate prin interacțiuni de hidrogen [2]. **Schema 1** prezintă bazele purinice (adenină (A), guanină (G)) și cele pirimidinice (timină (T), citozină (C)) prezente în structura ADN-lui.

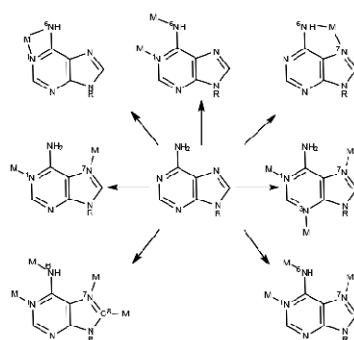


Schema 1

La sfârșitul anilor 60', odată cu descoperirea lui B. Rosenberg referitoare la proprietățile antitumorale ale *Cisplatinei* (cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂]), interacțiunile metal-acid nucleici au devenit cel mai important domeniu în chimia bioinorganică, datorită aplicațiilor lor biologice (ex. chimioterapie). Activitatea antitumorală a *Cisplatinei* se bazează pe interacțiunea acesteia cu ADN, formând diverse tipuri de aducți [3]. Descoperirea faptului că interacțiunile Pt^{II} – ADN blochează replicarea ADN-ului, distrugând celulele tumorale [4], studiile asupra interacțiilor metal-acid nucleici devin una dintre cele mai interesante subiecte în chimia coordinativă bioanorganică. Activitatea antitumorală a *Cisplatinei* a determinat continuarea cercetărilor altor compuși metalici antitumorali asemănători, având însă o toxicitate cât mai scăzută [5].

Pe de o parte, speciile metalice pot interacționa direct cu acizii nucleici prin atomii donori N, O, C ai nucleobazelor, iar pe de altă parte prin interacții indirecte: prin legături de hidrogen, prin interacții $\pi - \pi$ stacking, sau prin interacții van der Waals [6].

Adenina blocată pe poziția N9 în mediu fiziologic conține trei atomi de azot endociclici (N1, N3, N7), fiind potențiale poziții de coordonare la metal. În funcție de condițiile specifice (pH, raportul molar metal : nucleobază, natura metalului) adenina blocată pe poziția N9 poate coordina prin oricare dintre aceste poziții, atât individual, cât și în combinație (**Scheme 2**) [6].



Schema 2

În urmă cu 30 de ani s-a observat că în sistemele de adenină cu poziția *N9* blocată (de ex. 9-MeA) atomul de azot *N1* este poziția de coordinare preferată [7]. Coordinarea prin atomul de azot *N3* se poate realiza odată cu blocarea atomilor *N1* și *N7* prin metilarea grupării amino exociclice [8]. Totodată, coordinarea la metal prin poziția exociclică *N6* este posibilă prin deprotonarea grupării amino, sau prin trecerea protonului de la gruparea amino exociclică la un atom endociclic (de ex. *N1*), așadar prin tautomerizare. Astfel, nu este necesar mediul alcalin puternic [9]. Pe de altă parte formarea speciilor metalate la atomul exociclic *N6* se poate realiza prin coordinarea la atomul *N1* sau *N7*, urmată de migrarea metalului la *N6*. Arpalahti a demonstrat migrarea posibilă de la *N1* la *N6* [10].

În 1975 s-a obținut primul compus în care 9-MeA coordonează prin atomul *N1*. Astfel analiza structurală cristalografică a compusului zinc-(9-MeA) dovedește, că în mediu slab acid atomul *N1* este poziția de coordinare preferată [11]. Lippert și colaboratorii au fost interesați în prepararea unui compus de Pt^{II} al 9-metiladeninei, astfel realizând prima legătură Pt–N1 în sisteme de 9-MeA [12].

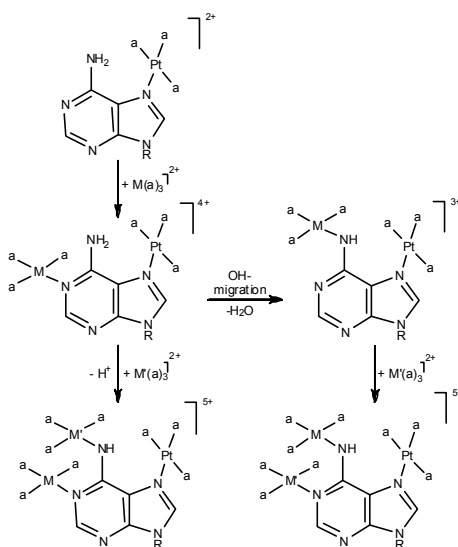
Unul din primele combinații a ligandului 9-MeA în care ligandul coordonează prin atomul *N7* a fost obținută în 1976 [13]. S-a realizat conectarea a două cicluri de adenină prin coordinarea la Pt^{II} *via* atomilor *N1* și *N7* în care ligandul prezintă o orientare așa numită “head–head” în jurul atomului central de platină [14]. Mai mult de atât, două unități de alchiladenină coordonată prin doi atomi donori de azot (*N1*, *N7*) pot adopta și orientare “head–tail” [15]. Astfel, ca o consecință a vectorilor perpendiculari, se pot obține structuri de tip “molecular quartets” (“pătrate moleculare”) [16].

În complexul [$\text{PtMe}_3\{[(\text{N}1, \text{N}6, \text{N}7\text{-}9\text{-MeA}^-)]_3\} \cdot \text{Me}_2\text{CO}$] s-a realizat coordinarea 9-MeA prin atomii *N1*, *N6*, *N7* [17].

Capitolul 2.

Sinteza și caracterizarea unor noi complecși de 9-MeA conținând Pt^{II} și Pd^{II}

Scopul acestei lucrări constă în stabilirea mecanismului de formare compușilor de 9-MeA în care ligandul coordinează prin atomii de azot *N1*, *N7*, și *N6*. Un astfel de compus s-a obținut din reacția 9-MeA cu [Pd(dien)(OH)]⁺ folosit în exces la pH 11 [18a]. Cu scopul de a înțelege mecanismul formării unui astfel de compus, unitatea labilă Pd^{II}(dien) s-a înlocuit cu entități mult mai inerte, cum ar fi Pt^{II}(NH₃)₃ și Pt^{II}(dien) [18]. Așa cum au arătat Lippert și colaboratorii [19], blocarea poziției *N7* a ligandului 9-MeA de unitatea Pt^{II}(NH₃)₃ permite studiul mai profund al ciclului pirimidinic al nucleobazei purinice, după cum s-a realizat și în studii anterioare [19a]. Astfel ar fi interesantă stabilirea mecanismului coordinării la un al treilea metal prin *N6* se realizează direct într-un compus dimetalat, sau prin migrarea metalului de la *N1* la *N6*, urmată de remetarea poziției *N1* (Scheme 3) [18].

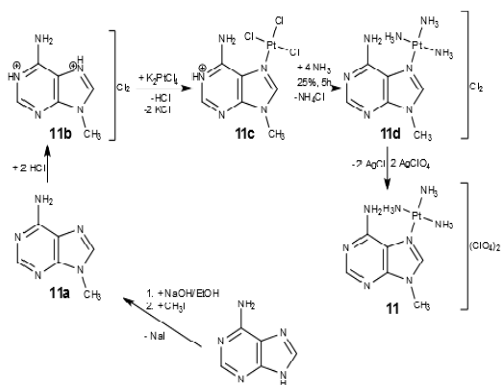


Scheme 3

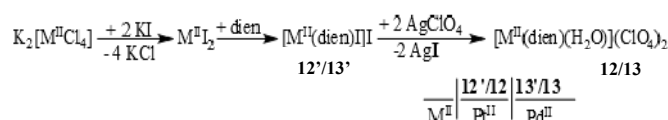
Diverși complecși metalici polinucleari de 9-MeA au fost sintetizați și caracterizați atât în stare solidă, cât și în soluție apoasă: [(dien)Pd(*N1*-9-MeA-*N7*)Pt(NH₃)₃](ClO₄)₄·9.33H₂O (**15**), [(dien)Pt(*N1*-9-MeA-*N7*)Pt(NH₃)₃](ClO₄)₄·H₂O (**16**), [{(trpy)Pd}₂(*N1*,*N6*-9-MeA⁻-*N7*)Pt(NH₃)₃](ClO₄)₅·3H₂O (**17**).

Sinteza precursorilor [Pt(NH₃)₃(9-MeA-N7)](ClO₄)₂ (11), [Pt(dien)(H₂O)](ClO₄)₂ (12), [Pd(dien)(H₂O)](ClO₄)₂ (13), și [Pd(trpy)H₂O](ClO₄) (14)

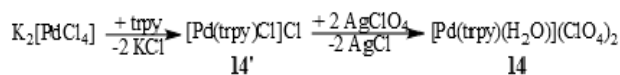
Având în vedere scopul tezei, pentru studiul mecanismului formării compușilor trinucleari care conțin 9-MeA, s-a folosit compusul [Pt(NH₃)₃(9-MeA-N7)](ClO₄)₂ (11) ca precursor, fiind sintetizat conform metodei cunoscute din literatură (Schema 4) [20, 21, 22]. Sinteza celorlalți complecși folosiți ca precursori, cum ar fi [Pt(dien)(H₂O)](ClO₄)₂ (12) și [Pt(dien)(H₂O)](ClO₄)₂ (13) a început cu prepararea complecșilor 12' și 13' având formula generală [M^{II}(dien)I]I (M^{II} = Pt^{II}/Pd^{II}; 12'/13'), conform metodei de sinteză a complexului 12' [23]. Obținerea compușilor 12 și 13 se realizează prin activarea compusului 12' și 13' folosind o soluție apoasă de AgClO₄ (Schema 5). Complexul 14 s-a obținut prin activarea complexului [Pd(trpy)Cl]Cl (14') [24] cu o soluție apoasă de AgClO₄. Metoda de sinteză a compusului 14 este prezentată în Schema 6.



Schema 4



Schema 5

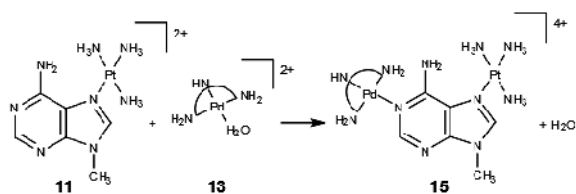


Schema 6

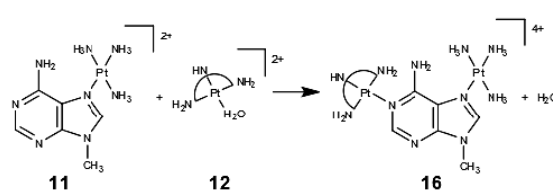
Sinteza compușilor [(dien)Pd(NI-9-MeA-N7)Pt(NH₃)₃](ClO₄)₄·9.33H₂O (15), [(dien)Pt(NI-9-MeA-N7)Pt(NH₃)₃](ClO₄)₄·H₂O (16), și [{Pd(trpy)}₂(NI, N6-9MeA-N7)Pt(NH₃)₃](ClO₄)₅·3H₂O (17)

Compusul [(dien)Pd(NI-9-MeA-N7)Pt(NH₃)₃](ClO₄)₄·9.33H₂O (15) s-a obținut din reacția precursorului [Pt(NH₃)₃(9-MeA-N7)](ClO₄)₂ (11) cu un exces de [Pd(dien)(H₂O)](ClO₄)₂ (13) în apă (Schema 7) [18]. Spre deosebire de complexul 15, complexul [(dien)Pt(NI-9-MeA-N7)Pt(NH₃)₃](ClO₄)₄·H₂O (16) s-a obținut, folosind

$[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3(9\text{-MeA-}N7)](\text{ClO}_4)_2$ (**11**) și $[\text{Pt}(\text{dien})(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ (**12**) în raport molar atât 1:1 cât și 1:2 (**Schema 8**).

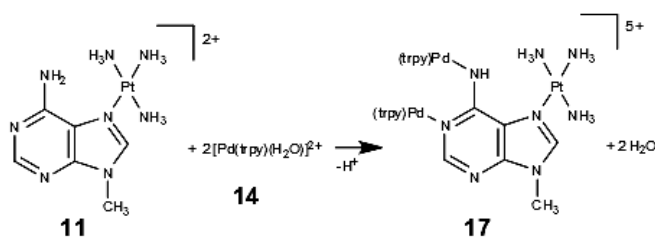


Schema 7



Schema 8

Complexul $[\{\text{Pd}(\text{trpy})\}_2(N1,N6\text{-}9\text{MeA-}N7)\text{Pt}(\text{NH}_3)_3](\text{ClO}_4)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**17**) s-a obținut din reacția $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3(9\text{-MeA-}N7)](\text{ClO}_4)_2$ (**11**) cu $[\text{Pd}(\text{trpy})(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ (**14**) în apă (**Schema 9**). Complexul **17** s-a obținut în urma reacțiilor în care precursorii (**11:14**) s-au folosit în raport molar 1:1, 1:2, și 1:3.



Schema 9

În scopul de a stabili condițiile de reacție optime în cazul obținerii compușilor **15–17**, s-au efectuat diverse experimente la scară RMN. Astfel, s-au încercat rapoarte molare diferite ale precursorilor, valori diferite de pH, timp de reacții și temperaturi diferite.

Structura moleculară a compușilor **15** și **16**

Cationii similari $[(\text{dien})\text{Pt}(N1\text{-}9\text{-MeA-}N7)\text{Pt}(\text{NH}_3)_3](\text{ClO}_4)_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (**16**) și $[(\text{dien})\text{Pd}(N1\text{-}9\text{-MeA-}N7)\text{Pt}(\text{NH}_3)_3](\text{ClO}_4)_4 \cdot 9.33\text{H}_2\text{O}$ (**15**) prezentați în **Figura 1**, diferă în conținutul de molecule de apă (în împachetarea cristalină), R–3 (**15**) și P–1 (**16**).

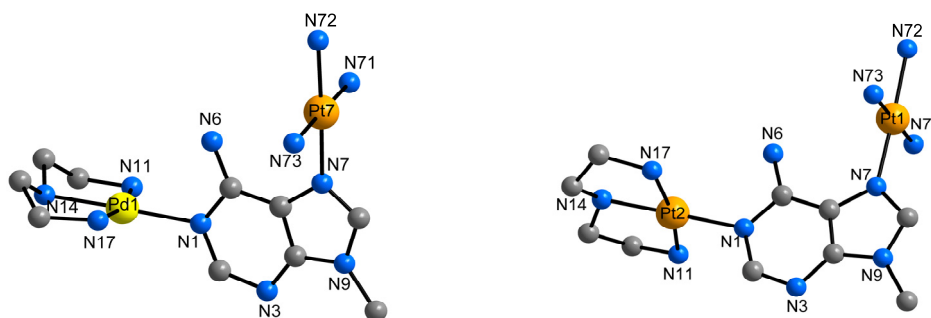


Figura 1. Cationii complexului **15** (stânga) și **16** (dreapta)

În cristal, cationii de **16** sunt înconjurați de o moleculă de apă și nouă anioni de perclorat, doi dintre ei interacționând cu ambele cicluri de adenină (**Figure 2**) [18].

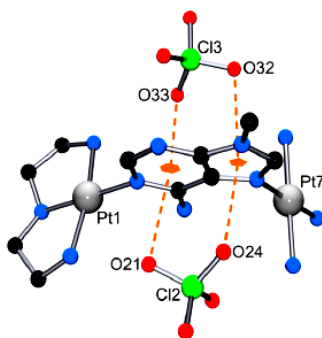


Figura 2. Interacții de tip anion- π în compusul **16**

Ceilalți anionii perclorat sunt implicați în legături de hidrogen cu cationul **16**. Mai mult decât atât, nu s-au observat interacțiuni semnificative între cationi. În împachetarea cristalină al compusului **15**, cationii $[(\text{dien})\text{Pd}(\text{N1-9-MeA-N7})\text{Pt}(\text{NH}_3)_3]^{4+}$ sunt înconjurați de anioni de ClO_4^- și de molecule de apă de cristalizare, care interacționează prin legături de hidrogen. Pozițiile NH_3 , NH_2 , și NH ale cationului **15** sunt donori în legăturile de hidrogen, în timp ce anionii de perclorat și câteva molecule de apă sunt cele de acceptori de hidrogen. Cationii și anionii alcătuiesc o rețea în formă de fagure în planul ab , fiecare tunel hexagonal fiind asamblat de șase cationi **15** și 24 de ClO_4^- din planuri diferite. Datorită faptului că poziția N3 a cationului **15** (fiind singurul atom acceptor), nu este implicată în legătura de hidrogen, nu există interacțiuni de hidrogen între cationi în împachetarea cristalină. Împachetarea cristalină a compusului **15**, este prezentată în **Figura 3**.

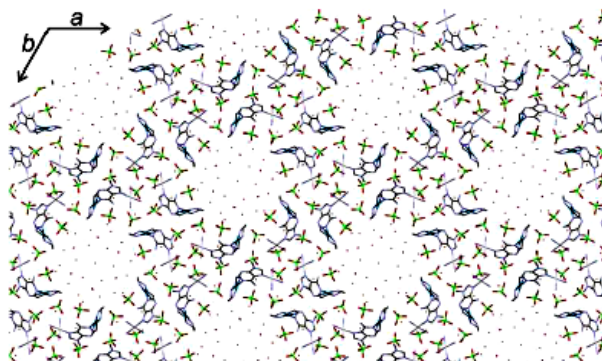


Figura 3. Împachetarea compusului 15 de-a lungul axei *b*

În unitatea asimetrică a complexului **15**, pot fi observate 11 molecule de apă cristalografic diferite (O1w - O11w, cu factori de ocupare diferiți). Din acestea, patru molecule de apă (O1w, O2w, O3w, și O4w) sunt direct conectate de cationul **15** prin legături de hidrogen, și numai o singură moleculă O4w face parte din scheletul de cluster tubular de apă [25]. O proiecție pe planul *ab* al acestui unități cluster este prezentată în **Figura 4**, și arată dispoziții *jos, sus, jos, sus, jos* (de exemplu, poziția de O9w), fiind comparabile cu izomeria de rotație observați în metala-hexagoane [26]. Coroana cu 12 atomi, care este definită de 6 unități hexagonale, fiecare conținând O8w ca punct comun, și O9w având în puncte, reprezintă cavitatea interioară a nanotubului (**Figura 4**). O perspectivă de-a lungul axei *c* a coroanei clusterului de apă în **15** formați din triunghiuri reprezentând planurile (i-iv) diferite este prezentată în **Figura 5**. Structura tubulară rezultată, combină repetiția de-a lungul axei *c* a hexagoanelor, între care moleculele de apă sunt conectate între ele prin legături de hidrogen. Clusterul decagonal de 10 atomi (-O5w-O6w-O8w-O9w-O8w-O4w-O7w-O5w-O6w-O7w-) (**Figura 6**), se repetă de șase ori în jurul secțiunii de nanotub. Astfel, un mozaic de unități hexagon-decagon se assemblează pe suprafața nanotubului de-a lungul axei *c*, fără nici un grad de rotație. O reprezentare a acestui nanotub cu un singur perete de cluster de apă este prezentată în **Figura 7**.

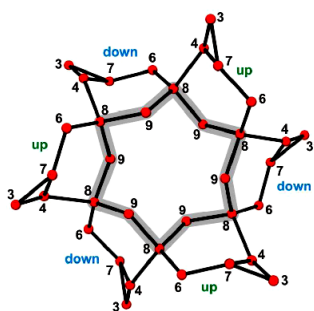


Figura 4. Proiectarea nanotubului în planul *ab*. Numerotarea reprezintă moleculele de apă (de ex.: 8, O8w)

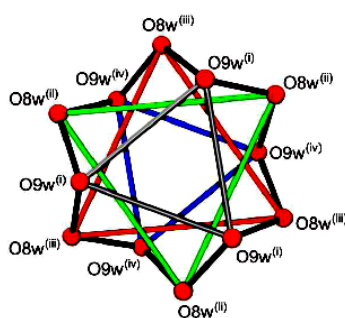


Figura 5. Vizualizarea de sus (axa *c*)
Triunghiurile reprezintă planurile i-iv

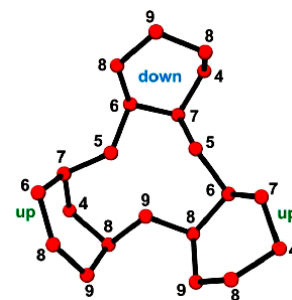


Figura 6. Vizualizarea conexiunilor dintre unitățile hexagonale cu orientări sus și jos al nanotubului de apă în 15

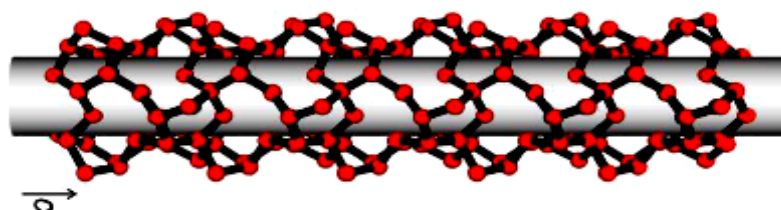


Figura 7. Reprezentarea nanotubului cu un singur perete de cluster de apă al 15 pe axa *c*

În final, nu există legături de hidrogen între nanotuburi vecine în împachetarea cristalină al compusului 15.

Structura moleculară al compusului 17

Cristalele ale compusului 17 s-au obținut din reacția complexului 11 și 14 la scară preparativă. Figura 8 prezintă structura moleculară a cationului 17.

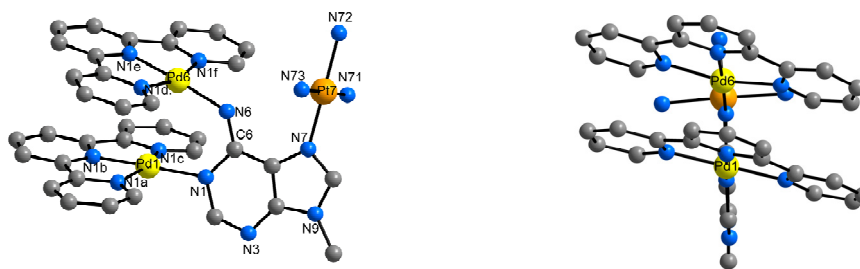


Figura 8. Structura cationului 17

Cationul 17 prezintă un model analog cu complexul $[\{Pd(dien)\}_3(9-MeA^- - N1, N6, N7)]Cl_{3.5}(PF_6)_{1.5} \cdot 3H_2O$ [18], dar în loc de trei unități de $Pd^{II}(dien)$ sunt legate unitățile de $Pt^{II}(NH_3)_3$ la *N7* (*Pt7*) și două unități de $Pd^{II}(trpy)$ la *N1* (*Pd1*) și *N6* (*Pd6*).

Caracterizarea în soluție al compusului 15

Complexul **15**, dizolvat în D_2O ($pD = 5,8$ la $c \approx 5 \cdot 10^{-3}$ M), disociază parțial în complecșii precursori $[Pt(ND_3)_3(9-MeA-N7)]^{2+}$ (**11**) și $[Pd(dien)(D_2O)]^{2+}$ (**13**) (Schema 10) [18]. Această disociere este dovedită de spectrul 1H NMR al complexului **15** ($pD = 5,8$ la $c \approx 5 \times 10^{-3}$ M), prezentat în Figura 9.

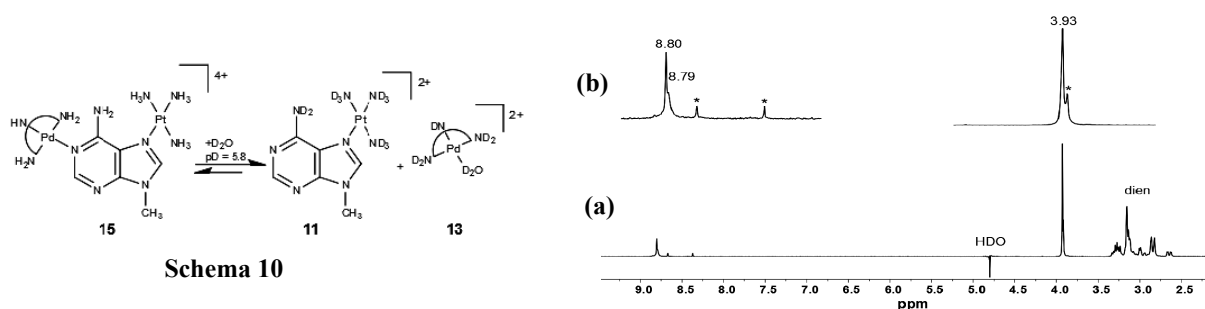


Figura 9. Spectre 1H NMR al 15 în D_2O :
(a) Spectrul complet, $c = 5 \times 10^{-3}$ M, $pD = 5,8$;
(b) Detalii despre protonii aromatici și metilici

În scopul de a afla dacă prezența compusului **11** în soluție se datorează unei impurități sau ca urmare a unui proces de disociere, s-au efectuat mai multe experimente. Mai întâi de toate, s-au înregistrat spectre ale unor soluții, având concentrații diferite, pornind de la o soluție ($c_1 = 14,25 \cdot 10^{-3}$ M) din care s-au preparat alte soluții folosind factori de diluare 6, 9 și 12. Conform spectrelor 1H RMN reiese că odată cu diluarea soluției compusului **15**, concentrația precursorului **11** crește. Astfel, acest experiment dovedește că prezența precursorului **11** se formează datorită procesului de disociere. Pe de altă parte, adăugarea precursorului **13** la o soluție de **15** (1:1) la $pD = 5,2$ inversează disocierea, și produce mai mult din complexul PdPt **15**. În plus, au fost înregistrate spectre 1H RMN ale unor soluții ale complexului **15**, variind valorile pD între 1–14, iar concluziile sunt după cum urmează: la $pD = 2$ (D_2O , DNO_3) **15** este în mare parte disociat, și $[Pt(NH_3)_3(9-MeA-N7)]^{2+}$ este deja parțial protonat la *NI*. Dacă soluția este slab bazică ($pD > 8$), concentrația de **15** scade, pe când concentrația precursorului **11** crește și apare o nouă specie **15a** (Figura 10).

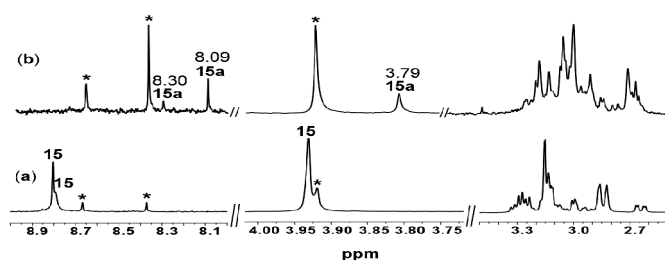
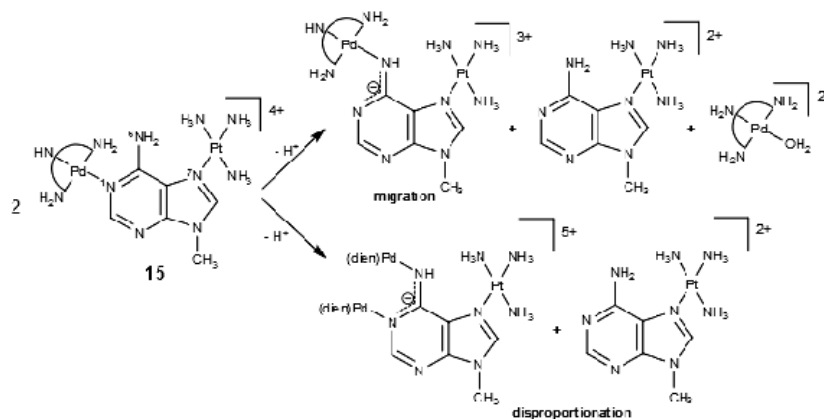


Figure 10. Spectrul ^1H RMN al **15** în D_2O la $\text{pD} = 6$ (a) și $\text{pD} = 9.5$ (b)

În spectrul ^1H RMN al complexului **15** la $\text{pD} = 9,5$ prezența speciei noi este evidentă. Deplasările chimice ale protonilor apar la 8,30 ppm (s, H_8) și la 8,30 ppm (s, H_2), iar ale protonilor metilici se observă la 3,79 ppm. Folosind un exces de $\text{Pd}^{\text{II}}(\text{dien})$ (**11**:**13** = 1:2, 1:3, 1:4), într-o soluție foarte bazică ($\text{pD} = 12$), noua specie **15a** domină, având rezonanța de CH_3 la 3,79 ppm [18]. Deplasările chimice ale protonilor aromatici (H_2) ale precursorilor **11** și **15a** pot fi observate la 8,37 ppm și 8,09 ppm, respectiv.

Creșterea excesului compusului **13**, intensitatea rezonanțelor ale protonilor metilici al speciei **15a** (3,79 ppm) crește, iar ale protonilor precursorului **11** scade (3,92 ppm). În ceea ce privește natura speciei **15a** format într-o soluție apoasă a complexului **15** la pH ridicat, s-au luat în considerare două scenarii (Schema 11).



Schema 11

Prima opțiune este favorizată [18], prin urmare, **15a** fiind un produs de migrație, și anume $[(\text{dien})\text{Pd}(\text{N}6\text{-}9\text{-MeA}^-\text{-N}7)\text{Pt}(\text{NH}_3)_3]^{3+}$, datorită următoarelor motive:

- spectrele ^1H RMN ale soluțiilor alcaline ale complexului **15** arată prezența cationului $[\text{Pd}(\text{dien})(\text{OH})]^+$;

- b) deplasările chimice ale rezonanțelor de la adenină ($H2$, CH_3) sunt foarte apropiate de cele ale speciei similare de Pt **16a** (prezentat mai jos), pentru care migrarea atomului de Pt de la $N1$ la $N6$ este dovedită.

Caracterizarea compusului **16** în soluție

În spectrul ^1H RMN al compusului **16** în D_2O (pD = 6,5) rezonanța protonilor metilici apare la 3,95 ppm ca un singlet ascuțit, iar cei doi protoni aromatici apar suprapuși la 8,83 ppm, dintre care unul, $H8$ foarte mult extins, chiar și dispărând datorită schimbului izotopic [18].

În contrast cu **15**, complexul **16** nu prezintă disociere imediată, în intervalul pD 4 – 9, la temperatura camerei. Cu toate acestea, păstrând soluția timp îndelungat (6 luni, la temperatura camerei, lumina zilei, pD = 6), apare o nouă rezonanță de protoni metilici la 3,92 ppm cu intensitate scăzută (13% față de rezonanță 3,95 ppm), care este atribuită precursorului $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3(9\text{-MeA-}N7)]^{2+}$ (**11**). Spectrul ^1H RMN al probei de mai sus la pD = 9 arată creșterea concentrației precursorului **11** în soluție. Pe de altă parte, apare și o nouă specie. Spectrele ^1H RMN ale soluțiilor complexului **16** la diferite valori pD sunt prezentate în **Figura 11**.

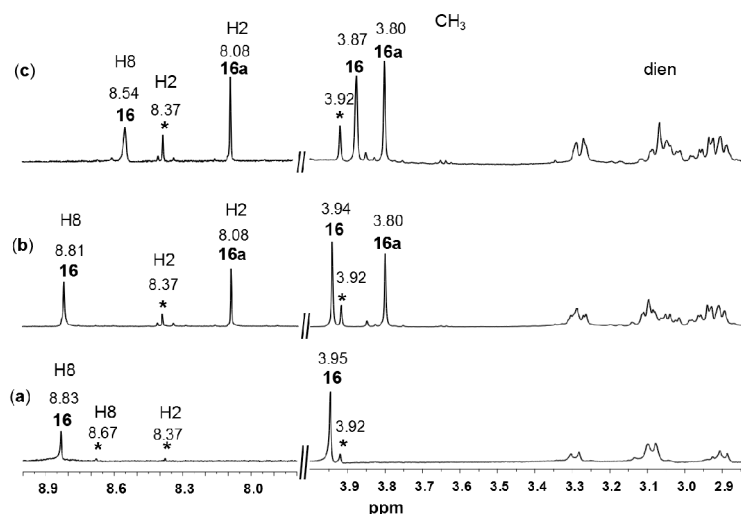


Figura 11. Spectre ^1H NMR ale complexului **16:**

Soluția după 6 luni la 22 °C, pD 6 (a);
Soluția după 6 luni la pD 9 cu scădere de pD la 8.1 după 5 zile la 22 °C (b);
Soluția după 6 luni la pD 11 cu scădere de pD la 10.2 în 18 zile la 22 °C (c).

Conform spectrelor din **Figura 11**, complexul **16a** are rezonanțele la 8,08 ppm ($H2$) și 3,80 ppm (CH_3), caracteristic deplasate „upfield” în comparație cu cele ale compusului **16**, ca urmare a deprotonării ligandului 9-MeA la $N6$ [19b, 27]. În ceea ce privește cei doi protoni

aromatici doar rezonanța protonului *H2* este vizibilă, datorită schimbării izotopice ai protonului *H8*. Rezonanțele protonilor metilenici ai liganzilor dien devin mai complicate din cauza legăturilor diferite ale unitatilor (dien) Pt^{II} în **16** respectiv **16a**. Cu scopul de a afla mecanismul de formare al unei specii de 9-MeA trimetalate la atomii donori *N1*, *N6*, și *N7*, la soluția complexului **16** s-a adăugat $[\text{Pd}(\text{dien})(\text{D}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ în raport molar 1:1 la scară RMN. Soluția astfel rezultată s-a împărțit în trei părți, iar pH-ul fiecăruia a fost ajustat, astfel obținând trei soluții cu pD = 5,4, 9 și 12. Cu toate acestea, în spectrele ^1H RMN ale probelor proaspăt preparate nu există nicio indicație a formării unei specii suplimentare. Cu timpul (săptămâni sau luni), spectrul se schimbă, valoarea pD scade, și se observă formarea unui precipitat negru în soluție. De exemplu, soluția care avea inițial un pD = 9, după cinci luni scade la 7,5, în timp ce soluția care avea inițial pD = 12 scade la 9 în aceeași perioadă de timp. Spre deosebire de spectrul unei probe proaspăt preparate, după un timp pe lângă gruparea metilică a speciei principale la 3,94 ppm apare un al doilea cu intensitate mai mică, la 3,81 ppm. Odată cu creșterea de pH a soluției (pD = 9), intensitatea rezonanței la 3,94 ppm scade, iar al rezonanței apărute la 3,81 ppm crește. Aceste rezonanțe de protoni metilici pot fi atribuite speciilor **16** și **16a**, respectiv. Scăderea în pD poate fi datorată fie unei migrări de metal de la *N1* la *N6*, fie unui al treilea metal legat de atomul *N6* al speciei dimetalate. Având în vedere deplasările chimice similare în spectrele RMN în cazul speciilor **15a** și **16a**, este dificilă diferențierea acestor cazuri.

Caracterizarea în soluție a compusului 17

Așa cum s-a văzut și în cazul complexului **15**, complexul **17** trece printr-un proces de disociere atunci când este dizolvat în D_2O (pD = 7,4). Spectrul ^1H RMN al compusului **17** în D_2O este prezentat în **Figura 12**.

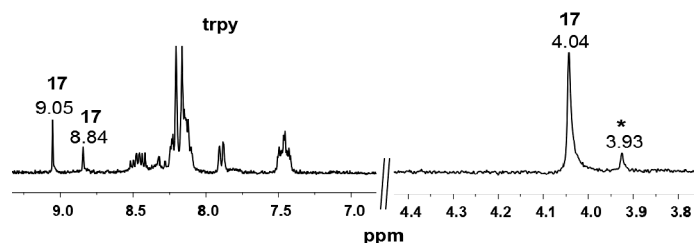
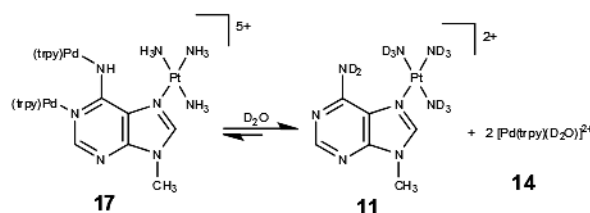


Figura 12. Spectrul ^1H RMN al complexului **17** (pD = 7,4). Semnalele precursorului $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3(9\text{-MeA-N7})]^{2+}$ (**11**) sunt simbolizate prin asterisc (*)

Formarea precursorului implică faptul că există o pierdere parțială a ambelor entități $(\text{trpy})\text{Pd}^{\text{II}}$ al complexului **17**. Procesul de disociere este prezentat în **Schema 12**.



Crescând pD-ul soluției compusului **17** (pD = 9) procesul de disociere este mai pronunțat, astfel, încât la pD = 12 disocierea compusului **17** este practic completă. În spectrul ^1H RMN al soluției foarte alcaline (pD = 12) al compusului **17** se observă doar rezonanța protonilor metilici al precursorului $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_3(9\text{-MeA-}N7)]^{2+}$ (**11**), la 3,92 ppm ($H2$ și $H8$ fiind supuse schimbului izotopic). În regiunea aromatică a spectrului RMN, se observă rezonanțele protonilor din $[\text{Pd}(\text{trpy})(\text{OD})]^+$, fiind identificate prin comparație cu spectrul acestui compus, pD identic, în absența oricăror specii de 9-MeA.

PART II

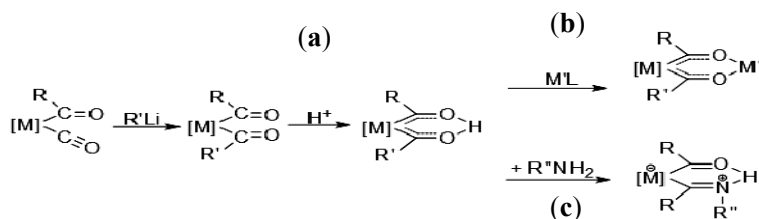
Capitolul 3.

Reactivitatea platina- β -dicetonelor cu nucleobaze: O nouă modalitate de sinteză a unor noi complecși de adenină și derivaților acesteia cu Pt^{II}

Date de literatură

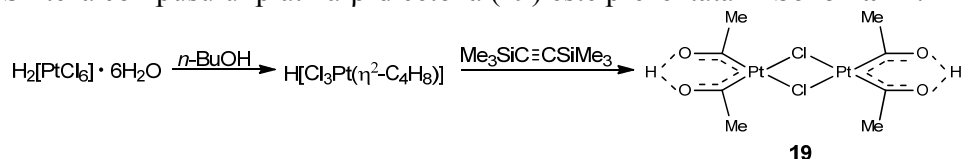
Chimia metala- β -dicetonelor a început la sfârșitul lui '70, când C. M. Lukehart a sintetizat și caracterizat primele metala- β -dicetone $[\text{M}\{(\text{COR})_2\text{H}\}(\text{CO})_x(\text{C}_5\text{H}_5)_y]$ ($\text{M} = \text{Mo}, \text{Re}, \text{Fe}, \text{Mn}, \text{W}, \text{Os}$; $\text{R} = \text{alchil}, \text{aril}$) [**28**]. Formal, metala- β -dicetona se formează din enoli organici β -dicetone prin înlocuirea unității centrale metinice cu un metal. Astfel, metala- β -dicetonele sunt complecși de hidroxycarbene stabilizate printr-o legătură de hidrogen intramoleculară $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ cu un ligand de acil. Datorită modului de sinteză, care pornește de la complecșii metalici *cis*-diacil(carbonil) sau *cis*-diacil(carbonil)(ciclopentadienil) (**Schema 13a**) toți complecșii sunt electronic saturați (18 ev; ev = electroni de valență) având o sferă de ligand cinetic inertă. De

obicei, ei reacționează cu baze (cum ar fi cu baze Brønsted din care se obțin metala- β -dicetonați; **Schema 13b**) [29] și cu amine formând complecși de β -ketoimine (**Schema 13c**) [28].



Schema 13

În contrast cu metala- β -dicetonele Lukehart, platina- β -dicetonele dinucleare $[Pt_2\{(COMe)_2H\}_2(\mu-Cl)_2]$ (**19**) și derivații acestora $(IrH\{[PPh_2(o-C_6H_4CO)]_2H\}Cl)$ (**20**) sunt electronic nesaturate (16 ev) cu sferă de ligand cinetic instabilă [30, 31]. Astfel, reactivitatea lor este complet diferită de metala- β -dicetonele lui Lukehart. Compusul dinuclear $[Pt_2\{(COMe)_2H\}_2(\mu-Cl)_2]$ (**19**) a fost sintetizat și caracterizat de Steinborn și colaboratorii în 1996 [30]. Sinteza compusului platina- β -dicetonă (**19**) este prezentată în **Schema 14**.



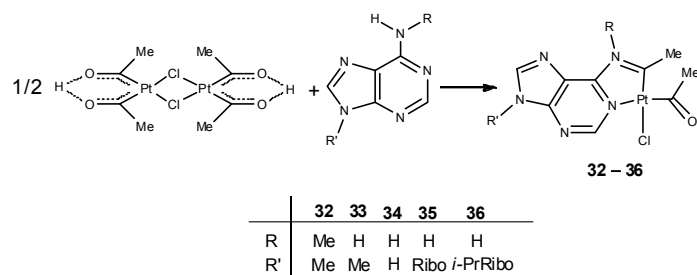
Schema 14

Compusul dinuclear platina- β -dicetonă (**19**) prezintă o reactivitate unică, datorită nesaturării sale electronice [32]. Astfel, s-a găsit că $Pt_2\{(COMe)_2H\}_2(\mu-Cl)_2$ reacționează cu liganzi bidentați cu atom donor de azot, cum ar fi 2,2'-bipiridină, 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridină, 4,4'-di(*tert*-butil)-2,2'-bipiridină [33]. Platina- β -dicetona (**19**) poate reacționa și cu amine: pe deoparte formând complecși care pot fi considerați analogi organometalici ai complecșilor albastru de platină [34]; pe de altă parte **19** poate reacționa cu 2-aminopiridine, formând complecși de tip aminocarbene [35].

Capitolul 4.

Sinteza, caracterizarea și reactivitatea unor noi complecși de adenină cu Pt^{II} . Sinteza și caracterizarea complecșilor 32–36

Conform datelor de literatură [35], platina- β -dicetona (**19**) poate reacționa cu doi echivalenți de derivați ai adeninei formând noi complecși de platină(II) (**Schema 15**).



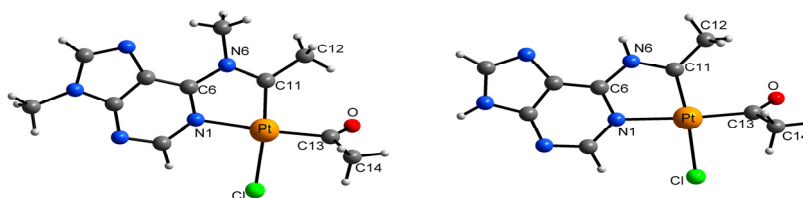
Schema 15

La o suspensie a compusului platina- β -dicetonă (**19**) în THF la -78°C , s-au adăugat doi echivalenți de derivați ai adeninei, lăsând să se încălzească la temperatura camerei. Reacționând peste noapte, s-au obținut complexii portocaliu-roșu **32–36** cu randamente bune (70 – 80%), fiind stabile în aer, atât în stare solidă și în soluție.

Toți complexii sunt doar moderat solubili în solvenți organici obișnuiți, și insolubili în dietileter și pentan. Complexii au fost caracterizați prin metode spectroscopice, IR și RMN. Mai mult, identitatea tuturor complexilor s-au dovedit prin ESI-MS-FTICR, iar pentru complexul **32** și **34**, s-a stabilit structura prin difracție de raze-X pe monocristal.

Structura moleculară a compușilor **32** și **34**

Monocristale complexilor **32** și **34**·THF s-au obținut din soluție de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -pentan și THF. Structura moleculară a complexilor **32** și **34**·THF este prezentată în **Figura 13**.

Figura 13. Structura moleculară al compusului **32**

În structura moleculară a complexilor **32** și **34**, atomul de platină este tetracoordinat cu geometrie plan-pătrată. Ciclul format de cinci atomi PtC₂N₂ este aproape planară și aproape coplanar cu planul C₅N₄ al adeninei.

Spectroscopia ^1H NMR a **32–36**

În spectrul ^1H RMN al complexului **32** în regiunea aromatică se găsesc două semnale, iar patru în zona alifatică. Coordinarea ligandului de adenină determină deplasarea semnalelor

protonilor $H2$ și $H8$ „downfield”. Rezonanțele protonilor aromatici $H2$ și $H8$ apar la 8,23 respectiv 9,27 ppm. Prin urmare, cele două rezonanțe ale protonilor metilici apărute la 4,01 și 4,13 ppm nu s-au putut identifica. Cu toate acestea, rezonanțele de protoni din ambele grupări de metil a adeninei sunt „downfield shifted” față de ligandul liber. În spectrul ^1H RMN (CDCl_3) al ligandului de $N6,N9$ -DiMeA rezonanțele protonilor metilici apar la 3,19 ppm ($N6\text{-CH}_3$) și 3,79 ppm ($N9\text{-CH}_3$). Rezonanțele protonilor metilici legați la atomul C al carbenei și a grupării carbonilice s-au observat la 2,18 respectiv 2,46 ppm (**Figura 14**).

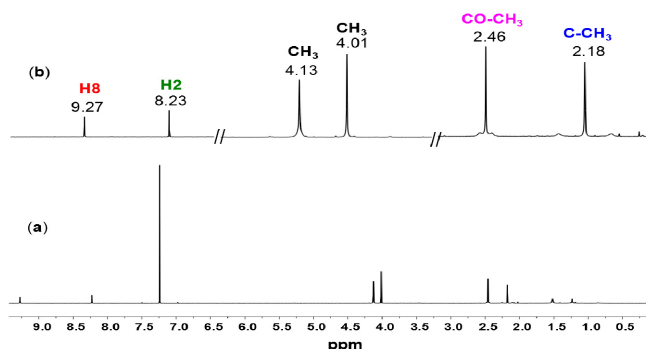


Figura 14. Spectrul ^1H NMR al complexului **32** (CDCl_3): Spectrul complet (a); spectrul detaliat (b)

În spectrele ^1H NMR ale complecșilor **33–35** protonii caracteristici ale grupărilor acetil și ale CCH_3 apar în regiunile așteptate cu intensități corecte. Parametrii caracteristici (δ ppm, J în Hz) pentru complecșii **33–35** sunt prezentați în **Tabelul 1**.

Tabelul 1. δ_{H} (ppm) și $^3J_{\text{Pt,H}}$ (Hz) pentru **33–35**.

| | 33 ^a | 34 ^b | 35 ^c |
|-----------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| H^2 | 8,43 | 8,54 | 8,93 |
| H^8 | 9,01 | 9,18 | 9,22 |
| COCH_3 | 2,50 (14,2) | 2,42 (14.2) | 2,49 (20) |
| CCH_3 | 1,23 ^d | 2,24 (58) | 1,98 (35) |

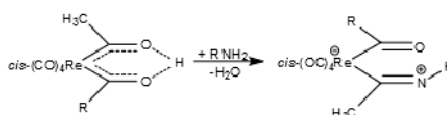
a) În CDCl_3 . b) În CD_3NO_2 . c) În CD_3OD d) Nu s-a observat cuplarea.

Spectrul ^{13}C NMR al complexului 36

În deplin acord cu spectrul de ^1H RMN al complexului 36, în spectrul ^{13}C RMN s-au observat doar rezonanțe deplasate extrem downfield, una dintre ele fiind atribuită atomului de carbonă la 227,5 ppm și una pentru atomul de acetyl la 220,0 ppm. În plus, rezonanța carbonului de metilic legat de atomul carbene s-a găsit în acord cu valorile în cazul complexelor de tip aminocarbenă (33,4 față de 32,5/31,9 ppm) [35]. În scopul de a identifica fiecare atom de carbon din partea de riboză, s-a înregistrat spectrul ^{13}C RMN în modul APT.

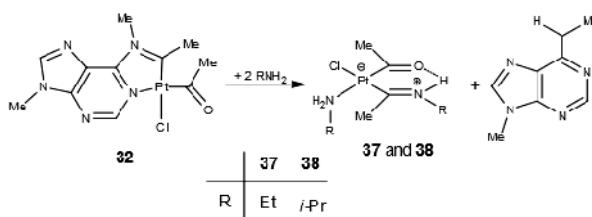
Sinteza și caracterizarea unor cetoimine de platină(II)

În 1978 Lukehart și Zeile au observat că reacționând molecule de metala- β -dicetonă, (cum ar fi *cis*-(OC)₄Re[C(CH₃)O...H...OC(R)] (R = Me, *i*-Pr)) cu amoniac anhidru sau amină primară alifatică anhidră se formează molecule de tip metala- β -cetoimină (Schema 16) [36].



Schema 16

În ceea ce privește reactivitatea complexelor de adenină (de tip aminocarbenă) s-a constatat că prin reacții cu amine primare alchilice, au fost obținuți primii compuși de platina- β -cetoimină. Astfel, din reacția compusului 32 cu doi echivalenți de etil- și izopropilamină, s-au obținut primii complecși de platina- β -cetoimină, [Pt(RNH₂)Cl{(COMe){C(NR)Me}H}] (R = Et/*i*-Pr; 37/38) (Schema 17).



Schema 17

Complecșii sintetizați s-au obținut cu un randament de *ca.* 75%. Compușii sunt stabili în aer, atât în stare solidă cât și în soluție. Cetoiminele obținute sunt solubile în CHCl₃ și CH₂Cl₂, și sunt insolubile în dietileter și pentan. Au fost caracterizați prin metode spectroscopice RMN (^1H , ^{13}C și ^{195}Pt), IR, și prin ESI-MS-FTICR. În plus, s-au efectuat calcule DFT.

Investigarea structurală a complexelor 37 și 38 cu metode spectroscopice RMN

În spectrele ^1H RMN semnalele protonilor s-au găsit în intervalul așteptat cu intensități corecte. Spectrul ^1H RMN al complexului **37** este prezentată în **Figura 15**. În spectrul ^1H RMN rezonanțele protonilor cei mai relevanți ale grupărilor $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ și $\text{C}(\text{NH}(\text{Et}))\text{CH}_3$ apar la 2,74 ppm respectiv 1,95 ppm. Rezonanțele protonilor de acetil se suprapun cu cei ai protonilor metilenici din etilamina nereacționată (exces).

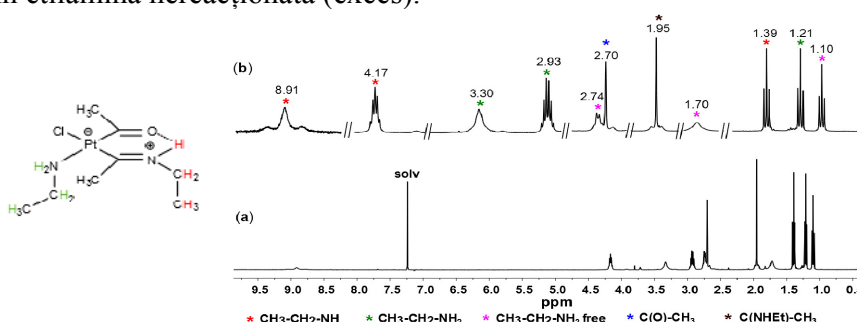
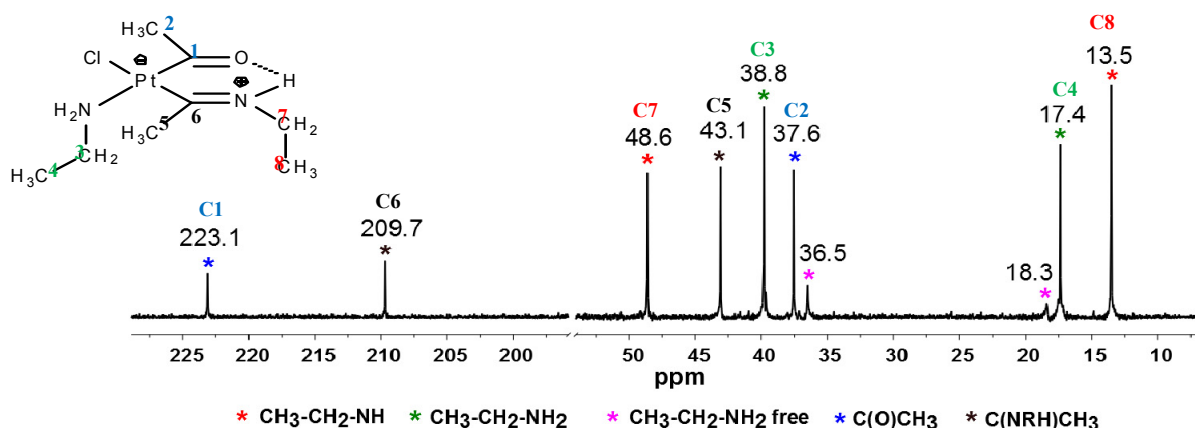


Figura 15. Spectre ^1H RMN ale complexului **37** (CDCl_3): spectrul full (a); Spectrul detaliat (b)

În ambele cazuri, rezonanțele cele mai deplasate downfield aparțin grupului $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}$ ($-\text{CH}_2/-\text{CH}_3$; 4,17/1,39 ppm). Cu toate acestea, corelația dintre diferite tipuri de protoni din același grup a fost dovedită prin spectrul $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY. Spectrul $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY al complexului **37** arată corelația între rezonanțele la 4,17/1,39 ppm și 2,93/1,21 ppm, care corespund protonilor metilici și metilenici ai grupărilor $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}$ respectiv $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$.

În spectrul ^1H RMN al complexului **38** rezonanțele protonilor apar la 2,69 și 1,97 ppm care corespund grupărilor $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ și $\text{C}(\text{N}-i\text{PrH})\text{CH}_3$. În spectrul RMN, semnalele diferitelor tipuri de grupări amino: $-\text{NH}/-\text{NH}_2$ pot fi observate la 8,39/2,87 ppm. Mai mult, rezonanțele protonilor metilidenici ale diferitelor tipuri de amine se pot identifica la 5,16, 3,33 și 3,17 ppm, în timp ce rezonanțele protonilor metilici apar în intervalul de 1,40 – 1,12 ppm.

În spectrul ^{13}C RMN al complexului **37** semnalele corespunzătoare de C se observă în intervalul așteptat (**Figura 16**).

Figure 16. Spectrul ^{13}C NMR al complexului 37

Rezonanțele cele mai deplasate downfield corespund grupei carbonil a ligandului acetil (223,1 ppm), în timp ce pentru C(NHR)-CH_3 rezonanța de C(NHR)- apare la 209,7 ppm. Mai mult, rezonanța carbonului metilic la 43,1 ppm a fost atribuită C(NRH)CH_3 , în timp ce rezonanța la 37,6 ppm aparține grupării C(O)CH_3 , confirmate prin măsurători $^{13}\text{C-}^1\text{H}$ COSY și gHMBC. Din spectrul gHMBC al complexului 37 corelațiile dintre rezonanța C/protoni la 223,1/2,70 ppm și 209,7/1,95 ppm sunt evidente, care corespund C(O)CH_3 respectiv C(NEt)CH_3 . Potrivit spectrelor $^{13}\text{C-}^1\text{H}$ COSY și gHMBC, se poate presupune că rezonanțele de metil și de metilen ale grupei coordonate de etilamină apar la 17,4 și 38,8 ppm, în timp ce pentru gruparea $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}$ necoordinată rezonantele apar la 13,5 și 48,6 ppm. Mai mult, rezonanțele protonilor corespunzător grupărilor $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ și $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}$, sunt observate la 2,93/1,21 ppm respectiv 4,17/1,39 ppm. În spectrul ^{195}Pt RMN al complexului 37 apare un semnal la -3341 ppm.

În spectrul ^{13}C RMN al complexului 38 rezonanța ligandului acetil apare la 220,4 ppm, în timp ce pentru C(NHR)-CH_3 rezonanța de C apar la 209,8 ppm. Mai mult, rezonanța de C metilic la 43,0 ppm a fost atribuită grupării C(NRH)CH_3 , în timp ce rezonanța observată la 37,0 ppm aparține C(O)CH_3 ligandului, confirmate prin măsurători $^{13}\text{C-}^1\text{H}$ COSY și gHMBC.

Concluzii generale

Prima parte a contribuțiilor originale (Capitolul 2) se referă la sinteza și caracterizarea unor noi specii di- și trimetalate ale compusului 9-MeA. Prin urmare, complexii sintetizați **15–17** au fost caracterizați, atât în stare solidă, prin difracție de raze X, precum și în soluție de D₂O prin metode spectroscopice ¹H RMN și ¹⁹⁵Pt RMN. Comportamentul în soluție al complexilor **15–17** prezintă diferite procese, cum ar fi migrația de metal de la atomul *N1* la *N6* al 9-MeA (**15** și **16**), și descompunere (**17**). În plus, s-au efectuat calcule DFT. Contribuțiile originale prezentate în a doua parte a tezei (Capitolul 4) descriu sinteza și caracterizarea unor noi complexi de adenină aminocarbenă. Complexii **32–36** au fost obținuți în reacția platina-β-dicetonei cu adenina respectiv cu derivaților acesteia, cum ar fi 9-MeA, adenzină, 2',3'-izopropiliden-adenozina, 6,9-DiMeA. S-a testat reactivitatea acestor complexi, constatându-se că ei pot reacționa cu amine primare diferite, cum ar fi etilamina și izopropilamina. Prin urmare, au fost obținuți primii complexi de Pt de tip cetoimină. Complexii cetoimine **37** și **38** au fost obținuți în stare pură și caracterizați prin ¹H, ¹³C respectiv ¹⁹⁵Pt RMN, cât și prin ESI-HRMS. În plus, s-au efectuat calcule DFT.

Lista compușilor sintetizați

1. [(dien)Pd(*NI*-9-MeA-*N7*)Pt(NH₃)₃](ClO₄)₄·9.33H₂O (15)
2. [(dien)Pt(*NI*-9-MeA-*N7*)Pt(NH₃)₃](ClO₄)₄·H₂O (16)
3. [{(trpy)Pd}₂(*NI,N6*-9-MeA-*N7*)Pt(NH₃)₃](ClO₄)₅·3H₂O (17)
4. [Pt(COMe)Cl{CMe(*N6*-Me,9-MeA⁻)-κC,κN}] (32)
5. [Pt(COMe)Cl{CMe(*N6*-H,9-MeA⁻)-κC,κN}] (33)
6. [Pt(COMe)Cl{CMe(*N6*-H,9-HA⁻)-κC,κN}] (34)
7. [Pt(COMe)Cl{CMe(*N6*-H,9-RiboA⁻)-κC,κN}] (35)
8. [Pt(COMe)Cl{CMe(*N6*-H,9-*i*-PrRiboA⁻)-κC,κN}] (36)
9. [Pt(EtNH₂)Cl{(COMe){C(N-Et)Me}H}] (37)
10. [Pt(*i*PrNH₂)Cl{(COMe){C(N-*i*Pr)Me}H}] (38)

Lista de publicații

1. Timea Mihály, Marta Garijo Añorbe, Francisca M. Albertí, Pablo J. Sanz Miguel, Bernhard Lippert, Multiple Metal Binding to the 9-Methyladenine Model Nucleobase Involving N1, N6, and N7: Discrete Di- and Trinuclear Species with Different Combinations of Monofunctional Pd^{II} and Pt^{II} Entities *Inorg. Chem.*, **2012**, *51*, 10437–10446.
2. Francisca M. Albertí, Timea Mihály, Bernhard Lippert, Pablo J. Sanz Miguel, Unsupported single-walled water cluster nanotube: A novel hydrogen bonding pattern for water organization, *CrystEngComm*, **2012**, *14*, 6178–6181.
3. Timea Mihály, Martin Bette, Béla Mihály, Jürgen Schmidt, Harry Schmidt, Dirk Steinborn, Synthesis, structure and characterization of adenine-based aminocarbene complexes of platinum(II), *J. Organomet. Chem.*, **2013**, *739*, 57–62.
4. Csaba Fábri, Edit Mátyus, Tibor Furtenbacher, László Nemes, Béla Mihály, Timea Zoltáni, Attila G. Császár, Variational quantum mechanical and active database approaches to the rotational-vibrational spectroscopy of ketene, H₂CCO, *Journal of Chemical Physics* **2011**, *135*, 094307-1 – 094307-19.

Bibliografie (Abstract)

1. R. Dahm, *Developmental Biology*, **2005**, 278, 274.
2. J.D. Watson, F.H.C. Crick, *Nature*, **1953**, 171, 737.
3. B. Lippert, *Cisplatin: chemistry and biochemistry of a leading anticancer drug*, Wiley-VCH Weinheim, **1999**.
4. B. Rosenberg, L. VanCamp, J.E. Trosko, V.H. Mansour, *Nature*, **1969**, 222, 385.
5. H.T. Chifotides, K.R. Dunbar, *Acc. Chem. Res.*, **2005**, 38, 146.
6. B. Lippert, *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, 200-202, 487.
7. M.J. McCall, M.R. Taylor, *Biochim. Biophys. Acta.*, **1975**, 390, 137.
8. C. Meiser, B. Song, E. Freisinger, M. Peilert, H. Sigel, B. Lippert, *Chem. Eur. J.*, **1997**, 3, 388.
9. F. Zamora, M. Kunsman, M. Sabat, B. Lippert, *Inorg. Chem.*, **1997**, 36, 1583.
10. J. Arpalahti, K.D. Klika, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1999**, 1199.
11. M.J. McCall, M.R. Taylor, *Biochim. Biophys. Acta.*, **1975**, 390, 137.
12. F. Schwarz, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta.*, **1990**, 176, 113.
13. A. Terzis, *Inorg. Chem.* **1976**, 15, 793.
14. S. Jaworski, S. Menzer, B. Lippert, M. Sabat, *Inorg. Chim. Acta*, **1993**, 205, 31.
15. M.S. Lüth, E. Freisinger, F. Glahé, J. Müller, B. Lippert, *Inorg. Chem.*, **1998**, 37, 3195.
16. A. Schreiber, E.C. Hillgeris, A. Erxleben, B. Lippert, *Z. Naturforsch.*, **1993**, 48b, 1603.
17. X. Zhu, E. Rusanov, R. Kluge, H. Schmidt, D. Steinborn, *Inorg. Chem.*, **2002**, 41, 2667.
18. T. Mihály, M. Garijo Añorbe, F.M. Albertí, P.J. Sanz Miguel, B. Lippert, *Inorg. Chem.*, **2012**, 51, 10437.
- 18a. Complexul **18** a fost descris în teza dr. M. Garijo Añorbe, și publicat în **Ref. 18**. Structura **18** a fost folosită aici doar pentru comparație.
19. (a) S. Ibañez, F.M. Albertí, P.J. Sanz Miguel, B. Lippert, *Inorg. Chem.*, **2011**, 50, 10439.
(b) M. Garijo Anorbe, T. Welzel, B. Lippert, *Inorg. Chem.*, **2007**, 46, 8222.
20. E.G. Talman, W. Brunig, J. Reedijk, A.L. Spek, N. Veldman, *Inorg. Chem.*, **1997**, 36, 854.
21. N. Hadjiliadis, T. Theophanides, *Inorg. Chim. Acta*, **1976**, 16, 67.
22. R. Beyerle-Pfnür, S. Jaworski, B. Lippert, H. Schöllhorn, U. Thewalt, *Inorg. Chim. Acta*, **1985**, 107, 217.

-
23. G.W. Watt, W.A. Cude, *Inorg. Chem.*, **1968**, 7, 335.
 24. R. Karkalić, Ž.D. Bugarčić, *Monatshefte für Chemie*, **2000**, 131, 819.
 25. F. M. Albertí, T. Mihály, B. Lippert, P. J. Sanz Miguel, *CrystEngComm*, **2012**, 14, 6178.
 26. (a) B. Lippert, P.J. Sanz Miguel, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 447. (b) A. Khutia, P.J. Sanz Miguel, B. Lippert, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 4195.
 27. În figura 2 din ref **19b** este o eroare tipografică: atribuirea celor două rezonanțe la 3,5 și 4 ppm trebuie inversată. Atribuirea rezonanței H2 este corectă. Vezi ref. **18**.
 28. (a) C.M. Lukehart, *Acc. Chem. Res.*, **1981**, 14, 109. (b) C. M. Lukehart, *Adv. Organomet. Chem.*, **1986**, 25, 45.
 29. C.M. Lukehart, G.P. Torrence, *Inorg. Chem.*, **1979**, 18, 3150.
 30. D. Steinborn, M. Gerisch, K. Merzweiler, K. Schenzel, K. Pelz, H. Bögel, J. Magull, *Organometallics*, **1996**, 15, 2454.
 31. M.A. Garralda, R. Hernández, L. Ibarlucea, E. Pinilla, M. R. Torres, *Organometallics*, **2003**, 22, 3600.
 32. D. Steinborn, *Dalton Trans.*, **2005**, 2664.
 33. M. Gerisch, C. Bruhn, A. Vyater, J.A. Davies, D. Steinborn, *Organometallics* **1998**, 17, 3101.
 34. D. Steinborn, M. Gerisch, F.W. Heinemann, C. Bruhn, *Chem. Commun.*, **1997**, 843.
 35. T. Gosavi, C. Wagner, K. Merzweiler, H. Schmidt, D. Steinborn, *Organometallics*, **2005**, 24, 533.
 36. C. M. Lukehart, J. V. Zeile, *Inorg. Chem.*, **1978**, 17, 2369.