

UNIVERSITATEA BABEȘ-BOLYAI
Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică



UNIVERSITÄT LEIPZIG
Fakultät für Chemie und Mineralogie

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Rezumatul tezei de doctorat

***Noi liganzi ferocenil- și fenotiazinil-fosfinici: sinteză,
complecși ai metalelor tranziționale și aplicații***

Conducători științifici

Doctorand

Prof. Dr. Luminița Silaghi-Dumitrescu
Prof. Dr. Evamarie Hey-Hawkins

Iudit-Hajnal Filip

Cluj-Napoca
2014

COMISIE

Președinte

Prof. Dr. Liana Mureșan – Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică, Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca

Referenți

CSI Dr. Otilia Costișor – Institutul de Chimie Timișoara al Academiei Române, Timișoara.

Acad. Prof. Dr. Ionel Haiduc – Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică, Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca.

Prof. Dr. Berthold Kersting – Facultatea de Chimie și Mineralogie, Universitatea Leipzig, Germania

Data susținerii publice: 19 Septembrie, 2014

CUPRINS

I. Introducere generală	2
II. Liganzi ferocenil-fosfinici și complecșii lor cu metale tranziționale	4
II.1. Introducere	5
II.2. Date de literatură	6
II.2.1. Chiralitatea liganzilor ferocenic	7
II.2.2. Căi generale de sinteză a ferocenil derivaților asimetrici	10
II.2.2.1. Căi de sinteză pentru obținerea ferocenil derivaților 1,1'-asimetrici	11
II.2.2.2. Căi de sinteză pentru obținerea ferocenil derivaților 1,2-asimetrici	12
II.2.3. Complecși ai ferocenil-fosfinelor cu metale tranziționale	18
II.2.4. Concluzii	21
II.3. Contribuții originale	22
II.3.1. Sinteza monofosfinei $\text{FcCH}_2\text{P}^t\text{BuPh}$ (4), a sării de fosfoniu $[(\text{FcCH}_2)_2\text{P}^t\text{BuPh}]^+\text{I}^-$ (5) și a fosfinoxidului $\text{FcCH}_2\text{P}(\text{O})^t\text{BuPh}$ (6)	22
II.3.2. Sinteza bisfosfinelor $[1-(^t\text{BuPhP})\text{CH}_2]-2-(^t\text{BuPhP})\text{Fc}$ (9a) și $[1-(^t\text{BuPhP})\text{CH}(\text{CH}_3)]-2-(^t\text{BuPhP})\text{Fc}$ (9b) și a aminofosfinei 10	27
II.3.3. Sinteza $[\text{PdCl}_2\{[1-(^t\text{BuPhP})\text{CH}_2]-2-(^t\text{BuPhP})\text{Fc}\}]$ (12a) și $[\text{PdCl}_2\{[1-(^t\text{BuPhP})\text{CH}(\text{CH}_3)]-2-(^t\text{BuPhP})\text{Fc}\}]$ (12b)	35
II.3.4. Sinteza $[\text{RhCl}\{[1-(^t\text{BuPhP})\text{CH}(\text{CH}_3)]-2-(^t\text{BuPhP})\text{Fc}\}]_2$ (13)	39
II.3.5. Concluzii	40
II.4. Parte experimentală	41
III. Fenotiazinil-fosfine și complecși ai acestora cu metale tranziționale	51
III.1. Introducere	52
III.2. Date de literatură	53
III.2.1. Sinteza fosfinelor bidentate ale heteroarenelor și utilizarea lor în cataliză	53
III.2.2. Sinteza fosfinelor monodentate ale heteroarenelor și utilizarea lor în cataliză	59
III.3. Contribuții originale	64
III.3.1. Sinteza unor fenotiazinil-fosfiți	64
III.3.2. Sinteza unor fenotiazinil-fosfine	66
III.3.3. Complecși ai metalelor tranziționale	73

III.3.4. Activitatea catalitică a fenotiazinil-fosfinelor în reacții de reducere	83
III.3.5. Activitatea biologică a fenotiazinil-fosfinelor și a complexilor acestora cu metale tranziționale	88
III.3.5.1. Interacțiunea cu ADN	88
III.3.5.2. Activitatea citotoxică a complexilor 26b și 27b	89
III.3.6. Concluzii	91
III.4. Parte experimentală	92
IV. Complecși de paladiu ai <i>N</i> -alchil-fenotiazinelor	110
IV.1. Introducere	111
IV.2. Date de literatură	112
IV.2.1. Legături metal-sulf	112
IV.3. Contribuții originale	114
IV.3.1. Sinteza și structura de raze X a complexilor de paladiu ai <i>N</i> -alchil- fenotiazinelor	114
IV.3.2. Concluzii	118
IV.4. Parte experimentală	119
V. Sinteza asistată de microunde și caracterizarea electrochimică a unor derivați de bis-(10 <i>H</i> -fenotiazin-3-il)-metan	124
V.1. Introducere	125
V.2. Contribuții originale	126
V.2.1. Sinteza asistată de microunde a unor derivați de bis-(10 <i>H</i> -fenotiazin-3-il)- metan	126
V.2.2. Concluzii	133
V.3. Parte experimentală	134
Concluzii generale	138
Anexa 1. Abrevieri	139
A 1.1. Abrevieri generale	139
A 1.2. Abrevieri ale grupărilor funcționale și a substituenților	139
A 1.3. Abrevieri pentru RMN, IR și spectrometrie de masă	140
Anexa 2. Date cristalografice	141
A 2.1. FcCH ₂ P ^t BuPh (4)	141

A 2.2. [(FcCH ₂) ₂ P ^t BuPh] ⁺ I ⁻ ·CH ₃ OH (5)	142
A 2.3. [1-(^t BuPhP)CH ₂]-2-(^t BuPhP)Fc (9a)	143
A 2.4. [1-(^t BuPhP)CH(CH ₃)]-2-(^t BuPhP)Fc (9b)	144
A 2.5. [PdCl ₂ {[1-(^t BuPhP)CH ₂]-2-(^t BuPhP)Fc}]·2CH ₂ Cl ₂ (12a)	145
A 2.6. [PdCl ₂ {[1-(^t BuPhP)CH(CH ₃)]-2-(^t BuPhP)Fc}]·3CH ₂ Cl ₂ (12b)	146
A 2.7. [PdCl ₂ {(10-Me-1-PPh ₂ -Ptz)-κ ² N,P}]·CH ₂ Cl ₂ (25a)	147
A 2.8. [PdCl ₂ {(10-Me-3-PPh ₂ -Ptz)-κP ₂ }] (26a)	148
A 2.9. [PdCl ₂ {(10-Et-4-PPh ₂ -Ptz)-κ ² S,P}] (27a)	149
A 2.10. [PtCl ₂ {(10-Et-4-PPh ₂ -Ptz)-κ ² S,P}] (27b)	150
A 2.11. [PdCl ₂ {(10-Me-Ptz)-κS ₂ }] (28a)	151
A 2.12. [PdCl ₂ {(10-Et-Ptz)-κS ₂ }] (28b)	152

Cuvinte-cheie: feroceni-fosfine, fenotiazinil-fosfine, complecși ai metalelor tranziționale

I. Introducere generală

Interesul pentru compușii pe bază de fosfor de tipul PR_3 (unde R este o grupare alchil sau aril) a apărut cu prima sinteză a trimetilfosfinei, obținută prin reacția clorurii de metil cu fosfură de calciu la 180-300°C de către Thenard în 1847 [1]. Responsabilă pentru acest interes este capacitatea fosfinelor de a participa la controlul și selectivitatea transformărilor catalitice. Liganzii fosfinici sunt liganzi „moi”-donori excelenți în care putem avea o mare varietate de factori sterici și electronici care pot fi ajustați cu ușurință. Datorită celor trei grupări R și a geometriei de coordonare tetraedrice, fosfinele terțiare reprezintă cei mai versatili liganzi neutri, donori de 2 electroni. În funcție de natura celor 3 grupări R poate apărea:

- Modificări ale proprietăților donor-acceptor ale fosfinei (de la bun donor/ slab π -acceptor la slab donor/ bun π -acceptor)
- Modificări în profilul steric al fosfinei (de la molecule mici la molecule mari)
- Generarea unui număr mare de fosfine polidentate (se cunosc liganzi bi-, tri-, tetra-, penta- sau hexafosfine) care pot adopta geometrii de coordonare specifice.

Fosfinele sunt utile în chimia organică și organometalică mai ales datorită faptului că fosforul deține perechea de electroni neparticipantă prin care fosfinele pot crea noi legături la atomul de fosfor, precum coordonare la metale tranziționale prin donarea perechii de electroni neparticipante într-un orbital de legătură vacant al metalului. Această teză prezintă sinteza și caracterizarea structurală a unor liganzi fosfinici, complecșii acestora cu metale tranziționale precum folosirea unora dintre acești complecși în cataliză.

Bibliografie

[1] P. Thenard, C.R. Hebd. *Seances Acad. Sci., Ser. C* (citată în *Modern Coordination Chemistry: the Legacy of Joseph Chatt*, ed. G.J. Leigh, N. Winterton, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2002), 25 (1847).

[2] C.A. Tolman, *Chem Rev*, 77 (1977).

II. Ferocenil-fosfine și complecși ai acestora cu metale tranziționale

II.1. Introducere

Compușii pe bază de ferocen au fost descoperiți cu peste 50 de ani în urmă iar de atunci cercetarea în acest domeniu continuă într-un ritm rapid, mai ales datorită aplicabilității acestor compuși în cataliză și știința materialelor [1, 2]. Pe lângă structura unică a ferocenului, acest compus are proprietăți ideale precum preț scăzut, stabilitate termică și o inerție mare la umezeală, oxigen și alți reactivi. Comportamentul său ca și compus aromatic bogat în electroni, ușurința cu care poate fi litiat și diluat (în pozițiile 1, 1') și capacitatea sa extraordinară de a stabili carbocationi în poziția benzilică sunt proprietăți cheie care permit obținerea unei game variate de ferocenil derivați funcționalizați. În chimia coordinativă, ferocenu joacă un rol important ca și schelet sau substituent în liganzi datorită (i) geometriilor specifice și unice datorate ferocenului și (ii) datorită proprietăților sale electronice (redox).

II.2. Date de literatură

Cel mai cunoscut ligand ferocenic, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen] (dppf), a fost obținut pentru prima dată în 1965, prin diluarea ferocenului cu *n*-butillitiu urmată de reacția cu clorodifenil fosfină. De atunci, dppf și alte ferocenil-fosfine chirale asemănătoare au fost folosite cu succes în procese catalitice în prezența metalelor tranziționale [13]. Spre deosebire de disubstituția 1,1', un aspect interesant în chimia ferocenului este chiralitatea pe care acești compuși substituiți cu diferite grupări în pozițiile 1 și 2 o prezintă din cauza pierderii planului de simetrie la ferocenului (chiralitate planară). Ligandul ppfa (*N,N*-dimetil-1-[2-difenilfosfino-ferocenil]etilamină), obținut pentru prima dată de Hayashi și Kumada în 1974 prin *orto*-litierea (*R*)-*N,N*-dimetil-1-feroceniletilaminei (amina Ugi) enantiomeric pure și reacția ulterioară cu clorodifenil fosfină, a fost primul exemplu de ferocenil-fosfină enantiopură cu chiralitate planară [13]. Descoperirea ppfa și eficiența ridicată a acestuia ca și ligand chiral în reacții mediate de compuși ai metalelor tranziționale a fost un punct de referință în dezvoltarea liganzilor ferocenici chirali pentru cataliză asimetrică. Câțiva ani mai tarziu, în anii 1990, o inovație în acest domeniu a fost sinteza familiei de liganzi ferocenili difosfinici Josiphos prin substituția nucleofilă a grupării dimetilamino ai unor liganzi derivați din amina Ugi cu fosfine secundare (raportat de Togni și colaboratorii) [14].

II.3. Contribuții originale

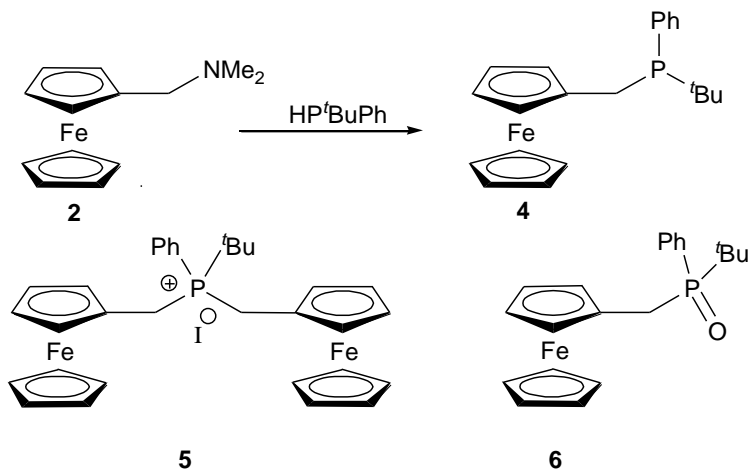
II.3.1. Sinteza monofosfinei $\text{FcCH}_2\text{P}^t\text{BuPh}$ (**4**), a sării de fosfoniu $[(\text{FcCH}_2)_2\text{P}^t\text{BuPh}]^+\text{I}^-$ (**5**) și a fosfinoxidului $\text{FcCH}_2\text{P}(\text{O})^t\text{BuPh}$ (**6**)

Cu toate că primele ferocenil-fosfine în care unitatea ferocenică este atașată direct sau printr-o punte metilenică de atomul de fosfor au fost raportate cu mult timp în urmă [48], doar câteva ferocenil-fosfine de acest gen au fost preparate până în prezent. În contrast cu numărul mare de ferocenil-fosfine în care atomul de fosfor este atașat direct de inelul ciclopentadienic, liganzii cu un atom de carbon situat între cele două funcțiuni nu au fost suficient investigate. Dezvoltări în acest domeniu includ hidroximetil fosfine [33], fosfine substituie cu funcțiunea ferocenilmetil [49] sau ferocenil-carboxifosfine [50].

Unul din obiectivele acestei teze l-a reprezentat sinteza unor liganzi ferocenici chirali. Pentru îndeplinirea acestui obiectiv s-a sintetizat și caracterizat (ferocenilmetil)-*t*-butilfenil fosfina (**4**). Sinteza acestui compus s-a realizat pornind de la *N,N*-dimetilaminometilferocen și *t*-butilfenil fosfină în acid acetic (**Schema II.9.**). După 18 ore de reflux, amestecul de reacție conține monofosfina **4** și sarea de fosfoniu **5** într-un raport molar de 1:9. Reducerea timpului de reacție nu a dus la formarea produsului dorit, iar mărirea timpului de reacție (41 ore de reflux) nu a dus la un randament mai ridicat. Pe lângă cei doi compuși se observă și formarea fosfinoxidului **6**.

În spectrul ^1H -RMN deplasarea chimică a fosforului în fosfina **4** apare la 7.4 ppm. Cei doi protoni metilenici diastereotopici apar sub forma a două dublete la 2.8 ppm și 3.1 ppm, constanta de cuplaj P-H fiind de $^2J_{\text{PH}} = 14$ Hz. Deplasarea chimică a atomului de fosfor din sarea cuaternară **5** apare în zona obișnuită pentru acest tip de compuși, la 30.0 ppm, în timp ce fosfinoxidul are atomul de fosfor la deplasarea chimică 44.9 ppm. Constanta de cuplaj $^3J_{\text{PH}}$ are valoarea 12 Hz în fosfina **4** și 16 Hz în sarea cuaternară de fosfoniu.

În cazul sării de fosfoniu, picul de bază apare în spectrul FAB MS la $m/z = 199$ și corespunde fragmentului $[\text{FcCH}_2]^+$. Picul molecular se observă la $m/z = 563.2$.



Schema II.9. Sinteza monofosfinei **4** și produșii secundari: sarea de fosfoniu **5** și fosfinoxidul **6**

Fosfina **4** cristalizează în grupul de simetrie triclinic $P\bar{1}$ cu 2 molecule în celula elementară. Parametri structurali selectați sunt prezentați în **Tabelul II.1**. Sarea de fosfoniu **5** cristalizează cu o moleculă de metanol, în grupul de simetrie monoclinic $P2_1/c$ cu 4 molecule în celula elementară. Structurile moleculare ale compușilor **4** și **5** sunt prezentate în **Fig. II.7**. respectiv **Fig.II.8**. Atomii de hidrogen sunt omiși pentru claritate.

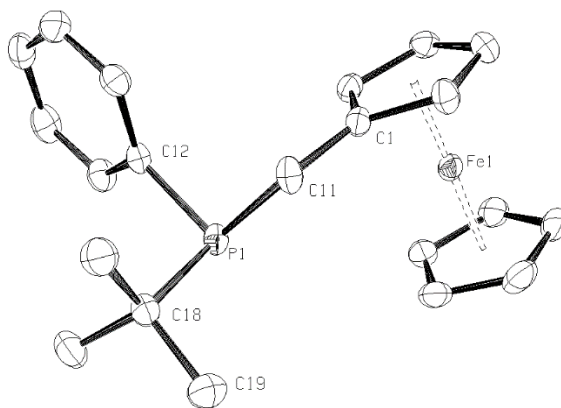


Fig II.7. Structura moleculară a (ferocenilmetil)-*t*-butilfenil fosfinei (**4**)

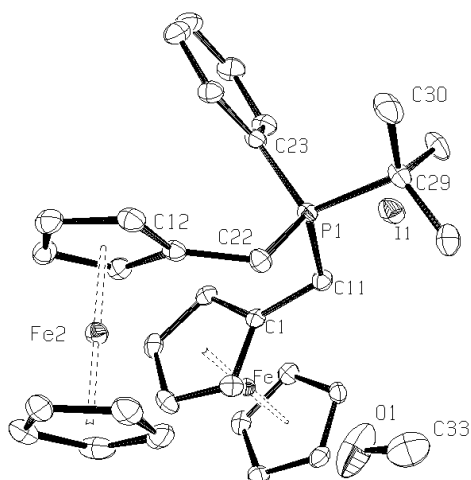


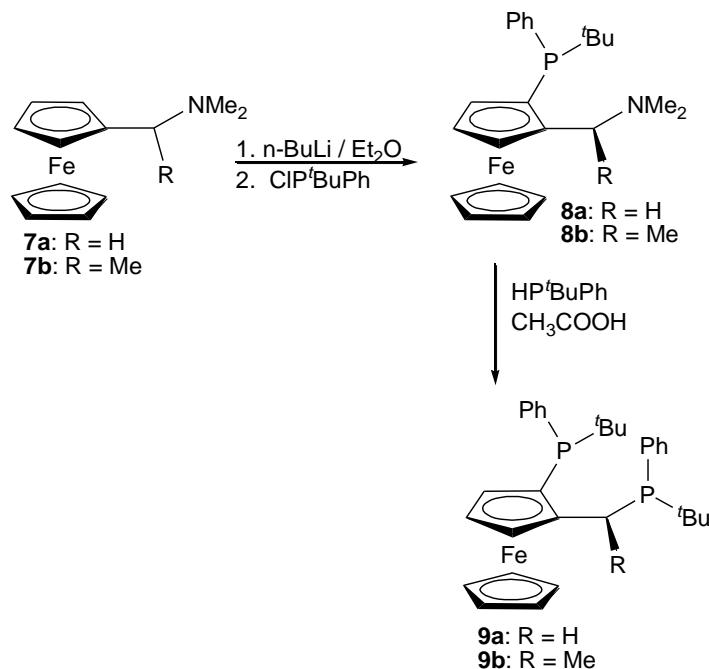
Fig II.8. Structura moleculară a sării de fosfoniu **5**.

Tabel II.1. Parametri structurali selectați pentru **4**

P(1)-C(12)	1.842(2)	C(12)-P(1)-C(11)	102.87(7)
P(1)-C(11)	1.851(2)	C(12)-P(1)-C(18)	101.65(6)
P(1)-C(18)	1.887(2)	C(11)-P(1)-C(18)	100.90(7)
C(18)-C(19)	1.533(2)	C(19)-C(18)-P(1)	106.80(1)
C(1)-C(11)	1.501(2)	C(1)-C(11)-P(1)	115.40(1)

II.2. Sinteza bisfosfinelor [1-(*t*-BuPhP)CH₂]-2-(*t*-BuPhP)Fc (**9a**) și [1-(*t*-BuPhP)CH(CH₃)]-2-(*t*-BuPhP)Fc (**9b**) și a aminofosfinei **10**

Ferocenil-fosfinele chirale care au plan de chiralitate datorită unității ferocenice pot fi preparate prin *orto*-litiera *N,N*-dimetil-1-feroceniletilaminei enantiomeric pure [54]. Litiera ferocenilaminei cu BuLi generează doi diastereomeri posibili în raport de 96 la 4. În urma reacției cu un electofil, produsul diastereoizomeric secundar poate fi separat cu ușurință prin cristalizare și/ sau cromatografie [55]. În etapa următoare, gruparea amino este substituită de o grupare fosfinică în acid acetic, ducând la obținerea unei *bis*-fosfine cu chiralitate planară și centrală.



Schema II.10. Sinteza *bis*-fosfinelor **9a** și **9b**

Pornind de la ferocenil-amina **7a**, în reacția cu *n*-BuLi urmată de adăugarea electrolitului CIP^tBuPh, două centre de chiralitate sunt introduse într-o singură etapă astfel că ne așteptăm la obținerea unui amestec de doi diastereomeri [55] (**Schema II.10.**). În spectrul ³¹P-RMN a produsului brut se observă două semnale, la 1 și -2.7 ppm în raport de 1:4. Structura moleculară sugerează că stereoselectivitatea sintezei este determinată de interacțiunile sterice în jurul atomului de fosfor. Din cauza volumului mare al grupării *t*-butil, acesta este poziționat în conformația cea mai convenabilă și anume deasupra inelului ciclopentadienic. Gruparea fenil se află sub ciclopentadienil și rotit în așa fel încât efectele reciproce sunt minime. Prin reacția aminofosfinei **8a** cu HP^tBuPh în acid acetic, gruparea amino este înlocuită cu o grupare fosfinică, obținându-se *bis*-fosfina **9a**. Se obține un amestec diastereomeric, din care trei tipuri de amestecuri racemice au fost cristalizate fracționat din etanol. Atomii de fosfor ai primei perechi care cristalizează au deplasările chimice în spectrul ³¹P-RMN $\delta_{P1} = -3.9$ ppm și $\delta_{P2} = 4.5$ ppm. Aceste deplasări chimice corespund configurației $P^1_S P^2_S FC_R / P^1_R P^2_R FC_S$. Această configurație a fost confirmată de măsurători de raze X pe un monocristal. Atomii de fosfor ale celorlalte două perechi de enantiomeri au deplasările chimice $\delta_{P1} = -1.8$ ppm, $\delta_{P2} = 2.4$ ppm, respectiv $\delta_{P1} = -3.2$ ppm, $\delta_{P2} = 1.6$ ppm. În soluție, din cauza izomerizării se observă toate cele 4 perechi de enantiomeri. După cristalizarea unei perechi de enantiomeri, spectrul ³¹P-RMN al soluției amestecului de diastereoizomeri sugerează prezența tuturor celor 4 perechi de enantiomeri din nou.

Picul de bază al compusului **9a** în spectrul EI-MS este $m/z = 471.1$ și corespunde pierderii unei grupări *t*-butil ($[M - ^t\text{Bu}]^+$). Se observă și pierderea celei de-a doua grupări *t*-butil ($m/z = 414.1$). Alte picuri care pot fi observate în spectrul de masă corespund fragmentelor $[\text{C}_5\text{H}_5\text{FeC}_5\text{H}_3\text{-CH=P-Ph}]^+$ ($m/z = 305$), precum și $[\text{HC=P-Ph}]^+$ ($m/z = 121$). Caracteristic acestui tip de compuși este picul $m/z = 199$ corespunzând fragmentului FcCH_2^+ . În spectrul ESI-MS se observă picul molecular la $m/z = 529$ ($M+1$).

Structura moleculară a bisfosfinei **9a** (enantiomerul $P^1_S P^2_S \text{Fc}_R$) este prezentată în **Fig. II.9**. Compusul **9a** cristalizează în grupul de simetrie triclinic $P\bar{1}$ cu 2 molecule în celula elementară. Structura determinată aparține amestecului racemic $P^1_S P^2_S \text{Fc}_R / P^1_R P^2_R \text{Fc}_S$. Parametri structurali selectați ai compusului **9a** sunt prezentați în **Tabelul II.3**. Acestea sunt în concordanță cu unghiurile și lungimile de legătură raportate în cazul compușilor similari [47, 56]. În cazul *bis*-fosfinei **9a**, unghiurile C-P-C sunt puțin mai largi din cauza substituentului voluminos *t*-butil comparativ cu o grupare fenil dintr-un ligand de tip Josiphos ($R = \text{Ph}$, $R' = \text{Cy}$; 107.24° comparativ cu 100.5° în ligandul de tip Josiphos).

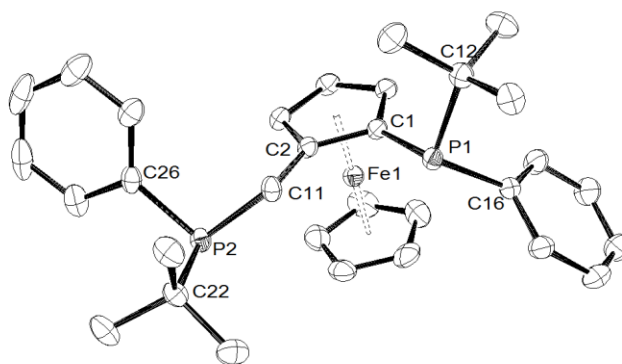
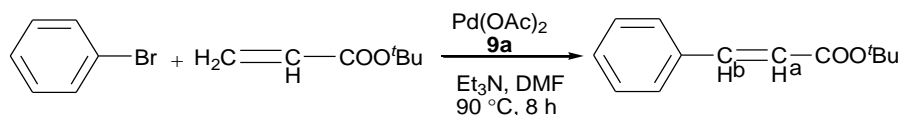


Fig. II.9. Structura moleculară a $[1-(^t\text{BuPhP})\text{CH}_2]-2-(^t\text{BuPhP})\text{Fc}$ (**9a**). Atomii de hidrogen sunt omiși pentru claritate. Un singur enantiomer este prezentat ($P^1_S P^2_S \text{Fc}_R$).

Tabel II.3. Parametri structurali selectați ai compusului **9a**

P(1)-C(1)	1.813(1)	C(12)-P(1)-C(16)	104.36(6)
P(1)-C(12)	1.872(1)	C(16)-P(1)-C(1)	107.24(6)
P(1)-C(16)	1.828(1)	C(12)-P(1)-C(1)	104.32(6)
P(2)-C(11)	1.843(1)	C(11)-P(2)-C(22)	99.46(6)
P(2)-C(26)	1.835(1)	C(26)-P(2)-C(22)	102.38(6)
P(2)-C(22)	1.883(1)	C(11)-P(2)-C(26)	103.09(6)
C(2)-C(11)	1.499(2)	C(2)-C(11)-P(2)	116.71(9)

Prima reacție de cuplare C-C catalizată de paladiu a fost realizată în 1979 [58] iar de atunci acest domeniu a cunoscut o dezvoltare continuă, permițând în prezent realizarea reacțiilor oxidative Heck în aer la temperatura camerei [59] sau sinteza de noi legături P-C [60]. Pe baza rezultatelor bune obținute în reacțiile de cuplare C-C catalizate de complecși de paladiu cu liganzi de tip Josiphos, s-a testat activitatea catalitică a ligandului **9a** în reacția de cuplare a *t*-butil acrilatului cu bromură de fenil (**Schema II.11.**).



Schema II.11. Cuplarea Heck a *t*-butil acrilatului cu bromură de fenil

Catalizatorul a fost preparat in situ prin încălzirea ligandului **9a** cu acetat de paladiu la 40 °C timp de 30 minute, apoi s-a adăugat substratul într-un raport molar de 1/100 (catalizator/substrat). După îndepărtarea catalizatorului, formarea produsului de reacție a fost pusă în evidență prin analiza spectrometrică (¹H-RMN) a amestecului de reacție. Detaliul din **Fig. II.10** prezintă cei doi protoni vinilici: H^a apare la 5.80 ppm iar H^b la 6.78 ppm. Pe baza constantei de cuplaj ³J_{HH}= 12 Hz s-a stabilit obținerea izomerului *cis*. Pe baza spectrului ¹H RMN, conversia a fost de doar 6% în aceste condiții de reacție.

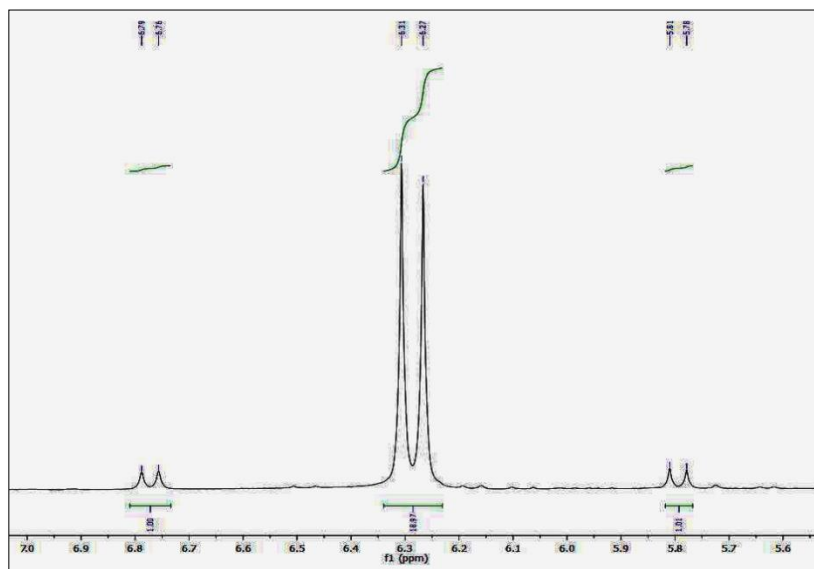


Fig. II.10. Spectrul ¹H-RMN (detaliu) al amestecului de reacție după 8 h la 90 °C în reacția de cuplare Heck al *t*-butil-acrilatului cu bromură de fenil în prezența ligandului **9a**

Pe baza datelor prezentate anterior despre sinteza și izolarea diastereoizomerilor (R, R / S, S), s-a realizat aceeași reacție, având ca materie de pornire aminoferocenul C-chiral **7b** [55] (**Schema II.10.**). Amestecul de reacție este format în acest caz din doi diastereoizomeri în raport de 1:4. Diastereoizomerul majoritar a fost recristalizat fracționat din etanol. Structura acestuia aparținând grupului spațial chiral *P1*, nu pune în evidență, la fel ca și la compusul anterior, legături și unghiuri de legătură specifice. Comparând acest compus cu ppfa (care are aceeași structură, dar are o grupare fenil în loc de *t*-butil), se poate observa că în cazul compusului **8b** legăturile P-C sunt mai lungi și unghiurile C-P-C sunt mai mari datorită grupării voluminoase *t*-butil. Prin reacția diastereoizomerului pur **8b** cu HP^{*t*}BuPh în acid acetic la reflux, datorită temperaturii ridicate (120 °C) are loc o epimerizare, ceea ce duce la modificări în stereochemia inițială. Compusul **9b** enantiomeric pur având 4 elemente de chiralitate (chiralitate planară, chiralitate centrală la doi atomi de fosfor și un atom de carbon), a fost obținut prin cristalizare fracționată.

C_R P¹_R P²_S Fc_S **9b** s-a obținut pornind de la aminofosfina C_R P_S Fc_S **8b** după 4 ore de reflux în acid acetic și în prezență de HP^{*t*}BuPh. Stereochemia atomului de carbon rămâne neschimbată, dar stereochemia atomului de fosfor existent înainte de reacție este inversată. Deplasările chimice ale atomului de fosfor sunt $\delta_{P1} = -2.5$ ppm și $\delta_{P2} = 22.0$ ppm.

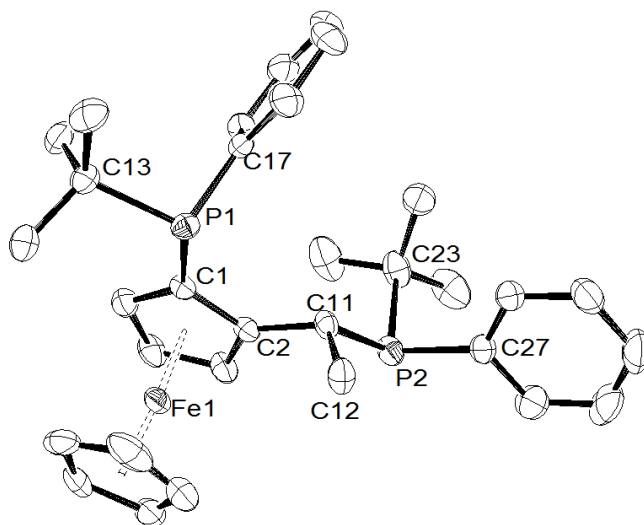


Fig. II.11. Diagrama ORTEP a compusului [1-(^{*t*}BuPhP)CH(CH₃)]-2-(^{*t*}BuPhP)Fc (**9b**). Elipsoidele termale sunt desenate la probabilitate de 50%. Pentru claritate, toți atomii de hidrogen au fost excluși.

Bifosfina **9b** cristalizează într-un sistem cristalin ortorombic, în grupul spațial chiral $P2_12_1$ cu 4 molecule în celula de bază. Structura sa moleculară în stare solidă este prezentată în **Fig. II.11**. Parametrul de structură absolută, cunoscut ca și parametrul Flack, are valoarea 0.004(10), caracteristic compușilor care cristalizează în formă enantiomerică pură. În **Tabelul II.4** este prezentată o selecție a lungimii legăturilor și unghiurilor de legătură.

Tabel II.4. Selecție a lungimii legăturilor (Å) și unghiurilor de legătură (°) în **9b**

P(1)-C(1)	1.823(2)	C(13)-P(1)-C(17)	100.31(8)
P(1)-C(17)	1.835(2)	C(17)-P(1)-C(1)	100.47(8)
P(1)-C(13)	1.886(2)	C(13)-P(1)-C(1)	106.92(8)
P(2)-C(11)	1.875(2)	C(11)-P(2)-C(23)	106.07(9)
P(2)-C(27)	1.835(2)	C(27)-P(2)-C(23)	100.02(9)
P(2)-C(23)	1.901(2)	C(11)-P(2)-C(27)	102.87(8)
C(2)-C(11)	1.523(2)	C(2)-C(11)-P(2)	109.8(1)
C(11)-C(12)	1.530(3)		

Toate valorile lungimilor legăturilor și unghiurilor de legătură sunt similare celor raportate pentru ligandul Josiphos (R = Ph, R' = Cy) [47] sau altor compuși similari [61, 62], principala diferență constând într-o mai mare distanță între atomii de fosfor în compusul **9b** (5.09 Å), comparativ cu Josiphos (R = Ph, R' = Cy; 3.70 Å). Respingerile sterice mai puternice dintre grupările voluminoase *t*-butil decât cele dintre grupările fenil și ciclohexil reprezintă motivul celor afirmate anterior.

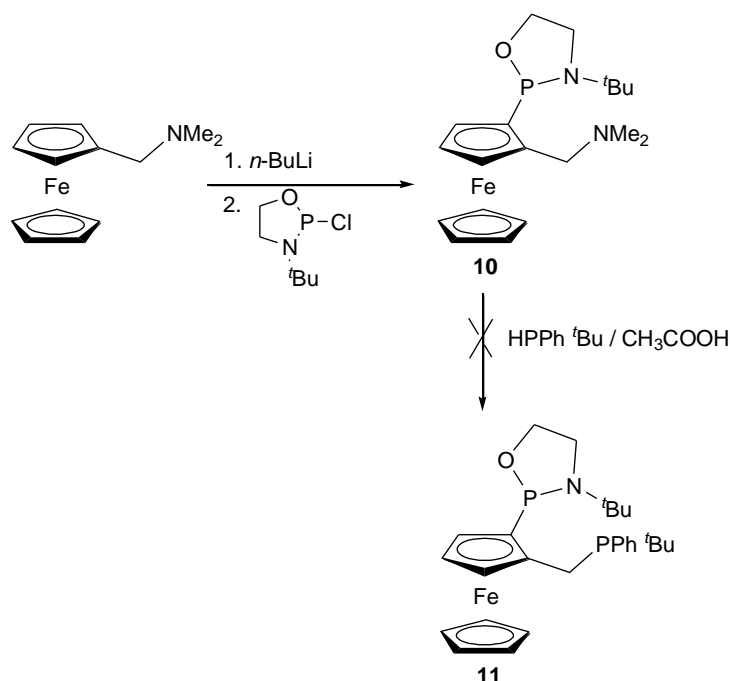
Comparând **9a** cu **9b**, valorile lungimilor legăturilor sunt similare, cu mici diferențe de doar 0.01-0.02 Å. Singura diferență notabilă este că odată cu grefarea unei grupări metil la C(11), legăturile P(2)-C(11) și C(2)-C(11) devin mai lungi cu 0.03 Å, respectiv 0.02 Å. Unghiurile în cei doi liganzi au valori comparabile, cea mai mică diferență fiind de 0.22° (comparând unghiurile dintre C(11)-P(2)-C(26) și C(11)-P(2)-C(27)); cea mai remarcabilă diferență (6.91°) poate fi observată în cazul C(2)-C(11)-P(2), acest unghi fiind mai mic în cazul ligandului **9b**, care are atașată o grupare metil la C(11). Distanțele între cei doi atomi de fosfor sunt similare: 4.909 Å în **9a** și 5.094 Å în **9b**.

Spectrele de masă MS-EI prezintă câteva fragmente specifice acestor tipuri de compuși. Astfel, se poate observa pierderea uneia (m/z 484.9 [M- ^tBu]⁺) sau a două (m/z 427.9 [M- 2 ^tBu]⁺) grupări *t*-butil. Picul de bază de la m/z = 318.9 corespunde fragmentului [C₅H₅FeC₅H₃-C(CH₃)=P-

Ph]⁺, alături de picul de la $m/z = 120.9$ pentru [HC=P-Ph]⁺. Picul molecular poate fi observat la $m/z = 543.1$ (M+1).

S-a încercat sinteza ferocenil bifosfinelor având substituenți oxazafosfolidnici. Intermediarul (aminometil)-ferocenil fosfina **10** a fost sintetizată în urma reacției dintre *N,N*-dimetilaminometilferocen și 3-*t*-butil-2-cloro-1,3,2-oxazafosfolidină în dietil eter (**Schema II.12.**). Din păcate, bisfosfina **11** nu s-a putut obține pe această cale de reacție.

Derivatul **10** a fost obținut sub formă de ulei maro și nu a putut fi purificat complet. Acest compus a fost pus în evidență cu ajutorul spectroscopiei RMN (¹H și ³¹P). Deplasarea chimică a atomului de fosfor este de 156.5 ppm. Compusul **10** a fost tratat cu HP^{*t*}BuPh în acid acetic, în încercarea de a sintetiza *bis*-fosfina **11**. Din păcate, s-a observat că derivatul **10** se descompune în acid acetic, chiar la temperatura camerei.

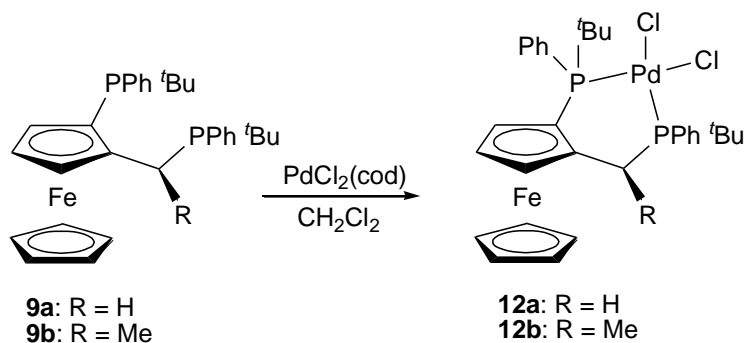


Schema II.12. Sinteza (aminometil)-ferocenil fosfinei **10**

II.3.3. Sinteza compușilor [PdCl₂{[1-(^{*t*}BuPhP)CH₂]-2-(^{*t*}BuPhP)Fc}] (**12a**) și [PdCl₂{[1-(^{*t*}BuPhP)CH(CH₃)]-2-(^{*t*}BuPhP)Fc}] (**12b**)

Înțelegerea caracterului de coordinare cu diferite metale tranziționale al acestor liganzi este important, deoarece aduce informații de bază despre reactivitatea, stabilitatea și efectele sterice și electronice din jurul centrului metalic.

În acest scop au fost sintetizați complecșii de paladiu (**12a** și **12b**) ai fosfinelor deja caracterizate **9a** și **9b**, prin reacția acestora cu $[PdCl_2(cod)]$ în diclorometan. (**Schema II.13.**) Sinteza acestor complecși s-a bazat pe abilitatea atomului de fosfor de a coordina la centrul metalic.



Schema II.13. Sinteza complecșilor de paladiu **12a** și **12b**

Produceii de reacție au fost caracterizați prin 1H și ^{31}P -RMN. Deoarece atomii de fosfor nu sunt echivalenți, în spectrul ^{31}P RMN s-au putut identifica două picuri mai ecranate decât în cazul fosfinelor libere. S-au putut observa diferențe foarte mici între deplasările chimice ale celor doi atomi de fosfor în complecșii **12a** și **12b**. În timp ce valorile deplasărilor chimice ale atomilor de fosfor în **12a** sunt 39.7 ppm și 83.4 ppm, atomii de fosfor ai complexului **12b** au putut fi identificați la 39.3 ppm și 83.8 ppm. Pentru compuși similari s-au observat constante de cuplaj $^2J_{PP}$ cu valori cuprinse între 10-20 Hz, sugerând că ambii atomi de fosfor au fost coordinați la Pd(II). În cazul altor compuși raportați, constanta de cuplaj nu a putut fi observată iar semnalele apar nerezolvate. Acesta este și cazul complecșilor **12a** și **12b**, unde un semnal ^{31}P este ascuțit, iar celălalt este larg. Faptul că ambii atomi de fosfor coordonează la atomul de paladiu a fost demonstrat de măsurătorile de raze X. În timp ce complexul **12b** cristalizează din diclorometan, cristale sub formă de plăci roșii ai complexului **12a** au fost obținute dintr-un amestec de diclorometan și dietileter. Cristalul complexului **12a** aparține grupului spațial $P2_1/c$ cu 4 molecule în celula de bază. De asemenea, celula de bază a complexului **12a** mai conține două molecule de diclorometan per moleculă de complex. Complexul **12b** cristalizează într-un sistem monoclinic cristalin, în grupul spațial $P2_1$ cu două molecule în celula de bază. De asemenea, în celula de bază s-au putut identifica 3 molecule de diclorometan per complex **12b**. Coordinarea la atomul de paladiu are loc cu retenția configurației. **Fig. II.12.** prezintă structura complexului **12b** în stare solidă.

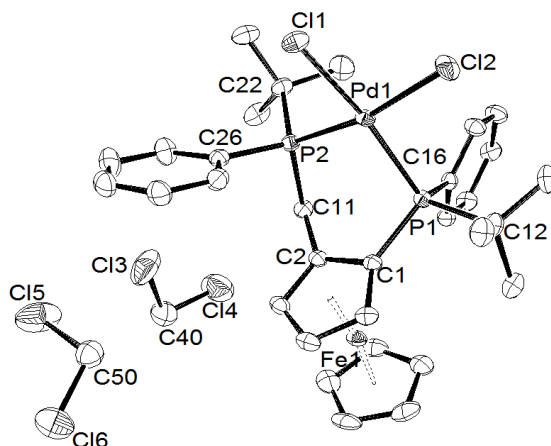


Fig. II.12. Diagrama ORTEP a complexului $[\text{PdCl}_2\{[1\text{-}(\text{t-BuPhP})\text{CH}_2]\text{-}2\text{-}(\text{t-BuPhP})\text{Fc}\}]$ (**12a**).

În **Tabelul II.5** sunt prezentate valori ale unor lungimi de legătură și unghiuri ale compusului **12a**. Comparativ cu ligandul liber **9a**, distanța dintre cei doi atomi de fosfor în complexul **12a** este mai mică datorită coordinării (3.303 Å față de 4.909 Å). Datele și detaliile referitoare la analiza structurii sunt prezentate în **Anexa 2** (A 2.5).

Tabel II.5. Lungimi de legătură (Å) și unghiuri de legătură (°) în **12a**

P(1)-C(1)	1.806(2)	C(1)-P(1)-C(12)	106.32(9)
P(1)-C(16)	1.809(2)	C(12)-P(1)-C(16)	103.62(9)
P(1)-C(12)	1.875(2)	C(1)-P(1)-C(16)	111.17(9)
P(1)-Pd	2.2782(5)	C(1)-P(1)-Pd	106.51(6)
P(2)-C(11)	1.833(2)	C(16)-P(1)-Pd	107.95(6)
P(2)-C(22)	1.873(2)	C(12)-P(1)-Pd	121.21(7)
P(2)-C(26)	1.812(2)	C(2)-C(11)-P(2)	108.3(1)
C(2)-C(11)	1.484(3)	C(11)-P(2)-C(26)	102.88(9)
P(2)-Pd	2.2680(5)	C(11)-P(2)-C(22)	103.41(9)
Pd-Cl(1)	2.3500(5)	C(26)-P(2)-C(22)	111.15(9)
Pd-Cl(2)	2.3358(5)	C(22)-P(2)-Pd	112.17(7)
		C(26)-P(2)-Pd	111.78(7)
		C(11)-P(2)-Pd	114.84(6)
		P(1)-Pd-P(2)	93.21(2)
		P(1)-Pd-Cl(2)	94.47(2)
		P(2)-Pd-Cl(1)	85.58(2)
		Cl(1)-Pd-Cl(2)	88.46(2)

Structura complexului **12b** a fost pusă în evidență și prin difracție de raze X. Pornind de la ligandul enantiomeric pur **9b**, s-a obținut doar un singur enantiomer al complexului **12b**, parametrul structural absolut având valoarea de -0.009(11). Structura moleculară a complexului **12b** în stare solidă este prezentată în **Fig. II.13**. O selecție a valorilor lungimilor de legătură și unghiurilor este prezentată în **Tabelul II.6**.

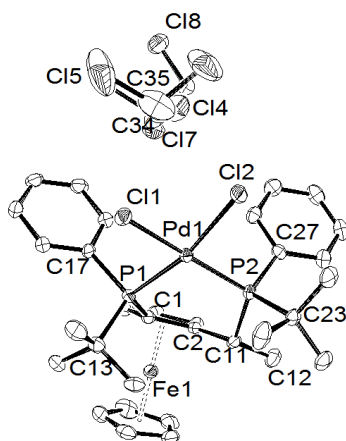


Fig. II.13. Diagrama ORTEP a complexului $[PdCl_2\{[1-(tBuPhP)CH(CH_3)]-2-(tBuPhP)Fc\}] \cdot 3CH_2Cl_2$ (**12b**).

Complexul **12b** cristalizează cu 3 molecule de diclorometan. Atomul de paladiu prezintă o geometrie planară distorsionată, în timp ce cei doi atomi de fosfor au geometrie tetraedrică. În complexul **12b**, distanța dintre cei doi atomi de fosfor este de 4.162 Å, comparativ cu ligandul necoordinat **9b**, unde distanța este de 5.094 Å. Comparând cu alți complecși de paladiu ai liganzilor Josiphos [42, 46], lungimile legăturilor și unghiurile diferă puțin în funcție de substituenții atomului de fosfor. Legăturile P-C sunt mai lungi (0.03-0.05 Å) în cazul complecșilor **12a** sau **12b**, având doar o grupare ^tBu grefată la un atom de P, comparând cu complecși cu două grupări ^tBu, dar mai scurtă comparând cu complecși în care atomul de P are doar o grupare fenil. Aceste diferențe apar datorită împiedicărilor sterice impuse de grupările ^tBu. Lungimile legăturilor au valori similare atât în complecși, cât și în liganzi, dar unghiurile sunt cu până la 11° mai mari în complecși comparativ cu liganzii, probabil datorită structurilor rigide. De exemplu, valoarea unghiului C(13)-P(1)-C(17) este de 100.31(8)° în **9b**, iar în **12b** este de 111.3(1)°.

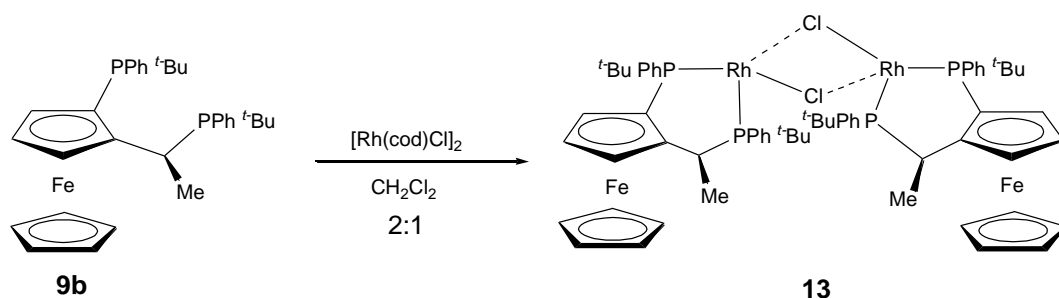
Tabel II.6. Lungimile legăturilor (Å) și unghiurile de legătură (°) în **12b**

P(1)-C(1)	1.799(3)	C(1)-P(1)-C(13)	109.2(1)
P(1)-C(13)	1.855(3)	C(13)-P(1)-C(17)	111.3(1)
P(1)-C(17)	1.826(3)	C(1)-P(1)-C(17)	100.1(1)
P(1)-Pd	2.2626(7)	C(1)-P(1)-Pd	112.67(9)
P(2)-C(11)	1.878(3)	C(17)-P(1)-Pd	104.08(9)
P(2)-C(23)	1.892(3)	C(13)-P(1)-Pd	117.9(1)
P(2)-C(27)	1.817(3)	C(2)-C(11)-P(2)	110.3(2)
C(2)-C(11)	1.516(4)	C(11)-P(2)-C(27)	103.7(1)
C(11)-C(12)	1.536(4)	C(11)-P(2)-C(23)	106.8(1)
P(2)-Pd	2.2878(7)	C(27)-P(2)-C(23)	110.7(1)
Pd-Cl(1)	2.3519(7)	C(12)-C(11)-P(2)	115.0(2)
Pd-Cl(2)	2.3537(7)	C(23)-P(2)-Pd	109.22(9)
		C(27)-P(2)-Pd	110.52(9)
		C(11)-P(2)-Pd	115.68(8)
		P(1)-Pd-P(2)	97.90(3)
		P(1)-Pd-Cl(2)	165.75(3)
		P(2)-Pd-Cl(1)	172.97(3)
		Cl(1)-Pd-Cl(2)	86.33(2)

II.3.4. Sinteza compusului $[\text{RhCl}\{[1\text{-}(\text{tBuPhP})\text{CH}(\text{CH}_3)]\text{-}2\text{-}(\text{tBuPhP})\text{Fc}\}]_2$ (**13**)

În liganzii de tip Josiphos metalul tranzițional nu este implicat în cataliză, dar este parte a scheletului de care sunt atașate grupările funcționale ale ligandului. Funcția metalului este de a crea un mediu chiral, proprietăți spațiale și dinamice care nu pot fi realizate de către gruparea organică singură. Complecșii de rodiu ai bifosfinelor își găsesc aplicații în reacțiile organice, precum hidrogenările asimetrice [65, 66] sau reacțiile de acetalizare [67].

Pentru a studia chimia de coordonare a ferocenil *bis*-fosfinelor noi sintetizate, ligandul **9b** a fost implicat într-o reacție cu $[\text{RhCl}_2(\text{cod})]_2$ în raport molar de 2:1 (**Schema II.14**).



Schema II.14. Sinteza complexului de rodii **13**

Spectrul ^{31}P -RMN al compusului **13** evidențiază un set de doi dubleți, la 49.1 ppm și 58.9 ppm, cu o constantă de cuplaj P,P de 43 Hz și o constantă de cuplaj $^1J_{\text{RhP}} = 114.35$ Hz. Acest lucru se poate explica prin faptul că în urma complexării cei doi atomi de fosfor devin *sin*-periplanari. Rezultate similare s-au obținut și în cazul altor feroceni *bis*-fosfine [56].

II.3.5. Concluzii

(Feroecenilmetil)-*terț*-butilfenil fosfina (**4**) a fost sintetizată printr-o reacție de substituție nucleofilă, pornind de la amina **2** și sarea de amoniu **3**. Ca și produși secundari de reacție, s-au obținut și caracterizat sarea de fosfoniu **5** și fosfinoxidul **6**.

Sinteza bifosfinelor [1-(*t*-BuPhP)CH₂]-2-(*t*-BuPhP)Fc (**9a**) și [1-(*t*-BuPhP)CH(CH₃)]-2-(*t*-BuPhP)Fc (**9b**) a fost realizată pornind de la ferocenilaminele corespunzătoare **7a**, respectiv **7b**. Activitatea catalitică a ligandului **9a** a fost testată în reacția de cuplare Heck catalizată de paladiu.

Oxazafosfolidin-aminometil-ferocenu **10** a fost obținut în urma reacției dintre *N,N*-dimetilaminometilferocen and 3-*t*-butil-2-cloro-1,3,2-oxazafosfolidină.

Sinteza complecșilor de paladiu ai 1,2-bisfosfinelor, [PdCl₂{[1-(*t*-BuPhP)CH₂]-2-(*t*-BuPhP)Fc}] (**12a**) și [PdCl₂{[1-(*t*-BuPhP)CH(CH₃)]-2-(*t*-BuPhP)Fc}] (**12b**), a fost realizată pornind de la liganzii deja sintetizați **9a** și **9b**.

Ligandul **9b** și complexul de paladiu **12b** au fost obținuți în formă enantiomerică pură, deși moleculele prezintă 4 elemente de chiralitate. Structurile în stare solidă ale compușilor cristalizați au fost comparate cu structuri similare din literatură și nu s-au determinat diferențe majore.

Proprietățile de coordinare ale ligandului **9b** au fost studiate utilizând derivați de rodii, iar pe baza spectrelor ^{31}P -RMN s-a propus o structură a complexului **13**.

Bibliografie

[1] A. Togni, T. Hayashi, Ferrocenes. *Homogeneous Catalysis-Organic Synthesis-Material Science*, VCH, Weinheim, Germany, **1995**.

- [2] N.J. Long, *An Introduction to Sandwich Complexes*, Blackwell Science, Oxford, **1998**.
- [3] J.C. Jeffrey, T.B. Rauchfuss, *Inorg. Chem.*, **18** (**1979**) 2658.
- [4] C.S. Slone, D.A. Weinberger, C.A. Mirkin, *Prog. Inorg. Chem.*, **48** (**1999**) 233.
- [5] J.R. Dilworth, N. Wheatley, *Coord. Chem. Rev.*, **199** (**2000**) 89.
- [6] A. Bader, E. Lindner, *Coord. Chem. Rev.*, **108** (**1991**) 27.
- [7] J. Ansell, M. Wills, *Chem. Soc. Rev.*, **31** (**2002**) 259.
- [8] G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.*, **33** (**2000**) 336.
- [9] G. Helmchen, S. Kudis, P. Sennham, H. Steinhagen, *Pure Appl. Chem.*, **69** (**1997**) 513.
- [10] S.Y. Desjardins, K.J. Cavell, J.L. Hoare, B.W. Skelton, A.N. Sobolev, A.H. White, W. Keim, *J. Organomet. Chem.*, **544** (**1997**) 163.
- [11] C. Wang, S. Friedrich, T.R. Younkin, R.T. Li, R.H. Grubbs, D.A. Bansleben, M.W. Day, *Organomet.*, **17** (**1998**) 3149.
- [12] F.A. Hicks, M. Brookhart, *Organomet.*, **20** (**2001**) 3217.
- [13] T. Hayashi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, (**1974**) 4405.
- [14] A. Togni, C. Breutel, A. Schneyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.*, **116** (**1994**) 4062.
- [15] T.J. Colacot, *Chem. Rev.*, **103** (**2003**) 3101.
- [16] T. Hayashi, M. Tajika, K. Tamao, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **98** (**1976**) 3718.
- [17] C. Bolm, K. Muniz-Fernandez, K. Segerer, G. Raabe, K. Gunther, *J. Org. Chem.*, **63** (**1998**) 7860.
- [18] S.L. You, X.L. Hou, X.L. Dai, Y.H. Yu, W. Xia, *J. Org. Chem.*, **67** (**2002**) 4684.
- [19] R.C.J. Atkinson, V.C. Gibson, N.J. Long, *Chem. Soc. Rev.*, **33** (**2004**) 313.
- [20] I.R. Butler, W.R. Cullen, T.J. Kim, S.J. Rettig, J. Trotter, *Organomet.*, **4** (**1985**) 972.
- [21] J.A. Adeleke, Y.W. Chen, L.K.Liu, *Organomet.*, **11** (**1992**) 2543.
- [22] L.L. Lai, T.Y. Dong, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (**1994**) 2347.
- [23] I.R. Butler, R.L. Davies, *Synthesis*, (**1996**) 1350.
- [24] J.M. Chong, L.S. Hegedus, *Organomet.*, **23** (**2004**) 1010.
- [25] D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel, P. Hoffmann, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.*, **92** (**1970**) 5389.
- [26] W. Magerlein, A.F. Indolese, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **40** (**2001**) 2856.
- [27] C. Gambs, S. Chaloupka, G. Consiglio, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39** (**2000**) 2486.
- [28] H.C.L. Abbenhuis, U. Burckhardt, V. Gramlich, C. Köllner, P.S. Pregosin, R. Salzmann, A. Togni, *Organomet.*, **14** (**1995**) 759.
- [29] A.H. Roy, J.F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **125** (**2003**) 8704.

- [30] C.G. Leong, O.M. Akotsi, M.J. Ferguson, S.H. Bergens, *Chem Commun.*, (2003) 750.
- [31] M. Lautens, S. Hiebert, J.L. Renaud, *Org. Lett.*, 2 (2000) 1971.
- [32] H.U. Blaser, H.P. Buser, R. Hausel, H.P. Jalett, F. Spindler, *J. Organomet. Chem.*, 621 (2001) 34.
- [33] J.F. Buerger, A. Togni, *Chem Commun.*, 47 (2011) 1896.
- [34] V.V. Dunina, O.N. Gorunova, M.V. Livantsov, Y.K. Grishin, L.G. Kuz'mina, N.A. Kataeva, A.V. Churakov, *Inorg. Chem. Commun.*, 3 (2000) 354.
- [35] N.J. Goodwin, W. Henderson, *Polyhedron*, 17 (1998) 4071.
- [36] N.J. Goodwin, W. Henderson, J.K. Sarfo, *Chem Commun.*, (1996) 1551.
- [37] D.A. Redfield, L.W. Cary, J.H. Nelson, *Inorg. Chem.*, 14 (1975) 50.
- [38] D.A. Redfield, J.H. Nelson, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.*, 10 (1974) 727.
- [39] N.J. Goodwin, W. Henderson, B.K. Nicholson, *Inorg. Chim. Acta*, 295 (1999) 18.
- [40] A. Togni, F. Spindler, G. Rihs, N.C. Zanetti, M.C. Soares, T. Gerfin, V. Gramlich, *Inorg. Chim. Acta*, 222 (1994) 213.
- [41] N.C. Zanetti, F. Spindler, J. Spencer, A. Togni, G. Rihs, *Organomet.*, 15 (1996) 860.
- [42] B.L. Ghent, S.L. Martinak, L.A. Sites, J.A. Golen, A.L. Rheingold, C. Nataro, *J. Organomet. Chem.*, 692 (2007) 2365.
- [43] B.H. Lipshutz, K. Noson, W. Chrisman, A. Lower, *J. Am. Chem. Soc.*, 125 (2003) 8779.
- [44] T.J. Brunker, N.F. Blank, J.R. Moncarz, C. Scriban, B.J. Anderson, D.S. Glueck, L.N. Zakharov, J.A. Golen, R.D. Sommer, C.D. Incarvito, A.L. Rheingold, *Organomet.*, 24 (2005) 2730.
- [45] M. Sperrle, G. Consiglio, *J. Am. Chem. Soc.*, 117 (1995) 12130.
- [46] C. Gambs, G. Consiglio, A. Togni, *Helv. Chim. Acta*, 81 (2001) 3105.
- [47] A. Togni, C. Breutel, M.C. Soares, N. Zanetti, T. Gerfin, V. Gramlich, F. Spindler, G. Rihs, *Inorg. Chim. Acta*, 222 (1994) 3205.
- [48] P.L. Pauson, W.E. Watts, *J. Chem. Soc.*, (1963) 2990.
- [49] R. Kalio, P. Lönnecke, E. Hey-Hawkins, *J. Organomet. Chem.*, 693 (2008) 590.
- [50] M. Lamač, I. Císařová, P. Štěpnička, *J. Organomet. Chem.*, 690 (2005) 4285.
- [51] G. Marr, T.M. White, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, (1973) 1955.
- [52] D. Lednicer, C.R. Hauser, *Org. Synth., Coll. Vol. 5* (1973) 434.
- [53] N.J. Goodwin, W. Henderson, B.K. Nicholson, J.K. Sarfo, J. Fawcett, D.R. Russell, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1997) 4377.

- [54] T. Hayashi, T. Mise, M. Fukushima, M. Kagotani, N. Nagashima, Y. Hamada, A. Matsumoto, S. Kawakami, M. Konishi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53** (1980) 1138.
- [55] S. Tschirschwitz, *PhD Thesis*, University of Leipzig, **2007**.
- [56] W. Braun, B. Calmuschi, J. Haberland, W. Hummel, A. Liese, T. Nickel, O. Stelzer, A. Salzer, *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2004) 2235.
- [57] J. McGarrity, F. Spindler, R. Fuchs, M. Eyer, in: *Chem. Abstr.*, **122**, (1995), P81369q.
- [58] R.F. Heck, *Acc. Chem. Res.*, **12** (1978) 146.
- [59] P.A. Enquist, J. Lindh, P. Nilsson, M. Larhed, *Green Chem.*, **47** (2006) 4878.
- [60] P. Butti, R. Rochat, A.D. Sadow, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47** (2008) 4878.
- [61] F.H. Allen, O. Kennard, D.G. Watson, L. Brammer, A.G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, (1987) suppl. S1-S19.
- [62] G.A. Orpen, L. Brammer, F.H. Allen, O. Kennard, D.G. Watson, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1989) suppl. S1-S83.
- [63] I. Suisse, H. Bricout, A. Mortreux, *Tetrahedron Lett.*, **35** (1994) 413.
- [64] H. Bricout, J.F. Carpentier, A. Mortreux, *Tetrahedron Lett.*, **37** (1996) 6105.
- [65] I.N. Houpis, L.E. Patterson, C.A. Alt, J.R. Rizzo, T.Y. Zhang, M. Haurez, *Org. Lett.*, **7** (2005) 1947.
- [66] A. Korostylev, V. Andrushko, N. Andrushko, V.I. Tararov, G. König, A. Börner, *Eur. J. Org. Chem.*, (2008) 840.
- [67] P. Barbaro, C. Bianchini, W. Oberhauser, A. Togni, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **145** (1999) 139.
- [68] S. Kohn, *PhD Thesis*, Leipzig University, **2006**.
- [69] G.W. Gokel, I.K. Ugi, *J. Chem. Educ.* (modified procedure), **49** (1972) 294.
- [70] S. Schweizer, J.M. Becht, C.L. Drian, *Org. Lett.*, **9** (2007) 3777.
- [71] S.D. Pastor, J.L. Hyun, P.A. Odorisio, R.K. Rodebough, *J. Am. Chem. Soc.*, **110** (1988) 6547.
- [72] F.A. Cotton, *Inorg. Synth.*, **13** (1972) 52.
- [73] G. Giordano, R.H. Crabtree, R.M. Heintz, D. Forster, D.E. Morris, *Inorg. Synth.*, **28** (1990) 88.
- [74] SMART: Area-Detector Software Package, Siemens Industrial Automation, Inc., Madison, WI, **1993**.
- [75] G.M. Sheldrick, SHELXS-97, Program for Crystal Structure Solution, Göttingen, **1997**.

[76] G.M. Sheldrick, SHELXL-97, Program for the Refinement of Crystal Structures, Göttingen, **1997**.

[77] G.M. Sheldrick, SADABS, Program for Scaling and Correction of Area-detector Data, University of Göttingen, Germany, **1997**.

[78] L.J. Farrugia, ORTEP3 for Windows, *J. Appl. Crystallogr.*, **30** (1997) 565.

III. Fenotiazinil-fosfine și complecși ai acestora cu metale tranziționale

III.1. Introducere

Datorită electronegativității atomului de azot, reacțiile de substituție electrofilă reprezintă cele mai bune metode pentru a sintetiza fenotiazinele *N*-substituite [10]. În cazul fenotiazinelor *N*-alchil substituite, delocalizarea perechii de electroni neparticipanți este scăzută; astfel, reactivitatea acestor compuși în cazul reacțiilor de substituție electrofilă este mai scăzută.

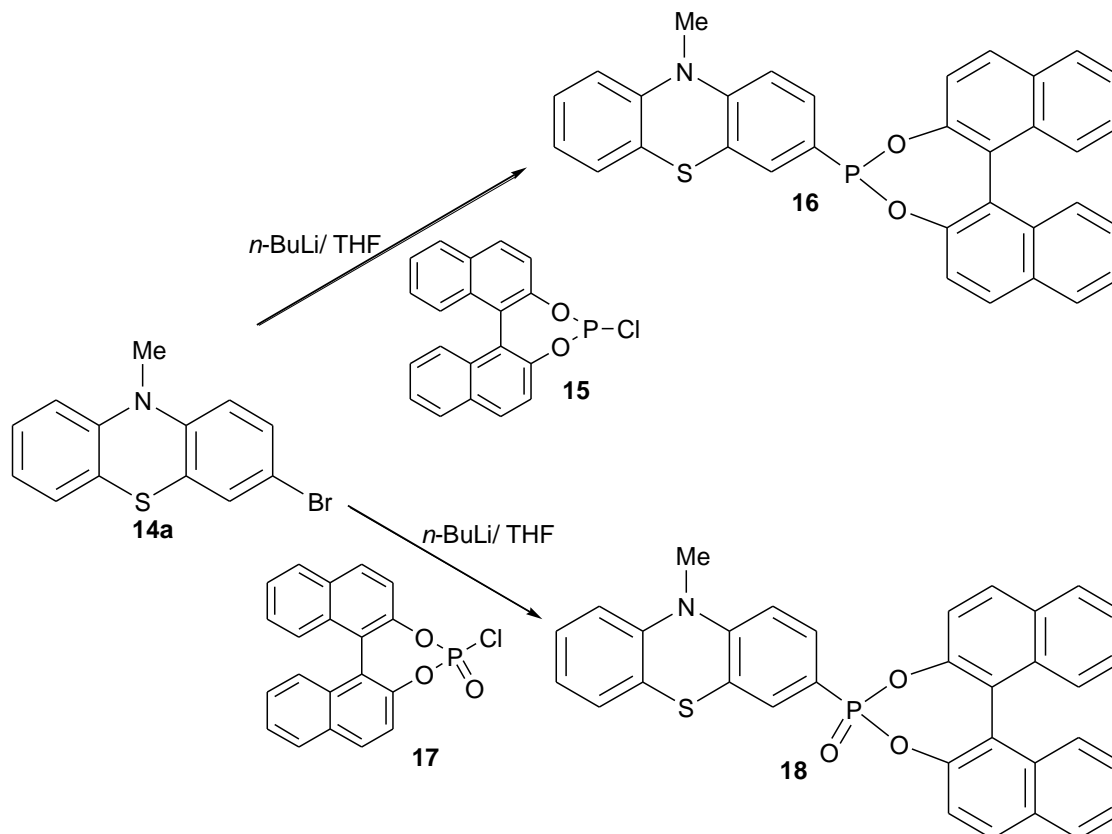
III.2. Date de literatură

Cercetările în domeniul liganzilor bifosfinici pe bază de schelete heteroaromatice s-au dezvoltat rapid datorită aplicațiilor acestora într-o varietate de procese catalitice. Având ca bază sinteza compusului Xantphos [23], s-au dezvoltat și utilizat cu succes mulți liganzi similari în procese de cataliză (de exemplu hidroformilare [24, 25] sau alchilare alilică asimetrică [26]). În cazul complecșilor de Pd(II) liganzi voluminoși induc unghiuri largi de deschidere datorită schelet xantenic, efectele ce apar în cataliză nu sunt complet înțelese. Pentru a înțelege fenomenul van Leeuwen și colaboratorii [27] au schimbat proprietățile electronice și sterice ale acestor liganzi pentru a studia efectele asupra geometriei complecșilor de Pd(II). Acestea sunt doar câteva exemple de monofosfine cu schelet de tip xantenic [28-30] care și-au găsit aplicații în telomerizarea buta-1,3-dienelor și metanolului.

III.3. Contribuții originale

III.3.1. Sinteza unor fenotiazinil-fosfiți

Prima încercare de sinteză a fenotiazinil-fosfiților este prezentată în **Schema III.4**. 3-Bromo-10-metil-fenotiazina **14a** a fost litiată la temperatură scăzută (*n*-BuLi a fost adăugat timp de 30 minute la -78 °C apoi amestecul de reacție a fost lăsat la agitat la această temperatură timp de jumătate de oră), după care s-a adăugat în picături, la -78 °C, o soluție de clorofosfit ciclic **15** (preparat conform unei proceduri din literatură [47] din 1,1'-*bis*-2-naftol racemic și PCl₃) în THF, reacția a fost perfectată 12 h.



Schema III.4. Sinteza fenotiazinil-fosfiților **16** și **18**

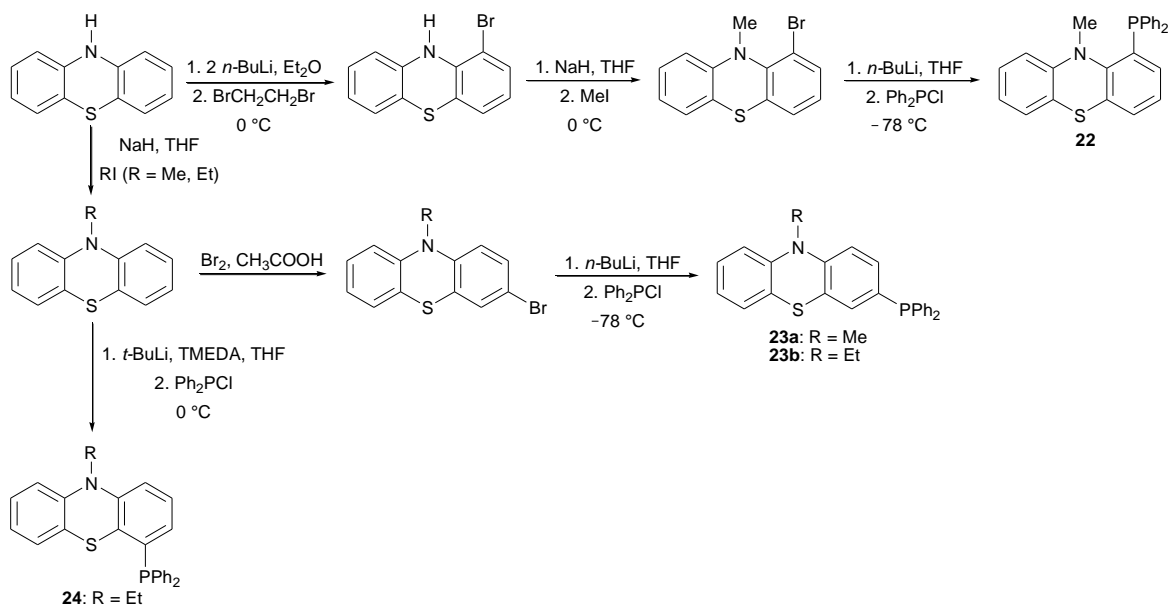
Spectrul RMN de ^{31}P al compusului **16** pune în evidență un singlet la -19.1 ppm comparativ cu 177.8 ppm pentru compusul **15**, dar spectrul de proton (^1H -RMN) nu este concludent, deoarece toate încercările de purificare ale acestui compus au eșuat. În spectrul de masă al compusului izolat se poate observa un pic la $m/z = 527$, confirmând astfel formarea compusului **16**, care a fost obținut sub formă de pulbere albă. S-au observat și alte picuri la: $m/z=512$ (corespunzând pierderii unei grupări metil), $m/z=315$ (atribuit fragmentului $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{P}^+$ din bis-naftol), precum și $m/z=543$, corespunzător oxidării P(III) la P(V).

Luând în considerare sensibilitatea atomului de P(III) la oxidare, a fost sintetizat analogul P(V) (compusul **18**) în vederea unei purificări reușite. Din păcate, nici în cazul acestui compus purificarea nu a fost completă. Sinteza compusului **18** a fost efectuată folosind aceeași metodologie aplicată și în cazul compusului **17**, pornind de la 1,1'-bis-2-naftol racemic și POCl_3 și aceeași pași au fost folosiți pentru litere și substituție electrofilă. În spectrul ^{31}P -RMN se poate observa un semnal la 1.2 ppm, în aceeași zonă unde acesta apare pentru compuși similari [48]. Semnalul corespunzător fosforului în clorofosfitul de pornire **17** are valoarea de 13.9 ppm. În spectrul de masă a compusului **18** se evidențiază picul molecular la $m/z=543$, alături de alte picuri

caracteristice, precum la $m/z=528$ (atribuit pierderii unei grupări metil) sau la $m/z=268$ (corespunzător fragmentului $C_{20}H_{12}O^+$ din bis-naftol). Fosfitul **18** are aspect de pulbere portocalie, este insolubil în cloroform, metanol, tetrahidrofuran, pentan sau toluen, fiind foarte puțin solubil în DMSO.

III.3.2. Sinteza unor fenotiazinil-fosfine

Noile difenilfosfin-fenotiazine **22**, **23a**, **23b** și **24** au fost preparate prin litiere urmată desubstituție electrofilă. Pentru a introduce fragmentul fosfinic în pozițiile 1 sau 3 ale nucleului fenotiazinic, 1-bromo-10-metil-fenotiazina și 3-bromo-10-alkil-fenotiazina (metil sau etil) au fost folosite în reacția de litiere cu $n\text{-BuLi}$ în dietileter la $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (procedură puțin modificată a lui Katritzky *et al* [49]). În cazul în care nu există niciun substituent pe nucleul 10-alkil-fenotiazinei, litierea are loc în poziția 4. Cele mai bune rezultate au fost obținute utilizând $t\text{-BuLi}$ în THF la 0°C în prezență de TMEDA. Derivații de litiu au fost mai departe tratați cu difenilclorofosfina (**Schema III.5.**). O procedură similară de litiere a fost descrisă anterior [46]. Randamentele de obținere a acestor liganzi sunt moderate, datorită dificultății unei monofuncționalizări selective a scheletului simetric (de exemplu formarea concomitentă a bisfosfinelor corespunzătoare).



Schema III.5. Sinteza fenotiazinil-fosfinelor **22**, **23a**, **23b** și **24**

Spectrul ^{31}P -RMN al compusului **22** prezintă un semnal la $\delta = -8.9$ ppm, pentru compușii **23a** și **23b** la -6.9 ppm, respectiv la -7.0 ppm, în timp ce compusul **24** are cel mai dezecranat atom de P, la -13.2 ppm. În cazul compusului **22**, în spectrul de ^{13}C -RMN, pe lângă constantele de cuplaj obișnuite, mai poate fi observată o constantă de cuplaj între P și C^{11} , a cărei valoare este de 17 Hz. Constantele de cuplaj P-C au valori similare cu cele ale altor compuși fosfor-arilici [50]. Compușii **23a** și **23b** au spectre similare datorită structurilor similare. În toate aceste cazuri, constantele observate $^1J_{\text{PC}}$ și $^3J_{\text{PC}}$ au valori mai mici (10.2 Hz, respectiv 7.5 Hz) comparativ cu $^2J_{\text{PC}}$, care are valori mai mari (19.9 sau 22.5 Hz). De exemplu, câteva constante observate în **23b** sunt $^2J_{\text{PC}} = 19.3$ Hz pentru *orto*-C, $^1J_{\text{PC}} = 10.4$ Hz pentru *ipso*-C (C^{13}) și $^3J_{\text{PC}} = 6.9$ Hz pentru *meta*-C ai nucleului fenotiazinic. Valori similare au putut fi identificate și în cazul compusului **24**: $^2J_{\text{PC}} = 19.9$ Hz pentru *orto*-C, $^1J_{\text{PC}} = 10.2$ Hz pentru *ipso*-C sau $^3J_{\text{PC}} = 7.2$ Hz pentru *meta*-C ai nucleului fenotiazinic.

Proprietățile electronice ale fenotiazinil-fosfinelor **22**, **23b** și **24** au fost investigate prin spectroscopie de absorbție/emisie UV-vis și voltametrie ciclică. Date de absorbție și emisie sunt prezentate în **Tabelul III.2**. Spectrele de absorbție UV a soluțiilor diluate sunt prezentate în **Fig. III.5**.

Tabelul III.2. Date de absorbție și emisie pentru compușii **22**, **23b** și **24**

Compus	Absorbție $\lambda_{\text{max.abs}}$ (nm)	Emisie $\lambda_{\text{max.em}}$ (nm)	Randament cuanctic Φ (%)	Deplasări Stokes (cm^{-1})
22	253, <u>313</u>	464	0.5	10397
23b	262, <u>311</u>	458	4.6	10320
24	252, <u>305</u>	456	0.5	10857

Concentrațiile soluțiilor în experimentele de fluorescență au fost: $5.1 \cdot 10^{-7}$ M pentru **22**, $2.1 \cdot 10^{-5}$ M pentru **23b** și **24**. Lungimea de undă de excitație a fost subliniată. Randamentele cuantice au fost calculate prin raportare la perilenă conform referinței [51].

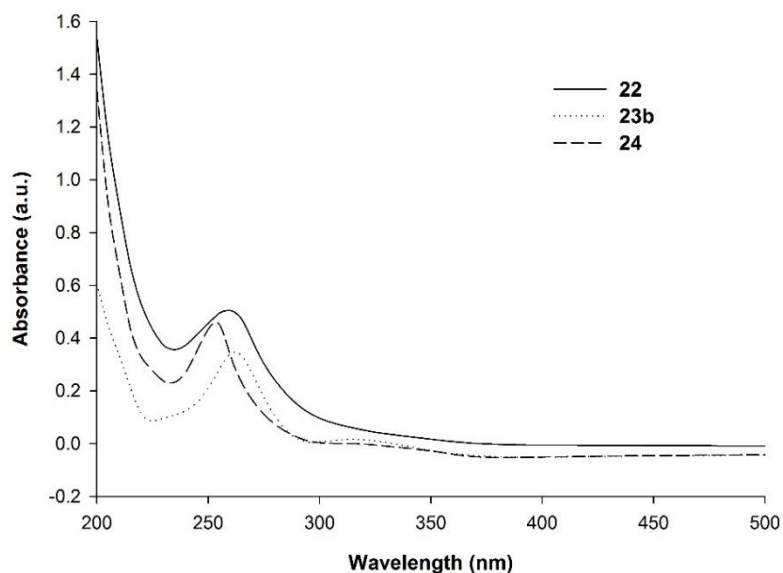


Fig. III.5. Spectrele de absorbție UV a soluțiilor regioizomerilor **22**, **23b** și **24** în acetonitril ($c = 2.6 \cdot 10^{-5}$ M pentru **22**, 10^{-5} M pentru **23b** și $2.3 \cdot 10^{-5}$ M pentru **24**)

Spectrele de fluorescență ale compușilor **22**, **23b** și **24** sunt prezentate în **Fig. III.7**. În timp ce compușii **22** și **24** au randamente cuantice de doar 0.5%, pentru compusul **23b**, randamentul cuantic calculat a fost de 4.6%, raportat la perilenă. Deplasările Stokes calculate sunt prezentate în **Tableul III.2**.

Au fost efectuate calcule DFT (B3LYP/6-311G(2d,2p)) pentru starea fundamentală și pentru starea excitată a compușilor **22**, **23b** și **24**, cu scopul de a furniza mai multe detalii referitoare la caracterul acestor liganzi. În stare neexcitată, **22**, **23b** și **24** prezintă geometrii tipice fenotiazinelor, pliate în jurul axelor N-S.

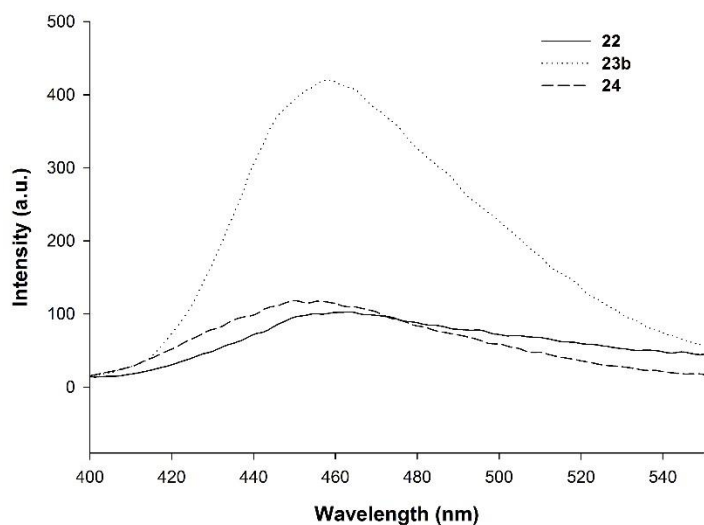


Fig. III.7. Spectrele de fluorescență ale compușilor **22**, **23b** și **24** ($c = 5.1 \cdot 10^{-7}$ M pentru **22**, $2.1 \cdot 10^{-7}$ M pentru **23b** și $9.2 \cdot 10^{-7}$ M pentru **24**; $\lambda_{ex} = 313$ nm pentru **22**, 311 nm pentru **23b** și 305 nm pentru **24**)

Experimentele de voltametrie ciclică (CV) au fost realizate în diclorometan, utilizând ca și standard intern ferocen/feroceniu (Fc/Fc^+), cu scanare în regiunea anodică (până la 1.8 V) și în regiunea catodică (până la -0.2 V). Voltamogramele ciclice sunt prezentate în **Fig. III.9** și datele electrochimice sunt prezentate în **Tabelul III.4**. În cazul compusului **22**, s-a observat doar un singur potențial de oxidare (0.976 V) și a fost atribuit fragmentului fenotiazinic. În cazul compușilor **23b** și **24**, primul potențial de oxidare aparține fragmentului fenotiazinic și este cvasireversibil, în timp ce al doilea potențial de oxidare pentru compusul **23b** (1.109 V) și al doilea și al treilea potențial (1.112 V, respectiv 1.446 V) pentru compusul **24** sunt generate de către oxidarea fosforului, aceste procese fiind ireversibile.

Tabel III.4. Datele voltametriei ciclice (V) pentru compușii **22**, **23b** și **24**

Compus	$E_{1/2(1)}$	$E_{1/2(2)}$	$E_{1/2(3)}$
22	0.976	-	-
23b	0.827	1.109	-
24	0.825	1.112	1.446

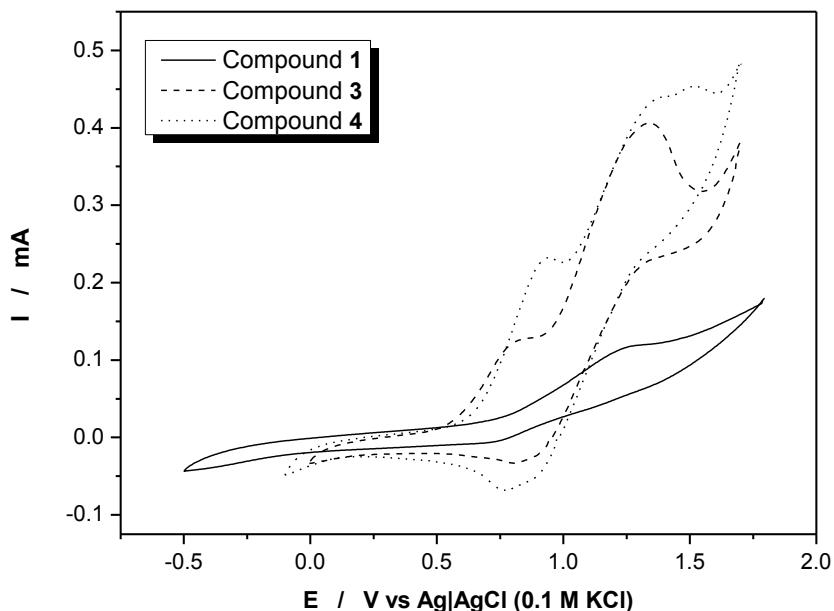
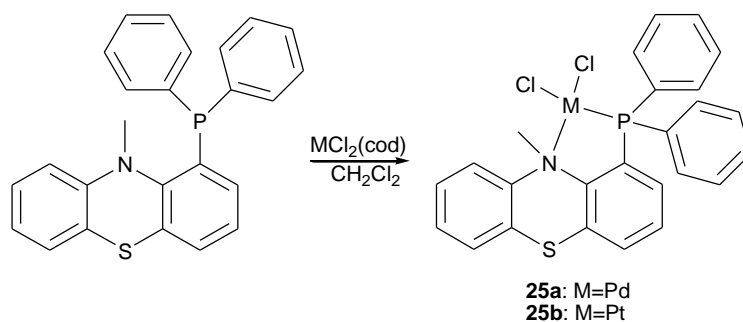


Fig. III.9. Voltamogramele ciclice ale compușilor **22**, **23b** și **24** înregistrate într-o soluție de 0.1 M TBAPF₆ (tetrabutilamoniuhexafluorofosfat) în diclorometan ca și electrolit suport; potențialul de start: -2.0 Vvs. ESC (Electrodul Saturat de Calomel), viteza de baleiaj: $v = 50$ mV/s. Electrode de referință – fir de argint (diametru ~ 1 mm, lungime ~ 10 cm) acoperit cu AgCl și imersat într-o soluție de KCl 1 M. Electrode de lucru – electrode de carbon vitros (3 mm); contraelectrod – fir de platină.

III.3.3. Complecși cu metalele tranziționale

Pentru a studia modul de coordonare al liganzilor sintetizați, aceștia au fost tratați cu $[MCl_2(\text{cod})]$ ($M = \text{Pd}, \text{Pt}$) în diclorometan. În cazul ligandului **22**, structura propusă este prezentată în **Schema III.6**. Spectrul de ³¹P-RMN scoate în evidență faptul că atomul de fosfor este mai ecranat (42.9 ppm), comparativ cu atomul de fosfor aparținând ligandului liber (aproximativ 51.8 ppm).



Schema III.6. Sinteza complexilor **25a** și **25b**

Structura propusă a fost confirmată de măsurătorile de difracție de raze X efectuate pe monocristalul complexului **25a**. Compusul **22** acționează ca și ligand bidentat, coordinând la Pd cei doi heteroatomi vecini N și P. Complexul **25a** cristalizează în grupul spațial $P\bar{1}$ cu două molecule în celula de bază. Unitățile conțin o moleculă de diclorometan solvatată. Structura complexului **25** în stare solidă este prezentată în **Fig. III. 10.**, în timp ce o selecție a lungimii legăturilor și unghiurilor de legătură pot fi găsite în **Tabelul III.4.** Atomul de paladiu prezintă o geometrie plan-pătrată ușor distorsionată.

Tabelul III.4. Lungimile legăturilor (Å) și unghiurile (°) în **25a**

Pd(1)-N(1)	2.161(1)	N(1)-Pd(1)-P(1)	86.18(4)
Pd(1)-P(1)	2.1829(5)	P(1)-Pd(1)-Cl(2)	86.99(2)
Pd(1)-Cl(2)	2.2936(4)	N(1)-Pd(1)-Cl(1)	94.68(4)
Pd(1)-Cl(1)	2.3925(5)	P(1)-Pd(1)-Cl(1)	176.74(2)
S(1)-C(8)	1.751(3)	Cl(2)-Pd(1)-Cl(1)	92.44(2)
P(1)-C(14)	1.797(2)	C(12)-P(1)-C(14)	105.52(9)
P(1)-C(20)	1.804(2)	C(14)-P(1)-C(20)	108.01(9)
P(1)-C(12)	1.7962(2)	C(12)-P(1)-Pd(1)	102.51(7)
N(1)-C(1)	1.473(2)	C(14)-P(1)-Pd(1)	119.60(6)
N(1)-C(7)	1.479(2)	C(20)-P(1)-Pd(1)	113.02(7)
N(1)-C(13)	1.519(2)	C(1)-N(1)-Pd(1)	117.70(1)
		C(7)-N(1)-Pd(1)	112.50(1)
		C(13)-N(1)-Pd(1)	98.90(1)

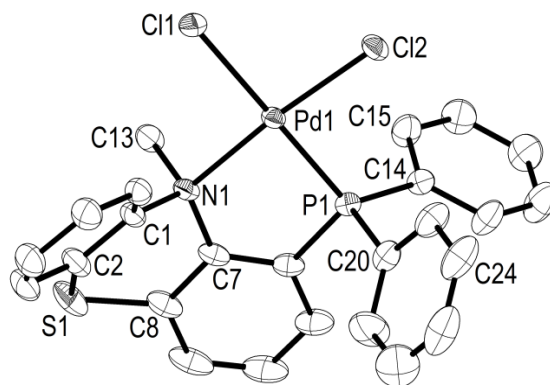


Fig. III.10. Structura moleculară în stare solidă a complexului **25a**.

În urma reacției dintre ligandul **22** și $[\text{PtCl}_2(\text{cod})]$, pe lângă complexul **25b** se obține și un alt complex (**25c**). Cei doi complecși nu au putut fi separați și presupunerile referitoare la structura lor au fost făcute pe baza spectrelor RMN și ESI-MS efectuate pe amestec. În spectrul ^{31}P -RMN au putut fi observate două semnale, alături de sateliții de platină aferenți la 14.8 ppm ($^1J_{\text{PtP}} = 3808$ Hz) și 14.9 ppm ($^1J_{\text{PtP}} = 2714$ Hz). S-a presupus că primul semnal corespunde complexului **25b** și s-a propus o structură dimerică pentru complexul **25c**, după cum se poate observa în **Fig. III.11**. Cei doi complecși au fost obținuți în soluție într-un raport de 1:1.4 (**25b:25c**). În spectrul de masă ESI-MS al compusului **25c** se evidențiază un pic la $m/z=1025.15$ corespunzător fragmentului $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.

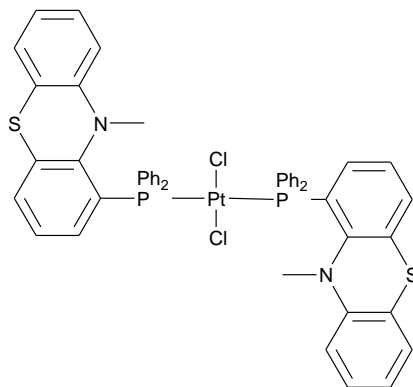
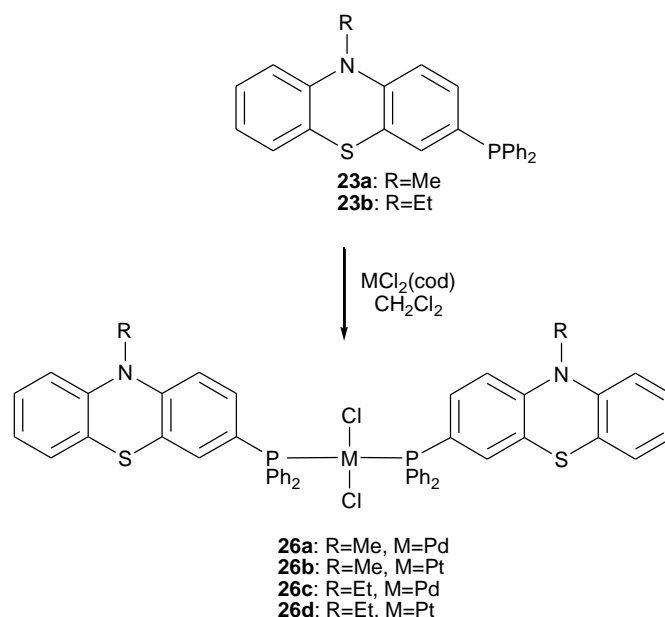


Fig. III.11. Structura propusă pentru dimerul rezultat din reacția ligandului **22** cu $[\text{PtCl}_2(\text{cod})]$

A fost realizat un experiment în care liganzii **23a** și **23b** au fost tratați cu $[\text{PdCl}_2(\text{cod})]$ și $[\text{PtCl}_2(\text{cod})]$ (cod = 1,5-ciclooctadiena) în raport molar de 2:1. Schimbarea de culoare a soluțiilor și spectrele ^{31}P -RMN ale amestecurilor de reacție confirmă coordinarea liganzilor **23a** și **23b** la Pd sau Pt. Structurile propuse pentru complecșii **26a-d** sunt prezentate în **Schema III.7**.



Scheme III.7. Reacția liganzilor **23a** și **23b** cu metale tranzitionale (M=Pd, Pt)

Atomul de fosfor în complexii de paladiu **26a** și **26c** este dezecranat (22.3 ppm în **26a**, 22.1 ppm în **26c**) comparativ cu liganzii liberi (-6.9 ppm în **23a**, -7.0 ppm în **23b**). În cazul complexilor de platină **26b** și **26d**, atomul de fosfor este dezecranat comparativ cu liganzii liberi (13.2 ppm în **26b**, 13.0 ppm în **26d**), constantele de cuplaj $^1J_{\text{PtP}}$ având valori similare ($^1J_{\text{PtP}} = 3699$ Hz în **26b**, $^1J_{\text{PtP}} = 3672$ Hz în **26d**). În spectrele de ^1H și ^{13}C , deplasările chimice și constantele de cuplaj sunt similare în complexii **26a** și **26b**, respectiv în **26c** și **26d**.

Structura în stare solidă a cristalelor complexului **26a** a fost determinată prin măsurători de difracție de raze X (**Fig. III.13.**). Complexul **26a** aparține unui grup spațial triclinic $P\bar{1}$ cu doar o singură moleculă în celula de bază.

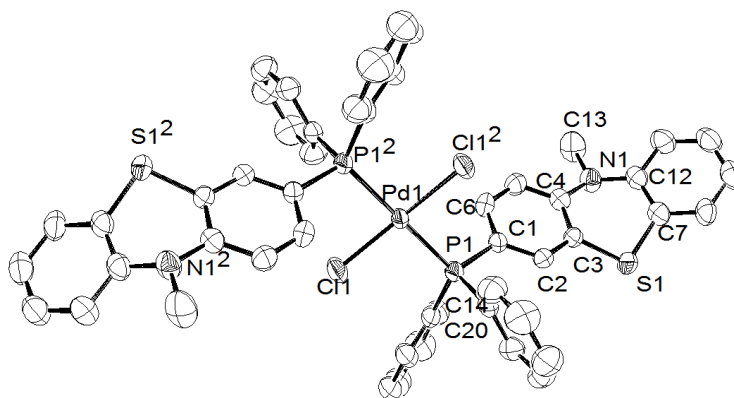
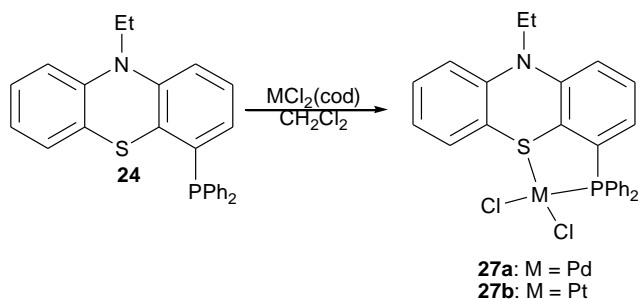


Fig. III.13. Diagrama ORTEP a complexului **26a**.

Prin tratarea ligandului **24** cu $[\text{PdCl}_2(\text{cod})]$, respectiv cu $[\text{PtCl}_2(\text{cod})]$ (cod = 1,5-ciclooctadiena) în raport molar de 1:1, au putut fi izolați complecșii **27a** și **27b** (Schema III.8). Compusul **27a** a putut fi izolat sub formă de cristale portocalii închise, în timp ce compusul **27b** a avut culoare galben-verzui.



Scheme III.8. Sinteza complecșilor lui **24** cu metale tranzitionale

Depășările chimice ale atomului de fosfor sunt $\delta = 59.5$ ppm în **27a** și $\delta = 36.6$ ppm în **27b**, comparativ cu ligandul liber, unde atomul de fosfor apare la -13.2 ppm. Constanta de cuplaj observată ($^1J_{\text{PtP}} = 3490$ Hz) este puternic corelată cu lungimea legăturii Pt-P.

Cristalele obținute au fost supuse unor măsurători de difracție de raze X. Atât complexul **27a** cât și **27b** cristalizează într-un grup spațial $P2_1/n$, într-un sistem monoclinic cristalin cu 4 molecule în celula de bază. Structura în stare solidă a complexului **27a** este prezentată în Fig. III.14.a. Complexul **27b** este izostructural complexului **27a**.

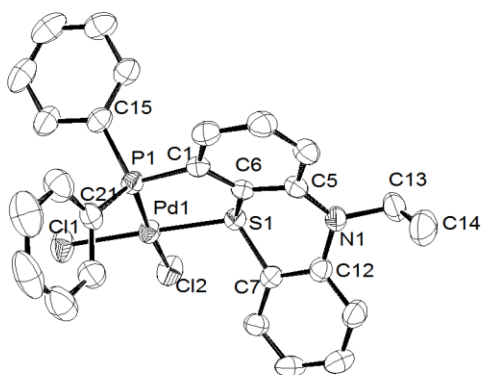


Fig. III.14.a. Structura moleculară complexului **27a**.

Datele obținute din spectrele de absorbție și emisie ale complexelor sintetizate sunt prezentate în **Tabelul III.7.** și **Tabelul III.8.** Compusul **25a** prezintă un maxim de absorbție în UV de 228 nm. Compușii **26a** și **26c** prezintă un comportament similar, având maximele de absorbție la 263 nm. Un comportament similar poate fi observat în cazul complexelor de platină **26b** și **26d** (267 nm, respectiv 268 nm). Un pic adițional se poate observa în cazul complexelor de paladiu comparativ cu complexele de platină ai aceluiași liganzi.

Tabel III.7. Datele spectrelor de absorbție UV ai complexelor cu metale tranziționale

Compus	λ (nm)	A (a.u.)	Concentrație (M)
25a	228	0.7240	$2.5 \cdot 10^{-6}$
	281	0.3463	
	356	0.0470	
26a	227	0.5869	10^{-5}
	263	0.7060	
	335	0.2236	
	400	0.0953	
26c	229	0.5185	10^{-5}
	263	0.7253	
	336	0.2389	
	404	0.0963	
27a	228	0.5290	$2 \cdot 10^{-5}$
	287	0.1913	
	417	0.0298	
26b	234	0.4810	10^{-5}
	268	0.5775	
	318	0.1044	
26d	227	0.5339	10^{-5}
	267	0.8257	
	318	0.1649	
27b	229	0.6722	$2 \cdot 10^{-5}$
	327	0.0675	

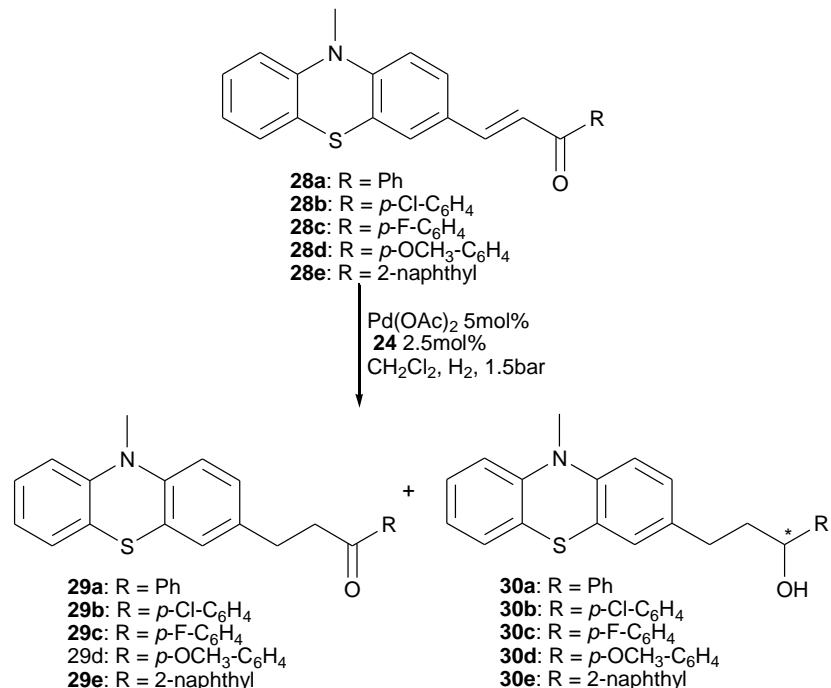
În cazul complexelor, cel mai mare randament cuantic a putut fi observat pentru complexul **26a** (4.8%). *Bis*-(*N*-etil-3-difenilfosfin-fenotiazinil) paladiu sau complexii de paladiu au randamente cuantice mai mici decât analogii lor metilici, indiferent de metalul tranzițional din complex. Cel mai mic randament cuantic a fost observat pentru complexul de paladiu al ligandului **24**; complexul său de platină nu prezintă fluorescență. În cazul complexelor cu metalele tranziționale, randamentele cuantice au fost calculate în raport cu naftalina.

Tabel III.8. Datele spectrelor de emisie ale complexelor

Compus	λ_{ex} (nm)	λ_{em} (nm)	Deplasare Stokes (cm^{-1})	Φ
25a	281	375	8920.52	0.009
26a	263	375	11356.14	0.048
26c	263	368	10848.90	0.028
27a	287	370	7816.18	0.0025
26b	268	371	10359.26	0.035
26d	267	366	10130.78	0.029
27b		Nu prezintă fluorescență		

III.3.4. Activitatea catalitică a fenotiazinil-fosfinelor în reacțiile de hidrogenare

Experimentele efectuate au implicat cetone α,β -nesaturate având unul sau doi substituenți bogați în electroni, precum fenotiazina în compușii **28a-e**. Catalizatorul generat *in situ* din acetat de paladiu și ligandul hemilabil **24** a dus la reducerea legăturii duble C-C cu formarea de cetone sau ambele legături duble C-C și C-O, cu formarea de alcooli (**Schema III.9**). Randamentele compușilor puri izolați pe coloană cromatografică sunt prezentate în **Tabelul III.7**.



Schema III.9. Reducerea legăturilor duble C-C și C-O în calcone

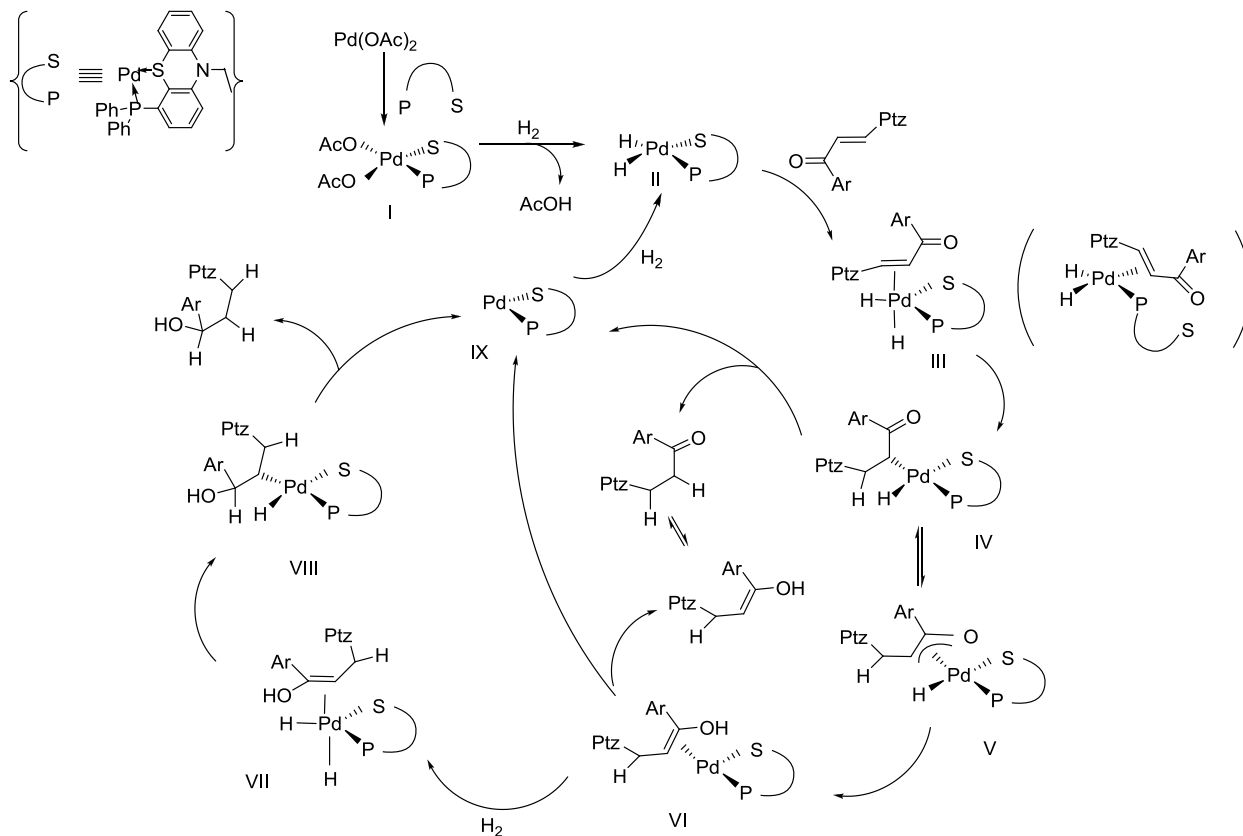
Tabel III.7. Randamentele compușilor puri izolați

Compus	Randament (%)	Compus	Randament (%)
29a	40	30a	40
29b	40	30b	40
29c	45	30c	40
29d	35	30d	30
29e	40	30e	40

În urma procesului de hidrogenare a cetonelor α,β -nesaturate **28a-e** în prezența complexului de paladiu al ligandului **24**, s-au izolat doi compuși de reducere, cetona generată prin reducerea legăturii duble C-C și alcoolul generat prin reducerea legăturilor duble C-C și C-O. Raportul între cetonele **29a-e** și alcoolii **30a-e** a fost de aproximativ 1:1 (**Table III.7**). În cazul în care cetonile α,β -nesaturate **28a-e** au conținut unul sau doi substituenți donori de electroni, reducerea completă la alcool a fost imposibilă.

Catalizatorul a fost preparat *in situ* prin reacția dintre ligandul **24** și acetatul de paladiu într-un amestec de diclorometan:izopropanol = 1:1. Reacția a fost urmărită prin spectroscopie

RMN de ^{31}P . Ciclul catalitic propus conform unor exemple similare din literatură [56], este prezentat în **Schema III.12**.



Schema III.12. Ciclul catalitic propus pentru hidrogenarea cetonelor α,β -nesaturate

Etapele ciclului catalitic:

1. Coordinarea ligandului cu formarea complexului **I**
2. Adiția oxidativă a hidrogenului, urmată de eliminarea reductivă a acidului acetic, cu generarea complexului **II**
3. Coordinarea calconei la paladiu prin legătura $\text{C}=\text{C}$ cu o posibilă decoordinare de la centrul metallic a ligandului hemilabil (S)
4. Inserția migratorie (syn) a grupării vinil în legătura hidrurii metalice cu generarea complexului **IV**
5. Eliminarea reductivă (syn) a cetonei saturate și complexului **IX**, care, prin adiția oxidativă a hidrogenului duce la formarea complexului **II**

Formarea alcoolului poate fi explicată prin următoarele etape ale ciclului catalitic:

6. Tautomerizarea ceto-enolică asistată de Pd și ligandul **24**, urmată de inserția migratorie și coordinarea enonei la complexul **24-Pd(0)**

7. Adiția oxidativă a hidrogenului (*cis*), generând o specie (enolat)**24** H₂Pd(II)
8. Inserția migratorie urmată de eliminarea reductivă duce la formarea alcoolului saturat dorit și la complexul **24**-Pd(0).

III.3.5. Activitatea biologică a fenotiazinil-fosfinelor și complexșilor acestora cu metalele tranzitionale

III.3.5.1. Interacțiunea cu ADN

Interacțiunea fenotiazinil-fosfinelor **22**, **23b** și **24** și a complexșilor metalici **27a** și **27b** cu ADN a fost investigată prin electroforeză. Experimentele indică faptul că fenotiazinil-fosfinele **22** și **23b** se leagă la ADN și îi schimbă proprietățile fizice, astfel că ADN-ul modificat nu migrează pe parcursul electroforezei și poate fi observat pe linia de start. Capacitatea fenotiazinil-fosfinei **24** de a se lega de ADN este diminuată datorită împiedicărilor sterice ale fragmentului fosfinic. Doar la concentrații mari a compusului **24** o parte din ADN nu migrează pe parcursul electroforezei. Complexșii de Pd și Pt ai fenotiazinil-fosfinei **24** sunt capabili interacționeze cu ADN, generând agregate moleculare care în timpul experimentelor de electroforeză prezintă capacități diferite de migrare comparativ cu ADN-ul liber.

III.3.5.2. Citotoxicitatea complexșilor **26b** și **27b**

Citotoxicitatea complexșilor **26b** și **27c** a fost testată pe 3 linii celulare: carcinom de sân, hepatocarcinom și carcinom colorectal. Viabilitatea celor trei linii celulare a scăzut proporțional cu creșterea concentrației compușilor **26c** și **27c**. Concentrațiile care au redus viabilitatea cu 50% (IC₅₀) pentru compusul **27b** au fost: 19.01 μg/ ml pentru carcinomul de sân (MCF7), 63.79 μg/ ml pentru hepatocarcinom (HepG2) și 74.49 μg/ ml pentru carcinomul colorectal (DLD1), indicând faptul că linia celulară a carcinomului de sân a fost cea mai afectată, în timp ce liniile celulare ale hepatocarcinomului și carcinomului colorectal necesită o concentrație semnificativ mai mare a compusului pentru a reduce viabilitatea cu 50%. Pentru compusul **26b**, comportamentul celor trei linii celulare a fost similar, din nou linia celulară a carcinomului de sân a fost cea mai sensibilă (IC₅₀= 49.56 μg/ ml), în timp ce hepatocarcinomul și carcinomul colorectal s-au comportat aproape identic (IC₅₀DLD1= 51.40 μg/ ml, IC₅₀HepG2= 54.68 μg/ ml).

III.3.6. Concluzii

Au fost sintetizați 2 noi fenotiazinil-fosfiți **16** și **18**, dar metodele de purificare au eșuat, compușii fiind caracterizați doar prin spectroscopie ^{31}P -RMN și spectrometrie de masă.

Reacția de litiere, urmată de reacția de substituție electrofilă a condus la diferite rezultate funcție de substrat. Fragmentul difenilfosfinic a fost greșit în pozițiile 1, 3 și 4 a nucleului fenotiazinic. Utilizând această metodă, 2 noi fenotiazinil fosfine au fost preparate și caracterizate (**22** și **23b**). Sinteza compușilor **23a** [45] și **24** [46] a fost deja raportată, dar au fost utilizate metode ușor diferite și structura acestora a fost demonstrată prin difracție de raze X pe monocristal. Proprietățile electronice ale fenotiazinil-fosfinelor **22**, **23b** și **24** au fost investigate prin spectroscopie de absorbție/emisie UV-vis, voltametrie ciclică. Calcule DFT au avut rolul de a ne ajuta în înțelegerea diferențelor ce apar în proprietățile electronice a regioizomerilor difenilfenotiazinil fosfinelor.

Au fost preparați și caracterizați complecși ai liganzilor sintetizați cu metale tranziționale. Formarea complexului **27a** [46] a fost observat prin ^{31}P -RMN, dar complexul de paladiu nu a fost izolat. În această lucrare, complexul **27a** a fost cristalizat și structura în stare solidă a fost determinată prin măsurători de difracție de raze X. De asemenea, a fost preparat și caracterizat complexul de paladiu isostructural **27b** al aceluiași ligand (**24**). Complecșii de paladiu **25a**, **26a**, **26c** și complecșii de platină **25b**, **26b** și **26d** au fost, de asemenea, sintetizați și caracterizați. Proprietățile spectroscopice de absorbție UV-vis și emisie au fost investigate pentru complecșii **25a**, **26a-d** și **27a-b**. A fost evaluată activitatea catalitică a liganzilor **22**, **23a** și **24** în reacția de hidrogenare a cetonelor α,β -nesaturate.

A fost studiată interacțiunea liganzilor **22**, **23b** și **24** și complecșilor **27a** și **27b** cu ADN. De asemenea, s-a studiat efectul citotoxic al complecșilor **26b** și **27b** asupra adenocarcinomului de sân, carcinomului hepatic și adenocarcinomului colorectal.

Bibliografie

- [1] C. Lauth, *Ber. Deut. Chem. Ges.*, 9 (1913) 1035.
- [2] A. Bernsthsen, *Ber. Deut. Chem. Ges.*, 45 (1912) 2012.
- [3] G.M. Findlat, *Recent Advances in Chemotherapy*, 3rd edition ed., 1950.
- [4] J. Cymerman-Craig, W.P. Rogers, M.E. Tate, *Aust. J. Chem.*, 9 (1956) 397.
- [5] C. Bodea, I.A. Silberg, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 9 (1968) 321.
- [6] H.M.L. Gordon, M.J. Lipson, *Conn. Sci. Ind. Res.*, 13 (1940) 173.
- [7] N. Griffon, C. Pilon, F. Santel, J.C. Schwartz, P. Sokoloff, *J. Neural. Trans.*, 103 (1996) 1163.

- [8] Z. Eckstein, T. Urbanski, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **23** (1978) 1.
- [9] M. Ionescu, H. Mantsch, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **8** (1967) 83.
- [10] W.E.J. Jr., P. Chen, T.J. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **114** (1992) 387.
- [11] T. Okamoto, M. Kuratsu, M. Kozaki, K. Hirotsu, A. Ichimura, T. Matsushita, K. Okada, *Org. Lett.*, **6** (2004) 3493.
- [12] H. Oka, *J. Mater. Chem.*, **18** (2008) 1927.
- [13] M. Sailer, A.W. Franz, T.J.J. Müller, *Chem. Eur. J.*, **14** (2008) 2602.
- [14] A.W. Franz, L.N. Popa, F. Rominger, T.J.J. Müller, *Org. Biomol. Chem.*, **7** (2009) 469.
- [15] A.W. Franz, L.N. Popa, T.J.J. Müller, *Tetrahedron Lett.*, **49** (2008) 3300.
- [16] J. Strauss, J. Daub, *J. Adv. Mater.*, **14** (2002) 1652.
- [17] T. Meyer, D. Ogermann, A. Pankrath, K. Kleinermanns, T.J.J. Müller, *J. Org. Chem.*, **77** (2012) 3704.
- [18] J.C. Jeffrey, T.B. Rauchfuss, *Inorg. Chem.*, **18** (1979) 2658.
- [19] J.A. Davies, F.R. Hartley, *Chem. Rev.*, **81** (1981) 79.
- [20] F.R. Knight, A.L. Fuller, A.M.Z. Slawin, J.D. Woollins, *Polyhedron*, **29** (2010) 1956.
- [21] S. Kudis, G. Helmcken, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37** (1998) 3047.
- [22] K. Yonehara, T. Hashizume, K. Mori, K. Ohe, S. Uemura, *Chem. Commun.*, (1999) 415
- [23] S. Hillebrand, J. Bruckmann, C. Krüger, M.W. Haenel, *Tetrahedron Lett*, **36** (1995) 75.
- [24] M. Kranenburg, Y.E.M.v.d. Burgt, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, *Organometallics*, **14** (1995) 3081.
- [25] L.A. van der Veen, M.D.K. Boele, F.R. Bregman, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, K. Goubitz, J. Fraanje, H. Schenk, C. Bo, *J. Am. Chem. Soc.*, **120** (1998) 11616
- [26] P. Dierkes, S.Ramdeehul, L. Barloy, A.D. Cian, J. Fischer, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, J.A. Osborn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37** (1998) 3116.
- [27] M.A. Zuideveld, B.H.G. Swennenhuis, M.D.K. Boele, Y. Guari, G.P.F. van Strijdonck, J.N.H. Reek, P.C.J. Kamer, K. Goubitz, J. Fraanje, M. Lutz, A.L. Spek, P.W.N.M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (2002) 2308.
- [28] M.J.-L. Tschan, E.J. Garcia-Suàrez, Z. Freixa, H. Launay, H. Hagen, J. Benet-Buchholz, P.W.N.M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.*, **132** (2010) 6463.
- [29] M.J.-L. Tschan, J.M. Lopez-Valbuena, Z. Freixa, H. Launay, H. Hagen, J. Benet-Buchholz, P.W.N.M. van Leeuwen, *Organometallics*, **30** (2011) 792.
- [30] M.J.-L. Tschan, H. Launay, H. Hagen, J. Benet-Buchholz, P.W.N.M. van Leeuwen, *Chem. Eur. J.*, **17** (2011) 8922.
- [31] M.W. Haenel, D. Jakubik, C. Krüger, P. Betz, *Chem. Ber.*, **124** (1991) 333.

- [32] M.W. Haenel, D. Jakubik, E. Rothenberger, G. Schroth, *Chem. Ber.*, **124** (1991) 1705.
- [33] M.W. Haenel, H. Fieseler, D. Jakubik, B. Gabor, R. Goddard, C. Krüger, *Tetrahedron Lett.*, **34** (1993) 2107.
- [34] J.S. Nowick, P. Ballester, F. Ebmeyer, J.Rebeck Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **112** (1990) 8902.
- [35] L.A.v.d. Veen, P.H. Keeven, G.C. Schoemaker, J.N.H. Reek, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, M. Lutz, A.L. Spek, *Organomet.*, **19** (2000) 872.
- [36] C.P. Casey, G.T. Whiteker, *Isr. J. Chem.*, **30** (1990) 299.
- [37] P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leewen, J.N.H. Reek, *Acc. Chem. Res.*, **34** (2001) 895.
- [38] C.P. Casey, G.T. Whiteker, M.G. Melville, L.M. Petrovich, J.A.G. Jr., D.R. Powell, *J. Am. Chem. Soc.*, **114** (1992) 5535.
- [39] A.E.W. Ledger, P.A. Slafford, J.P. Lowe, M.F. Mahon, M.K. Whittlesey, J.M.J. Williams, *Dalton Trans.*, (2009) 716.
- [40] W.R. Moser, C.J. Papile, D.A. Brannon, R.A. Duwell, S.J. Weininger, *J. Mol. Catal.*, **41** (1987) 271.
- [41] J.D. Unruh, J.R. Christenson, *J. Mol. Catal.*, **14** (1982) 19.
- [42] D.J.H. Emslie, J.M. Blackwell, J.F. Britten, L.E. Harrington, *Organomet.*, **25** (2006) 2412.
- [43] D.J.H. Emslie, B.E. Cowie, S.R. Oakley, N.L. Huk, H.A. Jenkins, L.E. Harrington, J.F. Britten, *Dalton Trans.*, **41** (2012) 3523.
- [44] S.P. Ivonin, S.D. Kopteva, V.N. Serdyuk, A.A. Tolmachev, A.M. Pinchuk, *Heteroatom Chem.*, **12** (2001) 652.
- [45] T. Lovasz, E. Gal, L. Gaina, I. Sas, C. Cristea, L. Silaghi-Dumitrescu, *Studia UBB. Chemia, LV* (2010) 249.
- [46] T. Lovasz, E. Gal, C. Cristea, L. Silaghi-Dumitrescu, *Studia UBB. Chemia, LVI* (2011) 191.
- [47] K.C. Kumara Swamy, S. Kumaraswamy, K. Senthil Kumar, C. Muthiah, *Tetrahedron Lett*, **46** (2005).
- [48] O. Kuhl, Phosphorus-31 NMR Spectroscopy. *A Concise Introduction for the Synthetic Organic and Organometallic Chemist*, Springer, Berlin, 2008.
- [49] A.R. Katritzky, H.Y. He, Q. Long, X. Cui, J. Level, A.L. Wilcox, *Arkivoc*, **iii** (2000) 240.
- [50] A. Hildebrand, I. Sárosi, P. Lönnecke, L. Silaghi-Dumitrescu, M.B. Sárosi, I. Silaghi-Dumitrescu, E. Hey-Hawkins, *Dalton Trans.*, **41** (2012) 7729.
- [51] J.R. Albani, *Principles and Applications of Fluorescence Spectroscopy*, Blackwell Publishing, 2007.
- [52] K.M.M. MacKay, R.A., W. Henderson, *Introduction to Modern Inorganic Chemistry*, Cheltenham, United Kingdom, 2002.

- [53] P.G. Waddell, A.M.Z. Slawin, J.D. Woollins, *Dalton Trans.*, 39 (2010) 8620.
- [54] C.R. Hilliard, N. Bhuvanesh, J.A. Gladysz, J. Blumel, *Dalton Trans.*, 41 (2012).
- [55] R.J. Coyle, Y.L. Slovokhotov, M.Y. Antipin, V.V. Grushin, *Polyhedron*, 17 (1998) 3059.
- [56] C. Amatore, A. Jutand, F. Khalil, *Arkivoc*, iv (2006) 38.
- [57] A. Jaszczyszyn, K. Gasiorowski, P. Swiatek, W. Malinka, K. Cieslik-Boczula, J. Petrus, B. Czarnik-Matusiewicz, *Pharmacol. Reports*, 64 (2012) 16.
- [58] S.E. Kidd, T.W. Hambley, A. Hever, M.J. Nelson, J. Molnar, *J. Inorg. Biochem.*, 62 (1996) 171.
- [59] A. Hallberg, A.R. Martin, *Synthetic Commun.*, 13 (1983) 467.
- [60] S. Ebdrup, *Synthesis*, (1998) 1107.
- [61] D. Drew, J.R. Doyle, *Inorg. Synth.*, 28 (1990) 346.
- [62] CrysAlis Pro: Data collection and data reduction software package.
- [63] SHELX: G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.*, A64 (2008), 112.
- [64] C.K. Johnson, Report ORNL-5138, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, 1976.
- [65] L.J. Farrugia, *Appl. Crystallogr.*, 30 (1997) 565.
- [66] *Gaussian 09*, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. J. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, *Gaussian, Inc.*, Wallingford CT, 2009.
- [67] F.M. Ausubel, R. Brent, R.E. Kingston, D.M. Moore, J.G. Seidman, J.A. Smith, K. Struhl, *Short Protocols in Molecular Biology*, 5th ed., Wiley, New York, 2002.

IV. Complecșii de paladiu ai *N*-alchil-fenotiazinelor

IV.1. Introducere

Nu doar fenotiazinele sau derivații *N*-alchilici ai acestora sunt cunoscuți a avea proprietăți biologice active, dar și complecșii metal-fenotiazinici. Deși mulți complecși metal-fenotiazinici au fost sintetizați și caracterizați, raportarea structurii acestora este relativ limitată [2-8]. Acest capitol prezintă sinteza și caracterizarea complecșilor de paladiu ai *N*-alchil-fenotiazinei.

IV.2. Date de literatură

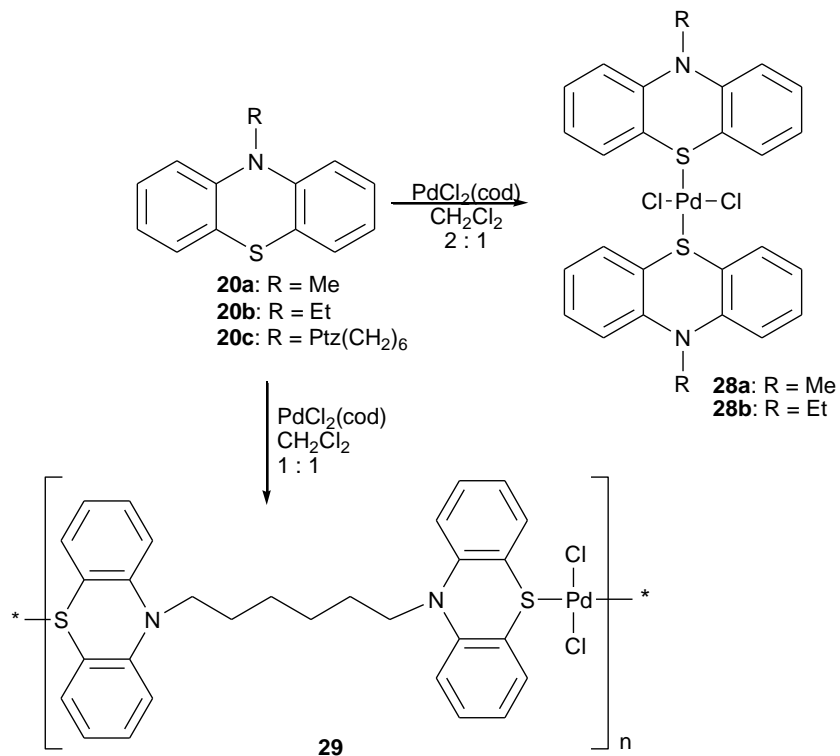
Geary *et al.* [13] a raportat structura de raze X unui complex de paladiu unic, prima evidență cristalografică a unui medicament fenotiazinic coordinat. Complexul a fost sintetizat prin reacția prometazinei (10-2(dimetilamino)propilfenotiazina) cu tetracloropaladat de potasiu în raport molar de 1:1 și a fost considerat a fi un zwitterion cu atomul de azot din catena laterală protonat și atomul de sulf din inel coordinat la PdCl₃⁻.

IV.3. Contribuții originale

IV.3.1. Sinteza și structura de raze X a complecșilor de paladiu ai *N*-alchil-fenotiazinelor

Datorită electronegativității relativ ridicate a heteroatomului azot, fenotiazinele *N*-substituie **20a-c** ar putea fi sintetizate printr-o reacție de substituție electrofilă, conform procedurilor descrise în literatură [16-18].

Complecșii de paladiu (II) ai fenotiazinelor *N*-substituie **20a** și **20b** au fost obținuți în urma reacției dintre *N*-alchil-fenotiazine (R = metil și etil) și [PdCl₂(cod)] (cod = 1,5-ciclooctadiena) în raport molar de 2:1. Complexul **28b** a fost deja raportat în literatură [19], dar structura sa în stare solidă nu a fost confirmată. Tratarea a două *N*-alchil-fenotiazine (alchil = metil sau etil) cu [PdCl₂(cod)] conduce la obținerea complecșilor **28a** și **28b**. Formarea celor doi complecși a fost demonstrată cu ajutorul măsurătorilor de difracție de raze X, spectrele ¹H și ¹³C RMN fiind similare cu cele ale materiilor prime.



Schema IV.1. Sinteza fenotiazinelor *N*-substituite și complecșii acestora cu Pd(II) (Ptz = fenotiazinil)

Cristalele potrivite pentru măsurătorile de difracție de raze X au fost obținute din diclorometan. Structurile în stare solidă sunt prezentate în **Fig. IV.3**.

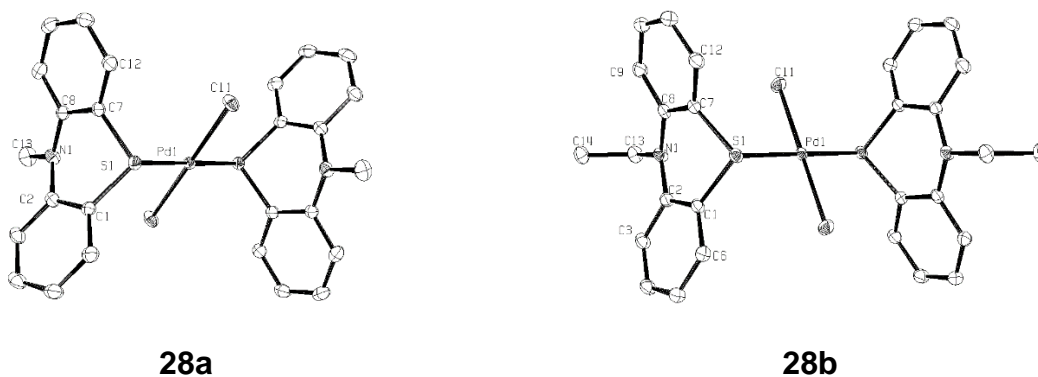


Fig. IV.3. Structurile moleculare în stare solidă a complecșilor **28a** și **28b**

Ambii complecși cristalizează într-un grup spațial $P2_1/c$ cu 2 molecule în celula de bază. Lungimile legăturilor au valori similare cu cele observate în dicloro-*bis*(fenotiazin-κS)paladiu (II) [2]. Spectrele UV-vis ale complecșilor **28a** și **28b** au fost efectuate în diclorometan. Ambii compuși prezintă 3 maxime de absorbție — **28a**: la 254, 309 și 565 nm; **28b**: 256, 310 și 571 nm. Au fost înregistrate și spectrele de fluorescență ale compușilor **28a** și **28b** și s-au observat maxime de

emisie la 366, respectiv 363 nm. Randamentele cuantice au fost calculate în raport cu naftalina ca și standard. S-a observat un randament cuantic relativ mai mic pentru analogul etilic (5.2% pentru **28a** și 4.1% pentru **28b**, comparativ cu naftalina). Deplasările Stokes calculate au următoarele valori: 12048 cm⁻¹ pentru **28a** și 11514 cm⁻¹ pentru **28b**.

Deoarece compusul **20c** are 2 atomi de sulf capabili de coordinare, reacția dintre **20c** și [PdCl₂(cod)] a fost realizată utilizând de asemenea un raport molar de 1:1 molar, structura chimică propusă fiind prezentată în **Schema IV.1**. Spectrul RMN de proton (¹H) al complexului de paladiu este similar cu spectrul materiei de pornire, dar semnalele sunt ușor mai dezecranate (de exemplu, H¹ și H⁹ apar în complex la 7.00 ppm comparativ cu 6.82 ppm în fenotiazina necoordinată **20c**, H², H⁴, H⁶ și H⁸ apar sub formă de multiplet la 7.40-7.44 ppm în **29** comparativ cu 7.12-7.14 ppm în **20c**). Investigații suplimentare sunt necesare pentru a atribui o structură exactă compusului **29**.

IV.3.2. Concluzii

N-alchil-fenotiazinele coordonează prin atomul de sulf la paladiu, formând complecși de Pd(II) printr-o reacție cu [PdCl₂(cod)] în raport molar de 2:1. Doi complecși de paladiu (II) au fost sintetizați și caracterizați: noul compus [PdCl₂{(10-metil-fenotiazina)-κS₂}] **28a** și compusul [PdCl₂{(10-etil-fenotiazina)-κS₂}] **28b**, care a fost deja raportat în literatură de specialitate, dar a cărui structură în stare solidă nu a fost confirmată până acum. Acești doi complecși au fost caracterizați prin spectroscopie RMN (¹H și ¹³C-NMR), difracție de raze X și analiză elementală. De asemenea, au fost înregistrate spectre de absorbție UV-vis și fluorescență, iar randamentele lor cuantice calculate au fost raportate la naftalină.

Reacția dintre 1,6-*bis*-(fenotiazin-10-il)-hexan și [PdCl₂(cod)] în raport molar de 1:1 conduce la formarea complexului **29**, pentru care s-a propus o structură polimerică.

Bibliografie

- [1] C. Lauth, *Ber. Deut. Chem. Ges.*, **9** (1913) 1035.
- [2] X. Zhang, D. Li, X.P. Zhou, S.W. Ng, *Acta Cryst., Section E*, **E61** (2005) m603.
- [3] X. Zhang, W. Yu, Y. Xie, Q. Zhao, Y. Tian, *Inorg. Chem. Commun.*, **6** (2003) 1338.
- [4] X. Zhang, Y. Xie, W. Yu, Q. Zhao, M. Jiang, Y. Tian, *Inorg. Chem.*, **42** (2003) 3734.
- [5] J.A.H. B.J. Coe, L.J. Harrington, J.C. Jeffery, L.H. Rees, S. Houbrechts, A. Persoons, *Inorg. Chem.*, **37** (1998) 3391.

- [6] S.E. Kidd, T.W. Hambley, A. Hever, M.J. Nelson, J. Molnar, *J. Inorg. Biochem.*, **62** (1996) 171.
- [7] R. Kroener, M.J. Heeg, E. Deutsch, *Inorg. Chem.*, **27** (1988) 558.
- [8] B.J. Coe, J.A. Harris, L.J. Harrington, J.C. Jeffery, L.H. Rees, S. Houbrechts, A. Persoons, *Inorg. Chem.*, **37** (1998) 3391.
- [9] J.R. Holbrook, *J. Neurochem.*, **7** (1961) 60.
- [10] J. Byczkowski, R. Borysewicz, *Gen. Pharmacol.*, **7** (1976) 365.
- [11] B.W.V.d. Waal, D. Feil, *Acta Cryst., Section B*, **33** (1977) 314.
- [12] P. Marsau, B. Busetta, *Acta Cryst., Section B*, **29** (1973) 986.
- [13] W.J. Geary, N.J. Mason, L.A. Nixon, I.W. Nowell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1980) 1064.
- [14] W.J. Geary, N.J. Mason, I.W. Nowell, L.A. Nixon, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1982) 1103.
- [15] N.J. Mason, W.J. Geary, L.A. Nixon, I.W. Nowell, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1986) 1347.
- [16] S.P. Massie, *Chem. Rev.*, **54** (1954) 797.
- [17] I.S. Pereteanu, PhD Thesis, Babes-Bolyai University, **2012**.
- [18] D. Braun, R. Langendorf, *J. Praktische Chem / Chem. Zeitung*, **341** (1999) 128.
- [19] S. Kudis, G. Helmcken, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37** (1998) 3047.
- [20] S.S.C. Chu, D. van der Helm, *Acta Cryst., Section B*, **B30** (1974) 2489.
- [21] S.S.C. Chu, D. van der Helm, *Acta Cryst., Section B*, **B31** (1975) 1179.
- [22] D. Feil, M.H. Linck, J.J.H. McDowell, *Nature*, **207** (1965) 285.
- [23] J.J.H. McDowell, *Acta Cryst., Section B*, **B32** (1976) 5.
- [24] D. Drew, J.R. Doyle, *Inorg. Synth.*, **28** (1990) 346.
- [25] CrysAlis Pro: Data collection and data reduction software package.
- [26] SHELX: G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.*, **A64**, (2008) 112.

V. Sinteza asistată de microunde și caracterizarea electrochimică a derivaților bis-(10*H*-fenotiazin-3-il)-metanului

V.1. Introducere

Proprietățile electrochimice ale derivaților fenotiazici pot fi studiate fie în soluție [7-12] fie adsorbiți pe suprafața unui electrod [13-18]. Principalul avantaj al celei de-a doua metode constă în utilizarea unei cantități mici de substanță. În acest fel, proprietățile electrozilor modificate îi recomandă în utilizarea ca și senzori/biosenzori, electrocatalizatori, etc.

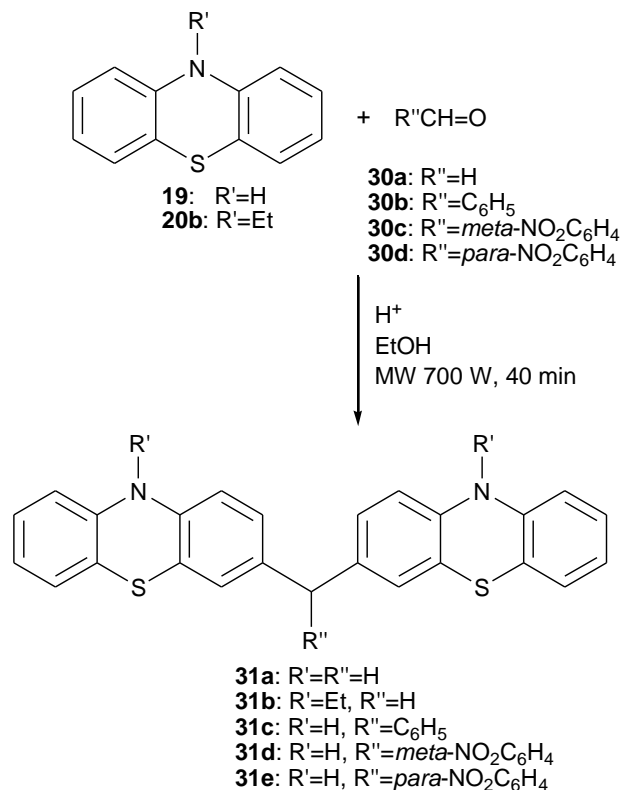
Acest capitol descrie sinteza asistată de microunde a derivaților de bis-(10*H*-fenotiazin-3-il)-metan și comportamentul electrochimic prin măsurători de voltametrie ciclică al noilor electrozi modificate pe baza acestor molecule. Conținutul acestui capitol a fost publicat în *Journal of New Materials for Electrochemical Systems* 12, (2009) 233-238.

V.2. Contribuții originale

V.2.1. Sinteza asistată de microunde a derivaților de bis-(10*H*-fenotiazin-3-il)-metan

Bis-(10*H*-fenotiazin-3-il)-metanul (**31a**) a fost sintetizat cu randamente bune prin condensarea asistată de microunde a fenotiazinei (**19**) cu formaldehidă (37% soluție apoasă) în etanol, în prezență de catalizator acid tare (acid clorhidric, acid metansulfonic, respectiv acid trifluoroacetic) (**Schema V.1.**). Cele mai bune rezultate au fost obținute în prezența acidului metansulfonic. Produșii de condensare au precipitat din amestecul de reacție și au fost îndepărtați cu ușurință prin filtrare. Atunci când acidul acetic a fost folosit ca și solvent, oligomeri ai fenotiazinei și formaldehida au fost identificați ca și produși majoritari, compusul **31a** fiind obținut în cantități mai mici. Randamentul reacției este ușor mai mare (65%) comparativ cu 60% în cazul utilizării încălzirii convenționale.

Condensarea 10-etil-fenotiazinei cu formaldehida (37% soluție apoasă) în acid acetic, în prezență de acid metansulfonic ca și catalizator generează bis-(10-etil-3-fenotiazinil)-metanul **31b** (**Schema V.1.**) alături de un amestec oligomeric.



Schema V.1. Reacția de condensare a fenotiazinei (**19**) și 10-etil-fenotiazinei (**20b**) cu aldehidele **30a-d**

Compusul **31a** a fost caracterizat prin spectroscopie RMN, spectroscopie FT-IR și spectrometrie de masă EI. Spectrometria de masă EI scoate în evidență un pic molecular la $m/z = 410$; în spectrul FT-IR banda de absorbție este situată la 3328 cm^{-1} , indicând o vibrație de întindere a legăturii. Compusul **31a** poate fi identificat ușor cu ajutorul spectrelor RMN prin apariția semnalului corespunzător protonului metilenic, dar și prin semnalele atomilor de carbon. Datele spectroscopice susțin structura atribuită compusului **31b**. În spectrul de masă EI, picul molecular a putut fi identificat la $m/z = 466$.

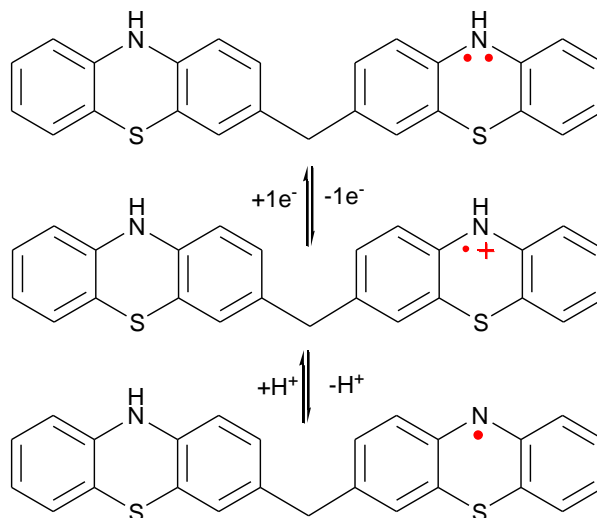
Reacția de condensare asistată de microunde a fenotiazinei cu benzaldehida și derivați nitro-substituiți ai benzaldehidei în etanol, în prezență de catalizator acid, permite obținerea cu randamente moderate a derivaților de *bis*-(10*H*-fenotiazin-3-il)-fenil-metan **31c-e** (**Schema V.1.**).

Tabelul V.1. Condițiile experimentale pentru condensarea asistată de microunde a fenotiazinei cu aldehide (MAOS) versus metoda convenșională de încălzire (Δ) și parametrii electrochimici ai răspunsului voltametric pentru electrozii de grafit modificați cu derivații *bis*-(10*H*-fenotiazin-3-il)-metanului **31a**, **31c-e**. (Condiții experimentale: rată de scanare 10mV s⁻¹; electrolit suport 0.1M soluție tampon de fosfat, pH 7).

		31a	31b	31c	31d	31e
Parametrii MAOS	Putere (W)	700	700	700	700	700
	Temp (°C)	80	80	100	100	100
Timp	Δ (h)	12	6	12	20	15
	MAOS (min)	40	20	40	40	40
Randament	Δ (%)	60	68	60	55	61
	MAOS (%)	65	60	65	58	64
E_{pa} (mV vs SCE)		89	-	31	9	-37
E_{pc} (mV vs SCE)		-59	-	-100	-94	-70
E^0 (mV vs SCE)		15	-	-34.5	-42.5	-53.5
ΔE_{peak} (mV)		148	-	131	103	107
I_{pa}/I_{pc}		1.00	-	1.32	1.97	1.36
Γ (10 ⁸ mol cm ⁻²)		5.6	-	1.6	3.9	0.95

Comportamentul electrochimic al derivaților *bis*-(10*H*-fenotiazin-3-il)-metanului **31a-e** a fost studiat după adsorbția pe grafit, prin măsurători de voltametrie ciclică (CV). Astfel, electrozii de grafit modificați au fost obținuți prin distribuirea pe suprafața electrodului a soluțiilor derivaților de *bis*-(fenotiazinil)-metan și lăsarea acestora la uscat la temperatura camerei. Înainte de introducerea electrozilor modificați în soluția test, aceștia au fost spălați cu grijă cu apă. Toate rezultatele sunt în media a cel puțin 3 electrozi preparați identic.

Cum era de așteptat pentru comportamentul redox la compușilor conținând fragmente fenotiazinice N-substituite [3], potențialele redox formale E^0 (estimate ca fiind suma potențialelor catodice și anodice) au fost dependente de pH în cazul compusului **31a** (**Figura V.2.**). Echilibrul redox protolitic mono-electronic al compusului **31a** este prezentat în **Schema V.2.**



Schema V.2. Echilibrul redox protolitic mono-electronic dependent de pH al compusului **31a**

V.2.2. Concluzii

Datorită eficienței încălzirii materialelor prin sistemul de putere al microundelor, în majoritatea experimentelor efectuate s-a reușit reducerea timpului reacțiilor chimice și creșterea randamentelor de reacție. Comparativ cu metodele de sinteză convenționale, sintezele asistate de microunde într-un sistem presurizat scot în evidență avantajele referitoare la selectivitatea reacțiilor și la timpi de reacție mai mici.

Un studiu comparativ al comportamentului electrochimic a cinci electrozi de grafit modificați cu derivați de *bis*-(10*H*-fenotiazin-3-il)-metan demonstrează activitatea redox și o bună adsorbție pe grafit. S-a stabilit că **31a** și derivații fenil substituiți **31c-e** prezintă comportamente electrochimice similare; efectul respingător de electroni al grupărilor fenil sau fenil substituite atașate suplimentar la puntea metilenică exercită o influență neglijabilă asupra unității fenotiazinice electrochimic active a acestor derivați ai *bis*-(10*H*-fenotiazin-3-il)-metanului.

Bibliografie

- [1] R.C. DeWald, P.O. Hong, *US Pat.*, 4, 229, (1989) 510.
- [2] P.O. Hong, *US Pat.*, 4, 855 (1989) 424.
- [3] S. Watarai, K. Sawada, T. Saida, *US Pat.*, 4, 229, (1980) 510.
- [4] C.S. Kramer, T.J.J. Muller, *Eur. J. Org. Chem.*, (2003) 3534.
- [5] M. Sailer, M. Nonnenmacher, T. Oeser, T.J.J. Muller, *Eur. J. Org. Chem.*, (2006) 423.
- [6] M. Sailer, A.W. Franz, T.J.J. Muller, *Chem. Eur. J.*, 14 (2008) 2602.

- [7] G. Cauquis, A. Deronzier, J.L. Lepage, D. Serve, *Bull. Soc. Chim. France*, (1977) 295.
- [8] G. Cauquis, A. Deronzier, J.L. Lepage, D. Serve, *Bull. Soc. Chim. France*, (1977) 303.
- [9] M. Jitaru, C. Cristea, I.A. Silberg, *Rev. Roum. Chim.*, 44 (1999) 865.
- [10] T.Y. Wu, Y. Chen, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 40 (2002) 4452.
- [11] X. Kong, A.P. Kulkarni, S.A. Jenekhe, *Macromolecules*, 36 (2003) 8992.
- [12] C. Buhrmester, L. Moshurchak, R.L. Wang, J.R. Dahn, *J. Electrochem. Soc.*, 153 (2006) A288.
- [13] D. Dicu, L. Muresan, I.C. Popescu, C. Cristea, I.A. Silberg, P. Brouant, *Electrochim. Acta*, 45 (2000) 3951.
- [14] D. Gligor, L. Muresan, I.C. Popescu, I.A. Silberg, *Rev. Roum. Chim.*, 47 (2002) 953.
- [15] D. Gligor, L. Muresan, I.C. Popescu, I.A. Silberg, *Rev. Roum. Chim.*, 48 (2003) 463.
- [16] F. Fungo, S.A. Jenekhe, A.J. Bard, *Chem. Mater.*, 15 (2003) 1264.
- [17] Q. Gao, W. Wang, Y. Ma, X. Yang, *Talanta*, 62 (2004) 477.
- [18] J.S. Abraham, R. Ramaraj, *J. Electroanal. Chem.*, 561 (2004) 119.
- [19] G. Cormos, C. Cristea, I. Filip, I.A. Silberg, *Studia UBB. Chemia*, LI (2006) 155.
- [20] O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43 (2004) 6250.
- [21] P. Lindstrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Tetrahedron*, 57 (2001) 9225.
- [22] M.J. Honeychurch, G.A. Rechnitz, *Electroanalysis*, 5 (1998) 285.

Concluzii generale

Au fost preparați și caracterizați 8 noi ferocenil-fosfine: monofosfinele **4** și **10**, sarea de fosfoniu **5**, fosfinoxidul **6**, bifosfinele **9a** și **9b** și complecșii acestora cu paladiu **12a** și **12b**. Ligandul **9b** și complexul cu paladiu **12b** au fost obținuți sub formă enantiomerică pură, deși sunt 4 elemente de chiralitate prezente în molecule. Au fost studiate proprietățile de coordinare ale ligandului **9b** cu Rh, iar pe baza spectrelor RMN de ^{31}P s-a propus o structură pentru complexul **13**. A fost testată activitatea catalitică a ligandului **9b** în reacții de cuplare C-C catalizate de paladiu.

Au fost obținuți 2 noi fenotiazinil-fosfiți **16** și **18**, dar metodele de purificare au eșuat, compușii fiind caracterizați prin spectroscopie RMN de ^{31}P și spectrometrie de masă.

Au fost preparați și caracterizați 2 noi liganzi fenotiazinil-fosfinici (**22** și **23b**). Sinteza compușilor **23a** și **24** a fost deja raportată, dar au fost utilizate proceduri ușor diferite; în această lucrare, acești compuși au fost caracterizați complet. Proprietățile electronice ale fenotiazinil-fosfinelor **22**, **23b** și **24** au fost investigate prin spectroscopie de absorbție/emisie UV-vis și voltametrie ciclică. Pentru o mai bună înțelegere a proprietăților electronice ale liganzilor **22**, **23b** și **24**, s-au efectuat calcule DFT.

Au fost preparați 7 noi complecși cu metale tranziționale ai liganzilor sintetizați (**25a**, **25b**, **26a-d** și **27b**). Formarea ligandului **27a** a fost deja raportată, dar complexul de paladiu nu a fost izolat. În această lucrare este, de asemenea, prezentată structura în stare solidă a complexului **27a**.

Au fost sintetizați 2 noi complecși fenotiazin-paladiu (II): **28a** și **28b**. Structura în stare solidă a complexului **28b**, deja publicat, a fost elucidată.

Cinci derivați fenotiazinici (**31a-e**) au fost obținuți prin sinteze asistate de microunde. Comportamentul electrochimic al acestor compuși a fost studiat prin măsurători de voltametrie ciclică, după adsorbția pe grafit.