

# Capítol 4.

## Síntesi de diamines monocíclicues i els seus complexos de platí (II)

### 4.1. Introducció

En aquest capítol es presenten 1,4-diamines amb configuració *trans* que es coordinen a platí a través dels grups amino. En la Figura 4. 1 es mostren els complexos de platí (II) obtinguts.

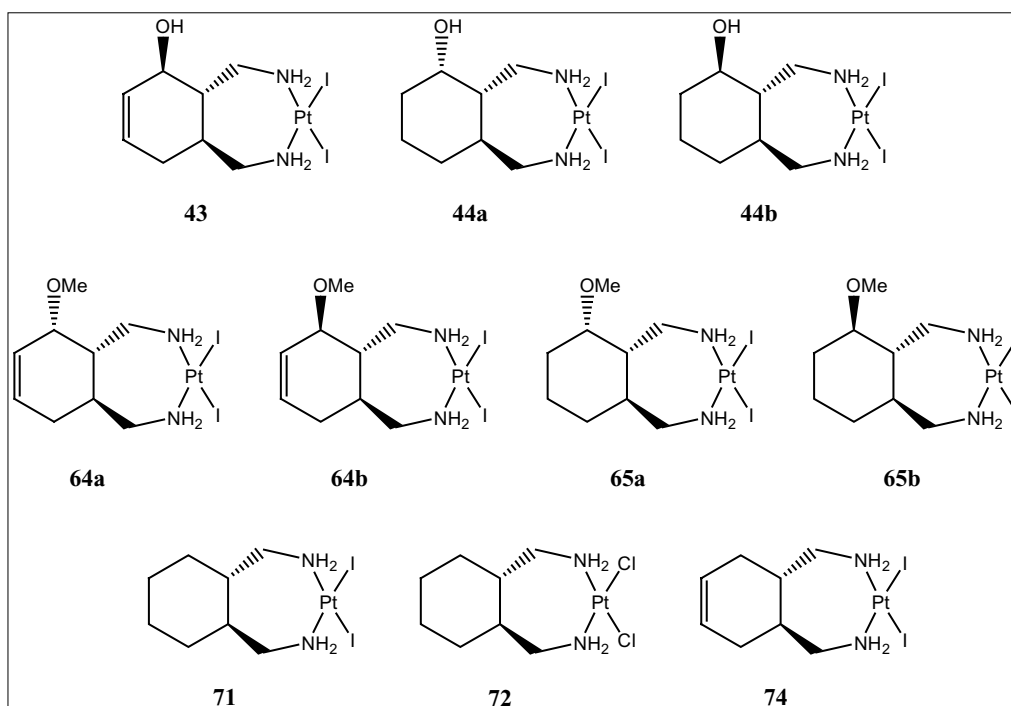


Figura 4. 1. Compostos de platí (II) sintetitzats.

Es tracta de complexos que tenen com a lligands no làbils diamines que es coordinen al platí a través d'un anell de set baules. Comparant els anells de cinc, sis i set baules, s'ha descrit que són els complexos amb un anell de set baules els que presenten major activitat. De fet els anells de set baules no estan tan estabilitzats per l'efecte quelat i això podria influir en el seu mecanisme d'actuació.<sup>66</sup>

Estructuralment els lligands diaminatats presenten un anell ciclohexànic on s'han introduït diferents grups funcionals amb diferent estereoquímica. Així doncs, es vol estudiar la influència d'un doble enllaç, d'un grup hidroxil, d'un metoxil i la seva estereoquímica. El grup hidroxil pot aportar informació sobre la possible formació de ponts d'hidrogen amb diferents receptors. Amb la introducció d'un metoxil s'incrementa la lipofília del compost de manera que possiblement serà més permeable a través de la membrana cel·lular i podria augmentar la seva activitat. L'estereoquímica dels compostos és un factor important a tenir en compte ja que la principal diana biològica d'aquest tipus de compostos és el DNA, que és una molècula quiral. Aquests lligands presenten un menor impediment estèric i una menor rigidesa que els lligands bicíclics. Si ens fixem en els lligands làbils s'observa que, excepte en el complex **72**, es tracta de iodurs. A l'hora de sintetitzar els compostos de platí es va optar per iodurs i no clorurs per motius pràctics, ja que aquests compostos són més solubles en acetona i acetonitril i això facilita la seva síntesi i caracterització. En aquest sentit es varen realitzar assaigs d'intercanvi de iodurs per clorurs, però el procediment requereix una posterior optimització.

Per a la síntesi dels lligands existeixen dues possibles aproximacions, via nitrils i via azides. En un principi es va optar per la síntesi via nitrils, ja que s'obtenen les amines en menys passos, però en alguns casos la reducció de nitrils a amines donà lloc a una mescla irresoluble de productes.

## 4.2. Síntesi dels compostos 43 i 44

### 4.2.1. Síntesi dels lligands

Per a l'obtenció dels lligands **41** i **42** es va pensar en la retrosíntesi que es mostra en la Figura 4. 2. Aquesta síntesi presenta l'avantatge que s'obtenen les amines en pocs passos. A més el precursor **38** permet derivatitzar la molècula a través del grup hidroxil, de manera que es pot obtenir tota una família de compostos amb característiques

---

<sup>66</sup> Nowatari, H.; Kuroda, Y.; Hayami, H.; Okamoto, K.; Ekimoto, H.; Takahashi, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*(9), 2406-2409.

estructurals diferents i comparables entre sí per tal d'establir una correlació amb l'activitat.

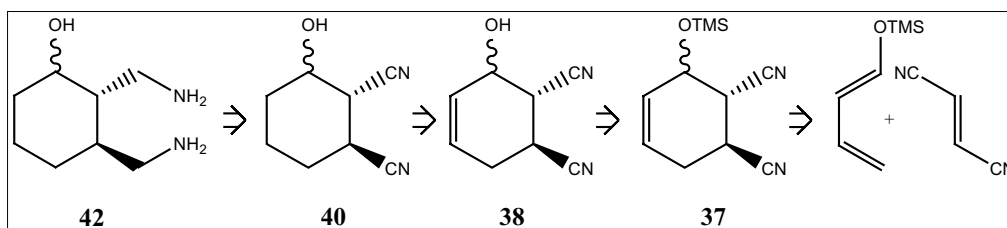


Figura 4. 2. Retrosíntesi via nitrils.

En sentit sintètic, la primera reacció de Diels Alder genera el ciclohexà desitjat. Els següents passos són la desprotecció el grup hidroxil, la hidrogenació catalítica del doble enllaç, en el cas de l'obtenció de **42a** i **42b**, i la reducció dels nitrils amb hidrur d'alumini i liti (Figura 4. 3).

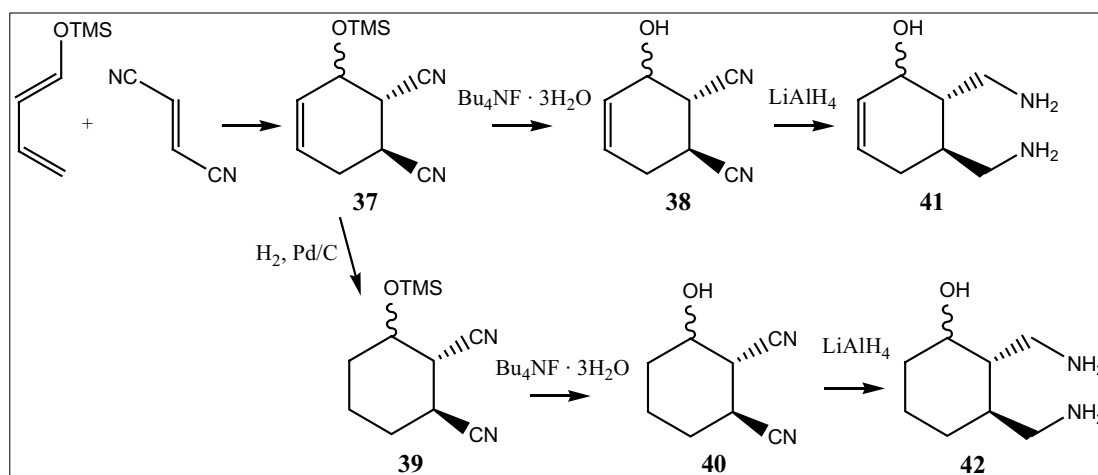
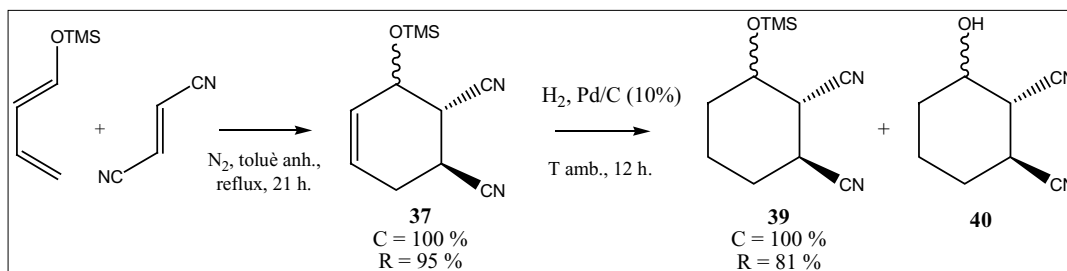


Figura 4. 3. Plantejament sintètic per a l'obtenció de les diamines **41** i **42**.

#### 4.2.1.1. Reacció de Diels Alder i hidrogenació catalítica del doble enllaç. Obtenció dels compostos **37** i **39**

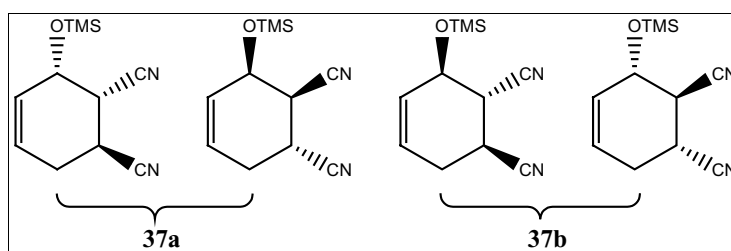
La síntesi parteix dels productes comercials 1-trimetilsililoxi-1,3-butadiè i fumaronitril mitjançant una reacció de Diels Alder per a l'obtenció del cicloadducte **37**. El següent pas és la hidrogenació catalítica del doble enllaç que dona lloc al producte **39** saturat, tal i com es mostra en l'Esquema 4. 1. Després la síntesi continua en paral·lel amb els productes insaturats i saturats fins a l'obtenció de les amines (Figura 4. 3).


 Esquema 4. 1. Obtenició dels compostos **37** i **39**.

La reacció de Diels Alder<sup>67</sup> descrita està afavorida quan el diè és ric en electrons i el dienòfil pobre en electrons. Com que el que ens interessa és tenir una posició al·lílica funcionalitzada, el diè no és excessivament ric en electrons i per tant cal treballar amb un dienòfil amb grups fortament atractius, com el fumaronitril.

Aquesta reacció no presentà cap dificultat. Es treballà a reflux de toluè, 111 °C, i no s'emprà cap àcid de Lewis com a catalitzador per evitar l'oligomerització del diè, o bé addicions electròfiles sobre aquest. Com a conseqüència de treballar a tan alta temperatura es formà una petita quantitat de polímer, però es va poder eliminar fàcilment, des d'un punt de vista experimental, perquè no és soluble en metanol i el producte **37** sí. A temperatures inferiors la reacció és extremadament lenta.

Com que en el dienòfil els dos nitrils estan en *trans*, en l'adducte **37** la configuració relativa es manté. Ara bé, el diè 1-trimetilsililoxi-1,3-butadiè comercial presenta un 19 % del producte en *cis* i un 81 % del producte en *trans*. Això s'observà tant per cromatografia de gasos, com per <sup>1</sup>H RMN. El diastereòmer majoritari del diè comercial és el *trans*, ja que la constant d'acoblament entre H1 i H2 és de 12.4 Hz. Així doncs, el C3 de l'adducte format **37** podrà adoptar qualsevol de les dues configuracions possibles, de manera que s'obté una mescla de dos diastereòmers, cadascun amb el seu enantiòmer corresponent. En la Figura 4. 4 es presenten els estereoisòmers de **37**.


 Figura 4. 4. Diastereòmers i corresponents enantiòmers de **37**.

<sup>67</sup> a) Lucchi, O.; Fabri, D.; Lucchini, V. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1485-1496.

b) Kraus, G.; Andersh, B.; Su, Q.; Shi, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1741-1744.

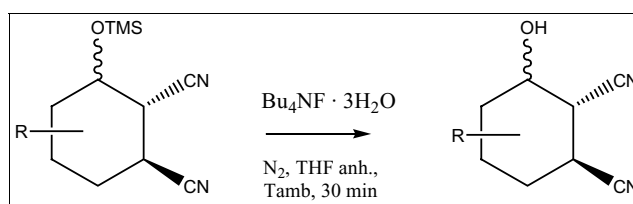
c) Asenjo, P.; Fariña, F.; Martín, M.V.; Paredes, C.; Soto, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1823-1842.

Com a producte de la cicloaddició s'obtingué majoritàriament un dels dos diastereòmers de **37**, 20 : 80 (**37a** : **37b**). En principi s'espera que el majoritari sigui aquell que presenti una configuració *trans* entre els grups veïns OTMS i CN per raons d'impediment estèric. Això quedà confirmat més endavant, ja que es resolgué per difracció de raigs X l'estructura de l'alcohol majoritari de **40**, el qual s'obté en aquesta mateixa ruta sintètica, mitjançant la desprotecció del grup hidroxil i la hidrogenació del doble enllaç.

Pel que fa referència a la hidrogenació catalítica del producte **37** cal dir que el grup protector trimetilsilil, TMS, no és del tot resistent a la hidrogenació. És per això que, en general, es va obtenir una mescla de productes amb l'alcohol protegit **39** i desprotegit **40**, la proporció dels quals variava significativament. Segurament això és degut a traces d'humitat en el medi de reacció. En alguns casos la quantitat de l'alcohol desprotegit fou tan important que es realitzà directament la purificació de l'alcohol **40** per cromatografia en columna *flash*, la qual cosa va permetre també la separació dels diastereòmers. En d'altres casos fou necessari desprotegir primer el compost **39** emprant fluorur de tetrabutil amoni.

#### 4.2.1.2. Desprotecció del grup hidroxil. Obtenció dels compostos **38** i **40**

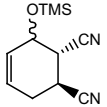
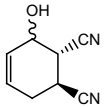
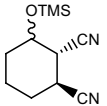
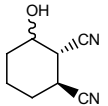
La reacció de desprotecció del grup hidroxil<sup>68</sup> es realitzà en paral·lel per als productes insaturat **37** i saturat **39**.



Esquema 4. 2. Desprotecció del grup hidroxil.

L'optimització del procés es dugué a terme amb el producte **37** i un cop optimitzat es va emprar la mateixa metodologia per al compost saturat **39**. En la Taula 4. 1 es mostren la conversió i rendiment per a l'obtenció dels productes **38** i **40** amb els procés ja optimitzat.

<sup>68</sup> Corey, E. J.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2549-2550.

Reactiu	Producte	C (%)	R (%)
 <b>37</b>	 <b>38</b>	100	95
 <b>39</b>	 <b>40</b>	100	86

 Taula 4. 1. Conversió i rendiment per a l'obtenció de **38** i **40**.

Inicialment es va pensar en emprar medi àcid per a la desprotecció del grup hidroxil de **37**. La idea era treballar a baixa temperatura per evitar la hidròlisi de l'ester, però el rendiment fou molt baix (24 %), precisament per la formació d'àcid. Llavors es va optar per emprar fluorur de tetrabutilamoni,  $\text{Bu}_4\text{NF} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ , que donava un major rendiment (53 %). Aquest fou inferior a l'esperat i es cregué que la causa podia ser la formació de polímer. Per evitar-ho es va provar de canviar el mètode d'addició, ja que en podia ser la causa. En un primer moment la forma de procedir fou l'addició del fluorur de tetrabutilamoni sobre l'adducte, de manera que hi havia un excés d'adducte en el medi de reacció i s'afavoria la presència de l'alcòxid, intermedi segons el mecanisme de reacció proposat (Figura 4. 5). Com a conseqüència s'afavoria també la formació de polímer.

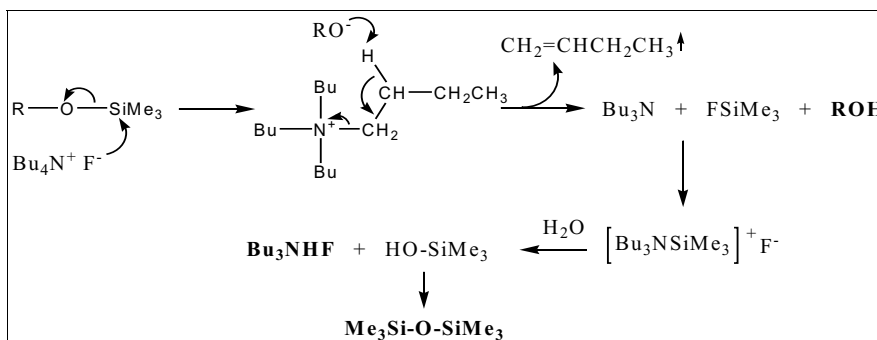


Figura 4. 5. Mecanisme de reacció proposat per a la desprotecció del grup hidroxil.

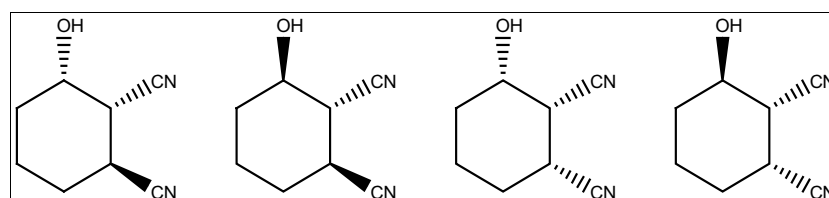
Tenint en compte les consideracions anteriors, es decidí canviar el procediment i afegir lentament l'adducte sobre el fluorur de tetrabutil amoni de manera que la presència d'alcòxid lliure fos la menor possible. En aquest cas el rendiment de la reacció fou del 95 %, optimitzant així el procés. En la Taula 4. 2 es resumeixen les condicions experimentals emprades i els resultats obtinguts en cada cas durant el procés d'optimització.

Reactiu	Condicions	C (%)	R (%)
HCl 0.05 M en EtOH/H <sub>2</sub> O 9:1	N <sub>2</sub> , -23 °C, 45 min	100	24
Bu <sub>4</sub> NF · 3 H <sub>2</sub> O	N <sub>2</sub> , T amb., 45 min. Addició del Bu <sub>4</sub> NF · 3 H <sub>2</sub> O sobre l'adducte.	100	53
Bu <sub>4</sub> NF · 3 H <sub>2</sub> O	N <sub>2</sub> , T amb., 30 min. Addició de l'adducte sobre el Bu <sub>4</sub> NF · 3 H <sub>2</sub> O.	100	95

**Taula 4. 2.** Optimització de la reacció de desprotecció del grup trimetilsililoxi partint del cicloadducte insaturat **37**.

**Purificació i caracterització.** Com a producte de la reacció de desprotecció s'obtingué una mescla de diastereòmers que es provà de separar mitjançant cromatografia en columna. En el cas del producte **38** l'R<sub>f</sub> dels dos compostos és molt similar, amb la qual cosa la seva separació es complica. Tot i així s'aconseguí aïllar una certa quantitat del diastereòmer majoritari **38a**, que va permetre realitzar la caracterització i la posterior reducció a amina. Del diastereòmer minoritari **38b** només se n'aïllà una proporció molt petita que únicament va permetre realitzar la seva caracterització.

La separació mitjançant cromatografia en columna dels dos diastereòmers del producte **40** és més senzilla ja que posseeixen un diferent moment dipolar. En aquest cas el ciclohexà està saturat de manera que existeix més llibertat conformacional i la diferència dels dos diastereòmers, quant a la polaritat, és major. Per tant interaccionen de forma més diferenciada amb la fase estacionària, en aquest cas gel de sílice. En alguna de les proves realitzades s'aïllaren quatre diastereòmers en comptes del dos que calia esperar (els dos que tenen els nitrils en *trans*). S'obtingueren també els dos diastereòmers amb els nitrils en *cis*, conseqüència de l'epimerització. Els compostos es mostren en la Figura 4. 6, on només es representa un dels dos possibles enantiòmers de cada diastereòmer per tal de facilitar el seguiment en la determinació estructural.



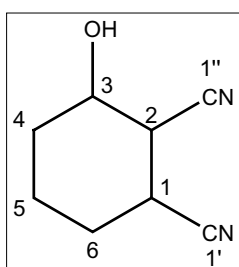
**Figura 4. 6.** Diastereòmers aïllats del producte **40**.

Els quatre diastereòmers han estat caracteritzats de forma inequívoca, ara bé no s'ha trobat cap mecanisme de reacció raonable pel qual es pugui produir epimerització, encara que probablement transcorre a través d'una reacció àcid-base. En general,

l'epimerització s'ha observat en els casos en els quals els temps de reacció són més llargs. En la Taula 4. 3 es mostren les condicions experimentals emprades i els resultats obtinguts.

Condicions	Producte
N <sub>2</sub> , T amb., 30 min d'addició, 1 h més de reacció	Epimerització. Mescla de 4 diastereòmers
N <sub>2</sub> , T amb., 30 min d'addició, 30 min més de reacció	Epimerització. Mescla de 4 diastereòmers
N <sub>2</sub> , T amb., 10 min d'addició, 35 min més de reacció	Dos únics diastereòmers

**Taula 4. 3.** Condicions experimentals i productes obtinguts en la reacció de desprotecció del grup hidroxil.



**Figura 4. 7.** Representació del compost **40**.

La determinació de la configuració dels diferents diastereòmers de **40** es realitzà mitjançant espectroscòpia de <sup>1</sup>H RMN i després fou confirmada per difracció de raigs X de monocristall del diastereòmer **40b**. En primer lloc cal dir que els diastereòmers **40a** i **40b** corresponen als productes majoritaris, així doncs, és lògic pensar que són els diastereòmers que presenten els dos grups nitrils en *trans*, i per tant els esperats. Per contra **40c** i **40d** corresponen als productes minoritaris que s'obtenen com a resultat de l'epimerització, no sempre observada. Mitjançant <sup>1</sup>H RMN s'han determinat les constants d'acoblament entre H2 i H3 per a cada diastereòmer de **40**, per tal de determinar-ne la seva configuració relativa (Taula 4. 4). En general H3 apareix com a un multiplet, com a conseqüència, la constant d'acoblament entre H2 i H3 s'ha determinat a partir dels senyals d'H1 i H2, que es mostren en la Figura 4. 8.

	<b>40a</b>	<b>40b</b>	<b>40c</b>	<b>40d</b>
H1	3.27 $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = J_3 = 7.8$ Hz	2.80 $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 11.5$ Hz	3.40-3.56	2.79-2.83
H2	3.10 $J_1 = 3.0$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz	2.71 $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 11.2$ Hz	2.92 $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz	3.46, brs
H3	4.24-4.26	3.76-3.82	4.13-4.17	3.79-3.82

**Taula 4. 4.** Senyals en ppm corresponents a H1, H2 i H3 en l'espectre de <sup>1</sup>H RMN, així com les constants d'acoblament trobades per a cada diastereòmer de **40**.



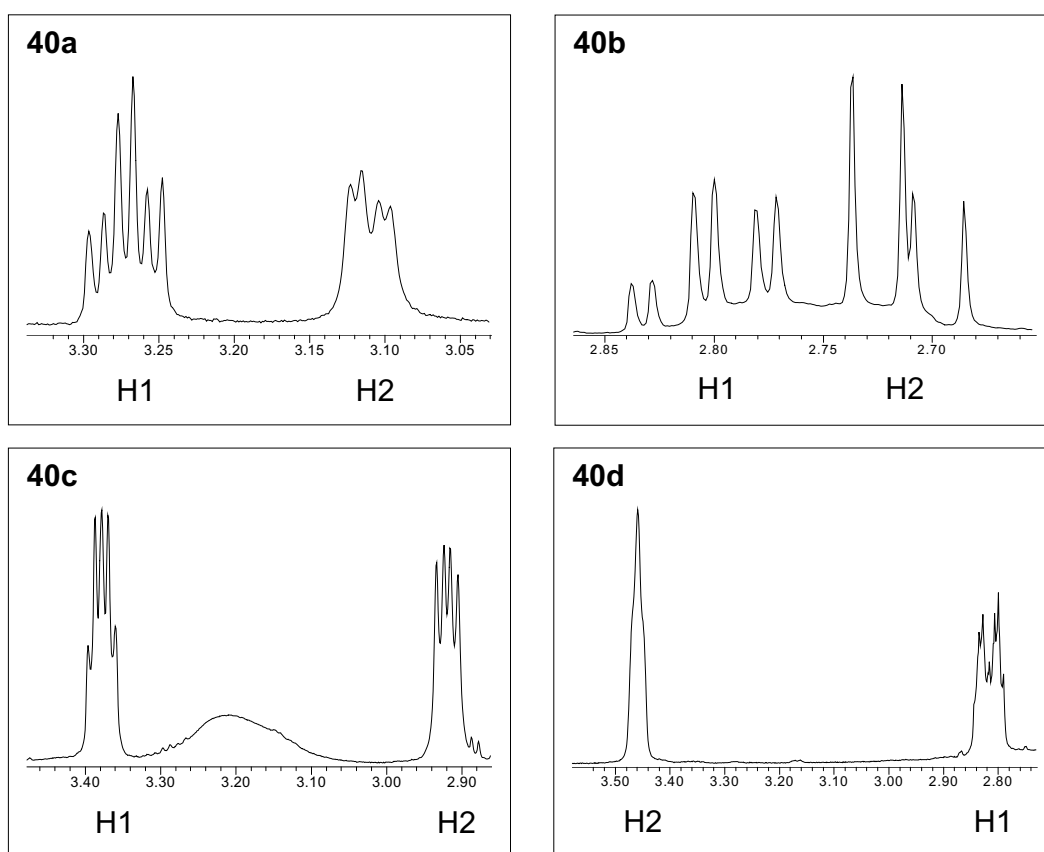


Figura 4. 8. Senyals d'H1 i H2 dels espectres de  $^1\text{H}$  RMN dels diastereòmers de **40**.

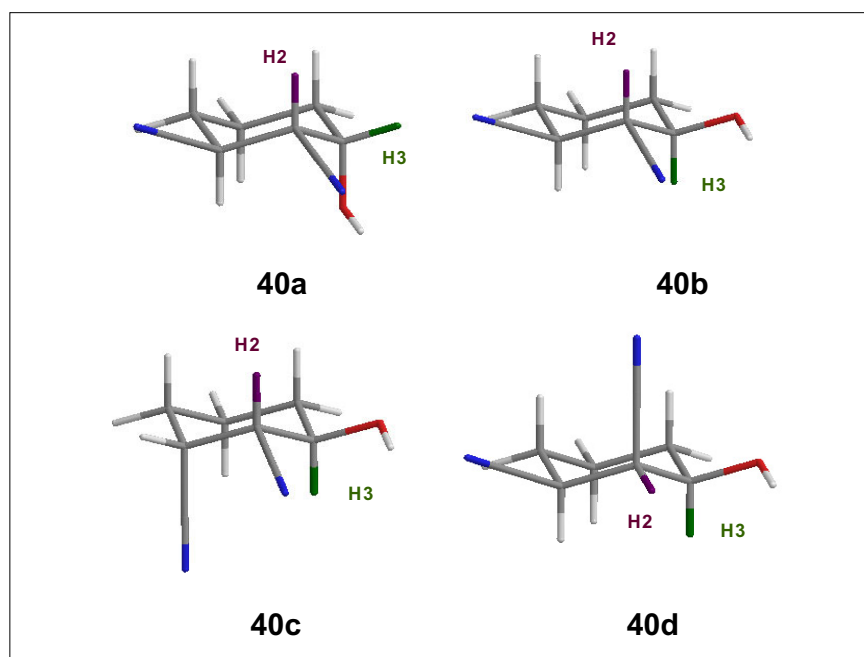


Figura 4. 9. Conformació més estable de cada diastereòmer de **40**.

Aquesta constant d'acoblament entre H2 i H3 depèn de l'angle que formen els dos protons, de manera que dependrà també de la configuració adoptada, *cis* o *trans*. Per determinar aquest angle s'ha de considerar la conformació més estable (en aquest cas minimitzada mitjançant un càlcul computacional MOPAC) per a cadascun dels diastereòmers, que en un principi serà la conformació en forma de cadira amb el màxim nombre de substituents en posició equatorial (Figura 4. 9).

Si ens fixem en les conformacions més estables s'observa que quan H2 i H3 adopten una configuració *trans* l'angle que formen aquests dos protons és proper a 180 °, en canvi quan estan en *cis* l'angle que formen és proper a 65 °. Mitjançant l'equació de Karplus<sup>69</sup> es pot calcular la constant d'acoblament teòrica per aquests angles i determinar la seva configuració. Segons l'equació de Karplus:

$$J = 8.5 \cos \alpha - 0.28 \quad \text{on } 0^\circ < \alpha < 90^\circ$$

$$J = 9.5 \cos^2 \alpha - 0.28 \quad \text{on } 90^\circ < \alpha < 180^\circ$$

Considerant tot això i comparant les constants d'acoblament calculades amb les trobades experimentalment es pot determinar la configuració relativa dels protons H2 i H3 de tots els diastereòmers.

Compost	$\alpha$ (H2-H3)	J calculada	J experimental
<b>40a</b>	65 °, <i>cis</i>	3.3 Hz	3.0 Hz
<b>40b</b>	180 °, <i>trans</i>	9.2 Hz	9.2 Hz
<b>40c</b>	180 °, <i>trans</i>	9.2 Hz	7.2 Hz
<b>40d</b>	85 °, <i>cis</i>	0.5 Hz	≈ 0 Hz (brs)

Taula 4. 5. Constants d'acoblament entre els protons H2 i H3 calculades i trobades experimentalment.

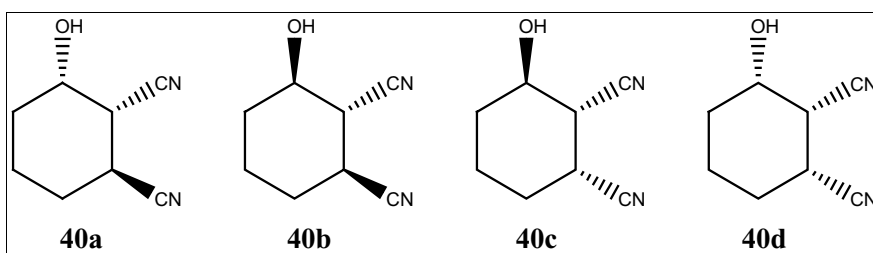


Figura 4. 10. Assignació de la configuració dels diastereòmers **40a**, **40b**, **40c** i **40d**.

<sup>69</sup> a) Davis, H. M. L.; Huby, N. J. S.; Cantrell, W. R.; Olive, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9468-9479.

b) Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11-15.

L'assignació de configuració feta per a cada diastereòmer queda confirmada ja que s'ha resolt l'estructura mitjançant difracció de raig X de monocristall del diastereòmer **40b**. En aquest cas els protons H2 i H3 adopten una configuració *trans*, la qual cosa està en acord amb els resultats obtinguts per  $^1\text{H}$  RMN. En la Figura 4. 11 es mostra l'estructura molecular de **40b**. S'observa que la l'anell ciclohexànic adopta una conformació en forma de cadira i que els diferents grups funcionals es troben en posició equatorial. Les distàncies d'enllaç C-C, que corresponen a l'anell ciclohexànic, són de mitjana d'1.52 Å, corresponent a un enllaç simple. Les distàncies d'enllaç C1'-N1 i C1''-N2 posen de manifest l'existència d'un triple enllaç, 1.14 Å. Els angles d'enllaç N1-C1'-C2 i N2-C1''-C3 de 178 ° estan d'acord amb la presència de dos grups nitrils. Les distàncies i angles d'enllaç, així com les dades cristal·logràfiques i de refinament de l'estructura es recullen en l'Annex I.

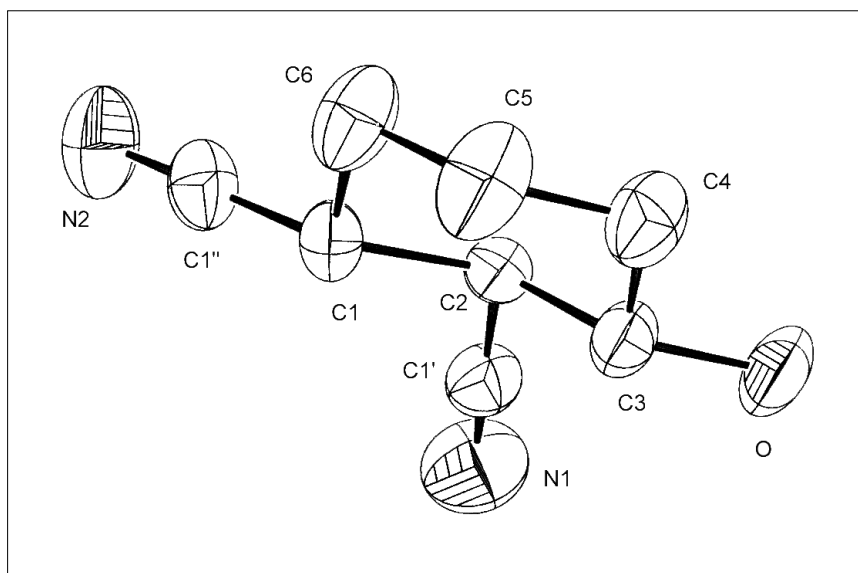
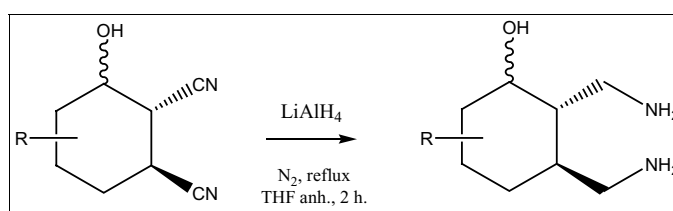


Figura 4. 11. Estructura molecular del compost **40b**.

Tal i com s'ha comentat en aquest punt es poden derivatitzar els productes **38** i **40** a través del grup hidroxil. La idea és per exemple, incrementar la lipofília del compost o fins i tot introduir un grup que pugui interaccionar selectivament amb les cèl·lules tumorals. En un primera aproximació es treballarà amb diferents grups protectors del grup hidroxil.

### 4.2.1.3. Reducció dels nitrils a amines. Obtenció dels compostos 41 i 42

La reacció de reducció emprant hidrur d'alumini i liti<sup>70</sup> com a agent reductor no presenta cap complicació. Ara bé s'ha de garantir que la conversió sigui completa, d'altra banda s'obté una mescla de productes, generalment de molt difícil separació. Després d'un procés d'optimització es determinà que per aconseguir conversió completa calia treballar a reflux de THF anhidre.



Esquema 4. 3. Reducció de nitrils a amines.

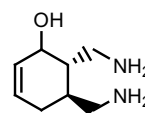
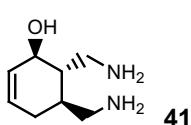
En la Taula 4. 6 s'especifiquen els reactius emprats i els productes obtinguts, així com els resultats per a cadascuna de les reaccions de reducció ja optimitzades.

Reactiu	Producte	C (%)	R (%)
<b>38a</b>	<b>41</b>	100	65
<b>40a</b>	<b>42a</b>	100	89
<b>40b</b>	<b>42b</b>	100	73

Taula 4. 6. Resultats obtinguts per a l'obtenció de 41 i 42.

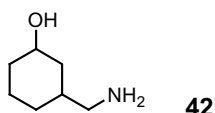
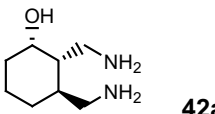
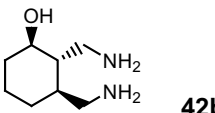
El procés d'optimització es realitzà per separat amb el producte insaturat **38** i saturat **40**. Les proves realitzades es resumeixen en la Taula 4. 7 i en la Taula 4. 8 respectivament.

<sup>70</sup> Gomez, S.; Peters, J. A.; Maschmeyer, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344 (10), 1037-1057.

Reactiu	Reductor	Condicions	Resultats	C (%)	R (%)
<b>38</b>	LiAlH <sub>4</sub>	N <sub>2</sub> , -23 °C, 30 min.	Conversió no completa. Mescla irresoluble.	-	-
<b>38</b>	LiAlH <sub>4</sub>	N <sub>2</sub> , 0 °C, 1 h.	Conversió completa. Formació d'imina i mescla de productes.	100	-
<b>38</b>	DIBAL-H <sup>71</sup>	N <sub>2</sub> , T amb., 2:30 h.	S'obté el producte però no s'aconsegueix purificar. Formació d'imina.	100	-
<b>38</b>	LiAlH <sub>4</sub>	N <sub>2</sub> , reflux THF, 2 h.	 Mescla de diastereòmers.	100	62
<b>38a</b>	LiAlH <sub>4</sub>	N <sub>2</sub> , reflux THF, 2 h.	 <b>41</b>	100	65

 Taula 4. 7. Optimització de la reducció per a l'obtenció de l'amina **41**.

En Taula 4. 8 també s'inclou una prova que parteix del producte **39**, amb l'alcohol encara protegit. En aquest cas s'obtingué una mescla de productes, de la qual es pogué aïllar i caracteritzar el compost **42'**, que ha perdut un grup nitril.

Reactiu	Reductor	Condicions	Resultats	C (%)	R (%)
<b>40</b>	LiAlH <sub>4</sub>	N <sub>2</sub> , 0 °C, 1 h.	Mescla irresoluble	-	-
<b>40</b>	LiAlH <sub>4</sub>	N <sub>2</sub> , T amb, 1:30 h	S'obté imina com a subproducte	100	29
<b>39</b>	LiAlH <sub>4</sub>	N <sub>2</sub> , reflux THF, 1:30 h.	 <b>42'</b>	100	22
<b>40a</b>	LiAlH <sub>4</sub>	N <sub>2</sub> , reflux THF, 1 h	 <b>42a</b>	100	89
<b>40b</b>	LiAlH <sub>4</sub>	N <sub>2</sub> , reflux THF, 1 h	 <b>42b</b>	100	73

 Taula 4. 8. Optimització de la reacció de reducció de nitrils a amines, per a l'obtenció de l'amina **42**.

<sup>71</sup> a) Vergne, F.; Aitken, D. J.; Husson, H-P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6071-6075.

 b) Moors, R.; Vögtle, F. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2133-2135.

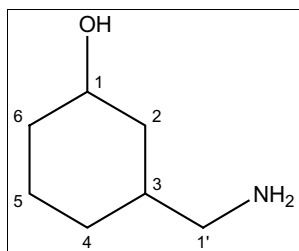


Figura 4. 12. Representació del compost **42'**.

La caracterització del producte **42'** s'ha realitzat mitjançant les de tècniques de RMN, d'una i dues dimensions, IR i espectrometria de masses. La pèrdua del nitril es confirma sobretot en l'espectre de <sup>13</sup>C RMN, on només s'observen set senyals, i per espectrometria de masses, on es veu un únic senyal a 130 corresponent a (M+H)<sup>+</sup>. El protó H1' apareix com a un únic doblet, la qual cosa indica que hi ha lliure rotació i per tant que els dos protons H1a' i H1b' equivalents apareixen com a un únic senyal en l'espectre de <sup>1</sup>H RMN (Figura 4. 13).

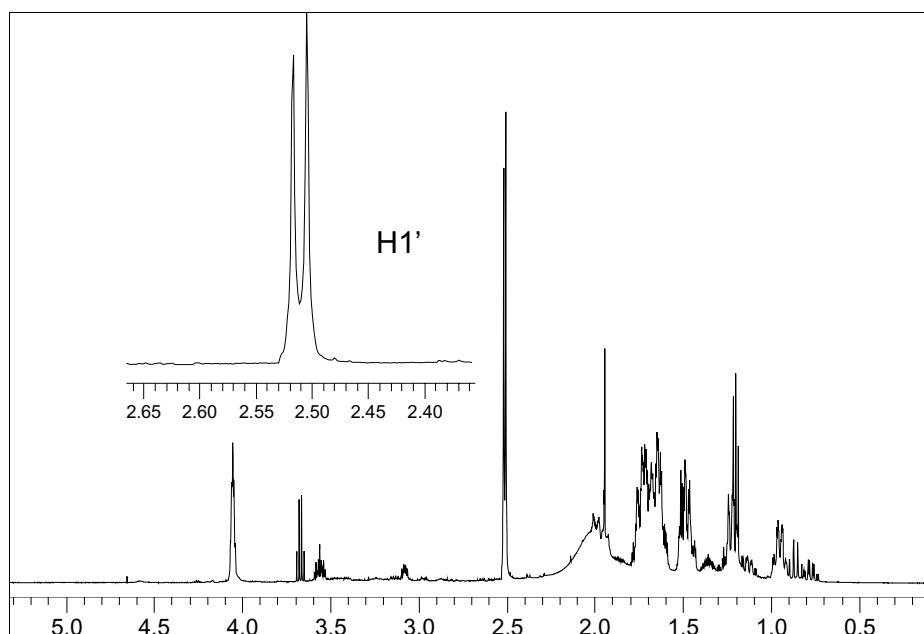


Figura 4. 13. Espectre de <sup>1</sup>H RMN del compost **42'**, en l'ampliació s'aprecia que el protó H1' apareix com a un doblet.

Aquest fet permet afirmar que el grup aminometil es troba unit al carboni C3 i no al C2. En el cas d'estar unit a C2 es formaria un pont d'hidrogen entre l'amina i el grup hidroxil, que limitaria la rotació de la metilamina i com a conseqüència els dos protons H1a' i H1b' apareixerien com a dues senyals, cadascuna en forma de doblet de doblets. Així doncs, la caracterització de **42'** és inequívoca encara que la seva estereoquímica no s'ha pogut establir. Per a la seva formació no podem proposar un mecanisme de reacció raonable, sota aquestes condicions de reacció, que expliqui la seva generació. Tanmateix en la bibliografia s'han descrit altres casos de pèrdua de grups nitril amb hidrur d'alumini i liti.<sup>72</sup>

<sup>72</sup> Mattalia, J. M.; Samat, A.; Chanon, M. *J. Chem. Perkin Trans. 1* **1991**, 1769-1770.

## 4.2.2. Síntesi dels compostos de platí

La coordinació dels lligands **41** i **42** al platí emprant directament  $K_2PtCl_4$ , segons el mètode més habituals, donà lloc a una mescla irresoluble de productes no caracteritzable. Això també succeeix amb els altres lligands hexocíclics, una possible explicació és que a causa de la seva major llibertat conformacional, respecte dels lligands bicíclics, és més difícil que es formi un quelat de set baules amb el platí i probablement es formi algun compost oligomèric. Aquesta hipòtesi estaria d'acord amb els rendiments inferiors observats en l'obtenció dels compostos bicíclics saturats.

Per aquest motiu es va optar per una alternativa de síntesi, en la qual s'obtenien els productes iodats com a intermedis de reacció, a partir de terciaiodoplatinat de potassi generat *in situ*. L'esquema sintètic plantejat es presenta en la Figura 4. 14.

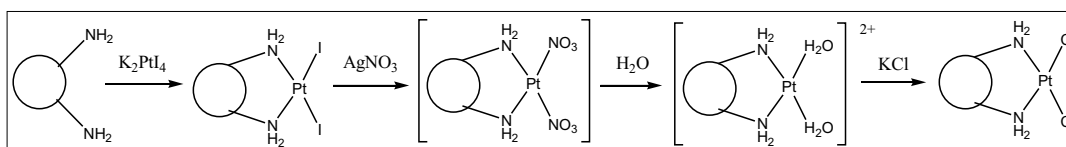


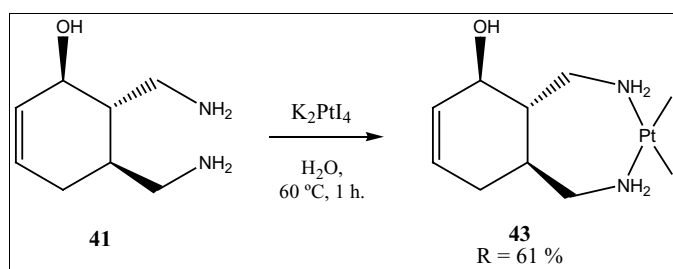
Figura 4. 14. Plantejament sintètic per a la coordinació dels lligands al platí.

El producte final clorat s'obtingué amb rendiments molt baixos, de manera que, per raons pràctiques, es va decidir treballar, en una primera aproximació, directament amb els productes iodats, obtinguts amb un bon rendiment, i que a més presenten l'avantatge d'una major solubilitat, la qual cosa facilita la seva caracterització. En un futur està previst optimitzar el procés per a l'obtenció dels productes clorats.

### 4.2.2.1. Obtenció del complex 43

La coordinació dels lligands al platí es dugué a terme seguint el mètode de síntesi descrit en la bibliografia.<sup>73</sup> El  $K_2PtI_4$  es prepara just abans d'ésser emprat a partir de  $K_2PtCl_4$  i es conserva a 0 °C. L'eficiència d'aquesta reacció depèn de l'alta dilució. Això permet controlar l'estequiometria i evitar la formació de complexos tetraaminats o dinuclears. La temperatura de reacció és de 60 °C i així s'augmenta la seva velocitat i s'eviten estats intermedis que poden donar lloc a subproductes. Com que el producte de platí resultant precipita immediatament després de formar-se no es donen possibles reaccions secundàries amb aquest producte.

<sup>73</sup> Hoeschele, J. D.; Showalter, H. D. H.; Kraker, A. J.; Elliott, W. L.; Roberts, B. J.; Kampf, J. W. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2630-2636.



Esquema 4. 4. Obtenió del complex 43.

La reacció, tenint en compte les consideracions esmentades, no presenta cap problema. La caracterització del producte és una mica més senzilla que en el cas dels productes clorats, ja que els productes iodats són solubles en acetona i acetonitril a més de DMSO i DMF, i es realitzà mitjançant espectroscòpia d'IR,  $^1\text{H}$  RMN, espectrometria de masses i anàlisi elemental. Es realitzaren diverses proves de cristallització, però en cap cas s'obtingueren cristalls òptims per a la difracció de raigs X.

El rendiment global per a tot el procés a partir dels productes comercials 1-trimetilsiloxi-1,3-butadiè i fumaronitril fou del 36 %. L'avantatge d'aquesta ruta és que s'obté el producte desitjat en només quatre passos, la qual cosa afavoreix un rendiment global més elevat.

#### 4.2.2.2. Obtenió dels complexos 44a i 44b

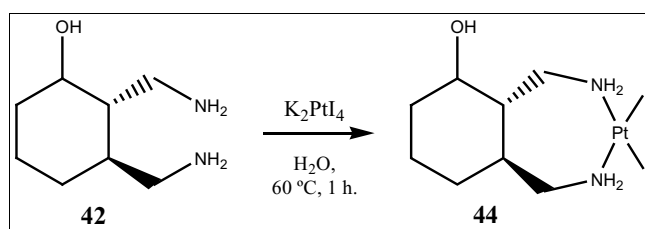
Es realitzaren diferents proves amb l'objectiu d'obtenir els productes de platí clorats, però no es tingué èxit en cap cas. Els assaigs es van dur a terme amb el diastereòmer **44b** i es resumeixen en la Taula 4. 9.

Reactiu	Condicions	Resultats
$\text{K}_2\text{PtCl}_4$	$\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ , T amb., 6 h.	Mescla irresoluble
1. $\text{K}_2\text{PtI}_4$ 2. $\text{AgNO}_3$ 3. $\text{KCl}$	1. $\text{H}_2\text{O}$ , 60 °C, 1 h. 2. $\text{H}_2\text{O}$ , T amb., 12 h. 3. $\text{H}_2\text{O}$ , 40 °C, 1 h.	Mescla irresoluble.

 Taula 4. 9. Proves de coordinació del lligand **42b** al platí (veure Figura 4. 14).

Després d'aquests resultats, com ja s'ha comentat, es va decidir sintetitzar els productes de platí iodats. Per a la seva obtenció es procedeix de la mateixa manera que en el cas anterior (obtenió del complex **43**).





Esquema 4. 5. Obtenció del complex 44.

Reactiu	Producte	R (%)
42a	44a	72
42b	44b	52

Taula 4. 10. Rendiment obtingut per a cadascun dels diastereòmers.

La caracterització dels productes es realitzà mitjançant els mètodes habituals, espectroscòpia d'IR i de  $^1\text{H}$  RMN, espectrometria de masses i anàlisi elemental. Es realitzaren també diverses proves de cristal·lització, però sense èxit.

El rendiment global de tot el procés a partir dels reactius comercials fou del 42 %, per al diastereòmer **44a**. Per al compost **44b** fou del 25 %.

### 4.3. Proves de derivatització del grup hidroxil

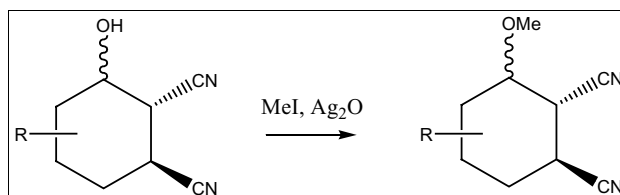
Com ja s'ha explicat es pot dur a terme la derivatització dels compostos **38** i **40**. Per fer-ho es realitzaren assaigs de substitució en el grup hidroxil amb diferents grups per augmentar-ne la seva lipofília i així obtenir una família més àmplia de compostos amb característiques estructurals similars.

#### 4.3.1. Síntesi dels lligands

Es realitzaren diverses proves de derivatització dels compostos **38** i **40**, però només en un cas s'arribà al final de la ruta sintètica. El problema principal va ser la reducció de nitrils a amines que, a causa de l'impediment estèric, va donar lloc a una mescla irresoluble de productes. És per aquest motiu que es buscà una alternativa i finalment s'aconseguí sintetitzar alguns dels productes via azides.

### 4.3.1.1. Reacció de metilació. Obtenció dels compostos 45 i 46

Les reaccions del producte saturat **38** i insaturat **40** es realitzaren en paral·lel. En l'Esquema 4. 6 es mostra la síntesi<sup>74</sup> emprada en ambdós casos i en la Taula 4. 11 es resumeixen les condicions experimentals emprades i els resultats obtinguts per a l'obtenció dels compostos **45** i **46**.



Esquema 4. 6. Reacció de metilació.

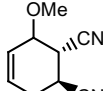
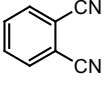
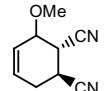
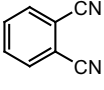
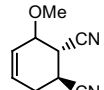
Reactiu	Condicions	Producte	C (%)	R (%)
<b>38</b>	N <sub>2</sub> , ACN anh., 4 °C, 76 h.	<b>45</b>	69	96
<b>40a</b>	N <sub>2</sub> , ACN anh., T amb., 76 h.	<b>46a</b>	100	89
<b>40b</b>	N <sub>2</sub> , ACN anh., T amb., 76 h.	<b>46b</b>	100	93

Taula 4. 11. Condicions experimentals i resultats de la reacció de metilació.

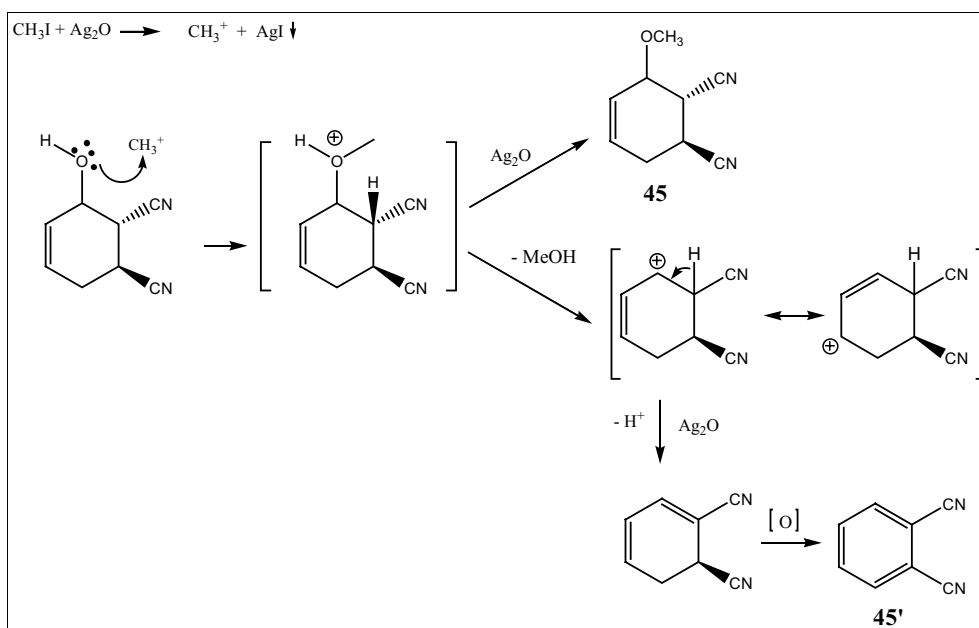
L'optimització del procés es dugué a terme a partir d'una mescla de diastereòmers de **38**. En una primera aproximació es va optar per generar l'alcòxid amb *tert*-butil liti per després fer-lo reaccionar *in situ* amb iodur de metil. El problema d'aquesta reacció fou que s'obtingué de forma majoritària el producte aromàtic **45'**, ftalonitril. Per aquest motiu, es va dur a terme la reacció de forma més suau amb iodur de metil i òxid de plata (I), la qual és clarament dependent de la temperatura. A temperatura ambient s'obtingué una gran quantitat de producte aromàtic, per contra a baixa temperatura la proporció del producte **45** enfront del producte aromàtic **45'** s'inverteix. En la Taula 4. 12 es resumeixen els assaigs realitzats i els resultats obtinguts.

<sup>74</sup> a) Finch, N.; Fitt, J. J.; Hsu, I. H. S. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (2), 206-215.

b) Greene, A. E.; LeDrian, C.; Crabbé, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7584-7585.

Reactiu	Condicions	Productes	C (%)	R (%)
1. <sup>t</sup> BuLi 2. MeI	N <sub>2</sub> , pentà, -78 °C, 15 min, 0 °C, 1 h.	 <b>45</b>	85	25
		 <b>45'</b>		44
MeI, Ag <sub>2</sub> O	N <sub>2</sub> , reflux d'ACN anh., 12 h.	 <b>45</b>	95	5
		 <b>45'</b>		90
MeI, Ag <sub>2</sub> O	N <sub>2</sub> , ACN anh., 4 °C, 76 h.	 <b>45</b>	69	96

Taula 4. 12. Optimització de la reacció de metilació.


 Figura 4. 15. Mecanismes de reacció proposats per a l'obtenció del producte **45** i el subproducte **45'**.

Considerant el mecanisme de reacció proposat per a l'obtenció del producte **45**, es pot explicar la formació del producte aromàtic per la pèrdua del grup en la posició al·lílica (Figura 4. 15). L'òxid de plata facilita la formació del catió metílic mitjançant la precipitació de iodur de plata. Aquest ataca el grup hidroxil per donar lloc a un intermedi

de reacció a partir del qual, o bé evoluciona cap a la formació del producte **45** desitjat o bé cap el subproducte **45'**. El subproducte **45'** s'obté a través d'una reacció d'eliminació E1, on s'allibera metanol i es forma un carbocatió estabilitzat per ressonància, el qual dóna lloc al diè, i finalment per oxidació s'obté **45'**.

Com que es partí d'una mescla de diastereòmers de **38** s'esperava una mescla de dos diastereòmers com a producte de reacció. La separació dels diastereòmers de **45** es realitzà mitjançant cromatografia en columna i s'obtingueren tres fraccions, dues amb dos diastereòmers purs i l'altra amb una mescla de dos diastereòmers. Això indica que es produí epimerització i per tant que s'obtenen els dos diastereòmers que tenen els nitrils en *trans* i els que tenen els nitrils en *cis* (Figura 4. 16).

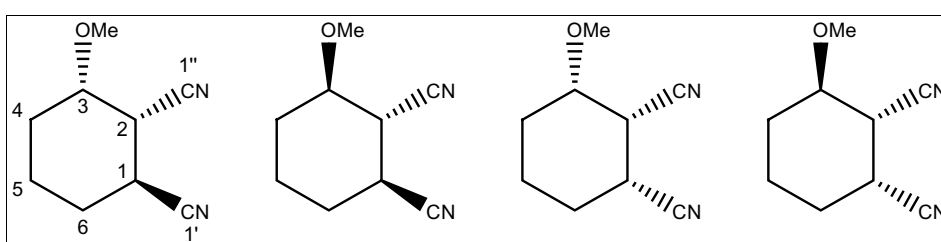


Figura 4. 16. Diastereòmers aïllats del producte **45**.

De la mateixa manera que en els casos anteriors es provà de determinar la configuració de cadascun dels diastereòmers. Per fer-ho es compararen els senyals dels espectres de  $^1\text{H}$  RMN i  $^{13}\text{C}$  RMN, els quals es resumeixen en la Taula 4. 13 i la Taula 4. 14, respectivament.

	<b>45a</b>	<b>45b</b>	<b>45c</b>	<b>45d</b>
H2	3.29-3.33	3.05, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 10.5$ Hz	3.14, $J_1 = 5.4$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz	3.04-3.13
H1	3.24, $J_1 = 3.5$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz	3.22, $J_1 = 3.8$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz	3.36, $J_1 = 5.6$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz, $J_3 = 9.6$ Hz	3.65-3.69
H3	4.00-4.04	4.04-4.10	4.10-4.17	4.00-4.04
H4	5.87-6.04	5.84-5.86	5.91-6.03	5.76-5.90
H5	5.87-6.04	5.84-5.86	5.91-6.03	5.76-5.90
H6	2.58-2.62	2.36-2.60	2.64-2.79	2.56-2.69
Me	3.45	3.52	3.53	3.51

Taula 4. 13. Senyals obtinguts en els espectres de  $^1\text{H}$  RMN (ppm), així com les constants d'acoblament determinades, per a cadascun dels diastereòmers **45a**, **45b**, **45c** i **45d**.

	<b>45a</b>	<b>45b</b>	<b>45c</b>	<b>45d</b>
C1	23.94	27.18	25.01	26.05
C2	32.69	34.31	34.31	33.45
C3	72.54	75.23	70.51	73.55
C4	128.18	125.87	127.16	126.17
C5	123.80	125.82	124.75	125.82
C6	26.27	27.46	27.64	26.24
Me	57.38	57.47	57.76	57.21
C1'	116.07	117.90	116.80	115.40
C1''	118.70	118.10	117.90	118.17

Taula 4. 14. Senyals obtinguts en els espectres de  $^{13}\text{C}$  RMN (ppm) per a cadascun dels diastereòmers **45a**, **45b**, **45c** i **45d**.

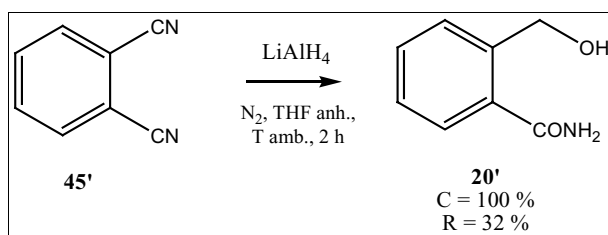
En una primera aproximació s'assumí que **45a** i **45d** corresponen als diastereòmers amb els dos nitrils en *cis*, ja que s'aïllaren en una menor proporció. Tanmateix, l'assignació de la configuració no fou possible. El principal problema fou la dificultat d'establir la conformació més estable ja que es tracta de compostos amb un anell ciclohexènic on els substituents no es troben en posicions tan definides com en els cas del ciclohexà. Per aquest motiu fou difícil d'establir els angles diedres i correlacionar-los amb les constants d'acoblament així com, raonar el diferent desplaçament químic d'alguns protons o carbonis observats en els espectres de RMN.

Un cop optimitzat el procés de metilació per a l'obtenció de **45**, s'emprà la mateixa metodologia per a l'obtenció del producte **46**, fent reaccionar els dos diastereòmers **40a** i **40b** per separat. Com que es parteix del producte saturat **40** s'evita la formació dels subproducte aromàtic, ja que és molt més difícil que es produeixi la pèrdua del grup hidroxil quan aquest no ocupa una posició al·lílica. Això va permetre realitzar la reacció a una major temperatura i obtenir conversions completes (Taula 4. 11).

**Reducció del subproducte 45'**. Com que la quantitat obtinguda del subproducte **45'** fou força important es decidí provar de reduir<sup>75</sup> els nitrils amb hidrur d'alumini i liti per a obtenir la diamina corresponent, i així augmentar la família de compostos. No s'obtingué la diamina esperada, sinó el producte **20'**, ja observat com a producte secundari en la síntesi del producte **20**. Així doncs es demostra que el mecanisme de reacció proposat anteriorment passa en primer lloc per la formació del producte aromàtic (Esquema 4. 7).

<sup>75</sup> a) Haubenston, H.; Quezada, P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (25), 4067-4069.

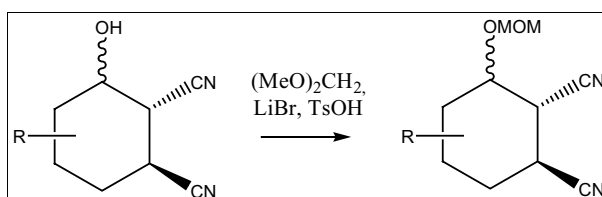
b) Brown, H. C.; Krishnamurthy, S.; Coleman, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1750-1751.



Esquema 4. 7. Prova de reducció de 45'.

#### 4.3.1.2. Protecció de l'alcohol amb metoximetil. Obtenció dels compostos 47 i 48

Amb l'objectiu d'augmentar la hidrofília del lligand i per tant la possible solubilitat en aigua del compost corresponent, es pretén introduir dos oxígens en la part hidrocarbonada. Per fer-ho se sintetitzaren els metoximetils derivats<sup>76</sup> dels hidroxils 38 i 40.

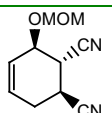
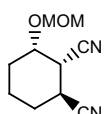
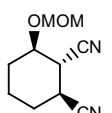


Esquema 4. 8. Obtenció del compost 47 i 48.

En aquesta reacció no s'assolí conversió completa tot i incrementar els temps de reacció. La reacció arribà a un equilibri sense avançar més, tot i així s'obtingué el producte desitjat. El producte de partida es pogué recuperar mitjançant la separació per cromatografia en columna. Les condicions de reacció emprades i els resultats obtinguts en cada cas es resumeixen en la Taula 4. 15. S'observa que quan els temps de reacció són majors la conversió augmenta però disminueix el rendiment. Tot i així el resultat és millor a temps de reacció superiors.

<sup>76</sup> a) Greene, T.W.; Wats, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley Interscience, New York, 2nd edition, 1991.

b) Gras, J.L.; Chang, Y-Y.K.W.; Guerin, A. *Synthesis* 1985, 74-75.

Reactiu	Condicions	Producte	C (%)	R (%)
<b>38a</b>	N <sub>2</sub> , T amb., 45 h.		41	90
<b>40a</b>	N <sub>2</sub> , T amb., 2 dies.		48	85
<b>40b</b>	N <sub>2</sub> , T amb., 4 dies.		75	71

Taula 4. 15. Condicions de reacció i resultats experimentals per a l'obtenció de **47** i **48**.

El bromur de liti i l'àcid *p*-toluensulfònic s'empren com a catalitzadors de la reacció. El mecanisme<sup>77</sup> de la qual és el que es mostra en la Figura 4. 17.

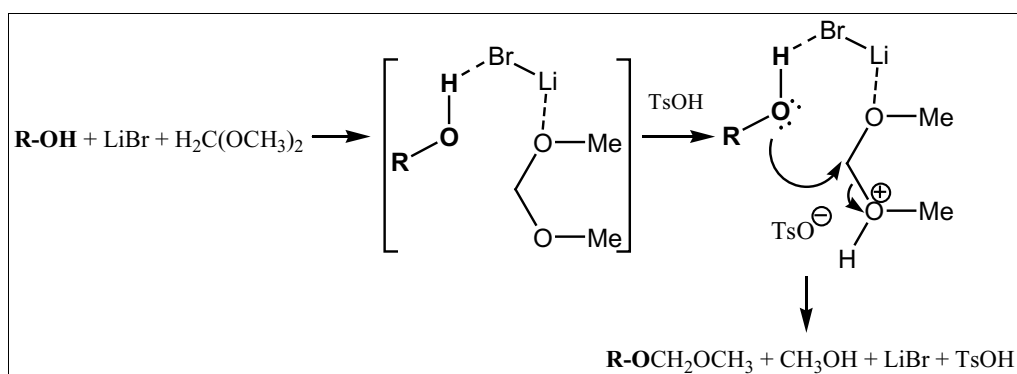


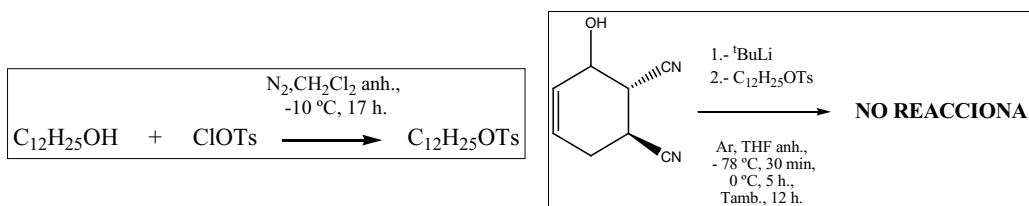
Figura 4. 17. Mecanisme de reacció per a la protecció d'alcohols amb MOM.

#### 4.3.1.3. Intents de protecció de l'alcohol en C3 en forma de lauril èter o dodecil

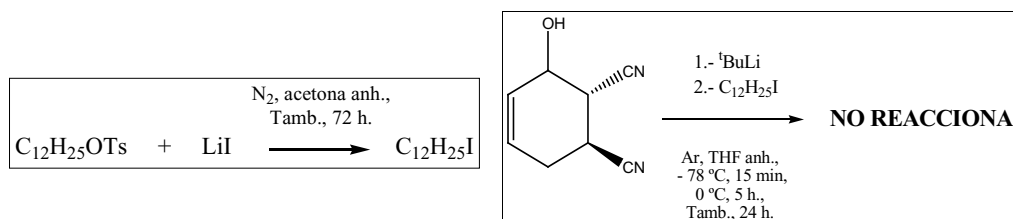
Per incrementar de forma significativa la lipofília dels compostos, i facilitar el possible pas dels compostos a través de les membranes lipídiques dels teixits i de les membranes cel·lulars, es va provar de derivatitzar l'alcohol **38** amb una cadena alifàtica de 12 carbonis.

<sup>77</sup> Gras, J. L.; Kong Win Chang, Y. Y.; Guerin, A., *Synthesis* **1985**, 74-75.

En primer lloc es va sintetitzar el *p*-toluensulfonat de dodecil **49** per fer-lo reaccionar amb el grup hidroxil del compost **38**. La idea era generar l'alcòxid de **38** *in situ* emprant una base fortament impedida com el <sup>t</sup>BuLi i fer-lo reaccionar amb el tosilat **49**. La reacció no tingué lloc i es recuperaren els productes de partida. Llavors s'optà per preparar l'1-iodododecà **50** per emprar-lo enlloc del tosilat **49**. La reacció de substitució tampoc es produí i, com en el cas anterior es recuperaren els productes de partida. En els següents esquemes es resumeixen les proves realitzades.



**Esquema 4. 9.** Obtenció del *p*-toluensulfonat de dodecil **49** (esquerra) i prova de derivatització de **38** (dreta).



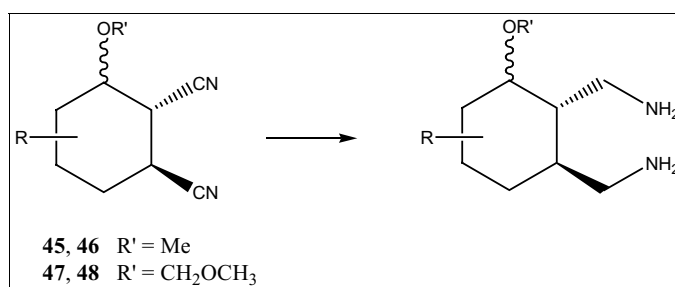
**Esquema 4. 10.** Obtenció de l'1-iodododecà **50** (esquerra) i prova de derivatització de **38** (dreta).

Aquesta etapa de preparació d'èters amb una cadena alifàtica llarga del lligand, per augmentar-ne la seva lipofília, es prepararà en un futur, donada la seva possible importància en la farmacocinètica dels compostos de platí.

#### 4.3.1.4. Reducció dels nitrils a amines

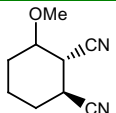
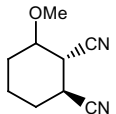
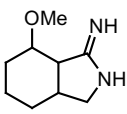
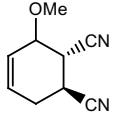
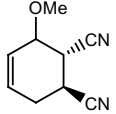
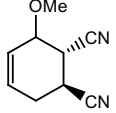
Es realitzaren diferents proves de reducció dels nitrils<sup>70</sup> dels compostos **45**, **46**, **47** i **48** a amines. S'empraren diferents agents reductors i diferents condicions de reacció, però només s'obtingué en un sol cas la diamina desitjada **51**, a partir de la reducció amb DIBAL-H del compost **47**.





Esquema 4. 11. Reducció de nitrils a amines.

En la Taula 4. 16 i Taula 4. 17 es resumeixen els agents reductors i les condicions experimentals emprades en cada cas, així com els resultats obtinguts. En general, quan s'empraren hidrurs com a agents reductors s'obtingué una mescla irresoluble de compostos. Per contra quan s'emprà hidrogen com a agent reductor amb diferents catalitzadors no s'observà reacció tot i treballar a altes pressions.

Producte partida	Reactiu	Condicions	Resultats	C (%)	R (%)
 <b>46</b>	LiAlH <sub>4</sub>	N <sub>2</sub> , T amb., 3 dies.	Reducció parcial. Mescla irresoluble.	-	-
 <b>46</b>	LiAlH <sub>4</sub>	N <sub>2</sub> , reflux THF, 2 h.	 (*)	100	-
 <b>45</b>	DIBAL-H	N <sub>2</sub> , T amb., 8 h.	Mescla irresoluble.	100	-
 <b>45</b>	H <sub>2</sub> , Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>78</sup>	T amb., 9 atm, 12 h. EtOH/NH <sub>3</sub> com a dissolvent.	No reacciona.	0	-
 <b>45</b>	H <sub>2</sub> , Pd/C (10%) <sup>79</sup>	T amb., 23 h, HCl 0.05 M en EtOH.	Hidròlisi. Mescla irresoluble.	-	-

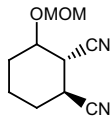
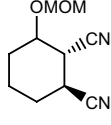
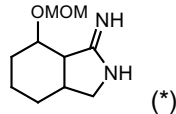
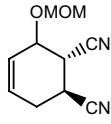
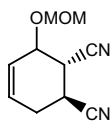
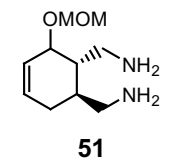
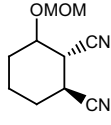
**Taula 4. 16.** Proves de reducció dels nitrils **45** i **46**. (\*) Possible subproducte, l'estructura del qual no s'ha pogut confirmar totalment.

<sup>78</sup> Freifelder, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2386-2389.

<sup>79</sup> a) White, J. D.; Yager, K. M.; Yakura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1831-1838.

b) Cignarella, G.; Teotino, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1594-1596.

Quan es treballà amb el compost **47**, emprant DIBAL-H com a agent reductor, s'obtingué l'amina desitjada **51**, encara que no pura i no fou fàcil aïllar-la. El cru de reacció es va haver de purificar per cromatografia en columna *flash* emprant gel de sílice com a fase estacionària i mescles d'etanol i amoníac concentrat al 33 % de polaritat creixent com a fase mòbil.

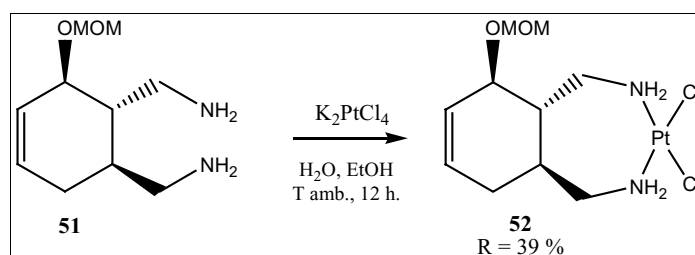
Producte partida	Reactiu	Condicions	Resultats	C (%)	R (%)
 <b>48</b>	LiAlH <sub>4</sub>	N <sub>2</sub> , T amb., 3 dies.	Mescla irresoluble	-	-
 <b>48</b>	LiAlH <sub>4</sub>	N <sub>2</sub> , reflux THF, 1:30 h	 (*)	-	-
 <b>47</b>	H <sub>2</sub> , Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> <sup>78</sup>	T amb., 9 atm, 12 h, EtOH/NH <sub>3</sub>	No reacciona	0	0
 <b>47</b>	DIBAL-H <sup>71</sup>	N <sub>2</sub> , T amb., 8 h.	 <b>51</b>	100	44
 <b>48</b>	DIBAL-H	N <sub>2</sub> , T amb., 2 dies.	Formació d'imina.	-	-

Taula 4. 17. Proves de reducció dels nitrils **47** i **48**. (\*) Possible subproducte, l'estructura del qual no s'ha pogut confirmar totalment.

El problema principal, en ambdós casos (el metoximetiloxi derivat i el metoxi derivat), s'ha atribuït a l'impediment estèric produït pel grup protector, de manera que la reducció dels dos nitrils no es produeix alhora i dona lloc a tota una sèrie de subproductes de reducció parcial. Per aquest motiu se cercà una via alternativa de síntesi, en què s'evitava la reducció dels nitrils a amines, ja que la reacció donava massa problemes amb l'alcohol substituït. L'alternativa fou, doncs, la síntesi via azides, la reducció de les quals *a priori* semblava més senzilla.

### 4.3.2. Síntesi dels compostos de platí

L'amina **51** obtinguda es complexà al platí segons el mètode més habitual de síntesi, fent reaccionar el  $K_2PtCl_4$  dissolt en aigua amb l'amina dissolta en EtOH. S'obtingué el complex **52** desitjat.



Esquema 4. 12. Obtenció del complex **52**.

## 4.4. Síntesi dels compostos **64**, **65**

### 4.4.1. Síntesi dels lligands

En aquest cas es volia arribar a les amines a través de les azides. Així doncs, es va plantejar la següent retrosíntesi on l'azida s'obté a partir del mesilat, que prové del diol i aquest de l'ester. Per tal d'obtenir l'anell ciclohexànic es parteix d'una reacció de Diels Alder, emprant l'1-trimetilsililoxi-1,3-butadiè i el fumarat de dimetil com a productes comercials de partida.

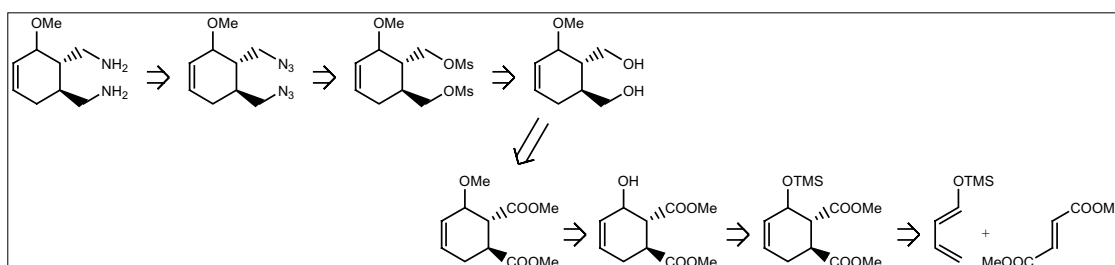


Figura 4. 18. Retrosíntesi plantejada per la síntesi via azides.

La síntesi per a l'obtenció de les amines **62** i **63** es mostra en la Figura 4. 19. La hidrogenació del doble enllaç es realitzà a nivell de diol i no d'azida perquè en estudis

previs s'havia observat que la hidrogenació d'azida a amina no sempre donava un bon rendiment i de vegades s'obtenia una mescla de productes. Per aquest motiu es va optar per hidrogenar el diol i continuar les rutes sintètiques en paral·lel, amb el producte saturat i insaturat. Finalment s'emprà hidrur d'alumini i liti com a agent reductor, que donava millors resultats.

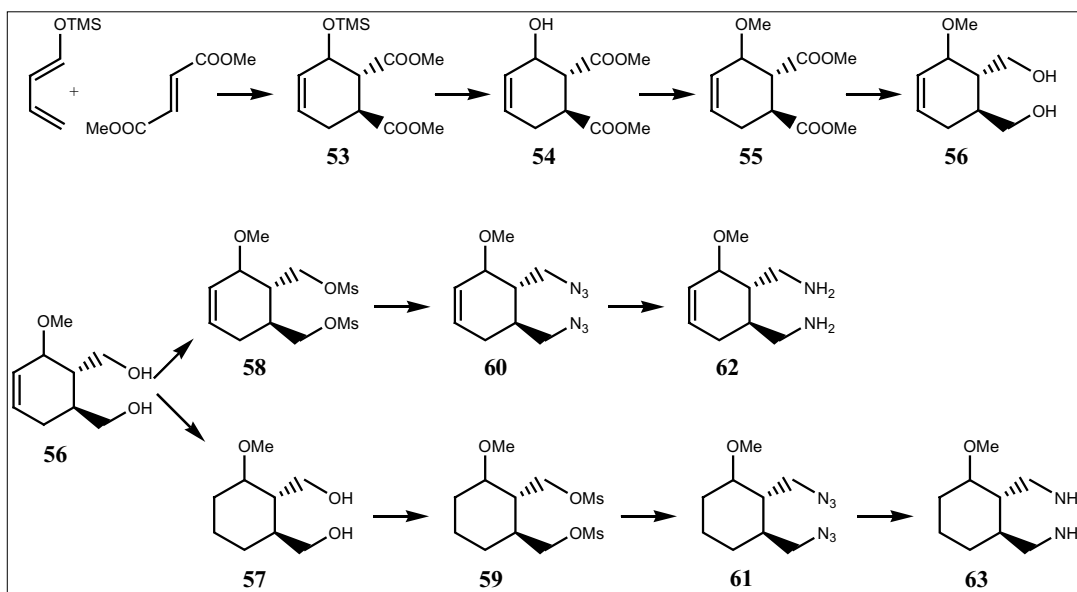


Figura 4. 19. Síntesi de les amines 62 i 63.

#### 4.4.1.1. Reacció de Diels Alder i desprotecció del grup hidroxil.

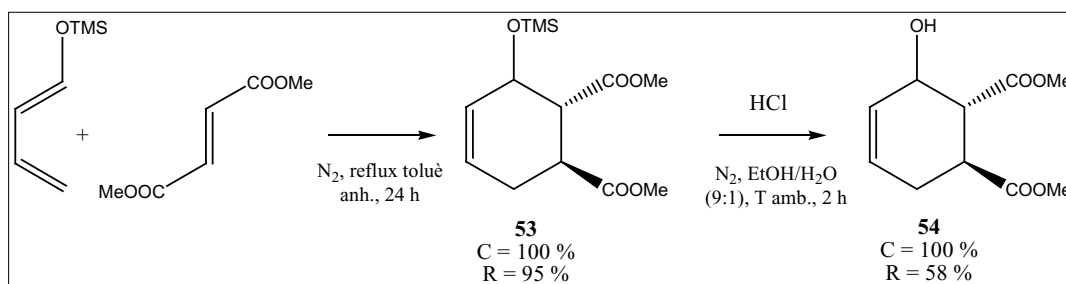
##### Obtenció dels compostos 53 i 54

En la primera reacció de Diels Alder<sup>67</sup> s'obtingué una mescla de dos diastereòmers. Com ja s'ha comentat, l'1-trimetilsiloxi-1,3-butadiè de partida és una mescla de dos diastereòmers, un 19 % del producte en *cis* i un 81 % del producte en *trans*. En canvi, com que el dienòfil emprat, fumarat de dimetil és un únic isòmer, el *trans*, la configuració dels dos grups ester ja queda fixada.

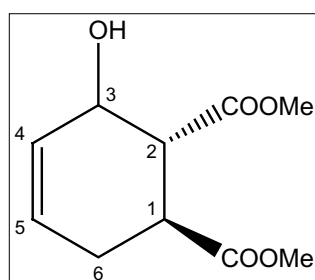
La hidròlisi del grup TMS es realitzà amb àcid clorhídric<sup>80</sup>, ja que resultats obtinguts anteriorment en el grup de recerca amb el mateix tipus de compostos, però amb l'ester etílic, eren molt bons. En aquest cas, però no s'obté un rendiment tan bo ja que part de l'ester s'hidrolitza a àcid.

<sup>67</sup> a) Ogilvie, K.; Thomson, E. A.; Quilliam, M. A.; Westmore, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 33, 2865-2868.

b) Hurst, D. T.; McInnes, A. G. *Can. J. Chem.* **1995**, 43, 2004-2011.


 Esquema 4. 13. Obtenció dels compostos **53** i **54**.

En aquest punt, quan el grup hidroxil està lliure (compost **54**), és el millor moment de separar els dos diastereòmers mitjançant cromatografia en columna *flash*, ja que tenen un  $R_f$  força diferenciat. Es pot assumir que de la mateixa manera que en el cas de la reacció de Diels Alder amb fumaronitril, el diastereòmer majoritari serà aquell que tingui els tres grups en *trans*, per raons de minimització de l'energia interna, de manera que disminueix l'impediment estèric. Aquesta hipòtesi es verificà determinant la configuració relativa dels diastereòmers del compost **54** a partir dels seus espectres de  $^1\text{H}$  RMN. Es pot determinar la configuració del grup hidroxil considerant la constant d'acoblament entre H2 i H3 per a cadascun dels diastereòmers. En la Taula 4. 18 s'indiquen els desplaçaments químics en *ppm* d'H1, H2 i H3 corresponents al espectres de  $^1\text{H}$  RMN dels compostos **54a** i **54b**, així com les constants d'acoblament trobades. En la Figura 4. 21 i la es mostren les ampliacions dels senyals d'aquests protons en els corresponents espectres de  $^1\text{H}$  RMN.



	<b>54a</b>	<b>54b</b>
H1	2.97 $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = J_3 = 11.0$ Hz	3.04 $J_1 = 5.5$ Hz, $J_2 = J_3 = 11.5$ Hz
H2	2.78 $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 11.4$ Hz	2.96 $J_1 = 3.8$ Hz, $J_2 = 12.2$ Hz
H3	4.45 $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz, $J_3 = 8.8$ Hz, H3	4.51-4.52

 Taula 4. 18. Senyals en *ppm* corresponents a H1, H2 i H3 en l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN, així com les constants d'acoblament trobades per a cada diastereòmer de **54**.

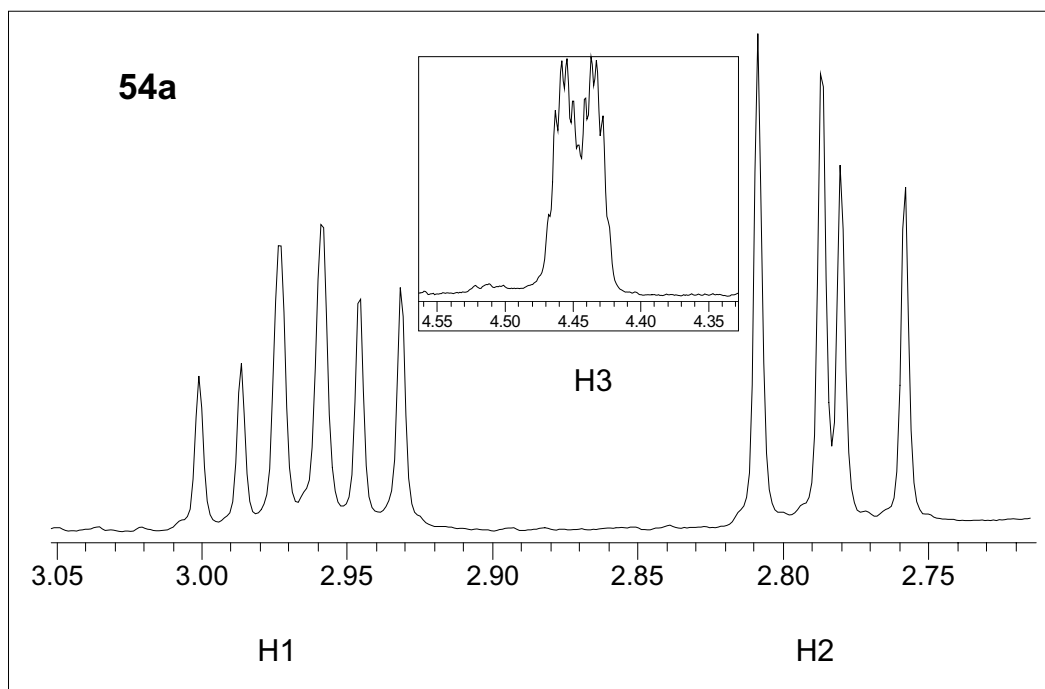


Figura 4. 20. Senyals d'H1, H2 i H3 de l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN del diastereòmer 54a.

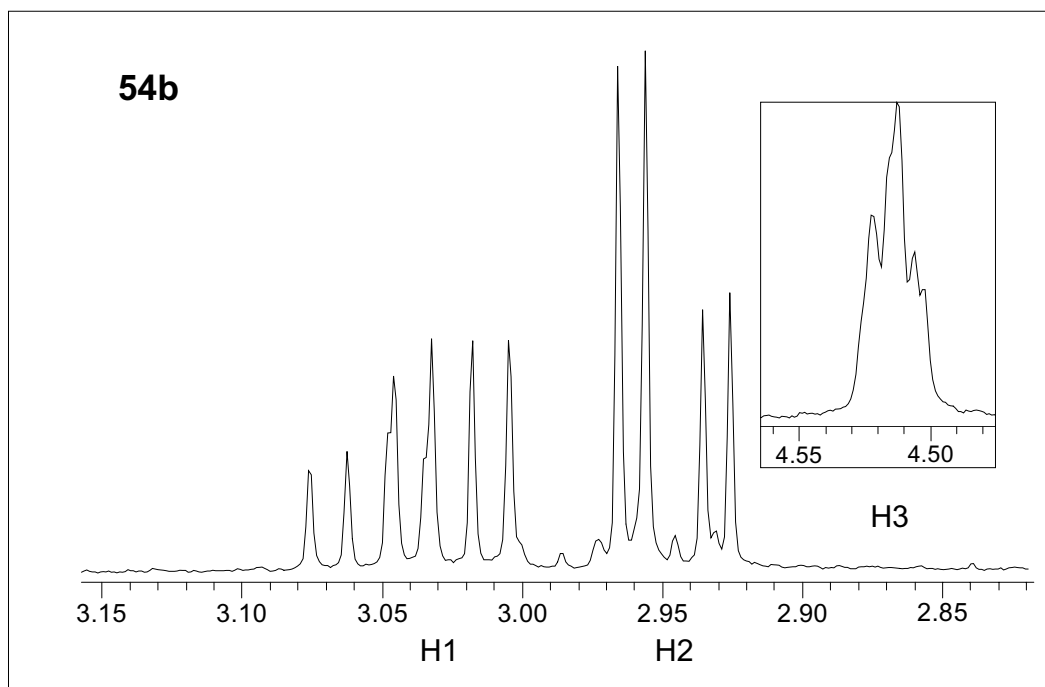


Figura 4. 21. Senyals d'H1, H2 i H3 de l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN del diastereòmer 54b.

La constant d'acoblament dels protons H2 i H3 depèn de l'angle que formen, de manera que serà diferent en funció de la configuració adoptada per aquests dos protons, *cis* o *trans*. Per determinar aquest angle haurem de considerar la conformació més estable, minimitzada mitjançant el càlcul computacional MOPAC, que en principi serà la conformació amb el màxim nombre de substituents en posició equatorial, tal i com es mostra en la figura.

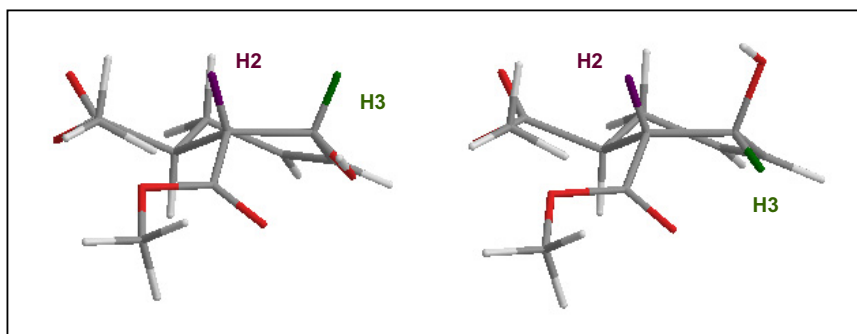


Figura 4. 22. Conformació més estable de 54a i 54b.

Quan H2 i H3 adopten una configuració relativa *trans* l'angle que formen aquests dos protons és proper a 130 °, en canvi quan estan en *cis* l'angle que formen és proper a 20 °. Mitjançant l'equació de Karplus es pot calcular la constant d'acoblament teòrica per aquests angles i comparant-les amb les constants d'acoblament trobades experimentalment es pot determinar la disposició relativa dels protons H2 i H3 dels dos diastereòmers, és a dir, la seva configuració relativa. Aquesta és la que es mostra en la Figura 4. 23.

Compost	$\alpha$	$J$ calculada	$J$ experimental
54a	20 °, <i>cis</i>	7.7 Hz	8.6 Hz
54b	130 °, <i>trans</i>	3.6 Hz	3.8 Hz

Taula 4. 19. Constants d'acoblament calculades i trobades experimentalment.

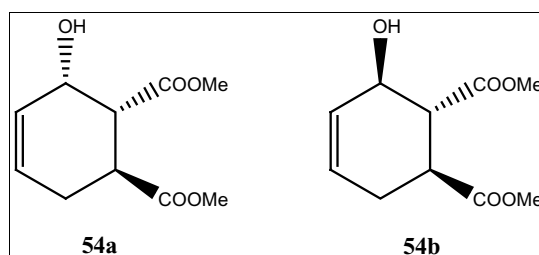
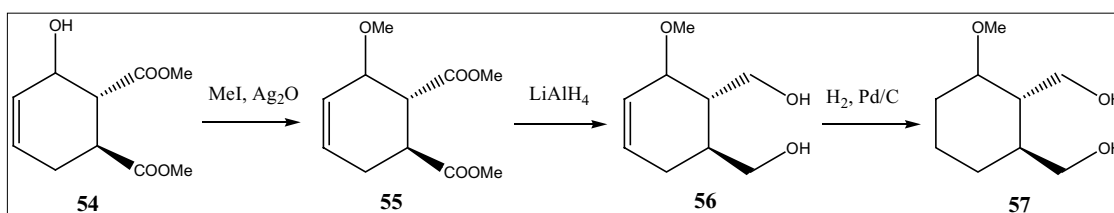


Figura 4. 23. Configuració de 54a i 54b.

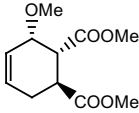
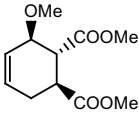
#### 4.4.1.2. Reacció de metilació, reducció del grup ester i hidrogenació catalítica del doble enllaç. Obtenció dels compostos 55, 56 i 57

A partir d'aquest moment la síntesi dels dos diastereòmers es realitzà en paral·lel, emprant la mateixa metodologia. En principi es tractaran les reaccions conjuntament per als dos diastereòmers, en el cas d'haver-hi alguna diferència significativa es comentarà particularment. En l'Esquema 4. 14 es resumeixen les reaccions de metilació<sup>74</sup>, reducció del grup ester i hidrogenació catalítica del doble enllaç.



Esquema 4. 14. Obtenció del compostos 55, 56 i 57.

La primera reacció de metilació és lenta, però funciona força bé. A diferència del cas dels nitrils no cal treballar a 4 °C i es pot treballar a temperatura ambient. L'hidrogen H<sub>2</sub> ja no té un caràcter tan àcid i no s'observa la formació de subproducte aromàtic. Les condicions experimentals emprades i els resultats obtinguts per a cada diastereòmer en la reacció de metilació es resumeixen en la Taula 4. 20.

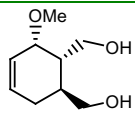
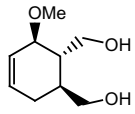
Reactiu	Condicions	Producte	C (%)	R (%)
<b>54a</b>	N <sub>2</sub> , T amb., ACN anh., 7 dies	 <b>55a</b>	100	99
<b>54b</b>	N <sub>2</sub> , T amb., ACN anh., 7 dies	 <b>55b</b>	100	77

Taula 4. 20. Condicions experimentals i resultats en la reacció de metilació per a l'obtenció dels compostos 55a i 55b.

El següent pas fou la reducció dels esters a alcohols, emprant hidruir d'alumini i liti com a agent reductor. Aquesta reducció no presentà cap complicació. El *quenching* amb aigua fou més lent que habitualment, calgué esperar unes tres o quatre hores fins a observar la formació d'un precipitat blanc. L'obtenció del diol es verificà fàcilment per espectroscòpia d'IR, ja que s'observa l'aparició d'una banda ampla a 3357 cm<sup>-1</sup> (**56a**) i a 3347 cm<sup>-1</sup>

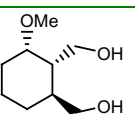
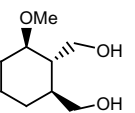


(**56b**), corresponent a la vibració de tensió de l'enllaç O-H. Les condicions experimentals emprades i els resultats obtinguts per a cada diastereòmer en la reducció a alcohol es resumeixen en la Taula 4. 21.

Reactiu	Condicions	Producte	C (%)	R (%)
<b>55a</b>	N <sub>2</sub> , T amb., THF anh., 1:30 h	 <b>56a</b>	100	97
<b>55b</b>	N <sub>2</sub> , T amb., THF anh., 1:30 h	 <b>56b</b>	100	100

Taula 4. 21. Condicions experimentals i resultats en la reacció de reducció per a l'obtenció de **56a** i **56b**.

És en aquest punt que es realitzà la hidrogenació del doble enllaç, per a obtenir l'amina saturada. No s'hidrogenà l'azida directament pels motius ja esmentats. En aquesta reacció es va emprar un catalitzador de Pd/C al 10 %. La desaparició dels protons olefínics se segueix fàcilment per espectroscòpia de <sup>1</sup>H RMN. Les condicions experimentals emprades i els resultats obtinguts per a cada diastereòmer en la hidrogenació catalítica del doble enllaç es resumeixen en la Taula 4. 22.

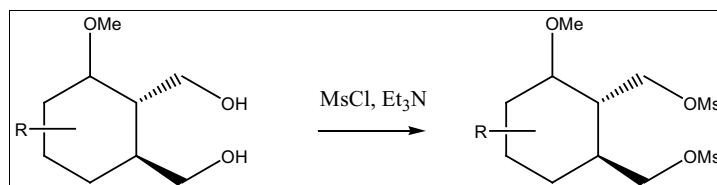
Reactiu	Condicions	Producte	C (%)	R (%)
<b>56a</b>	H <sub>2</sub> , Pd/C 10 % en pes, T amb., EtOH, 12 h	 <b>57a</b>	100	91
<b>56b</b>	H <sub>2</sub> , Pd/C 10 % en pes, T amb., EtOH, 16 h	 <b>57b</b>	100	92

Taula 4. 22. Condicions experimentals i resultats en la hidrogenació catalítica del doble enllaç per a l'obtenció de **57a** i **57b**.

#### 4.4.1.3. Reacció de mesilació. Obtenció dels compostos **58** i **59**

A partir d'aquest moment es realitzaren quatre reaccions en paral·lel. Les corresponents als dos diastereòmers amb l'anell insaturat i als dos diastereòmers amb l'anell saturat. Com que les reaccions no presenten diferències significatives es presenten de forma conjunta.

S'optà per aquest mètode de mesilació,<sup>81</sup> on s'empra trietilamina per neutralitzar i no pas piridina, com en el cas de la mesilació del diol **67**, ja que s'obtingueren millors rendiments. Es tracta d'una reacció ràpida, l'única consideració que cal tenir és treballar a baixa temperatura i refredar les solucions emprades en el *work up*.



Esquema 4. 15. Reacció de mesilació.

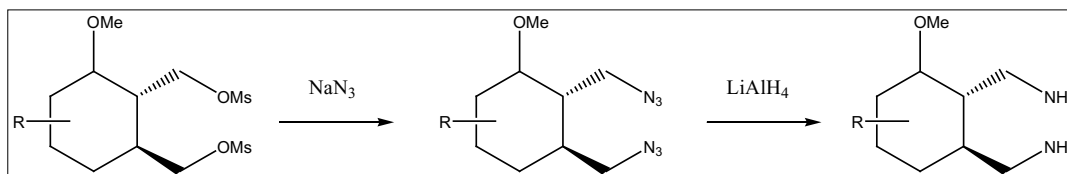
Reactiu	Condicions	Producte	C (%)	R (%)
<b>56a</b>	N <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , - 10 °C, 25 min.	<b>58a</b>	100	93
<b>56b</b>	N <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , - 10 °C, 25 min.	<b>58b</b>	100	89
<b>57a</b>	N <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , - 10 °C, 25 min.	<b>59a</b>	100	81
<b>57b</b>	N <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , - 10 °C, 25 min.	<b>59b</b>	100	71

Taula 4. 23. Condicions experimentals i resultats per a l'obtenció de **58** i **59**.

#### 4.4.1.4. Reacció d'azidació i reducció a amina. Obtenció dels compostos **60**, **61**, **62** i **63**

Els dos últims passos per a l'obtenció dels lligands desitjats són la formació de l'azida a partir del mesilat i la posterior reducció amb hidrur d'alumini i liti per a obtenir la diamina desitjada, tal i com es mostra en l'Esquema 4. 16.

<sup>81</sup> Crossland, R. K.; Servis, K. L. *J. Org. Chem.* **1970**, 35 (9), 3195-3196.


**Esquema 4. 16.** Formació de l'azida i reducció a amina.

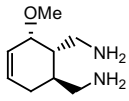
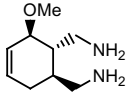
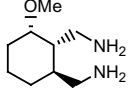
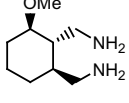
El mètode de síntesi per a l'obtenció de la diazida<sup>82</sup> no presentà cap complicació i s'obtingué el producte desitjat amb un bon rendiment. L'azida s'identificà, sobretot, per l'aparició d'una banda a  $2099\text{ cm}^{-1}$  en l'espectre d'IR, corresponent a la vibració de tensió del grup azido. En la Taula 4. 24 es resumeixen les condicions experimentals emprades i els resultats obtinguts per a cadascun dels diastereòmers del producte saturat i insaturat.

Reactiu	Condicions	Producte	C (%)	R (%)
<b>58a</b>	N <sub>2</sub> , DMSO, 120 °C, 20 min.	 <b>60a</b>	100	73
<b>58b</b>	N <sub>2</sub> , DMSO, 120 °C, 20 min.	 <b>60b</b>	100	73
<b>59a</b>	N <sub>2</sub> , DMSO, 120 °C, 20 min.	 <b>61a</b>	100	81
<b>59b</b>	N <sub>2</sub> , DMSO, 120 °C, 20 min.	 <b>61b</b>	100	90

**Taula 4. 24.** Condicions experimentals i resultats de la formació de les diferents azides.

La reducció d'azida a amina es realitzà, tal i com és habitual, emprant hidrur d'alumini i liti com a agent reductor. La conversió i el rendiment foren molt bons i ja no s'obtingué una mescla de productes com en el cas de la reducció dels nitrils. Les condicions experimentals emprades i la conversió i rendiment obtinguts en cada cas s'especifiquen en la Taula 4. 25.

<sup>82</sup> Cerè, V.; Peri, F.; Pollicino, S.; Ricci, A. *Synlett* **1998**, 1197-1198.

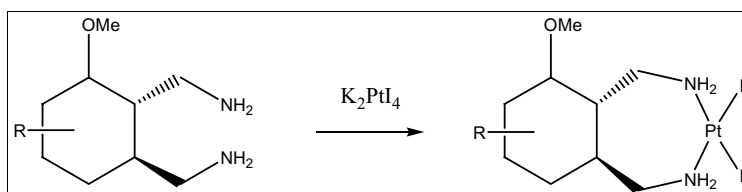
Reactiu	Condicions	Producte	C (%)	R (%)
<b>60a</b>	N <sub>2</sub> , reflux THF anh., 4 h.		100	99
<b>60b</b>	N <sub>2</sub> , reflux THF anh., 4 h.		100	99
<b>61a</b>	N <sub>2</sub> , reflux THF anh., 5 h.		100	100
<b>61b</b>	N <sub>2</sub> , reflux THF anh., 5 h.		100	100

 Taula 4. 25. Condicions experimentals i resultats en l'obtenció de les amines **62** i **63**.

## 4.4.2. Síntesi dels compostos de platí

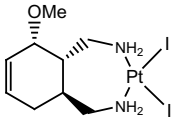
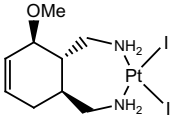
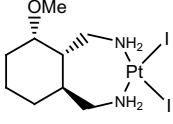
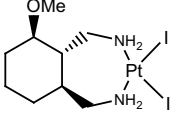
### 4.4.2.1. Síntesi dels complexos **64** i **65**

La coordinació dels lligands al platí es va dur a terme seguint el mètode de síntesi descrit en la bibliografia<sup>73</sup> i comentat anteriorment. S'emprà la mateixa metodologia en tots els casos, per a l'obtenció dels complexos **64a**, **64b**, **65a** i **65b**.



Esquema 4. 17. Coordinació al platí.

En la Taula 4. 26 es resumeixen les condicions experimentals emprades i els rendiments obtinguts. Els complexos de platí han estat caracteritzats per espectroscòpia d'IR, espectrometria de masses, anàlisi elemental i espectroscòpia de <sup>1</sup>H RMN. Es realitzaren proves de crisatllització, però en cap cas s'obtingueren cristalls aptes per a la difracció de raigs X.

Reactiu	Condicions	Producte	R (%)
<b>62a</b>	H <sub>2</sub> O, 60 °C, 1 h.		89
<b>62b</b>	H <sub>2</sub> O, 60 °C, 1 h.		90
<b>63a</b>	H <sub>2</sub> O, 60 °C, 1 h.		70
<b>63b</b>	H <sub>2</sub> O, 60 °C, 1 h..		81

Taula 4. 26. Condicions experimentals i resultats per a l'obtenció dels complexos de platí (II).

El rendiment global de tot el procés de síntesi, a partir dels reactius comercials 1-trimetilsililoxi-1,3-butadiè i fumarat de dimetil, per a l'obtenció dels diferents compostos de platí es mostra en la Taula 4. 27.

Producte	R
<b>64a</b>	32 %
<b>64b</b>	25 %
<b>65a</b>	22 %
<b>65b</b>	20 %

Taula 4. 27. Rendiment global de tot el procés per a cada compost de platí obtingut.

S'observa que els rendiments globals per a la síntesi via azides són una mica inferiors als de la ruta via nitrils, la qual cosa és normal si tenim en compte que es realitzà amb un major nombre de passos. Tot i així no són massa inferiors i aquesta via permet obtenir els productes desitjats, tot i que el grup en posició al·lílica estigui més impedit estèricament.

## 4.5. Síntesi dels compostos 71, 72 i 74

### 4.5.1. Síntesi del lligand 70

En principi per a l'obtenció de l'amina **70** es podria emprar la ruta via nitrils ja que no hi ha problemes d'impediment estèric. S'emprà però, el mètode via azides perquè parteix de l'àcid ciclohexà-1,2-dicarboxílic disponible comercialment, la qual cosa des d'un punt de vista pràctic facilita la seva síntesi. La retrosíntesi plantejada es mostra en la Figura 4. 24.

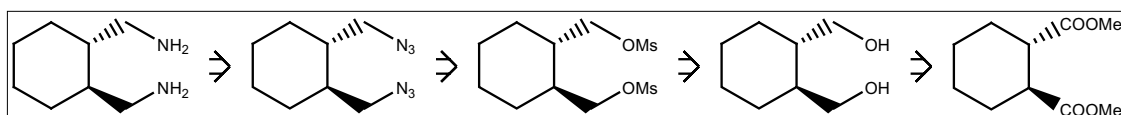


Figura 4. 24. Retrosíntesi per a l'obtenció de l'amina **70**.

En sentit sintètic la primera reacció és l'esterificació de l'àcid. La posterior reducció amb hidrur d'alumini i liti dona lloc al diol, a partir del qual s'obté el mesilat, l'azida i finalment l'amina desitjada.

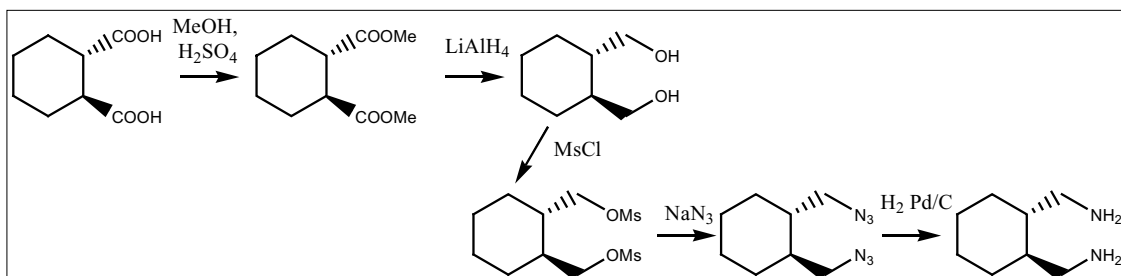
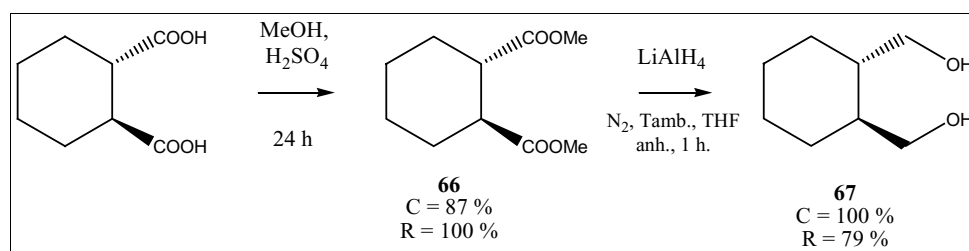


Figura 4. 25. Esquema sintètic per a l'obtenció de **70**.

#### 4.5.1.1. Reacció d'esterificació i reducció de l'ester a alcohol.

##### Obtenció dels compostos 66 i 67

Es parteix del reactiu comercial àcid *trans*-ciclohexà-1,2-dicarboxílic, és a dir que la configuració relativa dels grups carboxílics serà *trans* i en principi es manté durant tota la ruta sintètica.


 Esquema 4. 18. Obtenció dels compostos **66** i **67**.

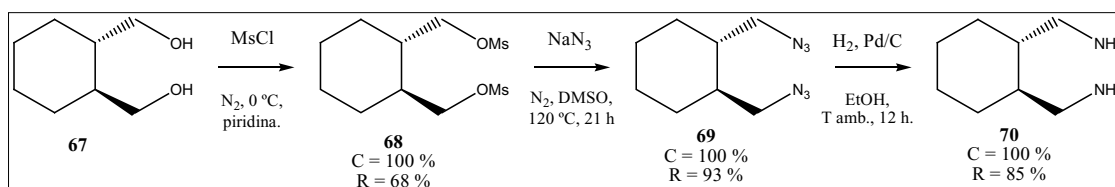
La primera reacció d'esterificació no va donar cap complicació, tingué lloc amb bona conversió i rendiment. Es va optar per l'obtenció de l'ester metílic, ja que facilita la interpretació mitjançant espectroscòpia de  $^1\text{H}$  RMN, gràcies a la presència dels singlets dels metils que s'empren com a senyals diagnòstic. S'observa un singlet a 3.67 ppm corresponent als dos metils, en aquest cas magnèticament equivalents ja que la molècula presenta un eix de rotació C2. És per aquest motiu que s'observa un únic senyal.

La reducció dels grups esters a alcohols fou pràcticament instantània. Es realitzà a temperatura ambient i s'empirà hidrur d'alumini i liti com a agent reductor. La formació de l'alcohol s'identificà principalment per espectroscòpia d'IR i  $^1\text{H}$  RMN. S'observa una banda ampla a  $3319\text{ cm}^{-1}$  en l'espectre d'IR, corresponent a la vibració de tensió dels grups hidroxil. En l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN s'observa la desaparició dels grups metil de l'ester i l'aparició d'un multiplet a 3.47-3.68 ppm, corresponent als protons en  $\alpha$  al grup hidroxil.

#### 4.5.1.2. Reaccions de mesilació, azidació i reducció a amina.

##### Obtenció dels compostos **68**, **69** i **70**

Els tres següents passos sintètics donaren lloc al lligand desitjat **70**. En l'Esquema 4. 19 es descriuen les reaccions amb les condicions experimentals emprades, així com la conversió i rendiment obtinguts en cadascun dels passos.


 Esquema 4. 19. Obtenció dels compostos **68**, **69** i **70**.

La reacció de mesilació es realitzà segons el mètode descrit en la bibliografia,<sup>83</sup> però el rendiment no fou massa alt. A més aquest mètode presenta el desavantatge d'emprar piridina, que dóna lloc a derivats de piridini com a subproducte, amb la qual cosa disminueix el rendiment. És per aquest motiu que en altres mesilacions realitzades s'emprà un mètode distint, on s'utilitzava trimetilamina en comptes de piridina.

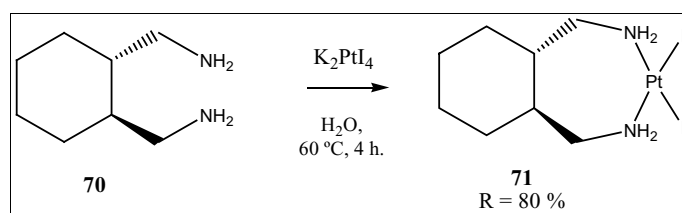
La reacció per a l'obtenció de l'azida **69** va funcionar molt bé i amb bons rendiments.<sup>82</sup> L'azida s'identificà mitjançant espectroscòpia d'IR, s'observa un banda molt característica a  $2097\text{ cm}^{-1}$ , corresponent a la vibració de tensió del grup azido.

Finalment la reducció de l'azida conduí a l'amina **70** desitjada. En aquest cas la reducció es realitzà per hidrogenació emprant un catalitzador de Pd/C al 10 % i tingué lloc amb bon resultats. La reacció es va seguir per espectroscòpia d'IR, observant-se la desaparició de la banda a  $2097\text{ cm}^{-1}$ , corresponent al grup azido, i l'aparició d'una banda a  $3293\text{ cm}^{-1}$ , corresponent a la tensió N-H.

## 4.5.2. Síntesi dels compostos de platí

### 4.5.2.1. Obtenció del complex **71**

S'obtingué el producte sense problemes seguint el mètode descrit. El producte es caracteritzà per espectroscòpia d'IR, espectrometria de masses, anàlisi elemental i espectroscòpia de  $^1\text{H}$  RMN. El rendiment global per a tot el procés sintètic a partir de l'àcid *trans*-ciclohexà-1,2-dicarboxílic fou del 30 %, que no és del tot baix si tenim en compte que es tracta d'una síntesi amb sis passos.



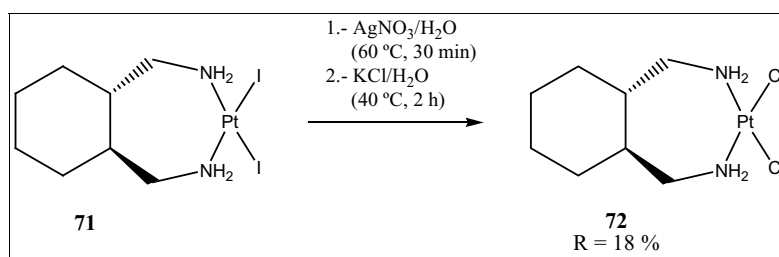
Esquema 4. 20. Obtenció del compost **71**.

<sup>83</sup> a) Looker, J. H.; Okamoto, T. T.; Magnuson, E. R.; Shaneyfelt, D. L.; Prokop, R. S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4349-4353.



#### 4.5.2.2. Obtenció del complex 72

Es va provar d'obtenir el complex amb clorurs com a lligands làbils. Inicialment es va provar de sintetitzar el compost **72** mitjançant el mètode més habitual, fent reaccionar el lligand dissolt en etanol amb el  $K_2PtCl_4$  dissolt en aigua però s'obtingué una mescla irresoluble de compostos. Llavors s'optà pel mètode descrit en la anteriorment (Figura 4.14), el qual parteix del producte **71**.



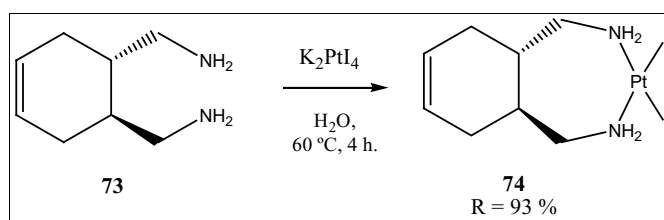
Esquema 4. 21. Obtenció del complex **72**.

S'obtingué el producte **72** en poca quantitat (16 mg), a causa d'un baix rendiment (18 %). Aquest baix rendiment també fa disminuir molt el rendiment global de tot el procés (5 %). El problema principal en aquesta reacció pot ser la baixa solubilitat del producte de partida **71** en aigua, una alternativa seria realitzar la reacció emprant acetona com a dissolvent.

La caracterització del producte **72** es realitzà mitjançant espectroscòpia de  $^1H$  RMN, IR i espectrometria de masses. Aquest procés s'optimitzarà en un futur per tal d'obtenir els diferents compostos amb clorurs com a lligands làbils o bé altres lligands làbils, com l'oxalat, que puguin modificar la farmacocinètica dels complexos.

#### 4.5.2.3. Obtenció del complex 74

El lligand **73** ha estat sintetitzat per en Jordi de Mier i Vinué a partir del diastereòmer amb els grups metilamino en disposició *cis*. El producte de platí s'ha obtingut amb un bon resultat segons el mètode descrit.



Esquema 4. 22. Obtenció del complex 74.

## 4.6. Resum del capítol

S'ha sintetitzat una família de compostos de platí (II), amb diamines com a lligands, amb característiques estructurals similars, amb l'objectiu de poder comparar la influència dels diferents grups funcionals o la seva estereoquímica en l'activitat citoregulara.

La síntesi dels lligands s'ha dut a terme mitjançant dues vies. Via nitrils i via azides. El mètode via nitrils presenta el clar avantatge que s'obtenen les amines en menys passos, però té el problema de que no sempre la reducció de nitrils a amines es dona amb èxit. Per contra la síntesi via azides té l'inconvenient de que són necessaris més passos per arribar al final de la ruta sintètica, però cap de les reaccions presenta problemes i es donen amb bons rendiments.

S'ha provat de derivatitzar el compost **38** introduint grups que augmentin la lipofília dels compostos, però de moment els resultats obtinguts no han estat satisfactoris.

S'ha optat per la síntesi de compostos iodats davant la dificultat de sintetitzar-los pels mètodes habituals. Els compostos iodats presenten l'avantatge que són més solubles en acetona i acetoniril i per tant es facilita la seva caracterització.

S'ha obtingut el compost de platí **72** amb clorurs com a lligands. El rendiment però ha estat molt baix i caldria optimitzar la síntesi. Una possibilitat és la utilització d'acetona com a dissolvent.