

## **II. Síntesi i caracterització dels compostos**

---



# Capítol 2.

## Síntesi de diamines terciàries

### 2.1. Introducció

El nostre grup ha centrat part de la recerca en la síntesi de nous compostos de platí, amb característiques estructurals que difereixen de les més clàssiques, per tal de poder establir noves correlacions estructura-activitat dins d'una mateixa família de compostos. En aquesta línia de treball s'han sintetitzat lligands dinitrogenats susceptibles de coordinar-se al platí. En una primera aproximació, s'ha treballat amb amines terciàries o secundàries amb la intenció inicial d'obtenir complexos quelats de set baules amb el platí. El comportament d'aquests lligands enfront del metall però, ha estat inusual, ja que la coordinació, o bé, no ha tingut lloc, o bé, s'ha produït preferentment a través d'un doble enllaç. Fins i tot en un cas s'ha perdut l'amina terciària donant lloc a un doble enllaç, que finalment s'ha coordinat al platí a través d'un enllaç de tipus  $\pi$ .

Ja s'ha comentat en la introducció que la coordinació dels lligands al metall mitjançant un enllaç organometàl·lic de tipus  $\pi$ , en certa manera, presenta un avantatge si es considera el mecanisme d'actuació d'aquest tipus de compostos. És per aquest motiu que els complexos **5** i **6** obtinguts no s'han descartat com a possibles agents citotòxics i s'han realitzat estudis d'interacció amb el DNA i assaigs d'activitat antiproliferativa. Així doncs, amb aquests complexos es pretén desplaçar els equilibris cap a la formació de l'adducte amb el DNA, ja que els enllaços organometàl·lics de tipus  $\pi$  presenten un major efecte *trans* que no pas les amines.<sup>49</sup>

Les amines sintetitzades són les que es mostren a continuació (Figura 2. 1), totes elles posseeixen un esquelet del tipus 1,2-bis(aminometil)ciclohexà amb diferents característiques estructurals comparables a l'hora d'establir una correlació amb l'activitat.

---

<sup>49</sup> Brown, D. B.; Khokhar, A. R.; Hacker, M. P.; McCormack, J. J. *Inorg. Chim. Acta* **1982**, 67, 45-52.

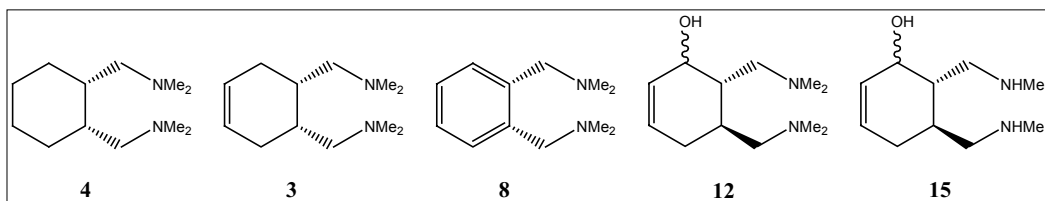


Figura 2. 1. Diamines sintetitzades.

Els mètodes de síntesi que s'han seguit per a l'obtenció dels lligands són diversos. S'han escollit en funció de la disponibilitat comercial dels productes de partida, de la versatilitat de les reaccions, de manera que puguin donar lloc a un gran nombre de productes amb característiques estructurals similars i de la senzillesa de síntesi, que permeti obtenir els productes en poques etapes i rendiments acceptables. S'ha treballat amb amines secundàries i terciàries per veure si la síntesi dels compostos de platí desitjats és factible i si la seva interacció amb el DNA i la seva activitat antitumoral és l'esperada. Com que es tracta d'una primera aproximació no es plantejarà la síntesi de forma enantioselectiva.

## 2.2. Síntesi dels compostos 5 i 6

### 2.2.1. Síntesi dels lligands 3 i 4

Per a l'obtenció dels lligands 3 i 4 es va plantejar la següent retrosíntesi, on el pas clau estava en aconseguir la diamida, ja que la posterior reducció amb hidrur d'alumini i liti semblava força evident. Així doncs, es pot partir de l'ester, de l'anhídrid, o bé de l'àcid, tots ells comercials.

Les diferents proves realitzades a partir de l'ester i de l'anhídrid<sup>50</sup> es van desestimar perquè no s'obtenia el producte desitjat. En canvi amb l'àcid la reacció fou immediata, emprant hexametilfosforotriamida [P(NMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, HMPT] com a reactiu. Només s'ha treballat amb aquesta fosforotriamida, però es poden emprar altres amides de l'àcid fosforós per a obtenir, en última instància, més varietat d'amines.<sup>51</sup>

<sup>50</sup> a) Eur. Pat. Appl. EP; 62, 161 (C1.C07C102100) 13 Oct. **1982**, US Appl.; 240, 367; 04 Mar. **1981**, 23pp.

b) Jacobs *The Chemistry of Amides* Vol. 15, Interscience Publishers, NY, **1970**, page 76.

<sup>51</sup> a) Burgada, R. *Ann. Chim.* **1963**, 8, 364-374.

b) Goldschmidt, S.; Krauss, H.L. *Angew. Chem.* **1955**, 67, 471-475.

c) Anderson, G.W.; Blodinger, J.; Young, R.W.; Welcher, A.D. *J.Am.Chem.Soc.* **1952**, 74, 5304-5306.

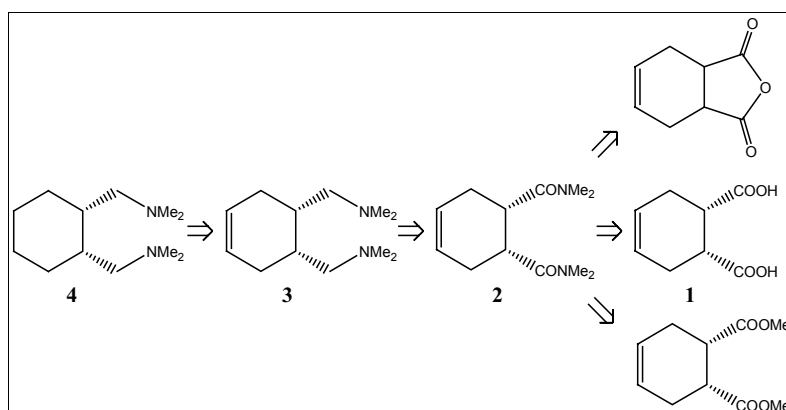


Figura 2. 2. Possibles retrosíntesis per a l'obtenció de 3 i 4.

Així doncs, en sentit sintètic<sup>52</sup> es parteix de l'anhídrid per a obtenir l'àcid, mitjançant hidròlisi àcida. Aquest, per reacció amb HMPT, dona la diamida, i s'obté la diamina per reducció amb hidrur d'alumini i liti. La hidrogenació del doble enllaç es realitza emprant un catalitzador de Pd/C. Totes les reaccions funcionen força bé i presenten l'avantatge que els productes no s'han de purificar mitjançant cromatografia en columna.

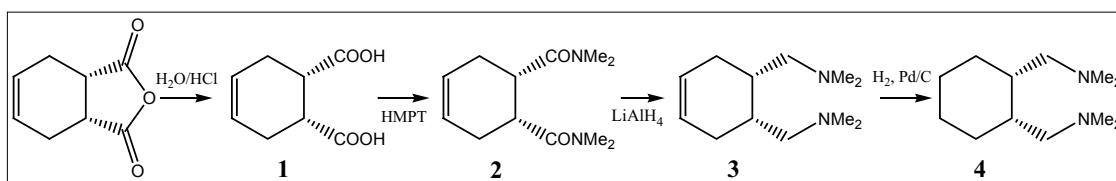
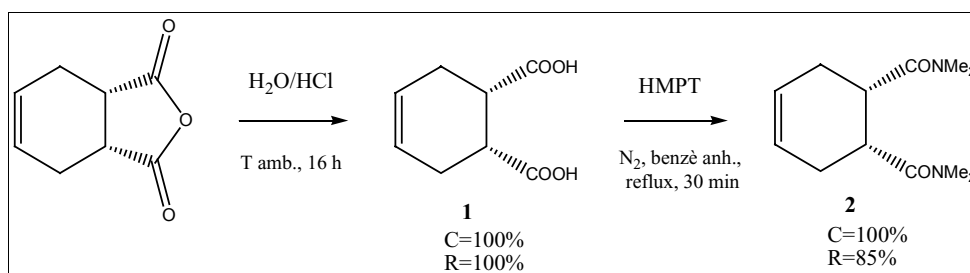


Figura 2. 3. Síntesi dels compostos 3 i 4.

### 2.2.1.1. Hidròlisi de l'anhídrid i reacció d'amidació. Obtenció dels compostos 1 i 2

La síntesi de l'àcid 4-ciclohexè-1,2-dicarboxílic es dugué a terme mitjançant la hidròlisi de l'anhídrid comercial en medi àcid. S'obtingueren resultats quantitius. La posterior reacció d'amidació es realitzà directament a partir de l'àcid 1. D'aquesta manera s'obté en un sol pas l'amida a partir de l'àcid. Aquests dos primers passos es resumeixen en l'Esquema 2. 1.

<sup>52</sup> Middlemas, E. D.; Quin, L. D. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2587-2589.



Esquema 2. 1. Obtenció dels compostos 1 i 2.

En principi sembla que la reacció d'amidació hagi de ser més desfavorable a partir de l'àcid que no a partir de l'èster o l'anhidrid, ja que l'hidròxid és molt pitjor grup sortint. Tanmateix, s'obtingué la *cis-N,N,N',N'*-tetrametil-ciclohex-4-è-1,2-dicarboxiamida **2** desitjada amb bons rendiment i conversió. La clau està en emprar hexametilfosforotriamida (HMPT) en comptes d'amina o amidur, d'aquesta manera la reacció està afavorida per la formació d'àcid fosfòric com a subproducte, i l'enllaç O-P és molt estable. El mecanisme que es postula<sup>53</sup> per aquesta reacció d'amidació es mostra en la Figura 2. 4.

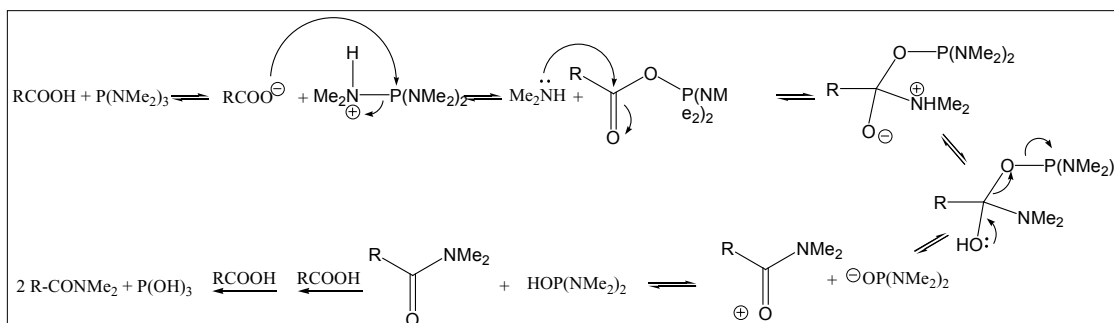


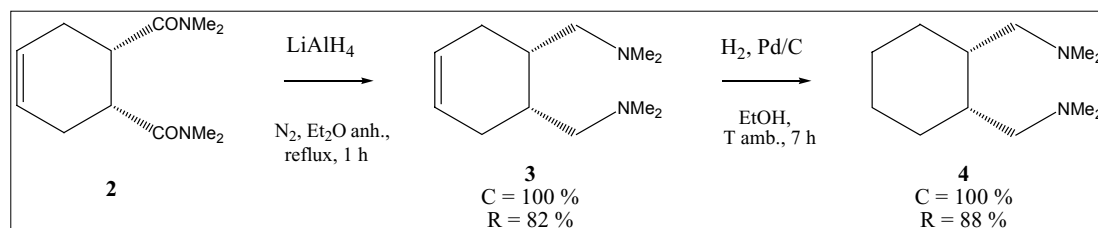
Figura 2. 4. Mecanisme proposat per a la reacció d'amidació de l'àcid amb HMPT.

### 2.2.1.2. Reducció a amina i hidrogenació catalítica del doble enllaç. Obtenció dels compostos 3 i 4

En la reducció de la diamida **2** per a l'obtenció de la *cis-N,N*-dimetil-1-[6-(*N,N*-dimetilamino-metil)-ciclohex-3-è-1-il]-metil-amina **3** s'emprà hidrur d'alumini i liti com a agent reductor donant bons resultats.<sup>52</sup> Per a què el rendiment sigui raonable és important treballar amb un medi fortament àcid, amb NaOH, durant el *work up* ja que les

<sup>53</sup> Gras, J. L.; Kong Win Cheng, Y. Y.; Guerin, A. *Synthesis* **1985**, 74-75.

sals amfòteres d'alumini, que es formen com a productes secundaris, podrien retenir l'amina per coordinació o per reacció àcid-base. El control d'aquesta reacció es dugué a terme per espectroscòpia d'infraroig, observant-se la desaparició de la banda a  $1645\text{ cm}^{-1}$ , corresponent a la tensió C=O de l'amida. També s'observà, en l'espectre de  $^1\text{H RMN}$ , l'apantallament dels protons corresponents als grups metil (2.20 ppm) de l'amina, per comparació amb els de l'amida (2.73, 2.75, 2.85, 2.87 ppm).



Esquema 2. 2. Obtenció dels compostos 3 i 4.

En la posterior reacció d'hidrogenació<sup>54</sup> s'emprà un catalitzador de Pd/C al 10 % per a l'obtenció de la *cis-N,N*-dimetil-1-[6-(*N,N*-dimetilamino-metil)-ciclohexil]-metilamina **4**. S'observà la desaparició total dels senyals dels protons olefínics per  $^1\text{H RMN}$ , la qual cosa posà de manifest que la conversió i el rendiment eren quantitius, però s'aïllà només el 88 % del producte hidrogenat, per problemes d'adsorció sobre la superfície del catalitzador.

## 2.2.2. Síntesi dels compostos de platí

Per a la síntesi dels complexos de platí es va optar per emprar els mètodes més habituals<sup>55</sup> en aquest tipus de síntesi. En general s'utilitza tetracloroplatinat de potassi com a reactiu i aigua com a dissolvent. Si l'amina no és soluble en aigua, aleshores es prova de solubilitzar en un dissolvent miscible en aigua, o s'afegeix una mica d'àcid per augmentar-ne la solubilitat.

La caracterització dels compostos de platí no és senzilla ja que són insolubles en molts dissolvents. En general, són solubles en DMSO, però no pot recuperar-se el

<sup>54</sup> Roger Pagès Vall, *Màster en Química Experimental*, UB, Facultat de Química, Departament de Química Orgànica. Febrer de 2000.

<sup>55</sup> a) Calaf, M.; Caubet, A.; Moreno, V.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *J. Inorg. Biochem.* **1995**, *59*, 63-77.

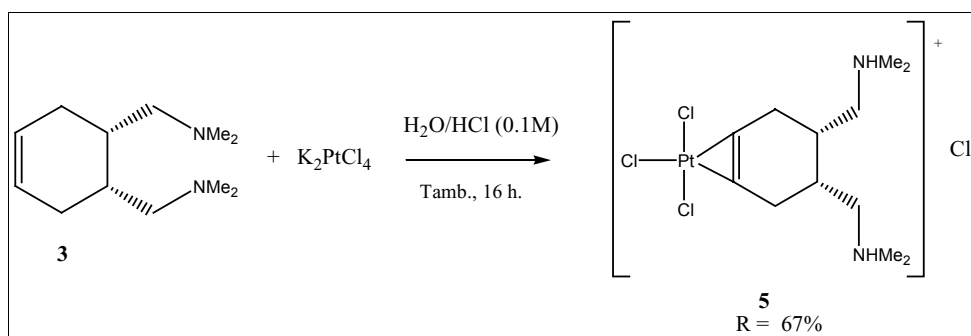
b) Onoa, G.B.; Moreno, V.; Font-Bardia, M.; Solans, X.; Pérez, M.J.; Alonso, C. *J. Inorg. Biochem.* **1999**, *75*, 205-212.

c) Gómez-Bosquet, M.; Moreno, V.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *Metal-Based Drugs* **1998**, *5*, 161-170.

producte. Si s'aconsegueixen cristalls òptims, la seva elucidació mitjançant difracció de raigs X és immediata.

### 2.2.2.1. Obtenció del clorur de *cis*-triclouro {*N,N*-dimetil-1-[6-(*N,N*-dimetilamoni-metil)-ciclohex-3-è-1-il]-metilamoni}-platí (II), **5**

Per a la coordinació del lligand **3** al platí es partí de tetracloroplatinat de potassi, soluble en aigua, i es va treballar en medi àcid per tal de solubilitzar l'amina en aigua. El producte obtingut fou inusual, ja que el lligand no es coordinà al platí a través dels grups amino, sinó que ho va fer a través del doble enllaç. Aquest fet s'ha atribuït, essencialment, a l'impediment estèric dels dos metils de les amines. D'altra banda també és ben coneguda l'afinitat de les olefines pel platí per formar compostos organometàl·lics mitjançant enllaços de tipus  $\pi$ .



Esquema 2. 3. Obtenció del compost **5**.

La formació d'aquest producte posa de manifest que la reacció àcid-base que protona les amines està més afavorida que no pas la coordinació d'aquestes al platí. Un cop les amines estan protonades és fàcil que el platí s'uneixi al lligand a través del doble enllaç.

La caracterització del producte es realitzà per anàlisi elemental, espectrometria de masses, espectroscòpia d'IR,  $^1\text{H}$  RMN.

És significatiu destacar que la banda d'IR corresponent a la tensió de l'enllaç C=C apareix a nombres d'ona més baixos en el complex ( $1624\text{ cm}^{-1}$ ) que en el lligand lliure ( $1650\text{ cm}^{-1}$ ). Aquest fenomen és degut a la retrodonació que es produeix des dels orbitals d plens del platí cap a l'orbital  $\pi^*$ , antienllaçant, de l'olefina, de manera que l'enllaç C=C es debilita, és a dir, disminueix el seu ordre d'enllaç i com a conseqüència el nombre d'ona corresponent a la vibració de tensió és menor.

Finalment l'estructura fou confirmada mitjançant difracció de raigs X de monocristall. En la Figura 2. 5 es mostra l'estructura molecular del complex **5** on s'aprecia que es



tracta d'un complex catiónic que té com a contraió un clorur. Aquest es troba enmig dels dos grups amoni per tal de compensar les càrregues, i així estabilitzar el complex. Els dos nitrògens estan en direccions oposades, a causa de l'impediment estèric i de la repulsió de càrregues del mateix signe. L'entorn de l'àtom metàl·lic és essencialment planoquadrat. El doble enllaç, i com a conseqüència el lligand, se situa perpendicular al pla del complex, tal i com és habitual en aquest tipus de compostos.

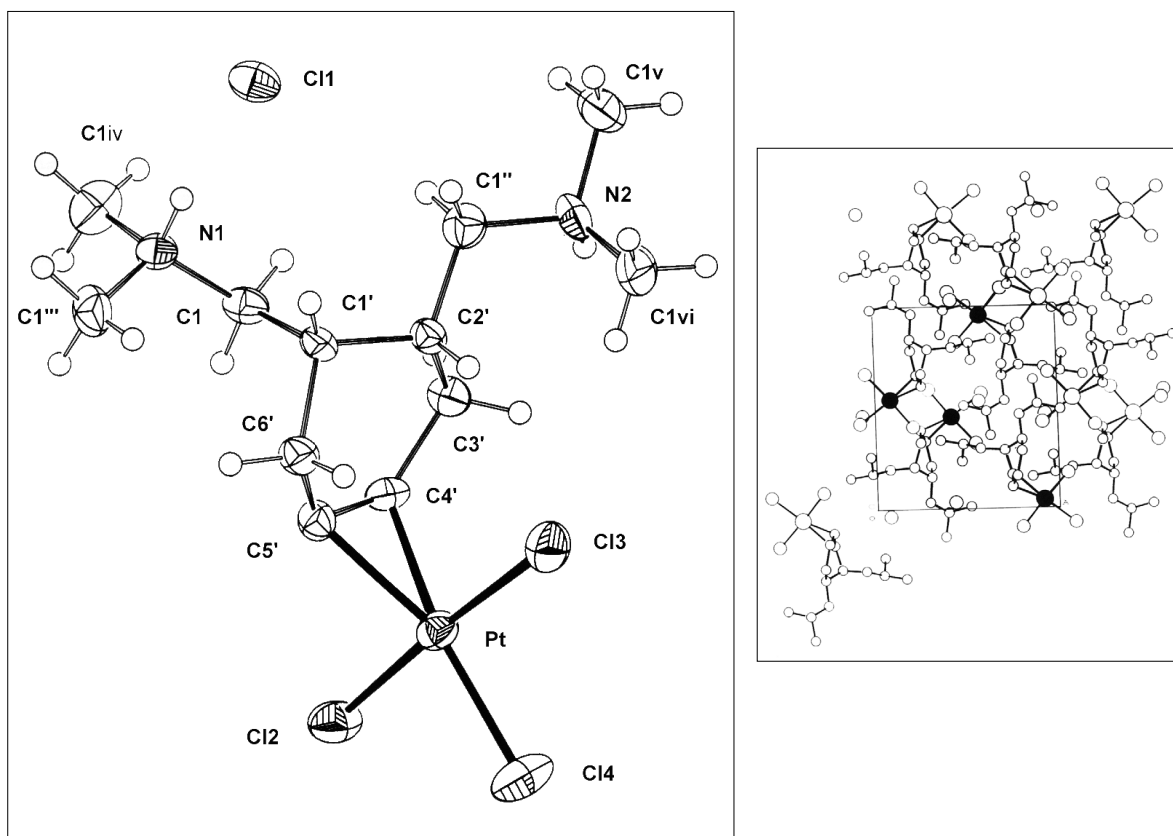


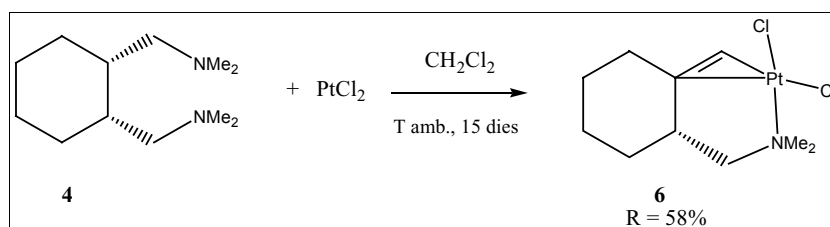
Figura 2. 5. Estructura molecular (esquerra) i cel·la unitat (dreta) del complex 5.

Les distàncies d'enllaç C-C presenten un valor mitjà de 1.530 Å, excepte la distància entre C3' i C4' que és de 1.390 Å, la qual cosa indica l'existència d'un doble enllaç entre aquests dos carbonis. En una olefina lliure la distància d'enllaç C=C és d'aproximadament 1.337 Å. La major distància C=C en el complex és deguda al fenomen de la retrodonació, que debilita aquest enllaç. Les taules amb les distàncies i angles d'enllaç més significatius del compost i les dades cristal·logràfiques i de refinament d'estructura es presenten en l'Annex I.

Finalment es pot dir que la ruta sintètica per a l'obtenció del complex 5 es produí amb pocs passos, quatre reaccions, i bons rendiments. El rendiment global del procés a partir de l'anhidrid *cis*-ciclohex-4-è-1,2-dicarboxílic comercial fou del 47 %.

### 2.2.2.2. Obtenció del dicloro{ $\eta^2$ -*N,N*-dimetil-1-(2-metiliden-ciclohexil)metilamina}platí (II), **6**

Amb l'amina **4** saturada s'eliminava la possibilitat de coordinació al platí a través d'un doble enllaç. A més s'emprà un dissolvent orgànic, capaç de solubilitzar l'amina (en aquest cas clorur de metilè), que evitava la utilització de medi àcid, i per tant s'evitava també la protonació dels grups amino. L'objectiu era facilitar la complexació al platí a través d'aquests grups amino. Com a reactiu s'emprà  $\text{PtCl}_2$  perquè es parcialment soluble en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , però com que la seva solubilitat no és massa elevada la reacció va transcorre molt lentament.



Esquema 2. 4. Obtenció del compost **6**.

Sorprenentment la coordinació del lligand **4** al platí també es produí a través d'un doble enllaç, en aquest cas generat per la pèrdua d'un dels grups dimetilamino, i de nou es posà de manifest l'afinitat del platí per les olefines.

Un possible mecanisme de reacció és el que es postula en la Figura 2. 6. En una primera etapa s'obtidria el complex coordinat per les dues amines. Després, es produiria un reordenament, provocant la pèrdua de dimetilamina i la formació del doble enllaç. Aquest es podria donar perquè el protó en  $\beta$  a l'amina interaccionaria amb el platí, debilitant així l'enllaç C-H.

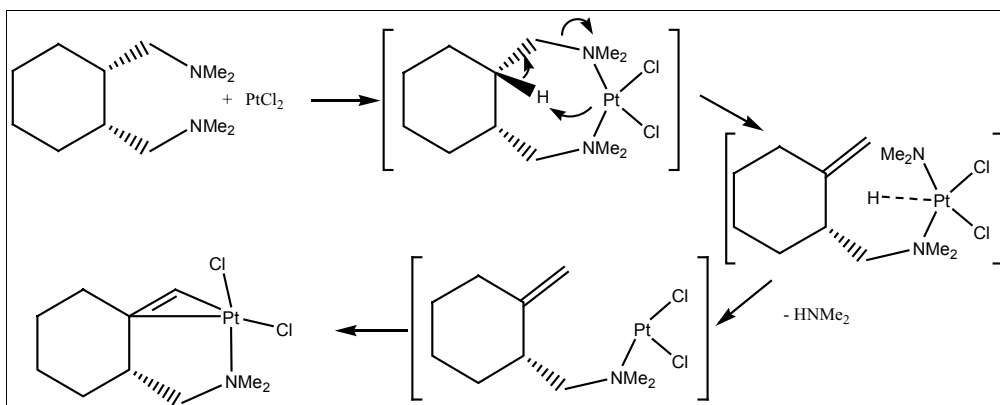
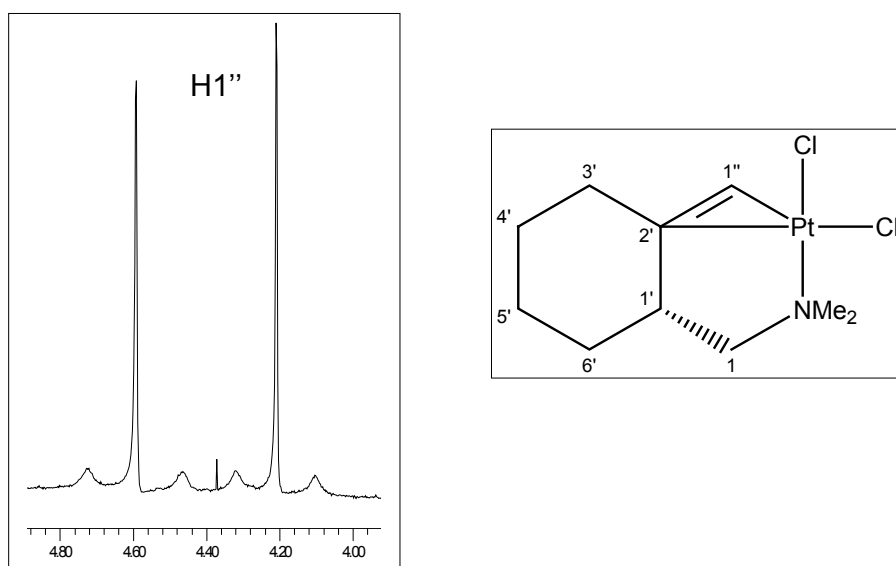


Figura 2. 6. Possible mecanisme de reacció per a la formació del complex **6**.

La caracterització del producte es realitzà per anàlisi elemental, espectrometria de masses, espectroscòpia d'IR,  $^1\text{H}$  RMN. Cal destacar que només s'aïllà un dels dos possibles diastereòmers. El platí s'uní només per una de les dues cares del doble enllaç, la que està en *trans* amb el grup metilamino. Això provoca que el protó  $\text{H}1''$  surti a camps més baixos que els que caldria esperar en l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN. La diastereoselectivitat de la reacció s'ha atribuït a l'impediment estèric que es produeix entre els grups metil de l'amina i el ciclohexà en el cas del diastereòmer que no es forma.

En l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN s'observa acoblament entre els dos protons olefínics  $\text{H}1''$  i el platí ( $J = 76.8 \text{ Hz}$ ,  $J = 65.7 \text{ Hz}$ ), tal i com es mostra en la Figura 2. 7. Aquests surten a camps més alts dels esperats (4.59 i 4.21 ppm) per efecte de la retrodonació del platí en aquest tipus d'enllaç.



**Figura 2. 7.** Senyals de l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN corresponents als protons olefínics  $\text{H}1''$  del complex **6**. S'observa acoblament amb el platí (dreta). Representació i numeració del complex **6** (esquerra).

L'estructura fou confirmada per difracció de raigs X de monocristall. El complex **6** és un complex neutre, el lligand es coordina al platí formant un quelat, a través de la dimetilamina i de l'olefina, mitjançant un enllaç organometàl·lic del tipus  $\eta^2$ . L'entorn de l'àtom metàl·lic és planoquadrat, lleugerament distorsionat probablement per la tensió que genera un anell de cinc baules. L'olefina se situa aproximadament perpendicular al pla del complex. La distància mitja C-C és de 1.535 Å, excepte entre C7-C8 que és de 1.383 Å, corresponent a un doble enllaç. Aquesta distància, igual que en el cas anterior, és major que la de l'olefina lliure, indicant de nou que existeix certa retrodonació del metall cap al doble enllaç. Les taules amb les distàncies i angles d'enllaç més

significatius del compost i les dades cristal·logràfiques i de refinament d'estructura es presenten en l'Annex I.

El rendiment global a partir de l'anhídrid comercial per a l'obtenció del complex **6** fou del 36 %, rendiment una mica inferior que en el cas de l'obtenció de **5**, la qual cosa és normal ja que en aquest cas hi ha un pas més en la ruta sintètica.

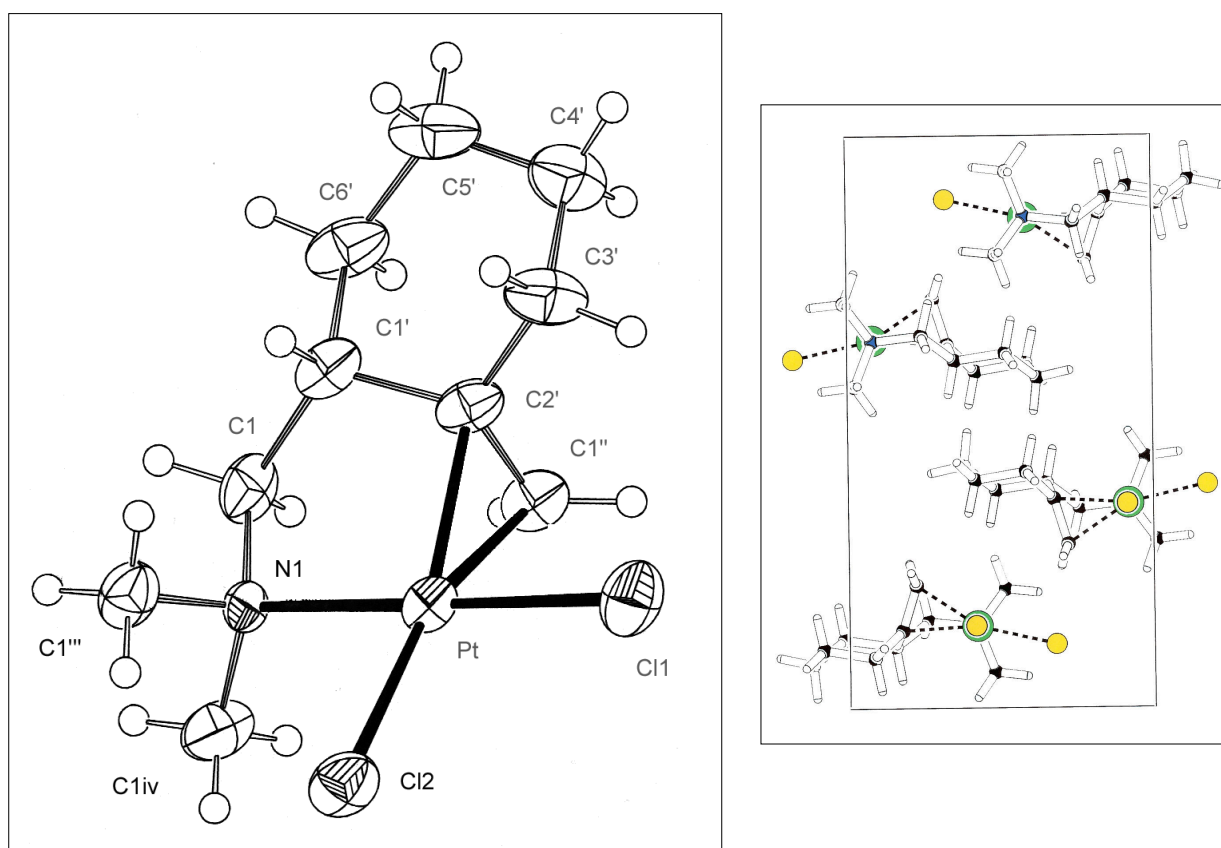


Figura 2. 8. Estructura molecular (esquerra) i cel·la unitat (dreta) del compost **6**.

## 2.3. Síntesi del compost 9

### 2.3.1. Síntesi del lligand 8

A l'hora de plantejar aquesta síntesi es va optar per seguir el mateix mètode que en la obtenció de les amines **3** i **4** anteriors, ja que s'havien obtinguts bons resultats. El plantejament retrosintètic és el que es mostra en la Figura 2. 9.

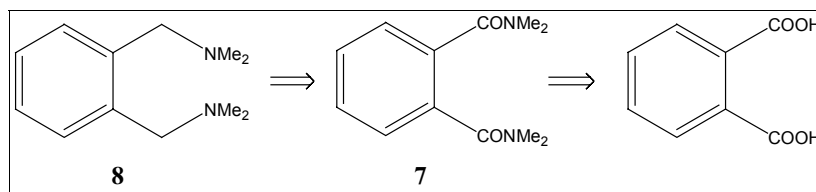


Figura 2. 9. Retrosíntesi per a l'obtenció de la diamina 8.

En sentit sintètic es parteix de l'àcid ftàlic, en aquest cas comercial, i per amidació amb HMPT s'obté l'amida, que per posterior reducció amb hidrur d'alumini i liti, dóna lloc al lligand aromàtic 8 desitjat.

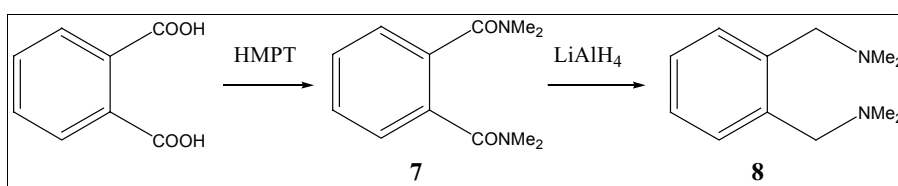
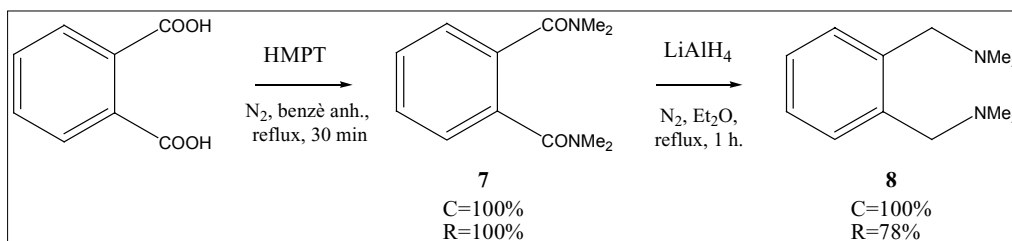


Figura 2. 10. Síntesi del compost 8.

### 2.3.1.1. Amidació de l'àcid ftàlic i reducció a amina. Obtenció dels compostos 7 i 8

Per a l'amidació de l'àcid ftàlic s'emprà HMPT com a reactiu i tant el rendiment com la conversió foren quantitius. S'obtingueren millors resultats que en el cas de l'amidació de l'àcid 3,3,6,6-tetrahidroftàlic, en les mateixes condicions, segurament a causa de fenòmens estèrics derivats de la planaritat de la molècula.

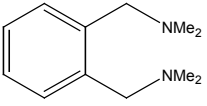
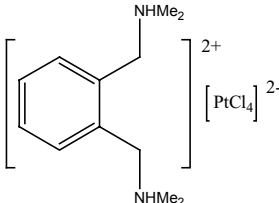
El següent pas ja fou l'obtenció de l'*N,N*-dimetil-1-[2-(*N,N*-dimetilamino-metil)-1-fenil]-metilamina 8 desitjada. La reducció també es dugué a terme amb hidrur d'alumini i liti com a agent reductor i els resultats foren els esperats.



Esquema 2. 5. Obtenció dels compostos 7 i 8.

### 2.3.2. Síntesi dels compostos de platí

Es realitzaren diferents proves de coordinació de la diamina aromàtica **8** al platí, totes elles es resumeixen en la Taula 2. 1. Tampoc s'obtingué el complex de platí esperat amb el platí coordinat a l'amina formant un anell de set baules, sinó que s'obtingué el compost **9**, el tetracloropalinat d'*N,N*-dimetil-1-[(2-*N,N*-dimetilamoni-metil)-1-fenil]-metilamoni. La justificació d'aquest fet és la mateixa que en els dos casos anteriors, la reacció àcid-base està més afavorida que la reacció de coordinació, quan es treballa en medi d'àcid clorhídric, a causa de l'impediment estèric dels metils.

| Lligand   | Reactiu                             | Condicions                                | Resultats   |
|---|-------------------------------------|---|---|
| <br><b>8</b> | $\text{K}_2\text{PtCl}_4$<br>(1 eq) | $\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$ 1M, 2 h.  | Sòlid taronja.<br><br><b>9</b> |
|   | $\text{PtCl}_2$<br>(1 eq)           | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , T amb., 7 dies | No reacciona.   |

Taula 2. 1. Intents de coordinació del lligand **8**. (eq = equivalents).

La caracterització del producte **9** es realitzà per anàlisi elemental, espectrometria de masses, espectroscòpia d'IR,  $^1\text{H}$  RMN. A més s'obtingueren cristalls que van permetre la seva completa elucidació estructural, mitjançant difracció de raigs X de monocristall (Figura 2. 11).

En l'estructura molecular pot apreciar-se com els dos grups amoni estan del tot allunyats per tal de minimitzar l'impediment estèric i de càrregues del mateix signe. Les distàncies d'enllaç C-C posen de manifest l'existència d'un anell aromàtic, aquestes són de l'ordre de 1.35 Å. Amb els angles d'enllaç es confirma la repulsió entre els dos grups amoni. Les taules amb les distàncies i angles d'enllaç més significatius del compost i les dades cristal·logràfiques i de refinament d'estructura es presenten en l'Annex I.

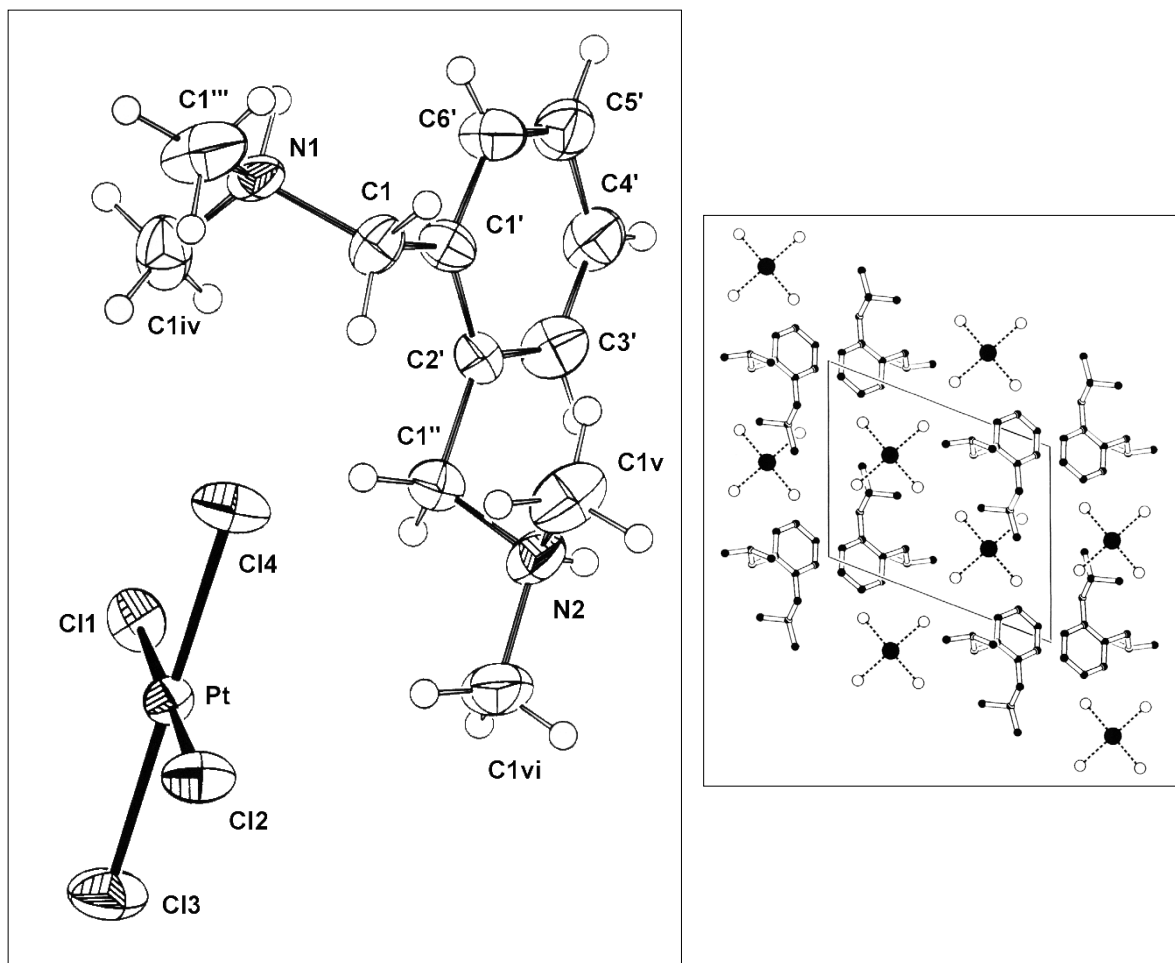


Figura 2. 11. Estructura molecular (esquerra) i cel·la unitat (dreta) del compost 9.

## 2.4. Síntesi del compost 13

### 2.4.1. Síntesi dels lligands 12 i 15

L'objectiu en aquest cas fou l'obtenció de lligands amb una posició al·lílica funcionalitzada, de manera que a partir d'aquests podria obtenir-se tota una altra sèrie de lligands, per exemple alcohols amb diferents grups protectors, o bé la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada. Per a la seva obtenció cal pensar en una altra estratègia sintètica. Es va plantejar un mètode que parteix d'una reacció de Diels Alder per tal de formar el cicle de

sis baules. S'empra un butadiè de partida, amb un grup hidroxil protegit en la posició 1, i un dienòfil amb grups atraients d'electrons (esters o clorurs d'àcid). En la Figura 2. 12 s'exposa de forma general la retrosíntesi plantejada.

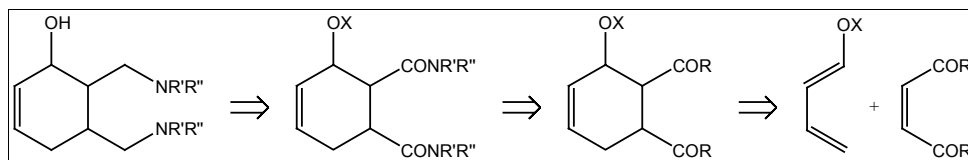


Figura 2. 12. Retrosíntesi per a l'obtenció de **12** i **15**.

Per a l'obtenció de les diamines, segons la retrosíntesi comentada, existeixen dues possibles aproximacions en funció del dienòfil emprat. La primera parteix del maleat de dietil, que és un producte molt accessible. Aquesta opció es va haver de descartar perquè la reacció d'amidació no fou completa i s'obtingué una mescla de productes molt difícil de separar. La segona alternativa parteix del clorur de fumaroïl comercial, que no presentà problemes en la reacció d'amidació ja que el clorur d'àcid és molt més reactiu enfront d'amines que no pas el grup ester. En la Figura 2. 13 es mostra en sentit sintètic aquesta segona alternativa.

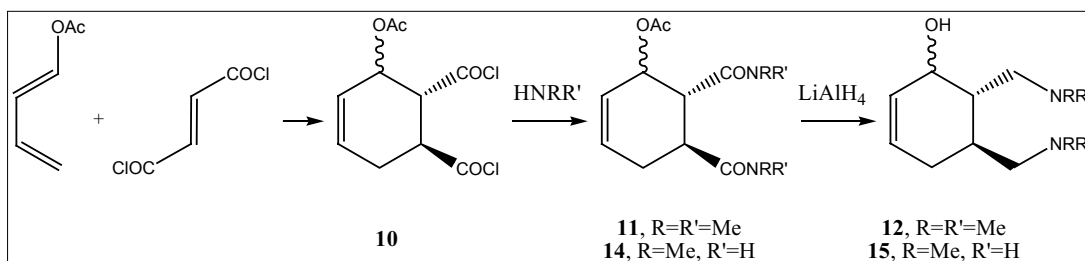


Figura 2. 13. Síntesi dels compostos **12** i **15**.

#### 2.4.1.1. Reacció de Diels Alder. Obtenció del compost **10**

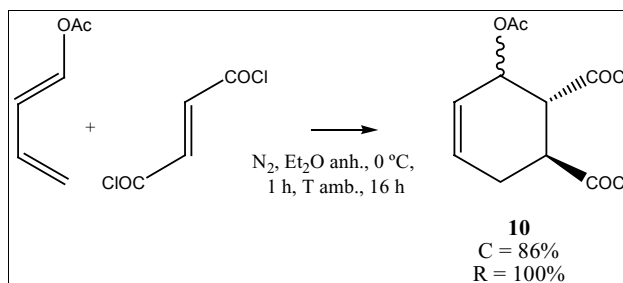
La reacció de Diels Alder<sup>56</sup> per a l'obtenció del diclorur de l'àcid 3-acetoxi-ciclohex-4-è-1,2-dicarboxílic **10** tingué lloc en condicions suaus ja que el clorur d'àcid és un grup que treu més densitat electrònica al doble enllaç del dienòfil, la qual cosa afavoreix la cicloadició. L'única precaució que cal tenir és treballar amb el material molt sec i sota atmosfera inert, ja que en cas contrari és possible la formació de l'àcid. Tot i així no

<sup>56</sup> a) Woodard, B. T.; Posner, G. H. *Advances in Cycloaddition* **1999**, 5, 47-83.

b) Alder, K.; Shumacher, M.; *Ann.*, **1949**, 564, 97-109.



s'aconseguí un rendiment quantitatiu perquè es formà, com a subproducte, un polímer de l'1-acetoxi-1,3-butadiè.



Esquema 2. 6. Obtenció del compost 10.

Com a producte de reacció cal pensar en la mescla de dos parells d'enantiòmers, diastereomèrics entre sí, ja que l'1-acetoxi-1,3-butadiè comercial és una mescla *E/Z* (1:1.4).

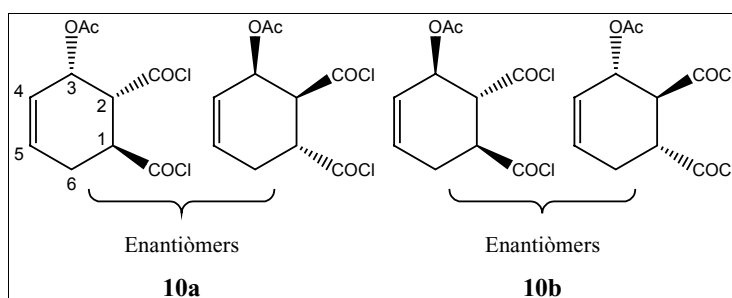


Figura 2. 14. Estereoisòmers de 10.

L'excés diastereomèric fou del 80%, de manera que només es caracteritzà un dels dos diastereòmers, (el majoritari). La configuració del carboni que suporta el grup acetoxil es va determinar per  $^1\text{H}$  RMN. 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 amb el programa MOPAC, per a cadascun dels diastereòmers, que en un principi serà la conformació amb el màxim nombre de substituents en posició equatorial, tal i com es mostra en la Figura 2. 15.

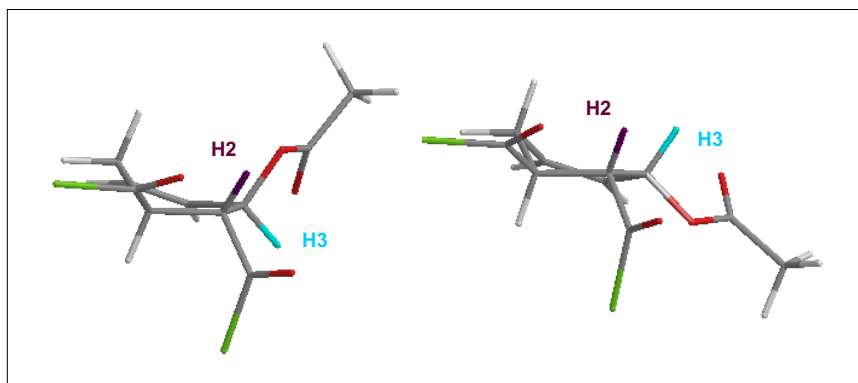


Figura 2. 15. Conformació més estable de **10a** i **10b**.

Quan H2 i H3 adopten una configuració *trans* l'angle que formen aquests dos protons és proper a 60 °, en canvi quan estan en *cis* l'angle que formen és proper a 10 °. Mitjançant l'equació de Karplus<sup>57</sup> es pot calcular la constant d'acoblament teòrica per aquests angles i determinar la seva configuració. Segons l'equació de Karplus:

$$J = 8.5 \cos \alpha - 0.28, 0^\circ < \alpha < 90^\circ$$

$$J = 9.5 \cos^2 \alpha - 0.28, 90^\circ < \alpha < 180^\circ$$

Considerant tot això i comparant les constants d'acoblament calculades amb les trobades experimentalment es pot concloure que els protons H2 i H3 adopten una configuració relativa *trans* en el diastereòmer majoritari **10b** caracteritzat. En principi cal esperar que durant tota la ruta sintètica la configuració relativa d'aquests dos protons es mantindrà, per tant els compostos majoritaris en les següents reaccions tindran també els protons H2 i H3 en *trans* i correspondran als compostos **11b**, **12b**, **13b**, **14b** i **15b**.

| Compost               | $\alpha$           | J calculada | J experimental           |
|-----------------------|--------------------|-------------|--------------------------|
| <b>10a minoritari</b> | 10 °, <i>cis</i>   | 8.09 Hz     | No s'ha pogut determinar |
| <b>10b majoritari</b> | 60 °, <i>trans</i> | 3.97 Hz     | 4.0 Hz                   |

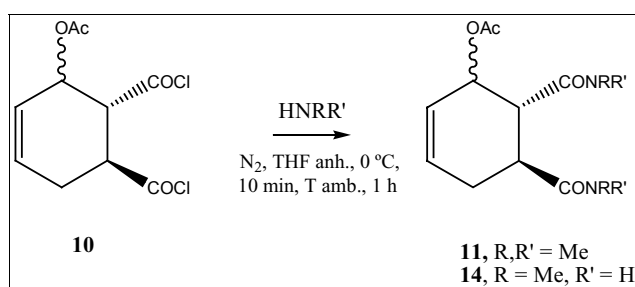
Taula 2. 2. Constants d'acoblament calculades i trobades experimentalment del compost **10**.

<sup>57</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.

### 2.4.1.2. Amidació del clorur d'àcid. Obtenció dels compostos 11 i 14

Aquesta reacció (Esquema 2. 7) és molt ràpida i exotèrmica.<sup>58</sup> Cal emprar un excés d'amina per tal de neutralitzar el clorur d'hidrogen format. Com a producte secundari s'obtingué la sal d'amoni, que és difícil de separar de l'amida fent un *work up* aquós, a causa de l'alta solubilitat d'aquesta última en aigua, sobretot l'amida secundària **14**. Per això es va optar per purificar directament mitjançant cromatografia en columna, amb la qual s'obtingué una excel·lent separació.



Esquema 2. 7. Obtenció de les amides **11** i **14**.

| Reacció | Escala | C(%) | R(%) |
|---------|--------|------|------|
|         | 0.44 g | 100  | 55   |
|         | 1.73 g | 100  | 71   |
|         | 4.72 g | 100  | 85   |
|         | 0.44 g | 100  | 46   |
|         | 1.73 g | 100  | 59   |

Taula 2. 3. Comparació entre la reacció amb dimetilamina i metilamina, amb diferents quantitats de reactiu. (C = conversió, R = rendiment, eq = equivalents).

Es realitzaren diferents proves d'amidació, totes elles resumides en la Taula 2. 3. En ambdues reaccions el rendiment millorà en emprar una major quantitat de reactiu. També s'observa que en l'obtenció de l'amida secundària **15** els rendiments foren

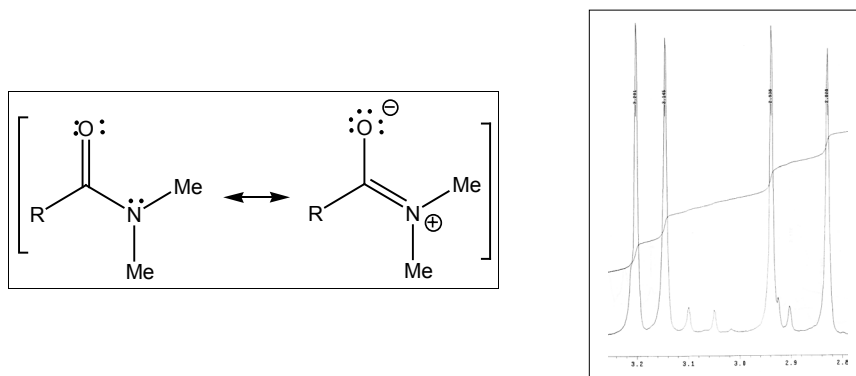
<sup>58</sup> a) Högberg, T.; Ström, P.; Ebrer, M.; Råmsby, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2033-2036.

b) Denmark, S. E.; Malin, J. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5745-5749.

c) Singh, B. *Tetrahedron Letters* **1971**, 321-322.

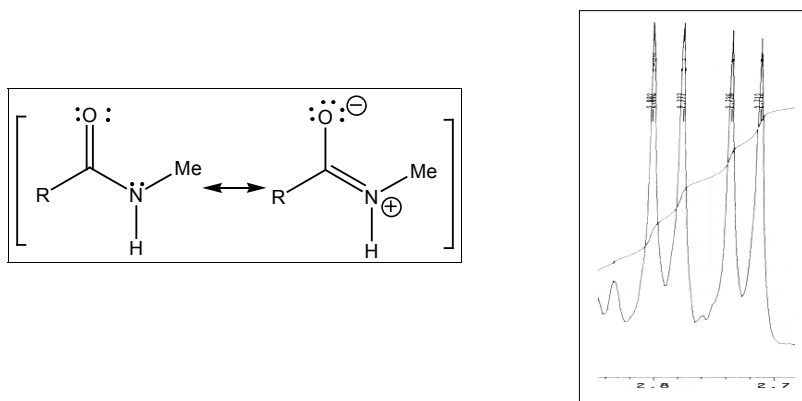
inferiors que en el cas de l'amida terciària **11**. Això és degut a que l'amida secundària és més polar i queda retenguda més temps en la columna quan es purifica, de manera que podria tenir lloc la hidròlisi parcial del grup acetoxil de **15**.

L'*N,N,N',N'*-tetrametil-3-acetoxi-ciclohex-4-è-1,2-dicarboxamida **11** presenta 4 senyals de metil diferents en  $^1\text{H}$  RMN, tal i com es mostra en la Figura 2. 16. Aquest fet és degut a la rotació restringida al voltant de l'enllaç N-CO, de manera que els metils d'una mateixa amida no són magnèticament equivalents, a causa del diferent entorn molecular. Això s'explica per les dues formes ressonants de l'amida. El doble enllaç C=N de la segona forma ressonant impedeix la lliure rotació, com a mínim a temperatura ambient, podent-se distingir els dos metils. Els que estan en *syn* al grup carbonílic estaran més desapantallats per interaccions de Coulomb i sortiran a camps més baixos. Els que estan en *anti* sortiran a camps més alts, tal i com es comprova experimentalment.



**Figura 2. 16.** Formes ressonants de la dimetilamida **11** (esquerra) i senyals corresponents al protons dels metils del compost **11** en l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN (dreta).

L'*N,N'*-dimetil-3-acetoxi-ciclohex-4-è-1,2-dicarboxamida **15**, també presenta quatre senyals de metil en l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN (Figura 2. 17).

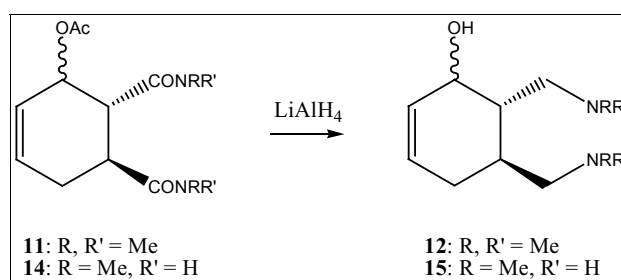


**Figura 2. 17.** Formes ressonants de la metilamida **15** (esquerra) i senyals corresponents al protons dels metils del compost **15** en l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN (dreta).

De la mateixa manera que en el cas anterior, està clar que els dos metils de les dues amides no són equivalents entre sí ja que la molècula no és simètrica. Ara bé, la presència de quatre senyals es deu a que el metil d'una mateixa amida pot estar en *syn* o *anti* al carbonil, ja que no hi ha lliure rotació de l'enllaç C-N.

### 2.4.1.3. Reducció a amina. Obtenció dels compostos 12 i 15

Les condicions experimentals que s'empraren en la reducció de l'amida secundària **14** o terciària **11**, amb hidrur d'alumini i liti, foren molt distintes. La reducció de l'amida terciària **11** es produí amb excel·lents resultats (C = 100 %, R = 90 %), emprant unes condicions de reacció relativament suaus (reflux d'èter, 1 hora). Tanmateix, quan es treballà amb l'amida secundària **14** fou necessari un excés d'hidrur d'alumini i liti força considerable i també treballar a reflux d'1,4-dioxà durant unes 17 hores, i tot i així els resultats obtinguts no foren tan bons (C = 100 %, R = 52 %).



Esquema 2. 8. Obtenció de les amines **12** i **15**.

El diferent comportament de les dues amides pot explicar-se per la presència d'un enllaç N-H, relativament àcid, en l'amida secundària, i la seva interacció amb l'hidrur d'alumini i liti, que és una base suficientment forta com per abstroure aquest protó.

| Àcid               | Base               | PKa |
|--------------------|--------------------|-----|
| RCONH <sub>2</sub> | RCONH <sup>⊖</sup> | 17  |
| H <sub>2</sub>     | H <sup>⊖</sup>     | 35  |

Taula 2. 4. pKa aproximat relatiu a l'aigua.<sup>59</sup>

Això ocasiona una competència entre la reacció d'àcid-base i la d'addició-eliminació. A més, un cop el nitrogen està carregat negativament pot atacar molt fàcilment el carbonil

<sup>59</sup> March, J. *Advanced Organic Chemistry* John Wiley, New York, 3rd Edition, 1985, 220-222.

de forma intramolecular per tal de formar la imida de cinc baules, molt afavorida. Aquesta quan finalment es redueix dóna com a subproducte l'amino-alcohol. Per això la mescla de productes en el cru de reacció. La separació d'aquesta mescla és difícil ja que tots dos productes són molt polars i queden molt retinguts en la columna, tot i emprar alúmina com a fase estacionària.

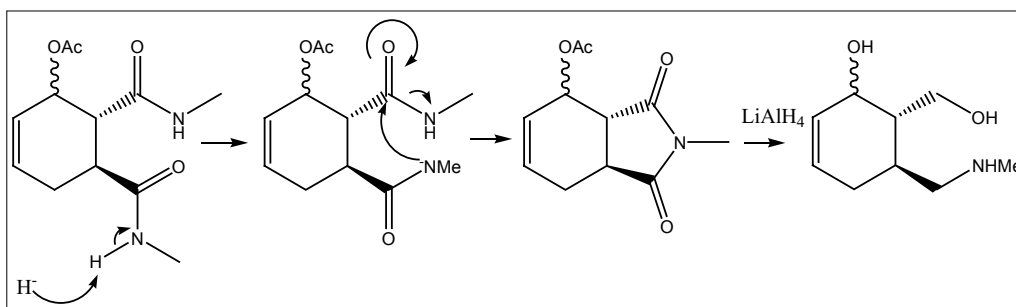


Figura 2. 18. Mecanisme de reacció proposat per la formació de subproducte en el cas de reducció de l'amida secundària.

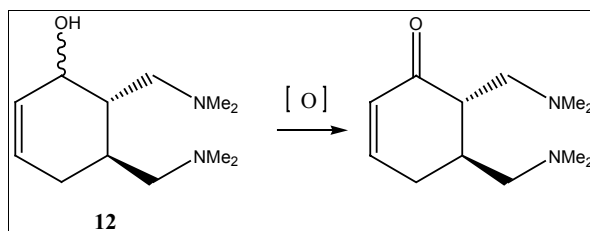
No es va caracteritzar completament l'amino-alcohol, obtingut com a producte secundari, perquè no s'aconsegüí aïllar pur en la cromatografia en columna. Tot i així, s'identificà perquè en alguna de les fraccions es va aïllar com a producte majoritari. En l'espectre de  $^1\text{H}$  RMN s'observa un multiplet a 3.60-3.74 ppm, corresponent als dos protons del metilè continuus al grup hidroxil. També es veu un senyal de metil que no correspon a la diamina.

#### 2.4.1.4. Proves d'oxidació de l'alcohol al·lílic, 12

Es van realitzar diverses proves d'oxidació de l'alcohol al·lílic. L'objectiu era l'obtenció d'una cetona  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada. Aquest tipus de grup funcional es troba en nombrosos productes naturals amb propietats antitumorals. El seu mecanisme d'acció citoreguladora es fonamenta en l'alquilació irreversible dels residus de sofre (cistina, cisteïna, etc.) dels enzims que controlen la divisió cel·lular. Es tracta d'una reacció de tipus Michael en la qual els adductes formats són químicament estables. Aquest fet desactiva els enzims esmentats, de manera que els inhabilita per dur a terme la seva funció biològica i inhibeix el seu creixement cel·lular.

La reacció d'oxidació no es produí de la forma esperada, en alguns casos l'agent oxidant era massa fort i oxidava totalment la molècula, i en d'altres simplement es

recuperava el producte de partida sense que la reacció tingués lloc. En la Taula 2. 5 es resumeixen les proves realitzades.



Esquema 2. 9. Oxidació del compost 12.

| Agent oxidant                         | Condicions  | C(%) | R(%) |
|---------------------------------------|---|------|------|
| MnO <sub>2</sub> <sup>60</sup>        | T amb, 75 h, atm. O <sub>2</sub> , 123 h, (3 eq). | 0    | 0    |
|                                       | Atm. Ar, 122 h, (15 eq).                          | 0    | 0    |
| Clorocromat de piridini <sup>61</sup> | N <sub>2</sub> , 0°C, 3 h, T amb., 2 h, (0.6 eq)  | 10   | 0    |
|                                       | Ar, 0°C, 30 min, (3.5 eq).                        | 70   | 0    |
|                                       | N <sub>2</sub> , 0°C, 1:30 h, (2 eq)              | 100  | 0    |

Taula 2. 5. Proves d'oxidació de l'alcohol al·lílic. (C = conversió, R = rendiment, eq = equivalents)

## 2.4.2. Síntesi dels compostos de platí

Es realitzaren nombrosos assaigs de coordinació dels lligands **12** i **15** al platí i com en els casos anteriors no s'obtingueren els productes desitjats. S'empraren diferents mètodes de síntesi i es partí de diferents productes de platí i tan sols en un cas s'obtingué un producte de platí caracteritzable, que de nou es tracta d'una olefina coordinada al platí.

<sup>60</sup> a) Holdick, M. *Oxidations in Organic Chemistry*, Monograph 186, American Chemical Society, Washington DC, **1990**, pp. 32-33, 140.

b) Kobrina, N. S.; Serebryakov, E. P.; Kucherov, V. F. *Tetrahedron* **1973**, 29, 3425-3429.

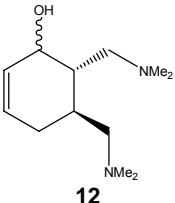
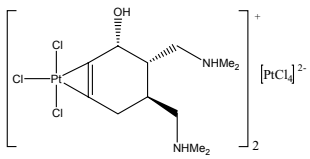
c) Corey, E. J.; Gilman, N. W.; Ganem, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5616-5617.

<sup>61</sup> a) Fatiadi, A. J. *Synthesis (Review)* **1976**, 133-167.

b) David Fernández Bleda; Tesi de Llicenciatura, UB, Facultat de Química, Departament de Química Orgànica, setembre de **1995**.

### 2.4.2.1. Obtenció del complex 13

Es dugueren a terme diverses proves per intentar coordinar el lligand **12** al platí a través de les amines, totes elles es resumeixen en la Taula 2. 6. S'observa que de la mateixa manera que en els casos anteriors, només s'obtingué un producte caracteritzable quan treballant amb tetracloroplatinat de potassi en medi àcid. En la resta de casos o s'obtingué una mescla irresoluble, o no es produí reacció o es produí reducció a platí metàl·lic. De nou el producte obtingut no fou l'esperat, la diamina **13** torna a unir-se al platí a través d'un doble enllaç.

| Lligand   | Reactiu                   | Condicions  | Resultats   |
|---|---------------------------|---|---|
| <br><b>12</b> | $K_2PtCl_4$ , (1 eq)      | $N_2$ , $H_2O/KOH$ , 14h<br><br>$N_2$ , $H_2O/HCl$ 1M, 4 dies | Reducció<br><br><br><b>13</b> |
|   | $PtCl_2$ (1 eq)           | $N_2$ , $CH_2Cl_2$ anh., 24 dies                              | No reacciona.   |
|   | $Pt(dmsO)_2Cl_2$ , (1 eq) | $N_2$ , $H_2O/MeOH$ , 14 h.                                   | Reducció. Mescla irresoluble.   |

Taula 2. 6. Proves realitzades per a la coordinació del lligand **12** al platí. (eq = equivalents)

Des d'un punt de vista teòric sembla que la coordinació pel doble enllaç d'aquest compost hagi de ser més difícil que no pas en el cas del lligand **3**, ja que el grup hidroxil de la posició al·fílica treu densitat electrònica al doble enllaç. A més, la disposició *trans* de les dues amines alleuja l'impediment estèric dels grups metil. Tanmateix sembla que una altra vegada és el doble enllaç el que es coordina al platí mitjançant un enllaç  $\pi$ (Pt-C), com a conseqüència de l'elevat impediment estèric.

D'aquest producte no s'han obtingut cristalls, segurament perquè tot i treballar amb un excés diastereomèric del lligand **12** força important (78%), hi ha una mescla de dos diastereòmers i per tant és més difícil que cristal·litzi. Sense la caracterització mitjançant difracció de raigs X no es pot assegurar que l'estructura proposada sigui l'única possible. Aquesta estructura ha estat proposada per analogia amb el complex **5** i es corrobora amb la caracterització mitjançant espectroscòpia d'IR i  $^1H$  RMN d'una i dues dimensions, espectrometria de masses i anàlisi elemental. En aquest cas com a contrari hi havia tetracloroplatinat i no clorur, això es determinà per anàlisi elemental i per mesures de conductivitat, on es manifestà la presència d'un electròlit 2:1.



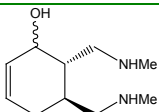
La conductivitat es mesurà a partir d'una solució del complex en DMF, aproximadament  $10^{-3}$  M. Els resultats obtinguts es mostren en la Taula 2. 7, que per comparació amb les dades bibliogràfiques<sup>62</sup> pot establir-se que el complex és un electròlit 2:1, ja que la conductivitat està compresa en l'interval  $130\text{-}170 \text{ } \Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ . La conductivitat molar,  $\Lambda_M$ , es calcula a partir de la mesura de conductivitat enregistrada dividida per la concentració. D'aquesta manera es poden obtenir resultats més comparables.

| Concentració /M       | Conductivitat (k)/ $\mu\text{S cm}^{-1}$ | $\Lambda_M/\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ |
|-----------------------|--|---|
| $1.053 \cdot 10^{-3}$ | 145.9                                    | 138.6   |

Taula 2. 7. Mesures de conductivitat de **13** en DMF.  $\Lambda_M = k/c$

#### 2.4.2.2. Proves de coordinació del lligand 15

També es va assajar la reactivitat del lligand **15** amb tetracloroplatinat de potassi en medi àcid però, es produí la reducció del platí (II) a platí metàl·lic, i no es va aïllar cap producte.

| Lligand  | Reactiu                          | Condicions   | Resultats |
|--|----------------------------------|--|-----------|
| <br><b>15</b> | $\text{K}_2\text{PtCl}_4$ (1 eq) | $\text{N}_2$ , $\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$ 1M (1 gota), 5 h. | Reducció. |

Taula 2. 8. Assaigs de coordinació del lligand **15**. (eq = equivalents).

## 2.5. Resum del capítol

La síntesi dels lligands s'ha realitzat mitjançant diferents mètodes sintètics, tots ells en pocs passos i rendiments acceptables, i han permès obtenir una família de diamines amb característiques estructurals comparables entre sí.

La posterior coordinació al platí a través de les amines no ha tingut lloc. Això s'ha atribuït a l'impediment estèric que provoquen dels metils de les amines. Tot i així s'han obtingut tres productes de platí (II) inusuals. De dos d'aquests productes s'han obtingut

<sup>62</sup> Geary, W. J. *Coord. Chem. Rev.* **1971**, 7, 81-122.

crystals aptes per a la difracció de raigs X de monocristall. Els lligands s'han coordinat al platí a través d'un doble enllaç, que com ja s'ha comentat en certa manera presenta un avantatge. Per aquest motiu els compostos **5** i **6** s'han emprat en els estudis d'interacció amb el DNA i assaigs biològics.

En els següents experiments, per evitar problemes d'impediment estèric a l'hora de coordinar-se al platí, es va optar per treballar amb amines primàries.