

Capítol 3.

Síntesi de diamines bicícliques i els seus complexos de platí (II)

3.1. Introducció

Com que la complexació de les amines terciàries i secundàries al platí (II) no es produí de la forma esperada, es decidí canviar l'estratègia sintètica i treballar amb amines primàries, evitant així problemes d'impediment estèric. Es realitzà la síntesi de diferents lligands bicíclics per a la posterior obtenció dels compostos de platí. Es tracta d'amines primàries, en principi més reactives enfront del platí, que s'hi coordinen formant un quelat de set baules. El motiu del disseny d'aquests lligands és l'estudi de l'efecte en l'activitat de l'impediment estèric en augmentar la mida del pont, de la presència d'un doble enllaç C-C o de la presència d'un pont oxigenat (Figura 3. 1).

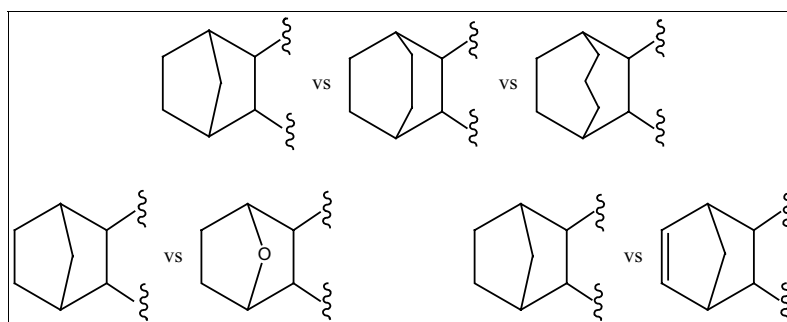


Figura 3. 1. Exemples de diferent funcionalitat en els lligands que pot influenciar en l'activitat dels compostos.

Un altre motiu és establir una correlació estructura activitat d'aquests lligands bicíclics enfront dels lligands monocíclics, descrits en el proper capítol, i amb funcionalitat similar, però amb una major llibertat conformacional (Figura 3. 2).

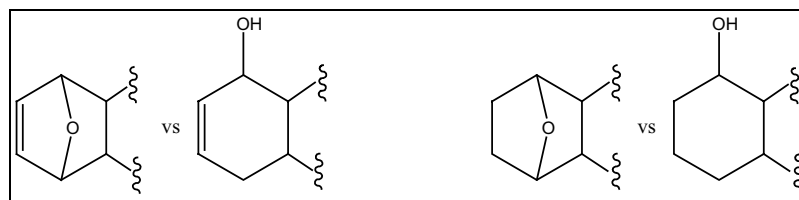


Figura 3. 2. Comparació dels lligands bicíclics amb els lligands monocíclics descrits en el Capítol 3.

En la Figura 3. 3 es mostren els compostos de platí obtinguts. La síntesi dels lligands es realitzà via nitrils, ja que la via amides havia quedat descartada, per la ja difícil reducció de les amides secundàries. La posterior coordinació al platí es dugué a terme emprant els mètodes de síntesi més habituals i s'obtingueren els complexos sense dificultat i amb rendiments acceptables, superant així els problemes de coordinació per part de les amines terciàries.

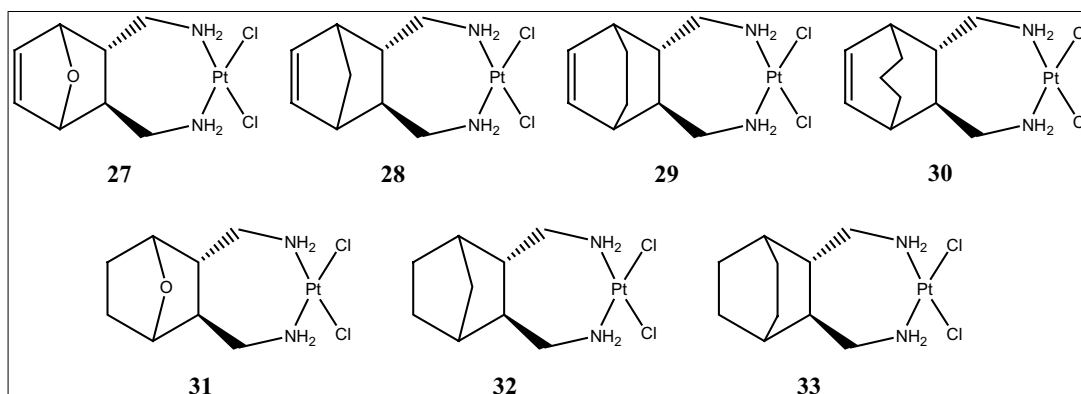


Figura 3. 3. Compostos de platí (II) sintetitzats.

3.2. Síntesi dels compostos de platí (II) amb lligands bicíclics

3.2.1. Síntesi dels lligands bicíclics

Per a la síntesi dels lligands bicíclics es va proposar la retrosíntesi que es mostra en la Figura 3. 4, la qual parteix d'una reacció de Diels Alder amb diens cíclics. Presenta

diferents avantatges com són l'obtenció de les amines desitjades en pocs passos i la seva gran versatilitat, ja que es poden emprar diferents diens comercials per a obtenir una gran varietat d'amines amb característiques estructurals similars i comparables a l'hora d'establir una correlació estructura activitat.

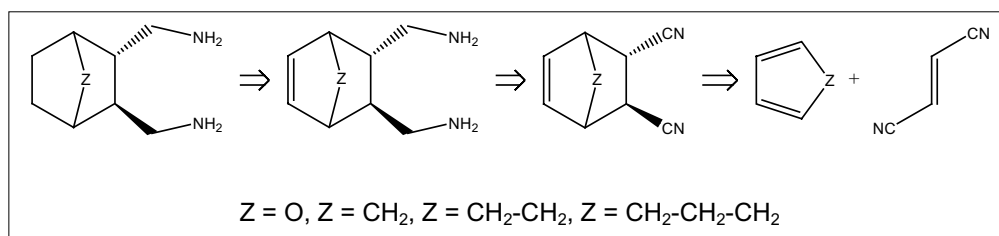


Figura 3. 4. Retrosíntesi plantejada per a l'obtenció dels lligands.

Així doncs, en sentit sintètic, l'adducte s'obtidria mitjançant una reacció de Diels Alder. La seva posterior reducció amb hidrur d'alumini i liti donaria lloc a l'amina desitjada, i finalment amb la hidrogenació, emprant un catalitzador de pal·ladi sobre carboni al 10 % en pes, s'obtidria l'altra amina.

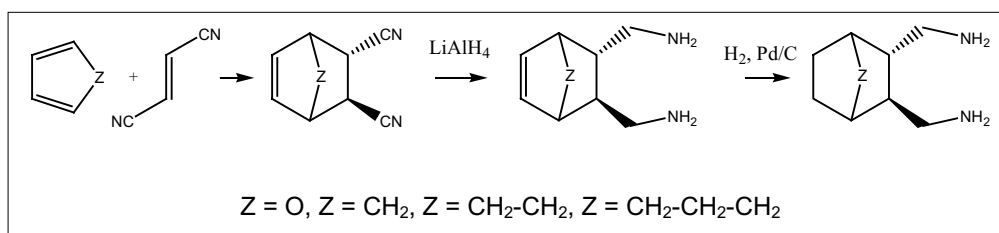


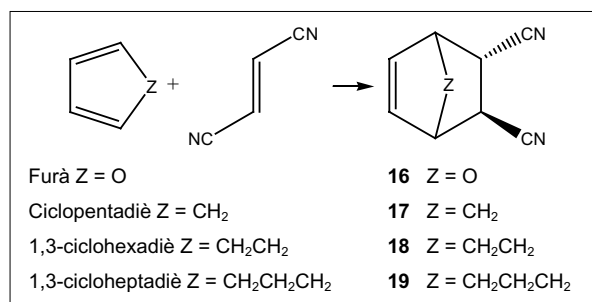
Figura 3. 5. Síntesi per a l'obtenció d'amines bicícliques.

3.2.1.1. Reacció de Diels Alder

La reacció de Diels Alder⁶³ es dugué a terme emprant el fumaronitril, un dienòfil pobre en electrons, i diferents diens rics en electrons. Es tracta de diens cíclics per a obtenir els adductes bicíclics desitjats. En l'Esquema 3. 1 es mostra la reacció i en la Taula 3. 1 es recullen les condicions experimentals emprades en cada cas i els resultats obtinguts per a cada diè.

⁶³ a) Havis, N.; Walters, D. R. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *45*, 2341-2344.

b) Rosabel Sáez, *Màster en Química Experimental*, UB, Facultat de Química, Departament de Química Orgànica. Octubre de 2001.



Esquema 3. 1. Reacció de Diels Alder.

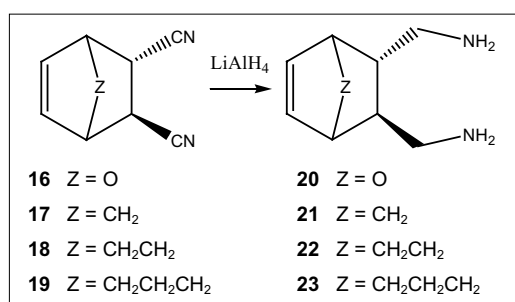
Z	Condicions experimentals	C (%)	R (%)
O	N ₂ , reflux de furà, 40 h.	96	81
CH ₂	N ₂ , 0°C, etanol, 30 min.	100	73
CH ₂ CH ₂	N ₂ , T amb., etanol, 36 h, 5 µL (EtO) ₂ BF ₃ .	45	100
CH ₂ CH ₂ CH ₂	N ₂ , 80 °C, etanol, 20 dies, 3 µL (EtO) ₂ BF ₃ .	58	18

 Taula 3. 1. Condicions experimentals i resultats per a l'obtenció dels adductes **16**, **17**, **18** i **19**.

L'èxit de la reacció depèn en bona part de l'estabilitat del diè de partida. És per aquest motiu que en el cas dels diens 1,3-ciclohexadiè i 1,3-cicloheptadiè la conversió no fou completa, tot i emprar trifluorur de boro eterat com a catalitzador.

3.2.1.2. Reducció dels grups nitril

La reducció dels nitrils⁶³ es realitzà emprant hidrur d'alumini i liti com a agent reductor. Les condicions experimentals emprades en cada cas s'especifiquen en la Taula 3. 2.



Esquema 3. 2. Reducció a amina.

Z	Condicions experimentals	C (%)	R (%)
O	N ₂ , T amb., THF anh., 5 min.	100	36
CH ₂	N ₂ , T amb., èter anh., 2 h.	100	92
CH ₂ CH ₂	N ₂ , T amb., èter anh., 3 h.	100	88
CH ₂ CH ₂ CH ₂	N ₂ , reflux de THF anh., 1 h.	100	47

Taula 3. 2. Condicions experimentals i resultats en l'obtenció de les amines **20**, **21**, **22** i **23**.

La reacció tingué lloc amb rendiments molt diferenciats. Per a l'obtenció de **21** i **22** funcionà molt bé. En els altres dos casos els rendiments no foren tan bons, això és degut a dues causes diferents. En l'obtenció del producte **23** el rendiment fou del 47 % i no s'obtingué cap altre subproducte caracteritzable, o sigui que el baix rendiment es podria atribuir a l'escala de treball, es partia de tan sols de 76 mg del cicloadducte **19**.

Per contra en el cas de l'obtenció de **20** s'obtingué en un 39 % 2-hidroximetilenbenzamida com a subproducte. Per tal d'explicar la formació d'aquest producte es postula el següent mecanisme de reacció, que s'analiza per parts. En la primera s'explica la formació de l'anell aromàtic i en la segona la reducció diferenciada dels grups nitrils (Figura 3. 6).

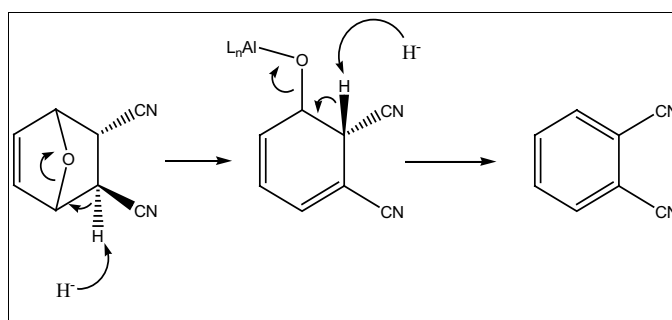


Figura 3. 6. Mecanisme postulat per a la formació de l'anell aromàtic, com a intermedi per a l'obtenció de **45'**.

Els protons en α al grup CN tenen un cert caràcter àcid ($pK_a = 25$), per la qual cosa es postula l'abstracció d'aquests per part de l'hidrur. Això provoca l'obertura del pont i la generació de l'alcòxid, que molt probablement estarà formant alguna espècie covalent amb l'alumini. Amb l'abstracció del segon protó es genera l'anell aromàtic. L'aromatització se suposa el pas previ per a l'obtenció de l'amido alcohol **20'**, tal i com es demostra més endavant. La qual cosa no és d'estranyar ja que en general les reaccions àcid-base acostumen a ser molt ràpides.

En la reducció diferenciada dels dos grups nitril sembla que l'intermedi clau és la imida, a partir de la qual es proposa el següent mecanisme de reacció.

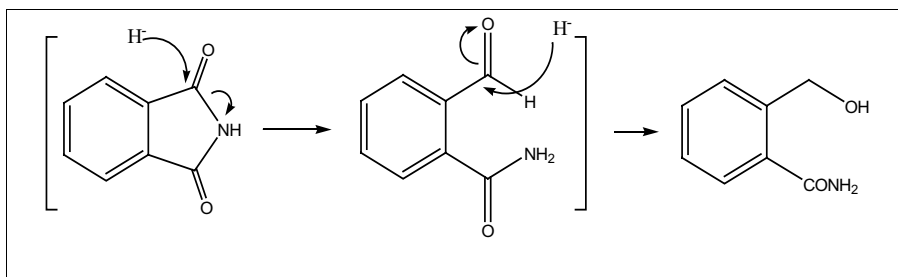
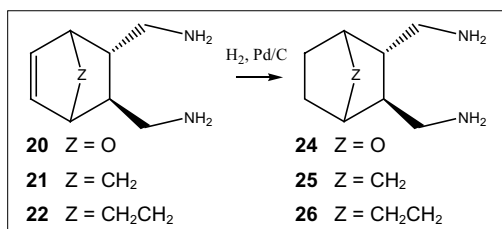


Figura 3. 7. Mecanisme de reacció proposat per a la reducció diferenciada dels grups nitril i la posterior obtenció del subproducte **20'**.

L'obertura de l'amida es produeix per l'atac de l'hidrur en qualsevol dels grups carbonil. Això dona lloc a un intermedi amb dos grups funcionals diferenciats, un aldehyd i una amida. El grup aldehyd es redueix fàcilment a alcohol mentre que la reducció d'amides primàries a amines no té lloc amb facilitat, ja que la reacció àcid-base que genera l'anió amidat es dona de forma majoritària, impeding la posterior reducció a amina (Figura 3. 7).

3.2.1.3. Hidrogenació catalítica del doble enllaç

La hidrogenació de les amines obtingudes anteriorment es dugué a terme emprant un catalitzador de pal·ladi sobre carboni al 10 %. En el cas de l'amina **23** no es realitzà aquesta reacció perquè es disposava de poca quantitat de producte de partida.



Esquema 3. 3. Hidrogenació catalítica del doble enllaç.

Les condicions experimentals emprades i els resultats obtinguts es resumeixen en la Taula 3. 3.

Z	Condicions experimentals	C (%)	R (%)
O	Etanol, T amb., 3 h.	100	87
CH ₂	Etanol, T amb., 17 h	100	97
CH ₂ CH ₂	Etanol, T amb., 17 h	100	93

Taula 3. 3. Condicions experimentals i resultats per a l'obtenció dels productes **24**, **25** i **26**.

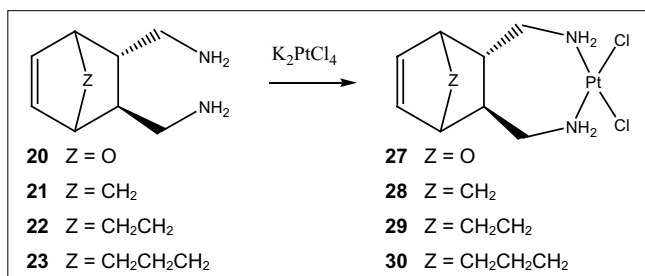
El control de la reacció es va fer per ^1H RMN observant la desaparició dels protons olefínics. El rendiment no arribà a ésser quantitatiu ja que una part del producte queda adsorbit sobre la superfície del catalitzador.

3.2.2. Síntesi dels compostos de platí

La coordinació d'aquestes amines al platí es va dur a terme mitjançant un dels mètodes més habituals en aquests tipus de síntesi. El tetracloroplatinat de potassi es dissol en aigua i l'amina desitjada en etanol, com que els dos dissolvents són miscibles es produeix la reacció.

3.2.2.1. Obtenció dels complexos 27, 28, 29 i 30

Emprant amines primàries s'eliminaren els problemes d'impediment estèric per part dels metils, com passava amb les amines terciàries i secundàries, i s'obtingueren els complexos quelats desitjats. Així doncs, la coordinació al platí tingué lloc a través de les amines i no del doble enllaç, formant-se el quelat de set baules. Les condicions experimentals emprades i els rendiments obtinguts en cada cas s'especifiquen en la Taula 3. 4.



Esquema 3. 4. Coordinació al platí.

Z	Condicions experimentals	R (%)
O	H ₂ O/EtOH, Tamb., 24 h.	64
CH ₂	H ₂ O/EtOH, Tamb., 72 h.	91
CH ₂ CH ₂	H ₂ O/EtOH, Tamb., 72 h.	89
CH ₂ CH ₂ CH ₂	H ₂ O/EtOH, Tamb., 72 h.	61

Taula 3. 4. Condicions experimentals emprades i resultats obtinguts per a l'obtenció dels complexos 27, 28, 29 i 30.

La caracterització dels productes es realitzà mitjançant espectroscòpia d'IR i RMN, espectrometria de masses i anàlisi elemental. També es mesurà la seva conductivitat per tal de confirmar la neutralitat dels compostos.

Les mesures de conductivitat es feren a partir d'una solució del complex en DMF, aproximadament 10^{-3} M. Els resultats obtinguts es mostren en la Taula 3. 5. Per comparació amb les dades bibliogràfiques⁶⁴ pot establir-se que el complexos són neutres, ja que la conductivitat està compresa en l'interval $8-12 \Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$, molt per sota del rang corresponent a un electròlit 1:1 ($65-90 \Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$). La conductivitat molar, Λ_M , es calcula a partir de la mesura de conductivitat enregistrada dividida per la concentració. D'aquesta manera es poden obtenir resultats més comparables.

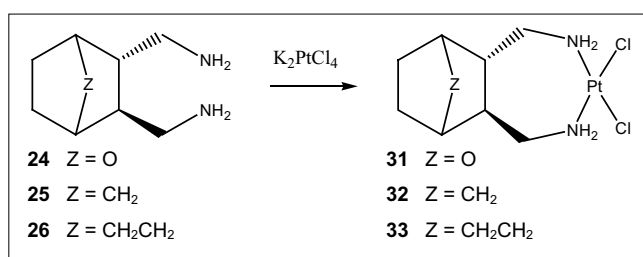
Compost	Concentració /M	Conductivitat (k)/ $\mu\text{S cm}^{-1}$	$\Lambda_M/\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$
27	$1.030 \cdot 10^{-3}$	7.92	7.69
28	$1.005 \cdot 10^{-3}$	8.10	8.06
29	$1.009 \cdot 10^{-3}$	9.75	9.66

Taula 3. 5. Mesures de conductivitat en DMF. $\Lambda_M = k/c$

Es realitzaren força intents de cristallització, però en cap cas s'obtingueren cristalls aptes per a la difracció de raigs X. El principal problema que presenten aquests compostos és la baixa solubilitat, essent només solubles en DMSO i DMF.

3.2.2.2. Obtenció dels complexos 31, 32 i 33

En el cas de les amines hidrogenades es procedí de la mateixa manera i s'obtingueren els complexos desitjats.



Esquema 3. 5. Obtenció dels complexos 31, 32 i 33.

⁶⁴ Geary, W.J. *Coord. Chem. Rev.* **1971**, 7, 81-122.

Z	Condicions experimentals	R (%)
O	H ₂ O/EtOH, Tamb., 24 h.	50
CH ₂	H ₂ O/EtOH, Tamb., 72 h.	47
CH ₂ CH ₂	H ₂ O/EtOH, Tamb., 72 h.	47

Taula 3. 6. Condicions experimentals i rendiment per a l'obtenció de **31**, **32** i **33**.

Les condicions i rendiments es mostren en la Taula 3. 6. Comparant els rendiments amb els obtinguts en el cas anterior, s'observa que amb els lligands hidrogenats els rendiments foren una mica més baixos. Això pot ser degut a que les amines bicíclicues sense el doble enllaç presenten una major llibertat conformacional i per tant la coordinació al platí a través d'un anell quelat de set baules es fa més difícil.

La caracterització es dugué a terme de la mateixa manera que en el cas anterior i també es mesuraren les conductivitats. Els resultats obtinguts es mostren en la Taula 3. 7.

Compost	Concentració /M	Conductivitat (k)/ $\mu\text{S cm}^{-1}$	$\Lambda_{\text{M}}/\Omega^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$
31	$1.005 \cdot 10^{-3}$	12.08	12.02
32	$1.000 \cdot 10^{-3}$	11.79	11.79
33	$1.004 \cdot 10^{-3}$	9.81	9.77

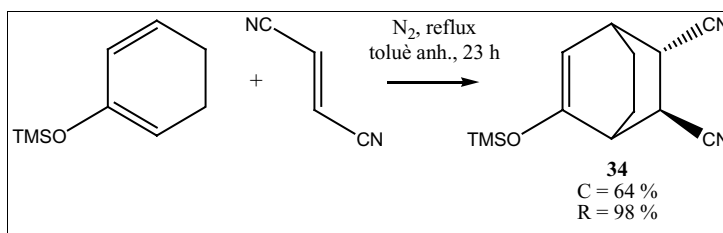
Taula 3. 7. Mesures de conductivitat en DMF. $\Lambda_{\text{M}} = k/c$

3.3. Proves amb altres diens

Un cop optimitzada aquesta ruta sintètica i aprofitant la seva gran versatilitat es va voler obtenir una família més ampla de diamines bicíclicues. Es va optar per cercar diens comercials i més funcionalitzats, que permetessin dur a terme la primera reacció de Diels Alder. D'aquesta manera s'obria la possibilitat de derivatització per a l'obtenció de nous compostos.

3.3.1. Reacció de Diels Alder. Obtenció del 5-trimetilsilaniloxi-biciclo[2.2.2]oct-5-è-2,3-dicarbonitril, **34**

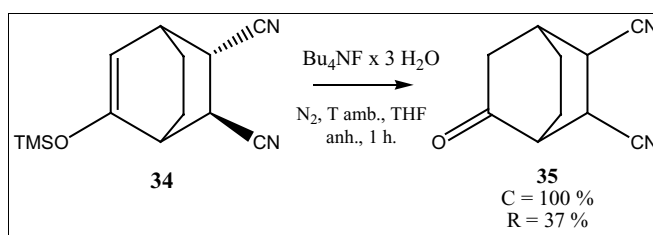
S'empraren els diens comercials *cis*-1-2-dihidroxi-3,5-ciclohexadiè i 2-trimetilsililoxi-1,3-ciclohexadiè. Com a dienòfil s'emprà el fumaronitril. En el cas del primer diè la reacció no tingué lloc, tot i treballar a reflux de toluè, ja que el diè no és suficientment ric en electrons. Amb l'altre diè tot i no obtenir conversió completa els resultats són satisfactoris.



Esquema 3. 6. Obtenció de l'adducte **34**.

3.3.2. Desprotecció del grup hidroxil. Obtenció del 5-oxo-biciclo[2.2.2]octà-2,3-dicarbonitril, **35**

La desprotecció del grup hidroxil es realitzà amb fluorur de tetrabutil amoni però el rendiment no fou massa elevat, en l'Esquema 3. 7 es resumeixen les condicions emprades i els resultats obtinguts.



Esquema 3. 7. Obtenció del compost **35**.

El cru de reacció es purificà per cromatografia en columna *flash* i s'aïllaren tres diastereòmers, en comptes del dos esperats. Els dos diastereòmers esperats són aquells en els quals els dos grups nitrils adopten una configuració relativa *trans*, ja que en la reacció de Diels Alder es parteix de fumaronitril, el qual té els dos nitrils en *trans*, i durant la reacció es manté la seva configuració. El tercer diastereòmer, per contra tindrà els dos

grups nitril en *cis*, la qual cosa indica que hi ha hagut epimerització. Per a poder determinar la configuració relativa dels grups nitrils per a cada diastereòmer aïllat, en primer lloc cal considerar quins són possibles diastereòmers de **35**. Els quatre possibles es mostren en la Figura 3. 8.

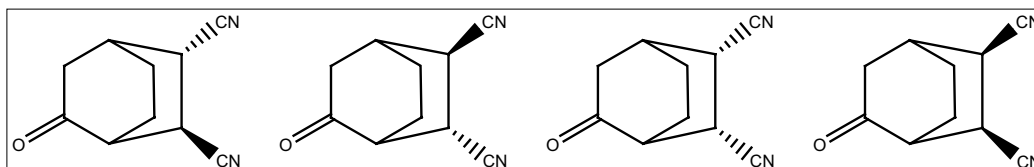
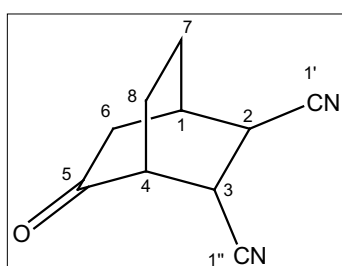


Figura 3. 8. Els quatre possibles diastereòmers de **35**.



Per a realitzar l'estudi s'emprà espectroscòpia de RMN. En la Taula 3. 8 i en la Taula 3. 9 s'indiquen els valors, en *ppm*, obtinguts en els espectres de ^1H RMN i ^{13}C RMN per a cadascun dels diastereòmers de **35**. En la Figura 3. 9 es mostra l'estructura numerada del 5-oxobiciclo[2.2.2]octà-2,3-dicarbonitril **35**.

Figura 3. 9. Estructura i numeració de **35**.

	35a	35b	35c
H1	1.78-2.16	2.25-2.41	1.98-2.06
H2	3.17-3.23	3.33 J (H2-H6a) = 2.3 Hz, J (H2-H1) = 4.8 Hz, J (H2-H3) = 11.2 Hz.	3.33 J (H2-H7a) = 2.0 Hz, J (H2-H1) = 4.0 Hz, J (H2-H3) = 10.8 Hz
H3	3.32 J (H3-H4) = 2.8 Hz, J (H3-H2) = 5.6 Hz	3.51 J (H3-H8a) = 2.3 Hz, J (H3-H4) = 4.6 Hz, J (H3-H2) = 10.8 Hz	3.47 J (H3-H4) = 2.8 Hz, J (H3-H2) = 10.8 Hz
H4	2.60-2.71	2.44-2.50	2.44-2.51
H6	2.50-2.52	2.64-2.65	2.68-2.73
H7	1.78-2.16	1.75-1.84, 1.92-2.01	1.77-1.91
H8	1.78-2.16	2.25-2.41	1.77-1.91

Taula 3. 8. Senyals obtinguts en els espectres de ^1H RMN (*ppm*), així com les constants d'acoblament determinades, per a cadascun dels diastereòmers **35a**, **35b** i **35c**.

	35a	35b	35c
C1	32.19	31.58	32.09
C2	31.38	30.83	30.68
C3	30.85	28.65	29.97
C4	44.00	43.48	44.32
C5	206.83	208.54	207.28
C6	42.99	43.03	40.75
C7	19.41	18.84	21.77
C8	21.57	20.09	23.27
C1'	118.07	116.93	117.02
C1''	118.89	118.22	117.77

Taula 3. 9. Senyals obtinguts en els espectres de ^{13}C RMN (ppm) per a cadascun dels diastereòmers **35a**, **35b** i **35c**.

Si ens fixem en els espectres de ^{13}C RMN de **35a**, **35b** i **35c** no hi ha diferències gaire significatives entre senyals corresponents al mateix carboni que ens ajudin a determinar la configuració relativa dels grups nitril. En canvi sí que s'observen diferències importants en els senyals corresponents a H2 i H3 i en les seves constants d'acoblament (Figura 3. 10). La constant d'acoblament J (H3-H2) és la que ha permès determinar la configuració relativa dels grups nitrils. Quan els protons H2 i H3 estan en *trans*, la constant d'acoblament és més elevada que no quan estan en *cis*, això és degut a l'angle diedre que formen. Per tant en **35b** i **35c** H2 i H3 adoptaran una disposició *trans* ($J = 10.8$ Hz), per contra en **35a** la seva disposició relativa serà *cis* ($J = 5.6$ Hz).

L'altra diferència que cal considerar observant els senyals de H2 i H3 és que en alguns casos el senyal apareix com a doblet de doblets i en d'altres com a doblet de doblets, (és a dir, que s'acobla amb dos o tres protons). Si tenim en compte que tant H2 com H3 només tenen dos protons veïns, l'existència de tres constants d'acoblament en algun dels casos crida l'atenció. Per a estudiar més detalladament cada estructura s'han minimitzat les seves energies, mitjançant el programa MOPAC, amb l'objectiu de determinar la conformació més estable i s'han representat en les tres figures següents. S'observa que només en alguns casos H2 o H3 poden acoblar-se en W amb algun altre protó, la qual cosa explica les tres constants d'acoblament observades. D'aquesta manera s'ha determinat la configuració relativa de **35a**, **35b** i **35c**.

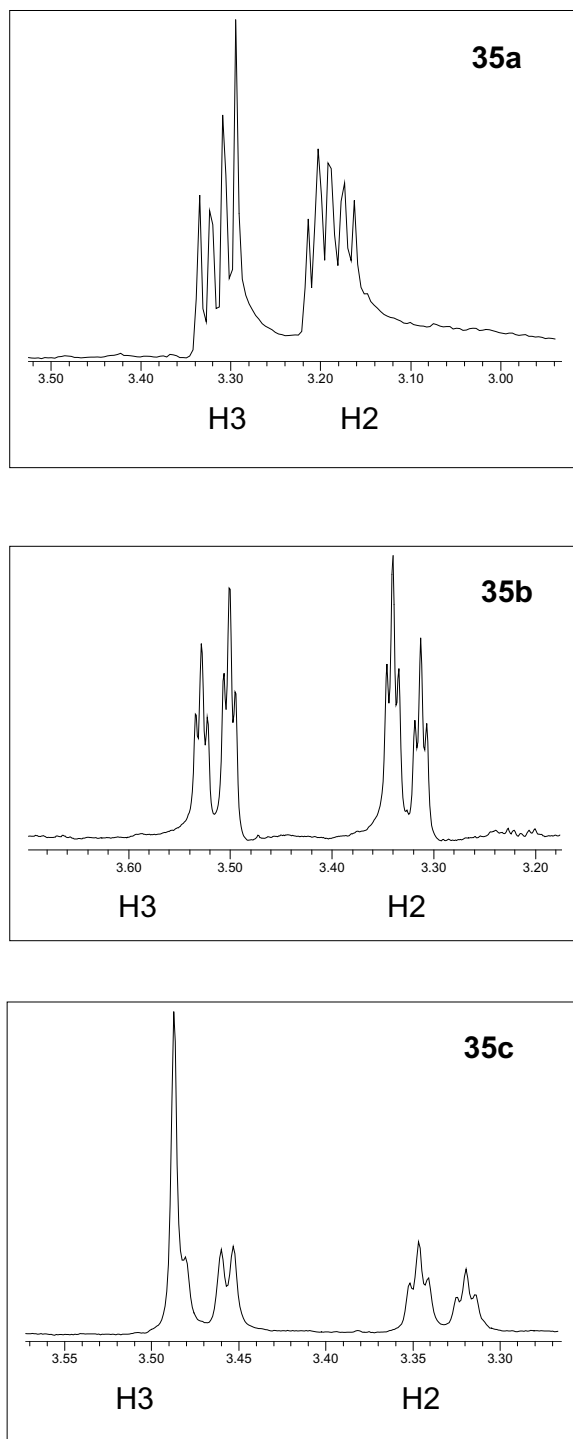


Figura 3. 10. Senyals corresponents a H2 i H3 dels espectres de ^1H RMN de 35a, 35b i 35c.

En l'espectre de ^1H RMN del compost **35a** el protó H2 apareix com a un multiplet en l'espectre de ^1H RMN, la qual cosa indica que està acoblat amb més de dos protons i per tant que existeix un acoblament en W amb algun altre protó. Per a què això es compleixi l'única configuració possible és la que es mostra en la Figura 3. 11 on els dos nitrils estan en *endo*.

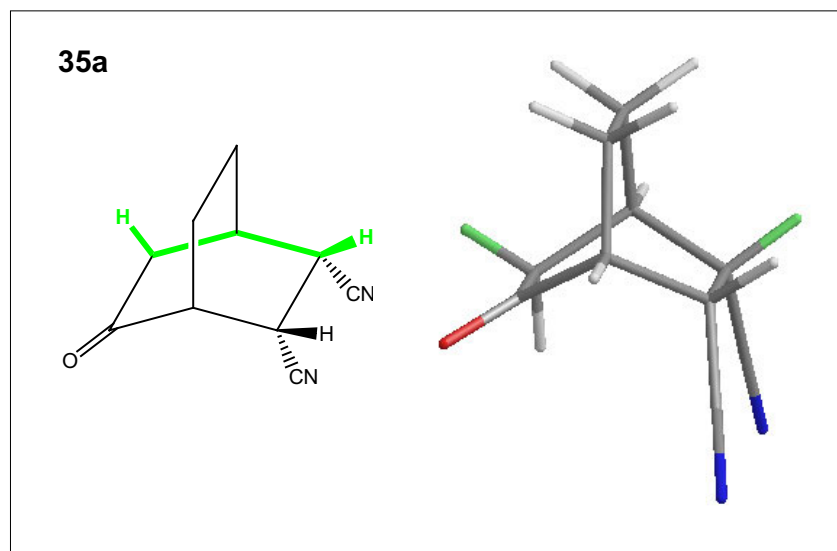


Figura 3. 11. Conformació més estable de **35a** i acoblament en W entre H2-H6a, és per això que el senyal de ^1H RMN d'H2 apareix com a un multiplet.

En l'espectre de ^1H RMN del compost **35b** tant H2 com H3 mostren acoblament en W, per a què això sigui possible la configuració d'aquests dos protons, o el que és el mateix, la configuració dels dos nitrils ha d'ésser la mostrada en la Figura 3. 12.

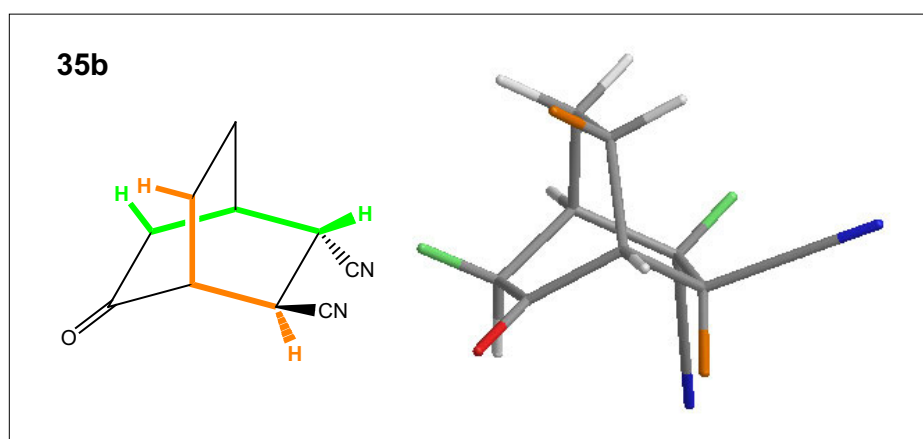


Figura 3. 12. Conformació més estable de **35b** i acoblament en W entre H2-H6a i H3-H8a, és per això que en ^1H RMN tant H2 com H3 s'acoblen amb tres protons.

El cas del compost **35c** és diferent, només en H2 s'observa un acoblament en W, per aquest motiu la molècula només pot adoptar la configuració que es mostra en la Figura 3. 13.

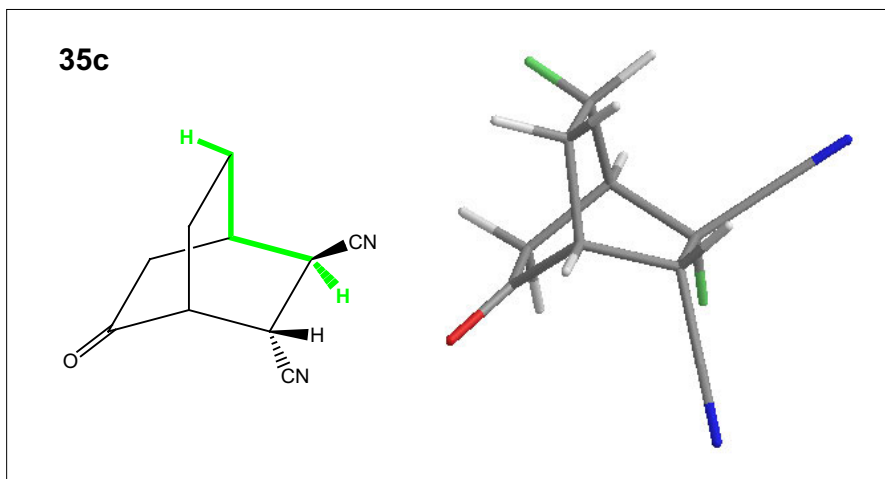


Figura 3. 13. Conformació més estable de **35c** i acoblament en W entre H2-H7a, és per això que en $^1\text{H RMN}$ H2 s'acobla amb tres protons.

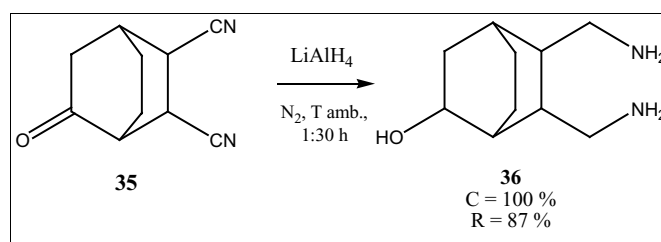
3.3.3. Reducció dels grups nitril. Obtenció de l'amina **36**

Un cop separats i caracteritzats els diastereòmers es pretenia reduir els nitrils a amines. Com que la reducció amb hidrur d'alumini i liti també donaria lloc a la reducció del grup carbonil, es va optar per reduir en primer lloc selectivament el grup carbonil amb L-selectride⁶⁵ com a agent reductor, de manera que s'obtingués un únic diastereòmer majoritari. La reacció no va transcórrer de la forma esperada i s'obtingué una mescla irresoluble de productes. Llavors es decidí reduir directament el producte **35** amb hidrur d'alumini i liti. S'obtingué l'amina desitjada però s'identificaren fins a quatre diastereòmers, la qual cosa indica que es produí epimerització, de nou posant de manifest el caràcter àcid dels protons en α als nitrils. Com que la separació dels diastereòmers es fa molt difícil, ja que es tracta de productes molt polars i no es disposava de massa quantitat de producte s'optà per no continuar amb les proves de coordinació al platí.

⁶⁵ a) Dunkel, R.; Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1997**, 57 (44), 14929-14936.

b) Akiyama, T.; Nishimoto, H.; Kuwata, T.; Ozaki, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 180-188.

c) Barret, A. G. M.; Edmunds, J. J.; Horita, K.; Parkinson, C. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1236-1238.



Esquema 3. 8. Obtenció de l'amina **36**.

3.4. Resum del capítol

S'ha obtingut una família de compostos de platí (II) amb diamines bicícliques com a lligands. La síntesi emprada, basada en la reacció de Diels Alder, és molt versàtil i permet obtenir una gran quantitat de productes a partir de diens cíclics comercials. Els productes s'obtenen en pocs passos i rendiments acceptables.

En ampliar la família de compostos amb nous diens, alhora derivatitzables, les reaccions no han funcionat tan bé i no s'han obtingut els compostos de platí desitjats.