



**DISSENY I SÍNTESE DE L·LIGANDS I  
COMPLEXOS DE PLATÍ I ESTUDI  
DE LA SEVA ACTIVITAT  
ANTITUMORAL**

TESI DOCTORAL

Jordi de Mier Vinué

Febrer de 2007

## **II.-RESULTATS I DISCUSSIÓ**

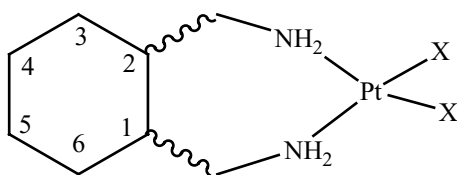


## II.-RESULTATS I DISCUSSIÓ

### BLOC 1.-SÍNTESI QUÍMICA DELS COMPLEXOS

#### INTRODUCCIÓ

Per a dur a terme un estudi racional de les relacions estructura-propietats d'una família de molècules, es fa necessària la obtenció de sèries de compostos amb una estructura molt semblant i que presentin canvis estructurals mínims. En el nostre cas, la estructura base escollida per treballar va ser la que s'il·lustra en la Figura II.1.



**Figura II.1.** Model bàsic de l'estructura d'estudi

Aquesta estructura tipus 1,2-bisaminometil-ciclohexà presenta diversos factors que ens van portar a escollir-la com a model d'estudi:

- És una família de compostos que presenta una gran accessibilitat sintètica i pot ser funcionalitzada en una gran varietat de posicions, així l'obtenció de diverses famílies de derivats és quelcom, a priori, assequible.

- Com a estructura bàsica s'ha escollit l'anell ciclohexànic, present en fàrmacs emprats clínicament com l'oxaliplatí, un fàrmac de platí que ha mostrat excel·lent activitat antitumoral davant de certs tipus de càncer.

- En el nostre model es genera un metal·lacicle de set baules entre les diamines i l'àtom de platí (a diferència del cicle de cinc baules del lligand 1,2-diaminociclohexà de l'oxaliplatí). Com s'ha descrit en la introducció, la formació de cicles de set baules, menys estables, porta en molts casos a un increment de l'activitat i podria originar interaccions diferents amb les biomolècules cel·lulars.

En aquest treball s'ha abordat la derivatització de la molècula model a partir de canvis estructurals en diferents paràmetres de la molècula. Els punts de comparació varen ser:

*-Presència d'un enllaç  $\pi$  en la posició C4-C5:* L'enllaç entre les posicions 4 i 5 és un punt interessant per observar quines diferències d'activitat existeixen entre el fet de que aquest enllaç sigui un enllaç  $sp^3$  o  $sp^2$ . El canvi entre un enllaç simple o doble influeix en diverses característiques estèreo-electròniques de la molècula, aportant, en el cas de la presència d'un enllaç doble, una tensió addicional en l'anell de 6 baules que influirà en la conformació d'aquest (ja que no podrà adoptar la conformació clàssica de cadira i per tant portarà a una estructura amb major tensió d'anell). Aquest canvi també representarà diferències en la polaritat de l'anell ja que en haver-hi un doble enllaç és d'esperar que incrementi la polaritat del sistema. Per a completar aquesta part, també s'estudiarà un sistema aromàtic per avaluar els canvis originats per la diferent densitat electrònica entre els tres models; saturat, amb un doble enllaç i amb un anell aromàtic.

*-Presència d'un substituent en la posició C3:* També s'ha estudiat la influència d'una derivatització en la posició 3 de l'anell. En tots els casos s'han emprat derivats oxigenats que es puguin relacionar amb canvis en la polaritat de la molècula. D'aquesta forma es va funcionalitzar la posició 3 amb un grup hidroxil, un grup metoxil i un grup èster de cadena llarga, això ens va permetre establir comparacions entre un grup molt polar, un grup molt lipofílic i un grup com el metoxil de polaritat intermitja. Aquest canvi també ens ha portat a obtenir compostos amb mides i impediments estèrics ben diferents. Tot i que no es van arribar a sintetitzar els complexos de platí, també es va estudiar la viabilitat de la inserció d'altres grups en la posició 3, com el benziloxi i el *tert*-butiloxi.

*-Comparació de diastereoisòmers:* Sempre que ha estat possible, s'han caracteritzat i estudiat separadament els diversos diastereoisòmers obtinguts. Com s'ha vist en la introducció, petits canvis configuracionals en un enllaç poden portar a canvis importants en l'activitat dels compostos. Així que sempre s'ha intentat treballar amb complexos diastereomèricament purs. D'altra banda, el que no s'ha abordat en aquest treball ha estat la separació de

les mescles racèmiques i la obtenció d'enantiòmers purs. Els canvis en la configuració s'han originat en les posicions C1, C2 i C3.

*-Estudi de derivats bicíclics funcionalitzats:* Coneixent el fet que els compostos amb diamines bicícliques (amb un pont addicional entre els carbonis 3 i 6) presenten una prometedora activitat citotòxica, es va abordar l'estudi de la derivatització d'aquests compostos a partir de la funcionalització de les posicions 4 i 5. Així s'ha estudiat la inserció d'un epòxid, la dihidroxilació de les posicions 4 i 5 i la seva posterior protecció en forma d'acetònid i la inserció d'un grup metoxil en la posició 3. Aquests canvis també tenen com a objectiu la variació de la polaritat, així com originar canvis en la tensió de l'anell i obtenir molècules que tinguin més posicions per formar ponts d'hidrogen amb les biomolècules presents al medi cel·lular.

Tenint en compte aquesta varietat de compostos, la part dedicada a la síntesi orgànica dels lligands s'ha dividit en tres parts:

- 1-Síntesi dels lligands diaminatats que presenten l'anell de 6 baules sense funcionalitzar.
- 2-Síntesi dels lligands que tenen un substituent oxigenat en la posició 3.
- 3-Síntesi de les diamines bicícliques i els seus derivats.

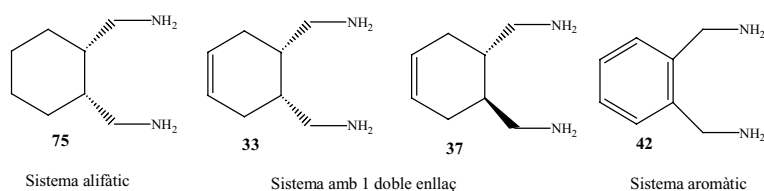
Finalment, es descriu la síntesi dels diversos complexos de platí a partir de les diamines obtingudes.



## II.1.-SÍNTESI DE DIAMINES AMB ESQUELET 1,2-BIS(AMINOMETIL)- CICLOHEXÀ AMB DIFERENT DENSITAT ELECTRÒNICA

### II.1.1.-INTRODUCCIÓ

Dins de l'estudi de relació estructura-propietats en els compostos de platí amb potencial activitat biològica en el que s'emmarca aquest treball, un dels paràmetres que vam creure d'interès va ser la influència de l'estructura electrònica del lligand. Els canvis de sistemes *pi* en l'anell de sis baules poden originar diferents interaccions entre l'estructura del lligand i el DNA degut a la natura aromàtica de les bases de la doble hèlix. Ens vam proposar, doncs, la síntesi de la següent sèrie de diamines per a poder avaluar aquest caràcter:



**Figura II.1. 1.** Diamines amb diferent densitat electrònica

D'aquesta forma, podem avaluar les diferències entre un sistema alifàtic (**75**), un sistema amb un doble enllaç (en aquest cas vam obtenir el parell de diamines diastereòmeriques **33** i **37**), i un sistema aromàtic (**42**). En canvi, no es va dur a terme la síntesi de una possible diamina amb un esquelet tipus 1,3-ciclohexadiè, degut a la gran tendència a l'aromatització i auto-cicloaddició que poden presentar aquest tipus de compostos. Per dur a terme la síntesi orgànica dels compostos **33** i **42**<sup>56</sup> vam seguir una retrosíntesi similar<sup>57,58</sup> i habitual en la síntesi d'1,4-diamines (Figura II.1.2):

<sup>56</sup> Mier-Vinué, J.; Montaña, A. M.; Moreno, V.; Prieto, M. J., *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2005**, 631, 2054-2061.

<sup>57</sup> Cerè, V.; Peri, F.; Pollicino, S.; Ricci, A. *Synlett* **1998**, 1197.

<sup>58</sup> (a) Kim, D.; Kim, G.; Gam, J.; Cho, Y.; Kim, H.; Tai, J.; Kim, K.H.; Hong, Q.; Park, J. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1471-1485. (b) Kim, D.; Gam, J.; Cho, Y.; Kim, H.; Kin, H.K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 647-652.



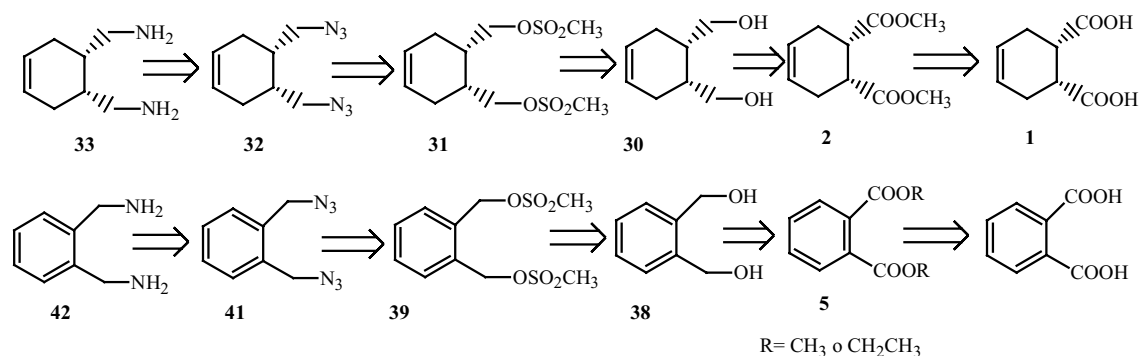


Figura II.1. 2. Retrosíntesi dels compostos 33 i 42.

El compost 75 s'obté a partir del compost 33 per hidrogenació, mentre que per a la síntesi del diastereoisòmer 37 es parteix del dièster 2 que, mitjançant una isomerització en medi bàsic dona lloc al compost 3 amb el que es realitza un plantejament sintètic similar al de l'obtenció de 33 (Figura II.1.3).

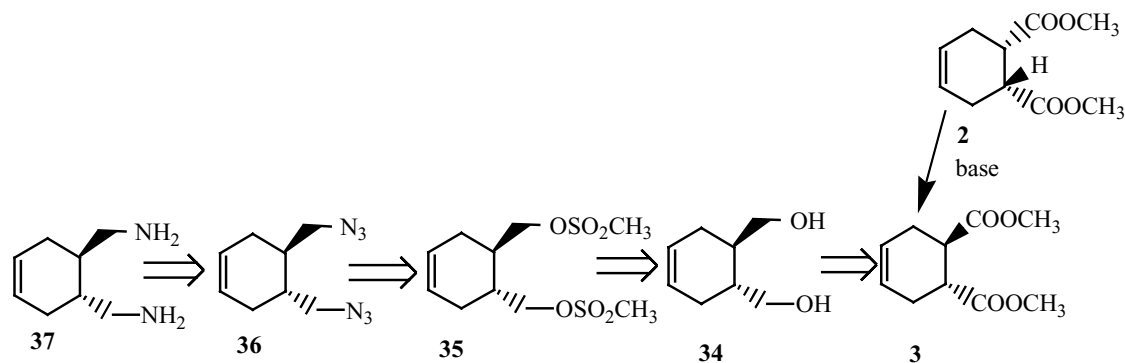


Figura II.1. 3. Retrosíntesi del compost 37.

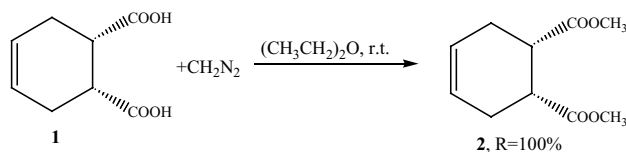
Per a la síntesi de les diamines 33 i 37 es parteix del diàcid 1. Aquest compost s'obté fàcilment per hidròlisi àcida en calent de l'anhídrid 2,3,4,5-tetrahidroftàlic<sup>59</sup> amb rendiments quantitius. En el cas de la síntesi del compost 42, en una primera aproximació es va partir de l'àcid ftàlic, no obstant, degut a la lentitud de la reacció d'esterificació d'aquest compost per donar el dièster 5, es va optar per partir de l'èster etílic d'aquest àcid, que també és un producte comercial.

## II.1.2.-REACCIÓ D'ESTERIFICACIÓ

La reacció d'esterificació dels diàcids inicials, es va realitzar seguint dues aproximacions diferents:

<sup>59</sup> Gay, M.; Montaña, A. M.; Moreno, V.; Prieto, M.-J.; Pérez, J. M.; Alonso C., *Bioorg. Med. Chem.Lett.* **2006**, *14*, 1565-1572.

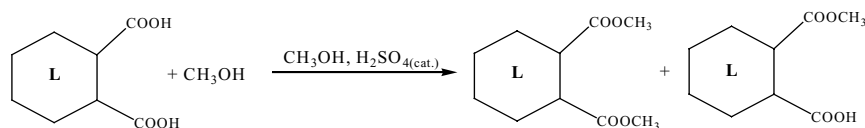
a) Amb diazometà en èter, obtenint rendiments quantitius de forma senzilla:



**Figura II.1. 4.** Reacció d'esterificació amb diazometà

Aquesta reacció és molt neta, es realitza a temperatura ambient de forma ràpida (30 min) i no genera subproductes. La reacció es pot seguir fàcilment per cromatografia en capa fina fins a la desaparició del reactiu i del producte hemiesterificat **4**.

b) Per esterificació de Fischer<sup>60</sup>, que va ser el mètode més utilitzat degut a la impossibilitat d'obtenir la substància precursora del diazometà; Diazald<sup>®</sup> (*N*-nitroso-*N*-metil-*p*-toluensulfonamida) que es va deixar de subministrar comercialment. Aquest mètode es va utilitzar en la síntesi del producte **2** i també del producte aromàtic **5**. Aquesta metodologia és més lenta i no s'acostuma a obtenir conversió completa cap al producte dimetilat, sinó que s'obtenen mescles de productes mono- i diesterificats:



**Figura II.1. 5.** Reacció d'esterificació de Fischer (L es refereix a l'estructura de l'anell, ja sigui aromàtic o amb un doble enllaç).

Els resultats per als dos diàcids es descriuen en la Taula II.1.1.

Adducte	Percentatge de producte diesterificat	Percentatge de producte monoesterificat	Temps de reacció	[H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ]/g/mL	Volum CH <sub>3</sub> OH (mL)
 (6.1 g, 36 mmol)	90 % ( <b>2</b> )	10 % ( <b>4</b> )	100 hores	0.049	250
 (1.2 g, 7.6 mmol)	49 % ( <b>5</b> )	47 % ( <b>6</b> )	160 hores	0.061	50

**Taula II.1. 1.** Resultats de la reacció d'esterificació.

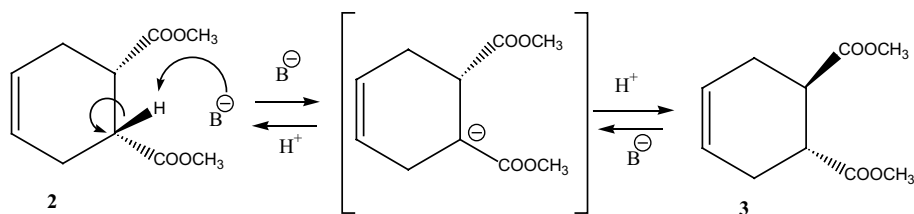
<sup>60</sup> Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry* Oxford University Press, Londres, 2000.

S'observa que la cinètica de la reacció és més lenta pel producte aromàtic, on, tot i treballar a majors temps de reacció i major concentració de catalitzador, la conversió obtinguda cap al producte diesterificat és menor que en el cas del producte **2**. Com aquesta és una reacció d'equilibri, també pot produir-se un procés d'hidròlisi competitiu del dièster que estigui més afavorit en el cas del producte **5**. Val a dir que els productes hemiesterificats es poden separar de forma senzilla per extracció en medi bàsic. No obstant, en el següent pas sintètic és possible utilitzar els productes hemiesterificats com a reactius, ja que generen el mateix producte. Degut a la lenta velocitat d'aquesta reacció, l'obtenció en gran escala del diol **38** es va obtenir per reducció amb  $\text{LiAlH}_4$  del ftalat de dietil comercial.

S'observa, en l'espectre de RMN de  $^1\text{H}$  dels dièsters, l'aparició d'un singlet corresponent als 6 hidrògens dels metils del grup èster, en el cas del producte **2**, aquest senyal apareix a 3.69 ppm i, com és d'esperar, en el producte aromàtic **5** apareix a camps més baixos, a 3.92 ppm. Aquesta tècnica també ens permet detectar la presència de producte hemiesterificat, degut al canvi en la integració dels senyals i a l'aparició d'un nou singlet, molt proper als senyals dels dièsters (a 3.70 ppm en el cas del dièster **4** i a 3.94 ppm en el producte **6**).

### II.1.3.-ISOMERITZACIÓ DEL COMPOST **2**

La síntesi de la diamina **37** es va abordar a partir de la isomerització en medi bàsic del compost precursor **2** per tal d'obtenir el diastereoisòmer amb els dos grups metil orientats en *trans*:



**Figura II.1. 6.** Isomerització en medi bàsic de **2**.

La base (B) desprotona el protó en *alfa* a un dels grups carboximetil, generant un anió on el carboni presenta una configuració  $\text{sp}^2$  plana que, en una posterior protonació podrà furnir el producte desitjat **3**, sempre que l'hidrogen àcid s'insereixi pel costat contrari de la molècula. En canvi, si l'hidrogen entra per la mateixa cara del ciclohexà, es regenera el producte **2**. És d'esperar que termodinàmicament presenti

major estabilitat el compost **3** degut a que els dos grups carboximetil es trobaran més allunyats en l'espai i, a més, el fet de que estiguin en *trans* propiciarà que el ciclohexè adopti una conformació on els dos èsters puguin acomodar-se en una posició pseudoequatorial. Els protons en *alfa* a un grup èster tenen un pKa aproximat de 25<sup>61</sup>, així doncs són necessàries bases fortes per a desprotonar aquest tipus de molècules. En el nostre cas vam emprar dues bases diferents per a dur a terme les proves d'isomerització: *tert*-butil liti i metòxid de sodi.

### II.1.3.1.-PROVA D'ISOMERITZACIÓ EN *tert*-BUTIL LITI

En una primera aproximació, es va utilitzar *tert*-butil liti, una base molt impedida estèricament i amb una nucleofília relativament baixa. La reacció es va dur a terme emprant 1.1 equivalents a -78 °C, amb un dissolvent polar apròtic (THF) i en condicions estrictament anhidres degut a la fortalesa de la base (pKa de l'isobutà = 53). La destrucció de l'excés de *tert*-butil liti es realitza afegint metanol en fred i, un cop a temperatura ambient, la quantitat estequiomètrica d'aigua necessària. En l'anàlisi del cru de reacció no s'observà presència significativa del diastereoisòmer **3**, i els dos productes majoritaris van ser el producte de partida **2** i, tot i l'impediment estèric de la base, el producte d'addició nucleòfila del grup *tert*-butil a l'èster donant lloc a una *tert*-butilcetona:

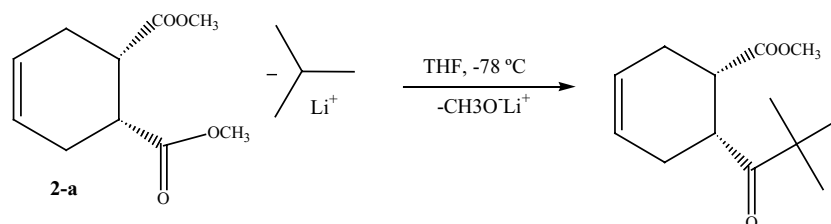


Figura II.1. 7. Addició nucleòfila del *tert*-butil liti a **3**.

La formació d'aquest producte es confirma en l'espectroscòpia d'RMN per la presència d'un pic a 1.14 ppm diagnòstic del grup *tert*-butil. En l'espectre d'infraroig del cru de reacció s'observa un senyal a 1704 cm<sup>-1</sup>, una freqüència habitual per a aquests tipus de compostos (la *tert*-butil ciclohexil cetona presenta aquesta tensió<sup>62</sup> a 1695 cm<sup>-1</sup>). D'altra banda, la reacció es va seguir per cromatografia de gasos,

<sup>61</sup> Zhang, X. Y.; Bordwell, F. G.; Van Der Puy, M.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3060-3066.

<sup>62</sup> Weiberth, F. J.; Hall, S. S., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3901-3904.

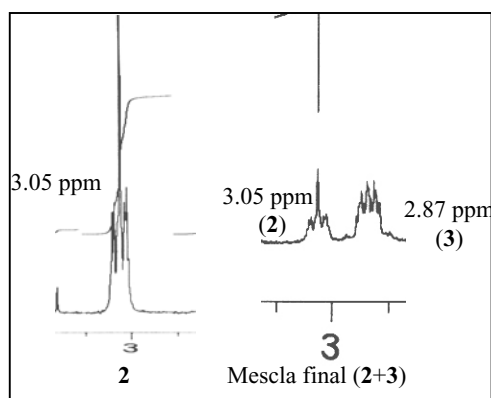
observant-se principalment tres pics (el producte de partida, 35 %, i dos pics que integren, respectivament el 50 % i el 15 %) el que pot indicar que també es formés una part del producte derivat del doble atac nucleòfil als dos èsters de la molècula. No obstant, com que vam observar que la reacció no anava en el sentit desitjat, no es van dur a terme anàlisis més minucioses d'aquest cru.

### II.1.3.2.-PROVA D'ISOMERITZACIÓ AMB METÒXID DE SODI

En aquest cas, es va dur a terme la reacció amb una base més feble ( $pK_a$  del metanol = 15.5). Aquesta prova d'isomerització es realitzà a temperatura ambient emprant metanol anhidre com a dissolvent i sodi metàl·lic com a font per generar el metòxid; els millors resultats es van obtenir emprant 1.5 equivalents de metòxid. La reacció es va seguir per CG i en aquest cas sí que evolucionà en el sentit desitjat. Es va observar com incrementava la proporció en el cromatograma del diastereoisòmer **3** fins a quedar-se estabilitzada en una proporció entre dièster *cis* i *trans* de 40/60 en poques hores. La destrucció del metòxid és una etapa important en aquesta reacció, ja que si es realitza directament amb aigua s'obté la hidròlisi parcial dels grups èster de **2** i **3**. Emprant aigua, es va aïllar aproximadament un 22 % de diàcid a més d'altres fraccions amb productes monoesterificats (a diferència de les fraccions amb diàcid, les mescles de monoèsters són solubles en les condicions de la reducció dels èsters a alcohol i per tant ens van ser útils per a seguir l'esquema sintètic). Per evitar aquesta hidròlisi, vam dur a terme la destrucció de la base emprant la quantitat estequiomètrica d'àcid sulfúric concentrat (98 %) per minimitzar la presència d'aigua en el medi. D'aquesta manera no s'observà hidròlisi dels èsters durant el procés i es va obtenir la mescla desitjada. Aquesta etapa s'ha de realitzar molt lentament i extremant les condicions de seguretat, doncs la reacció és molt exotèrmica. A part de la CG, la ressonància magnètica nuclear de protó ens permet observar la presència del nou isòmer, especialment en els senyals corresponents als grups metil de l'èster (apareixen a 3.70 ppm en el cas de **3**) i en els senyals dels H en *alfa* als grup èster que en el cas de **2** apareixen a 3.05 ppm i en **3** a 2.87 ppm (veure Figura II.1.8). S'ha de destacar que, quan el tractament amb base es fa a gran escala, es va poder observar que es forma, en percentatges menors al 10 %, el dièster aromàtic **5** (Figura II.1.2) com a subproducte. Tot i no tenir una idea clara del mecanisme, és d'esperar que

aquest evolucioni a través d'una successiva desprotonació de **2** que portaria primer a la formació d'un diè i posteriorment a l'aromatització total de la molècula.

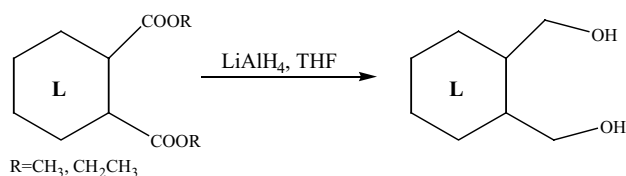
Un cop obtinguda la mescla d'isòmers, aquests no es van poder separar per cromatografia en columna en aquesta etapa, tot i emprar una gran varietat de fases mòbils i intentar incrementar la capacitat de retenció de la fase estacionària addicionant sals de plata a la sílica<sup>63</sup>. Així, es va treballar amb la mescla de **2** i **3** en la següent reacció i s'abordà la separació dels diastereoisòmers en forma d'alcohols.



**Figura II.1. 8.** Comparació dels protons en *alfa* al grup èster de **2** i **3**

#### II.1.4.-REDUCCIONS DELS DIÈSTERS **2**, **3** I **5**

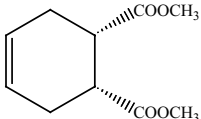
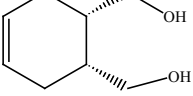
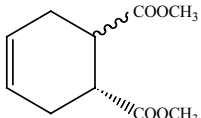
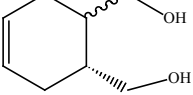
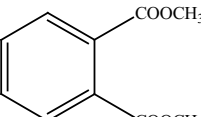
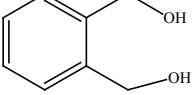
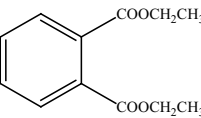
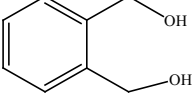
La reacció de reducció dels dièsters generats per obtenir un diol es va dur a terme emprant un excés d'hidrur de liti i alumini (LiAlH<sub>4</sub>) -la reducció d'un èster consumeix dos equivalents d'hidrur (H<sup>-</sup>)<sup>64</sup>-, a temperatura ambient, la reacció no va ser gaire problemàtica i s'obtingué amb bons rendiments el producte desitjat.



**Figura II.1. 9.** Esquema de reducció dels dièsters.

<sup>63</sup> Stahl, E., *Thin Layer Chromatography A Laboratory Handbook*, Springer-Verlag, Nova York, **1969**.

<sup>64</sup> (a) Brown, H.C.; Weissman, P.M.; Yoon, N.M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1458-1463. (b) Brown, H.C.; Yoon, N.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1464-1472.

Reactiu	t <sub>r</sub> (hores)	LiAlH <sub>4</sub> (relació molar)	Rendiment	Producte
 <b>2</b> (0.96 g, 4.8 mmol)	6.5	0.81 g, 21 mmol (1:4)	90%	 <b>30</b>
 <b>2/3</b> (4/6) (6 g, 30 mmol)	4.5	4.7 g, 119 mmol (1:4)	79%	 <b>30/34</b> (4/6)
 <b>5</b> (6.1 g, 32 mmol)	4.5	5.4 g, 141 mmol (1:4.4)	69%	 <b>38</b>
 Ftalat de dietil comercial (6.5 g, 29 mmol)	4	4.3 g, 112 mmol (1:3.9)	88%	 <b>38</b>

**Taula II.1. 2.** Rendiments de la reducció dels dièsters **2**, **3** i **5**, s'inclou la relació molar entre reactiu i LiAlH<sub>4</sub> així com el temps de reacció..

El fet de que el rendiment no sigui quantitatiu es pot explicar degut a la interacció del diol amb els aluminats generats en la destrucció de l'hidrur, que provoca que una part del producte quedi adsorbida en el residu d'aluminats generat en la reacció. Ja s'ha comentat que la reacció funciona bé també utilitzant mescles on hi hagi una certa proporció d'hemièster, en canvi, no es pot dur a terme la reducció directa dels diàcids, ja que aquests, un cop desprotonats per l'acció dels hidrurs, presenten problemes de solubilitat en el medi de reacció. En el cas de la reacció per donar lloc al diol aromàtic **38** es va utilitzar com a dièster de partida tant el ftalat de dimetil (sintetitzat com s'explica a la secció II.1.2) com el ftalat de dietil comercial, s'observaren bons rendiments en els dos casos, però millors per al cas del producte dietilat. La diferència de rendiments pot ser causa de la presència de un petit percentatge d'àcid fàlic (insoluble en THF) remanent de la síntesi del producte **5**.

Per a la mescla d'isòmers **30/34**, un cop acabada la reacció, va ser possible obtenir una bona separació d'aquests dos compostos per cromatografia en columna emprant èter dietílic com a eluent.

La reacció es va seguir per CCF i presenta temps de reacció curts. En els espectres d'RMN s'observa la desaparició dels senyals corresponents als grups èsters de les molècules i l'aparició dels corresponents senyals dels hidrògens en *alfa* a l'hidroxil. En el cas dels compostos **30** i **34**, s'observen dos jocs de senyals corresponents als dos hidrògens del grup hidroximetil, podent-se determinar, en el cas de **34**, la constant d'acoblament entre aquests dos hidrògens geminals, amb un valor d'11 Hz. En el cas del compost aromàtic **38**, els quatre hidrògens apareixen com un singlet a 4.75 ppm. Així doncs, sembla que en el cas dels diols **30** i **34** hi ha una diferenciació dels hidrògens en *alfa* al grup hidroxil inexistents en el cas de **38**. Aquesta diferenciació pot ser deguda a interaccions per pont d'hidrogen que provoquin una rotació restringida dels grups hidroximetil i a la manca de planaritat de l'anell de ciclohexè que porti a una diferenciació de les dues cares de la molècula que no s'aprecia en **38**.

### II.1.5.-REACCIÓ DE MESSILACIÓ

La inserció dels grups messil al diol es va dur a terme en presència d'una base (en el nostre cas, piridina o trietilamina) i clorur de metansulfonil. Es postula que la base ( $\text{NEt}_3$  o piridina en el nostre cas) arrenca un protó del grup metil del  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  formant un sulfè<sup>65</sup>, espècie molt làbil que reacciona amb l'hidroxil segons el següent mecanisme<sup>60</sup>:

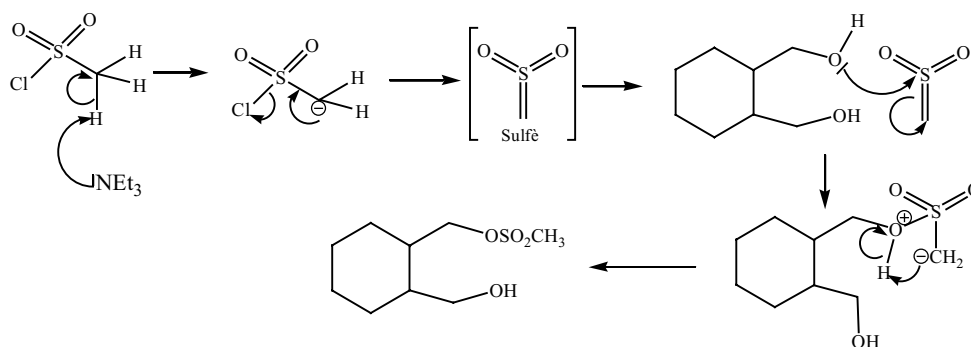


Figura II.1. 10. Mecanisme proposat per a la reacció de messilació.

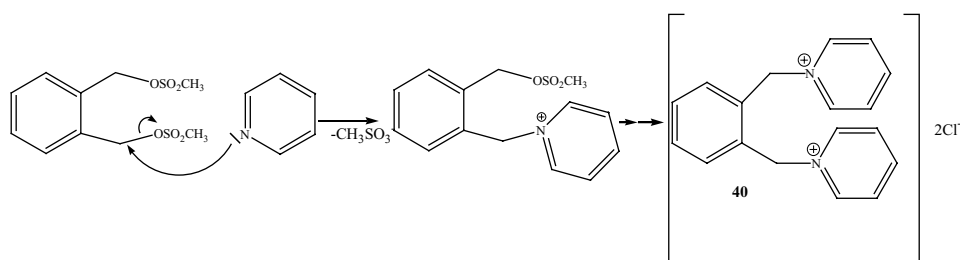
Obtenir el producte aromàtic dimessilat **39** amb rendiments acceptables va ser molt problemàtic, doncs les posicions benzíliques van resultar molt reactives, el què

<sup>65</sup> Truce, W.E.; Campbell, R.W.; Norell, J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 288.



no és d'estranyar degut a la estabilitat d'aquests cations que pot promoure processos d'eliminació i ciclació intramolecular<sup>66</sup>. Pels diols **30** i **34** la reacció de messilació no va ser tan difícil tot i que també fou necessari treballar en condicions estrictes. Es van emprar dos mètodes per a la messilació:

a) S'utilitzava com a dissolvent piridina que actuava al mateix temps de base, per separar el producte es dissolia el cru en H<sub>2</sub>O/HCl de tal forma que es formés clorur de piridini (soluble en aigua) i el messilat, insoluble, precipités. Aquesta metodologia<sup>67</sup> es va emprar amb els diols **30** i **38**. El mètode dona rendiments moderats per a **30**, mentre que el diol aromàtic **38** reaccionava de forma diferent donant lloc a una sal de dipiridini en un 70 % de rendiment (Taula II.1.3). El mecanisme més probable per a la formació d'aquest subproducte indicaria que, un cop format el messilat, la piridina produís un atac nucleòfil a les posicions benzíliques donant lloc a la sal **40**:



**Figura II.1. 11.** Mecanisme proposat per a la formació de **40**.

La formació d'aquest compost s'observa, tant per la seva elevada polaritat en cromatografia en columna, com pel joc de senyals característics de la piridina (dos triplets i un doblet entre 8 i 9.2 ppm) apareguts en l'espectre d'<sup>1</sup>H RMN. També cal destacar els desplaçaments dels dos grups metilè de la molècula, que apareixen a 6.20 ppm, mostrant el desapantallament que provoca l'àtom de nitrogen amb una càrrega positiva. Els espectres de <sup>13</sup>C i de masses són també coherents amb l'estructura proposta.

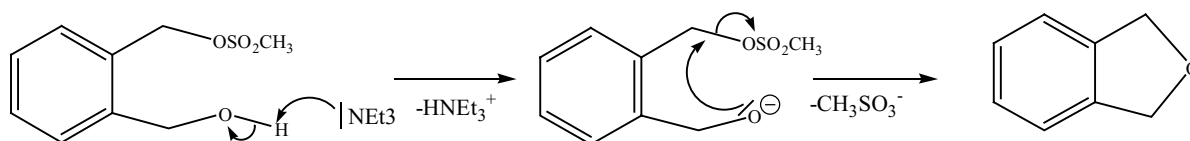
b) El mètode de messilació alternatiu<sup>68</sup> emprava com a dissolvent diclorometà i com a base un petit excés de trietilamina, el producte messilat s'obtenia amb bons

<sup>66</sup> (a) Angle, S.R.; Louie, M.S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5741-5744. (b) Lednicer, D.; Emmert, D.E.; Lyster, S.C.; Duncan, G.W. *J. Med. Chem.* **1969**, 12, 881-885.

<sup>67</sup> Looker, J.H.; Okamoto, T.T.; Magnuson, E.R. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4349.

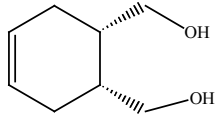
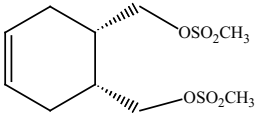
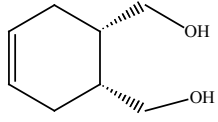
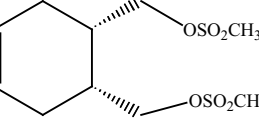
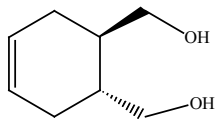
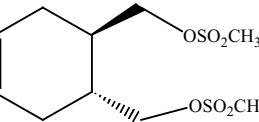
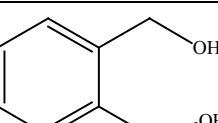
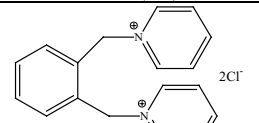
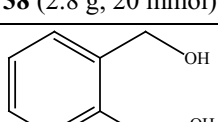
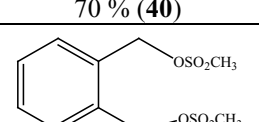
<sup>68</sup> (a) Wang, X.; Mabic, S.; Castagnoli, N. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 143-149. (b) Croosland, R.K.; Kenneth, L.S. *J. Org. Chem.* **35**, 1970, 3195-3196.

rendiments per als diols **30** i **34**, mentre que s'obtingué amb baixos rendiments el producte **39**, a més, aquest es va aïllar juntament amb 1,3-dihidrobenzofurà originat per un procés de ciclació intramolecular. Aquesta reacció, que cronològicament fou la primera messilació a fer-se emprant aquest mètode, es realitzà a temperatures lleugerament més altes (0 °C) i això segurament va ajudar al procés de pèrdua dels grups messil. També en aquest cas s'addicionà el compost **38** i la trietilamina (dissolts en diclorometà) sobre la dissolució de clorur de messil, i no a l'inrevés com en els altres casos; el fet de que s'addicioni el substrat a la reacció en un medi molt bàsic i que al cru hi hagi un excés molt gran de clorur de messil en el moment de l'addició és possible que ajudi a la formació del subproducte bicíclic. El benzofurà, que es va obtenir amb un rendiment aproximat del 30 %, es va poder separar en part rentant l'oli obtingut amb hexà. En canvi, es va desestimar purificar la mescla per cromatografia en columna degut a la possibilitat que aquest tractament afavorís altres processos de ciclació o eliminació en el producte dimessilat. La formació del bicicle es postula que succeeix a partir del producte monomessilat:



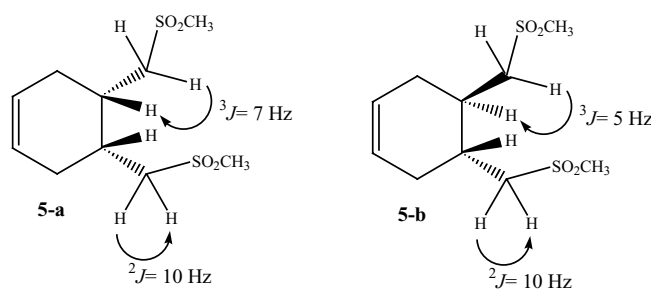
**Figura II.1. 12.** Formació de benzofurà en la reacció de messilació de **38**.

El segon mètode és un mètode menys agressiu (es redueix la presència de base i evitem el tractament del cru amb àcid clorhídric) i és una metodologia adequada per als compostos **31** i **35**; en canvi, tot i ser un mètode poc efectiu per a la síntesi del producte **39**, ens va permetre obtenir aquest compost en suficient quantitat per a poder seguir la ruta sintètica.

Substrat	Mètode	Relació molar	$t_r$ (min)	T (°C)	Rendiment
 <b>30</b> (0.52, 3.6 mmol)	A	1 : 4.6 ( <b>30</b> :MsCl)	300	0 °	 53 % ( <b>31</b> )
 <b>30</b> (3.4 g, 24 mmol)	B	1 : 3 : 2 ( <b>30</b> :MsCl:Et <sub>3</sub> N)	60	-6 ° – (-9 °)	 87 % ( <b>31</b> )
 <b>34</b> (1.2 g, 8.5 mmol)	B	1 : 3.4 : 1.8 ( <b>34</b> :MsCl:Et <sub>3</sub> N)	40	-10 °	 77 % ( <b>35</b> )
 <b>38</b> (2.8 g, 20 mmol)	A	1 : 5 ( <b>38</b> :MsCl)	150	0 °	 70 % ( <b>40</b> )
 <b>38</b> (3.5 g, 25 mmol)	B	1 : 4 : 3 ( <b>38</b> :MsCl:Et <sub>3</sub> N)	60	0 °	 27 % ( <b>39</b> , estimació per RMN)

Taula II.1. 3. Rendiments per als diversos productes i metodologies de messilació.

En el que es refereix a l'espectroscòpia d'aquests productes, es pot destacar que, igual com passava en el cas del derivat hidroxilat, els hidrògens en *alfa* al grup messil apareixen desdoblats en els compostos isòmers **31** i **35**; en els dos isòmers la constant d'acoblament geminal és de 10 Hz, però en canvi, la <sup>3</sup>J entre aquests protons i els H del cicle varia substancialment en els dos casos; en el compost **31** s'observa una <sup>3</sup>J de 7 Hz, mentre que en el cas de **35** la <sup>3</sup>J disminueix fins a 5 Hz, observant-se el canvi que es produeix en l'angle diedre depenent de la posició relativa dels substituents (Figura II.1.3).


 Figura II.1. 13. Constants d'acoblament geminals (<sup>2</sup>J) i veïnals (<sup>3</sup>J) comparades dels isòmers **5-a** i **5-b**.

## II.1.6.-REACCIÓ D'AZIDACIÓ

La reacció de substitució dels grups messil per azides dona bons rendiments per als nostres productes, la reacció evoluciona per un mecanisme clàssic de substitució nucleòfila bimolecular<sup>60</sup>, on el grup azidur ( $N_3^-$ ) actua com a nucleòfil i substitueix al grup metansulfonil ( $CH_3SO_3^-$ ) donant lloc als productes desitjats. Es va utilitzar azidur de sodi en excés (normalment 1.5 equivalents) com a font dels ions azidur:

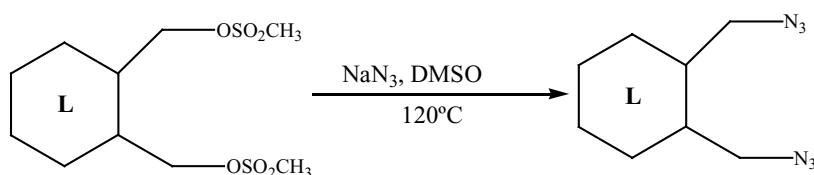


Figura II.1. 14. Desplaçament del grup messil i formació de la

Reactiu	$NaN_3$ (Rel. Molar)	Rendiment
 <b>31</b> (0.56 g, 1.9 mmol)	0.39 g, 5.9 mmol (1:3.1)	 80 % ( <b>32</b> )
 <b>35</b> (2.9 g, 9.6 mmol)	1.9 g, 29 mmol (1:3)	 86 % ( <b>36</b> )
 <b>39<sup>a</sup></b> (2.0 g, 6.7 mmol)	1.8 g, 27 mmol (1:4)	 72 % ( <b>41</b> )

<sup>a</sup> Producte impurificat, proporció estimada per RMN.

Taula II.1. 4. Rendiments per a la reacció d'azidació amb diferents substrats.

El rendiment no va ser més alt degut probablement al tractament necessari per a eliminar el dimetilsulfòxid del cru de reacció. Amb aquest propòsit, el cru es va diluir en acetat d'etil i després es rentà en aigua, una petita part de l'azida podria passar a la fase aquosa emprada per eliminar el DMSO. L'ús de dissolvents apròtics d'elevada polaritat (com DMSO o DMF), així com les altes temperatures, s'aconsella

per obtenir una bona homogeneïtat en la reacció<sup>69</sup> i afavorir la cinètica de la reacció, respectivament. Aquesta reacció, a més dels bons rendiments, va comportar un altre avantatge; quan es va treballar amb el compost aromàtic **39**, un cop finalitzada la reacció no s'observava la presència del benzofurà generat com a subproducte en el pas sintètic anterior, així, es va obtenir el compost **41** com a únic producte.

Pel què es refereix a l'espectroscòpia, la formació del producte es pot seguir per espectroscòpia infraroja, degut al pic de gran intensitat originat per la tensió del grup azida que s'observa proper a 2100 cm<sup>-1</sup>. També, en els espectres de masses, s'observa la correlació de pics per pèrdua d'una i dues molècules de nitrogen (N<sub>2</sub>), així, a part del pic molecular (M<sup>+</sup>), s'observen, entre d'altres, senyals a M<sup>+</sup>-28 i M<sup>+</sup>-56, degudes a la pèrdua de nitrogen dels grups azida en el procés d'ionització. En aquest cas, en els espectres de RMN de protó dels productes **32**, **36** i **41**, no s'observen *J* geminals en els senyals dels protons dels grups azidometil, donant-nos a entendre que no hi ha restriccions de gir i els dos hidrògens de cada grup -CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub> són homotòpics. En l'espectre de RMN de <sup>13</sup>C s'observen els senyals característics dels carbonis units al grup azida, a 52 ppm en el nostre cas.

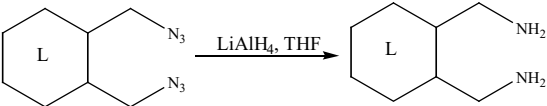
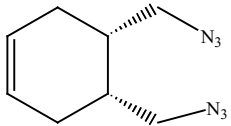
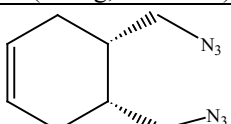
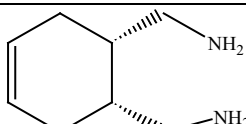
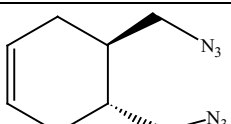
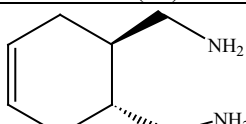
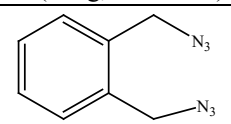
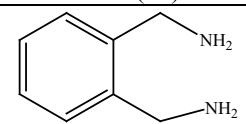
### **II.1.7.-REDUCCIÓ DE LES DIAZIDES**

Per obtenir les molècules diaminades a partir de les azides, s'utilitzà un mètode de reducció emprant hidrur de liti i alumini com a reactiu. Tot i que en la literatura hi ha descrits nombrosos exemples d'aquesta reacció a baixa temperatura<sup>70</sup>, les proves realitzades amb els nostres composts no van donar bons resultats a temperatura ambient, obtenint-se mesclades de productes que no es van poder determinar. En canvi, amb la reducció a reflux<sup>57,71</sup> es va obtenir com a majoritari el producte desitjat.

<sup>69</sup> Scriven, E.F.V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297-368.

<sup>70</sup> (a) Shimizu, M.; Yamauchi, C.; Ogawa, T. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 606-607. (b) Kapferer, p.; Birault, V.; Poisson, J.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2210-2227. (c) He, L.; Byun, H.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7627-7633. (d) Davis, C.E.; Bailey, J.L.; Lockner, J.W.; Coates, R.M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 75-82.

<sup>71</sup> (a) Chun, j.; He, L.; Byun, H.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7634-7640. (b) Liu, C.; Baumann, H. *Carbohydrate Research* **2002**, *337*, 1297-1307.

Reactiu				Rendiment
	Temperatura	t <sub>r</sub> (h)	LiAlH <sub>4</sub>	
 <b>32</b> (0.22 g, 1.1 mmol)	t.a.	26	0.24 g (6.1 mmol) (1:5.5)	0 %
 <b>32</b> (1.1 g, 5.8 mmol)	Reflux	4	1 g (24.7 mmol) (1:4.3)	 62 % ( <b>33</b> )
 <b>36</b> (1.6 g, 8.2 mmol)	Reflux	4	1.2 g (31.6 mmol) (1:3.9)	 62 % ( <b>37</b> )
 <b>41</b> (98 mg, 0.5 mmol)	Reflux	4	0.14 g (3.6 mmol) (1:5)	 55 % ( <b>42</b> )

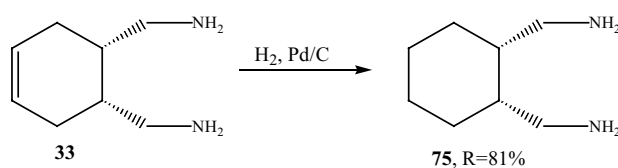
Taula II.1. 5. Formació de diamina per reducció d'azida.

Aquesta reacció va presentar alguns problemes; primerament la formació d'espècies intermèdies i en segon lloc la retenció de la diamina al sòlid d'aluminats derivat de la destrucció de l'hidrur. Per paliar, en part, aquest procés la destrucció de l'excés d'hidrur es portà a terme amb una solució altament bàsica d'hidròxid de sodi. L'elevada polaritat d'aquestes diamines també en dificulta la seva purificació per cromatografia en columna, que s'ha de fer amb mescles etanol/amoniac.

Val a dir que es van realitzar també algunes proves de reducció directa de la diazida **32** a diamina, però aquestes no van resultar, tot i que és probable que fos degut a la presència d'alguna impuresa en la mostra que interaccionés amb el catalitzador, ja que és un mètode usual de reducció d'azides<sup>69</sup>.

### II.1.8.-REACCIÓ D'HIDROGENACIÓ

La reacció d'hidrogenació de la diamina **33** per fornir la diamina **75** va donar bons resultats, tot i que en algun cas s'observà que impureses presents en la mostra podien passivar el catalitzador. La conversió va ser pràcticament total tot i que es perdia una petita quantitat de producte adsorbida en la superfície de catalitzador. S'utilitzà una proporció propera al 20% en pes de catalitzador<sup>59</sup>.



**Figura II.1. 15.** Hidrogenació de la diamina **33**.

### II.1.9.-OBTENCIÓ DE DIAMINES A TRAVÉS DE LA REACCIÓ DE MITSUNOBU-STAUDINGER

Una metodologia alternativa per a la síntesi d'amines és la transformació directa d'alcohol a amina a través d'una reacció de Mitsunobu<sup>72</sup>. El mètode es va provar per a les amines **33**, **37** i **42** i es van obtenir resultats acceptables per a la diamina **42**, però no pels isòmers **33** i **37**. Aquesta dificultat per obtenir resultats reproduïbles va fer que no s'estudiés més a fons aquesta ruta sintètica amb adductes més complexes i s'optés per la síntesi via azides. El mecanisme de reacció per aquesta transformació directa passa per dues etapes:

a) Formació d'una azida en presència d'azodicarboxilat de diisopropil (DIAD), trifenilfosfina i àcid hidrazoic<sup>73</sup> ( $\text{HN}_3$ ). El mecanisme proposat per aquesta reacció comença amb l'atac de la trifenilfosfina a un dels nitrògens del DIAD i el següent atac del grup hidroxil a la trifenilfosfina. Aquesta espècie activada serà atacada pel grup azidur de l' $\text{HN}_3$  que fornirà l'azida i òxid de trifenilfosfina.

<sup>72</sup> (a) Mitsunobu, O., *Synthesis* **1981**, 1-28. (b) Mitsunobu, O.; Wada, M.; Sano, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 679-680. (c) Fabiano, E.; Golding, B. T.; Sadeghi, M. M., *Synthesis* **1987**, 190-192. (d) Papeo, G.; Posteri, H.; Vianello, P.; Varasi, M., *Synthesis* **2004**, 2886-2892.

<sup>73</sup> Wolff, H., *Org. React.* **1947**, *3*, 327.

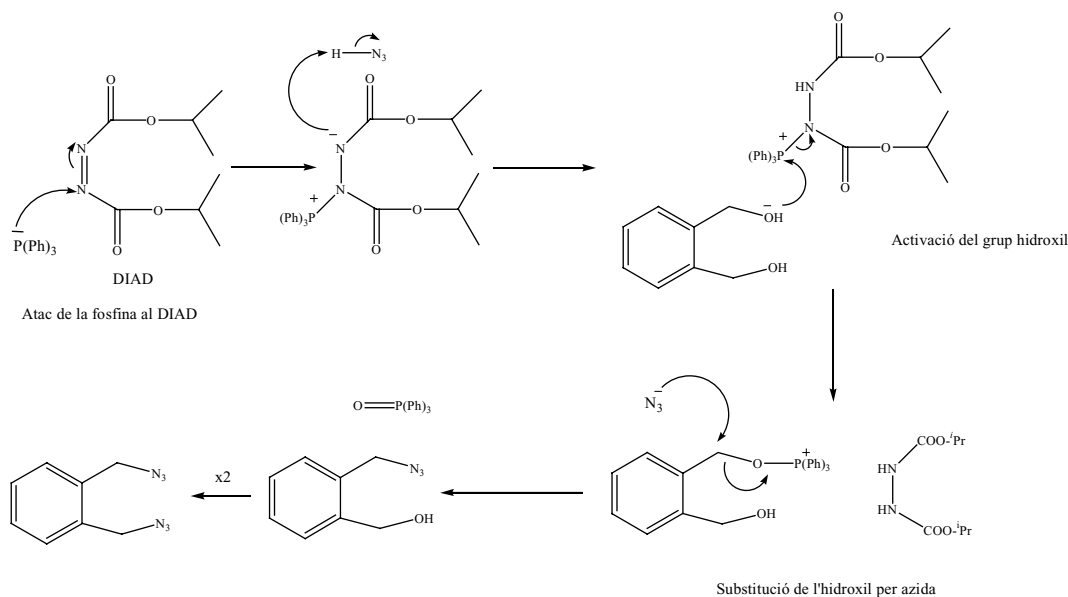


Figura II.1. 16. Mecanisme per a la formació de la diazida en la reacció de Mitsunobu.

b) Un cop formada l'azida, es produeix una reacció d'Staudinger<sup>74</sup> en la que la trifenilfosfina ataca aquest grup donant lloc a una fosfazida que, amb escalfament i per pèrdua de nitrogen forma una fosfinimina. La fosfinimina posteriorment s'hidrolitza en presència d'aigua per formar la diamina.

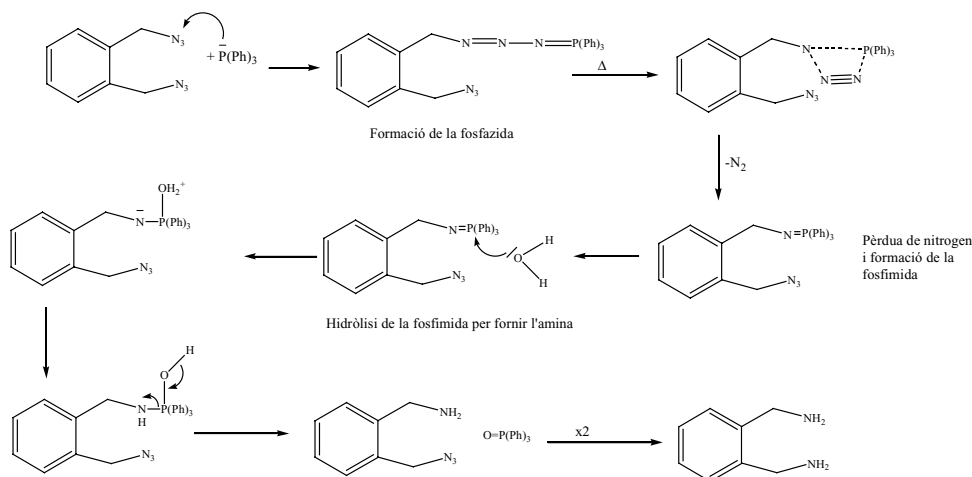


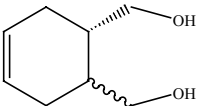
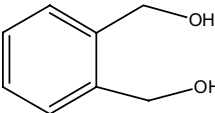
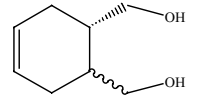
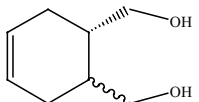
Figura II.1. 17. Mecanisme per a la formació de la diamina.

Els resultats de les proves obtingudes mostren que en el cas de la mescla d'alcohols **30** i **34**, són necessaris temps de reacció més llargs que en el cas del diol

<sup>74</sup> (a) Gololobov, Y. G.; Zhmurova, I. N.; Kasukhin, L. F., *Tetrahedron* **1981**, *37*, 437-472. (b) Tian, W. Q.; Wang, Y. A., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4299-4308. (c) Nyffeler, P. T.; Chang-Hsing, I.; Koeller, K. M.; Wong, C.-H., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10773-10778.



benzílic, i només es va arribar a detectar el producte però no es va poder aïllar doncs es trobava en molt baixa proporció:

Adducte	HN <sub>3</sub>	P(Ph) <sub>3</sub>	DIAD	Dissolvents	Observacions	Resultats
 <b>30</b> (79 %) <b>34</b> (21 %) (0.59 mmol, 1 eq)	Solució en toluè 1.3 mmol	0.68 g 2.5 mmol	240 mg 1.2 mmol	THF/toluè 73/27 4.8 mL	Agitació 1h t.a., 3h a 50-60 °C, +0.1 mL H <sub>2</sub> O.	Mescla irresoluble
 <b>38</b> (0.46 mmol, 1 eq)	Solució en benzè 1.1 mmol	0.58 g 2.2 mmol	200 mg 1 mmol	THF/benzè 7/3 5.25 mL	Agitació 1h t.a., 3h a 50-60 °C, +0.1 mL H <sub>2</sub> O.	Diamina <b>42</b> R = 43 %
 <b>30</b> (34 %) <b>34</b> (66 %) (0.77 mmol, 1 eq)	Solució en benzè 2 mmol	0.90 g 3.4 mmol	425 mg 1.6 mmol	THF/benzè 73/27 5.25 mL	Agitació 1h t.a., 4h a 60-70 °C, +0.1 mL H <sub>2</sub> O.	Mescla de productes intermedis
 <b>30</b> (34 %) <b>34</b> (66 %) (0.69 mmol, 1 eq)	Solució en toluè 1.7 mmol	0.81 g 3 mmol	297 mg 1.5 mmol	THF/benzè 75/25 7.15 mL	Agitació 1h t.a., 12.5 h a 60-70 °C, +0.1 mL H <sub>2</sub> O.	Es detecta diamina en baixa proporció

**Taula II.1. 6.** Resultats de les proves de reacció de Mitsunobu-Staudinger.

La reactivitat de les posicions benzíliques sembla afavorir la reacció, però aquesta no es va poder optimitzar en el cas dels altres adductes.

## **II.1.10.-RESUM I CONCLUSIONS**

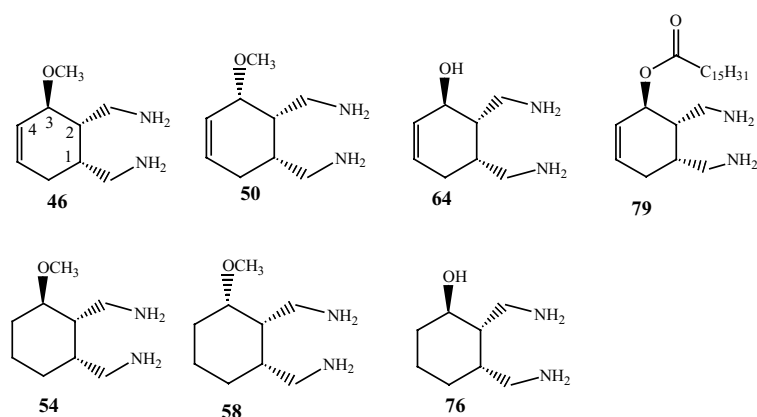
S'ha sintetitzat una sèrie de diamines amb un esquelet de 1,2-bis(aminometil)ciclohexà amb diferent densitat electrònica en el cicle de sis baules. Es parteix de l'anhídrid tetrahidroftàlic i el ftalat de dietil i la ruta sintètica emprada ha estat a través de la formació d'azides, en sis etapes per la diamina **33** i quatre etapes per la diamina aromàtica **42**. La diamina **37** s'obté en set etapes gràcies a l'isomerització a nivell de l'èster **2**, mentre que la diamina **75** s'obté per hidrogenació catalítica de **33**. Els rendiments globals per a les diamines **33**, **37** i **75** són acceptables tot i el nombre d'etapes: 38 % (**33**), 19 % (**37**) i 31 % (**75**). L'alta reactivitat dels grups benzil es posa de manifest en la síntesi de la diamina **42**, en la qual es va obtenir un rendiment global d'un 9 %, sobretot degut a la dificultats trobades en l'etapa de mesclació. Per a la diamina **42**, la reacció de Mitsunobu-Staudinger pot resultar una bona alternativa de síntesi degut a que es reduirien a dos els passos necessaris i el rendiment augmentaria fins el 30 %. No obstant, aquesta reacció fins al moment només s'ha provat a petites escales i la seva optimització per a d'altres adductes no és trivial.



## II.2.-SÍNTESI DE DIAMINES AMB ESQUELET DE 1,2-BIS(AMINOMETIL)CICLOHEXÀ I SUBSTITUENTS OXIGENATS EN LA POSICIÓ C3

### II.2.1.-INTRODUCCIÓ

Un segon pas en l'estudi va ser la síntesi d'una sèrie de diamines que mantinguessin una estructura anàloga als compostos anteriors, però presentant un substituent oxigenat en la posició C3 (Figura II.2.1).



**Figura II.2. 1.** Lligands diaminats oxigenats obtinguts.

La sèrie de lligands obtinguda constava de:

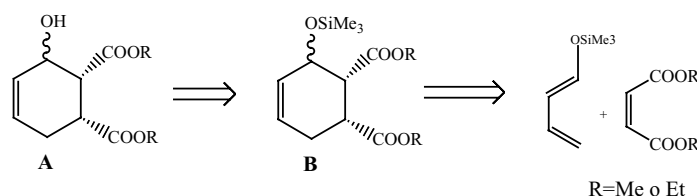
-Quatre diamines amb un grup metoxil en la posició C3, obtenint els derivats amb un doble enllaç en posició C4 així com els seus homòlegs hidrogenats, a més, es van poder obtenir les dues parelles de diastereoisòmers depenent de la posició relativa del grup metoxil.

-Dues diamines amb un grup hidroxil en la posició C3, només es diferencien per la presència o no d'un doble enllaç en la posició C4.

-Una diamina a la qual se li ha pogut inserir una cadena alifàtica (en aquest cas un derivat de l'àcid palmític o hexadecanoic).

## II.2.2.-SÍNTESI DEL PRECURSOR COMÚ DE LES DIAMINES OXIGENADES EN C3

La obtenció d'un producte versàtil que ens permetés sintetitzar, en un nombre raonable de passos, els productes desitjats no era quelcom tan evident com en el cas dels compostos sense substitució. El producte de partida adequat en aquest cas seria l'estructura **A** (mescla d'isòmers, Figura II.2.2) que ens permetria obtenir les amines via azida com en el cas anterior a més de presentar un alcohol en posició C3 susceptible de ser funcionalitzat. L'estratègia sintètica per obtenir aquest compost fou la hidròlisi del derivat trimetilsililat **B**, que es va obtenir a partir d'una reacció de Diels-Alder entre el 1-trimetilsililoxi-1,3-butadiè i l'èster metílic o etílic de l'àcid malèic:

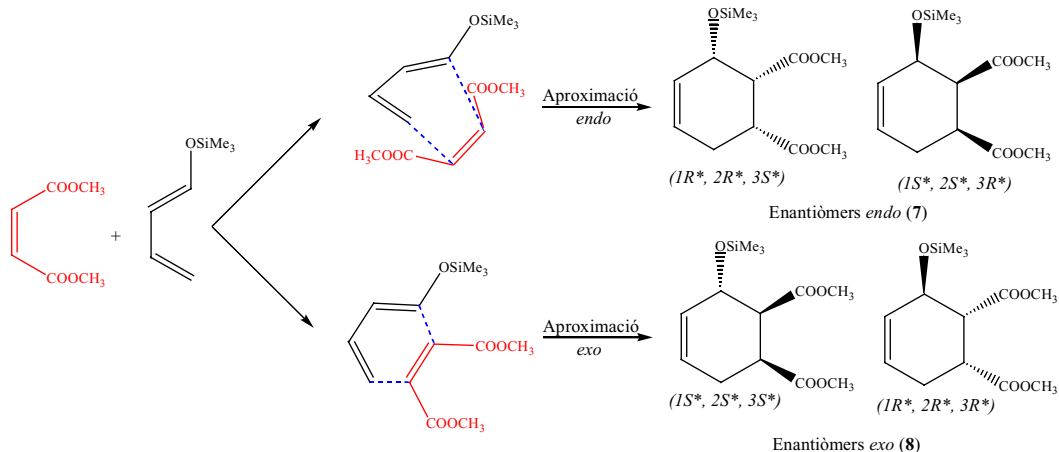


**Figura II.2. 2.** Retrosíntesi del producte de partida **A**.

### II.2.2.1.-REACCIÓ DE DIELS-ALDER<sup>75</sup>

En el nostre cas, es va treballar amb el malonat de dimetil com a dienòfil i el 1-trimetilsililoxi-1,3-butadiè com a diè. Tot i que anteriorment al nostre grup de treball també es va emprar el malonat de dietil, es va optar per el derivat metílic pel fet que simplificava la interpretació dels espectres de RMN i els singlets corresponents als grups CH<sub>3</sub> són senyals de fàcil identificació per caracteritzar els productes obtinguts. La reacció es portà a terme en toluè a reflux, de tal forma que la temperatura sigui prou alta perquè el temps de reacció sigui acceptable. En el nostre cas, s'assolí una conversió del 84 % en 46 hores. La reacció es va poder seguir per cromatografia de gasos i l'excés de reactius que no va reaccionar s'eliminà per destil·lació a pressió reduïda. Degut a les diferents formes d'aproximació de les dues molècules, dues parelles d'enantiòmers (que entre elles seran diastereomèriques) són possibles (Figura II.2.3).

<sup>75</sup> (a) Luchi, O; Fabri, D.; Lucchini, V., *Tetrahedron*, **1995**, *48*, 1485-1496. (b) Kraus, G.; Andersh, B.; Su, Q.; Shi, J., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1741-1744. (c) Asenjo, P.; Farina, F.; Martin, M.V.; Paredes, C.; Soto, J., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 1823-1842.



**Figura II.2. 3.** Formació dels diversos isòmers en la reacció de Diels-Alder depenent del mode d'apropament.

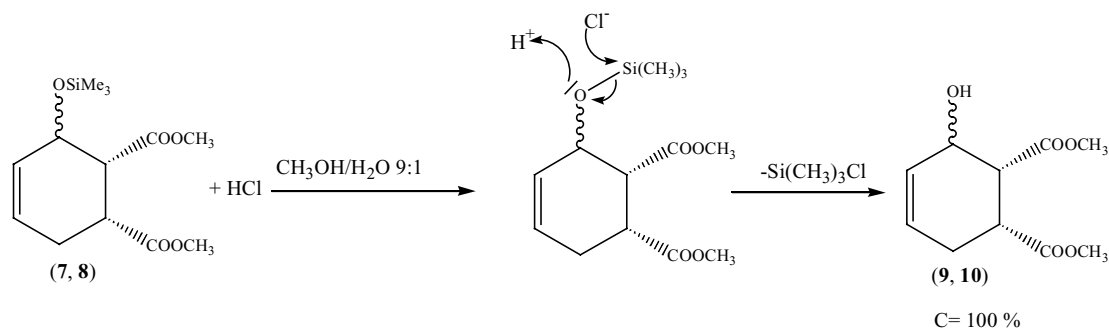
Així, si la aproximació és *endo* es formaran els enantiòmers **7**, mentre que si és *exo* s'obtindrà la parella **8**. Els estudis en la reacció de Diels-Alder mostren que el producte derivat de l'apropament *endo* és el que està més afavorit degut a la interacció addicional que es produeix entre els grups carbonil del dienòfil i l'enllaç  $\pi$  que es forma<sup>60</sup>. En el nostre cas la diastereoselectivitat de la reacció és d'un 36 %, o sigui, obtenim una mescla dels diastereoisòmers *endo/exo* 68/32, val a dir que quan la reacció es porta a terme amb maleat de dietil la proporció és *endo/exo* 62/38, mostrant que la presència d'un substituent més voluminós fa que hi hagi un cert impediment estèric en l'apropament *endo* que faci que disminueixi lleugerament la selectivitat de la reacció. Més endavant es compararan aquests resultats amb els obtinguts a partir de la predicció estructural realitzada amb les dades obtingudes de l'espectroscòpia d'RMN. En aquest cas, el fet que la reacció no sigui gaire diastereoselectiva no és un problema, sinó un avantatge ja que ens permetrà poder treballar amb els dos diastereoisòmers.

#### II.2.2.2.-HIDRÒLISI DEL GRUP TRIMETILSILIL<sup>76, 77</sup>

La reacció d'hidròlisi del grup trimetilsilil es realitza emprant àcid clorhídric en un medi hidroalcohòlic:

<sup>76</sup> Greene, T.W.; Wusts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2<sup>a</sup> ed., Wiley Interscience, Nova York, **1991**.

<sup>77</sup> a) Ogilire, K.; Thomson, E.A.; Quilliam, M.A.; Westmore, J.B., *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 33, 2865-2868. (b) Hurst, D.T.; McInves, A.G., *Can. J. Chem.*, **1965**, 43, 2004-2011.

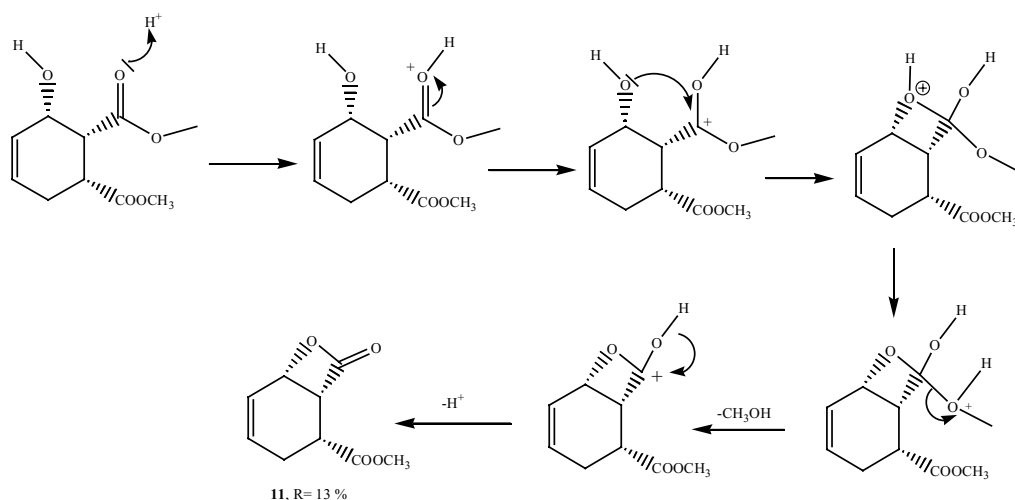


**Figura II.2. 4.** Desprotecció del grup trimetilsilil.

Per evitar problemes en aquesta reacció, és recomanable emprar l'alcohol parent de l'èster amb el que s'estigui treballant, així, si es treballa amb els derivats etílics s'utilitzarà etanol en lloc de metanol com a dissolvent. Les proporcions dels isòmers no canvien en aquesta reacció. Tot i que la conversió sigui quantitativa, no sempre es va poder aïllar el 100 % del producte degut a diversos factors:

-Els productes **7** i **8** tenen altres grups susceptibles de reaccionar amb àcids, com els grups èster que es poden hidrolitzar o els diens que podrien donar lloc a reaccions de polimerització. Cal extreure els controls de temperatura i temps de reacció per a minimitzar aquestes reaccions secundàries.

-Es va observar en alguns casos la formació del producte **11**, un subproducte originat per un procés de ciclació intramolecular de l'isòmer **9**. La formació d'aquest producte és possible en aquest isòmer que presenta el grup hidroxil i les posicions carboníliques en *cis*, però en canvi, en el cas de l'isòmer **10** (grups en *trans*) donaria lloc a un producte molt inestabilitzat degut a la tensió d'anell que hauria de suportar. El mecanisme proposat consisteix en una esterificació intramolecular sota catàlisi àcida a partir de l'atac del grup hidroxil al carbonil degut a la deficiència electrònica d'aquest, formant així el cicle de quatre baules. L'eliminació d'una molècula de metanol portaria a l'estructura final de la *beta* lactona **11** (Figura II.2.5).

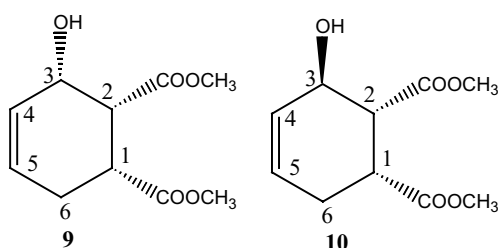


**Figura II.2. 5.** Mecanisme proposat per a la formació de la lactona **11**.

En aquest punt es va assolir la separació per cromatografia en columna dels dos isòmers **9** i **10**. Amb els dos isòmers aïllats es realitzà l'estudi comparatiu per determinar la configuració dels dos compostos a partir de les dades d'RMN de les estructures de **9** i **10**, així com també del parell derivat del maleat de dietil **14** i **15** (per als compostos **9** i **10**, com a exemple il·lustratiu, es mostren els seus espectres de RMN de  $^1\text{H}$  en l'Apèndix II).

#### II.2.2.2.1.-ELUCIDACIÓ ESTRUCTURAL DE **9**, **10**, **14**, I **15** A PARTIR DE RMN

##### II.2.2.2.1.1.-Compostos **9** i **10**



**Figura II.2. 6.** Estructura i numeració dels derivats metílics **9** i **10**.

La única diferència entre els dos diastereoisòmers és la configuració del C3, per aquesta raó, la diferenciació entre les dues estructures es va dur a terme basant-nos en dos factors:

a) La constant d'acoblament entre els protons de les posicions C2 i C3 que, en ser dependent de l'angle diedre entre aquests dos protons, serà diferent en les dues estructures.



b) Els efectes que es desprenen de la interacció en *gamma* dels carbonis C1 i C5 amb el grup hidroxílic. Aquests efectes depenen de l'angle diedre entre l'oxigen del grup hidroxílic i aquests carbonis i, per tant, influiran de forma diferent en els dos diastereoisòmers.

a) Determinació de la constant d'acoblament

Prenent com a diastereoisòmer **9** l'adducte majoritari en la reacció de Diels-Alder (que, segons les previsions mecanístiques ha de presentar els tres grups en *cis*), les dades de RMN de  $^1\text{H}$  de pels dos diastereoisòmers són:

Protó	$\delta$ (ppm)		
	<b>9</b>	<b>10</b>	$\Delta(10-9)$
H1	3.12	3.32	-0.2
H2	3.12	2.85	0.27
H3	4.45	4.73	-0.28
H4	5.92	5.81	0.11
H5	5.77	5.74	0.03
H6	2.45	2.51	-0.06
$^3J_{3-2}$	<b>5.2</b>	<b>7.2</b>	
$^3J_{1-2}$	3.8	4.2	

**Taula II.2. 1.** Senyals de RMN de  $^1\text{H}$  de **9** i **10**.

En el producte **9** els protons H1 i H2 apareixen com a un únic multiplet, així que ens dificultava la determinació de les constants d'acoblament, per a determinar-les es realitzà un espectre de la mostra en  $\text{C}_6\text{D}_6$ , que, degut als cons d'anisotropia induïts pels benzens que solvaten les molècules en solució, va possibilitar la separació de les dues senyals.

Per poder determinar la constant d'acoblament teòrica es van calcular les conformacions de mínima energia dels dos diastereoisòmers utilitzant el programa MOPAC i es van obtenir els següents angles diedres:

Teòric	<b>9</b>	<b>10</b>
$\alpha$ (H3-C3-C2-H2)	49.7°	172°
$\alpha$ (H1-C1-C2-H2)	-59.3°	-56°
$\alpha$ (H1-C1-C6-H6)	-82.2°/34.7°	-85.4°/30.9°

**Taula II. 2. 2.** Angles diedres entre els protons de **9** i **10**.

Com es pot observar la diferència més important recau en l'angle entre l'hidrogen H3 i l'hidrogen H2. Coneixent aquests valors es va poder realitzar una estimació teòrica de la constant d'acoblament entre els protons 2 i 3 utilitzant l'equació de Karplus<sup>78</sup>:

$${}^3J_{2-3} = 8.5 \cos^2\alpha - 0.28 \text{ (per } 0 < \alpha < 90)$$

$${}^3J_{2-3} = 9.5 \cos^2\alpha - 0.28 \text{ (per } 90 < \alpha < 180)$$

Aplicant aquesta equació es van obtenir els següents valors de les constants d'acoblament pels dos diastereoisòmers:

Diastereoisòmer **9**  ${}^3J_{2-3}^{\text{calc}} = 3.3 \text{ Hz}$  (*versus*  ${}^3J_{2-3}^{\text{exp}} = 5.2 \text{ Hz}$ )

Diastereoisòmer **10**  ${}^3J_{2-3}^{\text{calc}} = 9.0 \text{ Hz}$  (*versus*  ${}^3J_{2-3}^{\text{exp}} = 7.2 \text{ Hz}$ )

Tot i que els valors de les constants experimentals es diferenciaven pràcticament en 2 Hz dels valors teòrics, a partir d'aquestes dades es pot proposar que la hipòtesi és correcta ja que és aquesta assignació la que millor correlaciona els valors teòrics amb els experimentals.

#### b) Determinació de les interaccions *gamma* en RMN de <sup>13</sup>C

S'ha observat que les interaccions entre un substituent i els carbonis a una longitud de tres enllaços produeixen un desplaçament dels senyals cap a camps més alts degut a la polarització originada per aquest substituent. Aquesta polarització provoca que s'originin determinats factors estèrics que indueixen una major polarització dels enllaços C-H en la posició *gamma*. Aquesta interacció és màxima quan l'angle diedre entre el substituent i el carboni és proper als 60° (conformació *gauche*). En canvi, conforme l'angle diedre és més pròxim a 180° (conformació *anti*), la interacció és molt menor<sup>79</sup>.

<sup>78</sup> Pretsch, E.; Seibl, J.; Simon W., *Tablas Para La Determinación Estructural Por Métodos Espectroscópicos*, editorial Springer, 1ª edició, Barcelona 1998. pàg. 163.

<sup>79</sup> Wehrli, F.W.; Wirthlin, T., *Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra*, 1ª Edició, John Wiley & Sons, Nova York 1983. pàg. 36-39.

En l'anàlisi de RMN de  $^{13}\text{C}$ -combinada amb l'estudi dels espectres bidimensionals de heterocorelació H-C- s'han pogut assignar els desplaçaments químics que es recullen a la Taula II.2.3.

Carboni	$\delta(\text{ppm})$		
	9	10	$\Delta(9-10)$
<b>C1</b>	<b>38</b>	<b>38.9</b>	<b>-0.9</b>
C2	46.7	48.3	-1.6
C3	64.5	65.2	-0.7
C4	129.8	128.3	1.5
<b>C5</b>	<b>126.2</b>	<b>128</b>	<b>-1.8</b>
C6	27	26.6	0.4

Taula II.2. 3. Senyals de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **9** i **10**.

Els carbonis C1 i C5 són els que es troben en posició *gamma* respecte al grup hidroxílic, aquests carbonis seran els que poden presentar aquest tipus d'interacció amb el grup hidroxil. Seguint aquest model (les interaccions amb altres carbonis no es poden relacionar de forma senzilla amb aquests factors estèrics), cal avaluar de nou els angles diedres dels dos diastereoisòmers en la seva conformació més estable:

#### DIASTEREOISÒMER **9**:

$$\alpha(\text{O}-\text{C3}-\text{C2}-\text{C1})= 74^\circ$$

$$\alpha(\text{O}-\text{C3}-\text{C4}-\text{C5})= 108^\circ$$

#### DIASTEREOISÒMER **10**:

$$\alpha(\text{O}-\text{C3}-\text{C2}-\text{C1})= 169^\circ$$

$$\alpha(\text{O}-\text{C3}-\text{C4}-\text{C5})= 144^\circ$$

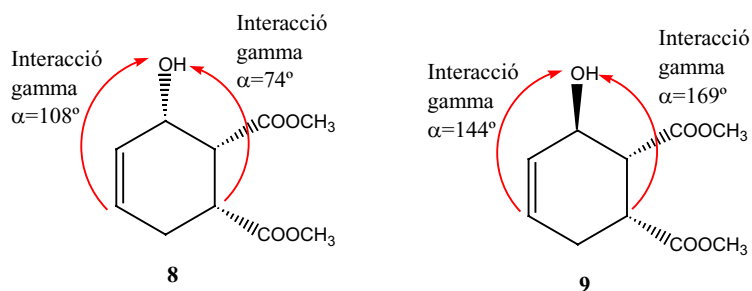


Figura II.2. 7. Interaccions gamma de **8** i **9**.

Per aquestes dades, la interacció *gamma* ha d'ésser major en el diastereoisòmer **9**, ja que els angles diedres són més propers als  $60^\circ$  i, per tant, l'efecte apantallant provocat pel grup hidroxil serà major. Observant les dades experimentals veiem que el producte que s'ha associat amb l'estructura de **10** presenta uns desplaçaments menors pels carbonis C1 i C5 que es podrien associar, en part, a aquest efecte. Per aquest raonament es confirma la nostra estimació.

## II.2.2.1.2.-Compostos 14 i 15

També es van estudiar d'aquesta forma els alcohols derivats del maleat de dietil:

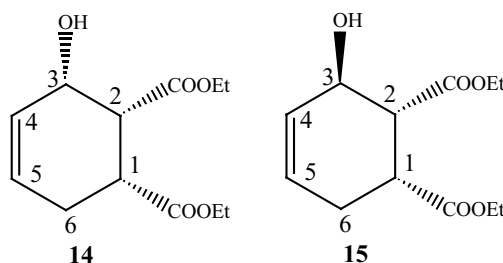


Figura II.2. 8. Estructura i numeració dels derivats etílics 14 i 15.

Es van obtenir les fraccions pures corresponents i, seguint de nou les indicacions mecanístiques, es va associar l'estructura 13 amb l'isòmer majoritari. Els valors dels desplaçaments químics i la constant d'acoblament entre els protons H3 i H2 es recullen a la Taula II.2.4.

Protó	$\delta(\text{ppm})$		
	14	15	$\Delta(15-14)$
H1	3.06	3.3	0.24
H2	3.14	2.83	-0.31
H3	4.45	4.72	0.27
H4	5.89	5.81	-0.08
H5	5.77	5.74	-0.03
H6	2.35	2.58	0.23
${}^3J_{1-2}$	3.6	7	

Taula II.2. 4. Senyals de RMN de  ${}^1\text{H}$  de 14 i 15.

Aquestes dues estructures també s'han minimitzat, obtenint els següents valors per a l'angle diedre entre els hidrògens H2 i H3:  $\alpha(\text{H-C2-C3-H}) = 35^\circ$  (14) i  $-160^\circ$  (15). L'aplicació de l'equació de Karplus amb 14 i 15 dona els següents resultats:

$$14: {}^3J_{2-3}^{\text{calc}} = 5.4 \text{ Hz (versus } {}^3J_{2-3}^{\text{exp}} = 3.6 \text{ Hz)}$$

$$15: {}^3J_{2-3}^{\text{calc}} = 8.1 \text{ Hz (versus } {}^3J_{2-3}^{\text{exp}} = 7.9 \text{ Hz)}$$

Tot i que els valors es tornen a distanciar respecte als experimentals, la predicció tornà a mostrar una bona correlació.

També podem observar en aquest cas els desplaçaments de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Taula II.2.5).

Carboni	$\delta(\text{ppm})$		
	14	15	$\Delta(15-14)$
<b>C1</b>	<b>38.4</b>	<b>39.0</b>	<b>0.6</b>
C2	46.6	48.3	1.7
C3	64.9	65.3	0.4
C4	130.0	128.0	-2.0
<b>C5</b>	<b>126.3</b>	<b>128.3</b>	<b>2.1</b>
C6	26.9	26.7	-0.2

Taula II.2. 5. Senyals de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **14** i **15**.

En aquest cas es va avaluar de nou la influència de les interaccions *gamma* entre l'oxigen hidroxílic i els carbonis C1 i C5. Els angles diedres de les estructures minimitzades **14** i **15** es descriuen a la Taula II.2.6.

	14	15
$\alpha(\text{C1-C3-C2-O})$	94°	159°
$\alpha(\text{O-C3-C4-C5})$	122°	146°

Taula II. 2. 6. Angles diedres entre els protons de **14** i **15**.

Veiem que tant els angles diedres de l'oxigen amb el carboni C1 i el carboni C5 de l'estructura **15** són majors que en l'estructura **14**. Així, l'efecte *gamma* serà menor en l'estructura **15** que no pas en la **14**, llavors s'hauria d'esperar que els desplaçaments químics dels carbonis C1 i C5 siguin menors en l'estructura **14** que en la **15** degut a aquest efecte apantallant. Es torna a repetir, doncs, el resultat previst.

Fent una comparació de les  $^3J$  obtingudes experimentalment i teòrica, observem que en tots els casos és bastant similar la diferència entre ambdues constants (veure Taula II.2.7).

Diastereoisòmer	$^3J_{2,3}$ calculada/Hz	$^3J_{2,3}$ experimental/Hz	$\Delta(\text{exp-teòric})$
<b>8</b>	3.3	5.2	1.9
<b>9</b>	9	7.2	-1.8
<b>14</b>	5.4	3.6	-1.8
<b>15</b>	8.1	7	-1.1

Taula II. 2. 7. Comparació de les constants d'acoblament teòriques i experimentals de **8**, **9**, **14** i **15**.

## II.2.3.-OBTENCIÓ DELS ADDUCTES METILATS 46, 50, 54, 58

Per a sintetitzar els lligands funcionalitzats amb un grup metoxil es va optar per metilar els alcohols obtinguts, un cop metilats, els èters metílics és d'esperar que es mantinguin estables durant tot el procediment sintètic. Així es proposaren les següents retrosíntesis:

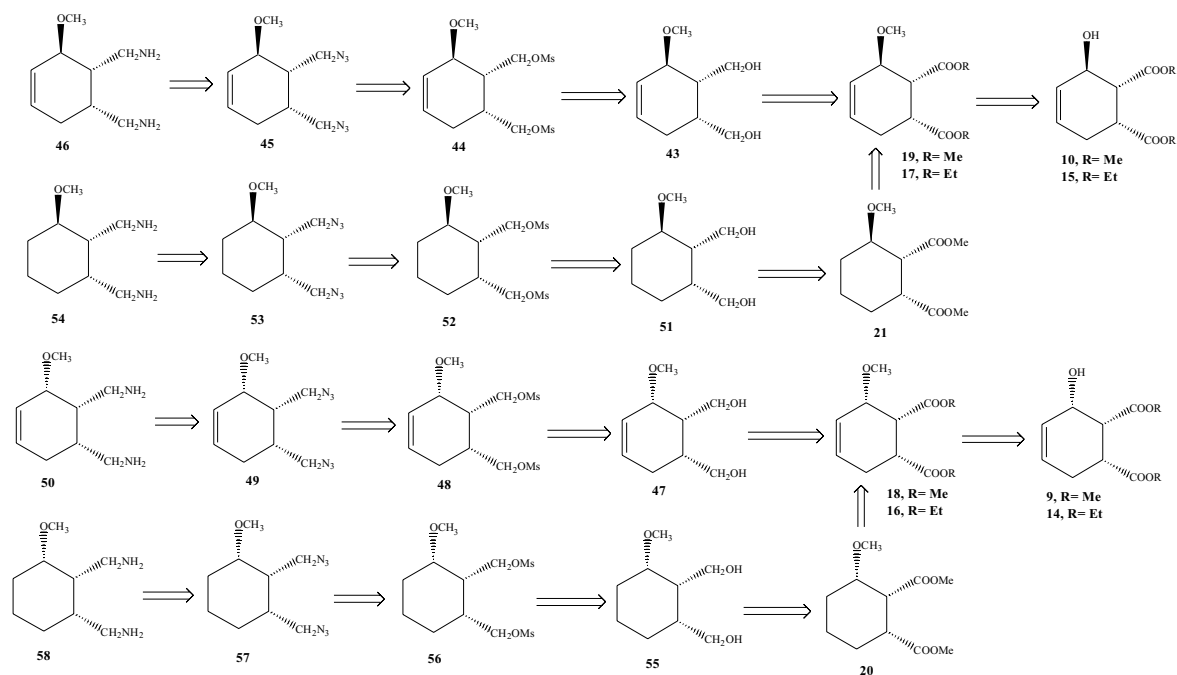


Figura II. 9. Retrosíntesi per a la obtenció de les diamines metilades 46, 50, 54 i 58.

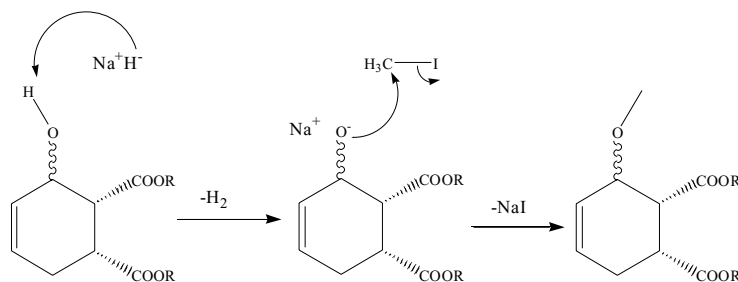
Un cop portada a terme la metilació, es va realitzar la hidrogenació catalítica dels isòmers i amb els quatre èsters es va realitzar la síntesi de les diamines via azida.

## II.2.3.1.-REACCIÓ DE METILACIÓ DEL GRUP HIDROXIL

La reacció per inserir un grup metil a l'alcohol es va abordar de dues formes diferents:

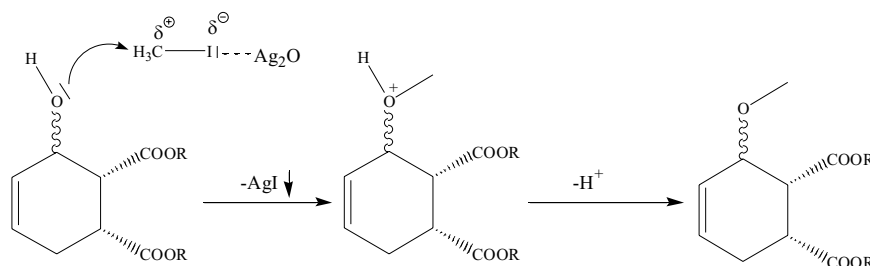
a) Per desprotonació del grup hidroxil amb una base forta (hidruir de sodi) i posterior atac a la font de grups metil (iodur de metil)<sup>80</sup>:

<sup>80</sup> (a) O'Neil, D. J.; Helquist, P., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1659-1662. (b) Jung, M. E.; Kaas, S. M., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 641-644.



**Figura II.2. 10.** Mecanisme esperable per a la metilació en medi bàsic fort de **9**, **10**, **14** i **15**.

b) Per activació del grup metil del iodur de metil en interaccionar amb òxid de plata<sup>81</sup>:



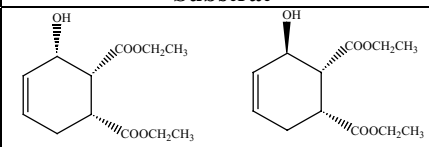
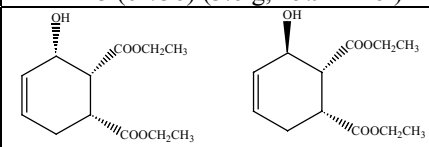
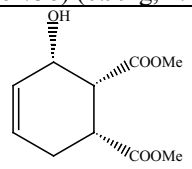
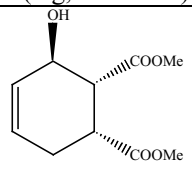
**Figura II.2.11.** Mecanisme proposat per la metilació en presència d'òxid de plata.

El mètode a) (base+CH<sub>3</sub>I) es realitzà emprant THF anhidre com a dissolvent i amb un temps de reacció de 28 h. No obstant, no s'obteniren els resultats esperats, si no que es va formar una mescla complexa de productes en la qual destacà l'aparició d'una sèrie de senyals aromàtiques. El mecanisme de l'aromatització del sistema no està clar però es postula que s'inicia a partir de la desprotonació d'un dels hidrògens en *alfa* al grup èster que, com s'ha comentat anteriorment, tenen un cert caràcter àcid, així és d'esperar que es formi un diè que evolucioni cap a un sistema aromàtic a partir d'una segona deshidrogenació.

La mescla obtinguda a partir de la reacció no es va poder separar i no es van aïllar els productes obtinguts, no obstant, s'observà la presència de senyals del grup etil mostrant que, com a mínim un dels grups èster s'ha mantingut en la molècula després del tractament bàsic.

<sup>81</sup> Finch, N.; Fitt, J. J.; Hsu, I. H. S., *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 206-215. (b) Josien-Lefeuve, D.; Desmares, G.; Le Drian, C., *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 890-897.

Així doncs, ens vam centrar en el mètode b) (emprant sals de plata) que, tot i ser més lent, donà bons resultats. Aquesta reacció es va realitzar emprant acetonitril anhidre com a dissolvent, que presentava una polaritat suficient perquè, si més no, una part de l'òxid de plata quedi solvatada i pugui interaccionar amb el iodur de metilè. El temps de reacció va ser de l'ordre de dies i no sempre s'obtingué conversió completa, no obstant, els rendiments poden ser alts. Durant la reacció es va addicionar gradualment més òxid de plata o  $\text{CH}_3\text{I}$  per afavorir-ne la reacció i es treballà en condicions de absència de llum per evitar possibles reduccions fotoquímiques de la plata. En la Taula II.2.8 es mostren els resultats obtinguts:

Substrat	Eq. $\text{CH}_3\text{I}$	Eq. $\text{Ag}_2\text{O}$	Temps	R
 <b>14+15 (62/38) (3.8 g, 15.9 mmol)</b>	11.5+5.7 <sup>a</sup>	1.2+0.27 <sup>b</sup>	17 dies	62 %
 <b>14+15 (62/38) (0.99 g, 4.1 mmol)</b>	4.8+5.4 <sup>c</sup>	1.2+0.61 <sup>d</sup>	17 dies	65 %
 <b>9 (2 g, 9.3 mmol)</b>	10	1.1+0.1 <sup>e</sup>	10 dies	95 %
 <b>10 (1 g, 4.7 mmol)</b>	10	1.1+0.1 <sup>d</sup>	10 dies	99 %

Addició fraccionada <sup>a</sup> Addicionat als 13 dies de reacció. <sup>b</sup> Addicionats als 12 dies de reacció. <sup>c</sup> Addicionats als 5 dies de reacció. <sup>d</sup> Addicionats als 11 dies de reacció. <sup>e</sup> Addicionats als 5 dies de reacció

**Taula II.2. 8.** Resultats de la metilació del grup hidroxil dels compostos **9**, **10**, **14** i **15**.

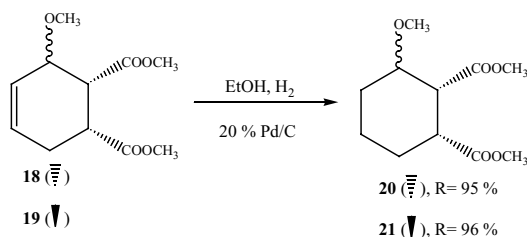
D'acord amb la Taula II.2.8, els resultats no semblen gaire dependents de l'excés de iodur de metil, en el cas de l'òxid de plata, amb una mica més d'un equivalent també és suficient. El treball amb compostos purs i no amb mesclades d'isòmers també porta a millors resultats, el que és bastant esperable ja que, un cop acabada la reacció, la purificació i aïllament dels productes és més simple. No obstant, abans de purificar el cru ja s'observava que la conversió no havia estat quantitativa.



Així, es va fer recomanable separar els diastereoisòmers abans de la reacció per obtenir uns millors rendiments. El fet de treballar amb els èsters etílics portà a rendiments més baixos que el treball amb els èsters metílics, però, tot i que certament hi ha un impediment estèric major en el cas dels èsters etílics, sembla més raonable que el descens en el rendiment sigui ocasionat pel treball amb mesclures que no pas per l'impediment estèric originat pels grups etil. A nivell espectroscòpic s'observa l'aparició a l'espectre de RMN del senyal corresponent al grup metoxil, en forma de singlet entre 3.45 i 3.5 ppm depenent de cada isòmer.

### II.2.3.2.-HIDROGENACIÓ DELS PRODUCTES **18** I **19**

Per tal de disposar també dels productes hidrogenats, en aquest punt es va abordar la hidrogenació catalítica dels dos compostos metoxilats **18** i **19**. La hidrogenació va anar prou bé en les condicions usuals (emprant un 20 % en massa de catalitzador de Pd/C, amb etanol com a dissolvent) i s'obtingueren rendiments pràcticament quantitius:



**Figura II.2. 12.** Hidrogenació catalítica de **18** i **19**.

La reacció no va ser difícil. Es pot observar un lleuger desplaçament cap a camps més alts dels metoxils degut a que el grup metoxi deixa de ser al·lílic. En aquest cas, s'observen els senyals del grup metoxil a 3.41 (**20**) i 3.37 (**21**) ppm, així com la desaparició dels senyals corresponents al doble enllaç.

### II.2.3.3.-SÍNTESI VIA AZIDA DE LES DIAMINES 3-METOXISUBSTITUÏDES

Per obtenir les diamines es va repetir el mateix esquema sintètic que en el capítol anterior, creiem que tornar a fer una descriptiva de les mateixes reaccions tenint en compte que, al contrari que en la propera secció, aquestes van donar lloc a la reactivitat esperable, fóra una mica tediós, així que s'han resumit els resultats en la taula II.2.9. de la que es comentaran els punts més importants:

Adducte	Reducció a diol (X=OH)			Messilació (X=OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )			Azidació (X=N <sub>3</sub> )			Reducció a diamina (X=NH <sub>2</sub> )		
	R	t <sub>r</sub> (h)	Rel. Mol.	R	t <sub>r</sub> (h)	Rel. Mol.	R	t <sub>r</sub> (h)	Rel. Mol.	R	t <sub>r</sub> (h)	Rel. Mol.
	87 % 0.6 g <b>43</b>	2	1:4.7	76 % 0.9 g <b>44</b>	1.5	1:2:2.1	80 % 0.4 g <b>45</b>	17.5	1:4.4	34 % 0.98 g <b>46</b>	4.5	1:6.5
	99 % 0.8 g <b>47</b>	1.5	1:4	50 % 0.5 g <b>48</b>	1	1:3:2.3	40 % 0.1 g <b>49</b>	20	1:3	59 % 0.06 g <b>50</b>	5	1:4
	94 % 0.7 g <b>51</b>	4	1:4	62 % 0.8 g <b>52</b>	1	1:3.3:2.4	50 % 0.27 g <b>53</b>	20	1:3	33 % 0.07 g <b>54</b>	5	1:4
	85 % 0.55 g <b>55</b>	4	1:4	54 % 0.57 g <b>56</b>	1	1:3.1:2.4	20 % 0.08 g <b>57</b>	20	1:3	90 % 0.06 g <b>58</b>	5	1:3.9

**Taula II.2. 9.** Resum de les síntesi de les diamines **46**, **50**, **54** i **58**. En cada apartat s'especifica el rendiment (R, juntament amb la massa de producte obtingut i la seva numeració), el temps de reacció i la relació molar entre reactius (en el cas de la messilació s'inclou també en tercer lloc la proporció de trietilamina)

Resumirem els punts més destacats amb els que ens vam trobar en aquesta ruta sintètica:

a) *Reducció a diol*: Es realitzà amb els productes **14** i **15** (èster etílics) i **20**, i **21** (èsters metílics hidrogenats), en tots els casos els rendiments són excel·lents.

b) *Messilació*: En aquest cas, els dimessilats obtinguts no van ser fàcils de tractar, i en el cas del compost **48** es va observar la seva descomposició a temperatura ambient quan es va sotmetre a alt buit, això va fer que es tingués especial cura en l'etapa d'aïllament del producte, treballant sempre a baixes temperatures. S'observà que la disposició amb el metoxil en *trans* respecte els grups messil (**44** i **52**) va produir millors rendiments en aquest punt, segurament perquè en aquesta disposició hi ha més dificultats estèriques perquè es produeixin atacs intramoleculars que portin a la descomposició de la molècula.

c) *Formació de les diazides*: En algunes d'aquestes reaccions s'observà una important presència de subproductes de reacció que van fer disminuir de forma important el rendiment de l'azidació, el compost **45** va ser l'únic que presentà un grau de puresa suficient que no féu necessari la seva purificació per cromatografia en columna a aquest nivell. De nou, els compostos amb el grup metoxi en *cis* (**49**, **57**)

tenen una major tendència a formar subproductes que els que tenen els que tenen el metoxil en *trans* (45, 53).

d) *Formació de les diamines*: Aquesta reacció, tot i que en els diversos casos donà llocs a rendiments prou diferents, evolucionava de la forma esperada i es tingueren problemes principalment en la purificació del cru que s'hagué de fer per cromatografia en columna amb fases mòbils molt polars.

#### II.2.4.-OBTENCIÓ DELS COMPOSTOS HIDROXILATS 64 I 76

Un cop obtingudes les diamines metilades, es va intentar obtenir els corresponents compostos però amb el grup hidroxil lliure. Aquesta síntesi no va resultar senzilla, ja que es feia necessari buscar un grup protector capaç de suportar tota la ruta sintètica i que després es pogués desprotegir de forma simple. Òbviament, no es podia fer la reacció directament amb els precursors amb l'hidroxil lliure doncs aquest grup hidroxil hagués pogut interferir en la ruta sintètica (especialment en la formació del grup messil). Així, el grup que es va escollir com a grup protector va ser el grup *tert*-butildimetilsilil (TBDMS), aquest grup segons la bibliografia<sup>76</sup> pot suportar totes les condicions de reacció emprades en la nostra síntesi i es pot desprotegir per tractament àcid. Així, la retrosíntesi plantejada (descrita pels compostos 64 i 76) va ser:

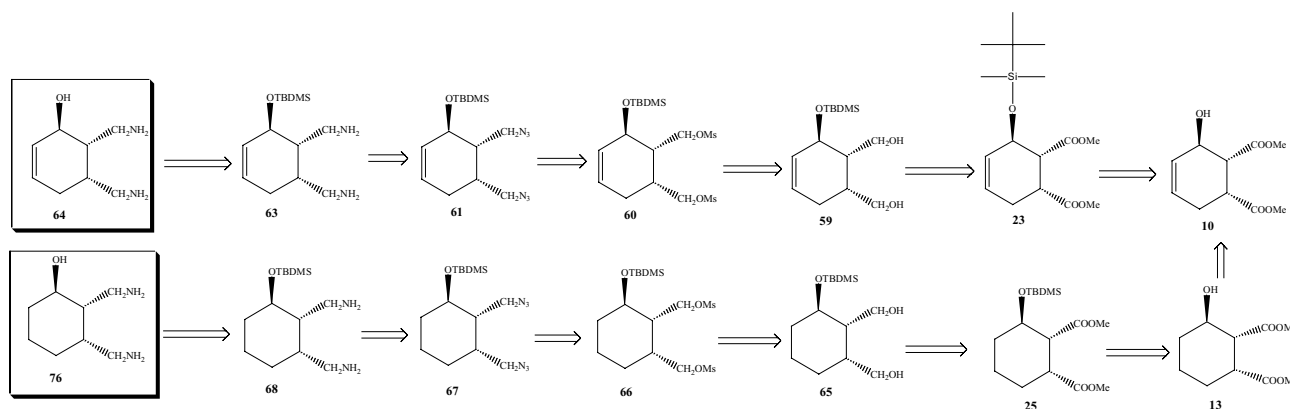


Figura II.2. 13. Retrosíntesi per als productes hidroxilats 64 i 76.

Com veurem en l'apartat següent, en aquest cas es fa recomanable hidrogenar primer el doble enllaç i després protegir el grup hidroxil, aquestes proteccions es realitzaren amb la metodologia habitual i amb rendiments per sobre del 90 % en els dos casos. En aquest ocasió es va treballar només amb els èsters metílics. Per als

diastereoisòmers **8** i **12**, es va provar el mateix plantejament sintètic, però veurem com els resultats disten bastant dels productes esperables.

#### II.2.4.1 REACCIÓ DE PROTECCIÓ DELS ALCOHOLS AMB TBDMS

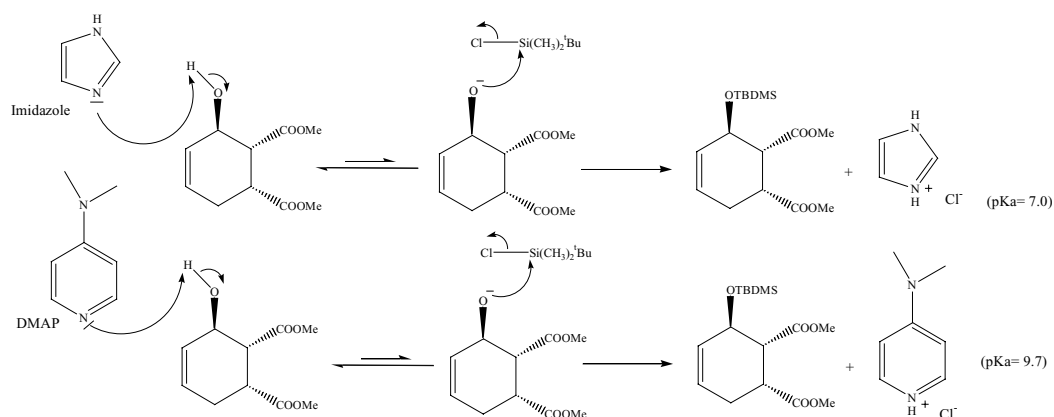
La protecció dels grups alcohol amb TBDMS es va provar amb dues metodologies diferents, emprant en els dos casos clorur de *tert*-butildimetilsilil com a font de TBDMS i una base (o una mescla de bases) per afavorir l'atac de l'hidroxil al grup sililat:

a) Emprant DMF com a dissolvent<sup>82</sup> i imidazole com a base, la reacció es mantingué 68 hores a 40 °C sense resultats, després s'afegí una base més forta; 4-(*N*, *N*-dimetil)aminopiridina (DMAP) i es deixà agitar 24 hores més. No obstant, la conversió va ser del 0 % i s'obtingué el producte de partida, juntament amb el producte d'hidròlisi del clorur de TBDMS: l'hidròxid de *tert*-butildimetilsilil (TBDMS-OH).

b) Emprant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> com a dissolvent<sup>83</sup> i una mescla d'imidazole (3 eq) i DMAP (1 eq) per assegurar la presència de base. Aquesta reacció es realitzà a reflux de diclorometà i depenent de l'estequiometria dels adductes, podia arribar a donar rendiments quantitius. Aquest mètode que presentava també l'avantatge de treballar amb un dissolvent volàtil, va ser l'utilitzat per a protegir el grup hidroxil. El mecanisme de reacció evoluciona a partir de la reacció àcid-base entre l'hidroxil (que actua com a àcid feble) i l'imidazole o el DMAP i posteriorment l'oxigen desprotonat ataca el clorur de TBDMS formant-se l'espècie desitjada (Figura II.2.14).

<sup>82</sup> (a) Corey, E. J.; Venkateswarlu, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-61901. (b) Hansen, D. W.; Nikaïdo, M. M.; Fair, C. K.; Lin, J., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 945-950.

<sup>83</sup> (a) Wiply, P.; Rector, S.R.; Takahashi, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 14848-14849. (b) Barros, M.T.; Matis, P.M.; Maycock, C.D.; Ventura, M.R., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4321-4323.



**Figura II.2. 14.** Mecanisme de reacció de l'inscripció del grup TBDMS (els pKa estan referits a l'àcid conjugat de cadascuna de les bases).

Els resultats obtinguts per als diversos adductes van ser els següents:

Adducte	TBDMSCl	DMAP/imidazole	Observacions	R
 <b>10</b> (37 mg, 0.17 mmol)	97 mg 0.64 mmol 3.8 eq	23/32 mg 0.19/0.47 mmol 1.1/2.8 eq	4.5 hores de reflux	 <b>23, 97 %</b>
 <b>10</b> (963 mg, 4.5 mmol)	2.9 g 19 mmol 4.2 eq	589/855 mg 4.8/12.6 mmol 1.1/2.8 eq	8 hores de reflux	 <b>23, 93 %</b>
 <b>9</b> (1.03 g, 4.8 mmol)	2.2 g 14.5 mmol 3 eq	0.609/1.04 g 5/15.2 mmol 1/3.2 eq	4 hores de reflux	 <b>22, 77 %</b>
 <b>9</b> (2.67 g, 12.5 mmol)	5.6 g 37.5 mmol 3 eq	1.68/2.55 g 13.7/37.1 mmol 1.1/3 eq	7 hores de reflux	 <b>22, 36 %</b>
 <b>13</b> (1.18 g, 5.5 mmol)	2.5 g 17 mmol 3.1 eq	0.69/1.13 g 5.6/17 mmol 1/3.1 eq	72 hores de reflux, a les 6 h, s'afegeix 0.8 eq de TBDMSCl i 1.1 eq de DMAP	 <b>25, 77 %</b>
 <b>12</b> (0.94 g, 4.3 mmol)	1.7 g 11.3 mmol 2.6 eq	1.68/2.55 g 4.3/13 mmol 1/3 eq	27 hores de reflux	 <b>24, 84 %</b>

**Taula II.2. 10.** Resultats i condicions experimentals de la reacció de protecció amb el grup TBDMS.

Es pot observar que la reactivitat dels diversos compostos és molt variable en vers la protecció amb TBDMS. El compost que dóna lloc a menys complicacions va ser el **23**, que donava alts rendiments en temps relativament petits de reflux. El seu diastereoisòmer **22** tenia un comportament prou similar (en finalitzar la reacció no s'observava presència del substrat de partida **9**), no obstant, en l'etapa d'aïllament i purificació d'aquest producte, es detecta la seva hidròlisi en ser purificat per columna en SiO<sub>2</sub>. Com veurem en les reaccions següents, la conformació d'aquests producte produeix que sigui més accessible la desprotecció del grup sililat.

En els productes hidrogenats, varen ser necessaris temps de reacció més llargs per obtenir bones conversions dels substrats **12** i **13**, però es feu molt difícil arribar a la conversió completa en aquests compostos.

L'alta reactivitat de la molècula que presenta la configuració amb els tres substituents en *cis* també s'observà en una prova d'hidrogenació catalítica del compost sililat **22**. En realitzar aquesta reacció s'observà una conversió del 100 %, però s'obtingueren com a productes un 76 % del producte esperable **24** juntament amb un 24 % del producte hidrogenat i desprotegit **12**.

En l'elucidació estructural d'aquests compostos destaquen els senyals corresponents al grup TBDMS que apareixen en els espectres de ressonància magnètica nuclear:

-RMN de protó: 2 singlets molt propers a 0 ppm (0-0.1 ppm depenent dels adductes) corresponents als grups metil que presenten un gran apantallament degut a la presència en *alfa* del silici. El singlet corresponent al grup *tert*-butil apareix també a camps baixos, proper a 0.9 ppm.

-RMN de <sup>13</sup>C: Destaquen els senyals a ppm negatives dels carbonis dels grups CH<sub>3</sub> en *alfa* al silici que apareixen entre -4 i -5 ppm. El senyal del carboni quaternari del grup *tert*-butil apareix a desplaçaments més usuals, aproximadament 18 ppm.

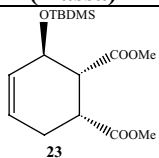
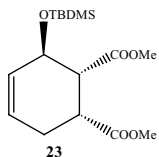
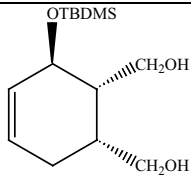
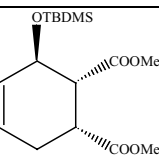
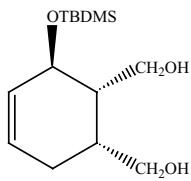
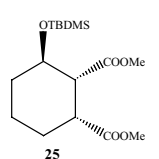
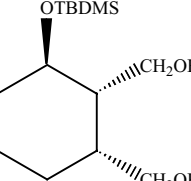
#### II.2.4.2.-REDUCCIÓ DELS ÈSTERS A ALCOHOL

La reducció dels dièsters per donar lloc als adductes dihidroxilats no va ser senzilla i la obtenció dels diols purs protegits pel grup sililat només fou possible per els adductes **23** i **25**, els que presenten el grup OTBDMS en *trans* respecte els èsters, en el cas dels compost **24**, es va poder obtenir una mescla dels adductes protegit (**69**) i desprotegit (**70**) que ens serví per seguir la síntesi, mentre que en el cas dels compost

**22** només es va poder obtenir el compost desprotegit **74** que no ens va permetre seguir la ruta sintètica. Així doncs, es posà de manifest la reactivitat del grup protector TBDMS en aquestes condicions i la seva alta dependència respecte a l'estructura de la molècula.

#### II.2.4.2.1.-REDUCCIÓ DELS ÈSTERS **23** I **25**

Aquests dos compostos presentaren una certa sensibilitat del grup TBDMS respecte el  $\text{LiAlH}_4$ , així, treballant en les condicions usuals (gran excés d'hidrur, temperatura ambient), s'obtingueren mescles de productes, principalment el diol protegit amb TBDMS i el triol originat de la reducció de l'èster i la desprotecció del grup OTBDMS. No obstant, aquest problema es va poder solucionar emprant unes condicions més suaus de reacció ( $T = 0^\circ$ , excés controlat d'hidrur i temps de reacció moderats) (Taula II.2.12).

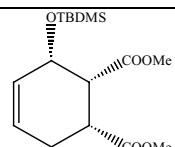
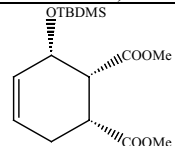
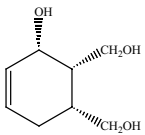
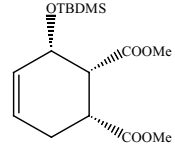
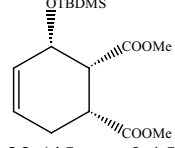
Reactiu (massa)	Reductor (rel. Molar)	T <sup>a</sup>	t <sub>r</sub> (min)	Tractament del cru	Resultats
 <b>23</b> (41 mg, 0.12 mmol)	$\text{LiAlH}_4$ (1:7.5)	t.a.	100	Addició aigua a t.a. en 40 min	Mescla de productes (entre ells l'alcohol d'interès <b>59</b> i l'alcohol desprotegit)
 <b>23</b> (51 mg, 0.16 mmol)	$\text{LiAlH}_4$ (1:2.9)	0°	55	Addició aigua a 0° en 10 min, filtració per columna (alúmina/celite <sup>®</sup> ) a t.a	 <b>59</b> , R= 80 %
 <b>23</b> (1.4 g, 4.3 mmol)	$\text{LiAlH}_4$ (1:3)	0°	50	Addició aigua en 30 min a 0° filtració per columna (alúmina/celite <sup>®</sup> ) a t.a	 <b>59</b> , R= 88 %
 <b>25</b> (1.4 g, 4.2 mmol)	$\text{LiAlH}_4$ (1:3)	0°	40	Addició aigua freda (3 mL) i 1 mL NaOH 6 %, filtració per columna (alúmina/celite <sup>®</sup> ) a t.a.	 <b>65</b> , R= 95 %

**Taula II.2. 11.** Condicions de reacció de la reducció dels compostos **23** i **25** amb hidrur de liti i alumini. S'especifica el temps de reacció, temperatura, tractament del cru i la relació molar d'hidrur emprada.

Com es pot veure, la reacció donà molt bons rendiments en baixar la temperatura a 0 °C i emprant una relació molar 1 a 3. L'aïllament i purificació del producte també podia donar lloc a desproteccions, tenint en compte que es realitzava amb aigua i es podria produir l'hidròlisi del grup sililat, així que aquest aspecte també es va controlar amb més cura que en altres reaccions. La filtració a través d'una petita columna amb alúmina i celite® va ser un mètode que es va emprar en algunes ocasions per evitar que possibles compostos aluminats solubles en THF contaminessin el producte final de reacció.

#### II.2.4.2.2.-REDUCCIÓ DELS ÈSTERS **22** I **24**

La reducció dels èsters **22** i **24** va ser molt més complexa, i els seus resultats no varen resultar tan satisfactoris com en el cas anterior. Es van provar diverses condicions de reacció, canviant reactius, temperatures i temps de reacció (Taula II.2.12).

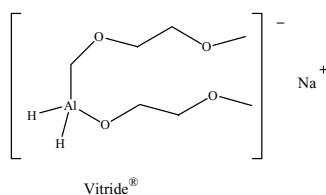
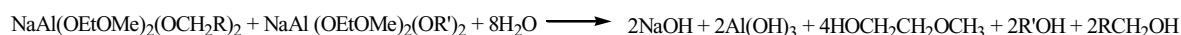
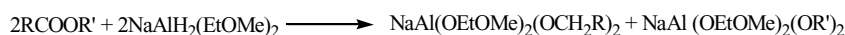
Reactiu (massa)	Reductor (rel. Molar)	Dissolvent (l'èster)/M)	T <sup>a</sup>	t <sub>r</sub>	Tractament del cru	Resultats
 <b>22</b> (40 mg, 0.12 mmol)	LiAlH <sub>4</sub> (3), s'afegeix 1 equivalent més als 60' i un altre als 80'	THF (0.048)	0 °C	3 h	Addició aigua a 0° en 40' filtració per columna (alúmina/celite®) a t.a	Mescla de productes (entre ells l'alcohol d'interès, productes desprotegits i èsters)
 <b>22</b> (43 mg, 0.13 mmol)	Vitride® (2.6)	Toluè (0.087)	t.a.	0.75 h	Addició aigua a 0° en 15' filtració per columna (alúmina/celite®) a t.a	 <b>74</b>
 <b>22</b> (41 mg, 0.13 mmol)	Vitride® (2.5), addició de 2.5 equivalents més passats 30'	THF (0.13)	t.a.	1.5 h	Addició aigua milliQ, filtració per columna (alúmina/celite®)	Mescla d'intermedis de reacció i alcohols
 <b>22</b> (45 mg, 0.15 mmol)	LiAlH <sub>4</sub> (10)	THF(0.093)	-78 °C	0.75 h	Addició aigua milliQ a -78°, filtració per columna (alúmina/celite®) a t.a.	Productes intermedis de reacció (no s'observa desprotecció)





El màxim que es va poder obtenir va ser una mescla dels alcohols protegit i desprotegit per al cas del compost **24**, en canvi, en gran escala només es va obtenir el triol **74** en el cas de la reducció del compost **22**. Per al cas dels compostos **69** i **70**, es va seguir la síntesi amb aquesta mescla, degut al fet que existia la possibilitat (observada en la reacció anterior), que es produís desprotecció en purificar per columna el cru per separar els dos compostos. Per al compost **74** es van fer intents de protecció selectiva de l'alcohol secundari, però aquests no van reeixir. Analitzarem amb una mica de detall els canvis realitzats:

-*Canvi de reductor*: Com l'hidrur de liti i alumini és un hidrur molt fort, es va buscar algun altre hidrur més impedit. L'alternativa que va semblar més adequada va ser el Red-Al o Vitride<sup>®</sup> <sup>84</sup>(dihidruobis(2-metoxietoxi)aluminat(III) de sodi). Cada molècula de Vitride<sup>®</sup> reacciona amb un èster segons la següent equació:



**Figura II.2. 16.**Estructura del Vitride<sup>®</sup>.

Tot i ser un reactiu més suau que el  $\text{LiAlH}_4$ , en les proves fetes emprant diferents dissolvents (toluè i THF), s'observa la desprotecció del grup TBDMS. En la prova feta en toluè s'observaren problemes de solubilitat de l'alcohol. També es va pensar que potser el problema sorgia del fet que l'aigua emprada en el darrer pas de la reacció tenia certa acidesa (s'observà que l'aigua dels conductes d'aigua desionitzada provinent de resines de bescanvi iònic en alguns moments podia presentar pH àcid) i això ajudava la desprotecció del grup TBDMS. Així doncs, la reacció es dugué a terme amb THF com a dissolvent i emprant aigua milliQ (comprovant abans el seu pH) per ajudar a la solubilització de l'alcohol format i evitar desproteccions per aquest factor. No obstant, els resultats tampoc foren positius i s'obtingué una mescla molt complexa de productes.

<sup>84</sup> (a) Cerny, M.; Malek, J.; Capka, M.; Chvalovsky, V.; *Coll. Czech. Chem. Comm.* **1969**, *34*, 1025-1032. (b) Wells, A., *Synth. Comm.* **1996**, *26*, 1143-1147. (c) Cerny, M.; Malek, J., *Tetrahedron Lett.* **1969**, *22*, 1739-1742.

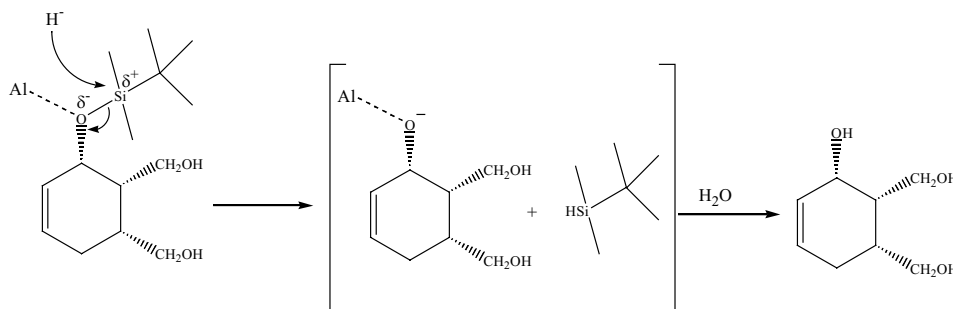
-*Temperatura i temps de reacció:* Per tal de modular la reactivitat del  $\text{LiAlH}_4$ , s'avaluà un interval de temperatures entre  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  i  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . S'observà a que temperatures molt baixes no hi havia evolució cap a els alcohols i s'obtenien productes intermedis. En canvi, a temperatures entre  $-35$  i  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , la reacció evolucionava cap a la mescla de diols protegits i desprotegits (en el cas del compost **22** només s'observava el triol), tot i que la conversió podia no ser total a temps relativament curts. Aquesta selectivitat també s'observà fins a  $0^\circ\text{C}$  en el cas del compost **24**, en canvi, a temperatura ambient s'obtenien mescles complexes de productes, segurament evolucionades a partir del triol desprotegit. El temps de reacció també està relacionat amb la temperatura i depenia dels controls realitzats. Les condicions òptimes es varen obtenir a una temperatura de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  i temps de reacció curts (20-40 min) per evitar que la reacció evolucionés cap a mescles més complexes que les ja obtingudes. En el cas del compost **22** obtinguérem només el producte desprotegit, i per al compost **24** s'optà per aturar la reacció quan la conversió no era completa (96 %) per evitar la formació d'altres productes secundaris i l'evolució del producte **69** cap al triol **70**.

-*Aïllament del producte:* Les condicions de destrucció de l'excés d'hidrur també es van tenir en compte, normalment es va realitzar en fred ( $0\text{ }^\circ\text{C}$  o temperatures més baixes), i en alguns casos es va addicionar a més d'aigua, una solució aquosa de NaOH al 6 % per evitar interaccions entre els aluminats formats en la reacció i els grups hidroxil del producte. També és important el temps emprat en aquesta fase. Tot i que no és bo que el producte es trobi en un medi en presència de molècules d'aigua durant temps prolongats, l'addició és recomanable fer-la de forma lenta tant per mesures de seguretat com pel fet d'evitar que hi hagi un escalfament de la mostra que també porti a la formació de subproductes.

#### II.2.4.2.2.-INFLUÈNCIA DE L'ESTRUCTURA EN LA REDUCCIÓ DELS ÈSTERS 22-25

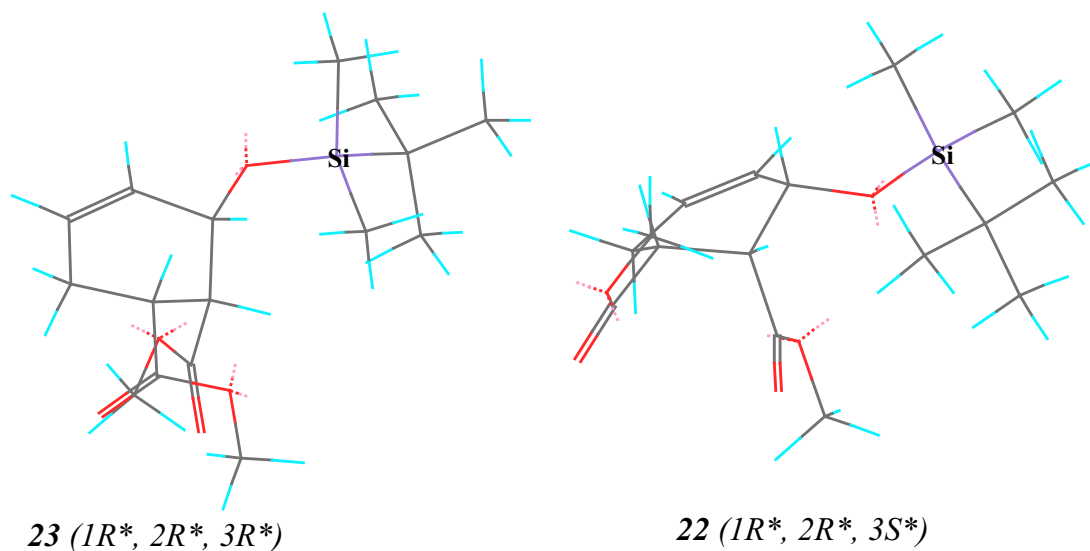
Els precursors amb configuració ( $1R^*$ ,  $2R^*$ ,  $3R^*$ ) (**23** i **25**) presenten una menor tendència a la desprotecció del grup TBDMS i permeten, per tant, obtenir millors resultats (absència de desprotecció) respecte als compostos amb configuració ( $1R^*$ ,  $2R^*$ ,  $3S^*$ ) (**22** i **24**). El mecanisme de desprotecció és d'esperar que evolucioni a partir de l'atac d'un hidrur al grup silil del producte reduït. És possible que interaccions entre l'alumini i l'oxigen del grup OTBDMS facin que hi hagi una major

polarització de l'enllaç O-Si i així, es vegi augmentada l'electrofilia (i, per tant, la reactivitat) del silici:



**Figura II.2. 17.** Mecanisme proposat per a la desprotecció del TBDMS en presència d'hidrurs.

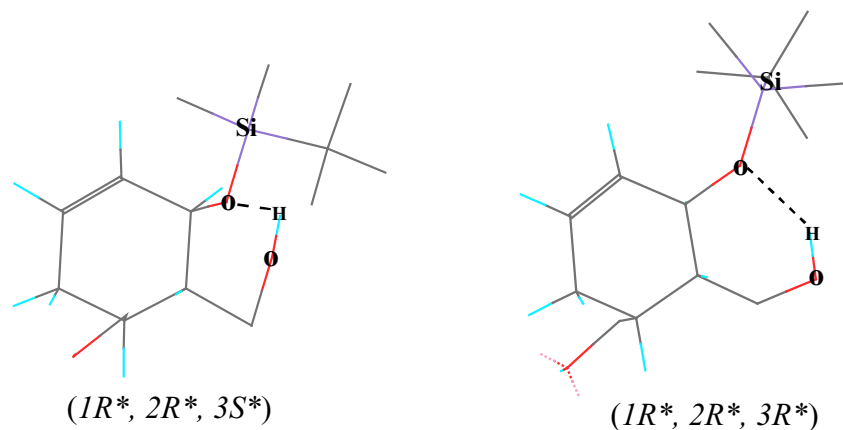
Així doncs, aquesta reacció no sembla molt dependent de la configuració dels grups hidroximetil adjacents al OTBDMS. Es podria esperar que la configuració dels compostos **22** i **24** presentés un menor impediment estèric per a l'entrada de l'hidrur en el silici. No obstant, comparant, d'una forma qualitativa, les estructures tridimensionals minimitzades dels adductes **22** i **23**, no s'observen diferències molt importants respecte a l'accessibilitat del grup TBDMS:



**Figura II.2. 18.** Comparació de les conformacions dels productes **22** i **23**.

Val a dir que no es va realitzar cap estudi més enllà de la comparació qualitativa de les dues estructures, però, donat el petit volum de l'hidrur, no sembla que l'efecte estèric hagi de ser quelcom decisiu en la desprotecció del TBDMS. En canvi, hi ha un altre factor molt relacionat amb el posicionament dels grups en *alfa* al OTBDMS; en el moment en el que es forma l'hidroxil per reducció de l'èster, aquest

pot interaccionar per punts d'hidrogen amb l'oxigen del grup OTBDMS, aquesta interacció contribuiria a què es polaritzés l'enllaç O-Si i per tant, com hem comentat anteriorment, fos més làbil. Aquesta interacció per pont d'hidrogen sí que és més factible en el cas que els 2 grups estiguin en *cis* (cas del compostos en configuració ( $1R^*$ ,  $2R^*$ ,  $3S^*$ ), **22** i **24**) que no pas si es troben en *trans* (**23** i **25**), on la interacció també és possible però necessitaria d'una major tensió dels enllaços i potser es donaria preferiblement la interacció amb l'altre grup hidroximetil en *cis*:

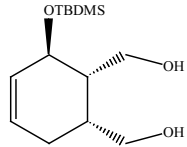
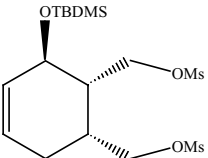
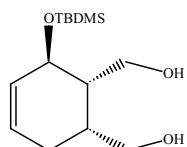
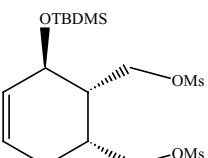
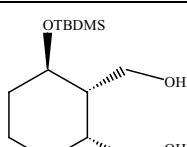
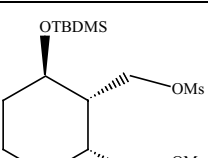
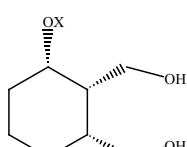
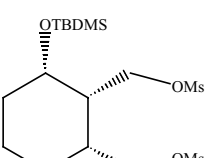


**Figura II.2. 19.** Exemple de la proximitat entre O i H (a partir de les estructures minimitzades dels alcohols) per tal de poder formar el pont d'hidrogen que donaria lloc a una major desestabilització de l'enllaç O-Si. S'observa que en les estructures derivades de **22** i **24**, sembla que hi ha un apropament major.

#### II.2.4.3.-REACCIÓ DE MESSILACIÓ DELS ALCOHOLS **59**, **65** I **69**

Al contrari que la reacció anterior, la reacció de messilació dels alcohols protegits amb TBDMS (en el cas de l'alcohol **69** juntament amb l'alcohol desprotegit **70**). Va donar, en general, bons resultats i no s'observaren problemes de desprotecció. L'única precaució addicional que es va prendre en aquesta reacció va ser el fet d'evitar rentar el cru de reacció amb una solució àcida com es fa normalment en acabar aquesta reacció. La finalitat d'aquest rentat és principalment la d'eliminar restes de base presents en el cru de reacció. Degut a la sensibilitat de les nostres molècules, se substituï aquest rentat per rentatges en aigua que també eliminaren la base. Els resultats varen ser bons amb els tres productes, però especialment en el cas dels productes **69** i **70**, en els quals, després de la reacció s'obtingué com a únic producte aïllat en la fase orgànica el dimessilat protegit. No es va estudiar la reactivitat del compost **70** en aquestes condicions, però la principal hipòtesi és que formés algun producte (potser una molècula amb tres grups messil o algun derivat

originat a partir de la formació d'aquesta) que es quedés en la fase aquosa en el procés d'aïllament del producte. Els resultats s'il·lustren a la Taula II.2.13.

Reactiu	Rel. Molar (diol:MsCl:NEt <sub>3</sub> )	Rendiment
 <b>59</b> (45 mg, 0.17 mmol)	1:3.9:2.2	 <b>60</b> , R = 67 %
 <b>59</b> (1.0 g, 3.7 mmol)	1:3.1:1.9	 <b>60</b> , R = 89 %
 <b>65</b> (1.1 g, 4 mmol)	1:3.4:2.2	 <b>66</b> , R = 90 %
 <b>69+70</b> (52/48, 6.5 mmol)	1:2.4:2	 <b>71</b> , R = 62 %

Taula II.2. 13. Resultats de la reacció de messilació dels alcohols **59**, **65** i **69+70**.

#### II.2.4.4.-REACCIÓ D'AZIDACIÓ DE **60**, **66** I **71**

La substitució dels grups messil per azides en els tres adductes messilats varen portar a resultats bastant diferents per als tres compostos:

-*Compost 60*: S'observà la formació de dos compostos; l'azida protegida amb TBDMS (**61**) i la diazida desprotegida (**62**):

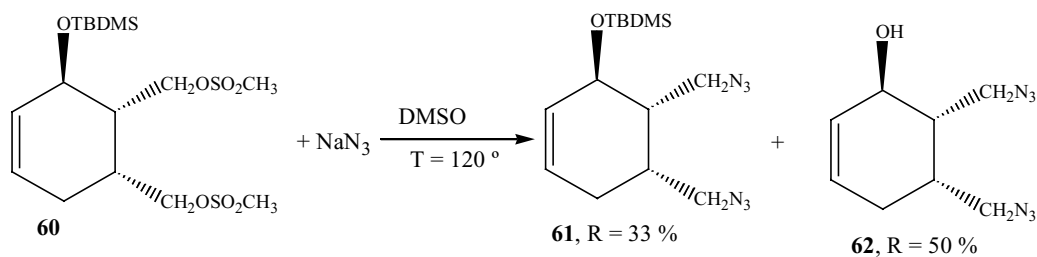
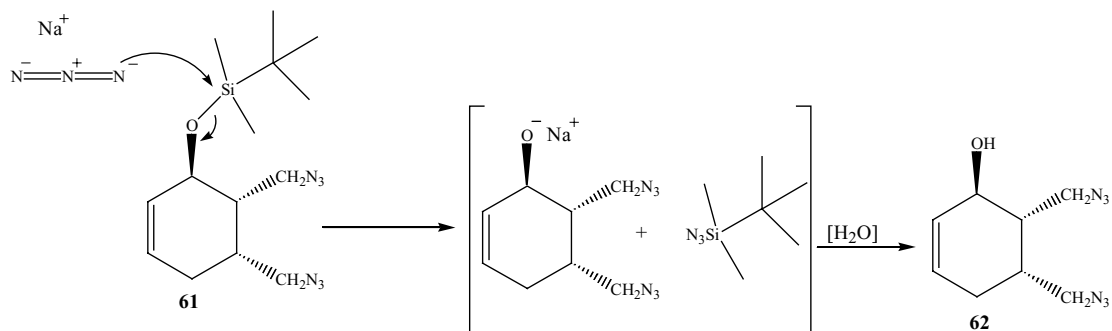


Figura II.2. 20. Formació de les diazides **61** i **62**.

El rendiment global de la reacció va ser d'un 83 %, i la major part de producte (60 % del total aïllat) es va obtenir en forma de diazida desprotegida. Les condicions de reacció ( $T = 120\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 21.5 hores) promouen aquesta desprotecció. És d'esperar que la reacció de desprotecció evolucioni a partir de la interacció entre el grup silil i el grup azidur –que actüi com a nucleòfil-, que es troba en alt excés (1:3.8):

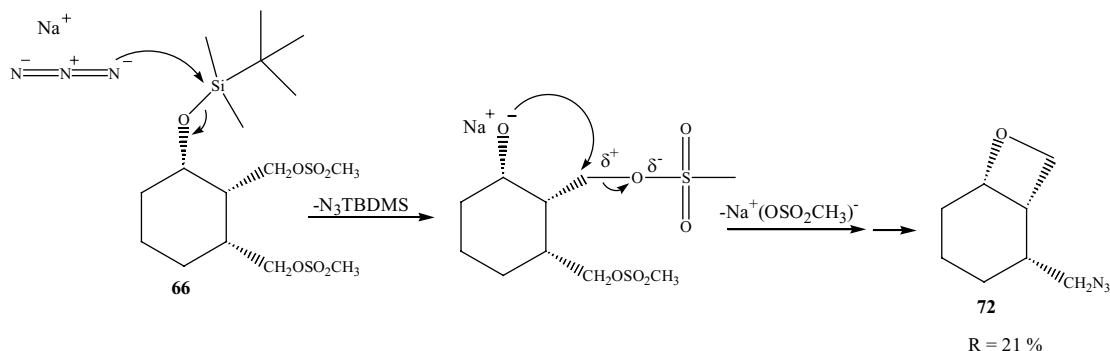


**Figura II.2. 21.** Mecanisme proposat per a la desprotecció del grup TBDMS en presència de  $\text{NaN}_3$ .

Segons el mecanisme proposat, el grup azidur ataca al silici, formant-se un alcòxid que es protonarà posteriorment. L'espècie formada, l'azidur de *tert*-butildimetilsilil passarà a la fase aquosa on és d'esperar que es destrueixi en entrar en contacte amb l'aigua. No obstant, a aquest nivell no és problemàtica la desprotecció del grup TBDMS, doncs la darrera reacció de la ruta sintètica no es veurà afectada per la presència del grup hidroxil, així doncs, es pot realitzar la reducció de azida a amina sense necessitat de separar els dos productes.

-*Compost 66*: L'anàleg hidrogenat del compost **60** presentà un comportament diferent, en aquest cas la reacció evolucionava de la forma habitual i es formà la diazida **67** (sense observar desprotecció) amb bon rendiment (82 %). En aquesta reacció s'observa de nou la diferència de reactivitat i veiem com la tensió addicional que aporta el doble enllaç al cicle de sis baules en el cas del compost **60** porta a una rigidesa major que afavorirà la desprotecció del grup TBDMS.

-*Compost 71*: El diastereoisòmer del compost **66** presentà una reactivitat totalment diferent a la dels altres dos compostos. En aquest cas s'observà la formació d'un cicle de quatre baules. Es postula que aquesta reacció evoluciona a partir de la desprotecció del grup TBDMS i l'atac de l'alcòxid (Figura II.2.22), donant lloc a la sortida del grup messil en forma de metansulfonat de sodi (això no s'ha comprovat, però, en principi, caldria esperar que la reacció ocorregués abans de la substitució per azida, doncs el grup messil és un millor grup sortint per promoure aquesta reacció)



**Figura II.2. 22.** Mecanisme proposat per a la ciclació del producte **66**.

La determinació d'aquesta estructura es va obtenir mitjançant l'estudi de l'espectroscòpia, tenint en compte les següents característiques:

-A l'espectre de RMN de  $^1\text{H}$ , s'observa un singlet a 3.85 ppm que integra dos hidrògens, per comparació amb els senyals clàssics dels metilens del grup azidometil, que apareixen com a multiplets a camps més alts (en el producte **72**, apareix a 3.20 ppm, per exemple) ens dona a entendre que aquest grup  $\text{CH}_2$  es troba en *alfa* a un grup més desapantallant (com l'oxigen d'un èter) en lloc del grup azida. No obstant, no acostuma a ser usual que en un grup  $\text{CH}_2$  en un bicicle, que presenta, doncs, una elevada tensió d'anell aparegui com a singlet i s'acostuma a observar la diferenciació entre els dos H i els acoblaments geminals.

-En l'espectre de RMN de  $^{13}\text{C}$ , el senyal corresponent al metilè corresponent al cicle de quatre baules apareix a 70 ppm, aquest desplaçament no seria coherent amb un desplaçament d'azida, que apareix a 50 ppm aproximadament.

-Igualment, no s'observaven els senyals del grup TBDMS en l'espectre de RMN i en l'espectre infraroig no s'observaven les bandes característiques del grup hidroxil, especialment la banda corresponent a la tensió del grup O-H.

-L'espectre de masses és coherent amb l'estructura proposada.

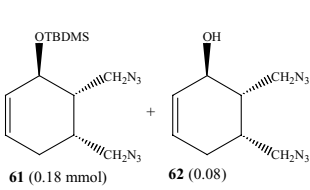
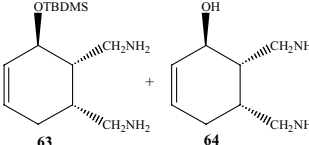
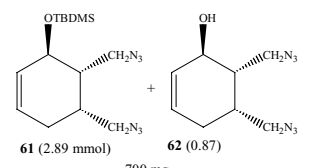
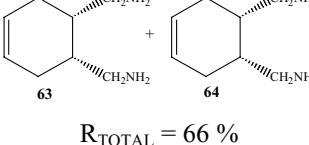
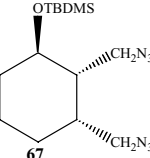
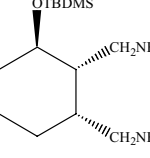
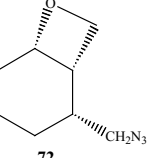
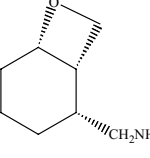
-Finalment, la cromatografia en capa fina (en especial la de la monoamina **73**), mostrava uns factors de retenció substancialment diferents als esperats i en el cas de la monoamina **73** s'observà una retenció molt menor de l'esperable per a una diamina.

#### II.2.4.5.-REDUCCIÓ DE LES AZIDES **61**, **62**, **67** I **72**

Els compostos **67**, **72** i la mescla de **61** i **62** es van sotmetre a reducció en hidrur de liti i alumini a reflux de THF. Tot i que les condicions de reacció van ser



més enèrgiques que en la reducció de l'èster a alcohol, en aquest cas no s'observà desprotecció del TBDMS i es va obtenir la diamina **68** sense apreciar-se producte desprotegit, i la mescla d'azides **61** i **62** s'aïllà després de la reacció com a mescla de les diamines protegida (**63**) i desprotegida (**64**) en la mateixa proporció que abans de la reacció. El bicicle **72** també es va reduir donant lloc a la monoamina **73** amb bons rendiments (Taula II.2.14).

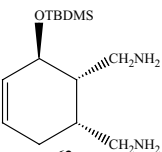
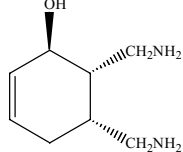
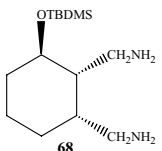
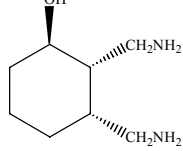
Substrat	LiAlH <sub>4</sub>	t <sub>r</sub> (min)	R
 <p><b>61</b> (0.18 mmol) <b>62</b> (0.08) 61 mg</p>	1.3 mmol (1:5)	100	 <p><b>63</b> + <b>64</b> R = 98 % (<b>63/64</b>, 38/62)</p>
 <p><b>61</b> (2.89 mmol) <b>62</b> (0.87) 700 mg</p>	18 mmol (1:4.8)	90	 <p><b>63</b> + <b>64</b> R<sub>TOTAL</sub> = 66 % (<b>63</b>, R= 64 %) (<b>64</b>, R= 66 %)</p>
 <p><b>67</b> (910 mg, 2.8 mmol)</p>	14 mmol (1:5)	140	 <p><b>68</b>, R = 62 %</p>
 <p><b>72</b> (170 mg, 0.81 mmol)</p>	3.5 mmol (1: 4.3)	195	 <p><b>73</b>, R = 72 %</p>

Taula II.2. 14. Resultats de la reducció d'azides a les amines **63**, **64** **68** i **73**.

En tots els casos els rendiments varen ser bons, en el primer cas, el rendiment va ser més alt degut al fet que no es va purificar el cru un cop finalitzada la reacció i no es va separar la mescla de diamines obtinguda, sinó que es va tractar tot el cru en medi àcid per desprotegir el grup TBDMS.

II.2.4.6.-DESPROTECCIÓ DEL GRUP TBDMS DE **63** I **68**<sup>85</sup>

La desprotecció del grup TBDMS en les diamines protegides **63** i **68** es realitzà emprant una solució d'HCl en un medi metanol/aigua, les condicions de reacció per a les dues diamines van ser les següents:

Substrat	Dissolvent	mmol HCl	Condicions	Rendiment
 <b>63</b> (296 mg, 0.83 mmol)	CH <sub>3</sub> OH/H <sub>2</sub> O (4.2/1, 26 mL)	4.9	18 h a 0° i 90 min a t. a.	 <b>64</b> , R = 70 %
 <b>68</b> (450 mg, 1.65 mmol)	CH <sub>3</sub> OH /H <sub>2</sub> O (5.6/1, 47 mL)	5.8 + 4.1 mmol afegits a les 24 h.	12 h a 0° i 36 h a t. a.	 <b>76</b> , R = 65 %

**Taula II.2. 15.** Condicions i resultats de la reacció de desprotecció del grup TBDMS.

Els rendiments no són quantitius en la desprotecció del grup TBDMS degut a la gran polaritat de les diamines hidroxilades que es formen. Un cop finalitzada la reacció, es tractava el cru amb la quantitat estequiomètrica d'hidròxid de sodi (a través d'una solució aquosa al 5 %) i la mescla de diamines i sals formada, un cop eliminats els dissolvents, es purificava per cromatografia en columna on es va fer molt difícil d'evitar la retenció parcial de les diamines en la sílica fins i tot quan s'empraven mescles etanol/amoníac.

## II.2.5.-OBTENCIÓ DE PRODUCTES DE PARTIDA BENZILATS I *tert*-BUTILATS

Es va assajar la introducció d'un grup benzil i un grup *tert*-butil com ab grups protectors en la posició hidroxilada. En aquest cas, s'emprà una metodologia semblant

<sup>85</sup>(a) Konopelski, J.P.; Wenzel, P.J.; Deng, H.; Elliot, G.I.; Gerstenberger, B.S.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4121-4124. (b) Achmatowicz, O.; Szechner, B.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2398-2404. (c) Horvarth, A.; Grassberger, M.A.; Schulz, G.; Haidl, E.; Sperner, H.; Steck, A.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *56*, 7469-7476. (d) Lamy-Schlelkens, H.; Ghosez, L.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5891-5894. (e) Iwasaki, K.; Nakatani, M.; Inoue, M.; Katoh, T.; *Tetrahedron. Lett.* **2002**, *43*, 7937-7940.

a les reaccions de metilació<sup>86</sup>. No obstant, es va utilitzar clorur de metilè en lloc d'acetonitril. En principi, calia esperar que la reacció fos més ràpida en aquests casos, doncs tant el benzil, per la deslocalització electrònica, com el *tert*-butil per la seva característica de carboni terciari, estarien més estabilitzats com a cations que en el cas del grup metil. No obstant, això no s'observà experimentalment, degut al factor estèric, que, en tractar-se d'ions més voluminosos, va fer més difícil l'entrada del grup a la molècula i que, per tant, la conversió no fos completa. Degut a aquest factor, s'obtingueren com a productes secundaris els èters dibenzílic i di(*tert*-butílic) originats de la reacció entre dues molècules de reactiu amb l'òxid de plata a través de la formació de l'alcohol corresponent (en presència d'humitat ambiental o de la que aporta el mateix òxid de plata) i l'atac d'aquest a una altra molècula de reactiu.

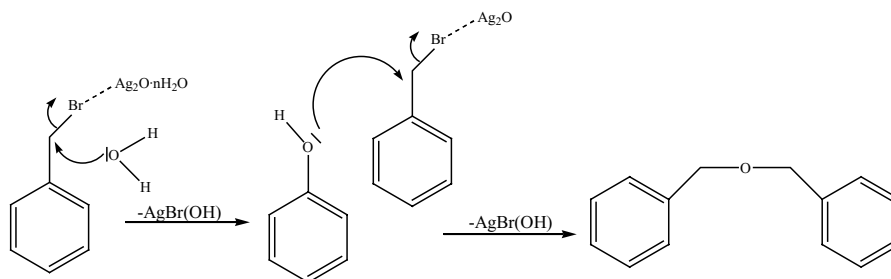
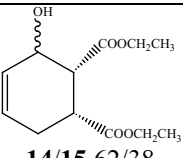
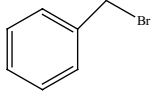
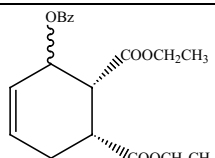
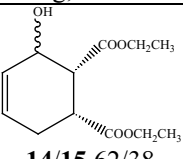
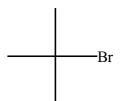
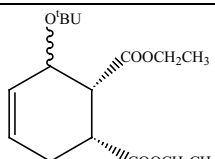


Figura II.2. 23. Mecanisme proposat per a la formació d'èter dibenzílic com a subproducte.

Així, els rendiments, foren més baixos que en el cas dels adductes metilats. S'ha de destacar especialment el cas del *tert*-butil, on el rendiment va ser molt baix, posant de manifest la importància de les interaccions estèriques en aquesta reacció (Taula II.2.16):

Adducte	Reactiu	Ag <sub>2</sub> O	Vol CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t <sub>r</sub> (dies)	Resultats
 <b>14/15 62/38</b> (106 mg, 0.44 mmol)	 (0.765 g, 4.4 mmol, 10 eq)	410 mg, 1.8 mmol, 4 eq	2 mL	7	 R= 59 % ( <b>26 i 27</b> )
 <b>14/15 62/38</b> (114 mg, 0.47 mmol)	 (0.65 g, 4.8 mmol, 10 eq)	420 mg, 1.8 mmol, 4 eq	2 mL	9	 R= 27 % ( <b>28 i 29</b> )

Taula II.2. 16. Resultats de la síntesi dels productes 26-29.

<sup>86</sup> (a) Kuhn, R.; Dow, I.; Trishman, H.; *Chem. Ber.*, **1957**, *90*, 203. (b) Lohman, J.S.; Hunt, D.K.; Högermeier, J.A.; Seeberger, P.H.; *J.Org.Chem.*, **2003**, *68*, 7559-7561.

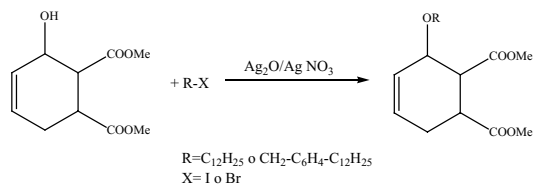
No obstant, aquestes reaccions es van realitzar com a proves orientatives, i no es va optar per sintetitzar les diamines i els corresponents complexos de platí derivats amb els adductes benzilats i *tert*-butilats.

## II.2.6.-OBTENCIÓ D'UNA DIAMINA ANÀLOGA AMB UN GRUP LIPÒFIL

Un dels objectius que es van marcar va ser la síntesi d'un producte que, de forma similar als adductes metilats, presentés com a substituent un grup lipòfil de cadena llarga. Es van fer diverses aproximacions per arribar al producte final lipòfil, intentant aquesta síntesi a través de tres vies:

### II.2.6.1.-PROVA D'OBTENCIÓ D'UNA DIAMINA AMB UN GRUP LIPÒFIL PER REACCIÓ AMB ÒXID DE PLATA I UN HALUR ALIFÀTIC

En una primera aproximació, es va intentar reproduir la ruta sintètica dels compostos metilats emprant un grup més voluminos, així es van fer proves seguint un procediment anàleg a l'utilitzat per obtenir els compostos **18** i **19**:

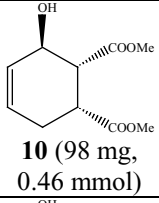
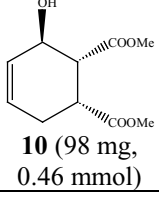


**Figura II.2. 24.** Esquema d'inserció d'un grup lipòfil amb l'ús de sals de plata.

La primera opció que es va prendre va ser l'intent d'inserció directa d'un grup dodecil ( $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ ) al grup hidroxílic. Els intents es van fer amb iodur i bromur de dodecil, essent aquest darrer el més recomanat per la literatura<sup>87</sup>. Es van realitzar proves amb els dos halurs i en condicions lleugerament diferents a les emprades per les metilacions; s'utilitzà dioxà com a dissolvent i per afavorir la reacció, aquesta es portà a reflux, per si l'òxid de plata no fos un bon agent per interaccionar amb els halurs més impeditos, s'empraren mesclades  $\text{Ag}_2\text{O}/\text{AgNO}_3$  en aquesta reacció. Tot i aquestes condicions, no s'observà reacció, es va aïllar el producte de partida així com

<sup>87</sup> (a) Kotsovolou, S.; Verger, R.; Kokatos, G.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2625-2638. (b) Badis, M., Tomazkiewicz, I.; Joly, J.-P.; Rogalsala, E., *J. Chem. Soc. Langmuir Trans.* 2004, *20*, 6259-6267. (c) Vega-Pérez, J. M., Ruiz-Rodríguez, F. J.; *Anales de Química Serie C* **1986**, *82*, 263-265. (d) Magriota, V.; Hadjipovlou-Litini, D.; Constantinou-Kokotou, V., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 375-377. (e) Georgini, D.; Le Maire, M.; Noël, J. P., *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **2001**, *337*, 1979-1992. (f) Ogawa, S., Aoyama, H.; Sato, T., *Carbohydrate Res.* **2002**, *337*, 1979-1992.

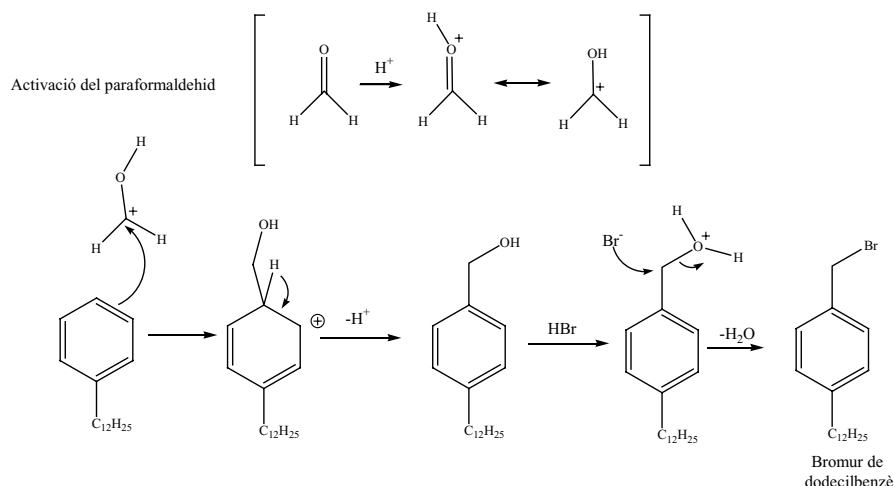
productes derivats dels halurs de dodecil, com el dodecanol, l'èter dodecíclic o, fins i tot, el nitrat de dodecil. Les condicions de reacció es resumeixen en la Taula II.2.17:

Substrat	Reactiu	Sal de plata	t <sub>r</sub> (dies)	Volum dioxà	Rendiment
 <p><b>10</b> (98 mg, 0.46 mmol)</p>	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> I, 139 mg, 0.47 mmol.	Ag <sub>2</sub> O (162 mg, 0.7 mmol)+AgNO <sub>3</sub> (83 mg, 0.49 mmol)	4 dies a t.a i 3 dies a reflux	2 mL	0 %
 <p><b>10</b> (98 mg, 0.46 mmol)</p>	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> Br, 117 mg, 0.47 mmol.	Ag <sub>2</sub> O (166 mg, 0.7 mmol)+AgNO <sub>3</sub> (83 mg, 0.49 mmol)	4 dies a t.a i 3 dies a reflux	2 mL	0 %

**Taula II.2. 17.** Resultats de les proves d'inserció d'un grup dodecil.

Tenint en compte aquests resultats, es va pensar que, tot i que el bromur de dodecil és un derivat halogenat primari, presenta un gran impediment estèric vers aquesta S<sub>N</sub>2 degut a la llarga cadena hidrocarbonada. Així doncs, es va optar per intentar obtenir un compost lipòfil de cadena llarga però que presentés més tendència a ionitzar (via S<sub>N</sub>1), de tal forma que la reacció es veiés afavorida. Es va optar per treballar amb el bromur de dodecilbenzè. Aquest compost presenta un grup benzil unit a l'halur, el que farà que tingui més tendència a forma ions degut a l'estabilització per ressonància del catió bencílic intermedi. No obstant, aquest no és un compost comercial i es va haver de sintetitzar, cosa que no fou fàcil. La metodologia experimental per sintetitzar aquest compost<sup>88</sup> parteix de paraformalhid i dodecilbenzè en presència d'ions bromur. El paraformalhid es tracta en un medi molt àcid que protona l'oxigen carbonílic. Això incrementa l'electrofilia del carboni d'aquesta molècula que rep l'atac, a partir d'una substitució electròfila aromàtica, de l'anell aromàtic del dodecilbenzè. Posteriorment, el bromur ataca a la molècula portant a la sortida de l'oxigen en forma d'aigua. El medi ha de ser molt àcid, en el nostre cas es va emprar una mescla d'àcid acètic i sulfúric o bromur d'hidrogen, i l'ió bromur s'obtingué a partir d'una sal com el bromur de potassi o de liti, o, com ja s'ha dit, fent bombollear directament HBr sobre la reacció. El mecanisme de la reacció s'il·lustra a la Figura II.2.25.

<sup>88</sup> Wehmeir, M.; Wagner, M.; Müller, K., *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2197-2205.



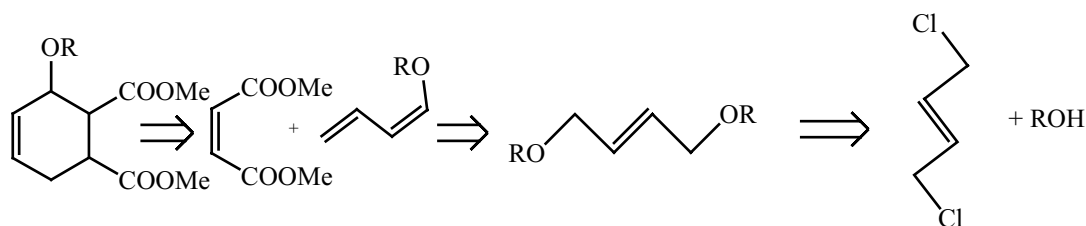
**Figura II.2. 25.** Mecanisme de reacció proposat per a la formació del bromur de dodecilbenzè.

No obstant, la reacció no es va donar fàcilment i s'obtenien mesclades de diversos productes que no semblaven relacionar-se amb cap dels isòmers del bromur de dodecilbenzè. Es provaren diverses condicions de reacció i es canviaren alguns reactius (com els bromurs) així com les concentracions dels àcids presents, temperatures, etc. En l'únic cas que es va obtenir el producte, tot i que amb un rendiment molt baix (2 %) va ser fent bombollear durant 4 hores bromur d'hidrogen sobre una dissolució de 1 mL d'àcid acètic, 145 mg de paraformaldehid i 856 mg de dodecilbenzè escalfada a 80 °C per afavorir l'homogeneïtat del medi. Després de l'addició de l'àcid, la reacció es va mantenir a t.a. durant 4 dies i el cru es processà obtenint una mescla de compostos derivats del dodecilbenzè que no es pogueren caracteritzar i 27 mg de bromur de dodecilbenzè que van servir per fer una prova de reacció amb el substrat **14** (emprant acetonitril com a dissolvent, relació molar **14**:C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>Br:Ag<sub>2</sub>O 1:1:1) que no donà, de nou, bons resultats. Vista la dificultat d'obtenir el reactiu i els resultats tan poc esperançadors, s'optà per buscar una alternativa per a la síntesi del compost lipòfil.

#### II.2.6.2.-PROVA D'OBTENCIÓ D'UN DIENÒFIL APOLAR COM A ADDUCTE DE DIELS-ALDER

Vist que la inserció directa d'una cadena apolar activada no donà bons resultats, es va dur a terme una alternativa per a obtenir un anàleg lipòfil. Aquesta va ser a partir de la síntesi d'un diè que presenti una cadena apolar de tal forma que aquest formi el ciclohexè desitjat a partir d'una reacció de Diels-Alder amb el dienòfil

habitual (maleat de dimetil). Així, i estudiant les diverses metodologies de la síntesi de diens en la bibliografia<sup>89,90</sup>, es dissenyà l'esquema retrosintètic descrit a la Figura II.2.26.

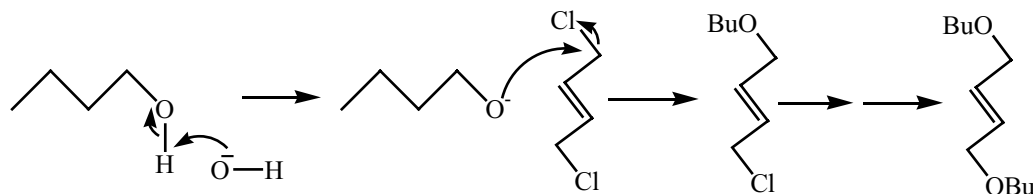


**Figura II.2. 26.** Retrosíntesi proposada per a la inserció d'un grup apolar R en el cicloadducte.

Es parteix d'un alcohol de cadena llarga i per tractament en medi bàsic amb 1,4-dicloro-2-butè s'obté el dièter que, forçant una eliminació d'una molècula d'alcohol, donaria lloc al diè necessari per poder obtenir l'adducte desitjat.

#### II.2.6.2.1.-FORMACIÓ DEL DIÈTER

Aquesta reacció es realitza, per a alcohols volàtils, emprant com a dissolvent l'alcohol del qual es vol formar el dièter i emprant hidròxid de sodi com a base, segons el mecanisme (exemplificat per a l'*n*-butanol):



**Figura II.2. 27.** Mecanisme proposat per a la formació del 1,4-dibutoxi-2-butè.

Es va provar aquesta reacció per al butanol i també per al decanol, però en aquest segon cas s'hagueren de fer algunes variacions experimentals: Degut a la baixa solubilitat de la base (hidròxid de sodi) en el medi, s'emprà sodi elemental com a base i, a causa de la poca volatilitat del decanol, s'utilitzà com a dissolvent, en lloc del decanol, THF (i s'emprà un equivalent de decanol per equivalent de sodi i 0.5

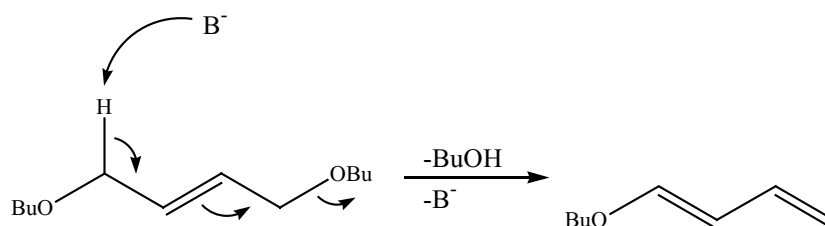
<sup>89</sup> Everhardus, R. H.; Peterse, A.; Vermeer, P.; Brandsma, L.; Arens, J. F.; *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1974**, *93*, 90-91.

<sup>90</sup> Altres articles relacionats: (a) Hiranuma, H.; Miller, S. I., *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3096-3102. (b) Lyseck, R.; Wozny, E.; Danh, T. T.; Chmielewski, M., *Tetrahedron Lett.* **44**, 2003, 7541-7544. (c) Jurczack, J.; Zamojski, A., *Tetrahedron* **1972**, *28*, 1505-1516. (d) Frazel, C. E.; Berl, W. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2278-2279. (e) Piasecki, A., *Monatsh. Chem.* **1986**, *117*, 1287-1293 (f) Hall, R. H.; Stern, E. S., *J. Chem. Soc.* **1954**, 3388-3397. (g) Hoaglin, R. I.; Hirsh, D. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3468-3472. (h) Espinosa, A.; Gallo, M. A.; Campos, J., *Bull. Soc. Chim. France* **1983**, 9-10, 265-268.

equivalents de dicloro-2-butè). En el cas del butanol, la reacció donà els resultats esperats i s'obtingué un 71 % de producte a les 8 hores de reflux. No va ser així per l'*n*-decanol; en aquest cas, tot i emprar sodi com a base, no s'obtingué la formació del producte degut a la baixa acidesa del decanol que, tot i tenir la reacció a reflux durant 5 hores, no va reaccionar amb el diclorobutè. Abans d'optimitzar aquesta segona reacció, es va optar per veure la reactivitat del 1,4-dibutoxi-2-butè en front l'eliminació.

#### II.2.6.2.2.-PROVES D'ELIMINACIÓ DEL DIÈTER PER DONAR EL DIÈ PRECURSOR

La reacció d'eliminació del 1,4-dibutoxi-2-butè no va donar els resultats obtinguts. Les raons per a què no s'obtinguessin els resultats desitjats poden ser diverses, l'obtenció del diè hauria de produir-se en presència d'una base forta a partir d'una eliminació 1,4 (Figura II.2.28).



**Figura II.2. 28.** Mecanisme per a l'eliminació 1,4 del 1,4-dibutoxi)2-butè.

Aquesta reacció es provà primer emprant amidur de sodi com a base en amoníac líquid sense obtenir bons resultats. S'utilitzaren 1.7 eq d'amidur de sodi però no es produí la reacció, ni a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( 3 h) ni deixant-la 60 min a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Un dels problemes podria ser la baixa solubilitat del dibutoxi-2-butè en les condicions de reacció, donat que en afegir-lo a la dissolució amoniacal, aquest va precipitar, però això se solucionà afegint un 20 % de THF al cru de reacció que va produir la redissolució del butè. Per a provar de nou la reacció, s'utilitzaren diferents condicions, principalment l'ús d'una base més forta, en aquest cas la mescla BuLi/diisopropilamina/*tert*-butòxid de potassi 1:1:0.1 en THF, segons la bibliografia<sup>91</sup>, la presència catalítica de *tert*-butòxid de potassi incrementa la basicitat del dialquilamidur de liti (LDA), no obstant, en les proves realitzades (començant a  $-78$

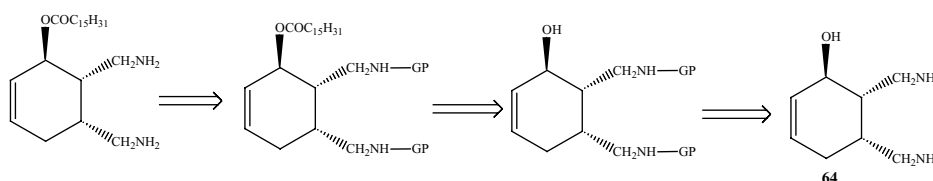
<sup>91</sup> Margot, C.; Matsuda, H.; Schlosser, M., *Tetrahedron* **1990**, 46, 2425-2430.



°C i incrementant la temperatura a mesura que no s'observava reacció fins a, passades hores de reacció, refluir el cru) tampoc es detectà el butoxibutadiè esperat. Veient aquests resultats, es va optar per provar una tercera alternativa de síntesi del producte lipòfil.

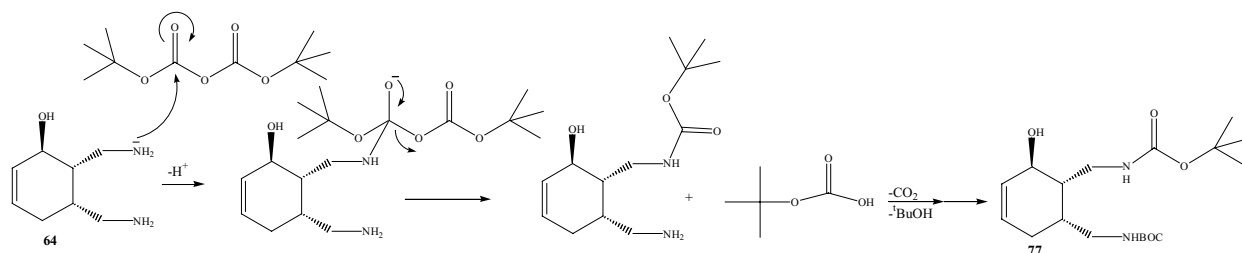
### II.2.6.3.-SÍNTESI DEL PRODUCTE LIPÒFIL PER INSERCIÓ D'UN ÈSTER

Finalment, es va optar per una altra ruta sintètica (Figura II.2.29) basada en la reacció d'esterificació de l'hidroxil de la diamina **64** amb un clorur d'àcid gras (en el nostre cas, el palmític, ClCOC<sub>15</sub>H<sub>31</sub>).



**Figura II.2. 29.** Retrosíntesi proposada per a l'esterificació de l'alcohol **64**.

La reacció necessita primer la protecció de les amines de **64** amb un grup protector per assegurar la selectivitat de l'esterificació. En aquest cas es va escollir el grup *tert*-butoxicarbonil (BOC). El procediment que es va seguir<sup>92</sup> emprava carbonat de *tert*-butil en un medi de metanol amb NaHCO<sub>3</sub>, per contribuir a la homogeneïtzació del medi i incrementar la velocitat de reacció, es va fer ús de sonicació en un bany d'ultrasons. El mecanisme proposat és l'habitual d'addició-eliminació en aquest tipus de reaccions (Figura II.2.30).



**Figura II.2. 30.** Mecanisme per a la protecció amb BOC de la diamina **64**.

Cada molècula de carbonat de *tert*-butil reacciona amb un grup amina i la descomposició de l'hidrogencarbonat de *tert*-butil genera CO<sub>2</sub> i *tert*-butanol.

<sup>92</sup> Einhon, J.; Einhon, C.; Lucho, J.-L., *Synlett* **1991**, 37-38.

D'aquesta forma s'obté el compost **77** amb bons rendiments (71 % en 3.5 hores de sonicació).

La reacció d'esterificació<sup>93</sup> de l'adducte **77** amb clorur de hexadecil es portà a terme emprant com a base piridina (també es provà la reacció amb trietilamina amb pitjors resultats) i DMAP en quantitats catalítiques (Figura II.2.31). La reacció es va mantenir 30 hores a temperatura ambient, i, un cop processat el cru, s'obtingué un 15% de rendiment. El rendiment va ser bastant baix degut a la dificultat d'interacció entre el clorur d'àcid i l'alcohol protegit amb BOC a causa del gran impediment estèric de les dues molècules.

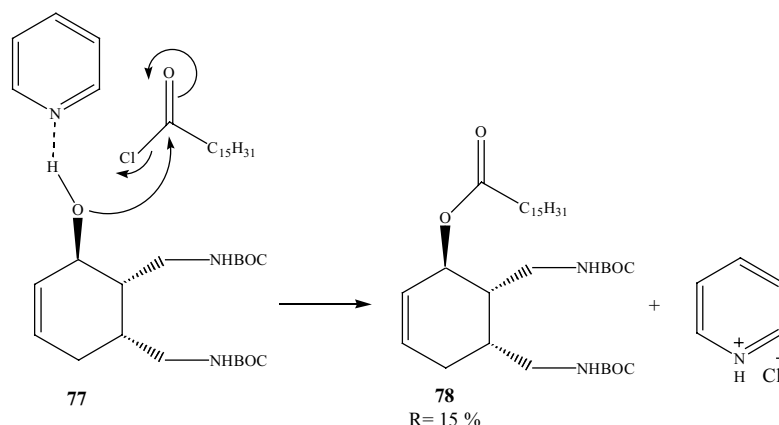
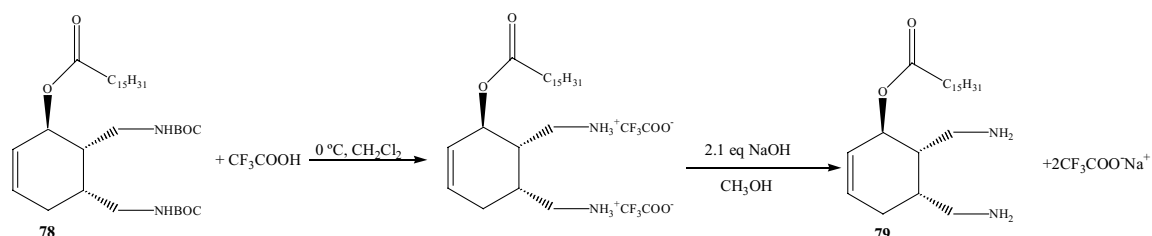


Figura II.2. 31. Esquema de la reacció d'hexadecilació de **77**.

El producte **78** s'observà per RMN degut al canvi de desplaçament químic de l'hidrogen en *alfa* a l'oxigen, que, quan es troba en forma d'hidroxil (producte **77**), apareix a 4.04 ppm, mentre que quan es troba en forma d'èster (producte **78**), el senyal es desplaça un ppm a camps més baixos (5.11 ppm). També s'observà el triplet corresponent al metil terminal del grup hexadecil a camps alts (0.90 ppm) i el senyal ample a 1.25 ppm corresponent als metilens de la cadena lipòfila.

<sup>93</sup> (a) Salomon, A.; Arad-Yellin, R.; Shanzer, A.; Karton, A.; Cahen, D., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11648-11657. (b) Bebernitz, G. R.; Dain, J. G.; Deems, R. O.; Otero, D. A.; Simpson, W. R.; Strohschein, R. J., *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 512-523. (c) Hong, C.; Kirisits, A. J.; Nechaev, A.; Buchheit, D. J.; West, C. R., *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1380-1386. (d) Hong, C.; An, S.-H.; Schliselfeld, L.; Buchheit, D. J.; Nechaev, A.; Kirisits, A. J.; West, C. R., *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1793-1798. (e) Woster, P. M.; Murray, W. J., *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 865-868. (f) Mineura, K.; Nakamizo, Y.; Murayama, Y.; Ono, T.; Nakamizo, A., *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1772-1779. (g) Watanabe, T.; Hayashi, K.; Yoshimatsu, S.; Sakai, K., *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 50-59. (h) Shin, J.; Gerasimov, O.; Thompson, D. H., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6503-6508. (i) Guivisdalsky, P. N.; Bittman, R., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4643-4648. (j) Burgos, C. E.; Ayer, D. E.; Jonson, R. A., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4973-4977.

Un cop disposàvem del producte **78**, es va procedir a la desprotecció del grup BOC. Aquesta es va realitzar de la forma habitual<sup>94</sup> amb àcid trifluoroacètic, però, degut a l'interès que hi havia per obtenir les diamines en forma neutra i no en forma de sal de trifluoroacetat com és habitual, després de la desprotecció es va dur a terme una neutralització del medi. Així la reacció es va fer en dues parts; primer es va desprotegir el grup hidroxil amb un gran excés de trifluoroacètic, que evolucionava de forma quantitativa en condicions suaus (30 min a 0 °C). En aquesta part, s'havia de procurar que la reacció es produís en absència d'aigua per evitar la hidròlisi de l'èster. Un cop es disposà de la sal de trifluoroacètic, es neutralitzava amb la quantitat estequiomètrica d'hidròxid de sodi en metanol. Les sals formades s'eliminaren per filtració en un dissolvent de polaritat intermèdia (acetat d'etil), no obstant, no s'hauria d'esperar que interferissin en la reacció de coordinació amb el platí.



**Figura II.2. 32.** Esquema de reacció per a la desprotecció del grup BOC.

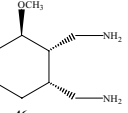
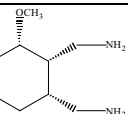
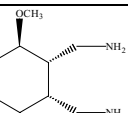
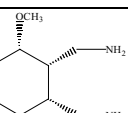
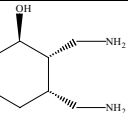
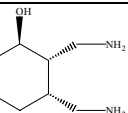
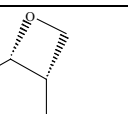
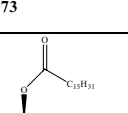
Així, en 3 passos, s'assoleix l'obtenció del compost amb una cadena lipòfila **79** a partir de la diamina **64**, essent la etapa determinant la pròpia esterificació del producte protegit **77** que, condicionada per l'alt impediment estèric, donà baixos rendiments.

## II.2.7.-RESUM I CONCLUSIONS

En aquest capítol s'ha descrit la síntesi de diverses diamines funcionalitzades en la posició C3 amb diversos grups oxigenats, ja siguin alcohol, metoxi o palmitat. En la síntesi dels productes hidroxilats i metilats, s'ha intentat treballar amb les quatre possibles estructures (ja sigui amb l'anell hidrogenat o no, i amb els dos diastereoisòmers per cada opció). En el cas dels grups metilats això es va aconseguir

<sup>94</sup> (a) Somogy, L.; Haberhauer, G.; Rebek, J., *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1699. (b) Barrow, R. A.; Hemschedt, T.; Liang, J.; Paik, S.; Moore, R. T.; Tius, M. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2479-2490. (c) He, H. T.; Xu, C. R.; Song, X.; Siahaan, T. J., *J. Peptide Res.* **2003**, 331-342.

degut a l'alta estabilitat del grup metoxi, en canvi, s'observà un gran nombre de complicacions en el cas dels adductes hidroxilats, on es posà en relleu la diferent reactivitat dels substrats amb els tres grups funcionals orientats a la mateixa cara de la molècula, que desestabilitzava el grup protector i donava lloc a reaccions secundàries. Pel què fa a la inserció d'un grup lipòfil, es van provar diverses metodologies, essent la esterificació de la hidroxí-diamina **64** l'única aproximació que ens va donar bons resultats. Els rendiments globals dels diferents productes obtinguts es descriuen en la Taula II.2.18 (partint de la reacció de Diels-Alder entre el 1-trimetilsililoxi-1,3-butadiè i el maleat de dimetil o dietil).

Producte	Rendiment	Nº d'etapes
 46	4 %	7
 50	5 %	7
 54	3 %	8
 58	4%	8
 64	8 %	8
 76	6 %	9
 73	2 %	8
 79	1 %	11

Taula II.2. 18. Resultats de la síntesi global dels productes obtinguts en aquest capítol.

Els rendiments són baixos degut a l'alt nombre d'etapes i al fet que en la reacció de partida s'obté una mescla 30/70 dels dos diastereoisòmers que és necessari separar.

## II.3.-SÍNTESI DE DIAMINES BICÍCLIQUES

## II.3.1.-INTRODUCCIÓ

Finalment, es va abordar la síntesi d'un model estructural diferent dels compostos ciclohexànics anteriors; se sintetitzaren una sèrie de diamines bicíclicues amb diferents característiques estereoelectròniques d'interès per a seguir l'estudi de relació entre estructura i activitat citotòxica. Els models que es van poder sintetitzar van ser els següents:

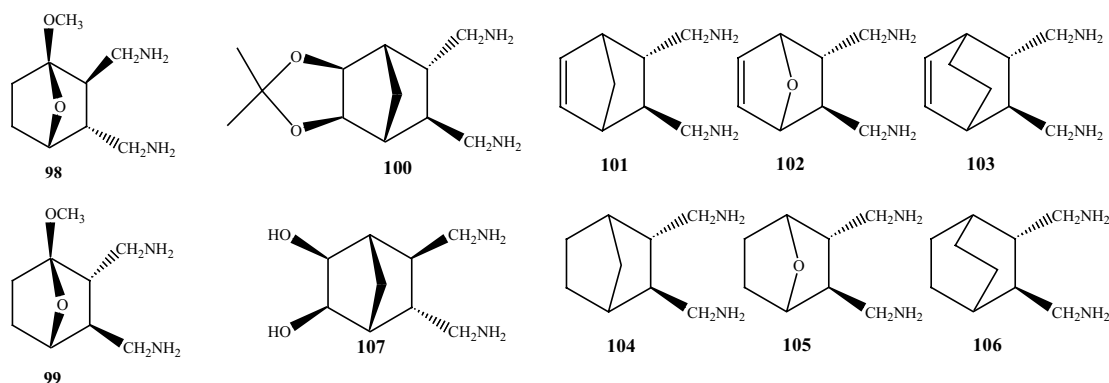


Figura II.3. 1. Diamines sintetitzades en aquest capítol.

Aquestes diamines es poden veure com a derivats d'una 1,2-bis(aminometil)ciclohexilamina amb un pont entre les posicions C3 i C6 i en aquest cas s'estudiaren els derivats que presenten els dos grups aminometil en *trans*. El fet de canviar aquesta configuració rau en el fet de que els compostos **101-106** ja són compostos coneguts i sintetitzats al nostre grup, però, veient les seves prometedores propietats citotòxiques avaluades anteriorment<sup>95</sup>, va ser d'interès repetir la síntesi d'aquests compostos per a estudiar-los més a fons i preparar d'altres anàlegs estructuralment relacionats amb aquests, com són els compostos **98** i **99** derivats de **105** i els compostos **100** i **107**, derivats de **104**. Igualment es descriuran diversos assaigs de síntesi d'altres derivats del compost **104**.

<sup>95</sup> (a) Rosa Isabel Sáez Díaz, *Síntesis de 1,4-Diaminas Bicíclicas y Obtención de los Correspondientes Complejos Cis de Platino (II), con Potencial Actividad Antitumoral*, Màster en Química Experimental, Departament de Química Orgànica, Universitat de Barcelona, Barcelona, octubre de **2001**. (b) Marina Gay i Marín, *Disseny de Diamines i els Seus Complexos de Plati(II). Estudi de l'activitat antiproliferativa*, tesi doctoral, Departament de Química Inorgànica, Universitat de Barcelona, Barcelona, novembre de **2004**.

### II.3.2.-PLANTEJAMENT SINTÈTIC

En el cas d'aquests compostos, no es realitzà la síntesi dels compostos a través d'azides, si no que es realitzà passant per un intermedi nitril a partir d'una reacció de Diels-Alder. En aquest cas s'utilitzaren diens cíclics per formar el bicicle i el dienòfil va ser el fumaronitril. Per obtenir els compostos sense doble enllaç, s'hidrogenà el nitril abans de ser reduït a diamina;

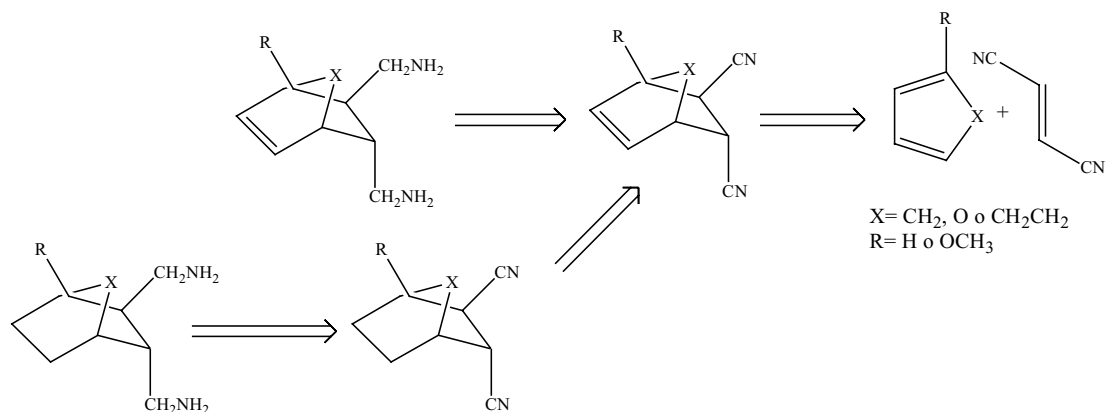



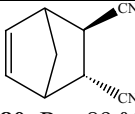

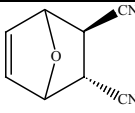

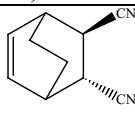

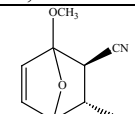
Figura II.3. 2. Retrosíntesi per a les diamines **98**, **99** i **101-106**.

Per el cas dels compostos **100**, **107** i altres derivats provats, la derivatització del compost es va fer a nivell de nitril emprant les metodologies necessàries en cada cas.

### II.3.3.-REACCIÓ DE DIELS-ALDER

La reacció de Diels-Alder<sup>95,96</sup> es realitzà amb fumaronitril (un dienòfil pobre en electrons) i diversos diens cíclics depenent de l'estructura. Els diversos adductes també van presentar diferents condicions de reacció depenent de les seves característiques electròniques.

<sup>96</sup> Havis, N.; Walters, D. R., *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *45*, 2341-2344

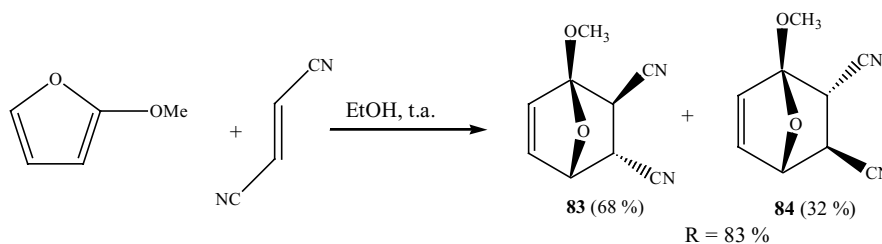
Diè	Fumaronitril	Dissolvent	Temp.	t <sub>r</sub>	Tractament del cru	Rendiment
 (1.2 g, 17.7 mmol)	1 g, 13 mmol (1.4:1)	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH, 15 mL	0-4 °C	16 h	Filtració	 <b>80</b> , R = 89 %
 (18.7 g, 0.28 mol)	1 g, 13 mmol (21:1)	Furà, 20 mL	Reflux	24 h	Filtració	 <b>81</b> , R = 85 %
 (1.2 g, 17.7 mmol)	1 g, 13 mmol (2:1)	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH, 10 mL	t.a.	19 dies	Separació en columna	 <b>82</b> , R = 38 %
 (785 mg, 8 mmol)	0.55 g, 7 mmol (1.1:1)	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH, 5 mL	t.a.	40 h	Filtració	 R = 83 % (mescla <b>83/84</b> , 68/32)

**Taula II.3. 1.** Resultats i condicions experimentals de la síntesi dels productes **80-84**.

Com es pot observar, la reactivitat canvia molt respecte la natura dels adductes; així, el 1,3-ciclopentadiè va resultar ser molt reactiu i a baixes temperatures donava bons rendiments i, en canvi, el 1,3-ciclohexadiè, amb només un grup metil més, necessitava de llargs temps de reacció per donar rendiments baixos. En aquesta reacció, a més, als 7 dies de reacció es van afegir 5 µL de BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O per a catalitzar la reacció. Les tres primeres reaccions ja han estat estudiades anteriorment, així que ens centrarem en la reacció de Diels-Alder entre el fumaronitril i el 2-metoxifurà.

### II.3.3.1.-REACCIÓ ENTRE EL FUMARONITRIL I EL 2-METOXIFURÀ

Per realitzar aquesta reacció s'emprà etanol com a dissolvent fins a un volum suficient per dissoldre tot el fumaronitril. La reacció evolucionà per la precipitació del cicloadducte format i s'assoliren bons rendiments (Figura II.3.3).



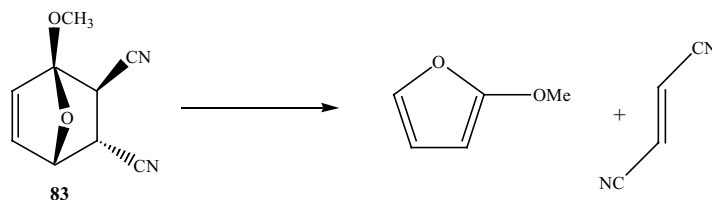
**Figura II.3. 3.** Reacció de Diels-Alder del 2-metoxifurà.



S'obteniren els dos diastereoisòmers com a mescla juntament amb part del fumaronitril que no havia reaccionat. A nivell espectroscòpic, cal destacar els senyals de RMN de  $^{13}\text{C}$  dels carbonis en *alfa* al grup metoxil. Aquests carbonis es veuen molt desafortunats pel fet de ser quaternaris i estar enllaçats a dos oxígens, així, els seus desplaçaments són molt propers als obtinguts pels grups CN, apareixen a 114.7 (**83**) i 115.0 ppm (**84**). La separació dels dos diastereoisòmers va resultar complexa i es va abordar de dues formes:

-*Per cromatografia en columna*: Les diverses proves amb fases mòbils i estacionàries diverses, no van ser reeixides, degut a la descomposició del producte en la columna. El fet que el cicloadducte es tractés d'un acetal i que els cicloadductes poden descomposar donant una reacció de retroDiels-Alder, degut a la gran estabilitat del reactiu aromàtic (2-metoxifurà) van fer molt difícil la separació. No obstant, es van poder obtenir fraccions enriquides del compost **83** per a caracteritzar-lo.

-*Per cristal·lització selectiva*: Es van fer proves amb petites quantitats, i s'aconseguí obtenir el compost **84** pur. Tanmateix, aquest procés presentava un problema, ja que en dissolució es produïa la reacció de retroDiels-Alder, especialment en el cas del diastereoisòmer **83**, el que provocà que, degut a la descomposició de **83**, les aigües de cristal·lització s'enriquessin progressivament en fumaronitril, metoxifurà i el compost **84**;



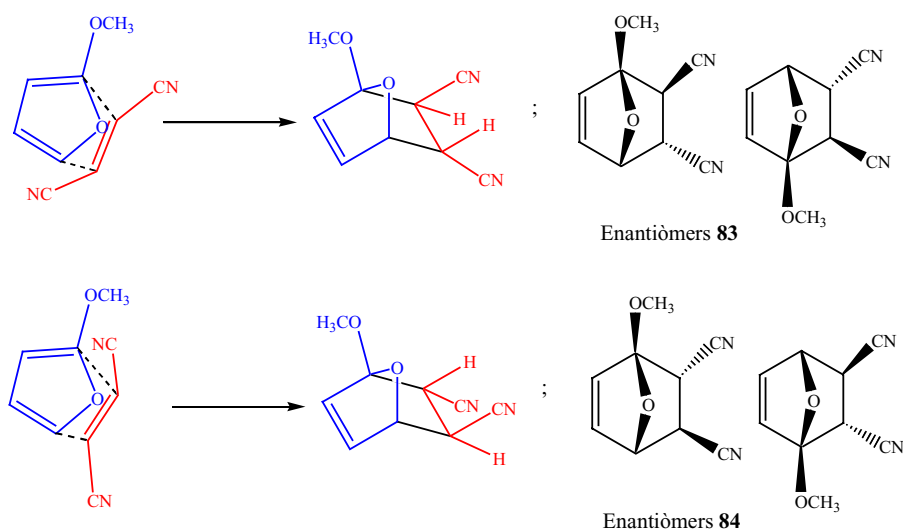
**Figura II.3. 4.** RetroDiels-Alder del compost **83**.

Així, no varen resultar viables aquests mètodes per obtenir una separació quantitativa dels dos diastereoisòmers, però sí per aïllar mostres suficientment enriquides per a dur a terme una elucidació estructural i establir la configuració dels dos isòmers.

#### II.3.3.1.1.-ELUCIDACIÓ ESTRUCTURAL DELS COMPOSTOS **83** I **84**

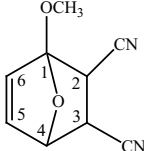
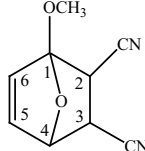
En aquest cas es van obtenir dos compostos fàcilment distingibles espectroscòpicament pel seu senyal del grup metoxil en RMN de  $^1\text{H}$ , el compost

majoritari presenta aquest senyal a 3.65 ppm, mentre que en el minoritari apareix a 3.63 ppm. Primerament podem fer una estimació a través de les possibles aproximacions entre les dues molècules en la reacció de Diels-Alder per veure quin dels dos estarà més afavorit;



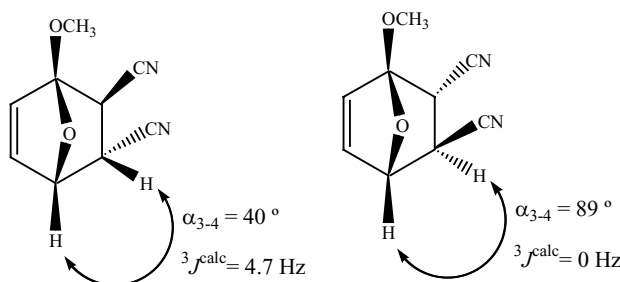
**Figura II.3. 5.** Apropaments possibles de la reacció de Diels-Alder entre el fumaronitril i el 2-metoxifurà.

Tot i que no sembla que hi hagi una gran diferència estèrica entre les dues aproximacions possibles, en el cas del compost **84**, l'impediment estèric serà lleugerament major pel fet que el nitril que queda en la posició *endo* respecta el furà, està en la part més impedida de la molècula, on hi ha també el grup metoxil. En canvi en l'apropament previst per donar lloc al compost **83**, el cianur que està a la banda del metoxil queda en posició *exo* i per tant és d'esperar un impediment estèric menor. En aquesta reacció no és d'esperar selectivitat *endo/exo* pel fet que el dienòfil és *trans* i per tant sempre presentarà un grup en *endo* i un altre en *exo* a l'anell. Caldria esperar doncs que l'adducte **83** fos el majoritari. En aquest cas es poden estudiar també les constants d'acoblament  $J$  entre els protons H2, H3 i H4;

	 Majoritari ( $\delta_{\text{OCH}_3} = 3.65$ )	 Minoritari ( $\delta_{\text{OCH}_3} = 3.63$ )
$\delta(\text{ppm})$		
H2	2.97	2.87
H3	3.50	3.16
H4	5.23	5.18
H5	6.78	6.72
H6	5.56	6.66
${}^3J_{2-3}$	4.4 Hz	4.2 Hz
${}^3J_{3-4}$	4.4 Hz	0 Hz

**Taula II.3. 2.** Valors de desplaçament químic (ppm) i  $J$  (Hz) dels protons de **83** i **84**.

Com es pot observar, i no deixa de ser previsible, les constants d'acoblament entre els protons H2 i H3 són molt semblants en les dues molècules, en canvi no és així en les  $J$  entre els protons H3 i H4. Aquesta  $J$  no s'observa en el cicloadducte minoritari i sí en el majoritari. El càlcul de les  ${}^3J_{3-4}$  teòriques a partir de l'angle diedre format entre els hidrògens H3 i H4 es descriu a la Figura II.3.6.



**Figura II.3. 6.** Càlcul teòric de la  ${}^3J_{3-4}$ .

El càlcul teòric de les  $J$  concorda bastant bé amb el fet que l'isòmer majoritari correspongui a l'estructura amb el nitril en posició C2 orientat en la mateixa direcció que el grup metoxil, tal i com també s'observava per les consideracions estèriques d'apropament entre els dos reactius abans comentades.

Finalment es va poder obtenir l'estructura de raigs X del compost majoritari, obtinguda a partir de la cristal·lització en cloroform en fred d'una fracció de columna que només presentava aquest compost i fumaronitril. L'estructura de raig X confirma la configuració prevista.

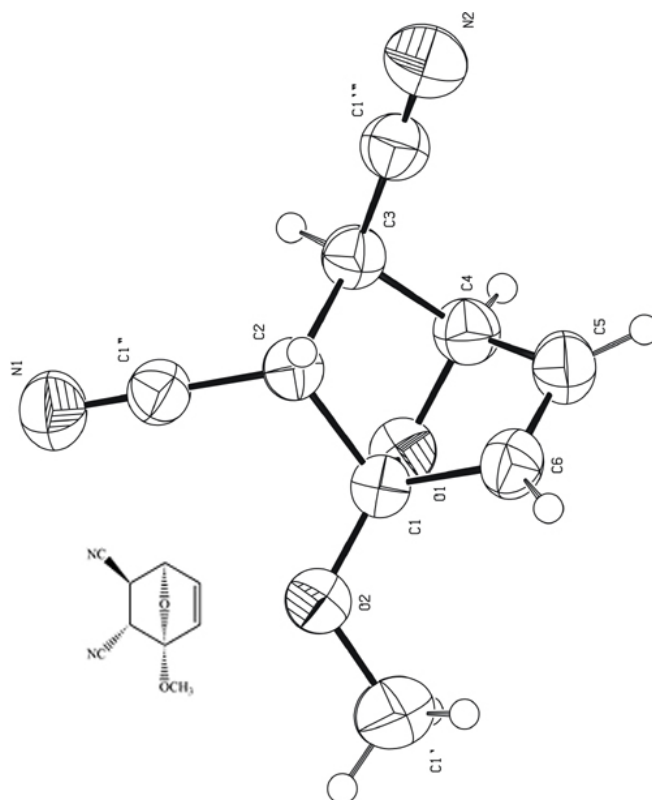


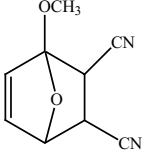
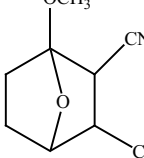
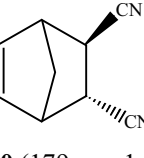
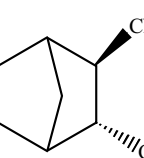
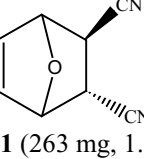
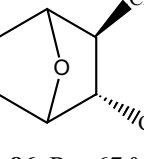
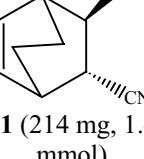
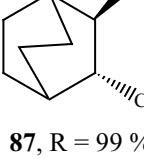
Figura II.3. 7. Estructura de raigs X de **83**.

En l'estructura obtinguda per difracció s'observa la conformació que ha d'adoptar el bicicle, així com la disposició *trans* dels nitrils, que fa que l'hidrogen de la posició C2 adopti una disposició equatorial mentre que el de la posició C3 es veu forçat a adoptar una disposició axial. Les distàncies d'enllaç en els grups C-N són de 1.14 Å, com és d'esperar en un triple enllaç, mentre que la distància d'enllaç entre C5 i C6 és de 1.33 Å, coherent amb la presència d'un doble enllaç i menor que la dels altres enllaços C-C (entre 1.5 i 1.6 Å). Els angles i distàncies d'enllaç de les estructures cristal·lines obtingudes es descriuen a l'Apèndix I.

#### II.3.4.-HIDROGENACIÓ DELS CICLOADDUCTES **80-84**

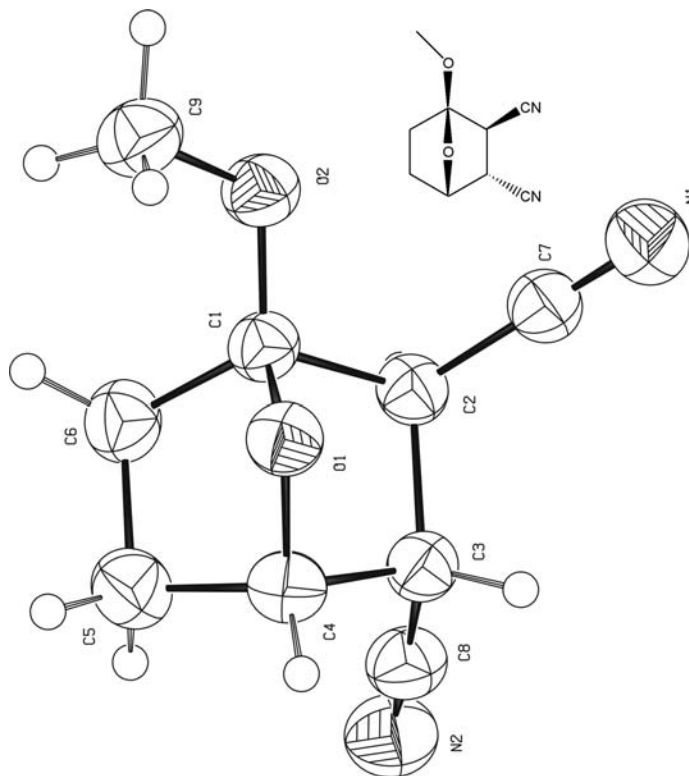
Els adductes obtinguts en l'apartat anterior se sotmeteren a hidrogenació catalítica per obtenir els seus productes sense doble enllaç. En el cas del productes **80-82** això es realitzà per poder obtenir els parells hidrogenats dels compostos, mentre que en el cas de la mescla de compostos acetàtics **83/84** s'optà per hidrogenar la mescla esperant que la pèrdua del doble enllaç suposés una menor reactivitat dels diastereoisòmers que permetés la seva reducció a amina. Aquestes reduccions es

realitzaren emprant THF com a dissolvent en lloc d'etanol degut a la baixa solubilitat d'alguns dels adductes en THF. Els resultats es descriuen en la Taula II.3.3.;

Adducte	Pd/C	Vol. THF	Rendiment
 <b>83/84</b> (400 mg, 2.3 mmol)	144.7 mg, (35 % respecte el substrat)	50 mL	 R = 83 % (mescla <b>88/89</b> )
 <b>80</b> (179 mg, 1.2 mmol)	60 mg (34 %)	22 mL	 <b>85</b> , R = 99 %
 <b>81</b> (263 mg, 1.8 mmol)	80 mg (30 %)	30 mL	 <b>86</b> , R = 67 %
 <b>81</b> (214 mg, 1.4 mmol)	64 mg (30 %)	24 mL	 <b>87</b> , R = 99 %

Taula II.3. 3. Rendiments i condicions de la hidrogenació catalítica de **80-84**.

Els rendiments varen ser bons per tots els cicloadductes excepte per al compost oxigenat **81**, en el qual s'apreciava que descomposava en la reacció. Per la mescla **88/89** el rendiment és de producte un cop purificat, que es va poder separar, només en part, per cromatografia en columna. Per als dos cicloadductes sense pont oxigenat els rendiments són quantitius. En aquest cas, es va confirmar l'estructura prevista en l'apartat anterior per als dinitrils **83/84**, ja que també s'obtingueren cristalls aptes per a la difracció de raigs X del compost **88** (majoritari), que, de nou, confirmaren la hipòtesi que el compost que es forma amb major proporció correspon al derivat de l'aproximació *exo* respecte el nitril més proper al grup metoxil del furà.



**Figura II.3. 8.** Estructura obtinguda a partir de difracció de raigs X de **88**.

Respecte a l'estructura de **83**, el canvi més important es troba en la distància d'enllaç entre els carbonis C5 i C6, que augmenta fins a 1.52 Å, confirmant la hidrogenació del doble enllaç.

#### II.3.4.1.-REACCIONS DE DERIVATITZACIÓ DEL COMPOST **80**

Amb l'objectiu d'obtenir nous derivats d'aquests bicicles es van estudiar diverses reaccions de derivatització del bicicle **80**. La derivatització es va abordar a partir de la funcionalització del doble enllaç del cicloadducte, l'únic grup funcional (a part dels grups nitril) present en la molècula. Les reaccions de derivatització es realitzaren a nivell de nitril i no d'amina degut a que el grup nitril és molt més inert i no presenta tants problemes relacionats amb l'elevada polaritat i les característiques àcid-base de les amines. Es van fer proves amb tres tipus de reaccions:

- a) Reacció de dihidroxilació del doble enllaç per donar lloc a un *cis*-1,2-diol.
- b) Epoxidació del doble enllaç.
- c) Reacció de Simmons-Smith, inserció d'un ciclopropà.

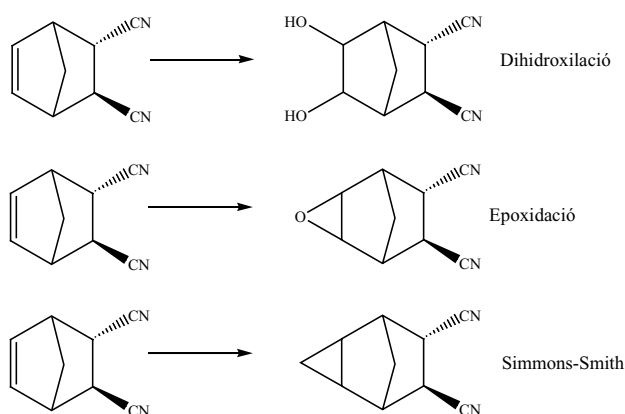


Figura II.3. 9. Derivatització del doble enllaç de **80**.

#### II.3.4.1.1.-REACCIÓ DE DIHIDROXILACIÓ

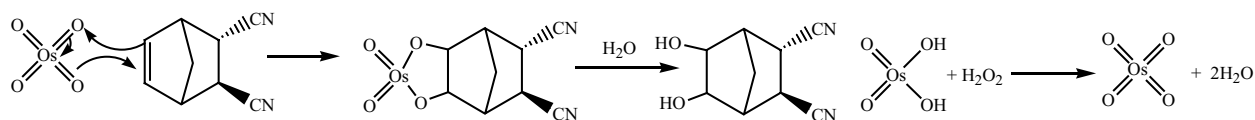
La reacció de dihidroxilació en *cis* del doble enllaç es pot realitzar emprant diversos reactius, per exemple: a) l'anió permanganat en diferents condicions<sup>97</sup>, b) amb òxid d'*N*-metilmorfolina, peròxid d'hidrogen i tetraòxid d'osmi<sup>98</sup> o c) amb iode i acetat de plata/àcid acètic<sup>99</sup>. En el nostre cas es va realitzar la reacció emprant tetraòxid d'osmi com a oxidant<sup>100</sup> en quantitats catalítiques. El catalitzador es redueix d'Os<sup>VIII</sup> a Os<sup>VI</sup> i es recupera l'espècie activa emprant peròxid d'hidrogen. S'utilitzen dissolvents polars pròtics (en el nostre cas aigua amb una mescla acetona/èter) per a hidrolitzar el complex format entre l'osmi i l'olefina.

<sup>97</sup> (a) Edelsbacher, A.; Urban, E.; Weidenauer, W., *Monatsh. Chem.* **1992**, *123*, 741-747. (b) Taylor, J. E.; Williams, D.; Edwards, K.; Otonnaa, D.; Smanich, D., *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 11-15. (c) Weber, W. P.; Shepherd, J. P., *Tetrahedron Lett.* **1972**, *48*, 4907-4908. (d) Lash, T. D.; Romanic, J. L.; Hayes, M. J.; Spence, J. D., *Chem. Commun.* **1999**, 819-820. (e) Franks, M. A.; Hyatt, J. A.; Welker, M. E., *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 514-518.

<sup>98</sup> (a) Díaz, M.; Ibarzo, J.; Jiménez, J. M.; Ortuño, R. M., *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, *5*, 129-140. (b) Bergstad, K.; Jonsson, S. Y.; Bäckwall, J.-E., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10424-10425. (c) Caamaño, O.; Gómez, G.; Fernández, F.; García, M. D.; García-Mera, Z.; De Clercq, E., *Synthesis* **2004**, *17*, 2849-2854.

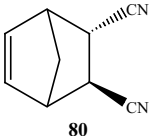
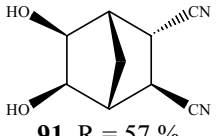
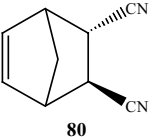
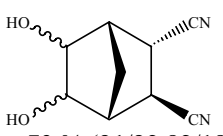
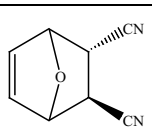
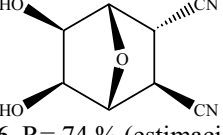
<sup>99</sup> Woodward, R. B.; Brucher, F. V., *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 209-211.

<sup>100</sup> (a) Schröder, M., *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187-213. (b) Kotsuki, H.; Ohnishi, H.; Akitomo, Y.; Ochi, M. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1986**, *59*, 3881-3884. (c) Le Drain, C.; Vieira, E.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 338-347. (d) Tadano, K.; Fukabori, C.; Myazaki, M.; Kimura, H.; Suami, T. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1987**, *60*, 2189-2196.



**Figura II.3. 10.** Mecanisme de la reacció de dihidroxilació amb OsO<sub>4</sub>.

Degut a la formació del complex entre l'osmi i l'olefina, la hidroxilació és *cis*, amb els dos alcohols en la mateixa cara de la molècula. Aquesta reacció es va provar per als cicloadductes **80** i **81**, els resultats i condicions es descriuen en la Taula II.3.4.

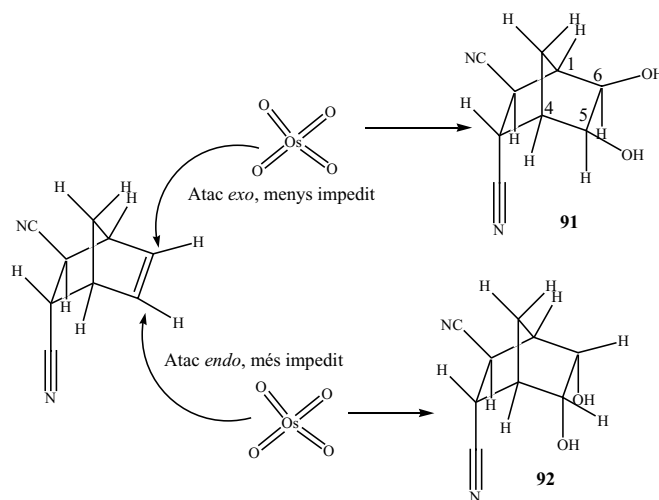
Adducte	OsO <sub>4</sub>	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Dissolvent (Acetona/èter/H <sub>2</sub> O)	Temps	Resultat
 <b>80</b> (90 mg, 0.6 mmol)	6 mg, 0.024 mmol (25:1)	190 mg, 5.6 mmol (1:9)	1.6/0.4/0.7 mL	6.5 h	 <b>91</b> , R = 57 %
 <b>80</b> (250 mg, 1.7 mmol)	16 mg, 0.06 mmol, (28:1)	527 mg, 15.5 mmol (1:9)	4.5/1.25/1 mL	6 h	 R = 73 % ( <b>91/92</b> 82/18)
 <b>81</b> (61 mg, 0.4 mmol)	2 mg, 0.008 mmol (52:1)	132 mg, 3.9 mmol (1:9)	1.6/0.4/0.7 mL	48 h	 <b>96</b> , R= 74 % (estimació per RMN de <sup>1</sup> H)

**Taula II.3. 4.** Resultats i condicions de la síntesi dels productes **91**, **92** i **96**.

En el cas del compost **81**, s'obté el derivat dihidroxilat, però aquest tot i ésser purificat per columna, no es va poder separar del tot d'altres subproductes degut a la polaritat similar que presentaven, així que el rendiment és orientatiu. Degut a la major reactivitat observada del pont oxigenat, les proves de derivatització es van centrar en el cicloadducte **80**. En tots els casos s'observà la presència de subproductes derivats de la sobreoxidació de l'adducte, veient senyals en l'espectre d'RMN d'aldehyd. Això va fer que s'intentés reduir el temps de reacció a unes hores, evitant d'aquesta forma, en part, la formació de subproductes. En l'última reacció descrita, es va poder aïllar el producte de reacció *endo*, minoritari. Degut a l'impediment estèric present en el cicloadducte, és més difícil l'atac per part del tetraòxid d'osmi (molt voluminós)

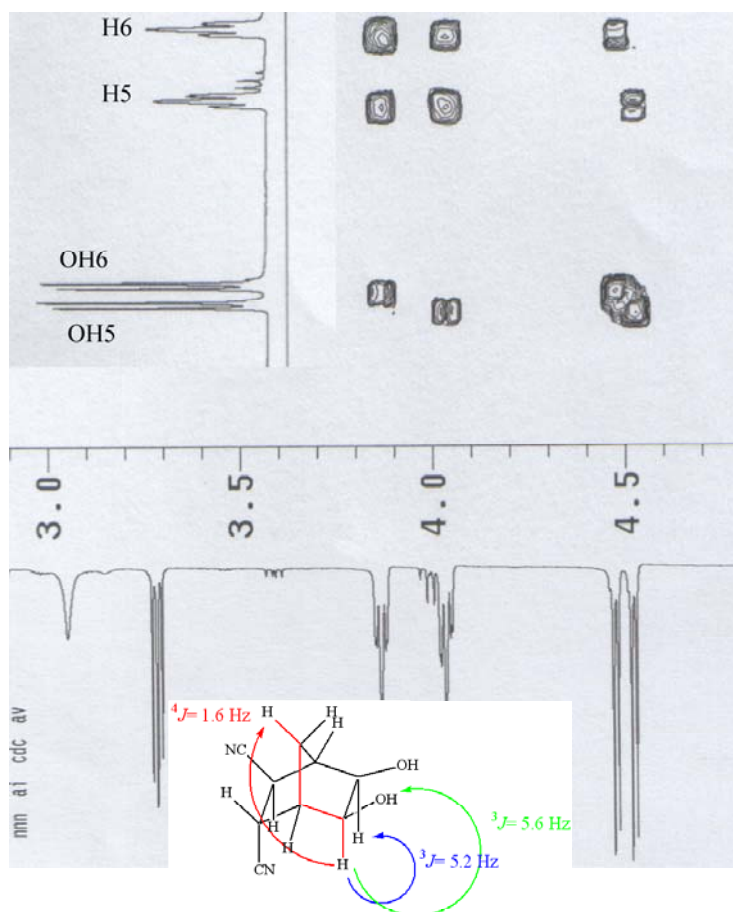


en aquesta banda de la molècula respecte a l'atac en posició *exo*, majoritari. En el cas del compost **96**, només s'observà un isòmer (l'*exo*).



**Figura II.3. 11.** Atacs *endo* i *exo* de l' $\text{OsO}_4$  al cicloadducte.

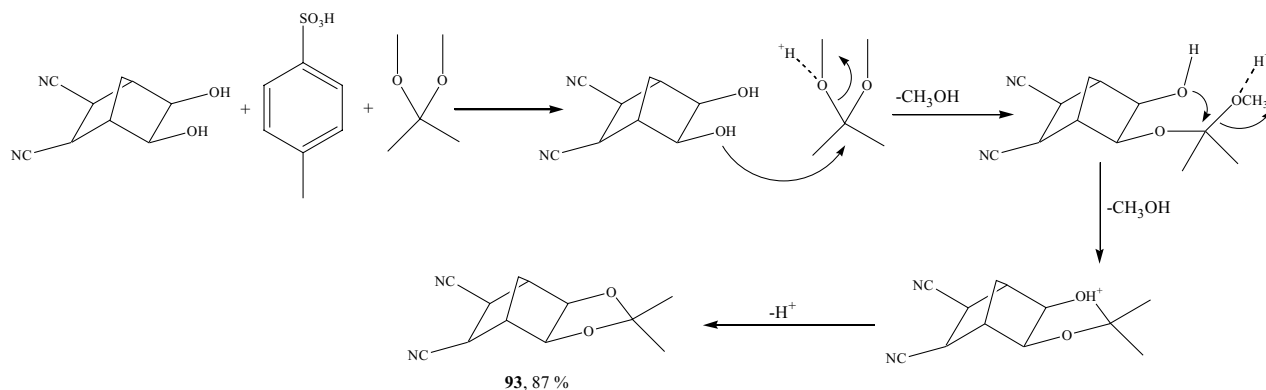
Per l'anàlisi en RMN del compost **91** (donat que el compost **92** s'obtingué en mescles de productes i una anàlisi més detallada no va ser possible), s'observa que entre els H1 i H4 (els hidrògen en *beta* a l'hidroxil) i els hidrògens H5 i H6 (els corresponents als carbonis hidroxílics) hi ha un angle diedre de  $80^\circ$ , el que suposarà una constant d'acoblament  $^3J_{1-6}$  molt petita. En l'anàlisi de H5 i H6 del compost **91**, s'observa la  $J$  d'acoblament entre H5 i H6 amb un valor de 5.2 Hz i també s'observa una altra constant d'acoblament a cada protó que té un valor de 5.2 i 4.8 Hz. Tot i que en principi es podria pensar que aquest acoblament podria correspondre a l'acoblament entre aquests protons i els protons corresponents al cap de pont (H1 i H4), tanmateix, el que s'observa és que aquesta  $J$  correspon a l'acoblament entre els protons H5 i H6, i els protons corresponents al grup hidroxil, ja que aquests protons apareixen com a doblets amb similars constants d'acoblament. A més, l'espectre de 2D de correlació H-H (COSY) mostra la interacció entre els protons del grup hidroxil (que en aquest cas no s'intercanviaran amb el dissolvent) i els hidrògens H5 i H6. Finalment l'hidrògen H5 mostra una altra constant d'acoblament menor, de 1.7 Hz, que a partir de l'estudi dels espectres bidimensionals H-H es postula com un acoblament en W entre aquest hidrògen i un dels hidrògen del pont metílic (H7).



**Figura II.3. 12.** Acoblaments observats en els hidrògens en *alfa* al grup hidroxil del compost **91**.

Un cop es va obtenir el compost dihidroxilat, es va procedir a la formació d'un acetònid per tal de protegir els grups hidroxil i augmentar la solubilitat del derivat. Aquesta reacció de protecció es va realitzar<sup>101</sup> amb una mescla d'acetona i 2,2-dimetoxipropà com a dissolvents, i àcid *para*-toluensulfònic com a catalitzador amb bons rendiments.

<sup>101</sup> (a) Arai, Y.; Hayashi, Y.; Yamamoto, M.; Takayama, H.; Kozumi, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1988**, *12*, 3133-3140. (b) Katagini, N.; Haneda, T.; Hayasaka, E.; Watanbe, T.; Kaneko, C., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1987**, *19*, 1422-1423.

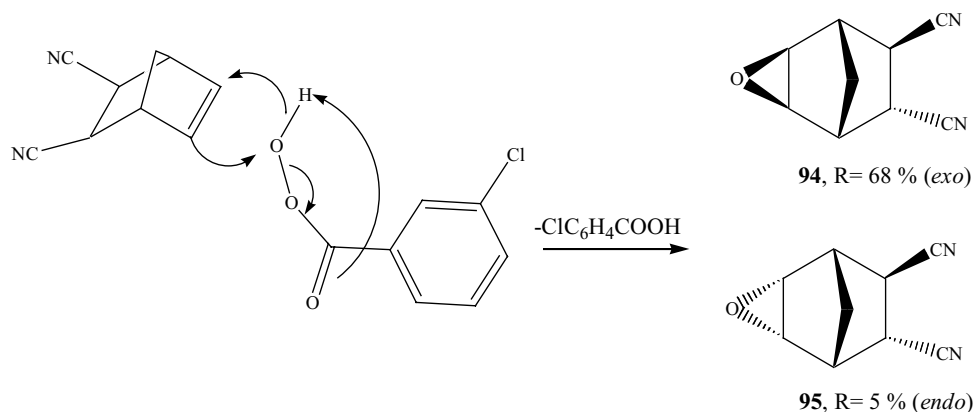


**Figura II.3. 13.** Formació de l'acetònid **93**.

Aquesta reacció no donà gaires problemes experimentals, es realitzà en temps curts (3 hores) a reflux de la mescla 2-propanona/2,2-dimetoxipropà, tot i que a temperatura ambient, la reacció també avançava, encara que molt lentament. S'observaren en l'espectre de RMN de  $^1\text{H}$  els dos singlets corresponents als grups metil que apareixen entre 1.2 i 1.45 ppm depenent de la molècula.

#### II.3.4.1.2.-REACCIÓ D'EPOXIDACIÓ

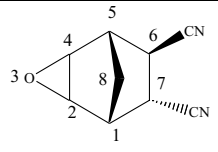
La reacció d'epoxidació<sup>102</sup> del compost **80** va permetre obtenir el derivat epoxidat de la molècula emprant àcid *meta*-cloroperbenzoic que rep l'atac de l'olefina per furnir l'epòxid i l'àcid *meta*-clorobenzoic;



**Figura II.3. 14.** Formació dels epòxids **94** i **95**.

<sup>102</sup> (a) Proemmel, S.; Wartchow, R.; Hoffman, H. M. R., *Tetrahedron* **2002**, 58, 6199. (b) Majetich, S.; Hicks, R., *Synlett* **1996**, 649.

La reacció evolucionava satisfactòriament a temperatura ambient (s'assolia una conversió quantitativa als tres dies), però el rendiment no era més alt degut a la separació dels epòxids de la mescla final, que fa que es perdi producte en les extraccions i la cromatografia en columna. En aquest cas la selectivitat de la reacció vers l'atac *exo* va ser major que en la dihidroxilació, posant de manifest els requeriments estèrics necessaris per a què es produeixi la reacció entre l'àcid i el substrat. S'observa que els hidrògens del cycle de tres baules de l'isòmer majoritari només presenta l'acoblament  $^3J$  entre ells ( $^3J_{2-4} = 3.2$  Hz), mentre que els de l'isòmer minoritari a part de l'acoblament mutu, també presenten una altra  $J$  d'acoblament amb els hidrògens adjacents ( $^3J_{4-5} = 3.6$  Hz,  $^3J_{1-2} = 2.8$  Hz), la presència d'aquest segon acoblament es correlaciona amb l'angle diedre entre aquests hidrògens, que en el cas d'un atac *endo* (més impedit), és proper a  $29^\circ$ . Per a l'isòmer derivat de l'atac *exo*, l'angle diedre és, aproximadament,  $60^\circ$ . Aquesta aproximació ens mostra que la  $^3J_{1-2/4-5}$  ha de ser major en l'isòmer *endo*, això coincideix amb la suposició realitzada en base a l'impediment estèric en l'aproximació dels reactius en la que aquest isòmer hauria de ser el minoritari. Comparant l'espectroscòpia d'RMN dels dos isòmers s'observa que l'isòmer *endo* presenta uns valors de desplaçament químic de RMN de  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  destacadament més alts que en el cas de l'isòmer *exo* en totes les posicions excepte en les *alfa* als cianurs, on els valors són semblants per als dos compostos (Taula II.3.5).

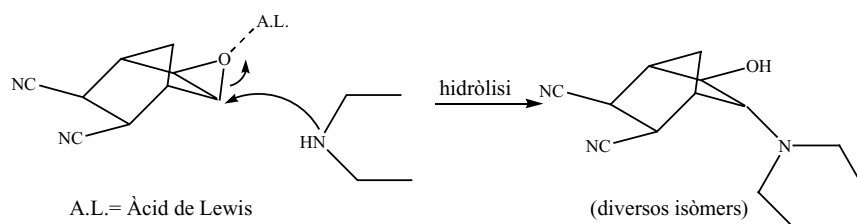
 Posició	RMN DE $^{13}\text{C}$ ( $\delta(\text{ppm})$ )			RMN de $^1\text{H}$ ( $\delta(\text{ppm})$ )		
	<i>exo</i> ( <b>94</b> , majoritari)	<i>endo</i> ( <b>95</b> , minoritari)	$\Delta(\text{endo-exo})$	<i>exo</i> ( <b>94</b> , majoritari)	<i>endo</i> ( <b>95</b> , minoritari)	$\Delta(\text{endo-exo})$
<b>1</b>	41.0	49.7	8.7	3.01	3.24	0.23
<b>2</b>	48.4	63.0	14.6	3.34	4.17	0.83
<b>4</b>	49.3	66.7	17.4	3.55	4.37	0.82
<b>5</b>	43.8	50.0	6.2	3.04	3.52	0.48
<b>6</b>	34.3	35.3	1.0	2.72	2.89	0.17
<b>7</b>	35.7	35.5	-0.2	3.09	3.01	-0.08
<b>8</b>	26.3	30.6	4.3	1.22/1.69	2.00/ 2.34	0.88/0.65

Taula II.3. 5. Desplaçaments químics de RMN de  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  dels productes **94** i **95**.

Així, s'aprecia que el fet de tenir l'oxigen del grup epoxi en *endo* provoca un major desapantallament dels protons i carbonis més propers a aquest grup. Fenòmens similars s'han observat en els espectres de  $^{13}\text{C}$  d'alguns esteroides epoxidats<sup>103</sup>.

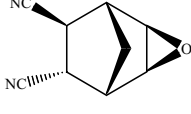
### II.3.4.1.2.1.-Proves d'obertura de l'epòxid

L'epòxid majoritari obtingut (**94**), es va tractar amb una amina secundària i un àcid de Lewis per promoure la seva obertura<sup>104</sup>, segons la reacció següent (descrita per la dietilamina):



**Figura II.3. 15.** Obertura d'epòxid esperada per **94**.

L'obertura de l'epòxid amb dietilamina no donà bons resultats, mostrant-se l'epòxid estable en les condicions de reacció emprades, que varen ser primer amb un àcid de Lewis com el perclorat de liti i en un segon intent amb un àcid de Lewis més fort, com el triflorur de bor eterat, en ambdós casos s'obté el producte de partida sense alteracions. També es canviaren altres condicions com els equivalents de base i la temperatura de reacció sense èxit. Vista la gran estabilitat de l'epòxid en comparació amb els exemples descrits a la bibliografia, no es van realitzar més proves d'obertura i s'intentà la reacció de reducció directa a amina amb hidrur de liti i alumini.

 <b>94</b>	Dietilamina	Àcid de Lewis (relació molar)	Condicions	Resultats
25 mg, 0.15 mmol	57 mg, 0.77 mmol	LiClO <sub>4</sub> , 178 mg, 1.7 mmol (1:5:10)	1 mL CH <sub>3</sub> CN, t.a., 20 h	C = R= 0 %
25 mg, 0.15 mmol	0.71 g, 9.7 mmol	LiClO <sub>4</sub> , 174 mg, 1.7 mmol (1:65:10)	Reflux, 28 h (sense dissolvent addicional)	C = R= 0 %
24 mg, 0.14 mmol	50 mg, 0.68 mmol	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O, 20 mg, 0.14 mmol (1:4.8:1)	1 mL CH <sub>3</sub> CN, -40 °C (30 min), t.a. 14 h	C = R= 0 %
24 mg, 0.14 mmol	50 mg, 0.68 mmol	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O, 33 mg, 0.23 mmol (1:4.8:1.6)	1 mL CH <sub>3</sub> CN, -15 °C (20 min), t.a. 20 h	C = R= 0 %

**Taula II.3. 6.** Proves d'obertura del compost **94**.

<sup>103</sup> Tori, K.; Komeno, T., *Tetrahedron Lett.* **1974**, 13, 1157-1160.

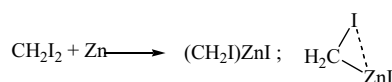
<sup>104</sup> Chini, M.; Crotti, P.; Flippin, L. A.; Machia, F., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 7043-7048.

Així, tot i les diverses condicions no s'aconseguí l'obertura de l'epòxid. En el cas del triflourur de bor eterat, no s'empraren condicions de reacció més extremes per temor a interaccions entre el grup nitril i l'àcid de Lewis. En la segona reacció amb dietilamina, s'emprà la pròpia amina com a dissolvent i es refluí el sistema (temperatura d'ebullició = 55 °C) per incrementar, sense èxit, la velocitat de reacció.

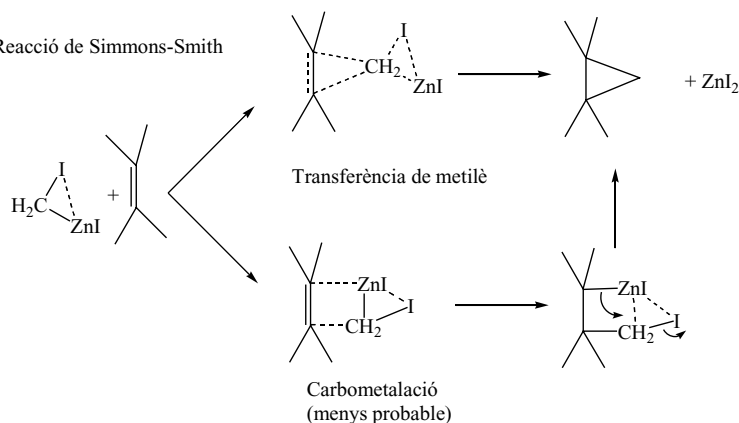
#### II.3.4.1.3.-REACCIÓ DE SIMMONS-SMITH

La reacció de Simmons-Smith permet formar un anell de ciclopropà a partir d'un doble enllaç. Formalment és una transferència d'un grup metilè d'un compost organometàl·lic (normalment un compost de zinc com el iodur de iodometilzinc) a l'olefina. L'organometàl·lic es forma normalment a partir de diiodometà i zinc, ja sigui en forma elemental, com a parell metàl·lic o amb una espècie activada tipus  $\text{Et}_2\text{Zn}$ . El mecanisme de reacció<sup>105</sup> mostrà controvèrsia entre una possible carbometalació i una transferència d'un grup metil. Evidències experimentals semblen mostrar que el segon camí de reacció és el més probable;

Formació de l'organometàl·lic :



Reacció de Simmons-Smith



**Figura II.3. 16.** Mecanismes proposats per a la reacció de Simmons-Smith.

En el nostre cas, es va assajar aquesta reacció amb l'adducte **80**, tot i provar diverses condicions de reacció<sup>106</sup> i diferents fonts de zinc actiu<sup>107</sup>, els resultats no van

<sup>105</sup> (a) Simmons, H. E.; Smith, R. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4956-4264. (b) Nakamura, M.; Hirai, A.; Nakamura, E., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2341-2350.

<sup>106</sup> (a) Patel, V.; Ragauskas, A. J.; Stothers, J. B., *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 1440-1449. (b) Ragauskas, A. J.; Stothers, J. B., *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 2969-2974. (c) Stenstrom, Y., *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2801-2810. (d) Mash, E. A.; Fryling, J. A., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3000-3003. (e) Mash, E. A.;

ser reeixits i no s'obtingué el producte desitjat, en general, en cap de les proves s'observà avenç de la reacció.

Substrat ( <b>80</b> )	Parell metàl·lic	CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> (rel. Molar) <sup>a</sup>	Dissolvent i condicions	Resultats
62 mg, 0.43 mmol	Zn/Ag, 91 mg 1.4 mmol	190 mg, 0.68 mmol (1:3.2:1.6)	Èter/THF 2.2/0.5 mL 1-Addició Zn+CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> i reflux 20 min. 2-Addició <b>80</b> , 6 h t.a., reflux 19 h.	C = 0 %
47 mg, 0.32 mmol	Zn/Ag, 66 mg 1 mmol	141 mg, 0.5 mmol (1:3:1.5)	THF 2.5 mL 1-Addició Zn+CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> i reflux 20 min. 2-Addició <b>80</b> , 24 h t.a., reflux 24 h.	C = 0 %
32 mg, 0.22 mmol	Zn/Cu, 262 mg 4 mmol	250 mg, 0.9 mmol (1:18:4)	Èter/THF 4/0.3 mL + K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (117 mg, 0.9 mmol) + I <sub>2</sub> (cat) 1-Addició Zn+CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> i reflux 35 min. 2-Addició <b>80</b> , reflux 20 h.	C = 0 %
31 mg, 0.21 mmol	Zn/Ag, 262 mg 4 mmol	238 mg, 0.9 mmol (1:19:4)	Èter/THF 4/0.3 mL + K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (117 mg, 0.9 mmol) + I <sub>2</sub> (cat) 1-Addició Zn+CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> i reflux 45 min. 2-Addició <b>80</b> , reflux 30 h.	C = 0 %
26 mg, 0.17 mmol	Zn/Cu, 151 mg 2.3 mmol	202 mg, 0.72 mmol (1:14:4)	Èter/THF 5/1 mL + K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (97 mg, 0.7 mmol) + I <sub>2</sub> (cat) 1-Addició Zn+CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> i reflux 40 min. 2-Addició <b>80</b> , reflux 24 h.	C = 0 %
23 mg, 0.16 mmol	Zn/Ag, 202 mg 1.6 mmol	100 mg, 0.36 mmol (1:10:2.3)	Èter, 4 mL 1-Addició Zn+CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> i reflux 20 min. 2-Addició <b>80</b> , reflux 48 h.	C = 0 %
28 mg, 0.19 mmol	Zn/Ag, 50 mg 0.76 mmol	99 mg, 0.37 mmol (1:4:2)	Èter, 10 mL, reflux 80 h.	C = 0 %
69 mg, 0.47 mmol	Zn actiu, 82 mg 1.25 mmol	266 mg, 1 mmol (1:2.7:2.1)	Èter/glime 2/0.06 mL 1-Reflux, 30 h. 2-Reacció a pressió, 100 °C i 5 atm, 16 h.	Mescla complexa
59 mg, 0.41 mmol	Zn/Ag, 85 mg 1.3 mmol	190 mg, 0.68 mmol (1:3.2:1.6)	Èter, 2.5 mL Reacció a microones, 40 min a 60 °C i 2 atm i 140 min a 100 °C i 9 atm.	C = 0 %

<sup>a</sup>: Relació molar: substrat/parell metàl·lic/CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>.

**Taula II.3. 7.** Condicions i resultats de la reacció de Simmons-Smith de l'adducte **80**.

Nelson, K. A., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1441-1444. (f) Wenkert, E.; Arrhenius, T. S.; Bookser, B.; Guo, M.; Mancini, P., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1185-1193. (e) Whittaker, A. G.; Mingos, D. M. P., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, 3967-3970.

<sup>107</sup> (a) Perrin, D. D.; Armarego, W. C. F., *Purification of Laboratory Chemicals*, Perkin, Nova York **1980**, 547. (b) Clark, R. D.; Heatcock, C. H., *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3658. (c) Smith, R. D.; Simmons, H. E., *Org. Synth.* **1961**, 41, 72.

Com es pot observar, s'empraren diferents condicions de reacció d'acord amb la literatura. El procediment experimental de la reacció constava de tres passos: a) en primer lloc es generava l'organometàl·lic a partir de la inducció de la reacció per escalfament i, posteriorment tenia lloc el reflux espontani de la reacció. b) En segon lloc s'addicionava el cicloadducte i la reacció es portava a reflux durant un cert temps, la reacció es controlava per cromatografia de gasos o CCF. C) Per finalitzar la reacció, s'addicionava, a la mescla de reacció, piridina fins que no hi havia precipitació de l'organometàl·lic de zinc i es filtrava la reacció. Les causes de que la reacció no hagi evolucionat en cap dels casos, poden ser diverses tot i que es van prendre totes les precaucions possibles:

a) S'utilitzaven dissolvents anhidres i el metall assecat a la línia de buit, s'empraven atmosferes de nitrogen o argó, així que en principi no s'hauria d'esperar una presència important d'humitat.

b) Es portà a terme un control acurat de la temperatura i temps de reacció, així com una anàlisi freqüent del cru de reacció.

c) En el que es refereix a la interacció del reactiu de Simmons-Smith amb grups nitril, en la bibliografia no es trobaren exemples de reaccions d'aquest tipus amb compostos que presentessin grups cianur. Potser aquest grup interaccionava d'alguna forma amb l'espècie activa que va fer que no es pugui produir la transferència del grup metilè. No obstant, en la gran majoria de casos, no s'observaren canvis en el substrat per tant, d'existir aquest tipus d'interacció, aquesta hauria de ser una interacció molt feble.

d) Control de l'estat dels reactius. Tot i que primer es van utilitzar parells metàl·lics emmagatzemats al laboratori, després es varen sintetitzar els parells metàl·lics de nou, amb dos fonts diferents de zinc en pols. Així que no s'hauria d'esperar que hi haguessin problemes en l'estat del zinc. El diiodometà era acabat de comprar i els dissolvents destil·lats al moment, mentre que l'adducte **80** era pur per RMN. Tampoc sembla que aquest aspecte pugui ser la font de la baixa reactivitat.

e) Pel què es refereix a la natura del substrat, com hem vist, l'efecte estèric del substrat podia provocar diferències en la reactivitat, no obstant, en la bibliografia s'han obtingut reaccions de Simmons-Smith amb cicloadductes tipus biciclo[2.2.1]heptà com l'adducte **80**.

Així doncs, no es va poder obtenir la reacció de Simmons-Smith per a l'adducte **80**, tot i la diversa metodologia emprada.

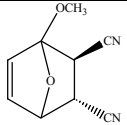
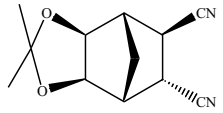
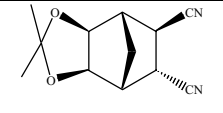


## II.3.4.2.-REDUCCIÓ DELS GRUPS NITRIL A DIAMINES

Amb els adductes obtinguts, es va provar la reducció d'aquests nitrils a diamines. Les proves de reducció es feren emprant diversa metodologia, principalment es provà la reducció per hidrogenació a alta pressió amb un catalitzador de rodi sobre alumina i per tractament amb hidrurs sota diferents condicions.

## II.3.4.2.1.-PROVES DE REDUCCIÓ PER HIDROGENACIÓ CATALÍTICA

Un dels mètodes de reducció de nitrils a amines és la hidrogenació catalítica, els mètodes més usuals<sup>108</sup> inclouen l'ús de catalitzadors com Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Pd/C (en medi àcid), níquel Raney o d'altres espècies de platí o cobalt. Generalment aquestes reaccions requereixen d'altres pressions o temperatures. De les metodologies estudiades, la que semblava que era més assequible era l'ús de rodi sobre alumina en un medi alcohòlic en presència d'amoniac gas en solució<sup>109</sup>. La presència de l'amoniac gas té l'objectiu d'evitar la formació d'amines secundàries i terciàries (per reacció de l'amina primària formada amb un altre grup nitril). Aquesta reacció de reducció directa es va provar sense èxit amb dos dels adductes obtinguts.

Adducte	Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Dissolvent	Condicions	Resultats
 <b>83/84</b> (65 mg, 0.37 mmol)	20 mg (32 % en pes respecte el substrat)	THF/EtOH 1.5/6 mL, l'etanol té un 3.6 % (m/v) d'NH <sub>3</sub> (g)	20 atm, 14 hores	Reducció del doble enllaç (70 %) i epimerització.
 <b>93</b> (24 mg, 0.14 mmol)	15 mg (60 %)	3 mL d'una solució d'etanol al 16 % en amoniac.	17 atm, 30 hores	C = 0 %
 <b>93</b> (12 mg, 0.07 mmol)	5 mg (40 %)	2 mL d'una solució d'etanol al 16 % en amoniac.	1 atm, 7 dies	C = 0 %

Taula II.3. 8. Proves d'hidrogenació directa de nitril a amina.

<sup>108</sup> (a) Hudlický, M., *Reductions in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1<sup>a</sup> ed., Nova York **1984**, 164-200. (b) Freifelder, M., *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1<sup>a</sup> ed., Nova York **1978**, 43-52.

<sup>109</sup> (a) Milas, N. A.; Sussman, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 2345-2347. (b) Freifelder, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2386-2389.

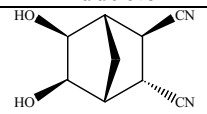
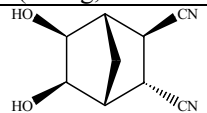
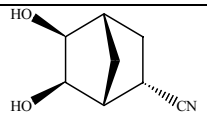
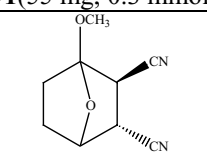
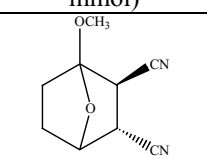
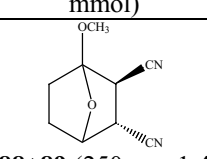
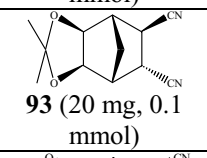
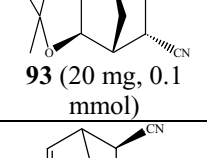
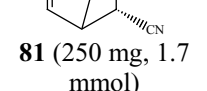
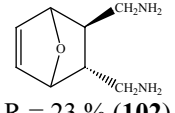
En els tres casos no s'observà presència d'amina en el cru final de la reacció, la dissolució d'etanol en amoníac es realitzà bombollejant amoníac sec sota etanol absolut refredat en un bany de nitrogen líquid i acetat d'etil ( $T = -80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). En la primera reacció, s'obtingué una mescla dels productes de partida **83** i **84** i dels seus anàlegs hidrogenats ( $R = 70\%$ ), aquesta reacció no es realitzà només amb etanol com a dissolvent degut a la baixa solubilitat dels adductes i s'afegí THF al medi per solubilitzar-los bé. Seguidament es tractà aquest cru amb Pd/C en condicions usuals per obtenir la hidrogenació total dels dobles enllaços. Un cop processat aquest cru, s'aïllaren tres adductes hidrogenats; els dos esperables (**88** i **89**) juntament amb un 10 % d'un tercer diastereoisòmer, l'epímer **90** amb els dos grups nitril en la mateixa orientació. Aquesta epimerització pot ser deguda a que les condicions d'alta pressió forcessin, en interaccionar el cicloadducte amb el rodi, l'eliminació d'una molècula d'hidrogen i la posterior entrada d'una altra molècula d'Hidrogen que, com és d'esperar, portés a la hidrogenació en *cis* de l'enllaç donant lloc al nou epímer. No obstant, seria una reacció poc esperable degut a l'alta pressió d'hidrogen; una altra opció podria ser que els grups àcids de l'alúmina juguessin algun paper en aquest procés. Encara que el mecanisme no quedi clar, en la bibliografia s'han observat altres exemples d'isomeritzacions observades en aquest catalitzador<sup>110</sup>.

A partir de l'estudi de l'espectroscòpia de **90** es va determinar l'estructura. Aquesta determinació es va realitzar a partir del valor obtingut en la constant d'acoblament dels protons 3 i 4 ( ${}^3J_{3,4}$ ). Aquesta  $J$  té un valor de 5 Hz. Si observem els angles diedres dels H3 i H4 en les dues estructures possibles amb els grups nitrils en *cis*, veiem que en l'estructura descrita per **90**, l'angle diedre és de  $38^{\circ}$ , el que porta a una  ${}^3J_{3,4}^{\text{calc}} = 5\text{ Hz}$ , en canvi, per a l'altre isòmer, l'angle diedre de l'estructura minimitzada és de  $90.8^{\circ}$ , això seria una  ${}^3J_{3,4}^{\text{calc}} = 0.3\text{ Hz}$ , molt diferent a l'obtinguda i va ser el que va fer inclinar-nos per l'estructura descrita.

<sup>110</sup> (a) Teschner, D; Duprez, D.; Paál, Z., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *179*, 201-212. (b) Bernas, A.; Kumar, N.; Mäki-Arvela, P.; Kul'lkova, N. V.; Hombon, B.; Salmi, T.; Murzin, D. Y., *Apl. Catal., A* **2003**, *245*, 257-275.

II.3.4.2.2.-REDUCCIÓ DE NITRILS AMB  $\text{LiAlH}_4$ 

La reducció dels dinitrils amb hidrur de liti i alumini no va ser tampoc fàcil. La reacció només donà bons rendiments en fer-se utilitzant èter com a dissolvent, en canvi, en utilitzar altres dissolvents més polars i en els quals se solubilitzaven millor els adductes, en la majoria de casos, no s'obtingué el producte desitjat, si no que només s'obtenien mescles de productes intermedis difícils de caracteritzar. En la Taula II.3.9 es resumeixen els intents fets emprant THF i dioxà com a dissolvent.

Adducte	$\text{LiAlH}_4$	T	$t_r$	Dissolvent	Resultats
 <b>91</b> (56 mg, 0.3 mmol)	99 mg, 2.6 mmol (1:8.6)	Reflux	60 min	Dioxà, 26 mL	Aromatització, mescla complexa
 <b>91</b> (55 mg, 0.3 mmol)	81 mg, 2.1 mmol (1:7)	0 °C	10 min	THF, 6 mL	 R = 44 % ( <b>97</b> )
 <b>88+89</b> (26 mg, 0.15 mmol)	30 mg, 0.8 mmol, (1:5.4)	t.a.	40 min	THF, 5 mL	Mescla de productes intermedis
 <b>88+89</b> (57 mg, 0.32 mmol)	53 mg, 1.4 mmol, (1:4.3)	t.a.	120 min	THF, 2 mL	Mescla de productes intermedis, s'observa aromatització
 <b>88+89</b> (250 mg, 1.4 mmol)	223 mg, 5.9 mmol, (1:4.2)	0 °C	20 min	THF, 50 mL	Mescla de productes intermedis
 <b>93</b> (20 mg, 0.1 mmol)	16 mg, 0.4 mmol, (1:4)	t.a.	75 min	THF, 2.5 mL	Mescla no resolta
 <b>93</b> (20 mg, 0.1 mmol)	56 mg, 1.5 mmol, (1:4.4)	t.a.	45 min	THF, 6 mL	Mescla de productes intermedis (imines...)
 <b>81</b> (250 mg, 1.7 mmol)	263 mg, 7 mmol (1:4)	0 °C	5 min	THF, 11 mL	 R = 23 % ( <b>102</b> )

Taula II.3.9. Intentos de reducció de dinitrils amb  $\text{LiAlH}_4$  en dissolvents polars aprotics.

Com es pot veure, aquestes reduccions no varen anar gaire bé, en l'única que s'obté el producte desitjat és en la reacció del bicicle **81**, que resultà insoluble en èter i se sintetitzà per una metodologia ja coneguda al grup de recerca. S'obté en tan baix rendiment perquè es forma una amida aromàtica com a subproducte. En els altres casos, la reacció es quedava en estadis intermedis (imines, productes semireduïts....) difícils de tractar de nou per acabar de reduir o, si les condicions eren més agressives, es forçaven aromatitzacions i el trencament de la molècula o, fins i tot, s'observà l'atac de l'hidrur al THF per donar lloc a productes d'obertura del dissolvent. En un cas s'observa que l'hidrur actua com a nucleòfil i desplaça un grup nitril de la molècula per donar l'espècie **97**:

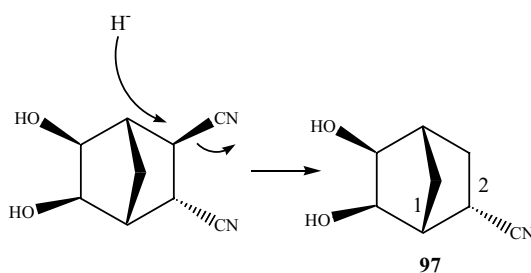
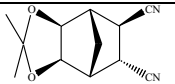
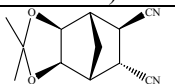
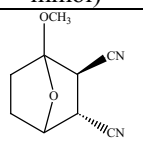
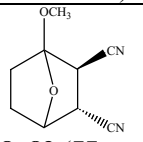
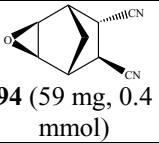
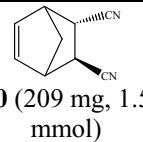
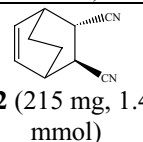
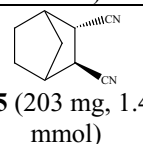
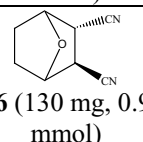
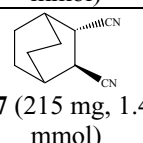


Figura II.3. 17. Formació de **97**.

Aquesta reactivitat no habitual es fa difícil d'explicar, però és el producte que, segons la interpretació de les dades espectroscòpiques, s'obté. És possible que hi hagi algun tipus d'interacció entre l'alumini i els grups hidroxil (o que aquests es puguin desprotonar per reacció amb l'hidrur) que afavoreixi aquesta reacció. En les condicions suaus en que s'obtenia el compost **97** no s'observà la reducció del nitril restant a amina. En aquest cas, la configuració de l'enllaç del grup carbonitril també es determina per les constants d'acoblament entre els protons H1 i H2, donat que aquest és l'únic parell d'enllaços on hi ha un canvi important en l'angle diedre de les estructures optimitzades que ens permeti diferenciar-les. L'estructura de **97** té un angle diedre de  $46^\circ$ , el que suposa una  $^3J_{1-2}^{\text{calc}} = 3.8$  Hz, prou propera a la determinada experimentalment; 4.4 Hz, en canvi, si haguéssim obtingut el diastereoisòmer de **97**, el mateix angle diedre seria de  $82^\circ$ , el que suposaria una  $^3J_{1-2}^{\text{calc}} = 0.1$  Hz, molt més petita. Aquesta és l'única indicació que ens permet discernir entre les dues possibles estructures.

Veient que en dissolvents com el THF no hi havia bons resultats, es provà la reacció en èter, aquest dissolvent donà bons resultats anteriorment per a la síntesi dels adductes **101** i **103**, però els nostres compostos funcionalitzats no presentaven bones

solubilitats en èter, el que va fer que s'haguessin d'emprar altes dilucions i que no sempre la dissolució de l'adducte fos total (cas de l'adducte **93**). Aquesta reacció, per evitar possibles aromatitzacions i la formació de productes estranys, es realitzà sempre a temperatura ambient i temps de reacció curts (Taula II.3.10).

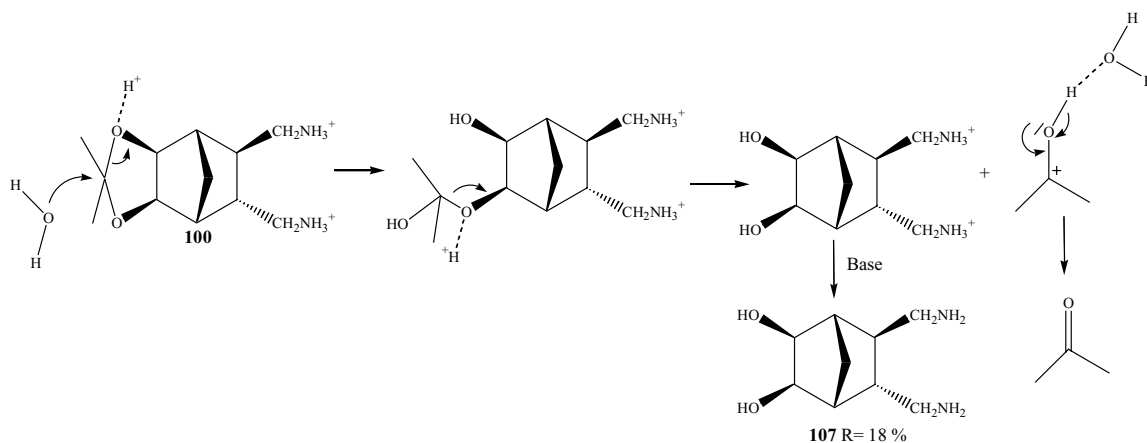
Adducte	LiAlH <sub>4</sub>	Volum èter	t <sub>r</sub>	Rendiment
 <b>93</b> (32 mg, 0.15 mmol)	30 mg, 0.8 mmol (1:5.3)	5 mL	100 min	23 % ( <b>100</b> )
 <b>93</b> (218 mg, 0.15 mmol)	190 mg, 5 mmol (1:4.1)	57 mL	15 min	75 % ( <b>100</b> )
 <b>88+89</b> (25 mg, 0.14 mmol)	24 mg, 0.63 mmol (1:4.5)	12 mL	27 min	30 % ( <b>98+99</b> )
 <b>88+89</b> (77 mg, 0.43 mmol)	74 mg, 2 mmol (1:4.5)	32 mL	20 min	42 % ( <b>98+99</b> )
 <b>94</b> (59 mg, 0.4 mmol)	59 mg, 1.6 mmol (1:4.2)	30 mL	25 min	Mesccla irressoluble
 <b>80</b> (209 mg, 1.5 mmol)	220 mg, 5.8 mmol (1:4)	14.5 mL	40 min	83 % ( <b>101</b> )
 <b>82</b> (215 mg, 1.4 mmol)	211 mg, 5.6 mmol (1:4)	15 mL	50 min	81 % ( <b>103</b> )
 <b>85</b> (203 mg, 1.4 mmol)	211 mg, 5.6 mmol (1:4)	14.5 mL	50 min	94 % ( <b>104</b> )
 <b>86</b> (130 mg, 0.9 mmol)	137 mg, 3.5 mmol (1:4)	50 mL	50 min	24 % ( <b>105</b> )
 <b>87</b> (215 mg, 1.4 mmol)	211 mg, 5.6 mmol (1:4)	15 mL	50 min	81 % ( <b>104</b> )

Taula II.3. 10. Reduccions del grup nitril amb dietilèter com a dissolvent.

S'observà que la reacció va donar millors rendiments amb una relació molar 1:4 i a temps de reacció curts. També es va poder apreciar que quan la quantitat de producte és més gran, en general, s'obtingueren millors rendiments, això és degut a que, en general, hi ha una menor pèrdua de producte en el tractament del cru. Els composts amb menys funcionalitats (**80**, **82**, **85** i **87**) varen ser els que donaren els millors rendiments, en canvi, amb molècules més complexes, vam obtenir més dificultats. Els adductes amb un pont oxigenat (**81**, **86**, **88** i **89**) van ser els que portaren a pitjors rendiments per formació d'altres productes (segurament originats de l'obertura del pont) en aquesta reacció. L'únic compost del qual no es va obtenir l'amina va ser de l'epòxid **94**, que generà una mescla de compostos que no es pogué resoldre. Tampoc es pogué obtenir la diamina del compost dihidroxilat **91** per aquesta metodologia.

#### II.3.4.3.-DESPROTECCIÓ DE L'ACETÒNID DE **100**<sup>111</sup>

Amb l'objectiu d'obtenir el compost dihidroxilat, es va tractar el compost **100** en medi àcid per desprotegir l'acetònid format



**Figura II.3. 18.** Mecanisme de la desprotecció de l'acetònid **100** en medi àcid.

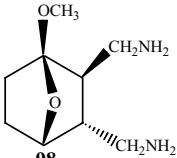
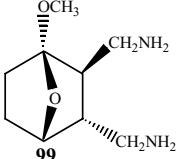
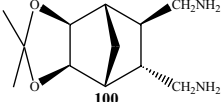
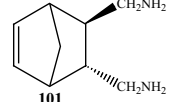
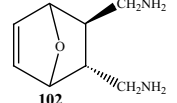
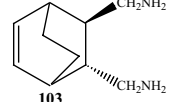
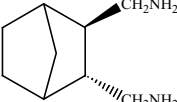
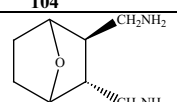
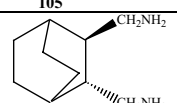
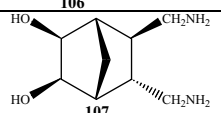
Tot i que aquesta reacció ha estat molt estudiada i la conversió sembla ser quantitativa, en el nostre cas es van obtenir baixos rendiments. Això és degut a l'alta polaritat del compost **107**. El tractament ha de ser amb una quantitat important (com a mínim, dos equivalents) d'àcid degut a la protonació de les amines; es va provar la reacció en un medi metanol/aigua 60/40 i un equivalent d'àcid sense conversió durant

<sup>111</sup> Buser, S.; Vasella, A., *Helv. Chimica Acta* **2005**, *88*, 3151-3173.

tres dies, així que es va optar per unes condicions més dràstiques: es va dissoldre la mostra (0.28 mmol) en 4 mL d'HCl aquós 2M i en 80 min s'observà conversió completa. Com la diamina es troba protonada, es va tractar la reacció amb base i el cru es va haver de separar per cromatografia en columna. Degut a que el compost **107** només es va poder dissoldre en metanol o dissolvents de polaritat semblant o major, els intents de filtració per separar el compost de les sals formades no van ser reeixits ja que les sals presents en el cru de reacció també eren parcialment solubles en els dissolvents emprats. En les filtracions i la purificació per columna les diamines s'adsorbiren en la fase estacionària degut a la presència de dos grups amina i dos grups alcohol susceptibles de coordinar-se, el que va fer que es perdés molta proporció de producte en les etapes de purificació.

### **II.3.5.-RESUM I CONCLUSIONS**

En aquest capítol s'ha descrit la síntesi i derivatització d'un grups de dinitrils bicíclics, seguidament s'ha assajat la seva reducció a amina, cosa que no ha estat possible en tots els casos. S'ha observat que els compostos que tenen un pont oxigenat presenten una alta reactivitat que fa que no sempre s'obtingui una selectivitat química adequada vers el producte d'interès. D'altres compostos, en canvi, presenten una sorprenent estabilitat davant reaccions usuals, com és el cas de l'obertura de l'epòxid **94** o la manca de reactivitat del compost **80** en condicions de Simmons-Smith. Així, s'ha fet una aproximació a la química d'aquestes espècies bicíclicues i s'han obtingut alguns lligands d'interès.

Adducte	Rendiment	Nº d'etapes
 <p><b>98</b></p>	20 %	3
 <p><b>99</b></p>	9 %	3
 <p><b>100</b></p>	35 %	4
 <p><b>101</b></p>	74 %	2
 <p><b>102</b></p>	20 %	2
 <p><b>103</b></p>	31 %	2
 <p><b>104</b></p>	79 %	3
 <p><b>105</b></p>	14 %	3
 <p><b>106</b></p>	30 %	3
 <p><b>107</b></p>	6 %	5

**Taula II.3. 11.** Rendiments globals per a les diamines bicíclicues obtingudes.

En aquest cas els rendiments són, en general, millors que en capítols anteriors degut al menor nombre d'etapes i al fet que la reacció de Diels-Alder, en la majoria de casos, només dóna lloc a un producte i no a una mescla de dos diastereoisòmers. Com es veu, els adductes amb pont oxigenat presenten menors rendiments, tot i que els productes amb un pont etilèn (**106** i **103**) també tenen baixos rendiments degut a la poca conversió observada en la reacció de Diels-Alder inicial.





## II.4.-SÍNTESI DELS COMPOSTOS DE PLATÍ

Un cop obtinguda la sèrie de diamines descrita anteriorment, es va plantejar la síntesi dels seus corresponents compostos de platí(II), aquests compostos, que tindran una estructura anàloga al cisplatí i a d'altres fàrmacs anticancerígens, seran els productes que s'avaluaran per determinar la seva activitat citotòxica.

### II.4.1.-PLANTEJAMENT SINTÈTIC

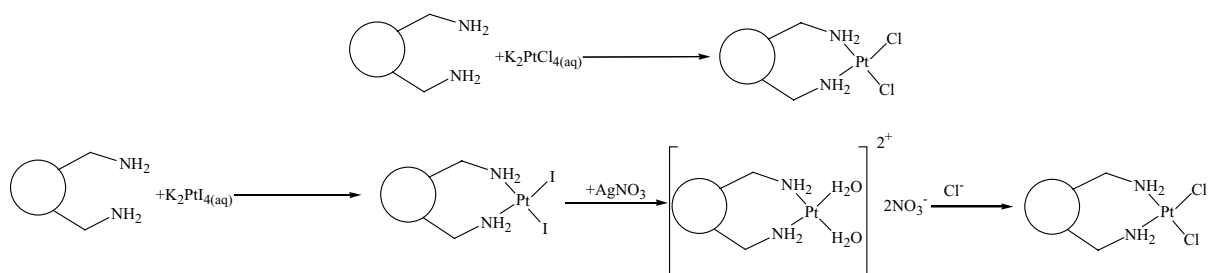
La síntesi de compostos de platí a partir de compostos dinitrogenats es pot realitzar mitjançant diferents aproximacions. A la literatura es poden trobar alguns exemples:

a) Per reacció directa en una mescla de dissolvents adequada<sup>112</sup>: L'estratègia es basa en dissoldre el compost en un dissolvent en el que sigui miscible i que sigui miscible en aigua, i fer-lo reaccionar amb una dissolució aquosa de la sal de platí (normalment,  $K_2PtCl_4$ ). Si es treballa amb amines, una alternativa per incrementar-ne la solubilitat també és acidular el medi aquós, tot i que el temps de reacció acostuma a ser més llarg. El complex de platí, insoluble en el medi de reacció, se separa per filtració.

b) A partir de la formació del compost iodat de platí<sup>113</sup>: Aquesta metodologia parteix de la reacció en calent del lligand amb  $K_2PtI_4$  en medi aquós per donar lloc al compost diiodat tipus  $PtI_2(AM)$ . Un cop s'ha obtingut aquest compost, es pot treballar amb ell o bé substituir els iodurs per un altre lligand no tan làbil com aquest (clorurs, oxalats...) per reacció amb una sal de plata que desplaci el iodur per formació d'AgI.

<sup>112</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, J. M.; Alonso, C., *J. Inorg. Biochem.* **1999**, *75*, 205-212.

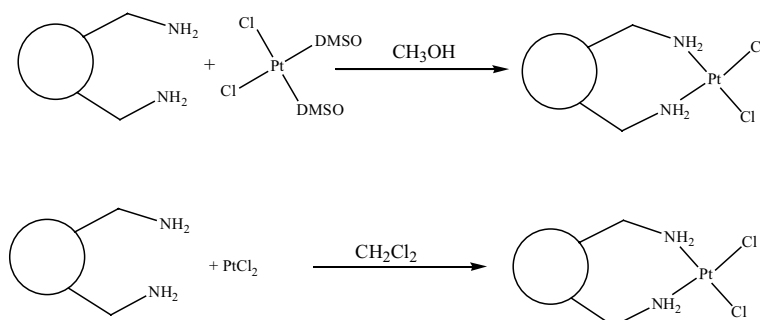
<sup>113</sup> (a) Dhara, S. C., *Indian J. Chem.* **1970**, *8*, 193-194. (b) Hoeschele, J. D.; Hollis, H. D.; Kraker, A.; Elliot, W.; Roberts, B.; Kampf, J. W., *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 2630-2636. (c) Novatari, H.; Kuroda, Y.; Hayami, H.; Okamoto, K.; Ekimoto, H.; Takahashi, K., *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2406-2409. (d) Kim, D.; Gam, J.; Cho, Y.; Kim, H.; Kim, K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 647-652. (e) Kim, D.; Kim, G.; Gam, J.; Cho, Y.; Kim, H.; Tai, J.; Kim, K. H.; Hong, W.; Park, J., *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1471-1485.



**Figura II.4. 1.** Obtenció de compostos de platí a partir de  $K_2PtCl_4$  i  $K_2PtI_4$ .

c) Amb una espècie activada de platí<sup>114</sup>: En alguns casos s'utilitzen com a fonts de platí compostos com el  $PtCl_2(DMSO)_2$  (que s'obté de forma senzilla a partir del  $K_2PtCl_4$ <sup>115</sup>) que, en principi, ha de mostrar una reactivitat més alta vers la substitució del DMSO per un altre lligand. A més, permet realitzar la reacció en dissolvents orgànics polars com el metanol (a alta temperatura).

d) Amb  $PtCl_2$  en dissolvents orgànics<sup>116</sup>: Una altra alternativa és l'ús de  $PtCl_2$  en dissolvents orgànics com el clorur de metilè, en els que és parcialment soluble. No obstant, aquesta baixa solubilitat fa que els temps de reacció siguin molt llargs.



**Figura II.4. 2.** Obtenció de compostos de platí en dissolvents orgànics.

Per als nostres compostos, es varen utilitzar les dues primeres metodologies, fent algun intent en la síntesi via  $PtCl_2(DMSO)_2$ . La primera metodologia va ser la que es va utilitzar prioritàriament, tanmateix, en alguns casos s'observà la formació de mescles difícils de tractar. Així, per als compostos amb derivats oxigenats es va

<sup>114</sup> Garcia-Friaza, G.; Fernández-Botello, A.; Pérez, J. M.; Prieto, M. J.; Moreno, V., *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 1368-1377.

<sup>115</sup> Price, J. H.; Williamson, A. N.; Schramm, R. F.; Wayland, B. B., *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 1280-1284.

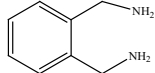
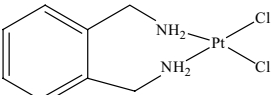
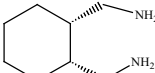
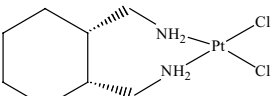
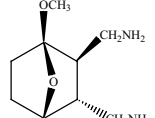
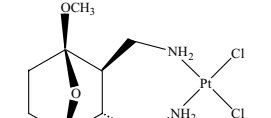
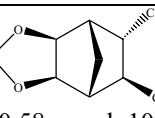
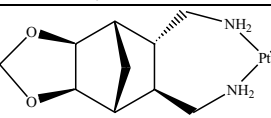
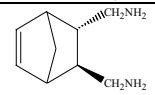
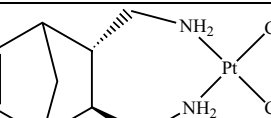
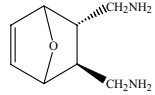
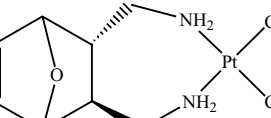
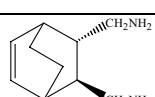
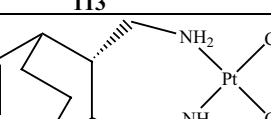
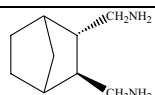
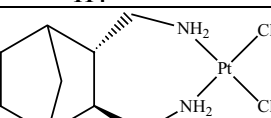
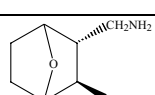
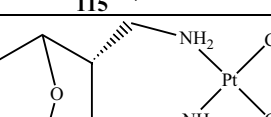
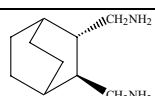
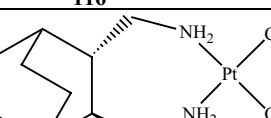
<sup>116</sup> Gay, M.; Montaña, A.; Moreno, V.; Font-Bardia, M.; Solans, X., *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2130-2134.

utilitzar preferentment la via dels iodurs, tot i que vàrem optar per estudiar els compostos iodats, ja que les proves que es realitzaren per passar de iodur a clorur no donaren bons resultats. La metodologia per obtenir els compostos iodats presenta alguns avantatges; els compostos diiodoplatinats acostumen a tenir millors propietats de solubilitat que els dicloroplatinats i el mètode de síntesi (a una temperatura de 50-60 °C i altes dilucions) minimitza la formació de subproductes, no obstant, els compostos diiodoplatinats, en general presenten pitjor propietats citotòxiques degut a l'alta labilitat dels iodurs en comparació als clorurs en el medi biològic.

#### **II.4.2.-SÍNTESI DELS COMPOSTOS DICLORATS**

D'entre totes les diamines sintetitzades, els compostos bicíclics -molts dels quals ja havien estat sintetitzats anteriorment al nostre grup de recerca- i les diamines monocíclics **42** i **75** van ser els que es van sintetitzar emprant aquesta metodologia. S'utilitzava una mescla d'etanol/aigua 1:1 per dur a terme la reacció, intentant que la concentració final dels reactius fos propera a 0.05 M i s'utilitzava una relació molar 1:1 entre el  $K_2PtCl_4$  i la diamina. En l'etapa de filtració s'havia de rentar bé els precipitats amb diversos dissolvents orgànics per tal d'eliminar restes de matèria orgànica present en el cru de reacció. Com es pot observar en la Taula II.4.1, els rendiments varien molt entre les diferents diamines. En general els compostos bicíclics donen millors rendiments, tot i que aquest factor potser està relacionat també amb l'escala de treball ja que, en general, els rendiments augmenten en treballar amb quantitats més grans de producte. També sembla observar-se que els compostos bicíclics, en general, donen millors rendiments, com si l'increment de tensió d'anell que suposa la incorporació del pont ajudés a una millor coordinació per part del platí.

Els nous complexos bicíclics **110** i **111** varen ser caracteritzats emprant tècniques físiques i d'espectroscòpia que es discutiran més endavant. En el cas del compost **110**, es va treballar amb la mescla de diamines **98** i **99** (7/3) degut a la baixa quantitat de lligand obtinguda. Val a dir que les diamines **33** i **37** també es van intentar coordinar al platí emprant aquesta metodologia, però donaven lloc a mescles complexes de productes, on s'observava el complex. En aquest cas, i degut la baixa solubilitat d'aquests complexos, no es pogué purificar la mescla per cap de les tècniques habituals.

Diamina	Rendiment	Estructura
 <b>42</b> (0.35 mmol, 48 mg)	52 % 71 mg	 <b>108</b>
 <b>75</b> (0.47 mmol, 66.2)	34 % 66 mg	 <b>109</b>
 <b>98</b> (0.18 mmol, 33.5 mg) <sup>a</sup>	20 % 16 mg	 <b>110</b>
 <b>100</b> (0.58 mmol, 107 mg)	25 % 65 mg	 <b>111</b>
 <b>101</b> (0.85 mmol, 130 mg)	69 % 244 mg	 <b>112</b>
 <b>102</b> (0.23 mmol, 35 mg)	44 % 42 mg	 <b>113</b>
 <b>103</b> (0.8 mmol, 133 mg)	72 % 250 mg	 <b>114</b>
 <b>104</b> (0.71 mmol, 110 mg)	71 % 213 mg	 <b>115</b>
 <b>105</b> (0.19 mmol, 30 mg)	24 % 19 mg	 <b>116</b>
 <b>106</b> (0.75 mmol, 126 mg)	74 % 243 mg	 <b>117</b>

<sup>a</sup> Mescla d'isòmers (27 % del diastereoisòmer **96**)

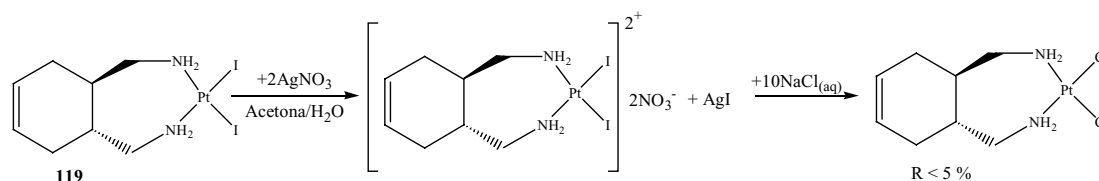
**Taula II.4. 1.** Resultats de la síntesi dels compostos dicloroplatinats.

## II.4.3.-SÍNTESI DELS COMPOSTOS DIODATS

La síntesi dels complexos de platí de les diamines **33** i **37**, així com la de totes les diamines oxigenades descrites en el capítol II.2, es dugué a terme a partir de la reacció amb  $K_2PtI_4$ . Aquesta sal es preparà *in situ* just abans de realitzar la reacció a partir de  $K_2PtCl_4$  i excés de iodur de potassi. En aquest cas la reacció es realitzà en aigua a altes dilucions (les concentracions finals dels reactius es trobaven entre 0.015 i 0.02 M) i addicionant, de forma lenta i simultània, els dos reactius sobre aigua de tal forma que es mantingués el màxim possible una estequiometria 1:1 entre aquests. La reacció es realitzà a temperatures de 50-60 °C per a accelerar la formació del producte i que, així, els reactius no estiguin gaire temps en la fase aquosa. La solubilitat parcial de les diamines en aigua va fer que en alguns casos s'addicionessin com a suspensions, no obstant això, la reacció evolucionà satisfactòriament.

En el cas de l'adducte lipòfil **79**, aquest es va dissoldre en una mescla aigua/etanol 9/1 per incrementar la solubilitat del reactiu. També en aquest cas el temps de reacció va ser de 24 h a temperatura ambient.

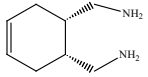
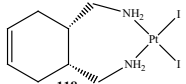
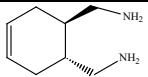
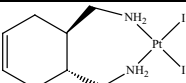
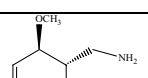
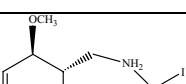
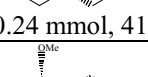
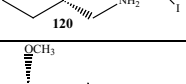
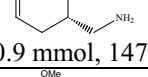
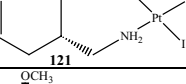
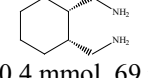
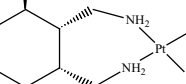
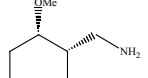
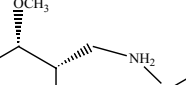
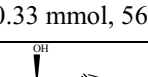
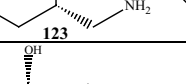
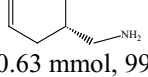
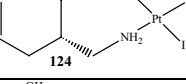
En el cas del complex **119**, s'assajà la síntesi del seu anàleg clorat (Figura II.4.3) a partir de la suspensió d'una quantitat del compost (0.34 mmol, 200 mg) en acetona i l'addició de dos equivalents de nitrat de plata per precipitar iodur de plata, un cop filtrada la dissolució, s'afegí un excés de clorur de sodi que va produir la precipitació d'una quantitat molt petita de sòlid (5.7 mg) que, per espectrometria de masses, semblava correspondre al complex diclorat.



**Figura II.4. 3.** Esquema de la reacció esperada de substitució de iodurs per clorurs.

La causa d'aquest baix rendiment semblava estar en la primera reacció que, degut a la baixa solubilitat del compost en acetona, va fer que gran part del complex es quedés com a compost diiodat i no solubilitzés. Per millorar aquest factor, es va fer una altra prova amb el compost **124** emprant DMF en lloc d'acetona i, tot i ser més soluble, tampoc s'obtingué de forma clara el compost diclorat, si no que hi hagué reducció parcial del platí a platí metàl·lic i no s'aïllà matèria d'interès.

Amb el compost **37** també es va provar la síntesi del compost diclorat amb  $\text{PtCl}_2(\text{DMSO})_2$ , aquestes proves es feren en metanol a reflux i després tractant la solució en fred per afavorir la precipitació del complex, però en cap cas s'obtingueren els resultats esperats, sinó que la solució es mantenia homogènia, amb molt poc precipitat, donant-nos a entendre que la reacció no havia tingut lloc i es va mantenir el compost de platí i la diamina sense reaccionar.

Diamina	Rendiment	Estructura
 <b>33</b> (0.47 mmol, 65 mg)	43 % 100 mg	 118
 <b>37</b> (1.1 mmol, 152 mg)	86 % 541 mg	 119
 <b>46</b> (0.24 mmol, 41 mg)	38 % 56.1 mg	 120
 <b>50</b> (0.9 mmol, 147 mg)	78 % 161 mg	 121
 <b>54</b> (0.4 mmol, 69 mg)	48 % 119 mg	 122
 <b>58</b> (0.33 mmol, 56 mg)	60 % 123 mg	 123
 <b>62</b> (0.63 mmol, 99 mg)	84 % 318 mg	 124
 <b>76</b> (0.44 mmol, 70 mg)	57 % 152 mg	 125
 <b>79</b> (0.17 mmol, 67 mg)	88 % <sup>a</sup> 127 mg	 126

<sup>a</sup> En aquest cas la reacció es va fer en una mescla etanol/aigua 1/19 i a temperatura ambient amb un temps de reacció de 24 h.

**Taula II.4. 2.** Resultats de la síntesi dels compostos diiodats.

## II.4.4.-ELUCIDACIÓ ESTRUCTURAL DELS COMPOSTOS DE PLATÍ

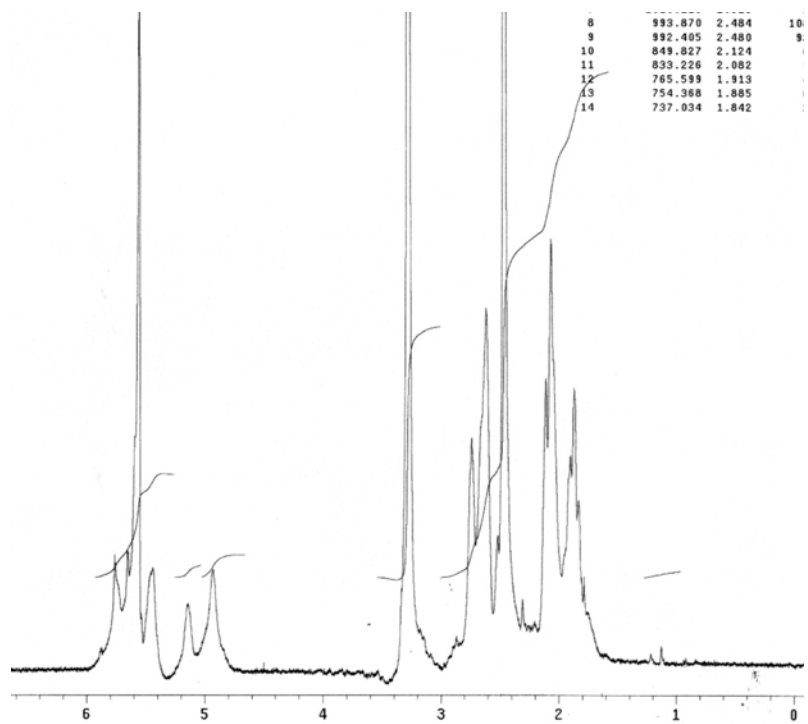
L'elucidació estructural dels compostos de platí no va ser senzilla degut a la baixa solubilitat dels complexos. Igualment, es realitzaren sense èxit proves de cristal·lització dels compostos de platí per obtenir les seves estructures per difracció de raigs X. Les tècniques de caracterització emprades varen ser les següents:

### II.4.4.1.-RESSONÀNICA MAGNÈTICA NUCLEAR

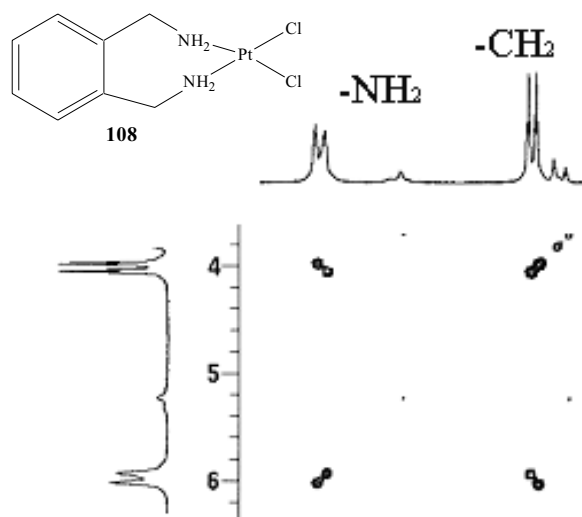
Degut a la solubilitat dels complexos, les anàlisis d'RMN es van fer emprant DMSO- $d^6$  com a dissolvent. En general, aquest espectres són difícils d'interpretar degut a la solvòlisi que experimenten els compostos en substituir un dels lligands làbils (Cl o I), aquest fenomen va fer que no es poguessin determinar els espectres de RMN de  $^{13}\text{C}$ . En alguns casos tampoc va ser possible determinar l'espectre de RMN de  $^1\text{H}$  per aquesta raó. A més, els senyals propis del dissolvent (l'aigua del dissolvent apareix a 3.3 ppm i el DMSO a 2.5 ppm) entorpeixen en alguns casos l'elucidació dels compostos. Normalment, s'observa que els senyals corresponents als hidrògens làbils dels grups amina (NH) apareixen en un joc de senyals amples (de 2 a 4, depenent dels casos) entre 4.5-5.5 ppm que mostren la coordinació d'aquests grups al platí (un exemple d'espectre obtingut es pot veure a la Figura II.4.4). Es pot destacar el cas del complex aromàtic **108**, on s'observa acoblament entre els hidrògens dels grups amina (que apareixen a 5.91 i 6.00 Hz) i els hidrògens del grup metilè en *alfa* amb una  $^3J = 5.6$  Hz. Tot i que els grups N-H apareixen com a dos singlets amples, el desdoblament s'observa en els senyals corresponents al grups  $\text{CH}_2$  d'aquest compost i es confirma en l'espectroscòpia de dues dimensions (Figura II.4.5).

Pel què fa als desplaçaments químics dels protons dels compostos de platí en comparació als obtinguts per a les diamines, s'observen canvis però aquests no són generalitzables en una tendència clara; per exemple, el grup metoxil del compost **120** apareix a 3.28 ppm mentre que en la corresponent diamina **46**, el grup metoxil està 0.1 ppm desplaçat a camps més baixos (3.39), en el cas de la diamina **37**, els senyals corresponents al doble enllaç apareixen com un singlet a 5.63 ppm i en el cas del seu anàleg de platí **118** aquests protons es desplacen a 5.57 ppm.





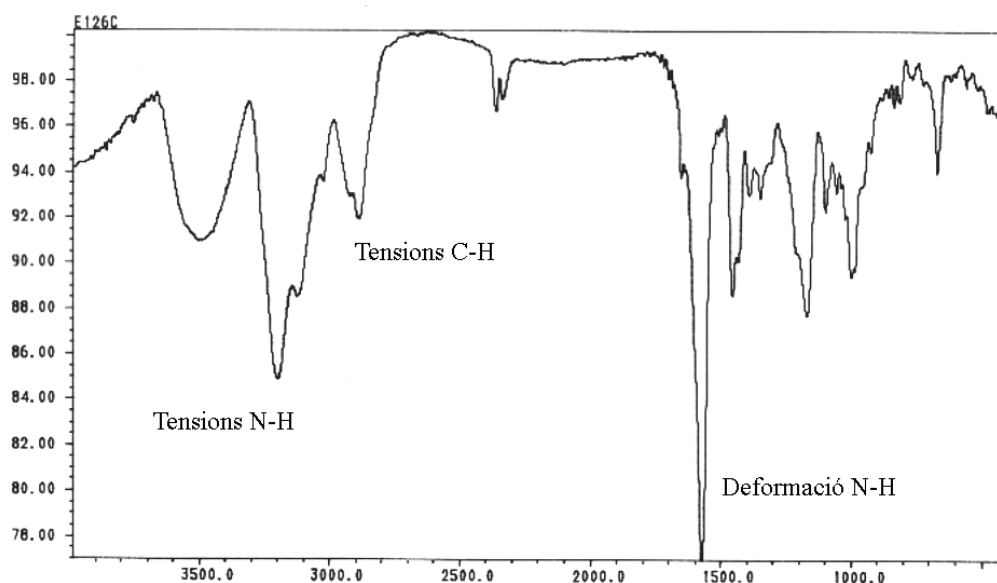
**Figura II.4. 4.** Espectre de RMN de  $^1\text{H}$  del compost **119** ( $\text{DMSO-}d_6$ ), s'observen els senyals corresponents als grups amino entre 5 i 6 ppm juntament amb el senyal corresponent al doble enllaç. Entre 1.5 i 3 ppm apareixen els altres senyals corresponents als hidrògens en *alfa* als grups amino i als hidrògens alifàtics del cicle de 6 baules.



**Figura II.4. 5.** Detall de l'espectre COSY d'acoblament H-H del complex **108**, s'observa que els dos grups  $\text{CH}_2$  apareixen com a triplets i els grups  $\text{NH}_2$  com a bandes més amples.

## II.4.4.2.-ESPECTROSCÒPIA INFRAROJA

L'espectroscòpia infraroja es va fer en fase sòlida (pastilla de KBr) i mostrava els senyals habituals. S'observa també un canvi en les tensions del grup N-H, degut a la coordinació amb el platí, aquestes bandes acostumen a aparèixer desdoblades en l'interval entre 3100 i 3500  $\text{cm}^{-1}$ , així, depenent dels compostos, s'observen 2 (en el compost **125**, per exemple), 3 (**124**, **119**) o 4 (**108**) bandes corresponents a aquesta tensió. Les bandes corresponents a les tensions C-H s'observen de forma similar al lligand lliure, mentre que destaca la banda de deformació del grup N-H, propera a 1600  $\text{cm}^{-1}$ , que acostuma a aparèixer amb una intensitat superior a la de la diamina lliure degut a la coordinació al platí (veure Figura II.4.6). També es poden observar algunes de les bandes relacionades amb la coordinació al platí<sup>117</sup>; tot i que les bandes de tensió Pt-halogen no s'observen ja que aquestes apareixen a freqüències més baixes (200-400  $\text{cm}^{-1}$ ) que l'interval de treball, algunes de les bandes de deformació Pt-N-H sí que s'observen, ja que aquestes apareixen a freqüències baixes, cap a 700  $\text{cm}^{-1}$ .



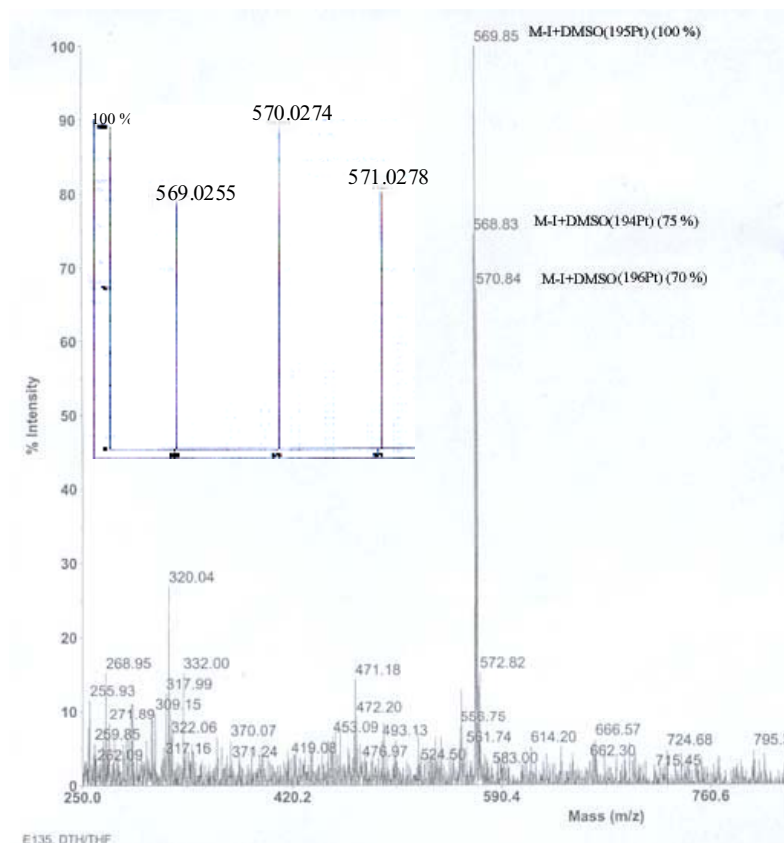
**Figura II.4. 6.** Espectre d'IR del complex **119** on es descriuen les bandes més representatives d'aquest tipus de compostos.

<sup>117</sup> Adams, D. M., *Metal Ligand and Related Vibrations: A Critical Survey of the Infrared and Raman Spectra of Metallic and Organometallic Compounds*, Edward Arnold Publishers, Londres **1967**.

## II.4.4.3.-ESPECTROSCÒPIA DE MASSES

Els espectres de masses es van realitzar amb les tècniques FAB o MALDI (i ionització química en el cas del compost **126**). Degut a la baixa solubilitat, s'observa com a pic principal el pic de substitució d'un dels lligands làbils per DMSO (M-X+DMSO, X= Cl o I), amb la distribució isotòpica esperable per al platí.

Per determinar l'estructura exacta, en alguns casos es varen realitzar experiments d'espectroscòpia de masses d'alta resolució (HR EM), en aquests experiments s'observen de nous els pics de substitució per DMSO, amb desplaçaments respecte a la massa exacta calculada dins de l'error experimental. Com a exemple, a la Figura II.4.7 es mostren els espectres de masses MALDI d'alta i baixa resolució per al compost **120**, els pics principals corresponen a l'estructura [M-I+DMSO]<sup>+</sup> (pes molecular = 570) amb els seus isòtops principals



**Figura II.4. 7.** Espectre de masses MALDI del complex **120**, així com detall de l'espectre de masses d'alta resolució on es mostren els pics principals que presenta aquest compost.

## II.4.4.4.-MESURES DE CONDUCTIVITAT

En el cas dels compostos **108** i **109**, es va mesurar la seva conductivitat ( $k$ ) en dissolucions aproximadament 0.001 M en DMF. Els valors de conductivitat molar obtinguts en aquests experiments (**108**; 14.5 i **109**;  $15.4 \Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$ ) són valors molt més petits que els descrits a la bibliografia<sup>118</sup> per a electròlits tipus 1:1 (entre 65 i  $90 \Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$ ). Per tant, aquest valor tan baix sembla coherent amb l'estructura esperada d'una molècula neutre sense càrregues formals.

## II.4.4.5.-ANÀLISI ELEMENTAL

Alguns compostos es van poder determinar també per anàlisi elemental, tot i que en alguns casos s'observaren problemes amb la cremada de mostra (potser perquè aquesta no es fes amb un catalitzador adequat). En els compostos que es van poder determinar per aquesta tècnica, es detectaren, en alguns casos, traces de dissolvents atrapats en l'estructura del complex.

---

<sup>118</sup> Geary, W. J., *Coord. Chem. Rev.* **1971**, 7, 81-122.

