



**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

IV.-MATERIALS I MÈTODES

IV.-MATERIALS I MÈTODES**IV.1.- SINTESI I CARACTERITZACIÓ DELS COMPOSTOS**

Condicions anhidres i atmosfera inert. La majoria de reaccions s'han dut a terme sota atmosfera de nitrogen. Tot el material de vidre utilitzat per aquestes reaccions s'ha assecat a l'estufa i després s'ha purgat el sistema a la línia de buit mitjançant un mínim de 3 cicles de flamejat (amb una pistola calefactora) i refredament sota atmosfera de nitrogen.

Dissolvents anhidres. Els dissolvents utilitzats d'aquesta forma s'han assecat mitjançant destil·lació sobre atmosfera de nitrogen i en la presència d'un agent dessecant; el tetrahidrofurà, l'èter i el toluè s'han destil·lat sobre sodi emprant benzofenona com a indicador, l'acetona en presència de K_2CO_3 anhidre, mentre que el metanol, clorur de metilè i acetonitril s'han destil·lat sobre hidrur de calci.

Cromatografia en capa fina (CCF). S'han utilitzat làmines de sílica gel de 0.20 mm de gruix sobre suport d'alumini, amb F_{254} com a indicador (PANREAC Sil G/UV₂₅₄ ALUGRAM®). Els eluents i reveladors s'especifiquen en cada cas, si va ser necessària més d'una elució s'especifica el nombre d'elucions necessàries per separar bé els productes.

Cromatografia en columna flash. S'ha utilitzat gel de sílice (SiO_2 60 AC.C 35-70 μm , SDS) com a fase estacionària i diversos eluents que s'especifiquen en cada cas. També s'ha emprat en alguns casos alumina neutra de mida de partícula de 150-50 micres. A banda dels eluents descrits, s'emprava a l'inici de la columna un volum d'hexà (per eliminar els residus més apolars) i un volum de metanol com a darrer eluent (per arrossegar els composts més polars).

Espectroscòpia infraroja. S'ha utilitzat l'espectrofotòmetre NICOLET 510FT-IR, els espectres de sòlids s'han realitzat amb pastilla de KBr, mentre que els de líquids o dissolucions s'han fet emprant un suport de clorur de sodi. En la descripció de les bandes s'utilitzen les abreviacions st (per a les bandes de tensió o *stretching*), defor (per a les bandes de deformació o *bending*) i as (per marcar les torsions asimètriques). Si dues o més bandes pertanyen al mateix tipus de torsió, aquestes se separaran amb guions, especificant, després de la banda de menor freqüència, el tipus de torsió.

Ressonància Magnètica Nuclear. Els espectres de protó i carboni s'han enregistrat en diferents espectròmetres: Varian Gemini-200 (1H de 200 MHz i ^{13}C de 50 MHz), Varian Unity-300 plus (1H i COSY de 300 MHz) i Varian Mercury-400 (1H de 400 MHz i ^{13}C de 100 MHz i espectres

de dues dimensions; COSY i HSQC). Els espectres de protó s'expressen en ppm respecte al tetrametilsilà (TMS, 0.00 ppm), emprat com a referència interna. La multiplicitat de la senyal s'expressa mitjançant una abreviació: s, singlet, d, doblet, t, triplet, q, quadruplet, m, multiplet o combinacions d'aquestes abreviacions (per exemple td seria un triplet de doblets). Els valors de les constants d'apantallament J s'expressen en Hz. Pel què fa als espectres de carboni, la referència interna utilitzada ha estat el senyal del dissolvent (77.00 ppm en el cas del $CDCl_3$).

Espectrometria de masses. Per a la tècnica d'ionització química s'ha utilitzat un aparell Hewlett-Packard 5890, emprant amoniac o metà com a gas reactiu. En la tècnica FAB, s'ha emprat NBA (3-nitrobenzilalcohol) com a matriu i s'ha bombardejat la mostra amb àtoms de cesi.

Cromatografia de gasos (CG). S'ha utilitzat el cromatògraf model Hewlett-Packard 5890A, amb un detector tipus FID ($T=250^\circ C$, pressió d'hidrogen=4.2 psi, pressió d'aire=2.1 psi). La temperatura de l'injector ha estat $250^\circ C$, amb una pressió de cap de 23 psi i un split de 150/1. L'aparell està connectat a un integrador HP 3390A. La columna utilitzada ha estat una columna Hewlett-Packard-crosslinked Ph-Me-Silicona de 25 m de longitud, 0.2 mm de diàmetre i 2.5 μm de gruix de fase estacionària. El gas portador ha estat heli d'alta puresa. En cada experiment es descriuen les condicions de treball: temperatura inicial (T_i), temps inicial (t_i), gradient de temperatura (R), temperatura final (T_f) i temps final (t_f).

Mesures de punt de fusió. S'han utilitzat els aparells Galenkamp (per a les mostres d'intermedis orgànics) i Electrothermal (pels compostos de platí), utilitzant tubs capil·lars oberts. En els compostos de platí, s'observa la descomposició del producte en l'interval assenyalat. En cap cas els valors estan corregits.

Anàlisi elemental. Les anàlisis elementals s'han realitzat amb un aparell Carlo Erba EA 1108 dels Serveis de Recursos Científics de la Universitat Rovira i Virgili. S'han analitzat per duplicat les proporcions de C, H N i S.

Mesures de conductivitat: S'han dissolt les mostres en DMF a temperatura ambient i s'ha utilitzat un conductímetre CRISON Micro CM 2200.

Tots els compostos obtinguts es van purificar i analitzar per les tècniques espectroscòpiques més habituals en química orgànica; RMN de protó i ^{13}C , així com experiments de dues dimensions COSY i HSQC, espectroscòpia infraroja i espectrometria de masses. Els compostos de platí es van analitzar amb les tècniques de resonància i

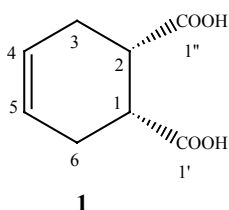
anàlisi apropiades per la seva baixa solubilitat en dissolvents habituals.

IV.1.1.-SÍNTESI DE LES DIAMINES MONOCÍCLIQUES

IV.1.1.1.-SÍNTESI DELS PRODUCTES DE PARTIDA

Primer de tot es descriurà la síntesi dels precursors necessaris per a dur a terme la ruta sintètica per obtenir les amines **32**, **36**, **40**, **44**, **48**, **52**, **56**, **61**, **62**, **66** i **71**. Aquests precursors són els dièsters necessaris per a que puguin ser reduïts a alcohol i després seguir aquest plantejament sintètic. També s'inclouen d'altres èsters obtinguts dels quals no es va obtenir, degut a la seva reactivitat, les amines desitjades, a més d'altres intermedis i subproductes relacionats.

1.-SÍNTESI DE L'ÀCID (*1R**, *2S**)-CICLOHEX-4-EN-1,2-DICARBOXÍLIC (**1**)



Procediment

En un baló de 250 mL de capacitat equipat amb un refrigerant Liebig s'afegeix l'anhidrid 3,3,6,6-tetrahidroftàlic (10.019 g, 65.9 mmol) juntament amb 22 mL d'àcid acètic glacial. La mescla es purga amb nitrogen i s'escalfa a 60°C fins a dissolució completa de l'anhidrid. Seguidament s'addicionen 100 mL, d'aigua, obtenint una suspensió blanca que es va tornant gradualment incolora. Amb el sistema a temperatura ambient, s'addiciona 1 mL d'àcid clorhídric al 37% i es deixa agitar la solució. La reacció es controla per cromatografia en capa fina i a les 27 hores s'elimina el dissolvent a l'evaporador rotatori i, posteriorment, a la línia de buit fins obtenir 11.063 g d'un sòlid blanc.

Resultats i caracterització

Rendiment= 99%

Estat físic: Sòlid blanc.

Pf=162-163°C (etanol/aigua 8/2)

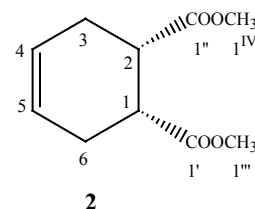
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3051 ($\text{Csp}^2\text{-H}$, st), 2900-2840 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1698 (C=O, st) 1449, 1420 (C-C, defor), 1262 (C-O, st), 1216, 949, 720.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 2.33-2.68 (4H, m, H3, H6), 3.10 (2H, t, $J_{1,6}=4,5$ Hz, H1, H2), 5.69 (2H, s, H4, H5).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 25.4 (C3, C6), 39.3 (C1, C2), 124.9 (C4, C5), 180.1 (C1', C1'')

EM (DIP-CI- NH_3 , 70 eV, 150°C, m/z): 171 (3, $\text{M}+\text{H}^+$), 188 (100, $\text{M}+\text{NH}_4^+$), 205 (10, $\text{M}+\text{N}_2\text{H}_7^+$).

2.-SÍNTESI DEL (*1R**, *2S**)-CICLOHEX-4-EN-1,2-DICARBOXILAT DE DIMETIL



Procediment

En un baló de 100 mL de capacitat protegit de la llum afegim el diàcid **1** (1.056 g, 6.2 mmol) dissolt en 5 mL de tetrahidrofurà. A aquesta solució s'afegeix una dissolució de diazometà en èter dietílic fins que, controlant per cromatografia en capa fina, no s'observa producte de partida, es deixa agitar la reacció 45 min i el dissolvent s'evapora a l'evaporador rotatori i, posteriorment, a la línia de buit fins obtenir 1.240 g d'un oli groc.

Resultats

Rendiment= 100%

Obtenció de diazometà¹⁵⁵

Es prepara un muntatge amb un embut d'addició connectat a un compacte de destil·lació i aquest a un baló de 250 mL de capacitat. A la sortida del refrigerant del compacte es connecta un colze al qual s'uneix una pipeta pasteur. La punta de la pipeta se submergeix en 600mL d'èter dietílic en un matràs Kitasato refrigerat amb un bany de gel/aigua. Al baló s'afegeix una solució bàsica (5.089 g de KOH dissolts en 25 mL d'etanol i 8 mL d'aigua), a la qual s'addiciona gota a gota, mitjançant l'embut d'addició, una dissolució de 21.95 g de *N*-nitroso-*N*-metil-*p*-toluensulfonamida en 150 mL d'èter. Conforme s'afegeix la solució de la sulfonamida s'observa bombolleig en el Kitasato i com la solució etèria va adoptant un to groguenc. Per què la reacció de la sulfonamida en medi bàsic sigui òptima, cal escalfar lleugerament (50°C) el baló de reacció. Passades dues hores, la solució de diazometà en èter es transvasa a una ampolla de vidre topazi embolicada amb paper d'alumini i es guarda, tancada hermèticament, a -20°C.

¹⁵⁵ Boer, j.; Backer, H. J.; *Org. Synth.*, 250.

Alternativa de síntesi del producte 2

En un baló de 500 mL de capacitat s'addiciona el diàcid **1** (6.069 g, 35.7 mmol) i es dissol en 250 mL de metanol, s'afegeixen 2.76 g d'àcid sulfúric. El baló es protegeix de la llum amb paper d'alumini, es purga amb nitrogen i es deixa agitant 87 hores, moment en el qual els controls per cromatografia en capa fina no mostren presència del producte de partida. S'elimina el dissolvent a l'evaporador rotatori i l'oli que s'obté es torna a dissoldre en 60 mL d'acetat d'etil i es renta amb una solució aquosa saturada de NaHCO₃ (rentem 3 cops, utilitzant, respectivament, 20, 15 i 10 mL de solució) i, finalment, amb una solució aquosa saturada de clorur de sodi (1x20 mL). La fase orgànica s'asseca (MgSO₄ anhidre) i, un cop filtrada, se n'evapora el dissolvent a l'evaporador rotatori i la línia de buit fins obtenir 6.380 g d'un oli groc.

Resultats i caracterització

Rendiment=90%

Estat físic= Oli groc.

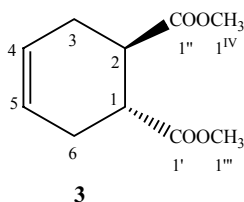
CG (T_i= 50°C, t_i=1 min, R=5°C/min, T_f= 250°C, t_f=40 min): t_r= 15.20 min.

IR (Film, ν, cm⁻¹): 3031 (Csp²-H, st), 2954-2853 (Csp³-H, st), 1737 (C=O, st), 1655 (C=C, st), 1439 (C-C, defor), 1295, 1206 (C-O, st), 1034.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 2.24-2.64 (4H, m, H₃, H₆), 3.02-3.08 (2H, m, H₁, H₂), 3.69 (6H, s, 1^{III}, 1^{IV}), 5.68 (2H, t, J₃₋₄=1.6 Hz, H₄, H₅).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 25.7 (C₃, C₆), 39.7 (C₁, C₂), 51.8 (C^{III}, C^{IV}) 125.0 (C₄, C₅), 173.6 (C^I, C^{II}).

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 167 (13, M-CH₃O), 184 (13, M-CH₃+H⁺), 199 (100, M+H⁺), 217 (60, M+NH₄⁺).

3.-SÍNTESI DEL (1R*, 2R*)-CICLOHEX-4-EN-1,2-DICARBOXILAT DE DIMETIL (3)**Equilibració dels productes 2 i 3**

En un baló de 10 mL de capacitat ben sec sota atmosfera de nitrogen amb 0.5 mL de metanol anhidre s'afegeixen 24.9 mg de sodi (1.08 mmol) pesats sota atmosfera d'argó. S'addiciona sobre aquesta dissolució el dièster **2** (130 mg, 0.66 mmol) dissolt en 2.4 mL de metanol anhidre. La reacció se segueix per CG, observant que la proporció d'isòmers es manté

constant en proporció 60% (**3**)/40%(**2**), per RMN també es pot avaluar la composició de la mescla, degut al diferent desplaçament de les senyals corresponents als hidrògens 1, 2, 1^{III} i 1^{IV} dels dos isòmers. Passades dues hores de l'inici de la reacció s'afegeix un bany de gel/aigua al sistema i es procedeix a la destrucció del metàxid de sodi amb 0.03 mL d'àcid sulfúric concentrat. La dissolució s'asseca amb MgSO₄ anhidre i, un cop filtrada, se n'elimina el dissolvent a l'evaporador rotatori fins obtenir un oli groc. No s'aprecien pèrdues significatives de matèria en el procés.

Caracterització del producte 3

Estat físic= Oli groc.

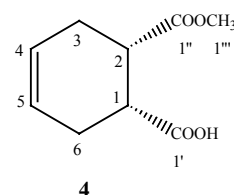
CG (T_i= 50°C, t_i=1 min, R=5°C/min, T_f= 250°C, t_f=40 min): t_r= 14.79 min.

IR (Film, ν, cm⁻¹): 3031 (Csp²-H, st), 2954-2853 (Csp³-H, st), 1737 (C=O, st), 1655 (C=C, st), 1439 (C-C, defor), 1295, 1206 (C-O, st), 1034.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 2.24-2.64 (4H, m, H₃, H₆), 2.83-2.91 (2H, m, H₁, H₂), 3.70 (6H, s, H^{III}, H^{IV}) 5.68 (2H, t, J₃₋₄=1.6 Hz, H₄, H₅).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 27.7 (C₃, C₆), 41.2 (C₁, C₂), 52.1 (C^{III}, C^{IV}) 124.8 (C₄, C₅), 175.7 (C^I, C^{II}).

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 167 (13, M-CH₃O), 184 (13, M-CH₃+H⁺), 199 (100, M+H⁺), 217 (60, M+NH₄⁺).

4.-SÍNTESI DE L'ÀCID cis-CICLOHEX-4-EN-1-CARBOXÍLIC-2-CARBOXILAT DE METIL (4)**Procediment**

El producte hemiesterificat s'obté com a subproducte de la reacció anterior; un cop s'han realitzat les extraccions amb bicarbonat sòdic, la fase aquosa s'acidifica amb HCl al 7.5 %, i s'extreu la fase aquosa amb cloroform (3x20 mL). La fase orgànica s'asseca amb MgSO₄ i, un cop filtrada, se n'elimina el dissolvent a l'evaporador rotatori fins obtenir 657 mg d'un oli groc que, segons les anàlisis de RMN, és una mescla dels productes **2** (20%) i **3** (80%).

Resultats i caracterització

Rendiment= 8%

Estat físic= Oli groc.

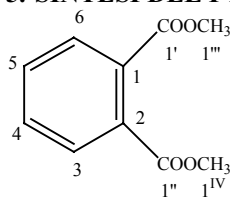
IR (Film, ν , cm^{-1}): 3031 ($\text{Csp}^2\text{-H}$, st), 2954-2925-2854 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1736-1705 (C=O , st), 1651 (C=C , st), 1439 (C-C , defor), 1299, 1206 (C-O , st).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 2.24-2.64 (4H, m, H3, H6), 3.08-3.04 (2H, m, H1, H2), 3.70 (3H, s, H1^{'''}), 5.67-5.69 (2H, m, H4, H5).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 25.6 (C3), 25.7 (C6), 39.5 (C2), 39.7 (C1), 51.9 (C1^{'''}), 25.1 (C4, C5), 179.0 (C1').

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z): 167 (4, M-OH), 185 (100, M+H⁺), 202 (62, M+NH₄⁺).

5.-SÍNTESI DEL FTALAT DE DIMETIL (5)



5

Procediment

En un baló de 100 mL de capacitat s'addicionen 1.263 g (7.6 mmol) d'àcid *o*-ftàlic i es dissolen en 50 mL de metanol, posteriorment s'afegeixen 0.1 mL d'àcid sulfúric. El baló es protegeix de la llum amb paper d'alumini i es deixa agitant-se sota atmosfera de N₂ 92 hores, moment en el qual els controls per cromatografia en capa fina no mostren presència del producte de partida. S'elimina el dissolvent a l'evaporador rotatori i l'oli que s'obté es torna a dissoldre en 30 mL d'èter dietílic i es renta amb una solució aquosa saturada de NaHCO₃ (rentem 3 cops, utilitzant, respectivament, 20, 15 i 10 mL de solució). La fase orgànica s'asseca (MgSO₄ anhidre) i, un cop filtrada, se n'evapora el dissolvent a l'evaporador rotatori i la línia de buit fins obtenir 722 mg d'un oli marró.

Resultats i caracterització

Rendiment=49%

Estat físic= Oli marró.

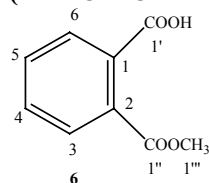
IR (Film, ν , cm^{-1}): 3004 ($\text{Csp}^2\text{-H}$, st) 2956-2846 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1737 (C=O , st), 1582, 1560 (C=C , st), 1490, 1438 (C-C , defor), 1291, 1194, 1125 (C-O , st), 1040, 961, 745.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 3.92 (6H, s, H1^{'''}, H1^{IV}), 7.53-7.57 (2H, q, $J_{4-3}=3.2$ Hz, H4, H5), 7.71-7.76 (2H, q, $J_{3-4}=3.2$ Hz, H3, H6).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 52.7 (C1^{'''}, C1^{IV}), 128.8 (C6, C3), 131.0 (C5, C4), 131.8 (C1, C2), 167.9 (C1', C1'').

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 181 (90, M-OCH₃+NH₄⁺), 195 (100, M+H⁺), 213 (45, M+NH₄⁺).

6.-SÍNTESI DE L'ÀCID 2-(METOXCARBONIL)BENZOIC (6)



Procediment

El producte hemiesterificat s'obté com a subproducte de la reacció anterior; un cop s'han realitzat les extraccions amb bicarbonat sòdic, la fase aquosa s'acidifica amb HCl 1M, obtenint-se l'aparició d'un precipitat blanc que desapareix en extreure la fase aquosa amb clorur de metilè (6x20 mL). La fase orgànica s'asseca amb MgSO₄ i, un cop filtrada, se n'elimina el dissolvent a l'evaporador rotatori fins obtenir 577 mg d'un oli de color groc tènue.

Resultats i caracterització

Rendiment=43%

Estat físic= Oli groc.

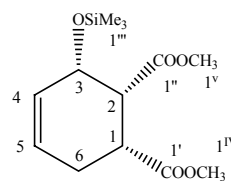
IR (Film, ν , cm^{-1}): 3073, 3000 ($\text{Csp}^2\text{-H}$, st) 2952-2890-2846 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1739-1690 (C=O , st), 1576 (C=C , st), 1492, 1424 (C-C , defor), 1291, 1258, 1191, 1117 (C-O , st), 1073, 924, 774.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 3.94 (3H, s, H1^{'''}, H1^{IV}), 7.58-7.63 (2H, m, H4, H5), 7.70-7.75 (1H, m, H3), 7.91-7.97 (1H, m, H6).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 52.9 (C1^{'''}), 128.7 (C3), 129.8 (C6), 130.8 (C1), 132.2 (C2) 133.1 (C4, C5), 168.5 (C1' o C1''), 171.7 (C1' o C1'').

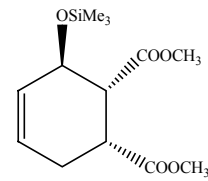
EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 149 (17, M-OCH₃), 163 (19, M-OH), 181 (100, M+H⁺), 198 (34, M+NH₄⁺).

7.-SÍNTESI DEL 3-TRIMETILSILILOXI-CICLOHEX-4-EN-1,2-DICARBOXILAT DE DIMETIL (7 i 8)



(1R*, 2R*, 3S*)

7 (68%)



(1R*, 2R*, 3R*)

8 (32%)

Procediment

En un baló de 25 mL de capacitat ben sec equipat amb un refrigerant (Liebig, per facilitar la presa de mostra), s'afegeixen 3.456 g (24 mmol) de maleat de dimetil, 4.055 g (28.4 mmol) de 1-tributilsililoxi-1,3-butadiè i 5 mL de toluè anhidre. El sistema es manté sota atmosfera inert i s'escalfa a reflux. La reacció es

controla per CG, fins que no s'observa presència de maleat, a les 46 hores de reacció. S'elimina el dissolvent a l'evaporador rotatori fins obtenir 7.433 g que, segons l'anàlisi del cru per RMN, encara contenen un 20% de maleat de dimetil. Per eliminar aquest reactiu, el cru se sotmet a destil·lació a alt buit amb un forn de boles ($p=0.3$ mmHg, $T=50-100^{\circ}\text{C}$) durant 5 hores. El maleat de dimetil destil·la, mentre que el nostre producte, majoritàriament, no. Així, recuperem 5.764 g d'un oli taronja que, analitzat per CG manté una proporció de 68 % (**6**)/ 32 % (**7**).

Resultats i caracterització

Rendiment=84%

Estat físic= Oli taronja.

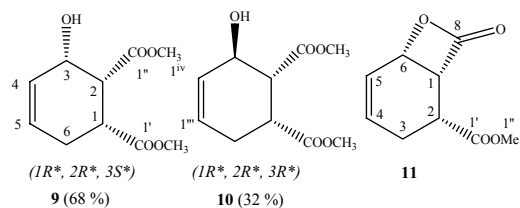
CG ($T_i=40^{\circ}\text{C}$, $t_i=1$ min, $R=5^{\circ}\text{C}/\text{min}$, $T_f=250$, $t_f=40$ min): $t_r=22.41$ min (**7**), $t_r=23.00$ min (**8**)

IR (Film, ν , cm^{-1}): 3033 ($\text{Csp}^2\text{-H}$, st), 2956-2850 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1735 (C=O , st), 1654 (C=C , st), 1438 (C-C , defor), 1391, 1296, 1252, 1210, 1165, 1092 (C-O , st), 845.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 0.14 (9H, s, H1^{III} (**7**)), 0.17 (9H, s, H1^{III} (**8**)), 3.66 (3H, s, H1^{IV} o H1^{V} (**8**)), 3.68 (6H, s, H1^{IV} , H1^{V} (**7**)), 3.73 (3H, s, H1^{IV} o H1^{V} (**8**)), 4.51-4.59 (1H, s, H3), 5.68-5.87 (2H, m, H4, H5).

EM (DIP-Cl-NH₃, 70 eV, 150°C , m/z, %): 197 (100, M-OTMS), 215 (56, M-TMS).

8.-SÍNTESI DEL 3-HIDROXICICLOHEX-4-EN-1,2-DICARBOXILAT DE DIMETIL (**9** i **10**) I DEL (**1R***, **2R***, **6S***)-8-OXO-7-OXABICICLO-[4.2.0]OCT-4-EN-2-CARBOXILAT DE METIL (**11**)



Procediment

En un baló de fons rodó de 250 mL de capacitat afegim la mescla de silil derivats **7** i **8** (5.764 g, 20 mmol) i la dissolem en 129 mL d'una dissolució d'HCl 0.05 M en metanol/aigua 9:1. La mescla es deixa agitar a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen fins que, controlant per CCF, no advertim presència del producte de partida (2 hores). S'elimina el dissolvent a l'evaporador rotatori procurant no escalfar, doncs podria produir-se hidròlisi de l'èster, i a la línia de buit, s'obtenen 4.319 g d'un oli marró que es purifica per cromatografia en columna flash (100 g SiO₂/g de cru, longitud= 20 cm.) eluint amb mesclures de clorur de metilè/acetat d'etil de polaritat creixent, el diastereoisòmer **9**

s'elueix amb CH₂Cl₂/acetat d'etil 8:2, mentre que el **10** ho fa amb CH₂Cl₂/acetat d'etil 1:1. El producte **11** es detecta en un 13 % respecte la proporció de dièsters i s'elueix en fraccions més polars.

Resultats i caracterització

Rendiment= 99%

Estat físic= Oli marró.

CG ($T_i=40^{\circ}\text{C}$, $t_i=1$ min, $R=5^{\circ}\text{C}/\text{min}$, $T_f=250$ $^{\circ}\text{C}$, $t_f=40$ min): $t_r=20.62$ min (**10**) $t_r=20.92$ (**9**).

IR (Film, ν , cm^{-1}): **9**: 3470 (O-H, st), 3033 ($\text{Csp}^2\text{-H}$, st), 2956-2951-2852 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1735 (C=O , st), 1655 (C=C , st), 1438 (C-C , defor), 1387, 1362, 1119, 1046 (C-O , defor), 756. **10**: 3456 (O-H, st), 3033-3002 ($\text{Csp}^2\text{-H}$, st), 2954-2850 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1735 (C=O , st), 1655 (C=C , st), 1438 (C-C , defor), 1376, 1299, 1210, 1119, 1046 (C-O , defor), 1013. **11**: 3006 ($\text{Csp}^2\text{-H}$, st), 2957 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 2913 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 2846 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1787 (C=O , st), 1737 (C=O , st), 1436 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, defor)

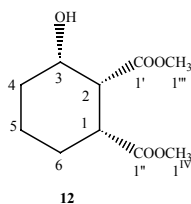
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): **9**: 2.30-2.60 (2H, m, H6), 3.13-3.11 (2H, m, $J_{1,2}=3.8$ Hz, $J_{3,2}=5.2$ Hz, $J_{1,6A}=3.6$ Hz, $J_{1,6B}=7.2$ Hz*, H1, H2), 3.73 (3H, s, H1^{III} o H1^{IV}), 3.76 (3H, s, H1^{IV} o H1^{III}), 4.43-4.47 (1H, m, H3), 5.75-5.80 (1H, m, H5), 5.90-5.94 (1H, m, H4). **10**: 2.39-2.60 (2H, m, H6), 2.85 (1H, dd, $J_{2,1}=4.2$ Hz, $J_{2,3}=7.2$ Hz, H2) 3.32 (1H, ddd, $J_{1,2}=4.2$ Hz, $J_{1,6A}=6.1$ Hz, $J_{1,6B}=8.6$ Hz, H1), 3.69 (3H, s, H1^{III} o H1^{IV}), 3.74 (3H, s, H1^{IV} o H1^{III}), 4.62-4.79 (1H, m, H3), 5.72-5.76 (1H, m, H5), 5.79-5.83 (1H, m, H4). **11**: 2.58-2.60 (2H, m, H3), 3.12 (1H, s, H2), 3.26-3.29 (1H, m, H1), 3.78 (3H, s, H1^{III}), 4.97-4.99 (1H, d, $J_{6,1}=2.6$ Hz, H6), 5.90-5.95 (1H, m, H4), 6.26-6.31 (1H, m, H5).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): **9**: 27.0 (C6), 38.0 (C1), 46.7 (C2), 52.3 (C1^{III}), 52.4 (C1^{IV}), 64.5 (C3), 126.2 (C5), 129.8 (C4), 173.0 (C1', C1''). **10**: 26.6 (C6), 38.9 (C1), 48.3 (C2), 52.3 (C1^{III}, C1^{IV}), 65.2 (C3), 128.0 (C5), 128.3 (C4), 173.6 (C1', C1''). **11**: 29.8 (C3), 40.4 (C1), 50.4 (C2), 52.9 (C1''), 74.7 (C6), 129.2 (C5), 131.2 (C4), 171.0 (C1' o C8), 177.2 (C1' o C8).

EM (DIP-Cl-NH₃, 70 eV, 150°C , m/z, %): **9** i **10**: 197 (100, M-OH), 215 (55, M+H⁺), 232 (51, M+NH₄⁺). **11**: 200.0 (100, M + NH₄⁺), 183.0 (11, M + H⁺).

* Les constants d'acoblament es van obtenir a partir d'un experiment de RMN utilitzant C₆D₆ com a dissolvent, el que permeté la separació dels senyals dels hidrògens H1 i H2.

9.-SÍNTESI DEL (1*R**, 2*R**, 3*S**)-3-HIDROXICICLOHEXAN-1,2-DICARBOXILAT DE DIMETIL (12)



Procediment⁶

Es dissolen 995 mg (0.31 mmol) del dièster **9** en 10 mL d'etanol absolut en un baló de 10 mL, es purga bé el baló i es deixa sota atmosfera de N₂. En un baló de 100 mL, es pesa sota atmosfera d'argó el catalitzador de Pd/C al 10% (216 mg, 22% en pes respecte el substrat). El dièster dissolt s'addiciona via cànula al catalitzador (després es renta el baló del dièster dos cops amb 10 mL d'etanol i un darrer cop amb 3 mL). El sistema es purga amb cinc cicles de buit i hidrogen procurant que, quan es faci el buit, l'etanol arribi a ebullició (per eliminar l'oxigen dissolt en el líquid que podria passivar el catalitzador). Es deixa el baló sota atmosfera d'hidrogen i amb agitació vigorosa 24 hores, moment on es filtra la solució a través de Celite® i s'elimina el dissolvent a l'evaporador rotatori fins obtenir 939 mg d'un oli groc.

Resultats i caracterització

Rendiment= 93%

Estat físic= Oli groc.

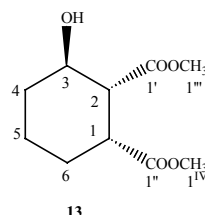
IR (Film, ν , cm⁻¹): 3404 (O-H, st), 2952-2869 (Csp³-H, st), 1735 (C=O, st), 1654, 1617, 1438 (C-C, defor), 1393, 1202 (C-O, st), 1177, 1070, 1037, 1011.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 1.34-1.45 (1H, m, H6A), 1.55-1.74 (2H, m, H4A, H5A), 1.76-1.88 (2H, m, H4B, H5B), 1.90-2.00 (1H, m, H6B), 2.85-2.91 (1H, m, H1), 2.96-3.00 (1H, m, H2), 3.71 (3H, s, H1''' o H1^{IV}), 3.74 (3H, s, H1''' o H1^{IV}), 4.13-4.09 (1H, m, H3).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 18.8 (C5), 25.9 (C6), 32.1 (C4), 41.1 (C1), 48.1 (C2), 52.2 (C1''' o C1^{IV}), 52.4 (C1''' o C1^{IV}), 68.0 (C3), 173.5 (C1' o C1''), 175.2 (C1' o C1'').

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 185 (9, M-OCH₃), 202 (10, M-CH₃+H⁺), 217 (100, M+H⁺), 234 (24, M+NH₄⁺).

10.-SÍNTESI DEL (1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-HIDROXICICLOHEXAN-1,2-DICARBOXILAT DE DIMETIL (13)



Procediment

Es dissolen 67 mg (0.31 mmol) del dièster **10** en 1 mL d'etanol absolut en un baló de 10 mL, es purga bé el baló i es deixa sota atmosfera de N₂. En un baló de 25 mL, es pesa sota atmosfera d'argó el catalitzador de Pd/C al 10% (14.6 mg, 22% en pes respecte el substrat). El dièster dissolt s'addiciona via cànula al catalitzador (després es renta el baló del dièster dos cops amb 1 mL d'etanol). El sistema es purga amb cinc cicles de buit i hidrogen procurant que, quan es faci el buit, l'etanol arribi a ebullició (per eliminar l'oxigen dissolt en el líquid que podria passivar el catalitzador). Es deixa el baló sota atmosfera d'hidrogen i amb agitació vigorosa 5 hores, moment on es filtra la solució a través de Celite® i s'elimina el dissolvent a l'evaporador rotatori fins obtenir 65.6 mg d'un oli groc.

Resultats i caracterització

Rendiment= 97%

Estat físic= Oli groc.

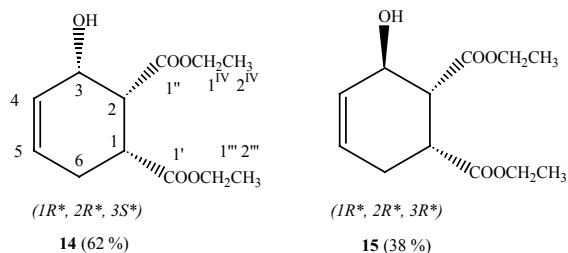
IR (Film, ν , cm⁻¹): 3516 (O-H, st), 2948-2869 (Csp³-H, st), 1735 (C=O, st), 1439 (C-C, defor), 1304, 1203 (C-O, st), 1098, 1067, 1028.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 1.32-1.54 (2H, m, H4A, H5A), 1.54-1.59 (1H, m, H6A), 1.67-1.70 (1H, m, H5B), 2.14-2.18 (1H, m, H4B), 2.18-2.23 (1H, m, H6B), 2.43 (1H, dd $J_{2-3}=9.6$ Hz, $J_{2-1}=4.6$ Hz, H2), 3.40 (1H, dt, $J_{1-2}=4.6$ Hz, $J_{1-6}=4.6$ Hz, H1), 3.68 (3H, s, H1''' o H1^{IV}), 3.72 (3H, s, H1''' o H1^{IV}), 4.21 (1H, dt, $J_{3-4}=9.6$ Hz, $J_{3-2}=4.8$ Hz, H3).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 20.9 (C5), 27.7 (C6), 32.7 (C4), 42.4 (C1), 50.5 (C2), 52.2 (C1''' o C1^{IV}), 67.2 (C3), 174.0 (C1' o C1''), 174.7 (C1' o C1'').

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 167 (3, M-OCH₃-H₂O), 185 (18, M-OCH₃), 199 (41, M-OH), 217 (100, M+H⁺), 234 (43, M+NH₄⁺).

11.-SÍNTESI DEL 3-HIDROXICICLOHEX-4-EN-1,2-DICARBOXILAT DE DIETIL (14 i 15)



Procediment

En un baló de fons rodó de 250 mL de capacitat afegim 5.873 g (18.7 mmol) de 3-trimetilsililoxi-ciclohex-4-en-1,2-dicarboxilat de dietil (disponible en *stock* al laboratori) i el dissolem en 88 mL d'una dissolució d'HCl 0.05 M en metanol/aigua 9:1. La mescla es deixa agitar a temperatura ambient i sota atmosfera de nitrogen fins que, controlant per CCF, no advertim presència del producte de partida (2 hores 30 min). S'elimina el dissolvent a l'evaporador rotatori procurant no escalfar, doncs podria produir-se hidròlisi de l'èster, i a la línia de buit, i s'obtenen 4.302 g d'un oli marró, que, analitzat per CG manté una proporció de 62% (14)/38%(15).

Resultats i caracterització

Rendiment=95%

Estat físic= Oli marró.

CG ($T_i=40^\circ\text{C}$, $t_i=1$ min, $R=5^\circ\text{C}/\text{min}$, $T_f=250^\circ\text{C}$, $t_f=40$ min): $t_r=23.41$ min (14) $t_r=23.62$ (15).

IR (Film, ν , cm^{-1}): 3434 (O-H, st), 3033 (Csp^2 -H, st), 2983-2938-2907 (Csp^3 -H, st), 1732 (C=O, st), 1196, 1115 (C-O, st).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): **14**: 1.28 (6H, t, $J_{2-1}^{\text{IV}}=7.2$ Hz, $\text{H}2^{\text{IV}}$), 2.30-2.36 (1H, m, H6A), 2.43-2.49 (1H, m, H6B) 3.06 (1H, ddd, $J_{1-2}=4$ Hz, $J_{1-6A}=4$ Hz, $J_{1-6B}=2.7$ Hz, H1), 3.14 (1H, dd, $J_{2-1}=4$ Hz, $J_{2-3}=3.6$ Hz, H2), 4.13-4.24 (4H, m, $\text{H}1^{\text{IV}}$, $\text{H}1^{\text{IV}}$), 4.45 (1H, s, H3), 5.75-5.78 (1H, m, H5), 5.87-5.91 (1H, m, H4).

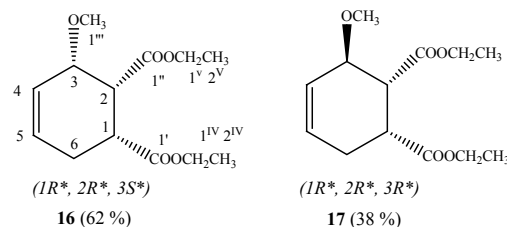
15: 1.22-1.31 (6H, m, $\text{H}2^{\text{IV}}$, $\text{H}2^{\text{IV}}$), 2.37-2.45 (1H, m, H6A), 2.55-2.63 (1H, m, H6B), 2.83 (1H, dd, $J_{2-3}=7$ Hz, $J_{2-1}=3.6$ Hz, H2), 3.30 (1H, ddd, $J_{1-6A}=5.6$ Hz, $J_{1-6B}=4.4$ Hz, $J_{1-2}=3.6$ Hz, H1), 4.11-4.26 (4H, m, $\text{H}1^{\text{IV}}$, $\text{H}1^{\text{IV}}$), 4.71-4.73 (1H, m, H3), 5.72-5.76 (1H, m, H5), 5.79-5.83 (1H, m, H4).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): **14**: 14.3 ($\text{C}2^{\text{IV}}$, $\text{C}2^{\text{IV}}$), 26.9 (C6), 38.4 (C4), 46.6 (C2), 61.3 ($\text{C}1^{\text{IV}}$, $\text{C}1^{\text{IV}}$), 64.9 (C3), 126.3 (C4 o C5), 130.0 (C4 o C5), 172.7 ($\text{C}1'$ o $\text{C}1''$), 174.6 ($\text{C}1'$ o $\text{C}1''$). **15**: 14.3 ($\text{C}2^{\text{IV}}$, $\text{C}2^{\text{IV}}$), 26.7 (C6), 39.0 (C1), 48.3 (C2), 61.1 ($\text{C}1^{\text{IV}}$ o $\text{C}1^{\text{IV}}$), 61.2 ($\text{C}1^{\text{IV}}$ o $\text{C}1^{\text{IV}}$),

65.3 (C3), 128.0 (C4 o C5), 128.3 (C4 o C5), 173.0 ($\text{C}1'$ o $\text{C}1''$), 173.1 ($\text{C}1'$ o $\text{C}1''$).

EM (DIP-CI- NH_3 , 70 eV, 150°C , m/z, %): 214 (23, M-Et), 225 (100, M-OH), 243 (82 (M+ H^+), 260 (32, M+ NH_4^+).

12.-SÍNTESI DEL 3-METOXI-CICLOHEX-4-EN-1,2-DICARBOXILAT DE DIETIL (16 I 17)



Procediment

En un baló de 100 mL de capacitat ben sec, s'afegeix 3.857 g (15.9 mmol) d'una mescla dels productes **16** (62%) i **17** (38%), 65 mL d'acetoni-tril anhidre, 8 mL (183 mmol) de iòd de metil i 4.300 g (18.5 mmol) d'òxid de plata₍₁₎. El sistema es purga amb nitrogen, es protegeix de la llum amb paper d'alumini i es deixa agitar a temperatura ambient mentre es controla per CCF. Durant la reacció s'afegeix més iòd de metil (4mL, 90 mmol, als 13 dies de reacció) i òxid de plata (1 g, 4.3 mmol, als 12 dies de reacció). Als 17 dies de reacció filtrem el cru a través de Celite® i evaporem el dissolvent a l'evaporador rotatori. Obtenim 4.123 g d'un oli verdós que purifiquem per cromatografia en columna *flash* (70 g SiO_2/g de producte, longitud=18.5 cm.) eluint amb mescleres d'hexà/acetat d'etil de polaritat creixent obtenint 2.51 g de producte metilat (s'elueix amb hexà/acetat d'etil 8:2) en el que s'han pogut separar els dos diastereoisòmers i 991 mg de producte no convertit (s'elueix amb hexà/acetat d'etil 7:3). Aquests 991 mg (4.1 mmol) es tornen a fer reaccionar amb iòd de metil (0.85 mL, 19.5 mmol), Ag_2O (1.135 g, 4.9 mmol) i 15 mL d'acetoni-tril en un baló de 50 mL de capacitat, la reacció se segueix per CCF i als 5 dies afegim 1 mL (22 mmol) de iòd de metil i als 11 dies 594 mg (2.5 mmol) d'òxid de plata. Passats 38 dies de reacció, aquesta es filtra a través de Celite® i se n'evapora el dissolvent, obtenint 1.148 g d'un oli groc que es purifica per cromatografia en columna *flash* (120 g SiO_2/g producte, longitud= 20 cm.) eluint amb la mateixa fase mòbil que en la primera columna d'aquest experiment. S'obtenen 766 mg més de producte metilat.

Resultats i caracterització

Rendiment=76%

Estat físic= Oli groc.

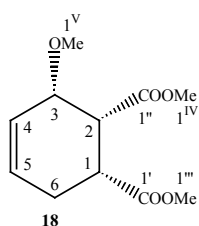
IR (Film, ν , cm^{-1}): **16**: 3035 ($\text{Csp}^2\text{-H}$, st), 2983-2937-2825 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1735 (C=O , st), 1684 (C=C , st), 1299, 1181, 1102 (C-O , st), 1075, 1038. **17**: 3035 ($\text{Csp}^2\text{-H}$, st), 2983-2935-2823 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1735 (C=O , st), 1654 (C=C , st), 1243, 1187, 1096 (C-O , st), 1076, 1040.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): **16**: 1.26 (6H, t, $J_{2-1}^{\text{IV}}=7.2$ Hz, H2^{IV} , H2^{V}), 2.29-2.36 (1H, m, H6a), 2.73-2.86 (2H, m, H1 , H6B), 3.48 (3H, s, H1^{III}), 3.55 (1H, dd, $J_{2-1}=3.4$ Hz, $J_{2-3}=6.2$ Hz, H2), 4.08-4.21 (5H, m, H3 , H1^{IV} , H1^{V}), 5.55-5.68 (1H, m, H4), 5.83-5.88 (1H, m, H5). **17**: 1.23 (3H, t, $J_{2-1}^{\text{IV}}=7.2$ Hz, H2^{IV} o H2^{V}), 1.27 (3H, t, $J_{2-1}^{\text{IV}}=7.2$ Hz, H2^{IV} o H2^{V}), 2.36-2.44 (1H, m, H6A), 2.48-2.56 (1H, m, H6B), 3.01 (1H, ddd, $J_{1-2}=3.8$ Hz, $J_{1-6A}=6.2$ Hz, $J_{1-6B}=10$ Hz H1), 3.38 (1H, dd, $J_{2-1}=3.6$ Hz, $J_{2-3}=3.2$ Hz H2), 3.45 (3H, s, H1^{III}), 4.09-4.21 (5H, m, H3 , H1^{IV} , H1^{V}), 5.83-5.88 (1H, m, H4), 5.92-5.96 (1H, m, H5).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): **16**: 14.4 (C2^{IV} , C2^{V}), 25.5 (C6), 40.2 (C1), 42.7 (C2), 57.4 (C1^{III}), 60.5 (C1^{IV} o C1^{V}), 61.1 (C1^{IV} o C1^{V}), 76.8 (C3), 126.4 (C4), 128.2 (C5), 170.7 ($\text{C1}'$ o C1^{II}), 173.1 ($\text{C1}'$ o C1^{II}). **17**: 14.3 (C2^{IV} o C2^{V}), 14.4 (C2^{IV} o C2^{V}), 25.2 (C6), 36.7 (C1), 44.3 (C2), 57.0 (C1^{III}), 60.8 (C1^{IV} o C1^{V}), 60.9 (C1^{IV} o C1^{V}), 74.0 (C3), 124.6 (C4), 130.9 (C5), 171.3 ($\text{C1}'$ o C1^{II}), 173.8 ($\text{C1}'$ o C1^{II}).

EM (DIP-Cl-NH_3 , 70 eV, 150°C, m/z, (%): 225 (53, M-OCH_3), 257 (99, M+H^+), 271 (61, M+NH_4^+).

13.-SÍNTESI DEL (1R*, 2R*, 3S*)-3-METOXI-CICLOHEX-4-EN-1,2-DICARBOXILAT DE DIMETIL (18)



Procediment

Es realitza igual que a l'apartat 16 emprant com a producte de partida l'alcohol **9** i amb un temps de reacció de 10 dies.

Resultats i caracterització

Rendiment: 95 %

IR (film, ν , cm^{-1}): 3035 ($\text{Csp}^2\text{-H}$, st), 2954 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 2925 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 2828 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1738 (C=O , st), 1438 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, defor).

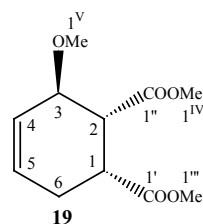
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 2.29-2.37 (1H, m, H6), 2.72-2.82 (1H, m, H6), 2.84-2.89 (1H, m, H1), 3.47 (3H, s, H1^{V}), 3.56-3.58

(1H, m, H2), 3.69 (3H, s, H1^{III} o H1^{IV}), 3.70 (3H, s, H1^{III} o H1^{IV}), 4.07-4.11 (1H, m, H3), 5.65-5.69 (1H, m, H5), 5.83-5.88 (1H, m, H4).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 25.5 (C6), 40.1 (C1), 42.8 (C2), 51.8 (C1^{III}), 52.3 (C1^{IV}), 57.4 (C1^{V}), 76.6 (C3), 126.2 (C5), 128.2 (C4), 171.3 ($\text{C1}'$ o C1^{II}), 173.6 ($\text{C1}'$ o C1^{II}).

EM [DIP-Cl-NH_3 , 70 eV, 150°C, m/z, (%): 165 (5, M-2OMe+H^+), 197 (55, M-OMe), 229 (100, M+H^+), 246 (9, M+NH_4^+).

14.-SÍNTESI DEL (1R,2R,3R)-3-METOXI-CICLOHEX-4-EN-1,2-DICARBOXILAT DE DIMETIL (19)



Procediment

Es realitza igual que a l'apartat 22 emprant com a producte de partida l'alcohol **9** i amb un temps de reacció de 10 dies.

Resultats i caracterització

Rendiment: 99 %

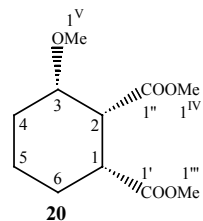
IR (film, ν , cm^{-1}): 3033 ($\text{Csp}^2\text{-H}$, st), 2925 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 2854 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1737 (C=O , st), 1438 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, defor).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 2.37-2.58 (2H, m, H6), 3.00-3.06 (1H, m, H1), 3.40-3.42 (1H, dd, $J_{2-1}=3.6$ Hz, $J_{2-3}=3.2$ Hz, H2), 3.44 (3H, s, H1^{V}), 3.67 (3H, s, H1^{III}), 3.72 (3H, s, H1^{IV}), 4.11-4.13 (1H, dd, $J_{3-2}=3.2$ Hz, $J_{3-4}=3.8$ Hz, H3), 5.82-5.87 (1H, m, H5), 5.92-5.96 (1H, m, H4).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 25.1 (C6), 36.6 (C1), 44.3 (C2), 52.1 (C1^{IV}), 52.1 (C1^{III}), 57.0 (C1^{V}), 73.9 (C3), 124.5 (C5), 131.0 (C4), 171.8 ($\text{C1}'$ o C1^{II}), 174.3 ($\text{C1}'$ o C1^{II}).

EM [DIP-Cl-NH_3 , 70 eV, 150°C, m/z, (%): 165.2 (10, M-2OMe+H^+), 197.3 (100, M-OMe), 229.3 (43, M+H^+), 246.4 (12, M+NH_4^+).

15.-SÍNTESI DEL (1R*, 2R*, 3S*)-3-METOXI-CICLOHEXÀ-1,2-DICARBOXILAT DE DIMETIL (20)



Procediment

En un matràs rodó de 100 mL de capacitat es dissol 1 g (4.38 mmol) de l'èster **15** en 33 mL d'etanol absolut i es manté sota atmosfera de nitrogen. En un altre matràs de 100 mL, es pesen 0.2 g de Pd/C al 10 % sota atmosfera d'argó. Seguidament, s'addiciona via cànula la dissolució d'etanol sobre el catalitzador i se sotmet al sistema a un mínim de 5 cicles de purga amb hidrogen. La reacció s'agita a temperatura ambient sota hidrogen durant 14 hores i, pasta aquest temps, es filtra la reacció a través de Celite[®] rentant amb 50 mL de CH₂Cl₂. El cru es concentra a sequedat obtenint 0.957 g d'un oli groc.

Resultats i caracterització

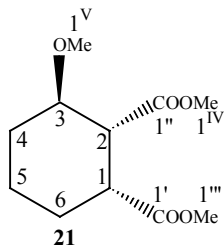
Rendiment: 95 %

IR (film, ν , cm⁻¹): 2948 (Csp³-H, st), 1739 (C=O, st), 1439 (Csp³-H, defor).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 1.24-1.36 (1H, m, H5), 1.75-1.81 (2H, m, H4), 1.82-1.85 (1H, m, H6), 1.89-1.96 (1H, m, H5), 2.08-2.19 (1H, m, H6), 2.50-2.55 (1H, ddd, $J_{1-2}=4.8$ Hz, $J_{1-6}=4.4$ Hz, $J_{2-3}=4.4$ Hz, H1), 3.31-3.36 (1H, m, H3), 3.41 (3H, s, H1^V), 3.44-3.46 (1H, dd, $J_{2-1}=4.8$ Hz, $J_{2-3}=4.8$ Hz, H2), 3.67 (3H, s, H1^{IV}), 3.69 (3H, s, H1^{III}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 23.1 (C5), 23.7 (C6), 26.9 (C4), 44.1 (C2), 44.5 (C1), 51.7 (C1^{III}), 52.1 (C1^{IV}), 56.6 (C1^V), 79.8 (C3), 172.3 (C1' o C1''), 173.8 (C1' o C1'').

EM [DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, (%)] : 199 (39, M-OMe), 217 (17, M-OMe+NH₄⁺), 231 (100, M+H⁺).

16.-SÍNTESI DEL (1R*, 2R*, 3R*)-3-METOXI-CICLOHEXÀ-1,2-DICARBOXILAT DE DIMETIL (21)**Procediment**

Es realitza d'igual forma que la secció 15.

Resultats i caracterització

Rendiment: 96 %

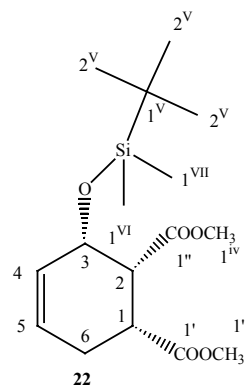
IR (film, ν , cm⁻¹): 2948 (Csp³-H, st), 1738 (C=O, st), 1439 (Csp³-H, defor).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 1.42-1.50 (1H, m, H6), 1.55-1.61 (2H, m, H5), 1.69-1.75 (1H, m, H6), 1.77-1.84 (1H, m, H4), 1.88-

1.95 (1H, m, H4), 2.81-2.86 (1H, m, H1), 3.27-3.29 (1H, dd, $J_{2-1}=4$ Hz, $J_{2-3}=4$ Hz, H2), 3.37 (3H, s, H1^V), 3.68 (3H, s, H1^{III}), 3.68 (3H, s, H1^{IV}), 3.84-3.87 (1H, m, H3).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 19.4 (C5), 24.3 (C4), 26.8 (C6), 39.4 (C1), 46.2 (C2), 51.9 (C1^{III}), 52.0 (C1^{IV}), 56.5 (C1^V), 171.2 (C1' o C1''), 173.8 (C1' o C1'').

EM [DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, (%)] : 199 (35, M-OMe), 217 (7, M-OMe+NH₄⁺), 231 (100, M+H⁺).

17.-SÍNTESI DEL (1R*, 2R*, 3S*)-3-(tert-BUTILDIMETILSILILOXI)CICLOHEX-4-EN-1,2-DICARBOXILAT DE DIMETIL (22)**Procediment**

En un baló de fons rodó de 100 mL de capacitat equipat amb un refrigerant Liebig afegim el dièster **9** (1.031 mg, 4.8 mmol) i el dissolem en 70 mL de clorur de metilè anhidre. S'afegeix l'imidazole (1.041 mg, 15.2 mmol), DMAP (609 mg, 5.0 mmol) i 2.900 g de clorur de *tert*-butildimetilsilil (TBDMSCl, 19 mmol). El sistema es purga amb nitrogen i es porta a reflux durant 4 hores. Un cop s'ha refredat, s'afegeixen 325 mL d'H₂O a la dissolució i s'extreu amb CH₂Cl₂ (2x250 mL). Les fases orgàniques s'ajunten i, un cop assecades amb MgSO₄ anhidre, es porten a sequedat a l'evaporador rotatori i la línia de buit. S'obtenen 1.834 g d'un oli que es purifica per cromatografia en columna *flash* (25 g SiO₂/g de producte, longitud = 6 cm.) emprant mesclres d'hexà/diclorometà i diclorometà/acetat d'etil de polaritat creixent com a eluents. D'aquesta forma s'obtenen 922 mg del producte desitjat (s'elueix amb hexà/diclorometà 1:1), s'observa també la presència de producte de partida en altres fraccions.

Resultats i caracterització

Rendiment= 58 %

Estat físic= Oli taronja.

IR (Film, ν , cm⁻¹): 3033 (Csp²-H, st), 2954-2931-2858 (Csp³-H, st), 1740 (C=O, st), 1654

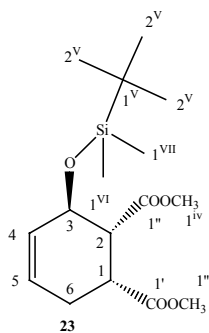
(C=C, st), 1474-1438 (C-C, defor), 1252 (Si-C, defor), 1165, 1096, 837-778 (Si-C, st).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 0.09 (3H, s, H1^{VI} o H1^{VII}), 0.10 (3H, s, H1^{VI} o H1^{VII}), 0.88 (9H, s, H2^{V}), 2.72-2.84 (2H, m, H6), 2.85-2.91 (1H, m, H1), 3.30 (1H, dd, $J_{2-3}=6.4$ Hz, $J_{2-1}=4$ Hz, H2), 3.66 (3H, s, H1^{III} o H1^{IV}), 3.69 (3H, s, H1^{IV} o H1^{III}), 4.53-4.56 (1H, m, H3), 5.53-5.56 (1H, m, H4), 5.80-5.85 (1H, m, H5).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): -4.8 (C1^{VI} o C1^{VII}), -4.7 (C1^{VI} o C1^{VII}), 18.3 (C1^{V}), 25.1 (C6), 25.9 (C2^{V}), 40.3 (C1), 45.8 (C2), 51.5 (C1^{III} o C1^{IV}), 52.3 (C1^{III} o C1^{IV}), 68.0 (C3), 127.3 (C4), 129.0 (C5), 171.7 ($\text{C1}'$ o $\text{C1}''$), 173.6 ($\text{C1}'$ o $\text{C1}''$).

EM (DIP-Cl-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 211 (20, M-TBDMS), 271 (26, M-^tBu), 329 (100, M+H⁺).

18.-SÍNTESI DEL (*1R**, *2R**, *3R**)-3-(*tert*-BUTILDIMETILSILANOLOXI)CICLOHEX-4-EN-1,2-DICARBOXILAT DE DIMETIL (23)



Procediment

En un baló de fons rodó de 100 mL de capacitat equipat amb un refrigerant Liebig afegim el dièster **10** (963 mg, 4.5 mmol) i el dissolem en 70 mL de clorur de metilè anhidre. S'afegeix imidazole (855 mg, 12.6 mmol), *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP, 589 mg, 4.8 mmol) i 2.900 g de clorur de *tert*-butildimetilsilil (TBDMSCl, 19 mmol). El sistema es purga amb nitrogen i es porta a reflux durant 8 hores. Un cop s'ha refredat, s'afegeixen 280 mL d'H₂O a la dissolució i s'extreu amb CH₂Cl₂ (4x200 mL). Les fases orgàniques s'ajunten i, un cop assecades amb MgSO₄ anhidre, es porten a sequedat a l'evaporador rotatori i la línia de buit. S'obtenen 1.686 g d'un oli taronja que es purifica per cromatografia en columna *flash* (20 g SiO₂/g de producte, longitud = 6 cm.) emprant mescleres d'hexà/diclorometà i diclorometà/acetat d'etil de polaritat creixent com a eluents. D'aquesta forma s'obtenen 1.395 g del producte desitjat (s'elueix amb hexà/diclorometà 1:1).

Resultats i caracterització

Rendiment= 93%

Estat físic= Oli taronja.

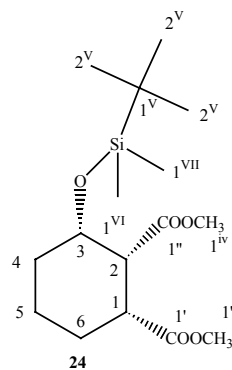
IR (Film, v, cm⁻¹): 3033 (Csp²-H, st), 2954-2931-2896-2858 (Csp³-H, st), 1740 (C=O, st), 1655 (C=C, st), 1472, 1438 (C-C, defor), 1252 (Si-C, defor), 1063 (C-O-Si, st), 837-777 (Si-C, st).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 0.11 (3H, s, H1^{VI} o H1^{VII}), 0.12 (3H, s, H1^{VI} o H1^{VII}), 0.90 (9H, s, H2^{V}), 2.34-2.53 (2H, m, H6), 3.11 (1H, ddd, $J_{1-6A}=10$ Hz, $J_{1-6B}=6.2$ Hz, $J_{1-2}=3.8$ Hz, H1), 3.23 (1H, dd, $J_{2-1}=3.6$ Hz, $J_{2-3}=3.2$ Hz, H2), 3.65 (3H, s, H1^{III} o H1^{IV}), 3.72 (3H, s, H1^{IV} o H1^{III}), 4.59-4.61 (1H, m, H3), 5.68-5.76 (1H, m, H4), 5.80-5.84 (1H, m, H5).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): -4.6 (C1^{VI} o C1^{VII}), -4.2 (C1^{VI} o C1^{VII}), 18.4 (C1^{V}), 25.0 (C6), 26.0 (C2^{V}), 36.2 (C1), 48.8 (C2), 52.0 (C1^{III} o C1^{IV}), 52.1 (C1^{III} o C1^{IV}), 65.6 (C3), 127.5 (C4), 129.1 (C5), 171.7 ($\text{C1}'$ o $\text{C1}''$), 174.6 ($\text{C1}'$ o $\text{C1}''$).

EM (DIP-Cl-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 165 (13, M-CH₃O-OTBDMS), 197 (100, M-OTBDMS), 271 (10, M-^tBu), 315 (1, M-Me) 329 (5, M+H⁺).

19.-SÍNTESI DEL (*1R**, *2R**, *3S**)-3-(*tert*-BUTILDIMETILSILANOLOXI)CICLOHEXIL-1,2-DICARBOXILAT DE DIMETIL (24)



Procediment

En un baló de fons rodó de 250 mL de capacitat equipat amb un refrigerant Liebig afegim el dièster **12** (939 mg, 4.3 mmol) i el dissolem en 70 mL de clorur de metilè anhidre. S'afegeix imidazole (885 mg, 13 mmol), DMAP (525 mg, 4.3 mmol) i 1.715 g de clorur de *tert*-butildimetilsilil (11.3 mmol). El sistema es purga amb nitrogen i es porta a reflux durant 21 hores. Un cop s'ha refredat la reacció, s'afegeixen 280 mL d'H₂O a la dissolució i s'extreu amb CH₂Cl₂ (3x200 mL). Les fases orgàniques s'ajunten i, un cop assecades amb MgSO₄ anhidre, es porten a sequedat a l'evaporador rotatori i la línia de buit. S'obtenen 1.791 g d'un oli taronja que es purifica per cromatografia en columna *flash* (25 g SiO₂/g de producte, diàmetre de columna = 5 cm.) emprant mescleres d'hexà/diclorometà i diclorometà/acetat d'etil de polaritat creixent

com a eluents. D'aquesta forma s'obtenen 1.213 g del producte desitjat (s'elueix amb diclorometà/acetat d'etil 1:1).

Resultats i caracterització

Rendiment=84%

Estat físic= Oli taronja.

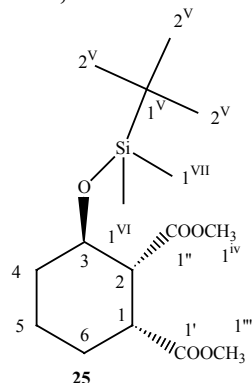
IR (Film, ν , cm^{-1}): 2952-2860 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1739 (C=O , st), 1438 (C-C , defor), 1250 (Si-C , defor), 1198, 1179, 1150, 1102, 1025 (C-O-Si , st), 837 (Si-O , st.), 778 (Si-C , st).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 0.05 (3H, s, H1^{VI} o H1^{VII}), 0.06 (3H, s, H1^{VI} o H1^{VII}), 0.86 (9H, s, H2^{V}), 1.25-1.32 (1H, m, H5A), 1.56-1.64 (1H, m, H4A), 1.72-1.80 (1H, m, H6A), 1.84-1.93 (2H, m, H4B , H5B), 2.14 (1H, ddd, $J_{6\text{B-1}}=12.6$ Hz, $J_{6\text{B-6A}}=J_{6\text{B-5}}=4.4$ Hz, H6B), 2.55 (1H, dt, $J_{1-6\text{B}}=12$ Hz, $J_{1-2}=4.4$ Hz, H1), 3.13 (1H, dd, $J_{2-1}=J_{2-3}=5$ Hz, H2), 3.66 (3H, s, H1^{III} , H1^{IV}), 3.79 (1H, ddd, $J_{3-4\text{A}}=7.7$ Hz, $J_{3-2}=J_{3-4\text{B}}=5.2$ Hz, H3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): -4.7 (C1^{VI} o C1^{VII}), -4.6 (C1^{VI} o C1^{VII}), 18.2 (C1^{V}), 23.0 (C5), 23.6 (C6), 25.8 (C2^{V}), 30.5 (C4), 44.0 (C1), 48.1 (C2), 51.3 (C1^{III} o C1^{IV}), 52.1 (C1^{III} o C1^{IV}), 71.3 (C3), 172.8 ($\text{C1}'$ o $\text{C1}''$), 173.9 ($\text{C1}'$ o $\text{C1}''$).

EM (DIP-CI- NH_3 , 70 eV, 150°C, m/z, %): 273 (10, $\text{M}^+\text{-Bu}$), 300 (6, M-OCH_3), 332 (100, $\text{M}+\text{H}^+$).

20.-SÍNTESI DEL (1R*, 2R*, 3R*)-3-(tert-BUTILDIMETILSILANOLOXI)CICLOHEXIL-1,2-DICARBOXILAT DE DIMETIL (25)



Procediment

En un baló de fons rodó de 250 mL de capacitat equipat amb un refrigerant Liebig afegim el dièster **13** (1.177 g, 5.5 mmol) i el dissolem en 86 mL de clorur de metilè anhidre. S'afegeix imidazole (1.130 g, 17 mmol), DMAP (689 mg, 5.6 mmol) i 2.525 g de clorur de tert-butildimetilsilil (TBDMSCl, 17 mmol). El sistema es purga amb nitrogen i es porta a reflux durant 31 hores. Veient com en els controls per CCF la reacció avança de forma molt lenta, s'addicionen 658 mg (4.4 mmol) de TBDMSCl i 716 mg (5.6 mmol) més de DMAP i es manté

el reflux durant 48 hores més. Un cop s'ha refredat la reacció, s'afegeixen 350 mL d' H_2O a la dissolució i s'extreu amb CH_2Cl_2 (3x250 mL). Les fases orgàniques s'ajunten i, un cop assecades amb MgSO_4 anhidre, es porten a sequedat a l'evaporador rotatori i la línia de buit. S'obtenen 1.906 g d'un oli taronja que es purifica per cromatografia en columna *flash* (20 g SiO_2/g de producte, diàmetre de columna = 5 cm.) emprant mescles d'hexà/diclorometà i diclorometà/acetat d'etil de polaritat creixent com a eluents. D'aquesta forma s'obtenen 1.390 g del producte desitjat (s'elueix amb diclorometà/acetat d'etil 1:1).

Resultats i caracterització

Rendiment= 77%

Estat físic= Oli taronja.

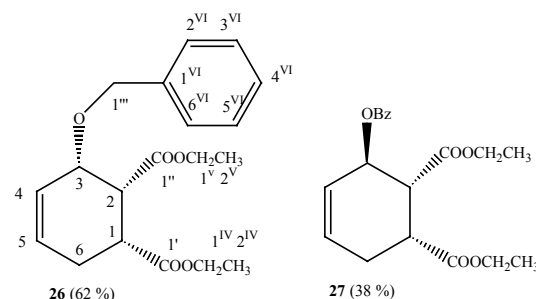
IR (Film, ν , cm^{-1}): 2958-2906-2864 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1744 (C=O , st), 1436 (C-C , defor), 1254 (Si-C , defor), 1200, 1146, 1125, 1102, 1081 (C-O-Si , st), 1032, 836 (Si-O , st.), 778 (Si-C , st).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 0.08 (3H, s, H1^{VI} o H1^{VII}), 0.09 (3H, s, H1^{VI} o H1^{VII}), 0.89 (9H, s, H2^{V}), 1.41-1.58 (2H, m, H4), 1.64-1.82 (3H, m, H5 , H6A), 1.89-1.97 (1H, m, H6B), 2.92 (1H, ddd, $J_{1-6}=11.2$ Hz, $J_{1-2}=J_{1-6}=4$ Hz, H1), 3.08 (1H, dd, $J_{2-1}=J_{2-3}=4$ Hz, H2), 3.67 (3H, s, H1^{III} o H1^{IV}), 3.68 (3H, s, H1^{IV} o H1^{III}), 4.38 (1H, dd, $J_{3-4\text{A}}=7$ Hz, $J_{3-2}=3.8$ Hz, H3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): -4.9 (C1^{VI} o C1^{VII}), -4.6 (C1^{VI} o C1^{VII}), 18.2 (C1^{V}), 19.2 (C5), 24.2 (C6), 26.0 (C2^{V}), 30.4 (C4), 40.0 (C1), 50.0 (C2), 51.8 (C1^{III} o C1^{IV}), 51.9 (C1^{III} o C1^{IV}), 67.8 (C3), 172.4 ($\text{C1}'$ o $\text{C1}''$), 175.3 ($\text{C1}'$ o $\text{C1}''$).

EM (DIP-CI- NH_3 , 70 eV, 150°C, m/z, %): 199 (55, M-OTBDMS), 273 (18, $\text{M}^+\text{-Bu}$), 332 (100, $\text{M}+\text{H}^+$).

21.-SÍNTESI DEL 3-BENZOLOXI-CICLOHEX-4-EN-1,2-DICARBOXILAT DE DIETIL (26 i 27)



Procediment

En un baló de 25 mL de capacitat ben sec, s'afegeixen 106 mg (0.44 mmol) d'una mescla dels productes **14** (62%) i **15** (38%), 2 mL de clorur de metilè anhidre, 0.53 mL (4.4 mmol) de

bromur de benzil (acabat de percolar a través d'alúmina) i agitem el sistema durant 30 min Llavors s'afegeixen 410 mg (1.8 mmol) d'òxid de plata(I). El sistema es purga amb nitrogen, es protegeix de la llum amb paper d'alumini i es deixa agitar a temperatura ambient mentre es controla per CCF. Als 7 dies de reacció, filtrem el cru a través de Celite® i evaporem el dissolvent a l'evaporador rotatori. Obtenim 705 mg d'un oli que es destil·la durant tres hores al forn de boles (p=0.3 mmHg, T=50-70°C) per eliminar l'excés de bromur de benzil. El bromur de benzil destil·la, mentre que el nostre producte, no, així, se separen 360 mg de l'excés de bromur de benzil i els 330 mg de producte que no ha destil·lat es purifiquen per cromatografia en columna *flash* (78 g SiO₂/g de producte, longitud=8 cm.) eluint amb mesclades d'hexà/acetat d'etil de polaritat creixent obtenint 254 mg d'una fracció mescla de producte benzilat, bromur de benzil i èter benzílic (s'elueix amb hexà/acetat d'etil 8:2) i 18.2 mg de producte benzilat pur (s'elueix també amb hexà/acetat d'etil 8:2), a més d'altres fraccions amb els dièsters de partida com a producte majoritari. Els 254 mg de mescla es tornen a purificar per columna (65 g SiO₂/g producte, longitud=12 cm.), obtenint 67.4 mg més de producte benzilat pur.

Resultats i caracterització

Rendiment= 59%

Estat físic= Oli incolor.

IR (Film, ν , cm⁻¹): 3089-3064-3033 (Csp²-H, st), 2981-2927 (Csp³-H, st), 1735 (C=O, st), 1457 (C-C, defor), 1299, 1185, 1096 (C-O, st), 1038, 699.

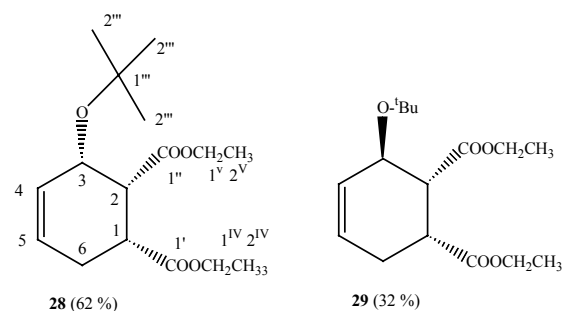
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm), **26**: 1.20-1.28 (6H, m, H₂^{IV}, H₂^V), 2.33-2.55 (2H, m, H₆), 2.79-2.84 (1H, m, H₁), 3.56-3.58 (1H, s, H₂), 4.08-4.20 (4H, m, H₁^{IV}, H₁^V), 4.30-4.36 (1H, m, H₃), 4.58-4.66 (2H, m, H₁^{III}), 5.83-5.88 (1H, m, H₄), 5.92-5.95 (1H, m, 5), 7.34-7.37 (5H, m, H₂^{VI}, H₃^{VI}, H₄^{VI}, H₅^{VI}, H₆^{VI}). **27**: 1.20-1.28 (6H, m, H₂^{IV}, H₂^V), 2.33-2.55 (2H, m, H₆), 3.06-3.11 (1H, m, H₁), 3.42-3.46 (1H, s, H₂), 4.08-4.20 (4H, m, H₁^{IV}, H₁^V), 4.21-4.29 (1H, m, H₃), 4.80 (1H, s, H₁^{III}A), 4.86 (1H, s, H₁^{III}B), 5.71-5.68 (1H, d, J_{5,4}=10.8 Hz, H₅), 5.83-5.87 (1H, m, H₄), 7.34-7.37 (5H, m, H₂^{VI}, H₃^{VI}, H₄^{VI}, H₅^{VI}, H₆^{VI}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm), **26**: 14.3 (C₂^{IV} o C₂^V), 14.4 (C₂^{IV} o C₂^V), 25.1 (C₆), 40.1 (C₁), 43.0 (C₂), 60.8 (C₁^{IV} o C₁^V), 60.9 (C₁^{IV} o C₁^V), 71.0 (C₁^{III}), 74.0 (C₃), 126.6 (C₂^{VI}, C₃^{VI}, C₄^{VI}, C₅^{VI}, o C₆^{VI}), 127.8 (C₄), 128.5 (C₂^{VI}, C₃^{VI}, C₄^{VI}, C₅^{VI} o C₆^{VI}), 128.6 (C₂^{VI}, C₃^{VI}, C₄^{VI}, C₅^{VI}, o C₆^{VI}), 130.9 (C₅), 138.5 (C₁^{VI}), 171.3 (C₁^o o C₁^{II}), 173.8 (C₁^o o C₁^{II}). **27**: 14.3

(C₂^{IV} o C₂^V), 14.4 (C₂^{IV} o C₂^V), 25.5 (C₆), 36.8 (C₁), 45.0 (C₂), 60.5 (C₁^{IV} o C₁^V), 61.1 (C₁^{IV} o C₁^V), 71.4 (C₁^{III}), 72.0 (C₃), 126.6 (C₄), 127.9 (C₅), 128.1 (C₂^{VI}, C₃^{VI}, C₄^{VI}, C₅^{VI}, o C₆^{VI}), 128.3 (C₂^{VI}, C₃^{VI}, C₄^{VI}, C₅^{VI}, o C₆^{VI}), 128.6 (C₂^{VI}, C₃^{VI}, C₄^{VI}, C₅^{VI}, o C₆^{VI}), 138.5 (C₁^{VI}), 170.8 (C₁^o o C₁^{II}), 173.1 (C₁^o o C₁^{II}).

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 225 (100, M-OBz), 333 (61, M+H⁺), 350 (15, M+NH₄⁺).

22.-SÍNTESI DEL 3-*tert*-BUTOXI-CICLOHEX-4-EN-1,2-DICARBOXILAT DE DIETIL (28 I 29)



Procediment

En un baló de 25 mL de capacitat ben sec, s'afegeix 114 mg (0.47 mmol) d'una mescla dels productes **14** (62%) i **15** (38%), 2 mL de clorur de metilè anhidre, 0.55 mL (4.8 mmol) de bromur de *tert*-butil i agitem el sistema durant 15 min Llavors s'afegeixen 220 mg (1.8 mmol) d'òxid de plata(I). El sistema es purga amb nitrogen, es protegeix de la llum amb paper d'alumini i es deixa agitar a temperatura ambient mentre es controla per CCF. Als 9 dies de reacció, filtrem el cru a través de Celite® i evaporem el dissolvent a l'evaporador rotatori. Obtenim 102.2 mg d'un oli groc que es purifica per cromatografia en columna *flash* (90 g SiO₂/g de producte, longitud=11 cm.) eluint amb mesclades d'hexà/acetona de polaritat creixent. S'obtenen 38.3 mg de producte desitjat (s'elueix amb hexà/acetona 9:1), a més d'altres fraccions amb el dièster de partida com a producte majoritari.

Resultats i caracterització

Rendiment= 27%

Estat físic= Oli incolor.

IR (Film, ν , cm⁻¹): 3070 (Csp²-H, st), 2977-2960 (Csp³-H, st), 1735 (C=O, st), 1654 (C=C, st), 1559, 1457 (C-C, defor), 1389, 1366, 1297, 1194, 1071 (C-O, st), 1040.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm), **27**: 1.22 (9H, s, H₂^{III}), 1.22-1.29 (6H, m, H₂^{IV}, H₂^V), 2.54-2.61 (1H, m, H₆A), 2.72-2.78 (1H, m, H₆B), 2.80-2.87 (1H, m, H₂), 3.24-3.30 (1H, m,

H1), 4.05-4.23 (4H, m, H1^{IV}, H1^V), 4.33-4.42 (1H, m, H3), 5.50 (1H, dd, $J_{4,5}=5.2$ Hz, $J_{4,3}=2$ Hz, H4), 5.67 (1H, ddd, $J_{5,6A}=6.7$ Hz, $J_{5,4}=5.2$ Hz, $J_{5,6B}=2.8$ Hz, H5). **28**: 1.27 (9H, s, H2^{III}), 1.22-1.29 (6H, m, H2^{IV}, H2^V), 2.25-2.31 (1H, m, H6A), 2.34-2.51 (1H, m, H6B), 3.24-3.30 (2H, m, H1, H2), 4.05-4.23 (4H, m, H1^{IV}, H1^V), 4.33-4.42 (1H, m, H3), 5.81-5.92 (2H, m, H4, H5).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm), **27**: 14.3 (C2^{IV} o C2^V), 14.6 (C2^{IV} o C2^V), 24.4 (C6), 28.2 (C2^{III}), 36.1 (C1), 41.1 (C2), 60.1 (C1^{IV} o C1^V), 61.0 (C1^{IV} o C1^V), 65.0 (C3), 74.6 (C1^{III}), 127.0 (C4), 129.0 (C5), 171.3 (C1' o C1''), 173.2 (C1' o C1''). **28**: 14.3 (C2^{IV} o C2^V), 14.4 (C2^{IV} o C2^V), 24.8 (C6), 28.5 (C2^{III}), 48.2 (C1 o C2), 48.5 (C1 o C2), 60.7 (C1^{IV} o C1^V), 60.8 (C1^{IV} o C1^V), 67.3 (C3), 75.0 (C1^{III}), 127.7 (C4), 129.5 (C5), 171.4 (C1' o C1''), 174.2 (C1' o C1'').

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 225 (89, M-O^tBu), 243 (100, M-^tBu), 299 (50, M+H⁺).

IV.1.1.2.-SÍNTESI DE LES AMINES **33**, **37**, **41**, **45**, **49**, **53**, **57**, **62**, **63**, **67** i **72**

Un cop obtinguts els productes de partida anteriors, la síntesi via azida de les diamines es portà a terme en condicions similars per al conjunt de diamines amb un esquelet de ciclohexà. Així, en aquest apartat es descriurà un protocol comú per a aquesta ruta sintètica i es mostraran els resultats en dues taules (una per als compostos amb esquelet ciclohexà sense substituents i una altra per als compostos substituïts en la posició 3 de l'anell), després de la caracterització de tots els productes que es van obtenir, es dedicarà un espai a la síntesi de les diamines **75**, **76** i **79**, que necessitaren d'algunes reaccions addicionals per portar-se a terme. En l'apartat de protocols, també s'inclou el protocol per a la síntesi directa de la diamina **42** per reacció de Mitsunobu.

Protocols experimentals

Etapa 1: Reducció de dièster a dialcohol

En un baló de 3 boques en forma de cor de 100 mL de capacitat ben sec equipat amb un refrigerant Dimroth, afegim 35 mL de tetrahidrofurà anhidre i es purga el sistema amb nitrogen, posteriorment s'afegeixen 811 mg (21 mmol) d'hidrur de liti i alumini i es refreda amb un bany de gel/aigua. El dièster **2** (959 mg, 4.8 mmol) s'addiciona via cànula dissolt en 5 mL de THF, després es renta el baló que contenia el dièster amb més THF (2x5 mL). S'observa bombolleig durant l'addició del dièster i un cop aquesta ha acabat retirem el bany de gel/aigua i

deixem la mescla agitant-se a temperatura ambient, la reacció es controla per CCF i, passades 6 hores es procedeix a la destrucció de l'excés d'hidrur mitjançant l'addició, lenta i sota bany de gel/aigua, de 3 mL d'aigua freda. Un cop s'observa la formació d'un precipitat blanc corresponent a l'hidròxid d'alumini, la solució es filtra via cànula i s'asseca amb MgSO₄ anhidre i es filtra. Un cop la solució s'ha portat a sequedat (mitjançant l'evaporador rotatori i la línia de buit), s'obtenen 613 mg d'un oli vermellós (R= 90%) corresponent al diol **30**.

Etapa 2: Formació del dimessilat

Es dissolen 3.365 g (23.7 mmol) del diol **30** en 45 mL, de clorur de metilè anhidre en un baló de 250 mL de capacitat i es purga el sistema amb nitrogen. Seguidament s'afegeixen 90 mL més de CH₂Cl₂ i 7 mL de trietilamina (50 mmol), s'incorpora un bany de gel/sal de tal forma que la temperatura es manté entre -6 i -9 °C durant tota la reacció. Durant 40 min s'addiciona gota a gota el clorur de messil (6mL, 77.5 mmol) a la solució i aquesta pren coloració blanca, deixem agitar 10 min més i controlem per CCF, veient que no s'aprecia la presència de producte de partida. La mescla es renta amb 60 mL de les següents solucions (refredades amb un bany de gel/aigua): H₂O, HCl (solució aquosa al 10 % en massa), NaHCO₃ (solució aquosa saturada), NaCl (solució aquosa saturada). Després la fase orgànica s'asseca (MgSO₄ anhidre) i es filtra abans d'eliminar-ne el dissolvent a l'evaporador rotatori i a la línia de buit (per eliminar el clorur de messil que no ha reaccionat). S'obtenen 6.105 g d'un sòlid blanc corresponent al producte **31** (R= 87 %).

Alternativa de síntesi

Aquest mètode només es va provar en la obtenció del compost **31** així com en una prova per obtenir el compost aromàtic messilat **38** que va donar com a resultat la sal de dipiridini **40**:

En un baló de 25 mL es dissolen 0.518 g (3.6 mmol) del diol **30** en 11 mL de piridina seca. S'afegeix un bany de gel/aigua i, gota a gota, s'addicionen 1.3 mL (16.6 mmol) de clorur de messil. La reacció es controla per CCF i a les 5 hores s'aboca sobre una solució de 11 mL d'àcid clorhídric al 37% i 107.5 g d'aigua de gel. La mescla s'agita durant una hora més, formant-se un precipitat marró. Filtrem la solució al buit emprant un embut de buchner i rentant el sòlid marró diversos cops amb aigua freda, fins que queda blanc. El sòlid es guarda tota la nit al dessecador (utilitzant P₂O₅ com agent dessecant) obtenint finalment 571 mg

d'un sòlid blanc corresponent al producte **31** (R= 53 %).

Etapa 3: Formació de la diazida

En un matràs de 25 mL de capacitat s'afegeix el dimessilat **31** (557 mg, 1.9 mmol) i 10 mL de dimetilsulfòxid, s'addiciona al sistema un refrigerant Dimroth i es purga amb nitrogen. Amb una espàtula de tefló, s'addicionen 386 mg (5.9 mmol) d'azida sòdica. El sistema s'escalfa a 120 °C durant 22 hores, moment en el qual les anàlisis per CCF del cru de reacció ens donen resultats satisfactoris. La solució es refreda i es dilueix amb 150 mL d'acetat d'etil, es renta amb aigua (3x100mL) i una solució aquosa saturada de clorur de sodi (100 mL). La fase orgànica s'asseca (MgSO₄) i es filtra abans d'eliminar-ne el dissolvent a l'evaporador rotatori fins obtenir 288 mg d'un oli de color vermell intens corresponent a la diazida **32** (R= 80%).

Etapa 4: Obtenció de la diamina

En un baló de 3 boques amb forma de cor de 100 mL de capacitat ben sec equipat amb un refrigerant Dimroth, s'addiciona via cànula la diazida **32** (1.120 g, 5.8 mmol) dissolta en 20 mL de THF anhidre sobre una dissolució de 50 mL de THF i 987 mg (24.7 mmol) de LiAlH₄. La reacció es porta a reflux sota atmosfera inert durant 4 hores i es controla per CCF. Seguidament es refreda la dissolució i es procedeix a la destrucció de l'excés d'hidrur, que es realitza sota bany de gel/aigua amb una solució aquosa d'hidròxid de sodi al 6 %, un cop s'observa la precipitació del residu d'alumini el contingut del baló es filtra via cànula i després s'extreu el residu sòlid amb THF (4x20 mL). Les fraccions orgàniques, unides, s'assequen amb sulfat de magnesi anhidre, es filtren i se'n elimina el dissolvent a l'evaporador rotatori, obtenint 723 mg d'un oli groc que es purifica per cromatografia en columna *flash* (30 g de SiO₂/g de producte, longitud de columna=9 cm) eluint amb mesclures d'etanol/amoníac de polaritat creixent. La diamina s'elueix amb etanol/NH₃ 7:3 i se n'obtenen 510.4 mg.

Obtenció de la diamina **42** a partir de l'alcohol **38** per reacció de Mitsunobu

-Preparació de l'àcid hidrazoic

Sobre una suspensió de 1.19 mg de NaN₃ (18 mmol) en 1.2 mL d'aigua, s'addicionen 7.2 mL de benzè i s'agita la mostra a 0° C (aquesta congela parcialment), seguidament s'afegeixen

lentament 0.52 mL d'H₂SO₄ (9.3 mmol) concentrat tot controlant que la temperatura de la reacció es mantingui per sota del 10 °C. Acabada l'addició, es transvasa el cru a un embut de decantació i se separen les dues fases. La fase orgànica s'asseca amb MgSO₄. Per comprovar la concentració de l'àcid obtingut, s'agita un petit volum de la fase orgànica en aigua i aquesta fase aquosa es valora un mínim de 3 cops amb una solució estandarditzada d'hidròxid de sodi emprant fenoftaleïna com a indicador. En el nostre cas s'obté una dissolució de concentració 0.96 M que es guarda en el congelador fins a ser utilitzada.

-Reacció de Mitsunobu-Staudinger

En un baló de 10 mL de capacitat ben sec, equipat amb un refrigerant Liebig, s'addicionen 64 mg (0.46 mmol) del diol **38** i 0.25 mL de THF anhidre. Un cop dissolt el diol, s'addicionen 1.15 mL de la solució d'àcid hidrazoic en benzè preparada anteriorment i 203 mg de azodicarboxilat de diisopropil (DIAD) dissolt en 0.5 mL de THF. Via cànula s'addiciona la trifenilfosfina (577 mg, 2.2 mmol) dissolta en 2 mL de THF (després es renta el baló amb 1 mL més de THF). S'aprecia bombolleig i escalfament del baló en addicionar la fosfina, així com un aclariment del color de la reacció. Després d'una hora de reacció, s'escalfa el cru a 60 °C. A les 3 h d'escalfament, i mantenint la calefacció, s'addicionen 0.1 mL d'H₂O i es manté la calefacció entre 50 i 60 °C 3 h més, moment en el qual es refreda i es porta a sequedat. El residu obtingut es dissol amb 5.7 mL de diclorometà i 5 mL d'HCl 1N. Se separen les fases i se segueix treballant amb l'aquosa, que es porta a sequedat i es torna a dissoldre en 7 mL d'aigua i 3 mL d'una solució aquosa d'hidròxid de sodi al 6 %. Aquesta solució s'extreu amb diclorometà (5x10 mL) i acetat d'etil (3x10 mL). La fase orgànica, un cop assecada i evaporada, està formada per 33 mg d'un oli que corresponen a 0.2 mmol (27 mg) de la diamina i 0.02 mmol (6 mg) d'òxid de trifenilfosfina.

Taula de resultats

En les següents pàgines es descriuen les condicions i resultats d'aquesta síntesi per als diversos adductes utilitzats. L'entrada de cada etapa de la ruta sintètica està dividida en 4 parts; el rendiment, que indica el rendiment (R), la quantitat de matèria obtinguda així com el número d'identificació del compost, el temps de reacció (t_r), expressat en hores, la relació molar entre els reactius (Rel. Mol., es representa

sempre amb el primer número corresponent a l'adducte, el segon, respectivament, als equivalents de LiAlH_4 , $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, NaN_3 i LiAlH_4 i en el cas de l'etapa 2, el tercer correspon als equivalents de trietilamina) i la concentració del reactiu ($[\]_{\text{react.}}$), referida al corresponent adducte de la ruta sintètica expressada en g per mL de dissolvent. Les altres condicions de reacció, si no es diu el contrari, són iguals a les descrites en el protocol model.

Taula IV.1. Resultats de la síntesi via azida de les diamines **32**, **36** i **40**.

Adducte	Reducció a diol (X = OH)			Messilació (X = OSO ₂ CH ₃)			Azidació (X = N ₃)			Reducció a diamina (X = NH ₂)						
	R	t _r (h)	Rel. Mol.	Y _{react.} (g/mL)	R	t _r (h)	Rel. Mol.	Y _{react.} (g/mL)	R	t _r (h)	Rel. Mol.	Y _{react.} (g/mL)	R	t _r (h)	Rel. Mol.	Y _{react.} (g/mL)
	90 % 0.61 g 30	6.5	1:4	0.019	87 % 6.1 g 31	1	1:3:2	0.037	80 % 0.29 g 32	21.5	1:3:1	0.056	62 % 0.51 g 33	4	1:4	0.016
	79 % ^a 2.5 g 34	4.5	1:4	0.054	77 % 1.95 g 35	0.7	1:3:4:1:8	0.030	86 % 1.6 g 36	22	1:3	0.053	62 % 0.56 g 37	3.5	1:4:3	0.015
	69 % 3 g 38	4.5	1:4:4	0.066	27 % ^b 2 g 39	1	1:4:3	0.039	72 % 0.9 g 41	18.5	1:5	0.026	55 % 0.026 g 42	4	1:5	0.020

^a La reacció de reducció a diol es va portar a terme amb una mescla *cis/trans* 60/40 que després se separà per cromatografia en columna.

^b Producte no aïllat, rendiment calculat a partir de RMN. Amb l'alternativa de síntesi descrita al protocol, s'obté un 70 % del producte **40**.

Taula IV.2. Resultats de la síntesi via azida de les diamines 3-oxo-substituídes.

Adducte	Reducció a diol (X = OH)				Messilació (X = OSO ₂ CH ₃)				Azidació (X = N ₃)				Reducció a diamina (X = NH ₂)			
	R	t _r (h)	Rel. Mol.	[I] _{react.} (g/mL)	R	t _r (h)	Rel. Mol.	[I] _{react.} (g/mL)	R	t _r (h)	Rel. Mol.	[I] _{react.} (g/mL)	R	t _r (h)	Rel. Mol.	[I] _{react.} (g/mL)
	87 % 0.6 g 43	2	1:4.7	0.017	76 % 0.9 g 44	1.5	1:2:2.1	0.035	80 % 0.4 g 45	17. 5	1:4.4	0.063	34 % 0.98 g 46	4.5	1:6.5	0.010
	99 % 0.8 g 47	1.5	1:4	0.017	50 % 0.5 g 48	1	1:3:2.3	0.035	40 % 0.1 g 49	20	1:3	0.062	59 % 0.060 g 50	5	1:4	0.022
	94 % 0.7 g 51	4	1:4	0.024	62 % 0.8 g 52	1	1:3.3:2.4	0.034	50 % 0.27 g 53	20	1:3	0.067	33 % 0.069 g 54	5	1:4	0.025
	85 % 0.55 g 55	4	1:4	0.025	54 % 0.57 g 56	1	1:3.1:2.4	0.034	20 % 0.08 g 57	20	1:3	0.070	90 % 0.056 g 58	5	1:3.9	0.020
	88 % 1.0 g 59	0.8	1:3	0.020	89 % ^a 1.4 g 60	1	1:3.1:1.9	0.050	90 % 1.0 g ^b 61+62	21	1:3.8	0.050	66 % 0.4 g 63+64	1	1:6	0.012
	96 % 1.1 g 65	0.7	1:3.2	0.023	90 % ^a 1.6 g 66	1.5	1:3.4:2.2	0.032	82 % 0.92 g 67	21	1:4.6	0.038	62 % 0.47 g 68	2.3	1:5	0.013
	46 % ^c 1.5 g 69	0.7	1:2.1	0.072	62 % ^a 2.1 g 71	0.8	1:2.4:2	0.031	21 % ^d 0.17 g 72	20	1:5	0.036	72 % 0.08 g 73	3	1:4.4	0.053
	36 % ^e 0.43 g 74	0.3	1:3.1	0.008												

^a En aquest cas no es portà a terme el rentat amb àcid aquós per evitar desprotecció del grup *tert*-butildimetilsilil (se substituï per un rentat addicional amb aigua).

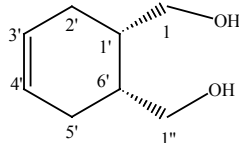
^b S'observa un 60 % de desprotecció de l'azida (producte **61**), en la reacció següent s'utilitzarà aquesta mescla de producte protegit (**61**) i desprotegit (**62**).

^c Aquesta reacció es realitzà a -20 °C i s'obtingué el producte protegit amb TBDMS **69** juntament amb un 49 % de producte desprotegit **70** (el rendiment està referit a la quantitat de producte protegit). Aquest mescla no es va poder purificar degut a la seva reactivitat.

^d S'obté un producte de ciclació en lloc de la diazida esperada.

^e Aquesta reacció es realitzà a -20 °C, tot i això només s'obtingué el producte desprotegit **74** amb el que no es pogué seguir amb la síntesi.

Caracterització dels compostos 29-72

(1*S, 6*R**)-(6-HIDROXIMETILCICLO-
HEX-3-ENIL)METANOL (30)**

30

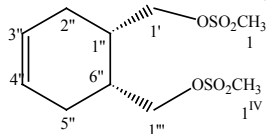
Estat físic= Oli vermell molt viscos, solidifica a 4°C.

IR (Film, ν , cm^{-1}): 3357 (O-H, st), 3026 (Csp^2 -H, st), 2894 (Csp^3 -H, st), 1646 (C=C, st), 1439 (C-C, defor), 1335, 1165 (C-O, st), 1034 (C-O, st as), 664.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1.67-1.70 (2H, m, H1', H6'), 2.00-2.20 (4H, m, H2', H5'), 3.55-3.62 (2H, m, H1A, H1''A), 3.68-3.80 (2H, m, HB, H1''B), 5.62 (2H, s, H3', H4').

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 27.2 (C1', C6'), 38.0 (C2', C5'), 64.3 (C1, C1'')125.8 (C3', C4').

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 109 (2, M-2OH+H⁺), 124 (2, M-H₂O), 143 (36, M+H⁺), 160 (100, M+NH₄⁺).

(1*S, 6*R**)-METANSULFONAT DE 6-
METANSULFONILOXIMETILCICLO-
HEX-3-ENILMETIL (31)**

31

Estat físic= Sòlid blanc amb un lleuger to marró.

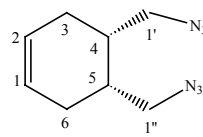
Pf= 81-82°C (aigua)

IR (Film, ν , cm^{-1}): 3031 (Csp^2 -H, st), 2939-2850 (Csp^3 -H, st), 1466 (C-C, defor) 1349-1173 (CSO_2 -O-C, st), 982, 953 (C-O, st), 670.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1.97-2.29 (4H, m, H2'', H5''), 2,43 (2H, t, $J_{1''-1'}=5.4$ Hz, H4, H5), 3.04 (6H, s, H1, H1^{IV}), 4.17 (2H, dd, $J_{1'A-1'B}=9.9$ Hz, $J_{1'A-1''}=6.9$ Hz, H1'A, H1''A), 4.29(2H, dd, $J_{1'B-1'A}=10.2$ Hz, $J_{1'B-1''}=7.2$ Hz, H1'B, H1''B), 5.67 (2H, s, H4'', H3'').

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ , ppm):26.0 (C2'', C5''), 34.0 (C1'', C6''), 37.4 (C1, C1^{IV}), 69.9 (C1, C1'), 124.8 (C3'', C4'').

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 108 (1, M-2SO₃CH₃), 316 (100, M+NH₄⁺).

(4*S, 5*R**)-4,5-BIS(AZIDOMETIL)-
CICLOHEX-1-EN (32)**

32

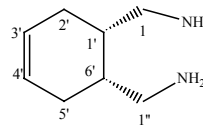
Estat físic= Oli vermell

IR (Film, ν , cm^{-1}): 3029 (Csp^2 , st), 2921 (Csp^3 , st), 2097 (-N=N=N, st), 1645 (C=C, st), 1449 (C-C defor), 1270 (-N=N=N, st as), 990, 920.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1.90-2.23 (6H, m, H3, H4, H5, H6), 3.21-3.41 (4H, m, H1', H1''), 5.64 (2H, s, H1, H2).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 27.3 (C4, C5), 34.8 (C3, C6), 52.4 (C1', C1''), 124.9 (C1, C2).

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 137 (100, M-2N₂+H⁺), 165 (3, M-N₂+H⁺), 210 (1, M+NH₄⁺).

(1*S, 6*R**)-(6-AMINOMETILCICLOHEX-3-
ENIL)METILAMINA (33)**

33

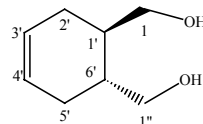
Estat físic= Oli marró.

IR (Film, ν , cm^{-1}): 3342 (N-H, st), 3022 (Csp^2 -H, st), 2906 (Csp^3 -H, st), 1654 (C=C, st), 1576, 1490 (N-H, defor), 1430 (C-C, defor), 1324 (C-N, st), 1138, 668.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1.80-2.01 (2H, m, H1', H6'), 2.10-2.13 (4H, m, H2', H5'), 2.58-2.74 (4H, m, H1, H1''), 5.63 (2H, t, $J_{3-2}=1.6$ Hz, H3', H4').

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 27.7 (C1', C6'), 38.8 (C2', C5'), 42.3 (C1, C1''), 125.9 (C3', C4').

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 125 (4, M-NH₂+H⁺), 141 (100, M+H⁺).

(1*R, 6*R**)-(6-HIDROXIMETILCICLO-
HEX-3-ENIL)METANOL (34)**

34

Estat físic= Oli groc que solidifica a 4°C formant un sòlid blanc.

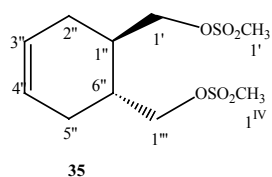
IR (Film, ν , cm^{-1}): 3361 (O-H, st), 3026 (Csp^2 -H, st), 2894 (Csp^3 -H, st), 1652 (C=C, st), 1470-1438 (C-C, defor), 1235, 1189, 1069 (C-O, st), 959, 666.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.68-1.71 (2H, m, H1', H6'), 1.84-1.90 (2H, m, H2'A, H5'A), 1.98-2.06 (2H, m, H2'B, H5'B), 3.60 (2H, d, $J_{1A-1B}=11$ Hz, H1A, H1"A), 3.74 (2H, d, $J_{1B-1A}=11$ Hz, H1B, H1"B), 5.66 (2H, d, $J_{3'-2'A}=2.8$ Hz, H3', H4').

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 28.8 (C2', C5'), 39.9 (C1', C6'), 66.5 (C1, C1"), 126.2 (C3', C4').

EM (DIP-CI-CH₄, 70 eV, 150°C, m/z, %): 107(100, M-OH-H₂O), 125 (56, M-OH), 143 (54, M+H⁺), 285 (17, 2M+H⁺).

(1R*, 6R*)-METANSULFONAT DE 6-METANSULFONILOXIMETIL-CICLOHEX-ENILMETIL (35)



Estat físic= Sòlid blanc.

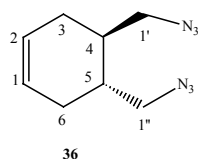
IR (Film, ν, cm⁻¹): 3027 (Csp²-H, st), 2988-2979-2905-2851 (Csp³-H, st), 1345-1173 (CSO₂-O-C, st), 976, 934 (C-O, st), 683, 675.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 2.00-2.06 (4H, m, H2"A, H5"A), 2.16-2.24 (4H, H1", H2"B, H5"B, H6"), 3.04 (6H, s, H1, H1^{IV}), 4.23 (2H, dd, $J_{1'A-1'B}=10$ Hz, $J_{1'A-1''}=5.2$ Hz, H1'A, H1"A), 4.28(2H, dd, $J_{1'B-1'A}=10$ Hz, $J_{1'B-1''}=5.2$ Hz, H1'B, H1"B), 5.66 (2H, t, $J_{1-6}=1.6$ Hz, H3", H4").

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 26.1 (C2", C5"), 33.9 (C1", C6"), 37.6 (C1, C1^{IV}), 71.0 (C1', C1'''), 125.0 (C3", C4").

EM (DIP-CI-CH₄, 70 eV, 150°C, m/z, %): 107 (100, M-2HSO₃CH₃+H⁺), 299 (10, M+H⁺).

(4R*, 5R*)-4,5-BIS(AZIDOMETIL)-CICLOHEX-1-EN (36)



Estat físic= Oli vermell.

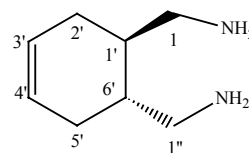
IR (Film, ν, cm⁻¹): 3029 (Csp², st), 2913-2847 (Csp³, st), 2099 (-N=N=N, st), 1656 (C=C, st), 1453-1445 (C-C defor), 1274 (-N=N=N, st as), 930, 882.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.89-1.98 (4H, m, H3A, H4, H5, H6A), 2.12-2.17 (2H, m, H3B, H6B), 3.37 (4H, d, $J_{1'-4}=5.6$ Hz, H1', H1"), 5.62 (2H, s, H1, H2).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 27.1 (C3, C4), 34.9 (C5, C6), 54.5 (C1', C1'''), 125.2 (C1, C2).

EM (DIP-CI-CH₄, 70 eV, 150°C, m/z, %): 107 (100, M-3N₂-H), 122 (27, M-2N₂-NH), 137 (16, M-2N₂+H⁺), 149 (17, M-N₂-NH₂), 165 (26, M-N₂+H⁺), 193 (7, M+H⁺).

(1R*, 6R*)-(6-AMINOMETILCICLOHEX-3-ENIL)METILAMINA (37)



Estat físic= Oli groc.

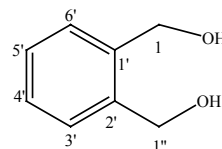
IR (Film, ν, cm⁻¹): 3464 (N-H, st), 3020 (Csp²-H, st), 2840 (Csp³-H, st), 1653 (N-H, defor), 1634 (C=C, st), 1472-1436 (C-C, defor), 1387, 1322, 1081, 1042.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.62-1.65 (2H, m, H1', H6'), 1.84-1.89 (2H, m, H2'A, H5'A), 2.11-2.16 (2H, m, H2'B, H5'B), 2.69 (2H, dd, $J_{1A-1B}=9.6$ Hz, $J_{1A-1''}=6.4$ Hz, H1A, H1"A), 2.79 (2H, dd, $J_{1B-1A}=12.4$ Hz, $J_{1B-1''}=4.6$ Hz, H1B, H1"B), 5.63 (2H, s, H3', H4').

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 27.4 (C_{2'}, C_{5'}), 38.3 (C_{1'}, C_{6'}), 45.1 (C₁, C_{1''}), 125.8 (C_{3'}, C_{4'}).

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 107 (8, M-2NH₂), 124 (100, M-NH₂), 141 (3, M+H⁺).

(2-HIDROXIMETILFENIL)METANOL (38)



Estat físic= Sòlid blanc.

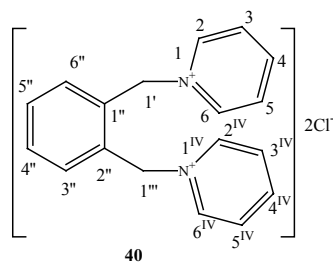
PF= 65-67 °C (THF)

IR (Film, ν, cm⁻¹): 3253 (O-H, st), 2921 (Csp³-H, st), 1694, 1647, 1453 (C-C defor), 1214, 1181, 1103, 1038 (C-O, st), 760 (C-H, defor)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 4.75 (4H, s, H1, H1"), 7.25-7.40 (4H, m, H3', H4', H5', H6').

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 64.2 (C1, C1"), 128.5 (C4', C5'), 129.7 (C3', C6'), 139.3 (C1', C2').

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 121 (56, M-OH), 139 (100, M+H⁺), 156 (80, M+NH₄⁺).

1,1'-(O-FENILDIMETIL)BISPIRIDINI (40)

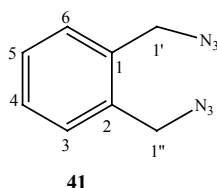
Estat físic= Sòlid blanc.

IR (Film, ν , cm^{-1}): 3424, 3128, 3052, 2966, 2869, 1632, 1488, 1198, 1056, 764.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 6.15-6.22 (4H, m, H1', H1''), 7.24-7.31 (2H, m, H3'', H6''), 7.53-7.60 (2H, m, H4'', H5''), 8.19 (4H, dd, $J_{2-3}=J_{3-4}=6.4$ Hz, H3, H5, H3^{IV}, H5^{IV}), 8.69 (2H, t, $J_{4-5}=7.2$ Hz, H4, H4^{IV}), 9.03 (4H, m, H2, H6, H2^{IV}, H6^{IV}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 61.1 (C1'', C1'''), 128.8 (C3, C5, C3^{IV}, C5^{IV}), 130.1 (C3'', C6''), 130.9 (C4'', C5''), 132.4 (C1'', C2''), 145.4 (C4, C4^{IV}), 146.6 (C2, C6, C2^{IV}, C6^{IV}).

EM (DIP-Cl-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 284 (4, M-2Cl+NH₄⁺), 299 (100, M-Cl+H⁺), 351 (M+NH₄⁺).

1,2-BIS(AZIDOMETIL)BENZÈ (41)

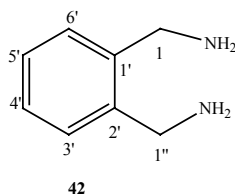
Estat físic= Oli vermell.

IR (Film, ν , cm^{-1}): 3072-3029 (Csp², st), 2939-2890 (Csp³, st), 2099 (-N=N=N, st), 1455, (C-C defor), 1345, 1254 (-N=N=N, st as), 756, 657.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 4.44 (4H, s, H1', H1''), 7.34-7.40 (H3, H4, H5, H6).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 52.2 (C1', C1''), 128.9 (C4, C5), 130.1 (C3, C6), 133.8 (C1, C2).

EM (DIP-Cl-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 133 (100, M-2N₂+H⁺), 161 (13, M-N₂+H⁺), 189 (27, M+H⁺), 206 (50, M+NH₄⁺).

(2-AMINOMETILFENIL)METILAMINA (42)

Estat físic= Oli groc.

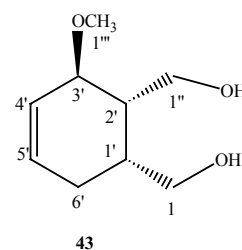
Estat físic= Oli marró molt viscos.

IR (Film, ν , cm^{-1}): 3344 (N-H, st), 2923 (Csp³-H, st), 1653 (C=C, st), 1559, 1541 (N-H, defor), 1507, 1458-1438 (C-C, defor) 1389, 1332, 1196, 766.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ , ppm): 4.032 (4H, s, H1, H1''), 7.33-7.37 (2H, m, H4', H5'), 7.39-7.42 (2H, m, H3', H6').

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD , δ , ppm): 43.1 (C1, C1''), 128.6 (C4', C5'), 130.3 (C3', C6'), 137.9 (C1', C2').

EM (DIP-Cl-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 122 (1, M-NH₂), 137 (100, M+H⁺).

(1R*, 2S*, 3R*)-(6-HIDROXIMETIL-2-METOXICICLOHEX-3-ENIL)METANOL (43)

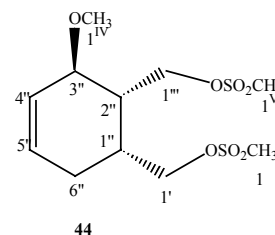
Estat físic= Oli groc.

IR (Film, ν , cm^{-1}): 3350 (O-H, st), 3027 (Csp²-H, st), 2902 (Csp³-H, st), 1654 (C=C, st), 1559, 1438 (C-C, defor), 1399, 1189 (C-O, st), 1077, 1036 (C-O, st as).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 2.05-2.22 (4H, m, H2', H6', H1'), 3.40 (3H, s, H1'''), 3.52 (2H, dd, $J_{1A-1B}=11.2$ Hz, $J_{1A-1'}=4.8$ Hz, H1A, H1''A), 3.65-3.740 (3H, m, H1B, H3', H1''B), 5.78-5.82 (1H, s, H4'), 5.88-5.92 (1H, m, H5').

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 26.4 (C6'), 35.6 (C1' o C2'), 42.8 (C1' o C2'), 56.4 (C1'''), 61.7 (C1 o C1''), 64.7 (C1 o C1''), 75.9 (C3'), 125.2 (C4'), 131.0 (C5').

EM (DIP-Cl-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 123 (30, M-OCH₃-H₂O), 141 (100, M-OCH₃), 158 (77, M-CH₃+H⁺), 173 (51, M+H⁺), 190 (68, M+NH₄⁺).

(1R*, 2R*, 3R*)-METANSULFONAT DE 2-METANSULFONILOXIMETIL-3-METOXI-CICLOHEX-3-ENIL METIL (44)

Estat físic= Oli groc.

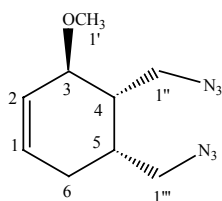
IR (Film, ν , cm^{-1}): 3017 ($\text{Csp}^2\text{-H}$, st), 2936-2911 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1458 (C-C, defor) 1353-1173 ($\text{CSO}_2\text{-O-C}$, st), 1086, 951 (C-O, st).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1.90-1.97 (1H, m, H6"A), 2.15-2.28 (1H, m, H6"B), 2.43-2.51 (1H, m, H1"), 2.58-2.64 (1H, m, H2"), 3.06 (6H, s, H1, H1^V), 3.39 (3H, s, H1^{IV}), 3.69 (1H, s, H3"), 4.11-4.33 (4H, m, H1', H1""), 5.85-5.91 (1H, m, H4"), 5.92-5.97 (1H, m, H5").

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 25.7 (C6"), 31.7 (C2"), 56.5 (C1^{IV}), 37.6 (C1 o C1^V), 37.7 (C1 o C1^V), 38.4 (C1"), 67.5 (C1' o C1""), 70.4 (C1' o C1""), 73.6 (C3"), 124.9 (C4"), 130.0 (C5").

EM (DIP-Cl-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 264 (100, M-SO₂), 364 (3, M+N₂H₇⁺).

(3R*, 4S*, 5R*)-4,5-BIS(AZIDOMETIL)- 3-METOXI-CICLOHEX-1-EN (45)



45

Estat físic= Oli vermell.

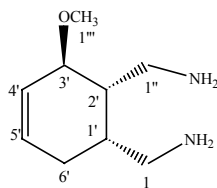
IR (Film, ν , cm^{-1}): 3031 ($\text{Csp}^2\text{-H}$, st), 2929 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 2099 (-N=N=N, st), 1650 (C=C, st), 1455 (C-C defor), 1268 (-N=N=N, st as), 1094, 974.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1.77-1.84 (1H, m, H6A), 2.13-2.23 (2H, m, H5, H6B), 2.25-2.38 (1H, m, H4), 3.17-3.44 (4H, m, H1", H1""), 3.39 (3H, s, H1'), 3.63-3.65 (1H, m, H3), 5.73-5.84 (1H, m, H2), 5.88-6.00 (1H, m, H1).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 26.9 (C6), 32.2 (C4), 38.8 (C5), 49.4 (C1" o C1""), 53.6 (C1" o C1""), 56.6 (C1'), 74.9 (C3), 124.9 (C2), 130.2 (C1).

EM (DIP-Cl-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 167 (34, M-2N₂+H⁺), 195 (15, M-N₂+H⁺), 223 (6, M+H⁺), 240 (9, M+NH₄⁺).

(1R*, 2S*, 3R*)-(2-AMINOMETIL-3-METOXICICLOHEX-4-ENIL)METILAMINA (46)



46

Estat físic= Oli taronja.

IR (Film, ν , cm^{-1}): 3348, 3300 (N-H, st), 3024 ($\text{Csp}^2\text{-H}$, st), 2907 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1648 (C=C, st),

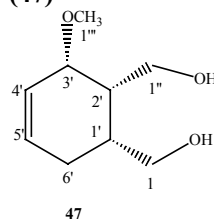
1576 (N-H, defor), 1472 (C-C, defor), 1393, 1322 (C-N, st), 1086 (C-O, st) 959.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1.75-1.81 (1H, m, H6'A), 1.99 (6H*, s, H1', H2'), 2.11-2.18 (1H, m, H6'B), 2.52-2.79 (4H, m, H1, H1"), 3.39 (3H, s, H1""), 3-71 (1H, dd, $J_{2:3}=4$ Hz, $J_{3:4}=4$ Hz, H3'), 5.81-5.84 (1H, m, H4'), 5.88-5.92 (1H, m, H5').

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 27.4 (C6'), 35.8 (C1' o C2'), 39.2 (C1 o C1"), 42.6 (C1' o C2'), 44.0 (C1 o C1"), 56.3 (C1""), 78 (C3'), 125.2 (C4'), 131.0 (C5').

EM (DIP-Cl-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 139 (57M-OCH₃), 154 (33, M-NH₂), 171 (100, M+H⁺).

(1R*, 2S*, 3S*)-(2-HIDROXIMETIL-3-METOXICICLOHEX-4-ENIL)METANOL (47)



47

Estat físic= Oli groc.

IR (Film, ν , cm^{-1}): 3340 (O-H, st), 3029 ($\text{Csp}^2\text{-H}$, st), 2896 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1463 (C-C, defor), 1441, 1194 (C-O, st), 1088, 1032 (C-O, st as), 982.

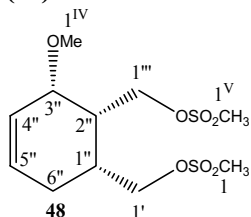
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1.95-2.09 (3H, m, H1', H6'), 2.41-2.44 (1H, m, H2'), 3.44 (3H, s, H1""), 3.61-3.72 (3H, m, H1, H1"A), 3.86 (1H, dd, $J_{1''B-1''A}=11.2$ Hz, $J_{1''B-2}=6.4$ Hz, H1"B), 4.00-4.03 (1H, m, H3') 5.70-5.73 (1H, s, H4'), 5.77-5.81 (1H, m, H5').

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 26.3 (C6'), 37.6 (C1'), 40.5 (C2'), 56.9 (C1""), 59.6 (C1"), 64.5 (C1), 126.4 (C4'), 130.0 (C5').

EM (DIP-Cl-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 123 (54, M-OCH₃-H₂O), 141 (25, M-OCH₃), 173 (5, M+H⁺).

* Aquests protons apareixen juntament amb els protons dels grups NH₂ de la molècula, per això el senyal que s'observa és un singlet (ample) i la integració és molt superior al que s'hauria d'esperar.

METANSULFONAT DE [(1*R, 2*S**, 3*S**)-2-(METANSULFONOIXOMETIL)-3-METOXICICLOHEX-4-EN-1-IL]-METIL (48)**



Estat físic= Oli marró.

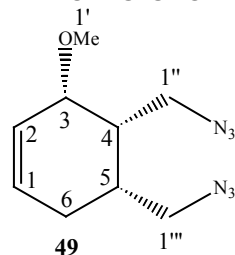
IR (film, ν , cm^{-1}): 3029 ($\text{Csp}^2\text{-H}$, st), 2937 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 2833 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1465 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, deform), 1353 (SO_2 , st asim), 1173 (SO_2 , st sim), 953 (S=O , st).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 2.13-2.27 (2H, m, $\text{H6}''$), 2.34-2.41 (1H, m, $\text{H1}''$), 2.52-2.57 (1H, m, $\text{H2}''$), 3.03 (3H, s, H1 o H1^{V}), 3.04 (3H, s, H1 o H1^{V}), 3.39 (3H, s, H1^{IV}), 3.42-3.44 (1H, d, $J_{3''-2''} = 6$ Hz, $\text{H3}''$), 4.22-4.38 (3H, m, $\text{H1}'$, $\text{H1}'''$), 4.44-4.47 (1H, dd, $J_{1''-1'''} = 10$ Hz, $J_{1''-2''} = 5.6$ Hz, $\text{H1}''$), 5.77-5.87 (2H, m, $\text{H4}''$, $\text{H5}''$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 26.7 ($\text{C6}''$), 33.8 ($\text{C1}''$), 37.4 (C1 o C1^{V}), 37.5 (C1 o C1^{V}), 38.6 ($\text{C2}''$), 56.9 (C1^{IV}), 67.9 ($\text{C1}'''$), 70.8 ($\text{C1}'$), 74.1 ($\text{C3}''$), 126.4 ($\text{C5}''$), 128.0 ($\text{C4}''$).

EM [DIP-Cl-NH_3 , 70 eV, 150°C , m/z, (%): 137 (47, $\text{M-2OSO}_2\text{CH}_3\text{-H}^+$), 233 (43, $\text{M-OSO}_2\text{CH}_3$), 346 (100, M+NH_4^+).

(3*S, 4*S**, 5*R**)-4,5-BIS(AZIDOMETIL)-3-METOXICICLOHEX-1-ÈN (49)**



Estat físic= Oli groc.

IR (film, ν , cm^{-1}): 3032 ($\text{Csp}^2\text{-H}$, st), 2927 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 2095 ($-\text{N}=\text{N}=\text{N}$, st), 1454 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, deform).

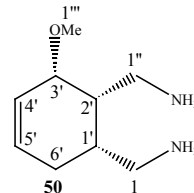
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1.84-2.22 (2H, m, H6), 2.29-2.39 (1H, m, H5), 2.53-2.61 (1H, m, H4), 3.34 (3H, s, $\text{H1}'$), 3.17-3.53 (4H, m, $\text{H1}''$, $\text{H1}'''$), 3.96-3.97 (1H, m, H3), 5.73-6.08 (2H, m, H1 , H2).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 26.9 (C6), 37.2 (C5), 40.6 (C4), 57.0 ($\text{C1}'$), 70.5 ($\text{C1}''$), 72.1 ($\text{C1}'''$), 73.9 (C3), 123.2 (C1 o C2), 126.2 (C1 o C2).

EM [DIP-Cl-NH_3 , 70 eV, 150°C , m/z, (%): 152 (48, $\text{M-N}_3\text{-N}_2$), 167 (34, $\text{M-2N}_2\text{+H}^+$), 180

(100, M-N_3), 223 (51, M+H^+), 240 (30, M+NH_4^+).

(1*R, 2*S*, 3*R*)-(2-AMINOMETIL-3-METOXICICLOHEX-4-ENIL)-METILAMINA (50)**



Estat físic= Oli groc.

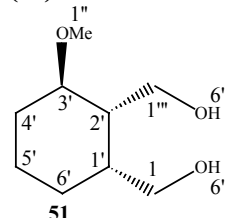
IR (film, ν , cm^{-1}): 3290 ($-\text{NH}_2$, st), 2927 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1469 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, defor).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1.34-1.71 (6H, m, $\text{H4}'$, $\text{H5}'$, $\text{H6}'$), 1.79-1.86 (1H, m, $\text{H2}'$), 1.88-1.96 (1H, m, $\text{H1}'$), 2.57-2.71 (2H, dd, $J_{1-1'} = 12.4$ Hz, $J_{1-1''} = 8$ Hz, $J_{1-1'''} = 6.4$ Hz, H1), 2.72-2.77 (2H, dd, $J_{1''-1'''} = 12.4$ Hz, $J_{1''-2''} = 6.4$ Hz, $\text{H1}''$), 3.33 (3H, s, $\text{H1}'''$), 3.35-3.37 (1H, m, $\text{H3}'$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 19.9 ($\text{C6}'$), 26.3 ($\text{C5}'$), 27.3 ($\text{C4}'$), 38.6 ($\text{C1}'$), 40.6 ($\text{C1}''$), 43.1 (C1), 45.3 ($\text{C2}'$), 56.1 ($\text{C1}'''$), 78.6 ($\text{C3}'$).

EM [DIP-Cl-NH_3 , 70 eV, 150°C , m/z, (%): 124 (34, $\text{M-OMe-NH}_2\text{-H}^+$), 156 (100, M-NH_2), 173 (51, M+H^+).

[(1*R, 2*S**, 3*R*)-2-HIDROXIMETIL-3-METOXI-CICLOHEX-1-IL]-METANOL (51)**



Estat físic= Oli groc.

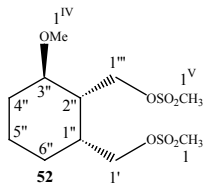
IR (film, ν , cm^{-1}): 3353 (O-H , st), 2931 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1457 ($\text{CSP}^3\text{-H}$, deform).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1.37-1.47 (6H, m, $\text{H4}'$, $\text{H5}'$, $\text{H6}'$), 1.57-1.64 (4H, m, $\text{H5}'$, $\text{H6}'$), 1.73-1.78 (2H, m, $\text{H4}'$), 1.96-2.00 (1H, m, $\text{H1}'$), 2.08-2.14 (1H, m, $\text{H1}'''$), 2.66 (2H, s, $\text{H6}''$, $\text{H6}'''$), 3.36 (3H, s, $\text{H1}'$), 3.37-3.38 (1H, m, $\text{H3}'$), 3.57-3.71 (3H, m, H1 , $\text{H1}'''$), 3.83-3.86 (1H, dd, $J_{1''-1'''} = 10.8$ Hz, $J_{1''-2''} = 6.4$ Hz, $\text{H1}''$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 20.2 ($\text{C6}'$), 26.6 ($\text{C5}'$), 28.8 ($\text{C4}'$), 38.6 ($\text{C2}'$), 45.3 ($\text{C1}'$), 56.1 ($\text{C1}''$), 63.4 ($\text{C1}'''$), 64.3 (C1), 79.0 ($\text{C3}'$).

EM [DIP-Cl-NH_3 , 70 eV, 150°C , m/z, (%): 143 (28, M-OMe), 160 (22, M-OMe+NH_3), 175 (100, M+H^+), 192 (78, M+NH_4^+).

METANSULFONAT DE [(1R*, 2S*, 3R*)-2-(METANSULFONOIXOMETIL)-3-METOXI-CICLOHEX-1-IL]-METIL (52)



Estat físic= Oli marró.

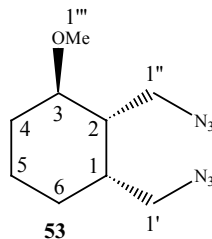
IR (film, ν , cm^{-1}) : 2933 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 2861 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1465 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, deform), 1353 (SO_2 , st asim), 1175 (SO_2 , st sim.), 951 (S=O , st).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm) : 1.48-1.60 (4H, m, $\text{H}5''$, $\text{H}6''$), 1.62-1.77 (2H, m, $\text{H}4''$), 2.28-2.34 (1H, m, $\text{H}2''$), 2.44-2.51 (1H, m, $\text{H}1''$), 3.04 (3H, s, C1 o C1^{V}), 3.05 (3H, s, C1 o C1^{V}), 3.32 (3H, s, $\text{H}1^{\text{IV}}$), 3.34-3.39 (1H, m, $\text{H}3''$), 4.14-4.27 (2H, 2dd, $J_{1'-1''} = 10$ Hz, $J_{1'-1''} = 7.2$ Hz, $\text{H}1'$), 4.31-4.33 (2H, d, $J_{1''-2''} = 6.8$ Hz, $\text{H}1''$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm) : 19.4 ($\text{C}6''$), 25.1 ($\text{C}5''$), 27.3 ($\text{C}4''$), 34.3 ($\text{C}1''$), 37.5 (C1 o C1^{V}), 37.6 (C1 o C1^{V}), 41.0 ($\text{C}2''$), 56.3 (C1^{IV}), 67.8 ($\text{C}1''$), 70.0 ($\text{C}1'$), 75.9 ($\text{C}3''$).

EM [DIP-CI- NH_3 , 70 eV, 150°C, m/z, (%)] : 235.0 (4, M- OSO_2CH_3), 348.0 (100, M+ NH_4^+).

(1R*, 2S*, 3S*)-1,2-BIS(AZIDOMETIL)-3-METOXICICLOHEXÀ (53)



Estat físic= Oli groc.

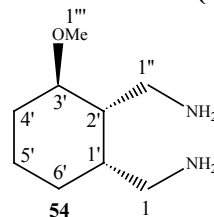
IR (film, ν , cm^{-1}) : 2936 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 2867 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 2825 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 2098 ($-\text{N}=\text{N}=\text{N}$, st), 1458 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, deform).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm) : 1.38-1.77 (6H, m, $\text{H}4$, $\text{H}5$, $\text{H}6$), 2.02-2.09 (1H, m, $\text{H}2$), 2.18-2.23 (1H, m, $\text{H}1$), 3.19-3.26 (1H, m, $\text{H}1'$), 3.38 (3H, s, $\text{H}1''$), 3.39-3.42 (4H, m, $\text{H}1'$, $\text{H}1''$, $\text{H}3$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm) : 19.6 ($\text{C}6$), 26.0 ($\text{C}5$), 27.0 ($\text{C}4$), 35.0 ($\text{C}1$), 41.4 ($\text{C}2$), 50.1 ($\text{C}1''$), 53.0 ($\text{C}1'$), 56.2 ($\text{C}1''$), 76.9 ($\text{C}3$).

EM [DIP-CI- NH_3 , 70 eV, 150°C, m/z, (%)] : 154 (46, M- $\text{N}_3\text{-N}_2$), 169 (59, M- $2\text{N}_2+\text{H}^+$), 197 (30, M- N_2+H^+), 225 (100, M+ H^+), 242 (23, M+ NH_4^+).

(1R*, 2S*, 3R*)-[2-(AMINOMETIL)-3-METOXI-CICLOHEX-1-IL]-METILAMINA (54)



Estat físic= Oli groc.

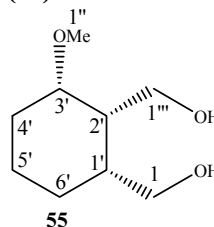
IR (film, ν , cm^{-1}) : 3290 ($-\text{NH}_2$, st), 2927 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1469 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, deform).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm) : 1.34-1.71 (6H, m, $\text{H}4'$, $\text{H}5'$, $\text{H}6'$), 1.79-1.86 (1H, m, $\text{H}2'$), 1.88-1.96 (1H, m, $\text{H}1'$), 2.57-2.71 (2H, 2dd, $J_{1-1'} = 12.4$ Hz, $J_{1-1'} = 8$ Hz, $J_{1-1'} = 6.4$ Hz, $\text{H}1$), 2.72-2.77 (2H, dd, $J_{1''-1''} = 12.4$ Hz, $J_{1''-2''} = 6.4$ Hz, $\text{H}1''$), 3.33 (3H, s, $\text{H}1''$), 3.35-3.37 (1H, m, $\text{H}3'$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm) : 19.9 ($\text{C}6'$), 26.3 ($\text{C}5'$), 27.3 ($\text{C}4'$), 38.6 ($\text{C}1'$), 40.6 ($\text{C}1''$), 43.1 ($\text{C}1$), 45.3 ($\text{C}2'$), 56.1 ($\text{C}1''$), 78.6 ($\text{C}3'$).

EM [DIP-CI- NH_3 , 70 eV, 150°C, m/z, (%)] : 124 (34, M-Ome- NH_2+H^+), 156 (100, M- NH_2), 173.2 (51, M+ H^+).

[(1R*, 2S*, 3S*)-2-HIDROXIMETIL-3-METOXI-CICLOHEX-1-IL]-METANOL (55)



Estat físic= Oli groc.

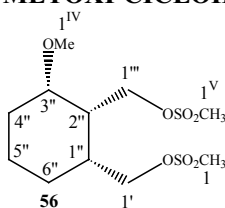
IR (film, ν , cm^{-1}) : 3353 (O-H , st), 2927 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$, st), 2861 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$, st), 1457 ($\text{C}_{\text{sp}}^3\text{-H}$, deform).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm) : 1.21-1.45 (2H, m, $\text{H}5'$), 1.72-1.82 (5H, m, $\text{H}1'$, $\text{H}5'$, $\text{H}6'$), 2.31-2.40 (3H, m, $\text{H}2'$ + 2OH), 3.35-3.37 (1H, m, $\text{H}3'$), 3.38 (3H, s, $\text{H}1''$), 3.62-3.66 (2H, dd, $J_{1-1'} = 10$ Hz, $J_{1-1'} = 6.4$ Hz, $\text{H}1$), 3.69-3.74 (1H, dd, $J_{1''-1''} = 10.8$ Hz, $J_{1''-2''} = 6.8$ Hz, $\text{H}1''$), 3.89-3.93 (1H, dd, $J_{1''-1''} = 10.8$ Hz, $J_{1''-2''} = 5.2$ Hz, $\text{H}1''$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm) : 22.9 ($\text{C}6'$), 24.7 ($\text{C}5'$), 27.4 ($\text{C}4'$), 41.1 ($\text{C}1'$), 41.6 ($\text{C}2'$), 56.4 ($\text{C}1''$), 59.3 ($\text{C}1''$), 65.5 ($\text{C}1$), 82.2 ($\text{C}3'$).

EM [DIP-CI- NH_3 , 70 eV, 150°C, m/z, (%)] : 175 (100, M+ H^+), 192 (8, M+ NH_4^+).

METANSULFONAT DE [(1*R, 2*S**, 3*S**)-2-(METANSULFONOIXOMETIL)-3-METOXI-CICLOHEX-1-IL]-METIL (56)**



Estat físic= Oli marró.

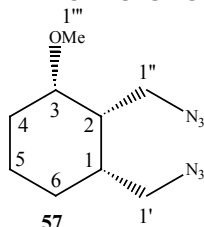
IR (film, ν , cm^{-1}): 2939 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 2869 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1464 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, defor), 1352 (SO_2 , st asim), 1174 (SO_2 , st sim), 951 (S=O , st).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1.35-1.74 (6H, m, $\text{H}4''$, $\text{H}5''$, $\text{H}6''$), 2.13-2.19 (1H, m, $\text{H}1''$), 2.33-2.38 (1H, m, $\text{H}2''$), 3.02 (3H, s, $\text{C}1$ o $\text{C}1^{\text{V}}$), 3.04 (3H, s, $\text{C}1$ o $\text{C}1^{\text{V}}$), 3.32 (3H, s, $\text{H}1^{\text{IV}}$), 3.38-3.41 (1H, m, $\text{H}3''$), 4.25-4.34 (3H, m, $\text{H}1'$, $\text{H}1'''$), 4.39-4.43 (1H, dd, $J_{1''-1'''} = 10$ Hz, $J_{1''-2''} = 5.6$ Hz, $\text{H}1'''$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 18.8 ($\text{C}6''$), 25.2 ($\text{C}5''$), 27.5 ($\text{C}4''$), 36.6 ($\text{C}1''$), 37.4 ($\text{C}1$ o $\text{C}1^{\text{V}}$), 37.5 ($\text{C}1$ o $\text{C}1^{\text{V}}$), 40.9 ($\text{C}2''$), 56.6 ($\text{C}1^{\text{IV}}$), 67.9 ($\text{C}1'''$), 70.7 ($\text{C}1'$), 76.9 ($\text{C}3''$).

EM [DIP-Cl-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, (%): 235 (6, M-OSO₂CH₃), 348 (100, M+NH₄⁺).

(1*R, 2*S**, 3*S**)-1,2-BIS(AZIDOMETIL)-3-METOXICICLOHEXÀ (57)**



Estat físic= Oli groc.

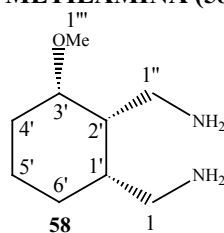
IR (film, ν , cm^{-1}): 2934 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 2867 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 2097 ($-\text{N}=\text{N}=\text{N}$, st), 1455 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, defor).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1.41-1.99 (6H, m, $\text{H}4$, $\text{H}5$, $\text{H}6$), 2.10-2.18 (1H, m, $\text{H}1$), 2.19-2.26 (1H, m, $\text{H}2$), 3.32 (3H, s, $\text{H}1'''$), 3.19-3.46 (3H, m, $\text{H}1'$, $\text{H}1''$), 3.55-3.59 (1H, dd, $J_{1''-1'''} = 12.4$ Hz, $J_{1''-2''} = 5.6$ Hz, $\text{H}1''$), 3.66-3.75 (1H, m, $\text{H}3$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 20.4 ($\text{C}6$), 26.2 ($\text{C}5$), 27.6 ($\text{C}4$), 34.9 ($\text{C}1$), 41.7 ($\text{C}2$), 50.6 ($\text{C}1''$), 52.4 ($\text{C}1'$), 56.4 ($\text{C}1'''$), 77.0 ($\text{C}3$).

EM [DIP-Cl-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, (%): 154 (54, M-N₃-2N), 169 (62, M-2N₂+H⁺), 197 (24, M-N₂+H⁺), 225 (100, M+H⁺), 242 (21, M+NH₄⁺).

(1*R, 2*S**, 3*S**)-[2-(AMINOMETIL)-3-METOXI-CICLOHEX-1-IL]-METILAMINA (58)**



Estat físic= Oli groc.

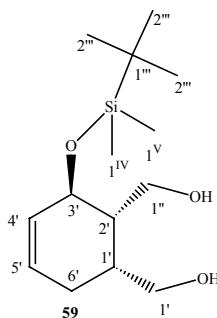
IR (film, ν , cm^{-1}): 3281 ($-\text{NH}_2$, st), 2927 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 2863 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1463 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, defor).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1.21-1.81 (6H, m, $\text{H}4'$, $\text{H}5'$, $\text{H}6'$), 1.86-1.90 (1H, m, $\text{H}1'$), 1.93-1.98 (1H, m, $\text{H}2'$), 2.57-2.62 (1H, dd, $J_{1'-1''} = 12.8$ Hz, $J_{1'-1'''} = 8.4$ Hz, $\text{H}1'$), 2.67-2.71 (1H, dd, $J_{1''-1'''} = 12.4$ Hz, $J_{1''-2''} = 6$ Hz, $\text{H}1''$), 2.72-3.03 (2H, m, $\text{H}1$, $\text{H}1''$), 3.33 (3H, s, $\text{H}1'''$), 3.30-3.36 (1H, m, $\text{H}3'$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 19.8 ($\text{C}6'$), 26.8 ($\text{C}5'$), 27.5 ($\text{C}4'$), 36.8 ($\text{C}1'$), 42.1 ($\text{C}1''$), 43.9 ($\text{C}1$), 45.7 ($\text{C}2'$), 56.4 ($\text{C}1'''$), 82.4 ($\text{C}3'$).

EM [DIP-Cl-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, (%): 156 (83, M-NH₂), 173 (100, M+H⁺).

(1*R, 2*S**, 3*R**)-(2-(*tert*-BUTILDIMETIL-SILANILOXI)-6-(HIDROXIMETIL)-CICLOHEX-3-ENIL)METANOL (59)**



Estat físic= Sòlid blanc.

PF= 64-73 °C (THF)

IR (Film, ν , cm^{-1}): 3298 (O-H, st), 3029 ($\text{Csp}^2\text{-H}$, st), 2956-2929-2858 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1472 (C-C, defor), 1254 (Si-C, defor), 1077 (C-O-Si, st), 836-776 (Si-C, st).

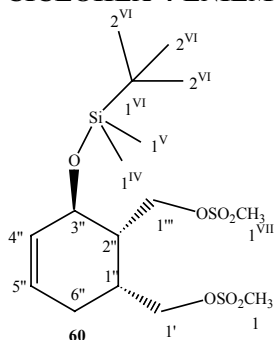
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 0.09 (3H, s, $\text{H}1^{\text{IV}}$ o $\text{H}1^{\text{V}}$), 0.10 (3H, s, $\text{H}1^{\text{IV}}$ o $\text{H}1^{\text{V}}$), 0.90 (9H, $\text{H}2'''$), 1.97-2.03 (1H, m, $\text{H}2'$), 2.04-2.20 (2H, m, $\text{H}6'$), 2.26-2.33 (1H, m, $\text{H}1'$), 3.55-3.79 (4H, s, $\text{H}1$, $\text{H}1''$), 4.14-4.16 (1H, m, $\text{H}3'$), 5.60-5.64 (1H, m, $\text{H}4'$), 5.74-5.78 (1H, m, $\text{H}5'$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): -4.5 ($\text{C}1^{\text{IV}}$ o $\text{C}1^{\text{V}}$), -4.0 ($\text{C}1^{\text{IV}}$ o $\text{C}1^{\text{V}}$), 18.3 ($\text{C}1'''$), 26.1 ($\text{C}2'''$), 26.7 ($\text{C}6'$), 35.8 ($\text{C}5'$), 47.0 ($\text{C}2'$),

61.9 (C1), 64.9 (C1''), 67.5 (C3'), 128.9 (C4', C5').

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 141 (100, M-OTBDMS), 158 (76, M-TBDMS+H⁺), 197 (10, M-OH^tBu), 255 (37, M-OH), 273 (25, M+H⁺).

(1R*, 2R*, 3R*)-METANOSULFONAT DE 3-(tert-BUTILDIMETILSILANOXI)-2-METANSULFONILOXIMETIL-CICLOHEX-4-ENILMETIL (60)



Estat físic= Oli groc.

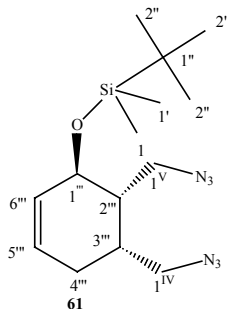
IR (Film, ν , cm⁻¹): 3031 (Csp²-H, st), 2936-2858 (Csp³-H, st), 1458 (C-C, defor) 1355-1175 (CSO₂-O-C, st), 1256 (Si-C, defor), 1065 (C-Si-O, st), 837-778 (Si-C, st).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 0.09 (3H, s, H1^{IV} o H1^V), 0.10 (3H, s, H1^{IV} o H1^V), 0.90 (9H, s, H2^{VI}), 1.89-1.94 (1H, m, H1''A), 2.19-2.32 (3H, m, H2'', H1''B), 2.64-2.69 (1H, m, H6''), 3.04 (3H, s, H1 o H1^{VII}), 3.05 (3H, s, H1 o H1^{VII}), 4.11-4.15 (2H, m, H3'' i H1'A o H1''A), 4.19-4.31 (3H, m, H1' i H1''B o H1'B i H1'''), 5.69-5.79 (1H, m, H4''), 5.80-5.83 (1H, m, H5'').

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): -4.5 (C1^{IV} o C1^V), -4.1 (C1^{IV} o C1^V), 18.3 (C1^{VI}), 25.6 (C1''), 26.0 (C2^{VI}), 31.5 (C6''), 37.6 (C1 o C1^{VII}), 37.7 (C1 o C1^{VII}), 42.5 (C2''), 67.5 (C1' o C1'''), 70.5 (C1' o C1'''), 73.6 (C3''), 128.0 (C5''), 128.3 (C4'').

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 332 (35, M-OSO₂CH₃), 446 (100, M+NH₄⁺).

(1R*, 5R*, 6S*)-3-(5,6-BIS-AZIDOMETIL)-CICLOHEX-2-ENILOXI)-tert-BUTILDIMETILSILÀ (61)



Estat físic= Oli vermell.

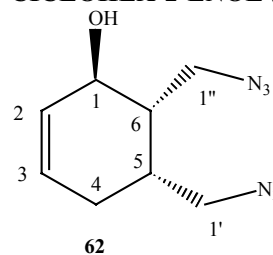
IR (Film, ν , cm⁻¹): 3031 (Csp²-H, st), 2931-2860 (Csp³-H, st), 2099 (-N=N=N, st), 1262 (-N=N=N, st as), 837 (Si-O, st).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 0.1 (6H, s, H1, H1'), 0.90 (9H, s, H2''), 1.73-1.82 (1H, m, H4'''A), 1.99-2.10 (1H, m, H6'''), 2.13-2.27 (1H, m, H4'''B), 2.40-2.46 (1H, m, H5'''), 3.16-3.21 (4H, m, H1^{IV}, H1^V), 4.01-4.12 (1H, m, H1'''), 5.75-5.80 (1H, m, H2'''), 5.80-5.88 (1H, m, H3''').

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): -4.5 (C1 o C1'), -4.1 (C1 o C1'), 18.2 (C1''), 26.1 (C2''), 26.8 (C4'''), 31.8 (C5'''), 43.0 (C6'''), 49.6 (C1^{IV} o C1^V), 53.5 (C1^{IV} o C1^V), 66.6 (C1'''), 128.2 (C2'''), 129.5 (C3''').

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 208 (48, M-2N₂-OTBDMS+H⁺), 252 (100, M-2N₂-CH₃+H⁺), 267 (87, M-2N₂+H⁺), 295 (31, M-N₂+H⁺), 324 (7, M+H⁺).

(1R*, 5R*, 6S*)-5,6-BIS(AZIDOMETIL)-CICLOHEX-2-ENOL (62)



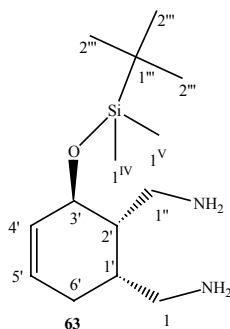
Estat físic= Oli vermell.

IR (Film, ν , cm⁻¹): 3354 (O-H, st), 3031 (Csp²-H, st), 2931-2860 (Csp³-H, st), 2099 (-N=N=N, st), 1067 (C-O, st).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 1.85-1.94 (1H, m, H4A), 1.99-2.10 (1H, m, H6), 2.17-2.22 (1H, m, H4B), 2.29-2.36 (1H, m, H5), 3.16-3.21 (1H, m, H1'A o H1''A), 3.30-3.40 (3H, m, H1'B i H1'' o H1' i H1''B), 4.01-4.12 (1H, m, H1), 5.65-5.68 (1H, m, H2), 5.76-5.80 (1H, m, H3).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 27.2 (C4), 32.5 (C5), 43.0 (C6), 50.2 (C1' o C1''), 53.0 (C1' o C1''), 66.6 (C1), 127.7 (C2), 128.2 (C3).

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 135 (86, M-2N₂-OH), 153 (69, M-2N₂+H⁺), 163 (43, M-2N₂-OH), 181 (33, M-N₂+H⁺), 209 (16, M+H⁺).

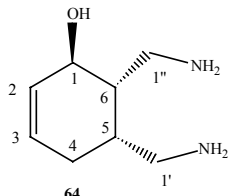
(1*R, 2*S**, 3*R**)-[6-AMINOMETIL-2-(*tert*-BUTILDIMETILSILANILOXI)-CICLOHEX-3-ENIL]-METILAMINA (63)**

Estat físic= Oli groc molt viscos

IR (Film, ν , cm^{-1}): 3298 (N-H, st), 3099 (Csp^3 -H, st), 2927-2858 (Csp^3 -H, st), 1565 (N-H, defor), 1472, 1438 (C-C, defor), 1391, 1256, 1063 (O-C, st.), 836 (Si-O, st), 776 (Si-C, st.).
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 0.09 (6H, s, H1^{IV} , H1^{V}), 0.90 (9H, s, H2^{III}), 1.73-1.88 (3H, m, $\text{H1}'$, $\text{H2}'$, $\text{H6}'\text{A}$), 2.11-2.07 (1H, m, $\text{H6}'\text{B}$), 2.55-2.75 (4H, m, H1 , $\text{H1}''$), 4.15 (1H, dd, J_3 , $1' = J_{3'-4'} = 4$ Hz, $\text{H3}'$), 5.64-5.74 (2H, m, $\text{H4}'$, $\text{H5}'$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): -4.3 (C1^{IV} o C1^{V}), -4.0 (C1^{IV} o C1^{V}), 18.4 (C1^{III}), 26.1 (C2^{III}), 27.4 ($\text{C6}'$), 35.7 ($\text{C1}'$ o $\text{C2}'$), 39.8 (C1 o $\text{C1}''$), 43.4 (C1 o $\text{C1}''$), 47.1 ($\text{C1}'$ o $\text{C2}'$), 70.3 ($\text{C3}'$), 126.9 ($\text{C4}'$ o $\text{C5}'$), 130.1 ($\text{C4}'$ o $\text{C5}'$).

EM (DIP-CI- NH_3 , 70 eV, 150°C, m/z, %): 139 (39, M-OTBDMS- NH_2), 271 (72, $\text{M}+\text{H}^+$).

(1*R, 5*R**, 6*S**)-5,6-BIS-AMINOMETIL-CICLOHEX-2-ENOL (64)**

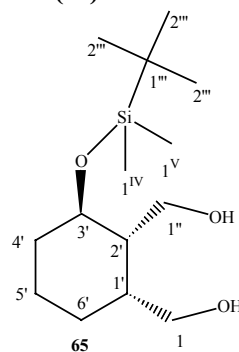
Estat físic= Oli groc.

IR (Film, ν , cm^{-1}): 3396 (N-H, st), 3031 (Csp^2 -H, st), 2919-2850 (Csp^3 -H, st), 1654 (C=C, st.), 1576 (N-H, defor), 1438 (C-C, defor), 1027 (O-C, st.).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ , ppm): 1.68-1.92 (3H, m, H4 , H6), 1.97-2.09 (1H, m, H5), 2.48-2.68 (4H, m, $\text{H1}'$, $\text{H1}''$), 3.91-3.96 (1H, m, H1), 5.55-5.62 (1H, m, H2), 5.66-5.75 (1H, m, H3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD , δ , ppm): 26.9 (C4), 34.9 (C5), 39.2 ($\text{C1}'$ o $\text{C1}''$), 41.1 (C1 o $\text{C1}''$), 45.2 (C6), 66.7 (C1), 128.3 (C3), 128.4 (C2).

EM (DIP-CI- NH_3 , 70 eV, 150°C, m/z, %): 140 (24, M- NH_3), 157 (100, $\text{M}+\text{H}^+$).

(3-(*tert*-BUTILDIMETILSILANILOXI)-2-(HIDROXIMETIL)CICLOHEXIL)METANOL (65)

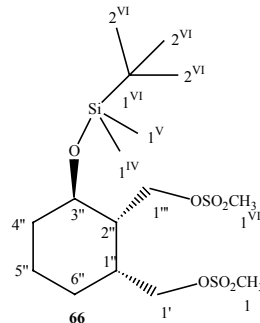
Estat físic= Sòlid blanc.

IR (Film, ν , cm^{-1}): 3327 (C-OH, st), 2931-2860 (C-H, st), 1654, 1472, 1463, 1362, 1254 (Si-C, defor), 1090 (Si-O-C, st), 1032 (C-O-H, st), 866, 776.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 0.06 (3H, s, 1^{IV} o 1^{V}), 0.07 (3H, s, 1^{IV} o 1^{V}), 0.89 (9H, s, H2^{III}), 1.36-1.45 (3H, m, $\text{H4}'\text{A}$, $\text{H5}'\text{A}$, $\text{H6}'\text{A}$), 1.49-1.59 (2H, m, $\text{H4}'\text{B}$, $\text{H6}'\text{B}$), 1.62-1.69 (1H, m, $\text{H5}'\text{B}$), 1.86 (1H, ddd, $J_1=4.1$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, $J_3=10.8$ Hz, $\text{H2}'$), 2.19 (1H, ddd, $J_1=4.0$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, $J_3=15.2$ Hz, $\text{H1}'$), 3.59 (2H, ddd, $J_1=4.5$ Hz, $J_2=J_3=11.2$ Hz, H1A , $\text{H1}''\text{A}$), 3.70 (1H, dd, $J_1=7.4$ Hz, $J_2=13.0$ Hz, H1B), 3.77-3.86 (2H, m, $\text{H3}'$, $\text{H1}''\text{B}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): -4.6 (C1^{IV} o C1^{V}), -4.6 (C1^{IV} o C1^{V}), 18.2 (C1^{III}), 20.4 ($\text{C5}'$), 26.0 (C2^{III}), 26.4 ($\text{C4}'$ o $\text{C6}'$), 33.2 ($\text{C4}'$ o $\text{C6}'$), 37.9 ($\text{C1}'$), 48.0 ($\text{C2}'$), 62.8 ($\text{C1}''$), 64.9 (C1), 70.2 ($\text{C3}'$).

EM (DIP-CI- NH_3 , 70 eV, 150°C, m/z, %): 143 (74, M-OTBDMS), 160 (56, M-TBDMS+ H^+), 258 (M-OH), 278 (M+ H^+).

(1*R, 2*S**, 3*R**)-METANSULFONAT DE 3-(*tert*-BUTILDIMETILSILANILOXI)-2-METANSULFONILOXIMETIL-CICLOHEXILMETIL (66)**

Estat físic= Oli groc.

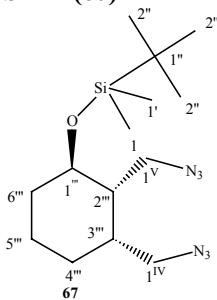
IR (Film, ν , cm^{-1}): 2937 (Csp^3 -H, st), 1472, 1464 (C-C, defor), 1414, 1355-1175 (CSO_2 -O-C, st), 1254 (Si-C, defor), 1059 (C-Si-O, st), 978, 951, 837 (Si-C, defor), 778 (Si-C, st).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 0.06 (6H, s, H1^{IV} , H1^{V}), 0.89 (9H, s, H2^{VI}), 1.36-1.45 (1H, m, H6^{A}), 1.46-1.67 (3H, m, H4^{A} , H5^{A} , H6^{B}), 1.68-1.77 (1H, m, H4^{B}), 1.85-1.92 (1H, m, H5^{B}), 2.12-2.19 (1H, m, H2^{II}), 2.50-2.58 (1H, m, H1^{II}), 3.03 (3H, s, H1 o H1^{V}), 3.04 (3H, s, H1 o H1^{V}), 3.86-3.92 (1H, m, H3^{II}), 4.14-4.25 (2H, m, $\text{H1}'$ o H1^{III}), 4.26-4.30 (2H, m, $\text{H1}'$ o H1^{III}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): -4.7 (C1^{IV} o C1^{V}), -4.3 (C1^{IV} o C1^{V}), 18.2 (C5^{II}), 19.4 (C1^{VI}), 24.9 (C6^{II}), 26.0 (C2^{VI}), 33.8 (C4^{II}), 34.9 (C1^{II}), 37.5 (C1 o C1^{VII}), 37.6 (C1 o C1^{VII}), 43.7 (C2^{II}), 67.1 (C3^{II}), 67.7 ($\text{C1}'$ o C1^{III}), 70.5 ($\text{C1}'$ o C1^{III}).

EM (DIP-Cl-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 334 (100, M-SO₃CH₃+H⁺).

(*1R, *2S**, *3R**)-3-(2,3-BIS-AZIDOMETIL-CICLOHEXILOXI)-*tert*-BUTILDIMETIL-SILÀ (67)**



Estat físic= Oli vermell.

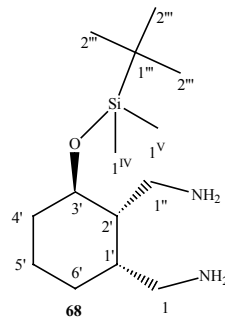
IR (Film, ν , cm^{-1}): 2933-2860 (Csp³-H, st), 2097 (-N=N=N, st), 1465 (C-H, defor), 1258 (-N=N=N, st as), 1123, 1086, 1048 (Si-O-C, st.), 836 (Si-C, defor), 776 (Si-C, st.).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 0.06 (3H, s, H1 o $\text{H1}'$), 0.07 (3H, s, H1 o $\text{H1}'$), 0.93 (9H, s, H2^{II}), 1.25-1.35 (1H, m, H4^{III} A), 1.43-1.52 (3H, m, H4^{III} B, H5^{III} A, H6^{III} A), 1.54-1.61 (1H, m, H6^{III} B), 1.63-1.77 (1H, m, H5^{III} B), 1.87-1.95 (1H, m, H2^{III}), 2.26-2.37 (1H, m, H3^{III}), 3.24 (2H, dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=2.2$ Hz, H1^{IV}), 3.33 (2H, dd, $J_1=7.4$ Hz, $J_2=3$ Hz, H1^{V}), 3.84-3.89 (1H, m, H1^{III}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): -5.1 (C1 o $\text{C1}'$), -4.4 (C1 o $\text{C1}'$), 19.4 (C5^{III}), 21.1 (C1^{II}), 25.7 (C6^{III}), 25.9 (C2^{II}), 30.7 (C4^{III}), 34.0 (C6^{III}), 43.9 (C2^{III}), 49.9 (C1^{V}), 53.2 (C1^{VI}), 68.2 (C1^{III}).

EM (DIP-Cl-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 81 (22, M-2N₂-OTBDMS-2CH₂N+H⁺), 96 (52, M-2N₂-OTBDMS-CH₂N-N+H⁺), 110 (100, M-2N₂-OTBDMS-CH₂N+H⁺), 137 (48, M-2N₂-OTBDMS), 211 (9, M-2N₂-^tBu), 269 (11, M-2N₂+H⁺), 325 (12, M+H⁺).

(*1R, *2S**, *3R**)-2-AMINOMETIL-3-(*tert*-BUTILDIMETILSILANOXI)-CICLOHEXILMETILAMINA (68)**



Estat físic= Oli taronja

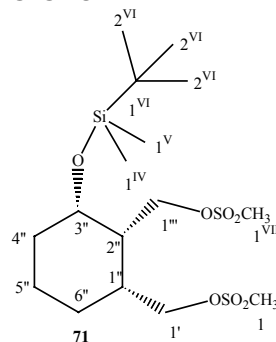
IR (Film, ν , cm^{-1}): 3556 (N-H, st), 2931-2858 (Csp³-H, st), 1654, 1576 (N-H, defor), 1472 (C-C, defor), 1254, 1198, 1079 (Si-O-C, st.), 1005, 836 (Si-O, st), 776 (Si-C, st.).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ , ppm): 0.05 (6H, s, H1^{IV} , H1^{V}), 0.89 (9H, s, H2^{VI}), 1.33-1.47 (4H, m, H4^{A} , H5^{A} , H6^{A}), 1.57-1.71 (3H, m, $\text{H2}'$, H4^{B} , H6^{B}), 1.93-2.18 (5H^{II} , m, $\text{H1}'$), 2.55-2.70 (3H, m, H1 , H1^{A}), 2.71-2.79 (1H, m, H1^{B}), 3.77-3.84 (1H, m, $\text{H3}'$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD , δ , ppm): -4.5 (C1^{IV} o C1^{V}), -4.2 (C1^{IV} o C1^{V}), 18.3 (C5^{II}), 19.9 (C1^{III}), 26.1 (C2^{III}), 26.4 ($\text{C4}'$ o $\text{C5}'$), 32.3 ($\text{C4}'$ o $\text{C6}'$), 38.3 ($\text{C1}'$), 40.8 (C1^{II}), 42.8 (C1^{II}), 42.8 (C1), 48.7 ($\text{C2}'$), 70.1 ($\text{C3}'$).

EM (DIP-Cl-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 142 (3, M-OTBDMS+H⁺), 256 (22, M-NH₂), 273 (100, M+H⁺).

METANSULFONAT DE (*1R, *2S**, *3S**)-3-(*tert*-BUTILDIMETILSILANOXI)-2-METANSULFONILOXIMETIL-CICLOHEXILMETIL (71)**



Estat físic= Oli groc.

IR (Film, ν , cm^{-1}): 2937-2860 (Csp³-H, st), 1683, 1471, 1356-1176 (CSO₂-O-C, st), 1075

* Aquest protó apareix amb els protons dels grups NH₂ de la molècula, per això el senyal que s'observa és un singlet (ample) i la integració és molt superior al que s'hauria d'esperar.

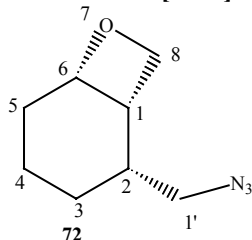
(C-Si-O, st), 1031, 953, 837 (Si-C, defor), 779 (Si-C, st).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 0.08 (6H, s, H1^{IV}, H1^V), 0.91 (9H, s, H2^{VI}), 1.35-1.46 (1H, m, H5^A o H6^A), 1.49-1.59 (2H, m, H4^A), 1.61-1.90 (3H, m, H5^B, H6^B o H5^B, H6^B), 2.16-2.23 (2H, m, H1^{II}, H2^{II}), 3.01 (3H, s, H1 o H1^{VII}), 3.03 (3H, s, H1 o H1^{VII}), 3.88-3.93 (1H, m, H3^{II}), 4.23-4.32 (2H, m, H1' o H1^{III}), 4.37-4.43 (2H, m, H1' o H1^{III}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): -4.8 (C1^{IV} o C1^V), -4.2 (C1^{IV} o C1^V), 18.5 (C1^V), 25.8 (C3^{II}, C5^{II} o C6^{II}), 25.9 (C3^{II}, C5^{II} o C6^{II}), 26.1 (C2^{VI}), 32.7 (C4^{II}), 36.6 (C1^{II} o C2^{II}), 37.5 (C1, C1^{VII}), 43.3 (C1^{II} o C2^{II}), 68.0 (C1'), 69.1 (C3^{II}), 70.7 (C1^{III}).

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 221 (28, M-OTBDMS-SO₂Me), 238 (100, M-TBDMS-SO₂Me+H⁺), 314 (11, M-TBDMS).

(1S*, 2R*, 6S*)-2-AZIDOMETIL-7-OXABICILA[4.2.0]OCTÀ (72)



Estat físic= Oli vermell.

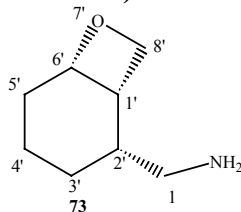
IR (Film, ν, cm⁻¹): 2937-2870 (Csp³-H, st), 2097 (-N=N=N, st), 1449, 1275 (-N=N=N, st as), 1113, 1090, 1069, 990.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.34-1.43 (1H, m, H5A), 1.48-1.61 (2H, m, H3A, H4A), 1.65-1.77 (2H, m, H3B, H4B), 1.79-1.87 (1H, m, H5B), 1.92 (1H, dd, J₁=J₂= 8.0 Hz, H2), 2.30-2.35 (1H, m, H1), 3.16 (1H, dd, J_{1'A-2}= 8.0, J_{1'A-1'B}= 12.0 Hz, H1'A), 3.26 (1H, dd, J_{1'A-2}= 8.0, J_{1'A-1'B}= 12.0 Hz, H1'B), 3.85 (2H, s, H8), 4.16 (1H, d, J₁= 4.4 Hz, H6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 18.3 (C4), 31.0 (C5), 32.5 (C3), 38.1 (C2), 50.2 (C1), 52.4 (C1'), 70.6 (C8), 77.8 (C6).

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 123 (77, M-N₂-OH+H⁺), 140 (53, M-N₂+H⁺), 168 (20, M+H⁺).

(1S*, 2R*, 6S*)-C(7-OXABICICLO[4.2.0]-OCT-2-IL)METILAMINA (73)



Estat físic= Oli taronja

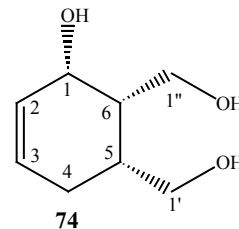
IR (Film, ν, cm⁻¹): 3331 (N-H, st), 2931-2867 (Csp³-H, st), 1578 (N-H, defor), 1461 (C-C, defor), 1373, 1314, 1063 (C-O, st), 1029, 989.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.33-1.42 (2H, m, H4'A, H5'A), 1.49-1.60 (2H, m, H3'A, H4'B), 1.63-1.86 (3H, m, H2', H3'B, H5'B), 2.24-2.28 (2H, m, H1'), 2.57 (1H, dd, J_{1A-2}=7.6 Hz, J_{1A-1B}= 12.6 Hz, H1A), 2.64 (1H, dd, J_{1B-2}=7.8 Hz, J_{1A-1B}= 12.6 Hz, H1B), 3.82 (1H, d, J_{1'-8}= 2.4 Hz, H8'), 4.16 (1H, d, J₁= 4.4 Hz, H6').

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 18.6 (C4'), 31.4 (C3'), 32.9 (C5'), 38.2 (C1'), 43.2 (C1), 54.2 (C2'), 70.8 (C8'), 77.8 (C6').

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 125 (2, M-NH₂), 142 (100, M+H⁺).

(1S*, 5R*, 6S*)-5,6-BIS(HIDROXIMETIL)-CICLOHEX-2-ENOL (74)



Estat físic= Oli groc (solidifica en nevera)

IR (Film, ν, cm⁻¹): 3336 (O-H, st), 3027 (Csp²-H, st), 2888 (Csp³-H, st), 1667 (C=C, st), 1436 (C-H, defor), 1393, 1320, 1183, 1106, 1030.

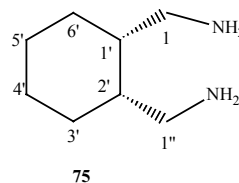
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 1.92-2.08 (2H, m, H4A, H5), 2.12-2.26 (2H, m, H4B, H6), 2.34-2.85 (3H, s(b), O-H), 3.67-3.84 (3H, m, H1', H1'A), 3.93-4.02 (1H, m, H1'B), 4.47 (1H, s(b), H1), 5.68-5.74 (1H, m, H2), 5.78-5.84 (1H, m, H3).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 27.5 (C4), 36.8 (C5), 42.2 (C6), 61.3 (C1'), 64.7 (C1'), 68.5 (C1), 128.5 (C3), 129.4 (C2).

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 141 (100, M-OH), 158 (80, M+H⁺), 176 (6, M+NH₄⁺).

Síntesi de les diamines 75, 76 i 79

SÍNTESI DE LA (1S*, 2R*)-(2-AMINOMETILCICLOHEXIL)METILAMINA (75) PER HIDROGENACIÓ CATALÍTICA



Procediment

Es dissolen 150 mg de la diamina **33** en 5 mL d'etanol absolut en un baló de 10 mL, es purga el baló i es deixa sota atmosfera de N₂. En un baló de 25 mL, es pesa sota atmosfera d'argó el catalitzador de Pd/C al 10% (41.2 mg, 27% en pes respecte el substrat). La diamina dissolta s'addiciona via cànula al catalitzador (després es renta el baló de la diamina tres cops amb 2 mL d'etanol). El sistema es purga amb cinc cicles de buit i hidrogen procurant que, quan es faci el buit, l'etanol arribi a ebullició (per eliminar l'oxigen dissolt en el líquid que podria passivar el catalitzador). Es deixa el baló sota atmosfera d'hidrogen i amb agitació vigorosa 19 hores, moment on es filtra la solució a través de Celite® i s'elimina el dissolvent a l'evaporador rotatori fins obtenir 126.7 mg d'un oli groc.

Resultats i caracterització

Rendiment= 81%

Estat físic= Oli groc

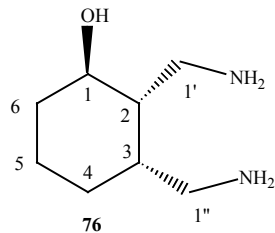
IR (Film, ν , cm⁻¹): 3290 (N-H, st), 2923 (Csp³-H, st), 1636, 1576 (N-H, defor), 1472 (C-C, defor), 1321 (C-N, st), 1138, 1067.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 1.55-1.34 (8H, m, H3', H4', H5', H6'), 1.70 (2H, dt, $J_{1-2'ax}=11.2$ Hz, $J_{1'-1}=6.8$ Hz, H1', H2'), 2.66-2.63 (4H, m, H1, H1'').

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 23.8 (C3', C4'), 27.3 (C2', C5'), 41.3 (C1', C6'), 42.1 (C1, C1'').

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 143 (100, M+H⁺), 127 (5, M-NH₂+H⁺).

SÍNTESI DEL (1R*, 2S*, 3R*)-2,3-BIS-AMINOMETILCICLOHEXANOL (76) PER DESPROTECCIÓ DEL GRUP SILILAT DE 68

**Procediment**

Sobre una dissolució de 450 mg de la diamina **68** (1.65 mmol) en 40 mL de metanol en un baló de fons rodó de 100 mL amb agitació magnètica s'afegeixen, sota bany de gel/aigua, 7.1 mL d'una dissolució HCl al 3% (m/v). La reacció s'agita a temperatura ambient i es controla per CCF durant 5 hores, moment en el qual es deixa el baló, sense agitació, 13 hores a 4°C. Veient com en tot aquest període la conversió no és quantitativa, afegim 5 mL més de solució d'HCl

al 3% i deixem agitar durant 30 hores, moment en el que el control per CCF ens dona resultats satisfactoris. S'afegeixen 6.2 mL d'una solució de NaOH al 5% (m/v) i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda fins obtenir 727 mg d'un oli taronja que conté sals inorgàniques i que és purificat per cromatografia en columna *flash* (90 g SiO₂/g de producte, diàmetre= 5 cm., longitud= 10 cm.), obtenint el producte **76** (que s'elueix amb mesclades de metanol/NH₃ 85:15 i de polaritat major). Aquest mateix mètode també es va utilitzar per transformar la diamina **63** en la diamina desprotegida **64** amb un rendiment similar.

Resultats i caracterització

Rendiment= 65%

Estat físic= Oli taronja.

IR (Film, ν , cm⁻¹): 3344 (N-H, st), 2931-2863 (Csp³-H, st), 1571 (N-H, defor), 1484, 1436 (C-C, defor), 1393, 1329, 1227, 1144 (O-C, st.), 1059, 986.

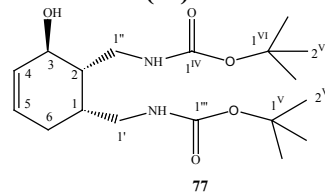
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, δ , ppm): 1.20-1.46 (3H, m, H5A i H4 o H6), 1.47-1.68 (1H, m, H5B), 1.60-1.76 (2H, m, H4 o H6), 1.61-1.68 (1H, m, H2), 1.88-2.02 (1H, m, H3), 2.53-2.63 (2H, m, H1' o H1''), 2.71-2.95 (2H, m, H1' o H1''), 3.59 (1H, td, $J_{1-6}=8$ Hz, $J_{1-2}=4$ Hz, H1).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD, δ , ppm): 19.3 (C5), 26.7 (C4 o C6), 33.3 (C4 o C6), 37.4 (C3), 39.7 (C1' o C1''), 40.6 (C1 o C1''), 46.3 (C2), 69.0 (C1).

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 142 (30, M-OH+H⁺), 159 (10, M+H⁺).

Inserció en 3 passos d'un grup lipòfil a la diamina 64; obtenció de la diamina 79

SÍNTESI DEL (1R*, 2S*, 3R*)-(3-HIDROXICICLOHEX-4-EN-1,2-DIIL)BIS(METILÈ)DICARBAMAT DE DI-tert-BUTIL (77)

**Procediment**

En un baló en forma de cor s'introdueix una dissolució de 200 mg (1.3 mmol) de la diamina **62** dissolta en metanol anhidre, seguidament introduïm 950 mg (4.3 mmol) de carbonat de di-tert-butil i 362 mg (4.3 mmol) de hidrogencarbonat de sodi sec (assecat 15 hores a 75 °C i guardat en el dessecador de buit). Es purga el sistema amb hidrogen i s'introdueix en un bany d'ultrasons model Branson 3510 durant 3 h 30 min, moment en el qual les anàlisis per

CCF donen resultats satisfactoris. El cru es filtra via cànula i la dissolució obtinguda s'evapora a sequedat. S'obté un sòlid marró que s'extreu (4 x 25 mL) amb èter, un cop evaporat èter obtenim 325 mg d'un oli marró (0.91 mmol).

Resultats i caracterització

Rendiment= 71 %

Estat físic= Oli marró

IR (Film, ν , cm^{-1}): 3345 (O-H, N-H st), 3038 (Csp²-H, st), 2976-2929 (C-sp³-H, st), 1696 (C=O, st), 1518, 1163.

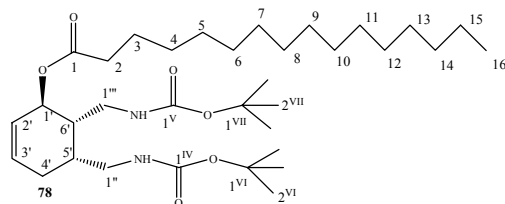
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 1.44 (18H, s, H₂^{VI}, H₂^V), 1.77-2.32 (4H, m, H₁, H₂, H₆), 3.03-3.23 (4H, m, H_{1'}, H_{1''}), 4.04 (1H, s(b), H₃), 4.18-5.69 (2H, m, H₄, H₅).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 156.9 (C_{1'''} o C_{1^{IV}}), 156.6 (C_{1'''} o C_{1^{IV}}), 129.1 (C₅), 128.9 (C₄), 79.6 (C_{1^{IV}} o C_{1^V}), 79.5 (C_{1^{IV}} o C_{1^V}), 67.1 (C₃), 43.9 (C₂), 41.2, 39.3 (C_{1'}, C_{1''}), 34.0 (C₁), 28.6 (C_{2^{VI}}, C_{2^V}), 26.1 (C₆).

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 183 (100, M-BOC-O^tBu), 227 (75, M-2^tBu), 244 (64, M-2^tBu), 283 (76, M-O^tBu), 301 (76, M-^tBu), 339 (46, M-OH), 357 (52, M+H⁺).

SÍNTESI DEL PALMITAT DE

(*1R**,*5R**,*6S**)-5,6-BIS(*tert*-BUTOXI-CARBONILAMINOMETIL)CICLOHEX-2-È-1-IL (78)



Procediment

En un baló de fons rodó de 10 mL de capacitat es dissolen 325 mg de la diamina protegida **77** (0.91 mmol) en 5 mL de tetrahidrofurà anhidre, sota atmosfera inert i un bany de gel-aigua afegim 455 μL de clorur d'hexadecil (1.8 mmol), 180 μL de piridina anhidre (2.2 mmol) i 14 mg de DMAP (0.11 mmol). Seguidament es treu el bany i la mostra s'agita a temperatura ambient i protegida de la llum tot controlant-la per CCF. A les 30 hores de reacció s'addicionen al cru de reacció 15 mL de diclorometà i 8 mL d'aigua. Se separen les dues fases i la fase aquosa es tracta amb més diclorometà (2x5 mL). Les fases orgàniques, unides, es renten amb HCl 0.1 M (20 mL) i una dissolució aquosa saturada de clorur de sodi (20 mL). Seguidament la fase aquosa s'asseca amb MgSO₄ anhidre i –un cop filtrada– s'evapora a sequedat. S'obtenen 620 mg d'un oli marró que es purifiquen per cromatografia en columna

tipus *flash* (100 g de sílica/g de producte, diàmetre de columna = 5 cm) amb mesclcs d'hexà/acetat d'etil anhidres de polaritat creixent. El producte **78** és eluït amb hexà/acetat d'etil 85/15, obtenint-ne 158 mg.

Resultats i caracterització

Rendiment= 15 %

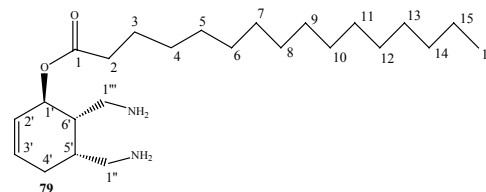
Estat físic= Oli marró

IR (Film, ν , cm^{-1}): 3363 (N-H st), 3033 (Csp²-H, st), 2926-2855 (C-sp³-H, st), 1717-1699 (C=O, st), 1653, 1558, 1521, 1457-1419 (C-H, defor) 1366, 1251, 1172.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 0.90 (3H, t, $J_{16-15} = 6.8$ Hz, H₁₆), 1.25 (24H, s(b), H₃-H₁₅), 1.44 (18H, s, H₂^{VI}, H₂^{VII}), 1.72-1.83 (1H, m, H₄'A), 1.96-2.22 (3H, H₄'B, H₅', H₆'), 2.28 (2H, t $J_{2-3} = 7.8$ Hz, H₂), 3.03-3.36 (4H, m, H_{1'}, H_{1''}), 5.11 (1H, s, H_{1'}), 5.36-5.67 (1H, m, H_{2'}), 5.93-6.04 (1H, m, H_{3'}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 14.3 (C₁₆), 22.9 (C₁₅) 25.2 (C_{4'}), 25.2-26.8-28.4-29.3-29.5-29.6-29.7-29.8-29.9-32.1-32.8 (C₂-C₁₄), 28.6 (C_{2^{VI}}, C_{2^{VII}}), 34.8-37.7-40.0-41.9 (C_{5'}-C_{6'}-C_{1'}-C_{1''}), 69.1 (C_{1'}), 123.4 (C_{2'} o C_{3'}), 132.2 (C_{2'} o C_{3'}), 156.5 (C_{1^{IV}} o C_{1^V}), 159.6 (C_{1^{IV}} o C_{1^V}), 173.9 (C₁).

SÍNTESI DEL PALMITAT DE (*1R**,*5R**,*6S**)-5,6-BIS(AMINOMETIL)CICLOHEX-2-È-1-IL (79)



Procediment

En un baló de fons rodó de 10 mL de capacitat es dissolen 20 mg de l'èster **76** (0.03 mmol) en 1 mL de diclorometà anhidre, s'afegeix un bany de gel-aigua i s'addiciona al cru de reacció 250 μL d'àcid trifluoroacètic durant 10 min. La reacció es deixa agitar 25 min més a 0 °C i s'evapora a sequedat a l'evaporador rotatori i la línia de buit, l'oli obtingut es tracta diversos cops amb èter (aprox. 3 mL) i es porta a sequedat per tal d'eliminar traces d'àcid trifluoroacètic. Finalment el cru solidifica formant un sòlid marró. Per neutralitzar la sal de trifluoroacètic de l'amina obtinguda, es dissol el cru en 2 mL de metanol anhidre i s'afegeixen, també a 0 °C, 2 mL d'una solució d'hidròxid de sodi en metanol de 0.68 mg/mL (preparada a partir de metanol anhidre i hidròxid de sodi assecat a la línia de buit a 80 °C i guardat en dessecador de buit sota P₂O₅). Passats 10 min d'agitació s'evapora el cru a sequedat, obtenint-

se 20 mg d'una mescla de trifluoroacetat de sodi i la diamina lliure que s'utilitzarà sense més purificacions.

Resultats i caracterització

Rendiment= 99 %

Estat físic= Oli marró

IR (Film, ν , cm^{-1}): 3370 (N-H st), 3038 (Csp²-H, st), 2925-2855 (C-sp³-H, st), 1558, 1466-1438 (C-H, defor), 1208, 1181, 1136, 801, 723.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 0.88 (3H, t, J_{16-15} = 6.6 Hz, H16), 1.25 (22H, s(b), H4-H15), 1.59 (2H, s(b), H3), 2.03-2.31 (3H, m, H4', H5', H6'), 2.30 (2H, t J_{2-3} = 7.2 Hz, H2), 2.71-2.81 (3H, m, H1''A, H1''' o H1'', H1'''A), 2.95 (1H, sb, H1''B o H1'''B), 5.19 (1H, s, H1'), 5.68 (1H, d, $J_{2-3'}$ = 9.6 Hz, H2'), 5.94 (1H, d, $J_{2-3'}$ = 9.6 Hz, H3').

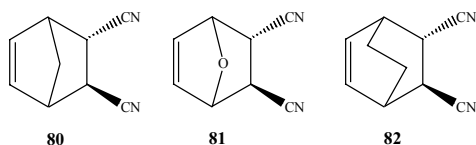
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 14.3 (C16), 22.9 (C15) 25.1-27.1-28.5-29.3-29.5-29.6-29.7-29.9 (C2-C14, C4'), 32.1 (C1'' o C1'''), 34.6 (C1'' o C1'''), 41.0 (C5' o C6'), 41.6 (C5' o C6'), 60.7 (C1'), 115.3 (C2'), 118.2 (C3') 174.5 (C1).

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 139 (42, M-C₁₅H₃₁COO), 378 (60, M-NH₂), 395 (100, M+H⁺).

IV.1.2.-SÍNTESI DE LES DIAMINES BICÍCLIQÜES

La obtenció dels productes de partida, així com les diamines **100** a **105** es va fer a partir d'una metodologia desenvolupada anteriorment al nostre grup de recerca, i alguns dels compostos no són nous si no que ja han estat estudiats pel grup. Degut a això només es descriuran estructuralment els compostos obtinguts per primer cop al grup: el compostos **82** i **83**, els compostos **84**, **85** i **86**, així com els nous derivats obtinguts del compost **79**. En els altres casos es farà una breu ressenya del procediment experimental emprat i del rendiment obtingut.

1-OBTENCIÓ DELS ADDUCTES **80**, **81** I **82**



Aquests adductes s'obtenen per reacció de Diels-Alder entre el fumaronitril i, respectivament, el ciclopentadiè, el furà i el 1,3-ciclohexadiè. En cada cas les condicions són diferents:

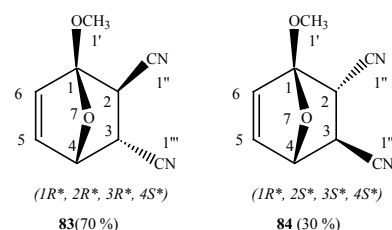
-biciclo[2.2.1]hep-5-en-2,3-dicarbonitril (80): Sobre una dissolució de fumaronitril (1g, 13

mmol) en etanol absolut (15 mL) refredada a 0°C, s'addicionen 1.2 g (17.7 mmol) de ciclopentadiè acabat de destil·lar. La reacció es manté 20 hores a 0° C i després es filtra el precipitat blanc aparegut i s'asseca al buit obtenint 1.59 g, corresponents al producte **80**. Les aigües mares se segueixen mantenint en fred fins que no s'observa més precipitació (s'obtenen 90 mg més). S'obté un total de 1.68 g (R= 89 %).

-7-oxa-biciclo[2.2.1]hep-5-en-2,3-dicarbonitril (81): Es dissolen 13 mmol de fumaronitril en 20 mL de furà i es porten a reflux en condicions anhidres durant 24 h. Es refreda la dissolució i es filtra el sòlid blanc obtingut (1.44 g corresponents al producte **81**). Les aigües mares es guarden en sec per obtenir més compost per precipitació, s'acaba obtenint un total de 1.66 g (R= 87 %)

-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2,3-dicarbonitril (82): Sobre 10 mL d'etanol que contenen 13 mmol de fumaronitril, s'addiciona 2.5 mL (26.2 mmol) de 1,3-ciclohexadiè. La reacció s'agita a temperatura ambient i es controla per CG. Passats 7 dies, s'addicionen 5 μ L de BF₃·Et₂O i als 15 dies, moment on la conversió és, aproximadament, del 50 % el cru s'evapora a sequedat i es purifica per cromatografia en columna tipus flash (60 g SiO₂/g de producte, diàmetre= 4 cm) amb mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent. S'obtenen finalment 0.79 g del producte **82** que s'elueixen amb hexà/acetat d'etil 8/2 (R= 38 %).

2.-SÍNTESI DEL 1-METOXI-7-OXABICICLO[2.2.1]HEPT-5-È-2,3-DICARBONITRIL (**83** I **84**)



Procediment

En un baló de 25 mL de capacitat ben sec, es dissolen 550 mg (7 mmol) de fumaronitril en 5 mL d'etanol absolut, s'agita fins a dissolució total sota atmosfera de nitrogen i seguidament s'addicionen 530 μ L de 2-metoxifurà (8 mmol). La mescla s'agita observant l'aparició gradual d'un precipitat blanc, als 4 dies, es filtra el sòlid i s'asseca a la línia de buit (aquest tractament es fa de forma ràpida per evitar una possible reacció retrodielsalder). S'obtenen 1.193 g d'una mescla dels productes **83** (70 %) i **84** (30 %) amb fumaronitril (representa un 17 % del

total de la mescla). El producte **84** es pot separar per cristallització fraccionada en mescles cloroform/etanol. D'altra banda, s'obtenen alíquotes enriquides del producte **83** purificant 100 mg de la mescla per cromatografia en columna tipus *flash* (200 g SiO₂/g de producte, diàmetre= 1 cm) eluint amb mescles hexà/cloroform de polaritat creixent. No obstant, en ambdós mètodes de purificació, s'observa descomposició dels productes.

Resultats i caracterització

Rendiment= 83 %

Estat físic= Sòlid blanc

PF= 124-126 °C (CHCl₃/CH₃CH₂OH 6/4, isòmer **84**)

IR (Film, ν , cm⁻¹): 3099 (Csp²-H, st), 2988-2968-2954-2857 (Csp³-H, st), 2250 (C≡N, st), 1584, 1455, 1330, 1273, 1171, 1086, 1073, 1048, 984, 951, 932.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm): **83**: 2.97 (1H, d, $J_{2,3}$ = 4.4 Hz, H2), 3.50 (1H, dd, $J_{2,3}$ = $J_{3,4}$ =4.4 Hz, H3), 3.65 (3H, s, H1'), 5.23 (1H, dd, $J_{4,5}$ =1.8 Hz, $J_{3,4}$ =4.6 Hz, H4), 6.56 (1H, d, $J_{5,6}$ =5.6 Hz, H6), 6.80 (1H, dd, $J_{4,5}$ =1.8 Hz, $J_{5,6}$ =5.8 Hz, H5). **84**: 2.87 (1H, d, $J_{2,3}$ = 4.4 Hz, H2 o H3), 3.16 (1H, d, $J_{2,3}$ =4.0 Hz, H2 o H3), 3.63 (3H, s, H1'), 5.18 (1H, d, $J_{4,5}$ =2.0 Hz, H4), 6.66 (1H, d, $J_{5,6}$ =5.6 Hz, H6), 6.72 (1H, dd, $J_{4,5}$ =2.0 Hz, $J_{5,6}$ =6.0 Hz, H5).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): **83**: 37.2 (C3), 38.6 (C2), 56.0 (C1'), 74.3 (C4), 114.7 (C1), 116.1 (C1" o C1'''), 116.9 (C1" o C1'''), 135.1 (C6), 139.1 (C5). **84**: 37.0 (C2 o C3), 38.5 (C2 o C3), 55.5 (C1'), 77.4 (C4), 115.0 (C1), 117.0 (C1" o C1'''), 118.0 (C1" o C1'''), 135.0 (C6), 138.8 (C5).

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 78 (3, M-C₅H₆O₂), 99 (83, M-C₂H₂CN), 177 (51, M+H⁺), 194 (100, M+NH₄⁺).

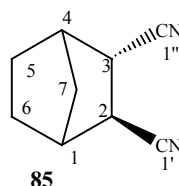
3.-REACCIONS D'HIDROGENACIÓ DELS CICLOADDUCTES

Metodologia general

Sobre un baló de fons rodó de 100 mL, es pesen, sota atmosfera d'argó, 60 mg de catalitzador de Pd/C (10 % en pes), seguidament s'addicionen 263 mg del producte **80** dissolts en 10 mL de THF anhidre (les restes de producte que puguin quedar s'arrosseguen rentant el baló dos cops amb 6 mL de THF). A la línia de buit, es purga el sistema amb un mínim de 5 cicles d'hidrogen/buit. Passades 15 hores d'agitació sota H₂, la mostra es tracta deu minuts en un bany d'ultrasons i es filtra a través de Celite[®]. El cru s'evapora a sequedat, obtenint 189 mg d'un sòlid blanc corresponent al producte **85**. En el cas del producte **86** es fa necessari purificar-

lo per cromatografia en columna degut a la descomposició parcial d'aquest.

BICICLO[2.2.1]HEPTAN-2,3-DI(CARBONITRIL) (**85**)



85

Resultats i caracterització

Rendiment= 99 %

Estat físic= Sòlid blanc.

PF= 80-82 °C (THF)

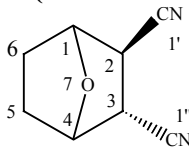
IR (Film, ν , cm⁻¹): 2960-2885 (Csp³-H, st), 2242 (C≡N, st), 1457, 1306, 841.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 1.34-1.50 (1H, m, H5A o H6A), 1.55-1.91 (3H, m, H5, H6), 2.63 (1H, dd, J_1 = 1.2 Hz, J_2 = 5.0 Hz, H2 o H3), 2.71 (1H, s, H1, H4), 2.99 (1H, ddd, J_1 = 5.3 Hz, J_2 = 4.0 Hz, J_3 = 1.2 Hz, H2 o H3).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 22.8 (C5 o C6), 26.7 (C5 o C6), 35.5 (C1 o C4), 35.8 (C1 o C4), 36.4 (C7), 39.0 (C2 o C3), 41.2 (C2 o C3), 117.9 (C1" o C1'''), 118.8 (C1" o C1''').

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 164 (55, M+NH₄⁺), 167 (66, M+N₂H₇-CH₂), 182 (100, M+N₂H₇+H⁺).

7-OXABICICLO[2.2.1]HEPTAN-2,3-DI(CARBONITRIL) (**86**)



86

Resultats i caracterització

Rendiment= 67 %

Estat físic= Sòlid blanc.

PF= 116-117 °C (hexà/acetat d'etil 3/7)

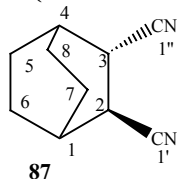
IR (Film, ν , cm⁻¹): 2998-2962-2927-2889 (Csp³-H, st), 2246 (C≡N, st), 1468, 1177, 1038, 1017, 928, 905 843.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 1.64-1.78 (1H, m, H6A), 1.81-2.01 (2H, m, H5A, H6B), 2.08-2.19 (1H, m, H5B), 2.96 (1H, d, J_1 = 4.8 Hz, H2 o H3), 2.96 (1H, ddd, J_1 = J_2 = 5.2 Hz, J_3 = 1.6 Hz, H2 o H3), 4.94 (2H, dd, J_1 = J_2 = 4.8 Hz, H1, H4).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 25.7 (C5), 29.1 (C6), 38.1 (C2 o C3), 39.1 (C2 o C3), 78.0 (C1 o C4), 81.0 (C1 o C4), 117.4 (C1" o C1'''), 118.8 (C1" o C1''').

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 91 (46, M-CH₂OH-CN), 100 (100, M-2CN+4H), 104 (50, M-CN-H₂O), 117 (M-CH₂OH).

BICICLO[2.2.2]OCTÀ-2,3-DI(CARBONITRIL) (87)



Resultats i caracterització
Rendiment= 99 %

Estat físic= Sòlid blanc.

PF= 171-173 °C (THF)

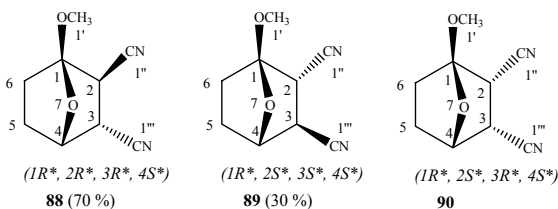
IR (Film, ν , cm⁻¹): 2952-2875 (Csp³-H, st), 2246 (C≡N, st), 1457, 1347, 1301, 1248, 1026, 911.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 1.60-1.73 i 1.78-1.93 (8H, m, H5, H6, H7, H8), 1.99 (2H, s, H1, H4), 2.92 (2H, s, H2, H3).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 19.1 (C5 i C9 o C6 i C8), 22.7 (C5 i C9 o C6 i C8), 26.1 (C2, C3), 31.1 (C1, C4), 119.0 (C1'', C1''').

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 178 (100, M+NH₄⁺).

1-METOXI-7-OXABICICLO[2.2.1]HEPTAN-2,3-DICARBONITRIL (88, 89 I 90)



L'epímer **90** es va obtenir com a producte minoritari en una prova d'aquesta reacció realitzada amb un catalitzador de Rh/Al₂O₃ (5 % en pes), a 20 atm de pressió i emprant una mescla etanol/THF (2/8) saturada amb amoníac gas. Com passades 12 hores la conversió no era total, la reacció es va tractar posteriorment amb catalitzador de Pd/C, sota las condicions usuals i s'obtingué una fracció minoritària de **90** en la purificació per columna del cru.

Resultats i caracterització
Rendiment= 99 %

Estat físic= Sòlid blanc.

PF= 114-117 °C (hexà/acetat d'etil 75/25) (**89**)

IR (Film, ν , cm⁻¹): **88**: 2962-2856 (Csp³-H, st), 2366 (C≡N, st), 1465, 1320, 1264, 1189, 1150, 1032, 965. **89**: 2962-2856 (Csp³-H, st), 2366 (C≡N, st), 1465, 1320, 1264, 1189, 1150, 1032, 965. **90**: 2964-2919-2852 (Csp³-H, st), 2248

(C≡N, st), 1466, 1337, 1320, 1295, 1270, 1212, 1192, 1177, 1154, 1028, 965.

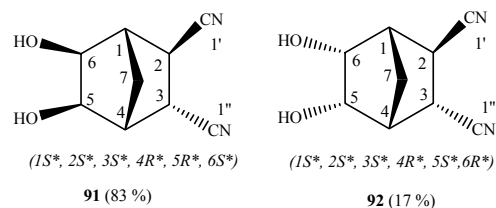
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm): **88**: 1.58-1.63 (1H, m, H6A), 2.10-2.30 (3H, m, H5, H6B), 3.19 (1H, d, $J_{2,3}$ =5.2 Hz, H2), 3.39 (1H, ddd, $J_{3,5A}$ =1.6 Hz, $J_{2,3}$ = $J_{3,4}$ =5.2 Hz, H3), 3.60 (3H, s, H1'), 4.72 (1H, dd, $J_{4,5}$ =1.8 Hz, $J_{3,4}$ =4.6 Hz, H4). **89**: 1.81-1.89 (1H, m, H6A), 2.05-2.10 (1H, m, H5A), 2.13-2.23 (2H, m, H5B, H6B), 3.11 (1H, d, $J_{2,3}$ =5.2 Hz, H2), 3.19 (1H, dd, $J_{3,2}$ =5.0 Hz, $J_{3,4}$ =5.2 Hz, H3), 3.57 (3H, s, H1'), 4.71 (1H, d, $J_{3,4}$ =5.2 Hz H4). **90**: 2.01-2.09 (1H, m, H5A o H6A), 2.10-2.20 (1H, m, H5A o H6A), 2.26-2.31 (1H, m, H5B o H6B), 3.24 (1H, dd, $J_{2,4}$ =3.0 Hz, $J_{2,3}$ =11.8 Hz, H2), 3.46 (1H, ddd, $J_{3,5A}$ =2.0 Hz, $J_{3,4}$ =5.0 Hz, $J_{3,2}$ =11.8 Hz, H3), 3.53 (3H, s, H1'), 4.68 (1H, dd, $J_{3,4}$ = $J_{4,5}$ =5.2 Hz, H4).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): **88**: 26.3 (C6), 27.2 (C5), 38.8 (C3), 42.2 (C2), 53.5 (C1'), 72.6 (C4), 111.8 (C1), 116.5 (C1'' o C1'''), 117.1 (C1'' o C1'''). **89**: 25.5 (C5 o C6), 29.8 (C5 o C6), 39.0 (C3), 39.8 (C2), 53.5 (C1'), 75.5 (C4), 112.7 (C1), 117.0 (C1'' o C1'''), 118.4 (C1'' o C1'''). **90**: 25.4 (C5 o C6), 27.2 (C5 o C6), 36.6 (C3), 37.9 (C2), 53.3 (C1'), 73.5 (C4), 113.1 (C1), 115.8 (C1'' o C1'''), 115.9 (C1'' o C1''').

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 178 (1, M), 196 (100, M+NH₄⁺).

4.-REACCIONS DE DERIVATITZACIÓ DE 78

SÍNTESI DEL 5,6-DIHIIDROXIBICICLO[2.2.1]-HEPTAN-2,3-DICARBONITRIL (91 I 92)



Procediment

Sobre un baló de fons rodó de 10 mL amb 250 mg del cicloadducte **80** (1.7 mmol), s'addicionen 5.75 mL d'una mescla d'acetona/èter 8/2, seguidament, s'addiciona a la reacció una suspensió de 16 mg de tetraòxid d'osmi en 1 mL d'aigua, la dissolució pren un color marró. Seguidament s'afegeixen a la dissolució 0.8 mL d'una solució de peròxid d'hidrogen en aigua al 35 % en pes, provocant un aclariment de la reacció, que passa a tenir un color ataronjat. Aquestes dues addicions es realitzen a 0 °C, seguidament es deixa agitant la reacció a temperatura ambient, tot protegint-la

de la llum. La reacció es controla per CCF i a les 6 hores d'agitació s'evapora el cru a sequedat. El cru es purifica per cromatografia en columna tipus *flash* (110 g SiO₂/g de producte, diàmetre = 1.5 cm) eluint amb mescleres hexà/acetat d'etil de polaritat creixent (són necessàries dues columnes per separar els dos isòmers), el diol **91** s'elueix amb hexà/acetat d'etil 3/7 obtenint-se un total de 183 mg (83 % del total de diols recuperat). El diol **92** s'elueix amb hexà/acetat d'etil 35/75 i s'obtenen 38 mg (17 % del total recuperat de diols) d'aquest segon isòmer.

Resultats i caracterització

Rendiment=57 %

Estat físic= Sòlid blanc.

PF= 137-138 °C (**91**, hexà/acetat d'etil 7/3)

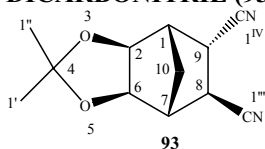
IR (Film, ν , cm⁻¹): **91**: 3423 (O-H, st), 2983-2948 (Csp³-H, st), 2248 (C≡N, st), 1268, 1083, 1026. **92**: 3417 (O-H, st), 2948 (Csp³-H, st), 2246 (C≡N, st), 1457, 1420, 1331, 1308, 1182, 1088, 1032, 1005, 957.

RMN ¹H (400 MHz, 2-propanona-*d*⁶, δ , ppm): **91**: 1.54 (1H, ddd, J_{7A-7B} = 11.2 Hz, $J_2=J_3$ = 1.6 Hz, H7A), 2.08 (1H, ddd, J_{7A-7B} = 11.4 Hz, J_2 = 3.3 Hz, J_1 = 2.0 Hz, H7B), 2.51 (1H, s, H1), 2.56 (1H, dd, J_2 = 4.4 Hz, J_1 = 1.6 Hz, H4), 2.87 (1H, dd, $J_{2,3}$ = 5.4 Hz, $J_{2,7}$ = 1.8 Hz, H2), 3.28 (1H, dd, $J_{2,3}$ = 5.6 Hz, $J_{3,4}$ = 1.4 Hz, H3), 3.92 (1H, dd, J_{6-OH} = 4.8 Hz, $J_{5,6}$ = 5.2 Hz, H6), 4.09 (1H, ddd, J_{5-OH} = 5.6 Hz, $J_{5,6}$ = 5.2 Hz, $J_{5,7}$ = 1.6 Hz, H5), 4.53 (1H, d, J_{6-OH} = 4.8 Hz, OH6), 4.58 (1H, d, J_{5-OH} = 5.2 Hz, OH5). **92**: 2.00-2.10 (1H, m, H7A), 2.47 (1H, d, J_{7A-7B} = 13.6 Hz, H7B), 2.80 (1H, dd, $J_1=J_2$ = 6.4 Hz, H1 o H4), 2.97-3.00 (1H, m, H1 o H4), 3.61 (1H, dd, J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 5.6 Hz, H2 o H3), 4.05-4.10 (1H, m, H2 o H3), 5.32 (2H, s, H5, H6).

RMN ¹³C (100 MHz, 2-propanona-*d*⁶, δ , ppm): **91**: 32.3 (C7), 33.6 (C2), 33.9 (C3), 47.6 (C4), 50.0 (C1), 70.8 (C5), 73.2 (C6), 119.5 (C1' o C1''), 121.1 (C1' o C1''). **92**: 29.2 (C7), 32.6 (C2 o C3), 37.6 (C2 o C3), 48.2 (C1 o C4), 50.2 (C1 o C4), 99.1 (C5 o C6), 99.6 (C5 o C6), 119.1 (C1' o C1''), 122.3 (C1' o C1'').

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 109 (23, M-2CN-OH), 178 (100, M).

SÍNTESI DEL (1*S**, 2*S**, 4*R**, 6*R**, 8*S**, 9*S**)-4,4-DIMETIL-3,5-DIOXATRICICLO[5.2.1.0^{2,6}]DEC-8,9-DICARBONITRIL (**93**)



Procediment

Sobre una dissolució de 60 mg del diol **91** (0.34 mmol) en 6 mL d'acetona anhidre en un baló de fons rodo de 25 mL de capacitat, s'addiciona 1 mL (8.2 mmol) de 2-metoxipropà i 10 mg d'àcid *para*-toluensulfònic. La mescla s'escalfa a reflux durant 3 hores i es deixa agitant a temperatura ambient una hora més, moment en el qual els controls per CCF són satisfactoris. Es porta el cru a sequedat i es dilueix en 7 mL d'acetat d'etil i es renta amb 2 mL d'una solució aquosa satura de NaHCO₃ i seguidament amb el mateix volum d'una solució saturada de NaCl. S'asseca la fase orgànica emprant sulfat de magnesi anhidre i, un cop filtrada, es porta a sequedat emprant l'evaporador rotatori i la línia de buit. S'obtenen 64 mg del producte **93**.

Resultats i caracterització

Rendiment= 87 %

Estat físic= Sòlid marró.

PF= 162-163 °C (acetat d'etil)

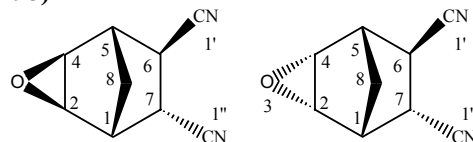
IR (Film, ν , cm⁻¹): 2991-2952-2937-2913 (Csp³-H, st), 2246 (C≡N, st), 1465, 1382, 1272, 1208, 1169, 1158, 1075, 1050, 864.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 1.31 (3H, s, H1' o H1''), 1.45 (3H, s, H1' o H1''), 1.53 (1H, dd, $J_{10A-10B}$ = 11.8 Hz, J_2 = 1.4 Hz, H10A), 2.05 (1H, dd, $J_{10A-10B}$ = 11.8 Hz, J_2 = 1.8 Hz, H10B), 2.46 (1H, dd, J_1 = 5.2, J_2 = 2.0 Hz, H1 o H7), 2.74 (2H, s, H8 i H9), 3.02 (1H, dd, $J_1=J_2$ = 4.8 Hz, H1 o H7), 4.12 (1H, dd, J_2 = 5.6 Hz, J_2 = 1.2 Hz, H6 o H2), 4.50 (1H, dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 1.2, H6 o H2).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 24.6 (C1' o C1''), 25.4 (C1' o C1''), 31.4 (C10), 32.4 (C7 o C1), 32.4 (C7 o C1), 43.1 (C8 o C9), 45.8 (C8 o C9), 77.8 (C2 o C6), 79.7 (C2 o C6), 110.8 (C4), 117.6 (C1''' o C1^{IV}), 119.2 (C1''' o C1^{IV}).

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 190 (9, M-CH₂-CH₃+H⁺), 203 (100, M-CH₃), 219 (6, M+H⁺), 236 (9, M+NH₄⁺).

SÍNTESI DEL 3-OXATRICICLO-[3.2.1.0^{2,4}]OCTA-6,7-DICARBONITRIL (**94** I **95**)



(1*R**, 2*R**, 4*S**, 5*S**, 6*S**, 7*S**)

(1*R**, 2*S**, 4*R**, 5*S**, 6*S**, 7*S**)

94 (93 %)

95 (7 %)

Procediment

Sobre un baló en forma de cor de 50 mL de capacitat es deposita el nitril **80** i seguidament s'addicionen 7 mL d'una solució de 58 mg/mL d'àcid *meta*-cloroperbenzoic (MCPBA) en

clorur de metilè, la reacció es deixa agitar sota atmosfera de nitrogen a temperatura ambient i protegida de la llum. Passats 3 dies d'agitació, la mescla s'evapora a sequedat i es renta, dissolta en 20 mL d'acetat d'etil, amb una solució aquosa de K_2CO_3 al 10 % (9 x 10 mL). La fase orgànica s'asseca i s'obtenen 141 mg d'una mescla dels productes **94** i **95** i un 20 % de MCPBA. El sòlid es purifica per cromatografia en columna (82 g SiO_2 /g producte, diàmetre = 2 cm) amb mescles d'hexà/acetat d'etil de polaritat creixent, els epòxids d'interès s'elueixen amb hexà/acetat d'etil 75:25 (mescla **94:95** 1:1, 14.4 mg totals) i hexà/acetat d'etil 1:1 (**94**, 92.5 mg).

Resultats i caracterització

Rendiment=73 %

Estat físic= Sòlid blanc.

P.F.= 139-141 °C (**93**, $CHCl_3$).

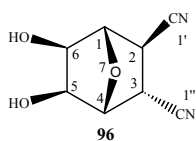
IR (Film, ν , cm^{-1}): 3045-2964 (C_{sp^3} -H, st), 2246 ($C\equiv N$, st), 1459, 1378, 1318, 1254, 1219, 1204, 1042, 1007, 855.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): **94**: 1.22 (1H, dd, $J_1=11.2$ Hz, $J_2=0.6$ Hz, H8A), 1.69 (1H, dd, $J_1=15.4$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, H8B), 2.72 (1H, dd, $J_1=4.6$ Hz, $J_2=2.2$ Hz, H6 o H7), 3.01 (1H, dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, H5 o H1), 3.04 (1H, d, $J_1=1.2$ Hz, H5 o H1), 3.09 (1H, dd, $J_1=J_2=3.8$ Hz, H5 o H1), 3.34 (1H, d, $J_{2-4}=3.2$ Hz, H2 o H4), 3.55 (1H, d, $J_{2-4}=3.2$ Hz, H2 o H4). **95**: 2.00 (1H, dddd, $J_{8A-8B}=12.4$ Hz, $J_{8A-2}=2.8$, $J_3=J_4=1.5$, H8A), 2.34 (1H, ddd, $J_{8A-8B}=12.4$ Hz, $J_{8A-4}=3.4$ Hz, $J_3=1.6$, H8B), 2.89 (1H, d, $J_1=4.4$ Hz, H6 o H7), 2.97-3.06 (1H, m, H6 o H7), 3.24 (1H, dd, $J_1=J_2=4.8$ Hz, H5 o H1), 3.52 (1H, dd, $J_1=5.4$ Hz, $J_2=2.2$ Hz, H5 o H1), 4.17 (1H, dd, $J_1=J_2=2.8$ Hz, H2), 4.37 (1H, dd, $J_1=3.6$ Hz, $J_{2-4}=2.8$ Hz, H4).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ , ppm): **94**: 26.3 (C8), 34.3 (C6 o C7), 35.7 (C6 o C7), 41.0 (C1 o C5), 43.8 (C1 o C5), 48.4 (C2 o C4), 49.3 (C2 o C4), 118.2 (C1' o C1''), 119.5 (C1' o C1''). **95**: 30.6 (C8), 35.3 (C6 o C7), 35.5 (C6 o C7), 49.7 (C1 o C5), 50.0 (C1 o C5), 63.0 (C2 o C4), 66.7 (C2 o C4), 117.1 (C1' o C1''), 119.4 (C1' o C1'').

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 104 (100, M-CN-CH₂O), 162 (17, M+2H), 178 (25, M+NH₄⁺).

SÍNTESI DEL (*1R**, *2R**, *3R**, *4S**, *5S**, *6R**) 5,6-DIhidroxí-7-oxabíclíclo[2.2.1]-heptan-2,3-dicarbonitril (**96**)



Procediment

Sobre un baló de fons rodó de 10 mL amb 250 mg del cicloadducte **80** (1.7 mmol), s'addicionen 5.75 mL d'una mescla d'acetona/èter 8/2, seguidament, s'addiciona a la reacció una suspensió de 16 mg de tetraòxid d'osmi en 1 mL d'aigua, la dissolució pren un color marró. Seguidament s'afegeixen a la dissolució 0.8 mL d'una solució de peròxid d'hidrogen en aigua al 35 % en pes, provocant un aclariment de la reacció, que passa a tenir un color ataronjat. Aquestes dues addicions es realitzen a 0 °C, seguidament es deixa agitant la reacció a temperatura ambient, tot protegint-la de la llum. La reacció es controla per CCF i a les 6 hores d'agitació s'evapora el cru a sequedat. El cru es purifica per cromatografia en columna tipus *flash* (110 g SiO_2 /g de producte, diàmetre = 1.5 cm) eluint amb mescles hexà/acetat d'etil de polaritat creixent (són necessàries dues columnes per separar els dos isòmers), el diol **91** s'elueix amb hexà/acetat d'etil 3/7 obtenint-se un total de 183 mg (83 % del total de diols recuperat). El diol **92** s'elueix amb hexà/acetat d'etil 35/75 i s'obtenen 38 mg (17 % del total recuperat de diols) d'aquest segon isòmer.

Resultats i caracterització

Rendiment=57 %

Estat físic= Oli groc.

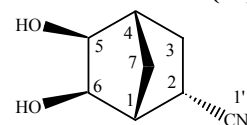
IR (Film, ν , cm^{-1}): 3354-3444 (O-H, st), 2966-2927 (C_{sp^3} -H, st), 2252 ($C\equiv N$, st), 1457, 1212, 1181, 1092, 1050, 1009, 918.

RMN 1H (400 MHz, D_2O , δ , ppm): **91**: 3.33 (1H, d, $J_{2-3}=5.2$ Hz, H2 o H3), 3.44 (1H, dd, $J_1=5.6$ Hz, $J_2=5.2$ Hz, H2 o H3), 4.07 (1H, d, $J_1=6.4$ Hz, H1 o H4), 4.28 (1H, d, $J_1=6.4$ Hz, H1 o H4), 4.68-4.74 (2H, m, H5, H6).

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 146 (100, M-2OH), 162 (73, M-H₂O), 197 (12, M+NH₄⁺).

5.-REACCIONS DE REDUCCIÓ DELS DINITRILS

SÍNTESI DEL (*1R**, *2S**, *4R*, *5S**, *6R**) -5,6-DIhidroxí-bíclíclo[2.2.1]heptan-2-carbonitril (**97**)



97

Procediment

Sobre un baló en forma de cor de 25 mL i dues boques, equipat amb un refrigerant Dimroth s'addicionen 2 mL de THF anhidre i 81 mg de

LiAlH₄ (2.1 mmol), seguidament, gota a gota s'afegeix una dissolució de 54.6 mg de **91** (0.3 mmol) i 2 mL de THF, seguidament es renta el baló que contenia el diol amb més THF (2x1 mL). La reacció es manté sota atmosfera inert i a 0 °C amb un bany de gel/aigua, passats 10 min es controla la reacció per CCF i, en no observar-se producte de partida, es procedeix a la destrucció de l'excés d'hidrur amb 0.2 mL d'aigua i 1 mL d'una solució aquosa al 6 % en pes de NaOH, el cru de reacció es deixa agitant-se d'aquesta forma dues hores fins que s'observa la formació d'un sòlid blanc corresponent als hidròxids d'alumini. La solució es filtra via cànula (rentant després el sòlid d'alumini amb THF, 2x5 mL i 3x2.5 mL). La fase orgànica s'asseca amb MgSO₄ anhidre i es filtra per filtre de plecs abans de portar-se a sequedat a l'evaporador rotatori. S'obtenen 30 mg d'un oli groc que es purifiquen per cromatografia en columna tipus *flash* (110 g SiO₂/g de producte, diàmetre = 1 cm) eluint amb mescles acetat d'etil/etanol de polaritat creixent, el diol s'elueix amb acetat d'etil/etanol 3/7 obtenint-se un total de 20 mg del producte **97**.

Resultats i caracterització

Rendiment=44 %

Estat físic= Oli groc.

IR (Film, ν , cm⁻¹): 3352 (O-H, st), 2925-2856 (Csp³-H, st), 2236 (C≡N, st), 1605, 1455, 1397, 1279, 1191, 1167, 1146, 1075, 1061, 1034.

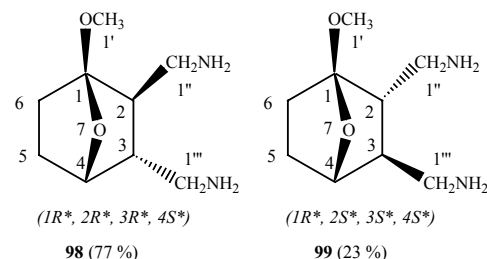
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 1.20 (1H, ddd, $J_{3A-4}=J_{3A-5}=1.6$ Hz, $J_{3A-3B}=11.2$ Hz, H3A), 1.35 (1H, ddd, $J_1=J_{2-7A}=5.3$ Hz, $J_{7A-7B}=13.9$ Hz, H7A), 1.98 (1H, dd, $J_{4-7B}=2.0$ Hz, $J_{7A-7B}=12.8$, H7B), 2.02 (1H, ddd, $J_{3-4}=4.4$ Hz, $J_{2-3B}=J_{3A-3B}=12.4$ Hz, H3B), 2.29 (1H, d, $J_{13B-4}=4.4$ Hz, H4), 2.49 (1H, dd, $J_{1-6}=1.2$ Hz, $J_{1-2}=4.0$ Hz, H1), 2.68 (1H, ddd, $J_{1-2}=J_{2-7A}=4.8$ Hz, $J_{2-3B}=12.0$ Hz, H2), 3.85 (1H, d, $J_{5-6}=6.0$ Hz, H5), 4.26 (1H, dd, $J_{1-6}=1.8$ Hz, $J_{5-6}=6.2$, H6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 26.6 (C2), 30.7 (C3), 32.5 (C7), 43.4 (C4), 46.1 (C1), 71.1 (C5), 74.1 (C6), 121.4 (C1').

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 143 (3, M-CN+NH₄⁺), 54 (2, M+H⁺), 171 (100, M+NH₄⁺).

Procediment general per a la síntesi de les diamines bicícliques per reducció amb LiAlH₄ en èter

SÍNTESI DEL 1-METOXI-7-OXABICICLO[2.2.1]HEPTAN-2,3-BIS(AMINOMETIL) (**98** I **99**)



Procediment

Sobre una suspensió de 74 mg (1.95 mmol) de LiAlH₄ en 5 mL èter dietílic anhidre, s'addiciona via cànula una dissolució de 76.5 mg (0.43 mmol) d'una mescla dels dinitrils **88** i **89** (7/3) en 15 mL èter (posteriorment rentem el baló, 2 x 6 mL èter). La solució s'agita un temps addicional de 20 min i es destrueix l'excés d'hidrur emprant 1.25 mL d'una dissolució al 30 % de NaOH en aigua a 0 °C. Es filtra el cru amb una placa filtrant del número 3. La solució s'asseca (MgSO₄) i un cop evaporada a sequedat s'obtenen 58.1 mg d'un oli que es purifica per cromatografia en columna flash (100 g SiO₂/g de producte, diàmetre = 1.5 cm) emprant mescles d'etanol i amoníac de polaritat creixent, s'obtenen 33.6 mg d'una mescla de **98** i **99** (77:23) (s'elueix amb etanol/NH₃ 85:15).

Resultats i caracterització

Rendiment=42 %

Estat físic= Oli groc.

IR (Film, ν , cm⁻¹): 3288 (N-H, st), 2925 (Csp³-H, st), 1567, 1466, 1387, 1310, 1223, 1191, 1144, 1028, 978.

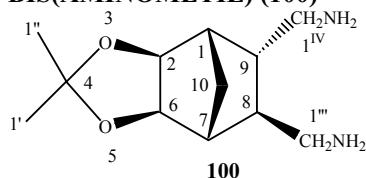
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm): **98**: 1.22-1.32 (1H, m, H6B), 1.50 (1H, ddd, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=J_3=5.2$ Hz, H2), 1.80-1.92 (3H, m, H5, H3), 1.98-2.07 (1H, m, H6A), 2.49 (1H, dd, $J_{1''A-1''B}=12.8$, $J_{1''A-2}=5.2$, H1''A), 2.72 (1H, dd, $J_{1'''A-1'''B}=12.2$ Hz, $J_{1'''A-3}=7.8$ Hz, H1'''A), 2.82 (1H, dd, $J_{1'''A-1'''B}=12.8$ Hz, $J_{1'''B-3}=7.6$ Hz, H1'''B), 2.97 (1H, dd, $J_{1''A-1''B}=12.8$ Hz, $J_{1''A-2}=7.6$ Hz, H1''A), 3.46 (3H, s, H1'), 4.29 (1H, dd, $J_1=J_2=4.6$ Hz, H4). **99**: 1.42-1.46 (1H, m, H2 o H3), 1.59-1.52 (1H, m, H5A o H6A), 1.78 (1H, dd, $J_1=J_2=7.2$ Hz, H2 o H3), 1.81-1.94 (2H, m, H5 o H6), 1.99-2.07 (1H, m, H5B o H6B), 2.64-2.86 (4H, m, H1'', H1'''), 4.12 (1H, d $J_1=5.6$ Hz, H4).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ , ppm): **98**: 26.0 (C5), 28.0 (C6), 44.4 (C1'''), 44.6 (C1''), 52.0

(C3), 52.5 (C1'), 53.6 (C2), 74.0 (C4), 113.6 (C1). **99**: 25.2 (C5 o C6), 31.3 (C5 o C6), 44.4 (C1'' o C1'''), 46.8 (C1'' o C1'''), 50.5 (C2 o C3), 52.8 (C1'), 53.9 (C2 o C3), 75.0 (C4), 113.8 (C1).

EM (DIP-Cl-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 170 (56, M-NH₂), 187 (100, M+H⁺).

(1S*, 2S*, 4R*, 6R*, 8S*, 9S*)-4,4-DIMETIL-3,5-DIOXATRICICLO[5.2.1.0^{2,6}]DEC-8,9-BIS(AMINOMETIL) (100)



S'obté amb un procediment anàleg al de l'obtenció dels compostos **98** i **99**.

Resultats i caracterització

Rendiment= 18 %

Estat físic= Oli marró.

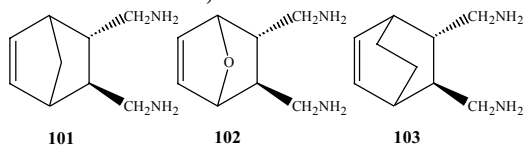
IR (Film, ν, cm⁻¹): 3348-3274-3172 (N-H, st), 2979-2937 (Csp³-H, st), 1654, 1561, 1382, 1374, 1316, 1270, 1208, 1164, 1044.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 0.93-1.01 (1H, m, H8 o H9), 1.19-1.26 (1H, m, H10A), 1.29 (3H, s, H1' o H1''), 1.44 (3H, s, H1' o H1''), 1.53-1.63 (1H, m, H8 o H9), 1.71 (1H, d, J_{10A-10B}= 10.4 Hz, H10B), 2.12 (1H, s, H1 o H7), 2.35 (1H, s, H1 o H7), 2.54-2.66 (2H, m, H1'''A, H1'''B), 2.83-2.87 (2H, m, H1'''B, H1'''B), 4.04 (1H, d, J₂₋₆= 9.2 Hz, H2 o H6), 4.25 (1H, d, J₂₋₆= 9.2 Hz, H2 o H6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 24.8 (C1' o C1''), 26.1 (C1' o C1''), 31.5 (C10), 42.7 (C1''' o C1''''), 43.9 (C1 o C7), 45.0 (C1 o C7), 46.1 (C1''' o C1''''), 46.2 (C8 o C9), 46.8 (C8 o C9), 78.0 (C2 o C6), 82.6 (C2 o C6), 109.7 (C4).

EM (DIP-Cl-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 152 (5, M-C(CH₃)₂-CH₂NH₂), 183 (5, M-C(CH₃)₂), 227 (82, M+H⁺).

DIAMINES DERIVADES DELS COMPOSTOS 80, 81 I 82



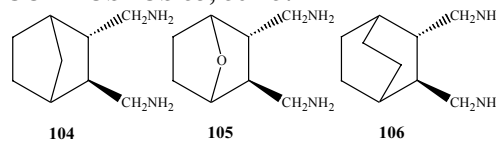
S'obtenen amb un procediment anàleg al de l'obtenció dels compostos **98** i **99**.

-(3-aminometil-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metilamina (**101**): R= 83 %.

-(3-aminometil-7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)metilamina (**102**): R= 23 %.

-(3-aminometil-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)metilamina (**103**): R= 81 %.

DIAMINES DERIVADES DELS COMPOSTOS 85, 86 i 87



S'obtenen amb un procediment anàleg al de l'obtenció dels compostos **96** i **97**.

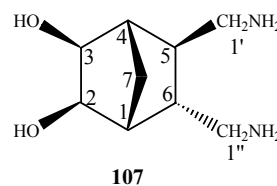
-(3-aminometil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)metilamina (**104**): R= 93 %.

-(3-aminometil-7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)metilamina (**105**): R= 24 %.

-(3-aminometil-biciclo[2.2.2]octa-2-il)metilamina (**106**): R= 79 %.

Desprotecció de l'acetònid del compost tricíclic 100

(1R*, 2R*, 3S*, 4S*, 5S*, 6S*)-5,6-BIS(AMINOMETIL)BICICLO[2.2.1]HEPTAN-2,3-DIOL (107)



Procediment

Es dissol el compost **100** (52 mg, 0.28 mmol) en 4 mL d'una dissolució aquosa d'HCl 2M. La mescla s'agita durant 80 min, moment en el qual les anàlisis per CCF mostren conversió completa. S'addicionen al cru 3.5 mL d'una dissolució aquosa d'hidròxid de sodi 3.5 M per neutralitzar la reacció i, passats 20 min d'agitació, es porta la reacció a sequedat. El sòlid marró obtingut, es filtra dissolt en metanol a través d'alúmina, obtenint 447 mg, seguidament es torna a dissoldre el cru en etanol i es filtra a través d'una columna amb 6 cm de Celite[®], obtenint 287 mg. Veient que la quantitat de sals encara és important, es purifica el cru per cromatografia en columna (17 g SiO₂/g de producte, diàmetre = 5 g) amb mesclen d'etanol/amoníac de polaritat creixent, s'obtenen 7 mg del producte **107** que s'elueix amb etanol/amoníac 75:25 i 70:30.

Resultats i caracterització

Rendiment= 18 %

Estat físic= Oli groc.

IR (Film, ν, cm⁻¹): 33280 (N-H, O-H, st), 2925-2840 (Csp³-H, st), 1684, 1654, 1576, 1561, 1507, 1459, 1322, 1082

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ , ppm): 0.87-0.92 (1H, m, H5 o H6), 1.23 (1H, d, J_{7A-7B} = 10.4 Hz, H7A), 1.36-1.41 (1H, m, H5 o H6), 1.70-1.81 (1H, m, H5 o H6), 1.92-1.95 (1H, m, H1 o H4), 2.10-2.16 (1H, m, H1 o H4), 2.50-2.55 (2H, m, H1' o H1''), 2.57-2.60 (2H, m, H1' o H1''), 3.60 (1H, dd, J_{2-3} = 6 Hz, J_2 = 1.2 Hz, H2 o H3), 3.91 (1H, dd, J_{2-3} = 6.2 Hz, J_2 = 1 Hz, H2 o H3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD , δ , ppm): 30.2 (C7), 41.7 (C1' o C1''), 45.2 (C1 o C4), 45.5 (C1 o C4), 46.3 (C1' o C1''), 46.4 (C5 o C6), 46.7 (C5 o C6), 68.5 (C2 o C3), 74.2 (C2 o C3).

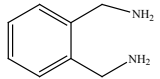
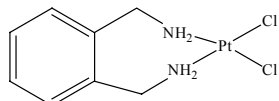
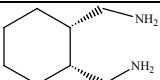
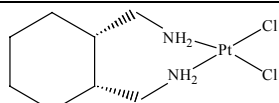
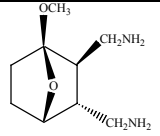
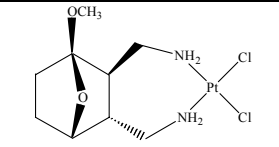
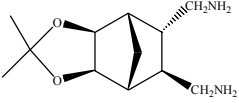
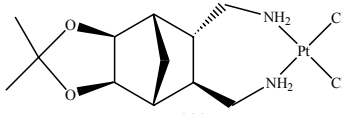
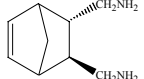
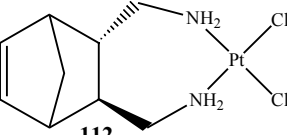
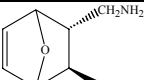
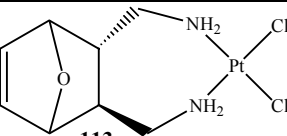
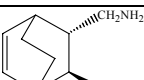
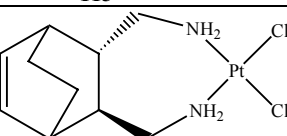
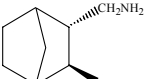
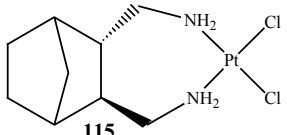
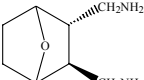
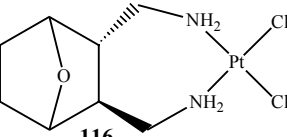
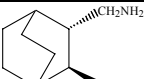
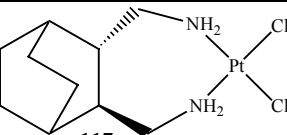
EM (DIP-CI- NH_3 , 70 eV, 150°C, m/z, %): 78 (100, M-2H₂O-2CH₂NH₂-CH₂), 90 (9, M-2H₂O-2CH₂NH₂), 104 (40, M-2H₂O-CH₂NH₂-CH₂), 119 (12, M-OH-H₂O-2NH₂), 136 (16, M-2OH-NH₂), 187 (9, M+H⁺).

IV.1.3.-SÍNTESI DELS COMPLEXOS DE PLATÍ

Primer de tot es descriuran els protocols habituals per a la síntesi tant dels complexos clorats com iodats obtinguts. En segon lloc, es mostraran els resultats en dues taules (una per als complexos iodats i una altra per als clorats) i finalment es descriurà la determinació estructural dels nous complexos obtinguts.

Protocol per a la síntesi de compostos clorats tipus: cis-PtCl₂Am

En un baló de fons rodó de 25 mL de capacitat, dissolem 193.7 mg (0.47 mmol) de K_2PtCl_4 en 5 mL d'aigua i afegim, sobre aquesta dissolució, 66.2 mg (0.47 mmol) de la diamina **75** dissolts en 5 mL d'etanol absolut. La dissolució es deixa agitar 21 hores a temperatura ambient, moment en el qual es filtra el sòlid taronja a través d'una placa de vidre sinteritzat del número 4, el sòlid es renta amb els següents dissolvents refredats en bany de gel: aigua, etanol, acetona, dicolorometà i èter, i es deixa assecar primer a la trompa de buit i després en un dessecador de buit sobre gel de sílice fins obtenir 64.1 mg del sòlid ataronjat.

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

^a Mescla d'isòmers (27 % del diastereoisòmer **96**)

Taula IV. 3. Resultats per a la obtenció dels complexos clorats de platí. Sota cada diamina s'especifica la quantitat emprada d'aquesta i, juntament amb el rendiment i la numeració del complex, es mostra la quantitat obtinguda de complex.

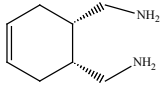
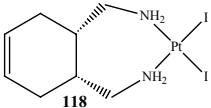
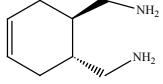
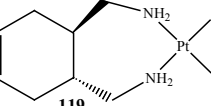
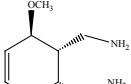
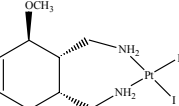
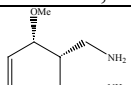
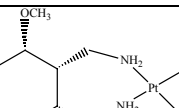
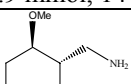
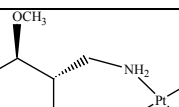
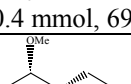
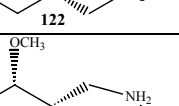
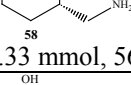
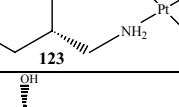
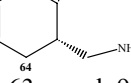
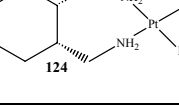
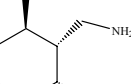
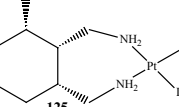
Protocol per a la síntesi de compostos iodats tipus: cis-PtI₂Am*Obtenció del K₂PtI₄*

En un baló de fons rodó de 25 mL de capacitat es dissolen 440.7 mg de K₂PtCl₄ (1.06 mmol) en 15.6 mL d'aigua i agitem fins a dissolució total a 35 °C i sota atmosfera inert. En un vas de precipitats es dissolen 1.08 g de iodur de potassi (6.5 mmol) en 1.5 mL d'aigua. S'afegeix la dissolució de iodur de potassi sobre la de tetracloroplatinat de potassi i el recipient que contenia el KI es renta amb 0.7 mL més d'aigua. La solució passa de presentar un color vermell a un color verd molt fosc, s'agita 20 min i es guarda per a ésser utilitzada.

Obtenció del complex diiodat

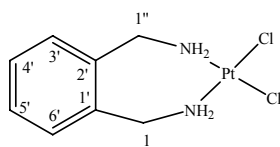
Es disposa un muntatge amb un baló de 100 mL de capacitat de 3 boques amb 13.4 mL d'aigua i previst d'un nucli magnètic. Afegim al sistema

dos embuts d'addició, un amb una dissolució de 151.8 mg (1.08 mmol) de la diamina **37** en 17.8 mL d'aigua i l'altre amb 1.08 mmol de K₂PtI₄ en 17.8 mL d'aigua. A la tercera boca s'hi disposa un refrigerant tipus Liebig. El sistema es purga i es manté sota N₂. S'escalfa el baló amb un bany d'aigua fins a 60 °C i s'addicionen, lentament i a velocitats semblants, els continguts dels dos embuts. Un cop buidat el contingut dels dos embuts, aquests es renten amb 1 mL d'aigua, gradualment s'observa la precipitació d'un sòlid groguenc. El procés global d'addició es realitza en 60 min. Un cop acabada l'addició es refreda lentament la solució i, passada una hora, es filtra a través d'una placa filtrant del número 4, rentant diversos cops amb les pròpies aigües mares de la reacció, etanol (2x5 mL) i èter (6 mL). El sòlid groguenc obtingut es guarda al dessecador de buit sota SiO₂ obtenint 540.9 mg.

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

^a 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 IV. 4. Taula de resultats per a la síntesi dels complexos iodats.

**CARACTERITZACIÓ DELS
COMPLEXOS DE PLATÍ**
**(2-AMINOMETILFENIL)METIL-
AMINADICLOROPLATÍ(II) (108)**


108

Estat físic= Sòlid marró.

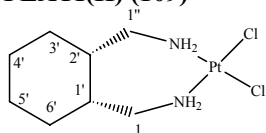
Pf= 239-240 (etanol/aigua 1:1)

 $\Lambda_M = 14.5 \Omega^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3267-3230-3186-3118 (N-H, st.), 3036 ($\text{Csp}^2\text{-H}$, st) 2971-2925 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1576 (N-H, defor), 1497-1478-1457 (C-C, defor), 1380, 1221, 1194, 1171, 1160, 1098, 984, 951, 798, 758 (Pt-N-H, defor).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm): 3.96 (2H, t, $J_{1\text{-NH}_2} = 5.6$ Hz, H1 o H1''), 4.03 (2H, t, $J_{1\text{-NH}_2} = 5.6$ Hz, H1 o H1''), 5.91-6.00 (NH), 7.32-7.35 (2H, m, H2' i H4' o H3' i H6'), 7.37-7.41 (2H, m, H2' i H4' o H3' i H6').

EM (FAB (+), NBA): 331 (M-2Cl), 366 (M-Cl+H⁺), 402 (M+H⁺), 444 (M-Cl+DMSO), 479 (M+DMSO).

A.E.: Obtingut: %N= 6.69 %C= 25.27 %H= 3.36. Calculat per $\text{M} + 1/2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$: %N= 6.59 %C= 25.41 %H= 3.53.

**(1S*, 2R*)-(2-AMINOMETILCICLO-
HEXIL-)METILAMINADICLORO-
PLATÍ(II) (109)**


109

Estat físic= Sòlid taronja.

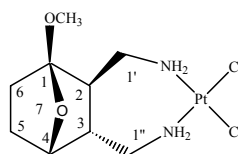
Pf= 228-230

 $\Lambda_M = 15.4 \Omega^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3471-3220 (N-H, st.), 2927-2858 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1588 (N-H, defor), 1561, 1449 (C-C, defor), 1216, 1171, 1113, 1023, 982, 592.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm): 1.37 (8H, s, H3', H4', H5', H6'), 2.32 (2H, s, H1', H2'), 2.49-2.80 (4H, m, H1, H1''), 4.99-5.41-5.61-5.84 (NH).

EM (FAB (+), NBA): 332 (M-2Cl), 415 (M-2Cl+DMSO), 450 (M-Cl+DMSO), 485 (M+DMSO), 563 (M+NBA).

A.E.: Obtingut: %N= 5.86 %C= 21.74 %H= 4.36. Calculat per $\text{M} + \text{CH}_2\text{Cl}_2$: %N= 5.68 %C= 21.90 %H= 4.06.

**DIOXATRICICLO[5.2.1.0^{2,6}]DEC-8,9-
BIS(AMINOMETIL)PLATÍ(II) (110)**


110 (majoritari)

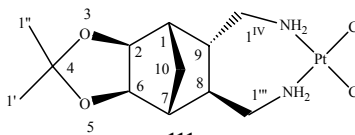
Estat físic= Sòlid marró.

Pf> 275 °C

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3444 (N-H, st), 2927 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1702, 1650, 1563, 1540, 1455, 1063.

EM (MALDI): 481 (100, M-Cl-CH₂+DMSO).

A.E.: Obtingut: %N= 5.59 %C= 26.46 %H= 3.57. Calculat: %N= 6.19 %C= 23.90 %H= 4.01.

**DICLORO[(1S*, 2S*, 4R*, 6R*, 8S*, 9S*)-
4,4-DIMETIL-3,5-
DIOXATRICICLO[5.2.1.0^{2,6}]DEC-8,9-
BIS(AMINOMETIL)PLATÍ(II) (111)**


111

Estat físic= Sòlid marró.

Pf> 275 °C

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3504-3260-3220-3130 (N-H, st), 2990-2956 ($\text{Csp}^3\text{-H}$, st), 1654, 1602, 1507, 1459, 1382, 1268, 1210, 1046.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ , ppm): 1.22 (3H, s, H1' o H1''), 1.22-1.23 (1H, m, H10A), 1.30 (3H, s, H1' o H1''), 1.52 (1H, D, $J_{10A\text{-}H10B} = 9.2$ Hz, H10B), 1.99 (2H, s, H8, H9) 2.07-2.22 (1H, m, H1 o H7), 2.23 (1H, s, H1 o H7), 2.20-2.38 (2H, m, H1'''A, H1'''B), 2.83-2.99 (2H, m, H1'''B, H1'''C), 4.12 (1H dd, $J_1 = J_2 = 5.4$ Hz, H2 o H6), 4.20 (1H dd, $J_1 = J_2 = 6.0$ Hz, H2 o H6).

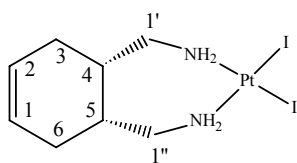
EM (MALDI): 531 (100, M-Cl+DMSO), 575 (40, M-2Cl+2DMSO).

HR EM (Electrosprai): 513.0576 (91 %), calculat per $^{12}\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}^{35}\text{Cl}_2\text{Pt}$: 513.0577 $\Delta(\text{mDa}) = 0.1$. 514.0598 (100 %), calculat per $^{12}\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}^{35}\text{Cl}_2\text{Pt}$: 514.0598 $\Delta(\text{mDa}) = 0.02$. 515.0525 (43 %), calculat per $^{12}\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}\text{Pt}$: 515.0548 $\Delta(\text{mDa}) = 2.2$. 515.0615 (55 %), calculat per $^{12}\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}^{35}\text{Cl}_2\text{Pt}$: 515.0600 $\Delta(\text{mDa}) = 1.5$. 516.0566 (62 %), calculat per $^{12}\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}\text{Pt}$: 516.0569 $\Delta(\text{mDa}) = 0.3$. 517.0566 (35 %), calculat per $^{12}\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}\text{Pt}$: 517.0570 $\Delta(\text{mDa}) = 0.4$. 518.0532 (10 %), calculat per $^{12}\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}^{37}\text{Cl}_2\text{Pt}$:

518.0539 $\Delta(\text{mDa}) = 0.8$. 519.0610 (11 %),
calculat per $^{12}\text{C}_{12}^{1}\text{H}_{22}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2^{23}\text{Na}^{37}\text{Cl}_2^{196}\text{Pt}$:
519.0541 $\Delta(\text{mDa}) = 6.9$.

A.E.: Obtingut: %N= 5.07 %C= 29.87 %H= 4.91. Calculat: %N= 5.69 %C= 29.28 %H= 4.50.

(4*S, 5*R**)-(*CIS*-4,5-BIS(AMINOMETIL)-
-CICLOHEX-1-EN)DIODOPLATÍ(II) (118)**



118

Estat físic= Sòlid groc.

PF = 237-239 °C (aigua)

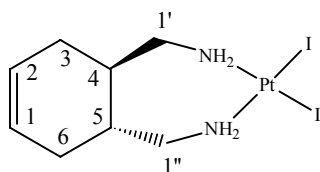
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3443-3196 (N-H st), 1653, 1605, 1541, 1507, 1457 (C-H, defor), 1427, 1229, 1155, 1096, 517, 465.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 1.63-2.14 (6H, m, H3, H4, H5, H6), 2.48-2.80 (4H, m, H1', H1''), 5.57 (2H, s, H1, H2).

EM (MALDI): 539 (90, M-I+DMSO [isòtop ^{194}Pt]), 540 (100, M-I+DMSO [isòmer ^{195}Pt]), 541 (80, M-I+DMSO [isòmer ^{196}Pt]).

HR EM (MALDI): Obtingut 539.0116 (90 %), calculat per $^{12}\text{C}_{10}^1\text{H}_{22}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{194}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 539.0124 $\Delta(\text{mDa}) = -0.8$. Obtingut 540.0153 (100 %), calculat per $^{12}\text{C}_{10}^1\text{H}_{22}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{195}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 540.0145 $\Delta(\text{mDa}) = 0.8$. Obtingut 541.0123 (81 %), calculat per $^{12}\text{C}_{10}^1\text{H}_{22}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{196}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 541.0147 $\Delta(\text{mDa}) = -2.4$.

(4*R, 5*R**)-(*CIS*-4,5-BIS(AMINOMETIL)-
-CICLOHEX-1-EN)DIODOPLATÍ(II) (119)**



119

Estat físic= Sòlid groc.

PF = 195-198 °C (aigua)

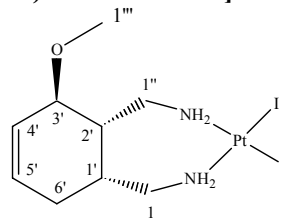
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3502-3197-3123 (N-H st), 2886 (C-sp³-H, st), 1573, 1450 (C-H, defor), 1388, 1346, 1166, 1097, 997.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 1.79-2.13 (4H, m, H3, H6), 2.43-2.69 (1H, m, H4 o H5), 2.87 (1H, d, $J=13.6$ Hz, H4 o H5), 2.87-3.04 (4H, m, H1', H1''), 5.52-5.76 (2H, m, H1, H2), 8.31 (s(b) N-H), 8.40 (s(b) N-H).

EM (MALDI): 539 (90, M-I+DMSO [isòtop ^{194}Pt]), 540 (100, M-I+DMSO [isòmer ^{195}Pt]), 541 (80, M-I+DMSO [isòmer ^{196}Pt]).

HR EM (MALDI): Obtingut 539.0121 (88 %), calculat per $^{12}\text{C}_{10}^1\text{H}_{22}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{194}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 539.0124 $\Delta(\text{mDa}) = -0.3$. Obtingut 540.0152 (100 %), calculat per $^{12}\text{C}_{10}^1\text{H}_{22}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{195}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 540.0145 $\Delta(\text{mDa}) = 0.7$. Obtingut 541.0150 (81 %), calculat per $^{12}\text{C}_{10}^1\text{H}_{22}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{196}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 541.0147 $\Delta(\text{mDa}) = 0.3$.

(1*R, 2*S**, 3*R**)-[(1-(6-AMINOMETIL-2-
-METOXI-CICLOHEX-3-È-1-
IL)METILAMINA]DIODOPLATÍ(II) (120)**



120

Estat físic= Sòlid marró.

PF = 239-240 °C (aigua)

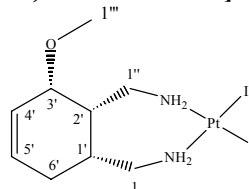
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3439-3203 (N-H st), 2926 (C-sp³, st), 1651, 1575, 1541, 1455 (C-H, defor), 1387, 1170, 1080, 100, 524, 474.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 1.83-2.27 (4H, m, H2', H6', H1'), 2.54-2.89 (4H, m, H1, H1''), 3.28 (3H, s, H1'''), 3.64 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H3'), 5.78 (2H, s(b), H4', H5').

EM (MALDI): 569 (M-I+DMSO [isòtop ^{194}Pt]), 570 (M-I+DMSO [isòmer ^{195}Pt]), 571 (M-I+DMSO [isòmer ^{196}Pt]).

HR EM (MALDI): Obtingut 569.0255 (78 %), calculat per $^{12}\text{C}_{11}^1\text{H}_{24}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{194}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 569.0230 $\Delta(\text{mDa}) = 2.5$. Obtingut 570.0274 (100 %), calculat per $^{12}\text{C}_{11}^1\text{H}_{24}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{195}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 570.0251 $\Delta(\text{mDa}) = 2.3$. Obtingut 571.0278 (80 %), calculat per $^{12}\text{C}_{11}^1\text{H}_{24}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{196}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 571.0253 $\Delta(\text{mDa}) = 2.5$.

(1*R, 2*S**, 3*S**)-[(1-(2-AMINOMETIL-3-
-METOXI-CICLOHEX-4-EN-1-
IL)METILAMINA]DIODOPLATÍ(II) (121)**



121

Estat físic= Sòlid marró.

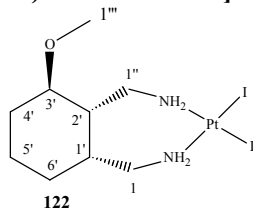
PF = 220-225 °C (aigua)

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3450 (N-H, st), 3212 (-NH₂, st), 3029 (C_{SP}²-H, st), 2891 (C_{SP}³-H, st), 1652, 1606 (N-H, defor), 1457 (C_{SP}³-H, defor).

EM (MALDI): 570 (100, M-I+DMSO+H⁺), 489 (34, M-I+H⁺).

HR EM (MALDI): Obtingut 569.0206 (84 %), calculat per $^{12}\text{C}_{11}^{1}\text{H}_{24}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{194}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 569.0230 $\Delta(\text{mDa}) = 2.4$. Obtingut 570.0250 (100 %), calculat per $^{12}\text{C}_{11}^{1}\text{H}_{24}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{195}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 570.0251 $\Delta(\text{mDa}) = 0.1$. Obtingut 571.0248 (85 %), calculat per $^{12}\text{C}_{11}^{1}\text{H}_{24}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{196}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 571.0253 $\Delta(\text{mDa}) = 0.5$.

(1R*, 2S*, 3R*)-(1-(2-AMINOMETIL-3-METOXI-CICLOHEX-1-IL)METILAMINA)DIHODOPLATÍ(II) (122)



Estat físic= Sòlid marró.

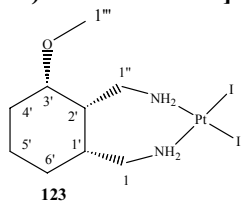
PF = 228-230 °C (aigua)

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3445 (N-H, st), 3203 (-NH₂, st), 2930 (Csp³-H, st), 2861 (Csp³-H, st), 1652 (-NH₂, deform), 1561 (N-H, deform), 1457 (Csp³-H, deform).

EM (MALDI): 572 (84, M- I+DMSO+H⁺), 571 (100, M-I+DMSO).

HR EM (MALDI): Obtingut 571.0364 (79%), calculat per $^{12}\text{C}_{11}^{1}\text{H}_{26}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{194}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 571.0381 $\Delta(\text{mDa}) = 1.7$. Obtingut 572.0410 (100%), calculat per $^{12}\text{C}_{11}^{1}\text{H}_{26}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{195}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 572.0401 $\Delta(\text{mDa}) = 0.9$. Obtingut 573.0391 (81 %), calculat per $^{12}\text{C}_{11}^{1}\text{H}_{24}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{196}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 573.0403 $\Delta(\text{mDa}) = 1.2$.

(1R*, 2S*, 3S*)-(1-(2-AMINOMETIL-3-METOXI-CICLOHEX-1-IL)METILAMINA)DIHODOPLATÍ(II) (123)



Estat físic= Sòlid verdós.

PF = 220-225 °C (aigua)

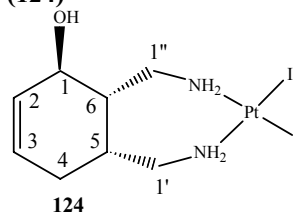
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3432-3204 (NH₂, st), 2925 (Csp³-H, st), 2862 (Csp³-H, st), 1650 (N-H, deform), 1572 (N-H, deform), 1448 (Csp³-H, deform).

EM (MALDI): 573 (78, M-I+ DMSO+H⁺), 572 (100, M-I+DMSO).

HR EM (MALDI): Obtingut 571.0389 (79%), calculat per $^{12}\text{C}_{11}^{1}\text{H}_{26}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{194}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 571.0381 $\Delta(\text{mDa}) = 0.8$. Obtingut 572.0403 (100%), calculat per $^{12}\text{C}_{11}^{1}\text{H}_{26}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{195}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 572.0401 $\Delta(\text{mDa}) = 0.2$. Obtingut 573.0403 (79

%), calculat per $^{12}\text{C}_{11}^{1}\text{H}_{24}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{196}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 573.0403 $\Delta(\text{mDa}) = 0$.

(1R*, 5R*, 6S*)-(5,6-BIS(AMINOMETIL)-CICLOHEX-2-È-1-OL)DIHODOPLATÍ(II) (124)



Estat físic= Sòlid marró

PF = 225-228 °C (aigua)

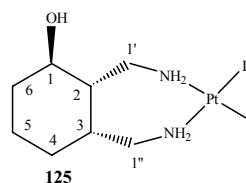
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3445-3415-3198 (N-H st, O-H st), 3117 (C-sp², st), 2917-2880 (C-sp³, st), 1699, 1652, 1576, 1507, 1448 (C-H, deform), 1419, 1025, 1173, 1064, 649.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*⁶, δ , ppm): 1.86 (1H, t, $J_{4A-4B}=16$ Hz, H4A), 2.04-2.42 (3H, m, H4B, H5, H6), 2.56-2.98 (4H, m, H1', H1''), 3.61-4.00 (1H, m, H1), 4.80-5.27 (1H, m, H2, N-H), 5.40-5.80 (1H, m, H3, N-H).

EM (MALDI): 555 (M-I+DMSO [isòtop ¹⁹⁴Pt]), 556 (M-I+DMSO [isòmer ¹⁹⁵Pt]), 557 (M-I+DMSO [isòmer ¹⁹⁶Pt]).

HR EM (MALDI): Obtingut 555.0061 (88 %), calculat per $^{12}\text{C}_{10}^{1}\text{H}_{22}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{194}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 555.0074 $\Delta(\text{mDa}) = -1.3$. Obtingut 556.0084 (100 %), calculat per $^{12}\text{C}_{10}^{1}\text{H}_{22}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{195}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 556.0095 $\Delta(\text{mDa}) = -1.1$. Obtingut 557.0084 (74 %), calculat per $^{12}\text{C}_{10}^{1}\text{H}_{22}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{196}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 557.0096 $\Delta(\text{mDa}) = -2.3$.

(1R*, 2S*, 3R*)-(2,3-BIS-(AMINOMETIL)-CICLOHEXANOL)-DIHODOPLATÍ(II) (125)



Estat físic= Sòlid marró

PF = 221-227 °C (aigua)

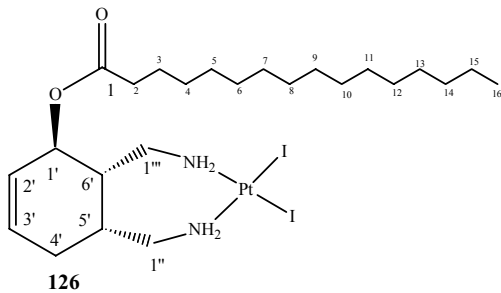
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3491-3219 (N-H st, O-H st), 2926-2857 (C-sp³, st), 1651, 1560, 1455 (C-H, deform), 1386, 1206, 1092, 1021, 987.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*⁶, δ , ppm): 1.15-1.86 (8H, m, H2, H3, H4, H5, H6), 2.16 (1H, s(b), O-H), 2.55-2.93 (4H, m, H1', H1''), 3.44-3.58 (1H, m, H1).

EM (MALDI): 557 (M-I+DMSO [isòtop ¹⁹⁴Pt]), 558 (M-I+DMSO [isòmer ¹⁹⁵Pt]), 559 (M-I+DMSO [isòmer ¹⁹⁶Pt]).

HR EM (MALDI): Obtingut 557.0116 (87 %), calculat per $^{12}\text{C}_{10}^{1}\text{H}_{24}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{194}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 557.0230 $\Delta(\text{mDa}) = -11.4$. Obtingut 558.0130 (100 %), calculat per $^{12}\text{C}_{10}^{1}\text{H}_{24}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{195}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 558.0251 $\Delta(\text{mDa}) = -12.1$. Obtingut 559.0129 (74 %), calculat per $^{12}\text{C}_{10}^{1}\text{H}_{24}^{14}\text{N}_2^{16}\text{O}_2^{32}\text{S}^{127}\text{I}^{196}\text{Pt}$ (M-I+DMSO): 559.0253 $\Delta(\text{mDa}) = -12.4$.

[PALMITAT DE (1R*,5R*,6S*)-5,6-BIS(AMINOMETIL)CICLOHEX-2-ENIL]DIHODOPLATÍ(II) (126)



Estat físic = Sòlid groc.

PF = 203-210 °C (aigua)

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3429-3193-3120 (N-H st), 2925-2853 (C-sp³, st), 1733 (C=O, st), 1632, 1538, 1463, 1370, 1289, 1135, 1075, 1015, 567, 466.

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d⁶, δ , ppm): 0.75 (3H, t, $J_{16-15} = 6.8$ Hz, H16), 1.16 (18H, s(b), H6-H15), 1.92-1.95 (2H, m, H3), 2.15-2.27 (6H, m, H2, H4', H5', H6'), 2.46-2.55 (1H, m, H1'' o H1'''), 2.57-2.86 (4H, m, H1'', H1''', NH), 2.87-2.96 (1H, m, H1''B o H1'''B), 4.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H1'), 5.61-5.65 (2H, m, H2', H3').

EM (DIP-CI-NH₃, 70 eV, 150°C, m/z, %): 617 (45, M-(CH₂)₁₄CH₃-NH₂), 635, (12, M-(CH₂)₁₄CH₃), 692 (3, M-(CH₂)₁₀CH₃), 706 (3, M-(CH₂)₉CH₃), 724 (1, M-(CH₂)₅CH₃-2NH₃), 738 (2, M-(CH₂)₄CH₃-2NH₃), 772 (2, M-(CH₂)₄CH₃), 843 (6, M⁺, isòmer ¹⁹⁴Pt), 844 (8, M⁺, isòmer ¹⁹⁵Pt), 845 (7, M⁺, isòmer ¹⁹⁶Pt).

A.E.: Obtingut: %N= 2.77 %C= 28.52 %H= 6.38. Calculat per M+9H₂O: %N= 2.79 %C= 28.66 %H= 6.41.

IV.2.-PROVES BIOQUÍMIQUES I ESTUDIS BIOLÒGICS

IV.2.1.-ESTUDIS D'INTERACCIÓ AMB EL DNA

IV.2.1.1.-MATERIAL EMPRAT

-Dicroïsm circular: S'utilitza una solució de DNA de *calf thymus* altament polimeritzat en tampó de TE de les següents característiques: 10 mM en hidròclorur de tris-(hidroximetil)aminometà (tris-HCl), 0.1 mM en EDTA, 50 mM en NaCl, el pH s'ajusta finalment a 7.4 amb una solució de NaOH 0.1 M (diluïda 1:10). La concentració final de DNA es determina mesurant l'absorbància a 260 nm de la solució (s'empra un espectrofotòmetre Shimadzu UV-2101-PC de doble feix). Els espectres s'enregistren en un espectropolarímetre JASCO J720 equipat amb una làmpada d'arc de xenó de 450 W i s'utilitzen cubetes de quars d'1 cm. de camí òptic.

-Electroforesi en gel d'agarosa: El DNA utilitzat és de plàsmid pBR322, s'utilitza també una solució tampó de TE. El marcador de càrrega està format per blau de bromofenol (0.25%), xilencianol FF (0.25%) i glicerol (25%). L'electroforesi es realitza emprant un gel d'agarosa AG-200 al 0.5% en tampó de TBE (45 mM en tris-(hidroximetil)-aminometà, 45 mM en àcid bòric, 1 mM en EDTA i ajustat a pH=8.0 amb una dissolució de NaOH) en un tanc horitzontal Ecogen, connectat a una font Pharmacia GPS 200/400 de voltatge variable. El DNA es tenyeix amb bromur d'etidi (0.5 mg/ml en TBE) per a ser fotografiat amb un sistema Fujifilm FTI-500.

-Microscòpia de Forces Atòmiques: S'utilitza DNA pBR322 i com a tampó una solució d'HEPES en aigua milliQ (40 mM en àcid 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfònic (HEPES), 10 mM en MgCl₂ ajustada a pH=7.4 amb NaOH 0.1 M). Les imatges s'obtenen en un microscopi Nanoscope III Multimode AFM de Digital Instrumentals Inc., operant en *tapping mode* (mode oscil·lant).

IV.2.1.2.-PREPARACIÓ DE MOSTRES

Per obtenir uns resultats significatius en l'anàlisi de la interacció dels diversos compostos amb el DNA cal treballar evitant tot tipus de contaminació biològica. Per això és necessari esterilitzar tot el material que s'utilitza així com treballar amb aigua milliQ. En els tres casos, per determinar la proporció de complex metàl·lic

respecte el DNA s'utilitza la raó molar teòrica de compost per nucleòtid (r_i), la qual es calcula emprant la següent equació:

$$r_i = \frac{m \cdot M_{\text{nucl}} \cdot A_m}{C \cdot M_r \cdot V}$$

On m = massa del compost (μg), M_{nucl} = pes molecular mig per nucleòtid (330 g/mol), A_m = nombre d'àtoms metàl·lics en el compost (pels lligands es considera 1), C = concentració de la solució de DNA ($\mu\text{g/mL}$), M_r = pes molecular del compost (g/mol) i V = volum final de la mostra (mL).

Dicroïsmia circular: Es preparen dissolucions mare dels complexos i lligands d'una concentració d'1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ en solució de tampó TE amb un 2% de DMSO (per afavorir la solubilitat dels compostos). S'afegeix el volum necessari d'aquesta dissolució a 5 mL d'una dissolució de DNA de *calf thymus* de concentració aproximada 20 $\mu\text{g/mL}$ (després es mesura la concentració exacte a la llum UV) per obtenir unes r_i de 0.1, 0.3 i 0.5. Com a blanc s'utilitzen dissolucions de TE sense DNA amb la mateixa quantitat de compost. Les mostres s'incuben 24 hores a 37°C.

Electroforesi en gel d'agarosa: Es parteix també de dissolucions de compost d'1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ en TE al 2% en DMSO. S'afegeix el volum necessari de dissolució per obtenir una r_i de 0.5, 2.8 μL de DNA de plàsmid de pBR322 (la concentració de la mostra mare és de 0.25 mg/ml, així que acabem tenint una concentració de 35 $\mu\text{g/mL}$) i el volum de TE necessari per arribar a 20 μL . Les mostres se centrifuguen 3 minuts per què hi hagi una bona mescla dels diferents reactius i s'incuben a 37° durant 24 hores. Passades les 24 h, s'afegeixen 4 μL de marcador de càrrega i es corre l'electroforesi un temps aproximat de 5 hores a 1.5 V/cm, després de les quals el gel es tracta amb bromur d'etidi durant uns 20 minuts abans d'ésser fotografiat.

Microscòpia de forces atòmiques: Es preparen dissolucions de concentració 1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ del compost en HEPES i un 2% de DMSO, aquesta dissolució es dilueix 1:1000 en HEPES i s'afegeix el volum necessari per obtenir una r_i de 0.005, juntament amb 1 μL de DNA de pBR322 (0.25 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$) (escalfat 20 minuts a 60°C per afavorir la formació de la forma OC) i el volum necessari d'HEPES per arribar als 40 μL i se centrifuga 2 minuts abans d'incubar-lo a 37° durant un dia. Tant l'HEPES utilitzat com les mostres de partida dels compostos s'han de filtrar amb un filtre estèril FP 030/3 de 0.2 μm

per evitar la presència d'agregats en la mostra final. Per a obtenir les imatges, es depositen 6 μL de solució sobre un disc de mica acabat de pelar, es deixa adsorbir la mostra durant 5 minuts i es renta el disc amb aigua milliQ i s'asseca amb argó a pressió abans d'obtenir-ne les imatges.

IV.2.2.-ESTUDIS BIOFÍSICS

IV.2.2.1.-CINÈTIQUES D'INTERACCIÓ Pt-DNA

A partir de dissolucions aquoses dels complexos de platí, es prepara 1 mL d'una dissolució de NaClO_4 0.01 M de concentració 5×10^{-6} M del compost de platí i amb DNA de *calf thymus* de tal forma que la raó molar sigui 0.05. Per preparar aquestes dissolucions és important afegir tots els volums i, en el temps = 0 de la cinètica, afegir el platí. La solució s'incuba a 37 °C i es van agafant alíquotes de 8 μL per a mesurar-ne el seu potencial de reducció. Aquests 8 μL es dilueixen en 5 mL d'una dissolució 0.002 M en hidrazina, 0.02 M en paraformaldehid i 0.08 M en H_2SO_4 . En atmosfera de N_2 , es mesura la intensitat de corrent per polarografia diferencial de pols en un equip polarogràfic EG & G model 303A.

IV.2.2.2.-MESURES DE LA TEMPERATURA DE FUSIÓ DEL DNA

Es preparen dissolucions dels complexos amb DNA de *calf thymus* de raó molar 0.05 en un medi NaClO_4 0.01 M i s'incuben durant 24 h. Les mostres que s'analitzen en condicions de baixa força iònica s'empren sense cap més modificació, mentre que a les que s'analitzen en condicions d'alta força iònica s'afegeix el volum necessari d'una solució de NaClO_4 2M, EDTA 0.001 M i TRIS-HCl 0.01 M perquè la concentració final en la dissolució de DNA sigui; 0.2 M en NaClO_4 , 1mM en TRIS-HCl i 0.1 mM en EDTA. Les mostres es mesuren en un espectrofotòmetre Beckman DU 7400 a una longitud d'ona de 260 nm i temperatura variable entre 25 i 98 °C.

IV.2.2.3.-AVALUACIÓ DE L'ANGLE DE DESENROTLLAMENT DEL DNA

IV.2.2.3.1.-PRECIPITACIÓ DE DNA

Per tal de purificar el DNA i dissoldre'l en el medi adequat, es porta a terme la precipitació d'aquest. S'addiciona, a 0.2 ml de solució de DNA pSP73, 20 μL d'una solució de acetat de sodi 3 M. A aquesta solució s'addicionen 0.44 mL d'etanol absolut en fred, s'observa la formació d'un precipitat blanc i es manté 30

min a -20°C abans de centrifugar la mostra a 4°C durant 30 min (14000 rpm). El líquid sobrenedant es decanta i s'addicionen 0.66 mL d'etanol al 80 % i es torna a centrifugar sota les mateixes condicions. Un cop decantat l'etanol i assecat uns minuts a 15-20 mm Hg, s'obté un sòlid blanc, el DNA, al qual s'addicionen 0.2 mL de NaClO_4 0.01 M i es determina la concentració per absorció a l'ultravioleta.

IV.2.2.3.2.-PREPARACIÓ DE MOSTRES

Es preparen dissolucions dels complexos amb DNA de plàsmid pSP73 de raons molars entre 0.02 i 0.12, cada mostra consta de: el volum necessari de DNA per tenir 0.5 μg de massa, el volum de complex de platí (a partir de dissolució aquosa) corresponent a cada raó molar i el volum de NaClO_4 0.01 M necessari per arribar a 10 μL totals. S'incuben les mostres a 37°C durant 24 h i es prepara el gel d'electroforesi en 1 % d'agarosa en TAE. Passades les 24 h, s'addiciona a cada mostra 1 μL de TAE 10x i 3 mL de blau de bromofenol. L'electroforesi es corre a 20 V durant 13 h o a 46 V durant 5 h (depenent de la mida del gel) i després el gel es renta amb aigua i s'agita amb una dissolució de 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de bromur d'etidi abans de ser fotografiat sota llum UV amb un equip fotogràfic amb un filtre adequat.

IV.2.2.4.-AVALUACIÓ DE LA FORMACIÓ D'INTERACCIONS INTERCATENÀRIES

IV.2.2.4.1.-EMPRANT MARCATGE RADIOACTIU

Una mostra de DNA pSP73 es linealitzat tot incubant-lo amb l'enzim *EcoRI*, aquest enzim talla el DNA circular per un punt de la seqüència donant lloc al DNA linealitzat. Un cop s'obté el DNA lineal, s'agafa 1 μg del DNA i s'addiciona 1 mL de tampó TRIS-HCl 10x, 1 μL d'una dissolució de $\alpha^{32}\text{P}$ ATP, 1 μL d'enzim de Klenow i 4.3 μL d'aigua. Passada una hora d'incubació s'addiciona 1 μL més d'enzim. A les dues hores d'incubació enzimàtica, es filtra la solució (diluïda fins a 100 μL) per centrifugació en una columna Sephadex[®] (2500 rpm, 4 min). Seguidament es liofililitza la mostra de DNA i el DNA es dilueix en 20 μL de DNA no radioactiu. Les mostres es preparen amb un volum total de 5 μL , emprant 0.25 μg de DNA per mostra i a una raó molar de 0.001, juntament amb el DNA i el volum de complex necessari, s'addiciona NaClO_4 0.01 M per arribar als 5 μL .

El gel d'electroforesi es prepara amb un 1% d'agarosa en una solució de 100 mL d'aigua,

750 μL de NaCl 4M i 200 μL d'EDTA 0.5 M i es deixa una nit submergit en el tampó d'electroforesi (7.5 mL de NaOH 4 M, 2 mL d'EDTA 0.5 M en 990 mL d'aigua) a 4°C . Les mostres, un cop incubades a 37°C durant 24 h es tracten amb 1 μL de NaOH 1 M i 1 μL de blau de bromofenol i es corre l'electroforesi a 40 V durant 4 h. El gel es renta amb aigua i s'embolica amb paper de film Saran[®] i s'asseca en un assecador de gels SLABGELDRYER 4050 sota buit a 37°C durant 40 min. Un cop assecat el gel, es posa en contacte en la foscor amb una pel·lícula fotogràfica que conté europi durant 14 h. Es digitalitza la imatge a partir de l'excitació de l'europi amb un equip Fuji Film Bas 2500 i es mesura la proporció de cadascuna de les bandes presents.

IV.2.2.4.2.-EMPRANT BROMUR D'ETIDI

S'empra DNA lineal (no radioactiu) com s'explica a l'apartat anterior i amb les mateixes condicions de preparació de mostra i electroforesi. Un cop acabada l'electroforesi, s'agita el gel durant 30 min amb tampó TBE, seguidament es decanta el tampó i es torna a agitar amb TBE + bromur d'etidi (1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Finalment s'agita 30 min més en aigua i s'obté una fotografia digital que, per tal de determinar les proporcions de cada banda, es tracta amb el mateix programari que en el cas anterior.

IV.2.2.5.-MESURES DELS CANVIS EN LA FLUORESCÈNCIA DEL BROMUR D'ETIDI

Es preparen mostres de DNA de *calif thymus* en presència dels complexos de platí a raons molars entre 0.001 i 0.1 en un medi NaClO_4 0.01 M. La concentració final de DNA és de 43 $\mu\text{g}/\text{mL}$ i el volum de mostra és de 0.6 mL. Les mostres s'incuben 24 h a 37°C i després es tracten durant 20 min en la foscor amb 2 mL d'una dissolució 0.52 M en NaCl i 0.053 mg/mL de bromur d'etidi. Les mostres s'analitzen en l'espectrofotòmetre de fluorescència Cary Eclipse a una longitud d'ona d'excitació de 546 nm i un interval d'emissió de 500-700 nm.

IV.2.2.6.-MAPES DE TRANSCRIPCIÓ DEL DNA

S'empra un DNA pSP73 linealitzat amb l'enzim *HpaI*, cada mostra conté 1 μg de DNA, el volum necessari de dissolució aquosa del compost de platí per tenir una raó molar de 0.005 i el volum de NaClO_4 0.01 M per arribar a 10 μL . Després de 24 h d'incubació a 37°C , les mostres se sotmeten a PCR emprant la polimerasa TaKaRa Taq i seguidament

s'analitzen per electroforesi en un gel de poliacrilamida al 6 % en un medi 8 M en urea.

IV.2.2.7.-CINÈTIQUES D'INTERACCIÓ AMB GLUTATIÓ

Es treballa a una concentració de complex de platí de 16 μM i una concentració de glutatió 8 mM. El volum de mostra és 1 mL que conté, a part dels volums necessaris de les solucions aquoses de glutatió i platí, 4.7 μL d'una solució 1 M en NaCl, el medi és també TRIS-HCl (pH = 7.4). Per evitar la presència d'oxigen en el medi que pugui produir la oxidació del glutatió, el també es bombolleja amb nitrogen durant 20-30 min just abans de preparar les mostres. De la mateixa forma, es mantenen les mostres sota atmosfera de nitrogen durant l'experiment. La dissolució aquosa de glutatió es prepara just abans d'afegir-la a les mostres a partir del sòlid, emprant TRIS i a una concentració 0.2 M (així, hem d'afegir 40 μL de solució a cada mostra). També es prepara una solució sense complex per emprar-la de blanc a cada mesura. A cada temps de reacció es mesura l'absorbància a 260 nm de la dissolució complex + glutatió i es resta el valor de la solució de glutatió per minimitzar l'increment d'absorció degut a la oxidació del sofre.

IV.2.3.-ESTUDIS DE CITOTOXICITAT

La línia HL60 (línia de leucèmia aguda promielocítica ATCC n° CLL-240) ha estat cultivada en RPMI-1640 suplementat amb 2 mM de L-glutamina i 10% FBS en flascons de cultiu estèrils. Els flascons es mantenen en l'incubador a 37 °C, en una atmosfera controlada (5% de CO₂ i 95% d'humitat). Per la realització dels assaigs de proliferació cel·lular, les cèl·lules es van cultivar en plaques de 96 pouets en un volum de 100 μL de medi. La línia HL-60 es va sembrar a una densitat de 10⁴ cèl·lules/pouet, les cèl·lules es van deixar reposar a l'incubador 2-3 hores abans de realitzar els tractaments. Els tractaments amb els diferents complexos de platí s'afegiren a 100 μL de medi a una concentració final en el pouet compresa entre 0 i 200 μM . Un cop realitzades les addicions, s'incuben les cèl·lules durant 24 o 72 hores (segons el tractament) i un cop transcorregut el temps es prepara la mescla de marcatge dissolent el substrat en pols de sals de tetrazole en 2.5 μL d'activador preescalfat a 37°C (Kit EZ4U). S'afegeix en cada pouet 20 μL de la solució per cada 200 μL de medi de cultiu. Les plaques s'incuben a 37 °C i 10 % de CO₂ durant un període de 2 o 3 hores, depenent de la capacitat metabòlica de les cèl·lules. Es mesura l'absorbància en un lector d'ELISA a 495 nm amb un filtre de referència de 620 nm que permet corregir els valors no específics de fons, causats per les restes cel·lulars. Aquest valor d'absorbància es corregeix amb l'absorbància de la mitja dels blancs, els quals estan constituïts únicament per medi. Tots els experiments de citotoxicitat han estat realitzats un mínim de tres vegades independents amb quadruplicats de les mostres.

Per als estudis amb les diamines, s'empren tres línies cel·lulars diferents: MCF7 (de càncer de pit), NCI-H460 (càncer de pulmó) i SF-268 (de tumor primari de cervell o glioblastoma). S'incuben les tres línies cel·lulars amb fàrmac a una concentració de 0.1 μM durant 48 h. Les determinacions del percentatge de creixement es fan emprant blau d'alar com a colorant¹⁵⁶.

¹⁵⁶ Gray, D. G.; Wickstrom, E., *Biotechniques* **1996**, *21*, 780-782.