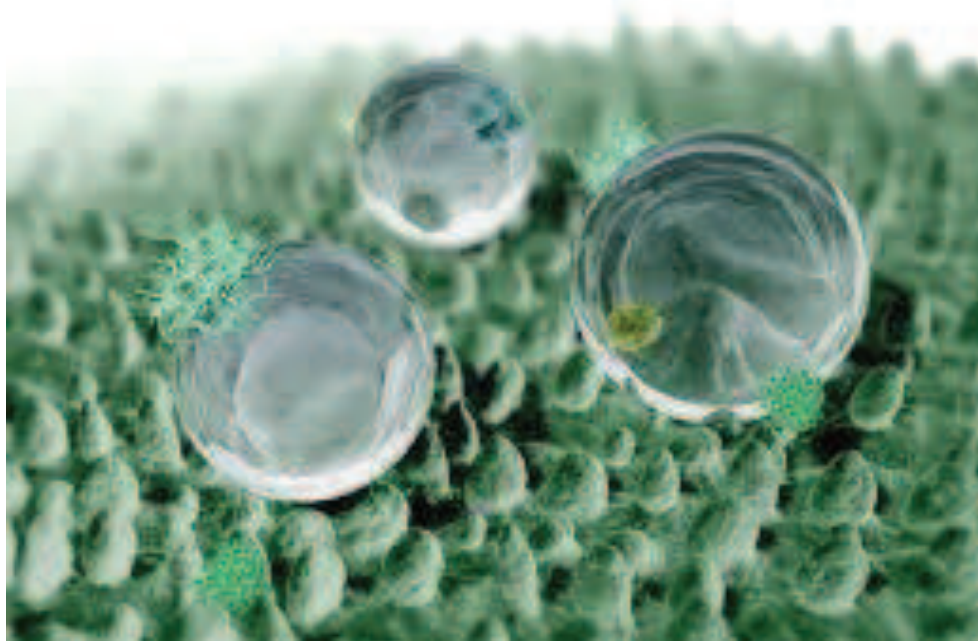


SÍNTESI DE NOUS CATECOLS AMB APLICACIÓ EN MATERIALS FUNCIONALS BIOINSPIRATS



Màster en Experimentació Química
Treball de Recerca

Adrià Vernet Boquera

Directors:
Dr. Félix Busqué Sánchez
Dr. Ramón Alibés Arqués

Departament de Química
Facultat de Ciències
Juny 2013

Memòria presentada per aspirar al títol de
Màster en Experimentació en Química

Adrià Vernet Boquera

Vist i plau

Dr. Félix Busqué Sánchez

Dr. Ramón Alibés Arqués

Bellaterra, 3 de Juny de 2013

Els meus agraïments van dirigits, primerament, al Dr. Josep Font per haver-me donat la oportunitat de formar part d'aquest grup d'investigació. Al Dr. Fèlix Busqué i al Dr. Ramón Alibés per haver sigut els meus tutors durant aquest any, per seguir dia a dia el meu progrés en la síntesi, per haver-me donat consell i suport en els moments de dificultat i sobretot per haver-me ensenyat tantes coses durant aquest temps.

També vull agrair als Drs. Marta Figueredo i Pau Bayón per formar part d'aquest grup i aportar el seu granet de sorra.

M'agradaria agrair, també, a tots els membres del Grup Font, els del 453, 457 i 406 per la seva paciència els primers dies, recordant-me on estava el material i explicar-me qualsevol cosa quan ho he necessitat, sobretot per la seva simpatia i per tots els moments divertits que hem passat. Especialment, vull agrair a la Sílvia, que ha estat sempre al meu costat, escoltant-me i animant-me sempre que ho he necessitat.

Els meus agraïments van dirigits, també, al personal del *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* i al personal del *Servei d'Anàlisi Química* pel seu ajut.

Per acabar, vull agrair a la meva família el suport que m'han donat per a poder realitzar aquest màster i als meus amics per estar al meu costat en cada moment, sobretot a l'Albert, que ha fet de casa seva una biblioteca durant el fred Nadal del poble.

Moltes gràcies.

ÍNDEX

Abreviatures	V
Índex de fórmules	VII
Resum	IX
1. INTRODUCCIÓ	1
1.1. Derivats catecol en la naturalesa	1
1.2. Recobriments hidrofòbics i oleofòbics bioinspirats.....	5
1.3. Precedents sintètics en el nostre grup d'investigació.....	6
2. OBJECTIUS	11
3. RESULTATS I DISCUSSIÓ	13
3.1. Síntesi del iodur de 15-benziloxipentadecil trifenilfosfoni, 1	13
3.1.1. Reducció de la lactona 3 per obtenir el diol 4	13
3.1.2. Monoprotecció del diol 4 per obtenir l'alcohol 5	14
3.1.3. Conversió de l'alcohol 5 en el iodur 6	16
3.1.4. Obtenció de la sal de fosfoni 1 a partir del derivat iodat 6	19
3.2. Síntesi del 4-dotriacontil-1,2-benzendiol, 2	19
3.2.1. Reacció de Wittig de la sal de fosfoni 1 per obtenir la olefina 11 ..	20
3.2.2. Reducció de l'olefina 11 per obtenir l'alcohol 12	22
3.2.3. Oxidació de l'alcohol 12 per obtenir l'aldehid 13	23
3.2.4. Reacció de Wittig de l'aldehid 13 amb la sal de fosfoni 16 per obtenir l'olefina 14	24

3.2.5. Hidrogenació de l'olefina 14 per obtenir el producte 15	26
3.2.6. Desprotecció del diol del producte 15 per obtenir el catecol objectiu 2	26
3.3. Intent de Síntesi del 4-dotriacontil-1,2-benzendiol 2 , via la sal de fosfoni 19	28
3.3.1. Metanòlisi de la lactona 3 per obtenir l'alcohol 17	29
3.3.2. Conversió de l'alcohol 17 per obtenir el iode derivat 18	29
3.3.3. Substitució nucleofílica del iodur 18 per obtenir la sal de fosfoni 19	30
3.3.4. Reacció de Wittig de la sal de fosfoni 19 per obtenir l'olefina 20 .	30
4. CONCLUSIONS	33
5. PART EXPERIMENTAL	35
5.1. Materials i mètodes de caracterització	35
5.1.1. Espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear	35
5.1.2. Espectroscopia d'infrarroig	35
5.1.3. Espectroscopia de masses	35
5.1.4. Punt de fusió	35
5.1.5. Cromatografia	35
5.2. Obertura de la lactona	37
5.2.1. Obtenció del 1,15-pentadecandiol, 4	37
5.2.2. Obtenció del 15-hidroxipentadecanoat de metil, 17	38
5.3. Monobenzilació del diol.....	39
5.3.1. Obtenció del 15-(benziloxi)-1-pentadecanol, 5	39

5.4. Obtenció de <i>N,N</i> -dimetil- <i>N</i> -(metilsulfanilmetilè) amoni	41
5.5. Obtenció dels derivats iodats a partir dels corresponents alcohols	41
5.5.1. Obtenció del benzil 15-iodopentadecil èter, 6	41
5.5.2. Obtenció del 15-iodopentadecanoat de metil, 18	42
5.6. Formació de les sals de fosfoni	43
5.6.1. Obtenció del iodur de [15-(benziloxi)pentadecil](trifenil)fosfoni, 1	43
5.5.2. Obtenció del iodur de (15-metoxi-15-oxopentadecil)(trifenil)fosfoni, 19	44
5.7. Reaccions de Wittig	45
5.7.1. Obtenció de 4-[(1 <i>Z/E</i>)-16-(benziloxi)-1- hexadecenil]-1,2-dimetoxibenzè, 11	45
5.7.2. Obtenció del (15 <i>Z/E</i>)-16-(3,4-dimetoxifenil)-15- hexadecenoat de metil, 20	47
5.8. Hidrogenació amb desprotecció de l'alcohol	48
5.8.1. Obtenció del 16-(3,4-dimetoxifenil)-1-hexadecanol, 12	48
5.9. Oxidació de l'alcohol a aldehyd	49
5.9.1. Obtenció del 16-(3,4-dimetoxifenil)hexadecanal, 13	49
5.10. Reacció de Wittig final.....	51
5.10.1. Obtenció del 4-[(16 <i>E/Z</i>)-16-dotriacontenil]-1,2- dimetoxibenzè, 14	51
5.11. Hidrogenació del doble enllaç	52
5.11.1. Obtenció del 4-dotriacontil-1,2-dimetoxibenzè, 15	52
5.12. Desprotecció del diol	53
5.12.1. Obtenció del 4- dotriacontil-1,2-benzendiol, 2	53

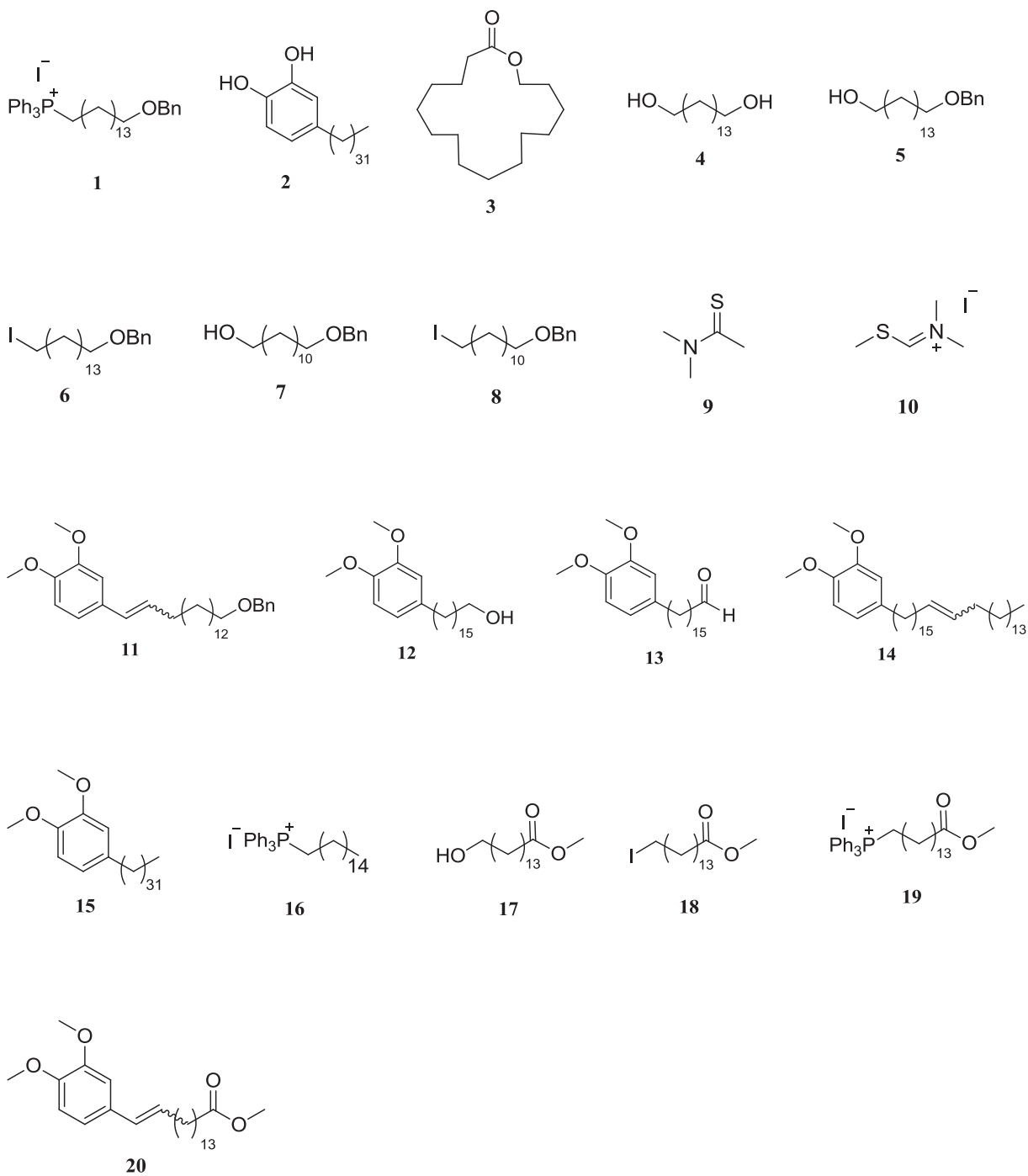
ANNEX

Bibliografia	i
Apèndix d'espectres	iii

ABREVIATURES

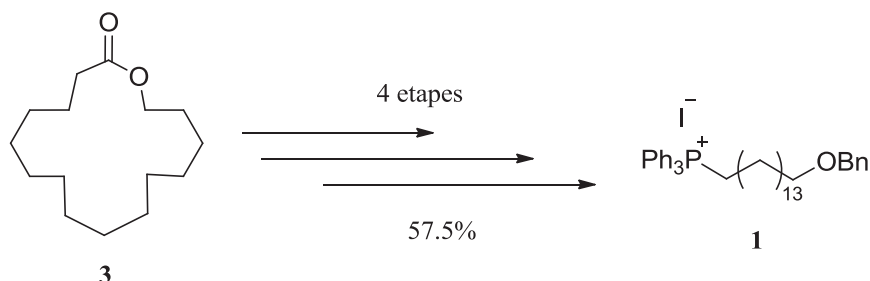
ACN	Acetonitril
Bn	Benzil
C.A.	Contact angle
CIN2	Centre d'Investigació en Nanociència i Nanotecnologia
¹³ C-RMN	Ressonància Magnètica Nuclear de carboni
¹ H-RMN	Ressonància Magnètica Nuclear de protó
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DOPA	Dihydroxyphenylalanine
IR	Infraroig
LDA	Diisopropilamida de Liti
Mefp	Mitylus edulis foot protein
MOMCl	Clorur de metoximetil
PCC	Clorocromat de piridini
t.a. / T. amb.	Temperatura ambient
THF	Tetrahidrofur

ÍNDIX DE FÓRMULES

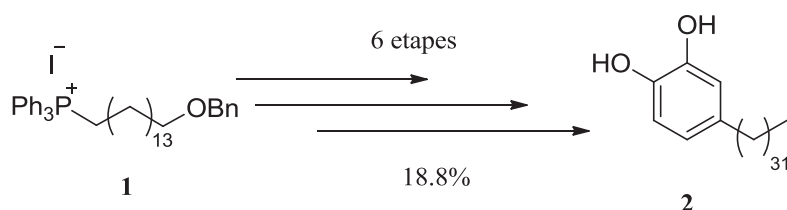


RESUM

En el present Treball d'Investigació s'ha aconseguit el valuós intermedi **1**, mitjançant una ruta sintètica de 4 etapes amb un rendiment global del 57.5%, que permet obtenir el producte pur a partir del producte comercial **3**.



A partir d'aquest intermedi **1**, s'ha aconseguit sintetitzar el catecol **2**, que té una cadena hidrocarbonada de 32 carbonis, mitjançant una ruta sintètica de 6 etapes i amb un rendiment global del 18.8%, que permet obtenir el producte pur a partir del intermedi **1** sintetitzat anteriorment. El rendiment global a partir del producte comercial **3**, en 10 etapes, és del 10.8%.



Aquest treball forma part dels estudis de biomimetització de molècules secretades pels musclos, que s'utilitzen en estudis d'autoassemblatge sobre superfícies, mitjançant recobriments realitzats al polimeritzar les molècules tipus catecol, per aconseguir recobriments hidro i/o oleofòbics intentant reproduir el mecanisme d'adhesió que utilitzen aquests mol·luscs. Els precedents sintètics mostraven una tendència clara en l'augment de la hidro i/o oleofobicitat dels recobriments obtinguts amb l'augment de la cadena alquíllica incorporada al esquelet catecol, per aquest motiu es decideix obtenir el catecol **2** amb la longitud de cadena doble als anteriorment sintetitzats al nostre grup d'investigació.

Els estudis de polimerització i recobriment estan actualment en curs en el grup d'investigació del Dr. Daniel Ruiz-Molina del CIN2 i el principal problema trobat és la difícil polimerització del catecol obtingut **2** degut a la baixa solubilitat d'aquest en la majoria de dissolvents orgànics.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. DERIVATS CATECOL EN LA NATURALES

Els catecols (compostos aromàtics amb dos hidroxils veïnals) estan presents en la naturalesa en multitud de formes i són utilitzats per una gran diversitat de organismes per a diverses finalitats. A continuació s'ofereixen exemples de molècules amb aquesta funcionalitat presents en la naturalesa.

L'aminoàcid tirosina es pot convertir per via enzimàtica en quatre derivats diferents, amb estructura catecolamina (Figura 1). Aquests compostos tenen activitat neurotransmissora i estan implicats en funcions metabòliques.¹

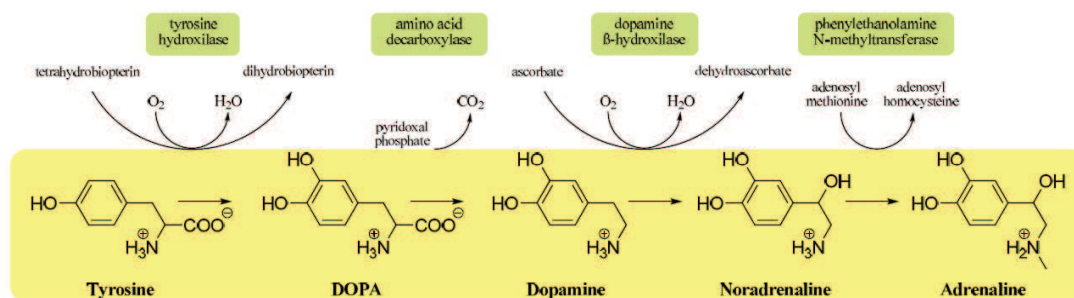


Figura 1: Biosíntesi de catecolamines.

Els derivats tipus catecol com la quercetina, l'àcid gàl·lic i l'àcid 5-*o*-cafeoilquínic, també es troben en petites quantitats en les fruites (Figura 2).

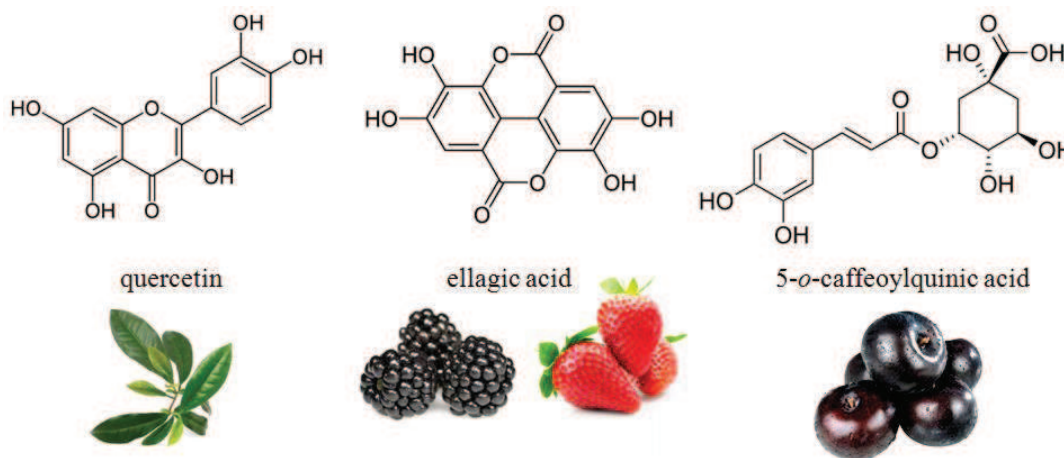


Figura 2: Exemples de catecols presents en la natura com la quercetina (tè verd), l'àcid gàl·lic (maduixes i móres) i l'àcid 5-*o*-cafeoilquínic (gerds).

¹ Bromberg-Martin, E. S.; Matsumoto, M.; Hikosaka, O. *Neuron* **2010**, 66, 815-834.

Aquestes molècules actuen com a antioxidants, podent-se convertir en semiquinones i quinones mitjançant catàlisi enzimàtica. Un exemple n'és el ràpid enfosquiment de la polpa de la poma quan s'exposa a l'aire.² En el cos humà l'efecte protector i anticancerígen dels compostos tipus catecol presents en la dieta s'atribueix a la seva capacitat de captar radicals lliures en el medi cel·lular.³

Un altre exemple on podem trobar catecols són els compostos denominats sideròfors, molts d'ells segregats per alguns microorganismes i que són utilitzats per a aconseguir la introducció del catió Fe^{III} en el medi cel·lular, on hi és molt poc soluble a pH neutre, utilitzant el poder quelatant d'aquest tipus de molècules.⁴

Algunes plantes, com les del gènere *Toxicodendron*, utilitzen derivats catecol com a mecanisme de defensa. Aquestes espècies produeixen mescles de 3-alquilocatecols amb longitud i insaturació variable de la cadena alquílica, capaces de provocar al·lèrgies per contacte.⁵

D'altra banda, destacar com algunes espècies vegetals tropicals del sud-est asiàtic com ara la *Rhus vernicifera*, la *Rhus succedanea* i la *Melanorrhoea usitata*, segreguen resines riques en enzims i alquilocatecols (*urushiol*, *laccol* i *thitsitol*) de diferent longitud de cadena alquílica i grau d'insaturació.⁶ Aquests alquilocatecols polimeritzen en contacte amb l'aire i cicatritzen les ferides en l'escorça de l'arbre formant un film lacat natural.⁷ Donat aquest poder protector, aquestes resines s'han utilitzat a Japó durant més de 2000 anys per a la fabricació de recobriments lacats (*urushi*) (Figura 3).⁸

² Mayer, A. M. *Phytochemistry* **2006**, 67, 2318-2331.

³ Cornwell, D. G.; Jiyan, J. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 8774-8786.

⁴ Lankford, C. E.; *Crit. Rev. Microbiol.* **1973**, 2, 273-331.

⁵ Walker, L. A.; Watson, S. A.; Elsohly, M. A. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* **1995**, 17, 565-576.

⁶ Kumanotani, J. *Prog. Org. Coat.* **1995**, 26, 163-195.

⁷ Lu, R.; Kamiya, Y.; Miyakoshi, T. *Talanta* **2006**, 70, 370-376.

⁸ a) Kuraku, Y. in: N. S. Brommelle, P. Smith (Eds.), *Lacquer*, Getty Conservation Institute, California, USA, **1988**;

b) Kidder, E. J. *Ancient People and Places*, Thames and Hudson, Japan, **1959**.

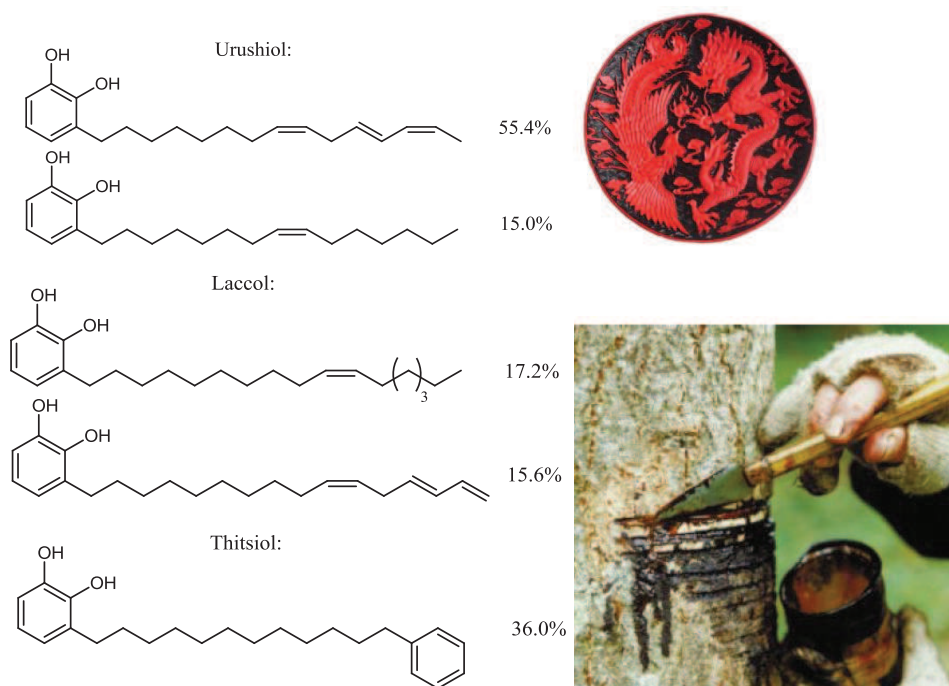


Figura 3: Components catecòlics principals del urushiol, laccol i thitsiol (esquerra). Exemple de l'ús d'aquests compostos com a recobriments lacats i procés d'extracció dels arbres (dreta).

Finalment, també cal remarcar l'important paper dels catecols en la destacable capacitat dels musclos per adherir-se a diferents superfícies en condicions molt adverses.

Els musclos comuns (*Mytilus edulis*) s'adhereixen a les roques gràcies a la segregació d'unes proteïnes capaces de formar unions resistents en pocs segons.⁹ Aquestes proteïnes adhesives són eficients per a molts tipus de superfícies i en condicions d'humitat extrema.¹⁰ El sistema d'adhesió del musclo consisteix en uns filaments que s'adhereixen a la superfície de forma permanent (Figura 4), aquesta propietat prové de la presència en les proteïnes del filament de l'aminoàcid L-3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA), que té com a característica funcional la presència del fragment 1,2-dihidroxifenil (catecol).¹¹

Així doncs, s'ha comprovat que en algunes proteïnes localitzades prop de la interfase amb la superfície on s'adhereix, anomenades Mefp (*Mytilus edulis foot protein*) hi ha continguts de DOPA de fins el 27% molar.

⁹ Waite, J. H.; Tanzer, M. L. *Science* **1981**, 212, 1038-1040.

¹⁰ Crisp, D. J.; Walker, G.; Young, G. A.; Yule, A. B. J. *Colloid Interface Sci.* **1985**, 104, 40-50.

¹¹ Papov, V. V.; Diamond, T. V.; Biermann, K.; Waite, J. H. *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 20183-20192.

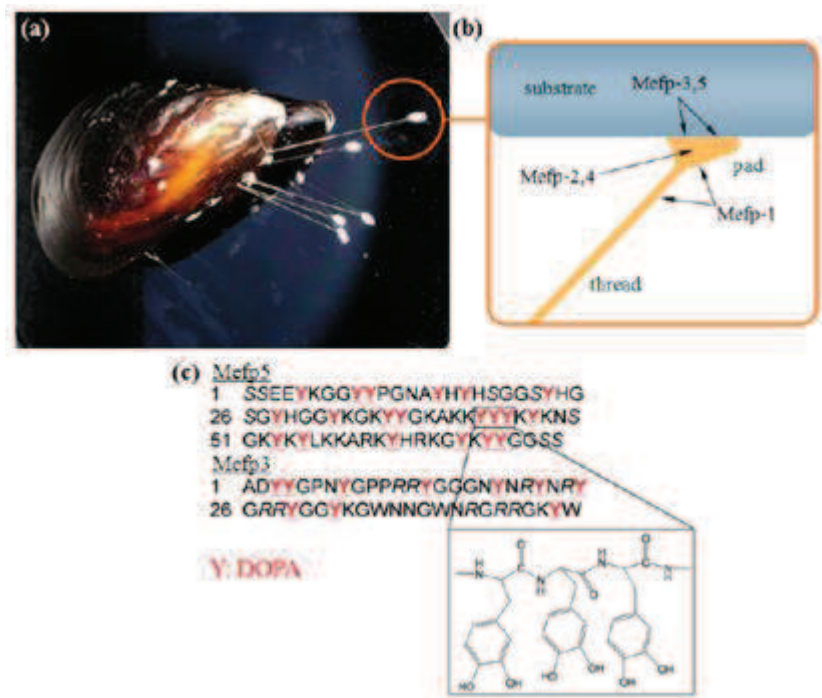


Figura 4: (a) Fotografia d'un músculo unit a una superfície de vidre on s'observen els filaments acabats en peu, utilitzats per a l'adhesió del músculo. (b) Distribució de les proteïnes Mefp responsables de l'adhesió del *Mytilus edulis*. (c) Seqüència d'aminoàcids de les proteïnes Mefp amb major contingut de DOPA.

En els darrers anys diversos grups d'investigació s'han dedicat a l'estudi i mimetització d'aquestes proteïnes del músculo seguint diverses estratègies. Malgrat això, avui en dia encara no es coneixen totalment quins són els processos químics responsables de l'adhesió dels músculos als diferents substrats.

Messersmith i col·laboradors van publicar l'any 2006 un estudi de les forces d'adhesió d'un sol residu de DOPA utilitzant Microscòpia de Força Atòmica (AFM). Els resultats van concloure que la unió de la DOPA a substrats inorgànics era deguda a enllaços de coordinació (forces de dissociació de 805 pN per residu de DOPA), essent així unions reversibles, en canvi, la unió a substrats orgànics i a pH alcalí (similar a l'aigua de mar) es van trobar forces d'adhesió més fortes (2.2 nN per residu de DOPA) similars a enllaços covalents, essent aquestes unions irreversibles. Així doncs, sembla ser que l'adhesió de la DOPA és deguda a una combinació de forces de coordinació i enllaços covalents depenent del substrat al que s'uneixi.¹²

¹² Lee, H.; Scherer, N. F.; Messersmith, P. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 12999-13003.

1.2. RECOBRIMENTS HIDROFÒBICS I OLEOFÒBICS BIOINSPIRATS

L'evolució de la ciència sempre ha anat lligada a l'observació del món que ens envolta, estudiant els processos que hi tenen lloc, els materials i estructures que el conformen. Les tecnologies actuals permeten optimitzar processos industrials i sintetitzar productes que abans eren extrets de la natura, i que ara són modificables química i físicament per a noves aplicacions que esdevenen realitats dia a dia.

Actualment doncs, un dels camps de la ciència en auge és la biomimètica, l'àrea de la ciència i la tècnica dedicada a identificar i imitar propietats biològiques amb potencials aplicacions tecnològiques, desenvolupant noves molècules i materials funcionals. Un bon exemple n'és l'obtenció de materials adhesius aplicables a qualsevol superfície i que puguin modificar les seves propietats.

En el nostre grup d'investigació i en col·laboració amb el grup d'investigació del Doctor Daniel Ruiz-Molina del Centre d'Investigació en Nanociència i Nanotecnologia (CIN2) d'aquest campus universitari ens hem proposat la preparació de nous materials adhesius versàtils basats en catecols degudament funcionalitzats i que puguin modificar les propietats de la superfície recoberta.

Els catecols substituïts amb cadenes alquíliques o perfluorades poden funcionar com a recobriments hidro- i/o oleofòbics, de manera que els grups catecol s'adhereixen a la superfície a recobrir, deixant les cadenes alquíliques cap a l'exterior (Figura 5).

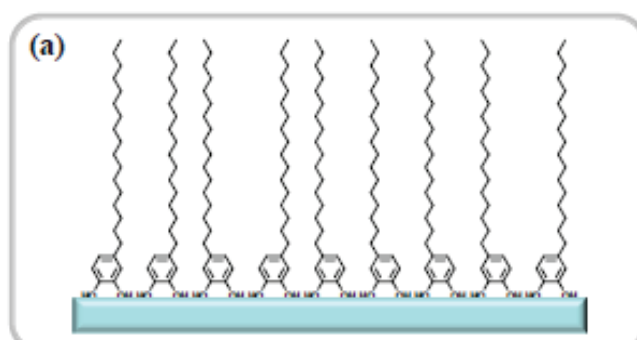


Figura 5: Dibuix on es mostra la monocapa autoassemblada de catecols amb les cadenes alquíliques orientades a l'exterior i els grups hidroxil del catecol en contacte amb la superfície que recobreix.

El comportament del recobriment depèn de la naturalesa química dels substituents de la cadena alquíllica. D'altra banda, tot i no ser l'objectiu del present treball, el nostre grup d'investigació també ha treballat en la utilització de catecols amb cadenes alquílques acabades amb una funcionalitat tiol per generar noves superfícies o nanopartícules d'or adhesives. En aquest cas és el grup tiol el que s'uneix covalentment a la superfície, deixant les unitats de catecol cap a l'exterior i donant propietats adhesives a la superfície o nanopartícula.

Aquests compostos, un cop polimeritzats, ja han demostrat la seva eficiència sobre diversos tipus de tela i vidre, obtenint-se superfícies que presenten angles de contacte estàtics envers gotes d'aigua o oli (al voltant de 120°). També han demostrat la capacitat de fer recobriments a escala nanoscòpica en nanotubs de carboni o diferents tipus de nanopartícules (òxids de ferro, cobalt o sílice mesoporosa) (Figures 6 i 7).¹³

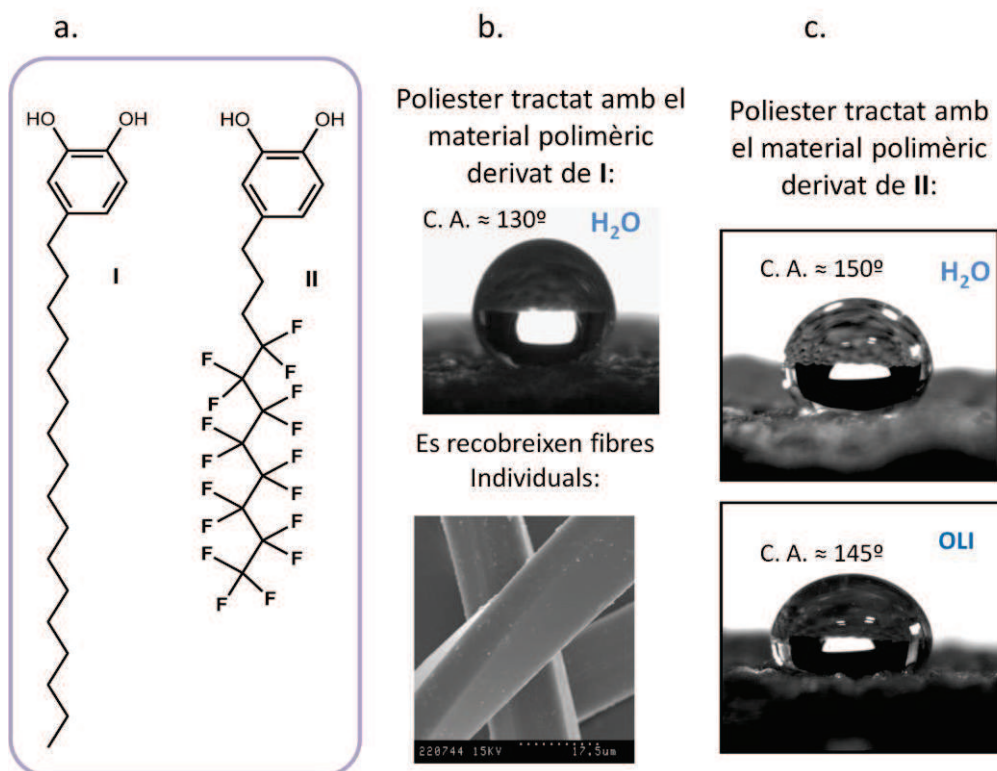


Figura 6: (a) Catecols prèviament utilitzats al grup que generen materials polimèrics amb excel·lents capacitats com a recobriment. (b) El recobriment derivat del catecol **I** sobre material tèxtil de polièster converteix aquest en hidrofòbic. (c) El recobriment derivat del catecol parcialment fluorat **II** sobre material tèxtil de polièster converteix aquest en hidrofòbic i oleofòbic.

¹³ Saiz-Poseu, J.; Sedó, J.; García, B.; Benaiges, C.; Parella, T.; Alibés, R.; Hernando, J.; Busqué, F.; Ruiz-Molina, D. *Adv. Mater.* **2013**, 25, 2066-2070.

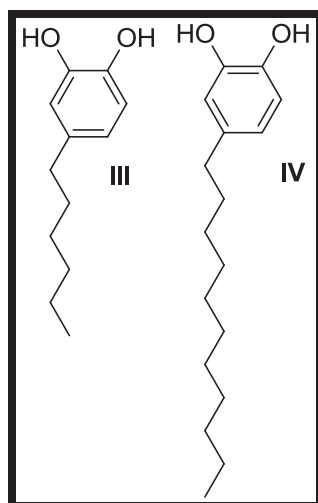


Figura 7: Altres catecols prèviament utilitzats al grup que generen materials polimèrics amb pitjors capacitats hidrofòbiques que els catecols **I** i **II**.

El catecol **I** es va sintetitzar durant la Tesi Doctoral del Doctor Javier Saiz presentant uns bons resultats hidro- i oleofòbics en diverses superfícies.¹⁴ Posteriorment, Cristina Benaiges, durant el Màster en Experimentació Química, va optimitzar el procés sintètic d'aquest compost i també va preparar el catecol **II** que presenta un bon comportament hidro- i oleofòbic en superfície.¹⁵ Els compostos **III** i **IV** es van sintetitzar durant el Màster en Experimentació Química de Beatriz Garcia i han presentat pitjors resultats pel que fa a la hidro i/o oleofobicitat dels recobriments formats que el catecol **I**.¹⁶ Els estudis realitzats en el nostre grup semblen indicar que l'augment de la longitud de la cadena alquílica dels catecols fa augmentar la hidro i/o oleofobicitat dels recobriments formats al polimeritzar-los. A continuació es descriuen breument les síntesis d'aquestes quatre molècules.

1.3. PRECEDENTS SINTÈTICS EN EL GRUP D'INVESTIGACIÓ

En el moment d'inici del present treball, en el nostre grup d'investigació hi havien quatre precedents sintètics de catecols substituïts amb cadenes alquíliques o fluorades **I**, **II**, **III** i **IV**, utilitzats per a comprovar l'eficiència d'aquests compostos com a recobriments hidro i/o oleofòbics (Figura 8).

¹⁴ Saiz, J. *Treball de Recerca*. Universitat Autònoma de Barcelona, **2007**.

¹⁵ Benaiges, C. *Treball de Recerca*. Universitat Autònoma de Barcelona, **2011**.

¹⁶ Garcia, B. *Treball de Recerca*. Universitat Autònoma de Barcelona, **2012**.

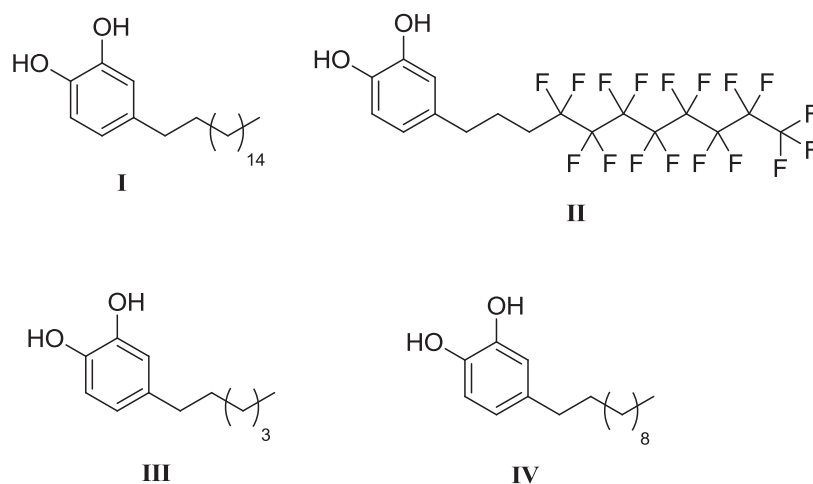
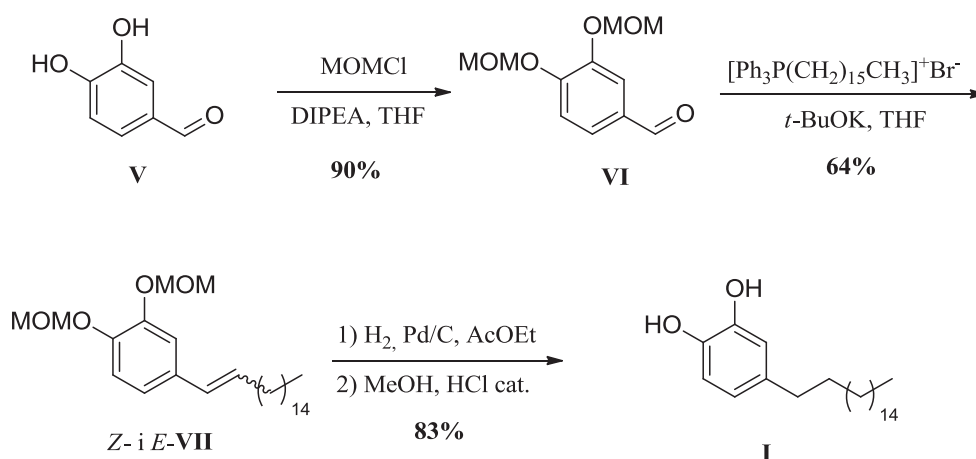


Figura 8: Compostos tipus catecol, on el punt d'ancatge a les superfícies és el catecol i que han estat prèviament sintetitzats en el nostre grup d'investigació.

La preparació del catecol **I** consta d'una ruta de 3 etapes sintètiques (Esquema 1), a partir de l'aldehid comercial **V**, que introdueix la funcionalitat catecol, amb un rendiment global del 50%.



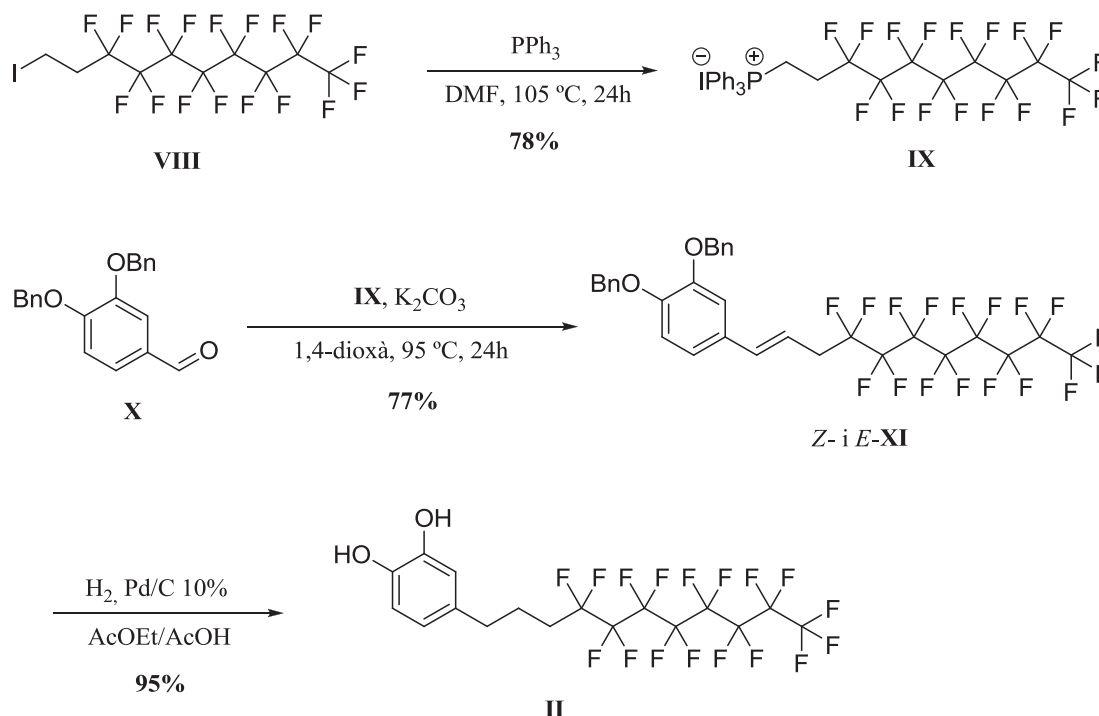
Esquema 1: Síntesi realitzada en el nostre grup d'investigació del catecol **I**, utilitzat posteriorment per a estudis d'auto-assemblatge.

En aquest cas, la síntesi s'inicia amb la protecció dels grups hidroxil en forma d'èters metoximetílics, amb un rendiment del 90%. Seguidament s'introdueix la cadena hidrocarbonada mitjançant una reacció de Wittig amb la corresponent sal de fosfoni, utilitzant *tert*-butòxid potàssic com a base i obtenint-se una barreja de les olefines isomèriques *Z*-**VII** i *E*-**VII** amb una proporció de 9 a 1 i un rendiment del 64%. Finalment la mescla anterior d'olefines es sotmet a un procés hidrogenació catalítica

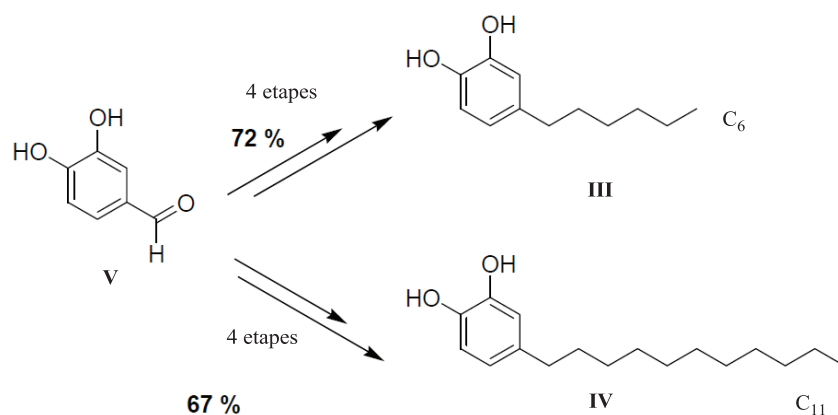
amb Pd/C, seguit de la desprotecció dels grups hidroxils en condicions estàndard per obtenir el catecol desitjat **I** amb un rendiment d'aquestes dues últimes etapes del 83%.

Aquesta ruta sintètica s'ha optimitzat a escala de multigram protegint els hidroxils en forma d'èter benzílics fet que permet portar a terme simultàniament la seva desprotecció i la reducció del doble enllaç utilitzant la hidrogenació catalítica, estalviant així un pas en la ruta sintètica.

La síntesi del catecol **II** s'ha aconseguit mitjançant una ruta de 3 etapes, a partir dels productes comercials **VIII** i **X** (Esquema 2) amb un rendiment global de 57%. Inicialment, es prepara la sal de fosfoni **IX** a partir del iodur **VIII**, utilitzant trifenilfosfina en DMF a 105 °C durant 24 hores, amb un rendiment del 78%. La sal de fosfoni s'utilitza per a introduir la cadena fluorada en l'aldehid **X** mitjançant la reacció de Wittig utilitzant carbonat potàssic com a base en 1,4-dioxà a 95 °C, obtenint-se la mescla d'olefines *Z*-**XI** i *E*-**XI** amb un rendiment del 77%. Finalment, la hidrogenació catalítica amb Pd/C d'aquesta mescla d'olefines permet obtenir el catecol **II** amb un excel·lent rendiment.



La síntesi dels catecols **III** i **IV** (Esquema 3) s'ha realitzat seguint la mateixa estratègia sintètica exposada per a la obtenció del catecol **I** (Esquema 1).



Esquema 3: Síntesi realitzada en el nostre grup d'investigació dels catecols **III** i **IV**.

El catecol **III** s'ha obtingut en 4 etapes amb un rendiment global del 72%, mentre que el catecol **IV** s'ha obtingut amb un rendiment global del 67%, també en 4 etapes.

2. OBJECTIUS

Considerant la utilitat mostrada pels 4-alkilcatecols per tal de generar recobriments hidrofòbics estables, així com el fet de que la eficàcia sembla millorar amb una major longitud de la cadena alquímica, els objectius plantejats en el present treball de recerca són els següents.

- Síntesi del iodur de (15-benziloxipentadecil) trifenil fosfoni, **1** (Figura 9). Aquest valuós intermedi sintètic permetria la introducció d'una cadena C15 susceptible de posterior elaboració a un nucli catecol que presentés una funcionalitat aldehyd, mitjançant una reacció tipus Wittig i posterior hidrogenació de la olefina generada.

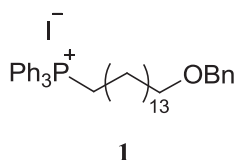


Figura 9: Molècula objectiu amb una cadena hidrocarbonada de 15 carbonis, que s'introduiria al nucli catecol.

- Obtenció del catecol, **2** (Figura 10), que presenta una cadena alquímica de 32 àtoms de carboni, sensiblement més llarga que les introduïdes fins ara a les molècules d'aquest tipus sintetitzades en el nostre grup (C6, C11 i C17). La finalitat és comprovar si, un cop polimeritzat, aquest nou compost **2** podria generar un nou material amb propietats com a recobriment hidrofòbic millorades respecte a les obtingudes utilitzant catecols amb cadenes més curtes.

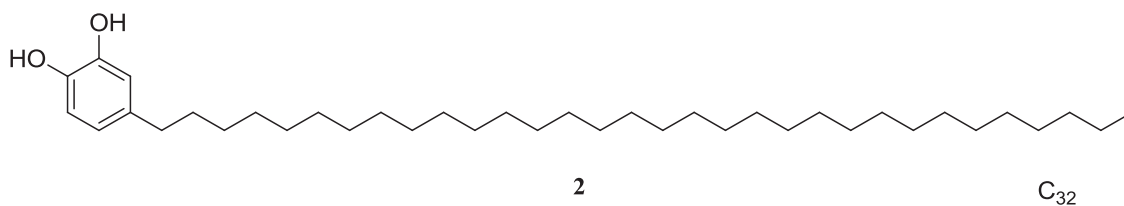


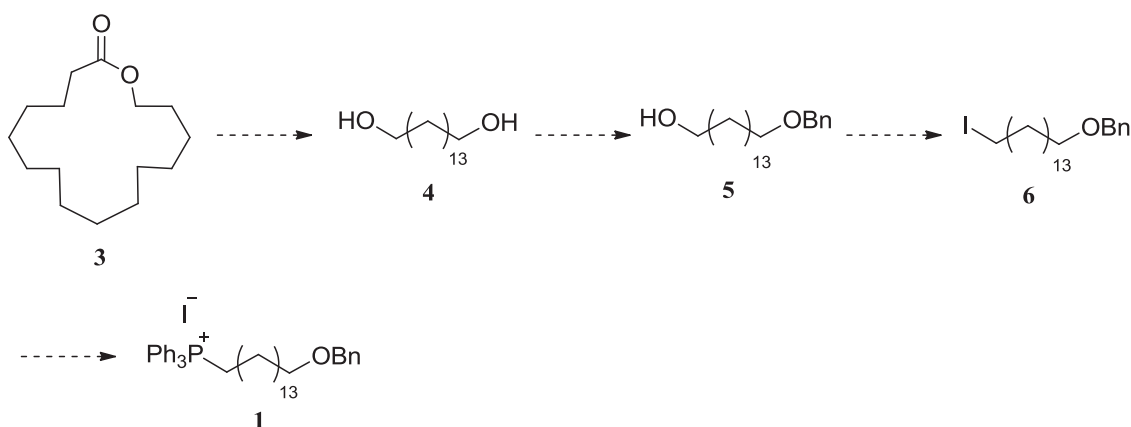
Figura 10: Molècula objectiu amb una cadena hidrocarbonada de 32 carbonis, que té el doble de longitud que la del catecol precedent **1**.

La posterior polimerització, aplicació sobre diverses superfícies i estudis en general de hidro i/o oleofobicitat dels recobriments generats amb el catecol **2**, seran realitzades pel grup d'investigació del CIN 2 dirigit pel Dr. Daniel Ruiz-Molina.

3. RESULTATS I DISCUSSIÓ

3.1. SÍNTESI DEL IODUR DE 15-BENZILOXIPENTADECIL TRIFENIL FOSFONI, 1.

Per obtenir l'intermedi clau **1**, es va proposar la ruta sintètica mostrada en l'Esquema 4. La síntesi començaria a partir de la lactona comercialment assequible oxaciclohexadecan-2-ona, **3**, que es reduiria per obtenir el diol **4**. Seguidament, es portaria a terme la protecció selectiva d'un grup hidroxil en forma de èter benzílic per obtenir el compost **5** i, a continuació, la substitució de l'alcohol restant per un iode conduiria al compost **6**. El darrer pas seria la formació de la sal de fosfoni **1**.



Esquema 4: Ruta sintètica proposada per a l'obtenció de l'intermedi clau **1**.

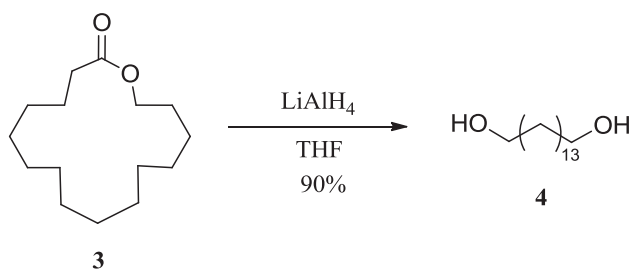
3.1.1. Reducció de la lactona **3** per obtenir el diol **4**

La reducció de la lactona comercial **3** s'ha realitzat seguint en les mateixes condicions que Ganske *et al.*¹⁷ van descriure l'any 2003 utilitzat 2.25 mols de LiAlH_4 per cada mol de lactona, THF anhidre com a dissolvent i realitzant el procés sota atmosfera de nitrogen. Segons la literatura en una hora a temperatura de reflux la reacció ha d'haver finalitzat però els controls per cromatografia en capa prima ho desmenteixen i per tant es va decidir de deixar reaccionar el cru de reacció tota la nit a temperatura ambient. Passat aquets temps, l'anàlisi per cromatografia de capa prima encara mostrava la presència de producte de partida i per tant es va afegir 1 equivalent addicional de

¹⁷ Ganske, F.; Meyer, H. H.; Deutz, H.; Bornsheuer, U. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2003**, *105*, 627-632.

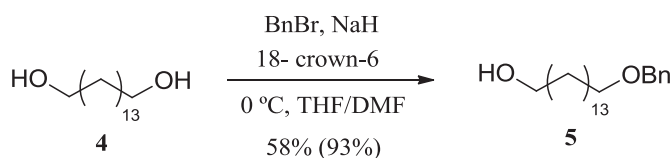
LiAlH_4 i es va escalfar una hora a temperatura de reflux, la qual cosa permet la conversió total del producte de partida. El tractament de la reacció es realitza seguint el procediment descrit en la bibliografia, consistent en l'addició d'una solució de NaOH 2M i deixant la mescla a temperatura de reflux durant una hora. Es refreda a temperatura ambient, es filtra i es realitzen dues extraccions de la fase aquosa amb THF. L'evaporació del dissolvent dóna el diol **4** amb un rendiment del 90%.

En l'espectre d' ^1H -RMN s'observa l'aparició d'un triplet a 3.64 ppm corresponent als 2 protons de cadascun dels 2 carbonis que suporten els hidroxils.



Esquema 5: Reducció de la lactona **3** descrita per Ganske *et al.*¹⁷

3.1.2. Monoprotecció del diol **4** per obtenir l'alcohol **5**



Esquema 6: Monobenzilació del diol **4**.

La monobenzilació d'un diol simètric de cadena hidrocarbonada llarga, tal com **4**, pot presentar diversos problemes que causen un rendiment baix tals com l'obtenció de producte dibenzilat i la persistència de producte de partida. Aquest problema ja ha estat abordat per diversos grups de recerca que han modificat les condicions de reacció en base a una mescla de procediments.^{18,19,20} Tot el procés es realitza en atmosfera de nitrogen.

¹⁸ Bessodes, M.; Boukarim, C. *Synlett* **1996**, *11*, 1119-1120.

¹⁹ Wagner, C. E.; Wang, Q.; Melamed, A.; Fairchild, C. R.; Wild, R.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 124-136.

²⁰ Anan, H.; Seki, N.; Noshiro, O.; Honda, K.; Yasumuro, K.; Ozasa, T.; Fusetani, N. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10849-10860.

En la Taula 1 es mostren resumides les proves que s'han realitzat per tal d'optimitzar el rendiment de la reacció.

Taula 1: Resum de les proves realitzades en la monobenzilació del diol **4** per tal d'augmentar-ne el rendiment.

Entrada	Eq. BnBr	Eq. NaH	Eq. 18-crown-6	T addició	Velocitat d'addició	T reacció	Dissolvent	t reacció	R
1	0.64	1.4 + 1	-	40 °C	ràpida	60 °C	THF anh.	19 + 4h	15%
2	0.62	1.2 + 1.2	-	40 °C	0.2 ml/min	40 °C	THF anh.	19+12h	23%
3	1.30	1.4 + 1.3	-	0 °C	0.2 ml/min	T. amb.	THF/ DMF (1:2)	21+24h	35%
4	1.08	1.3 + 0.6	0.03	0 °C	0.1 ml/min	T. amb.	THF/ DMF (1.2:1)	20 + 5h	52%
5	1.07	1.4	0.03	0 °C	0.1 ml/min	T. amb.	THF/ DMF (1.2:1)	21h	58%

Els equivalents de bromur de benzil utilitzats en la bibliografia variaven segons l'article consultat. En els millors resultats obtinguts (entrades 3, 4 i 5) s'ha utilitzat un lleuger excés respecte el diol de partida, sense que sembli afectar a l'obtenció del producte dibenzilat, que s'obté en tots els casos en una proporció inferior al 5%.

Els equivalents de base (NaH) emprats s'han mantingut al voltant dels 1.3 equivalents, també en un lleuger excés, habitualment utilitzat en aquestes reaccions. Optimitzant el procés s'ha evitat la necessitat d'afegir més base durant la reacció, per tal de que aquesta evolucioni.

Bessodes i Boukarim havien estudiat la reacció de benzilació de diversos alcohols i van proposar la utilització d'èters corona per tal d'augmentar la seva reactivitat.¹⁸ En el nostre estudi seguint la metodologia descrita en la bibliografia s'ha observat que en afegir una quantitat catalítica de 18-crown-6 augmenta considerablement el rendiment de la reacció en base al producte desitjat (entrades 4 i 5).

La reducció de la temperatura afavoreix la formació del producte monobenzilat tot i que incrementa el temps de reacció. Comparant les entrades 2 i 3 de la taula, es pot observar l'augment del rendiment de la transformació en disminuir la temperatura.

Una addició del bromur de benzil lenta afavoreix la monobenzilació, per tant, s'ha utilitzat un addicionador automàtic que permet graduar un flux lent i constant durant tota l'addició. La mescla THF/DMF anhidre facilita la dissolució dels productes de partida i, per tant, a la reactivitat d'aquests.

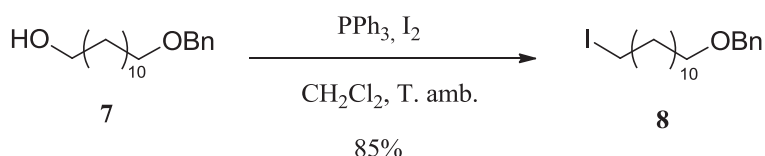
Els rendiments són en base al producte monobenzilat però si es té en compte la posterior recuperació del diol de partida mitjançant cromatografia en columna, els rendiments augmenten.

Finalment, en el procés optimitzat s'utilitzen 1.07 equivalents de bromur de benzil, 1.4 equivalents de hidrur sòdic com a base i 0.03 equivalents de l'èter corona, en una mescla 1.2:1 de THF/DMF, ambdós anhidres. L'addició de bromur de benzil es porta a terme a una temperatura de 0 °C i un flux de 0.1 mmol/min, per a una posterior reacció a temperatura ambient de 21 hores que permet obtenir el derivat monobenzilat **5** amb un 58% de rendiment (93% considerant el producte de partida recuperat).

En l'espectre d'¹H-RMN de **5** s'observa l'aparició d'un nou triplet a 3.46 ppm corresponent als 2 protons del carboni unit al grup benziloxi, a més d'un singlet a 4.50 ppm corresponent al CH₂ del benzil i el multiplet de 7.38-7.27 ppm dels 5 protons aromàtics d'aquest grup.

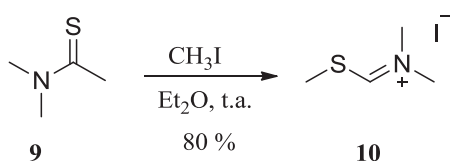
3.1.3. Conversió de l'alcohol **5** en el iodur **6**

Per tal d'aconseguir la conversió de l'alcohol **5** en el seu corresponent derivat iodat **6**, primerament es va provar la metodologia descrita per Wagner *et al.*,¹⁹ que havien estudiat aquest tipus de reacció en una variada gama d'alcohols. Un exemple n'és l'obtenció del producte **8** a partir del alcohol **7** (Esquema 7), substrats molt semblants estructuralment als de la nostra síntesi, amb un rendiment del 85%.

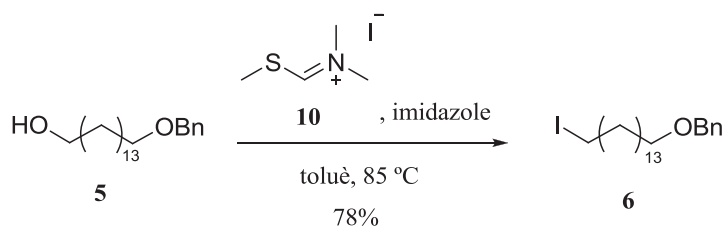
Esquema 7: Metodologia descrita per Wagner *et al.*¹⁹

En el nostre cas, les condicions de reacció utilitzades van ser 1.2 equivalents de imidazole, 1.2 equivalents de trifenilfosfina i 1.2 equivalents de iode en CH_2Cl_2 anhidre i atmosfera de nitrogen a temperatura ambient. Després de cinc hores es va obtenir el compost **6** amb un rendiment del 47%, inferior a l'obtingut pels autors de l'article i, per tant, es va buscar més exemples en la bibliografia per intentar trobar un procediment que permetés incrementar el rendiment.

Porter *et al.*²¹ van estudiar la reacció de formació derivats iodats a partir de diversos tipus d'alcohols, aconseguint optimitzar un procés amb el qual s'obtenien uns rendiments notables. Aquest procediment implica la preparació de la sal de iode **10** que és la que cedeix l'halogen per a la substitució nucleofílica (Esquema 8). La preparació de **10** es realitza metilant la tioformamida **9** amb iodur de metil (1.1 equivalents) en el si d'èter dietílic a temperatura ambient. Cal destacar que la sal obtinguda **10** es degrada ràpidament a temperatura ambient, per tant, aquesta sempre es guarda en el congelador sota atmosfera d'argó. En l'espectre d' ^1H -RMN s'observa l'aparició d'un senyal tipus singlet ample a 11.26 ppm corresponent al protó olefínic de **10**.

Esquema 8: Preparació de la sal de iode **10** proposada per Porter *et al.*²¹

Per la conversió de l'alcohol **5** en el seu corresponent derivat iodat **6** (Esquema 9) s'utilitzen 1.5 equivalents de la sal **10** i 0.5 equivalents d'imidazole en el si de toluè anhidre i atmosfera de nitrogen a una temperatura de 85 °C durant 21 hores. Amb aquestes condicions de reacció s'obté el derivat iodat **6** amb un 78% de rendiment.



Esquema 9: Conversió de l'alcohol **5** en el seu derivat iodat **6**, utilitzant la metodologia de Porter *et al.*²¹

Cal remarcar la importància en aquesta reacció de la utilització de dissolvent anhidre i atmosfera inert per evitar la degradació de la sal de iode **10**. Aquest procediment permet obtenir el producte desitjat amb un rendiment superior al procediment que s'havia provat anteriorment.

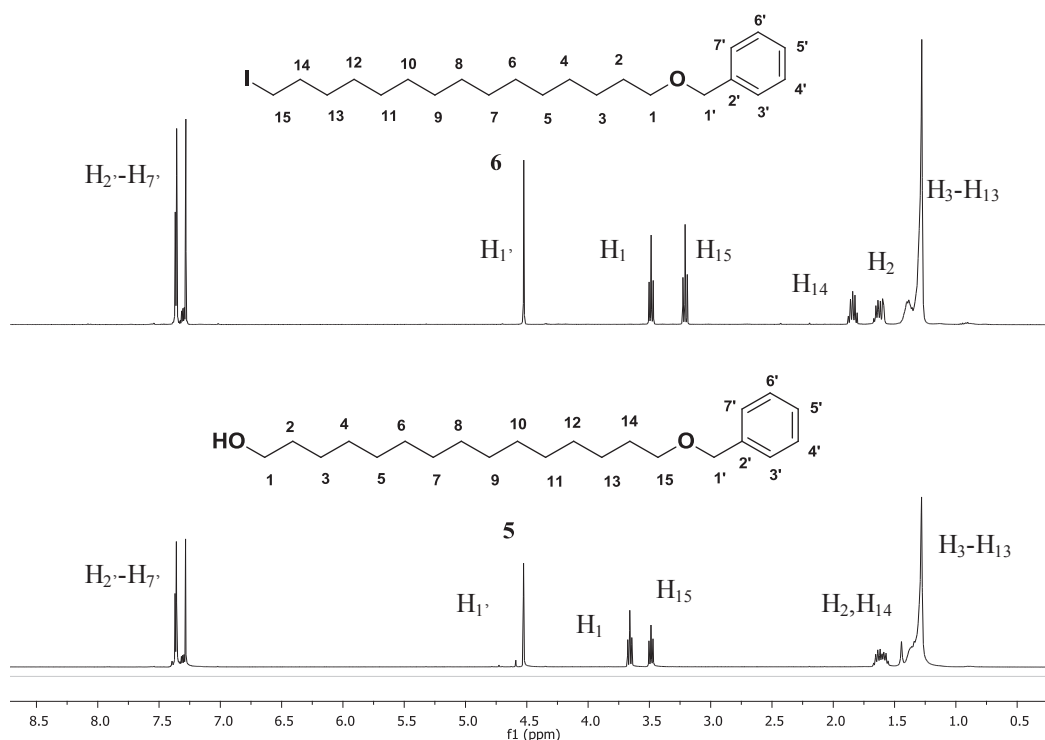


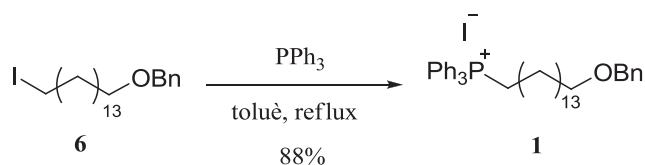
Figura 9: Comparació dels espectres d'¹H-RMN obtinguts per als compostos **5** i **6**.

En l'espectres d'¹H-RMN de **5** i **6** s'observa com el triplet a 3.69 ppm corresponent als 2 protons del carboni unit a l'hidroxil es desplaça a 3.19 ppm degut a la presència del iode.

²¹ Ellwood, A. R.; Porter, M. J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7982-7985.

3.1.4. Obtenció de la sal de fosfoni 1 a partir del derivat iodat 6

Inicialment, la formació de la sal de fosfoni es va provar utilitzant les condicions descrites per Wagner *et al.*¹⁹ en compostos similars: 2.9 equivalents de trifenilfosfina i 3 equivalents de ¹Pr₂NEt en acetonitril anhidre i sota atmosfera inert a una temperatura de 85 °C. Malauradament, després de 18 hores només es va obtenir un rendiment de la corresponent sal de fosfoni del 50%, menor de l'esperat. Per tant, es va decidir provar la metodologia proposada per Hollingsworth *et al.*²² que consisteix en refluxir el iodur de partida amb trifenilfosfina en toluè durant 22 hores. D'aquesta manera es va obtenir la sal de fosfoni **1** amb un rendiment del 88% (Esquema 10). Aquest procediment millora el rendiment respecte l'altra metodologia provada i, a més, es simplifica el procés al no necessitar base, atmosfera inert ni dissolvent anhidre. En qualsevol cas, en la reacció es produeix com a subproducte òxid de trifenilfosfina que es separa del cru de reacció mitjançant extraccions amb Et₂O fred i una cromatografia en columna addicional.



Esquema 10: Reacció d'obtenció de la sal de fosfoni **1**.

En l'espectre d'¹H-RMN d'**1** s'observa l'aparició d'un multiplet a 7.87-7.63 ppm corresponent als protons dels 3 fenils i a més també s'observa un multiplet a 3.74-3.60 ppm que correspon als protons del carboni unit al grup fosfoni.

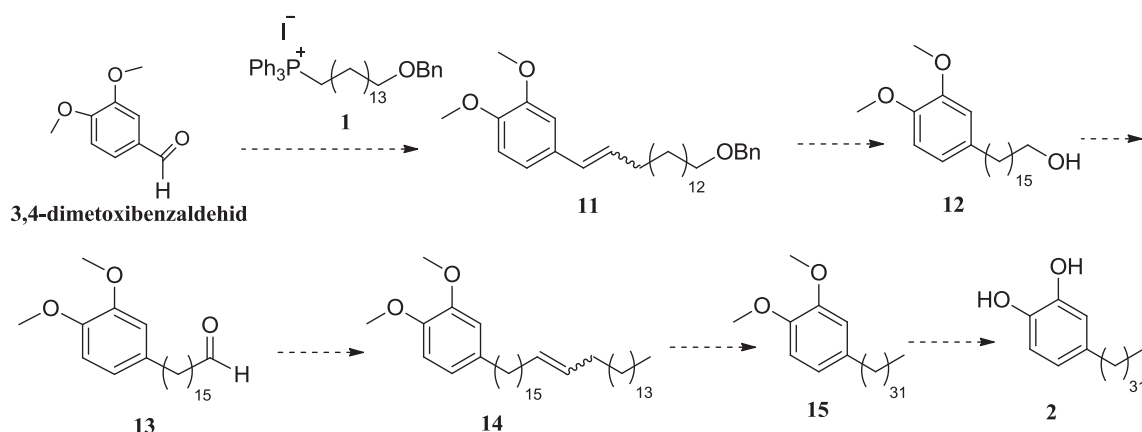
Així doncs, s'ha aconseguit la síntesi del valuós intermedi **1** en un total de 4 etapes i un rendiment global del 58%.

3.2. SÍNTESI DEL 4-DOTRIACONTIL-1,2-BENZENDIOL, **2**

L'Esquema 11 mostra la seqüència sintètica plantejada per l'obtenció del catecol objectiu **2**.

²² Wang, G.; Hollingsworth, R. I. *J. Org. Chem* **1999**, *64*, 4140-4147.

La seqüència s'inicia amb la reacció de Wittig de l'ilur de fòsfor derivat d'**1** amb el 3,4-dimetoxibenzaldehyd, producte comercial, per donar la mescla de olefines **11**. La posterior hidrogenació permetria reduir el doble enllaç i desprotegir l'alcohol terminal de la cadena hidrocarbonada en un sol pas, i s'obtindria l'alcohol **12**. Posteriorment, aquest s'oxidaria a l'aldehyd **13**, per a poder realitzar una segona reacció tipus Wittig amb la corresponent ilur de fòsfor per obtenir la mescla d'olefines **14**, amb la longitud desitjada de la cadena alquíllica. La posterior hidrogenació del doble enllaç portaria al compost **15** i finalment la desprotecció del diol permetria obtenir el catecol objectiu **2**.



Esquema 11: Ruta sintètica proposada per a la síntesi del catecol objectiu **2**.

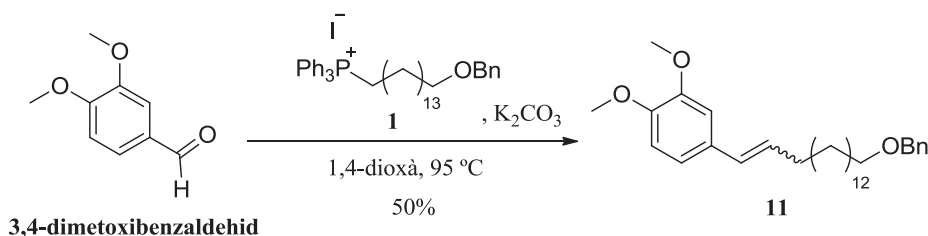
3.2.1. Reacció de Wittig de la sal de fosfoni **1** per obtenir la olefina **11**

En el nostre grup d'investigació s'havien posat a punt procediments per a portar a terme la reacció de Wittig amb substrats similars,²³ basant-se en els estudis realitzats per Le Stang *et al.*²³ Així, realitzant una acurada optimització de les condicions de reacció: utilitzant K_2CO_3 com a base per tal de generar l'ilur a partir de la sal de fosfoni, en el sí de dioxà a 95 °C, es va aconseguir obtenir rendiments elevats per a la reacció de Wittig a escala multigram amb diversos substrats, tots amb la funcionalitat catecol protegida.

Així doncs, aquest procediment es va aplicar en el nostre substrat, generant l'ilur de fòsfor no estabilitzat *in-situ*, a partir de la sal de fosfoni **1** (1.2 equivalents) i K_2CO_3 com a base (3 equivalents) en el sí de 1,4-dioxà a 95 °C i fent-lo reaccionar amb el 3,4-dimetoxibenzaldehyd durant 20 hores. En aquestes condicions s'obté una mescla

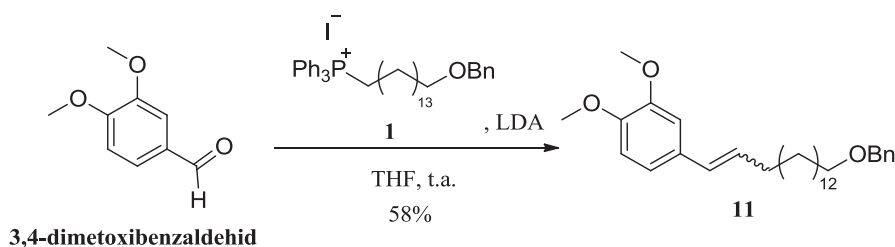
²³ Le Stang, S.; Meier, R.; Rocaboy, C.; Gladysz, J. A. *J. Fluor. Chem.* **2003**, *119*, 141-149.

diastereoisomèrica de les olefines (*Z*)-**11** i (*E*)-**11** en una proporció de 9:1 i un rendiment del 50% (Esquema 12). Aquesta metodologia evita l'ús de dissolvents anhidres, però al ser un sistema heterofàsic requereix una bona agitació, elevada temperatura i un elevat temps de reacció.



Esquema 12: Reacció de Wittig utilitzant carbonat potàssic com a base.

Per a intentar millorar el rendiment i reduir el temps de reacció es va decidir provar les condicions utilitzades prèviament per Javier Sainz en el seu treball de recerca realitzat en el nostre grup d'investigació.¹⁴ Aquest procediment, menys eficient a escala de multigram, utilitza 1.1 equivalents de la sal de fosfoni i 1.2 equivalents de LDA com a base en el si de THF anhidre a temperatura ambient. En aquestes condicions i després d'una hora i mitja s'obté la mescla de les olefines diastereoisomèriques *Z*-**11** i *E*-**11** en una proporció de 4:1 i un rendiment del 57%. Mitjançant cromatografia en columna es pot recuperar la sal de fosfoni **1** per tal de utilitzar-la en reaccions posteriors (Esquema 13).



Esquema 13: Reacció de Wittig optimitzada utilitzada per la síntesi d'**11**.

Així doncs, aquest segon procediment millora lleugerament el rendiment de la reacció a l'hora que també en redueix molt el temps de reacció.

En l'espectre d'¹H-RMN del compost **11** s'observa la desaparició del multiplet a 7.87-7.63 ppm corresponent als protons dels 3 fenils units al fòsfor i també del multiplet a 3.74-3.60 ppm que correspon als 2 protons del carboni metilènic unit al fòsfor, d'altra

banda, s'observa l'aparició de dos quadruplets a 2.34 i 2.19 ppm corresponents als 2 protons del carboni al·lílic de la cadena hidrocarbonada dels dos diastereoisòmers (*Z* i *E* respectivament), així com l'aparició de dos singlets al voltant de 3.90 ppm corresponents als protons metàl·lics dels metòxids. Es interessant observar els senyals dels 2 protons olefínics diferenciats segons el diastereoisòmer en forma de multiplets a 6.38-6.27 ppm (*Z+E*), 6.17-6.00 ppm (*E*) i un doble triplet a 5.60 ppm (*Z*). També s'observa l'aparició d'un multiplet a 6.78-5.93 ppm referent als 3 protons aromàtics del grup catecol introduït (Figura 10).

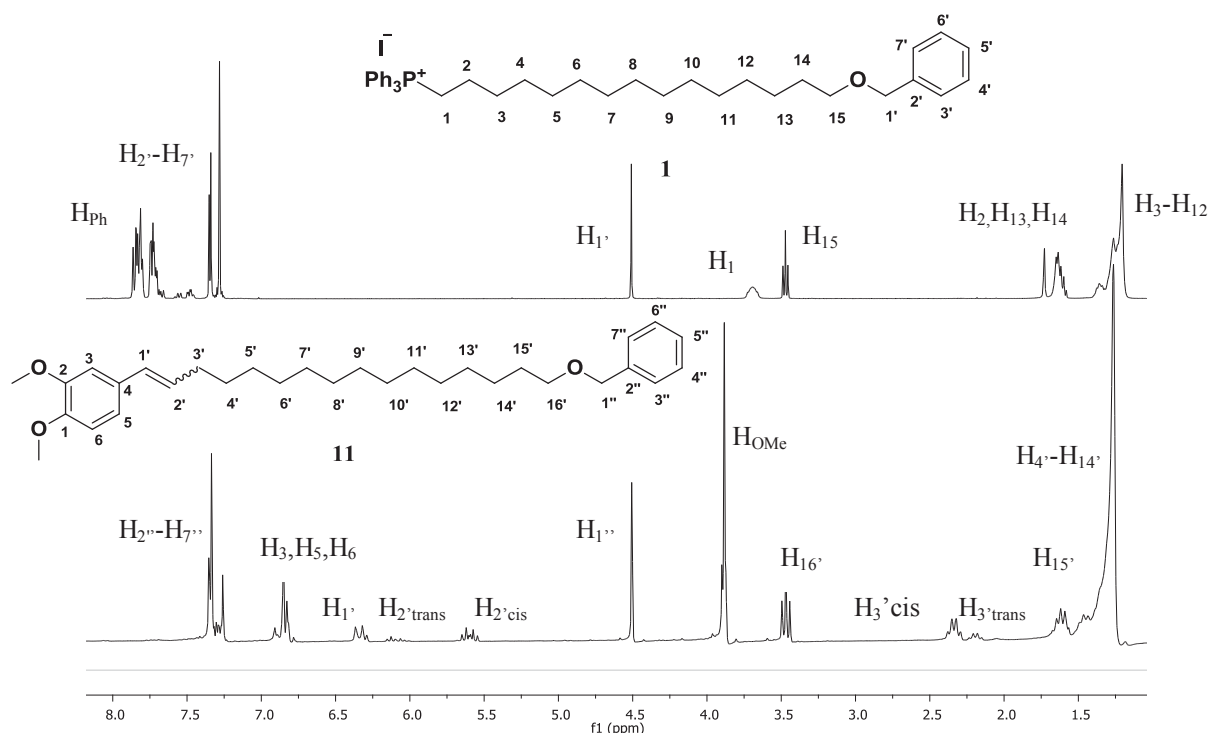
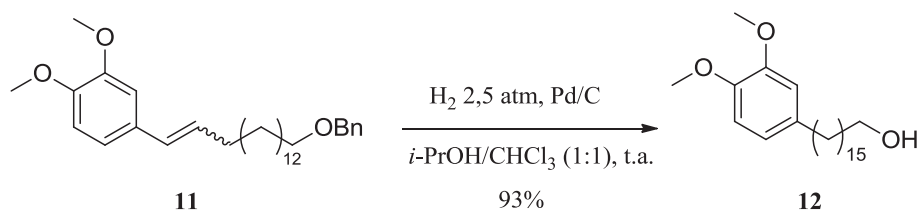


Figura 10: Comparació dels espectres d'¹H-RMN obtinguts per als compostos **1** i **11**.

3.2.2. Reducció de l'olefina **11** per obtenir l'alcohol **12**

Al plantejar aquesta ruta sintètica es va escollir el grup benzil per a protegir l'alcohol ja que es pot eliminar al mateix temps que s'hidrogena l'olefina, tal i com s'havia estudiat anteriorment.¹⁵ Per portar a terme aquesta transformació s'utilitza un catalitzador de Pd/C (10% w/w) amb una proporció del 20% en pes respecte l'olefina **11**, en una mescla de *i*-PrOH/CHCl₃ 1:1 com a dissolvent i amb una quantitat catalítica de HCl. S'apliquen 2.5 atmosferes d'hidrogen, que es recarreguen 3 vegades per assegurar-ne l'excés durant les 23 hores de temps de reacció (Esquema 14). Així, s'obté l'alcohol **12**

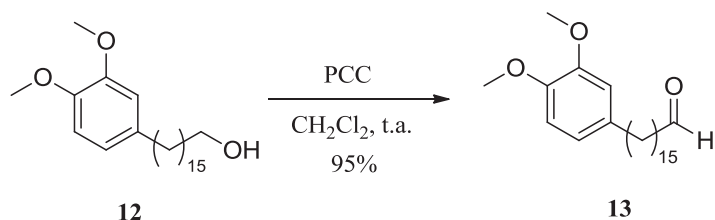
pur amb un 93% de rendiment, simplement per filtració del cru de reacció a través de Celite[®] per eliminar les restes de catalitzador.



Esquema 14: Condicions d'hidrogenació utilitzades per a l'obtenció del producte **12**.

En l'espectre d'¹H-RMN del compost **12** s'observa la desaparició de dos quadruplets a 2.34 i 2.19 ppm corresponents als 2 protons del carboni al·lílic de la cadena hidrocarbonada dels dos diastereoisòmers (*Z* i *E* respectivament), com també la dels senyals dels 2 protons olefínics diferenciats segons el diastereoisòmer en forma de multiplets a 6.38-6.27 ppm (*Z+E*), 6.17-6.00 ppm (*E*) i un doble triplet a 5.60 ppm (*Z*). També s'observa la desaparició dels senyals típics del grup benzil, tal com el singlet a 4.51 ppm corresponent als dos protons del -CH₂- i el multiplet de 7.40-7.28 ppm dels 5 protons aromàtics.

3.2.3. Oxidació de l'alcohol **12** per obtenir l'aldehid **13**



Esquema 15: Oxidació del alcohol **12** utilitzant PCC com a agent oxidant.

L'oxidació de l'alcohol **12** es realitza utilitzant PCC (1.6 equivalents) com a agent oxidant en el si de CH₂Cl₂ anhidre, sota atmosfera de nitrogen i a temperatura ambient. La reacció es desenvolupa durant dos hores i un cop acabada requereix uns rentats curosos amb CH₂Cl₂/èter dietílic per evitar la pèrdua del producte obtingut entre les restes dels subproductes que genera el PCC, els quals resten en forma de pasta negra al fons del matràs de fons rodó. Aquest procediment permet obtenir l'aldehid **13** amb un 95% de rendiment, sense necessitat de realitzar cromatografia en columna per a purificar-lo (Esquema 15).

En l'espectre de ^1H -RMN de **13** s'observa el desplaçament del triplet dels protons del carboni que presenta l'hidroxil i l'aparició del senyal del protó de l'aldehid a 9.76 ppm (Figura 11).

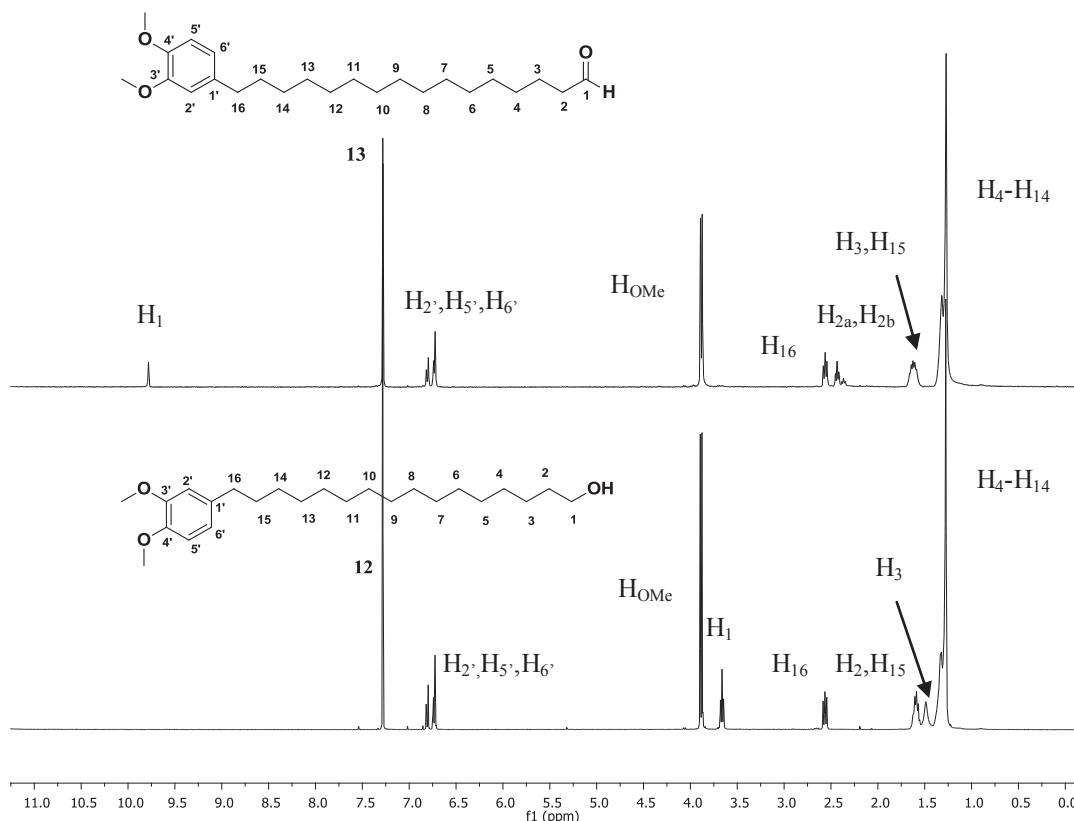
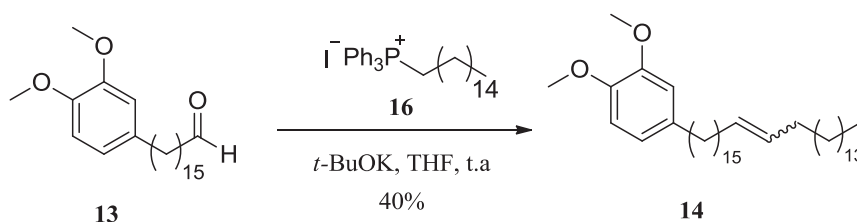


Figura 11: Comparació dels espectres d' ^1H -RMN obtinguts per als compostos **12** i **13**.

3.2.4. Reacció de Wittig de l'aldehid **13** amb la sal de fosfoni **16** per obtenir l'olefina **14**



Esquema 15: Reacció de l'aldehid **13** amb la sal de fosfoni **16** per obtenir l'olefina **14**.¹⁰

Per a realitzar aquest nou acoblament tipus Wittig es van provar diverses condicions de reacció utilitzades prèviament amb èxit al nostre grup d'investigació (Taula 2).¹⁰

Taula 2: Resum de les condicions provades per a la reacció de Wittig de l'aldehyd **13** amb la sal de fosfoni comercial **16** per a obtenir l'olefina **14**.

Entrada	Base	Equiv. base ^a	Equiv. sal fosfoni	t formació ilur	t reacció	T reacció	Rendiment
1	LDA solució 2M	1.2	1.1	30 minuts	1.5 hores	Temperatura ambient	27%
2	<i>t</i> -BuOK 95%	1.7	1.1	30 minuts	2.5 hores	Temperatura ambient	27%
3	<i>t</i> -BuOK 95%	2.0	1.1	1 hores	1.5 hores	Temperatura ambient	40%

^a Els equivalents de base estan expressats en base a la sal de fosfoni.

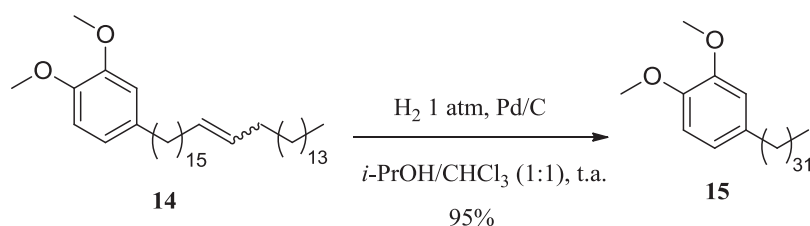
En tots els casos s'utilitza atmosfera de nitrogen i THF anhidre com a dissolvent, formant l'ilur de fòsfor *in-situ* per addicionar-lo posteriorment sobre una solució de l'aldehyd **13**. En les entrades 1 i 2 es reproduïxen les condicions de reacció de la bibliografia. Ambdues metodologies donen idèntic resultat, per tant es va escollir el *t*-BuOK com a base pel fet de ser més econòmica i més fàcil de manipular.

En augmentar els equivalents de base i el temps de generació de l'ilur per tal d'assegurar-ne la total formació (entrada 3), es redueix el temps de reacció a 1 hora i s'incrementa lleugerament el rendiment fins al 40%. S'obté així la corresponent olefina **14** sense que s'hagi pogut establir la proporció de diastereoisòmers (*Z*)- i (*E*)-. Aquesta reacció requereix la purificació del producte mitjançant cromatografia en columna ja que s'han d'eliminar els productes de partida que no han reaccionat i subproductes que es formen, sempre amb una proporció menor del 3%.

En l'espectre d'¹H-RMN s'observa la desaparició dels triplets dels protons del carboni en alfa del grup aldehyd al voltant de 2.38 ppm, com també el senyal del protó de l'aldehyd a 9.76 ppm. S'observa l'aparició d'un triplet a 0.88 ppm corresponent als tres protons del carboni terminal de la cadena hidrocarbonada, i el més representatiu n'és la senyal dels 2 protons olefínics, el multiplet a 5.43-5.28 ppm.

3.2.5. Hidrogenació de l'olefina **14** per obtenir el producte **15**

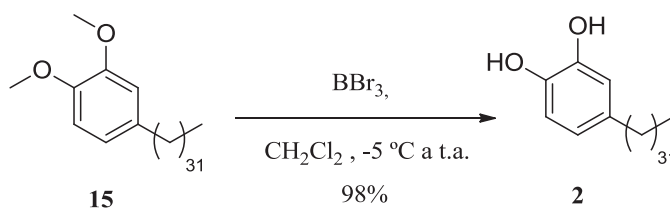
Aquesta hidrogenació s'ha realitzat en les mateixes condicions experimentals que la descrita anteriorment per a l'olefina **11**¹⁵, però a pressió atmosfèrica. També es redueix la quantitat de catalitzador de Pd/C (10% w/w) fins al 10% en pes respecte el substrat **14**. Com a dissolvent s'utilitza una mescla de *i*-PrOH /CHCl₃ 1:1 i es segueix realitzant la reacció a temperatura ambient (Esquema 16).



Esquema 16: Hidrogenació del doble enllaç de **14** per obtenir el producte amb la cadena saturada **15**.

La reacció durant 8.5 hores i després d'un filtrat a través de Celite[®] per eliminar les restes de catalitzador permet obtenir el producte **15** pur amb un rendiment del 95%.

En l'espectre d'¹H-RMN de **15** s'observa la desaparició d'un multiplet a 2.07-1.95 ppm corresponents als 2 protons de cada carboni al·lílic i el més representatiu n'és la desaparició de la senyal dels 2 protons olefínics, el multiplet a 5.43-5.28 ppm.

3.2.6. Desprotecció del diol del producte **15** per obtenir el catecol objectiu **2**

Esquema 17: Desprotecció del diol del compost **15** per obtenir el catecol objectiu **2**.

Per portar a terme la desprotecció del diol de **15** s'ha escollit el procediment utilitzat anteriorment en el nostre grup de recerca,⁸ basat en les condicions descrites per

Bringmann *et al.*²⁴ S'utilitzen 5 equivalents de BBr₃ en el si de CH₂Cl₂ anhidre i en atmosfera inert. L'addició es realitza a -5 °C per després deixar reaccionar a temperatura ambient (Esquema 17). La reacció durant dos hores permet obtenir el catecol objectiu **2** pur amb un rendiment del 98%.

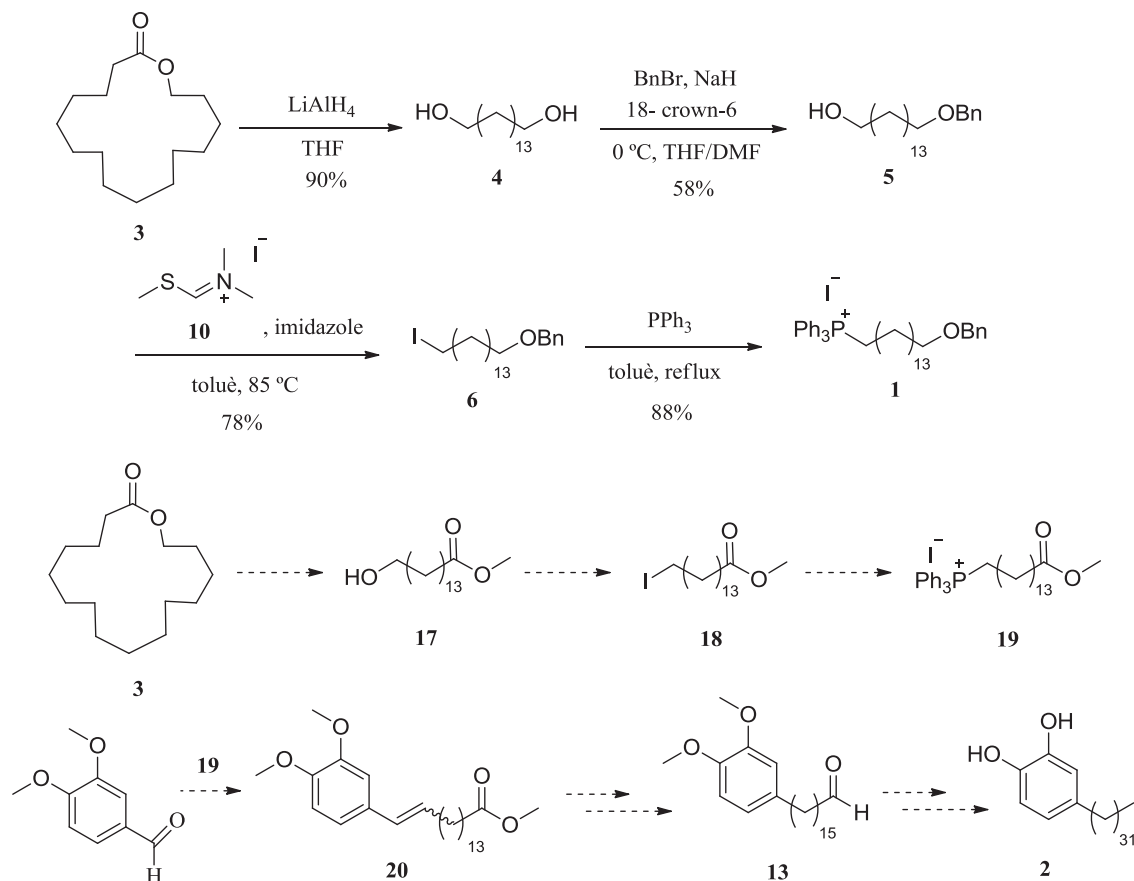
El producte final **2**, té una cadena hidrocarbonada molt llarga, que provoca una difícil anàlisi per RMN. En l'espectre d'¹H-RMN s'observa la desaparició dels singlets corresponents als protons dels metòxids a 3.87 ppm i 3.86 ppm.

Així doncs, s'ha sintetitzat el catecol objectiu **2** a partir de 3,4-dimetoxibenzaldehyd en 6 etapes i amb un rendiment global del 19%.

²⁴ Bringmann, G.; Pabst, T.; Henschel, P.; Kraus, J.; Peters, E.; Rycroft, D. S.; Connolly, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9127-9133.

3.3. INTENT DE SÍNTESI DEL 4-DOTRIACONTIL-1,2-BENZENDIOL 2, VIA LA SAL DE FOSFONI 19

De l'anterior seqüència per preparar la sal de fosfoni **1** cal destacar que l'etapa de monobenzilació (Esquema 18) presentava un rendiment relativament baix (58%). Ens varem plantejar una ruta sintètica per preparar el catecol **2** via la sal de fosfoni **19** que evitaria l'etapa de monobenzilació i que convergiria en l'anterior ruta en l'aldehid **13**.



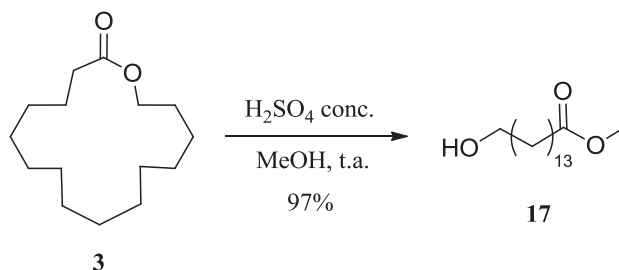
3,4-dimetoxibenzaldehid

Esquema 18: Segona ruta sintètica proposada per a la síntesi del catecol objectiu **2**, ideada per a evitar el pas de monobenzilació.

Aquesta síntesi començaria des del mateix producte comercial **3**, el qual mitjançant una metanòlisi donaria l'alcohol **17**, que es substituiria per un iode per obtenir el producte **18**. Aquest derivat s'utilitzaria per a formar la sal de fosfoni **19**, que serviria per realitzar l'acoblament tipus Wittig amb el 3,4-dimetoxibenzaldehid, i unir així la cadena hidrocarbonada a l'esquelet catecol obtenint la mescla de olefines **20**. Posteriorment s'hidrogenaria el doble enllaç i es reduiria l'ester per acabar obtenint l'aldehid **13**. A

partir d'aquest punt, aquesta nova seqüència convergiria amb l'anteriorment utilitzada per tal d'accedir al catecol desitjat.

3.3.1. Metanòlisi de la lactona **3** per obtenir l'alcohol **17**

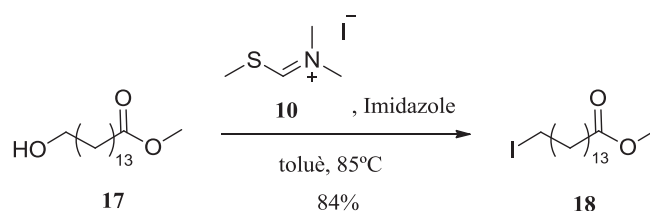


Esquema 19: Reacció d'obtenció de l'alcohol **17**.²⁵

Per a realitzar l'obertura de la lactona **3** s'utilitzen 1.03 equivalents d'àcid sulfúric concentrat en el si de MeOH a temperatura ambient (Esquema 19). D'aquesta manera s'obté l'alcohol **17** pur amb un 97% de rendiment, sense necessitat de purificació.

En l'espectre d'¹H-RMN de **17** s'observa com el triplet corresponent als 2 protons del carboni que unit a l'hidroxil es desplaça a camps mes alts, des de 4.08 ppm en el producte de partida a 3.64 ppm i a més s'observa l'aparició d'un singlet corresponent al metil de l'ester a 3.66 ppm.

3.3.2. Conversió de l'alcohol **17** per obtenir el iode derivat **18**



Esquema 20: Reacció d'obtenció del derivat iodat **18**.

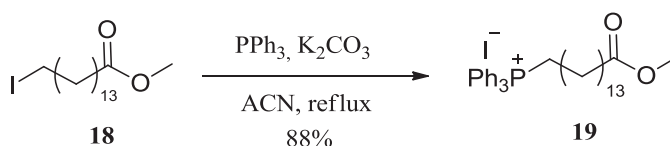
Per a realitzar aquesta transformació s'han utilitzat les condicions optimitzades per a la mateixa reacció de la primera ruta sintètica. Així, la reacció s'ha portat a terme amb 1.5 equivalents de la sal **10** i 0.5 equivalents d'imidazole en el si de toluè anhidre i atmosfera inert a una temperatura de 85 °C (Esquema 20). La mescla de reacció es deixa evolucionant durant 16 hores i després de realitzar el corresponent tractament i una

²⁵ Luyt, L.G.; Rosita, D. *Novel Ghrelin Analogues*. Estats Units, patent d'invenió, WO2009140763A1. 2009-05-23.

purificació en cromatografia en columna s'obté el derivat iodat **18** amb un 84% de rendiment

En l'espectre d' ^1H -RMN de **18** s'observa com el triplet a 3.64 ppm que corresponia als dos protons del carboni unit a l'hidroxil, es desplaça ara a 3.19 ppm per l'efecte del iode.

3.3.3. Substitució nucleofílica del iodur **18** per obtenir la sal de fosfoni **19**



Esquema 21: Reacció d'obtenció de la sal de fosfoni **19**.

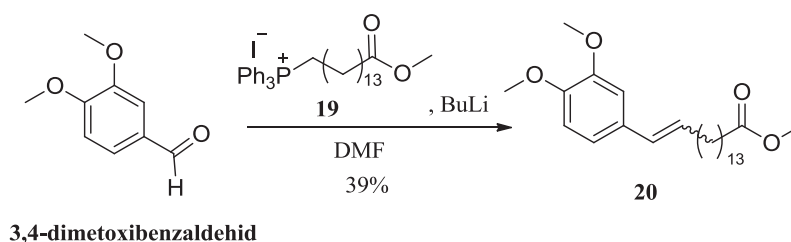
Inicialment es va provar el procediment utilitzat en l'article de Wagner *et al.*¹⁹ per a formar la sal de fosfoni, utilitzant 2.9 equivalents de trifenilfosfina i 3 equivalents de $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ en acetonitril anhidre i sota atmosfera inert a una temperatura de 85 °C durant 18 hores. Però amb aquestes condicions es va obtenir **19** amb un rendiment del 50%, menor a l'esperat. Per tant, es va decidir provar la metodologia proposada per Wang i Hollingsworth²⁶ que consisteix en escalfar a temperatura de reflux la mescla del derivat iodat amb trifenilfosfina en el si de toluè durant 22 hores (Esquema 21). Aquest procediment permet obtenir la sal de fosfoni **19** amb un rendiment del 88%.

En l'espectre d' ^1H -RMN de **19** s'observa l'aparició d'un multiplet a 7.82-7.55 ppm corresponent als protons dels 3 fenils units al fòsfor i a més també s'observa un multiplet a 3.60-3.44 ppm que correspon als 2 protons del carboni units als fòsfor.

3.2.4. Reacció de Wittig de la sal de fosfoni **19** per obtenir l'olefina **20**

Per a realitzar l'acoblament tipus Wittig, novament s'han trobat molts problemes per a obtenir el producte desitjat **20**, motiu pel qual s'han provat diverses condicions de reacció que es resumeixen en la Taula 3.

²⁶ Wang, G.; Hollingsworth, R. I. *J. Org. Chem* **1999**, 64, 4140-4147.

Esquema 22: Reacció d'obtenció de l'olefina **20**.Taula 3: Resum de les condicions provades per a la reacció de Wittig per a obtenir l'olefina **24**.

Entrada	Base	Dissolvent	Eq. base ^a	Eq. sal fosfoni	t formació ilur	T formació ilur	t reacció	T reacció	R
1	K ₂ CO ₃	1,4-dioxà	3.25	1.1	In-situ	95°C	38 hores	95 °C	-
2	<i>t</i> -BuOK 95%	THF	1.6	1.1	2 hores	T Ambient	15.5 hores	Temperatura ambient	-
3	<i>t</i> -BuOK 95%	THF	2.0	1.1	1 hores	T ambient	23 hores	Temperatura ambient	-
4	MeONa 95%	DMF	1.1	2.6	30 minuts	0 °C	24 hores	Temperatura ambient	-
5	MeONa 95%	DMF	1.5	1.1	30 minuts	0 °C	26 hores	75 °C	-
6	BuLi 2M	DMF	1.1	1.1	30 minuts	-10 °C	24 hores	Temperatura ambient	39%

^a Els equivalents de base estan expressats respecte la sal de fosfoni **19**.

Tots els procediments utilitzats es realitzen amb dissolvents anhidres i sota atmosfera de nitrogen, excepte el cas del sistema heterofàsic amb K₂CO₃ i 1,4-dioxà.

De totes les condicions provades només s'ha obtingut l'olefina desitjada **20** utilitzant 1.1 equivalents de sal de fosfoni **19**, 1.1 equivalents de BuLi en solució 2M, realitzant la reacció de formació de l'ilur de fòsfor a una temperatura de -10 °C per i la posterior reacció de Wittig a temperatura ambient durant 24 hores. Es recupera la sal de fosfoni **19** mitjançant cromatografia en columna, ja que en resta sense reaccionar.

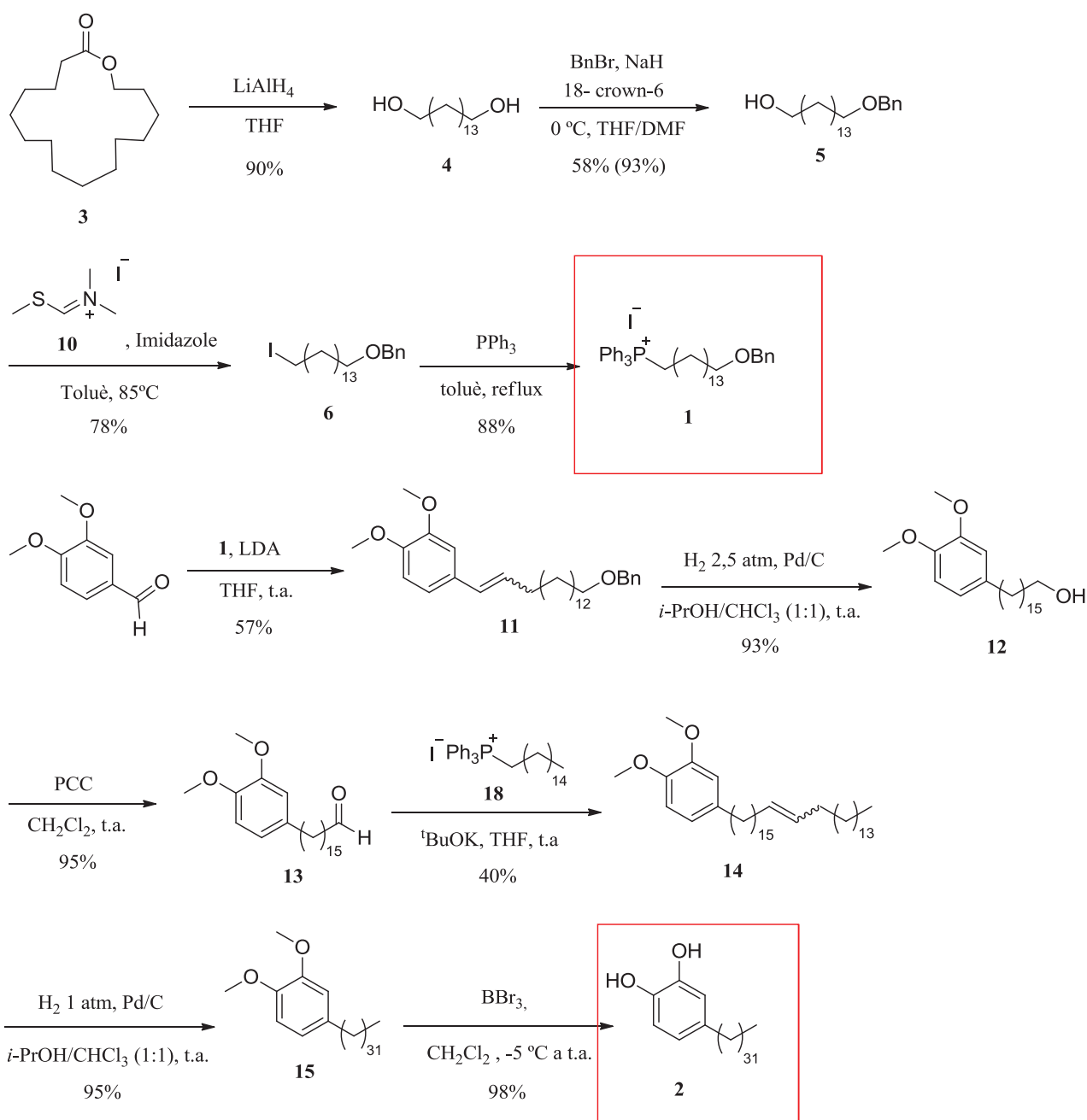
En l'espectre d'¹H-RMN de **19** s'observa la desaparició del multiplet a 7.82-7.55 ppm corresponent als protons dels 3 fenils i també del multiplet a 3.60-3.44 ppm que corresponien als 2 protons del carboni units al fòsfor, d'altra banda, s'observa l'aparició

de dos quadruplets a 2.34 i 2.19 ppm corresponents als 2 protons al·lílics de la cadena hidrocarbonada dels dos diastereoisòmers (*Z* i *E* respectivament), així com l'aparició de dos singles a 3.96 i 3.85 ppm corresponent als 2 metòxids. Destacar l'aparició dels senyals dels 2 protons olefínics diferenciats segons el diastereoisòmer en forma de multiplet a 6.41-6.28 ppm (*Z+E*) i de 2 dobles triplets a 6.12 ppm (*E*) i a 5.62 ppm (*Z*). També s'observa l'aparició d'un multiplet a 6.97-9.78 ppm referent als 3 protons aromàtics del grup catecol introduït.

Considerant el rendiment d'aquesta darrera reacció i al fet que per arribar a l'intermedi **13** encara resten dues etapes, aquesta seqüència sintètica no presenta cap millora respecte la prèviament exposada.

4. CONCLUSIONS

En el present treball s'ha aconseguit desenvolupar una ruta sintètica per obtenir les molècules objectiu **1**, un intermedi tipus sal de fosfoni, i **2**, un nou compost tipus catecol, que incorpora en la seva estructura una cadena hidrocarbonada de 32 àtoms de carboni, amb l'objectiu de realitzar estudis de hidro i/o oleofobicitat com a recobriment de substrats, per exemple, tèxtils i així comparar-ne l'efectivitat respecte els catecols **I**, **II**, **III** i **IV**, prèviament sintetitzats en el grup de recerca.

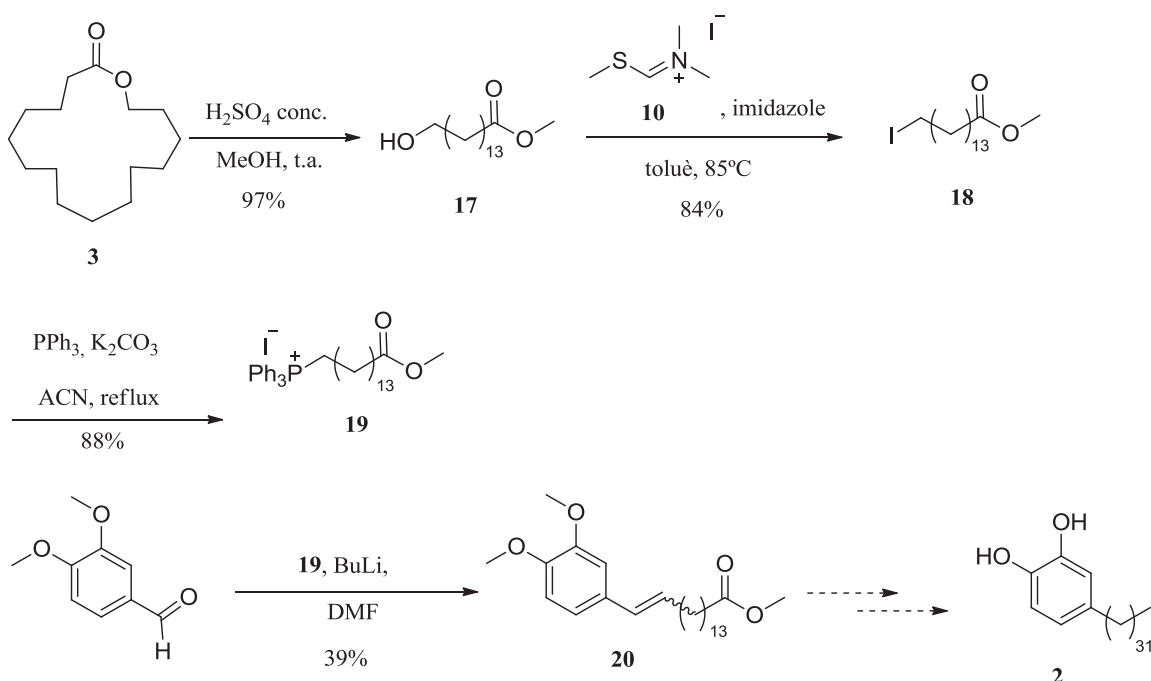


Esquema 23: Ruta sintètica dissenyada per a la síntesi de l'intermedi **1** i el catecol **2**, amb les condicions i rendiments de cada etapa.

4. Conclusions

Tal i com mostra l'Esquema 23 la síntesi de l'intermedi **1** s'ha dut a terme en 4 etapes amb un rendiment global del 58% a partir del producte comercial **3**. D'altra banda s'ha dut a terme la síntesi del catecol **1**, en 6 etapes amb un rendiment global del 19% partint del 3,4-dimetoxibenzaldehyd, producte comercial.

Simultàniament, es va proposar una ruta alternativa per a evitar la reacció de monobenzilació (obtenció del producte **5**) en la preparació de la sal de fosfoni **1**. Aquesta ruta sintètica (Esquema 24) proposava una protecció del hidroxil en forma d'ester metílic, que s'obtenia al realitzar la metanòlisi del producte comercial **3**, evitant així la reacció de monobenzilació. El major problema va ser la reacció de Wittig per obtenir la olefina **20**. Tot i que els rendiments globals de les dos rutes sintètiques fins aquesta etapa era similar, es va decidir seguir amb la ruta inicialment proposada (Esquema 23) perquè els avenços en l'optimització de l'etapa de monobenzilació i les dificultats trobades en la reacció Wittig de la segona ruta sintètica feien preferible seguir amb els plans inicials.



L'estudi d'aquesta molècula en la formació de superfícies hidro i/o oleofòbiques s'està realitzant en el CIN2 pel grup d'investigació del Dr. Daniel Ruiz-Molina i encara està en fase de polimerització, ja que el principal problema és la baixa solubilitat del producte **2** en dissolvents orgànics, que en fa difícil la seva polimerització, necessària per a la posterior aplicació sobre diferents superfícies.

5. PART EXPERIMENTAL

5.1. MATERIALS I MÈTODES DE CARACTERITZACIÓ

5.1.1. Espectroscòpia de Ressonància Magnètica Nuclear

Els espectres de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN) s'han registrat al *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*. Els espectres de protó de 250 MHz i carboni 63 MHz s'han enregistrat amb un aparell *Bruker DPX-250* i els espectres de protó de 400 MHz i els de carboni de 100.6 MHz s'han enregistrat amb un aparell *Bruker AVANCEIII-400*. Tots ells han estat enregistrats a una temperatura de 298 K. Els desplaçaments químics es donen en δ (ppm), utilitzant com a referència el propi dissolvent residual no deuterat. Les abreviatures utilitzades per descriure les multiplicitats dels senyals observats són: s (singlet), sa (singlet ample), d (doblet), dd (doble doblet), dt (doblet de triplets), t (triplet), q (quadruplet), qn (quintuplet), m (multiplet) i J (Hz) per indicar les constants d'acoblament.

5.1.2. Espectroscòpia d'infraroig

Els espectres d'infraroig (IR) s'han enregistrat amb un espectrofotòmetre model Tensor 27 (Bruker) equipat amb un accessori ATR model MKII Golden Gate (Specac) amb finestra de diamant amb una sola reflexió.

5.1.3. Espectrometria de masses

Els espectres de masses d'alta resolució (HRMS) han estat enregistrats al *Servei d'Anàlisi Química* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*, mitjançant la tècnica d'ionització per electrospray.

5.1.4. Punt de fusió

Els punts de fusió (P_f) s'han determinat amb un bloc kofler de la marca Reichert i no han estat corregits.

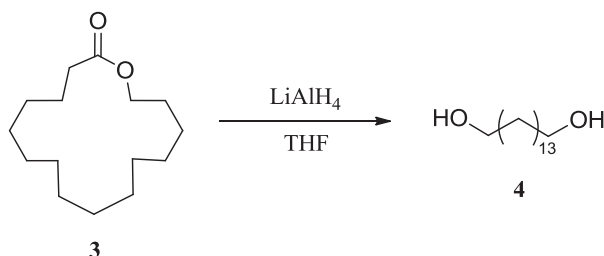
5.1.5. Cromatografia

Les cromatografies en capa prima han estat efectuades sobre cromofolis de gel sílice *AlugramSil G/UV254* de 0.25 mm de gruix. El revelat de les mateixes s'ha realitzat, depenent de cada cas, sota una làmpada d'ultraviolat de 254 nm i/o amb una solució reveladora de KMnO_4 i NaOH o de Ce/Mo en àcid sulfúric i posterior escalfament.

Les cromatografies en columna s'han realitzat emprant gel de sílice de 230-400 mesh com a fase estacionària. La fase mòbil es troba indicada en cada cas.

5.2. OBERTURA DE LA LACTONA

5.2.1. Obtenció del 1,15-pentadecandiol, **4**



En un matràs Schlenk de 500 ml proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen es prepara una primera solució dissolent 12.1 g (50.3 mmol) de la lactona **3** en 120 ml de THF anhidre. Paral·lelament, en un matràs Schlenk de 100 ml proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen es prepara una segona solució amb 4.30 g (113.2 mmol) de LiAlH_4 en 40 ml de THF anhidre.

La primera solució s'addiciona sobre la segona i la solució resultant es deixa reaccionar a reflux i sota atmosfera de nitrogen durant 1 hora ($T_{\text{set.p.}} = 85\text{ }^\circ\text{C}$). Passat aquest temps s'atura la calefacció i es deixa durant tota la nit a temperatura ambient.

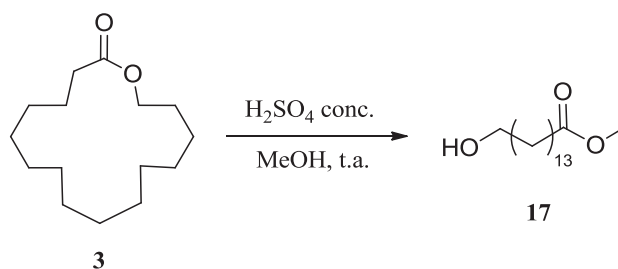
L'evolució de la reacció es segueix mitjançant cromatografia en capa prima fent servir una mescla d'hexà:AcOEt (1:1). Al observar producte de partida s'afegeixen 12.6 ml de solució 1 M (12.6 mmol) de LiAlH_4 i es deixa reaccionar 1 hora a reflux.

Passat aquest temps la reacció ha finalitzat i s'afegeixen 25 ml de NaOH 2 M sobre el cru de reacció lentament i en acabar l'addició es deixa 1 hora a reflux ($T_{\text{set.p.}} = 85\text{ }^\circ\text{C}$).

Finalment, després de deixar refredar la solució a temperatura ambient es filtra i es realitzen 2 extraccions de la fase aquosa amb 80 ml de THF cadascuna. Es reuneixen les fases orgàniques, s'assequen amb MgSO_4 anhidre, es filtren i s'evaporen a pressió reduïda tot obtenint 10.0 g (41.0 mmol, 90%) del diol **4** en forma de sòlid blanc.

$R_f = 0.21$ (1:1, hexà:AcOEt)

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H: 2H_1 , 2H_{15}), 1.57 (qn, $J = 6.6$ Hz, 4H: 2H_2 , 2H_{14}), 1.26 (m, 26H: $\text{H}_3\text{-H}_{13}$).

5.2.2. Obtenció del 15-hidroxipentadecanoat de metil, **17**

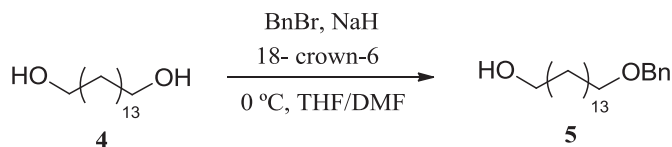
En un matràs de fons rodó de 100 ml proveït d'agitació magnètica es dissolen 2.04 g (8.49 mmol) de la lactona **3** en 50 ml de MeOH. Posteriorment s'addiciona gota a gota 472 µl de H₂SO₄ concentrat. Al finalitzar l'addició, la mescla de reacció es deixa agitant a temperatura ambient. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima utilitzant com a eluent una mescla d'hexà:AcOEt (1:1). Al cap de 22 hores de reacció ja no s'observa producte de partida i s'atura l'agitació. S'evapora el MeOH a pressió reduïda i s'afegeix sobre el residu sòlid restant 25 ml d'aigua i 25 ml de Et₂O. Es separen les fases i de la fase aquosa es realitzen 4 extraccions amb 25 ml de Et₂O cadascuna. Les fases orgàniques es reuneixen i s'hi realitza un rentat amb 50 ml de solució de NaHCO₃ saturada i un rentat amb 50 ml de solució de NaCl saturada. S'asseca la fase orgànica amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. D'aquesta manera s'obtenen 2.24 g (8.82 mmol, 97%) de l'ester **21** en forma de sòlid blanc.

R_f = 0.45 (1:1, hexà:AcOEt)

¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ 3.66 (s, 3H_{OMe}), 3.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H₁₅), 2.30 (t, *J* = 7.5Hz, 2H₂), 1.69-1.49 (m, 4H: 2H₃, 2H₁₄), 1.43-1.22 (m, 20H: H₄-H₁₃).

5.3. MONOBENZILACIÓ DEL DIOL

5.3.1. Obtenció del 15-(benziloxi)-1-pentadecanol, 5



En un matràs Schlenk de 100 ml proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen es dissolen 44 mg (0.17 mmol) de 18-crown-6 i 10 g (41 mmol) del diol **4** en 20 ml de DMF anhidre i 50 ml de THF anhidre i s'agita fins que s'assoleixi la completa dissolució dels sòlids.

Paral·lelament, en un matràs Schlenk de 500 ml proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen es dissolen 2.23 g (55.8 mmol) de NaH 60% en 60 ml de DMF anhidre.

Seguidament s'addiciona la solució del diol **4** sobre la de NaH i es refreda la mescla de reacció en un bany d'aigua/gel fins que s'assoleixi una temperatura de 0°C aproximadament, deixant-ho agitar durant 1 hora.

Al mateix temps, en un matràs Schlenk de 100 ml proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen es dissolen 5.3 ml (43.7 mmol) de BnBr 98% en 50 ml de THF anhidre. Aquesta solució s'addiciona sobre la mescla refredada anteriorment mitjançant un addicionador automàtic (flux=0,1ml/min). Acabada l'addició es deixa reaccionar a temperatura ambient i la reacció es segueix per cromatografia en capa prima fent servir com a eluent una mescla d'hexà:AcOEt (1:1).

Passades 20 hores s'observa encara la presència de BnBr, per afavorir l'avenç de la reacció s'afegeix 1 g (25 mmol) de NaH 60%. Passades 5 hores quasi no s'observa BnBr i s'atura la reacció afegint lentament 150 ml d'aigua sobre el cru de reacció. Es realitzen 5 extraccions de la fase aquosa amb 100 ml de Et₂O cadascuna. Es reuneixen les fases orgàniques i es renten amb 80 ml de solució saturada de NaCl. Posteriorment s'asseca amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora a pressió reduïda. Per tal d'eliminar la DMF es deixa unes hores evaporant-se a pressió reduïda.

S'obtenen 1.3 g d'un sòlid blanc. Aquest cru es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice (gradient d'elució: 20:1 a 2:1, hexà:AcOEt). El cru s'introdueix

a la columna adsorbit sobre sílice ja que és difícil dissoldre'l en els dissolvents d'elució. Per eluir el producte de partida s'utilitza una mescla de CH₂Cl₂:MeOH (10:1).

S'obtenen 7.93 g (23.70 mmol, 58%) de l'alcohol **5** en forma de sòlid blanc (que amb els 3.79 g del diol **4** recuperats s'aconsegueix un 93% de rendiment en base al producte de partida que ha reaccionat).

R_f = 0.56 (1:1, hexà:AcOEt)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.27 (m, 5H_{Ph}), 4.50 (s, 2H_I), 3.64 (t, *J* = 6.6Hz, 2H_{I'}), 3.46 (t, *J* = 6.7Hz, 2H_{I₅}), 1.66-1.52 (m, 4H: 2H₂, 2H₁₄), 1.39-1.19 (m, 22H: H₃-H₁₃).

¹³C-RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 138.9 (C_{2'}), 128.5-127.6 (C_{3'}-C_{7'}), 73.0 (C_{1'}), 70.7 (C₁₅), 63.3 (C₁), 33.0 + 29.8 + 29.7 + 29.6 + 26.5 + 25.9 (C₂-C₁₄).

P_f = 38-40 °C

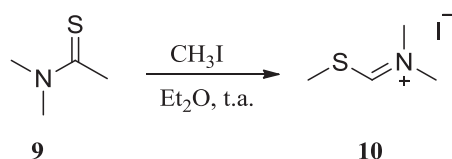
IR (ATR): 3354, 3267, 2918, 2819, 2362, 1472, 1364, 1104, 1074, 747, 698 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺):

Calculat per C₂₂H₃₈O₂: 357.2764 [M+Na⁺]

Experimental: 357.2757

5.4. OBTENCIÓ DEL IODUR DE *N,N*-DIMETIL-*N*-(METILSULFANIL METILÈ) AMONI, **10**



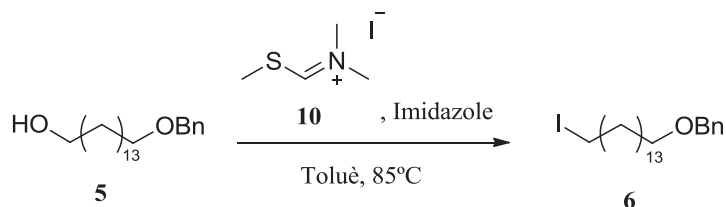
En un matràs de fons rodó de 250 ml equipat amb agitació magnètica es mesclen 4.8 ml (56.1 mmol) de la tioformamida, **9**, en 120 ml de Et₂O i s'addicionen, gota a gota, 3.9 ml (61.8 mmol) de iodur de metil. Finalitzada l'addició es deixa agitant a temperatura ambient controlant la reacció per cromatografia en capa prima utilitzant com a eluent una mescla de hexà:AcOEt (1:1). Al cap de 20 hores no s'observa canvis en la reacció i la solució es filtra amb un embut Büchner, obtenint un sòlid blanc. Es realitzen 2 rentats d'aquest sòlid amb 40 ml de Et₂O fred.

S'obtenen 10.4 g (45 mmol, 80 %) de la sal **10** en forma de sòlid blanc. Aquest producte es desa al congelador per evitar-ne la degradació.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 11.26 (sa, 1H₂), 3.38 (s, 3H₁), 3.38 (s, 3H₃), 3.15 (s, 3H₄).

5.5. OBTENCIÓ DELS DERIVATS IODATS A PARTIR DELS CORRESPONENTS ALCOHOLS

5.5.1. Obtenció del benzil 15-iodopentadecil èter, **6**



En un matràs Schlenk de 100 ml proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen s'hi dissolen 3.99 g (11.93 mmol) de l'alcohol **5** en 60 ml de toluè anhidre. Un cop dissolt s'afegeixen 4.16 g (18.01 mmol) de la sal de iode **10** i 387 mg (5.68 mmol) d'imidazole i es deixa agitant la mescla a una temperatura de 85 °C, controlant el seu

avanç mitjançant cromatografia en capa prima utilitzant com a eluent una mescla de hexà:AcOEt (2:1). Al les 21 hores de reacció ja no s'observa avanç en la reacció i s'evapora a pressió reduïda el dissolvent fins sequedat obtenint 7.32 g d'un sòlid ataronjat. El cru de la reacció s'adsorbeix sobre sílice i es purifica mitjançant una cromatografia en columna de gel de sílice (mescla d'elució 20:1, hexà:AcOEt) obtenint 4.15 g (9.38 mmol, 78 %) del compost **6** en forma d'oli lleugerament groguenc.

$R_f = 0.72$ (2:1, hexà:AcOEt)

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.27 (m, 5H_{Ph}), 4.50 (s, $2\text{H}_{1'}$), 3.46 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H_1), 3.19 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H_{15}), 1.82 (qn, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H_{14}), 1.67-1.54 (m, 2H_2), 1.46-1.20 (m, 22H : $\text{H}_3\text{-H}_{13}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100.6MHz, CDCl_3) δ 138.7 ($\text{C}_{2'}$), 128.3-127.4 ($\text{C}_{3'}$ - $\text{C}_{7'}$), 72.8 ($\text{C}_{1'}$), 70.5 (C_2), 33.6 (C_1), 30.5-26.2 (C_3 - C_{14}), 7.3 (C_{15}).

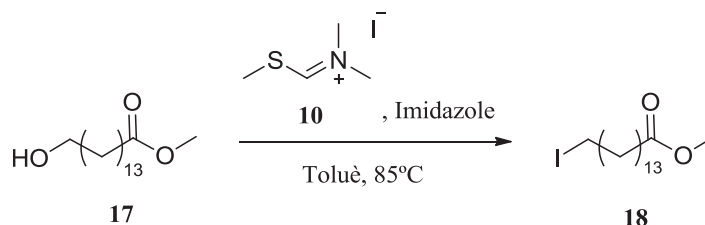
IR (ATR): 2921, 2851, 2360, 1725, 1454, 1362, 1102, 697, 631 cm^{-1} .

HRMS (ESI^+):

Calculat per $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{IO}$: 467.1781 $[\text{M}+\text{Na}^+]$

Experimental: 467.1786

5.5.2. Obtenció del 15-iodopentadecanoat de metil, **18**



En un matràs Schlenk de 25 ml proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen es dissolen 510 mg (1.87 mmol) de l'alcohol **17** en 7 ml de toluè anhidre. Un cop s'ha dissolt s'hi afegixen 639 mg (2.77 mmol) de la sal **10** i 68 mg (1 mmol) d'imidazole i es deixa agitant la mescla a una temperatura 85 °C, controlant el seu avanç

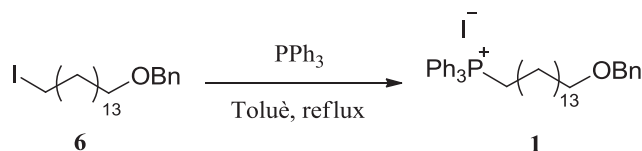
mitjançant cromatografia en capa prima utilitzant com a eluent una mescla de hexà:AcOEt (2:1). Al cap de 16 hores de reacció ja no s'observa producte de partida i es realitza el tractament de la reacció evaporant a pressió reduïda el toluè amb el bany a 50 °C. S'obtenen 983 mg d'un oli lleugerament groc com a cru de la reacció. Aquest s'adsorbeix sobre sílice i es purifica mitjançant una cromatografia en columna de gel de sílice (mescla d'elució 10:1, hexà:AcOEt) obtenint 604 mg (1.58 mmol, 84 %) de l'ester **18** en forma de sòlid incolor.

$R_f = 0.6$ (2:1, hexà:AcOEt)

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.67 (s, 3H_{OMe}), 3.19 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H₁₅), 2.30 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H₂), 1.89-1.76 (m, 2H₁₄), 1.68-1.57 (m, 2H₃), 1.43-1.20 (m, 20H: H₄-H₁₃).

5.6. FORMACIÓ DE LES SALS DE FOSFONI

5.6.1. Obtenció del iodur de [15-(benziloxi)pentadecil](trifenil)fosfoni, **1**



En un matràs Schlenk 250 ml proveït amb agitació magnètica s'hi dissolen 7.38 g (28.1 mmol) de trifenilfosfina i 4.18 g (9.41 mmol) del èter iodat **6** en 75 ml de toluè. La mescla es deixa a reflux controlant la reacció mitjançant cromatografia en capa prima i utilitzant com a eluent una mescla d'hexà:AcOEt (3:1).

Al cap de 22 hores de reacció ja no s'observa evolució i s'evapora el toluè a pressió reduïda escalfant el bany a 50 °C i es deixa assecar el producte obtingut a la trompa de buit. S'obtenen 12.19 g d'un oli fosc com a crude la reacció en el qual s'hi realitza una extracció amb éter dietílic fred, que arrosega l'òxid de trifenilfosfina generat. El cru restant s'adsorbeix sobre sílice i s'introdueix a la columna cromatogràfica en una mescla d'hexà:AcOEt (2:1). Aquesta mescla de dissolvents serveix per eliminar el producte de partida i l'òxid de trifenilfosfina s'acaba d'eliminar utilitzant com a eluent CH_2Cl_2 . La sal de fosfoni s'elueix utilitzant una mescla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1).

S'obtenen 5.39 g (7.63 mmol, 81 %) de la sal de fosfoni **1** en forma de sòlid blanc.

¹H-RMN (400 Hz, CDCl₃) δ 7.87-7.63 (m, 15H: 3x5H_{Ph} fosfina), 7.57-7.28 (m, 5H_{Ph}), 4.49 (s, 2H_{1'}), 3.74-3.60 (m, 2H₁), 3.45 (t, J=6.7Hz, 2H₁₅), 1.65-1.53 (m, 6H: 2H₂, 2H₁₃, 2H₁₄), 1.38-1.12 (m, 20H: H₃-H₁₂).

¹³C-RMN (100.6Hz, CDCl₃) δ 138.7-117.8 (C_{Ph}), 77.2 (C₁), 72.8 (C_{1'}), 70.5 (C₁₅), 30.5-22.6 (C₂-C₁₄).

P_f = 73-75 °C

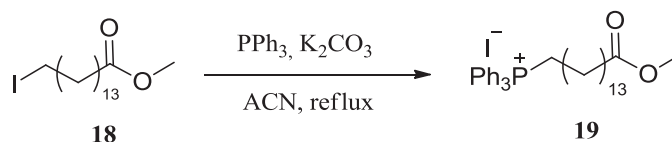
IR (ATR): 3409, 2924, 2852, 2364, 1438, 1113, 723, 693, 633 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺):

Calculat per C₄₀H₅₂OP: 579.3750 (M)

Experimental: 579.3762

5.6.2. Obtenció del iodur de (15-metoxi-15-oxopentadecil)(trifenil)fosfoni, **19**



En un matràs Schlenk de 10 ml proveït amb agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen es dissolen 506 mg (1.93 mmol) de trifenilfosfina, 367 mg (0.96 mmol) de l'ester iodat **18** i 3.1 mg de carbonat potàssic en 4 ml de acetonitril anhidre. La mescla de reacció es deixa a reflux controlant la reacció mitjançant cromatografia en capa prima i utilitzant com a eluent una mescla d'hexà:AcOEt (3:1).

Al cap de 22 hores de reacció ja no s'observa producte de partida i s'evapora l'acetonitril a pressió reduïda per obtenir 351 mg de cru en forma d'oli groguenc.

S'extreu part del òxid de trifenilfosfina fent una extracció del cru amb èter dietílic fred.

El cru restant s'adsorbeix sobre sílice i s'introdueix a la columna en una mescla d'hexà:AcOEt (2:1) que és el primer eluent per a la columna cromatogràfica en gel sílice i que serveix per eluir el producte de partida. Posteriorment s'augmenta la

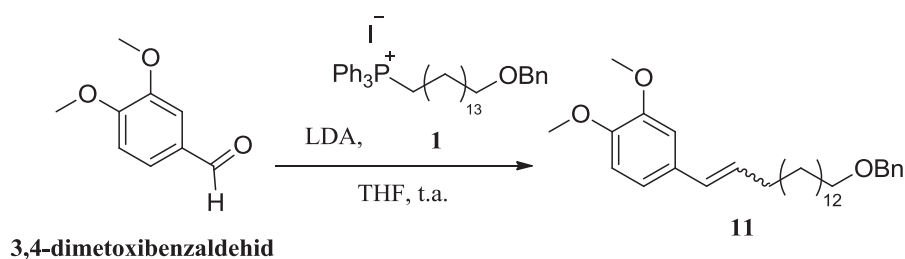
polaritat de l'eluent utilitzant CH_2Cl_2 per eliminar l'òxid de trifenilfosfina i, per eluir el producte, s'utilitza una mescla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1).

S'obtenen 545 mg (0.845 mmol, 88 %) de la sal de fosfoni **19** en forma de sòlid groguenc.

^1H -RMN (250Hz, CDCl_3) δ 7.82-7.55 (m, 15H: $3 \times 5\text{H}_{\text{Phfosfina}}$), 3.58 (s, 3H_{OMe}), 3.60-3.44 (m, 2H_1), 2.22 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H_{14}), 1.78-1.42 (m, 6H: 2H_2 , 2H_3 , 2H_{13}), 1.30-1.09 (m, 20H: $\text{H}_4\text{-H}_{12}$).

5.7. REACCIONS DE WITTIG

5.7.1. Obtenció de 4-[(1Z/E)-16-(benziloxi)-1-hexadecenil]-1,2-dimetoxibenzè, **11**



En un matràs Schlenk de 250 ml de dues boques proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen s'hi dissolen 5.39 g (7.63 mmol) de la sal de fosfoni **1** en 30 ml de THF anhidre. Sobre aquesta dissolució s'hi addicionen 4.6 ml (9.15 mmol) d'una solució 2M de LDA. Al cap d'una hora i mitja es dissolen 1.16 g (6.93 mmol) de 3,4-dimetoxibenzaldehyd 99% en 30 ml de THF anhidre en un matràs de fons rodó de 50 ml proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen. Seguidament s'injecta aquesta dissolució sobre la solució on s'ha generat l'ilur de fòsfor.

La reacció es segueix per cromatografia en capa prima utilitzant com a eluent una mescla d'hexà:AcOEt (4:1) i al cap d'una hora i mitja la reacció ja no avança. S'afegixen 45 ml d'aigua destil·lada sobre la mescla de reacció, es separen la fase aquosa i la orgànica i es realitzen 3 extraccions amb 45 ml d'AcOEt de la fase aquosa. Es reuneixen les fases orgàniques, s'assequen amb MgSO_4 anhidre i es filtren. S'evapora a pressió reduïda el dissolvent per obtenir 5.88 g de cru en forma d'oli viscos de color marró fosc.

El cru de reacció es purifica mitjançant columna cromatogràfica en gel sílice i utilitzant com a fase mòbil una mescla de hexà:AcOEt (1:10) per eluir el producte desitjat, CH₂Cl₂ per a eluir l'aldehyd de partida i una mescla de CH₂Cl₂:MeOH (10:1) per a eluir la sal de fosfoni **1**.

S'obtenen 1.84 g (3.93 mmol, 57 %) d'una mescla de *Z*-**11** i *E*-**11** en una relació diastereoisomèrica de 4:1 en forma de sòlid blanc.

R_f=0.42(2:1, hexà:AcOEt)

¹H-RMN (250MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.28 (m, 5H: H_{2'}-H_{7'}), 6.93-6.78 (m, 3H: H₃, H₅, H₆), 6.38-6.27 (m, 1H_{1'}), 6.17-6.00 (m, 0.2H_{2'}trans), 5.60 (dt, J=11.7, 7.2Hz, 0.8H_{2'}cis), 4.51 (s, 2H_{1''}), 3.95-3.82 (m, 6H: 2x3H_{OMe}), 2.47 (t, J=6.6Hz, 2H_{16'}), 2.34 (q, J=7.2Hz, 1.6 H_{3'}cis), 2.19 (q, J=7.1, 0.4H_{3'}trans), 1.69-1.55 (m, 2H_{15'}), 1.53-1.41 (m, 2H_{14'}), 1.40-1.20 (m, 20: H_{4'}-H_{13'}).

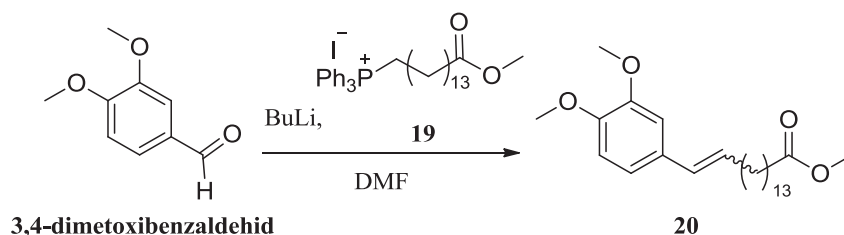
¹³C-RMN (100.6 Hz, CDCl₃) **senyals del diastereoisòmer majoritari (Z):** δ 148.5 (C₂), 147.7 (C₁), 138.8 (C_{2''}), 132.1 (C_{2'}), 130.9 (C₄), 129.5-127.5 (C_{3''}, C_{4''}, C_{5''}, C_{6''}, C_{7'}, C_{1'}), 121.3 (C₅), 112.2 (C₃), 111.0 (C₆), 72.9 (C_{1'}), 70.6 (C_{16'}), 55.9 (C_{OMe}), 33.0 (C_{3'}), 30.4-26.3 (C_{4'}-C_{15'}).

IR (ATR): 2923, 2853, 2341, 1727, 1605, 1585, 1516, 1465, 1265, 1239, 1141, 1031, 700, 634 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺):

Calculat per C₃₁H₄₆O₃: 489.3339 [M+Na⁺]

Experimental: 489.3334

5.7.2 Obtenció del (15*Z/E*)-16-(3,4-dimetoxifenil)-15-hexadecenoat de metil, **20**

En un matràs Schlenk de 2 ml proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen es dissolen 119.1 mg (0.185 mmol) de la sal de fosfoni **19** en 0.35 ml de DMF anhidre. Aquesta solució es refreda en un bany d'acetona fins -20 °C i en fred s'addicionen 101.6 µl d'una solució de BuLi 2M (0.203 mmol) en porcions i es deixa 30 minuts reaccionant.

Paral·lelament en un matràs de fons rodó d'un ml proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen es dissolen 28.6 mg (0.170 mmol) de 3,4-dimethoxybenzaldehyd 99%, en 0.16 ml de DMF anhidre. Un cop dissolt, s'addiciona en porcions aquesta dissolució sobre la que conté l'ilur de fòsfor generat, en fred.

Acabada l'addició es retira el bany d'acetona i es deixa reaccionar a temperatura ambient, controlant la reacció per cromatografia en capa prima utilitzant com a eluent una mescla d'hexà:AcOEt (3:1).

Al cap de 24 hores la reacció no avança i s'afegeixen 0.5 ml d'aigua i es deixa 10 minuts agitant. Posteriorment es realitzen 3 extraccions de la fase aquosa amb 1 ml d'AcOEt cadascuna. Es reuneixen les fases orgàniques, s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora a fins sequedat a pressió reduïda fins haver eliminat tota la DMF, escalfant el bany.

El cru obtingut es purifica mitjançant columna cromatogràfica en sílice gel introduint el cru dissolt en una mescla d'hexà:AcOEt (3:1). La columna es realitza utilitzant hexà com a eluent.

S'obtenen 0.027 g (0.067 mmol, 39%) d'una mescla de *Z*-**20** i *E*-**20** amb una relació diastereoisomèrica de 4:1, la qual es presenta en forma d'oli lleugerament groc.

$R_f = 0.69$ (2:1, hexà:AcOEt)

¹H-RMN (400Hz, CDCl₃) δ 6.97-9.78 (m, 3H: H_{2'}, H_{5'}, H_{6'}), 6.41-6.28 (m, 1H₁₆), 6.12 (dt, J=15.7Hz i 6.9Hz, 0.2H_{15trans}), 5.62 (dt, J=11.7Hz i 7.3Hz, 0.8H_{15cis}), 3.96-3.85 (m,

^1H : $2 \times \text{H}_{\text{OMe catecol}}$, 3.69 (s, $3\text{H}_{\text{OMe ester}}$), 2.33 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H_2), 2.21 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H_{14}), 1.69-1.59 (m, 2H_3), 1.51-1.43 (m, 2H_{13}), 1.41-1.19 (m, 18H: $\text{H}_4\text{-H}_{12}$).

^{13}C -RMN (100.6Hz, CDCl_3) senyals del diastereoisòmer majoritari (**Z**): δ 174.27 (C_1), 148.41 ($\text{C}_{3'}$), 147.57 ($\text{C}_{4'}$), 131.97 (C_{15}), 130.82 ($\text{C}_{1'}$), 128.29 (C_{16}), 121.21 (C_6), 112.09 (C_5), 110.88 (C_2), 55.86 i 55.77 ($\text{C}_{\text{OMe catecol}}$), 51.41 ($\text{C}_{\text{OMe ester}}$), 34.10-13.97 ($\text{C}_2\text{-C}_{14}$).

IR (ATR): 3332, 2922, 2852, 2360, 1737, 1514, 1463, 1257, 1140, 1029, 631 cm^{-1} .

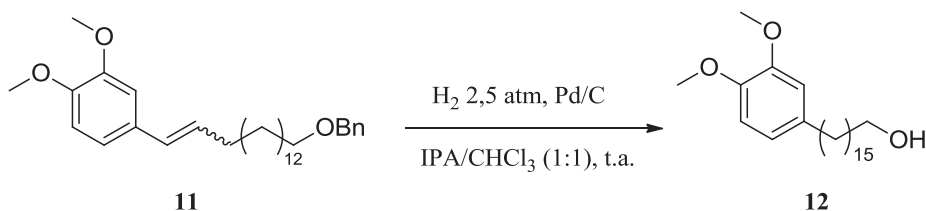
HRMS (ESI⁺):

Calculat per $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_4$: 427.2819 [$\text{M}+\text{Na}^+$]

Experimental: 427.2826

5.8. HIDROGENACIÓ AMB DESPROTECCIÓ DE L'ALCOHOL

5.8.1. Obtenció del 16-(3,4-dimetoxifenil)-1-hexadecanol, **12**



En un reactor Fischer-porter proveït d'agitació magnètica es dissolen 1.84 g (3.93 mmol) de la mescla (*E*+*Z*)-**11** en 30 ml d'*i*PrOH i 30 ml de CHCl_3 . Seguidament s'hi addicionen 0.369g (20% en pes) de Pd/C 10% i unes gotes de HCl concentrat.

La reacció es realitza a 2.5 atm d'hidrogen i amb agitació forta. Es van realitzant càrregues d'hidrogen i controls de reacció mitjançant cromatografia en capa prima utilitzant com a fase mòbil una mescla d'hexà:AcOEt (2:1).

Al cap de 23 hores ja no s'observa producte de partida i es realitza el buidat d'hidrogen del reactor. El contingut del reactor es filtra a través de Celite[®] en un embut de placa filtrant i s'evapora tot el dissolvent a pressió reduïda.

S'obtenen 1.38 g (3.65 mmol, 93%) de l'alcohol **12** en forma de sòlid lleugerament marronós.

$R_f = 0.16$ (3:1, hexà/AcOEt)

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6.81-6.69 (m, 3H: $\text{H}_{2'}$, $\text{H}_{5'}$, $\text{H}_{6'}$), 3.87 (s, 3 H_{OMe}), 3.86 (s, 3 H_{OMe}), 3.64 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2 $\text{H}_{1'}$), 2.54 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2 H_{16}), 1.64-1.52 (m, 4H: 2 H_2 , 2 H_{15}), 1.51-1.40 (m, 2 H_3), 1.37-1.22 (m, 22H: H_4 - H_{14}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ 148.7 ($\text{C}_{3'}$), 147.0 ($\text{C}_{4'}$), 135.6 ($\text{C}_{1'}$), 120.1 ($\text{C}_{6'}$), 111.8 ($\text{C}_{5'}$), 111.2 ($\text{C}_{2'}$), 63.1 (C_1), 55.9 (C_{OMe}), 55.8 (C_{OMe}), 35.6 (C_{16}), 32.8 (C_2), 31.7 (C_{15}), 29.7-29.3 (C_4 - C_{14}), 25.7 (C_3).

$P_f = 65-67^\circ\text{C}$

IR (ATR): 3371, 2919, 2848, 2361, 1570, 1519, 1470, 1264, 1236, 1141, 1026, 787, 631 cm^{-1} .

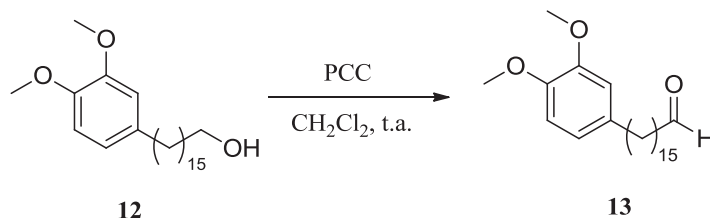
HRMS (ESI^+):

Calculat per $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_3$: 401.3026 [$\text{M}+\text{Na}^+$]

Experimental: 401.3029

5.9. OXIDACIÓ DE L'ALCOHOL A ALDEHID

5.9.1. Obtenció del 16-(3,4-dimetoxifenil)hexadecanal, **13**



En un matràs Schlenk de 50 ml proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen es dissolen 1.13 g (5.16 mmol) de PCC 98% en 15 ml de CH_2Cl_2 anhidre. Paral·lelament en un matràs Schlenk de 25 ml proveït d'agitació magnètica i sota

atmosfera de nitrogen es dissolen 1.19 g (3.14 mmol) de l'alcohol **12** en 15 ml de CH₂Cl₂ anhidre. Quan els dos sòlids s'han dissolt s'afegeix la solució de l'alcohol sobre la del PCC. La mescla de reacció s'agita sota atmosfera de nitrogen a temperatura ambient.

La reacció es segueix mitjançant cromatografia en capa prima, utilitzant com a fase mòbil una mescla d'hexà:AcOEt (2:1). Dos hores més tard ja no s'observa producte de partida i s'afegeixen 40 ml d'èter dietílic sobre el crú de reacció i s'agita durant 10 minuts. Posteriorment es decanta la fase orgànica i es realitzen 2 rentats del precipitat que queda en el matràs de fons rodó amb 30 ml d'èter dietílic cadascun. Es redueix el volum de la fase orgànica a pressió reduïda fins la meitat, es filtra a través de Celite® i el filtrat s'evapora a pressió reduïda.

S'obtenen 1.125 g (2.987 mmol, 95%) de l'aldehyd **13** en forma de sòlid marronós.

R_f = 0.57 (3:1, hexà:AcOEt)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H₁), 6.82-6.67 (m, 3H: H₂[•], H₅[•], H₆[•]), 3.87 (s, 3H_{OMe}), 3.85 (s, 3H_{OMe}), 2.54 (t, J=7.8Hz, 2H₁₆), 2.41 (t, J=6.8Hz, 1H_{2a}), 2.35 (t, J=7.3Hz, 1H_{2b}), 1.68-1.52 (m, 4H: 2H₃, 2H₁₅), 1.37-1.18 (m, 22H: H₄-H₁₄).

¹³C-RMN (100.6 Hz, CDCl₃) δ 203.0 (C₁), 148.7 (C₃[•]), 147.0 (C₄[•]), 135.7 (C₁[•]), 120.1 (C₆[•]), 111.8 (C₅[•]), 111.1 (C₂[•]), 55.9 (C_{OMe}), 55.8 (C_{OMe}), 43.9 (C₂), 35.6 (C₁₆), 31.7 (C₁₅), 29.7-29.3 (C₄-C₁₄), 22.1 (C₃).

P_f = 48-50 °C

IR (ATR): 3403, 2917, 2850, 2363, 1718, 1520, 1472, 1239, 1144, 1028, 802, 634 cm⁻¹.

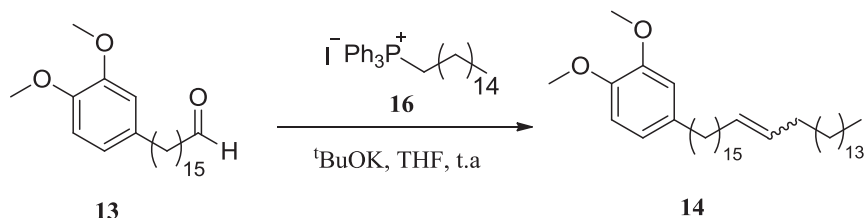
HRMS (ESI⁺):

Calculat per C₂₄H₄₀O₄: 377.3050 [M+H⁺]

Experimental: 377.3048

5.10. REACCIÓ DE WITTIG FINAL

5.10.1. Obtenció del 4-[(16*E/Z*)-16-dotriacontenil]-1,2-dimetoxibenzè, **14**



En un matràs Schlenk de 25 ml proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen es dissolen 839 mg (1.48 mmol) de hexadecilbromotrifenílfosforà, **16**, en 6 ml de THF anhidre. Seguidament s'afegeixen 345 mg de ^tBuOK sobre la solució de la sal de fosfoni. Al cap d'una hora, en un matràs Schlenk de 10 ml proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen es dissolen 515 mg (1.37 mmol) de l'aldehid **13** en 6 ml de THF anhidre i aquesta solució s'afegeix sobre la que conté l'ilur de fòsfor generat.

La reacció es segueix mitjançant cromatografia en capa prima utilitzant com a fase mòbil una mescla d'hexà:AcOEt (4:1). Al cap de 1.5 hores la reacció no avança més i s'afegeixen 12 ml d'aigua sobre el cru de reacció, es separen les fases i de la fase aquosa s'hi realitzen 3 extraccions amb 12 ml d'AcOEt cadascuna. Es reuneixen les fases orgàniques, s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru obtingut es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel sílice utilitzant com a fase mòbil una mescla d'hexà:AcOEt (30:1). El cru s'introdueix adsorbit sobre sílice amb la mateixa fase mòbil.

S'obtenen 256 mg (0.438 mmol, 32%) de la olefina **14** en forma de sòlid blanc.

R_f = 0.58 (4:1, hexà:AcOEt).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.82-6.66 (m, 3H: H₃, H₅, H₆), 5.43-5.28 (m, 2H: H₁₆, H₁₇), 3.87 (s, 3H_{OMe}), 3.86 (s, 3H_{OMe}), 2.54 (t, J=7.7Hz, 2H₁), 2.07-1.95 (m, 4H: 2H₁₅, 2H₁₈), 1.69-1.57 (m, 2H₂), 1.40-1.18 (m, 50H: H₃-H₁₄, H₁₉-H₃₁), 0.88 (t, J=6.8Hz, 3H₃₂).

^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3) δ 148.7 (C_2), 147.0 (C_1), 135.7 (C_4), 130.1 (C_{16} , C_{17}), 120.1 (C_5), 111.8 (C_6), 111.1 (C_3), 55.9 (C_{OMe}), 55.7 (C_{OMe}), 35.6 ($\text{C}_{1'}$), 31.9 ($\text{C}_{2'}$), 31.7 ($\text{C}_{30'}$), 29.7-29.1 ($\text{C}_{3'}$ - $\text{C}_{14'}$, $\text{C}_{19'}$ - $\text{C}_{31'}$), 27.1 ($\text{C}_{15'}$, $\text{C}_{18'}$), 22.6 ($\text{C}_{31'}$), 14.1 ($\text{C}_{32'}$).

$P_f = 48\text{-}49\text{ }^\circ\text{C}$

IR (ATR): 2917, 2849, 2325, 1519, 1463, 1261, 1238, 1141, 1027, 781, 631 cm^{-1} .

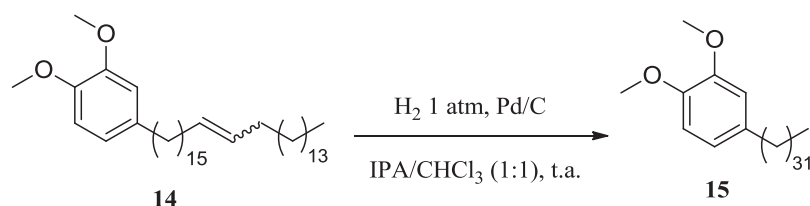
HRMS (ESI^+):

Calculat per $\text{C}_{40}\text{H}_{72}\text{O}_2$: 607.5425 $[\text{M}+\text{Na}^+]$

Experimental: 607.5410

5.11. HIDROGENACIÓ DEL DOBLE ENLLAÇ

5.11.1. Obtenció del 4-dotriacontil-1,2-dimetoxibenzè, **15**



En un matràs Schlenk de 50 ml proveït d'agitació magnètica es dissolen 256 mg (0.438 mmol) de la mescla d'olefines **14** en 5 ml d' i PrOH i 5 ml de CHCl_3 i posteriorment s'hi afegeixen 26 mg de Pd/C 10% (0.024 mmol) i es deixa agitant la solució. S'afegeix un globus de H_2 (g) i es purga el matràs per treure tot l'aire de l'interior i es deixa reaccionar a temperatura ambient en atmosfera d'hidrogen. Al cap de 8.5 hores es filtra la solució a través de Celite[®], rentant aquest diversos cops amb hexà i cloroform. S'evaporen els dissolvents a pressió reduïda per obtenir 243 mg (0.41 mmol, 95%) del producte **15** pur en forma de sòlid blanc.

$R_f = 0.55$ (4:1, hexà:AcOEt).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.85-6.65 (m, 3H: H₃, H₅, H₆), 3.87 (s, 3H_{OMe}), 3.86 (s, 3H_{OMe}), 2.54 (t, J=7.8Hz, 2H₇), 1.38-1.18 (m, 60H: H₈-H₃₇), 0.88 (t, J=6.7Hz, 3H₃₈).

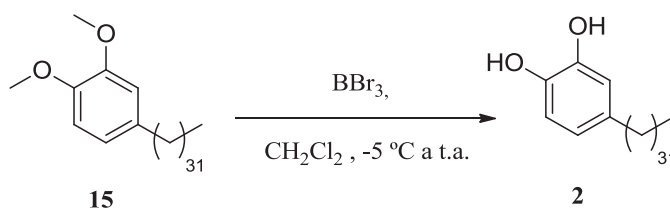
¹³C-RMN (100.6 MHz, CDCl₃) δ 148.7 (C₂), 147.0 (C₁), 135.7 (C₄), 120.1 (C₅), 111.7 (C₆), 111.1 (C₃), 56.0 (2xC_{OMe}), 35.6-29.35 (C_{1'}-C_{30'}), 22.7 (C_{31'}), 14.1 (C_{32'}).

P_f = 82-84 °C

IR (ATR): 2917, 2849, 1519, 1463, 1263, 1142, 1028, 730, 631 cm⁻¹.

5.12. DESPROTECCIÓ DEL DIOL

5.12.1. Obtenció del 4- dotriacontil-1,2-benzendiol, **2**



En un matràs Schlenk de 10 ml proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi dissolen 243 mg (0.414 mmol) del producte **15** en 2 ml de CH₂Cl₂ anhidre. La solució es refreda a -10 °C i s'afegeixen gota a gota 2.07 ml (2.07 mmol) de tribromur de bor. Al finalitzar l'addició es retira el bany fred i es deixa reaccionar a temperatura ambient. La reacció es controla per cromatografia en capa prima, utilitzant com a eluent una mescla d'hexà:AcOEt (3:1).

Al cap de 2 hores ja no s'observa producte de partida i la mescla de reacció es vessa sobre 7 ml d'aigua. Es realitzen 4 extraccions de la fase aquosa amb 10 ml d'èter dietílic cadascuna. Les fases orgàniques es reuneixen, s'assequen amb MgSO₄ anhidre, es filtren i s'evaporen els dissolvents a pressió reduïda.

S'obtenen 227 mg (0.406 mmol, 98%) del catecol **2** en forma de sòlid grisós.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.92-6.56 (m, 3H: H₃, H₅, H₆), 2.58 (t, 1H_{1'a}), 2.48 (t, 1H_{1'b}), 1.40-1.16 (m, 58H: H_{2'}-H_{31'}), 0.88 (t, J=6.8Hz, 3H_{32'}).

5. Part experimental

IR (ATR): 3206, 2916, 2849, 2359, 1607, 1518, 1472, 1463, 1287, 1195, 1112, 730, 719, 631 cm^{-1} .

P_f = 90-92 °C

HRMS (ESI⁺):

Calculated per $\text{C}_{38}\text{H}_{70}\text{O}_2$: 557.5303 $[\text{M}-\text{H}^+]$

Experimental: 557.5294

ANNEX

SÍNTESI DE NOUS CATECOLS AMB APLICACIÓ EN MATERIALS FUNCIONALS BIOINSPIRATS

Adrià Vernet Boquera

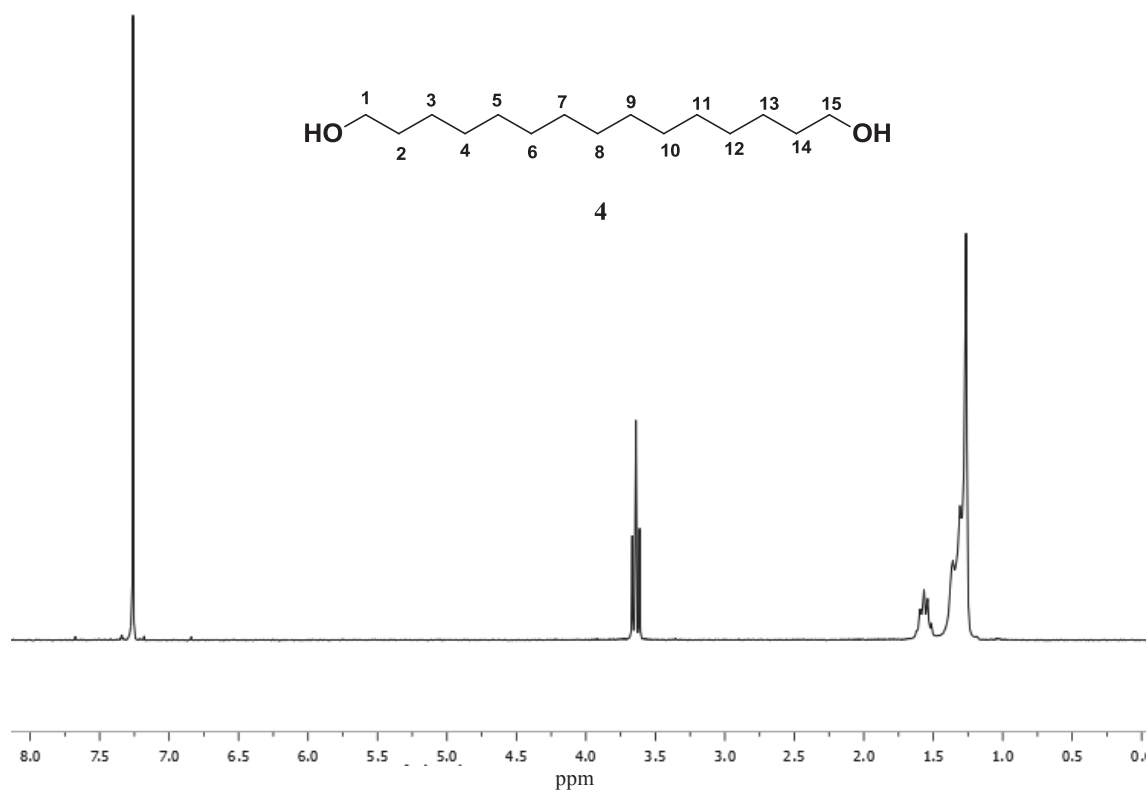
Juny 2013

BIBLIOGRAFIA

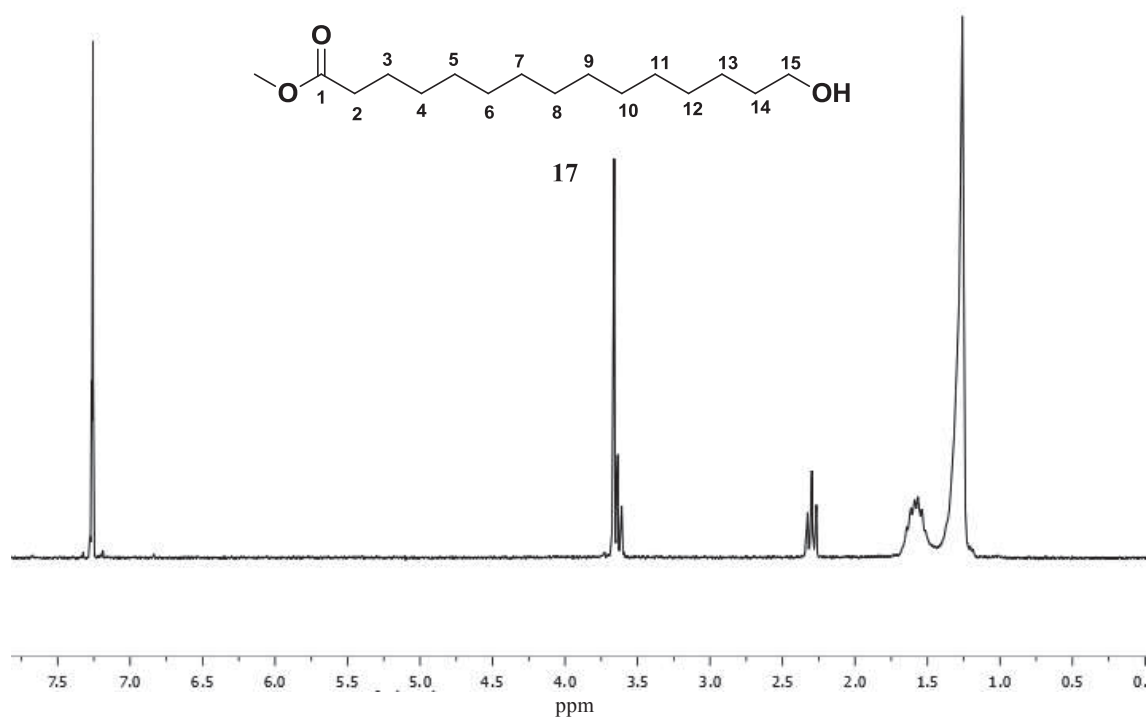
1. Bromberg-Martin, E. S.; Matsumoto, M.; Hikosaka, O. *Neuron* **2010**, 66, 815-834.
2. Mayer, A. M. *Phytochemistry* **2006**, 67, 2318-2331.
3. Cornwell, D. G.; Jiyan, J. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 8774-8786.
4. Lankford, C. E.; *Crit. Rev. Microbiol.* **1973**, 2, 273-331.
5. Walker, L. A.; Watson, S. A.; Elsohly, M. A. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* **1995**, 17, 565-576.
6. Kumanotani, J. *Prog. Org. Coat.* **1995**, 26, 163-195.
7. Lu, R.; Kamiya, Y.; Miyakoshi, T. *Talanta* **2006**, 70, 370-376.
8. a) Kuraku, Y. in: N. S. Brommelle, P. Smith (Eds.), *Lacquer*, Getty Conservation Institute, California, USA, **1988**; b) Kidder, E. J. *Ancient People and Places*, Thames and Hudson, Japan, **1959**.
9. Waite, J. H.; Tanzer, M. L. *Science* **1981**, 212, 1038-1040.
10. Crisp, D. J.; Walker, G.; Young, G. A.; Yule, A. B. *J. Colloid Interface Sci.* **1985**, 104, 40-50.
11. Papov, V. V.; Diamond, T. V.; Biermann, K.; Waite, J. H. *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 20183-20192.
12. Lee, H.; Scherer, N. F.; Messersmith, P. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, 103, 12999-13003.
13. Saiz-Poseu, J.; Sedó, J.; García, B.; Benaiges, C.; Parella, T.; Alibés, R.; Hernando, J.; Busqué, F.; Ruiz-Molina, D. *Adv. Mater.* **2013**, 25, 2066-2070.
14. Saiz, J. *Treball de Recerca*. Universitat Autònoma de Barcelona, **2007**.
15. Benaiges, C. *Treball de Recerca*. Universitat Autònoma de Barcelona, **2011**.
16. Garcia, B. *Treball de Recerca*. Universitat Autònoma de Barcelona, **2012**.
17. Ganske, F.; Meyer, H. H.; Deutz, H.; Bornsheuer, U. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2003**, 105, 627-632.
18. Bessodes, M.; Boukarim, C. *Synlett* **1996**, 11, 1119-1120.
19. Wagner, C. E.; Wang, Q.; Melamed, A.; Fairchild, C. R.; Wild, R.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron* **2008**, 64, 124-136.
20. Anan, H.; Seki, N.; Noshiro, O.; Honda, K.; Yasumuro, K.; Ozasa, T.; Fusetani, N. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10849-10860.
21. Ellwood, A. R.; Porter, M. J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7982-7985.
22. Wang, G.; Hollingsworth, R. I. *J. Org. Chem* **1999**, 64, 4140-4147.

- 23.** Le Stang, S.; Meier, R.; Rocaboy, C.; Gladysz, J. A. *J. Fluor. Chem.* **2003**, *119*, 141-149.
- 24.** Bringmann, G.; Pabst, T.; Henschel, P.; Kraus, J.; Peters, E.; Rycroft, D. S.; Connolly, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9127-9133.
- 25.** Luyt, L.G.; Rosita, D. *Novel Ghrelin Analogues*. Estats Units, patent d'invenió, WO2009140763A1. 2009-05-23.
- 26.** Wang, G.; Hollingsworth, R. I. *J. Org. Chem* **1999**, *64*, 4140-4147.

APÈNDIX D'ESPECTRES



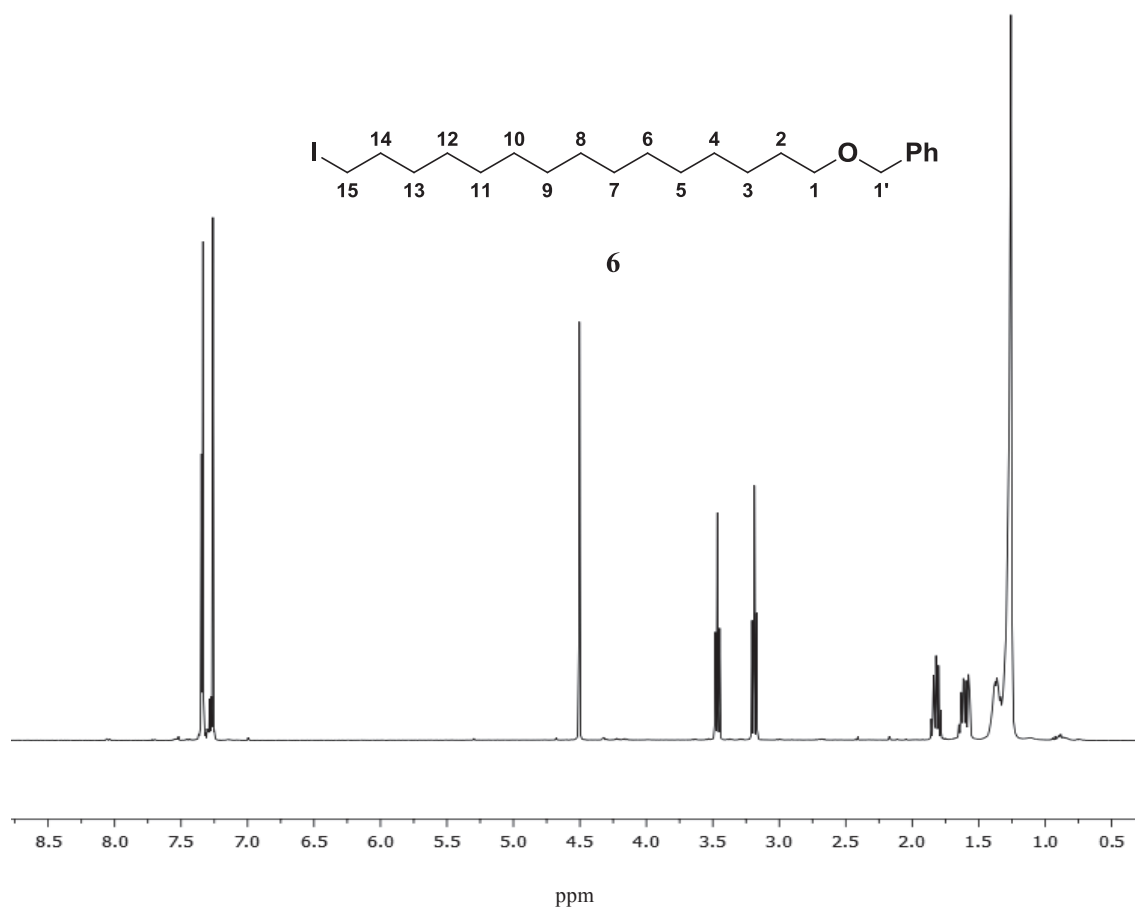
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)



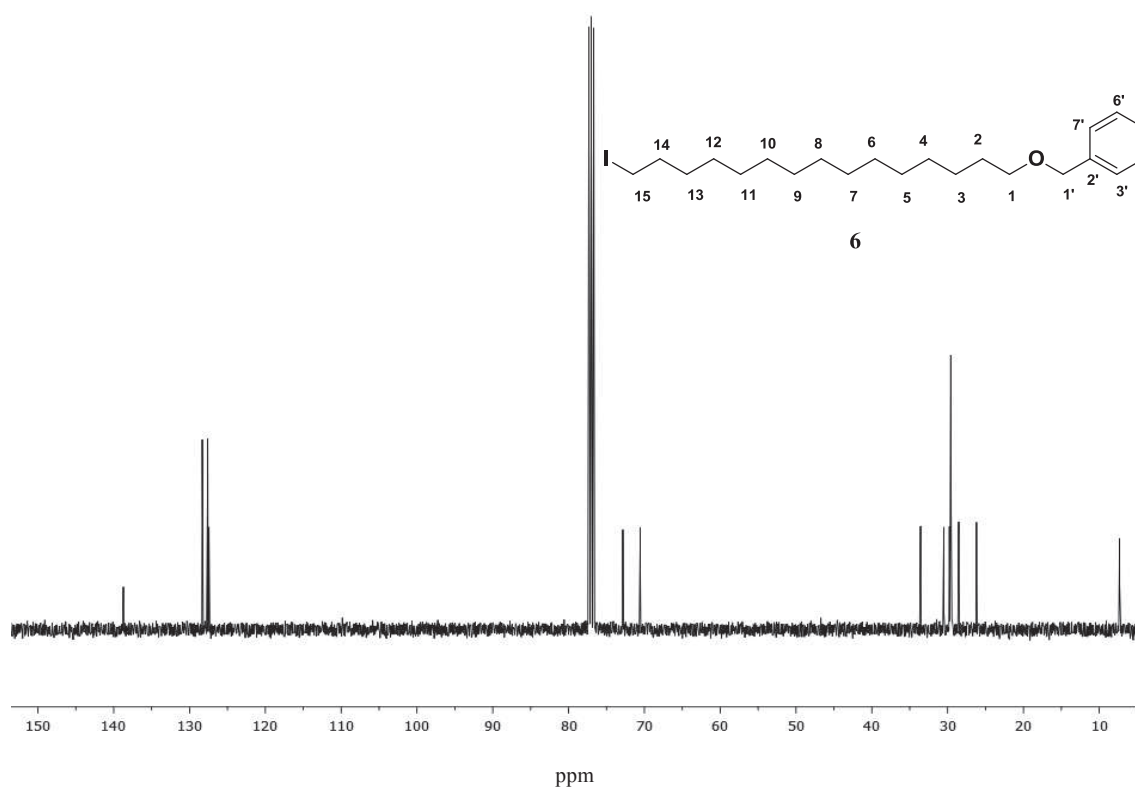
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)



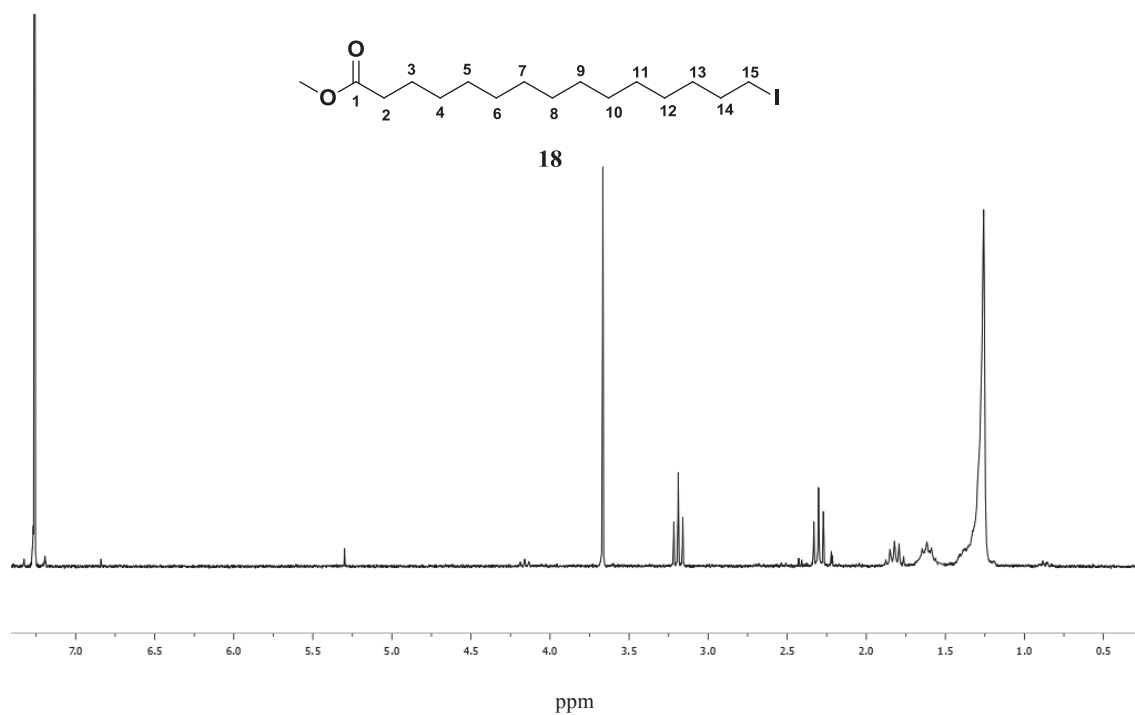
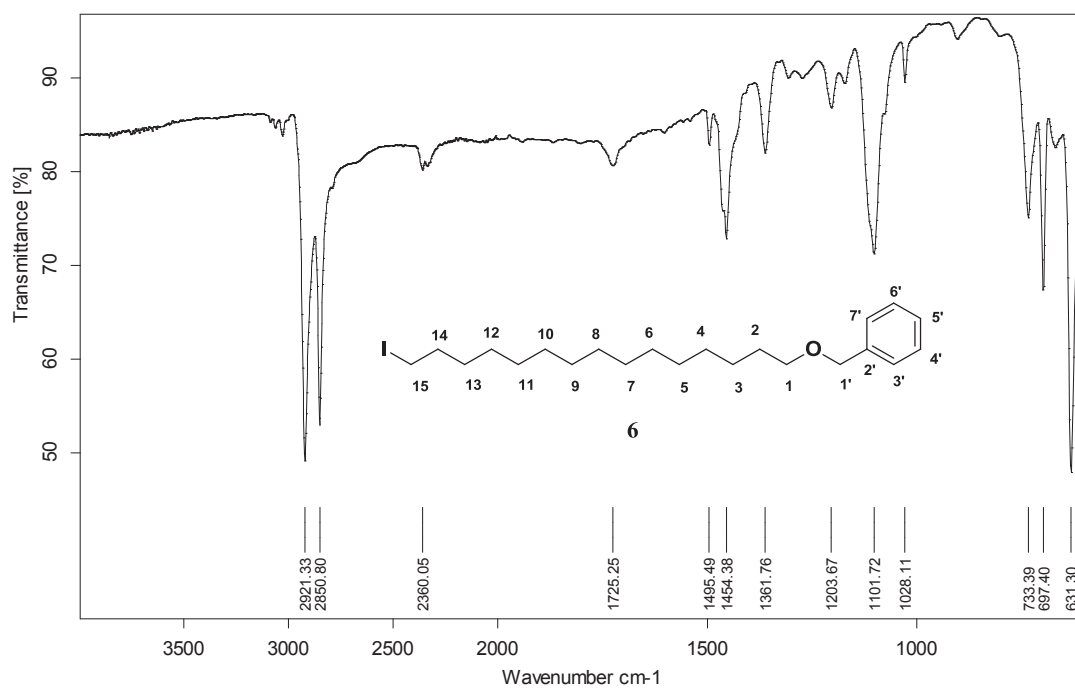


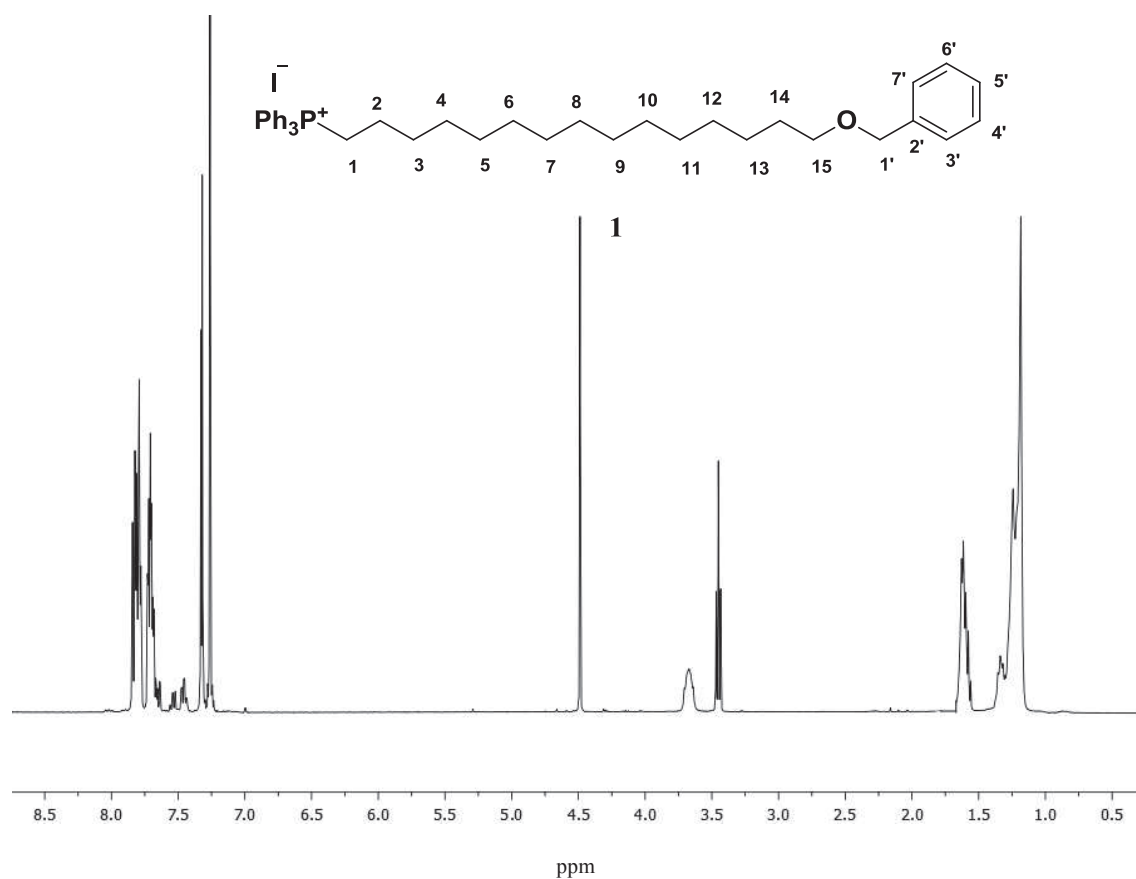


^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)

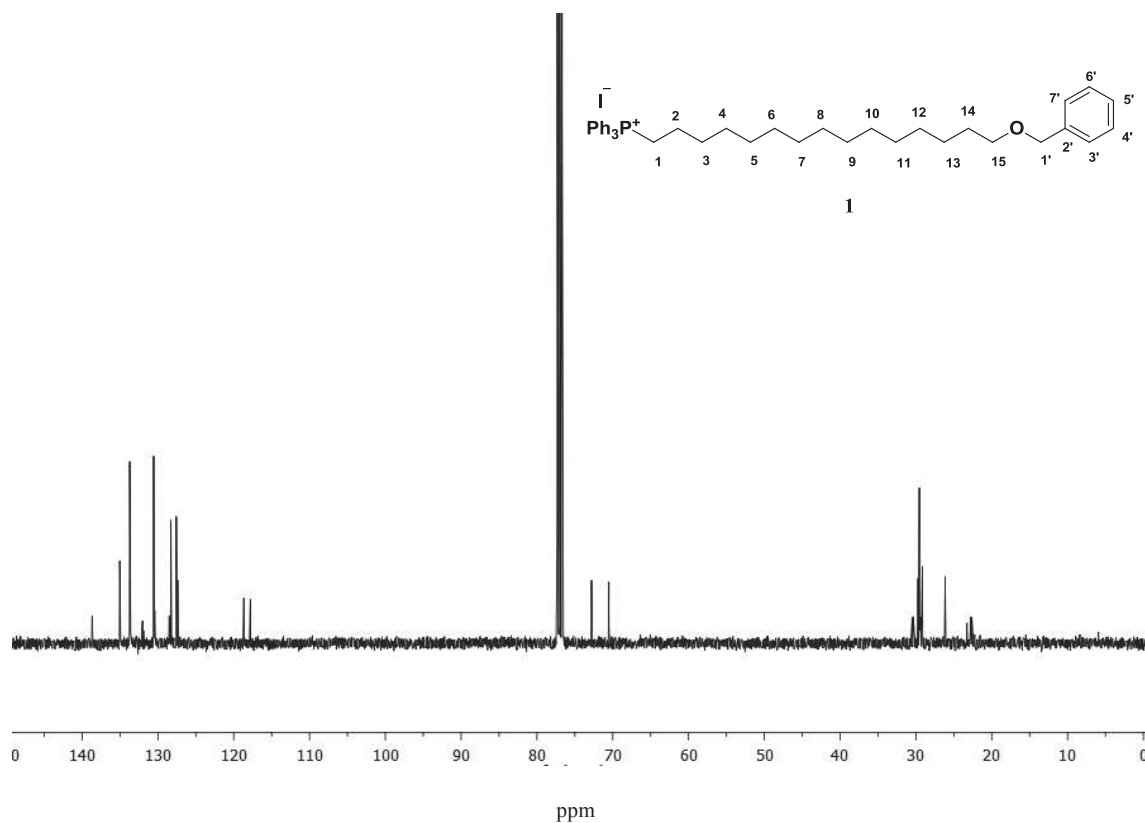


^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3)

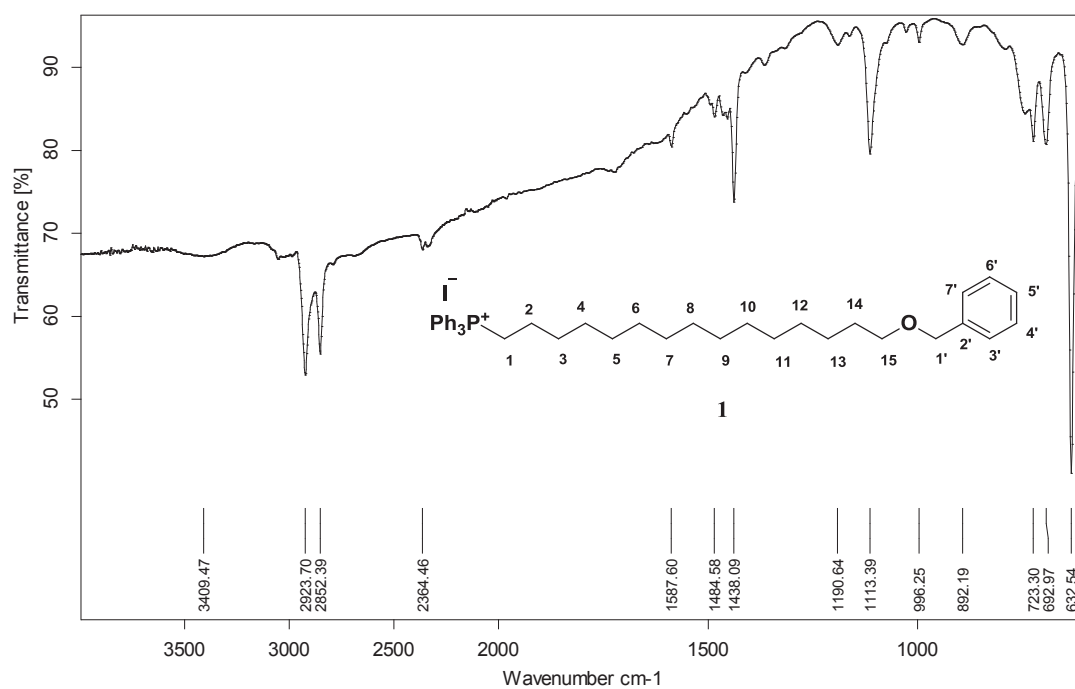




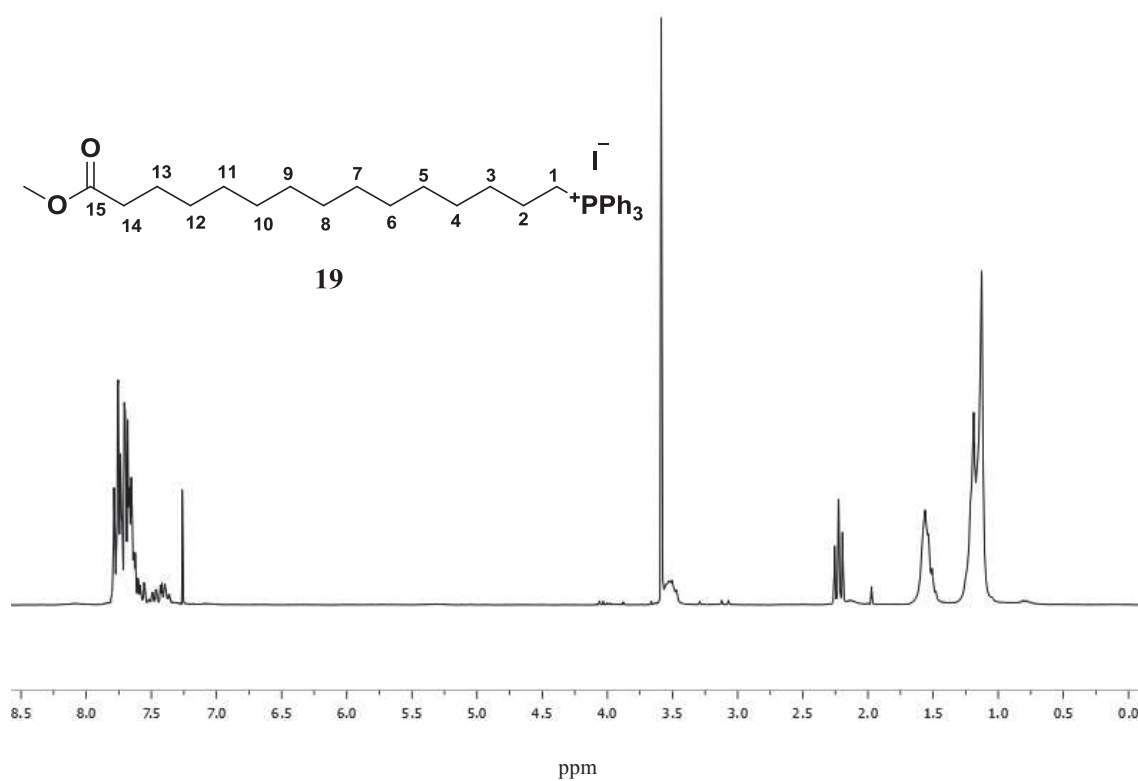
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)



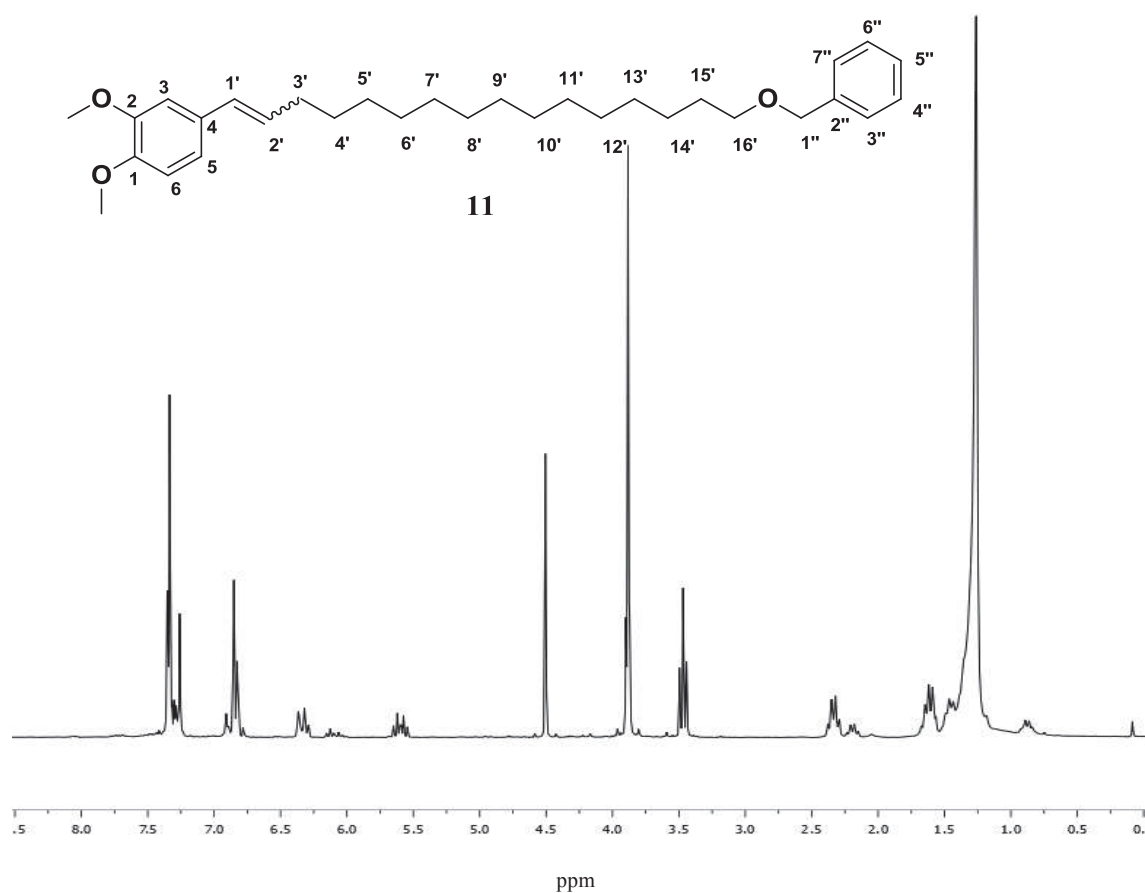
^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3)



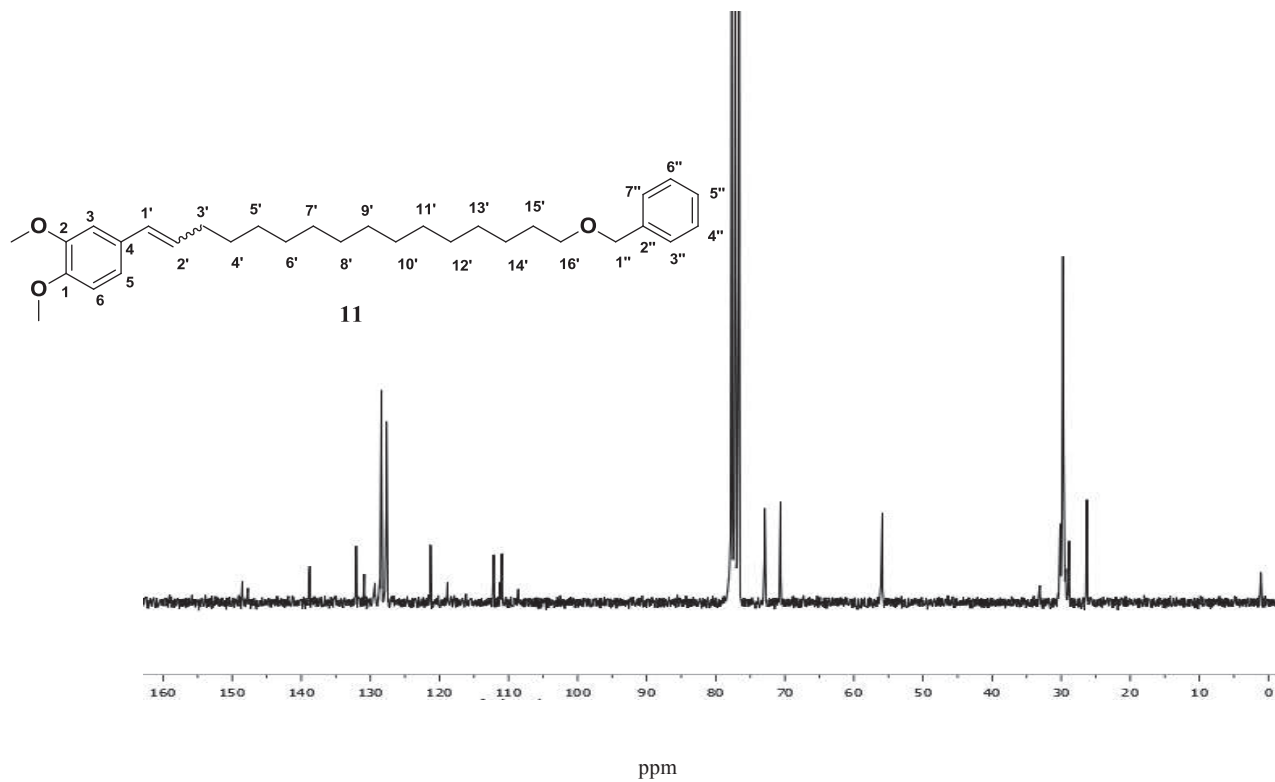
IR (ATR)



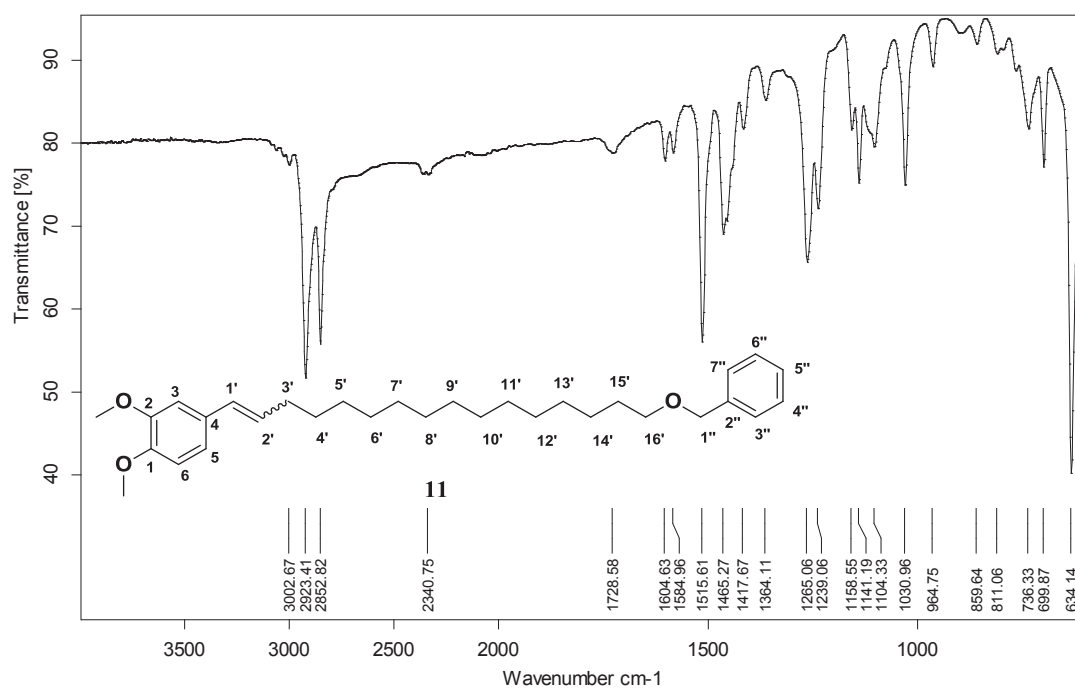
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)



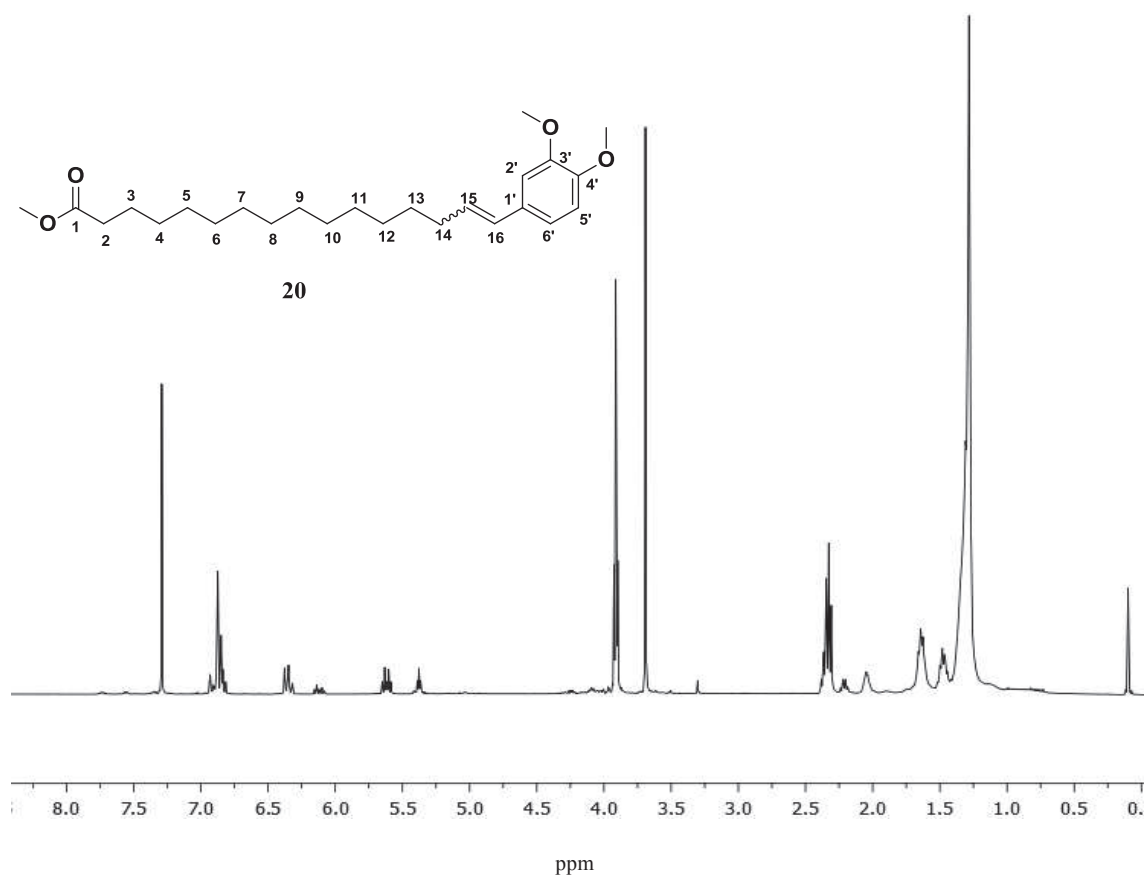
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3)



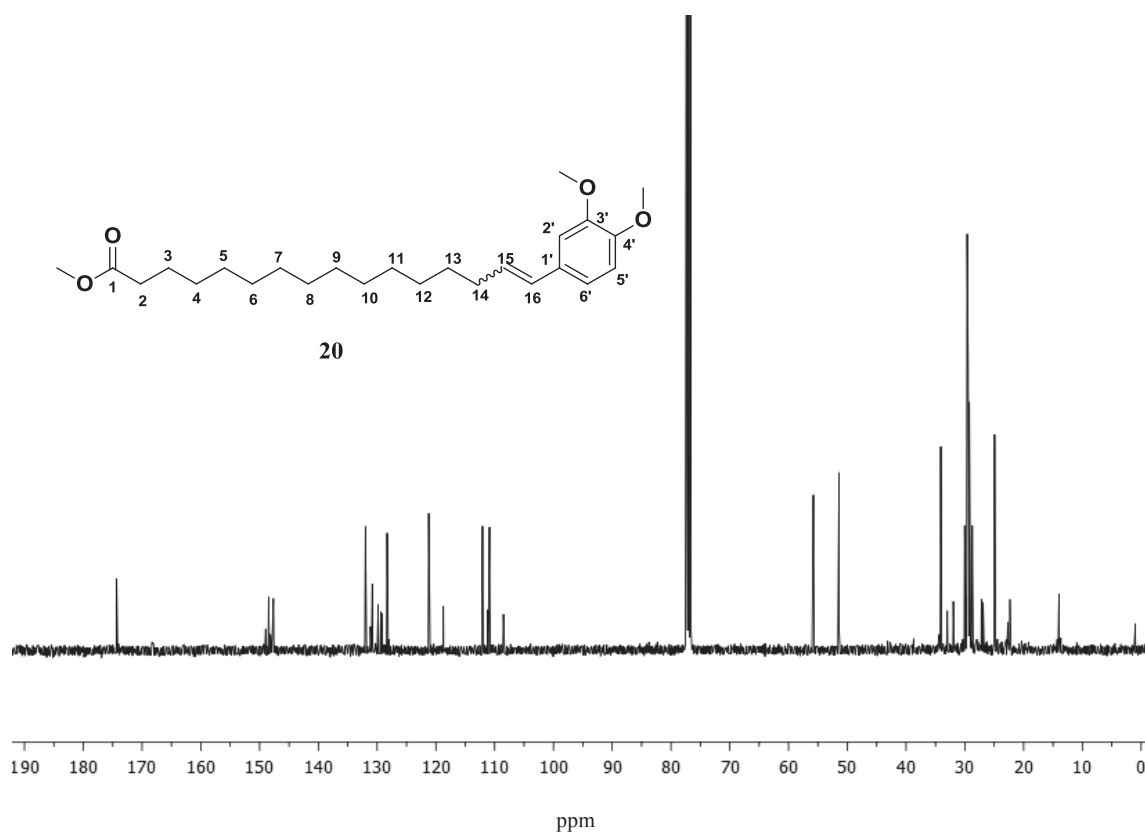
$^{13}\text{C-RMN}$ (100.6 MHz, CDCl_3)



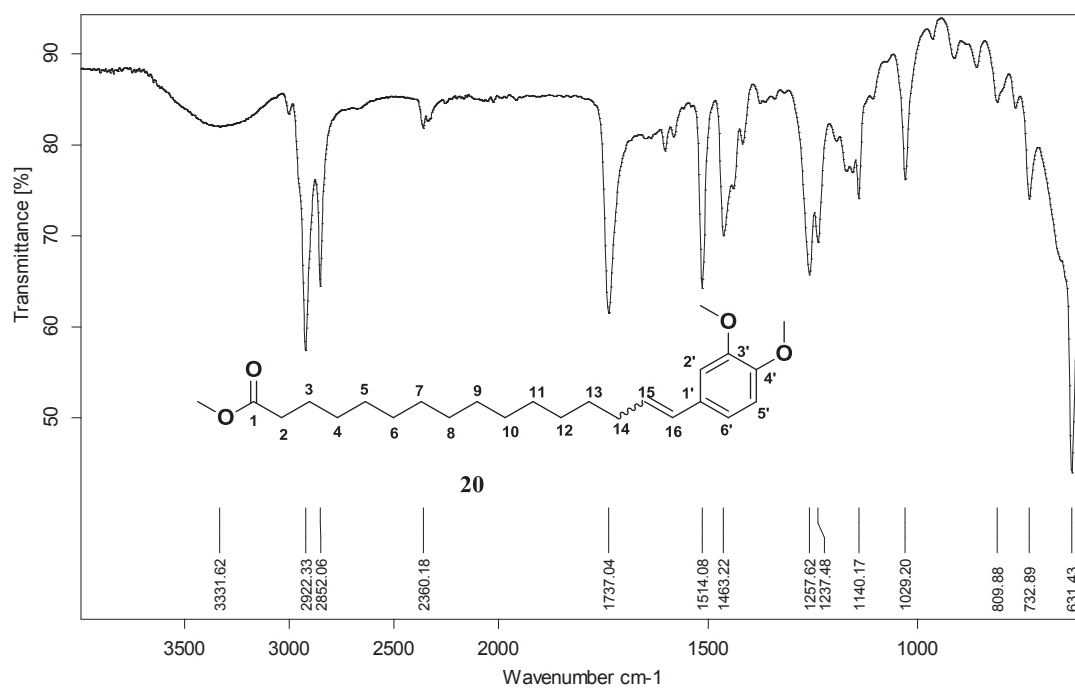
IR (ATR)



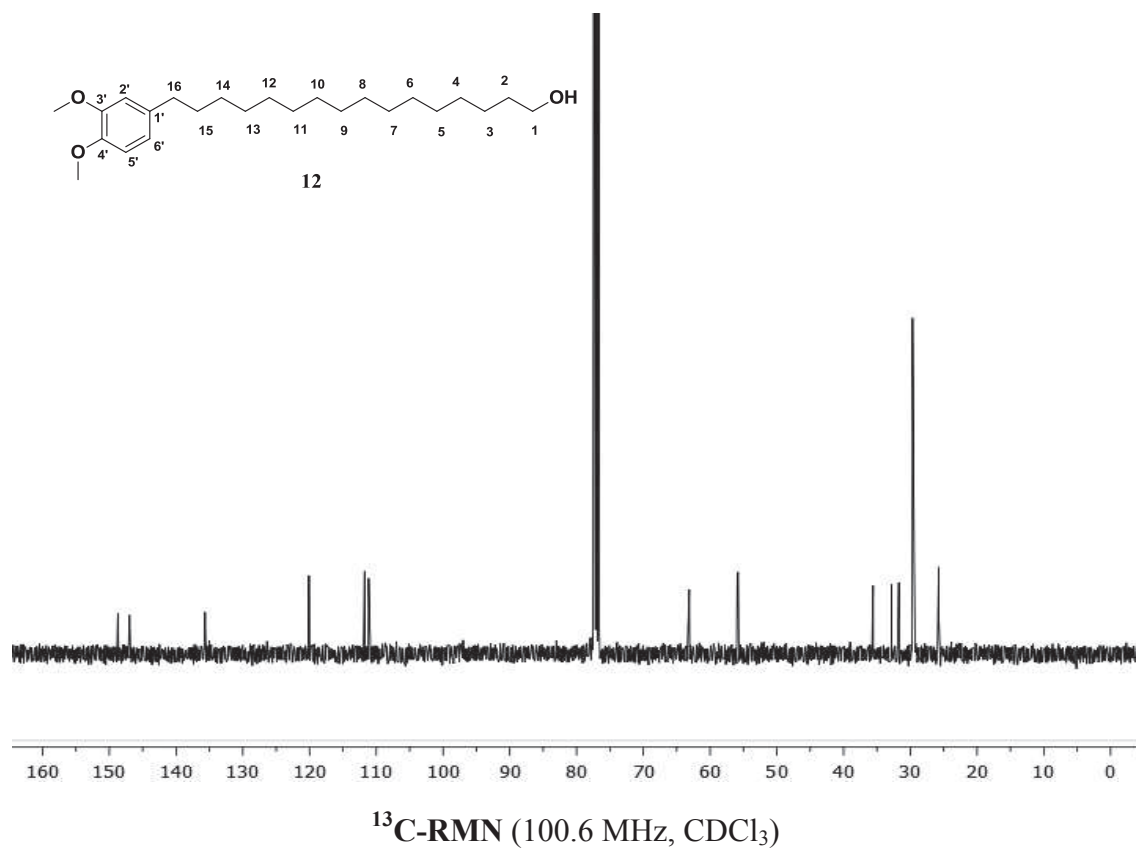
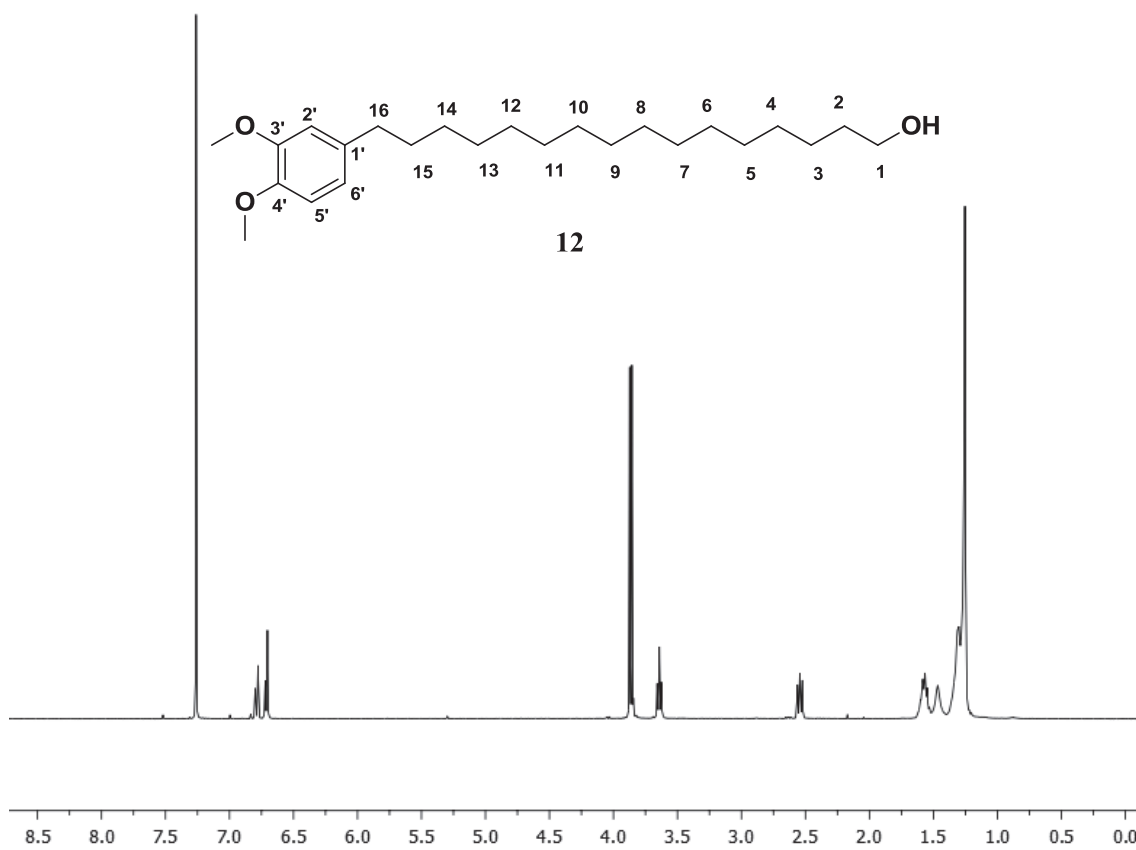
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

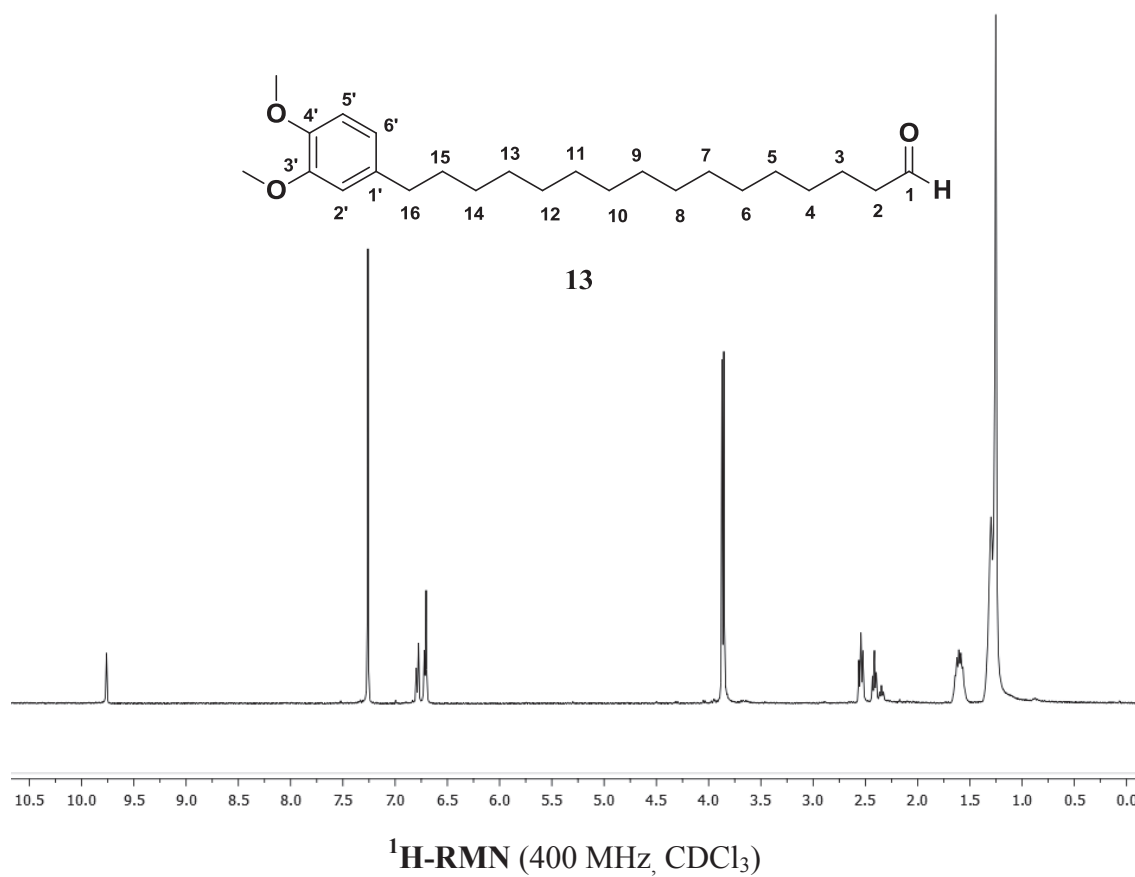
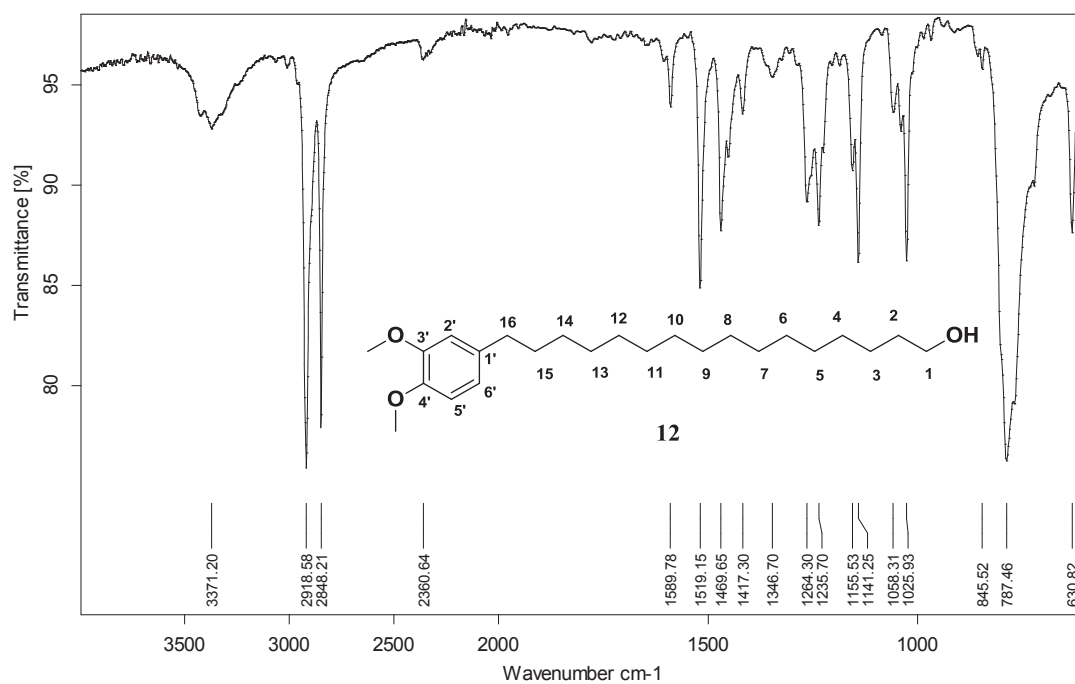


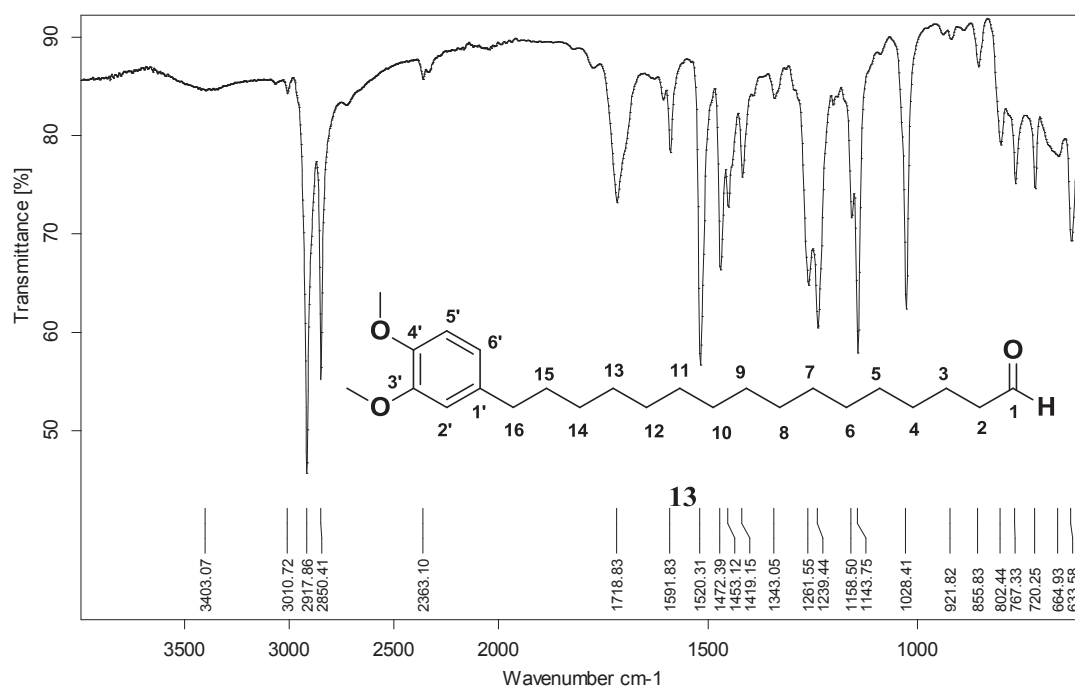
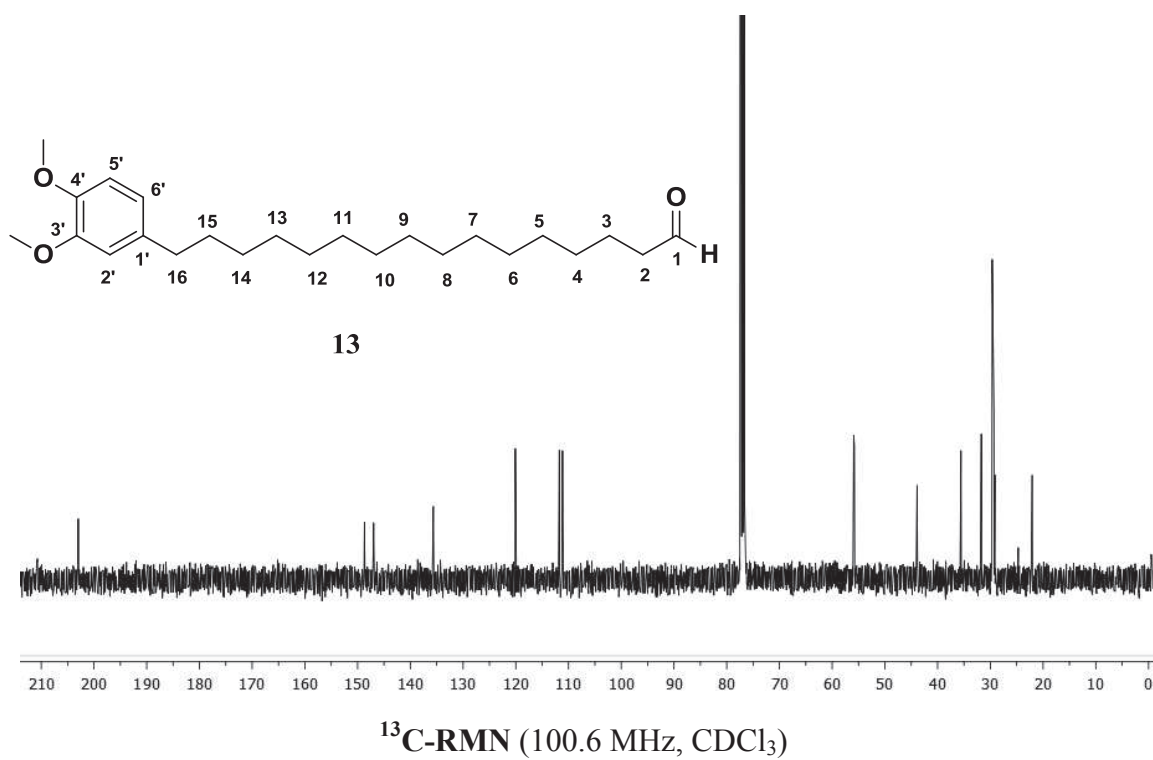
^{13}C -RMN (100.6 MHz, CDCl_3)

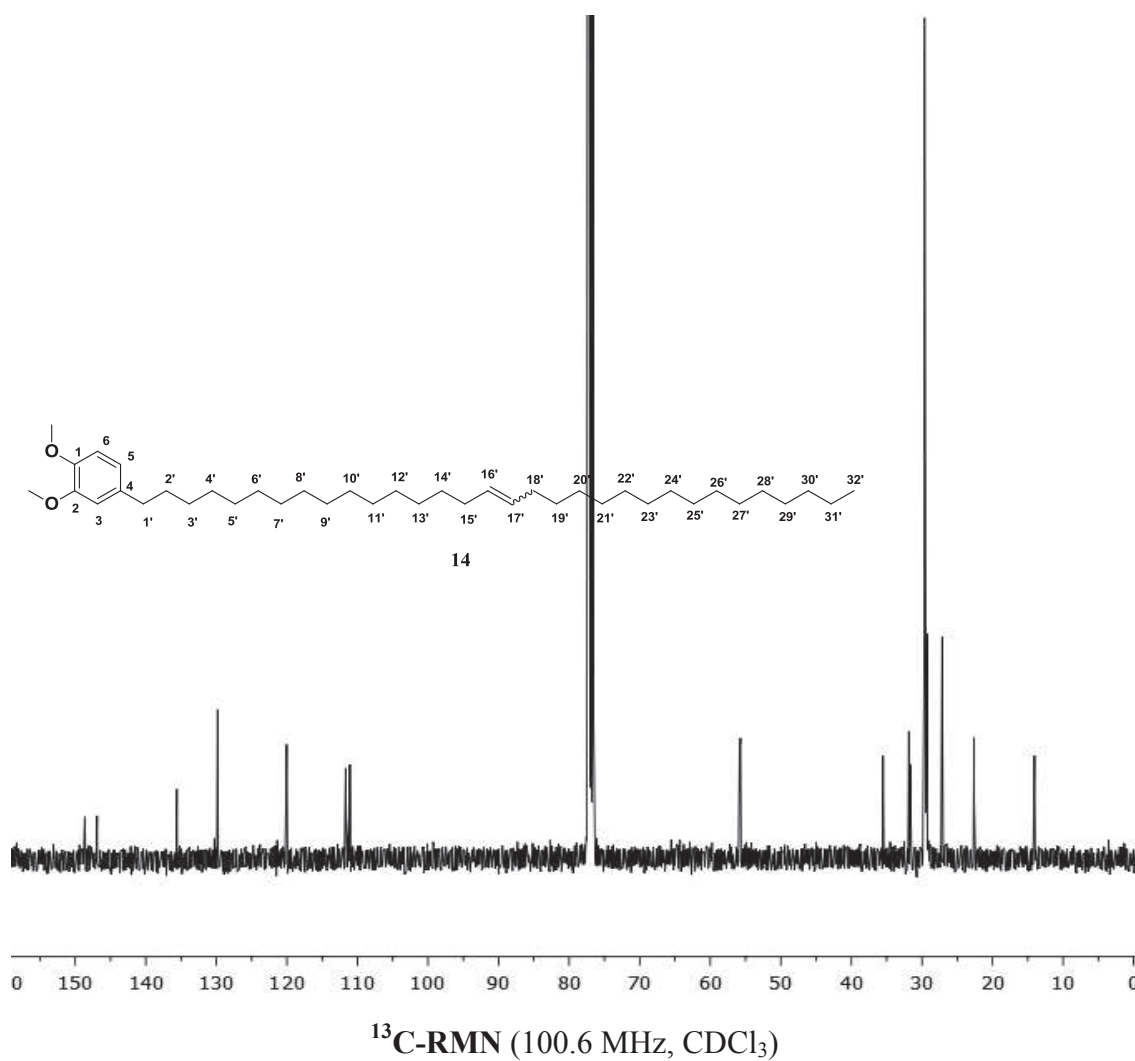
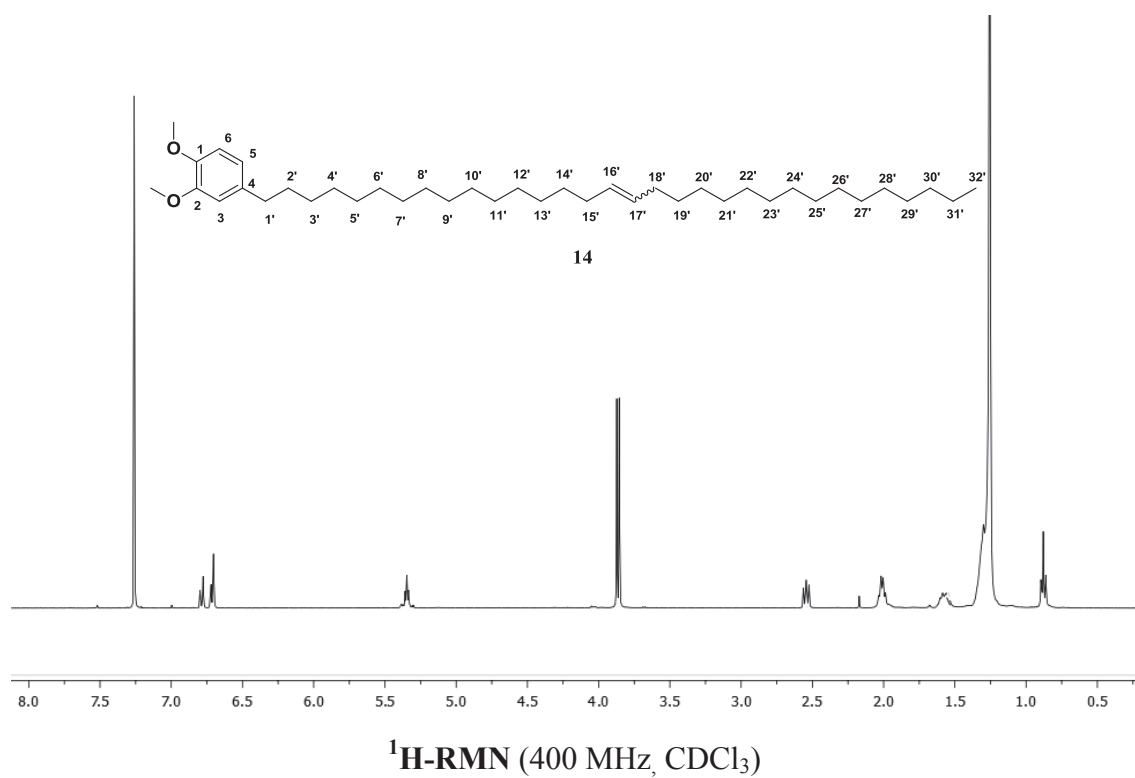


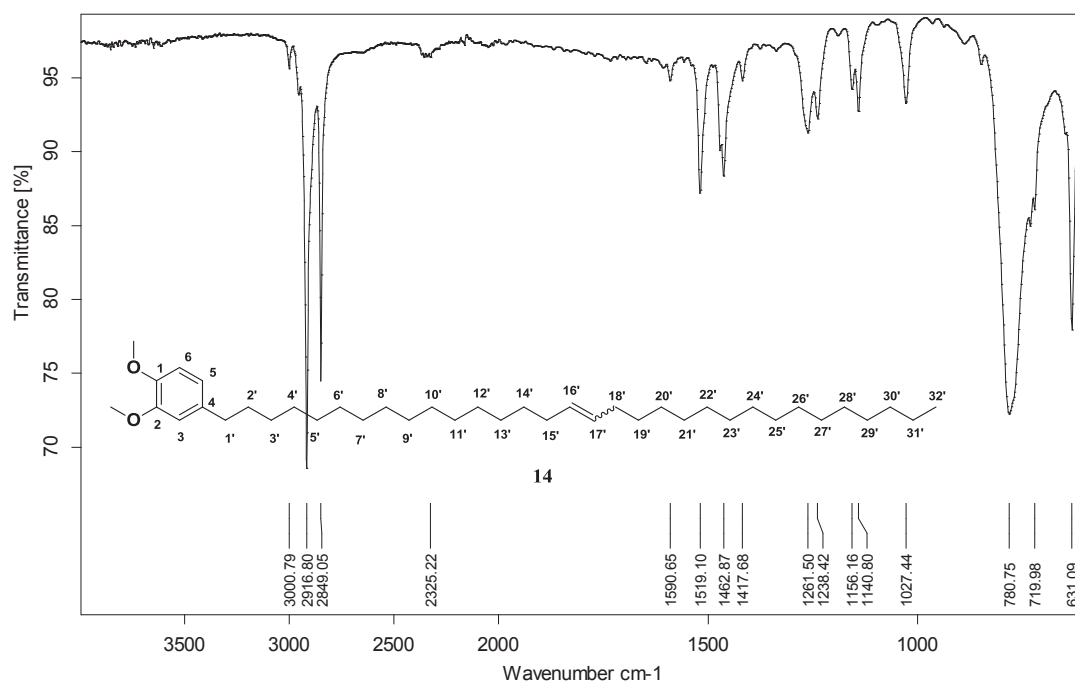
IR (ATR)



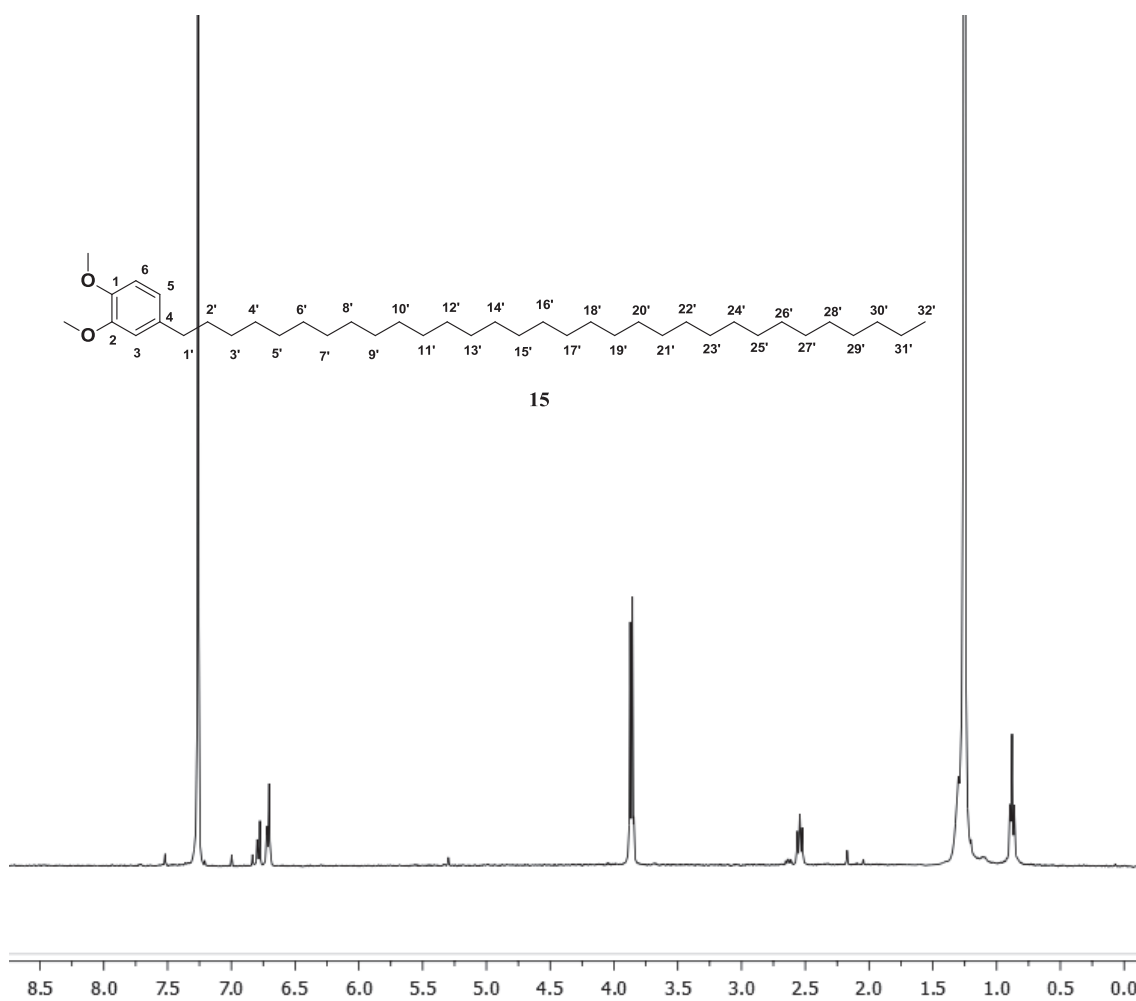








IR (ATR)



$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3)

