

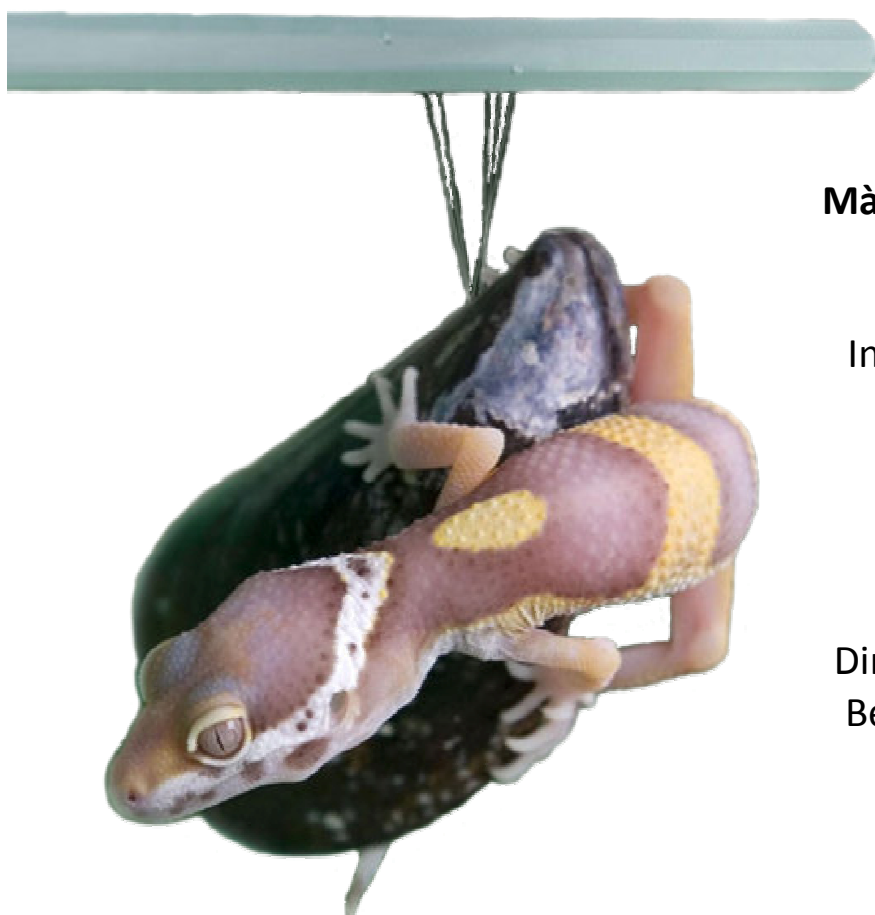
Facultat de Ciències



Departament de Química

SÍNTESI DE NOUS CATECOLS AMB APLICACIÓ EN MATERIALS ADHESIUS BIOINSPIRATS

Mireia Guardingo Melián



**Màster Universitari en Ciència i
Tecnologia Químiques**

Iniciació a la Recerca i Treball
Fi de Màster

Director: Félix Busqué Sánchez
Bellaterra, Setembre de 2011

Memòria presentada per superar el mòdul d'Iniciació a la Recerca i Treball Fi de Màster corresponent al Màster Universitari Ciència i Tecnologia Químiques

Mireia Guardingo Melián

Vist i plau,

Dr. Félix Busqué Sánchez

Bellaterra, 1 de Setembre de 2011

Algun dels meus companys em va dir no fa gaire que els agraïments eren la part més complicada d'escriure, em sembla que tenia raó.

En primer lloc he d'agrair profundament al Dr. Félix Busqué tota la seva ajuda, els ànims i els bons consells que m'ha donat durant aquests mesos. També vull agrair al Dr. Daniel Ruiz la seva implicació en el projecte i les seves propostes sempre imaginatives i pensades per a millorar. A tots dos els he de donar les gràcies per haver confiat en mi i en la meva capacitat per tirar endavant aquest projecte i per haver aconseguit engrescar-me més que mai. A la Dra. Maria José Esplandiú li agraeixo molt que s'hagi *pujat al carro*, els seus ànims i les seves ganes de treballar.

Agraeixo també a la Dra. Marta Figueredo, al Dr. Ramón Alibés i al Dr. Pau Bayón, que m'hagin acceptat com una més al grup de recerca i la seva ajuda i aportacions.

Gràcies també als companys del grup *NanosFun* del CIN2, que han tolerat durant aquests mesos que fos una forastera intrusa que només apareixia per allà els divendres i a sobre es menjava els croissants. Ens veurem més sovint d'ara endavant.

El GRÀCIES més important de tots és, evidentment, per als meus companys "els Font", per als actuals, els antics, els *novatos* i els *semiFont* (Laura, no sabia com classificar-te). Moltíssimes gràcies a tots per la vostra acollida, la vostra ajuda impagable i l'interès. També pels sopars al Tagliatella, el bowling, els calçots, les festes majors, etc. Especialment vull donar les gràcies als meus companys del 453 per la seva paciència i ajuda. Moltes, moltes gràcies a la Núria i la Marta i, evidentment, als meus companys de vitrina, el Javi i el Haake.

Gràcies a la meva família, especialment als meus pares, que sempre m'ho han donat tot i només em demanen a canvi que els hi enviï un SMS si he d'arribar tard a casa. A la meva germana, artista! (Qué portada mas *bonica* nos ha quedado!).

Als meus amics, als de sempre i als més nous. A l'Anna i la Bea, perquè m'encanta parlar de vosaltres, dir que som amigues de tota la vida i que sigui literal. Als companys de la carrera, pels bons temps. Al Jose, *pequenio you're a firework!* Però sobretot a la Laura, per tot, per les tardes de dissabte totes plenes de C's (compres, cine, cotis, cappuccinos, cupcakes, cambrer(s)) i sobretot per haver-me aguantat sense queixar-se ni un moment durant tot aquest any que s'ha fet tant llarg i complicat.

En fi, tampoc ha estat tant terrible. MOLTES GRÀCIES A TOTS.

*Has de pregar que el camí sigui llarg,
que siguin moltes les matinades
que entraràs en un port que els teus ulls ignoraven,
i vagis a ciutats per aprendre dels que saben*

Konstantinos Kavafis, Lluís Llach

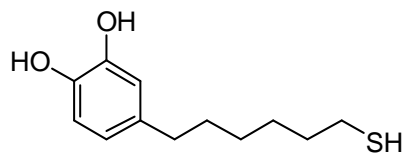
ÍNDEX

Índex de fórmules	iii
Abreviatures	iv
Resum	v
1. Introducció	1
1.1 <i>Materials adhesius bioinspirats</i>	1
1.2 <i>Metodologies sintètiques habituals per a la introducció de la funcionalitat tiol en posició terminal</i>	6
1.3 <i>Precedents sintètics de catecols funcionalitzats amb tiols terminals en el grup de recerca</i>	7
2. Objectius	9
3. Resultats i discussió	10
3.1 <i>Síntesi del 4-(6'-mercaptohexil)catecol, 10 via l'intermedi tioacetat de 6-[3,4-bis(benziloxi)fenil]-5-hexenil, 18</i>	10
3.1.1. Síntesi de la sal de fosfoni 11	11
3.1.2. Substitució de l'àtom de brom a 16 per part de l'anió tioacetat	12
3.1.3. Oxidació de l'alcohol 17 a aldehyd	13
3.1.4. Reacció de Wittig entre 11 i 12	14
3.1.5. Hidrogenació de la mescla d'olefines (<i>Z</i>)- i (<i>E</i>)- 18	14
3.2 <i>Síntesi alternativa per a l'obtenció del 4-(6'-mercaptohexil)catecol, 10</i>	15
3.2.1. Oxidació del 5-bromo-1-pentanol a l'aldehyd 20	16
3.2.2. Reacció de Wittig entre 11 i 20 . Obtenció de la mescla d'olefines (<i>Z</i>)- i (<i>E</i>)- 21	16
3.2.3. Hidrogenació de la mescla d'olefines	18
3.2.4. Introducció de la funcionalitat tiol	20
4. Conclusions	22
5. Part experimental	23
5.1 <i>Obtenció del [3,4-bis(benziloxi)fenil]metanol, 14</i>	24
5.2 <i>Síntesi del 1,2-bis(benziloxi)-4-(bromometil)benzè, 15</i>	24
5.3 <i>Síntesi de [3,4-bis(benziloxi)benzil](bromo)trifenilfosforà, 11</i>	25

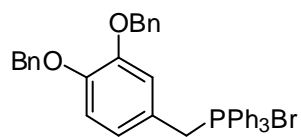
5.4 Síntesi del 5-bromopentanal, 20	26
5.5 Síntesi de la mescla d'isòmers (E)- i (Z) de 1,2-bis(benziloxi)- 4-(6-bromo-1-hexenil)benzè, 21	27
5.6 Síntesi del 4-(6'-bromohexil)catecol, 22	28
5.7 Síntesi del 4-(7'-tioacetil)hexilcatecol, 19	29
5.8 Obtenció del dímer 24	30
5.9 Síntesi del 4-(6'-mercaptohexil)catecol, 10	31

ANNEX

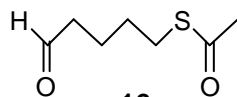
ÍNDIX DE FÒRMULES



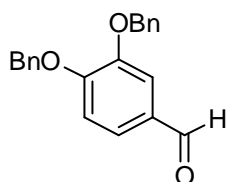
10



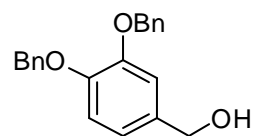
11



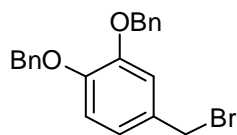
12



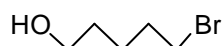
13



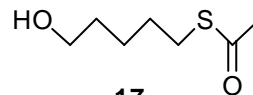
14



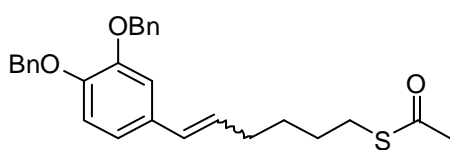
15



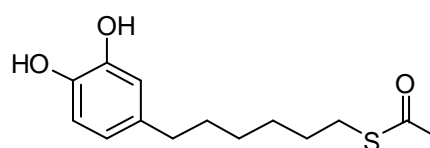
16



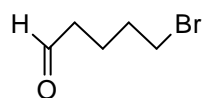
17



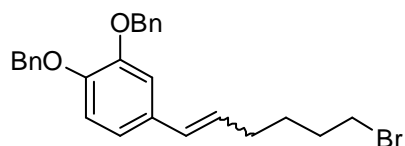
18



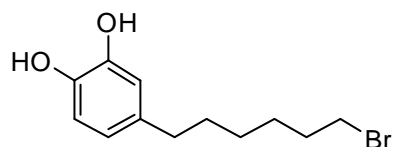
19



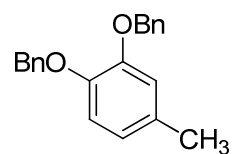
20



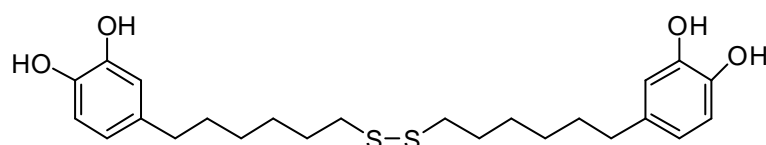
21



22



23



24

ABREVIATURES

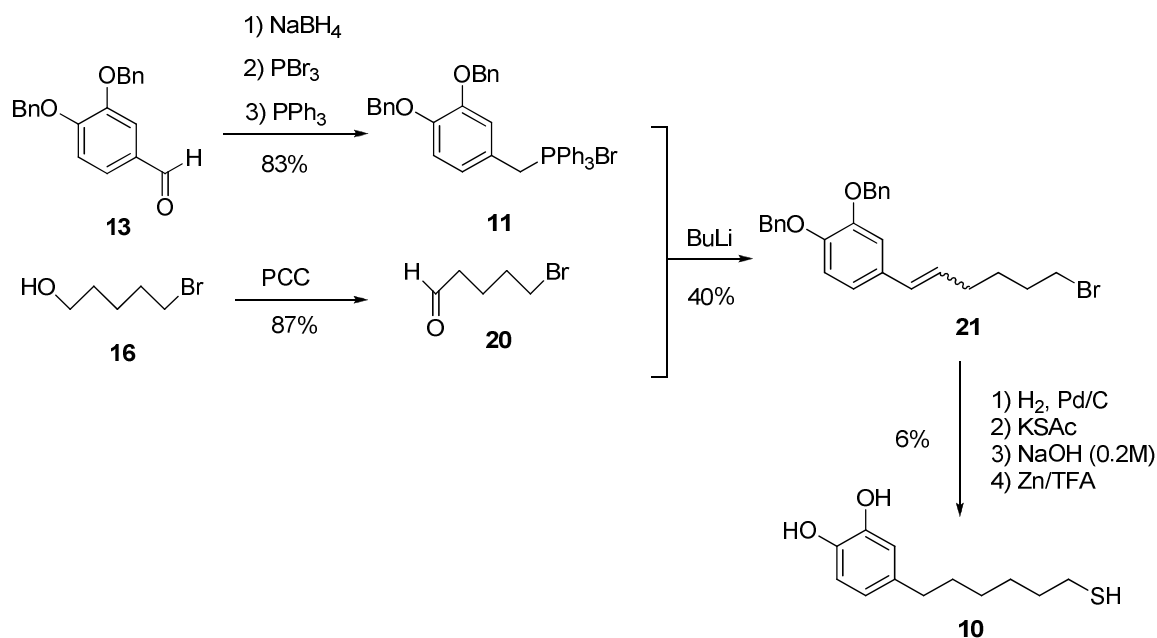
DOPA	L-3,4-dihidroxifenilalanina
Mefp	<i>Mytilus edulis foot protein</i>
AFM	<i>Atomic Force Microscopy</i>
SEM	<i>Scanning Electron Microscope</i>
PDMS	Poli(dimetilsiloxà)
PMMA	Poli(metil metacrilat)
SAM	<i>Self-assembled monolayer</i>
MPN	<i>Monolayer protected nanoparticle</i>
(TMS) ₂ S	Hexametildisilatià
TBAF	Fluorur de tetrabutilamoni
Ac	Grup acil
AIBN	Azobisisobutironitril
MsCl	Clorur de mesil
THF	Tetrahidrofurà
BuLi	n-Butil Liti
Bn	Grup benzil
PPh ₃	Trifenilfosfina
PCC	Clorocromat de piridini
HMDS	Bis(trimetilsilil)amidur
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
¹ H-RMN	Ressonància Magnètica Nuclear de protó
¹³ C-RMN	Ressonància Magnètica Nuclear de carboni
IR(ATR)	<i>Infrared Spectroscopy in Attenuated Total Reflection</i>
EMAR	Espectroscòpia de Masses d'Alta Resolució
Pf	Punt de fusió
δ	Desplaçament químic
ν	Freqüència

RESUM

En el nostre grup de recerca i en col·laboració amb el doctor Daniel Ruiz-Molina del Centre d'Investigació en Nanociència i Nanotecnologia (CIN2) d'aquest campus universitari, hem iniciat un projecte que es planteja aconseguir biomimetitzar certes proteïnes adhesives de mol·luscs, l'adherència de les quals es deu a la presència de la funcionalitat catecol. L'objectiu és poder desenvolupar nous materials adhesius basats en aquesta funcionalitat, per tant, és necessari posar a punt protocols sintètics per a l'obtenció de compostos tipus catecol convenientment substituïts.

Concretament, en el present treball s'ha aconseguit la síntesi del nou catecol **10**, que incorpora en la seva estructura una cadena alquílica acabada en la funcionalitat tiol, amb la finalitat de desenvolupar, més endavant, superfícies o nanopartícules d'or adhesives.

En el transcurs d'aquest treball s'ha sintetitzat 4-(6'-mercaptohexil)catecol **10** en una síntesi de tipus convergent l'etapa clau de la qual és una reacció de Wittig entre la sal de fosfoni **11** i l'aldehid **20**. La síntesi desenvolupada consta de 9 etapes i s'ha obtingut un rendiment global del 2%.



Esquema 1. Resum de la síntesi realitzada

1. INTRODUCCIÓ

1.1 Materials adhesius bioinspirats

La biomimètica és l'àrea de la ciència i la tècnica dedicada a identificar i imitar propietats biològiques amb potencials aplicacions tecnològiques. El treball dels científics en aquest àmbit és un tema força controvertit, mentre uns pensen que la natura és la millor font d'inspiració possible, sempre perfecta i en equilibri amb sí mateixa, altres veuen en els intents per imitar-la reptes que no estaran mai a l'abast de la tecnologia humana.¹ Però, tot i així, avui en dia la biomimètica ja ha estat aplicada a àrees que van des de les ciències polítiques al disseny d'automòbils o la computació.

L'obtenció de materials adhesius útils en qualsevol tipus de superfície i en presència d'alts graus d'humitat és un repte encara pendent en el camp dels nous materials. En aquesta cerca, els científics han trobat una molt bona font d'inspiració en els musclos i d'altres organismes aquàtics.

Els musclos comuns (*Mytilus edulis*) s'adhereixen sobre superfícies de tot tipus en condicions d'altíssima humitat de forma permanent. El sistema d'adhesió dels musclos consisteix en una sèrie de filaments que uneixen el musclo a un substrat (Figura 1). És conegut que les proteïnes encarregades d'aquesta adhesió contenen l'aminoàcid L-3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA), la principal característica del qual és la presència del grup 1,2-dihidroxifenil (catecol).²

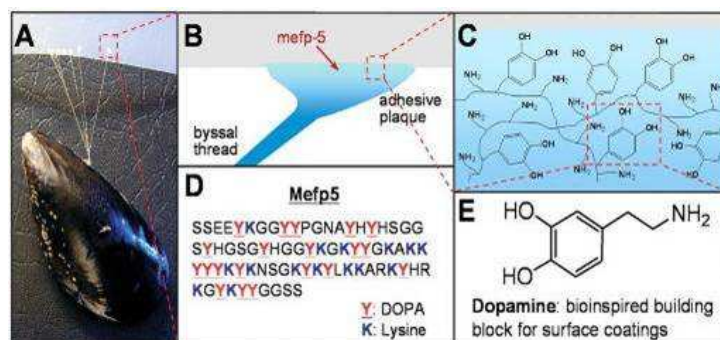


Figura 1. (A) Fotografia d'un musclo unit a una superfície de vidre. (B) Representació de la zona dels filaments adhesius dels musclos més propera a la superfície, on es concentren les proteïnes adhesives. (C) Representació esquemàtica d'un polímer inspirat en aquestes proteïnes. (D) Seqüència d'aminoàcids de la proteïna Mefp-5, la més elevada en DOPA. (E) Unitat de dopamina.

¹ Waite, J. H.; Andersen, N. H.; Jewhurst, S.; Chengjun, S. *J. Adh.* **2005**, *81*, 297-317.

² Waite, J. H.; Tanzer, M. L. *Science* **1981**, *212*, 1038-1040.

Les proteïnes en les que els percentatges de DOPA són més elevats (de fins al 27%) s'han trobat a la zona més propera a la interfase amb el substrat i reben el nom de *mytilus edulis foot protein* (Mefp).

En els darrers anys, diversos grups de recerca s'han dedicat a l'estudi i mimetització d'aquestes proteïnes del músclo seguint diverses estratègies.

Tot i els estudis que s'han dut a terme fins al moment, encara no està clar quines són les forces responsables de l'adhesió dels músclos 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 realitzat per Microscopia de Força Atòmica (AFM). Els investigadors van concloure que la unió de la DOPA a substrats inorgànics, sobretot òxids de metalls, es donava degut a enllaços de coordinació (forces de dissociació al voltant de 805 pN per residu de DOPA), van trobar també que aquesta adhesió era reversible. D'altra banda, en els experiments realitzats sobre superfícies orgàniques i a pH alcalí (similar a l'aigua de mar) es van trobar forces d'adhesió que concordaven amb la presència d'enllaços covalents (2.2 nN per residu de DOPA), a més, sobre aquests substrats les unions deixaven de ser reversibles. Així doncs, sembla que les propietats adhesives de la DOPA es poden atribuir a una combinació de forces de coordinació i enllaços covalents, depenent del substrat a que s'uneixin.³

D'altra banda, la natura també ens proporciona exemples d'adhesió temporal. Aquest és el cas dels llangardaixos i altres rèptils de la família *gekkonidae*, que han evolucionat fins a convertir les plantes de les seves extremitats en un dels adhesius més versàtils i efectius que es coneixen.⁴ La capacitat dels llangardaixos per desplaçar-se fàcilment per superfícies verticals i, fins i tot, invertides radica en l'estructura jerarquitzada de les seves potes (Figura 2). Aquestes es troben recobertes de petites vellositats anomenades *setae* que, al seu torn, es divideixen en petites espàtules de keratina (*spatulae*).

³ Lee, H.; Scherer, N. F.; Messersmith, P. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 12999-13003.

⁴ Autumm, K.; Sitti, M.; Liang, Y. A.; Peattie, A. M.; Hansen, W. R.; Sponberg, S.; Kenny, T. W.; Fearing, R.; Israelachvili, J. N.; Full, R. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 12252-12256.

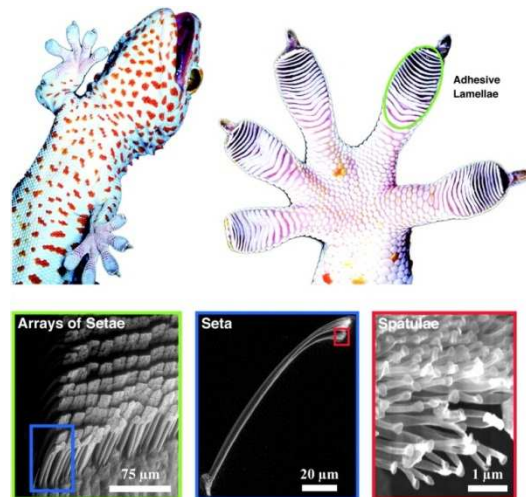


Figura 2. Micro i nanoestructuració de les potes de les *gekkonidae*. Cadascuna de les petites *setae* localitzades a les potes dels llangardaixos és fins a deu cops més prima que un cabell humà i conté centenars de petites *spatulae* que mesuren entre 0.2 i 0.5 μm .

La micro- i nanoestructuració de les potes del llangardaixos els atorga una capacitat d'adhesió sobre les superfícies que és alhora forta i fàcilment reversible. És per això que diversos grups de recerca han intentat mimetitzar aquesta propietat coneguda com a *gecko effect*. Amb aquest objectiu s'han construït i estudiat diferents tipus de materials (majoritàriament polímers) amb superfícies nanoestructurades (Figura 3) però fins al moment no s'ha pogut aconseguir que les propietats d'adhesió es mantinguessin durant un nombre elevat de cicles.⁵

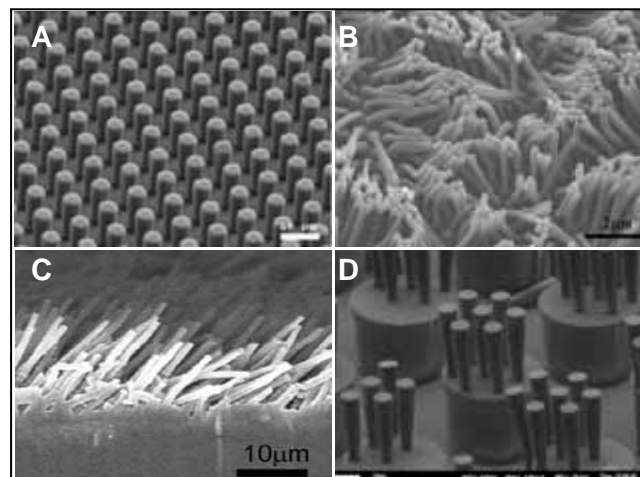


Figura 3. Imatges de SEM de diferents superfícies adhesives inspirades en les potes dels llangardaixos. (A) Microfibres de PDMS. (B) Nanofibres de PMMA. (C) Microfibres inclinades de polipropilè. (D) Estructura jerarquitzada de PDMS.

⁵ (a) Lee, H.; Lee, B. P.; Messersmith, P. B *Nature* **2007**, *448*, 338-341. (b) Boesel, L. F.; Grenier, C.; Artz, E.; Del Campo, A. *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 2125-2137.

L'adhesió de les *setae* dels llangardaixos així com de materials sintètics inspirats en aquestes s'ha estudiat tant a escala macroscòpica com a nivell nanoscòpic i s'han trobat forces d'adhesió de fins a 200 μN per *setae* i de 10 N per cada pota.⁶ Tot i així, el debat sobre quines són les forces responsables de l'adhesió encara roman obert. Alguns grups d'investigadors atribueixen l'adhesió a interaccions de tipus Van der Waals basant-se en la hidrofobicitat de les extremitats dels llangardaixos i en la seva capacitat d'adhesió sobre qualsevol tipus de superfície, independentment de la naturalesa química d'aquesta.⁷ D'altra banda, existeixen estudis en els que s'ha trobat que la humitat ambiental afecta notablement l'adhesió, sobretot en substrats hidrofílics, el que suggereix que les forces de capil·laritat són les responsables principals de l'adhesió.⁸

En el nostre grup de recerca i en col·laboració amb el grup *Nanostructured Functional Materials* (NanosFun) del Centre d'Investigació en Nanociència i Nanotecnologia (CIN2) ens hem proposat mimetitzar les proteïnes adhesives del músculo amb l'objectiu d'obtenir nous materials adhesius basats en catecols degudament funcionalitzats. Actualment, s'estan desenvolupant dos tipus de materials funcionals basats en nous compostos de tipus catecol.

En primer lloc, els catecols substituïts amb cadenes alquílques o perfluorades poden funcionar com a recobriments hidro- i/o oleofòbics, ja que els grups catecol s'unirien a la superfície que es vol recobrir deixant les cadenes cap a l'exterior. En funció de la naturalesa química de la cadena introduïda, la superfície adquireix una certa hidro- i/o oleofobicitat (Figura 4). Aquests compostos ja han demostrat el seu bon funcionament 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 recobrir objectes de mida nanoscòpica com nanotubs de carboni o diferents tipus de nanopartícules (òxids de ferro, cobalt o sílica mesoporosa).

⁶ Autumn, K.; Liang, Y. A.; Hsieh, S.T.; Zesch, W.; Chan, W.P.; Kenny, T. W.; Fearing, R.; Full, R. J. *Nature* **2000**, *405*, 681-685.

⁷ Autumn, K.; Sitti, M.; Liang, Y. A.; Peattie, A. M.; Hansen, W. R.; Sponberg, S.; Kenny, T. W.; Fearing, R.; Israelachvili, J. N.; Full, R. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 12252-12256.

⁸ Huber, G.; Mantz, H.; Spolenak, R.; Mecke, K. Jacobs, K.; Gorb, S. N.; Artz, E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 16293-16296.

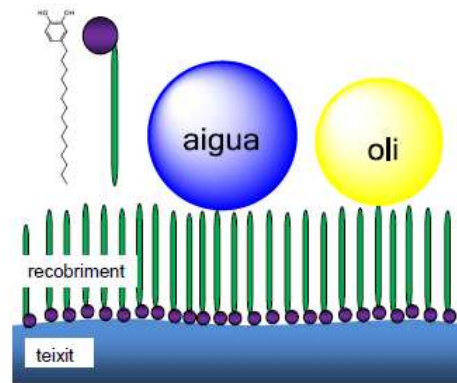


Figura 4. Recobriments hidro i/o oleofòbics generats per catecols substituïts amb cadenes alquíliques o perfluorades.

D'altra banda, la utilització de catecols substituïts amb cadenes alquíliques acabades en la funcionalitat tiol podria donar lloc a superfícies o nanopartícules d'or adhesives. En aquest cas, seria el grup tiol el que s'uniria covalentment al substrat d'or, deixant encarats cap a l'exterior els grups catecol i proporcionant propietats adhesives a la superfície (Figura 5).

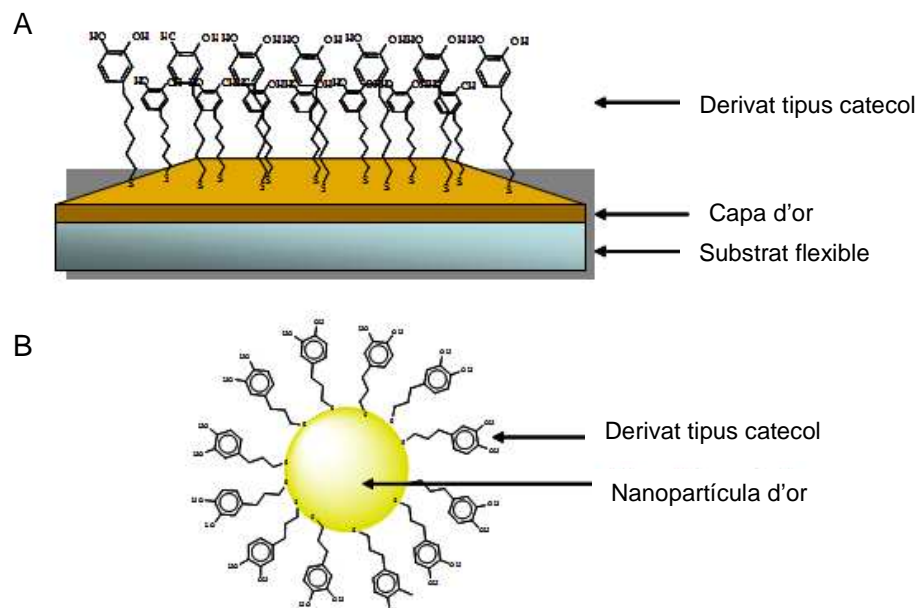


Figura 5. Representació dels suports d'or en els que es pretén incorporar catecols funcionalitzats amb tiols. (A) Monocapes autoassemblades sobre superfícies. (B) Monocapes autoassemblades sobre nanopartícules.

L'obtenció d'aquests materials adhesius seria possible gràcies a la formació de monocapes autoassemblades (*self-assembled monolayers*, SAM's) sobre les superfícies d'or o el recobrint de nanopartícules d'or amb una monocapa dels compostos de tipus catecol funcionalitzats amb tiols terminals (*monolayer protected*

nanoparticles, MPNs).⁹ L'elevada densitat de grups catecol present sobre la superfície, així com la direccionalitat d'aquests afavoriria l'adhesió d'aquests materials. D'altra banda, els catecols degudament funcionalitzats es podrien micro- i nanoestructurar sobre les superfícies mitjançant tècniques litogràfiques toves amb l'objectiu de mimetitzar l'estructuració de les extremitats dels llargardaixos. Depositar els catecols sintetitzats prèviament sobre els substrats d'or amb diferents motius permetria emfatitzar i modular les característiques d'adhesió dels nous materials desenvolupats.

1.2 Metodologies sintètiques habituals per a la introducció de la funcionalitat tiol en posició terminal

A la bibliografia es troben descrites diverses metodologies per a la introducció de tiols terminals en cadenes alquíliques. Aquestes estratègies parteixen de materials de partida diferentment funcionalitzats i són, bàsicament, les següents:

1.- Addició radicalària d'àcid tioacètic a una olefina terminal, seguida de la hidròlisi bàsica o àcida del tioacetat obtingut per donar el tiol corresponent (Esquema 2, ruta a).¹⁰

2.- Metodologia de Mitsunobu per a substituir un hidroxil per un grup tioacetat i seguidament hidròlisi d'aquest per a obtenir el tiol (Esquema 2, ruta b).¹¹

3.- Partint d'una cadena funcionalitzada amb un bon grup sortint en posició terminal (mesilat o halògen), substitució d'aquest grup per part de l'anió tioacetat i posterior hidròlisi (Esquema 2, ruta c).^{11b-c,12}

4.- Com en la opció anterior, substitució d'un bon grup sortint, en aquest cas per part de la tiourea seguit d'hidròlisi bàsica del derivat de tiourea format per a obtenir el tiol corresponent (Esquema 2, ruta d).¹³

⁹ (a) Love, J. C.; Estroff, L. A.; Kriebel, J. K.; Nuzzo, R. G.; Whitesides, G. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1103-1169. (b) Ulman, A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1533-1554.

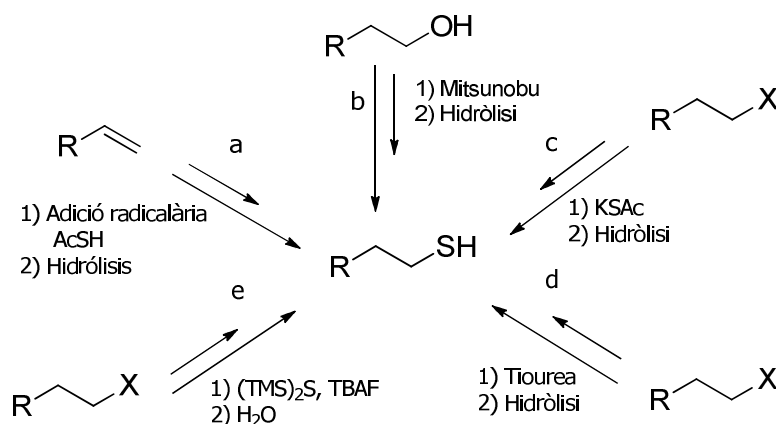
¹⁰ (a) Trammell, S. A.; Moore, M.; Lowy, D.; Lebedev, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5579-5585. (b) Gryko, D. T.; Clausen, C.; Roth, K. M.; Dontha, N.; Bocian, D. F.; Kuhr, W. G.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7345-7355.

¹¹ (a) Trippé, G.; Oçafraïn, M.; Besbes, M.; Monroche, V.; Lyskawa, J.; Le Derf, F.; Sallé, M.; Becher J.; Colonna, B.; Echegoyen, L. *New. J. Chem.* **2002**, *26*, 1320-1323. (b) Yamamoto, H.; Terasawa, T.; Nakamura, A.; Kawabata, K.; Takasugi, H.; Tanaka, H.; Matsumono, S.; Matsumoto, Y.; Tawara, S. *Biorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 465-475. (c) Skaddan, M. B.; Katzenellenbogen, J. A. *Bioconjugate Chem.* **1999**, *10*, 119-129.

¹² Suzuki, T.; Nagano, Y.; Kouketsu, A.; Matsuura, A.; Maruyama, S.; Kurotaki, M.; Nakagawa, H.; Miyata, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1019-1032.

¹³ (a) Patel, G.; Menon, S. *Chem. Commun.* **2009**, *12*, 3563-3565. (b) Iqbal, P.; Critchley, K.; Bowen, J. Attwood, D.; Tunnicliffe, D.; Evans, S. D.; Preece, J. A. *J. Mat. Chem.* **2007**, *17*, 5097-5110.

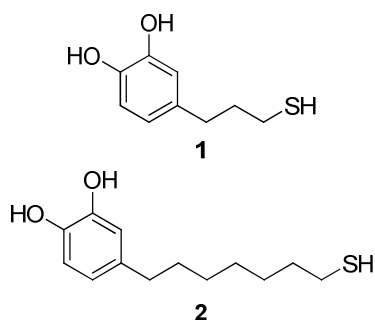
5.- Substitució d'un halogen per un grup tiol mitjançant hexametildisilanià $[(TMS)_2S]$ i fluorur de tetrabutilamoni (TBAF) seguit de tractament aquós (Esquema 2, ruta e).¹⁴



Esquema 2. Metodologies sintètiques habituals per a la introducció d'un grup tiol terminal.

1.3 Precedents sintètics de catecols funcionalitzats amb tiols terminals en el grup de recerca

En el moment d'inici d'aquest treball de recerca, ja contàvem en el nostre grup amb dos precedents sintètics de catecols substituïts amb cadenes alquíliques funcionalitzades amb tiols terminals. Ambdós compostos **1** i **2** (Esquema 3) van ser sintetitzats durant el Màster en Experimentació Química de Bruno Espès presentat al Setembre de 2010.¹⁵



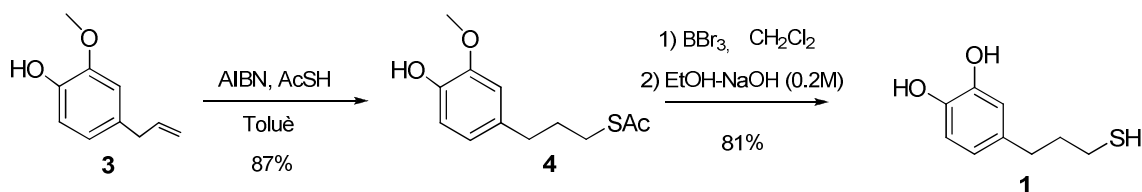
Esquema 3. Catecols funcionalitzats amb tiols terminals sintetitzats en el grup.

¹⁴ (a) Malkov, A. V.; Figlus, M.; Cooke, G.; Caldwell, S. T.; Rabani, G.; Prestly, M. R.; Kočovský, P. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1878-1883. (b) Zhu, J.; Kell, A. J.; Workentin, M. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4993-4996.

¹⁵ Espès, B. *Treball de Recerca*. Universitat Autònoma de Barcelona, **2010**.

1. Introducció

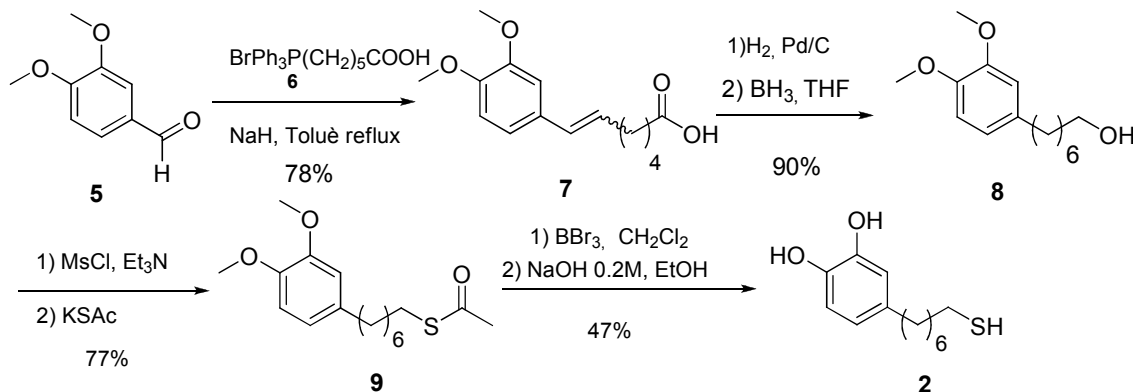
La síntesi del compost **1** es va realitzar mitjançant una seqüència sintètica de tres etapes partint del compost comercial eugenol **3** i amb un rendiment global proper al 70% (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesi del catecol **1** realitzada en el nostre grup.

La síntesi s'inicia amb una addició radicalària d'àcid tioacètic al doble enllaç terminal del compost comercial eugenol, **3** fent servir AIBN com a iniciador de radicals amb un rendiment del 87%. A continuació es desprotegeix el grup hidroxil amb un rendiment del 90% i s'hidrolitza en medi bàsic el tioacetat introduït al primer pas (89% de rendiment).

D'altra banda, també es va posar a punt la síntesi del catecol **2** en set etapes i amb un rendiment global del 25% partint del 3,4-dimetoxibenzaldehyd **5** (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesi del catecol **2** realitzada en el nostre grup de recerca.

En aquest cas, la síntesi presenta com a pas clau una reacció de Wittig entre l'aldehyd comercial **5**, que incorpora la funcionalitat catecol convenientment protegida, i l'ilur de fòsfor derivat de la cadena hidrocarbonada a introduir, que després cal elaborar fins a obtenir el tiol terminal.

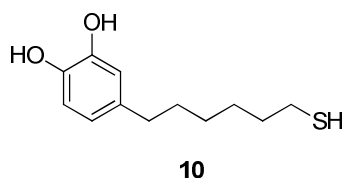
Cal assenyalar però, que aquesta metodologia sintètica va presentar problemes de reproductibilitat en alguna de les reaccions. Per tant, quedava encara pendent desenvolupar una ruta sintètica per a l'obtenció d'un catecol substituït en la posició quatre per una cadena alquílica de sis o set carbonis amb la funcionalitat tiol terminal.

2. OBJECTIUS

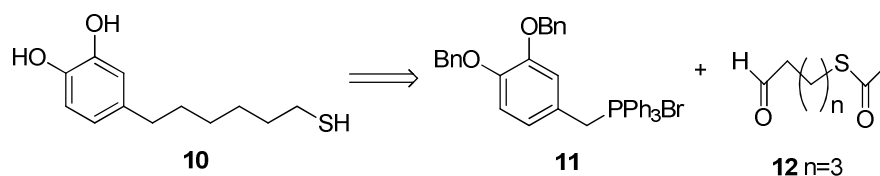
Tal i com s'ha esmentat al llarg de la introducció, el treball que es presenta en aquesta memòria corresponent al mòdul d'Iniciació a la recerca i Treball fi de Màster del Màster Universitari de Ciència i Tecnologia Químiques s'emmarca dins d'un projecte d'investigació multidisciplinari entre el nostre grup de recerca i el grup *Nanostructured Functional Materials* (NanosFun) dirigit pel Doctor Daniel Ruiz-Molina del CIN2, amb l'objectiu de desenvolupar nous materials bioinspirats basats en la funcionalitat catecol convenientment substituïda.

En aquest treball en concret, es plantegen els objectius següents:

- La síntesi del nou compost tipus catecol **10** que incorpora en la seva estructura una cadena alquílica de sis àtoms de carboni acabada en la funcionalitat tiol, amb l'objectiu de poder desenvolupar més endavant nous materials adhesius basats en superfícies o nanopartícules d'or.



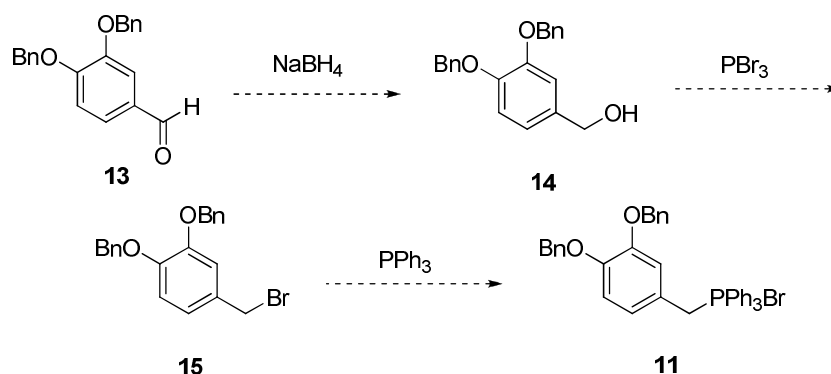
- A més a més, el plantejament de la síntesi s'ha realitzat de forma que l'etapa clau és una reacció de Wittig entre l'ilur derivat de la sal de fosfoni **11** i l'aldehid **12**. Amb això es pretén trobar un mètode general per a l'obtenció de tota una família de compostos similars a **10** que tinguin com a intermedi comú el compost **11**.



3. RESULTATS I DISCUSSIÓ

3.1. Síntesi del 4-(6'-mercaptohexil)catecol, **10** via l'intermedi tioacetat de 6-[3,4-bis(benziloxi)fenil]-5-hexenil, **18**

Com ja s'ha indicat en l'apartat anterior, per a l'obtenció del catecol objectiu **10** es va proposar una síntesi de tipus convergent, l'etapa clau de la qual consistia en una reacció de Wittig entre l'ilur derivat d'**11** i l'aldehid **12**. La síntesi del compost **11**, que es troba descrita a la bibliografia i havia estat reproduïda prèviament per la doctorand Rosa Miralles del nostre grup de recerca, parteix del compost comercial 3,4-dibenziloxibenzaldehyd, **13**.¹⁶ Aquest compost es redueix amb borhidruir de sodi per a obtenir l'alcohol corresponent **14** i a continuació el grup hidroxil es substitueix per un àtom de brom mitjançant tribromur de fòsfor. Per últim, el compost bromat **15** es fa reaccionar amb trifenilfosfina a reflux per obtenir la sal de fosfoni corresponent, **11** (Esquema 6).

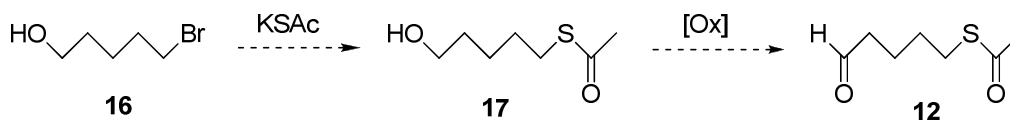


Esquema 6. Síntesi descrita per a l'obtenció del l'intermedi **11**.

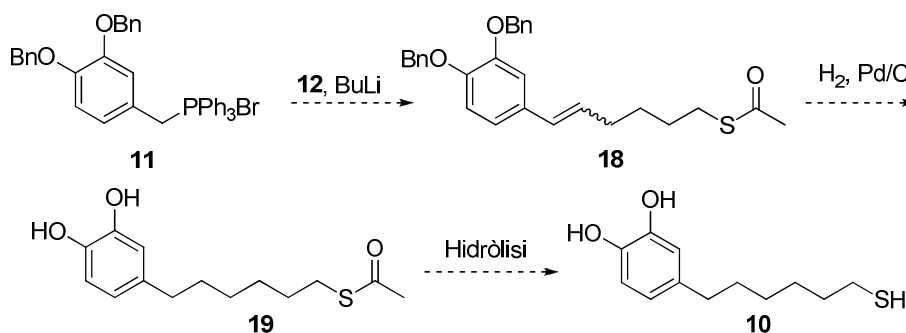
D'altra banda, es va plantejar la síntesi de la cadena que s'havia d'incorporar a la reacció de Wittig. La construcció de la cadena partiria del compost comercial 5-bromo-1-pentanol, **16** i el primer pas consistiria en la substitució de l'àtom de brom per part de l'anió tioacetat, obtenint-se el compost **17**.¹⁷ A continuació l'alcohol s'oxidaria a aldehid obtenint-se el compost **12** (Esquema 7).

¹⁶ Venkateswarlu, S.; Satyanarayana, B.; Sureshababu, C. V.; Subbaraju, G. V. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2003**, *67*, 2463-2466.

¹⁷ Wijtmans, M.; Rosenthal, S. J.; Zwanenburg, B.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11720-11726.

Esquema 7. Síntesi proposada per a l'aldehid **12**.

Tal i com s'ha esmentat anteriorment, l'etapa clau d'aquesta síntesi consistiria en la reacció de Wittig entre l'ilur generat a partir de la sal de fosfoni **11** i l'aldehid **12**. A la bibliografia apareixen descrites reaccions d'aquest tipus, amb sals de fosfoni molt similars a la que es vol utilitzar, amb rendiments de la corresponent mescla d'olefines (*Z*) i (*E*) que oscil·len entre el 80 i el 40%.^{16,18} A continuació, la mescla d'olefines isomèriques prèviament obtinguda es sotmetria a condicions d'hidrogenació sota catàlisi de pal·ladi per tal d'aconseguir en un sol pas la reducció del doble enllaç i la desprotecció dels hidroxils, obtenint-se el catecol **19**. Per últim, s'hidrolitzaria en medi bàsic el tioacetat introduït prèviament, per tal d'obtenir el compost desitjat, **10** (Esquema 8).

Esquema 8. Ruta sintètica proposada per a l'obtenció del catecol objectiu, **10**.

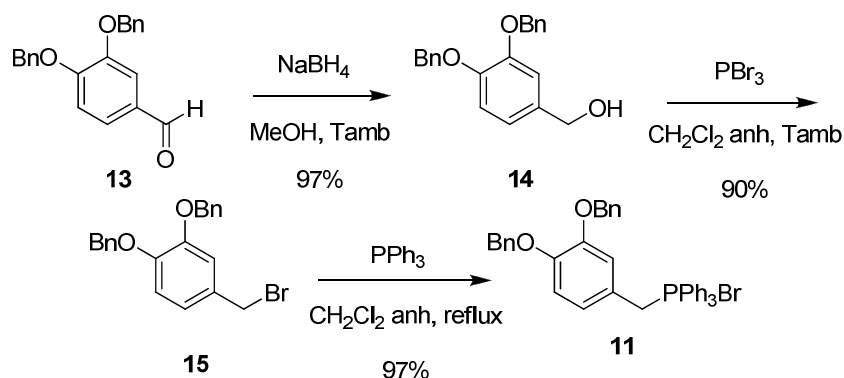
3.1.1. Síntesi de la sal de fosfoni **11**

La síntesi de l'intermedi **11** va poder ser reproduïda de forma molt similar a com es trobava descrita en la bibliografia (Esquema 9).¹⁵ Es va iniciar amb la reducció del compost comercial 3,4-dibenziloxibenzaldehyd **13** a alcohol amb borhidrur de sodi i es va obtenir el compost **14** amb un 97% de rendiment.

¹⁸ a) Sun, B.; Yuan, H.; Xi, G.; Ma, Y.; Lou, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4981-4989. b) Kong, Y.; Grembecka, J.; Edler, M.C.; Hamel, E.; Mooberry, S.L.; Sabat, M.; Rieger, J.; Brown, M. L. *Chemistry & Biology* **2005**, *12*, 1007-1014. c) Alonso, F.; Riente, P.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *34*, 6034-6042. d) Motoshima, K.; Noguchi-Yachide, T.; Sugita, K.; Hashimoto, Y.; Ishikawa, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5001-5014.

A continuació es va procedir a la obtenció del bromur de benzil **15** a partir de l'alcohol **13** obtingut prèviament fent-lo reaccionar amb tribromur de fòsfor en condicions anhidres. El producte es va obtenir amb un 90% de rendiment.

Per últim, el compost **15** es va tractar amb trifenilfosfina a reflux per a obtenir la sal de fosfoni **11** amb un 97% de rendiment.

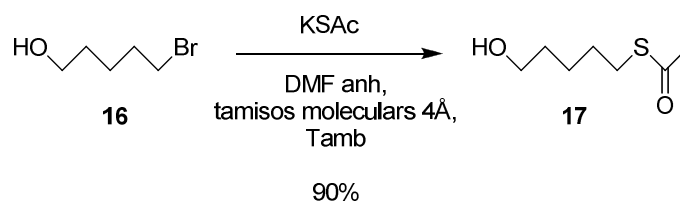


Esquema 9. Síntesi de la sal de fosfoni, **11**.

Així doncs, la sal de fosfoni **11** es va obtenir en tres passos amb un rendiment global del 83%. Val a dir que en cap de les etapes sintètiques va ser necessària la purificació del producte mitjançant cromatografia en gel de sílice, sino que els crús de reacció es van poder fer servir directament en les posteriors etapes.

3.1.2. Substitució de l'àtom de brom a **16** per part de l'anió tioacetat

L'obtenció de la cadena funcionalitzada en forma de tiol protegit es va iniciar amb la substitució del brom present en el producte comercial 5-bromo-1-pentanol, **16** per part de l'anió tioacetat (Esquema 10). Amb aquest fi, l'alcohol comercial es va addicionar sobre una solució de tioacetat de potassi en dimetilformamida anhidra en presència de tamisos moleculars i la solució es va agitar a temperatura ambient sota atmosfera inert durant 24 hores. Un cop realitzat el tractament de la reacció, es va obtenir el compost desitjat amb un 90% de rendiment sense que fos necessari realitzar més purificació.



Esquema 10. Introducció del tioacetat a la cadena alquílica.

En l'espectre d' ^1H -RMN del compost obtingut s'observa com el triplet corresponent als protons del carboni que suportava l'àtom de brom es desplaça de 3.4 a 2.9 ppm. A més s'observa l'aparició d'un singlet a δ 2.3 ppm, que correspon als protons del grup metil del tioacetat. La resta de senyals es desplacen lleugerament a camps més alts (Figura 6).

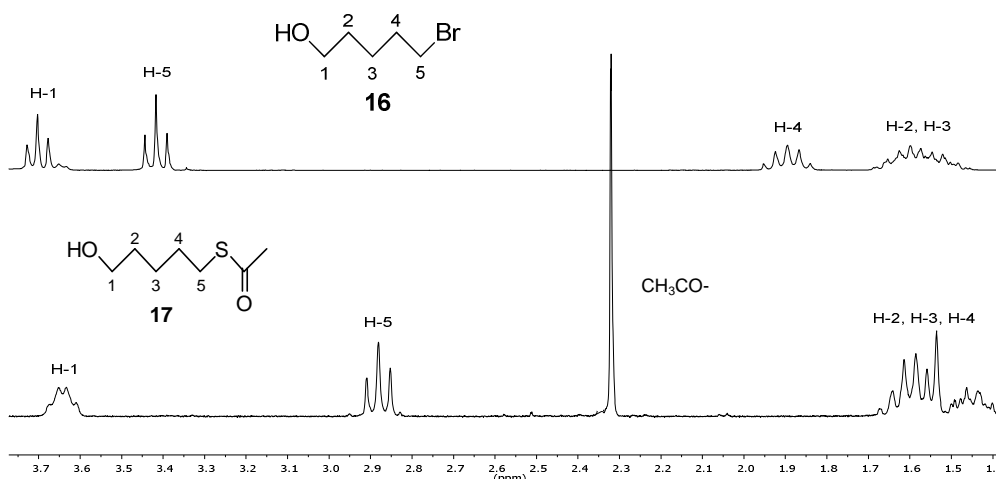
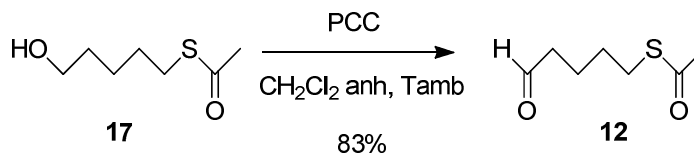


Figura 6. Ampliació dels espectres ^1H -RMN, del compost comercial **16** (superior) i el producte de la reacció, **17** (inferior).

3.1.3. Oxidació de l'alcohol **17** a aldehyd

Per al següent pas de la síntesi, es van provar dues metodologies clàssiques per a l'obtenció d'aldehyds a partir d'alcohols primaris. En primer lloc es va utilitzar el periodinà de Dess-Martin, però el rendiment màxim que va proporcionar aquesta metodologia va ser del 20%, probablement degut al tractament aquós que requereix. Així doncs, es va decidir realitzar la reacció fent servir clorocromat de piridini (PCC) com a oxidant (Esquema 11). En aquest cas, els resultats van ser molt més satisfactoris, ja que la reacció es va donar de forma complerta i l'aldehyd **11** es va obtenir amb un 83% de rendiment.

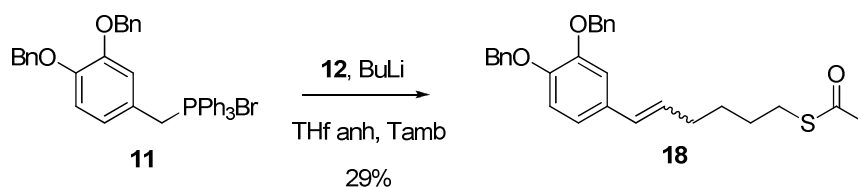


Esquema 11. Oxidació de l'alcohol primari de **17** a aldehyd.

En l'espectre d' $^1\text{H-RMN}$, s'observa clarament que l'oxidació es produeix degut a l'aparició d'un senyal a 9.8 ppm, característic de l'aldehid. A més, desapareix el senyal corresponent als protons del carboni que suportava l'alcohol i apareix un doble triplet a 2.4 ppm que correspon als protons en posició alfa respecte l'aldehid.

3.1.4. Reacció de Wittig entre 11 i 12

En aquest punt de la síntesi, convergeixen les dues vies en una reacció de Wittig per a l'obtenció de la mescla d'olefines (*Z*)- i (*E*)-**18**. Per a dur a terme la reacció, primer es va generar l'ilur de fòsfor d'**11** fent servir 1.6 equivalents de butil liti com a base, tal i com es troba descrit a la bibliografia.^{16,18c} Sobre aquest, es va afegir l'aldehid **11**. En el nostre cas, la reacció va donar lloc a una mescla complexa de productes però no es va recuperar cap dels dos materials de partida. La mescla d'olefines (*Z*)- i (*E*)-**18** es va obtenir en una proporció aproximadament 1:1 amb un rendiment del 29% (Esquema 12).



Esquema 12. Acoblament de Wittig entre els compostos **11** i **12**.

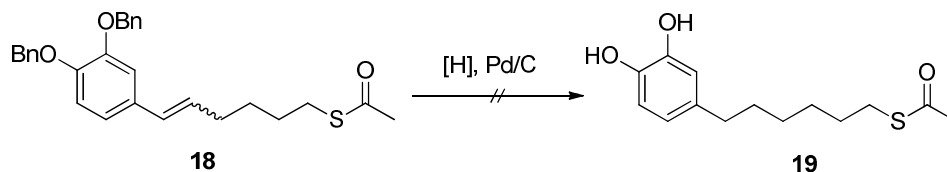
En aquest punt, quedava clar que calia millorar el rendiment d'aquesta reacció, però es va decidir realitzar els següents passos de la síntesi per a assegurar-nos de que funcionaven abans d'optimitzar-la.

3.1.5. Hidrogenació de la mescla d'olefines (*Z*)- i (*E*)-**18**

El següent pas de la síntesi consistia en la hidrogenació de la mescla d'olefines obtinguda en la reacció anterior. Donat que els hidroxils presents al compost es trobaven protegits en forma de grups benziloxi, en aquest pas s'aconseguiria reduir el doble enllaç alhora que es desprotegien els alcohols.

Amb aquest fi es van provar dues metodologies que ja s'havien fet servir prèviament al grup amb resultats molt satisfactoris. En primer lloc es va fer servir formiat amònic per a generar hidrogen *in-situ* i pal·ladi sobre carboni com a catalitzador. La reacció no va proporcionar el producte hidrogenat, sino que es va recuperar invariable l'olefina de partida protegida. Com a alternativa es va fer servir hidrogen a pressió de tres atmosferes amb pal·ladi sobre carboni com a catalitzador,

incloent també traces d'àcid acètic. En aquest cas la reacció tampoc va funcionar i es va tornar obtenir el material de partida inalterat (Esquema 13).

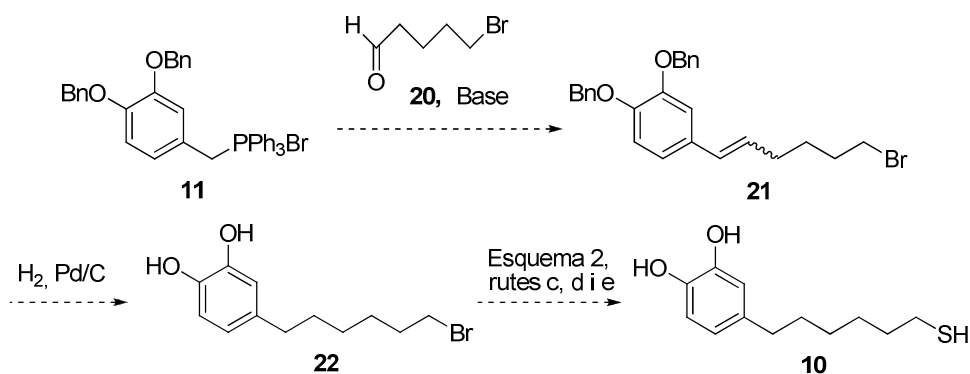


Esquema 13. Hidrogenació de la mescla d'isòmers obtinguda en la reacció de Wittig.

Tot i que en el plantejament de la síntesi s'havia previst que la protecció del tiol en forma de tioacetat evitaria que aquest enverinés el catalitzador inactivant-lo, en el nostre cas sembla que es produeix aquest efecte i per això la hidrogenació no funciona. Així doncs, en vista dels resultats es va decidir buscar una via sintètica alternativa en la que el sofre s'introdueix al final de la síntesi de forma que no afectés els passos previs.

3.2 Síntesi alternativa per a l'obtenció del 4-(6'-mercaptohexil)catecol, **10**

Donat que la primera síntesi plantejada va resultar no ser adient per a l'obtenció del producte desitjat degut a la presència de la unitat de tioacetat, es va plantejar una nova síntesi en que la introducció del sofre es realitzés al final de la matèria. El nou plantejament es va enfocar de forma molt similar al primer, amb la reacció de Wittig com a etapa clau de la síntesi, fent servir la mateixa sal de fosfoni **11** que en el primer cas i partint del 5-bromo-1-pentanol **16** per a l'obtenció de la cadena (Esquema 14).

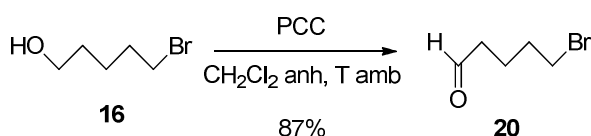


Esquema 14. Ruta alternativa proposada per a l'obtenció del compost objectiu, **10**.

En aquest cas, es va decidir mantenir el brom a la cadena i fer servir en la reacció de Wittig el 5-bromo-1-pentanal, **20** obtingut per oxidació del compost comercial **16**. Un cop obtingut l'aldehid, es realitzaria la reacció de Wittig en condicions similars a les utilitzades en la primera via sintètica. A priori, es va descartar que la presència de l'àtom de brom a l'aldehid suposés un impediment per al bon funcionament de la reacció, ja que a la bibliografia es troben diversos exemples de reaccions similars.¹⁹ Després de l'acoblament de Wittig, la mescla d'olefines isomèriques obtinguda s'hidrogenaria, aconseguint-se en un sol pas la reducció del doble enllaç i la desprotecció dels hidroxils per a obtenir l'intermedi **21**. Per últim, es substituiria el bromur per la funcionalitat tiol terminal fent servir alguna de les metodologies exposades a l'apartat 1.2.

3.2.1. Oxidació del 5-bromo-1-pentanol a l'aldehid **20**

Per a l'obtenció de l'aldehid a partir de l'alcohol comercial **16** es van provar tres metodologies d'oxidació clàssiques: el periodinà de Dess-Martin, la metodologia de Swern i el PCC, sent la darrera la que va donar millors rendiments.



Esquema 15. Oxidació de l'alcohol **16** per a obtenir l'aldehid **20**.

Tal i com succeïa amb la oxidació realitzada en l'anterior síntesi, l'aparició d'un senyal propi de l'aldehid a δ 9.77 ppm, juntament amb el desplaçament del senyal corresponent als protons alfa-carbonílics, ens indica clarament que s'ha donat la reacció.

3.2.2. Reacció de Wittig entre **11** i **20**. Obtenció de la mescla d'olefines (*Z*)- i (*E*)-**21**

El següent pas de la síntesi consistia en un acoblament de tipus Wittig entre l'aldehid obtingut en el pas anterior i l'ilur derivat de la sal de fosfoni que s'havia sintetitzat prèviament (apartat 3.1.1). En una primera aproximació es van fer servir les condicions descrites a la bibliografia per a reaccions similars.¹⁶ Així doncs, la primera prova es va realitzar addicionant 1.6 equivalents de nBuLi sobre la sal de fosfoni

¹⁹ a) Lautens, M.; Paquin, J.; Piguel, S.; Dahlmann, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8127-8134. b) Miesch, M.; Miesch, L.; Horvatovich, P.; Burnouf, D.; Delincee, H.; Hartwig, A.; Raul, F.; Werner, D.; Marchioni, E. *Radiat. Phys. Chem.* **2002**, *65*, 233-239. c) Hunt, J. A.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1112-1124.

dissolta en THF per a generar l'ilur corresponent i a continuació es va addicionar l'aldehid **20**. Durant el transcurs de la reacció ja es va detectar per cromatografia en capa prima que la reacció donava una quantitat important de productes no desitjats. Tot i així, del cru de reacció es va poder aïllar mitjançant cromatografia en gel de sílice, la mescla d'olefines desitjada amb un rendiment del 26% (Esquema 16).



Esquema 16. Reacció de Wittig entre l'ilur d'**11** i l'aldehid **20**.

A més, la fracció més important de producte no desitjat aïllada de la columna cromatogràfica corresponia al producte de reducció de la sal de fosfoni, **23**. Aquest producte es va identificar, en primer lloc pel seu espectre d'¹H-RMN (Figura 7) i posteriorment es va confirmar la seva estructura mitjançant altres dades espectroscòpiques (veure part experimental, apartat 5.5).

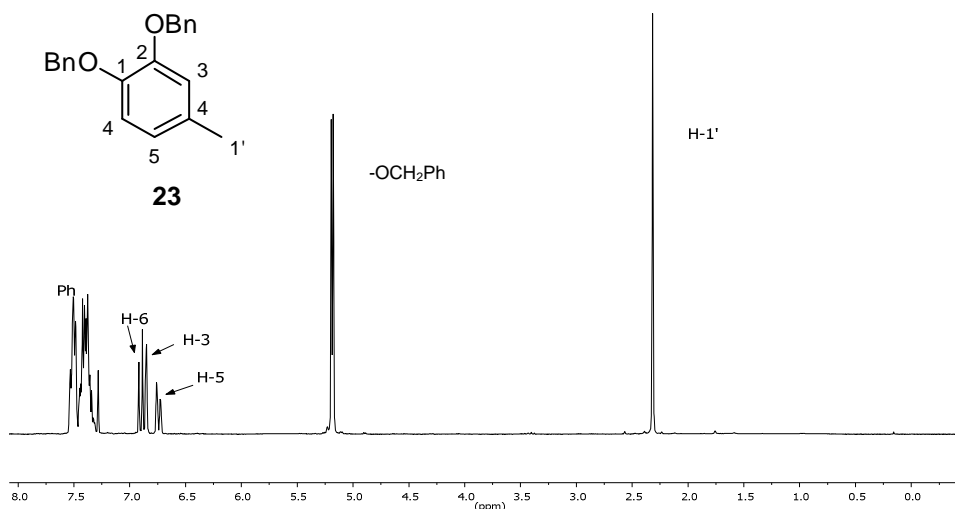


Figura 7. Espectre d'¹H-RMN del subproducte majoritari obtingut en la reacció de Wittig.

Així doncs, es va decidir realitzar un estudi duent a terme la reacció en diferents condicions per a intentar augmentar al màxim el rendiment alhora que es minimitzés la formació del compost **23** (Taula 1).

Taula 1. Proves realitzades per a la millora de la reacció de Wittig.

Entrada	Base	Equivalents de base	Temperatura	Rendiment (%)	Relació (21:23)
1	BuLi	1.5	T amb	26	1:2.6
2	BuLi	1.5	-25°C	-- ^a	1:6
3	BuLi	1.3	T amb	40	2.1:1
4	BuLi	1.3	40°C	35	1:1
5	BuLi	2.0	T amb	-- ^a	1:1.2
6	KHMDS	1.1	T amb	28	2.8:1
7	LiHMDS	1.4	T amb	40	1:1.6

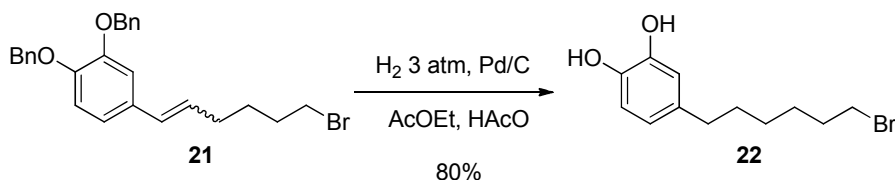
^a En aquests casos, l'espectre d'¹H-RMN del cru indicava que el producte desitjat era molt minoritari i es va decidir no purificar-lo.

En primer lloc es va decidir variar els equivalents de butil liti que es feien servir com a base i també la temperatura a la qual es duia a terme la reacció (Taula 1, entrades 1-5). En aquestes proves es va observar que la disminució dels equivalents de base feia augmentar el rendiment de la reacció alhora que disminuïa la proporció de subproducte format en relació a la mescla d'olefines desitjada, mentre que un augment dels equivalents de base afavoria la formació d'una major varietat de subproductes. D'altra banda, si la reacció es duia a terme a baixa temperatura, s'obtenia una quantitat encara més elevada del compost **23**. En segon lloc, es va intentar fer servir una base no nucleòfila que, creïem, podria minimitzar la quantitat de subproducte formada. Es va intentar, doncs, fer servir sals de bis(trimetilsilil)amina (HMDS) tant de liti com de potassi (Taula 1, entrades 6 i 7). Aquestes proves no van aconseguir millorar el resultats obtinguts fent servir butil liti com a base però sí que van reduir notablement la varietat de subproductes que es generaven a la reacció. Així es va trobar que les condicions que proporcionaven millor rendiment i una menor proporció del compost **23** en relació amb la mescla d'olefines desitjada eren 1.3 equivalents de butil liti a temperatura ambient. D'aquesta forma, el rendiment de la reacció era d'un 40%, obtenint-se una mescla 1:1.1 de les olefines (*E*)- i (*Z*)-**21**.

3.2.3. Hidrogenació de la mescla d'olefines

Un cop aconseguida la mescla d'isòmers (*E*)- i (*Z*)-**21** de la olefina, el següent pas consistia en la hidrogenació d'aquesta mescla. D'aquesta forma, es preveia reduir el doble enllaç alhora que s'alliberaven els hidroxils protegits per grups benzils. En primer lloc es va realitzar la hidrogenació fent servir formiat amònic per a generar hidrogen *in-situ* i amb pal·ladi suportat sobre carboni com a catalitzador. Aquesta

metodologia va generar el producte desitjat juntament amb un subproducte, obtenint-se un rendiment del 60% per al compost **22**. Per intentar millorar el rendiment es va dur a terme la reacció amb hidrogen molecular a pressió de tres atmosferes i en presència de traces d'àcid acètic amb el mateix catalitzador. En aquest cas, no es va detectar la presència de cap subproducte i, un cop purificat el cru, es va obtenir el compost reduït amb un 80% de rendiment (Esquema 17).



Esquema 17. Hidrogenació de la mescla d'olefines (*E*)- i (*Z*)-**21**.

En l'espectre d'¹H-RMN del compost obtingut s'observa com desapareixen els senyals corresponents als protons olefínics, així com els senyals aromàtics i metilènics propis del grup protector dels hidroxils. D'altra banda, apareix un triplet a δ 2.49 ppm corresponent als protons en posició benzílica i la resta de senyals corresponents als protons de la cadena alquíllica es desplacen lleugerament a camps més alts (Figura 8).

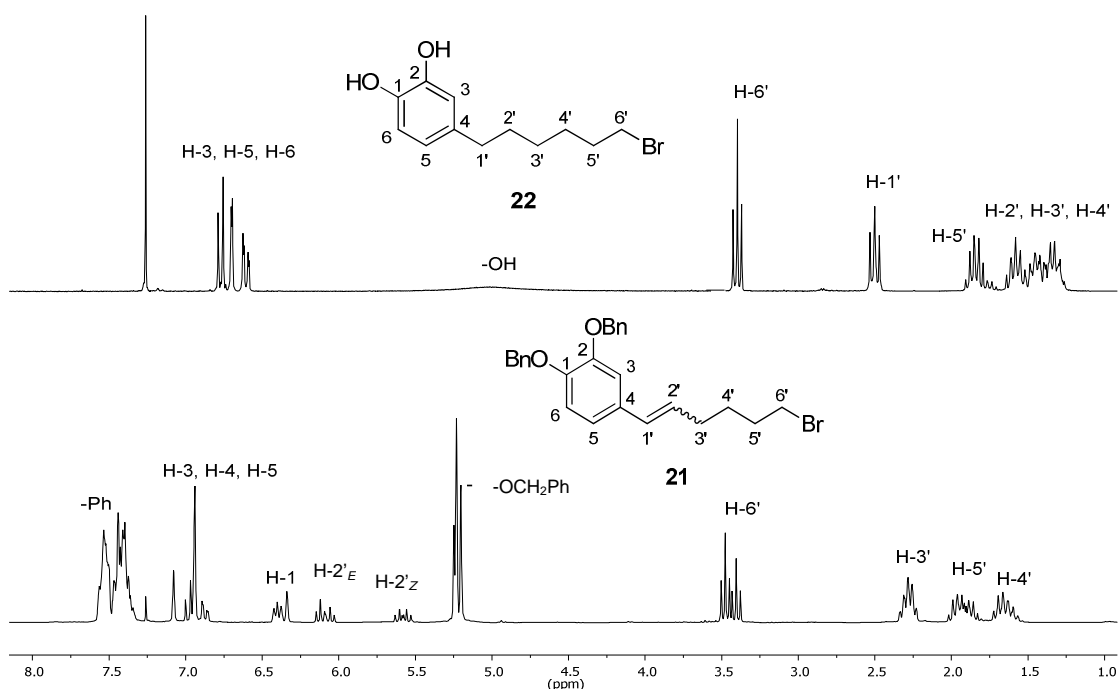


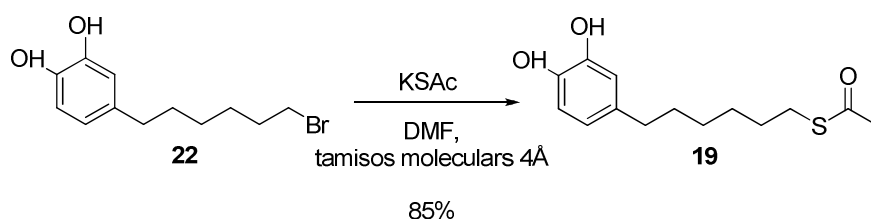
Figura 8. Espectres ¹H-RMN de la mescla d'olefines (*E*)- i (*Z*)-**21** (inferior) i del producte hidrogenat **22** (superior).

3.2.4 Introducció de la funcionalitat tiol

El darrer pas de la síntesi consistia en l'intercanvi de l'àtom de brom terminal per la funcionalitat tiol. Amb aquest fi es van assajar tres de les metodologies esmentades a l'apartat 1.2 (Esquema 1, rutes c, d i e).

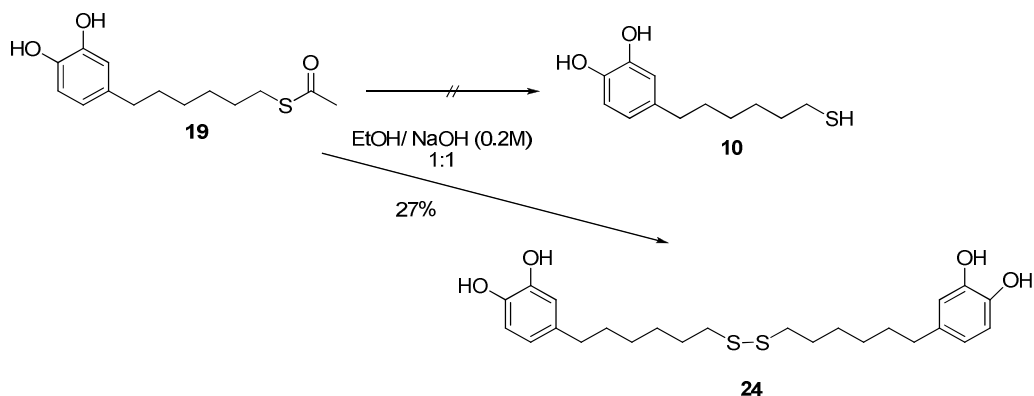
En una primera aproximació, es va fer servir tiourea com a font de sofre a reflux d'acetonitril i seguidament es va realitzar la hidròlisi de l'intermedi.¹³ Malauradament, aquesta metodologia va produir la degradació del material de partida. D'altra banda, es va intentar la introducció del grup tiol mitjançant hexametildisilatià i fluorur de tetrabutilamoni.¹⁴ Amb aquesta metodologia, tal i com va ocórrer més tard amb d'altres metodologies, es va obtenir el dímer corresponent al producte desitjat, **24** amb un 17% de rendiment.

Per últim, es va assajar la opció utilitzada en la síntesi plantejada en primer lloc.^{11b-c,12} Així, es va tractar el bromur d'alquil **22** amb tioacetat de potassi en DMF anhidra i es va comprovar per ressonància magnètica de protó que s'havia introduït la unitat de tioacetat. El desplaçament del triplet corresponent als protons del carboni en posició alfa respecte al sofre juntament amb l'aparició del singlet propi del grup metil del tioacetat a δ 2.33 ppm indiquen que s'ha donat la substitució. En aquest pas es va aconseguir un rendiment del 85%.



Esquema 18. Reacció de substitució del brom pel grup tioacetat.

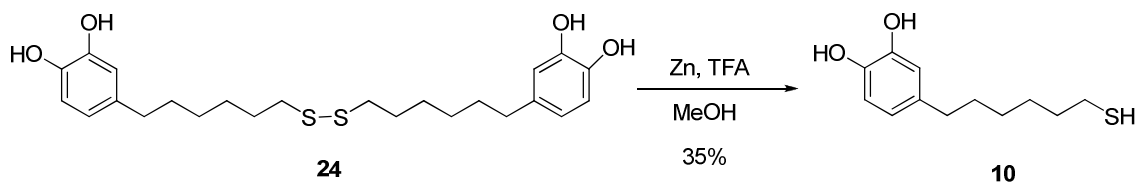
A continuació, es va dur a terme la hidròlisi del tioacetat. En treballs sintètics previs realitzats en el nostre grup de recerca es va trobar que els millors resultats s'obtenien quan la hidròlisi es realitzava amb una mescla 1:1 d'etanol i hidròxid sòdic 0.2M a temperatura ambient.



Esquema 19. Hidròlisi del tioacetat.

La hidròlisi es va dur a terme en quatre hores però el producte que es va obtenir no va ser el compost objectiu **10** sinó el disulfur corresponent **24** (Esquema 19). En síntesis anteriors realitzades al grup s'havia observat la presència d'aquest tipus de compostos com a subproducte de la reacció d'hidròlisi però en cap cas com a únic producte.

Així doncs, es va procedir a la reducció de l'enllaç S-S en el si de metanol fent servir zinc metàl·lic com a reductor i en presència d'àcid trifluoroacètic.²⁰ Tot i que la reacció no es dona completament i es recupera producte de partida, aquest mètode va permetre obtenir el compost objectiu **10** amb un 35% de rendiment considerant el material de partida recuperat (Esquema 20).



Esquema 20. Reducció de l'enllaç S-S.

En l'espectre d'¹H-RMN del producte obtingut s'observa com el triplet corresponent als protons que es troben units al carboni que suporta el sofre es desplaça fins a solapar-se amb el senyal dels protons benzílics.

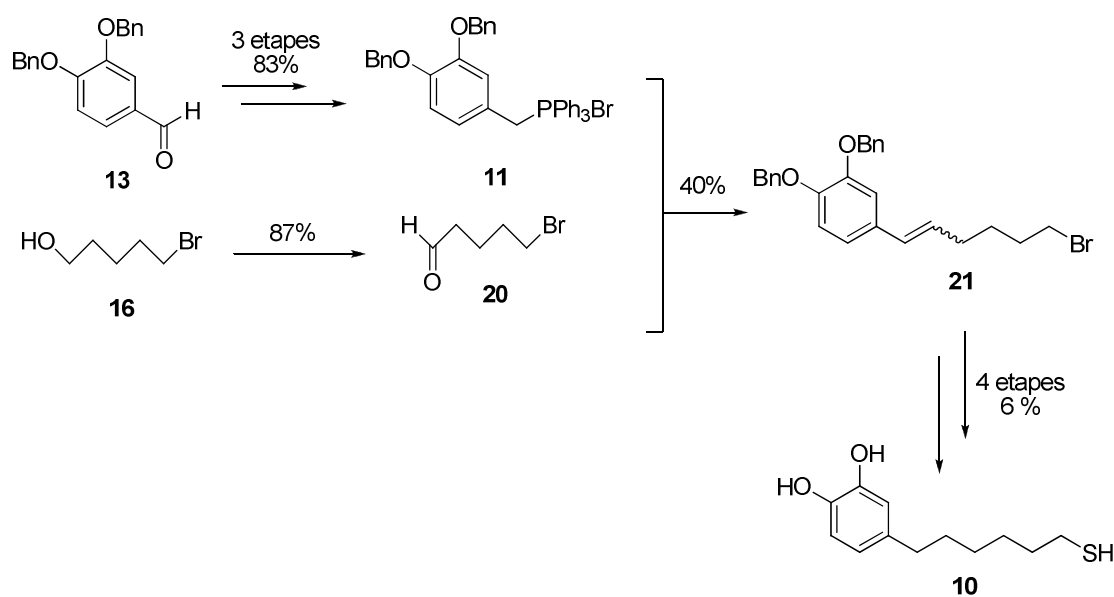
En resum s'ha obtingut el compost objectiu **10** en 9 etapes amb un rendiment global del 2%. Val a dir que, per falta de temps, les tres últimes reaccions s'han realitzat un únic cop i amb quantitats inferiors als quaranta mil·ligrams de material de partida i s'espera que els rendiments d'aquestes millorin quan s'augmenti l'escala de treball. De fet, el rendiment global fins a l'obtenció de l'intermedi **19** és del 23%.

²⁰ Shestopalov, A. A.; Clark, R. L.; Toone, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13818-13819.

4. CONCLUSIONS

En el present treball s'ha aconseguit la síntesi del compost objectiu **10**, un nou compost tipus catecol que incorpora en la seva estructura una cadena de sis àtoms de carboni acabada en la funcionalitat tiol. La finalitat és fer servir aquest compost com a recobriment en el desenvolupament de nous materials adhesius bioinspirats i basats en superfícies o nanopartícules d'or.

La síntesi s'ha dut a terme en nou etapes amb un rendiment global del 2% partint del compost comercial 3,4-dibenziloxibenzaldehyd, **13**.



Esquema 21. Síntesi desenvolupada per a l'obtenció del catecol objectiu, **10**.

Tenint en compte que els darrers tres passos de la síntesi han estat realitzats un sol cop i amb quantitats molt petites de material de partida, s'espera que el rendiment d'aquestes etapes millori substancialment un cop s'augmenti l'escala de treball i s'optimitzin les condicions.

5. PART EXPERIMENTAL

Materials i mètodes de caracterització estructural

Espectroscòpia de Ressonància Magnètica Nuclear

Els espectres de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN) han estat enregistrats al *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*. Els espectres de protó de 250 MHz i carboni 63 MHz han estat enregistrats amb un aparell *Bruker DPX250*, els espectres de protó de 360 MHz i carboni 91 MHz amb un aparell *Bruker DPX-360* i els espectres de protó de 400 MHz i carboni de 100.6 MHz amb un aparell *Bruker AVANCEIII-400*. Tots ells han estat enregistrats a una temperatura de 298 K. Els desplaçaments es donen en δ (ppm), utilitzant com a referència interna el propi dissolvent residual no deuterat. Les abreviatures utilitzades per descriure les multiplicitats dels senyals observats són: s (singlet), dd (doble doblet), dt (doble triplet), t (triplet), td (triple doblet), qd (quàdruple doblet), m (multiplet) i J per indicar la constant d'acoblament.

Espectrometria de masses

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

Espectroscòpia d'infraroig

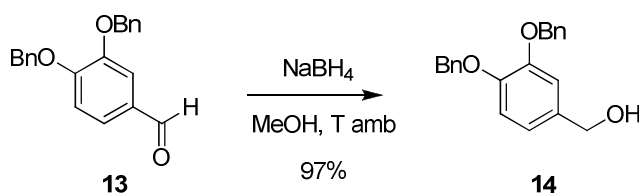
Els espectres d'infraroig (IR) han estat enregistrats amb un espectrofotòmetre model Tensor 27 (*Bruker*) equipat amb un accessori ATR model MKII Golden Gate (*Specac*) amb finestra de diamant amb una sola reflexió.

Punt de fusió

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

Cromatografia

Les cromatografies en capa fina han estat efectuades sobre cromofolis *Alugram Sil G/UV254* de 0.25 mm de gruix. El revelat de les mateixes s'ha realitzat sota una làmpada d'ultraviolat a 254 nm i/o amb una solució reveladora de KMnO_4 i NaOH o d'anisaldehyd en àcid sulfúric. Les cromatografies en columna s'han realitzat seguint la tècnica flash, emprant gel de sílice de 230-400 mesh com a fase estacionària. La fase mòbil s'indica en cada cas.

5.1 Obtenció del [3,4-bis(benziloxi)fenil]metanol, **14**

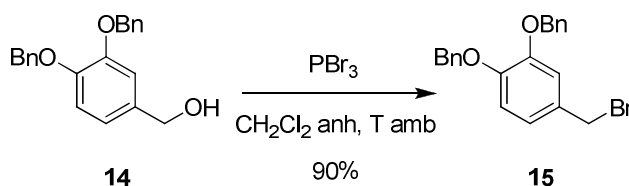
En un baló de 250 mL proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 5.03 g (15.8 mmols) de 3,4-dibenziloxibenzaldehyd i es dissolen en 72 mL de metanol. La solució es refreda a 0 °C en un bany d'aigua i gel i s'hi afegeix, en petites porcions, NaBH₄ (1.6 g, 2.7 equivalents). La mescla es deixa agitant en el bany de gel durant deu minuts, seguidament es retira el bany i es deixa en agitació a temperatura ambient.

L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia en capa prima fent servir com a eluent una mescla d'hexà/acetat d'etil 1:1. La reacció s'atura quatre hores després afegint 30 mL de solució saturada de NaHCO₃ diluïda en 30 mL d'aigua i es realitzen quatre extraccions amb 30 mL de cloroform, les fraccions orgàniques s'ajunten, s'assequen amb MgSO₄ i s'evaporen a pressió reduïda.

S'obtenen 4.9 g (15.26 mmols) de [3,4-bis(benziloxi)fenil]metanol en forma de sòlid blanc¹⁶ (97% de rendiment).

Dades espectroscòpiques del [3,4-bis(benziloxi)fenil]metanol, **14**

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H: aromàtics benzil), 7.41-7.7.27 (m, 6H: aromàtics benzil), 7.00 (s, 1H: H-3), 6.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H: H-6), 6.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H: H-5), 5.16 (s, 4H: -OCH₂Ph), 4.55 (s, 2H: H-1'), 1.82 (singlet ample, 1H: -OH).

5.2 Síntesi del 1,2-bis(benziloxi)-4-(bromometil)benzè, **15**

En un matràs Schlenk de 250 mL proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 4.35 g (13.6 mmols) de **14** i el sistema es purga amb nitrogen. S'afegeixen 85 mL de clorur de metilè anhidre i la solució resultant es refreda a 0 °C en un bany d'aigua i gel. A continuació s'addicionen lentament 2.7 mL (28.7 mmols) de tribromur de fòsfor, es retira el bany de gel i la mescla es deixa en agitació sota nitrogen.

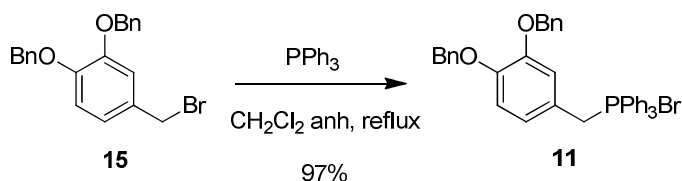
La reacció es segueix per cromatografia en capa prima fent servir com a eluent una mescla d'hexà /acetat d'etil 2:1. Passades tres hores ja no s'observa la presència de material de partida i la reacció s'atura afegint 65 mL d'aigua i agitant durant cinc minuts. La fase aquosa s'extreu tres cops amb 63 mL de cloroform, les fases orgàniques s'ajunten i es renten dos cops amb 40 mL de solució saturada de clorur sòdic. Seguidament la fracció orgànica s'asseca amb sulfat de magnesi, es filtra i s'evapora a pressió reduïda.

S'obtenen 4.57 g (11.92 mmols) del compost **15**²¹ (90% de rendiment).

Dades espectroscòpiques de 1,2-bis(benziloxi)-4-(bromometil)benzè, **15**

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.48 – 7.30 (m, 10H: aromàtics benzils), 7.00 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H: H-3), 6.92 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H: H-5), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H: H-6), 5.16 (s, 4H: -OCH₂Ph), 4.44 (s, 2H: H-1').

5.3 Síntesi de [3,4-bis(benziloxi)benzil](bromo)trifenilfosforà, **11**



En un matràs Schlenk de 250 mL proveït d'agitació magnètica, s'introdueixen 3.06 g (7.98 mmols) de **15** i 2.77g (10.58 mmols) de trifenilfosfina i es purga el sistema amb nitrogen. A continuació s'acobla un refrigerant de reflux al baló i tot el sistema es purga amb nitrogen. S'afegeixen 30 mL de clorur de metilè anhidre i la mescla es deixa en agitació a reflux sota nitrogen.

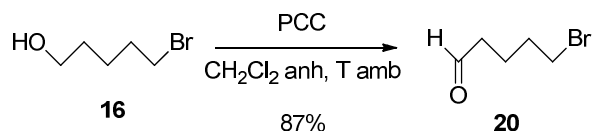
La reacció es segueix per cromatografia en capa prima que s'elueix amb una mescla d'hexà/ acetat d'etil 2:1. Al cap de quatre hores ja no s'observa presència de reactiu i s'atura el reflux. El dissolvent del cru s'evapora a pressió reduïda i el sòlid obtingut es renta amb èter dietílic, es filtra sobre una placa filtrant de porus petit i s'asseca.

S'obtenen 4.99 g (7.73 mmols) del compost **11**¹⁶ (97% de rendiment).

²¹ Thakkar, K.; Geahlen, R. L.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2950-2955.

Dades espectroscòpiques de [3,4-bis(benziloxi)benzil](bromo)trifenilfosforà, **11**

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7.79 – 7.65 (m, 10H: $-\text{PPh}_3$), 7.61 (dd, $J = 7.3, 3.6$ Hz, 5H: $-\text{PPh}_3$), 7.40 – 7.26 (m, 10H: aromàtics benzils), 6.89 (s, 1H: H-3), 6.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H: H-6), 6.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H: H-5), 5.38 (s, 1H: H-1'), 5.32 (s, 1H: H-1'), 5.06 (s, 2H: $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.80 (s, 2H: $-\text{OCH}_2\text{Ph}$).

5.4 Síntesi del 5-bromopentanal, **20**

En un matràs Schlenk de 50 mL proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 504 mg (2.34 mmols) de PCC i es purga el sistema amb nitrogen, seguidament s'addicionen 15 mL de clorur de metilè anhidre. Sobre la suspensió de PCC s'afegeixen amb xeringa 0.22 mL (1.82 mmols) de 5-bromo-1-pentanol prèviament purgats amb nitrogen i diluïts en 5 mL de clorur de metilè anhidre. La mescla de reacció s'agita sota atmosfera de nitrogen a temperatura ambient.

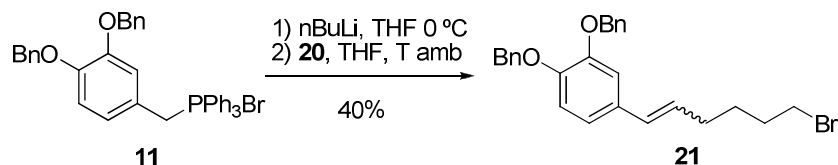
Tres hores més tard ja no s'observa alcohol de partida per cromatografia en capa prima (fase mòbil: hexà/ acetat d'etil, 4:1). S'afegeixen 20 mL d'èter dietílic sobre la mescla de reacció i s'agita la solució resultant durant 10 minuts. Posteriorment, es decanta la fase orgànica i el precipitat que queda en el baló es renta amb èter dietílic. Es redueix el volum de la fase orgànica a aproximadament la meitat, es filtra a través de Celite i el filtrat s'evapora al rotavapor.

S'obtenen 0.262 g (1.58 mmols) de 5-bromopentanal^{19b}, que suposen un 87% de rendiment.

Dades espectroscòpiques del 5-bromopentanal, **20**

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 9.78 (s, 1H: $-\text{CHO}$), 3.41 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H: H-5), 2.49 (td, $J = 6.9, 1.0$ Hz, 2H: H-2), 1.96 – 1.71 (m, 4H: H-3,4).

5.5 Síntesi de la mescla d'isòmers (*E*)- i (*Z*) de 1,2-bis(benziloxi)-4-(6-bromo-1-hexenil)benzè, **21**



En un matràs Schlenk de 10 mL proveït d'agitació magnètica, s'introdueixen 417 mg (0.646 mmols) del compost **11** i el sistema es purga amb nitrogen. La sal de fosfoni es dilueix en 3.8 mL de THF anhidre. La solució obtinguda es refreda a 0 °C en un bany d'aigua i gel i s'afegeixen 0.64 mmols de nBuLi (0.4 mL d'una dissolució 1.6M en hexà). La mescla es deixa en agitació sota nitrogen a 0 °C durant 90 minuts.

Paral·lelament s'introdueixen en un baló de 5 mL proveït d'agitació magnètica 83 mg (0.503 mmols) de 5-bromopentanal **20** i es purguen amb nitrogen. L'aldehid es dilueix en 1 mL de THF anhidre i s'addiciona al primer baló. Es retira el bany d'aigua i gel i la mescla de reacció es deixa en agitació sota nitrogen a temperatura ambient.

L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia en capa prima, fent servir com a fase mòbil una mescla d'hexà/acetat d'etil 9:1. La reacció s'atura afegint 5 mL d'aigua destil·lada i agitant deu minuts. La fase aquosa s'extreu tres cops amb 9 mL d'acetat d'etil, s'ajunten les fraccions orgàniques, s'assequen amb sulfat de magnesi i el dissolvent s'evapora al rotavapor. El cru es purifica mitjançant cromatografia en gel de sílice fent servir com a fase mòbil una mescla d'hexà/acetat d'etil 19:1 i un cop s'ha eluït el producte s'augmenta la polaritat de la fase mòbil (9:1). S'aïllen 0.152 g (0.34 mmols) de la mescla d'isòmers (*E*)- i (*Z*)-**21** en proporció 1:1.1 (40% de rendiment).

Mitjançant una segona cromatografia en gel de sílice utilitzant com a fase mòbil hexà amb un 3% d'èter dietílic es van poder obtenir quantitats analítiques dels dos isòmers per separat per a la seva caracterització.

Dades espectroscòpiques del (*Z*)-1,2-bis(benziloxi)-4-(6-bromo-1-hexenil)benzè, (*Z*)-**21**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (m, 4H: aromàtics benzils), 7.40 – 7.28 (m, 6H: aromàtics benzils), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H: H-6), 6.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H: H-3), 6.79 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H: H-5), 6.31 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H: H-1'), 5.51 (dt, *J* = 11.6, 7.2 Hz, 1H: H-2'), 5.18 (s, 4H: -OCH₂Ph), 3.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H: H-6'), 2.22 (qd, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 2H: H-3'), 1.89 – 1.78 (m, 2H: H-4'), 1.58 – 1.49 (m, 2H: H-5').

5. Part experimental

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 148.65 (C-2), 148.03 (C-1), 137.57, 137.51 (C-aromàtics benzils), 131.43 (C-4), 131.05 (C-2'), 129.14 (C-1'), 128.63, 127.93, 127.91, 127.46, 127.36 (C-aromàtics benzils), 122.35 (C-5), 116.22 (C-3), 115.02 (C-6), 71.58, 71.55 (-OCH₂Ph), 33.74 (C-6'), 32.45 (C-5'), 28.51 (C-4'), 27.66 (C-3').

Dades espectroscòpiques del (E)-1,2-bis(benziloxi)-4-(6-bromo-1-hexenil)benzè, (E)-21

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.49 – 7.41 (m, 4H: aromàtics benzils), 7.40 – 7.29 (m, 6H: aromàtics benzils), 6.99 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H: H-3), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H: H-6), 6.85 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H: H-5), 6.29 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H: H-1'), 6.01 (dt, *J* = 15.7, 6.9 Hz, 1H: H-2'), 5.16 (s, 2H: -OCH₂Ph), 5.14 (s, 2H: -OCH₂Ph), 3.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H: H-6'), 2.22 (qd, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 2H: H-3'), 1.96 – 1.87 (m, 2H: H-4'), 1.65-1.56 (m, 2H: H-5').

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 149.43 (C-2), 148.62 (C-1), 137.60, 137.58 (C-aromàtics benzils), 131.91 (C-4), 130.15 (C-2'), 128.63 (C-1'), 128.60, 127.95, 127.91, 127.57, 127.50 (C-aromàtics benzils), 119.82 (C-5), 115.65 (C-3), 113.12 (C-6), 71.75, 71.73 (-OCH₂Ph), 33.75 (C-6'), 32.41 (C-5'), 32.15 (C-3'), 28.09 (C-4').

EMAR (ESI+) *m/z*: Calculat per C₂₆H₂₇BrO₂: 475.1068 ([M+nNa]⁺, 100). Experimental: 475.1062 ([M+nNa]⁺, 100).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) 3031, 2925, 2857, 1735, 1601, 1023.

Dades espectroscòpiques del 1,2-bis(benziloxi)-4-metilbenzè, 23

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H: aromàtics benzils), 7.41 – 7.27 (m, 6H: aromàtics benzils), 6.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H: H-6), 6.80 (s, 1H: H-3), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H: H-5), 5.14 (d, *J* = 5.7 Hz, 4H: -OCH₂Ph), 2.27 (s, 3H: H-1').

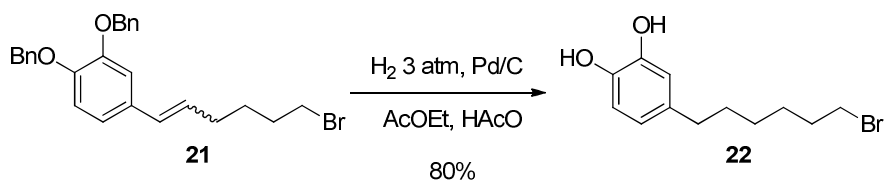
¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃): δ 149.09 (C-2), 146.94 (C-1), 137.74, 137.61 (C-aromàtics benzils), 131.59, 128.59, 128.56, 127.86, 127.82, 127.49, 127.47 (C-aromàtics benzils), 121.94 (C-5), 116.32 (C-3), 115.75 (C-6), 71.83, 71.43 (C-OCH₂Ph), 21.10 (C-1').

EMAR (ESI+) *m/z*: Calculat per C₂₁H₂₀O₂: 427.1356 ([M+nNa]⁺, 100). Experimental: 327.1349 ([M+nNa]⁺, 100).

Pf: 42-44 °C (cloroform)

IR (ATR): ν (cm⁻¹) 2919, 2873, 1719, 1588.

5.6 Síntesi del 4-(6'-bromohexil)catecol, 22



En un reactor de 25 mL adequat per a reaccions a alta pressió i proveït d'agitació magnètica, s'introdueixen 79 mg de la mescla d'olefines (E)- i (Z)-21, 40 mg de pal·ladi

sobre carboni al 10% en pes, 10 μL d'àcid acètic i 2.6 mL d'acetat d'etil. El recipient es purga i s'omple amb H_2 a tres atmosferes de pressió.

Passades 24 hores, es comprova mitjançant cromatografia en capa prima (hexà/acetat d'etil, 4:1) que encara queda producte parcialment hidrogenat. El Pd/C es filtra sobre Celite i es torna a repetir el procés, en aquest cas, la mescla de reacció es té sota hidrogen a tres atmosferes de pressió durant 6 hores més. El Pd/C es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru es purifica per cromatografia en gel de sílice fent servir com a fase mòbil hexà/èter dietílic 4:1. S'obtenen 37 mg (0.14 mmols) del producte hidrogenat **22** (80% de rendiment).

Dades espectroscòpiques del 4-(6'-bromohexil)catecol, **22**

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H: H-6), 6.70 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H: H-3), 6.61 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 1H: H-5), 5.47 (s ample, 2H: -OH), 3.40 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H: H-6'), 2.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H: 1'), 1.92 – 1.78 (m, 2H: H-5'), 1.66 – 1.50 (m, 2H: H-2'), 1.50 – 1.24 (m, 4H: H-3',4').

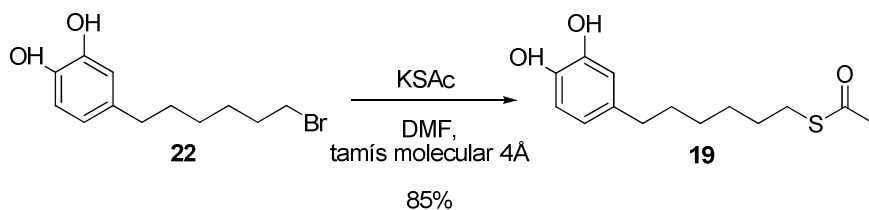
$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ 143.5 (C-2), 141.4 (C-1), 136.0 (C-4), 120.9 (C-5), 115.7, 115.4 (C-3,6), 35.1 (C-1'), 34.12 (C-6'), 32.85, 31.40 (C-2',5'), 28.4, 28.1 (C-3',4').

EMAR (ESI+) m/z : Calculat per $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Br}$: 271.0339 ($[\text{M}+\text{nNa}]^+$, 100). Experimental: 271.0345 ($[\text{M}+\text{nNa}]^+$, 100).

Pf: 45-49°C (metanol)

IR (ATR): ν (cm^{-1}) 3328, 2930, 2856, 1606, 1110.

5.7 Síntesi del 4-(7'-tioacetil)hexilcatecol, **19**



En un baló de 2 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 32 mg (0.28 mmols) de tioacetat de potassi i el sistema es purga amb nitrogen. A continuació s'hi afegeixen els tamisos moleculars prèviament activats i 35,2 mg (0.129 mmols) del compost **22** dissolts en 1,7 mL de DMF anhidra. La mescla de reacció es deixa agitant sota nitrogen a temperatura ambient.

La reacció es segueix per cromatografia en capa prima fent servir com a fase mòbil una mescla d'hexà/acetat d'etil 2:1. Passades sis hores la reacció ha acabat, s'afegeixen 10 mL d'aigua i la fase aquosa s'extreu amb acetat d'etil. Les fraccions

5. Part experimental

orgàniques s'ajunten, s'assequen amb sulfat de magnesi, es filtra i s'evapora el dissolvent al rotavapor.

S'obtenen 29.5 mg (0.11 mmols) del compost **19** (85% de rendiment).

Dades espectroscòpiques de 4-(6'-tioacetil)hexilcatecol, **19**

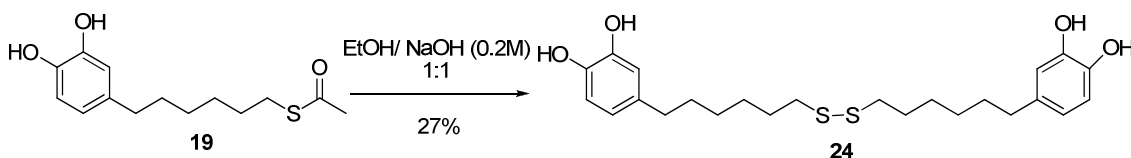
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 6.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H: H-6), 6.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H: H-3), 6.58 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H: H-5), 2.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H: H-6'), 2.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H: H-1'), 2.33 (s, 3H: -SC(O)CH₃), 1.65 – 1.28 (m, 8H: H-2',3',4',5').

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 197.31 (-SC(O)), 143.60 (C-2), 141.63 (C-1), 135.80 (C-4), 120.81 (C-5), 115.56 (C-3), 115.29 (C-6), 35.12 (C-1'), 31.29 (C-6'), 30.80 (-SC(O)CH₃), 29.44, 29.29 (C-2',5'), 28.65, 28.56 (C-4',3').

EMAR (ESI+) *m/z*: Calculat per C₁₄H₂₀O₃S: 267.1060 ([M+nNa]⁺, 100). Experimental: 267.1051 ([M+nNa]⁺, 100).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) 3370, 2928, 2855, 1664, 1606.

5.8 Obtenció del dímer **24**



En un baló de 5 mL s'introdueixen 22.3 mg (0.083 mmols) del tioacetat **19** i el sistema es purga amb argó. A continuació s'introdueixen 0.5 mL d'etanol i 0.5 mL d'hidròxid sòdic 0.2M (0.1mmols). La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient en atmosfera d'argó i es segueix l'evolució mitjançant cromatografia en capa prima fent servir com a eluent una mescla d'hexà/acetat d'etil 1:1.

La reacció acaba al cap de quatre hores. La mescla obtinguda s'extreu cinc cops amb tres mil·lilitres d'acetat d'etil, s'asseca la fase orgànica amb sulfat de magnesi i s'evapora al rotavapor. A continuació el cru es purifica mitjançant cromatografia en gel de sílice fent servir com a fase mòbil una mescla d'hexà/acetat d'etil 2:1 i més tard s'augmenta la polaritat de la mescla fins a una proporció 3:2.

S'obtenen 5 mg (0.01 mmols) del dímer **24** (27% de rendiment).

Dades espectroscòpiques del dímer, **24**

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 6.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H: H-6), 6.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H: H-3), 6.47 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H: H-5), 2.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H: H-6'), 2.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H: H-1'), 1.73 – 1.48 (m, 4H: H-2', 5'), 1.48 – 1.25 (m, 4H: H-3', 4').

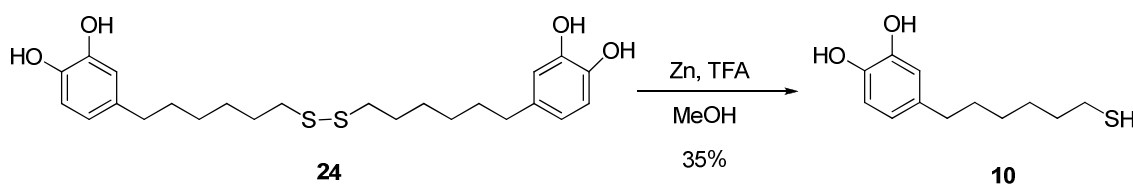
¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 146.02 (C-2), 144.09 (C-1), 135.61 (C-4), 120.63 (C-5), 116.52 (C-3), 116.21 (C-6), 39.77 (C-6'), 36.15 (C-1'), 32.70, 30.14 (C-2', 3'), 29.76 (C-3'), 29.26 (C-4').

EMAR (ESI+) *m/z*: Calculat per C₂₄H₃₄O₄S₂: 449.1826 ([M+nNa]⁺, 100). Experimental: 449.1820 ([M+nNa]⁺, 100).

Pf: 67-71 °C

IR (ATR): ν (cm⁻¹) 3255, 2920, 2850, 1603.

5.9 Síntesi del 4-(6'-mercaptohexil)catecol, **10**



En un matràs Schlenk de 5 mL s'introdueixen 9 mg (0.020 mmols) del dímer **24** juntament amb 7 mg (0.107 mmols) de zinc en pols i el sistema es purga amb nitrogen. A continuació es dissol **24** en 0.5 mL de metanol i s'addicionen gota a gota 10 µL d'àcid trifluoroacètic (0.168 mmols). La mescla es deixa en agitació a temperatura ambient *overnight*.

Al dia següent s'observa per cromatografia en capa prima (fase mòbil hexà/acetat d'etil 1:1) que la reacció no ha acabat i es decideix afegir 4 mg més de zinc en pols. Passades unes hores no s'observen canvis, de forma que es decideix aturar la reacció. S'evapora el metanol fins a sequedat i el residu es redissol en 5 mL d'acetat d'etil. La fase orgànica es renta amb aigua destil·lada, s'asseca amb sulfat de magnesi, es filtra i s'evapora a pressió reduïda.

El cru obtingut es purifica per cromatografia en gel de sílice fent servir com a eluent una mescla hexà/acetat d'etil 2:1 que més tard es fa evolucionar fins a 1:1.

S'obtenen 2 mg (0.008 mmols) del tiol objectiu **10** i es recuperen 3,3 mg del material de partida **24** (35% de rendiment respecte al reactiu **24**).

Dades espectroscòpiques del 4-(6'-mercaptohexil)catecol, **10**

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 6.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H: H-6), 6.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H: H-3), 6.47 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H: H-5), 2.46 (dt, *J* = 10.5, 7.4 Hz, 4H: H-1', 6'), 1.64 – 1.49 (m, 4H: H-2',5'), 1.47 – 1.27 (m, 5H: H-3',4',-SH).

**SÍNTESI DE NOUS CATECOLS AMB APLICACIÓ EN
MATERIALS ADHESIUS BIOINSPIRATS**

ANNEX

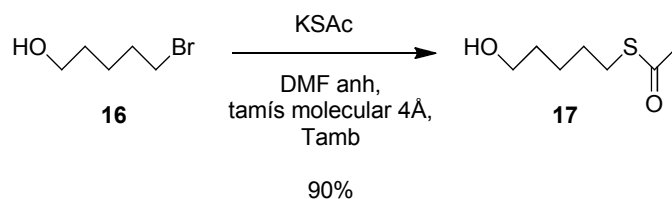
ANNEX

Bibliografia..... III
Metodologies sintètiques addicionals..... V
Apèndix d'espectres IX

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Waite, J. H.; Andersen, N. H.; Jewhurst, S.; Chengjun, S. *J. Adh.* **2005**, *81*, 297-317.
- ² Waite, J. H.; Tanzer, M. L. *Science* **1981**, *212*, 1038-1040.
- ³ Lee, H.; Scherer, N. F.; Messersmith, P. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 12999-13003.
- ⁴ Autumm, K.; Sitti, M.; Liang, Y. A.; Peattie, A. M.; Hansen, W. R.; Sponberg, S.; Kenny, T. W.; Fearing, R.; Israelachvili, J. N.; Full, R. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 12252-12256.
- ⁵ (a) Lee, H.; Lee, B. P.; Messersmith, P. B. *Nature* **2007**, *448*, 338-341. (b) Boesel, L. F.; Grenier, C.; Artz, E.; Del Campo, A. *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 2125-2137.
- ⁶ Autumn, K.; Liang, Y. A.; Hsieh, S.T.; Zesch, W.; Chan, W.P.; Kenny, T. W.; Fearing, R.; Full, R. J. *Nature* **2000**, *405*, 681-685.
- ⁷ Autumn, K.; Sitti, M.; Liang, Y. A.; Peattie, A. M.; Hansen, W. R.; Sponberg, S.; Kenny, T. W.; Fearing, R.; Israelachvili, J. N.; Full, R. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 12252-12256.
- ⁸ Huber, G.; Mantz, H.; Spolenak, R.; Mecke, K. Jacobs, K.; Gorb, S. N.; Artz, E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 16293-16296.
- ⁹ (a) Love, J. C.; Estroff, L. A.; Kriebel, J. K.; Nuzzo, R. G.; Whitesides, G. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1103-1169. (b) Ulman, A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1533-1554.
- ¹⁰ (a) Trammell, S. A.; Moore, M.; Lowy, D.; Lebedev, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5579-5585. (b) Gryko, D. T.; Clausen, C.; Roth, K. M.; Dontha, N.; Bocian, D. F.; Kuhr, W. G.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7345-7355.
- ¹¹ (a) Trippé, G.; Oçafraïn, M.; Besbes, M.; Monroche, V.; Lyskawa, J.; Le Derf, F.; Sallé, M.; Becher J.; Colonna, B.; Echevoyen, L. *New. J. Chem.* **2002**, *26*, 1320-1323. (b) Yamamoto, H.; Terasawa, T.; Nakamura, A.; Kawabata, K.; Takasugi, H.; Tanaka, H.; Matsumono, S.; Matsumoto, Y.; Tawara, S. *Biorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 465-475. (c) Skaddan, M. B.; Katzenellenbogen, J. A. *Bioconjugate Chem.* **1999**, *10*, 119-129.
- ¹² Suzuki, T.; Nagano, Y.; Kouketsu, A.; Matsuura, A.; Maruyama, S.; Kurotaki, M.; Nakagawa, H.; Miyata, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1019-1032.
- ¹³ (a) Patel, G.; Menon, S. *Chem. Commun.* **2009**, *12*, 3563-3565. (b) Iqbal, P.; Critchley, K.; Bowen, J. Attwood, D.; Tunnicliffe, D.; Evans, S. D.; Preece, J. A. *J. Mat. Chem.* **2007**, *17*, 5097-5110.
- ¹⁴ (a) Malkov, A. V.; Figlus, M.; Cooke, G.; Caldwell, S. T.; Rabani, G.; Prestly, M. R.; Kočovský, P. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1878-1883. (b) Zhu, J.; Kell, A. J.; Workentin, M. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4993-4996.
- ¹⁵ Espés, B. *Treball de Recerca*. Universitat Autònoma de Barcelona, **2010**.

- ¹⁶ Venkateswarlu, S.; Satyanarayana, B.; Sureshbabu, C. V.; Subbaraju, G. V. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2003**, *67*, 2463-2466.
- ¹⁷ Wijtmans, M.; Rosenthal, S. J.; Zwanenburg, B.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11720-11726.
- ¹⁸ a) Sun, B.; Yuan, H.; Xi, G.; Ma, Y.; Lou, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4981-4989. b) Kong, Y.; Grembecka, J.; Edler, M.C.; Hamel, E.; Mooberry, S.L.; Sabat, M.; Rieger, J.; Brown, M. L. *Chemistry & Biology* **2005**, *12*, 1007-1014. c) Alonso, F.; Riente, P.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *34*, 6034-6042. d) Motoshima, K.; Noguchi-Yachide, T; Sugita, K.; Hashimoto, Y.; Ishikawa, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5001-5014.
- ¹⁹ a) Lautens, M.; Paquin, J.; Piguel, S.; Dahlmann, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8127-8134. b) Miesch, M.; Miesch, L.; Horvatovich, P.; Burnouf, D.; Delincee, H.; Hartwig, A.; Raul, F.; Werner, D.; Marchioni, E. *Radiat. Phys. Chem.* **2002**, *65*, 233-239. c) Hunt, J. A.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1112-1124.
- ²⁰ Shestopalov, A. A.; Clark, R. L.; Toone, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13818-13819.
- ²¹ Thakkar, K.; Geahlen, R. L.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2950-2955.

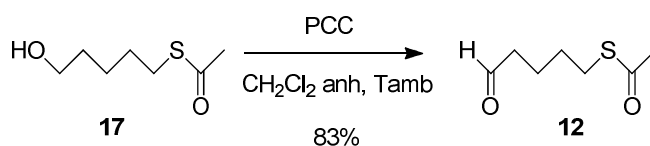
METODOLOGIES SINTÈTIQUES ADDICIONALS*Síntesi del tioacetat de 5-hidroxipentil, 17*

En un baló de 10 mL proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.709 g (6.2 mmols) de tioacetat de potassi i el sistema es purga amb nitrogen. A continuació s'introdueixen 4.1 mL de DMF anhidre i tamís molecular de 4Å. Per últim s'addicionen 0.36 mL (3.02 mmols) de 5-bromo-1-pentanol i la mescla es manté en agitació durant 24 hores a temperatura ambient i sota nitrogen.

Passat aquest temps, la reacció s'atura afegint 10 mL d'aigua i la fase aquosa s'extreu amb èter dietílic (5x15 mL). Les fraccions orgàniques s'ajunten, s'assequen amb sulfat de magnesi i el dissolvent s'evapora a pressió reduïda. S'obtenen 0.475 g del compost **17** que suposen un 97% de rendiment.

Dades espectroscòpiques del tioacetat de 5-hidroxipentil, 17

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.64 (dd, *J* = 9.9, 5.5 Hz, 2H: H-1), 2.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H: H-5), 2.32 (s, 3H: CH₃CO-), 1.68 – 1.36 (m, 6H: H-2,3,4).

Síntesi del tioacetat de 5-oxopentil, 12

En un baló de 25 mL proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 400 mg (1.86 mmols) de PCC i el sistema es purga amb nitrogen, a continuació s'afegeixen 5.5 mL de clorur de metilè anhidre.

Paral·lelament, en un baló de 5 mL es desgassen 0.185 g (1.14 mmols) de l'alcohol **17** que es dilueixen en 5 de clorur de metilè anhidre i s'addicionen sobre la suspensió de PCC. La mescla de reacció es deixa agitant a temperatura ambient sota nitrogen.

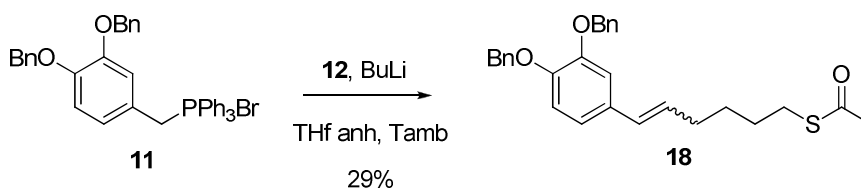
L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia en capa prima fent servir com a eluent una mescla d'hexà/acetat d'etil 2:1. Passades dues hores ja no s'observa presència de l'alcohol. Sobre la mescla de reacció s'afegeixen 10 mL d'èter dietílic i s'agita la solució durant deu minuts. La solució resultant es decanta i el sòlid que precipita es neteja amb èter dietílic. S'ajunten les fraccions orgàniques i el dissolvent s'evapora al rotavapor fins que el volum s'ha reduït a la meitat. La suspensió que resulta es filtra sobre un llit de Celite i s'evapora el filtrat.

S'obtenen 0.152 g de l'aldehyd **12** (83% de rendiment).

Dades espectroscòpiques del tioacetat de 5-oxopentil, **12**

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H: -CHO), 2.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H: H-5), 2.45 (td, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 2H: H-2), 2.31 (s, 3H: -SC(O)CH₃), 1.75 – 1.53 (m, 4H: H-3,4).

*Síntesi de la mescla d'isòmers (E)- i (Z)- del tioacetat de 6-[3,4-bis(benziloxi)fenil]-5-hexenil, **18***



En un baló de 25 mL proveït d'agitació magnètica, s'introdueixen 1.083 g (1.67 mmols) de la sal de fosfoni **11** i, sota atmosfera de nitrogen, es dilueixen en 9.5 mL de THF anhidre. La suspensió resultant es refreda a 0 °C en un bany d'aigua i gel i s'afegeixen 2.08 mmols de nBuLi (1.3 mL d'una dissolució 1.6M en hexà). La mescla es manté en agitació sota nitrogen a 0 °C durant 90 minuts.

D'altra banda, en un baló de 5 mL, s'introdueixen 0.218 g de l'aldehyd **12** (1.36 mmols) i el sistema es purga amb nitrogen. Un cop s'ha format l'il·lur de fòsfor, s'addiciona **12** sobre aquest diluït en 2 mL de THF. Es retira el bany s'aigua i gel i la mescla de reacció s'agita sota nitrogen a temperatura ambient.

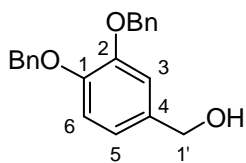
La reacció es segueix per cromatografia en capa prima, fent servir com a fase mòbil una mescla d'hexà/acetat d'etil 9:1. Degut a la quantitat de subproductes que es formen durant la reacció, és complicat saber si ha acabat o no. Per intentar minimitzar la quantitat de subproductes que es formen, s'evita deixar la reacció durant tota la nit i s'atura passades set hores. S'afegeixen sobre la mescla de reacció, 10 mL d'aigua destil·lada i s'agita durant deu minuts. La fase aquosa s'extreu tres cops amb 15 mL

d'acetat d'etil, s'ajunten les fraccions orgàniques, s'assequen amb sulfat de magnesi i s'evapora el dissolvent al rotavapor. El cru es purifica mitjançant cromatografia en gel de sílice fent servir com a fase mòbil una mescla d'hexà/ èter dietílic 9:1. S'aïllen 0.173 g de la mescla d'isòmers (*E*)- i (*Z*)-**18** (29% de rendiment).

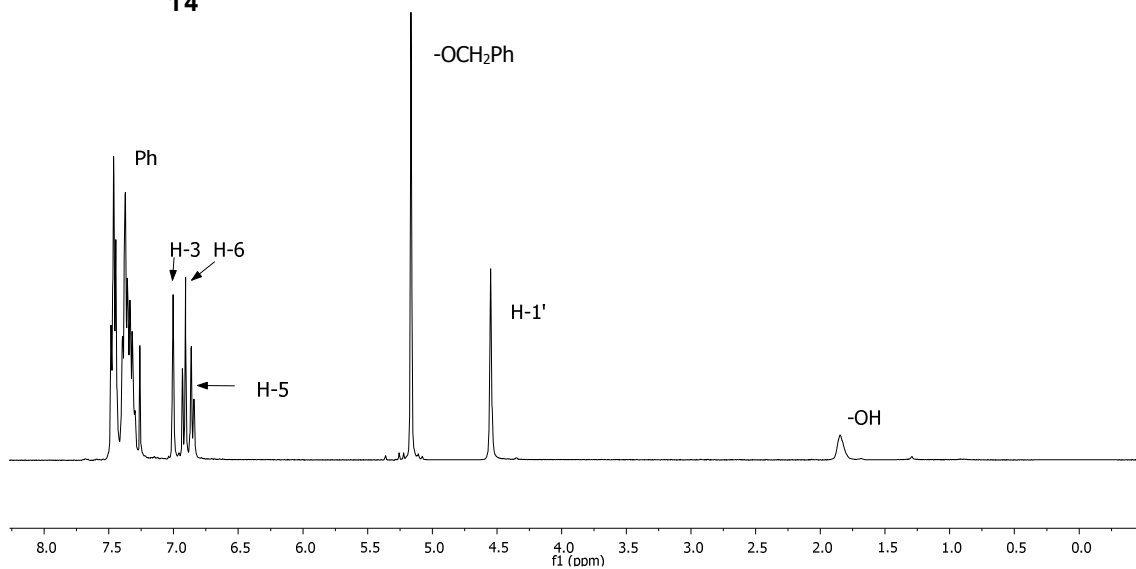
Dades espectroscòpiques del tioacetat de 6-[3,4-bis(benziloxi)fenil]-5-hexenil, (*E*) i (*Z*)-**18**

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.27 (m, 10H: aromàtics benzils), 7.00-6.80(m, 3H: H-3, 5, 6), 6.34 – 6.24 (m, 1H: H-1'), 6.02 (dt, *J* = 15.7, 6.9 Hz, 1H: H-2'_{*E*}), 5.51 (dt, *J* = 11.6, 7.1 Hz, 1H: H-2'_{*Z*}), 5.19 (s, 4H: -OCH₂Ph_{*E*}), 5.16 (s, 4H: -OCH₂Ph_{*Z*}), 2.91 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H: H-6'_{*E*}), 2.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H: H-6'_{*Z*}), 2.34 (s, 3H: -SC(O)CH₃_{*E*}), 2.33 (s, 3H: S-C(O)CH₃_{*Z*}), 2.28 – 2.15 (m, 2H: H-3'), 1.72 – 1.42 (m, 4H: H-4', 5').

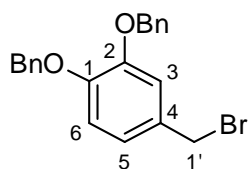
APÈNDIX D'ESPECTRES



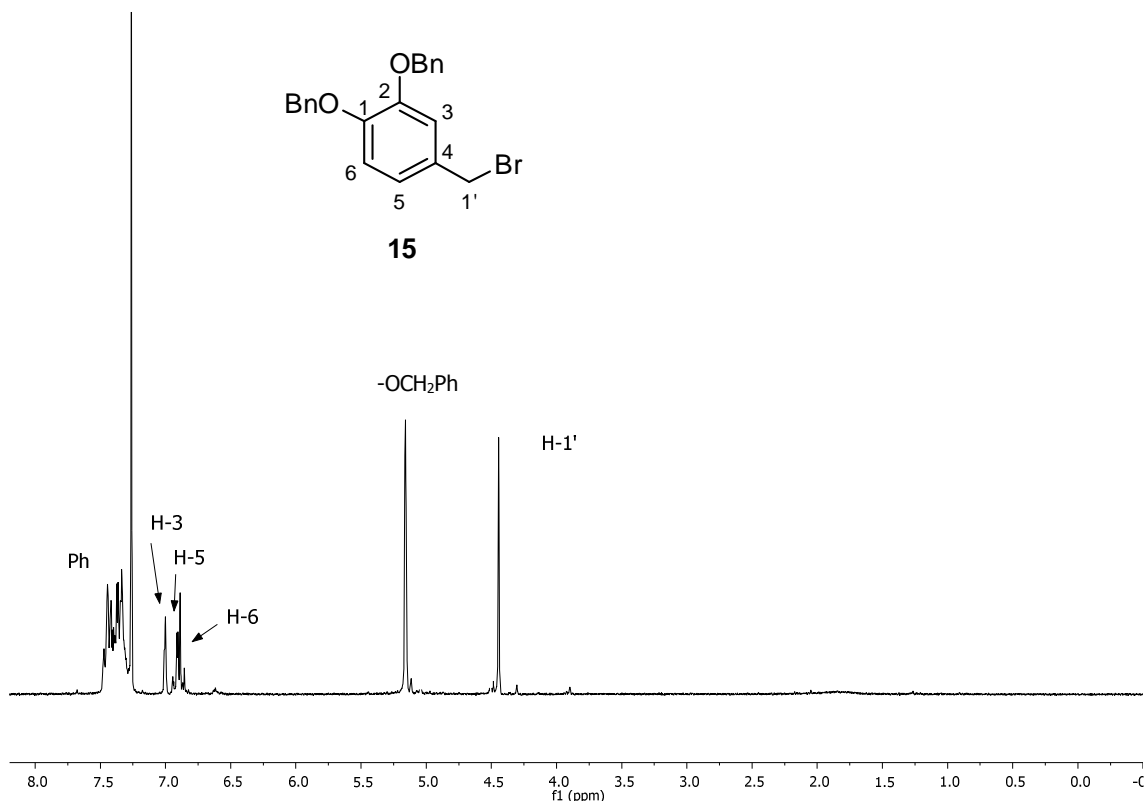
14



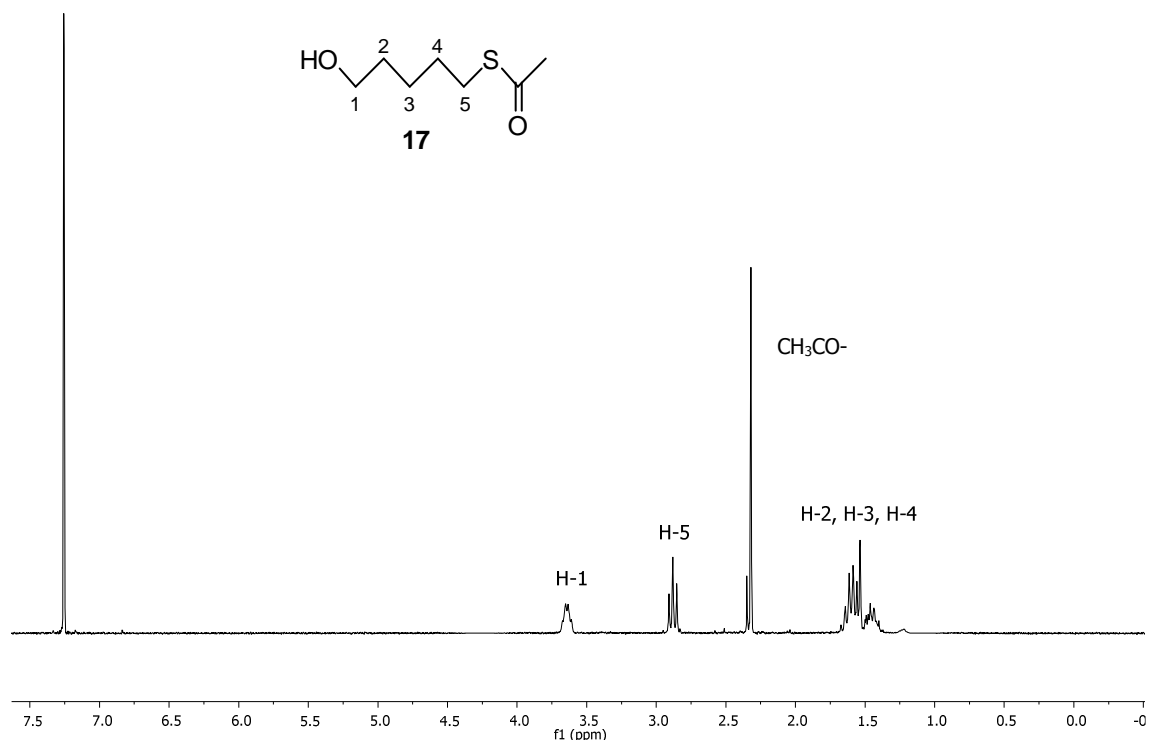
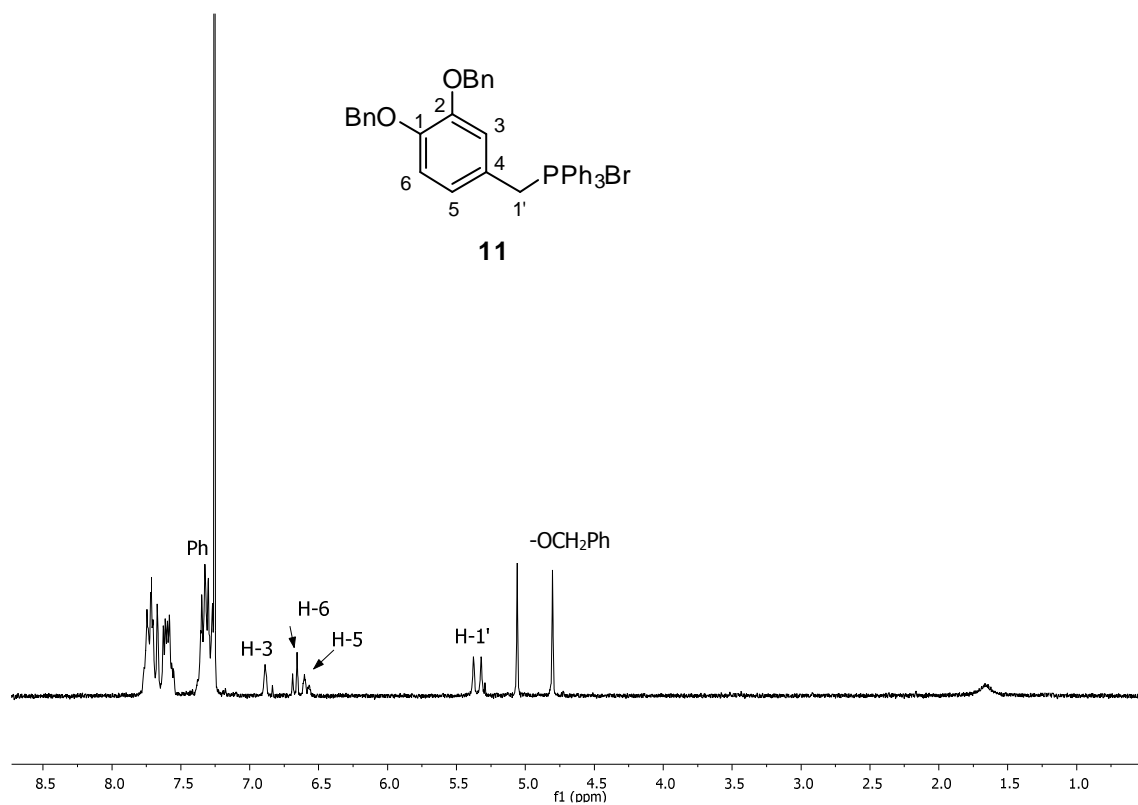
$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3)

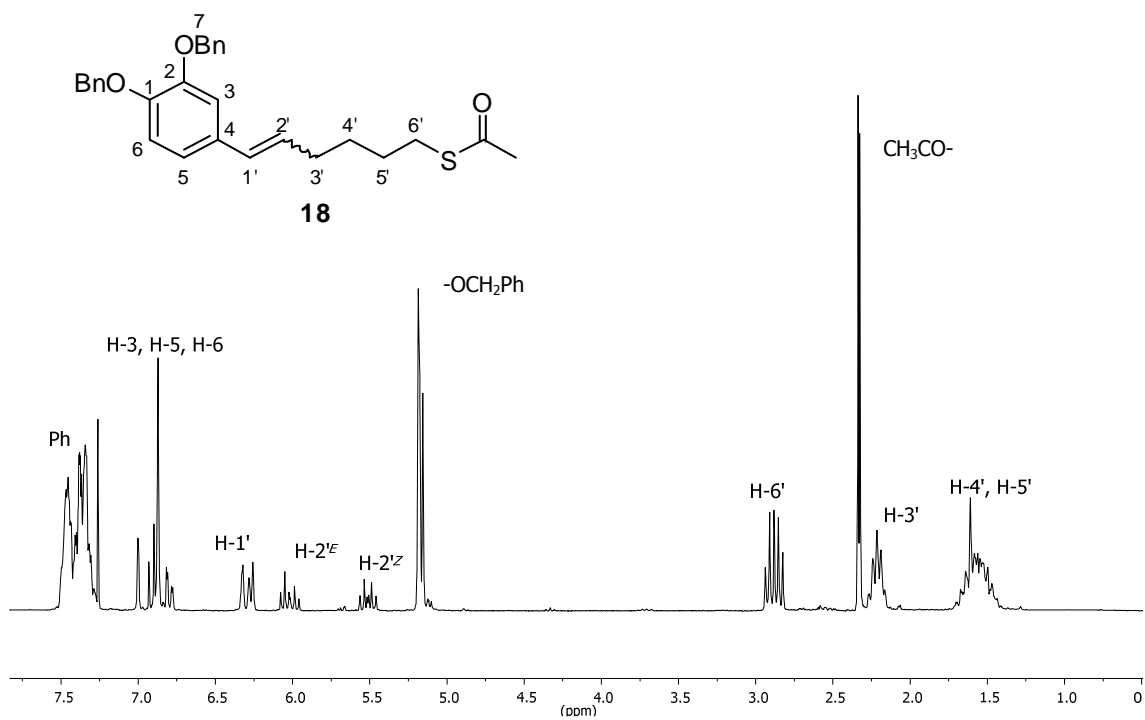
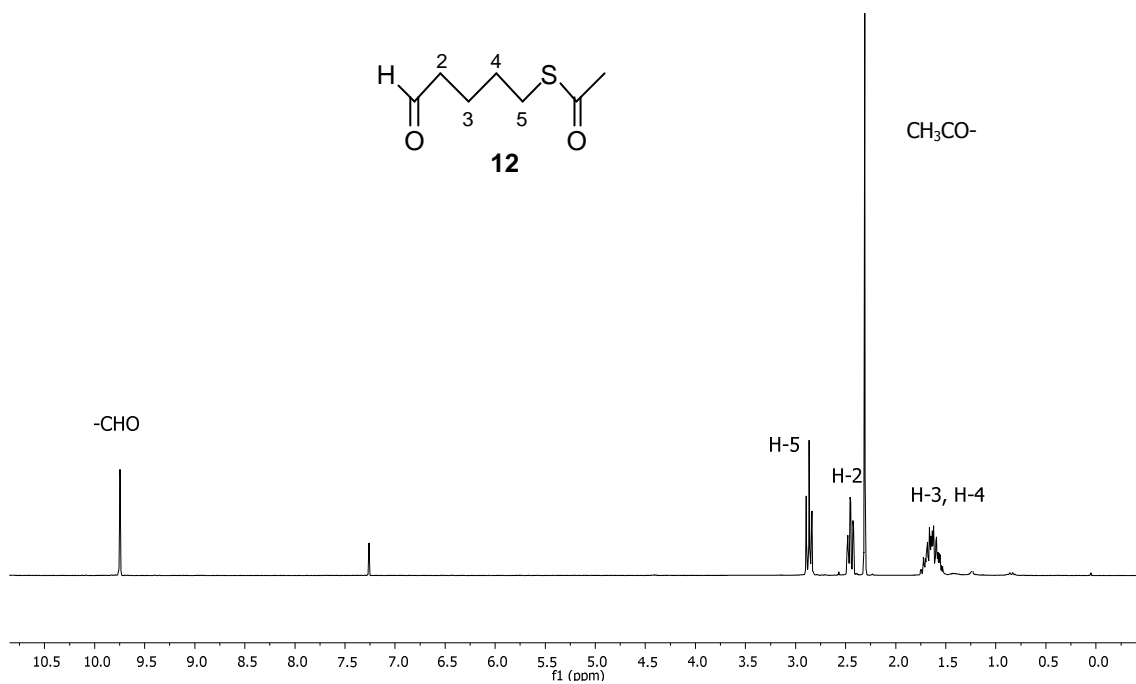


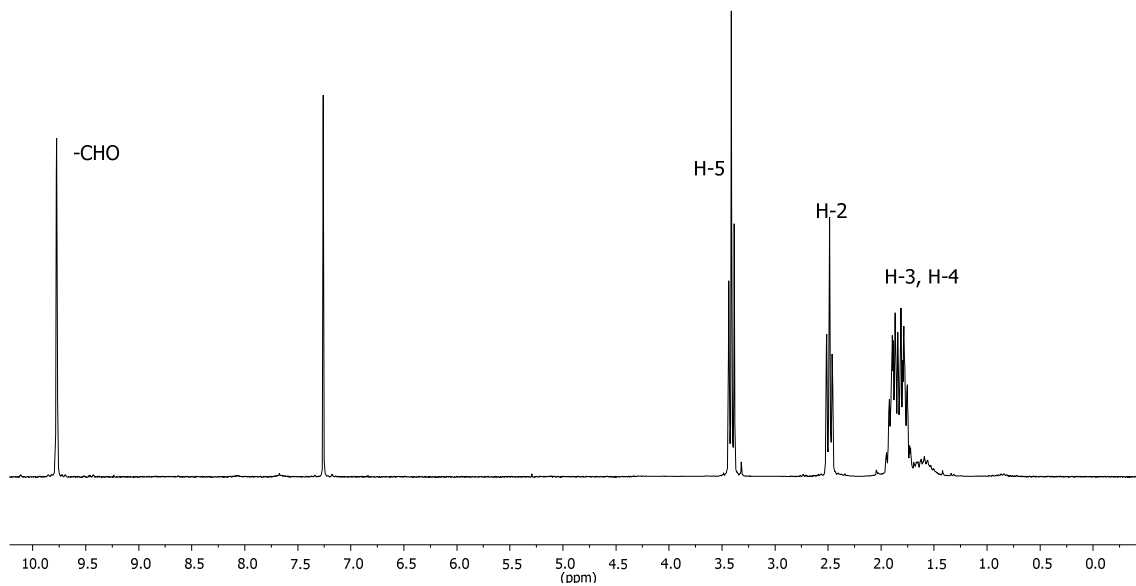
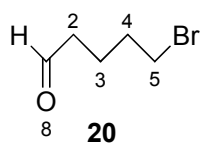
15



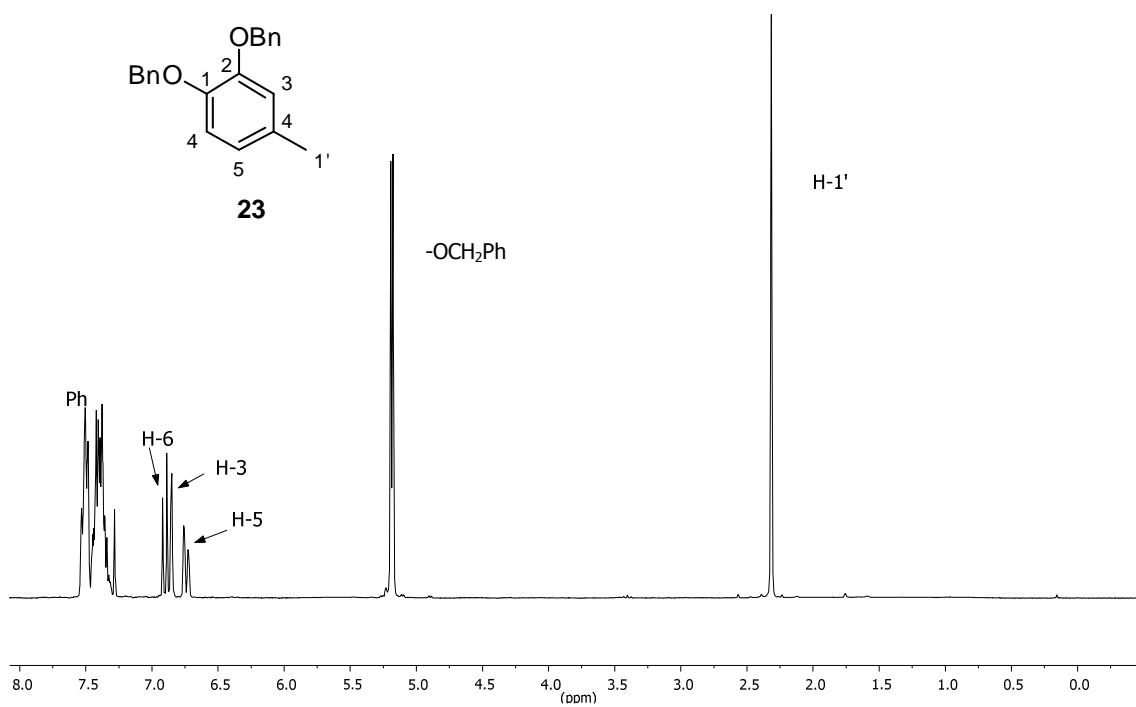
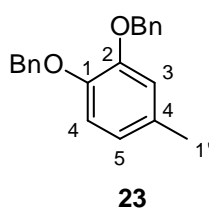
$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)



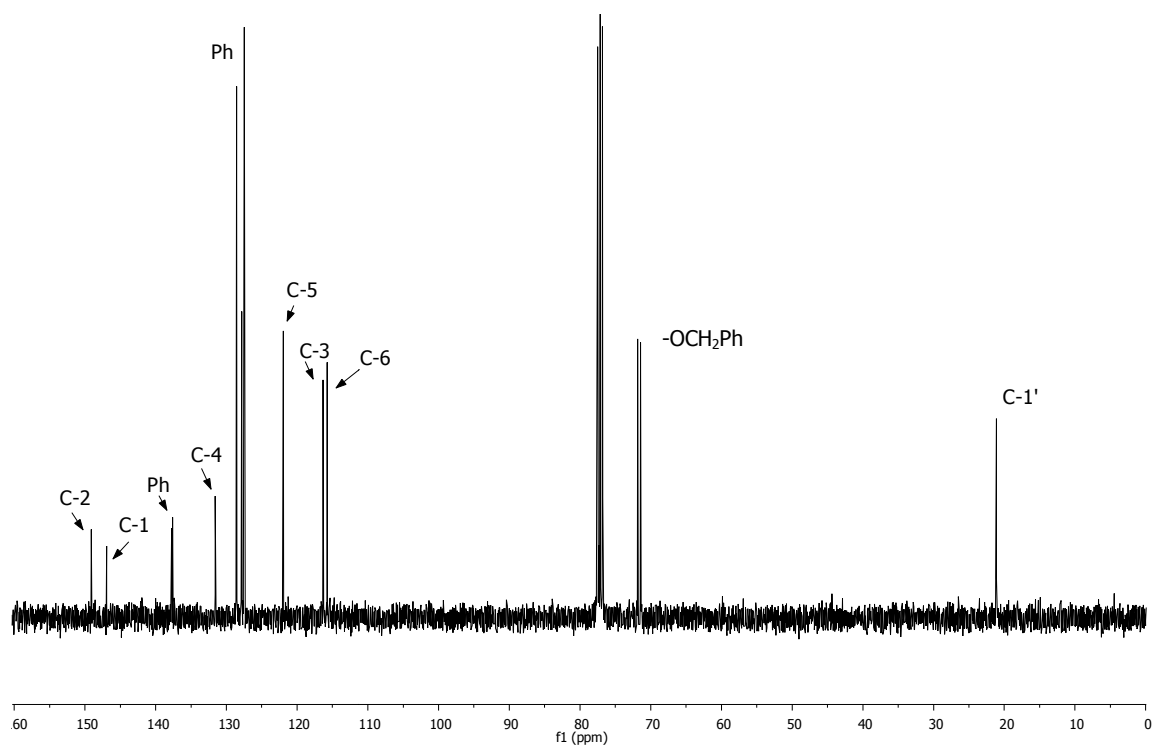




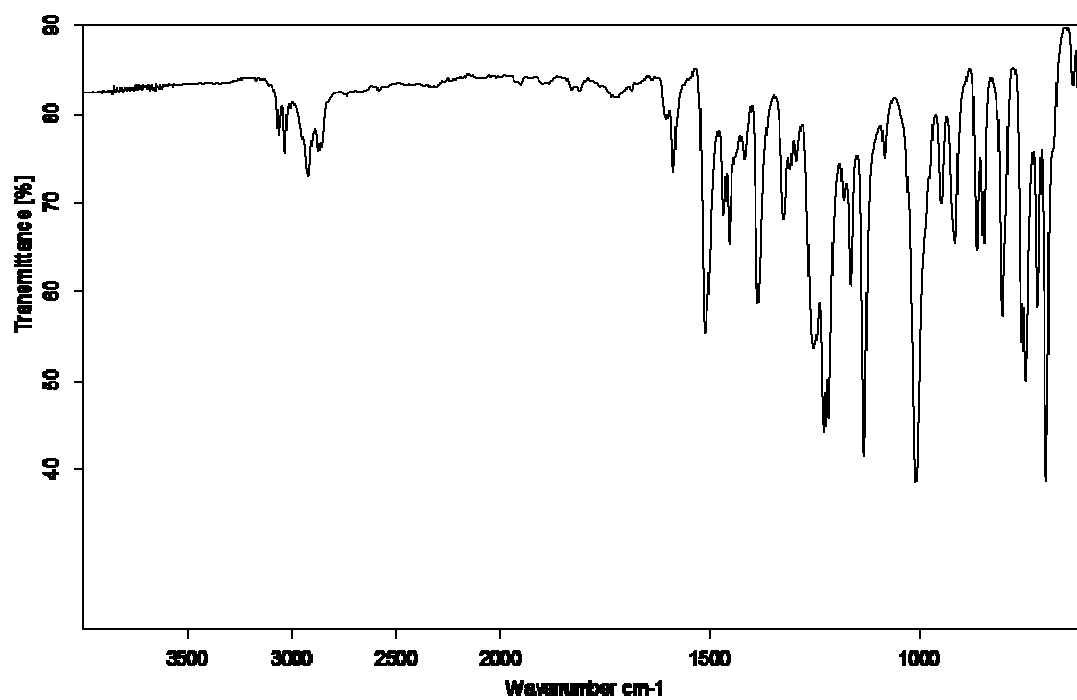
$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)



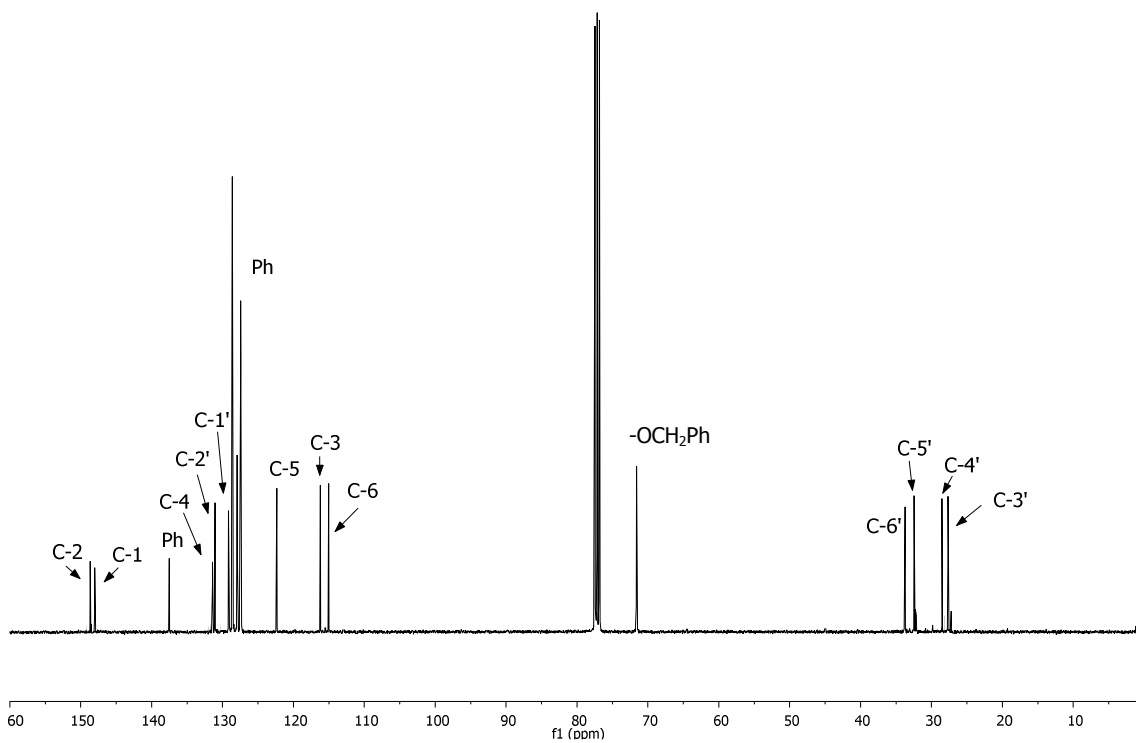
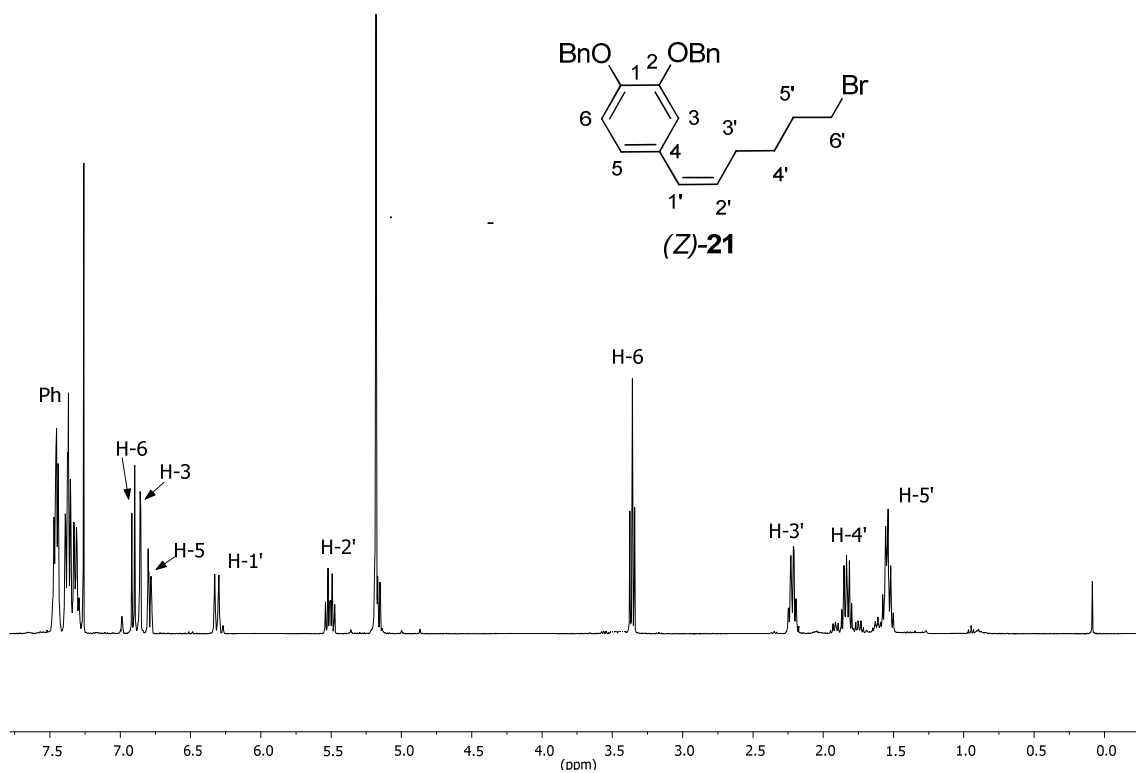
$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3)

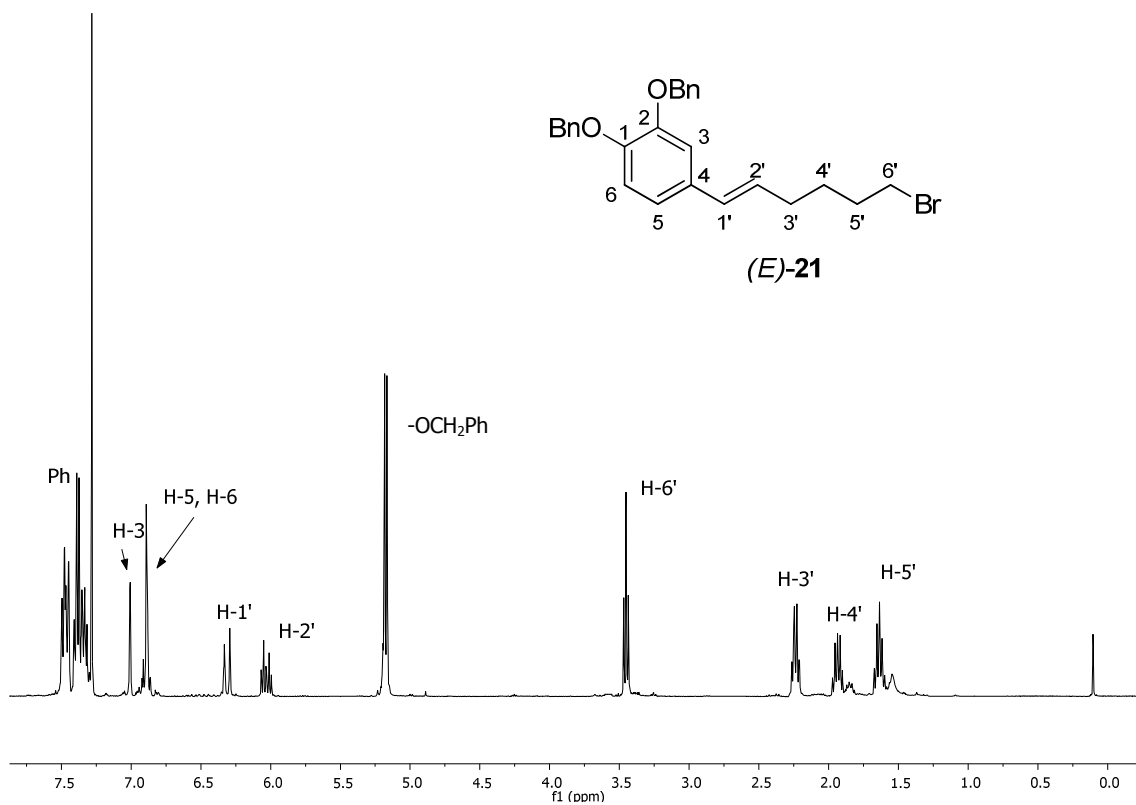
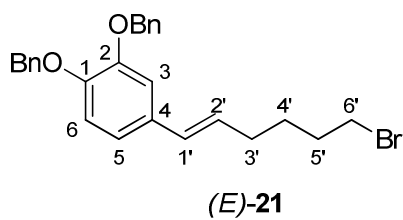


^{13}C NMR (91 MHz, CDCl_3)

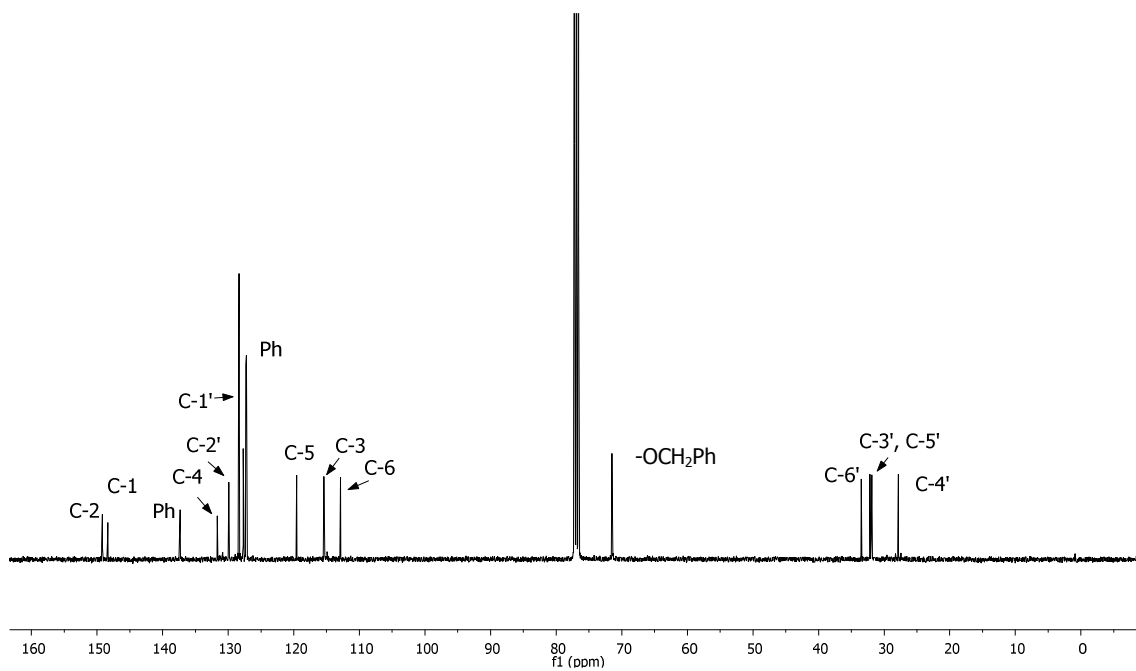


IR (ATR)

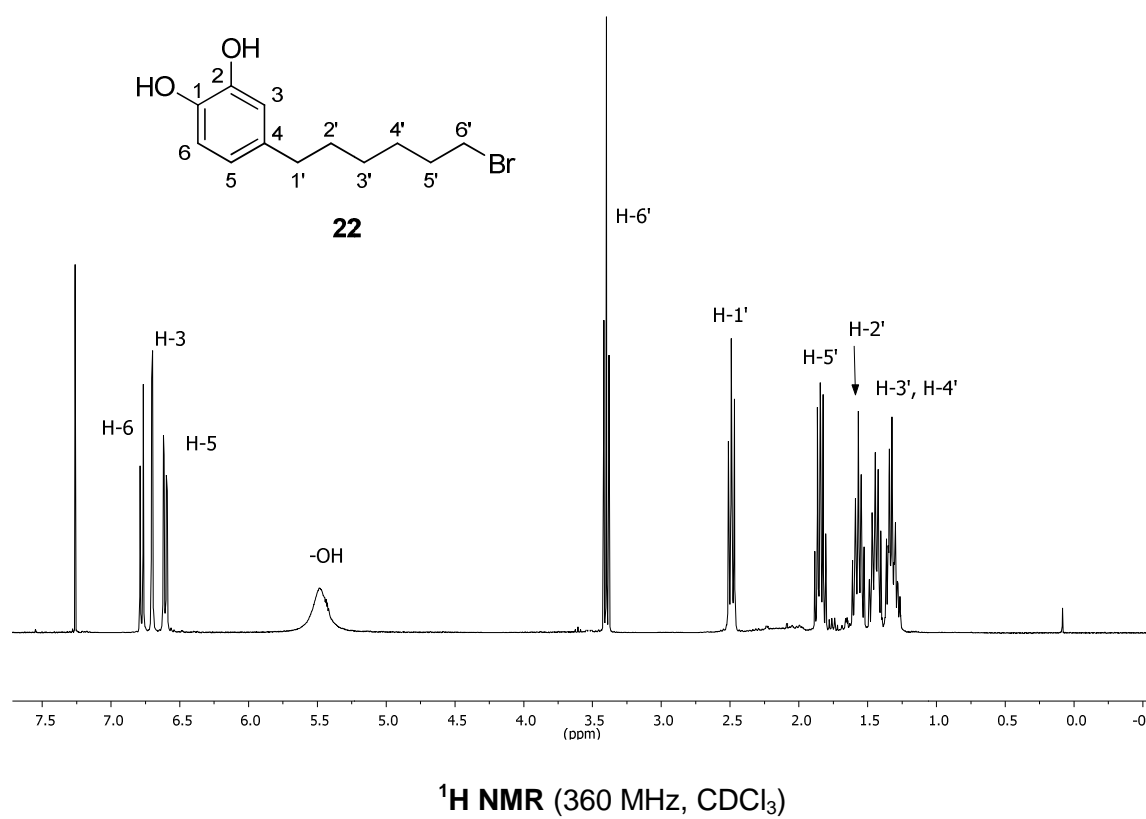
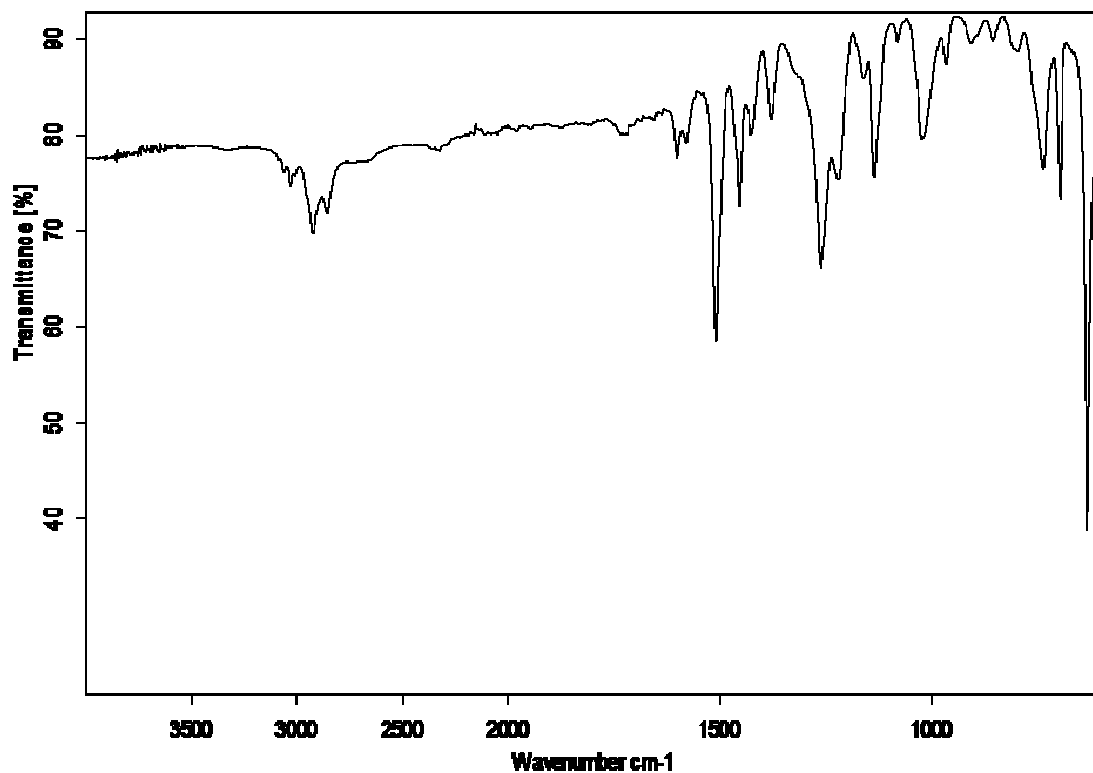


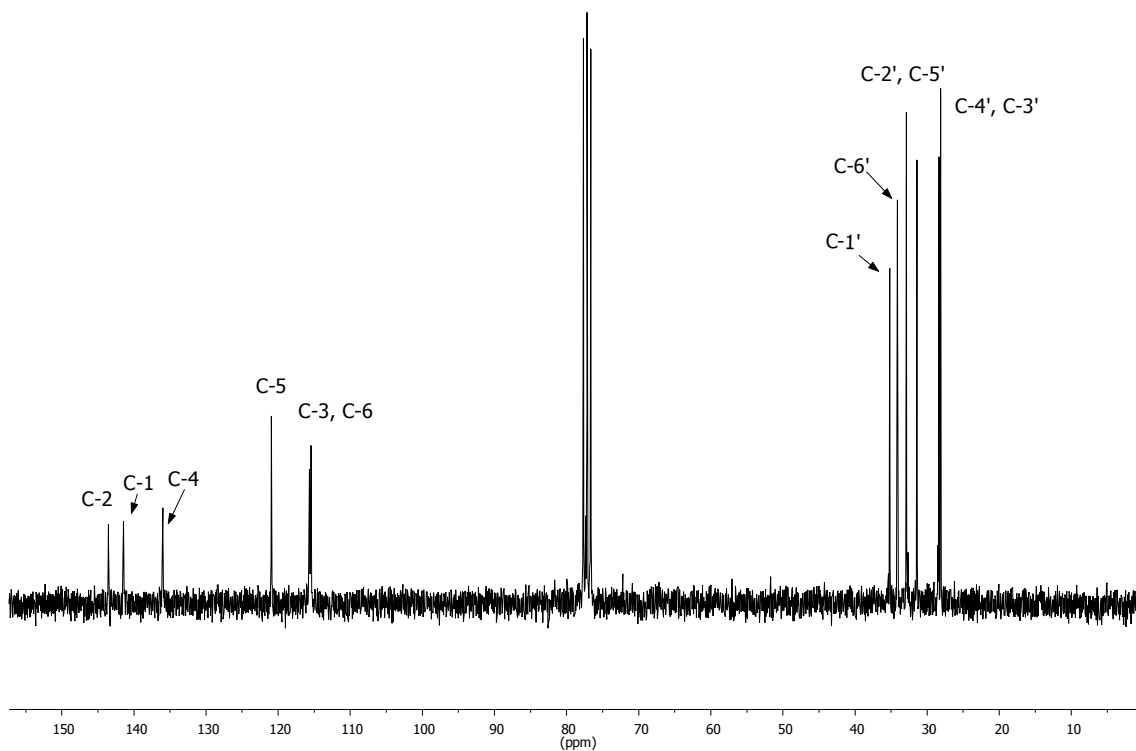


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

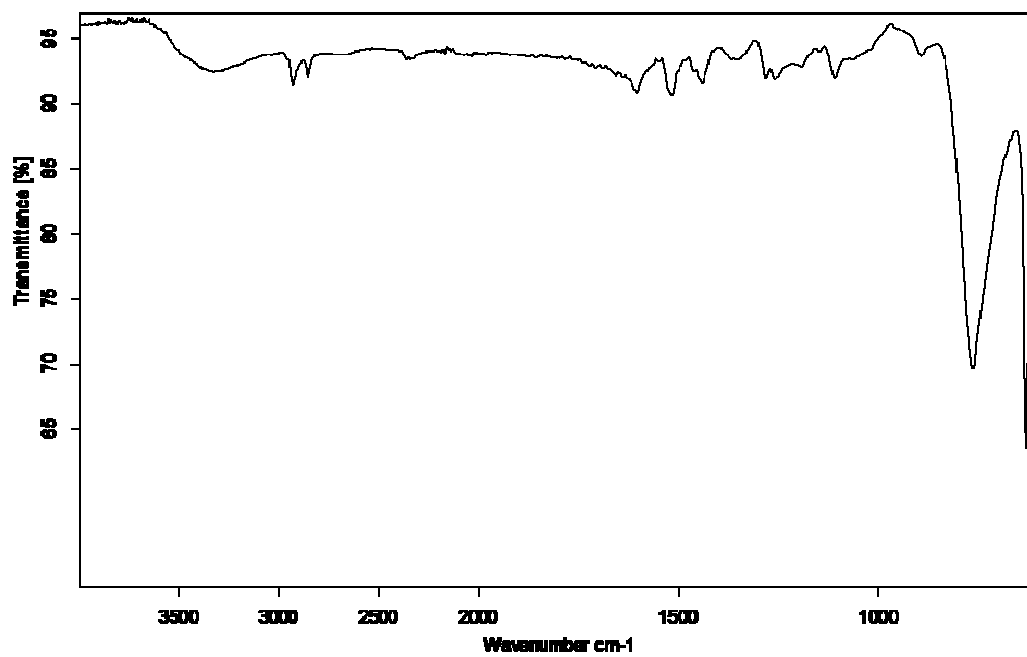


¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)

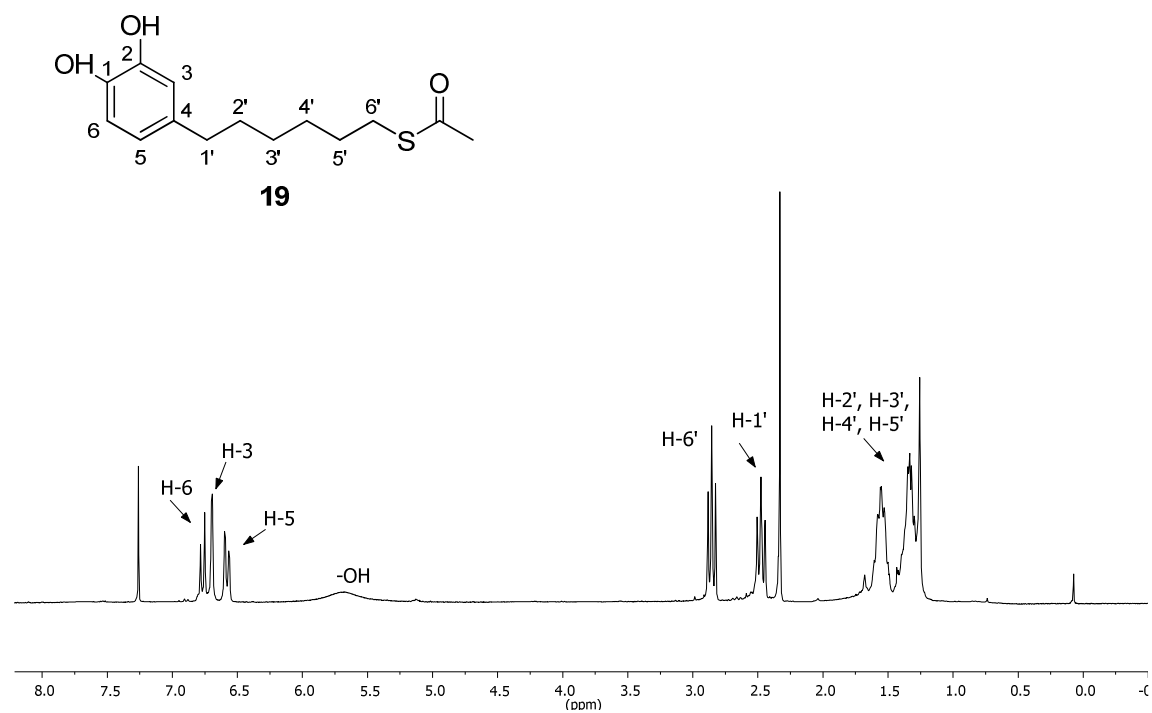




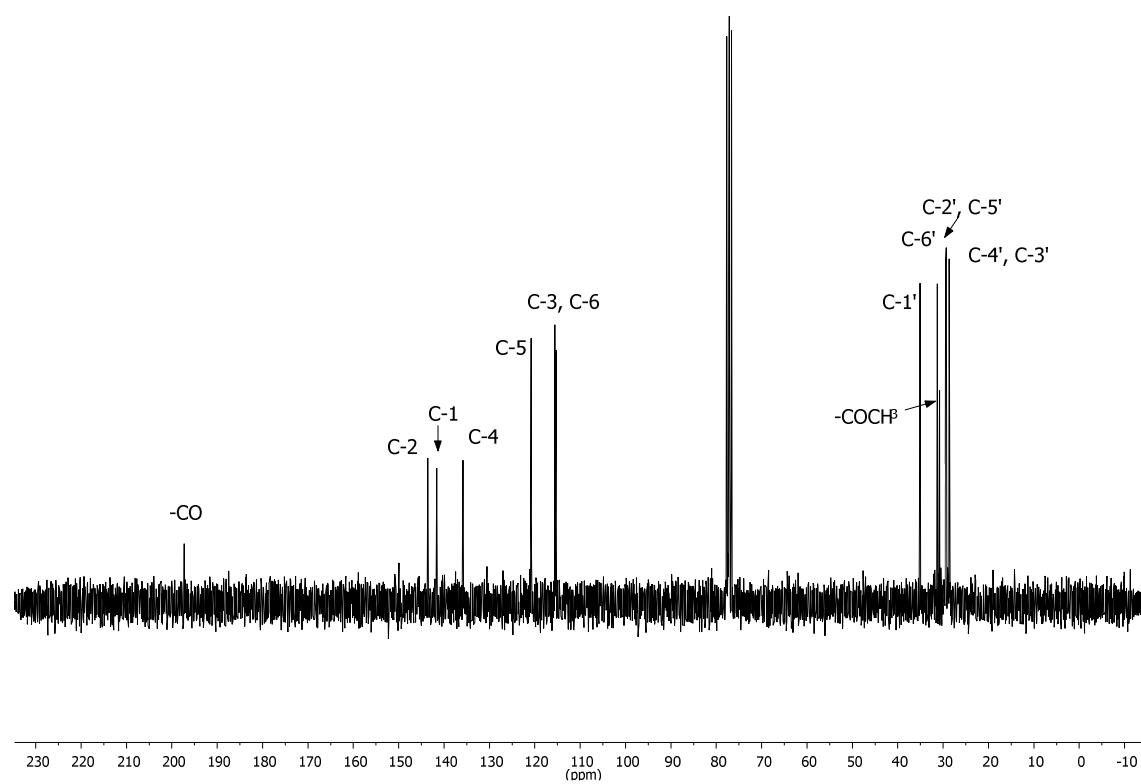
^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3)



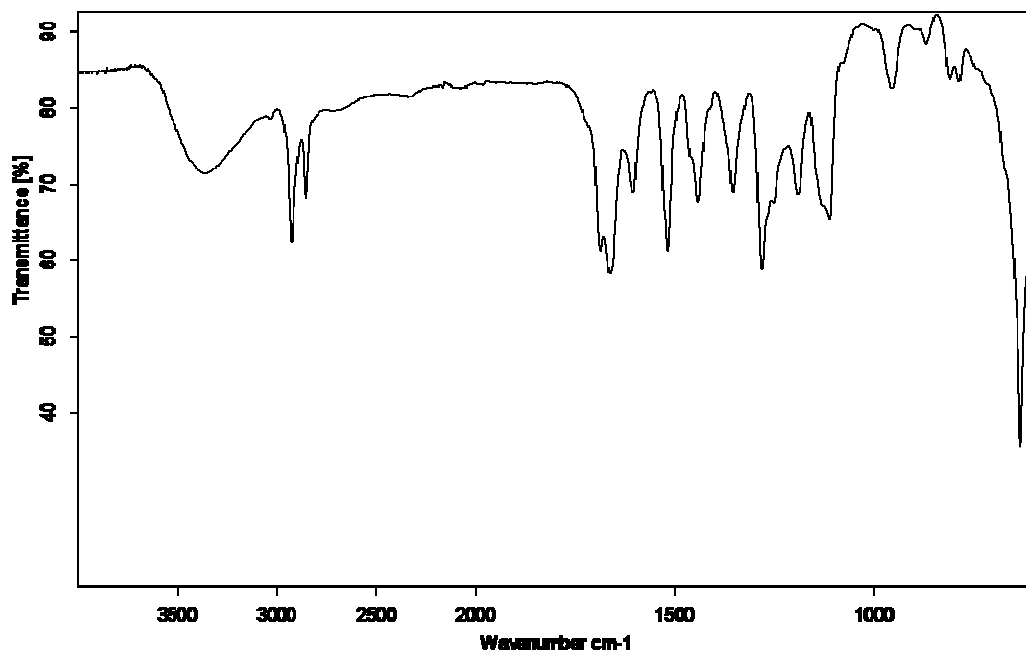
IR (ATR)



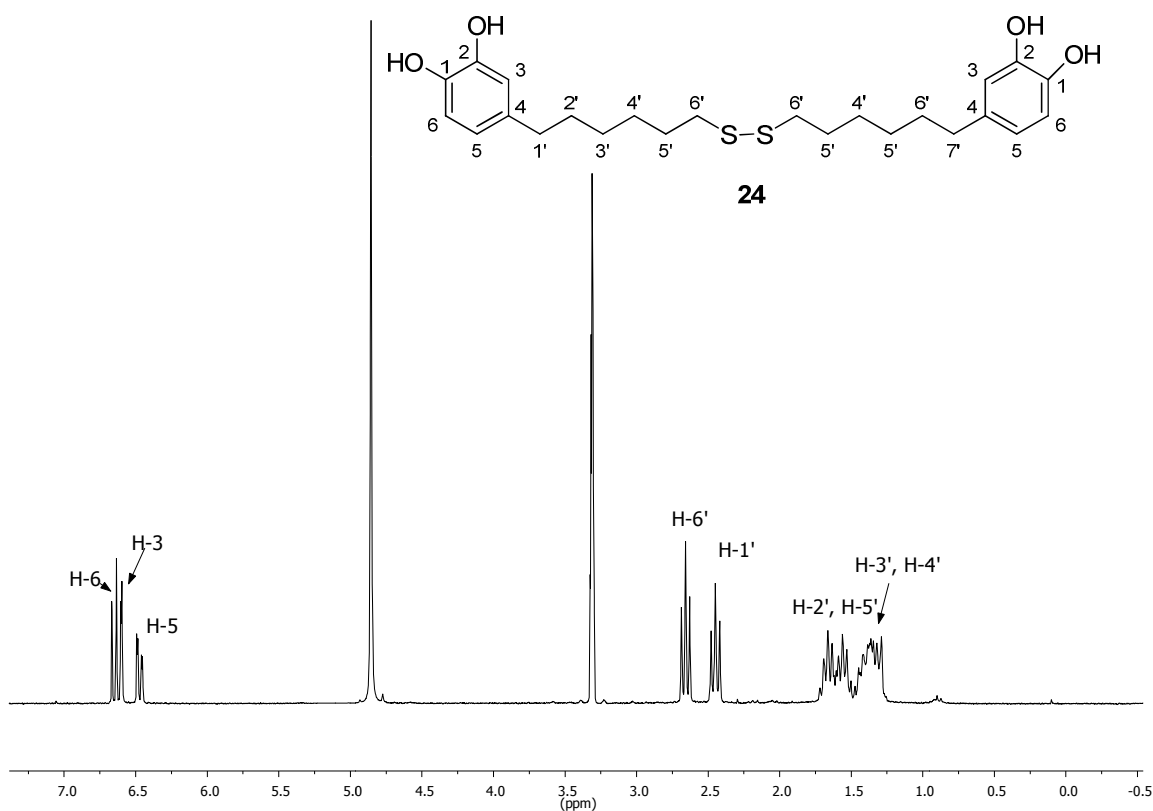
$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)



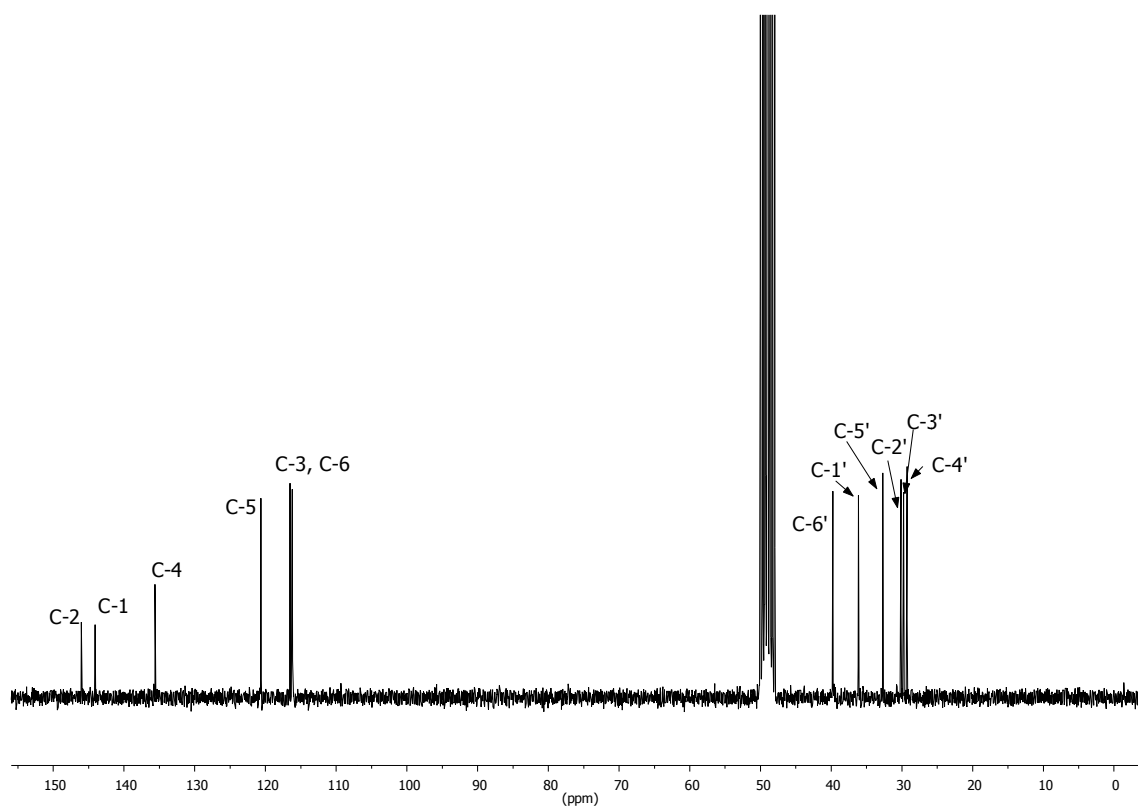
$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3)



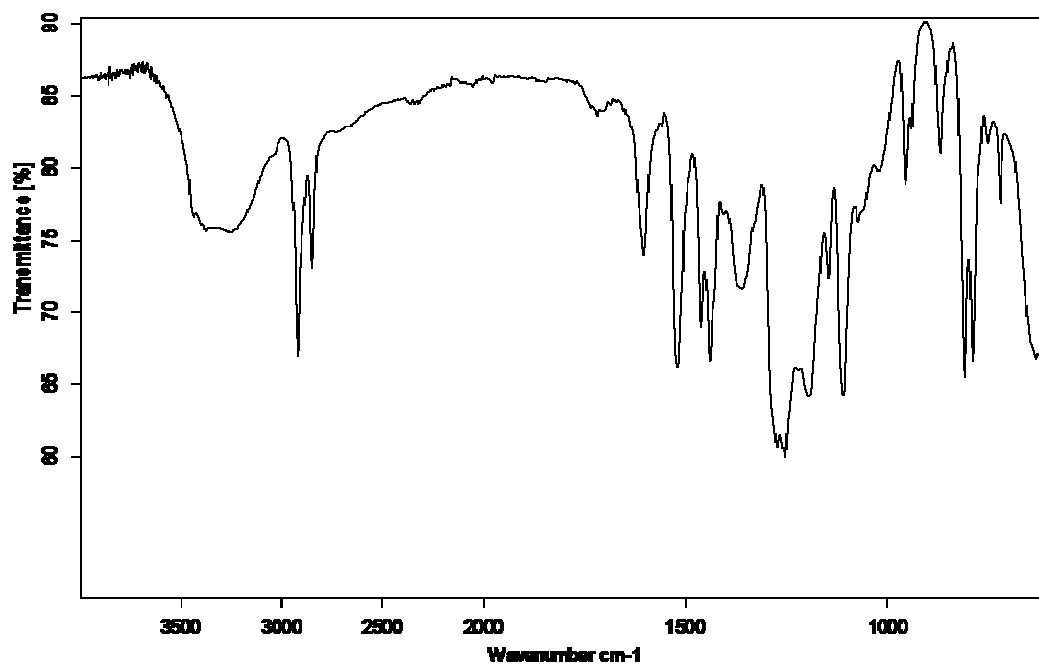
IR (ATR)



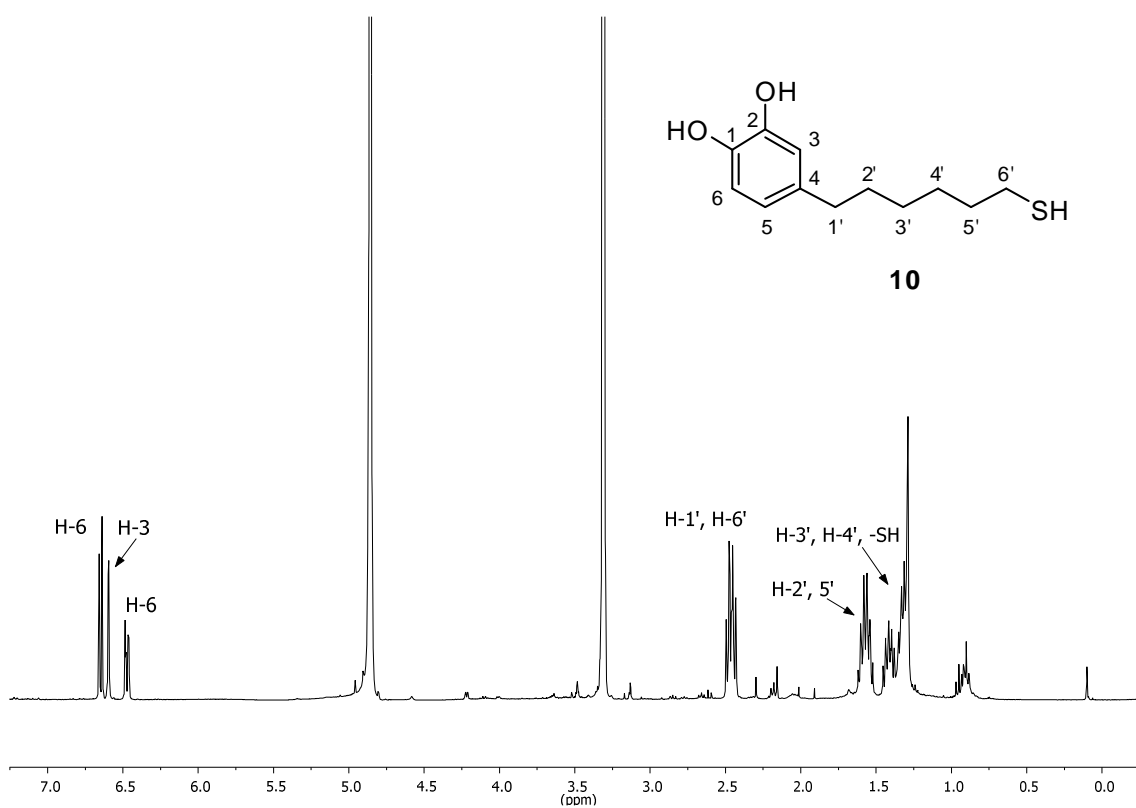
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3)



^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3)



IR (ATR)



¹H NMR (400 MHz, MeOD)