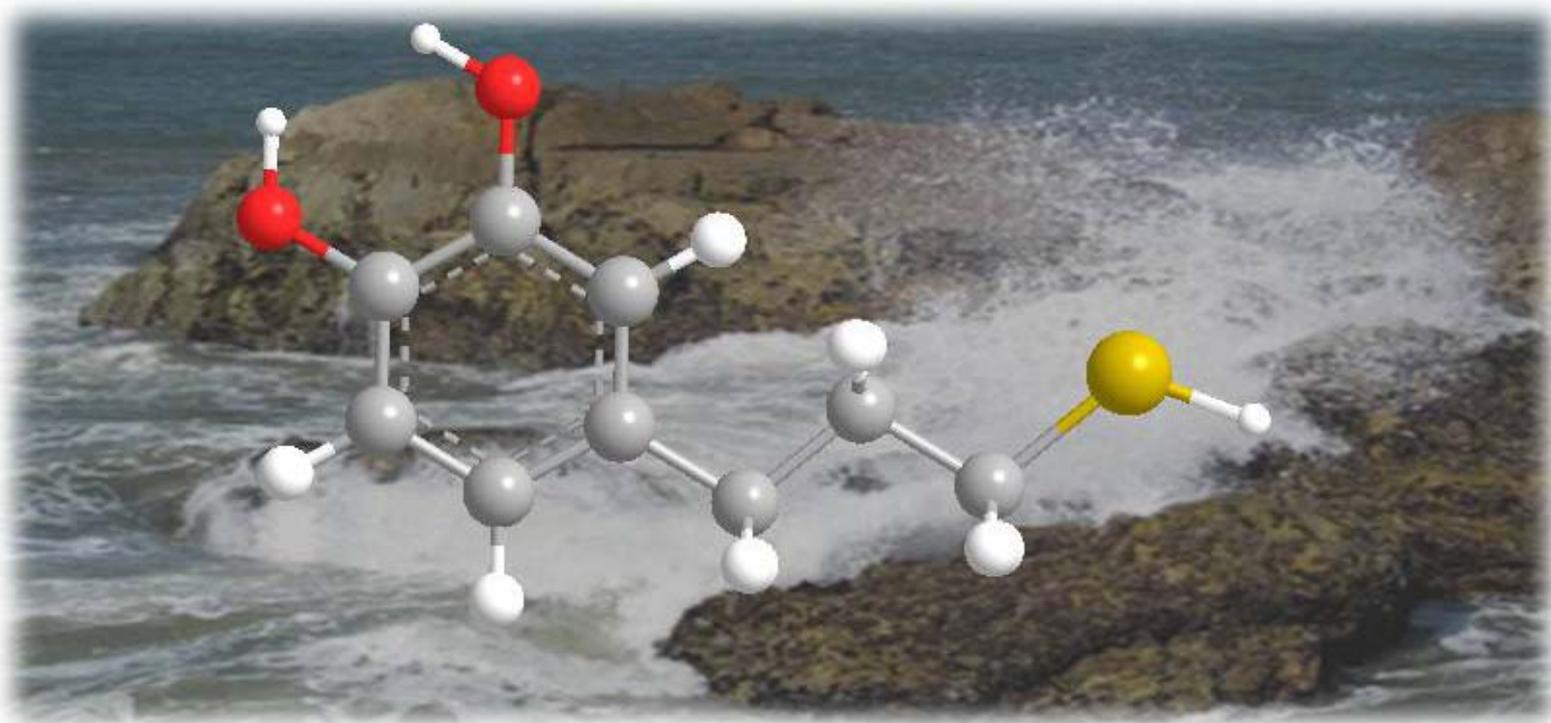




Univeristat Autònoma de Barcelona
Departament de Química
Facultat de Ciències

SÍNTESIS DE NUEVOS CATECOLES COMO PRECURSORES DE MATERIALES ADHESIVOS BIOINSPIRADOS

Màster en Experimentació Química
Treball de Recerca



Bruno Espés Félix

Directors:

Félix Busqué Sánchez

Ramón Alibés Arqués

Bellaterra, Setembre del 2010

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

Bruno Espés Félix

Vist i plau,

Dr. Félix Busqué Sánchez

Dr. Ramón Alibés Arqués

Bellaterra, 2 de Setembre de 2010

Agradecimientos

Son muchas las personas que me han ayudado hasta llegar aquí pero en primer lugar me gustaría agradecer al Dr. Félix Busqué el darme la oportunidad de realizar este master, su confianza, sus consejos y paciencia en los momentos difíciles.

También quiero agradecerle al Dr. Josep Font el hecho de aceptarme en su grupo de investigación, al igual que al Dr. Ramón Alibés, Dra. Marta Figueredo i al Dr. Pau Bayón por tratarme como uno más del grupo.

Agradecer al Dr. Javier Ruiz por hacer posible el desarrollo y la prolongación del proyecto que se ha iniciado con este máster.

No me quiero olvidar de agradecer a los compañeros de laboratorio todo lo que me han ayudado, los consejos y el buen ambiente que se respiraba en todo momento. También todas las cenas y las posteriores celebraciones que se sabían como empezaban pero no como acababan (los martes es un día fantástico para celebrar las tesis de los compañeros).

A mi familia que me ha acompañado y apoyado durante todo este tiempo y han hecho posible que pudiera realizar estos estudios.

A mis amigos que siempre han estado ahí cuando se les ha necesitado y siempre me han mostrado todo su apoyo y cariño.

Y por último, pero no menos importante, MUCHAS GRACIAS BELÉN!!!! Gracias por estar ahí en los momentos difíciles, si no hubiese sido por ti todo se me hubiera hecho más cuesta arriba, gracias guapa.

Índice

Abreviaturas.....	III
Resumen	IV
1. INTRODUCCION	1
1.1 Materiales adhesivos bioinspirados	1
1.2 Metodologías sintéticas para la introducción de la funcionalidad tiol	5
2. OBJETIVOS	7
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
3.1. Síntesis de 4-(3'-mercaptopropil)catecol, 1	9
3.1.1. A partir del ácido 3-(3',4'-dihidroxifenil)propiónico, 3	9
3.1.1.1. Protección de los alcoholes de 3 en forma de metoximetil éteres.....	11
3.1.1.2. Obtención del alcohol 10 por reducción del ácido carboxílico 9	12
3.1.1.3. Obtención del tioacetato 11 a partir del alcohol 10	12
3.1.1.4. Obtención del catecol objetivo 1 a partir de 11	13
3.1.2. Síntesis del catecol 1 a partir de 4-alil-2-metoxifenol, 12	14
3.1.2.1 Adición radicalaria de tioacético	14
3.1.2.2. Desprotección del hidroxilo.....	16
3.1.2.3. Hidrólisis del tioacetato	16
3.2. Síntesis de 4-(7'-mercaptoheptil)catecol, 2	19
3.2.1. Síntesis de la olefina 17	20
3.2.2. Hidrogenación de la mezcla de olefinas (<i>E</i>)- y (<i>Z</i>)- 17	23
3.2.3. Reducción del ácido carboxílico de 18	23
3.2.4. Mesilación y tioacetilación	24
3.2.5. Eliminación de los éteres metílicos.....	25
3.2.6. Hidrólisis del tioacetato	25
4. CONCLUSIONES	27
5. PARTE EXPERIMENTAL	29
5.1 Métodos de caracterización.....	29
5.2. Síntesis de 1	30
5.2.1. Síntesis de 4-(3'-tioacetil)propil-1-hidroxi-2-metoxibenceno, 13	30
5.2.2 Síntesis de 4-(3'-tioacetil)propilcatecol, 14	31
5.2.3. Síntesis del 4-(3'-mercaptopropil)catecol, 1	32
5.2.4. Reducción del dímero 15	33
5.3. Síntesis de 2	34

5.3.1. Síntesis de la mezcla de isómeros de los ácidos (<i>E</i>)- y (<i>Z</i>) -7-(3',4'-dimetoxifenil)hept-6-enoico, 17	34
5.3.2. Síntesis del ácido 7-(3',4'-dimetoxifenil)heptanoico, 18	36
5.3.3. Síntesis del 4-(7'-hidroxihexil)1,2-dimetoxibenceno, 19	37
5.3.4. Síntesis de 4-(7'-tioacetil)heptil-1,2-dimetoxibenceno, 20	38
5.3.5. Síntesis de 4-(7'-tioacetil)heptilcatecol, 21	39
5.3.6. Síntesis del 4-(7'-mercaptoheptil)catecol, 2	40
5.3.7. Reducción del dímero 25	41
6. BIBLIOGRAFÍA	43

ANEXO

Abreviaturas

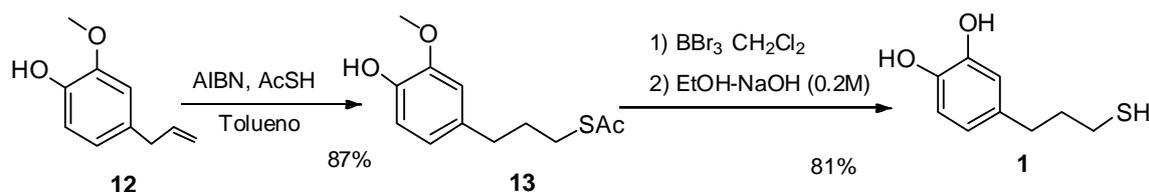
DOPA	L-3,4-dihidroxifenilalanina
Ac	Grupo acetilo
MOMCl	Cloruro de metoximetiléter
DIPEA	Di- <i>iso</i> -propiletilamina
DMAP	Dimetilaminopiridina
DBAD	azodicarboxilato de diterbutil
MsCl	Cloruro de mesilo
AIBN	Azobisisobutironitrilo
TFA	Ácido trifluoroacético
AcOEt	Acetato de etilo
THF	Tetrahidrofurano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
NOESY, nOe	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
¹ H-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de protón
¹³ C-NMR	Resonancia Magnética Nuclear de carbono
IR (ATR)	Infrared Spectroscopy in Attenuated Total Reflection
EMAR	Espectroscopia de Masas de Alta Resolución
Pf	Punto de fusión
δ	Desplazamiento químico
ν	Frecuencia

RESUMEN

En nuestro grupo de investigación y en colaboración con el Doctor Daniel Ruiz-Molina del Centro de Investigación en Nanociencia y Nanotecnología (CIN2) de este campus universitario, hemos iniciado un proyecto que se plantea lograr biomimetizar ciertas proteínas adhesivas de moluscos, cuya adherencia se debe a la presencia de la funcionalidad catecol. El objetivo es poder desarrollar nuevos materiales adhesivos basados en esa funcionalidad, siendo necesaria por lo tanto el desarrollar protocolos sintéticos para la obtención de compuestos tipo catecol convenientemente sustituidos.

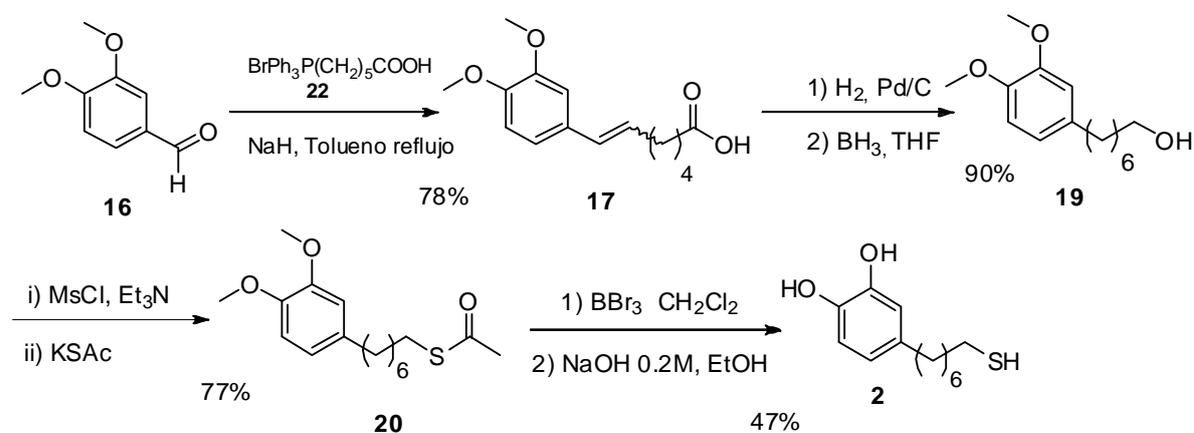
Concretamente, en el presente trabajo de Master en Experimentación Química se ha conseguido la síntesis de los nuevos catecoles **1** y **2**, que incorporan en su estructura una cadena alquílica acabada con la funcionalidad tiol, con el fin de poder desarrollar más adelante superficies o nanopartículas de oro adhesivas.

Para la síntesis del 4-(3'-mercaptopropil)catecol **1** se ha puesto a punto (Esquema 1) una ruta de obtención partiendo del producto comercial eugenol, consistente en 3 etapas sintéticas y con un rendimiento global cercano al 70%.



Esquema 1. Secuencia sintética puesta a punto para la obtención del catecol **1**.

También se ha desarrollado una ruta sintética para el 4-(7'-mercaptopropil)catecol **2** que parte del 3,4-dimetoxibenzaldehído (Esquema 2), y consta de 6 etapas, presentando un rendimiento global del 25%.



Esquema 2. Ruta de obtención desarrollada para la obtención del catecol **2**.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Materiales adhesivos bioinspirados

El desarrollo de adhesivos que puedan ser utilizados para todo tipo de superficies y en presencia de altos grados de humedad es un reto permanente dentro del campo de los nuevos materiales. Una fuente de inspiración para el desarrollo de estos nuevos materiales adhesivos versátiles han sido los seres vivos que utilizan propiedades de adherencia tanto temporal como permanente, sea para desplazarse o mantenerse fijados en una posición. Un ejemplo de bioadhesión temporal es el de las salamanguetas, pequeños reptiles de la familia gekkonidae, reconocidos por su capacidad de transitar por paredes y techos y cuyas plantas de las extremidades están micro- y nano-estructuradas en forma de pequeñas espátulas de queratina, que les proporciona una gran capacidad de adherencia a todo tipo de superficies, debido a una todavía no completamente elucidada mezcla de factores, como pueden ser fuerzas de Van der Waals y de capilaridad.¹

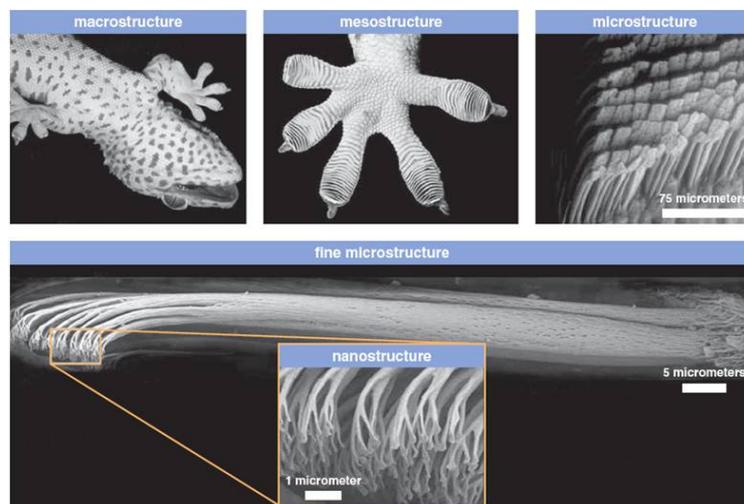


Figura 1. Micro- y nano-estructuración de la yema de un dedo de las salamanguetas.

¹ (a) Huber, G.; Mantz, H.; Spolenak, R.; Mecke, K. Jacobs, K.; Gorb, S. N.; Artz, E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 16293-16296. (b) 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.

1. Introducción

Por otro lado, un ejemplo de bioadhesión permanente nos lo proporcionan los mejillones, cuya supervivencia depende su adherencia permanente y sin fisuras a la roca. Los mejillones se adhieren a las rocas gracias a la segregación de unas proteínas capaces de formar uniones resistentes a los pocos segundos.²

Estas proteínas adhesivas han demostrado poder unirse de manera efectiva a prácticamente cualquier tipo de superficie,³ siendo la clave para sus propiedades adhesivas la presencia del aminoácido L-3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA), cuya característica estructural diferenciadora es la presencia de la funcionalidad 1,2-dihidroxifenil (catecol).⁴ Más concretamente, en algunas proteínas que se localizan cerca de la interfase con la roca denominadas Mefp, como acrónimo de “*Mitylus edulis* foot protein”, se han encontrado contenidos en DOPA en torno al 25% molar (Figura 2).

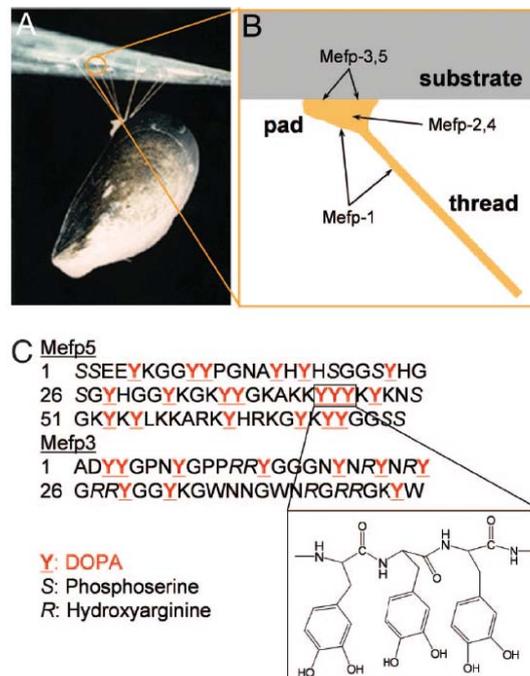


Figura 2. (A) Fotografía de un mejillón unido a una superficie de vidrio. (B) Distribución de las proteínas Mefp responsables de la adhesión en el caso del *Mytilus edulis*. (C) Secuencia de aminoácidos de las proteínas Mefp con mayor contenido en DOPA.

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

³ Crisp, D. J.; Walker, G.; Young, G. A.; Yule, A. B. *J. Colloid Interface Sci.* **1985**, *104*, 40-50.

⁴ Papov, V. V.; Diamond, T. V.; Biermann, K.; Waite, J. H. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 20183-20192.

En los últimos años, diversos grupos de investigación han afrontado el reto de mimetizar y comprender las propiedades adhesivas del mejillón. Para ello, se han seguido de manera satisfactoria diversas estrategias, que van desde la expresión en microorganismos recombinantes de alguna de las proteínas responsables de la adherencia,⁵ hasta la preparación de polímeros sintéticos que utilizan como unidades repetitivas derivados de catecol que simulan la estructura de la DOPA.⁶

En nuestro grupo de investigación y en colaboración con el del Doctor Daniel Ruiz-Molina del Centro de Investigación en Nanociencia y Nanotecnología (CIN2) de este campus universitario, nos hemos planteado biomimetizar estas proteínas del mejillón, con el objetivo de desarrollar nuevos materiales adhesivos basados en la funcionalidad catecol. En conjunto, estos posibles nuevos materiales serían de dos tipos, siendo necesaria en ambos casos la síntesis de nuevos compuestos tipo catecol convenientemente sustituidos:

1) - Por una parte, a través de la utilización de catecoles con cadenas alquiladas o perfluoradas como sustituyentes, podrían obtenerse recubrimientos hidro- y/o oleofóbicos (Figura 3), en los que los grupos catecol se habrían adherido a la superficie a recubrir, dejando las cadenas sustituyentes orientadas hacia el exterior y confiriendo por lo tanto a la superficie recubierta de una cierta hidro- y/o oleofobicidad en función del tipo de cadena introducida en el anillo de catecol.



Figura 3. Posible recubrimiento hidro- y/o oleofóbico generado por catecoles sustituidos con cadenas alquílicas o perfluoradas.

⁵ Hwang, D. S.; Yoo, H. J.; Jun, J. H.; Moon, W. K.; Cha, H. J. *Appl. Environ. Microbiol.* **2004**, *70*, 3352-3359

⁶ (a) Lee, H.; Lee, B. P.; Messersmith, P. B. *Nature* **2007**, *448*, 338-341 y referencias aquí citadas. (b) Lee, H.; Scherer, N. F.; Messersmith, P. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 12999-13003.

2) - También, mediante la utilización de catecoles sustituidos con cadenas alquílicas acabadas con una funcionalidad tiol, podrían generarse nuevas superficies o nanopartículas de oro adhesivas, en las que el grupo sulfhidriilo habría de permitir unir covalentemente al oro, a través de la cadena hidrocarbonada introducida como sustituyente, las unidades de catecol, las cuales quedarían hacia el exterior de la superficie, confiriendo presumiblemente a ésta propiedades adhesivas.

La generación de estos materiales adhesivos sería posible gracias a la formación de monocapas autoensambladas en superficies (*self-assembled monolayers*, SAMs)⁷ de catecoles (Figura 4, a) o la obtención de nanopartículas recubiertas por una monocapa (*monolayer protected nanoparticles*, MPNs)⁷ de dichos catecoles (Figura 4, b), en ambos casos a través de la cadena sustituyente finalizada en un tiol.

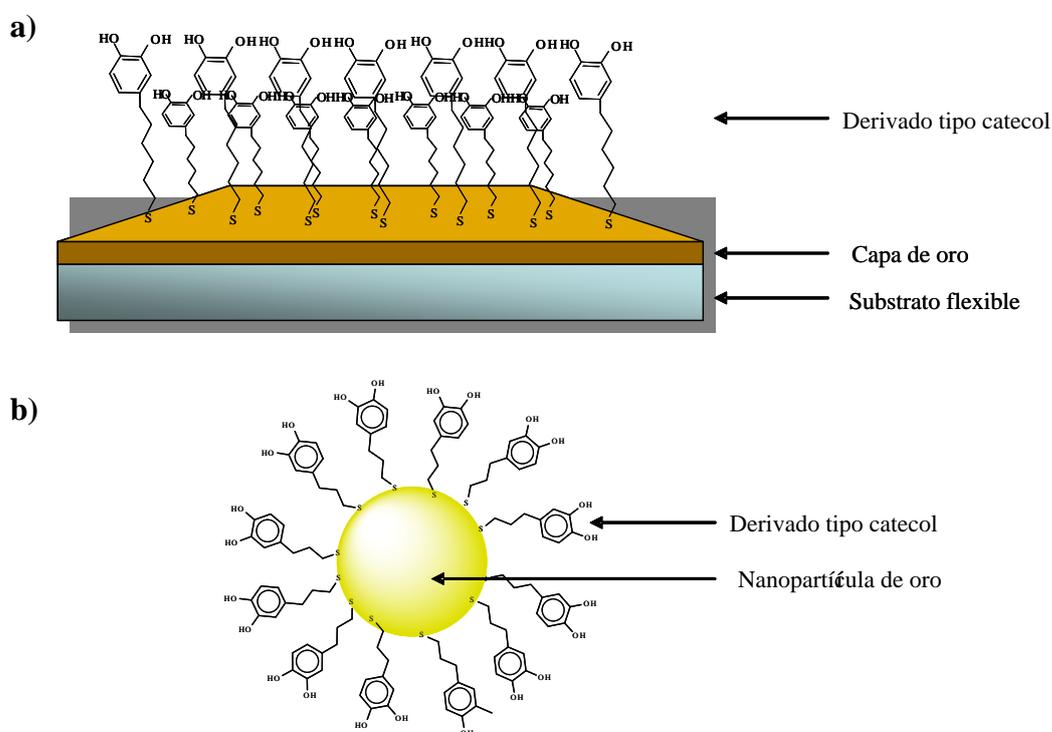


Figura 4. Representación de los dos tipos de soportes de oro sobre los que se pueden incorporar catecoles funcionalizados con grupos tioles, capaces de formar: (a) monocapas autoensambladas sobre superficies; (b) monocapas sobre nanopartículas.

Tanto la alta densidad de grupos catecoles presente, como la direccionalidad de dichos grupos hacia la superficie, favorecerían las características de adherencia. Por otra parte, la micro- o nanoestructuración mediante técnicas litográficas blandas de las

⁷ (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.

moléculas de catecol depositadas, podría permitir también modular las características adhesivas de las superficies obtenidas, emulando en este caso la estructuración de las plantas de las extremidades de las salamanquesas.⁸

En el presente trabajo de Master en Experimentación Química se abordará la síntesis de nuevos compuestos tipo catecol que incorporan en su estructura una cadena alquílica acabada con la funcionalidad tiol, con el objetivo de poder desarrollar más adelante los nuevos materiales adhesivos bioinspirados, y basados en superficies o nanopartículas de oro, comentados anteriormente. A continuación se repasarán las metodologías sintéticas más habituales para la introducción de un grupo sulfhidrilo en una molécula orgánica.

1.2 Metodologías sintéticas comunes para la introducción de la funcionalidad tiol

La introducción de un grupo tiol en la posición terminal de una cadena alquílica puede realizarse, básicamente, mediante alguna de las siguientes estrategias sintéticas:

1.- A partir de una olefina, mediante adición radicalaria de ácido tioacético a la posición terminal de ésta, seguida de la hidrólisis básica o ácida del tioacetato formado para dar el correspondiente tiol (Esquema 3, ruta a).⁹

2.- Sustitución de un grupo hidroxilo por uno de tiol, utilizando en primer lugar la metodología sintética de Mitsunobu, mediante la cual se sustituye el mencionado grupo hidroxilo por uno de tioacetato, y procediéndose a continuación a la hidrólisis de éste, para originar el grupo sulfhidrilo (Esquema 3, ruta b).¹⁰

3.- A partir de un grupo mesilo o un halógeno, mediante la sustitución de cualquiera de estos grupos por parte del anión tioacetato y posterior hidrólisis del intermedio formado, para dar el correspondiente tiol (Esquema 3, ruta c).^{10b-c,11}

⁸ Boesel, L. F.; Greiner, C.; Arzt, E.; del Campo, A. *Adv. Mater* **2010**, *22*, 2125-2137.

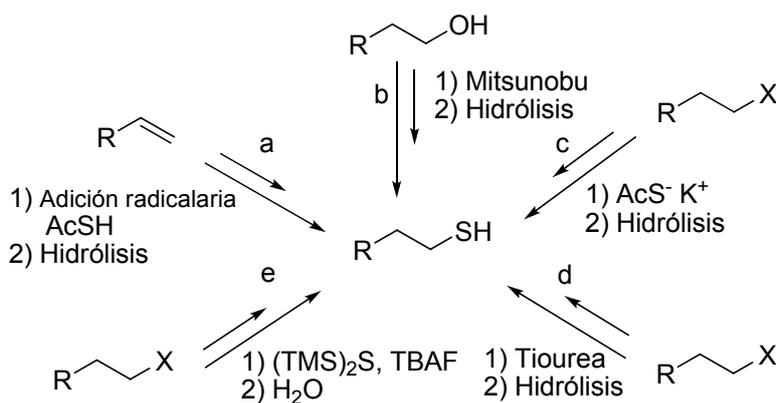
⁹ (a) Trammell, S. A.; Moore, M.; Lowy, D.; Lebedev, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5579-5585. (b) Gryko, D. T.; Clausen, C.; Roth, K. M.; Dontha, N.; Bocian, D. F.; Kuhr, W. G.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7345-7355.

¹⁰ (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.

¹¹ Suzuki, T.; Nagano, Y.; Kouketsu, A.; Matsuura, A.; Maruyama, S.; Kurotaki, M.; Nakagawa, H.; Miyata, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1019-1032.

4.- Sustitución de un halógeno o de un grupo mesilo por parte de la tiourea y posterior hidrólisis en medio básico del derivado de tiourea formado, para originar el correspondiente tiol (Esquema 3, ruta d).¹²

5.- Sustitución de un halógeno por un grupo sulfhidrilo, mediante la utilización de una mezcla de hexametildisiltano [(TMS)₂S] con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), y posterior tratamiento acuoso (Esquema 3, ruta e).¹³



Esquema 3. Metodologías sintéticas más habituales para la introducción de un grupo tiol terminal.

En el presente trabajo, con el fin de obtener los compuestos objetivos que incluyen una cadena alquílica acabada en tiol, se han utilizado las tres primeras metodologías.

¹² (a) Patel, G.; Menon, S. *Chem. Commun.* **2009**, 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.

¹³ (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.

2. OBJETIVOS

Como se ha apuntado a lo largo de la introducción, el trabajo que se presenta en la presente memoria de Master en Experimentación Química se enmarca dentro de un proyecto de investigación multidisciplinar entre nuestro grupo de investigación y el grupo de investigación del Doctor Daniel Ruiz-Molina del CIN2 de este campus universitario, con el objetivo de desarrollar nuevos materiales adhesivos bioinspirados basados en la funcionalidad catecol convenientemente sustituida.

Más concretamente se abordará la síntesis de dos nuevos compuestos tipo catecol **1** y **2** (Figura 5) que incorporan en su estructura una cadena alquílica acabada con la funcionalidad tiol, con el objetivo de poder desarrollar más adelante los nuevos materiales adhesivos basados, en este caso, en superficies o nanopartículas de oro. La elección de estas dos moléculas como objetivo de síntesis, con distintas longitudes de la de la cadena alquílica que conjuga catecol y tiol, se debe a que se pretende estudiar la influencia de este parámetro, que cabe prever importante, en el proceso de formación de las capas autoensambladas de los compuestos.

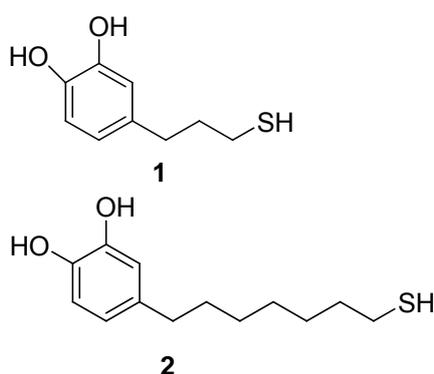


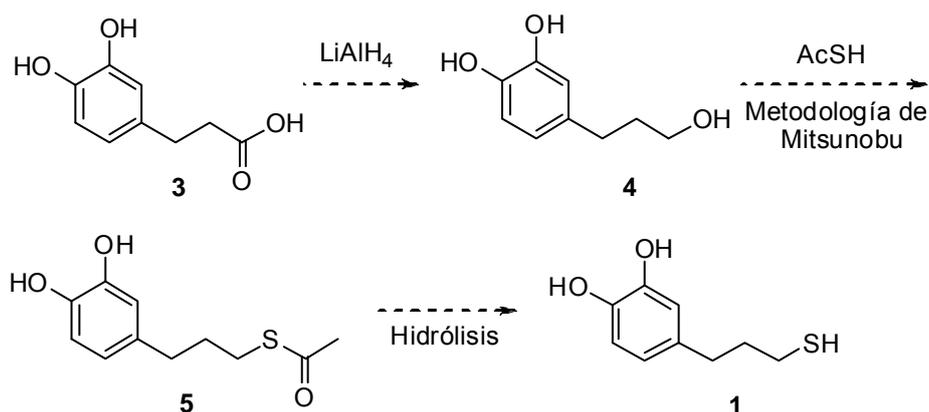
Figura 5 . Moléculas objetivo de síntesis en el presente trabajo.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Síntesis de 4-(3'-mercaptopropil)catecol, **1**

3.1.1. A partir del ácido 3-(3',4'-dihidroxifenil)propiónico, **3**

Para la obtención del primer catecol objetivo **1**, inicialmente se propuso una ruta sintética (Esquema 4) que partía del ácido carboxílico comercial **3**, cuya reducción, según los precedentes de la bibliografía, cabía esperar que pudiese generar el correspondiente alcohol **4** sin necesidad de proteger los hidroxilos del anillo aromático.¹⁴ A continuación se procedería a la sustitución del grupo hidroxilo de la cadena alquílica por un grupo tioacetato para dar el compuesto **5**, utilizando para ello la metodología sintética de Mitsunobu, que en un sustrato muy parecido^{10c} había permitido dicha sustitución sin que los hidroxilos del catecol interfirieran. Finalmente, la hidrólisis del grupo tioacetato nos conduciría a la liberación del correspondiente tiol para dar el compuesto **1**.



Esquema 4. Primera ruta sintética propuesta para la obtención del catecol objetivo **1**.

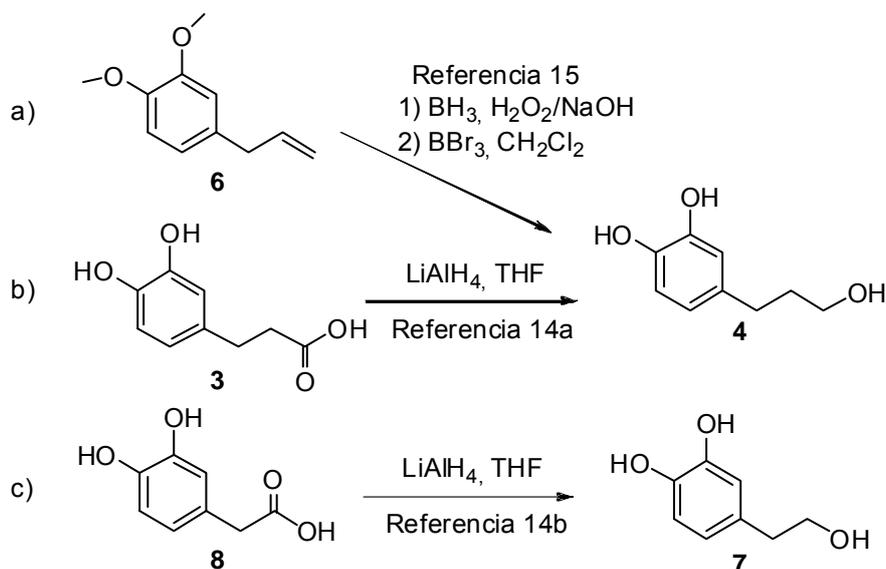
La primera síntesis del 4-(3'-hidroxipropil)catecol **4** aparece descrita en la bibliografía¹⁵ a partir del 4-alilveratrol **6** mediante una adición de agua antimarkovnikov al doble enlace, utilizando la metodología estándar de hidrobromación-oxidación, seguida de una eliminación de los éteres metílicos con tribromuro de boro (Esquema 5, a). Posteriormente, aunque con escasos detalles experimentales, también ha sido apuntada su obtención por reducción directa con LiAlH₄ del ácido 3-(3'-4'-dihidroxifenil)propanoico, **3**, (Esquema 5, b)^{14a} extrapolando una metodología descrita

¹⁴ (a) Roche, M.; Dufour, C.; Mora, N.; Dangles, O. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 423-430. (b) Capasso, R.; Evidente, A.; Avolio, S.; Solla, F. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 1745-1748.

¹⁵ Cram, D.J.; Helgeson, R. C.; Koga, K.; Kyba, E. P.; Madan, K.; Sousa, L. R.; Siegel, M. G.; Moreau, P.; Gokel, G. W.; Timko, J. M.; Sogah, D. Y. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2758-2768.

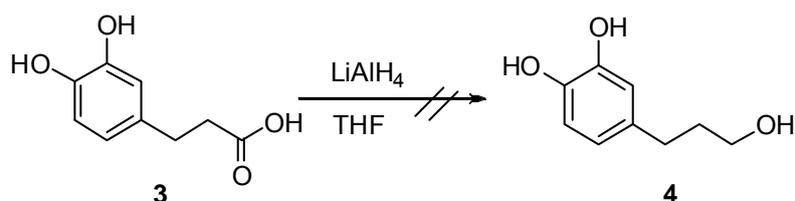
3. Resultados y discusión

para la obtención del 4-(2'-hidroxietil)catecol, **7**, a partir del correspondiente derivado del ácido acético **8** (Esquema 3, c).^{14b}



Esquema 5. Ejemplos en la bibliografía de obtención de catecoles con una cadena alquílica acabada en alcohol por reducción de los correspondientes ácidos carboxílicos.

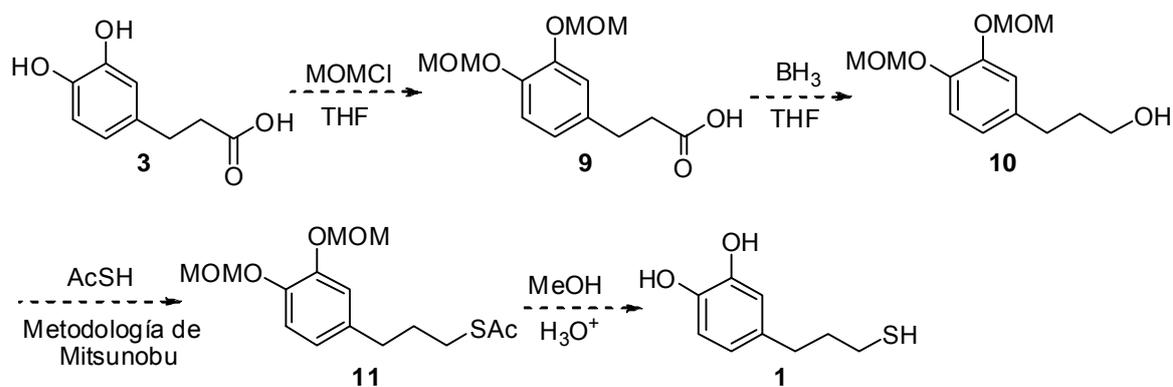
Basándonos en estos precedentes, se exploró la posibilidad de obtener 4-(3'-hidroxipropil)catecol, **4**, por reducción con LiAlH_4 del correspondiente ácido carboxílico **3**, sin necesidad de proteger los grupos hidroxilos del catecol (Esquema 6).



Esquema 6. Intento de obtención del 4-(3'-hidroxipropil)catecol **4** por reducción con LiAlH_4 del correspondiente ácido carboxílico.

Pese a las diversas pruebas que se realizaron, utilizando diferentes condiciones para la reacción y de tratamiento de la misma, en ningún caso se consiguió aislar el producto deseado con buenos rendimientos y de manera reproducible, por lo que se decidió modificar la estrategia sintética que habría de conducirnos al catecol **1**, introduciendo en ésta una protección de los hidroxilos del catecol, antes de proceder a la reducción del ácido carboxílico utilizando BH_3 (Esquema 7).

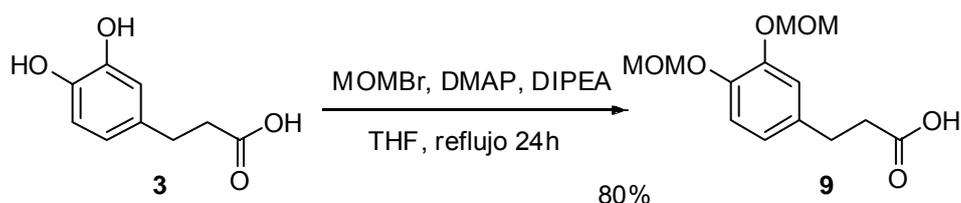
Como grupo protector se escogió el metoximetil éter, puesto que cabe prever que sea estable en la condiciones de reacción de las siguientes etapas sintéticas y, a la vez, fácilmente eliminable en condiciones de reflujo de metanol en medio ácido, que también son capaces de conseguir la desprotección final del grupo tioacetato para liberar el correspondiente tiol.¹⁶



Esquema 7. Nueva versión modificada de la primera ruta sintética propuesta para la obtención del catecol objetivo 1.

3.1.1.1. Protección de los alcoholes de 3 en forma de metoximetil éteres

Como se ha comentado anteriormente, se decidió llevar a cabo la protección de los alcoholes del catecol **3** en forma de metoximetil éteres (Esquema 8), siguiendo una metodología descrita en la bibliografía,¹⁷ para compuestos muy similares.



Esquema 8. Protección de los alcoholes aromáticos en forma de metoximetil éter.

Así, el tratamiento del catecol **3** con bromuro de metoximetilo utilizando exceso de DIPEA como base en el seno de THF anhidro, condujo al correspondiente derivado protegido **9** con un rendimiento cercano al 80%. No obstante, este compuesto resultó inestable al intentar ser purificado, bien mediante extracciones ácido-base, bien mediante cromatografía en gel de sílice, por lo que se procedió a utilizar directamente

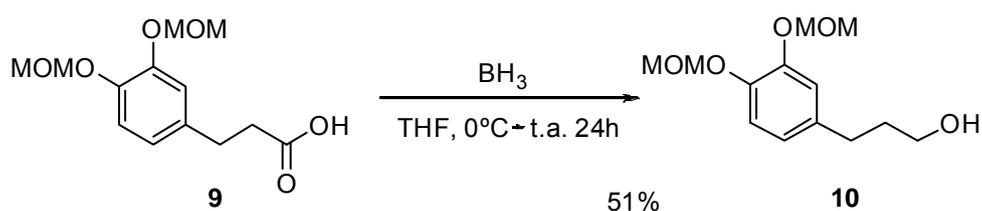
¹⁶ Hong, H-G.; Park, W. *Langmuir* **2001**, *17*, 2485-2492.

¹⁷ Shuzlt, D. A.; Hollomon, M. G. *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 580-585.

el crudo de reacción obtenido en esta transformación en la siguiente etapa de la secuencia sintética planteada.

3.1.1.2. Obtención del alcohol **10** por reducción del ácido carboxílico **9**

A continuación, se procedió a la reducción del ácido carboxílico presente en el compuesto **9**, utilizando para ello una disolución 1M de BH_3 en THF en el seno de THF anhidro, aislándose el correspondiente alcohol **10** con un rendimiento del 51% (Esquema 9).

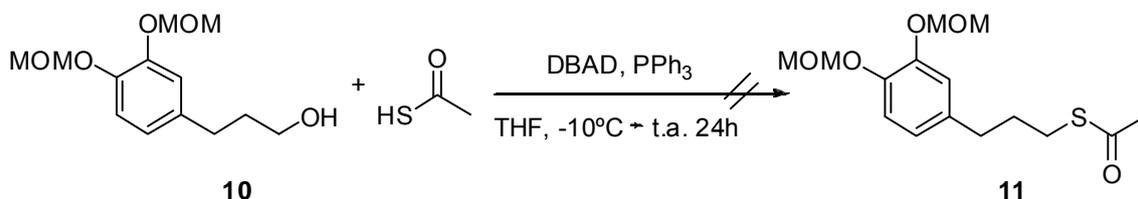


Esquema 9. Reducción del ácido carboxílico presente en **9** con BH_3 .

Este bajo rendimiento cabe buscarlo tanto en la obtención de varios subproductos en la propia reacción, como en los problemas encontrados en la purificación del alcohol obtenido, en este caso debido a su limitada solubilidad en los disolventes orgánicos habituales, lo que hace poco efectiva su purificación mediante cromatografía en gel de sílice.

3.1.1.3. Obtención del tioacetato **11** a partir del alcohol **10**

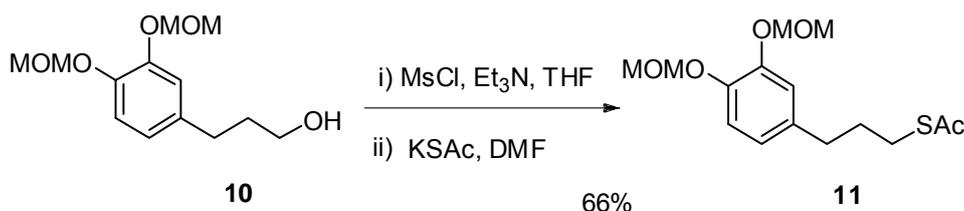
La siguiente transformación necesaria era la sustitución del grupo alcohol por el grupo tioacetato. Para conseguir esta reacción, en primer lugar se probó una metodología de Mitsunobu¹⁰ utilizando ácido tioacético como nucleófilo (Esquema 10).



Esquema 10. Sustitución del alcohol por tioacetato a través de una reacción Mitsunobu.

La reacción no condujo a los resultados esperados, ya que no se obtuvo en ningún momento el producto deseado **11**, pudiéndose recuperar inalterado la mayor parte del alcohol de partida.

A continuación, se cambió de estrategia sintética con el fin de conseguir la transformación deseada, procediéndose a activar el grupo hidroxilo presente en el compuesto **10** como grupo saliente, derivatizándolo al correspondiente mesilato, para seguidamente hacerlo reaccionar con tioacetato potásico (Esquema 11).

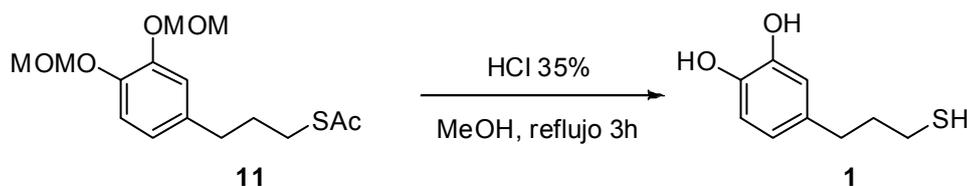


Esquema 11. Formación del mesilato y sustitución por tioacetato.

En primera instancia se realizaron ambas reacciones por separado.^{10b} Así se llevó a cabo la mesilación utilizando cloruro de mesilo y trietilamina como base en el seno de THF anhidro, aislándose, con un rendimiento del 44%, el producto mesilado, que a su vez, se disolvió en DMF y se trató con 3 equivalentes de tioacetato potásico durante toda una noche, obteniéndose el tioacetato **11** con un rendimiento del 82% tras purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, lo que supone un rendimiento global de ambas etapas del 36%. A continuación se pasó a hacer las dos reacciones seguidas sin aislar el intermedio tipo mesilato,^{10c} mejorando notablemente el rendimiento de obtención del tioacetato **11** hasta un 66%.

3.1.1.4 Obtención del catecol objetivo 1 a partir de 11

La desprotección de los alcoholes y del tiol se preveía realizar en un único paso, en un medio ácido a reflujo de metanol, en base a los precedentes bibliográficos existentes¹⁶ (Esquema 12).



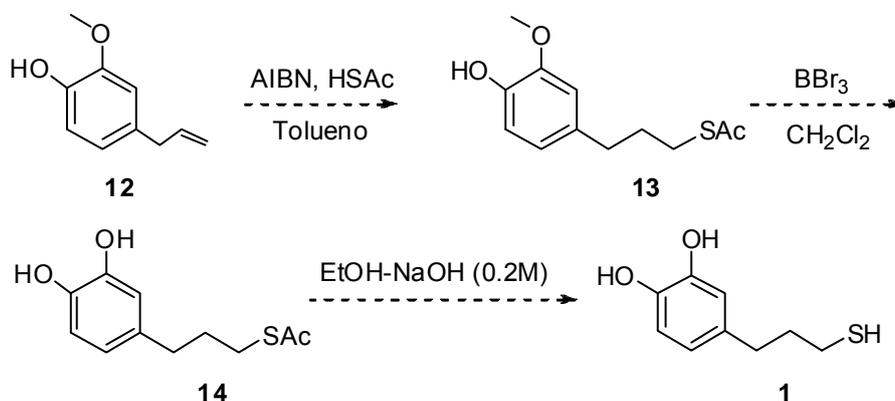
Esquema 12. Desprotección de los grupos protectores metoximetil éter y tioacetato.

Así, el intermedio totalmente protegido **11**, se dejó a reflujo de metanol en medio ácido durante varias horas, observándose la desaparición de su correspondiente señal en cromatografía en capa fina. Sin embargo, el catecol esperado solo fue posible de aislar con un rendimiento en torno al 10% unido a varias impurezas. Cabe señalar que esta última reacción solo se realizó una vez a escala de pocas decenas de miligramos.

Debido a los problemas encontrados para la purificación de varios de los intermedios implicados en la ruta sintética, así como por el bajo rendimiento obtenido en el último paso de desprotección conjunta de los grupos hidroxilos y tiol, se decidió abandonar esta ruta de obtención de **1** y abordar su síntesis mediante una nueva estrategia sintética.

3.1.2. Síntesis del catecol **1** a partir de 4-allyl-2-metoxifenol, **12**

Dado que la primera ruta planteada para la preparación del catecol **1** no permitió su obtención, se decidió abordar su síntesis mediante una nueva estrategia sintética que supone partir del eugenol comercial **12** (Esquema 13). Esta nueva ruta sintética es, a priori, más sencilla que la anterior, ya que consta de menos pasos, siendo la etapa clave una adición radicalaria de tioacético al doble enlace⁹ del eugenol **12**. A continuación se llevaría a cabo una desprotección del alcohol utilizando un ácido de Lewis.¹⁸ Finalmente se realizaría la liberación del tiol por hidrólisis del tioacetato.^{9c}



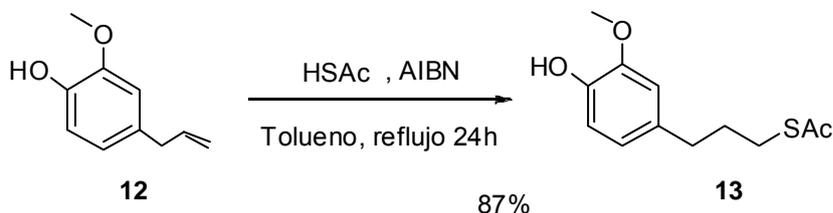
Esquema 13. Nueva estrategia sintética planteada para la obtención de **1**.

3.1.2.1. Adición radicalaria de tioacético

Como ya se ha comentado previamente, la adición radicalaria de tioacético a la posición terminal de olefinas es una metodología usual para la introducción de azufre en compuestos orgánicos.⁹ Así, el tratamiento de la olefina **12** con ácido tioacético

¹⁸ Vickery, E.; Pahler, L.; Eisenbraun, E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4444-4446.

(Esquema 14), a reflujo de tolueno durante una noche y en presencia del iniciador de radicales azobisisobutironitrilo (AIBN), permitió aislar el tioacetato **13** con un 87% de rendimiento, ligeramente superior al descrito en la bibliografía (78%) para su obtención siguiendo una metodología muy parecida.¹⁹



Esquema 14. Adición radicalaria del tioacético al doble enlace del eugenol.

En el espectro de ¹H-RMN de este compuesto puede observarse (Figura 6) como han desaparecido las señales correspondientes al doble enlace presente en el producto de partida, mientras que han aparecido absorciones en forma de triplete y de multiplete a δ 2.87 y 1.86, asignables a los protones H-3' y H-2', respectivamente.

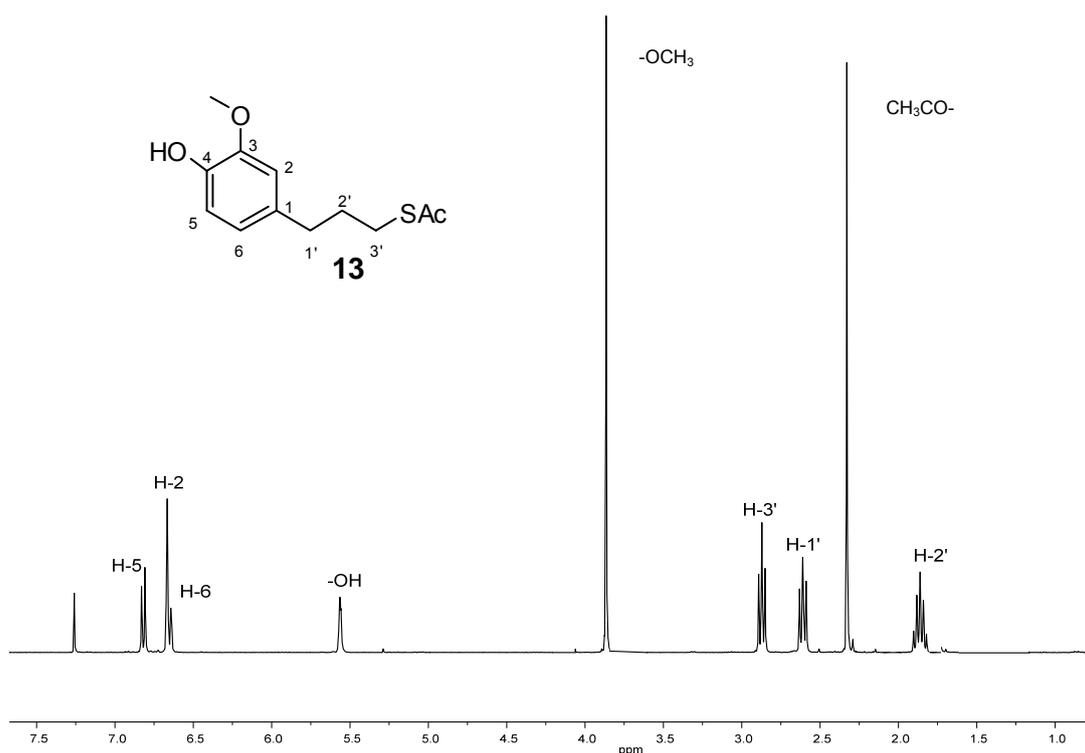


Figura 6. Espectro de ¹H-RMN del tioacetato **13** en CDCl₃.

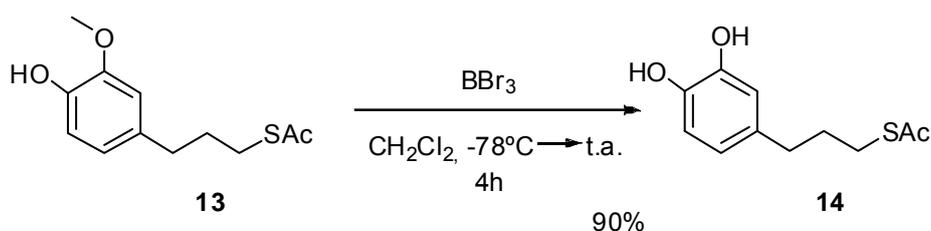
También puede observarse como aparece una señal en forma de singlete a δ 2.31 correspondiente a los protones del grupo metilo del tioacetato, por lo que en conjunto

¹⁹ Brown, R.; Jones, W. E.; Pinder, A. R. *J. Chem. Soc.* **1951**, 2123-2125.

puede concluirse que se ha producido la adición de éste a la olefina de partida. Por otra parte, también pueden verse las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos del anillo de catecol, así como absorciones en forma de singlete a δ 3.88 y de triplete a δ 2.61, correspondientes a los protones del éter metílico y los de la posición bencílica, lo que acaba de confirmar que la estructura del compuesto obtenido es la esperada para el tioacetato **13**.

3.1.2.2. Desprotección del hidroxilo

Seguidamente se procedió a desproteger el grupo hidroxilo que se encuentra en forma de éter metílico (Esquema 15). Para realizar esta transformación existen descritas varias metodologías, entre las cuales destacan el uso de AlCl_3 ,²⁰ o de BBr_3 ,¹⁸ habiendo sido utilizado este último justamente para la eliminación de éteres metílicos en compuestos tipo catecol.



Esquema 15. Desprotección del hidroxilo en forma de éter metílico

En nuestro caso se realizó la eliminación del éter metílico presente en el compuesto **13** utilizando BBr_3 , obteniéndose el catecol **14** con un rendimiento del 90%, una vez purificado mediante cromatografía en gel de sílice.

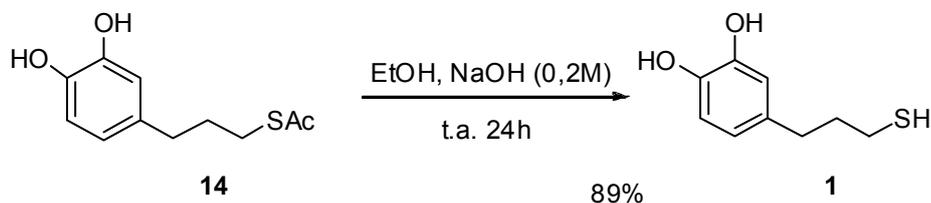
3.1.2.3. Hidrólisis del tioacetato

Finalmente había de llevarse a cabo la hidrólisis del tioacetato presente en el compuesto **14** para obtener el tiol **1**, reacción que puede realizarse tanto en medio ácido como básico.⁹

Los mejores resultados se consiguieron realizando la hidrólisis en medio básico (Esquema 16), utilizándose para ello una mezcla de una disolución de hidróxido sódico 0.2M (1.4 equivalentes) y etanol 1:1, a temperatura ambiente y por espacio de 24 horas. Cabe destacar que el seguimiento de la evolución de la reacción no puede

²⁰ Lange, R. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 2037-2039.

realizarse mediante cromatografía en capa fina, debido a que el tiol final y el tioacetato de partida presentan el mismo Rf.



Esquema 16. Hidrólisis del tioacetato presente en el compuesto **14**.

De esta manera se obtiene el tiol **1** con un 89% de rendimiento. En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ de este compuesto en cloroformo deuterado puede observarse (Figura 7) la señal correspondiente al hidrógeno del grupo tiol en forma de triplete a δ 1.35, la cual se desplaza a campos más bajos (δ 2.26) al realizarse el espectro en dimetilsulfóxido deuterado como disolvente.

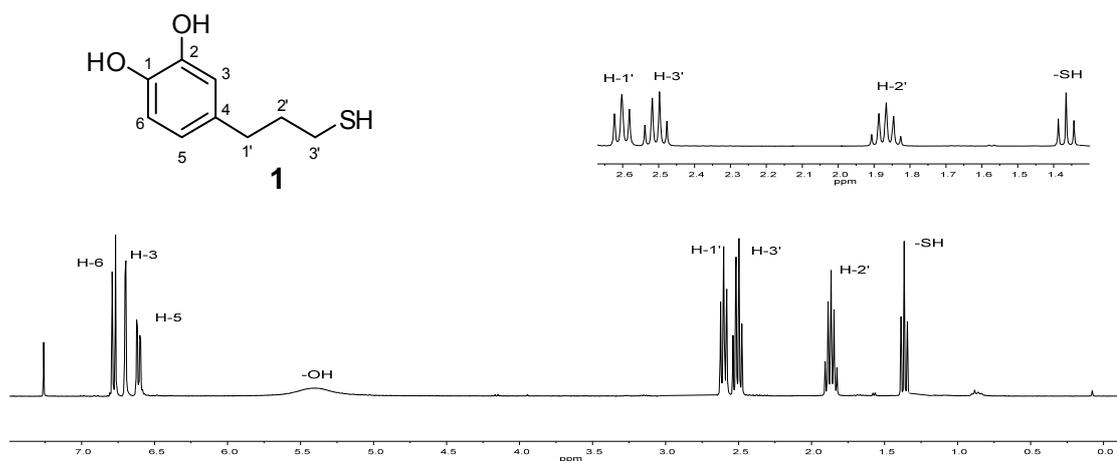


Figura 7. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CDCl_3) del catecol **1**.

En algunos experimentos realizados hasta conseguir afinar las condiciones de reacción, pudo aislarse también el compuesto **15**, dímero del tiol **1** (Figura 8). Este producto **15** queda más retenido en la cromatografía de capa fina que su monómero **1**.

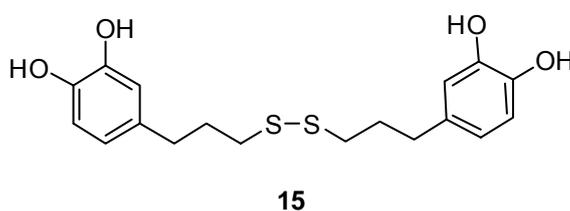
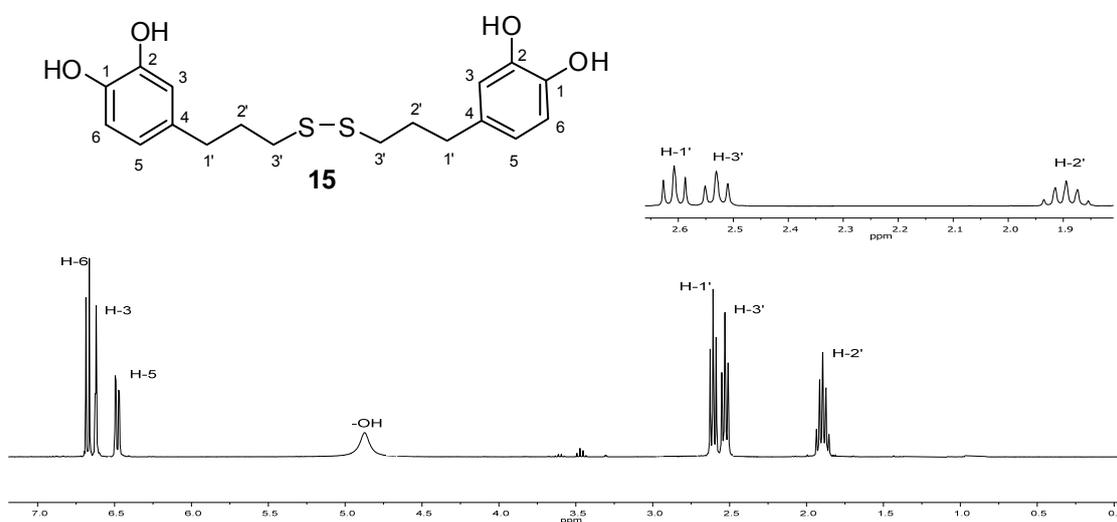
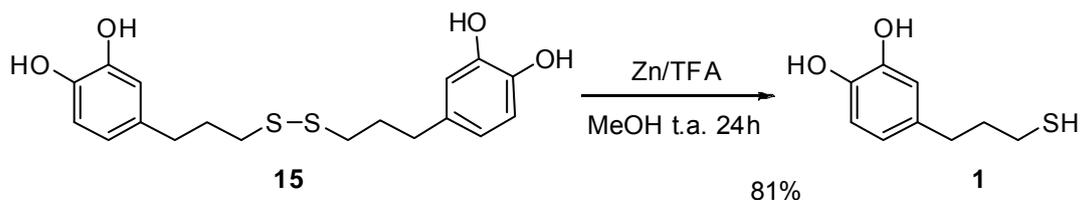


Figura 8. Dímero del catecol **1**.

El espectro de ^1H -RMN del dímero **15** no pudo adquirirse en cloroformo deuterado por su baja solubilidad en este disolvente, realizándose en metanol deuterado. Esto hace que no sea plenamente comparable al del tiol **1**, aunque puede observarse (Figura 9) que es muy parecido a éste, excepto por la ausencia esperable de la señal correspondiente al hidrógeno del grupo tiol. También podemos ver como la multiplicidad de la absorción correspondiente a los protones H-3' pasa de ser de cuadruplete en el espectro de **1** a triplete en el de **15**, observación consistente con el hecho de que este último se trate del dímero apuntado.

Figura 9. ^1H -RMN (360 MHz, MeOH) del dímero de **1**.

Con el objetivo de confirmar plenamente la identidad estructural de los compuestos **1** y **15** se procedió a realizar una prueba de reactividad química. Para ello, se trató el presunto dímero con cuatro equivalentes de zinc metálico y seis de ácido trifluoroacético en el seno de metanol,²¹ consiguiéndose su reducción para dar el correspondiente tiol **1** (Esquema 17) con un 81% de rendimiento, lo cual permitió confirmar la asignación estructural realizada.



²¹ Shestopalov A. A.; Clark R. L.; Toone E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13818-13819.

Esquema 17. Reducción con zinc y ácido trifluoroacético del dímero **15** para dar el tiol **1**.

Cabe destacar que esta reducción no pudo conseguirse siguiendo otras metodologías existentes en la bibliografía, como son la utilización de un exceso de NaBH_4 ^{22a} en el seno de una mezcla de THF/MeOH, o exceso del propio zinc metálico junto a ácido clorhídrico utilizando THF como disolvente.^{22b}

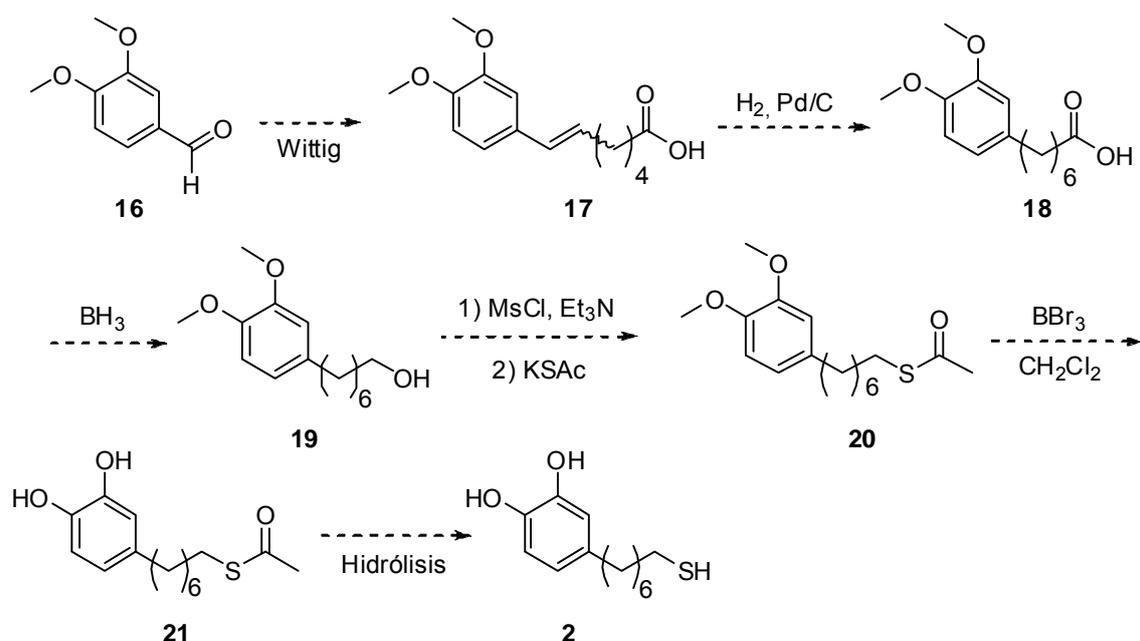
Posteriormente, los resultados obtenidos en los espectros de masas de alta resolución de ambos compuestos **1** y **15** vinieron a ratificar la asignación estructural realizada.

En resumen, se ha puesto a punto una ruta de obtención del 4-(3'-mercaptopropil)catecol, **1**, partiendo del eugenol, consistente en 3 etapas sintéticas y con un rendimiento global cercano al 70%.

3.2. Síntesis de 4-(7'-mercaptoheptil)catecol, **2**

Para la obtención del segundo catecol objetivo **2**, se planteó una ruta sintética (Esquema 18) que parte del 3,4-dimetoxibenzaldehído comercial **16**, cuya reacción de Wittig con el correspondiente fosforano, nos permitiría introducir en el anillo aromático la cadena hidrocarbonada deseada, dando lugar probablemente a una mezcla de olefinas estereoisoméricas **17**, que por posterior hidrogenación generarían el compuesto **18**. Seguidamente, se realizaría la reducción del ácido carboxílico presente en **18** para dar lugar al alcohol **19**. A continuación se procedería a la sustitución del grupo hidroxilo de la cadena alquílica por un grupo tioacetato para dar el compuesto **20**, activándose previamente el mencionado grupo hidroxilo en forma de su correspondiente derivado mesilado. Finalmente, la eliminación de los grupos protectores de éter de metilo, seguida de una hidrólisis del grupo tioacetato que nos conduciría al catecol **2**.

²²(a) Massue J.; Quinn S. J.; Gunnlaugsson T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6900-6901 (b) Buchmann M. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1315-1324.

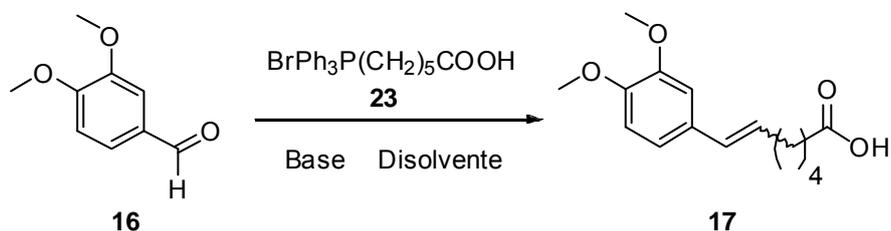


Esquema 18. Síntesis propuesta para la obtención del catecol **2**.

3.2.1. Síntesis de la olefina **17**

La reacción de Wittig entre el aldehído comercial **16** y el fosforano derivado de la sal de fosfonio **22** (Esquema 19), se realizó en primer lugar utilizando unas condiciones de reacción que ya habían dado buenos resultados en nuestro grupo de investigación, consistentes en utilizar *tert*-butóxido potásico como base a la temperatura de reflujo del disolvente utilizado (THF anhidro). En este caso, sin embargo, se recuperó mayoritariamente aldehído de partida junto a un 11% de una mezcla de las correspondientes olefinas (*E*)- y (*Z*)-**17** (Tabla 1, experimento 1).

Por lo tanto era necesario llevar a cabo un estudio de mejora de las condiciones de reacción con el fin de aumentar el rendimiento de olefina obtenida (Tabla1).



Esquema 19. Reacción de Wittig para la obtención de **17** a partir del aldehído **16**.

Experimento	Base	Equivalentes de base	Condiciones	Rendimiento (%)
1	^t BuOK	3	THF, reflujo 24h	11
2	^t BuOK	3	THF, t.a. 1h	-
3	^t BuOK	3	Tolueno, reflujo 24h	-
4	NaH	3	DMSO, t.a. 24h	-
5	NaH	3	THF, reflujo 24h	-
6	NaH	3	Tolueno, reflujo 24h	60
7	NaH	3	Tolueno, reflujo 48h	40
8	NaH	5	Tolueno, reflujo 24h	78

Tabla 1. Pruebas realizadas para la reacción de Wittig entre el aldehído **16** y la sal de fosfonio **22**.

En primer lugar, se decidió cambiar la temperatura a la cual tenía lugar la reacción (Tabla 1, experimentos 2 y 3) manteniendo el *tert*-butóxido potásico como base, sin que se obtuviese ningún resultado positivo. A continuación, se procedió a variar la base utilizada, pasándose a emplear hidruro de sodio en el resto de pruebas llevadas a cabo (Tabla 1, experimentos 4 a 8). En los experimentos 4 y 5, utilizándose dimetilsulfóxido anhidro o tetrahidrofurano anhidro como disolvente, respectivamente, se observa como la reacción no tuvo lugar de manera apreciable. Por el contrario, al emplear como disolvente tolueno anhidro y realizar la reacción a su correspondiente temperatura de reflujo, sí se observó un claro aumento en el rendimiento de olefina obtenida (experimento 6), que empeoraba en el caso de aumentar el tiempo de reacción de 24 a 48 horas (experimento 7). Finalmente, manteniendo el tolueno como disolvente, y a temperatura de reflujo, pero aumentando los equivalentes de NaH utilizados como base (experimento 8), se consiguieron los mejores resultados, obteniéndose un rendimiento del 78% de una mezcla aproximadamente 3:1 de las correspondientes olefinas (*E*)- y (*Z*)-**17**.

La proporción entre los isómeros (*E*) y (*Z*) de la olefina **17** se puede determinar fácilmente en el espectro de ¹H-RMN (Figura 10), puesto que las señales correspondientes al protón H-6, en forma de doble triplete, aparecen claramente diferenciadas para cada uno de los isómeros. Así, la señal mayoritaria aparece a δ 6.06 y presenta una constante de acoplamiento con H-7 cercana a los 16 Hz, mientras

3. Resultados y discusión

que en el caso de la minoritaria a δ 5.56 esta constante de acoplamiento es de unos 12 Hz, deduciéndose por lo tanto, que la señal mayoritaria corresponde a la olefina *E* y la minoritaria a la *Z*.

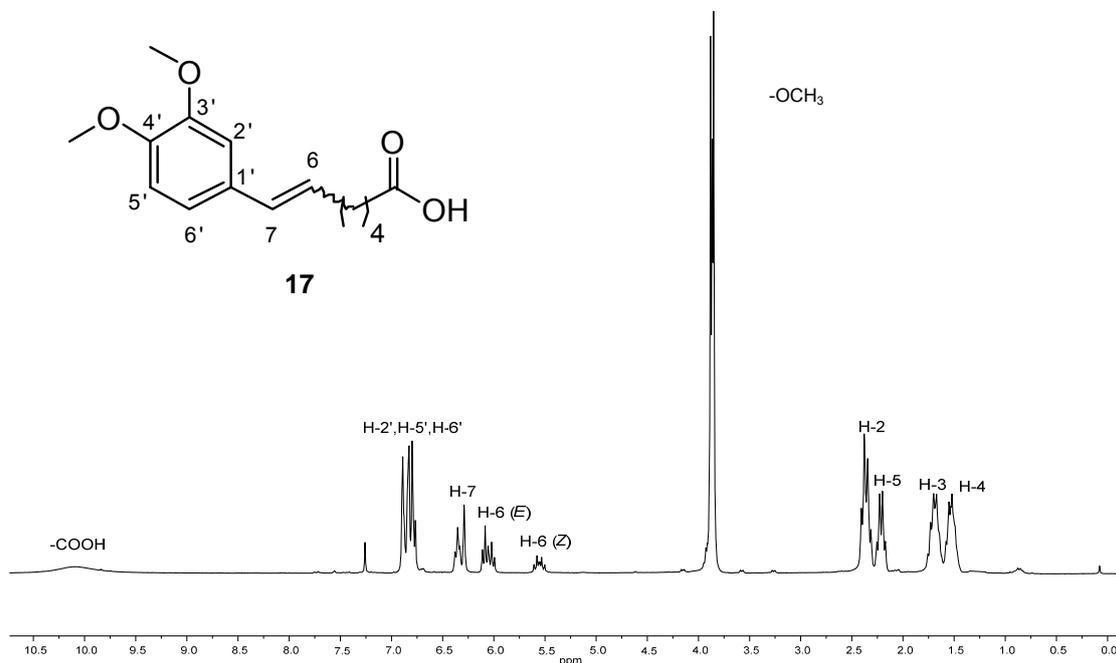


Figura 10. ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de la mezcla de olefinas (*E*)- y (*Z*)-17.

Esta asignación de las señales en el espectro de ^1H -RMN de la mezcla de olefinas a los respectivos isómeros (*E*)- y (*Z*)-17 puede corroborarse mediante la realización de un espectro bidimensional tipo NOESY (Figura 11), que nos permite obtener información acerca de la proximidad espacial entre todos los protones.

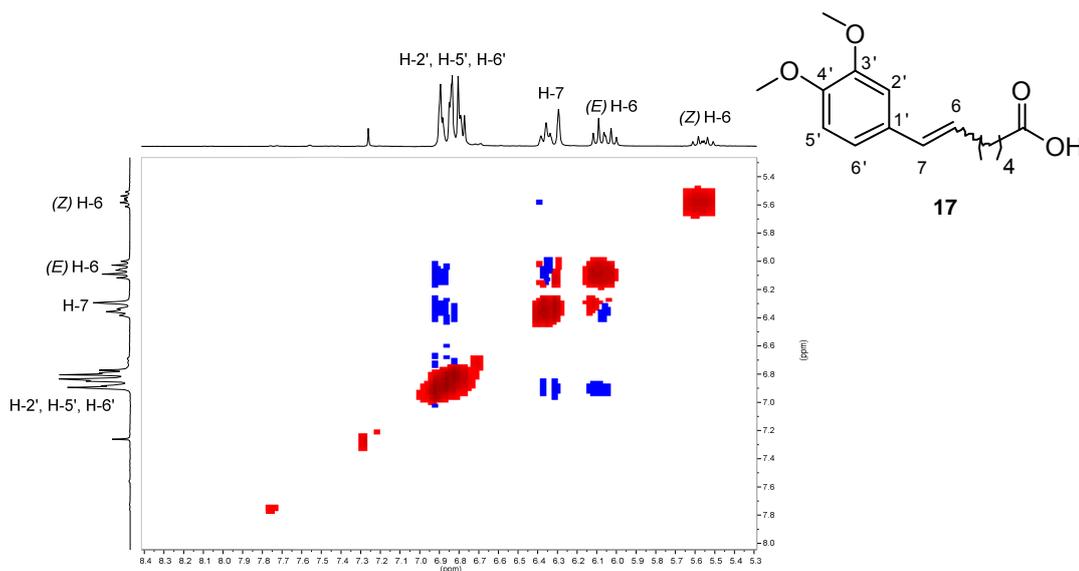
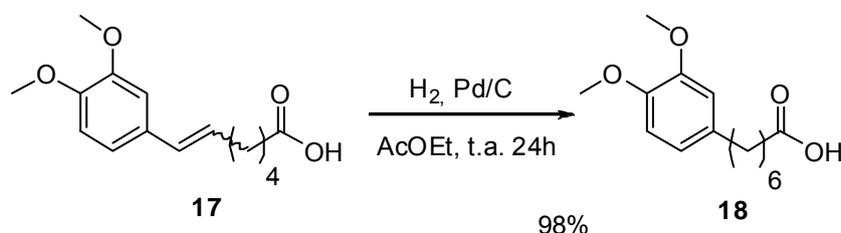


Figura 11. Espectro NOESY (250 MHz, CDCl_3) de la mezcla de olefinas (*E*)- y (*Z*)-17.

Así, podemos observar como de las dos absorciones atribuida al H-6, la mayoritaria a δ 6.06 presenta pico nOe con una de las absorciones de los hidrógenos aromáticos, hecho solo compatible con tener una configuración *E* en el doble enlace; por otra parte, la absorción minoritaria correspondiente a H-6 no presenta pico nOe con ninguna señal de los hidrógenos aromáticos. Se confirma por lo tanto la asignación estereoquímica efectuada anteriormente.

3.2.2. Hidrogenación de la mezcla de olefinas (*E*)- y (*Z*)-17

A continuación se llevó a cabo la hidrogenación de la mezcla de olefinas (*E*)- y (*Z*)-17 (Esquema 20), utilizando para ello hidrógeno molecular y paladio sobre carbono como catalizador en el seno de acetato de etilo como disolvente. De esta manera, se obtuvo, de manera prácticamente cuantitativa, el correspondiente compuesto 18.

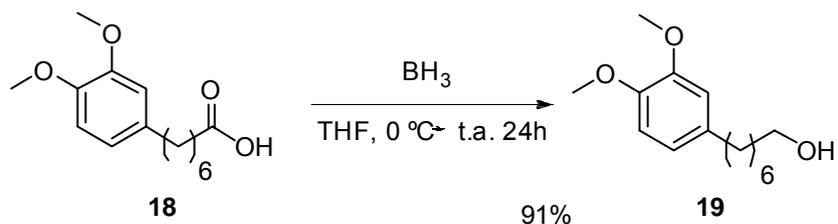


Esquema 20. Hidrogenación del doble enlace de la mezcla de olefinas (*E*)- y (*Z*)- 17.

En el espectro de ^1H -RMN del compuesto 18 puede verse como han desaparecido las señales correspondientes a los protones olefínicos presentes en 17.

3.2.3. Reducción del ácido carboxílico de 18

Seguidamente se procedió a la reducción del ácido carboxílico presente en 18, empleándose para ello una disolución de BH_3 en THF en el seno de THF anhidro (Esquema 21), obteniéndose el correspondiente alcohol 19 con un 91% de rendimiento.

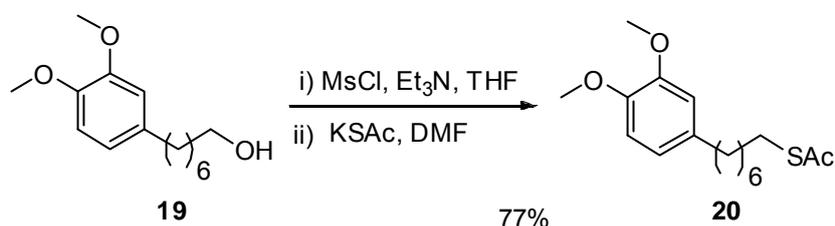


Esquema 21. Reducción del ácido carboxílico del compuesto 18 con BH_3 .

En el espectro de ^1H -RMN del compuesto **19** puede verse la desaparición de la señal ancha a δ 10 del protón del grupo ácido de **18**, así como la presencia de una nueva absorción en forma de triplete a δ 3.63 correspondiente a los nuevos protones H-7 presentes en el alcohol **19**. En el espectro de ^{13}C -RMN puede verse claramente como desaparece la señal a δ 180.3 correspondiente al carbono del grupo ácido de **18**, así como la presencia de una nueva señal a δ 62.9 asignable a C-7.

3.2.4. Mesilación y tioacetilación

Una vez obtenido el alcohol **19**, para su conversión en el correspondiente tioacetato **20** se siguió la misma estrategia sintética que había ya dado buenos resultados para la obtención del compuesto **11** (Apartado 3.1.1.3). Así, se procedió a la activación del hidroxilo de **19** en forma de mesilato, para seguidamente, y sin necesidad de aislar dicho derivado, proceder a su sustitución por un grupo tioacetilo, utilizando tioacetato potásico en DMF anhidra (Esquema 22). De esta forma, se obtiene el tioacetato derivado **20** con un rendimiento global del 77% para ambas reacciones desde el alcohol **19**.

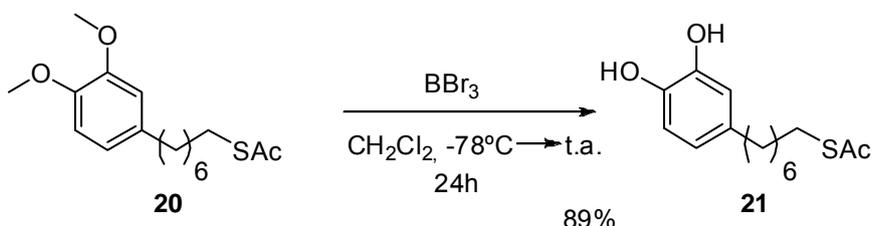


Esquema 22. Mesilación y tioacetilación del alcohol **19**.

En el espectro de ^1H -RMN del compuesto **20** puede observarse como la señal en forma de triplete de los protones H-7 que aparece a δ 3.63 en el alcohol **19**, se ha desplazado a campos más altos hasta δ 2.86 en el caso del tioacetato **20**. Por otra parte, en el espectro de ^{13}C -RMN se observa claramente como desaparece la señal a δ 62.9 correspondiente al carbono C-7 de **19**, mientras que surgen nuevas absorciones a δ 31.6, asignables al nuevo C-7 y a δ 196.0 y 29.1, correspondientes al carbono carbonílico y al carbono del metilo del tioacetato introducido, respectivamente.

3.2.5. Eliminación de los éteres metílicos

A continuación se procedió a la desprotección de los hidroxilos presentes en el anillo aromático de **20**. Para ello se utilizó BBr_3 , obteniéndose el catecol **21** con un rendimiento del 89% (Esquema 23).

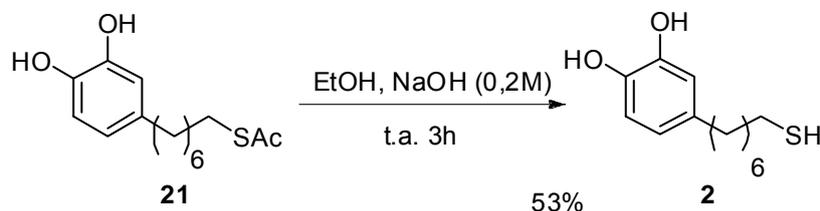


Esquema 23. Desprotección de los hidroxilos aromáticos.

En el espectro de ^1H -RMN del compuesto **21**, se observa como han desaparecido las señales en forma de singlete a δ 5.58 y 5.31 características de los éteres de metilos presentes en el compuesto **20**. Por el contrario, en el mismo espectro puede observarse la aparición de dos señales anchas a δ 3.86 y 3.84, atribuibles a los hidroxilos del catecol desprotegidos.

3.2.6. Hidrólisis del tioacetato

Finalmente, se realizó la hidrólisis del grupo tioacetato en medio básico (Esquema 24), utilizándose para ello las mejores condiciones experimentales encontradas previamente en el apartado 3.1.2.3., consistentes en emplear una mezcla de una disolución de hidróxido sódico 0.2M (1.4 equivalentes) y etanol 1:1, a temperatura ambiente y, este caso, por espacio de 3 horas.

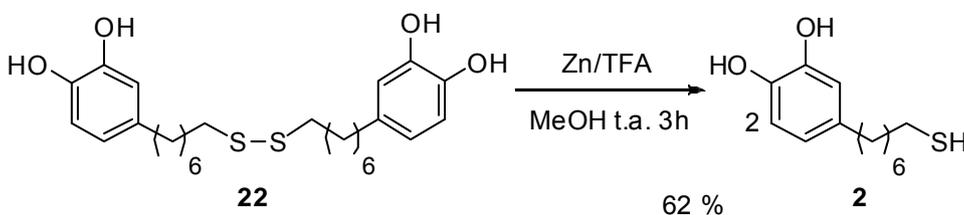


Esquema 24. Hidrólisis del tioacetato para la obtención del catecol objetivo **2**.

Tras cromatografía en gel de sílice del crudo de reacción obtenido, se aisló el tiol objetivo **2** con un 53% de rendimiento, obteniéndose como producto minoritario su correspondiente dímero **22**. En este caso resulta imprescindible no superar las 3 horas

de tiempo de reacción, ya que de lo contrario el rendimiento de la misma disminuye ostensiblemente. De nuevo, como en el apartado 3.1.2.3., el dímero queda más retenido en cromatografía de capa fina que su correspondiente tiol, independientemente de la mezcla de eluyentes que se utilice. En el espectro de ^1H -RMN del catecol **2**, se observa como han desaparecido la señal en forma de singlete a δ 2.33 característica del metilo del tioacetato **21**.

Con el objetivo de confirmar plenamente la identidad estructural de los compuestos **2** y **22** se procedió nuevamente a realizar una prueba de reactividad química, consistente, al igual que en el apartado 3.1.2.3. en tratar el dímero con dos equivalentes de zinc metálico y tres de ácido trifluoroacético en el seno de metanol, consiguiéndose su reducción para dar el correspondiente tiol **2** (Esquema 25) con un 62% de rendimiento, lo cual permitió confirmar la asignación estructural realizada.



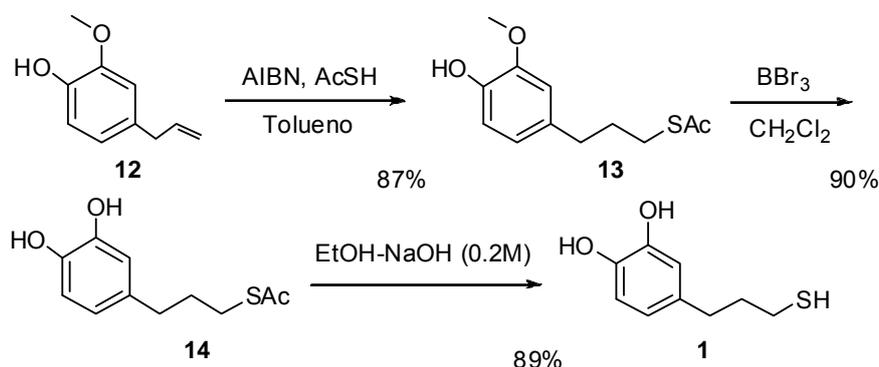
Esquema 25. Reducción del enlace azufre-azufre para la obtención del catecol objetivo **2**.

En resumen, se ha puesto a punto una ruta de obtención del 4-(7'-mercaptopropil)catecol **2**, partiendo del 3,4-dimetoxibenzaldehído, consistente en 6 etapas sintéticas y con un rendimiento global entorno al 25%.

4. CONCLUSIONES

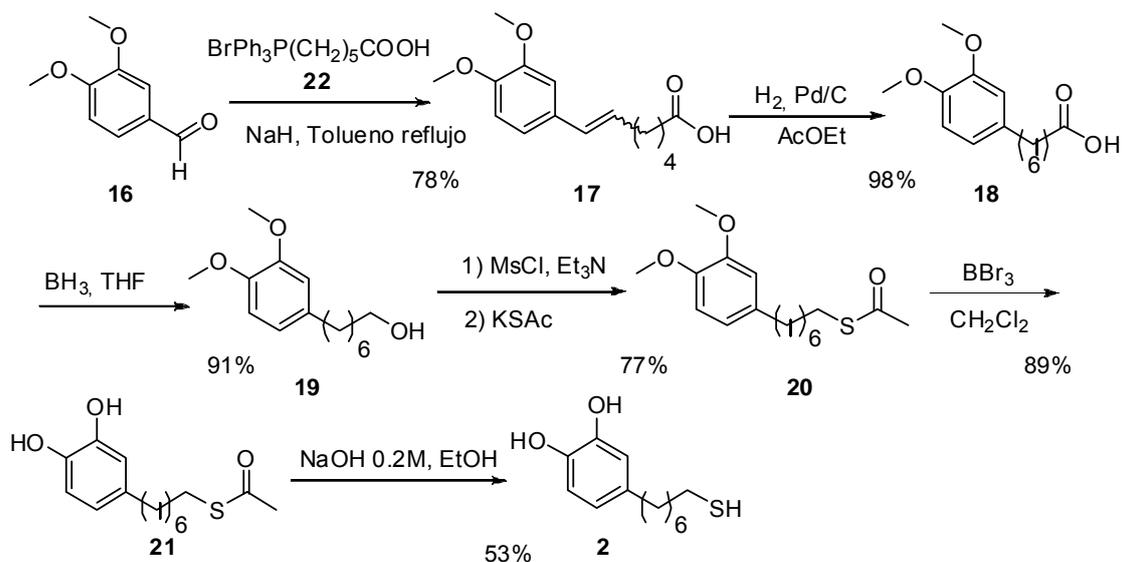
En el presente trabajo de Master en Experimentación Química, se ha conseguido la síntesis de dos nuevos compuestos tipo catecol **1** y **2**, que incorporan en su estructura una cadena alquílica acabada con la funcionalidad tior, con el objetivo de poder desarrollar más adelante nuevos materiales adhesivos bioinspirados, y basados en superficies o nanopartículas de oro. Concretamente:

- 1) - Se ha puesto a punto una ruta de obtención del 4-(3'-mercaptopropil)catecol **1** partiendo del producto comercial eugenol (Esquema 26), consistente en 3 etapas sintéticas y con un rendimiento global cercano al 70%.



Esquema 26. Secuencia sintética puesta a punto para la obtención del catecol **1**.

- 2) - Se ha desarrollado una ruta sintética para el 4-(7'-mercaptopropil)catecol **2** que parte del 3,4-dimetoxibenzaldehído (Esquema 27), y consta de 6 etapas, presentando un rendimiento global del 25%.



Esquema 27. Ruta de obtención desarrollada para la obtención del catecol **2**.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Métodos de caracterización

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se han registrado en el *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*. Para los espectros de protón de 250 MHz y carbonos de 62.5 MHz se ha utilizado un aparato Bruker AC 250. Para los espectros de protón de 360 MHz y carbonos de 90 MHz se ha utilizado un aparato Bruker AVANCE 360. Todos los espectros se han registrado a una temperatura de 298 k.

Los desplazamientos químicos se dan en ppm, utilizando como referencia interna el propio disolvente deuterado. Las abreviaturas utilizadas para describir la multiplicidad de las absorciones observada son las siguientes: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), q (quinduplete), dd (doble doblote), dt (doble triplete).

Espectrometría de masas

Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se han registrado en el *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*, utilizando la técnica de ionización por electroesprai.

Espectroscopia de infrarrojo

Los espectros de infrarrojos (IR) se han registrado en un espectrofotómetro model Tensor 27 (Bruker) equipado con un accesorio ATR modelo MKII Golden Gate (Specac) con una ventana de diamante de una sola reflexión.

Cromatografía

Las cromatografías de capa fina se han realizado sobre cromófilos *Alugram Sil G/UV₂₅₀* de 0.25 mm de grosor. El revelado de las mismas se ha realizado, dependiendo de cada caso, bajo una lámpara de ultravioletado de 254 nm o 366 nm i/o con una solución de p-anisaldehído, H₂SO₄/EtOH y seguidamente calentando.

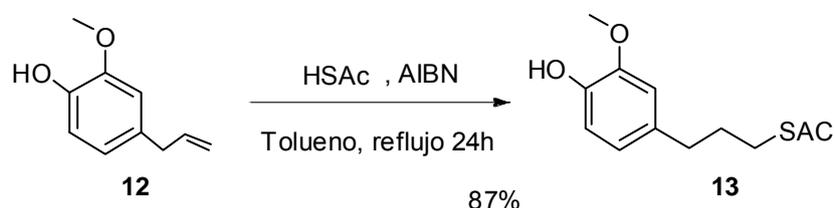
Las cromatografías en columna se han realizado utilizando gel de sílice de 230-400 mesh como fase estacionaria. La fase móvil se explica en cada caso.

Punto de fusión

Los puntos de fusión (Pf) se han determinado en un bloque kofler de la marca Reichert i no se han corregido.

5.2. Síntesis de 1

5.2.1. Síntesis de 4-(3'-tioacetil)propil-1-hidroxi-2-metoxibenceno, 13



En un balón de 250 ml provisto de agitación magnética se añaden 1.02 g (6.18 mmoles) de AIBN y se purga el sistema con nitrógeno. Seguidamente se añaden en 75 ml de tolueno 2.18 ml (28.62 mmoles) de ácido tioacético y por último 4.70 ml (28.62 mmoles) de **12**.

La reacción se sigue mediante cromatografía en capa fina usando como eluyente una mezcla acetato de etilo/hexano 1:1. Al cabo de cuatro horas, cuando ya no se observa avance, se deja enfriar el sistema. Una vez frío, se elimina el disolvente a presión reducida y se obtienen 13.05 g de una mezcla de **13** y producto de partida. El aislamiento de **13** se lleva a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando como fase móvil una mezcla acetato de etilo/hexano 1:4.

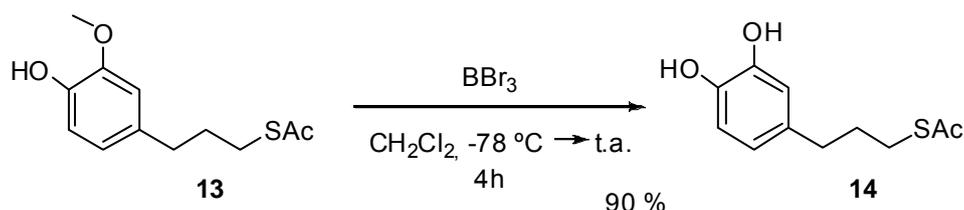
Se obtienen 6.00 g (25.0 mmoles) de 4-(3'-tioacetil)propil-1-hidroxi-2-metoxibenceno²³ (87% de rendimiento).

Datos espectroscópicos de 4-(3'-tioacetil)propil-1-hidroxi-2-metoxibenceno, 13:

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.82 (d, $J_{6,5}$ = 8.0 Hz, 1H: H-6), 6.67 (s, 1H: H-3), 6.65 (d, $J_{5,6}$ = 8.0 Hz, 1H: H-5), 5.56 (s ancho, 1H: OH), 3.88 (s, 3H: -OCH₃), 2.87 (t, $J_{3,2}$ = 7.5 Hz, 2H: H-3'), 2.61 (t, $J_{1,2}$ = 7.5 Hz, 2H: H-1'), 2.31 (s, 3H: CH₃CO-), 1.86 (q, $J_{2,1}$ = $J_{2,3}$ = 7.5 Hz, 2H: H-2').

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 196.0 (-CO), 146.5 (C-2), 143.8 (C-1), 133.0 (C-4), 121.0 (C-5), 114.3 (C-6), 111.0 (C-3), 55.8 (-OCH₃), 34.4 (C-1'), 31.3 (C-3'), 30.6 (C-2'), 28.5 (CH₃CO).

²³ Brown R.; Jones W. E.; Pinder A. R. *J. Chem. Soc.* **1951**, 468, 2123-2125.

5.2.2. Síntesis de 4-(3'-tioacetil)propilcatecol, **14**

En un balón de 500 ml provisto de agitación magnética y en atmósfera de argón se disuelven 5.71 g (23.7 mmoles) de **13** en 215 ml de diclorometano. Se enfría el sistema hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$ con un baño de acetona/nieve carbónica y se van añadiendo lentamente 24.46 ml (142.6 mmoles) de una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano. Una vez finalizada la adición se retira el baño de acetona/nieve carbónica y se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente.

La reacción se sigue mediante cromatografía en capa fina usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/hexano 1:1. Al cabo de cuatro horas, cuando no se observa la presencia de reactivo de partida, se detiene la reacción enfriando el sistema a $0\text{ }^\circ\text{C}$ con un baño de hielo y añadiendo gota a gota 10 ml de agua. Se separa la fase orgánica y se seca con sulfato magnésico; se filtra y se elimina el disolvente evaporando a presión reducida. Se obtienen 6.03 g de crudo que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando como fase móvil una mezcla acetato de etilo/hexano 1:4.

Se obtienen 4.84 g (21.4 mmoles) de 4-(3'-tioacetil)propilcatecol (90% de rendimiento) y se recuperan 440 mg de producto de partida.

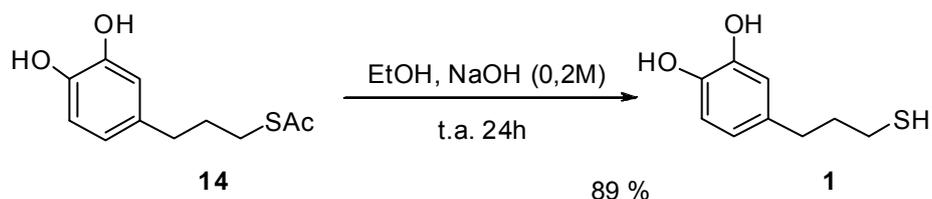
Datos espectroscópicos de 4-(3'-tioacetil)propilcatecol, **14**:

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 6.70 (d, $J_{6,5}= 7.9\text{ Hz}$, 1H: H-6), 6.69 (d, $J_{3,5}= 1.9\text{ Hz}$, 1H: H-3), 6.58 (dd, $J_{5,6}= 7.9$, $J_{5,3}= 1.9\text{ Hz}$, 1H: H-5), 5.50-5.80 (banda ancha, 2H: -OH), 2.86 (t, $J_{3,2}= 7.4\text{ Hz}$, 2H: H-3'), 2.56 (t, $J_{1,2}= 7.4\text{ Hz}$, 2H: H-1'), 2.34 (s, 3H: $\text{CH}_3\text{CO-}$), 1.84 (q, $J_{2,1}= J_{2,3}= 7.4\text{ Hz}$, 2H: H-2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 198.0 (-CO), 143.7 (C-2), 141.9 (C-1), 134.1 (C-4), 120.9 (C-5), 115.6 (C-6), 115.5 (C-3), 34.2 (C-1'), 31.1 (C-3'), 30.8 (C-2'), 28.7 (CH_3CO).

EMAR (ESI+) m/z: teórico para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$: 249.0556 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100). Experimental: 249.0551 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) 3355, 3053, 2922, 1656, 1517, 1107, 810, 786.

5.2.3. Síntesis del 4-(3'-mercaptopropil)catecol, **1**

En un balón de 50 ml provisto de agitación magnética y en atmosfera de argón se pesan 1.43 g (6.32 mmoles) de **14** y, seguidamente, se adicionan 88 ml de una mezcla de hidróxido sódico (0.2M) y etanol 1:1 (8.8 mmoles de NaOH).

La reacción se sigue mediante cromatografía en capa fina usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/hexano 1:1. Debido a que el producto **1** tiene el mismo Rf que **14**, es difícil saber cuándo la reacción ha finalizado. Para asegurarlo, se deja una noche la reacción a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo se para la reacción adicionando HCl 1M hasta pH 7, seguidamente se realizan tres extracciones con 10 ml de acetato de etilo, se separa la fase orgánica y se seca con sulfato magnésico, se filtra y se elimina el disolvente evaporando a presión reducida. Se obtienen 2.11 g de crudo que se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como fase móvil una mezcla acetato de etilo/hexano 3:7.

Se obtienen 1.04 g (5.65 mmoles) de 4-(3'-mercaptopropil)catecol, (89% de rendimiento).

Datos espectroscópicos del 4-(3'-mercaptopropil)catecol, **1**:

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.74 (d, $J_{6,5}$ = 8.1 Hz, 1H: H-6), 6.70 (d, $J_{3,5}$ = 2.0 Hz, 1H: H-3), 6.61 (dd, $J_{5,6}$ = 8.1, $J_{5,3}$ = 2.0 Hz, 1H: H-5), 5.75 – 5.01 (banda ancha, 2H: -OH), 2.60 (t, $J_{1',2'}$ = 7.4 Hz, 2H: H-1'), 2.51 (c, $J_{3',2'}$ = $J_{3',-SH}$ = 7.4 Hz, 2H: H-3'), 1.87 (q, $J_{2',1'}$ = $J_{2',3'}$ = 7.4 Hz, 2H: H-2'), 1.37 (t, $J_{-SH,3'}$ = 7.4 Hz, 1H: -SH).

¹³C-NMR (91 MHz, MeOH): δ (ppm) 146.1 (C-2), 144.3 (C-1), 134.4 (C-4), 120.7 (C-5), 116.5 (C-6), 116.3 (C-3), 37.0 (C-2'), 34.6 (C-1') 24.3 (C-3').

EMAR (ESI+) m/z: teórico para C₉H₁₂O₂S: 207.0450 (M+Na⁺, 100). Experimental: 207.0450 (M+Na⁺, 100).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) 3295, 2927, 2617 (ν S-H), 1850-1700 (armónicos aromáticos), 1519, 1256, 861, 804, 784.

Pf: 57-58 °C (éter etílico/pentano).

Datos espectroscópicos del dímero **15**:

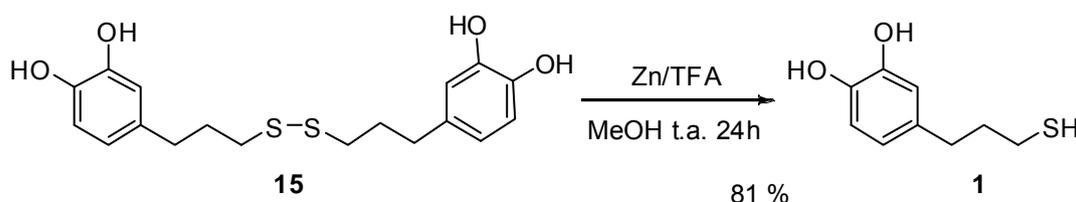
¹H NMR (360 MHz, MeOH): δ (ppm) 6.68 (d, $J_{6,5}$ = 8.0 Hz, 2H: H-6), 6.62 (d, $J_{3,5}$ = 2.1 Hz, 2H: H-3), 6.48 (dd, $J_{5,6}$ = 8.0, $J_{5,3}$ = 2.1 Hz, 2H: H-5), 4.98-4.75 (banda ancha, 4H: -OH), 2.61 (t, $J_{1',2'}$ = 7.3 Hz, 4H: H-1'), 2.53 (t, $J_{3',2'}$ = 7.3 Hz, 4H: H-3'), 1.89 (q, $J_{2',1'}$ = $J_{2',3'}$ = 7.3 Hz, 4H: H-2').

¹³C NMR (63 MHz, MeOH): δ (ppm) 146.1 (C-2), 144.3 (C-1), 134.4 (C-4), 120.8 (C-5), 116.6 (C-6), 116.3 (C-3), 38.7 (C-3'), 34.6 (C-1'), 32.0 (C-2').

EMAR (ESI+) m/z: teórico para C₁₈H₂₂O₄S₂: 389.0852 (M+Na⁺, 100). Experimental: 389.0847 (M+Na⁺, 100).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) 3436, 2910, 1605, 804, 772.

Pf: 80-82 °C (acetato de etilo).

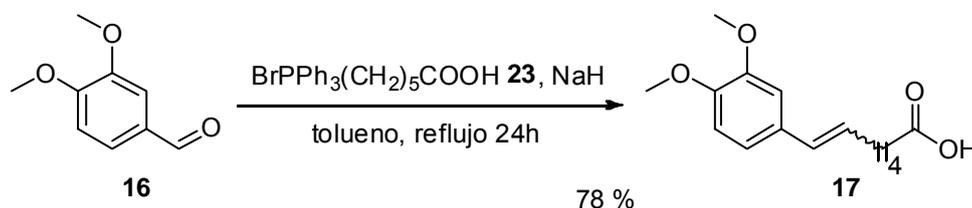
5.2.4. Reducción del dímero **15**

En un balón de 25 ml provisto de agitación magnética se añaden 101 mg (1.55 mmoles) de zinc y 142 mg (0.39 mmoles) de **15**. Seguidamente se purga el sistema con nitrógeno y se añaden 7 ml de metanol. Finalmente, una vez se ha disuelto **15**, se adicionan 180 μ l (2.32 mmoles) de ácido trifluoroacético.

La reacción se sigue mediante cromatografía en capa fina usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/hexano 1:1. Al cabo de unas horas se observa una mezcla de **1** y **15**, por lo que se decide dejar la reacción una noche. Pasadas 24 h, al no observar la presencia del producto de partida, se evapora el metanol a presión reducida y se redissuelve en 10 ml de acetato de etilo. Se realizan tres lavados con 10 ml de agua, se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se elimina el disolvente evaporando a presión reducida.

Se obtienen 116 mg (0.32 mmoles) de 4-(3'-mercaptopropil)catecol (81% de rendimiento).

5.3. Síntesis de 2

5.3.1. Síntesis de la mezcla de isómeros de los ácidos (*E*)- y (*Z*)-7-(3',4'-dimetoxifenil)hept-6-enoico, 17

En un balón de 250 ml provisto de agitación magnética y en atmósfera de nitrógeno se disuelven 4.00 g (8.75 mmoles) de la sal de fosfonio **22** y 630 mg (26.2 mmoles, 3 equivalentes) de hidruro sódico en 77.5 ml de tolueno para formar el iluro a temperatura ambiente. En otro balón de 100 ml, también provisto de agitación magnética y en atmósfera de nitrógeno, disolvemos 1.33 g (7.95 mmoles) de **16** en 79.5 ml de tolueno.

Pasada una hora desde el inicio de la formación del iluro, se añade sobre ésta la solución que contiene el aldehído y se calienta la mezcla a la temperatura de reflujo.

Para asegurar la generación del iluro se adiciona una solución de hidruro sódico adicional. Así, se disuelven 420 mg (17.5 mmoles, 2 equivalentes) de hidruro sódico en 10 ml de tolueno. Se adiciona una primera fracción de 5 ml de la solución pasados 30 minutos del inicio del reflujo, añadiendo los 5 ml restantes al cabo de 3 horas de la primera adición.

La reacción se sigue mediante cromatografía en capa fina usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/hexano 1:1. Pasada una noche, al no observar restos de **16**, se da por finalizada la reacción, se añaden 25 ml de agua y se separan las fases. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 2.46 g de óxido de trifenilfosfina.

La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 2M y se extrae por triplicado con 10 ml de acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se elimina el disolvente evaporando a presión reducida. Se obtienen 3.81 g de una mezcla de óxido de trifenilfosfina y el producto **17**, que se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando como fase móvil una mezcla acetato de etilo/hexano 1:4.

Finalmente, se obtienen 1.64 g (6.12 mmoles) de la mezcla de isómeros de los ácidos (*E*)- y (*Z*)-7-(3',4'-dimetoxifenil)hept-6-enoico (78% de rendimiento).

Datos espectroscópicos de la mezcla de isómeros de los ácidos (*E*)- y (*Z*)-7-(3',4'-dimetoxifenil)hept-6-enoico, **17**:

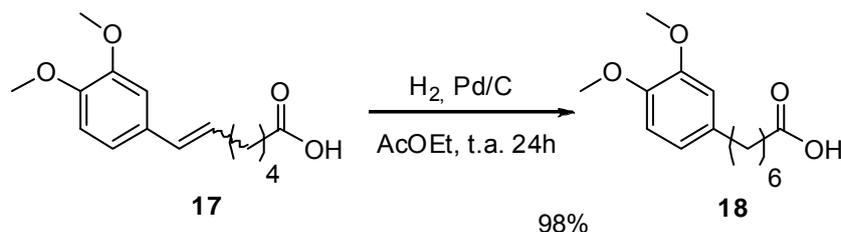
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.66 – 9.58 (banda ancha, -COOH), 6.82 (m, 3H: H-2', H-5', H-6'), 6.35 (d, $J_{7,6}$ = 12 Hz, 1H: H-7_Z) 6.32 (d, $J_{7,6}$ = 16 Hz, 1H: H-7_E), 6.06 (dt, $J_{6,7}$ = 16, $J_{6,5}$ = 6.6 Hz, 1H: H-6_E), 5.56 (dt, $J_{6,7}$ = 12, $J_{6,5}$ = 7.3 Hz, 1H: H-6_Z), 3.91, 3.81 (s, 6H: -OCH₃), 2.36 (m, 2H: H-2), 2.21 (m, 2H: H-5), 1.69 (m, 2H: H-3), 1.54 (m, 2H: H-4).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 180.1 (-CO), 149.0 (C-4'_E), 148.6 (C-4'_Z), 148.3 (C-3'_E), 147.8 (C-3'_Z), 131.02 (C-7_Z), 130.95 (C-1'_E), 130.6 (C-1'_Z), 130.0 (C-7_E), 129.0 (C-6_Z), 128.3 (C-6_E), 121.3 (C-2'_Z), 118.9 (C-2'_E), 112.2 (C-5'_Z), 111.3 (C-5'_E), 111.0 (C-6'_Z), 108.6 (C-6'_E), 56.0 (-OCH_{3E}), 55.92 (-OCH_{3Z}), 55.85 (-OCH_{3Z}), 55.8 (-OCH_{3E}), 34.0 (C-2), 32.6 (C-5_E), 29.4 (C-5_Z), 28.9 (C-4_E), 28.3 (C-4_Z), 24.4 (C-3_Z), 24.3 (C-3_E).

EMAR (ESI+) m/z: teórico para C₁₅H₂₀O₄: 287.1254 (M+Na⁺, 100). Experimental: 287.1248 (M+Na⁺, 100).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) 2934, 1700, 1240, 797, 762.

Pf: 55-84 °C (acetato de etilo/hexano).

5.3.2. Síntesis del ácido 7-(3',4'-dimetoxifenil)heptanoico, **18**

En un reactor de 250 ml de capacidad provisto de agitación magnética se añaden 150 mg de paladio sobre carbono (10%) y posteriormente se adicionan 1.50 g (5.23 mmoles) de la mezcla de isómeros de **17** disueltos en 30 ml de acetato de etilo. La hidrogenación se realiza a una presión de dos atmósferas y se deja toda una noche, para asegurar que la reacción sea total.

Se separa el paladio sobre carbono de **18** filtrando el crudo a través de celite® y se evapora el acetato de etilo a presión reducida, obteniéndose un rendimiento cuantitativo del ácido 7-(3,4-dimetoxifenil)heptanoico.

Datos espectroscópicos del ácido 7-(3,4-dimetoxifenil)heptanoico **18**:

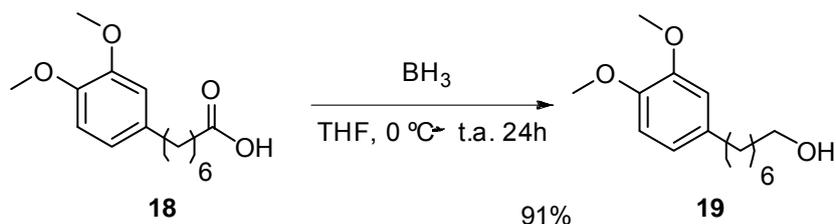
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 11.34 – 10.36 (banda ancha, -COOH), 6.74 (m, 3H: H-2', H-5', H-6'), 3.86, 3.85 (s, 6H: -OCH₃), 2.55 (t, *J*_{7,6} = 7.6 Hz, 2H: H-7), 2.34 (t, *J*_{2,3} = 7.4 Hz, 2H: H-2), 1.62 (m, 4H: H-3, H-6), 1.37 (m, 4H: H-4, H-5).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 180.3 (-COOH), 148.8 (C-3'), 147.1 (C-4'), 135.4 (C-1'), 120.2 (C-6'), 111.8 (C-5'), 111.3 (C-2'), 56.0, 55.9 (-OCH₃), 35.5 (C-7), 34.1 (C-2), 31.5 (C-6), 29.0 (C-5), 28.9 (C-4), 24.7 (C-3).

EMAR (ESI+) m/z: teórico para C₁₅H₂₂O₄: 289.1410 (M+Na⁺, 100). Experimental: 289.1408 (M+Na⁺, 100).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) 3008, 2926, 1693, 1515, 1231.

Pf: 59-62 °C (acetato de etilo).

5.3.3. Síntesis del 4-(7'-hidroxiheptil)1,2-dimetoxibenceno, **19**

En un balón de 25 ml provisto de agitación magnética y en atmosfera de nitrógeno se disuelven 500 mg (1.88 mmoles) de **18** en 3.8 ml de THF anhidro. Una vez disuelto el ácido se añaden gota a gota 5 ml (5.00 mmoles) de una disolución 1M de BH_3 en THF y se deja la reacción evolucionar a temperatura ambiente.

Pasada una noche se da la reacción por finalizada. Para ello se realiza, en primer lugar, un lavado de 2.5 ml de una disolución saturada de bicarbonato sódico, seguido de otro lavado con agua. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se elimina disolvente evaporando a presión reducida.

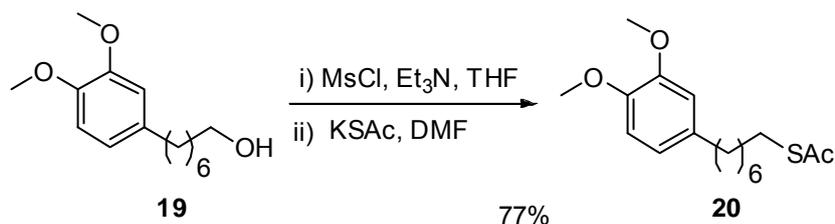
Se obtienen 583 mg de crudo que se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando como fase móvil una mezcla acetato de etilo/hexano 1:4. Se acaba obteniendo 430 mg (1.7 mmoles) de 4-(7'-hidroxiheptil)1,2-dimetoxibenceno²⁴ (91% de rendimiento).

Datos espectroscópicos de 4-(7'-hidroxiheptil)1,2-dimetoxibenceno, **19**:

¹H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 6.80-6.69 (m, 3H: H-3, H-5, H-6), 3.87, 3.85 (s, 6H: $-\text{OCH}_3$), 3.63 (t, $J_{7,6'} = 6.6$ Hz, 2H: H7'), 2.55 (t, $J_{1,2'} = 7.7$ Hz, 2H: H-1'), 1.56 (m, 4H: H-2', H-6'), 1.35 (m, 6H: H-3', H-4', H-5').

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 148.7 (C-2), 147.0 (C-1), 135.5 (C-4), 120.1 (C-5), 111.8 (C-6), 111.2 (C-3), 62.9 (C-7'), 55.9 ($-\text{OCH}_3$), 55.8 ($-\text{OCH}_3$), 35.5 (C-1'), 32.7 (C-6'), 31.6 (C-2'), 29.3 (C-3'), 29.2 (C-4'), 25.7 (C-5').

²⁴ Tsuda, Y.; Hosoi, S.; Goto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 18-21.

5.3.4. Síntesis de 4-(7'-tioacetil)heptil-1,2-dimetoxibenceno, **20**

En un balón de 25 ml provisto de agitación magnética y en atmosfera de nitrógeno se disuelven 330 mg (1.31 mmoles) de **19** y 132 μl (1.70 mmoles) de cloruro de mesilo en 6.5 ml de THF anhidro. Se introduce el balón en un baño de hielo y se adicionan 275 μl (1.97 mmoles) de trimetilamina. Se deja la reacción media hora en el baño de hielo para, posteriormente, dejar que la reacción avance a temperatura ambiente. Paralelamente se prepara una solución de tioacetato potásico disolviendo, en un balón de 25 ml provisto de agitación magnética y en atmosfera de nitrógeno, 490 mg (3.93 mmoles) de tioacetato potásico en 8 ml de DMF anhidro.

Pasadas 2 horas desde el inicio de la reacción, se adiciona la disolución de tioacetato potásico y se deja la reacción una noche a temperatura ambiente. Después de 24 horas se considera la reacción finalizada y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniendo 1.914 g de crudo, que se purifica mediante una cromatografía en columna de gel de sílice usando como fase móvil una mezcla acetato de etilo/hexano 1:10. Se obtienen 300 mg (0.97 mmoles) de 4-(7'-tioacetil)heptil-1,2-dimetoxibenceno (77% de rendimiento).

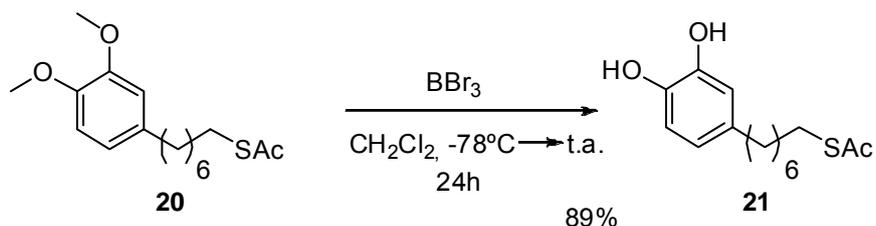
Datos espectroscópicos de 4-(7'-tioacetil)heptil-1,2-dimetoxibenceno, **20**:

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 6.80-6.70 (m, 3H: H-2, H-5, H-6), 3.86, 3.84 (s, 6H: $-\text{OCH}_3$), 2.86 (t, $J_{7',6'} = 6.9$ Hz, 2H: H-7'), 2.54 (t, $J_{1',2'} = 7.4$ Hz, 2H: H-1'), 2.31 (s, 3H: $\text{CH}_3\text{CO}-$), 1.59 (m, 4H: H-2', H-6'), 1.33 (m, 6H: H-3', H-4', H-5').

$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 196.0 ($-\text{CO}$), 148.8 (C-2), 147.04 (C-1), 135.5 (C-4), 120.1 (C-5), 111.8 (C-6), 111.2 (C-3), 55.9 ($-\text{OCH}_3$), 55.8 ($-\text{OCH}_3$), 35.5 (C-1'), 31.6 (C-7'), 30.6 (C-2'), 29.5 (C-3'), 29.1 (C-4'), 29.1 ($\text{CH}_3\text{CO}-$), 29.0 (C-5'), 28.7 (C-6').

EMAR (ESI+) m/z: teórico para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}$: 333.1495 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100). Experimental: 333.1488 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) 2926, 2852, 1688, 1514, 1137, 624.

5.3.5. Síntesis de 4-(7'-tioacetil)heptilcatecol, **21**

En un balón de 25 ml provisto de agitación magnética y en atmosfera de nitrógeno se disuelven 300 mg (0.97 mmoles) de **20** en 10 ml de diclorometano anhidro. Se enfría la disolución hasta unos $-95\text{ }^\circ\text{C}$ con un baño de acetona/nitrógeno líquido y se van añadiendo poco a poco 1.04 ml (6.06 mmoles) de una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano. Una vez finalizada la adición se retira el baño de acetona/nitrógeno líquido y se deja que el sistema llegue hasta temperatura ambiente.

Pasadas 5 horas aún se observan restos de **20**, por lo que se deja que la reacción avance toda una noche. Al día siguiente, al no observar la presencia de **20**, se para la reacción adicionando gota a gota 3 ml de agua. Se hacen extracciones por triplicado con 10 ml de diclorometano, se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 242 mg (0.86 mmoles) de 4-(7'-tioacetil)heptilcatecol (89% de rendimiento).

Datos espectroscópicos de 4-(7'-tioacetil)heptilcatecol, **21**:

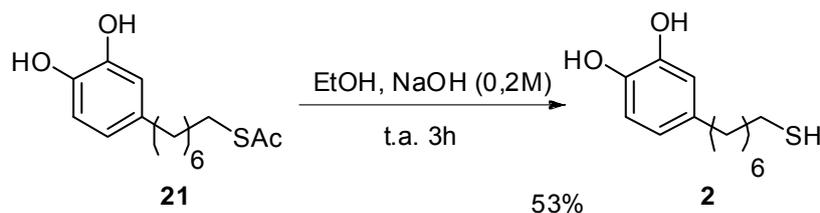
$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 6.77 (d, $J_{6,5} = 8.0$ Hz, 1H: H-6), 6.70 (d, $J_{3,5} = 2.0$ Hz, 1H: H-3), 6.59 (dd, $J_{5,6} = 8.0$, $J_{5,3} = 2.0$ Hz, 1H: H-5), 5.58 (banda ancha, 1H: -OH), 5.31 (banda ancha, 1H: -OH), 2.86 (t, $J_{7,6} = 7.3$ Hz, 2H: H-7'), 2.48 (t, $J_{1,2} = 7.5$ Hz, 2H: H-1'), 2.33 (s, 3H: $\text{CH}_3\text{CO-}$), 1.63 – 1.48 (m, 4H: H-2', H-6'), 1.38 – 1.24 (m, 6H: H-3', H-4', H-5').

$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 198.0 (-CO), 143.6 (C-2), 141.6 (C-1), 135.9 (C-4), 120.6 (C-5), 115.8 (C-6), 115.3 (C-3), 35.2 (C-1'), 31.4 (C-7'), 30.7 (C-2'), 29.4 ($\text{CH}_3\text{CO-}$), 28.9 (C-3', C-4'), 28.7 (C-5', C-6').

EMAR (ESI+) m/z: teórico para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$: 305.1182 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100). Experimental: 305.1177 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) 3479, 3305, 2929, 1662, 1438, 630.

Pf: 46-48 $^\circ\text{C}$ (diclorometano).

5.3.6. Síntesis del 4-(7'-mercaptoheptil)catecol, **2**

En un balón de 10 ml provisto de agitación magnética se disuelven 120 mg (0.44 mmoles) de **21** en 6 ml de una mezcla de una disolución de hidróxido sódico (0.2M) y etanol (1:1) (0.6 mmoles de NaOH).

La reacción se sigue cada media hora mediante cromatografía en capa fina usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/hexano 1:1. Pasadas 3 horas se para la reacción y se hacen extracciones por triplicado con 5 ml de acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se evapora el disolvente a presión reducida.

Se obtienen 111 mg de crudo que se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando como fase móvil una mezcla acetato de etilo/hexano 1:8. Se acaba obteniendo 58 mg (0.24 mmoles) de 4-(7'-mercaptoheptil)catecol (53% de rendimiento).

Datos espectroscópicos de 4-(7'-mercaptoheptil) catecol, **2**:

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.77 (d, $J_{6,5}$ = 8.0 Hz, 1H: H-6), 6.69 (d, $J_{3,5}$ = 1.9 Hz, 1H: H-3), 6.60 (dd, $J_{5,6}$ = 8.0 $J_{5,3}$ = 1.9 Hz, 1H: H-5), 5.40 – 4.74 (banda ancha, 2H: -OH), 2.57 – 2.41 (m, 4H: H-1', H-7'), 1.65-1.46 (m, 4H: H-2', H-6'), 1.45-1.23 (m, 7H: H-3', H-4', H-5', -SH).

¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 143.4 (C-2), 141.3 (C-1), 136.2 (C-4), 120.9 (C-5), 115.6 (C-6), 115.4 (C-3), 35.3 (C-1'), 34.0 (C-6'), 31.6 (C-2'), 29.10, 29.98 (C-3', C-4'), 28.4 (C-5'), 24.8 (C-7').

EMAR (ESI+) m/z: teórico para C₁₃H₂₀O₂S: 263.1076 (M+Na⁺, 100). Experimental: 263.1070 (M+Na⁺, 100).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) 3305, 2922, 2850, 2573 (ν S-H), 1522, 1234.

Pf: 58-59 °C (acetato de etilo/hexano).

Datos espectroscópicos del dímero 25:

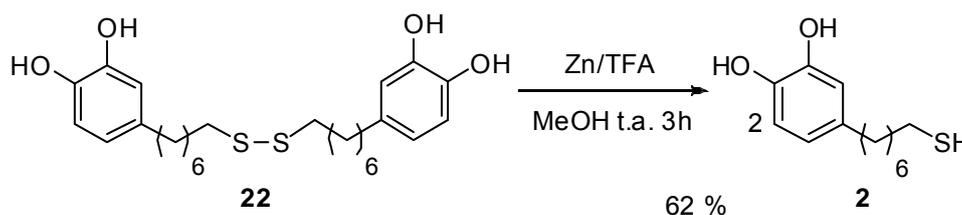
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.76 (d, $J_{6,5}$ = 8.0 Hz, 1H: H-6), 6.70 (d, $J_{3,5}$ = 2.0 Hz, 1H: H-3), 6.60 (dd, $J_{5,6}$ = 8.0 Hz, $J_{5,3}$ = 2.0, 1H: H-5), 5.11 (banda ancha, 1H: -OH), 4.94 (banda ancha, 1H: -OH), 2.67 (t, $J_{7,6}$ =7.3 Hz, 2H: H-7'), 2.47 (t, $J_{1',2'}$ =7.6 Hz, 2H: H-1'), 1.73-1.53 (m, 8H: H-2', H-6'), 1.46-1.25 (m, 9H: H-3', H-4', H-5').

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 143.5 (C-2), 141.4 (C-1), 136.2 (C-4), 120.9 (C-5), 115.7 (C-6), 115.4 (C-3), 39.4 (C-7'), 35.3 (C-1'), 31.6 (C-2'), 29.8 (C-6'), 29.3, 29.1 (C-3', C-4'), 28.5 (C-5').

EMAR (ESI+) m/z: teórico para C₂₆H₃₈O₄S₂: 501.2104 (M+Na⁺, 100). Experimental: 501.2110 (M+Na⁺, 100).

IR (ATR): u (cm⁻¹) 3233, 2919, 2848, 1525, 1282, 606.

Pf: 68-70 °C (acetato de etilo).

5.3.7. Reducción del dímero 25

En un tubo Schlenk de 5 ml provisto de agitación magnética se añaden 10 mg (0.022 mmoles) de **25** y 6 mg (0.088 mmoles) de zinc. Seguidamente se purga el sistema con nitrógeno y se adicionan 0.5 ml de metanol. Una vez disuelto **25** se añaden gota a gota 10 µl (0.132 mmoles) de ácido trifluoroacético.

La reacción se sigue mediante cromatografía en capa fina usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/hexano 1:1. Pasadas 24 h no se observa la presencia del producto de partida y se evapora el metanol a presión reducida. Se redisuelve en 5 ml de acetato de etilo, se hacen tres lavados con 2 ml de agua, se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se elimina el disolvente evaporando a presión reducida. Se obtienen 6.2 mg (0.026 mmoles) de 4-(7'-mercaptoheptil)catecol (62% de rendimiento).

6. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ (a) Huber, G.; Mantz, H.; Spolenak, R.; Mecke, K. Jacobs, K.; Gorb, S. N.; Artz, E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 16293-16296. (b) 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.
- ² Waite, J. H.; Tanzer, M. L. *Science* **1981**, *212*, 1038-1040.
- ³ Crisp, D. J.; Walker, G.; Young, G. A.; Yule, A. B. *J. Colloid Interface Sci.* **1985**, *104*, 40-50.
- ⁴ Papov, V. V.; Diamond, T. V.; Biermann, K.; Waite, J. H. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 20183-20192.
- ⁵ Hwang, D. S.; Yoo, H. J.; Jun, J. H.; Moon, W. K.; Cha, H. J. *Appl. Environ. Microbiol.* **2004**, *70*, 3352-3359
- ⁶ (a) Lee, H.; Lee, B. P.; Messersmith, P. B. *Nature* **2007**, *448*, 338-341 y referencias aquí citadas. (b) Lee, H.; Scherer, N. F.; Messersmith, P. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 12999-13003.
- ⁷ (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.
- ⁸ (a) Trippé, G.; Oçafrain, 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.
- ⁹ (a) Suzuki, T.; Nagano, Y.; Kouketsu, A.; Matsuura, A.; Maruyama, S.; Kurotaki, M.; Nakagawa, H.; Miyata, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1019-1032.
- ¹⁰ (a) Patel, G.; Menon, S. *Chem. Commun.* **2009**, 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.
- ¹¹ (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.
- ¹² (a) Roche, M.; Dufour, C.; Mora, N.; Dangles, O. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 423-430. (b) Capasso, R.; Evidente, A.; Avolio, S.; Solla, F. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 1745-1748.

- ¹³ Cram, D.J.; Helgeson, R. C.; Koga, K.; Kyba, E. P.; Madan, K.; Sousa, L. R.; Siegel, M. G.; Moreau, P.; Gokel, G. W.; Timko, J. M.; Sogah, D. Y. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2758-2768.
- ¹⁴ (a) Roche, M.; Dufour, C.; Mora, N.; Dangles, O. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 423-430. (b) Capasso, R.; Evidente, A.; Avolio, S.; Solla, F. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 1745-1748.
- ¹⁵ Cram, D.J.; Helgeson, R. C.; Koga, K.; Kyba, E. P.; Madan, K.; Sousa, L. R.; Siegel, M. G.; Moreau, P.; Gokel, G. W.; Timko, J. M.; Sogah, D. Y. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2758-2768.
- ¹⁶ Hong, H-G.; Park, W. *Langmuir* **2001**, *17*, 2485-2492.
- ¹⁷ Shuzlt, D. A.; Hollomon, M. G. *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 580-585.
- ¹⁸ Vickery, E.; Pahler, L.; Eisenbraun, E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4444-4446.
- ¹⁹ Brown, R.; Jones, W. E.; Pinder, A. R. *J. Chem. Soc* **1951**, 2123-2125.
- ²⁰ Lange, R. J. *Org. Chem.* **1962**, *27*, 2037-2039.
- ²¹ Shestopalov A. A.; Clark R. L.; Toone E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13818-13819.
- ²² (a) Massue J.; Quinn S. J.; Gunnlaugsson T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6900-6901 (b) Buchmann M. B. *Bioorg. Med Chem.* **2004**, *12*, 1315-1324.
- ²³ Brown R.; Jones W.E.; Pinder A.R. *J. Chem. Soc.* **1951**, 468, 2123-2125.
- ²⁴ Tsuda Y.; Hosoi S.; Goto Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 18-21.



ANEXO

Síntesis de nuevos catecoles como precursores de materiales adhesivos bioinspirados

Màster en Experimentació Química
Treball de Recerca

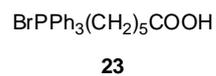
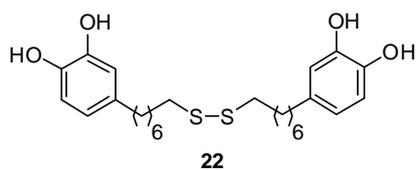
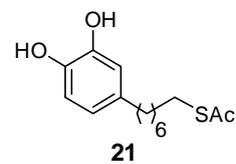
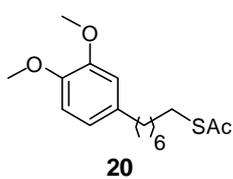
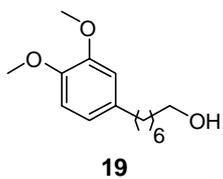
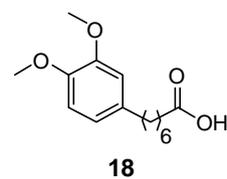
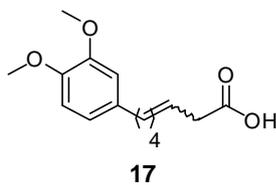
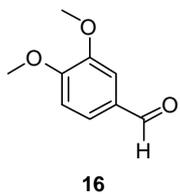
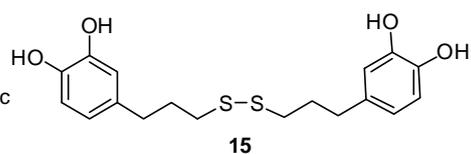
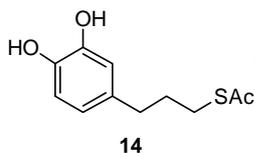
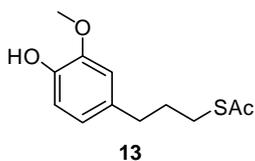
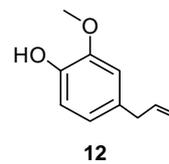
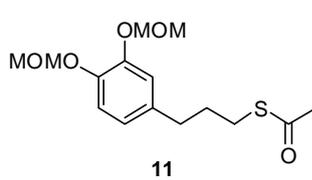
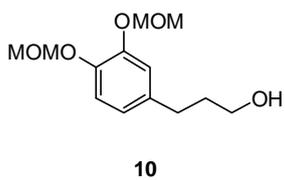
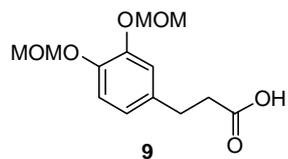
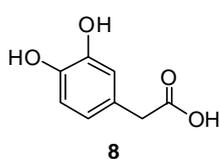
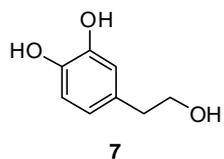
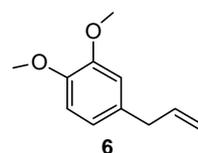
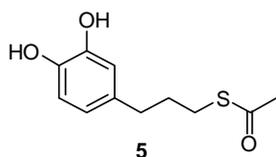
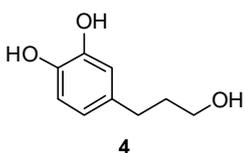
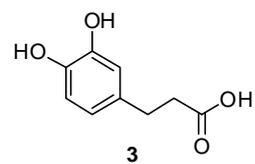
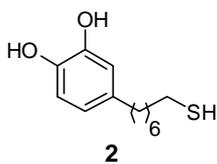
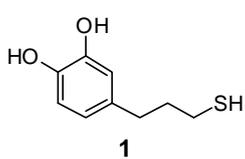
Bruno Espés Félix

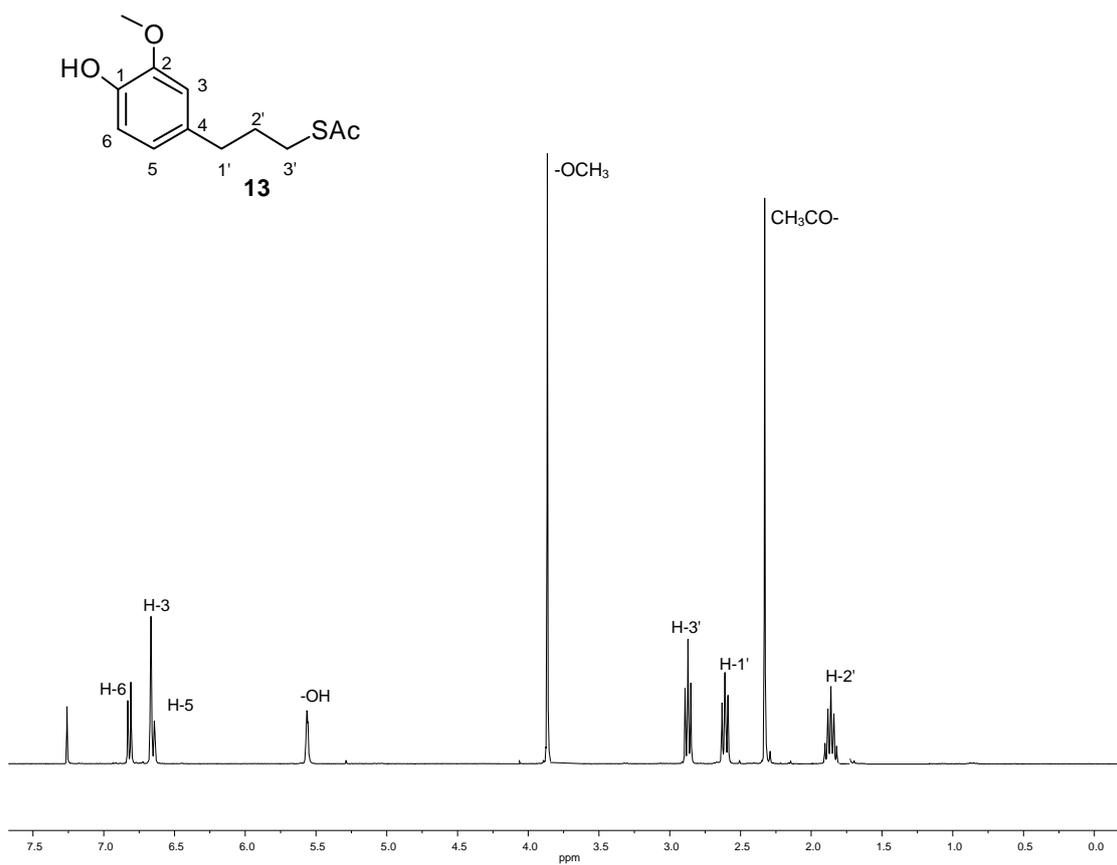
Directors: Félix Busqué Sánchez y Ramón Alibés Arqués

Bellaterra, 2 de setiembre del 2010

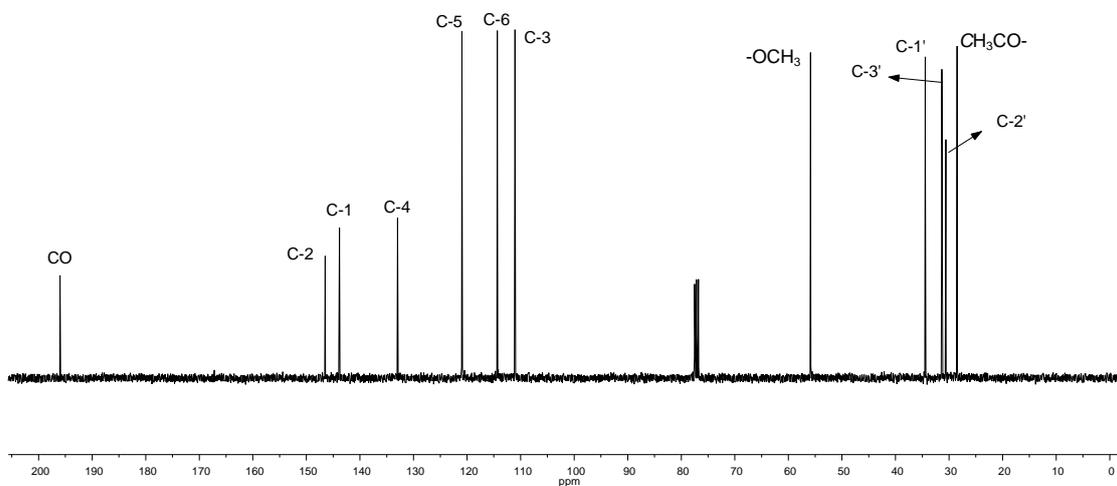
Índice de formulas.....ii
Apéndice de espectros.....iii

Índice de fórmulas

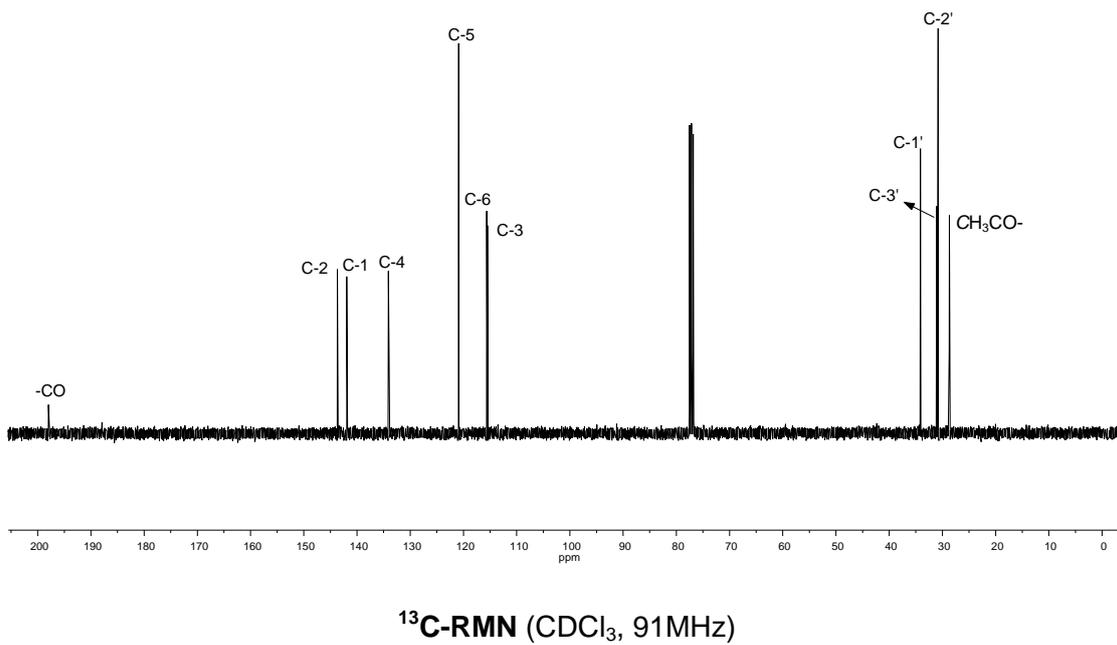
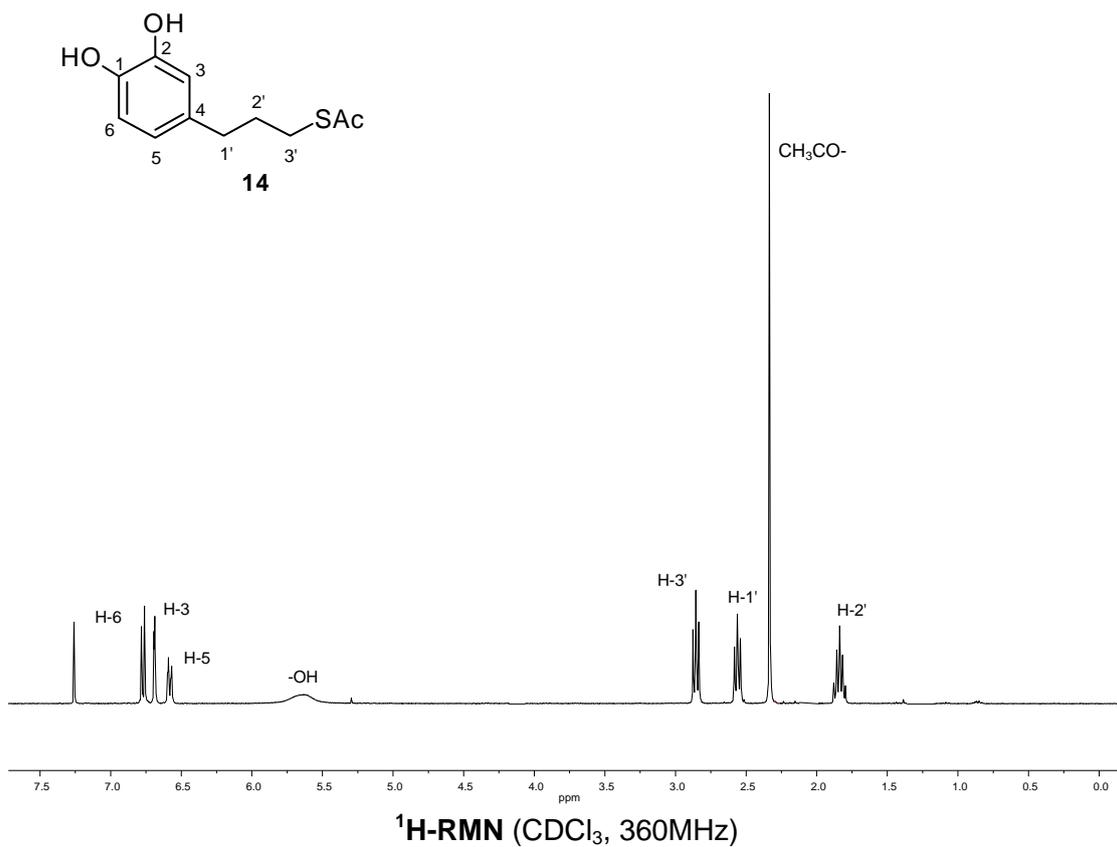


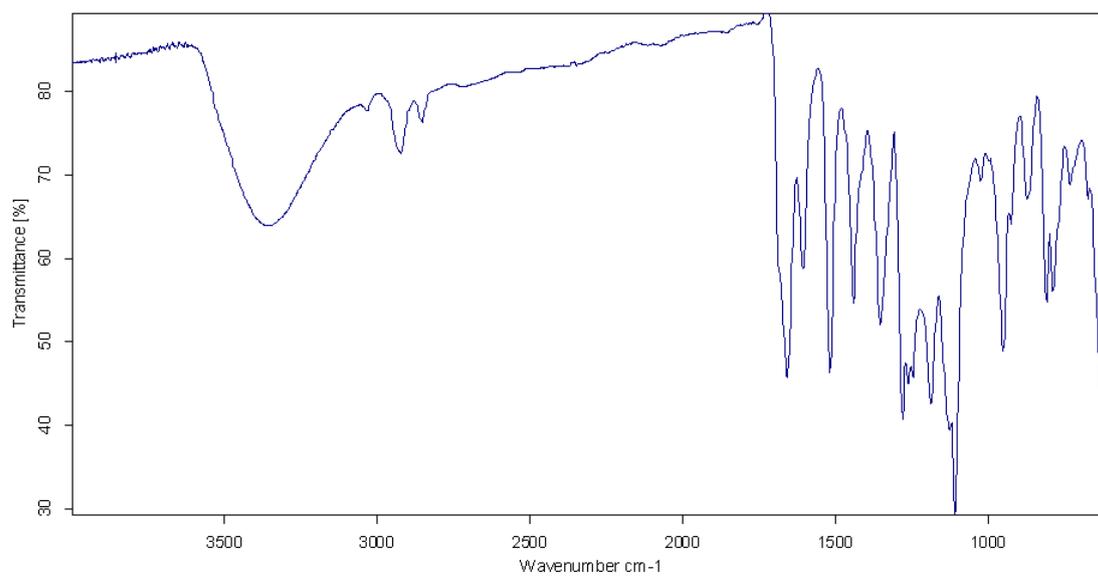


¹H-RMN (CDCl₃, 360MHz)

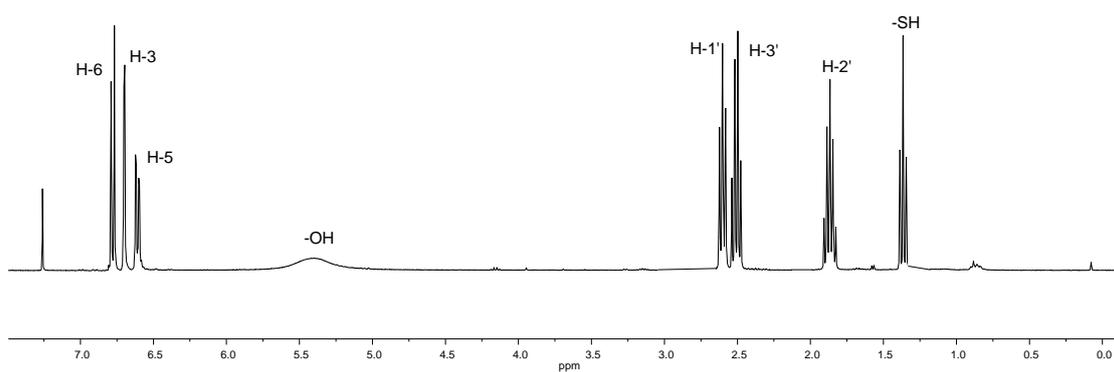
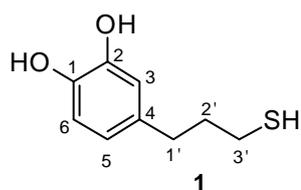


¹³C-RMN (CDCl₃, 91MHz)

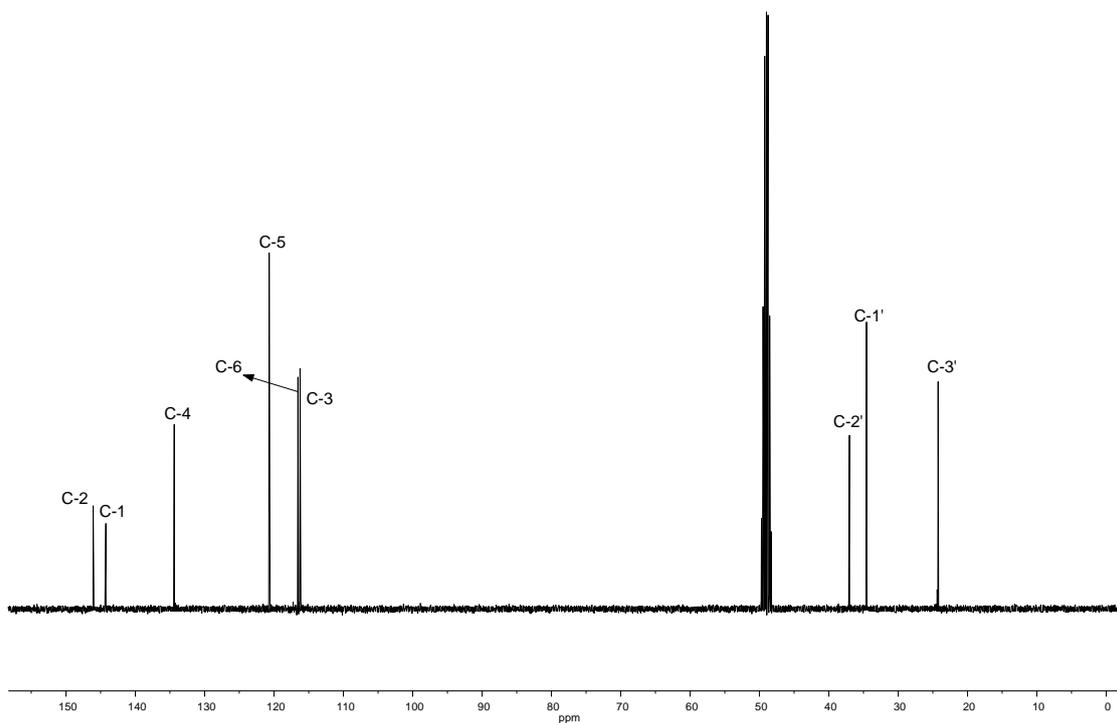




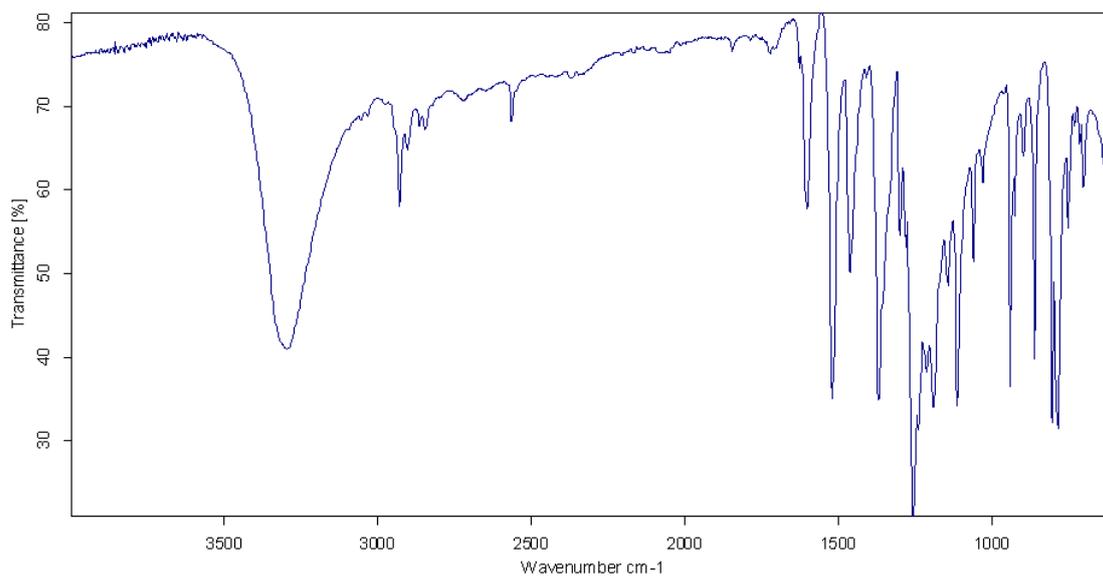
IR (ATR)



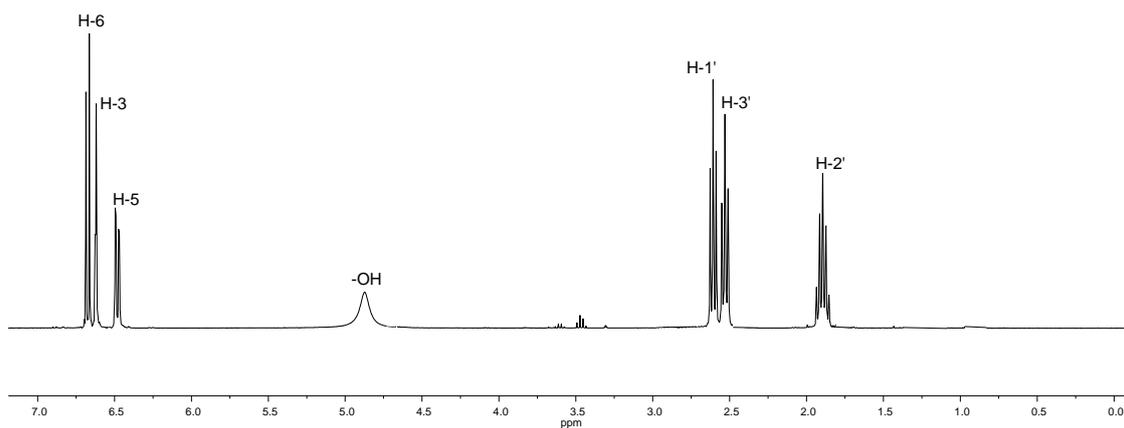
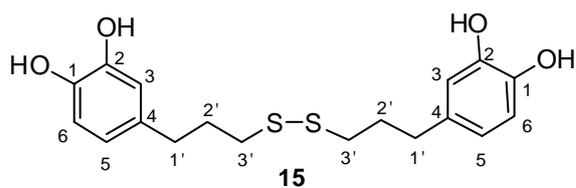
¹H-RMN (CDCl₃, 360MHz)



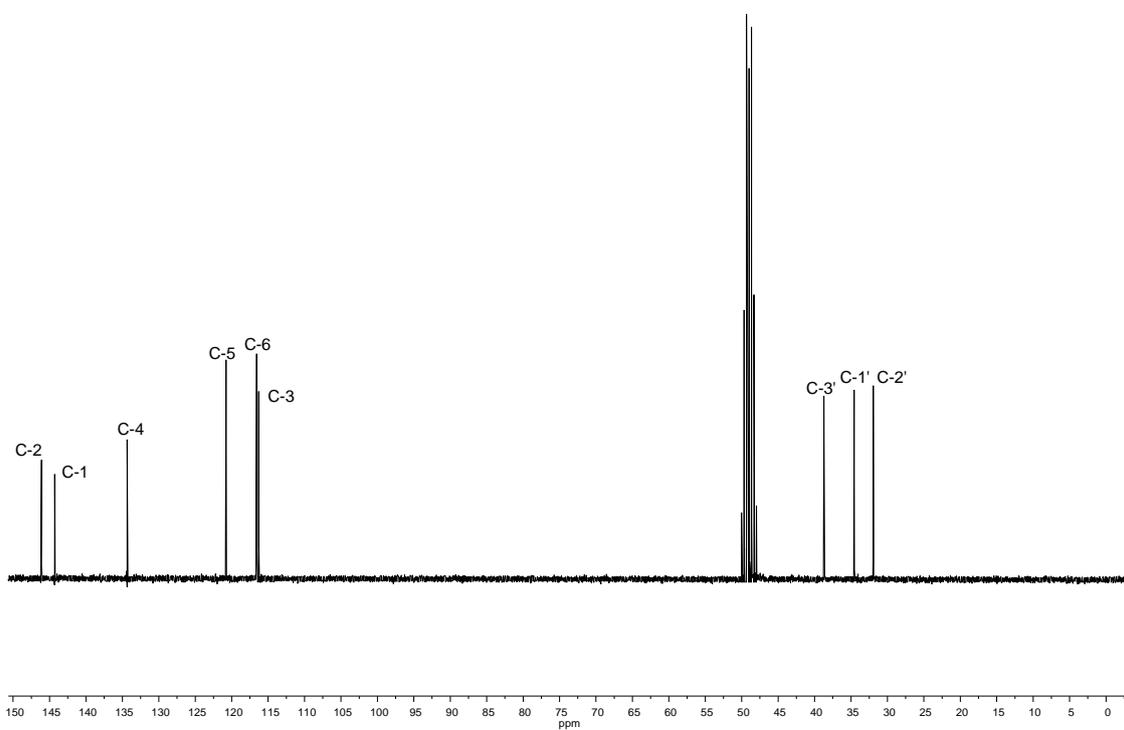
^{13}C -RMN (MeOH, 91MHz)



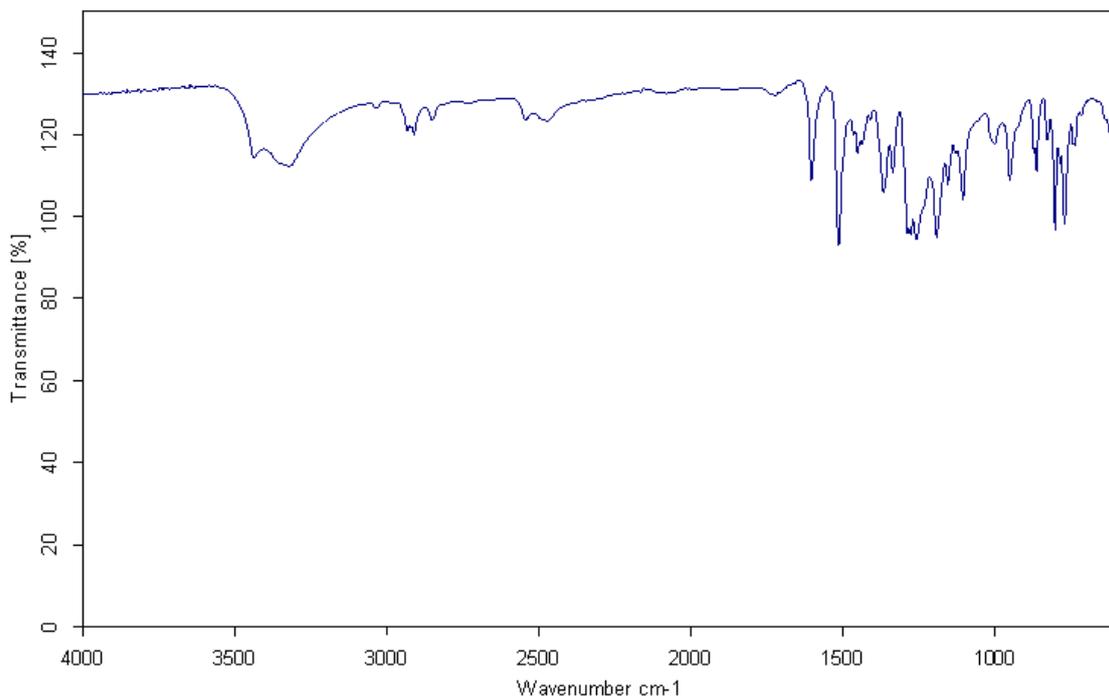
IR (ATR)



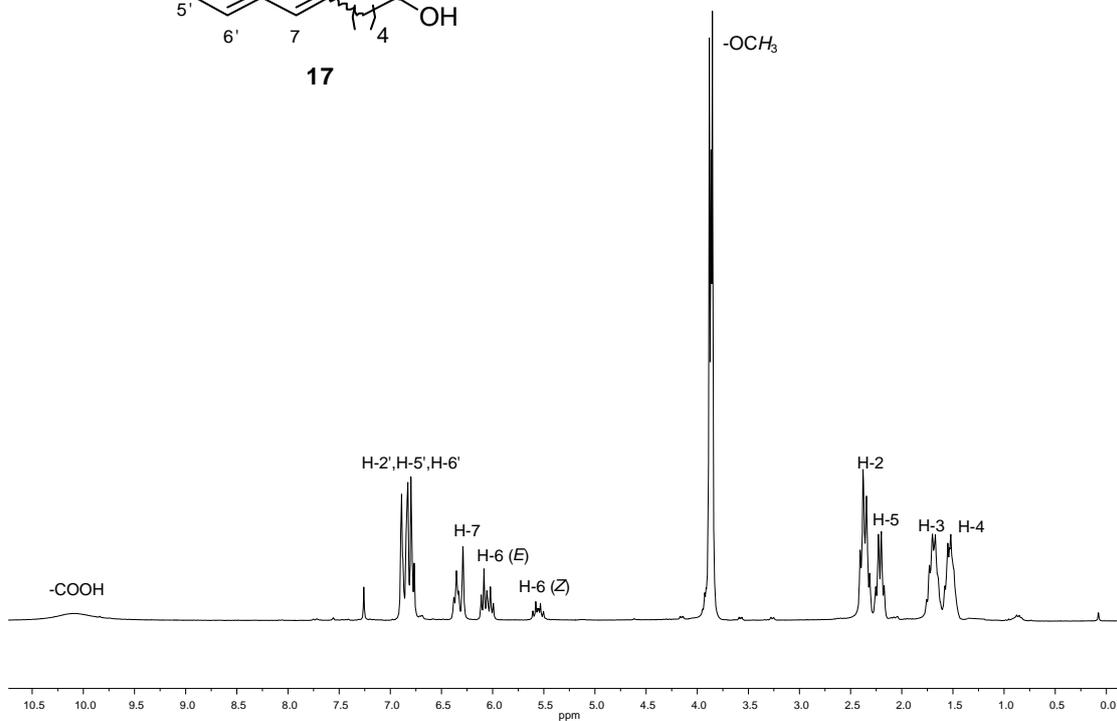
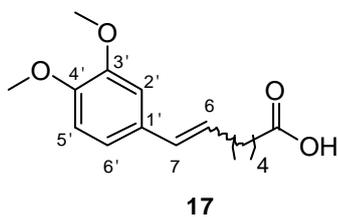
$^1\text{H-RMN}$ (MeOH, 360MHz)



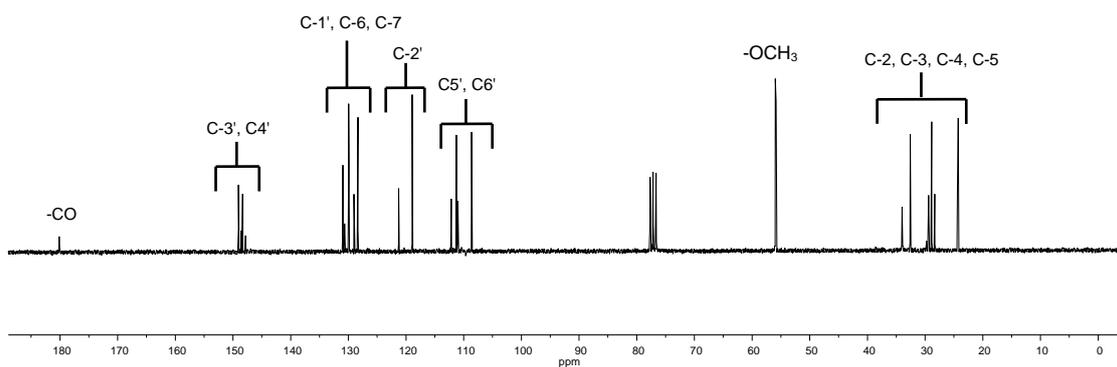
$^{13}\text{C-RMN}$ (MeOH, 91MHz)



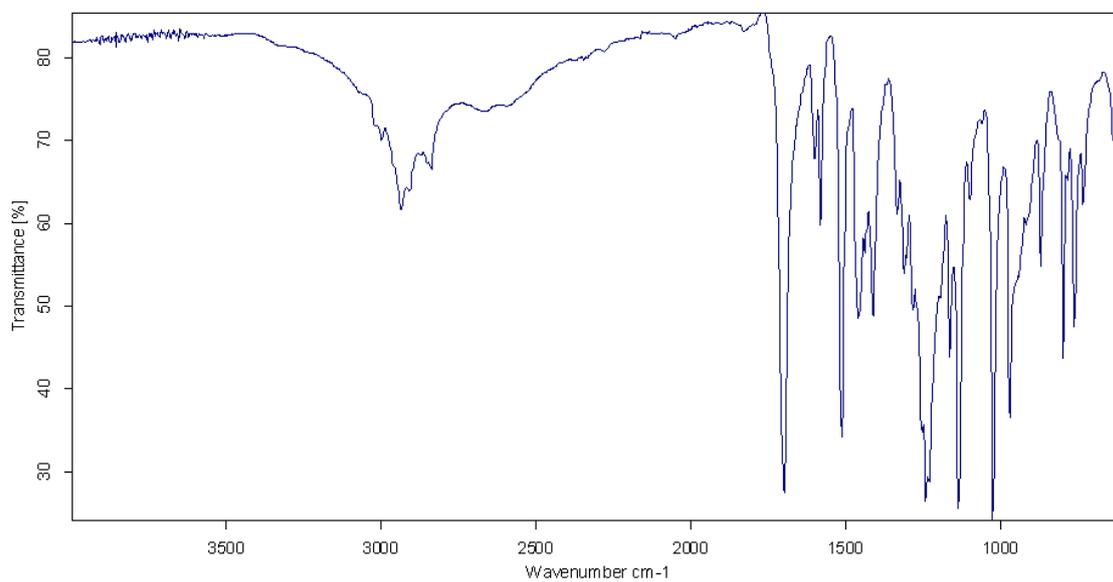
IR (ATR)



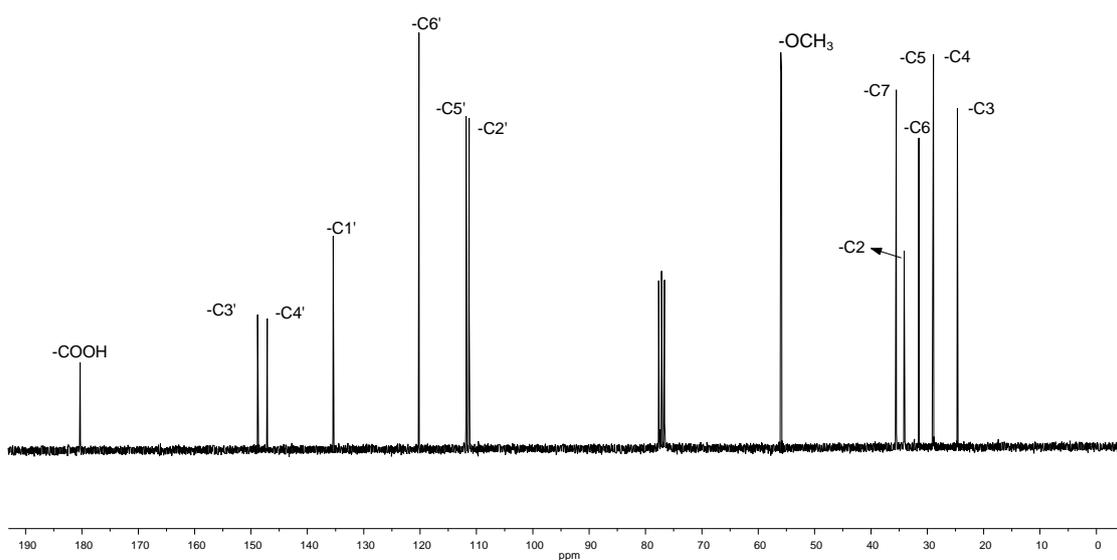
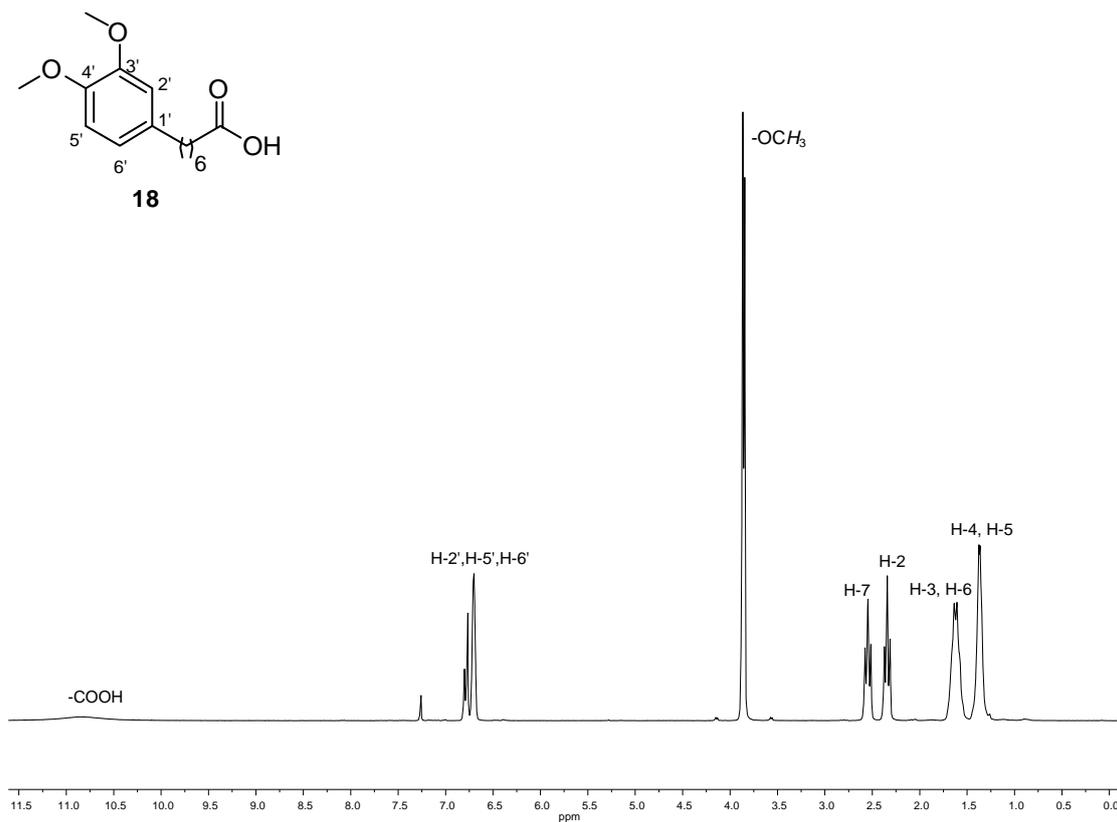
¹H-RMN (CDCl₃, 250MHz)

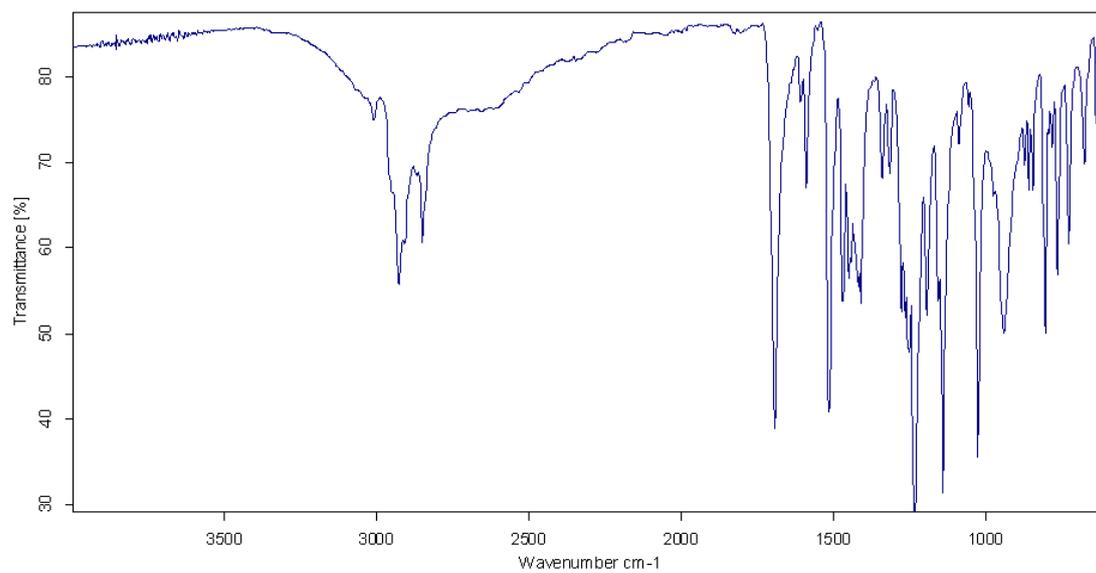


^{13}C -RMN (MeOD, 63MHz)

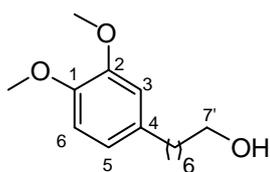


IR (ATR)

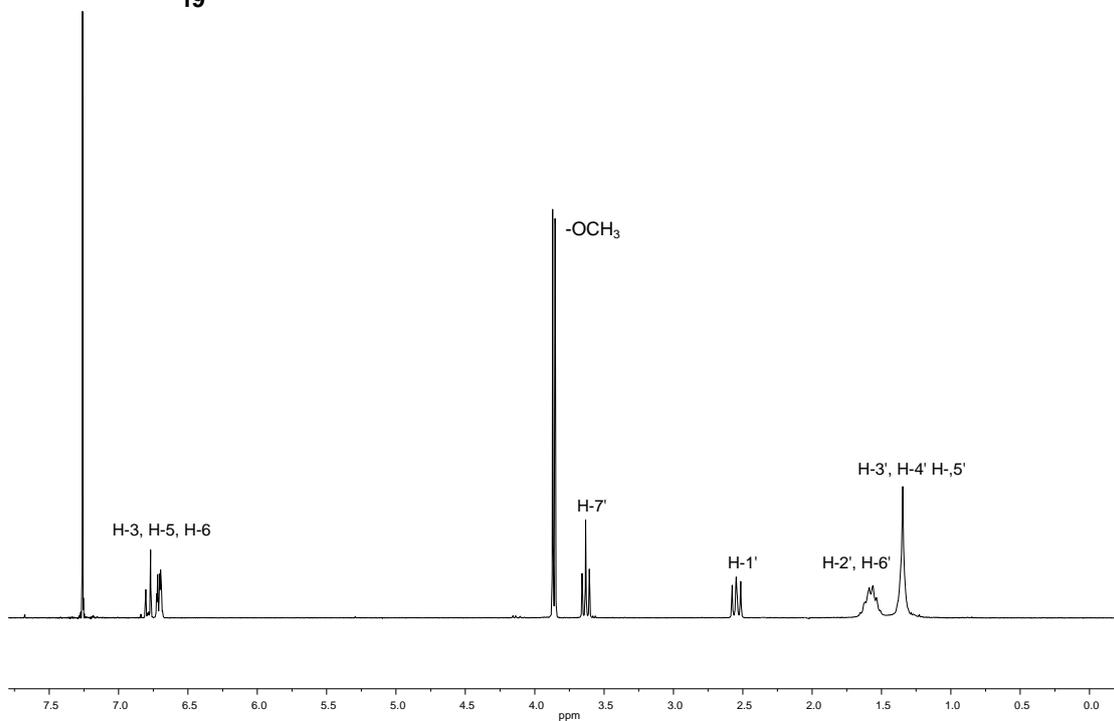




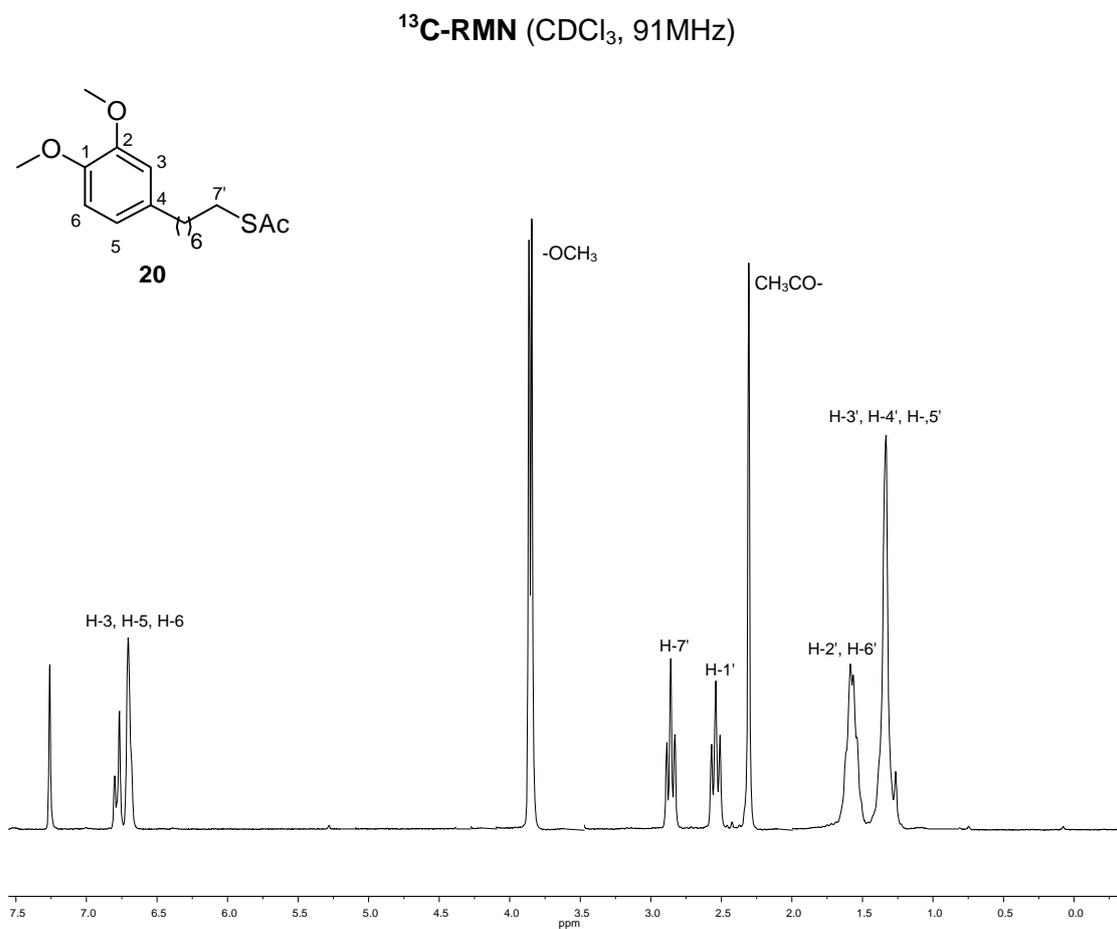
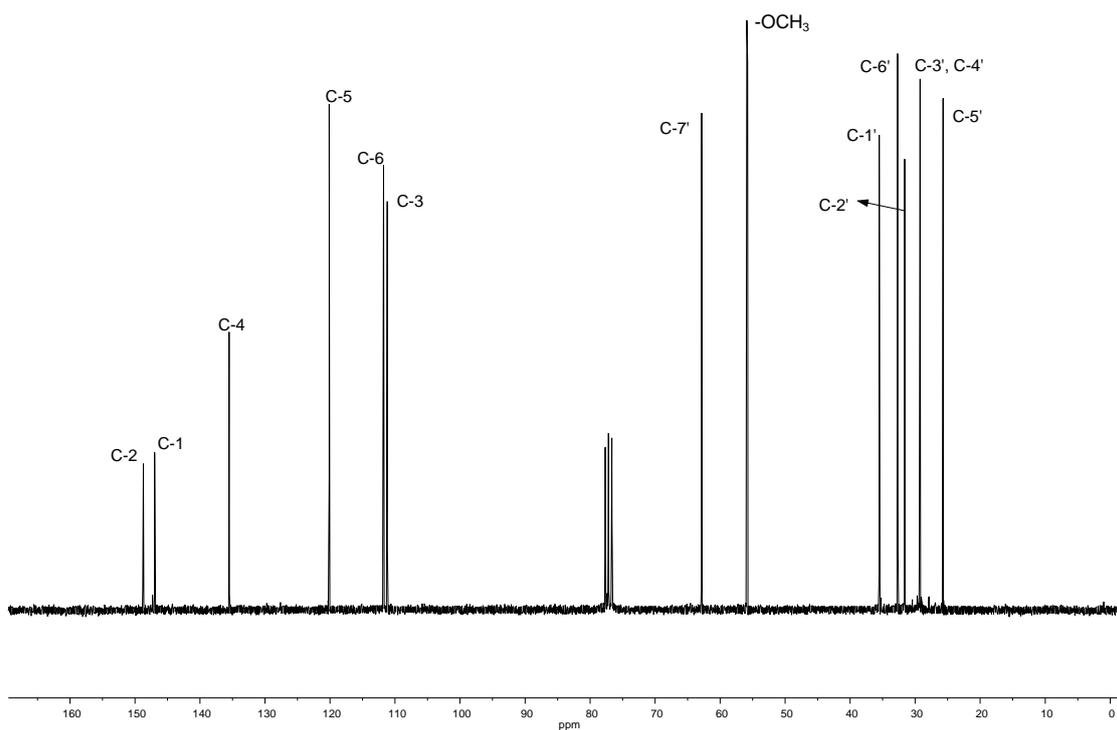
IR (ATR)

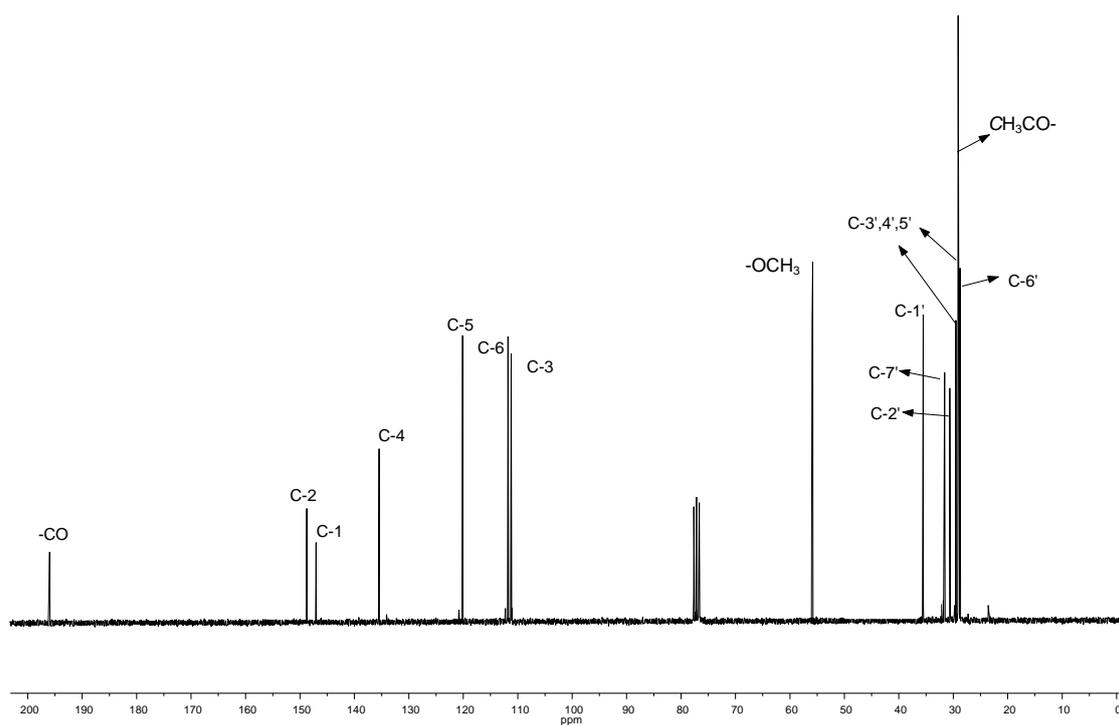


19

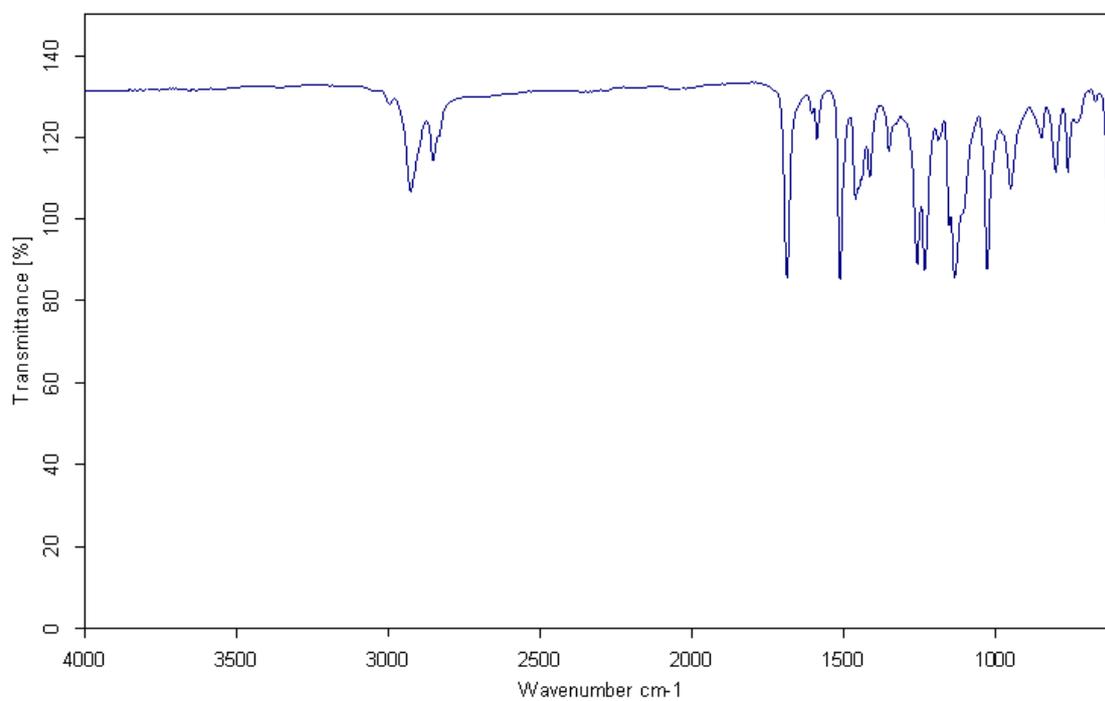


¹H-RMN (CDCl₃, 250MHz)

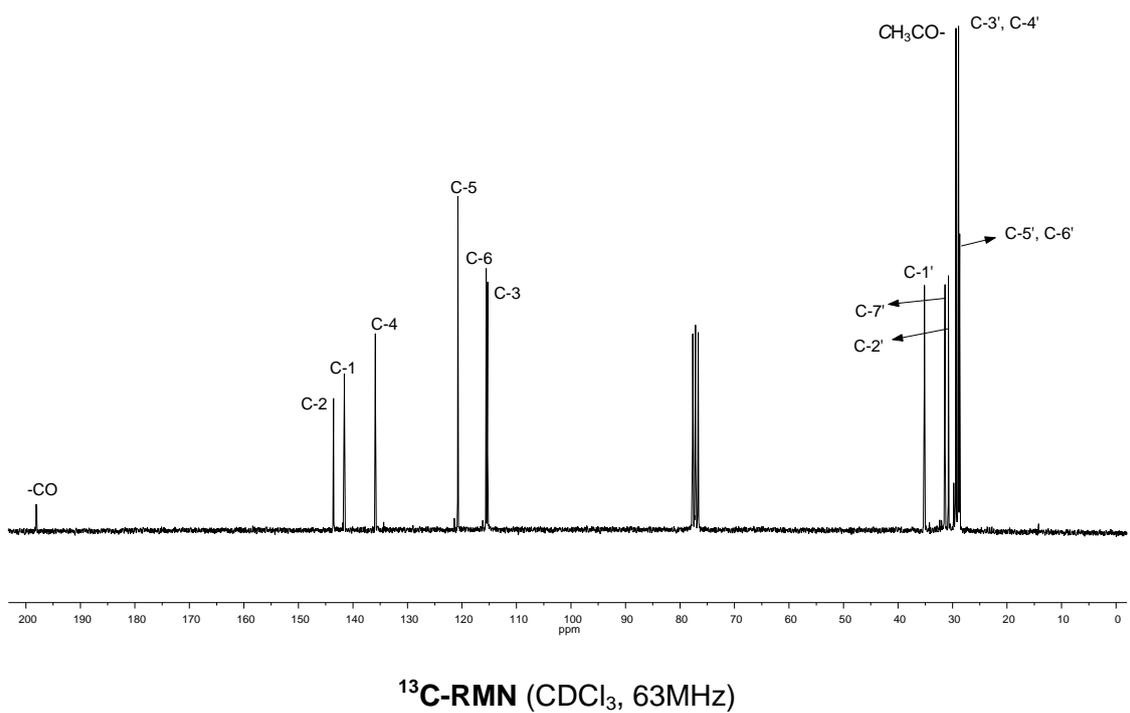
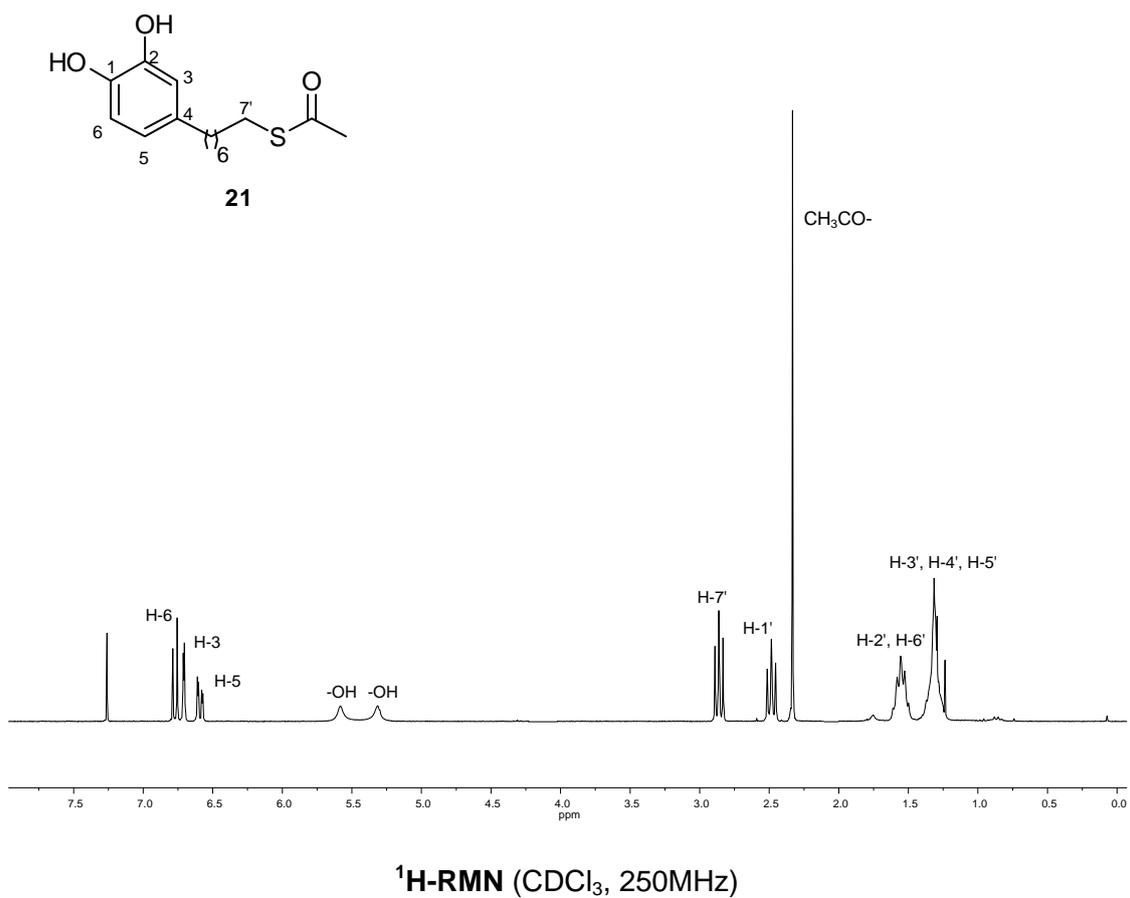


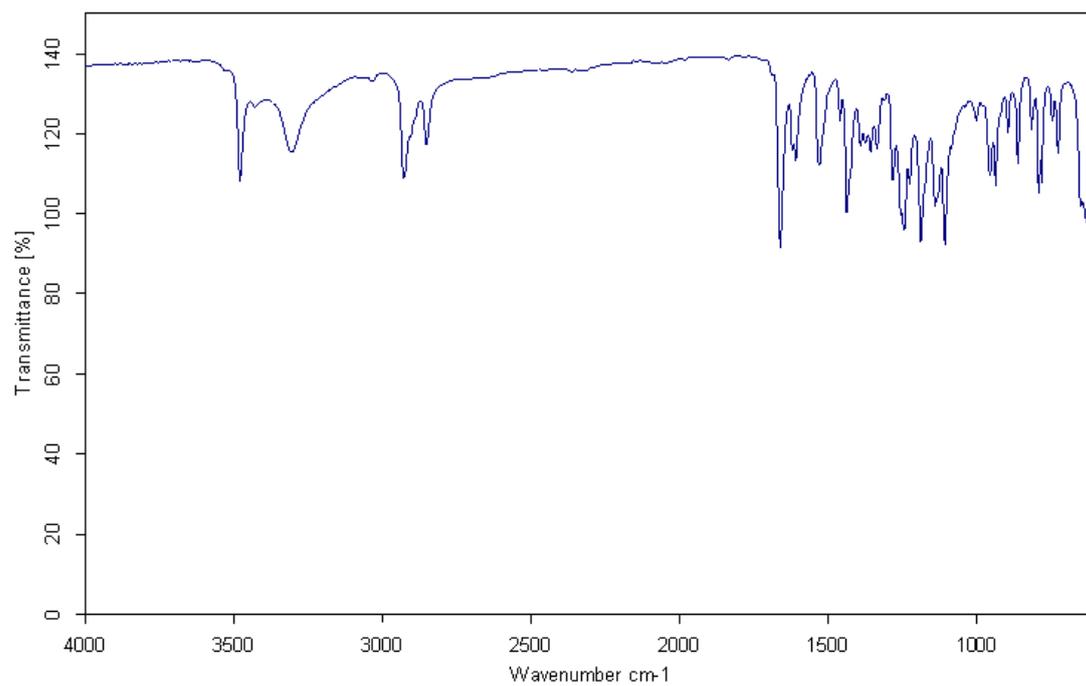


^{13}C -RMN (CDCl_3 , 91MHz)

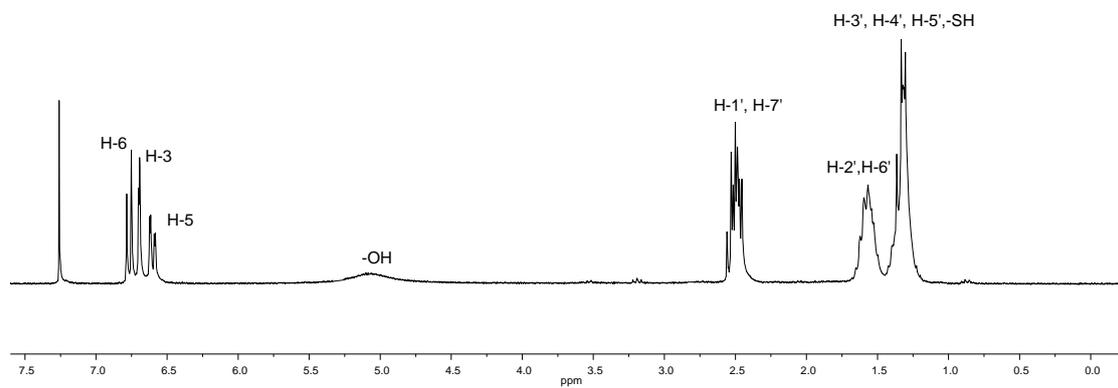
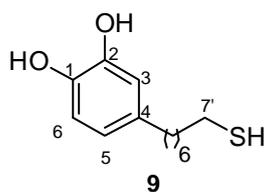


IR (ATR)

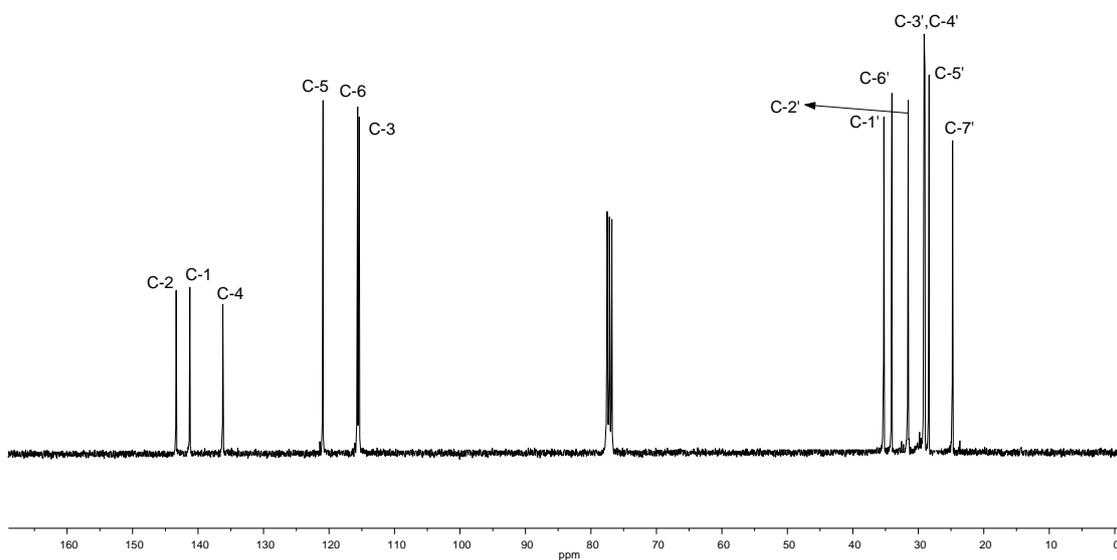




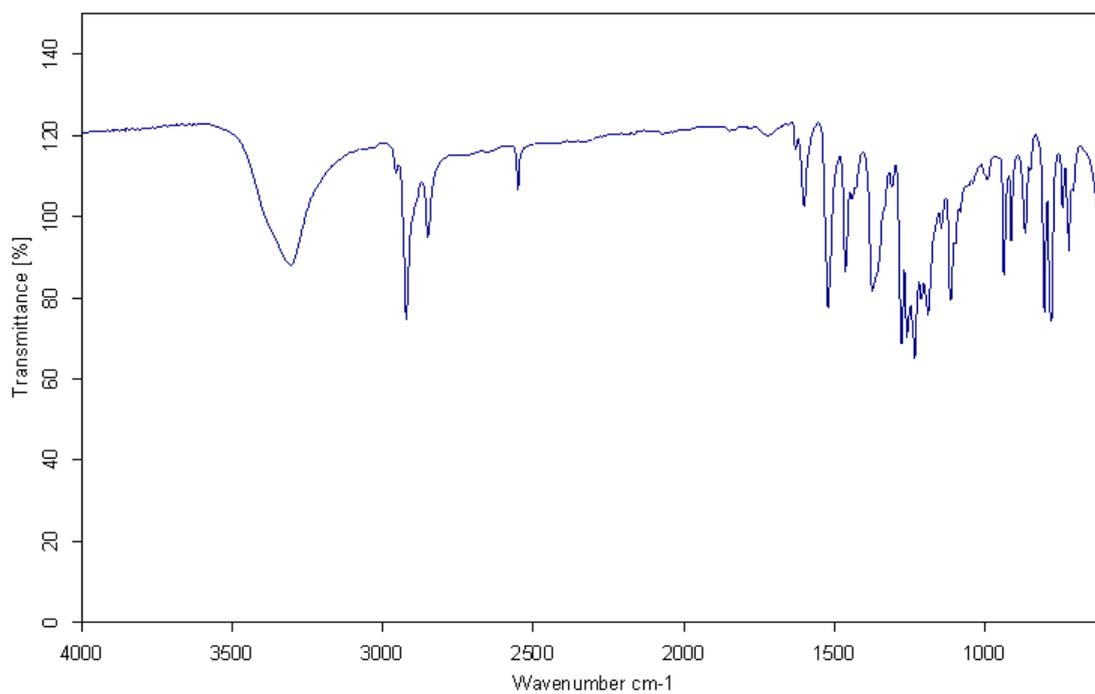
IR (ATR)



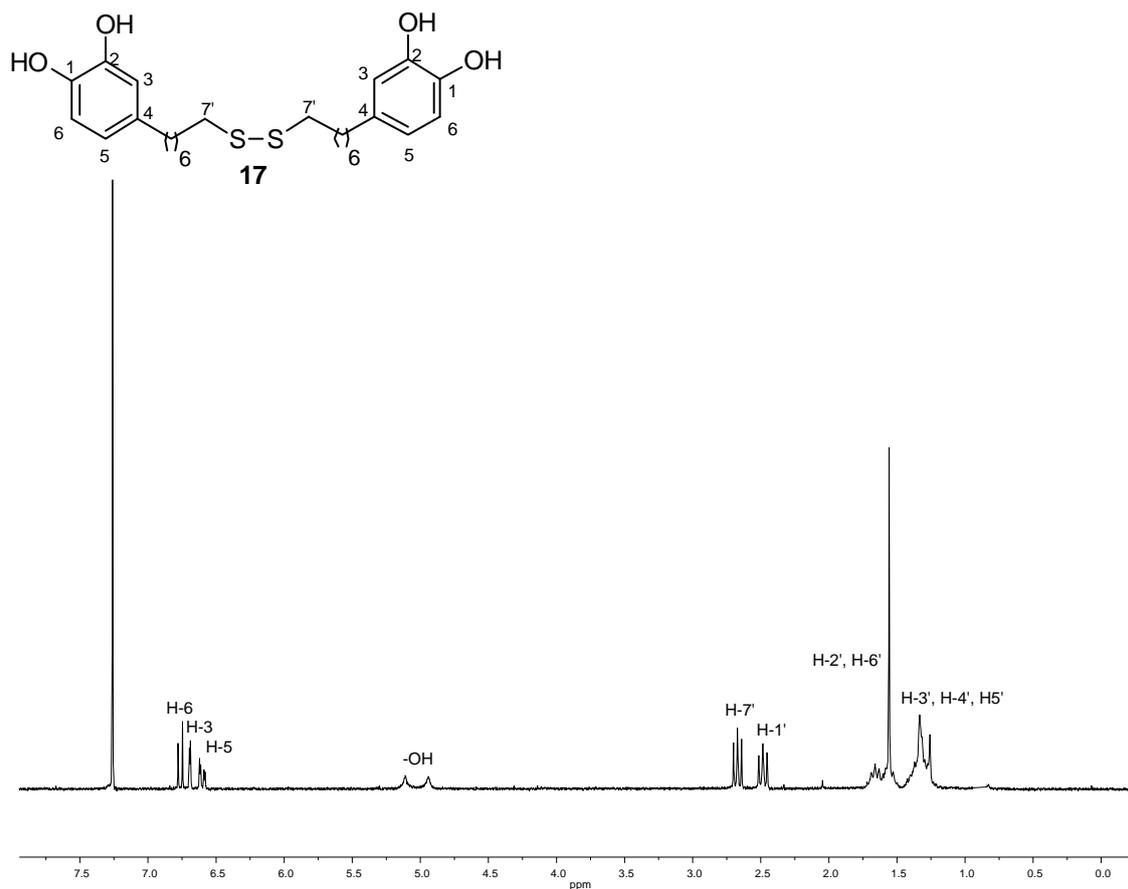
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250MHz)



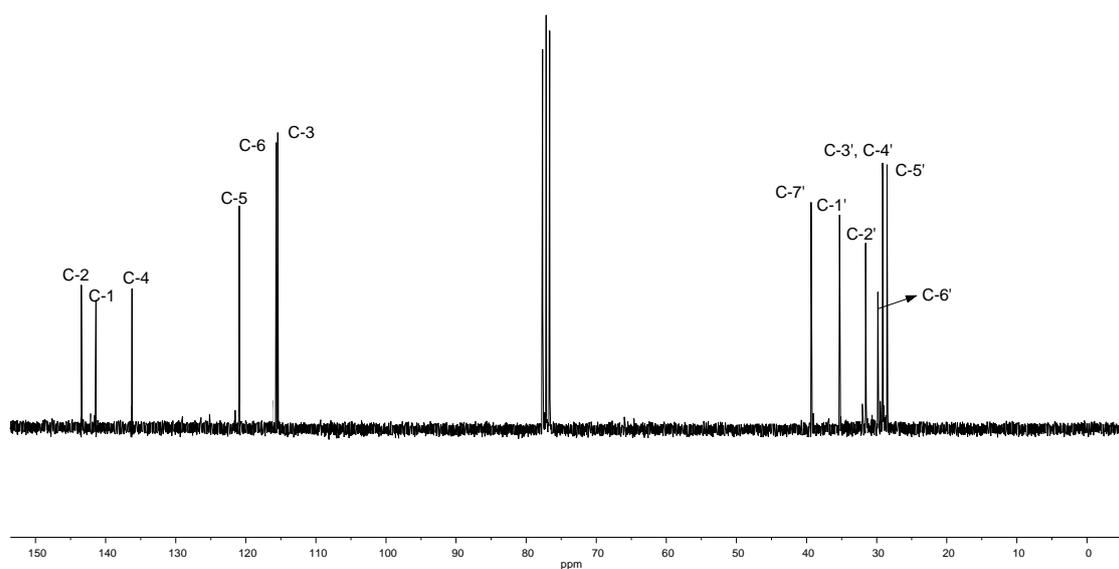
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 91MHz)



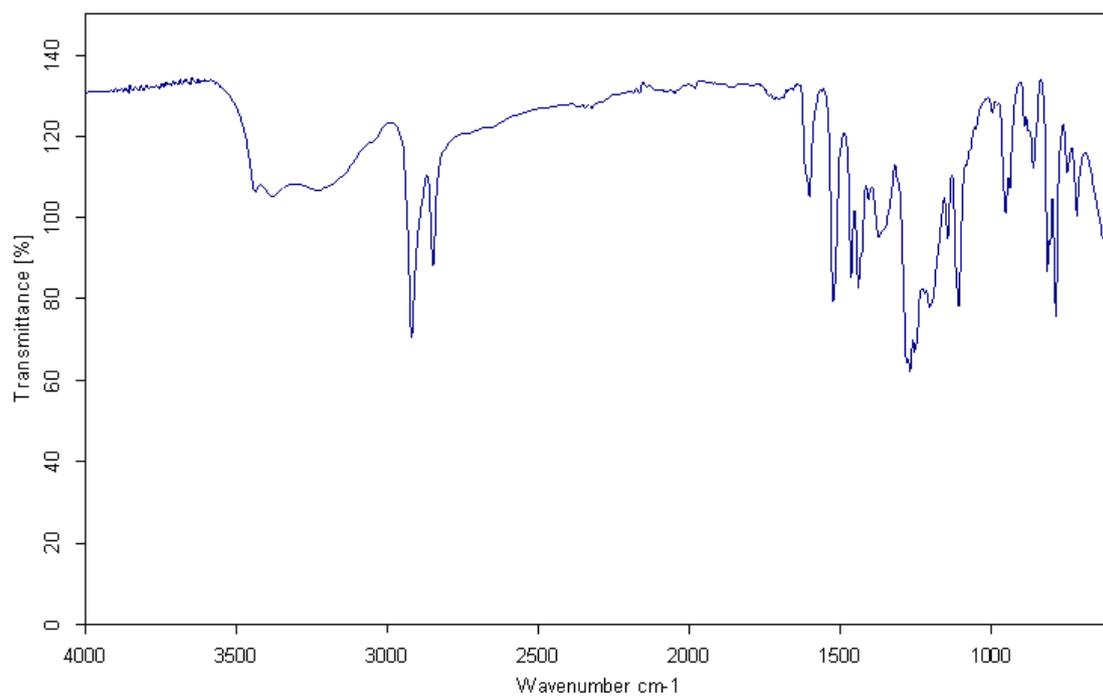
IR (ATR)



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃, 250MHz)



$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl₃, 63MHz)



IR (ATR)