



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**Síntesis de éteres derivados de glicerol con propiedades
anti-inflamatorias**

Autor: Juan Carlos Babón Molina

Tutor/es: Alfonso Pérez Encabo

Índice

1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Antecedentes bibliográficos	4
3.1 Síntesis de lípidos asimétricos	4
3.2 Síntesis de lípidos simétricos	6
3.3 Síntesis de fosfolípidos	9
4. Plan de trabajo	12
4.1 Síntesis de éteres	12
4.2 Síntesis de esteres	13
5. Resultados y Discusión	15
5.1 Síntesis de éteres	15
5.2 Síntesis de esteres	22
6. Conclusiones	24
7. Materiales y métodos	25
8. ANEXOS.....	42

1. Resumen

Se sintetizó 2-O-alkil-1,3-diacetil-gliceroles a través de la formación de 5-hidroxi-1,3-dioxanos. Se siguió una síntesis de seis pasos comenzando por la formación del acetal tris(hidroximetil)aminometano seguido por la rotura oxidativa del amino alcohol. Después de la obtención de la cetona, se reduce con NaBH_4 , para finalmente formar el éter en el alcohol con un bromuro de alquilo, hidrolizar el acetal y acetilar los alcoholes de los extremos.

2-O-alkyl-1,3-diacetyl-glycerols has been synthesized using a practical six-step strategy beginning with acetal formation of tris(hydroxymetil)aminomethane followed by oxidative cleavage of the amino alcohol. After the ketone was revealed, a reduction with NaBH_4 , for preparing finally the ether with an alkyl bromide, hidrolize the ketal and form acetate groups in the extreme alcohols.

2. Introducción

En este trabajo se desarrollará la síntesis de diferentes éteres y esteres derivados del glicerol para su posterior estudio en procesos metabólicos.

Los lípidos han sido considerados durante mucho tiempo como meros componentes de las grasas o de las diferentes membranas que existen en los tejidos de los seres vivos.

Durante la década de los años 50, Jordi Folch Pi desarrolló un método para extraer tejidos lipídicos, este método se convirtió en el más citado de la época. Hoy en día sigue siendo uno de los métodos más citados. Gracias a este método se pudo investigar los cambios en los lípidos cerebrales durante el desarrollo de ciertas enfermedades. Jordi Folch fue el pionero en este tipo de investigaciones que derivó finalmente en la lipidómica.

Los lípidos además de las funciones previamente señaladas son responsables de la señalización intra y extracelular. Existen tres clases de señalización celular donde los lípidos tienen una contribución importante.

La primera está relacionada con las vías de calcio en las células donde intervienen la fosfolipasa C y diacilgliceroles.

La segunda forma de señalización es la apoptosis o muerte celular, donde las ceramidas juegan un papel importante en la cascada de señalización para la muerte celular.

La tercera forma de señalización celular consiste en mediadores de inflamación. La fosfolipasa A₂ (PLA₂) es la enzima encargada de dirigir la señalización. Este tipo de enzimas muestran selectividad por la posición del enlace éster acilo de los fosfolípidos.

El ácido araquidónico (AA) es un precursor de la familia de los eicosanoides que tienen un rol muy importante en los procesos de inflamación. El AA es un intermedio en el ciclo de acilación-desacilación de los fosfolípidos de membrana, controlado por la PLA₂. La desacilación del AA provoca compuestos que derivan en los eicosanoides.

Las rutas metabólicas que permiten la incorporación y remodelación del AA en varias clases de glicerofosfolípidos, han sido descritas en detalle para células inflamatorias.

El estudio a través de HPLC acoplado a ESI-MS, ha permitido la caracterización de la incorporación de AA en células sanguíneas.¹

Los monocitos son células que juegan un papel muy importante en las respuestas inflamatorias, su rol como células inmunomodulatorias se mide en función de la capacidad para sintetizar AA que derive en eicosanoides.

En condiciones de reposo la acilación predomina frente a la desacilación. Si la célula es estimulada con un receptor antagonista comenzará a predominar la desacilación y por lo tanto generará una disminución del AA que será convertido en eicosanoides. A través de las técnicas anteriores se puede determinar la variación de AA, que puede ser usado como marcador de la activación de los monocitos en respuestas inmunes².

Los macrófagos se pueden activar a través de estímulos de respuesta inmune, como puede ser una infección por hongos. En respuesta, para defenderse, comienza a remodelar AA para su conversión en eicosanoides activos, por lo que los niveles de AA en la membrana descienden³. Permitiendo de nuevo el estudio de estas infecciones en función de la cantidad de AA.

Refiriéndonos ya en concreto a la lipidómica, se puede definir esta como el estudio en gran escala de las especies lipídicas existentes en una célula o sistema biológico, además de las vías y redes metabólicas que las relacionan. El avance en este campo se ha hecho posible gracias a los grandes desarrollos tecnológicos en técnicas analíticas.

La investigación en lipidómica implica la identificación y cuantificación de las miles de especies moleculares de lípidos celulares y sus interacciones con otros lípidos, proteínas y metabolitos.

Se ha podido abordar así, la implicación de los lípidos en muchas enfermedades metabólicas tales como la obesidad, la aterosclerosis, la diabetes, la hipertensión o el infarto.

1. D. Balgoma, O. Montero, M. A. Balboa and J. Balsinde, *FEBS Journal*, 2008, 275, 6180-6191.

2. D. Balgoma, A. M. Astudillo, G. Pérez-Chacón, O. Montero, María A. Balboa, and J. Balsinde. *The JI*, 2010, 184, 3857-3865

3. L. Gil-de-Gómez, A. M. Astudillo, C. Meana, J. M. Rubio, C. Guijas, M. A. Balboa and J. Balsinde, *The JI.*, 2013, 190, 5169-5177

3. Antecedentes bibliográficos

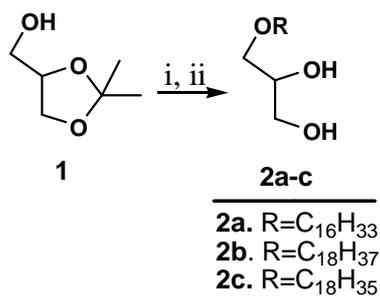
3.1 Síntesis de lípidos asimétricos

Los lípidos derivados del 1-O-alkil-2,3-diacil-sn-glicerol⁴ son constituyentes de varios aceites de hígado de animales marinos. Este tipo de lípidos han sido usados durante mucho tiempo como agentes terapéuticos y preventivos^{5, 6}.

Además pueden ejercer un control inmune sobre el organismo y mejorar enfermedades como el asma, la soriasis, la artritis o incluso aumentar la velocidad de eliminación de metales pesados del cuerpo humano⁷.

G. Haraldsson y colaboradores⁸ desarrollaron una vía de síntesis quimioenzimática basada en dos pasos.

En el primer paso se hace reaccionar un derivado del glicerol con un bromuro de alquilo obteniendo el éter en la posición 1. El acetal se hidroliza posteriormente con un ácido orgánico en medio acuoso.

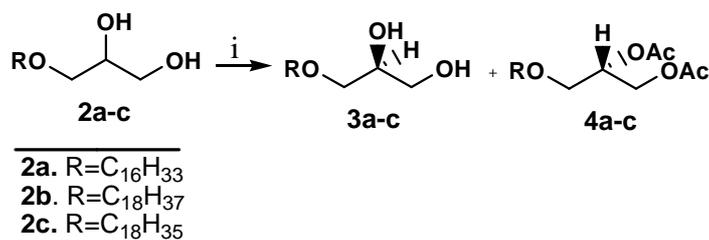


Esquema 1. Síntesis de 1-O-alkil-glicerol.

Reactivos y condiciones:(i) KOH, RBr, n-Bu₄NBr; (ii) p-TsOH, H₂O, THF

En el segundo paso se realiza una transesterificación catalizada por lipasas, en las posiciones 2 y 3 obteniendo los correspondientes acetatos.

-
4. Christie, W. W. Lipid Analysis—Isolation, Separation, Identification and Structural Analysis of Lipids; The Oily Press: Bridgwater, 2003, 3–33.
 5. Benveniste, J. Vargaftig, B. B. In Ether Lipids—Biochemical and Biomedical Aspects; Mangold, H. K., Paltauf, F. F, Eds.; Academic: New York, 1983, 356–373.
 6. Mangold, H. K.; Weber, N. Lipids 1987, 22, 789–799.
 7. Pugliese, P. T.; Jordan, K.; Cederberg, H.; Brohult, J.J. Alt. Compl. Med. 1998, 4, 87–99.
 8. A. Halldorsson, P. Thordarson, B. Kristinsson, C. D. Magnussonand, G. G. Haraldsson Tetrahedron: Asymmetry, 2004, 15, 2893–2899



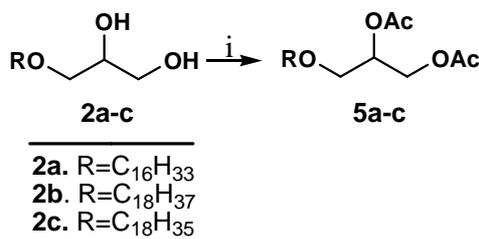
Esquema 2. Síntesis de del 1-O-alkil-2,3-diacil-sn-glicerol

Reactivos y condiciones: (i) Lipasa, AcOCH=CH₂

Los 1-alkil-2,3-diacetil-sn-gliceroles demostraron tener actividad hipotensa y por lo tanto ser eficaces para el tratamiento de enfermedades de hipertensión^{9, 10}.

La síntesis de estos éteres derivados del glicerol fue llevada a cabo por Fred Snyder y colaboradores¹¹.

Se parte directamente del éter derivado del glicerol por lo que solo es necesario acetilar los alcoholes 2 y 3. La acetilación se lleva a cabo con anhídrido acético.



Esquema 3. Síntesis de 1-alkil-2,3-diacetil-sn-gliceroles

Reactivos y condiciones: (i) (CH₃CO)₂O, py, 100°C

9. Blank, M. L., Snyder, F., Byers, L. W., Brooks, B., and Muirhead, E. E., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1979, 90, 1194-1200.

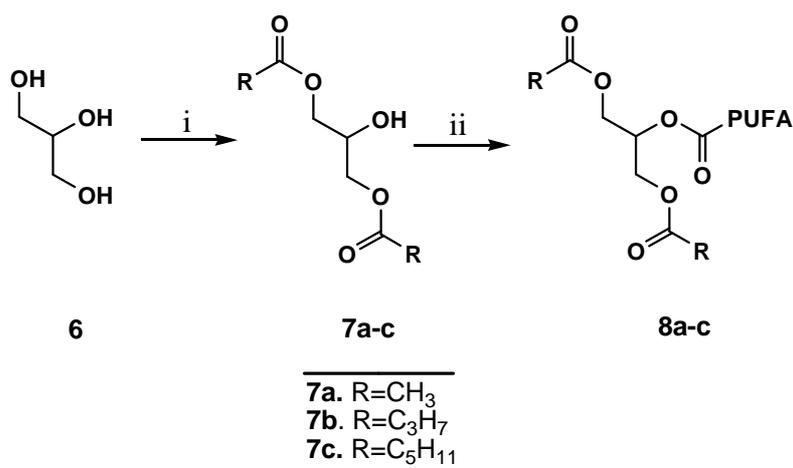
10. Randolph, A. E., Mertz, T. E., and Kaplan, H. R., (1983) Clin. Exp. Hypertens. A& 741-758.

11. M. L. Blanr, Edgar A. Cress y Fred Snyder, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1984, 118, No.1

3.2 Síntesis de lípidos simétricos

La vía quimioenzimática también han sido usadas para la síntesis de triacilglicéridos simétricos. El profesor Haraldsson¹² desarrolló una estrategia de síntesis de dos pasos.

En el primer paso se utiliza de forma regioselectiva, *Candida antarctica lipasa*, capaz de catalizar la esterificación de los alcoholes 1,3 dejando el alcohol central sin reaccionar. El segundo paso es una síntesis química en la que se introduce el ácido graso deseado en forma de éster en la posición central.



Esquema 4. Reacción de esterificación de glicerol

Reactivos y condiciones: (i) *C. antarctica lipasa*, SCFA, CH₂Cl₂, 0-4°C, 4h; (ii) PUFA, EDAC, DMAP, CH₂Cl₂, r.t. 4h.

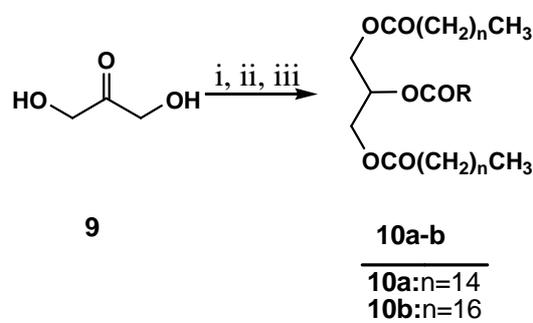
La estrategia seguida en los anteriores estudios para la síntesis regioselectiva del 1,3-diacetil-glicerol sigue vías enzimáticas. L. Holmquist¹³ estudió la posibilidad de una ruta química, a través de una acetilación directa del glicerol con anhídrido acético.

Los resultados dependen entre otros factores del empleo de piridina. Sin piridina la reacción es más lenta pero la obtención de 1,2-diacil-glicerol se mantiene en el 10%. La obtención de monoacetilado se evita añadiendo un exceso de anhídrido a la reacción.

12. C. D. Magnusson and G. G. Haraldsson Tetrahedron, 2010, 66, 2728–2731

13. L. Holmquist, Act Chem. Scand. 1967, 21, No1

La síntesis regioselectiva de triglicéridos simétricos también se estudió partiendo de 1,3-dihidroxiopropanona por M. S. Y. Khan y M. Akhter¹⁴. A través de la reacción con un cloruro de ácido se obtiene la cetona simétrica. Posteriormente se lleva a cabo una reducción y una reacción con un cloruro de ácido llegando al triglicérido simétrico.

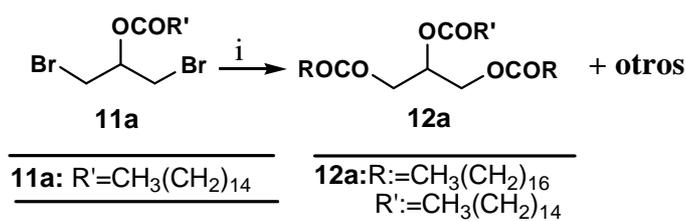


Esquema 5. Obtención de triglicéridos derivados del palmítico y esteárico.

Reactivos y condiciones: (i) $\text{ClCO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$; (ii) NaBH_4 ; (iii) ClCOR

H. Hibbert y N.M.Carter¹⁵ parten del 1,3-dicloropropan-2-ol, de forma referible a las síntesis de los triglicéridos por Davis A. Steven¹⁶.

El tratamiento del 1,3-dibromopropan-2-ol con carboxilatos alcalinos ocasiona una mezcla de productos debido a la transposición de los halogenuros de ácido de las posiciones 1 y 3 a las posiciones 1 y 2. Por lo que se decidió partir del derivado dibromado con un éster en la posición central. Obteniendo una mezcla de productos entre los cuales se encuentra el triglicérido de interés.



Esquema 6. Síntesis de triglicéridos a partir de 1,3-dibromopropanol

Reactivos y condiciones: (i) $\text{RCO}_2\text{M}^+\text{M}^-$ = Na, K, Ag, $(\text{CH}_2\text{H}_5)_4\text{N}$, 69°C, 3h

14. M.S.Y. Khan and M. Akhter, Eur. J. of Med. Chem. 2005, 40, 371-376

15. H. Hibbert and Neal M. Carter, Mechanism of Organic Reactions I, 1601-1613

16. A. Bhati, Richard J. Hamilton, y D. A. Steven, J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 198

En lugar de una alquilación directa de los alcoholes 1 y 3, se plantea una protección con un acetal. La síntesis de la mayoría de estos compuestos deriva de la formación de un acetal en forma de ciclo de 5 o 6 eslabones, dependiendo de si el ciclo se forman entre 1,2 o 1,3-dioles.

Fischer¹⁷ fue el primero en sintetizar este tipo de compuestos derivados de la condensación de benzaldehído con glicerol.

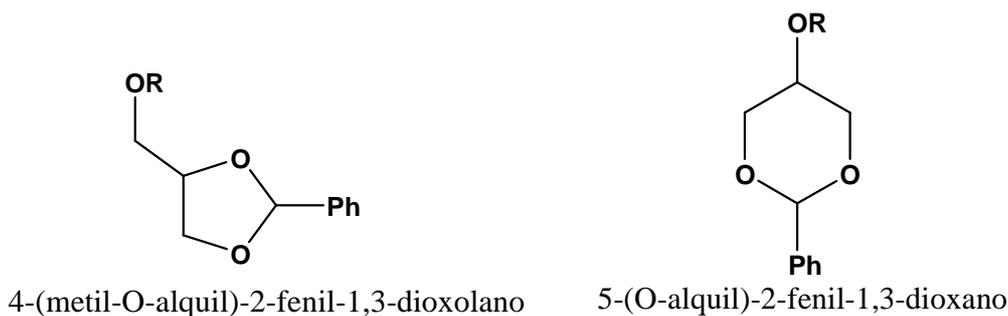
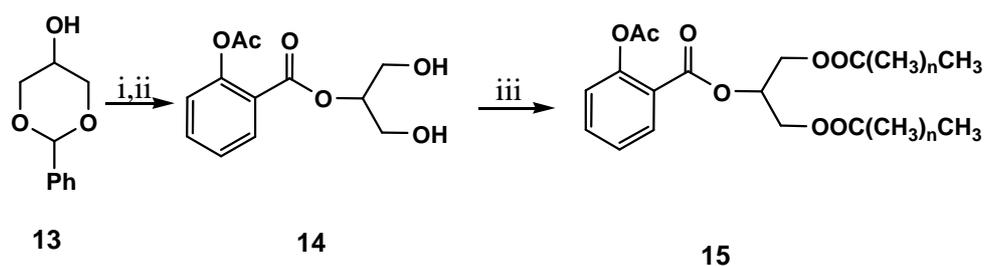


Figura 1

Se dedujo la existencia del compuesto 5-(O-alquil)-2-fenil-1,3-dioxano pero no pudo demostrarse su existencia. Los estudios de Harold Hibbert¹⁸ consiguieron posteriormente separar ambos compuestos a través de una cristalización demostrando la presencia del compuesto de 6 eslabones.

Partiendo del acetal y de la 1,3-dihidroxiopropanona, Denis G. Cimon¹⁹ desarrolló dos rutas de síntesis para los 1,3-bis(acanoil)-2-(O-acetilsalicilcicloil)glicéridos.



Esquema 7. Vía de síntesis partiendo del acetal

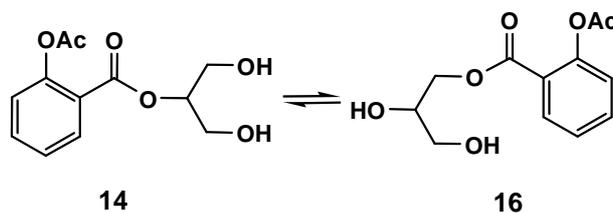
Reactivos y condiciones: (i) 2-acetoxibenzoil carboxilato, piridina; (ii) ácido bórico (iii) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COCl}$ (2eq), piridina

17. Fischer, Ber. , 1897, 27, 1536.

18. H. S. Hill, M. S. Whelen y Harold Hibbert, Carbohydrates and polysaccharides XV, 2235-2242

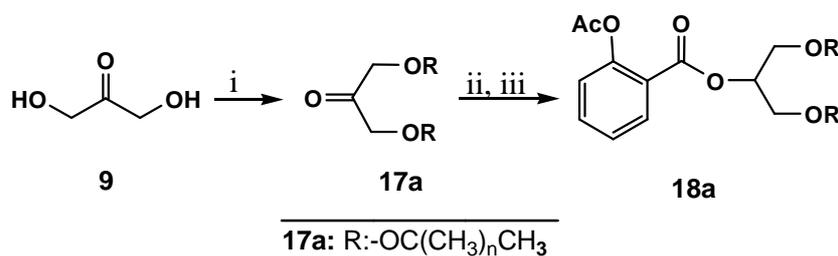
19. G. Y. Paris, D. L. Germaise y D. G. Cimon, J. of Med. Chem., 1979, 22, No6, 683

En la primera ruta de síntesis se obtiene transposición de los ésteres una vez realizada la hidrólisis obteniendo como subproducto el compuesto **16**.



Esquema 8. Equilibrio 1,2 y 1,3-acil-glicerol

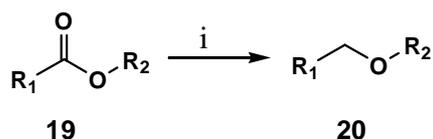
En la segunda vía partiendo de la 1,3-dihidroxiopropanona no ocurre este problema.



Esquema 9. Vía a partir de 1,3-dihidroxiopropanona

Reactivos y condiciones: (i) CH₃(CH₂)_nCOCl (2eq); (ii) NaBH₄; (iii) 2-acetoxibenzoil carboxilato, piridina

Una vía de obtención de éteres es por reducción directa desde el éster²⁰ y que pueden prepararse con cualquiera de los procedimientos enunciados anteriormente. El rendimiento de esta reacción varía entre un 30 y un 92 %.



Esquema 10. Reducción de un éster a un éter

Reactivos y condiciones: (i) InBr₃ (5 mol%), Et₃SiH (4 eq), CHCl₃

3.3 Síntesis de fosfolípidos

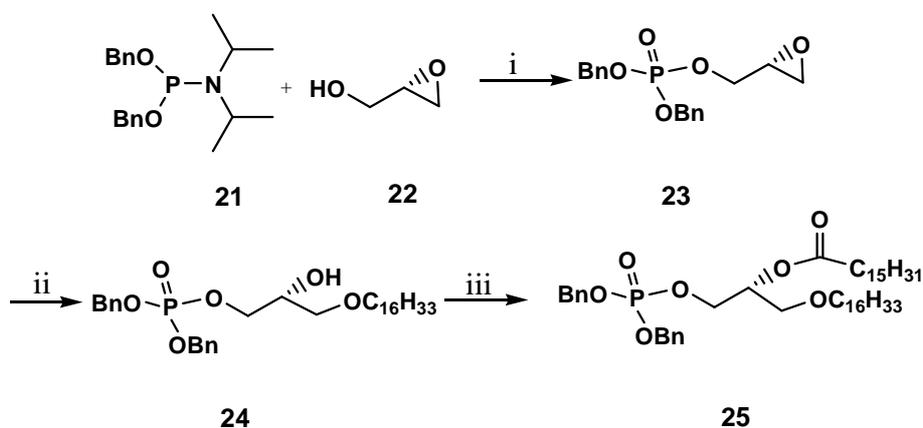
Un gran número de métodos de síntesis de fosfolípidos parten del (S)-Glicidol. Se escoge este enantiómero puesto que los fosfolípidos encontrados de origen natural poseen esta estereoquímica.



Figura 2

P. Konradsson y sus colaboradores²¹ desarrollaron una síntesis a partir de fosfatos glicídicos, partiendo del (S)-glycidol.

Una vez se introducido el fosfato en el alcohol, se abre el oxirano por tratamiento con un alcohol y un ácido de Lewis, la posterior reacción con un ácido carboxílico conduce al producto deseado.

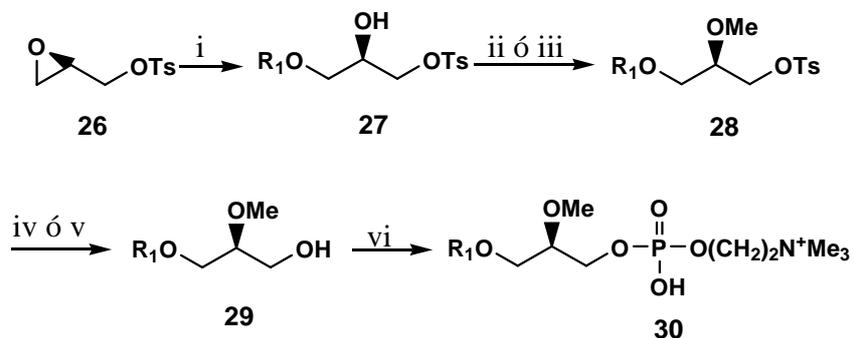


Esquema 11. Síntesis de fosfolípidos a partir de fosfatos glicídicos

Reactivos y condiciones: (a) 1H-tetrazol, m-CPBA, CH₂Cl₂; (b) C₁₆H₃₃OH, BF₃, CH₂Cl₂; (c) C₁₅H₃₁COOH, DCC, DMAP, CH₂Cl₂.

21. J.Lindberg, J.Ekeroth y P. Konradsson, J. Org. Chem. 2002, 67, 194-199

En el caso del grupo de Guivisdalsky²² se abre el epóxido en primer lugar y posteriormente se hace reaccionar el alcohol con un fosfolano.

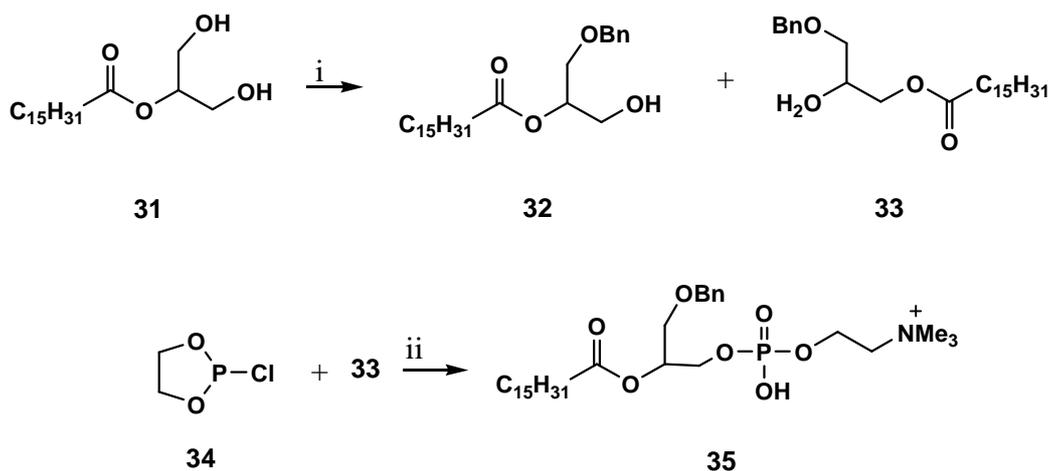


Esquema 12. Obtención de fosfolípidos a partir de fosfolanos

Reactivos y condiciones: (i) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{OH}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CHCl_3 ; (ii) CH_3OTf , 2,6-di-*t*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{CH}_3$ -pyr, CH_2Cl_2 , reflujo; (iii) CH_2N_2 , SiO_2 , Et_2O ; (iv) KO_2 , 18-crown.6, $\text{Me}_2\text{SO}/\text{DMF}/\text{DME}$ 1:1:1; (v) NaI , Me_2CO , reflujo; (vi) 2-cloro-2-oxo-1,2,3-dioxafosfolano, Et_3N , C_6H_6 , 0°C .

La síntesis del fosfolípido puede llevarse a cabo a partir del glicerol, en este caso para hacer la reacción regioselectiva se vuelve a utilizar un dioxano.

Young-Ah Kim²³ en conjunto con otros investigadores desarrollaron la síntesis del 1-liso-2-palmitoil-rac-glicero-3-fosfocolina partiendo del glicerol. Se introduce el resto del ácido graso y se protege uno de los dos alcoholes con un grupo bencilo para evitar las migraciones del grupo acilo.



Esquema 13. Síntesis de triglicéridos a partir de glicerol

Reactivos y condiciones: (i) BnBr , Ag_2O , CH_2Cl_2 ; (ii) 1. DIEA, THF, 2. Br_2 3. H_2O 4. aq NMe_3

22. P. N. Guivisdalsky and R. Bittman, J. Org. Chem. 1989, 54, 4637-4642

23. Y.-Ah Kim, Myoung-Soon Park, Young Hwan Kim y So-Yeop, Tetrahedron 2003, 59, 2921-2928

4. Plan de trabajo

El trabajo posee dos partes diferenciadas, en primer lugar la síntesis de éteres derivados del glicerol, y una segunda parte que implica la síntesis de esteres derivados del glicerol.

Los ácidos elegidos como sustituyentes en el glicerol fueron: ácido palmítico y ácido oleico.

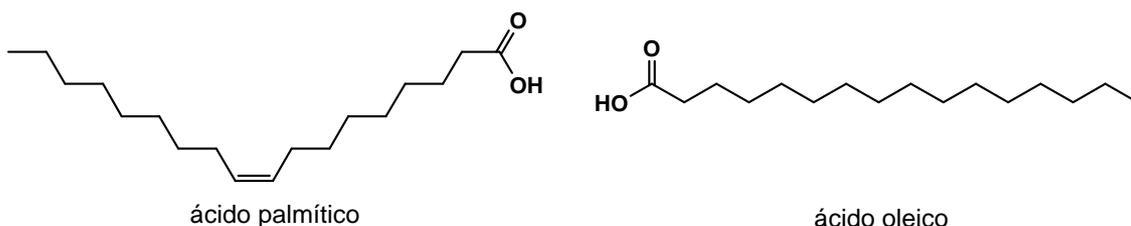


Figura 3

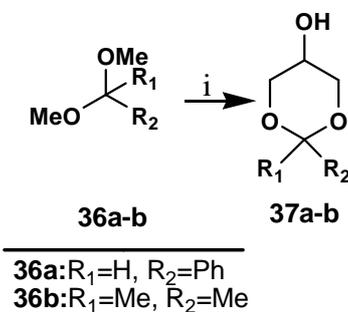
Estructura del plan de trabajo

El objetivo del trabajo es la síntesis de los éteres 2-O-hexadeca-1,3-diacetil-glicerol y 2-O-(Z)-octadec-9-en-1,3-diacetil-glicerol y el ester 2-palmitil-1,3-diacetil-glicerido.

4.1 Síntesis de éteres

El primer paso de la síntesis de los éteres y los esteres es la diferenciación del alcohol central, de los alcoholes en posición 1 y 3.

La formación de un derivado de 1,3-dioxano con los alcoholes de las posiciones 1 y 3 permite diferenciar el grupo hidroxilo de la posición 2.

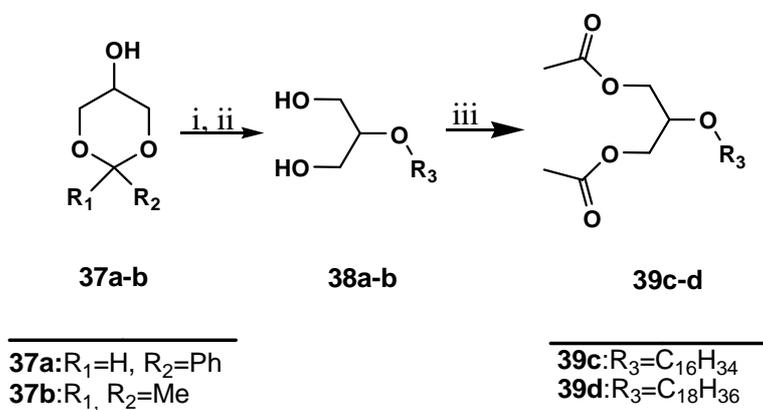


Esquema 14. Síntesis del 1,3 glicerol

Reactivos y condiciones: (i) Glicerol, p-TSA, DMF

El objetivo de esta etapa de trabajo es la obtención del acetal adecuado para la proseguir la síntesis, a partir del cual se obtendrán los éteres y esteres correspondientes.

La síntesis de los éteres se lleva a cabo a través de la reacción de un alcóxido, generado in-situ, con un halogenuro. (**Esquema 15**)



Esquema 15. Síntesis de éteres derivados del glicerol

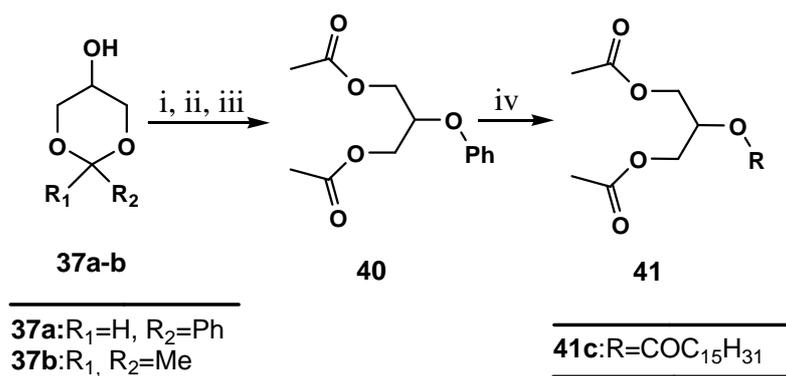
Reactivos y condiciones: (i) NaH, BrR₃, DMF, 0°C; (ii) p-TSA, MeOH; (iii) AcOCl, TEA, CH₂Cl₂, 0°C

Se forma el alcóxido a partir del 2,2 dimetil-1,3dioxan-5-ol que reacciona con el bromuro de alquilo deriva del ácido graso. En la etapa siguiente se hidroliza el acetal que se ha formado previamente y acetilan los alcoholes 1 y 3 obteniendo finalmente el producto deseado.

4.2 Síntesis de esteres

La síntesis de esteres se lleva a cabo por reacción de un cloruro de ácido con un alcohol. Si se parte del acetal en el momento de la hidrólisis ocurren transposiciones del ester desde el alcohol central a los alcoholes de los extremos.

Para evitar esto se optó por la formación del éter bencílico, a continuación se lleva a cabo la síntesis siguiendo los mismos pasos que para la síntesis de éteres. Finalmente se elimina el grupo bencilo a través de una hidrogenación catalítica, lo que permite evitar la transposición de los grupos acetilo y se hace reaccionar con el cloruro de ácido.



Esquema 16. Obtención de ésteres derivados del glicerol

Reactivos y condiciones: (i) NaH, BrCH₂Ph, DMF, 0°C; (ii) p-TSA, MeOH (iii) AcOCl, TEA, CH₂Cl₂, 0°C; (iv) 1. H₂, PdOH, MeOH; 2. Palmitoil cloruro, TEA, CH₂Cl₂

5. Resultados y Discusión

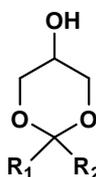
A partir de la estructura del glicerol pueden introducirse restos alquílicos en forma de halogenuros, cloruros de ácido o anhídridos. No obstante la alquilación o acilación directa del glicerol provoca mezcla de productos. El objetivo de este trabajo es la síntesis regioselectiva de éteres y esteres derivados del glicerol.

Un problema a resolver durante este trabajo es la diferenciación de los tres grupos hidroxilo. Se busca la diferenciación del alcohol central de los alcoholes de los extremos.

5.1 Síntesis de éteres

Siguiendo las vías observadas en la bibliografía²⁴ se plantea la síntesis de los derivados a partir de la formación de un 1,3-dioxano. De este modo se protegen los alcoholes de los extremos quedando el central libre para reaccionar.

La reacción de dos grupos hidroxilo con un aldehído, cetona o un dimetilacetal, crea un acetal que en este caso se ve favorecido por la obtención de un ciclo. La derivatización con dimetilacetales permite obtener preferentemente sistemas de 1,3 dioxanos²⁴.



37a-b

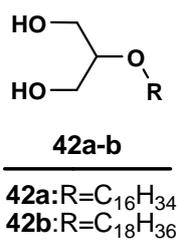
37a: R₁=H, R₂=Ph

37b: R₁, R₂=Me

Figura 4

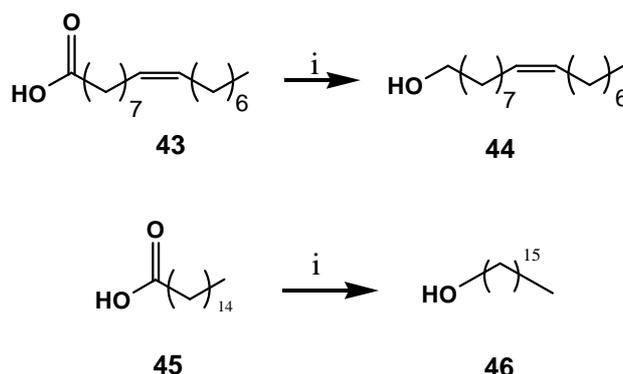
La posterior desprotección de los alcoholes 1 y 3 de la molécula de glicerol resultaría en un derivado del glicerol con un ácido graso situado en la posición central.

24. D. C. Forbes, Doina G. Ene, M. P. Doyle, Paper, Synthesis, June 1998

**Figura 5**

El resto R de la figura 5 deriva del ácido palmítico o del ácido oleico. De este modo se contempla la posibilidad de utilización de ácidos grasos tanto saturados como insaturados. Ambos ácidos grasos son comerciales por lo que no necesitarán una síntesis previa.

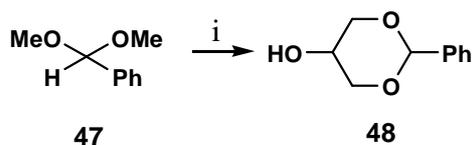
Para los éteres se obtiene en primer lugar el alcohol por reducción con LiAlH₄. Esta reducción se llevó a cabo con ambos ácidos grasos (oleico y palmítico) de modo que se obtienen los compuestos **44** y **46**.

**Esquema 17.** Reducción de ácidos grasos a alcoholes

Reactivos y condiciones: (i) LiAlH₄, THF anhidro, reflujo

La preparación del 1,3-dioxano estaba descrita previamente utilizando el dimetil acetal derivado de benzaldehído^{25, 26}, se obtuvo el correspondiente dioxano con excelentes rendimientos.

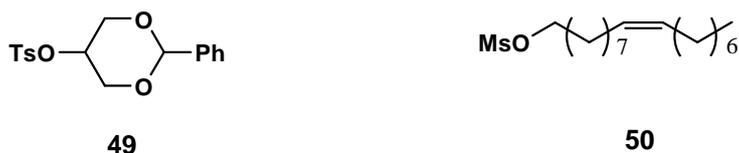
25. P. He, Xiao-Huan li, Qiao-hong Chen, J.-Song Yang, Feng-Peng Wang, Tetrahedron, 2014, 70 4022-4030
 26. Macromolecules, 2006, 39, No21, 7184

**Esquema 18.** Síntesis de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ol

Reactivos y condiciones: (i) Glicerol, p-TSA, CH₂Cl₂

Se llevan a cabo dos ensayos diferentes cambiando la ubicación del alcóxido y del grupo saliente. En el compuesto **48** se forma un tosilato mientras que en el compuesto **44** se forma un mesilato.

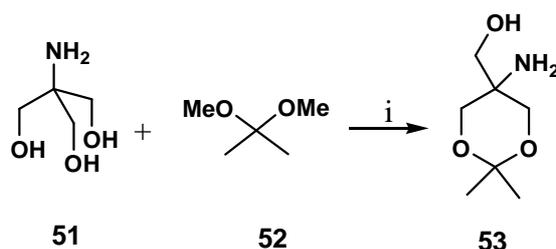
En ambas ocasiones se hacen reaccionar con el alcóxido del otro compuesto, que se genera in-situ mediante deprotonación con NaH.

**Figura 6**

El rendimiento obtenido para la formación del acetal es del 80,6 %. No obstante el rendimiento para los compuestos **49** y **50** no supera el 30%, por lo que, debido a los bajos rendimientos de la vía planteada, se piensa en una vía alternativa partiendo de la formación del acetal derivado del dimetoxipropano²⁴

La síntesis de este acetal no parte del glicerol sino de un compuesto análogo. Se parte del aminotrioltris(hidroxiometil)aminometano, que al reaccionar con el dimetoxipropano forma el 5-amino-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-yl metanol.

24. D. C. Forbes, Doina G. Ene, M. P. Doyle, Paper, Synthesis, June 1998

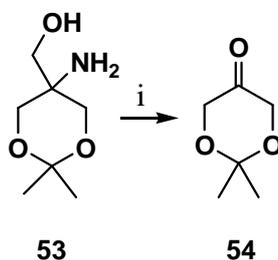


Esquema 19. Formación 1,3-dioxano

Reactivos y condiciones: (i) p-TSA, DMF, TEA

Se emplea el tris(hidroximetil)aminometano-hidrocloruro (Trizma) obteniendo un rendimiento del 90%. El inconveniente de este procedimiento de síntesis es que no se obtiene directamente el alcohol, para ello una vez se ha formado el compuesto **53** el tratamiento con periodato sódico forma la cetona **54** (**Esquema 20**)

La introducción de un paso más en principio reduce el rendimiento global del proceso no obstante la reducción de la cetona debería ser prácticamente cuantitativa minimizando las pérdidas.



Esquema 20. Obtención de la cetona

Reactivos y condiciones: (i) NaIO₄, H₂O/MeOH 4:1, 0°C

En la síntesis del compuesto **54** se parte de una reacción en la cual el disolvente es agua, el compuesto **53** no es muy soluble en agua por lo que es necesario un gran volumen de disolvente para llevar a cabo la reacción. Una vez ha acabado la reacción son necesarias más de 15 extracciones con CH₂Cl₂ con las que se obtiene un rendimiento inferior al 20%, incluso después de realizar una extracción en continuo con acetato de etilo el rendimiento sigue siendo inferior al 20%.

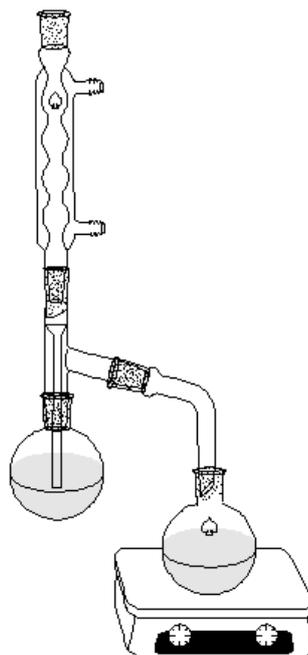
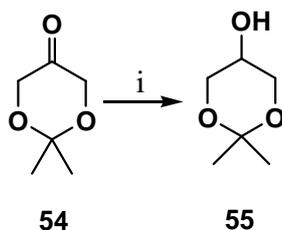


Figura 7. Sistema de extracción en continuo.

La utilización de una mezcla $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ como disolvente de la reacción mejora la solubilidad y disminuye el volumen inicial de disolvente aumentando el rendimiento que asciende hasta el 61%.

Se reduce la cetona **54** a 5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxano necesario para la preparación de éteres y esteres (**Esquema 21**).



Esquema 21. Reducción de la cetona a alcohol

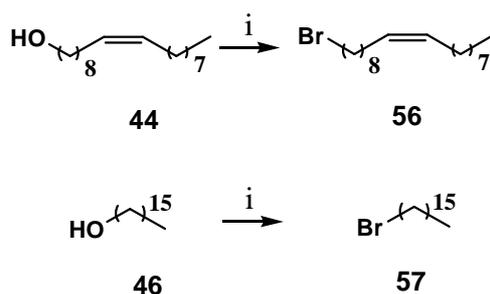
Reactivos y condiciones: (i) NaBH_4 , MeOH

La reducción se llevó a cabo en un primer momento con LiAlH_4 . Las condiciones para esta reducción no son tan fuertes. Se lleva a cabo ensayos variando el reactivo reductor en este caso NaBH_4 ²⁷ obteniendo rendimientos similares.

27. Deiters, A.; chen, K.; Eary, C.T.; Martin, S.F. J.Am. Chem. Coc. 2003, 125, 4541-4550

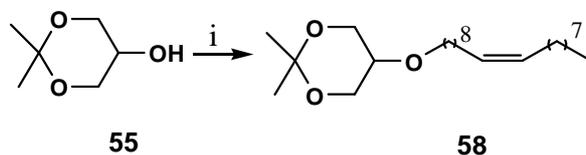
Las condiciones de reacción son mucho más suaves que las que requiere el LiAlH_4 permitiendo un menor riesgo a la hora de preparación de las reacciones así como una menor dificultad en su ejecución.

Una vez generado el alcóxido del compuesto **55**, la adición de un bromuro derivado de los sustituyentes elegidos completa la formación del éter (**Esquema 23**). Los bromuros **56** y **57** se prepararon de forma sencilla a partir del ácido correspondiente en 2 etapas (**Esquema 22**).



Esquema 22. Bromación de los alcoholes derivados de los ácidos grasos

Reactivos y condiciones: (i) Br_2 , PPh_3 , ACN , -10°C

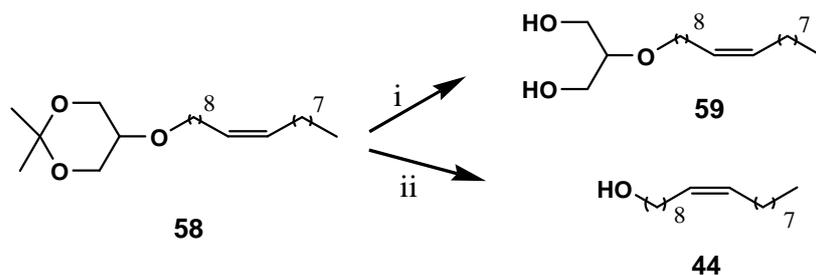


Esquema 23. Formación del éter

Reactivos y condiciones: (i) NaH , DMF , (Z)-1-bromooctadec-9-en-ol

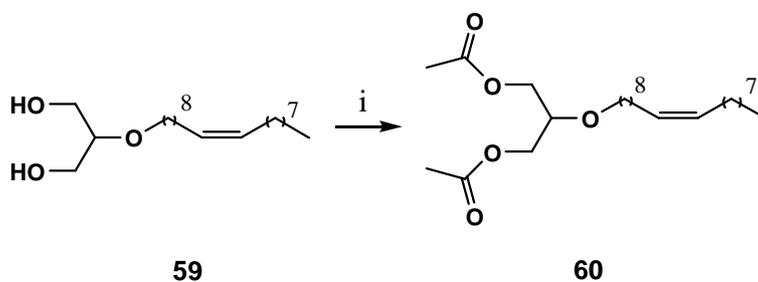
La regeneración de los grupos hidroxilo en 1 y 3 es posible por hidrólisis en medio ácido. Para los primeros ensayos se realiza una hidrólisis con un ácido mineral, en este caso ácido clorhídrico. Las condiciones de oxidación son demasiado fuertes por lo que termina hidrolizándose el éter.

Se cambia el ácido de la hidrólisis a un ácido orgánico el p-TSA en estas condiciones solamente se hidroliza el acetal.

**Esquema 24.** Hidrólisis del acetal

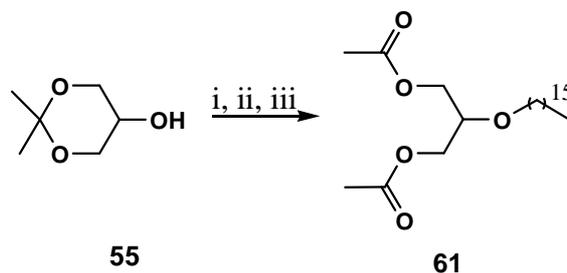
Reactivos y condiciones: (i) p-TSA, MeOH; (ii) HCl, H₂O

Se acetilan los alcoholes de los extremos con cloruro de acetilo de forma que se obtiene el 2-O-alkil-1,3-diacetil-glicerol, en este caso derivado del ácido palmítico.

**Esquema 25.** Síntesis del 2-alkil-1,3-acetil-glicerol

Reactivos y condiciones: (i) AcOCl, CH₂Cl₂, TEA

Debido a los resultados favorables obtenidos para los derivados del ácido oleico se realiza el mismo procedimiento con el ácido palmítico obteniendo resultados y rendimientos similares.

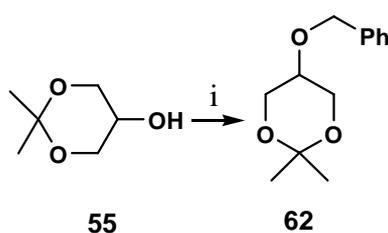
**Esquema 26.** Síntesis del éter derivado del palmítico

Reactivos y condiciones: (i) NaH, DMF, 1-hexadecil-bromuro; (ii) p-TSA, MeOH; (iii) AcOCl, CH₂Cl₂, TEA

5.2 Síntesis de esteres

Un posible inconveniente en la síntesis de esteres es la transposición de los grupos acilo a partir de la hidrólisis del acetal. Generando mezclas de productos que no pueden ser separados posteriormente por cromatografía en columna.

El alcohol central se protege formando un éter en las mismas condiciones que los éteres formados para los productos anteriores, se genera el alcoxido in-situ con NaH, y se le hace reaccionar con cloruro de bencilo.

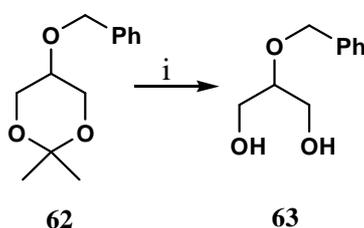


Esquema 27. Protección del alcohol central

Reactivos y condiciones: (i) NaH, ClCH₂Ph

Esta protección del alcohol central impide la transferencia de los grupos acilo entre los tres alcoholes como se observa en la síntesis de fosfolípidos llevada a cabo por Young-Ah Kim²³.

En la hidrólisis del acetal mediante el mismo procedimiento que en la formación de éteres, la extracción con dietil éter del compuesto da malos resultados, obteniendo un rendimiento mucho menor y una mezcla de sustancias el producto final que hace necesario llevar a cabo una columna para purificar y aislar el diol deseado, a través de la extracción con acetato de etilo se evitan estos problemas.

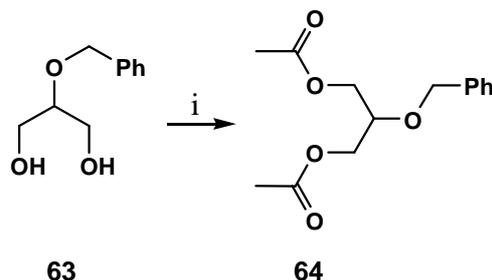


Esquema 28. Hidrólisis del acetal.

Reactivos y condiciones: (i) p-TSA, MeOH

23. Y.-Ah Kim, M.-Soon Park, Y. Hwan Kim y So-Yeop, Tetrahedron 59 (2003) 2921-2928

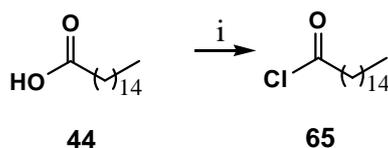
Así se acetilan los alcoholes 1 y 3 con cloruro de acetilo, como el alcohol central está protegido no se producen transposiciones de los grupos acilo.



Esquema 29. Acetilación de los alcoholes 1 y 3

Reactivos y condiciones: (i) AcOCl, CH₂Cl₂, TEA

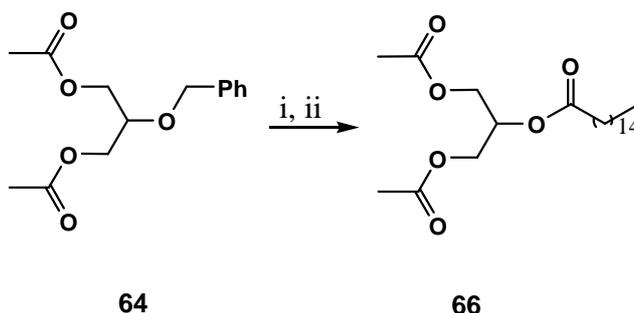
Para la obtención de los ésteres, se forma en primer lugar el correspondiente cloruro de ácido por tratamiento con SOCl₂. Esta reacción además no necesita pasos de purificación posteriores, simplemente la eliminación del exceso de cloruro de tionilo. Consiguiendo el cloruro de ácido para la síntesis del éter.



Esquema 30. Formación del cloruro de ácido

Reactivos y condiciones: (a) SOCl₂, reflujo

La hidrogenación del éter bencílico permite liberar el grupo hidroxilo en posición 2, y de esta forma la formación del correspondiente acil derivado.



Esquema 31. Formación del éster derivado del glicerol

Reactivos y condiciones: (i) H₂, PdOH; (ii) palmitoil cloruro, TEA, CH₂Cl₂

Este método por lo tanto permite la formación de 2-acil-gliceroles con buen rendimiento.

6. Conclusiones

El método de preparación de 2-O-(Z)-Octadec-9en-1,3-diacetil-glicerol permite a través de una vía de 6 pasos, la obtención de este con buen rendimiento.

Se ha desarrollado un método de preparación, del mismo modo, para la síntesis del 2-O-hexadecil-1,3-diacetil-glicerol con un buen rendimiento

La síntesis de 2-palmitil-1,3-diacetil-glicerido ofrece posibilidades para el estudio del desarrollo en la síntesis de este tipo de compuestos.

7. Materiales y métodos

Los ácidos grasos, ácido oleico y ácido palmítico se compraron a ACROS ORGANICS con una pureza del 98%. El reactivo Trizma Hidrocloruro se compró a Sigma con una pureza mayor al 99%.

Los disolventes anhidros que fueron utilizados se secaron mediante el uso de tamices moleculares introduciéndolos en el disolvente y generando una atmosfera inerte en el mismo con N₂.

Los análisis TLC se llevaron a cabo en placas de sílica gel L x W 5cm x 20cm con indicador fluorescente 254nm utilizando una variedad de eluyentes (a) AcOEt/Heptano (1:1) (b) AcOEt/Heptano (1:2) (c) AcOEt/Heptano (1:5) (d) AcOEt/Heptano (1:8) (e) AcOEt/Heptano (1:20).

Los espectros de RMN se adquirieron en un instrumento RMN de Agilent Technologies con consola de tres canales Agilent 500 MHz DD2 y sonda fría: 1H, 19F, 13C, 31P (1H, 400,123 MHz; 13C, 100.611 MHz). Además se utilizó un RMN 400 de Agilent Technologies con consola MR 400 de Agilent y sonda One NMR (1H, 400,123 MHz; 13C, 100.611 MHz). Los desplazamientos químicos se expresan como partes por millón utilizando tetrametilsilano como estándar interno. Obtenidos en el Laboratorio de técnicas experimentales de Valladolid. Valores de J están en Hz. También se obtuvieron espectros bidimensionales, HSQC, referidos al acoplamiento que existe entre los átomos de carbono y los hidrógenos en la molécula.

Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron en el Espectrómetro de masas de tiempo de vuelo (MS-TOF) Bruker Maxis Impact. Posibilidad de acoplamiento con cromatógrafo de líquidos Waters Acquity (UPLC-MS-TOF) y cromatógrafo de gases Bruker 450-GC (GC-MS-TOF). Sonda de introducción directa. Fuentes de ionización: electrospray (ESI). Obtenidos en el Laboratorio de técnicas experimentales de Valladolid. Los espectros HRMS se analizaron usando Bruker Data Analysis 4.1 (www.bruker.com).

Los Espectros de IR se han registrado en un aparato Perkin-Elmer FT-IR System, Spectrum BX.

Los procedimientos generales usados en la síntesis se describen a continuación

7.1 Síntesis de 5-amino-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il metanol

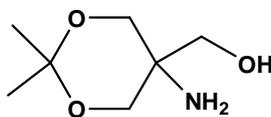


Figura 8

En un matraz de 1L se añade una disolución de trishidroximetilaminometano hidrocloreuro (60.00 g, 380 mmol) en DMF (500 mL). A continuación se añade ácido p-toluensulfónico (3.6 g, 19 mmol, 0.05 eq) y dimetoxipropano (110 mL, 418 mmol, 1.1 eq). Finalizada la adición se deja agitando la mezcla durante toda la noche. Se añade TEA (3 mL) a la mezcla y se deja agitando entre 15 y 30 min. Se elimina el disolvente a vacío y se disuelve el residuo blanco resultante en acetato de etilo (1 L). Se añaden TEA (40 mL) a continuación aparece un precipitado blanco, se deja agitando 15 min, se filtra la mezcla para retirar el precipitado blanco. Se elimina el disolvente a vacío obteniendo un sólido blanco (55.5 g, 344.3 mmol, 90.6 %).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm), 3.71 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 2H), 3.48 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 2H), 3.44(s, 2H), 2.90(s, 1H), 2.86(s, 1H), 2.82(s, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 66.76, 64.24, 50.41, 24.95, 22.01.

HRMS m/z calc. para $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}_3([\text{M}+\text{H}]^+)$: 162.1125, encontrado 162.1121

IR, ν (cm^{-1}) 2866.13, 1615.32, 1456.02, 1377.73, 1198.77, 1051.79, 934.25, 828.47, 730.60, 683.98.

7.2 Síntesis de 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona

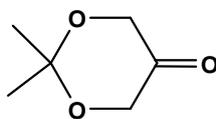


Figura 9

Sobre una disolución a 0°C de el 5-amino-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il metanol (25 g, 150 mmol) disuelto en H₂O-MeOH (4:1; 0.25 L) se añade una disolución fría (0°-5°C) de peryodato sódico (42 g, 200 mmol, 1.3 eq) en agua (0.35 L) gota a gota. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1.5 h. A continuación la suspensión blanca que aparece se filtra y la disolución resultante se extrae con CH₂Cl₂ (15 x 100 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de NaHCO₃ (2x 100 ml) y se secan con sulfato magnésico anhidro. Se elimina el disolvente a vacío obteniendo un líquido naranja, (12.2 g, 93.7 mmol, 61.47%).

TLC: R_f = 0.5 (Eluyente: Heptano/EtOAc 5:1).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm), 1.43 (s, 4H), 4.13 (s, 6H)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 207.93, 100.05, 66.76, 23.42.

IR, ν (cm⁻¹) 3481.95, 2991.02, 2939.60, 1753.59, 1676.18, 1424.29, 1376.00, 1326.75, 1219.41, 1153.27, 1092.73, 1051.99, 940.30, 831.86, 732.59

7.3 Síntesis de 2,2-dimetil-1,3dioxan-5-ol

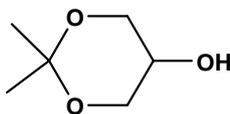


Figura 10

En un matraz de 2 bocas de 250 ml añade NaBH₄ (0.576 g, 15.26 mmol, 2 eq) formando una suspensión en MeOH (40 mL), se pone la mezcla en un baño de hielo a 0°C, a continuación se añade una disolución de 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (1 g, 7.63 mmol) en MeOH (40 mL), se deja agitando 30min. Se añade una disolución saturada de

NaHCO₃ (40 mL) y CH₂Cl₂ (80 mL), se deja agitando 15 min. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa que se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan con MgSO₄ anhidro. Se elimina el disolvente a vacío obteniendo un sólido naranja (0.9 g, 6.81 mmol, 89.25%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm), 4.04 (d, J=11.3Hz, 2H), 3.72 (d, J=11.3Hz, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

¹³C (101MHz, CDCl₃) δ (ppm), 98.34, 65.26, 63.55, 27.63, 19.50.

HRMS m/z calc. para C₆H₁₃O₃ ([M+H]⁺):133.0859, encontrado 133.0856

IR, ν (cm⁻¹), 3412.82, 2993.59, 1376.00, 1199.29, 1071.65, 826.12

7.4 Síntesis de (Z)-octadec-9-en-ol

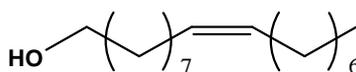


Figura 11

En un matraz de 500 ml de dos bocas se añade una suspensión de LiAlH₄ (2.66 g, 70 mmol, 1 eq) en THF anhidro (150 mL). Se pone el matraz en atmósfera de N₂ y se sumerge en un baño de hielo a 0°C, se deja agitando. A continuación se añade una disolución de ácido oleico (22.5 mL, 20 g, 71 mmol) disueltos en THF anhidro (100 mL), la adición se realiza gota a gota. A los 15 min termina la adición y se calienta a mezcla a reflujo 100°C. Se deja toda la noche, se apaga el reflujo y se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente. Se pone la mezcla a 0°C y en constante agitación se añade agua (1.6 mL) gradualmente, se deja agitando 10 min. A continuación se añade una disolución de NaOH al 10% (1.6 mL) gota a gota, se deja agitar 10 min, finalmente se añade agua (4.8 mL) se deja agitar otros 10 min. Se filtra el precipitado blanco que aparece y se elimina el disolvente a vacío, obteniendo un líquido incoloro (12.45 g, 46.4 mmol, 65.35%)

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ (ppm), 5.34 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.01 (m, 4H), 1.56 (m, 3H), 1.28 (m, 22H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 129.91, 129.77, 63.04, 32.77, 31.87, 29.73, 29.71, 29.48, 29.46, 29.37, 29.28, 29.19, 27.18, 27.15, 25.70, 22.64, 14.06.

IR, ν (cm^{-1}), 3339.12, 3608.24, 2927.46, 2854.41, 1465.39, 1377.70, 1056.96, 722.31

7.5 Síntesis de Hexadecan-1-ol

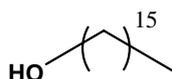


Figura 12

En un matraz de 250 mL de dos bocas se añade una suspensión de LiAlH_4 (1.78 g, 46.8 mmol) en THF anhidro (50 mL). Se pone el matraz en atmósfera de N_2 y a 0°C , se deja agitando. A continuación se añade una disolución de ácido palmítico (12 g, 46.8 mmol) disueltos en THF anhidro (60 mL), la adición se realiza gota a gota. A los 15 min termina la adición y se calienta a mezcla a reflujo. Se deja toda la noche, se apaga el reflujo y se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente. Se sumerge la mezcla en un baño de hielo a 0°C y en constante agitación se añade agua (3 mL) gradualmente, se deja agitando 10 min. A continuación se añade una disolución de NaOH al 10% (3 mL) gota a gota, se deja agitar 10 min, finalmente se añade agua (9 mL) se deja agitar otros 10 min. Se filtra el precipitado blanco que aparece y se elimina el disolvente a vacío, obteniendo un líquido incoloro (4 g, 16.5 mmol, 35.26%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 3.60 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.23 (m, 26H), 0.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 63.01, 32.75, 31.88, 29.65, 29.61, 29.57, 29.56, 29.39, 29.31, 25.70, 22.64, 14.05.

7.6 (Z)-1-bromooctadec-9-en-ol

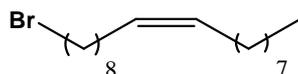


Figura 13

En un matraz de dos bocas de 100 mL se disuelve trifenilfosfina (5.28 g, 20.14 mmol, 1.5 eq) en acetonitrilo (20 mL) y se sumerge en un baño a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación se añade gota a gota Br_2 (1.03 mL, 3.22 g, 20.14 mmol, 1.3 eq) y se agita a esta temperatura durante 30 min. Se añade una disolución del alcohol **44** (5 g, 13.42 mmol) y de la piridina (1.6 mL, 1.6 g, 20.14 mmol) en acetonitrilo (10 mL). Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Aparece un precipitado blanco que se filtra, se elimina el disolvente a vacío y se purifica mediante filtración en sílica utilizando como eluyente heptano. Se obtienen un líquido incoloro (3.38 g, 10.17 mmol, 75.8%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm), 5.33 (m, 2H), 3.39 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 2.00 (dt, $J = 12.1, 6.1$ Hz, 4H), 1.84 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.27 (m, 20H), 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 129.96, 129.71, 33.95, 32.80, 31.87, 29.73, 29.66, 29.49, 29.29, 29.13, 28.71, 28.14, 27.19, 27.13, 22.65, 14.07.

IR, ν (cm^{-1}), 2926.88, 1458.76, 13377.29, 1249.28, 722.59, 647.42

7.7 Síntesis de 1-Bromohexadecano

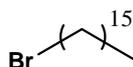


Figura 14

En un matraz se disuelve la trifenilfosfina (6.50 g, 24.75 mmol, 1.5 eq) en acetonitrilo (20 mL) se sumerge en un baño a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación se añade gota a gota Br_2 (1.26 mL, 3.95 g, 24.75 mmol, 1.5 eq) y se agita a esta temperatura durante 30 min. A continuación se añade una disolución del alcohol **46** (4 g, 16.5 mmol) y de la piridina (1.97 mL, 1.95 g, 24.75 mmol) en acetonitrilo (10 mL). Se retira el baño se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Aparece un precipitado blanco que se filtra, se elimina el disolvente a vacío y se purifica mediante filtración en sílica utilizando como eluyente. Se obtiene un líquido incoloro (5.3g, 16.18mmol, 98%).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm), 3.37 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.38 (dt, $J = 6.9, 6.7$ Hz, 4H), 1.22 (m, 22H), 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 33.82, 32.84, 31.91, 30.81, 29.67, 29.64, 29.60, 29.53, 29.43, 29.35, 28.76, 28.17, 22.66, 14.06.

IR, ν (cm^{-1}), 2924.99, 1458.80, 721.82

7.8 Síntesis del 5-O-((Z)-octadec-9-en)-2,2-dimetil-1,3-dioxano

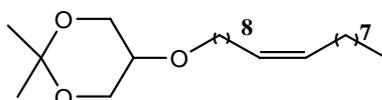


Figura 15

En un matraz de dos bocas de 250 mL se forma una suspensión de NaH (0.137 g, 5.71 mmol, 2 eq) en DMF (5 mL), se purga con N_2 para crear una atmósfera inerte. Se pone el matraz en un baño de hielo 0°C y se añade una disolución de 2,2 dimetil-1,3dioxan-5-ol (0.5 g, 3.8 mmol) en DMF (5 mL). Se añade a la mezcla, gota a gota, una disolución de bromuro **56** (1.8 g, 5.7 mmol, 2 eq) en DMF (5 mL). Se deja agitando 1h y se elimina parte del disolvente a vacío, casi a sequedad. Se vierte la mezcla sobre hielo y una disolución saturada de NH_4Cl . Se extrae con AcOEt (3 x 10 mL), se lava las fases orgánicas reunidas con una disolución saturada de NaCl (2 x 5 mL) y se seca con MgSO_4 anhidro. Se elimina el disolvente a vacío obteniendo un líquido amarillo viscoso.

Se purifica con una columna de sílica utilizando como eluyente Heptano/AcOEt 20:1. Se utiliza como eluyente para las placas Heptano/AcOEt 8:1 a partir del tubo 10. El éter aparece en los tubos 12-16. Se elimina el disolvente a vacío obteniendo un líquido incoloro (0.4 g, 1.05 mmol, 27.63%).

TLC R_f: 0.25 (eluyente Heptano/AcOEt 20:1) **R_f**: 0.41 (eluyente Heptano/AcOEt 8:1)

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm), 5.32 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.93 (dd, $J = 11.9$, 6.6 Hz, 2H), 3.69 (dd, $J = 11.9$, 7.2 Hz, 2H), 3.42 (m, 3H), 1.99 (dt, $J = 12.3$, 5.3 Hz, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.27 (m, 21H), 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 129.87, 97.87, 70.04, 69.27, 62.82, 31.87, 29.49, 29.28, 26.97, 26.21, 25.13, 21.81, 22.58, 14.05.

HRMS m/z calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{NaO}_3$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$):405.3339, encontrado 405.3348

IR, ν (cm^{-1}), 2994.38, 2924.09, 2855.17, 1458.01, 1370.75, 1280.37, 1250.16, 1227.30, 1199.02, 1154.94, 1117.37, 1045.31, 935.12, 833.10, 723.17.

7.9 Síntesis del 5-O-(hexadeca)-2,2-dimetil-1,3-dioxano

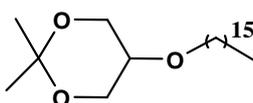


Figura 16

En un matraz de dos bocas de 250 mL se forma una suspensión de NaH (0.247 g, 10.3 mmol, 1.5 eq) en DMF (10 mL), se purga con N_2 para crear una atmosfera inerte. Se pone el matraz en un baño de hielo 0°C y se añade una disolución de 2,2 dimetil-1,3dioxan-5-ol (0.9 g, 6.87 mmol) en DMF (10 mL). Se añade a la mezcla, gota a gota, una disolución de bromuro **57** (3.14 g, 10.3 mmol, 1.5 eq) en DMF (5mL). Se deja agitando 0.5 h y se elimina parte del disolvente a vacío, casi a sequedad. Se vierte la mezcla sobre hielo y una disolución saturada de NH_4Cl . Se extrae con AcOEt (3 x 20mL), se lava las fases orgánicas reunidas con una disolución saturada de NaCl (2 x 10mL) y se seca con MgSO_4 anhidro. Se elimina el disolvente a vacío obteniendo un sólido blanco-amarillo.

Se purifica en una columna de sílica utilizando como eluyente Heptano/AcOEt 20:1. Se utiliza como eluyente para las placas Heptano/AcOEt 20:1. El éter aparece en los tubos 3-6. Se elimina el disolvente a vacío obteniendo un sólido blanco (1.07 g, 3.00 mmol, 43.67%).

TLC R_f: 0 (eluyente Heptano/AcOEt 20:1)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm), 3.91 (dd, $J = 11.9, 4.5$ Hz, 2H), 3.67 (dd, $J = 11.9, 7.3$ Hz, 2H), 3.41 (m, 3H), 1.51 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.22 (m, 25H), 0.84 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 70.27, 69.50, 62.83, 31.58, 29.53, 25.97, 25.13, 22.59, 21.80, 14.05.

HRMS m/z calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{NaO}_3$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$):379.3183, encontrado 379.3183

IR, ν (cm^{-1}), 3430.43, 2917.89, 2850.23, 1635.81, 1472.06, 1377.66, 1340.61, 1298.31, 1254.71, 1201.01, 1151.11, 1119.37, 1084, 1042.46, 1023.48, 992.50, 937.38, 830.48, 717.85

7.10 Síntesis de 2-O-(Z)-Octadec-9-en-propano-1,3-diol

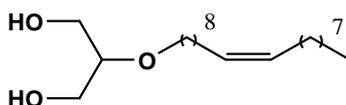


Figura 17

En un matraz de 50ml se añade una disolución de 5-O-((Z)-octadec-9-en)-2,2-dimetil-1,3-dioxano (0.16 g, 0.42 mmol) en MeOH (3 mL). A continuación se añade ácido p-toluensulfónico (0.02 g, 0.104mmol, 0.25eq) y se deja agitando toda la noche. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo resultante un líquido marrón oscuro se disuelve en dietil éter apareciendo restos insolubles de color marrón. A continuación la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 (3 x 5mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 5mL). Las fases orgánicas reunidas se secan con MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío obteniendo un líquido viscoso de color amarillo (0.1 g, 0.29 mmol, 69.04%).

^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ (ppm), 5.35 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.76 (dd, $J = 11.1, 5.7$ Hz, 2H), 3.68 (dd, $J = 11.1, 5.6$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.01 (dt, $J = 12.6, 5.7$ Hz, 4H), 1.94 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.60 (p, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.25 (m, 23H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 129.75, 70.15, 62.18, 31.86, 30.02, 29.73, 29.70, 29.48, 29.44, 29.40, 29.28, 29.20, 27.18, 27.15, 26.08, 22.64.

7.11 Síntesis de 2-O-(hexadecano)-propano-1,3-diol

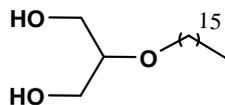


Figura 18

En un matraz de 50 mL se añade una disolución de 5-O-(hexadeca)-2,2-dimetil-1,3-dioxano (0.75 mg, 2.10 mmol) en MeOH (20 mL). A continuación se añade ácido p-toluensulfónico (0.100 g, 0.525 mmol, 0.25 eq) y se deja agitando toda la noche. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo resultante un sólido marrón oscuro se disuelve en dietil éter apareciendo restos insolubles de color marrón. A continuación la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 10mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 5mL). Las fases orgánicas reunidas se secan con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío obteniendo un sólido blanco (0.6 g, 1.9 mmol, 90.47%).

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm), 3.73 (dd, *J* = 11.5, 4.3 Hz, 2H), 3.65 (dd, *J* = 11.6, 4.9 Hz, 2H), 3.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.44 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.23 (m, 25H), 0.85 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ (ppm), 79.34, 70.03, 62.04, 31.88, 30.03, 29.51, 25.97, 22.59, 14.07.

HRMS m/z calc. para C₁₉H₄₁O₃ ([M+H]⁺):317.3050, encontrado 317.3042

7.12 Síntesis del 2-O-(Z)-octadi-9-en-1,3-diacetil-glicerol

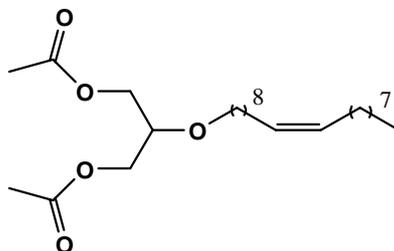


Figura 19

Se añade una disolución de 2-O-(Z)-Octadec-9-en-propano-1,3-diol (0.1 g, 0.29 mmol) en diclorometano (5 mL) en un matraz de 50 ml y se pone a agitar. A continuación se añade trietilamina (0.125 mL, 0.091 g, 0.9 mmol, 3 eq). Se pone la mezcla en un baño de hielo T^a 0°C y se añade una disolución de cloruro de acetilo (0.050 mL, 0.052 g, 0.66 mmol, 1.1 eq) en diclorometano (5 mL). Se deja agitando toda la noche, a continuación se lava la mezcla con NaHCO₃ (3 x 10mL) y NaCl (2 x 5mL). Se seca la fase orgánica con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a sequedad obteniendo un líquido incoloro.

Se purifica en columna de sílica gel con eluyente heptano para purificar el compuesto, se continúa con ese eluyente hasta el tubo 20, a partir del este tubo se cambia la polaridad del eluyente utilizando Heptano/AcOEt 5:1. El compuesto aparece en los tubos 23-25 (R_f: 0.35) con una impureza (R_f: 0.72) que no se consigue separar. Se elimina el disolvente a vacío obteniendo un líquido incoloro.

Se repite la columna con el eluyente previo obteniendo el compuesto totalmente puro en los tubos 3-5. Se elimina el disolvente a vacío obteniendo un líquido viscoso incoloro (0.09 g, 0.22 mmol, 75.86%).

TLC R_f: 0.35 (eluyente Heptano/AcOEt 5:1)

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm), 5.32 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.13 (qd, *J* = 11.6, 5.2 Hz, 4H), 3.66 (m, 1H), 3.53 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.99 (dt, *J* = 12.2, 4.4 Hz, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 20H), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR(101 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 170.63, 129.56, 74.96, 70.57, 63.04, 31.88, 29.83, 29.48, 29.28, 26.97, 22.59, 20.74, 14.06.

HRMS m/z calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{NaO}_5$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$):449.3237, encontrado 449.3161

IR, ν (cm^{-1}), 3470.21, 3004.36, 2854.60, 2923.27, 1747.34, 1455.74, 1368.22, 1227.44, 1122.45, 1048.10, 903.39, 723.23.

7.13 Síntesis del 2-O-hexadecil-1,3-diacetil-glicerol

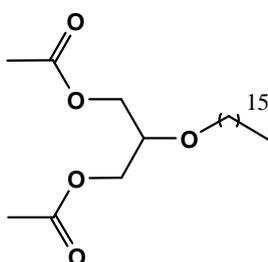


Figura 20

En un matraz de 50 mL se añade una disolución de 2-O-(hexadecano)-propano-1,3-diol (0.2 g, 0.63 mmol) en diclorometano (5 mL) y se pone a agitar. A continuación se añade trietilamina (0.255 mL, 0.186 g, 1.89 mmol, 3 eq). Se pone la mezcla en un baño de hielo T^a 0°C y se añade una disolución de cloruro de acetilo (0.100 mL, 0.109 g, 1.39 mmol, 1.1 eq) en diclorometano (5 mL) adquiriendo la mezcla un color amarillo. Se deja agitando toda la noche, a continuación se lava la mezcla con una disolución saturada de NaHCO_3 (3 x 10 mL) y una disolución saturada de NaCl (2x10 mL). Se seca la fase orgánica con MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente a sequedad obteniendo un líquido marrón.

Se realiza una columna en sílica gel con eluyente Heptano/AcOet 5:1 para purificar el compuesto. El 2-O-hexadecil-1,3-acetil-glicerol aparece en los tubos 7-8 (R_f : 0.58). Se elimina el disolvente a vacío obteniendo un sólido blanco (0.1g, 0.25mmol, 39.68%)

TLC R_f : 0.58 (eluyente Heptano/AcOEt 8:1)

^1H (400MHz, CDCl_3) δ (ppm), 4.13 (qd, $J = 11.6, 6.2$ Hz, 4H), 3.66 (m, 1H), 3.53 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.53 (dd, $J = 14.2, 5.9$ Hz, 4H), 1.23 (s, 28H), 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 7H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 170.74, 75.00, 70.67, 63.19, 31.88, 29.83, 29.66, 29.58, 29.40, 29.32, 25.94, 22.65, 20.80, 14.08.

IR, ν (cm^{-1}), 2924.35, 2854.69, 1747.40, 1458.50, 1368.71, 1228.24, 1116.02, 1048.80, 908.19, 733.77

7.14 Síntesis de 5-(benciloxi)-2,2-dimetil-1,3-dioxano

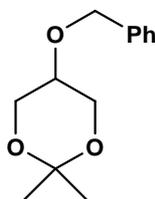


Figura 21

En un matraz de 500 mL de tres bocas se añade NaH (1.1 g, 45.4 mmol, 1.5 eq) formando una suspensión en DMF (40 mL). Se pone la mezcla en un baño de hielo T^a 0°C . A continuación se añade gota a gota una disolución de 2,2 dimetil-1,3dioxan-5-ol (4 g, 30.2 mmol) en DMF (30 mL) se termina de añadir a los 20 min y se deja agitando 30 min tras la completa adición. A continuación se añade en constante agitación sin retirar el baño de hielo una disolución de bromuro de bencilo (5.4 mL, 7.76 g, 45.4 mmol, 1.5 eq) en DMF (10ml). Se deja agitando toda la noche. Se elimina parte del disolvente a vacío, el residuo se vierte en un erlenmeyer con hielo T^a 0°C y una disolución saturada de NH_4Cl , se deja agitando hasta disolución completa del hielo. La fase acuosa resultante se extrae con 4x40ml de AcOEt (4 x 40mL), las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de NaCl (2 x 20 mL) y se secan con MgSO_4 . Se elimina el disolvente a vacío obteniendo un líquido marrón (5.2 g, 23.4 mmol, 77.48%).

^1H (400MHz, CDCl_3) δ (ppm), 7.33 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 3.93 (dd, $J = 12.0, 4.5$ Hz, 2H), 3.76 (dd, $J = 12.0, 6.9$ Hz, 2H), 3.51 (tt, $J = 6.9, 4.5$ Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

IR, ν (cm^{-1}), 3482.22, 2923.64, 1676.20, 1455.23, 1372.74, 1092.29, 936.11, 831.09, 734.45, 699.44

7.15 Síntesis de 2-(benziloxi)-propano-1,3-diol

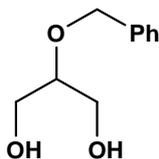


Figura 22

En un matraz de 100ml se añade una disolución de 5-(benziloxi)-2,2-dimetil-1,3-dioxano (1 g, 4.50 mmol) en MeOH (20 mL). A continuación se añade ácido p-toluensulfónico (0.216 g, 1.125 mmol, 0.25 eq) y se deja agitando toda la noche. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo resultante un líquido naranja oscuro se disuelve en acetato de etilo. A continuación la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 (3 x 15ml) y una disolución saturada de NaCl (2 x 10ml). Las fases orgánicas reunidas se secan con MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío obteniendo un líquido de color amarillo (0.6 g, 3.12 mmol, 69.33%).

^1H (400MHz, CDCl_3): δ (ppm), 7.33 (m, 5H), 4.64 (s, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.58 (dd, $J = 9.4, 4.7$ Hz, 1H).

IR, ν (cm^{-1}), 3382.73, 3031.20, 2924.80, 1956.24, 1663.34, 1496.06, 1454.77, 1376.90, 1207.96, 1058.06, 911.58, 817.92, 738.91, 698.67

7.16 Síntesis de 2-(benziloxi)-1,3-diacetil-glicerol

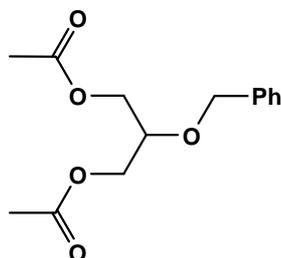


Figura 23

En un matraz de 50 mL se añade una disolución de 2-(benziloxi)-propano-1,3-diol (0.15 g, 0.82 mmol) en diclorometano (5 mL) y se pone a agitar. A continuación se añade trietilamina (0.342 mL, 0.249 g, 2.46 mmol, 3 eq). Se pone la mezcla en un baño de hielo T^a 0°C y se añade una disolución de cloruro de acetilo (0.129 mL, 0.109 g, 1.80 mmol, 1.1 eq) en diclorometano (5 mL) adquiriendo la mezcla un color amarillo. Se deja agitando toda la noche, a continuación se lava la mezcla con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 10 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL). Se seca la fase orgánica con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a sequedad obteniendo un líquido naranja.

Se realiza una columna en sílica gel con eluyente Heptano/AcOEt 2:1 para purificar el compuesto. El 2-(benziloxi)-1,3-acetil-glicerol aparece en los tubos 5-7 (R_f: 0.25). Se elimina el disolvente a vacío obteniendo un líquido incoloro (0.1g, 0.37 mmol, 45.12%)

TLC R_f: 0.25 (eluyente Heptano/AcOEt 2:1)

¹H (400MHz, CDCl₃): δ (ppm), 7.31 (m, 5 H), 4.63 (s, 2H), 4.18 (m, 4H), 3.77 (m, 1H), 2.03 (s, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 170.65, 137.70, 128.39, 127.85, 127.81, 74.20, 72.06, 63.11, 62.92, 21.05, 20.75.

HRMS m/z calc. para C₁₂H₂₀NaO₅ ([M+Na]⁺):267.1203, encontrado 267.1201

IR, ν (cm⁻¹), 3463.78, 3031.88, 2955.29, 1744.00, 1497.02, 1455.01, 1370.24, 1228.15, 1115.65, 1050.87, 908.39, 741.48, 699.57

7.17 Síntesis de Palmitoil cloruro

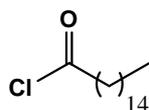


Figura 24

En un matraz de 250 mL se añade ácido palmítico (20 g, 77.99 mmol) se pone en un baño de hielo T^a 0°C, a continuación se añade cloruro de tionilo (12.5 mL, 20.42 g, 2.3 eq) gota a gota, se retira el baño de hielo y se pone la mezcla a reflujo T^a 90°C durante 2h, después se deja agitando a temperatura ambiente toda la noche. Se elimina a vacío el cloruro de tionilo en exceso, poniendo el compuesto en un matraz con atmosfera inerte (N₂). Se obtiene un líquido naranja (21 g, 76.40 mmol, 97.95%)

¹H (400MHz, CDCl₃): δ (ppm), 2.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.30 (m, 23H), 0.86 (t, *J* = 5.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm), 173.68, 47.06, 31.89, 29.66, 29.64, 29.62, 29.57, 29.48, 29.40, 29.33, 29.29, 29.03, 28.39, 25.02, 22.65, 14.05.

IR, ν (cm⁻¹), 2924.00, 1801.89, 1465.87, 953.39, 721.76

7.18 Síntesis de 2-palmitil-1,3-diacetil-glicerido

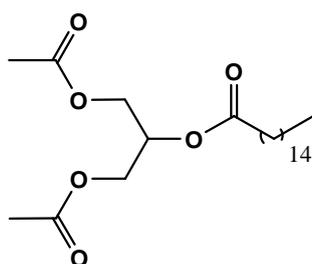


Figura 25

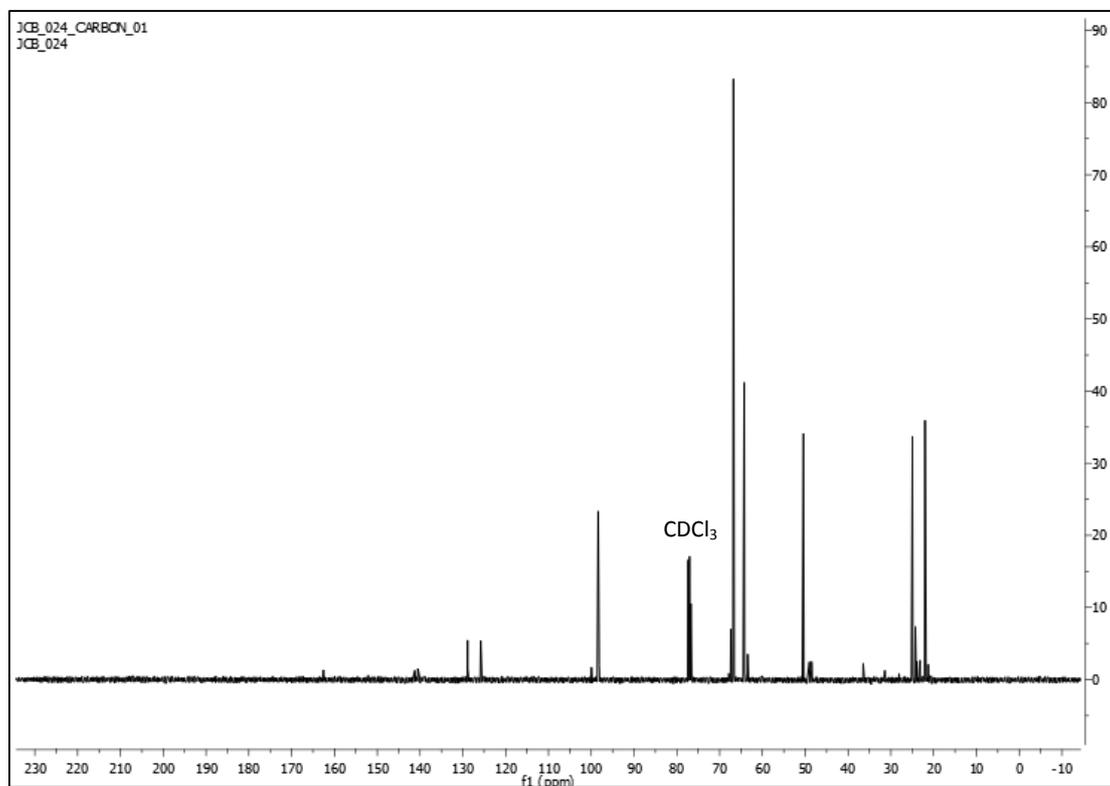
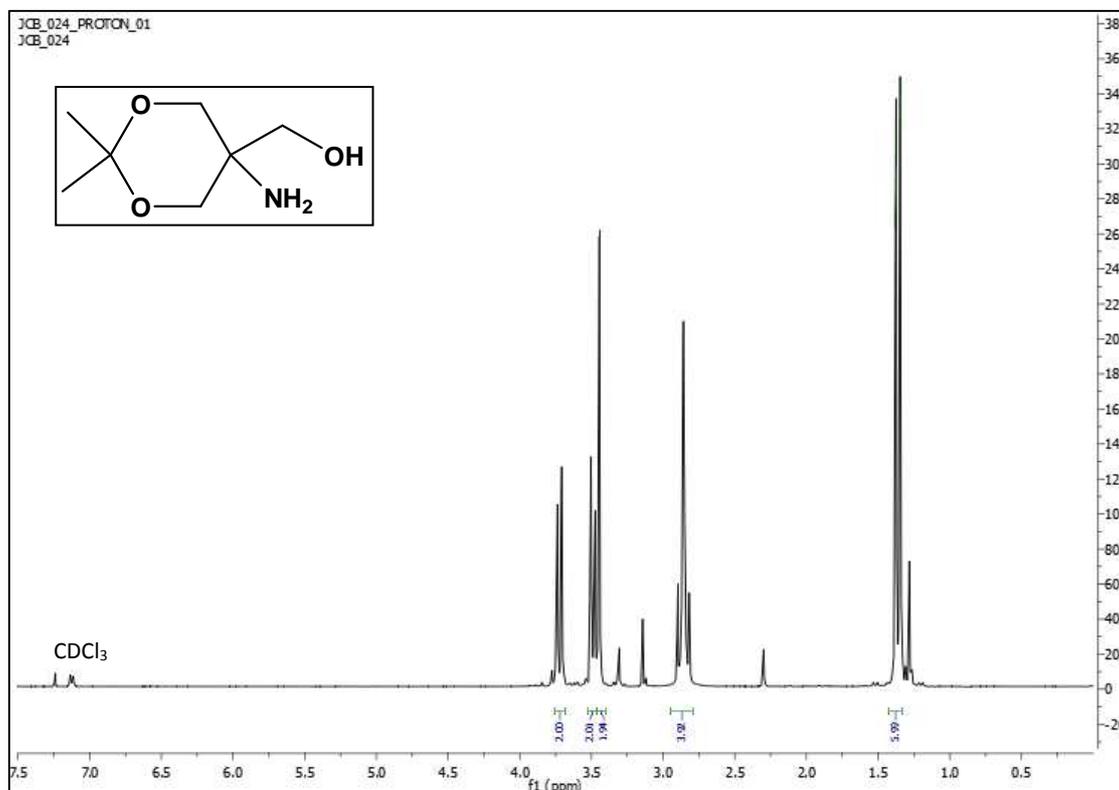
En un matraz de 25 mL de una boca se añade una disolución de 2-(benziloxi)-1,3-acetil-glicerol tras la acetilación (0.1 g, 0.375 mmol) en MeOH (10 mL). Se añade a continuación hidróxido de paladio y se comienza a agitar la mezcla formando una suspensión del mismo. Se burbujea hidrogeno en la disolución durante 15 min y se crea una atmosfera saturada de hidrogeno en el matraz, se deja agitando toda la noche. Se

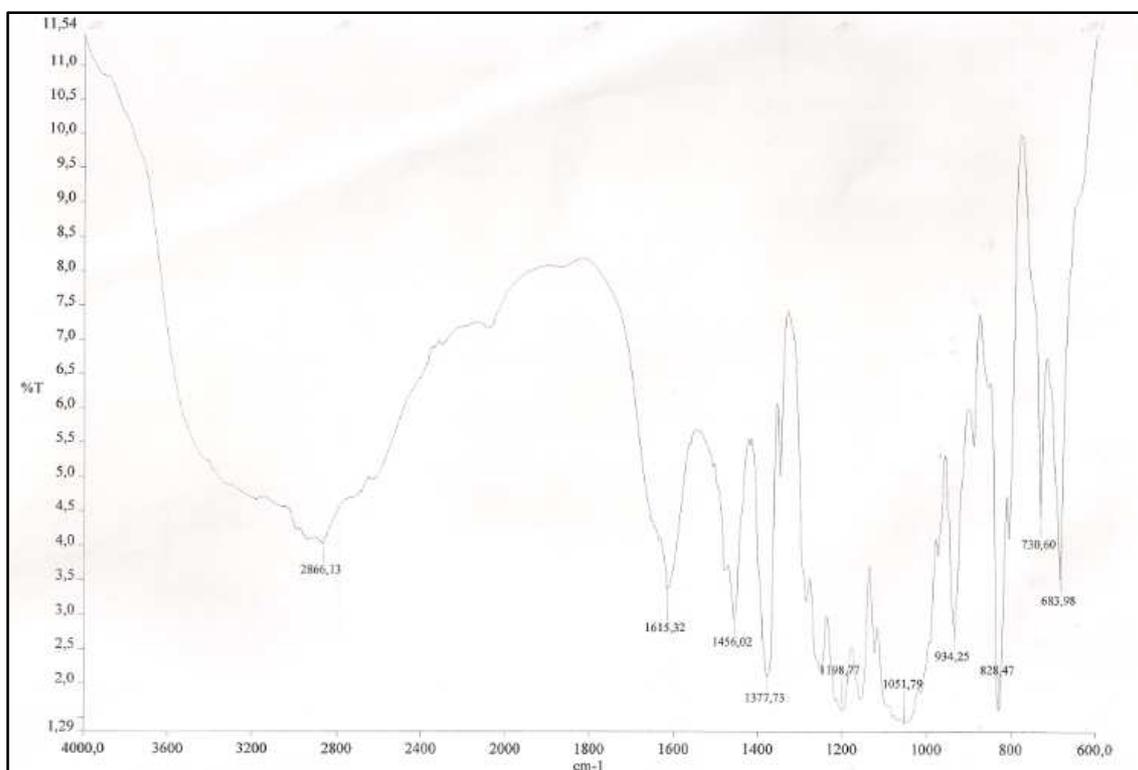
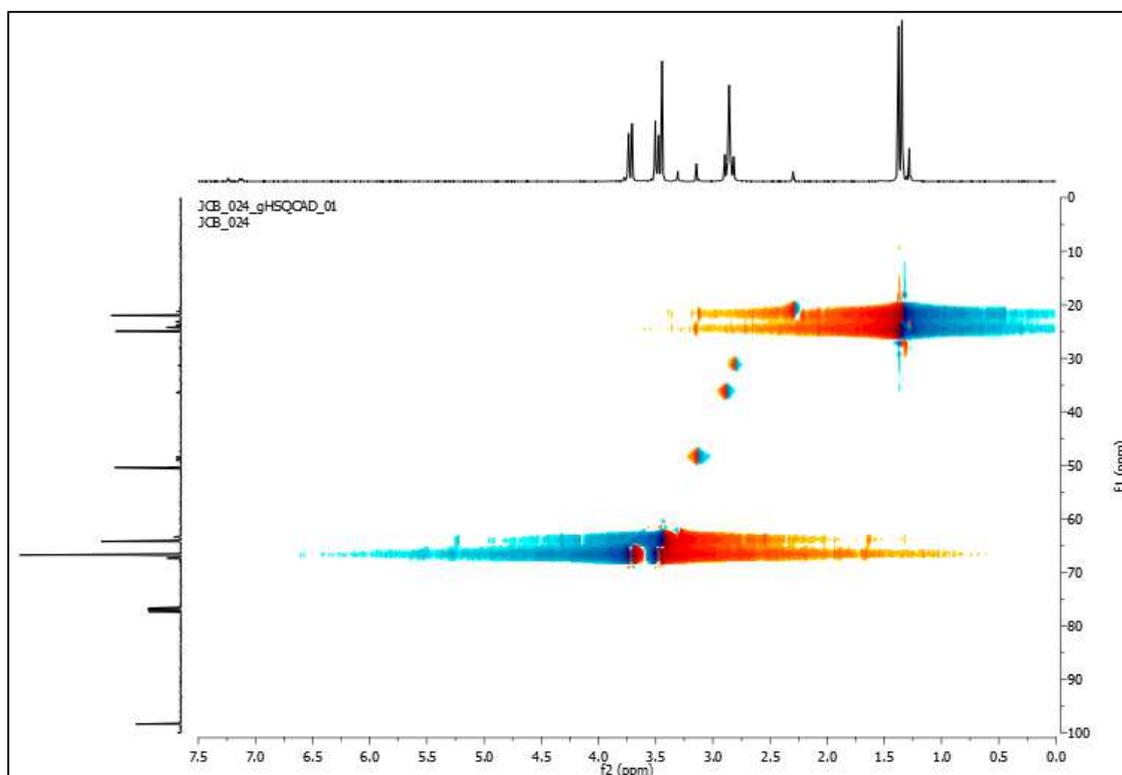
elimina el disolvente a vacío obteniendo un líquido incoloro (0.05 g, 0.284 mmol, 75.7%).

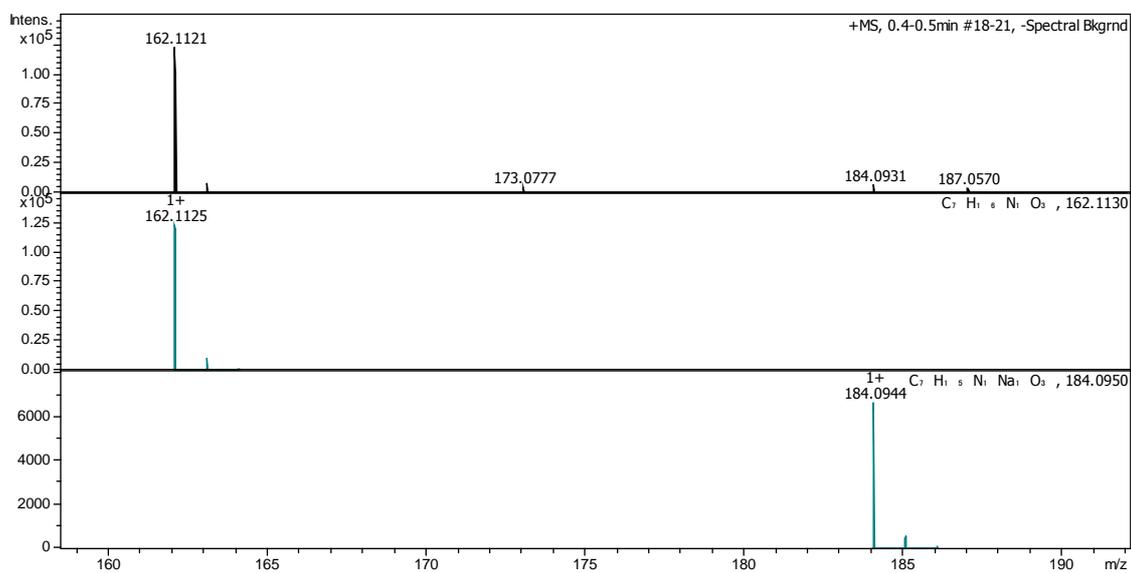
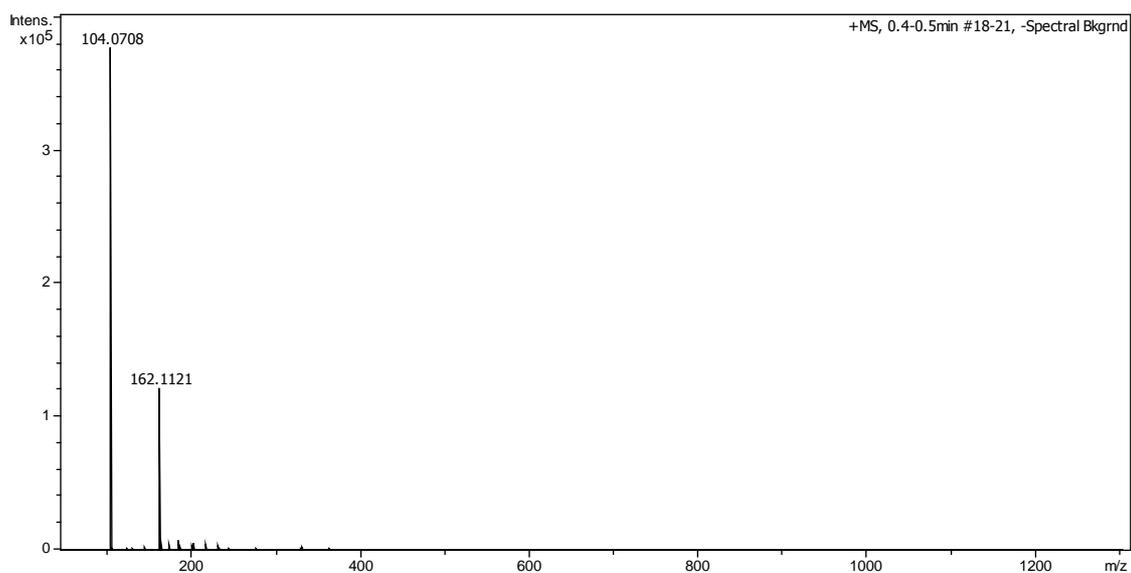
Se disuelve el residuo en CH_2Cl_2 (5 ml), se pone la disolución en un baño de hielo T^a 0°C y se añade trietilamina (0.157 mL, 1.13 mmol, 3eq). A continuación se añade una disolución de palmitoil cloruro (0.206 g, 0.751 mmol, 2eq) en CH_2Cl_2 . Se deja agitando toda la noche, la mezcla se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 (3 x 10 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 10mL). Se seca con MgSO_4 y se elimina el disolvente a vacío obteniendo un sólido blanco y marrón (0.3 g, 0.72 mmol, 192 %)

8. ANEXOS

8.1 5-amino-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-yl metanol

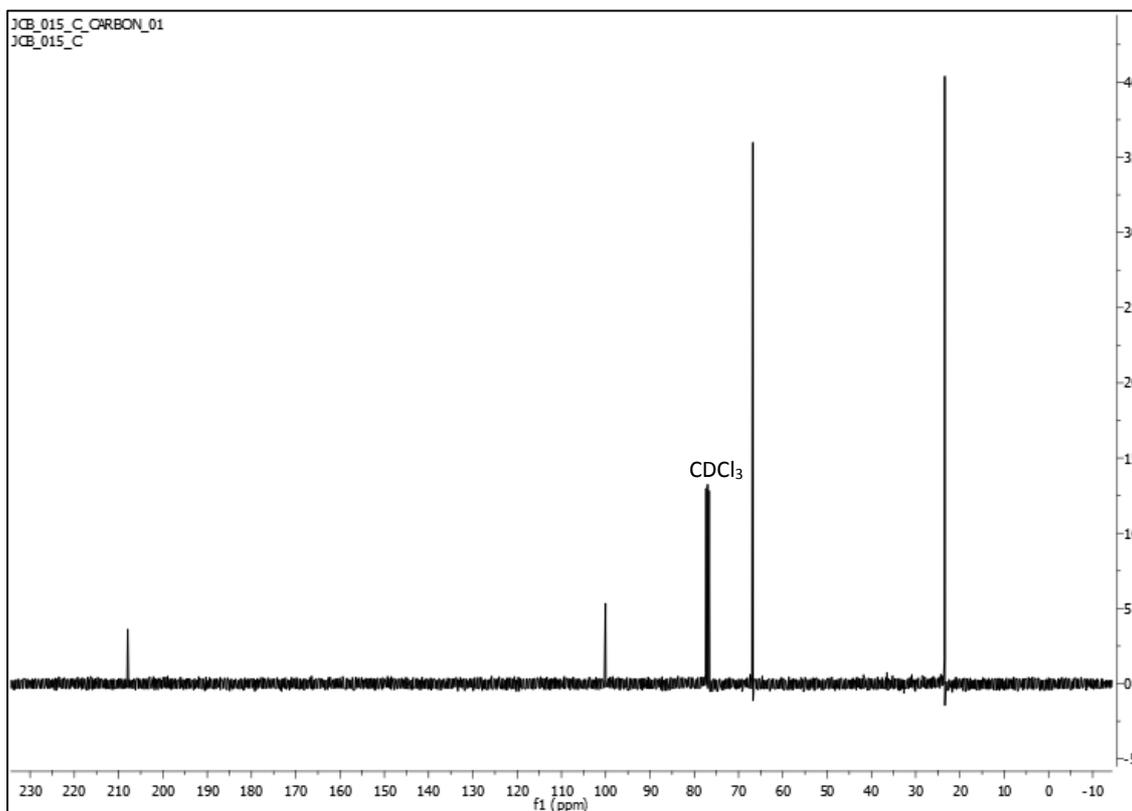
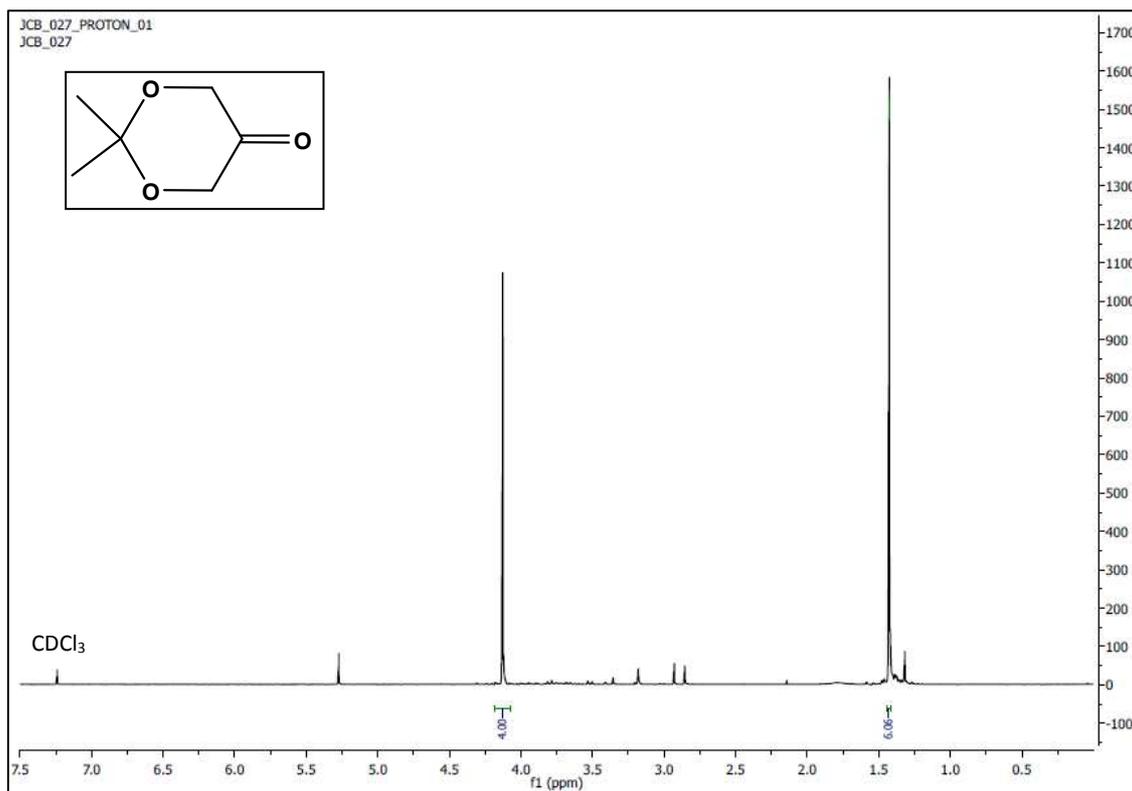


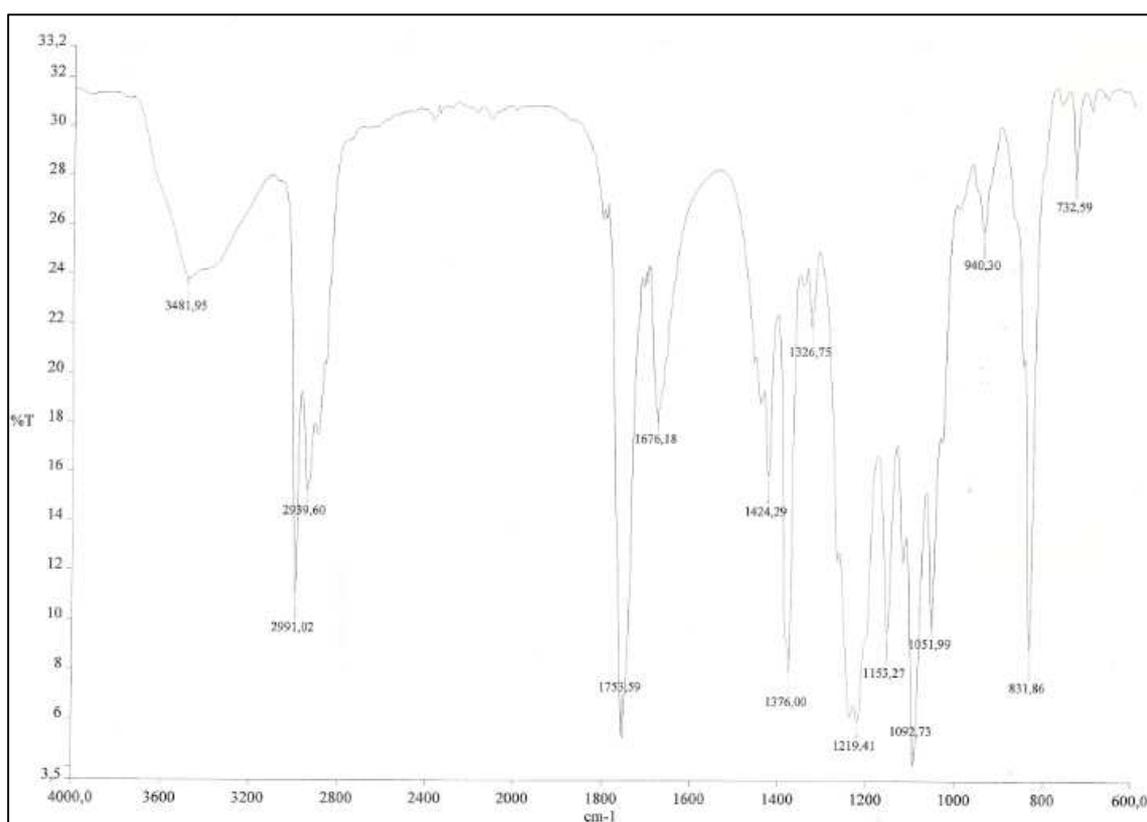
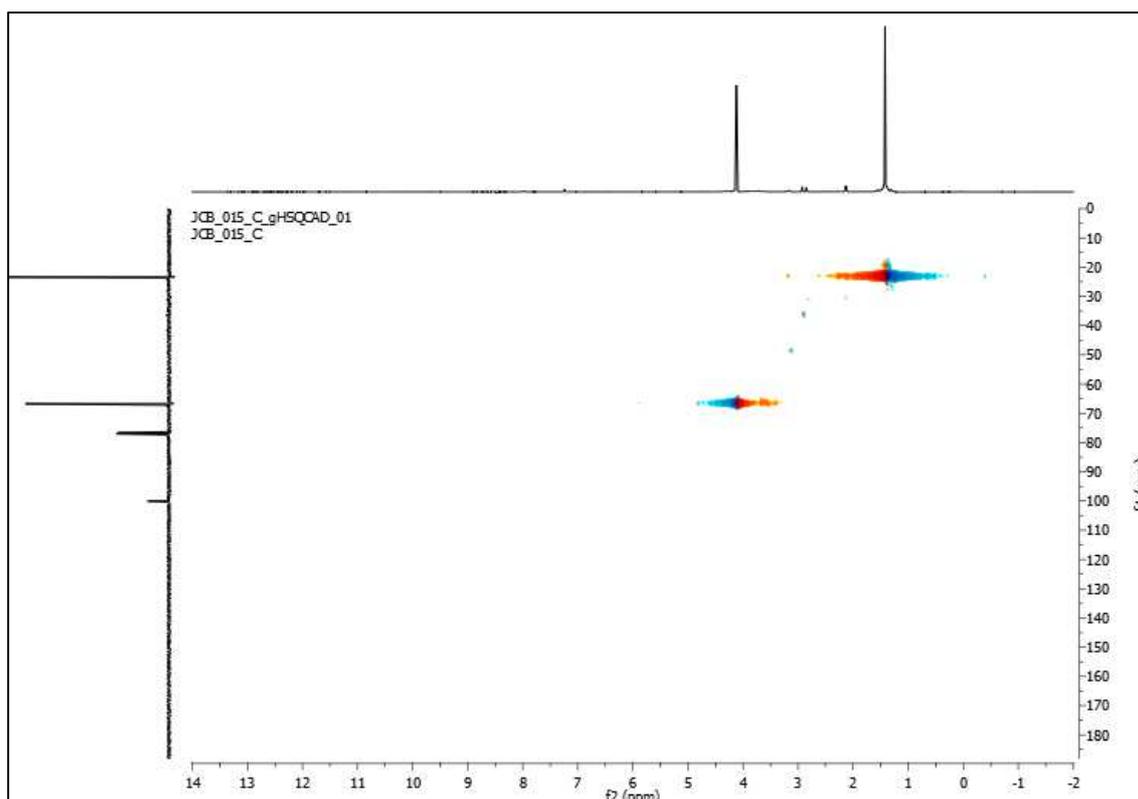


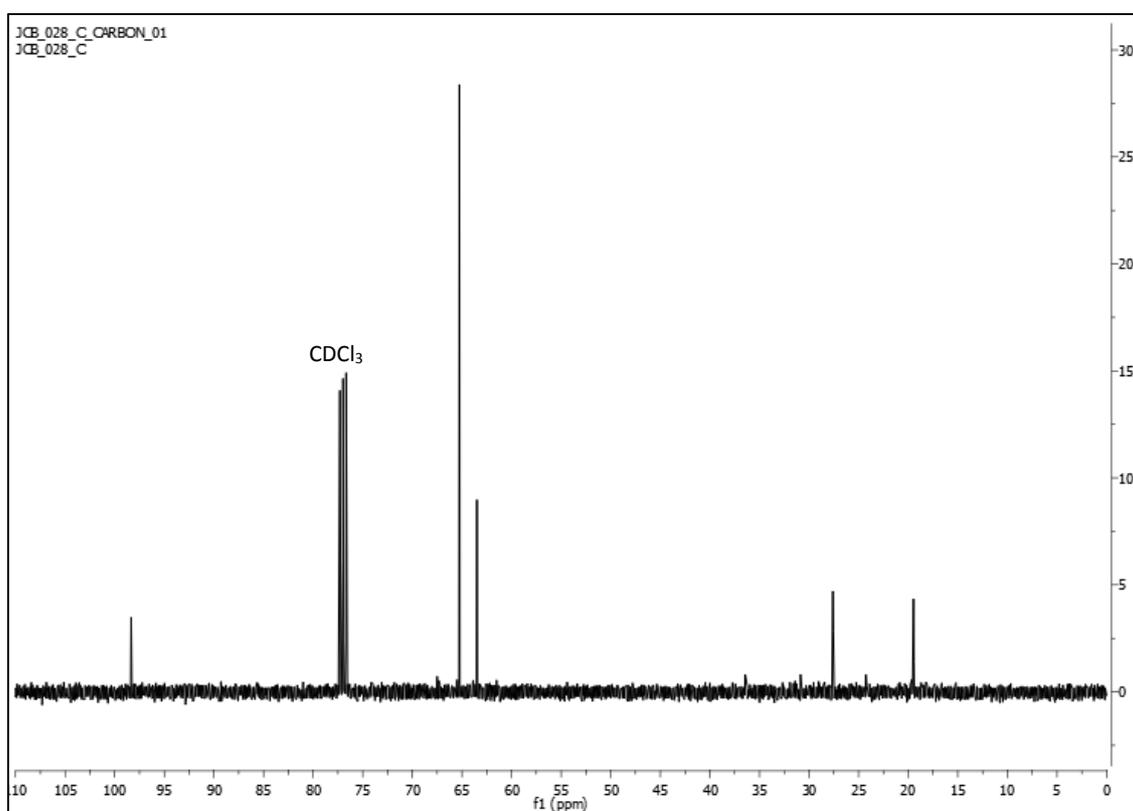
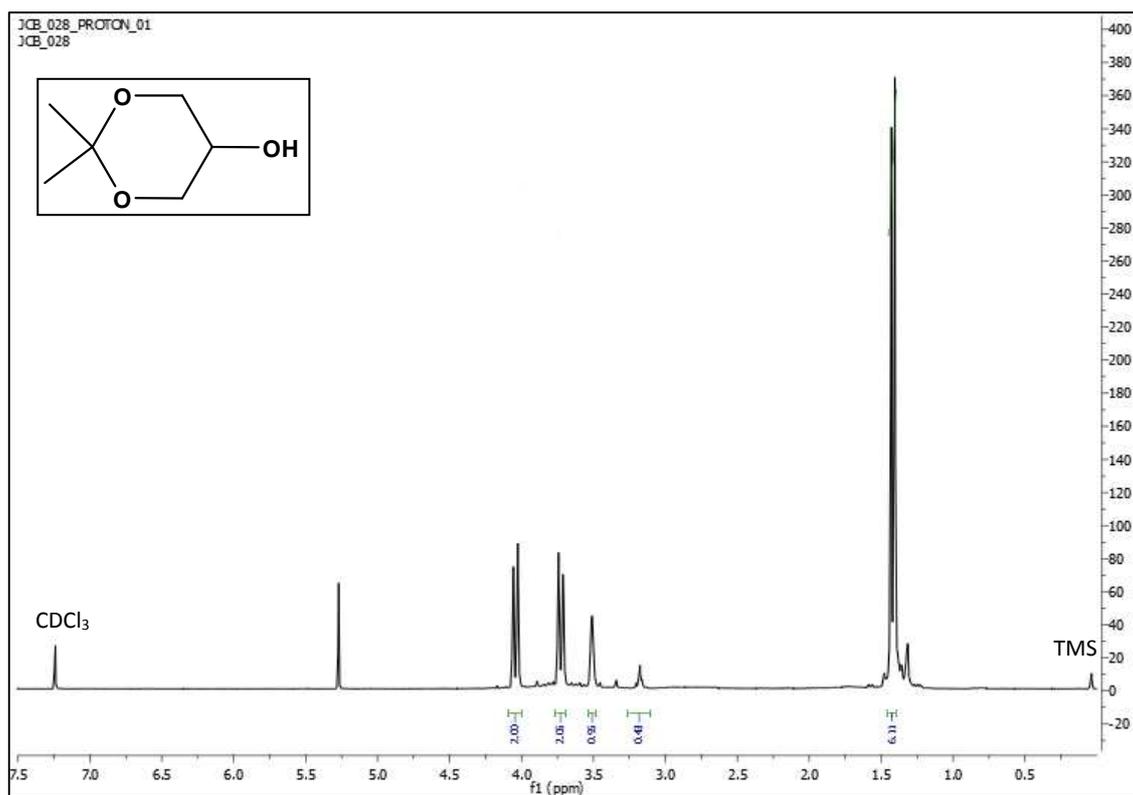


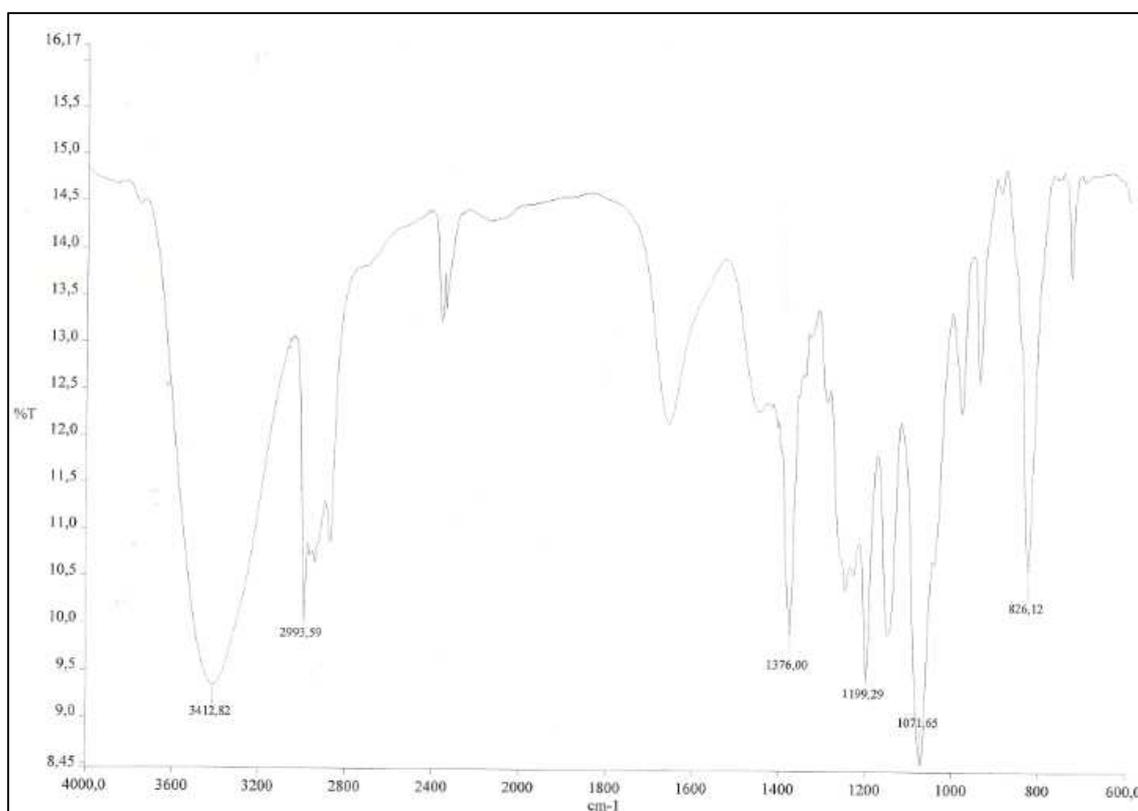
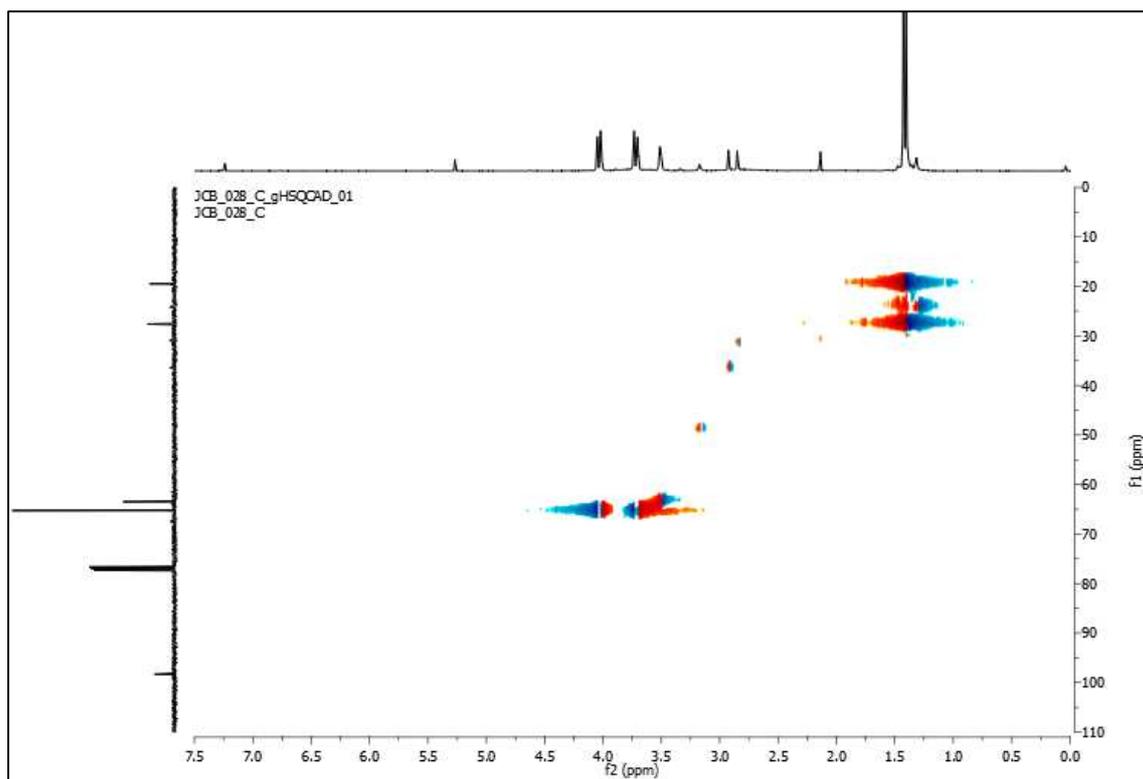
Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
162.1121	162.1125	2.2	11.7	C ₇ H ₁₆ NO ₃
184.0931	184.0944	7.2	47.8	C ₇ H ₁₅ NNaO ₃

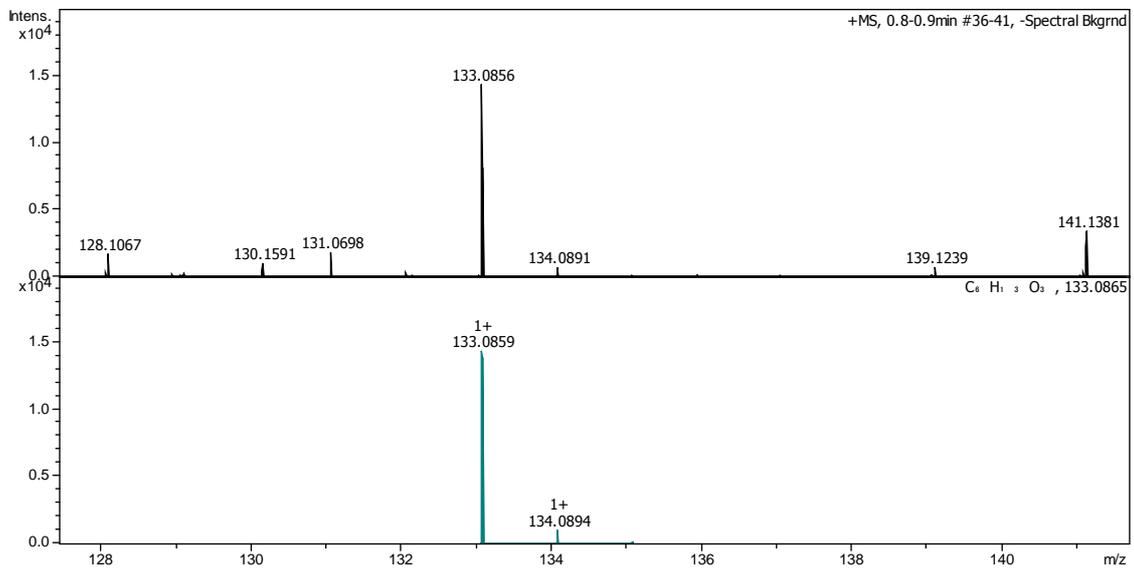
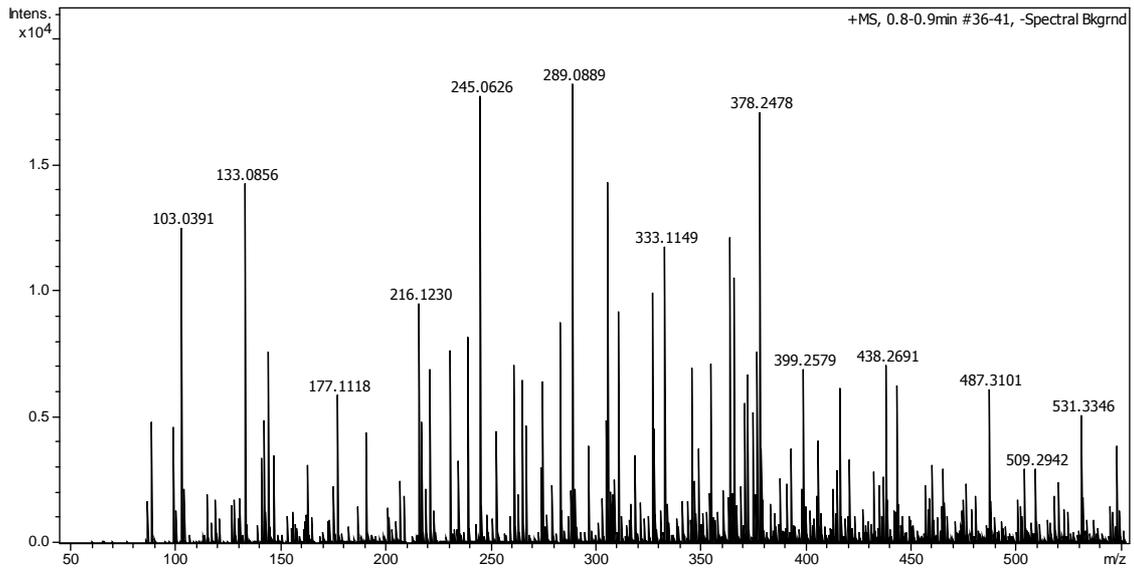
8.2 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona



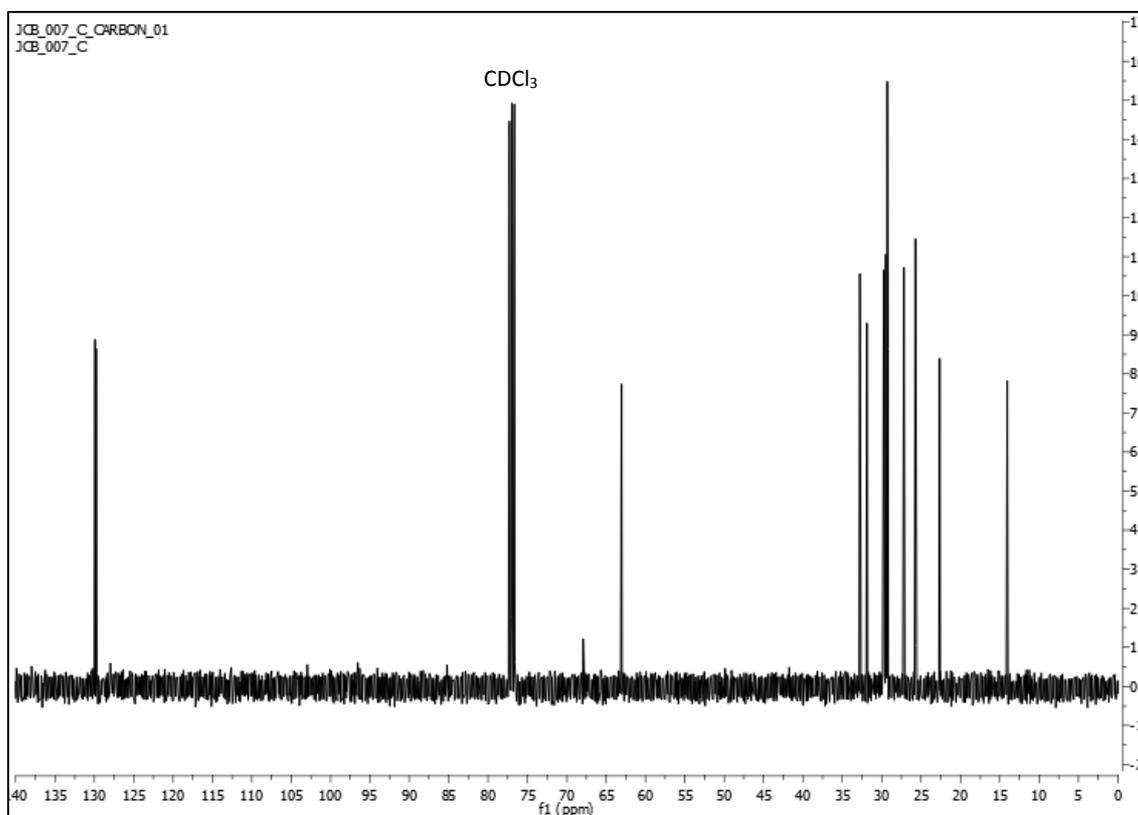
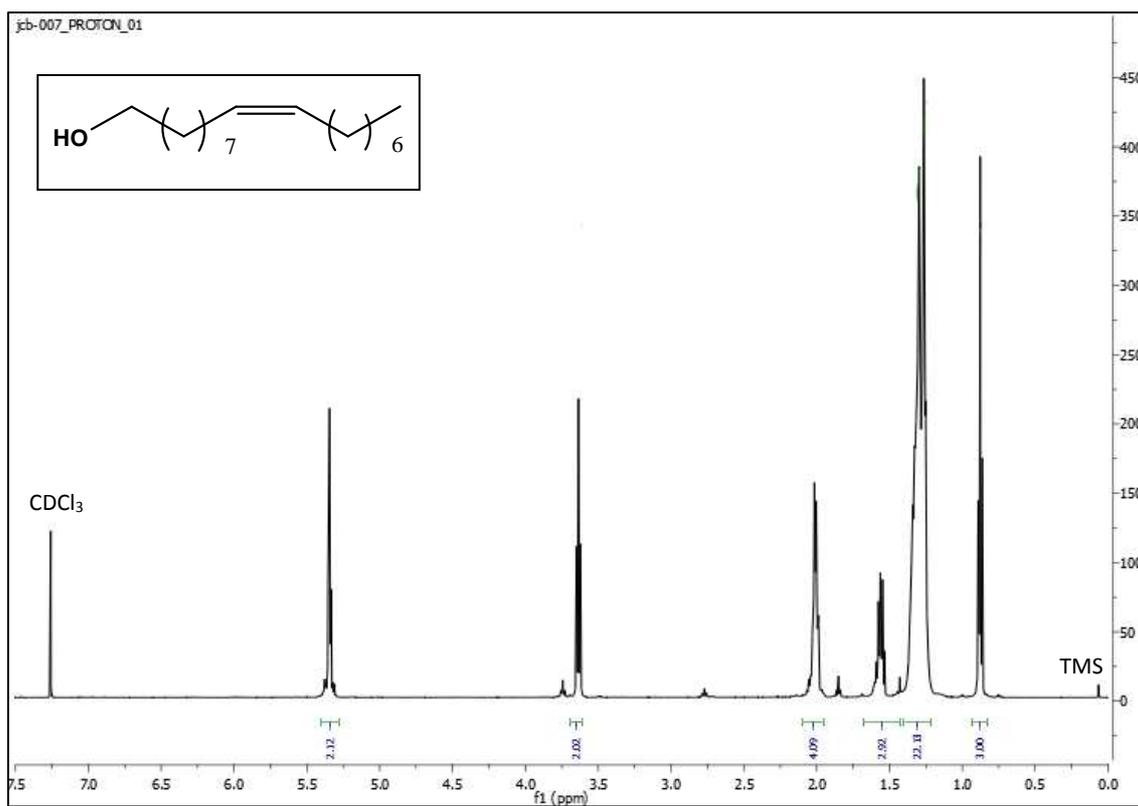


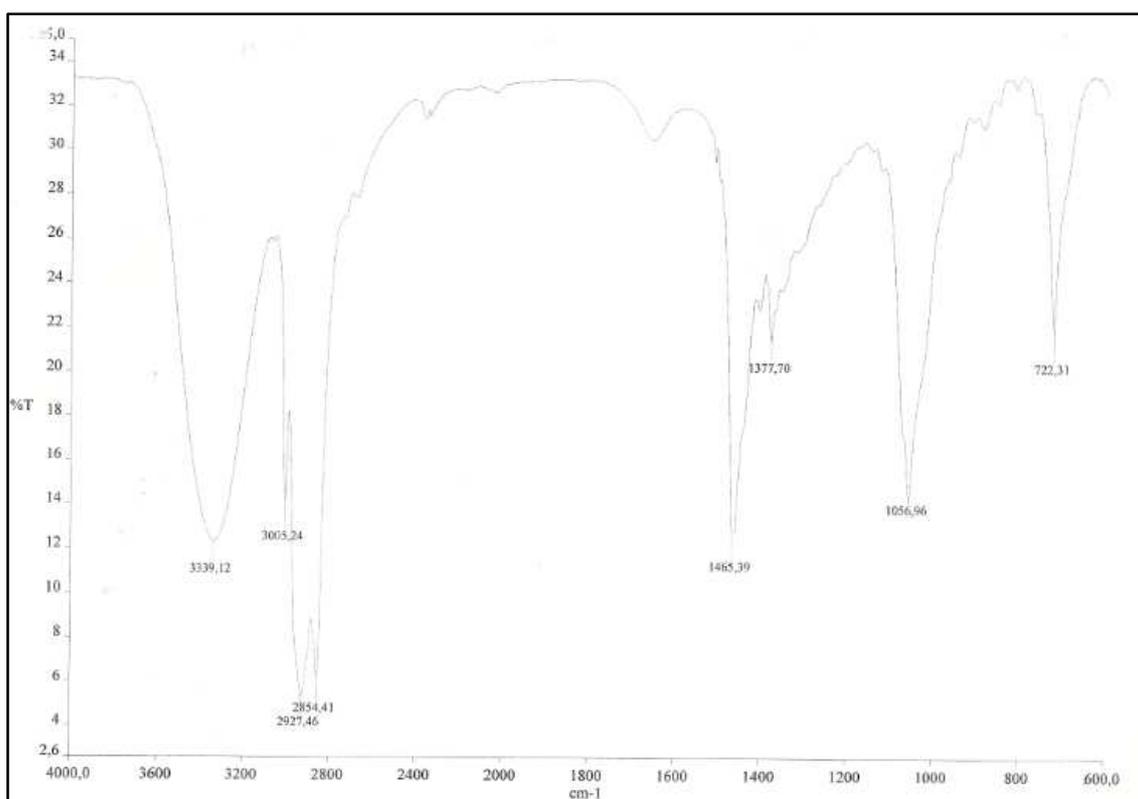
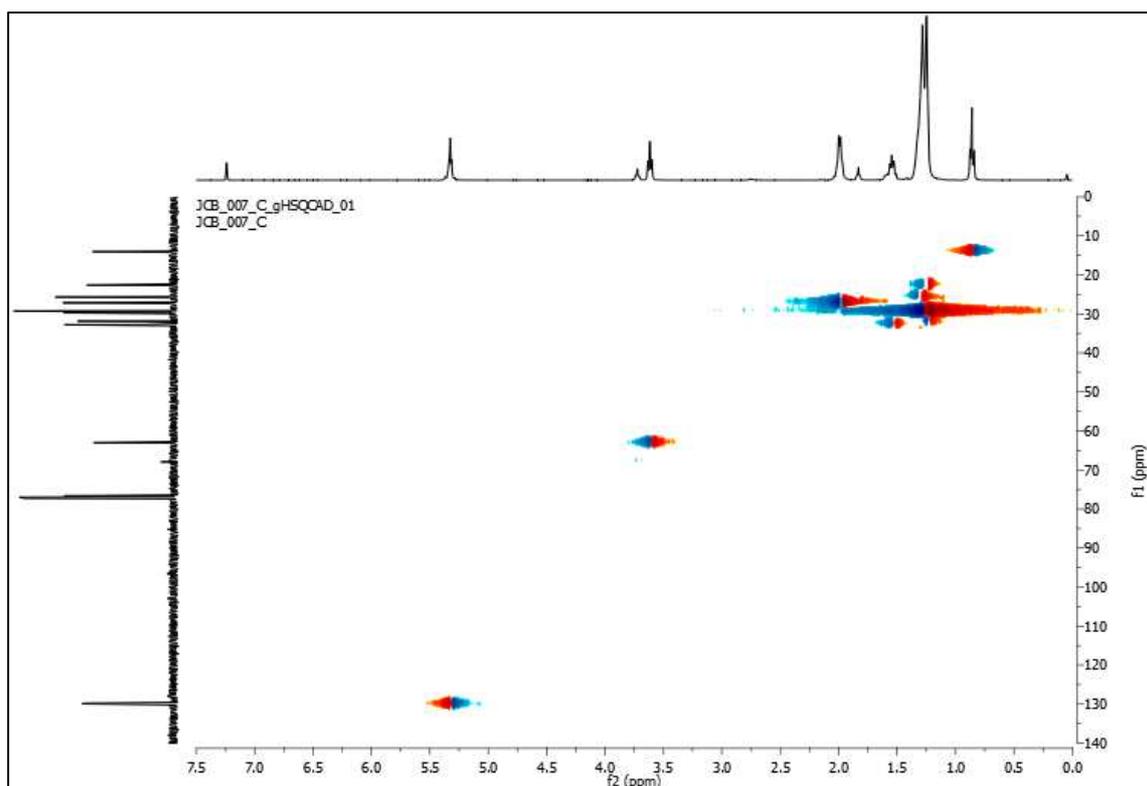
8.3 2,2 dimetil-1,3dioxan-5-ol



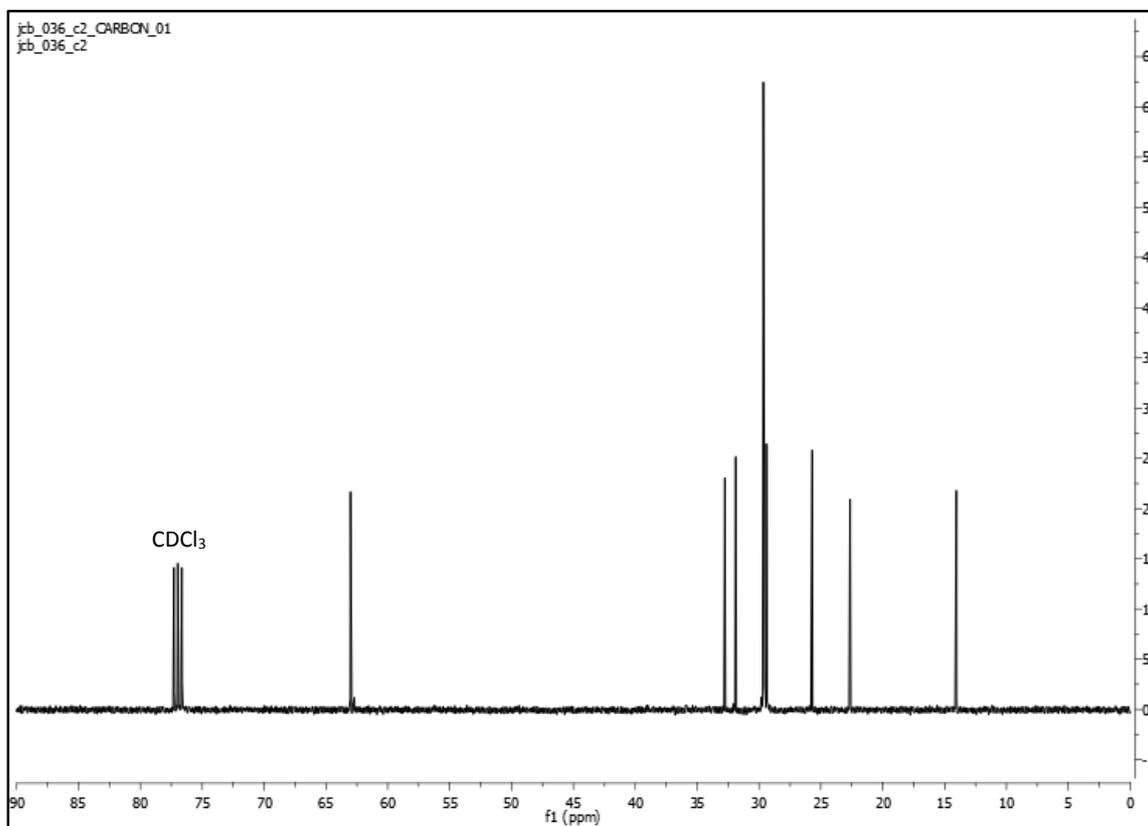
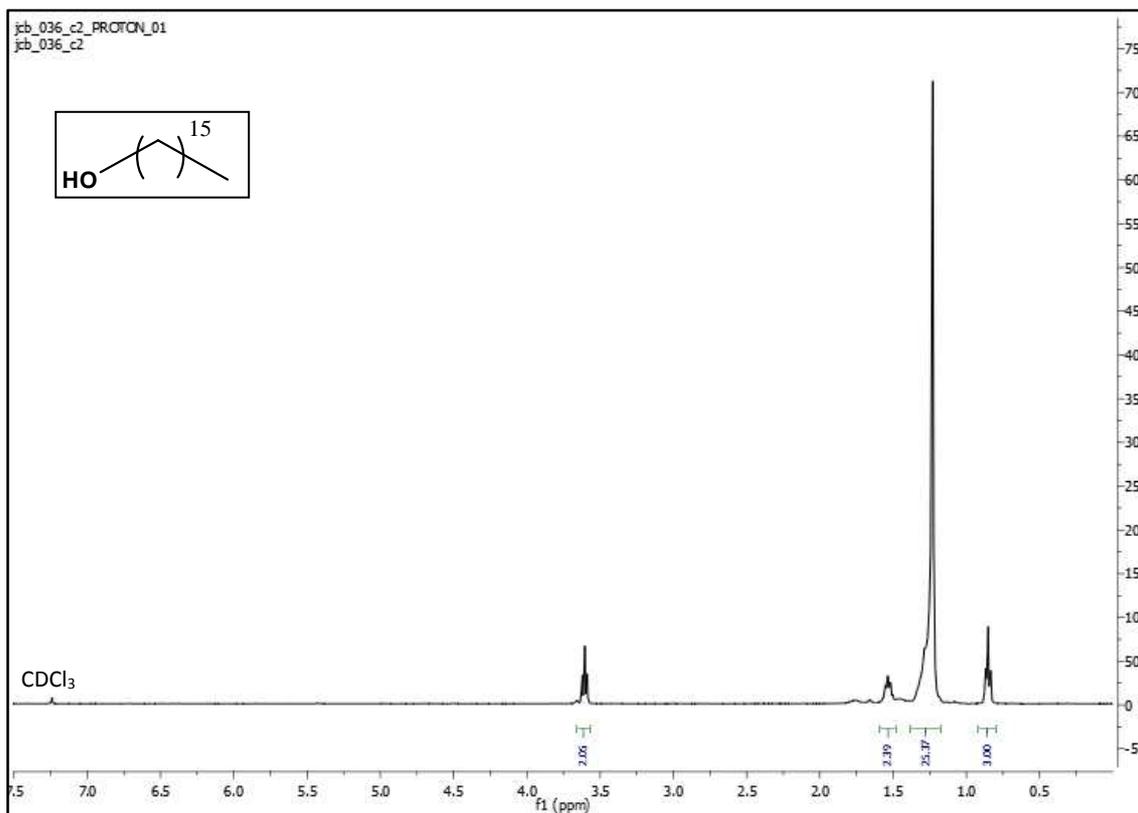


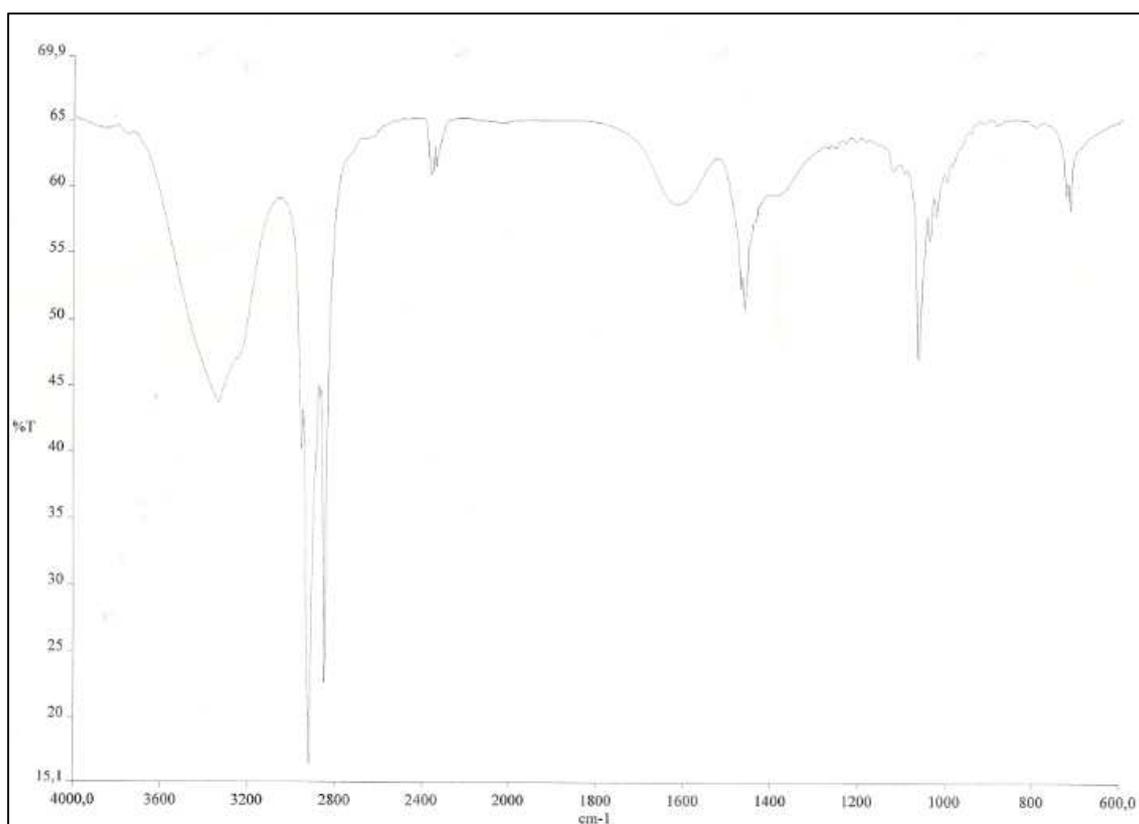
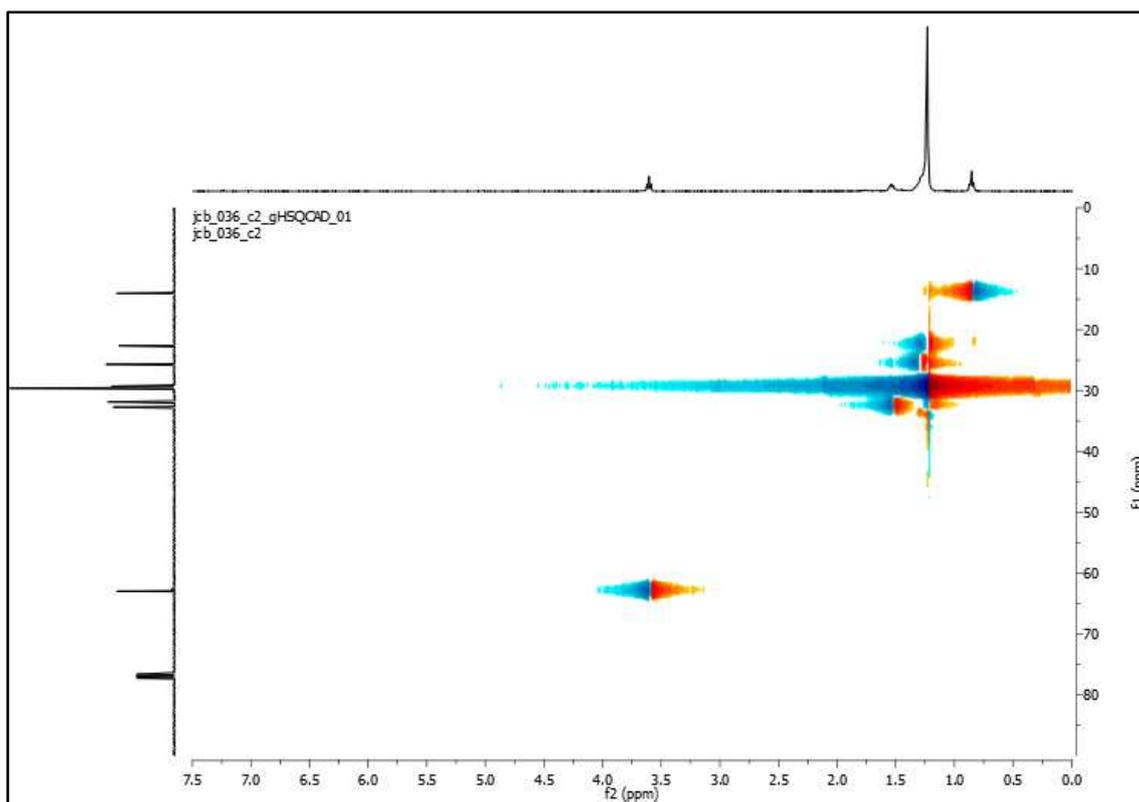
Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
133.0856	133.0859	2.2	10.5	C6H13O3

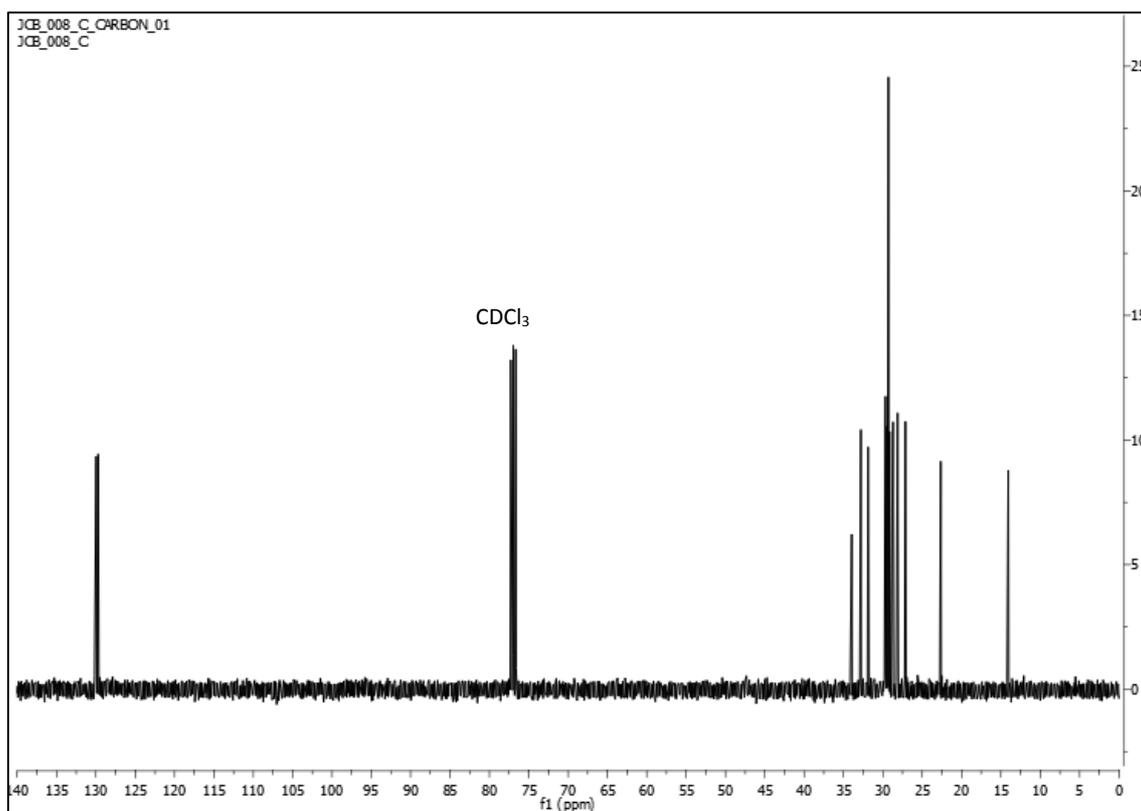
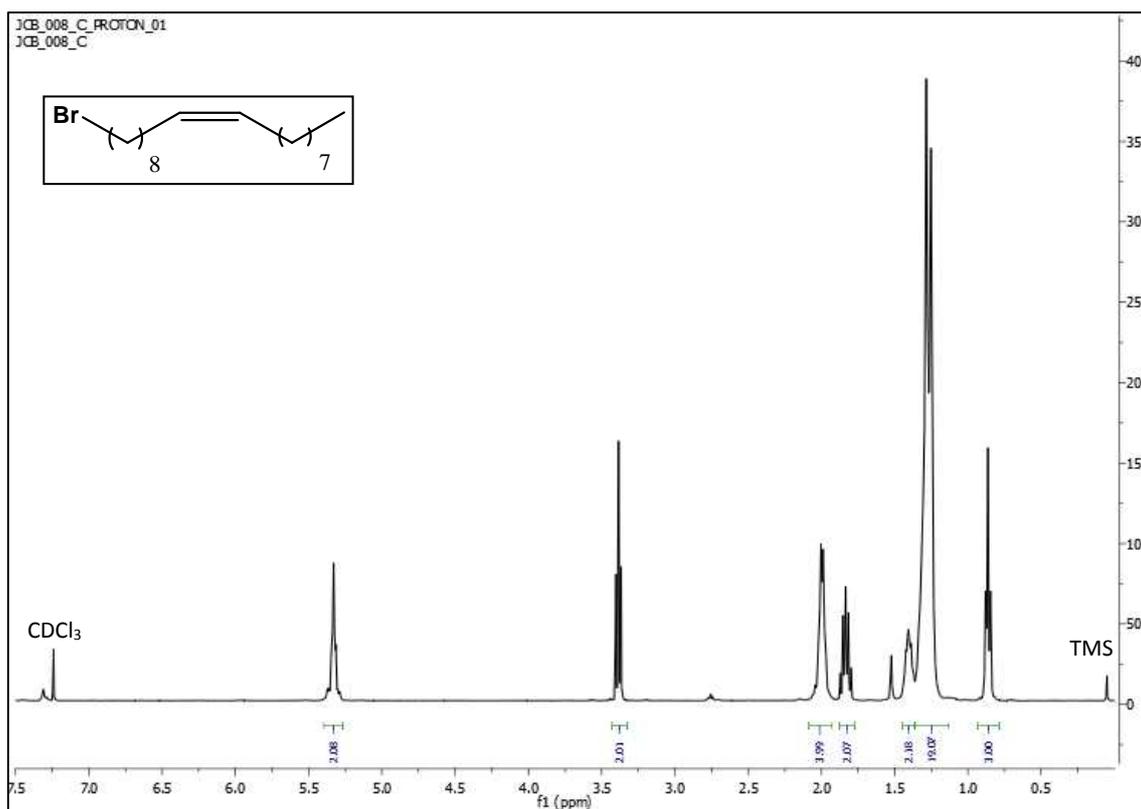
8.4 (Z)-Octadec-9-en-ol

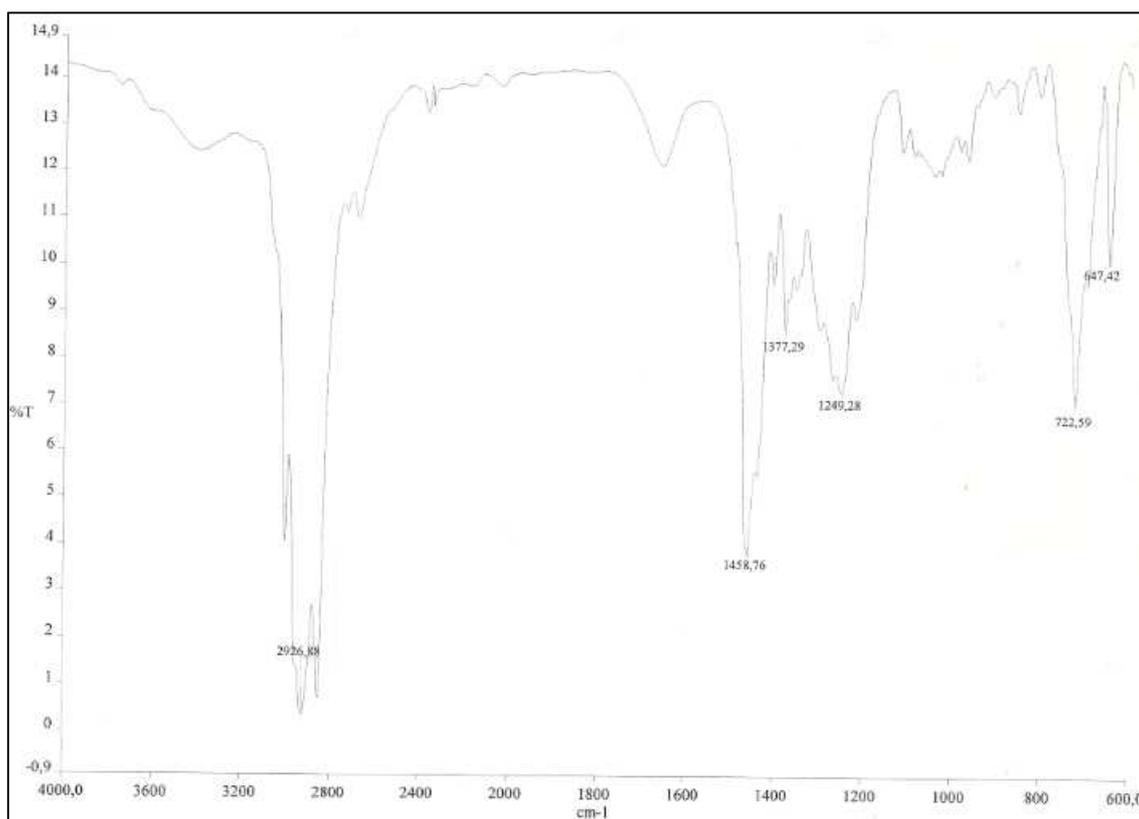
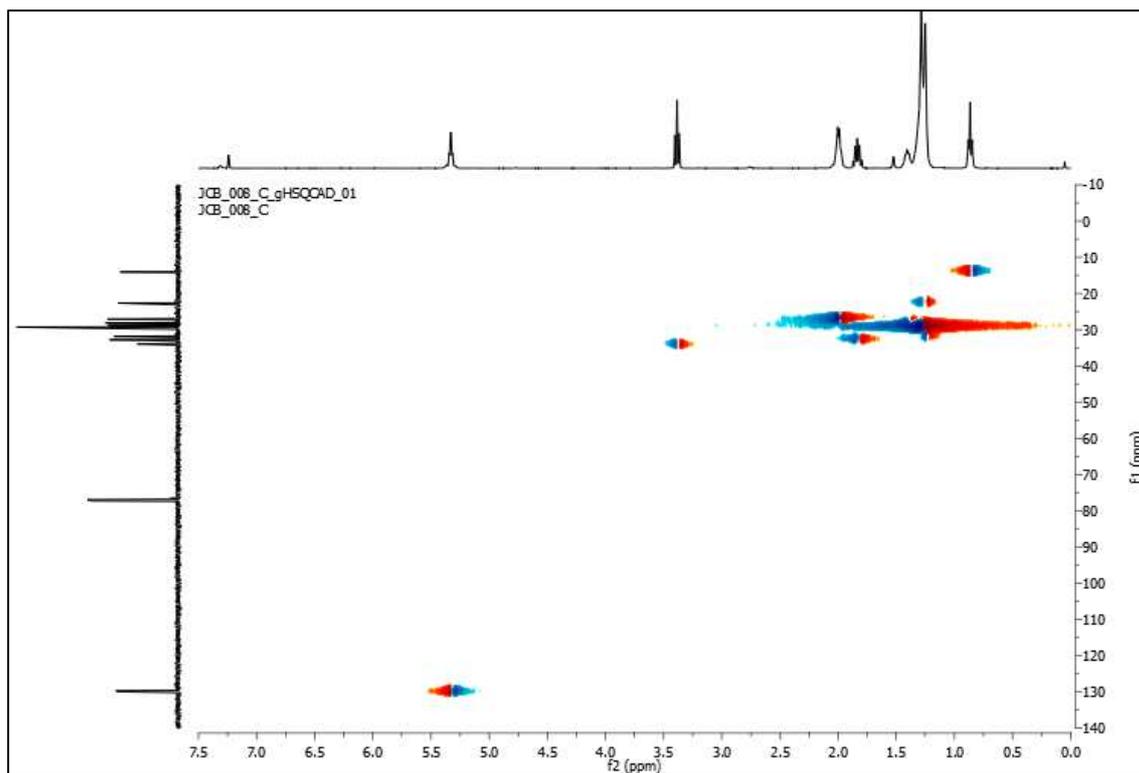


8.5 Hexadecan-1-ol

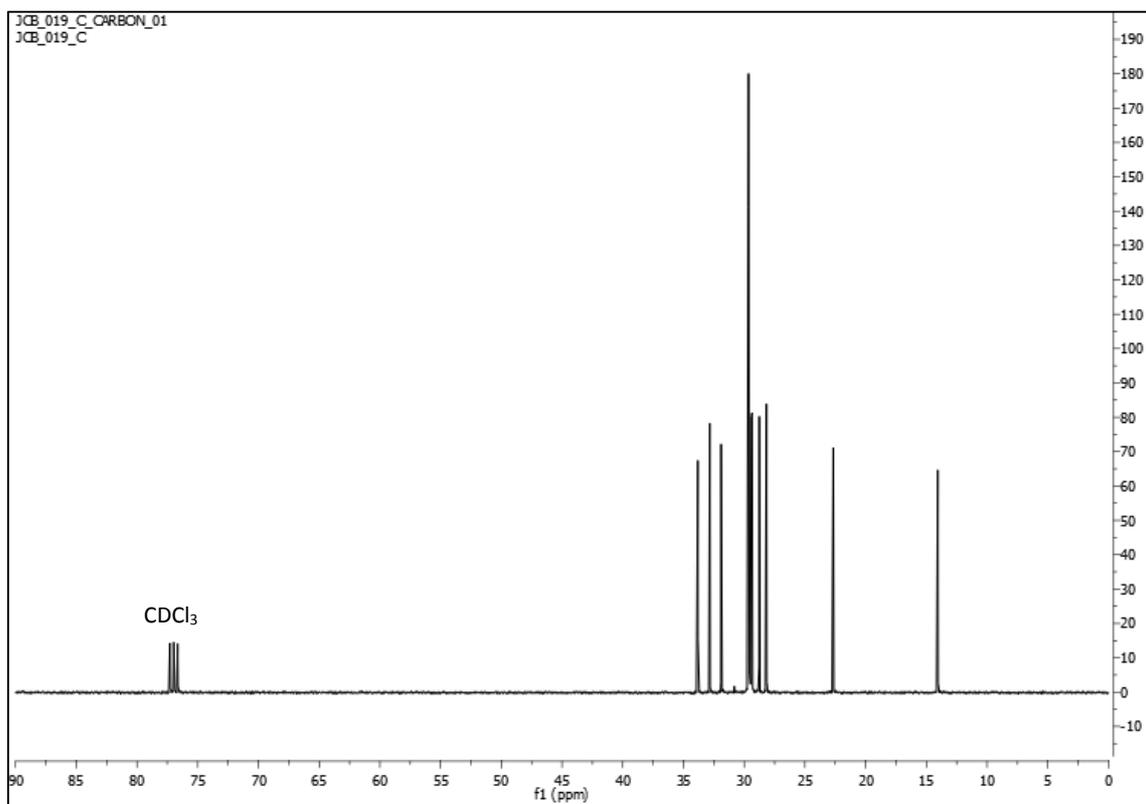
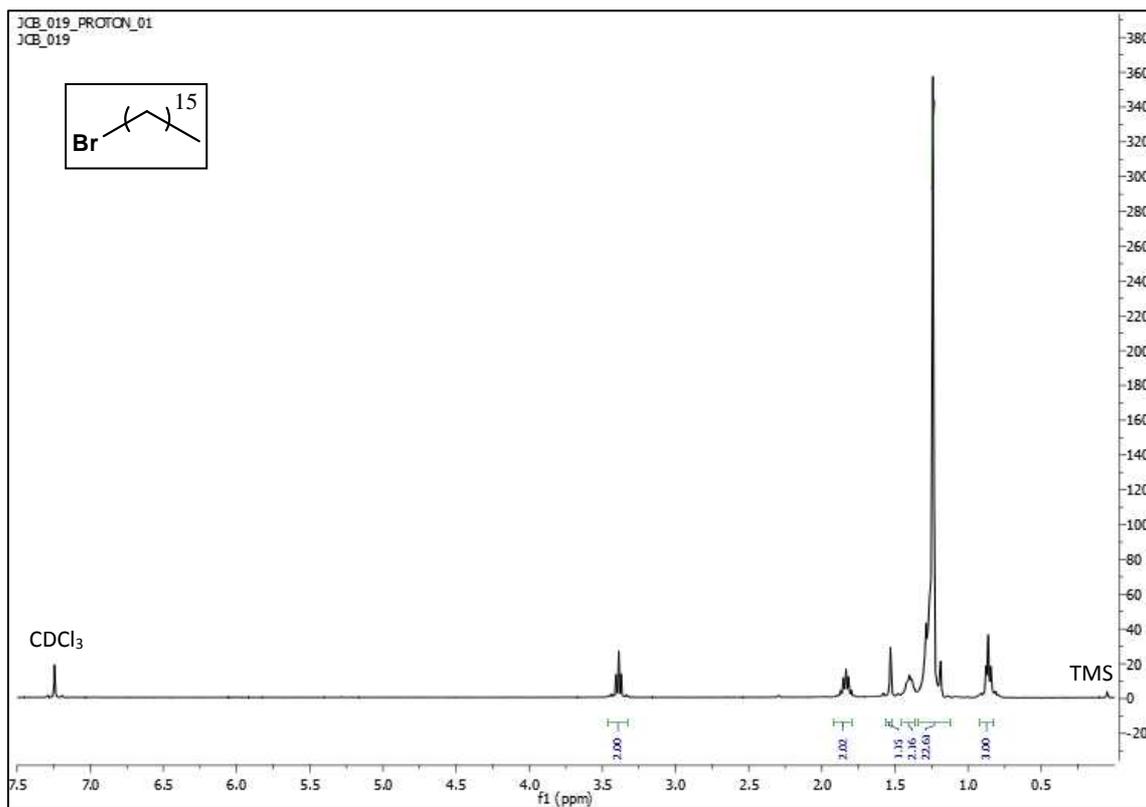


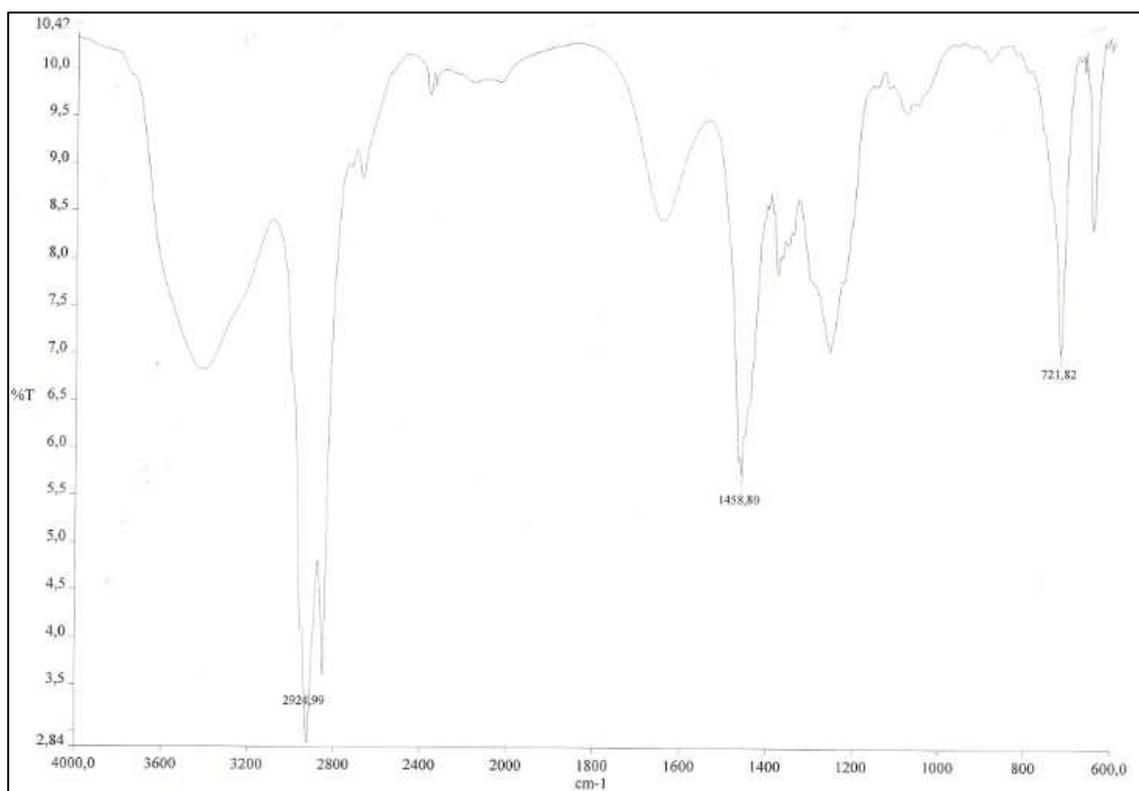
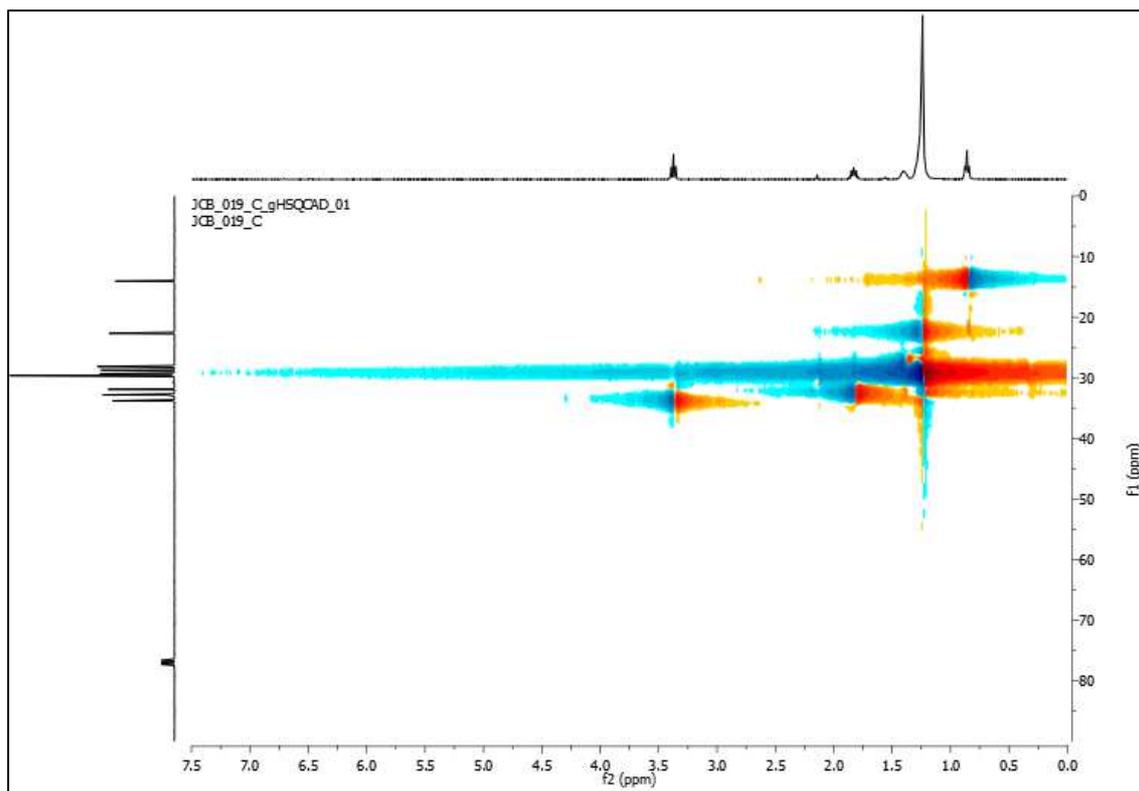


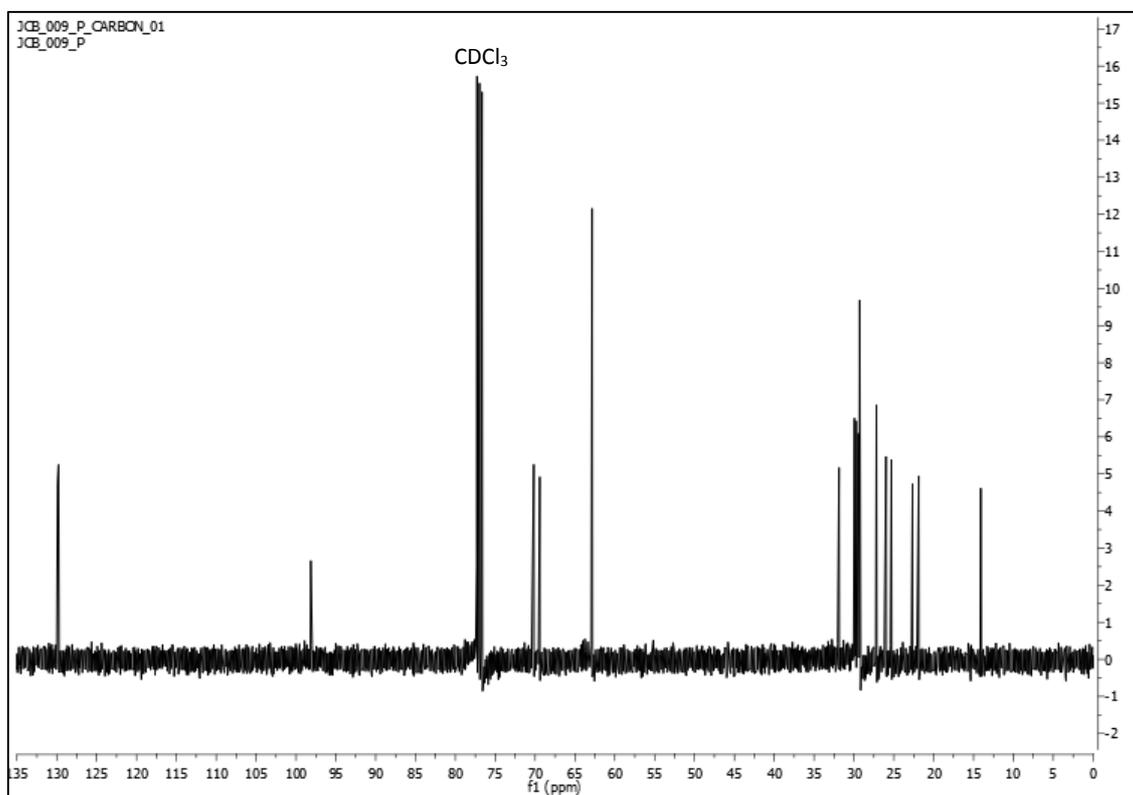
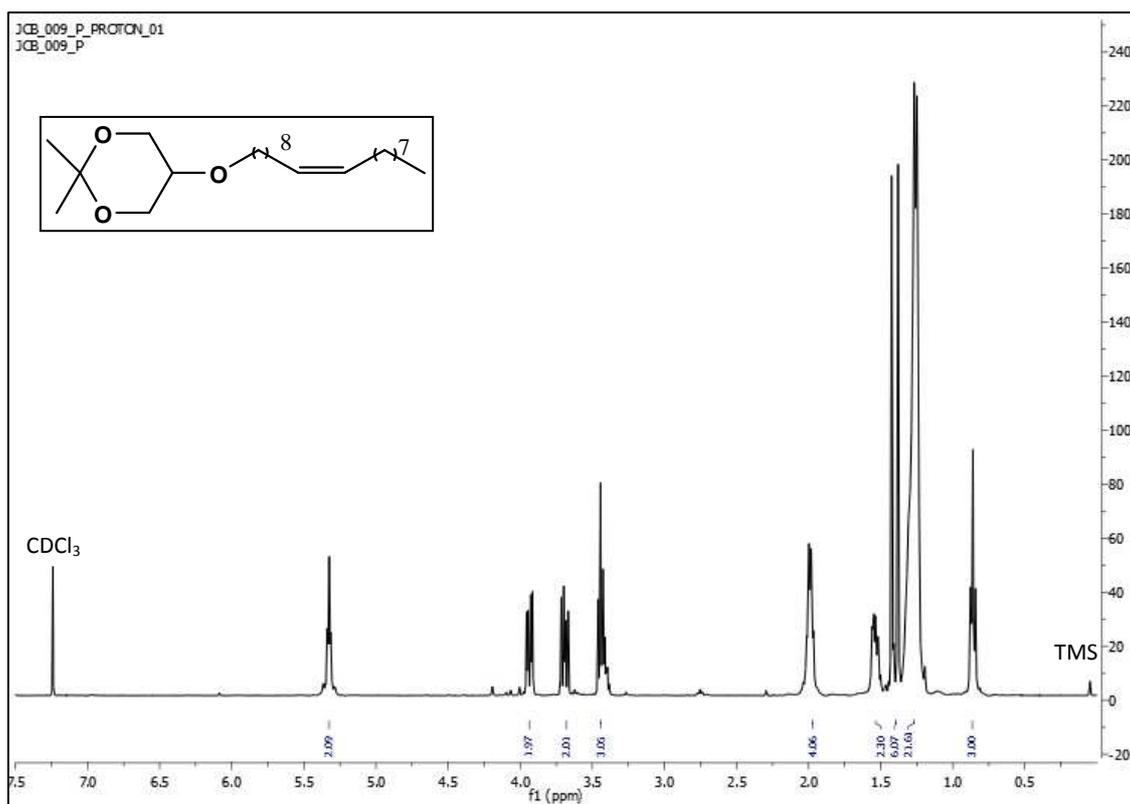
8.6 (Z)-1-bromooctadec-9-en-ol

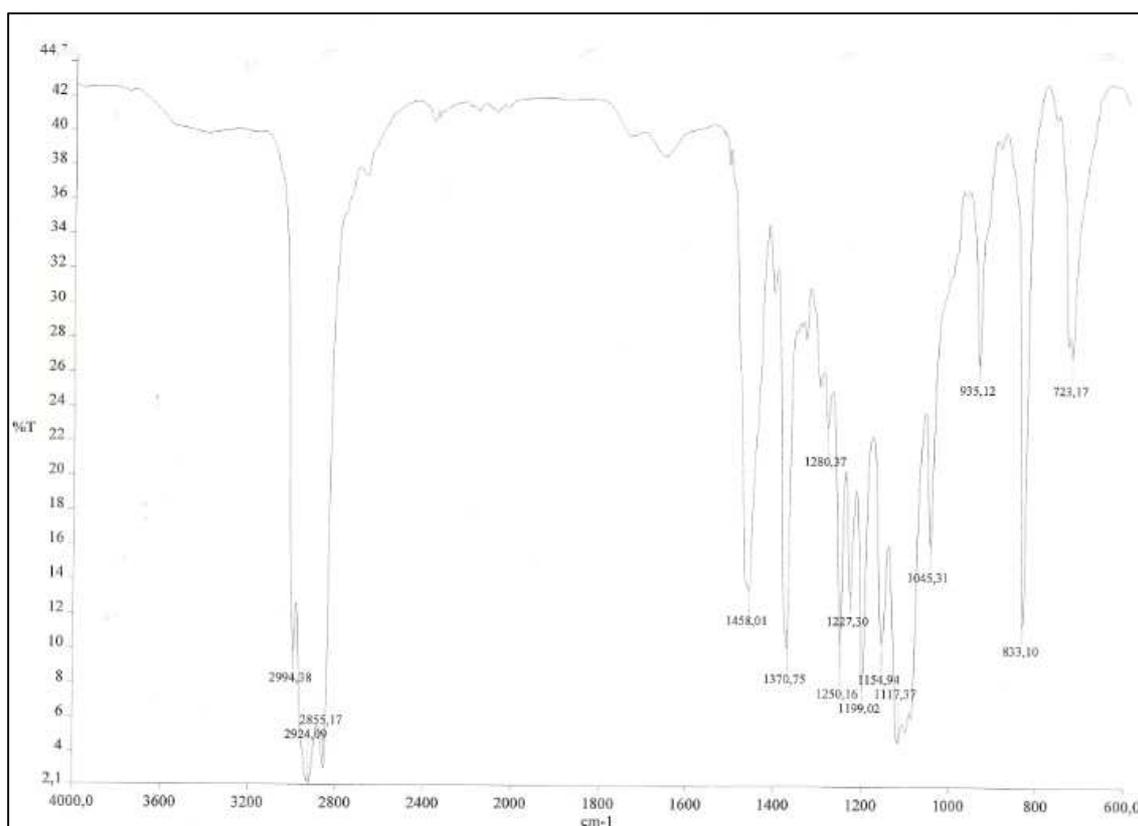
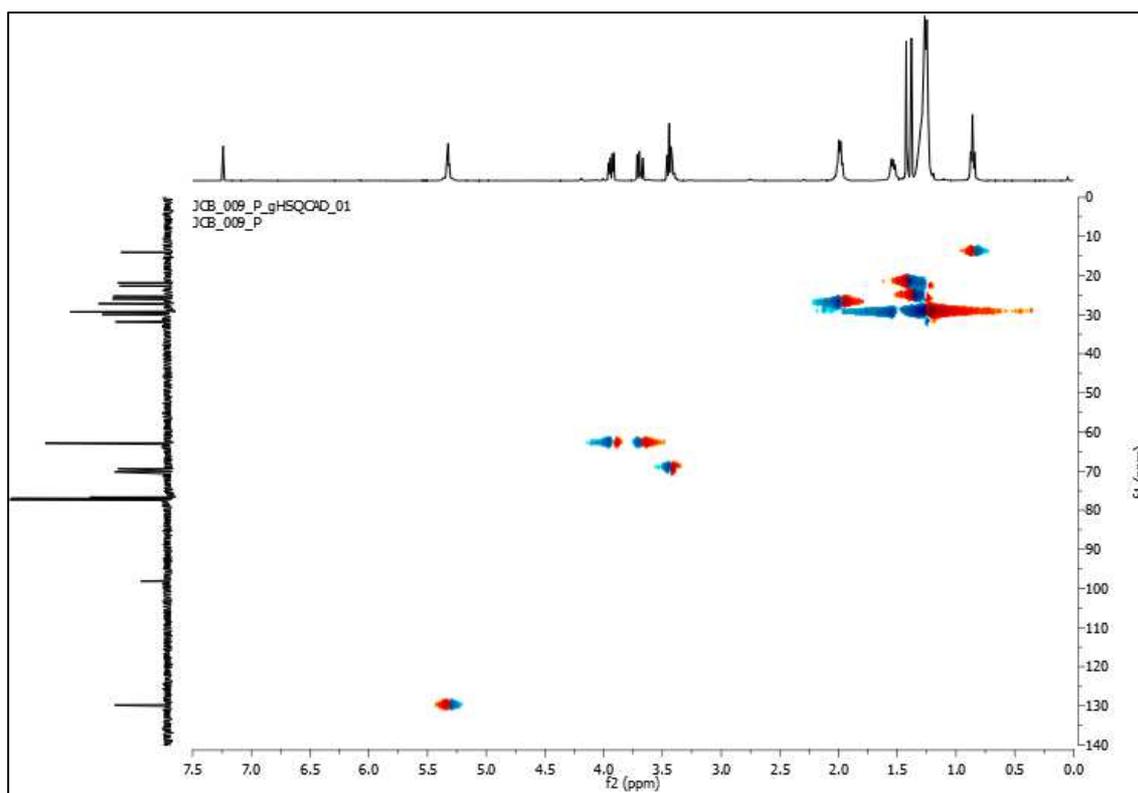


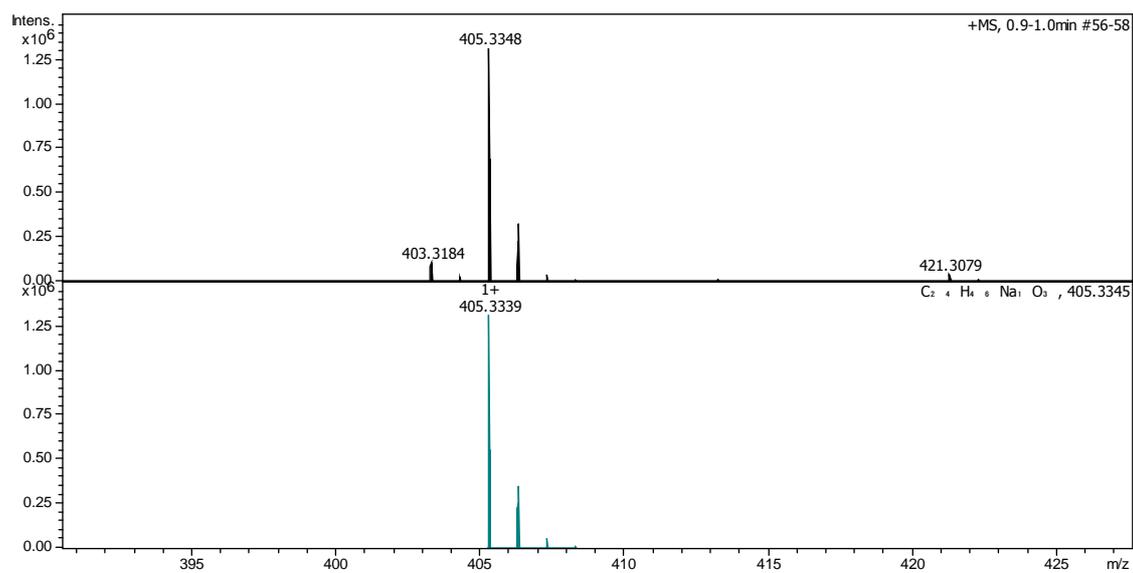
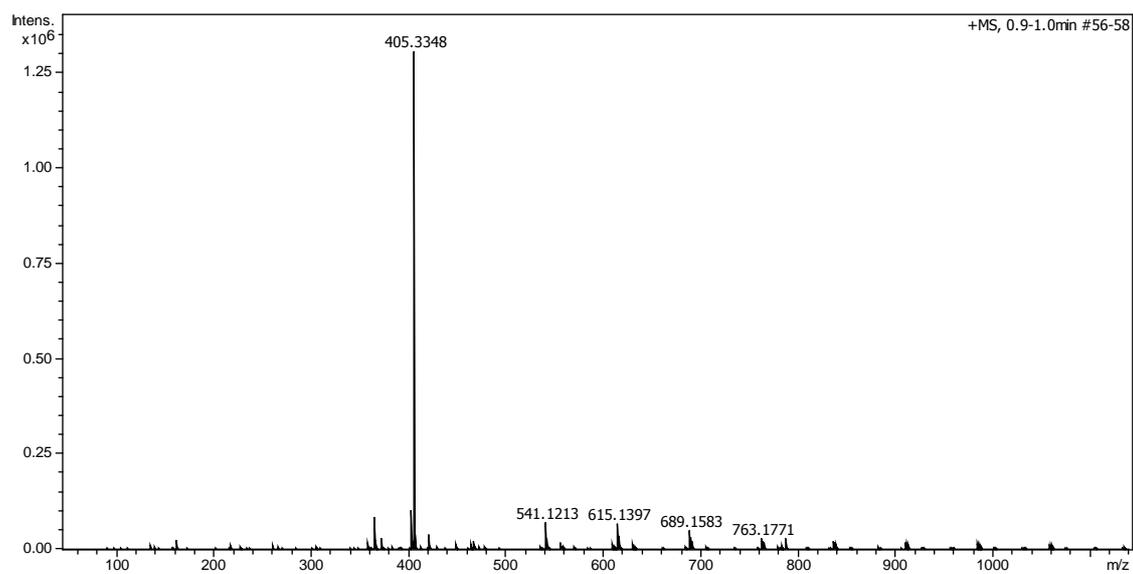
8.7 1-Bromohexadecano



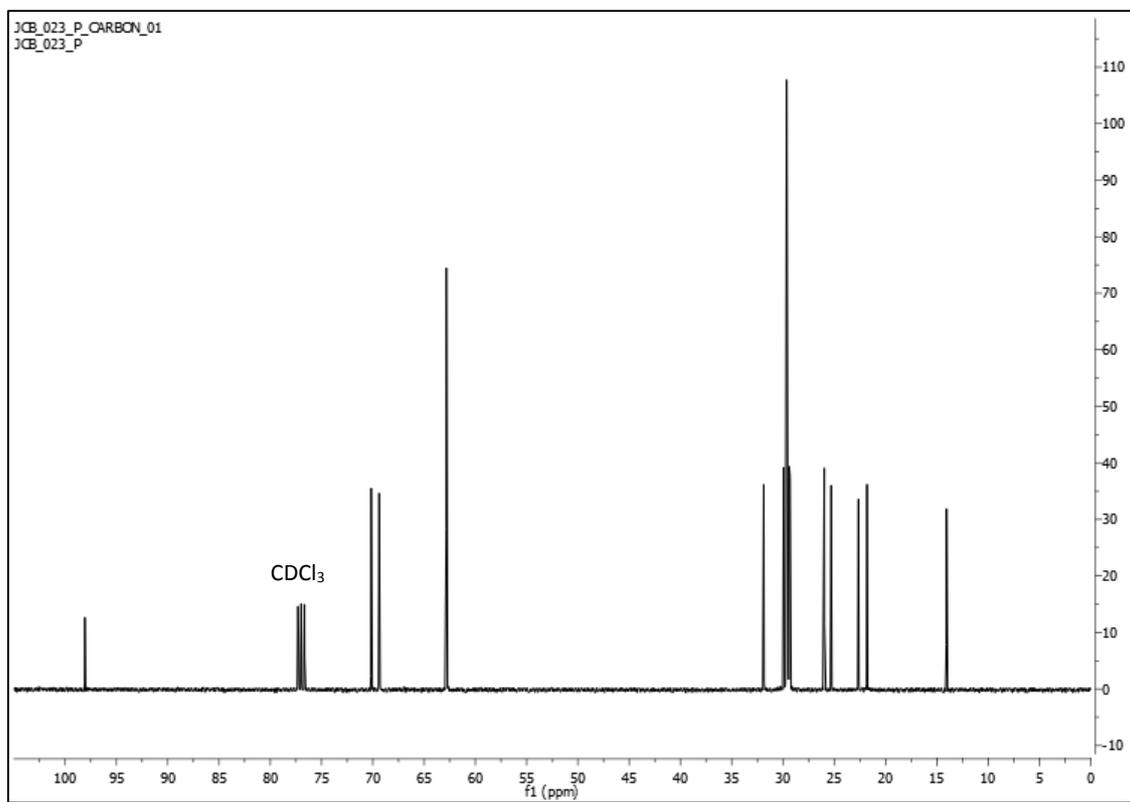
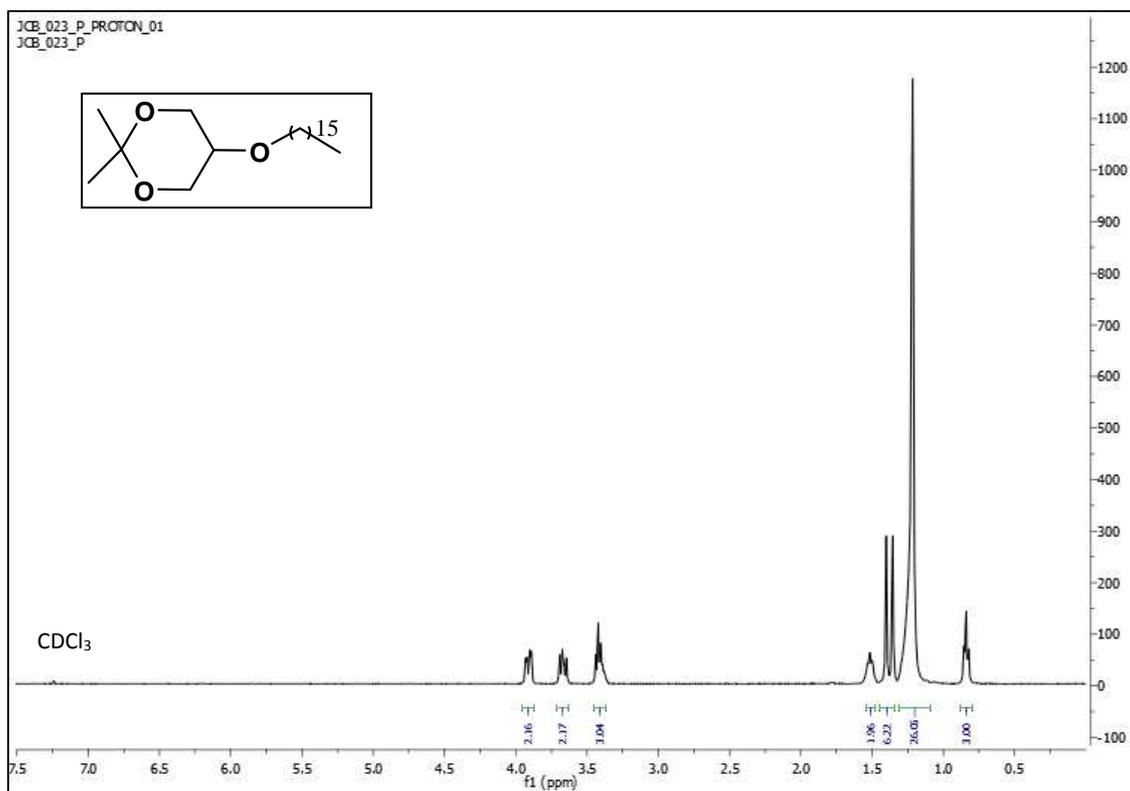


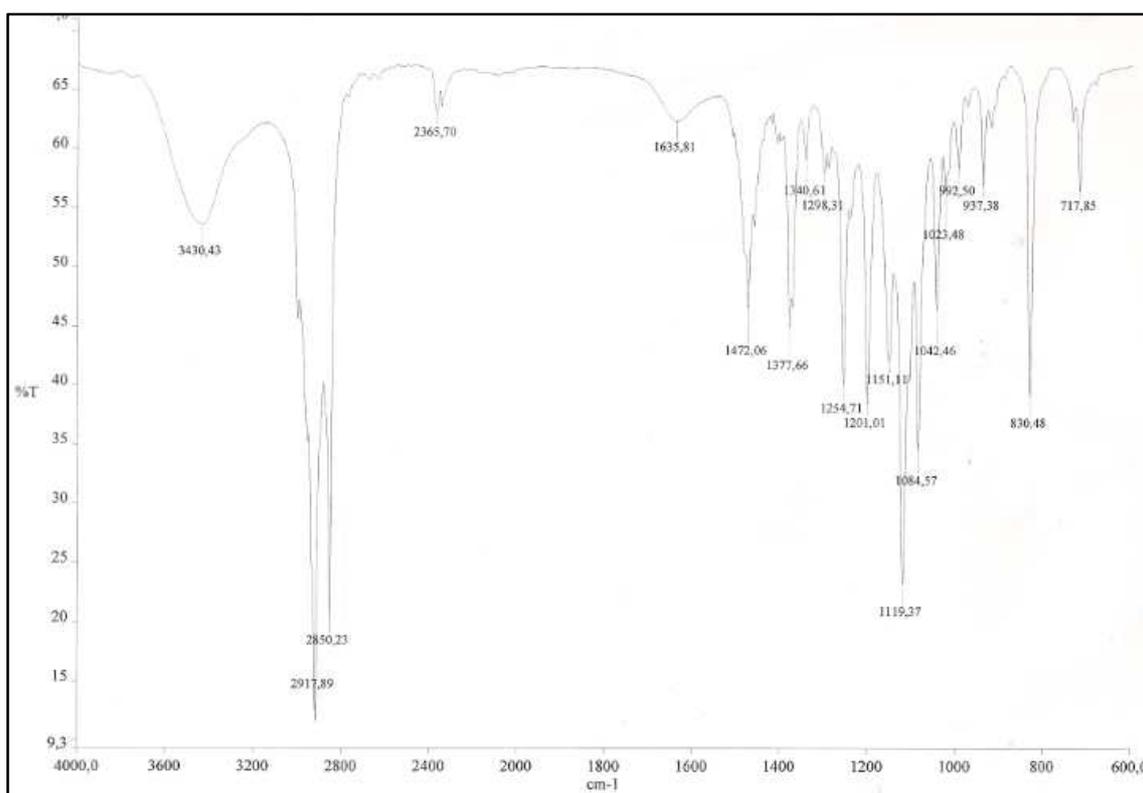
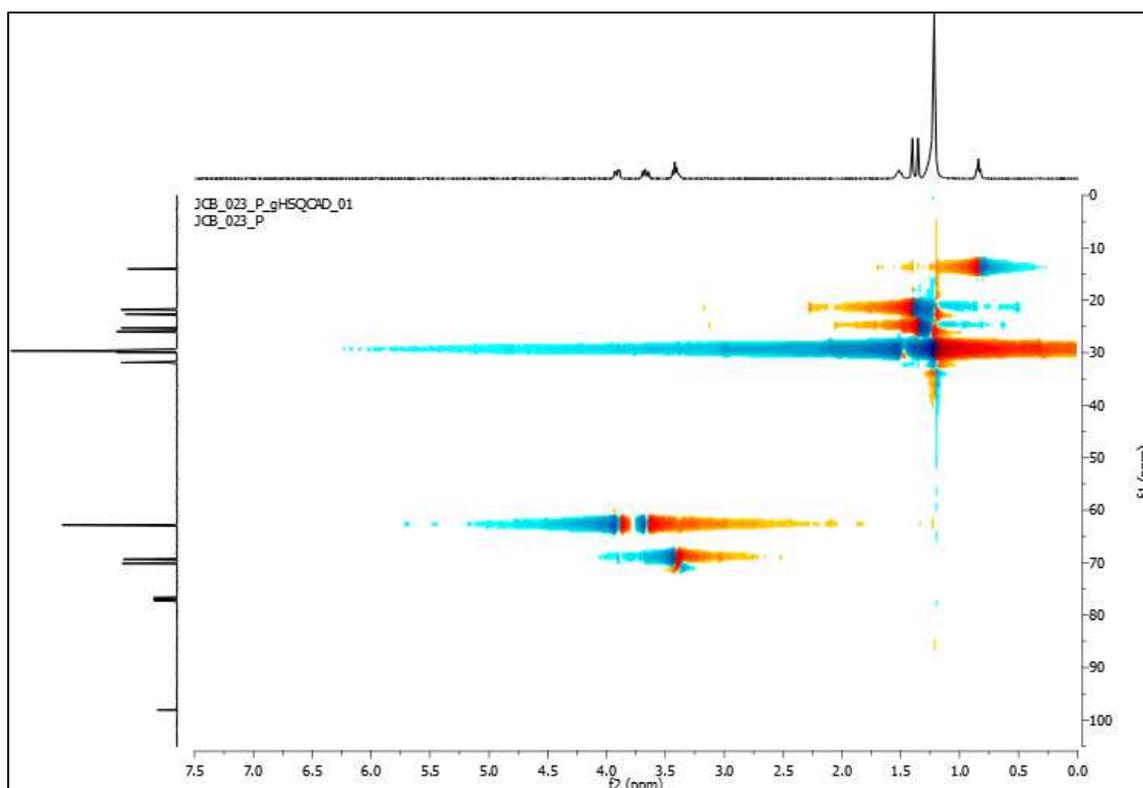
8.8 5-O-((Z)-octadec-9-en)-2,2-dimetil-1,3-dioxano

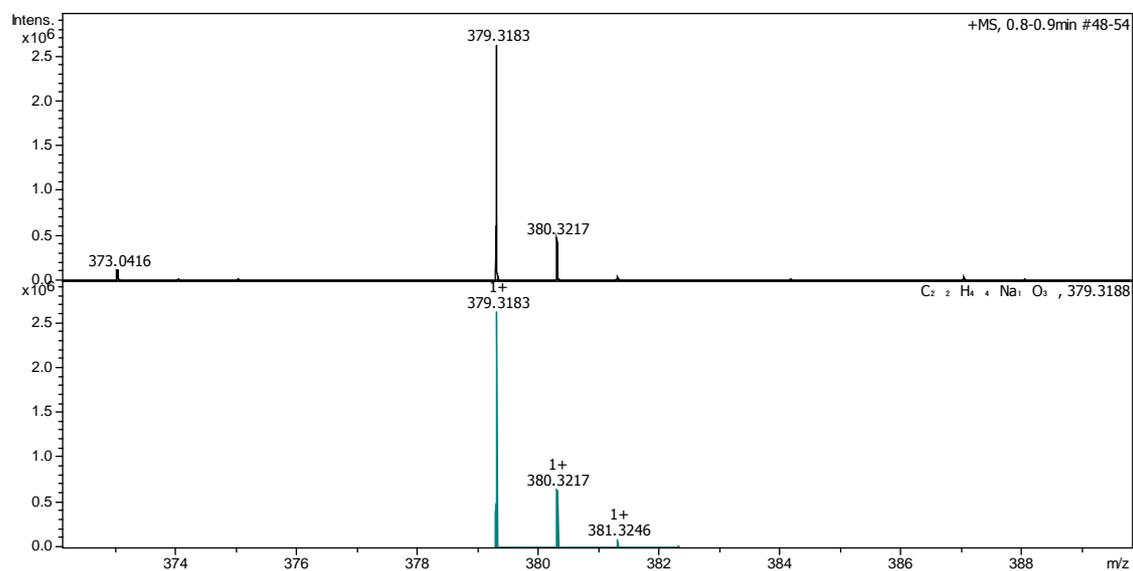
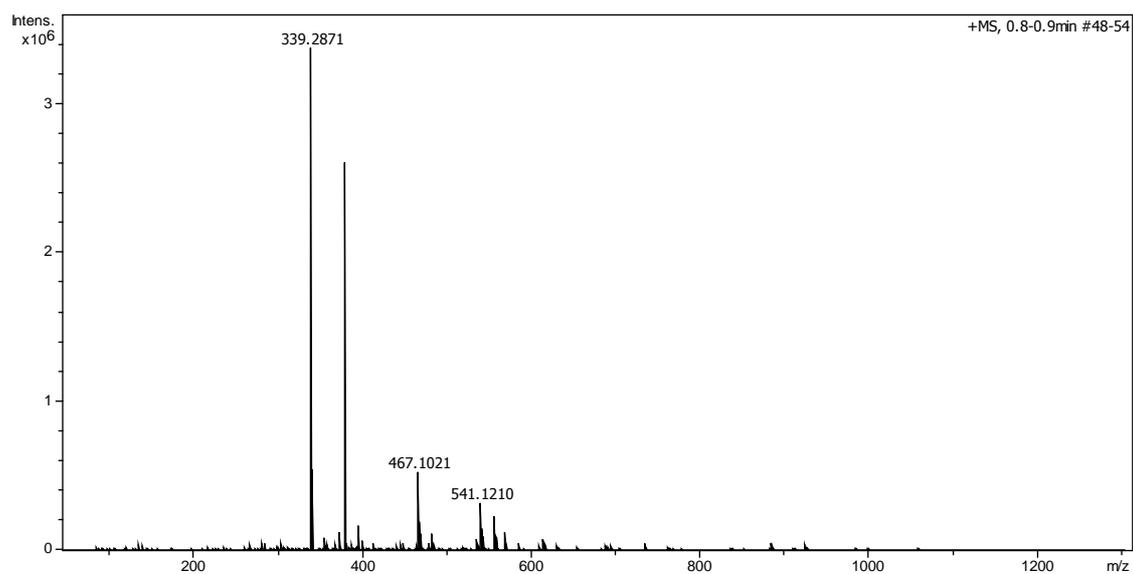




Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
405.3348	405.3339	-2.1	10.0	C ₂₄ H ₄₆ NaO ₃

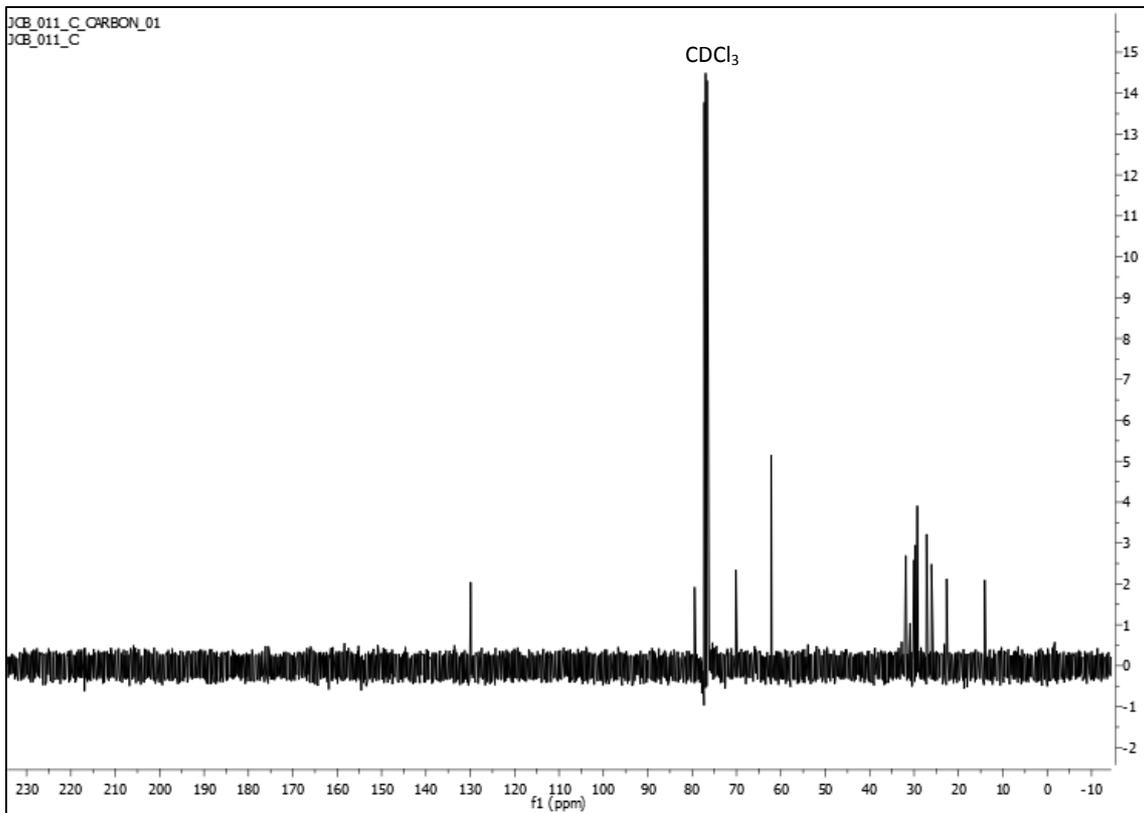
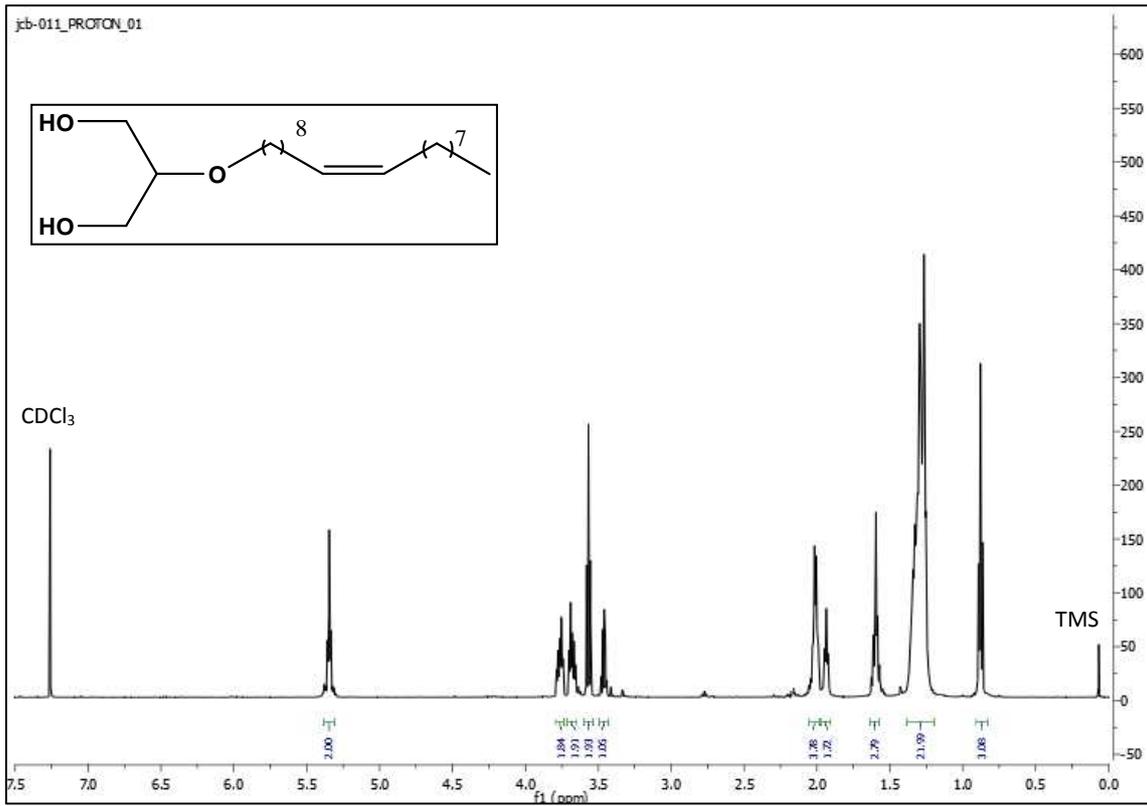
8.9 5-O-(hexadeca)-2,2-dimetil-1,3-dioxano

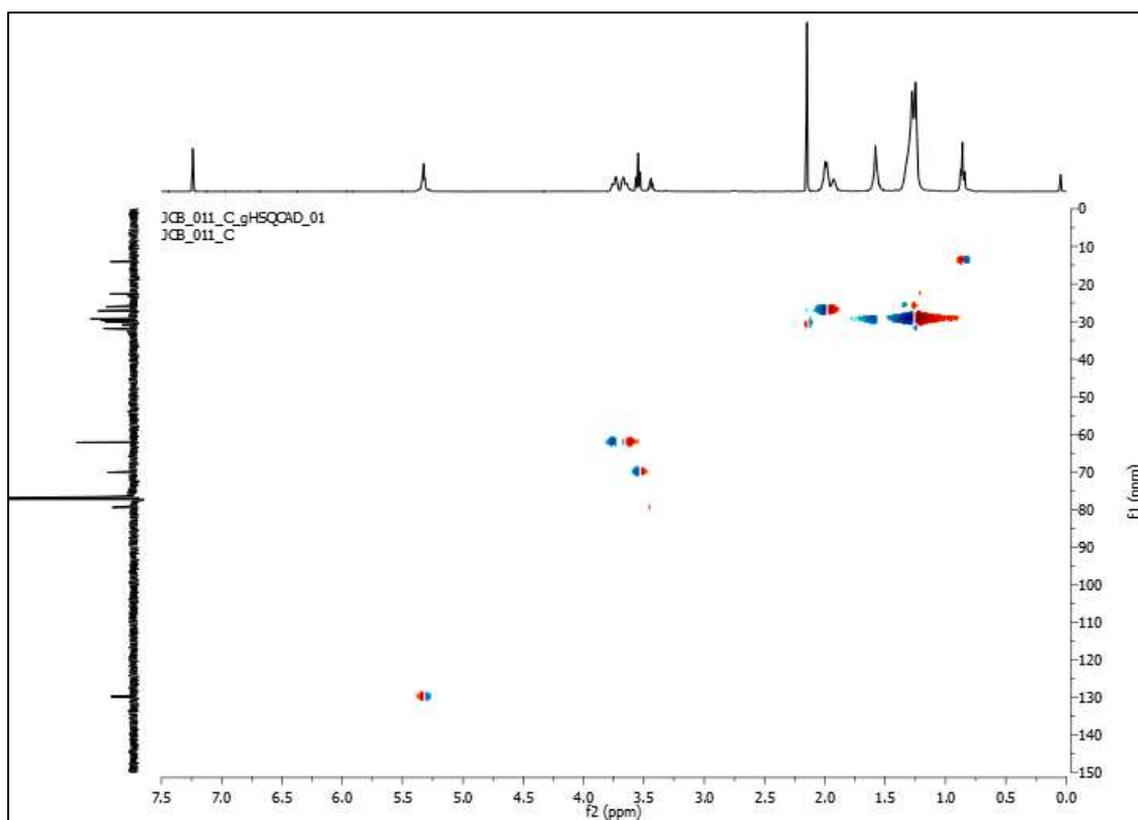




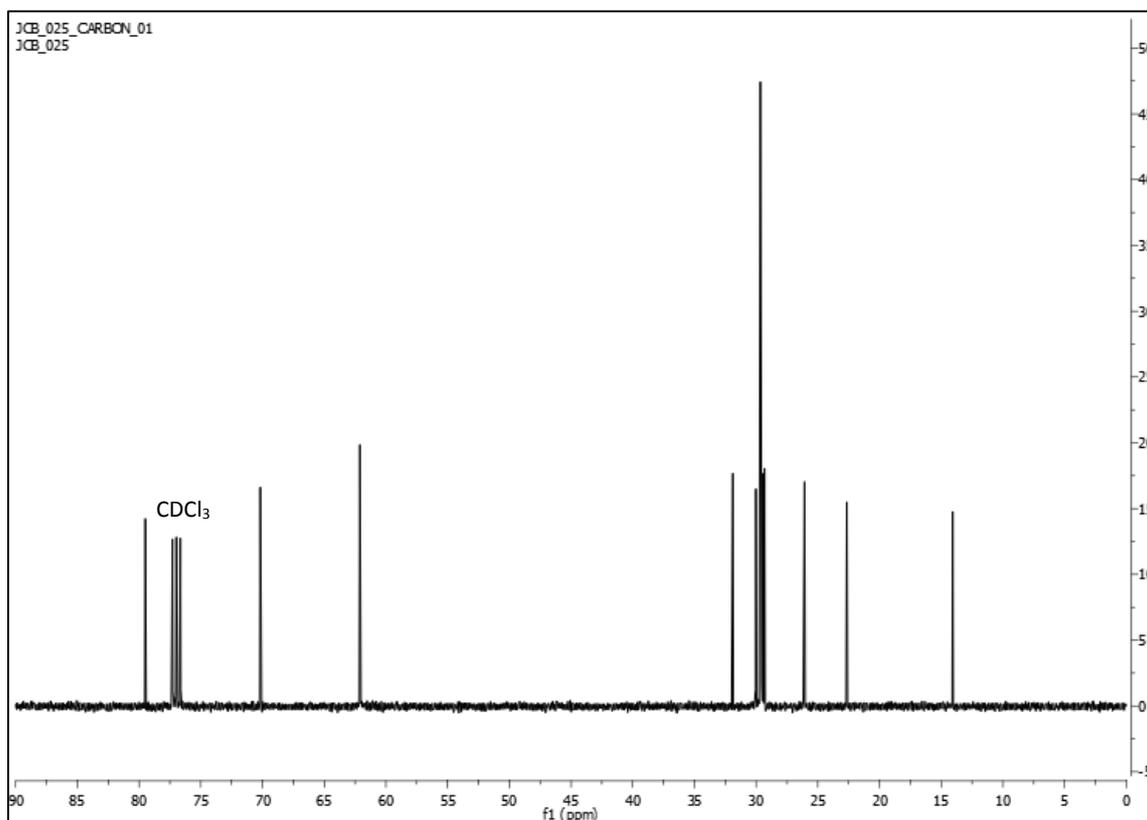
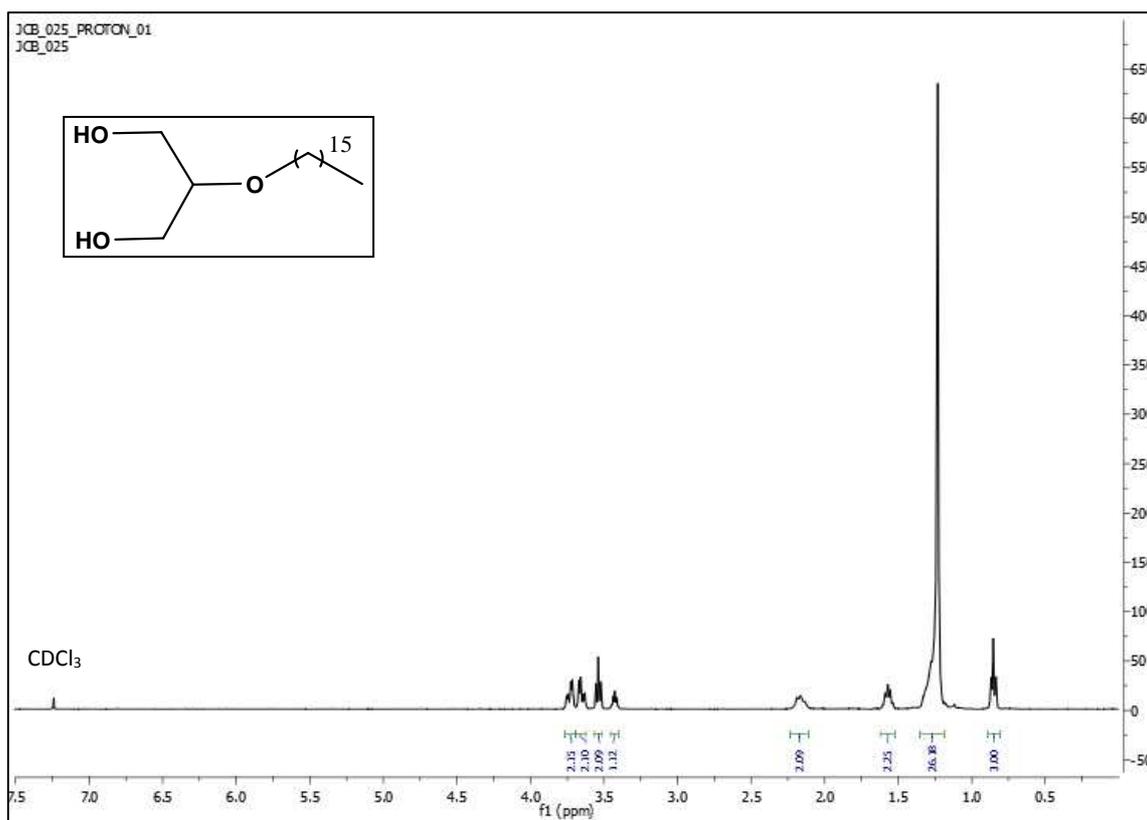
Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
379.3183	379.3183	-0.2	31.6	C ₂₂ H ₄₄ NaO ₃

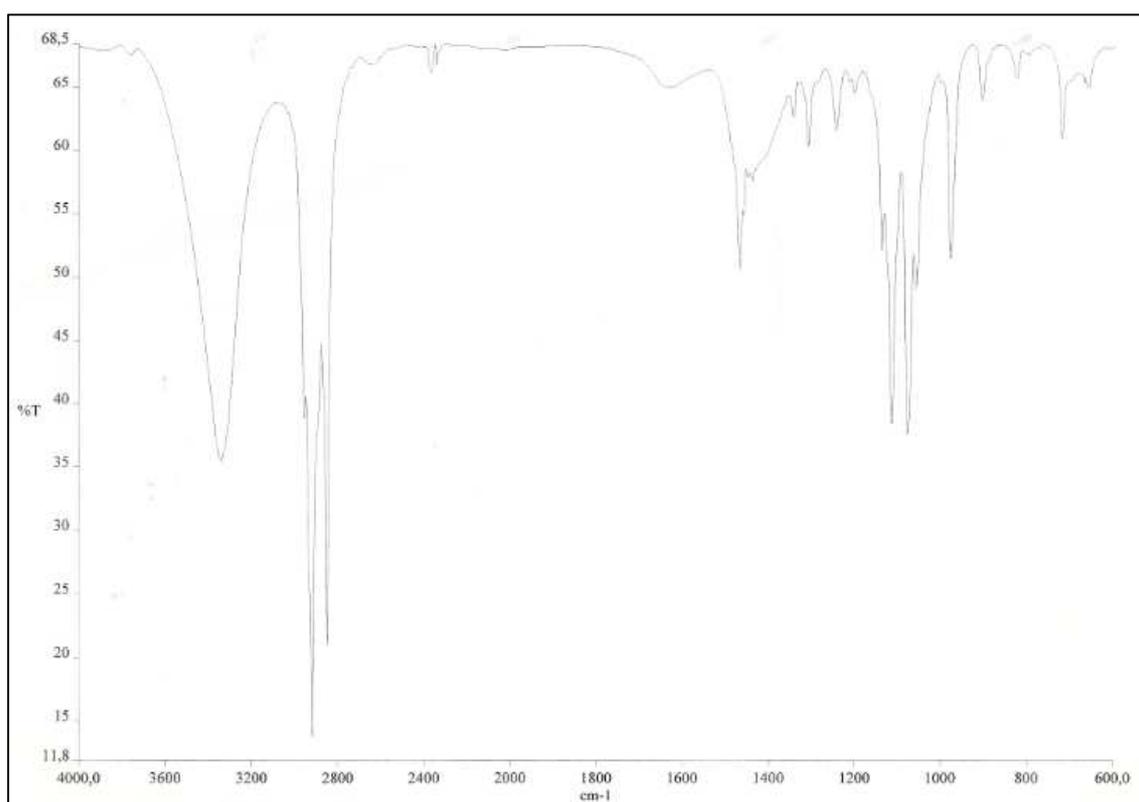
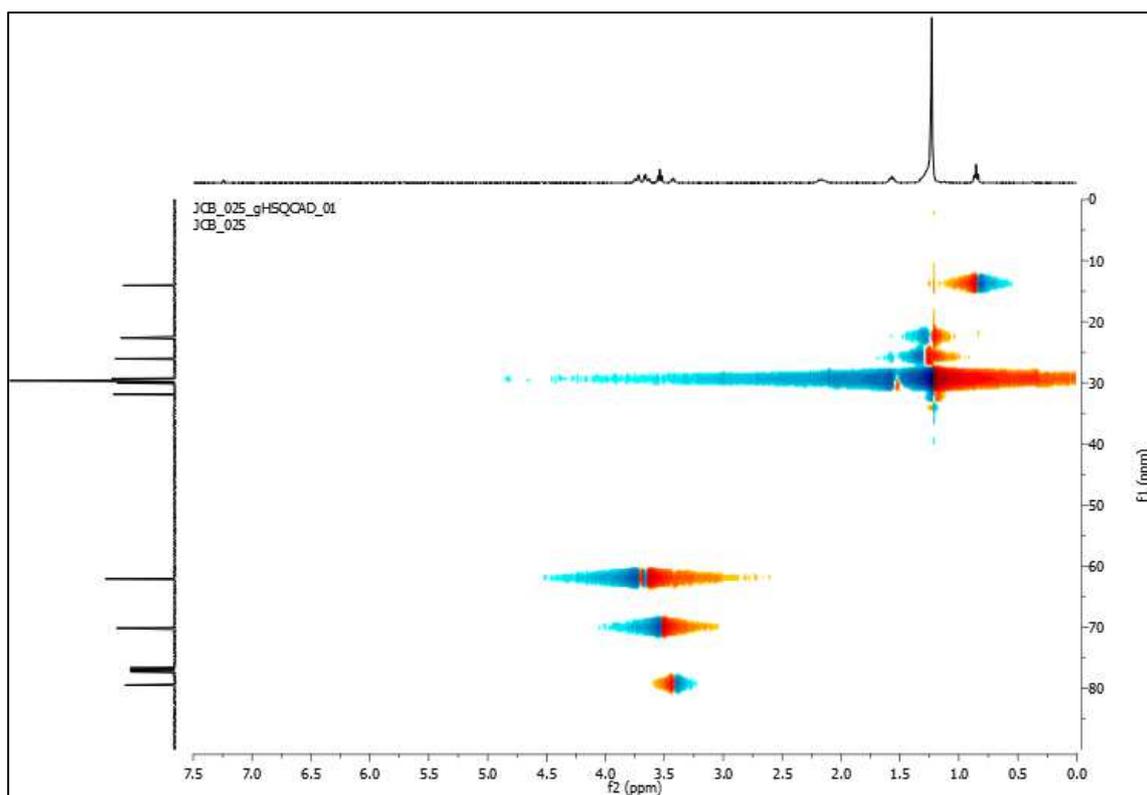
8.10 2-(Z)-Octadec-9-en-propano-1,3-diol

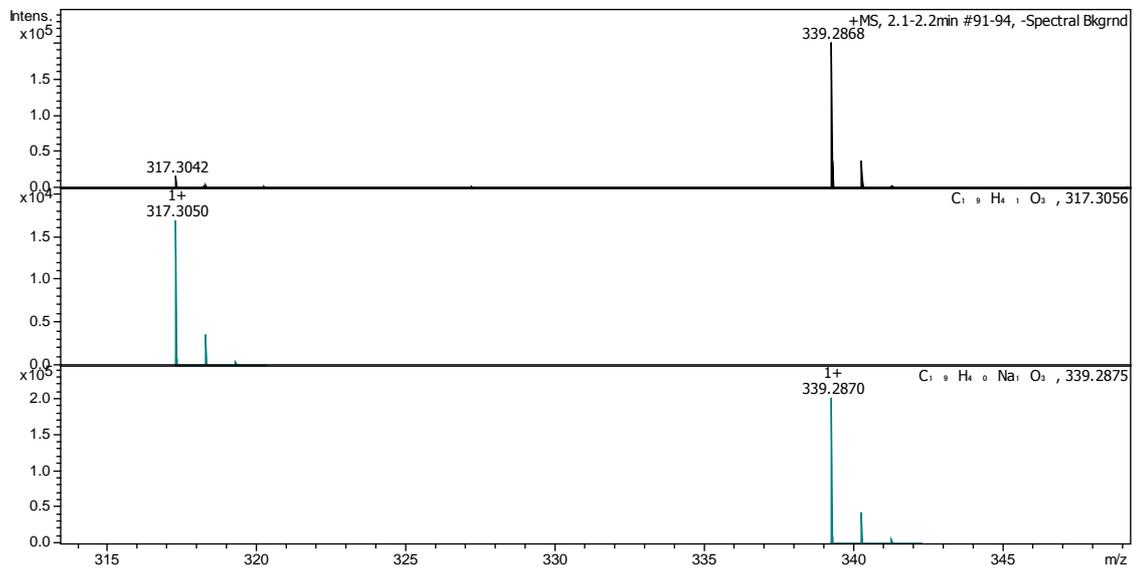
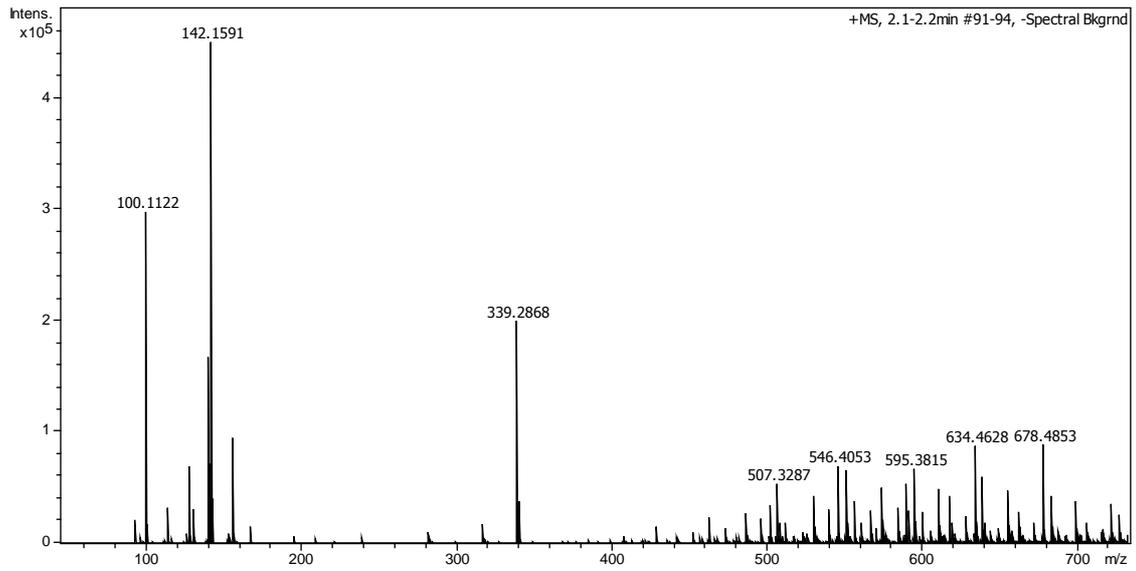




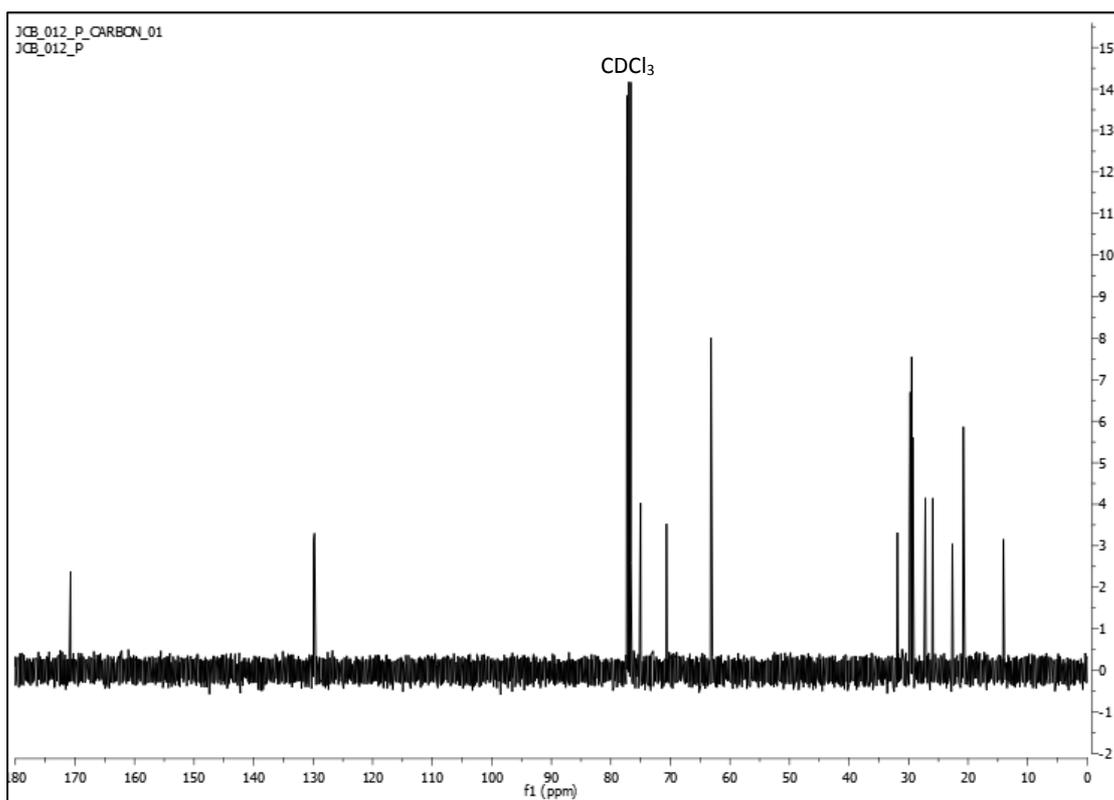
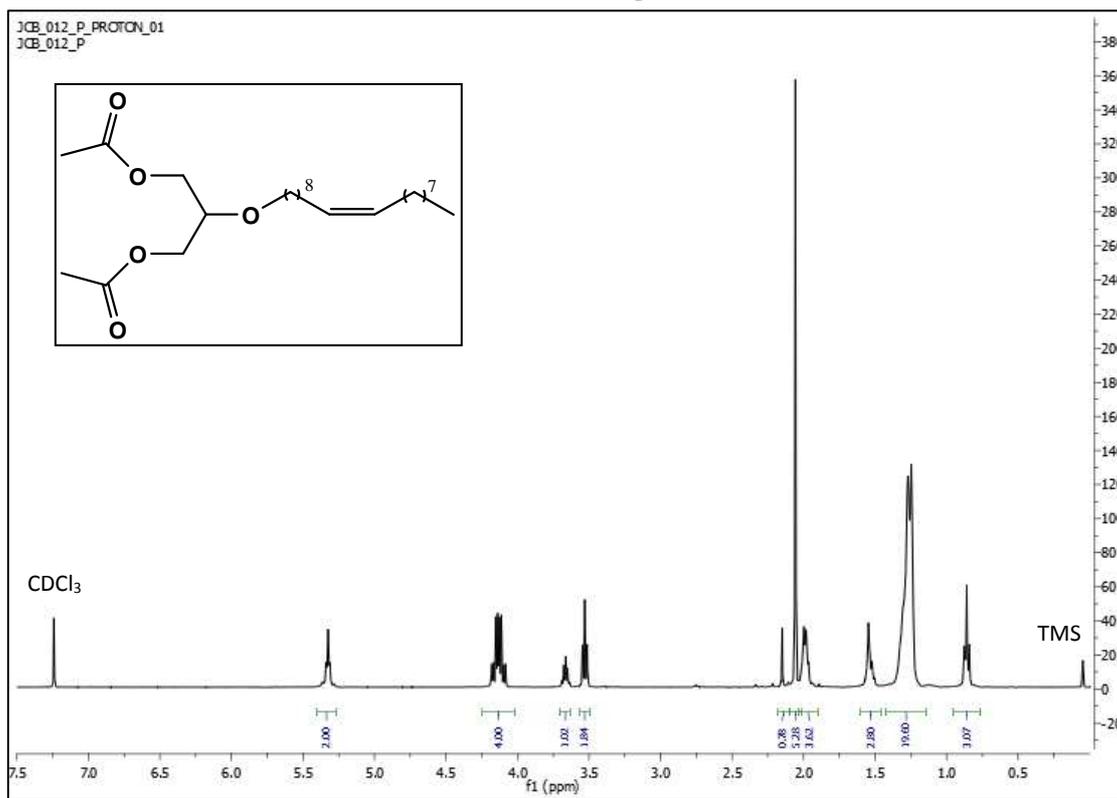
8.11 2-O-hexadeca-propano-1,3-diol

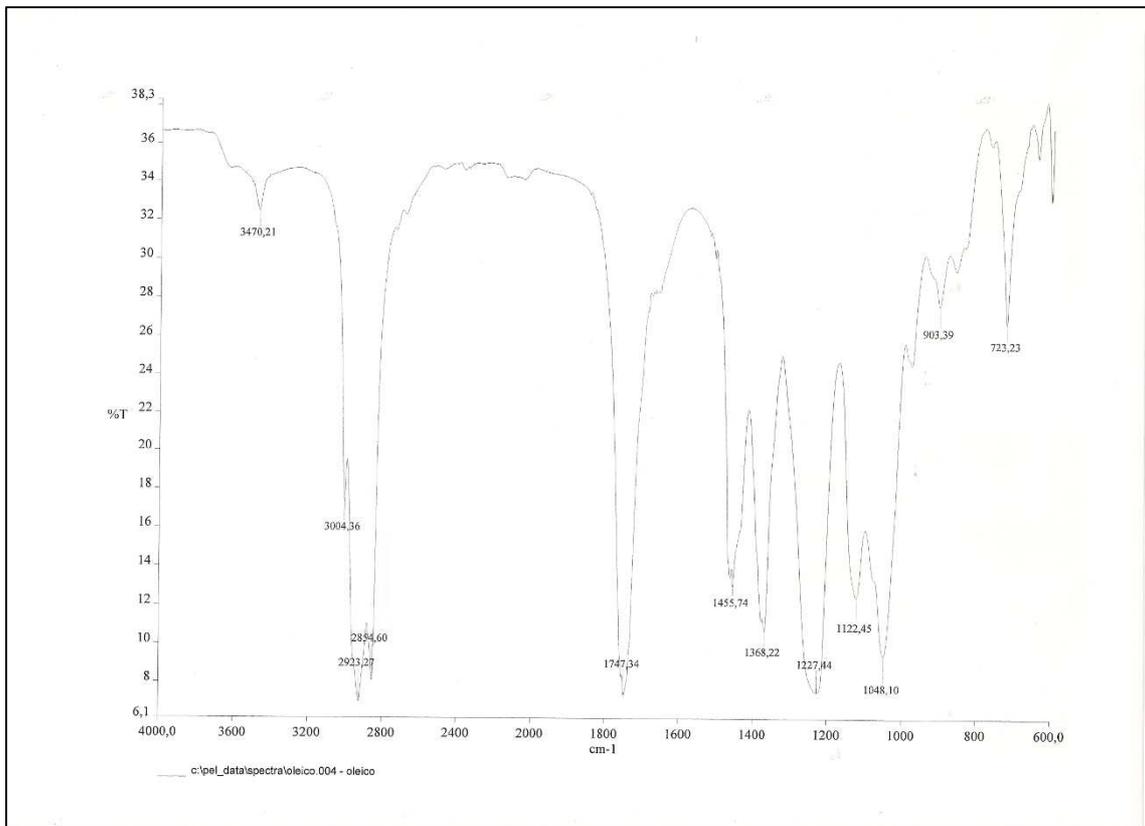
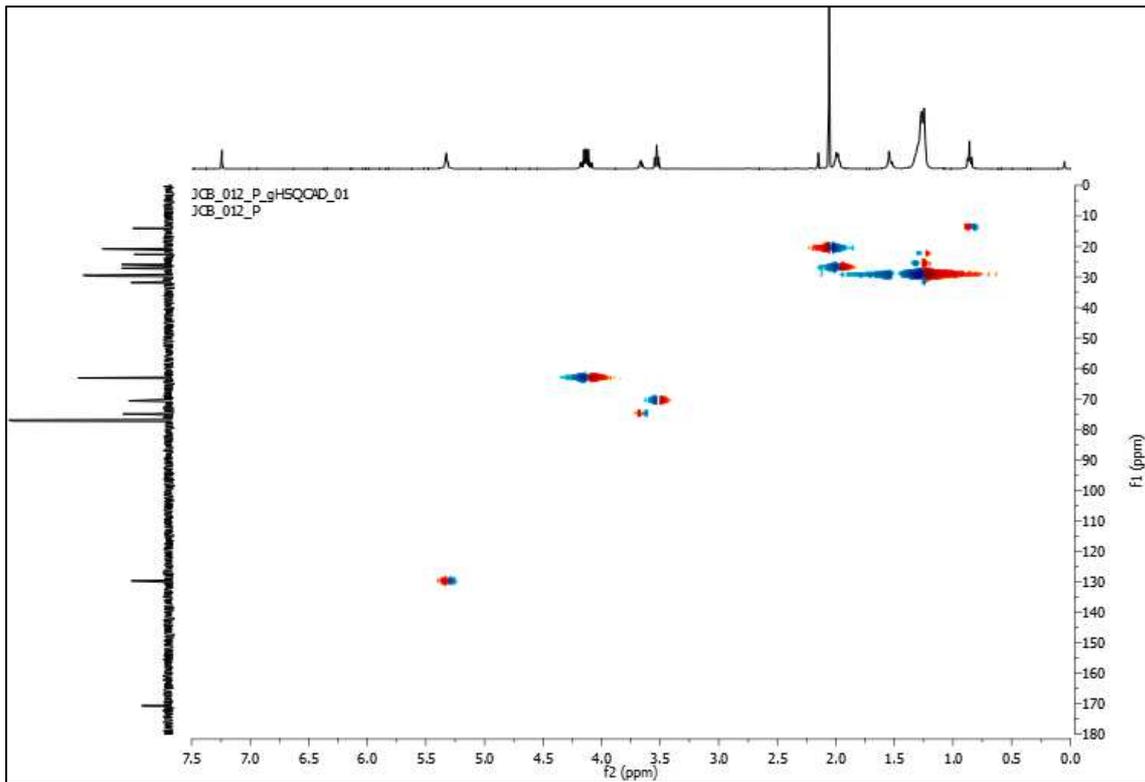


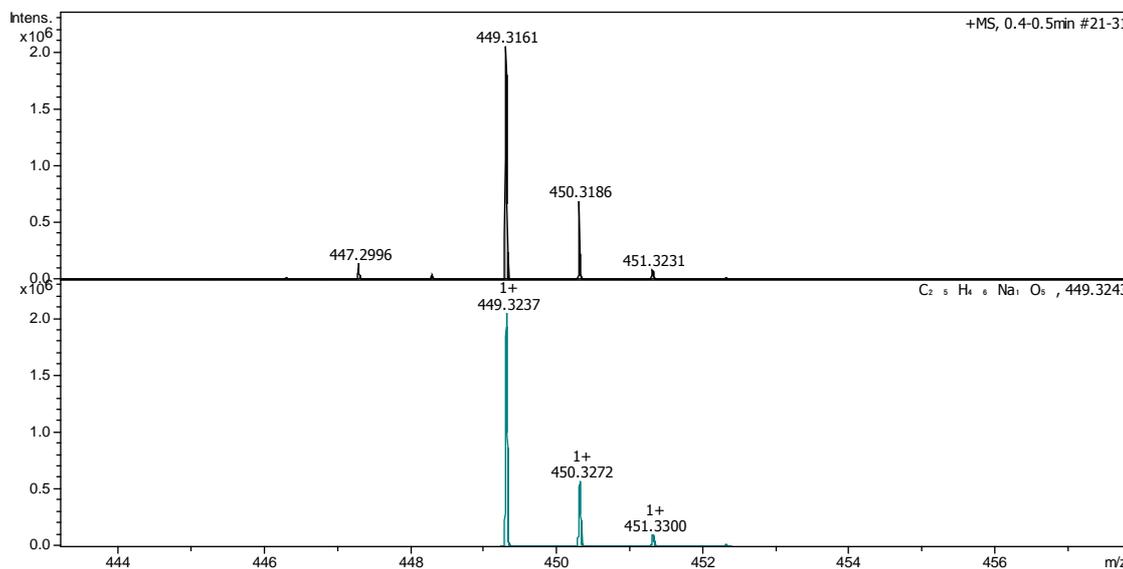
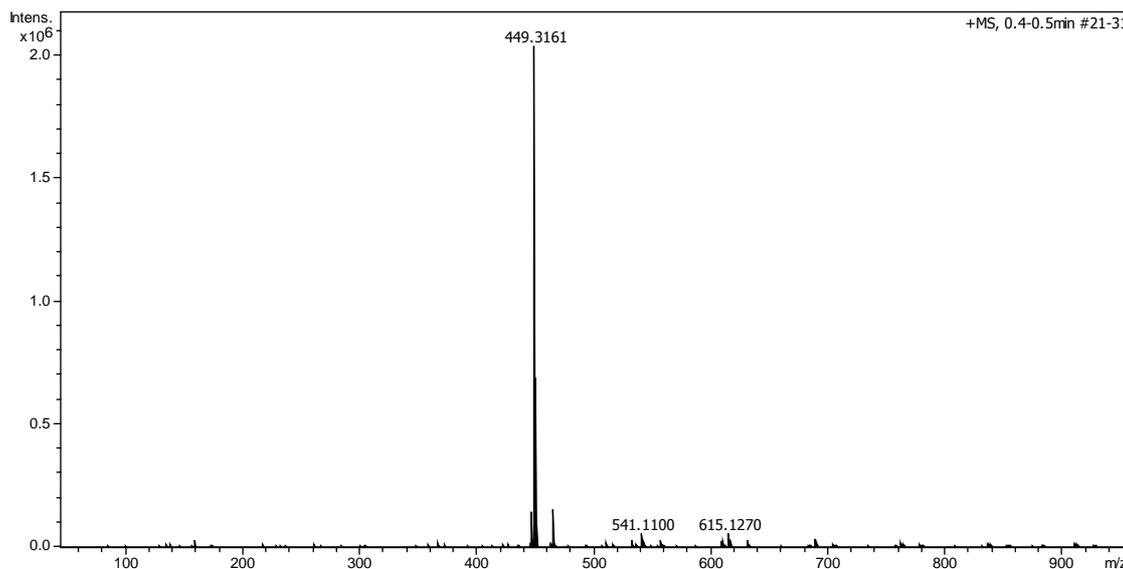




Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
317.3042	317.3050	2.5	22.7	C ₁₉ H ₄₁ O ₃
339.2868	339.2870	0.6	16.4	C ₁₉ H ₄₀ NaO ₃

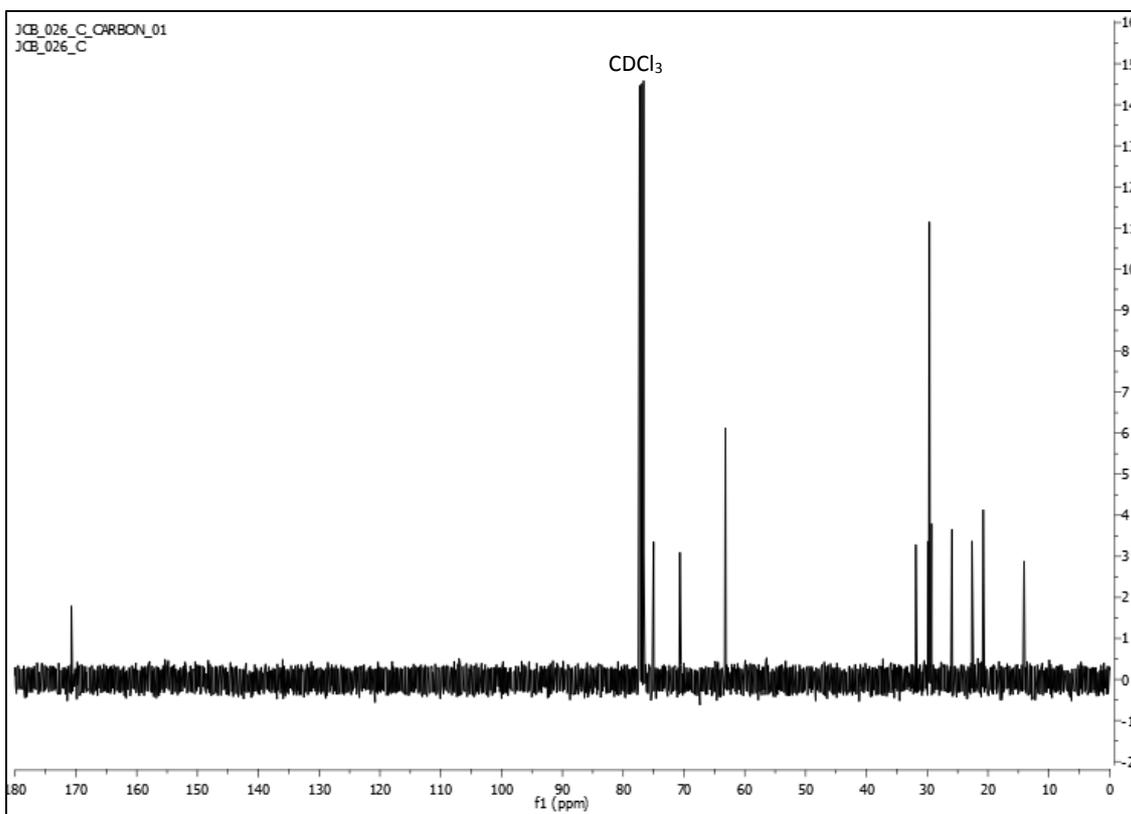
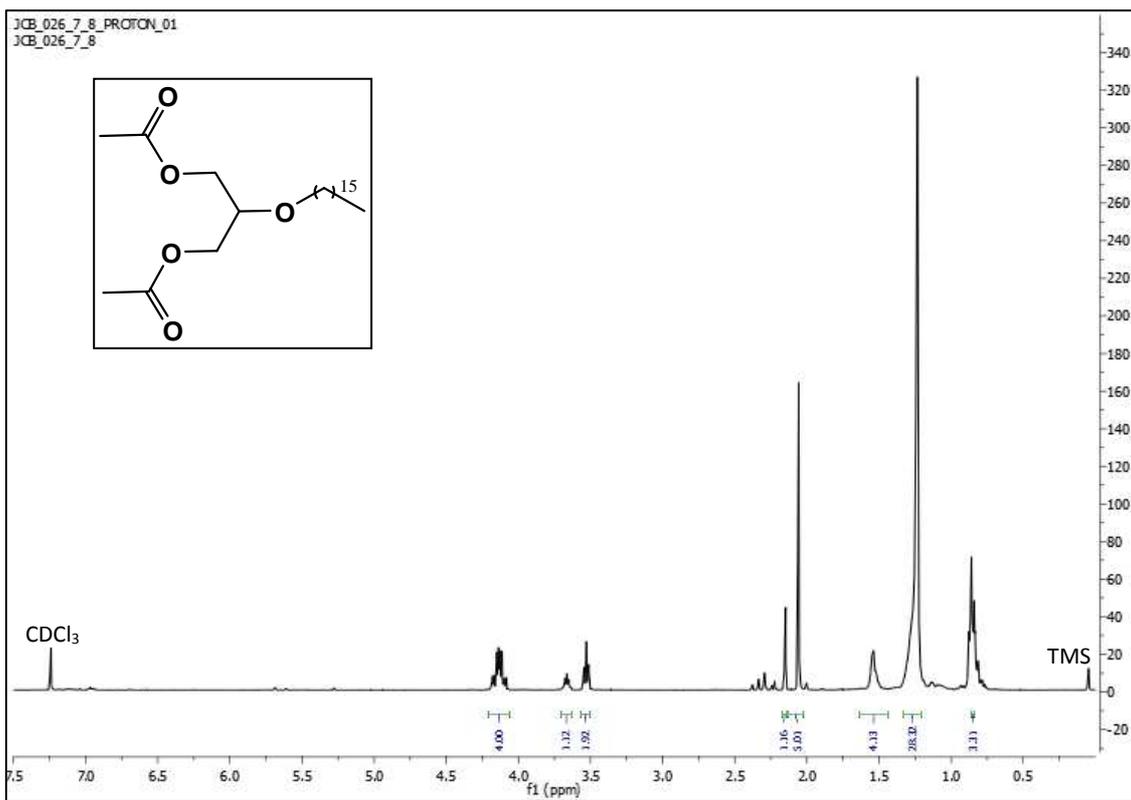
8.12 2-O-(Z)-Octadec-9-en-1,3-diacetil-glicerol

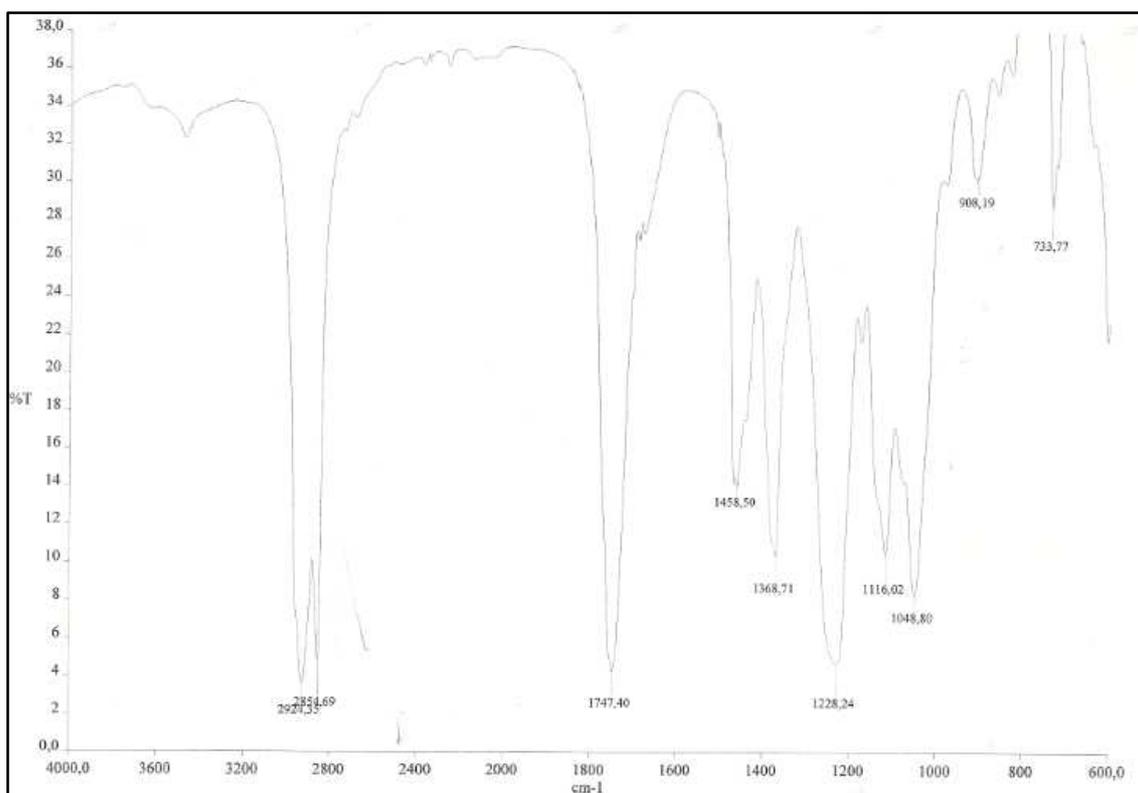
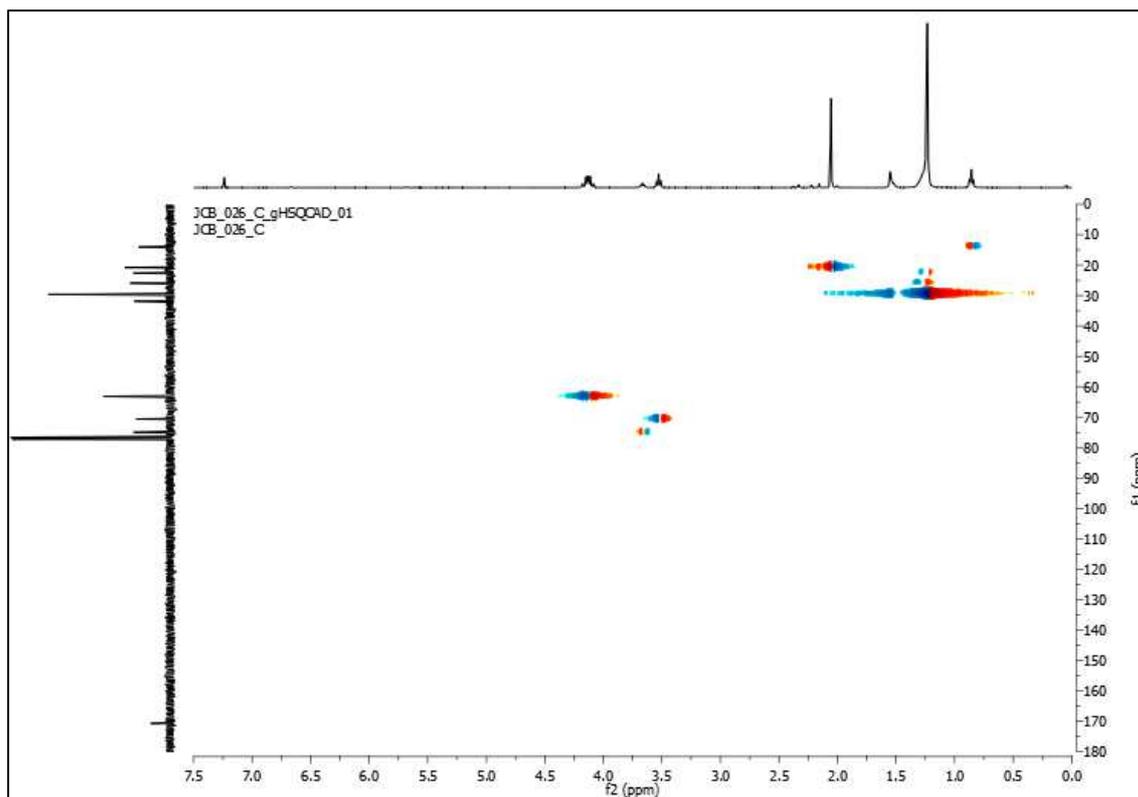


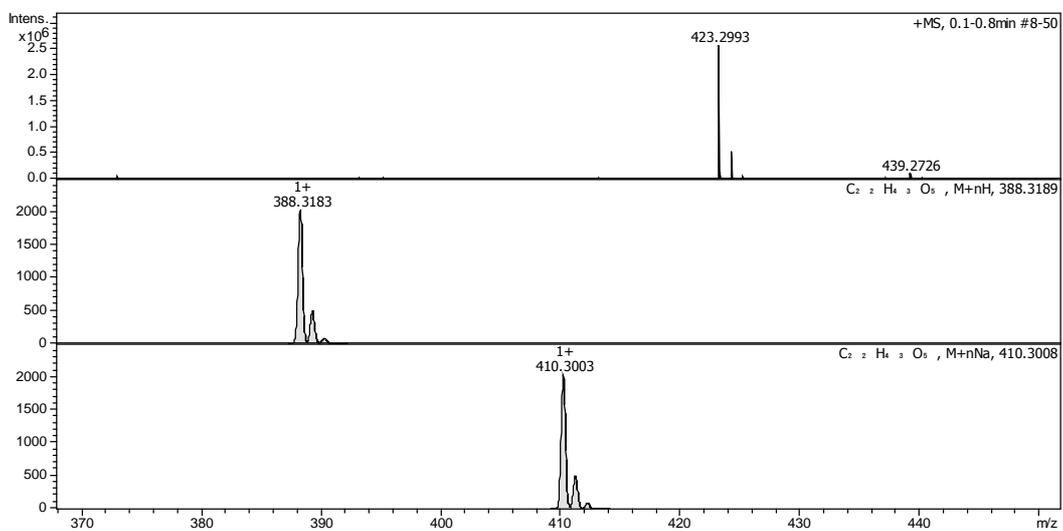
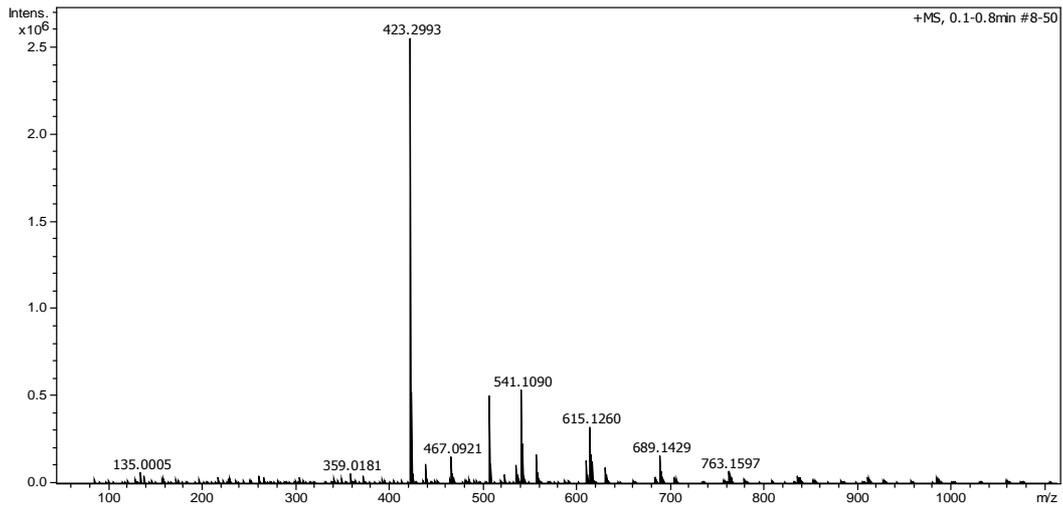


Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
449.3161	449.3237	17.0	30.3	C ₂₅ H ₄₆ NaO ₅

8.13 2-O-hexadecano-1,3-diacetil-glicerol

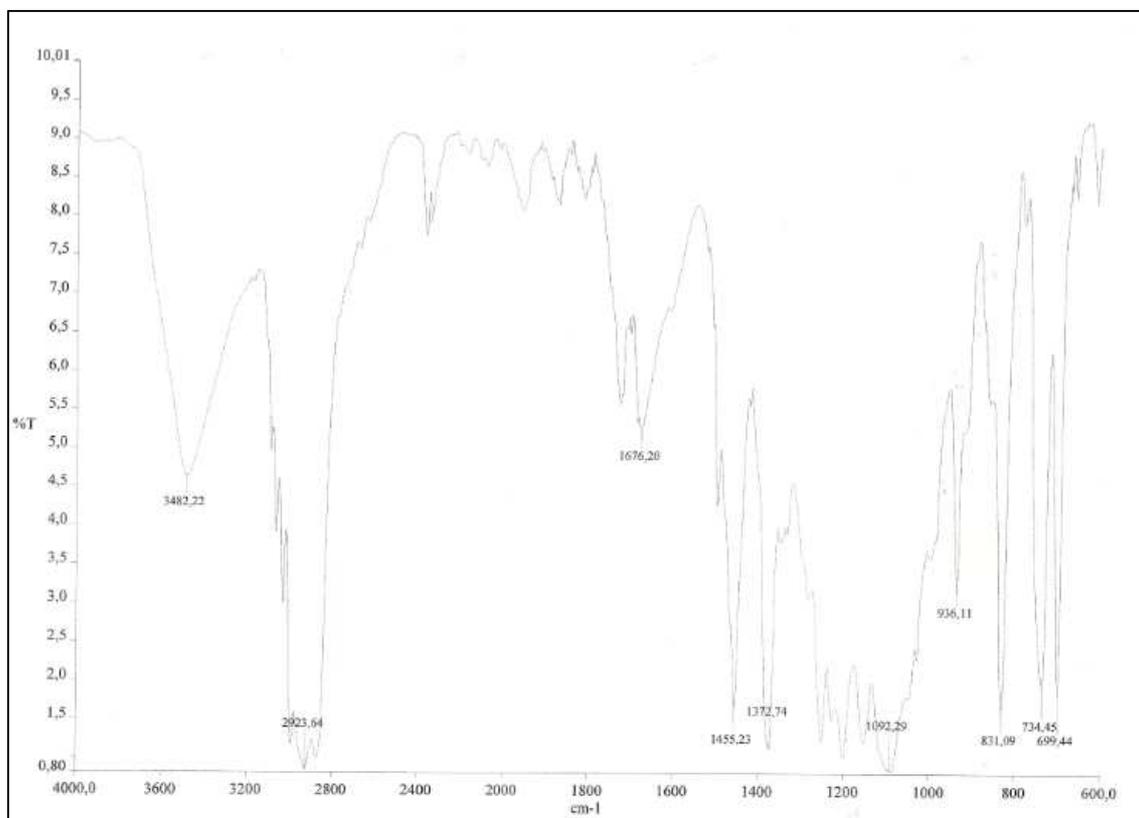
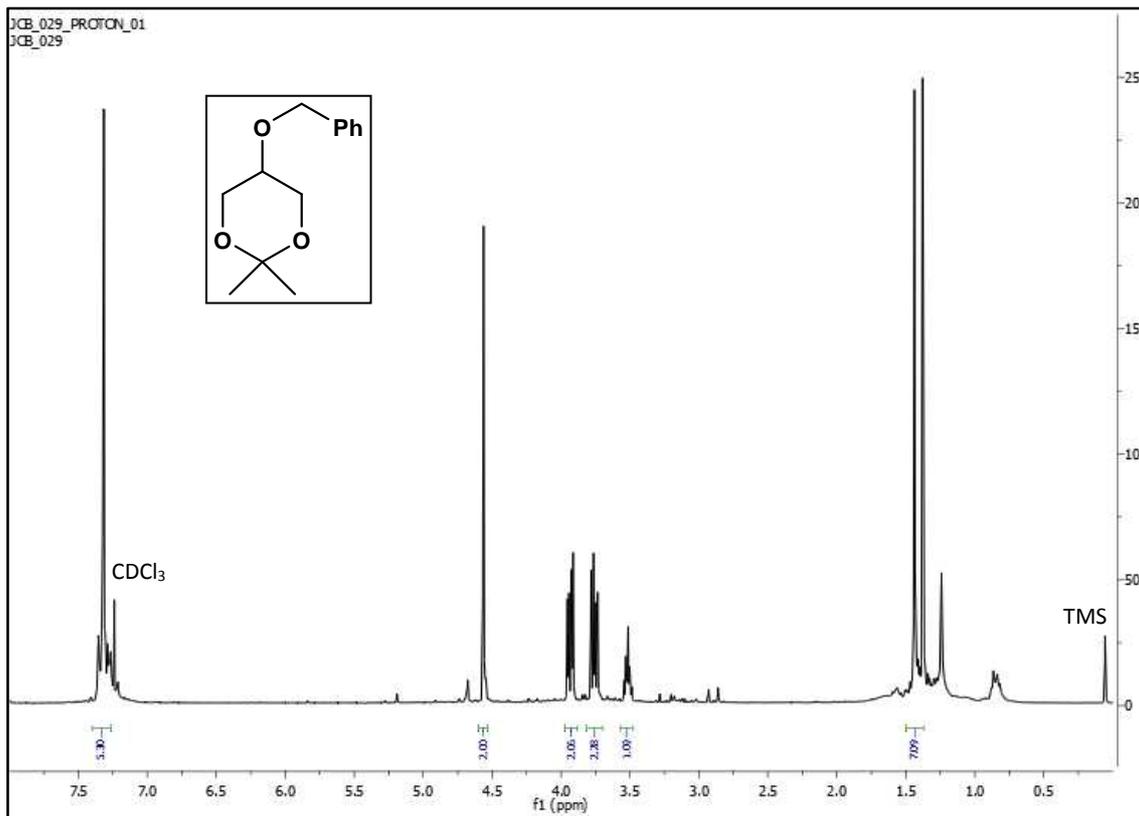


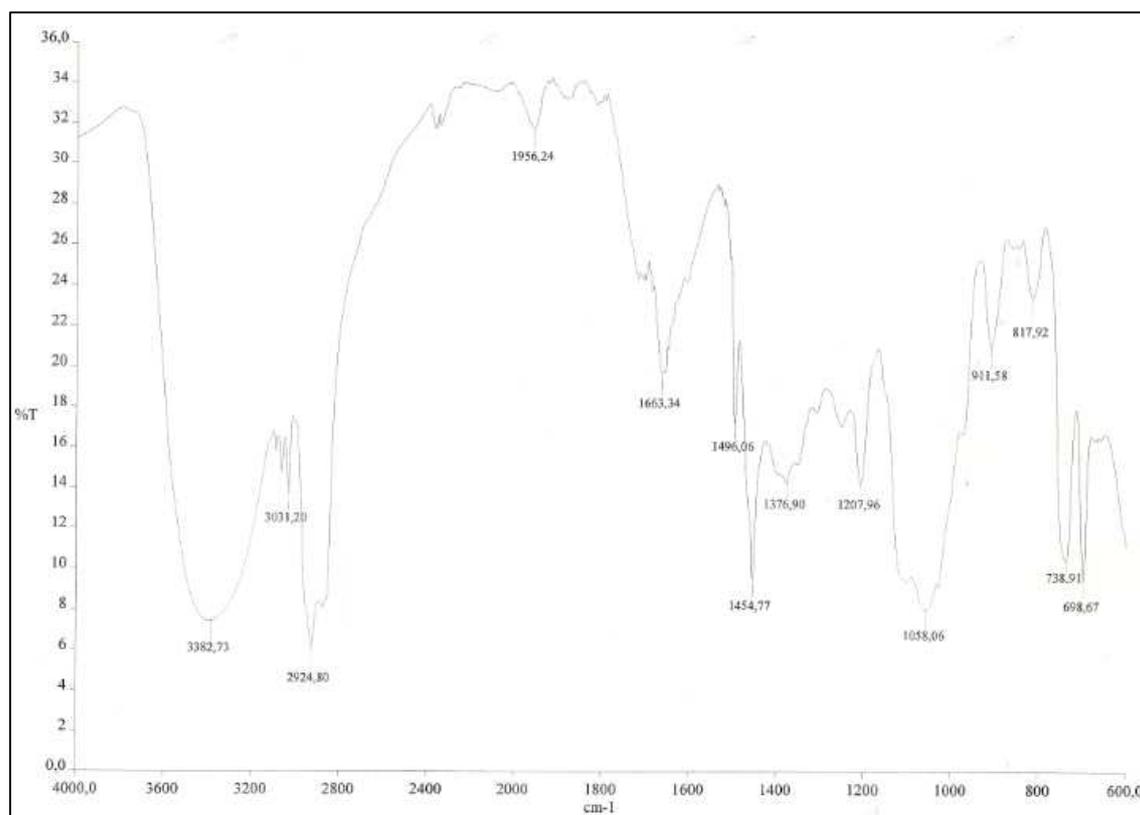
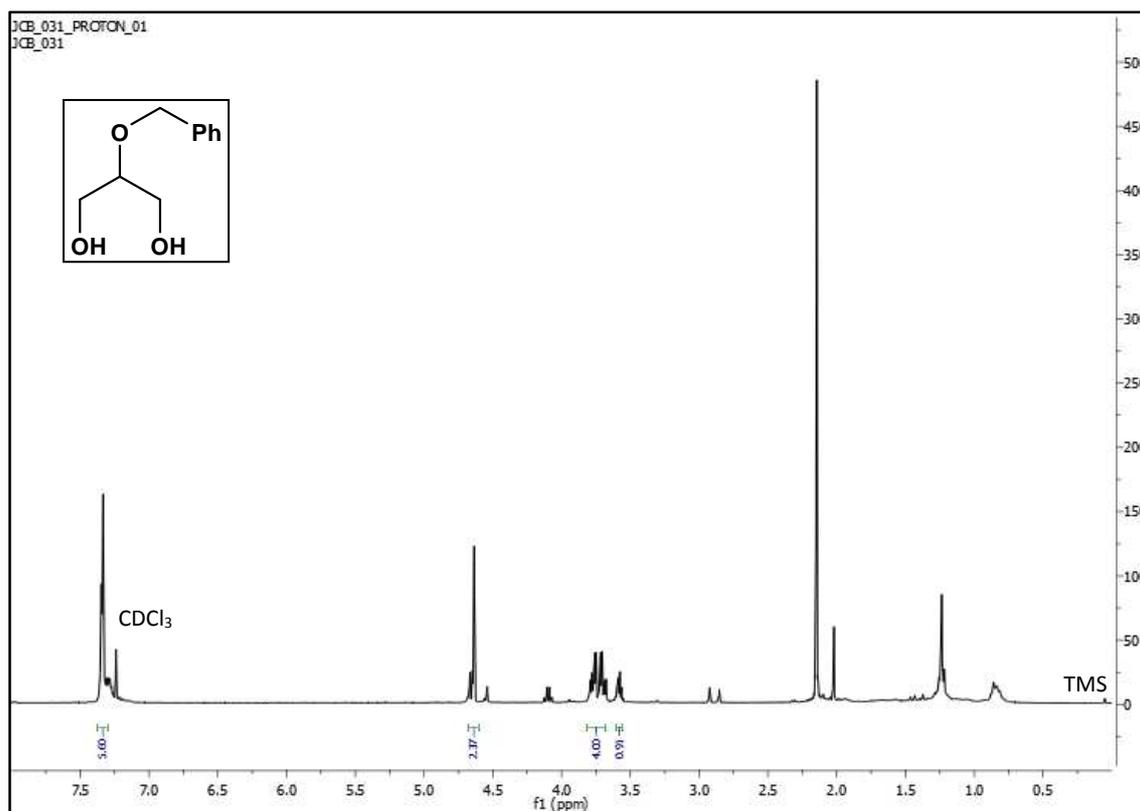


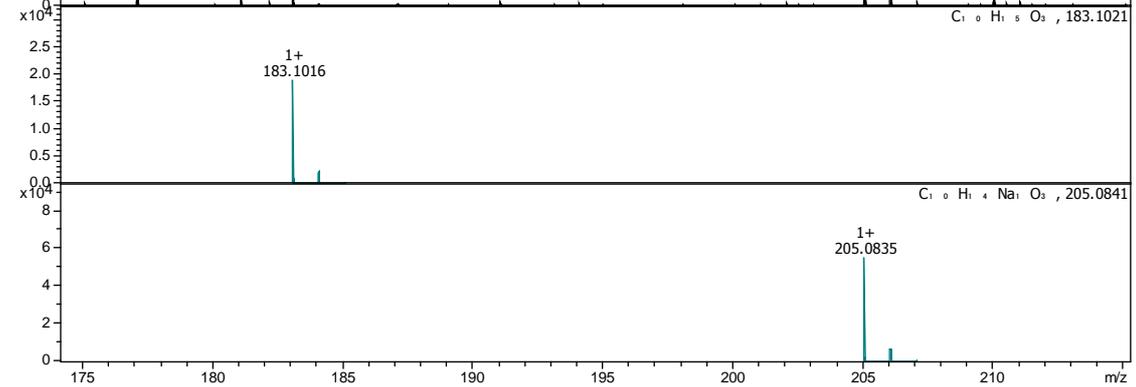
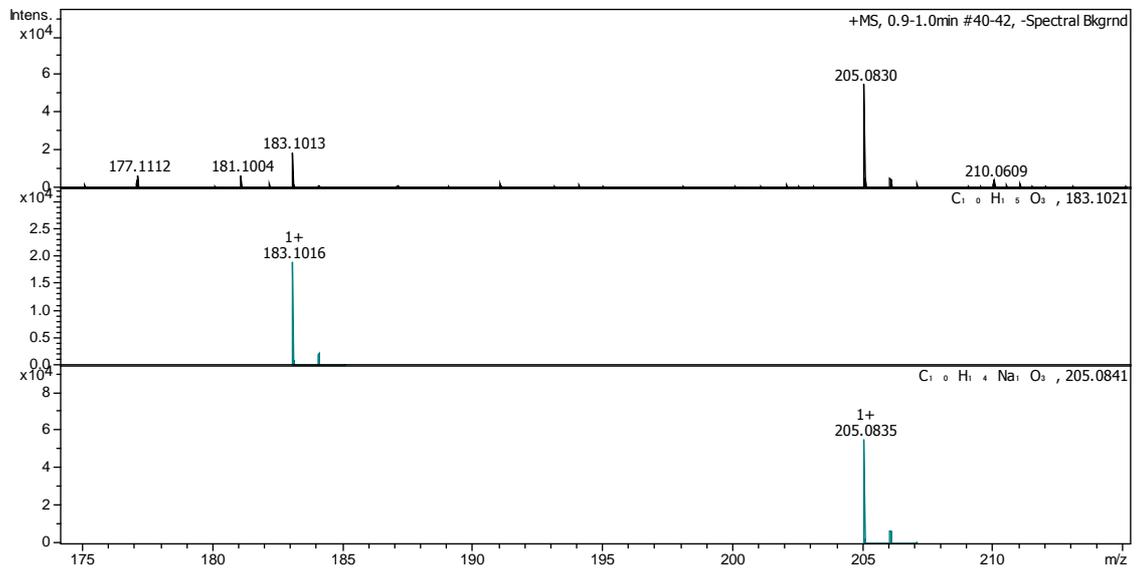
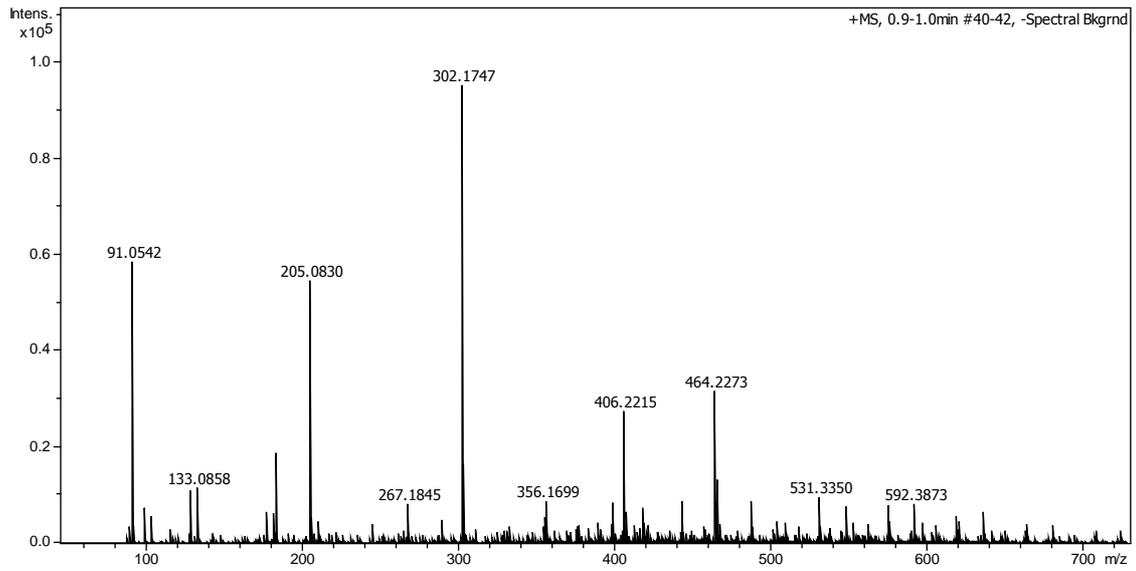


Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
423.2993	423.3006	3.1	52.2	C27H39N2O2
	423.2979	-3.3	46.2	C23H35N8
	423.3011	4.2	10.2	C12H35N14O3
	423.2982	-2.6	41.0	C25H40N2NaO2
507.3181	507.3177	-0.8	44.9	C26H43N4O6
	507.3190	1.9	56.2	C27H39N8O2
	507.3164	-3.4	34.1	C25H47O10
	507.3164	-3.4	44.1	C23H35N14
	507.3193	2.4	57.2	C29H44N2NaO4
	507.3166	-2.9	44.9	C25H40N8NaO2

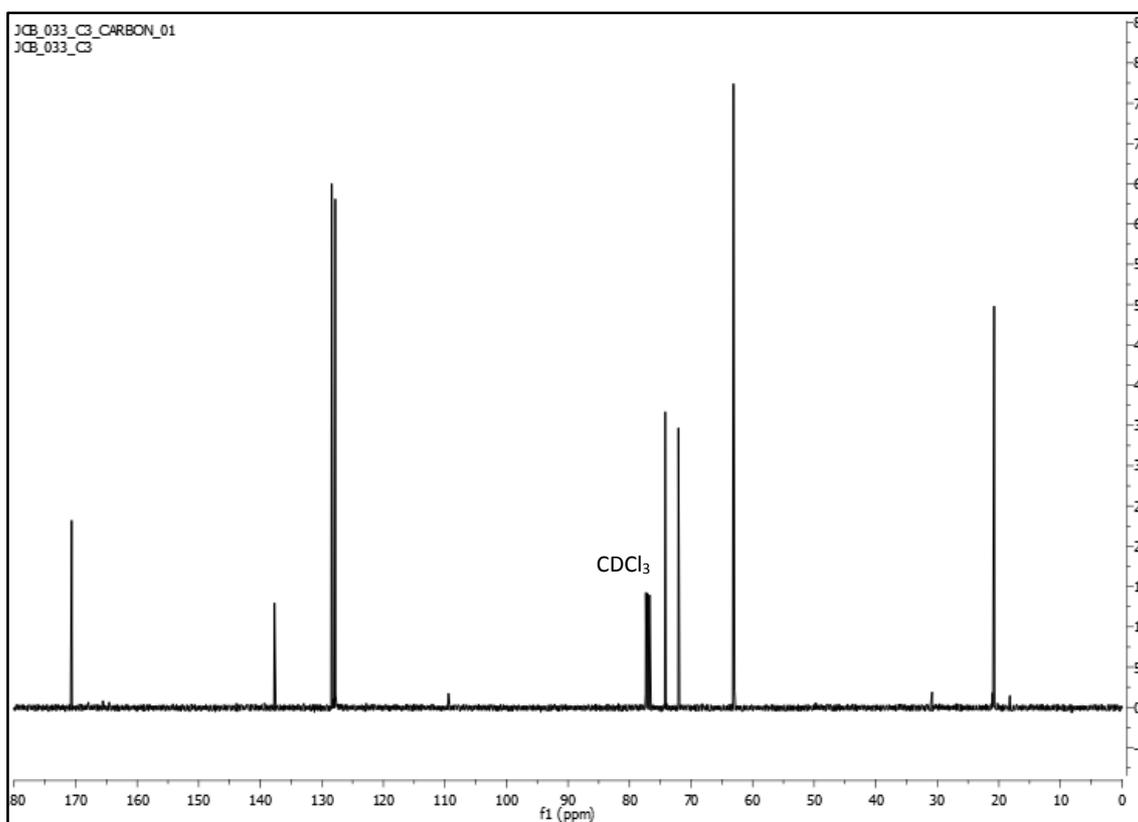
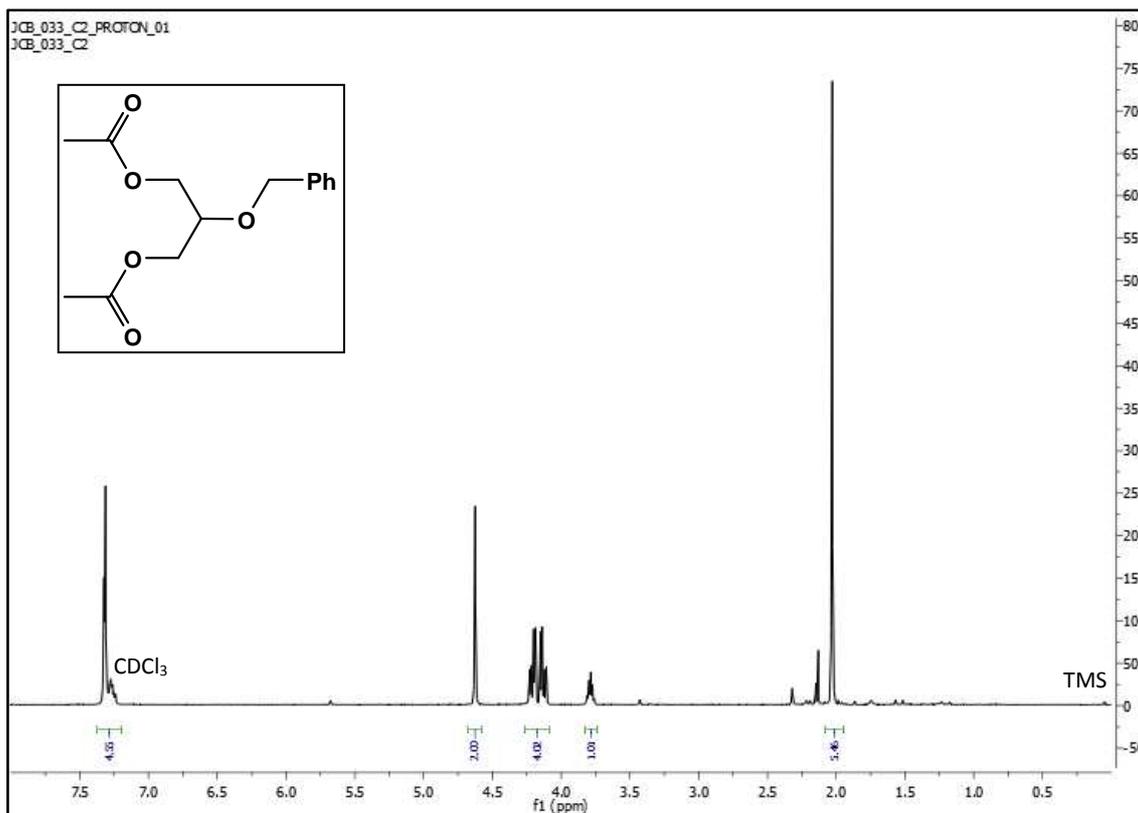
8.14 5-(benciloxi)-2,2-dimetil-1,3-dioxano

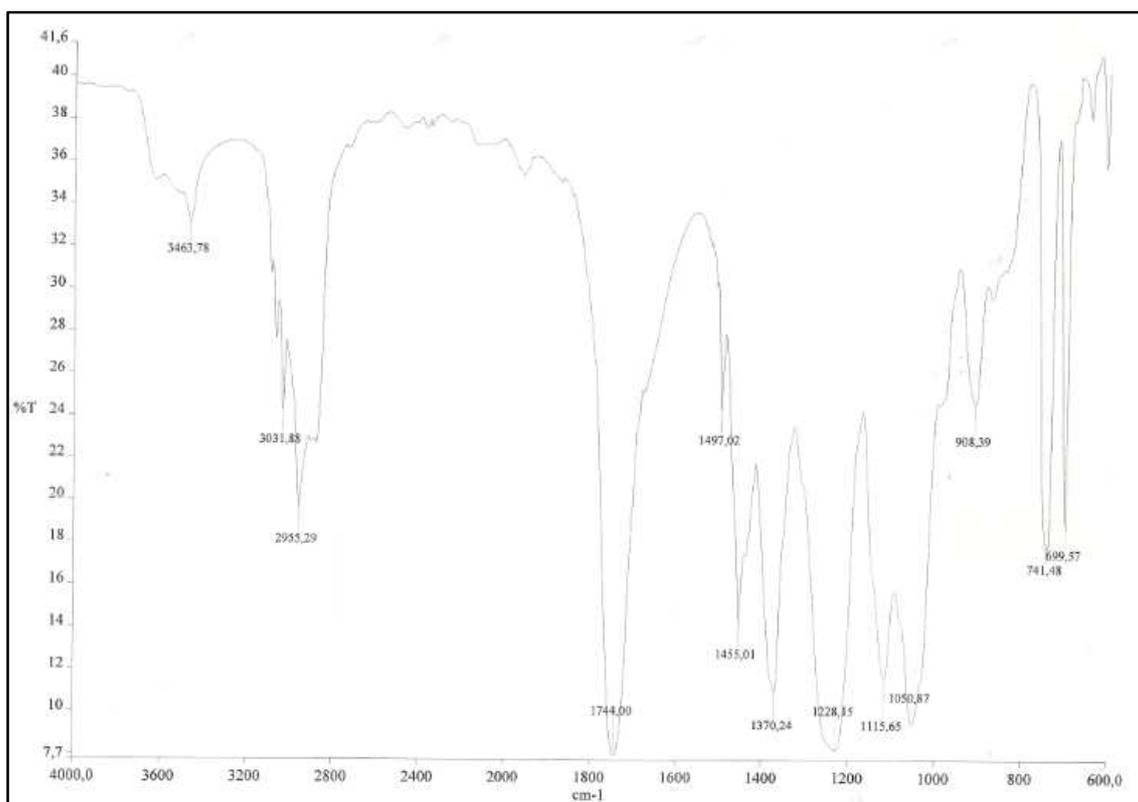
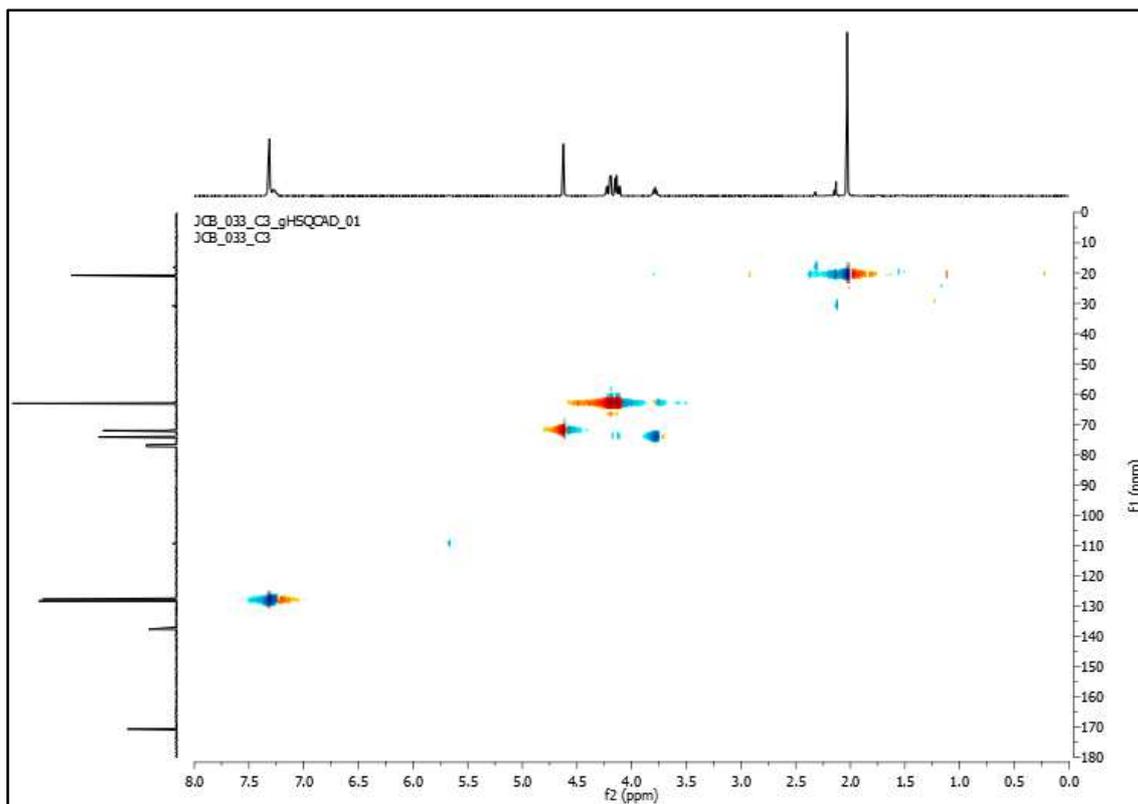


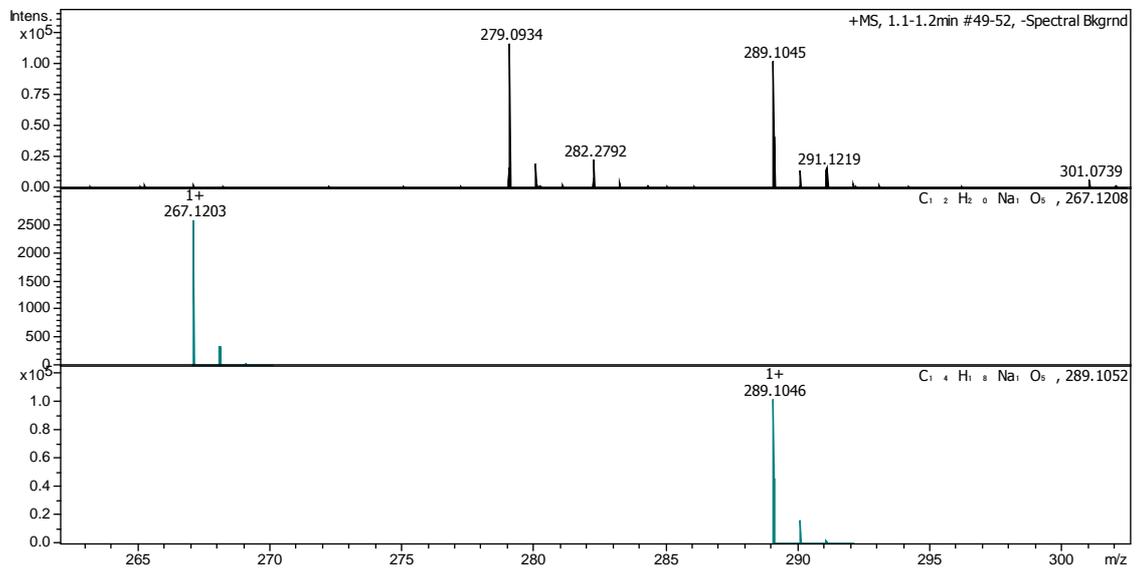
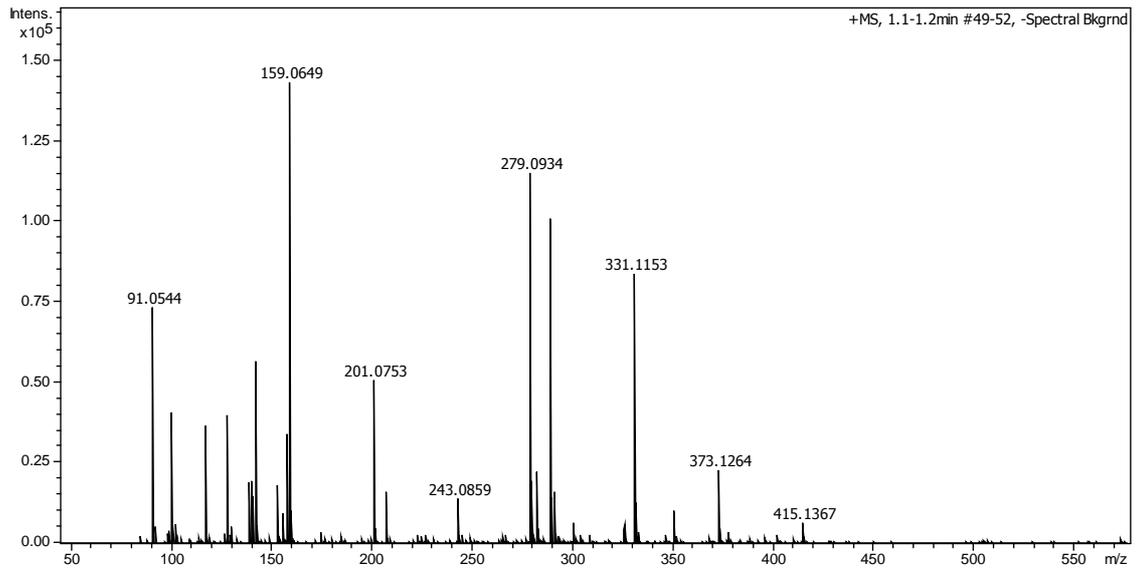
8.15 2-(benziloxi)-propano-1,3-diol



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
183.1013	183.1016	1.5	41.0	$C_{10}H_{15}O_3$
205.0830	205.0835	2.4	8.7	$C_{10}H_{14}NaO_3$

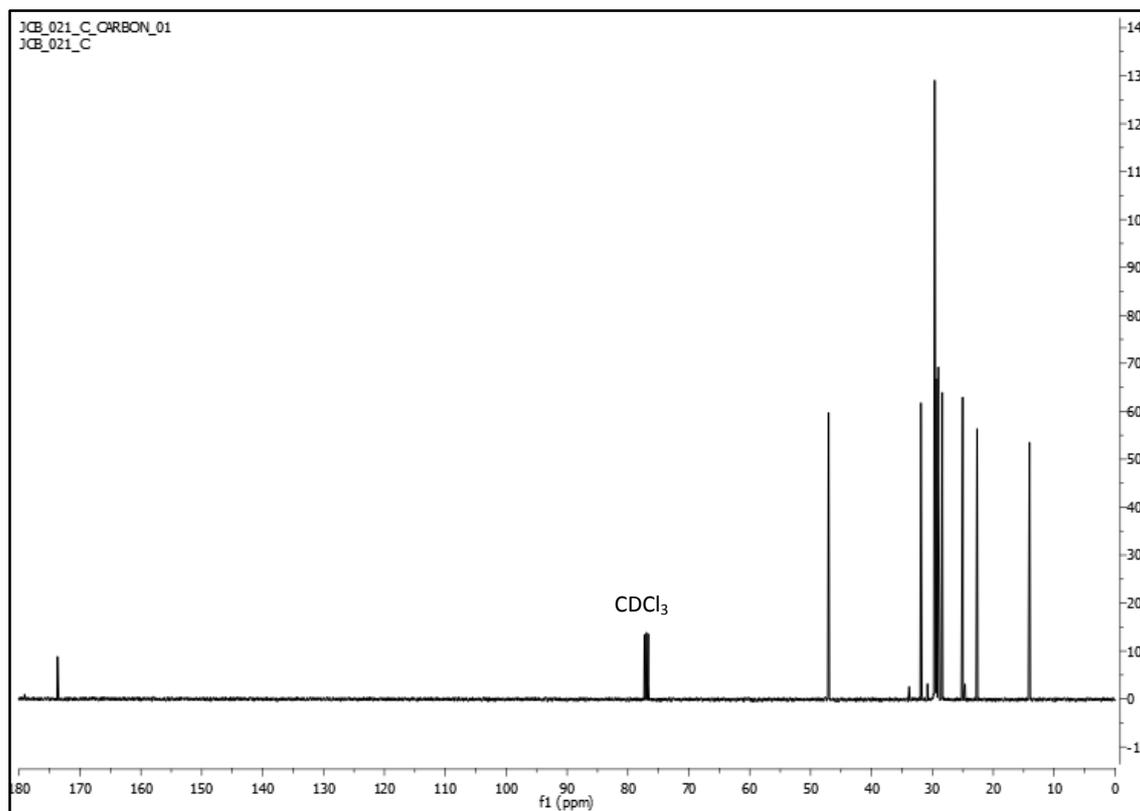
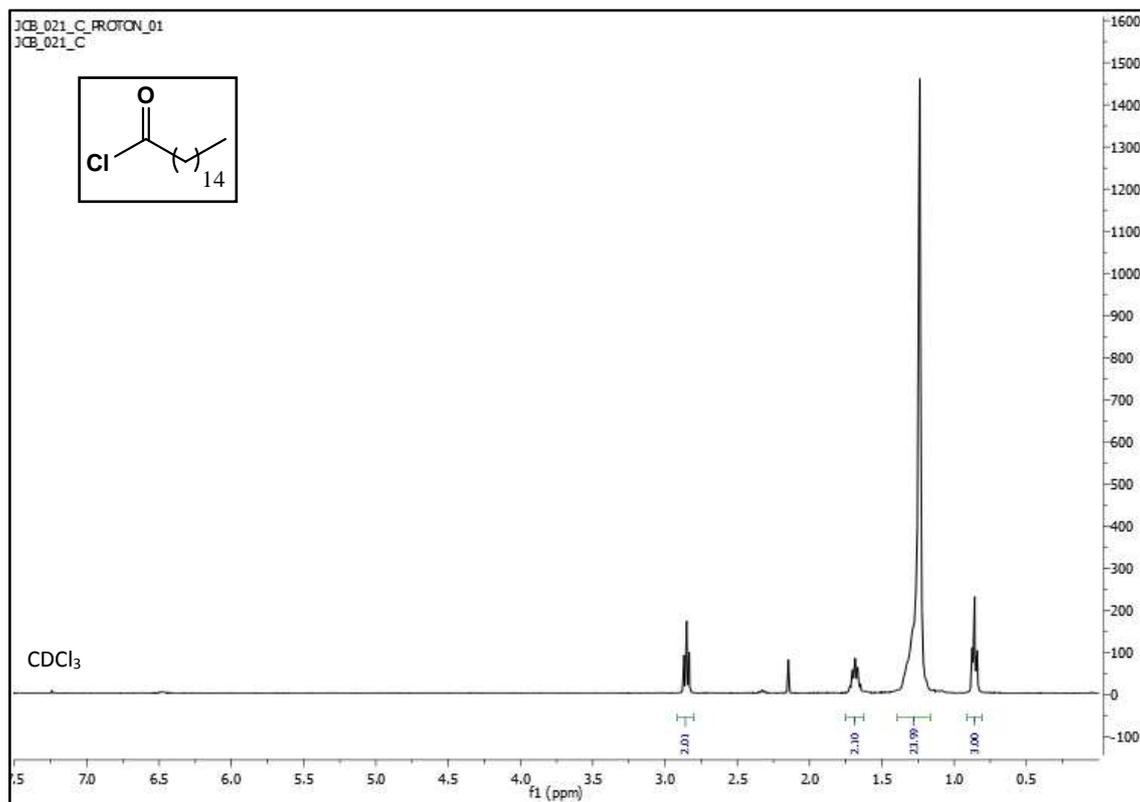
8.16 2-(benziloxi)-1,3-diacetil-glicerol.

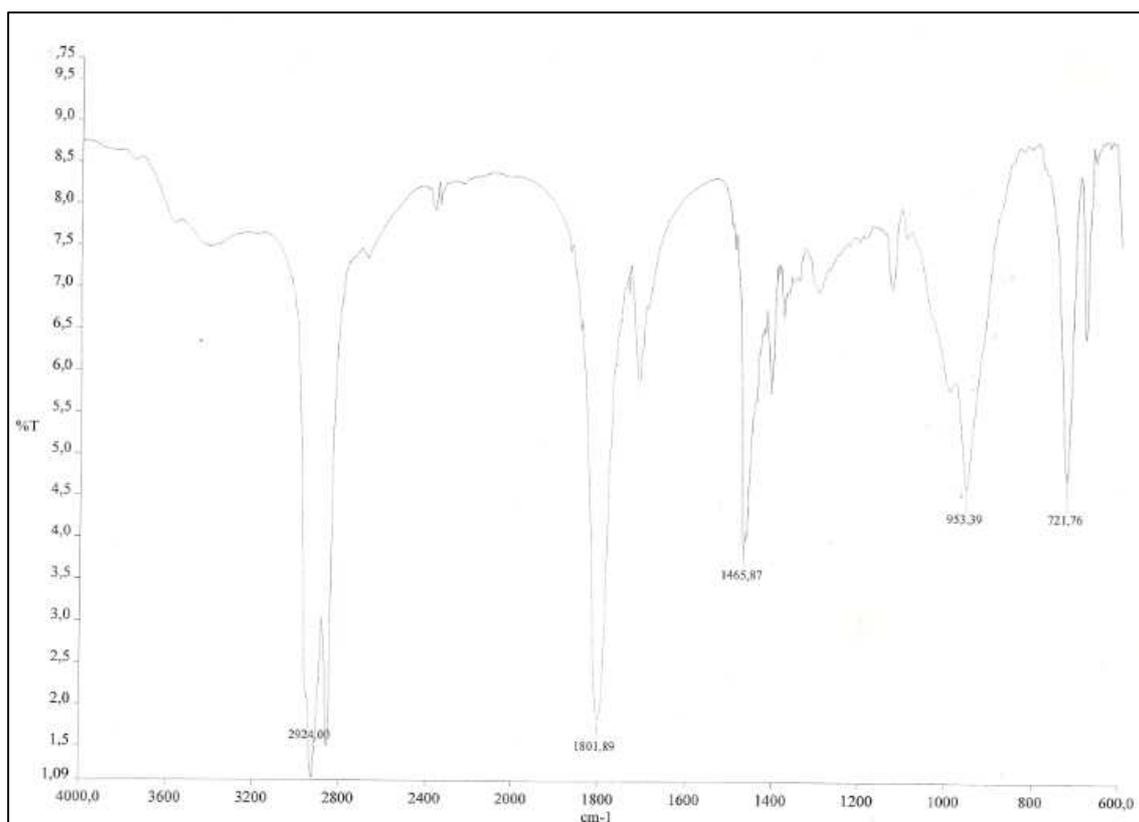
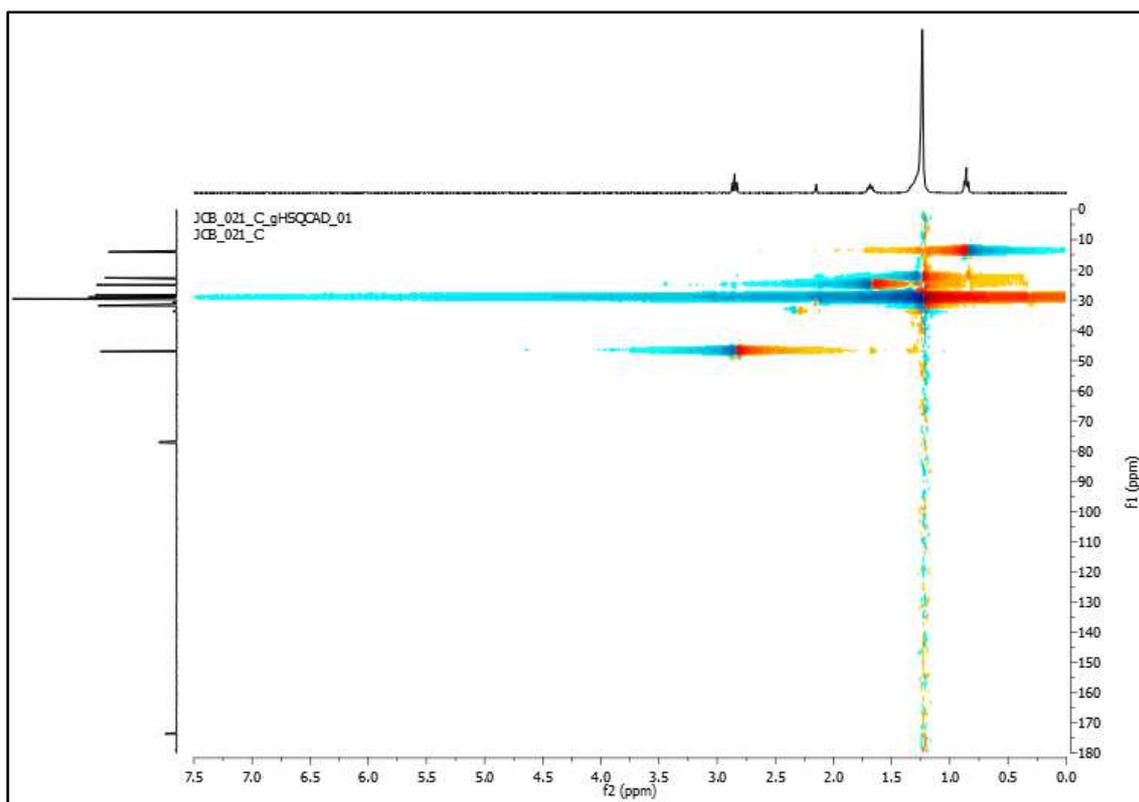




Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
267.1201	267.1203	0.8	78.1	C ₁₂ H ₂₀ NaO ₅
289.1045	289.1046	0.6	14.8	C ₁₄ H ₁₈ NaO ₅

8.17 Palmitoil cloruro





8.18 2-palmitil-1,3-diacetil-glicerido