



---

**Universidad de Valladolid**

Facultad de Ciencias

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

Grado en Química

**“Síntesis de poliinos como precursores de ácidos grasos  
insaturados. Estudio conformacional”**

***Autora: María Dehesa Rodríguez***

***Tutores: Alfonso Pérez Encabo e Iker León Ona***



Transmitir mi más sincero agradecimiento a todos aquellos que me han ayudado a lo largo de esta etapa, que sin duda ha sido un período de aprendizaje científico y personal.

En primer lugar, a mis tutores Alfonso e Iker.

Alfonso, por su ayuda en la planificación y guía de este proyecto.

Iker, por su enorme implicación desde el primer momento y por la paciencia que le caracteriza. Gracias por hacer que este trabajo llegue a buen puerto.

En segundo lugar, a los amigos que me llevo, por haber estado a lo largo de la carrera apoyándome en todo momento y animándome a seguir adelante. Os llevo en el corazón a cada uno de vosotros.

Por último, y me guardo lo mejor para el final, mi eterna gratitud a mi familia.

A mis padres, Esther y Carlos, por su apoyo incondicional desde que decidí venir a Valladolid y por otorgarme alas para iniciar esta aventura. Por darme la oportunidad de estudiar lo que me gustaba, con su apoyo y respaldo siempre que lo he necesitado. Por su constante motivación, por inculcarme la perseverancia y la cultura del trabajo.

A mi hermana Sarabel, por confiar en mí y por hacerme ver que podía conseguir mi objetivo. Por no haberme dejado tirar la toalla.

A todos y cada uno de los que habéis permitido que hoy este aquí, muchas gracias.



# ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| <b>1. GLOSARIO DE ABREVIATURAS</b> .....  | 1  |
| <b>2. RESUMEN / ABSTRACT</b> .....  | 2  |
| <b>3. INTRODUCCIÓN</b> .....  | 3  |
| <b>3.1. Ácidos grasos</b> .....   | 3  |
| <b>3.2. Procesos oxidativos</b> .....   | 5  |
| <b>3.3. Papel como componentes estructurales de membranas celulares</b> .....     | 6  |
| <b>3.4. Otros papeles biológicos importantes</b> .....                            | 8  |
| <b>3.5. Ácido araquidónico y fosfatidilcolina</b> .....                           | 8  |
| <b>4. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS</b> .....                                       | 11 |
| <b>4.1. Síntesis de bromoalquinos</b> .....                                       | 13 |
| <b>4.2. Síntesis de poliinos por acoplamiento</b> .....                           | 15 |
| <b>5. PLAN DE TRABAJO: justificación y objetivos</b> .....                        | 17 |
| <b>6.1. Síntesis de 3,6-heptadiino-1-ol</b> .....                                 | 20 |
| <b>6.2. Síntesis de bromoalquinos a partir de alcoholes primarios</b> .....       | 20 |
| <b>6.3. Reacciones de acoplamiento de alcoholes alquínicos con bromuros</b> ..... | 22 |
| <b>6.4. Búsqueda conformacional</b> .....   | 22 |
| <b>6.5. Predicción del espectro de rotación</b> .....                             | 32 |
| <b>6.6. Análisis de las interacciones</b> .....                                   | 41 |
| <b>6.7. Relevancia biológica</b> .....  | 43 |
| <b>7. CONCLUSIONES</b> .....  | 47 |
| <b>8. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....  | 48 |
| <b>8.1. Metodología experimental</b> .....  | 48 |
| <b>8.2. Metodología computacional</b> .....                                       | 52 |
| <b>9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....  | 58 |
| <b>10. LISTADO DE TABLAS, FIGURAS Y ESQUEMAS</b> .....                            | 60 |
| <b>11. ANEXO</b> .....  | 64 |
| <b>11.1. Espectros <sup>1</sup>H</b> .....  | 64 |
| <b>11.2. Parámetros de los diferentes conformeros obtenidos</b> .....             | 68 |
| <b>11.3. Resultados de la clusterización</b> .....                                | 73 |
| <b>11.4. Espectros de rotación</b> .....  | 80 |

## 1. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

|                         |                                  |
|-------------------------|----------------------------------|
| <b>AA</b>               | Ácido araquidónico               |
| <b>PC</b>               | Fosfatidilcolina                 |
| <b>DCM</b>              | Diclorometano                    |
| <b>RMN</b>              | Resonancia magnética nuclear     |
| <b>CDCl<sub>3</sub></b> | Cloroformo deuterado             |
| <b>Ppm</b>              | Partes por millón                |
| <b>Py</b>               | Piridina                         |
| <b>THF</b>              | Tetrahidrofurano                 |
| <b>TMS</b>              | Tetrametilsilano                 |
| <b>FAs</b>              | Ácidos grasos                    |
| <b>PLs</b>              | Fosfolípidos                     |
| <b>MMFFs</b>            | Merck Molecular Force Field      |
| <b>NCI</b>              | Non-Covalent Interactions        |
| <b>PES</b>              | Superficie de energía potencial  |
| <b>DFT</b>              | Teoría del funcional de densidad |
| <b>HF</b>               | Hartree-Fock                     |
| <b>SCF</b>              | Self Consistent Field            |

## 2. RESUMEN / ABSTRACT

El presente trabajo de Fin de Grado presenta dos objetivos generales. El primero de ellos consiste en preparar, purificar y caracterizar moléculas; el cual ha permitido abordar la síntesis de poliiinos diferentemente sustituidos mediante un eficiente procedimiento. Más concretamente, en este TFG, se ha optado por la preparación del poliino pentadeca-3,6,9-triin-1-ol con buen rendimiento.

Paralelamente, se han empleado métodos computacionales (mecánica molecular y cálculos mecanocuánticos), con el fin de buscar las estructuras más relevantes -o más estables- y así tener una predicción de los parámetros rotacionales que indique si la caracterización del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol es viable y, en caso positivo, que sirvan de guía en la asignación de una futura labor experimental. Finalmente, se ha llevado a cabo un análisis de las fuerzas intermoleculares tanto del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol, como del dímero y de su complejo con agua para evaluar la importancia de las fuerzas no covalentes.

**PALABRAS CLAVE:** ácidos grasos, poliiinos, confórmeros, espectroscopía de rotación

The present Final Degree Project presents two general objectives. The first one consists of preparing, purifying and characterizing molecules; which has allowed us to tackle the synthesis of differently substituted polyynes through an efficient procedure. More specifically, in this TFG, the preparation of the polyynone pentadeca-3,6,9-triin-1-ol has been chosen.

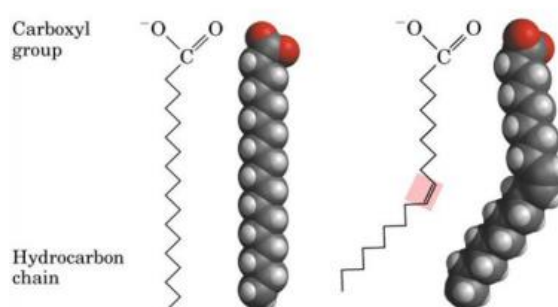
In parallel, we use computational methods (both molecular mechanics and quantum chemical calculations), to search for the most relevant structures. This allows us to obtain the most stable structures and make a prediction of the rotational spectra to test its viability for conducting any experiment in the future, as well as to guide its detection and assignment. Finally, a characterization of the intermolecular forces of pentadeca-3,6,9-triin-1-ol, its dimer and its water complex is carried out to understand the importance of non-covalent interactions.

**KEYWORDS:** fatty acids, polyynes, conformers, rotational spectroscopy

### 3. INTRODUCCIÓN

#### 3.1. Ácidos grasos

Los lípidos, también conocidos como grasas, se han definido como un grupo de moléculas orgánicas que se caracterizan por ser hidrófobas o insolubles en agua y solubles en disolventes orgánicos. En los lípidos se incluyen los ácidos grasos y sus derivados, así como las sustancias funcionales o biosintéticas asociadas a estos compuestos.



**Figura 1.** Ácido graso saturado vs ácido graso insaturado.

Los lípidos más simples son los ácidos grasos (FAs), que consisten en grupos hidrofílicos unidos a los extremos de las cadenas hidrocarbonadas. Los FAs se clasifican según la longitud de la cadena hidrocarbonada, el grado de insaturación (número de dobles enlaces) y la posición de los dobles enlaces. Suelen tener un número par de átomos de carbono, pueden ser saturados o insaturados (Figura 1) y contener uno (monoinsaturado) o más dobles enlaces (poliinsaturados).<sup>1</sup>

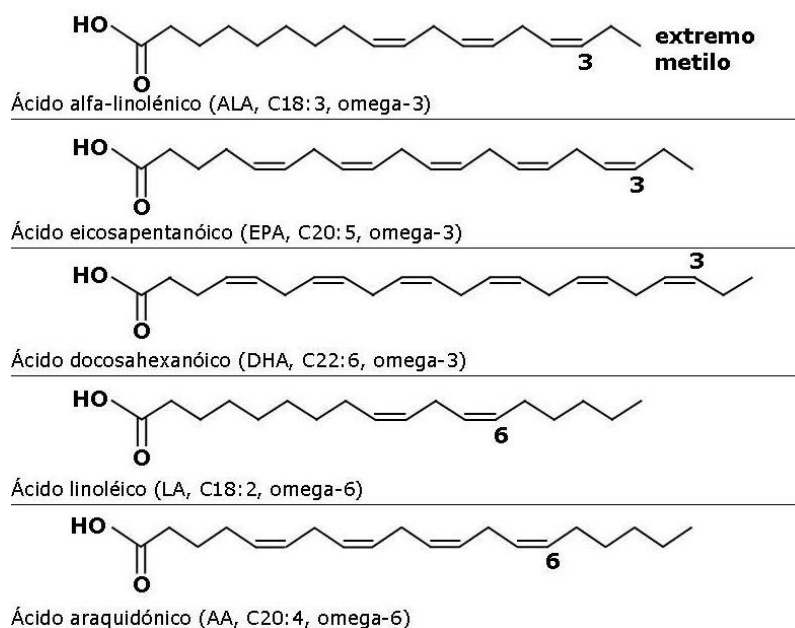
Según la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) los ácidos grasos se nombran según el número de átomos de carbono en la cadena hidrocarbonada. Cuando existe insaturación, éstas se especifican como la configuración del doble enlace (cis/trans) y el carbono en el que se encuentra la insaturación, contando desde el carbono carboxílico.

Por otra parte, según esta nomenclatura, los ácidos grasos también pueden describirse mediante una abreviatura consistente en el número de carbonos de la cadena hidrocarbonada y el grado de insaturación presente y, finalmente, la familia a la que pertenece el ácido graso. Para determinar el último valor, se resta el número de carbonos en el último doble enlace del



número total de carbonos en la cadena (omega,  $\omega$ ). Por lo tanto, los ácidos grasos insaturados se denominan principalmente omega-3, omega-6 y omega-9.

Entre los ácidos grasos omega-3 se destacan el ácido alfa-linolénico (ALA) 18:3, el ácido eicosapentaenoico (EPA) 20:5 y el ácido docosahexaenoico (DHA) 22:6. Entre los ácidos grasos omega-6 se encuentran el ácido linoleico (LA) 18:2 y el ácido araquidónico (AA) 20:4.<sup>1</sup>



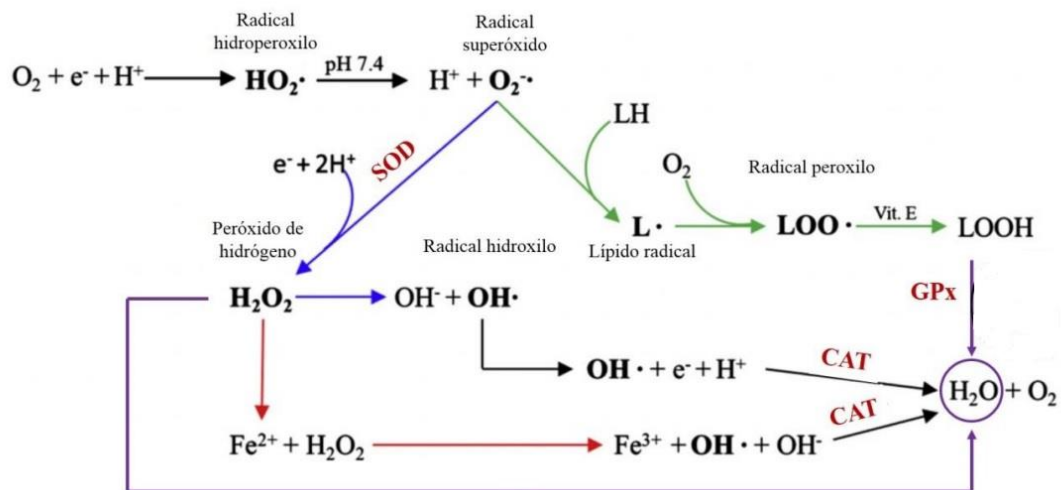
**Figura 2.** Estructura de los principales ácidos grasos omega -3 y omega -6.

El LA y el ALA, cuya estructura puede verse en la Figura 2, son ácidos grasos esenciales porque el organismo no puede sintetizarlos, por lo que deben incluirse en la dieta.<sup>2</sup> Éstos compiten con las enzimas delta-5 y delta-6 para convertirlos en ácidos grasos omega-6 y -3 de cadena larga funcionalmente importantes llamados LC-PUFA (Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids). Se componen de 20 o más átomos de carbono con dos o más enlaces dobles.<sup>3</sup>

Existe una clase de moléculas lipídicas bioactivas llamadas eicosanoides,<sup>4</sup> compuestas de ácidos grasos con 20 átomos de carbono, que tienen funciones biológicas importantes y, por lo tanto, tienen implicaciones importantes para la salud humana. El EPA produce eicosanoides con propiedades antiinflamatorias, antiarrítmicas, antitrombóticas y vasodilatadoras. Y a partir del AA se forma un grupo de eicosanoides con propiedades proinflamatorias y protrombóticas.

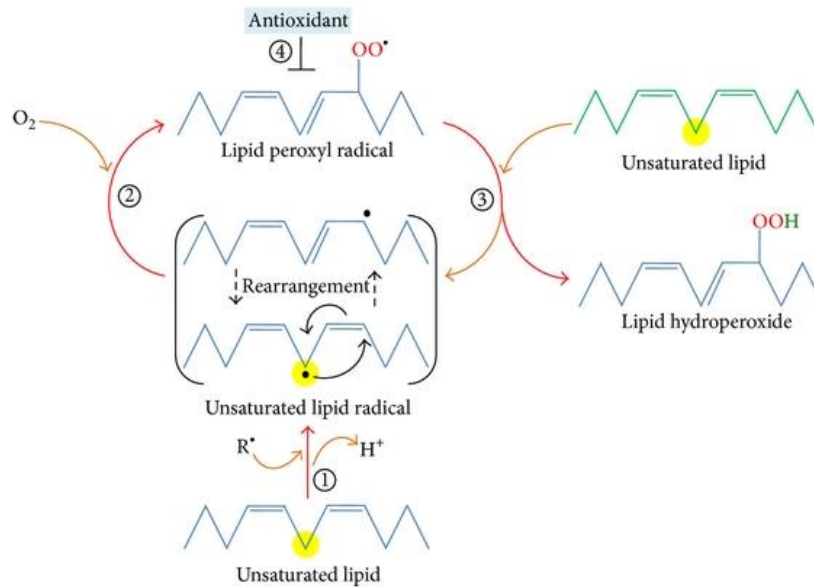
### 3.2. Procesos oxidativos

Los lípidos son las biomoléculas más susceptibles a los procesos oxidativos, en particular, los ácidos grasos poliinsaturados. La degradación de estos lípidos mediada por oxígeno se conoce como peroxidación lipídica, en la que los radicales libres (ver Figura 3) atacan estos lípidos reemplazando un oxígeno con un hidrógeno en un átomo de carbono, lo que da como resultado radicales peroxilo-lipídicos e hidroperóxidos.<sup>5</sup>



**Figura 3.** Formación de radicales libres.

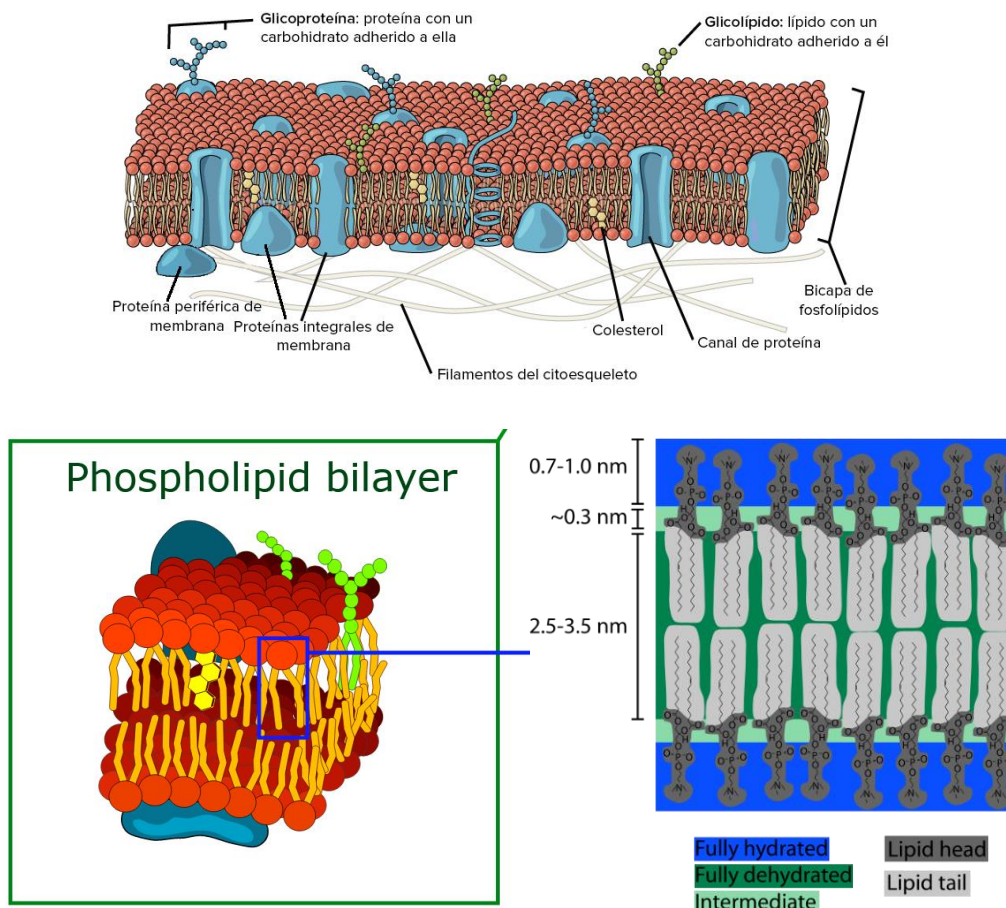
En términos generales, el proceso de peroxidación lipídica consta de tres pasos: iniciación, propagación y terminación. En la etapa inicial, los prooxidantes como los radicales hidroxilos reducen los hidrógenos alílicos para formar radicales lipídicos (L·) en el centro molecular. Durante la fase de propagación, L· reacciona rápidamente con el oxígeno para formar radicales peroxidativos de lípidos (LOO·), que a su vez extraen hidrógeno de otra molécula de lípido para generar nuevos L· y nuevos hidroperóxidos de (LOOH·), lo que da como resultado la oxidación por reacción en cadena. Todo este proceso puede ralentizarse (etapa de terminación) por la acción de sustancias antioxidantes.<sup>1</sup> La Figura 4 recoge un esquema de este proceso.



**Figura 4.** Proceso de peroxidación lipídica.

### 3.3. Papel como componentes estructurales de membranas celulares

Uno de los papeles de los ácidos grasos en las células es principalmente como una unidad estructural, un componente principal de las membranas celulares y una unidad de almacenamiento de energía. Los ácidos grasos forman parte de los fosfolípidos y glucolípidos, moléculas que constituyen la bicapa lipídica de todas las membranas celulares. Los lípidos de membrana se caracterizan por tener una parte hidrófoba que constituye la parte interna de la membrana y por una parte hidrofílica que está en contacto con el medio acuoso, razón por la que se dice que son moléculas anfipáticas. La longitud y el grado de saturación de sus ácidos grasos regulan la fluidez y el grosor de la membrana.



**Figura 5.** Esquema de los fosfolípidos.

En la Figura 5 se muestra un esquema de los fosfolípidos. La región hidrofílica contiene un grupo fosfato cargado negativamente y un pequeño grupo (variable) que también puede tener carga o ser polar. Las cabezas hidrofílicas de los fosfolípidos en una membrana bicapa apuntan hacia el exterior y están en contacto con el líquido acuoso. Debido a que el agua es una molécula polar, fácilmente forma interacciones electrostáticas con las cabezas de fosfolípidos. Por otro lado, la parte hidrofóbica consta de la cadena hidrocarbonada que es apolar. Las fuerzas de interacción que permiten la adhesión celular y fusión de las membranas se pueden dividir en tres tipos: fuerzas atractivas de Van der Waals, fuerzas electrostáticas repulsivas, y la hidratación repulsiva de corto alcance. La bicapa de fosfolípidos formada por estas interacciones es una barrera ideal ya que el agua y otras sustancias polares o cargadas no pueden cruzar fácilmente el interior hidrofóbico de la membrana.

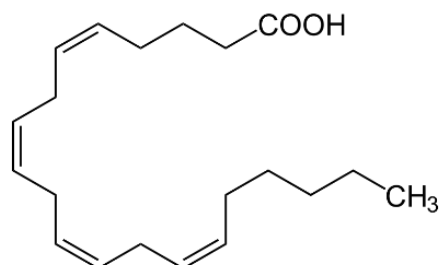
### 3.4. Otros papeles biológicos importantes

Existen evidencias de que los ácidos grasos y los lípidos en los que se encuentran tienen una amplia gama de funciones, involucradas en procesos clave de regulación intracelular y homeostasis, con el sistema inmunológico y con hormonas asociadas con precursores de la inflamación, tal como se describe en los párrafos anteriores.

Uno de los principales mecanismos de defensa inespecíficos frente a patógenos es el proceso inflamatorio. Entre los mediadores químicos que desencadenan la respuesta inflamatoria destacan los eicosanoides, moléculas lipídicas derivadas de la oxidación de FAs poliinsaturados esenciales de 20 átomos de carbono (principalmente AA).

### 3.5. Ácido araquidónico y fosfatidilcolina

El **ácido araquidónico** es un ácido graso esencial poliinsaturado que consta de una cadena de 20 carbonos con cuatro dobles enlaces cis en las posiciones 5, 8, 11 y 14 (20:4(5,8,11,14)).<sup>6</sup> Es el precursor de varias moléculas y su estructura química puede observarse en la Figura 6.

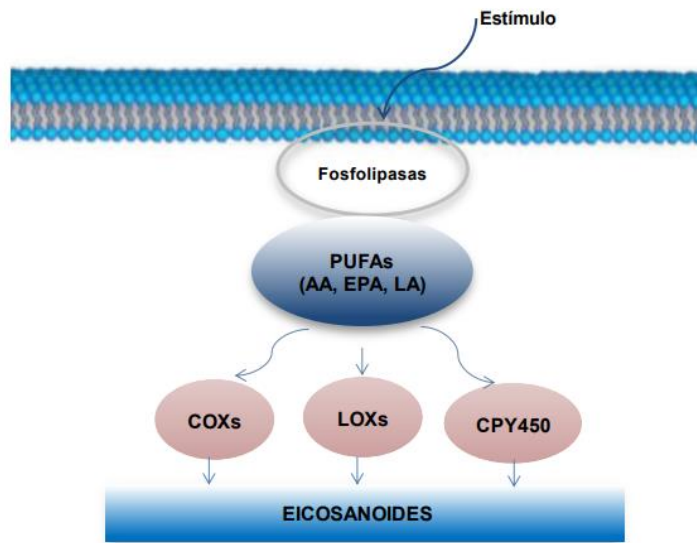


**Figura 6.** Estructura química del AA.

El AA está especialmente presente en órganos, músculos y tejidos sanguíneos; jugando un papel importante como lípido estructural. No existe en forma libre dentro de las células, sino que suele estar esterificado en los fosfolípidos de la membrana. Su liberación requiere la activación de fosfolipasas celulares.

Una vez liberados, algunos ácidos se metabolizan rápidamente a productos oxigenados por la acción de diferentes sistemas enzimáticos (vía de la ciclooxigenasa: COXs, vía de la lipoxigenasa: LOXs y vía del citocromo P450: CYP450). Esto produce diferentes compuestos con una enorme actividad biológica, conocidos colectivamente como eicosanoides (de la palabra griega *eikosi*,

que significa 20) ya que todos ellos son moléculas de 20 carbonos. Esta es la llamada cascada AA, como se muestra en la Figura 7.

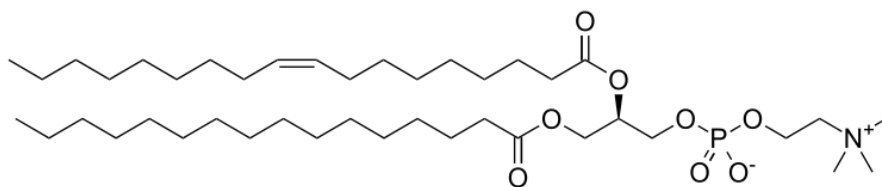


*Figura 7. Cascada del AA.*

Debido a la enorme actividad biológica del AA, especialmente de sus derivados, y cualquiera de los análogos de las familias omega-3, omega-6 y omega-9 y los fosfolípidos que lo portan, sus niveles han de controlarse de forma exhaustiva y eficaz.<sup>1,7</sup>

Este estudio forma parte de uno más amplio que tiene como objetivo investigar el mecanismo de acción del AA y otros derivados, introducidos de diferentes formas, como por ejemplo a partir de la fosfatidilcolina, en procesos inflamatorios.<sup>4</sup>

La **fosfatidilcolina**<sup>8</sup>, también conocida como lecitina, es un tipo de fosfolípido que es una parte estructural de las membranas celulares de nuestro cuerpo y, junto con las sales biliares, ayuda a disolver los ácidos biliares en la bilis. Se produce naturalmente en el hígado y se puede obtener de ciertos alimentos, como la soja, las semillas de sésamo o las yemas de huevo. Su estructura química se muestra en la Figura 8 y contiene principalmente ácido palmítico.



**Figura 8.** Estructura química de la fosfatidilcolina.

En las últimas décadas se ha estudiado por sus efectos beneficiosos para la salud y se ha demostrado que protege y regenera el hígado, mejora la memoria y reduce los niveles de triglicéridos (colesterol alto), entre otros.

Además, suele utilizarse en la industria alimentaria para mejorar la textura, el sabor, el color y la vida útil de los productos. Con el desarrollo de la industria de la comida rápida, se espera que el mercado de la lecitina crezca sustancialmente en los próximos años.

Además de sus funciones en los procesos inflamatorios, recientemente se ha descubierto que los fosfolípidos (PLs) son esenciales para que las hormonas, los neurotransmisores y los factores de crecimiento regulen la función celular y muchos procesos fisiológicos y patológicos. Por eso su síntesis es de gran interés en los campos de la medicina y la bioquímica.

Así, se han realizado estudios que demuestran que los ácidos grasos omega-3 tienen propiedades antiinflamatorias que pueden beneficiar a las personas con depresión, ya que la inflamación es un desencadenante de los cambios fisiopatológicos que se producen en ellas.<sup>9</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la depresión es “un trastorno mental, caracterizado por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración”. Varias líneas de evidencia científica apuntan a una relación entre la depresión y la deficiencia de omega-3.<sup>10,11</sup> La capacidad antiinflamatoria de los ácidos grasos omega-3 y la reducción de neurotransmisores debido a la estructura alterada de las membranas neuronales por su deficiencia es el punto de partida que conduce a la posibilidad de que la suplementación de dichos ácidos grasos tenga un efecto positivo en personas con síntomas depresivos.

## 4. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Los alquinos son compuestos hidrocarbonados que contienen triples enlaces. La forma habitual de representar su fórmula molecular es  $C_nH_{2n-2}$  y se nombran añadiendo el sufijo -ino. El alquino más simple que se conoce es el acetileno, descubierto en 1862 por Berthelot. Como se muestra en la Figura 9, sigue la fórmula general con  $n=2$ .



*Figura 9. Estructura química del acetileno.*

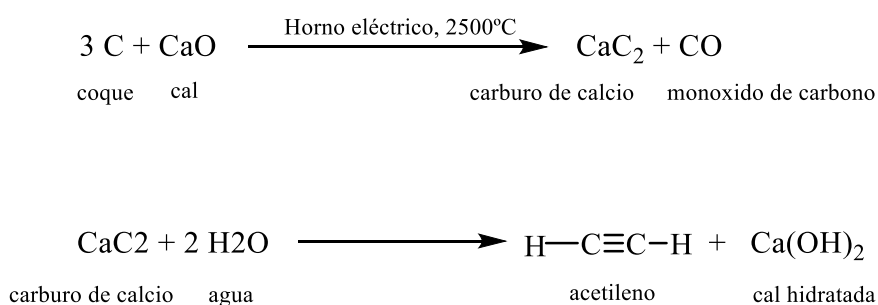
Los alquinos tienen propiedades físicas similares a los alcanos y alquenos (con enlaces simples y dobles respectivamente). Son poco solubles en agua y muy solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos, tienen baja densidad, punto de ebullición bajo y olores muy característicos. Sin embargo, los alquinos son más polares porque los carbonos  $sp$  son más atractivos para los electrones que los carbonos  $sp^3$  o  $sp^2$ .

Su síntesis se puede llevar a cabo a partir de diferentes procesos. A continuación, se describen los más generales encontrados en la bibliografía:

### a. Fuente industrial

Existen dos procesos muy habituales en las industrias que dan como resultado alquinos, mayoritariamente acetileno.

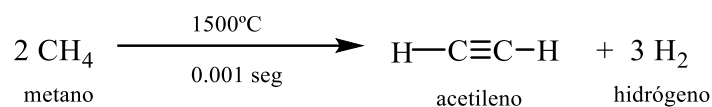
- El carbón de coque con la caliza en un horno eléctrico forma carburo de calcio. Si a este carburo se le añade agua, se forma el acetileno. El Esquema 1 muestra dicho proceso.



*Esquema 1. Síntesis de alquinos a partir de coque.*



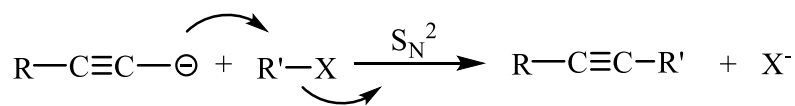
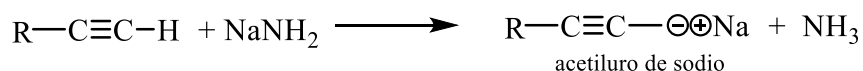
- El gas natural está formado principalmente de metano, el cual forma acetileno e hidrógeno cuando se calienta por un periodo muy corto a temperaturas muy elevadas, tal y como se muestra en el Esquema 2.



**Esquema 2.** Síntesis de alquinos a partir de gas natural.

### b. A partir de acetiluro (alquilación)

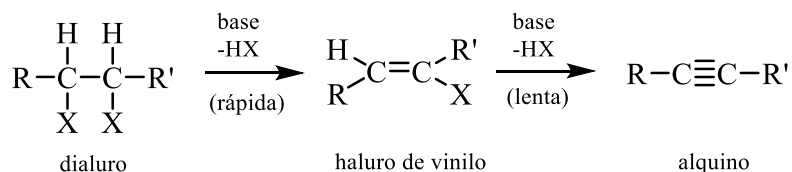
Para formar acetiluro, se emplea una base que arranca el H de un alquino terminal. Una vez que se tiene el acetiluro, que es una base fuerte, puede reaccionar con un haluro de alquilo primario, desplazando el haluro y llegando al acetileno mediante un mecanismo de tipo  $S_N^2$ . El Esquema 3 recoge dichas reacciones.



**Esquema 3.** Síntesis de alquinos a partir de acetiluro.

### c. Doble deshidrogenación de di-halogenuros de alquilo

Tal y como se muestra en el Esquema 4, se parte de un dihaluro y, mediante el empleo de una base, se produce la deshidrohalogenación, llegando al alqueno correspondiente mediante un mecanismo de tipo E2. Una vez llegados a este punto, se puede emplear una base más fuerte para llevar a cabo una segunda deshidrohalogenación y formar un alquino. Esta síntesis es particularmente útil, puesto que los dihalogenuros son compuestos que se obtienen con relativa facilidad.



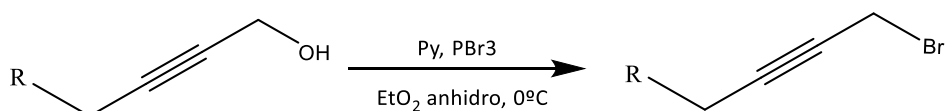
**Esquema 4.** Síntesis de alquinos a partir de deshidrogenación de halogenuros.

## 4.1. Síntesis de bromoalquinos

Los bromoalquinos se pueden sintetizar a partir de los alcoholes correspondientes utilizando condiciones de halogenación habituales como el empleo de bromo o tetrabromuro de carbono en presencia de trifenilfosfina (o un derivado de esta). También se ha empleado tribromuro de fósforo.

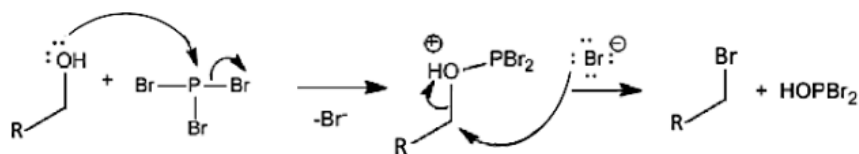
### 4.1.1. Reacción con Py y PBr<sub>3</sub>

El mecanismo general se muestra en el Esquema 5. El uso de tribromuro de fósforo exige emplear una base como piridina para capturar el HBr generado y que puede reaccionar con el alquino presente.<sup>12,13</sup>



**Esquema 5.** Obtención de bromoalquinos con Py y PBr<sub>3</sub>.

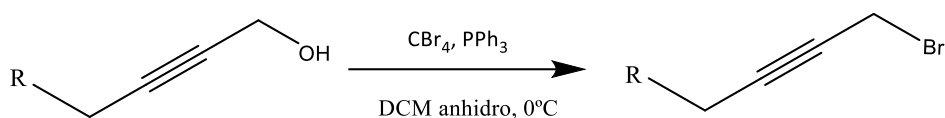
El mecanismo se muestra en el Esquema 6. Comienza formando un dibromofosfito y, finalmente, por vía S<sub>N</sub><sup>2</sup> da lugar al haluro correspondiente.



**Esquema 6.** Mecanismo de la síntesis de bromoalquinos con Py y PBr<sub>3</sub>.

#### 4.1.2. Reacción con CBr<sub>4</sub> y PPh<sub>3</sub>

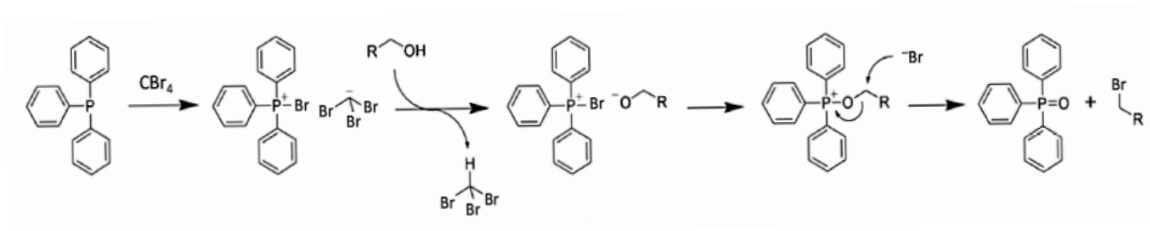
La mezcla de CBr<sub>4</sub> con PPh<sub>3</sub> (ver Esquema 7) permite bromaciones selectivas, ya que la formación de óxido de trifenilfosfina y la generación "in situ" de iones bromuro hacen que sea un proceso irreversible.<sup>13</sup>



**Esquema 7.** Obtención de bromoalquinos con CBr<sub>4</sub> y PPh<sub>3</sub>.

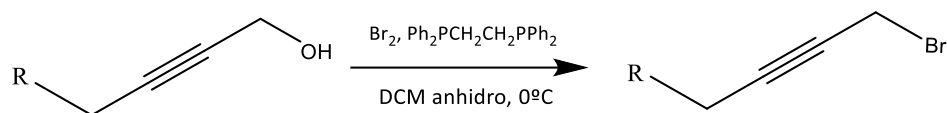
En cuanto al mecanismo, se pueden distinguir 4 etapas que se resumen en el Esquema 8:

1. La formación de la sal tribromometiluro de bromotrifenilfosfonio.
2. Deprotonación del alcohol, donde se forma un anión alcóxido, que funciona de contraión del catión bromotrifenilfosfonio.
3. La sustitución nucleofílica del bromo por el alcóxido, dando como producto el bromuro de alcoxitrifenilfosfonio.
4. Los alcoholes primarios y secundarios reaccionan con el bromuro vía S<sub>N</sub><sup>2</sup> y el óxido de trifenilfosfina. Los alcoholes terciarios reaccionan por un mecanismo S<sub>N</sub><sup>1</sup>.



**Esquema 8.** Mecanismo de la reacción Appel.

### 4.1.3. Reacción con Br<sub>2</sub> y Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>



**Esquema 9.** Obtención de bromoalquinos con Br<sub>2</sub> y Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>.

En cuanto al mecanismo (ver Esquema 9), es referible al uso de trifenilfosfina (descrito en el apartado anterior) pero con dos átomos de fósforo.

## 4.2. Síntesis de poliinos por acoplamiento

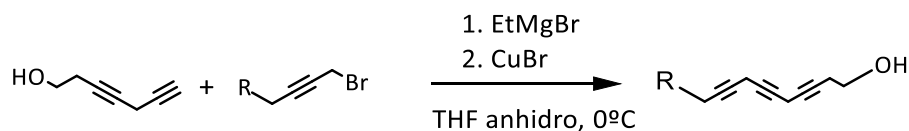
Los poliinos son compuestos orgánicos poliinsaturados que contienen dos o más secuencias de átomos de carbono alternados con enlaces simples y triples.

Dos son las estrategias más empleadas para el acoplamiento de derivados de acetileno y halogenuros de alquilo:

### A. Empleo de magnesianos en presencia de CuBr

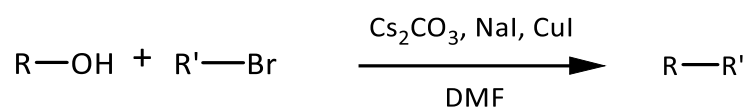
Los organomagnesianos o reactivos de Grignard, de fórmula general RMgX (donde R es un resto alquilo o arilo y X un halógeno), son muy útiles en reacciones de adición nucleófila. Un ejemplo se muestra en el Esquema 10.

En este trabajo, su uso tiene especial interés para la síntesis de pentadeca-3,6,9-triin-1-ol (**6**) a partir del bromuro y alcohol correspondientes como puede verse en el apartado 5.<sup>13-15</sup>



**Esquema 10.** Síntesis de poliinos por acoplamiento de magnesianos.

## B. Empleo de $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ en presencia de CuI y NaI



*Esquema 11. Síntesis de poliinos por empleo de carbonato de cesio.*

donde R y R' contienen triples enlaces al igual que en el ejemplo del apartado a. El esquema 11 recoge la reacción general.

## 5. PLAN DE TRABAJO: justificación y objetivos

### 5.1 Justificación

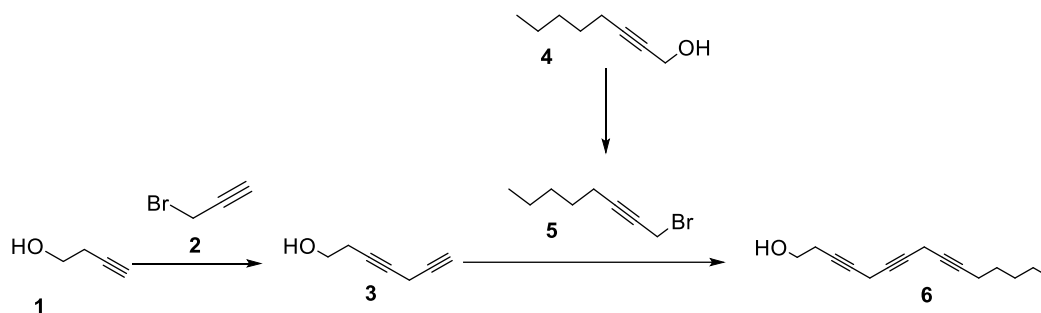
Como se ha mencionado anteriormente, el ácido araquidónico es una molécula con una actividad biológica importante. Por ello, es importante buscar métodos de síntesis óptimos que permitan obtener dicha molécula. En este trabajo se realizará la síntesis de un poliino (pentadeca-3,6,9-triin-1-ol) como precursor de derivados de ácido araquidónico.

Además de las vías tradicionales de caracterización de estos compuestos,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC, MS..., una vía alternativa es la caracterización mediante espectroscopía de rotación en combinación con expansiones supersónicas. Dicha técnica, además de confirmarnos la presencia de la molécula de interés, nos permite saber las distintas interacciones que gobiernan en la molécula (además del número de confórmeros, aunque de forma aislada). Además, permitiría la identificación inequívoca entre posibles muestras cuya diferenciación fuese conflictiva. Un ejemplo de tal utilidad se muestra en un estudio reciente de la caracterización estructural del tautomerismo de valencia.<sup>16</sup>

Finalmente, hoy en día es común utilizar modelados computacionales para sacar información relevante sobre diversos aspectos de interés. En este caso, utilizaremos la mecánica cuántica en el pentadeca-3,6,9-triin-1-ol para demostrar de una forma muy sencilla (didáctica) su capacidad anfipática -tienen una región apolar hidrófoba (cadena hidrocarbonada) que repele el agua y una región polar hidrófila (extremo carboxílico)- que interactúa con el agua. También, intentaremos modelar o entender la importancia de las fuerzas dispersivas de las moléculas que constituyen la bicapa lipídica de todas las membranas celulares; aunque estas fuerzas sean débiles, contribuyen de forma significativa a las fuerzas atractivas entre moléculas grandes. Además de cómo, la saturación, implica cambios de la membrana no únicamente por razones geométricas sino también por las interacciones intermoleculares.

## 5.2 Objetivos

El trabajo posee dos partes diferenciadas, en primer lugar, la síntesis de un poliino (6) como precursor de derivados de ácido araquidónico y que se llevará a cabo siguiendo el Esquema 12:



**Esquema 12.** Ruta de síntesis.

Este alcohol tiene interés en la preparación de derivados de ácido araquidónico diferentemente oxidado, ya que este ácido está implicado en diferentes procesos inflamatorios. Esta síntesis permitiría obtener un procedimiento para la preparación de una variedad de poliinos como precursores de ácidos grasos.

Además, se intentará crear un método general que permita la obtención de pentadeca-3,6,9-triin-1-ol de forma eficaz y con alto rendimiento.

Una vez llegados a este punto, se estudiará la viabilidad de caracterizarlo mediante técnicas espectroscópicas de caracterización estructural tales como la espectroscopía IR como la espectroscopía de rotación. Para esta parte, se resumen brevemente los objetivos específicos de la parte computacional:

- Determinar los conformeros más estables del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.
- Obtener, mediante métodos computacionales, los parámetros estructurales más relevantes, como las componentes del momento dipolar o las constantes de rotación, para un futuro estudio por espectroscopía de rotación.
- Predecir el espectro rotacional y vibracional de los conformeros de interés, pudiendo así evaluar la viabilidad de posibles estudios por espectroscopía IR o de rotación.
- Evaluar las interacciones del alcohol con una molécula de agua.

- Evaluar las interacciones del alcohol con otra molécula idéntica, lo que se denominará más adelante como “dímero”.

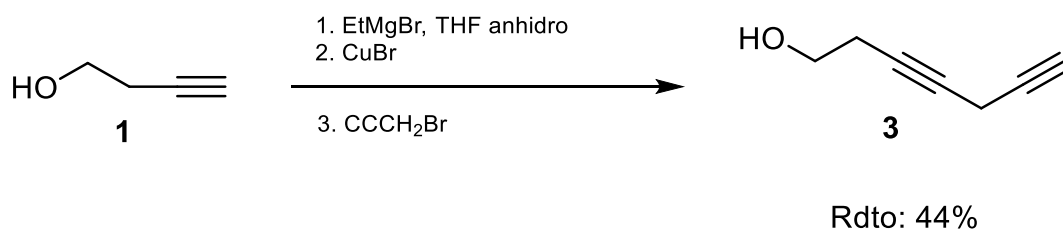
Este último punto permitirá, además, realizar otro objetivo: emular de una forma muy sencilla la formación de una “capa” lipídica y confirmar la importancia de la estabilización por fuerzas dispersivas en las membranas celulares.



## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1. Síntesis de 3,6-heptadiino-1-ol

La reacción llevada a cabo se muestra en el Esquema 13. Se preparó 3,6-heptadiino-1-ol (**3**) por reacción de alcohol homopropargílico (**1**) con bromuro de propargilo (**2**). La reacción está catalizada por sales de cobre (I). El proceso de deprotonación es posible por reacción de reactivos de Grignard.



*Esquema 13. Reacción acoplamiento mediada por sales de cobre.*

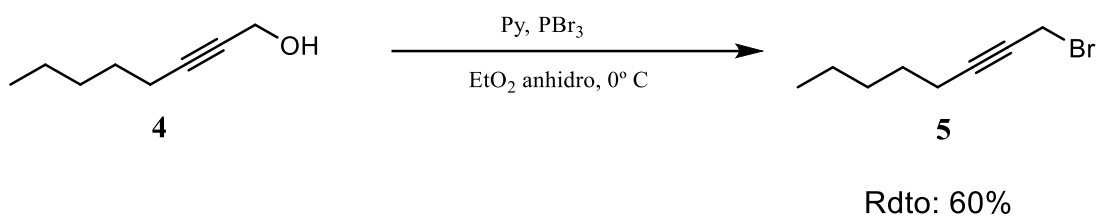
A pesar de que el grupo hidroxilo se encuentra libre, la reacción transcurre de forma satisfactoria. Si bien, es necesario añadir el doble de equivalentes de EtMgBr. El rendimiento es moderado.

### 6.2. Síntesis de bromoalquinos a partir de alcoholes primarios

La síntesis de bromoalquinos a partir de alcoholes, como se ha visto anteriormente, puede llevarse a cabo empleando diferentes metodologías. En la bibliografía recogida en el apartado 4, se encuentran descritas distintas formas de halogenación de alcoholes equivalentes, por lo que su síntesis se puede aplicar, y se aplica, al compuesto de interés. En este trabajo se han empleado las siguientes condiciones: Py y PBr<sub>3</sub>, CBr<sub>4</sub> y PPh<sub>3</sub> y Br<sub>2</sub> y Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>.

#### 6.2.1. Reacción con Py y PBr<sub>3</sub>

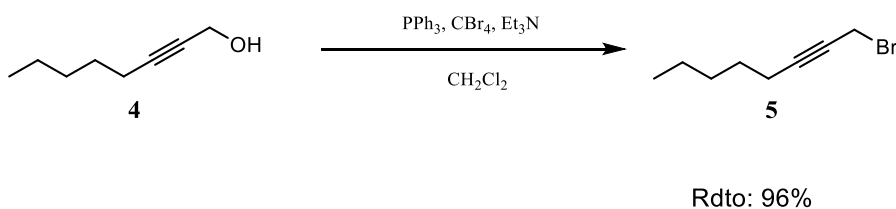
El uso de PBr<sub>3</sub> como agente bromante (ver Esquema 14) permite obtener el bromuro buscado. El rendimiento en todos los ensayos fue moderado por lo que se optó por ensayar otros métodos que permitiesen obtener mejores rendimientos.



**Esquema 14.** Síntesis de 1-bromo-2-octino con Py y PBr<sub>3</sub>.

### 6.2.2. Reacción con CBr<sub>4</sub> y PPh<sub>3</sub>

Una alternativa fue el ensayo con CBr<sub>4</sub> como agente bromante. Esta reacción es conocida como la reacción de Appel y se lleva a cabo utilizando PPh<sub>3</sub> y un tetrahalometano (CCl<sub>4</sub> o CBr<sub>4</sub>) en presencia de una base, tal y como se muestra en el Esquema 15.

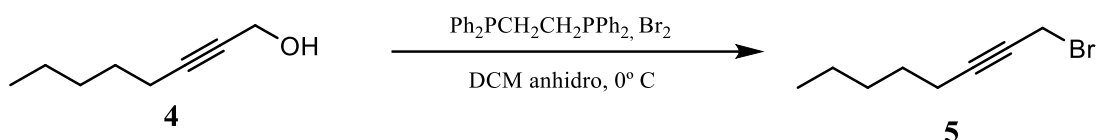


**Esquema 15.** Síntesis de 1-bromo-2-octino con CBr<sub>4</sub> y PPh<sub>3</sub>.

La reacción transcurre de forma satisfactoria. La conversión es completa y el único inconveniente es aislar el bromuro formado, ya que la presencia de óxido de trifenilfosfina hace necesario un número necesario de procesos de extracción para recuperar el bromuro con el mayor rendimiento posible.

### 6.2.3. Reacción con Br<sub>2</sub> y Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>

Por último, se ensayó con una mezcla de Br<sub>2</sub> y Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>. La reacción, mostrada en el Esquema 16, transcurre por un mecanismo referible al uso de trifenilfosfina. En este caso el derivado posee mayor solubilidad. El rendimiento es elevado.

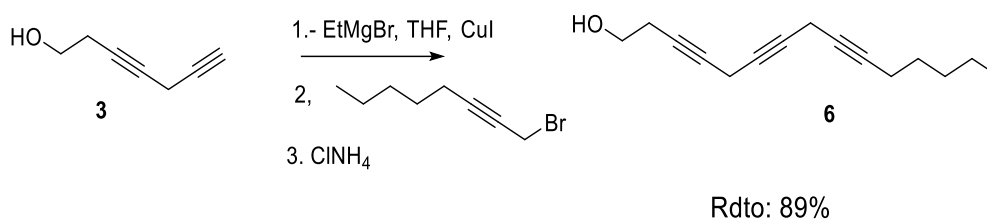


Rdto: 89%

**Esquema 16.** Síntesis de 1-bromo-2-octino con  $\text{Br}_2$  y  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2$ .

### 6.3. Reacciones de acoplamiento de alcoholes alquinílicos con bromuros

La obtención de triino deseado fue posible por reacción de 3,6-heptadiino-1-ol (**3**) con 1-bromo-2-octino (**5**). La reacción llevada a cabo se muestra en el Esquema 17 y transcurre de forma similar al proceso visto en el apartado 6.1 (Esquema 13). Se empleó bromuro de etilmagnesio junto con yoduro cuproso.



Rdto: 89%

**Esquema 17.** Formación de pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

### 6.4. Búsqueda conformacional

La molécula se construye con el programa MAESTRO. Una vez se ha construido, se lleva a cabo una primera búsqueda conformacional con el campo de fuerzas MMFFs (Merck Molecular Force Field), que es uno de los campos de fuerza más extendidos por su gran reproducibilidad en sistemas con varios grupos funcionales. La ventana energética utilizada en todos los casos fue de hasta 15 kJ/mol. Estas estructuras obtenidas con mecánica molecular, serán reoptimizadas, mediante un cálculo de mecánica cuántica, a nivel B3LYP/6-311++G(d,p). Esto permitirá obtener valores energéticos y parámetros estructurales muy precisos.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

#### 6.4.1. Análisis del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol

El estudio conformacional demuestra la gran posibilidad de reorganización espacial del alcohol de estudio, ya que presenta una multitud de conformeros (se obtuvieron alrededor de 6000). Cualquier estudio de mecánica cuántica es inviable en tal magnitud, por lo que se escogerán de entre los más de 6000 existentes, los 50 más estables. Estos serán sometidos a una optimización a nivel B3LYP-GD3/6-311++G(d,p). Se realizará un análisis de sus energías y parámetros espectroscópicos más relevantes.

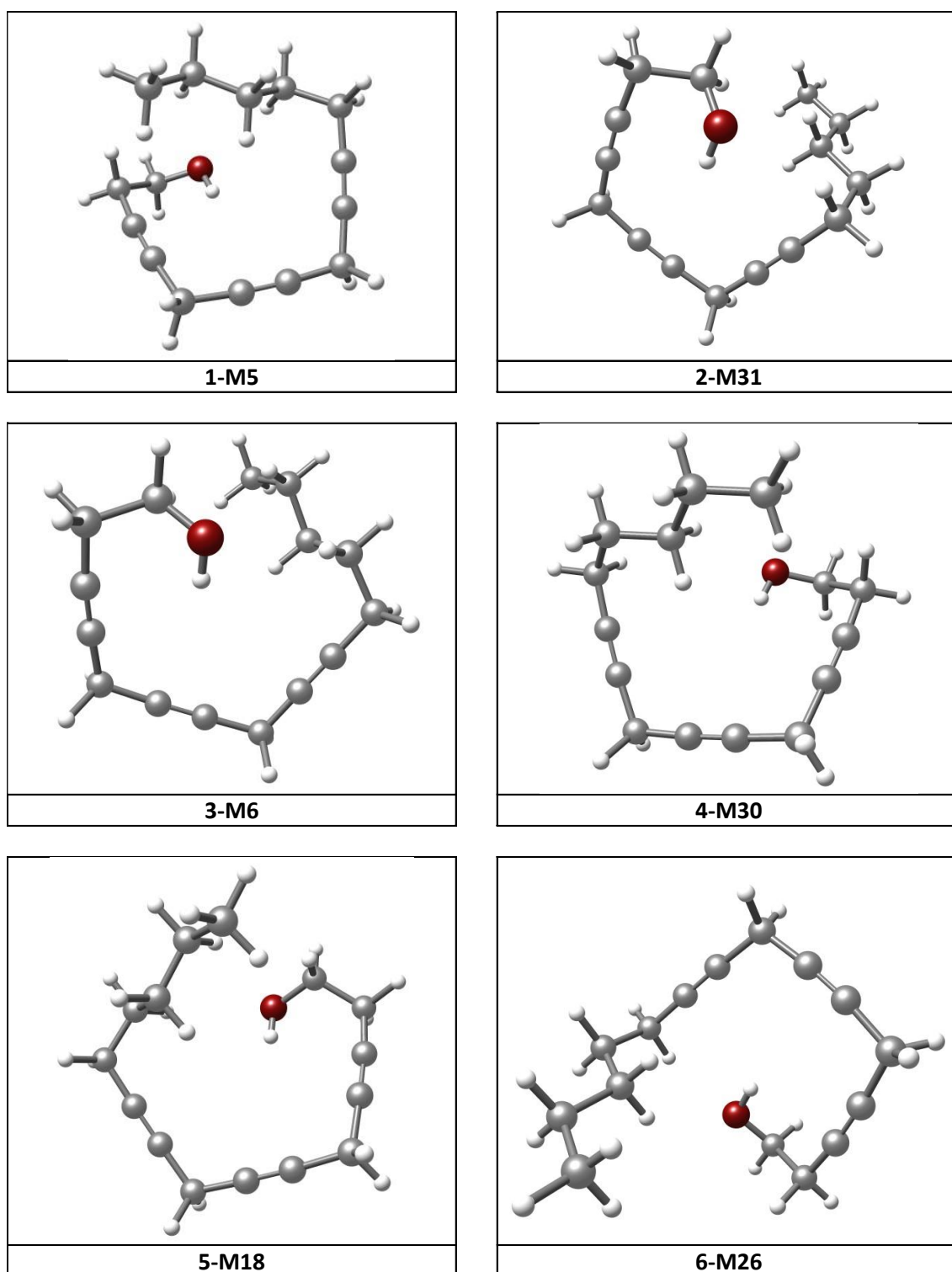
En el Anexo (Tabla 4) se pueden ver los datos de los 50 conformeros que se acaban de mencionar, y en la Tabla 1 y Figura 10, se muestran los parámetros estructurales y estructuras, respectivamente, de los 6 conformeros más estables.

A partir de este momento se usará la siguiente nomenclatura para todas las especies: X-MY, donde la "X" hace referencia al orden de estabilidad tras su optimización geométrica mediante cálculos mecanocuánticos y la "Y" hace referencia a su orden energético mediante mecánica molecular. Esto es útil para poder localizar dicha estructura en cualquiera de los proyectos guardados.

**Tabla 1.** Parámetros estructurales de los 6 conformeros más estables del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol a nivel B3LYP-GD3/6-311++G(d,p).

| CONFÓRMERO                           | 1-M5  | 2-M31 | 3-M30 | 4-M6  | 5-M18 | 6-M26 |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A (MHz)                              | 463.7 | 482.6 | 444.8 | 466.6 | 440.1 | 461.6 |
| B (MHz)                              | 411.2 | 332.5 | 372.3 | 369.3 | 383.8 | 329.3 |
| C (MHz)                              | 283.8 | 251.9 | 238.3 | 262.6 | 247.1 | 263.6 |
| $\mu_A$ (D)                          | 1.1   | -0.1  | -0.7  | 1.0   | 0.8   | -1.2  |
| $\mu_B$ (D)                          | 0.8   | -0.5  | -0.3  | 0.8   | 0.0   | -0.4  |
| $\mu_C$ (D)                          | 0.2   | 1.0   | 0.9   | -0.5  | -1.0  | 0.0   |
| $\Delta E$ (cm <sup>-1</sup> )       | 0     | 211   | 254   | 259   | 274   | 297   |
| $\Delta E_{ZPE}$ (cm <sup>-1</sup> ) | 0     | 143   | 196   | 201   | 216   | 223   |
| $\Delta G$ (cm <sup>-1</sup> )       | 322   | 114   | 123   | 260   | 749   | 0     |

A, B y C son las constantes rotacionales medidas en MHz.  $\mu_a$ ,  $\mu_b$  y  $\mu_c$  se corresponden con los valores de las tres componentes del momento dipolar expresadas en Debyes ( $1 D \approx 3.33564 \cdot 10^{-34} C \cdot m$ ).  $\Delta E$  representa la energía.  $\Delta E_{ZPE}$  se trata de la energía relativa incluyendo la ZPE. Por último, la  $\Delta G$  es la energía libre de Gibbs calculada a 298 K. Todas las energías están expresadas en cm<sup>-1</sup>.



**Figura 10.** Representación gráfica de los 6 conformeros más estables del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol a nivel B3LYP-GD3/6-311++G(d,p).

Como puede verse en la Figura 10, las estructuras más estables tienen todas el grupo hidróxilo apuntando hacia la densidad electrónica del triple enlace del medio. Esto permite un mayor

acercamiento que maximice dicha interacción atractiva. Adicionalmente, la cadena hidrocarbonada interacciona mediante interacciones débiles C-H•••O-H que estabilizan a la molécula. Los distintos conformeros se diferencian en las distintas orientaciones de la cadena hidrocarbonada.

#### 6.4.2. Análisis del dímero de pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

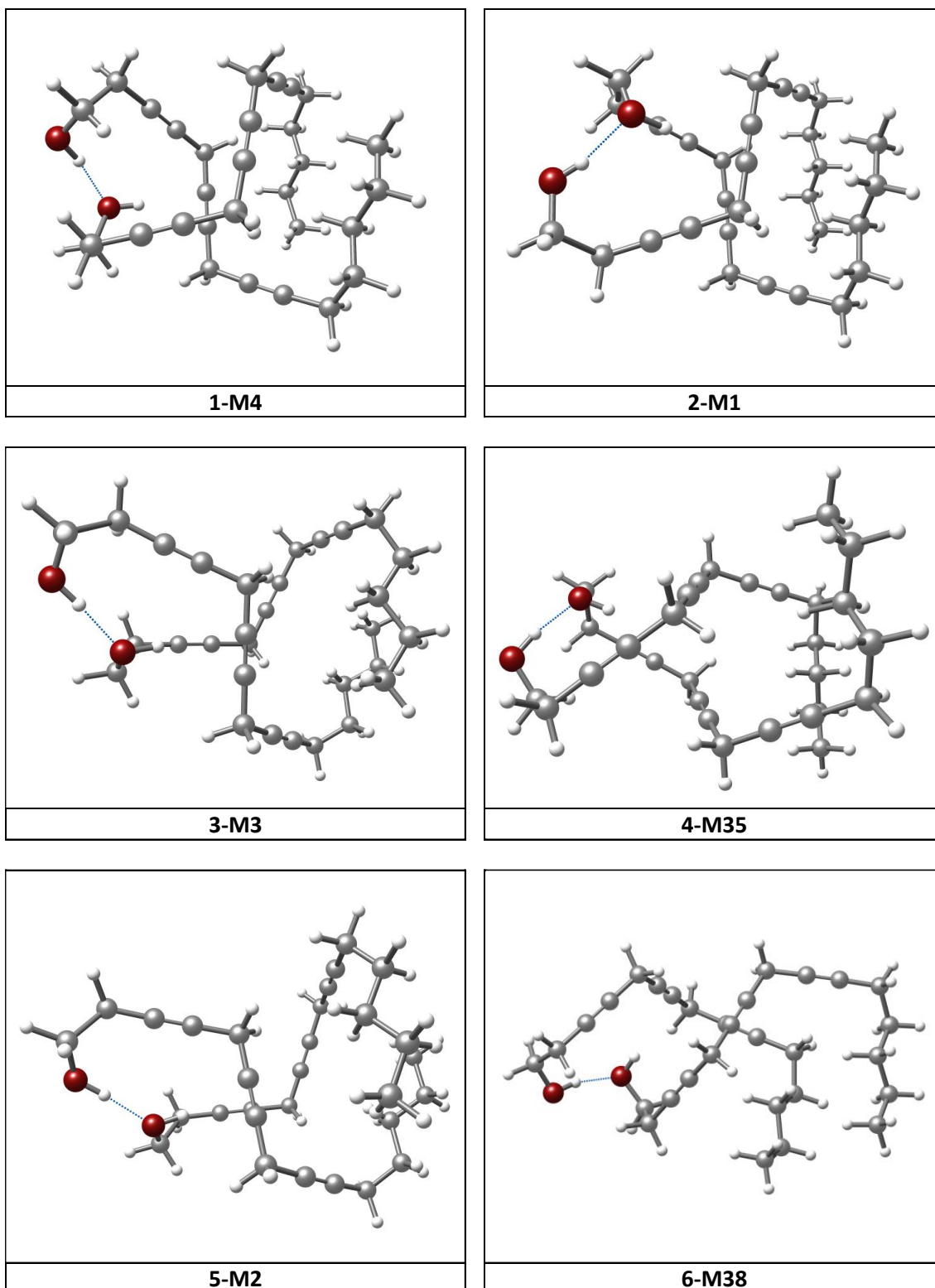
Para el dímero, se procedió de la misma forma que con el monómero. En este caso se obtienen cerca de 5000 conformeros y, tras encontrar los más estables, se tabulan de la misma forma que en el apartado anterior.

En el Anexo (Tabla 5) se pueden ver los datos de los 50 conformeros más estables, y en la Tabla 2 y Figura 11, se muestran los parámetros estructurales y estructuras, respectivamente, de los 6 conformeros más estables.

**Tabla 2.** Parámetros de los 6 conformeros más estables del dímero de pentadeca-3,6,9-triin-1-ol a nivel B3LYP-GD3/6-311++G(d,p).

| CONFÓRMERO                           | 1-M4  | 2-M1  | 3-M3  | 4-M35 | 5-M2  | 6-M38 |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>A (MHz)</b>                       | 156.1 | 155.4 | 168.4 | 161.8 | 160.5 | 206.6 |
| <b>B (MHz)</b>                       | 105.0 | 102.9 | 97.6  | 94.3  | 92.2  | 77.7  |
| <b>C (MHz)</b>                       | 86.8  | 84.4  | 80.3  | 92.6  | 78.2  | 72.4  |
| $\mu_A$ (D)                          | 4     | 3     | 3     | -3    | 4     | -2    |
| $\mu_B$ (D)                          | -2    | 0     | 0     | 0     | 0     | 1     |
| $\mu_C$ (D)                          | 1     | 0     | 0     | 1     | 0     | -1    |
| $\Delta E$ (cm <sup>-1</sup> )       | 0     | 104   | 188   | 402   | 527   | 478   |
| $\Delta E_{ZPE}$ (cm <sup>-1</sup> ) | 0     | 74    | 137   | 308   | 456   | 462   |
| $\Delta G$ (cm <sup>-1</sup> )       | 157   | 117   | 160   | 23    | 36    | 310   |

A, B y C son las constantes rotacionales medidas en MHz.  $\mu_a$ ,  $\mu_b$  y  $\mu_c$  se corresponden con los valores de las tres componentes del momento dipolar expresadas en Debyes ( $1 D \approx 3.33564 \cdot 10^{-34} C \cdot m$ ).  $\Delta E$  representa la energía.  $\Delta E_{ZPE}$  se trata de la energía relativa incluyendo la ZPE. Por último, la  $\Delta G$  es la energía libre de Gibbs calculada a 298 K. Todas las energías están expresadas en cm<sup>-1</sup>.



**Figura 11.** Representación gráfica de los 6 conformeros más estables del dímero de pentadeca-3,6,9-triin-1-ol a nivel B3LYP-GD3/6-311++G(d,p).

Como puede verse en la Figura 10, en todos los confórmeros, como es lógico, se forma un enlace de hidrógeno entre los dos hidroxilos. La cadena hidrocarbonada interactúa mediante interacciones débiles que estabilizan a la molécula. Estas interacciones se maximizan al “enrollarse” una cadena sobre otra.

#### 6.4.3 Análisis del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol con agua.

En este caso, cuando se obtienen los confórmeros, se pueden ver las diferentes interacciones que se producen con la molécula de agua. Se obtienen aproximadamente 3000 confórmeros - casi la mitad que en el caso del monómero- y, tras encontrar los más estables, se tabulan de la misma forma que en los apartados anteriores.

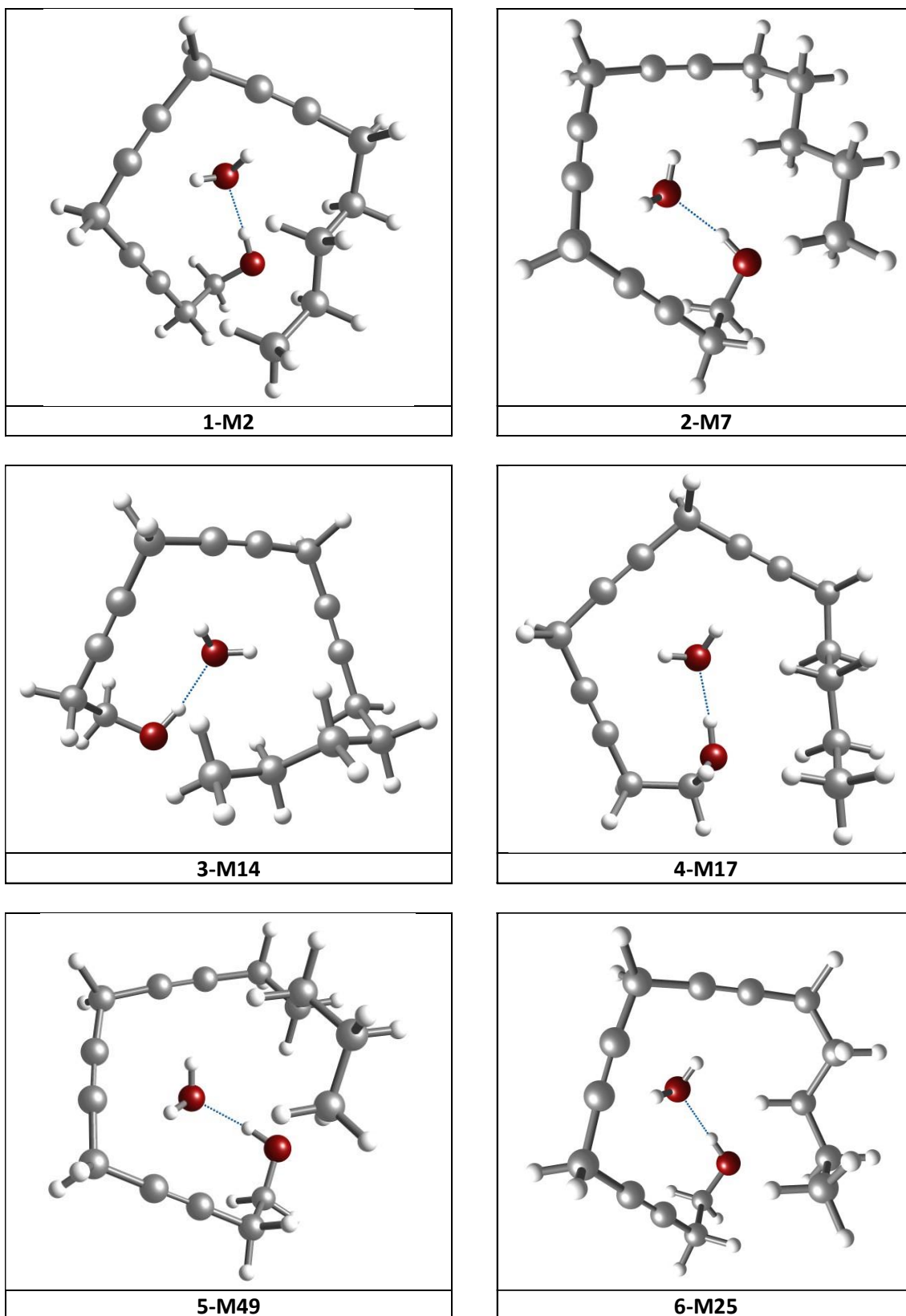
En el Anexo (Tabla 6) se pueden ver los datos de los 50 confórmeros más estables, y en la Tabla 3 y Figura 12, se muestran los parámetros estructurales y estructuras, respectivamente, de los 6 confórmeros más estables.

**Tabla 3.** Parámetros de los 6 confórmeros más estables del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol con agua a nivel B3LYP-GD3/6-311++G(d,p).

| CONFÓRMERO                           | 1-M2  | 2-M7  | 3-M14 | 4-M17 | 5-M49 | 6-M25 |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A (MHz)                              | 436.4 | 425.0 | 465.9 | 390.8 | 413.0 | 432.2 |
| B (MHz)                              | 356.7 | 346.3 | 322.8 | 356.7 | 355.7 | 355.0 |
| C (MHz)                              | 265.1 | 249.7 | 241.9 | 218.7 | 258.4 | 256.0 |
| $\mu_A$ (D)                          | 1.3   | 1.1   | 1.1   | -0.8  | 0.7   | 1.1   |
| $\mu_B$ (D)                          | 1.7   | 2.0   | -2.4  | -2.4  | -1.9  | 1.8   |
| $\mu_C$ (D)                          | 1.6   | 1.6   | -1.4  | 2.4   | -1.6  | 1.7   |
| $\Delta E$ (cm <sup>-1</sup> )       | 0     | 235   | 362   | 411   | 380   | 497   |
| $\Delta E_{ZPE}$ (cm <sup>-1</sup> ) | 0     | 200   | 328   | 371   | 407   | 460   |
| $\Delta G$ (cm <sup>-1</sup> )       | 0     | 89    | 137   | 46    | 345   | 276   |

A, B y C son las constantes rotacionales medidas en MHz.  $\mu_a$ ,  $\mu_b$  y  $\mu_c$  se corresponden con los valores de las tres componentes del momento dipolar expresadas en Debyes ( $1 D \approx 3.33564 \cdot 10^{-34} C \cdot m$ ).  $\Delta E$  representa la energía.  $\Delta E_{ZPE}$  se trata de la energía relativa incluyendo la ZPE. Por último, la  $\Delta G$  es la energía libre de Gibbs calculada a 298 K. Todas las energías están expresadas en cm<sup>-1</sup>.





**Figura 12.** Representación gráfica de los 6 conformeros más estables del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol con agua a nivel B3LYP-GD3/6-311++G(d,p).

En la Figura 12 puede verse como en todas las estructuras más estables el agua actúa de aceptor de protones. Curiosamente, cuando el agua actúa como “ácido” (donor de protones) el complejo es más inestable (ver ejemplos en el anexo), situándose  $1500\text{ cm}^{-1}$  por encima de la estructura más estable. A su vez, los hidrógenos del agua, los cuales tienen una carga parcial positiva, tienden a acercarse hacia los triples enlaces, ya que estos ceden densidad electrónica. Las mayores diferencias entre los conformeros más estables, como en los casos anteriores, radican en la disposición de la cadena hidrocarbonada.

#### 6.4.4 Clusterización.

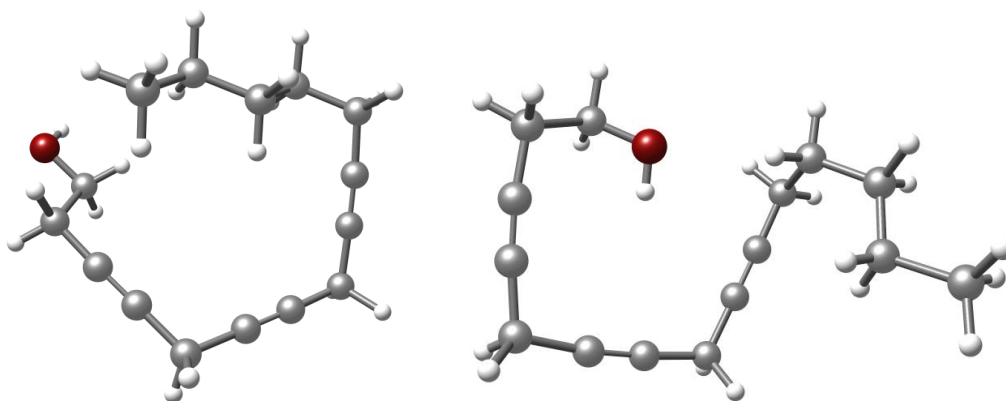
Como se ha demostrado en las secciones anteriores, debido al elevado número de torsiones que poseen estas moléculas es inviable realizar cálculos mecanocuánticos de todas ellas y solo se usaron cálculos computacionalmente “caros” para 50 de ellas.

¿Existe alguna forma adicional de obtener más información? ¿Hemos podido perder alguna estructura relevante?

En estos casos, se lleva a cabo una clusterización. Este proceso consiste en que, mediante el empleo de un programa personalizado basado en un tratamiento matemático por similitud,<sup>17</sup> se organizan los isómeros por “familias”, esto es, según su semejanza. Para ello se les otorga mayor peso a distintos grupos funcionales, en este caso al grupo hidróxilo. Esto permitirá obtener las estructuras más dispares (y las que darán mayor diferencia en cualquier determinación espectroscópica y, generalmente, en cualquier técnica analítica).

Siguiendo esta sistemática, se obtienen alrededor de 30 familias diferentes en cada caso. A continuación, se muestran 2 ejemplos para ver la disparidad. Todos los demás pueden verse en el apartado de Anexos.

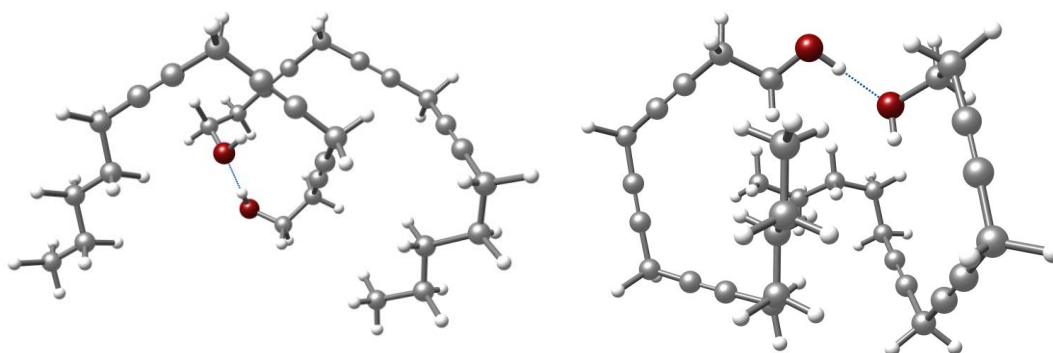
**a. Monómero pentadeca-3,6,9-triin-1-ol**



*Figura 13. Conformeros 5452 y 4422, respectivamente.*

En la Figura 13 se muestran dos ejemplos para el monómero. La diferencia entre las dos estructuras radica en la orientación relativa de las cadenas hidrocarbonadas -dada por la rigidez de los triples enlaces- y en la orientación del OH, permitiendo más interacciones en el conformer 5452 (imagen de la izquierda) que en el conformer 4422 (imagen de la derecha).

**b. Dímero pentadeca-3,6,9-triin-1-ol**



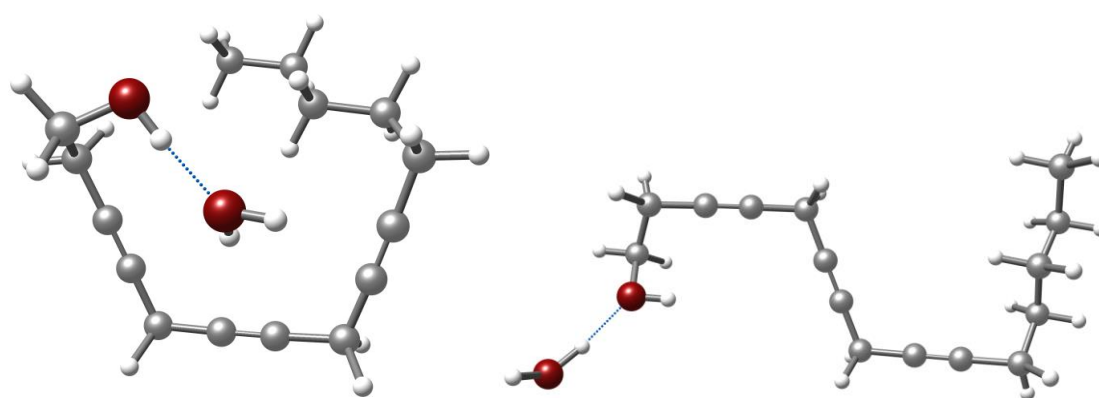
*Figura 14. Conformeros 3032 y 1327, respectivamente.*

En la Figura 14 se muestran dos ejemplos para el dímero. Se puede observar cómo en ambos conformeros, los grupos hidróxilos tienen a juntarse mediante un enlace de hidrógeno. Es interesante ver cómo el grupo hidróxilo libre siempre apunta hacia el triple enlace. La diferencia entre las dos estructuras radica en la orientación relativa de las cadenas hidrocarbonadas: en la estructura 3032 (imagen de la izquierda), una cadena carbonada “pasa por encima” de la otra, manteniéndose tan alejadas y alargadas como lo permite la rigidez de los triples enlaces. Por

otro lado, en el confórmero 1327 (imagen de la derecha), ambas cadenas se disponen de la forma más simétrica que la rigidez lo permite; intentando “cyclarse”. De esta forma hay más cantidad de átomos que pueden interactuar.

También es interesante observar cómo los hidrógenos de los CH<sub>2</sub> se intentan orientar lo más cercanos posibles a los triples enlaces, los cuales poseen mucha densidad electrónica. Aunque dicha interacción es muy débil, el tener la posibilidad de crear varias de estas interacciones estabiliza a la molécula.

### c. pentadeca-3,6,9-triin-1-ol con agua



**Figura 15.** Confórmeros 1 y 2078, respectivamente.

En la Figura 15 se muestran dos ejemplos para el monómero con una molécula de agua. Como era de esperar, en ambos casos se genera un enlace de hidrógeno entre el agua y la molécula de estudio. En el caso del confórmero 1 (imagen de la izquierda) -que coincide con el más estable- se puede observar como la molécula de agua actúa de aceptor de protones. A su vez, los H del agua tienden a apuntar hacia los triples enlaces. En el confórmero 2078 (imagen de la derecha), la molécula de agua será el dador de protones; además, en este caso, debido a la disposición espacial, los protones de la molécula de agua no podrán interactuar con los triples enlaces ya que la rigidez de la cadena no lo permite. Se reduce muy notablemente la cantidad de átomos que pueden interactuar.

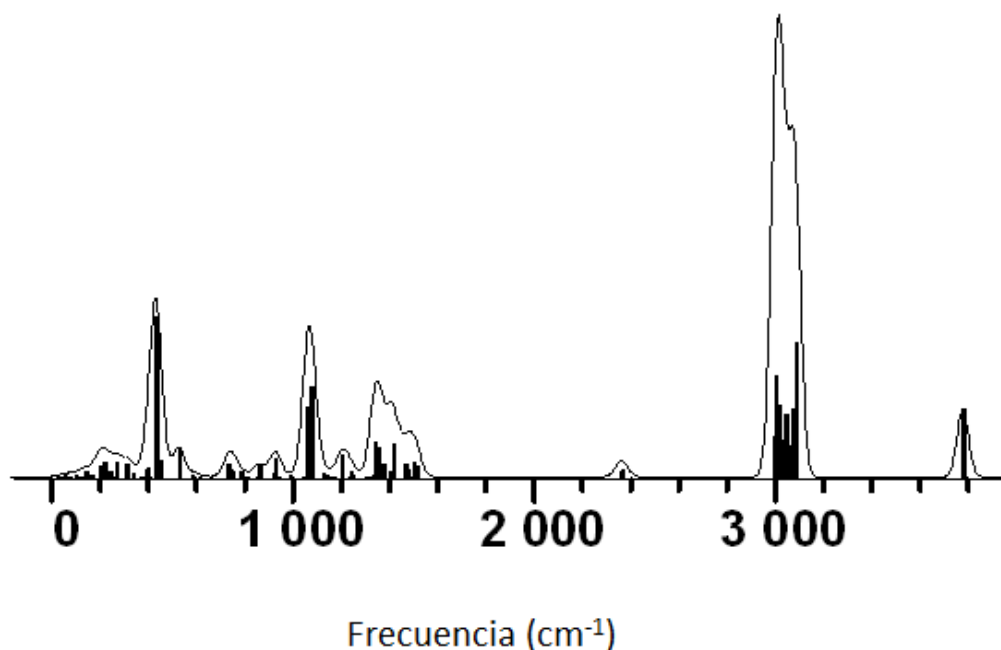
Este último caso es quizás el más ilustrativo para ver el efecto y utilidad del proceso de clusterización: en lugar de tener que abrir miles de archivos de las moléculas, el programa encuentra de forma rápida distintos sistemas (agua como aceptor de protones, agua como donador de protones, formas compactas, formas alargadas...). Esto es importante porque las distintas “familias” darán los espectros más dispares al usar técnicas espectroscópicas.

Tras obtener los resultados de los *clusters*, se procedió a realizar de nuevo un cálculo mecanocuántico, juntando los 50 conformeros más estables y las familias obtenidas. De este modo se ha comprobado que ninguna estructura de los *clusters* es más estable. Este paso es importante para asegurarnos de no perder alguna estructura relevante al coger únicamente las estructuras más estables dadas por Mecánica Molecular.

## 6.5. Predicción del espectro de rotación

Uno de los objetivos de este trabajo es el de proveer una técnica espectroscópica de análisis alternativa, pero con un gran potencial para la caracterización estructural. Por ejemplo, la espectroscopía IR es capaz de determinar los grupos funcionales que forman parte de una molécula. De esta forma, se podría confirmar la presencia del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol. Un ejemplo se muestra en la Figura 16 donde se simula el espectro IR del conformero más estable. Por supuesto, en fase condensada se verían picos anchos en lugar de transiciones discretas. En cualquier caso, se deberían observar las transiciones debidas a las tensiones de los grupos O-H, los C-H y los C≡C. En la Figura 16, estos modos normales de vibración aparecen en torno a 3800, 3000 y 2400  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, sin el uso de ningún factor de corrección. Además, en fase aislada, se podría distinguir si el ácido graso actúa como donador de protones al agua o viceversa.

No obstante, la espectroscopía IR no permitiría distinguir entre la posición de la cadena carbonada. Lo mismo sucedería con otras técnicas espectroscópicas o técnicas generales. Como se demostrará en este apartado, una técnica que ofrecería dicha información además de proporcionar información extra es la espectroscopía de rotación. Por ello, a continuación, se analizará la viabilidad de su caracterización mediante espectroscopía de rotación.



**Figura 16.** Espectro IR del conformero más estable del monómero.

Antes de pasar a ello, es importante recordar que la espectroscopía de rotación solo es realizable en fase gas. No obstante, esto no es inconveniente: las muestras líquidas se pasarían a fase gas mediante calentamiento, mientras que las muestras sólidas se pasarían a fase gas mediante ablación láser.

La predicción de energías y espectro es un paso muy importante en espectroscopía de rotación, ya que gracias a esto se puede observar la complejidad de los espectros de rotación, así como su rango de medida y saber si su estudio es viable (momento dipolar permanente no nulo); datos que serán útiles en un futuro trabajo experimental. Por ejemplo, hay que prever que, a la hora de llevar a cabo el trabajo experimental, se contaría con poca cantidad de muestra (se puede ver en los apartados anteriores como las cantidades que proporciona la síntesis orgánica son “bajas” debido a la complejidad de esta); es por esto, que, con la predicción del espectro se asegura la viabilidad de llevar a cabo el experimento por esta técnica, evitando así ensayos inútiles con su correspondiente coste económico o de tiempo.

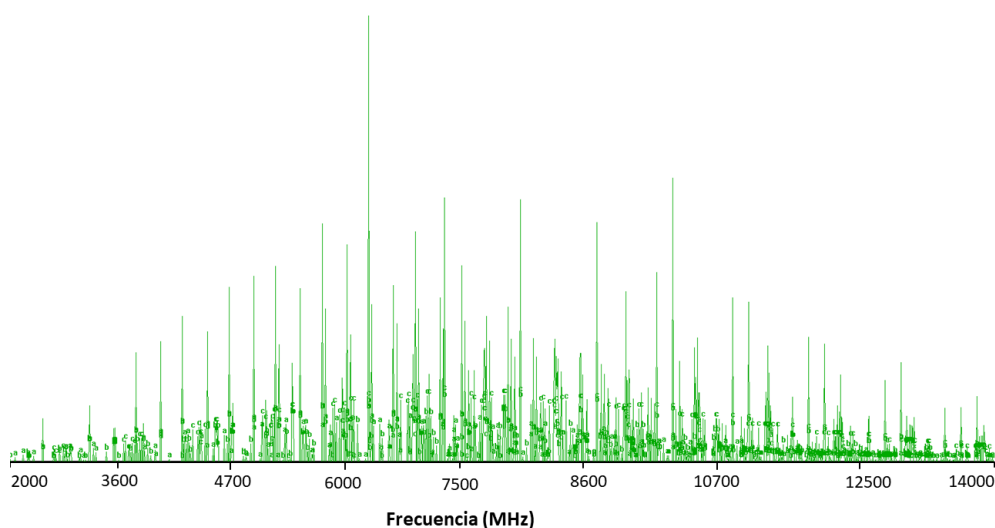
En cada uno de los siguientes apartados se muestra la predicción de 3 de los conformeros más estables en cada caso. En todos ellos, primero se mostrará el espectro completo (con todos los momentos dipolares) que dará una idea de la abundancia de líneas y en qué región espectral se medirá, y después se hará una simplificación para observar solo las transiciones de tipo  $\alpha$  (siempre y cuando esta coordenada del momento dipolar sea lo suficientemente elevada para poder observarse). La razón es que estas transiciones son muy fáciles de localizar ya que

aparecen en “paquetes muy vistosos” separados en una suma de  $B+C$ . Como la masa de la molécula en los distintos conformeros no varía, la región de medida será la misma, por lo que el simular más conformeros sería repetitivo para este trabajo. Eso no quitaría que no pudiera estar presentes algún conformero más.

### 6.5.1. Espectro del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol

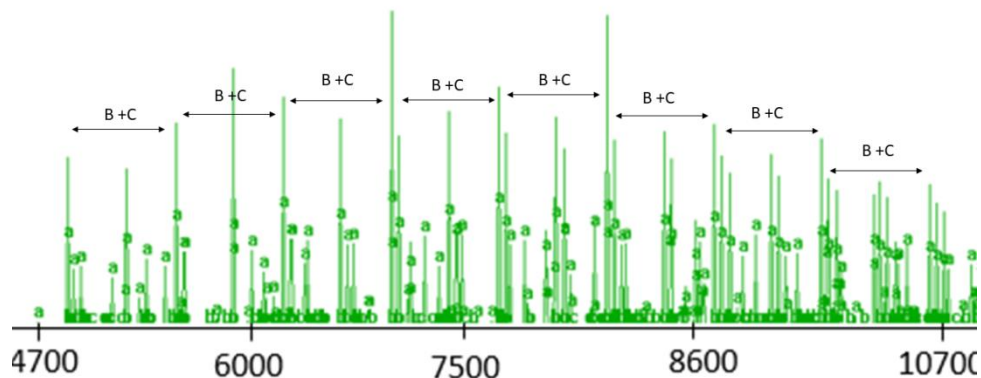
- **Conformero 5**

La Figura 17 muestra la predicción del espectro de rotación para el conformero más estable, conformero 1-M5, del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.



**Figura 17.** Predicción espectro rotacional del conformero 1-M5 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

La intensidad de las líneas del espectro muestra que la zona óptima de medida será en torno a 6500 MHz, pero la región entre 2000-4500 MHz es muy pobre, por lo que se usaría el espectrómetro diseñado para medir en la región 6000-18000 MHz.



**Figura 18.** Ampliación de las transiciones de tipo *a* en la predicción espectro rotacional del conformero 1-M5 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

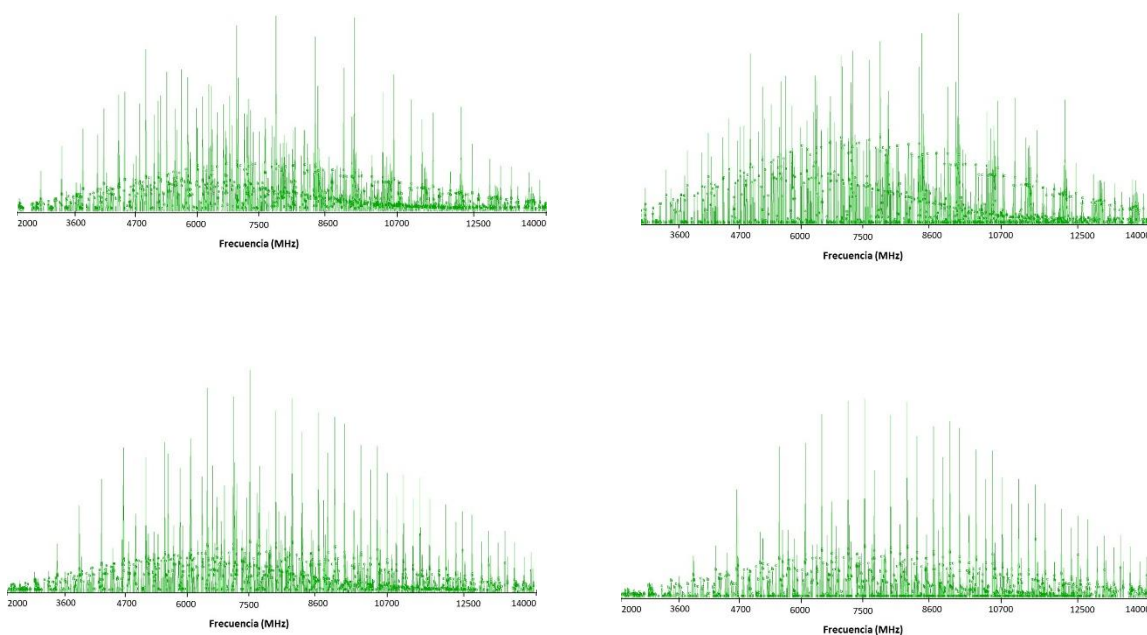
Como puede verse en la Figura 18, las transiciones de tipo *a* son fácilmente identificables y, por lo tanto, a priori, será una conformación fácilmente localizable: estará muy poblada y presentará un patrón de líneas claro.

- **Conformeros 2-M31 y 3-M30**

Para evitar ser repetitivos, los siguientes conformeros se presentan en una única figura. Se podrán ver ampliados en las Figuras 37-40 dentro del apartado de Anexos.

En la Figura 19 se pueden ver, de izquierda a derecha y de arriba abajo: conformero 2-M31 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol con los tres tipos de transiciones; conformero 2-M31 con transiciones de tipo *b* y *c*; conformero 3-M30 con todas las transiciones; conformero 3-M30 con transiciones de tipo *a* y *c*.





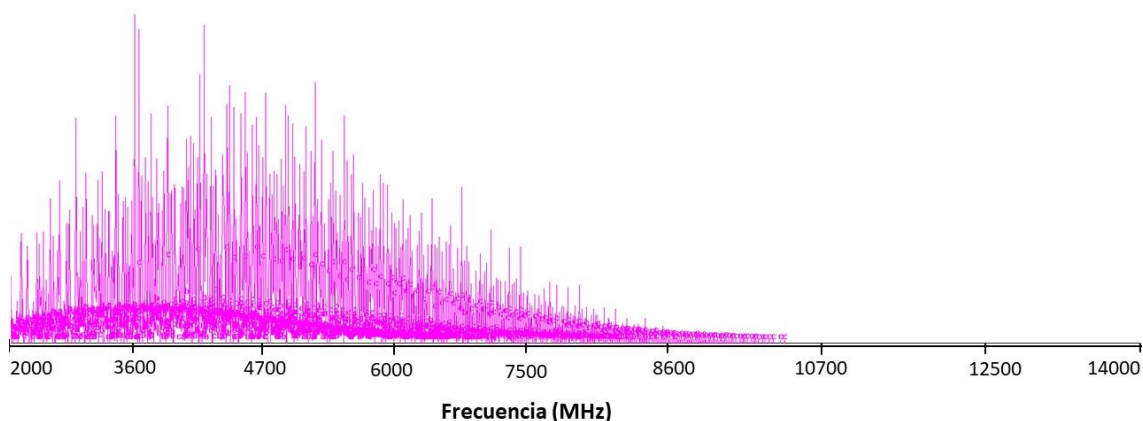
**Figura 19.** Predicción espectros rotacionales de los conformero 2-M31 y 3-M30 del pentadeca-3,6,9-tri-1-ol.

La intensidad de las líneas del espectro muestra que la zona óptima de medida será en torno a 6500 MHz, al igual que en el conformero más estable.

Estos conformeros ilustran como la búsqueda de cada uno de ellos es distinta: en el caso del conformero 2-M31 las transiciones más fácilmente identificables serán las de tipo *b* y *c*, ya que la componente *a* del momento dipolar es muy débil. Para el conformero 3-M30, las transiciones más fácilmente identificables serán las de tipo *a* y *c*, ya que en este caso la componente *b* del momento dipolar es muy débil. En cualquier caso, la forma de proceder experimentalmente sería ir en busca de la estructura más estable y, si se encontrase, seguir con las estructuras 2-M31 y 3-M30 (y superiores).

## 6.5.2. Espectro del dímero de pentadeca-3,6,9-triin-1-ol

- **Confórmero 1-M4**



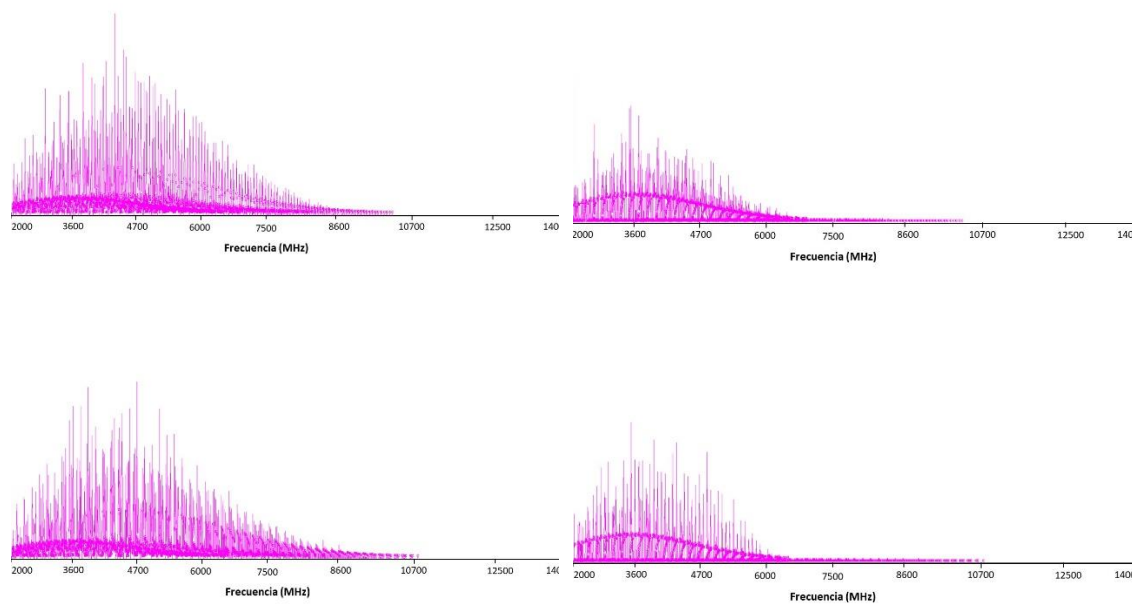
**Figura 20.** Predicción espectro rotacional del confórmero 1-M4 del dímero del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

La Figura 20 muestra la predicción del espectro rotacional del confórmero más estable, confórmero 1-M4, del dímero del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol. La intensidad de las líneas del espectro muestra que la zona óptima de medida será en torno a 4000 MHz, por lo que se usaría el espectrómetro diseñado para medir en la región 2000-4500 MHz. En este caso, todas las transiciones serán fácilmente identificables, al ser transiciones sobretodo de tipo  $\alpha$ .

- **Confórmeros 2-M1 y 3-M3**

Para evitar ser repetitivos, los siguientes confórmeros se presentan en una única Figura. Se podrán ver ampliados en las Figuras 41-44 dentro del apartado de Anexos.

En la Figura 21 se pueden ver, de izquierda a derecha y de arriba abajo: confórmero 2-M1 del dímero del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol con todas las transiciones; confórmero 2-M1 con transiciones de tipo  $\alpha$ ; confórmero 3-M3 con todas las transiciones; confórmero 3-M3 con transiciones de tipo  $\alpha$ .



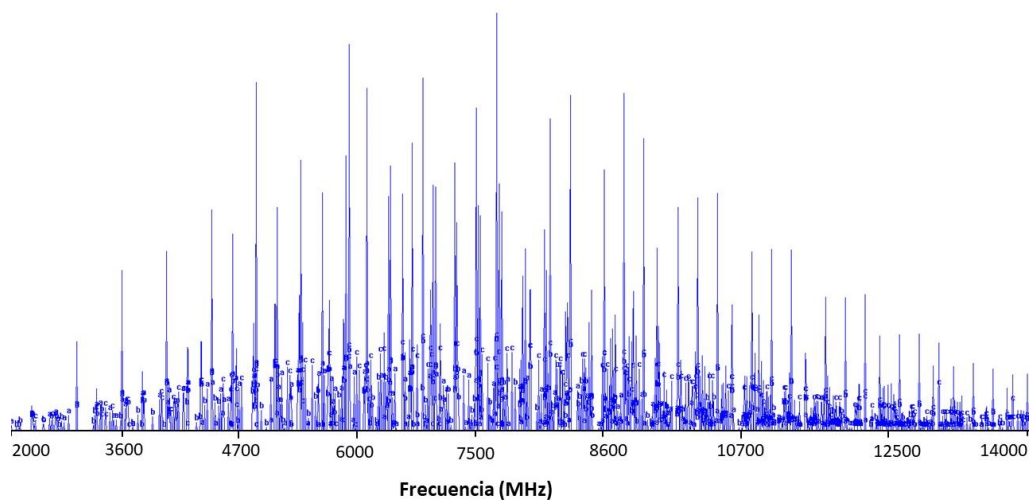
**Figura 21.** Predicción espectros rotacionales de los conformero 2-M1 y 3-M3 del dímero del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

La intensidad de las líneas del espectro muestra que la zona óptima de medida será en torno a 4000 MHz, al igual que en el conformero más estable.

En este caso, la transición de tipo *a* es fácilmente identificable en todos los casos, y, por lo tanto, a priori, será una conformación fácilmente localizable: estará muy poblada y presentará un patrón de líneas claro. Mientras que las transiciones *b* y *c* serán muy débiles.

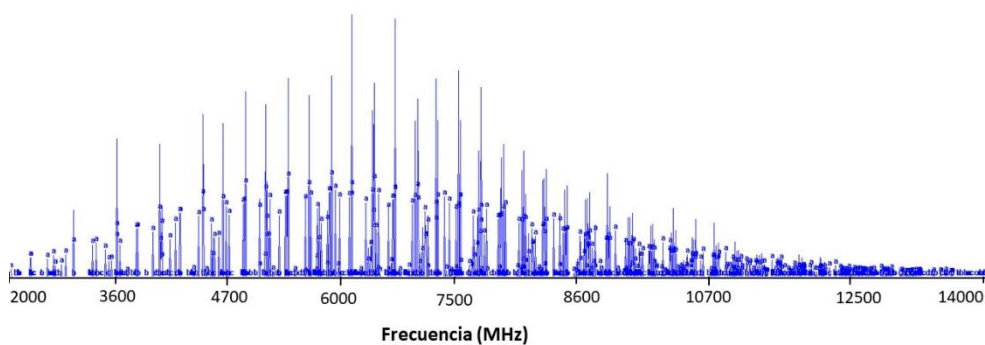
### 6.5.3. Espectro del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol con agua

- **Confórmero 1-M2**



**Figura 22.** Predicción espectro rotacional del confórmero 1-M2 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol con agua.

La Figura 22 muestra la predicción del confórmero más estable, confórmero 1-M2, del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol con una molécula de agua. Aunque en este caso, el aumento de masa no es tan grande como en el dímero, la intensidad de las líneas del espectro muestra que la zona óptima de medida ha bajado en frecuencias con respecto a la molécula sola y ahora la mejor zona del espectro será el espectrómetro diseñado para medir en la región 2000-8000 MHz. No obstante, medir en la zona de 6000-14000 MHz también es una buena opción.



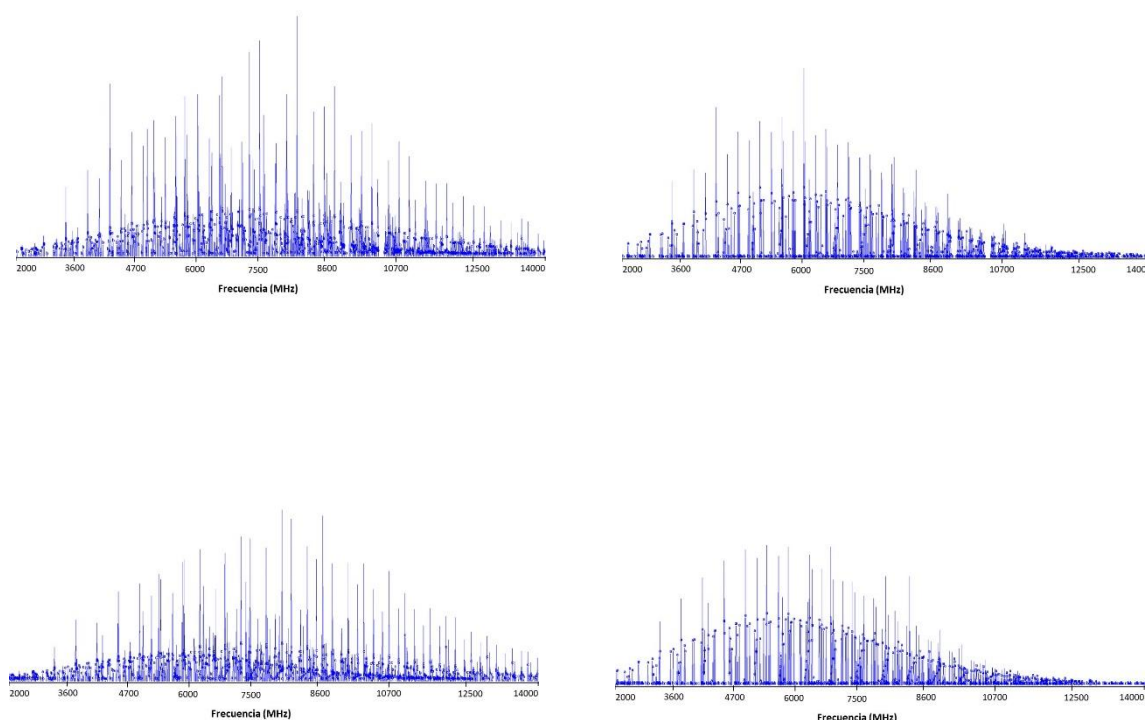
**Figura 23.** Transiciones de tipo a en la predicción espectro rotacional del confórmero 1-M2 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol con agua.

Como puede verse en la Figura 23, las transiciones de tipo  $\alpha$  son fácilmente identificables y, por lo tanto, a priori, será una conformación fácilmente localizable: estará muy poblada y presentará un patrón de líneas claro.

- **Confórmeros 2-M7 y 3-M14**

Para evitar ser repetitivos, los siguientes confórmeros se presentan en una única Figura. Se podrán ver ampliados en las Figuras 45-48 dentro del apartado de Anexos.

La Figura 24 muestra una predicción del espectro rotacional de los confórmeros 2-M7 y 3-M14 del complejo pentadeca-3,6,9-triin-1-ol con una molécula de agua. Se pueden ver, de izquierda a derecha y de arriba abajo: confórmero 2-M7 con todas las transiciones; confórmero 2-M7 con transiciones de tipo  $\alpha$ ; confórmero 3-M14 con todas las transiciones; confórmero 3-M14 con transiciones de tipo  $\alpha$ .



**Figura 24.** Predicción espectros rotacionales de los confórmero 2-M7 y 3-M14 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol con agua.

Al igual que en los otros dos conformeros, la intensidad de las líneas del espectro muestra que la zona óptima de medida será en torno a 5500 MHz, por lo que se usará el espectrómetro diseñado para medir en la región 2000-8000 MHz.

Como puede verse, también en este caso, las transiciones de tipo  $\alpha$  son fácilmente identificables en todos los casos, y, por lo tanto, a priori, será una conformación fácilmente localizable: estará muy poblada y presentará un patrón de líneas claro.

## 6.6. Análisis de las interacciones

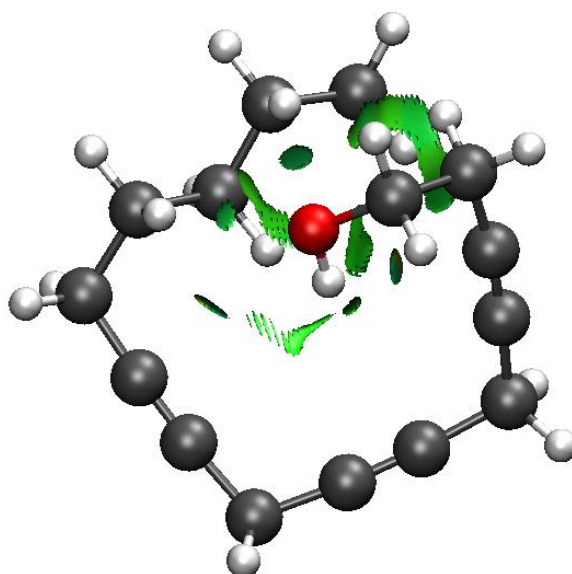
Para corroborar la existencia de las interacciones que se han ido describiendo, se realiza un NCI Plot (Non-Covalent Interactions) para el conformero más estable en cada caso.

Este programa adjudica una escala de color según la fuerza de las interacciones en cada caso, siguiendo la siguiente leyenda:

- Rojo: fuerzas repulsivas
- Verde: fuerzas (interacciones no covalentes) atractivas débiles
- Azul: fuerzas (interacciones no covalentes) fuertemente atractivas

Los resultados obtenidos pueden verse en las Figuras 25, 26 y 27.

### 6.6.1. Monómero

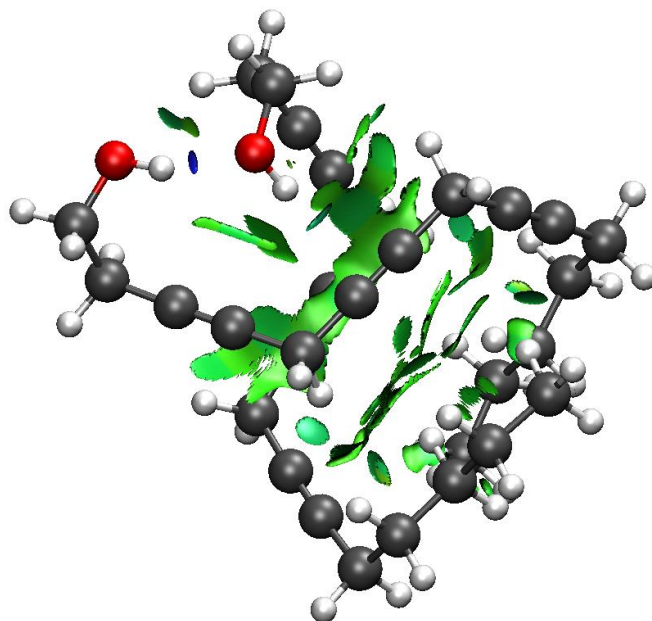


**Figura 25.** NCIplot del conformero más estable del monómero pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

Se pueden apreciar varias zonas verdes que estabilizan a la molécula, tales como las interacciones entre la cadena y el oxígeno, o entre la misma cadena hidrocarbonada (fuerzas dispersivas). Además, la interacción más fuerte en este caso es aquella que presenta un color verde azulado (más oscuro que el resto) entre el grupo hidroxilo y uno de los triples enlaces  $C\equiv C$ . Esto indica, como es lógico, una fuerza mayor.

La Figura 25 muestra, además, la utilidad de este tipo de programas ya que de otra forma sería poco intuitivo el “ver” las interacciones por fuerzas dispersivas y entender por qué esta molécula está plegada.

### 6.6.2. Dímero

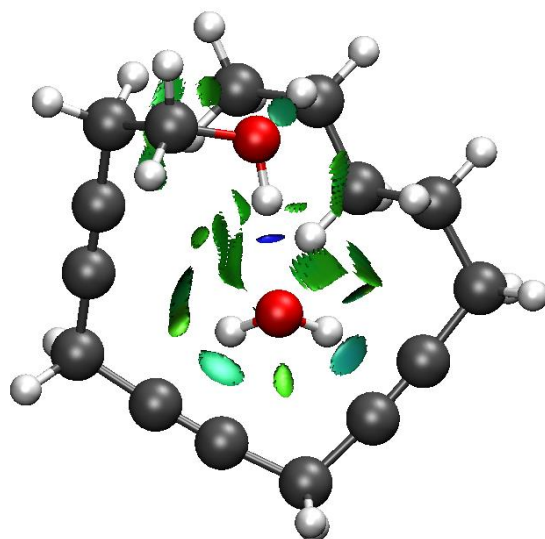


**Figura 26.** NCIplot del conformero más estable del dímero pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

El caso del dímero es el más didáctico: el contorno azul oscuro sugiere la presencia de un enlace no covalente fuerte, es decir, un enlace de hidrógeno entre los dos grupos hidróxilos; los puntos de contacto en verde muestran las fuerzas atractivas (dispersivas) entre las cadenas hidrocarbonadas. Esto muestra una vez más la utilidad del análisis NCI, al revelar interacciones que a simple vista pueden resultar más complicadas de asignar. Aunque más débiles, el contorno es tan amplio que es fácil de intuir su importancia en la estabilización de estructuras. Finalmente,

al igual que en el monómero, se puede apreciar un color verde azulado entre el grupo hidroxilo aceptor de protones con uno de los triples enlaces  $-C\equiv C-$ .

### 6.6.3. Monómero con una molécula de agua



**Figura 27.** NCIplot del conformero más estable del complejo entre el pentadeca-3,6,9-triin-1-ol y el agua.

Como se ha comentado anteriormente, cuando la molécula existe en presencia de una molécula de agua, el pentadeca-3,6,9-triin-1-ol actúa como donador de protones al agua. Esto se muestra muy bien en el análisis NCI puesto que el contorno azul oscuro refleja que la interacción más fuerte es el enlace de hidrógeno  $OH\cdots OH$ . Se observa también como los hidrógenos del agua tienden a apuntar hacia los triples enlaces, interacción verde-azulada, indicando que esta interacción es mayor que las del resto con la cadena hidrocarbonada (en verde).

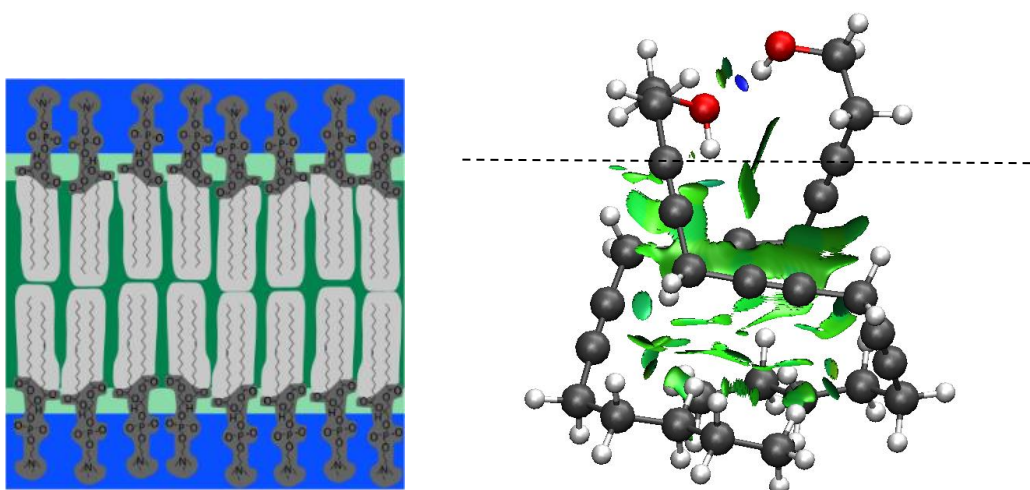
## 6.7. Relevancia biológica

Es de conocimiento general que los lípidos tienden a disponerse en capas continuas, lo que se conoce como “bicapas lipídicas”. Estas constituyen la estructura básica de la membrana y debido a su interior hidrofóbico, actúan como una barrera altamente impermeable. Las moléculas proteicas están disueltas en la bicapa lipídica y median las diversas funciones de la membrana.<sup>18</sup>

Pero ¿por qué ocurre esto?



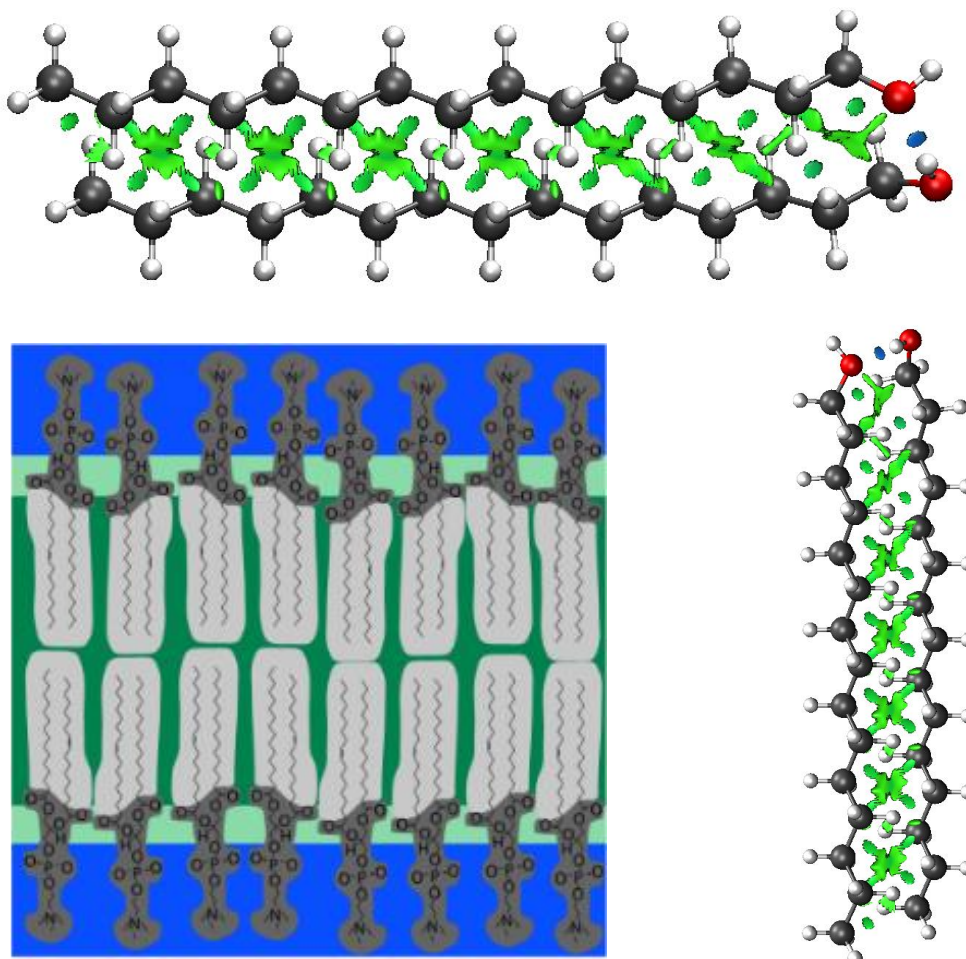
Es muy fácil de entrever que los grupos polares tienden a interactuar entre sí y con el entorno polar (agua, cargas...). No obstante, esto no sería sostenible debido a la tensión interna que ejercerían los grupos apolares internos. Para ello, hay que hacer uso de distintos tipos de fuerzas que anulan los impedimentos estéricos, fluctuaciones de las moléculas (las moléculas no están quietas), etc. Aunque el proceso completo va más allá de este trabajo, se ha querido demostrar la importancia de estas fuerzas no tan intuitivas. Si se realiza una comparación entre la imagen de la membrana lipídica vista en el apartado 3.3 y la estructura del dímero con el gradiente de densidades, se puede observar claramente que, cuando existen dos cadenas hidrocarbonadas, estas tienden a juntarse. Esto se observa en los NCIs viendo como “una gran masa de color verde” se sitúa entre ambas; esta “masa” es una representación gráfica de la región donde se superponen las densidades de dos moléculas que interactúan<sup>19</sup> e indica, como se ha mencionado en el apartado anterior, que existen fuerzas atractivas mediante fuerzas dispersivas no covalentes entre estas cadenas. La Figura 27 muestra una comparativa entre el típico esquema de una membrana lipídica y la estructura más estable. En ella puede verse como los grupos polares tienden a interactuar entre ellos y quedan a un lado, mientras que la cadena hidrocarbonada, al contrario de lo que pueda parecer, se estabiliza interactuando con su vecina mediante fuerzas dispersivas. Por supuesto, la estabilización de las membranas lipídicas es muy compleja y habría que explicar también la estabilización entre dos capas distintas también (efectos de compresión, etc). En cualquier caso, como puede verse, la base de las interacciones entre las membranas lipídicas no es sencilla y es el conjunto de muchísimas interacciones no covalentes.



**Figura 28.** Comparativa entre el perfil de sección transversal esquemática de una bicapa lipídica típica y el NCI del dímero más estable del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

La parte por encima de la línea de puntos correspondería con el color azul del dibujo, mientras que la zona inferior, se asemeja a la mitad lipídica en la zona verde.

Finalmente, para ilustrarlo de forma más didáctica y directa, realizaremos una comparativa similar, pero comparando el NCI de la molécula completamente saturada y lineal (optimizada mediante DFT y siendo un mínimo estable). En la imagen superior de la Figura 29 se muestra el NCI de dicha estructura, donde puede observarse una fuerte interacción entre los hidroxilos además de interacciones por fuerzas dispersivas a lo largo de toda la cadena hidrocarbonada. Se observa también, como los carbonos de ambas moléculas se intentan poner la forma “eclipsada”. La imagen inferior de la Figura 29 muestra nuevamente la comparativa entre la membrana lipídica y el dímero lineal de la molécula no saturada similar al pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.



**Figura 29.** Imagen superior: NCI del dímero más estable del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol. Imagen inferior: comparativa entre el perfil de sección transversal esquemática de una bicapa lipídica típica y el NCI del dímero más estable del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

Como último detalle, comentar que la composición de las partes exteriores e interiores de las membranas varían entre las distintas membranas lipídicas (células rojas, glicolípidos...) tal y como se ha mencionado en la introducción. Por ejemplo, los lípidos con una cola insaturada perturban el empaquetamiento en comparación con las saturadas. Esto conlleva a que la bicapa resultante en el primer caso tenga más espacio y, como consecuencia, sea más permeable al agua y otras moléculas pequeñas. Aunque los estos computacionales de este trabajo han sido llevados a cabo en fase gas, los resultados obtenidos permiten una forma intuitiva para visualizar esta diferencia y puede verse comparando los dímeros obtenidos en el caso del (Figura 28) y la de su molécula equivalente no saturada (Figura 29).

## 7. CONCLUSIONES

La secuencia sintética descrita anteriormente constituye un breve y eficiente procedimiento para la preparación de una variedad de poliinos como precursores de ácidos grasos. En concreto, el método desarrollado para la obtención de pentadeca-3,6,9-triin-1-ol, permite obtener este alcohol con buen rendimiento constituyendo un método general para su preparación.

La viabilidad del estudio de esta molécula mediante espectroscopía de rotación se evaluó realizando un análisis conformacional, así como predicciones de sus espectros. También se estudió su dímero y su complejo con una molécula de agua. La conclusión es que sería viable realizar un estudio espectroscópico mediante espectroscopía de rotación.

En función de las conformaciones obtenidas, se ha observado que gran parte de los confórmeros mostraron una preferencia por la estructura con mayor número de interacciones, es decir, con tendencia a ciclarse. No obstante, se demostró la preferencia del confórmero 1-M5 como la forma más estable. En el caso del dímero, se ha demostrado que estas conformaciones e interacciones se mantienen cuando se aumenta el tamaño de la estructura, siendo las estructuras más estables aquellas donde los grupos hidroxilos interaccionan entre ellos y las cadenas hidrocarbonadas maximizan sus interacciones por fuerzas dispersivas. Al analizar la estructura en presencia de una molécula de agua, se pudo observar una clara disposición del grupo hidroxilo hacia el disolvente.

En vista de los resultados obtenidos, los experimentos realizados podrían abrir una vía a una línea de investigación interesante, en la que podría haber un trabajo multidisciplinario que englobaría ramas científicas tales como la química física y la química orgánica.

## 8. MATERIALES Y MÉTODOS

### 8.1. Metodología experimental

Este trabajo se ha llevado a cabo mediante la búsqueda de información en bases de datos bibliográficas y en artículos publicados en revistas de revisión por pares, así como en diferentes Tesis Doctorales del grupo de investigación.

Los reactivos y disolventes usados se adquieren de Sigma-Aldrich<sup>1</sup> y Acros Organics<sup>2</sup>. En el caso de los solventes anhidros, estos se secaron utilizando tamices moleculares previamente activados con calor.

Las reacciones se controlaron mediante cromatografía en capa fina empleando placas de sílica gel y un detector de fluorescencia con ácido fosfomolibdico como revelador.

En cuanto a los espectros <sup>1</sup>H RMN (400 MHz), fueron adquiridos en equipos Agilent Technologies del Laboratorio de Tecnología de Instrumentos de Valladolid (LTI). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en partes por millón (ppm) utilizando TMS como patrón interno.

Los programas informáticos empleados en la parte experimental han sido:

- ChemDraw (Software de edición de moléculas)
- MestReNova (Software para la visualización, procesado y análisis de datos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y para la predicción de espectros de RMN a partir de la estructura molecular)

#### 8.1.1. Síntesis de 3,6-heptadiino-1-ol

Sobre una disolución de EtMgBr (18 mL; 17.66 mmol) en THF anhidro (80 mL) se añade gota a gota otra disolución de alcohol homopropargílico (**1**) (1.86 g; 26.6 mmol) en THF anhidro (20 mL) en atmósfera inerte y a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 2 horas en las mismas condiciones de reacción y a continuación, se añade CuBr (153 mg; 1.06 mmol) en una sola porción (actúa como catalizador) y se agitan otros 15 minutos adicionales. Por último, se añade bromuro de propargilo (**2**) (1.54 mL; 13.8 mmol) gota a gota y se deja agitar toda la noche, y una

---

<sup>1</sup> <https://www.sigmaaldrich.com/ES/es>

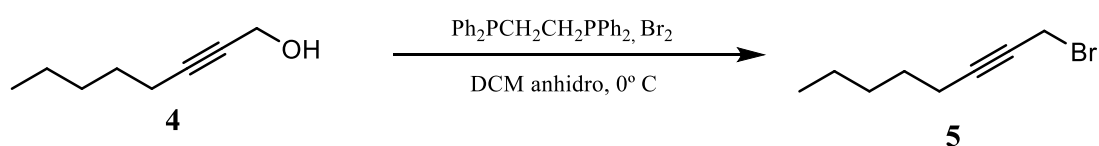
<sup>2</sup> <https://www.fishersci.es/es/es/brands/KVTCO1TB/acros-organics.html>



Con el objetivo de aumentar el rendimiento de la reacción se ensayan 2 bromaciones diferentes:

### B. Reacción con Br<sub>2</sub> y Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>

Sobre una disolución de Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub> (2.67 g; 0.0067 mol) en DCM anhidro (30 mL) se añade gota a gota Br<sub>2</sub> (0.62 mL; 0.024 mol) en atmósfera inerte y a una temperatura de 0° C. La mezcla se agita durante 15 minutos en las mismas condiciones de reacción y a continuación, se añade 2-octin-1-ol (**4**) (1 g; 0.0091 mol) en DCM (30 mL). Se deja agitando toda la noche a temperatura ambiente, y una vez completada la reacción se concentra en el rotavapor hasta conseguir aproximadamente la mitad del volumen inicial. A continuación, se añade éter (60 mL) dando lugar a la aparición de un sólido blanco (óxido de trifenilfosfina). Seguidamente se filtra y reduce el volumen en el rotavapor. Esta operación se realiza 3 veces con el fin de eliminar la mayor cantidad de óxido. Se lava la disolución resultante con NaCl saturado (3 x 50 mL), se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y concentra al vacío. La ruta de síntesis puede verse en el Esquema 20.



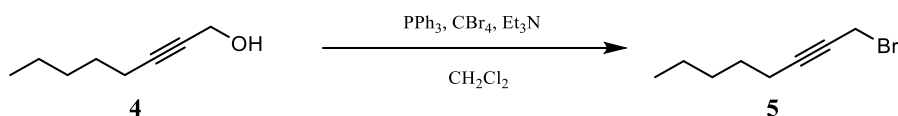
*Esquema 20. Síntesis de bromoalquinos con Br<sub>2</sub> y Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>.*

$\delta$  <sup>1</sup>H NRM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.98 (m, 5H), 2.23 (m, 4H), 1.52 (m, 6H), 1.30 (m, 9H), 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 7H)

### C. Reacción con CBr<sub>4</sub> y PPh<sub>3</sub>

A una disolución de 2-octin-1-ol (**4**) (10 mL; 0,069 mol) y CBr<sub>4</sub> (23,21 g; 0,0699 mol) en DCM anhidro (200 mL) se le añaden porciones de PPh<sub>3</sub> (18,31 g; 0,0698 mol) durante 10 minutos en atmósfera inerte y a una temperatura de 0° C. Se deja agitar toda la noche en la oscuridad, y una vez completada la reacción se concentra en el rotavapor hasta conseguir aproximadamente la mitad del volumen inicial y a continuación se añade éter (60 mL) dando lugar a la aparición de

un sólido blanco (óxido de trifenilfosfina). Seguidamente se filtra y reduce el volumen en el rotavapor. Esta operación se realiza 3 veces con el fin de eliminar la mayor cantidad de óxido. Se lava la disolución resultante con NaCl saturado (3 x 50 mL), se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y concentra al vacío. La ruta de síntesis puede verse en el Esquema 21.

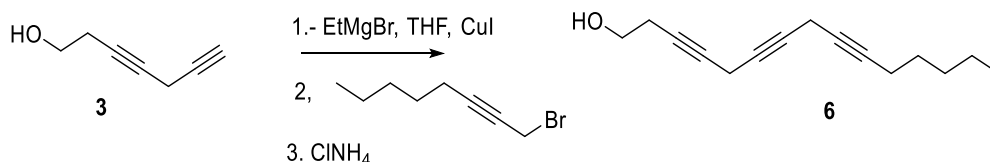


**Esquema 21.** Síntesis de bromoalquinos con CBr<sub>4</sub> y PBr<sub>3</sub>.

$\delta$  <sup>1</sup>H NRM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.98 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.90 (m, 2H)

### 8.1.3. Síntesis de poliinos por acoplamiento con magnesianos

Sobre una disolución de EtMgBr (7 mL; 0,0514 mol) en THF anhidro (80 mL) se añade gota a gota otra disolución de 3,6-heptadiino-1-ol (**3**) (1 g; 0,0009 mol) en THF anhidro (20 mL) en atmósfera inerte y a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 2 horas en las mismas condiciones de reacción y a continuación, se añade CuBr (0.086 g; 0.00059 mol) en una sola porción (actúa como catalizador) y se agitan otros 15 minutos adicionales. Por último, se añade 1-bromo-2-octino (**5**) (4.74 g; 0.009 mol) gota a gota y se deja agitar toda la noche, y una vez completada la reacción se hidroliza con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en hielo picado (20 mL). La fase orgánica se extrae con éter (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se combinan y se lavan con NH<sub>4</sub>Cl saturado (2 x 20 mL) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (2 x 20 mL). Se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y concentra al vacío. La ruta de síntesis puede verse en el Esquema 22.



**Esquema 22.** Síntesis de poliinos por acoplamiento con magnesianos.

$\delta$  <sup>1</sup>H NRM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.68 (t, 2H), 2.25 (t, 2H), 3.29 (tt, 4H), 2.48 (t, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.41(m 4H), 0.88 (t, 3H)



## 8.2. Metodología computacional

La estructura tridimensional de una molécula puede tener varios isómeros estructurales llamados conformeros, es decir, diferentes estereoisómeros que se pueden interconvertir entre sí a través de variaciones en sus parámetros geométricos.

La búsqueda de estos isómeros se denomina análisis conformacional y para ello se puede emplear la química computacional.

Para saber si un conformero es una estructura estable, se evalúa la superficie de energía potencial. Los mínimos de energía en la superficie de energía potencial (PES) corresponderán a las estructuras más estables. Existen diferentes caminos de interconversión entre cada conformero, pasando por los estados de transición, que serán los máximos de energía (estos no nos interesan ya que serán muy inestables y nos reportarán frecuencias negativas).

Cuando se alcanza la energía más baja de los conformeros explorados, se dice que se ha realizado una optimización geométrica.

La química computacional utiliza diferentes conceptos para caracterizar las moléculas. Se pueden dividir los métodos de química computacional en dos líneas principales, por un lado, los métodos basados en química cuántica son costosos computacionalmente (tiempo de procesamiento de datos prolongado y uso de procesadores muy potentes). Estos son los métodos más precisos, pero debido al alto costo computacional, solo permiten el estudio de moléculas simples. Por otro lado, existen métodos basados en la mecánica clásica, llamados métodos de mecánica molecular, que pueden estudiar moléculas más grandes debido a la introducción de diferentes simplificaciones, aunque reduciendo su precisión.

Los programas informáticos empleados en la parte computacional han sido:

- MAESTRO (Software de modelado de mecánica molecular)
- JB95<sup>3</sup> (Software para la predicción de espectros)
- XCluster (Software para clusterizar)

---

<sup>3</sup>JB95 Spectral fitting program | NIST. <https://www.nist.gov/services-resources/software/jb95-spectral-fitting-program>.

### a. Mecánica Molecular

La Mecánica Molecular se basa en un modelo mecánico clásico simple de estructura molecular, que trata a una molécula como un conjunto de átomos en el espacio, unidos entre sí por enlaces y guiados por un conjunto de funciones. Así, permite el estudio de moléculas a través de modelos de bolas (átomo) y muelles (enlaces), validando así la ley de elasticidad de Hooke. Para conocer si un conformero es una estructura estable, y por lo tanto es probable su existencia, se evalúa la PES; relación matemática que une la estructura molecular y la energía resultante. Cuando se emplea el término superficie, se está indicando que esa función energética es continua cuando se expresa en términos de esas variables. Esta superficie de energía potencial tiene tantas dimensiones como grados de libertad haya dentro de una molécula, por lo que para moléculas poliatómicas sería una hipersuperficie. Los mínimos de energía en la PES se corresponderían con las estructuras estables, los conformeros estructurales de la molécula de interés y bajo investigación.

### b. Mecánica Cuántica

La Mecánica Cuántica es la ciencia que estudia las propiedades y el comportamiento de los átomos y las partículas subatómicas.

El método de la mecánica cuántica se basa en la resolución de la ecuación de Schrödinger. Su ecuación independiente del tiempo es:

$$\hat{H}\cdot\Psi=E\cdot\Psi$$

Dónde:

- $\Psi$  es la función de onda, una forma de representar el estado físico de un sistema de partículas.
- E es la energía de estado estacionario (valor propio)
- $\hat{H}$  es el hamiltoniano, un operador matemático que representa el estado de un sistema mecánico en términos de variables posición y momento.

Esta ecuación solo se puede resolver exactamente para átomos o moléculas que contienen un electrón; y para ello, se deben realizar varias aproximaciones, estas incluyen:

- Aproximación de la separación de orbitales: a la hora de caracterizar la contribución de un enlace  $\pi$ , se puede considerar las separaciones entre las diferentes contribuciones ( $\sigma$  y  $\pi$ )

- Aproximación de Born-Oppenheimer: se basa en el hecho de que los núcleos son mucho más pesados que los electrones, se supone que las funciones de onda de los núcleos y los electrones en las moléculas pueden tratarse por separado. Por tanto, debido a la gran diferencia entre las masas de los electrones y los núcleos, los electrones -al ser más ligeros- se moverán más rápido y responderán de inmediato a cualquier cambio en la posición relativa del núcleo.

Aún con estas aproximaciones, la resolución exacta del hamiltoniano electrónico es imposible debido al término de repulsión interelectrónico. De esta manera se recurre a diversas metodologías las cuales abordan de manera muy distinta la resolución de este hamiltoniano. Algunas de estas metodologías son los métodos basados en la resolución de la función de onda (métodos de perturbaciones, ...) o el método de la teoría del funcional de densidad. En este trabajo, debido al tamaño de los sistemas a estudiar, se ha optado por el último.

La teoría del funcional de densidad (DFT) sustituye a la función de onda del sistema ( $\Psi$ ) dependiente de  $3N$  coordenadas por la densidad electrónica, que depende únicamente de 3 coordenadas. Se basa en los dos teoremas de Hohenberg-Kohn,<sup>20,21</sup> que establecen que las propiedades del estado fundamental de un átomo o molécula son determinadas por su función de densidad de electrones, y que una densidad de electrones prueba debe dar una energía mayor o igual a la energía verdadera.

El método utilizado en este trabajo es el denominado método **B3LYP**, que combina dos funciones. Por un lado, representada por B3, la función de intercambio de Becke,<sup>21,22</sup> que suma tres operandos a la expresión; y, por otro lado, la función de la correlación no local de LYP (Lee, Yang y Parr), que está diseñada para proporcionar la energía de correlación por sí mismo.

En cuanto a las funciones de base, se han utilizado las **bases de Pople**, concretamente, la 6-311++G(d,p).

En este caso, cada orbital interno se describe con una única función que es contracción de seis funciones gaussianas (para los orbitales de valencia se divide en dos funciones base, a menudo llamadas funciones internas y externas) y cada orbital de valencia es una función triple zeta (311). Esto significa que la función de base interna consta de tres funciones gaussianas contraídas, mientras que la función de base externa agrega dos funciones gaussianas primitivas separadas.

Los conjuntos de bases estándar a menudo se "aumentan" con funciones de base difusa. En las bases de Pople la existencia de funciones difusas se indica con "+" (se emplea para átomos pesados). El segundo "+" indica que hay una función s difusa en H.

Finalmente, se introduce la función de polarización, que sobre esta base corresponde a la parte entre paréntesis (*d, p*). Es decir, tenemos un orbital s con polarización *p* debida al H y un orbital *p* con polarización *d*, debida a los átomos pesados (C, O).

### c. Espectroscopía de rotación

La espectroscopia rotacional involucra el estudio de la interacción entre la radiación electromagnética y la materia, cuando las moléculas cambian sus niveles de energía rotacional, absorbiendo o emitiendo energía, lo que produce señales que aparecen en la región de microondas.

Las rotaciones moleculares requieren poca energía para excitarlas. La espectroscopia rotacional de moléculas típicamente ocurre en la región del microondas del espectro (300 MHz - 300 GHz).

Es importante tener en cuenta que, en sólidos, las moléculas no pueden girar sobre un eje arbitrario (el principio de conservación del momento angular dicta que solo son posibles unas pocas rotaciones) y en líquidos, las colisiones no suelen tener rasgos especialmente distintivos; es por ello por lo que generalmente, cuando se habla de espectroscopia de rotación, se suele considerar únicamente la espectroscopia rotacional de moléculas gaseosas.

En espectroscopia rotacional pura para una molécula diatómica simple, los niveles de energía están dados por:

$$E_J = BJ(J+1)$$

Donde:

- J es el número cuántico rotacional

- B es la constante rotacional, medida en Julios. Tiene la siguiente expresión:

$$B = \frac{h^2}{8\pi^2 I}$$

Donde:

- I es el momento de inercia, dado por  $I = \mu r^2$

- r es la longitud del enlace de esta molécula diatómica en particular

-  $\mu$  es la masa reducida

Las asignaciones espectroscópicas a menudo se discuten en términos de las reglas de selección que determinan si es posible que una transición en una molécula sea causada por una interacción particular.

Estas reglas restringen la ocurrencia de ciertas transiciones, aunque a menudo se pueden romper. En espectroscopia rotacional pura, la regla de selección es  $\Delta J = \pm 1$ .

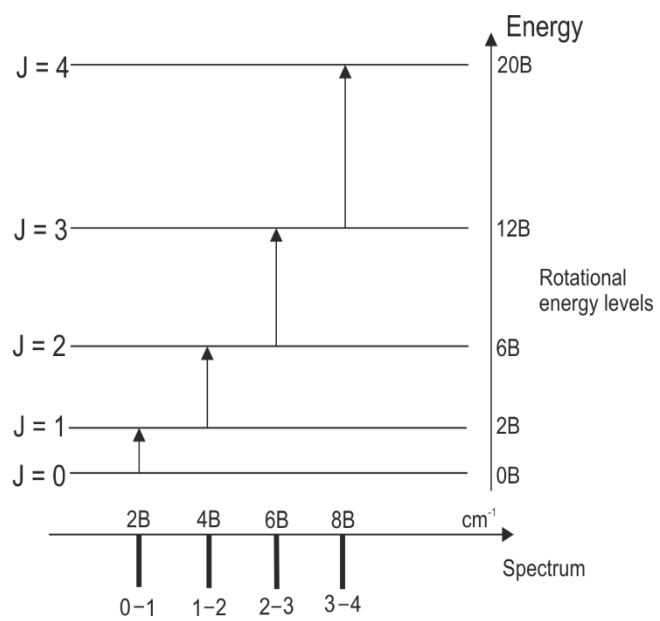
Cabe señalar que no todas las transformaciones están permitidas, hay algunas reglas de selección que se deben cumplir. Para describir la regla de selección, se debe considerar el cambio en el número cuántico del momento angular ( $J$ ), así como la proyección del momento angular en el eje  $z$  de la molécula ( $K$ ).

$\Delta J = -1, 0, 1$ : Se proporcionan las ramas P, Q y R.

- Tipo  $a$ :  $\Delta K_a = 0, \Delta K_c = \pm 1$ .
- Tipo  $b$ :  $\Delta K_a = \pm 1, \Delta K_c = \pm 1$ .
- Tipo  $c$ :  $\Delta K_a = \pm 1, \Delta K_c = 0$ .

De esta forma, cada tipo de transición depende de la proyección del momento dipolar sobre el eje correspondiente. En conjunto, la intensidad de las transiciones y si son del tipo  $a$ ,  $b$  o  $c$  proporciona información sobre la composición del momento dipolar de la estructura molecular que, además de la rotación, puede proporcionar apoyo adicional para la identificación de las constantes del conformero.

Un espectro de rotación puro solo puede surgir cuando la molécula posee un momento dipolar eléctrico permanente y tiene la siguiente apariencia (Figura 30), donde cada línea corresponde a una transición entre niveles de energía.



**Figura 30.** Espectro de rotación ejemplo.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Graciela Rodríguez Castellano. Propiedades Antioxidantes de La Leche Materna Humana. Human Milk Antioxidant Properties. *Universidad de La Laguna, Facultad de Ciencias* (2018)
- (2) Küllenberg, D.; Taylor, L. A.; Schneider, M.; Massing, U. Health Effects of Dietary Phospholipids. *Lipids Health Dis.* **2012**, *11* (1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-3/TABLES/3>.
- (3) Arbex, A. K.; Bizarro, V. R.; Santos, J. C. S.; Araújo, L. M. M.; de Jesus, A. L. C.; Fernandes, M. S. A.; Salles, M. M.; Rocha, D. R. T. W.; Marcadenti, A. The Impact of the Essential Fatty Acids (EFA) in Human Health. *Open J. Endocr. Metab. Dis.* **2015**, *05* (07), 98–104. <https://doi.org/10.4236/OJEMD.2015.57013>.
- (4) Luis Gil Gómez Sesma. Estudio lipidómico de la movilización de ácido araquidónico asociada a la respuesta inmune innata. *Instituto de Biología y Genética Molecular, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Universidad de Valladolid* (2013).
- (5) Ayala, A.; Muñoz, M. F.; Argüelles, S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2014**, *2014*. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>.
- (6) Alma Astudillo del Valle. Mecanismos de control de los niveles de ácido araquidónico en monocitos y macrófagos. *Instituto de Biología y Genética Molecular, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Universidad de Valladolid* (2011).
- (7) Jesús Balsinde. Marcadores lipídicos de activación y su posible utilidad en el diagnóstico temprano de enfermedades. *Instituto de Biología y Genética Molecular, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Universidad de Valladolid* (2015).
- (8) Singh, A. An Efficient Synthesis of Phosphatidylcholines. *J. Lipid Res.* **1990**, *31* (8), 1522–1525. [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)42624-0](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)42624-0).
- (9) Hernando Boigues, J. F.; Mach, N. Efecto de Los Ácidos Grasos Poliinsaturados En La Prevención de La Obesidad a Través de Modificaciones Epigenéticas. *Endocrinol. y Nutr.* **2015**, *62* (7), 338–349. <https://doi.org/10.1016/J.ENDONU.2015.03.009>.
- (10) Nasko Dimitrov Glavinov. Ácidos grasos  $\omega$ -3 y salud mental. *Universidad Complutense, Facultad de Farmacia* (2019)
- (11) Riediger, N. D.; Othman, R. A.; Suh, M.; Moghadasian, M. H. A Systemic Review of the Roles of N-3 Fatty Acids in Health and Disease. *J. Am. Diet. Assoc.* **2009**, *109* (4), 668–679. <https://doi.org/10.1016/J.JADA.2008.12.022>.
- (12) Newman, M. S.; Wotiz, J. H. The Preparation of the Six N-Octynoic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71* (4), 1292–1297. <https://doi.org/10.1021/JA01172A042>.
- (13) Cristina Fraile Sánchez. Síntesis de Lecitinas Derivadas de Ácido Araquidónico Parcialmente Oxidado. *Universidad de Valladolid, Facultad de Ciencias* (2020)
- (14) Luthria, D. L.; Sprecher, H. Synthesis of Ethyl Arachidonate-19,19,20,20-d 4 and Ethyl Dihomo- $\gamma$ -Linolenate-19,19,20,20-d 4. *Lipids* **1993**, *28* (9), 853–856. <https://doi.org/10.1007/BF02536242>.

- (15) Suhara, Y.; Oka, S.; Kittaka, A.; Takayama, H.; Waku, K.; Sugiura, T. Synthesis and Biological Evaluation of Several Structural Analogs of 2-Arachidonoylglycerol, an Endogenous Cannabinoid Receptor Ligand. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15* (2), 854–867. <https://doi.org/10.1016/J.BMC.2006.10.049>.
- (16) Sanz-Novo, M.; Mato, M.; León, Í.; Echavarren, A. M.; Alonso, J. L. Shape-Shifting Molecules: Unveiling the Valence Tautomerism Phenomena in Bare Barbalones. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2022**, *61* (18). <https://doi.org/10.1002/ANIE.202117045>.
- (17) Shenkin, P. S.; McDonald, D. Q. Cluster Analysis of Molecular Conformations. *J. Comput. Chem.* **1994**, *15* (8), 899–916. <https://doi.org/10.1002/JCC.540150811>.
- (18) A. Arrazola. *Biología de La Membrana*; **1994**; Vol. XIV.
- (19) Laplaza, R.; Peccati, F.; A. Boto, R.; Quan, C.; Carbone, A.; Piquemal, J. P.; Maday, Y.; Contreras-García, J. NCIPLOT and the Analysis of Noncovalent Interactions Using the Reduced Density Gradient. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2021**, *11* (2), e1497. <https://doi.org/10.1002/WCMS.1497>.
- (20) Hohenberg, P.; Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.* **1964**.
- (21) *Logros y perspectivas de la Química Teórica*. <https://www.elsevier.es/es-revista-educacion-quimica-78-pdf-S0187893X16300349>
- (22) Becke, A. D. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98* (7), 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>.



## 10. LISTADO DE TABLAS, FIGURAS Y ESQUEMAS

### TABLAS

**Tabla 1.** Parámetros estructurales de los 6 conformeros más estables del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol a nivel B3LYP-GD3/6-311++G(d,p).

**Tabla 2.** Parámetros de los 6 conformeros más estables del dímero de pentadeca-3,6,9-triin-1-ol a nivel B3LYP-GD3/6-311++G(d,p).

**Tabla 3.** Parámetros de los 6 conformeros más estables del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol con agua a nivel B3LYP-GD3/6-311++G(d,p).

**Tabla 4.** Parámetros de los 50 conformeros más estables del monómero mediante métodos DFT, haciendo uso del funcional B3LYP y la base 6-311++G(d,p). Nota: se han dejado todas las estructuras para demostrar como muchas estructuras obtenidas mediante Mecánica Molecular convergen a la misma estructura.

**Tabla 5.** Parámetros de los 50 conformeros más estables del dímero mediante métodos DFT, haciendo uso del funcional B3LYP y la base 6-311++G(d,p). Nota: se han dejado todas las estructuras para demostrar como muchas estructuras obtenidas mediante Mecánica Molecular convergen a la misma estructura.

**Tabla 6.** Parámetros de los 50 conformeros más estables del monómero con agua mediante métodos DFT, haciendo uso del funcional B3LYP y la base 6-311++G(d,p). Nota: se han dejado todas las estructuras para demostrar como muchas estructuras obtenidas mediante Mecánica Molecular convergen a la misma estructura.

### FIGURAS

**Figura 1.** Ácido graso saturado vs ácido graso insaturado

**Figura 2.** Estructura de los principales ácidos grasos omega -3 y omega -6.

**Figura 3.** Formación de radicales libres.

**Figura 4.** Proceso de peroxidación lipídica

**Figura 5.** Esquema de los fosfolípidos.

**Figura 6.** Estructura química del AA

**Figura 7.** Cascada del AA.

**Figura 8.** Estructura química de la fosfatidilcolina.

**Figura 9.** Estructura química del acetileno

**Figura 10.** Representación gráfica de los 6 conformeros más estables del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol a nivel B3LYP-GD3/6-311++G(d,p).

**Figura 11.** Representación gráfica de los 6 conformeros más estables del dímero de pentadeca-3,6,9-triin-1-ol a nivel B3LYP-GD3/6-311++G(d,p).

**Figura 12.** Representación gráfica de los 6 conformeros más estables del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol con agua a nivel B3LYP-GD3/6-311++G(d,p).

**Figura 13.** Conformeros 5452 y 4422, respectivamente.

**Figura 14.** Conformeros 3032 y 1327, respectivamente.

**Figura 15.** Conformeros 1 y 2078, respectivamente.

**Figura 16.** Espectro IR del conformero más estable del monómero.

**Figura 17.** Predicción espectro rotacional del conformero 1-M5 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

**Figura 18.** Ampliación de las transiciones de tipo a en la predicción espectro rotacional del conformero 1-M5 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

**Figura 19.** Predicción espectros rotacionales de los conformero 2-M31 y 3-M30 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

**Figura 20.** Predicción espectro rotacional del conformero 1-M4 del dímero del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

**Figura 21.** Predicción espectros rotacionales de los conformero 2-M1 y 3-M3 del dímero del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

**Figura 22.** Predicción espectro rotacional del conformero 1-M2 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol con agua.

**Figura 23.** Transiciones de tipo a en la predicción espectro rotacional del conformero 1-M2 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol con agua

**Figura 24.** Predicción espectros rotacionales de los conformero 2-M7 y 3-M14 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol con agua.

**Figura 25.** NCIplot del conformero más estable del monómero pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

**Figura 26.** NCIplot del conformero más estable del dímero pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

**Figura 27.** NCIplot del conformero más estable del complejo entre el pentadeca-3,6,9-triin-1-ol y el agua.

**Figura 28.** Comparativa entre el perfil de sección transversal esquemática de una bicapa lipídica típica y el NCI del dímero más estable del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

**Figura 29.** Imagen superior: NCI del dímero más estable del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol. Imagen inferior: comparativa entre el perfil de sección transversal esquemática de una bicapa lipídica típica y el NCI del dímero más estable del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

**Figura 30.** Espectro de rotación ejemplo.

**Figura 31.** 3,6-heptadiino-1-ol.

**Figura 32.** 1-bromo-2-octino.

**Figura 33.** pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

**Figura 34.** Familias resultantes de la clusterización del monómero.

**Figura 35.** Familias resultantes de la clusterización del dímero.

**Figura 36.** Familias resultantes de la clusterización del monómero con agua.

**Figura 37.** Predicción del espectro rotacional del conformero 31 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

**Figura 38.** Transiciones de tipo b y c del espectro rotacional del conformero 31 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

**Figura 39.** Predicción del espectro rotacional del conformero 30 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

**Figura 40.** Transiciones de tipo a y c del espectro rotacional del conformero 30 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

**Figura 41.** Predicción del espectro rotacional del conformero 2-M1 del dímero del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

**Figura 42.** Transiciones de tipo a del espectro rotacional del conformero 2-M1 del dímero del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

**Figura 43.** Predicción del espectro rotacional del conformero 3-M3 del dímero del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

**Figura 44.** Transiciones de tipo a del espectro rotacional del conformero 3-M3 del dímero del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

**Figura 45.** Predicción del espectro rotacional del conformero 7 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

**Figura 46.** Transiciones de tipo a del espectro rotacional del conformero 7 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

**Figura 47.** Predicción del espectro rotacional del conformero 14 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

**Figura 48.** Transiciones de tipo a del espectro rotacional del conformero 14 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

## **ESQUEMAS**

**Esquema 1.** Síntesis de alquinos a partir de coque.

**Esquema 2.** Síntesis de alquinos a partir de gas natural.

**Esquema 3.** Síntesis de alquinos a partir de acetiluro.

**Esquema 4.** Síntesis de alquinos a partir de deshidrogenación de halogenuros.

**Esquema 5.** Obtención de bromoalquinos con Py y PBr<sub>3</sub>.

**Esquema 6.** Mecanismo de la síntesis de bromoalquinos con Py y PBr<sub>3</sub>.

**Esquema 7.** Obtención de bromoalquinos con  $\text{CBr}_4$  y  $\text{PBr}_3$ .

**Esquema 8.** Mecanismo de la reacción Appel.

**Esquema 9.** Obtención de bromoalquinos con  $\text{Br}_2$  y  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2$ .

**Esquema 10.** Obtención de poliinos por acoplamiento de magnesianos.

**Esquema 11.** Obtención de poliinos por empleo de carbonato de cesio.

**Esquema 12.** Plan de trabajo.

**Esquema 13.** Reacción acoplamiento mediada por sales de cobre.

**Esquema 14.** Síntesis de 1-bromo-2-octino con Py y  $\text{PBr}_3$ .

**Esquema 15.** Síntesis de 1-bromo-2-octino con  $\text{CBr}_4$  y  $\text{PBr}_3$ .

**Esquema 16.** Síntesis de 1-bromo-2-octino con  $\text{Br}_2$  y  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2$ .

**Esquema 17.** Formación de pentadeca-3,6,9-triino-1-ol.

**Esquema 18.** Síntesis de 3,6-heptadiino-1-ol.

**Esquema 19.** Síntesis de bromoalquinos con Py y  $\text{PBr}_3$ .

**Esquema 20.** Síntesis de bromoalquinos con  $\text{Br}_2$  y  $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2$ .

**Esquema 21.** Síntesis de bromoalquinos con  $\text{CBr}_4$  y  $\text{PBr}_3$ .

**Esquema 22.** Síntesis de poliinos por acoplamiento con magnesianos.

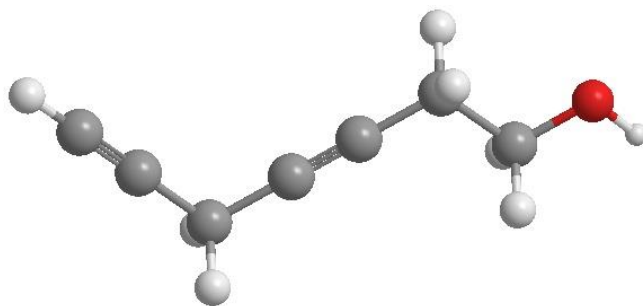
## 11. ANEXO

### 11.1. Espectros $^1\text{H}$

En este apartado se muestran las predicciones teóricas de los espectros, así como los resultados experimentales obtenidos:

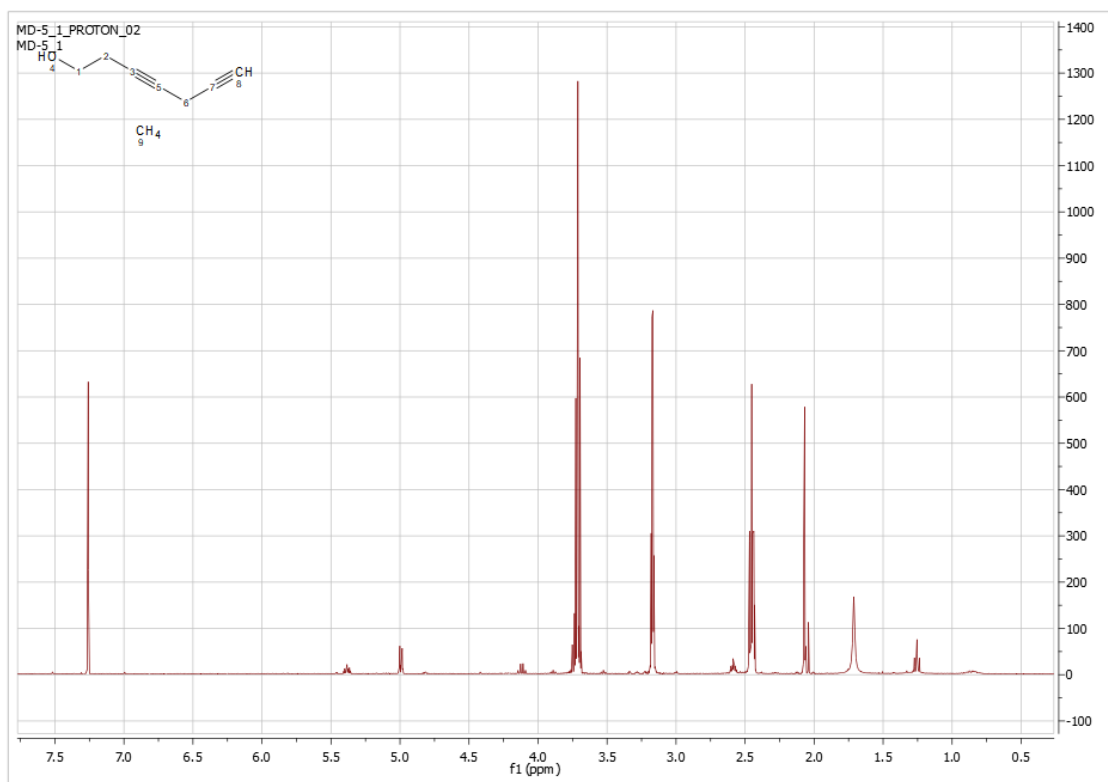
*\*NOTA: Se adjudican únicamente las señales correspondientes al compuesto de interés, el resto corresponden a impurezas o a producto que no ha reaccionado.*

#### Compuesto: 3,6-heptadiino-1-ol



*Figura 31. 3,6-heptadiino-1-ol.*

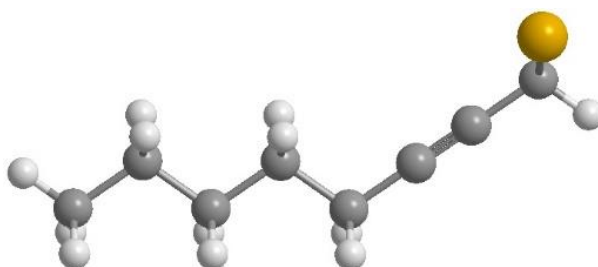
$^1\text{H}$ , 400MHz,  $\text{CDCl}_3$



**Espectro 1.**  $^1\text{H}$  del 3,6-heptadiino-1-ol.

$\delta$   $^1\text{H}$  NRM (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.45 (tt,  $J = 6.2$ , 2.4 Hz, 2H), 3.18 (m, 1H)

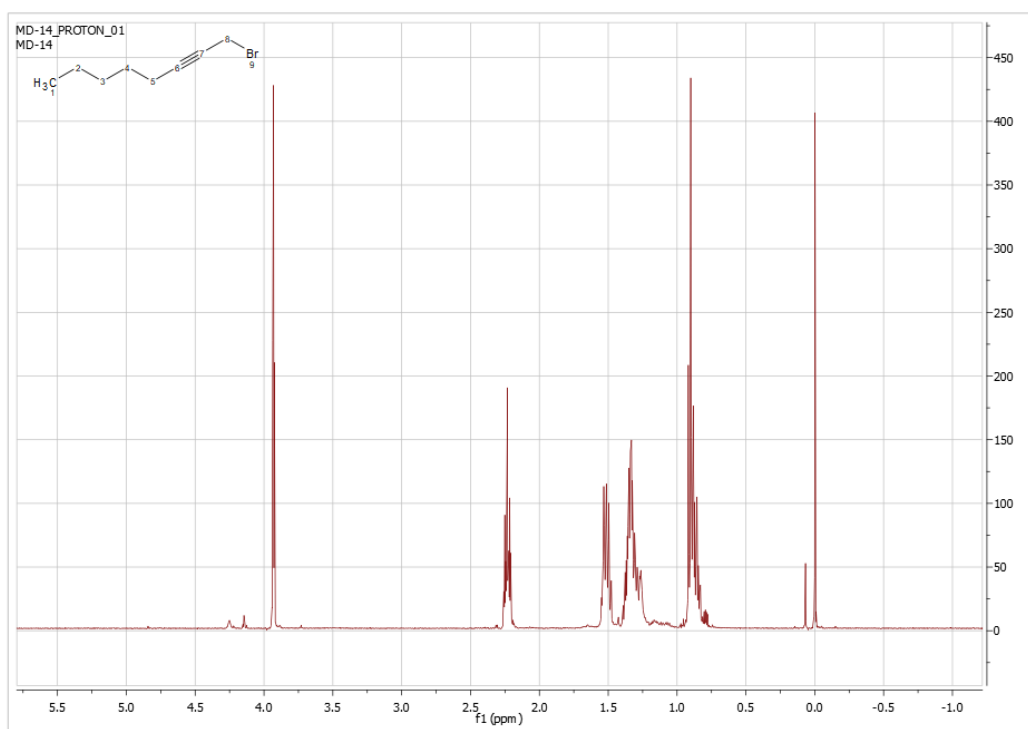
**Compuesto: 1-bromo-2-octino**



**Figura 32.** 1-bromo-2-octino.

**Reacción con  $\text{CBr}_4$  y  $\text{PPh}_3$**

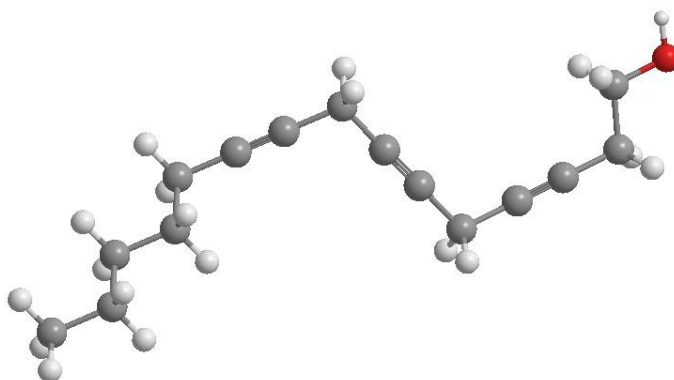
**$^1\text{H}$ , 400MHz,  $\text{CDCl}_3$**



**Espectro 2.**  $^1\text{H}$  del 1-bromo-2-octino con  $\text{CBr}_4$  y  $\text{PPh}_3$ .

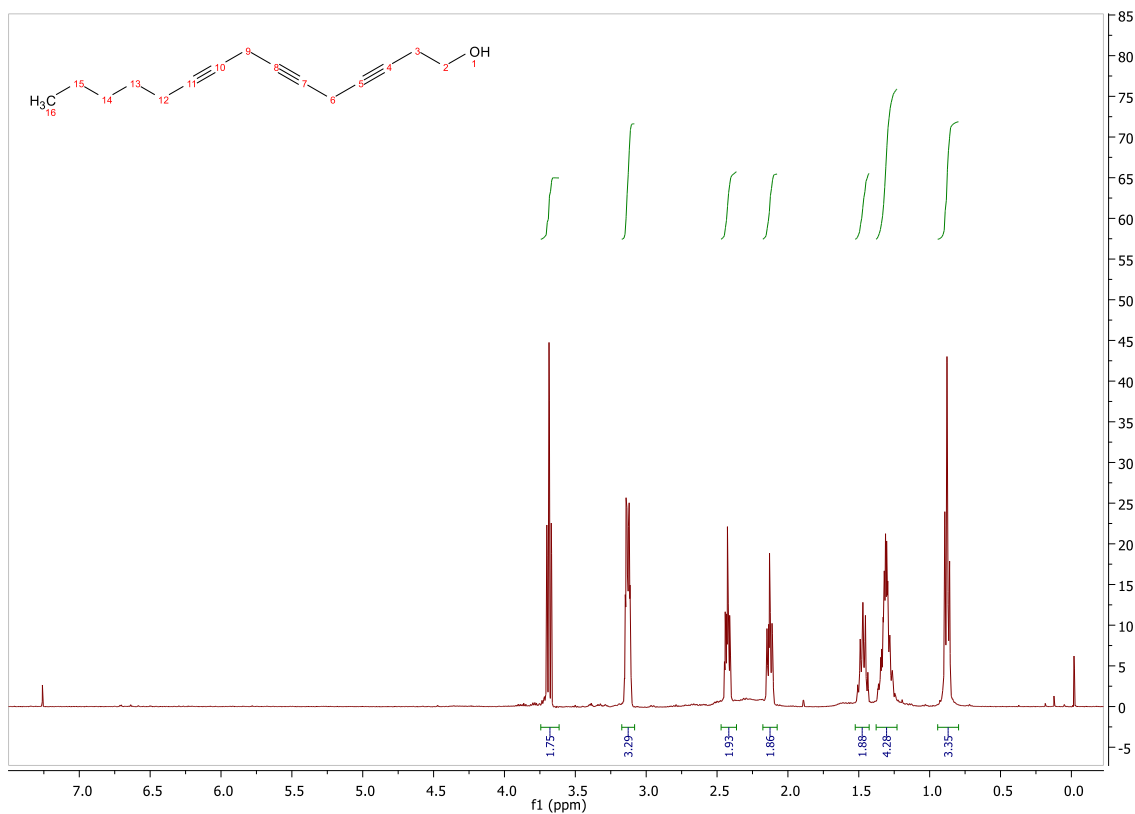
$\delta$   $^1\text{H}$  NRM (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.93 (td,  $J=2.3, 0.7$  Hz, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.33 (m, 4H), 0.91 (m, 3H)

**Compuesto: pentadeca-3,6,9-triin-1-ol**



**Figura 33.** Pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

**$^1\text{H}$ , 400MHz,  $\text{CDCl}_3$**



**Espectro 3.**  $^1\text{H}$  del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

$\delta$   $^1\text{H}$  NRM (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.68 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.48 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.41 (m, 4H), 0.88 (m, 4H)



## 11.2. Parámetros de los diferentes conformeros obtenidos

### 11.2.1. Monómero

**Tabla 4.** Parámetros de los 50 conformeros más estables del monómero mediante métodos DFT, haciendo uso del funcional B3LYP y la base 6-311++G(d,p). Nota: se han dejado todas las estructuras para demostrar como muchas estructuras obtenidas mediante Mecánica Molecular convergen a la misma estructura.

| CONFÓRMERO                           | 5     | 4     | 36    | 22    | 16    | 12    | 31    | 2     | 8     | 30    |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A (MHz)                              | 463.7 | 463.7 | 463.7 | 463.7 | 463.7 | 463.7 | 482.6 | 482.7 | 482.7 | 444.8 |
| B (MHz)                              | 411.2 | 411.2 | 411.2 | 411.2 | 411.3 | 411.2 | 332.5 | 332.5 | 332.5 | 372.3 |
| C (MHz)                              | 283.8 | 283.8 | 283.9 | 283.9 | 283.9 | 283.8 | 251.9 | 251.9 | 251.9 | 238.3 |
| $\mu_A$ (D)                          | 1.1   | 1.1   | -1.1  | 1.1   | 1.1   | 1.1   | -0.1  | -0.1  | -0.1  | -0.7  |
| $\mu_B$ (D)                          | 0.8   | 0.8   | -0.8  | 0.8   | 0.8   | 0.8   | -0.5  | -0.5  | -0.5  | -0.3  |
| $\mu_C$ (D)                          | 0.2   | -0.2  | 0.2   | -0.2  | 0.2   | -0.2  | 1.0   | -1.0  | 1.0   | 0.9   |
| $\Delta E$ (cm <sup>-1</sup> )       | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 211   | 211   | 211   | 254   |
| $\Delta E_{ZPE}$ (cm <sup>-1</sup> ) | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 143   | 143   | 143   | 196   |
| $\Delta G$ (cm <sup>-1</sup> )       | 322   | 322   | 322   | 323   | 323   | 323   | 114   | 113   | 114   | 123   |

| CONFÓRMERO                           | 10    | 3     | 33    | 28    | 19    | 7     | 24    | 6     | 15    | 1     |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A (MHz)                              | 444.8 | 444.8 | 444.8 | 444.8 | 444.8 | 444.8 | 444.8 | 466.6 | 466.6 | 466.6 |
| B (MHz)                              | 372.3 | 372.3 | 372.3 | 372.3 | 372.3 | 372.3 | 372.4 | 369.3 | 369.3 | 369.3 |
| C (MHz)                              | 238.3 | 238.3 | 238.3 | 238.3 | 238.3 | 238.4 | 238.4 | 262.6 | 262.6 | 262.6 |
| $\mu_A$ (D)                          | -0.7  | -0.7  | -0.7  | -0.7  | -0.7  | -0.7  | -0.7  | 1.0   | 1.0   | 1.0   |
| $\mu_B$ (D)                          | -0.3  | -0.3  | -0.3  | -0.3  | -0.3  | -0.3  | -0.3  | 0.8   | 0.8   | 0.8   |
| $\mu_C$ (D)                          | 0.9   | -0.9  | 0.9   | -0.9  | 0.9   | -0.9  | 0.9   | -0.5  | 0.5   | 0.5   |
| $\Delta E$ (cm <sup>-1</sup> )       | 254   | 254   | 254   | 254   | 254   | 254   | 254   | 259   | 259   | 259   |
| $\Delta E_{ZPE}$ (cm <sup>-1</sup> ) | 196   | 196   | 196   | 196   | 196   | 196   | 196   | 201   | 201   | 201   |
| $\Delta G$ (cm <sup>-1</sup> )       | 124   | 123   | 124   | 124   | 124   | 124   | 125   | 260   | 260   | 261   |

| CONFÓRMERO                           | 18    | 26    | 45    | 29    | 40    | 21    | 27    | 38    | 41    | 39    |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A (MHz)                              | 440.1 | 461.6 | 607.3 | 607.3 | 511.8 | 597.2 | 597.1 | 597.4 | 597.1 | 559.8 |
| B (MHz)                              | 383.8 | 329.3 | 254.6 | 254.6 | 358.1 | 241.7 | 241.7 | 241.6 | 241.7 | 254.2 |
| C (MHz)                              | 247.1 | 263.6 | 191.3 | 191.3 | 266.5 | 184.9 | 184.9 | 184.9 | 185.0 | 211.8 |
| $\mu_A$ (D)                          | 0.8   | -1.2  | -0.3  | -0.3  | -0.3  | -0.9  | -0.9  | -0.9  | -0.9  | 0.3   |
| $\mu_B$ (D)                          | 0.0   | -0.4  | -0.6  | -0.6  | -0.3  | -0.7  | -0.7  | -0.7  | -0.7  | -0.3  |
| $\mu_C$ (D)                          | -1.0  | 0.0   | -1.1  | 1.1   | 1.6   | -0.3  | -0.3  | -0.3  | -0.3  | 1.1   |
| $\Delta E$ (cm <sup>-1</sup> )       | 274   | 297   | 438   | 438   | 367   | 456   | 456   | 456   | 456   | 455   |
| $\Delta E_{ZPE}$ (cm <sup>-1</sup> ) | 216   | 223   | 317   | 317   | 325   | 335   | 335   | 335   | 336   | 340   |
| $\Delta G$ (cm <sup>-1</sup> )       | 749   | 0     | 100   | 100   | 310   | 135   | 134   | 135   | 135   | 71    |

| CONFÓRMERO                           | 34    | 48    | 43    | 11    | 50    | 44    | 14    | 20    | 35    | 25    |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>A (MHz)</b>                       | 559.7 | 549.8 | 549.7 | 452.6 | 508.2 | 489.4 | 467.3 | 467.3 | 467.3 | 467.3 |
| <b>B (MHz)</b>                       | 254.3 | 250.5 | 250.5 | 351.4 | 348.7 | 365.1 | 352.8 | 352.9 | 352.9 | 352.9 |
| <b>C (MHz)</b>                       | 211.8 | 211.5 | 211.5 | 238.3 | 249.6 | 250.9 | 217.8 | 217.9 | 217.9 | 217.9 |
| $\mu_A$ (D)                          | 0.3   | -1.2  | 1.2   | 0.7   | 0.9   | 0.9   | -0.9  | -0.9  | -0.9  | -0.9  |
| $\mu_B$ (D)                          | -0.3  | -0.2  | -0.2  | 0.3   | 1.1   | 1.0   | 0.1   | 0.1   | 0.1   | 0.1   |
| $\mu_C$ (D)                          | 1.1   | -0.1  | -0.1  | 1.2   | -0.6  | 0.8   | 1.1   | -1.1  | -1.1  | -1.1  |
| $\Delta E$ (cm <sup>-1</sup> )       | 455   | 460   | 460   | 443   | 402   | 403   | 458   | 458   | 458   | 458   |
| $\Delta E_{ZPE}$ (cm <sup>-1</sup> ) | 340   | 357   | 357   | 363   | 372   | 372   | 395   | 395   | 395   | 395   |
| $\Delta G$ (cm <sup>-1</sup> )       | 72    | 131   | 130   | 182   | 262   | 448   | 406   | 408   | 408   | 409   |

| CONFÓRMERO                           | 13    | 17    | 23    | 9     | 42    | 49    | 37    | 32    | 46    | 47    |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>A (MHz)</b>                       | 452.0 | 470.8 | 519.4 | 519.5 | 505.8 | 505.8 | 460.8 | 460.7 | 566.0 | 585.9 |
| <b>B (MHz)</b>                       | 362.9 | 335.9 | 283.0 | 283.0 | 347.0 | 347.0 | 330.9 | 330.8 | 274.9 | 286.9 |
| <b>C (MHz)</b>                       | 267.3 | 244.3 | 191.5 | 191.5 | 238.9 | 238.9 | 205.6 | 205.6 | 196.2 | 212.5 |
| $\mu_A$ (D)                          | -0.4  | -0.6  | -0.5  | -0.5  | 0.6   | 0.6   | -0.6  | -0.6  | -1.7  | -0.5  |
| $\mu_B$ (D)                          | -0.5  | -0.3  | -0.5  | -0.5  | 0.4   | 0.4   | 0.4   | 0.4   | -0.3  | 1.0   |
| $\mu_C$ (D)                          | -1.8  | 1.7   | 1.2   | -1.2  | -1.4  | -1.4  | -1.2  | 1.2   | 0.3   | -0.8  |
| $\Delta E$ (cm <sup>-1</sup> )       | 464   | 495   | 578   | 578   | 531   | 531   | 621   | 621   | 646   | 674   |
| $\Delta E_{ZPE}$ (cm <sup>-1</sup> ) | 395   | 405   | 453   | 454   | 486   | 486   | 532   | 532   | 564   | 575   |
| $\Delta G$ (cm <sup>-1</sup> )       | 337   | 122   | 133   | 137   | 481   | 482   | 306   | 306   | 573   | 522   |

*A, B y C son las constantes rotacionales medidas en MHz.  $\mu_a$ ,  $\mu_b$  y  $\mu_c$  se corresponden con los valores de las tres componentes del momento dipolar expresadas en Debyes ( $1 D \approx 3.33564 \cdot 10^{-34} C \cdot m$ ).  $\Delta E$  representa la energía.  $\Delta E_{ZPE}$  se trata de la energía relativa incluyendo la ZPE. Por último, la  $\Delta G$  es la energía libre de Gibbs calculada a 298 K. Todas las energías están expresadas en cm<sup>-1</sup>.*

## 11.2.2. Dímero

**Tabla 5.** Parámetros de los 50 conformeros más estables del dímero mediante métodos DFT, haciendo uso del funcional B3LYP y la base 6-311++G(d,p). Nota: se han dejado todas las estructuras para demostrar como muchas estructuras obtenidas mediante Mecánica Molecular convergen a la misma estructura.

| CONFÓRMERO                           | 4     | 1     | 3     | 35    | 2     | 38    | 7     | 8     | 42    | 32    |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A (MHz)                              | 156.1 | 155.4 | 168.4 | 161.8 | 160.5 | 206.6 | 155.9 | 189.5 | 162.1 | 148.4 |
| B (MHz)                              | 105.0 | 102.9 | 97.6  | 94.3  | 92.2  | 77.7  | 94.6  | 80.7  | 90.6  | 99.0  |
| C (MHz)                              | 86.8  | 84.4  | 80.3  | 92.6  | 78.2  | 72.4  | 81.4  | 75.3  | 89.5  | 77.3  |
| $\mu_A$ (D)                          | 4     | 3     | 3     | -3    | 4     | -2    | 4     | 3     | 3     | -3    |
| $\mu_B$ (D)                          | -2    | 0     | 0     | 0     | 0     | 1     | 0     | 0     | 0     | 2     |
| $\mu_C$ (D)                          | 1     | 0     | 0     | 1     | 0     | -1    | 1     | 1     | 0     | 0     |
| $\Delta E$ (cm <sup>-1</sup> )       | 0     | 104   | 188   | 402   | 527   | 478   | 469   | 529   | 657   | 543   |
| $\Delta E_{ZPE}$ (cm <sup>-1</sup> ) | 0     | 74    | 137   | 308   | 456   | 462   | 468   | 472   | 519   | 526   |
| $\Delta G$ (cm <sup>-1</sup> )       | 157   | 117   | 160   | 23    | 36    | 310   | 441   | 285   | 0     | 338   |

| CONFÓRMERO                           | 26    | 6     | 18    | 37    | 9     | 28    | 15    | 11    | 5     | 10    |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A (MHz)                              | 156.9 | 160.8 | 191.4 | 185.4 | 147.2 | 200.1 | 141.7 | 152.3 | 156.1 | 181.8 |
| B (MHz)                              | 92.8  | 91.7  | 80.4  | 80.1  | 99.6  | 78.7  | 104.6 | 101.4 | 107.5 | 81.7  |
| C (MHz)                              | 79.9  | 78.1  | 75.3  | 69.4  | 76.9  | 75.8  | 78.1  | 80.7  | 98.4  | 69.8  |
| $\mu_A$ (D)                          | 3     | 4     | 3     | 3     | 2     | -3    | 2     | 3     | -3    | -2    |
| $\mu_B$ (D)                          | 0     | 1     | 2     | 2     | 2     | -1    | 1     | 0     | -1    | 1     |
| $\mu_C$ (D)                          | 2     | 2     | 2     | 0     | -1    | 0     | 1     | 1     | 2     | -1    |
| $\Delta E$ (cm <sup>-1</sup> )       | 588   | 642   | 622   | 640   | 671   | 698   | 713   | 724   | 727   | 748   |
| $\Delta E_{ZPE}$ (cm <sup>-1</sup> ) | 534   | 548   | 549   | 609   | 609   | 621   | 637   | 646   | 662   | 670   |
| $\Delta G$ (cm <sup>-1</sup> )       | 412   | 303   | 427   | 377   | 326   | 175   | 145   | 526   | 898   | 310   |

| CONFÓRMERO                           | 20    | 33    | 43    | 21    | 46    | 49    | 27    | 29    | 24    | 25    |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A (MHz)                              | 161.6 | 163.8 | 133.2 | 140.7 | 140.7 | 156.3 | 158.7 | 166.1 | 142.1 | 154.1 |
| B (MHz)                              | 89.4  | 96.3  | 114.0 | 103.9 | 103.9 | 91.4  | 92.6  | 97.0  | 109.2 | 106.0 |
| C (MHz)                              | 77.0  | 85.0  | 80.8  | 78.0  | 77.9  | 81.7  | 73.5  | 81.0  | 77.5  | 82.0  |
| $\mu_A$ (D)                          | 2     | 0     | 2     | 1     | -1    | 1     | 1     | 0     | -1    | 2     |
| $\mu_B$ (D)                          | -1    | -2    | 2     | -1    | 1     | -3    | 1     | 2     | -1    | 1     |
| $\mu_C$ (D)                          | 1     | 1     | -1    | -1    | -1    | 2     | -1    | 0     | -1    | 0     |
| $\Delta E$ (cm <sup>-1</sup> )       | 741   | 775   | 725   | 773   | 773   | 860   | 814   | 883   | 913   | 875   |
| $\Delta E_{ZPE}$ (cm <sup>-1</sup> ) | 676   | 683   | 697   | 727   | 728   | 743   | 779   | 790   | 804   | 827   |
| $\Delta G$ (cm <sup>-1</sup> )       | 411   | 531   | 616   | 440   | 441   | 345   | 589   | 505   | 385   | 943   |

| CONFÓRMERO                           | 13    | 16    | 31    | 14    | 48    | 23    | 39    | 50    | 22    | 40    |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A (MHz)                              | 181.2 | 179.3 | 154.5 | 175.6 | 149.1 | 138.1 | 183.0 | 180.4 | 202.2 | 177.0 |
| B (MHz)                              | 77.2  | 78.6  | 92.4  | 78.2  | 110.5 | 113.5 | 77.3  | 79.1  | 68.4  | 78.4  |
| C (MHz)                              | 72.7  | 73.8  | 78.9  | 75.1  | 90.4  | 82.1  | 72.6  | 74.1  | 64.1  | 75.4  |
| $\mu_A$ (D)                          | 2     | -2    | 2     | 2     | 0     | 1     | -2    | -2    | -2    | 1     |
| $\mu_B$ (D)                          | -1    | -1    | -3    | 1     | -1    | 1     | -3    | -2    | 1     | 3     |
| $\mu_C$ (D)                          | -1    | -1    | -1    | 1     | -1    | 1     | 1     | 1     | 0     | 0     |
| $\Delta E$ (cm <sup>-1</sup> )       | 968   | 984   | 1008  | 1034  | 1039  | 1018  | 1117  | 1105  | 1053  | 1176  |
| $\Delta E_{ZPE}$ (cm <sup>-1</sup> ) | 836   | 842   | 865   | 884   | 924   | 936   | 938   | 940   | 976   | 994   |
| $\Delta G$ (cm <sup>-1</sup> )       | 433   | 426   | 286   | 407   | 838   | 609   | 524   | 536   | 488   | 529   |

| CONFÓRMERO                           | 44    | 17    | 36    | 45    | 41    | 30    | 34    | 12    | 47    | 19    |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A (MHz)                              | 136.0 | 189.9 | 152.6 | 143.6 | 147.1 | 162.4 | 148.7 | 132.9 | 184.6 | 142.9 |
| B (MHz)                              | 115.2 | 72.9  | 92.6  | 111.2 | 104.4 | 92.7  | 104.5 | 119.6 | 73.8  | 100.5 |
| C (MHz)                              | 82.2  | 68.7  | 77.3  | 88.6  | 88.0  | 76.1  | 102.6 | 86.2  | 68.0  | 90.0  |
| $\mu_A$ (D)                          | -1    | 2     | -1    | 1     | 2     | -2    | 0     | 1     | 2     | 2     |
| $\mu_B$ (D)                          | -2    | -1    | -2    | 0     | 0     | -1    | -3    | -2    | -1    | 1     |
| $\mu_C$ (D)                          | 0     | 0     | 0     | -1    | 1     | 0     | 0     | 0     | 1     | 1     |
| $\Delta E$ (cm <sup>-1</sup> )       | 1092  | 1140  | 1128  | 1154  | 1260  | 1325  | 1305  | 1430  | 1402  | 1423  |
| $\Delta E_{ZPE}$ (cm <sup>-1</sup> ) | 1021  | 1070  | 1082  | 1107  | 1140  | 1180  | 1212  | 1247  | 1275  | 1280  |
| $\Delta G$ (cm <sup>-1</sup> )       | 824   | 990   | 808   | 1164  | 969   | 1246  | 1290  | 973   | 886   | 1108  |

### 11.2.2. Monómero con agua

**Tabla 6.** Parámetros de los 50 conformeros más estables del monómero con agua mediante métodos DFT, haciendo uso del funcional B3LYP y la base 6-311++G(d,p). Nota: se han dejado todas las estructuras para demostrar como muchas estructuras obtenidas mediante Mecánica Molecular convergen a la misma estructura.

| CONFÓRMERO                           | 2     | 16    | 18    | 36    | 3     | 22    | 31    | 42    | 11    | 33    |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A (MHz)                              | 436.4 | 436.5 | 436.4 | 436.4 | 436.4 | 436.5 | 436.4 | 436.5 | 436.4 | 436.4 |
| B (MHz)                              | 356.7 | 356.6 | 356.7 | 356.7 | 356.7 | 356.7 | 356.7 | 356.7 | 356.7 | 356.7 |
| C (MHz)                              | 265.1 | 265.1 | 265.1 | 265.1 | 265.1 | 265.2 | 265.1 | 265.2 | 265.1 | 265.1 |
| $\mu_A$ (D)                          | 1.3   | 1.3   | 1.3   | 1.3   | 1.3   | 1.3   | 1.3   | 1.3   | 1.3   | 1.3   |
| $\mu_B$ (D)                          | 1.7   | 1.7   | 1.7   | 1.7   | 1.7   | 1.7   | 1.7   | 1.7   | 1.7   | 1.7   |
| $\mu_C$ (D)                          | 1.6   | 1.6   | 1.6   | 1.6   | 1.6   | 1.6   | 1.6   | 1.6   | 1.6   | 1.6   |
| $\Delta E$ (cm <sup>-1</sup> )       | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |
| $\Delta E_{ZPE}$ (cm <sup>-1</sup> ) | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |
| $\Delta G$ (cm <sup>-1</sup> )       | 0     | 1     | 2     | 2     | 1     | 2     | 2     | 2     | 3     | 2     |

| CONFÓRMERO                           | 50    | 24    | 8     | 45    | 7     | 12    | 44    | 23    | 39    | 9     |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A (MHz)                              | 436.5 | 436.5 | 436.4 | 436.5 | 425.0 | 425.0 | 425.0 | 425.0 | 424.9 | 425.0 |
| B (MHz)                              | 356.7 | 356.7 | 356.8 | 356.7 | 346.3 | 346.3 | 346.3 | 346.3 | 346.4 | 346.3 |
| C (MHz)                              | 265.1 | 265.1 | 265.2 | 265.2 | 249.7 | 249.8 | 249.8 | 249.8 | 249.8 | 249.7 |
| $\mu_A$ (D)                          | 1.3   | 1.3   | 1.3   | 1.3   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   |
| $\mu_B$ (D)                          | 1.7   | 1.7   | 1.7   | 1.7   | 2.0   | 2.0   | 2.0   | 2.0   | 2.0   | 2.0   |
| $\mu_C$ (D)                          | 1.6   | 1.6   | 1.6   | 1.6   | 1.6   | 1.6   | 1.6   | 1.6   | 1.6   | 1.6   |
| $\Delta E$ (cm <sup>-1</sup> )       | 0     | 0     | 0     | 0     | 235   | 235   | 235   | 235   | 235   | 235   |
| $\Delta E_{ZPE}$ (cm <sup>-1</sup> ) | 0     | 0     | 1     | 1     | 200   | 200   | 200   | 200   | 200   | 200   |
| $\Delta G$ (cm <sup>-1</sup> )       | 2     | 3     | 4     | 3     | 89    | 88    | 88    | 88    | 88    | 89    |

| CONFÓRMERO                           | 37    | 15    | 1     | 14    | 48    | 17    | 43    | 4     | 34    | 5     |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A (MHz)                              | 424.9 | 425.1 | 425.0 | 465.9 | 466.0 | 390.8 | 390.8 | 390.8 | 390.8 | 390.8 |
| B (MHz)                              | 346.4 | 346.3 | 346.3 | 322.8 | 322.8 | 356.7 | 356.7 | 356.8 | 356.8 | 356.7 |
| C (MHz)                              | 249.8 | 249.8 | 249.8 | 241.9 | 242.0 | 218.7 | 218.8 | 218.7 | 218.7 | 218.7 |
| $\mu_A$ (D)                          | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | 1.1   | -0.8  | -0.8  | -0.8  | -0.8  | -0.8  |
| $\mu_B$ (D)                          | 2.0   | 2.0   | 2.0   | -2.4  | -2.4  | -2.4  | -2.4  | -2.4  | -2.4  | -2.4  |
| $\mu_C$ (D)                          | 1.6   | 1.6   | 1.6   | -1.4  | -1.4  | 2.4   | 2.4   | 2.4   | 2.4   | 2.4   |
| $\Delta E$ (cm <sup>-1</sup> )       | 235   | 235   | 235   | 362   | 362   | 411   | 411   | 411   | 411   | 411   |
| $\Delta E_{ZPE}$ (cm <sup>-1</sup> ) | 200   | 200   | 200   | 328   | 329   | 371   | 371   | 371   | 371   | 371   |
| $\Delta G$ (cm <sup>-1</sup> )       | 88    | 90    | 90    | 137   | 142   | 46    | 47    | 48    | 48    | 48    |

| CONFÓRMERO                           | 46    | 49    | 19    | 25    | 13    | 10    | 35    | 21    | 6     | 40    |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A (MHz)                              | 390.7 | 413.0 | 412.9 | 432.2 | 408.4 | 408.1 | 422.1 | 422.2 | 402.8 | 402.8 |
| B (MHz)                              | 356.8 | 355.7 | 355.8 | 355.0 | 336.2 | 336.3 | 308.9 | 308.9 | 334.2 | 334.2 |
| C (MHz)                              | 218.8 | 258.4 | 258.4 | 256.0 | 258.4 | 258.5 | 200.4 | 200.5 | 218.8 | 218.9 |
| $\mu_A$ (D)                          | -0.8  | 0.7   | 0.7   | 1.1   | 2.9   | 2.9   | -1.5  | -1.5  | -0.9  | -0.9  |
| $\mu_B$ (D)                          | -2.4  | -1.9  | -1.9  | 1.8   | -0.2  | -0.2  | -2.2  | -2.2  | -2.1  | -2.1  |
| $\mu_C$ (D)                          | 2.4   | -1.6  | -1.6  | 1.7   | -3.3  | -3.3  | 0.1   | 0.1   | 2.6   | 2.6   |
| $\Delta E$ (cm <sup>-1</sup> )       | 411   | 380   | 380   | 497   | 632   | 632   | 590   | 590   | 571   | 571   |
| $\Delta E_{ZPE}$ (cm <sup>-1</sup> ) | 371   | 407   | 407   | 460   | 511   | 512   | 540   | 541   | 549   | 549   |
| $\Delta G$ (cm <sup>-1</sup> )       | 47    | 345   | 344   | 276   | 274   | 274   | 58    | 58    | 173   | 175   |

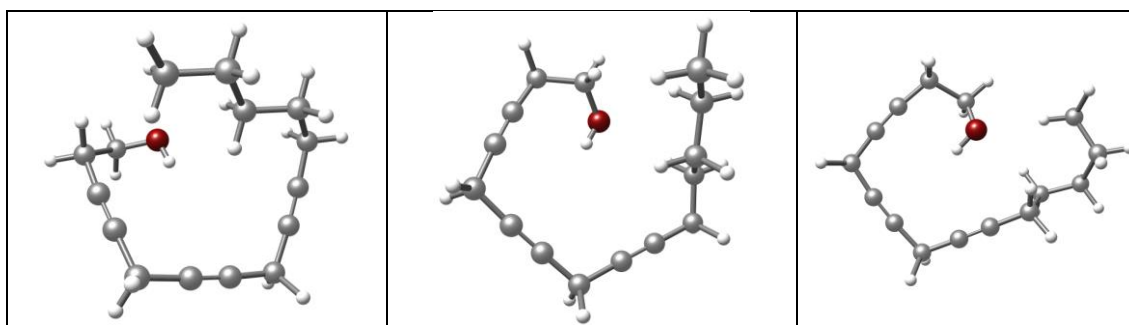
| CONFÓRMERO                           | 30    | 32    | 28    | 26    | 38    | 47    | 41    | 27    | 20    | 29    |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A (MHz)                              | 402.7 | 402.8 | 431.1 | 431.0 | 453.4 | 477.8 | 439.2 | 439.2 | 439.2 | 381.4 |
| B (MHz)                              | 334.3 | 334.3 | 305.6 | 305.6 | 283.7 | 274.1 | 256.1 | 256.2 | 256.3 | 315.0 |
| C (MHz)                              | 218.9 | 218.9 | 206.6 | 206.6 | 192.6 | 187.4 | 184.2 | 184.3 | 184.3 | 245.6 |
| $\mu_A$ (D)                          | -0.9  | -0.9  | -1.6  | -1.6  | -2.2  | -1.8  | -0.5  | -0.5  | -0.5  | -2.1  |
| $\mu_B$ (D)                          | -2.1  | -2.1  | -2.8  | -2.8  | -0.4  | -1.4  | -2.6  | -2.6  | -2.6  | 0.7   |
| $\mu_C$ (D)                          | 2.6   | 2.6   | 1.8   | 1.8   | -1.2  | 2.5   | 0.7   | 0.7   | 0.7   | 0.4   |
| $\Delta E$ (cm <sup>-1</sup> )       | 571   | 571   | 695   | 695   | 713   | 718   | 914   | 914   | 914   | 1500  |
| $\Delta E_{ZPE}$ (cm <sup>-1</sup> ) | 550   | 550   | 615   | 615   | 634   | 637   | 817   | 817   | 818   | 1348  |
| $\Delta G$ (cm <sup>-1</sup> )       | 175   | 176   | 122   | 121   | 121   | 225   | 13    | 13    | 13    | 650   |

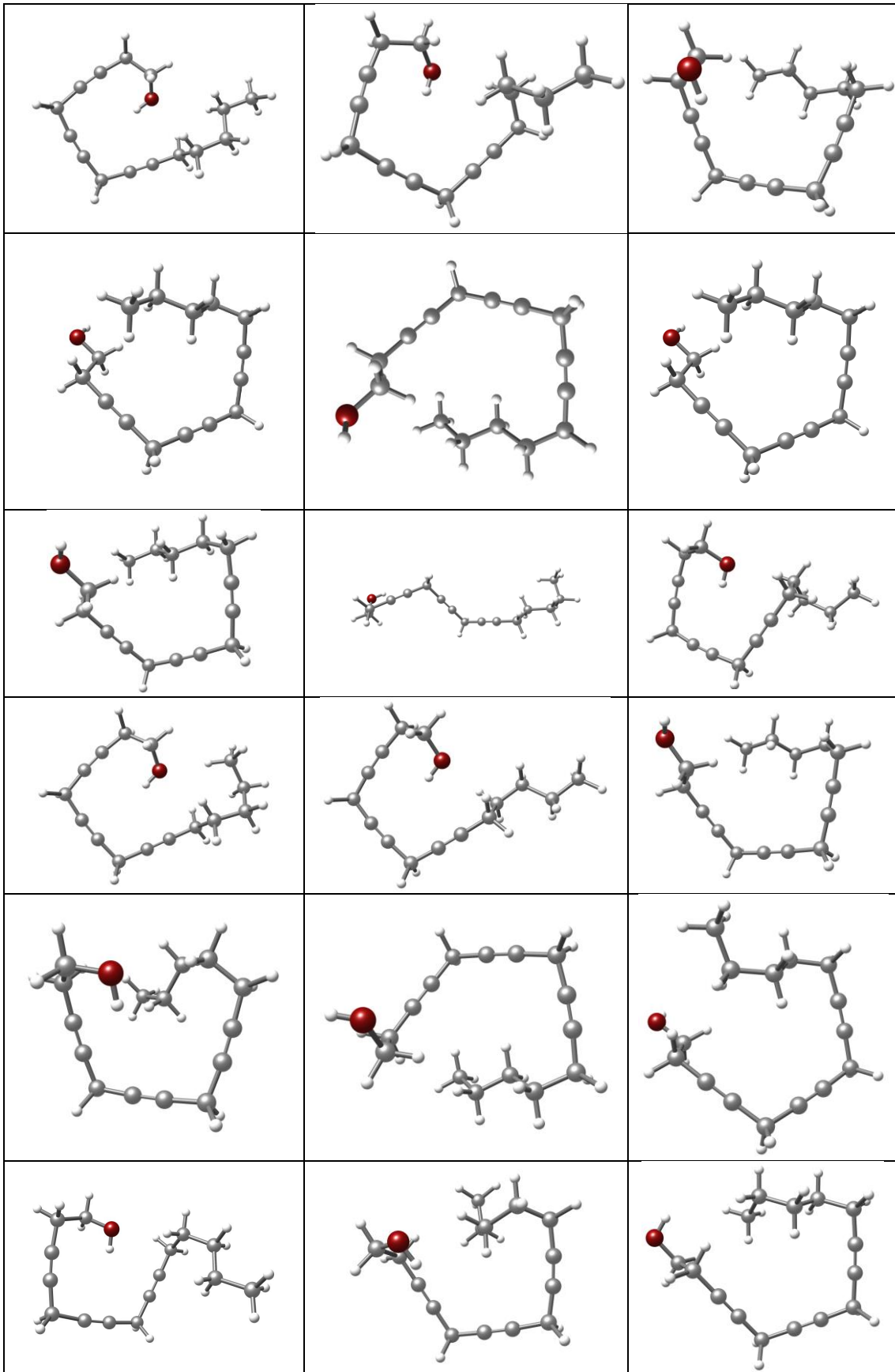
A, B y C son las constantes rotacionales medidas en MHz.  $\mu_a$ ,  $\mu_b$  y  $\mu_c$  se corresponden con los valores de las tres componentes del momento dipolar expresadas en Debyes ( $1 D \approx 3.33564 \cdot 10^{-34} C \cdot m$ ).  $\Delta E$  representa la energía.  $\Delta E_{ZPE}$  se trata de la energía relativa incluyendo la ZPE. Por último, la  $\Delta G$  es la energía libre de Gibbs calculada a 298 K. Todas las energías están expresadas en cm<sup>-1</sup>.

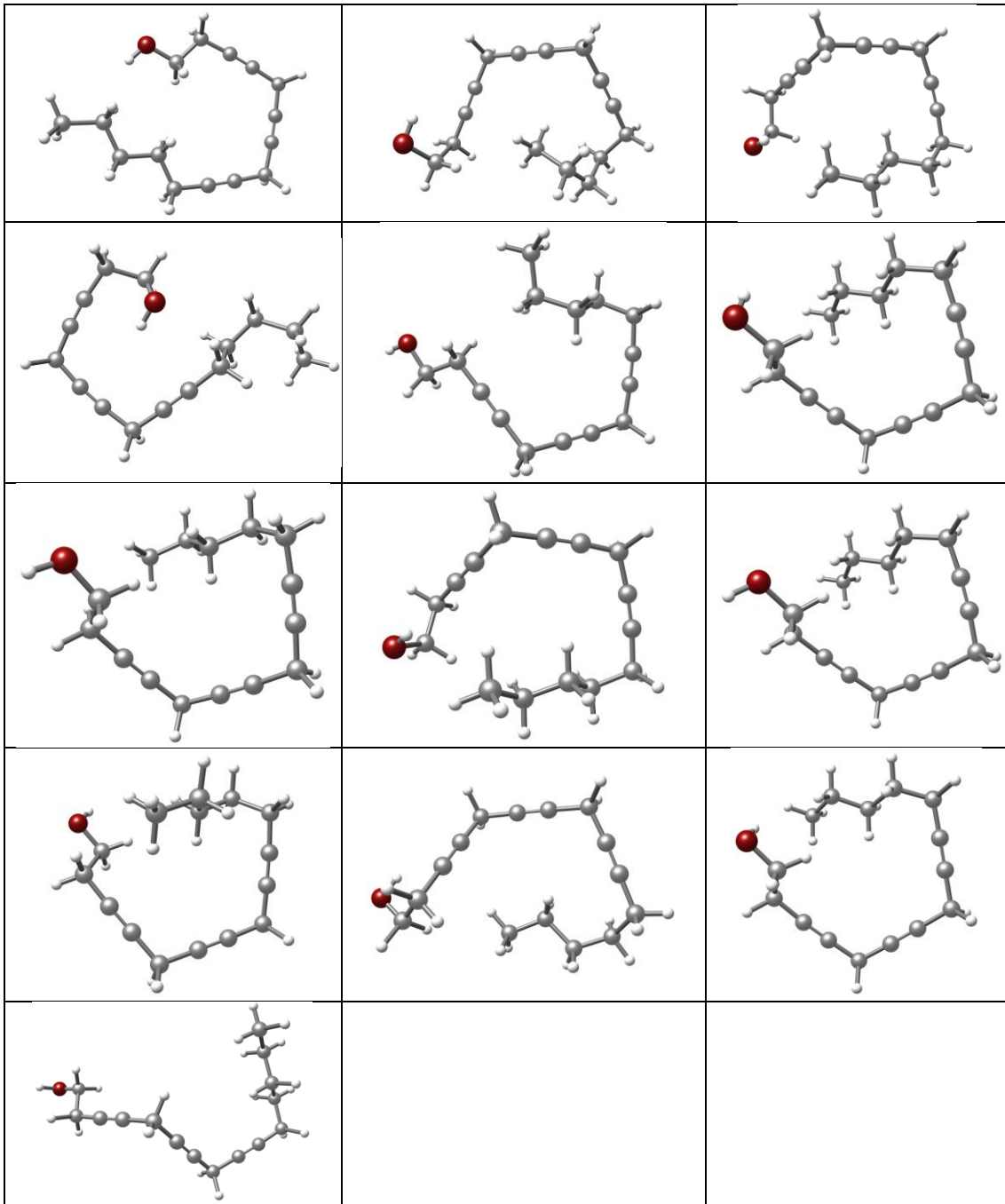
### 11.3. Resultados de la clusterización

#### 11.3.1. Monómero

Se consiguieron un total de 34 familias diferentes:





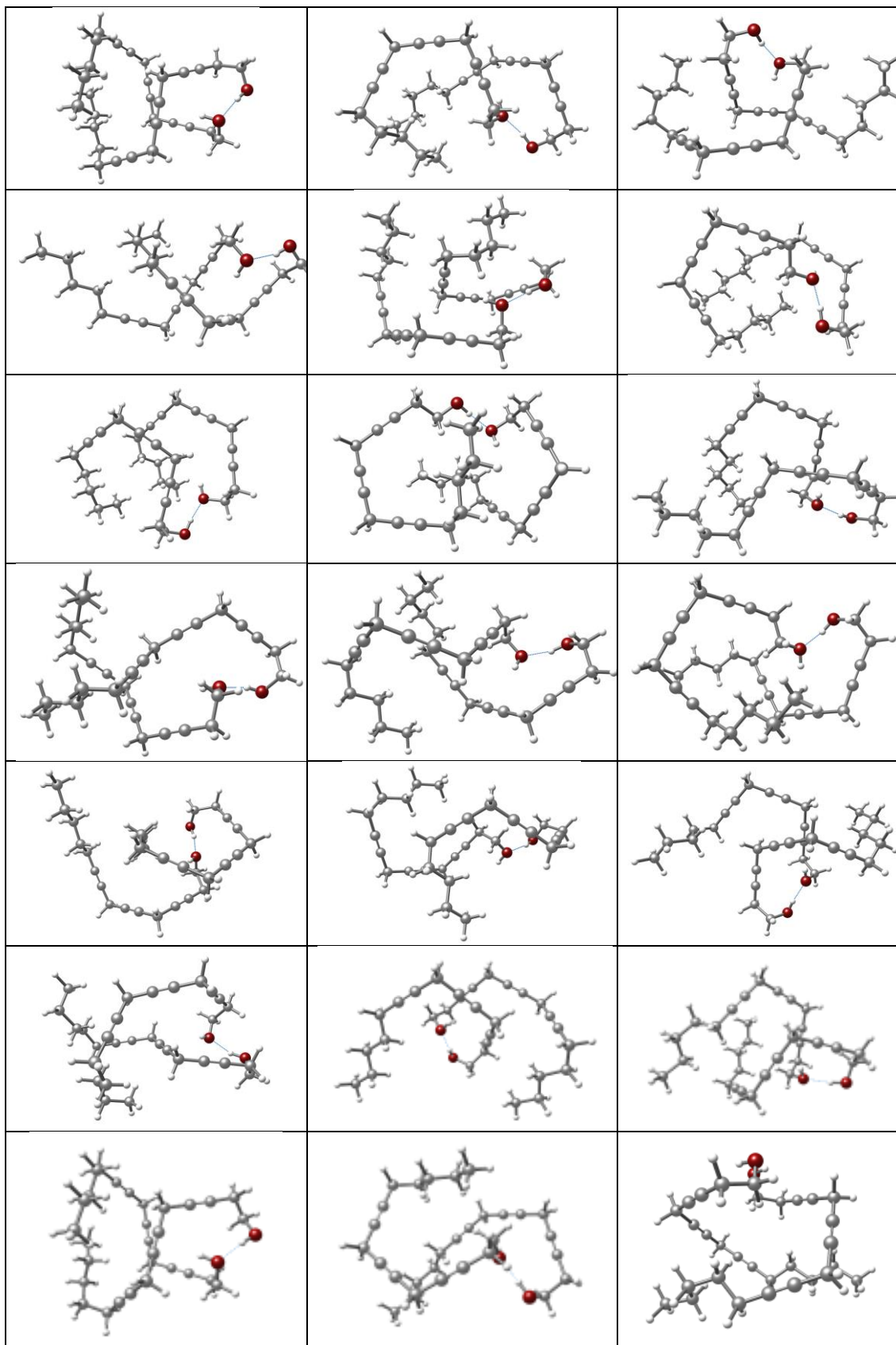


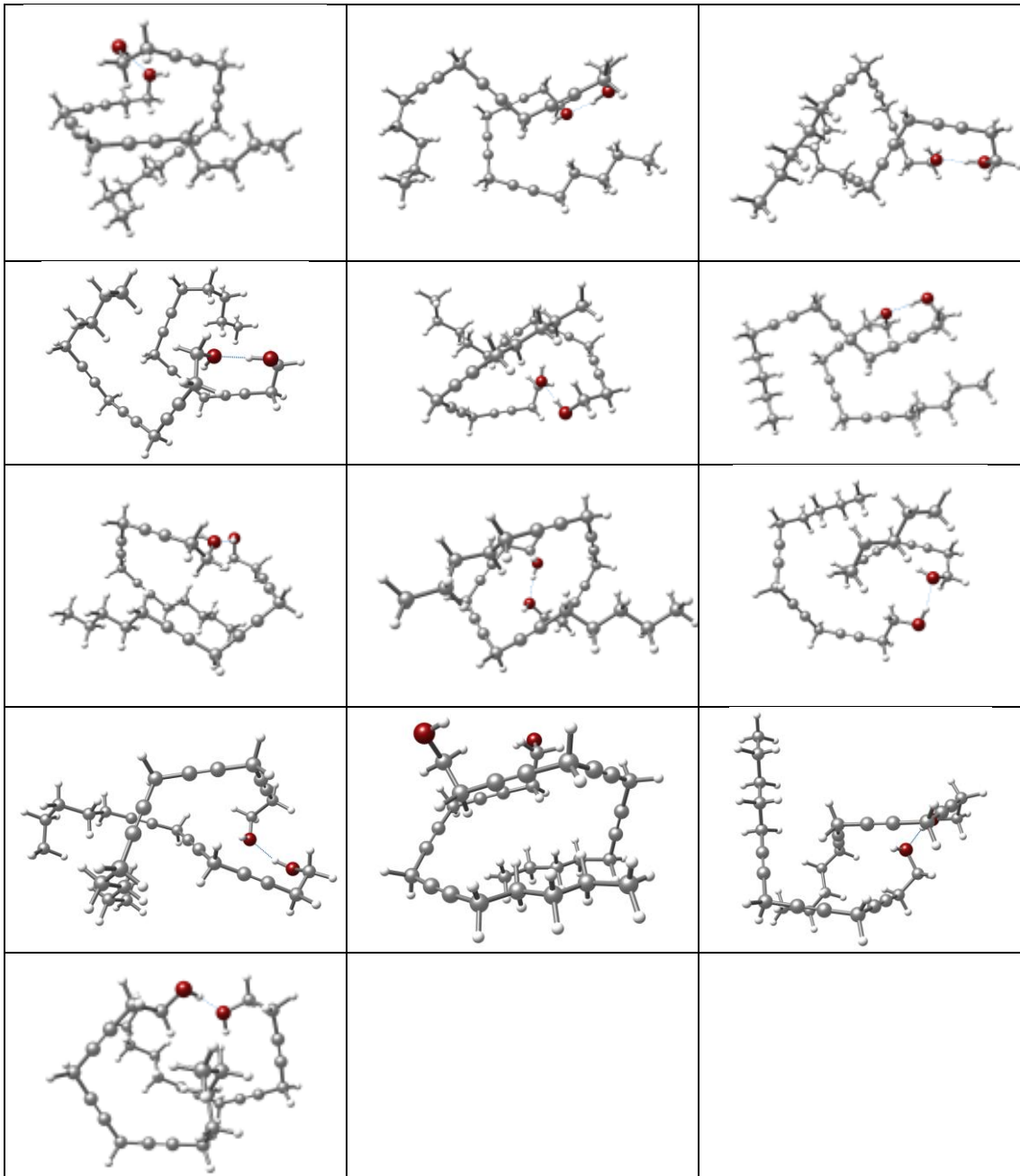
**Figura 34.** Familias resultantes de la clusterización del monómero.



### 11.3.2. Dímero

Se consiguieron un total de 34 familias diferentes:

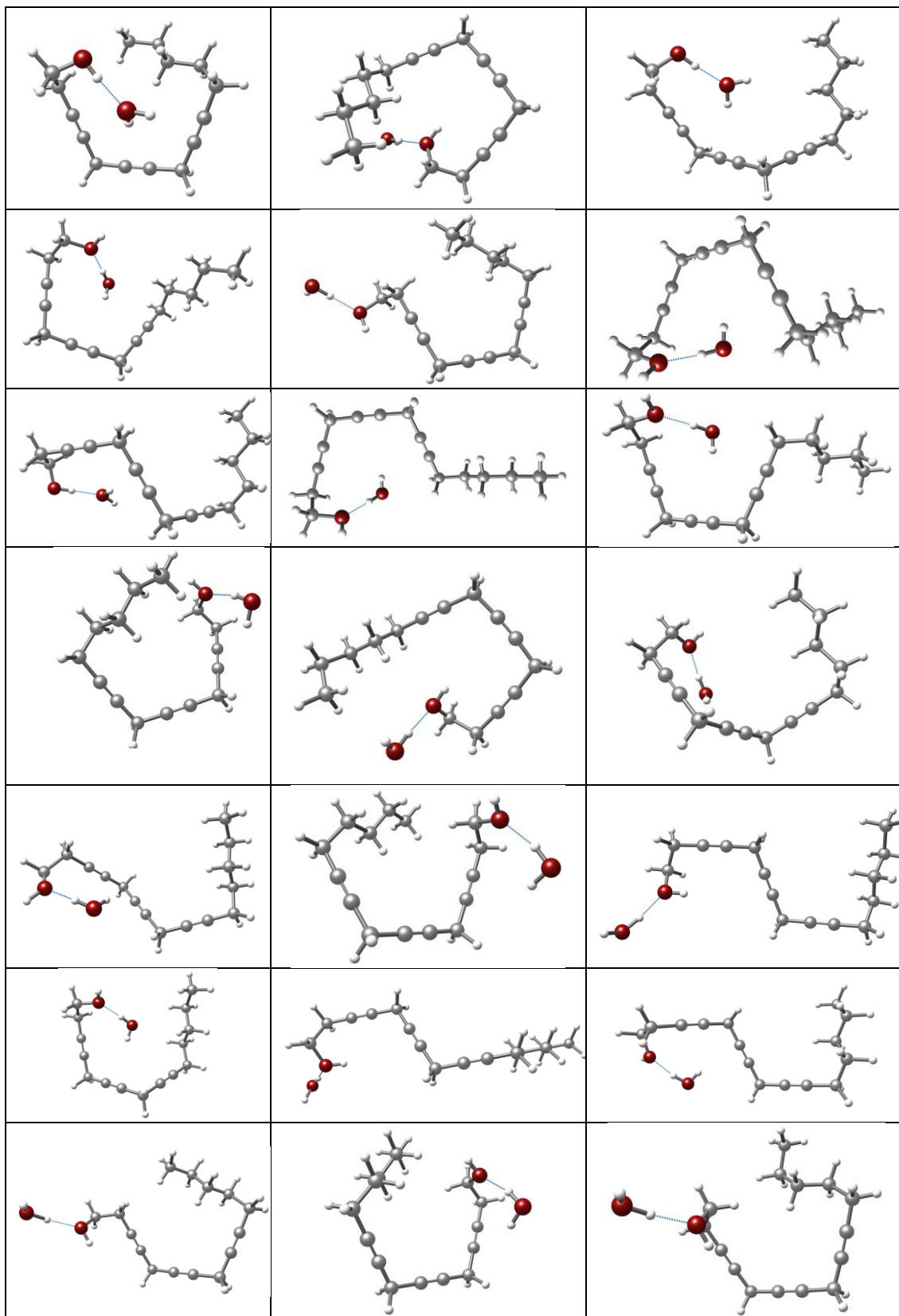


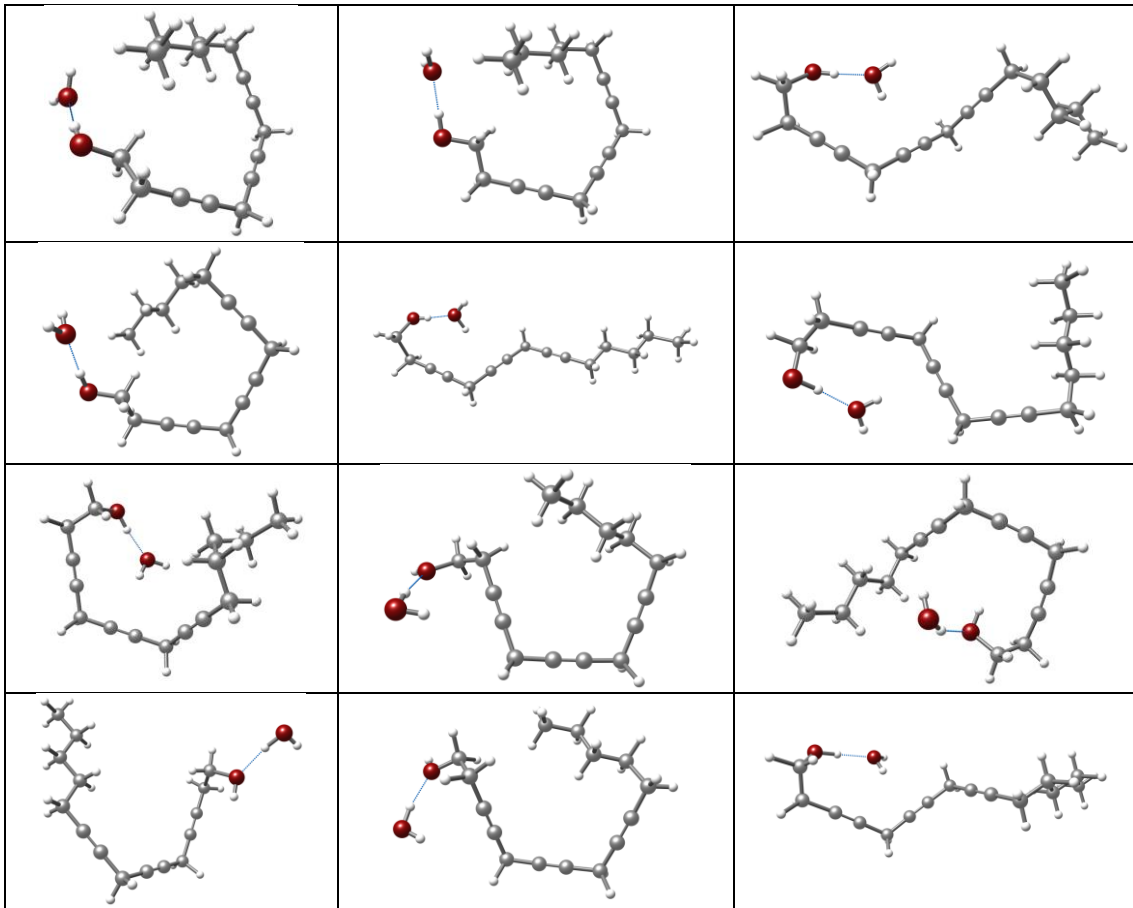


**Figura 35.** Familias resultantes de la clusterización del dímero.

### 11.3.3. Monómero con agua

Se consiguieron un total de 33 familias diferentes:

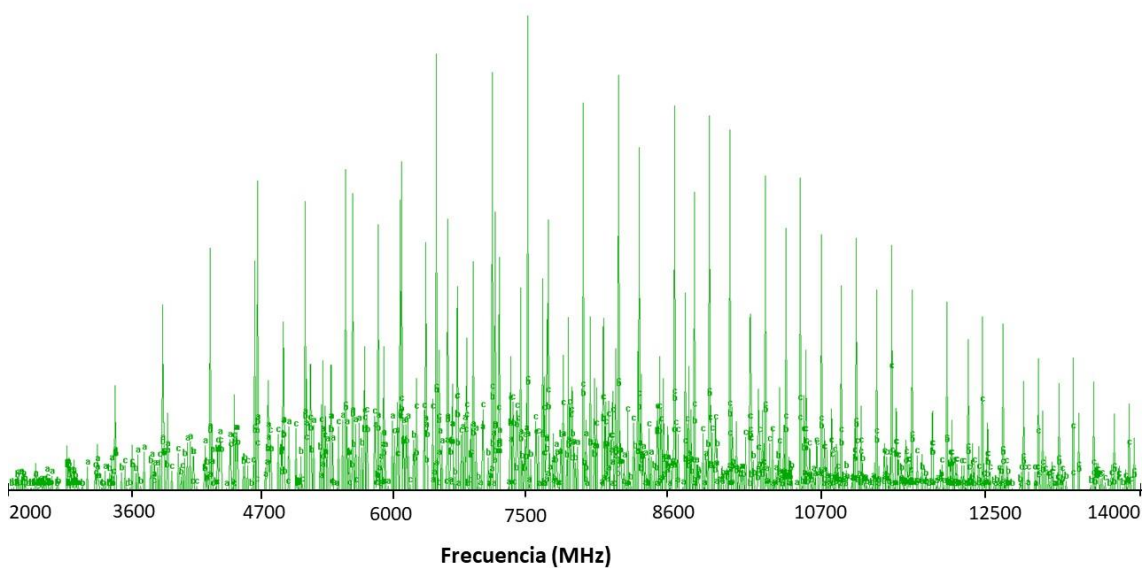




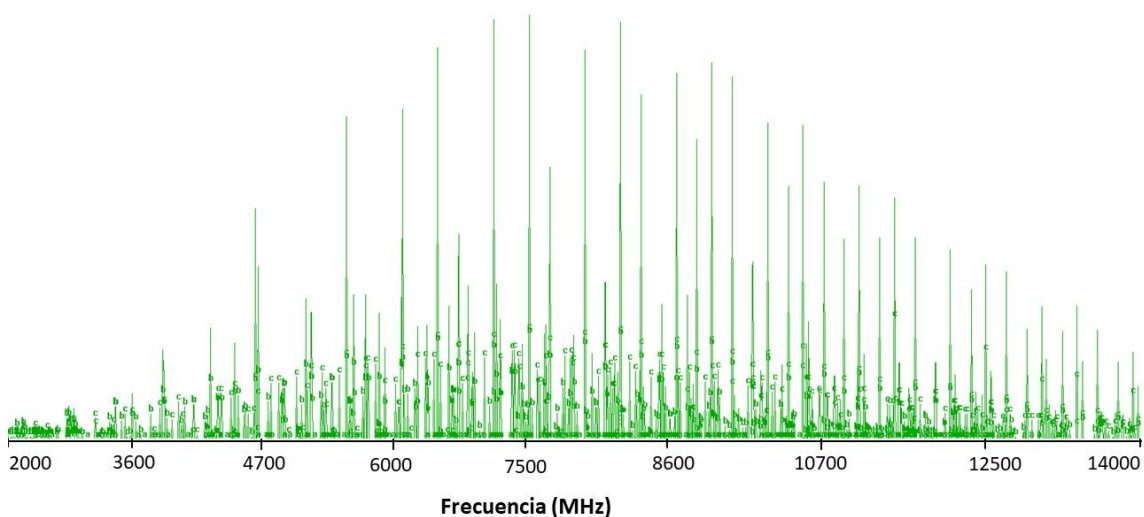
**Figura 36.** Familias resultantes de la clusterización del monómero con agua.

## 11.4. Espectros de rotación

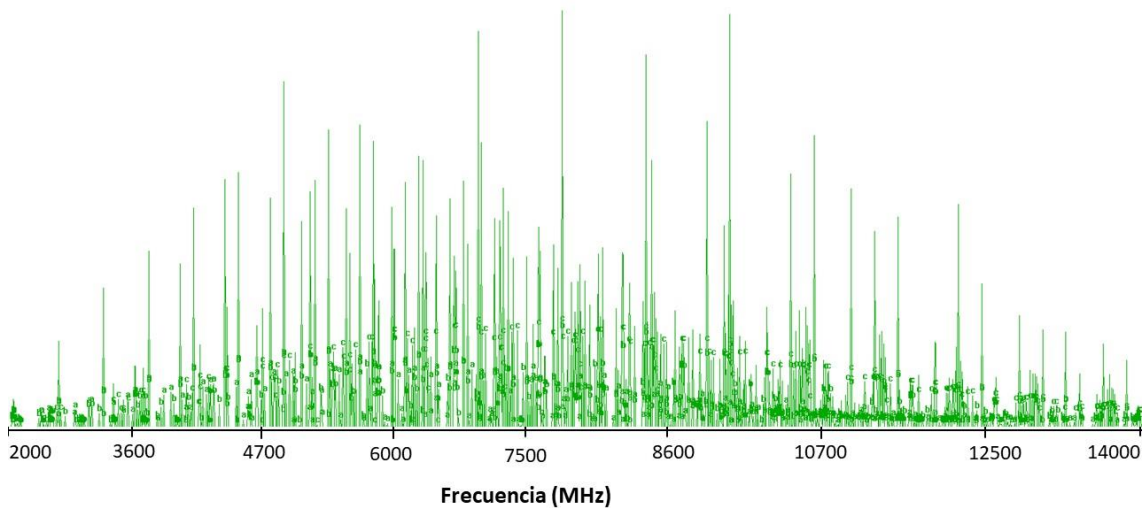
### 11.4.1. Monómero



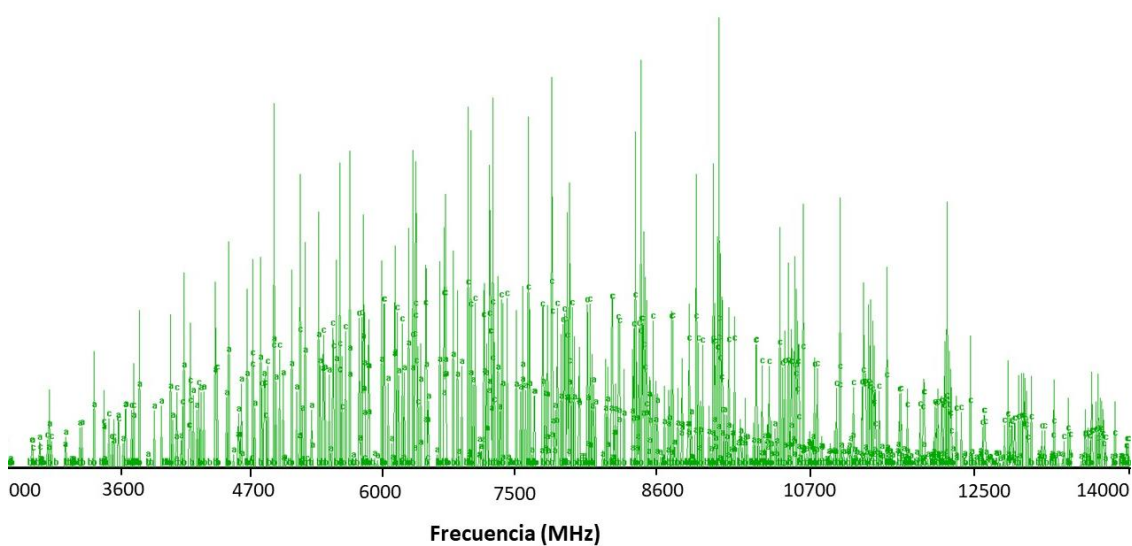
*Figura 37. Predicción del espectro rotacional del conformero 31 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.*



*Figura 38. Transiciones de tipo b y c del espectro rotacional del conformero 31 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.*

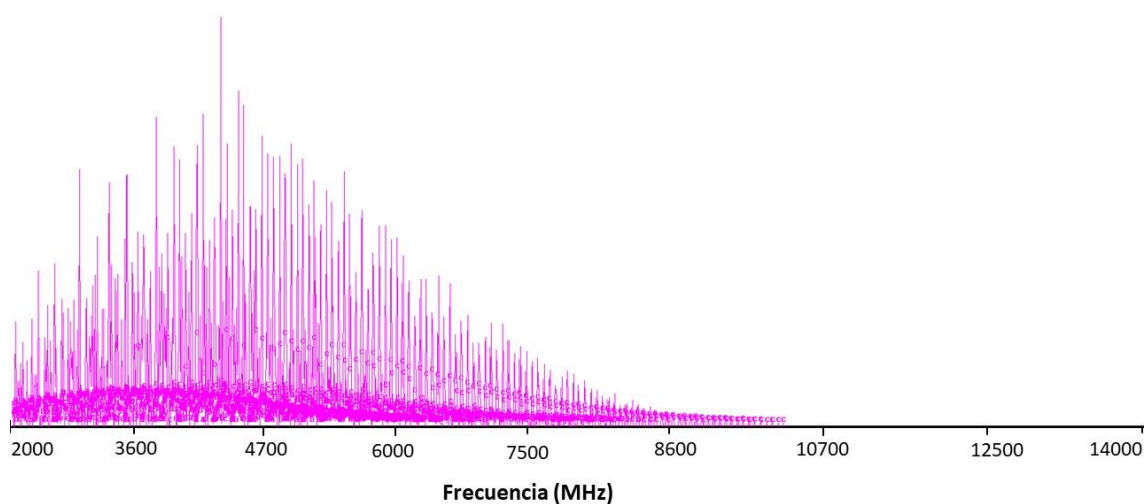


**Figura 39.** Predicción del espectro rotacional del conformero 30 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

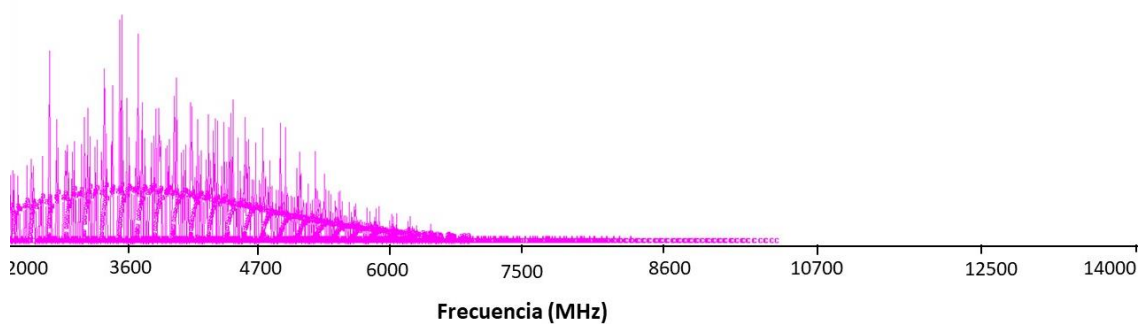


**Figura 40.** Transiciones de tipo a y c del espectro rotacional del conformero 30 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.

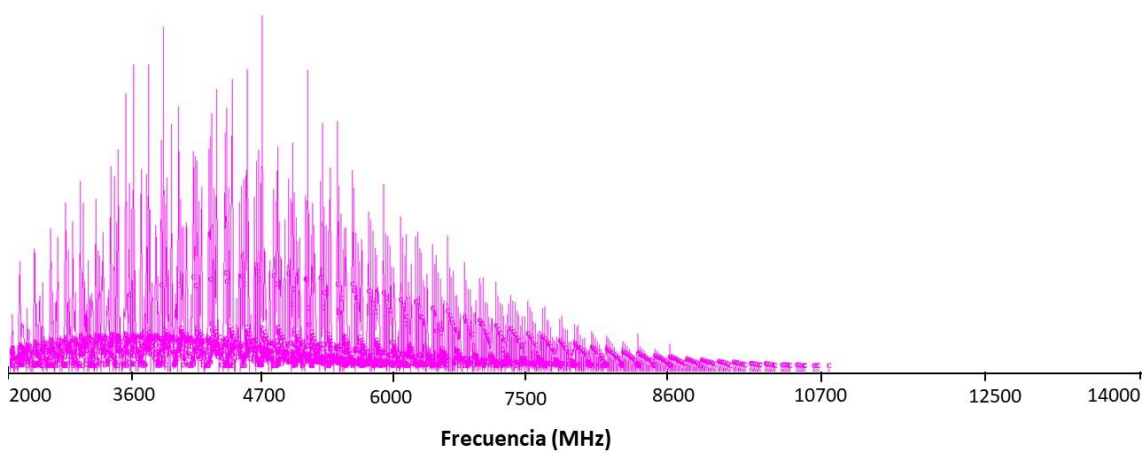
### 11.4.2. Dímero



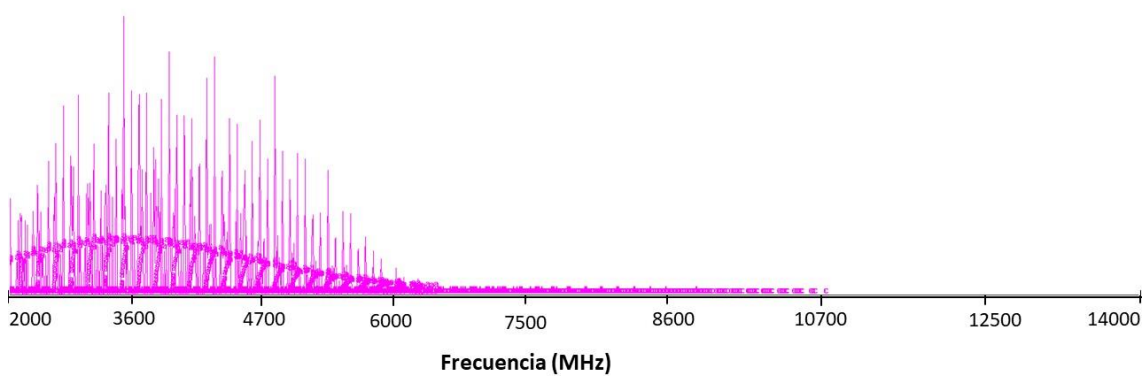
**Figura 41.** Predicción del espectro rotacional del conformero 2-M1 del dímero del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.



**Figura 42.** Transiciones de tipo a del espectro rotacional del conformero 2-M1 del dímero del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.



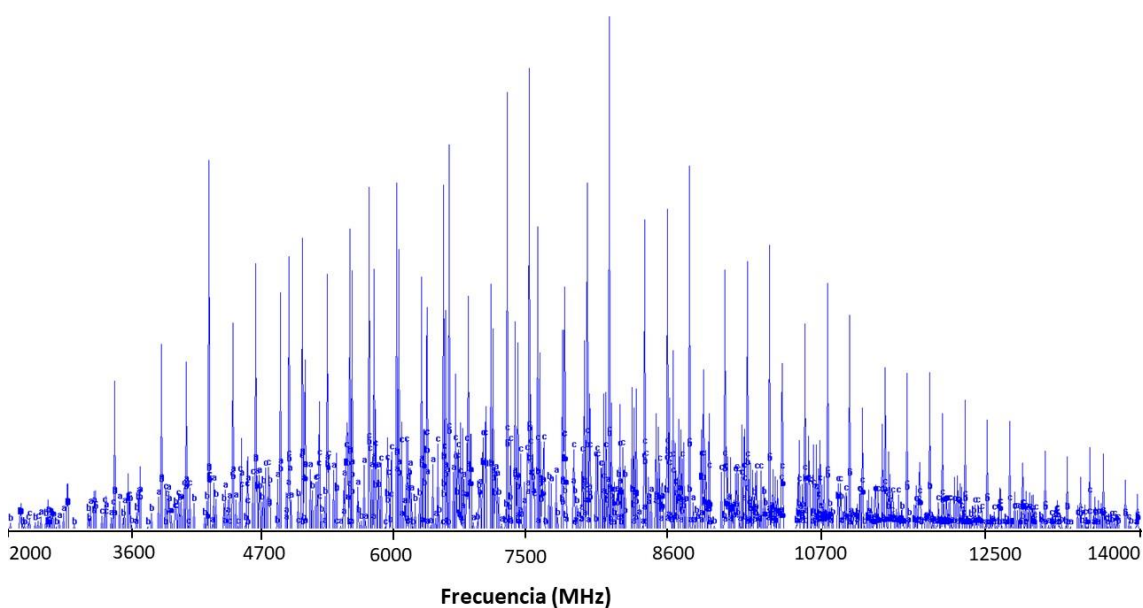
**Figura 43.** Predicción del espectro rotacional del conformero 3-M3 del dímero del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.



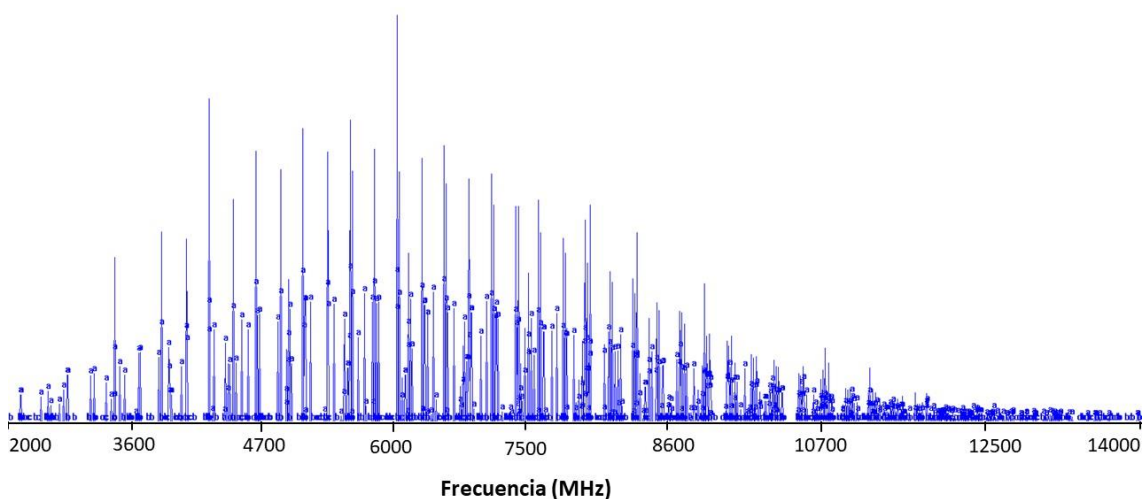
**Figura 44.** Transiciones de tipo a del espectro rotacional del conformero 3-M3 del dímero del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.



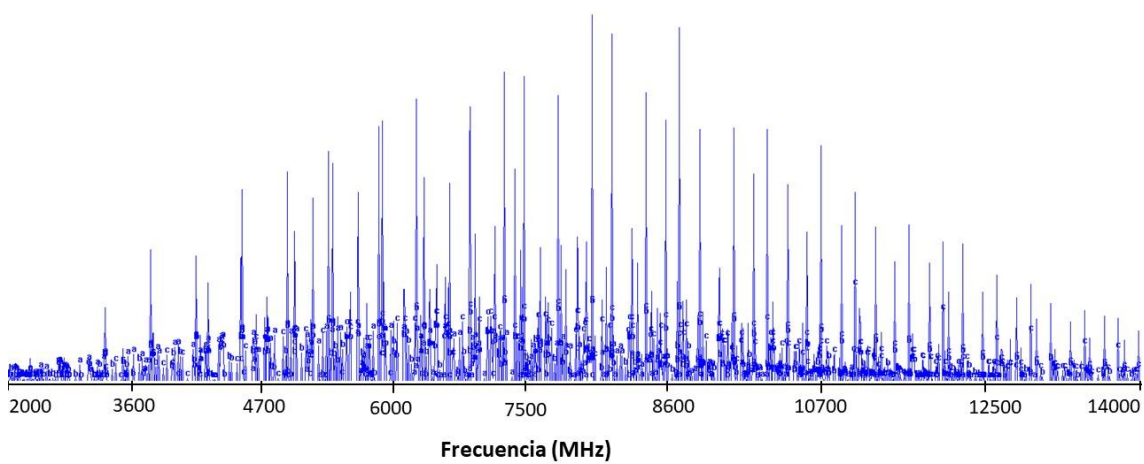
### 11.4.3. Monómero con agua



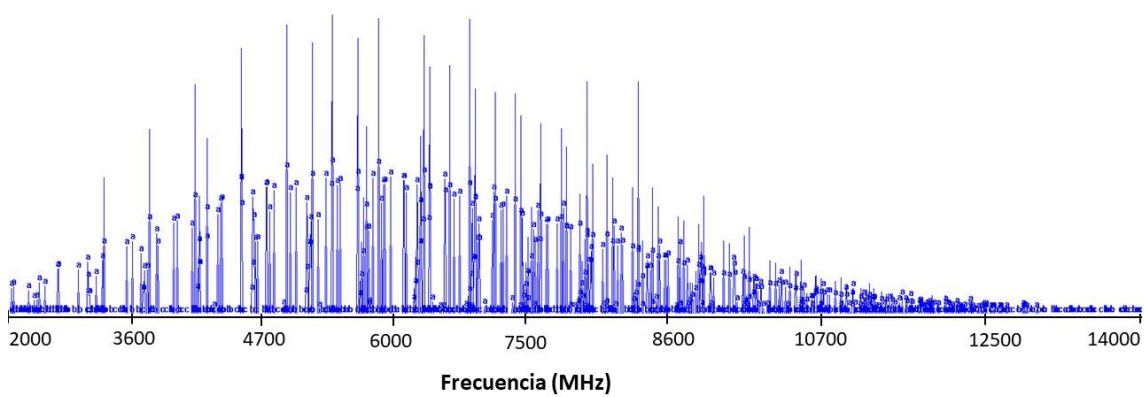
**Figura 45.** Predicción del espectro rotacional del conformero 7 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.



**Figura 46.** Transiciones de tipo a del espectro rotacional del conformero 7 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.



**Figura 47.** Predicción del espectro rotacional del conformero 14 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.



**Figura 48.** Transiciones de tipo a del espectro rotacional del conformero 14 del pentadeca-3,6,9-triin-1-ol.