



---

**Universidad de Valladolid**

Facultad de Ciencias

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

Grado en Química

**Síntesis de éteres derivados del Glicerol**

*Autor: Daniel Herrero Arrasate*

*Tutor/es: Purificación Cuadrado Curto*

# Índice

1. Abreviaturas.....	3
2. Resumen/Abstract.....	4
3. Introducción.....	5
4. Objetivos y plan de trabajo.....	9
5. Antecedentes bibliográficos.....	11
1. Síntesis de diacilglicerol.....	11
1. (2R)-Glicidol	
2. D-Manitol	
3. (2R)-Solketal	
4. Organoestannano	
2. Síntesis de fosfatidilcolina.....	17
6. Resultados y discusión.....	19
7. Conclusiones.....	24
8. Materiales y métodos.....	25
9. Anexo: $^1\text{H}$ RMN, $^{13}\text{C}$ RMN, HSQC, .....	38
10. Bibliografía y referencias.....	61

## Abreviaturas

<b>FAHFA</b>	Ácidos grasos esterificados a ácidos grasos hidroxilados, del inglés “Fatty Acid esters of Hydroxy Fatty Acids”
<b>DMF</b>	N,N-Dimetilformamida
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>TEA</b>	Trietilamina
<b>Py</b>	Piridina
<b>Ts</b>	Tosilo
<b>DBTO</b>	Óxido de dibutilestaño
<b>GPC</b>	$\alpha$ - Glicerofosfatidilcolina
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo
<b>PMA</b>	Ácido fosfomolibdico
<b>TCE</b>	Tricloroetileno
<b>DCC</b>	N,N´diciclohexilcarbodiimida
<b>DMP</b>	Dess-Martin Periodinamo
<b>T.a</b>	Temperatura ambiente

## **Resumen**

El objetivo principal de este trabajo consiste en la síntesis de éteres derivados de ácidos grasos introducidos en el Solketal. Para la inserción de estos ácidos grasos como éteres se llevarán a cabo sucesivas síntesis de Williamson en las que se generará el ión alcóxido correspondiente que actuará como nucleófilo atacando al ácido graso halogenado anteriormente para que el carbono unido al halógeno actúe de electrófilo. Para que estas reacciones ocurran de manera quimioselectiva es necesario llevar a cabo sucesivas reacciones de protección y desprotección sobre los grupos hidroxilo libres del Solketal.

Una vez que se obtuvo la inserción de los derivados de ácidos grasos se propuso la inserción de la fosfocolina en el único grupo hidroxilo libre, debido a la elevada solubilidad de la glicerofosfatidilcolina y la higroscopicidad de los productos sintéticos posteriores dificultaron su aislamiento y purificación.

Finalmente, se diseñó una vía alternativa en la cuál utilizando reactivos comerciales tales como el bromuro de bencilo y el 4-bromo-buteno. Su inserción como éter en el Solketal fue exitosa mientras que para la síntesis de la fosfatidilcolina nos encontramos con las mismas dificultades para aislar y purificar el producto deseado.

## **Abstract**

The main objective of this work consists in the synthesis of ethers derived from fatty acids introduced in the Solketal. For the insertion of these fatty acids as ethers, successive Williamson syntheses will be carried out in which the corresponding alkoxide ion will be generated, which will act as a nucleophile attacking the previously halogenated fatty acid so that the carbon attached to the halogen acts as an electrophile. For these reactions to occur chemoselectively, it is necessary to carry out successive protection and deprotection reactions on the free hydroxyl groups of Solketal.

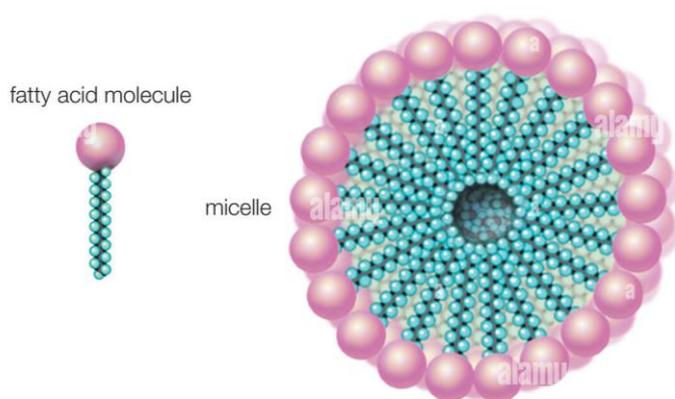
Once the insertion of fatty acid derivatives was obtained, the insertion of phosphocholine in the only free hydroxyl group was proposed, due to the high solubility of glycerophosphatidylcholine and the hygroscopicity of the subsequent synthetic products, which made its isolation and purification difficult.

An alternative route was carried out using commercial reagents such as benzyl bromide and 4-bromo-butene. Its insertion as an ether in Solketal was successful, while for the synthesis of phosphatidylcholine we encountered the same difficulties in isolating and purifying the desired product.

## Introducción

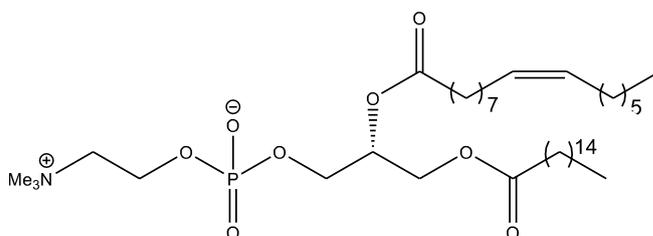
Un ácido graso consiste en una biomolécula de naturaleza lipídica formada por una larga cadena hidrocarbonada lineal de diferente longitud, es decir, diferente número de átomos de carbono, en cuyo extremo hay un grupo carboxilo. Cada átomo de carbono se une al siguiente y al precedente mediante un enlace covalente. En la realización de este trabajo utilizaremos el ácido oleico que posee 18 carbonos y un doble enlace y el ácido palmítico que posee 16 carbonos unidos mediante enlaces sencillos.

Cabe destacar que los ácidos grasos son moléculas anfipáticas, es decir tienen una región hidrófoba que repele el agua y una región polar hidrófila que corresponde con el extremo carboxílico, es debido a esto que si se coloca un ácido graso en el agua van a formar una película con la parte no polar (colas) orientadas hacia fuera del agua, si se agita, las colas tienden a relacionarse entre si mediante interacciones hidrófobas creando ambientes donde no hay agua como es el caso de una micela o bicapas.<sup>[1]</sup>



*Ilustración 1.- Agrupación de ácidos grasos formando micelas*

Se ha comprobado que los ácidos grasos presentan numerosas propiedades. El ácido palmítoleico (ácido cis-7hexadecenoico, 16:1n-7) e isómeros conocidos como el ácido hipogénico (ácido cis-7hexadecenoico 16:1 n-9) son conocidos por sus grandes propiedades antiinflamatorias<sup>[2]</sup> En ensayos con células inmunitarias provenientes de roedores (murinas), la mayor parte de los ácidos grasos hexadecenoicos que se encuentran en los macrófagos se encuentran esterificados en una especie de fosfatidilcolina que contiene el ácido palmítico en la posición Sn-1 y ácido hexadecenoico en la posición Sn-2. Esta especie disminuye considerablemente cuando los macrófagos se activan con estímulos inflamatorios. Para el caso en el cuál se acumulan grasa o colesterol en las paredes de las arterias, el cuerpo humano estimula la acción de la enzima fosfolipasa A2 que se encarga de la saponificación del enlace éster de la posición sn-2 liberando así cualquier isómero del ácido hexadecenoico con propiedades antiinflamatorias contribuyendo a la homeostasis.

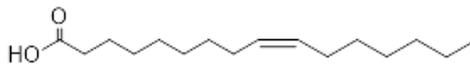


*Figura 1.- Estructura química de un triglicérido encontrado en células murinas*

Las fosfolipasas A2 (PLA2) son una familia de enzimas que hidrolizan el enlace éster sn-2 de los glicerofosfolípidos liberando ácidos grasos, principalmente el ácido araquidónico y lisofosfolípidos. Las fosfolipasas A2 de secreción son producidas por numerosas células bajo la acción de diferentes estímulos como la interleucina-1, el factor necrosis tumoral  $\alpha$  y los liposacáridos, los cuáles provocan la acumulación en los líquidos inflamatorios y en el plasma de pacientes con diversas enfermedades inflamatorias<sup>[3]</sup>.

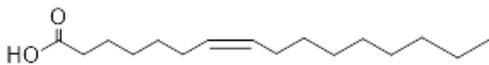
Si bien la mayor parte del ácido hexadecenoico liberado se acumula en forma de ácido graso libre, una parte significativa también se transfiere a otros fosfolípidos para formar fosfolípidos de inositol que contienen hexadecenoato, que se sabe que también se utilizan para formar ésteres de ácidos grasos de hidroxiácidos, compuestos con conocidas propiedades antiinflamatorias

Ácido Z-9-hexadecenoico ( $\omega$ -7)



Ácido Palmitoleico

Ácido Z-7-hexadecenoico ( $\omega$ -9)

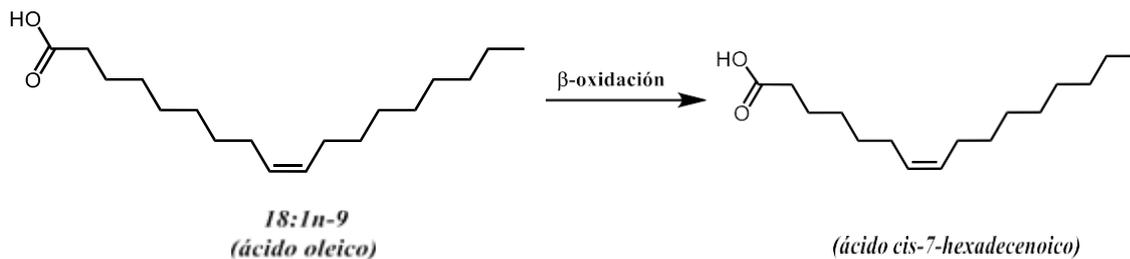


Ácido hipogeico

*Ilustración 2.- Ácidos hexadecenoicos con propiedades antiinflamatorias*

Recientes estudios demuestran que las células inmunes innatas contienen hasta 3 isómeros del ácido hexadecenoico, entre ellos el ácido palmitoleico (16:1 n-7), y el ácido hipogeico (16:1 n-9). Cuando se agrega exógenamente, 16:1 n-9 exhibe potentes acciones antiinflamatorias in vitro, que se distinguen de las de 16:1 n-7 y son comparables en magnitud a las que se ejercen los ácidos grasos  $\omega$  -3.

Aunque no se conozcan las acciones directas antiinflamatorias de los ácidos, está comprobado que las células fagocíticas humanas sintetizan 16:1 n-9 a través de la  $\beta$ -oxidación del ácido oleico y sus niveles son elevados en los monocitos cargados de gotitas de lípidos, lo que sugiere que puede constituir un biomarcador para la formación de células espumosas.<sup>[3]</sup>



*Ilustración 3.  $\beta$ - oxidación del ácido oleico*

El análisis cuantitativo de la distribución de ácidos grasos dentro de las clases de fosfolípidos para monocitos murinos demostró que más del 90% del total de ácidos grasos celulares 16:1 se encontró en glicerofosfolípidos (PC) que contienen colina. Otras clases importantes de fosfolípidos contienen etanolamina (PE) o la fosfatidilserina (PS), contenían solo pequeñas cantidades de este ácido graso.<sup>[4]</sup>

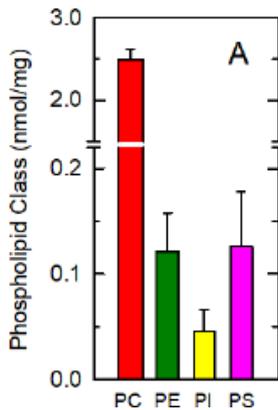


Ilustración 4- Distribución de ácido hexadecenoico en monocitos murinos

A la vista de los resultados del análisis en células murinas, nuestro trabajo se propone como objetivo la síntesis de fosfoglicéridos portadores del ácido oleico con potencial inflamatorio como éter en la posición del hidroxilo unido al carbono 1 y un resto de ácido palmítico como éter en el hidróxilo unido al carbono 2.

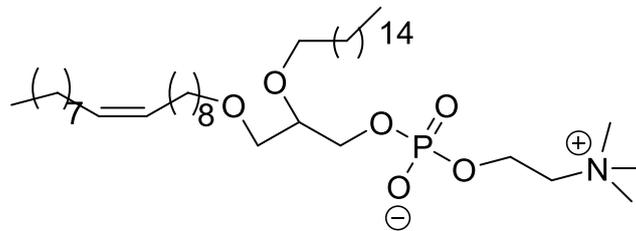


Figura 2. Fosfoglicérido de interés

En 2014, se informó sobre un grupo de lípidos bioactivos, los ésteres de ácidos grasos de hidroxiácidos grasos (FAHFA). Estas moléculas consisten en un ácido graso acoplado a un ácido graso hidroxilo por un enlace éster. Mientras que el descubrimiento de 16 miembros de la familia de FAHFA se describe en la publicación original, desde entonces se han mostrado más combinaciones de lípidos y, en teoría, todas las combinaciones posibles de un ácido graso con un ácido graso hidroxilo son concebibles.<sup>[5]</sup>

El reciente descubrimiento de los FAHFA ha suscitado un interés creciente, ya que los estudios han demostrado que estos lípidos bioactivos podrían tener potentes propiedades antiinflamatorias. Además, se considera que median los efectos antidiabéticos al estimular la secreción de insulina y aumentar la captación de glucosa estimulada por la insulina en el adipocito. Estos efectos se han demostrado particularmente para el ácido palmítico-hidroxi-esteárico (PAHSA).

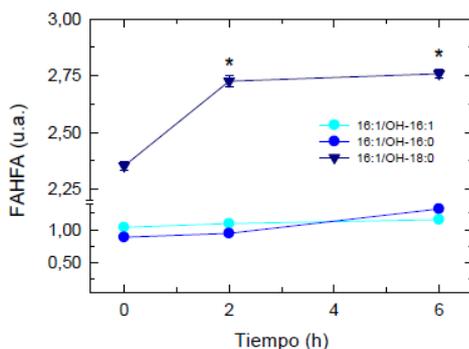


Ilustración 5.. Identificación de los FAHFAS derivados del 16:1

Cómo se ve en la ilustración 5, se detectaron 3 especies de este tipo en las células en reposo: los ésteres del ácido hexadecenoico con ácido hidroxihexadecenoico (16:1/OH-16:1), hidroxipalmitico, (16:1/OH-16:0) e hidroxiesteárico (16:1/OH-18:0). Destacar que este último generó un aumento en la activación de macrófagos, lo que indica que parte del 16:1 liberado durante el proceso se utiliza para formar compuestos de los que se tiene constancia de que poseen actividad antiinflamatoria.<sup>[6]</sup>

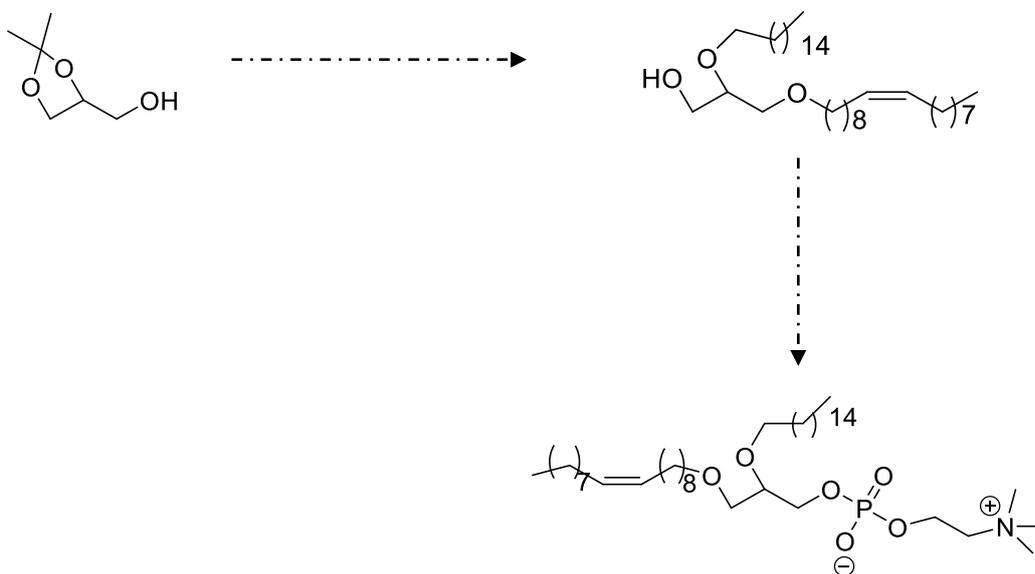
## Objetivos y plan de trabajo

Durante la realización de este trabajo se han fijado los siguientes objetivos:

- Síntesis como bromuros de derivados de ácido oleico y palmítico que serán los productos previos necesarios para la su incorporación en el Solketal
- Incorporación al glicerol de los distintos derivados de ácidos grasos de modo controlado para preservar la integridad estructural de ambos y de las posiciones ocupadas.
- Incorporación de forma diferencial de los derivados de ácidos grasos apoyándonos en las diferencias de reactividad de los grupos hidroxilo que componen el Solketal una vez desprotegido el dioxolano
- Síntesis de derivados de fosfoglicéridos

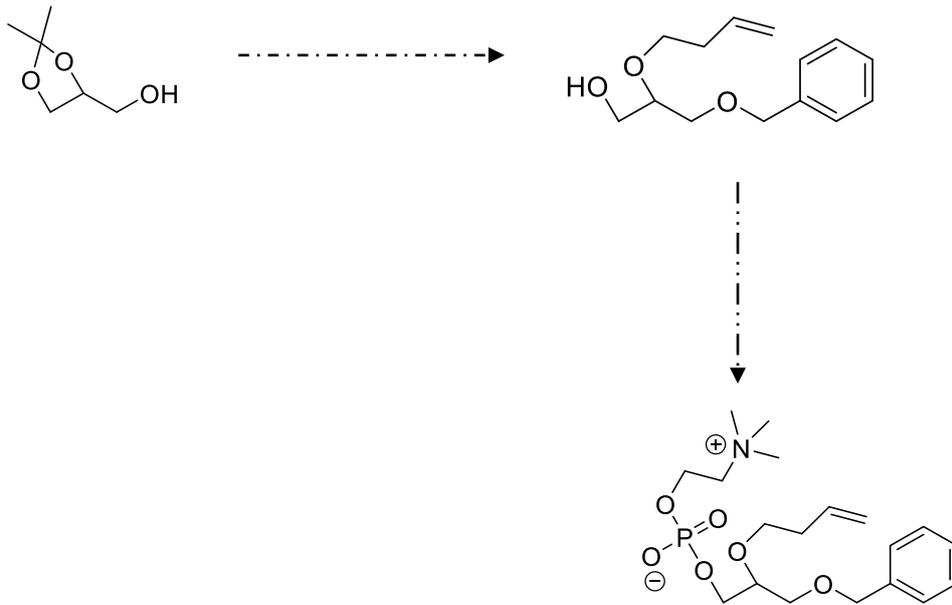
Para poder cumplir estos objetivos propuestos inicialmente, se ha diseñado un esquema de trabajo que consiste en:

1. Estudio y optimización de un método de síntesis de los bromuros derivados del ácido oleico y del ácido palmítico.
2. Síntesis del dialquillglicerol a partir de los derivados de ácido oleico y palmítico descritos anteriormente sobre el glicerol protegido como acetal (Solketal) y posterior inserción de la fosfocolina para obtener el lípido final.



*Esquema 1. Síntesis del dialquillglicerido a partir del solketal*

3. Síntesis del dialquillglicerol a partir del 4-bromo buteno y del bromuro de bencilo, ambos son reactivos comerciales, por lo que no hace falta su preparación, sobre el solketal (glicerol protegido como acetal) y posterior inserción de la fosfatidilcolina.



*Esquema 2. Síntesis del dialquilglicérido utilizando el bromuro de bencilo comercial*

## Antecedentes Bibliográficos

### 1. Síntesis de diacilgliceroles

La preparación de diacilgliceroles cuya cadena es mixta, es un reto cuyo principal objetivo es el de mantener la regio- y enantioselectividad entre los hidroxilos de la glicerina. Este hecho nos va a hacer proponer rutas sintéticas con sucesivas protecciones y desprotecciones del grupo hidroxilo, sin evitar la eliminación de los grupos acilo durante el proceso en la gran mayoría de los procedimientos. Además, la presencia de un centro quiral requiere un material de partida adecuado sobre el que se pueda trabajar sin perder la estereoquímica. En consecuencia, se han estudiado varias vías cuyo producto de partida es un derivado del R-glicerol, protegido adecuadamente como acetal para responder tanto a las necesidades de la estereoquímica y selectividad de las reacciones.

En la bibliografía, se encuentran, ampliados en detalle, una serie de métodos utilizados entre los que destacaremos aquellos cuyo producto de partida son: D-Manitol, del (2R)-Glicidol y del (2R)-Solketal.

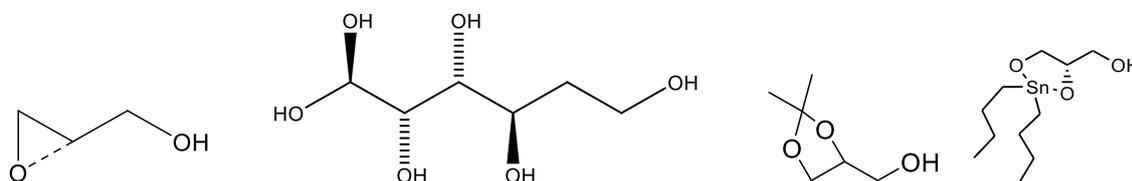
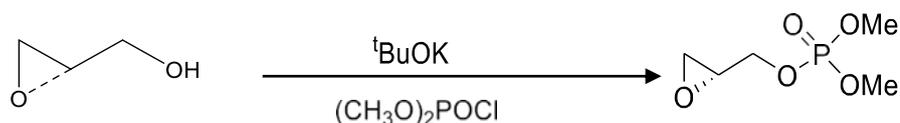


Ilustración 6. (2R) Glicidol, D-Manitol, (2R)-Solketal y (R)-(2,2-dibutil-1,3,2-dioxastannolan-4-il)metanol

#### 1. (2R)-Glicidol

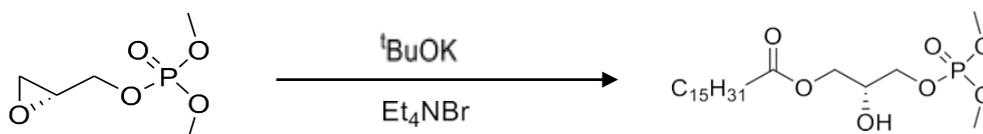
Tomando como molécula de partida el 2R-Glicidol, la protección del extremo hidroxilo libre (en posición C-3) permite la posterior diferenciación de los grupos hidroxilo de las posiciones 1 y 2. Esta protección se puede llevar a cabo de la siguiente forma:

En algunos experimentos, se hace reaccionar al (2R)-Glicidol con cloruro de dimetilfosforilo en presencia de tert-butóxido potásico generando como resultado el 3-fosfatilderivado como método para bloquear el grupo OH sn-3 y al mismo tiempo sirve para incorporar la cabeza polar del fosfolípido.<sup>[7]</sup>



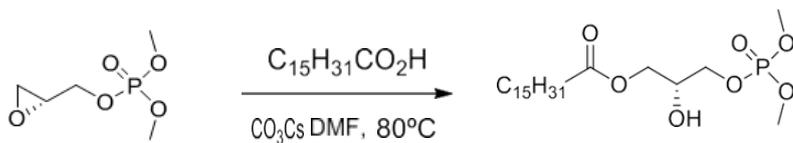
Esquema 3. Protección grupo hidroxilo sn-3

Una vez que se consigue proteger el grupo hidroxilo en el carbono 3, se propone la apertura del epóxido al reaccionar con bromuro de tetraetilamonio, y así se consigue que el grupo acilo se incorpore a la posición 1.<sup>[8]</sup>



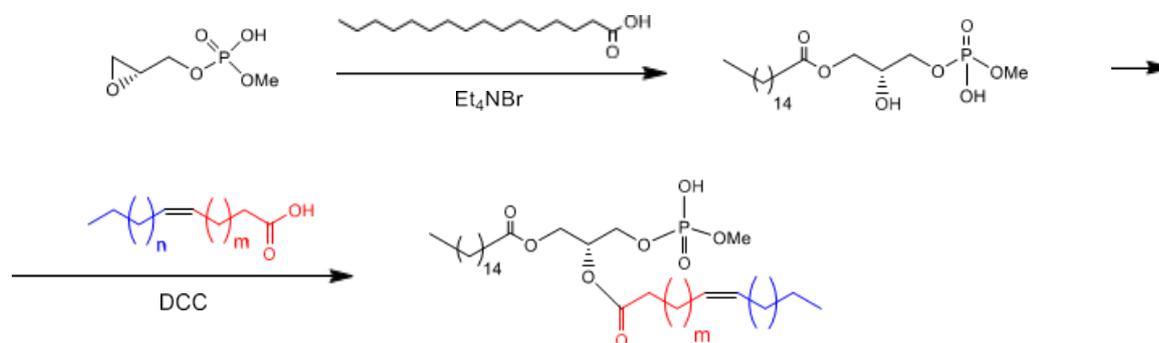
Esquema 4. Apertura del epóxido

También, se ha descubierto que la utilización de medio básico también permite la apertura nucleofílica del epóxido de una forma que mantiene intacta la regioselectividad.<sup>[9]</sup>



Esquema 5. Apertura nucleofílica del epóxido

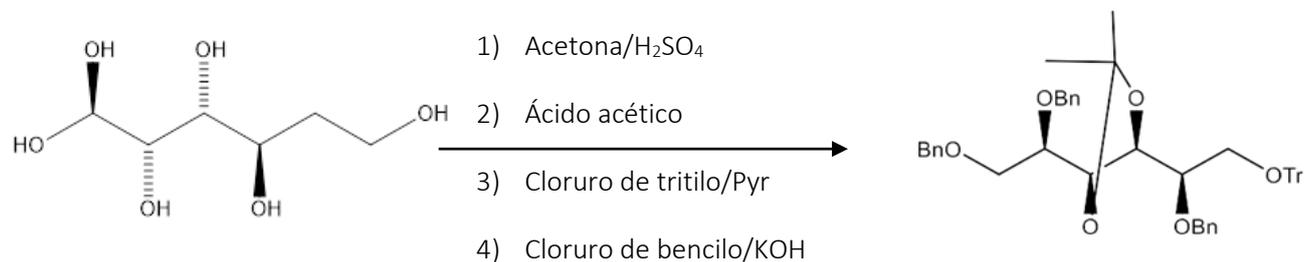
Este método de síntesis tiene como producto un monoacilglicerol, con el hidroxilo secundario libre, y apto para la incorporación del ácido graso insaturado requerido.



Esquema 6. Síntesis para la introducción de ácidos grasos en el fosfoglicerol

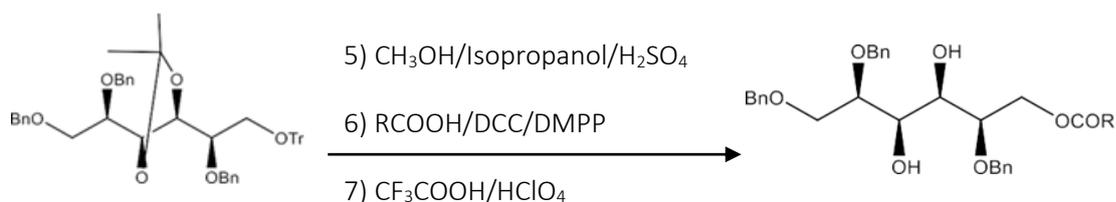
## 2. D-Manitol

El D-Manitol consiste en un nuevo material ópticamente activo que puede ser transformado en diacilgliceroles, perfectos para la introducción de los derivados de ácidos grasos utilizados en la realización de este trabajo. El procedimiento se divide en etapas, en primer lugar, se lleva a cabo la protección selectiva de los hidroxilos como éteres bencílicos o acetales y, seguidamente, la transformación de un grupo hidroxilo terminal en un buen grupo saliente por reacción con cloruro de tritilo.<sup>[9]</sup>



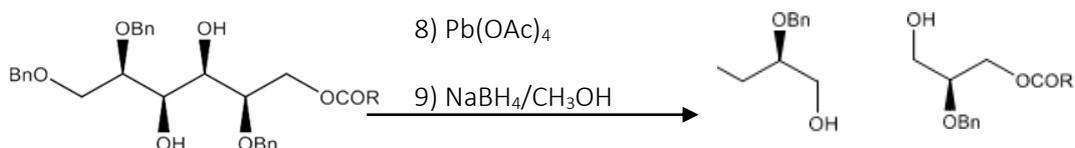
Esquema 7. Protección selectiva de los hidróxilos como éteres bencílicos o acetales

Posteriormente, el grupo tritilo introducido se desprotege selectivamente mediante la aplicación de una disolución ácida de metanol e isopropanol para la posterior esterificación con ácido palmítico. Además, un posterior tratamiento con ácido trifluoroacético rompe el acetal generando el diol.



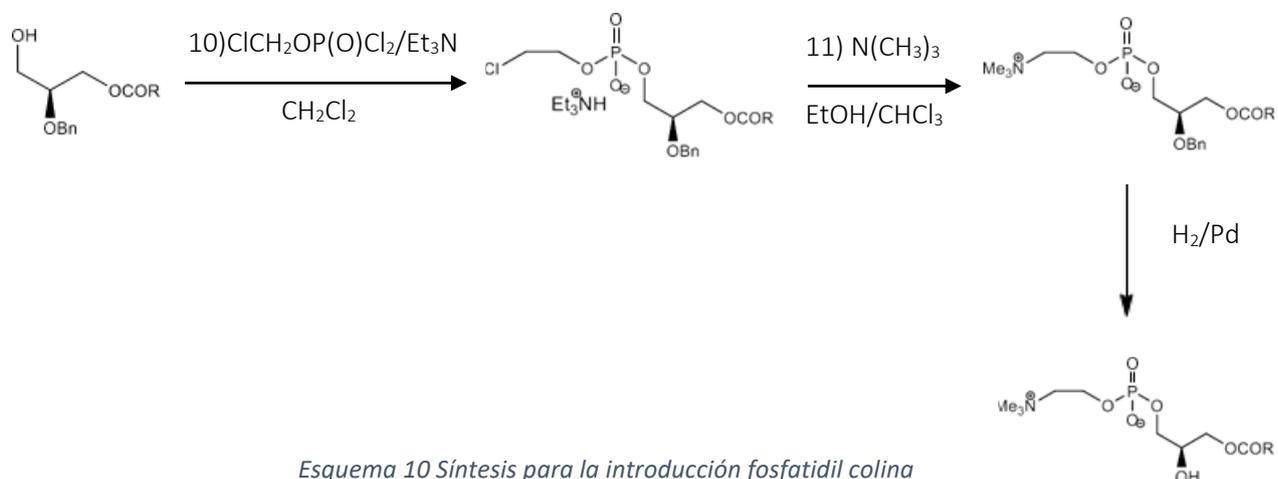
Esquema 8. Desprotección del grupo acetal

Una vez que se ha conseguido introducir el grupo acilo, la ruptura del diol se lleva a cabo mediante la escisión oxidativa de Criegee.<sup>[10]</sup>, en la cual se utiliza tetra-acetato de plomo, para generar un intermedio carbonílico que se posteriormente es reducido a alcohol primario mediante la utilización de borohidruro de sodio.



Esquema 9. Escisión oxidativa de Criegee

El producto obtenido, generado por la ruptura oxidativa con dicloruro de ácido cloroetilfosfórico en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro y un posterior tratamiento con trimetilamina provoca la eliminación de un ión cloruro obteniendo así la sal de fósforo de interés. Para finalizar, se escinde, vía hidrogenación catalítica, el éter bencílico cuya función era la de proteger el hidroxilo en el carbono denominado Sn-2, pudiendo ahora introducir el ácido graso insaturado.<sup>[9]</sup>

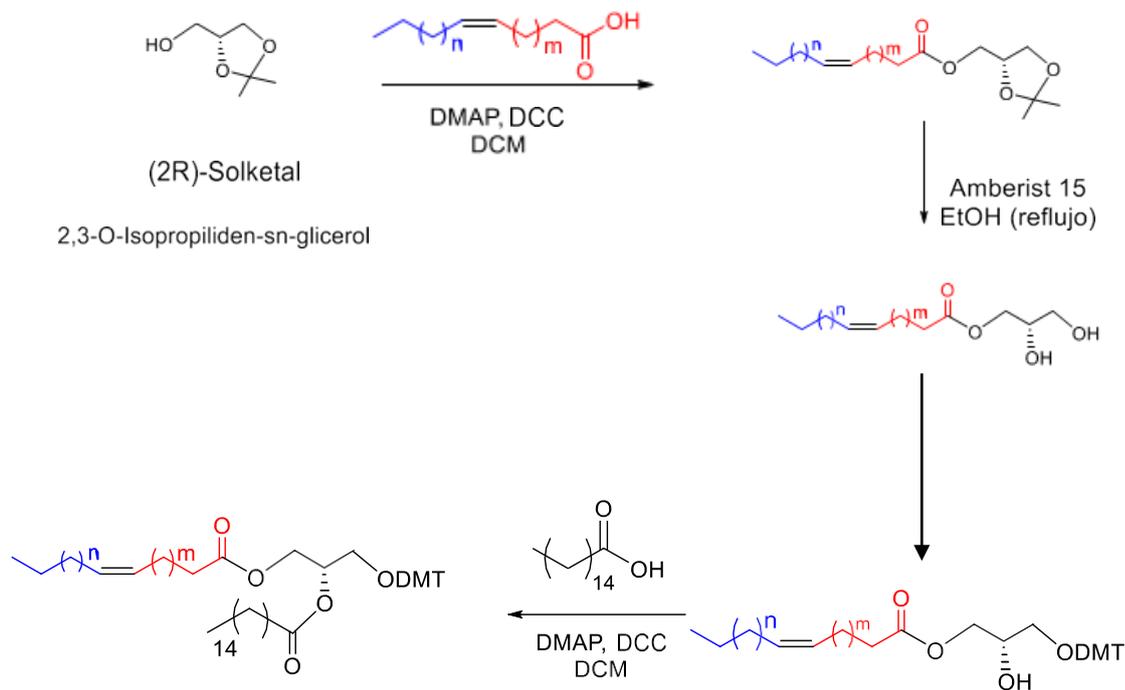


Esquema 10 Síntesis para la introducción fosfatidil colina

### 3. (2R)-Solketal

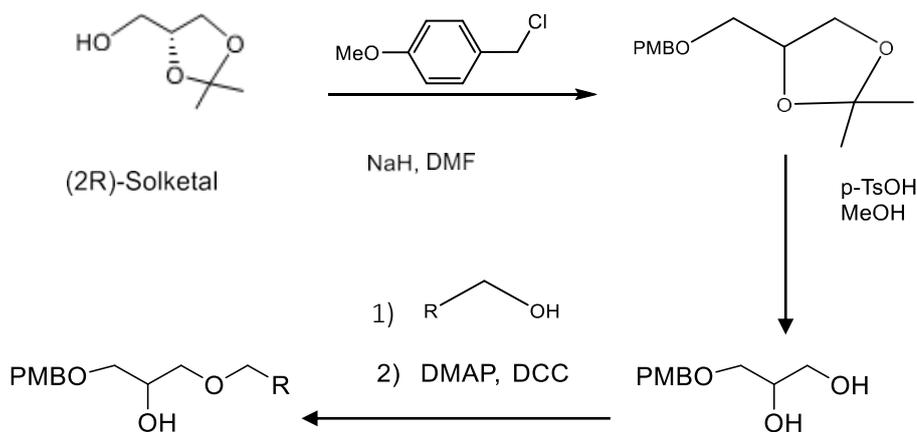
La utilización del (2R)-solketal puede ser vista como una alternativa interesante que permite acceder de forma secuencial al grupo OH en el carbono Sn-1, a continuación, liberar el 2,3-diol mediante la utilización de una resina Amberlyst 15, posteriormente se protege la posición 3 para finalmente introducir el ácido graso en el C-2. Esta metodología, requiere de una protección previa del hidroxilo libre en caso de no ser introducido el ácido graso mediante una síntesis de Williamson, para ello se utiliza el bromuro del derivado de ácido graso. De esta forma existe una buena regioselectividad entre el grupo hidroxilo primario

frente al secundario. Si se bloquea el alcohol primario se puede introducir cualquier derivado de ácido graso utilizando DCC.



Esquema 11. Ruta de síntesis llevada a cabo para la introducción del derivado de ácido graso

Otra posible vía que nos permite sintetizar el diacylglicerol consiste en tratar al (2R)-solketal con cloruro de 4-metoxibencilo utilizando un medio básico.<sup>[11]</sup>, quedando así el grupo hidroxilo de la posición C-1 protegido. Tras la apertura del grupo acetal con ácido p-toluensulfónico se procede a la incorporación de un ácido graso en C-3 en presencia de DMAP y DCC. Mediante esta vía se consigue liberar el grupo hidroxilo secundario, posición dónde se unirá el ácido graso (Esquema 8).



Esquema 12. Ruta de síntesis diacylglicerol a partir del Solketal

#### 4. Organoestannano

La sn-glicero-3-fosforilcolina (GPC), producto natural fácilmente disponible mediante la alcoholisis de lecitinas naturales <sup>[12]</sup>, es el material de partida ideal para la síntesis de distintos tipos de fosfolípidos, ya que comparten la misma quiralidad que en la naturaleza. Sin embargo, la GPC es soluble únicamente en agua o alcoholes como puede ser el metanol, mientras que su baja solubilidad en disolventes orgánicos dificulta el uso de la GPC en síntesis orgánica.

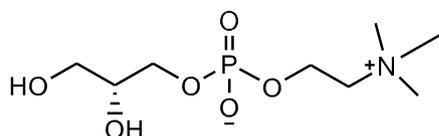
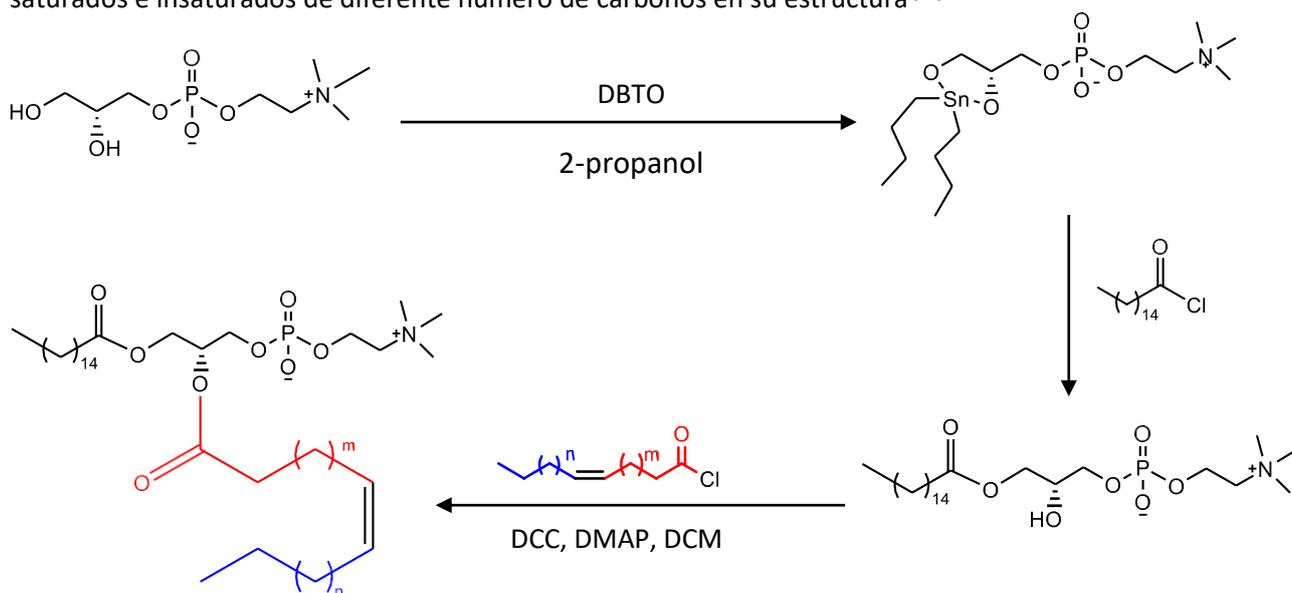


Figura 3 (L)-sn-glicero-3-fosforilcolina (GPC)

Puesto que los alcoholes no se pueden utilizar como disolventes para la esterificación del grupo hidroxilo de la GPC, la mayoría de los métodos utilizados para la acilación emplean el complejo de cloruro de Cadmio de GPC, que se sabe que es mucho más soluble en disolventes como DMF u otros disolventes orgánicos polares <sup>[13]</sup>. Sin embargo, el uso de un metal como el cadmio, que es pesado no es adecuado para la síntesis de derivados a gran escala debido al potencial carcinógeno de los metales más pesados y a su mala biodegradación en el medio ambiente <sup>[14]</sup>. El descubrimiento de la tecnología del estaño facilitó la acilación mono y regio selectiva de la GPC <sup>[15]</sup>. De hecho, la monoacilación en la posición sn-1 se puede llevar a cabo mediante la formación in situ de un denominado estanilén cetil, aprovechando así la alta reactividad y selectividad.

Las ventajas de generar previamente un intermedio con estaño son: la reducción del tiempo de reacción en comparación con la acilación química convencional y la alta regio y quimioselectividad <sup>[16]</sup> obteniendo exclusivamente 1-Palmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina.

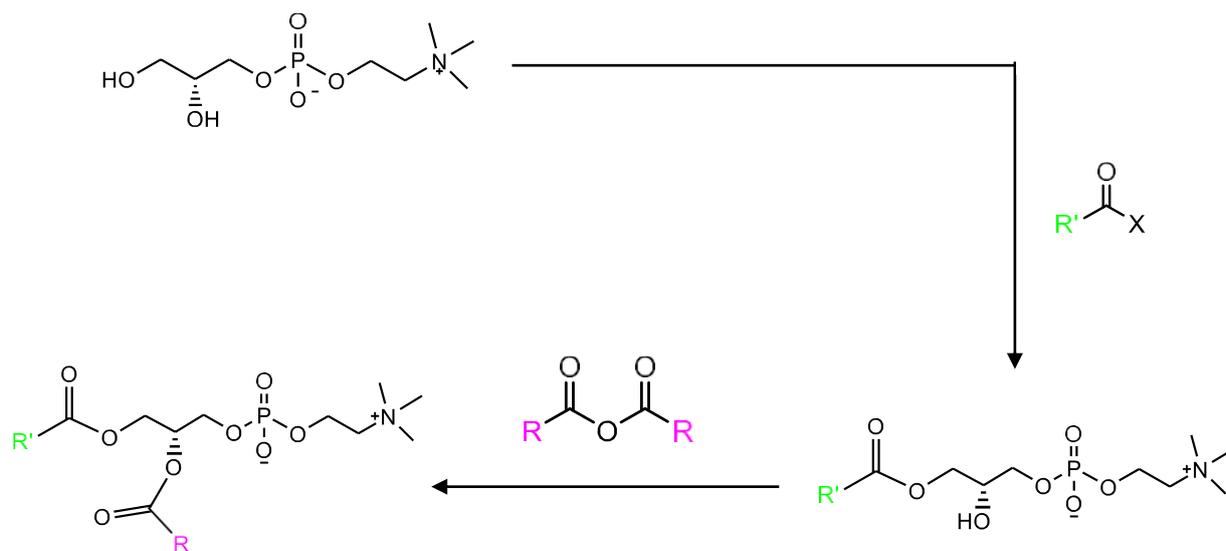
El método consiste en la formación de organoestannano con óxido de dibutilestaño (DBTO) <sup>[17]</sup> en 2-propanol como disolvente y la posterior acilación con una cantidad estequiométrica de agente acilante. Este método es general y proporciona rendimientos comparables con derivados de ácidos grasos saturados e insaturados de diferente número de carbonos en su estructura <sup>[18]</sup>



Esquema 13. Ruta de síntesis de fosfolípidos mediante previa protección con DBTO

La etapa de acilación se puede llevar a cabo de varias formas con el anhídrido del ácido graso como el cloruro de ácido.

Se sabe que la utilización de un anhídrido de ácido <sup>[18]</sup> resulta no ser satisfactorio, ya que, en la propia síntesis, se forma el producto de diacilación no mixto con 12% de rendimiento. El proceso es una síntesis de 2 pasos quimioenzimática que tiene comienzo con la acilación en la posición sn-1 vía derivado del ácido graso y gracias a la acción de una lipasa en medio acuoso. Una vez aislado el intermedio sintético con el alcoholsecundario libre (1-acil-2Lyso-fosfatidilcolina), se lleva a cabo la segunda acilación química con anhídrido de ácido en un disolvente orgánico.



Esquema 14. Diacilación utilizando un anhídrido de ácido

El problema que se encontró consiste en la migración de acilos durante el transcurso de las reacciones y por tanto la pérdida de la regioselectividad, así como la diacilación en la última etapa. El anhídrido de ácido es un agente acilante que se compone de 2 grupos acilo que puede donar, pudiendo hacer que el acilo esterificado en la etapa anterior sea reemplazado y obteniendo como subproducto el producto de diacilación (Esquema 14)

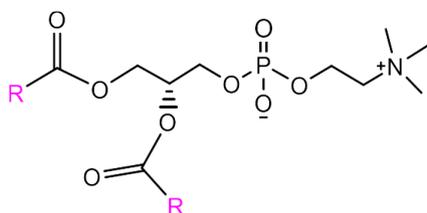
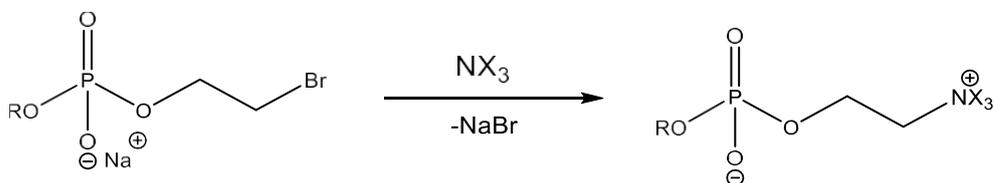


Figura 4. 1,2-diacil-fosfatidilcolina

## 2. Síntesis de fosfatidilcolina

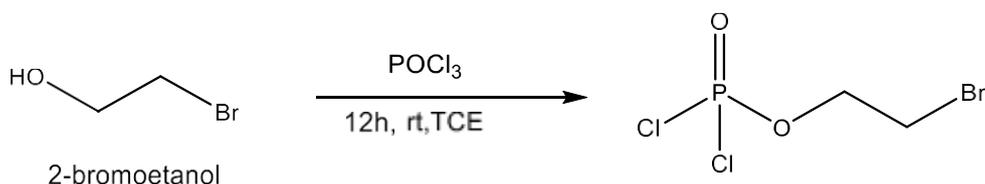
Los derivados de bromoetilésteres de ácidos fosfatídicos son utilizados como intermedios en la síntesis de fosfolípidos. Para el caso de estudio de los derivados lípidicos de fosfatidilcolina, se pueden sintetizar a partir de los bromoetilésteres derivados de ácido 1,2-diacil-sn-glicerol-3-fosfórico mediante reacciones de aminación directa con diferentes aminas como amoníaco o trimetilamina o incluso dimetilamina.<sup>[19] [20] [21]</sup>



Esquema 15. Síntesis del derivado de ácido 1,2-diacil-sn-glicerol-3-fosfórico

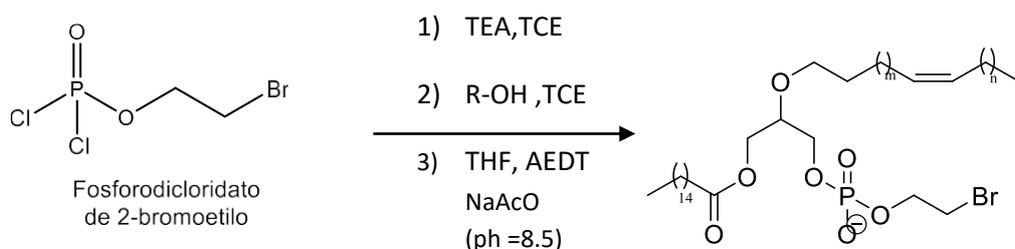
Se debe tener en cuenta que debido a la inestabilidad del enlace éster del ácido graso insaturado del carbono denominado sn-2 del glicerol, se pueden producir migraciones del grupo acilo y obtener mezclas de isómeros del 2-acil-sn-glicerol-3-fosforilcolina. Por esta razón, primero se ha intentado optimizar la reacción de aminación con intermedios estables como análogos del 1,2-dihexadecil-sn-glicerol que permiten llevar a cabo este tipo de reacciones en todo tipo de disolventes orgánicos y agua.<sup>[22]</sup>

El procedimiento se inicia con la formación del ácido bromoetiléster fosfórico derivatizado como fosforodichloridato de 2-bromoetilo. Para ello se añade oxiclورو de fósforo en tricloroetileno y se adiciona 2-bromoetanol. Tras 12 horas a temperatura ambiente, se puede realizar la extracción del dicloruro de ácido fosfórico.



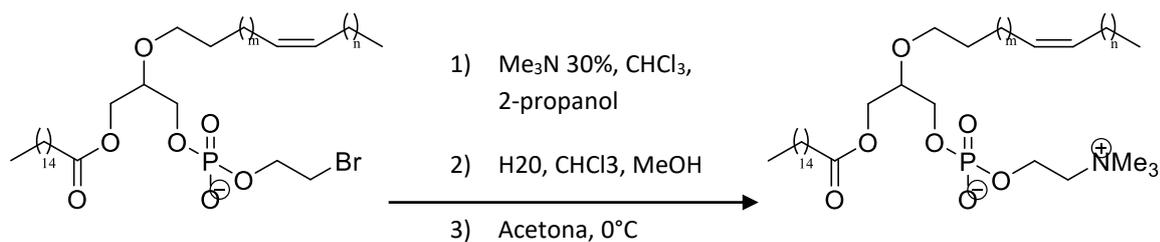
Esquema 16. Síntesis del Fosforodichloridato de 2-bromoetilo

A continuación, el fosforodichloridato de 2-bromoetilo se hace reaccionar con el alcohol primario dónde se inserta el resto de diacilglicerol con un hidroxilo en sn-1 libre. Cuando desaparece el producto de partida, a la masa de reacción se somete a una hidrólisis en un medio ligeramente básico para sustituir el último cloruro enlazado al fósforo por un hidroxilo.



Esquema 17. Síntesis del Fosfoglicérido utilizando medio ácido

Por último, se sustituye el bromo por la trietilamina y se obtiene el derivado de fosfatidilcolina con actividad biológica de interés.



Esquema 18. Síntesis del derivado de fosfatidilcolina

Se ha demostrado que esta ruta sintética es válida para obtener el fosfoglicérido final, muchas técnicas que parten de oxiclورو de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) generan mezclas complejas con gran cantidad de subproductos donde tampoco se puede recuperar el material de partida ni alcanzar un buen rendimiento.<sup>[23]</sup> Debido a este problema existe una ruta alternativa para preparar fosfatidilcolinas que se ciñe al siguiente esquema dónde se cambia el  $\text{POCl}_3$  por 2-cloro-2-oxo-1,3,2-dioxafosfolano, un agente fosforilante cíclico análogo.<sup>[24]</sup>

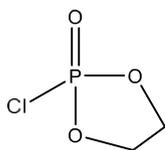
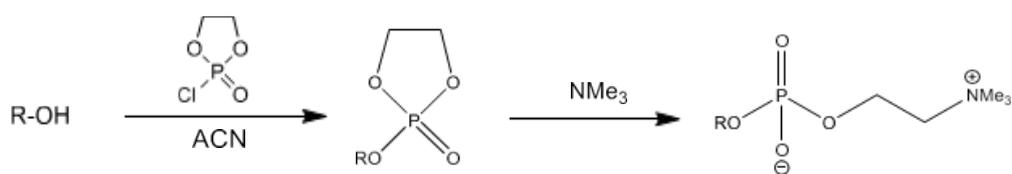


Figura 5. Agente fosforilante 2-cloro-2-oxo-1,3,2-dioxafosfolano

El procedimiento comienza con la formación de un intermedio fosfodiéster cíclico altamente reactivo por reacción con 2-cloro-2-oxo-1,3,2-dioxafosfolano y el alcohol correspondiente. El intermedio cíclico es altamente susceptible a su apertura por reacción con reactivos nucleófilos de cualquier naturaleza. En nuestro caso, el ataque de la trietilamina nos lleva a la fosfocolina de interés.<sup>[24]</sup> (Esquema 9).

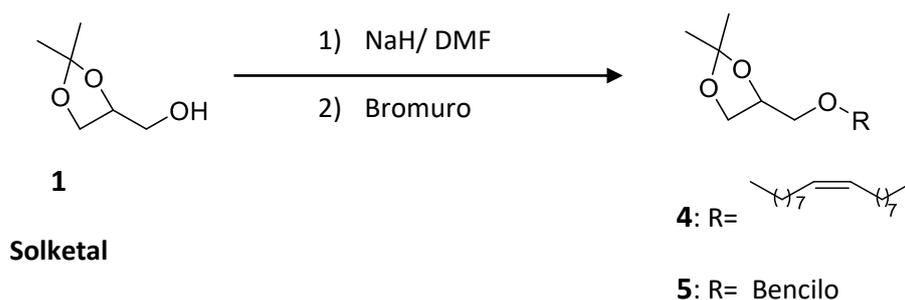


Esquema 19 Síntesis de la fosfocolina

Las condiciones experimentales dónde se lleva a cabo la apertura del ciclo se consideran relevantes ya que afectan a la fuerza del enlace C-O y el enlace P-O. Por ello, para favorecer la sustitución en el carbono, el uso de acetonitrilo anhidro es adecuado cuándo el nucleófilo contiene nitrógeno, azufre u oxígeno en su estructura.

## Resultados y discusión

La diferenciación quimioselectiva de los tres grupos hidroxilo del glicerol se ha abordado utilizando como producto de partida el Solketal [ 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-u-il]metanol] (**1**). Este dioxolano permite tener protegido dos de los grupos hidroxilo del Glicerol y por lo tanto poder derivatizar el grupo hidroxilo libre. Como sustituyentes se han escogido el bromuro de (Z)-1-bromo-octadec-9-eno y bromuro de bencilo. Estos dos electrófilos de reactividad diferente frente a oxianiones nos permite estudiar la selectividad del oxianión resultante del tratamiento con NaH del Solketal (**1**) y su posterior reacción con ambos bromuros, Así, la reacción del Solketal (**1**) con NaH en DMF y el tratamiento posterior con los bromuros **2** y **3** conducen al producto de alquilación con buenos resultados. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 1 (Esquema 20).

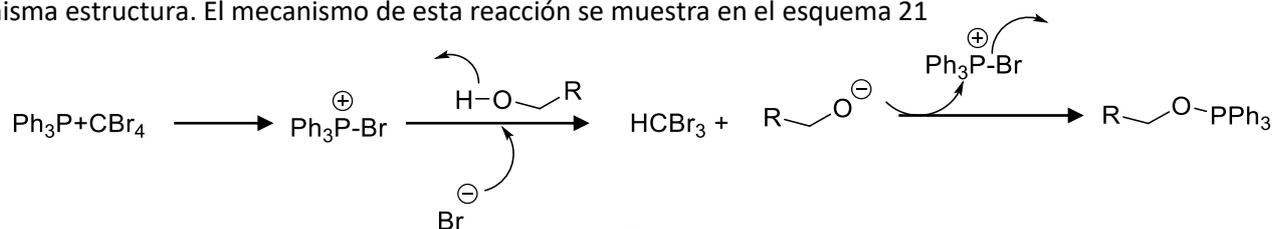


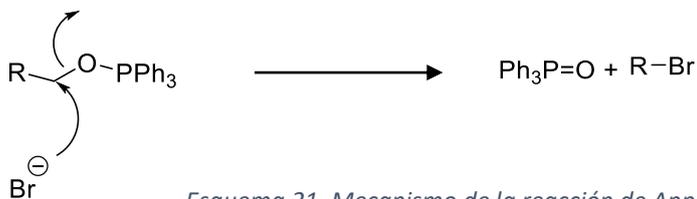
Esquema 20..Reacción de alquilación del Solketal

Ensayo	Bromuro	Disolvente	Tº	t. reacción (horas)	Producto	Rendimiento (%)
1	2	DMF	0ºC- 30ºC	48	<b>4</b>	31.5
2	3	DMF	0ºC-45ºC	24	<b>5</b>	38.4

Tabla.1 Resultados obtenidos en la alquilación del Solketal

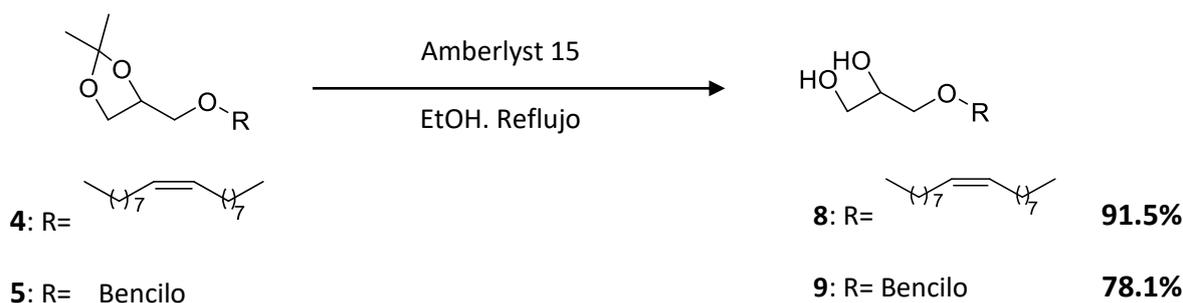
Los resultados obtenidos en estos ensayos indican que la reacción presume de forma más satisfactoria con el bromuro de bencilo, por el contrario, el uso de halógenos alquilantes proporciona peores resultados. En ninguno de los 2 ensayos realizados no se obtuvo un rendimiento superior al 40% después de su purificación. El (Z)-1-bromo-octadec-9-en (**2**) no es un producto comercial, por lo que se sintetizó previamente a su uso en la reacción a partir de ácido oleico. El tratamiento de ácido oleico (**6**), con hidruro de litio y aluminio en THF proporciona el alcohol (**7**) con buen rendimiento (88%). La conversión en el bromuro (**22**) fue posible utilizando las condiciones de la reacción de Appel. El tratamiento del alcohol (**7**) con una mezcla de tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina conduce al bromuro (**2**) con un aceptable rendimiento del 66.0%. El proceso permite la halogenación de alcoholes en presencia de alquenos en la misma estructura. El mecanismo de esta reacción se muestra en el esquema 21





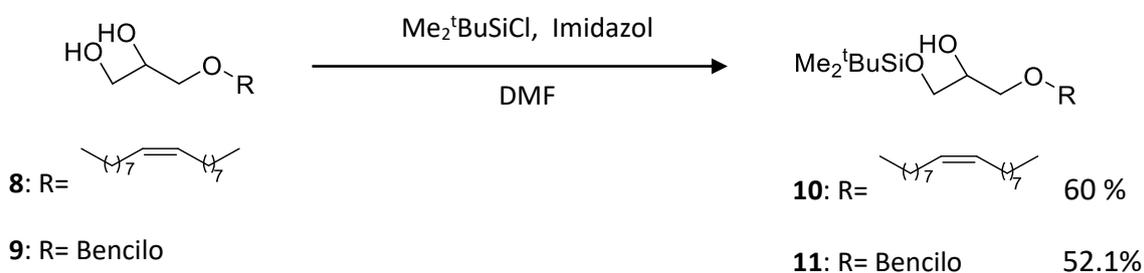
Esquema 21. Mecanismo de la reacción de Appel

La sustitución del grupo hidroxilo en Sn-1 hace posible que después de la liberación de los grupos hidroxilo protegidos como dioxolano se pueda diferenciar los grupos hidroxilo en las posiciones Sn-2 y Sn-3. La hidrólisis de los dioxoles (**4**) y (**5**) es posible por tratamiento en medio ácido. Así, la reacción de (**4**) y (**5**) con Amberlyst 15 en etanol conduce a los dioles (**8**) y (**9**) con rendimientos del 91.5% y del 78.1% respectivamente (Esquema 22).



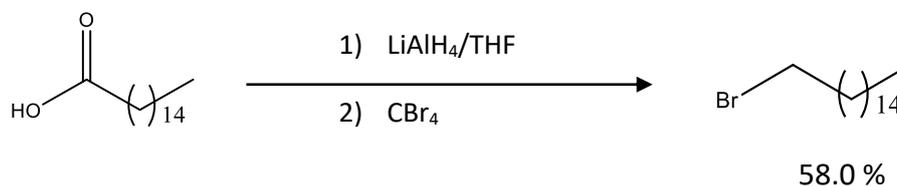
Esquema 22. Reacción de desprotección del grupo acetal

En este punto la diferenciación de ambos grupos hidroxilo fue posible debido a la diferencia de reactividad de estos grupos hidroxilo, ambos grupos son muy sensibles al tamaño del electrófilo utilizado en el proceso de alquilación ya que la velocidad de reacción en el caso de los grupos hidroxilo primarios es incluso mayor que en el caso de los secundarios. En este estudio se empleó como electrófilo cloruro de dimetiltercbutilsilano ya que su eliminación posterior es posible en condiciones anhidras con fluoruro de terabutilamonio. De esta forma, el tratamiento de los dioles (**8**) y (**9**) con cloruro de dimetiltercbutilsilano en presencia de imidazol y DMF como disolvente conducen a los productos (**10**) y (**11**) donde la unidad de silano se une al grupo hidroxilo de la posición Sn-3 con 60.0 y 52.1 % de rendimiento respectivamente. (Esquema 23)



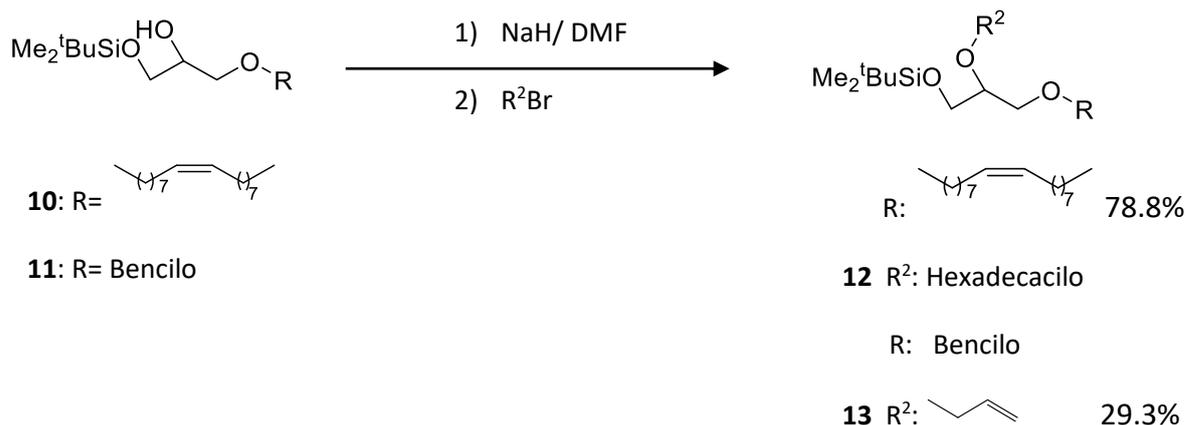
Esquema 23. Silación dialcohol

Con los alcoholes **(10)** y **(11)** ya preparados se ensayó la incorporación de un tercer sustituyente en la posición Sn-2. En este caso se eligieron como sustituyentes los grupos octadecilo y 4-(1-butenilo). La incorporación del grupo octadecilo precisa de la utilización de 1-bromo-octadecilo que se preparó a partir del ácido palmítico en dos etapas siguiendo el mismo procedimiento que para para el caso del ácido oleico (58% rendimiento)



Esquema 24. Síntesis del bromuro derivado del ácido palmítico

La reacción de los alcoholes **(10)** y **(11)** con bromo de octadecilo y 4-bromo-1-buteno proporciona los compuestos **(12)** y **(13)**. El tratamiento de **(10)** y **(11)** con hidruro sódico en DMF conduce al oxoanión que después de la adición del bromuro correspondiente proporcionó los derivados de glicerol trisustituidos con buenos rendimientos. Los resultados de esta reacción se recogen en la tabla 2



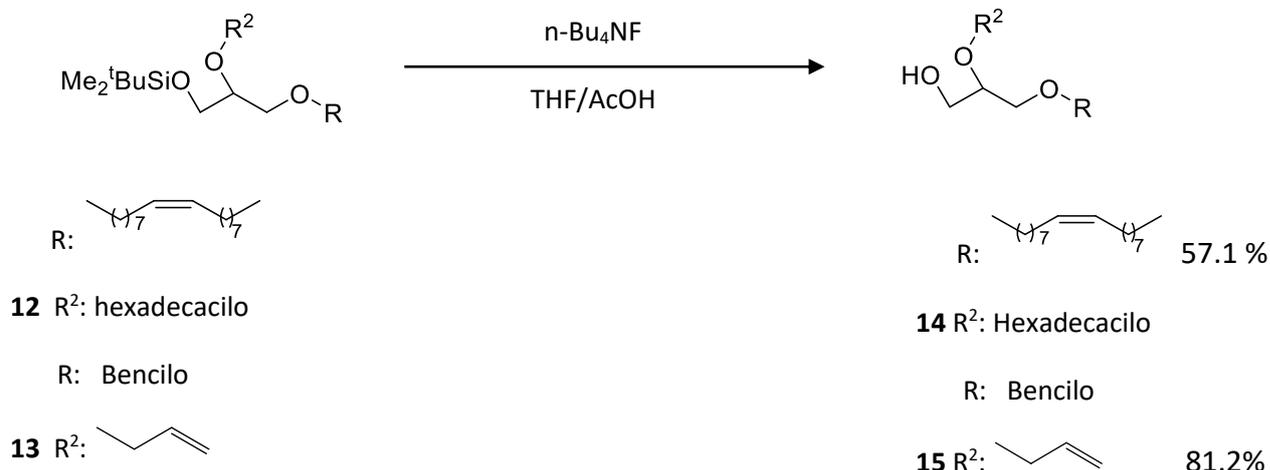
Esquema 25. Alquilación en posición Sn-2

Ensayo	Bromuro	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo de reacción (horas)	Producto	Rendimiento (%)
3	Bromuro de octadecilo	DMF	0°C-30°C	2	<b>12</b>	78.8
4	4-bromo-buteno	DMF	0°C-T.a	24	<b>13</b>	29.3

Tabla 2 Resultados obtenidos en la alquilación en posición Sn-2

Una vez puesta a punto la reactividad de los grupos hidroxilo presentes en el Glicerol, es muy interesante estudiar la introducción en uno de los grupos hidroxilo terminales de una unidad de fosfatidilcolina. De los grupos existentes en los hidroxilos terminales se optó por eliminar en primer lugar el derivado de silicio, ya que su reacción en condiciones anhidras para proporcionar el derivado con el grupo hidróxilo libre.

Así, el tratamiento de los compuestos (**12**) y (**13**) con una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF permite la desprotección selectiva de este grupo hidroxilo. Se realizaron diferentes ensayos que se recogen en la tabla 3.

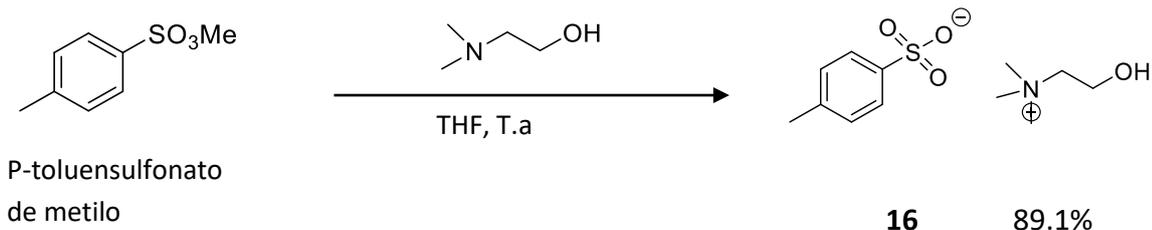


Esquema 26. Reacción de desprotección del grupo silano

Ensayo	Temperatura(°C)	Tiempo de Reacción ( horas)	Producto	Rendimiento (%)
5	0°C-T.a	2	<b>14</b>	57.1
6	0°C-T.a	3	<b>15</b>	81.2

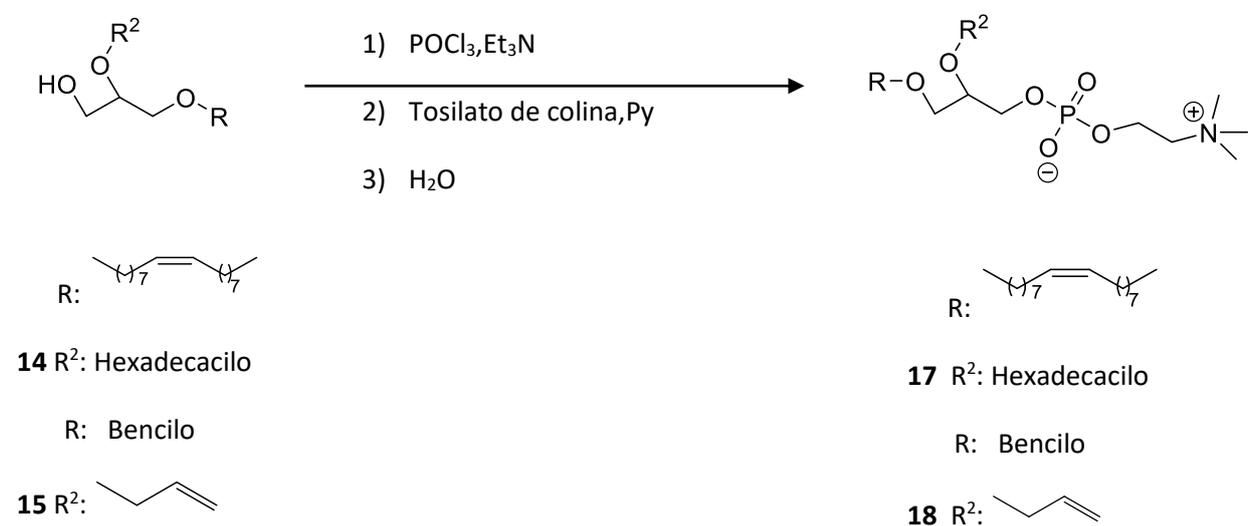
TABLA. 3 Resultados obtenidos en la desprotección del grupo silano

Dado que los derivados de fosfatidilglicerol están presentes en gran número de procesos bioquímicos, se pensó en completar el trabajo con la preparación de estos derivados. Para la preparación de fosfatidilglicerol se necesita utilizar tosilato de colina (**16**) producto que aunque es comercial se ha sintetizado previamente. La reacción de P-toluensulfonato de metilo con N,N-dimetil-2-aminoetanol en THF conduce al tosilato de colina con buen rendimiento (Esquema 27)



Esquema 27. Preparación de Tosilato de colina

La obtención del derivado de fosfatidilcolina implica la siguiente secuencia de reacción: Primero reacción con oxiclórico de fósforo en presencia de trietilamina y su posterior tratamiento con tosilato de colina (**16**) y piridina. Aunque se han realizado varios ensayos con varios alcoholes diferentes en ninguno de los casos fue posible aislar la fosfatidilcolina deseada en un principio, por lo que se seguirá estudiando este proceso para completar la reacción.



Esquema 28. Inserción de la fosfatidilcolina en el resto de Glicerol

## Conclusiones

- El tratamiento de los ácidos grasos palmítico y oleico para obtener sus correspondientes bromuros se llevo a cabo de forma exitosa
- La inserción del resto de fosfatidilcolina no ha resultado satisfactoria.
- Se ha comprobado que el orden de inserción de los restos que componen el dialquilglicérido en el glicerol importa a la hora de plantear una ruta sintética. Ser capaces de anclar el ácido oleico como éter nos facilita la posterior incorporación del derivado palmítico como éter mediante una síntesis de Williamson en el alcohol secundario.
- Tanto las desprotecciones del grupo acetal de Solketal como la del silano han resultado satisfactorias
- La inserción tanto del bromuro de bencilo como del 4-bromobuteno ha resultado satisfactoria mediante las condiciones de trabajo utilizadas en la síntesis de Williamson

## Materiales y métodos

Los reactivos, así como los disolventes utilizados, provienen de distintas casas comerciales como Sigma Aldrich, Apollo Scientific o Acros Organics. En el caso de necesitar un disolvente anhidro, sino se podía conseguirlo comercial se procedía a realizar un secado para ello se utilizan unos tamices moleculares calentados previamente y una atmósfera protegida de argón.

El análisis por cromatografía de capa fina (TLC) se realizaba en placas de sílica gel L x W 5cm x 20cm cortadas in situ y su revelado se hacía con indicador fluorescente (294 nm) y reveladores que se preparaban en el laboratorio. Por ejemplo, ácido fosfomolibdico, vapores de yodo o permanganato de potasio.

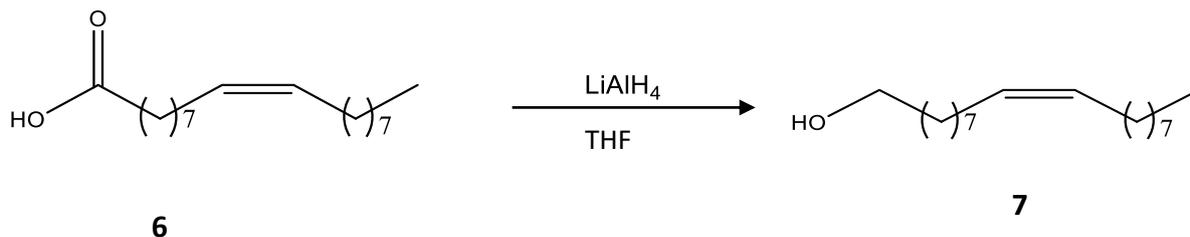
Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz),  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz) se adquirieron en un equipo de Agilent Technologies, utilizando tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Los desplazamientos químicos  $\delta$  se expresan como partes por millón (ppm) y en  $^1\text{H}$  las constantes de acoplamiento J están expresadas en hercios (Hz) y los datos de multiplicidad están escritos de la siguiente forma: s = singlete, d = doblete, dd = doble doblete, t = triplete, q = cuatriplete, m = multiplete.

Del espectro bidimensional HSQC se obtiene información sobre la correlación entre los átomos de hidrógeno y los de carbono presentes en la molécula.

Los espectros, tanto monodimensionales como bidimensionales, fueron obtenidos en el equipo 400MHz Agilent perteneciente al Laboratorio de Técnicas Instrumentales (LTI) de la Universidad de Valladolid.

A continuación, se detallan los procedimientos experimentales llevados a cabo para la síntesis de los diferentes compuestos de este trabajo:

## 1. Síntesis de cis-9-octadeceno-1-ol



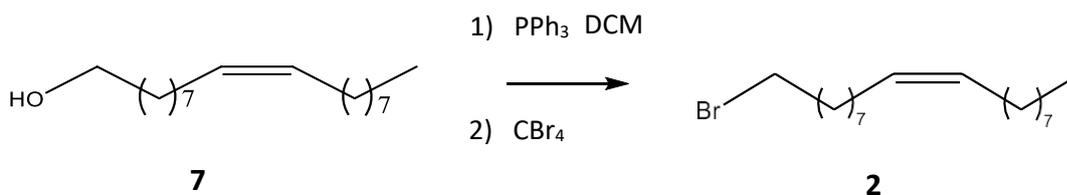
A un matraz de 2 bocas se le añaden 4.3 g (0.113 mol) de  $\text{LiAlH}_4$  disuelto en 120 ml de THF anhidro, posteriormente se coloca un embudo de adición y se añaden gota a gota 10 g (0.035 mol) de ácido oleico disuelto en la menor cantidad posible de THF anhidro. Una vez añadido, se coloca un reflujo a  $80^\circ$  durante 2 horas. Una vez que termina el reflujo se vuelve a añadir a la mezcla de reacción 120 ml de THF anhidro y el matraz se introduce en un baño de hielo durante 15 minutos.

Posteriormente se retira el baño de hielo y se procede a realizar la hidrólisis del intermedio metálico conocida como **hidrólisis x x 3x** ya que en atmósfera de argón se añaden 4.3 ml de agua gota a gota ya que el  $\text{LiAlH}_4$  se encuentra muy activado y la reacción es vigorosa, 4,3 ml de NaOH 1 M gota a gota y 13 ml de agua. La disolución obtenida inicialmente gris se deja agitar a 1400 rpm hasta que se torna de un color blanco observándose la aparición de un precipitado blanco de  $\text{Al(OH)}_3$  que posteriormente se filtra a vacío y se realizan lavados con THF frío para obtener el producto que se haya podido quedar adherido al precipitado. Finalmente se recoge el líquido obtenido al filtrar, se trata con  $\text{MgSO}_4$  para eliminar el exceso de agua, se filtra utilizando un filtro de pliegues para eliminar el  $\text{MgSO}_4$  sobrante y el líquido se concentra en el rotavapor obteniendo un aceite marrón. El espectro de  $^1\text{H}$  RMN nos indica que es puro por lo que no es necesario realizar ninguna cromatografía. Se obtuvieron de producto 8.36 g (88 % rendimiento).

**$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), Espectro nº1** 5.3 (m,  $\text{CH}=\text{CH}$ , 2H), 3.58 (t,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , 2H), 2.25 (s-OH, 1H), 2.05 (m,  $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-$ , 4H), 1.60 (q,  $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2-$ , 2H), 1.28 (m,  $(-\text{CH}_2-)$ 11, 22H), 0.90 (t,  $-\text{CH}_3$ , 3H)

**$^{13}\text{C}$  RMN (101MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) Espectro nº2:** 129.6( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 129.5( $-\text{CH}=\text{CH}$ ), 67.97 ( $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 63.08(), 32.8( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ), 31.9 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 29.76B( $-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_3$ ), 29.74( $-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_3$ ), 29.51( $-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_3$ ), 29.51( $-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_3$ ), 29.31( $-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_3$ ), 29.22( $-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_3$ ) 27.18( $-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_3$ ), 25.72( $-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_3$ ), 25.60( $-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_3$ ), 22.67( $-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_3$ ), 14.10 ( $-\text{CH}_3$ )

## 2. Bromación del cis-9-octadeceno-1-ol



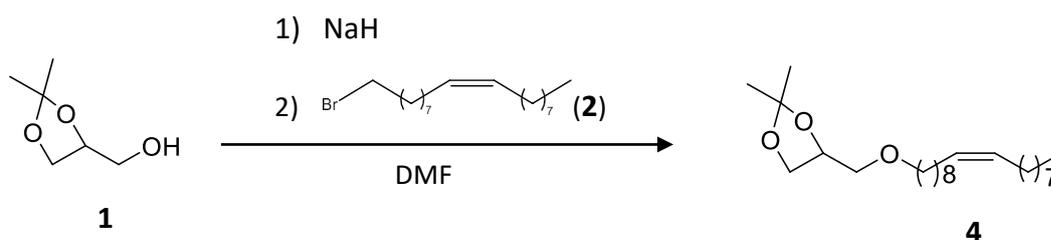
Sobre un matraz de topacio se pesan 4.15 g (15.3 mmol, 1 eq.) del alcohol sintetizado anteriormente disuelto en 20 ml de DCM anhidro recogidos en atmósfera de argón. A continuación, se añaden gota a gota y con agitación continua 5.58 g (16.8 mmol, 1.1 eq.) de CBr<sub>4</sub> disuelto en la mínima cantidad de DCM anhidro. Una vez añadido se coloca un baño de hielo y se añaden 4.82 g (18.3 mmol, 1.2 eq.) de PPh<sub>3</sub> en pequeñas porciones y se deja agitar durante un día entero.

Pasadas las 24 horas, se observa la aparición de un precipitado blanco de óxido de trifenilfosfina, se realiza una placa en capa fina en heptano como eluyente dónde se pica una pequeña cantidad del alcohol de partida y una pequeña cantidad de la masa de reacción. Se observa que el producto de partida ha desaparecido dando por concluida la reacción. Posteriormente se añade al matraz una pequeña cantidad de éter dietílico (5 ml) y el precipitado blanco de óxido de trifenilfosfina se filtra mediante un filtro de pliegues, el líquido obtenido se concentra en el rotavapor obteniendo un sólido anaranjado que se disuelve en 20 ml de éter dietílico y se agita intentando disolver la mayor cantidad de sólido posible, se vuelve a filtrar realizando sucesivos lavados del sólido con éter dietílico. El líquido obtenido se concentra en el rotavapor obteniendo un aceite anaranjado. Se realiza una columna en sílica gel con heptano como eluyente. Obteniendo un aceite incoloro puro (8.36g, 88% rendimiento) (Rf=0.75 en heptano)

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), Espectro nº4: 5.3 (m, CH=CH, 2H), 3.24 (t, -CH<sub>2</sub>Br, 2H), 1.97 (m, -CH<sub>2</sub>-C=C-CH<sub>2</sub>-, 4H), 1.77 (m, Br-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, 2H), 1.3 (m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>, 20H), 0.80 (t, -CH<sub>3</sub>, 3H)

<sup>13</sup>C RMN (101MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) Espectro nº5: 130.1(CH=CH), 129.9(CH=CH), 34.1(-CH<sub>2</sub>-Br), 32.9(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Br), 32.0(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.9(-CH<sub>2</sub>-CH=CH-), 29.8(-CH<sub>2</sub>-CH=CH-), 29.6((-CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>), 29.4((-CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>), 29.38((-CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>), 28.9((-CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>), 28.3((-CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>), 27.4((-CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>), 22.9(-CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>, 14.3(-CH<sub>3</sub>)

### 3. Síntesis de 2,2-dimetil-4-(((8Z)-octadec-8-eno-1-iloxi)metil)-1,3-dioxolano



Se suspenden 0.182 g (7.6 mmol, 2 eq.) de NaH al 60% en 25 ml de DMF anhidro bajo atmósfera de argón y se añaden en frío 0.5 g (3.8 mmol, 1 eq.) de solketal disuelto en 10 ml de DMF, una vez añadido se calienta ligeramente la mezcla durante 30 minutos. A continuación, se añade el bromuro (1.253g, 3.8 mmol, 1 eq.) a 0 °C gota a gota por lo que se coloca un baño de hielo. Una vez añadido se vuelve a calentar la mezcla y se sigue la reacción por cromatografía en capa fina TLC utilizando como eluyente una mezcla (4:1) hp/AcOEt pinchando en la placa el solketal, el bromuro y la masa de reacción. Al observar que no queda alcohol de partida se da por concluida la reacción.

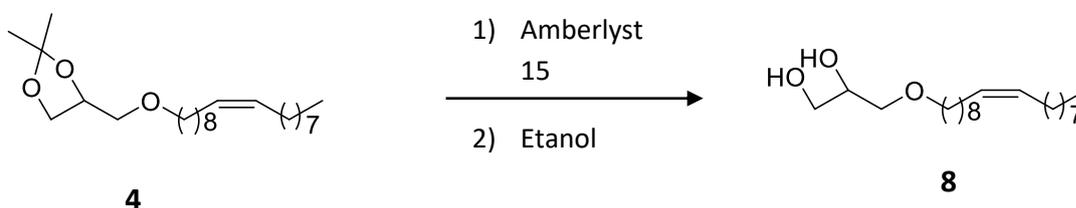
Una vez completa la reacción se elimina el disolvente bajo presión reducida, el residuo obtenido se disuelve en AcOEt y se lava con una disolución de NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O y una disolución saturada de NaCl. La

fase orgánica tras realizar los lavados se seca con  $\text{MgSO}_4$  para eliminar el exceso de agua, se filtra y la disolución obtenida se concentra en el rotavapor. El aceite obtenido se purifica mediante cromatografía en columna en sílica gel utilizando como eluyente una mezcla 4:1  $\text{hp}/\text{AcOEt}$ . Se han obtenido 0.43 g de producto (31.5% rendimiento).

$^1\text{H RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), Espectro nº7 5.34 (m,  $\text{CH}=\text{CH}$ , 2H), 4.07 (m,  $\text{CH}-\text{O}$ -, 1H ) 3.95 (m,  $-\text{CH}_2-\text{O}$ , 1H) 3.70 (m- $\text{CH}_2-\text{O}$ -, 1H) 3.46 (m,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ , 4H) 2.05(m,  $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2$ , 4H), 1.4 (s,  $-\text{CH}_3$ ,3H), 1.29 ( $-(\text{CH}_2)_{11}$ ), 22H ) 0.89 (t- $\text{CH}_3$ , 3H)

$^{13}\text{C RMN}$  (101MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) Espectro nº8 129.93, ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ) 129.82, ( $-\text{CH}=\text{CH}$ ) , 109.93( $-\text{C}-$ ), 77.19( $-\text{CH}-\text{O}-$ ) 74.75 ( $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$  ) 30 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ).

#### 4. Síntesis de 3-((8Z)-octadec-8-eno-1-iloxi)propano-1,2-diol

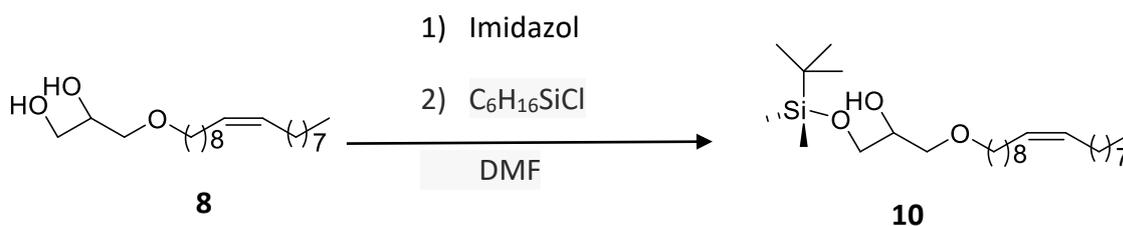


Se disuelven 3 g (7.8 mmol,) del reactivo de partida (3) en 13 ml de etanol en un matraz esférico de 50 ml. Una vez añadido y con agitación continua se añaden poco a poco 0.4 g (1.27 mmol) de resina Amberlyst 15 comercial. Una vez añadido se coloca un reflujo durante 3 horas. Posteriormente, se sigue la reacción por cromatografía en capa fina (TLC), al observar que no queda producto de partida en la masa de reacción se desconecta el reflujo, se filtra para eliminar las bolas de resina y la disolución marrón obtenida se elimina el disolvente en el rotavapor y en la bomba de nitrógeno. Se obtuvo 2.46 g de producto final (92 % rendimiento).

$^1\text{H RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), Espectro nº10 5.3(m,  $-\text{CH}=\text{CH}$ -,2H), 3.8(m,  $-\text{CH}-\text{OH}$ ,1H), 3.7( $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,2H), 3.5( $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,2H), 3.3(t,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,1H), 3.0(d,  $-\text{CH}-\text{OH}$ ,1H), 2.0(m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ ,4H), 1.6(m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ -,2H), 1.3( $-(\text{CH}_2)_{11}$ ),22H ) 0.9( t,  $-\text{CH}_3$ ,3H)

$^{13}\text{C RMN}$  (101MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) Espectro nº11 129.9( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 129.9( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 73.2( $\text{CH}_2-\text{O}$ -), 71.9( $-\text{CH}-\text{OH}$ ), 71.8( $-\text{CH}_2-\text{O}$ -), 64.5( $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ), 31.9( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 31.5( $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ ), 31.4( $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ ), 30.3( $-(\text{CH}_2)_{11}$ ), 29.8( $-(\text{CH}_2)_{11}$ ), 29.7( $-(\text{CH}_2)_{11}$ ), 29.6( $-(\text{CH}_2)_{11}$ ), 29.5( $-(\text{CH}_2)_{11}$ ), 29.4( $-(\text{CH}_2)_{11}$ ), 29.3( $-(\text{CH}_2)_{11}$ ), 29.2( $-(\text{CH}_2)_{11}$ ), 29.1( $-(\text{CH}_2)_{11}$ ), 14.8 ( $-\text{CH}_3$ )

## 5. Síntesis de 1-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-3-((8Z)-octadec-8-eno-1-iloxi)propan-2-ol

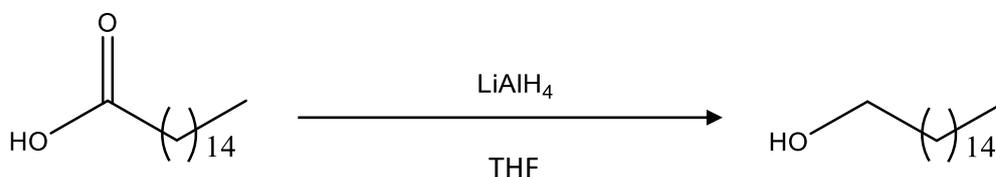


Se vierten sobre un matraz de 50 ml 2.5 g (7.3 mmol, 1 eq.) del dialcohol disuelto en 15 ml de DMF recogidos bajo atmósfera inerte de argón, una vez añadido y con agitación constante se añaden gota a gota 1.07 g (15.67 mmol, 2.15 eq.) de imidazol disuelto en 10 ml de DMF anhidro. Una vez añadido, se coloca un baño de hielo y a 0 grados se añade gota a gota y con agitación constante una disolución de tercbutildimetilsilano (C<sub>6</sub>H<sub>16</sub>SiCl) (1.15 g, 7.6 mmol, 1.04 eq.) disuelto en 10 ml de DMF anhidro. Esta mezcla una vez añadida se deja en agitación durante 2 horas a 0°C. Finalmente, se elimina bajo presión reducida el disolvente y al aceite obtenido se disuelve en una mezcla (1:1) AcOEt/ H<sub>2</sub>O. Se extrae la fase orgánica, se lava con H<sub>2</sub>O y una disolución de NaCl saturada para eliminar cualquier resto de DMF. Se obtuvieron 1.18 g de producto (60% rendimiento).

**<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), Espectro nº13** 5.3 (m, -CH=CH, 2H), 3.8 (m, -CH-O-Si, 1H), 3.7(-CH-OH, 1H), 3.55 (m, -CH<sub>2</sub>-OH, 2H), 3.0 (d, -CH<sub>2</sub>-OH, 1H), 2.0 (sept, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, 4H), 1.55 (q, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, 2H), 1.3 (-CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>, 22H), 0.9 (Si-C(-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.3 (Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

**<sup>13</sup>C RMN (101MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) Espectro nº14** 129.9 (-CH=CH), 129.8(-CH=CH), ,72.5 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 71.7 (-CH<sub>2</sub>-OH), 70.6 (-CH-O-Si), 64.2 -CH<sub>2</sub>-O-Si-, 32-29 (-CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>, 25.6 (Si-C(-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.7(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 17.9 (Si-C(-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.1(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

## 6. Síntesis de hexadecano-1-ol



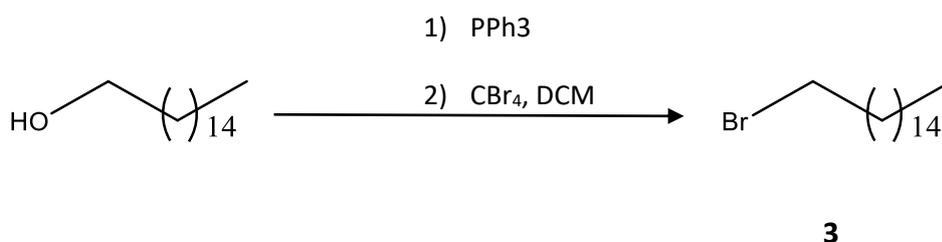
Sobre un matraz de 2 bocas se vierten 4.737 g (0.125 mol) de LiAlH<sub>4</sub> que se disuelven en 120 ml de THF anhidro recogidos en atmósfera inerte de argón. Esta mezcla en agitación constante se enfría en un baño de hielo. A continuación, utilizando un embudo de adicción se añaden gota a gota 10 g (0.039 mol) del ácido palmítico disuelto en 10 ml de THF. Una vez añadido, se conecta un reflujo durante 2

horas calentando la mezcla a 90 grados. Pasadas las 2 horas se desconecta el reflujo, se añaden otros 120 ml de THF anhidro y se vuelve a enfriar la mezcla en un baño de hielo. Después, se realiza la **hidrólisis x x 3x** dónde se añaden gota a gota 4.7 ml de H<sub>2</sub>O, 4.7 ml de NaOH 1 M y 14 ml de H<sub>2</sub>O. Se obtiene una disolución grisácea que se torna a blanca por la aparición de un precipitado de Al(OH)<sub>3</sub>. La masa de reacción se filtra lavando el sólido 3 veces con THF frío. La disolución líquida obtenida se seca con MgSO<sub>4</sub> para eliminar el exceso de H<sub>2</sub>O, se filtra y se concentra en el rotavapor obteniendo un aceite incoloro. Se obtuvieron 8.01 g de producto (4). (85% rendimiento).

**<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), Espectro nº16** 3.6 (m, -CH<sub>2</sub>-OH, 2H), 1.6(-CH<sub>2</sub>-OH), 1.5(-CH<sub>2</sub>-)<sub>14</sub>, 28H), 0.8(-CH<sub>3</sub>, 3H)

**<sup>13</sup>C RMN (101MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) Espectro nº17** 63.03(-CH<sub>2</sub>-OH), 32.19(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 29.35(-CH<sub>2</sub>-)<sub>14</sub>, 21.6 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.09 (-CH<sub>3</sub>)

## 7. Bromación del hexadecano-1-ol



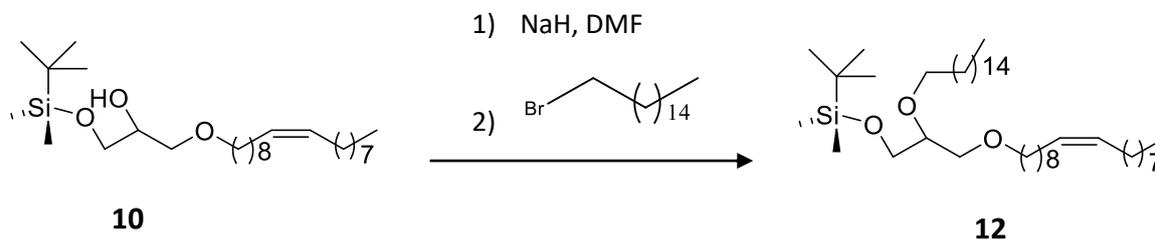
Sobre un matraz esférico de topacio de 25 ml se añaden 2.0 g (8.2mmol, 1 eq.) del alcohol palmítico sintetizado anteriormente. A continuación, se añaden gota a gota y bajo atmósfera inerte de argón 3.01 g (9.1 mmol, 1.1 eq.) de CBr<sub>4</sub> disueltos en 10 ml de DCM anhidro. Una vez añadido, se enfría la mezcla en un baño de hielo y se añaden 2.6 g de PPh<sub>3</sub> (9.9 mmol, 1.2 eq.) en pequeñas porciones y se deja en agitación constante durante 24 horas.

Una vez finalizada la reacción, se observa la aparición de un precipitado de óxido de trifenilfosfina. Al matraz se le añaden 5 ml de éter dietílico y la masa de reacción se filtra en un filtro de pliegues lavando el sólido filtrado con DCM anhidro. La disolución amarillenta líquida obtenida tras los lavados se concentra en el rotavapor obteniendo un sólido naranja que se disuelve en éter, se filtra y se concentra obteniendo un aceite amarillento. Se purifica el producto obtenido mediante una cromatografía en columna con heptano como eluyente obteniendo 1.5 g de producto puro (57% rendimiento).

**<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), Espectro nº19** 3.4 (m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Br, 2H), 1.9(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 2H), 1.5(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)<sub>14</sub>, 0.8(-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C RMN (101MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) Espectro nº20** 34.04 (-CH<sub>2</sub>-Br), 32-28 ((-CH<sub>2</sub>-)<sub>14</sub>), 22.68(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14 (-CH<sub>3</sub>)

8. Síntesis de terc-butil(2-(hexadeciloxi)-3-((8Z)-octadec-8-eno-1-iloxi)propoxi)dimetilsilano

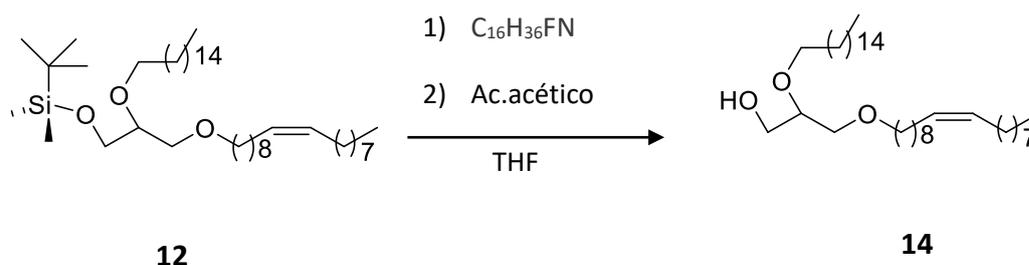


Se suspenden 0.1248 g (5.2 mmol, 2eq.) de NaH disueltos en 10 ml de DMF anhidro bajo atmósfera inerte de argón. A continuación, se enfría la mezcla a 0°C por lo que se coloca un baño de hielo y se añaden en frío gota a gota 1.18 g (2.6 mmol, 1 eq) del alcohol inicial disueltos en 5 ml de DMF anhidra. Se calienta ligeramente la mezcla durante 30 minutos y posteriormente se añaden en frío gota a gota y con agitación constante 0.678 g (2.6 mmol, 1 eq) del bromuro palmítico disuelto en 5 ml de DMF anhidro. Se vuelve a calentar la mezcla y se sigue la reacción mediante cromatografía en capa fina con una mezcla (4:1) hp/AcOEt. Una vez completa la reacción, se elimina el disolvente bajo presión reducida, el residuo obtenido se disuelve en AcOEt y se lava con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O y una disolución saturada de NaCl para eliminar cualquier resto de DMF. Para finalizar la fase orgánica extraída se concentra en el rotavapor y se purifica mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla 4:1 Hp/AcOEt obteniendo 1.34 g aceite incoloro. (79.1% rendimiento).

**<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), Espectro nº22** 5.3(m, -CH=CH,2H), 3.8(m, -CH<sub>2</sub>-O-Si-,1H), 3.7(m, -CH<sub>2</sub>-O-Si-,1H), 3.6(m,-CH-O,1H), 3.4(m,-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>,4H), 2.0(-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, 4H), 1.6( q, 4H), 1.3( -CH<sub>2</sub>-) <sub>23</sub>, 46H), 0.9(-CH<sub>3</sub>, 3H)

**<sup>13</sup>C RMN (101MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) Espectro nº23** 130.2(-CH=CH-) 130.1 (-CH=CH-), 77.1(-CH-O-CH<sub>2</sub>), 70.5 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>) , 70.0 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>), 69.1 (CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>),63.1(CH<sub>2</sub>-O-Si), 31.8 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) 31.7( -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 31.6 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 31.4( -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 30.3 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-) 29.8(-CH<sub>2</sub>) <sub>23</sub>, 25.7(Si-C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) 22.7 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 16.1(Si-C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) 14.1(-CH<sub>3</sub>)

9. Síntesis de 2-(hexadeciloxi)-3-((9Z)-octadec-9-eno-1-iloxi)propan-1-ol

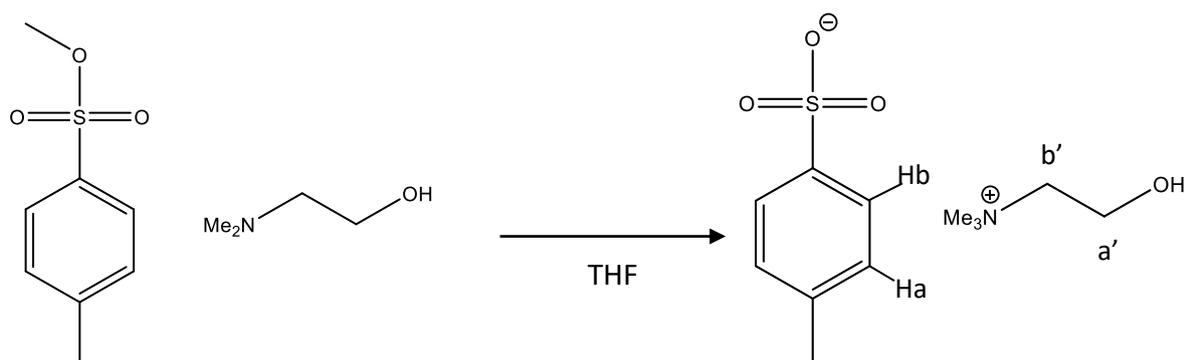


En un matraz esférico de 25 ml se disuelven 1.34 g (2.05 mmol, 1 eq.) del reactivo inicial (**8**) en 15 ml de THF anhidro bajo atmósfera inerte de argón, posteriormente se enfría la mezcla en un baño de hielo y se añaden en frío gota a gota 2.46 ml (2.46 mmol, 1.2 eq.) de fluoruro de tetrabutilamonio (C<sub>16</sub>H<sub>36</sub>FN) y 0.14 ml (2.46 mmol, 1.2 eq.) de ácido acético. Se sigue la reacción por cromatografía en capa fina con heptano como eluyente y cuando no se observa en la placa la mancha correspondiente al reactivo de partida se concentra la disolución líquida en el rotavapor. Se obtuvieron 0.65 g de producto final puro (57% rendimiento).

**<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), Espectro nº25** 5.3 (m, -CH=CH-), 3.7(-CH<sub>2</sub>-OH,3H), 3.6(-CH-O-,1H), 3.5(-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>,5H), 2.9(-OH,1H),2.1(-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>,4H), 1.5(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,4H),1.3((-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 0.9(-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,6H)

**<sup>13</sup>C RMN (101MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) Espectro nº26** 130.9 (-CH=CH-), 130.8 (-CH=CH), 78.59 (-CH-O-CH<sub>2</sub>), 70.4(-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>) 69.9(-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>), 69.39(-CH<sub>2</sub>-O-CH-), 62.8(-CH<sub>2</sub>-OH), 31.8(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 31.7(-CH<sub>2</sub>-CH=CH-), 31.5 (-CH<sub>2</sub>-CH=CH-), 30.3(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>), 29.8(-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 27.8(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-), 27.1(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 14(-CH<sub>3</sub>)

## 10. Síntesis de Tosilato de Colina



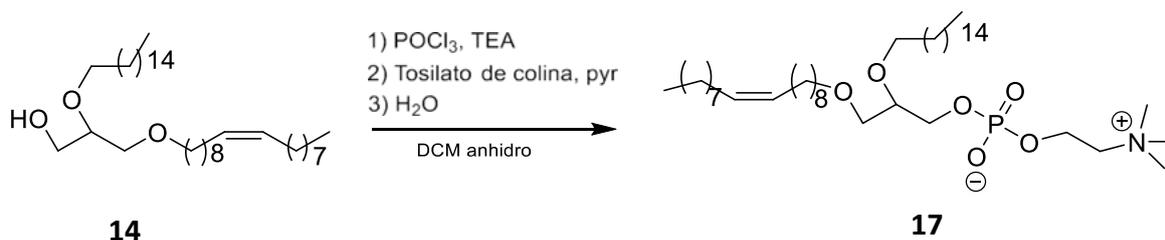
16

Sobre un matraz esférico de 250 ml se disuelven 4.46 g (50 mmol) de diaminoetanol en 20 ml de THF anhidro con agitación constante a temperatura ambiente. Seguidamente se añaden gota a gota una disolución de tosilato de metilo (9.3 g, 55 mmol) en 60 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de concentrar en el rotavapor se obtiene un sólido incoloro que se recrystaliza utilizando la menor cantidad posible de acetona consiguiendo un precipitado blanco en forma de agujas. Se obtuvieron 13.5 g de producto (89% rendimiento).

**<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), Espectro nº:28** 7.72 (m, H<sub>b</sub>, 2H), 7.26 (m, H<sub>a</sub>, 2H), 4.05 (t, H<sub>a</sub>', 2H), 3.66 (t, H<sub>b</sub>', 2H), 3.26 (s, N-CH<sub>3</sub>, 9H), 2.33 (s, C=C-CH<sub>3</sub>, 3H)

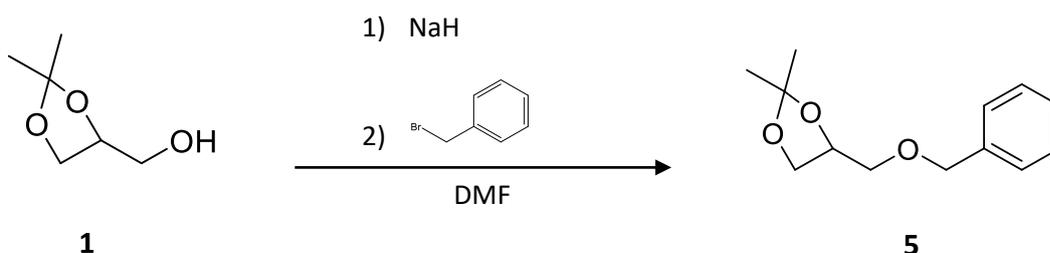
**<sup>13</sup>C RMN (101MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) Espectro nº 29** 128.9 (C-H<sub>b</sub>), 125.7(C-H<sub>a</sub>), 56.45 (CH<sub>2</sub>-N-), 54.5 (CH<sub>2</sub>-OH), 30.93 (-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.31 (N-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.4 (-CH<sub>3</sub>)

## 11. Síntesis de 2-(hexadeciloxi)-3-(octadec-9-eno-1-yloxi)propil 2-(trimetilazaniumil)etil fosfato



En un matraz esférico se disuelve POCl<sub>3</sub> (0.1 ml, 0.8 mmol, 1.2 eq.) en 15 ml de DCM anhidro bajo atmósfera inerte de argón. A continuación, se sumerge en un baño de hielo y se añade gota a gota en atmósfera protegida de argón una disolución del alcohol de partida (0.4 g, 0.7 mmol, 1 eq.) y trietilamina (0.2 ml, 1.0mmol, 1.3 eq) disuelto en 3 ml de DCM anhidro. Finalizada la adicción se mantiene en agitación a 0° durante 2 horas. Al mismo tiempo en otro matraz esférico disolvemos el tosilato de colina (0.5g, 1.5mmol, 2 eq) y piridina (0.2ml, 2.4 mmol, 3 eq.) en 5 ml de DCM anhidro en atmósfera inerte de argón. Pasadas las 2 horas se vierte gota a gota la disolución de tosilato sobre la anterior a 0° por lo que se coloca un baño de hielo y se mantiene en agitación constante a temperatura ambiente 24 horas. Se sigue la reacción por cromatografía en capa fina utilizando como eluyente una mezcla (70:60:5) de DCM/MeOH/H<sub>2</sub>O. Cuando se observa qu3 ha desaparecido la mancha del tosilato hidrolizamos con 0.5 ml de H<sub>2</sub>O y dejamos en agitación 1 hora a temperatura ambiente. Eliminamos el disolvente en el rotavapor. En esta reacción no se obtuvo el producto esperado por lo que no se aportan espectros a la memoria.

## 12. Síntesis de 4-((benziloxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano



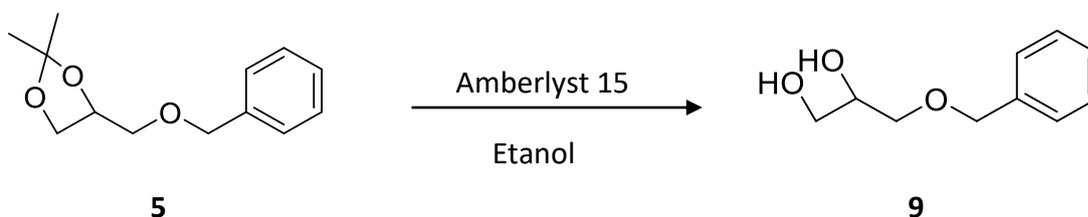
Sobre un matraz esférico se suspenden 3.632 g (0.15 mol, 1.2 eq) de NaH al 60 % en 15 ml de DMF bajo atmósfera protegida de argón y se añaden en frío gota a gota una disolución de 10 g de Solketal (0.076 mol, 1 eq) disuelto en 10 ml de DMF. Se calienta ligeramente la mezcla en agitación constante durante 30 minutos favoreciendo la formación del ión alcóxido. A continuación, en frío, se añaden en porciones 2 g (5.4 mmol) de Yoduro de tetrabutilamonio que va a actuar de catalizador. También en frío se añade gota a gota y bajo atmósfera inerte de argón 9 ml (0.076 mol, 1 eq.) de una disolución comercial de bromuro de bencilo. Una vez añadido se vuelve a calentar la mezcla. Se sigue la reacción por cromatografía en placa fina (TLC) utilizando como eluyente una mezcla (3:1) Hp/AcOEt. Cuando no se observa la señal del solketal (R<sub>f</sub>=0.1) se elimina el disolvente en el rotavapor. El residuo obtenido se disuelve en AcOEt y se lava con

una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturado, H<sub>2</sub>O y una disolución saturada de NaCl, se extrae la fase orgánica y se concentra en el rotavapor obteniendo un aceite amarillento que se purifica mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla 3:1 Hp/AcOEt obteniendo un aceite incoloro. Se obtuvieron 10.114 g de producto (70% rendimiento).

**<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), Espectro nº31** 7.4 (m, H arilo,5H), 4.6 (m, -CH<sub>2</sub>-O-, 2H), 4.4 (m, -CH-O,1H), 4.2 (m, -CH<sub>2</sub>-O-C-,1H), 3.7(m, -CH<sub>2</sub>-O-C-,1H), 3.5 (-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>), 1.4 (S, -CH<sub>3</sub>,3H), 1.3(S, -CH<sub>3</sub>,3H)

**<sup>13</sup>C RMN (101MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) Espectro nº32** 137.9 (C=CH-), 128.9(-CH=CH-), 128.87(-CH=CH-), 128.4 (-CH=CH), 109.4 (O-C-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 74.7 (-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>), 73.5 (-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>), 71.08 (CH<sub>2</sub>-O-C-), 66.87 (CH<sub>2</sub>-O-C-), 29.69 (-CH<sub>3</sub>), 26.76 (-CH<sub>3</sub>)

### 13. Síntesis de 3-(benziloxi)propano-1,2-diol

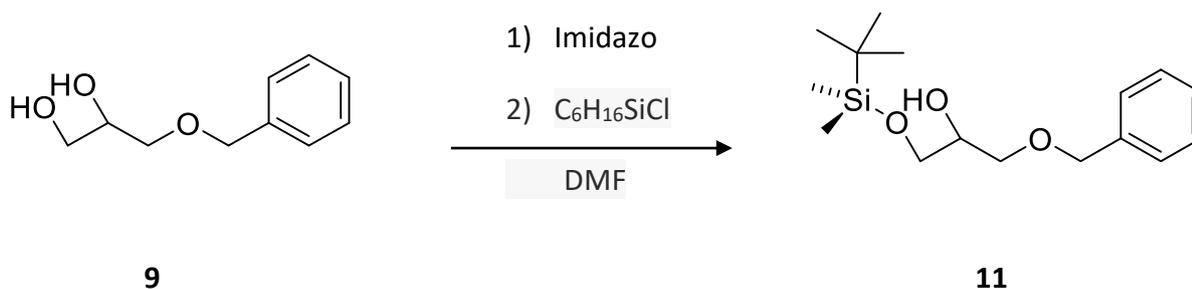


Sobre un matraz esférico se disuelven 10.114 g (52.7mmol) de 4-((benzyloxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (**13**) en 50 ml de etanol bajo atmósfera inerte de argón. Una vez disuelto se añaden en porciones 2.16 g (6.9 mmol) de resina intercambiadora Amberlyst 15. A continuación, se conecta un reflujo durante 3 horas calentando la mezcla a 90°C. La disolución resultante de color marrón se filtra y se concentra en el rotavapor y se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla (2:1) AcOEt/Hp obteniendo 7.5 g de un aceite incoloro. (78% rendimiento).

**<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), Espectro nº34** 7.4(m, H arilo, 5H), 4.5(q, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>,4H), 3.8(m, -CH-OH, 1H), 3.7(m, -CH<sub>2</sub>-OH,2H), 3.5 (m, -CH<sub>2</sub>-OH,2H), 3.3(t, CH<sub>2</sub>-OH,1H), 3.18 (d, -CH-OH)..

**<sup>13</sup>C RMN (101MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), Espectro nº35** 137.4 (-C=CH-), 128.4 (-CH=CH-), 128.3(-CH=CH), 128.16 (-CH=CH-), 73.3(-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>), 71.1(-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>), 70.9(-CH-OH), 63.4(-CH<sub>2</sub>-OH)

### 14. Síntesis de 1-(benziloxi)-3-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)propan-2-ol

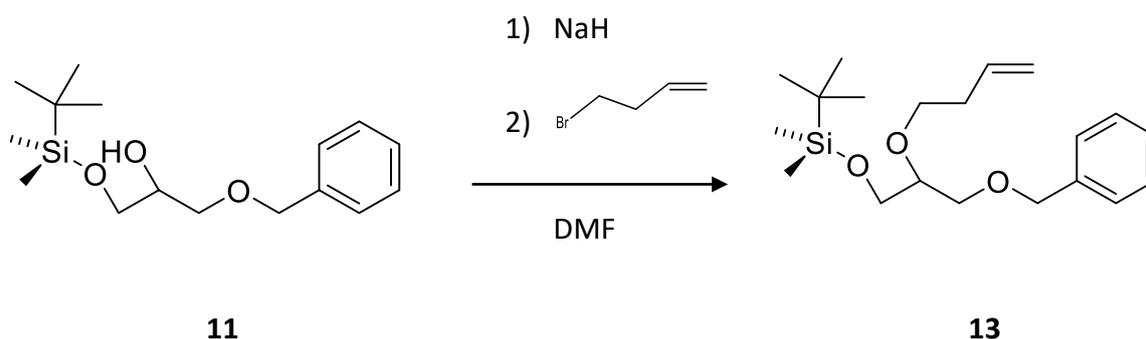


A un matraz esférico de 50 ml se vierten 4.0 g (22 mmol, 1 eq.) del dialcohol, posteriormente con agitación continua se le añaden gota a gota y bajo atmósfera inerte de argón, una disolución de 3.22 g (47.3 mmol, 2.15 eq) de imidazol en 20 ml de DMF anhidro. Esta mezcla se enfria en un baño de hielo y en frio se añade durante 2 horas una solución de terc-butil(cloro)dimetilsilano (3.65 g, 24.2 mmol, 1.1 eq) en 10 ml de DMF. Se sigue la reacción por cromatografía en placa fina (TLC) utilizando como eluyente heptano. Cuando la reacción ha terminado se elimina el disolvente en el rotavapor. El aceite obtenido se disuelve en una mezcla de AcOEt y H<sub>2</sub>O, se extrae la fase orgánica y se lava con H<sub>2</sub>O y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica extraída tras los lavados se concentra en el rotavapor obteniendo 3.4 g de producto (52% rendimiento).

**<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), Espectro nº:37** 7.4(m, H arilo, 5H), 4.5 (m, -CH<sub>2</sub>-OH, 2H), 3.8 (m, -CH<sub>2</sub>-O-, 4H), 3.5(m, -CH<sub>2</sub>-O-,2H), 2.9( m,-CH<sub>2</sub>-OH,1H), 0.9( S, -C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,9H), 0.1(S,-Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

**<sup>13</sup>C RMN (101MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) Espectro nº38** 137.4 (-C=CH-), 128.4 (-CH=CH-), 128.3(-CH=CH), 128.16 (-CH=CH-), 73.3(-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>), 71.2 (-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>), 70.1 (-CH-OH), 64.53 (-CH<sub>2</sub>-O-Si-) 25.8(-Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

### 15. Síntesis de (3-(benziloxi)-2-(but-3-eno-1-iloxi)propoxi)(terc-butil)dimetilsilano

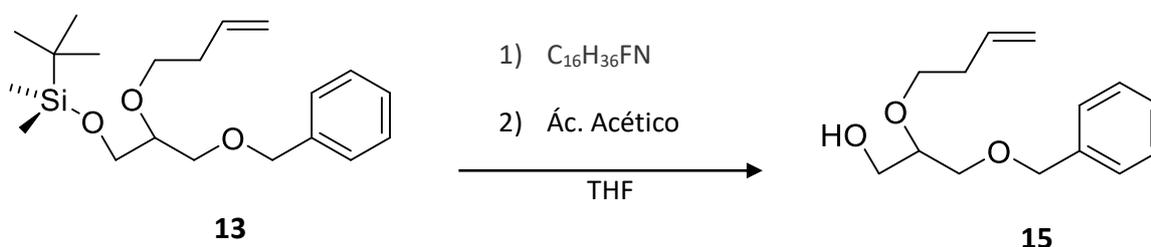


A un matraz esférico de 25 ml se vierten 0.19 g (7.8 mmol, 1.2 eq.) de NaH en 10 ml de DMF bajo atmósfera inerte de argón y se añaden en frío 1.93 g (6.5 mmol, 1 eq) del alcohol de partida (**13**) disuelto en 5 ml de DMF. La masa de reacción se calienta durante media hora, posteriormente se enfria la mezcla a 0° y se adicionan en frio gota a gota 0.66 ml (6.5 mmol, 1 eq.) de 4-bromobuteno comercial. A continuación, se calienta ligeramente la mezcla y se sigue la reacción por cromatografía en placa fina (TLC) utilizando como eluyente una disolución (4:1) Hp/AcOEt hasta que desaparece el alcohol de partida. Una vez completa la reacción, se elimina el disolvente bajo presión reducida y el aceite obtenido se disuelve en AcOEt, finalmente se realizan sucesivos lavados con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O y una disolución saturada de NaCl, se extrae la fase orgánica y se vuelve a concentrar en el rotavapor obteniendo 0.6 g de producto (29% rendimiento). En el espectro 37 se aprecia un exceso de tercbutil-dimetilsilano.

**<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), Espectro nº:40** 7.4(m, H arilo, 5H), 4.5(m, CH<sub>2</sub>-OH,2H), 3.6(m, CH<sub>2</sub>-O-, 2H), 3.5(m, -O-CH<sub>2</sub>, 2H), 0.9(Si-C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,9H), 0.1(-Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),6H)

**<sup>13</sup>C RMN (101MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) Espectro nº41** 137.4(-C=CH-), 135.0(-CH=CH<sub>2</sub>), 128.4 (-CH=CH), 128.2(-CH=CH), 116.27(-CH=CH<sub>2</sub>), 77.3 (CH-O-), 73.0(-CH<sub>2</sub>-O-), 69.9(-CH<sub>2</sub>-O-), 67.7(-CH<sub>2</sub>-O-), 63.2(-CH<sub>2</sub>-O-Si), 33.8(-CH<sub>2</sub>-C=CH<sub>2</sub>), 25.8(-Si-C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.1(-C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

## 16. Síntesis de 3-(benziloxi)-2-(but-3-en-1-iloxi)propan-1-ol

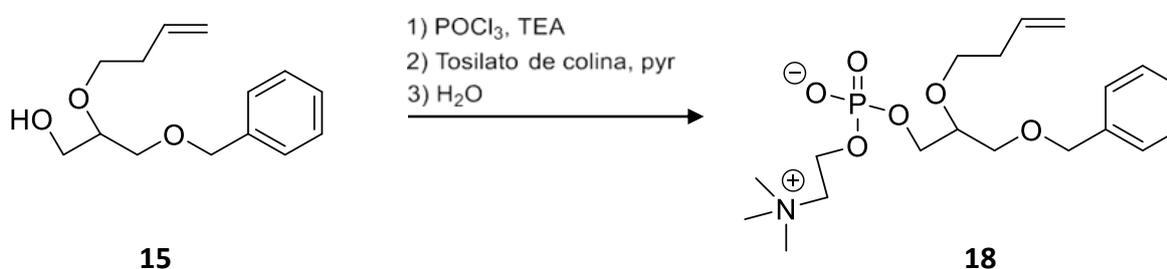


Sobre un matraz esférico de 25 ml se disuelven 0.37g (1.09 mmol, 1 eq.) del producto inicial en 5 ml de THF, posteriormente se enfría la mezcla en un baño de hielo y se añaden en frío 0.36 ml (1.31 mmol, 1.2eq.) de fluoruro de tetrabutilamonio y 0.12ml (1.31 mmol, 1.2 eq.) de ácido acético. Se sigue la reacción por cromatografía en placa fina utilizando como eluyente una mezcla (4:1) Hp/AcOEt, obteniendo una mancha de R<sub>f</sub> =0.18. Se elimina el disolvente en el rotavapor. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla (4:1) Hp/AcOEt obteniendo un aceite incoloro (0.21 g,) (81 %rendimiento).

**<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), Espectro nº:43** 7.4(m,H arilo, 5H), 5.7 (m,CH=CH<sub>2</sub>, 1H), 5.3( d, =CH<sub>2</sub>,1H), 5.1(M,=CH<sub>2</sub>,1H), 4.5(m, CH<sub>2</sub>-O-,2H), 3.7(m,O-CH<sub>2</sub>,3H), 3.6(m,-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-,4H) 2.9(t, -OH,1H), 2.3(m, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>,2H)

**<sup>13</sup>C RMN (101MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) Espectro nº44** 137.4 (-C=CH), 135.0(CH=CH<sub>2</sub>), 128.4(-CH=CH), 128.3(CH=CH), 128.2(-CH=CH), 116.3 (=CH<sub>2</sub>), 78.6(-CH-O-), 73.0(-CH<sub>2</sub>-O-), 70.0(-O-CH<sub>2</sub>), 63.0(-CH<sub>2</sub>-OH), 33.7(CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>)

## 17. Síntesis de 3-(benziloxi)-2-(but-3-eno-1-iloxi)propil 2-(trimetilazaniumil)etil fosfato

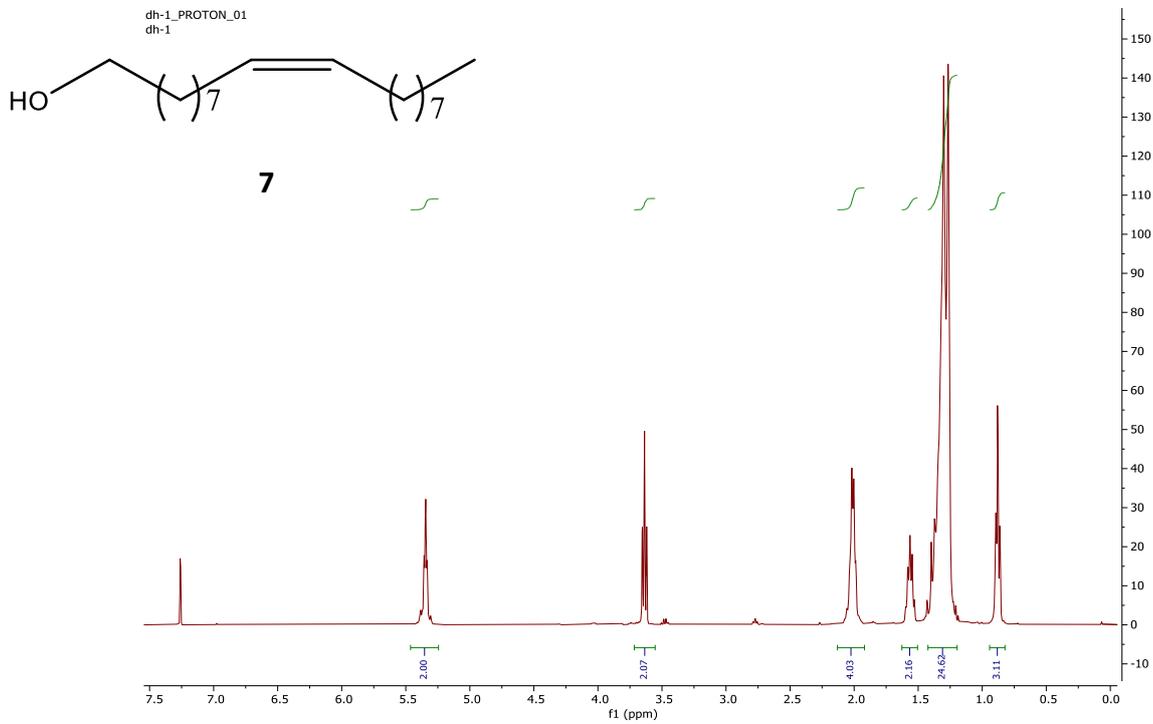


En un matraz esférico se disuelve POCl<sub>3</sub> (0.1 ml, 0.8 mmol, 1.2 eq.) en 15 ml de DCM anhidro bajo atmósfera inerte de argón. A continuación, se sumerge en un baño de hielo y se añade gota a gota en

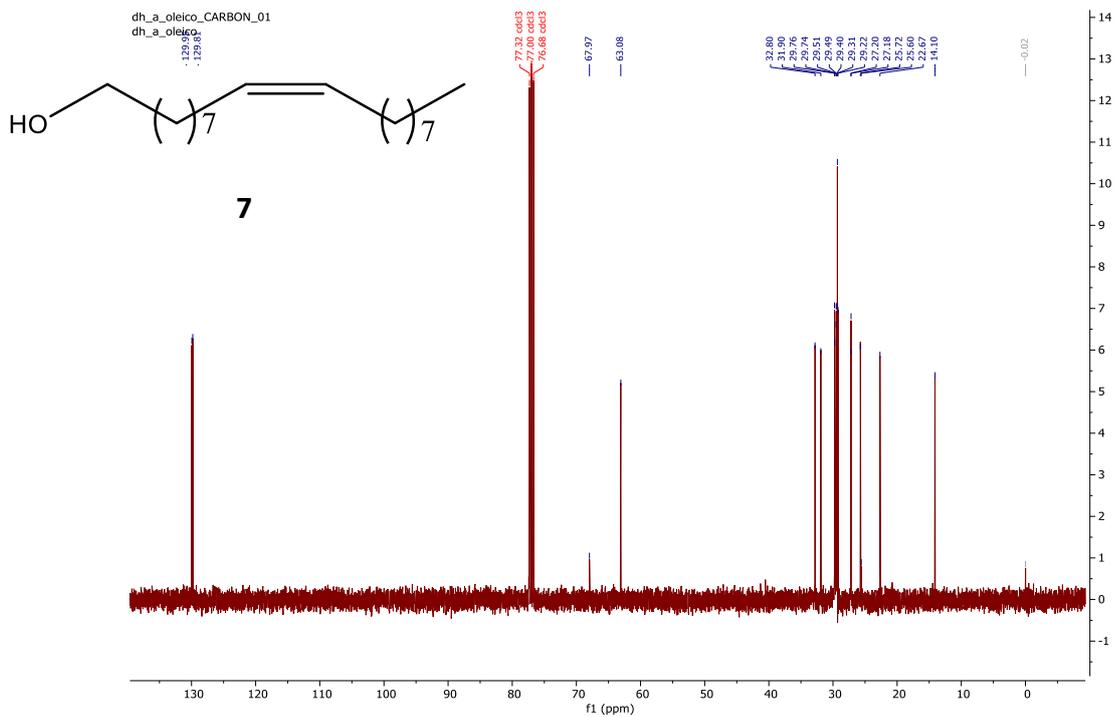
atmósfera protegida de argón una disolución del alcohol de partida (0.4 g, 0.7 mmol, 1 eq.) y trietilamina (0.2 ml, 1.0mmol, 1.3 eq) disuelto en 3 ml de DCM anhidro. Finalizada la adición se mantiene en agitación a 0º durante 2 horas. Al mismo tiempo en otro matraz esférico disolvemos el tosilato de colina (0.5g, 1.5mmol, 2 eq) y piridina (0.2ml, 2.4 mmol, 3 eq.) en 5 ml de DCM anhidro en atmósfera inerte de argón. Pasadas las 2 horas se vierte gota a gota la disolución de tosilato sobre la anterior a 0º por lo que se coloca un baño de hielo y se mantiene en agitación constante a temperatura ambiente 24 horas. Se sigue la reacción por cromatografía en capa fina utilizando como eluyente una mezcla (70:60:5) de DCM/MeOH/H2O. Cuando se observa que ha desaparecido la mancha del tosilato hidrolizamos con 0.5 ml de H2O y dejamos en agitación 1 hora a temperatura ambiente. Eliminamos el disolvente en el rotavapor. En esta reacción si se obtuvieron 0.1 g de un sólido blanquecino aunque no se fue capaz de extraer el producto puro.

# Anexo: <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN, HSQC

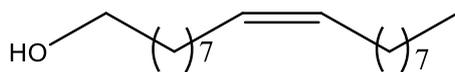
Espectro nº1: <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)



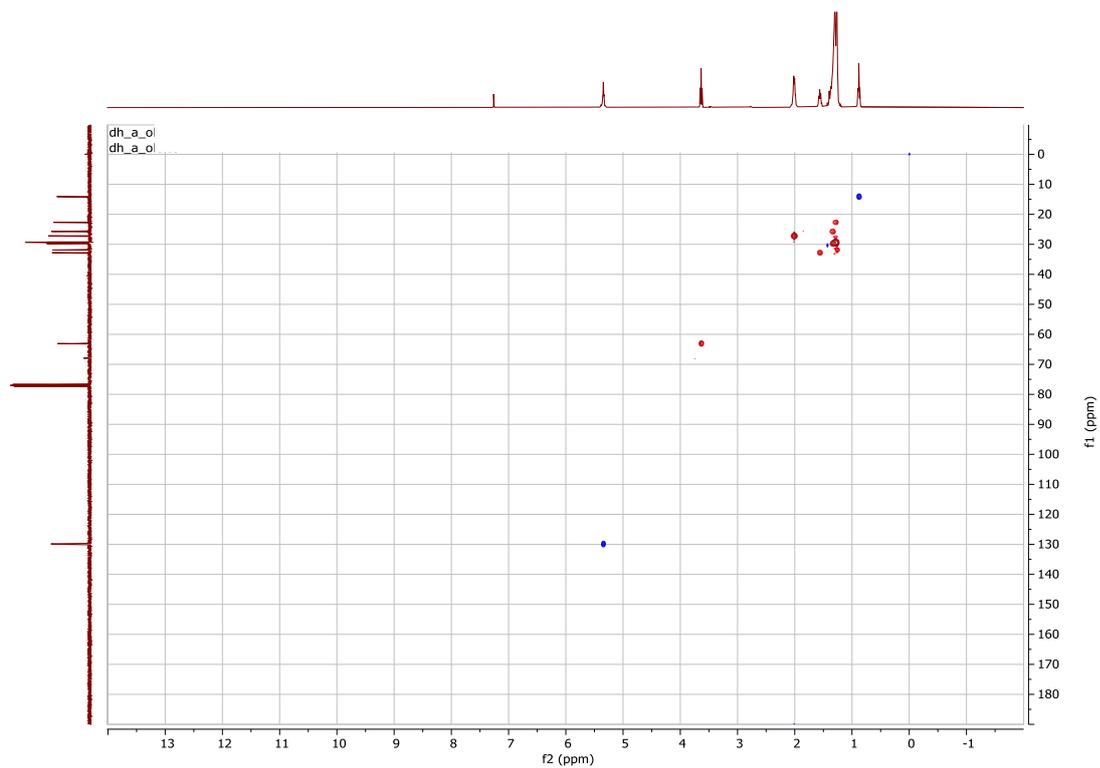
Espectro nº2: <sup>13</sup>C RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)



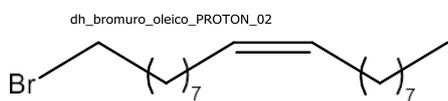
**Espectro nº3: HSQC**



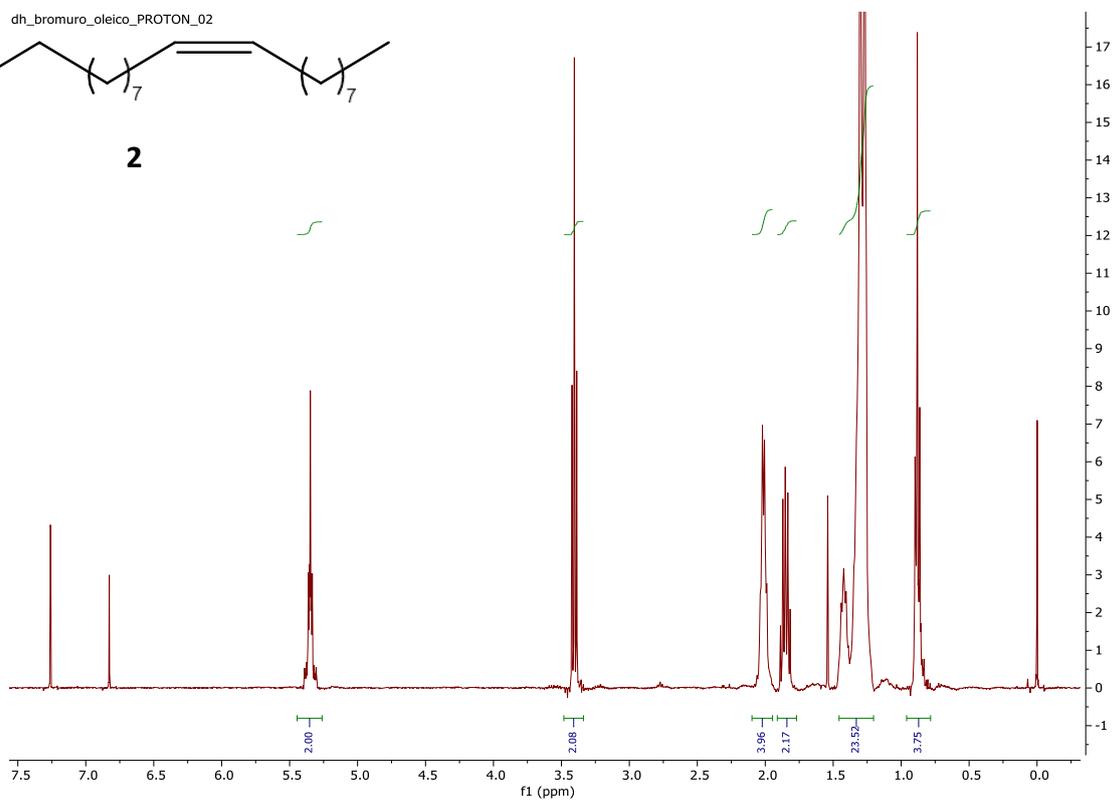
**7**



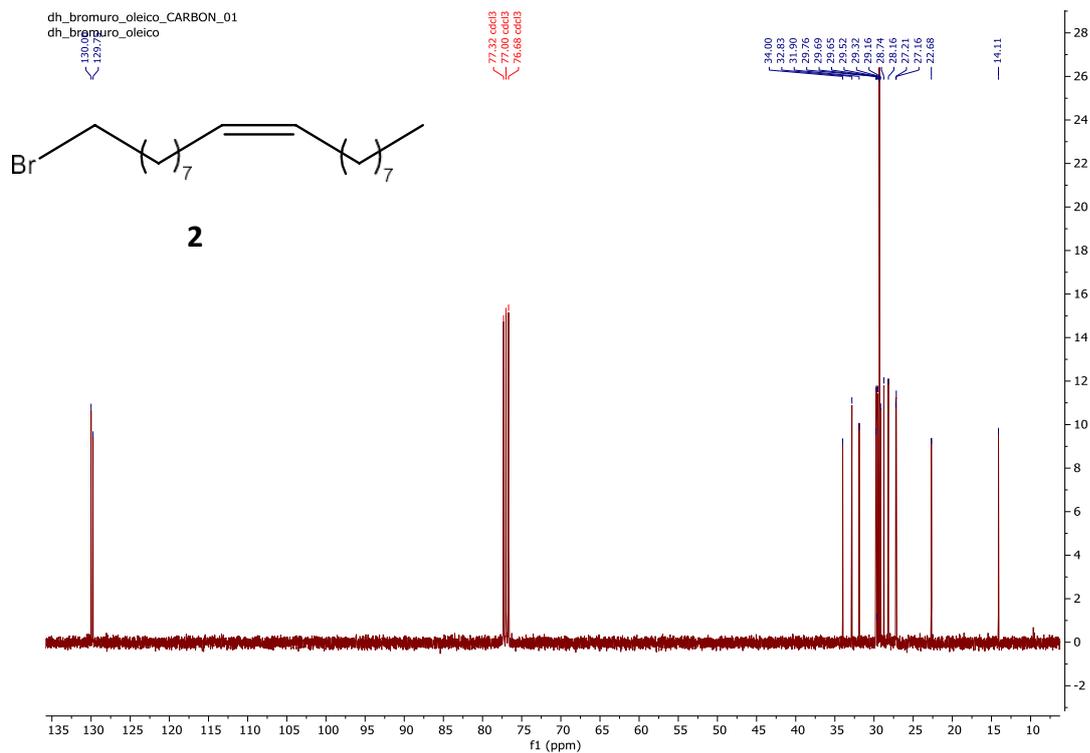
**Espectro nº4: <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



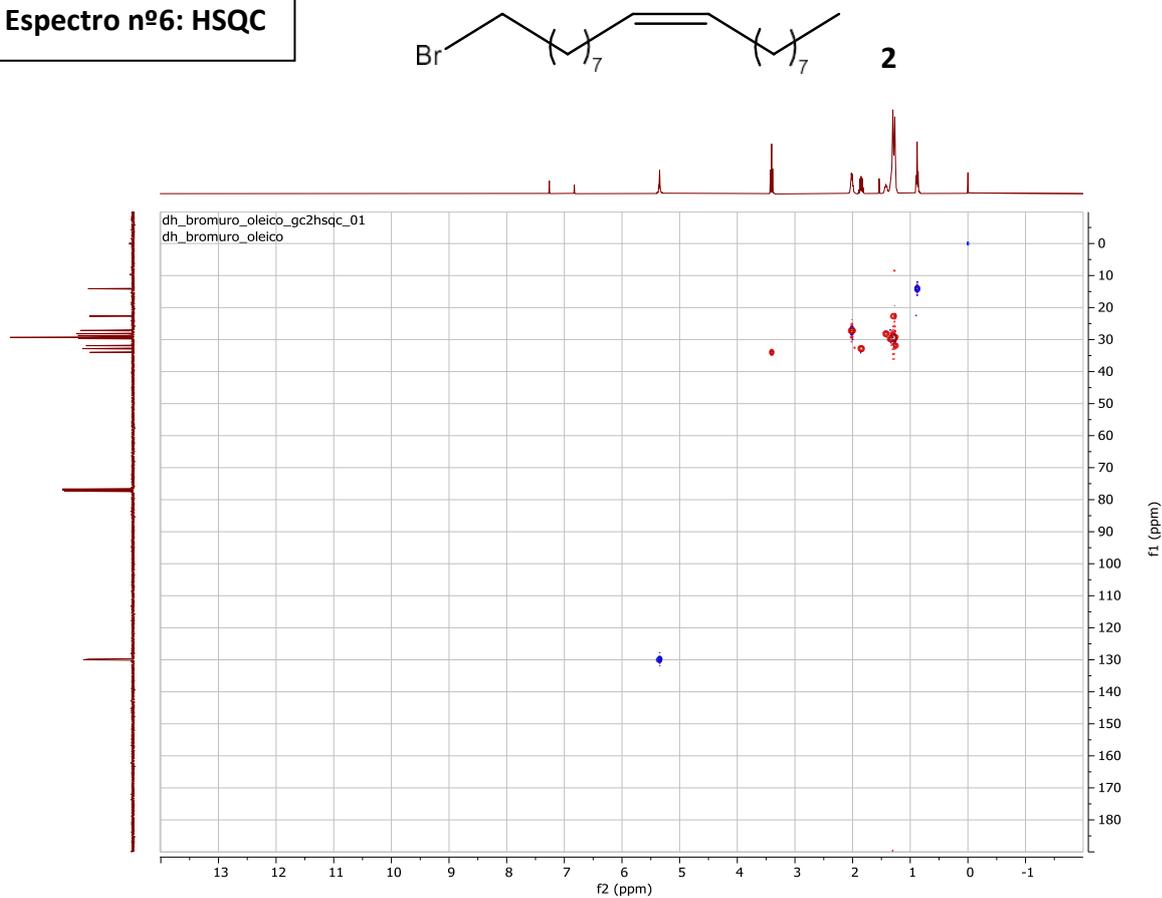
**2**



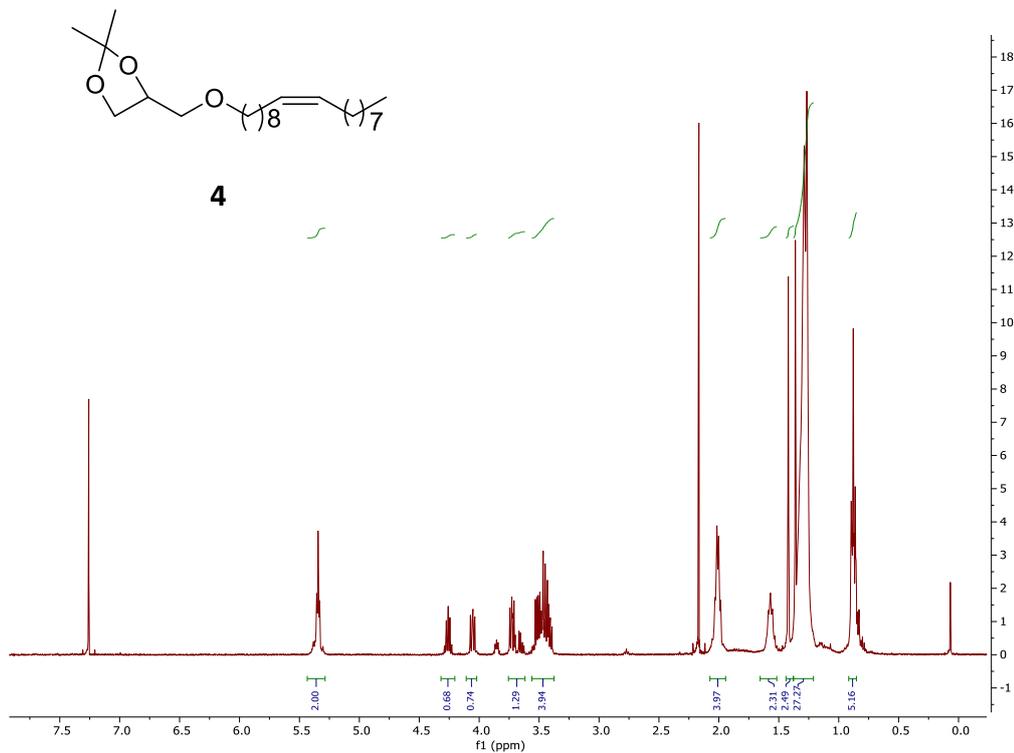
**Espectro nº5:  $^{13}\text{C}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



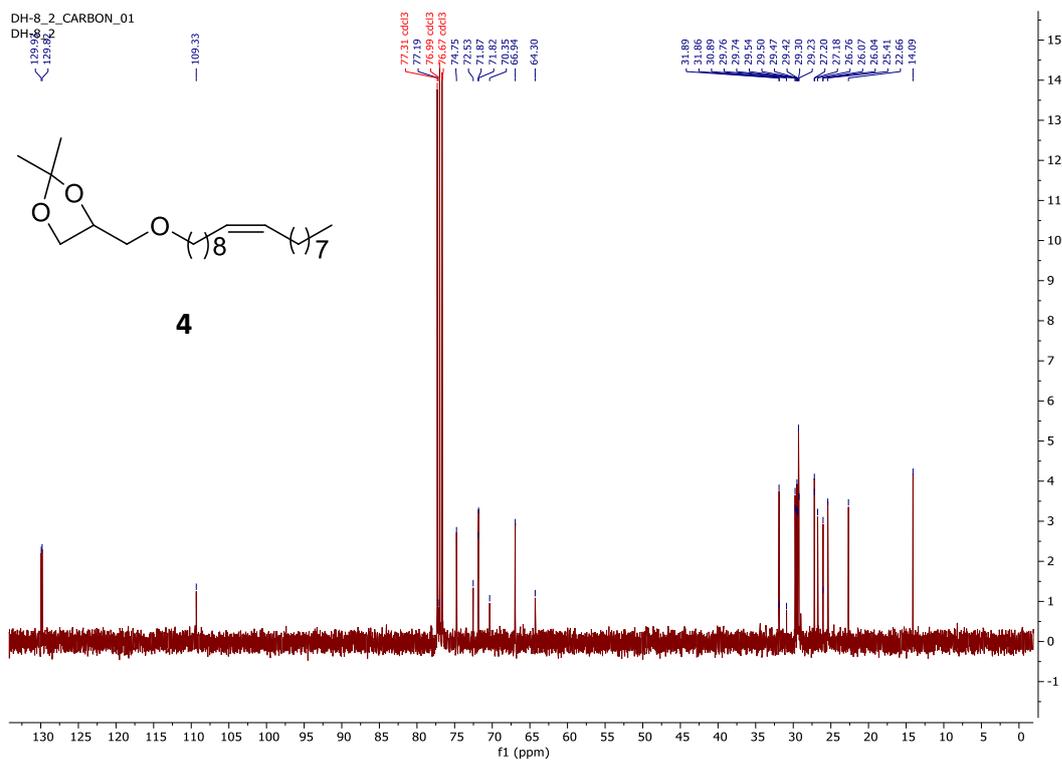
**Espectro nº6: HSQC**



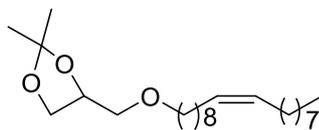
**Espectro nº7:  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



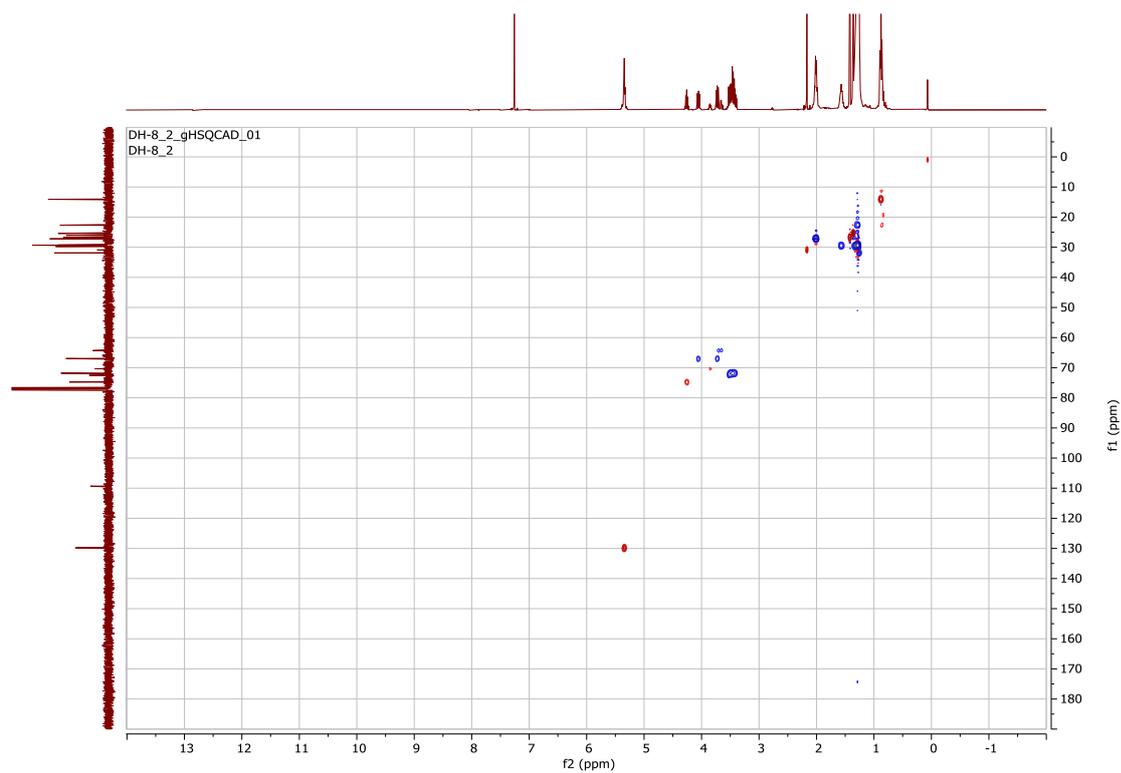
**Espectro nº8:  $^{13}\text{C}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



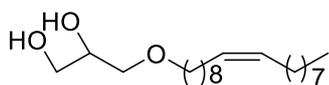
**Espectro nº9: HSQC**



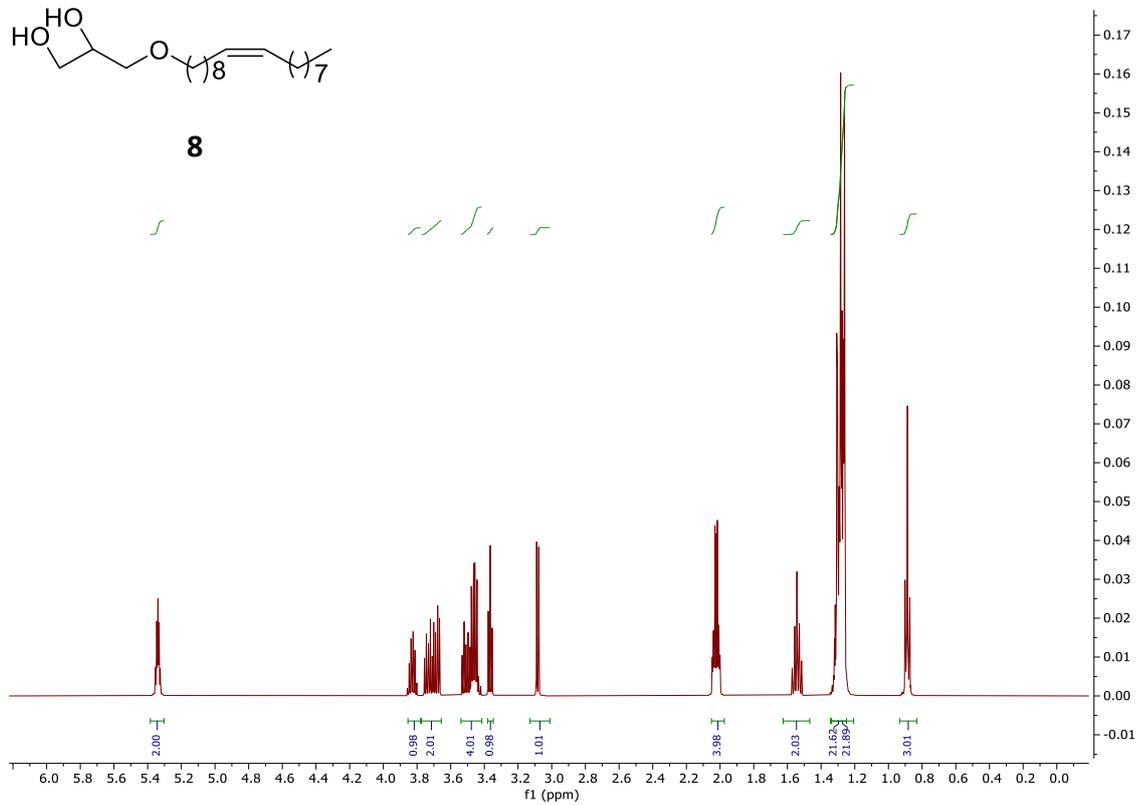
**4**



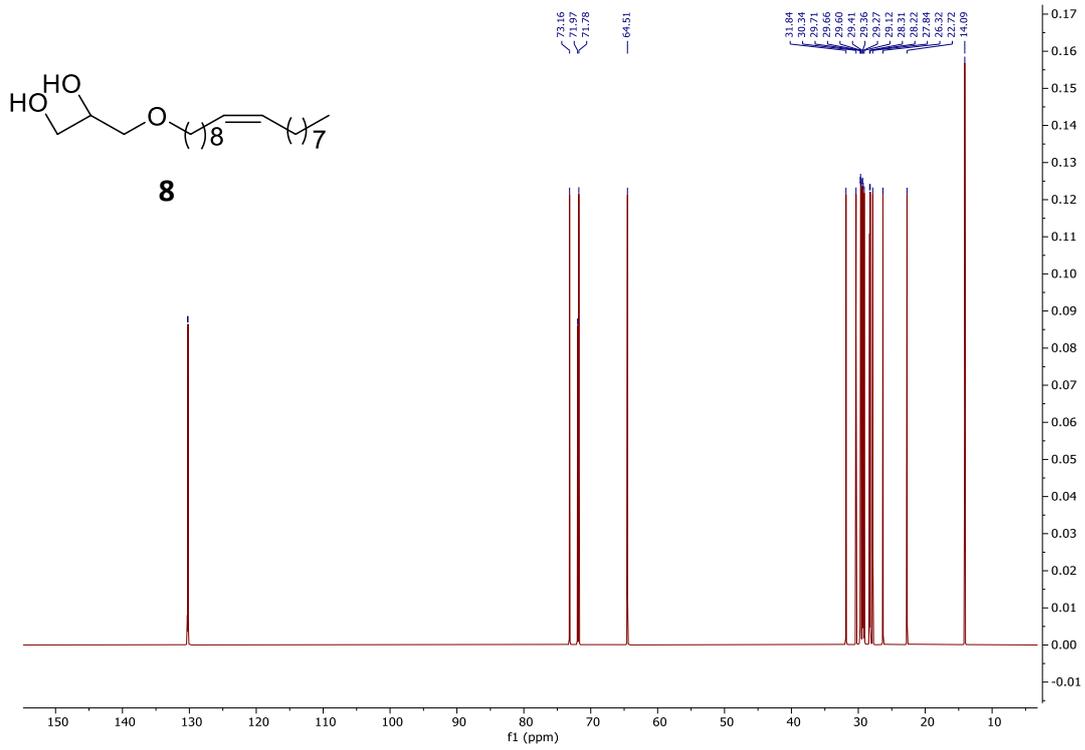
**Espectro nº10: <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



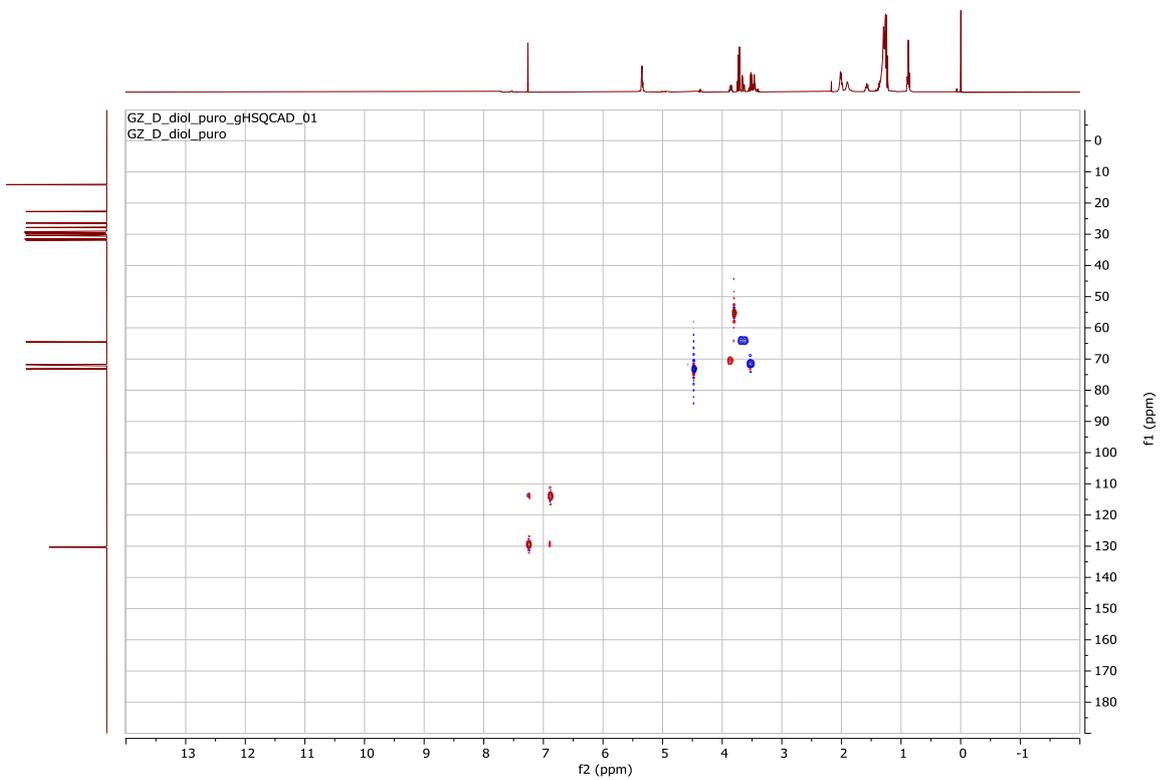
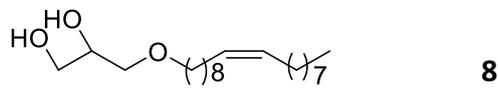
**8**



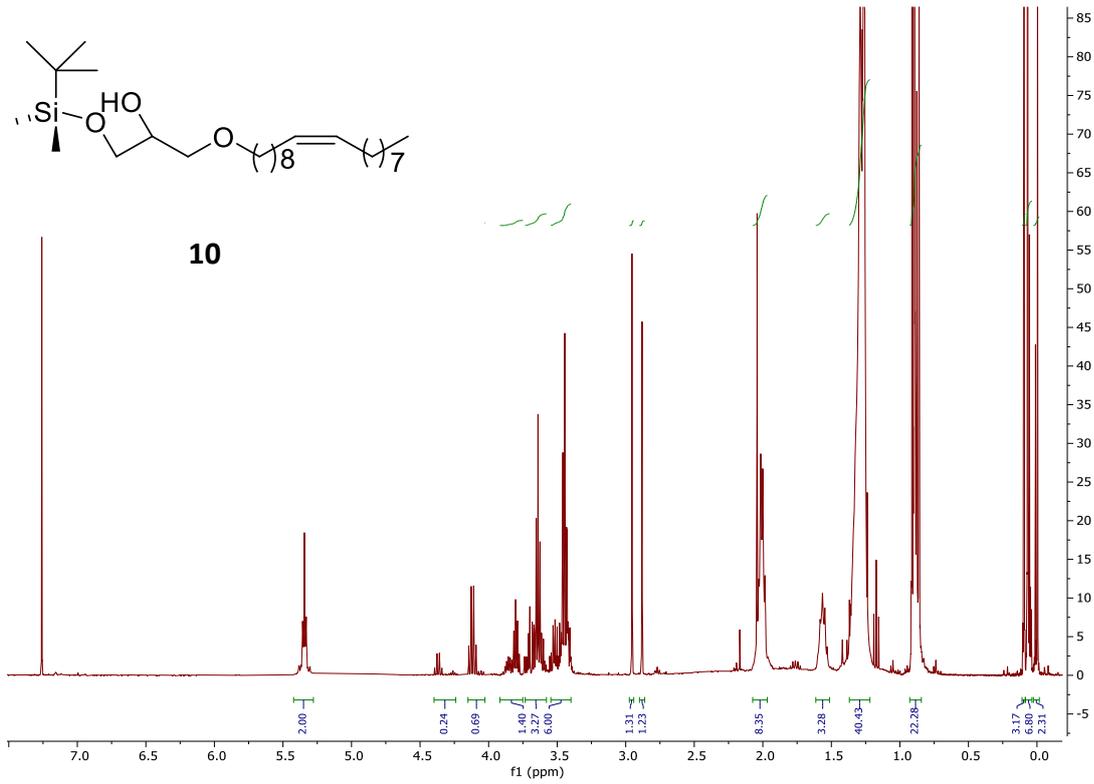
**Espectro nº11:  $^{13}\text{C}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



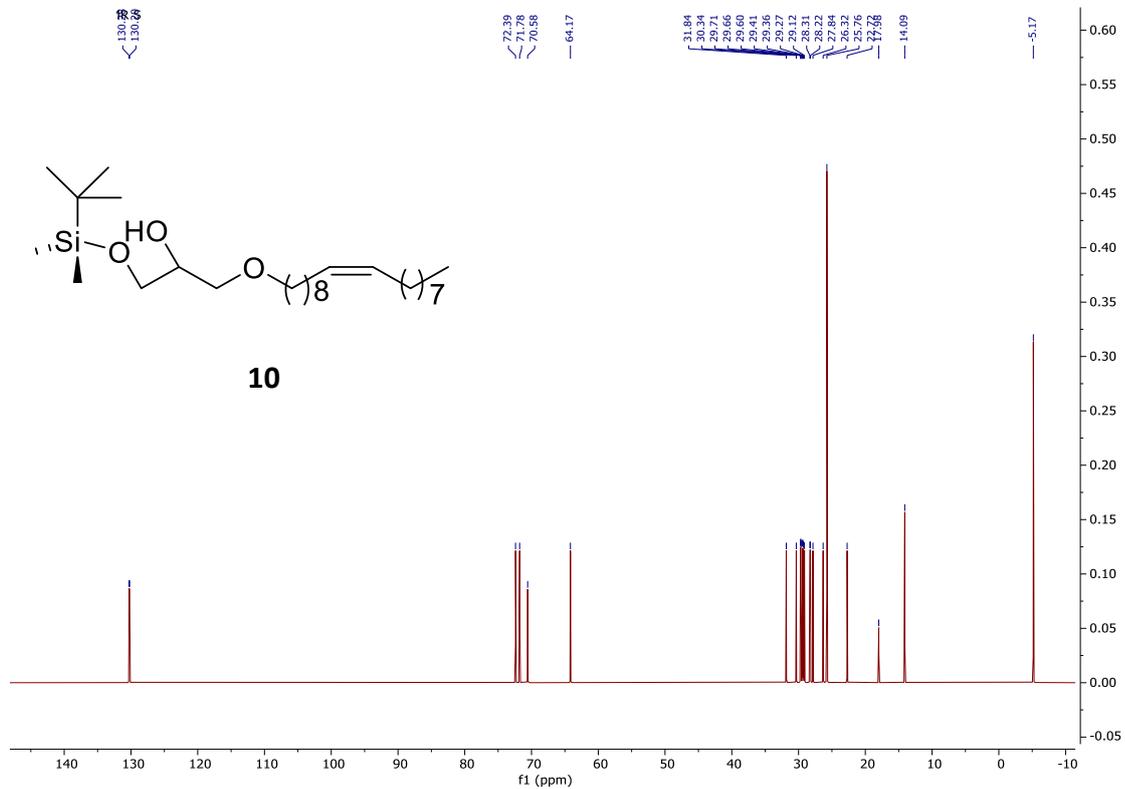
**Espectro nº12: HSQC**



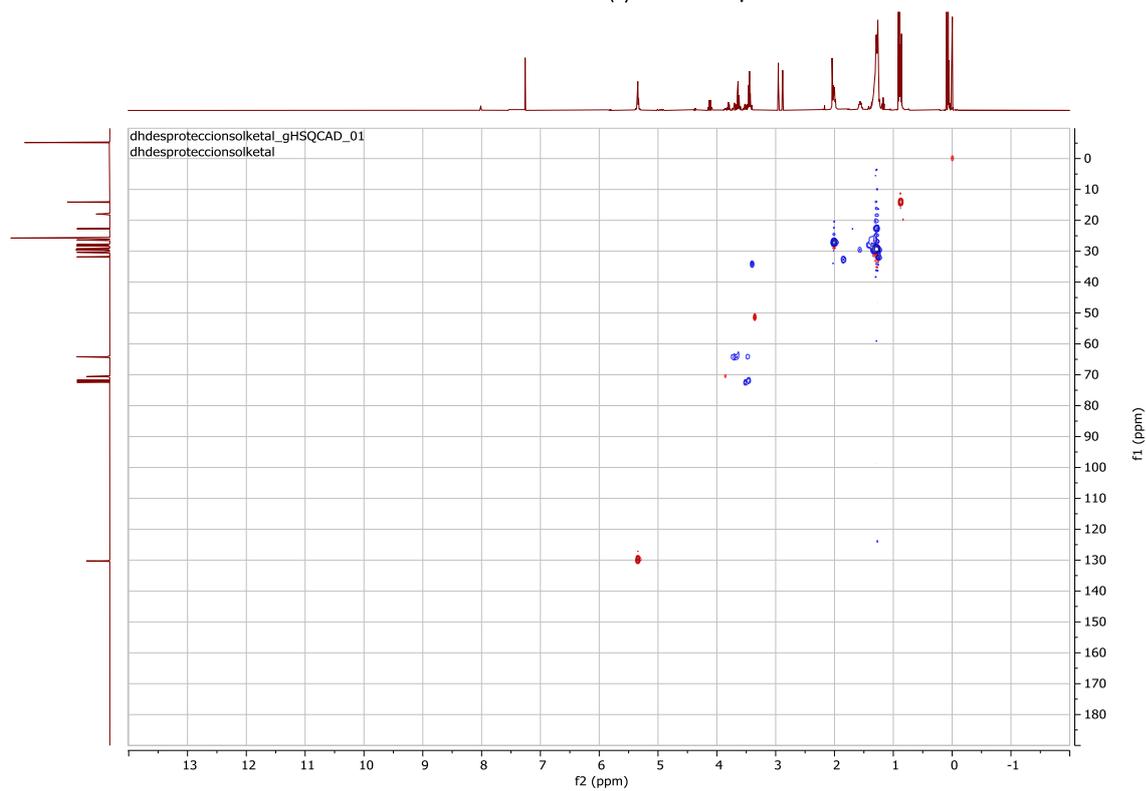
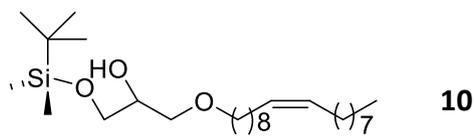
**Espectro nº13: <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



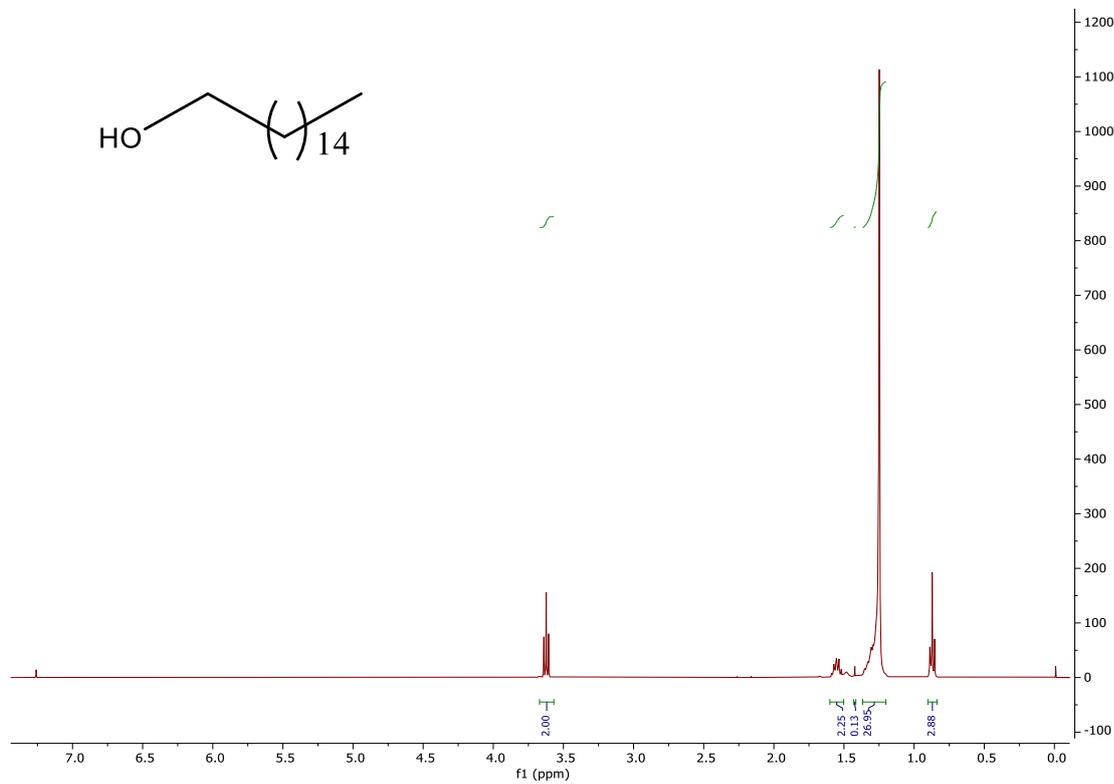
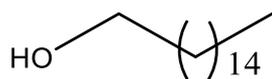
**Espectro nº14: <sup>13</sup>C RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



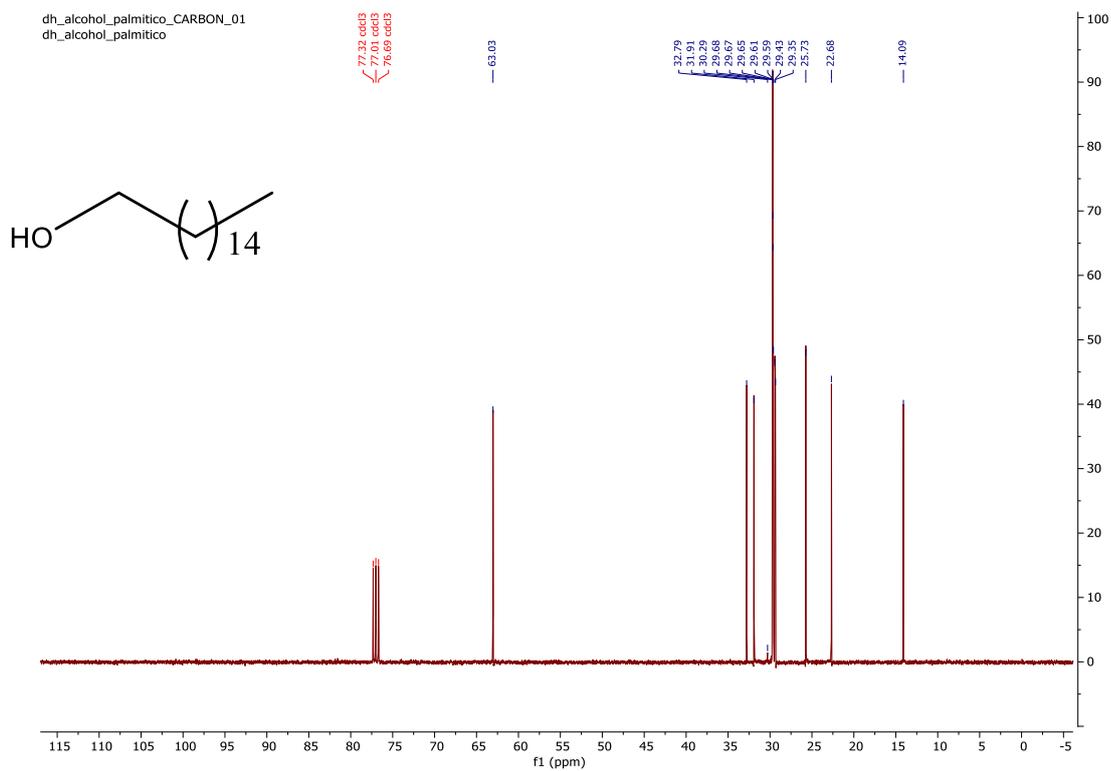
**Espectro nº15: HSQC**



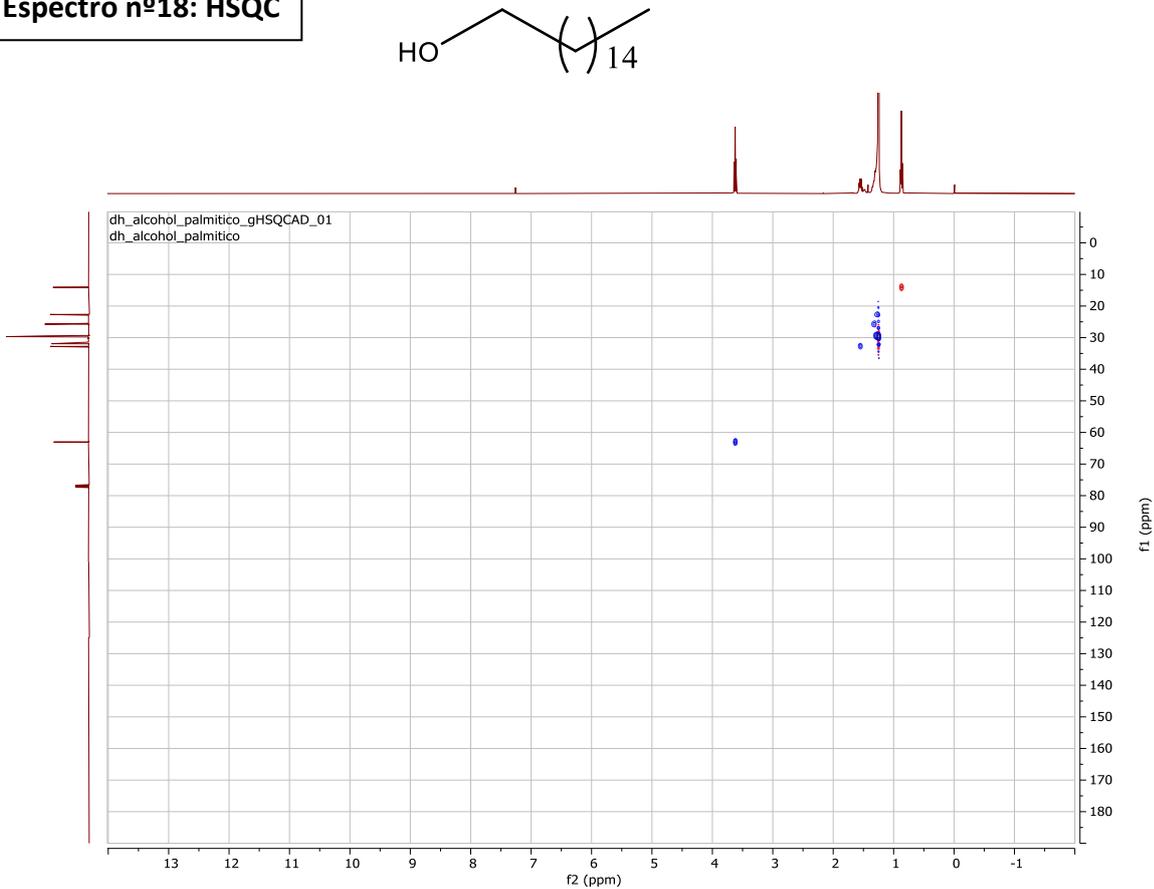
**Espectro nº16: <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



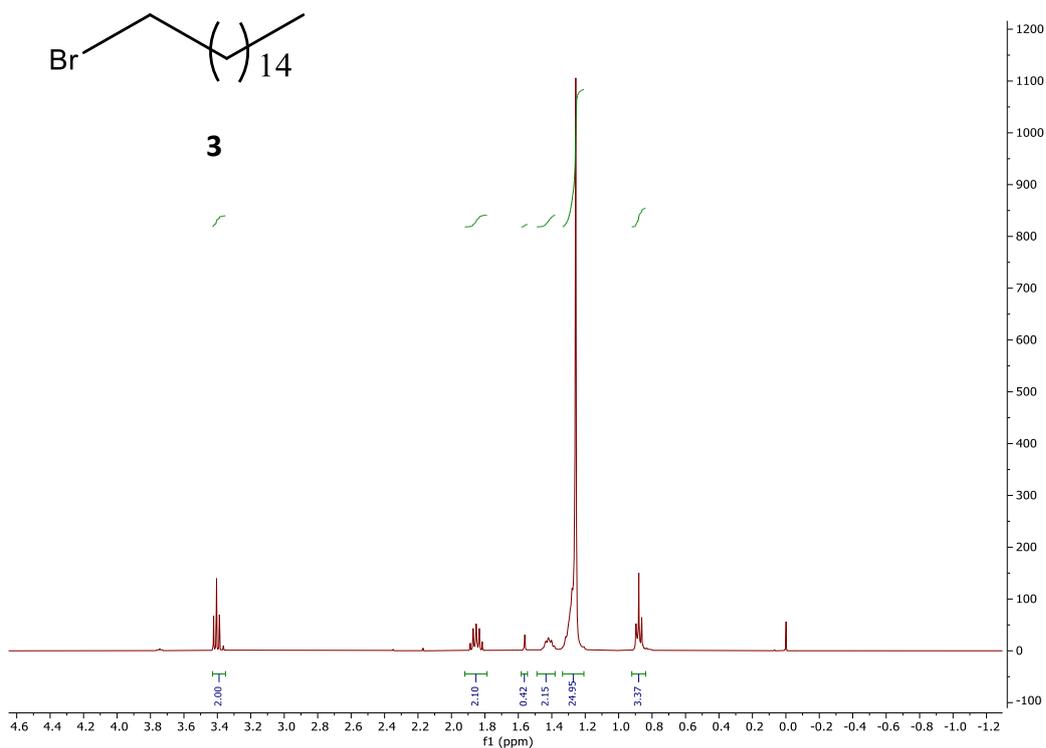
# Espectro nº17: $^{13}\text{C}$ RMN (400MHz, $\text{CDCl}_3$ )



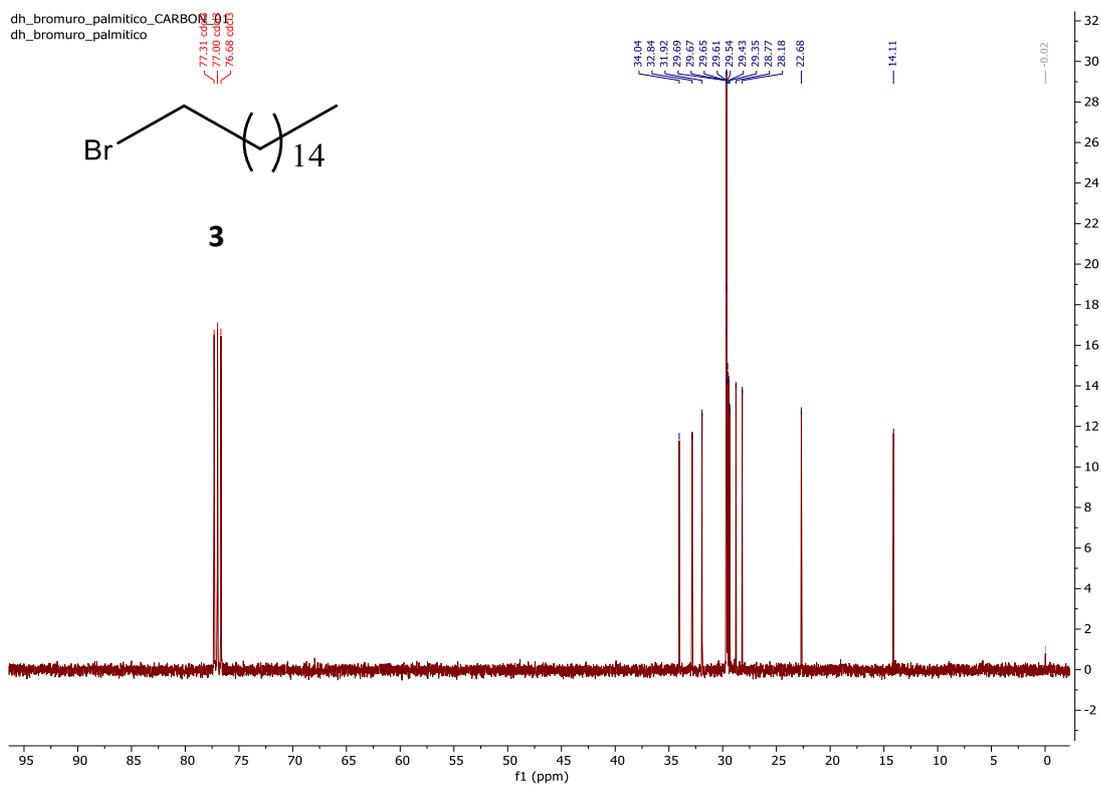
# Espectro nº18: HSQC



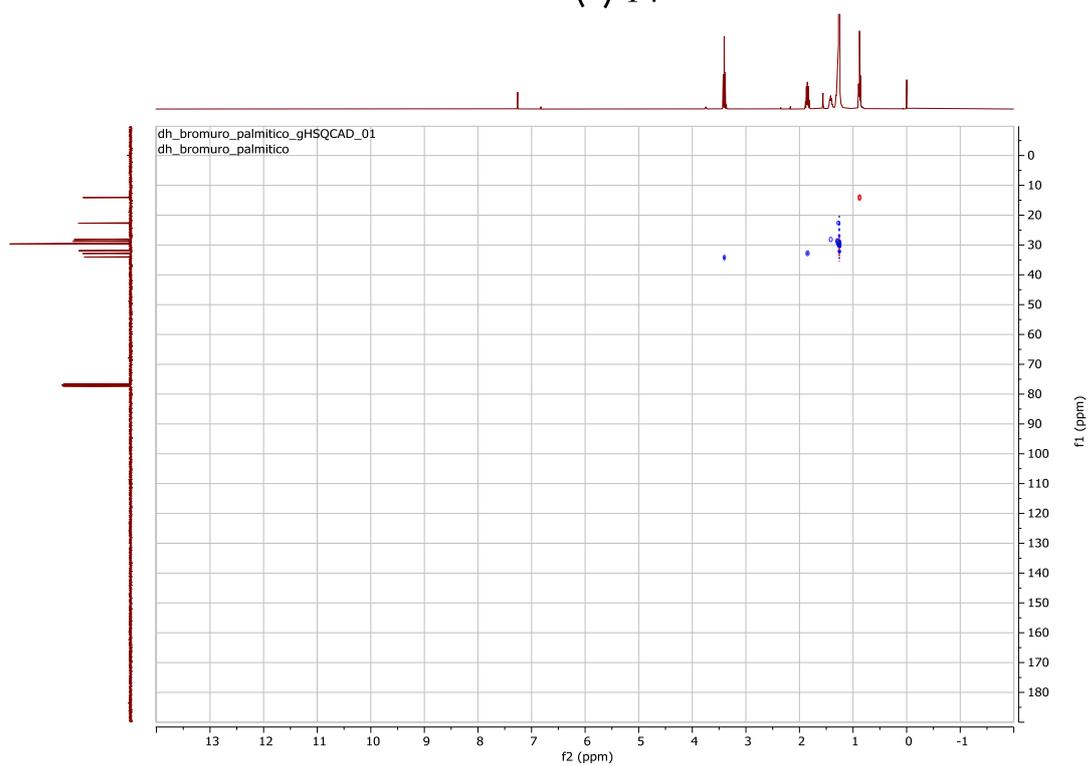
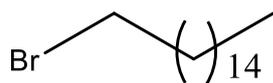
**Espectro nº19:  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



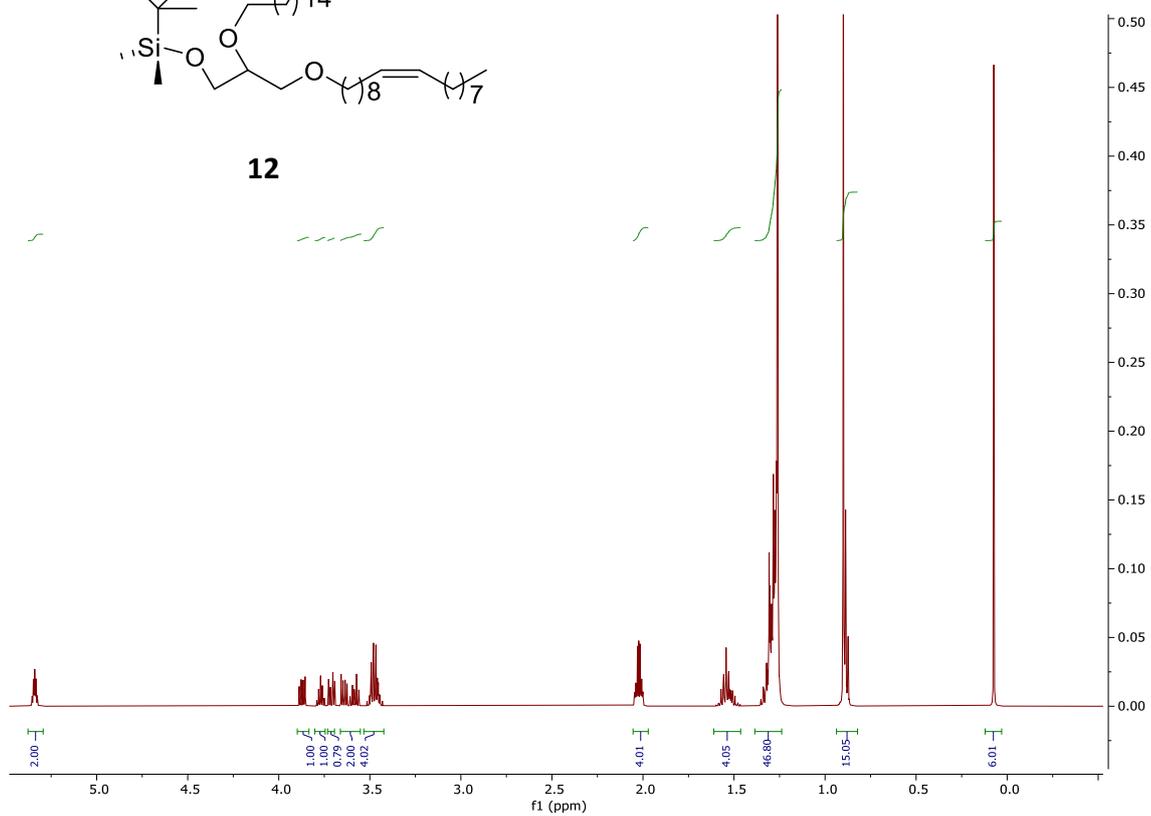
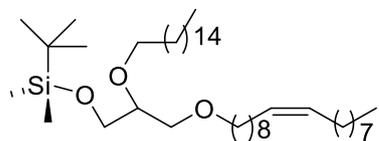
**Espectro nº20:  $^{13}\text{C}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



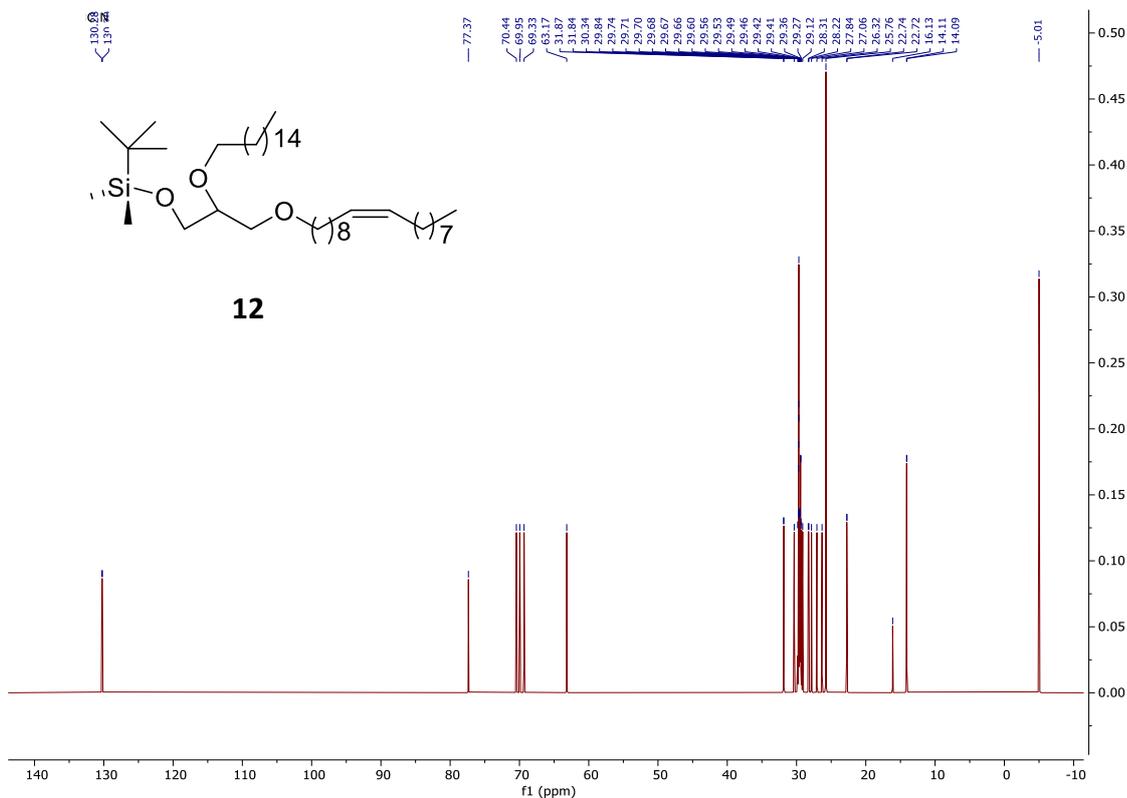
**Espectro nº21: HSQC**



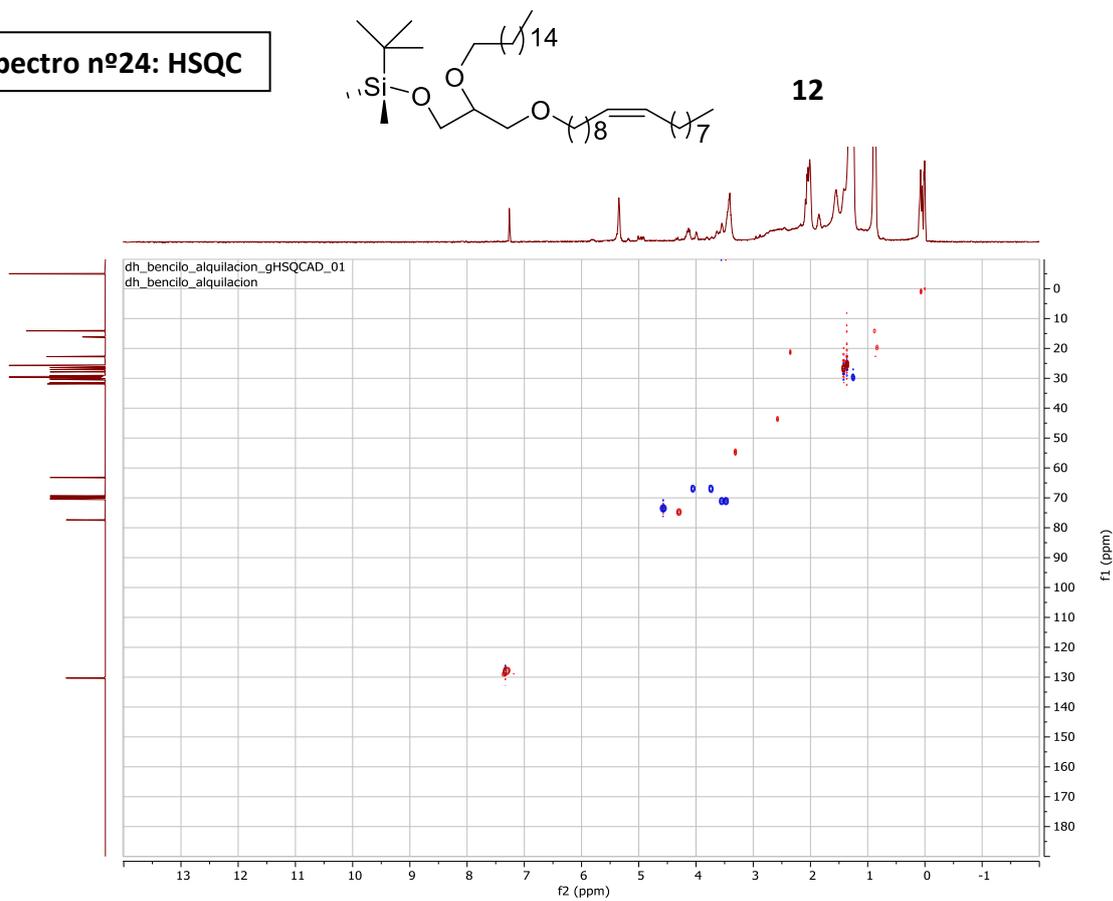
**Espectro nº22: <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



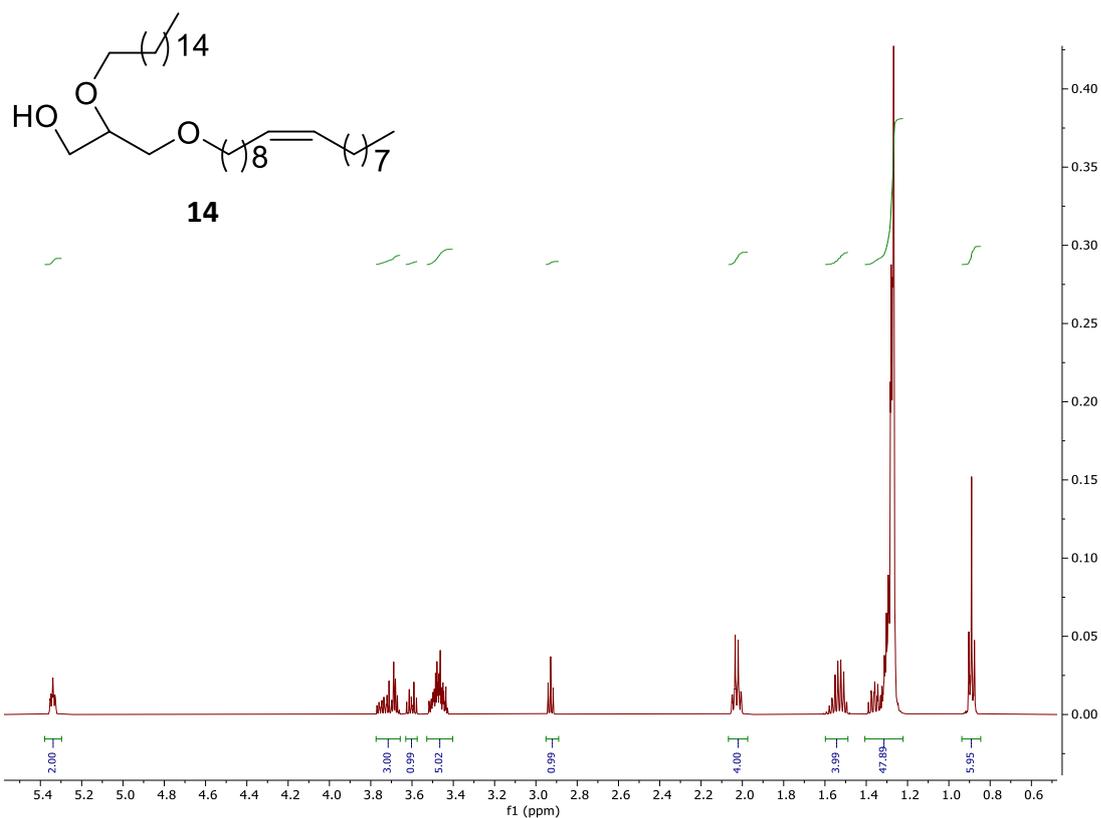
**Espectro nº23: <sup>13</sup>C RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



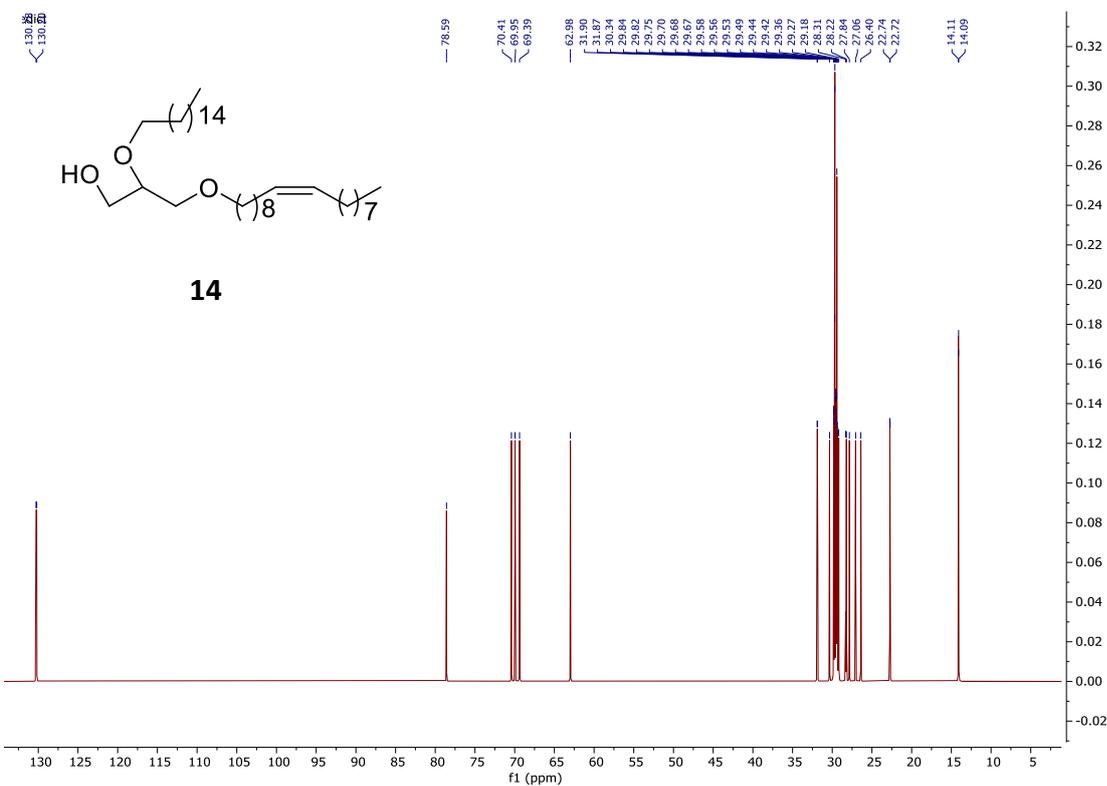
**Espectro nº24: HSQC**



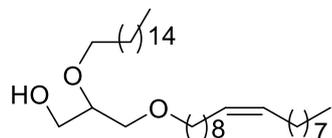
**Espectro nº25: <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



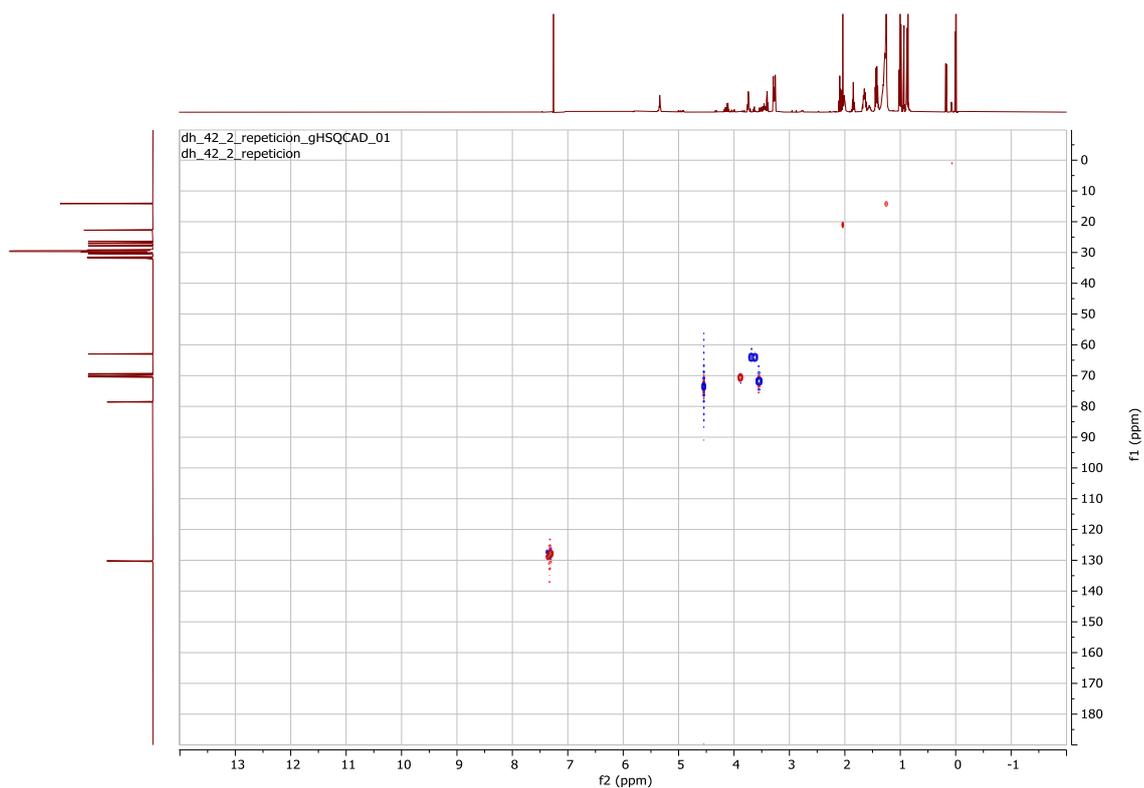
**Espectro nº26: <sup>13</sup>C RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



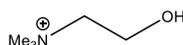
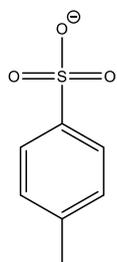
**Espectro nº27: HSQC**



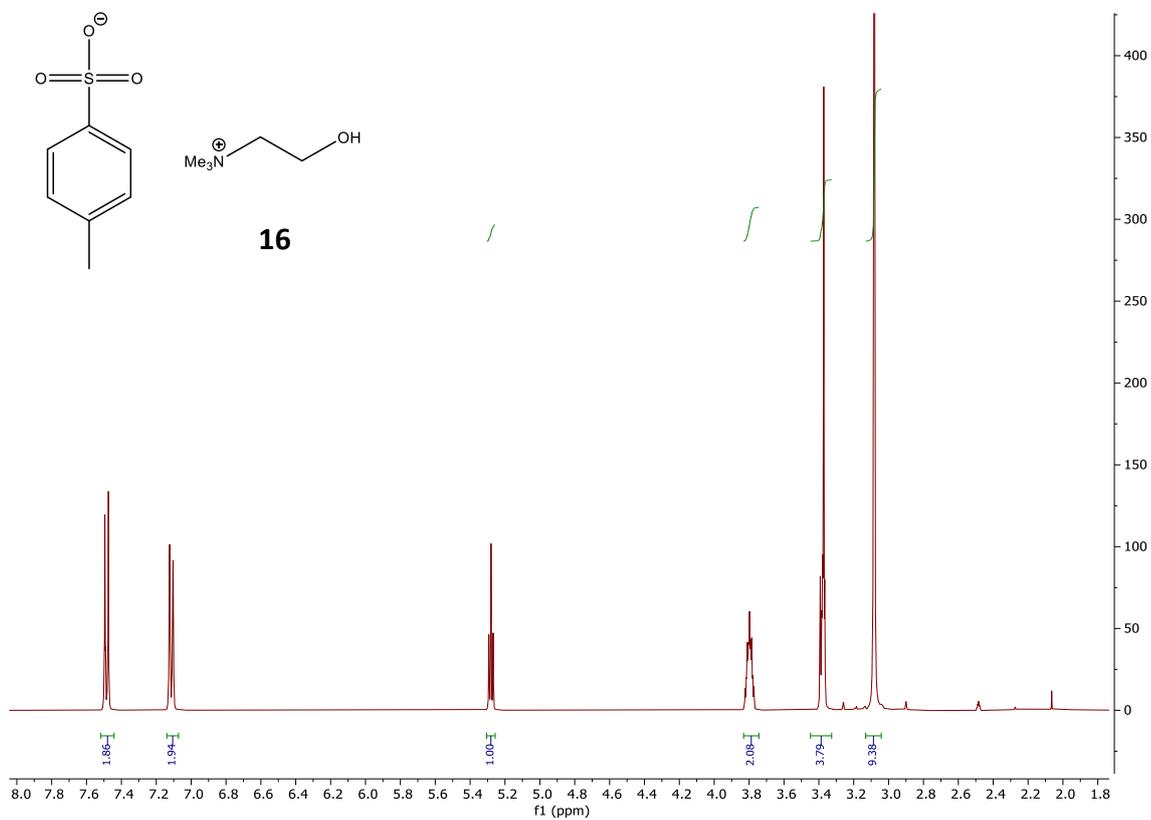
**14**



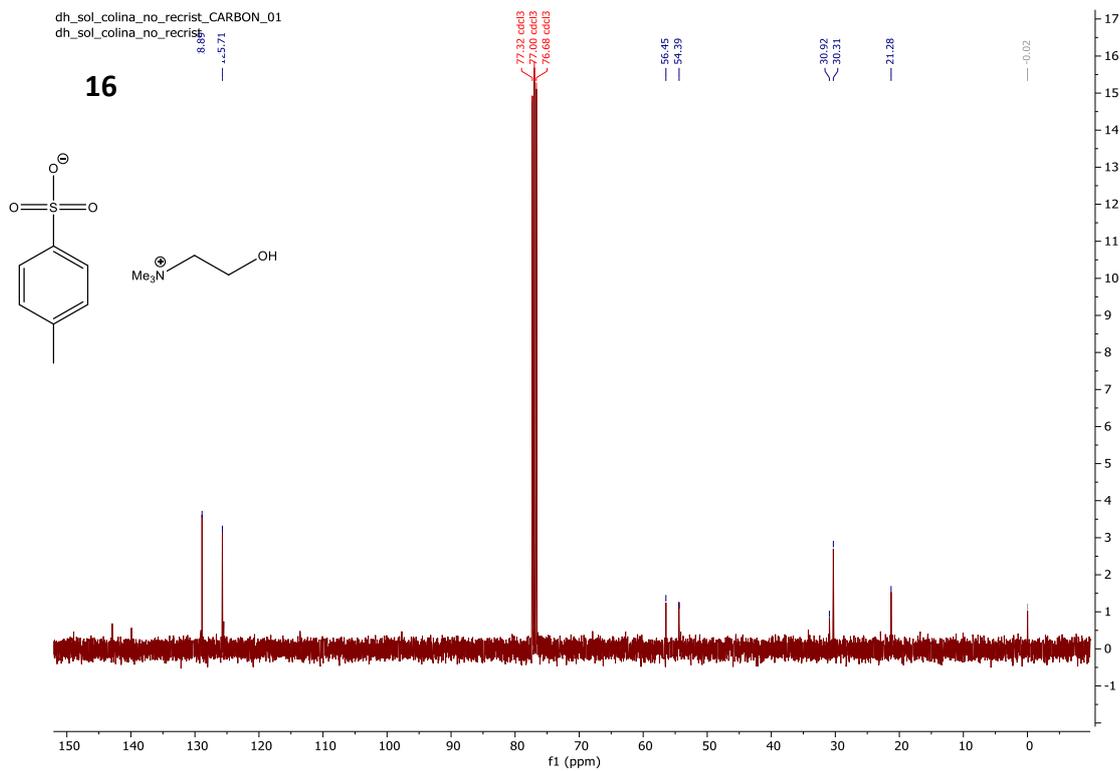
**Espectro nº28: <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



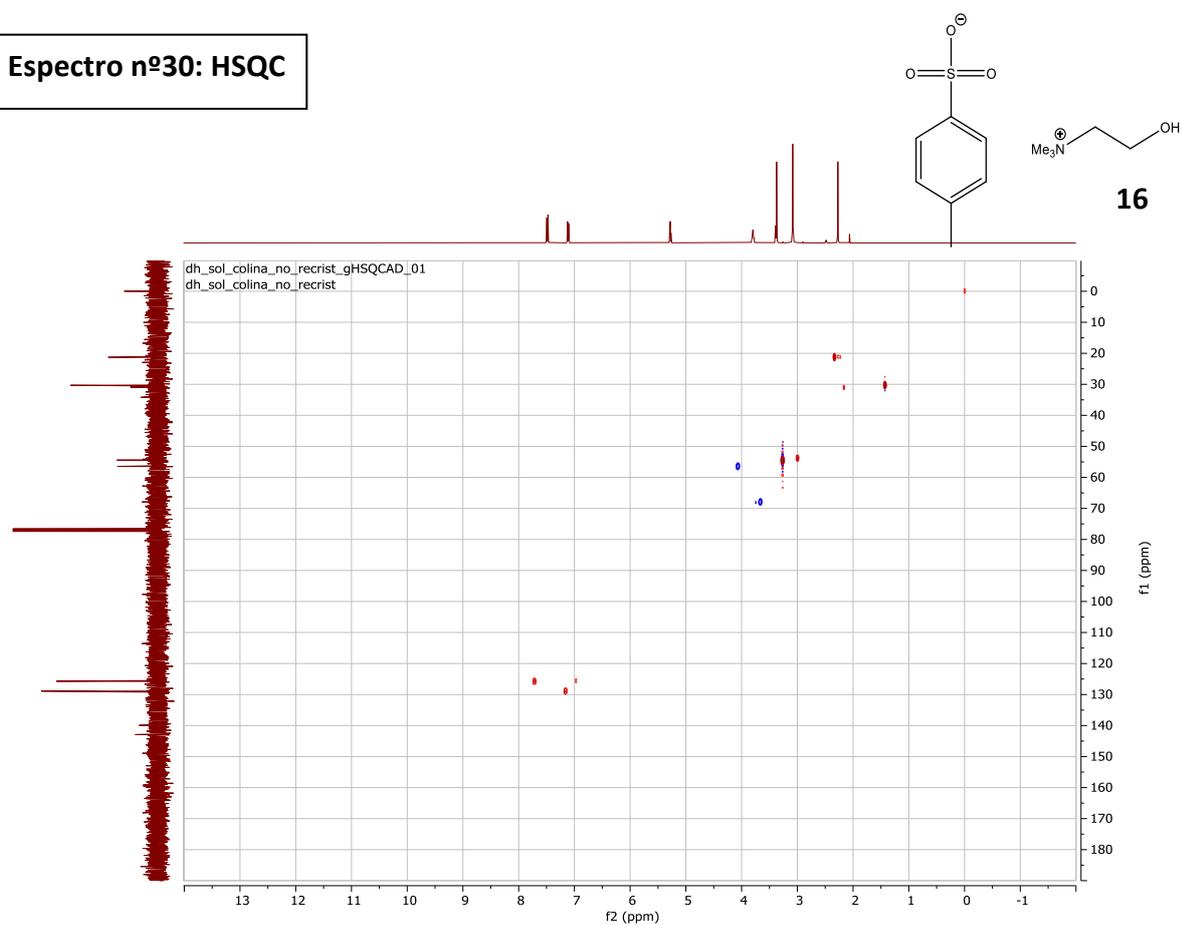
**16**



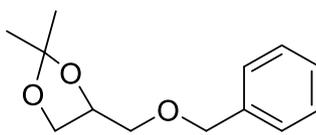
# Espectro nº29: $^{13}\text{C}$ RMN (400MHz, $\text{CDCl}_3$ )



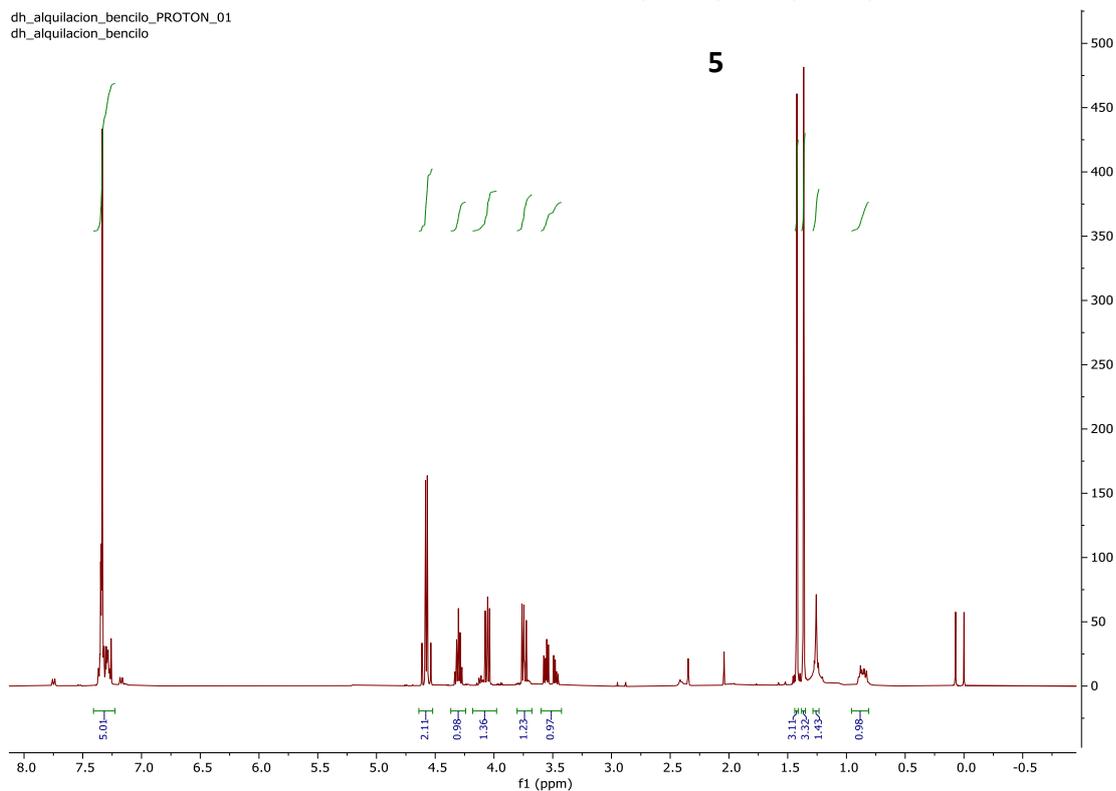
# Espectro nº30: HSQC



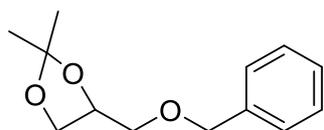
**Espectro nº31: <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



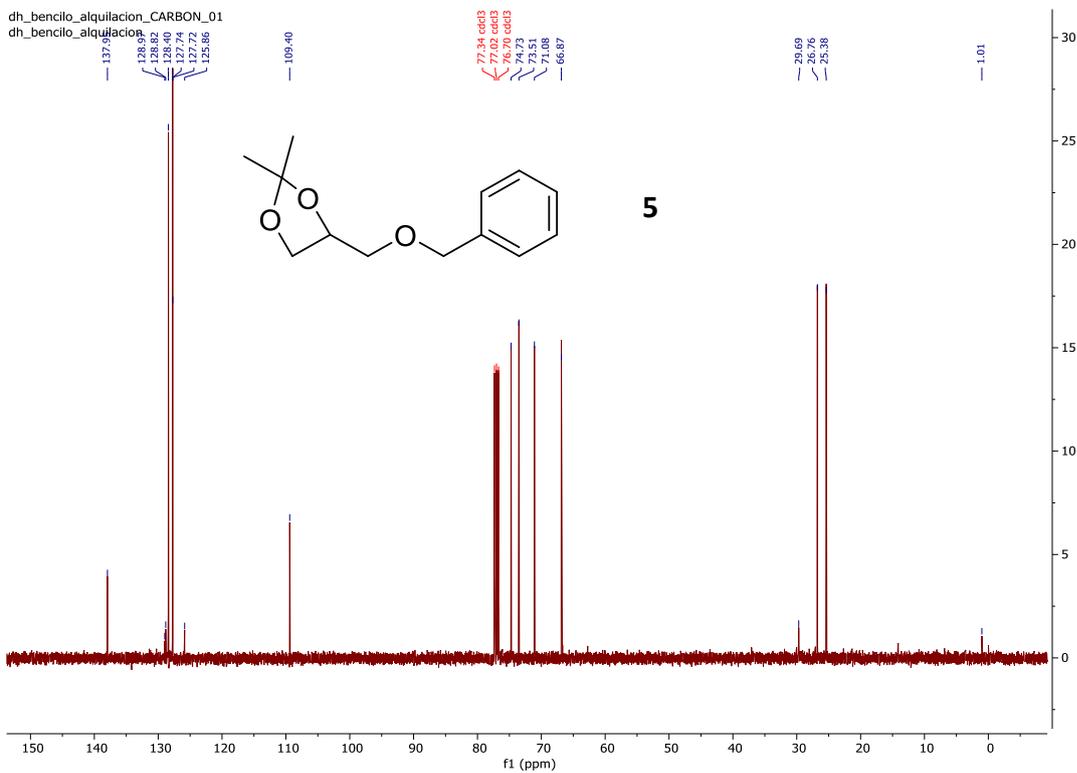
dh\_alquilacion\_bencilo\_PROTON\_01  
dh\_alquilacion\_bencilo



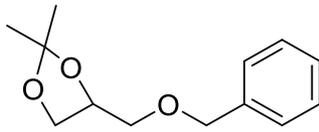
**Espectro nº32: <sup>13</sup>C RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



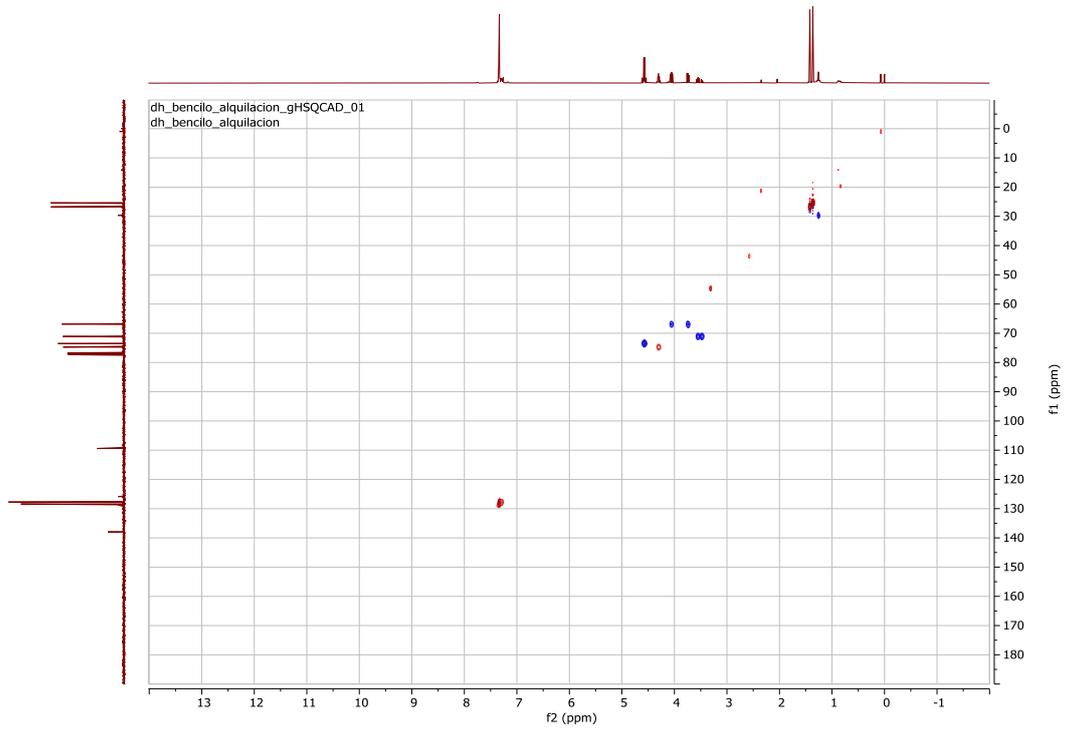
dh\_bencilo\_alquilacion\_CARBON\_01  
dh\_bencilo\_alquilacion



**Espectro nº33: HSQC**



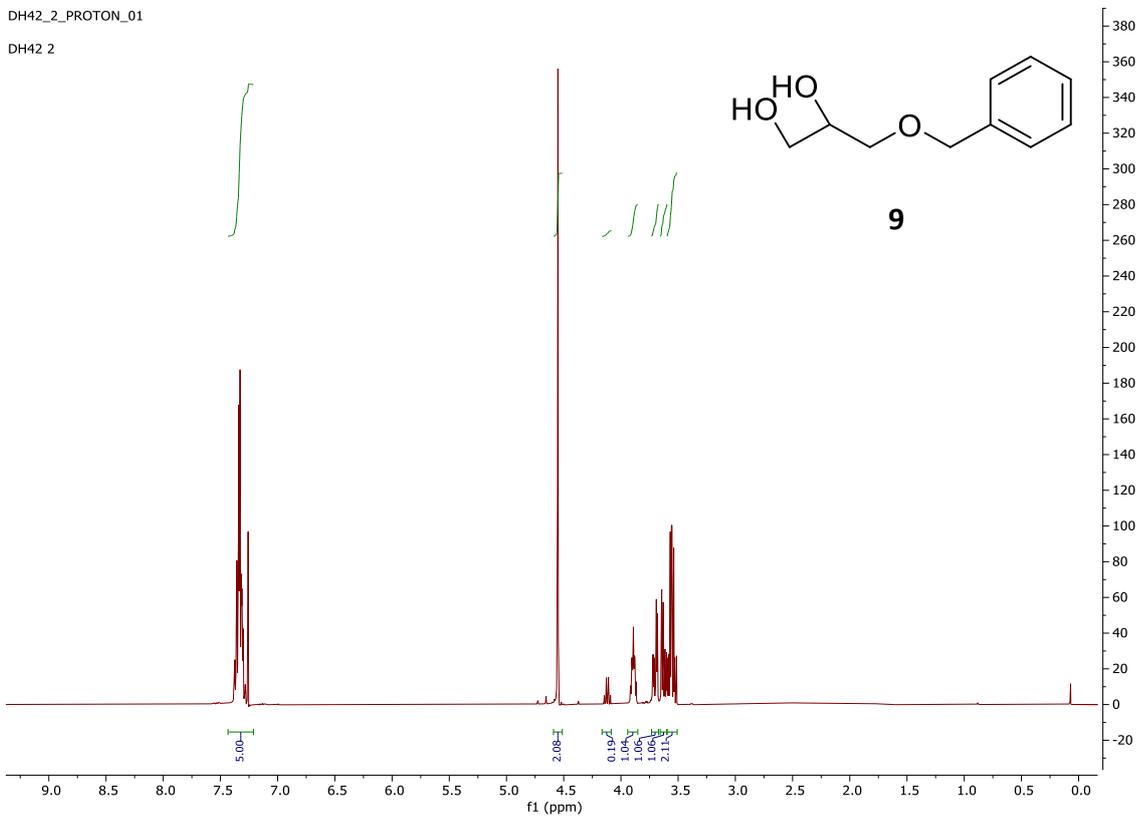
**5**



**Espectro nº34: <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

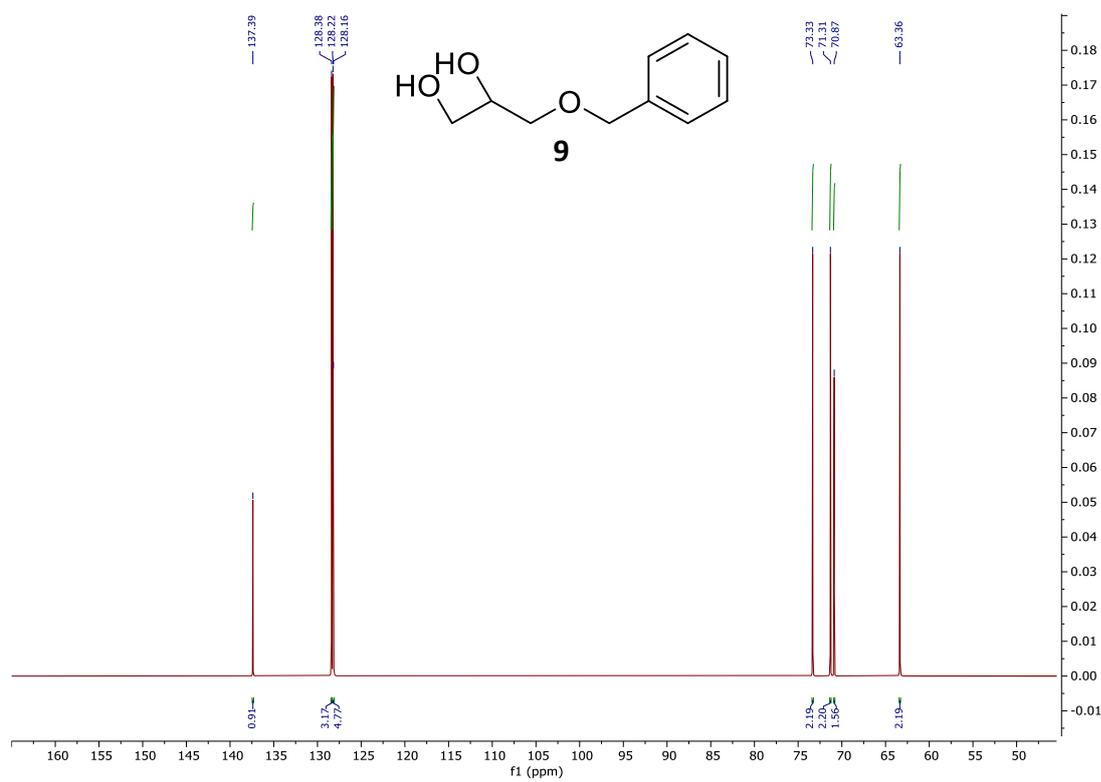
DH42\_2\_PROTON\_01

DH42.2

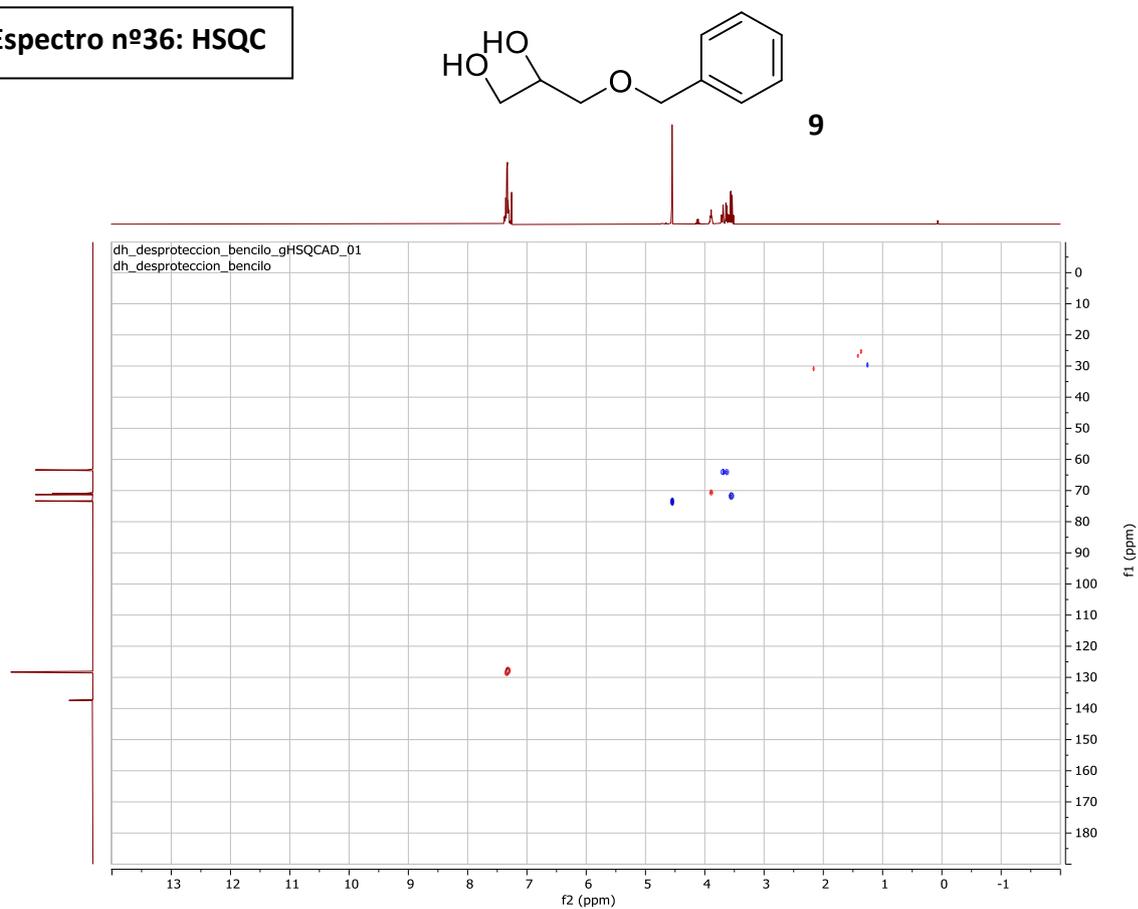


**9**

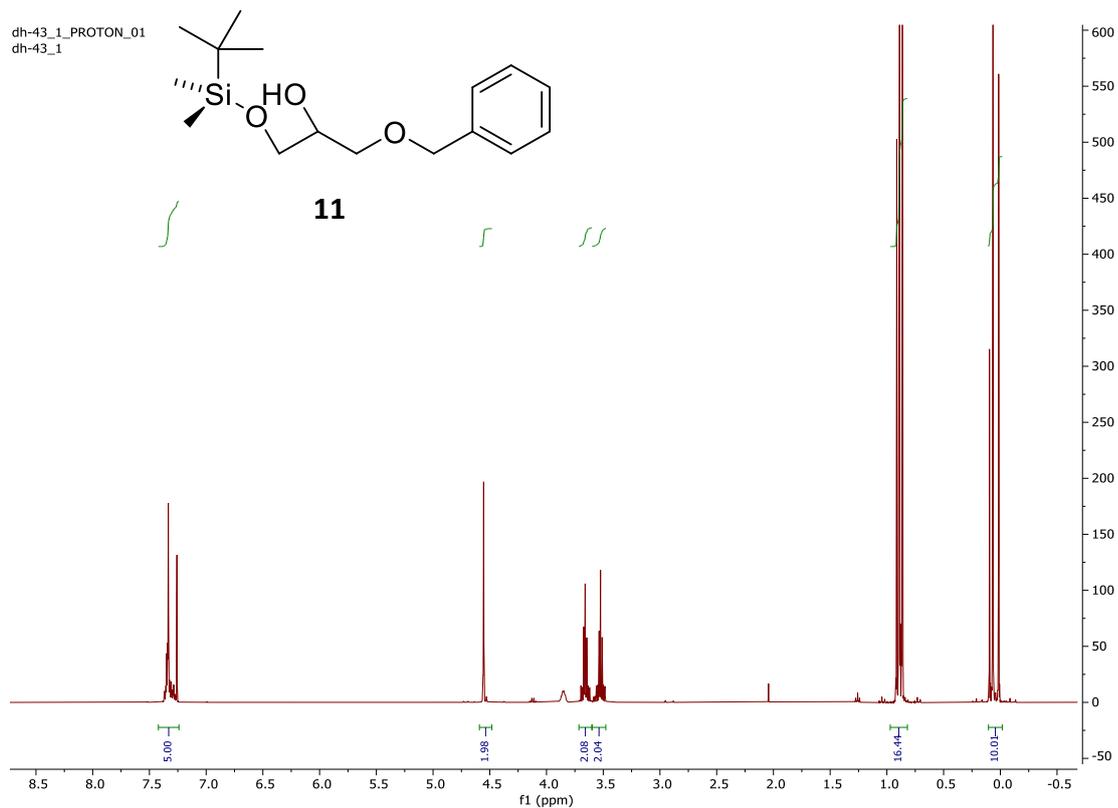
**Espectro nº35:  $^{13}\text{C}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



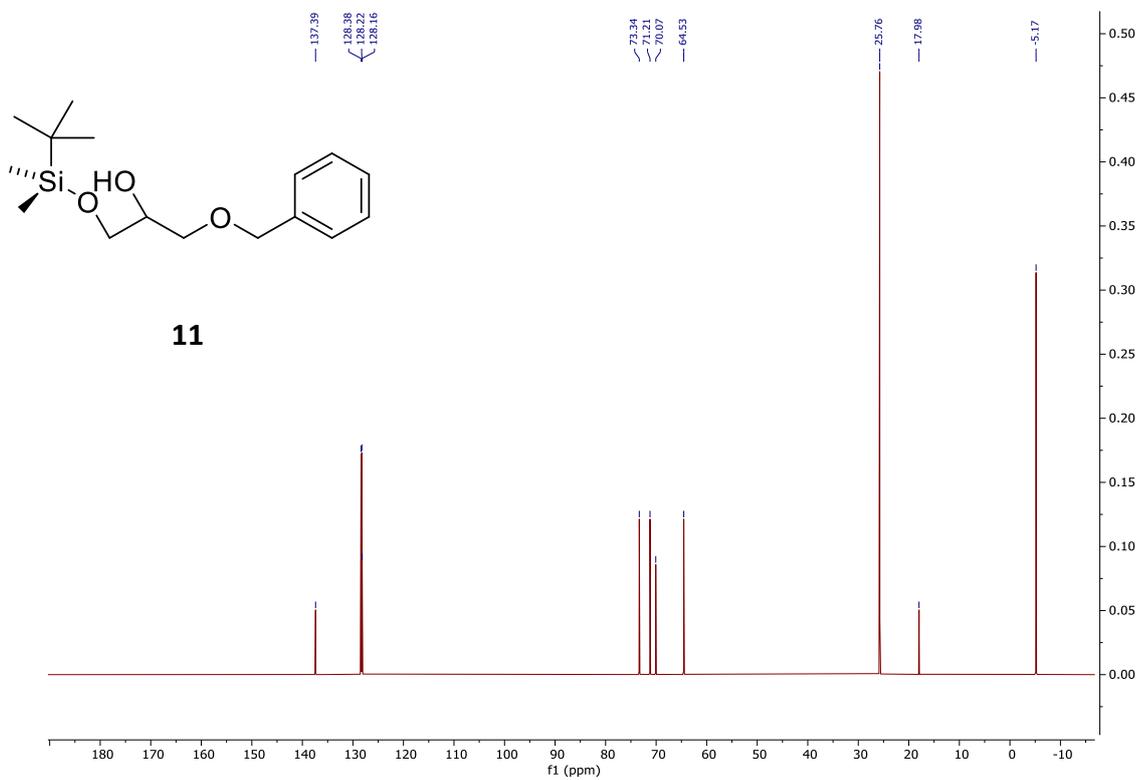
**Espectro nº36: HSQC**



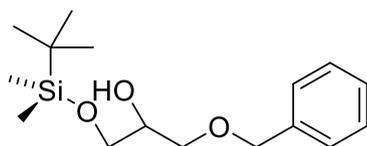
**Espectro nº37: <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



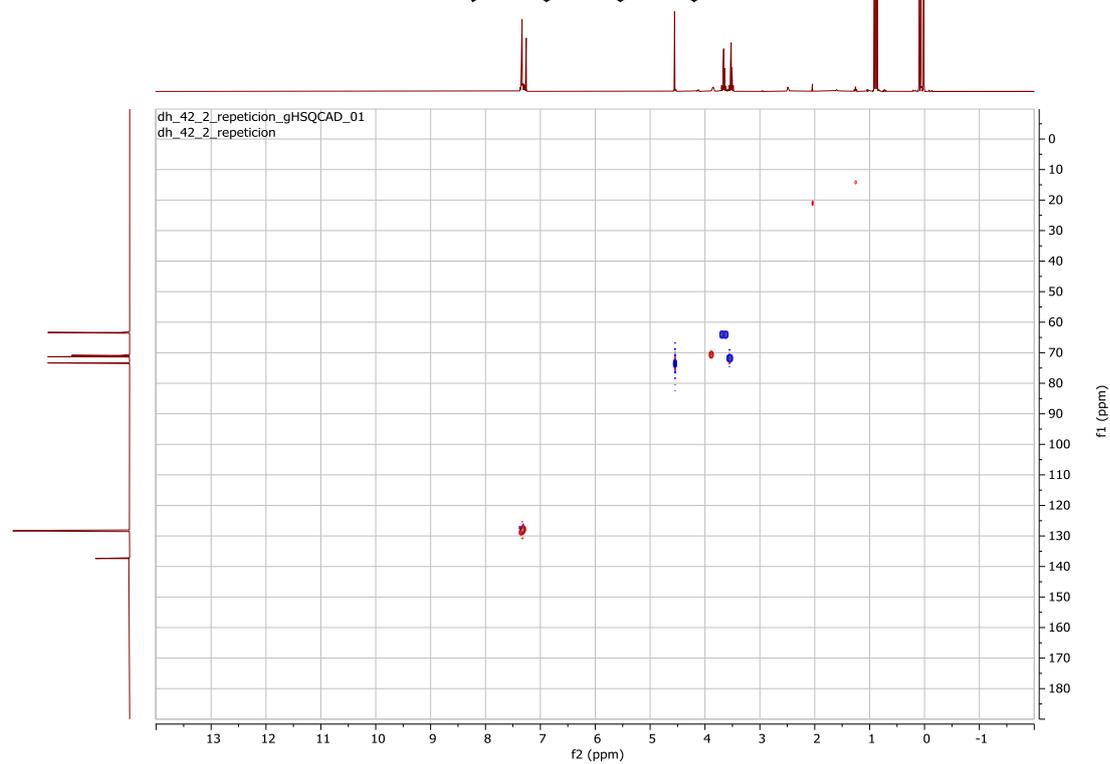
**Espectro nº38: <sup>13</sup>C RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



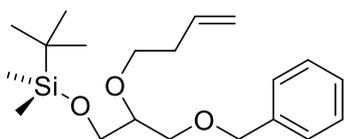
**Espectro nº39: HSQC**



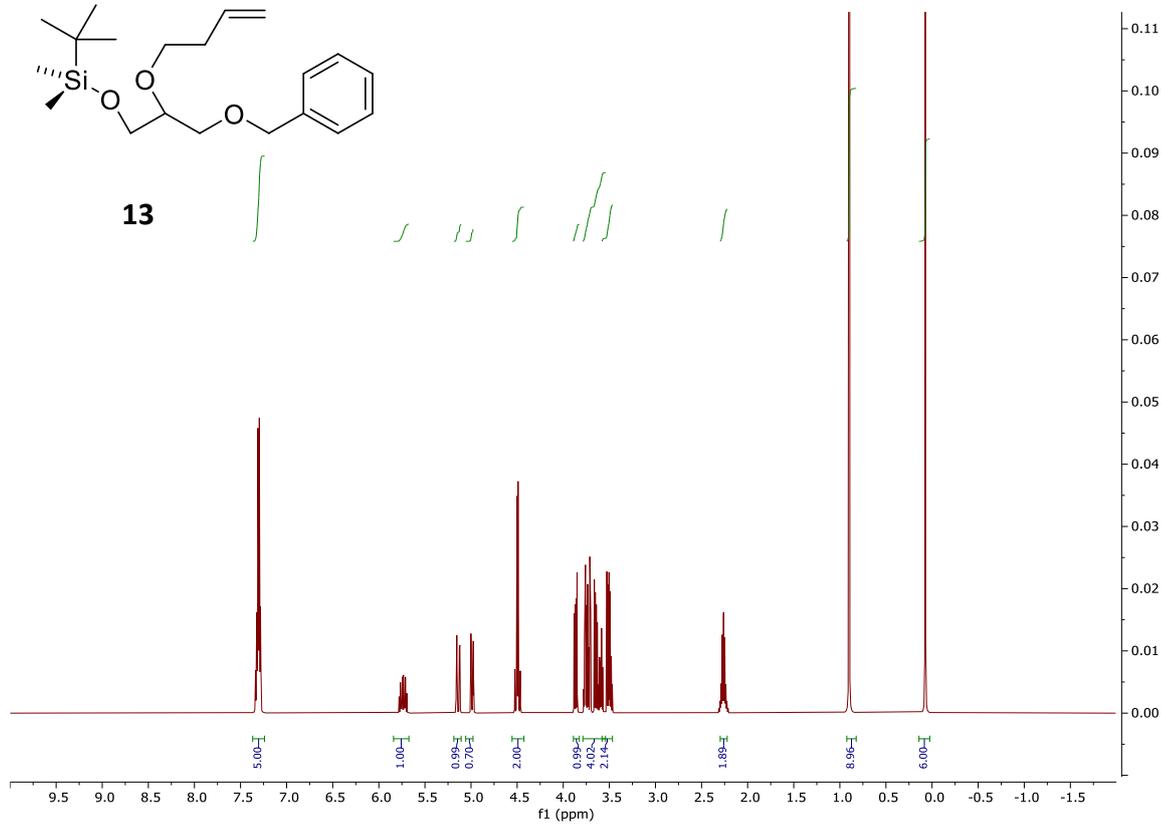
**11**



**Espectro nº40: <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

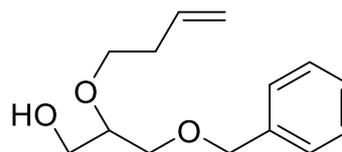


**13**

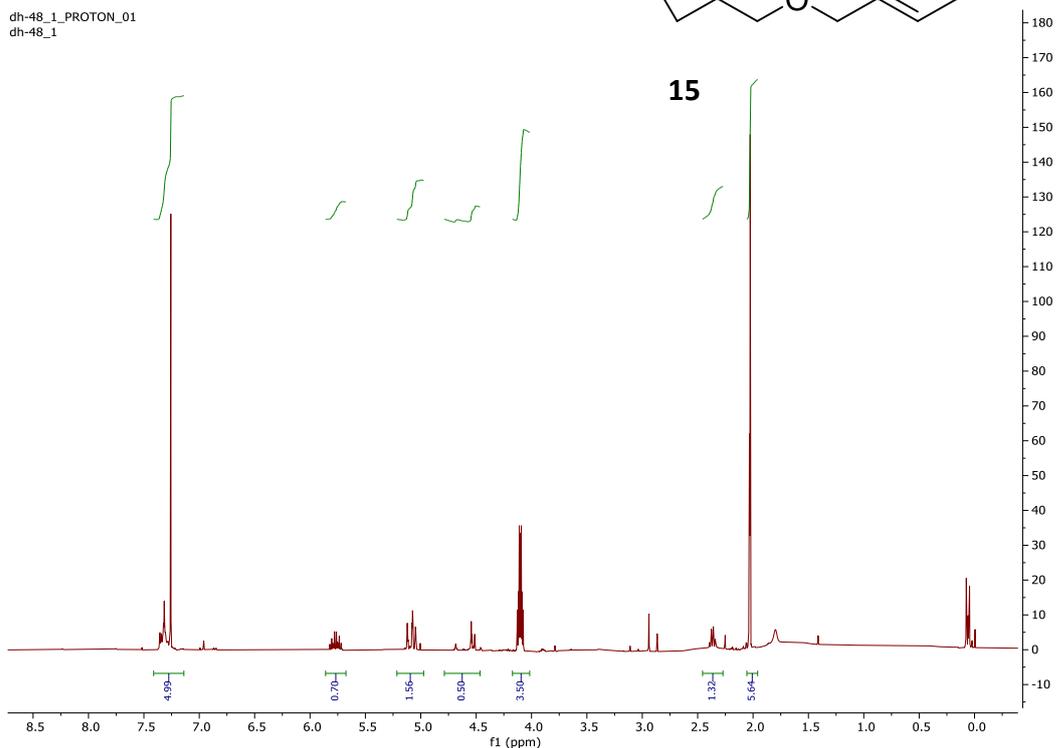




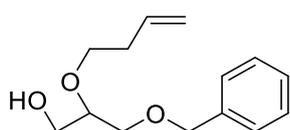
**Espectro nº43:  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



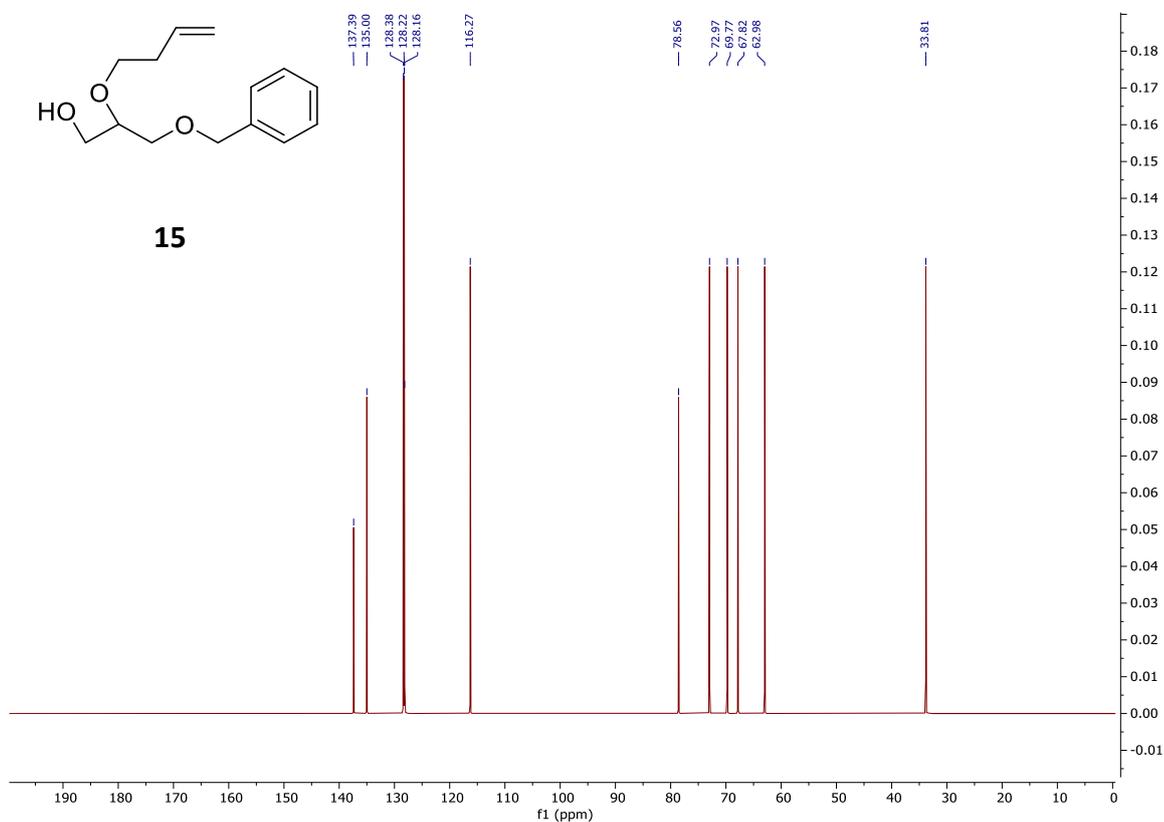
dh-48\_1\_PROTON\_01  
dh-48\_1



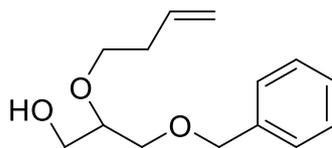
**Espectro nº44:  $^{13}\text{C}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



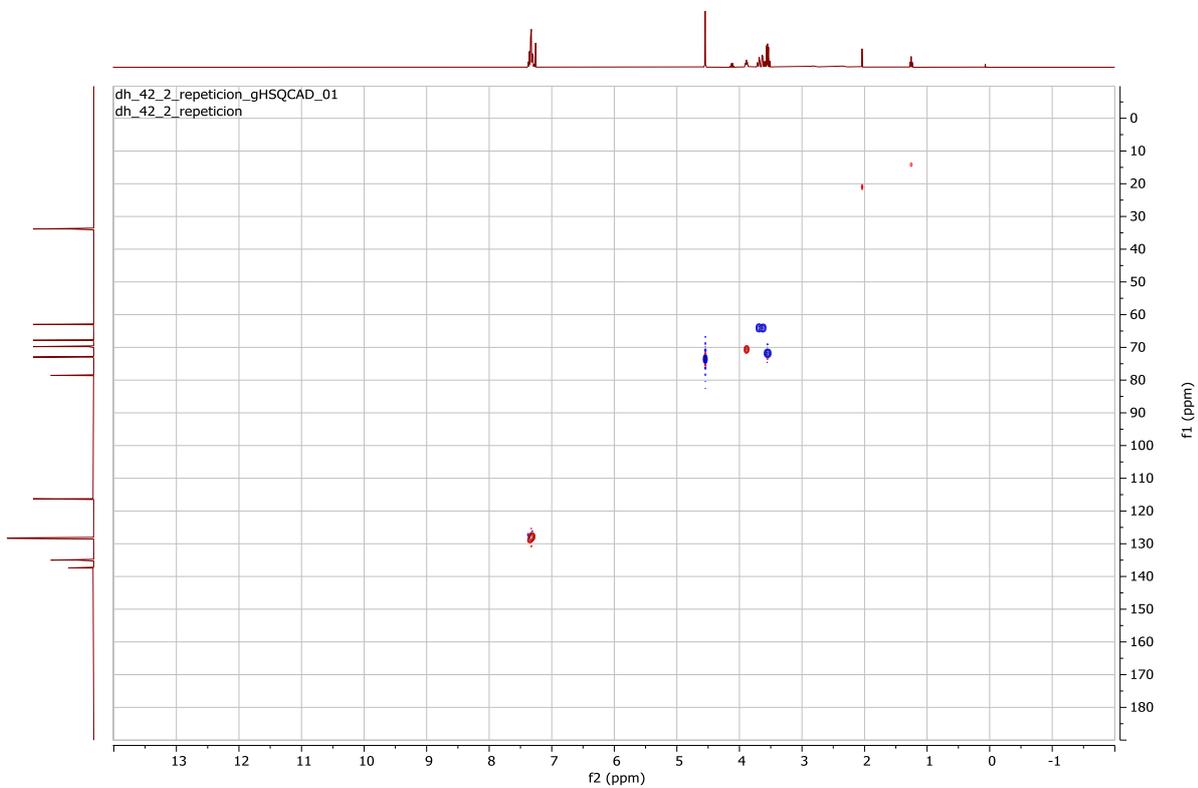
**15**



Espectro nº45: HSQC



15



## **Bibliografía y Referencias**

1. <https://www.ehu.eus/biomoleculas/lipidos/lipid34.htm>
2. Astudillo, A. M., Balboa, M. A., & Balsinde, J. (2019). Selectivity of phospholipid hydrolysis by phospholipase A2 enzymes in activated cells leading to polyunsaturated fatty acid mobilization. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1864(6), 772-783. doi: 10.1016/j.bbalip.2018.07.002
3. Valdés Rodríguez, Y. C., Bilbao Díaz, M., León Álvarez, J. L., & Merchán González, F. (2002). Origen e importancia de la fosfolipasa A2 de secreción. *Rev. Cubana Farm*, 36(2), 121-128.
4. Astudillo, A. M., Meana, C., Bermúdez, M. A., Pérez-Encabo, A., Balboa, M. A., & Balsinde, J. (2020). Release of Anti-Inflammatory Palmitoleic Acid and Its Positional Isomers by Mouse Peritoneal Macrophages. *Biomedicines*, 8(11), 480. doi: 10.1016/j.bbalip.2018.07.002
5. Yore, M. M., Syed, I., Moraes-Vieira, P. M., Zhang, T., Herman, M. A., Homan, E. A., Patel, R. T., Lee, J., Chen, S., Peroni, O. D., Dhaneshwar, A. S., Hammarstedt, A., Smith, U., McGraw, T. E., Saghatelian, A., & Kahn, B. B. (2014). Discovery of a Class of Endogenous Mammalian Lipids with Anti-Diabetic and Anti-inflammatory Effects. *Cell*, 159(2), 318- 332. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.035
6. Bermúdez Arias, M. Á. (2021). *Regulación de la respuesta inflamatoria de las células fagocíticas por lípidos: papel del ácido araquidónico y de los isómeros del ácido palmitoleico* [Universidad de Valladolid]. doi: 10.35376/10324/47553
7. Xu, Y., Tanaka, M., Arai, H., Aoki, J., & Prestwich, G. D. (2004). Alkyl lysophosphatidic acid and fluoromethylene phosphonate analogs as metabolically-stabilized agonists for LPA receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14(21), 5323-5328. doi: 10.1016/j.bmcl.2004.08.019
8. Dyer, B. S., Jones, J. D., Ainge, G. D., Denis, M., Larsen, D. S., & Painter, G. F. (2007). Synthesis and Structure of Phosphatidylinositol Dimannoside. *The Journal of Organic Chemistry*, 72(9), 3282-3288. doi: 10.1021/jo0625599
9. D'Arrigo, P., & Servi, S. (2010). Synthesis of Lysophospholipids. *Molecules*, 15(3), 1354- 1377. doi: 10.3390/molecules15031354
10. Criegee Glycol Oxidation. (2010). En *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. John Wiley & Sons, Inc. doi: 10.1002/9780470638859.conrr168
11. Lim, Z.-Y., Thuring, J. W., Holmes, A. B., Manifava, M., & Ktistakis, N. T. (2002). Synthesis and biological evaluation of a PtdIns(4,5)P2 and a phosphatidic acid affinity matrix Dedicated to the memory of the late Professor Roy Gigg. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1(8), 1067-1075. doi: 10.1039/b200585a
12. Baer, E; Kates, M. (1948). L-alfa-Glycerolphosphorylcholine. *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 1394-1399. Baer, E; Kates, M. (1948). L-alfa-Glycerolphosphorylcholine. *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 1394-1399.

13. Chada, J. S. (1970). Preparation of crystalline L- $\alpha$ -glycerophosphorylcholine-cadmium chloride adduct from commercial egg lecithin. *Chem. Phys. Lipids*, *4*, 104-108.
14. Ichihara, K.; Iwasaki, H.; Ueda, K.; Takisawa, R.; Naito, H.; Tomosugi, M. (2005). Synthesis of phosphatidylcholine: An improved method without using the cadmium chloride complex of sn-glycero-3-phosphocholine. *Chem. Phys. Lipids*, *137*, 94-99.
15. Fasoli, E.; Arnone, A.; Caligiuri, A.; D'Arrigo, P.; de Ferra, L.; Servi, S. (2006). Tin-mediated synthesis of lyso-phospholipids. *Org. Biomol. Chem.*, *4*, 2974-2978
16. Niezgoda, N., Mituła, P., Kempieńska, K., Wietrzyk, J., & Wawrzeńczyk, C. (2013). Synthesis of Phosphatidylcholine with Conjugated Linoleic Acid and Studies on Its Cytotoxic Activity. *Australian Journal of Chemistry*, *66*(3), 354-361. doi: 10.1071/CH12404
17. Gliszczyńska, A., Niezgoda, N., Gładkowski, W., Czarnecka, M., Świtalska, M., & Wietrzyk, J. (2016). Synthesis and Biological Evaluation of Novel Phosphatidylcholine Analogues Containing Monoterpene Acids as Potent Antiproliferative Agents. *PLOS ONE*, *11*(6), e0157278. doi: 10.1371/journal.pone.0157278
18. D'Arrigo, P., Fasoli, E., Pedrocchi-Fantoni, G., Rossi, C., Saraceno, C., Tessaro, D., & Servi, S. (2007). A practical selective synthesis of mixed short/long chains glycerophosphocholines. *Chemistry and Physics of Lipids*, *147*(2), 113-118. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2007.03.008
19. Shapiro, D., & Rabinsohn, Y. (1964). Synthesis of N-Monomethyl- and N,N- Dimethylcephalins. *Biochemistry*, *3*(4), 603-605. doi: 10.1021/bi00892a023
20. Pajouhesh, H., & Hancock, A. J. (1984). Synthesis of cyclopentano-N-methylphosphatidylethanolamines: aminolysis during the use of methylamine. *Journal of Lipid Research*, *25*(3), 310-312. doi: 10.1016/S0022-2275(20)37828-7
21. Baer, E., & Pavanaram, S. K. (1961). N,N-Dimethylcephalins. *Journal of Biological Chemistry*, *236*(9), 2410-2415. doi: 10.1016/S0021-9258(18)64012-8
22. Eibl, H., & Nicksch, A. (1978). The synthesis of phospholipids by direct amination. *Chemistry and Physics of Lipids*, *22*(1), 1-8. doi: 10.1016/0009-3084(78)90002-6
23. Marx, M. H., Piantadosi, C., Nosedà, A., Daniel, L. W., & Modest, E. J. (1988). Synthesis and evaluation of neoplastic cell growth inhibition of 1-N-alkylamide analogs of glycerol-3-phosphocholine. *Journal of Medicinal Chemistry*, *31*(4), 858-863. doi: 10.1021/jm00399a029
24. Kim, U. T., & Hajdu, J. (1993). Synthesis of phospholipid headgroups via nucleophilic ring opening of 1,3,2-dioxaphospholanes. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, *1*, 70. doi: 10.1039/c39930000070
25. Baughman, T. W., Sworen, J. C., & Wagener, K. B. (2004). The facile preparation of alkenyl metathesis synthons. *Tetrahedron*, *60*(48), 10943-10948. doi: 10.1016/j.tet.2004.09.021