



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**Síntesis de intermedios en la preparación de derivados de Ácido
araquidónico.**

Autor: Ariadna M^a Pena Pérez

Tutor/es: Alfonso Pérez Encabo

Índice

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	5
INTRODUCCIÓN	7
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	11
FORMACIÓN DE LA AMIDA DE WEINREB	11
Síntesis de sililalcoholes	12
Síntesis de ácido araquidónico	14
Síntesis de Análogos de ácido araquidónico	15
Síntesis de prostaglandinas (vía de la ciclooxigenasa)	18
Síntesis de leucotrienos (Vía de las lipooxigenasas)	21
OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	25
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	31
MATERIALES Y MÉTODOS	33
PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES Y CARACTERIZACIÓN	35
1) Síntesis de Ácido -5-(terc-butoxi)-5-oxopentanoico (4)	35
2) Síntesis de terc-butil 5-(metoxi(metil)amino)-5-oxopentanoato (5)	36
3) Síntesis de 4-(trimetilsilil)-but-3-yn-1-ol	36
4) Síntesis de 4-bromo-1-butin-1-il-trimetilsilano (7)	37
5) Síntesis de terc-butil-5-oxo-pentanoato (2)	38
6) Síntesis de 6-(4-(trimetilsilil) but-3-yn-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-ona (11)	38
7) Síntesis de 6-(but-3-in-1-il) tetrahydro-2H-piran-2-ona (12)	39
8) Síntesis de terc-butil 5-oxo-8-enoato (8)	40
BIBLIOGRAFÍA	41
ANEXOS	43

Espectros: ^1H RMN, ^{13}C RMN, HSQC.....	43
ANEXO II	65
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	65
ÍNDICE DE FIGURAS	66

RESUMEN

El ácido araquidónico (AA) es un ácido graso esencial poliinsaturado de 20 carbonos, precursor de diferentes moléculas indispensables para el metabolismo humano, concretamente de los llamados eicosanoides (prostanoides constituidos por tromboxanos y prostaglandinas y leucotrienos). Frente a situaciones patológicas, estos compuestos incrementan su producción relacionándose de forma directa con procesos inflamatorios, de forma que, su acción a nivel celular está mediada por la participación de radicales libres de oxígeno tanto en la liberación del ácido araquidónico como en la producción de especies reactivas durante su metabolismo.¹

Se propone la síntesis de un compuesto acetilénico derivado de ácido araquidónico, obtenido a partir de 5-oxopentanoato de tercbutilo y un magnesiano, que se obtiene a partir del alcohol homopropargílico previamente protegido.

¹ Companioni Gásquez, M. (1995). Acido araquidónico y radicales libres: su relación con el proceso inflamatorio. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 14(1).

ABSTRACT

Arachidonic acid (AA) is a polyunsaturated essential fatty acid made of 20 carbons. It is the precursor of molecules that are crucial for human metabolism, particularly of the eicosanoids (prostanoids made of thromboxanes, prostaglandins and leukotrienes).

In pathological situations, these compounds increase their production, being directly related to inflammatory processes. At the cellular level, their action is mediated by the participation of free oxygen radicals, both in the release of arachidonic acid and in the production of species reactive during their metabolism.

The synthesis of an acetylenic compound derived from arachidonic acid obtained from tert-butyl 5-oxopentanoate and a magnesium, from previously protected homopropargylic alcohol is proposed.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AA	Ácido Araquidónico
CDI	1,1-carbonildiimidazol
COX	Ciclooxigenasa
DCM	Diclorometano
M	Molar
mmol	milimoles
PG	prostaglandina
THF	tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMSCI	Clorotrimetilsilano

INTRODUCCIÓN

Los lípidos son moléculas hidrófobas que se originan mediante condensaciones de unidades de isopreno o de tioésteres. Las funciones de estos compuestos son, entre otras, aportar energía, estructurar la membrana celular, proteger órganos etc, en definitiva, son indispensables para la vida.²

El ácido araquidónico (AA) o ácido 5,8,11,14-eicosatetranoico es un ácido graso esencial poliinsaturado de 20 carbonos (20:4) de la serie omega-6 (n-6) que consta de cuatro dobles enlaces cis en las posiciones 5,8,11 y 14 (figura 1). La presencia de estos dobles enlaces ofrece a la molécula varios sitios potenciales de oxidación enzimática que, junto con el posterior reordenamiento, permite la formación de diferentes lípidos con distintas actividades biológicas, en definitiva, el AA es precursor de diversas moléculas, entre ellas los eicosanoides, volviéndolo crucial en las células de inmunidad innata.

La síntesis de AA a partir de ácido linoleico ocurre fundamentalmente en el hígado, donde se libera al torrente sanguíneo desde donde se distribuye a otros tejidos. La otra fuente de AA es su asimilación directa a través de la dieta, principalmente carne y huevos. En los seres humanos, la mayor parte de AA proviene de la síntesis a partir de ácido linoleico ingerido.³

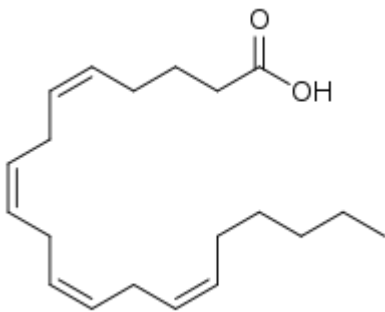


Figura 1. Molécula de ácido araquidónico

² Gil-de-Gómez, L. (2013). *Estudio lipídico de la movilización de ácido araquidónico asociada a la respuesta inmune innata.*

³ del Valle, A. M. A. (2011). *Mecanismos de control de los niveles de ácido araquidónico en monocitos y macrófagos.* Universidad de Valladolid.

Aunque el AA y sus derivados se consideren protectores en caso de enfermedad, cuando se producen en exceso pueden ser tóxicos o provoca disfunciones metabólicas. Es debido a esta gran actividad biológica, por lo que es necesario un control exhaustivo de los niveles de AA como ácido graso libre. Con este fin, la movilización desde los glicerofosfolípidos regula la disponibilidad de AA libre, lo cual representa un paso limitante en la generación de eicosanoides.

Las dos principales rutas oxidativas enzimáticas del AA son:

- Vía de la lipoxigenasa (LOX): cuyos productos principales son los leucotrienos y las lipoxinas
- Vía de la cicloxigenasa (COX) cuyos productos principales son las prostaglandinas y los tromboxanos.

Estas dos enzimas no actúan sobre el AA esterificado, por lo que primero debe ser liberado en forma de ácido graso libre.

Los prostanoides, que incluyen prostaglandinas y tromboxanos, son mediadores lipídicos involucrados en diferentes procesos fisiológicos y patológicos. Estos son sintetizados a partir de los glicerofosfolípidos a través de la cascada metabólica del AA. Este es generado a partir de fosfolípidos de membrana tras una reacción de hidrólisis en la posición sn-2 catalizada por la fosfolipasa. Este AA es convertido en PGH₂ por las cicloxigenasas, glicoproteínas con un grupo hemo que catalizan una reacción cicloxigenasa que genera un intermedio, seguida de una reacción peroxidasa. PGH₂ es el sustrato de diferentes PG sintasas, que, mediante una reacción de isomerización generan las diferentes prostaglandinas y tromboxanos.

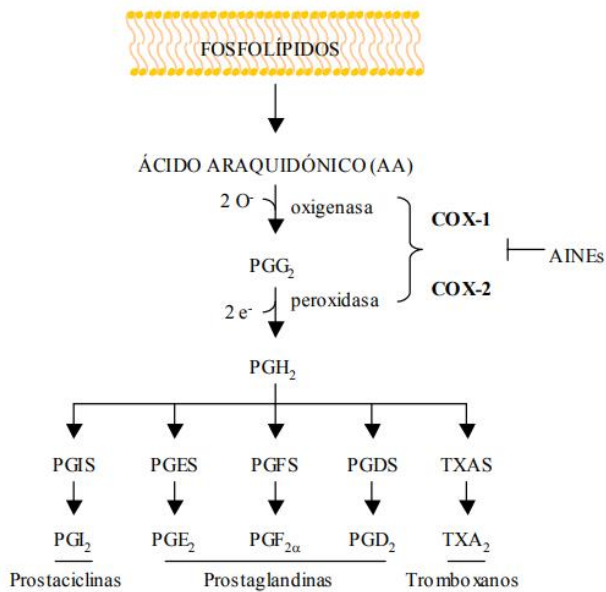


figura 2. Metabolismo del ácido araquidónico (AA)

Hasta el momento, se han descrito dos isoformas de COX, denominadas COX-1 y COX-2, que son las dianas de los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) que se encargan de inhibir la producción de prostanoideos. La COX-1 es una enzima constitutiva que produce prostaglandinas esenciales para el mantenimiento de funciones fisiológicas, mientras que la COX-2 ve su expresión incrementada en diferentes procesos como la inflamación o la arterioesclerosis entre otros.⁴

Los estudios tanto *in vitro* como *in vivo* necesitan disponer de productos principalmente oxidados de ácido araquidónico, por lo que, de forma paralela, se hace necesario desarrollar métodos de síntesis que permitan disponer de estos productos. En esta línea de trabajo se encuentra este TFG.

⁴ TXAS, & PGDS, P. P. P. (2007). *METABOLISMO DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO*. 7.

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

A lo largo de los años ha incrementado tanto el interés como la investigación científica en averiguar el rol que ejercen los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. Todos los ácidos grasos tienen funciones importantes, pero los ácidos grasos esenciales son aquellos ácidos grasos poliinsaturados que, si bien siendo necesarios para la salud, el cuerpo humano no puede sintetizarlos.

El ácido araquidónico, precursor en la síntesis de eicosanoides y constituyente de los fosfolípidos de membrana involucrados en la transducción de señales, es la principal razón por la cual los ácidos grasos poliinsaturados de tipo n-6 son esenciales. El metabolismo de estos ácidos grasos está orientado principalmente a la producción de ácido araquidónico.⁵

La síntesis de ácidos grasos derivados del ácido araquidónico ha sido abordada empleando diferentes estrategias:

FORMACIÓN DE LA AMIDA DE WEINREB

El uso de N-metoxi-N-metilamidas como equivalentes sintéticos del grupo carbonilo, fue publicado por primera vez por Nahm y Weinreb, y desde entonces este grupo funcional se ha hecho muy popular en síntesis orgánica. Normalmente, estos derivados, se sintetizan por tratamiento de N, O-dimetilhidroxilamina o N, N-dimetilhidroxilamina con un grupo carboxílico activado.⁶

El uso principal de estos compuestos deriva de su reactividad hacia nucleófilos. Son especialmente útiles en la adición a reactivos de Grignard o de alquil-litio para producir cetonas, además de la reducción selectiva al aldehído.

Debido a la capacidad de quelatación se obtiene un intermedio estable que no forma el aldehído hasta que no se produce el tratamiento acuoso. Esto evita la reducción del grupo funcional, cosa que comúnmente ocurre en las reducciones de otros grupos carbonílicos en presencia de agentes reductores fuertes como el LiAlH_4 , por ejemplo⁷.

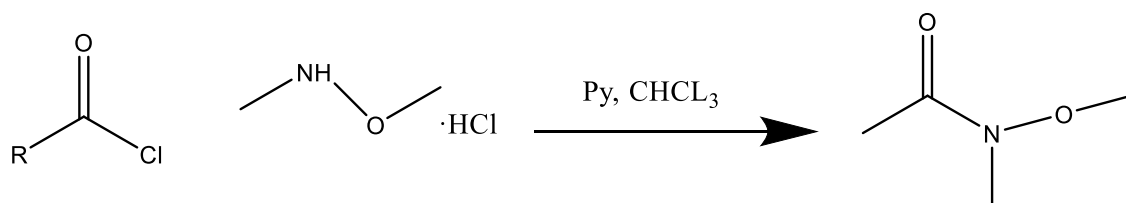
⁵ Spector, A. A. (1999). Essentiality of fatty acids. *Lipids*, 34(1), S1–S3. <https://doi.org/10.1007/BF02562220>

⁶ Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815–3818

⁷ J. S. Panek, in *Comprehensive Organic Synthesis* (Ed.: Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, 579

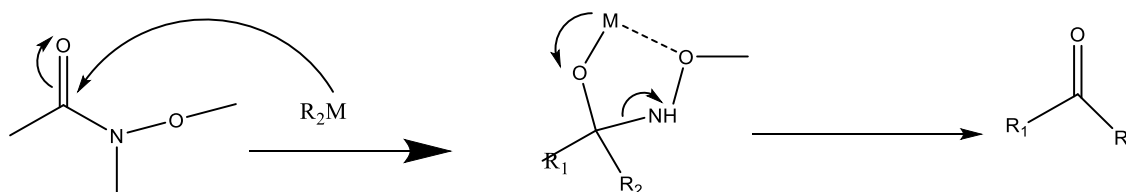
En definitiva, muchas de las ventajas de la formación de amidas de Weinreb se atribuyen al intermedio metal-quelato que se forma por adición de nucleófilos a N-metoxi-N-metilamidas. (Esquema 1)

Las amidas de Weinreb, son utilizadas en la preparación de cetonas, aldehídos, acetilenos, productos naturales o en reacciones como la de Wittig o la reducción de Birch.



Esquema 1. Síntesis original propuesta por Weinreb y Nahm

En cuanto al mecanismo original propuesto, este consistía en dos sustituciones nucleófilas, en la primera, la conversión del cloruro de ácido con N, O-dimetilhidroxilamina para formar la amida de Weinreb-Nahm y el tratamiento posterior de esta con un reactivo de Grignard para formar la cetona.

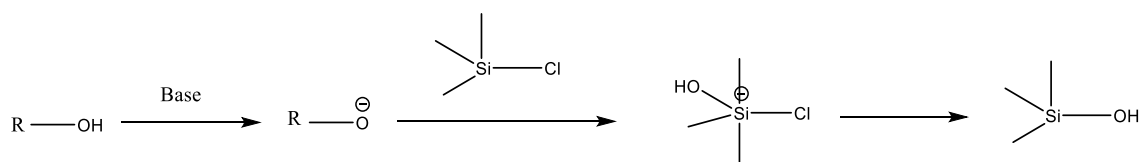


Esquema 2. Mecanismo de reacción que explica la selectividad de la amida

Síntesis de sililalcoholes

Los organosilanos son compuestos de elevado interés debido a las propiedades que lo caracterizan y que determinan su reactividad característica. Estas propiedades se deben a la intervención de los orbitales asociados, entre los que destacan la estabilización de carbaniones en α , que se debe a una interacción estabilizante entre el orbital p lleno del átomo contiguo al silicio y el orbital σ antienlazante del enlace carbono-silicio, cosa que también ocurre cuando la especie en a al silicio es un carbanión.

La aplicación más importante de los compuestos de silicio en síntesis orgánica es su uso como grupos protectores de grupos hidroxilo y amino. La forma más habitual de proteger alcoholes y aminas es haciéndolos reaccionar con un clorotrialkilsilano en presencia de una base que facilite el ataque nucleófilo sobre el silicio (Esquema 3)



Esquema 3. Síntesis más habitual de protección de alcoholes

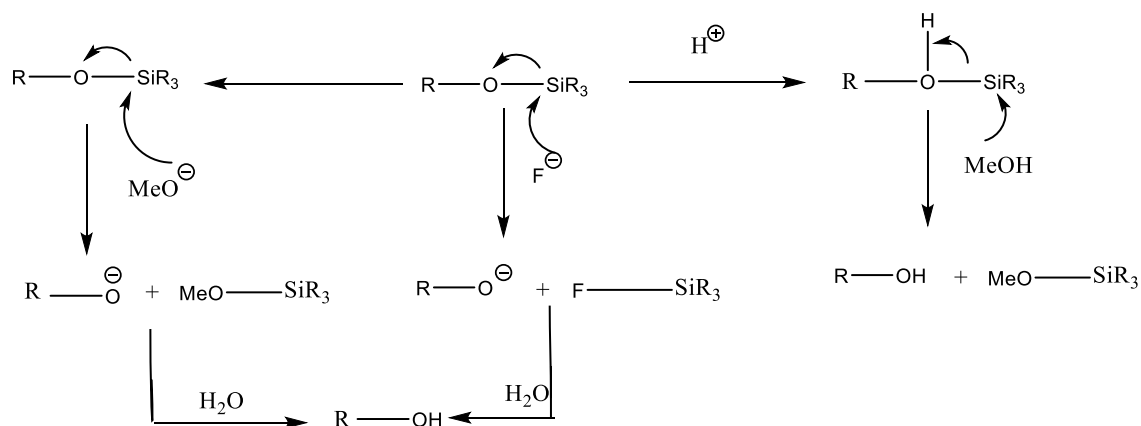
La reacción de α -silylcarbaniones con compuestos carbonílicos permite obtener alquénil alcoholes de forma efectiva.⁸

Existen otras alternativas el empleo de cloruros de trialquilsilano para llevar a cabo la reacción de protección. Una de ellas, el trialquilsililtriflato y la otra, más utilizada trialquilsilimidazol. Estas se usan cuando la molécula no es lo suficientemente reactiva para realizar la protección.

Si bien el grupo trimetilsilano es la opción más utilizada, se desprotege fácilmente en el medio de reacción. El resto de los grupos protectores basados en silicio son más robustos, pero requieren condiciones más enérgicas.

La desprotección puede llevarse a cabo en metanol en medio ácido o con metóxido sódico, sin embargo, el método más general es empleando iones fluoruro, debido a la fortaleza de los enlaces Si-F. Como fuente de fluoruros se suelen utilizar sales de amonio (fluoruros de tetraalquilamonio, R_4NF) y fluoruro de cesio (FCs)

⁸ Baran, Phil S.; Maimone, Thomas J.; Richter, Jeremy M. (2007-03). «Total synthesis of marine natural products without using protecting groups». *Nature* (en inglés) **446** (7134): 404-408. ISSN 1476-4687. doi:10.1038/nature05569



Esquema 4. Mecanismo de desprotección de alcoholes

El uso de grupos protectores si bien útil, ha sido ampliamente criticado, puesto que su uso añade dos pasos a la síntesis (protección y desprotección) lo cual puede reducir el rendimiento de la reacción.⁹

Síntesis de ácido araquidónico

El ácido araquidónico se forma mediante la síntesis a partir del ácido linoleico de la dieta (ácido graso omega-6). El cuerpo humano convierte muy poco ácido linoleico en araquidónico, incluso cuando el linoleico es abundante en la dieta. Se cree que la ingesta de ácido araquidónico tanto de alimentos como de suplementos tiene un gran impacto en el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.

⁹ William L. Smith, Y. U.-J. (2012). Enzymes of the Cyclooxygenase Pathways of Prostanoid. Chemistry Review , 111(10): 5821–5865.

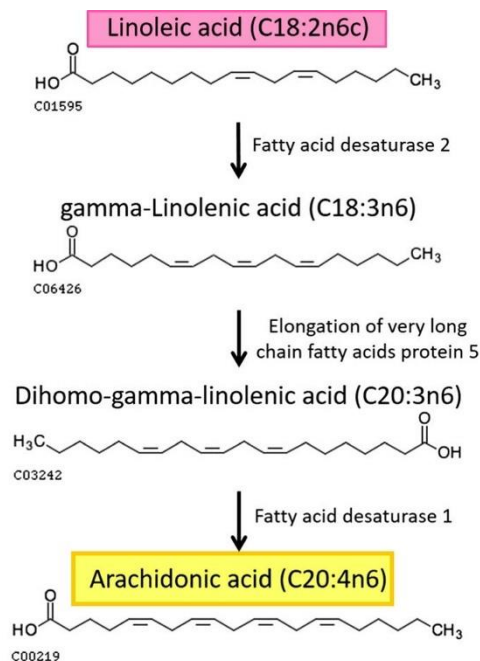


Figura 3. Formación de ácido araquidónico a partir del metabolismo del linoleico

En el cuerpo, el ácido linoleico está sujeto a una serie de enzimas de saturación (ácido graso delta-6 desaturasa y ácido graso delta-5 desaturasa), este se convierte en el citosol de las células en ácido araquidónico y otros ácidos grasos mediante elongación de la cadena y desaturación. Si bien esta conversión no es abundante, puesto que el linoleico es fácilmente oxidado por la delta-6 desaturasa. Para que se produzca el ácido araquidónico, el linoleico es oxidado por la delta-5 desaturasa con bastante rapidez, sin embargo, no es igual de rápida la formación de AA, puesto que dicha enzima prefiere formar ácidos grasos omega 3 a omega 6.¹⁰

Síntesis de Análogos de ácido araquidónico

Existen multitud de compuestos derivados del ácido araquidónico, un ejemplo interesante es el de algunos endocannabinoides, derivados del N-araquidonoil etanolamina, también llamado anandamida, uno de los primeros endocannabinoides que se sintetizó, y una fuente endógena de ácido araquidónico. Por ejemplo, se muestra a continuación, la síntesis de (13S) anandamidas metil sustituidas.

¹⁰ Wiktorowska-Owczarek A, Berezińska M, Nowak JZ. PUFAs: Estructuras, Metabolismo y Funciones. *Avanzado Clin Exp Med*. 2015 noviembre-diciembre;24(6):931-41. doi: 10.17219/acem/31243

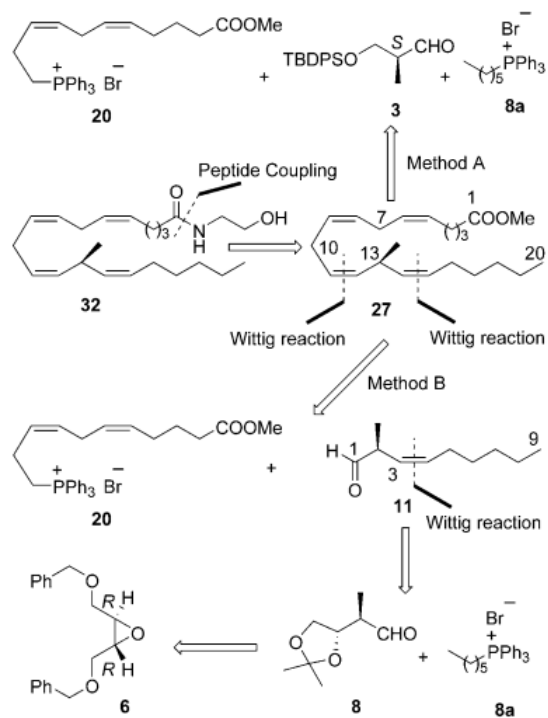


Figura 4. Análisis retrosintético de (13S) metil-anandamida

Se observa que se siguen dos estrategias diferentes, en la primera de ellas (método A) se obtiene el producto final en pocos pasos, mientras que el segundo de ellos (método B) facilita la introducción enantioselectiva de diferentes sustituyentes en el carbono 13.

Para preparar el alquencil fosfonio, se parte de 3-butyn-1-ol como se observa en el siguiente esquema de retrosíntesis (figura 5)

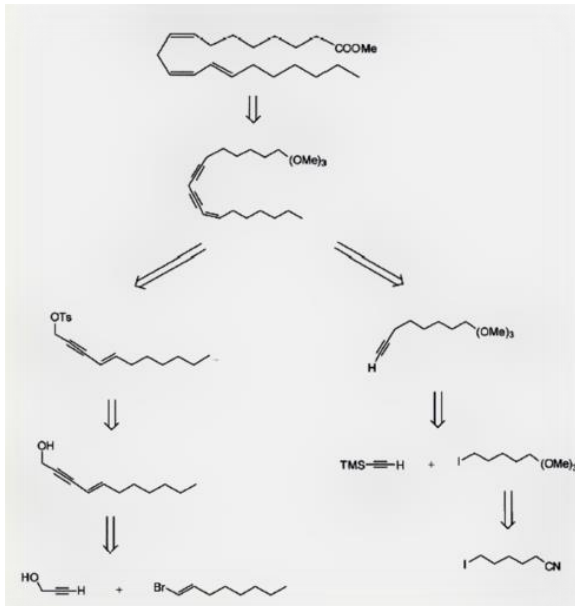
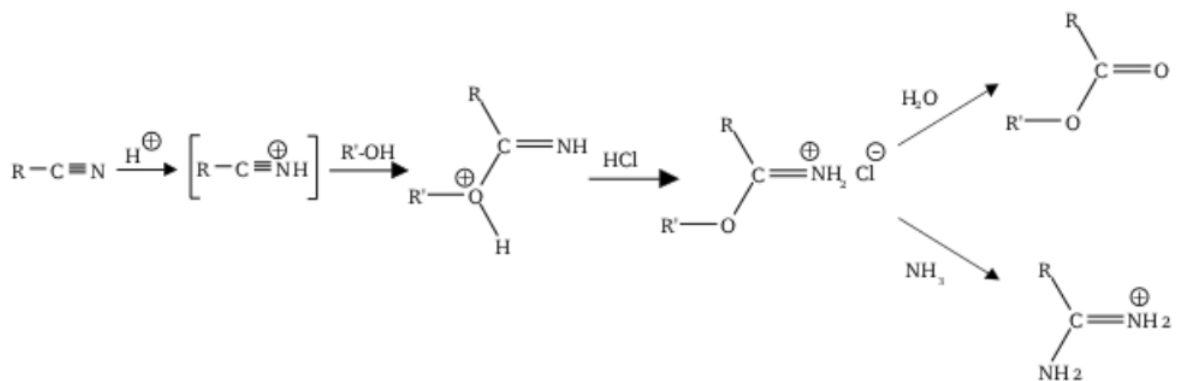


Figura 5. Esquema de retrosíntesis derivado AA

Lo primero que ocurre es la adición del alcohol propargílico y el bromuro de vinilo, seguido de la formación del tosilato. Por otro lado, se prepara un orto ester (estable en condiciones básicas) por reacción con un nitrilo con HCl en metanol mediante la Reacción de Pinner (Esquema 5), que consiste en la reacción de un nitrilo y un ácido. El producto formado es una sal, que puede reaccionar con un exceso de alcohol para formar el orto ester.

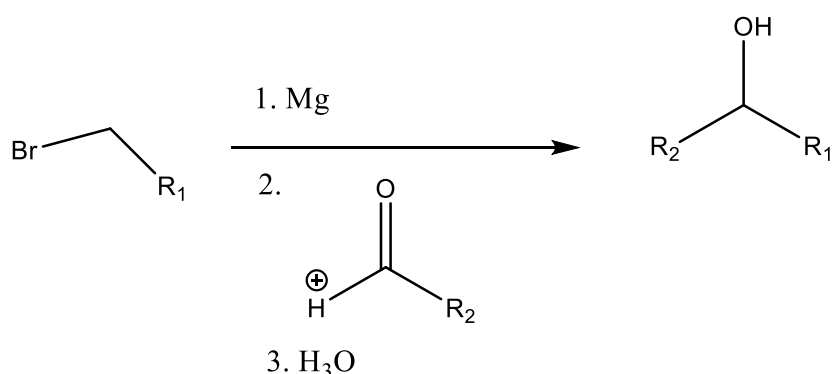


Esquema 5. Reacción de Pinner

El alquino terminal se forma mediante un mecanismo SN2 de un acetileno protegido con el orto ester formado. La enadiina se forma por acoplamiento del anión acetilénico y el tosilato

en una reacción tipo SN2. Finalmente, mediante una reducción de Lindlar los triples enlaces se convierten en dobles de forma quimioselectiva.¹¹

Otra fuente importante de derivados de AA es como parte de un glicerofosfolípido, principales componentes de las membranas celulares, que, en células inflamatorias tienen esterificado un derivado de AA en posición sn-2. Un ejemplo es el ácido 5-ol-8,11,14-icosatrienoico, cuya síntesis consiste en una reacción de adición nucleófila entre un organomagnesiano, (preparado por reacción del haluro correspondiente, generalmente un bromuro) y un aldehído (Esquema 6)¹²



Esquema 6. Formación de un derivado de AA

Síntesis de prostaglandinas (vía de la ciclooxigenasa)

Como se ha comentado anteriormente, el ácido araquidónico es el principal precursor de prostaglandinas en humanos. La primera etapa de la síntesis de prostaglandinas consiste en la ciclación oxidativa del ácido araquidónico libre, mediante la prostaglandina endoperóxido sintasa (PGH sintasa). Esta enzima es una proteína unida a la membrana del retículo endoplasmático que posee dos actividades catalíticas, la ácido graso ciclooxigenasa (COX) que requiere dos moléculas de O_2 y la peroxidasa que depende del catión reducido. La PGH2 es convertida en prostaglandinas y tromboxanos mediante sintasas de células específicas (figura 6).

¹¹ Papahatjis, D. P., Nahmias, V. R., Nikas, S. P., Schimpfen, M., & Makriyannis, A. (2010). Design and Synthesis of (13S)-Methyl-Substituted Arachidonic Acid Analogues: Templates for Novel Endocannabinoids. *Chemistry–A European Journal*, 16(13), 4091–4099.

¹² James Ashenurst. Reactions of Grignard Reagents. *Organic Chemistry* 2020.

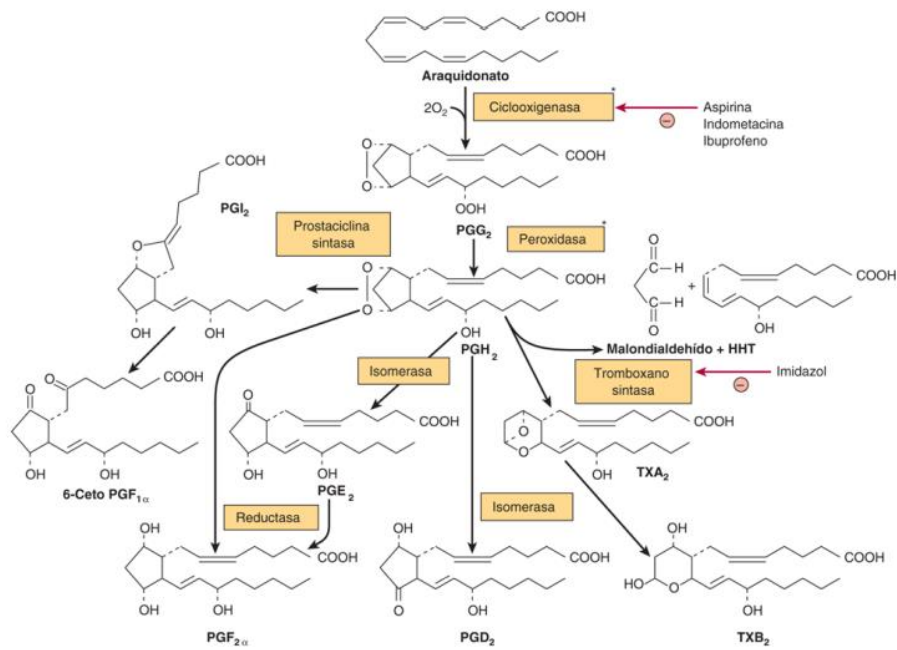


Figura 6. Síntesis de prostaglandinas y tromboxanos

Un ejemplo, es la obtención de prostaglandina $PGF_{2\alpha}$, que se obtiene mediante la síntesis de Corey

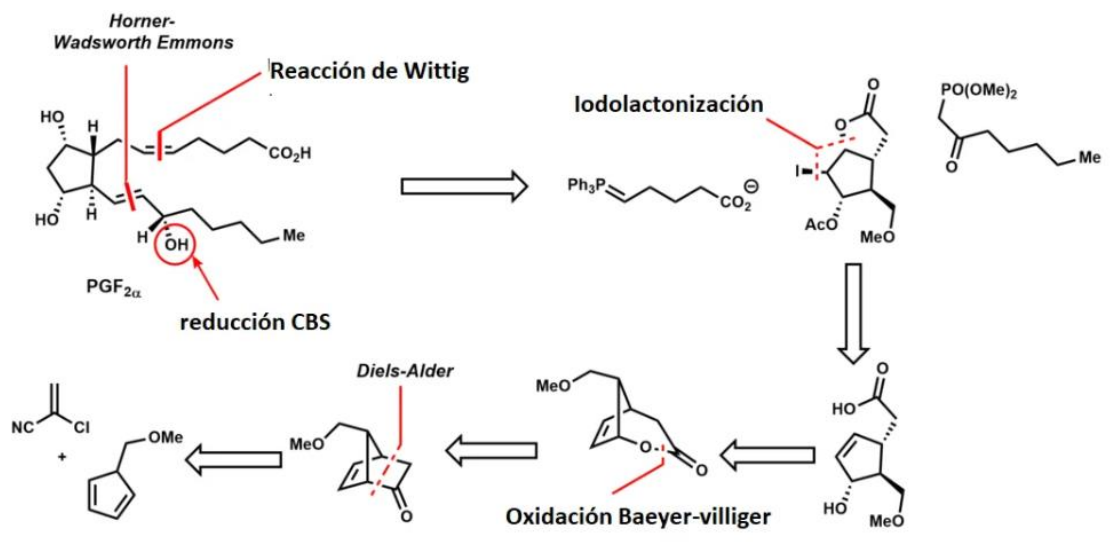
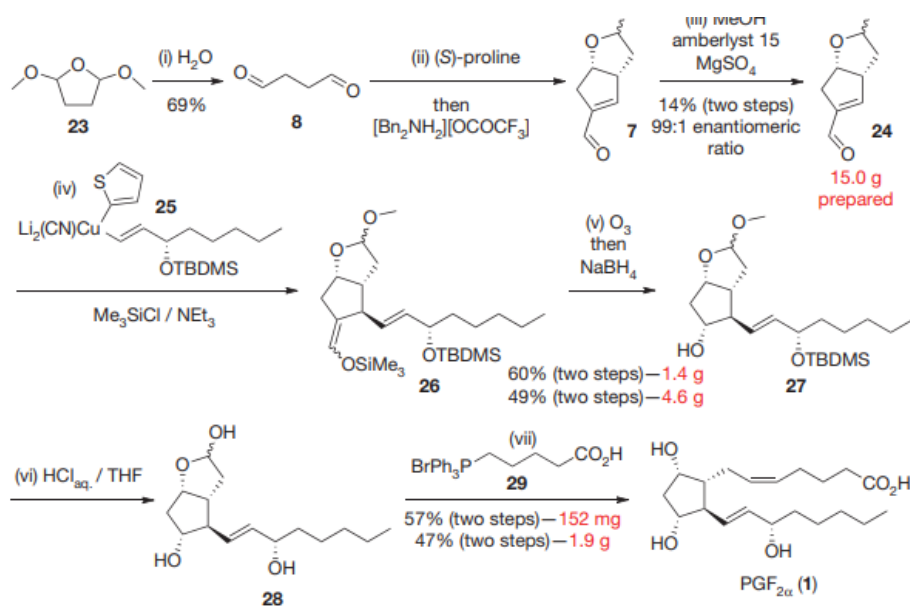


Figura 7. Análisis retrosintético de Corey para la prostaglandina PFG2 α .

Como se observa en la figura 7, se comienza desconectando ambas cadenas de carbono con una reacción de Wittig seguida de una modificación de la reacción de Horner-Wadsworth Emmons, produciéndose las olefinas cis y trans respectivamente. Inicialmente se utilizó borohidruro de zinc para reducir el carbonilo. Se obtiene un intermedio en una mezcla 9:1 del diastereoisómero deseado. La yodolactonización permite obtener un alcohol alílico que conduce a un intermedio clave de Baeyer-Villiger, dicho intermedio conduce a una conversión directa al objetivo estructural de Diels-Alder. Más tarde Corey desarrolló una reacción asimétrica de Diels-Alder empleando oxoazoborolidina quiral, simplificando la ruta sintética.

Hoy en día existen rutas más sencillas y rápidas (la ruta inicial propuesta por Corey consta de 17 pasos), como por ejemplo la que se muestra a continuación que consta de 7 pasos a partir de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano.



Esquema 7. Síntesis alternativa más corta de la PFF2 α

El paso clave de esta síntesis es la dimerización del aldol, que por reacción con el succinaldehído genera el aldol 7.¹³

Síntesis de leucotrienos (Vía de las lipooxigenasas)

Las lipooxigenasas catalizan la oxigenación de ácidos poliédricos, hasta originar los hidroxiperóxidos lípidos. El AA, que contiene varios dobles enlaces en su configuración es su sustrato, y, al metabolizarse, origina diversos productos con el grupo hidroxi-peroxi en distintas posiciones. Los metabolitos provenientes del AA reciben el nombre de ácidos de hidroxiperoxieicosatetraenoicos (HPETE). La 5-lipooxigenasa es una de las más importantes, puesto que a partir de ella se sintetizan los leucotrienos (figura 8).

¹³ Coulthard, G., Erb, W., & Aggarwal, V. K. (2012). Stereocontrolled organocatalytic synthesis of prostaglandin PGF₂ α in seven steps. *Nature*, 489(7415), 278–281. <https://doi.org/10.1038/nature11411>

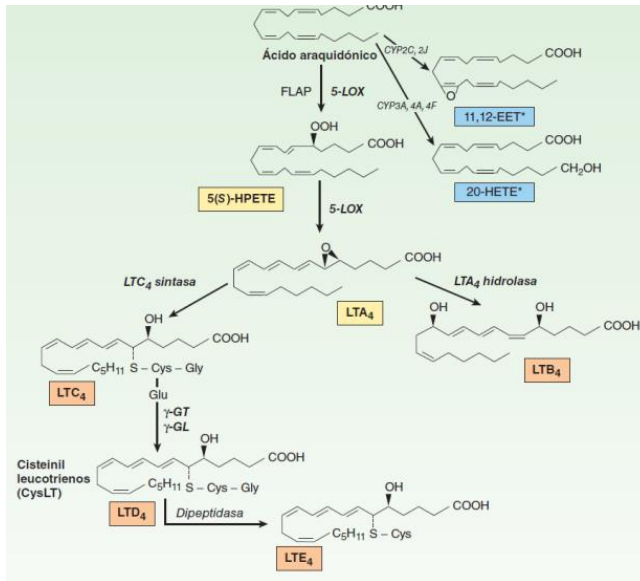


figura 8. Síntesis de leucotrienos

Un ejemplo, es la síntesis del leucotrieno LTB₄

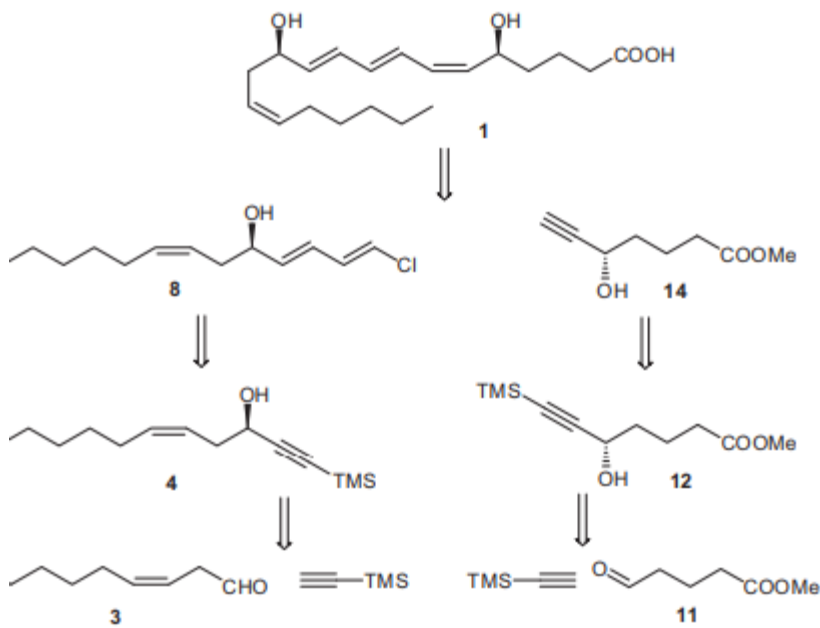


Figura 9. Análisis retrosintético del Leucotrieno B₄

Como se observa en el análisis retrosintético superior, el leucotrieno B₄ puede obtenerse por la unión de los sintones 8 y 14. Una vez obtenidos, se unen en presencia de Pd (PPh₃)₄ y CuI. El siguiente paso, consiste en la reducción del triple enlace utilizando Zn metálico activado

con AgNO_3 y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, para obtener la olefina cis. El producto final se obtiene mediante la saponificación final con LiOH .¹⁴

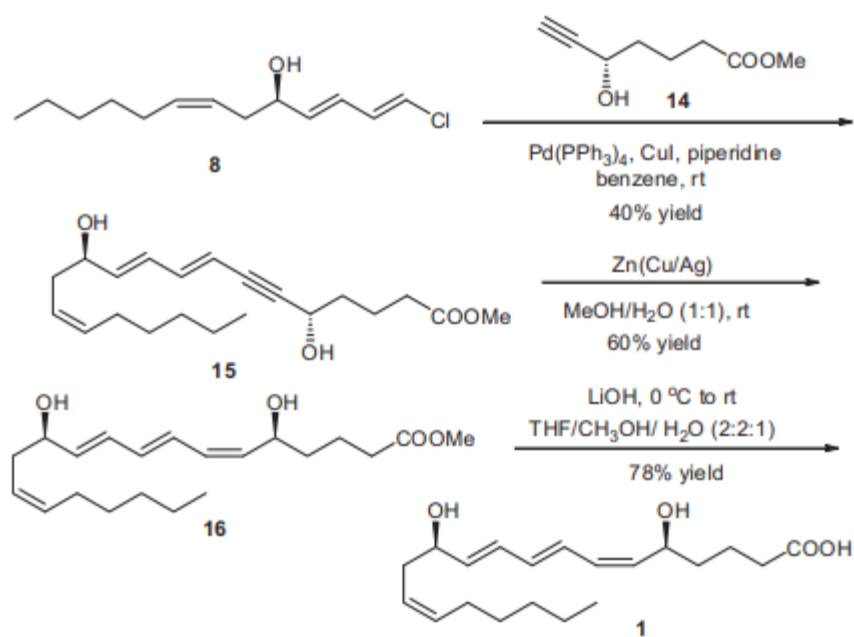
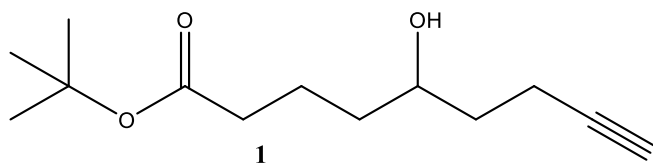


Figura 10. Síntesis leucotrieno B4

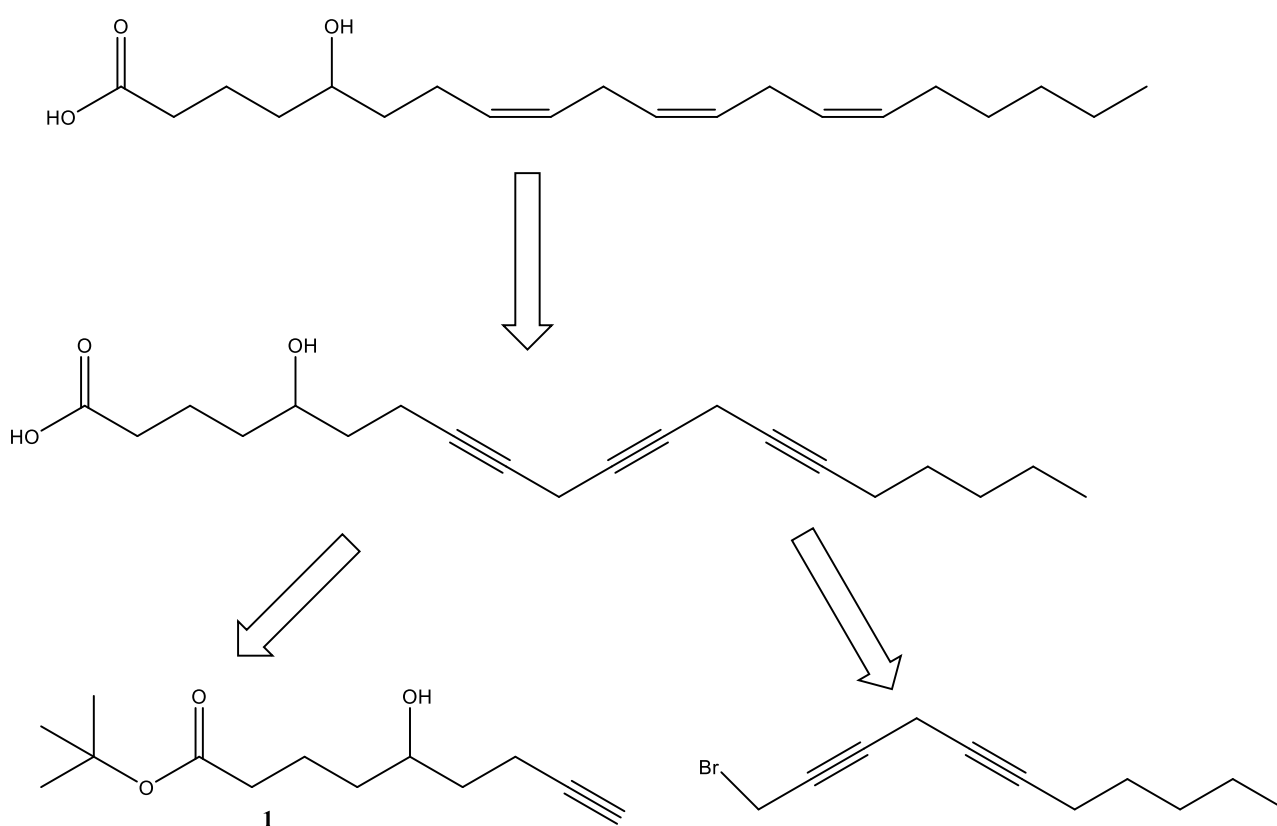
¹⁴ Pengfei Yang, Jiangchun Zhong, Kaijie Ji, Jingwei Yin, Shuoning Li, Siyuan Wei, Yun Zhou, Lifeng Wang, Min Wang, Q. B. (2017). *Catalytic asymmetric synthesis of Leucotriene B4*. 28(11), 1596–1601. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.09.013>.

OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

El objetivo de este trabajo es desarrollar un método de síntesis que permita obtener con buen rendimiento el compuesto **1**

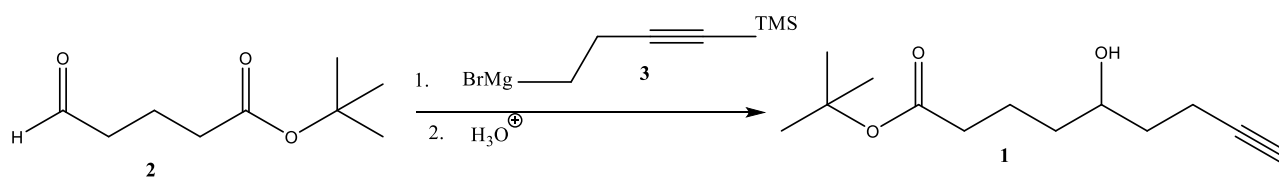


El intermedio (**1**) corresponde con la parte parcialmente oxidada de AA como se muestra en el siguiente análisis retrosintético



Esquema 8. Análisis retrosintético intermedio parcialmente oxidado

El acetileno (**1**) se puede preparar por reacción del aldehído (**2**) con el magnesiano (**3**)



Esquema 9. Síntesis general del acetileno deseado

Por lo que el plan de trabajo propuesto pretende estudiar las siguientes etapas:

1. Obtención del 5-oxopentanoato de tercbutilo (**2**)
2. Transformar el alcohol homopropargílico en el magnesiano (**3**)
3. Eliminación del grupo protector TMS.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se ha comentado anteriormente, la síntesis del alcohol **1** implica la adición del aldehído (**2**) con el magnesiano (**3**)

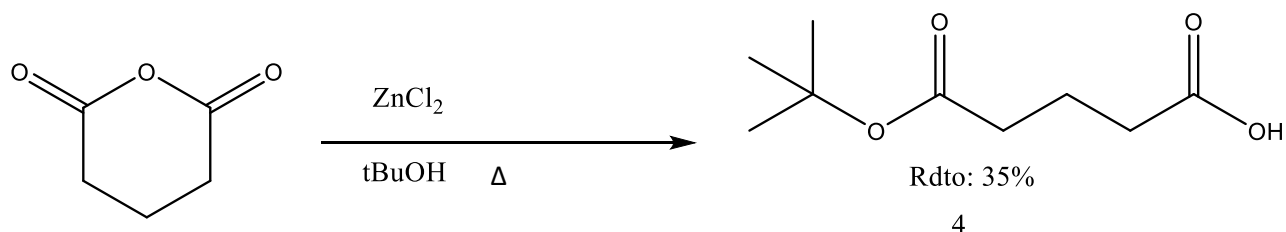
La obtención del aldehído (**2**) se abordó por apertura nucleófila del anhídrido glutárico. Se utilizaron dos procedimientos en la apertura de este anhídrido. El primero de ellos, que implica el tratamiento con N-hidroxisuccinimida en presencia de DMAP y terc-butanol conduce a (**4**).



Esquema 10. Procedimiento 1 de la apertura del anhídrido glutárico

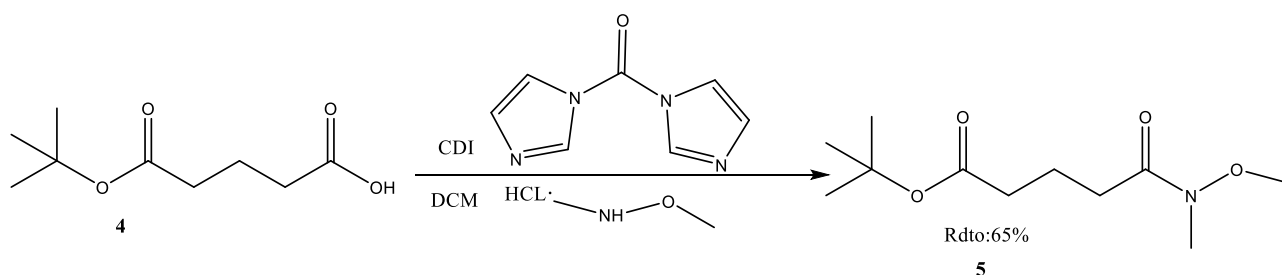
El ácido (**4**) resultante se purificó por cromatografía en columna obteniendo un rendimiento del 27%.

El segundo procedimiento utiliza ZnCl₂ como ácido de Lewis, que permite catalizar la apertura del anhídrido con alcohol tercbutílico (esquema 11). Se obtuvo el ácido (**4**), con un buen rendimiento sin necesidad de purificación.



Esquema 11 Procedimiento 2 de la apertura del anhídrido glutárico

Para transformar el grupo carboxílico en aldehído se ha decidido transformarlo en una amida tipo Weinreb para reducir este intermedio a un grupo carbonilo. La formación de la amida de Weinreb (**5**) es posible con excelente rendimiento por reacción del ácido (**4**) con 1,1-carbonildiimidazol (CDI) e hidrocloreuro de N-metil-O-metilhidroxilamina (esquema 12). En todos los ensayos realizados se obtuvo un rendimiento superior al 60%.



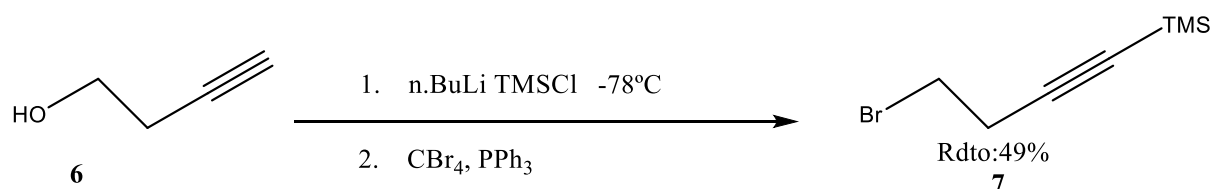
Esquema 12. Síntesis amida de Weinreb

Es posible la reducción del grupo amida en presencia del éster terciario, ya que, en principio, el éster puede ser algo más reactivo, sin embargo, en este caso, el grupo terciario lo hace menos reactivo. Para su transformación en el aldehído se han utilizado como agentes reductores hidruro de litio y aluminio y DIBAL. Los mejores resultados se obtuvieron con LiAlH_4 . Los datos se han recogido y se muestran a continuación en la tabla 1

LiAlH_4 (nº de eq)	DIBAL (nº de eq)	Disolvente	Tª (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento
1.25	-----	Éter anhidro	Tª ambiente	1	15%
2.3	-----	Éter anhidro	40	1/10 min	53%
-----	10.4	THF anhidro	0	Toda la noche	20%

Tabla 1. Recopilación métodos reducción Amida de Weinreb

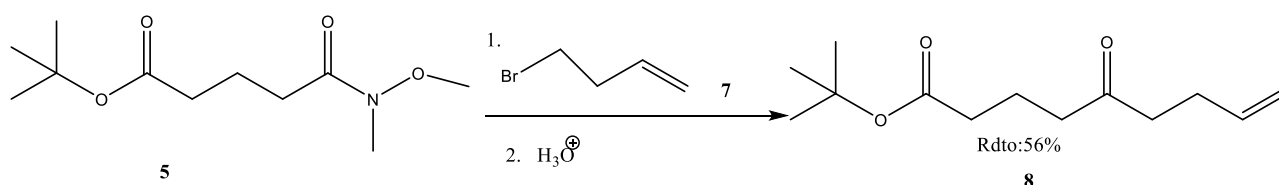
La incorporación de la unidad de acetileno se abordó empleando dos estrategias diferentes. Una primera que requiere el uso de un magnesiano que incorpore el triple enlace y la segunda que pretende generarlo en un último paso. El bromuro necesario en la primera de las estrategias es el 4-bromo-1-butino-1-il-trimetilsilano (**7**) (esquema 13).



Esquema 13. Obtención del haluro protegido

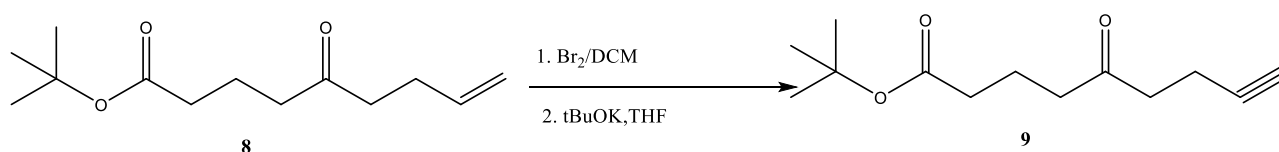
La reacción consiste en el tratamiento con dos equivalentes de n-butilitio y adición de exceso de cloruro de trimetilsilano. Una vez aislado el derivado de silicio, la bromación transcurre con facilidad empleando una mezcla de $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$.

Para la segunda estrategia se utilizó 4-bromo-1-buteno comercial. La formación del reactivo de Grignard con este bromuro y posterior reacción con la amida (**5**) proporciona la cetona (**8**) con buen rendimiento (esquema 14)



Esquema 14. Esquema de síntesis de formación de la cetona 8, a partir de 4-bromo-1-buteno

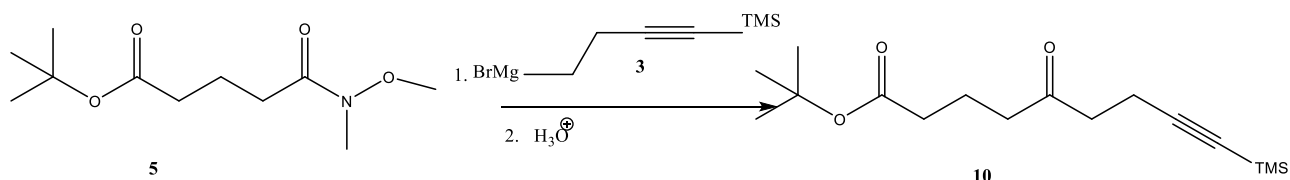
Una vez formado el alqueno, se intentó la transformación en el acetileno terminal, para ello se hizo reaccionar con bromo y posteriormente con una disolución de tercbutóxido potásico.¹⁵ (esquema 15). Desafortunadamente, no fue posible obtener en estas condiciones el acetileno deseado.



Esquema 15. Síntesis No conseguida del acetileno terminal

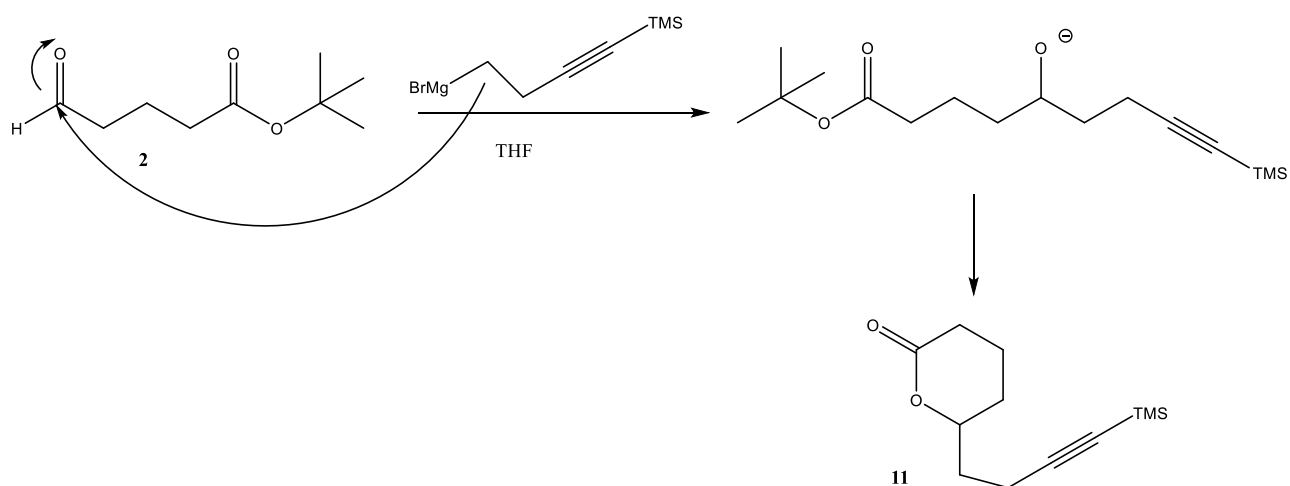
Con el objetivo de poder preparar el compuesto carbonilo que incorporase la unidad de acetileno, se hizo reaccionar la amida de Weinreb (**5**) con el magnesiano (**3**). Aunque se ensayaron diferentes condiciones de reacción no fue posible aislar la cetona buscada.

¹⁵ D.A.Tirrell. Nature materials, 14, 523-531 (2015)



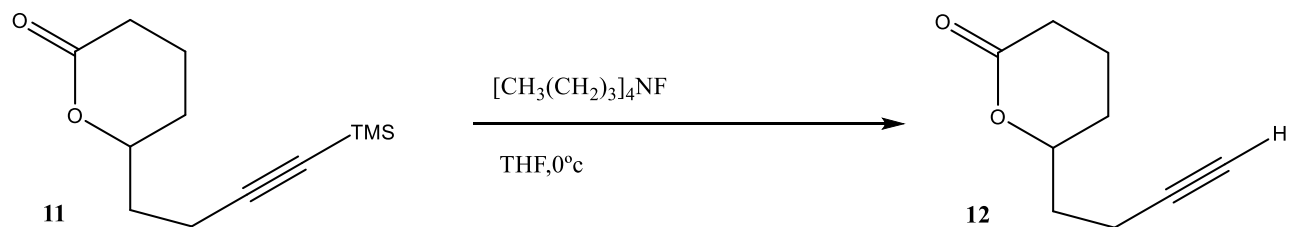
Esquema 16. Síntesis no conseguida de adición del magnesiano

Por otro lado, la reacción del aldehído (**2**) con el magnesiano (**3**) conduce con rendimientos aceptables al producto de adición. El análisis del producto obtenido nos indica que una vez producida la adición nucleófila del magnesiano, el producto resultante se transforma en una lactona mediante un mecanismo de transesterificación (esquema 17)



Esquema 17. Mecanismo de formación lactona

Dado que el objetivo principal es la preparación del intermedio con el grupo acetileno libre se procede a su desprotección por reacción con fluoruro de tetrabutil amonio, (esquema 18) lo que nos ha permitido aislar el producto buscado y completar la síntesis.



Esquema 18. Desprotección del acetileno

CONCLUSIONES

Después del trabajo realizado durante este Trabajo de Fin de grado, se concluye lo siguiente:

1. Ha sido posible el desarrollo de un método sintético de la unidad acetilénica inicialmente deseada.
2. Se hace necesario una revisión de las condiciones de reacción, puesto que el rendimiento del proceso sintético es bajo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tanto los reactivos como los disolventes utilizados se obtuvieron principalmente de las siguientes casas comerciales, Sigma-Aldrich y Acros Organics. Los disolventes anhidros utilizados fueron secados previamente mediante tamices moleculares previamente activados.

El método de purificación principalmente utilizado es la cromatografía en columna con gel de sílice como fase estacionaria.

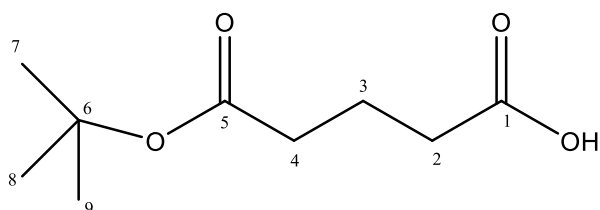
El seguimiento de las reacciones mediante cromatografía en capa fina se realizó mediante placas de sílica gel, y, para la detección se empleó un detector fluorescente de 254nm en diferentes eluyentes y reveladores, fundamentalmente ácido fosfomolibdico.

Los espectros de RMN ^1H (400MHz), RMN ^{13}C (101 MHz) y HSQC se obtuvieron en un equipo Agilent Technologies situado en el Laboratorio de Técnicas instrumentales (LTI) de Valladolid, y fueron registrados utilizando CDCl_3 como disolvente. Los desplazamientos químicos δ se expresan en partes por millón (ppm). Para ^1H los datos de los desplazamientos químicos están expresados de la siguiente forma: desplazamiento químico δ , multiplicidad (s=singlete, d=doblete, t=tripleto, q=cuarteto, m=multipleto) constante de acoplamiento, integración.

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

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES Y CARACTERIZACIÓN

1) Síntesis de Ácido -5-(terc-butoxi)-5-oxopentanoico (4)



PROCEDIMIENTO 1

Se pesó anhídrido glutárico (10.0 g, 87,6mmol) en un matraz de 250mL seco al que se añadieron N-hidroxisuccinimida (3.0 g, 261mmol), 4-dimetilaminopiridina (1.07g ,8.8 mmol), terc-butanol (24.3mL, 262,3mmol), trietilamina anhidra (3.6mL, 25.8mmol) y tolueno (50mL). Se calienta la mezcla a reflujo durante 16 horas a 140°C. Pasado ese tiempo, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se diluye con AcOEt (200mL), se lava con una disolución de HCl 0,5M (3x) y con una disolución de NaCl saturada. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra, se concentra en el rotavapor. Se purificó mediante una columna cromatográfica (AcOEt/Hept= 1:2) para obtener el compuesto **4** (4.334g, 23.03mmol, 27%) como un aceite incoloro.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ= 2.39 (t, J=7.5Hz, 2H); 2.28 (t,J=7.5Hz,2H); 1.94-1.85 (m,2H); 1.42 (s,9H)

¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ=179.3(C-1); 172.3 (C-5); 80.6 (C-6); 34.7(C-4); 33.4 (C-2); 28.2 (C-7,C-8,C-9); 20.0 (C-3)

PROCEDIMIENTO 2

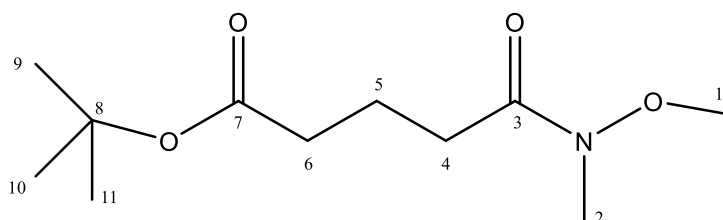
Utilizando anhídrido glutárico (57.00 g, 500mmol) ZnCl₂ (1.00g, 10mmol) y terc-butanol(284mL, 3M) que se agitaron a 100°C durante 6 días. El seguimiento de la reacción se realiza mediante cromatografía en capa fina (AcOEt/heptano 1:2). Una vez terminada la reacción, se concentra para eliminar la mayor cantidad de terc-butanol posible. Se diluye con AcOEt (700 mL) y se lava con una disolución de NaHCO₃ saturado (3x). La fase acuosa se lava con AcOEt (3x) y se acidifica con una disolución de HCl 5M. Una vez a Ph ácido, se decanta 5 veces con

de AcOEt (150mL) La fase orgánica se lava con una disolución de NaCl saturada, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra. Se obtuvo el compuesto 1 como un aceite incoloro sin necesidad de purificación. (30.4 , 174.8mmol,35%)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ= 2.39 (t, J=7.5Hz, 2H); 2.28 (t,J=7.3Hz,2H); 1.94-1.85 (m,2H); 1.42 (s,9H)

¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ=179.3(C-1); 172.3 (C-5); 80.6 (C-6); 34.7(C-4); 33.4 (C-2); 28.2 (C-7,C-8,C-9); 20.0 (C-3)

2) Síntesis de terc-butil 5-(metoxi(metil)amino)-5-oxopentanoato (5)

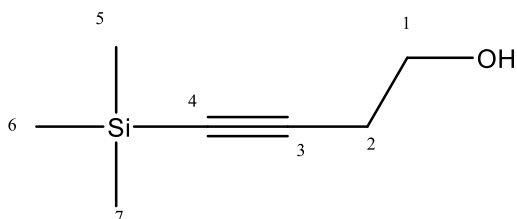


Se disolvió el compuesto 1 (4.27g, 22.7mmol) en DCM (97mL). A esta mezcla se añade N-O-dimetilhidroxilamina-HCl (2.48g, 25.4mmol), CDI (4.01g, 24.7mmol), y se deja agitando a temperatura ambiente durante 12 horas. Pasado ese tiempo, se diluye en AcOEt, se lava con una disolución de NaHCO₃ y NaCl saturada. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra se concentra y se purifica mediante una columna cromatográfica (AcOEt/Hept 1:2) para obtener el compuesto 5 (3.41g,14.73mmol,65%) como un aceite amarillo.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ= 3.58 (s,3H); 3.08 (s, 3H); 2.38 (t,J=7.3Hz,2H); 2.20 (t,J=7.3Hz,2H); 1.87-1,77 (m,2H); 1.35 (s, 9H)

¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ=172.5 (C-3); 80.1 (C-8); 61.2(C-1); 34.9 (C-6); 32.3 (C-2); 30.9 (C-4); 27.9 (C-9,C-10,C-11); 20.0 (C-5)

3) Síntesis de 4-(trimetilsilil)-but-3-yn-1-ol

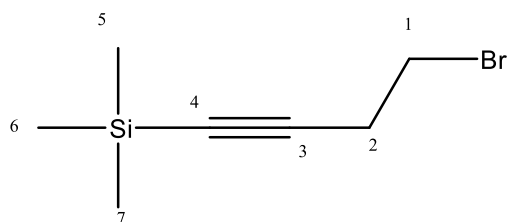


Se disuelve en THF anhidro (810mL) el 3-butyn-1-ol (15mL, 198mmol) y se enfría a -78°C , colocándolo en un baño de acetona y N_2 líquido. Una vez la mezcla ha alcanzado dicha temperatura se añade nBuLi (2.5M en hexano, 158.6mL, 1.68mol) en porciones de 5mL y la suspensión resultante se deja agitando un rato. Se añade TMSCl (61.8mL, 486,94mmol) y se deja que la disolución enfríe a temperatura ambiente. Una vez a T^{a} amb, se hidroliza añadiendo agua, HCl (5M, 60mL), se agita durante 5 minutos y se diluye con AcOEt. Se separan las fases, y la fase acuosa se extrae con AcOEt (2x200mL) Las fases orgánicas se juntan, se lavan con una disolución de NaCl saturada, se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se concentra a vacío para obtener el alcohol (29.4g, 206.6mmol 95%) como un aceite amarillo.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ =3.62 (t, J =6.7Hz, 2H), 2.42 (t, J =6.7Hz, 2H), 0.12 (s, 9H)

$^{13}\text{C NMR}$ (101MHz, CDCl_3) 103.5 (C-3), 86.4(C-4)60.7(C-1), 24.1(C-2) 0.13(Si(CH₃)₃)

4) Síntesis de 4-bromo-1-butin-1-il-trimetilsilano (7)

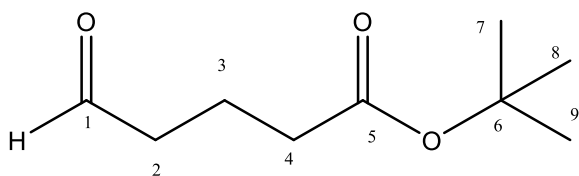


En un matraz de topacio que contiene el alcohol 4-(trimetilsilil)-but-3-in-1-ol previamente formado (29.4g, 206.6mmol), CBr_4 (75.8g, 228.6mmol), se disuelven en DCM anhidro (50mL) en atmósfera de Ar a 0°C . Se añade PPh_3 (65.5g, 249.7mmol) en diferentes porciones durante 10 minutos. Una vez añadido, se deja agitando durante 1h y 30 min. Se filtra el precipitado blanco que aparece, las aguas madres se reducen a la mitad de su volumen y se lava varias veces con Et_2O . Se concentra a vacío, y se hace una precolación en heptano para obtener el bromuro (7) (20.89g, 101.8mmol, 49%) como un aceite amarillo.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ = 3.42 (t J = 7.5 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 0.15 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101MHz, CDCl_3) δ = 103.3 (C-4); 86.7 (C-3); 29.2 (C-1); 24.3 (C-2); 0.1 (C-5, C-6, C-7)

5) Síntesis de *terc-butil-5-oxo-pentanoato* (2)

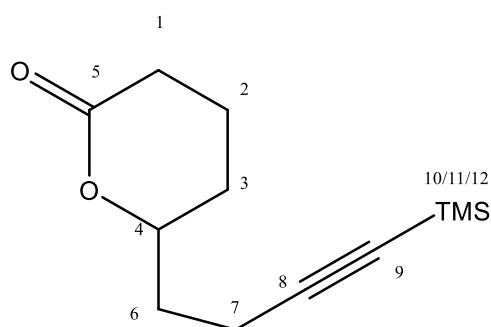


En un matraz de dos bocas, que contiene el producto **(5)** (2.5g,10.8mmol) y éter anhidro (27mL) en constante agitación a 0°C, se añade en pequeñas porciones LiAlH₄ (1g,26.4mmol), y la mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora a 40°. El seguimiento de la reacción se realiza mediante cromatografía en capa fina (heptano/AcOEt 2:1). Una vez terminada la reacción, la mezcla se enfría a 0°C y se hidroliza utilizando el método XX3X, que, para este caso, puesto que se añadió 1g de LiAlH₄, se añade gota a gota agua (1mL), seguidos de una disolución de NaOH concentrado (1mL) y finalmente agua (3mL). Se filtra el sólido blanco que aparece y se lava varias veces con Et₂O. Se seca sobre MgSO₄ anhidro, se concentra y se purifica mediante una columna cromatográfica (heptano/AcOEt 2:1) para obtener el aldehído **(2)** (0.98g,5.7mmol,53%) como un aceite incoloro.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ= 9.75(t, J=1.4Hz,1H); 2.49 (dt,J=7.2,1.4Hz, 2H); 2.29-2.18 (m,2H); 1.42 (s,9H)

¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ= 201.6 (C-1); 172.3 (C-5); 80.4 (C-6); 43.14 (C-2); 34.4 (C-4); 28.2 (C-7,C-8,C-9); 17.7 (C-3)

6) Síntesis de 6-(4-(trimetilsilil) but-3-yn-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-ona (11)

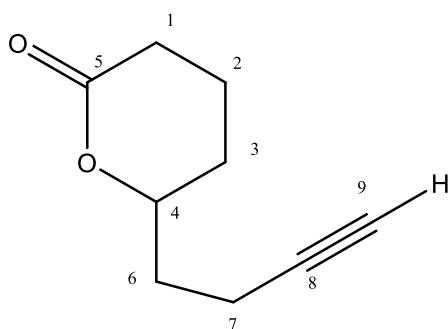


En un matraz de dos bocas se añade magnesio (0.63g,26.25mmol) que se seca en una bomba de vacío durante 5 minutos y se calienta utilizando una pistola de calor. Se añade THF anhidro (27mL) y se coloca la mezcla a reflujo a 66°C durante unos minutos, momento en el cual se añade 1,2-dibromoetano (0.34mL,3.95mmol) y se deja a reflujo a 66°C durante 10 minutos más. Se añade el bromuro **(7)** (1.62g,7.89mmol) disuelto en THF anhidro (5mL) gota a gota y

se deja la mezcla a reflujo a la misma temperatura durante 1 hora. El reactivo de Grignard formado se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade lentamente sobre el aldehído (**2**) (0.98g, 3.28mmol) disuelto en THF anhidro(5mL) previamente colocado en un baño de hielo, y se deja agitando un mínimo de 2 horas. El seguimiento de la reacción se realiza mediante TLC (Heptano/AcOEt; 3:1). Una vez terminada la reacción, se hidroliza, para ello se diluye la mezcla en AcOEt y se añade sobre una disolución de NH₄Cl y hielo picado. Se separan las fases y la fase acuosa se lava una segunda vez con AcOEt. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con una disolución de NaCl saturada. Se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra, se concentra y se purifica mediante una columna cromatográfica (heptano/AcOEt 3:1) para obtener la lactona (0.2g,0.89mmol, 22%) como un aceite amarillento.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ= 4.41 (m,1H); 2.63-2.44 (m,2H); 2.43-2.37 (m,2H); 1.94-1.91 (m,1H); 1.91-1.81 (m,1H); 1.83-1.47(m,4H); 0.13 (s,9H)

7) Síntesis de 6-(but-3-in-1-il) tetrahidro-2H-piran-2-ona (**12**)

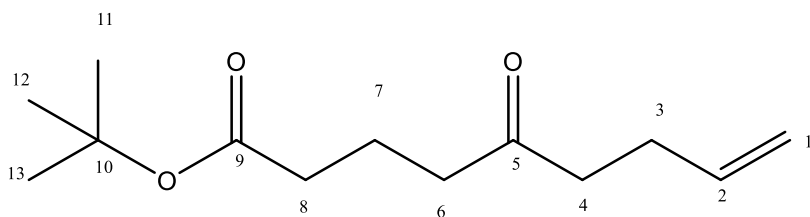


Se disuelve la lactona (**11**) (0.2g,0.89mmol) en THF anhidro (5mL) se pone a agitar y se añade una disolución 1M de fluoruro de tetrabutil amonio en THF (0.5mL,1.6mmol,2eq) seguidos de la misma cantidad de ácido acético. Se deja agitando y se hace el seguimiento de la reacción mediante cromatografía en capa fina (Heptano/AcOEt 1:1). Una vez terminada la reacción, se purifica mediante cromatografía en columna (Heptano/AcOEt 1:1) obteniendo la lactona **12** (0.1g,0.66mmol,74%) como un aceite incoloro.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ= 4.48-4.40 (m,1H); 2.65-2.43(m,2H); 2.44-2.36 (m,2H); 1.99-1.91 (m,3H); 1.90-1.74 (m,4H)

¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ= 171.5 (C-5); 83.2 (C-8) 78.7 (C-4); 69.0 (C-9); 34.7 (C-6); 29.4 (C-1); 27.8 (C-3); 18.7 (C-2); 14.5 (C-7).

8) Síntesis de terc-butil 5-oxo-8-enoato (8)



En un matraz de dos bocas se añade Mg (1.8eq, 0.56g, 23,33mmol) y se pone a agitar en un sistema de refrigeración. Se añade gota a gota 4-bromo-1-buteno comercial (1.6eq, 2.11mL, 20.74mmol) junto con un poco de 1,2-dibromoetano para iniciar la reacción disuelto en THF anhidro. Una vez añadido todo el bromuro se deja agitando 30 minutos. Pasado ese tiempo, se añade gota a gota y disuelto en THF anhidro la amida de Weinreb (compuesto **5**) (1eq,3g, 12.96mmol). Se realiza el seguimiento de la reacción mediante cromatografía en capa fina (AcOEt/Hept 1:2). Una vez terminada la reacción, se hidroliza, para ello, se añade hielo picado a un erlenMeyer junto con un poco de NH₄Cl sobre la que se añade la mezcla de reacción diluida en acetato y se decanta. La fase acuosa se lava una segunda vez con acetato. Las fases orgánicas se juntan y se lavan con NaCl sat. Se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra, se concentra, y se purifica mediante una columna cromatográfica (AcOEt/Hept 1:8) obteniéndose el compuesto **8** (1.64g,7.25mmol, 56%) como un aceite incoloro.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ= 5.81-5.68 (m, 1H); 5.02-4.96 (m,1H); 4.95-4.90 (m,1H); 2.44 (m,4H); 2.28 (t,J=7.9Hz,2H) 2.22-2.15 (m,2H); 1.86-1.76 (m,2H); 1.39 (s,9H)

¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ= 209.5 (C-5); 172.7 (C-9); 137.3 (C-2); 115.3 (C-1); 80.3 (C-10); 41.7 (C-6); 41.6 (C-4); 34.7 (C-8); 28.1 (C-11,C-12,C-13); 27.7 (C-3); 19.2 (C-7)

BIBLIOGRAFÍA

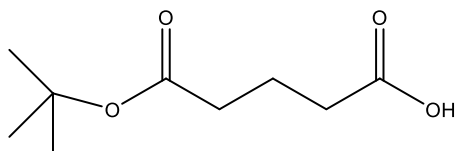
- ¹ Companioni Gásquez, M. (1995). Acido araquidónico y radicales libres: su relación con el proceso inflamatorio. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 14(1).
- ² Gil-de-Gómez, L. (2013). *Estudio lipídico de la movilización de ácido araquidónico asociada a la respuesta inmune innata*.
- ³ del Valle, A. M. A. (2011). *Mecanismos de control de los niveles de ácido araquidónico en monocitos y macrófagos*. Universidad de Valladolid.
- ⁴ TXAS, & PGDS, P. P. P. (2007). *METABOLISMO DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO*. 7
- ⁵ Spector, A. A. (1999). Essentiality of fatty acids. *Lipids*, 34(1), S1–S3. <https://doi.org/10.1007/BF02562220>
- ⁶ Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815–3818
- ⁷ J. S. Panek, in *Comprehensive Organic Synthesis* (Ed.: Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, 579
- ⁸ Baran, Phil S.; Maimone, Thomas J.; Richter, Jeremy M. (2007-03). «Total synthesis of marine natural products without using protecting groups». *Nature* (en inglés) **446** (7134): 404-408. ISSN 1476-4687. doi:10.1038/nature05569
- ⁹ William L. Smith, Y. U.-J. (2012). Enzymes of the Cyclooxygenase Pathways of Prostanoid. *Chemistry Review* , 111(10): 5821–5865.
- ¹⁰ Wiktorowska-Owczarek A, Berezińska M, Nowak JZ. PUFAs: Estructuras, Metabolismo y Funciones. *Avanzado Clin Exp Med.* **2015** noviembre-diciembre;24(6):931-41. doi: 10.17219/acem/31243
- ¹² Papahatjis, D. P., Nahmias, V. R., Nikas, S. P., Schimpfen, M., & Makriyannis, A. (2010). Design and Synthesis of (13S)-Methyl-Substituted Arachidonic Acid Analogues: Templates for Novel Endocannabinoids. *Chemistry—A European Journal*, 16(13), 4091–4099.
- ¹³ James Ashenurst. *Reactions of Grignard Reagents*. *Organic Chemistry* **2020**.
- ¹⁴ Pengfei Yang, Jiangchun Zhong, Kaijie Ji, Jingwei Yin, Shuoning Li, Siyuan Wei, Yun Zhou, Lifeng Wang, Min Wang, Q. B. (2017). *Catalytic asymmetric synthesis of Leukotriene B4*. *28*(11), 1596–1601. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.09.013>.
- ¹⁵ D.A.Tirrell. *Nature materials*, 14, 523-531 (2015)

ANEXOS

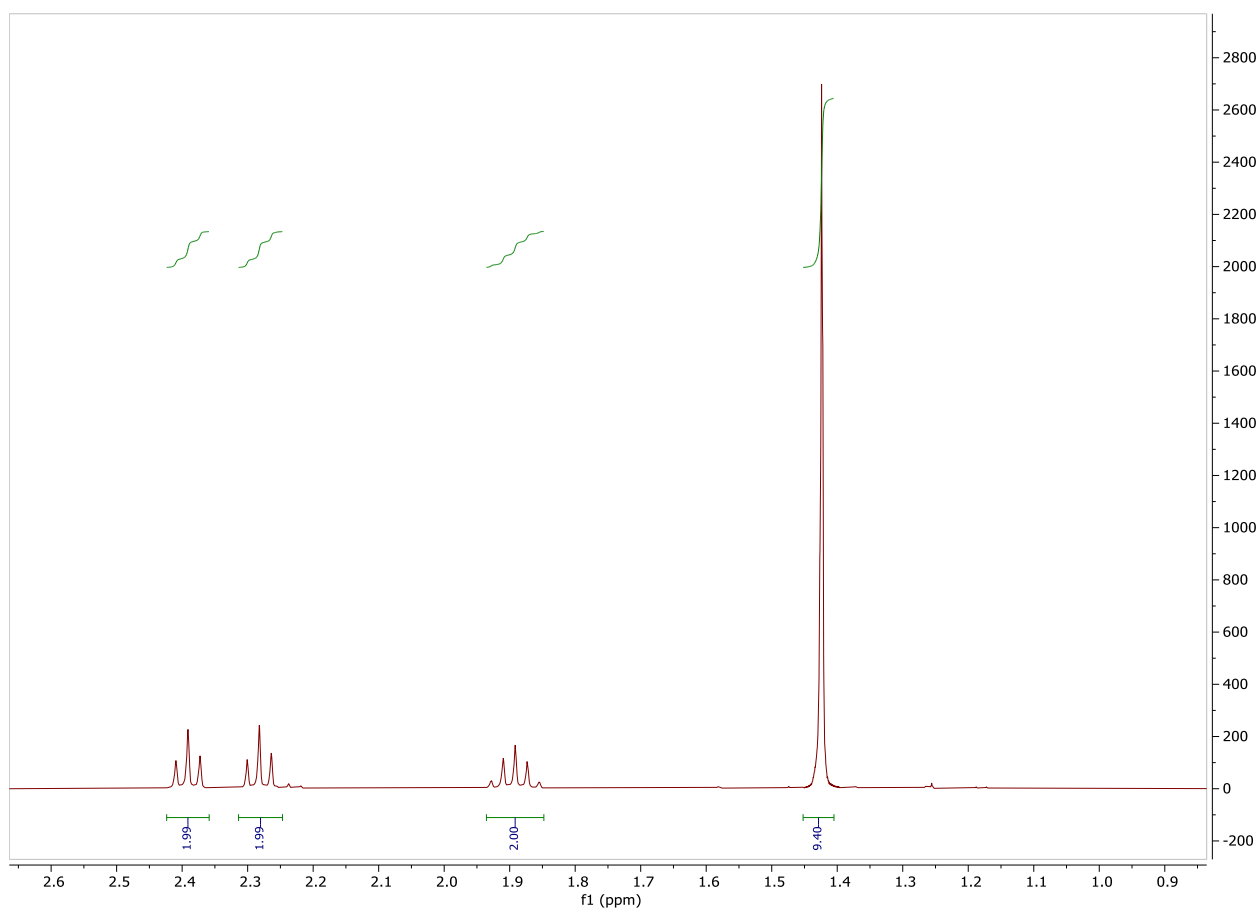
Espectros: $^1\text{HRMN}$, $^{13}\text{CRMN}$, HSQC

A continuación, se muestran los espectros para ^1H , ^{13}C y HSQC obtenidos para los distintos compuestos:

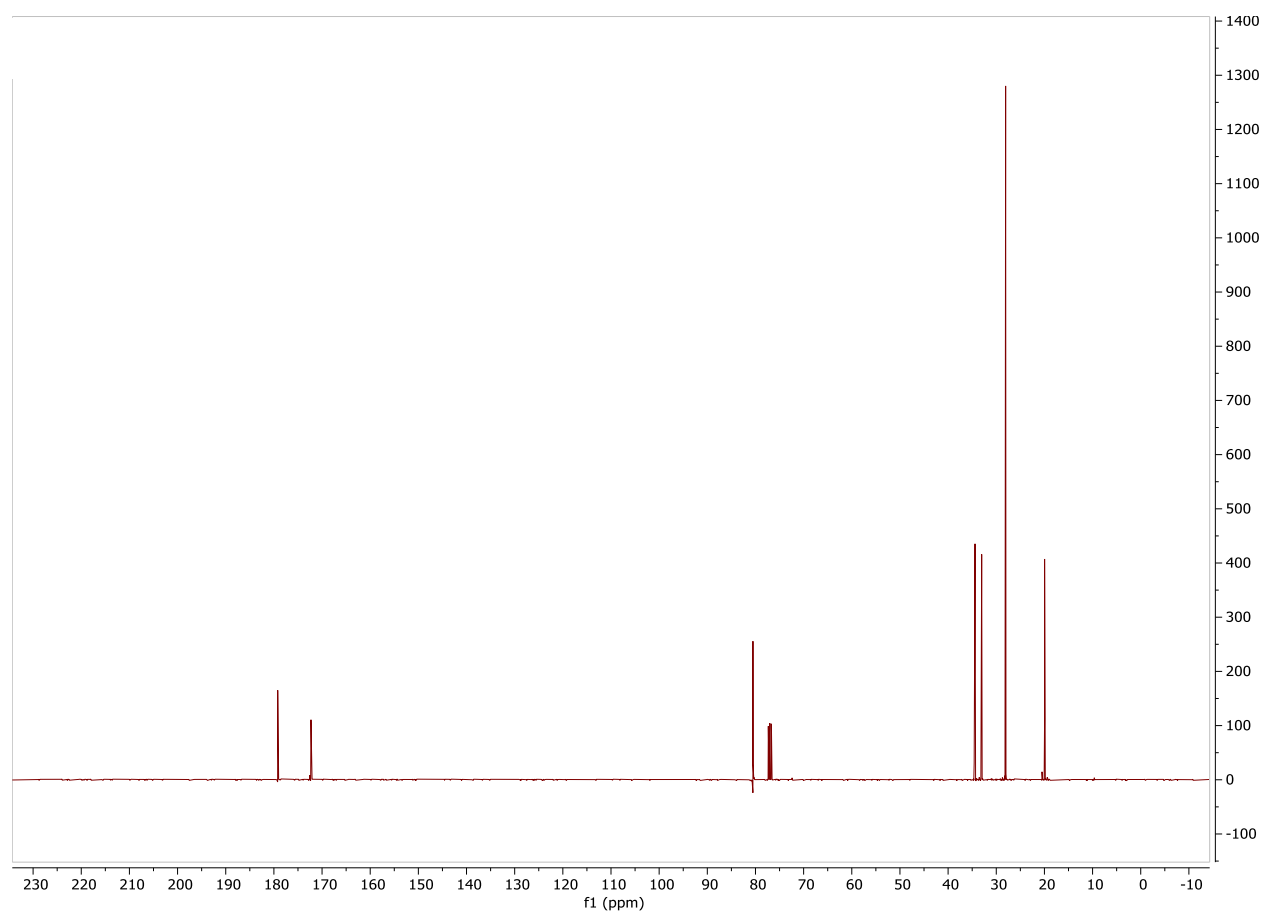
Compuesto 1: Ácido -5-(terc-butoxi)-5-oxopentanoico (**4**)



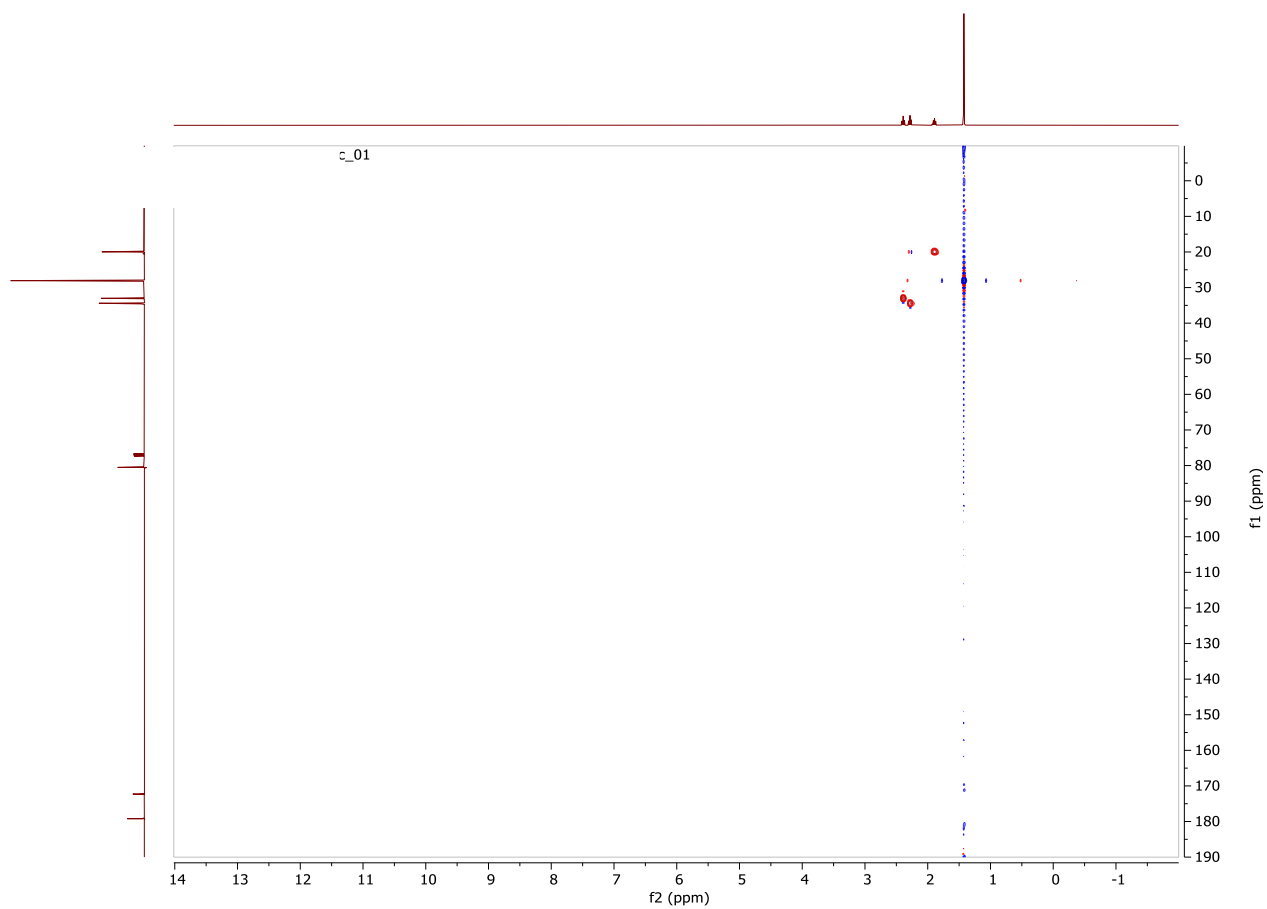
$^1\text{HRMN}$ (400MHz, CDCl_3)



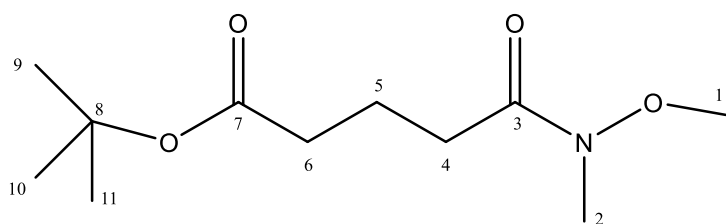
^{13}C RMN (101MHz, CDCl_3)



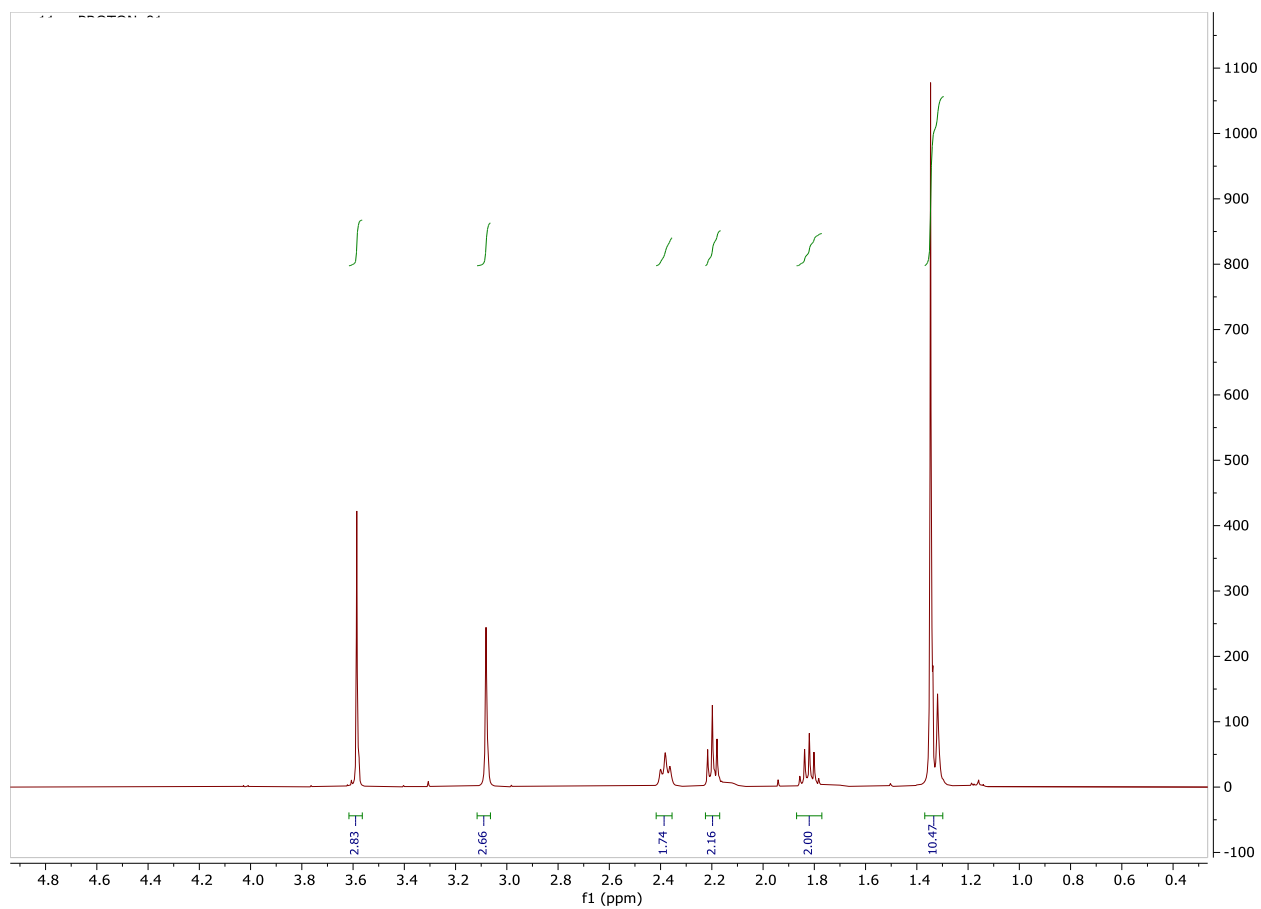
HSQC (CDCl₃)



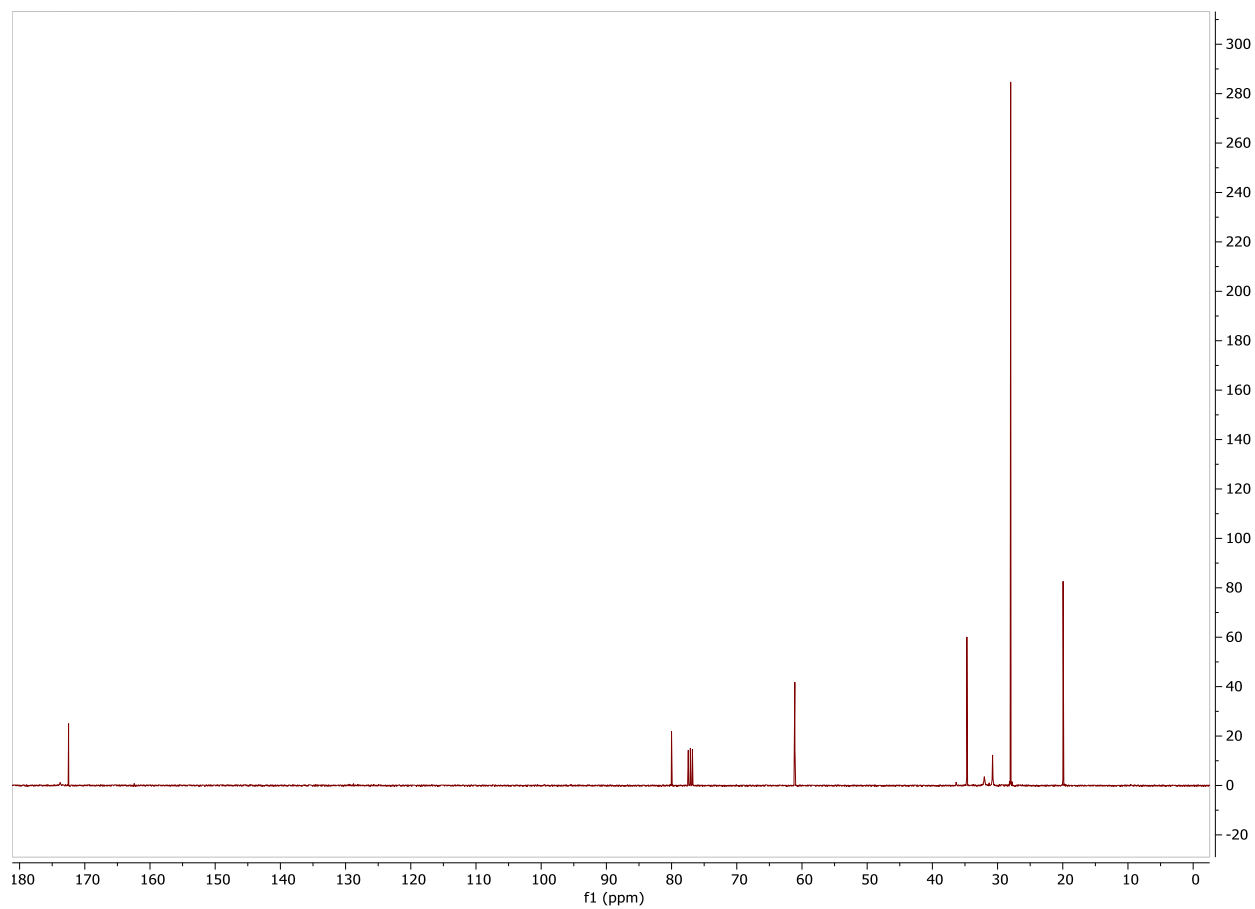
Compuesto 2: terc-butil 5-(metoxi(metil)amino)-5-oxopentanoato (**5**)



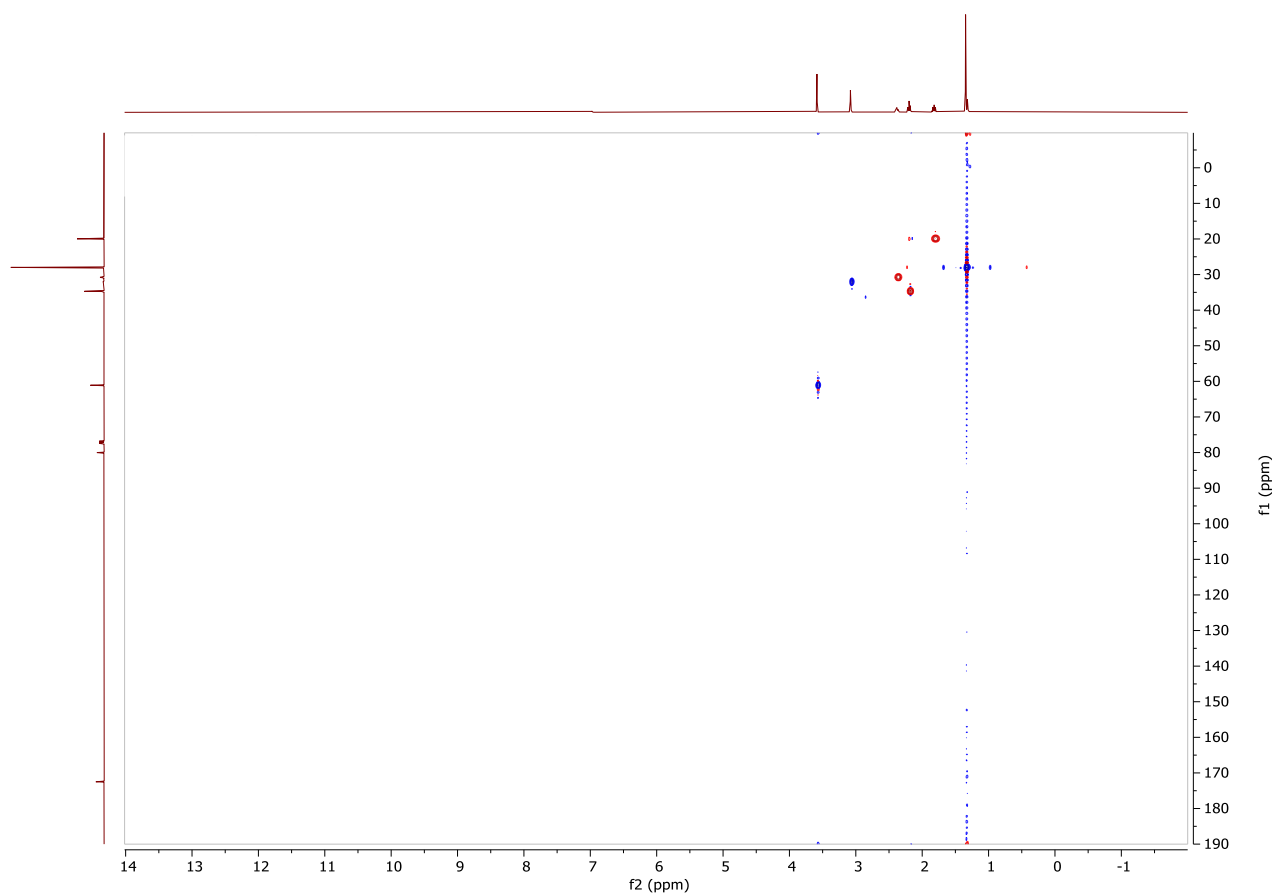
$^1\text{HRMN}$ (400MHz, CDCl_3)



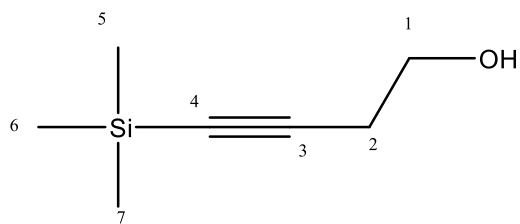
^{13}C RMN (101MHz, CDCl_3)



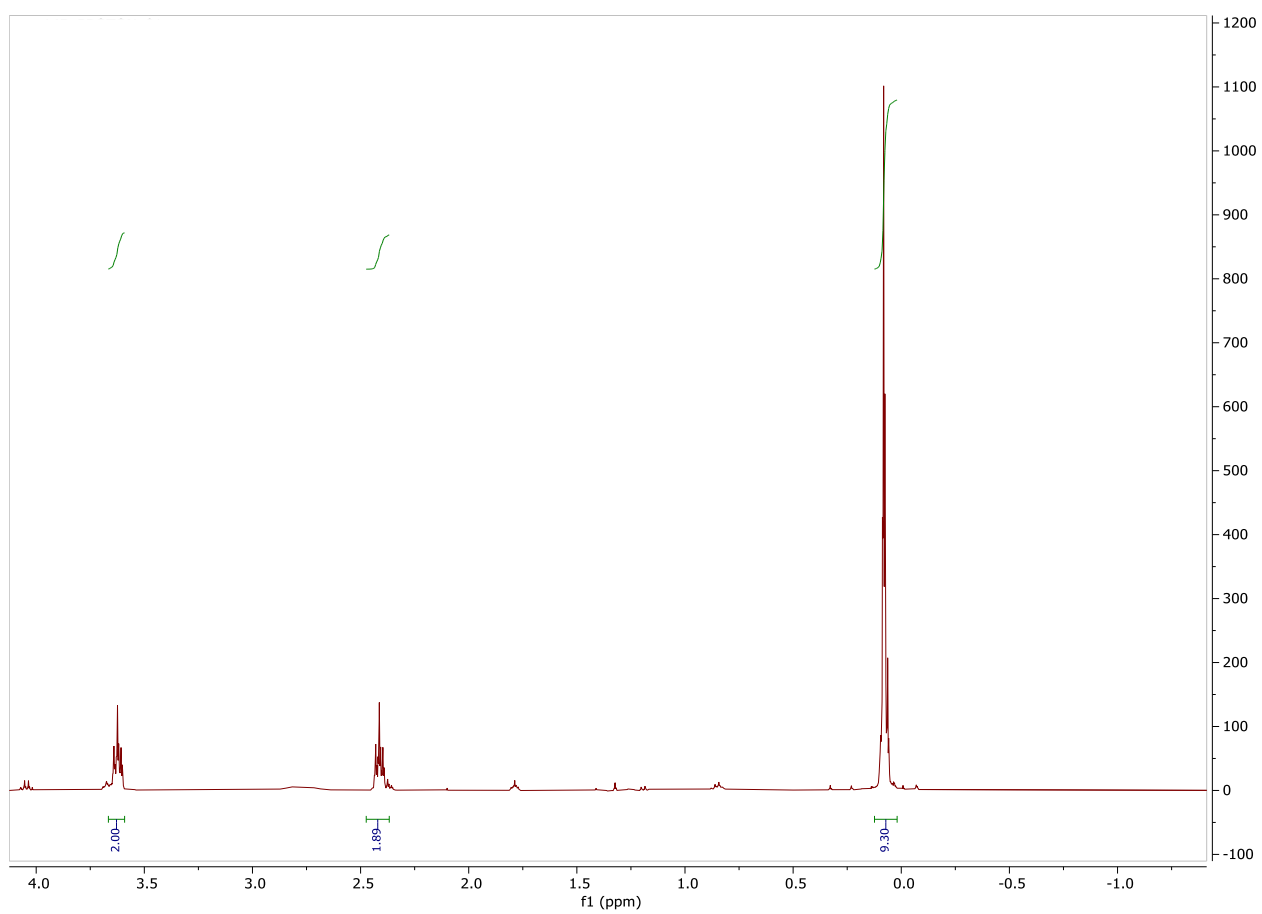
HSQC (CDCl₃)



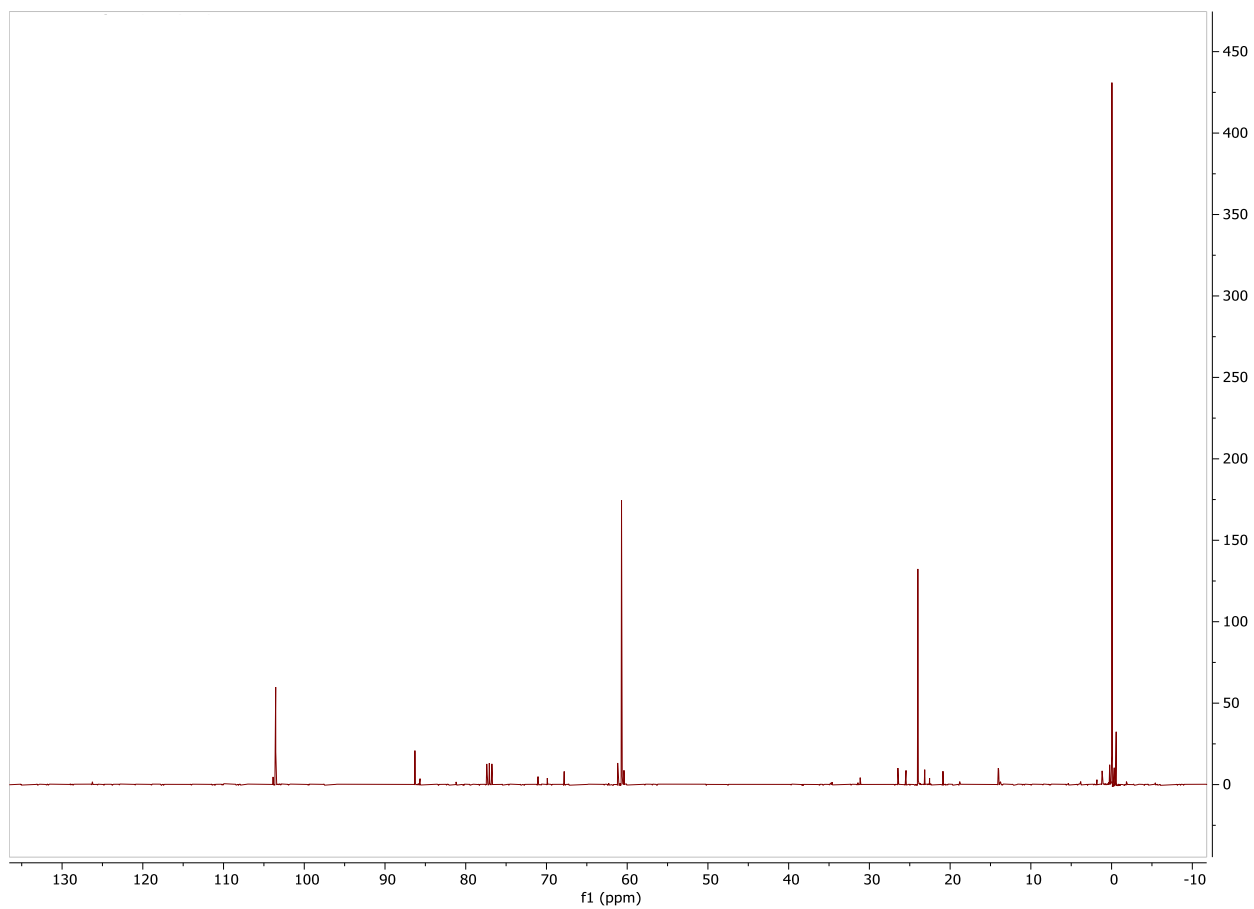
Compuesto 3: 4-(trimetilsilil)-but-3-yn-1-ol



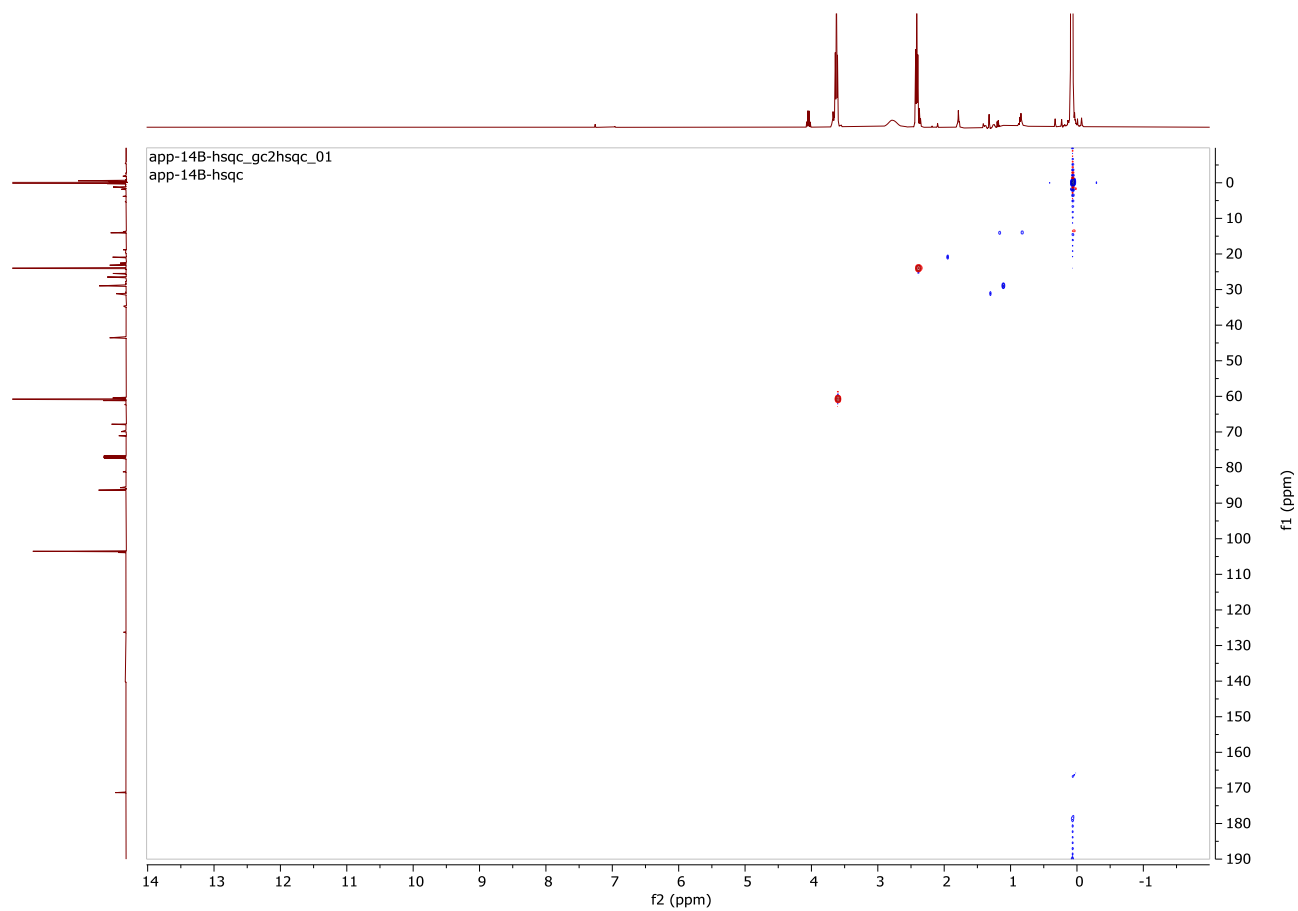
$^1\text{HMRN}$ (400MHz, CDCl_3)



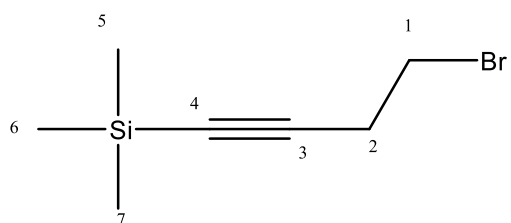
^{13}C RMN (101MHz, CDCl_3)



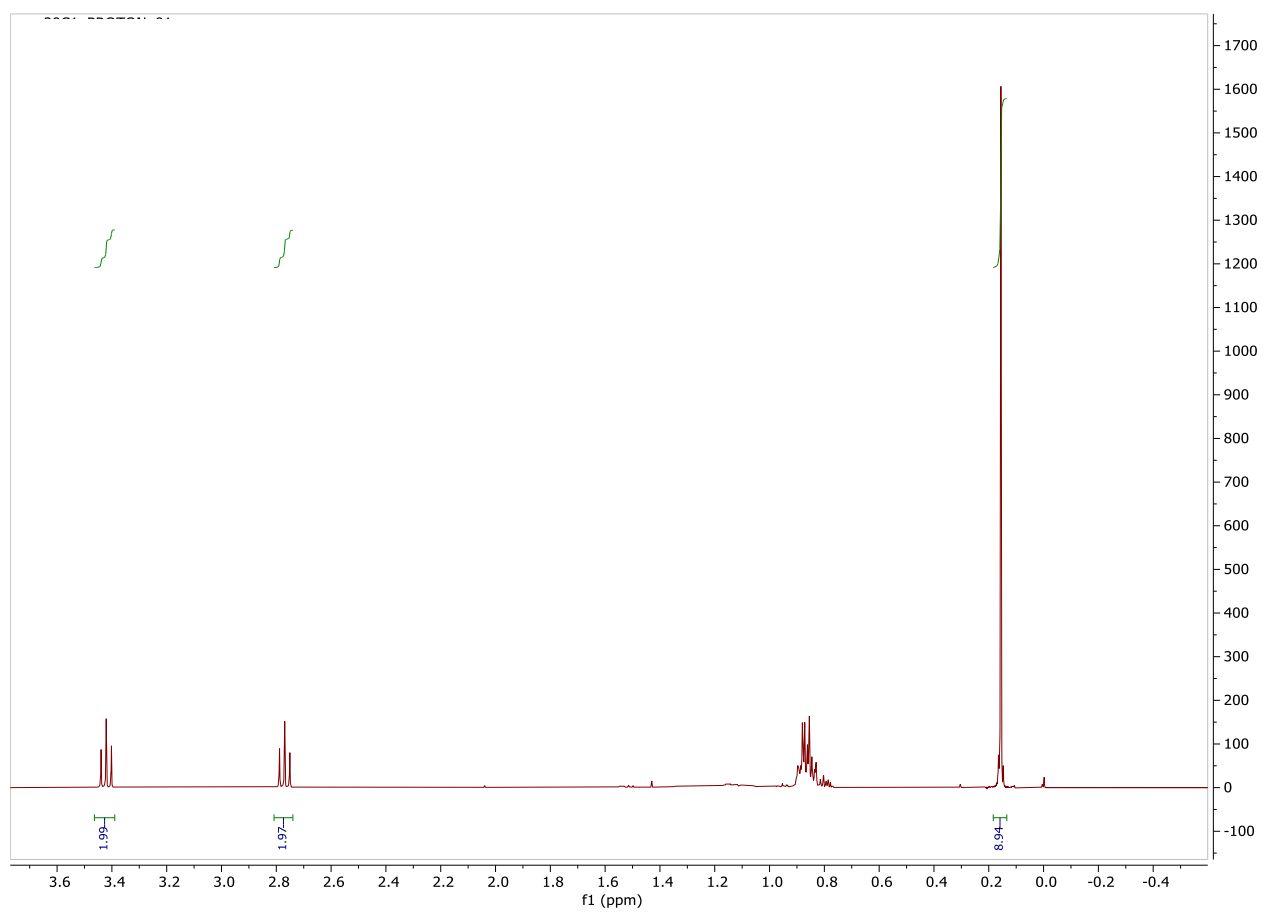
HSQC (CDCl₃)



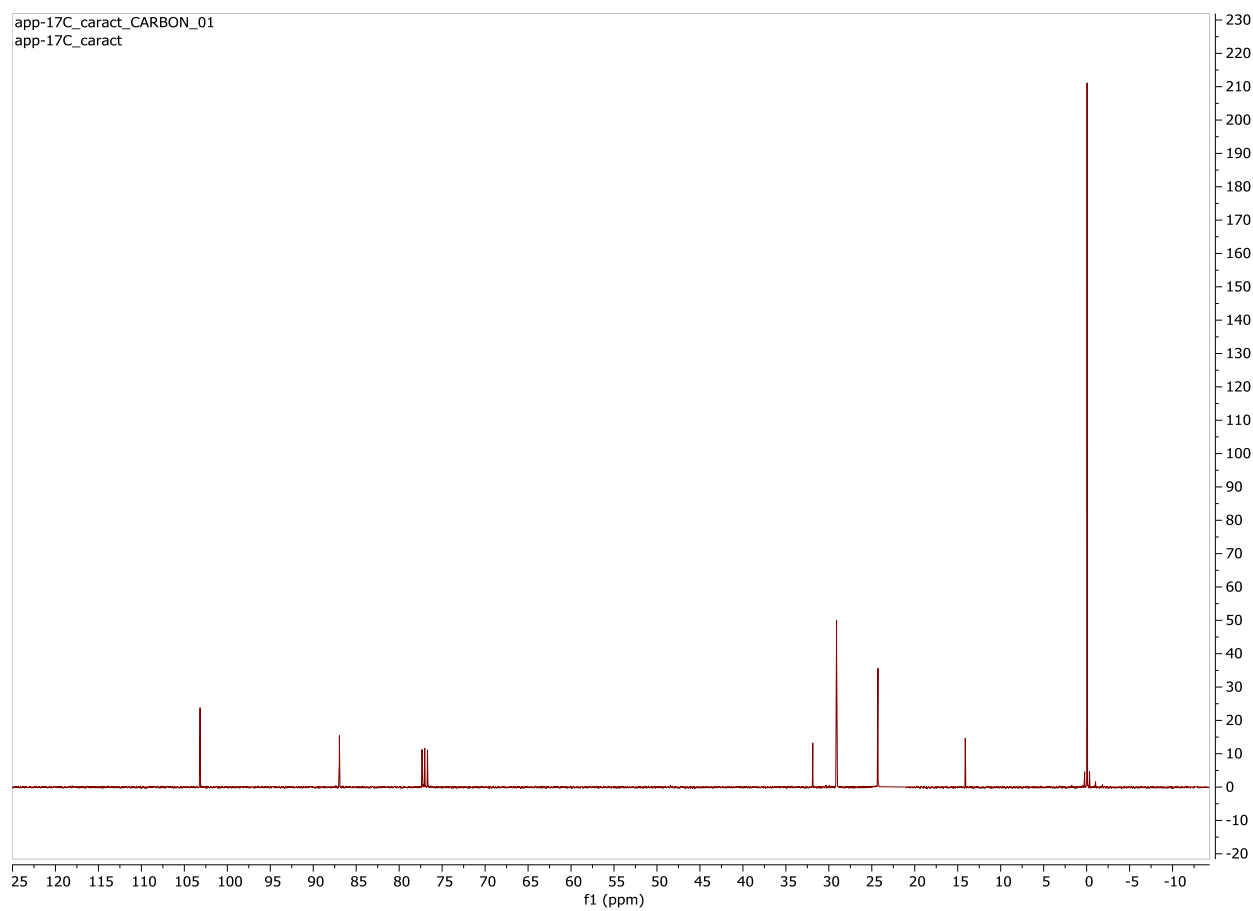
Compuesto 4: 4-bromo-1-butin-1-il-trimetilsilano (7)



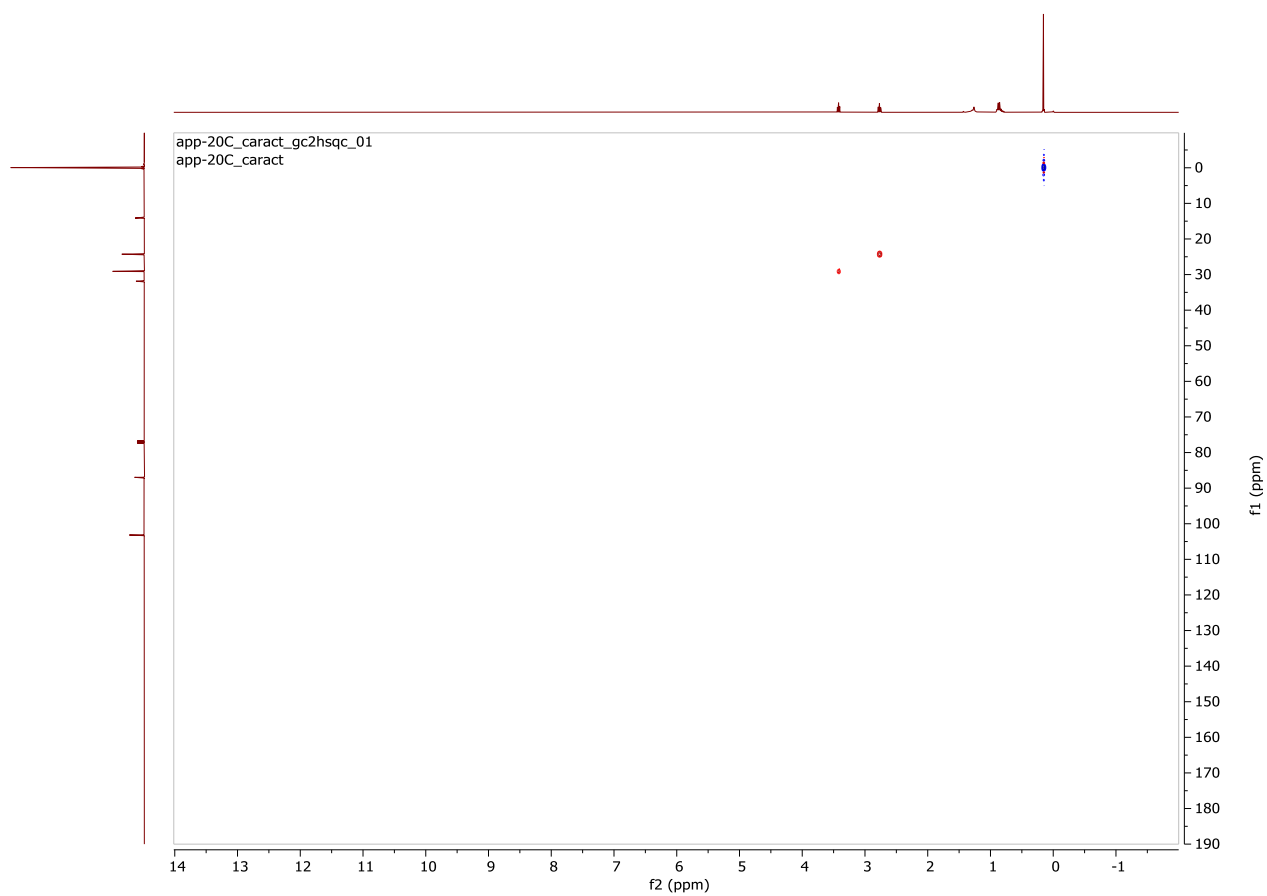
$^1\text{HRMN}$ (400MHz, CDCl_3)



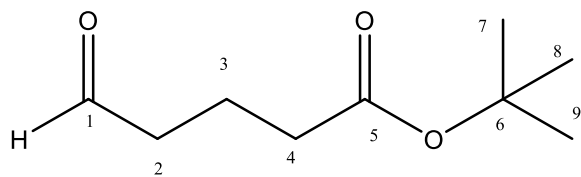
^{13}C RMN (101mHz, CDCl_3)



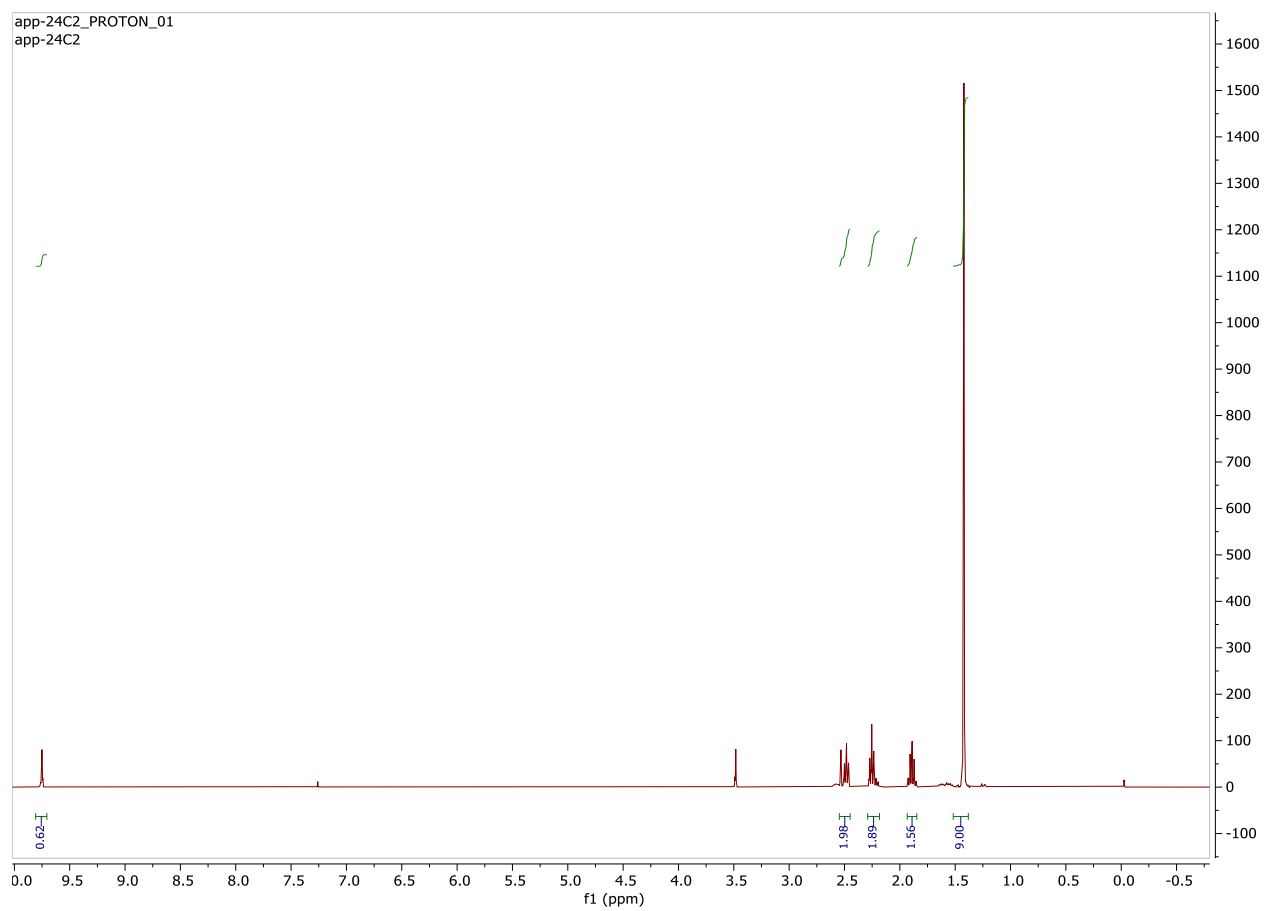
HSQC (CDCl₃)



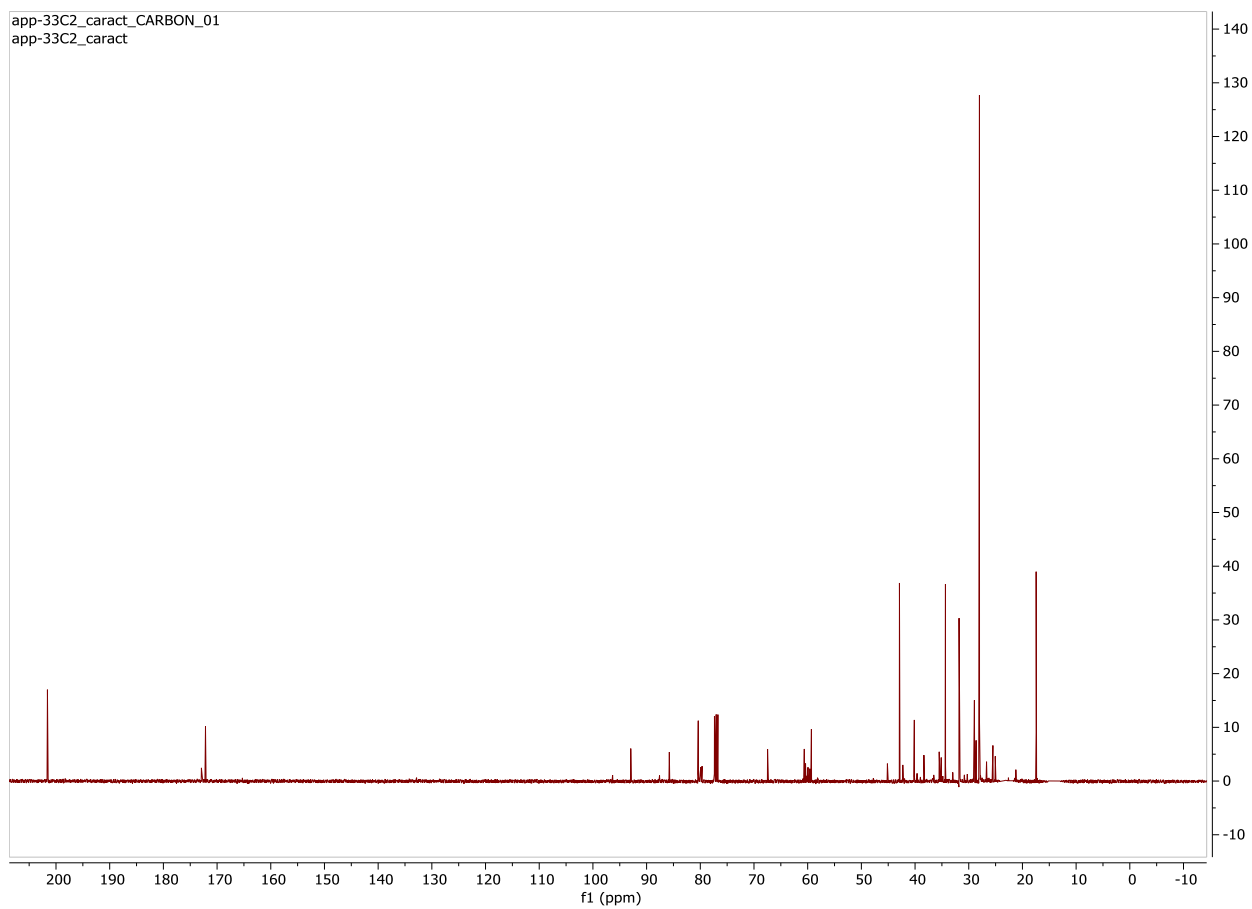
Compuesto 5: terc-butil-5-oxo-pentanoato (2)



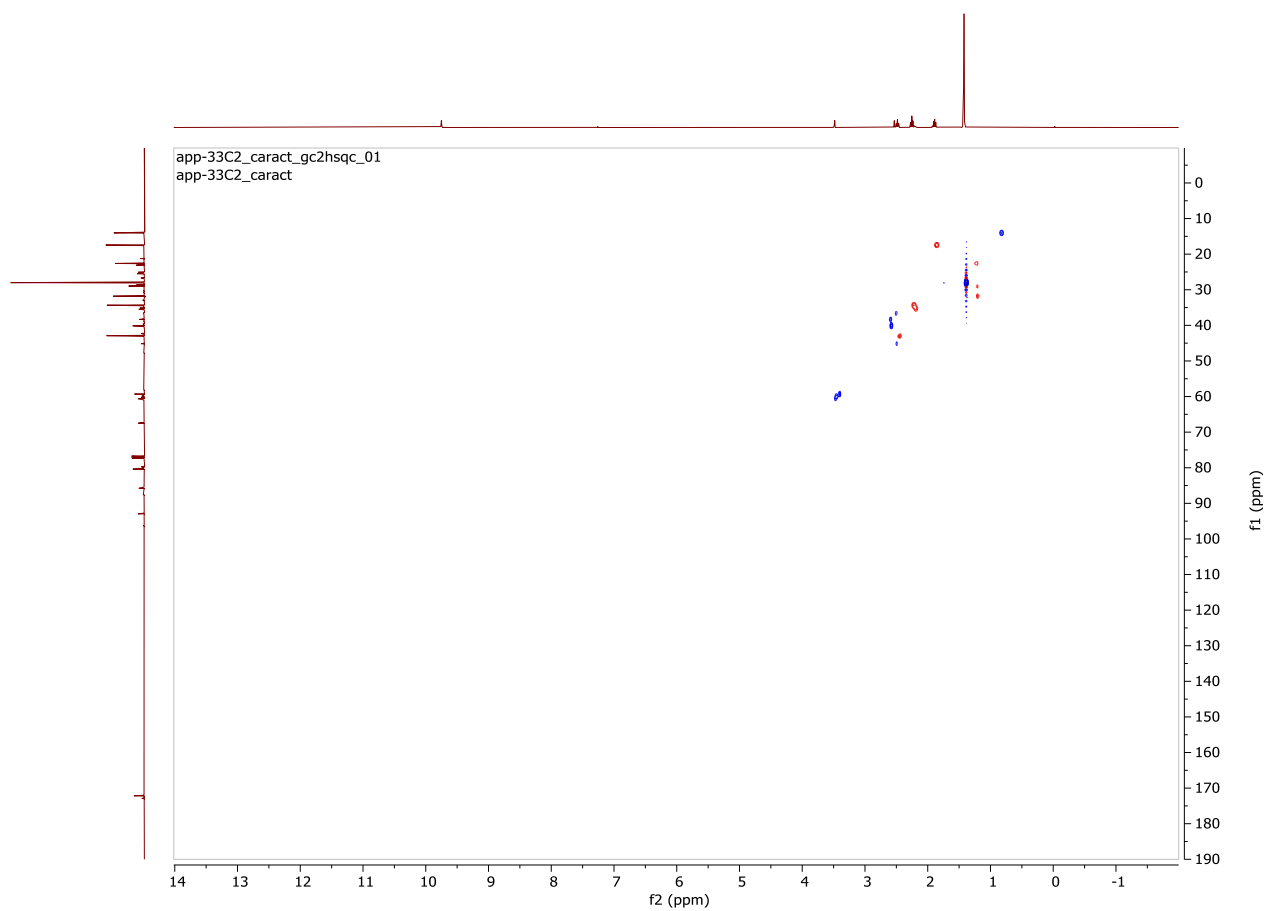
$^1\text{HRMN}$ (400MHz, CDCl_3)



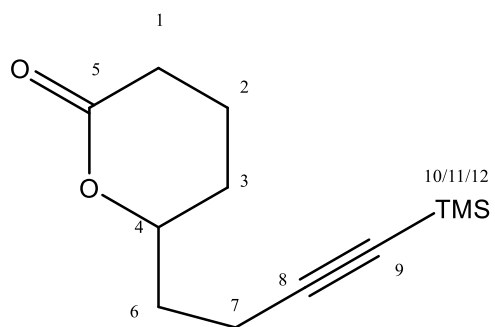
^{13}C RMN (101mHz, CDCl_3)



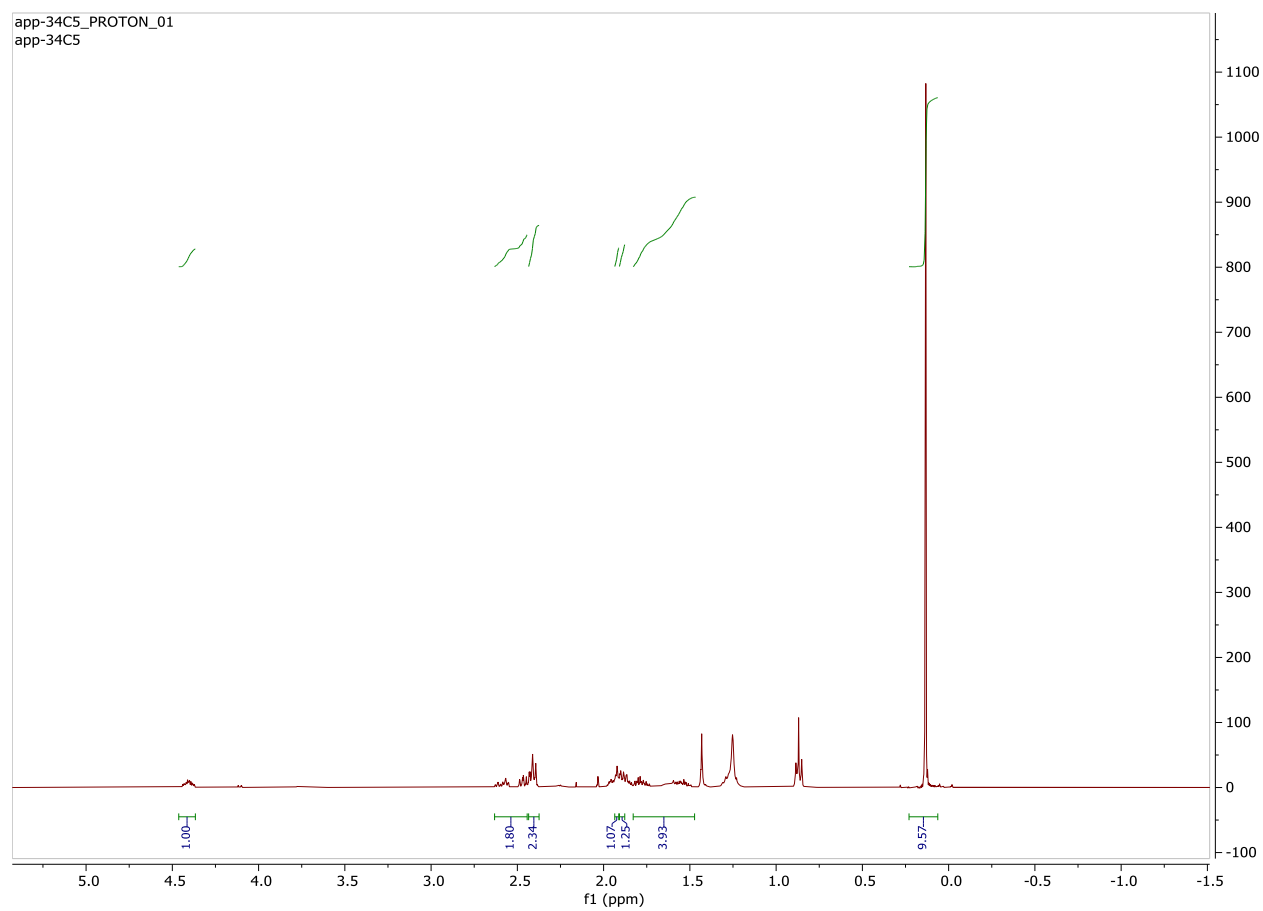
HSQC (CDCl₃)



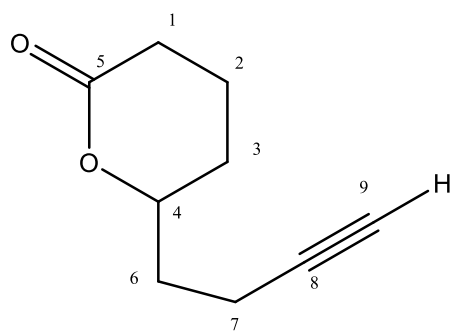
Compuesto 6: 6-(4-(trimetilsilil)but-3-yn-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-ona (**11**)



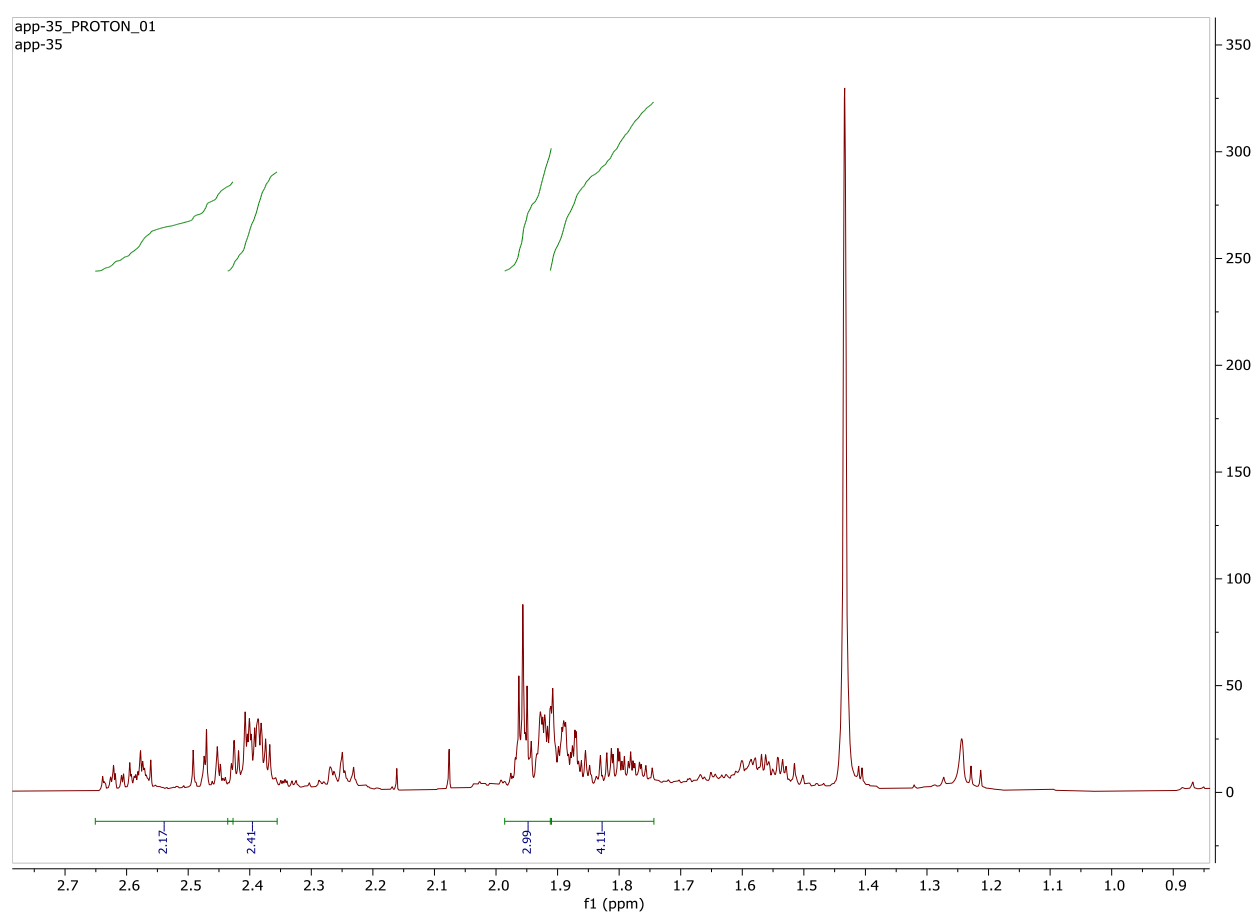
$^1\text{HMRN}$ (400MHz, CDCl_3)



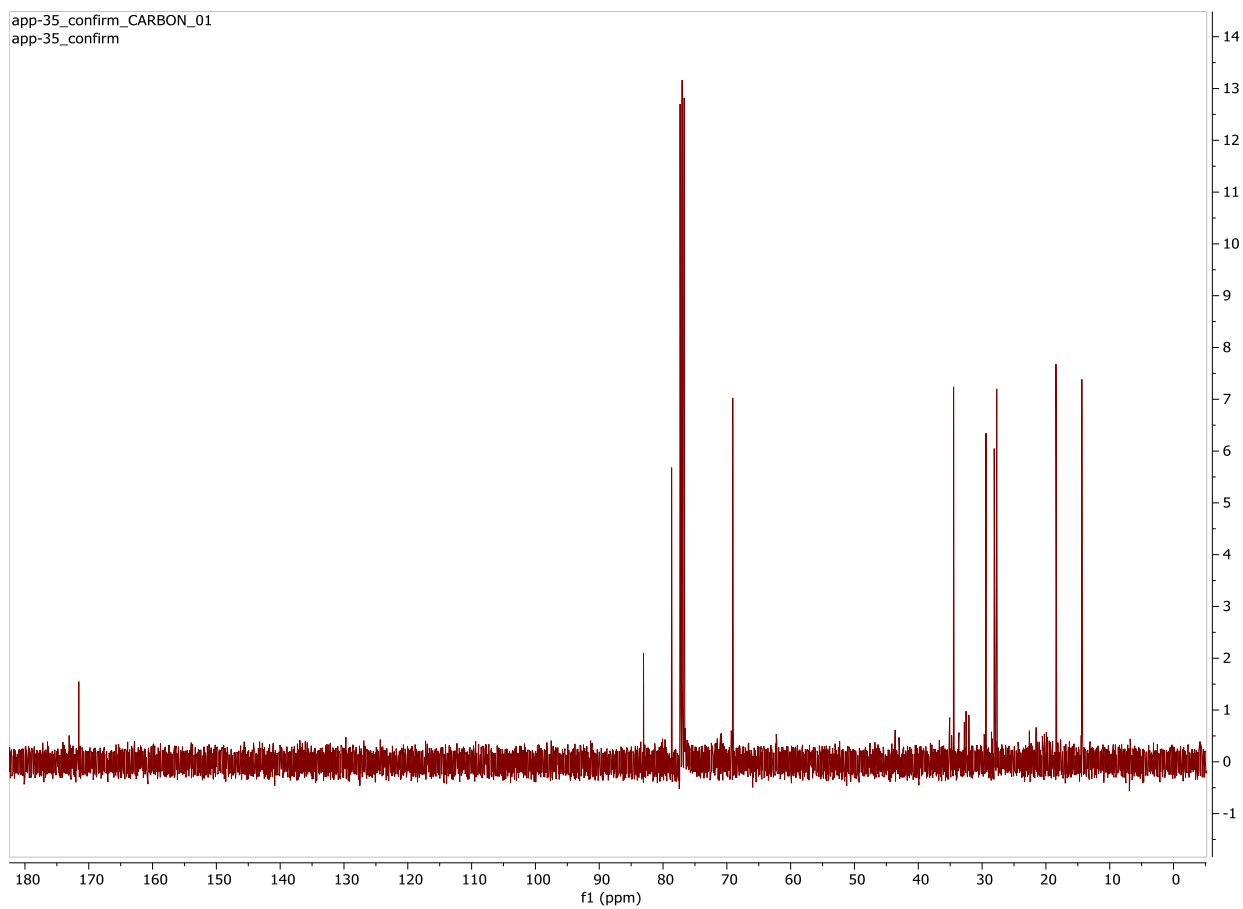
Compuesto 7: 6-(but-3-in-1-il) tetrahydro-2H-piran-2-ona (12)



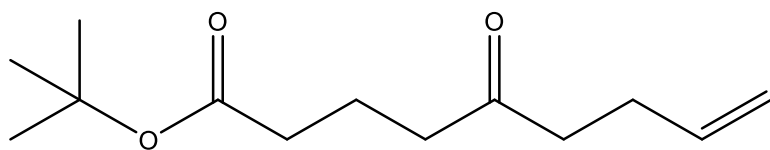
¹H RMN (400MHz, CDCl₃)



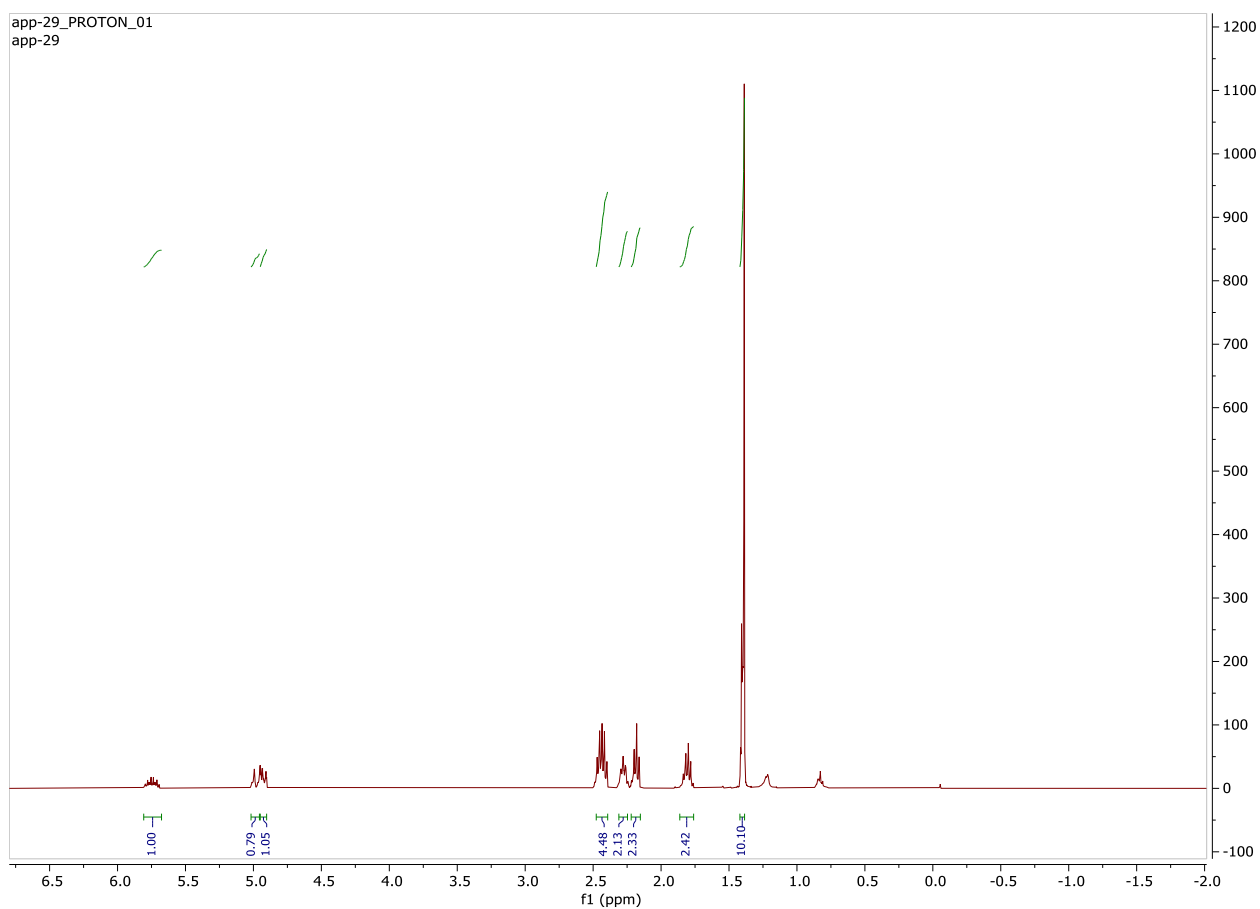
^{13}C RMN (101mHz, CDCl_3)



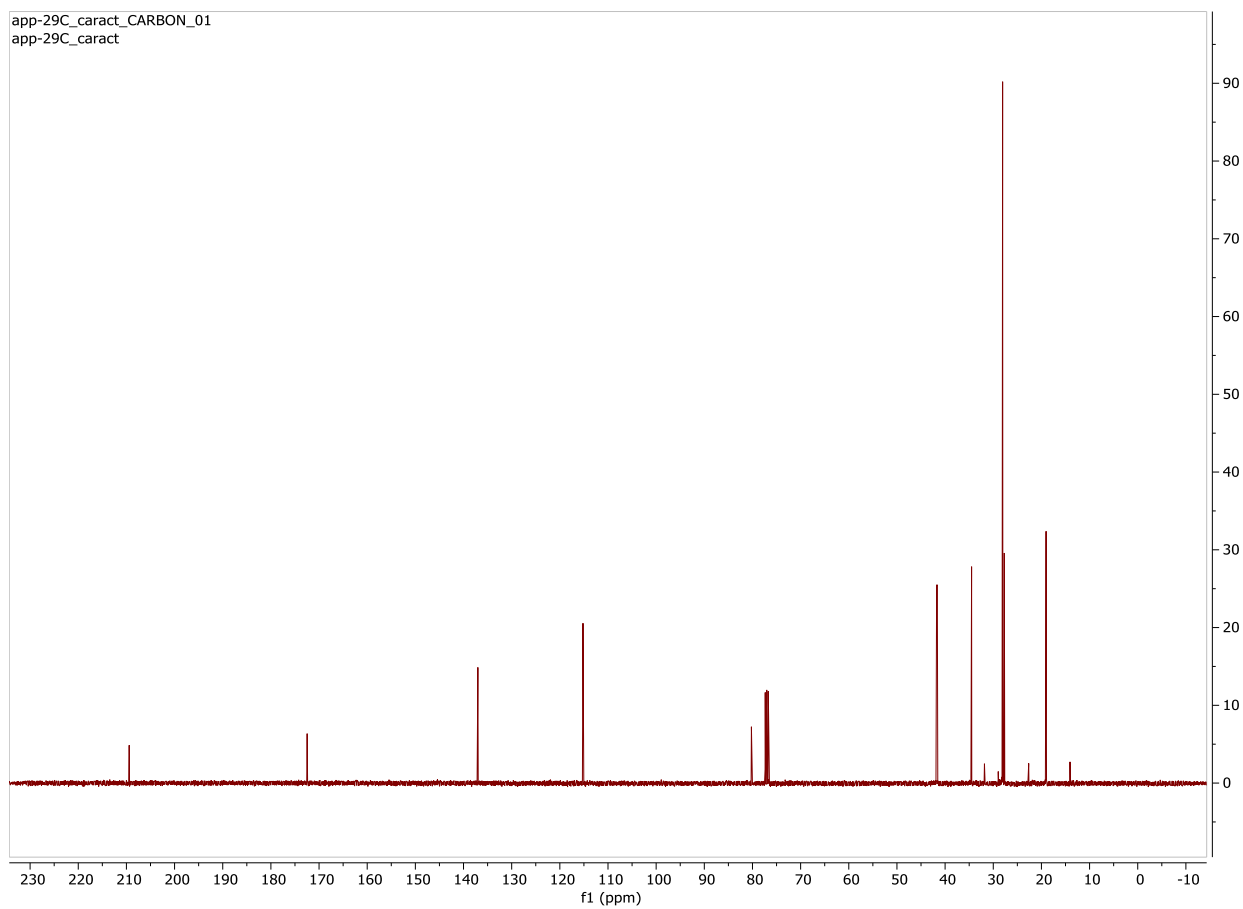
Compuesto 8: terc-butil 5-oxo-8-enoato (8)



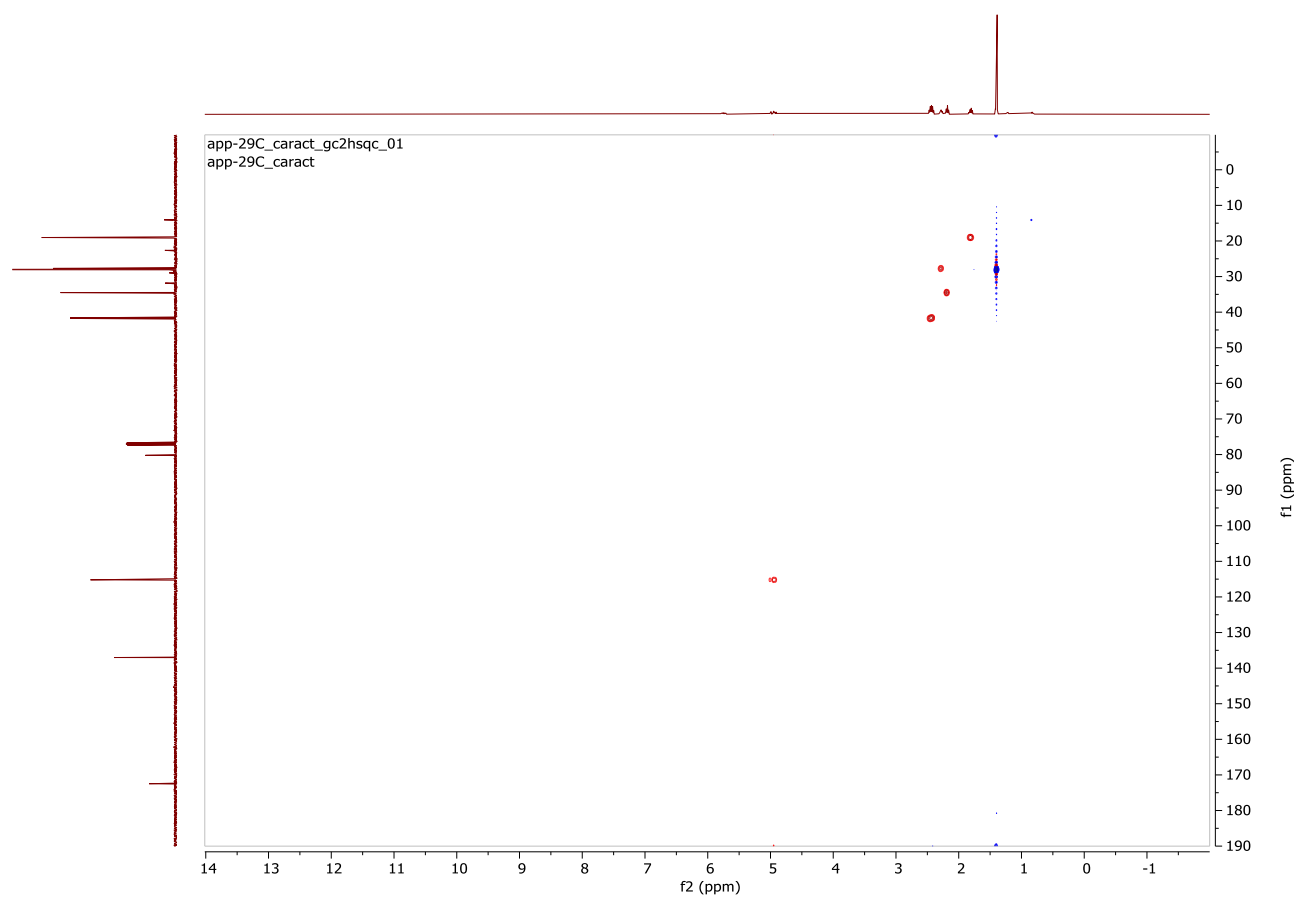
$^1\text{HRMN}$ (400MHz, CDCl_3)



^{13}C RMN (101mHz, CDCl_3)



HSQC (CDCl₃)



ANEXO II

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntesis original propuesta por Weinreb y Nahm.....	12
Esquema 2. Mecanismo de reacción que explica la selectividad de la amida.....	12
Esquema 3. Síntesis más habitual de protección de alcoholes.....	13
Esquema 4. Mecanismo de desprotección de alcoholes.....	14
Esquema 5. Reacción de Pinner.....	17
Esquema 6. Formación de un derivado de AA.....	18
Esquema 7. Síntesis alternativa más corta de la PFF2 α	21
<i>Esquema 8. Análisis retrosintético intermedio parcialmente oxidado.....</i>	<i>25</i>
Esquema 9. Síntesis general del acetileno deseado.....	26
<i>Esquema 10. Procedimiento 1 de la apertura del anhídrido glutárico.....</i>	<i>27</i>
<i>Esquema 11. Procedimiento 2 de la apertura del anhídrido glutárico.....</i>	<i>27</i>
Esquema 12. Síntesis amida de Weinreb.....	28
Esquema 13. Obtención del haluro protegido.....	29
Esquema 14. Esquema de síntesis de formación de la cetona 8, a partir de 4-bromo-1-buteno.....	29
<i>Esquema 15. Síntesis No conseguida del acetileno terminal.....</i>	<i>29</i>
<i>Esquema 16. Síntesis no conseguida de adición del magnesiano.....</i>	<i>30</i>
Esquema 17. Mecanismo de formación lactona.....	30
<i>Esquema 18. Desprotección del acetileno.....</i>	<i>30</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Molécula de ácido araquidónico	7
figura 2. Metabolismo del ácido araquidónico (AA)	9
Figura 3. Formación de ácido araquidónico a partir del metabolismo del linoleico.....	15
Figura 4. Análisis retrosintético de (13S) metil-anandamida.....	16
Figura 5. Esquema de retrosíntesis derivado AA	17
Figura 6. Síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.....	19
Figura 7. Análisis retrosintético de Corey para la prostaglandina PFG2 α	20
figura 8. Síntesis de leucotrienos	22
Figura 9. Analisis retrosintético del Leucotrieno B4.....	22
Figura 10. Síntesis leucotrieno B4	23