



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**Síntesis del (5Z, 8Z, 14Z)-11-hidroxi-eicosa-5, 8, 11-
trienoato de metilo**

Autor: Juan Luis Beltrán Prieto

Tutor: Alfonso Pérez Encabo

Valladolid

Julio 2025

Índice

Abreviaturas	4
Introducción	5
Resumen.....	6
Abstract.....	6
Antecedentes Bibliográficos	7
Ácido Araquidónico.....	7
Hidrólisis de glicerofosfolípidos como vía de liberación de ácido araquidónico para la producción de mediadores lipídicos.....	9
Reacción de Wittig.....	10
Reducción estereoselectiva de alquinos.....	12
Objetivos	13
Discusión de resultados.	14
Conclusiones.....	19
Procedimiento experimental y caracterización	20
Síntesis del Acetato de 3-bromopropilo 2	20
Síntesis del (3-acetoxipropil) trifenilfosfonio 3.....	20
Síntesis del acetato 3Z)-1-nonenil 4.....	20
Síntesis del (Z)-3-nonen-1-ol 5	21
Síntesis del (Z)-1-bromo-3noneno 6.....	21
Síntesis del 5-hidroxipentanoato de metilo 7.....	22
Síntesis del 5-oxopentanoato de metilo 9	22
Síntesis del (Z)-8-acetoxiocta-5-enoato de metilo 10.....	23
Síntesis del (Z)-8-hidroxioceta-5-enoato de metilo 11.....	23
(Z)-8-bromoocta-5-enoato de metilo 12.....	24
(Z)-8-Bromuro de trifenilfosfonioocta-5-enoato de metilo 12.....	24
Síntesis del (5Z, 8Z)-11-((tert-butildimetilsilil)oxi)undeca-5,8-dienoato de metilo 14	25
Síntesis del (5Z, 8Z)-11-hidroxiundeca-5,8-dienoato de metilo 15.....	25
Síntesis del 3-(dimetiltercbutilsilil)oxo-1-propanol 18	26
Síntesis del 3-(dimetiltercbutilsilil)oxo-1-propanal 19	26
Síntesis del (4-etoxi-4-oxobutil)trifenilfosfonio 21.....	27

Síntesis del (4Z)-1-decaenoato de etilo 22	27
Síntesis del (4Z)-decen-1ol 23	28
Síntesis del (4Z)-decen-1al 24	28
Síntesis del (Z)-3-hidroxideca-6-en-enoato de tercbutilo 25	28
Síntesis del (Z)-3-dimetiltectbutilsilil-deca-6-en-enoato de tertbutilo 26	29
Síntesis del (Z)-3-dimetiltercbutillsililoxa-6-dodecenal 27	30
Síntesis del (5Z, 8Z, 11Z)-15-(dimetiltercbutillsilil)oxo-5,8,11-triicosenoato de metilo 28	30
ANEXO	31
Bibliografía	55

Abreviaturas

ACN: Acetonitrilo

CIDMTBS, CITBS: Cloruro de dimetiltercbutilsilano

DCM: Diclorometano

Dess-Martin: Triacetato de 1,1,1-tri(acetoxiiodo)-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona

Dibal: Hidruro de isobutilaluminio

DMSO: Dimetilsulfóxido

DMF: Dimetilformamida

LDA: Diisopropilamiduro de litio

MeOH: Metanol

PCC: Clorocromato de piridinio

TBAF: Fluoruro de tetra n-butilamonio

THF: Tetrahidrofurano

Introducción

El estudio de los procesos inflamatorios es un área de investigación al que en el día de hoy se le están dedicando números recursos, ya que es un problema en los seres humanos del que dependen numerosas enfermedades que amenazan a la humanidad como el Alzheimer, aterosclerosis, procesos cancerosos y otros. Una línea de trabajo está siendo abordada desde el IBGM y nuestro grupo de investigación estudiando el papel de los ácidos grasos en todos estos procesos. En este trabajo fin de grado se busca desarrollar un método de preparación de ácidos grasos derivados de ácido araquidónico parcialmente oxidados, concretamente se busca la incorporación de grupos hidroxilo en posiciones inicialmente ocupadas por olefinas.

Resumen.

En el presente trabajo fin de grado se ha desarrollado un nuevo método para la obtención de derivados de ácido araquidónico parcialmente oxidados con grupos hidroxilo. Con el análisis retrosintético inicial se escogieron dos fragmentos con los que construir nuestra molécula objetivo. Una vez preparados estos dos fragmentos se estudió la reacción de acoplamiento entre ambos fragmentos, pero no proporcionaron el producto deseado. Un nuevo estudio de los precursores necesarios para llegar a la molécula objetivo nos permitió la preparación de estos precursores. La reacción de acoplamiento de los fragmentos sintetizados condujo a los derivados de ácido araquidónico parcialmente oxidados con buen rendimiento.

Abstract.

In the present TFG, a new method has been developed for obtaining partially oxidized arachidonic acid derivatives with hydroxyl groups. With the initial retrosynthetic analysis, two fragments were chosen to build our target molecule. Once these two fragments were prepared, the coupling reaction between them was studied, but it did not yield the desired product. A new study of the precursors needed to reach the target molecule allowed us to prepare these precursors. The coupling reaction of the synthesized fragments led to the partially oxidized arachidonic acid derivatives with good yield.

Antecedentes Bibliográficos

Ácido Araquidónico

El ácido araquidónico (Ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico) es un ácido graso poliinsaturado omega-6 que a nivel celular se obtiene principalmente de la dieta o es sintetizado a partir del ácido linoleico en el hígado mayoritariamente.¹

Este ácido es precursor de los eicosanoides, mediadores lipídicos relacionados con las reacciones inflamatorias². Su potente actividad biológica obliga al control de la presencia del ácido araquidónico libre en sangre por parte de las células.

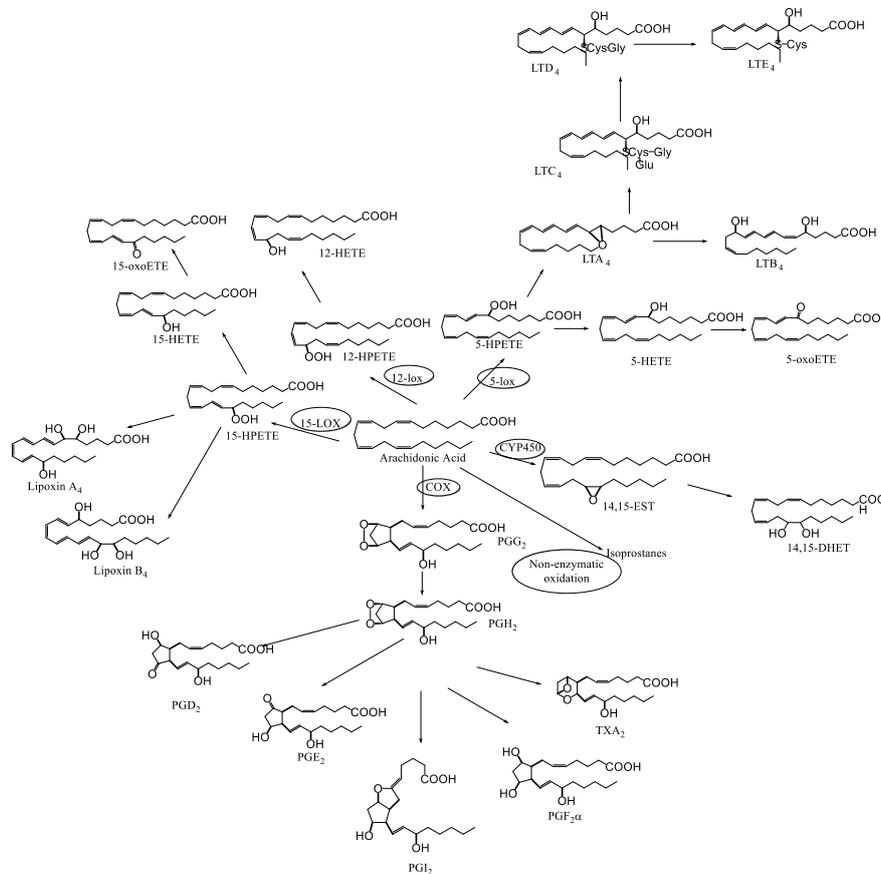


Figura 1. Vías del metabolismo de ácido araquidónico para la formación de eicosanoides. Ciclooxigenasa (COX), lipooxigenasas (LOX), citocromo P-450 (CYP450). Tomada de Astudillo et al.³

¹. Alipour, A.; van Oostrom, A. J.; Izraeljan, A.; Verseyden, C.; Collins, J. M.; Frayn, K. N.; Plokker, T. W.; Elte, J. W.; Castro Cabezas, M. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2008**, *28*, 792–797.

². Worgall, T. S.; Trang, K.; Powell, R. L.; Deckelbaum, R. J. *J. Lipid Res.* **2002**, *43*, 1208–1215.

³. Nomura, D. K.; Long, J. Z.; Nissen, S.; Hoover, H. S.; Ng, S. W.; Cravatt, B. F. *Cell* **2010**, *140*, 49–61.

A partir de estudios del estado inflamatorio de placas ateroscleróticas se concluye que el ácido araquidónico es secretado al torrente sanguíneo por células endoteliales, que recubren el interior de los vasos sanguíneos, lo que podría estar ligado a la transformación de los monocitos circulantes, leucocitos del sistema inmunitario, en espumosos de baja densidad y, por tanto, pro-aterogénicos.⁴ Ciertas fosfolipasas producen la liberación de ácido araquidónico al torrente sanguíneo asociando dicha acción a la presencia de aterosclerosis.

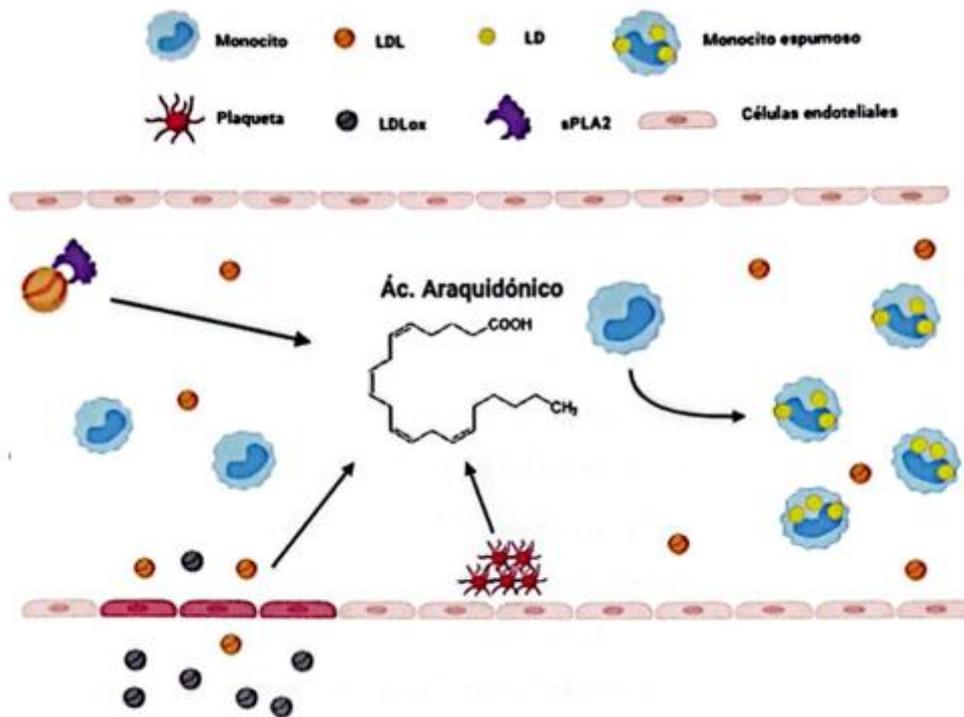


Figura 2. Biología del ácido araquidónico libre en focos de aterosclerosis. La fosfolipasa A2 hidroliza los fosfolípidos que actúan como fuente de ácido araquidónico. Las células endoteliales activadas en presencia de LDL oxidadas generan también ácido araquidónico libre.

En las células inflamatorias el ácido araquidónico suele encontrarse esterificado en sn-2 de los glicerofosfolípidos de Colina (PC), etanolamina (PE) e inositol (PI)⁵ y la presencia de este es a su vez controlada por dos reacciones competitivas, la reacción de la acetiltransferasa dependiente del CoA, que incorporan el ácido graso libre en fosfolípidos, y la reacción de fosfolipasa A2 (PLA2) que produce hidrólisis de los fosfolípidos en sn-2 para producir el ácido graso.⁶

⁴. Ross, R. N. *Engl. J. Med.* **1999**, *340*, 115–126.

⁵. Funk, C. D. *Science* **2001**, *294*, 1871–1875.

⁶. Basindole, A. J. M.; Ocean, J.; Lebro, P. J. *Chem.* **2012**, *4*, 3588–3599.

En células en reposo prima la reacción de la acetiltransferasa produciendo que el ácido araquidónico libre se mantenga en niveles bajos. En el caso de activación de la PLA2 la liberación de ácido araquidónico supera a la incorporación de este a los fosfolípidos. Dicho ácido araquidónico dará, entre otras vías diversas, lugar a la formación de eicosanoides.^{7,8}

Hidrólisis de glicerofosfolípidos como vía de liberación de ácido araquidónico para la producción de mediadores lipídicos.

Los mediadores lipídicos son clave en la inducción de procesos inflamatorios en el organismo, y la presencia de estos mediadores está ligada a la disponibilidad de precursores de ácidos grasos poliinsaturados.

La producción de ácido araquidónico que da lugar a eicosanoides viene regulada principalmente por la fosfolipasa A2 (PLA2) que hidroliza glicerofosfolípidos en su posición sn-2, siendo en particular la A2 citosólica dependiente del calcio (cPLA2 α) la principal responsable de la liberación de ácido araquidónico.⁹ También estudios recientes han revelado otras fuentes relevantes de ácido araquidónico como lo son la hidrólisis de lípidos lisosomales por la lipasa ácida de lisosomas (LAL)¹⁰, de endocannabinoides por la monoacilglicerol lipasa (MAGL)¹¹ y de lípidos neutros por la lipasa de tejido adiposo (ATGL)¹².

La familia de las PLA2 está constituida por más de 30 enzimas, siendo todas responsables de liberar la posición sn-2 de los glicerofosfolípidos. Pero solo la cPLA2 α dependiente del Ca²⁺ presenta alta especificidad para hidrolizar fosfolípidos de membrana con ácido araquidónico. La célula es activada por estímulos inflamatorios y por consiguiente se inicia la producción de eicosanoides.

Cabe señalar que a partir de estudios en ratones deficientes de cPLA2 α se ha concluido que dicha enzima es responsable de la producción de estos eicosanoides, lo que podría estar ligado a la aparición de enfermedades inflamatorias como Alzheimer, lesiones neuronales, cáncer...¹³

⁷. Balsinde, J.; Balboa, M. A.; Insel, P. A.; Dennis, E. A. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1999**, *39*, 175–189.

⁸. Balsinde, J.; Balboa, M. A.; Dennis, E. A. *J. Lipid Res.* **2005**, *46*, 1578–1589.

⁹. Jarc, E.; Petan, T. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* **2020**, *1865*, 158722.

¹⁰. Rainer, F.; Vujic, N.; Korbilius, M.; Duta-Maree, M.; Drow, J.; Leopold, C.; Wagner, M.; Sattler, W.; Radovic, B.; Zimmermann, R. *J. Biol. Chem.* **2016**, *291*, 913–923.

¹¹. Nomura, D. K.; Long, J. Z.; Nissen, S.; Hoover, H. S.; Ng, S. W.; Cravatt, B. F. *Cell* **2010**, *140*, 49–61.

¹². Schlager, S.; Goetzl, M.; Mandl, K.; Rieder, J.; Schmid, J. A.; Zimmermann, R. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* **2015**, *1851*, 1060–1068.

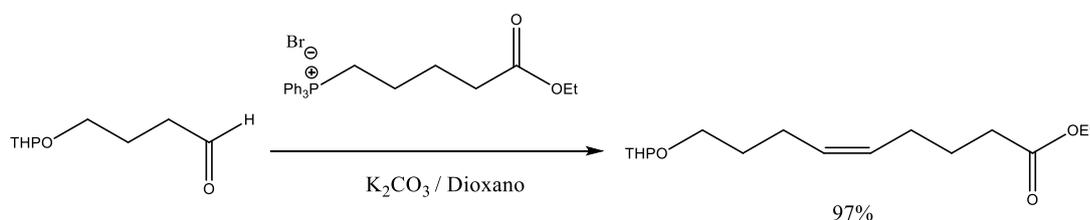
Uno de los retos que presenta este trabajo es la construcción de olefinas con estereoquímica *Z*. Este problema se ha resuelto utilizando dos estrategias diferentes: una mediante la reacción de Wittig estereoselectiva o utilizando reducciones estereoselectivas de alquinos. Diferentes grupos de investigación han abordado estas dos estrategias, de tal forma que en la literatura se encuentran descritos diferentes metodologías como describimos a continuación.

Reacción de Wittig.

La reacción de Wittig nos permite obtener alquenos de estereoquímica *Z* o *E* en función de las condiciones de reacción y de la naturaleza de los productos de partida. Los primeros trabajos publicados por Georg. Wittig son del año 1955.¹⁴

Como es conocido en la reacción de Wittig se pueden usar iluros de fósforo estabilizados y no estabilizados, de tal forma que cada uno de ellos proporciona un tipo de estereoquímica diferente.

La utilización de iluros de fósforo no estabilizados es un buen método para la obtención de *Z* alquenos.¹⁵ Por ejemplo, la preparación de 9-(tetrahidropiran-2-iloxi)-(5*Z*)-nonanoato de etilo transcurre con excelente rendimiento (97%) por reacción de la sal de fosfonio derivada del 5-bromopentanoato de etilo y el correspondiente aldehído.¹⁶



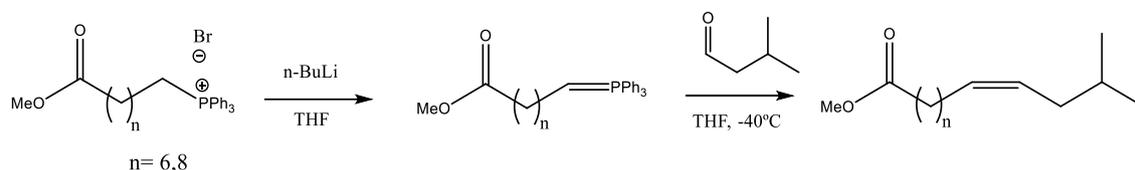
Esquema 1. Reacción de Wittig entre un aldehído y una sal de fosfonio

¹⁴ Wittig, G.; Haag. W. Chem. Ber. 1955, 88(11), 1654–1666.

¹⁵ Maryanoff, B.E.; Reitz, A.B.; Chem. Rev. 1989, 89, 863–927.

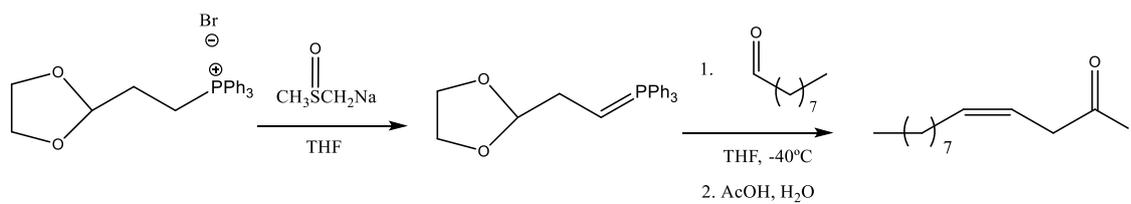
¹⁶ Kaltia, S.; Matikainen, J.; Ala-Peijari, M. and Hase, T. J.Am.Oil.Chem.Soc. 2008, 85, 561–565.

La estereoselectividad no se ve afectada cuando se emplean aldehídos más voluminosos, como sucede en la síntesis del ácido 12-metiltetradecenoico y 14-metilhexadecenoico, ácidos grasos presentes en algunos alimentos. Estos ácidos grasos se pueden preparar fácilmente a partir de 3-metilpentanal.



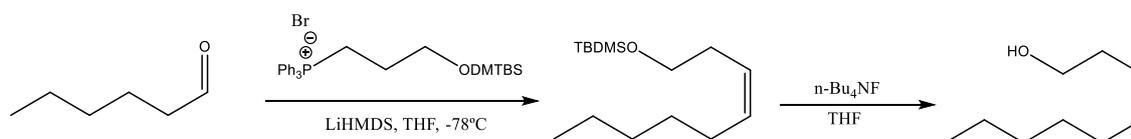
Esquema 2.

Existe una gran variedad de grupos funcionales que se pueden utilizar en la formación de olefinas Z, como grupos carbonilo protegidos como acetales. En el ejemplo propuesto en el esquema 5 esta estrategia permite la obtención de aldehídos β,γ -insaturados.¹⁷



Esquema 3.

Alcoholes derivatizados como silanos son también compatibles con esta reacción. Saha¹⁸ y colaboradores han usado esta metodología en la obtención de alcoholes insaturados (esquema 4).



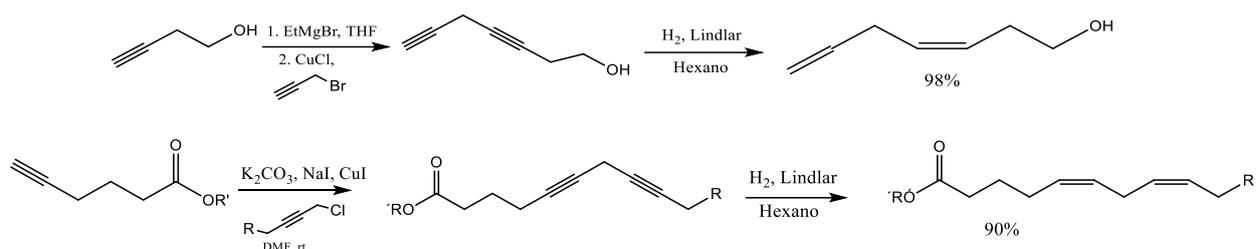
Esquema 4.

¹⁷ Mithran, S.; Subbraman, A.S. *Molecules*. 1999, 4, 159-164.

¹⁸ Saha, G.; Basu, M.K.; Kim, S.; et al. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 7179-7183.

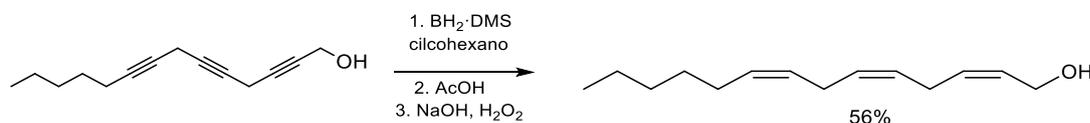
Reducción estereoselectiva de alquinos.

La reducción de alquinos ha sido una de las primeras estrategias en la obtención de derivados de ácido araquidónico. Heslinga y colaboradores publicaron en 1973 la síntesis de ácido araquidónico donde estudia la actividad como inhibidor enzimático en procesos inflamatorios. La unión de varios fragmentos de alquinos utilizando sales de cobre (I)^{19,20} permite obtener ácidos grasos con dos o más insaturaciones, como se ilustra en el siguiente esquema.



Esquema 5.

La reducción en condiciones de Lindlar conduce a la formación del isómero *Z* con excelente rendimiento. En la literatura se encuentran descritos otros procedimientos de reducción de alquinos que también proporcionan el isómero *Z*, así la reducción de alquinos empleando el complejo $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ conduce a olefinas *Z* después del tratamiento del intermedio con ácido acético y una mezcla de hidróxido sódico y agua oxigenada.



Esquema 6.

¹⁹ Du, Y.; Zheng, J.F.; Wang, Z.G.; Jiang, L.J.; J.Org.Chem., 2010, 75, 4619-4622.

²⁰ Qi, L.; Meijer, M.M.; Lee, S.H.; Sun, C.; Janda, K.D.; Org.Left. 2004, 6, 1673-1675.

Objetivos

- El objetivo principal de este trabajo es encontrar la metodología sintética que permita la obtención de la familia de derivados de ácido araquidónico parcialmente oxidados.
- Otros objetivos:
 - a.- Optimizar las reacciones utilizadas.
 - b.- Caracterizar completamente los intermedios obtenidos.
 - c.- Obtener un procedimiento de purificación de los derivados de ácido araquidónico con pureza superior al 99,5%

Discusión de resultados.

El análisis retrosintético de nuestra molécula objetivo nos indica que existen varias rutas posibles para llegar al éster deseado (figura 3)

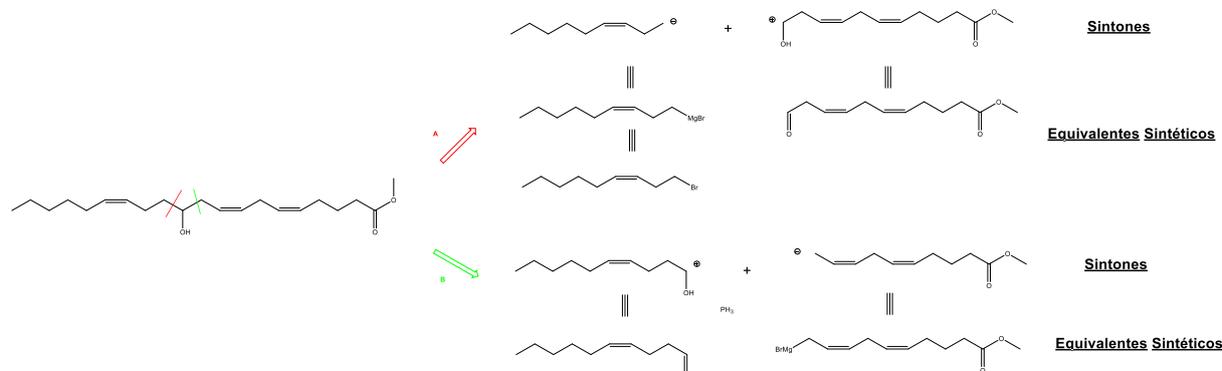
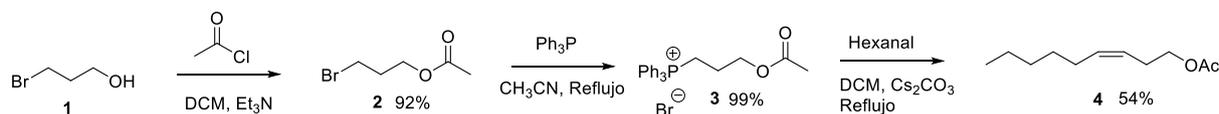


Figura 3. Análisis retrosintético.

La ruta B requiere del empleo de un reactivo de Grignard que no es viable en las condiciones habituales de trabajo, por lo que se optó por la ruta A, e iniciar este trabajo preparando ambos fragmentos necesarios para llegar al producto deseado.

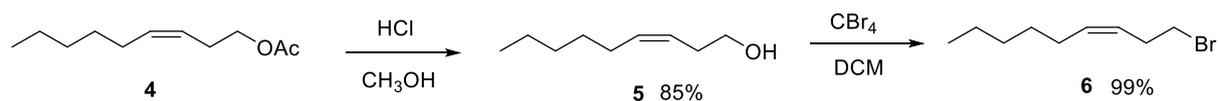
-Síntesis de 1-bromo-3-noneno.

La formación de la olefina se llevó a cabo utilizando una reacción de Wittig. Así la primera etapa consistió en la reacción de hexanal con bromuro de (3-acetoxipropil)trifenilfosfonio **3** (esquema 7).



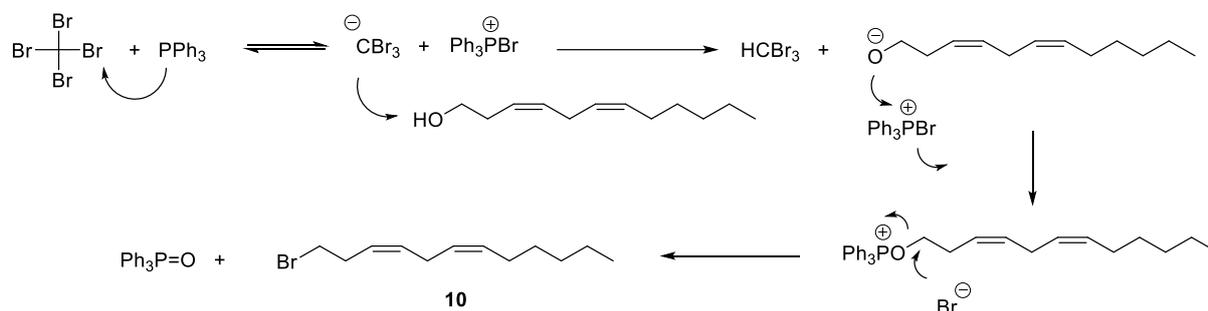
Esquema 7. Reacción de Wittig.

La formación del bromuro fue posible después de la transesterificación del acetato **4** en presencia de cloruro de hidrógeno anhidro y posterior bromación con la mezcla tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina (reacción de Appel) de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis (esquema 8).



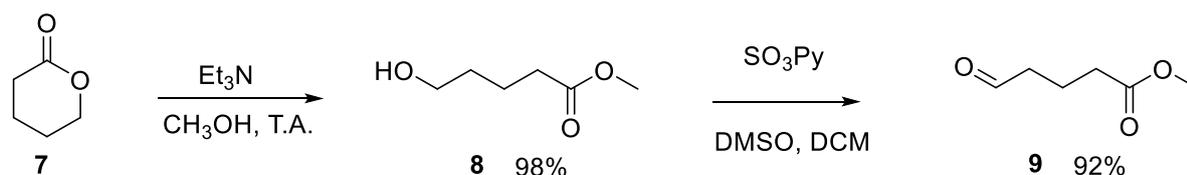
Esquema 8. Síntesis bromuro insaturado **6**.

Este proceso de bromación tiene la ventaja de que hace posible la halogenación de alcoholes insaturados, ya que no interviene bromo molecular en el proceso de reacción, como se puede observar en el mecanismo de la reacción que se describe a continuación:



Esquema 9. Mecanismo reacción de Appel

El análisis retrosintético inicial nos mostraba la necesidad de obtener el aldehído **x** como segundo componente en la síntesis del hidroxiéster final. Para obtener este éster se parte de δ -valerolactona **7** que por tratamiento con trietilamina en metanol produce la apertura del anillo y la formación 5-hidroxipentanoato de metilo **8** y excelente rendimiento:

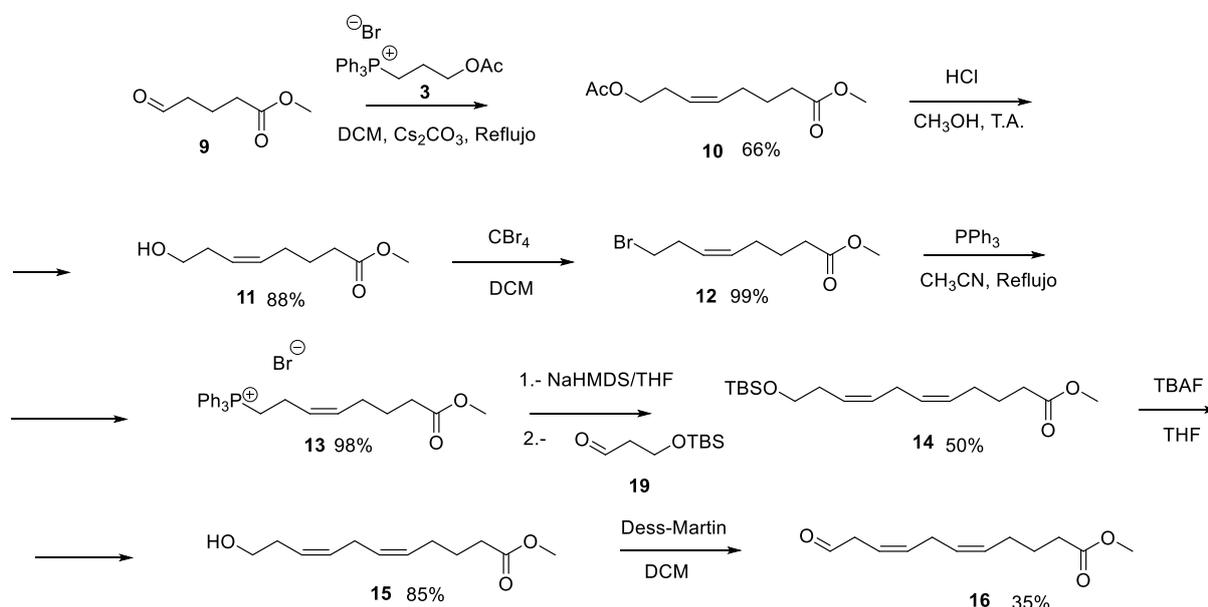


Esquema 10. Síntesis oxoester **9**.

La oxidación del hidroéster **8** transcurre de forma satisfactoria no sólo en las condiciones de Parikh-Doering, también con PCC y Swern, el rendimiento en todos los casos fue superior al 90%. La reacción del aldehído **9** con la sal de fosfonio **3** en las condiciones de Wittig desarrolladas por nuestro grupo de investigación conduce también a la olefina *Z* **10** como único estereoisómero.

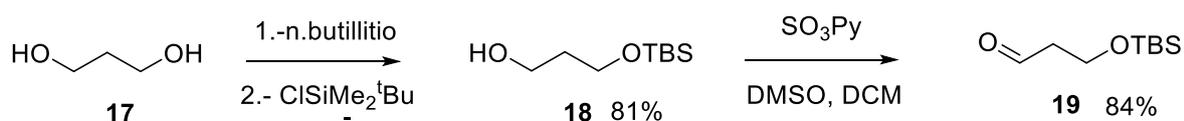
La construcción del aldehído final **16** continua mediante transesterificación de la olefina **11** con metanol y cloruro de hidrógeno anhidro. La formación del segundo doble enlace requiere de la formación de la sal de fosfonio correspondiente, para ello se somete a halogenación con tetrabromuro de carbono y trifetilfosfina, este proceso sirve para preparar al bromuro **12**, que por calefacción en presencia de trifetilfosfina conduce a la sal de fosfonio **13**. En este punto el método utilizado habitualmente para la reacción de Wittig no proporcionó buenos resultados y se optó por la metodología descrita en la bibliografía y que consiste en la formación en un primer momento del iluro de fosforo y posterior adición del compuesto carbonílico. De esta forma, el tratamiento de la sal de fosfonio **13** con una disolución de bis(trimetilsilil)amido

sódico en THF y posterior reacción con el aldehído **19** proporciona el éster **14** con buen rendimiento. La preparación del aldehído **19** fue posible mediante sililación de 1,3-propanodiol **17** por reacción con n-butillitio y posterior tratamiento con cloruro de dimetiltercbutilsilano (esquema 11).



Esquema 11. Síntesis fragmento 16.

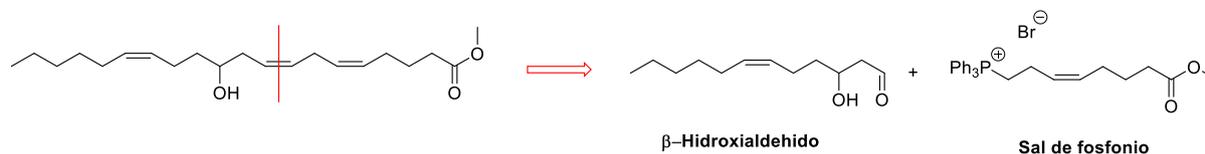
La oxidación de alcohol **18** en las condiciones de Parikh-Doering conduce al aldehído **19** con excelente rendimiento. Una vez obtenidos ambos fragmentos necesarios en la reacción de Wittig se sometieron a calefacción en presencia de carbonato de cesio.



Esquema 12. Síntesis aldehído 19.

La preparación del aldehído deseado **16** fue posible en dos etapas: eliminación del grupo protector sobre el hidroxilo con TBAF en THF y oxidación del alcohol obtenido de esta forma. En este punto es importante destacar que la etapa de oxidación presentó números problemas, ya que en todos los casos ensayados junto al proceso de oxidación se observaba la isomerización del doble enlace, lo que hacía inviable nuestro proceso sintético. Cuando se empleó el reactivo de Dess-Martin no se daba la isomerización, pero no fue posible su aislamiento, por lo que se utilizó en disolución. Incluso en estas condiciones la reacción de acoplamiento con el magnesiano derivado de **6** no fue posible. Se ensayaron otros procedimientos alternativos al uso de reactivos de Grignard, pero tampoco permitió aislar el producto deseado.

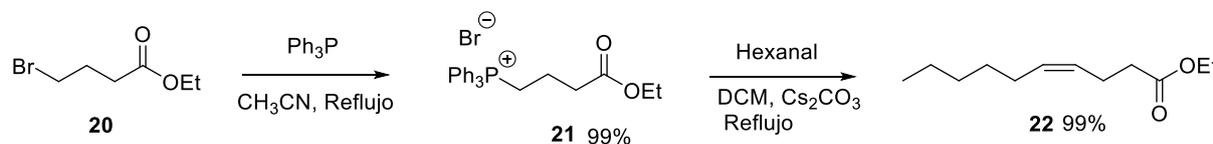
Dado que esta estrategia no es la adecuada para llegar al hidroxiéster buscado se pensó en desarrollar una alternativa que permitiese obtener esta familia de compuestos y además fuese un método general para sintetizar derivados de ácido araquidónico parcialmente oxidados. La estrategia elegida fue unir los dos fragmentos finales mediante una reacción de Wittig estereocontrolada y que en ocasiones anteriores nos había proporcionado excelentes resultados. En la siguiente figura se muestran los fragmentos elegidos en la vía de síntesis propuesta:



Esquema 13. Fragmentos

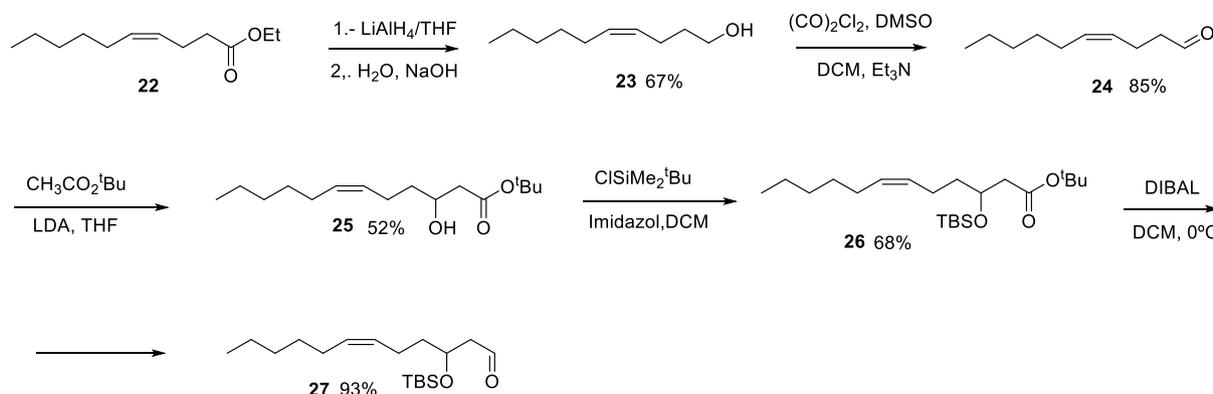
El análisis de los fragmentos necesarios para llegar a la molécula objetivo nos indica que ambos son fácilmente obtenibles a través de los procedimientos desarrollados por nuestro grupo de investigación previamente.

La preparación de (6Z)-3-Hidroxidodecan-6-enal comienza con la síntesis de la sal de fosfonio **21** a partir de 4-bromobutirato de etilo. La reacción de Wittig de la sal de fosfonio con hexanal en presencia de carbonato de cesio permite aislar la olefina Z de forma cuantitativa.



Esquema 14. Reacción de Wittig estereoselectiva.

La obtención de derivados de b-hidroxialdehidos está descrita en la literatura por reacción de aldehídos con el reactivo de Reformatsky o reactivos referibles, como enolatos derivados de acetatos de alquilo. Siguiendo esta metodología se redujo el éster **22** a alcohol por reacción con LiAlH_4 y posterior hidrólisis.

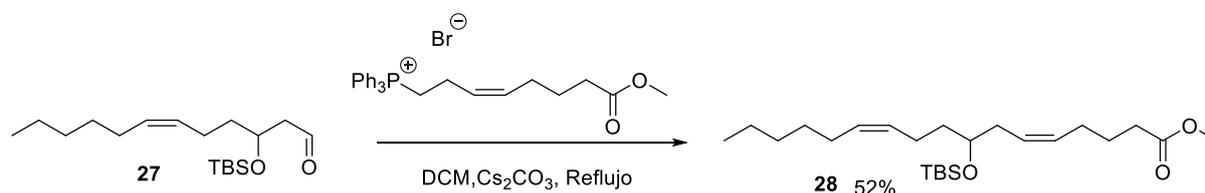


Esquema 15. Síntesis derivado de (6Z)-3-hidroxidodeca-6-enal.

La oxidación del alcohol **23** utilizando las condiciones de Swern conduce al aldehído **24** que es el producto de partida en la reacción aldólica siguiente. Como hemos visto anteriormente la reacción aldólica del aldehído **24** es viable utilizando diferentes condiciones de reacción. Por este motivo, en primer lugar se ensayó la reacción con el reactivo de Reformatsky. El tratamiento de **24** con dos equivalentes de organozincico conduce al b-hidroxiéster pero con bajo rendimiento, por lo que se ensayaron nuevas condiciones de reacción. Así, la reacción de acetato de tercbutilo con LDA en THF y posterior adición del aldehído **24** proporciona con buen rendimiento el b-hidroxiéster **25**. Antes de proceder a la transformación del éster **25** en carbonilo era necesario la protección del grupo hidroxilo, para ello se trató **25** con cloruro de dimetilttercbutilsilano en presencia de imidazol; de esta forma se pudo aislar **26** de forma cuantitativa. La última etapa corresponde con la reducción del éster **26** en un grupo carbonilo. De los procedimientos ensayados el que mejor resultado nos proporcionó fue la reducción con DIBAL en DCM, en estas condiciones se obtuvo el aldehído **27** con 75% de rendimiento.

El segundo fragmento necesario para llevar a cabo la reacción de Wittig ha sido preparado previamente en la ruta descrita anteriormente, por lo que el procedimiento es el que se muestra en el esquema 4.

Con los dos fragmentos seleccionados inicialmente para completar la síntesis de nuestra molécula objetivo se procedió al acoplamiento de ambas unidades. La calefacción de la sal de fosonio **13** en presencia del aldehído **27** y carbonato de cesio conduce a la molécula objetivo, y que después de su purificación mediante cromatografía en columna se aísla con un rendimiento del 52%.



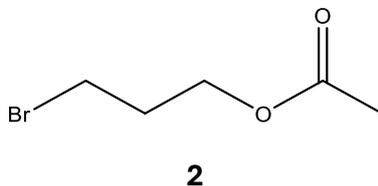
Esquema 16. Reacción de Wittig

Conclusiones

- Se ha logrado completar el objetivo principal del trabajo desarrollando un nuevo método de obtención de derivados de ácido araquidónico parcialmente oxidado, donde es posible incluir grupos hidroxilo en las posiciones deseadas.
- La mayor parte de las reacciones se han podido optimizar obteniendo excelentes resultados.
- La purificación completa del ácido graso final no ha sido posible, por lo que se están estudiando nuevos métodos de purificación.

Procedimiento experimental y caracterización

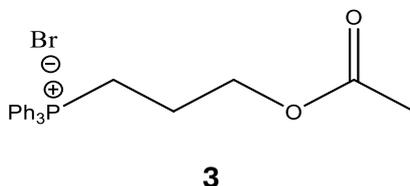
Síntesis del Acetato de 3-bromopropilo **2**.



Sobre una disolución de 3-bromopropanol (20 g, 1 eq, 144 mmol) en DCM (200 mL) se añade trietilamina (26 mL, 1.3 eq, 187.2 mmol) y cloruro de acetilo (10.8 mL, 1.05 eq, 151.2 mmol) y se deja reaccionar. Una vez terminada la reacción se lava con HCl (1M), NaHCO₃ saturada, NaCl saturada, seca con MgSO₄ y concentra. Peso obtenido 24.12 gramos. Rendimiento 92%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.20 (t, *J* = 6.30 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.30 Hz, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.07 (s, 3H).

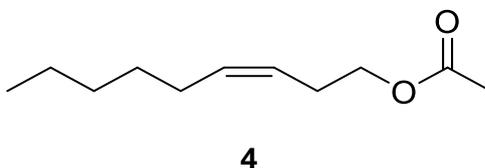
Síntesis del (3-acetoxipropil) trifenilfosfonio **3**.



Sobre una disolución del bromuro **2** (24.12 g, 1 eq, 133 mmol) en ACN (250 mL) se añade trifenilfosfina (39.4 g, 1.1 eq, 146.3 mmol). Se deja a reflujo toda la noche. Una vez termina la reacción se concentra. Peso obtenido 53 gramos. Rendimiento 99%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.80-7.60 (m, 9H), 7.38-7.47 (m, 6H), 4.35 (t, *J* = 6.36 Hz, 2H), 3.95 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 5H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** 170.8, 135.45, 133.88, 132.76, 130.55, 65.02, 20.34, 19.54, 3.2.

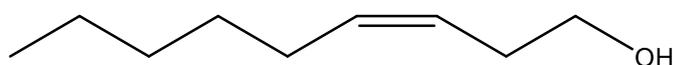
Síntesis del acetato 3Z)-1-nonenil **4**.



Sobre una disolución de la sal de fosfonio 3 (41.69 g, 1 eq, 94.24 mmol) en DCM (300 mL) se añade Cs₂CO₃ (46.06 g, 1.5 eq, 141.36 mmol) y hexanal (9.44 g, 1 eq, 94.24 mmol). Se pone a reflujo y se deja toda la noche. Una vez terminada la reacción se concentra y purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/Heptano:1/20). Se obtienen 9.14 gramos. Rendimiento 54%.

Rf (acetato de etilo: heptano) (1:20) = 0.4 **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ ppm 5.49 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.05 (t, *J* = 7.03, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.10 (m, 5H). 1.30 (m, 6H), 0.88 (m, 3H).

Síntesis del (Z)-3-nonen-1-ol **5**.



5

Sobre una disolución de cloruro de acetilo (4.24 mL, 1.2 eq, 54.70 mmol) en metanol (100 mL) se añade el acetato 4 (9.14 g, 1 eq, 49.59 mmol) en hielo. La reacción se sigue por placa. Una vez terminada se lava con NaHCO₃ saturada, NaCl saturada y seca con MgSO₄. Se concentra y purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/Heptano:1/15). Se obtienen 5.86 gramos. Rendimiento 85%.

Rf (acetato de etilo: heptano) (1:5) = 0.3 **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ ppm 5.57 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 3.66 (t, *J* = 6.26 Hz, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.51 (s, 1H), 1.40-1.24 (m, 6H), 0.90 (t, *J* = 6.76, 3H).

Síntesis del (Z)-1-bromo-3noneno **6**.

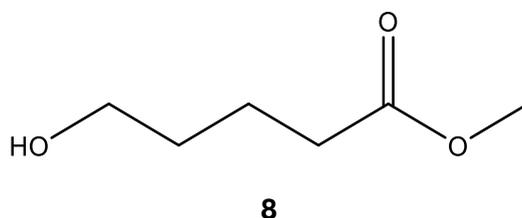


6

Sobre una disolución del alcohol 5 (5.86 g, 1 eq, 41.19 mmol) en DCM (150 mL) se añade CBr₄ (15.03 g, 1.1 eq, 45.3 mmol) y PPh₃ (11.88 g, 1.1 eq, 45.3 mmol). Se sigue por placa. Una vez terminada se concentra y purifica mediante cromatografía en columna (Heptano). Se obtienen 8.4 gramos de producto. Rendimiento: 99%.

Rf (heptano) = 1 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.54 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 3.37 (t, $J = 7.01$ Hz, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.37-1.23 (m, 6H), 0.89 (t, $J = 7.01$, 3H).

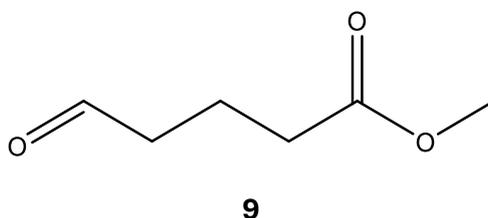
Síntesis del 5-hidroxipentanoato de metilo **7**.



Sobre una disolución de la lactona **7** (30 mL, 1 eq, 316.42 mmol) en MeOH (300 mL) se añade Et_3N (17 mL, 0.4 eq, 126.56 mmol) y se deja toda la noche. El disolvente es eliminado y se obtienen 41,12 gramos de un aceite amarillento. Rendimiento 98%.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.66 (s, 3H), 3.64 (tt, $J = 6.4, 2.21, 1.15$ Hz, 2H), 2.35 (td, $J = 7.2, 1.72$ Hz, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 2H), 1.63 – 1.55 (m, 2H).

Síntesis del 5-oxopentanoato de metilo **9**.



Parikh-Doering:

Sobre una disolución del alcohol **8** (15 g, 1 eq, 113.49 mmol) en DCM seco (150 mL) se le añade Et_3N (32 mL, 2 eq, 227 mmol). A esta disolución se le adiciona otra de SO_3Py (36.12 g, 2 eq, 227 mmol) en DMSO seco (150 mL) gota a gota en baño de hielo. Se deja toda la noche y a continuación se hidroliza en hielo. Se extrae la fase acuosa con DCM 3 veces, se juntan las fases orgánicas y se lava con agua, HCl (1M), NaHCO_3 saturado, NaCl saturado, se seca con MgSO_4 y se elimina el disolvente. Se obtienen 7.4 gramos de aceite rojizo. Rendimiento 50%.

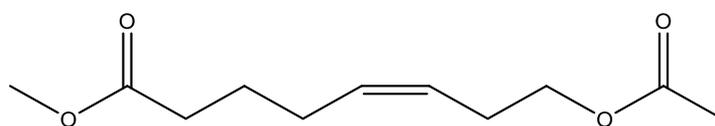
Swern:

Sobre una disolución de cloruro de oxalilo (4.55 mL, 1.4 eq, 43 mmol) en DCM (100 mL) a -78°C se adiciona gota a gota DMSO seco (6.2 mL, 2.3 eq, 87 mmol) en DCM seco (50 mL). A

los 20 minutos se adiciona el alcohol 8 (5 g, 1 eq, 37.84 mmol) en DCM seco (25 mL). A los 20 minutos se añade trietilamina (26.74 mL, 5 eq, 189.2 mmol). Se deja remontar a temperatura ambiente y se hidroliza en HCl (1M). La fase acuosa se extrae con DCM (50 mL x 3). Se juntan las fases orgánicas y se lavan con HCl 1M, NaHCO₃ saturado, NaCl saturado. Se seca con MgSO₄ anhidrido. Se filtra y concentra. Se obtienen 4.5 gramos de producto con un rendimiento del 92%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.69 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.49 – 2.43 (m, 2H), 2.34 – 2.27 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** 51.88, 42.69, 42.55, 32.69, 17.43.

Síntesis del (Z)-8-acetoxioct-5-enoato de metilo **10**.

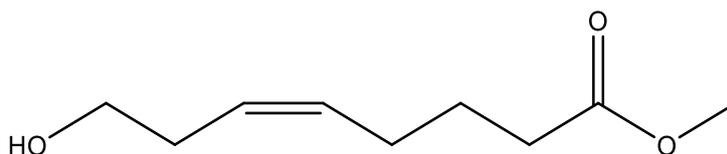


10

Sobre una disolución del aldehído 9 (9.3 g, 1 eq, 71.46 mmol) en DCM (300 mL) se le añade Cs₂CO₃ (34.94 g, 1.5 eq, 107.19 mmol) y la sal de fosfonio 3 (33.26 g, 1.05 eq, 75 mmol). Se pone a reflujo y se deja reaccionar. Una vez terminada se filtra, lava el precipitado con DCM, concentra y se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/Heptano:1/10). Peso obtenido 6.9 gramos. Rendimiento: 66%.

Rf (acetato de etilo: heptano) (1:10) = 0.15 **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ ppm 5.54-5.38 (m, 2H), 4.07 (t, *J* = 6.78, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.41-2.30 (m, 4H), 2.13-2.05 (m, 5H), 1.66 (m, 2H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** 174.9, 171.23, 132.56, 124.65, 64.67, 53.46, 34.65, 27.00, 26.87, 24.2, 21.34.

Síntesis del (Z)-8-hidroxioceta-5-enoato de metilo **11**.



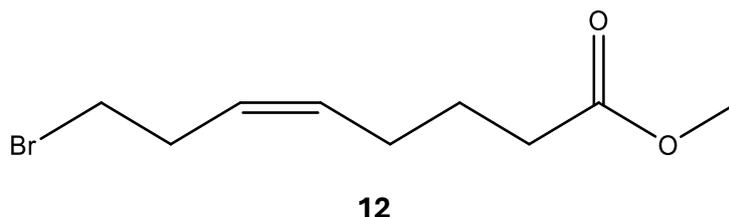
11

Sobre una disolución de cloruro de acetilo 2.52 mL, 1.1 eq, 35.42 mmol en metanol (100 mL) se añade el acetato 10 (6.9 g, 1 eq, 32.20 mmol) en hielo. La reacción se sigue por placa. Una vez terminada se lava con NaHCO₃ saturada, NaCl saturada y seca con MgSO₄. Se concentra

y purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/Heptano: 1/5). Se obtienen 4.88 gramos. Rendimiento 88%.

Rf (acetato de etilo: heptano) (1:5) = 0.1 **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ ppm 5.51-5.25 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 5H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** 132, 127, 63.65, 51.35, 33.65, 26.76, 24.85.

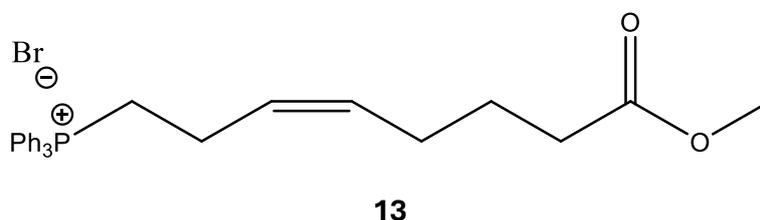
(Z)-8-bromoocta-5-enoato de metilo **12**.



Sobre una disolución del alcohol 11 (8.1 g, 1 eq, 47.04 mmol) en DCM (300 mL) se añade CBr₄ (17.16 g, 1.1 eq, 51.73 mmol) y PPh₃ (12.33 g, 1.1 eq, 51.73 mmol). La reacción se sigue por placa. Una vez terminada se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/Heptano: 1/5). Se obtienen 11.0 gramos de producto. Rendimiento 99%.

Rf (acetato de etilo: heptano) (1:5) = 0.6 **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ ppm 5.53-5.27 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.38-3.33 (t, *J* = 14.4, 7.1 Hz, 2H), 2.63-2.57 (q, *J* = 21.1, 14.14, 6.82 Hz, 2H), 2.34-2.29 (t, *J* = 15.4, 8.10 Hz, 2H), 2.12-2.05 (q, *J* = 22.23, 14.5, 6.88, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** 131.17, 127.20, 51.02, 33.51, 33.06, 30.72, 26.65, 24.31.

(Z)-8-Bromuro de trifenilfosfonioocta-5-enoato de metilo **13**.

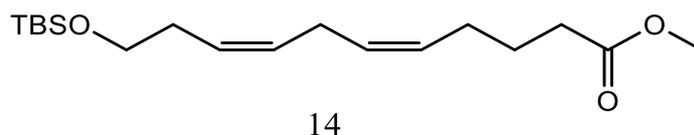


Sobre una disolución del bromuro 12 (11 g, 1 eq, 63.86 mmol) en ACN (300 mL) se añade trifenilfosfina (20.10 g, 1.2 eq, 76.64 mmol). Se pone a reflujo y se deja toda la noche. Se concentra. Peso obtenido 30.2 gramos. Rendimiento 98%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.91-7.85 (m, 6H), 7.82-7.78 (m, 3H), 7.74-7.70 (m, 3H), 5.64 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.59 (m,

2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 135.53, 133.82, 133.19, 132.025, 129.16, 51.88, 27.29, 24.33, 21.46, 20.82.

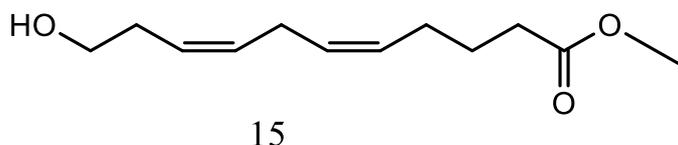
Síntesis del (5Z, 8Z)-11-((tert-butildimetilsilil)oxi)undeca-5,8-dienoato de metilo **14**.



Sobre una disolución de la sal de fosfonio **13** (12.76 g, 1 eq, 25.6 mmol) en THF seco (150 mL) a -30°C , se adiciona el amiduro (5.3 mL, 1.1 eq, 28.2 mmol). Una vez disuelto, se adiciona el aldehído (5.6 g, 1.16 eq, 29.7 mmol) a -40°C disuelto en THF seco (50 mL) y se deja reaccionar hasta que remonta a temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, se hidroliza sobre hielo y acetato amónico y se decanta, extrayendo la fase acuosa con acetato de etilo 3 veces. Se combinan las fases orgánicas y se lavan con HCl 1M, Na_2CO_3 y NaCl saturado. Se seca con MgSO_4 y se concentra. El producto obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/Heptano: 1/20), obteniendo 1.32 g del producto **14** con un rendimiento del 46%.

Rf (acetato de etilo : heptano) (1:20) = 0.19 ^1H RMN (400 MHz CDCl_3) δ ppm 5.41 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.61 ($J = 6.85$ Hz, t, 2H), 2.78 ($J = 5.36$ Hz, t, 2H), 2.31 (m, 4H), 2.10 ($J = 6.85$ Hz, c, 2H), 1.70 ($J = 6.85$ Hz, q, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz CDCl_3) 173.86, 131.48, 127.11, 57.18, 46.55, 33.26, 32.34, 30.69, 26.60, 25.78, 24.69, 18.11, -5.58.

Síntesis del (5Z, 8Z)-11-hidroxiundeca-5,8-dienoato de metilo **15**.



Sobre una disolución del silano **14** (1.36 g, 1 eq, 4.17 mmol), en THF anhidro (20 mL), se adiciona una solución de TBAF 1M (5.4 mL, 1.3 eq, 5.41 mmol). Se deja reaccionar toda la noche. Una vez terminada la reacción, se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/Heptano: 1/2), obteniendo 0.38 g del producto, con un rendimiento del 43%.

Rf (acetato de etilo : heptano) (1:2) = 0.29 ^1H RMN (400 MHz CDCl_3) δ ppm 5.45 (m, 4H), 3.65 (m, 5H), 2.81 ($J = 7.11$ Hz, t, 2H), 2.33 (m, 4H), 2.10 ($J = 7.11$ Hz, c, 2H), 1.70 ($J = 7.11$ Hz, q, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz CDCl_3) 174.17, 128.93, 125.43, 62.10 58.41, 33.38, 30.79, 26.51, 25.68, 24.67.

Síntesis del 3-(dimetiltercbutilsilil)oxo-1-propanol **18**.

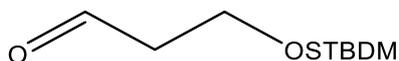


18

Sobre una disolución del 1,3-propanidiol **17** (5 g, 1 eq, 65.71 mmol) en THF seco (100 mL) se añade n-BuLi (26.28 mL, 1 eq, 65.71 mmol) gota a gota a -78°C . Se espera media hora a esa temperatura y se le añade el cloruro de dimetiltercbutilsilano (9.90 g, 1 eq, 65.71 mmol) disuelto en THF seco (40 mL). Se deja que remonte a temperatura ambiente. Se hidroliza en HCl 1M sobre hielo. Se extrae la fase acuosa 3 veces con acetato de etilo. Se juntan las fases orgánicas y se lavan con NaCl saturado y seca con MgSO_4 y se concentra. Peso obtenido 9.72 gramos. Rendimiento 81%.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.89-3.80 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

Síntesis del 3-(dimetiltercbutilsilil)oxo-1-propanal **19**.

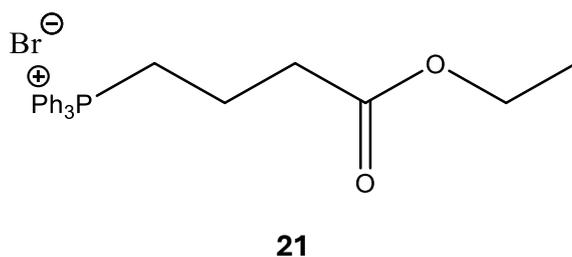


19

Sobre una disolución de cloruro de oxalilo (5.77 mL, 1.4eq, 67.3 mmol) en DCM (100 mL) a -78°C se adiciona gota a gota DMSO seco (7.85 mL, 2.3 eq, 110.53 mmol) en DCM seco (50 mL). A los 20 minutos se adiciona el alcohol **18** (9.15 g, 1 eq, 48.06 mmol) en DCM seco (50 mL). A los 20 minutos se añade trietilamina (33.49 mL, 5 eq, 240.3 mmol). Se deja remontar a temperatura ambiente y se hidroliza en HCl (1M). La fase acuosa se extrae con DCM (50 mL x 3). Se juntan las fases orgánicas y se lavan con HCl 1M, NaHCO_3 saturado, NaCl saturado. Se seca con MgSO_4 anhidrido. Se filtra y concentra. Se obtienen 7.58 gramos de producto con un rendimiento del 84%.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.80 (t, $J = 6.85$, 3H), 3.97 (t, $J = 6.77$, 2H), 2.54 (dt, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.1 (s, 6H).

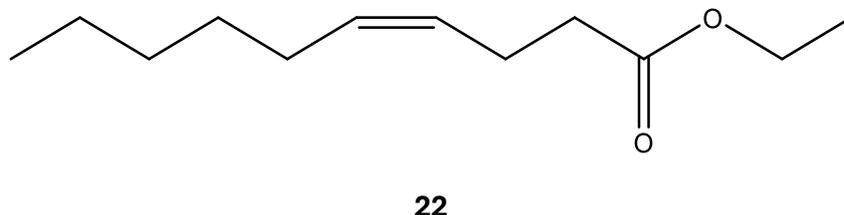
Síntesis del (4-etoxi-4-oxobutil)trifenilfosfonio **21**.



Sobre una disolución de etil 4-bromobutirato (15 g, 1 eq, 76.89 mmol) en ACN (150 mL) se añade trifenilfosfina (22.2 g, 1.1 eq, 84.57 mmol) y se pone a reflujo. Se deja toda la noche. Una vez acabada la reacción se concentra. Se obtienen 35 gramos. Rendimiento 99%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.91 - 7.85 (m, 6H), 7.80 - 7.76 (m, 3H), 7.72 - 7.66 (m, 6H), 4.12 - 4.06 (q, *J* = 14.20, 7.1 Hz, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 2.90 - 2.86 (tt, *J* = 11.81, 5.2, 1.41 Hz, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.23 (t, *J* = 14.32, 7.11 Hz, 3H) **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** 134.18, 130.35, 60.33, 33.35, 21.90, 18.08, 14.27.

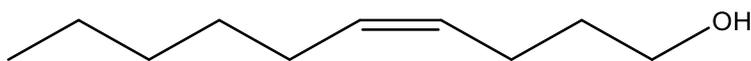
Síntesis del (4Z)-1-decaenoato de etilo **22**.



Sobre una disolución de la sal de fosfonio 21 (35 g, 1 eq, 76.52 mmol) en DCM (300 mL) se le añade Hexanal (8.43 g, 1.1 eq, 84.17 mmol) y Cs₂CO₃ (37.39 g, 1.5 eq, 114.78 mmol). Se deja a reflujo toda la noche. Una vez acaba la reacción se filtra, lava el sólido con DCM y se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/Heptano:1/25). Se obtienen 17.92 gramos. Rendimiento 99%.

Rf (acetato de etilo: heptano) (1:15) = 0.6 **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ ppm 5.47-5.27 (m, 2H), 4.15-4.09 (q, *J* = 21.91, 14.6, 6.52, 2H), 2.39-2.30 (m, 4H), 2.07-2.0 (m, 2H), 1.39-1.23 (m, 9H), 0.91-0.87 (t, *J* = 13.81, 6.41, 3H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** 174.3, 133.19, 129.05, 61.10, 35.34, 32.59, 28.35, 27.7, 23.15, 22.63, 15.20, 13.82.

Síntesis del (4Z)-decen-1ol **23**.

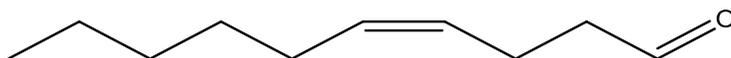


23

Sobre una disolución de LiAlH_4 (10.3 g, 3 eq, 271.11 mmol) en THF seco (200 mL) se adiciona el acetato 22 (17.92 g, 1 eq, 90.37 mmol) en baño de hielo. Se calienta a reflujo durante 1 hora. De nuevo en baño de hielo se hidroliza siguiendo el protocolo xx3x adicionando agua (10.3 mL), NaOH 1M (10.3 mL) y agua de nuevo (31 mL). La disolución resultante se seca con MgSO_4 y se concentra. Se obtienen 9.31 gramos de producto. Rendimiento 67%.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.45-5.33 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 2.16-2.10 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 6H), 0.91-0.85 (t, $J = 13.6, 7.39, 3\text{H}$).

Síntesis del (4Z)-decen-1al **24**.

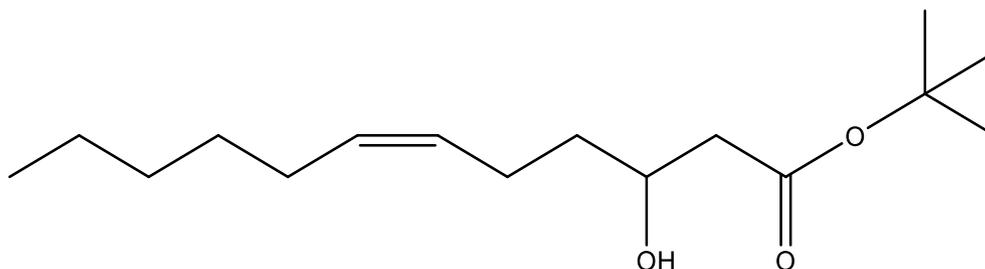


24

Sobre una disolución de cloruro de oxalilo (7.15 mL, 1.4eq, 83.4 mmol) en DCM (100 mL) a -78°C se adiciona gota a gota DMSO seco (9.73 mL, 2.3 eq, 137.011 mmol) en DCM seco (50 mL). A los 20 minutos se adiciona el alcohol 23 (9.31 g, 1 eq, 59.57 mmol) en DCM seco (50 mL). A los 20 minutos se añade trietilamina (41.5 mL, 5 eq, 297.85 mmol). Se deja remontar a temperatura ambiente y se hidroliza en HCl (1M). La fase acuosa se extrae con DCM (50 mL x 3). Se juntan las fases orgánicas y se lavan con HCl 1M, NaHCO_3 , NaCl saturado. Se seca con MgSO_4 anhidrido. Se filtra y concentra. Se obtienen 7.79 gramos de producto con un rendimiento del 85%.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.75 (t, $J = 3.51, 1.81$ Hz, 1H), 5.40-5.30 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.32-1.24 (m, 6H), 0.97 (t, $J = 14.06, 6.86, 3\text{H}$).

Síntesis del (Z)-3-hidroxideca-6-en-enoato de tercbutilo **25**.

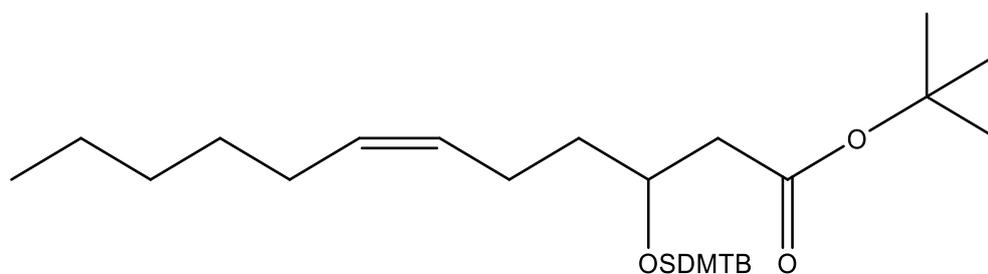


25

Se disuelve acetato de tercbutilo (17.66 g, 3 eq, 151.5 mmol) en éter seco (200 mL) y se le añade LDA a -78°C gota a gota (75.75 mL, 3 eq, 151.5 mmol). Se deja reaccionar durante una hora y se añade el aldehído 24 (7.79 g, 1 eq, 50.50 mmol). Se deja remontar la temperatura. Se hidroliza con NH_4Cl . Se extrae con éter 2 veces, se seca con MgSO_4 y concentra. Se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/Heptano:1/10) obteniéndose 7.06 gramos del alcohol. Rendimiento 52%.

Rf (acetato de etilo: heptano) (1:10) = 0.2 **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ ppm 5.46-5.30 (m, 2H), 4.0-3.93 (m, 1H), 2.45-2.39 (dd, 1H), 2.36-2.29 (dd, 1H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.48-1.44 (m, 11H), 1.33-1.25 (m, 6H), 0.89-0.86 (m, 3H). **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** 173.2, 132.30, 128.03, 67.91, 45.49, 42.82, 36.70, 36.35, 27.22, 32.13, 28.68, 21.10, 14.63.

Síntesis del (Z)-3-dimetiltectbutilsilil-deca-6-en-enoato de tertbutilo 26.

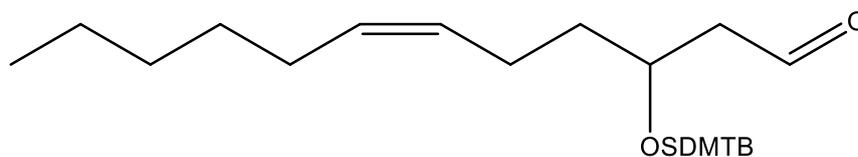


26

Sobre una disolución del acetato 25 (7.06 g, 1 eq, 26.11 mmol) en DMF (14 mL) y THF (50 mL) se añade imidazol (4.44 g, 2.5 eq, 65.27 mmol) y el cloruro de dimetiltertbutilsililo (4.72 g, 1.2 eq, 31.33 mmol). Se deja toda la noche. Se filtra, lava el precipitado con DCM. Se lava con HCl (1M), NaHCO_3 , NaCl y se seca con MgSO_4 . Se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/Heptano:1/10) Se obtienen 6.99 gramos de producto. Rendimiento 68%.

Rf (acetato de etilo: heptano) (1:10) = 0.6 **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ ppm 5.41-5.27 (m, 2H), 4.15-4.06 (m, 1H), 2.46-2.27 (m, 2H), 2.14-1.97 (m, 4H), 1.48-1.39 (m, 11H), 1.33-1.24 (m, 6H), 0.89 (m, 11H), 0.08 (s, 6H). **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** 173.2, 131.2, 128.10, 69.05, 44.67, 28.16, 27.82, 26.54, 25.29, 22.60, 22.20, 14.68, -5.18.

Síntesis del (Z)-3-dimetiltercbutilsiloxa-6-dodecenal **27**.

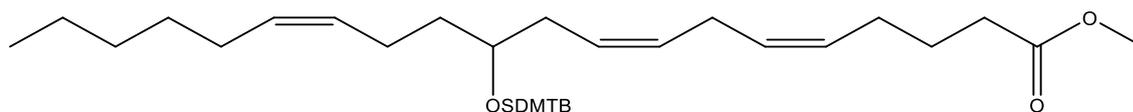


27

Sobre una disolución del éster 26 (5 g, 1 eq, 13 mmol) en DCM seco (100 mL) a -78°C se añade dibal (38 mL, 3.5 eq, 45.5 mmol) gota a gota y se deja remontar hasta -50°C . Se mantiene a esa temperatura durante 2 horas y se le añade metanol (20 mL) y a continuación sal de Rochelle 1M (40 mL) y se deja remontando. La disolución bifásica se extrae con DCM 3 veces y se concentra. Peso obtenido 3.8 gramos. Rendimiento 93%.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.83 (t, $J = 6.87$, 1H), 5.46-5.30 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 4H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 6H), 0.92 (s, 12H), 0.08 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 201.88, 130.66, 127.62, 67.41, 50.91, 37.22, 31.70, 28.77, 28.58, 25.55, 23.45, 23.14, 21.74, 14.19, -4.39

Síntesis del (5Z, 8Z, 11Z)-15-(dimetiltercbutilsilil)oxo-5,8,11-triicosenoato de metilo **28**.



28

Sobre una disolución de la sal de fosfonio 13 (0.78 g, 1 eq, 1.56 mmol) en DCM (10 mL) se añade Cs_2CO_3 (0.52 g, 1.5 eq, 2.35 mmol) y el aldehído 27 (0.49 g, 1 eq, 1.56 mmol). Se calienta a reflujo y se deja toda la noche. Una vez terminada la reacción se filtra, lava el precipitado con DCM y se concentra. Se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/Heptano:1/20). Peso obtenido 0.3 gramos. Rendimiento: 45%.

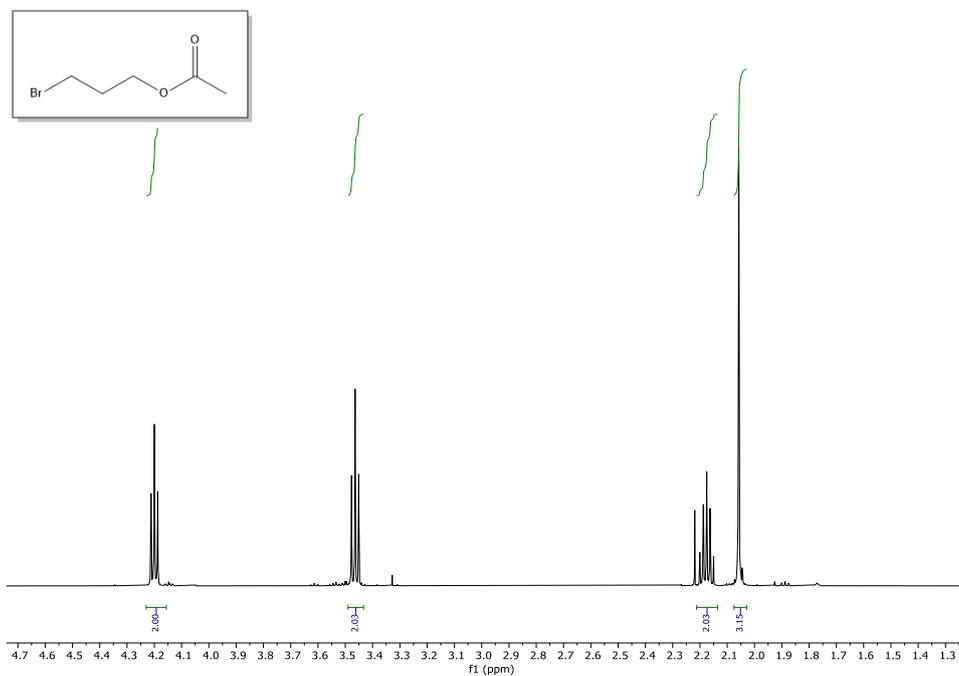
Rf (acetato de etilo: heptano) (1:20) = 0.4 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.36-5.33 (m, 6H), 3.74-3.64 (m, 4H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.32 (m, 2H) 2.23 (m, 1H), 2.19-2.06 (m, 4H), 2.06-1.96 (m, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.37-1.27 (m, 6H), 0.91 (m, 12 H), 0.05 (M, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 173.50, 129.84, 129.02, 126.42, 72.09, 52.87, 37.20, 36.98, 34.34, 33.65, 31.73, 29.47, 28.36, 27.03, 26.82, 26.48, 26.44, 25.11, 22.12, 14.18, -3.55.

ANEXO

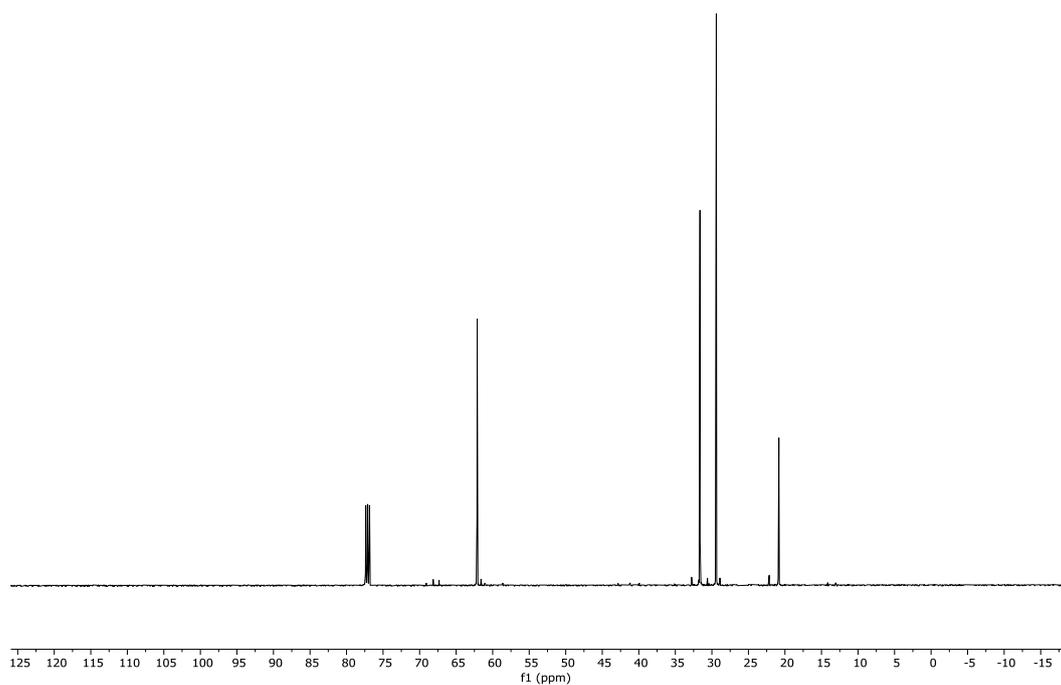
A continuación, se exponen todos los espectros de las moléculas sintetizadas durante el trabajo.

Compuesto 2:

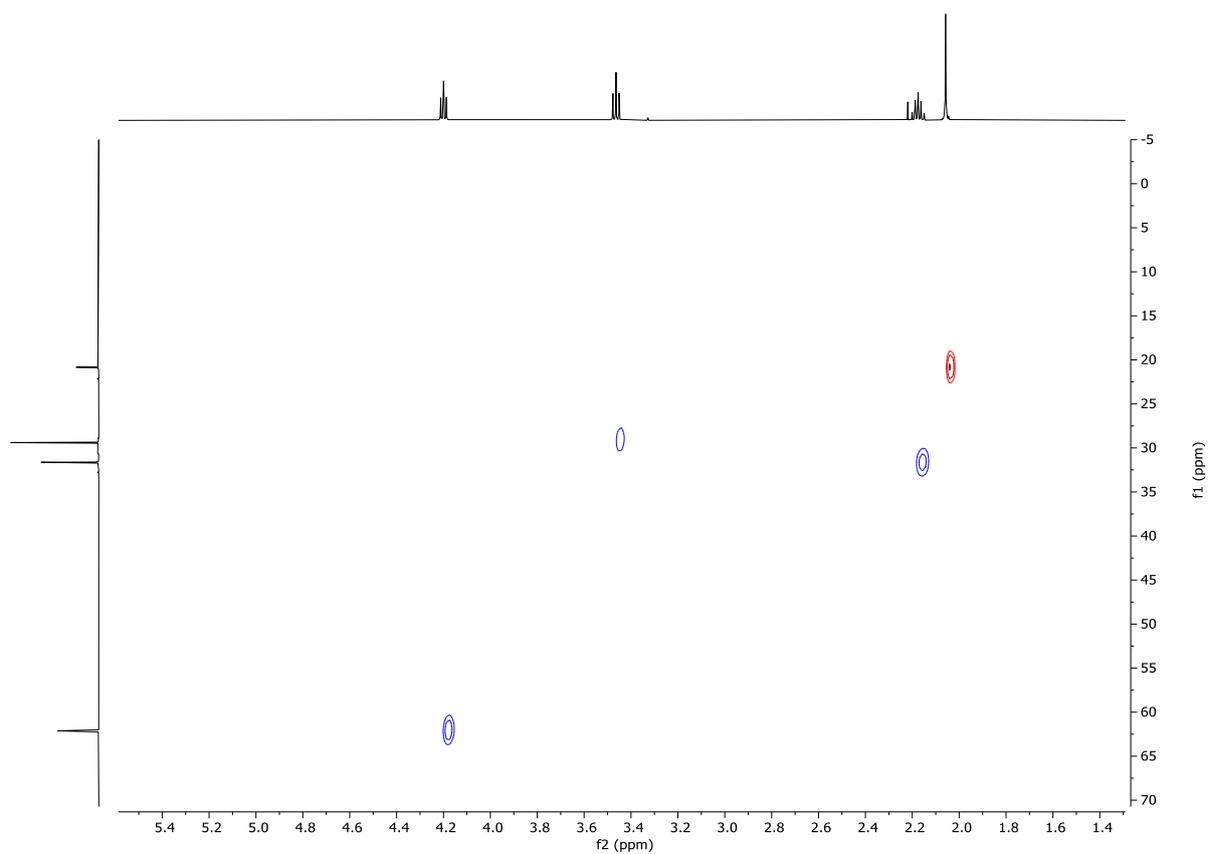
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



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

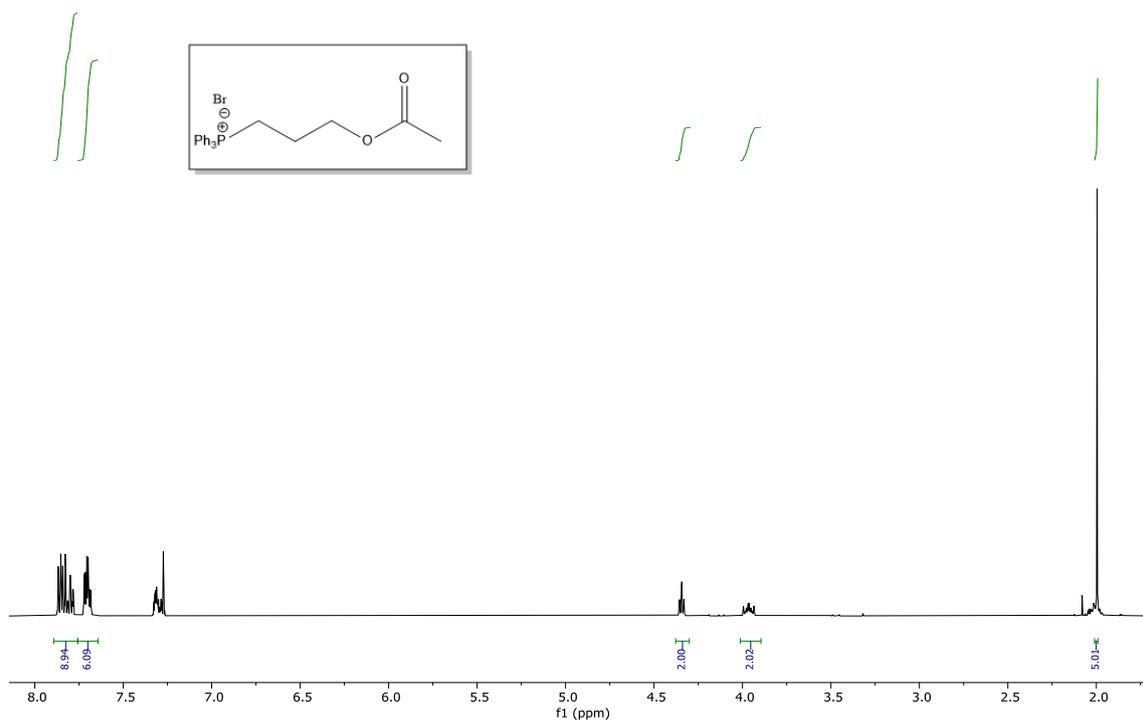


HSQC

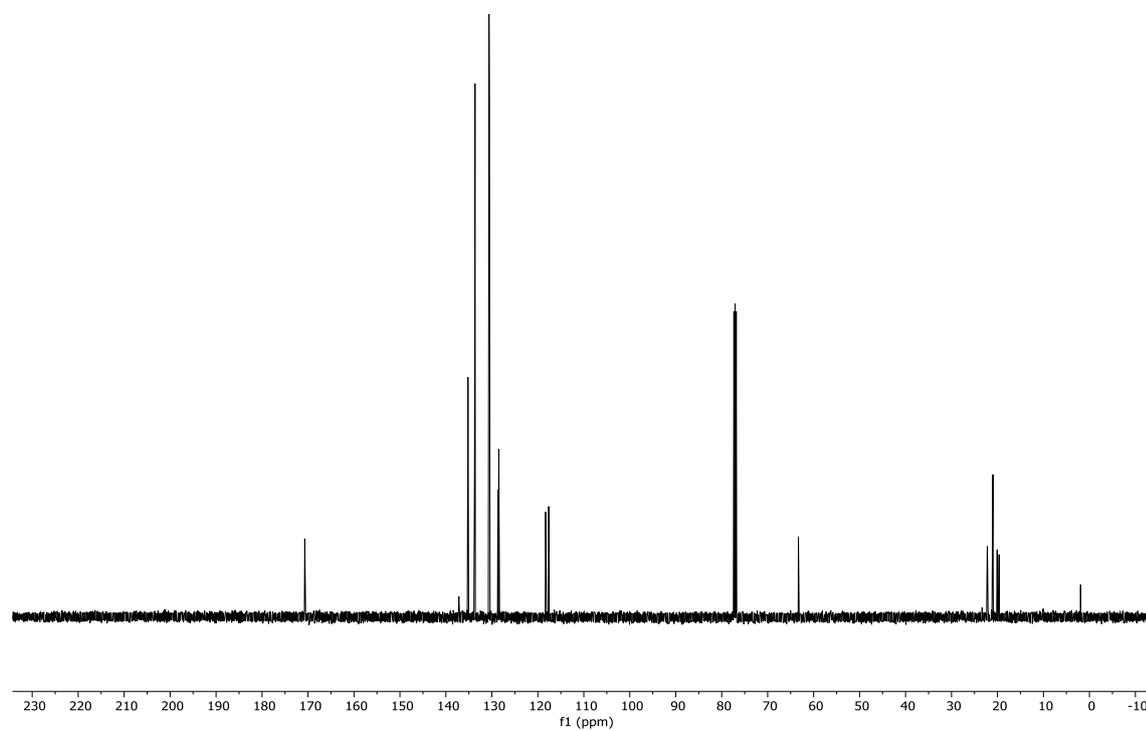


Compuesto 3:

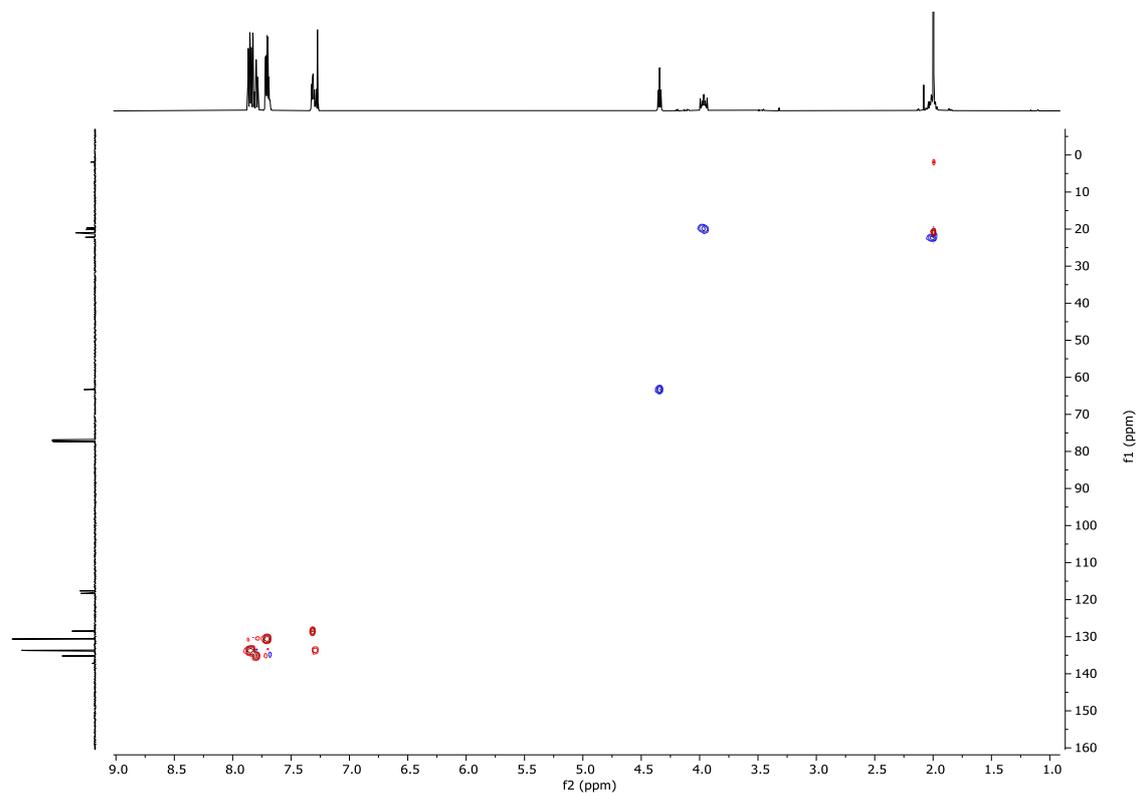
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)

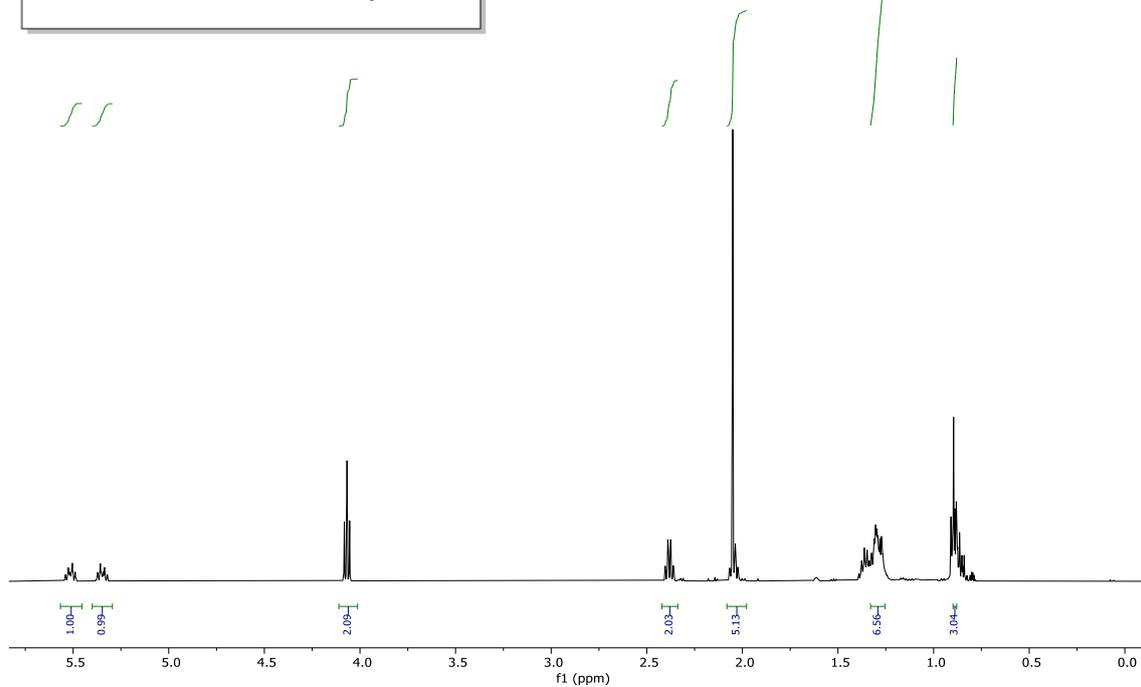
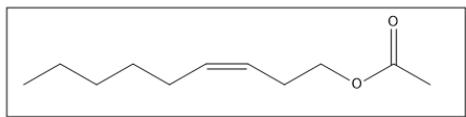


HSQC



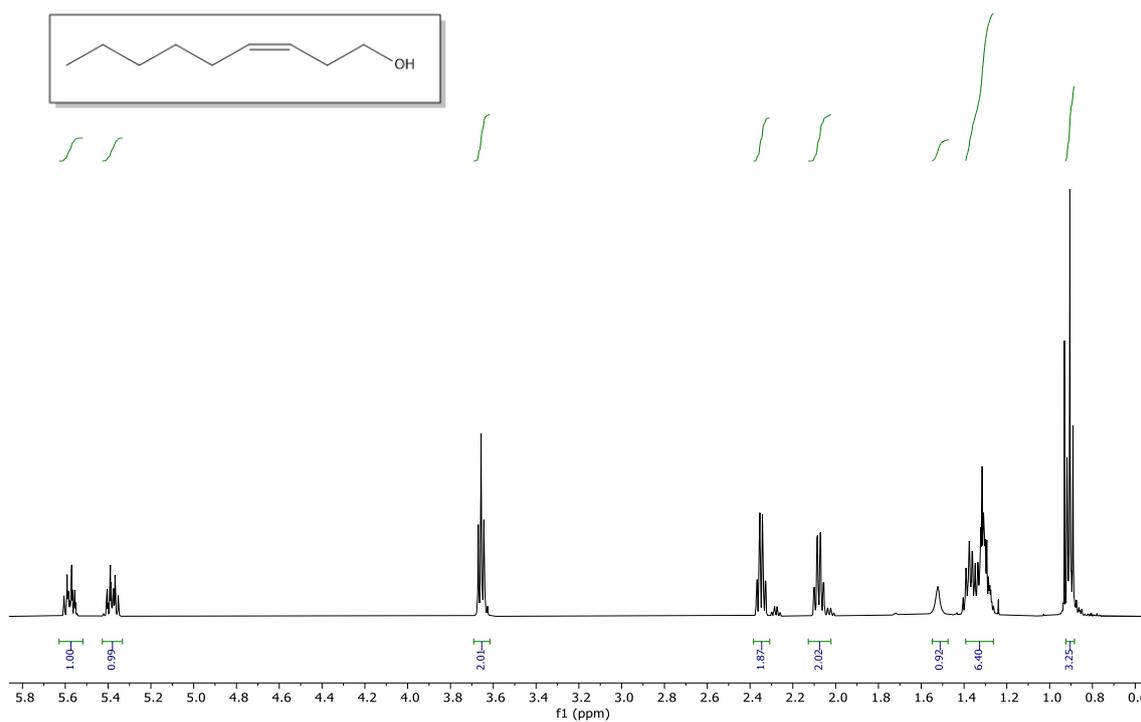
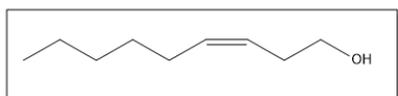
Compuesto 4:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



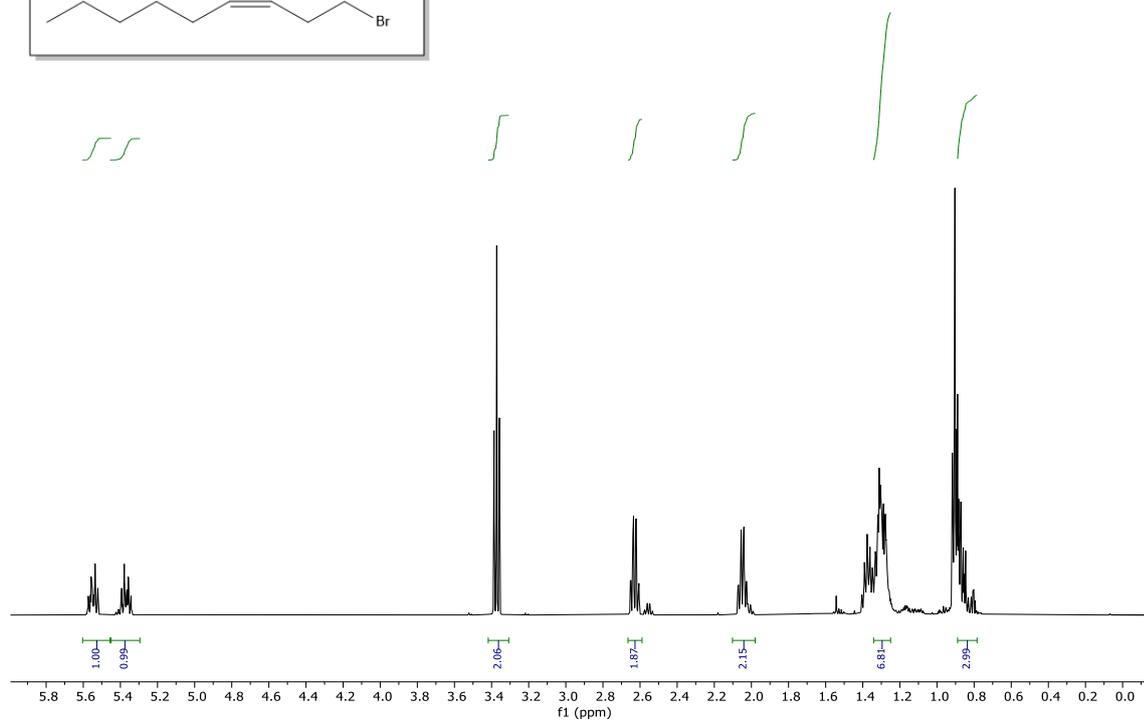
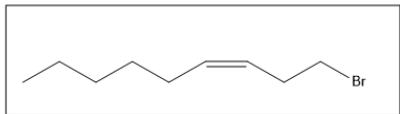
Compuesto 5:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



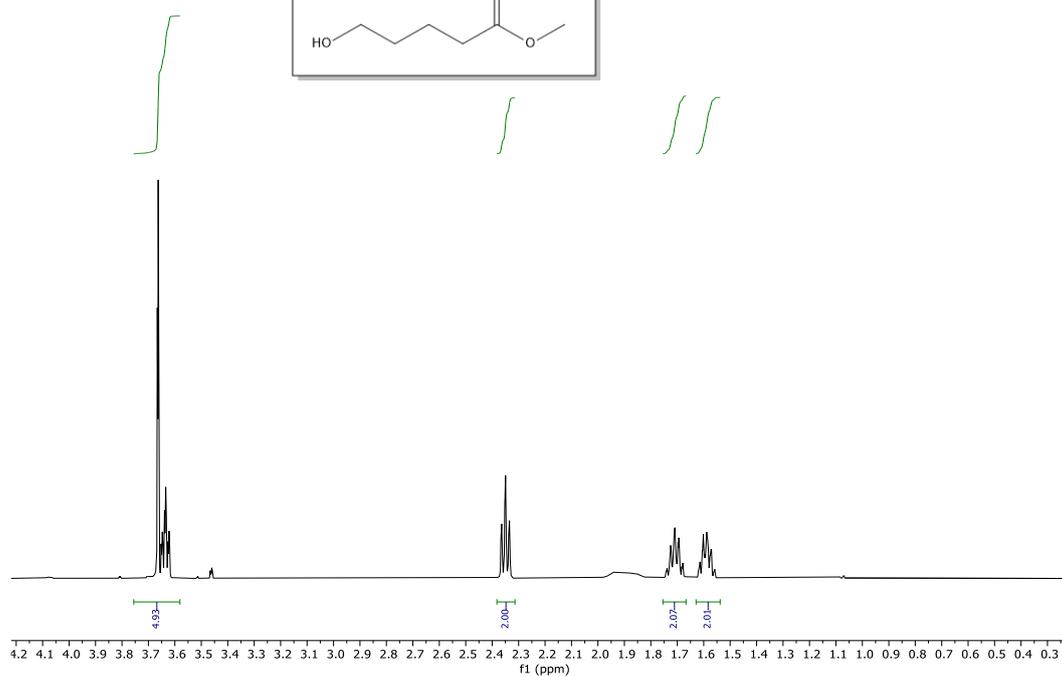
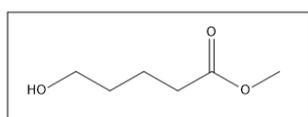
Compuesto 6:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



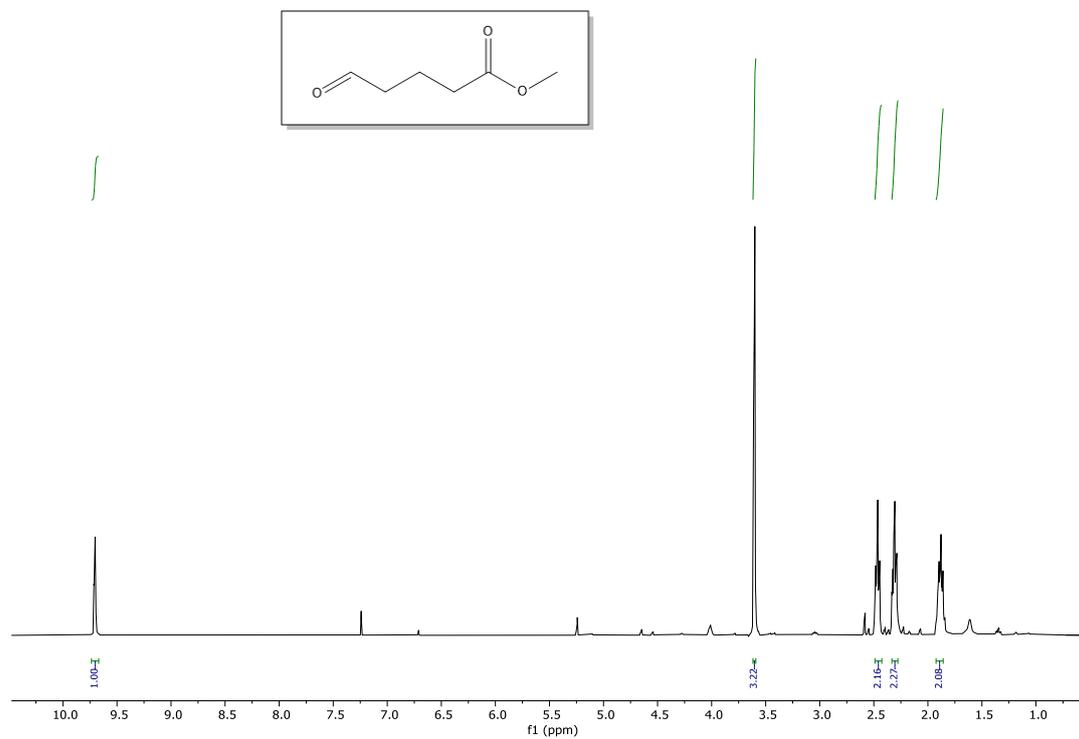
Compuesto 8:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

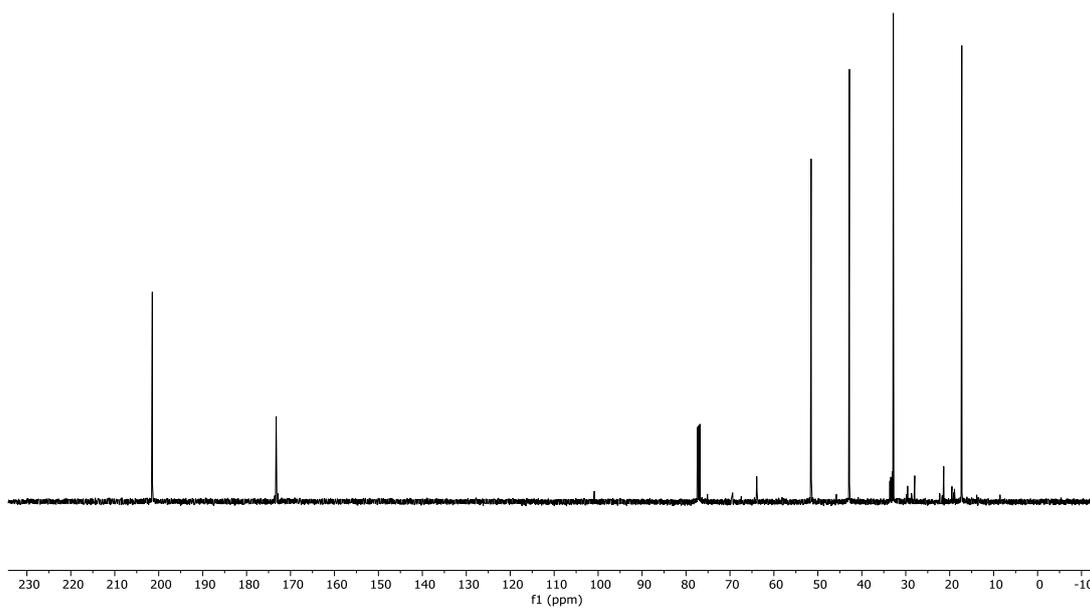


Compuesto 9:

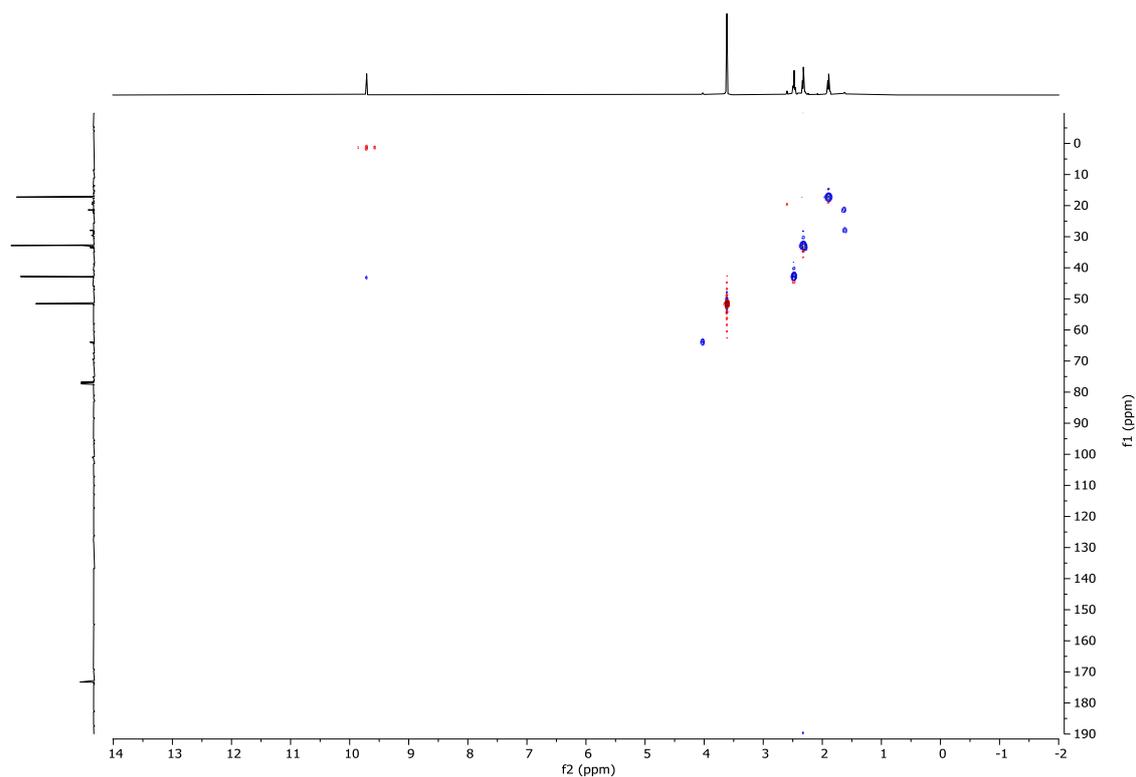
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



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

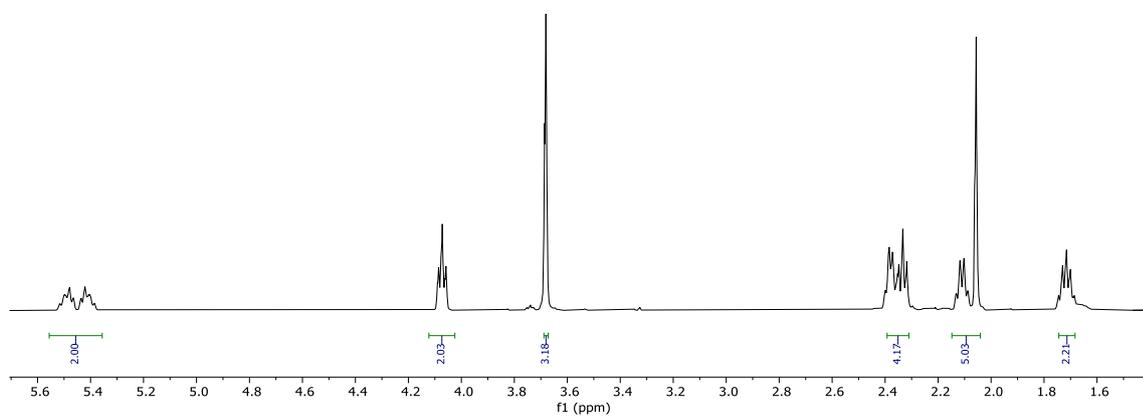
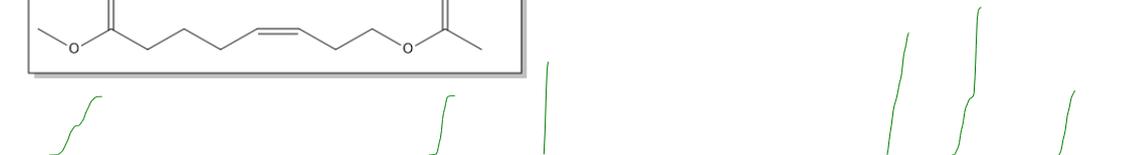
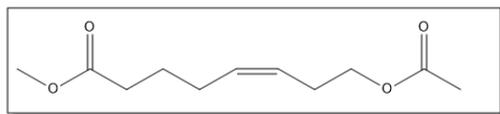


HSQC

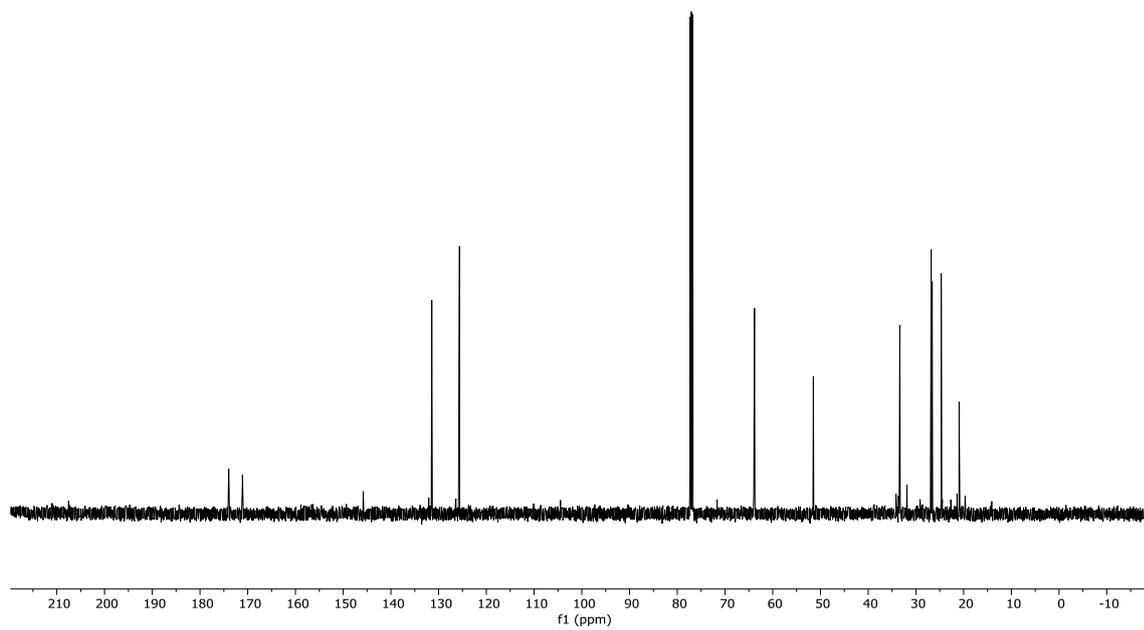


Compuesto 10:

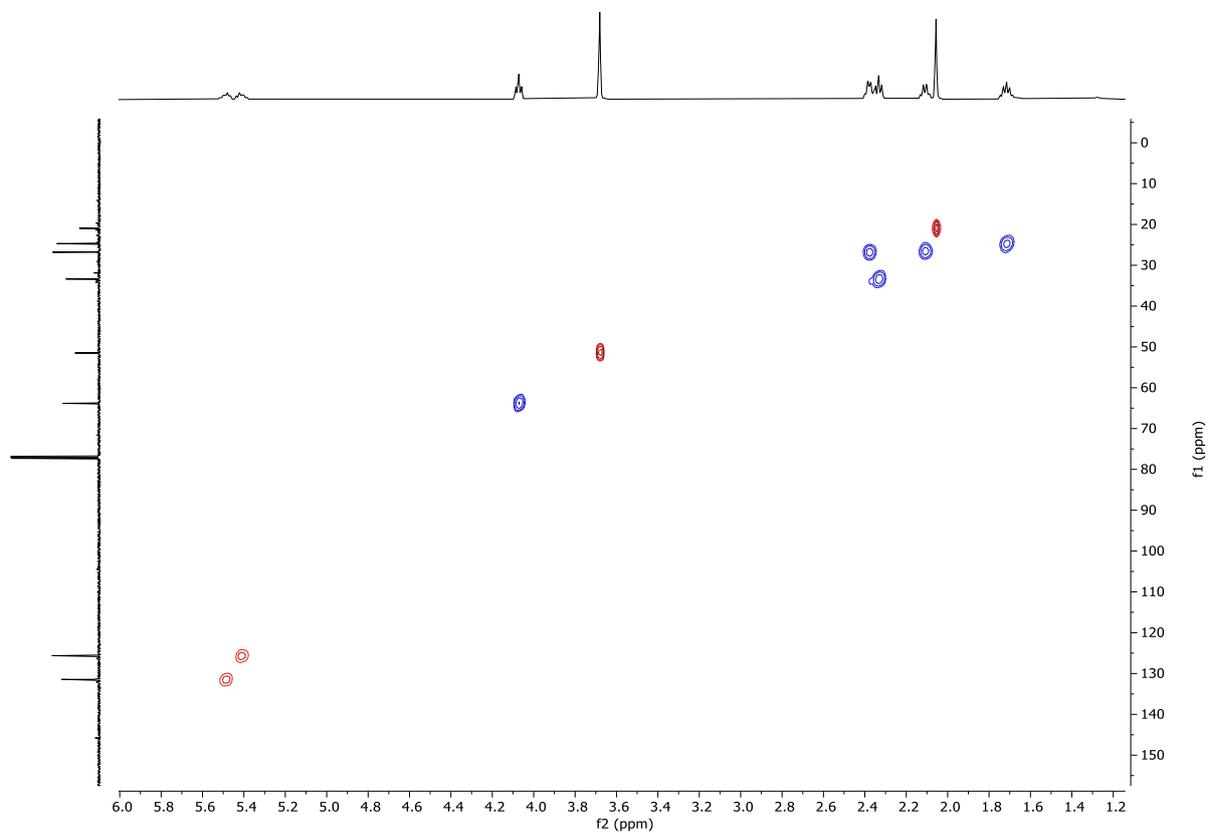
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)

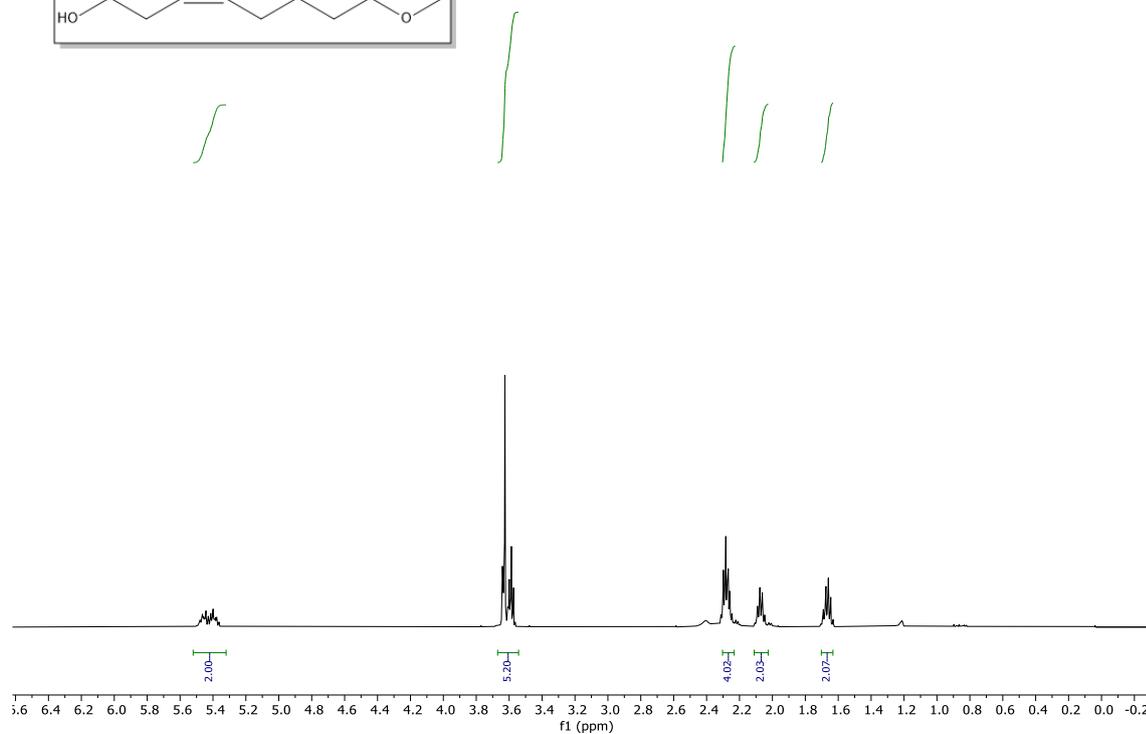
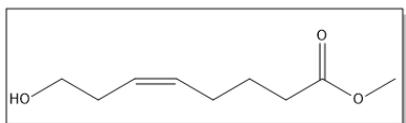


HSQC

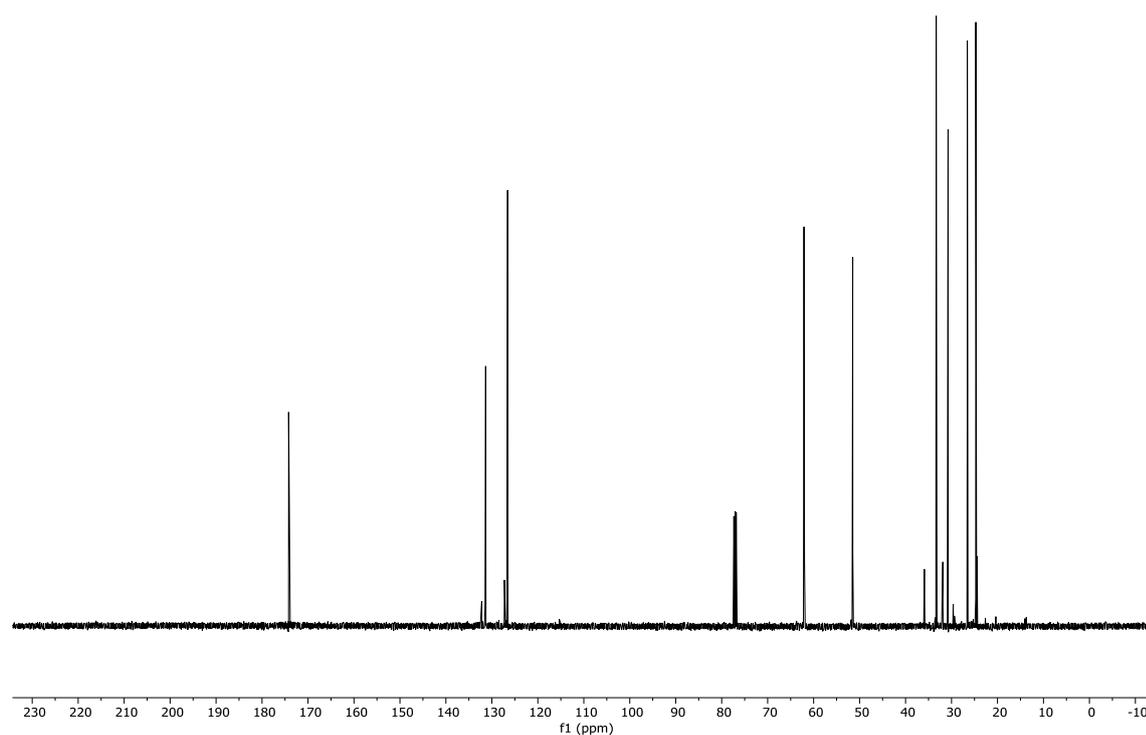


Compuesto 11:

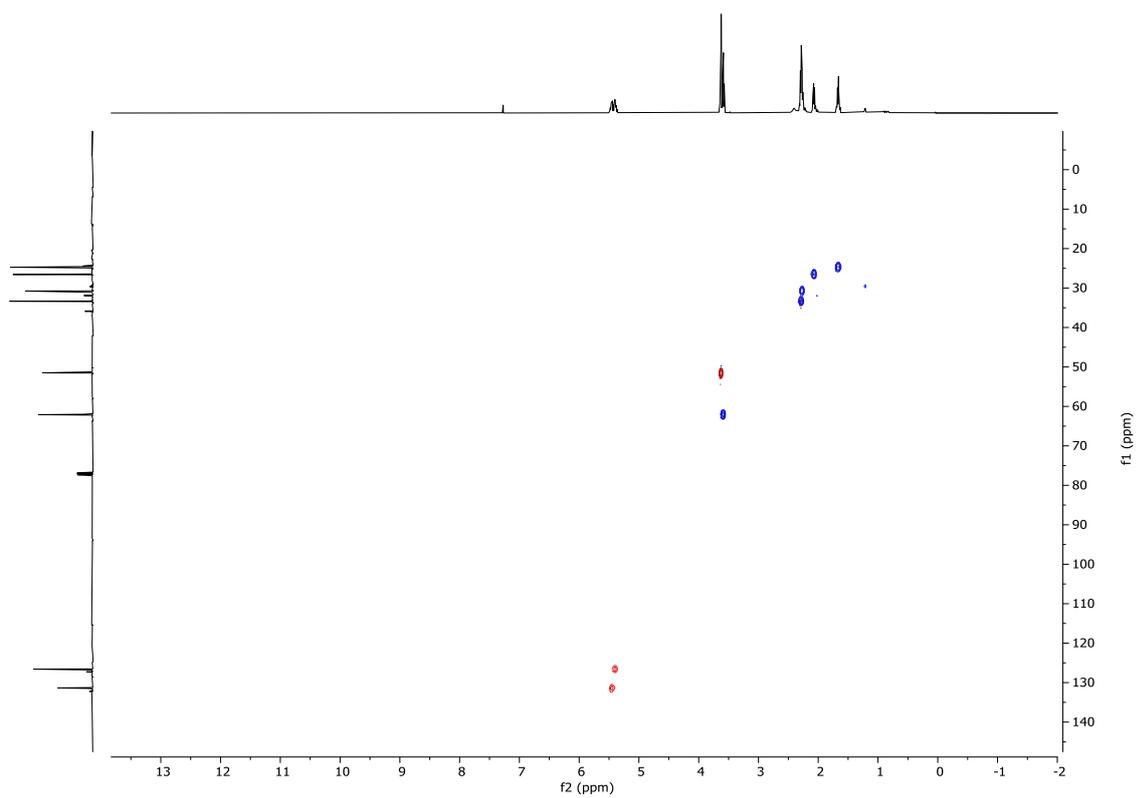
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)

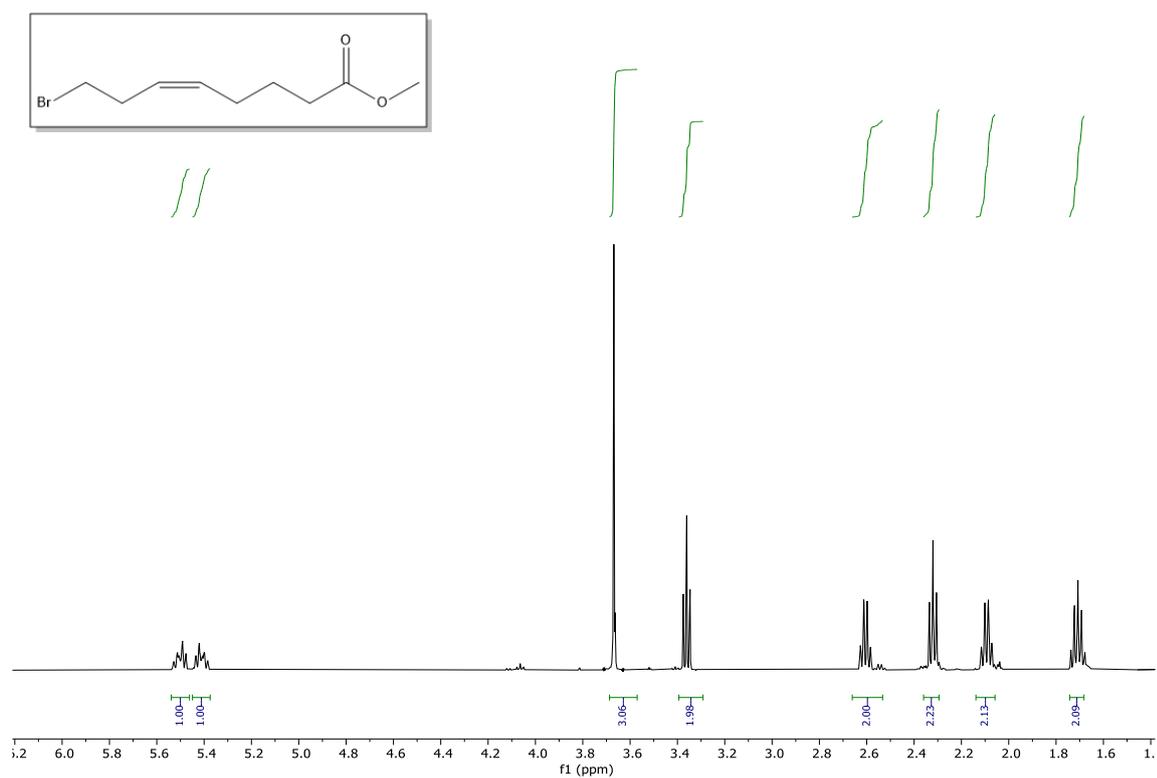


HSQC

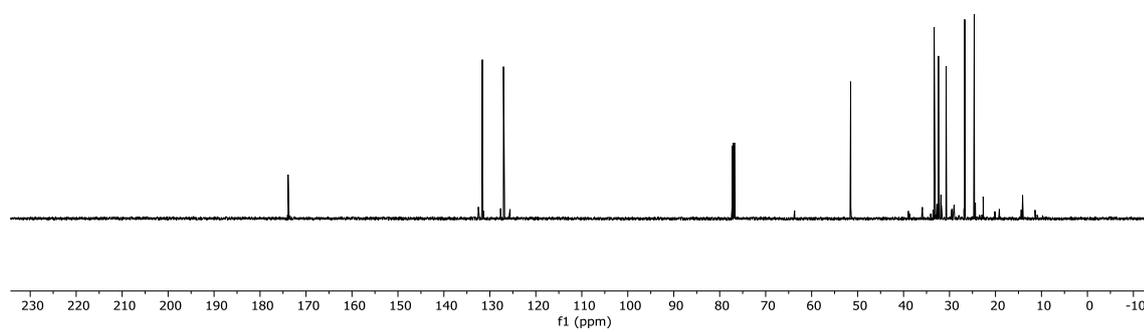


Compuesto 12:

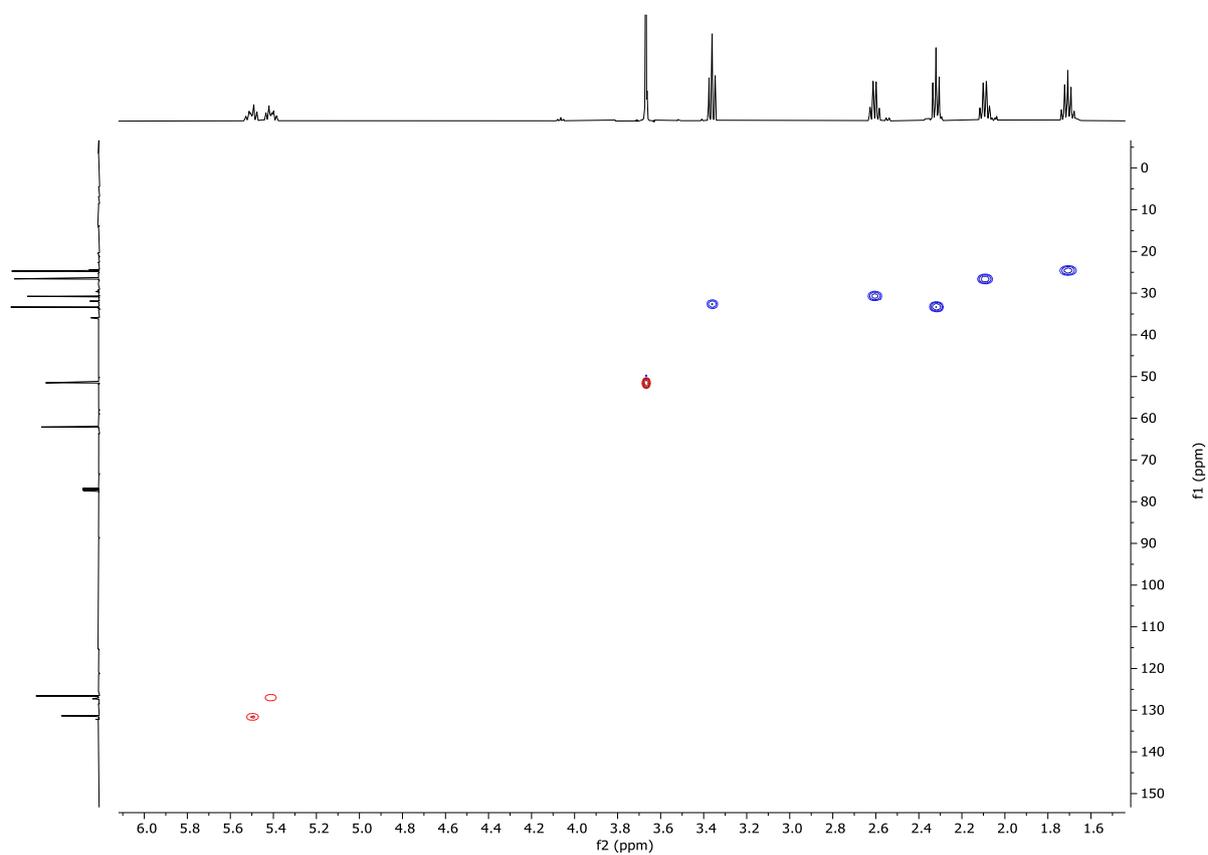
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)

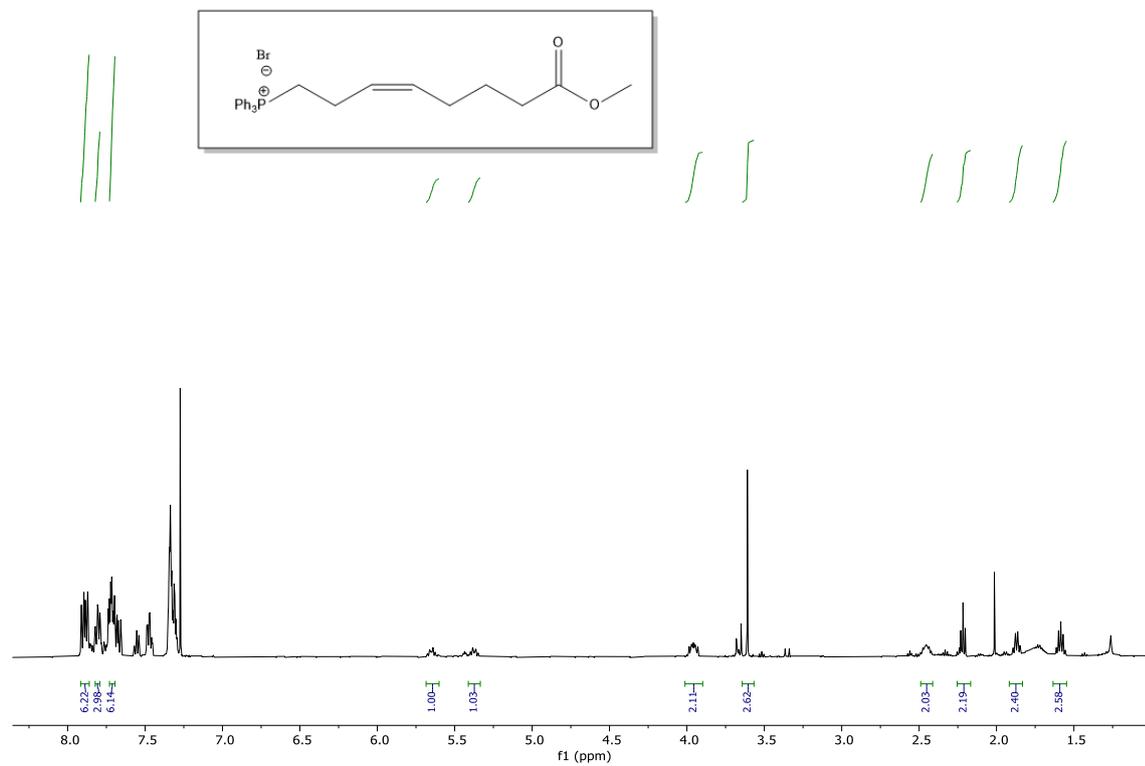


HSQC

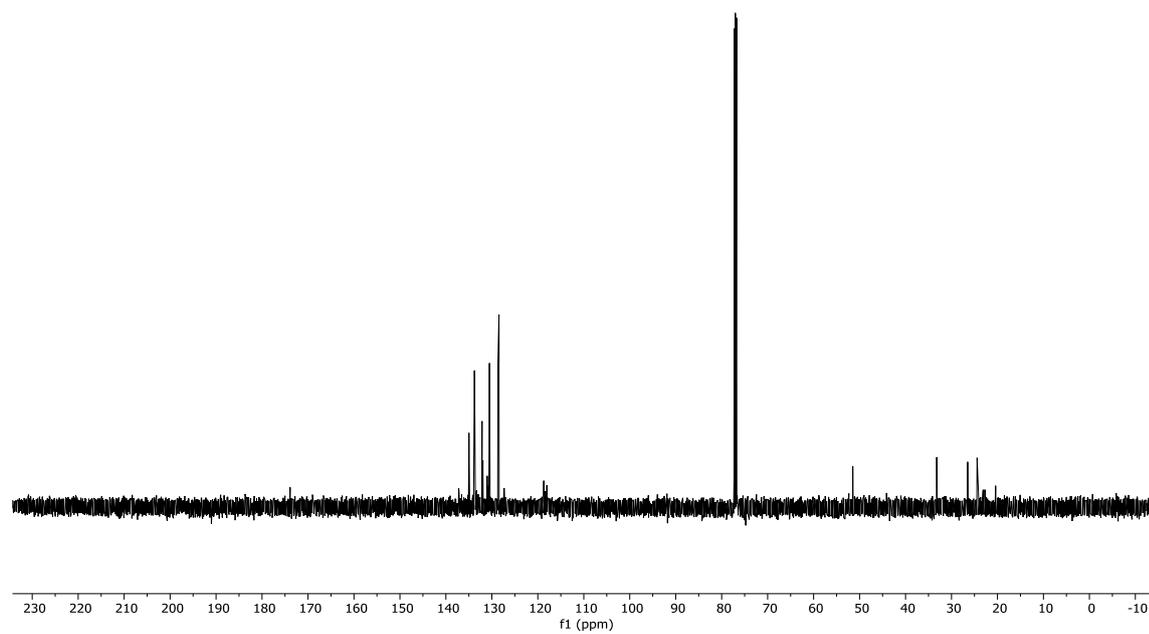


Compuesto 13:

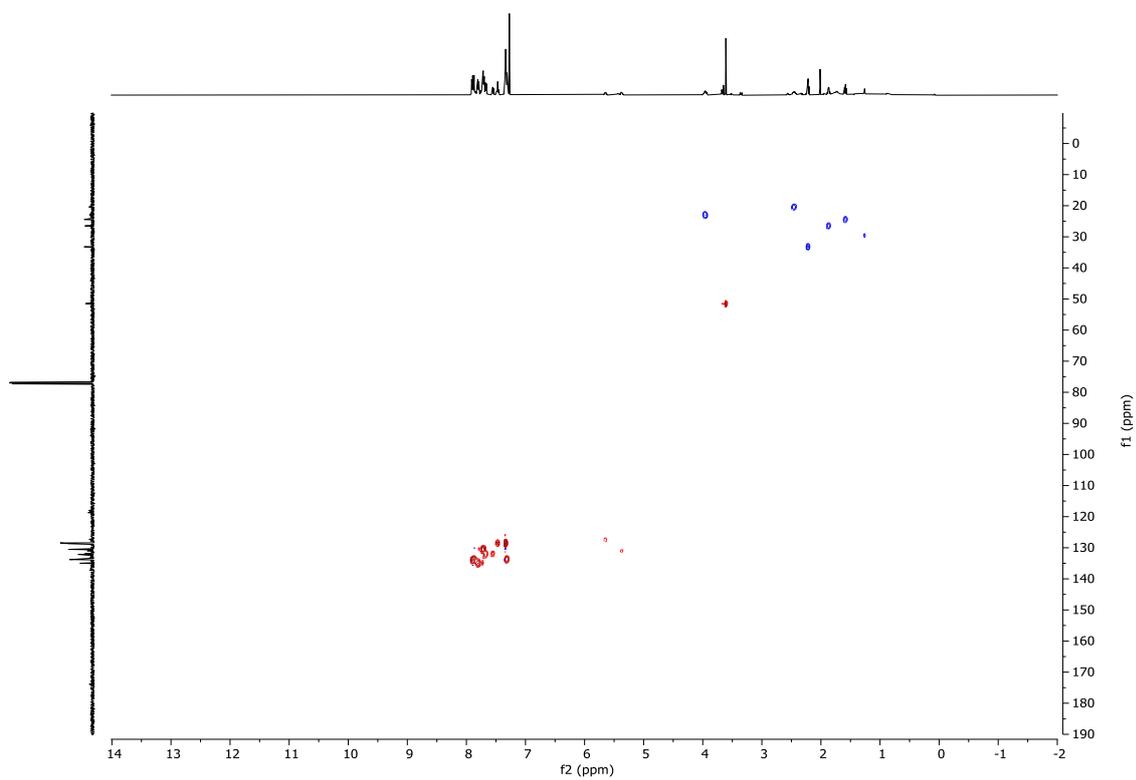
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)

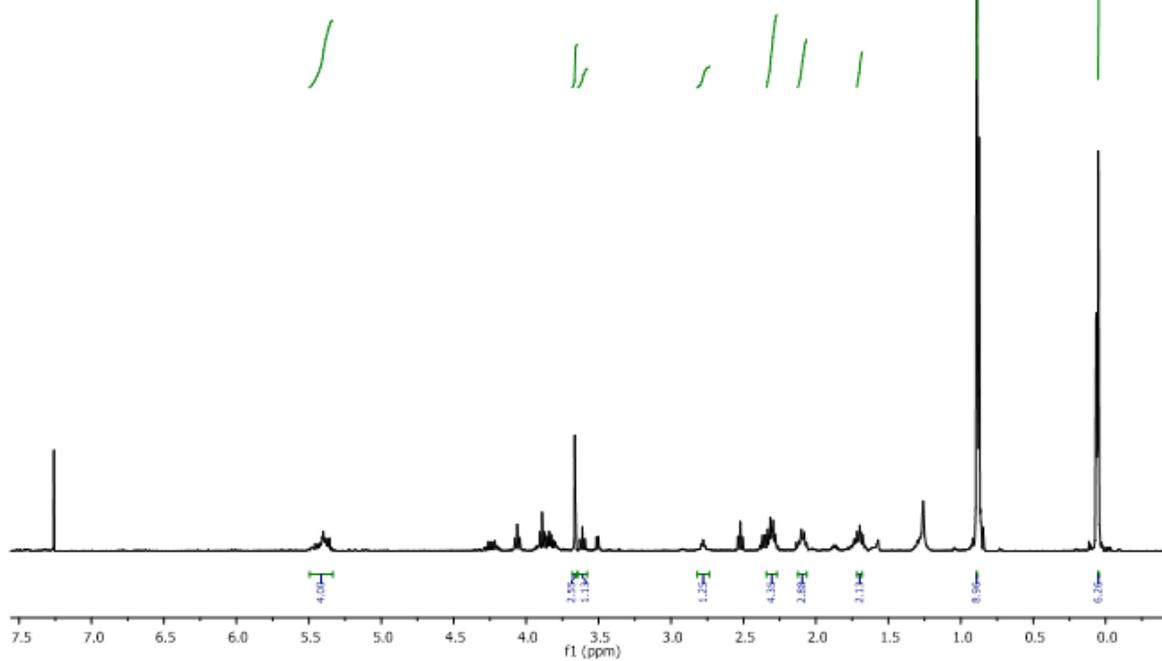
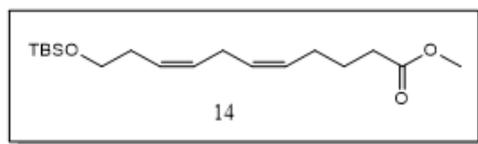


HSQC

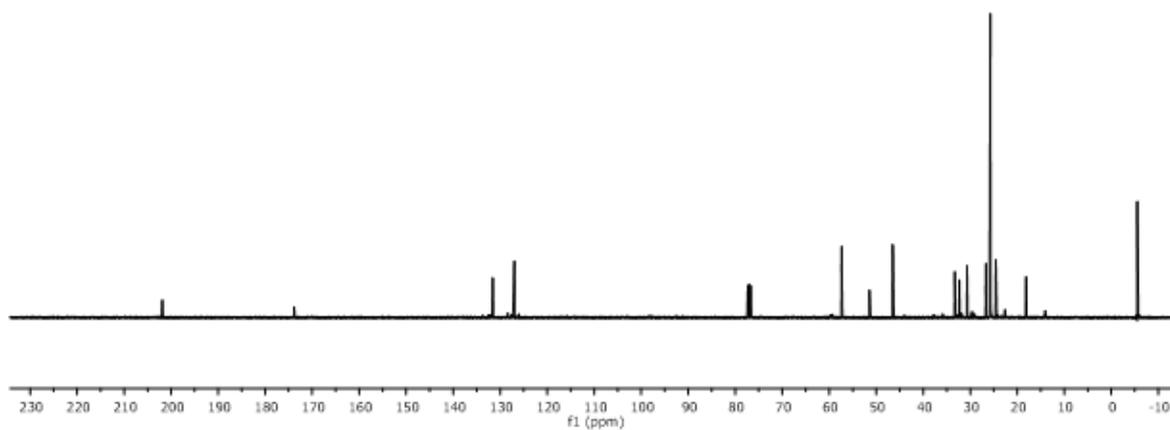


Compuesto 14

¹H RMN (400 MHz CDCl₃)

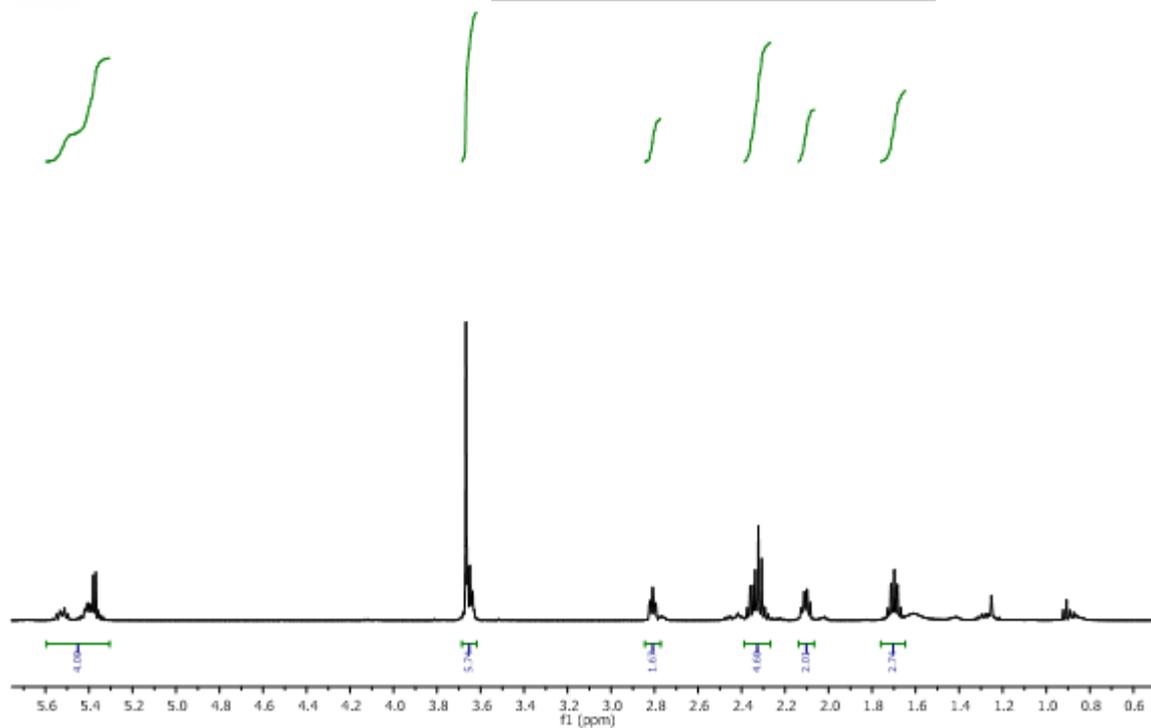
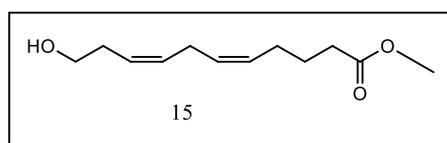


^{13}C RMN (101 MHz CDCl_3)



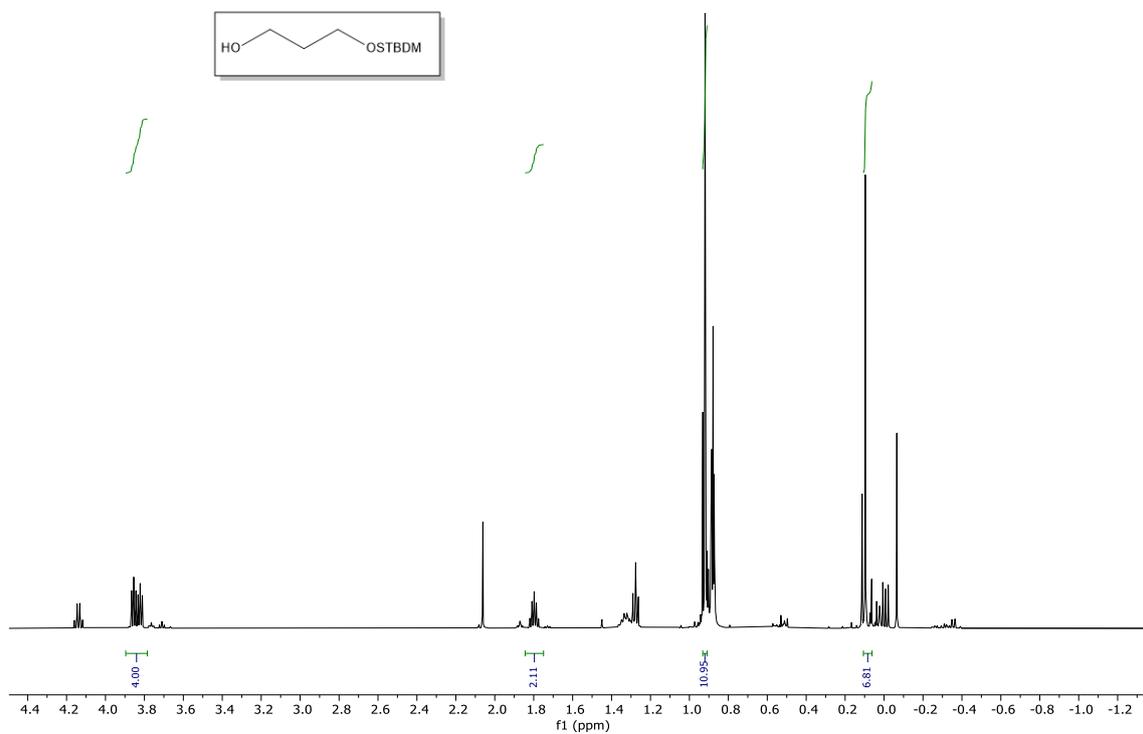
Compuesto 15

^1H RMN (400 MHz CDCl_3)



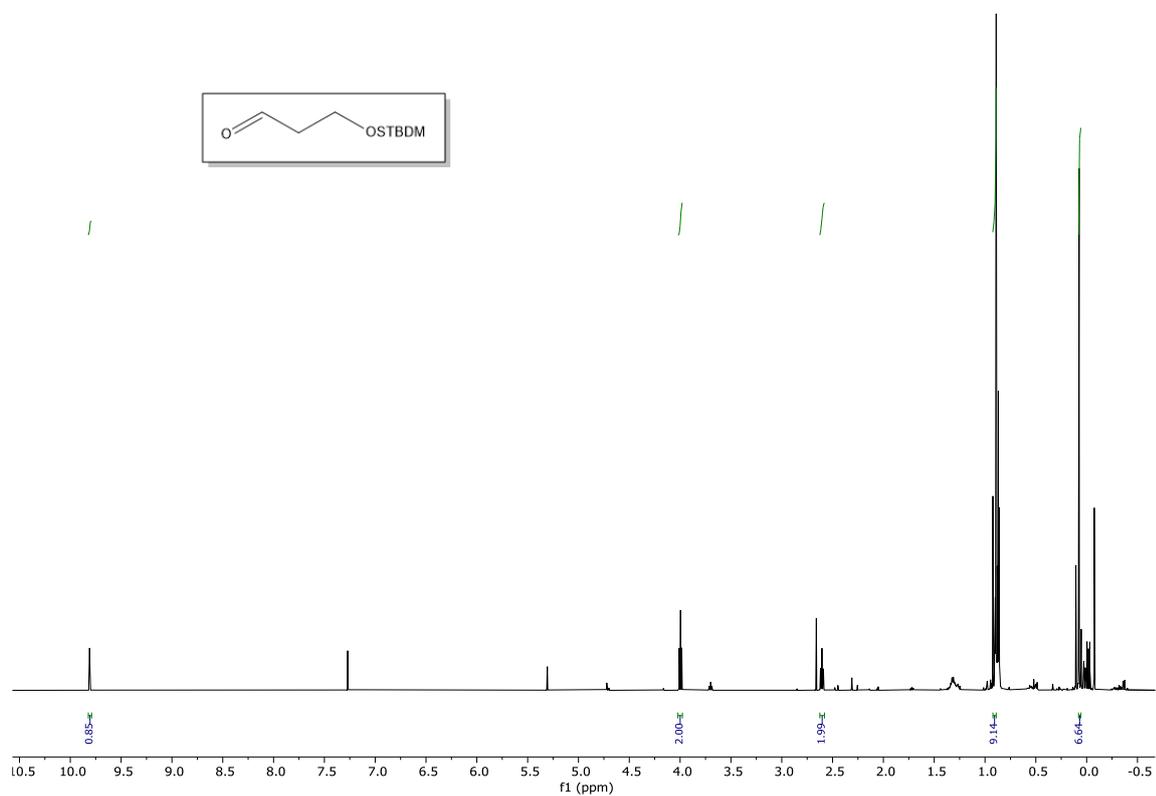
Compuesto 18:

1H NMR (500 MHz, CDCl₃)



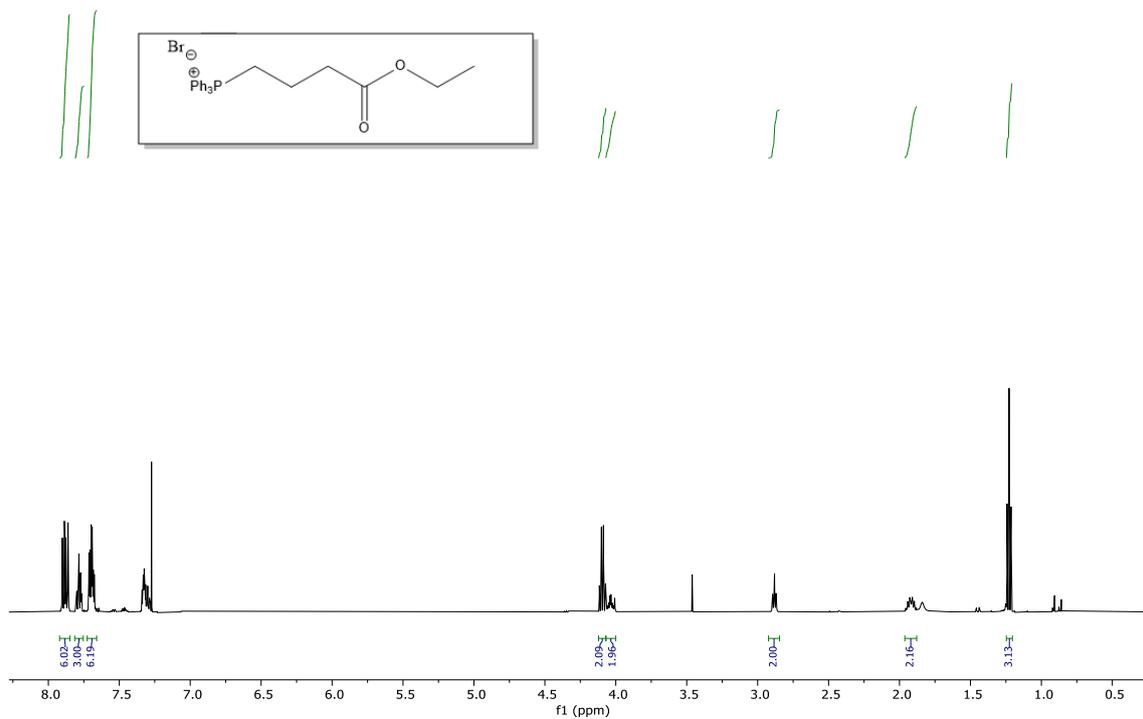
Compuesto 19:

1H NMR (500 MHz, CDCl₃)

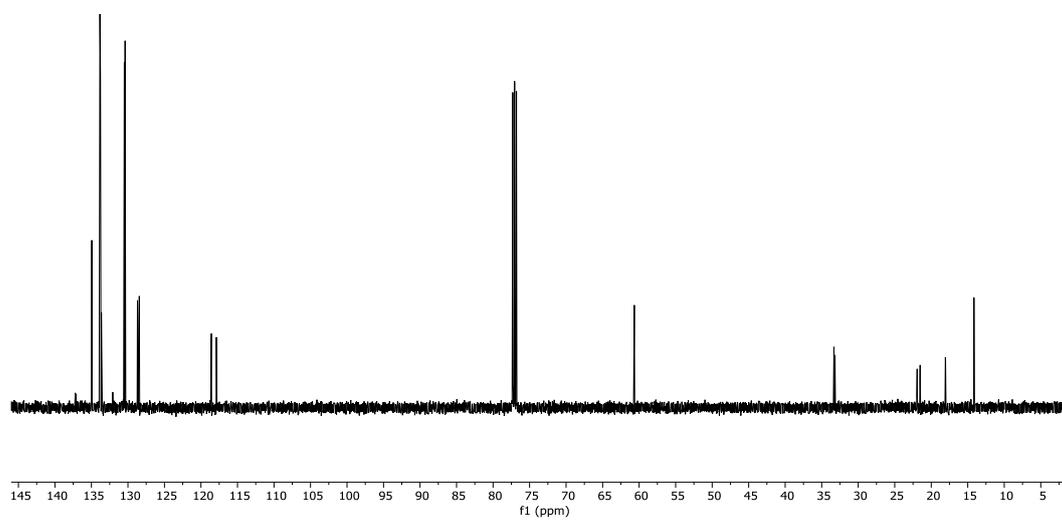


Compuesto 21:

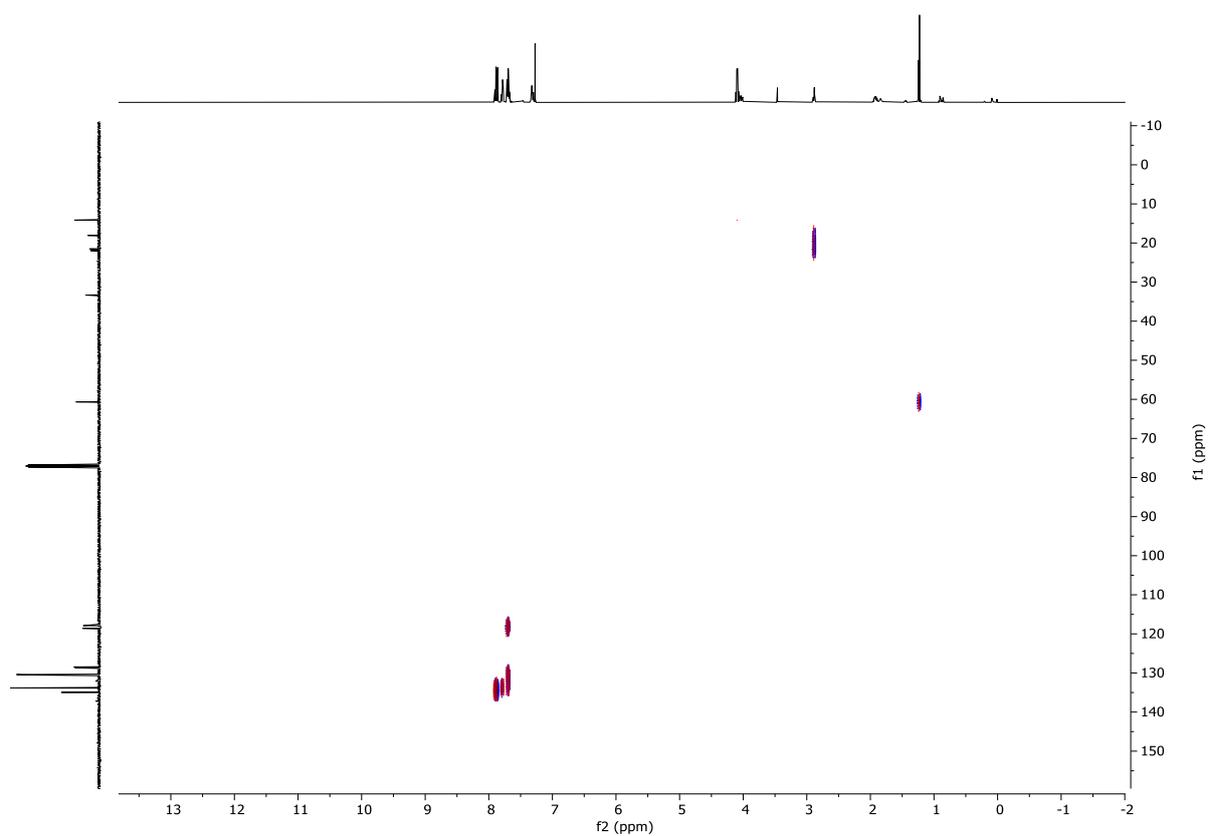
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



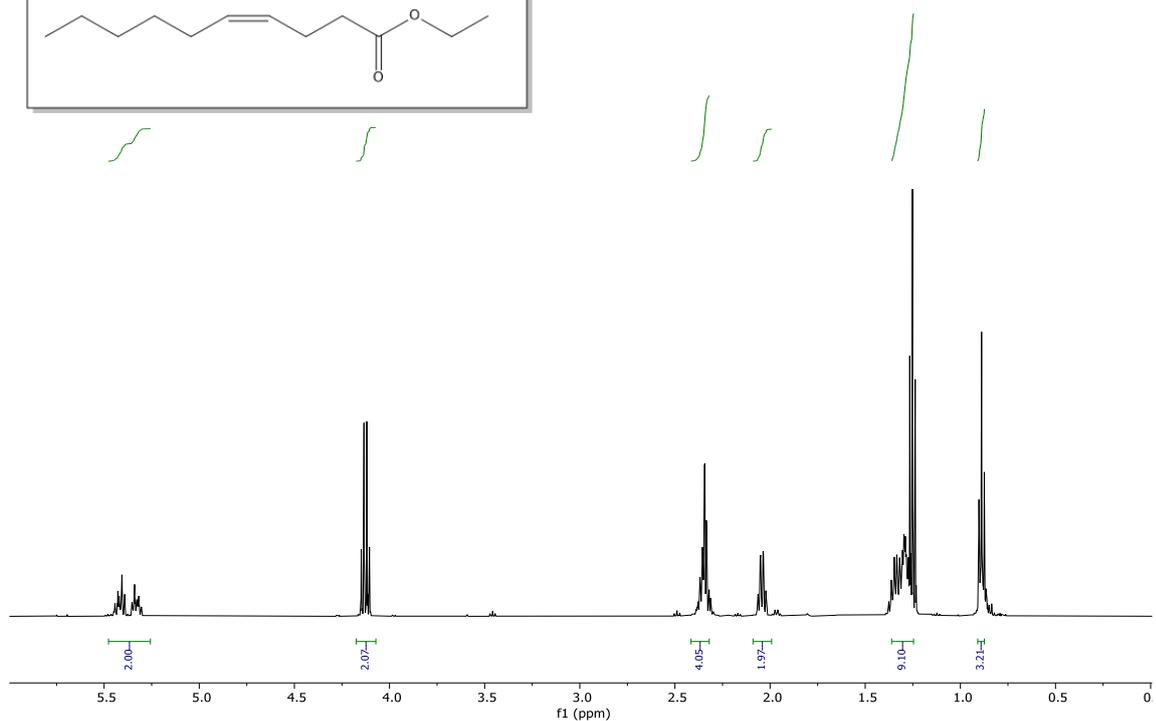
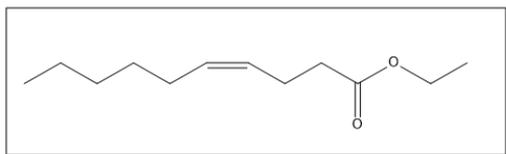
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)



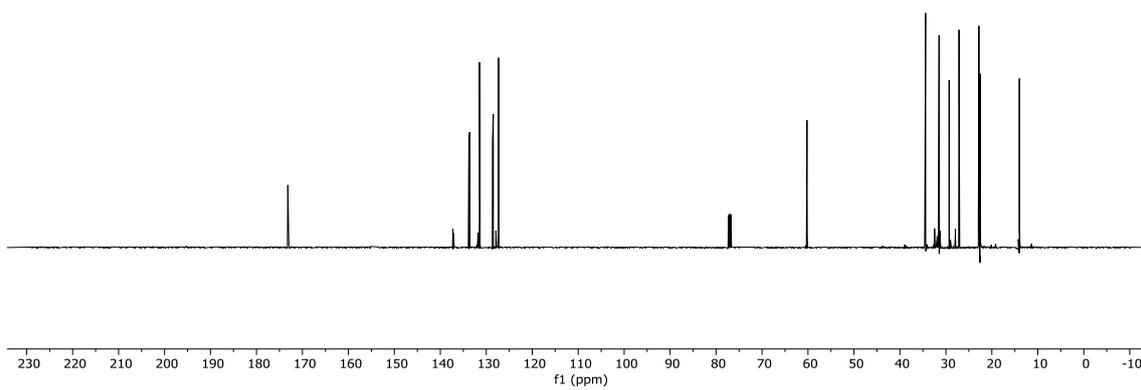
HSQC



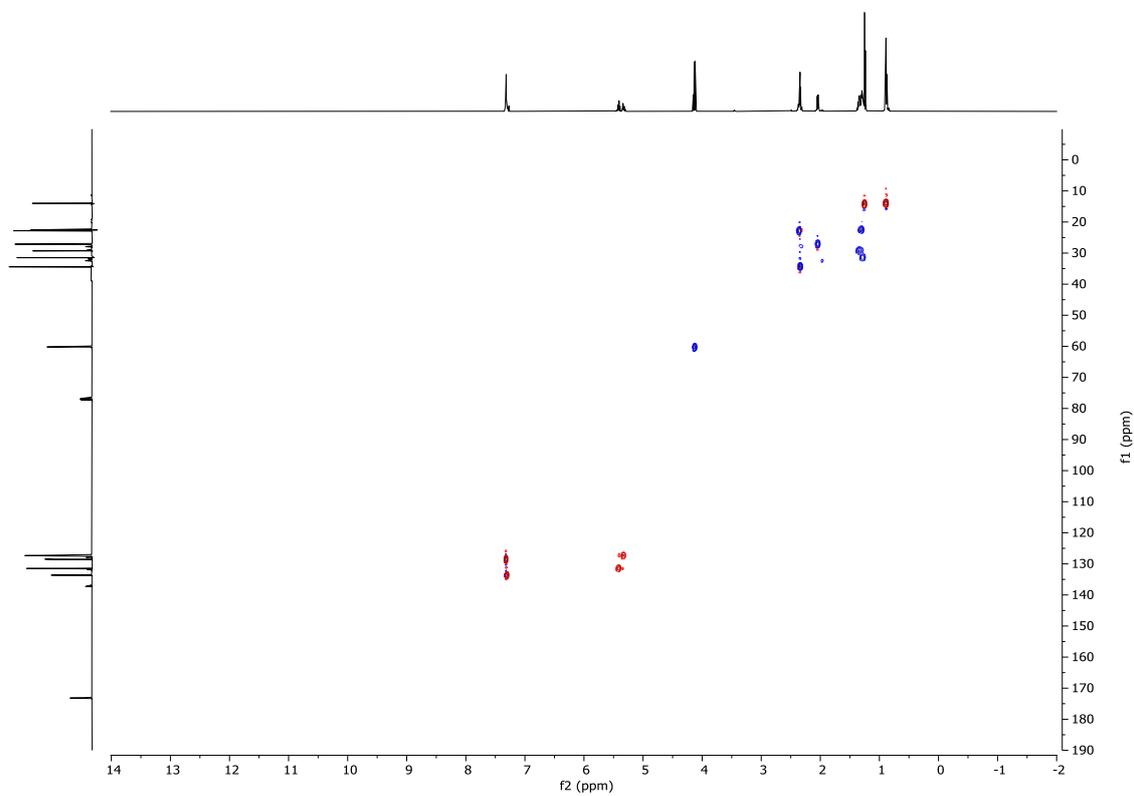
Compuesto 22:



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

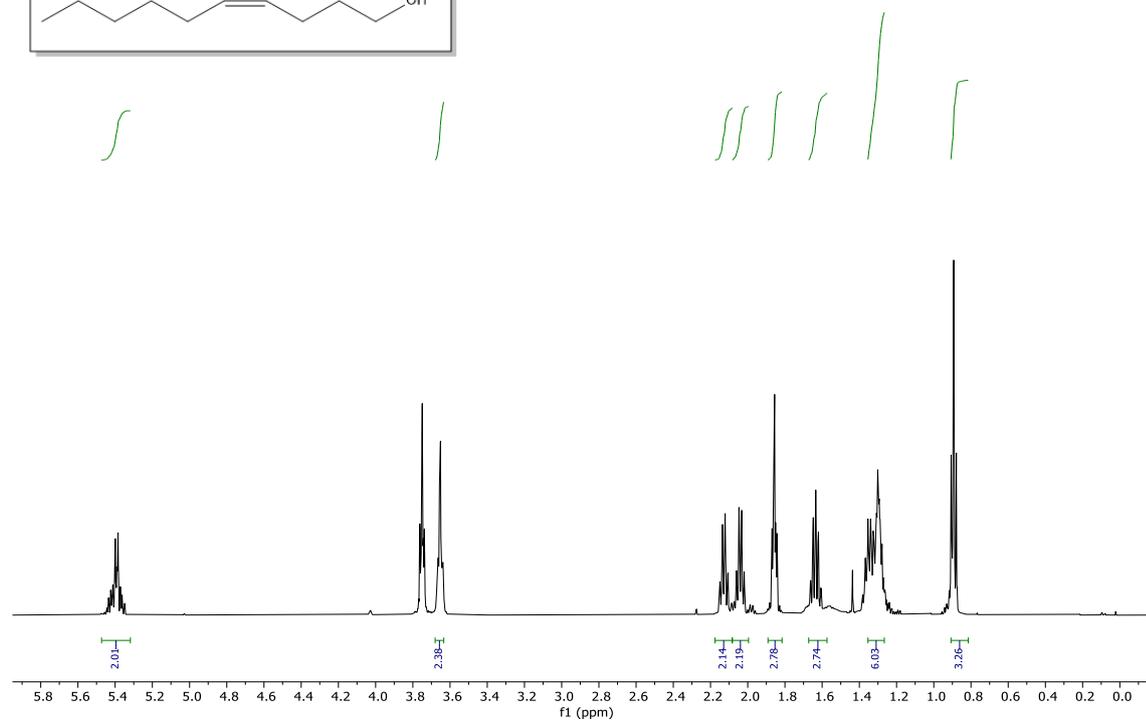
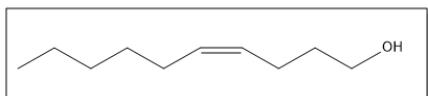


HSQC



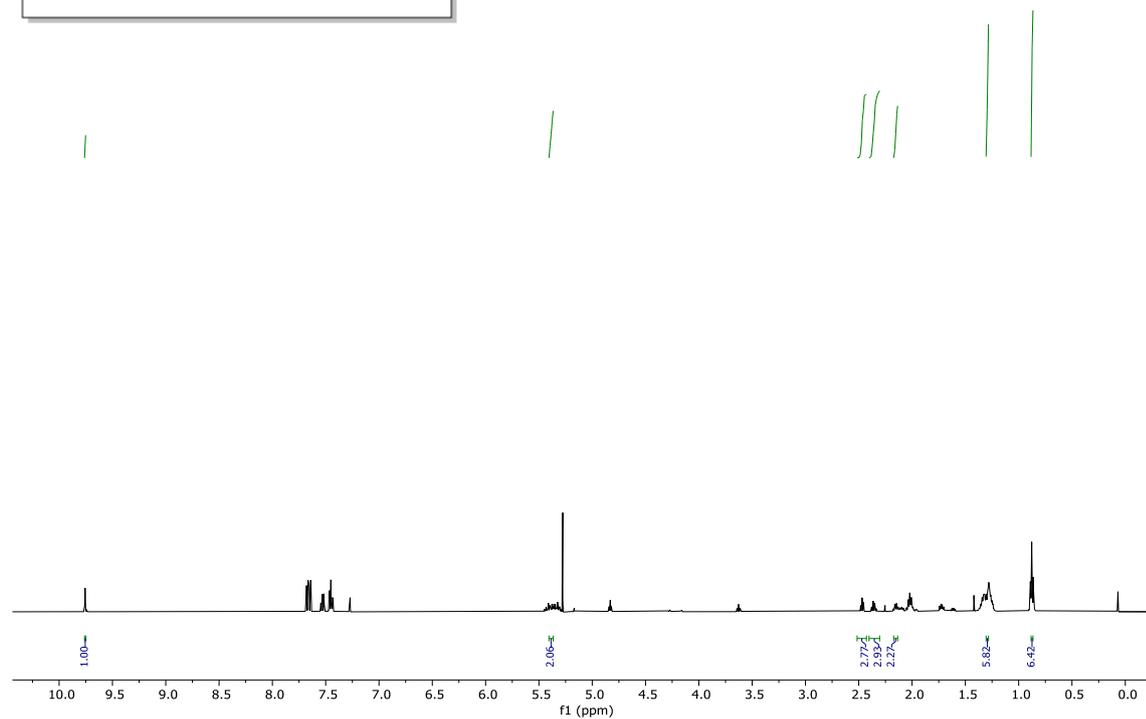
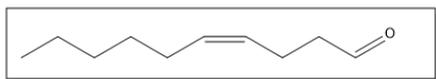
Compuesto 23:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



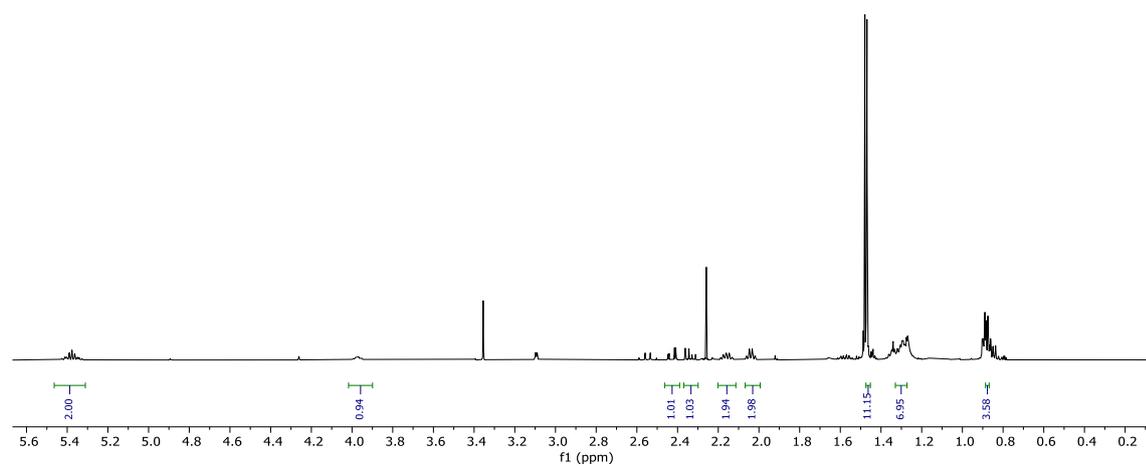
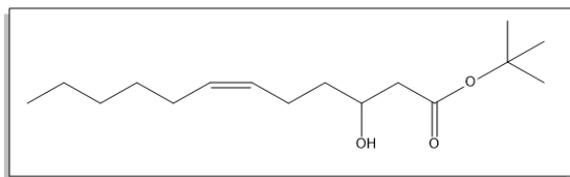
Compuesto 24:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

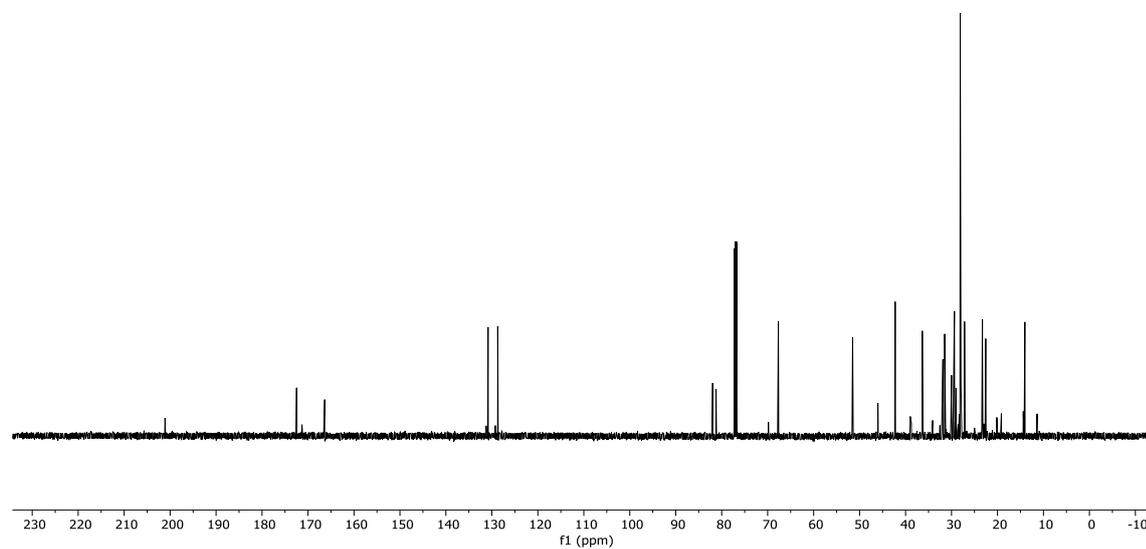


Compuesto 25:

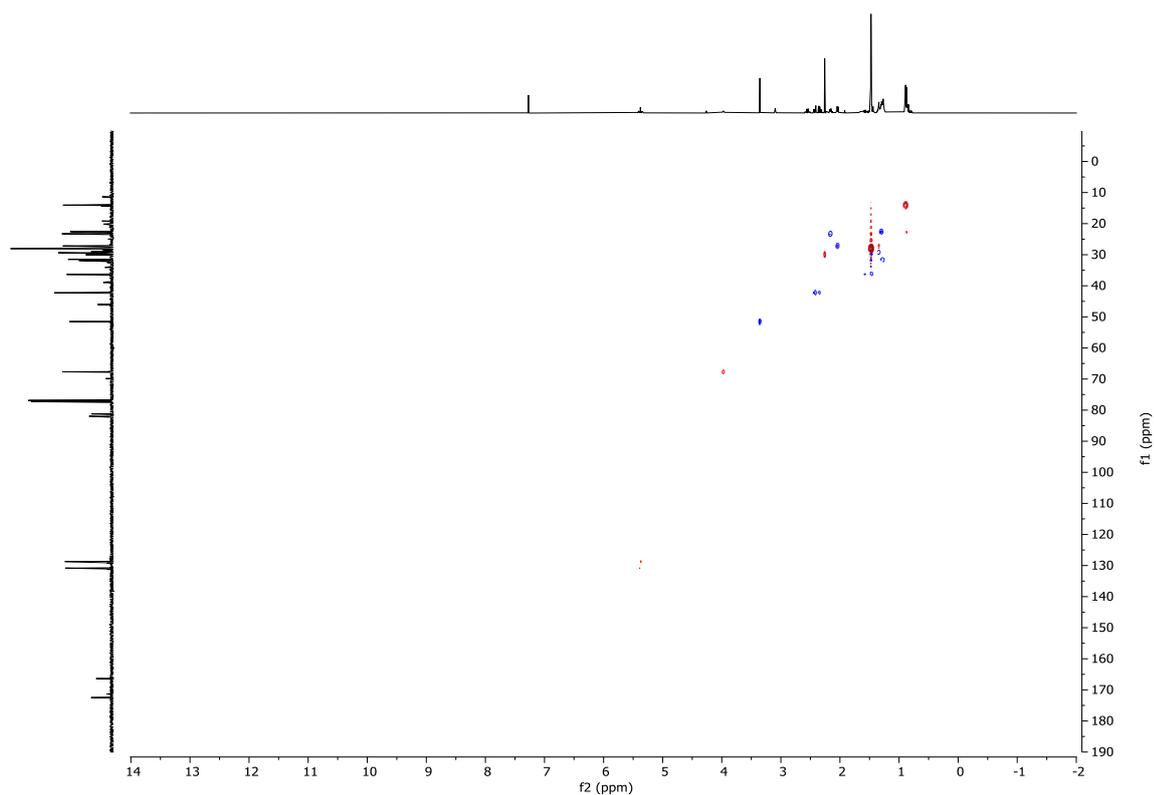
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



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

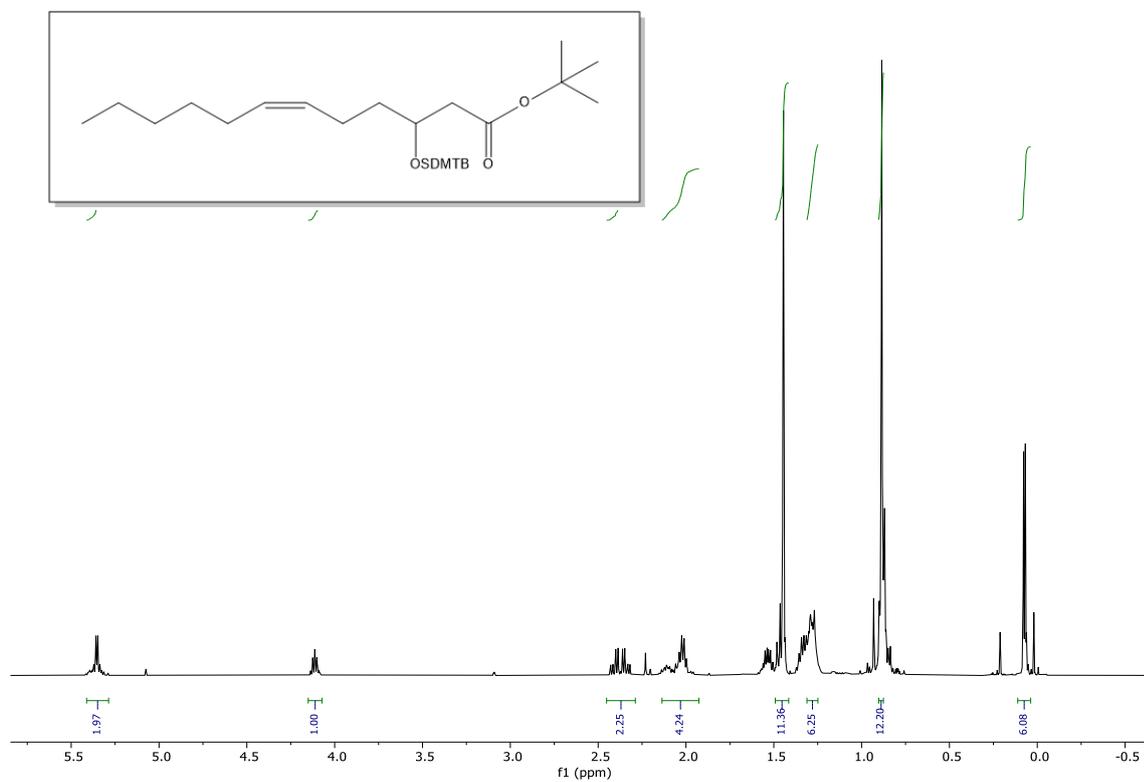


HSQC

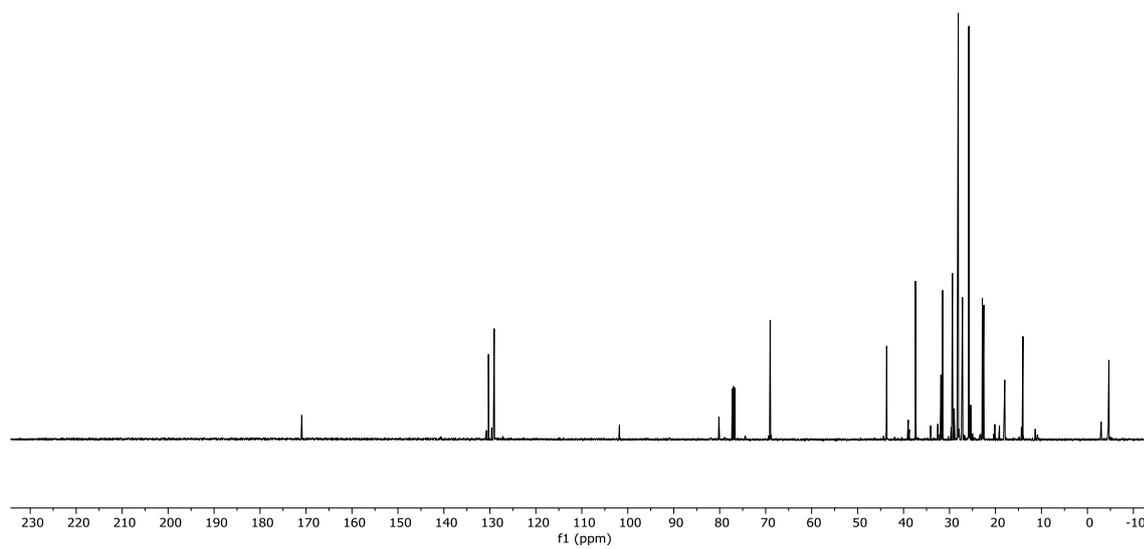


Compuesto 26:

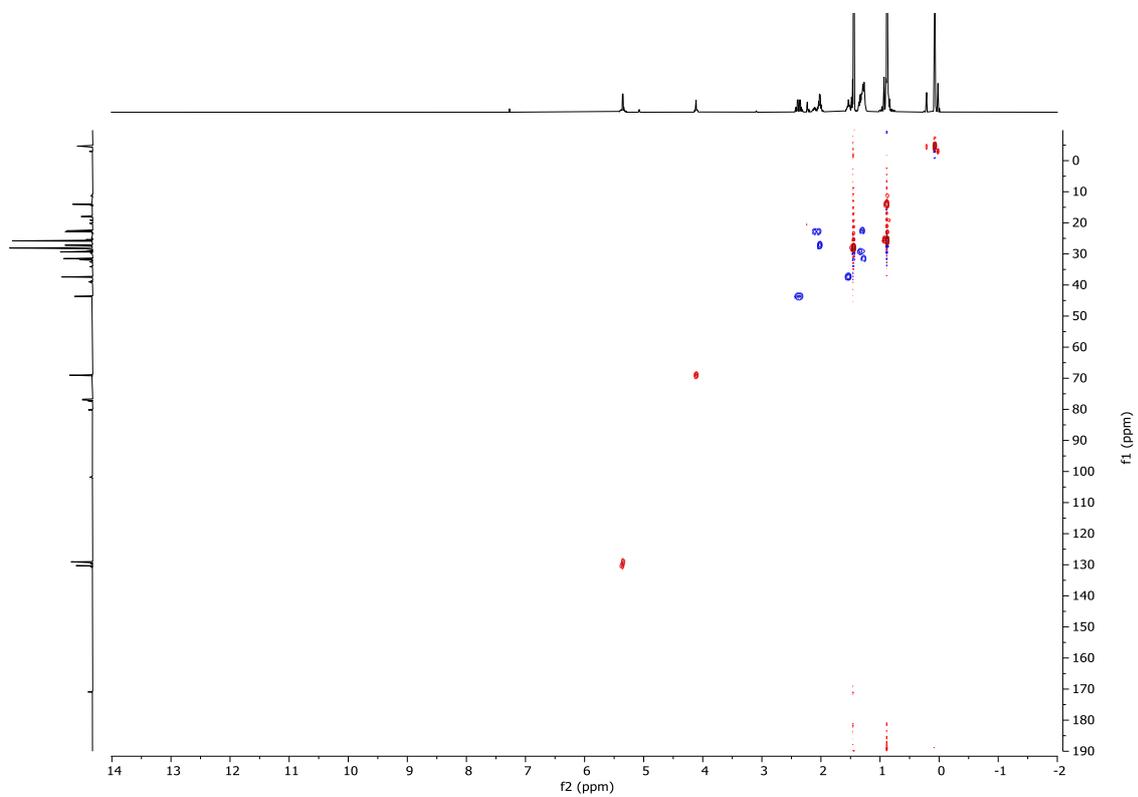
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)

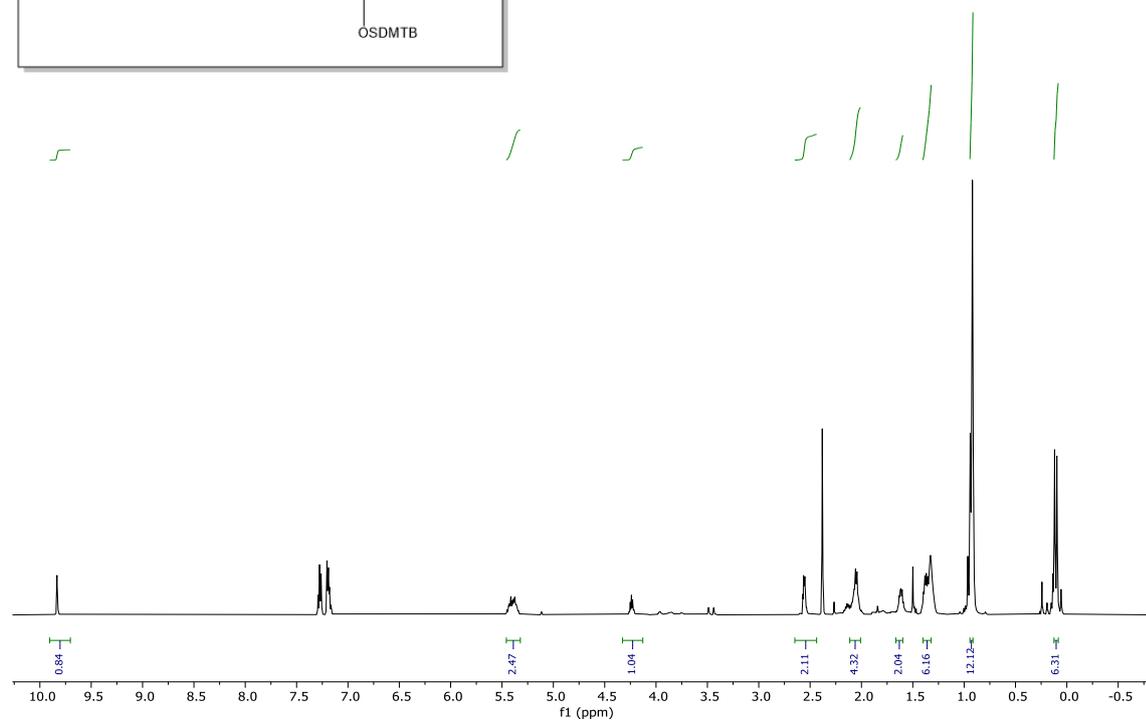
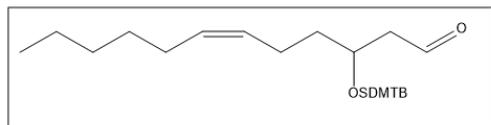


HSQC

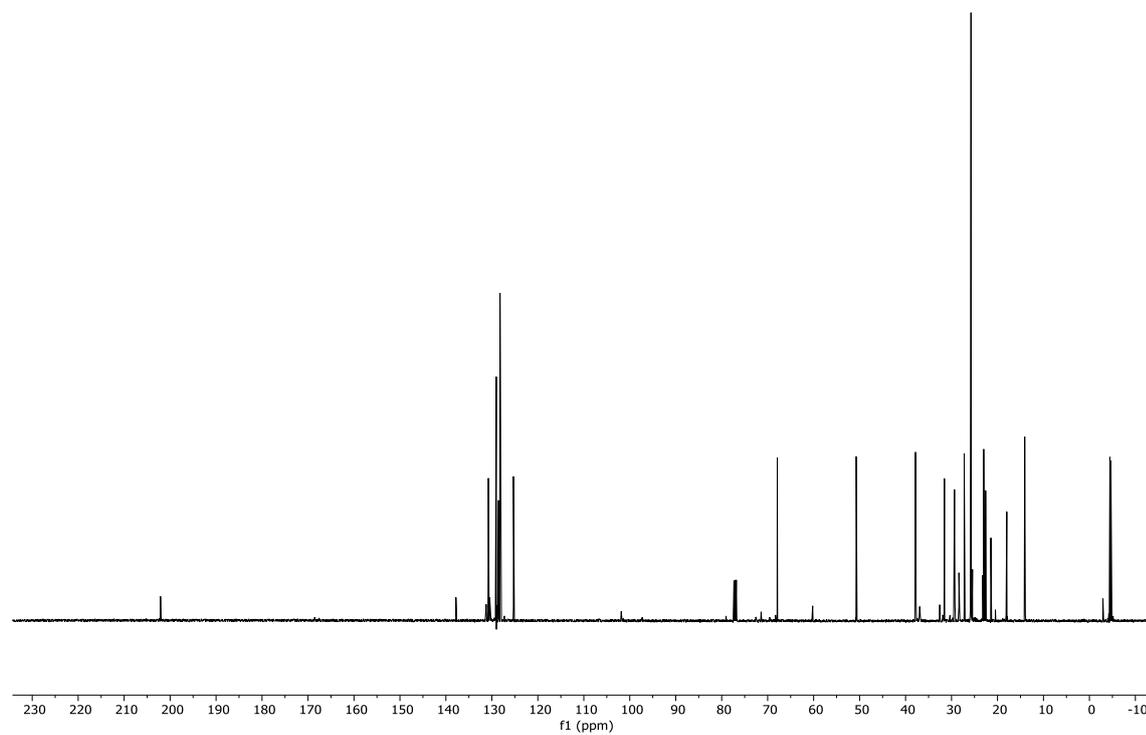


Compuesto 27:

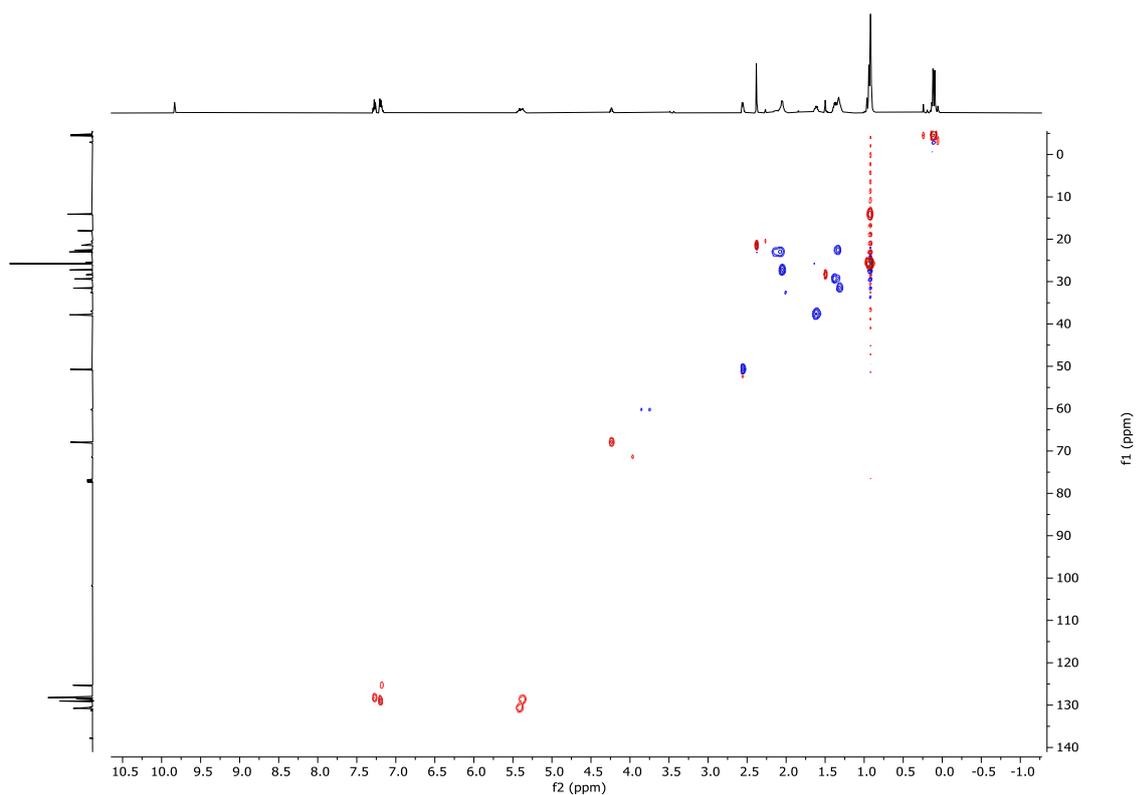
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



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

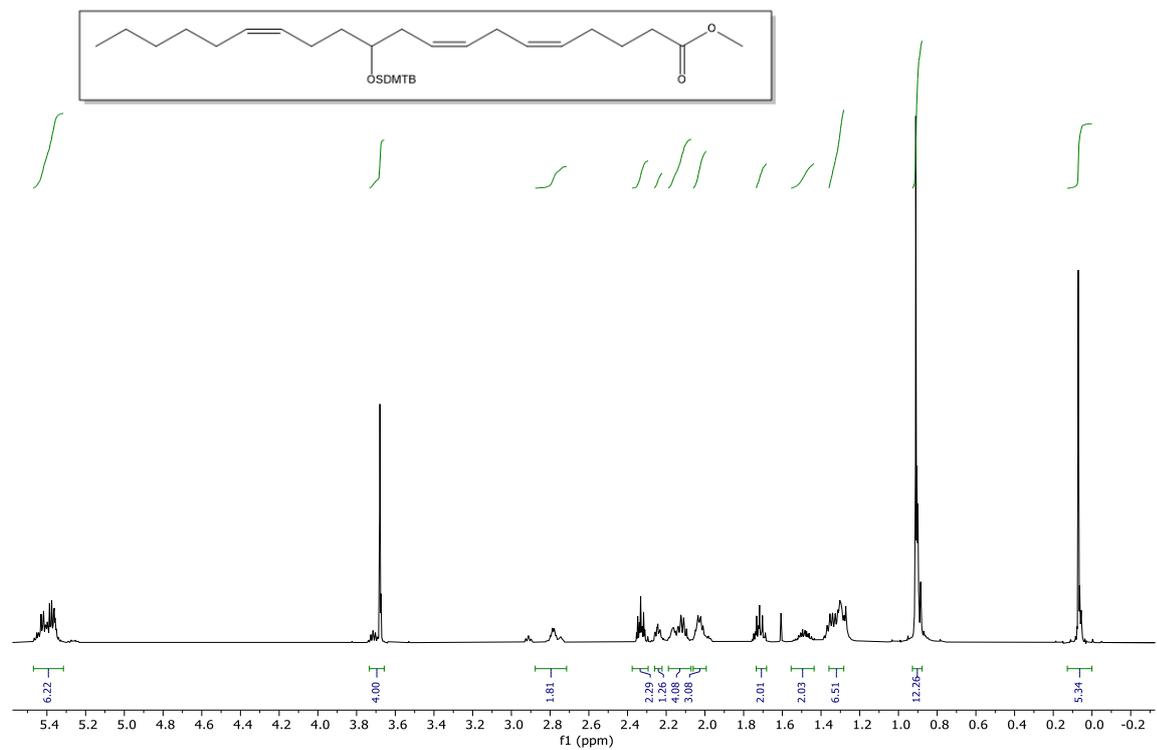


HSQC



Compuesto 28:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



Bibliografía

1. Alipour, A.; van Oostrom, A. J.; Izraeljan, A.; Verseyden, C.; Collins, J. M.; Frayn, K. N.; Plokker, T. W.; Elte, J. W.; Castro Cabezas, M. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2008**, *28*, 792–797.
2. Worgall, T. S.; Trang, K.; Powell, R. L.; Deckelbaum, R. J. *J. Lipid Res.* **2002**, *43*, 1208–1215.
3. Nomura, D. K.; Long, J. Z.; Nissen, S.; Hoover, H. S.; Ng, S. W.; Cravatt, B. F. *Cell* **2010**, *140*, 49–61.
4. Ross, R. N. *Engl. J. Med.* **1999**, *340*, 115–126.
5. Funk, C. D. *Science* **2001**, *294*, 1871–1875.
6. Basindole, A. J. M.; Ocean, J.; Lebro, P. *J. Chem.* **2012**, *4*, 3588–3599.
7. Balsinde, J.; Balboa, M. A.; Insel, P. A.; Dennis, E. A. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1999**, *39*, 175–189.
8. Balsinde, J.; Balboa, M. A.; Dennis, E. A. *J. Lipid Res.* **2005**, *46*, 1578–1589.
9. Jarc, E.; Petan, T. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* **2020**, *1865*, 158722.
10. Rainer, F.; Vujic, N.; Korbilius, M.; Duta-Maree, M.; Drow, J.; Leopold, C.; Wagner, M.; Sattler, W.; Radovic, B.; Zimmermann, R. *J. Biol. Chem.* **2016**, *291*, 913–923.
11. Nomura, D. K.; Long, J. Z.; Nissen, S.; Hoover, H. S.; Ng, S. W.; Cravatt, B. F. *Cell* **2010**, *140*, 49–61.
12. Schlager, S.; Goetzl, M.; Mandl, K.; Rieder, J.; Schmid, J. A.; Zimmermann, R. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* **2015**, *1851*, 1060–1068.
13. Murakami, M.; Taketomi, Y.; Miki, Y.; Sato, H.; Hirabayashi, T.; Yamamoto, K. *Prog. Lipid Res.* **2011**, *50*, 152–192.
14. Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, *88(11)*, 1654–1666.
15. Maryanoff, B.E.; Reitz, A.B.; *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927.
16. Kaltia, S.; Matikainen, J.; Ala-Peijari, M. and Hase, T. *J. Am. Oil. Chem. Soc.* **2008**, *85*, 561–565.
17. Mithran, S.; Subbraman, A.S. *Molecules.* **1999**, *4*, 159–164
18. Saha, G.; Basu, M.K.; Kim, S.; et al. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7179–7183.
19. Du, Y.; Zheng, J.F.; Wang, Z.G.; Jiang, L.J.; *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 4619–4622.
20. Qi, L.; Meijer, M.M.; Lee, S.H.; Sun, C.; Janda, K.D.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1673–1675.