



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en Técnicas Avanzadas en Química. Análisis y
Control de Químicos

**Avances en la síntesis de glicerofosfomioinositoles
portadores del ácido graso (Z)-7-hexadecenoico**

Autora: Silvia del Moral Peñas

Tutora: Purificación Cuadrado Curto

D^a Purificación Cuadrado Curto, profesora del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valladolid, en relación a la SOLICITUD DE DEFENSA Y EVALUACIÓN DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER, y como tutora del trabajo ***“Síntesis de glicerofosfomioinositales portadores del ácido graso (Z)-7-hexadecenoico”*** realizado por **D^a Silvia del Moral Peñas**, según el Reglamento sobre la Elaboración y Evaluación del Trabajo Fin de Master (*Aprobado en Consejo de Gobierno de 12 de junio de 2008 y modificado en Comisión Permanente, sesión de 20 de enero de 2012, BOCyL nº 35, de 20 de febrero*), informa que:

Dicho trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valladolid, por la alumna D^a Silvia del Moral Peñas de forma satisfactoria y con gran dedicación, demostrando poseer una gran capacidad de trabajo y análisis.

Por lo que concluyo que tanto el trabajo como los aspectos científicos desarrollados en el mismo reúnen las condiciones para ser defendidos ante el correspondiente tribunal. El trabajo se encuentra plenamente integrado dentro de los objetivos que se pretenden en el Trabajo Fin de Máster, para la obtención del Máster en Técnicas Avanzadas en Química.

Valladolid, 26 de Junio de 2019

Fdo. Purificación Cuadrado Curto

ÍNDICE

1.	Abreviaturas.....	1
2.	Resumen/Summary.....	2
3.	Introducción.....	3
4.	Objetivos y plan de trabajo.....	5
5.	Antecedentes bibliográficos.....	7
5.1	Síntesis de derivados de mioinositol.....	7
5.2	Síntesis del ácido graso (<i>Z</i>)-7-hexadecenoico.....	8
5.2.1	Reacción de Wittig.....	8
5.2.2	Hidrogenación de alquinos.....	9
5.3	Síntesis de diacilgliceroles.....	9
5.3.1	(2R) – glicidol.....	9
5.3.2	(2R) – soketal.....	10
5.4	Síntesis del glicerofosfomioinositol.....	11
6.	Resultados y discusión.....	15
6.1	Síntesis de derivados de mioinositol.....	15
6.2	Síntesis del ácido graso (<i>Z</i>)-7-hexadecenoico.....	18
6.3	Síntesis del diacilglicerol.....	20
6.4	Síntesis del glicerofosfomioinositol.....	22
7.	Conclusiones.....	28
8.	Materiales y métodos.....	29
9.	Anexo: ¹ H, ¹³ C, ³¹ P, HSQC, COSY, MS.....	43
10.	Bibliografía.....	95

1. Abreviaturas

DAG	Diacilglicerol
DCC	N,N-diciclohexilcarbodiimida
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMT-Cl	Cloruro de dimetoxitritilo
MOM-Cl	Clorometilmetiléter
TBDPS-Cl	Cloruro de <i>terc</i> -butildifenilsilano
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TsOH	Ácido p-toluensulfónico

2. Resumen/Summary

Este proyecto de fin de máster se centra en la optimización del proceso de síntesis de glicerofosfolípidos, más específicamente, en la síntesis de fosfatidilmioinositales que porten los diferentes isómeros posicionales del ácido graso 16:1 en la posición sn₂. Se engloba en un proyecto más amplio, dedicado al estudio de la acción antiinflamatoria de determinados ácidos grasos insaturados en el organismo.

A grandes rasgos, está dividido en tres partes: la primera se dedica a la protección selectiva del mioinositol, la segunda a la obtención del ácido graso y su incorporación sobre el monoacilglicerol para formar un diacilglicerol, y la última al ensamblaje del fosfodiacylglicerol y el mioinositol tanto quimio- como regioespecíficamente.

This final project is focused on the optimization of the phospholipids synthesis process, more specifically, on the synthesis of phosphatidylmyoinositols, which could carry positional isomers of the 16:1 fatty acid at sn₂ position. It is included in a larger project, which is dedicated to the study of anti-inflammatory action of certain unsaturated fatty acids in the organism.

In general, it is divided in three parts: the first one pays attention to the synthesis of derivatives of mioinositol, the second one to get the fatty acid and to form a diacylglycerol and finally, the last one, try to link the derivative of mioinositol and the diacylglycerol in a regiospecific way.

3. Introducción

Este trabajo constituye una continuación de trabajos anteriores, llevados a cabo en nuestro grupo de investigación, y en colaboración con el grupo del profesor J. Balsinde. En ellos, se había constatado que los diferentes isómeros posicionales del doble enlace en los ácidos grasos monoinsaturados (16:1 n-9, 16:1 n-7 y 16:1 n-10), presentan una importante actividad biológica, especialmente en los isómeros 16:1 n-9 y 16:1 n-7, ante diferentes estímulos inflamatorios^[1,2].

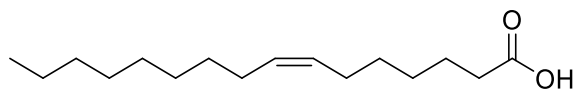


Figura 1: Estructura del ácido graso (Z)-7-hexadecenoico (16:1 n-9).

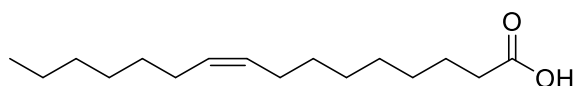


Figura 2: Estructura del ácido graso (Z)-9-hexadecenoico (16:1 n-7).

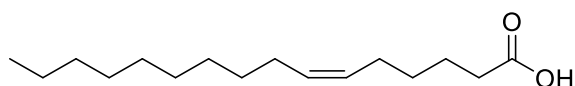


Figura 3: Estructura del ácido graso (Z)-6-hexadecenoico (16:1 n-10).

Aunque no se conoce en detalle cuál es el mecanismo de actuación de estos ácidos grasos, se sabe que, dentro del organismo se distribuyen, esencialmente, en determinadas formas lipídicas, y muy especialmente, glicerofosfolípidos.

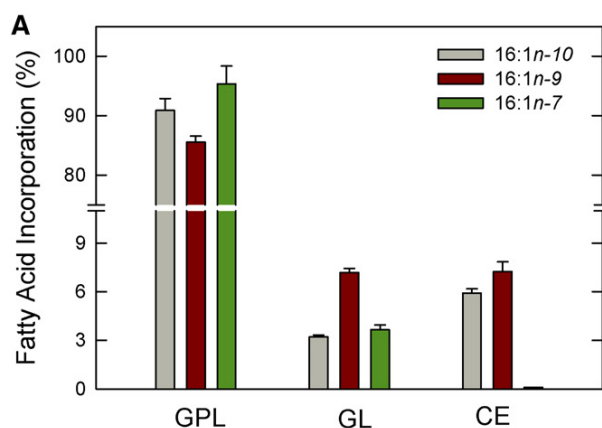


Figura 4^[1]: Incorporación de los diferentes isómeros posicionales en glicerofosfolípidos (GPL), en glicerolípidos (GL) y en ésteres de colesterol (CE).

Para poder evaluarlo, en el proyecto de investigación en el que se engloba este trabajo, se propone diseñar rutas para la síntesis “*in vitro*” de diferentes glicerofosfolípidos (Figura 4), que van a diferir en la naturaleza del grupo unido a la posición sn₃ y que contengan en su estructura los ácidos grasos de interés. En concreto, nuestro trabajo se centra en desarrollar rutas sintéticas hacia fosfatidilcolinas y fosfomioinositoles. La última parte consistirá en la incorporación de

los fosfogliceroles en células relacionadas con el sistema inmune y estudiar su mecanismo de actuación.

Actualmente, el estudio de los lípidos (lipidómica) juega un papel fundamental a la hora de encontrar y desarrollar biomarcadores que faciliten el diagnóstico de ciertas enfermedades, así como poder sintetizar nuevos fármacos^[3,4].

Este trabajo está enfocado a desarrollar derivados de mioinositol, más concretamente, glicerofosfomioinositoles, mediante los cuales sea posible introducir los ácidos grasos a estudiar.

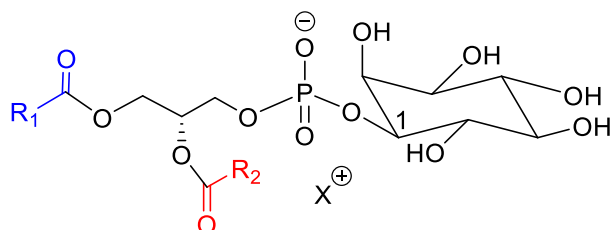


Figura 5: Estructura general de un glicerofosfomioinositol.

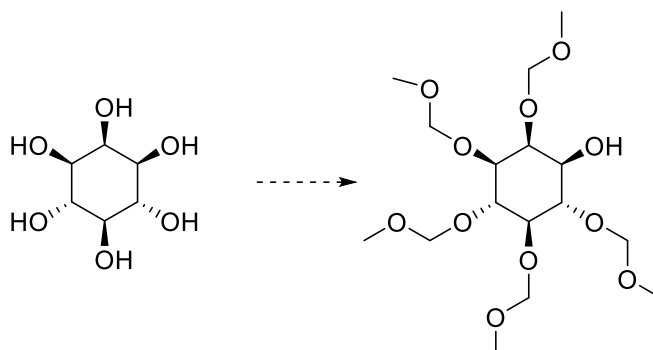
Los glicerofosfatos de mioinositol participan en el anclaje de proteínas en la membrana celular^[5], hecho éste que confiere un valor añadido al diseño de procesos sintéticos para la incorporación en ellos de ácidos grasos concretos.

4. Objetivos y plan de trabajo

El objetivo del trabajo que se recoge en la presente memoria se basa en resultados previos obtenidos por nuestro equipo de investigación y, se focaliza en la preparación de diacilglicéridos portadores del ácido graso insaturado, con actividad biológica a estudiar. En concreto, ***glicerofosfomioinositoses que lleven sobre la posición sn₃ de la glicerina, el inositol fosforilado enantioméricamente puro. De los nueve estereoisómeros posibles del hexahidroxiciclohexano^[6], la unión ha de establecerse regio- y estereoespecíficamente, por el hidroxilo en C-1 del L-mioinositol.***

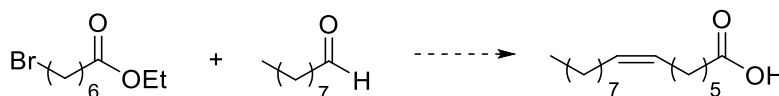
Para la consecución de este objetivo se ha llevado a cabo el diseño del siguiente plan de trabajo:

- Protección selectiva de los grupos hidroxilo 2, 3, 4, 5 y 6 del mioinositol, quedando únicamente libre el situado en C-1, que servirá como punto de unión con el fosfodiácilglicerol.



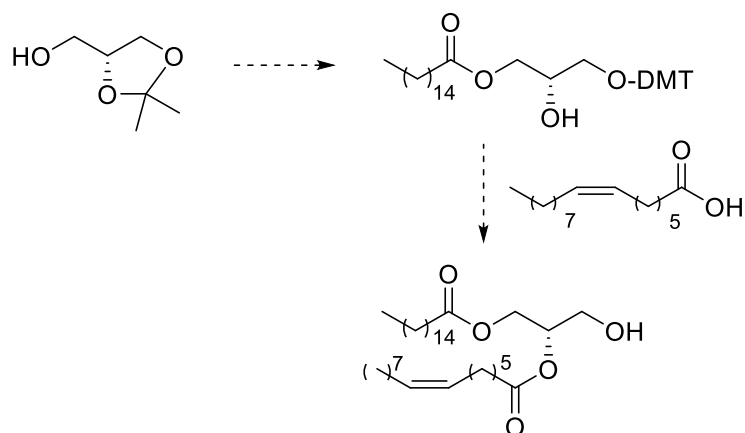
Esquema 1

- La obtención del ácido graso (Z)-7-hexadecenoico a partir de 7-bromoheptanoato de etilo y nonanal, por reacción de Wittig.



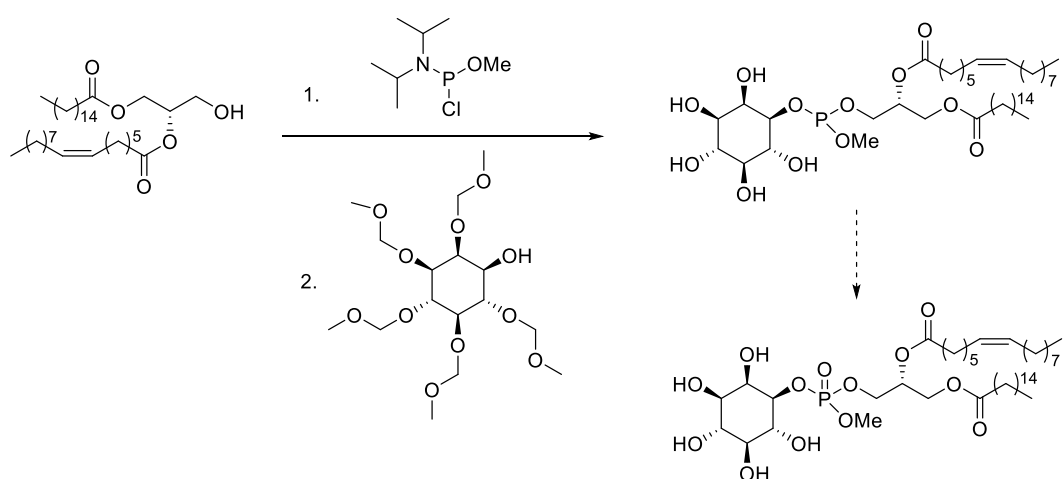
Esquema 2

- La síntesis del diacilglicerol implica la esterificación de un derivado de la glicerina [(2R)-soketal], con dos ácidos grasos diferentes: el ácido (Z)-7-hexadecenoico y el ácido palmítico, a través de procesos que permitan obtener el enantiómero biológicamente activo.



Esquema 3

- Para la síntesis del fosfolípido se requiere, en primer lugar, la formación de un fosfito del diacilglicérido para, a continuación, incorporar el derivado de mioinositol adecuadamente protegido. Finalmente, se eliminan los grupos protectores del mioinositol, generando así el glicerofosfomioinositol deseado.



Esquema 4

- La etapa final será el estudio de las diferentes vías que permitan la oxidación, bien *in vitro*, bien *in vivo*, del fosfito a fosfato, para proceder con ello a su incorporación a los tejidos celulares.

5. Antecedentes bibliográficos

5.1 Síntesis de derivados de mioinositol

Los fosfatos de mioinositol sirven de anclaje de proteínas en la membrana celular, hecho éste que confiere un valor añadido a su estudio.

El mioinositol es el enantiómero abajo indicado del hexahidroxociclohexano, en concreto el que se encuentra de forma natural unido a la cabeza polar de glicerofosfatos en los organismos vivos.

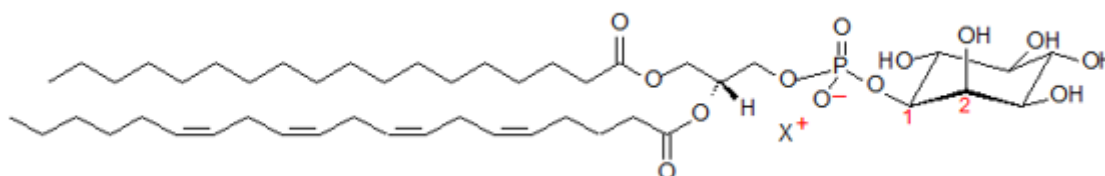


Figura 6: Estructura de un glicerofosfoinositol.

Existen diferentes antecedentes en la literatura reciente en donde se aborda esta temática. En todos ellos, el hándicap inicial es disponer del isómero adecuado del mioinositol, protegido de modo que el fosfodiácilglicerol se incorpore sobre el hidroxilo situado en C-1. Para ello, se han publicado métodos que incluyen sucesivas protecciones y desprotecciones^[7], con la consiguiente complejidad experimental y disminución del rendimiento^[8].

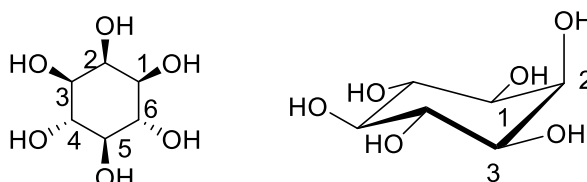
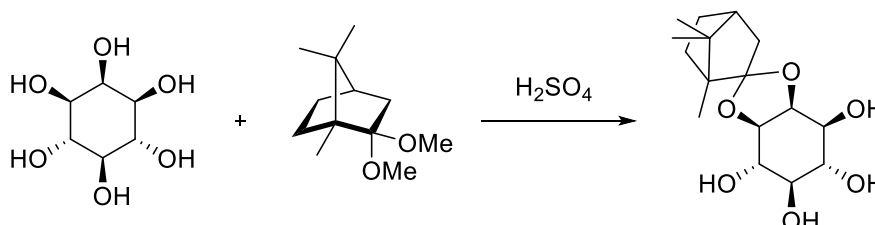


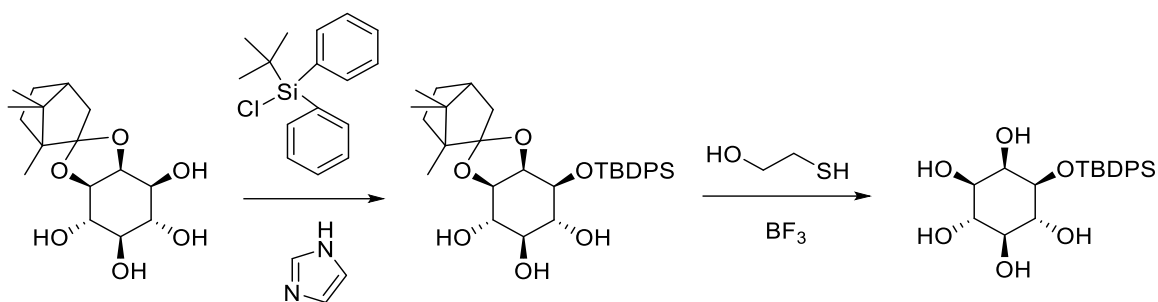
Figura 7: Posiciones del mioinositol.

Una de las vías de síntesis para obtener derivados de mioinositol es partir del 2,3-O-(1',7',7'-trimetil[2'.2'.1']bicyclohept-2'-iliden)-mioinositol, siendo esta molécula preparada a partir del bloqueo de los grupos hidroxilo del mioinositol situados en C-2 y C-3 como acetal derivado del 1,1-dimetoxialcanfor^[8,9] (Esquema 5).



Esquema 5

A continuación, se protege el OH situado en C-1 con un grupo voluminoso, como es el cloruro de *tert*-butildifenilsililo (TB DPS-Cl) y seguidamente, se elimina el acetal de alcanfor, quedando así únicamente protegida la posición 1^[8] (Esquema 6).



Esquema 6

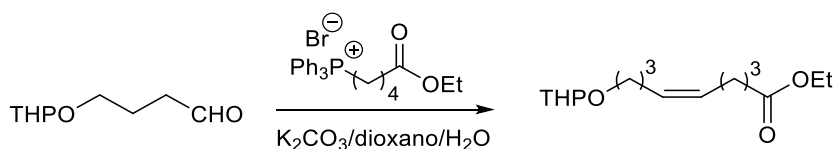
Diferentes autores han analizado estos procesos de protección y desprotección, aunque los resultados obtenidos en las diferentes estrategias, aun permitiendo acceder al producto final, lo hacen con pobres rendimientos^[8].

5.2 Síntesis del ácido graso (*Z*)-7-hexadecenoico

La síntesis de ácidos grasos de estereoquímica (*Z*) se puede llevar a cabo de diferentes formas. A continuación, se presentan algunas de las más utilizadas.

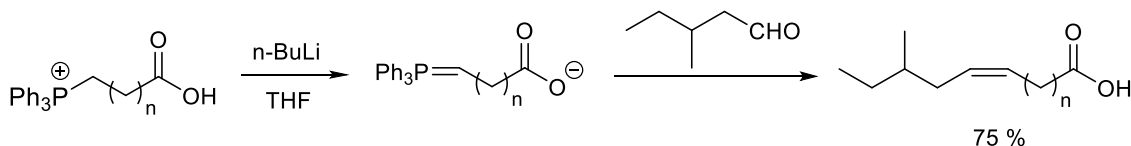
5.2.1 Reacción de Wittig

Esta reacción se produce entre un aldehído o cetona junto con un iluro de fósforo, dando lugar a un (*Z*)-alqueno^[10]. Este hecho se ha comprobado de forma exitosa en la preparación del 9-(tetrahidropiran-2-iloxi)-(5*Z*)-nonanoato de etilo, a partir de sal de fosfonio procedente del 5-bromopentanoato de etilo y un aldehído^[11] (Esquema 7).



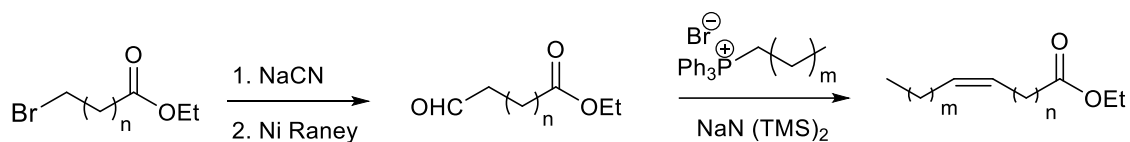
Esquema 7

La obtención de un (*Z*)-alqueno también puede realizarse partiendo de aldehídos ramificados^[12]. Este es el caso de la síntesis tanto del ácido 14-metilhexadecenoico, como del ácido 12-metiltridecenoico. Ambos se preparan a partir de 3-metilpentanal y un iluro de fósforo (Esquema 8).



Esquema 8

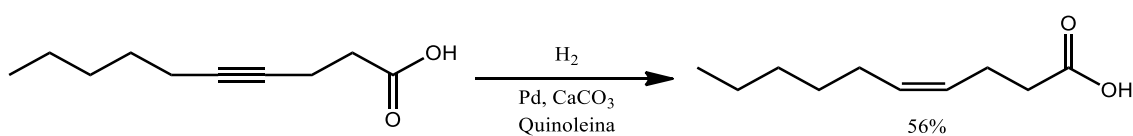
Otra opción de síntesis consiste en partir de un ω -cetoéster, sobre el que se incorpora el fragmento alcanoico necesario para completar el esqueleto hidrocarbonado del ácido insaturado deseado, con buena *cis*-diastereoisomería, tal y como indica la bibliografía^[13] (Esquema 9).



Esquema 9

5.2.2 Hidrogenación de alquinos

Este proceso consiste en la hidrogenación selectiva de alquinos para generar (Z)-alquenos. Esto se consigue mediante la utilización del “Catalizador de Lindlar”, o lo que es lo mismo, paladio (5%) sobre carbonato de calcio y quinoleína. El uso de este catalizador proporciona buenos resultados, tal y como se observa en diversas investigaciones, por ejemplo, en la síntesis del ácido (Z)-4-decenoico a partir del ácido 4-decinoico^[14] (Esquema 10).



Esquema 10

5.3 Síntesis de diacilgliceroles

La síntesis de diacilgliceroles tiene como principal problema desarrollar un procedimiento que permita diferenciar entre los hidroxilos del L-glicerol, para llegar al producto final con regio y estereoselectividad.

En la bibliografía se han empleado diversos métodos, entre los cuales, los más ventajosos parten del (2R) – glicidol y del (2R) – soketal, respectivamente.

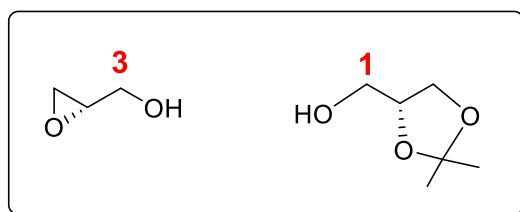
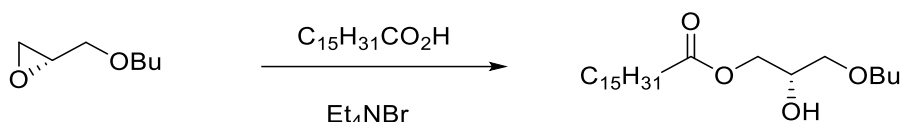


Figura 8: Estructuras correspondientes a (2R) – glicidol (izquierda) y (2R) – soketal (derecha).

5.3.1 (2R) – glicidol

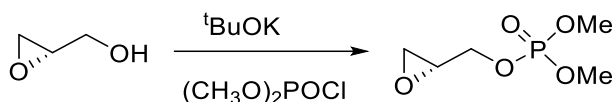
Partiendo de este derivado de oxirano, los estudios que se recogen en la bibliografía actual, distinguen las diferentes posiciones del glicidol^[15,16], mediante la protección del hidroxilo primario en C-3. Se han descrito diferentes estrategias:

- Utilizando ácidos grasos y bromuro de tetraetilamonio como catalizador, incorporar el grupo ácido en la posición 1^[15] (Esquema 11).



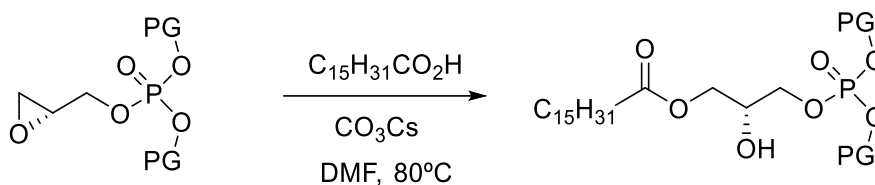
Esquema 11

- Haciendo reaccionar (2R) – glicidol con cloruro de dimetilfosfonio, en presencia de tercbutóxido potásico, para dar el 3 – fosfatidil derivado)^[16] (Esquema 12).



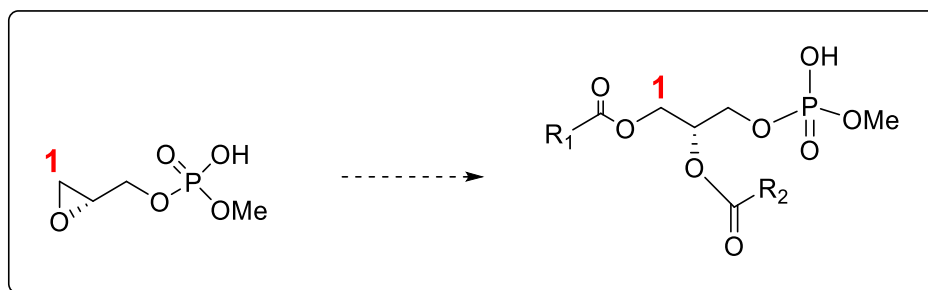
Esquema 12

- En medio básico, se produce la apertura nucleofílica del epóxido, de forma regioselectiva^[17] (Esquema 13).



Esquema 13

Esta metodología permite partir de un derivado donde el OH primario de C-3 está ya sustituido, para así incorporar sucesivamente los ácidos grasos deseados en C-1 y C-2 (Esquema 14).

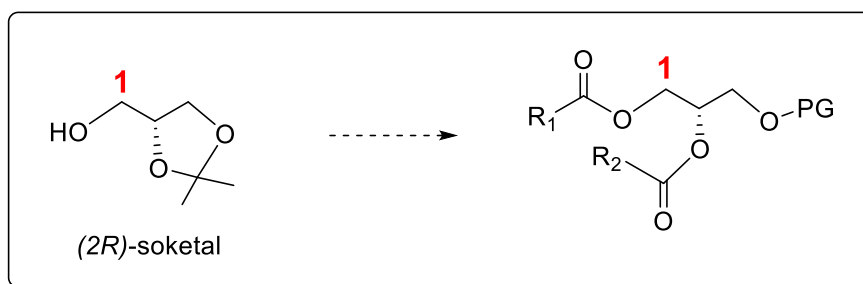


Esquema 14

5.3.2 (2R) – soketal

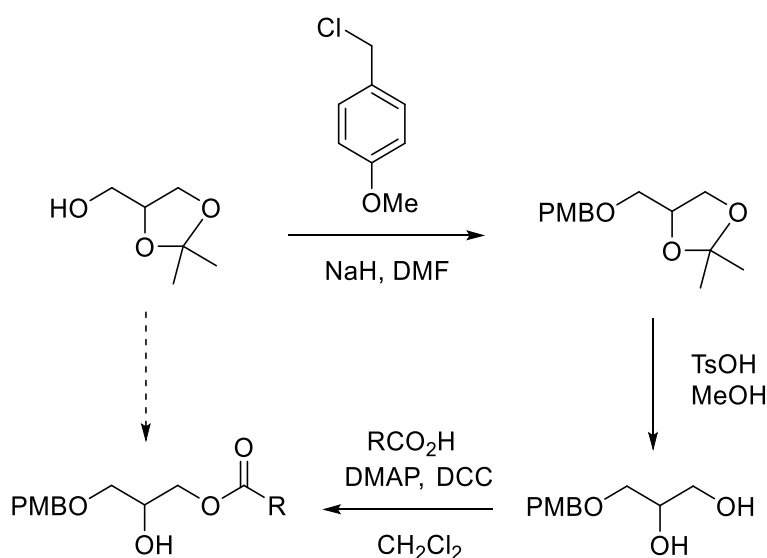
El uso de (2R) – soketal o 1,2-O-isopropiliden glicerol es una buena alternativa al (2R) – glicidol, ya que permite el acceso al hidroxilo en C-1. Seguidamente, es posible liberar el 2,3-diol, proteger la posición 3 y finalmente, introducir el ácido graso deseado en C-2. Si bien, previamente, es necesario realizar la protección del OH libre del soketal para, más tarde, eliminar el grupo isopropilideno en condiciones ácidas.

Esta metodología implica una gran regioselectividad entre el hidroxilo primario y secundario. Este hecho facilita el bloqueo del primario y la introducción del ácido graso deseado (Esquema 15).



Esquema 15

Otra vía de síntesis desarrollada, se basa en el tratamiento de (2R) – soketal con cloruro de 4-metoxibencilo en medio básico^[18], protegiendo así el grupo hidroxilo de C-1. A continuación, la apertura del cetal con ácido p-toluensulfónico y finalmente, incorporación de un ácido graso en C-3 en presencia de DMAP y DCC. De esta manera, se consigue liberar el OH secundario, por donde se unirá el ácido graso (Esquema 16).

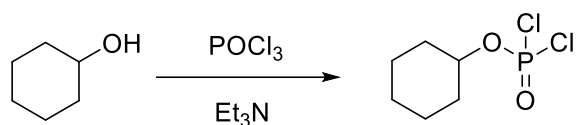


Esquema 16

5.4 Síntesis del glicerofosfomioinositol

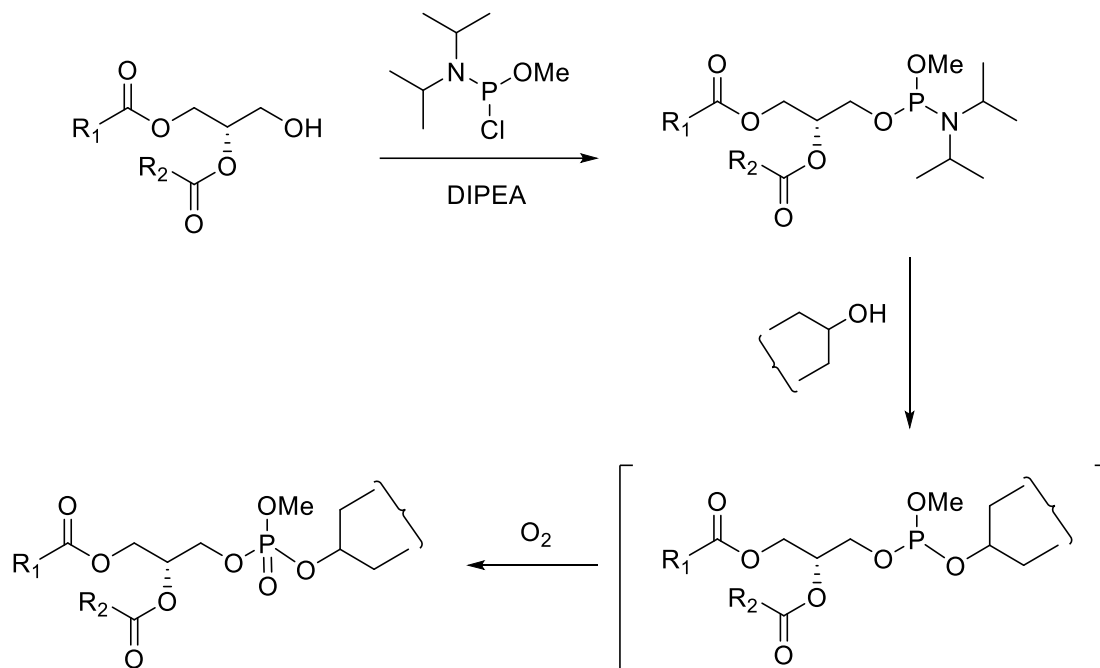
La fosforilación de un diacilglicérido, supone la incorporación de éste sobre un fosfito o fosfato adecuadamente funcionalizados. Se han descrito diferentes estrategias, algunas de las cuales se recogen a continuación, por su relación con nuestro trabajo.

La preparación de monómeros de fosfodichlorohidratos de alquilo o de arilo se puede llevar a cabo utilizando tanto fosfitos como fostatos. Éstos últimos son los más versátiles, concretamente, el oxiclorigo de fósforo, con tres enlaces P-Cl, permite la incorporación de hasta tres restos alcoxilo^[19] (Esquema 17).



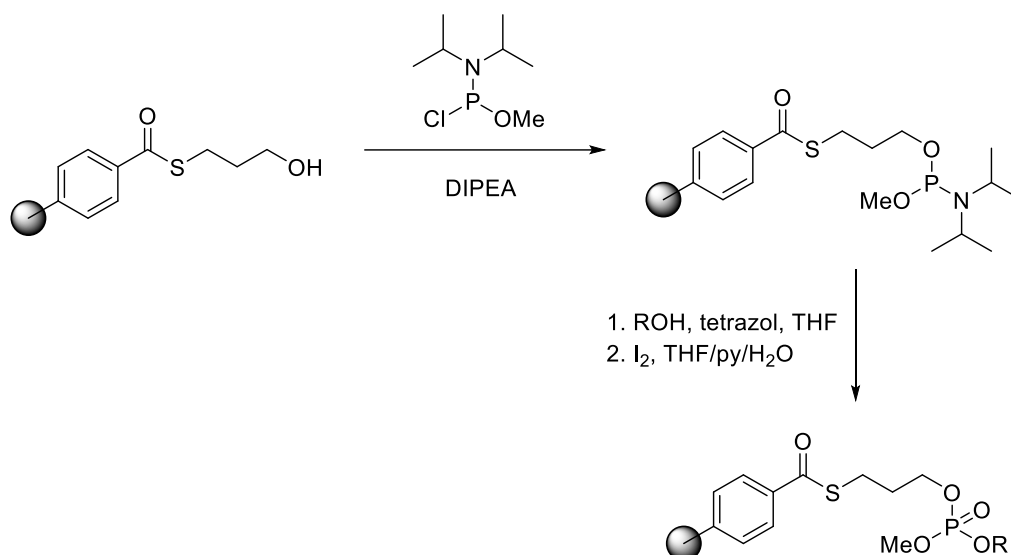
Esquema 17

Una alternativa muy interesante, emplea una fosfina, N,N-diisopropilmetilclorofosfito, en DIPEA, para formar un fosfito, que posteriormente reaccionará con el alcohol necesario para completar la estructura ^[20] (Esquema 18).

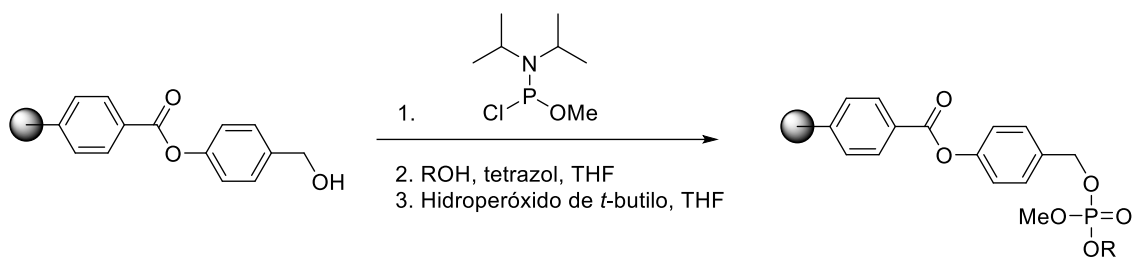


Esquema 18

La oxidación del fosfito a fosfato puede llevarse a cabo mediante distintos agentes oxidantes como ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA)^[20,21], yodo (I₂) (Esquema 19)^[22,23], hidroperóxido de *tert*-butilo^[22] (Esquema 20) o peróxido de hidrógeno^[24,25], siendo este último el más óptimo a la hora de plantear un método de síntesis que se integre dentro de la Química Verde.

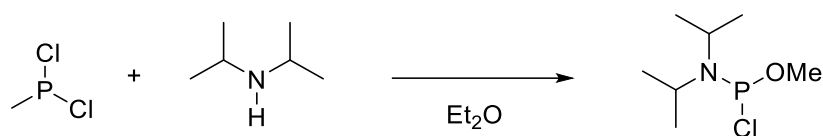


Esquema 19

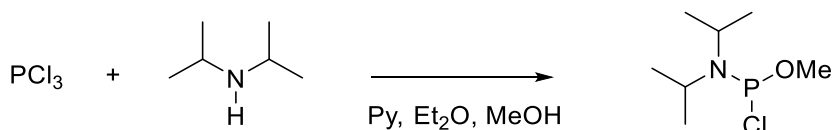


Esquema 20

La fosfina utilizada en estos métodos se puede sintetizar de varias formas, tal y como se encuentra en la bibliografía consultada. Uno de los métodos utiliza como reactivo metildiclorofosfito (Esquema 21)^[26,27], mientras que el otro parte de tricloruro de fósforo (Esquema 22)^[28].



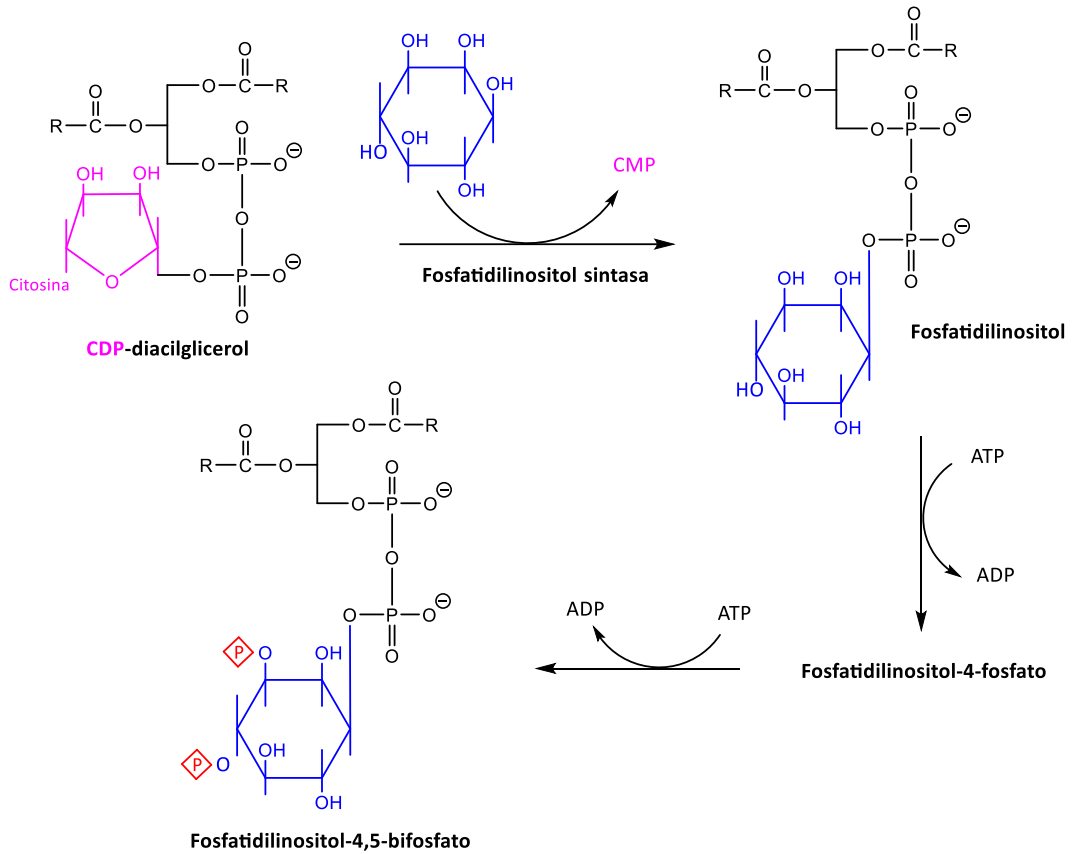
Esquema 21



Esquema 22

Otra de las opciones planteadas a la hora de sintetizar el glicerofosfolípido supone la utilización de enzimas capaces de fosforilar directamente^[29] el derivado de mioinositol o al diacilglicerol, de forma que se evite la etapa de oxidación y, por consiguiente, el riesgo de oxidación del doble enlace del ácido graso insaturado.

La biosíntesis de fosfatidilinositoles es catalizada por la enzima fosfatidilinositolsintasa (Esquema 23)^[6]. En organismos como, por ejemplo, las levaduras, la incorporación de cadenas insaturadas en la posición sn₂ para la formación de fosfolípidos ocurre mediante una enzima, de tipo aciltransferasa^[30].



Esquema 23

6. Resultados y discusión

6.1 Síntesis de derivados de mioinositol

La preparación de los derivados de mioinositol requiere una serie de etapas que implican protecciones y desprotecciones selectivas de los diferentes grupos hidroxilo.

En primer lugar, se lleva a cabo la protección selectiva de los OH *cis* en C-2 y C-3, por reacción del mioinositol con el dimetilacetal del *R*-alcanfor, que se prepara con excelentes rendimientos a partir del *R*-alcanfor^[9] (Esquema 24).



Esquema 24

La formación del acetal se basa en una reacción de transcetalización que conduce a una mezcla en equilibrio de diferentes isómeros, en la cual predominan ampliamente los acetales entre C-1 y C-2, como mezcla de 4 diastereoisómeros^[31] (Figura 9).

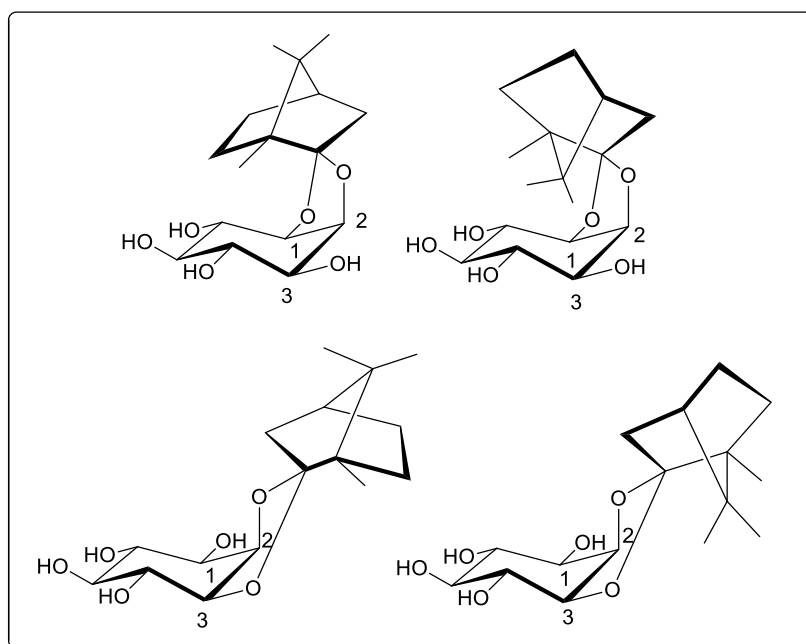


Figura 9: Isómeros formados en la transcetalización.

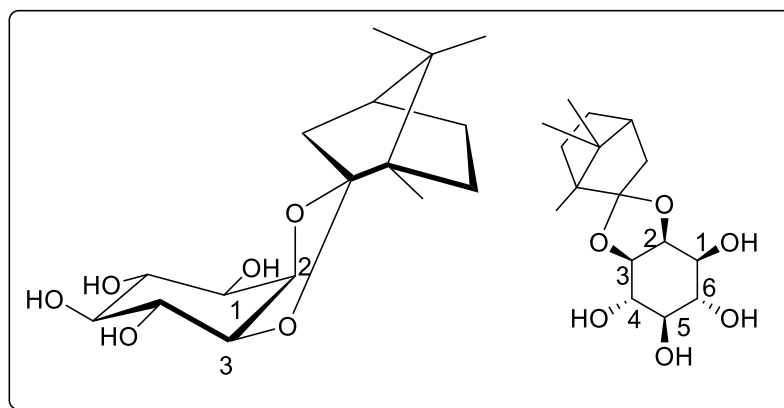
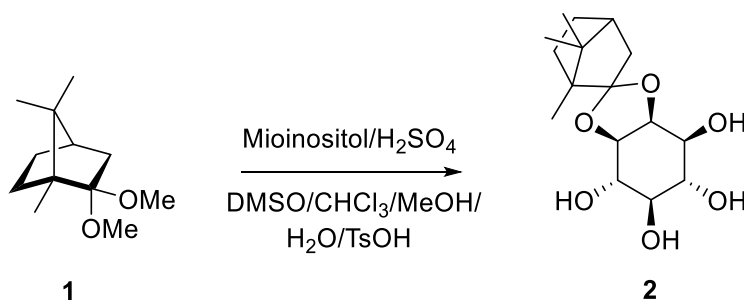


Figura 10: Isómero deseado.

Sucesivas recristalizaciones permitieron aislar el producto deseado^[32,33], con elevada pureza, aunque con rendimientos francamente bajos (no superan el 34%). Este hecho condiciona la síntesis completa, constituyendo la etapa limitante de todo el proceso (Esquema 25).



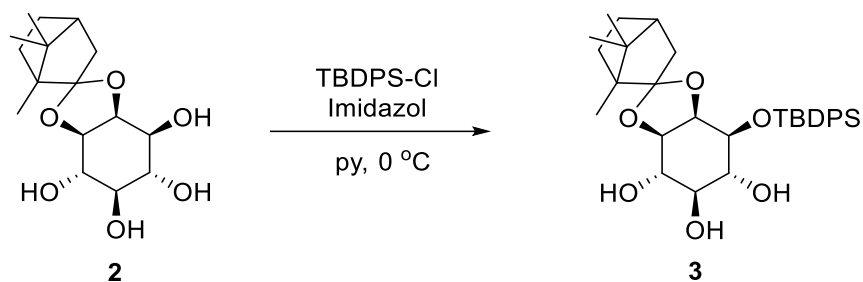
Esquema 25

Uno de los puntos donde más hincapié se ha hecho en el desarrollo de este trabajo, ha sido en el intento de mejora del rendimiento en esta etapa. Aun así, han sido muy bajos en el producto deseado, como ya se constata en la bibliografía existente^[9]. El procedimiento se optimizó incorporando los siguientes aspectos experimentales:

- 1) Ensayo con distintos disolventes para la recristalización.
- 2) La adición de un exceso de ácido p-toluensulfónico (TsOH), de acuerdo a lo indicado bibliografía^[9], permitió un pequeño aumento en el rendimiento en el isómero deseado.

La baja solubilidad del compuesto **2**, útil para su separación, es sin embargo un problema a la hora de su caracterización espectroscópica. De hecho, los espectros de RMN se realizaron en metanol-d₆.

Las características estructurales del compuesto **2** favorecen la incorporación regioselectiva de un grupo protector voluminoso, como es el *tert*-butildifenilsililo (TB DPS), en el grupo OH de C-1, para dar el compuesto **3** con excelentes rendimientos (Esquema 26).



Esquema 26

En este caso, es muy importante someter el compuesto **2** a periodos de secado (a unos 65°C) de unas 24 horas para que esté completamente anhidro, ya que la presencia de agua afecta negativamente al rendimiento. Por otra parte, la regioselectividad aumenta notablemente cuando esta reacción se lleva a cabo a baja temperatura (entre 0 y -2°C).

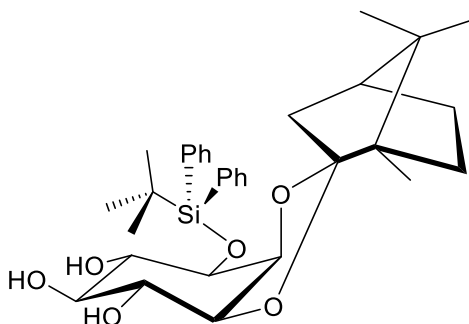
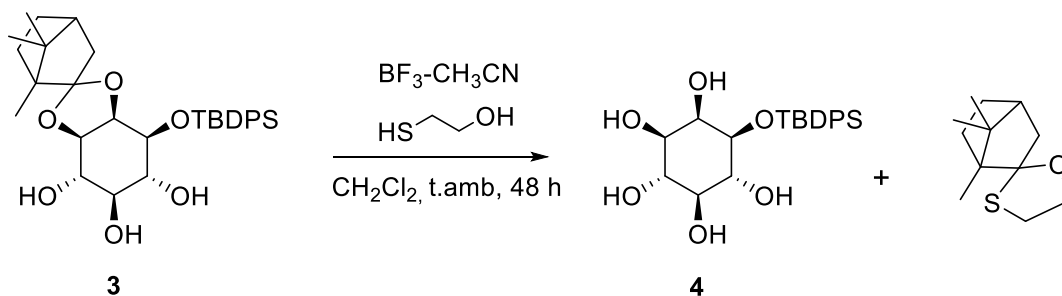


Figura 11: Estructura del derivado sililado.

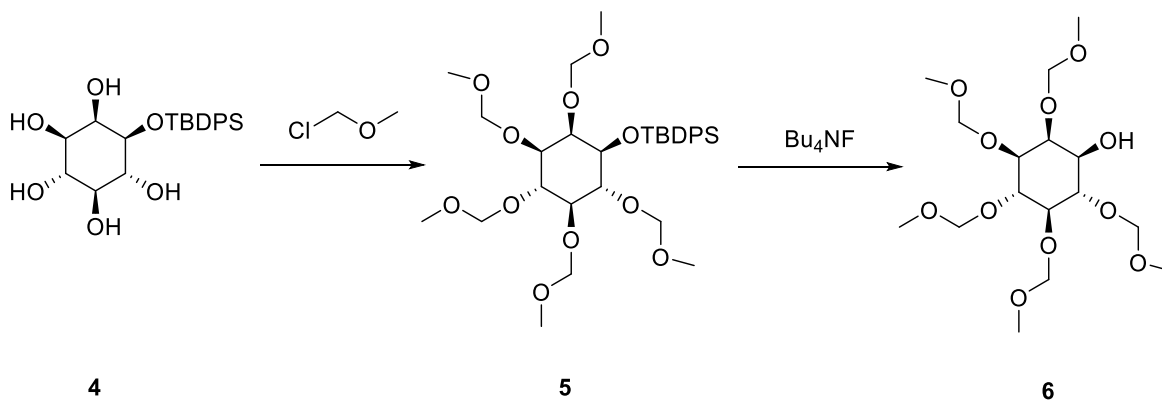
El siguiente paso consiste en la eliminación del derivado de alcanfor mediante transacetalización ácido-catalizada. Para ello, se trata el compuesto **3** con el complejo BF_3 -acetonitrilo y 2-mercaptoetanol (Esquema 27).



Esquema 27

Se realizaron pruebas tanto con $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ como con $\text{BF}_3\text{-CH}_3\text{CN}$. Este último proporciona un rendimiento medio del 55%, mientras que al utilizar $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ la reacción se produjo en muy escasa extensión. Por otra parte, el monotioacetal del alcanfor, se separa del producto deseado (**4**) fácilmente por cromatografía en columna.

Seguidamente, se procede a la protección de todos los grupos OH con clorometilmetiléter (MOM-Cl) y finalmente, se lleva a cabo la eliminación del grupo protector TBDPS, dejando libre así el hidroxilo donde se unirá el diacilglicerol a través del éster fosfórico. Se destaca el alto rendimiento obtenido en esta etapa de desprotección (alrededor del 90%) (Esquema 28).



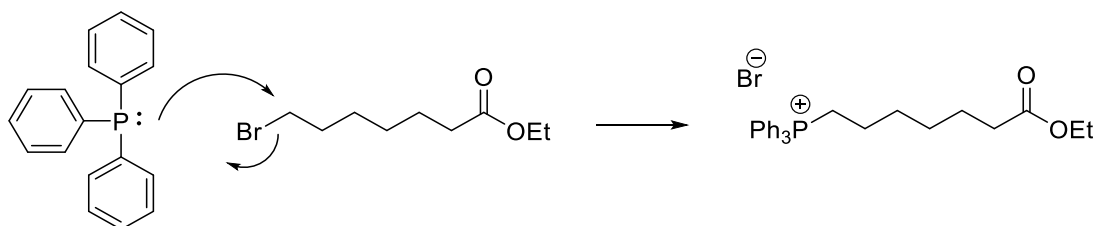
Esquema 28

6.2 Síntesis del ácido graso (Z)-7-hexadecenoico

En la literatura se han planteado, entre otros, dos métodos generales para la preparación de ácidos grasos insaturados en procesos estereoespecíficos: la hidrogenación parcial de alquinos^[14] y la reacción de Wittig utilizando iluros de fósforo no estabilizados^[13], proceso que también constituye un buen procedimiento para la obtención de (Z)-alquenos^[10-12].

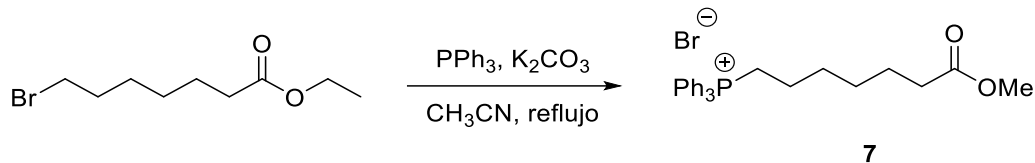
La ruta elegida para la síntesis del ácido graso (Z)-7-hexadecenoico parte del 7-bromoheptanoato de etilo y mediante una serie de reacciones, se transforma para dar lugar al producto deseado.

La primera reacción implica la formación de una sal de fosonio a partir del 7-bromoheptanoato de etilo y trifenilfosfina, ocurriendo el ataque nucleofílico del fósforo sobre el carbono unido al bromo. La trifenilfosfina debe estar completamente anhidra para una correcta evolución del proceso (Esquema 29).



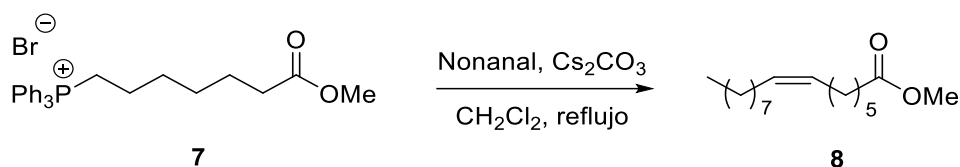
Esquema 29

Si bien esta reacción no tiene mayores inconvenientes, la purificación del producto mediante cromatografía en columna, empleando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla CH₂Cl₂/MeOH (20:1) como eluyente, ocasiona la transesterificación parcial del éster etílico en metílico (Esquema 30). Este hecho no supone ningún problema, puesto que el producto final, ha de ser el ácido carboxílico.



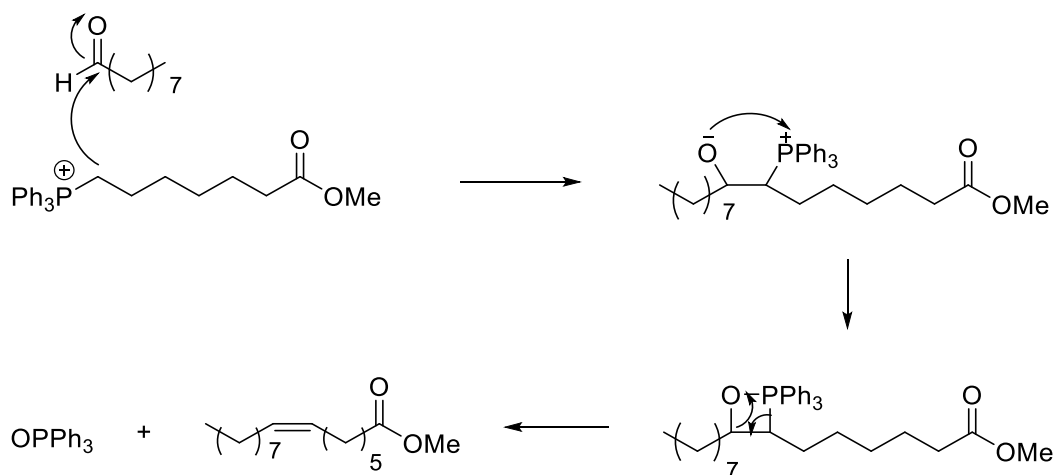
Esquema 30

El tratamiento de esta sal de fosonio con nonanal y carbonato de cesio da lugar a un (Z)-alqueno (Esquema 31).



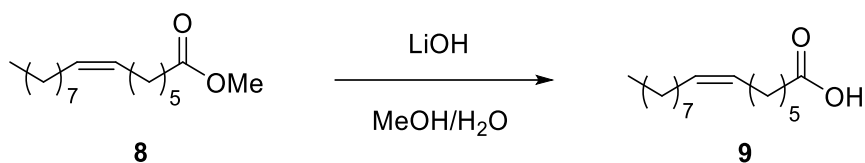
Esquema 31

Esta reacción se lleva a cabo mediante el ataque nucleófilo del iluro sobre el carbono carbonílico del aldehído. Se forma así un intermedio de reacción donde el oxígeno se une al fósforo, dando lugar a un segundo intermedio, esta vez cíclico, derivado del oxafosfetano. Finalmente, mediante una β-eliminación, se elimina óxido de trifenilfosfina, generándose el doble enlace (Esquema 32), con una relación de diastereoisómeros Z/E 93/1, que se separan fácilmente por cromatografía en columna (Rto 91%).



Esquema 32

Finalmente, para la obtención del ácido carboxílico se procede al tratamiento del compuesto 8 con hidróxido de litio y mediante una serie de extracciones con diferentes disolventes, se consigue aislar el producto deseado (Rto 77%) (Esquema 33):



Esquema 33

6.3 Síntesis del diacilglicerol

Como se ha explicado previamente, uno de los mayores problemas que supone la síntesis de diacilglicéridos, es la diferenciación de los grupos OH del glicerol. Además, ha de partirse de derivados de glicerol enantioméricamente puros, en vista de la futura proyección del trabajo (ensayos “*in vivo*”). La terminología aceptada para definir la estereoquímica absoluta denomina a cada carbono como sn_1 , sn_2 y sn_3 (stereospecific nomenclature)^[30] (Figura 12).

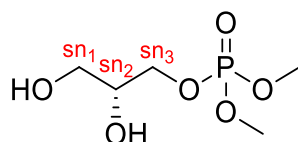
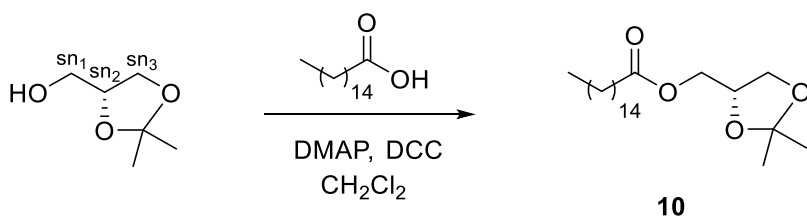


Figura 12: Posiciones sn_1 , sn_2 y sn_3 en la glicerina fosforilada.

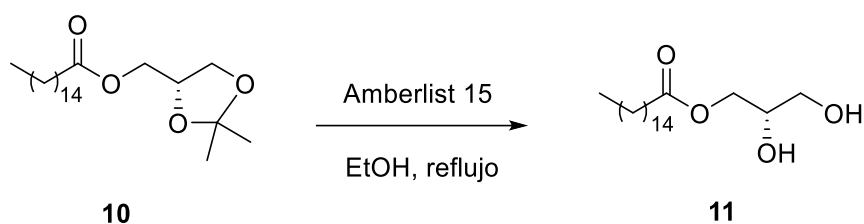
En este caso, se ha utilizado (2*R*) – soketal^[34] como producto de partida, para comparar su eficacia con el (2*R*) – glicidol^[34–38].

Se hace reaccionar el (2*R*) – soketal con ácido palmítico, introduciéndose este último de forma selectiva sobre el OH libre (sn_1) del soketal (Esquema 34). El uso de DMAP y DCC permite llevar a cabo la reacción de esterificación sin perder el grupo protector isopropilideno (Rto 95%).



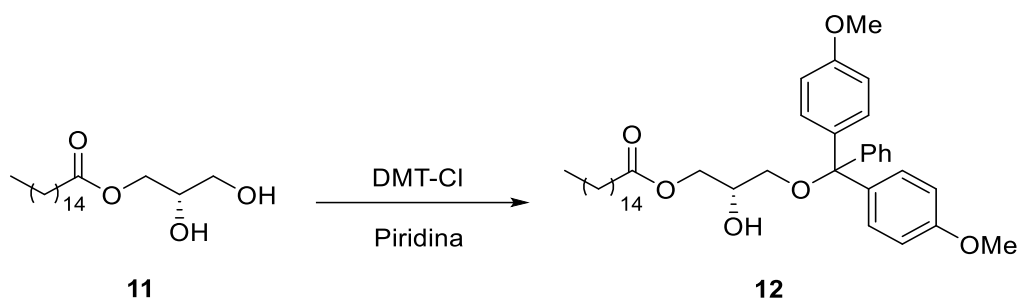
Esquema 34

En la siguiente etapa se lleva a cabo la desprotección de los grupos hidroxilo. Para ello, se utiliza la resina *Amberlist 15*, que sirve como intercambiadora de protones. Se han modificado las condiciones descritas en la bibliografía^[39] incrementando el tiempo de reacción para mejorar el rendimiento (Rto 86%) (Esquema 35).



Esquema 35

Por último, se protege el hidroxilo situado en sn_3 con cloruro de dimetoxitritilo (DMT-Cl), dejando libre así el OH de sn_2 , por donde se unirá el ácido graso (*Z*)-7-hexadecenoico^[30] (Esquema 36). Debido al gran volumen de este grupo protector, se consigue una elevada selectividad en la reacción (Rto 94,5%).

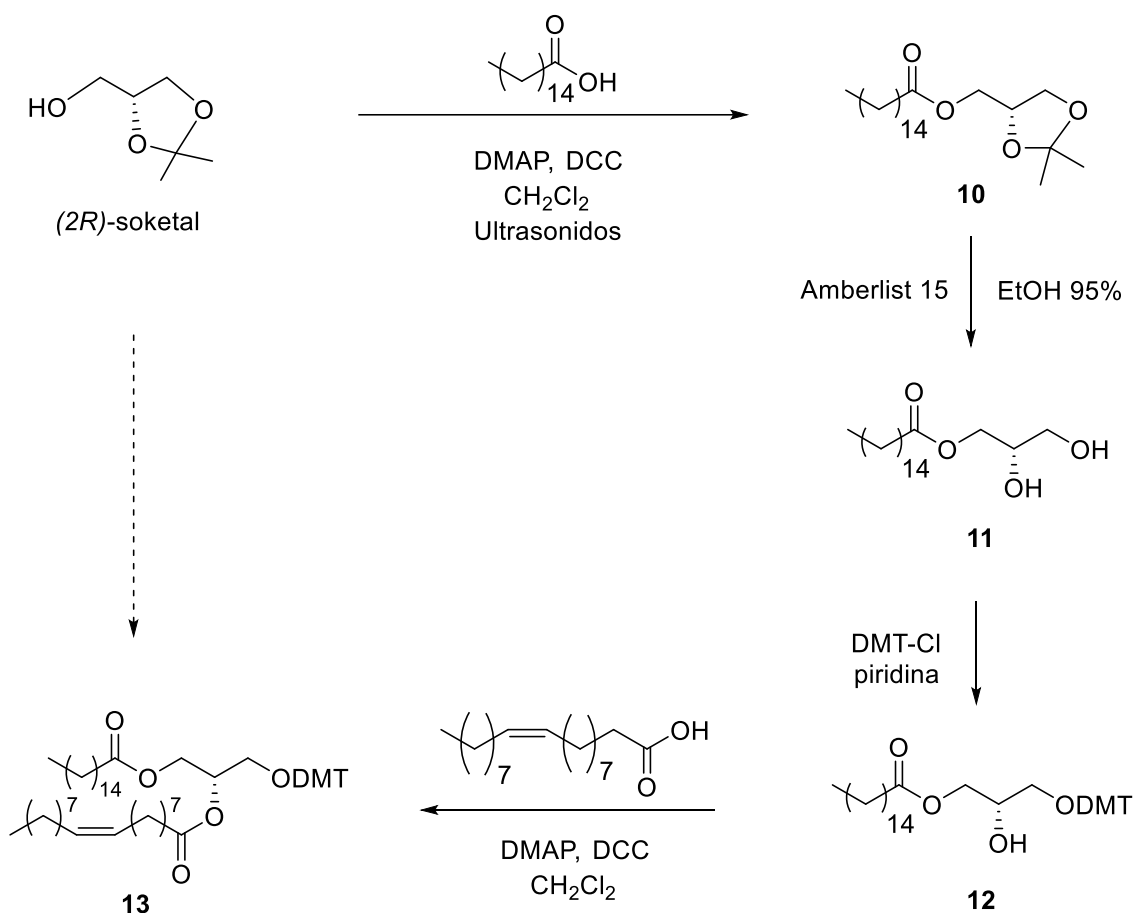


Esquema 36

Es importante destacar que estas tres etapas dan lugar a unos rendimientos excelentes, generalmente, superiores al 85%.

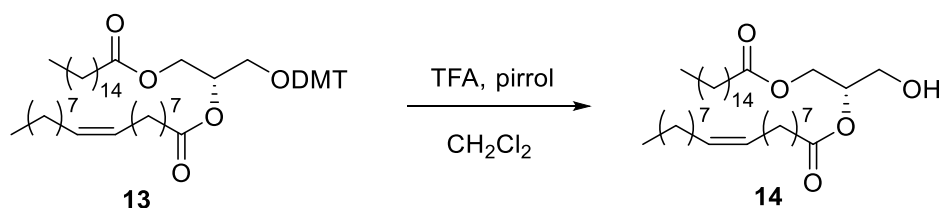
Como el objetivo de este trabajo es la puesta a punto de una metodología para la síntesis de un glicerofosfomioinositol, previamente a la formación del diacilglicerol con el ácido graso (*Z*)-7-hexadecenoico y con objeto de establecer las condiciones de reacción, se utiliza el ácido oleico (18:1 n9), que es un producto comercial, muy similar al (*Z*)-7-hexadecenoico (16:1 n9), que se incorporará una vez optimizadas condiciones (Esquema 37).

La introducción del ácido graso insaturado sobre el hidroxilo secundario se lleva a cabo mediante DMAP y DCC. En una primera prueba se mantuvo la reacción en agitación constante a temperatura ambiente durante 24 horas, proporcionando unos rendimientos muy bajos. De acuerdo a la bibliografía^[40], el uso de ultrasonidos en este tipo de síntesis es muy beneficioso, ya que en tan solo 6 horas se consiguió un rendimiento superior (Rto 71%).



Esquema 37

Seguidamente, la eliminación del grupo protector dimetoxitritilo (DMT) se realiza con ácido trifluoroacético (TFA), obteniéndose excelentes rendimientos (superiores al 95%) (Esquema 38).



Esquema 38

6.4 Síntesis del glicerofosfomioinositol

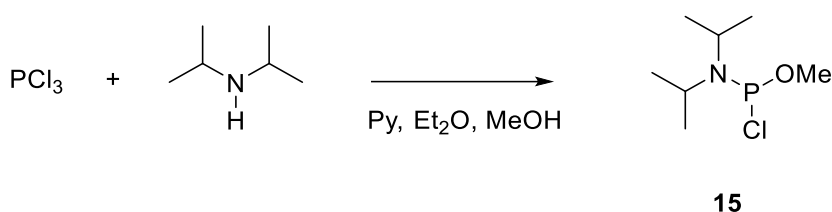
En esta etapa final, se lleva a cabo la construcción del glicerofosfomioinositol a partir de la unión de todos los fragmentos ya sintetizados.

En anteriores estudios llevados a cabo en el grupo de investigación, la fosforilación del diacilglicerol se ensayó partiendo de oxicluro de fósforo (POCl₃) pero, sin resultados concluyentes, puesto que la sustitución secuencial de los tres átomos de cloro condujo a la formación de mezclas complejas de productos.

En este trabajo se ha optado por una síntesis en la que se incorporan, sucesivamente, el diacilglicérido y el mioinositol sobre un fosfito, para llevar a cabo en la última etapa de oxidación de fosfito a fosfato.

Este planteamiento tiene como principal dificultad evitar la oxidación simultánea del doble enlace presente en el ácido graso situado en la posición sn₂.

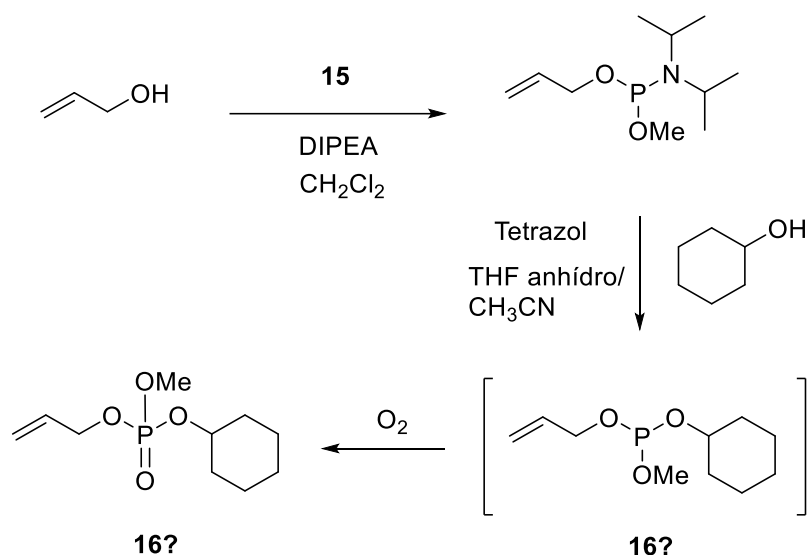
Para llevar a cabo la construcción del glicerofosfomioinositol es necesario, en primer lugar, sintetizar el correspondiente fosfito a partir de PCl₃ y diisopropilamina (Esquema 39)^[28]. Este compuesto **19** pudo ser aislado y caracterizado^[26-28] (Rto 49%) (Espectros 68 – 70).



Esquema 39

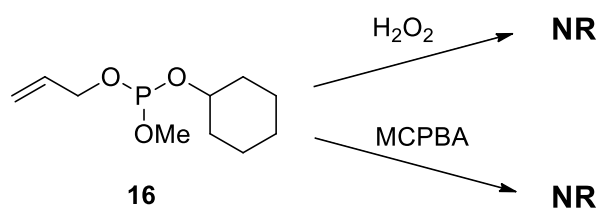
A fin de determinar las condiciones óptimas de reacción para generar el glicerofosfolípido, se han utilizado sustitutos comerciales que se asemejen tanto al derivado de mioinositol como al diacilglicérido. Por ello, se ha optado por ciclohexanol como sustituto del derivado de mioinositol y por alcohol alílico para el diacilglicérido.

En primer lugar, se incorpora el alcohol alílico al fosfito **15** y, a continuación, sin purificar y suponiendo cantidades equimolares, se adiciona el ciclohexanol. En este punto, fue posible purificar el producto **16**. El espectro de ³¹P (162 MHz) del compuesto **16** (espectro 75) proporciona una señal situada a 7,54 ppm, siendo ésta demasiado baja (<10 ppm) para tratarse de un P^{III} (δ>100ppm) y por lo tanto, más consistente con el desplazamiento tabulado para un P^V (δ<90ppm)^[41,42]. Estos resultados sugieren que la oxidación ocurre *in situ*, permitiendo así obviar la etapa de oxidación correspondiente, y con ello, la posible epoxidación simultánea del doble enlace presente en el ácido graso (Esquema 40).



Esquema 40

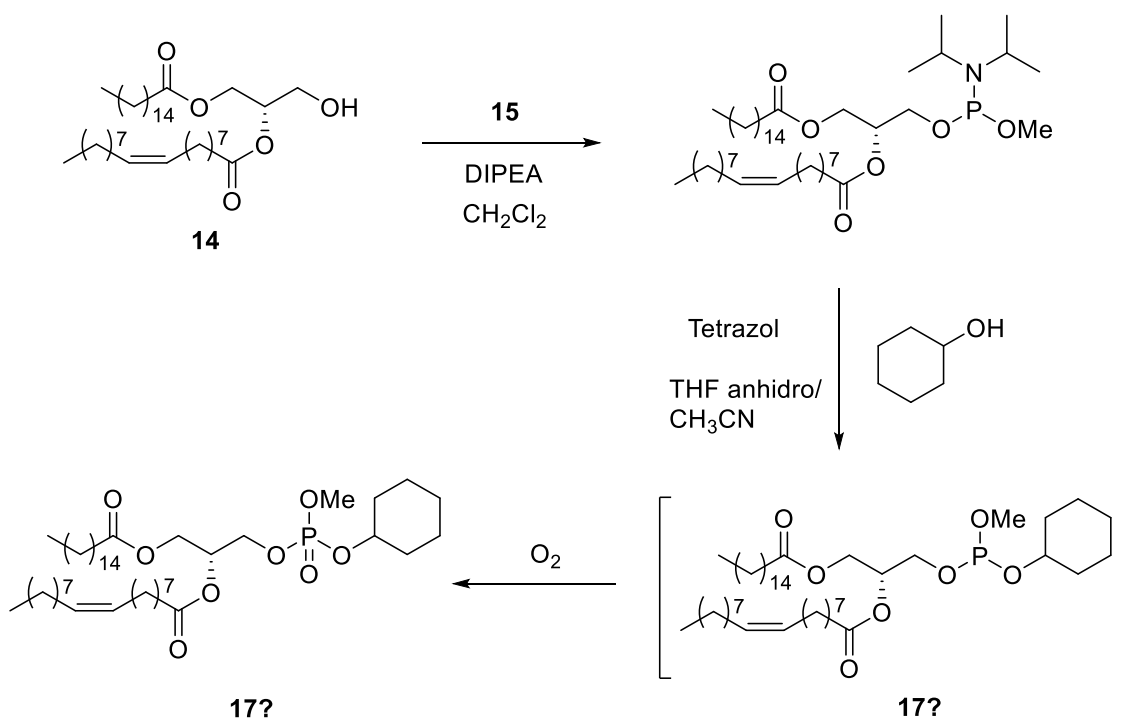
De hecho, al final de esta secuencia, **16** se trató tanto con H_2O_2 como con MCPBA, sin que el fósforo no modificase su desplazamiento químico (Esquema 41), hecho que corrobora el estado de oxidación del P.



Esquema 41

Una comprobación adicional se obtuvo mediante el análisis de infrarrojos, el cual indica la presencia de un fosfato, con una banda de tensión intensa en torno a 1000 cm^{-1} (espectro 76), como corresponde al doble enlace $\text{P}=\text{O}$ [41,42].

Una vez puesto a punto el método sintético, la última etapa del trabajo consistió en la extrapolación del proceso para introducir el diacilglicerol **14**, manteniendo el ciclohexanol como sustituto del derivado de mioinositol (Esquema 42). La reacción del diacilglicerol, con el fosfito **15**, en presencia de DIPEA, proporciona el derivado correspondiente, que se emplea "in situ" para la sustitución del grupo diisopropilamida sobre el fósforo, por el ciclohexanol. El compuesto **17** se aisló con rendimientos muy bajos, que solo permitieron su caracterización espectroscópica. El espectro de ^{31}P -RMN mostró un desplazamiento químico de 8,70 ppm para el fósforo, consistente con la oxidación del fosfito a fosfato en el proceso sintético.

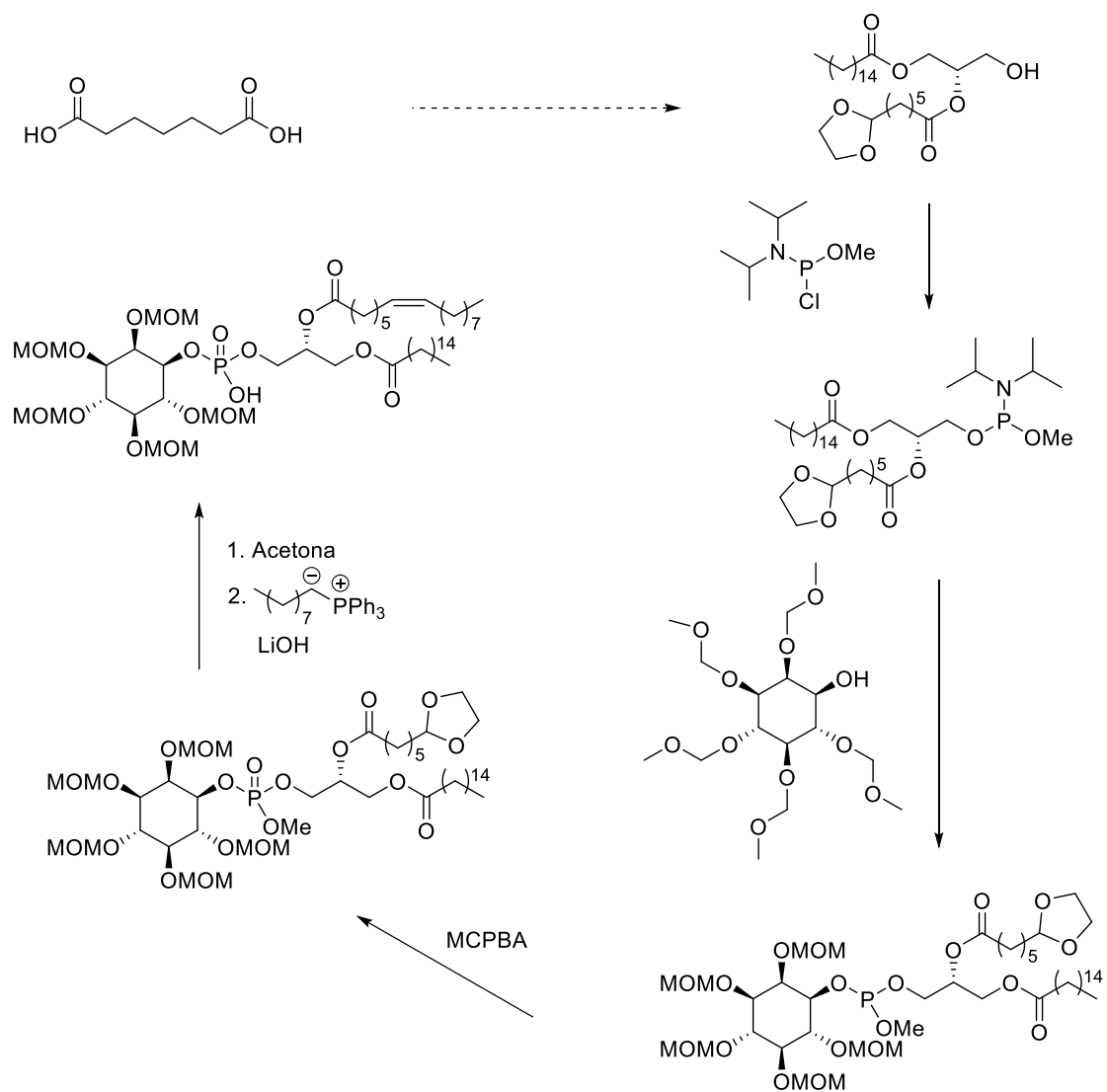


Esquema 42

Antes de constatar los resultados anteriormente comentados, se había planteado una ruta alternativa, que se basaba en la preparación de un fosfato de glicerol previamente a la creación del doble enlace. Este ensayo pierde sentido, puesto que la etapa oxidativa final no es necesaria y, por tanto, el doble enlace del ácido 16:1 n-9 puede estar presente desde el principio.

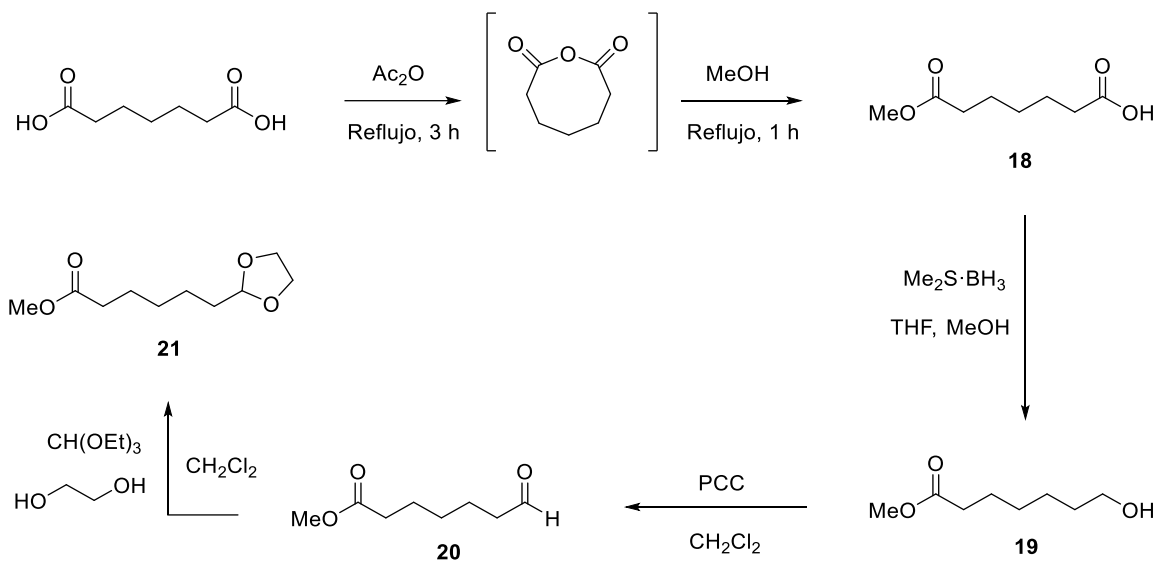
A continuación, se comentan brevemente las etapas que se llevaron a cabo en este sentido:

- Formación de un diacilglicérido, que lleva en la posición sn₂ un ceto ácido, con el grupo aldehído adecuadamente protegido.
- Una vez incorporado el fosfito y el mioinositol, el aldehído se desprotegería, para llevar a cabo la reacción de Wittig, conducente al ácido graso insaturado, (*Z*)-7-hexadecenoico, ya incorporado a la estructura final (Esquema 43).



Esquema 43

Esta ruta de síntesis se desarrolló en paralelo con la anterior. Se decidió finalizar en la etapa de protección del aldehído (Esquema 44).



Esquema 44

7. Conclusiones

Se ha llevado a cabo la protección selectiva de 5 de los 6 grupos hidroxilo del mioinositol, llegando al estereoisómero adecuado con el OH en C-1 libre.

El proceso sintético se ha optimizado, incrementando los rendimientos de las etapas limitantes.

Se ha obtenido el ácido graso (*Z*)-7-hexadecenoico (16:1 n-9) en tres etapas, a partir de fragmentos sencillos.

La obtención del DAG se ha llevado a cabo a partir de (*2R*) – sokerol, incorporando en la posición sn_1 el ácido palmítico, protegiendo a continuación el OH sn_3 , e incorporando en último lugar el ácido graso insaturado en sn_2 .

Se ha conseguido incorporar el fosfodiacylglicérido sobre un derivado comercial similar al derivado de mioinositol, manteniendo la integridad tanto química como estérica del fosfoglicerol final.

El proceso puede hacerse extensivo a cualquier ácido graso, y sus posiciones sobre el DAG son intercambiables, modificando la secuenciación de reacciones.

8. Materiales y métodos

Análisis por **cromatografía de placa fina (TLC)** ha sido realizado con placas de sílica. La detección se ha realizado tanto con indicador fluorescente (254 nm), como utilizando diversos reveladores (ácido fosfomolibdico y molibdato cérico de amonio).

Los **reactivos** utilizados a lo largo de esta ruta de síntesis proceden de diversas casas comerciales (Aldrich, Acros Organics). Los **disolventes secos** fueron, bien comerciales o bien, secados mediante tamices moleculares.

Espectros de **^1H NMR** (400 MHz), **^{13}C NMR** (101 MHz) y **^{31}P NMR** (162 MHz) fueron obtenidos en un equipo de Agilent Technologies. Los desplazamientos químicos están expresados como partes por millón (ppm), utilizando tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Para ^1H los datos están expresados de la siguiente forma: desplazamiento químico (chemical shift), multiplicidad (s = singlete, d = doblete, dd = doble doblete, t = triplete, m = multiplete) e integración.

Espectro bidimensional **HSQC** hace referencia al acoplamiento que existe entre los átomos de hidrógeno y de carbono presentes en una molécula.

Espectro bidimensional **COSY** hace referencia al acoplamiento que se da entre los propios átomos de hidrógeno de una molécula.

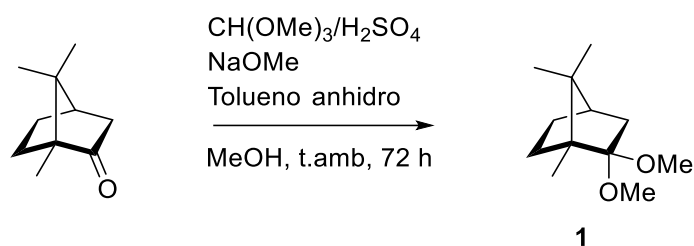
Los espectros de **masas de alta resolución (HRMS)** fueron obtenidos en el espectrómetro de masas de tiempo de vuelo (MS – TOF) Bruker Maxis Impact, cuya fuente de ionización es el electrospray.

Tanto los espectros unidimensionales como bidimensionales, así como los espectros de masas de alta resolución fueron obtenidos en el Laboratorio de Técnicas Instrumentales de Valladolid (LTI).

Los espectros de **infrarrojo (IR)** han sido registrados en un espectrofotómetro Perkin – Elmer FT-IR System, Spectrum BX.

A continuación, se encuentran los procedimientos experimentales detallados llevados a cabo en este trabajo.

8.1 Síntesis de 2,2-dimetoxi-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptano (**1**)^[9]:

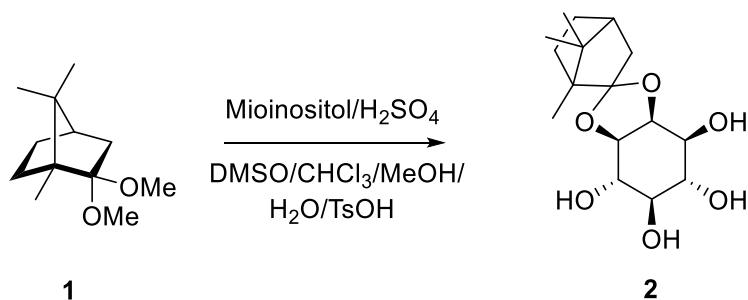


Se prepara una disolución de D-alcanfor (40,00 g, 0,263 mol) en metanol (40,0 mL). Sobre ésta, se adiciona ortoformiato de metilo (213,33 mL, 1,95 mol) y H₂SO₄ (1,20 mL), que actúa como catalizador de la reacción. Se mantiene con agitación constante durante 2 días y, una vez pasado este tiempo, se añade a la disolución resultante, una disolución de metóxido sódico (NaOMe) en metanol (3,3 mL) para neutralizar. A continuación, se elimina el disolvente en el rotavapor y el residuo se trata con tolueno anhidro (37,3 mL). Se filtra y se lleva de nuevo al rotavapor para concentrar. Finalmente, el compuesto obtenido se destila (95°C, 0,4 torr)^[43], dando lugar a un líquido viscoso incoloro (43,29 g, 0,218 mol, **83%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3,19 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,62 (t, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 1,11 (d, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 108.87, 52.79, 50.11, 47.15, 44.14, 40.87, 29.26, 27.21, 20.50, 12.36.

8.2 Síntesis de 2,3-O-(1',7',7'-trimetil[2'.2'.1']bicyclohept-2'-iliden)-mioinositol (**2**)^[9]:



Se prepara una disolución con el reactivo **1** (30,03 g, 0,151 mol) en dimetilsulfóxido (DMSO) anhidro (131,7 mL) y sobre ésta, se añade el mioinositol (11,50 g, 63,8 mmol) y H₂SO₄ (0,67 mL), dejándose con agitación constante a 80°C durante 3 horas. Pasado este tiempo, se observa que la disolución adquiere un color caramelo. A continuación, se añade Et₃N (4,35 mL), se agita durante 5 minutos y se elimina el disolvente a vacío. Se añade DMSO anhidro hasta que la masa de reacción sea de 56,00 g, así como CHCl₃ (194,4 mL), MeOH (12,2 mL), H₂O destilada (3,9 mL) y TsOH (0,07 g). Se mantiene con agitación durante 12 horas a temperatura ambiente, observándose la aparición de un precipitado. Se vuelve a añadir Et₃N (1,46 mL) y seguidamente, se filtra y se lava con

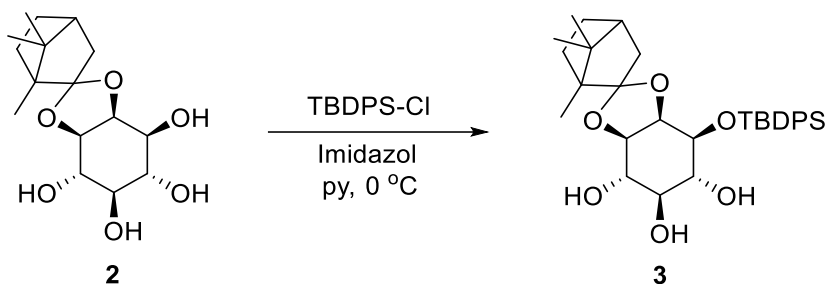
CHCl₃. El sólido resultante se recristaliza en MeOH (0,1 % Et₃N) (200,0 mL). Se obtiene un sólido blanco (6,85 g, 0,022 mol, **34%**).

¹H NMR (400 MHz), δ (ppm): 4,25 (t, 1H), 3,76 (t, 1H), 3,66, (dd, 1H), 3,54 – 3,39 (m, 2h), 3,28 (m, 6H), 3,11 (t, 1H), 2,11 – 1,97 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,37 (m, 1H), 1,02 (s, 3H), 0,85 (d, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 117.47, 76.44, 76.25, 75.95, 73.73, 72.39, 70.42, 51.17, 45.18, 45.00, 29.12, 26.51, 19.72, 19.45, 8.95.

HRMS m/z para C₁₆H₂₆O₆: 337,1631

8.3 Síntesis de 1-O-(*tert*-butildifenilsilil)-2,3-O-(1',7',7'-trimetil[2.2.1]bicyclohept-2'-iliden)-mioinositol (**3**)^[9]:



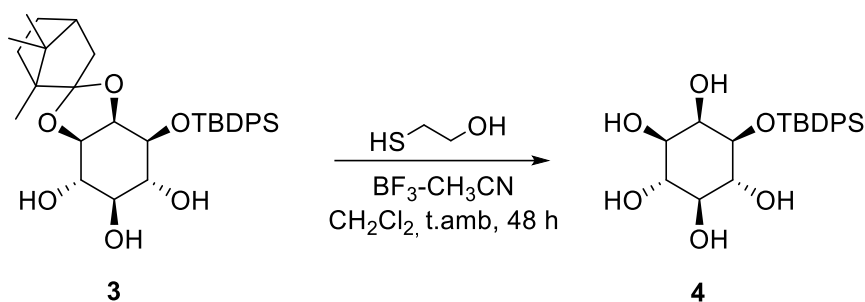
Se prepara una disolución a partir del compuesto **2** (13,706 g, 0,043 mol) e imidazol (3,86 g, 0,057 mol) en piridina seca (138,5 mL) y sobre ésta, se añade cloruro de *tert*-butildifenilsililo (TBDPS-Cl) (10,42 mL, 0,040 mol). Se deja en agitación durante 36 horas a 0°C, siendo posible seguir la reacción por TLC, utilizando como eluyente una mezcla de CHCl₃/MeOH (15:1), proporcionando una mancha con R_f = 0,42. A continuación, se elimina el disolvente en el rotavapor y el precipitado obtenido se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente CHCl₃/MeOH (30:1). Se obtiene un sólido blanco con aspecto espumoso (20,771 g, 0,037 mol, **94%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,73 (m, 4H), 7,37 (m, 6H), 3,87 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,67 (m, 3H), 1,28 (m, 3H), 1,07 (s, 9H), 0,83 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 135.99, 135.83, 133.39, 133.34, 127.81, 127.70, 118.09, 77.33, 76.99, 76.68, 76.32, 76.15, 75.76, 72.94, 72.64, 72.60, 51.55, 48.00, 45.15, 44.97, 29.54, 26.86, 20.52, 20.46, 19.33, 9.92.

HRMS m/z para C₃₂H₄₄O₆Si ([M+Na]⁺): 575,2909

8.4 Síntesis de 1-O-(*terc*-butildifenilsilil)-mioinositol (**4**)^[7]:



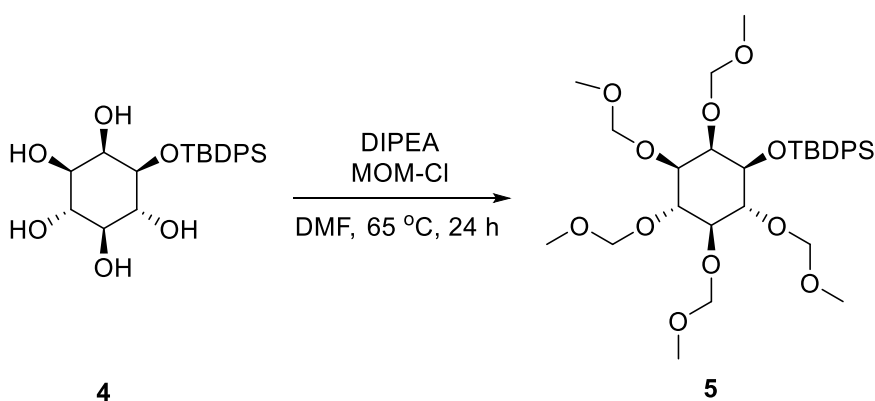
Se prepara una disolución a partir del compuesto **3** (6,114 g, 0,011 mol) en CH₂Cl₂ (12,6 mL) y BF₃-CH₃CN (1,79 mL, 0,014 mol) y se agita durante 15 minutos. A continuación, se añade 2-mercaptoetanol (9,14 mL, 0,129 mol) y agita durante 72 horas a temperatura ambiente. Es posible controlar la reacción mediante TLC, usando como eluyente CHCl₃/MeOH (4:1), dando lugar a una mancha con R_f = 0,25. Se elimina el disolvente en el rotavapor y el compuesto resultante se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente CHCl₃/MeOH (10:1). Finalmente, se concentra, obteniéndose un sólido blanco con aspecto espumoso (2,646 g, 6,32 mmol, 57%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*), δ (ppm): 7,72 (m, 4H), 7,35 (m, 6H), 4,47 (m, 5H), 3,61 (t, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,34 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 0,98 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 136.26, 135.97, 134.91, 134.08, 129.83, 127.87, 127.81, 75.79, 74.78, 73.07, 72.85, 72.18, 39.94, 27.39, 19.63.

HRMS *m/z* para C₂₂H₃₀O₆Si ([M+Na]⁺): 441,1718

8.5 Síntesis de 2,3,4,5,6-pentakis(metoximetoxi)ciclohexiloxil(*terc*-butildifenilsililo) (**5**)^[5]:



Se prepara una disolución del compuesto **4** (2,162 g, 5,165 mmol) en DMF (9,4 mL), sobre la cual se adiciona DIPEA (7,21 mL, 43,6 mmol) y clorometilmetiléter (MOM-Cl) (2,52 mL, 33,0 mmol). Se deja en agitación durante 24 horas a 65°C. Se puede seguir la reacción mediante TLC, utilizando como eluyente heptano/acetona (3:1),

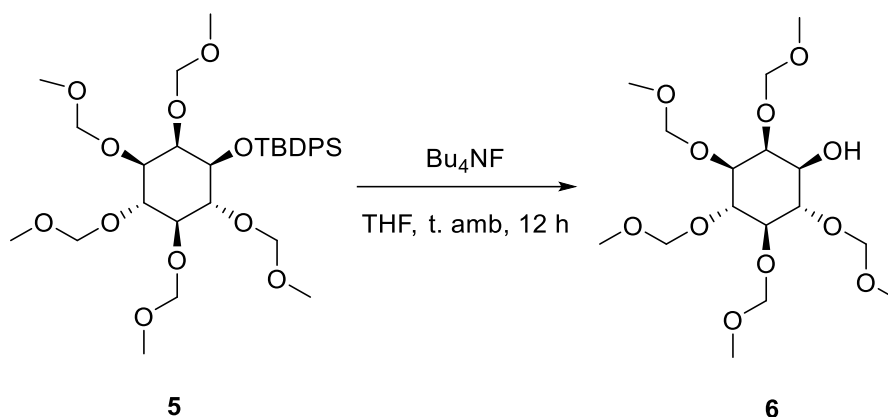
comprobando que la reacción ha terminado cuando aparece una mancha con $R_f = 0,12$. El compuesto resultante se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente heptano/acetona (8:1). Finalmente, se concentra, obteniéndose un líquido viscoso incoloro (2,80 g, 4,39 mmol, **85%**).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,71 (m, 4H), 7,38 (m, 6H), 4,97 (dd, 2H), 4,85 (dd, 2H), 4,77 (dd, 2H), 4,50 (dd, 2H), 4,26 (dd, 2H), 3,99 (t, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,48 (d, 5H), 3,38 (m, 4H), 3,23 (s, 2H), 3,18 (s, 1H), 3,11 (s, 3H), 1,08 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 136.04, 135.83, 134.14, 132.85, 130.01, 129.80, 127.89, 127.68, 99.12, 98.75, 98.46, 97.22, 95.07, 79.32, 78.96, 77.71, 77.30, 76.99, 76.67, 75.56, 75.29, 74.18, 56.68, 56.60, 56.37, 55.51, 55.34, 27.28, 19.12.

HRMS m/z para $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_{11}\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 661,307

8.6 Síntesis de 2,3,4,5,6-pentakis(metoximetoxi)ciclohexanol (**6**)^[5]:



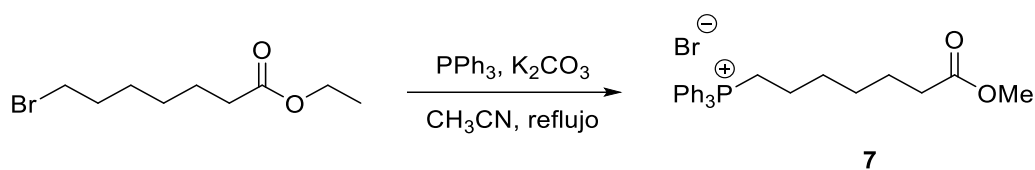
Se prepara una disolución a partir del compuesto **5** (2,408 g, 3,77 mmol) en tetrahydrofurano (THF) (11,2 mL) y sobre ésta, se añade disolución de Bu_4NF en THF 1 M (3,78 mL, 12,8 mmol). Se deja en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente y se sigue la reacción mediante TLC con eluyente heptano/acetona (3:1), habiendo concluido cuando aparezca una mancha con $R_f = 0,23$. El compuesto resultante se purifica mediante columna cromatográfica empleando como eluyente heptano/acetona (3:1). Finalmente, se concentra, obteniéndose un líquido viscoso amarillento (1,48 g, 3,71 mmol, **98,5%**).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 4,85 – 4,70 (m, 10H), 4,06 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,91 (t, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,65 (t, 1H), 3,52 – 3,37 (m, 17H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 98.62, 98.40, 97.90, 96.13, 83.04, 79.56, 77.77, 76.68, 76.36, 70.92, 56.30, 56.24, 56.03, 55.64, 55.61.

HRMS m/z para $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_{11}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 423,1847

8.7 Síntesis de bromuro de (7-metoxi-7-oxoheptil)trifenilfosfonio (7):



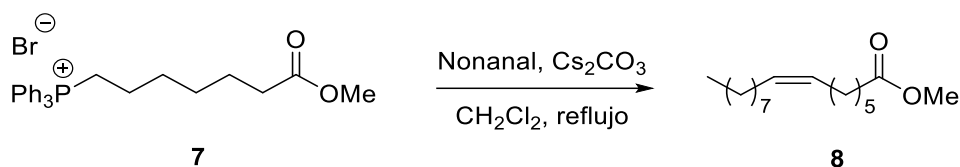
Se prepara una disolución a partir del 7-bromoheptanoato de etilo (10 mL, 51,0 mmol) en CH₃CN anhidro (180,0 mL), sobre la cual se añade PPh₃ (29,22 g, 0,111 mol) y K₂CO₃ (4,132 g, 29,9 mmol). Se deja en agitación y a reflujo durante 24 horas. La reacción puede seguirse mediante TLC, utilizando como eluyente CH₂Cl₂/MeOH (20:1), proporcionando una mancha con R_f = 0,10. A continuación, se elimina el disolvente y el sólido resultante se lava con MeOH para eliminar la PPh₃ y se filtra. La disolución resultante se concentra y se purifica el residuo mediante columna cromatográfica, utilizando como eluyente CH₂Cl₂/MeOH (20:1). Se concentra, generando una grasa marrón (17,536 g, 43,2 mmol, **85%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,65 (m, 15 H), 3,59 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,52 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,19 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 174.03, 134.94, 133.55, 133.45, 130.51, 130.39, 118.51, 111.65, 51.31, 33.66, 29.89, 29.72, 28.35, 24.22, 22.79, 22.32, 22.28, 22.24.

HRMS m/z para C₂₇H₃₂O₂P ([M+Na]⁺): 419,2142

8.8 Síntesis de (Z)-7-hexadecenoato de metilo (8):



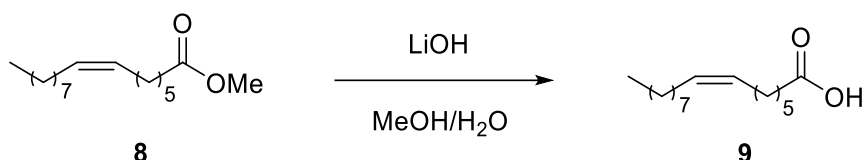
Se prepara una disolución de la sal de fosfonio **7** (17,112 g, 35,3 mmol) en CH₂Cl₂ (427,0 mL), sobre la cual se añade nonanal (5,90 mL, 34,3 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante unos minutos y a continuación, se añade Cs₂CO₃ (44,51 g, 0,137 mol). Se deja en agitación a 60°C durante 24 horas. La reacción puede seguirse mediante TLC, utilizando como eluyente heptano/acetato de etilo (10:1), generando una mancha con R_f = 0,25. Seguidamente, se elimina el disolvente y el residuo restante se purifica mediante columna cromatográfica, utilizando como eluyente heptano/CH₂Cl₂ (10:1). Finalmente, se concentra, dando lugar a un líquido incoloro (8,631 g, 32,1 mmol, **91%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5,32 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,61 (m, 3H), 1,25 (m, 17H), 0,86 (t, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 174.20, 133.78, 133.58, 130.18, 129.40, 128.13, 51.38, 43.89, 38.80, 34.03, 31.86, 31.73, 29.71, 29.48, 29.28, 29.12, 29.05, 28.76, 27.21, 26.95, 24.83, 22.63, 22.04, 20.00, 19.29, 14.06, 11.38.

HRMS m/z para $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 305,2454

8.9 Síntesis de ácido (Z)-7-hexadecenoico (16:1 n9) (9):



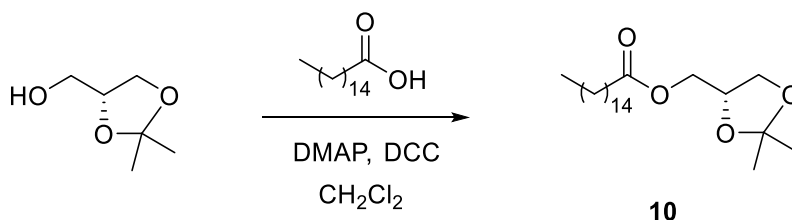
Se prepara una disolución del éster **8** (4,544 g, 16,0 mmol) en MeOH (146,6 mL), se añade disolución de hidróxido de litio 4 M (146,58 mL, 0,266 mol) y se agita durante 24 horas a 65°C. La reacción puede seguirse mediante TLC, utilizando como eluyente heptano/acetato de etilo (5:1), proporcionando una mancha con $R_f = 0,20$. A continuación, se elimina la parte orgánica en el rotavapor y sobre la fase acuosa se realiza una extracción líquido – líquido con éter. A la fase acuosa resultante, se le añade HCl hasta alcanzar pH 1 y seguidamente, se realiza otro lavado con éter. Finalmente, se lava con disolución saturada de NaCl y se seca con MgSO_4 . Se concentra, obteniéndose un líquido viscoso marrón (3,13 g, 12,3 mmol, **77%**).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5,32 (m, 2H), 2,31 (t, 2H), 1,99 (m, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,28 (m, 17H), 0,85 (t, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 180.42, 130.86, 129.33, 34.04, 31.90, 29.71, 29.48, 29.28, 28,66, 27.19, 26.91, 24.53, 22.63, 14.07.

HRMS m/z para $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 277,2138

8.10 Síntesis de palmitato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (10)^[39]:



Se prepara una disolución a partir de (2R) – solketal (19,28 mL, 0,155 mol), ácido palmítico (39,71 g, 0,155 mol) y DMAP (5,13 g, 0,042 mol) en CH_2Cl_2 (340,6 mL) a 0°C. Por otra parte, se prepara otra disolución de DCC (38,67 g, 0,187 mol) en CH_2Cl_2 (68,2 mL), la cual se añade sobre la primera y se mantiene en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. La reacción puede seguirse mediante TLC, usando como eluyente heptano/acetato de etilo (3:1), proporcionando una mancha con $R_f = 0,5$. La

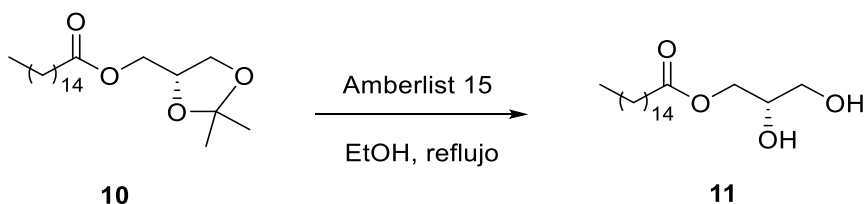
disolución se filtra y se elimina el disolvente en el rotavapor. El compuesto resultante se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente heptano/acetato de etilo (3:1). Finalmente, se concentra, obteniéndose un precipitado blanco (54,52 g, 0,147 mol, **95%**).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 4,30 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 2,32 (t, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,24 (s, 21H), 0,86 (t, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 173.62, 109.77, 73.63, 66.35, 64.46, 34.07, 31.88, 29.64, 29.56, 29.42, 29.32, 29.21, 29.09, 26.62, 25.34, 24.87, 22.67, 14.10.

HRMS m/z para $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_4$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 393,3016

8.11 Síntesis de palmitato de 2,3-dihidroxi-propilo (**11**)^[39]:



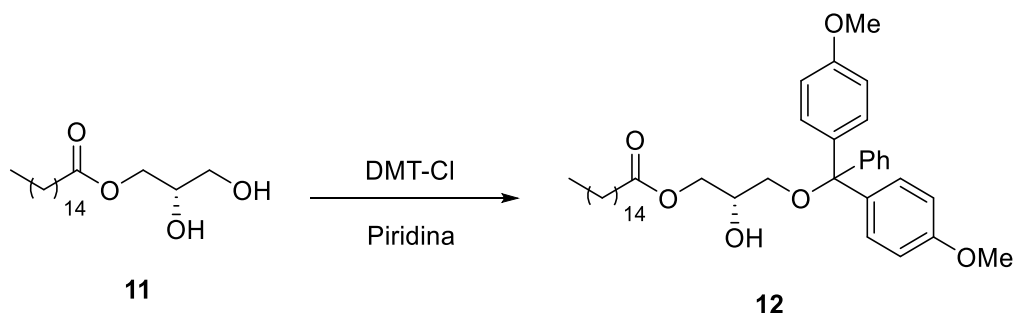
Se prepara una disolución del compuesto **10** (21,512 g, 58,0 mmol) en EtOH 95% (95,6 mL) y sobre ésta, se añade Amberlist 15 (10% en masa). Se deja a reflujo durante 24 horas. A continuación, se filtra utilizando celita y se concentra, apareciendo un sólido blanco (16,859 g, 50,1 mmol, **86%**).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 4,16 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 2,34 (t, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,24 (s, 21H), 0,86 (t, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 173.6270.25, 65.18, 63.25, 34.05, 31.89, 29.64, 29.56, 29.40, 29.31, 29.22, 29.06, 24.87, 22.66, 14.09.

HRMS m/z para $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_4$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 353,2690

8.12 Síntesis de 3-dimetiltritol-2-hidroxi-propilpalmitato (**12**)^[39]:



Se prepara una disolución del compuesto **11** (14,523 g, 43,1 mmol) y de cloruro de dimetoxitritilo (DMT-Cl) (17,62 g, 52,0 mmol) en piridina (319,0 mL) y se agita durante

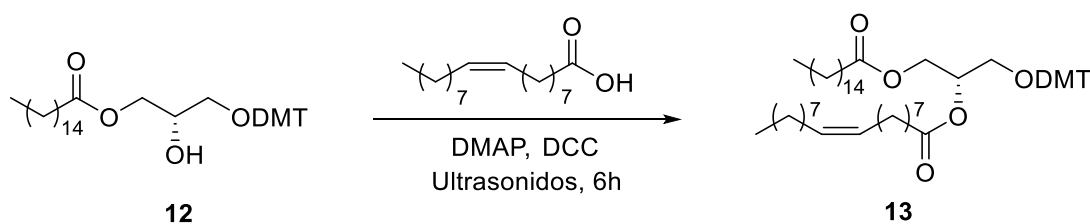
30 minutos a temperatura ambiente. La reacción puede seguirse mediante placa, utilizando como eluyente heptano/acetato de etilo (6:1), proporcionando el compuesto **12** una mancha con $R_f = 0,10$. A continuación, se elimina el disolvente y se purifica en columna cromatográfica utilizando como eluyente heptano/acetato de etilo (6:1). Al concentrar, se obtiene un líquido muy viscoso con cierta tonalidad amarillenta (26,085 g, 40,7 mmol, **94,5%**).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,41(d, 2H), 7,23 (m, 8H), 6,78 (d, 4H), 4,16 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,20 (d, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,57 (d, 2H), 1,25 (s, 20H), 0,85 (t, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 174.00, 158.56, 144.52, 135.64, 129.97, 129.10, 128.07, 127.81, 126.82, 113.09, 86.26, 77.33, 77.01, 76.69, 69.32, 65.70, 63.96, 55.19, 34.12, 31.88, 29.64, 29.45, 29.37, 29.22, 29.14, 24.86, 22.66, 14.09.

HRMS m/z para $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{O}_6$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 655,4106

8.13 Síntesis de oleato de 1-dimetoxitritil-3-(palmitoiloxi)propan-2-ilo (**13**)^[39]:



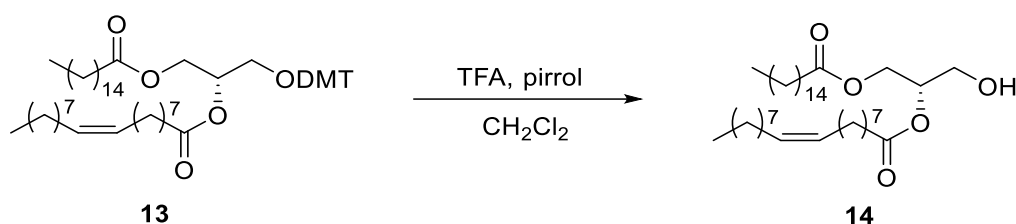
Se prepara una disolución de **12** (5,183 g, 8,11 mmol), ácido oleico (2,61 mL, 8,20 mmol) y DMAP (0,29 g, 2,37 mmol) en CH_2Cl_2 (83,6 mL) a 0°C . Por otra parte, se prepara otra disolución de DCC (2,02 g, 9,79 mmol) en CH_2Cl_2 (21,4 mL), la cual se añade sobre la primera y se lleva a reflujo en ultrasonidos^[40] durante 6 horas. La reacción puede seguirse mediante TLC, usando como eluyente heptano/acetato de etilo (6:1), proporcionando una mancha con $R_f = 0,42$. Se elimina el disolvente y el residuo resultante se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente heptano/acetato de etilo (15:1). Finalmente, se concentra, obteniéndose un sólido blanco **13** (5,17 g, 5,76 mmol, **71%**).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,41 – 7,12 (m, 9H), 6,80 (m, 4H), 5,32 (m, 2H), 5,24 (m, 1H). 4,36 – 4,17 (dd, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,19 (m, 2H), 2,35 – 2,20 (m, 4H), 1,99 (m, 4H), 1,67 – 1,18 (m, 44H), 0,86 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 173.37, 172.87, 158.62, 144.53, 129.93 (2C), 129.66, 129.07, 128.03, 127.79, 127.77, 127.71, 126.76, 113.13, 113.07, 86.03, 77.28, 76.96, 76.65, 70.46, 62.90, 62.00, 55.14, 34.37, 34.12, 31.90, 31.87, 29.76 – 29.01 (14C), 27.19, 27.15, 24.92, 24.83, 22.67, 14.07.

HRMS m/z para $\text{C}_{58}\text{H}_{88}\text{O}_7$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 919,6477

8.14 Síntesis de oleato de 1-hidroxi-3(palmitoiloxi)propan-2-ilo (**14**)^[39]:



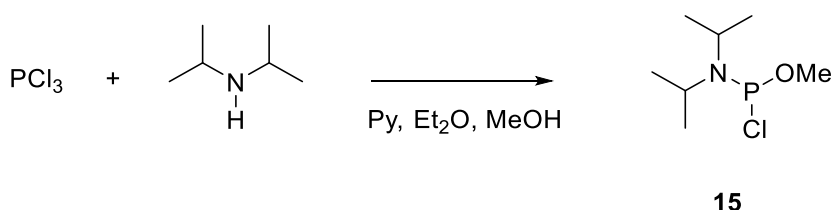
Se prepara una disolución de **13** (2,011 g, 2,24 mmol) en CH₂Cl₂ (20,5 mL), sobre la cual se añade ácido trifluoroacético (TFA) (20,11 μL, 0,262 mmol) y pirrol (0,275 mL, 3,96 mmol). Ésta se mantiene con agitación constante a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción puede seguirse mediante TLC, usando como eluyente heptano/dietiléter (3:1), proporcionando una mancha con R_f = 0,08. El compuesto resultante se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente heptano/dietiléter (6:1). Finalmente, se concentra, obteniéndose un sólido amarillento **14** (1,321 g, 2,22 mmol, **99%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5,32 (m, 2H), 5,06 (m, 1 H), 4,33 – 4,03 (m, 4H), 3,71 (t, 1H), 2,32 (m, 4H), 1,99 (m, 4H), 1,70 – 1,33 (m, 44H), 0,86 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 173.73, 173.35, 129.95, 129.59, 77.27, 76.96, 76.69, 72.10, 68.27, 64.28, 62.00, 61.42, 34.22, 34.07, 31.86, 29.74 – 28.98 (17C), 27.17, 27.11, 24.86, 22.63, 14.06.

HRMS m/z para C₃₇H₇₀O₅ ([M+Na]⁺): 633,4872

8.15 Síntesis de N,N-diisopropilaminometilclorofosfito (**15**)^[28]:



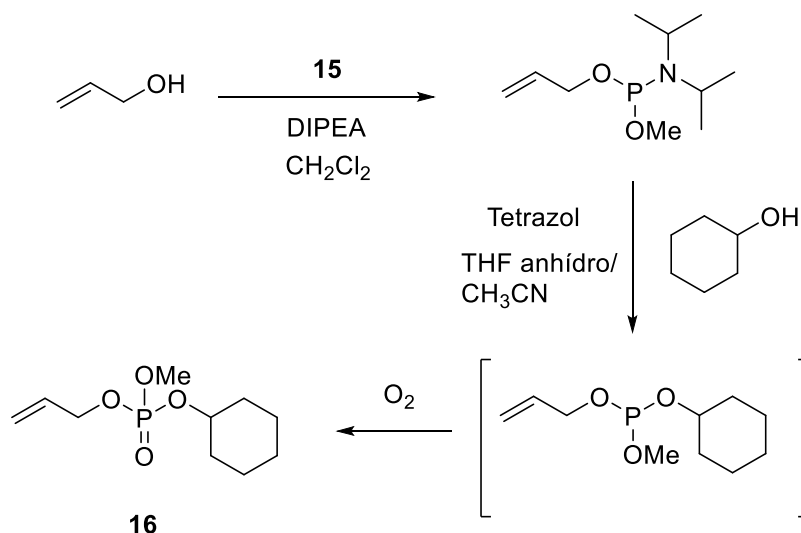
Se prepara una disolución de PCl₃ (16,0 mL, 0,18 mol) en piridina (14,5 mL) y en éter (600 mL), ambos disolventes anhidros. Se agita a baja temperatura (-78°C) y en atmósfera inerte. Seguidamente, y manteniendo el frío, se añade, gota a gota, una mezcla de metanol (7 mL) y éter (50 mL), observándose la aparición de un precipitado blanco. Una vez añadida la mezcla, se deja agitando a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se añade éter (200 mL), se enfría a 0°C y se añade diisopropilamina (48,0 mL, 0,34 mol) lentamente. Se deja con agitación y a temperatura ambiente durante 22 h, ocurriendo un cambio de color, de blanco a amarillento. Pasado este tiempo, se filtra con celita y el residuo obtenido se destila (88 °C, 12 torr). Finalmente, se obtiene un residuo líquido con cierto tono amarillento **15** (17,38 g, 8,82 mmol, **49%**).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 3,75 (m, 2H), 3,58 (d, 3H), 1,23 (d, 12H)

$^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 183,93

IR, λ (cm^{-1}): 996,58

8.16 Síntesis de alilciclohexilmetilfosfato (**16**)^[20]:



Por un lado, se prepara una disolución de alcohol alílico (0,206 mL, 3,03 mmol) en CH_2Cl_2 (30,0 mL). Por otro lado, se prepara otra disolución del fosfito **15** (0,8 mL, 3,03 mmol) y DIPEA (0,656 mL, 4,15 mmol) en CH_2Cl_2 (40,0 mL). Ambas, se agitan a temperatura ambiente y pasados unos minutos, se añade la disolución de fosfito sobre la de alcohol alílico, lentamente y a -20°C . Una vez añadida, se deja agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. Se elimina el disolvente, obteniéndose un sólido amarillento.

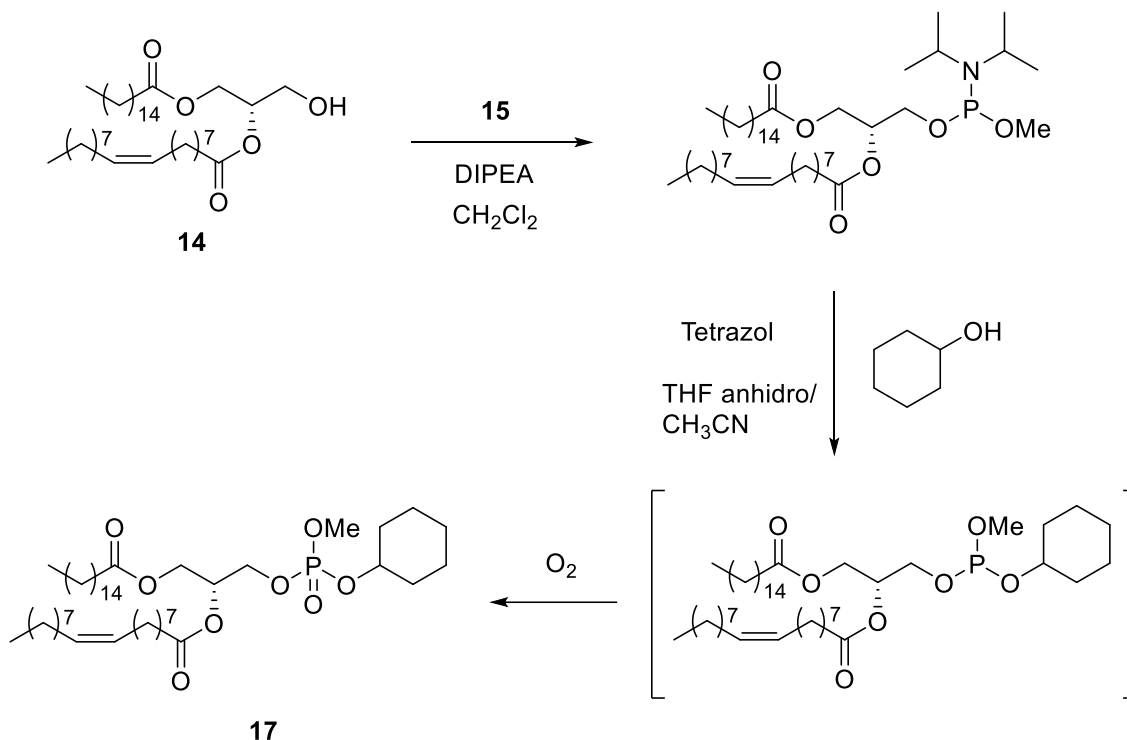
Se prepara una disolución de ciclohexanol (0,322 mL, 3,03 mmol) en THF anhidro (42,1 mL). Por otra parte, se prepara otra disolución con el alilfosfito y tetrazol (0,80 mL, 9,09 mmol) en CH_3CN anhidro (23,5 mL). Ésta última, se enfría a 0°C y sobre ella, se añade la de alcohol bencílico. Se agita durante 90 minutos a temperatura ambiente y una vez pasado este tiempo, se elimina el disolvente, obteniéndose un residuo sólido amarillento. A continuación, se purifica mediante columna cromatográfica, utilizando como eluyente heptano/acetato de etilo (1:1). La columna puede seguirse mediante TLC, usando como eluyente heptano/acetato de etilo (3:1), proporcionando una mancha con $R_f = 0,17$. Finalmente, se concentra, obteniéndose un residuo líquido amarillo **16** (0,105 g, 0,48 mmol, **16%**).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5,93 (m, 1H), 5,36 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,53 (t, 2H), 3,75 (d, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,27 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 132.6, 118.09, 75.93, 67.99, 51.91, 33.80, 33.60, 29.64, 24.95, 23.40.

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,54

8.17 Síntesis de oleato de (2R)-1-(ciclohexiloxi)(metoxi)fosforil)oxi)-3-(palmitoloxi)propan-2-ilo (**17**)^[20]:



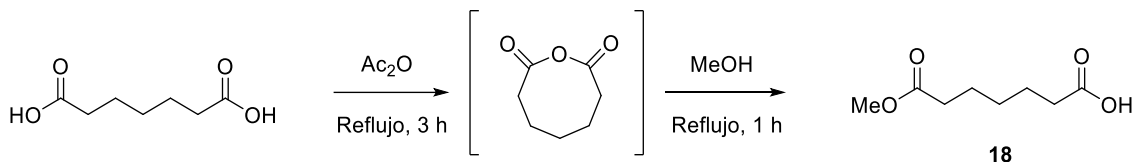
Por un lado, se prepara una disolución del diacilglicerol **14** (0,501 g, 0,84 mmol) en CH_2Cl_2 (90,0 mL). Por otro lado, se prepara otra disolución del fosfito **15** (0,22 mL, 0,84 mmol) y DIPEA (0,182 mL, 0,782 mmol) en CH_2Cl_2 (20,0 mL). Ambas, se agitan a temperatura ambiente y pasados unos minutos, se añade la disolución de fosfito sobre la de alcohol alílico, lentamente y a -20°C . Una vez añadida, se deja agitando a temperatura ambiente durante 4 horas. Se elimina el disolvente, obteniéndose un sólido marrón.

Se prepara una disolución de ciclohexanol (0,089 mL, 0,84 mmol) en THF anhidro (42,1 mL). Por otra parte, se prepara una disolución del derivado de DAG fosforilado y tetrazol (0,22 mL, 2,52 mmol) en CH_3CN anhidro (23,5 mL). Ésta última, se enfría a 0°C y sobre ella, se añade la de ciclohexanol. Se agita durante 90 minutos a temperatura ambiente y una vez pasado este tiempo, se elimina el disolvente, obteniéndose un residuo sólido amarillento. A continuación, se purifica mediante columna cromatográfica, utilizando como eluyente heptano/acetato de etilo (1:1). La columna puede seguirse mediante TLC, usando como eluyente heptano/acetato de etilo (3:1), proporcionando una mancha con $R_f = 0,17$. Finalmente, se concentra, obteniéndose un residuo líquido amarillo **17** (0,011 g, 0,015 mmol, **1,8%**).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5,32 (m, 2H), 5,28 (m, 1H), 4,36 – 4,02 (m, 4H), 3,77 (t, 1H), 2,33 (m, 4H), 1,99 (m, 4H), 1,65 – 1,19 (m, 54H), 0,86 (m, 6H).

$^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,70

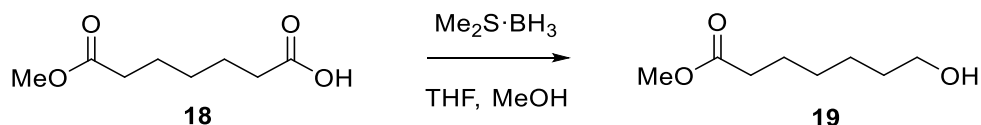
8.18 Síntesis de ácido 7-metoxi-7-oxoheptanoico (**18**)^[44]:



Se prepara una disolución de ácido pimélico (10,00 g, 0,062 mol) en anhídrido acético (208,3 mL) y se pone a reflujo durante 3 horas. Pasado este tiempo, se deja enfriar a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente, quedando un residuo marrón, el cual se redissuelve en xileno (62,5 mL) y se vuelve a eliminar el disolvente a vacío, dando lugar a un sólido amarillento. A continuación, este residuo se disuelve en MeOH (100,0 mL) y se agita a reflujo durante 1 hora. Se elimina el disolvente, quedando un residuo líquido amarillento **18** (9,73 g, 0,060 mol, **98%**).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 3,64 (s, 3H), 2,32 (m, 4H), 1,63 (m, 4H), 1,35 (m, 2H).

8.19 Síntesis de 7-hidroxieptanoato de metilo (**19**)^[45]:

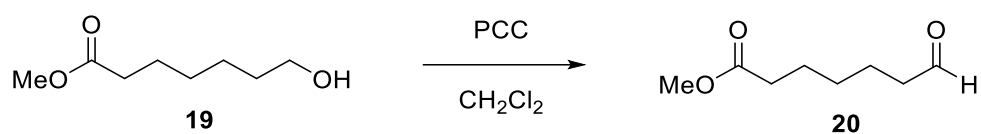


Se disuelve el monoéster **18** (21,42 g, 0,123 mol) en THF anhidro (161,1 mL) a 0°C. Una vez fría la disolución, se añade sulfuro de dimetilborano (15,47 mL, 0,163 mol) gota a gota. Se agita, manteniendo el baño de hielo, durante 2 horas y pasado este tiempo, se deja a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción puede seguirse mediante TLC, utilizando como eluyente heptano/acetato de etilo (1:1), proporcionando una mancha con $R_f = 0,35$. A continuación, se añade MeOH (25,0 mL) con cuidado y a 0°C y se deja agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. Seguidamente, se elimina el disolvente a vacío y se realiza una extracción líquido – líquido. Finalmente, se concentra, generándose un residuo líquido incoloro **19** (14,95 g, 0,093 mol, **75%**).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 3,63 (s, 1H), 3,60 (t, 3H), 2,28 (t, 2H), 1,65 – 1,52 (m, 4H), 1,33 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 174.24, 62.63, 51.28, 33.78, 32.41, 28.89, 25.32, 24.69.

8.20 Síntesis de 7-oxoheptanoato de metilo (20)^[46]:

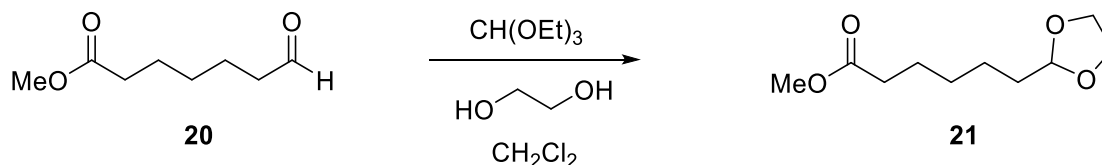


Se prepara una disolución de PCC (1,29 g, 5,97 mmol), sílica gel (1,29 g) y NaAcO (0,126 g) a 0°C y se deja agitar durante 5 minutos. Después, se añade el alcohol **19** (0,416 g, 2,39 mmol), manteniendo los 0°C durante 10 minutos y pasado este tiempo, se deja agitando a temperatura ambiente durante 150 minutos. A continuación, se añade Et₂O (200,0 mL), se filtra con celita y se realiza una extracción líquido – líquido. Finalmente, se elimina el disolvente, obteniéndose un residuo líquido incoloro **20** (0,292 g, 1,846 mmol, **77%**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,72 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,41 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,32 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 202.50, 173.74, 51.25, 43.38, 33.66, 28.31, 24.41, 21.63.

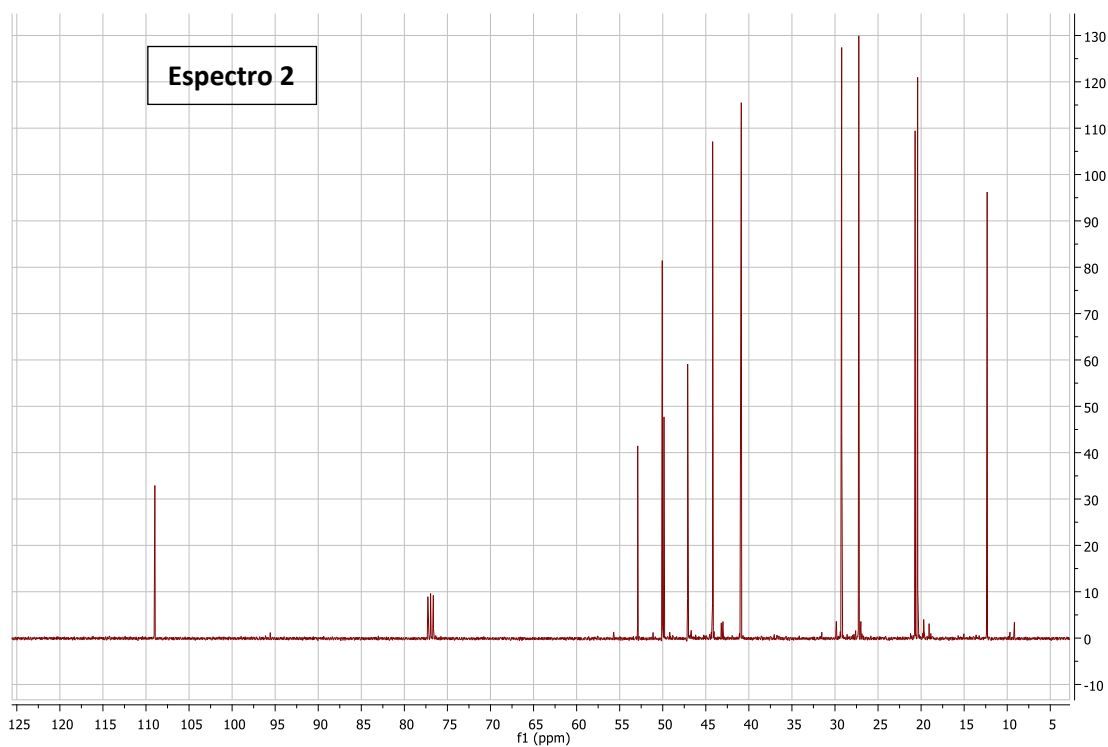
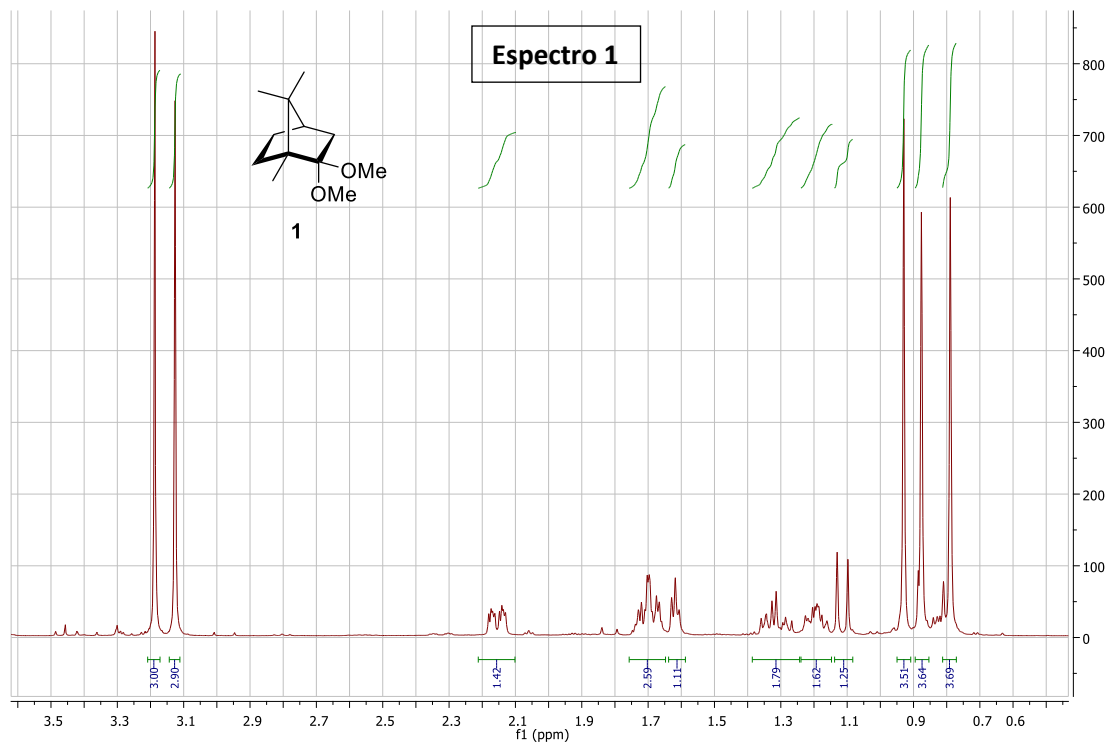
8.21 Síntesis de 6-(1,3-dioxolan-2-il)hexanoato de metilo (21):



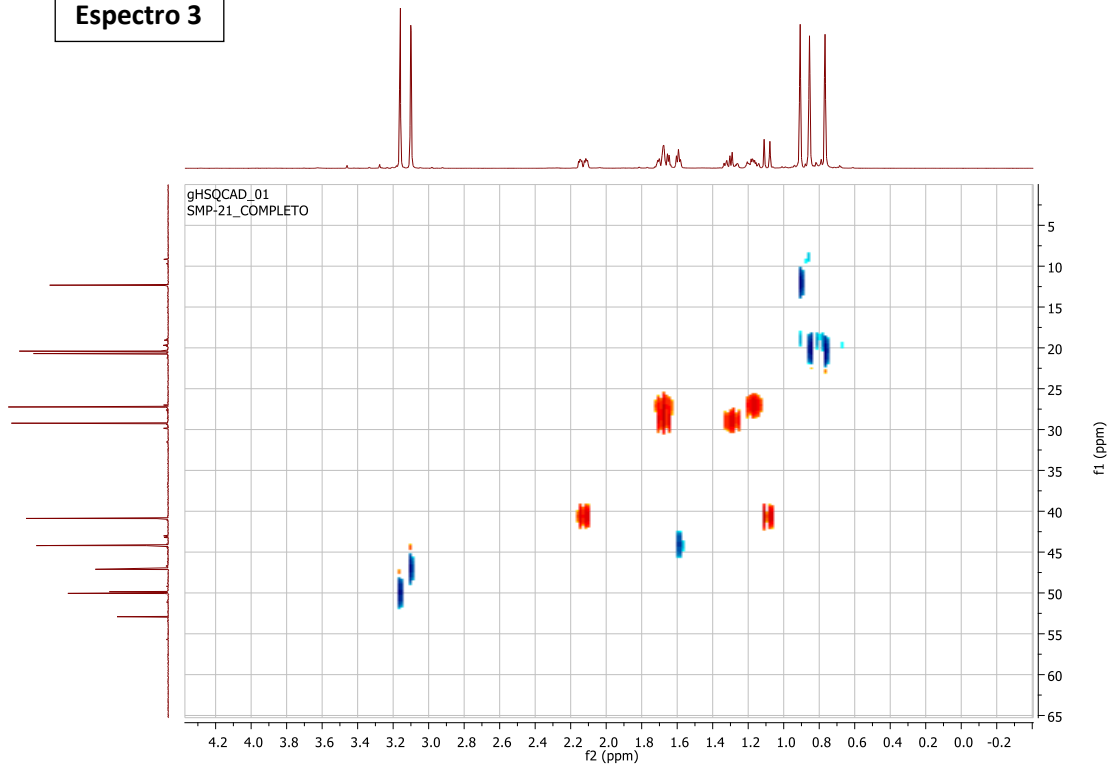
Se prepara una disolución del compuesto **15** (0,172 g, 1,109 mmol), trietilortoformiato (0,815 mL, 4,89 mmol) y TsOH (0,037 g) en etilenglicol (1,0 mL) y CH₂Cl₂ (0,5 mL) y se deja agitando durante 24 horas a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se realiza una extracción líquido – líquido. Finalmente, se elimina el disolvente, obteniéndose un residuo líquido amarillento.

9. Anexo: ^1H , ^{13}C , ^{31}P , HSQC, COSY, MS, IR

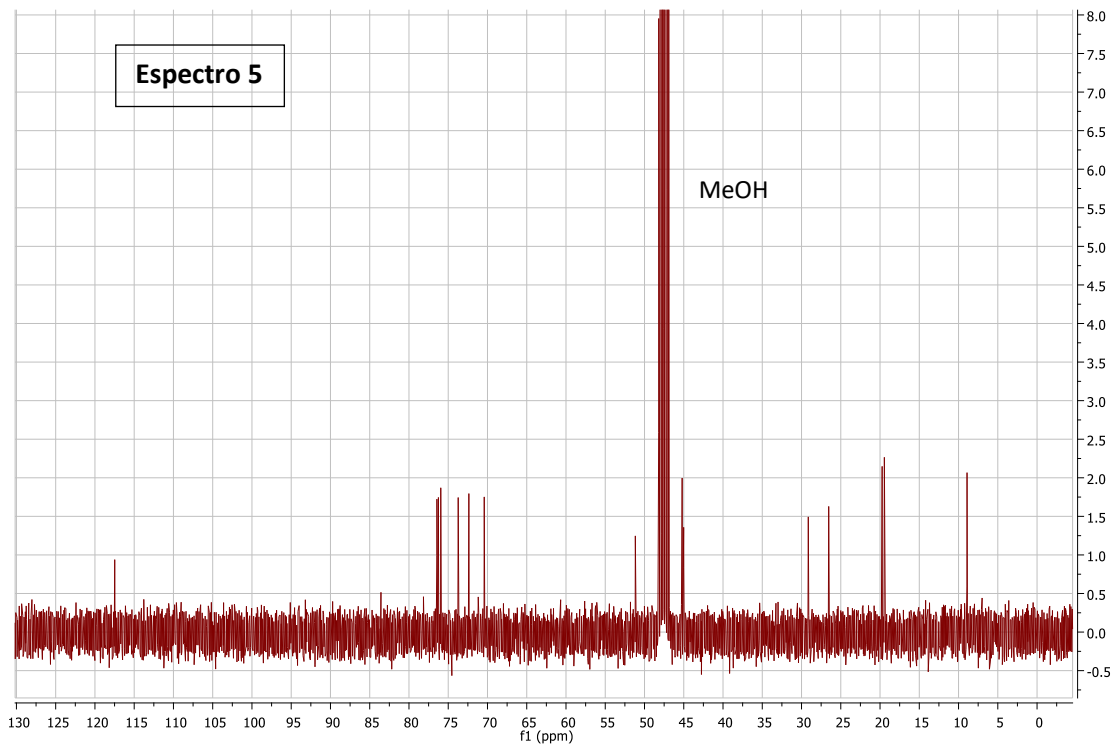
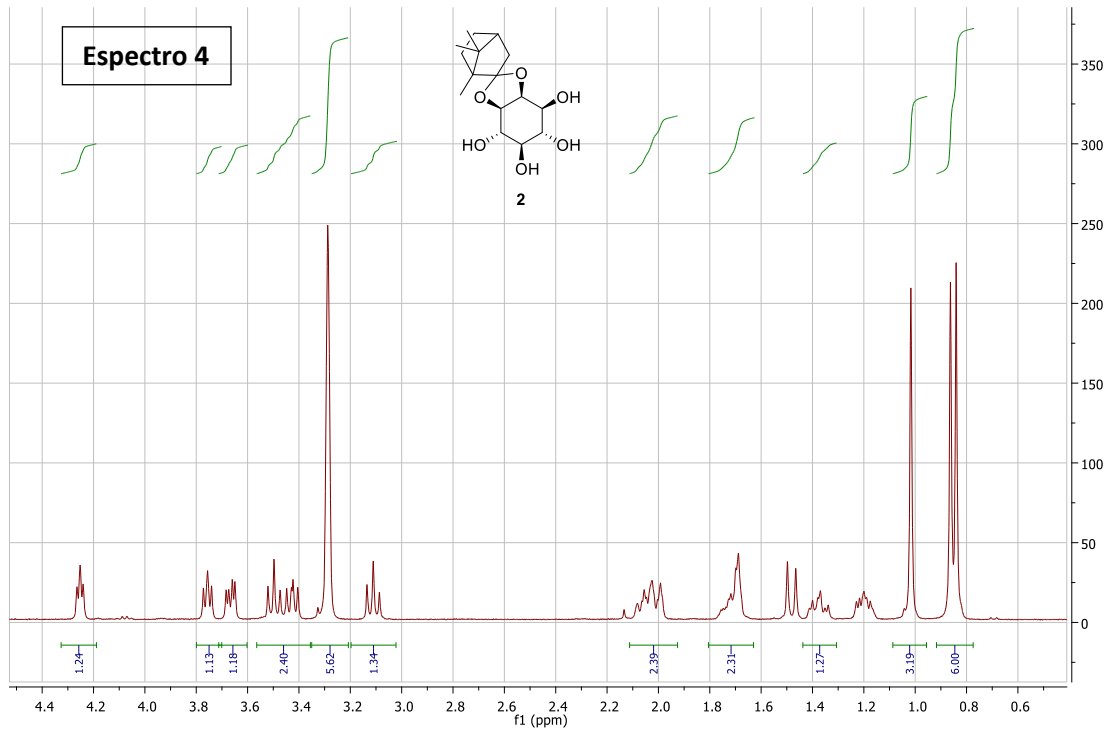
- **Compuesto 1:** 2,2-dimetoxi-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptano



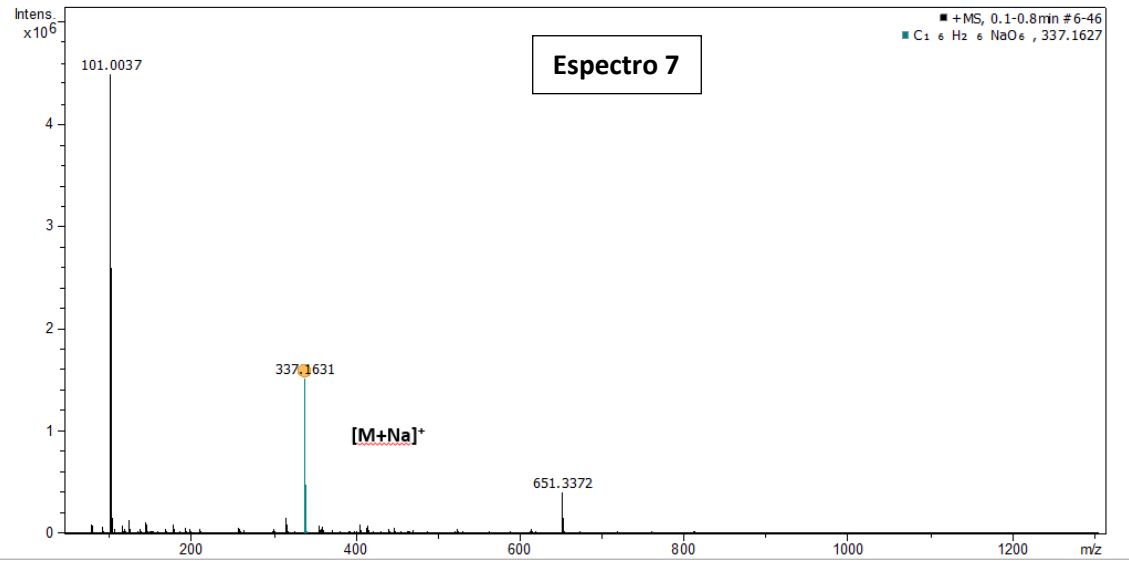
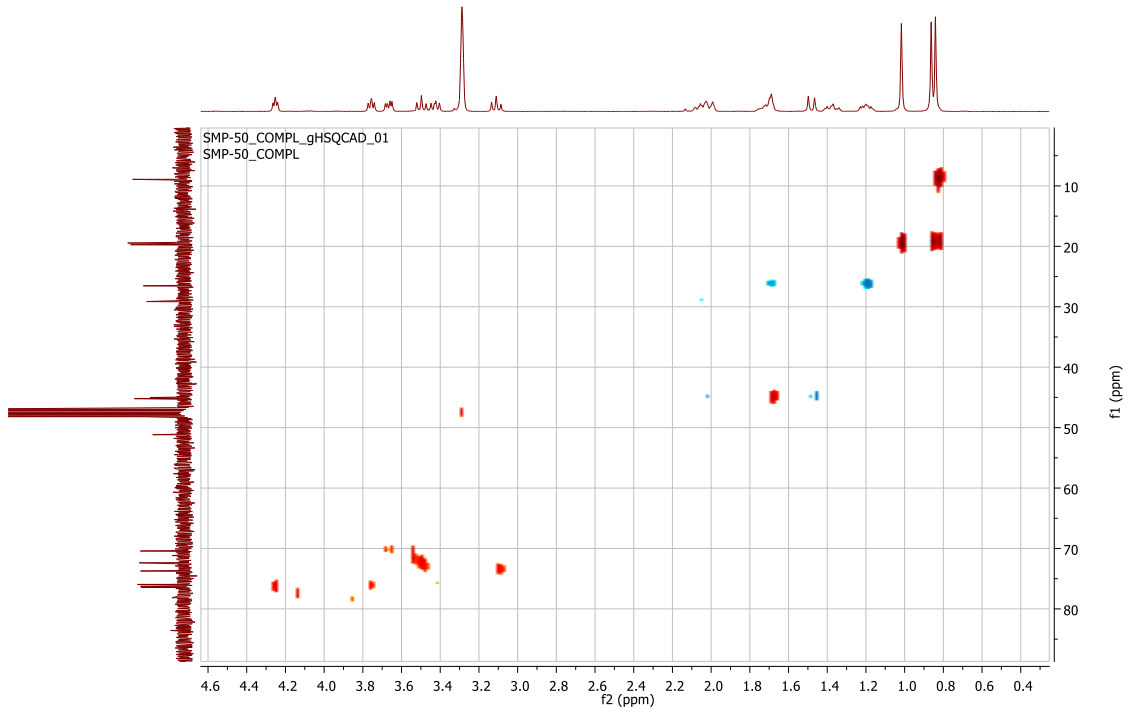
Espectro 3



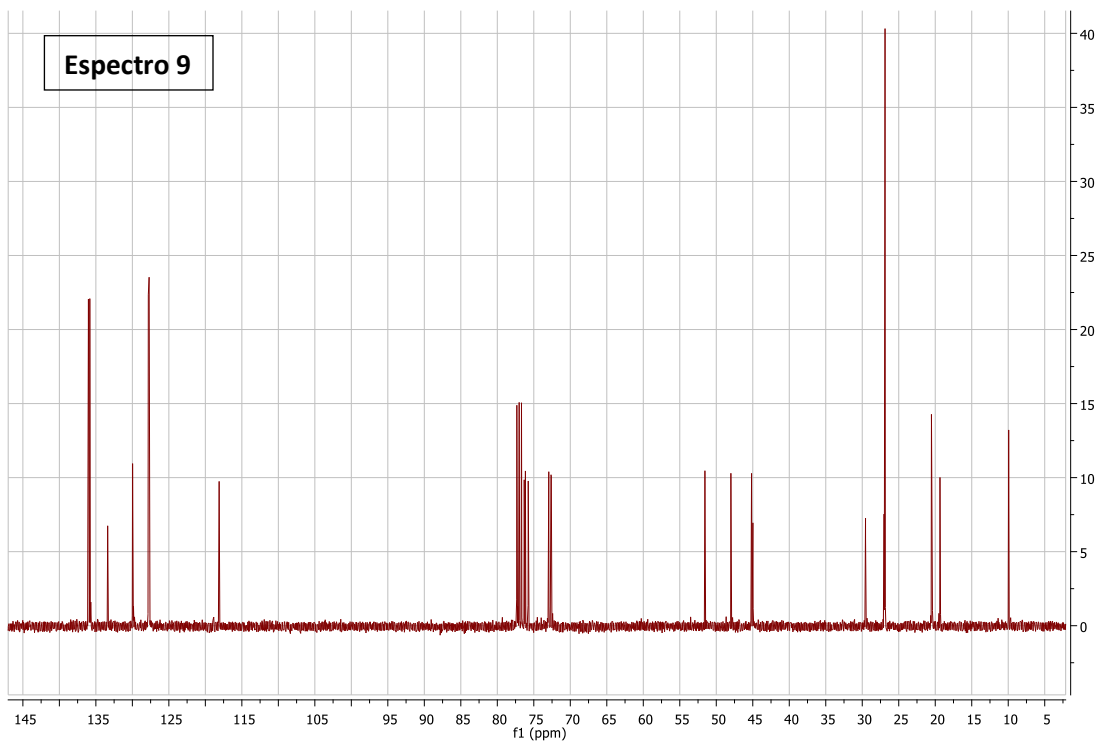
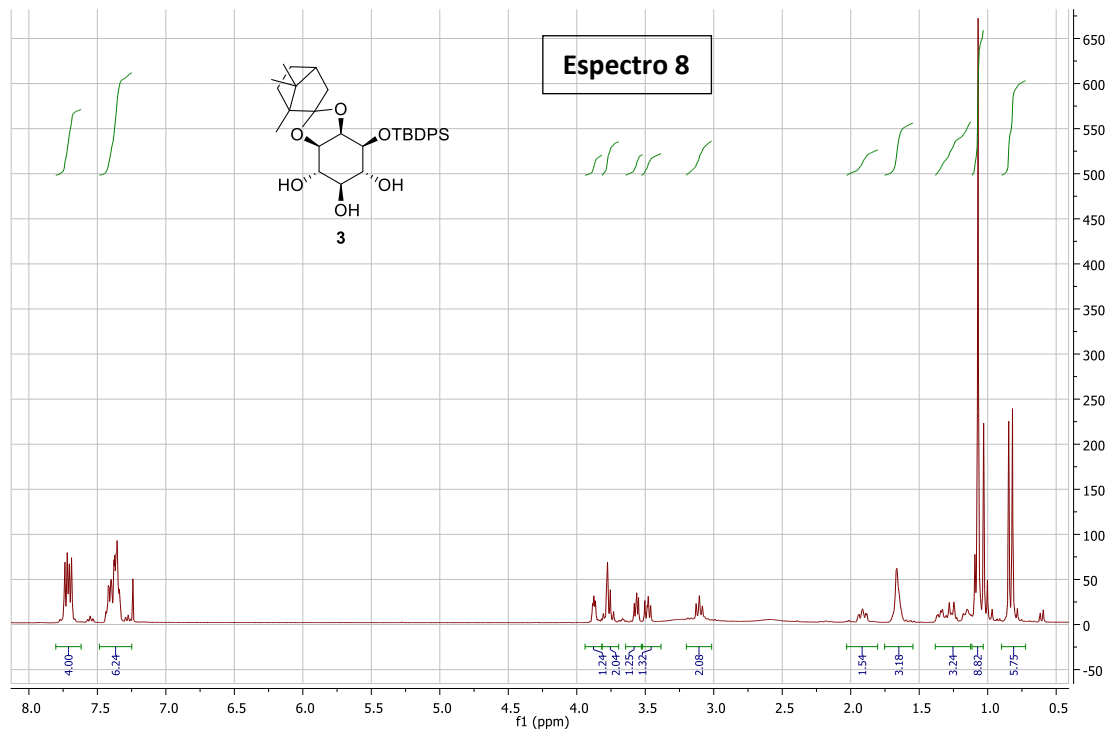
• **Compuesto 2:** 2,3-O-(1',7',7'-trimetil[2'.2'.1']bicyclohept-2'-iliden)-mioinositol



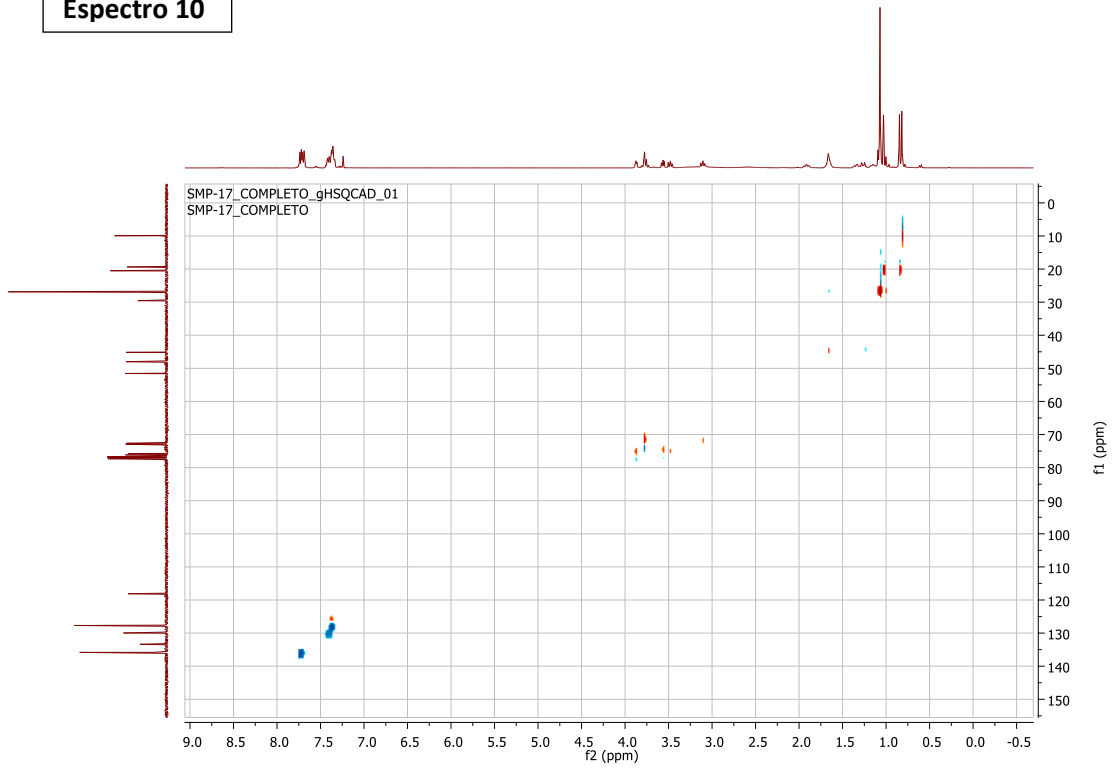
Espectro 6



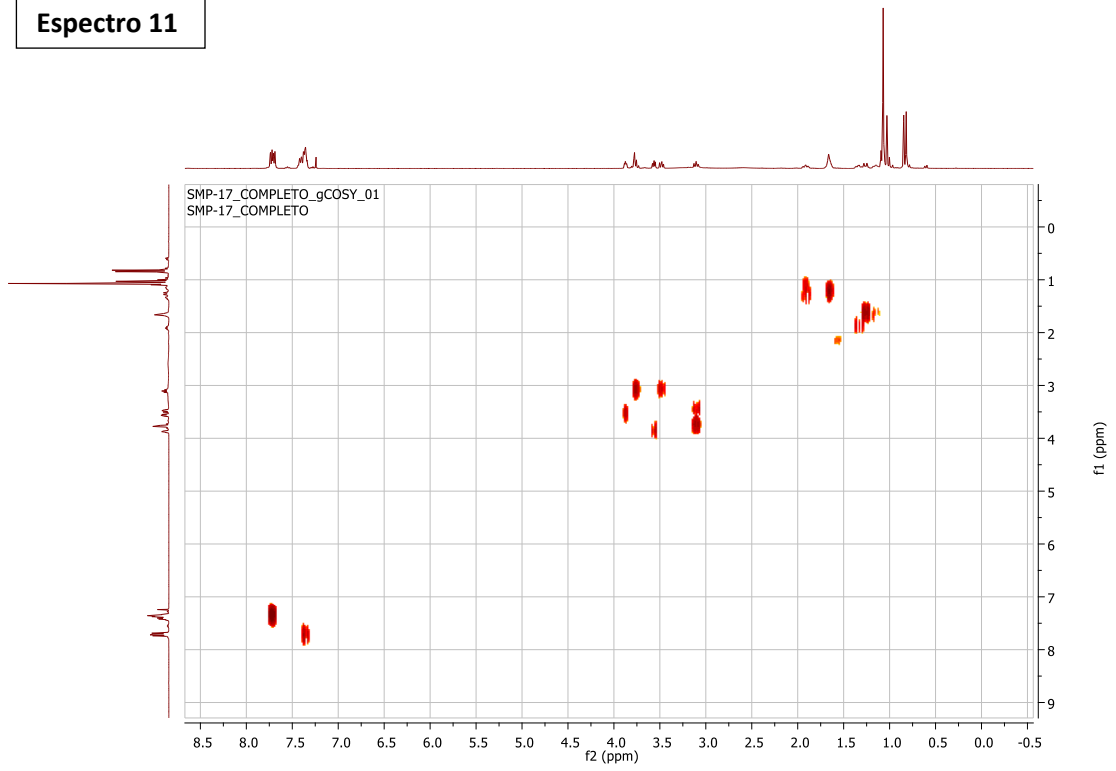
- **Compuesto 3:** 1-O-(terc-butildifenilsilil)-2,3-O-(1',7',7'-trimetil[2.2.]biclohept-2'-iliden)-mioinositol

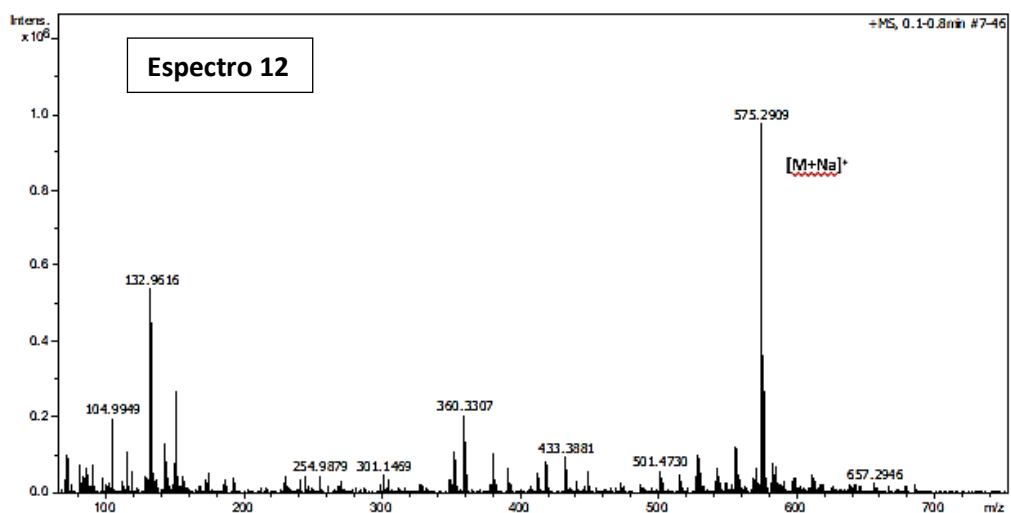


Espectro 10

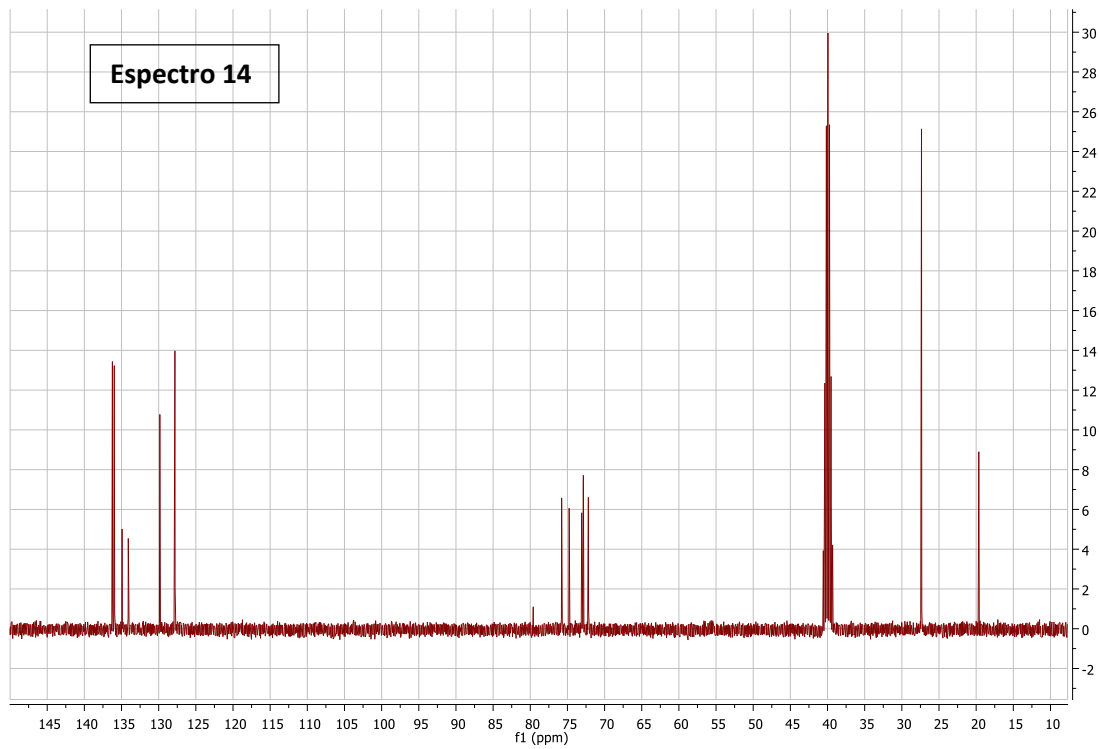
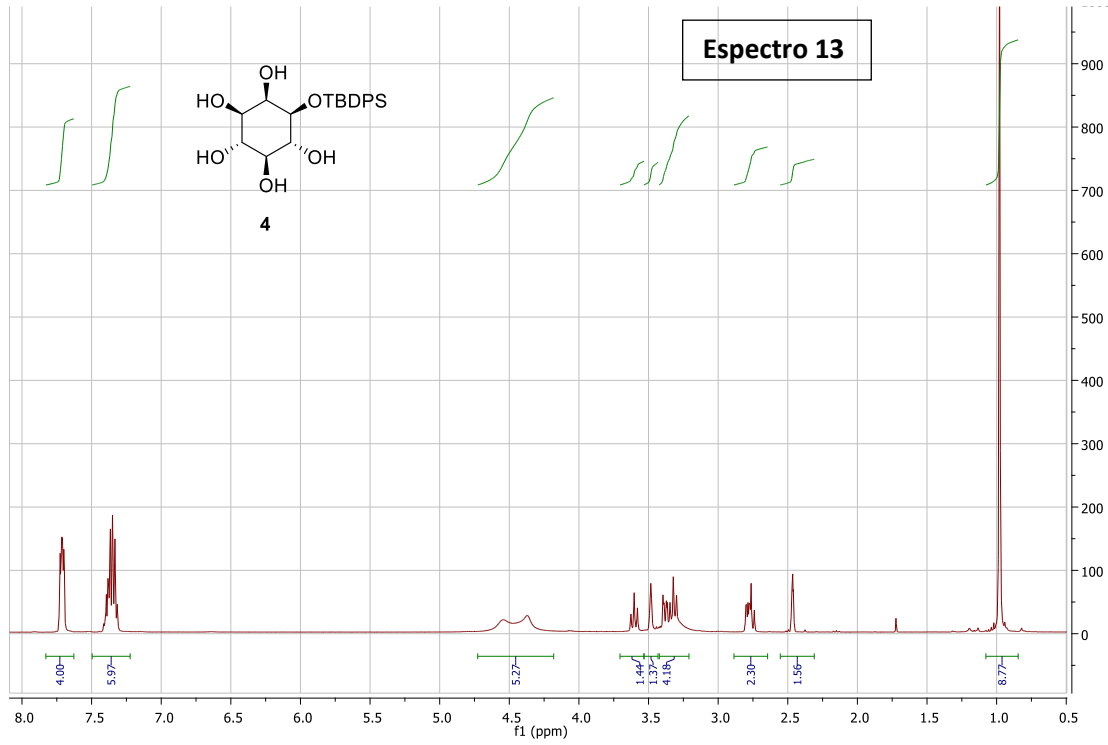


Espectro 11

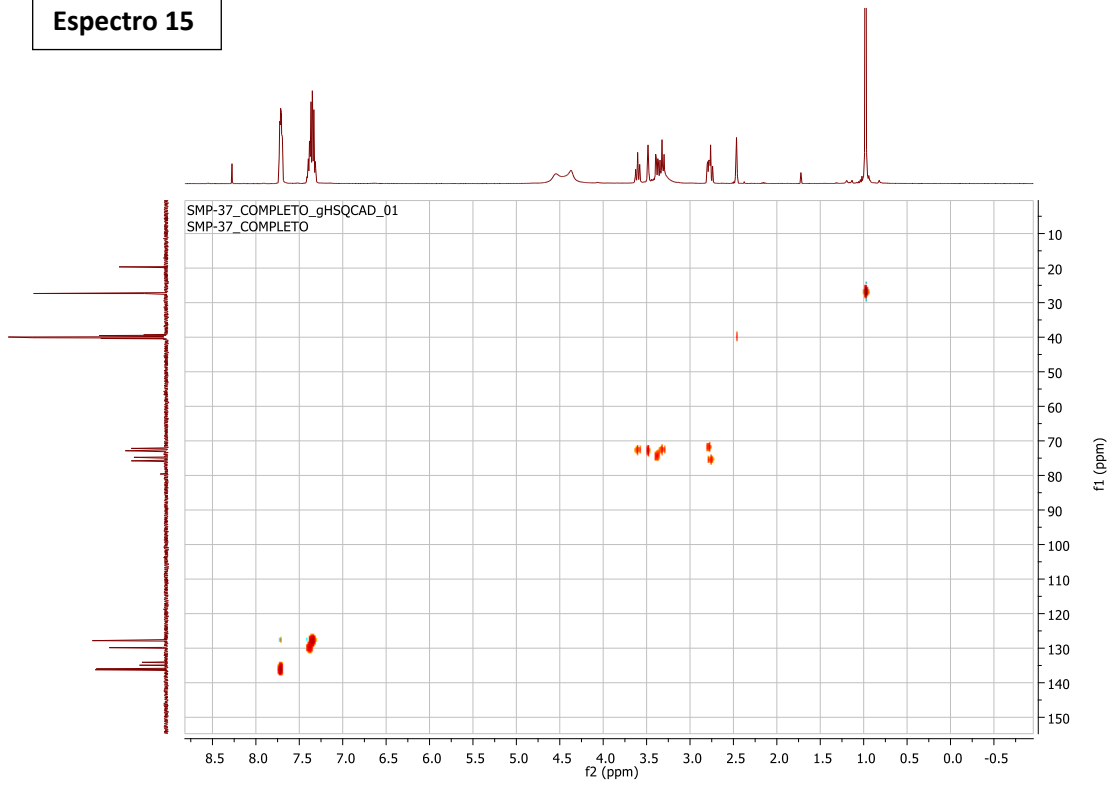




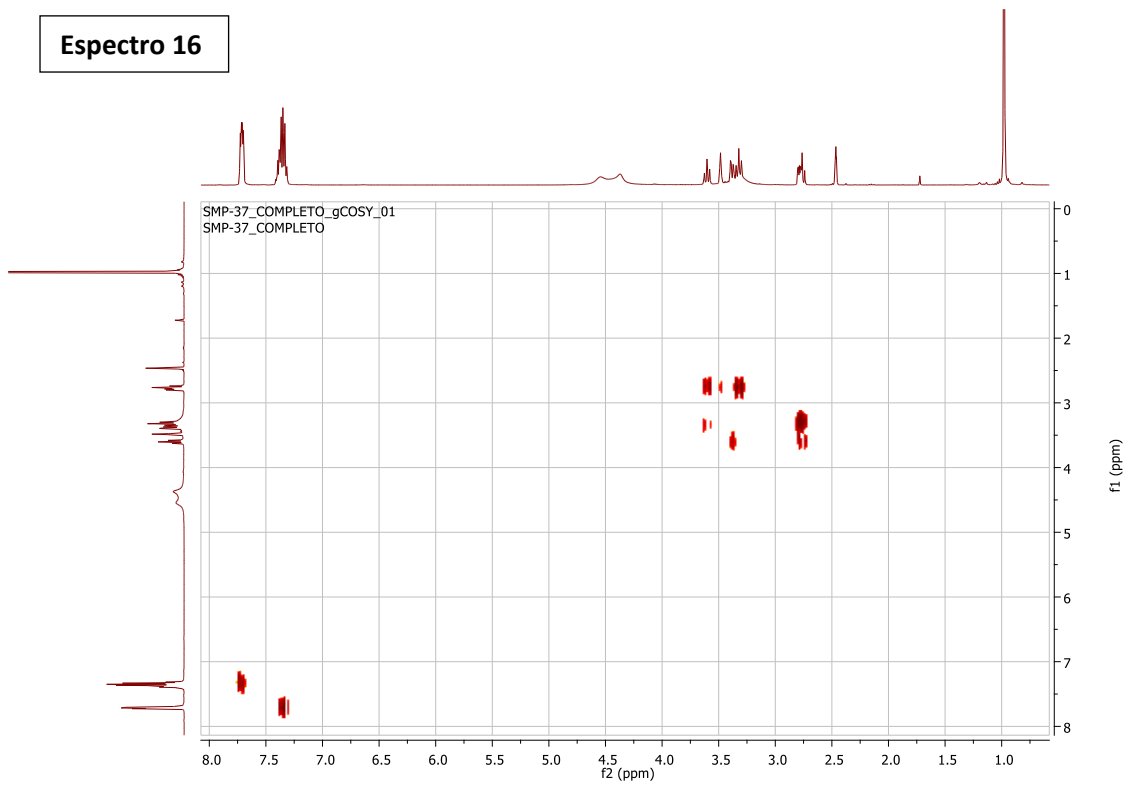
• **Compuesto 4:** 1-O-(*tert*-butildifenilsilil)-mioinositol

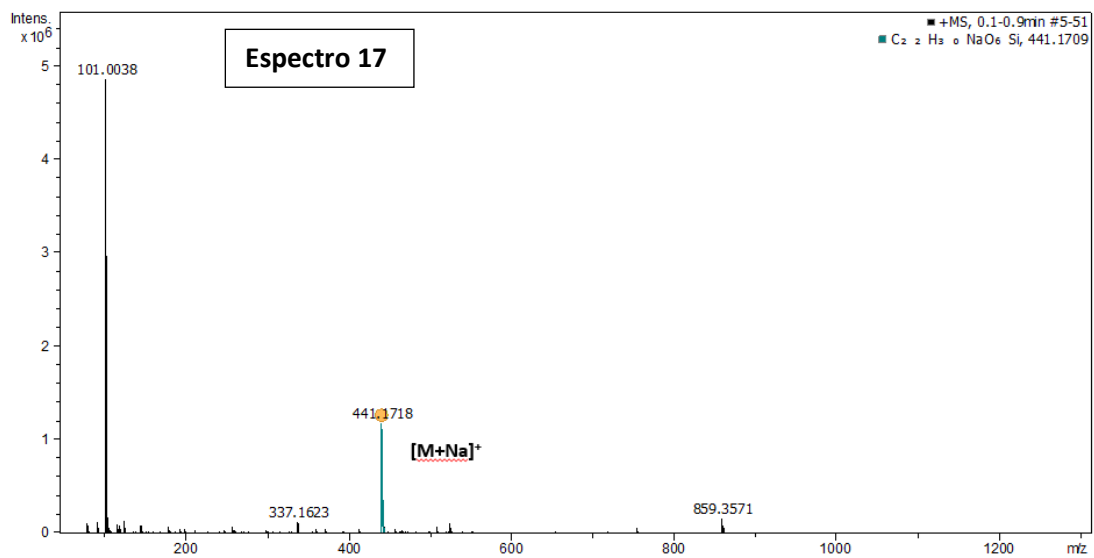


Espectro 15

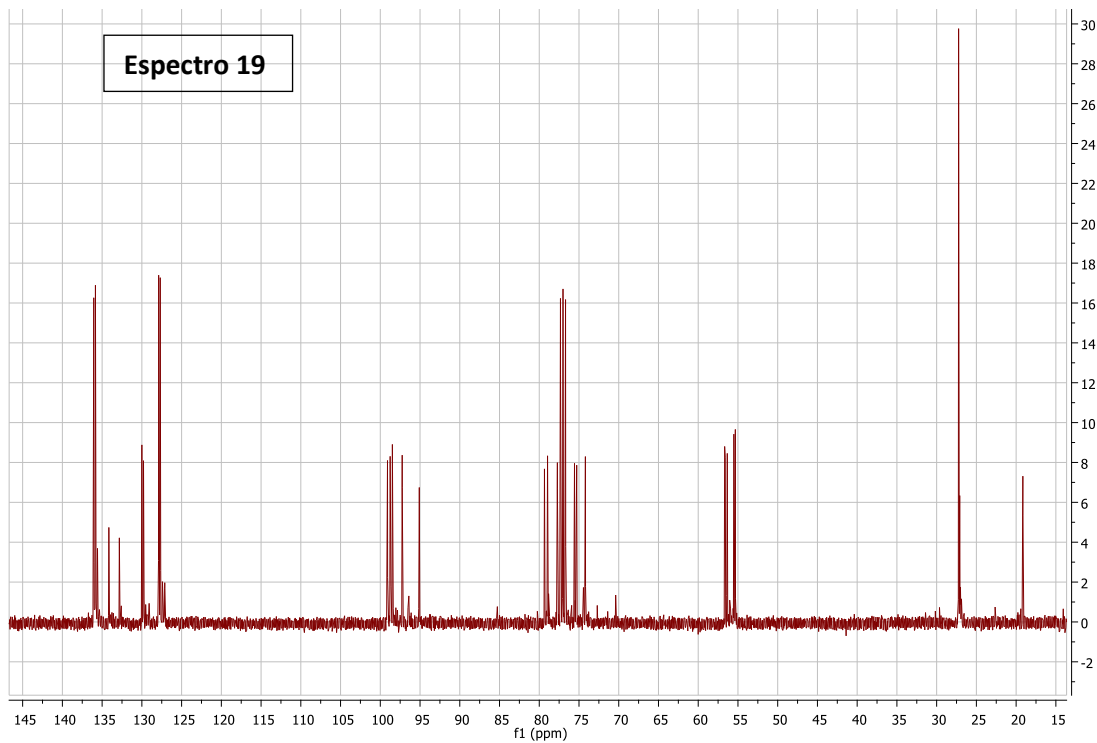
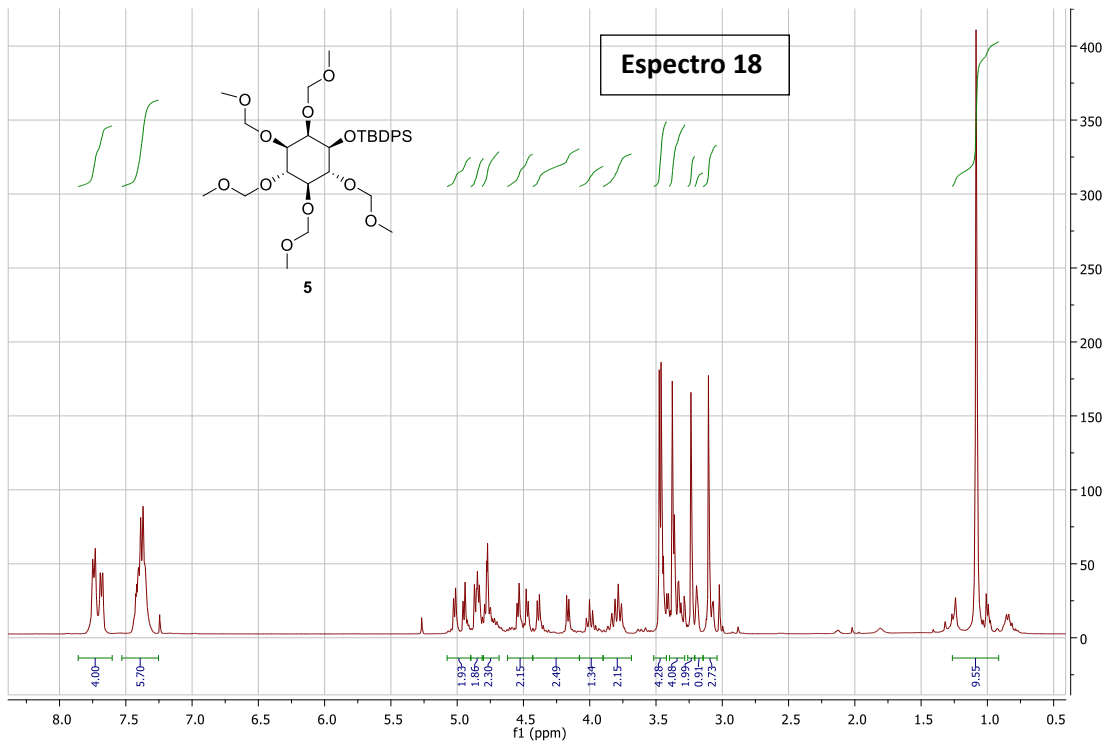


Espectro 16

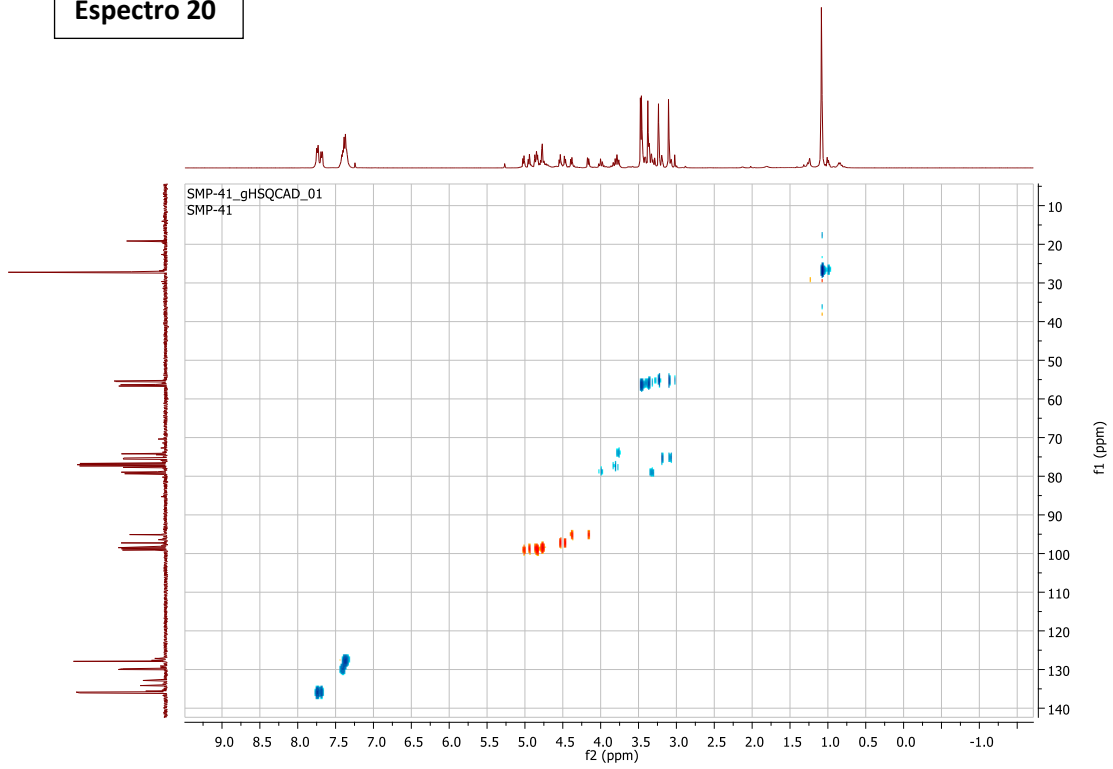




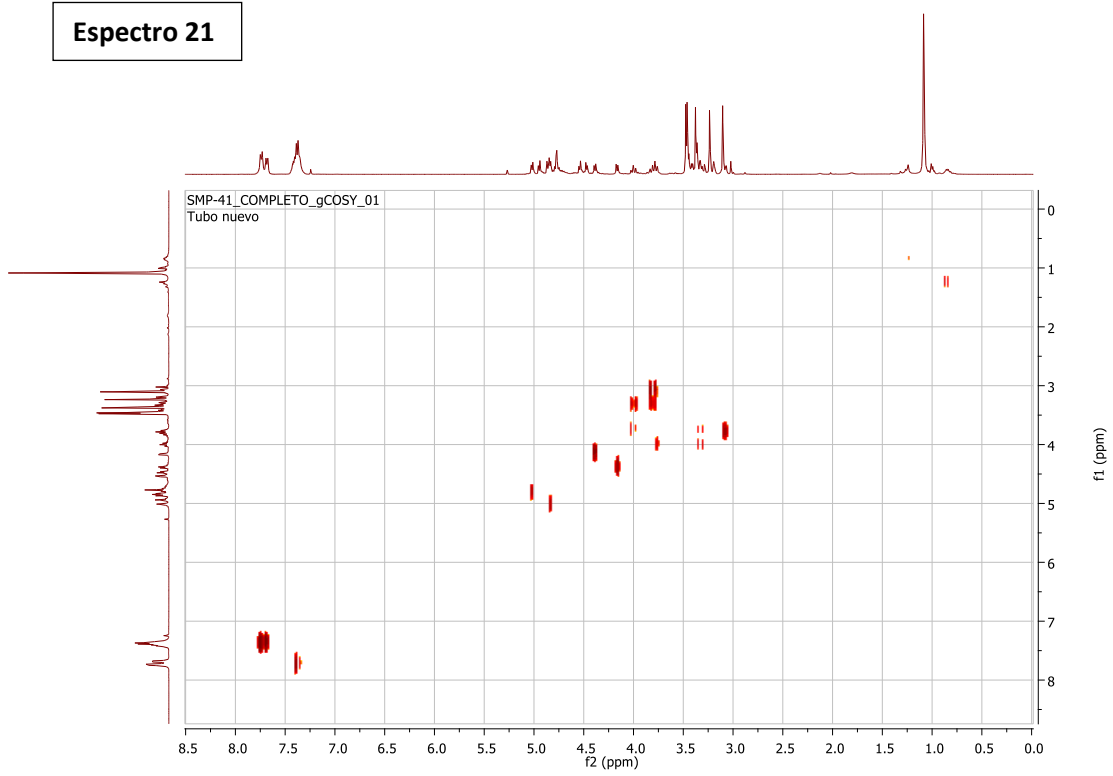
- **Compuesto 5:** 2,3,4,5,6-pentakis(metoximetoxi)ciclohexiloxil(*tert*-butildifenilsililo)

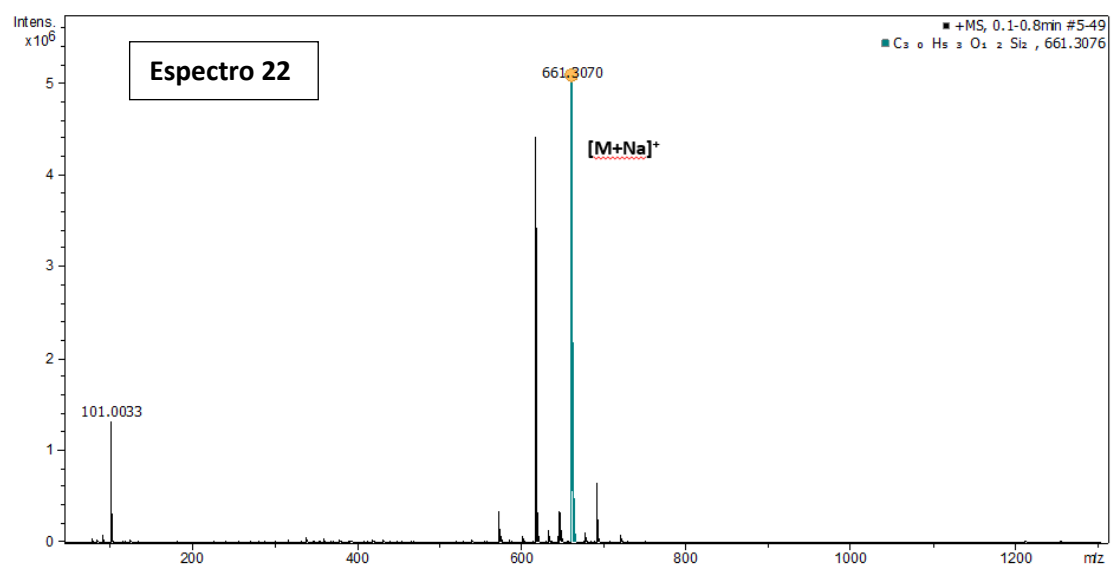


Espectro 20

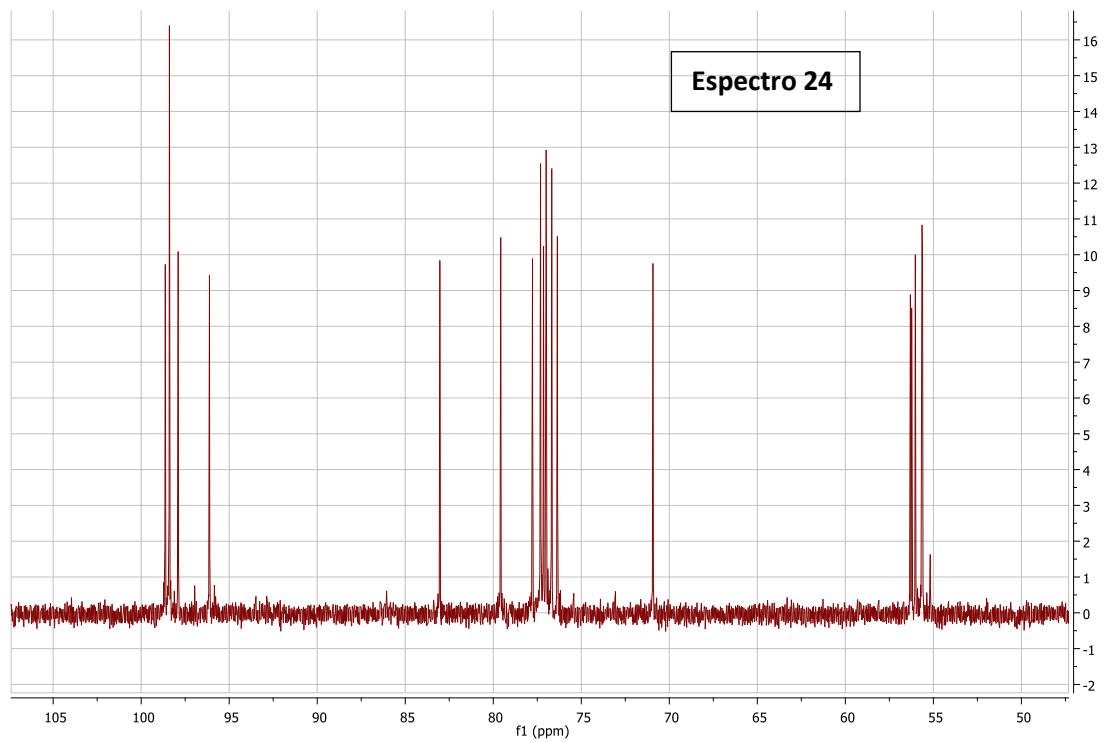
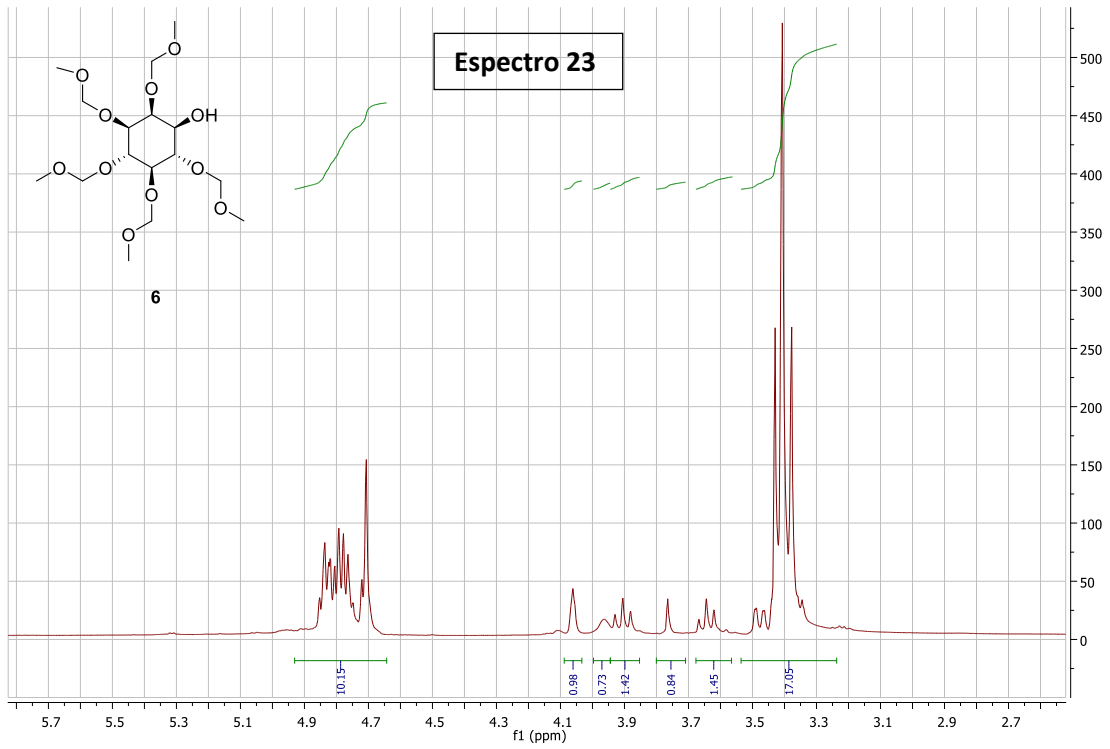


Espectro 21

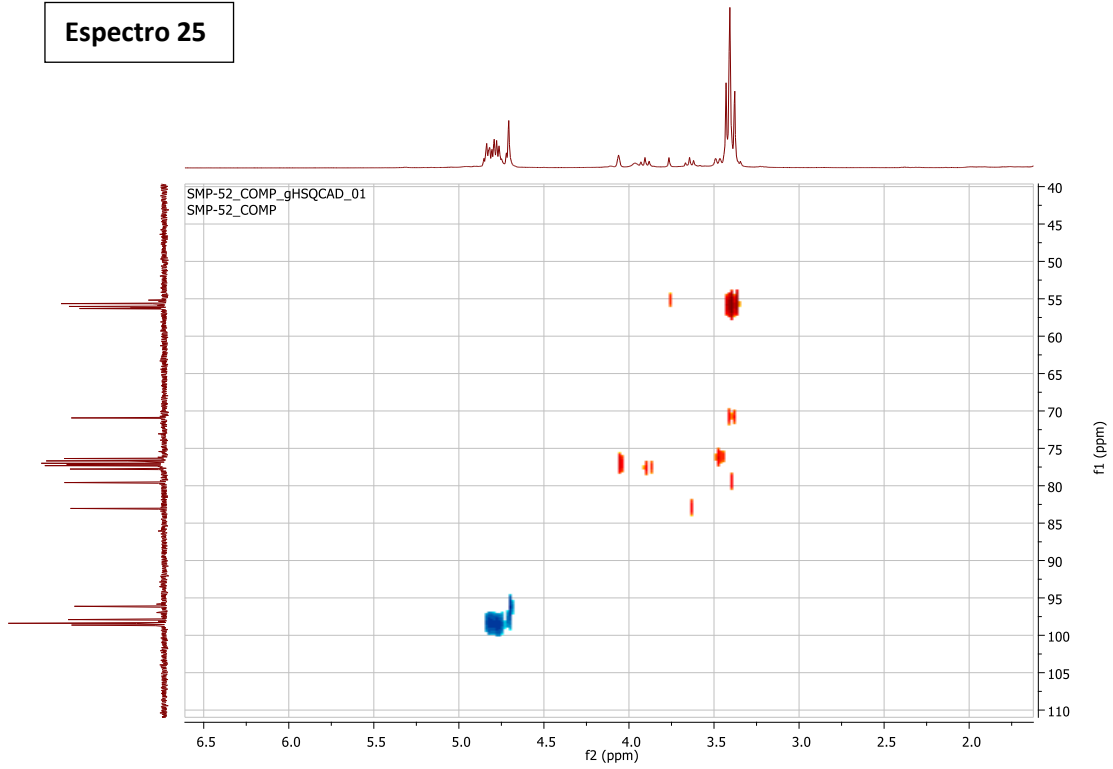




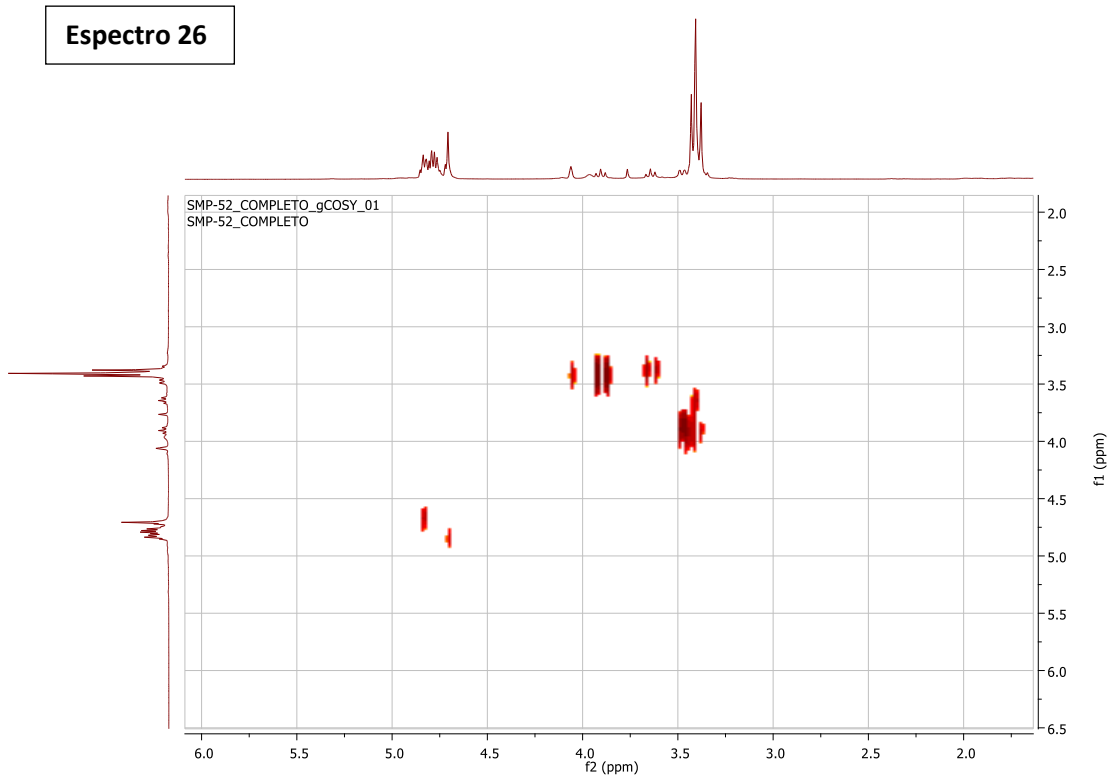
• **Compuesto 6:** 2,3,4,5,6-pentakis(metoximetoxi)ciclohexanol

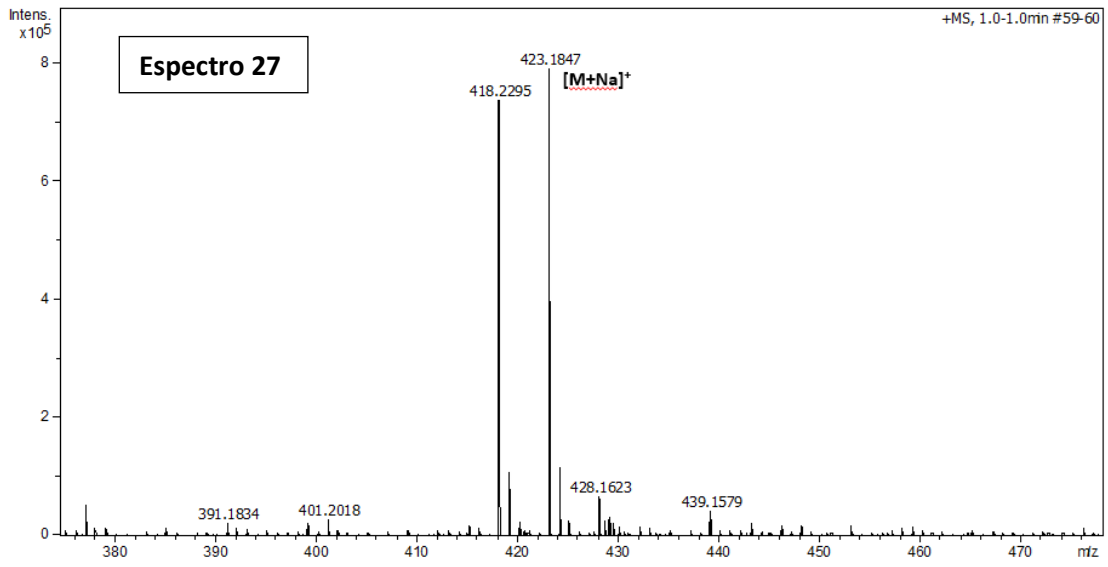


Espectro 25

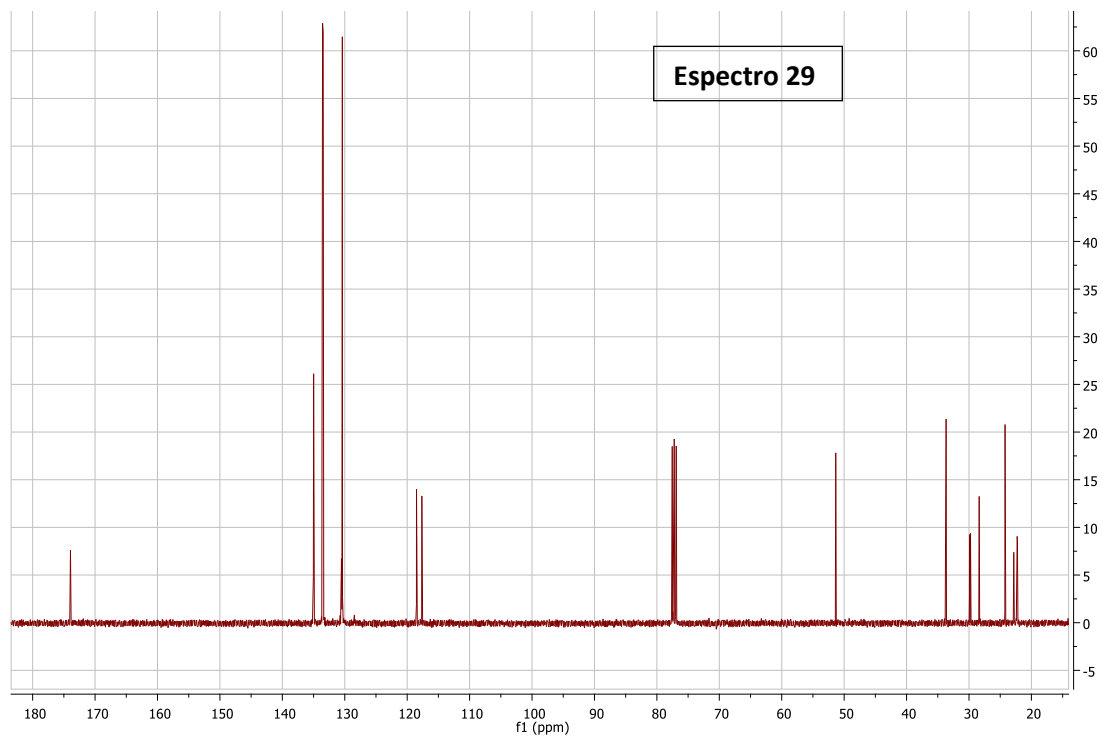
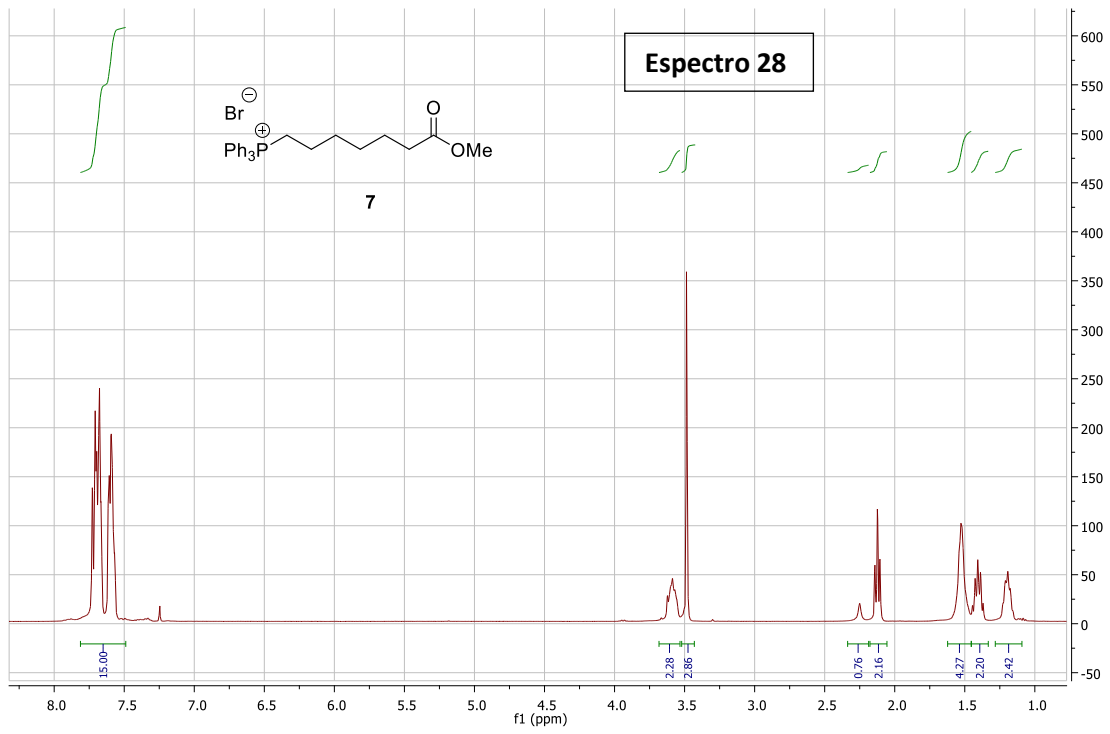


Espectro 26

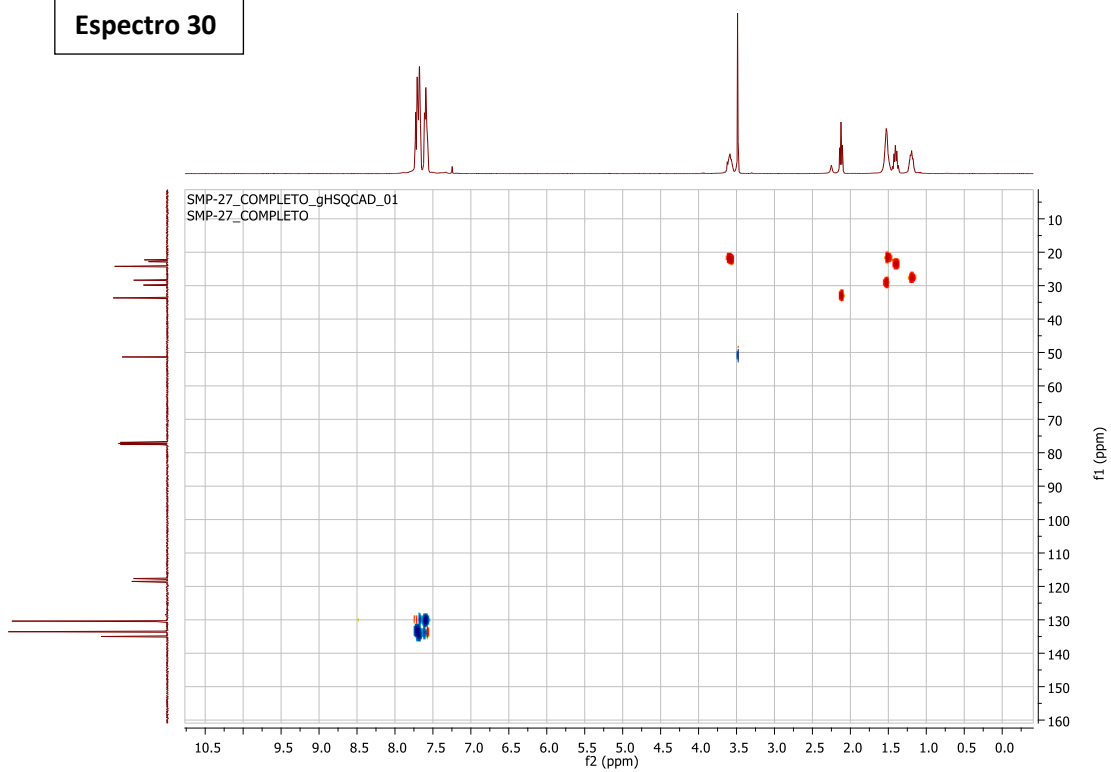




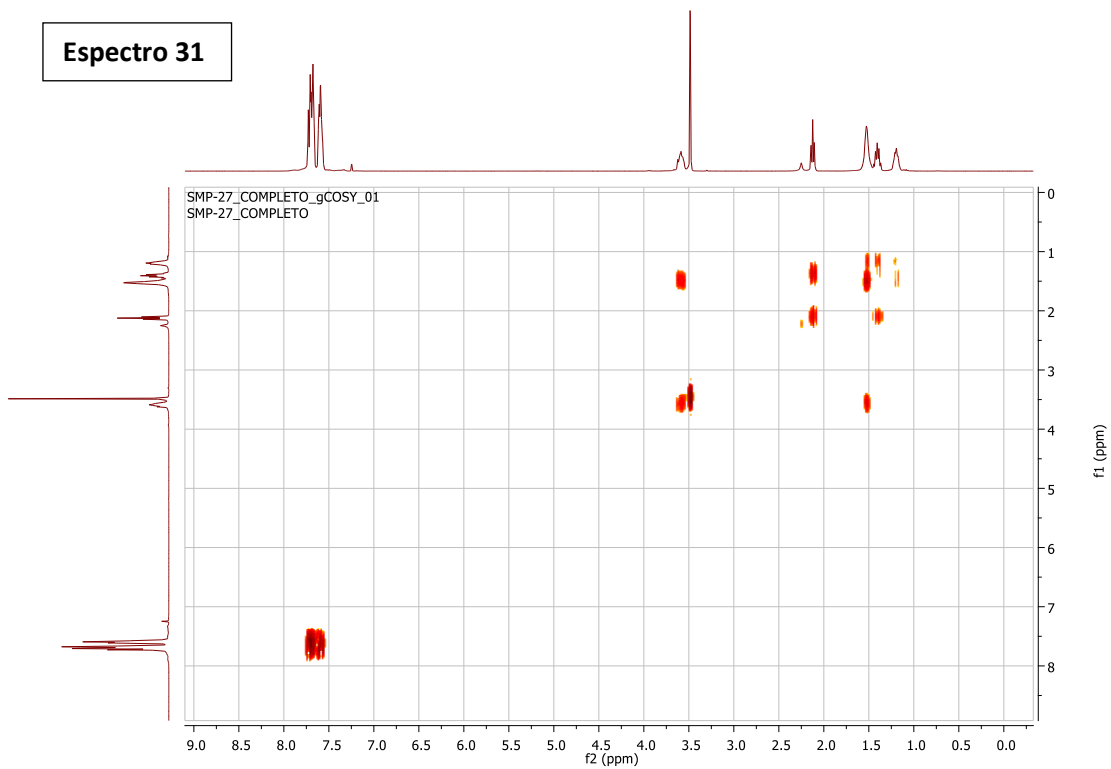
- **Compuesto 7:** bromuro de (7-metoxi-7-oxoheptil)trifenilfosfonio

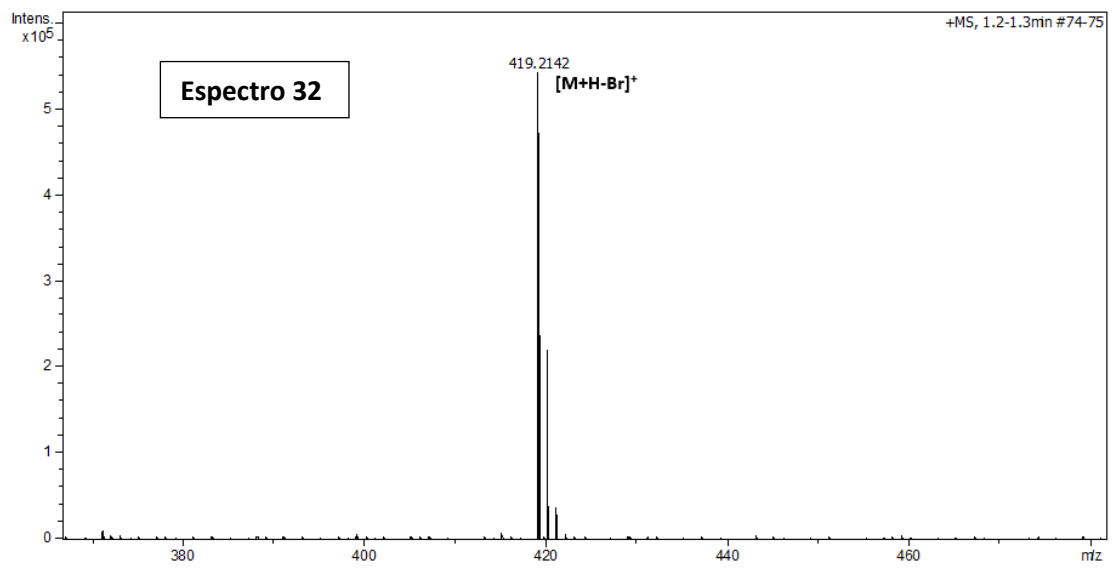


Espectro 30

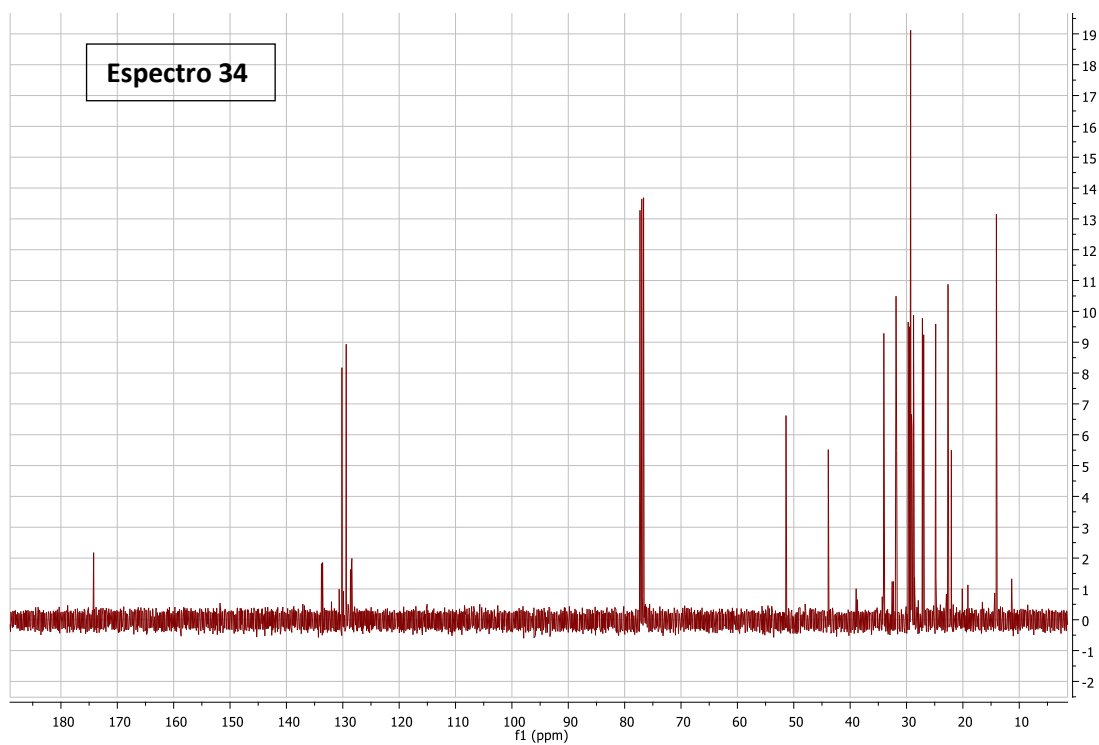
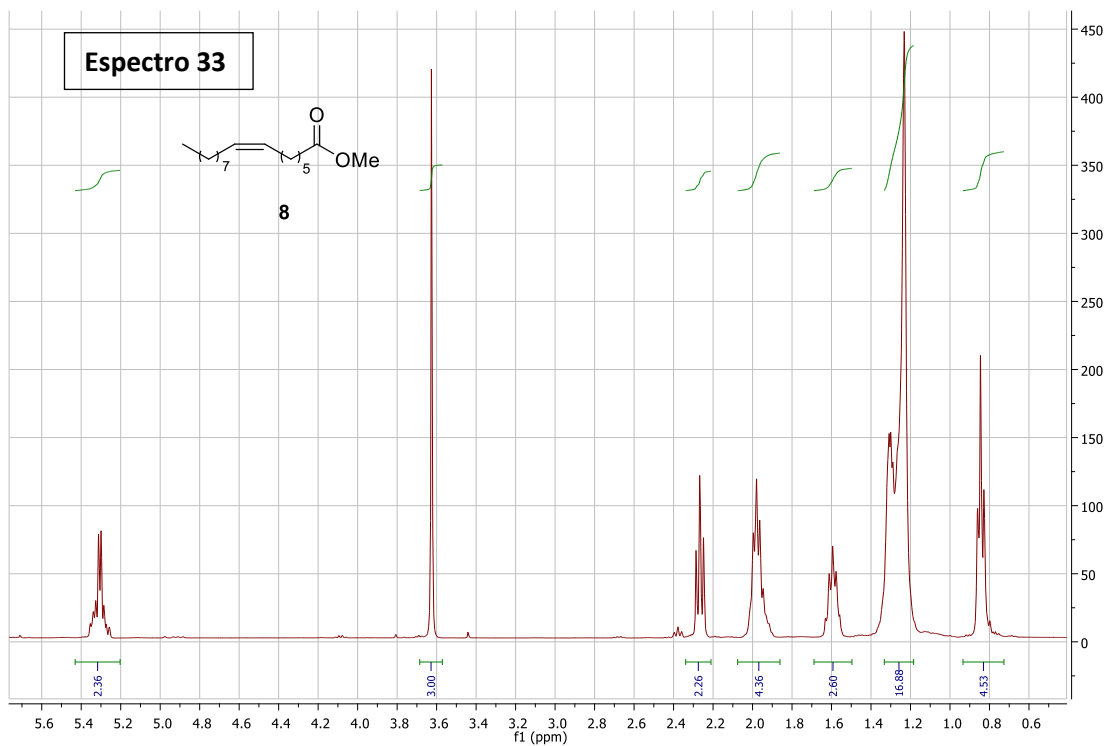


Espectro 31

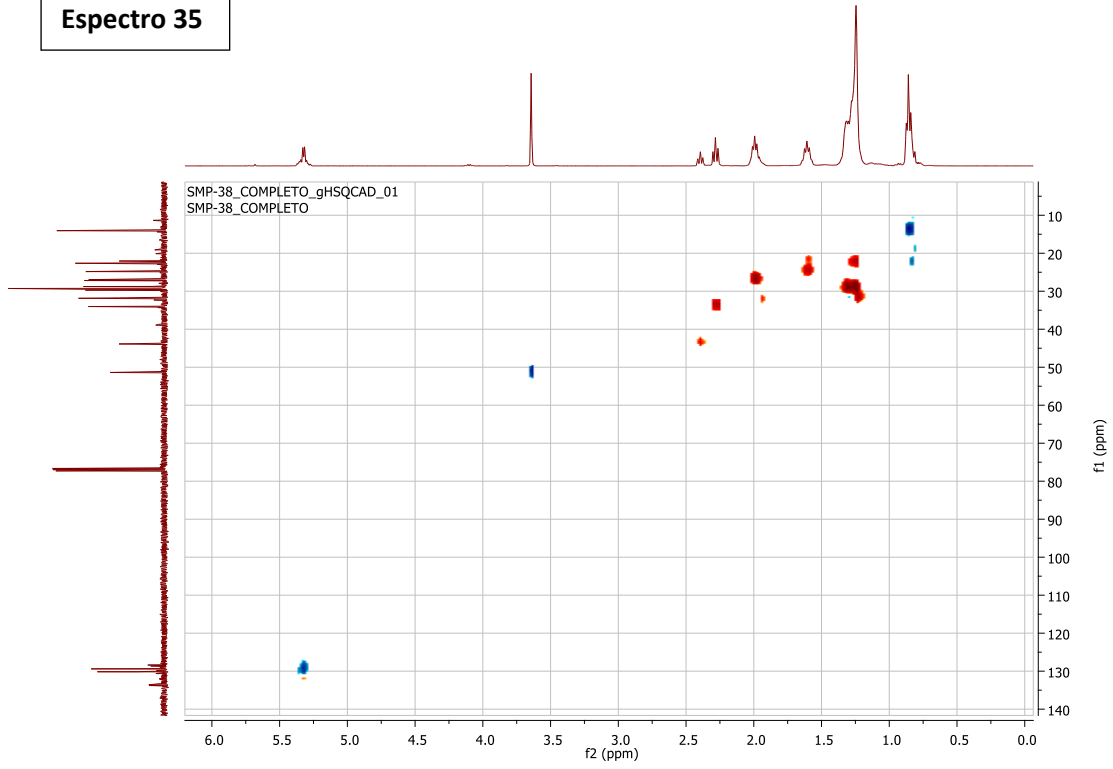




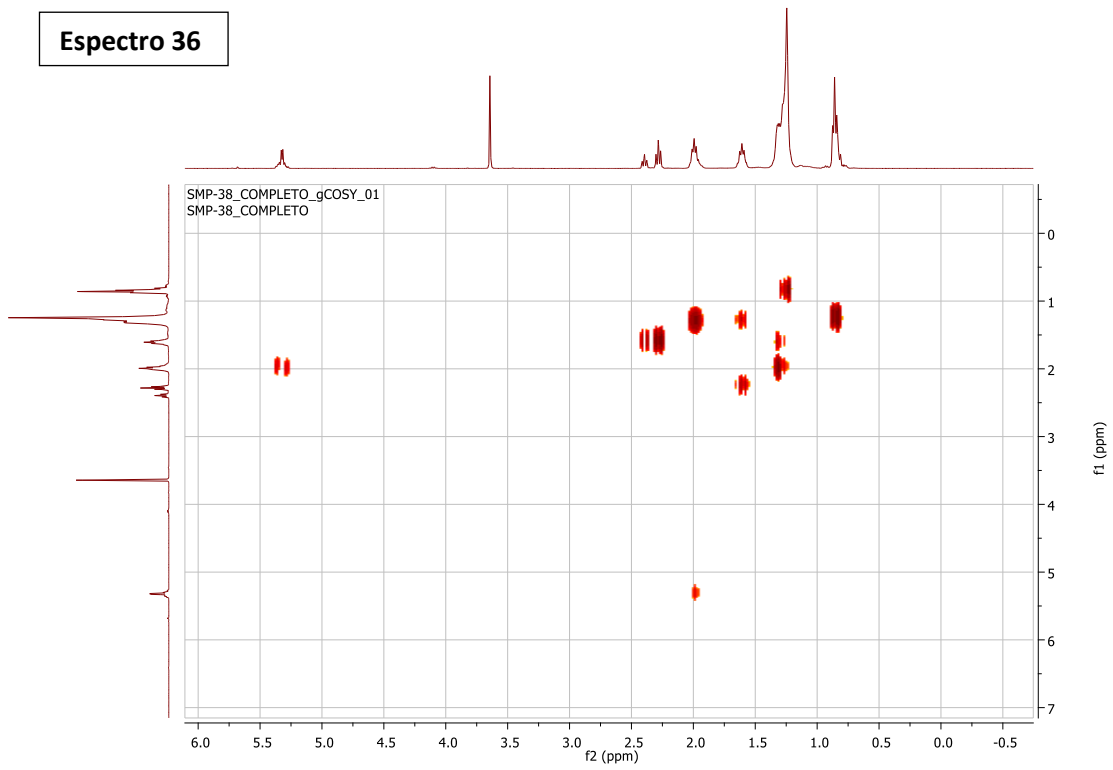
• **Compuesto 8:** (*Z*)-7-hexadecenoato de metilo

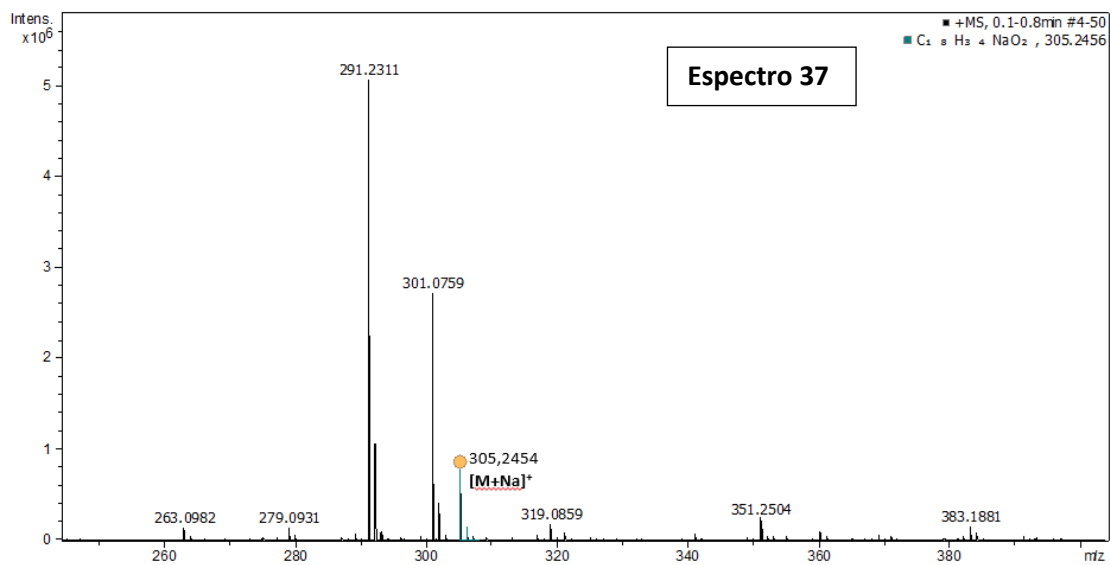


Espectro 35

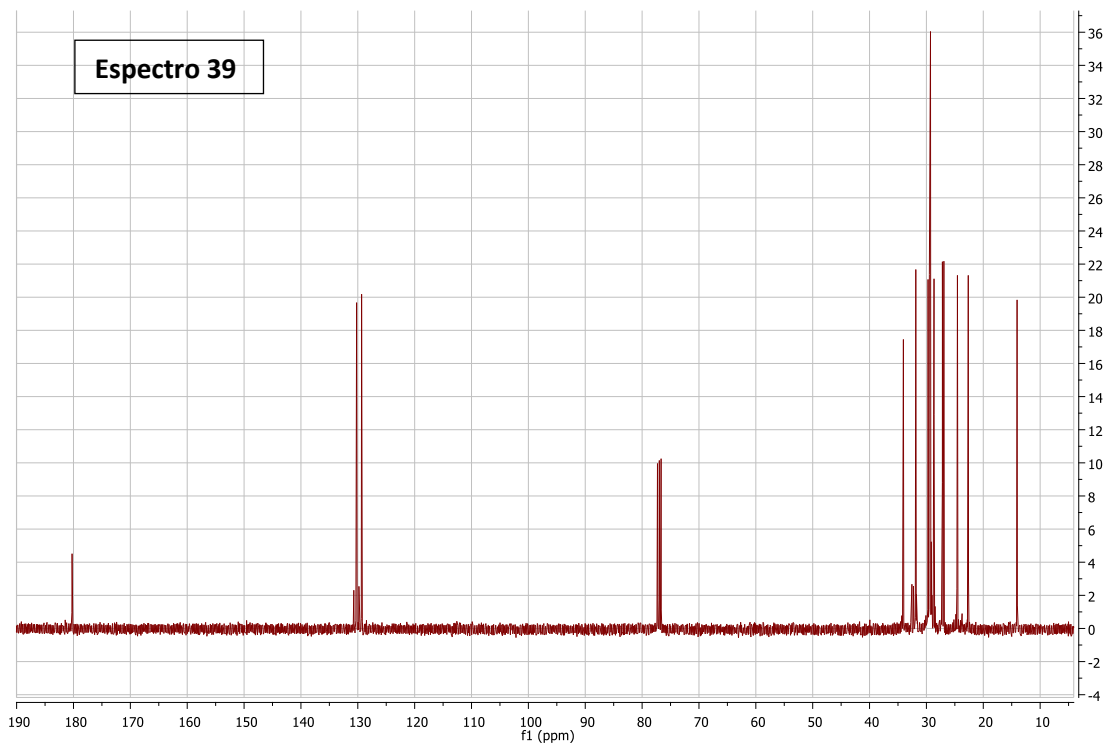
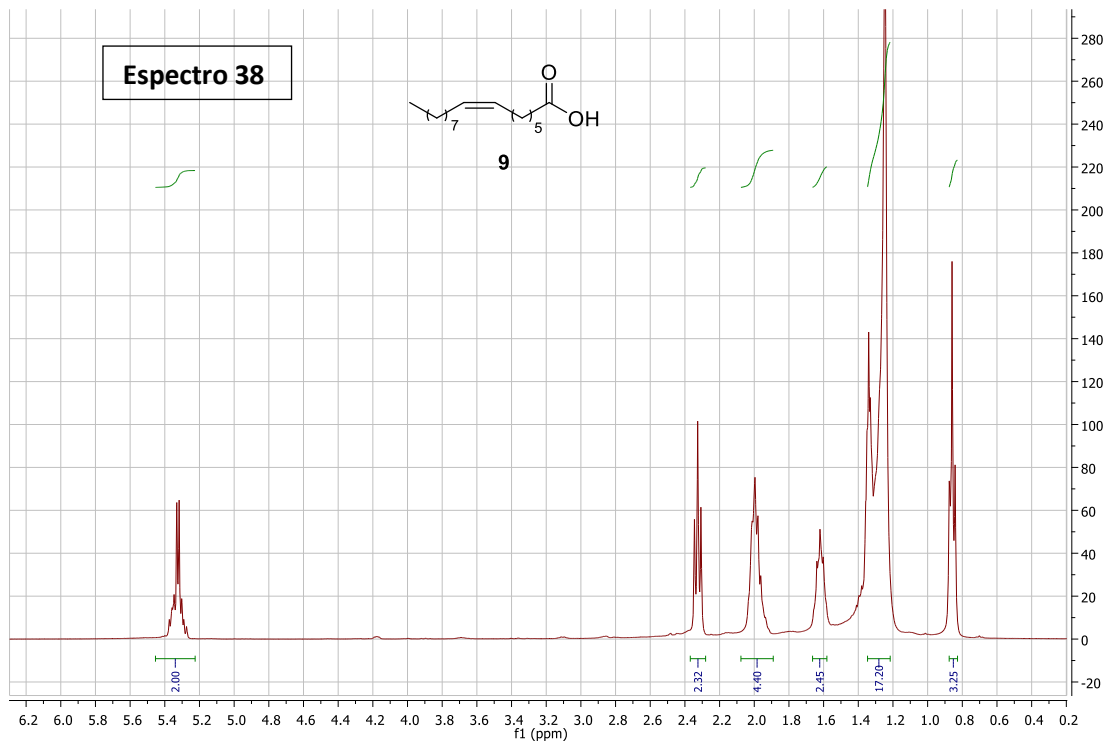


Espectro 36

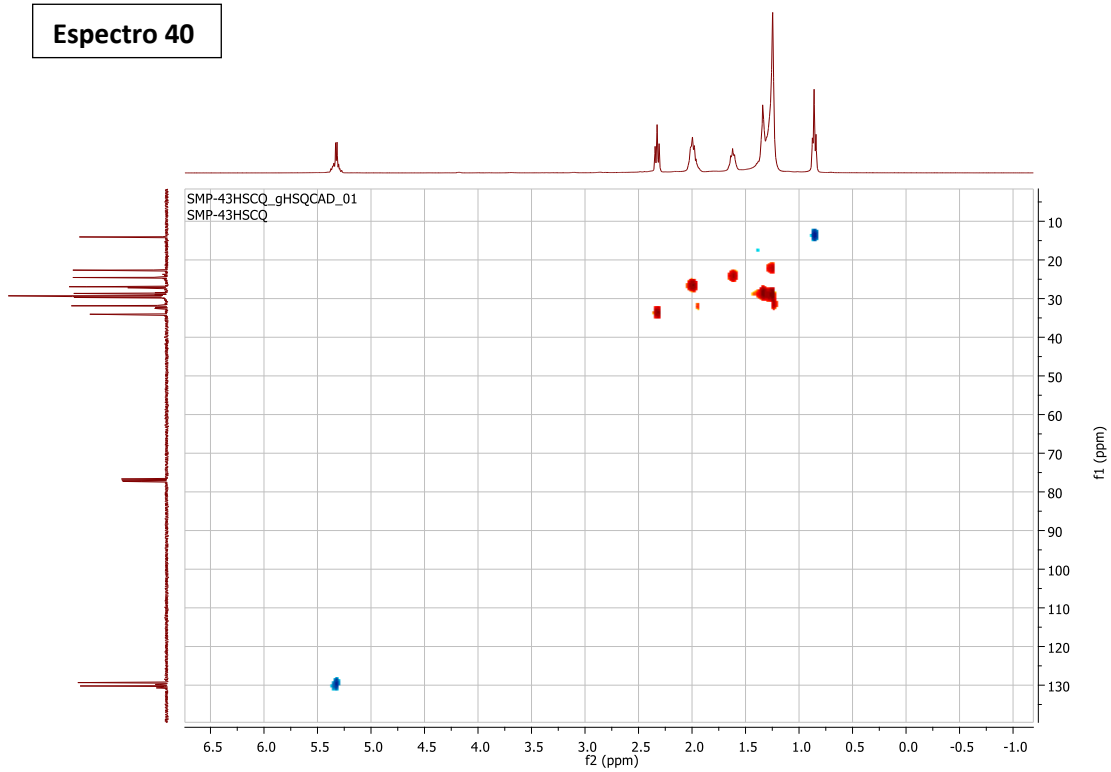




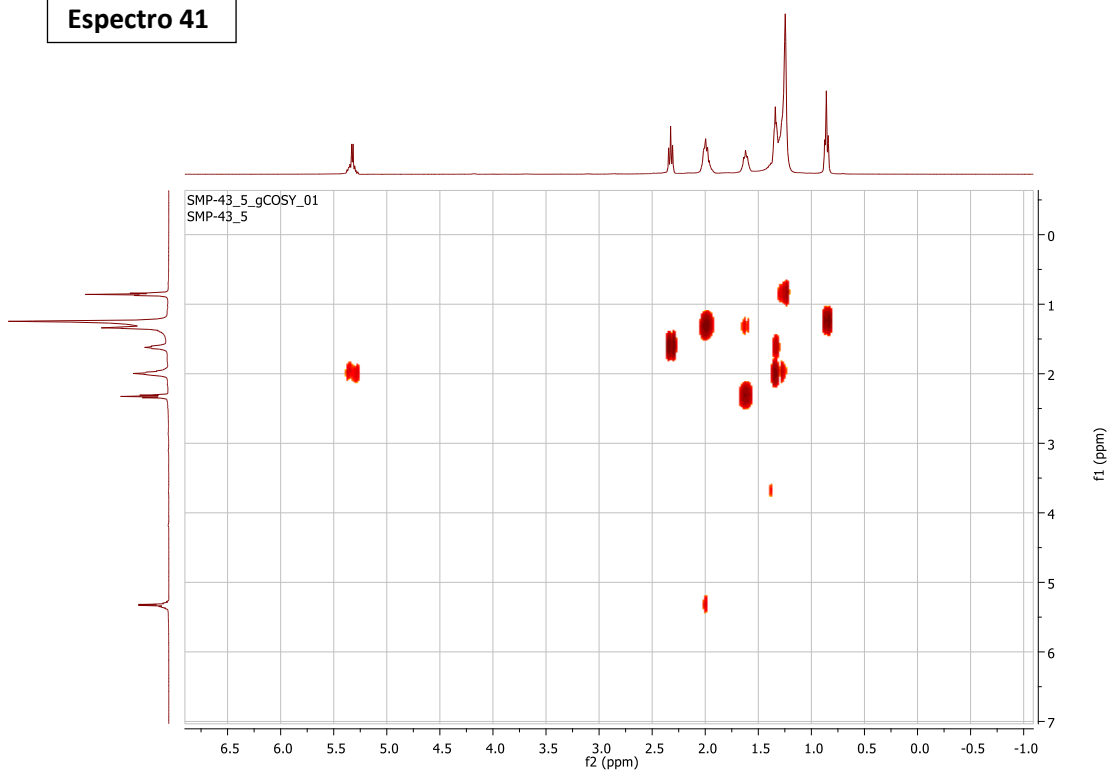
• **Compuesto 9:** ácido (Z)-7-hexadecenoico

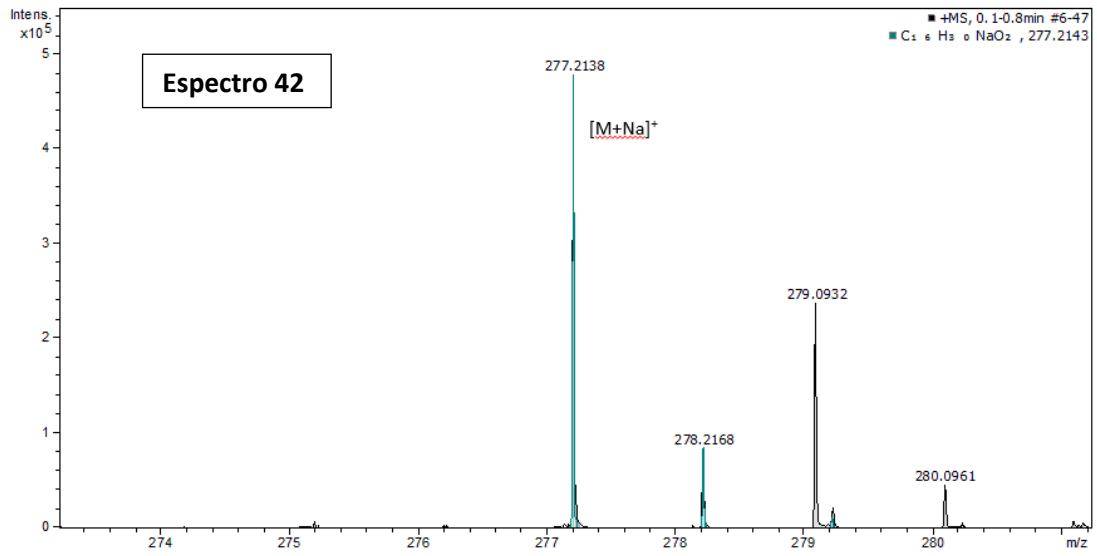


Espectro 40

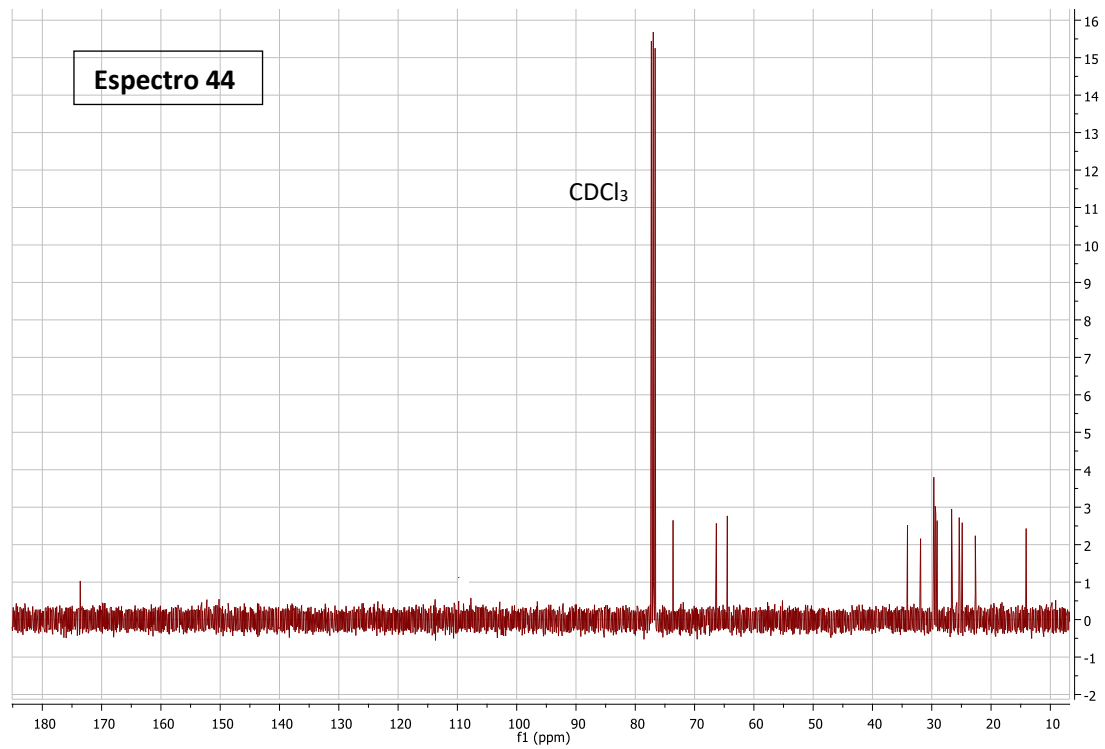
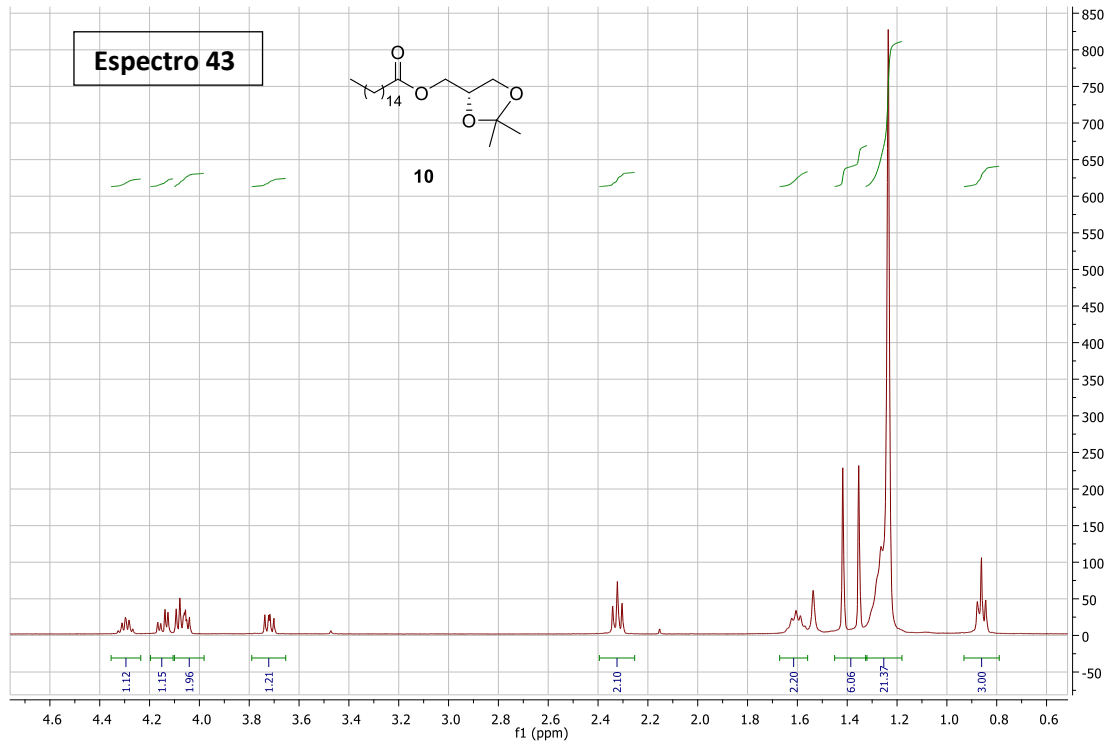


Espectro 41

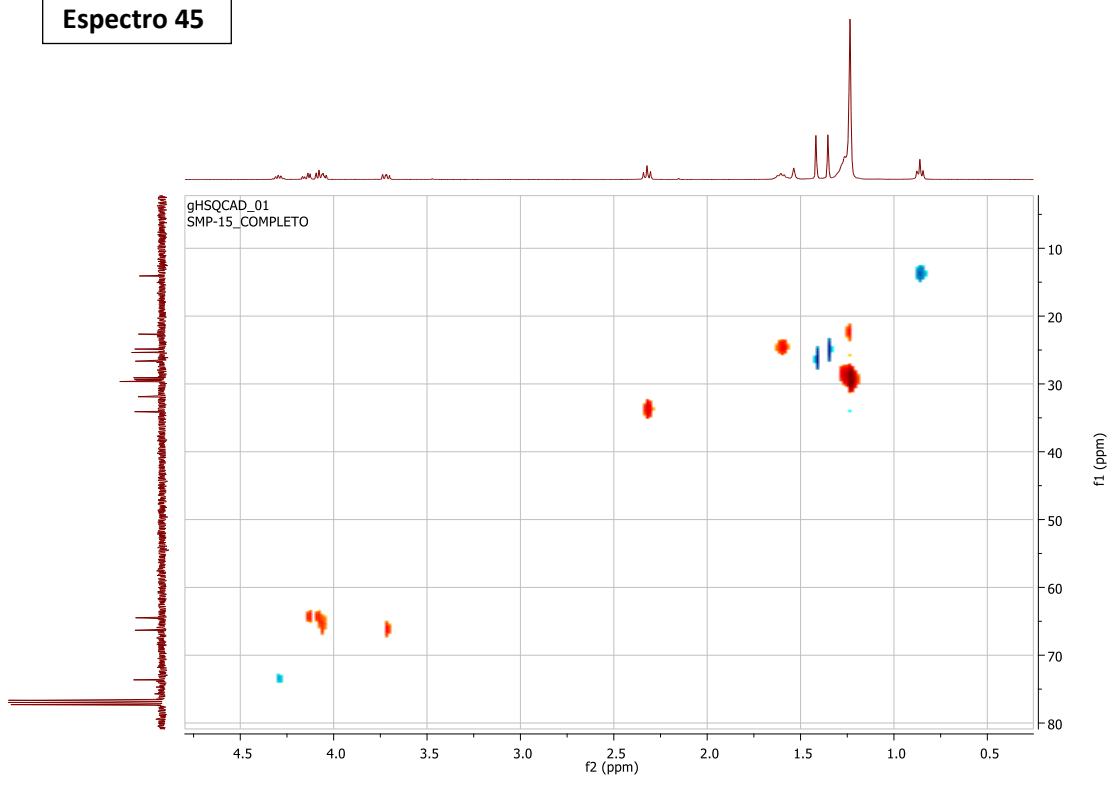




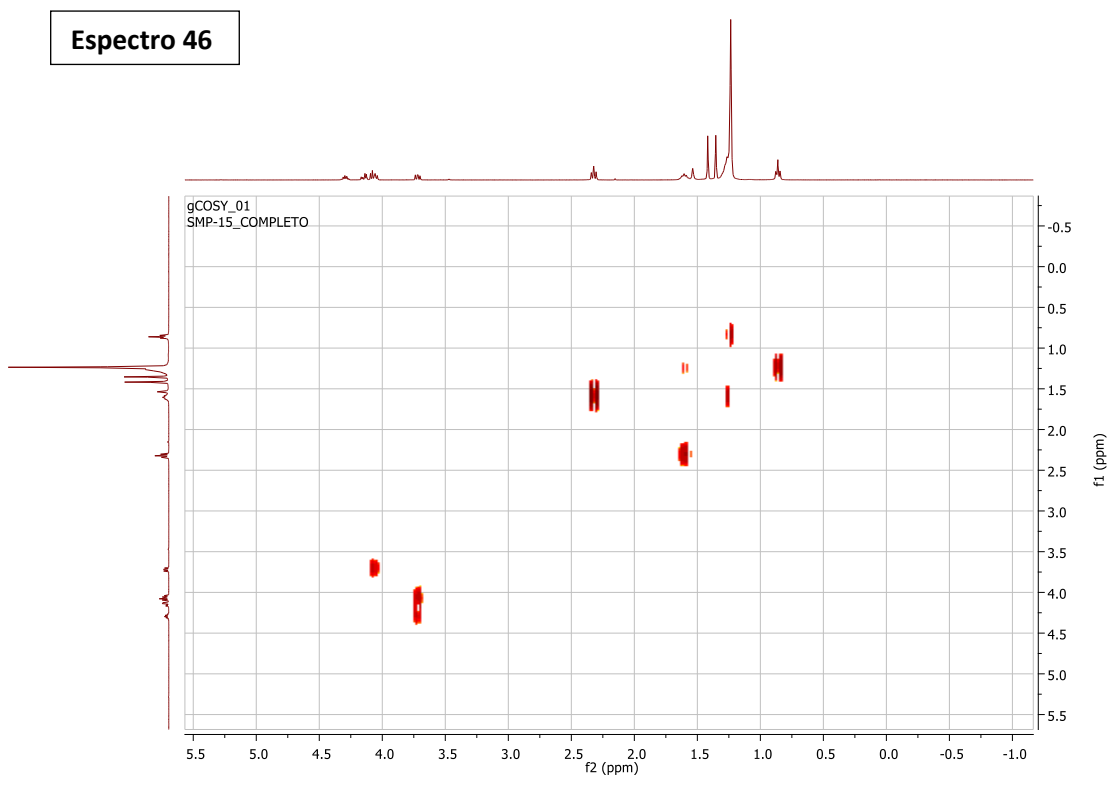
• **Compuesto 10: Palmitato de 2,3-dimetoxipropilo**

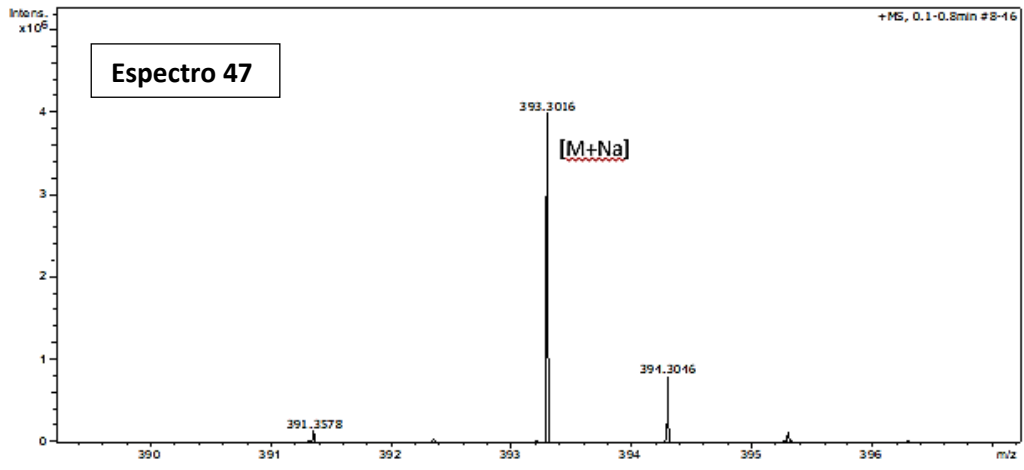


Espectro 45

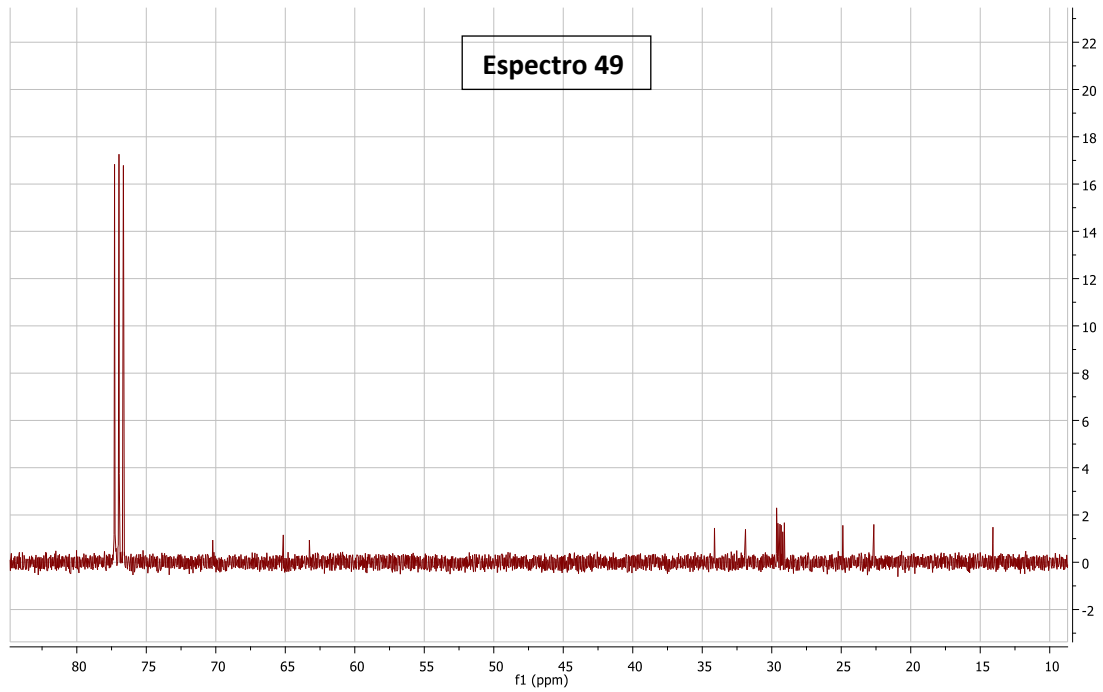
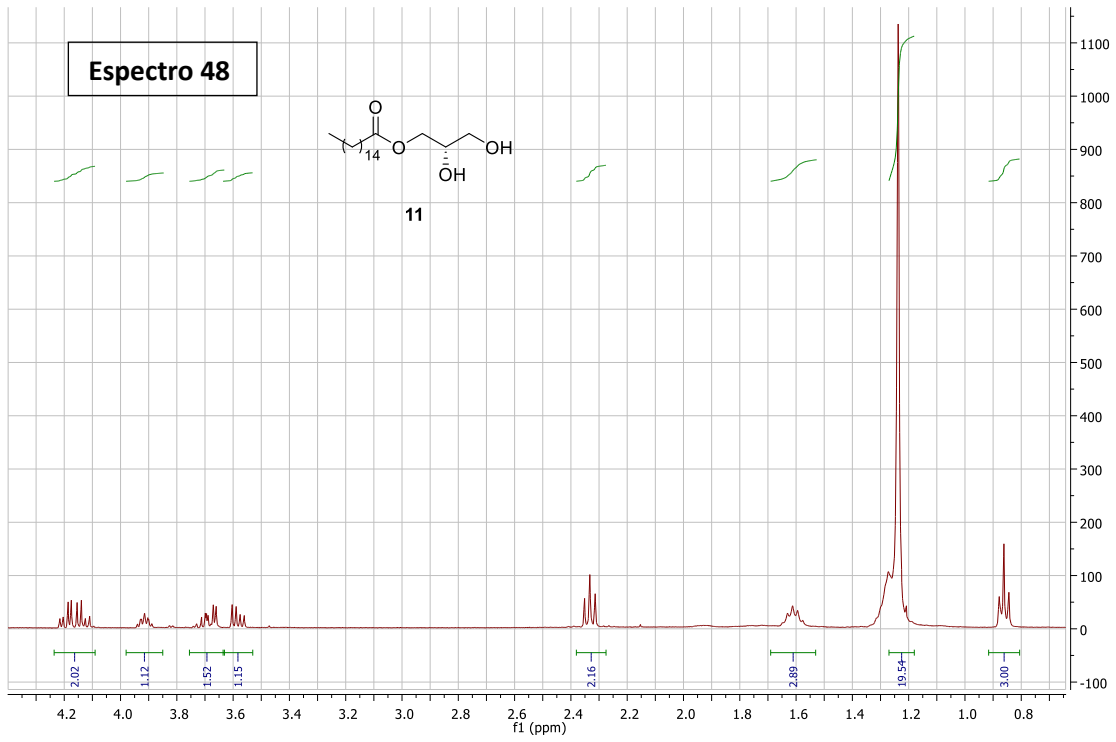


Espectro 46

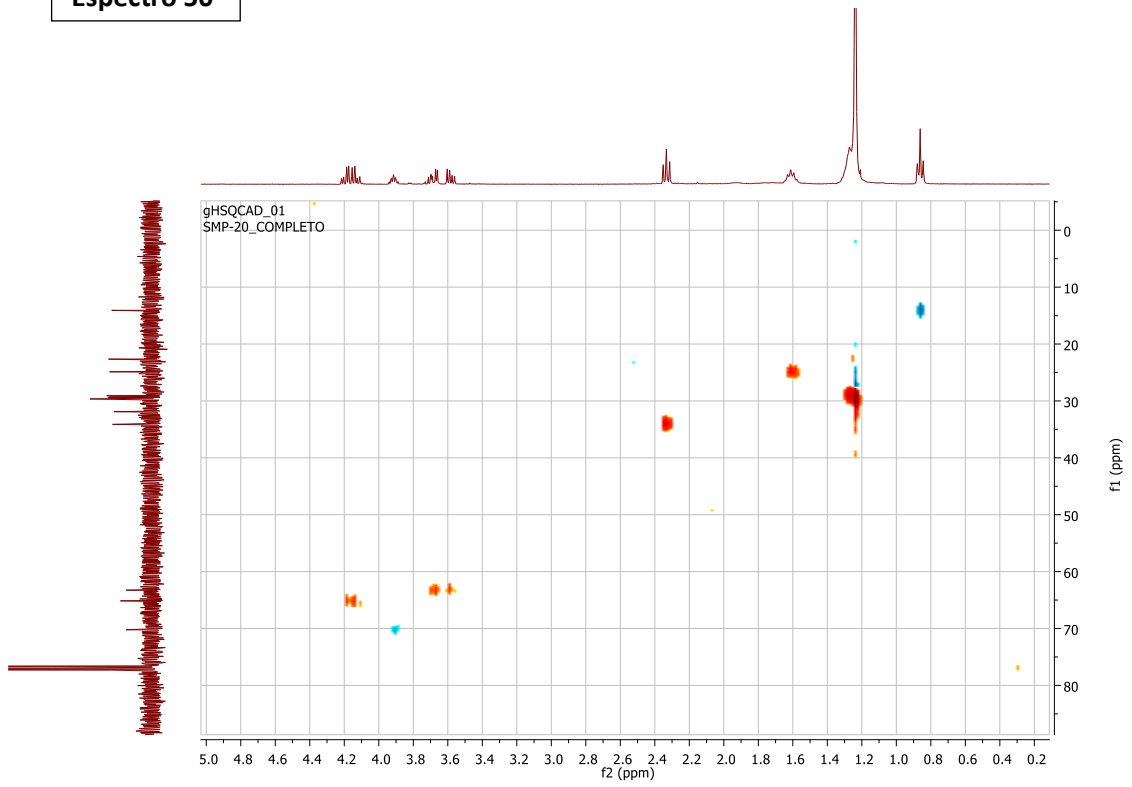




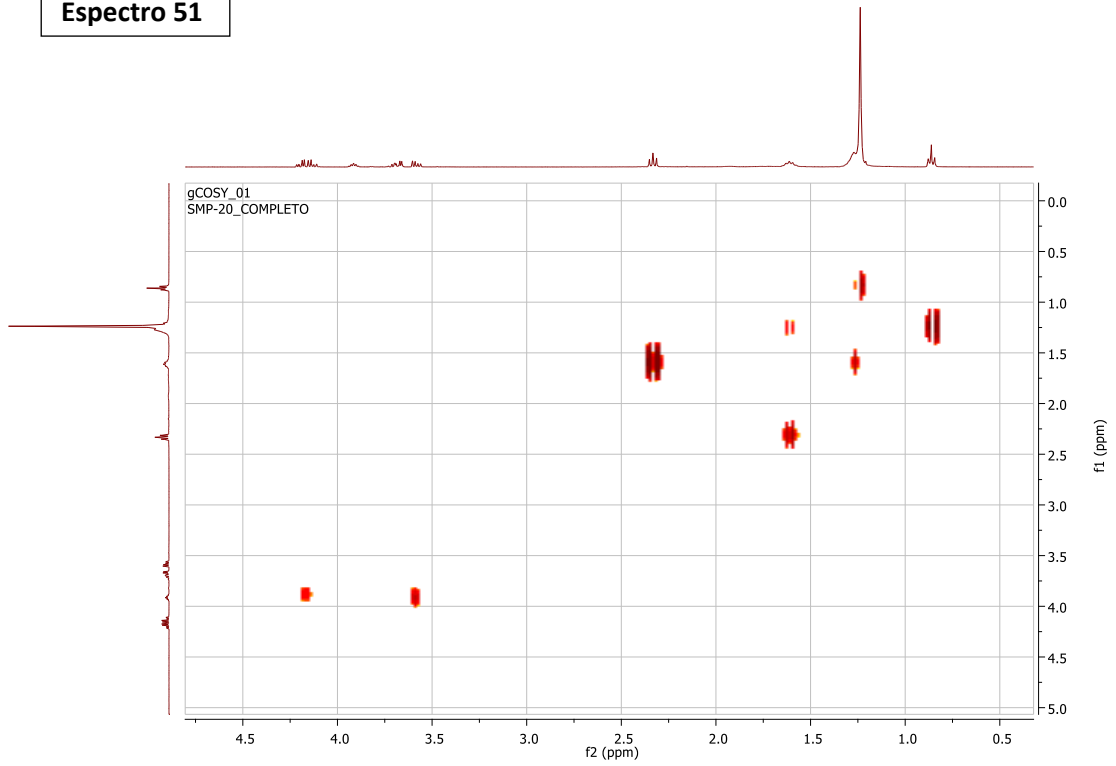
• **Compuesto 11:** Palmitato de 2,3-dihidroxiopropanoilo

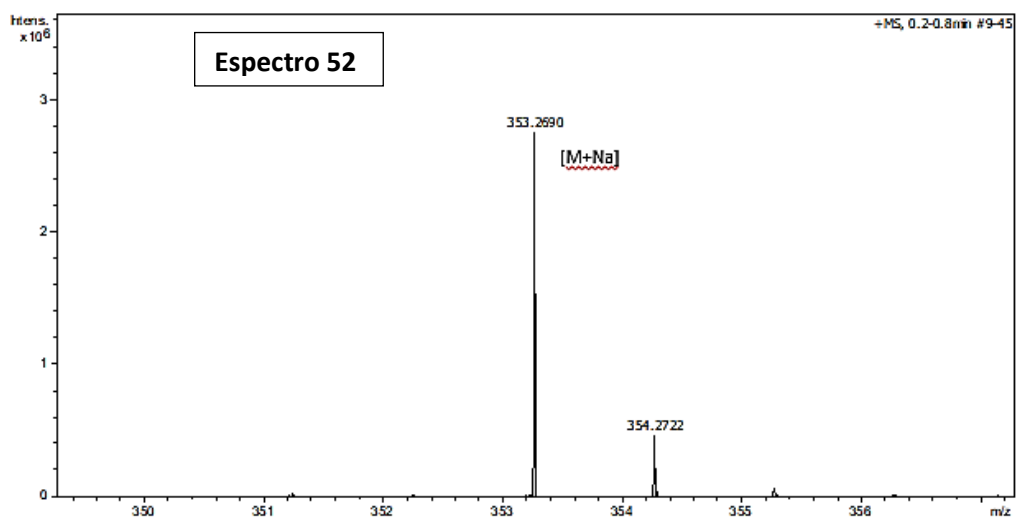


Espectro 50

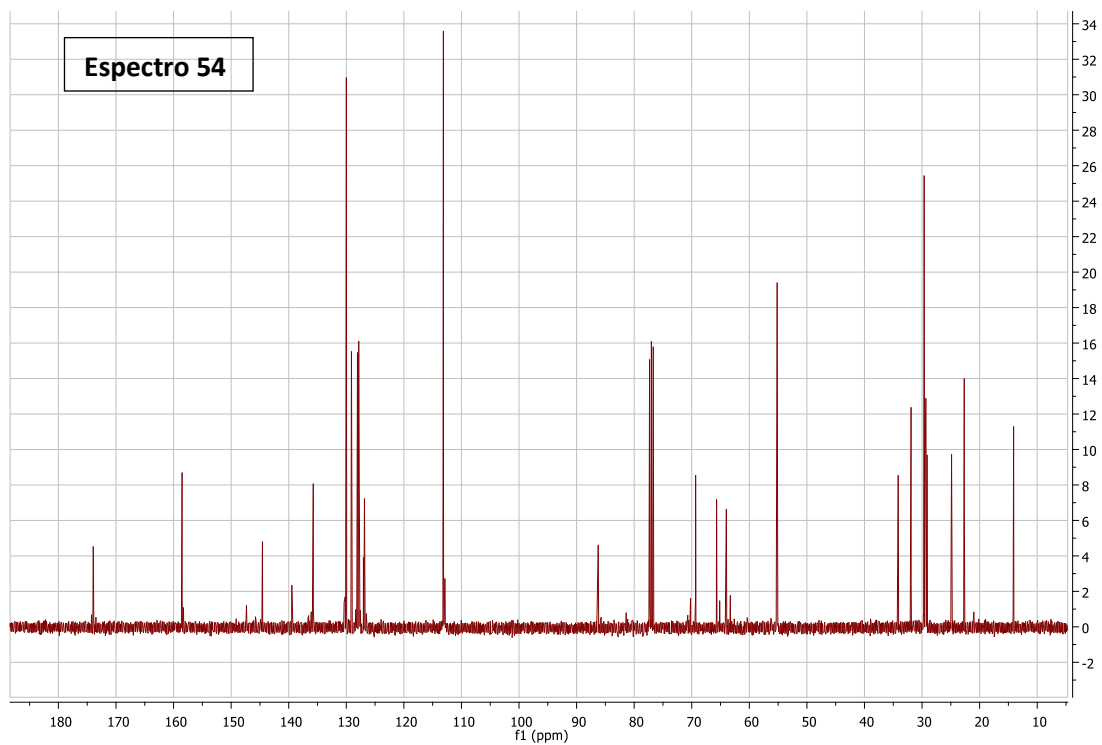
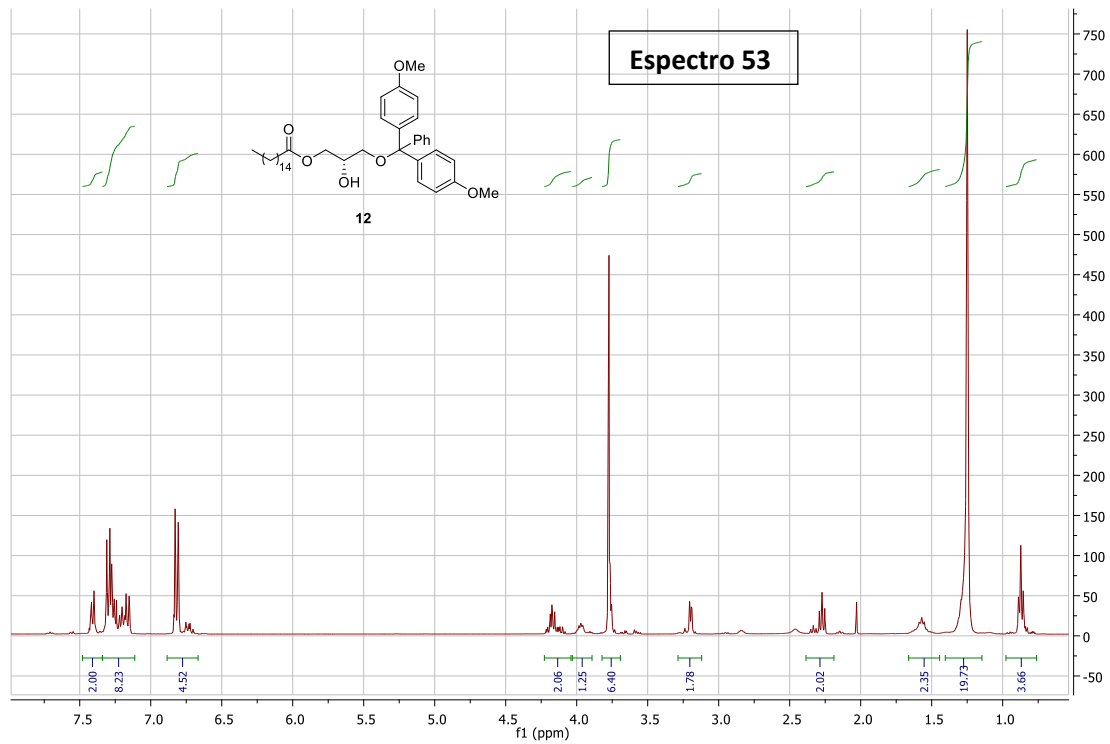


Espectro 51

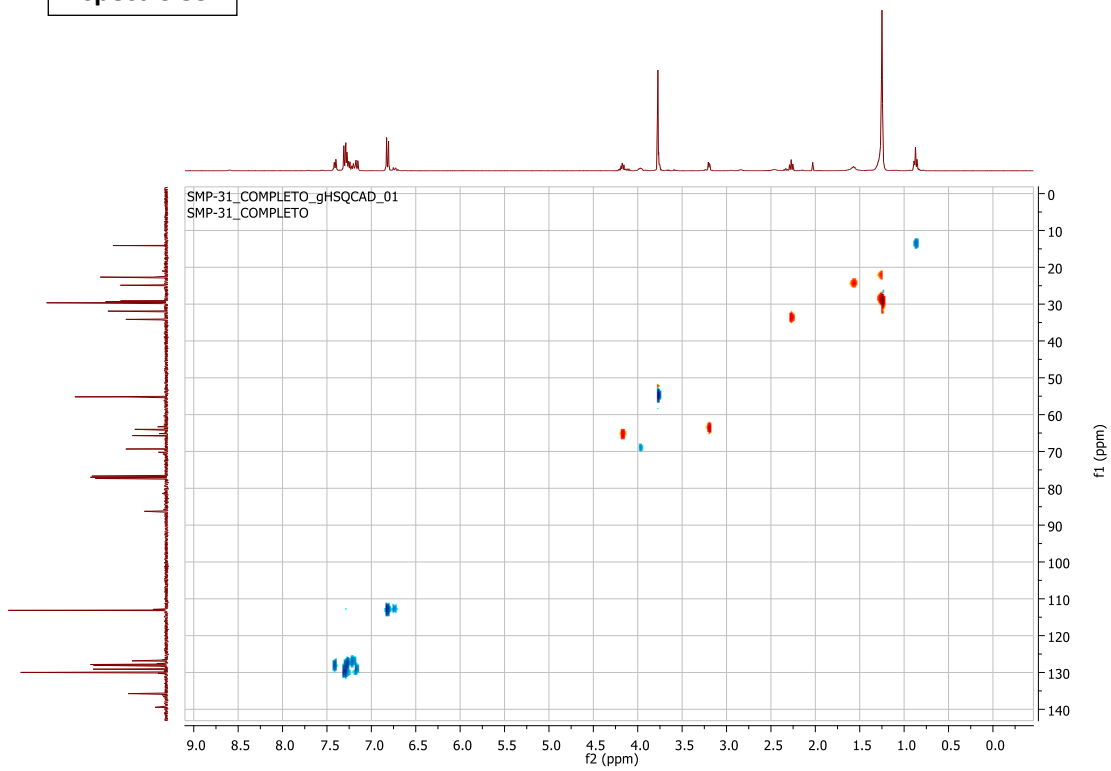




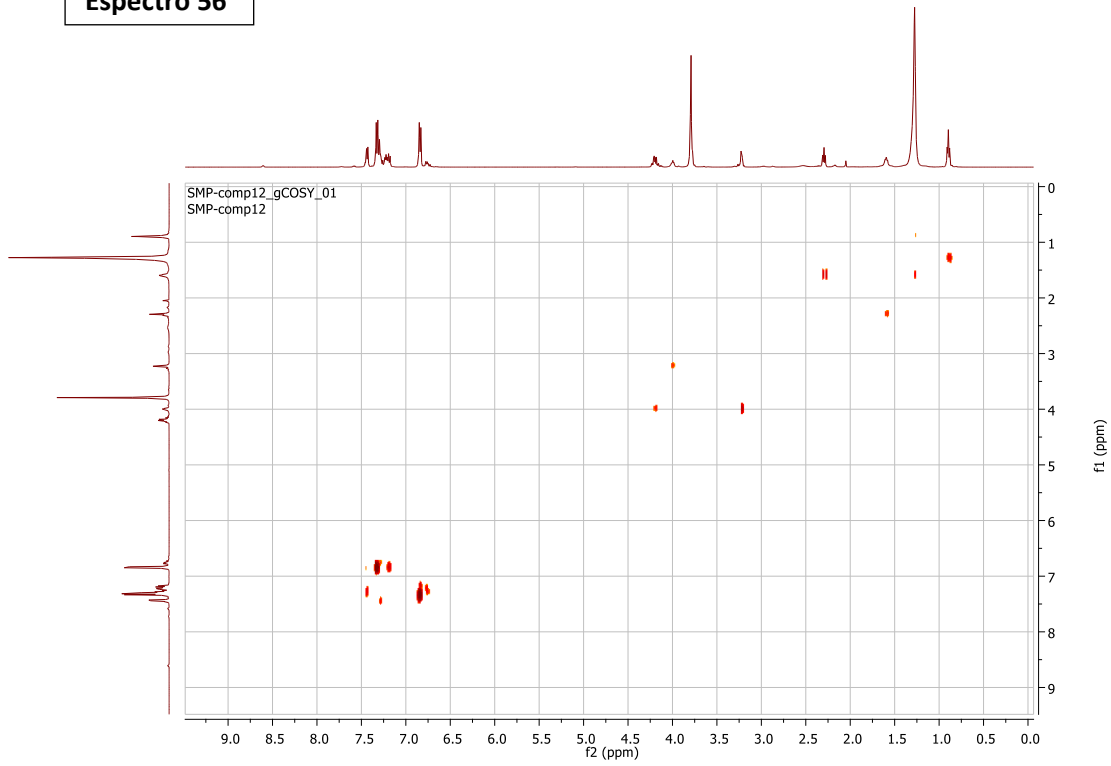
- **Compuesto 12:** Palmitato de 3-(4',4'-dimetoxitritil)-2-hidroxi-1-propanoilo

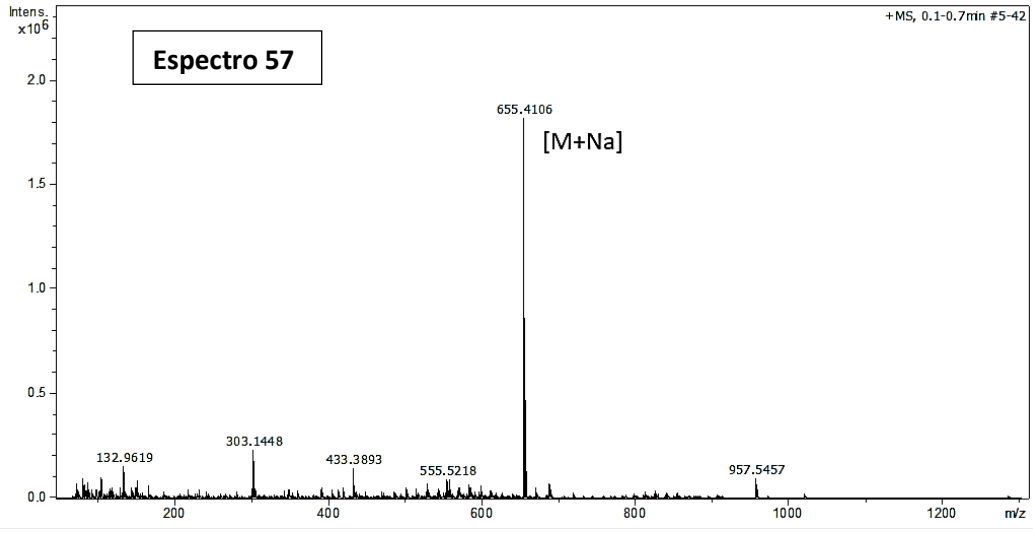


Espectro 55

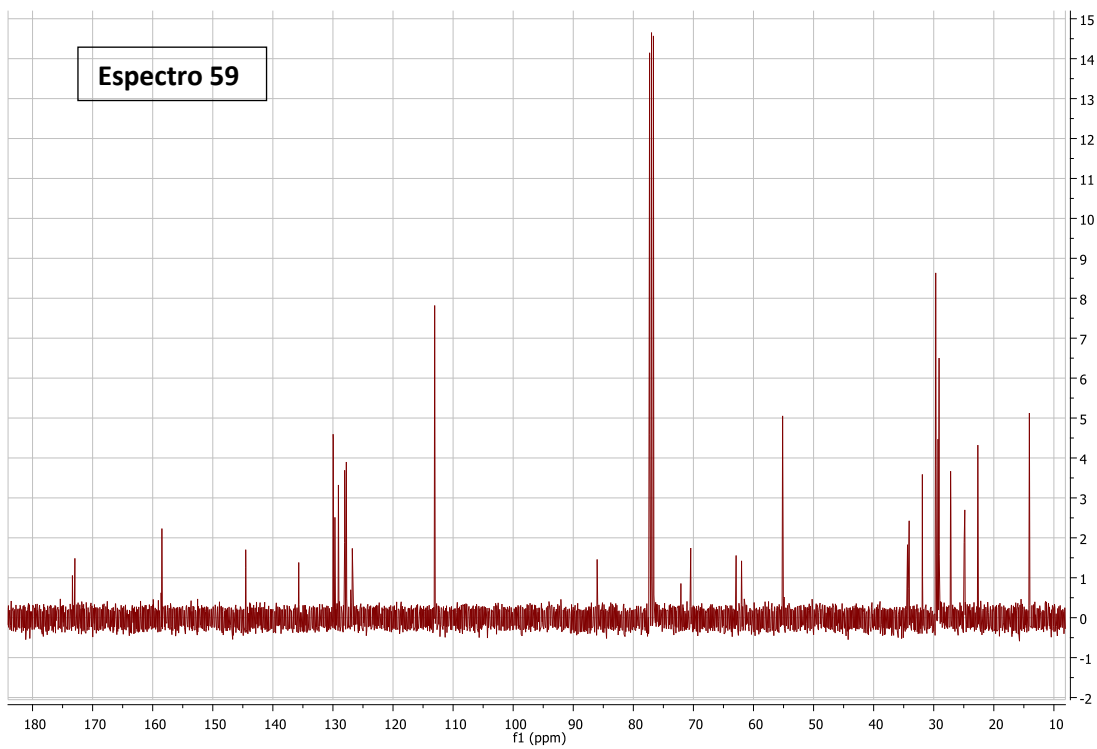
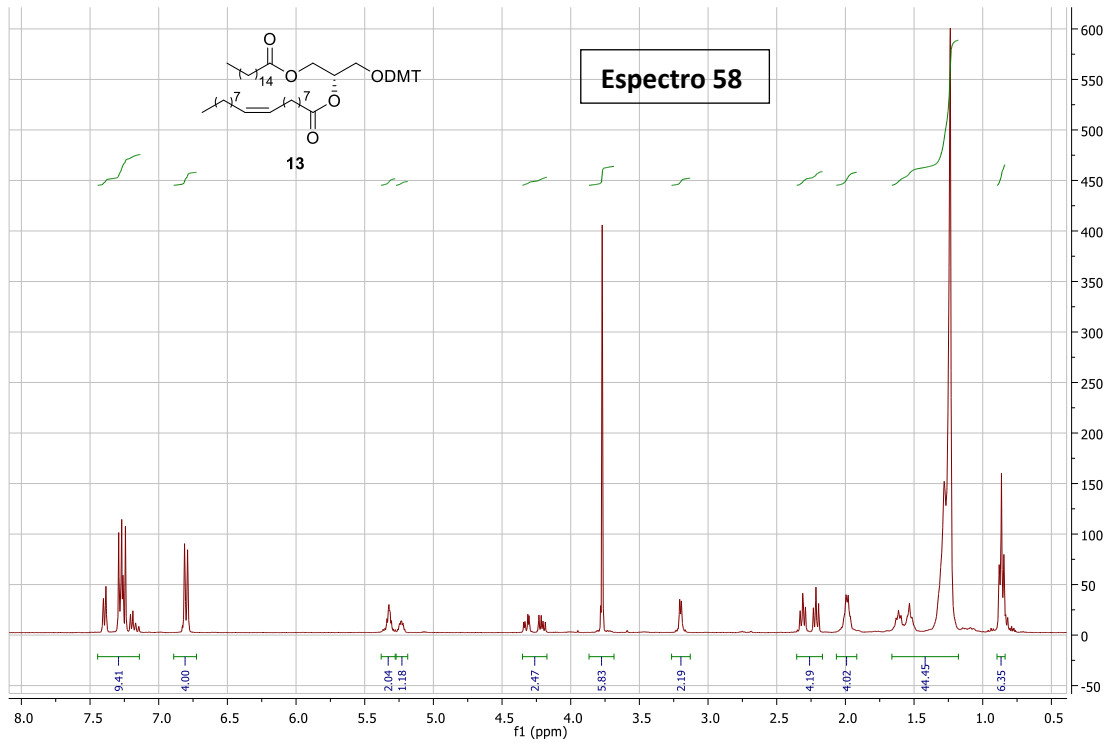


Espectro 56

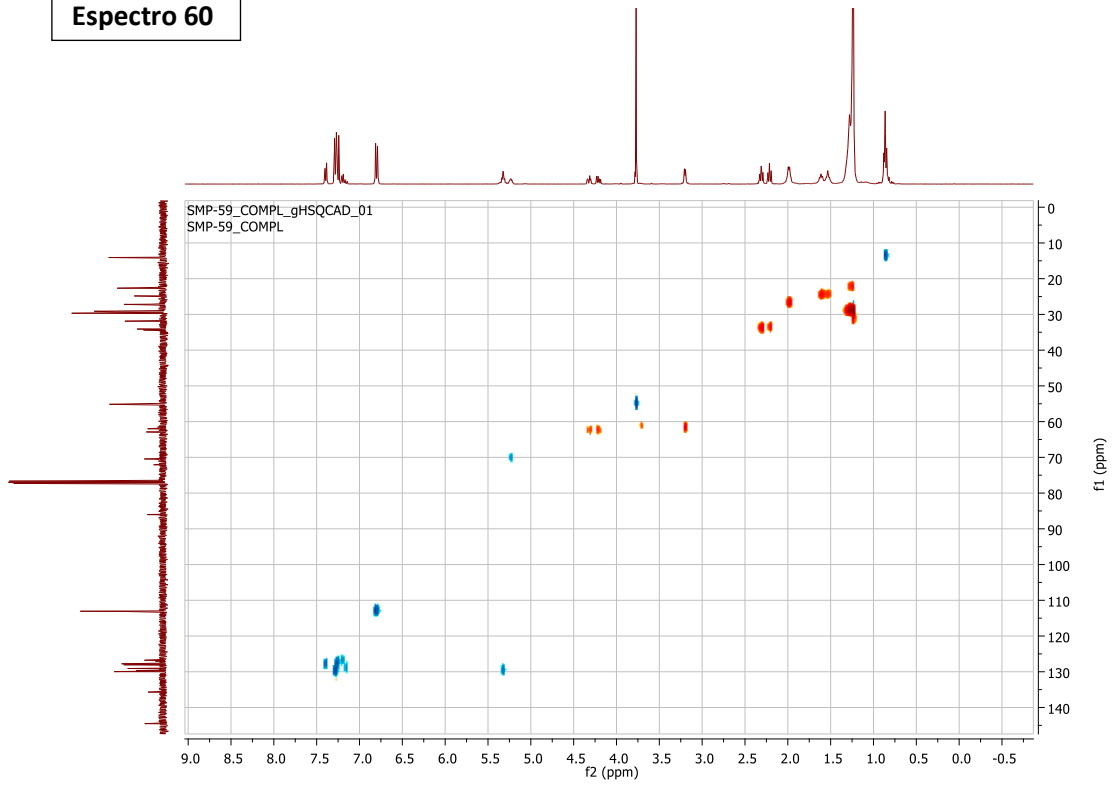




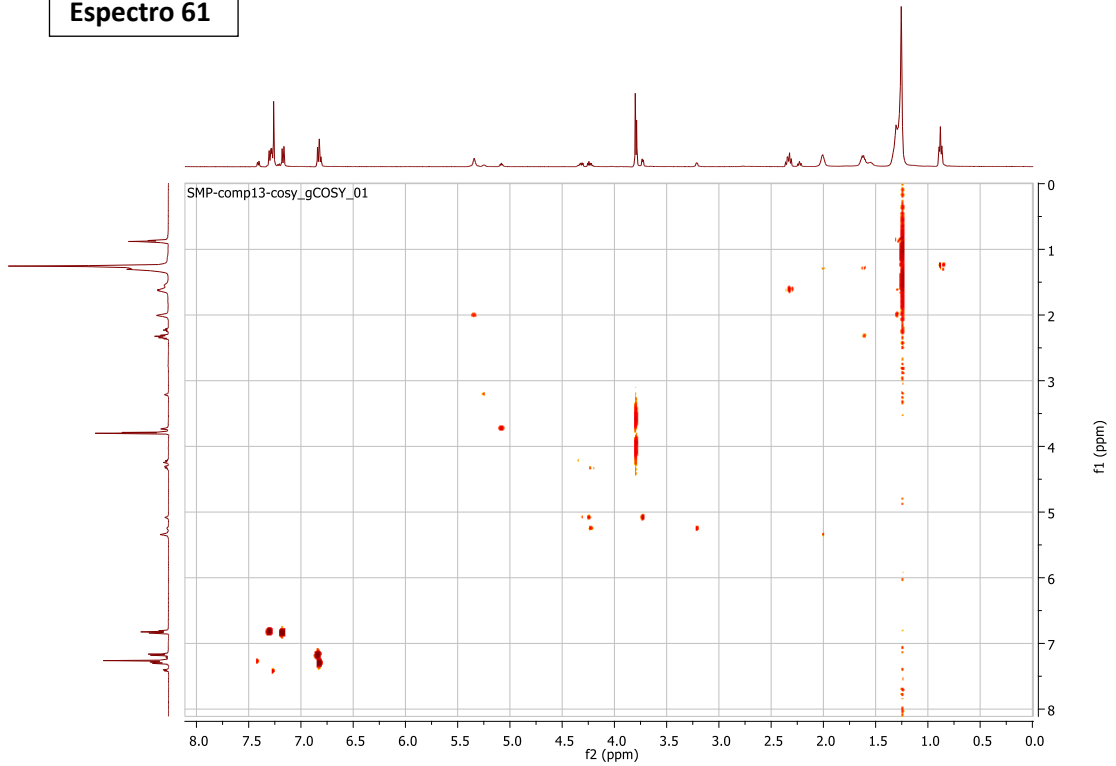
- **Compuesto 13:** oleato de 3-(4',4'-dimetoxitritilo)-1-palmitoiloxi-2-propanoilo

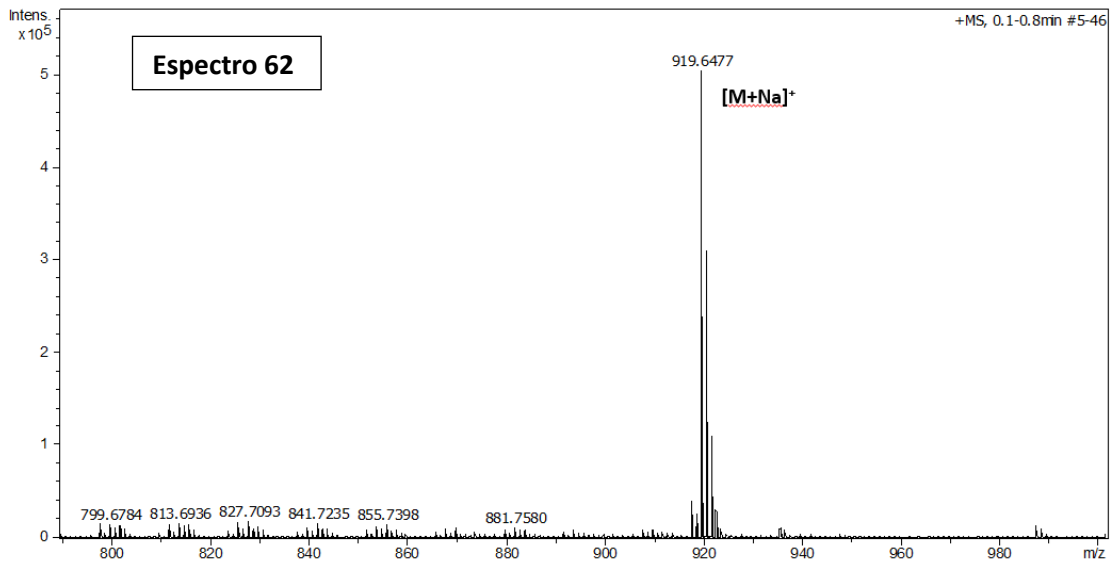


Espectro 60

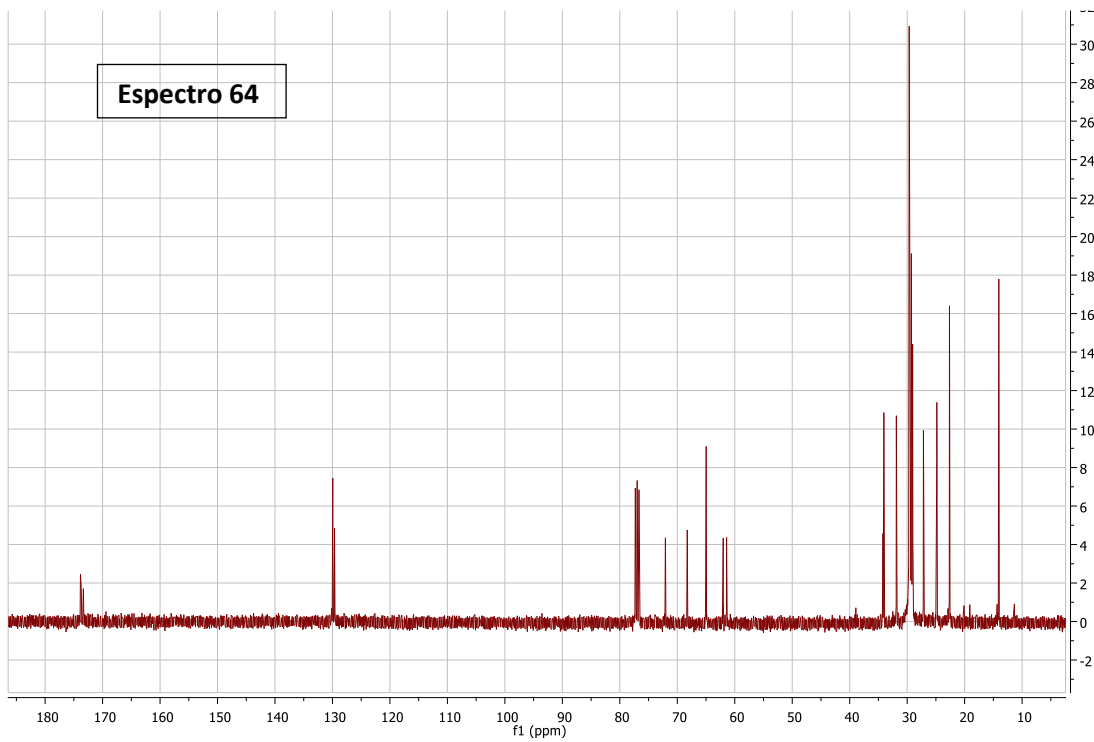
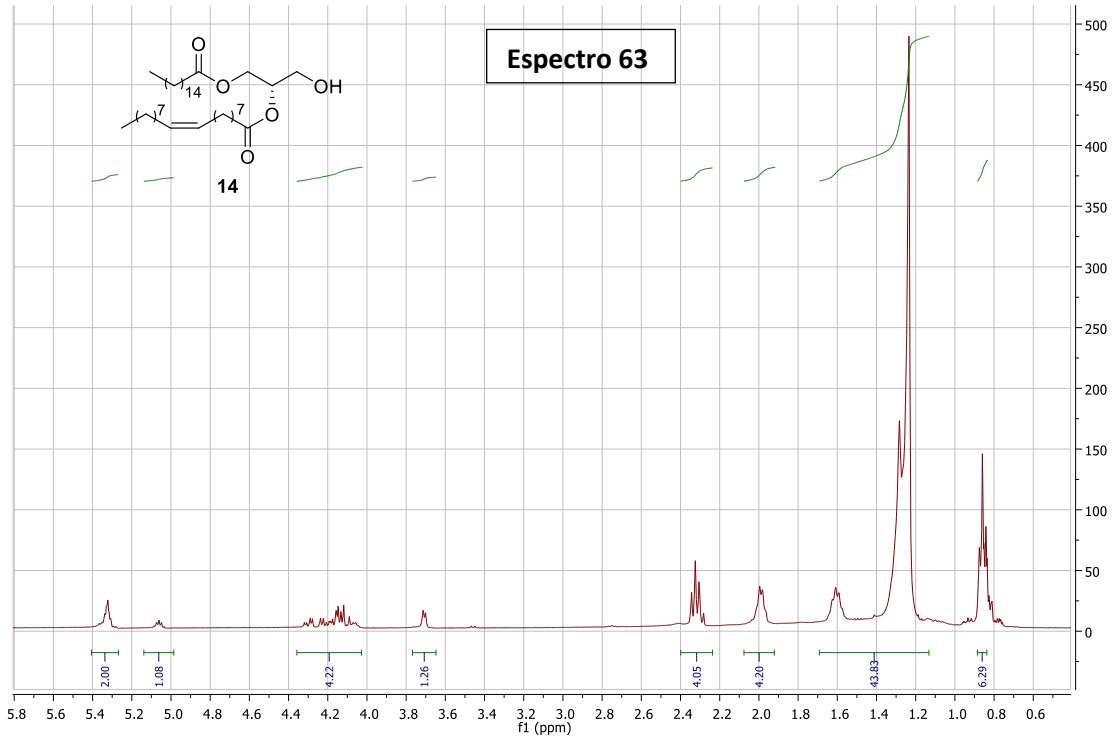


Espectro 61

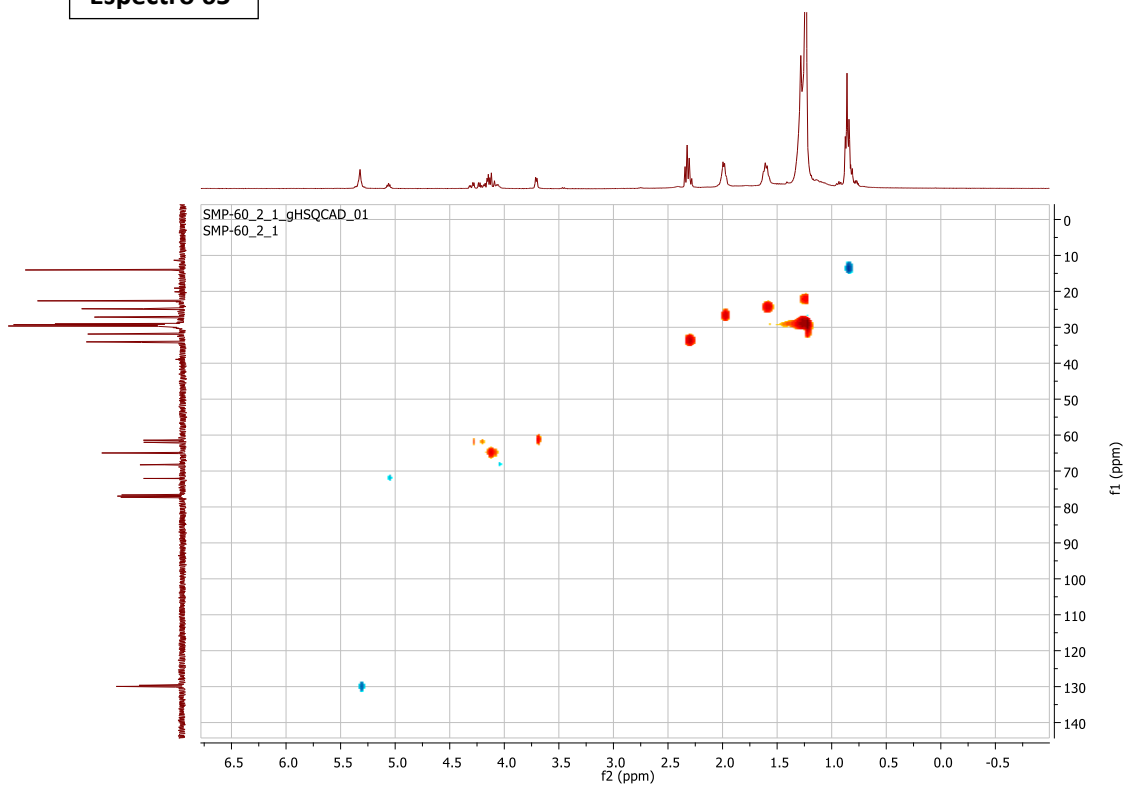




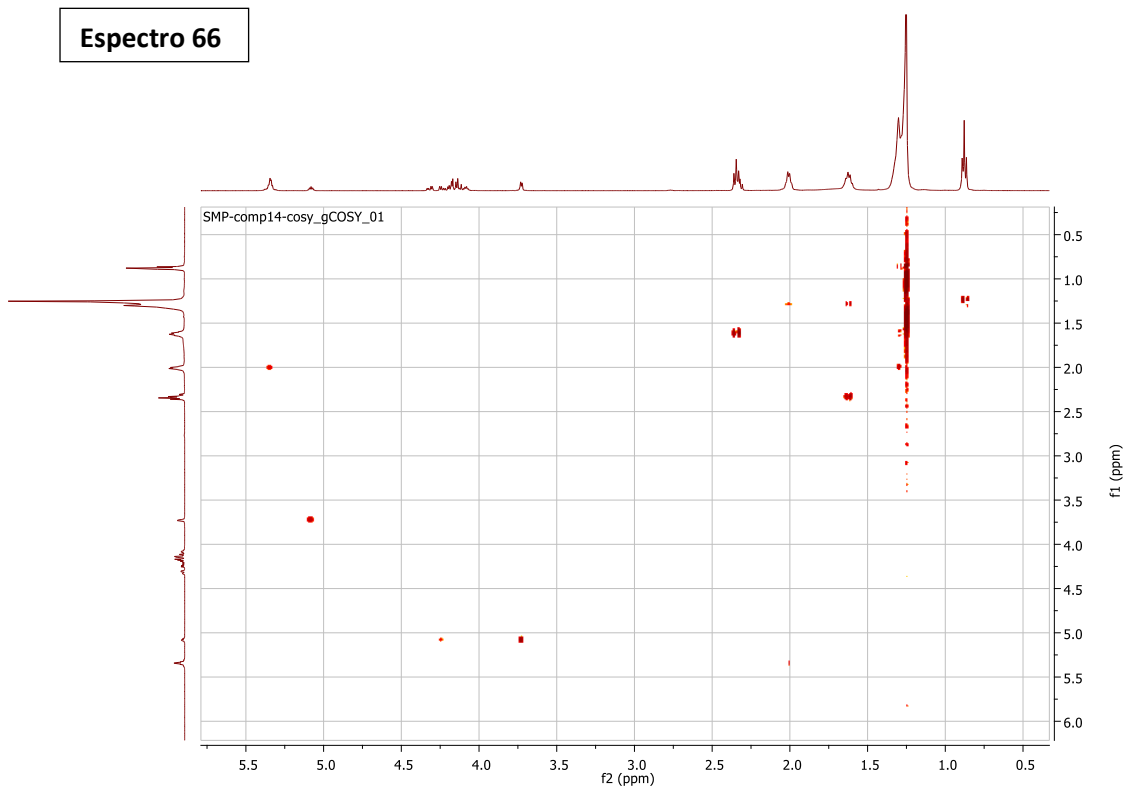
- **Compuesto 14:** oleato de 3-hidroxi-1-palmitoiloxi-2-propanoilo

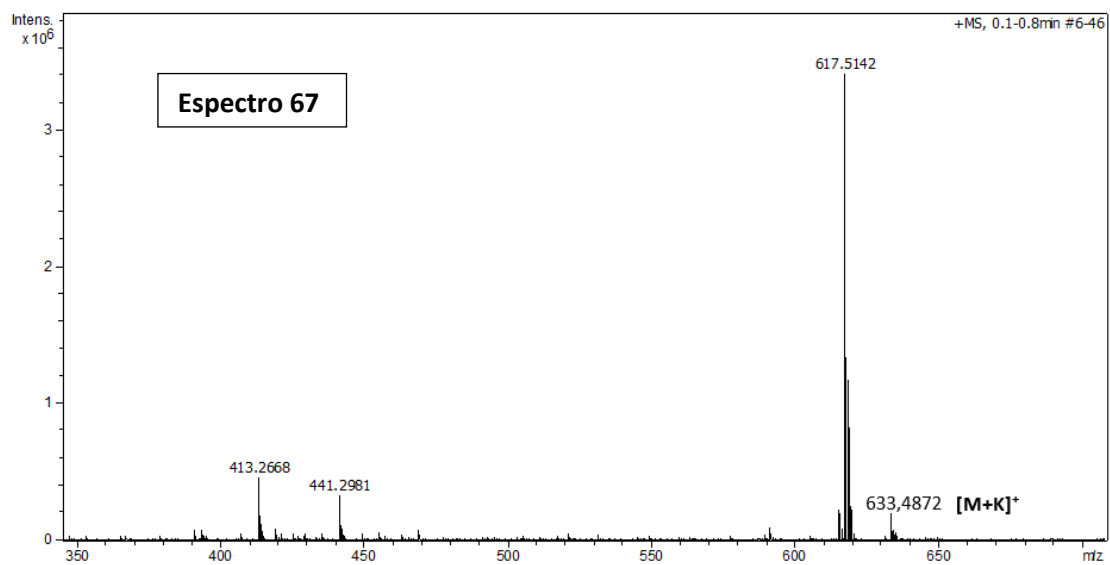


Espectro 65

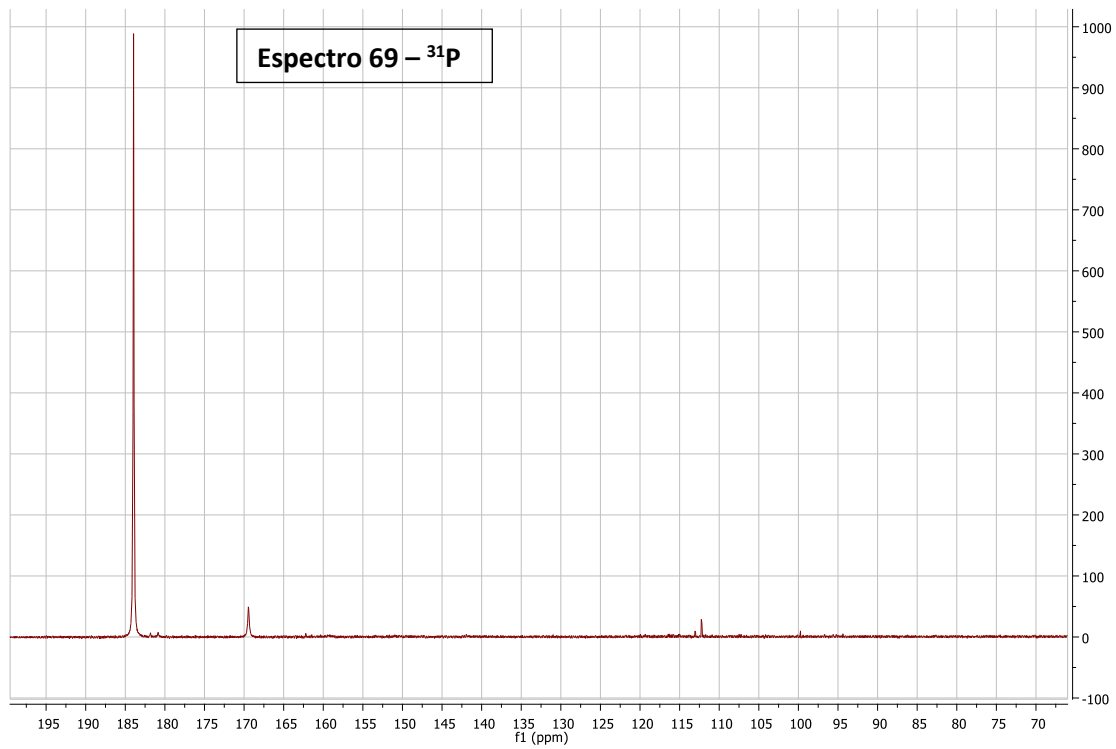
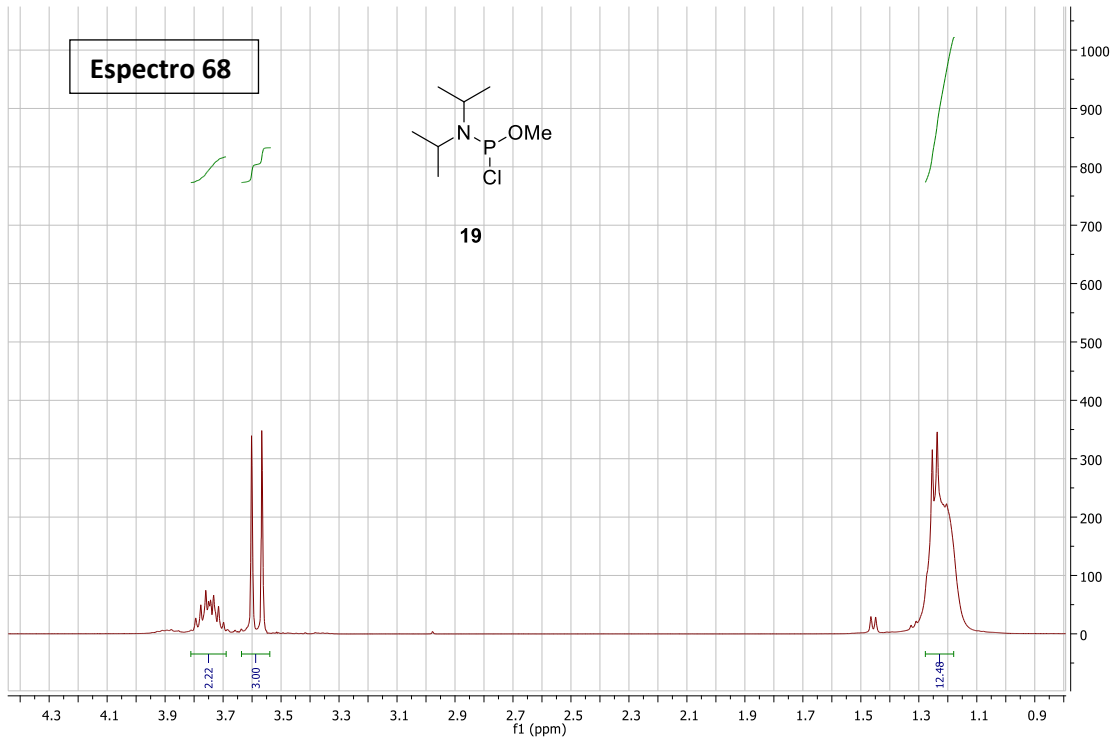


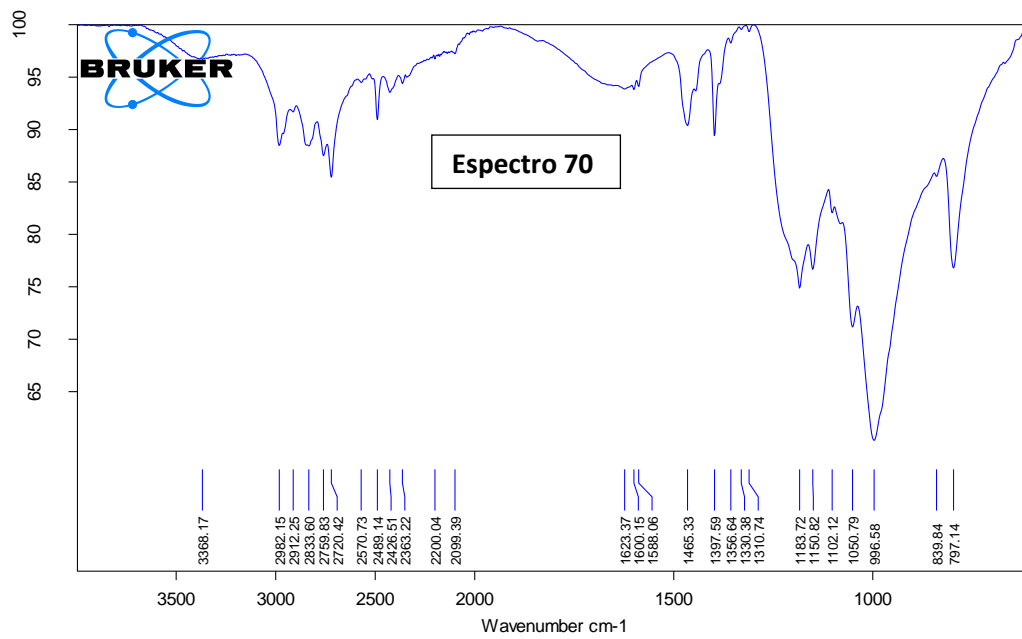
Espectro 66



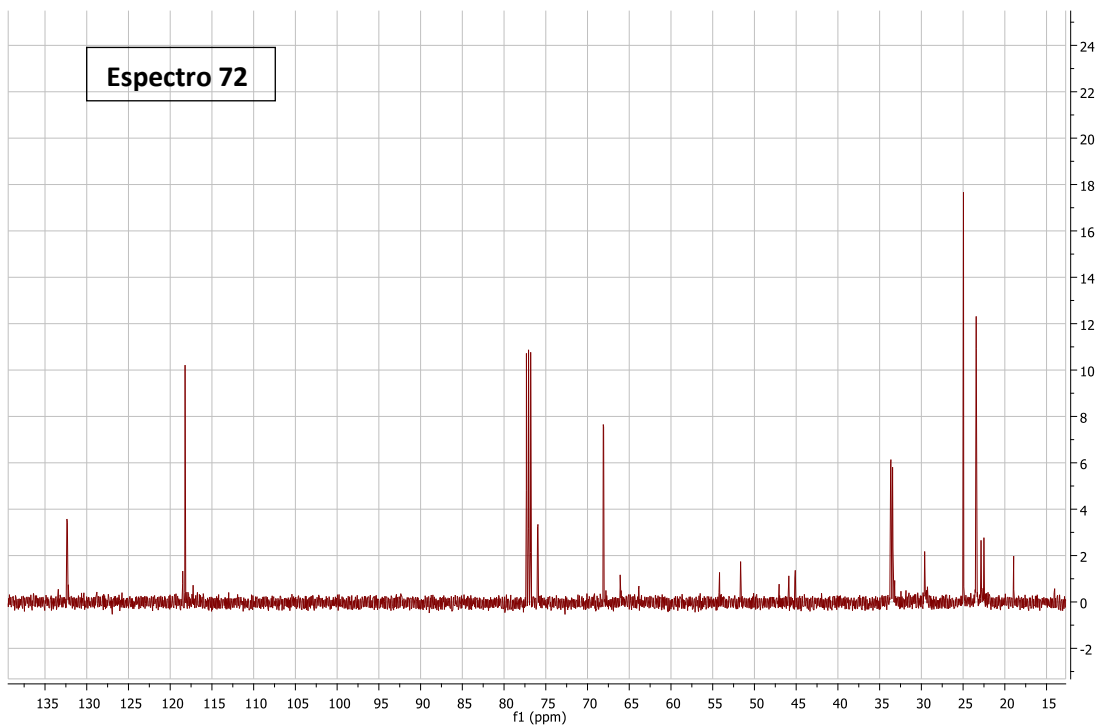
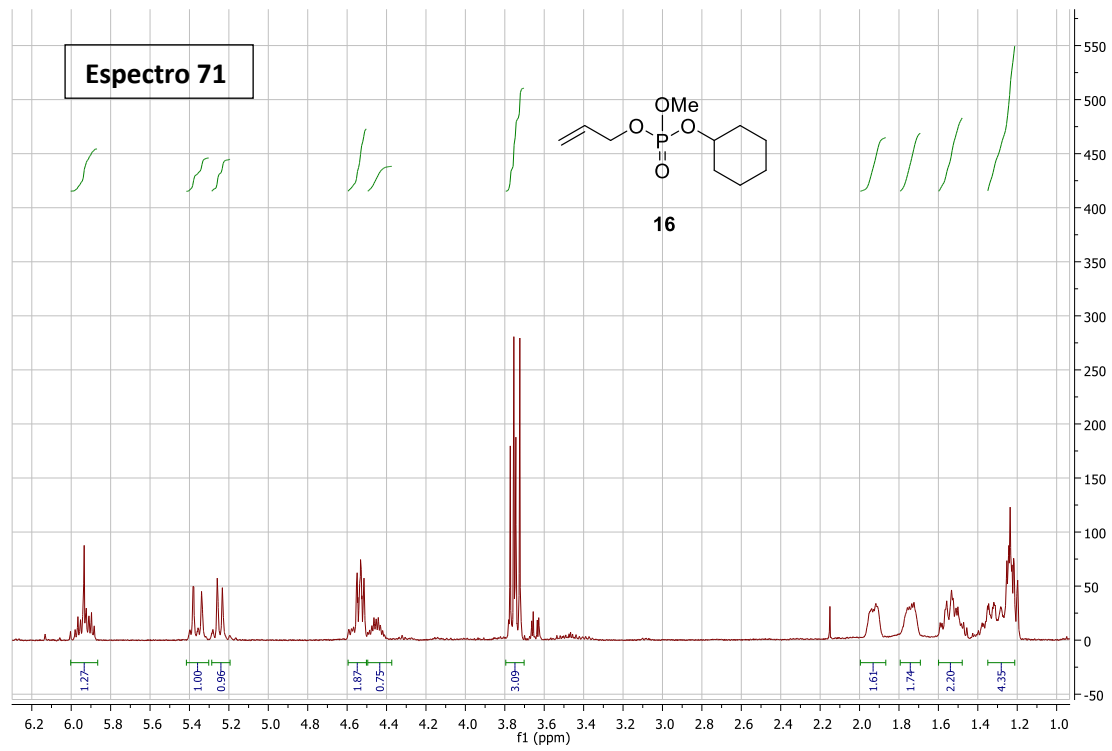


• **Compuesto 15:** N, N-diisopropilaminoclorofosfito

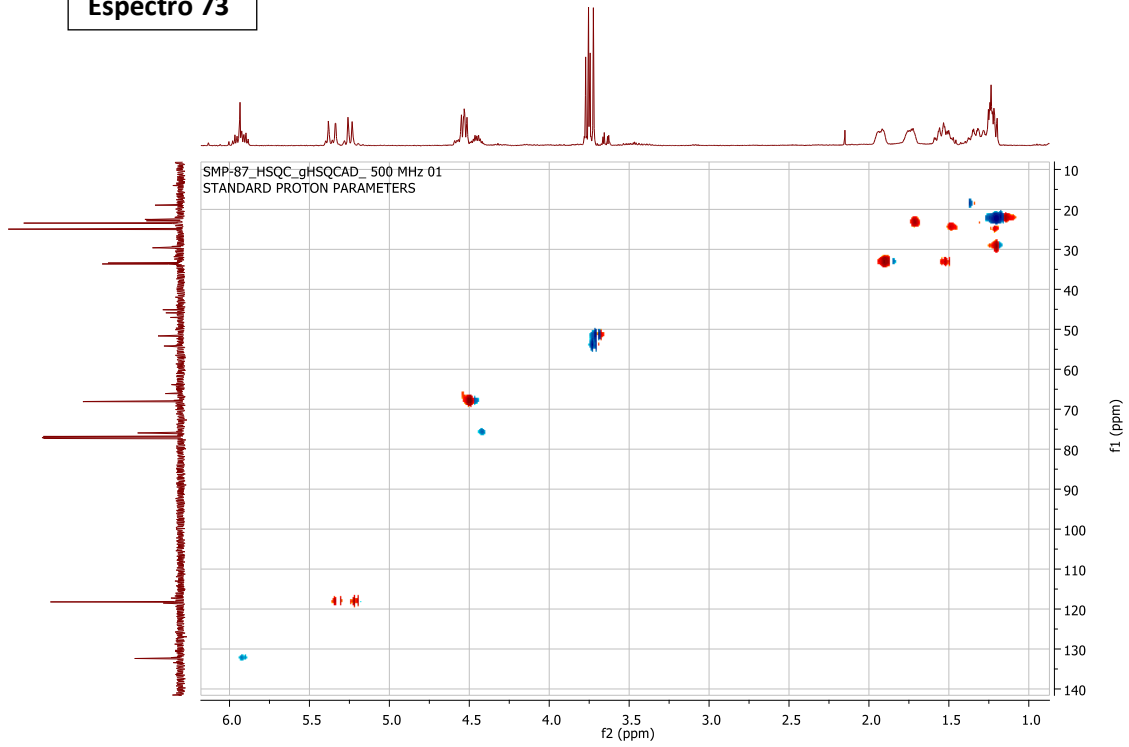




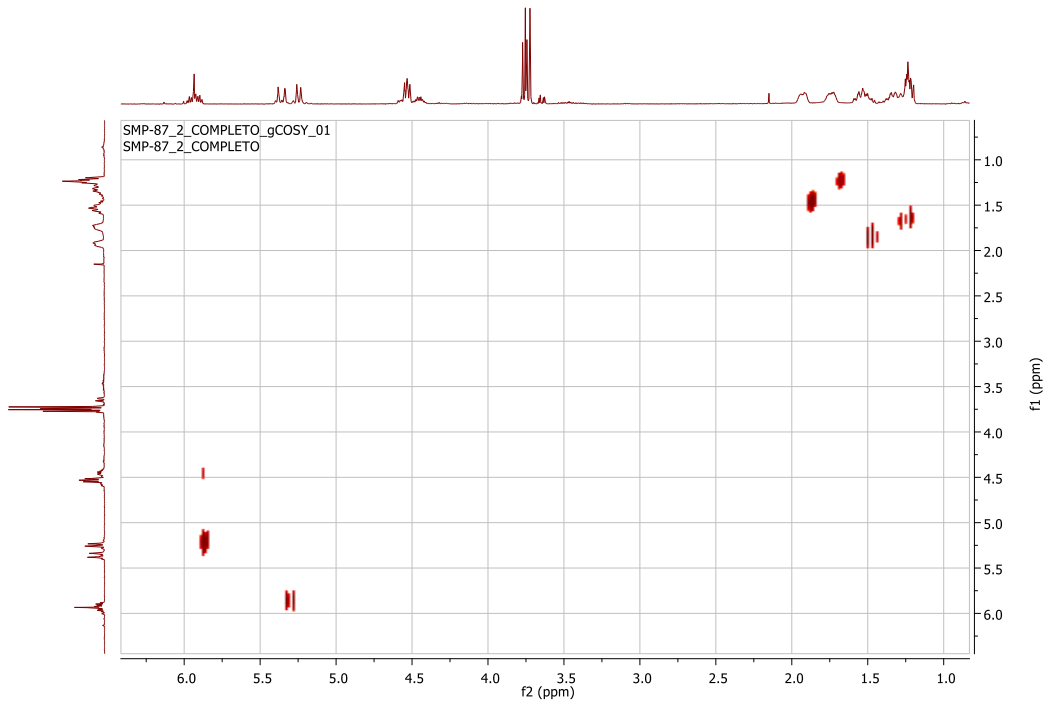
• **Compuesto 16:** alilciclohexilmetilfosfato

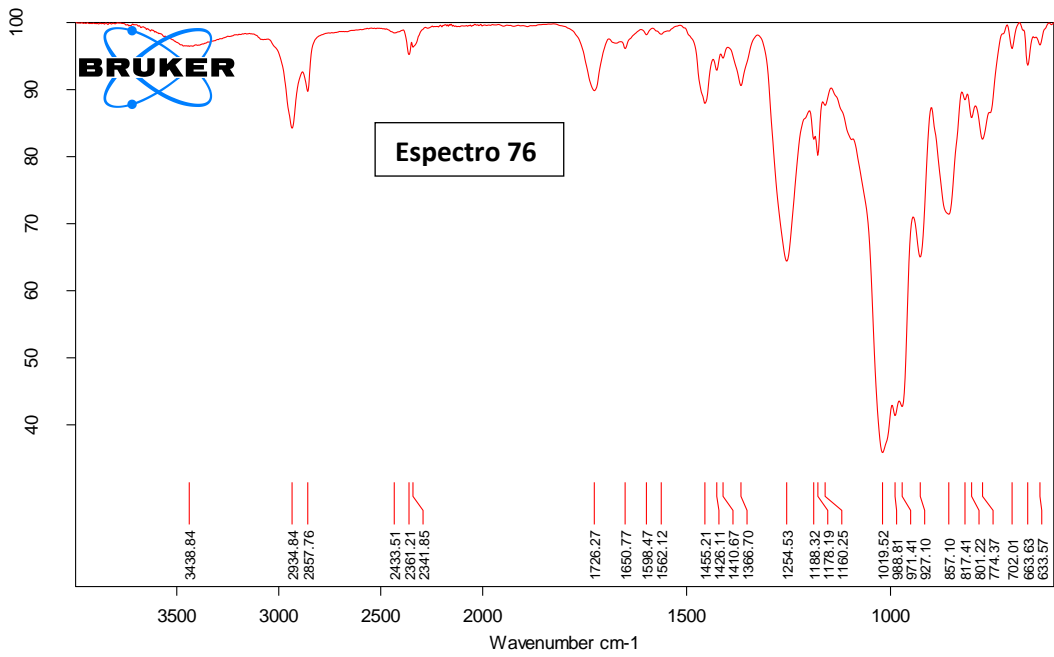
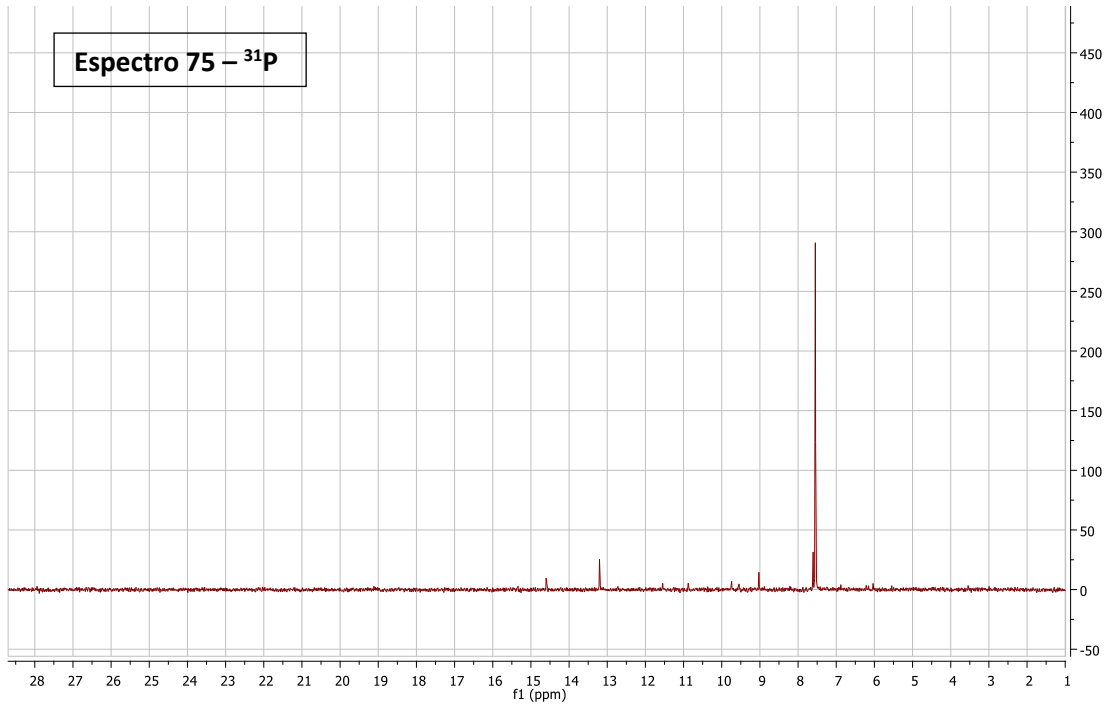


Espectro 73

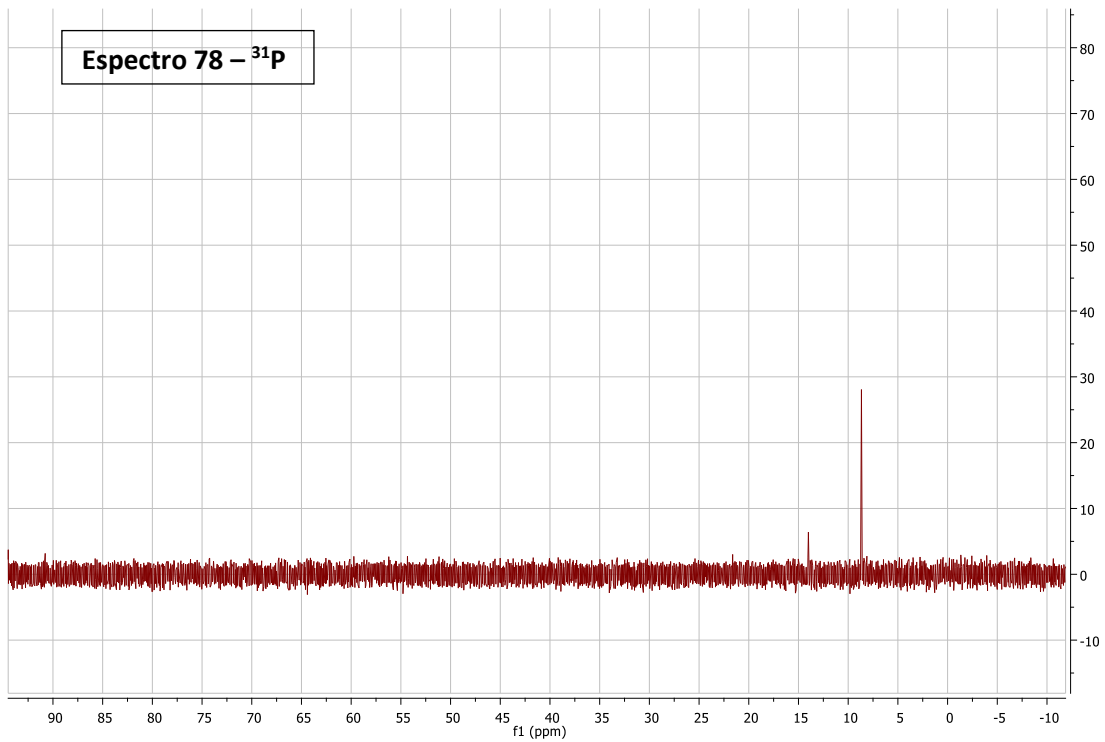
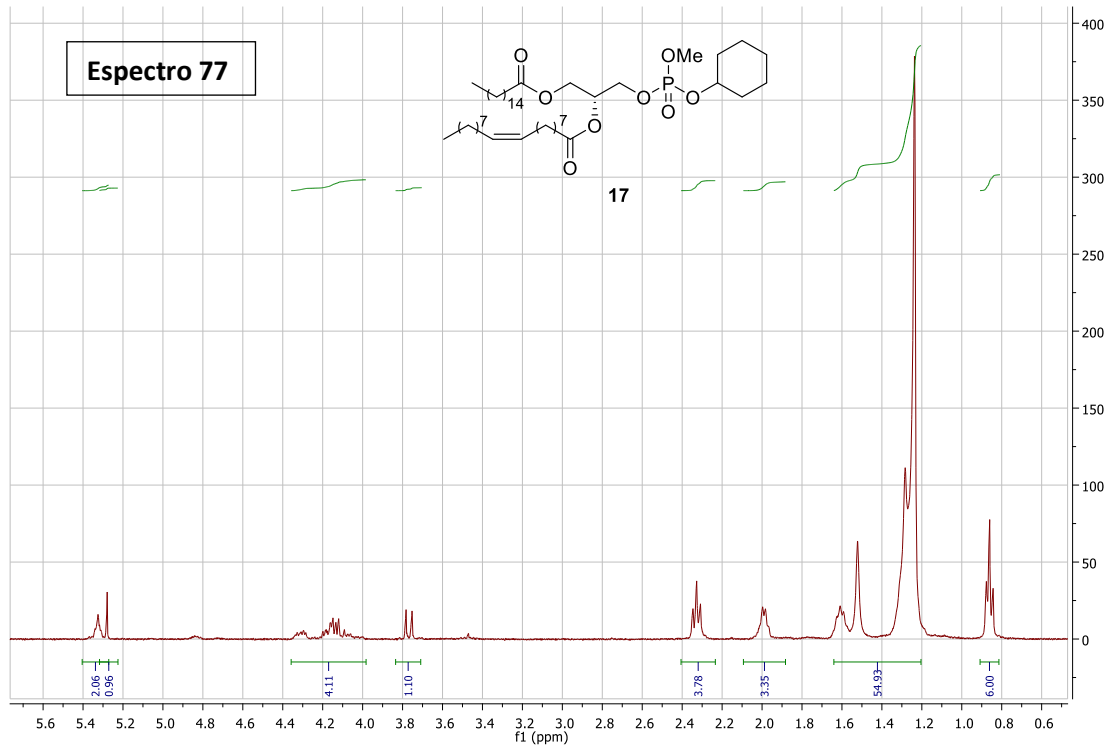


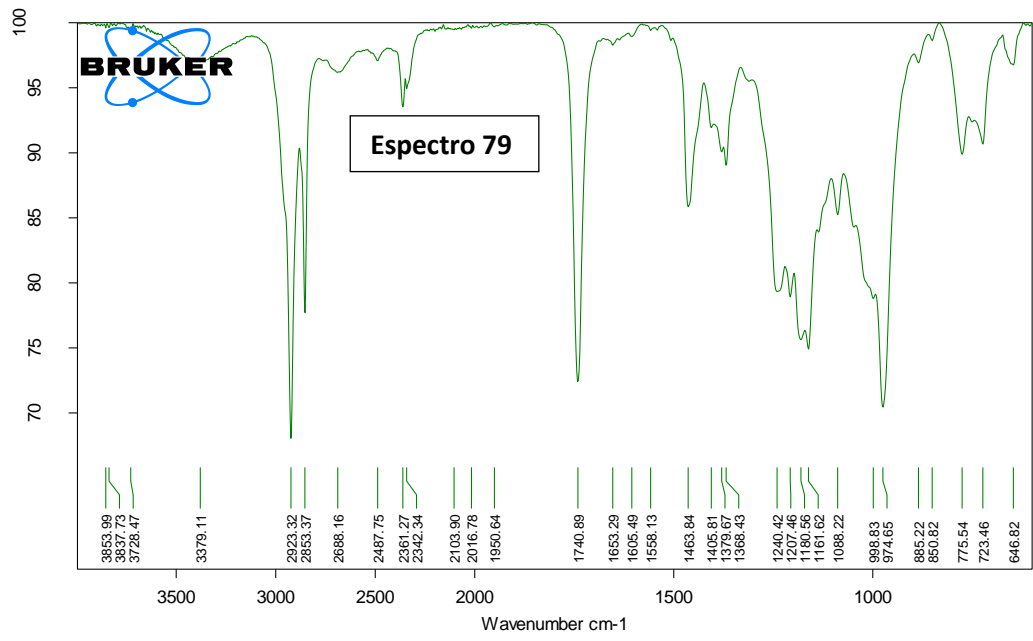
Espectro 74



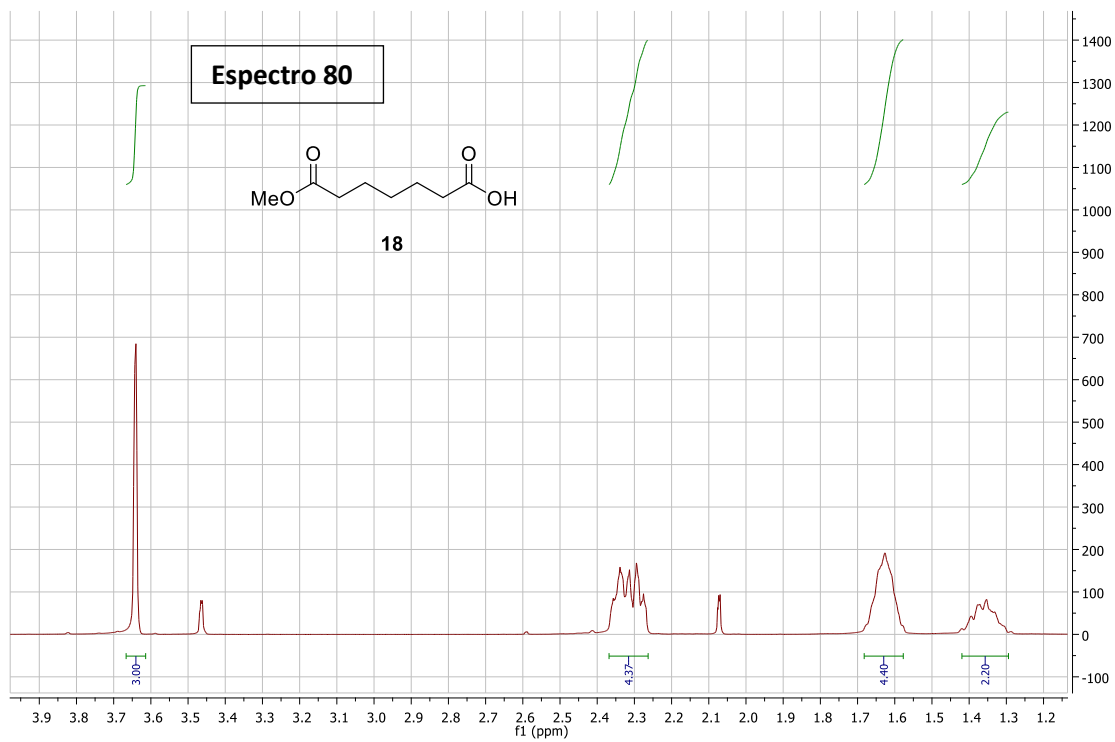


- **Compuesto 17:** oleato de (2R)-1-(ciclohexiloxi)(metoxi)fosforil)oxi)-3-(palmitiloxi)propan-2-ilo

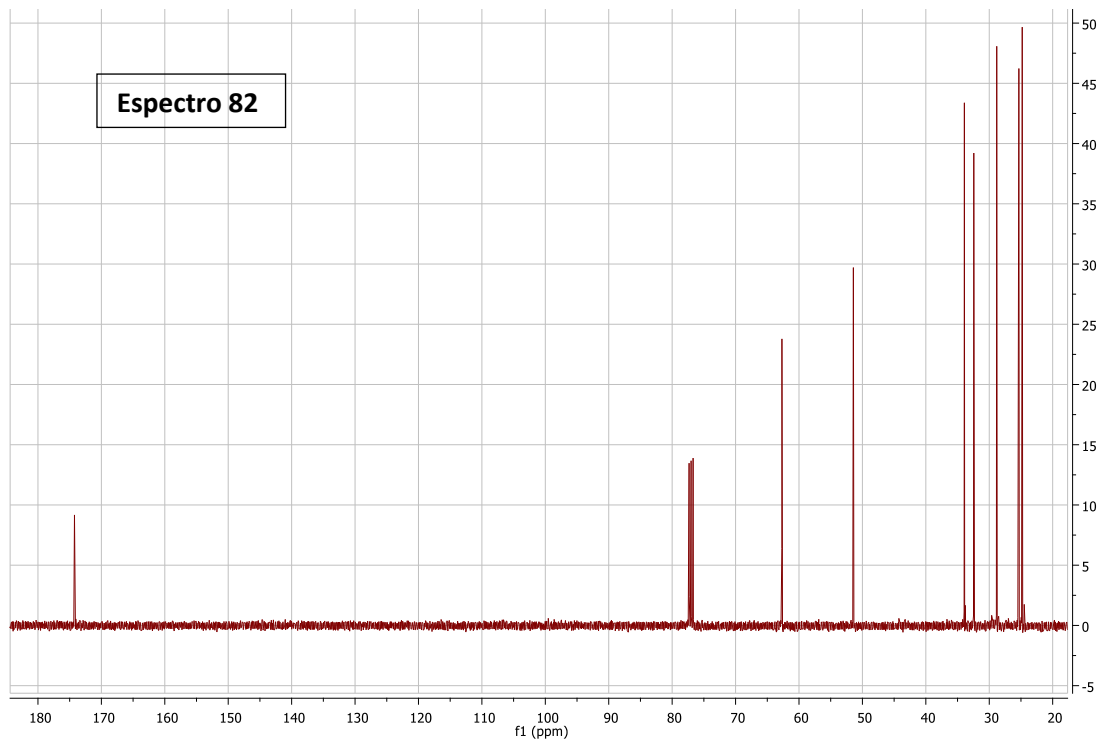
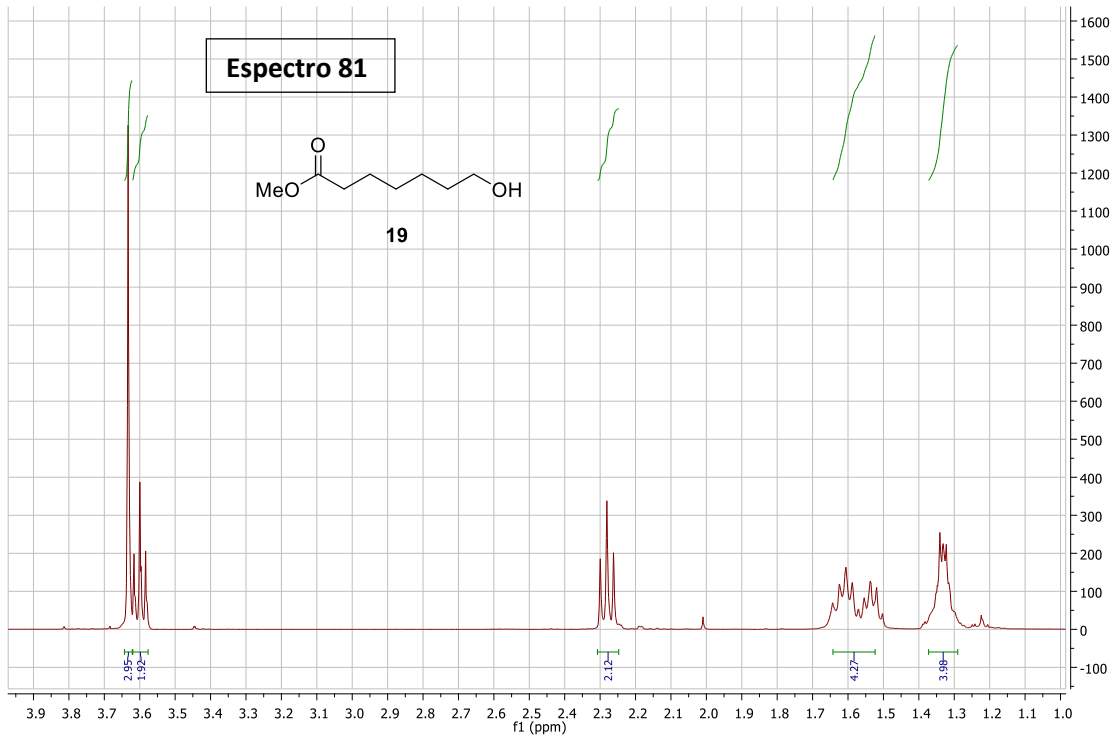




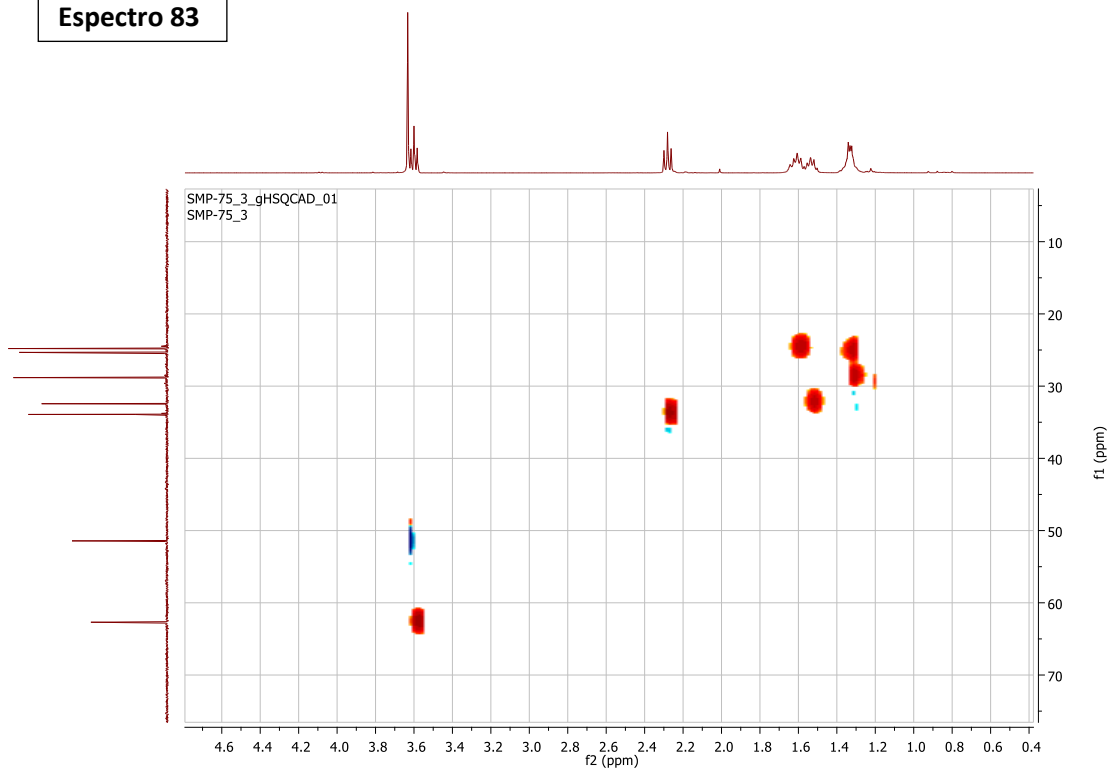
- **Compuesto 18:** ácido 7-metoxi-7-oxoheptanoico



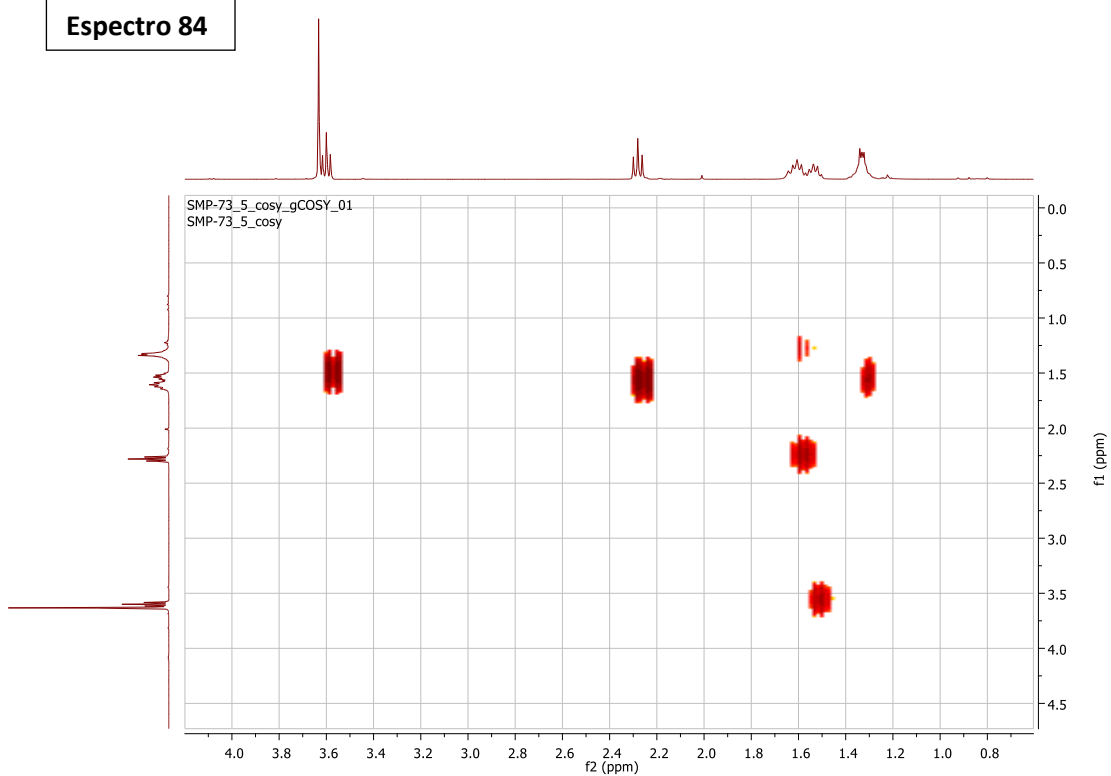
• **Compuesto 19: 7-hidroxihexanoato de metilo**



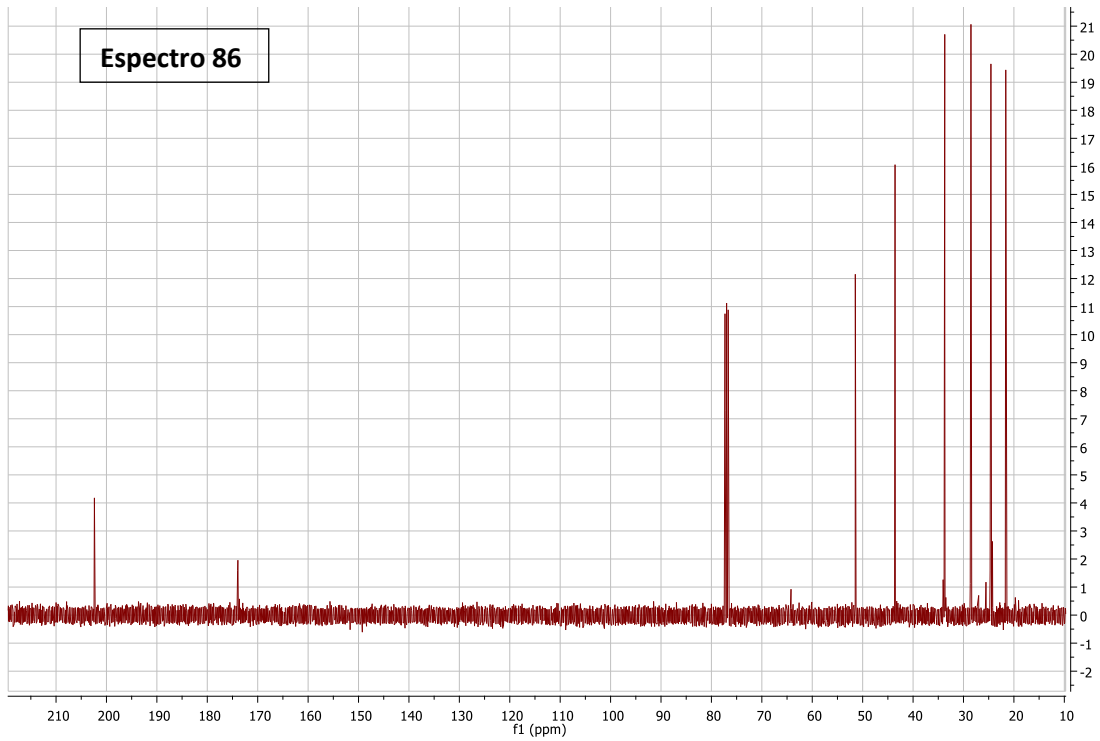
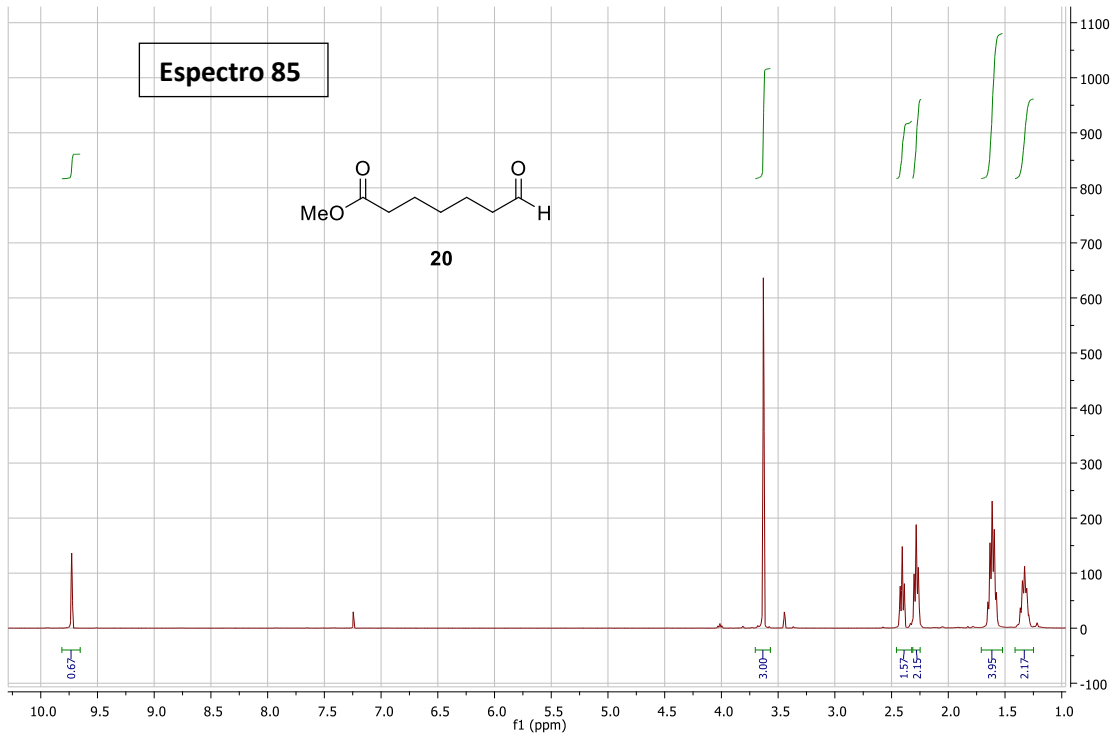
Espectro 83



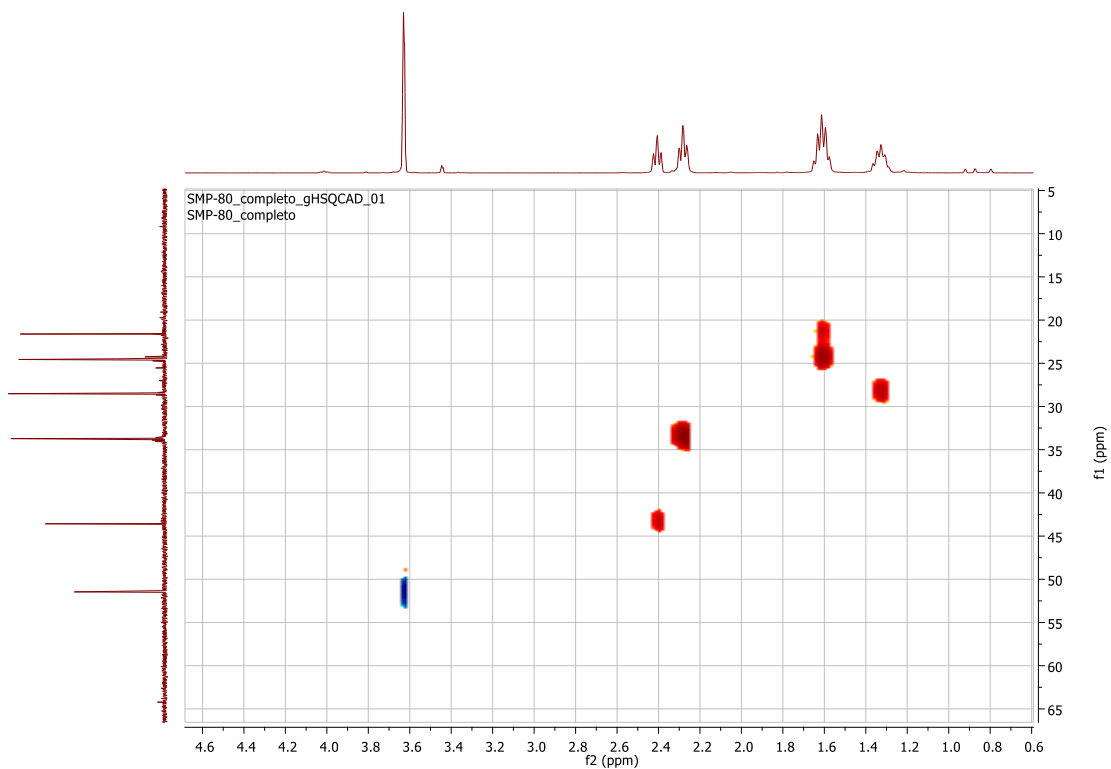
Espectro 84



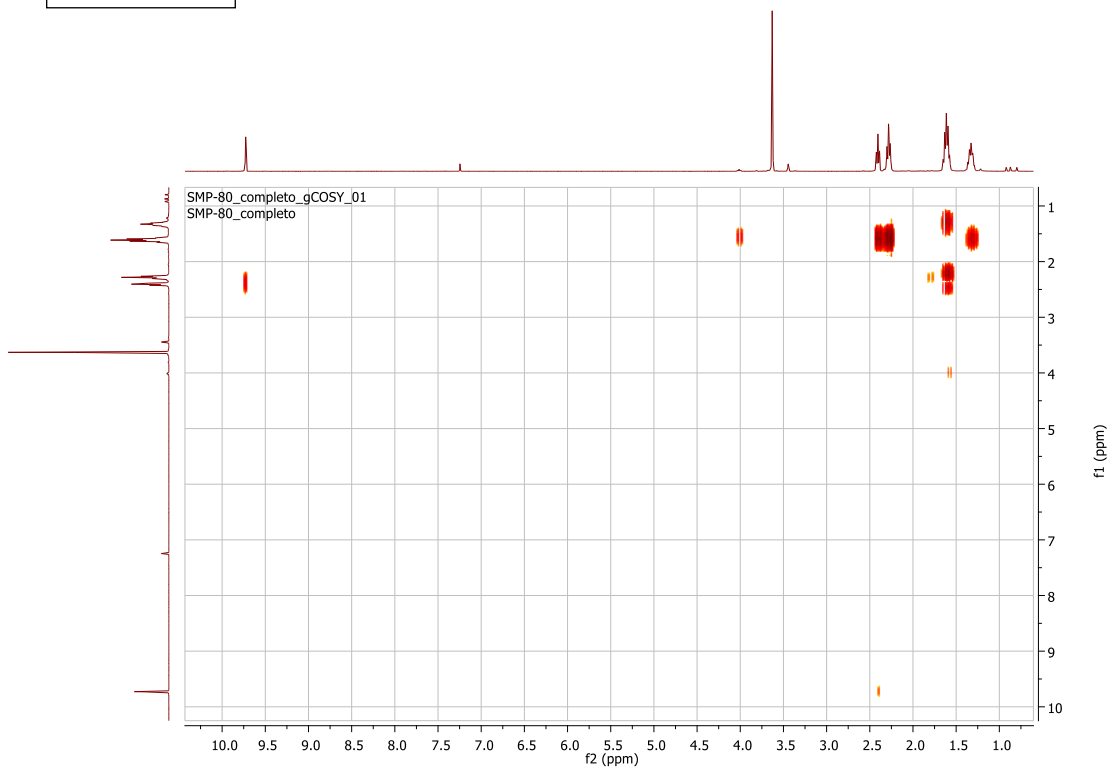
• **Compuesto 20: 7-oxoheptanoato de metilo**



Espectro 87



Espectro 88



10. Bibliografía

1. Astudillo, A. M. *et al.* Occurrence and Biological Activity of Palmitoleic Acid Isomers in Phagocytic Cells. *J. Lipid Res* **59**, 237–249 (2017).
2. Guijas, C., Meana, C. & Astudillo, A. M. Foamy Monocytes Are Enriched in cis -7-Hexadecenoic Fatty Acid (16: 1n-9), a Possible Biomarker for Early Detection of Cardiovascular Article Foamy Monocytes Are Enriched in cis -7-Hexadecenoic Fatty Acid (16:1 n-9), a Possible Biomarker for Early. *Cell Chem. Biol* **23**, 689–699 (2016).
3. Morin-rivron, D., Simons, K., Masoodi, M. & Sampaio, J. L. An automated shotgun lipidomics platform for high throughput, comprehensive, and quantitative analysis of blood plasma intact lipids. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **117**, 1540–1549 (2015).
4. Jung, H. R. *et al.* High throughput quantitative molecular lipidomics. *Biochim. Biophys. Acta* **11**, 925–934 (2011).
5. Ferguson, M. A. J. & Williams, A. F. Cell-Surface Anchoring of Proteins via Glycosyl-Phosphatidylinositol Structures. *Annu. Rev. Biochem.* **57**, 285–320 (1988).
6. Mathews, C. K., Van Holde, K. E., Ahern, K. G. *Bioquímica*. (Addison Wesley, 2002).
7. Majerus, P., Connolly, T. & Bansal, V. Inositol phosphates: synthesis and degradation. *J. Biol. Chem.* **263**, 3051–3054 (1988).
8. Bruzik, K. S. & Tsai, M. D. Efficient and systematic syntheses of enantiomerically pure and regioselectively protected myo-inositols. *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 6361–6374 (1992).
9. Lindberg, J., Öhberg, L., Garegg, P. J. & Konradsson, P. Efficient routes to glucosamine-myo-inositol derivatives, key building blocks in the synthesis of glycosylphosphatidylinositol anchor substances. *Tetrahedron* **58**, 1387–1398 (2002).
10. Maryanoff, B. E. & Reitz, A. B. The Wittig olefination reaction and modifications involving phosphoryl-stabilized carbanions. Stereochemistry, mechanism, and selected synthetic aspects. *Chem. Rev.* **89**, 863–927 (1989).
11. Kaltia, J., Matikainen, J., Ala-Peijari, M., Hase, T., Kaltia, S. Synthesis of ethyl 5Z, 9Z,12Z-octadecatrienoate (ethyl pinolenate) and methyl 12Z,15Z-octadecadienoate. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **85**, 561–565 (2008).
12. Thurnhofer, S. & Vetter, W. Synthesis of (S)-(+)-enantiomers of food-relevant (n-5)-monoenoic and saturated anteiso-fatty acids by a Wittig reaction. *Tetrahedron* **63**, 1140–1145 (2007).
13. Mostyn, S. N. *et al.* Synthesis and Characterization of Novel Acyl-Glycine Inhibitors of GlyT2. *ACS Chem. Neurosci.* **8**, 1949–1959 (2017).
14. Kai, K., Kasamatsu, K. & Hayashi, H. (Z)-N-(4-Decenoyl)homoserine lactone, a new quorum-sensing molecule, produced by endobacteria associated with *Mortierella alpina* A-178. *Tetrahedron Lett.* **53**, 5441–5444 (2012).
15. Xu, Y., Tanaka, M., Arai, H., Aoki, J. & Prestwich, G. D. Alkyl lysophosphatidic acid and fluoromethylene phosphonate analogs as metabolically-stabilized agonists for LPA receptors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**, 5323–5328 (2004).
16. Dyer, B. S. *et al.* Synthesis and Structure of Phosphatidylinositol Dimannoside. *J. Org.*

- Chem.* **72**, 3282–3288 (2007).
17. D'Arrigo, P. & Servi, S. Synthesis of lysophospholipids. *Molecules* **15**, 1354–1377 (2010).
 18. Lim, Z.-Y., Thuring, J. W., Holmes, A. B., Manifava, M. & Ktistakis, N. T. Synthesis and biological evaluation of a PtdIns(4,5)P₂ and a phosphatidic acid affinity matrix. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1067–1075 (2002). doi:10.1039/B200585A
 19. Derouet, D; Piatti, T; Brosse, J. C. Synthèse de polyesters phosphoriques supports de molécules actives. *Eur. Polym. J.* **22**, 963–971 (1986).
 20. Samson, J. N.; Nieuwenhuis, E.; Boesen, J. J. B. Phosphatidylinositol. (2013). doi:wo2013/081452
 21. Song, F.; Zhang, J.; Zhao, Y.; Chen, W.; Li, L.; Xi, Z. Synthesis and antitumor activity of inositol phosphotriester analogues. *Org. Biomol. Chem.* **10**, 3642–3654 (2012).
 22. Parang, K. Polymer-Supported reagents for methylphosphorylation and phosphorylation of carbohydrates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **12**, 1863–1866 (2002).
 23. Stowell, J. K.; Widlanski, T. S. A New Method for the Phosphorylation of Alcohols and Phenols. *Tetrahedron Lett.* **36**, 1825–1826 (1995).
 24. Cvetovich, R. J. Hydrogen Peroxide Oxidation of Phosphite Triesters in Oligonucleotide Syntheses. *Org. Process Res. Dev.* 295–297 (2010).
 25. Panov, D.M.; Afanasev, V. V.; Cheredilin, D. N.; Sheloumov, A. M.; Bepalova, N. B. Method for producing triphenyl phosphite. doi:RU2669934C1
 26. Stadlbauer, S. *et al.* Synthesis and Reactivity of ortho -Carbaborane-Containing Chiral Aminohalophosphines. *Inorg. Chem.* **48**, 6072–6082 (2009).
 27. Kim, S. S., Zhu, Y., Oh, I. S. & Lim, C. G. Reactions of benzyl methyl substituted-benzyl phosphites with tert-butyl hypochlorite: 'balanced TS' validating reactivity/selectivity principle. *Can. J. Chem.* **76**, 836–842 (1998).
 28. Tyurina, Y. Y. *et al.* Lipidomics Characterization of Biosynthetic and Remodeling Pathways of Cardiolipins in Genetically and Nutritionally Manipulated Yeast Cells. *ACS Chem. Biol.* **12**, 265–281 (2017).
 29. Koblan, K. S., Schaber, M. D., Edwards, G., Gibbs, J. B. & Pompliano, D. L. src-homology 2 (SH2) domain ligation as an allosteric regulator: modulation of phosphoinositide-specific phospholipase Cy1 structure and activity. *Biochem. J.* **305**, 745–751 (1995).
 30. Jain, S. *et al.* Identification of a Novel Lysophospholipid Acyltransferase in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol Chem* **282**, 30562–30569 (2007).
 31. Wewers, W., Gillandt, H. & Schmidt Traub, H. Advances in analysis and synthesis of myo-inositol-derivatives through resolution by crystallisation. *Tetrahedron: Asymmetry* **16**, 1723–1728 (2005).
 32. Bruzik, K. S. & Salamończyk, G. M. Synthesis of the enantiomeric 1,4,5,6-tetra-O-benzyl-myoinositols. *Carbohydr. Res.* **195**, 67–73 (1989).
 33. Pietrusiewicz, K. M., Salamończyk, G. M., Bruzik, K. S. & Wieczorek, W. The synthesis of homochiral inositol phosphates from myo-inositol. *Tetrahedron* **48**, 5523–5542 (1992).
 34. Pecnik, S. & Knez, Z. Enzymatic fatty ester synthesis. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **69**, 261–265 (1992).

35. Wang, Y. F., Lalonde, J. J., Momongan, M., Bergbreiter, D. E. & Wong, C. H. Lipase-catalyzed irreversible transesterifications using enol esters as acylating reagents: preparative enantio- and regioselective syntheses of alcohols, glycerol derivatives, sugars and organometallics. *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 7200–7205 (1988).
36. Akoh, C. C. Lipase-catalyzed synthesis of partial glyceride. *Biotechnol. Lett.* **15**, 949–954 (1993).
37. Shi, Z.; Xu, J.; Hong, C.; Liu, D.; Shi, M. No Title. *Chem. React. Eng. Technol.* **40**, 1665 (1994).
38. Hess, R.; Borscheuer, U.; Capewell, A.; Scheper, T. Lipase-catalyzed synthesis of monostearoylglycerol in organic solvents from 1,2-O-isopropylidene glycerol. *Enzyme Microb. Technol.* **17**, 725 (1995).
39. Yu, C. C., Lee, Y. S., Cheon, B. S. & Lee, S. H. Synthesis of Glycerol Monostearate with High Purity. *Bull. Korean Chem. Soc.* **24**, 1229–1231 (2003).
40. Singh, A. An efficient synthesis of phosphatidylcholines. *J. Lipid Res.* **31**, 1522–1525 (1990).
41. Reich, H. J. Phosphorus Shifts Overview. University of Wisconsin. *Chem 605 - Structure Determination Using Spectroscopic Methods* Available at: <https://www.chem.wisc.edu/areas/reich/nmr/11-p-data.htm>.
42. Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C.; Herrera, A.; Martínez, R. *Determinación estructural de compuestos orgánicos*. (Springer-Verlag Ibérica, 2001).
43. Traylor, T. G. & Perrin, C. L. The Rates of Methoxyl Exchange of Camphor and Norcamphor Dimethyl Ketals in Methanol-d₄. *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 4934–4942 (1966).
44. Rusche, J.R; Peet, N.P; Hopper, A. . Compounds including Pimelic Acid derivatives as HDAC inhibitors. (2010). doi:WO/2010/028193
45. Darwish, T. A. *et al.* Synthesis of deuterated [D 32] oleic acid and its phospholipid derivative [D 64] dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine. *J. Label. Comp. Radiopharm.* **56**, 520–529 (2013).
46. Luzzio, F. A., Fitch, R. W., Moore, W. J. & Mudd, K. J. A Facile Oxidation of Alcohols Using Pyridinium Chlorochromate/Silica Gel. *J. Chem. Educ.* **76**, 974–975 (1999).