(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 620 103**

(51) Int. Cl.:

C07C 67/14 (2006.01)
C07C 67/52 (2006.01)
C07C 69/30 (2006.01)
C07B 57/00 (2006.01)
C07C 69/587 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.09.2012 PCT/KR2012/007644**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.03.2013 WO2013043009**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2012 E 12834214 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2759529**

(54) Título: **Método de preparación de 1-palmitoil-3-acetilglicerol y procedimiento de preparación de 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol usando el mismo**

(30) Prioridad:

23.09.2011 KR 20110096341

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.06.2017

(73) Titular/es:

ENZYCHEM LIFESCIENCES CORPORATION (100.0%)
Kaist-ICC F741 193 Munji-Ro Yusung-gu
Daejeon 305-732, KR

(72) Inventor/es:

LEE, TAE-SUK;
YOOK, JIN-SOO;
YOO, CHANG-HYUN;
LEE, CHEOL-MIN;
KIM, EUN-KYUNG y
LEE, JU-CHEOL

(74) Agente/Representante:

GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro

ES 2 620 103 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de preparación de 1-palmitoil-3-acetilglicerol y procedimiento de preparación de 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol usando el mismo

[Campo técnico]

La presente invención se refiere a un método para preparar 1-palmitoil-3-acetilglicerol y a un método para preparar 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol usando el mismo, y más específicamente, a un método para preparar 1-palmitoil-3-acetilglicerol de alta pureza y alto rendimiento sin necesidad de un proceso de purificación que usa una cromatografía en columna, y a un método para preparar 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol con alta pureza y alto rendimiento usando el 1-palmitoil-3-acetilglicerol como un intermediario clave.

[Estado de la técnica]

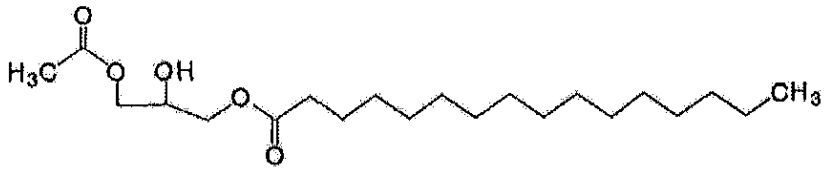
El documento WO 99/26640 se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen extractos de cuernos de *Cervus Nippon* que poseen actividades de estimulación del crecimiento de células madre hematopoyéticas y megacariocitos, en donde los compuestos biológicamente activos tienen una estructura de monoacetildiglicérido con varias ramas laterales.

Rac-1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol es uno de los componentes de la cornamenta de ciervo y se conoce como uno de los componentes más activos que posee efectos estimuladores del crecimiento de las células madre hematopoyéticas y megacariocitos que pueden obtenerse a partir de extractos de cloroformo de la cornamenta de ciervo (Patente coreana nº 10-0283010). En la Patente coreana nº10-0291743 se divulgan dos métodos para preparar el rac-1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol, (a) un método para sintetizar el compuesto a partir de glicerol y (b) un método de uso de acetólisis de fosfatidilcolina. Sin embargo, la reacción del método (a) no tiene regioselectividad. Así, a partir del producto de reacción de glicerol y ácido palmítico, el 1-palmitoilglicerol debe separarse usando una cromatografía en columna. El 1-palmitoilglicerol separado se acetila y se separa de nuevo usando una cromatografía en columna. A continuación, se lleva a cabo una reacción de linoleoilación para el producto de la reacción anterior y de nuevo se lleva a cabo una etapa de separación usando una cromatografía en columna para producir el compuesto objetivo de rac-1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol. Dado que la reacción del método (a) no tiene regioselectividad, el producto de reacción de cada etapa de reacción debe separarse y purificarse usando una cromatografía en columna, y el rendimiento total del compuesto objetivo es muy bajo (aproximadamente 3,21% a partir de glicerol). Además, la reacción del método (a) utiliza la esterificación de Steglich usando N, N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), y puede darse una reacción secundaria, en la que un grupo acilo migre a un aducto de DCC y ácido carboxílico. Para reducir la reacción secundaria, se debe usar el costoso catalizador 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en la cantidad de más de un equivalente. Sin embargo, la reacción secundaria no puede ser completamente suprimida, se forma diciclohexilurea como un subproducto, y es difícil eliminar completamente el subproducto mediante una filtración y una extracción

Con el fin de sintetizar regioselectivamente el derivado de glicerol que tiene grupos éster de diferentes ácidos grasos en las posiciones 1 y 2 de glicerol y que tiene grupo acetilo en la posición 3 de glicerol, se lleva a cabo generalmente el siguiente proceso. En primer lugar, se introduce regioselectivamente un grupo éster en la posición 1 de glicerol. Después, tras haber protegido el grupo hidroxilo de la posición 3 de glicerol que es más reactivo que el grupo hidroxilo de la posición 2 de glicerol, un grupo éster debe introducirse en la posición 2 de glicerol. El procedimiento puede introducir regioselectivamente grupos éster en posiciones 1, 2 y 3 de glicerol. Sin embargo, cuando se retira el grupo protector en posición 3 de glicerol para introducir un grupo éster en la posición 3, existe el problema de que el grupo éster de la posición 2 de glicerol migre a la posición 3 de glicerol (J. Org. Chem., 52 (22), 4973 - 4977, 1987). Además, este método tiene los inconvenientes de que se debe introducir un grupo protector y se debe eliminar dicho grupo protector, por lo cual la reacción global requiere varias etapas de reacción.

Sin embargo, cuando se usa un derivado de glicerol que tiene un grupo éster de ácido graso en la posición 1 de glicerol y un grupo acetilo en la posición 3 de glicerol, por ejemplo, 1-palmitoil-3-acetilglicerol, representado por la siguiente Fórmula 1, para sintetizar 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol, se pueden superar los inconvenientes antes mencionados. Por lo tanto, existen requerimientos para la preparación de 1-palmitoil-3-acetilglicerol racémico u ópticamente activo y puro.

[Fórmula 1]



[Divulgación]

[Problema técnico]

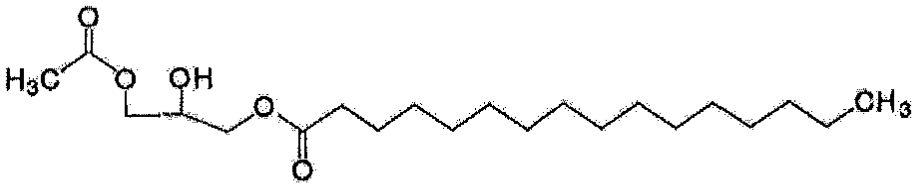
Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo método para preparar 1-palmitoil-3-acetilglicerol racémico u ópticamente activo de alta pureza y alto rendimiento sin necesidad de un proceso de separación y purificación que usa una cromatografía en columna.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar un nuevo método para preparar 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol racémico u ópticamente activo de alta pureza y alto rendimiento usando 1-palmitoil-3-acetilglicerol como intermediario sin necesidad de un proceso de separación y purificación que usa una cromatografía en columna.

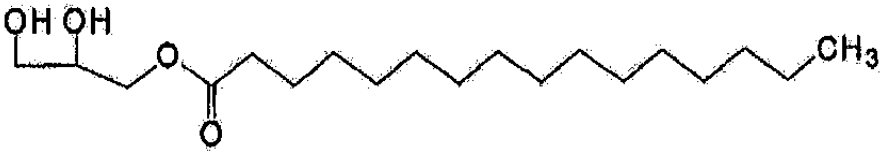
[Solución técnica]

1-palmitoil-3-acetilglicerol que comprende las etapas de: formar una mezcla de reacción que incluye 1-palmitoil-3-acetilglicerol, representado por la siguiente Fórmula 1, por reacción de 1-palmitoilglicerol, representado por la siguiente Fórmula 2, y un agente acetilante; y separar 1-palmitoil-3-acetilglicerol por cristalización de la mezcla de reacción en un disolvente de hidrocarburo saturado que tiene de 5 a 7 átomos de carbono.

[Fórmula 1]



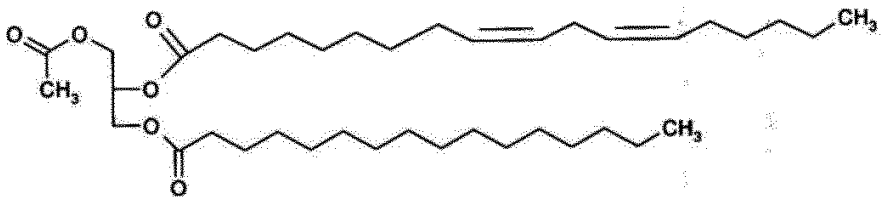
[Fórmula 2]



Los compuestos de las anteriores fórmulas 1 y 2 son compuestos racémicos u ópticamente activos.

La presente invención también proporciona un método para preparar 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol que comprende las etapas de: preparar un anhídrido mixto haciendo reaccionar ácido linoleico y cloruro de pivaloilo en un disolvente orgánico no polar en presencia de una base orgánica; y preparar 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol, representado por la siguiente Fórmula 3, haciendo reaccionar 1-palmitoil-3-acetilglicerol y el anhídrido mixto en presencia de 4-dimetilaminopiridina.

[Fórmula 3]



El compuesto de la anterior fórmula 3 es un compuesto racémico u ópticamente activo.

[Efecto de la invención]

Con el método para preparar 1-palmitoil-3-acetilglicerol de la presente invención, se puede preparar 1-palmitoil-3-acetilglicerol (compuesto racémico u ópticamente activo) de alta pureza y alto rendimiento mediante etapas sencillas (una etapa de acetilación y una etapa de cristalización) sin necesidad de un proceso de separación y purificación que usa una cromatografía en columna. Además, con el método para preparar 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol de la presente invención, se puede preparar 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol (compuesto racémico u ópticamente activo) de alta pureza y alto rendimiento (más del 98%) usando 1-palmitoil-3-acetilglicerol como intermediario, y usando cloruro de pivaloilo como reactivo de acoplamiento sin necesidad de un proceso de separación y purificación que usa una cromatografía en columna. Por consiguiente, los métodos de la presente invención son adecuados para una producción en masa.

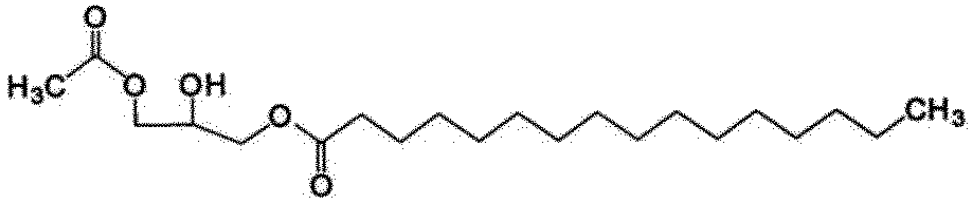
[Modo de la invención]

Una apreciación más completa de la invención, y muchas de las ventajas asociadas de la misma, se apreciarán mejor con referencia a la siguiente descripción detallada.

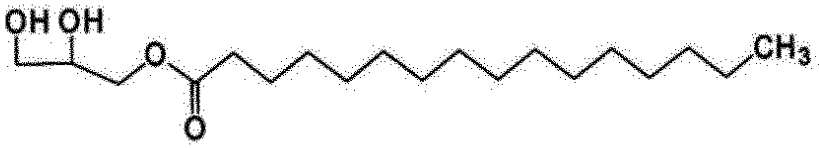
Con el método para preparar 1-palmitoyl-3-acetilglicerol y el método para preparar 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol que utiliza el mismo, de acuerdo con la presente invención, se preparan 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol (compuesto racémico u ópticamente activo) y su intermediario 1-palmitoil-3-acetilglicerol (compuesto racémico u ópticamente activo) de alta pureza y alto rendimiento sin necesidad de un proceso de separación y purificación que utiliza una cromatografía en columna.

Con el fin de preparar 1-palmitoil-3-acetilglicerol de la siguiente Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención, en primer lugar, se forma una mezcla de reacción que incluye el 1-palmitoil-3-acetilglicerol haciendo reaccionar 1-palmitoilglicerol de la siguiente Fórmula 2 y un agente acetilante como materiales de partida (reacción de acetilación).

[Fórmula 1]



[Fórmula 2]



Los compuestos de las anteriores fórmulas 1 y 2 son compuestos racémicos u ópticamente activos.

Cuando se lleva a cabo la reacción de acetilación, además del 1-palmitoil-3-acetilglicerol, se producen como subproductos 1-palmitoil-2-acetilglicerol y 1-palmitoil-2,3-diacetilglicerol. A partir del estudio detallado de los mecanismos de reacción, los inventores de la presente invención han descubierto que el 1-palmitoil-2-acetilglicerol se produce por reacciones de competición de grupos hidroxilo en las posiciones 2 y 3 de 1-palmitoilglicerol durante la etapa inicial de la reacción de acetilación, y el grupo hidroxilo en la posición 3 del subproducto producido, 1-palmitoil-2-acetilglicerol, también se acetila en una reacción de competición con el grupo hidroxilo en la posición 3 del material de partida, 1-palmitoilglicerol, para producir 1-palmitoil-2,3-diacetilglicerol como subproducto.

En consecuencia, los inventores de la presente invención han intentado reducir el tipo de compuestos presentes en la mezcla de reacción después de completar la reacción mediante el uso del mecanismo de reacción. Específicamente, los inventores han controlado la cantidad de agente acetilante usado en la reacción de acetilación de manera que el subproducto, 1-palmitoil-2-acetilglicerol se convierte completamente en 1-palmitoil-2,3-diacetilglicerol y el material de partida (1-palmitoilglicerol) no existe, y por lo tanto la mezcla de reacción incluye solamente dos compuestos de 1-palmitoil-3-acetilglicerol y el subproducto de 1-palmitoil-2,3-diacetilglicerol. Por el contrario, en una reacción de un método convencional, la mezcla de reacción incluye 4 tipos de compuestos (1-palmitoil-3-acetilglicerol, 1-palmitoil-2-acetilglicerol, 1-palmitoil-2,3-diacetilglicerol y 1-palmitoilglicerol sin reaccionar). En la reacción de acetilación de la presente invención, es muy importante reducir las cantidades del material de partida y del subproducto de 1-palmitoil-2-acetilglicerol. Si permanecen en la mezcla de reacción, no se eliminan durante el proceso de purificación (la etapa de cristalización) para purificar y obtener 1-palmitoil-3-acetilglicerol puro. Por lo tanto, al finalmente sintetizar 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol, pueden producirse subproductos de 1-palmitoil-2,3-linoleoilglicerol o 1-palmitoil-2-acetil-3-linoleoilglicerol. Los subproductos deben ser eliminados usando una cromatografía en columna, lo que hace que la etapa de purificación sea muy difícil.

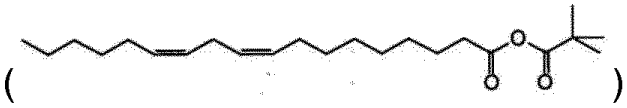
Ejemplos del agente acetilante utilizado en la presente invención incluyen cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, sus mezclas, etc. La cantidad del agente acetilante es de 1,3 a 1,4 equivalentes, preferiblemente de 1,31 a 1,35 equivalentes con respecto al 1-palmitoilglicerol. Cuando la cantidad del agente acetilante es inferior a 1,3 equivalentes con respecto al 1-palmitoilglicerol, el 1-palmitoilglicerol que no ha reaccionado y el 1-palmitoil-2-acetilglicerol pueden estar presentes en la mezcla de reacción. Cuando la cantidad del agente acetilante es superior a 1,4 equivalentes con respecto al 1-palmitoilglicerol, el 1-palmitoil-3-acetilglicerol producido se acetila adicionalmente para producir 1-palmitoil-2,3-acetilglicerol, lo que puede reducir el rendimiento del 1-palmitoil-3-acetilglicerol.

La reacción de acetilación puede llevarse a cabo en un disolvente y en presencia de una base orgánica. Ejemplos de base orgánica incluyen piridina, etc.. La cantidad de la base orgánica es de 1,3 a 5 equivalentes, preferiblemente de 2 a 4,5 equivalentes, más preferiblemente de 3 a 4 equivalentes con respecto al 1-palmitoilglicerol. Cuando la cantidad de la base orgánica es inferior a 1,3 equivalentes con respecto al 1-palmitoilglicerol, los ácidos producidos durante la reacción de acetilación pueden no ser completamente neutralizados. Cuando la cantidad de la base orgánica es superior a 5 equivalentes con respecto al 1-palmitoilglicerol, no hay ventaja adicional. Ejemplos del disolvente incluyen un disolvente no polar y aprótico tales como diclorometano, acetona, acetato de etilo, sus mezclas, etc. e incluyen preferiblemente diclorometano. La cantidad de disolvente es de 5 a 10 veces, preferiblemente de 8 a 10 veces en relación de volumen con respecto al peso de 1-palmitoilglicerol (volumen/peso). Cuando la cantidad del disolvente es demasiado pequeña, la mezcla de reacción no puede ser agitada suavemente debido a la sal precipitada durante la reacción. Cuando la cantidad de disolvente es demasiada, no hay ventaja adicional.

En la etapa siguiente, la mezcla de reacción se cristaliza en un disolvente de hidrocarburo saturado que tiene de 5 a 7 átomos de carbono para separar 1-palmitoil-3-acetilglicerol. Cuando se disuelve la mezcla de reacción que incluye 1-palmitoil-3-acetilglicerol y el subproducto de 1-palmitoyl-2,3-diacetilglicerol en el disolvente de hidrocarburo saturado que tiene de 5 a 7 átomos de carbono (por ejemplo pentano, hexano, heptano, etc. preferiblemente hexano), y se enfría la mezcla a una temperatura de cristalización de 0 a 15 °C, preferiblemente de 5 a 10 °C, permanece disuelto el 1-palmitoyl-2,3-diacetilglicerol que tiene una alta solubilidad al disolvente, pero el 1-palmitoil-3-acetilglicerol se cristaliza en forma pura. El 1-palmitoil-3-acetilglicerol cristalizado se filtra para obtener 1-palmitoil-3-acetilglicerol que está en estado sólido a temperatura ambiente con un rendimiento relativamente alto (por

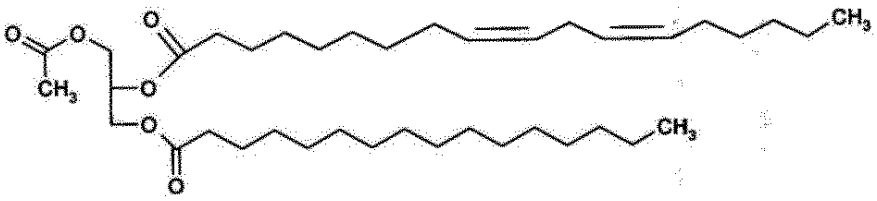
ejemplo, 60 a 65%) y una alta pureza mediante un proceso simple. El 1-palmitoil-3-acetilglicerol obtenido no incluye impurezas que producen subproductos en la síntesis de 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol. La cantidad de disolvente de hidrocarburo saturado es 2,5 a 5 veces, preferiblemente 3 a 4 veces en relación de volumen con respecto al peso de la mezcla de reacción (volumen/peso). Cuando la cantidad del disolvente de hidrocarburo saturado es demasiado pequeña, la mezcla de reacción puede no ser fácilmente agitada en el proceso de cristalización. Cuando la cantidad de disolvente de hidrocarburo saturado es demasiado grande, el rendimiento de 1-palmitoil-3-acetilglicerol cristalizado puede disminuir.

Para preparar 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol de la siguiente Fórmula 3 de acuerdo con la presente invención, (a) se prepara 1-palmitoil-3-acetilglicerol de la Fórmula 1 mediante el método anteriormente indicado para preparar 1-palmitoil-3-acetilglicerol. (b) En presencia de una base orgánica, se hacen reaccionar ácido linoleico y cloruro de pivaloilo en un disolvente orgánico no polar para producir un anhídrido mixto.



que es una forma activa de ácido linoleico. (c) En presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), se hacen reaccionar 1-palmitoil-3-acetilglicerol de la Fórmula 1 y el anhídrido mixto para producir 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol de la siguiente Fórmula 3.

[Fórmula 3]



El compuesto de la anterior fórmula 3 es un compuesto racémico u ópticamente activo.

La etapa de reacción del ácido linoleico y el cloruro de pivaloilo (etapa (b)) se puede llevar a cabo fácilmente en un disolvente orgánico no polar convencional, pero preferiblemente se lleva a cabo en un disolvente de hidrocarburo saturado que tiene de 5 a 7 átomos de carbono tal como pentano, hexano, heptano, las mezclas de los mismos, etc. en atención a la fácil viabilidad de la purificación del producto y el posible residuo de disolvente en el producto. La base orgánica se utiliza para neutralizar el ácido clorhídrico (HCl) producido en la reacción de ácido linoleico y cloruro de pivaloilo y para neutralizar el ácido piválico producido en la reacción del anhídrido mixto y 1-palmitoil-3-acetilglicerol. Ejemplos de base orgánica incluyen trietilamina, etc..

En la etapa de reacción de ácido linoleico y cloruro de pivaloilo (etapa (b)), la cantidad de ácido linoleico es de 1 a 1,05 equivalentes, preferiblemente 1,01 a 1,04 equivalentes con respecto a 1-palmitoil-3-acetilglicerol. La cantidad de cloruro de pivaloilo es inferior o igual a la cantidad de ácido linoleico. Por ejemplo, la cantidad de cloruro de pivaloilo es de 0,97 a 1 equivalentes, preferiblemente de 0,98 a 0,99 equivalentes con respecto al ácido linoleico. Cuando la cantidad de ácido linoleico es inferior a 1 equivalente con respecto al 1-palmitoil-3-acetilglicerol, puede quedar 1-palmitoil-3-acetilglicerol sin reaccionar cuando se prepara 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol. Cuando la cantidad de ácido linoleico es superior a 1,05 equivalentes con respecto al 1-palmitoil-3-acetilglicerol, no hay ventaja adicional y puede ser difícil eliminar el ácido linoleico residual (sin reaccionar). Cuando la cantidad de cloruro de pivaloilo está fuera del rango mencionado anteriormente, el cloruro de pivaloilo reacciona con 1-palmitoil-3-acetilglicerol para producir subproductos o puede ser difícil eliminar el ácido linoleico que no ha reaccionado. La cantidad de la base orgánica es de 2 a 3 equivalentes, preferiblemente de 2,1 a 2,3 equivalentes con respecto al 1-palmitoilglicerol. Cuando la cantidad de la base orgánica está fuera del rango mencionado anteriormente, puede ser difícil neutralizar el ácido clorhídrico (HCl) y el ácido piválico producido en la reacción, y no hay ventaja adicional. La cantidad de disolvente orgánico no polar es de 10 a 15 veces, preferiblemente de 11 a 12 veces en relación de volumen con respecto al peso de 1-palmitoil-3-acetilglicerol (volumen/peso). Cuando la cantidad de disolvente orgánico no polar es inferior a 10 veces en relación de volumen con respecto al peso de 1-palmitoil-3-acetilglicerol,

puede ser difícil agitar la mezcla de reacción. Cuando la cantidad de disolvente orgánico no polar es más de 15 veces en relación de volumen con respecto al peso de 1-palmitoil-3-acetilglicerol, no hay ventaja adicional.

La reacción de ácido linoleico y cloruro de pivaloilo (etapa (b)) se lleva a cabo a una temperatura de 15 a 25ºC, preferiblemente a una temperatura de 20 a 24ºC, y el tiempo de reacción es de 30 a 60 minutos, preferiblemente de 40 a 50 minutos. Cuando la temperatura de reacción y el tiempo de reacción están fuera de los rangos mencionados anteriormente, la reacción puede producirse lentamente o pueden quedar compuestos sin reaccionar, y no hay ninguna ventaja adicional.

El paso de hacer reaccionar el anhídrido mixto y 1-palmitoil-3-acetilglicerol (etapa (c)) se lleva a cabo mediante la adición de 1-palmitoil-3-acetilglicerol y el catalizador 4-dimetilaminopiridina (DMAP) a la mezcla de la reacción incluyendo el anhídrido mixto y haciendo reaccionar el anhídrido mixto y el 1-palmitoil-3-acetilglicerol a una temperatura de 20 a 40 ºC, preferiblemente de 25 a 35 ºC durante un periodo de 4 a 10 horas, preferiblemente de 5 a 6 horas. Se puede obtener 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol de Fórmula 3 preparado a partir de la etapa anteriormente mencionada con una alta pureza de más del 98% y con un alto rendimiento de más del 70% mediante un proceso de purificación simple, por ejemplo, un proceso de extracción convencional y un proceso de adsorción sin llevar a cabo un proceso de purificación que use una cromatografía en columna.

La cantidad de 4-dimetilaminopiridina es de 1 a 10 partes en moles, preferiblemente de 1,1 a 5 partes en moles con respecto a 100 partes en moles de 1-palmitoil-3-acetilglicerol. Cuando la cantidad de 4-dimetilaminopiridina es inferior a 1 parte en moles con respecto a 100 partes en moles de 1-palmitoil-3-acetilglicerol, la reacción puede no producirse o producirse lentamente. Cuando la cantidad de 4-dimetilamino piridina es superior a 10 partes en moles, no hay ventaja adicional. Cuando la temperatura de reacción es inferior a 20 °C, la reacción puede producirse lentamente. Cuando la temperatura de reacción es superior a 40 °C, pueden producirse subproductos y no se obtiene ventaja. Además, cuando el tiempo de reacción es inferior a 4 horas, la reacción puede producirse de manera incompleta y pueden quedar compuestos sin reaccionar. Cuando el tiempo de reacción es de más de 10 horas, no hay ventaja.

A continuación, se proporcionan los ejemplos preferidos para una mejor comprensión de la presente invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan sólo para ilustrar la presente invención, y la presente invención no está limitada por los siguientes ejemplos.

[Ejemplo 1] Preparación de rac-1-palmitoil-3-acetilglicerol

Se añadió rac-1-palmitoilglicerol (250,0 g) a diclorometano (2.500 ml) y se añadió piridina (183,4 ml). La temperatura de la mezcla de reacción se incrementa a 34 a 35 °C para disolver completamente el rac-1-palmitoilglicerol, y la temperatura se enfría de nuevo a 25 °C. Se añadió lentamente cloruro de acetilo (77,2 g) a la mezcla de reacción a una temperatura de 20 a 25ºC, y se llevó a cabo la reacción durante 1 hora con agitación. Después de completarse la reacción, se añadieron agua (H_2O, 1.250 ml) y ácido clorhídrico concentrado (c-HCl, 125,8 ml) para controlar el pH en un intervalo aproximado de 2 a 3 e inducir una separación de fases. Se separa una capa orgánica y se añade sulfato de magnesio anhidro ($MgSO_4$, 28 g) a la capa orgánica y se agita durante 10 minutos. A continuación, se eliminó el sulfato de magnesio por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió hexano (845 ml) al residuo y el residuo se enfrió a un temperatura de 0 a 5ºC y se agitó para precipitar un compuesto cristalino. Después de envejecer el compuesto cristalino durante aproximadamente 30 minutos, el compuesto cristalino se filtra y se seca a 30 °C para obtener rac-1-palmitoil-3-acetilglicerol (172,25 g). {Rendimiento: 61%, mp: 42 ~ 43,5, ^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$): δ 0,88 (t, J=7,5Hz, 3H), 1,16 - 1.25(m, 24H), 1,62(m, 2H), 2,06(s, 3H), 2,37(t, J=7,5Hz, 2H), 2,43(d, J=4,25Hz, 1 H), 4,03 - 4,21 (m, 5H)}

[Ejemplo 2] Preparación de (R)-1-palmitoil-3-acetilglicerol

Excepto por el uso de (R)-1-palmitoilglicerol en lugar de rac-1-palmitoilglicerol, se obtuvo (R-1-palmitoil-3-acetilglicerol (170,14 g) de la misma manera que en el Ejemplo 1 {Rendimiento: 60%, mp: 37 ~ 37.5°C, $[\alpha]_D$ = -0,83 (c=0,65, EtOH), ^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$): δ 0,88(t, J=7,5Hz, 3H), 1,17-1,25(m, 24H), 1,62(m, 2H), 2,07(s, 3H), 2,37(t, J=7,5Hz, 2H), 2,43(d, J=4,25Hz, 1 H), 4,03 - 4,22(m, 5H)}.

[Ejemplo 3] Preparación de rac-1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol

Se añadieron ácido linoleico (99%, 2,89 g) y cloruro de pivaloílo (1,262 ml) a hexano (28,9 ml), y se añadió lentamente trietilamina (2,857 ml) a una temperatura de la solución de 20 a 25ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos para producir un anhídrido mixto. Después de añadir rac-1-palmitoil-3-acetilglicerol (3,726 g) preparado en el Ejemplo 1 y 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 61 mg) a la mezcla de reacción que incluye el anhídrido mixto, la mezcla de reacción se agita durante 6 horas a 25-35ºC, y se lleva a cabo un proceso de purificación tal como una extracción y una adsorción para obtener rac-1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol (4,63 g, rendimiento: 72,9%).

[Ejemplo 4] Preparación de (R)-1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol

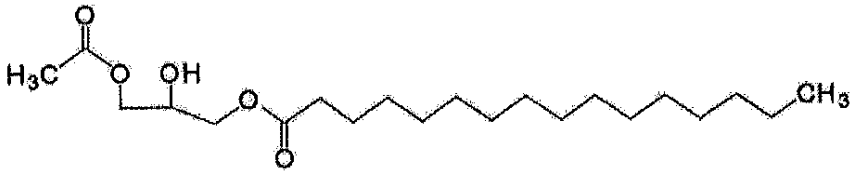
Excepto por el uso de (R)-1-palmitoil-3-acetilglicerol preparado en el Ejemplo 2 en lugar de rac-1-palmitoil-3-acetilglicerol, se obtuvo (R)-1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol (4,47 g) de la misma manera que en el Ejemplo 3 (rendimiento: 70,39%).

REIVINDICACIONES

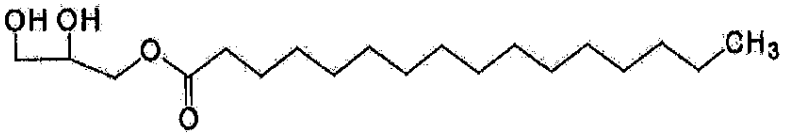
1. Método para preparar 1-palmitoil-3-acetilglicerol que comprende las etapas de:

formar una mezcla de reacción que incluye 1-palmitoil-3-acetilglicerol representado por la siguiente Fórmula 1 haciendo reaccionar el 1-palmitoilglicerol representado por la siguiente Fórmula 2 y un agente acetilante; y
separar el 1-palmitoil-3-acetilglicerol por cristalización de la mezcla de reacción en un disolvente de hidrocarburo saturado que tiene de 5 a 7 átomos de carbono,

[Fórmula 1]



[Fórmula 2]



en el que los compuestos de las anteriores fórmulas 1 y 2 son compuestos racémicos u ópticamente activos.

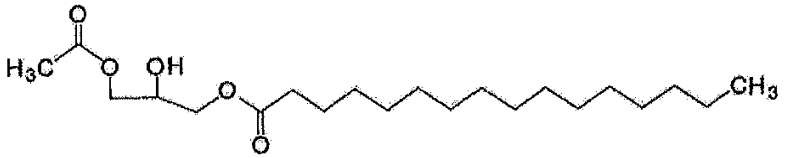
2. Método para preparar 1-palmitoil-3-acetilglicerol según la reivindicación 1, en el que el agente acetilante se selecciona del grupo que consiste en cloruro de acetilo, bromuro de acetilo y sus mezclas, y la cantidad del agente acetilante es de 1,3 a 1,4 equivalentes con respecto a 1-palmitoilglicerol.

3. Método para preparar 1-palmitoil-3-acetilglicerol según la reivindicación 1, en el que la cantidad del disolvente de hidrocarburo saturado es de 2,5 a 5 veces en relación de volumen con respecto al peso de la mezcla de reacción (volumen/peso) y la temperatura de cristalización es de 0 a 15 °C.

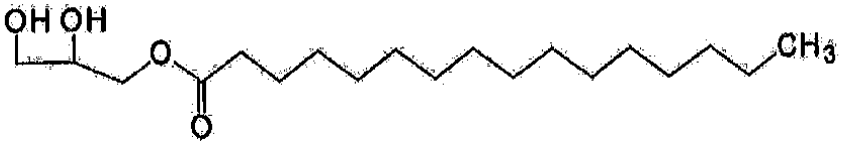
4. Método para preparar 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol que comprende las etapas de:

formar una mezcla de reacción que incluye 1-palmitoil-3-acetilglicerol representado por la siguiente Fórmula 1 haciendo reaccionar 1-palmitoilglicerol representado por la siguiente Fórmula 2 y un agente acetilante;
separar el 1-palmitoil-3-acetilglicerol cristalizando la mezcla de reacción en un disolvente de hidrocarburo saturado que tiene de 5 a 7 átomos de carbono,
preparar un anhídrido mixto haciendo reaccionar ácido linoleico y cloruro de pivaloilo en un disolvente orgánico no polar en presencia de una base orgánica; y
preparar 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol representado por la siguiente Fórmula 3 haciendo reaccionar el 1-palmitoil-3-acetilglicerol y el anhídrido mixto en presencia de 4-dimetilaminopiridina,

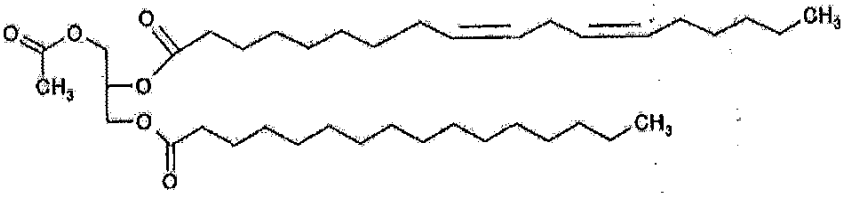
[Fórmula 1]



[Fórmula 2]



[Fórmula 3]



en el que los compuestos de las anteriores fórmulas 1, 2 y 3 son compuestos racémicos u ópticamente activos.

5. Método para preparar 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol según la reivindicación 4, en el que el agente acetilante se selecciona del grupo que consiste en cloruro de acetilo, bromuro de acetilo y sus mezclas, y la cantidad del agente acetilante es de 1,3 a 1,4 equivalentes con respecto al 1-palmitoilglicerol.

6. Método para la preparación de 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol según la reivindicación 4, en el que la cantidad de disolvente de hidrocarburo saturado es de 2,5 a 5 veces en relación de volumen con respecto al peso de la mezcla de reacción (volumen/peso), y la temperatura de cristalización es de 0 a 15 °C.

7. Método para la preparación de 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol según la reivindicación 4, en el que la cantidad de ácido linoleico es de 1 a 1,05 equivalentes con respecto al 1-palmitoil-3-acetilglicerol, la cantidad de cloruro de pivaloilo es de 0,97 a 1 equivalentes con respecto al ácido linoleico, la cantidad de la base orgánica es de 2 a 3 equivalentes con respecto al 1-palmitoilglicerol, la cantidad de disolvente orgánico no polar es de 10 a 15 veces en relación de volumen con respecto al peso del 1-palmitoil-3-acetilglicerol, y la cantidad de 4-dimetilaminopiridina es de 1 a 10 partes en moles con respecto a 100 partes en moles del 1-palmitoil-3-acetilglicerol.

8. Método para la preparación de 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol según la reivindicación 4, en el que la base orgánica es trietilamina y el disolvente orgánico no polar se selecciona del grupo que consiste en disolventes de hidrocarburos saturados que tienen de 5 a 7 átomos de carbono y sus mezclas.