

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**  
**FACULTAD DE FARMACIA**  
**Departamento de Química Farmacéutica**

---



**NUEVOS DERIVADOS DEL ALDEHÍDO PODOFÍLICO,  
CICLOLIGNANO CITOTÓXICO SELECTIVO**

**TESIS DOCTORAL**

**M<sup>a</sup> VICTORIA ROJO MANTECA**

**Mayo 2010**



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA  
FACULTAD DE FARMACIA  
Departamento de Química Farmacéutica

Trabajo presentado para optar al grado de Doctor en Farmacia por:

M<sup>a</sup> Victoria Rojo Manteca

**Vº Bº**

**Profesor Dr. Arturo San Feliciano Martín**  
Director del Departamento de Química Farmacéutica



Los Doctores del Departamento de Química Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca Dña. M<sup>a</sup> Ángeles Castro González, D. José M<sup>a</sup> Miguel del Corral Santana y D. Pablo Anselmo García García

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado **“Nuevos derivados del aldehído podofilico, ciclolignano citotóxico selectivo”**, presentado por la Licenciada en Farmacia **D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Victoria Rojo Manteca**, ha sido realizado bajo su dirección en el Departamento de Química Farmacéutica de la Universidad de Salamanca.

Para que así conste firman el presente certificado.

En Salamanca, Marzo de 2010

Fdo: M<sup>a</sup> Ángeles Castro

Fdo: Jose M<sup>a</sup> Miguel del Corral

Fdo: Pablo A. García



La financiación de la investigación realizada en este trabajo de Tesis Doctoral ha procedido de los siguientes proyectos de investigación:

- Nuevos sistemas híbridos derivados de dos familias de productos naturales citotóxicos. Ministerio de Ciencia e Innovación (CTQ2008-02899), 2009
- Preparación de nuevos derivados del aldehído podofílico, ciclolignano antineoplásico selectivo. Universidad de Salamanca (USAL2005-003), 2006-2007.

Su realización ha sido posible gracias a la concesión de una Ayuda de Formación de Personal Investigador de la Junta de Castilla y León (2005 – 2009).

---

Una parte de los resultados presentados en esta memoria han sido publicados en:

Synthesis and biological evaluation of new podophyllic aldehyde derivatives with cytotoxic and apoptosis-inducing activities. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 983–99.



## AGRADECIMIENTOS

El final de esta tesis significa también el final de una de las etapas más importantes de mi vida. Casi seis años de duro trabajo en los que he tenido la suerte de contar con la ayuda de muchas personas. Por ello, quiero mostrar mi agradecimiento a todos aquellos que, de un modo u otro, han contribuido a la realización de este trabajo:

A mis directores, M<sup>a</sup> Ángeles, Josemari y Pablo, por permitirme formar parte de su grupo de trabajo e introducirme así en el mundo de la investigación. Por todo lo que me han enseñado y por tantas horas de trabajo y esfuerzo compartido para que esta tesis haya llegado a ser lo que hoy es.

Al resto de profesores del departamento, por su trato cercano desde el comienzo y por su interés por mi evolución personal y profesional.

To Dr. Steve P. Marsden and to Prof. Steven V. Ley, who gave me the chance of working in their respective groups in 2007 and 2008. Many thanks for those experiences, where I became not only a better chemist but also a better person. Special thanks to Zofia, Micke, Anoop and all the Leeds' crew, and to Ian, Nick and Laetitia, who helped and supported me during my time in Cambridge.

A la empresa Pharmamar S.A. por la realización de los ensayos de citotoxicidad y al Dr. Faustino Mollinedo por llevar a cabo los estudios sobre el ciclo celular.

A Constan y Rosa, porque el departamento no hubiera sido lo mismo sin ellos. A “mi paisano”, por estar siempre disponible, por las bromas y el buen humor. A Rosa, por su ayuda en lo personal y lo profesional y por tantas confidencias y consejos. Gracias a los dos por el cariño que me habéis mostrado siempre.

A mis compañeros de laboratorio, con quienes he compartido el “cacharreo” diario. En especial a Ana, mi compi de mesa durante los primeros años, por su cariño y su ayuda, a Richi, siempre dispuesto a echar una mano, a Raquel, con quien he compartido especialmente las andanzas inglesas y el día a día de estos últimos años, y a María, que en

muy poco tiempo se convirtió en imprescindible en mi vida. Por no dejarme caer en los malos momentos y por estar junto a mí para celebrar juntas los buenos.

A todas las personas que he tenido la suerte de incorporar a mi círculo de amigos durante estos años: Carolina, Javi, Lourdes, y “mis chicos de inglés” (Manuela, Andrés, Paco, David y Elena), con los que he compartido tantas cañas y excursiones. Gracias por cuidar de “la niña”, por sacarme una sonrisa en los malos momentos y por tantos buenos consejos. A David, por ponerle luz al final del túnel.

A mis compañeros de INNOVA y la FJI-Precarios, que dedican su tiempo y esfuerzo desinteresado para que la investigación en este país sea mejor y más digna, y de quienes he aprendido mucho como investigadora y como persona. A Lorena y Joseja, que tanto me enseñaron en los inicios, a Rodri, Tere y Marta, con quienes he compartido las risas y lágrimas mis años precarios más intensos, a veces difíciles, y a Bego y Aurora, mis precarias madrileñas, por tener siempre un abrazo guardado en la recámara para mí.

A mis amigos de la carrera: Natalia y Chuchi, que han tenido la paciencia de aguantarme en el día a día y de tirar de mí cuando me flaquearon las fuerzas, Manu, Elena y Rubén, que tanto me cuidaron durante mi aventura inglesa, por mantenerse cerca a pesar de estar al otro lado del charco, y Tamar, Dani, Cris y Conchi, por seguir ahí, por las risas y por nuestras quedadas madrileñas, salmantinas o donde se tercién.

A mis amigos de Ávila: a Ana y Vane, por seguir en mi vida compartiendo todo lo que me pasa, a Cris y Cava, que siempre tienen un ratito para mí a pesar de lo incompatibles de nuestras agendas, y a mis nenas, Aurora y Raquel, por aguantar cada uno de los estados de ánimo por los que he pasado estos años, por las horas de teléfono, las risas y llantos compartidos.

Y a mi familia, el motor de mi vida, porque sin ellos no hubiera llegado hasta aquí. Especialmente a mis padres, Celso y Mariví, principales sufridores de mis agobios y mi poco tiempo libre, renunciando con generosidad a todas aquellas cosas que no hemos podido compartir, especialmente en la etapa final. Por su cariño y su apoyo incondicional en esta aventura investigadora no siempre fácil de entender. A ellos está dedicado este trabajo.

---

---

## ÍNDICE Y ABREVIATURAS

---

---



	pág
<b>ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b>	<b>11</b>
<b>RESUMEN Y ABSTRACT</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES</b>	<b>17</b>
PODOFILOTOXINA Y DERIVADOS	24
HIBRIDOS DE PRODUCTOS NATURALES	38
<b>OBJETIVOS</b>	<b>49</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>55</b>
1. OBTENCIÓN DE ANÁLOGOS DEL ALDEHÍDO PODOFÍLICO	57
<b>1.1. Análogos con función aldehído en C-9 y éster en C-9'</b>	<b>58</b>
1.1.1. Obtención del aldehído podofílico “cabeza de serie”	48
1.1.1. Obtención de otros ésteres en C-9'	60
<b>1.2. Análogos con función aldehído en C-9 y amida en C-9'</b>	<b>70</b>
<b>1.3. Análogos con función amina en C-9 y éster o amida en C-9'</b>	<b>77</b>
2. OBTENCIÓN DE ANÁLOGOS HÍBRIDOS DEL ALDEHÍDO PODOFÍLICO Y PURINAS	82
<b>2.1. Híbridos con función aldehído en C-9</b>	<b>82</b>
2.1.1. Unión del espaciador a la purina	86
2.1.2. Unión del espaciador al lignano	89
2.1.3. Formación de los análogos híbridos	91
<b>2.2. Híbridos con función amina en C-9</b>	<b>112</b>
3. BIOACTIVIDAD	115
<b>3.1. Actividad citotóxica</b>	<b>115</b>
<b>3.2. Efecto sobre el ciclo celular</b>	<b>128</b>

<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>133</b>
TÉCNICAS GENERALES	<b>135</b>
METODOLOGÍAS SINTÉTICAS GENERALES	<b>140</b>
AISLAMIENTO DE PODOFILOTOXINA	<b>143</b>
1. OBTENCIÓN DE ANÁLOGOS DEL ALDEHÍDO PODOFÍLICO	<b>144</b>
<b>1.1. Análogos con función aldehído en C-9 y éster en C-9'</b>	<b>144</b>
<b>1.2. Análogos con función aldehído en C-9 y amida en C-9'</b>	<b>160</b>
<b>1.3. Análogos con función amina en C-9 y éster o amida en C-9'</b>	<b>168</b>
2. OBTENCIÓN DE ANÁLOGOS HÍBRIDOS DEL ALDEHÍDO PODOFILICO CON PURINAS	<b>179</b>
<b>2.1. Híbridos con función aldehído en C-9</b>	<b>179</b>
<b>2.2. Híbridos con función amina en C-9</b>	<b>208</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>211</b>
<b>ESPECTROSCOPIA</b>	<b>215</b>
EXPERIMENTOS BIDIMENSIONALES	<b>217</b>
TABLAS DE DATOS	<b>240</b>
ESPECTROS DE RMN	<b>274</b>
<b>ESTRUCTURAS</b>	<b>339</b>

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

<b>A-549:</b>	línea celular de carcinoma pulmonar humano
<b>Ac<sub>2</sub>O:</b>	anhídrido acético
<b>AcOEt:</b>	acetato de etilo
<b>ADN:</b>	ácido desoxirribonucleico
<b>Ar:</b>	trimetoxifenilo
<b>c:</b>	concentración en g / 100 mL
<b>CCF:</b>	cromatografía en capa fina
<b>COSY:</b>	correlated spectroscopy
<b>d:</b>	doblete
<b>dd:</b>	doble doblete
<b>1,3-DBP:</b>	1,3-dibromopropano
<b>1,6-DBH:</b>	1,6-dibromohexano
<b>α,α'-DBX:</b>	α,α'-dibromo- <i>p</i> -xileno
<b>DCC:</b>	diciclohexilcarbodiimida
<b>2,2-DMP:</b>	2,2-dimetoxipropano
<b>DMF:</b>	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
<b>EtOH:</b>	etanol
<b>EtBr:</b>	bromuro de etilo
<b>GI<sub>50</sub>:</b>	concentración que inhibe el 50 % del crecimiento celular
<b>GTP:</b>	trifosfato de guanosina
<b>HMBC:</b>	heteronuclear multiple bond connectivity
<b>HMQC:</b>	heteronuclear multiple quantum coherence
<b>HOBTZ:</b>	1-hidroxibenzotriazol
<b>HRMS:</b>	espectro de masas de alta resolución
<b>HT-29:</b>	línea celular de carcinoma de colon humano
<b>IR:</b>	infrarrojo
<b><i>J</i>:</b>	constante de acoplamiento
<b>K-10:</b>	montmorillonita K-10
<b><i>m</i>:</b>	multiplete
<b>MB-231:</b>	línea celular de carcinoma mamario humano

<b>m. c.:</b>	mezcla compleja
<b>MeOH:</b>	metanol
<b>MW:</b>	microondas
<b>P-388:</b>	línea celular de leucemia de ratón
<b>P.f.:</b>	punto de fusión
<b>Ph:</b>	fenilo
<b>Pr:</b>	propilo
<b><i>p</i>-TSA:</b>	ácido <i>para</i> -toluensulfónico
<b>R:</b>	radical
<b>RMN <sup>1</sup>H / <sup>13</sup>C:</b>	resonancia magnética nuclear de protón / carbono 13
<b><i>s</i>:</b>	singlete
<b>SNC:</b>	sistema nervioso central
<b><i>t</i>:</b>	tiempo
<b><i>t</i>:</b>	triplete
<b>T<sup>a</sup>:</b>	temperatura
<b>T. a.:</b>	temperatura ambiente
<b>TBAF:</b>	fluoruro de tetrabutilamonio
<b><i>t</i>BuMeO:</b>	<i>terc</i> -butilmetil éter
<b><i>t</i>BuOK:</b>	<i>terc</i> -butóxido potásico
<b>THF:</b>	tetrahidrofurano
<b>TMSCl:</b>	clorotrimetilsilano
<b>TMSCHN<sub>2</sub>:</b>	trimetilsilil diazometano
<b>UV:</b>	ultravioleta
<b>[α]<sup>20</sup>:</b>	rotación específica a 20 °C
<b>Δ:</b>	reflujo
<b>δ:</b>	desplazamiento químico
<b>λ :</b>	longitud de onda
<b>ν<sub>max</sub>:</b>	número de onda de máxima vibración
<b>ε :</b>	coeficiente de extinción molar
<b>°C:</b>	grados Celsius

---

---

RESUMEN Y ABSTRACT

---

---



## RESUMEN

Podofilotoxina y ciclolignanos relacionados son compuestos que se utilizan como agentes anticancerosos y como precursores para el desarrollo de nuevos fármacos. Uno de estos derivados es el aldehído podofilico (9-desoxi-9-oxo- $\alpha$ -apopicropodofilato de metilo), un ciclolignano no lactónico obtenido por nuestro grupo de investigación que presenta interesantes propiedades citotóxicas selectivas frente a cáncer de colon, lo que le ha convertido en nuestro “cabeza de serie” para la búsqueda y preparación de nuevas series de compuestos con actividad citotóxica selectiva.

Así, en este trabajo de tesis doctoral se aborda la preparación de nuevos derivados del aldehído podofilico por modificación de los grupos funcionales presentes en las posiciones C-9 y C-9'. Se han preparado compuestos que presentan distintas combinaciones de aldehído, imina o amina en C-9 y éster o amida en C-9', utilizando como metodologías sintéticas la esterificación con derivados bromados en medio básico, la aminólisis de la lactona de podofilotoxina y diferentes reacciones de aminación reductora de aldehídos. Además, y puesto que la hibridación es una estrategia muy utilizada para la obtención de nuevos agentes quimioterápicos, se ha preparado una nueva familia de híbridos de ciclolignanos derivados del aldehído podofilico y purinas diferentemente funcionalizadas. Ambos fragmentos se han unido a través de la posición C-9' del lignano, que incluye una función éster, y del nitrógeno N-9 (N-7) de la purina, utilizando para ello espaciadores dibromados alifáticos o aromáticos y diferentes estrategias sintéticas en función de si el espaciador se une primero al ciclolignano o a la purina. Igual que para los compuestos anteriores, se han preparado híbridos que presentan aldehído, imina o amina en C-9.

Los compuestos sintetizados han sido evaluados como citotóxicos frente a diferentes líneas celulares neoplásicas humanas (A-549, MB-231 y HT-29), mostrando, en general, una potencia citotóxica igual o superior a la del “cabeza de serie” y algunos una interesante selectividad frente a HT-29. Se ha evaluado, además, el efecto de los análogos no híbridos sobre el ciclo celular y la capacidad de alteración de los microtúbulos en células HT-29, demostrándose la existencia de dos mecanismos de acción diferentes para compuestos con estructuras muy similares.

## ABSTRACT

Podophyllotoxin and related cyclolignans are widely used in the clinical treatment of malign neoplasms, being also good candidates for the design and synthesis of more potent, less toxic and more selective derivatives. Podophyllic aldehyde (methyl 9-deoxy-9-oxo- $\alpha$ -apopicropodophyllate) is a non-lactonic semisynthetic cyclolignan prepared by our group that showed a very interesting selective cytotoxic activity against colon carcinoma HT-29, becoming the “lead compound” for the preparation of new analogues.

Thus, new series of derivatives have been prepared in this Thesis work by modifications on the substituents at the C-9 and C-9' positions of the cyclolignan skeleton. Compounds presenting different combinations of aldehyde, imine or amine at C-9 and ester or amide functions at C-9' have been synthesised using different synthetic strategies, such as esterification with bromides under basic conditions, aminolysis of the lactone and reductive amination of aldehydes. In addition, and due to the fact that hybridisation is a commonly used strategy in the search of new anticancer agents, a new family of compounds has been prepared by conjugation between podophyllic aldehyde derivatives and differently substituted purines. The junction of the two molecules was done through the C-9' position of the lignans and the N-9 (N-7) position of the purines, using aliphatic or aromatic linkers. The target compounds can be obtained through two main synthetic strategies, depending if the linker was attached first to the lignan derivative or to the purine system, and two different functionalities will be also considered at the C-9 position: aldehydes and amines.

All compounds prepared have been evaluated against several human tumour cell lines (A-549, MB-231 and HT-29). Most of the derivatives maintained the potency of the “lead compound”, with  $GI_{50}$  values in the  $\mu$ M range, and some of them are several times more potent against HT-29 and A-549 carcinoma than against MB-231 melanoma cells. Cell cycle studies and analysis of the microtubule-disrupting capacity of non-hybridated analogues have demonstrated the existence of two different mechanisms of cell death induction for compounds with closely related structures.

---

## INTRODUCCIÓN

---

---



El cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial. Se le atribuyen 7,9 millones de defunciones (aproximadamente el 13 % del total) en el año 2007 y se prevé que dicha cifra siga aumentando hasta los 12 millones en 2030.<sup>1</sup>

El cáncer se define como un grupo de enfermedades en el que las células de una parte del cuerpo crecen rápida y descontroladamente, pudiendo invadir zonas adyacentes del organismo o diseminarse a otros órganos en un proceso que da lugar a la formación de las llamadas metástasis.<sup>1</sup> Esto es debido a la desregulación de alguno de los puntos de control del ciclo celular, en cuya última fase, la mitosis (o fase M), se produce la división celular.<sup>2</sup> El ciclo celular tiene lugar tanto en las células normales como en las tumorales, por lo que el objetivo de los tratamientos que actúan a este nivel es destruir de manera selectiva las células tumorales sin afectar al resto de tejidos. En éste sentido, el descubrimiento y desarrollo de nuevos compuestos más selectivos y menos tóxicos es uno de los objetivos prioritarios en cualquier investigación relacionada con la terapia anticancerosa.

Entre los fármacos aprobados para su uso clínico frente al cáncer destacan, frente a los de origen sintético, los productos naturales y sus derivados. Esta hegemonía de los compuestos de origen natural sigue manteniéndose en los programas de desarrollo de

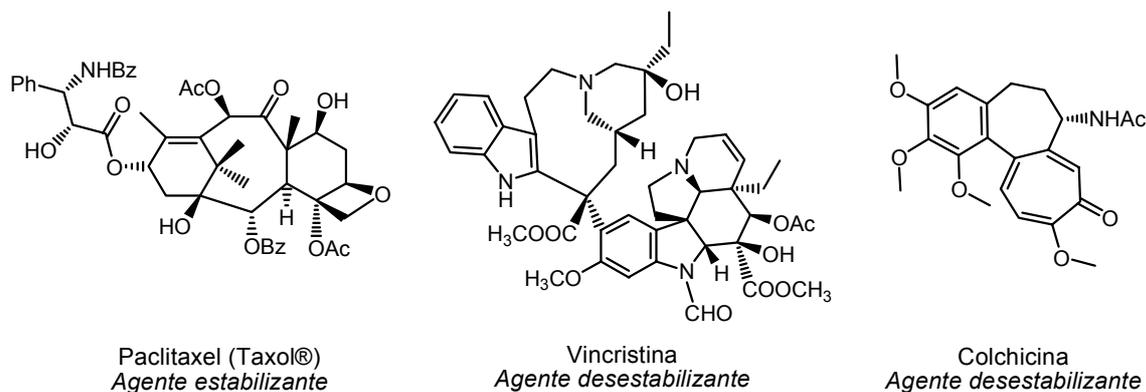
---

<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud, *Nota descriptiva N° 297*, 2009.

<sup>2</sup> Alberts, B.; Bray, D.; Lewis, J; Raff, M.; Roberts, K.; Watson, J. D. *Biología Molecular de la célula*. Ed. Omega. Barcelona, 1996.

fármacos anticancerosos que se llevan a cabo en la actualidad.<sup>3</sup> Todos estos compuestos pueden actuar por diferentes mecanismos de acción e interactuar con dianas celulares diferentes, siendo los microtúbulos una de esas dianas donde los productos de origen natural tienen una gran relevancia.

Los microtúbulos son orgánulos de vital importancia durante todas las fases del proceso de división celular, ya que son los responsables de la formación del huso acromático, imprescindible para la correcta distribución de los cromosomas durante la mitosis. Están constituidos por 13 protofilamentos, formados, a su vez, por heterodímeros de subunidades de  $\alpha/\beta$  tubulina,<sup>4</sup> por lo que los agentes que interfieren con los microtúbulos, y en concreto con la tubulina (también llamados agentes antimitóticos), podrían actuar como inhibidores de la división celular. Éstos agentes se clasifican en función del sitio de la proteína al que se unen, habiéndose identificado cinco sitios de unión de ligandos<sup>5</sup>: el sitio de los alcaloides de la vinca, el sitio de la colchicina, el sitio de los taxoides y dos sitios de unión para nucleótidos de guanina. Los dos primeros grupos de compuestos reciben el nombre de agentes desestabilizantes porque actúan inhibiendo la polimerización de la tubulina,<sup>6</sup> mientras que el tercero favorece la polimerización y estabiliza los microtúbulos.



**Figura 1:** Estructuras de los ligandos más representativos de los sitios de unión de los taxoides, la vinca y la colchicina respectivamente.

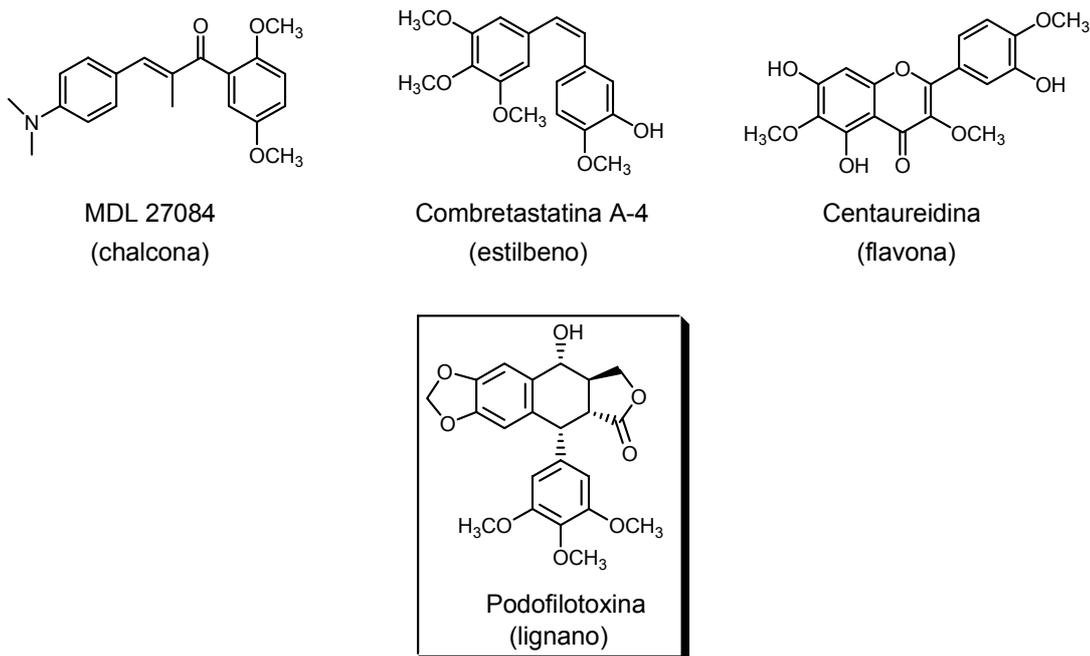
<sup>3</sup> Newman, D. J.; Craig, G. M. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477.

<sup>4</sup> Hyams, J. S.; *Microtubules*, vol 13. Ed. Lloyd, C. W.; Wiley-Liss, **1994**.

<sup>5</sup> Jordan, M. A.; Wilson, L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat. Rev. Cancer*, **2004**, *4*, 253-265.

<sup>6</sup> Li, Q.; Sham, H. L. Discovery and development of antimitotic agents that inhibit tubulin polymerisation for the treatment of cancer. *Expert. Opin. Ther. Patents*, **2002**, *12*, 1663-1702.

Desde un punto de vista estructural, son muchos los tipos de compuestos que se unen al sitio de la colchicina.<sup>7</sup> Además de ésta se han descrito lignanos como la podofilotoxina, combretastatinas, flavonas, quinolonas, chalconas, benzimidazoles, etc., caracterizándose todos ellos por poseer en su estructura dos anillos aromáticos no coplanares unidos por un puente de 1-4 carbonos y presentar, al menos, un grupo trimetoxifenilo.



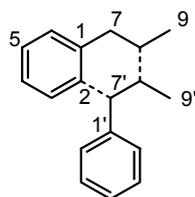
**Figura 2:** Compuestos que se unen al sitio de la colchicina.

De todos estos compuestos, nuestro grupo de investigación lleva varios años interesado en la preparación de análogos de podofilotoxina,<sup>8</sup> un ciclolignano natural de elevada potencia antimitótica que se ha tomado como modelo para el diseño de los compuestos objeto de este trabajo.

<sup>7</sup> Jordan, A.; Hadfield, J. A.; Lawrence, N. J.; McGown, A. T. Tubuline as a target for anticancer drugs: agents which interact with the mitotic spindle. *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 259-296.

<sup>8</sup> Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; Gómez-Zurita, M. A.; García, P. A.; San Feliciano, A. Chemoinduction of cytotoxic selectivity in Podophyllotoxin-related lignans. *Phytochemistry Reviews* **2003**, *2*, 219-233.

Los ciclolignanos pertenecen a una familia mucho más amplia de productos naturales, denominados genéricamente lignanoides, y cuya característica fundamental consiste en estar formados por la unión de dos unidades de fenilpropano (C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>). Dependiendo de las posiciones por las que se unan dichas unidades C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> se obtienen familias complejas de esqueletos y funcionalizaciones que se han dividido en diferentes grupos como lignanos simples, ciclolignanos, neolignanos o lignanoides mixtos entre otros.<sup>9</sup>



**Figura 3:** Unión de las 2 subunidades C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> en los 2,7'-ciclolignanos

Los lignanos se hallan ampliamente distribuidos en el Reino Vegetal,<sup>10</sup> habiéndose descrito en especies de más de sesenta familias de plantas vasculares y aislado de diferentes partes de la planta: raíces, rizomas, tallos, cortezas, hojas, flores, frutos, semillas y, en algunos casos, de exudados y resinas.<sup>10,11</sup> También se han encontrado en la orina humana y de otros mamíferos y, aunque algunos de ellos son idénticos a posibles componentes de la dieta vegetal, otros presentan modelos nuevos de funcionalización, lo que sería indicativo de la existencia de una transformación metabólica interna.<sup>12</sup>

Desde los puntos de vista biológico y farmacológico, son compuestos de gran interés debido a la gran variedad fisiológica de acciones que producen,<sup>10,13</sup> y el descubrimiento de algunas de sus actividades biológicas se remonta a varios siglos atrás. Su amplio uso en la medicina popular hace de los lignanos una familia importante de compuestos de partida para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos basado en la realización de

---

<sup>9</sup> Moss, G. P. Nomenclature of lignans and neolignans (IUPAC recommendations 2000). *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1493-1523.

<sup>10</sup> Ayres, D. C. y Loike, J. D. Lignans. Chemical, Biological and Clinical Properties. Cambridge University Press, London. **1990**.

<sup>11</sup> Castro, M. A.; Gordaliza, M.; Miguel del Corral, J.M. y San Feliciano, A. The distribution of lignanoids in the order Coniferae. *Phytochemistry* **1996**, *41*, 995-1011.

<sup>12</sup> Wahala, K.; Makele, T.; Backstrom, R. y Hase, T. J. Synthesis of the [<sup>2</sup>H]-labelled urinary lignans, enterolactone and enterodiol, and the phytoestrogen daidzein and its metabolites equol and O-demethyl-angolensin. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1986**, 95-98.

<sup>13</sup> Jardine, I.; Cassady, J. M. y Douros, J. D. Anticancer Agents based on Natural Products. Ed. Academic Press, New York. **1980**.

modificaciones estructurales de las moléculas ya aisladas e identificadas o en la síntesis de análogos nuevos, como se puede deducir del amplio número de artículos científicos publicados cada año.

Entre las propiedades farmacológicas descritas para los lignanos podemos mencionar, además de su actividad citotóxica,<sup>14</sup> sus propiedades antivíricas,<sup>15</sup> inmunosupresoras,<sup>16</sup> efectos sobre el sistema cardiovascular,<sup>17</sup> propiedades hipolipemiantes,<sup>18</sup> antifúngicas,<sup>19</sup> antiirreumáticas<sup>20</sup> o antiasmáticas<sup>21</sup> entre otras. También es destacable la relación entre dietas ricas en lignanos y su papel antioxidante y protector frente a cáncer de colon.<sup>22</sup>

Su espectro de actividades se encuentra en continua expansión debido al descubrimiento de nuevos lignanos y como consecuencia de la evaluación de nuevas y diferentes actividades sobre los ya conocidos, lo que ha llevado a que se hayan convertido en precursores para el desarrollo de nuevos fármacos e incluso a la introducción directa de algunos de ellos en clínica. Tal es el caso de podofilotoxina, principal componente de la resina de diferentes especies del género *Podophyllum*,<sup>23</sup> usadas desde tiempos remotos con fines medicinales por sus propiedades catárticas y antihelmínticas.

<sup>14</sup> Gordaliza, M.; Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; San Feliciano, A. Antitumour properties of podophyllotoxin and related compounds. *Curr. Pharm. Des.* **2000**, *6*, 1811-1839.

<sup>15</sup> a) Sudo, K.; Honno, K.; Shigeta, S. y Yokota, T. Inhibitory effects of podophyllotoxin derivatives on herpes simplex virus replication. *Antivir. Chem. Chemother.* **1998**, *9*, 263-267.

b) Lee, C. T. L.; Lin, V. C. K.; Zhang, S. X.; Zhu, X. K.; Vliet, D. V.; Hu, H.; Beers, S. A.; Wang, Z. Q.; Cosentino, L. M.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K. H. Anti HIV-activity of modified podophyllotoxin derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2897-2902.

<sup>16</sup> a) Gordaliza, M.; Faircloth, G. T.; Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; López-Vázquez, M. L.; San Feliciano, A. Immunosuppressive cyclolignans. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2865-2868.

b) Gordaliza, M.; Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; López-Vázquez, M. L.; San Feliciano, A.; Faircloth, G. T. *In vivo* immunosuppressive activity of some cyclolignans. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2781-2786.

<sup>17</sup> Ghisalberty, E.L. Cardiovascular activity of naturally occurring cyclolignans. *Phytomedicine* **1997**, *4*, 151-166.

<sup>18</sup> Kuroda, T.; Kondo, K.; Iwasaki, T.; Ohtani, A.; Takashima, K. Synthesis and hypolipidemic activity of diesters of aryl-naphthalene lignan and their heteroaromatic analogues. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 678.

<sup>19</sup> Zacchino, S.; Rodríguez, G.; Pezzinati, G.; Orellana, G. *In vitro* evaluation of antifungal properties of 8.0.4'-neolignans. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 659-662.

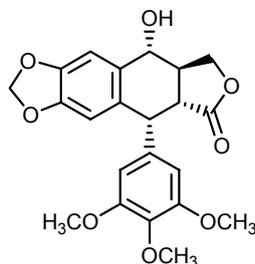
<sup>20</sup> Rantapaa-Dahlquist, S.; Landberg, G.; Ross, G.; Norberg, B. Cell cycle effects of the anti-rheumatic agent CPH82. *Br. J. Rheumatol.* **1994**, *33*, 327-331.

<sup>21</sup> Iwasaki, T.; Kondo, K.; Kuroda, T.; Moritani, Y.; Yamagata, M.; Sugiura, H.; Kikkawa, H.; Kuminuma, O.; Ikezawa, K. Novel selective PDE IV inhibitors as antiasthmatic agents. Synthesis and biological activities of series of 1-aryl-2,3-bis(hydroxymethyl)naphthalene lignans. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2696.

<sup>22</sup> Kurzer, M.S.; Xu, X. Dietary phytoestrogens. *Annu. Rev. Nutr.* **1997**, *17*, 353.

<sup>23</sup> a) Hartwell, J.L. y Schrecker, A.W. Components of Podophyllin. The constitution of podophyllotoxin. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2909-16. b) Gordaliza, M.; García, P. A.; Miguel del Corral, J. M.; Castro, M.A.; Gómez-Zurita, M. A. Podophyllotoxin: distribution, sources, applications and new cytotoxic derivatives. *Toxicon*, **2004**, *44*, 441-459.

## PODOFILOTOXINA Y DERIVADOS



Podofilotoxina

Podofilotoxina, al igual que otros lignanos relacionados con ella, como desoxipodofilotoxina, picropodofilina y peltatinas, se encuentra incluida en algunas farmacopeas por su actividad antivírica para el tratamiento de verrugas venéreas y perianales producidas por el virus *Papilloma*,<sup>24</sup> y también tiene usos en dermatología en el tratamiento de la *psoriasis vulgaris*.<sup>25</sup> Sin embargo, su actividad antitumoral, confirmada en la década de los 40, fue la que despertó mayor interés en la comunidad científica y, a pesar de que su actividad clínica como anticanceroso se vio frustrada por su elevada toxicidad gastrointestinal, podofilotoxina se convirtió en un “cabeza de serie” importante para el diseño de nuevos fármacos antitumorales con mejor índice terapéutico.

Así, se prepararon numerosos derivados de podofilotoxina que culminaron con la introducción en clínica de los derivados semisintéticos etopósido y tenipósido, incluidos actualmente en gran variedad de protocolos quimioterápicos,<sup>26</sup> y más recientemente de etopofós, un profármaco hidrosoluble de etopósido.<sup>27</sup> Todos ellos poseen estructura glucosídica, siendo menos hidrofóbicos y, por tanto, menos tóxicos para el aparato digestivo que podofilotoxina.

---

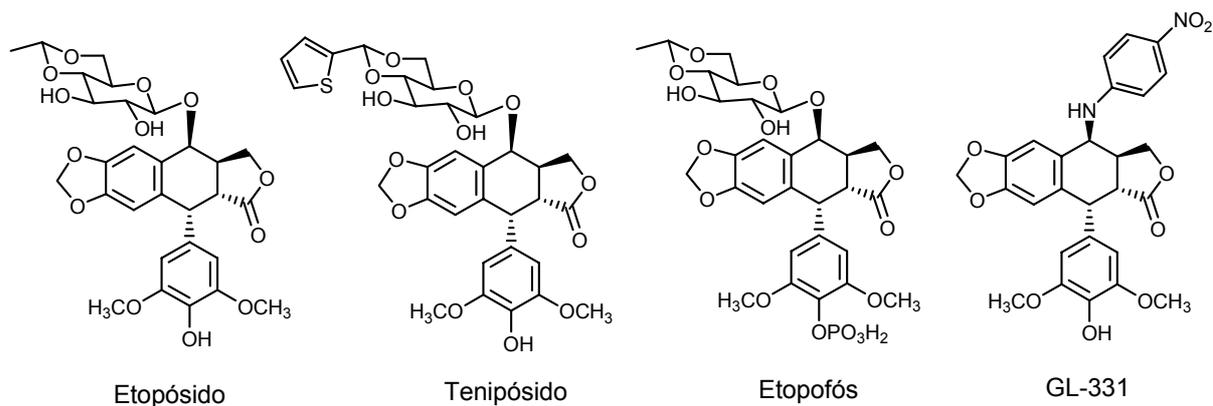
<sup>24</sup> Kaplan, I. W. Condyloma acuminata. *New Orleans Med. Surg. J.* **1942**, *94*, 388.

<sup>25</sup> Lassus, A.; Rosen, B. Response of solitary psoriatic plaques to experimental application of Podophyllotoxin. *Dermatologica* **1986**, *172*, 319-322.

<sup>26</sup> a) Belani, C. P.; Doyle, L. A.; Aisner, J. Etoposide-current status and future perspectives in the management of malignant neoplasms. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1994**, *34*, 118-126.

b) Muggia, F. M. Teniposide-overview of its therapeutic potential in adult cancers. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1994**, *34*, 127-133.

<sup>27</sup> Witterland, A. H.; Koks, C. H.; Beijnen, J. H. Etoposide phosphate: the water soluble produg of etoposide. *Pharm. World Sci.*, **1996**, *18*, 163-170.



**Figura 4:** Derivados semisintéticos de podofilotoxina.

## Mecanismos de acción

Podofilotoxina y sus derivados semisintéticos presentan mecanismos de acción diferentes: mientras podofilotoxina inhibe la polimerización de la tubulina, etopósido y tenipósido inhiben la acción de la topoisomerasa II del ADN.<sup>10</sup>

Desde hace tiempo se conoce que podofilotoxina se une a la tubulina en el sitio de la colchicina, inhibiendo la polimerización de la tubulina y la formación de los microtúbulos.<sup>7</sup> Así, en presencia de podofilotoxina las células pueden iniciar su proceso de división mitótica con la etapa de profase y llegar a producir la correspondiente diferenciación de los cromosomas. Sin embargo, dichos cromosomas no pueden separarse porque este proceso depende de la formación del huso acromático. El resultado es que la división celular se detiene en metafase y los cromosomas permanecen juntos hasta que se desintegran horas más tarde causando la muerte celular.

Por otra parte, etopósido y relacionados no inhiben la formación de los microtúbulos, sino que evitan que las células entren en mitosis induciendo un bloqueo premitótico al final de la fase S de síntesis de ADN o al comienzo de la fase premitótica G<sub>2</sub> como consecuencia de la unión del fármaco a la topoisomerasa II, enzima encargada de

<sup>10</sup> Ayres, D. C. y Loike, J. D. Lignans. Chemical, Biological and Clinical Properties. Cambridge University Press, London. **1990**.

<sup>7</sup> Jordan, A.; Hadfield, J. A.; Lawrence, N. J.; McGown, A. T. Tubuline as a target for anticancer drugs: agents which interact with the mitotic spindle. *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 259-296.

desenrollar las hebras del ADN durante la replicación. La topoisomerasa II se une de forma transitoria y covalente al ADN formando el llamado “complejo de escisión”, que permite la reparación de las hebras cuando es necesario. El fármaco se une a dicho complejo estabilizándolo e impidiendo la reparación, finalizando el proceso con la muerte celular.<sup>28</sup>

Se ha visto, además, que algunos derivados de podofilotoxina que mantienen o incluso mejoran la actividad citotóxica de ésta frente a líneas de células tumorales no inhiben la polimerización de la tubulina y sólo son débiles inhibidores de Topo II *in vitro*, lo que parece indicar la existencia de un tercer mecanismo de acción, aún no establecido.<sup>29</sup> Por otro lado hay que mencionar que tanto los derivados antimitóticos (podofilotoxina,<sup>30</sup> desoxipodofilotoxina<sup>31</sup> y análogos<sup>32</sup>) como los inhibidores de la topoisomerasa II (etopósido<sup>33</sup> y GL331,<sup>34</sup> el 7-*p*-nitroanilín derivado de 4'-desmetilepipodofilotoxina) son capaces de inducir la muerte celular por apoptosis mediante mecanismos independientes, y eso también debe contribuir a su citotoxicidad.

---

<sup>28</sup> Thurston, L. S.; Imakura, Y.; Haruna, M.; Li, D. H.; Liu, Z. C.; Liu, S. Y.; Cheng, Y. C.; Lee, K. H. Antitumour agents. 100. Inhibition of human DNA topoisomerase II by cytotoxic ether and ester derivatives of podophyllotoxin and  $\alpha$ -peltatin. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 604-608.

<sup>29</sup> Cho, S. J.; Kashiwada, Y.; Bastow, K. F.; Cheng, Y. C.; Lee, K. H. Antitumour agents. 164. Podophenazine, 2',3'-Dichloropodophenazine, Benzopodophenazine and their 4 $\beta$ -*p*-nitroaniline derivatives as novel DNA topoisomerase II inhibitors. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1396-1402.

<sup>30</sup> Tseng, C. J.; Wang, Y. J.; Liang, Y. C.; Jeng, J. H.; Lee, W. S.; Lin, J. K.; Chen, C. H.; Liu, I. C.; Ho, Y. S. Microtubule Damaging Agents Induce Apoptosis in HL-60 Cells and G2/M Cell Cycle Arrest in HT-29. *Toxicology* **2002**, *175*, 123-142.

<sup>31</sup> Magedov, I.V.; Manpadi, M.; Van Slambrouck, S.; Steelant, W.F.A.; Rozhkova, E.; Przheval'skii, N.M.; Rogelj, S.; Kornienko, A. Discovery and investigation of antiproliferative and apoptosis-inducing properties of new heterocyclic podophyllotoxin analogues accessible by a one-step multicomponent synthesis. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5183-5192.

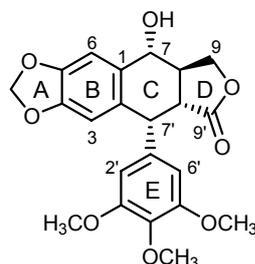
<sup>32</sup> Masuda, T.; Oyama, Y.; Yonemori, S.; Takeda, Y.; Yamazaki, Y.; Mizuguchi, S.; Nakata, M.; Tanaka, T.; Chikahisa, L.; Inaba, Y.; Okada, Y. Flow cytometric estimation on cytotoxic activity of leaf extracts from seashore plants in subtropical Japan: Isolation, quantification and cytotoxic action of (-)-deoxypodophyllotoxin. *Phytother. Res.* **2002**, *16*, 353-358.

<sup>33</sup> Huang, T. S.; Lee, C. C.; Chao, Y.; Shu, C. H.; Chen, L. T.; Chen, L. L.; Chen, M. H.; Yuan, C. C.; Whang-Peng, J. A Novel podophyllotoxin-derived compound GL331 is more potent than its congener VP-16 in killing refractory cancer cells. *Pharmaceut. Res.* **1999**, *16*, 997-1002.

<sup>34</sup> Huang, T. S.; Shu, C. H.; Lee, C. C.; Chen, L. T.; Whang-Peng, J. In vitro evaluation of GL331's cancer cell killing and apoptosis-inducing activity in combination with other chemotherapeutic agents. *Apoptosis* **2000**, *5*, 79-85.

## Relación estructura-actividad

A pesar de los diferentes mecanismos de acción observados y las distintas técnicas utilizadas para obtener los resultados de citotoxicidad, los estudios descritos han permitido, a partir de datos de los numerosos análogos de podofilotoxina, establecer relaciones estructura-actividad de las que se han obtenido las siguientes conclusiones en relación con la inhibición de la polimerización de la tubulina:



**Figura 5:** Numeración de podofilotoxina según Moss (IUPAC Recommendations 2000).<sup>9</sup>

- La **agrupación metilendioxi** es importante para la actividad puesto que la mayor parte de los lignanos con propiedades antimitóticas la poseen.<sup>35</sup>
- En la **posición 6** se han introducido diferentes sustituyentes, de manera que la potencia citotóxica se ve incrementada en ésteres y éteres mientras que los derivados glicosilados son menos activos.<sup>28</sup>
- La **posición 7** tiene gran importancia en la actividad antimitótica.<sup>36</sup> Los derivados con grupos éter, éster y alquil/aril amino en dicha posición son, en general, menos potentes<sup>28,36</sup> debido a que los sustituyentes voluminosos pueden dificultar la unión a la tubulina. La epimerización en 7 origina epipodofilotoxina, menos potente, y la

<sup>9</sup> Moss, G. P. Nomenclature of lignans and neolignans (IUPAC recommendations 2000). *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1493-1523.

<sup>35</sup> Meresse, P.; Bertounesque, E.; Imbert, T.; Monneret, C. Synthetic approaches to condensed aromatic analogues from etoposide. Synthesis of A-ring pyridazine picrotoposide. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12805-12818.

<sup>28</sup> Thurston, L. S.; Imakura, Y.; Haruna, M.; Li, D. H.; Liu, Z. C.; Liu, S. Y.; Cheng, Y. C.; Lee, K. H. Antitumour agents. 100. Inhibition of human DNA topoisomerase II by cytotoxic ether and ester derivatives of podophyllotoxin and  $\alpha$ -peltatin. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 604-608.

<sup>36</sup> Terada, T; Fujimoto, K; Nomura, M; Yamashita, J; Kobunai, T; Takeda, S; Wierzba, Ko; Yamada, Y; Yamaguchi, H. Antitumour agents I .DNA topoisomerase II inhibitory activity and the structural relationship of podophyllotoxin derivatives as antitumor agents. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2720-2727.

posterior glicosilación hace desaparecer completamente la capacidad para inhibir la polimerización de la tubulina. Sin embargo, estas transformaciones favorecen considerablemente la inhibición de la topoisomerasa II del ADN.

- La epimerización en el **carbono 8'** supone una reducción de aproximadamente cincuenta veces la potencia de podofilotoxina. La configuración de este centro es clave en la conformación del anillo E, que es pseudoaxial en relación con el anillo C en los compuestos más activos.
- La importancia del **anillo lactónico** en la inhibición de la polimerización de la tubulina ha sido demostrada.<sup>37,38,39</sup> Cuando la lactona se reemplaza por un anillo tetrahidrofuránico se obtienen compuestos menos activos, y si se sustituye el O por CH<sub>2</sub>, S ó SO<sub>2</sub> la citotoxicidad se reduce considerablemente.<sup>40</sup> Se ha sugerido que el sitio de unión de podofilotoxina a tubulina tiene requerimientos estéricos estrictos en la región donde el anillo D de estos compuestos interactúa con la tubulina.<sup>41</sup> En éste punto hay que mencionar que trabajos llevados a cabo por nuestro grupo de investigación han puesto de manifiesto que, más que en el anillo lactónico en sí, la importancia radica en el carácter electrofílico de la posición C-9, como se discutirá más adelante en esta memoria.
- Se ha comprobado que la presencia del **radical trimetoxifenilo** aumenta la actividad inhibitoria de la tubulina.<sup>42</sup> Además, la unión de los ciclolignanos con el receptor

---

<sup>37</sup> Day, S. H.; Chiu, N. Y.; Chiu, N-Y; Won, S-J; Lin, C-N. Cytotoxic lignans of *Justicia ciliata*. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1056-1058.

<sup>38</sup> Ukita, T.; Sugahara, M.; Terakawa, Y.; Kuroda, T.; Wada, K.; Nakata, A.; Ohmachi, Y.; Kikkawa, H.; Ikezawa, K.; Naito, K. Novel, potent, and selective phosphodiesterase-4 inhibitors as antiasthmatic agents: synthesis and biological activities of a series of 1-pyridyl-naphthalene derivatives. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1088-1099.

<sup>39</sup> Ukita, T.; Nakamura, Y.; Kubo, A.; Yamamoto, Y.; Takahashi, M.; Kotera, J.; Ikeo, T. 1-Arylnaphthalene lignan: a novel scaffold for type 5 phosphodiesterase inhibitor. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1293-1305.

<sup>40</sup> Brewer, C. F.; Loike, J. D.; Horwitz, S. B.; Sternlicht, H.; Gensler, W. J. Conformational analysis of podophyllotoxin and its congeners. Structure-activity relationship in microtubule assembly. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 215-221.

<sup>41</sup> Charlton, J. L.; Oleschuk, C. J.; Chee, G.-L. Hindered Rotation in Arylnaphthalene Lignans. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3452-3457.

<sup>42</sup> a) Jurd L.; Narayanan V. L.; Paull K. D. In vivo antitumor activity of 6-benzyl-1,3-benzodioxole derivatives against the P388, L1210, B16, and M5076 murine models. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1752-6.

b) Batra J. K.; Kang G. J.; Jurd L.; Hamel E. Methylene-dioxy-benzopyran analogs of podophyllotoxin, a new synthetic class of antimitotic agents that inhibit tubulin polymerization. *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 2595-2602.

puede verse favorecida cuando dicho radical se encuentra en una conformación pseudoaxial y de libre rotación.

La relación estructura-actividad para los derivados de podofilotoxina difiere según el mecanismo de acción en cuestión. Las principales modificaciones químicas que hacen que se pase de un compuesto que interacciona con la tubulina, como podofilotoxina, a otro que inhibe la topoisomerasa II se pueden resumir en: desmetilación en C-4', epimerización en C-7 e introducción de grupos voluminosos en C-7'.

A pesar de la gran utilidad como agentes anticancerosos, el principal problema que presentan estos compuestos deriva de su falta de selectividad y de la aparición de efectos colaterales adversos que, como ocurre con la mayoría de los agentes antineoplásicos, limita su utilidad terapéutica. Así, los ciclolignanos continúan siendo el objetivo de numerosas investigaciones encaminadas a la búsqueda de agentes más eficaces y más seguros. En este sentido, prácticamente todos los anillos del esqueleto ciclolignánico de podofilotoxina han sido objeto de modificaciones, algunas de ellas llevadas a cabo por nuestro grupo de investigación y que se describirán a continuación.

## **Modificaciones sobre el esqueleto de podofilotoxina**

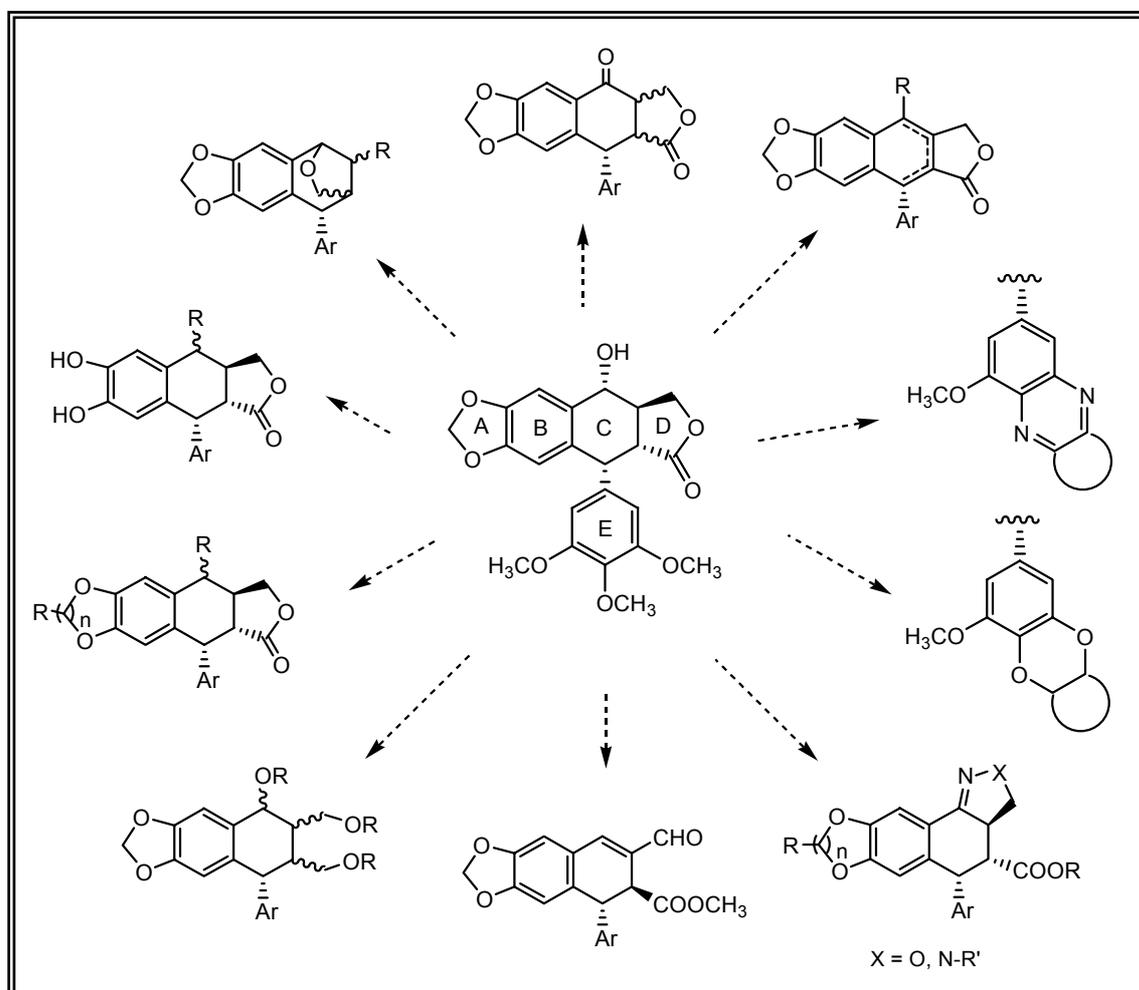
Nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo numerosas transformaciones en la estructura de podofilotoxina que afectan a todos los anillos del esqueleto ciclolignánico, lo que nos ha permitido establecer algunas conclusiones de relación estructura-actividad<sup>14</sup> e incluso proponer un nuevo punto de interacción entre ciclolignanos y biomoléculas.<sup>43</sup>

Algunas de las modificaciones realizadas con anterioridad se recogen en el esquema siguiente, e incluyen transformaciones en el grupo metilendioxi, cambios en el grado de oxidación y estereoquímica del anillo C, eliminación de la función  $\gamma$ -lactona,

<sup>14</sup> Gordaliza, M.; Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; San Feliciano, A. Antitumour properties of podophyllotoxin and related compounds. *Curr. Pharm. Des.* **2000**, *6*, 1811-1839.

<sup>43</sup> Gordaliza, M.; Miguel del Corral, J. M.; Castro, M. A.; López-Vázquez, M. L.; San Feliciano, A.; García-Grávalos, M. D. y Carpy, A. Synthesis and evaluation of pyrazolignans. A new class of cytotoxic agents. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 1203-1210.

transformaciones en el anillo de trimetoxifenilo o formación de nuevos sistemas heterocíclicos entre las posiciones C-7 y C-9.

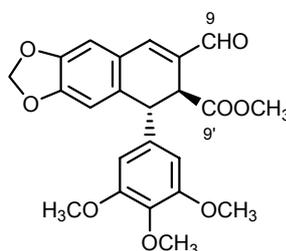


**Figura 6:** Modificaciones sobre el esqueleto de podofilotoxina

Los resultados más interesantes se obtuvieron con las familias de pirazo- e isoxazolignanans y con algunos derivados carentes de  $\gamma$ -lactona. Los primeros mostraron una interesante actividad inmunosupresora tanto *in vitro* como *in vivo*<sup>16</sup> y de entre los segundos destaca el aldehído podofilico, con interesantes propiedades citotóxicas

<sup>16</sup> a) Gordaliza, M.; Faircloth, G. T.; Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; López-Vázquez, M. L.; San Feliciano, A. Immunosuppressive cyclolignans. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2865-2868.  
 b) Gordaliza, M.; Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; López-Vázquez, M. L.; San Feliciano, A.; Faircloth, G. T. *In vivo* immunosuppressive activity of some cyclolignans. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2781-2786.

selectivas<sup>44</sup> a pesar de carecer de sistema de  $\gamma$ -lactona, considerado hasta entonces muy importante para la citotoxicidad de estos compuestos. Ambas familias de compuestos fueron objeto de sendas patentes internacionales.<sup>45,46</sup> En concreto el aldehído podofílico mostró una importante citotoxicidad y selectividad frente a líneas celulares de cáncer de colon humano y también frente a algunas líneas celulares de cánceres de mama y SNC. Estudios sobre el ciclo celular han puesto de manifiesto su capacidad para inhibir la polimerización de la tubulina, presentando un mecanismo de acción similar a podofilotoxina, y también su capacidad para producir apoptosis.<sup>47</sup>



ALDEHÍDO PODOFÍLICO

Estos estudios pusieron de manifiesto la facilidad con el que el metileno C-9 reacciona con nucleófilos y nos llevó a analizar la influencia, en la citotoxicidad, del carácter electrofílico de dicha posición. Así, el aldehído podofílico se convirtió en nuestro “cabeza de serie” para la búsqueda y preparación de nuevas series de compuestos con actividad citotóxica selectiva.

<sup>44</sup> Gordaliza, M.; Miguel del Corral, J. M.; Castro, M. A.; López-Vázquez, M. L.; García, P. A.; San Feliciano, A. y García-Grávalos, M. D. Selective cytotoxic cyclolignans. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2465-, 2468.

<sup>45</sup> Gordaliza, M.; Miguel del Corral, J. M.; Castro, M. A.; López-Vázquez, M. L.; San Feliciano, A. y Grávalos, D.G. Pat. Eur. 0711765-B1.

<sup>46</sup> Gordaliza, M.; Miguel del Corral, J. M.; Castro, M. A.; López-Vázquez, M. L.; San Feliciano, A. y Grávalos, D.G. Pat. Eur. 0711767-B1.

<sup>47</sup> Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; García, P. A.; Gómez-Zurita, M. A.; García-Grávalos, M. D.; Iglesia-Vicente, J.; Gajate, C.; An, F.; Mollinedo, F. y San Feliciano, A. Synthesis and biological evaluation of new selective cytotoxic cyclolignans derived from podophyllotoxin. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1214-1222.

Las modificaciones llevadas a cabo hasta el momento sobre el aldehído podofílico se recogen a continuación y se pueden dividir en los siguientes apartados:

- A) Cambios en el grado de oxidación de las posiciones C-9 y C-9'.
- B) Vinilogación.
- C) Reacción con nucleófilos.
- D) Síntesis de derivados heterocíclicos en la posición C-9.

#### A) **Cambios en el grado de oxidación de C-9 y C-9'**:

El grado de oxidación en C-9 y C-9' se ha modificado mediante reacciones de oxidación y reducción. Así, se han obtenido diferentes combinaciones de aldehído-alcohol, ácido-éster, alcohol-éster, diácidos, diésteres, dialdehídos o dioles, anhídridos y amidas-ésteres.<sup>48,49,50,8</sup>

En general, los valores de citotoxicidad (expresados como  $CI_{50}$ ) frente a las líneas celulares P-388 (leucemia de ratón) y HT-29 (carcinoma de colon humano) encontrados para estos derivados indican una pérdida de selectividad y en algunos casos de potencia citotóxica.

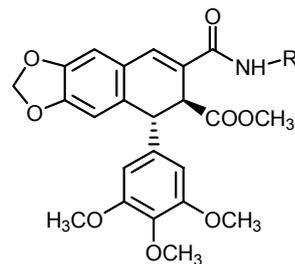
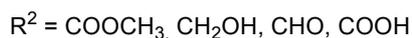
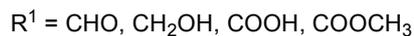
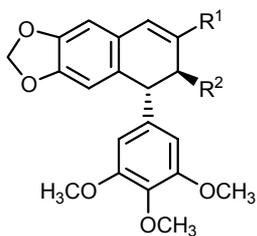
---

<sup>48</sup> García García, P. A. Modificación molecular de ciclolignanicos antineoplásicos selectivos. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca. **2000**.

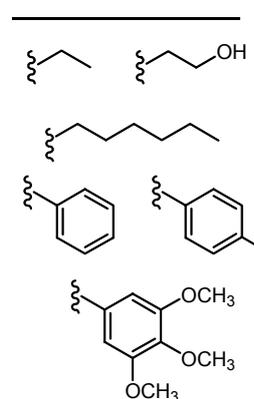
<sup>49</sup> Gómez-Zurita Frau, M. A. Ciclolignanicos citotóxicos derivados de podofilotoxina: Nuevos análogos nitrogenados. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca. **2002**.

<sup>50</sup> Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; García, P. A.; Gomez-Zurita, M. A.; San Feliciano, A. Synthesis and cytotoxic evaluation of C-9 oxidized podophyllotoxin derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1670-1678.

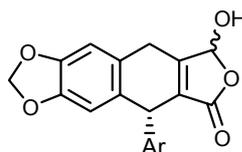
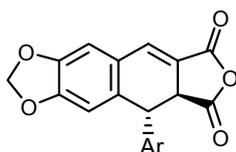
<sup>8</sup> Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; Gómez-Zurita, M. A.; García, P.A.; San Feliciano, A. Chemoinduction of cytotoxic selectivity in Podophyllotoxin-related lignans. *Phytochemistry Reviews* **2003**, *2*, 219-233.



R



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Cl <sub>50</sub> (μM)		[IS]
		P - 388	HT - 29	
		0,023 - >20	0,047 - >20	[0,5 - 1]
CHO	COOCH <sub>3</sub>	0,23	0,012	[20]



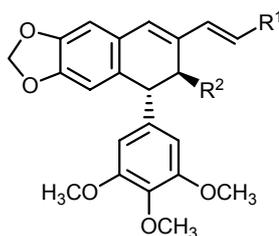
P-388	12 μM	1,2 μM	1,6 - 2,0 μM
HT-29	12 μM	1,2 μM	1,6 - 2,0 μM
[IS]	[1]	[1]	[1]

$$\text{IS : índice de selectividad} = \frac{\text{Cl}_{50} (\text{P-388})}{\text{Cl}_{50} (\text{HT-29})}$$

Aquellos análogos con el mayor grado de oxidación en C-9, es decir, los que presentan un ácido carboxílico en dicha posición, fueron prácticamente inactivos, lo cual es en cierto modo esperable al disminuir drásticamente el carácter electrofílico de la posición C-9. De hecho, cuando se obtienen derivados de ácido carboxílico en dicha posición, tales como ésteres, anhídridos o amidas e incluso lactoles, la citotoxicidad se recupera en parte si los comparamos con el ácido carboxílico, si bien estos compuestos carecieron de selectividad.

## B) Vinilogación:

Se han preparado varios análogos con un doble enlace adicional mediante reacciones de Wittig del aldehído podofílico con diferentes iluros de fósforo, obteniéndose compuestos con funciones aldehído, cetona, nitro, éster o alcohol alílico. En la mayoría de los casos, la potencia y la selectividad se vieron disminuidas.<sup>48,8</sup>



R<sup>1</sup> = CHO, CH<sub>2</sub>OH, COCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, COOCH<sub>3</sub>

R<sup>2</sup> = COOCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH

Cl <sub>50</sub> (μM)		
P - 388	HT - 29	[IS]
0,22 - 10	0,22 - 2,6	[1 - 5]

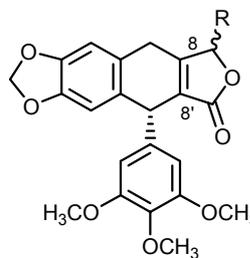
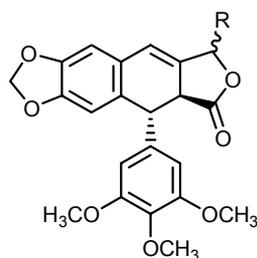
## C) Reacción con nucleófilos:

Aprovechando el carácter electrofílico del aldehído podofílico se han obtenido un elevado número de derivados por reacción con diferentes nucleófilos carbonados y nitrogenados.

<sup>48</sup> García García, P. A. Modificación molecular de ciclolananos antineoplásicos selectivos. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca. **2000**.

<sup>8</sup> Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; Gómez-Zurita, M. A.; García, P. A.; San Feliciano, A. Chemoinduction of cytotoxic selectivity in Podophyllotoxin-related lignans. *Phytochemistry Reviews* **2003**, 2, 219-233.

Entre los nucleófilos carbonados utilizados se incluyeron diferentes reactivos organometálicos de magnesio y zinc, observándose en todos los casos una relactonización de los compuestos y, en ocasiones, la migración del doble enlace a la posición C8-C8'.<sup>48,50</sup>



R = H,  $\alpha$ , $\beta$ -CH<sub>3</sub>,  $\alpha$ -CF<sub>2</sub>COOEt

Cl <sub>50</sub> ( $\mu$ M)			Cl <sub>50</sub> ( $\mu$ M)			
P-388	HT-29	[IS]	R	P-388	HT-29	[IS]
0,013 - 5	0,025 - 12	[0,5 -1]	$\alpha$ -CH <sub>3</sub>	0,12	0,024	[5]
			$\beta$ -CH <sub>3</sub>	0,024	0,024	[1]

En estos casos, el sistema tetracíclico análogo de podofilotoxina está presente y eso se nota en la bioactividad de los análogos, ya que se obtienen valores de Cl<sub>50</sub> en el mismo rango que los de podofilotoxina, siendo importante el tamaño y la orientación del nuevo sustituyente en C-9.

Como nucleófilos nitrogenados se han utilizado hidrazinas, hidroxilaminas y aminas diferentemente sustituidas,<sup>44,47,51</sup> que dieron lugar a las correspondientes hidrazonas, oximas e iminas.

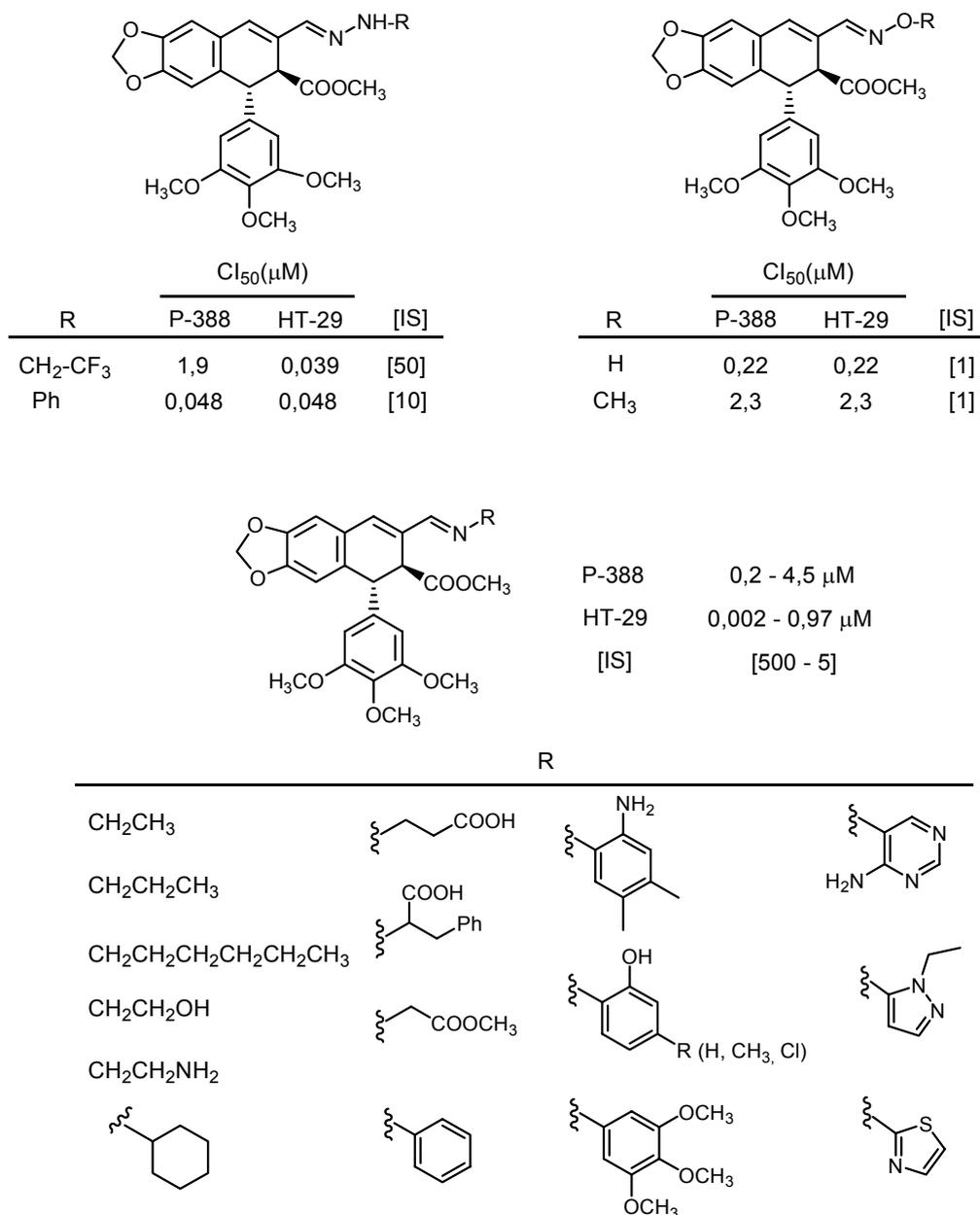
<sup>48</sup> García García, P. A. Modificación molecular de ciclolananos antineoplásicos selectivos. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca. **2000**.

<sup>50</sup> Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; García, P. A.; Gomez-Zurita, M. A.; San Feliciano, A. Synthesis and cytotoxic evaluation of C-9 oxidized podophyllotoxin derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1670-1678.

<sup>44</sup> Gordaliza, M.; Miguel del Corral, J. M.; Castro, M. A.; López-Vázquez, M. L.; García, P. A.; San Feliciano, A. y García-Grávalos, M. D. Selective cytotoxic cyclolignans. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2465-2468.

<sup>47</sup> Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; García, P. A.; Gómez-Zurita, M. A.; García-Grávalos, M. D.; Iglesia-Vicente, J.; Gajate, C.; An, F.; Mollinedo, F. y San Feliciano, A. Synthesis and biological evaluation of new selective cytotoxic cyclolignans derived from Podophyllotoxin. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1214-1222.

<sup>51</sup> Gordaliza, M.; Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; López-Vázquez, M. L.; García, P. A.; San Feliciano, A.; García-Grávalos, M. D. y Broughton, H. Preparation and cytotoxicity of podophyllotoxin derivatives lacking the lactone ring. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15743-15760.

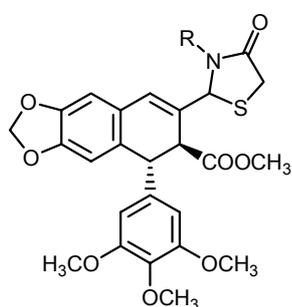


Hay que destacar que las oximas pierden selectividad, pero que las iminas e hidrazonas mejoran considerablemente la potencia y la selectividad del aldehído podofílico, habiéndose conseguido índices de selectividad de 500, como es el caso de la etilimina (25 veces más selectiva en su efecto citotóxico que el cabeza de serie).<sup>47</sup>

<sup>47</sup> Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; García, P. A.; Gómez-Zurita, M. A.; García-Grávalos, M. D.; Iglesia-Vicente, J.; Gajate, C.; An, F.; Mollinedo, F. y San Feliciano, A. Synthesis and biological evaluation of new selective cytotoxic cyclolignans derived from podophyllotoxin. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1214-1222.

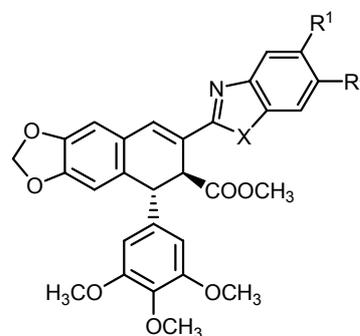
### D) Derivados heterocíclicos en C-9:

Algunas de las anilinas utilizadas para obtener las iminas aromáticas del apartado anterior llevan otro heteroátomo (N, O, S) que también puede actuar como nucleófilo y adicionarse al doble enlace de la imina formada. Así, se han obtenido tiazolidinonas y sistemas benzofusionados<sup>49,8</sup> como benzimidazoles, benzotiazoles, benzoxazoles, imidazopiridinas y purinas, que en general perdieron la selectividad o fueron menos selectivos que sus precursores imínicos.

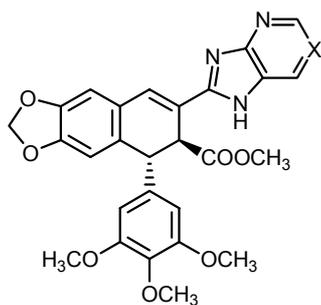


R = Et, Pr, HO-Et, Ph

Cl <sub>50</sub> (μM)			[IS]
P-388	HT-29		
4,3 -> 9,5	0,09 - 0,95		[50 - 10]



X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Cl <sub>50</sub> (μM)		[IS]
			P-388	HT-29	
NH	H	H	0,92 - 9,2	0,92 - 9,2	[1]
NH	H	OCH <sub>3</sub>			
NH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>			
NH	Cl	Cl			
O	H	H	-	> 9,0	-
O	CH <sub>3</sub>	H			
O	Cl	H			
S	H	H	-	> 9,0	-
S	CF <sub>3</sub>	H			



X	Cl <sub>50</sub> (μM)		[IS]
	P-388	HT-29	
C	1,9	0,5	[4]
N	-	> 9,7	-

<sup>49</sup> Gómez-Zurita Frau, M. A. Ciclolignanos citotóxicos derivados de podofilotoxina: Nuevos análogos nitrogenados. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca. **2002**.

<sup>8</sup> Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; Gómez-Zurita, M. A.; García, P.A.; San Feliciano, A. Chemoinduction of cytotoxic selectivity in podophyllotoxin-related lignans. *Phytochemistry Reviews* **2003**, 2, 219-233.

Si nos fijamos en los análogos que presentan un sistema de purina o desazapurina, se pueden considerar como análogos híbridos de lignanos y purinas, dos familias de productos naturales en las que existen ejemplos de compuestos anticancerosos que actúan por diferentes mecanismos de acción.

Esto nos llevó a considerar la hibridación molecular como un procedimiento adecuado para aumentar la diversidad de análogos del aldehído podofilico, siendo uno de los objetivos de la presente memoria.

A continuación se hará un breve repaso de la importancia de la hibridación de productos naturales en general y de podofilotoxina en particular.

## HIBRIDACIÓN DE PRODUCTOS NATURALES

La hibridación, asociación o conjunción estructural es una estrategia clásica en el diseño de nuevos fármacos que trata de combinar características estructurales de dos o más moléculas de origen natural o sintético, obteniéndose los denominados “sistemas híbridos” o “conjugados” que en los últimos años han recibido un especial interés por parte de la comunidad científica, como se pone de manifiesto en los reviews de Tietze<sup>52</sup> y Mehta<sup>53</sup> o en diferentes artículos científicos como los de Sierra,<sup>54</sup> Kotha,<sup>55</sup> Meunier<sup>56</sup> y Gardemann,<sup>57</sup> por citar algunos, e incluso en artículos de divulgación.<sup>58</sup>

El concepto de compuesto híbrido no es nuevo en sí mismo, tiene su origen en la naturaleza y en muchos productos naturales formados por fragmentos estructurales de

---

<sup>52</sup> Tietze, L. F.; Hubertus, P. B.; Chandrasekhar, S. Natural product hybrids as new leads for drug discovery. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996-4028.

<sup>53</sup> Mehta, G.; Singh, V. Hybrid systems through natural product leads: An approach towards new molecular entities. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 324-334.

<sup>54</sup> a) Sierra, M. A.; Torres, M. R., De la Torre, M. C.; Alvaro, E. Synthesis of terpene and steroid dimers and trimers having cyclobutadienyl-Co and aromatic tethers. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4213-4219.

b) Alvaro, E.; De la Torre, M. C.; Sierra, M. A. The Nicholas approach to natural product hybrids. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6403-6411.

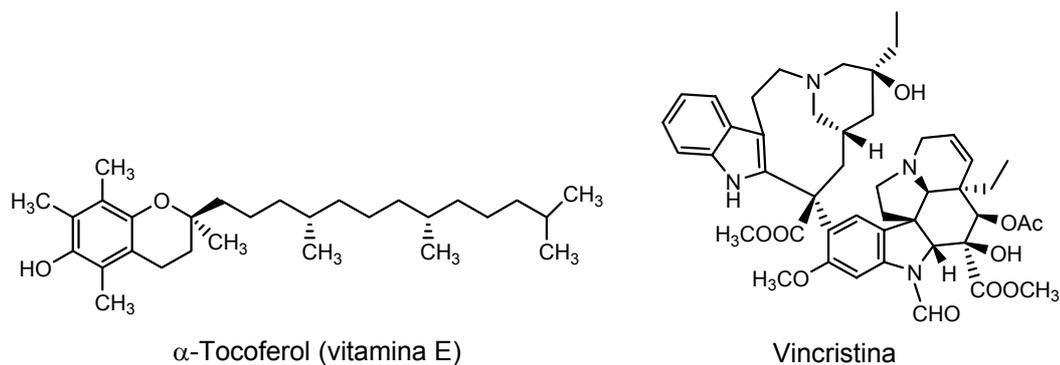
<sup>55</sup> Kotha, S.; Mandal, K.; Banerjee, S.; Mobin, S. M. Synthesis of novel quinone-amino acid hybrids via cross-ene methathesis and Diels-Alder reactions as key steps. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *8*, 1244-1255.

<sup>56</sup> Meunier, B. Hybrid molecules with a dual mode of action: dream or reality? *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 69-77.

<sup>57</sup> Wach, J. Y.; Bonazzi, S. Gardemann, K. Antimicrobial surfaces through natural product hybrids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7123-7126.

<sup>58</sup> Arnaud, C. H. Drug Hybrids enter the fray. *C&EN*, **2007**, *12*, 46-48.

origen biogenético mixto. Éste es el caso del  $\alpha$ -Tocoferol o vitamina E, donde un terpenoide capaz de interaccionar con las membranas celulares y un fragmento estructural derivado del ácido sikímico forman un compuesto con actividad antioxidante capaz de captar radicales libres. En el campo de los compuestos antineoplásicos, la vincristina, ya mencionada anteriormente, es un híbrido natural obtenido por la combinación de dos alcaloides que no poseen actividades biológicas de interés y que cambió las perspectivas de vida en las leucemias infantiles.<sup>52</sup>



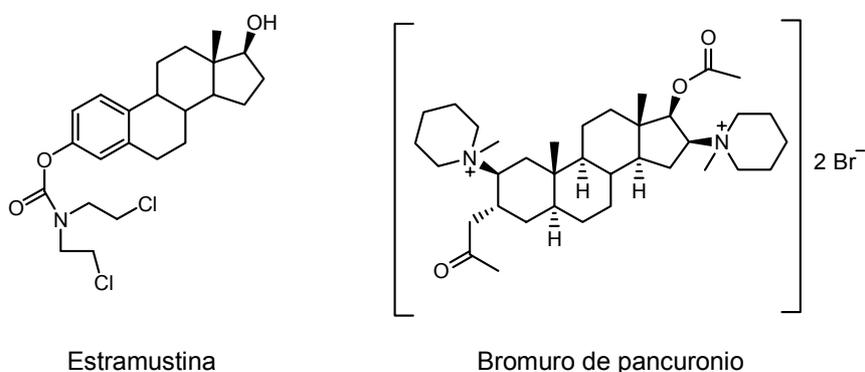
**Figura 7:** Sistemas híbridos de origen natural

Las prometedoras propiedades biológicas observadas en estas moléculas de origen biogenético mixto llevaron a la idea de generar nuevas estructuras por combinación de dos o más clases de compuestos, con la expectativa de que esta combinación pudiera aumentar o modular las características de los componentes individuales o incluso conducir a nuevas propiedades y nuevos mecanismos de acción, muchas veces inesperados. Las posibilidades de combinación y, por tanto, la diversidad estructural que se puede conseguir, son prácticamente ilimitadas, por lo que la síntesis de compuestos híbridos puede incluirse dentro de una de las estrategias más actuales en la síntesis orgánica, con especial aplicación en la búsqueda de nuevos compuestos biológicamente activos. Así lo manifiesta el Prof. Ojima en su “Guest Editorial”, que introduce un número de *Accounts of Chemical Research* dedicado a “Modern Molecular Approaches to Drug Design and Discovery”.<sup>59</sup>

<sup>52</sup> Tietze, L. F.; Hubertus, P. B.; Chandrasekhar, S. Natural product hybrids as new leads for drug discovery. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996-4028.

<sup>59</sup> Ojima, I. Modern molecular approaches to drug desing and discovery. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 2-3.

En algunos casos se trata de entidades químicas totalmente nuevas que integran elementos estructurales presentes en sus precursores, mientras que en otros los precursores se unen mediante enlaces covalentes, bien directamente o a través de elementos espaciadores. También pueden hibridarse estructuras para introducir, en un compuesto ya activo, un grupo transportador, bioactivable o que modifique las propiedades farmacocinéticas. En éste sentido, es muy frecuente la hibridación de fragmentos estructurales de naturaleza esteroídica con diferentes farmacóforos, como puede ser el caso de los fármacos estramustina o bromuro de pancuronio, donde la parte esteroídica ejerce función de transporte o de soporte estructural.



La aplicación de la hibridación como estrategia de búsqueda de nuevos fármacos es particularmente interesante en el campo de los antineoplásicos, donde la contribución del producto natural al uso clínico sigue siendo superior a la de los fármacos de origen sintético<sup>3</sup> y donde es de esperar que un compuesto híbrido mejore considerablemente las propiedades de sus precursores e incluso supere el desarrollo de resistencias de los componentes individuales.

Son muchos los ejemplos de compuestos híbridos que podemos encontrar en la literatura, aunque aquí sólo recogeremos algunos ejemplos de estructuras de hibridación donde participan lignanos junto a restos de otros productos naturales citotóxicos, por estar especialmente relacionado con uno de los objetivos de esta memoria.

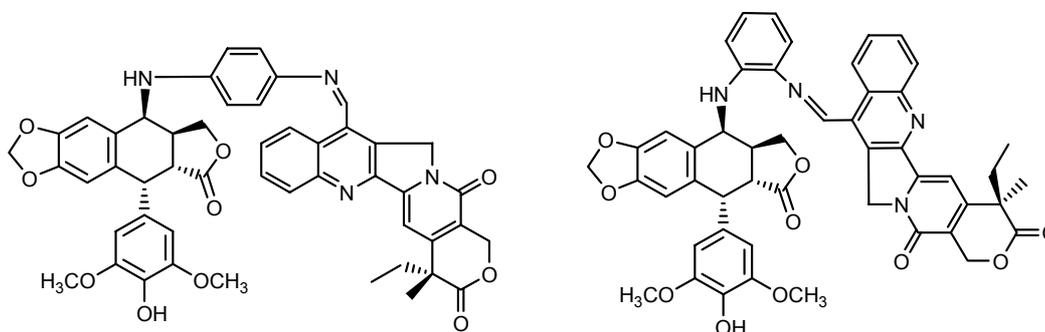
Etopósido y tenipósido en sí mismos podrían considerarse híbridos o conjugados de epipodofilotoxina con un carbohidrato, siendo un ejemplo claro donde el conjugado

---

<sup>3</sup> Newman, D. J.; Craig, G. M. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477.

presenta un mecanismo de acción diferente al precursor, ya que, como se ha mencionado con anterioridad, mientras que podofilotoxina ejerce su acción inhibiendo la polimerización de la tubulina, etopósido y tenipósido lo hacen inhibiendo la topoisomerasa II del ADN.

Pero además, podofilotoxina y sus derivados se han conjugado con diferentes agentes antitubulina tratando de generar compuestos que actúen simultáneamente frente a diferentes dianas, como son las topoisomerasas I y II y los microtúbulos.<sup>60</sup> Así, el grupo de Cheng y Lee ha publicado la preparación y evaluación de híbridos de epipodofilotoxinas con camptotecina<sup>61</sup> y con taxoides.<sup>62</sup> En el primer caso, *p*-aminoanilino y *o*-aminoanilino epipodofilotoxinas inhibidoras de topoisomerasa-II fueron fusionadas a 4-formil camptotecina, un compuesto con capacidad para inhibir a la topoisomerasa-I del ADN, a través de un enlace de tipo imina. Los híbridos obtenidos son significativamente más citotóxicos que etopósido y camptotecina frente a diferentes líneas celulares, incluyendo algunas resistentes a estos últimos, y presentan actividad frente a las dos topoisomerasas.



**Figura 8:** Estructuras de los compuestos híbridos de epipodofilotoxina y camptotecina

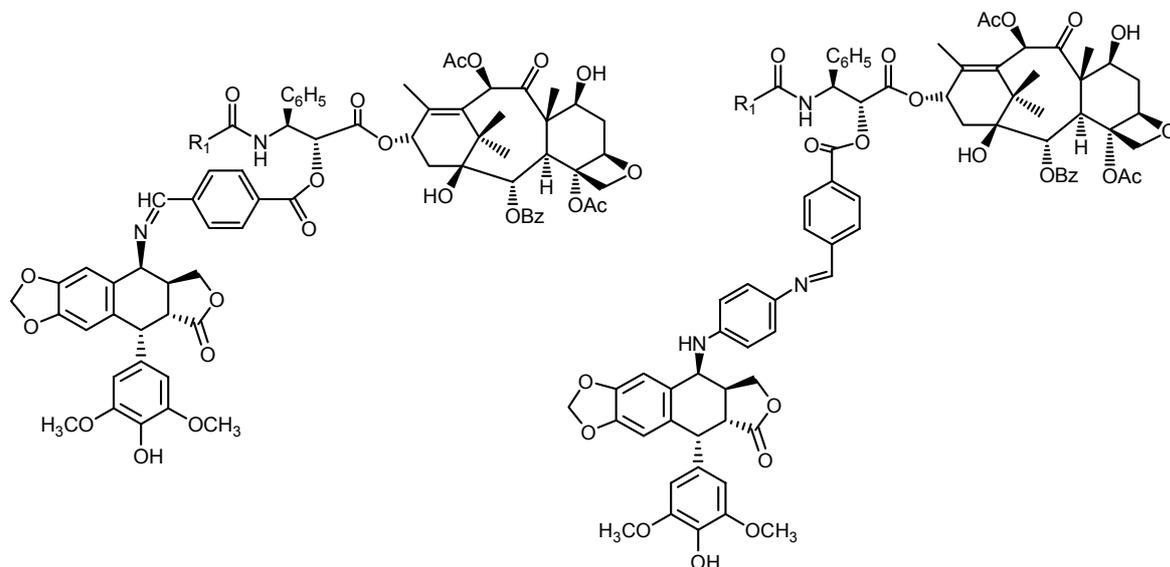
Por otro lado, diferentes alquil y arilamino epipodofilotoxinas inhibidoras de Topo-II fueron conjugadas a través de la posición 7 del lignano con paclitaxel, agente estabilizador

<sup>60</sup> Lee, K-H. Current developments in the discovery and design of new drug candidates from plant natural product leads. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 273-283.

<sup>61</sup> a) Chang, J. Y.; Guo, X.; Chen, H. X.; Jiang, Z.; Fu, Q.; Wang, H. K.; Bastow, K. F.; Zhu, X. K. Guan, J.; Lee, K. H.; Cheng, Y. C. Unique biochemical, cytotoxic and antitumour activity of camptothecin and 4 $\beta$ -amino-4'-O-demethylepipodophyllotoxin conjugates. *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *59*, 497-508.  
b) Bastow, K. F.; Wang, H. K.; Cheng, Y. C.; Lee, K. H. Antitumour agents. 173. Synthesis and evaluation of camptothecin-4 $\beta$ -amino-4'-O-demethylepipodophyllotoxin conjugates as inhibitors of mammalian DNA topoisomerases and as cytotoxic agents. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 1481-1488.

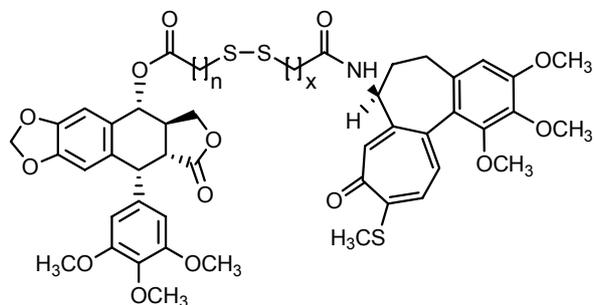
<sup>62</sup> Shi, Q.; Wang, H. K.; Bastow, K. H.; Tachibana, Y.; Chen, K.; Lee, F. Y.; Lee, K. H. Antitumour agents 210. Synthesis and evaluation of taxoid-epipodophyllotoxin conjugates as novel cytotoxic agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2999-3004.

de tubulina. Los compuestos obtenidos presentan una actividad comparable o incluso superior a epipodofilotoxina sin conjugar, además de ser activos frente a líneas resistentes a paclitaxel.



**Figura 9:** Estructuras de los compuestos híbridos de 4'-desmetilepodofilotoxina y paclitaxel

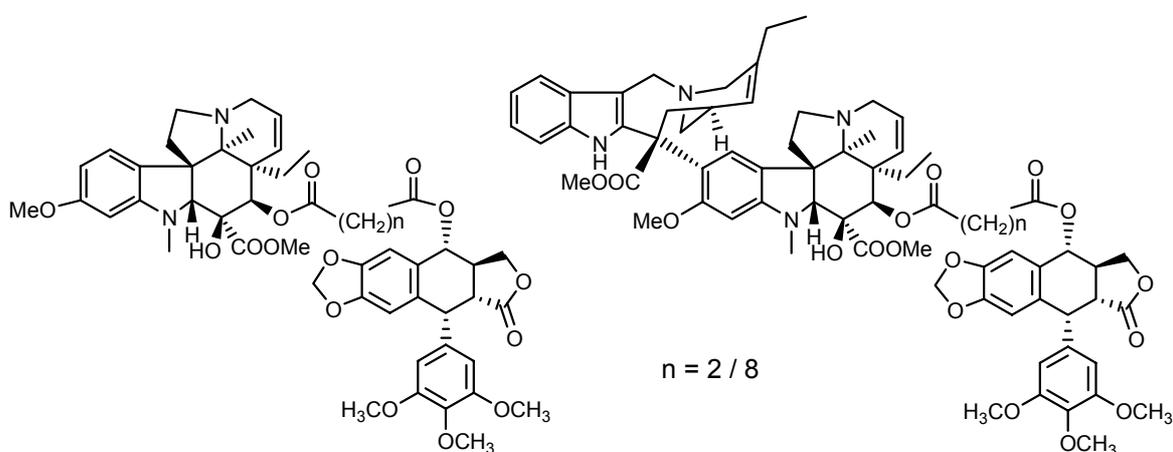
Podofilotoxina ha sido también hibridada por Danieli y colaboradores con tiocolchicina, agente inhibidor de la polimerización de la tubulina, y con varios alcaloides de la vinca. En el primer caso, la conjugación se lleva a cabo a través de una unión lábil por un puente disulfuro que mantiene un equilibrio dinámico entre el fragmento de podofilotoxina, el de tiocolchicina, y la estructura híbrida.<sup>63</sup>



**Figura 10:** Híbrido de podofilotoxina y tiocolchicina

<sup>63</sup> Danieli, B.; Giardini, A.; Lesma, G.; Passarella, D.; Peretto, B.; Sacchetti, A.; Silvani, A.; Pratesi, G.; Zunino, F. Thiocolchicine-podophyllotoxin conjugates: dynamic libraries based on disulfide exchange reaction. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2848-2853.

En cuanto a los alcaloides de la vinca, este grupo ha publicado la síntesis y evaluación biológica de híbridos de podofilotoxina con vindolina, anhidrovinblastina y vinorelbina usando espaciadores diacéticos.<sup>64</sup> Los compuestos que contienen vindolina presentaron una importante actividad antitubulina, los que poseen anhidrovinblastina fueron demasiado inestables y no pudieron testarse y aquellos con vinorelbina en su estructura presentaron una interesante citotoxicidad, aunque su baja capacidad de unión a tubulina sugiere que deben actuar mediante otro mecanismo de acción.

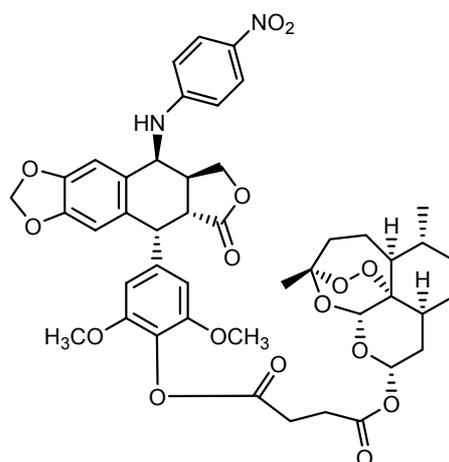


**Figura 11:** Híbridos de podofilotoxina con vindolina (izda) y vinorelbina (dcha)

Se han encontrado también estudios de hibridación de podofilotoxina con artesunato, un derivado semisintético de artemisinina usado como antimalárico pero con importantes propiedades citotóxicas y antivíricas.<sup>65</sup>

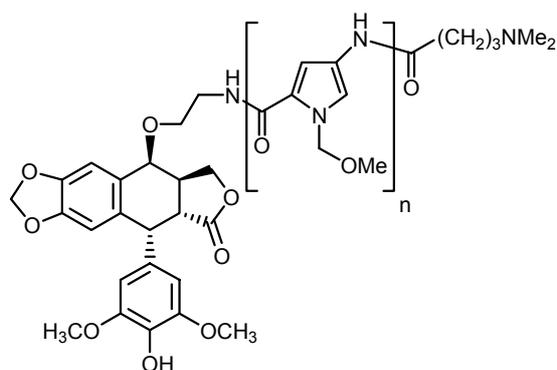
<sup>64</sup> Passarella, D.; Giardini, A.; Peretto, B.; Fontana, G.; Sacchetti, A.; Silvani, A.; Ronchi, C.; Cappelletti, G.; Cartelli, D.; Borlak, J.; Danieli, B. Inhibitors of tubulin polymerization: synthesis and biological evaluation of hybrids of vindoline, anhydrovinblastine and vinorelbine with thiocolchicine, podophyllotoxin and bacatin II. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6269-6285.

<sup>65</sup> Yuan, Y.; Wei, D.; Lu, Y.; Dou, Y. Synthesis of the succinic acid  $12\alpha$ -deoxyartemisyl ester 4'-O-demethyl-4 $\beta$ -(4''-nitroanilino)-4-deoxypodophyllotoxin. *Chem. Nat. Comp.* **2007**, *43*, 539-541.



**Figura 12:** Híbrido de podofilotoxina y artesunato

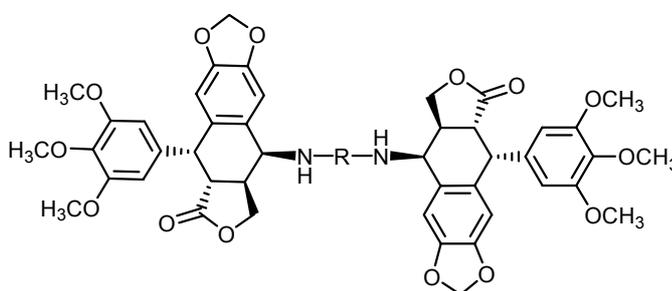
Podofilotoxina se ha conjugado además con lexitropsinas,<sup>66</sup> compuestos de naturaleza peptídica formados por unidades de *N*-metilpirrol-2-carboxamida como las presentes en distamicina y otros antibióticos naturales y que son capaces de unirse al surco menor del ADN. Los híbridos son capaces de alterar la unión de la topoisomerasa II al ADN y esto depende del número de grupos pirrólicos presentes en la molécula, siendo el compuesto más activo aquel con  $n = 3$ .



**Figura 13:** Híbrido de 4'-desmetilepodofilotoxina y lexitropsina

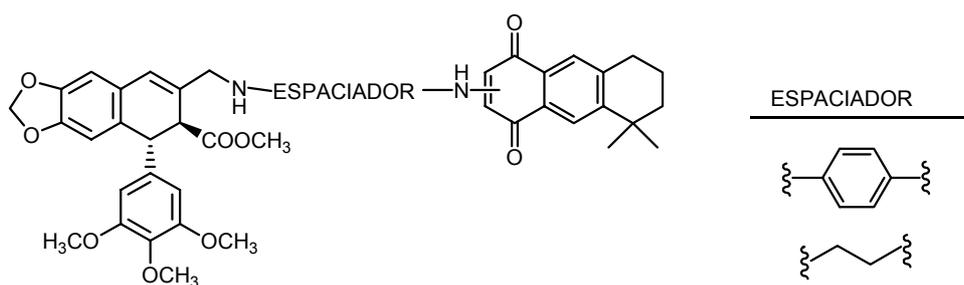
<sup>66</sup> Gupta, R.; Al-Said, N.; Oreski, B.; Lown, J. Design, synthesis and topoisomerase II inhibition activity of 4'-demethylepipodophyllotoxin-lexitropsin conjugates. *Anti-Cancer Drug Des.* **1996**, *11*, 325-338.

También pueden considerarse compuestos híbridos los obtenidos por replicación, duplicación o dimerización de un fragmento estructural, como es el caso de las bisepipodofilotoxinas preparadas por bromación de las correspondientes epipodofilotoxinas.<sup>67</sup> Las dos moléculas de lignano se unieron entre sí mediante diaminoarilos y los compuestos obtenidos presentaron una interesante actividad citotóxica frente a diferentes líneas celulares y mantuvieron e incluso mejoraron la capacidad de inhibir la Topo-II.



**Figura 14:** Bisepipodofilotoxinas

Nuestro grupo de investigación ha iniciado reciente la preparación de híbridos de ciclolignanos con estructuras quinónicas<sup>68</sup> que se han denominado “lignoquinonas” y cuya estructura se recoge en la figura siguiente:



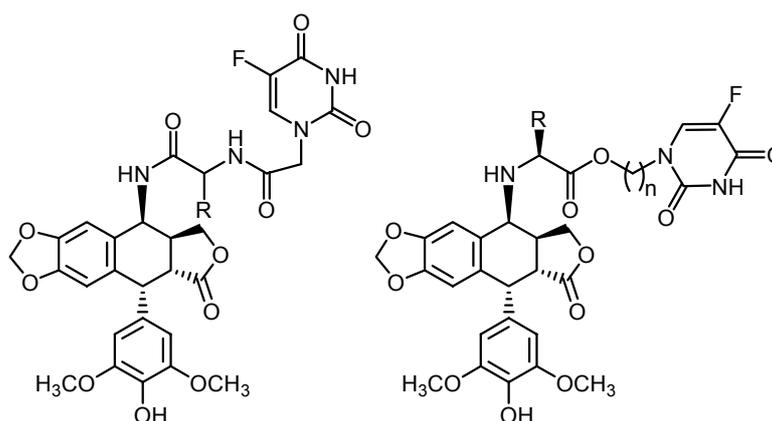
**Figura 15:** Lignoquinonas

<sup>67</sup> Kamal, A.; Lazman, E.; Khanna, G. B.; Reddy, P. S. M. M.; Rehana, T.; Arifuddin, M.; Neelima, K.; Kondapi, A. K.; Sunanda, G. D. Design, synthesis, biological evaluation and QSAR studies of novel bisepodophyllotoxins as cytotoxic agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4197-4209.

<sup>68</sup> García González, P. Síntesis de nuevos sistemas híbridos: lignoquinonas. Grado de Salamanca. Universidad de Salamanca. **2007**.

Como ha quedado de manifiesto, podofilotoxina y sus derivados han sido conjugados con diferentes productos naturales y sintéticos con propiedades citotóxicas. Sin embargo, y a pesar de la gran variedad estructural de los mismos, son muy escasas las referencias que describen la síntesis de híbridos formados por la conjugación de podofilotoxina y bases nitrogenadas, a pesar del papel destacado que éstas juegan en gran variedad de procesos bioquímicos.<sup>69</sup>

Sólo se han encontrado descritos híbridos de 4'-desmetilepodofilotoxina y 5-fluorouracilo, agente anticáncer que interactúa con el ADN, en los que los dos fragmentos se unen a través de cadenas de tipo aminoacídico.<sup>70</sup> Los compuestos obtenidos han resultado ser más solubles en agua que sus predecesores por separado, así como inhibidores más potentes de varias líneas celulares neoplásicas.<sup>71</sup>



**Figura 16:** Híbridos de 4'-desmetilepodofilotoxina y 5-fluorouracilo

<sup>69</sup> Hurst, T.; Derek. An introduction of the chemistry o biochemistry of pyrimidines and pteridines. Wiley. Norwich (Reino Unido), **2002**.

<sup>70</sup> a) Chen, S. W.; Xiang, R.; Liu, J.; Tian, X. Synthesis and cytotoxic activity of novel derivatives of 4'-demetylepipodophyllotoxin. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *14*, 5063-5066.

b) Zhang, F-M; Yao, X-J; Tian, X; Tu, Y-Q. Synthesis and biological evaluation of new 4β-5-Fu-substituted 4'-Demethylepipodophyllotoxin derivatives *Molecules* **2006**, *11*, 849-857.

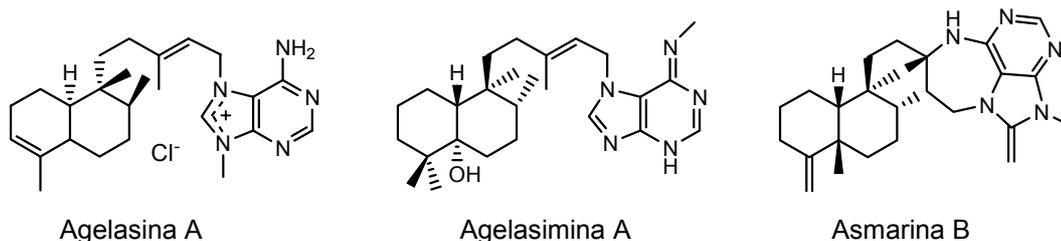
c) Chen, S. W.; Wang, Y. H. Jin, Y.; Tian, X.; Sheng, Y. T.; Luo, D. Q.; Tu, Y. Q. Synthesis and anti\_HIV activities of novel podophyllotoxin derivaties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2091-2095.

<sup>71</sup> Chen, S. W.; Xiang, R.; Liu, J.; Tian, X. Synthesis and biological evaluation of novel conjugates of podophyllotoxin and 5-FU as antineoplastic agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3111-3117.

No hemos hallado, sin embargo, estudios de hibridación de lignanos con purinas. Las bases púricas, cuyos principales exponentes son adenina y guanina, se encuentran en los seres vivos principalmente en forma de nucleósidos y nucleótidos, formando parte por tanto de los ácidos nucleicos. Es por ello que han sido un objetivo prioritario de la Química Farmacéutica de cara a modular su función, principalmente en lo relacionado con la búsqueda de compuestos anticancerosos, antimicrobianos y antivíricos relacionados estructuralmente con nucleósidos.<sup>72</sup>

Existen, sin embargo, muchos menos ejemplos en los que se combinen con otras estructuras de forma natural o sintética. Así, sólo se han encontrado descritas varias familias de terpenoalcaloides que presentan un núcleo purínico alquilado en posición N-7 con un resto terpénico, como son las agelasinas, agelinas y agelasiminas, aisladas de esponjas marinas y que poseen propiedades antibacterianas, antituberculosas, citotóxicas, inhibidoras de ATPasa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> o inhibidoras del transporte de nucleósidos.<sup>73</sup>

Otro grupo de metabolitos secundarios activos de origen natural relacionados estructuralmente con las anteriores son las asmarinas, aisladas de esponjas del género *Raspailia*.<sup>74</sup> Están formadas igualmente por la unión de un diterpeno y un resto de adenina, que en este caso forma parte de un nuevo heterociclo de estructura diazepínica.



**Figura 17:** Terpeno-purinas de origen natural

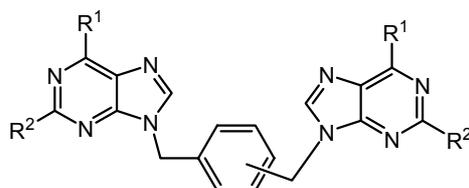
<sup>72</sup> Huryn, D. M.; Okabe, M. AIDS-driven nucleoside chemistry. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1745-1768

<sup>73</sup> a) Cullen, E.; Devlin, J. P. Angelasine: a novel quaternary 9-methyladenine from sponge *Agelas dispar*. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 1690-1691.

b) Fathi-Afshar, R.; Allen, T. M. Biologically active metabolites from *Agelas mauritiana*. *Can. J. Chem.* **1998**, *66*, 45-50.

<sup>74</sup> Yosief, T.; Rudi, A. Kashman, Y. Asmarines A-F, novel cytotoxic compounds from the marine sponge *Raspailia* species. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 299-304.

A pesar de que estos compuestos presentan dos fragmentos estructurales diferentes en su estructura, son muy escasos los ejemplos existentes en bibliografía de productos de hibridación de purinas con otros agentes citotóxicos. A este respecto, se han descrito familias de orto-, para- y meta- bis-N9-(metilfenilmetil)purinas con actividad citotóxica frente a varias líneas celulares obtenidas a partir de cloropurinas diferentemente sustituidas.<sup>75</sup>



**Figura 18:** Bis-N9-(metilfenilmetil)purinas citotóxicas

El potencial interés de éstos compuestos como agentes antitumorales y la ausencia, como ya se ha mencionado anteriormente, de compuestos de hibridación de tipo ligno-purínico, ha planteado la planificación y el desarrollo de la segunda parte del trabajo recogido en esta memoria de Tesis Doctoral.

---

<sup>75</sup> Nageswara K.; Liying C.; Devangachinta M.; Dare A., Shashikant P. New bis-N9-(methylphenylmethyl) purine derivatives: Synthesis and antitumor activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 327-333.

---

## OBJETIVOS

---

---



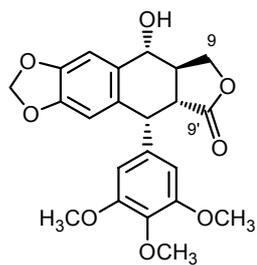
Como ha quedado reflejado en el apartado anterior, son muchas las modificaciones realizadas por nuestro grupo de investigación sobre la estructura de podofilotoxina, lo que ha conducido a la preparación de más de un centenar de análogos entre los que destaca el aldehído podofilico. Las propiedades citotóxicas selectivas de dicho aldehído hicieron que se considerara como “cabeza de serie” de los últimos trabajos llevados a cabo en nuestro grupo y que, entre otros aspectos, han puesto de manifiesto la importancia del carácter electrofílico de la posición C-9 frente a la actividad citotóxica.

Estos resultados previos han motivado los objetivos del presente Trabajo de Tesis Doctoral, encaminado a obtener nuevos análogos del aldehído podofilico por modificación de los grupos funcionales presentes en las posiciones C-9 y C-9', tratando de obtener derivados que mejoren la potencia y la selectividad del aldehído podofilico “cabeza de serie” y que nos permitan avanzar en el estudio de las Relaciones Estructura – Actividad (REA) de este tipo de compuestos.

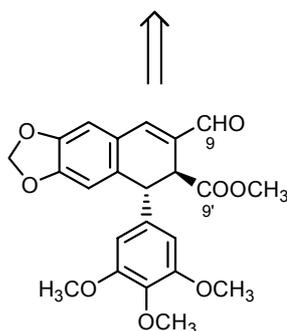
Así mismo, se pretende desarrollar una nueva familia de compuestos híbridos del aldehído podofilico y purinas diferentemente sustituidas, estudiando posteriormente su citotoxicidad frente a diferentes líneas celulares neoplásicas humanas para comprobar si los compuestos híbridos mantienen la potencia y selectividad del cabeza de serie.

Estos objetivos se pueden concretar en los siguientes:

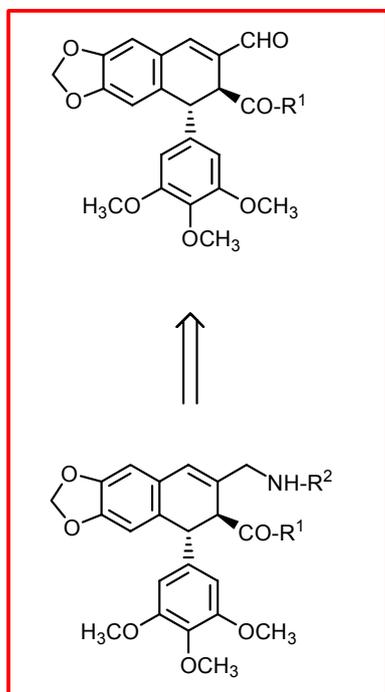
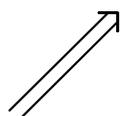
1. Sintetizar análogos del aldehído podofílico con diferentes funciones éster y amida en el carbono C-9' y que presenten en el carbono C-9:
  - a) Un aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado
  - b) Una función amina
  
2. Sintetizar una nueva familia de compuestos híbridos de ciclolignanos análogos del aldehído podofílico y purinas diferentemente sustituidas unidos por el carbono C-9' del lignano a través de espaciadores alifáticos o aromáticos y que presenten en la posición C-9:
  - a) Un aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado
  - b) Una función amina
  
3. Evaluación de la actividad citotóxica de todos los compuestos sintetizados y establecimiento de relaciones estructura – actividad.



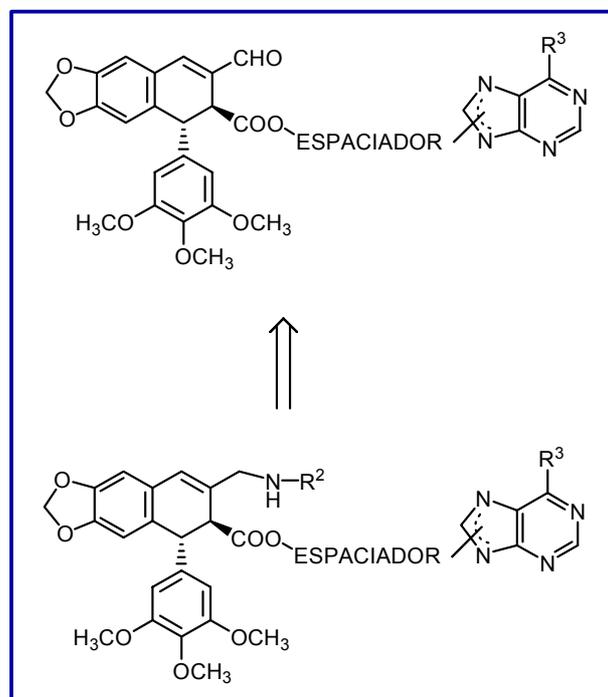
**Podofiloxina**



**Aldehído podofilico**



**Objetivo 1**



**Objetivo 2**

R<sup>1</sup> : -O-R<sup>2</sup>  
-NH-R<sub>2</sub>

R<sup>2</sup> : alquilo, arilo

R<sup>3</sup> : H, Cl, NHR<sup>2</sup>



---

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

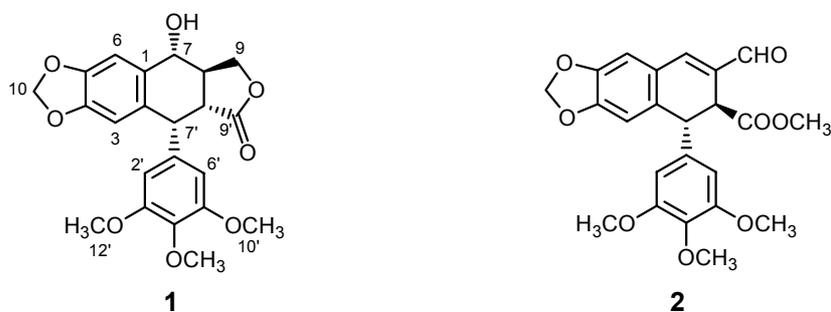
---



## 1. OBTENCIÓN DE ANÁLOGOS DEL ALDEHÍDO PODOFÍLICO

Para llevar a cabo los objetivos mencionados anteriormente, el primer paso en la realización de este trabajo fue la obtención de podofilotoxina, producto natural que se ha aislado con un 28 % de rendimiento de la resina de podofilino (*Podophyllum emodi* Wall., Berberidaceae), siguiendo un procedimiento utilizado con anterioridad por nuestro grupo de investigación.<sup>76</sup>

Podofilotoxina, **1**, constituye el punto de partida para la obtención del aldehído podofílico “cabeza de serie”, **2**, y de todos los análogos planteados en esta Tesis Doctoral.

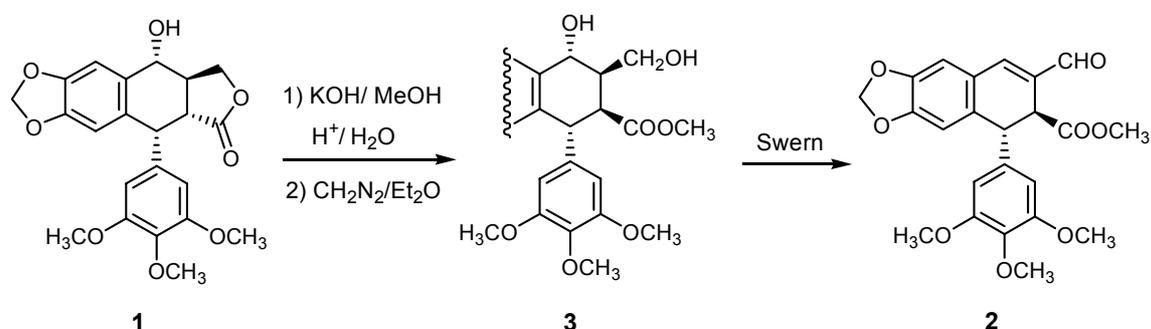


<sup>76</sup> Álvarez González, M.J. Ciclolignanos potencialmente bioactivos. Modificaciones estructurales en los anillos A y E. Grado de Salamanca. Universidad de Salamanca. 1996.

## 1.1. ANÁLOGOS CON FUNCIÓN ALDEHÍDO EN C-9 Y ÉSTER EN C-9’.

### 1.1.1. Obtención del aldehído podofílico “cabeza de serie”:

En trabajos anteriores se ha puesto a punto la obtención del aldehído podofílico, que presenta una función éster metílico en la posición C-9’ y una importante actividad citotóxica selectiva, a partir de podofilotoxina.<sup>51</sup> Los mejores resultados se obtuvieron con la apertura de la  $\gamma$ -lactona en medio básico y su posterior acidulación hasta pH = 4 para obtener el dihidroxiácido **4**, que por tratamiento con una disolución etérea saturada de diazometano generó picropodofilato de metilo, **3**, con rendimiento cuantitativo. La oxidación de éste en condiciones de Swern condujo al “cabeza de serie”.



La disolución etérea de diazometano utilizada para la esterificación del dihidroxiácido se genera previamente a su utilización por hidrólisis, con una disolución metanólica de hidróxido potásico, de *N*-nitro-*N*-metil-*p*-toluensulfonamida. La gran dificultad y el elevado coste que presenta actualmente la adquisición de dicho reactivo nos ha llevado a buscar un procedimiento alternativo para la esterificación del dihidroxiácido necesario para obtener el aldehído podofílico, **2**. Por ello, se han probado diferentes reactivos, disolventes y condiciones de reacción<sup>77,78,79,80</sup> que se recogen en la siguiente tabla. En general, todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando un exceso de agente alquilante:

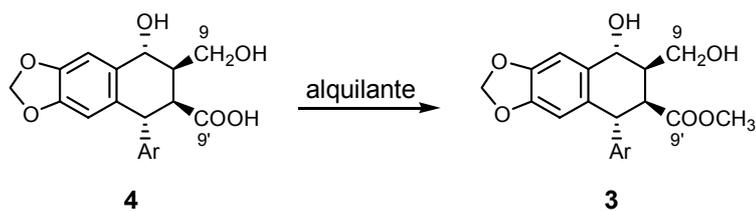
<sup>51</sup> Gordaliza, M.; Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; López-Vázquez, M. L.; García, P. A.; San Feliciano, A.; García-Grávalos, M. D.; Broughton, H. Preparation and cytotoxicity of podophyllotoxin derivatives lacking the lactone ring. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15743-15760.

<sup>77</sup> Lee, A. S-Y.; Yang, H-C.; Su, F-Y. An unprecedented and highly chemoselective esterification method. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 301-303.

<sup>78</sup> Shieh, W-C.; Dell, S.; Repic, O.; Nucleophilic catalysis with 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) for the esterification of carboxylic acids with dimethyl carbonate. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2188-2191.

<sup>79</sup> Ram, R. N.; Charles, I. Selective esterification of aliphatic nonconjugated carboxylic acids in the presence of aromatic or conjugated carboxylic acids catalysed by NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7335-7340.

<sup>80</sup> Rodríguez, A.; Nomen, M.; Spur, B. W.; Godfroid, J. J. A selective method for the preparation of aliphatic methyl esters in the presence of aromatic carboxylic acids. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8563-6.



Alquilante	Disolv.	T <sup>a</sup>	t	Cataliz.	Producto <sup>a</sup>
MeOH / 2,2-DMP	2,2-DMP	T.a.	21 h	TMSCl	<b>5</b> (m. c.)
Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	THF seco	Δ	24 h	--	<b>4</b> (m. c.)
TMSCHN <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	T.a.	15 h	--	m. c. <sup>b</sup>
TMSCHN <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> /MeOH	T.a.	14 h	--	<b>3 (80 %)</b>
CH <sub>3</sub> I	DMF	T.a.	45 min	--	<b>3 (80 %)</b>

<sup>a</sup> Mezclas complejas (m. c.) cuyos espectros de RMN de <sup>1</sup>H mostraron la presencia de picropodofilina, **5**, y otros lignanos que no pudieron ser identificados.

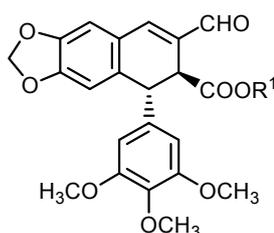
<sup>b</sup> Mezcla de lignanos donde se identificó el trimetilsililmil ester correspondiente.

A la vista de estos resultados, podemos decir que los agentes alquilantes que permiten la formación del éster metílico son, además del diazometano, el trimetilsilildiazometano y el yoduro de metilo. En el primer caso, la reacción se llevó a cabo en una mezcla benceno : metanol (1/1),<sup>81</sup> mientras que en el segundo la esterificación se realizó en dimetilformamida y en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> durante 45 min. En ambos casos se obtuvo picropofilato de metilo, **3**, impurificado con una pequeña cantidad de picropodofilina, **5**, un ciclolignano natural epímero de podofilotoxina en la posición C-8' que se obtiene fácilmente por tratamiento de podofilotoxina en medio básico o por lactonización del dihidroxiácido.

<sup>81</sup> Hashimoto, N.; Aoyawa, T.; Shioiri, T. New methods and reagents in organic synthesis. A simple efficient preparation of methyl esters with trimethylsilyldiazomethane and its application to gas chromatographic analysis of fatty acids. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1475-8.

### 1.1.2. Obtención de otros ésteres en C-9':

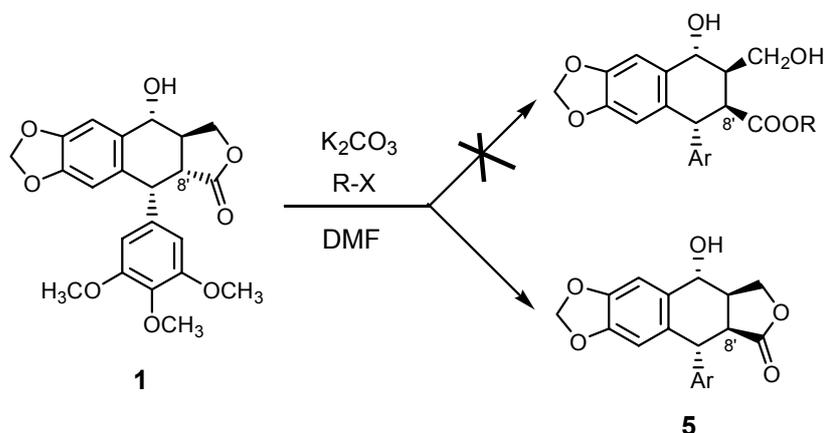
Uno de los objetivos del presente trabajo es analizar la influencia que el tipo y tamaño del radical que esterifica el ácido carboxílico de la posición C-9' ejerce sobre la citotoxicidad y la selectividad de nuestro "cabeza de serie", de forma que se prepararán compuestos con la estructura general representada a continuación.



La obtención de los distintos ésteres a partir de podofilotoxina se puede plantear a través de diferentes alternativas sintéticas dependiendo de que la función aldehído se obtenga previa o posteriormente a la formación de la función éster. Como se ha explicado anteriormente, en el caso del aldehído podofilico "cabeza de serie", los mejores resultados se obtuvieron con la apertura de la  $\gamma$ -lactona de podofilotoxina en medio básico, seguido de metilación y oxidación final en las condiciones de Swern.<sup>82</sup> Por ello, para introducir otros radicales diferentes de metilo, y teniendo en cuenta la gran reactividad del anillo de  $\gamma$ -lactona en medio básico, se planteó en primer lugar la transesterificación de la lactona de podofilotoxina, **1**, empleando diferentes agentes alquilantes en medio básico. Sin embargo, la mayoría de las pruebas realizadas condujeron a la formación de picropodofilina, **5**. La obtención de la *cis*-lactona, más estable, por tratamiento de podofilotoxina en medio básico había sido descrita con anterioridad por nuestro grupo de investigación.<sup>83</sup>

<sup>82</sup> Mancuso, A. J.; Swern, D. Activated dimethyl sulphoxide: useful reagents for synthesis. *Synthesis* **1981**, 3, 165-185.

<sup>83</sup> Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; López, J. L.; del Olmo, E.; Castro, M. A.; López-Vázquez, M. L. Reassignment of the configuration of several keto-cyclolignans prepared from podophyllotoxin. *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 1793-6.



En estos intentos de apertura y esterificación de podofilotoxina se variaron tanto los agentes alquilantes<sup>84,85,86</sup> como las condiciones de reacción y la relación entre los mismos, no obteniéndose resultados positivos en ninguno de los casos, como se muestra en la siguiente tabla:

Reactivos	Disolv.	T <sup>a</sup>	t	Cataliz.	Producto*
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> / 1-Propanol (10 %)	Propanol	T. a.	14 h	--	<b>1</b> (m. c.)
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> / 1-Hexanol (10 %)	Hexanol	60 °C	45 min	--	m. c.
LiOH / Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1 : 0,5)	THF	Δ	24 h	-	<b>4</b> (m. c.)
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / CH <sub>3</sub> I (4 : 50)	DMF	T. a.	16 h	TBAF	<b>1</b>
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / CH <sub>3</sub> I (4 : 5)	DMF	110 °C	14 h	--	<b>5</b> (m. c.)
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / EtBr (4 : 50)	DMF	T. a.	16 h	TBAF	<b>5</b> (m. c.)

\* Mezclas complejas (m. c.) en las que se observó la presencia de podofilotoxina o picropodofilina sin reaccionar junto con otros lignanos que no pudieron ser identificados.

<sup>84</sup> a) Lalonde, R. T.; Ramdayal, F.; Sarko, A.; Yanai, K.; Zhang, M. Modes of methyleneoxy bridging and their effect on tetrahydronaphthalene lignan cytotoxicity. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1180-1190.

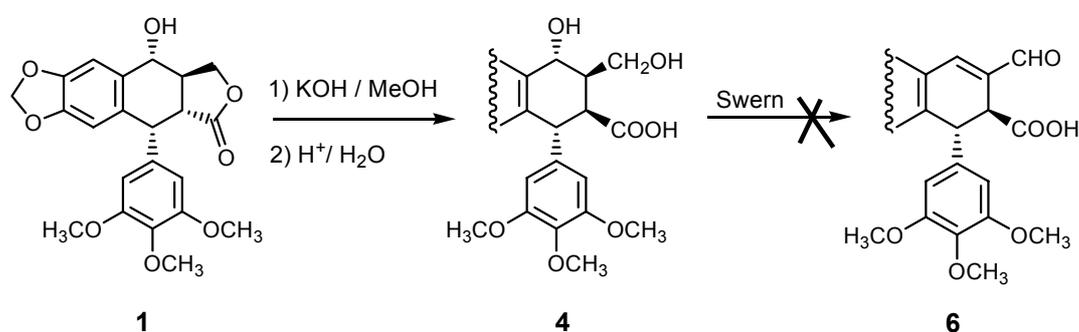
b) Subrahmanyam, D.; Renuka, B.; Laxmana Rao, C. V.; Sagar, P.S.; Deevi, D. S.; Babu, J. M.; Vyas, K. Novel D-ring analogues of podophyllotoxin as potent anti-cancer drugs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1391-6.

<sup>85</sup> a) Rodríguez Alonso, M. L. Síntesis de nuevas naftohidroquinonas citotóxicas a partir de diterpenoides naturales. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca. **2006**.

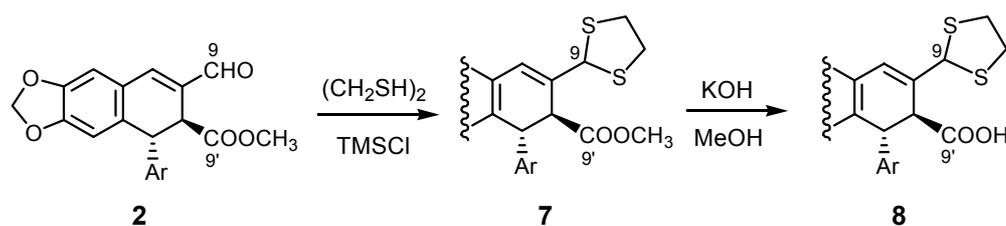
b) Roulland, E.; Bertounesque, E.; Huel, C.; Monneret, C. Synthesis of picropodophyllin homolactone. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6769-6773.

<sup>86</sup> Chakraborti, A. K.; Basak, A.; Grover, V. Chemoselective protection of carboxylic acid as methyl ester: a practical alternative to diazomethane protocol. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8014-17.

A la vista de estos resultados, se decidió proceder a la apertura de la  $\gamma$ -lactona en medio básico y a su posterior acidulación hasta pH = 4 para obtener el correspondiente dihidroxiácido, **4**, al igual que se había hecho para obtener el “cabeza de serie”. Dada la facilidad con la que el dihidroxiácido puede volver a lactonizar, se exploró la posibilidad de obtener primero la función aldehído a partir del dihidroxiácido y esterificar posteriormente. Sin embargo, la oxidación de Swern del dihidroxiácido condujo a la obtención de una mezcla compleja donde no se observó el compuesto esperado.



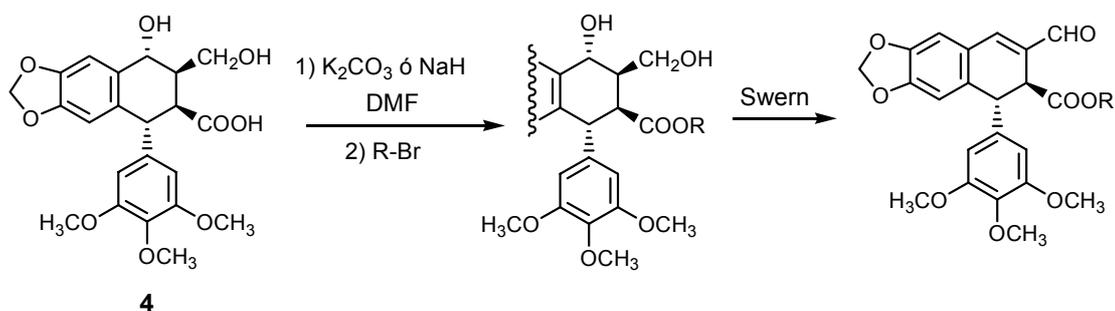
El ácido **6** parece, a priori, un buen precursor de los ésteres objetivo, por lo que se exploró, como alternativa para su obtención, la saponificación desde el propio “cabeza de serie”, **2**, previa protección del grupo carbaldehído como ditiolano, tal y como se recoge en el esquema siguiente.



La saponificación del ester **7** condujo a mezclas complejas y sólo se logró obtener el ácido **8** con rendimientos bajos, lo que hizo poco viable esta alternativa para la obtención de diferentes ésteres, aunque, como se verá más adelante en esta memoria, sí resultó útil para la preparación de otros derivados.

La falta de éxito en estas transformaciones nos llevó a considerar la esterificación del dihidroxiácido **4** previamente a la oxidación de Swern, utilizando para ello un procedimiento análogo al que generaba el éster metílico del aldehído podofilico por esterificación del dihidroxiácido con ioduro de metilo. La elección de este método se basa en un menor tiempo de reacción con respecto al tratamiento con trimetilsildiazometano y en la disponibilidad comercial de otros ioduros o bromuros de alquilo y arilo.

Así, los ésteres objeto de este trabajo se pueden sintetizar por tratamiento del dihidroxiácido **4** con distintos derivados bromados en medio básico, lo que generará los dihidroxiésteres correspondientes cuya posterior oxidación en condiciones de Swern nos conducirá a los análogos deseados.



#### 1.1.2.1. Esterificación del dihidroxiácido con distintos derivados bromados

Las reacciones de esterificación del dihidroxiácido **4** con diferentes derivados bromados se llevaron a cabo en dimetilformamida seca usando la mínima cantidad necesaria para disolver sustrato y reactivo, al haberse observado que el volumen de disolvente tiene un efecto crítico sobre el rendimiento de la reacción ya que condiciones de mayor dilución dieron lugar a la obtención de elevados porcentajes de picropodofilina, **5**. Los mejores resultados se obtuvieron cuando se usaron volúmenes de 1,0 - 2,5 mL para esterificar hasta 250 mg de dihidroxiácido, ya que, cuando se intentó escalar la reacción para cantidades de ácido de partida superiores a las indicadas, se obtuvo de nuevo la *cis*-lactona como producto mayoritario (a pesar de mantener la concentración final de la mezcla constante). Del mismo modo, se ha observado que el tratamiento previo de la dimetilformamida con  $K_2CO_3$  minimiza la formación de picropodofilina, ya que de este modo se neutralizan las trazas de ácido fórmico presentes en la dimetilformamida.

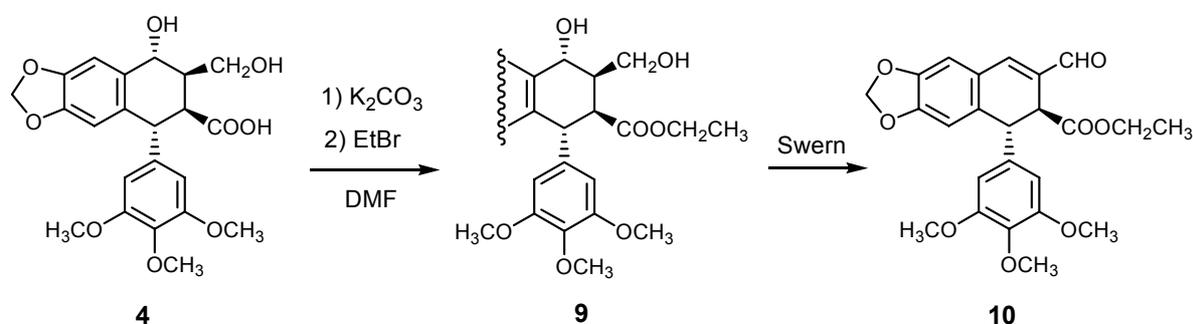
Cuando las reacciones de esterificación se llevaron a cabo en otros disolventes, como diclorometano o acetona,<sup>87</sup> tanto a temperatura ambiente como en caliente, los resultados obtenidos no fueron los deseados debido, probablemente, a la escasa solubilidad del sustrato, lo que llevó a recuperar elevados porcentajes de dihidroxiácido de partida.

Como base se usó  $K_2CO_3$ , que se sustituyó por NaH cuando los resultados obtenidos con la primera no fueron los esperados. En todos los casos se hizo reaccionar previamente el dihidroxiácido con la base para asegurar la formación del carboxilato y favorecer así la esterificación. Los rendimientos para este tipo de reacciones fueron muy variables en función de la reactividad del agente alquilante y la estabilidad de los análogos formados, y los productos de esterificación fueron transformados a los correspondientes aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados análogos del “cabeza de serie” por oxidación en las condiciones de Swern.

A continuación se presentan los resultados obtenidos con diferentes derivados bromados:

#### a) Con bromuro de etilo:

El tratamiento del dihidroxiácido **4** con bromuro de etilo en presencia de  $K_2CO_3$  durante 1 h dio lugar a picropodofilato de etilo, **9**, con un 85 % de rendimiento. La correspondiente oxidación de Swern y purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, generó el aldehído **10** (64 %), cuyo espectro de RMN de  $^1H$  presentaba dos singletes a 7,34 y 9,60 ppm asignables a la agrupación aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado y un multiplete centrado a 4,05 ppm que, junto al triplete centrado a 1,10 ppm, son asignables al grupo etilo de la función éster.

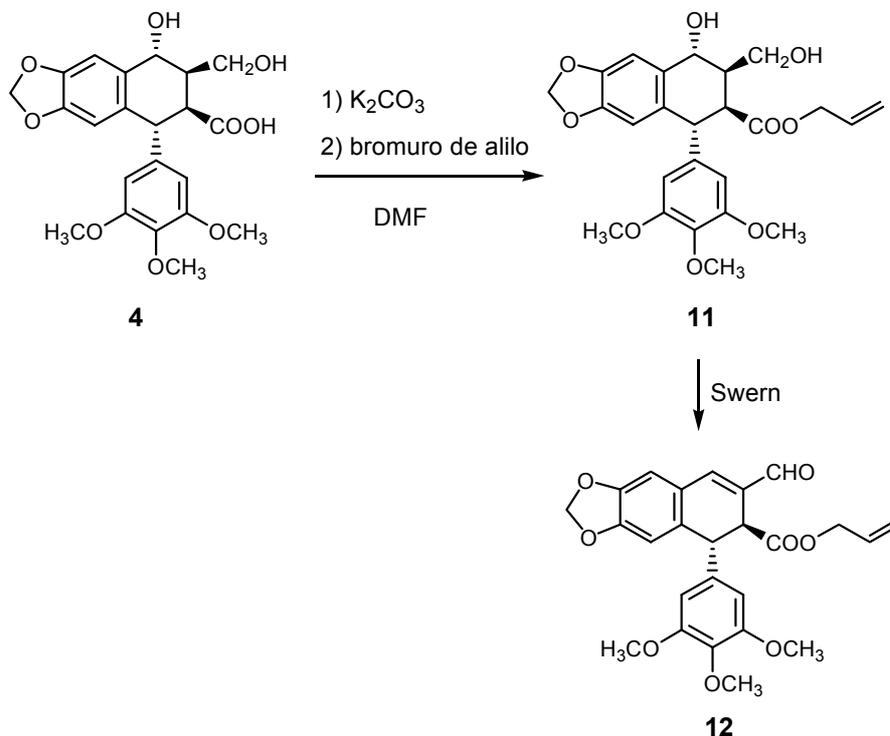


<sup>87</sup> a) Zhu, X-K.; Guan, J.; Xiao, Z.; Cosentino, L. M.; Lee, K-H. Anti-AIDS agents. Part 61: Anti-HIV activity of new podophyllotoxin derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4267-4273.  
 b) Kelly, T. R.; Moiseyeva, R. L. Total synthesis of Piralomicinones. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3147-3150.

**b) Con bromuro de alilo:**

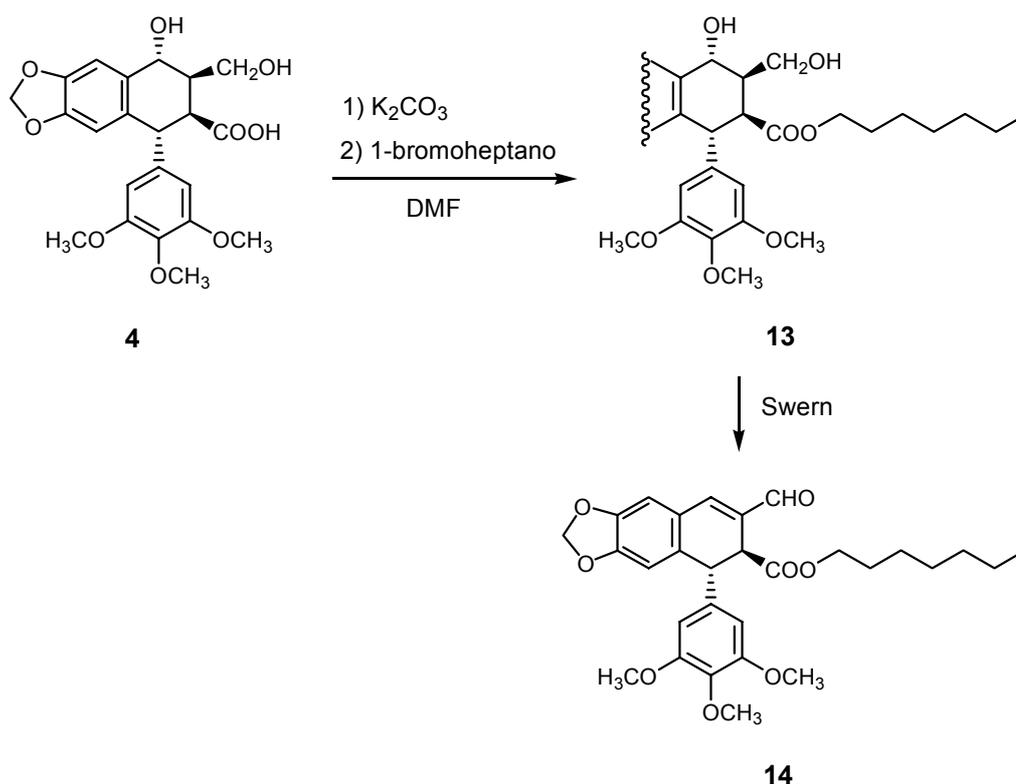
Otro de los compuestos obtenidos mediante esta metodología es el picropodofilato de alilo, **11**, generado por tratamiento del dihidroxiácido **4** con bromuro de alilo en las mismas condiciones anteriores. La reacción dio lugar a una mezcla de dihidroxiéster y picropodofilina en proporción 6 : 4, pero la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice del dihidroxiéster formado condujo a la degradación parcial del mismo. Por ello, se procedió a la oxidación directa del producto de reacción y a su posterior purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, lo que proporcionó un 50 % del aldehído **12**, producto que también se degrada durante el proceso de purificación cromatográfica.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del aldehído **12** mostraron, como señales más significativas, las correspondientes a la función aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado (singletes a 7,35 y 9,60 ppm) y a la agrupación alilo, confirmando la estructura de dicho compuesto.



c) **Con bromuro de heptilo:**

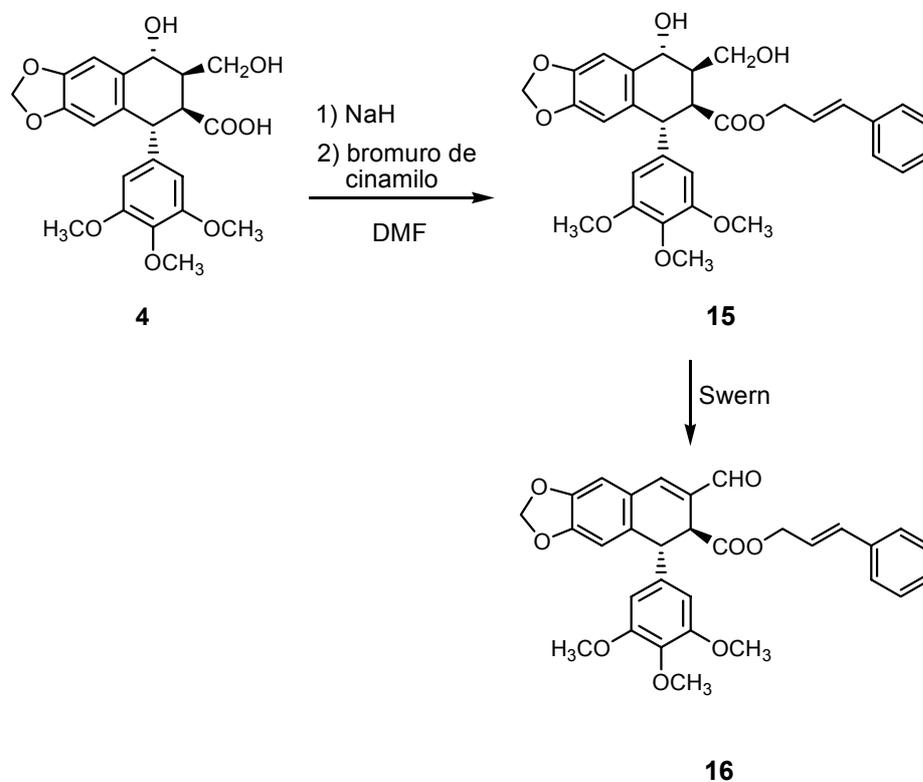
Del mismo modo, el tratamiento del dihidroxiácido **4** con 1-bromoheptano en presencia de  $K_2CO_3$  generó picropodofilato de heptilo, **13**, que fue oxidado en condiciones de Swern para generar el aldehído **14** con un 44 % de rendimiento después de su purificación sobre gel de sílice.



d) **Con bromuro de cinamilo:**

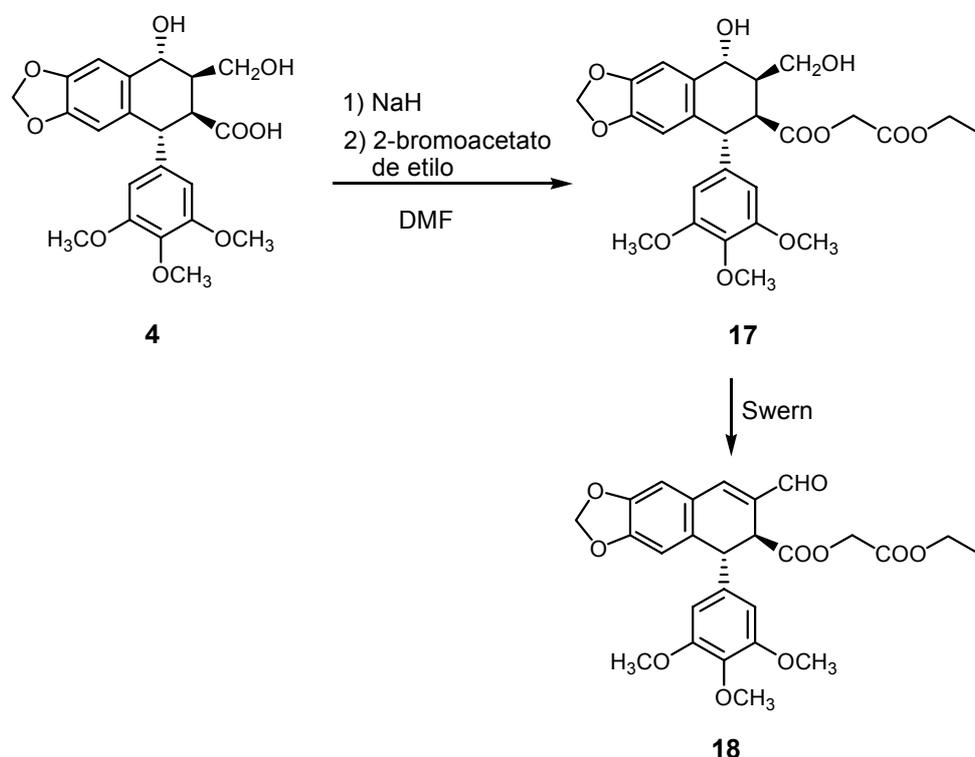
Para la obtención de picropodofilato de cinamilo, **15**, se probaron múltiples condiciones de reacción, variando tanto la base utilizada como el tiempo y la temperatura de reacción. Así, los diferentes intentos de esterificar el dihidroxiácido **4** con bromuro de cinamilo a temperatura ambiente y en presencia de  $K_2CO_3$  durante tiempos variables condujeron a la obtención de picropodofilina, **5**, y cuando la reacción se llevó a cabo a 50 °C sólo se obtuvo el 10 % del picropodofilato esperado tras la correspondiente cromatografía en gel de sílice del producto de reacción.

A la vista de estos resultados, decidimos llevar a cabo la reacción utilizando NaH como base. Para ello, se trató una disolución del dihidroxiácido **4** con NaH y bromuro de cinamilo, obteniéndose picropodofilato de cinamilo, **15**, impurificado con exceso del reactivo. Su oxidación posterior en las condiciones de Swern condujo a un producto de reacción que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice, aislándose un 16 % del aldehído **16**, que presentaba señales espectroscópicas asignables a la agrupación aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado y a la agrupación cinamilo.



e) **Con bromoacetato de etilo:**

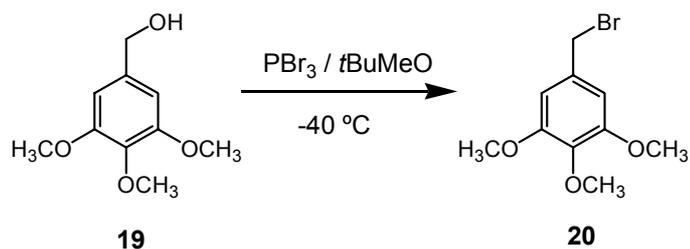
Siguiendo este último procedimiento se llevó a cabo la obtención del dihidroxiéster **17**, que se obtuvo en un 55 % de rendimiento por reacción entre el dihidroxiácido **4** y 2-bromoacetato de etilo en presencia de NaH. La oxidación de Swern de dicho producto y su posterior purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice condujeron a la obtención de un 46 % del aldehído **18**.



f) **Con bromuro de 3,4,5-trimetoxifenilo:**

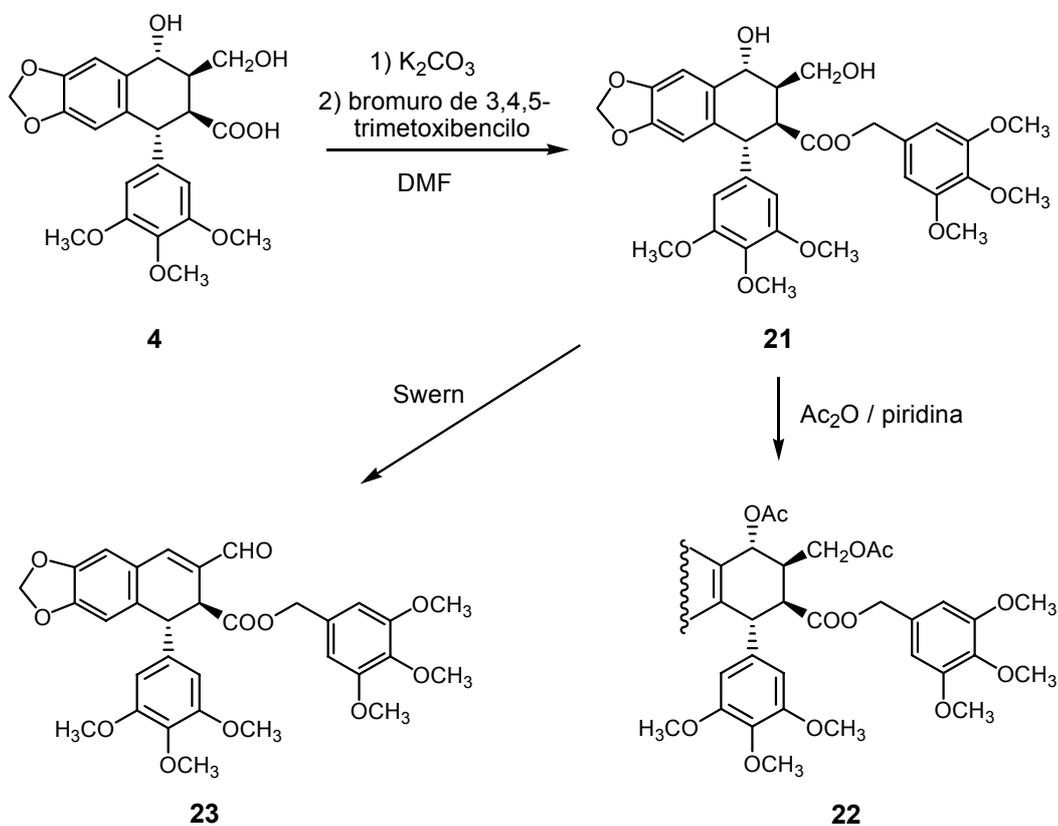
Cuando se trató de sintetizar el aldehído **23**, el primer paso fue la formación del agente alquilante, no disponible comercialmente, a partir del alcohol correspondiente.<sup>88</sup> Así, el tratamiento del alcohol **19** con  $\text{PBr}_3$  en *t*BuMeO a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  condujo a la obtención de un 76 % del bromuro de 3,4,5-trimetoxibencilo, **20**.

<sup>88</sup> Sanchez Maya, A. B. Análogos naftalénicos de combretastatina A-4. Síntesis y estudios de bioactividad. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca. 2004.



Una vez generado el reactivo, y a la vista de los resultados obtenidos con los análogos anteriores cuando se utilizó NaH, se decidió usarlo como base en esta ocasión, obteniéndose, sin embargo, un crudo de reacción muy complejo del que sólo pudo aislarse por cromatografía sobre gel de sílice un 5 % del dihidroxiéster **21**.

A la vista de lo anterior, la reacción se repitió utilizando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base, obteniéndose el dihidroxiéster **21** impurificado con exceso del reactivo. Una parte del producto de reacción se acetiló con anhídrido acético y piridina para confirmar su estructura, obteniéndose el acetato **22**, y el resto se oxidó en condiciones de Swern, obteniéndose tras cromatografía sobre gel de sílice un 78 % del aldehído **23**.



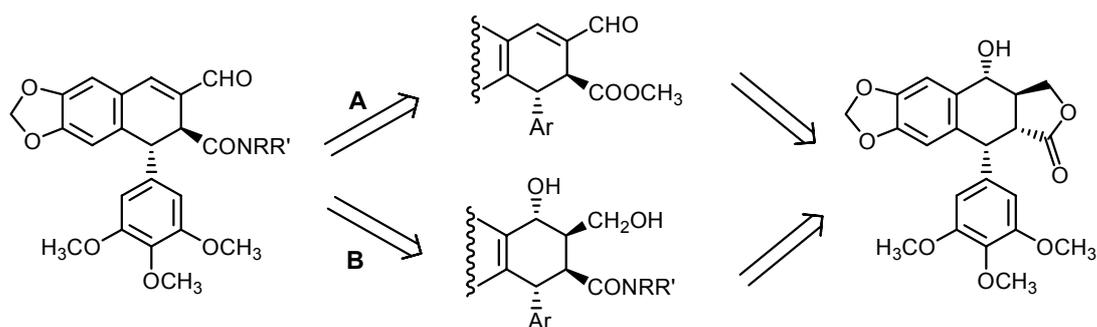
## 1.2. ANÁLOGOS CON FUNCIÓN ALDEHÍDO EN C-9 Y AMIDA EN C-9’.

Una vez obtenidos los análogos con diferentes ésteres en C-9’, el siguiente objetivo nos lleva a preparar nuevos derivados del aldehído podofílico mediante la sustitución isostérica de la función éster por una función amida, a partir de aminas alifáticas y aromáticas.

A la vista de la estructura del aldehído podofílico “cabeza de serie” y puesto que su síntesis ya está optimizada en nuestro laboratorio,<sup>51</sup> se podría pensar en la conversión del éster en amida (ruta A del esquema retrosintético), reacción muy útil tanto para amidas sin sustituir como mono y disustituidas.<sup>89</sup> Sin embargo, esta reacción es factible si el alquilo que esterifica el ácido carboxílico es un buen grupo saliente, como por ejemplo *p*-nitro-fenil, mientras que ésteres más simples como ésteres metílicos o etílicos son poco reactivos y requieren condiciones básicas fuertes o elevadas presiones.<sup>89a</sup>

Puesto que podofilotoxina es el punto de partida del aldehído podofílico y tiene en su estructura un anillo de  $\gamma$ -lactona particularmente reactivo,<sup>90</sup> nos planteamos la aminólisis inicial del éster cíclico, lo que daría lugar a una dihidroxiamida (ruta B), precursor adecuado para generar posteriormente la agrupación aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado.

Ambas alternativas se representan en el siguiente esquema retrosintético:



<sup>51</sup> Gordaliza, M.; Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; López-Vázquez, M. L.; García, P. A.; San Feliciano, A.; García-Grávalos, M. D. y Broughton, H. Preparation and cytotoxicity of podophyllotoxin derivatives lacking the lactone ring. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15743-15760.

<sup>89</sup> a) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure*. 5<sup>th</sup> ed. John Wiley and sons, New York. **2001**. 510-511.

b) Larock, R.C. *Comprehensive Organic Transformations: a guide to functional group preparations*. 2<sup>nd</sup> ed. John Wiley and sons, New York. **1999**.

<sup>90</sup> Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; Castro, M. A.; López-Vázquez, M. L.; García-Grávalos, M. D.; Broughton, H.B. y San Feliciano, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6555-6564.

Revisada la bibliografía sobre la reacción de aminólisis de lactonas,<sup>91</sup> se encontró que las aminas que mejor resultado dan son pirrolidina y etilamina, por lo que éstas fueron las elegidas para obtener los primeros análogos como representantes de amidas *N,N*-disustituidas y *N*-monosustituidas respectivamente.

### 1.2.1. Obtención del análogo 25

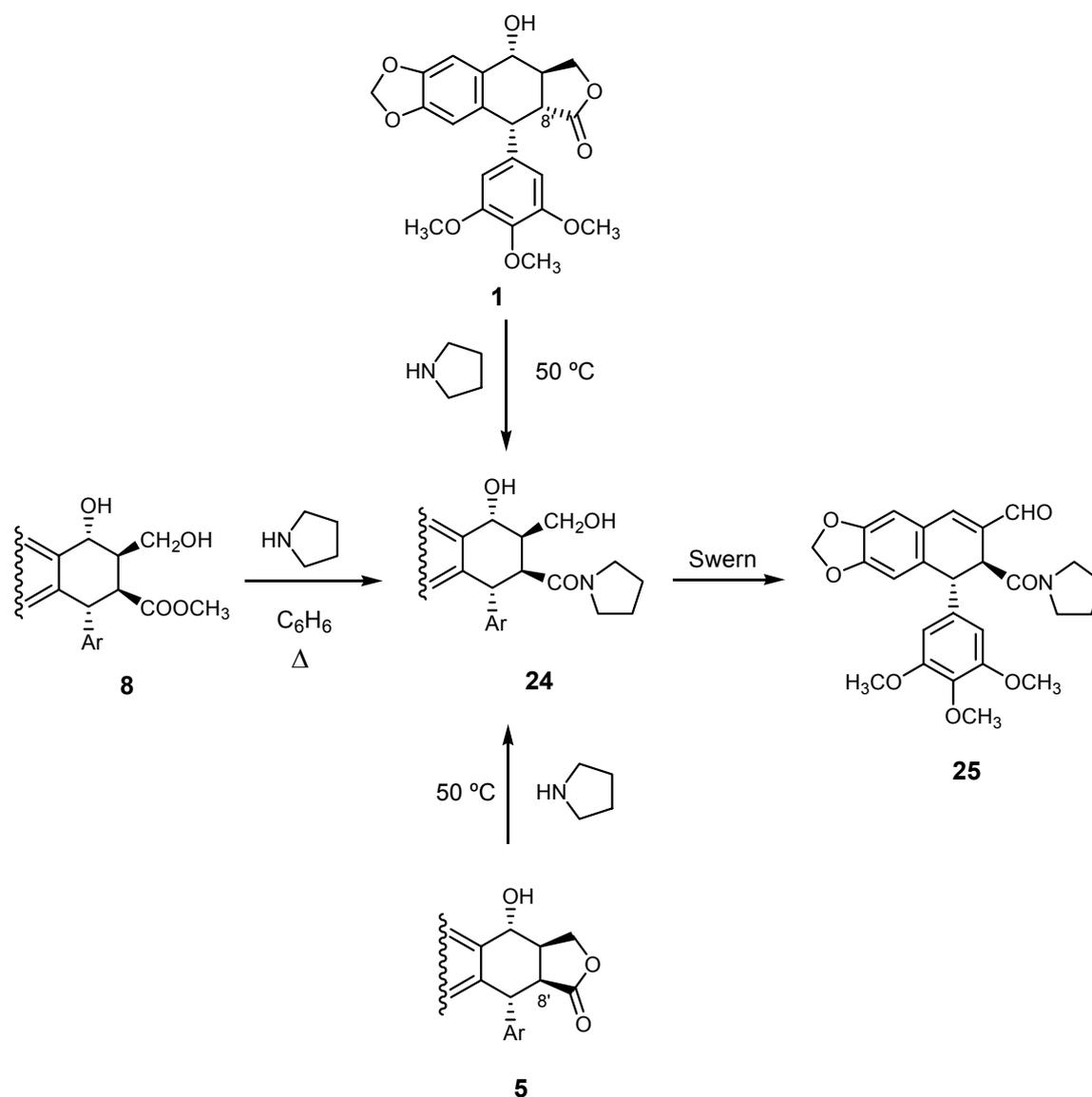
El tratamiento de podofilotoxina, **1**, con pirrolidina en benceno y a 50 °C condujo a la formación, con rendimiento cuantitativo, de la dihidroxiamida **24**, que mostraba en su espectro de IR la ausencia de bandas de absorción de agrupación lactónica y la presencia de la banda asignable a la amida (1610 cm<sup>-1</sup>) y presentaba, además, en sus espectros de RMN de <sup>1</sup>H y de <sup>13</sup>C señales asignables al anillo de pirrolidina.

Como es sabido, el tratamiento en condiciones básicas de podofilotoxina produce un cambio de configuración en la posición C-8',<sup>83</sup> por eso, para confirmar si en estas condiciones de aminólisis se había producido dicha epimerización, se hizo reaccionar picropodofilina, **5**, con pirrolidina en las mismas condiciones de reacción, generándose una mezcla en proporción 4 : 6 de la dihidroxiamida **24** idéntica a la obtenida anteriormente y picropodofilina sin reaccionar. Esto nos confirma que ambas lactonas epímeras dan lugar, tras el tratamiento con pirrolidina, a la dihidroxiamida **24**. El hecho de que la reacción no se hubiera completado con picropodofilina se puede explicar por la menor reactividad de la *cis*-lactona con respecto a la *trans*-lactona.

A pesar de la menor reactividad descrita para los ésteres metílicos en la reacción de aminólisis, también se hizo reaccionar en las mismas condiciones de reacción a picropodofilato de metilo, **3**, con pirrolidina, obteniéndose la misma dihidroxiamida, **24**.

<sup>91</sup> Blay, G.; Cardona, L.; García, B.; García, C.L.; Pedro, J.R. A non-catalyzed ring-opening aminolysis reaction of sesquiterpene lactones. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6, 931-4.

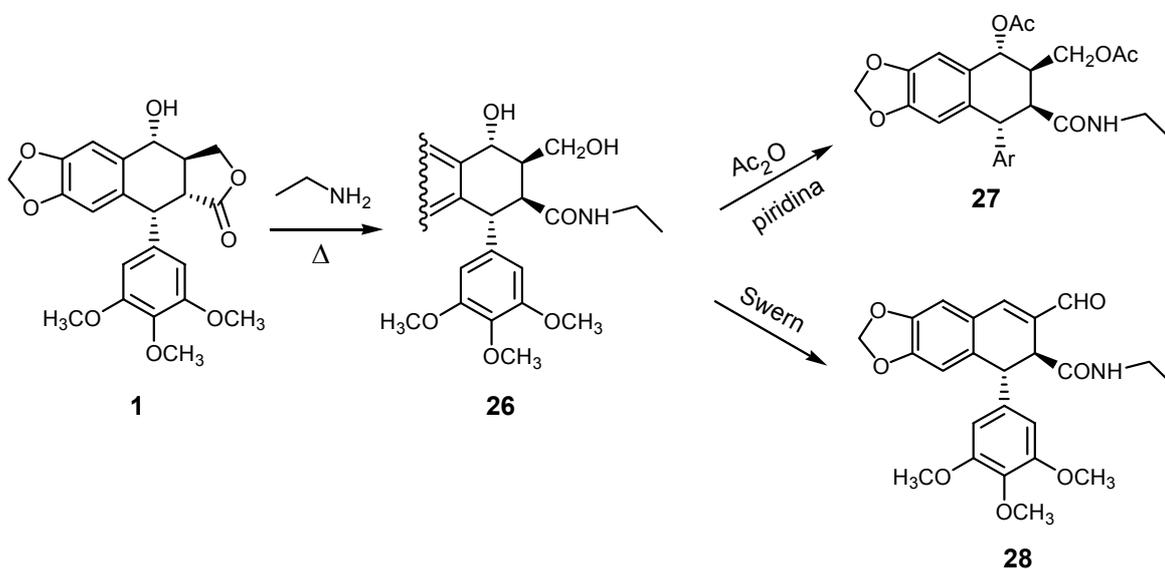
<sup>83</sup> Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; López, J. L.; del Olmo, E.; Castro, M. A.; López-Vázquez, M. L. Reassignment of the configuration of several keto-cyclolignans prepared from podophyllotoxin. *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 1793-6.



Una vez obtenida la dihidroxiamida **24**, se procedió a su oxidación en las condiciones de Swern, obteniendo un 90 % del aldehído **25**, cuyo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  presentaba dos señales singlete a 9,53 y 7,33 ppm asignables a los hidrógenos de la agrupación aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado semejante a la que presenta el aldehído podofílico.

### 1.2.2. Obtención del análogo 28

Siguiendo un procedimiento análogo al utilizado en el apartado anterior, se trató podofilotoxina con etilamina al 70 % en agua a reflujo, obteniéndose la dihidroxiamida **26** con rendimiento cuantitativo. La ausencia en el espectro de IR de la banda asignable a la lactona y la presencia de una nueva banda a  $1645\text{ cm}^{-1}$ , característica de la función amida, nos indicó que se había producido la aminólisis de la lactona, lo cual se confirmó mediante la acetilación de la dihidroxiamida **26** para dar el producto diacetilado, **27**.



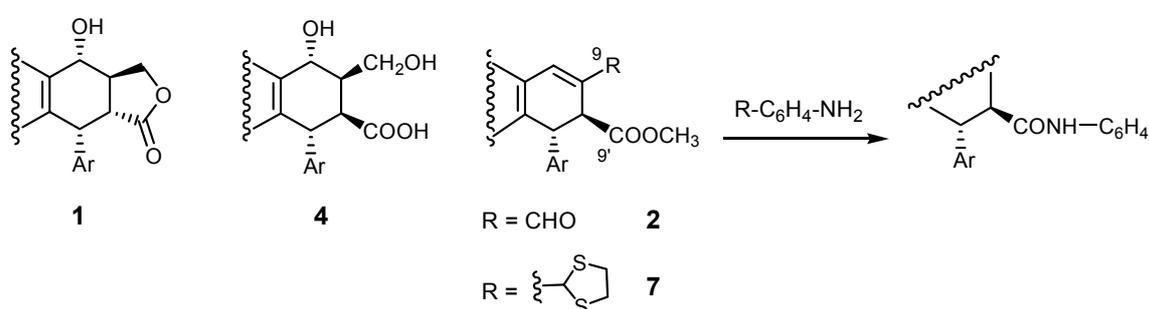
La oxidación en las condiciones de Swern de la dihidroxiamida **26** dio lugar a un producto de reacción complejo, de donde se aisló por cromatografía sobre gel de sílice un 12 % de la amida **28**, según confirmaron sus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

### 1.2.3. Obtención del análogo 30

Una vez sintetizadas amidas alifáticas, se planteó la obtención de amidas aromáticas en la posición C-9'. Así, siguiendo el planteamiento anterior se puso a reaccionar podofilotoxina con aminas aromáticas (anilina, *p*-anisidina o *p*-toluidina) en condiciones semejantes a las descritas anteriormente, sin que en ninguno de los casos se consiguieran los productos esperados.

Lo mismo sucedió cuando se emplearon otros sustratos susceptibles de generar la amida buscada y de experimentar aminolisis,<sup>92,93,94</sup> incluido el propio aldehído podofílico “cabeza de serie”, que se ha utilizado tanto con la función aldehído protegida como sin proteger. En este último caso, únicamente se detectó la formación de la correspondiente imina **44**.

Las diferentes condiciones de reacción utilizadas se recogen en la siguiente tabla:



Sustrato	Reactivo	Catalizador/Disolvente	Condiciones	Producto
<b>1</b>	anilina	--	60 °C	<b>1</b> (m.c.)*
<b>1</b>	<i>p</i> -toluidina	benceno	reflujo	<b>1/5</b> (m. c.)*
<b>1</b>	<i>p</i> -anisidina	<i>t</i> -BuOK	MW 500 W	<b>1/5</b>
<b>4</b>	<i>p</i> -anisidina	<i>t</i> -BuOK	MW 500 W	<b>5</b> (m. c.)*
<b>2</b>	<i>p</i> -toluidina	<i>t</i> -BuOK	MW 500 W	<b>44</b>
<b>7</b>	<i>p</i> -toluidina	<i>t</i> -BuOK	MW 500 W	<b>7</b> (m. c.)*
<b>7</b>	<i>p</i> -toluidina	AlMe <sub>3</sub>	T <sup>a</sup> ambiente	<b>7</b> (m. c.)*
<b>7</b>	NH <sub>4</sub> OH	MeOH	T <sup>a</sup> ambiente	<b>7</b> (m. c.)*

\* Mezclas complejas (m. c.) en las que se observó la presencia de picropodofilina, **5**, o producto de partida sin reaccionar junto con otros lignanos que no pudieron ser identificados.

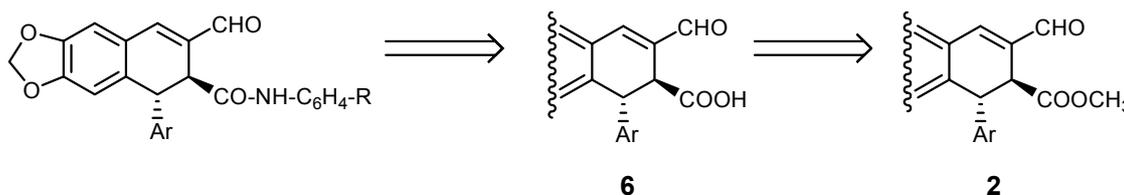
<sup>92</sup> Varma, R. S.; Naiker K. P. Solvent-free synthesis of amides from non-enolizable esters and amines using microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6177-6180.

<sup>93</sup> a) Anzini, M.; Capelli, A.; Vomero, S.; Seeber, M.; Menziani, M.C.; Langer, T.; Hagen, B.; Manzoni, C.; Bourguignon, J.J. Mapping and fitting the peripheral benzodiazepine receptor binding site by carbamide derivatives. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1134-1150.

b) Dolle, R. E.; Nicolau, K. C.; Total synthesis of elfamycins: aurodox and efrotomycin. 2. Coupling of key intermediates and completion of the synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1695-1698.

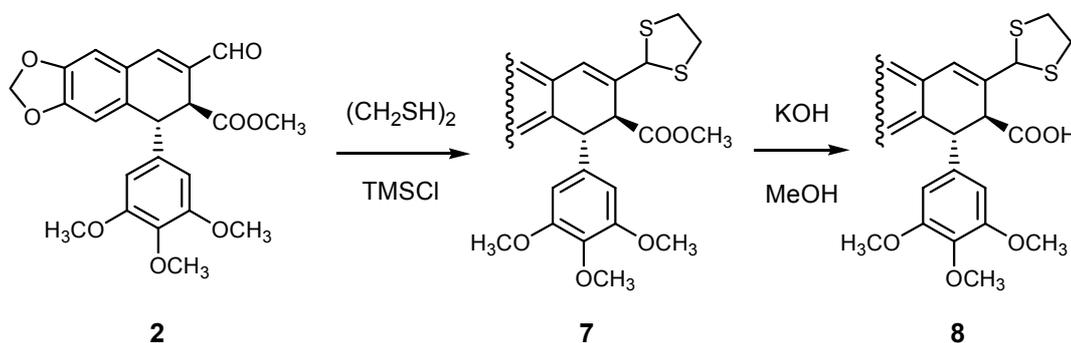
<sup>94</sup> Saudi, M. N. S.; Rostom, S. A. F.; Fahmy, H. T. Y; El Ashmawy, I. M. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2003**, *336*, 165.

En vista de que esta reacción de aminólisis, bien de ésteres o de lactonas, no nos dio el resultado esperado en la formación de amidas aromáticas, se planteó una ruta sintética alternativa desde el ácido carboxílico en C-9' generado a partir del éster del aldehído podofílico, como se representa en el siguiente esquema retrosintético:



En trabajos anteriores,<sup>48</sup> la saponificación del éster del aldehído podofílico en presencia de KOH condujo a la lactonización del compuesto y aromatización del anillo C, dando lugar a la desoxideshidropodofiloxina. Por ello, se decidió proteger el grupo aldehído para evitar la posible lactonización durante el proceso de saponificación, lo cual se consigue haciendo reaccionar el aldehído **2** con 1,2-etanoditiol en presencia de clorotrimetilsilano, obteniendo un 83 % del ditiolano **7**.<sup>51</sup>

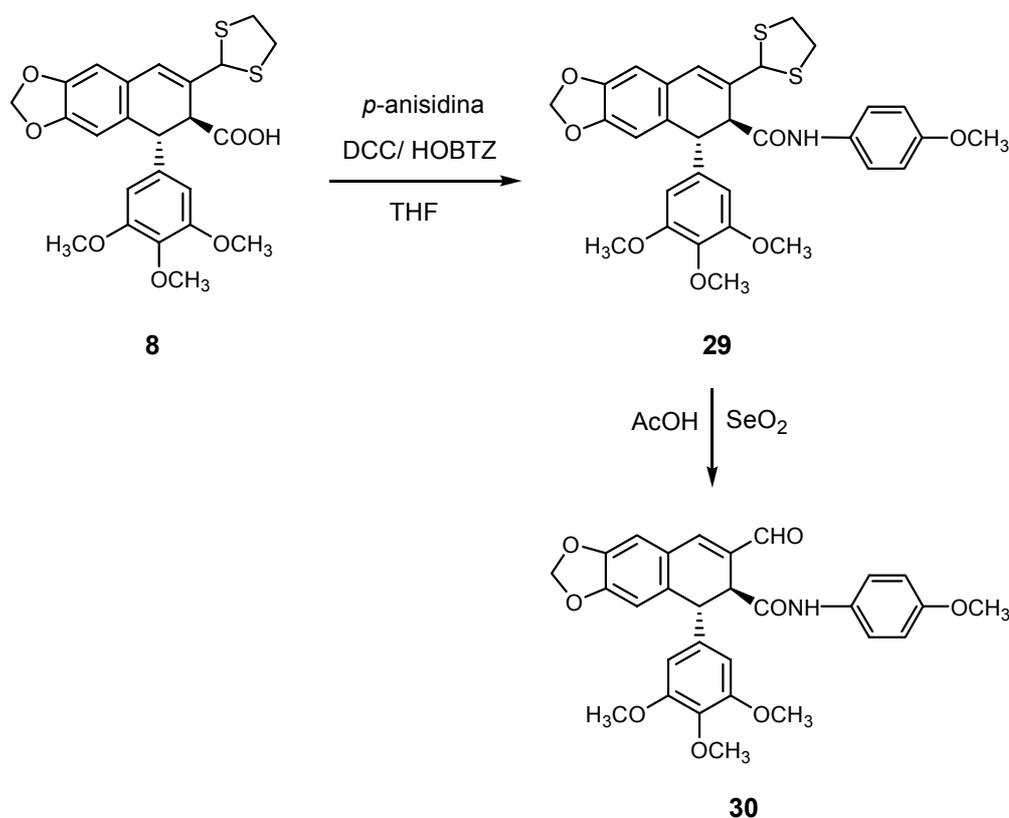
El tratamiento del ditiolano **7** con hidróxido potásico al 5 % en metanol a temperatura ambiente condujo a la obtención de un producto de reacción complejo, de donde se consiguió aislar un 33 % del ácido **8**, en cuyos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se observa la desaparición de la señal asignable al grupo metoxilo del éster.



<sup>48</sup> García García, P.A. Modificación Molecular de cicloligananos antineoplásicos selectivos. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca. **2000**.

<sup>51</sup> Gordaliza, M.; Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; López-Vázquez, M. L.; García, P. A.; San Feliciano, A.; García-Grávalos, M. D.; Broughton, H. Preparation and cytotoxicity of podophyllotoxin derivatives lacking the lactone ring. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15743-15760.

Una vez obtenido el compuesto **8**, éste se hizo reaccionar con *p*-anisidina en presencia de dicitlohexilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol en tetrahidrofurano,<sup>95</sup> obteniéndose la amida **29**. Su desprotección con dióxido de selenio en ácido acético glacial permitió regenerar el grupo formilo y obtener un 39 % del aldehído **30** según confirmaba su espectro de RMN de <sup>1</sup>H, que mostraba la presencia de un sistema AB a 7,37 y 6,79 ppm y una señal singlete a 3,76 ppm, asignables a la agrupación anisidina.



De este modo, y a pesar de tener que recurrir a una ruta sintética más larga, se consiguió la obtención de un análogo del aldehído podofílico con función amida aromática en el carbono C-9'.

<sup>95</sup> Suzuki, T.; Nagaoka, H.; Kondo, Y.; Takahashi, T.; Takenchi, M.; Hara, H.; Saito, M.; Yamado, T.; Tomioka, K.; Hamada, M.; Mase, T. 2-(3-Pyridyl)thiazolidine-4-carboxamide derivatives. II. Structure-activity relationships and active configuration of 2-(3-pyridyl)thiazolidine-4-carboxamides as platelet-activating factor receptor antagonists. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1468-73.

### 1.3. ANÁLOGOS CON FUNCIÓN AMINA EN C-9.

Con el objetivo de estudiar el efecto que la ausencia de la función aldehído posee sobre la actividad citotóxica de los análogos sintetizados en el apartado anterior, nos planteamos la obtención de derivados de los compuestos anteriores que presenten una función amina en la posición C-9. Para lograr dicho objetivo se eligió la reacción de aminación reductora a partir de los aldehídos previamente sintetizados, que conduce a las aminas a través de los compuestos imínicos.

Nuestro grupo de investigación ya había obtenido con anterioridad una serie de derivados imínicos que habían mostrado interesantes propiedades citotóxicas selectivas sobre cáncer de colon.<sup>47</sup> Por ello, se decidió aprovechar esta experiencia previa en la síntesis de iminas, a partir de la cual se había concluido que el mejor procedimiento para preparar iminas procedentes de aminas volátiles era hacer reaccionar el aldehído y un exceso de amina disueltos en diclorometano y en presencia de sulfato magnésico anhidro a temperatura ambiente, asegurando así una completa transformación. Sin embargo, para aminas no volátiles los mejores resultados se obtuvieron cuando sustrato y reactivo se adsorbieron sobre un soporte sólido y se irradiaron con microondas. Ambos métodos han sido utilizados en este trabajo.

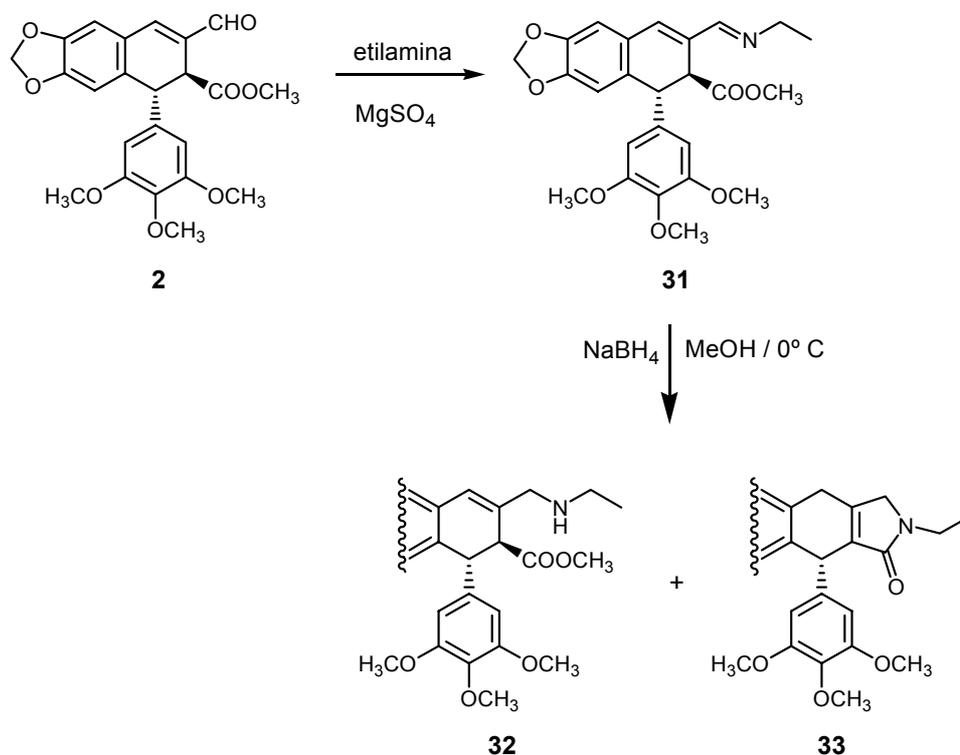
La reactividad, inestabilidad y sensibilidad hidrolítica de las iminas dificultan tanto la monitorización de las reacciones como la purificación de los productos obtenidos. Por ello, la evolución de las reacciones se controló mediante la toma de alícuotas a diferentes tiempos, que fueron analizadas mediante RMN de <sup>1</sup>H hasta que se observó la desaparición de la señal asignable al protón del aldehído. La mayoría de las iminas formadas presentaron una pureza suficiente para poder ser caracterizadas, y se transformaron en las aminas sin purificación previa mediante reacciones de reducción.

---

<sup>47</sup> Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; García, P. A.; Gómez-Zurita, M. A.; García-Grávalos, M. D.; Iglesia-Vicente, J.; Gajate, C.; An, F.; Mollinedo, F. y San Feliciano, A. Synthesis and Biological Evaluation of New Selective Cytotoxic Cyclolignans Derived from Podophyllotoxin. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1214-1222.

Así, cuando el aldehído “cabeza de serie”, **2**, fue tratado con exceso de etilamina en presencia de sulfato magnésico, se obtuvo la imina **31** de forma cuantitativa, según confirmó su espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .<sup>47</sup>

En trabajos anteriores, la reducción de esta imina con cianoborohidruro sódico a temperatura ambiente condujo a la formación de la lactama **33** en lugar de la amina buscada **32**,<sup>48</sup> por lo que en esta ocasión la reducción de la imina **31** se llevó a cabo con borohidruro sódico en metanol a 0 °C. Del producto de reacción obtenido se aislaron, tras cromatografía en columna sobre gel de sílice, un pequeño porcentaje de la lactama **33** y un 40 % de la amina esperada **32**, en cuyo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  destacaba la ausencia del protón imínico. El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  confirmó para este producto la estructura de la etilamina **32**. El control de la temperatura a la cual el disolvente es evaporado ha resultado ser otro factor crucial para el control de la formación de la lactama, habiéndose observado que la migración del doble enlace se produce a temperaturas superiores a 30 °C.

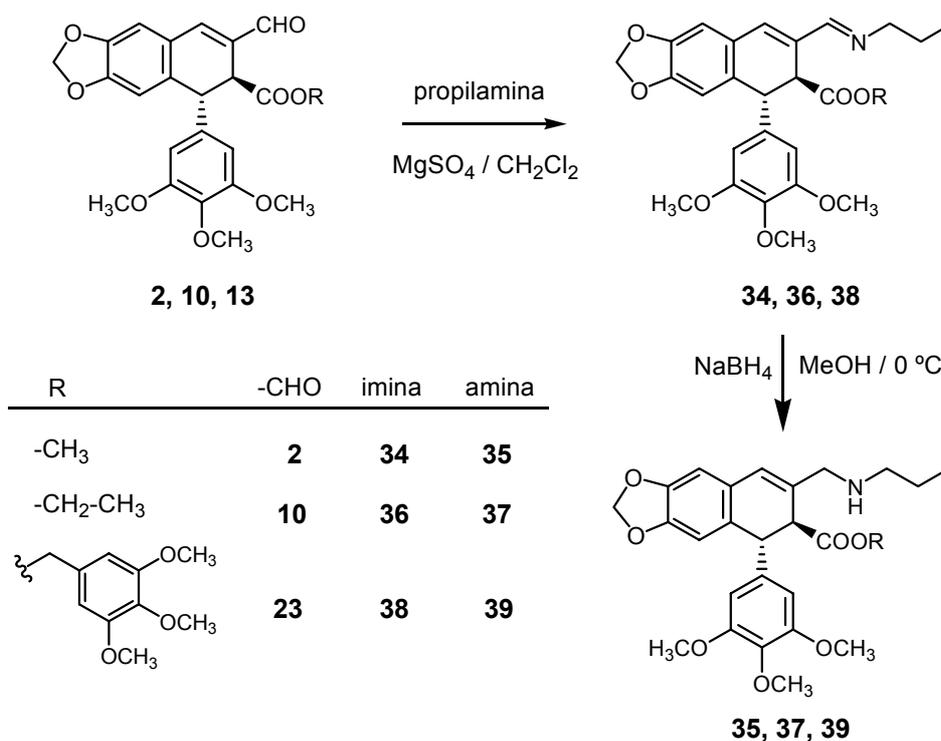


<sup>47</sup> Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; García, P. A.; Gómez-Zurita, M. A.; García-Grávalos, M. D.; Iglesia-Vicente, J.; Gajate, C.; An, F.; Mollinedo, F. y San Feliciano, A. Synthesis and biological evaluation of new selective cytotoxic cyclolignans derived from Podophyllotoxin. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1214-1222.

<sup>48</sup> García García, P. A. Modificación molecular de ciclolignanós antineoplásicos selectivos. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca. **2000**.

Siguiendo este procedimiento, el aldehído “cabeza de serie” y otros de los análogos preparados anteriormente se hicieron reaccionar con propilamina para obtener las correspondientes aminas.

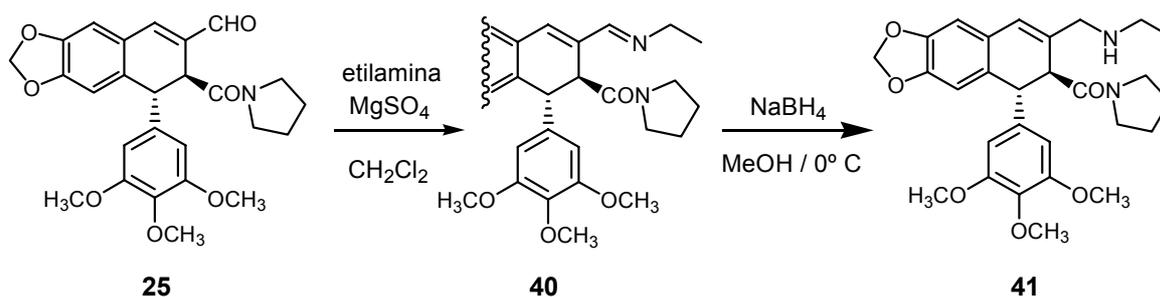
Así, por tratamiento del aldehído cabeza de serie, **2**, con propilamina, se obtuvo la imina **34** con rendimiento cuantitativo, que se redujo en las condiciones anteriores para generar la propilamina **35** en un 32 % tras su purificación mediante cromatografía en gel de sílice. En su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se observó la ausencia de la señal a 9,53 ppm correspondiente a la función aldehído y la aparición de las señales correspondientes a los metilenos nitrogenados.



El tratamiento del aldehído **10** con propilamina en presencia de sulfato magnésico anhidro, dio lugar a la imina **36** con un 83 % de rendimiento. Por reducción de la imina con borohidruro sódico a 0 °C se obtuvo un producto de reacción formado por la amina **37** (74 %).

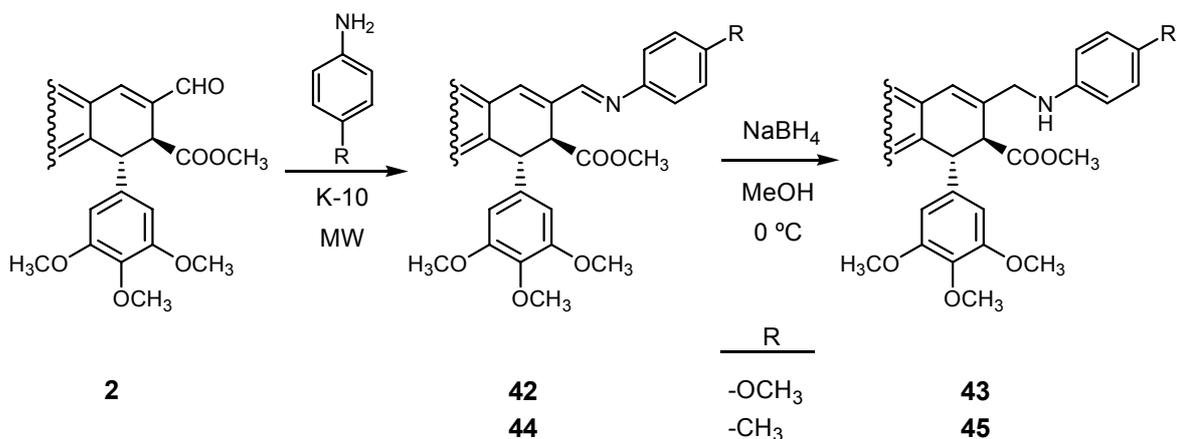
En las mismas condiciones se llevó a cabo la aminación reductora del aldehído **23** con propilamina, obteniéndose la imina **38** con rendimiento cuantitativo. Su reducción con borohidruro sódico y a 0 °C condujo a la obtención de un producto de reacción del que se aisló, por cromatografía sobre gel de sílice, un 33 % de la propilamina **39**, en cuyo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se observó la ausencia de la señal correspondiente a la función aldehído y la presencia de las señales correspondientes al grupo propilo.

Finalmente se llevó a cabo la aminación reductora del aldehído **25** por tratamiento con un exceso de etilamina y sulfato magnésico, obteniéndose el compuesto imínico **40**. La posterior reducción de este compuesto con borohidruro sódico en metanol a 0 °C dio lugar a un 68 % de la amina **41**, cuya estructura fue confirmada por sus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

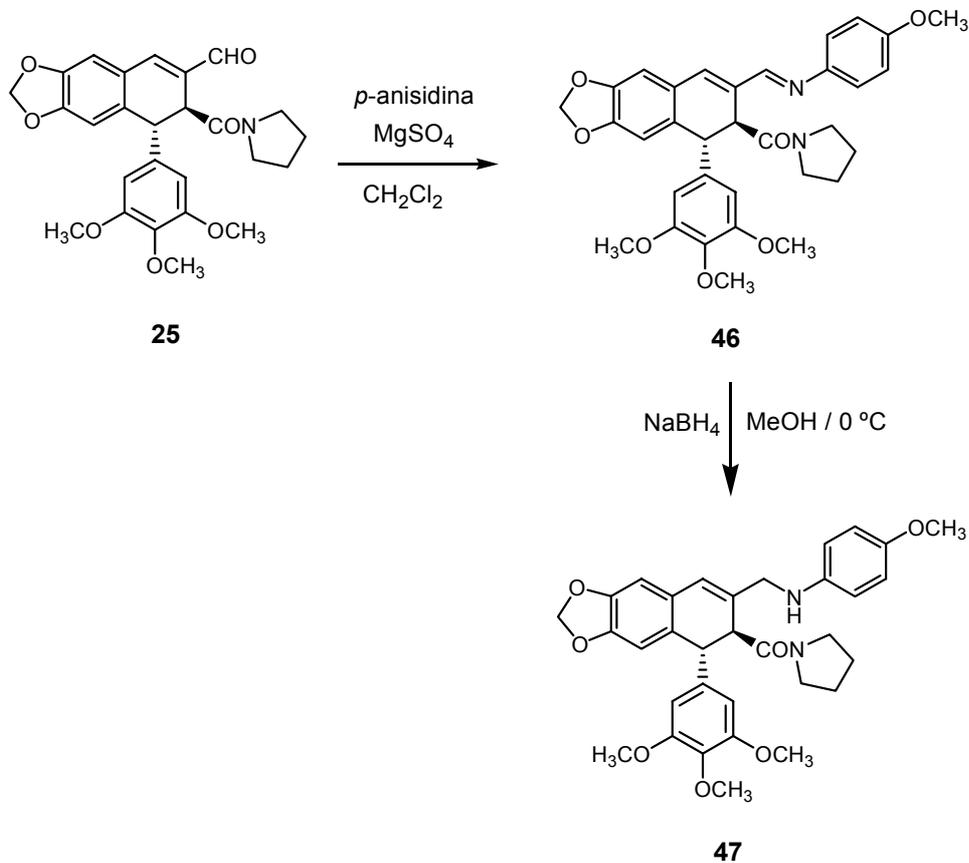


Una vez obtenidos los derivados con aminas alifáticas en posición C-9 nos planteamos la preparación de derivados que presentasen arilaminas en dicha posición. A la vista de lo descrito con anterioridad, y teniendo en cuenta que las aminas empleadas para llevar a cabo estas reacciones no son volátiles, decidimos utilizar la irradiación con microondas como procedimiento para llevar a cabo las reacciones de formación de iminas.

De este modo se procedió a condensar el aldehído podofílico, **2**, con *p*-anisidina, adsorbidos sobre montmorillonita K-10 e irradiados con microondas durante 2 min. La posterior reducción del producto de reacción, extraído del soporte sólido, con borohidruro sódico en metanol a 0 °C originó un 40 % de la amina aromática **43**. De manera análoga fue preparada la amina **45**, derivada del aldehído podofílico y *p*-toluidina, con un 71 % de rendimiento.

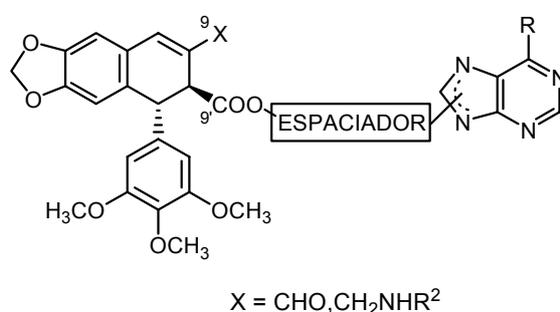


Finalmente, se trató el aldehído **25**, que presenta un grupo amida en posición C-9', con un exceso de *p*-anisidina, utilizando para ello la metodología de formación de iminas en disolución y en presencia de sulfato magnésico anhidro. Se obtuvo así un producto de reacción que se redujo con borohidruro sódico, obteniéndose tras cromatografía en gel de sílice un 71 % de la amina **47**.



## 2. OBTENCIÓN DE ANÁLOGOS HÍBRIDOS DEL ALDEHÍDO PODOFÍLICO Y PURINAS

El segundo objetivo que nos planteamos para este trabajo fue la obtención de una nueva familia de compuestos híbridos de ciclolignanos derivados del aldehído podofílico y purinas diferentemente sustituidas en la que los dos fragmentos se unieran mediante un espaciador alifático o aromático a través de la posición C-9' del lignano y de la posición N-9 ó N-7 de la purina, con la estructura general representada a continuación:



En cuanto a la funcionalización de la posición C-9, al igual que en el caso del objetivo 1, se han preparado derivados que presentan una función aldehído y análogos en los que dicha función aldehído se ha transformado en las correspondientes aminas.

### 2.1. ANÁLOGOS HÍBRIDOS CON FUNCIÓN ALDEHÍDO EN C-9

Para la obtención de los compuestos híbridos, el ciclolignano y la purina deben unirse entre sí a través de un espaciador, que puede ser de naturaleza muy variable. Revisada la bibliografía existente sobre el uso de espaciadores en Química Orgánica, se encontró que los más utilizados son los hidrocarburos de distinta longitud, bidentados o bifuncionales, como pueden ser diaminas, glicoles, aminoácidos, ácidos carboxílicos, poliésteres o poliamidas.<sup>52,96</sup>

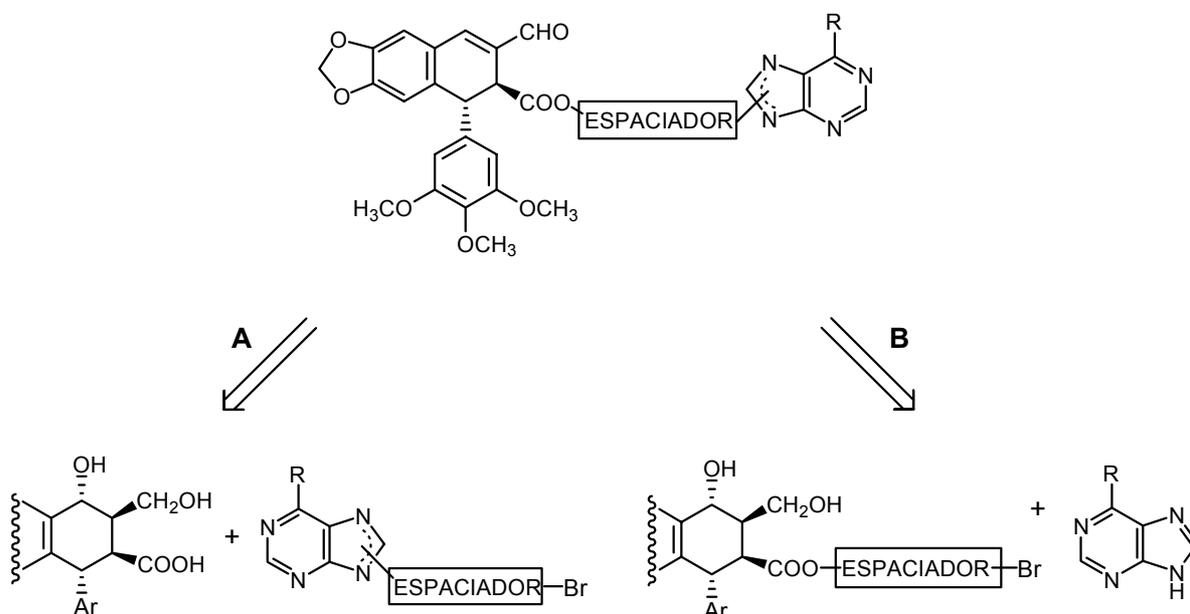
<sup>52</sup> Tietze, L. F.; Hubertus, P. B.; Chandrasekhar, S. Natural product hybrids as new leads for drug discovery. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996-4028.

<sup>96</sup> Xie, J.; Seto, C. T. Investigations of linker structure on the potency of a series of bidentate protein tyrosine phosphatase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2981-91.

Teniendo en cuenta que la reducción de la posición C-9' del lignano da lugar a una disminución de la potencia citotóxica y/o de la selectividad frente a HT-29, y que, como veremos más adelante, desde el punto de vista de la actividad citotóxica los ésteres en C-9' son más interesantes que las amidas, se ha planteado la preparación de compuestos híbridos que presenten una función éster en C-9'.

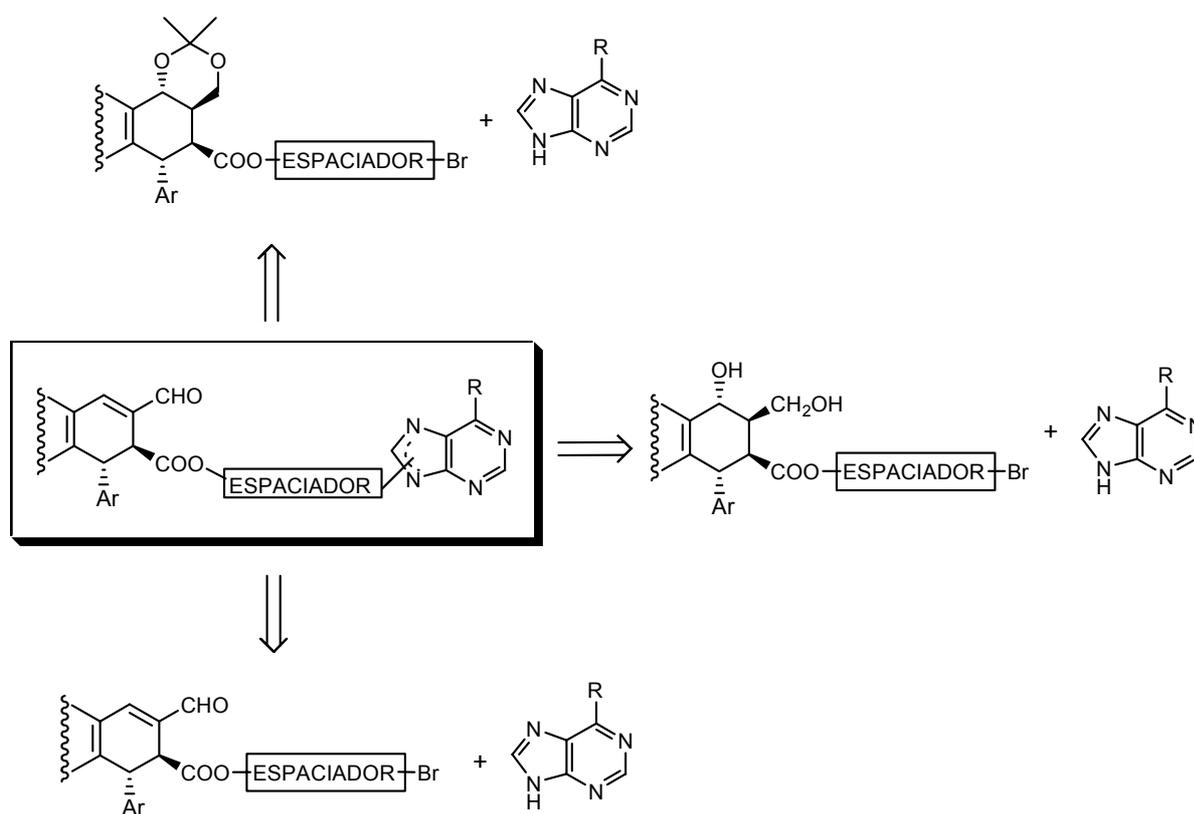
Por ello, y para aprovechar la experiencia adquirida anteriormente en las reacciones de esterificación, decidimos utilizar como espaciadores derivados dibromados de tipo alifático y aromático. Para estudiar el efecto del tamaño del espaciador sobre la actividad citotóxica de los híbridos formados, elegimos dos compuestos dibromados alifáticos de distinta longitud (1,3-dibromopropano y 1,6-dibromohexano) y un compuesto aromático ( $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xileno).

En cuanto a la metodología sintética a utilizar para la síntesis de estos compuestos, nos planteamos dos posibles rutas en función de si el espaciador se une primero a la purina (ruta A) o al ciclolignano (ruta B). Ambas alternativas se representan en el siguiente esquema retrosintético:

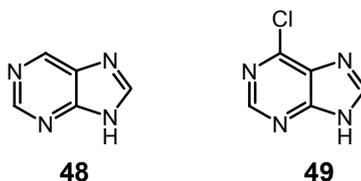


Así, la **ruta A** consistiría en la alquilación inicial de la purina con el derivado dibromado correspondiente y la posterior condensación con el dihidroxiácido **4**, formando la función aldehído en la última etapa mediante la oxidación de Swern del producto híbrido obtenido.

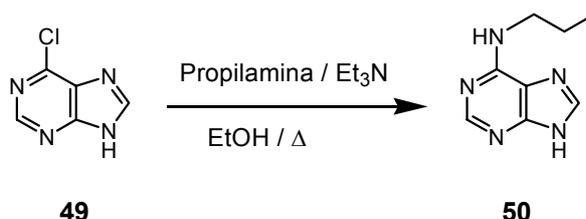
Por otro lado, la **ruta B** consistiría en esterificar el dihidroxiácido **4** con el derivado dibromado correspondiente y alquilar posteriormente la purina con el bromo-ciclolignano formado. En este caso, la oxidación al aldehído podría llevarse a cabo antes o después de la alquilación de la purina, y el dihidroxiéster podría unirse a la purina en forma de diol libre o protegido como acetónido para evitar la formación de la *cis*-lactona, como se muestra en el esquema siguiente:



En lo referente a las purinas utilizadas para la formación de los híbridos, la disponibilidad comercial de purina, **48**, y 6-cloropurina, **49**, hizo que fueran las elegidas como productos de partida para la síntesis de estos compuestos.



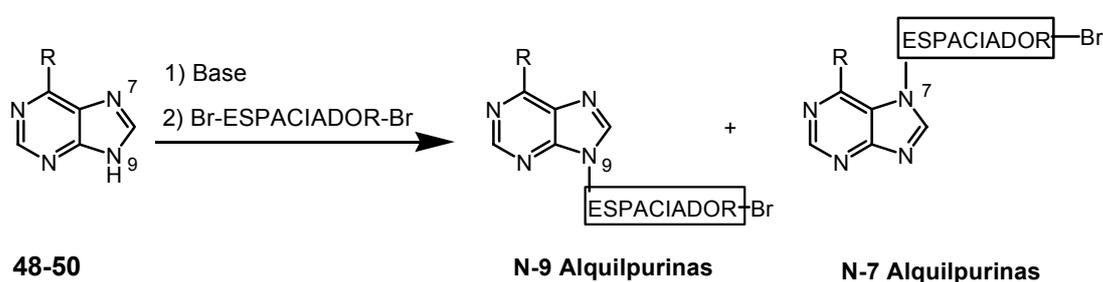
6-Cloropurina presenta la ventaja de que el átomo de cloro puede ser sustituido por diferentes nucleófilos, lo que permitirá en un futuro aumentar significativamente el número de análogos sintetizados y analizar cómo influyen dichos sustituyentes en la citotoxicidad de los análogos híbridos. Con el fin de iniciar este tipo de estudios, el átomo de cloro se sustituyó por propilamina dando lugar a 6-propilaminopurina **50**, que junto con **48** y **49** fueron las purinas utilizadas en la formación de los híbridos. Aunque la sustitución del átomo de cloro podría hacerse en cualquier etapa del proceso sintético, se decidió llevar a cabo la reacción de sustitución previamente a la de alquilación. Así, por tratamiento de 6-cloropurina con propilamina en presencia de trietilamina y a 80 °C<sup>97</sup> se obtuvo el derivado purínico **50** con un 60 % de rendimiento tras cromatografía sobre gel de sílice.



<sup>97</sup> Elzein, E.; Palle, V.; Wu, Y.; Maa, T.; Zeng, D.; Zablocki, J. 2-Pyrazolyl-N<sup>6</sup>-substituted adenosine derivatives as high affinity and selective adenosine A<sub>3</sub> receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4766-4773.

### 2.1.1. Unión del espaciador a la purina

Para la unión del espaciador a la purina se ha recurrido a la reacción de alquilación de purinas en medio básico por ser la más frecuentemente utilizada para obtener purinas sustituidas. Esta reacción se ha aplicado a los tres derivados purínicos considerados anteriormente: **48**, **49** y **50**, obteniéndose los compuestos que se recogen en el esquema siguiente:



SUSTRATO	R	ESPACIADOR		
<b>48</b>	H		<b>51</b>	-
<b>49</b>	Cl		<b>52a</b>	<b>52b</b>
<b>48</b>	H		<b>53</b>	
<b>49</b>	Cl		<b>54a</b>	<b>54b</b>
<b>49</b>	Cl		<b>55</b>	-
<b>50</b>	-NH-Pr		<b>56a</b>	<b>56b</b>

Como era previsible, se obtuvieron mayoritariamente los productos de alquilación en N-9 acompañados del regioisómero minoritario alquilado en N-7, así como una pequeña proporción de la purina de partida sin reaccionar, a pesar de utilizar exceso del derivado dibromado. Los rendimientos observados fueron variables, lo que nos llevó a explorar diferentes condiciones de alquilación, modificándose la base, el disolvente, la temperatura y el tiempo de reacción.<sup>98</sup> En algunos casos no se obtuvieron los productos esperados o los

<sup>98</sup> Dalby, C.; Bleasdale, C.; Clegg, W.; Elsegood, M. R. J.; Golding, B. T.; Griffin, R. J. Regiospecific alkylation of 6-chloropurine and 2,6-dichloropurine at N7 by transient protection of N3/N9 by methylcobaloxime. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1696-7.

rendimientos fueron muy bajos, mientras que en otros la alquilación se llevó a cabo de manera satisfactoria.

La tabla siguiente recoge las diferentes condiciones empleadas en la reacción de alquilación, resaltándose aquellas que proporcionaron los resultados más satisfactorios. En general, todas las reacciones se llevaron a cabo utilizando  $K_2CO_3$  como base y con cantidades equimolares de ésta y derivado dibromado.

Sustrato	Alquilante (eq)	Disolv.	T <sup>a</sup>	t (h)	Producto (relación a:b)	Rend (%)
48	1,3-DBP (1,5)	DMF	T.a.	1	51	40
48	1,6-DBH (1,5)	DMF	T.a.	2	53 (3:1)	45
49	1,3-DBP (3)	DMF	T.a.	12	52 (3:1)	50
49	1,3-DBP (3)	DMF	T.a.	1	52 (4:1)	90
49	1,3-DBP (3)	DMF	0 °C	6	52 (3:1)	45
49	1,3-DBP (1,5)	CH <sub>3</sub> CN	60 °C	48	m.c.	-
49	1,3-DBP (3)	DMF	T.a.*	24	m.c.	-
49	1,6-DBH (1,2)	CH <sub>3</sub> CN	60 °C	1	54 (5:1)	60
49	1,6-DBH (3)	DMF	100 °C*	6,5	m.c.	-
49	1,6-DBH (3)	DMF	T.a.	1	54 (3:1)	70
49	$\alpha\alpha'$ -DBX (1,2)	DMF	T.a	5	55	
49	$\alpha\alpha'$ -DBX (4)	DMF	T.a	5	55	
49	$\alpha\alpha'$ -DBX (1,2)	DMF	T.a.	1	55	25 <sup>#</sup>
50	1,3-DBP (1,2)	CH <sub>3</sub> CN	60 °C	48	m.c.	-
50	1,6-DBH (1,2)	CH <sub>3</sub> CN	60 °C	2	56 (1:1)	40
50	1,6-DBH (1,5)	DMF	T.a.	1	56 (2:1)	40

\* En estos casos se utilizó  $Cs_2CO_3$  como base.

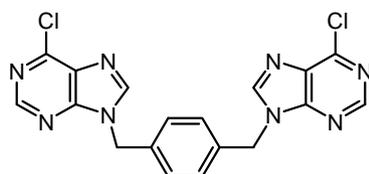
# Rendimiento tras dos procesos cromatográficos.

En la mayoría de los casos se han obtenido, como se indicó anteriormente, una mezcla de las N-9 alquilpurinas acompañadas del regioisómero minoritario alquilado en N-7. Ambos compuestos se separaron por cromatografía sobre gel de sílice, lo que ha permitido aislar, en algunos casos, una cantidad suficiente para su correcta caracterización mediante RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , e incluso podemos decir que las diferencias observadas en los desplazamientos químicos de las señales asignables a los carbonos C-4 y C-5 de cada regioisómero son suficientemente significativas para que puedan utilizarse como criterio de identificación y caracterización de purinas alquiladas en N-9 y N-7.

	N-9	N-7
C-4	~152	~162
C-5	~131	~122

De las diferentes condiciones de reacción utilizadas, los mejores resultados para la alquilación de las purinas con los derivados dibromados se obtuvieron cuando las reacciones se llevaron a cabo utilizando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base,<sup>99</sup> en dimetilformamida y a temperatura ambiente durante tiempos cortos (1-2 h). Tiempos de reacción largos condujeron a mezclas complejas, probablemente formadas por productos de alquilación en los diferentes nitrógenos del sistema purínico.

Cuando se utilizó el derivado aromático bencílico, se obtuvo una pequeña cantidad del dímero resultante de la unión de dos purinas al espaciador. El hecho de que con los espaciadores alifáticos utilizados no se haya detectado el correspondiente dímero puede deberse a la mayor reactividad de los derivados bromados bencílicos.

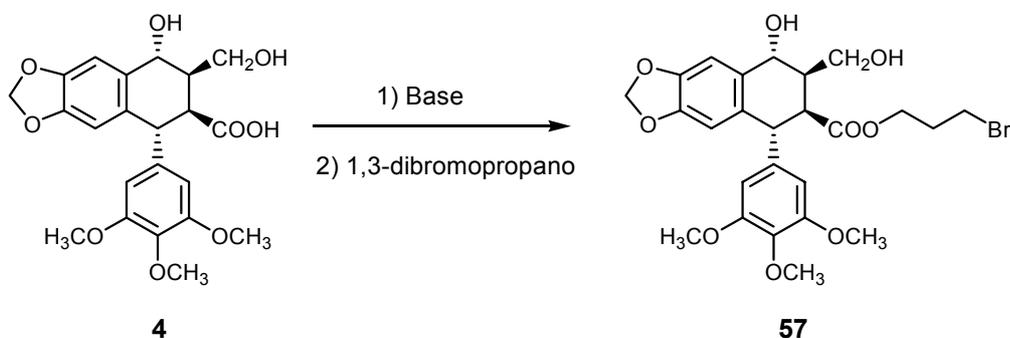


<sup>99</sup> Engelhardt, F. C.; Shi, Y-J; Cowden, C. J.; Conlon, D. A.; Pipik, B.; Zhou, G.; McNamara, J. M.; Dolling, U-H. Synthesis of a NO-releasing prodrug of Rofecoxib. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 480-491.

### 2.1.2. Unión del espaciador al lignano

De acuerdo con los objetivos planteados, la unión del espaciador al ciclolignano se ha de realizar por la posición C-9' a través de enlaces tipo éster. Teniendo en cuenta que la formación de ésteres en esa posición era el primer objetivo de este trabajo, se decidió aplicar ese mismo procedimiento y realizar las reacciones de alquilación del dihidroxiácido **4** con los derivados dibromados en presencia de una base.

En primer lugar se procedió a la esterificación del dihidroxiácido **4** en medios básicos con 1,3-dibromopropano para obtener el dihidroxibromoéster **57**.



Se probaron diferentes bases y condiciones de reacción,<sup>100,101</sup> variándose el disolvente a utilizar y las cantidades de los mismos, tal y como se recoge en la tabla siguiente:

Base	Relación Base : DBP	Disolvente	V <sub>total</sub> (mL)	t	Producto
KOH	4 : 1	Acetona seca	2	3 h	<b>4</b>
KOH	1 % : 20	MeOH	2	45 min	<b>5</b>
DBU	1 : 1	CH <sub>3</sub> CN	15	2 h	<b>5</b>
NaH	5 : 5	DMF	7	45 min	<b>5</b>
NaH	2 : 5	DMF	2,3	45 min	<b>57 (42 %)</b>
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5 : 5	DMF	5	45 min	<b>5</b>
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	3 : 3	DMF	1,8	1 hr	<b>57 (82 %)</b>

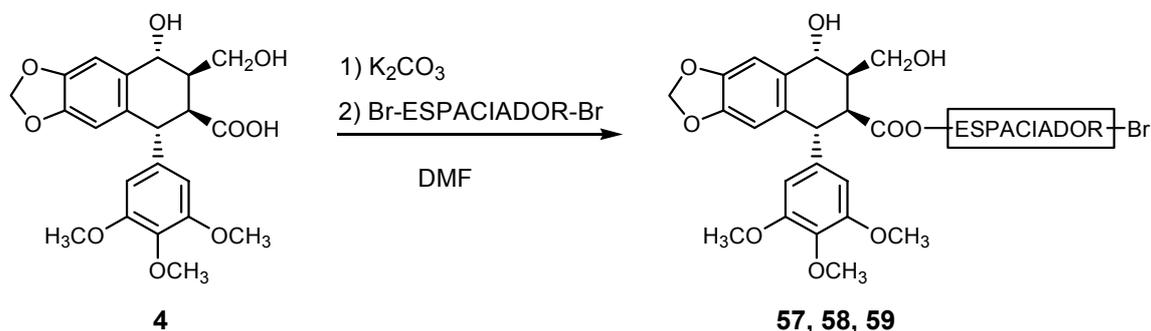
<sup>100</sup> Mal, D.; Dey, S. Synthesis of chlorine-containing angucycline BE-23254 and its analogues. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9589-9602.

<sup>101</sup> Boeck, P.; Sá, M. M.; de Souza, B. S.; Cercená, R.; Escalante, A. M.; Zachino, S. A.; Cechinel Filho, V.; Yunes, R. A. A simple synthesis of kaurenoic esters and other derivatives and evaluation of their antifungal activity. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1360-6.

Los mejores resultados se obtuvieron cuando la reacción se llevó a cabo en pequeños volúmenes de disolvente usando  $K_2CO_3$  como base (dando lugar al éster con un 82 % de rendimiento) y, en menor medida, NaH (que generó el compuesto **57** con un 42 % de rendimiento). Cuando se utilizó acetona como disolvente se recuperó el dihidroxiácido sin reaccionar, mientras que en metanol, acetonitrilo o con volúmenes de dimetilformamida mayores de 2,5 mL se produjo la lactonización y la formación de picropodofilina, **5**.

A la vista de estos resultados, la alquilación del ciclolignano con 1,6-dibromohexano y  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xileno se llevó a cabo a temperatura ambiente, utilizando  $K_2CO_3$  como base y pequeños volúmenes de dimetilformamida como disolvente, obteniéndose los dihidroxiésteres **58** y **59**.

En el siguiente esquema se resumen los productos obtenidos y las condiciones de cada reacción:



Alquilante	Relación 4 : Alq	t (h)	Producto (rendimiento)
1,3-dibromopropano	1 : 3	1	<b>57</b> (82 %)
1,6-dibromohexano	1 : 3	1	<b>58</b> (63 %)
$\alpha,\alpha'$ -dibromo- <i>p</i> -xileno	1 : 1,5	2	<b>59 : 5</b> (9:1)*

\* producto sin purificar

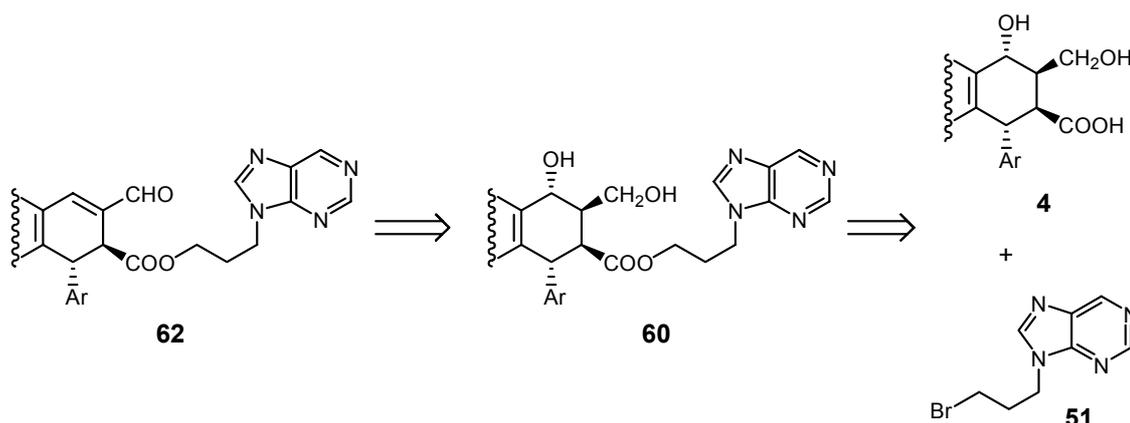
### 2.1.3. Formación de los análogos híbridos

Una vez que se dispuso del espaciador unido tanto al ciclolignano como a las diferentes purinas, se abordó la formación de los análogos híbridos a través de las dos rutas planteadas al comienzo de este capítulo: la ruta A, en la que el espaciador se une primeramente a la purina y la ruta B, en la que el espaciador se encuentra unido al ciclolignano previamente a su condensación con la purina.

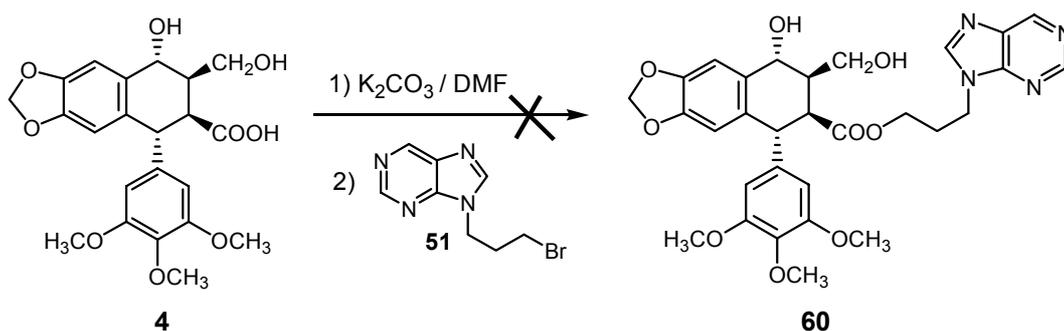
#### 2.1.3.1. Obtención del híbrido 62

##### A) Ruta A:

Siguiendo la ruta A, se planteó el siguiente esquema retrosintético para la obtención del aldehído híbrido **62**:

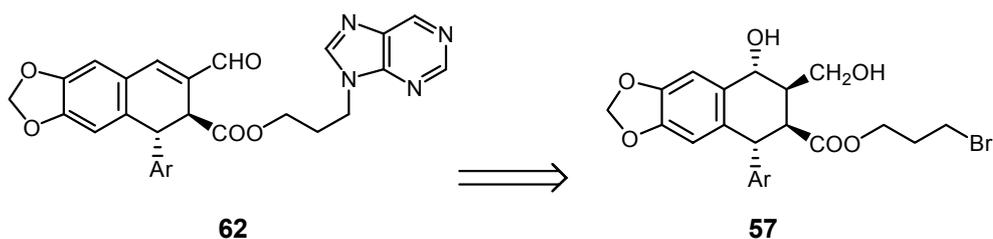


Así, una disolución del dihidroxiácido **4** en dimetilformamida fue tratada con 9-(3-bromopropil)-9*H*-purina, **51**, a temperatura ambiente y en presencia de  $K_2CO_3$  durante 15 h, obteniéndose un producto de reacción complejo en el que no se observó la presencia del híbrido esperado y no se logró identificar ningún componente.



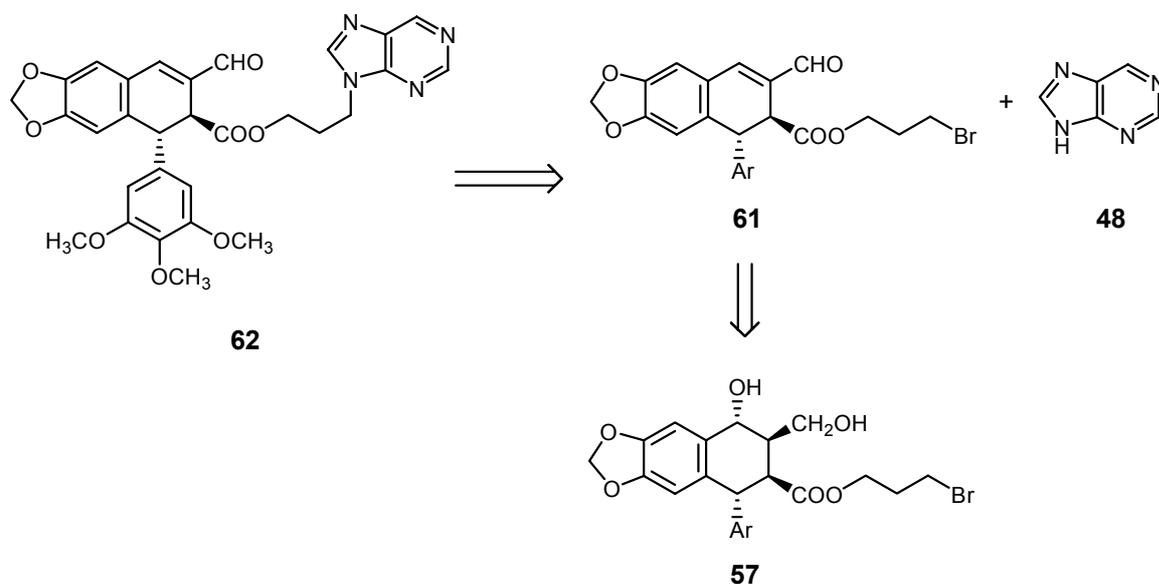
**B) Ruta B:**

A la vista de que la ruta que transcurre a través de la esterificación del dihidroxiácido con alquilpurina no nos proporcionó el resultado esperado, decidimos llevar a cabo la obtención del compuesto **62** a través de la ruta B, es decir, con el espaciador unido inicialmente al ciclolignano:



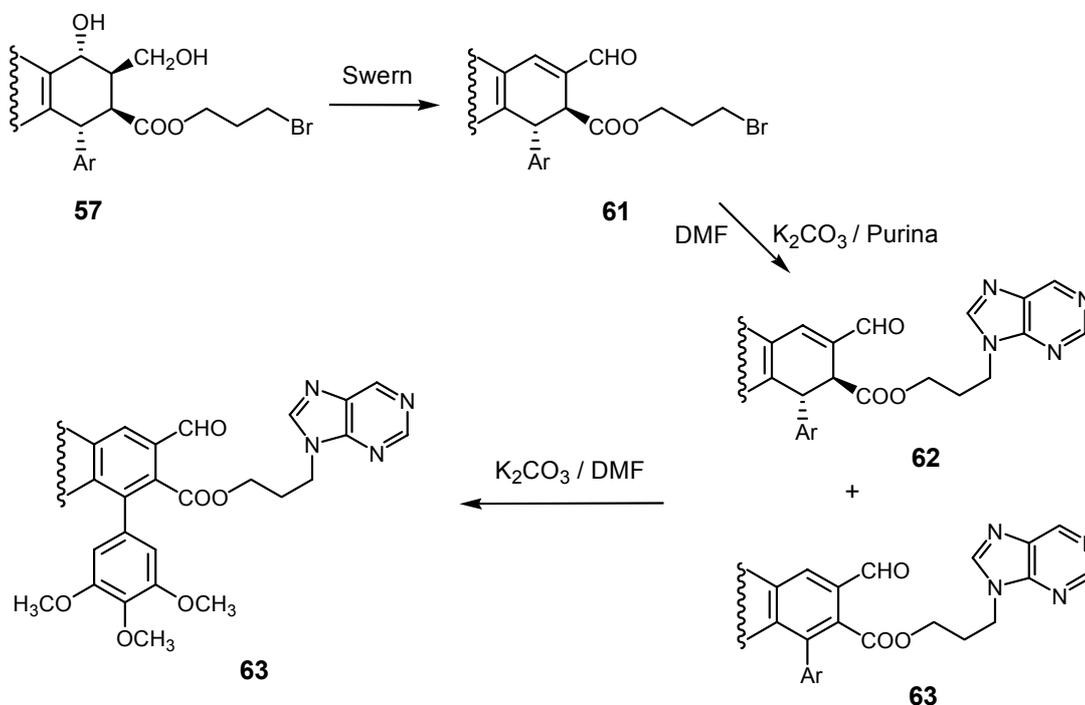
En este caso, para obtener **62** a partir de **57** disponemos a su vez de varias posibilidades sintéticas dependiendo de que la oxidación del hidroxilo en C-9 a aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado se realice previa o posteriormente a la condensación con la correspondiente alquilpurina.

La experiencia previa nos ha demostrado que el dihidroxiéster puede volver a lactonizar con facilidad en diferentes condiciones de reacción, por lo que en primer lugar se decidió obtener el aldehído previamente a la unión a la purina, como se recoge en el siguiente esquema retrosintético:



La oxidación de Swern del dihidroxibromoéster **57** generó el aldehído bromado **61** con un 86 % de rendimiento, y cuando este último se hizo reaccionar con purina en dimetilformamida y en presencia de  $K_2CO_3$ <sup>102</sup> durante 16 h a reflujo, se obtuvo una mezcla de reacción muy compleja donde se detectaron señales correspondientes al compuesto de partida sin reaccionar junto con señales de productos de degradación y aromatización. Dicha mezcla de reacción se simplificó ligeramente cuando se disminuyó la temperatura (t. a.) y se prolongó el tiempo de reacción (6 d). En este caso, del producto de reacción obtenido se consiguió separar, por cromatografía en columna, una fracción formada por el aldehído buscado **62** y por el aldehído **63**, en el que se había producido la aromatización del anillo C del ciclolignano. También se aisló una pequeña proporción del derivado aromático del aldehído de partida.

Cuando la mezcla de **62** + **63** se disolvió en dimetilformamida y se trató con  $K_2CO_3$  a temperatura ambiente durante 40 h se produjo la aromatización de **62** y su transformación completa en el análogo **63**.

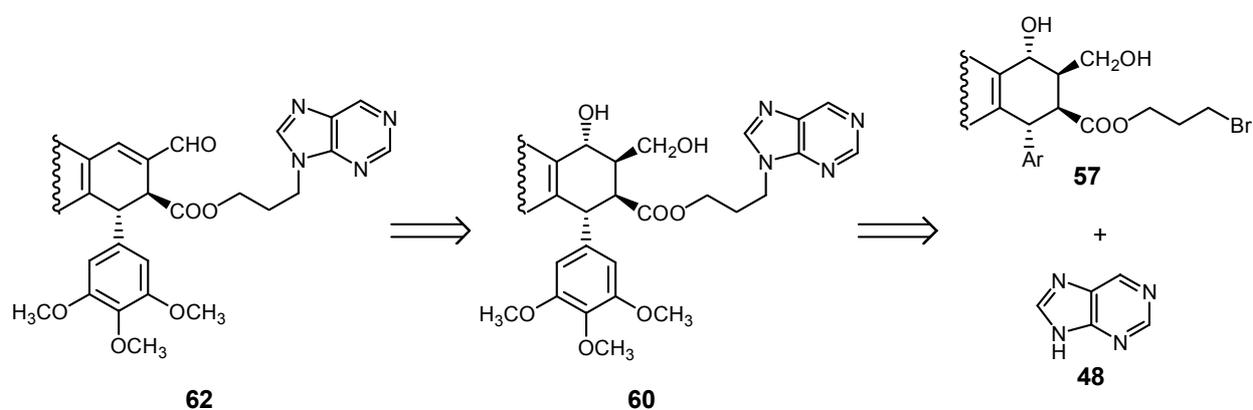


<sup>102</sup> a) Sánchez Rubio, R. Transformación de diterpenoides en derivados purínicos potencialmente citotóxicos. Grado de Salamanca. Universidad de Salamanca. **2002**.

b) Pérez Gómez, M. Síntesis de nuevas diterpenilpurinas a partir de ácido cuprésico. Grado de Salamanca. Universidad de Salamanca. **2008**.

Cuando se utilizó NaH como base,<sup>103</sup> variando tanto los equivalentes de base como la temperatura y tiempo de reacción, no se consiguió el aldehído buscado **62**, obteniéndose de nuevo mezclas complejas de productos aromatzados en el anillo C.

A la vista de que la reacción de condensación del aldehído **61** con la purina no nos dio el resultado esperado, se abordó la segunda alternativa, que implica la formación del aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado después de la condensación con la purina.

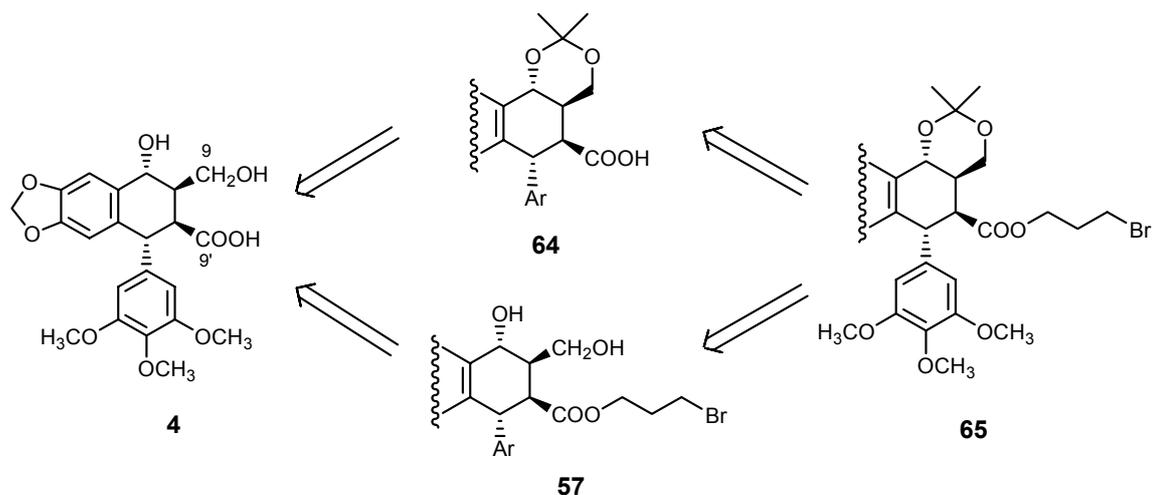


Puesto que también existe riesgo de una posible lactonización del éster durante la reacción de alquilación de la purina, el dihidroxiéster **57** se protegió en forma de acetónido,<sup>104</sup> de manera que el producto de condensación con la purina sería el derivado protegido **65** y dicha reacción de protección podría llevarse a cabo tanto antes como después de la formación del éster.

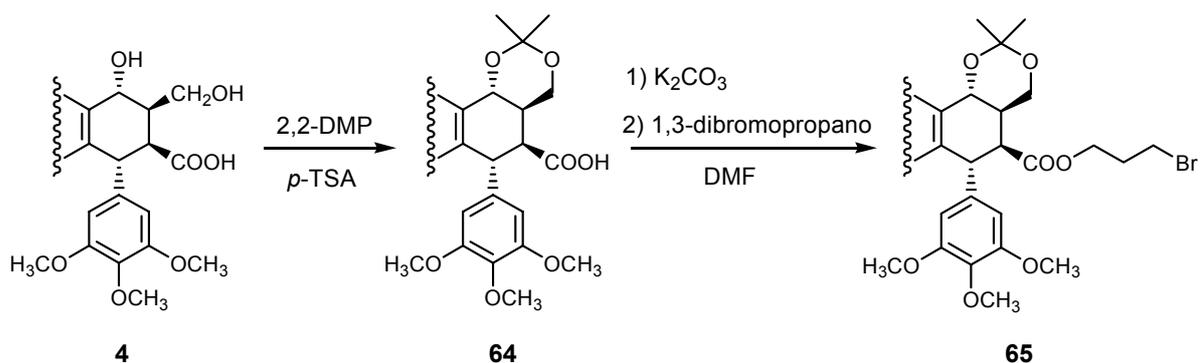
<sup>103</sup> Fernández, F.; García-Mera, X; Morales, M.; Vilariño, L.; Caamaño, O.; De Clerq, E. Synthesis of new 6-substituted purinyl-5'-nor-1'-nomocarbanucleosides based on indanol. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 9245-9253.

<sup>104</sup> a) Umezawa, I.; Nozawa, M.; Nagumo, S.; Akita, H. Total synthesis of (+)-, (-)-, and (+)-Oudemansin X<sup>1</sup>. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1111-1118.

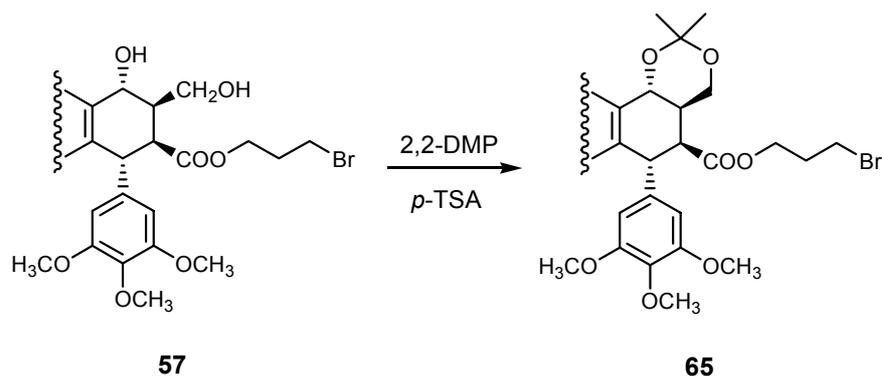
b) Forsey, S. P.; Rajapaksa, D.; Taylor, N. J; Rodrigo, R. Comprehensive synthetic route to eight diastereomeric Podophyllum lignans. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4280-4290.



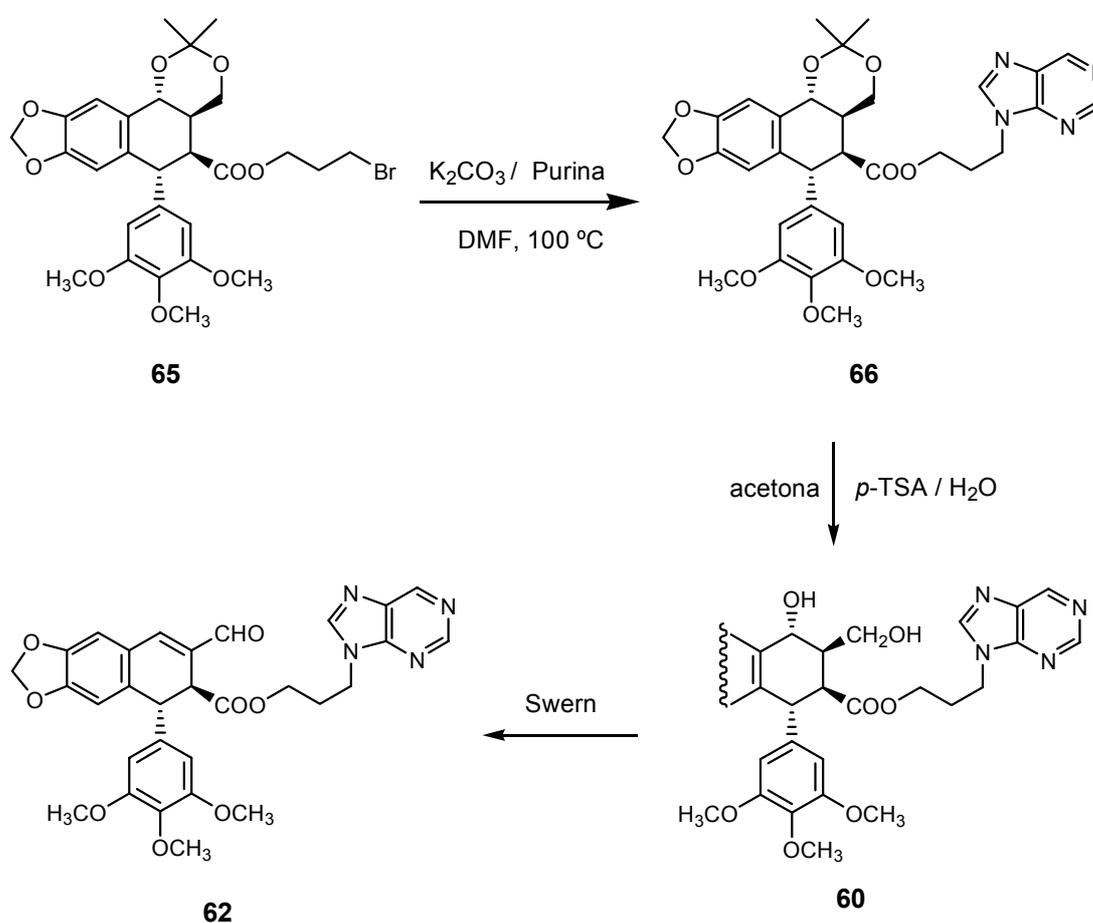
Así, el tratamiento del dihidroxiácido **4** con 2,2-dimetoxipropano y ácido *p*-toluensulfónico a temperatura ambiente, condujo al acetónido **64**, que fue esterificado posteriormente con 1,3-dibromopropano en dimetilformamida y en presencia de  $K_2CO_3$ , generándose el compuesto **65** con un 33 % de rendimiento desde el dihidroxiácido.



Cuando la reacción de protección del diol se llevó a cabo sobre el bromoéster **57** ya formado, se obtuvo el acetónido **65** con un 86 % de rendimiento, lo que supone un 70 % desde el dihidroxiácido **4**.



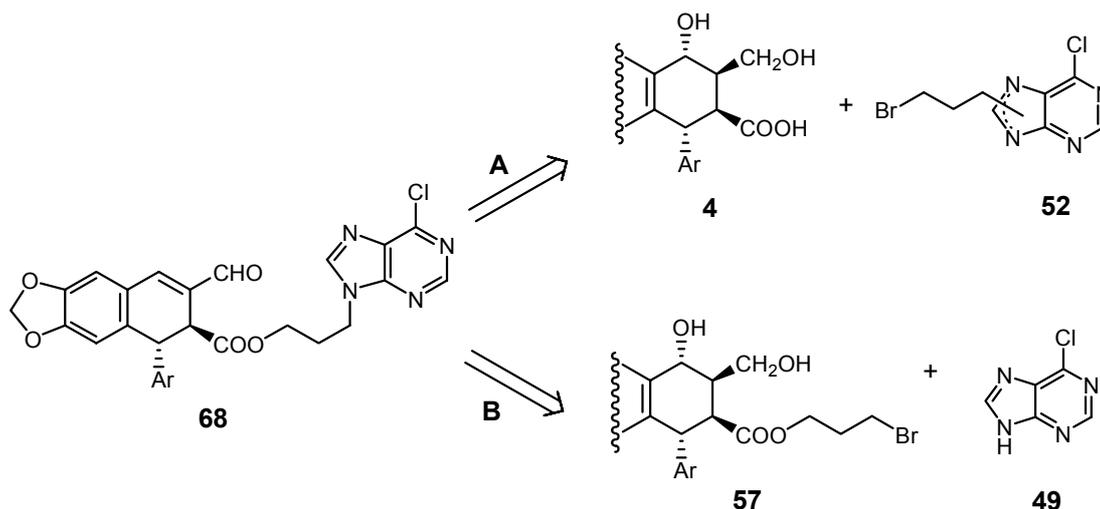
Una vez sintetizado el acetónido **65**, se llevó a cabo la condensación con purina en dimetilformamida, a 100 °C y utilizando  $K_2CO_3$  como base, obteniéndose el compuesto híbrido **66** que se desprotegió con ácido *p*-toluensulfónico en una disolución acetona / agua<sup>105</sup> y se oxidó finalmente en condiciones de Swern para generar el aldehído **62** (75 %), que presentaba, en su espectro de RMN de  $^1H$ , señales asignables a la agrupación aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado (singletes a 7,38 y 9,64 ppm) y al anillo de purina (singletes a 8,09, 8,94 y 9,11 ppm).



<sup>105</sup> Takemoto, Y.; Ohra, T.; Sugiyama, K.; Imanishi, T.; Iwata, C. Asymmetric cyclopropanation by reaction of a  $\gamma$ -chloromethylated chiral vinylic sulphoxide with allylmagnesium bromide. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 571-577.

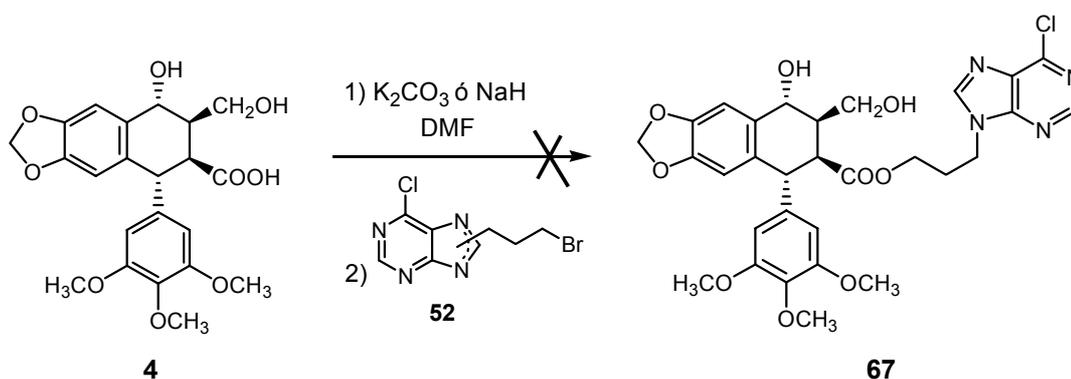
### 2.1.3.2. Obtención del híbrido 68

Teniendo en cuenta las dos rutas sintéticas planteadas para la preparación de los análogos híbridos, la obtención del derivado **68** se puede plantear según el esquema siguiente:



#### A) Ruta A:

Una disolución del dihidroxiácido **4** en dimetilformamida se hizo reaccionar con una mezcla de 9-(3-bromopropil)-6-cloro-9*H*-purina y 7-(3-bromopropil)-6-cloro-7*H*-purina (**52a** y **52b**) a temperatura ambiente y en presencia de  $K_2CO_3$  durante 15 h. Se obtuvo un crudo de reacción compuesto principalmente por picropodofilina, **5**, y trazas de las purinas de partida. Intentos de mejorar la reactividad modificando el tiempo de reacción (45 min y 40 h) y utilizando exclusivamente la purina alquilada en N-9 condujeron a los mismos resultados.

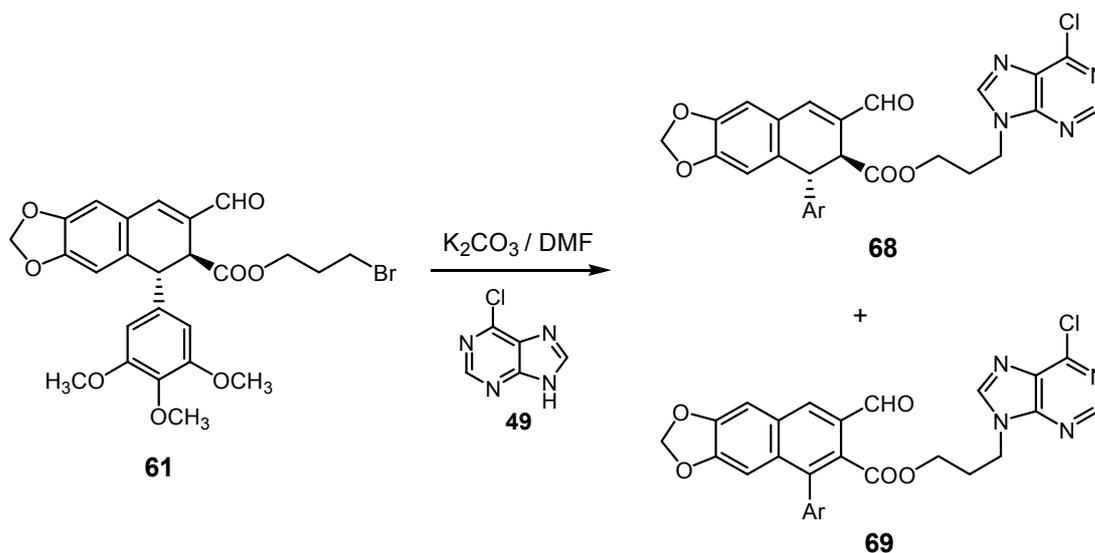


Cuando la reacción se llevó a cabo utilizando NaH como base tampoco se obtuvo el producto esperado, obteniéndose un producto de reacción en cuyo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se observó igualmente la presencia de picropodofilina, **5**, y cloropurina alquilada **52** sin reaccionar.

### **B) Utilizando la ruta B:**

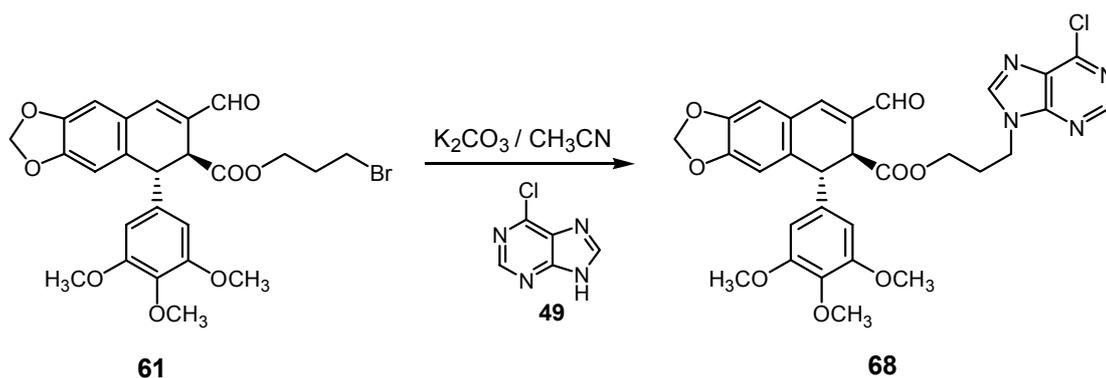
De nuevo, los malos resultados obtenidos con la ruta A propiciaron el empleo de la ruta alternativa B, donde, al igual que ocurría para el híbrido **62**, la obtención de la función aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado puede llevarse a cabo previa o posteriormente a la unión a la purina.

Inicialmente, se utilizó el aldehído **61** como agente alquilante para la reacción de condensación con 6-cloropurina, **49**, que se llevó a cabo a temperatura ambiente y en presencia de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  durante 3 d. Se obtuvo así una mezcla de reacción formada por el aldehído **68** y su derivado **69**, en el que se había aromatizado el anillo C del ciclolignano (al igual que ocurrió en la formación del compuesto **62**), pudiéndose aislar por cromatografía en columna sobre gel de sílice un 8 % del aldehído aromático **69**.

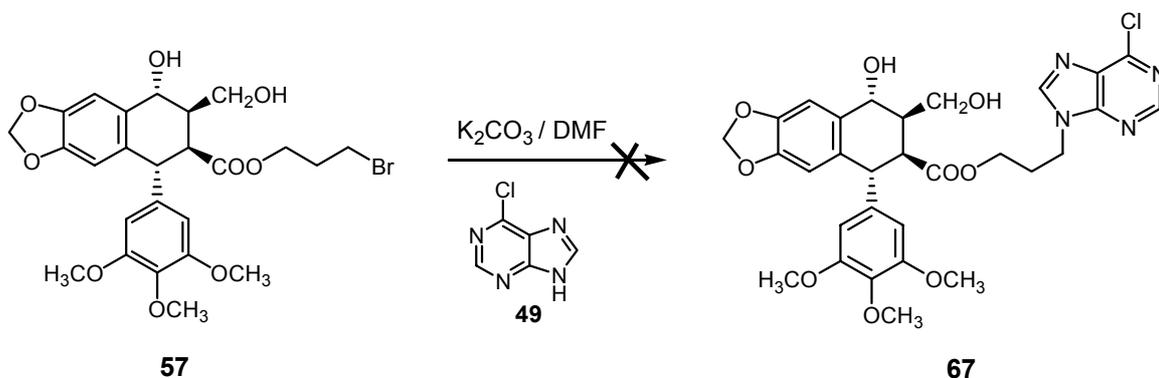


Para tratar de evitar el proceso de aromatización, la reacción se llevó a cabo a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante 11 h, aunque en estas condiciones no se observó reactividad alguna, recuperándose solamente aldehído de partida.

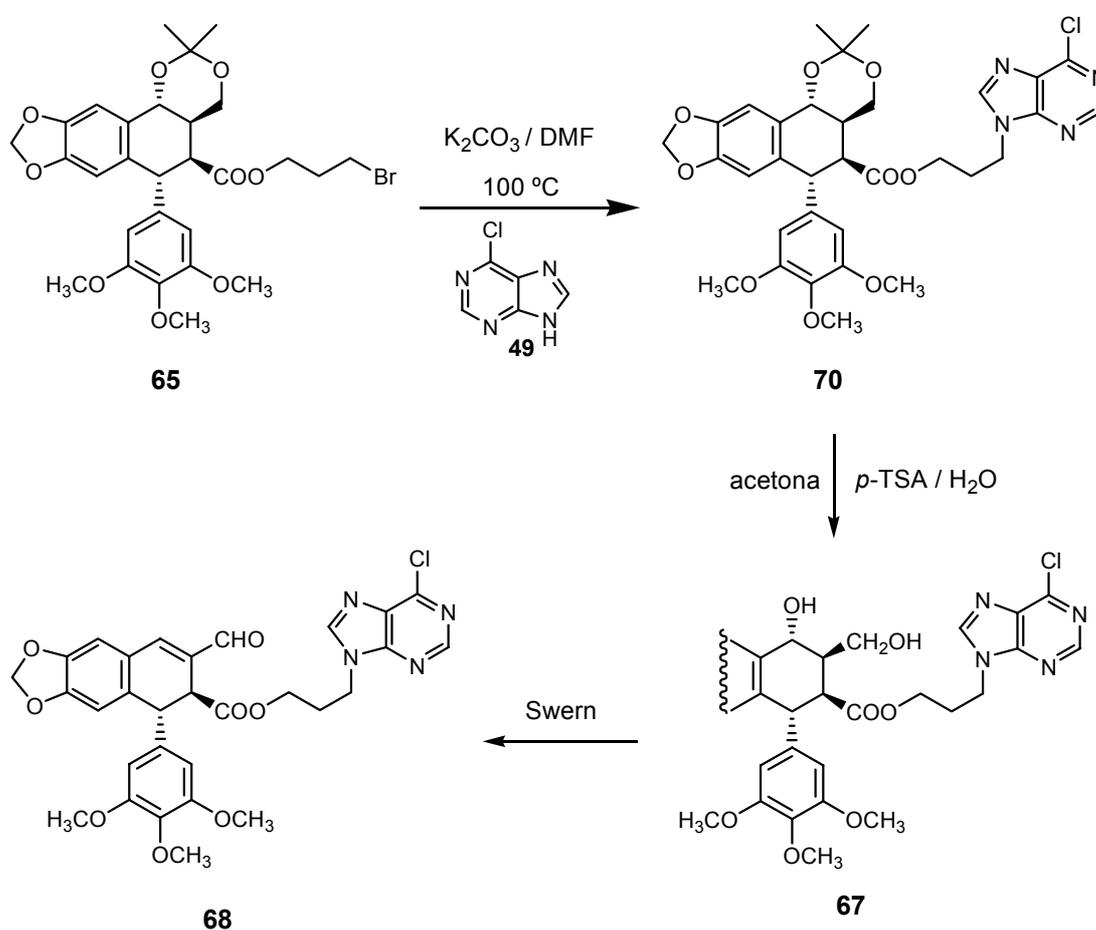
Del mismo modo, se decidió repetir el proceso utilizando acetonitrilo como disolvente y manteniendo como base el  $K_2CO_3$ , de manera que cuando se realizó la condensación de 6-cloropurina **49** con el aldehído **61** en estas condiciones, manteniendo la mezcla a 60 °C durante 40 h, se obtuvo un producto de reacción del que se consiguió aislar, mediante cromatografía sobre gel de sílice, un 7 % del aldehído **68**.



A la vista de que la reacción de condensación del aldehído **61** con 6-cloropurina no proporcionó resultados satisfactorios, se decidió utilizar la ruta sintética alternativa consistente en la alquilación de la 6-cloropurina previamente a la oxidación de Swern. Tratando de evitar las reacciones de protección y desprotección del diol utilizadas en la obtención del híbrido **62**, se hizo reaccionar directamente una disolución de 6-cloropurina, **49**, con el dihidroxiéster **57** en presencia de  $K_2CO_3$ , obteniéndose una mezcla de 6-cloropurina de partida y picropodofilina, **5**.

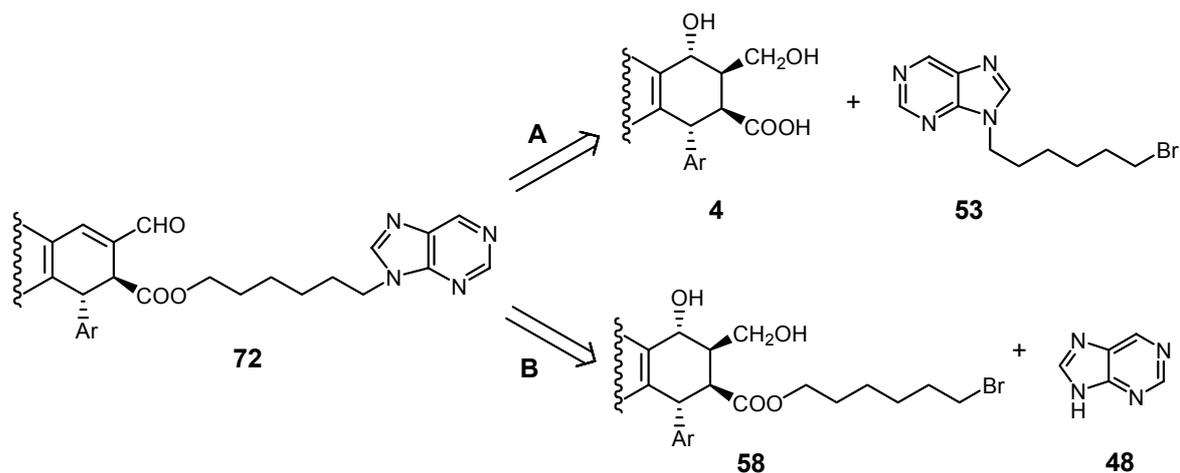


La lactonización del diol **57** a la *cis*-lactona más estable (picropodofilina), nos indicó que sí es necesaria la protección del mismo previamente a la condensación con la purina. Así, siguiendo un procedimiento análogo al utilizado para el compuesto **62**, se llevó a cabo la condensación del acetónido **65** y 6-cloropurina, **49**, obteniéndose el compuesto híbrido **70** que se desprotegió con ácido *p*-toluensulfónico y se oxidó finalmente en condiciones de Swern para generar el aldehído **68**, en cuyos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se observaban las señales asignables a la agrupación aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado y al anillo de 6-cloropurina.



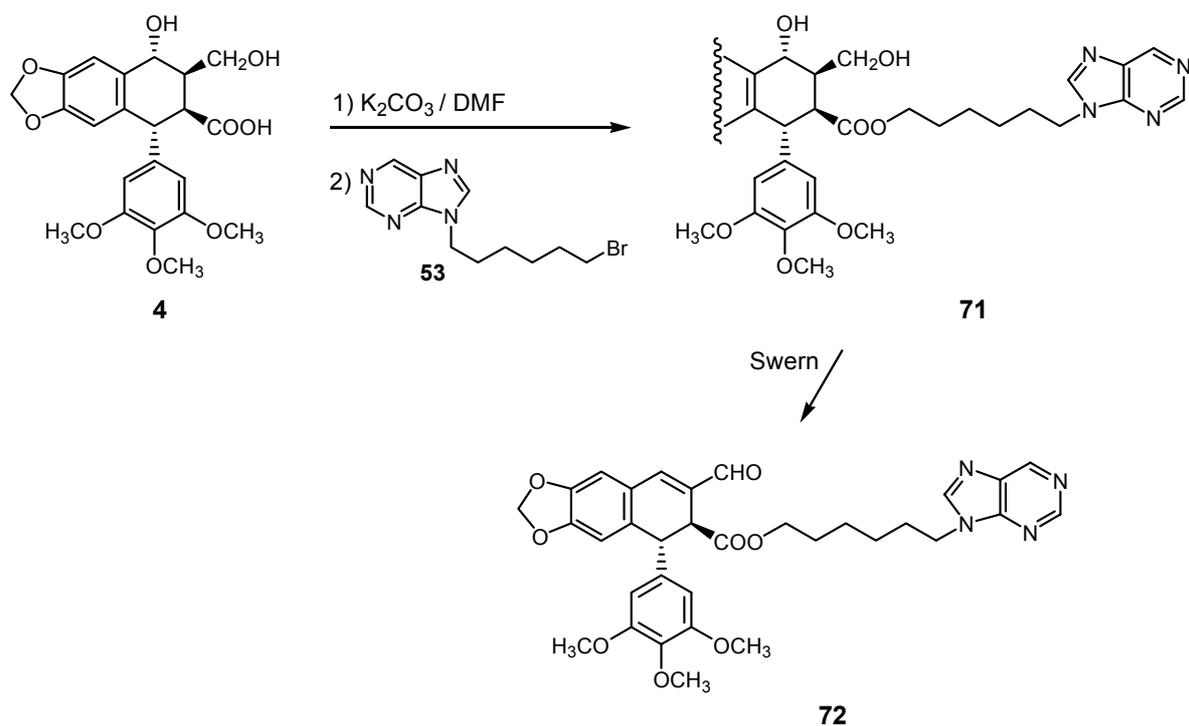
### 2.1.3.3. Obtención del híbrido 72

De manera análoga a los híbridos anteriores, el compuesto **72**, que presenta un espaciador más largo en su estructura, podría obtenerse por cualquiera de las dos rutas A o B:



#### A) Ruta A:

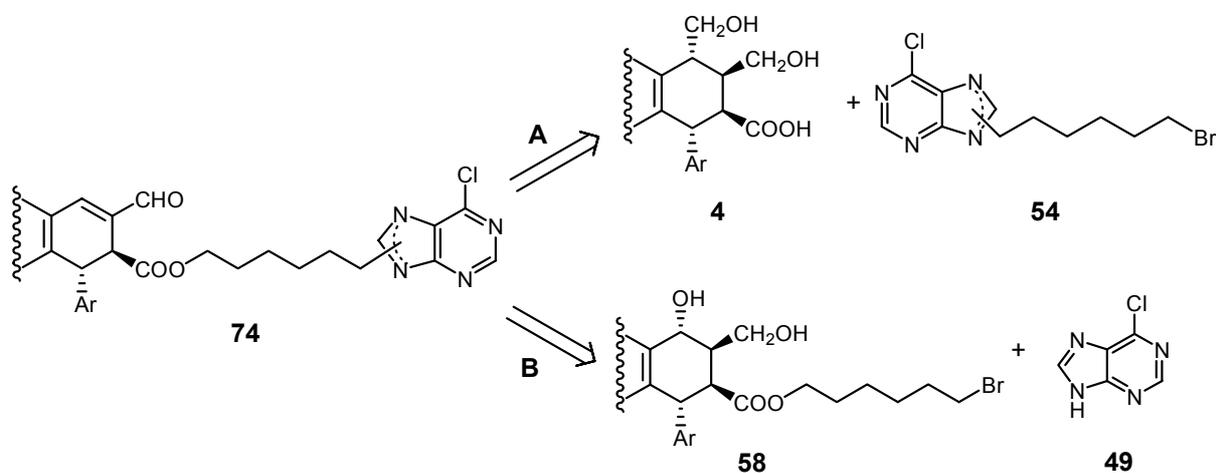
Cuando una disolución del dihidroxiácido **4** en dimetilformamida fue tratada con 9-(6-bromohexil)-9H-purina, **53**, a temperatura ambiente y en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se obtuvo un crudo de reacción en el cual se observaron las señales correspondientes al diol **71**, que fue oxidado sin purificación previa en condiciones de Swern generando un 35 % del aldehído **72** tras purificación por cromatografía sobre gel de sílice, según confirmaron sus espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C.



En este caso, la presencia de un espaciador más largo sí permitió la reacción de esterificación y, por tanto, se consiguió el aldehído buscado **72** sin necesidad de recurrir a la ruta alternativa B.

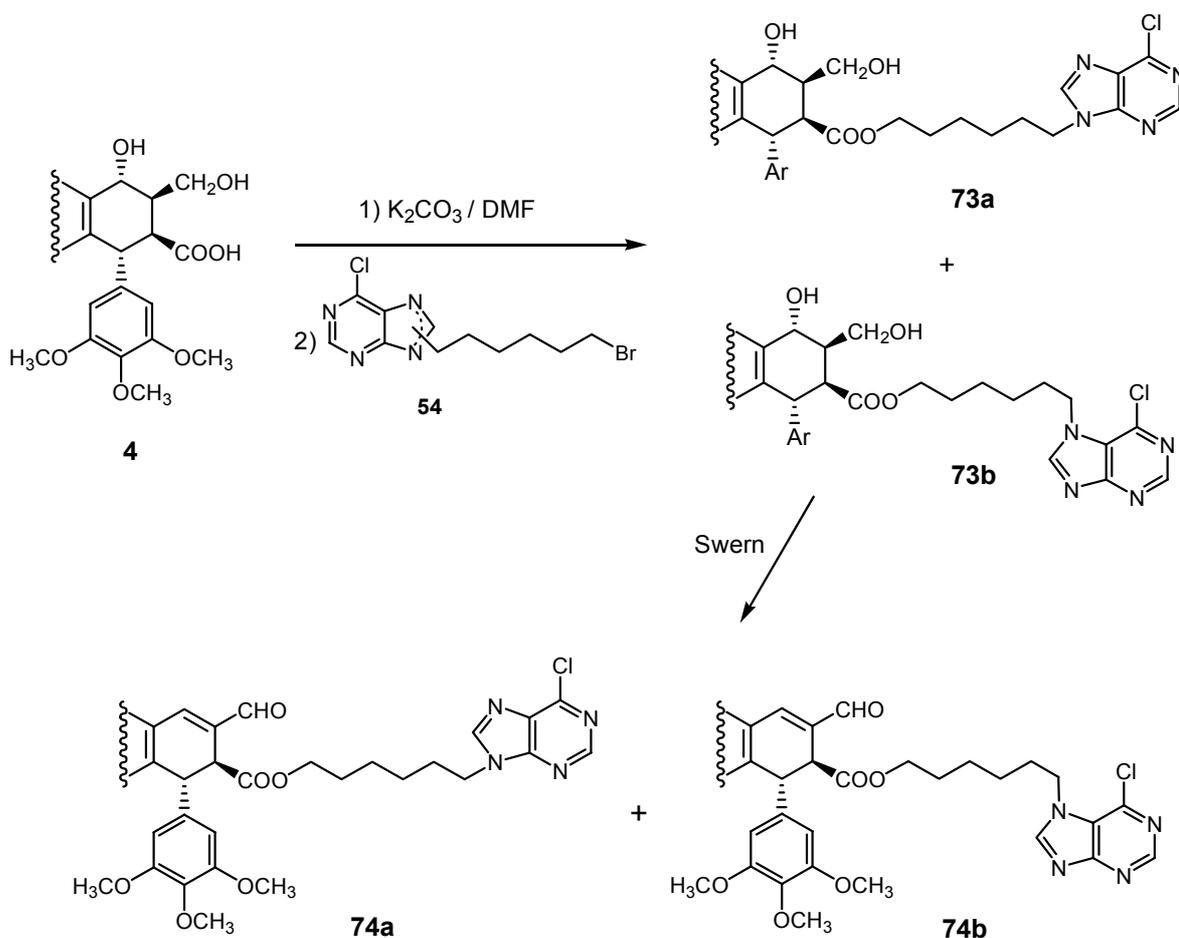
#### 2.1.3.4. Obtención de los híbridos 74a y 74b

El esquema retrosintético siguiente ilustra cómo llegar a obtener el híbrido **74** por las dos rutas, A y B, planteadas para este tipo de análogos:

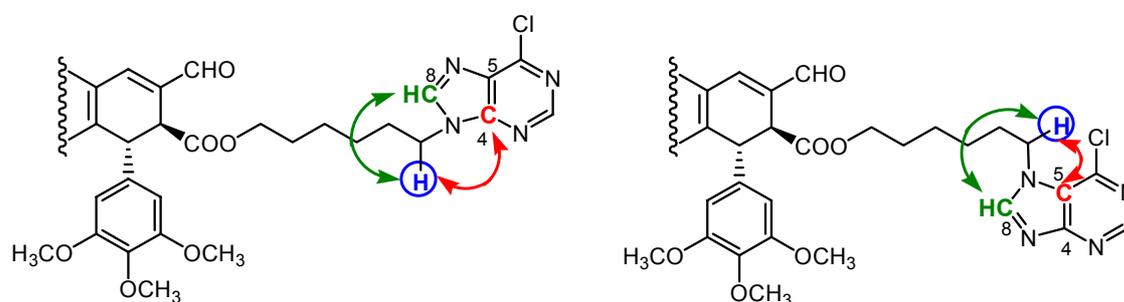


### A) Ruta A:

Por tratamiento del dihidroxiácido **4** con una mezcla de 9-(6-bromohexil)-6-cloro-9*H*-purina y 7-(6-bromohexil)-6-cloro-7*H*-purina (**54a** y **54b**) en medio básico y a temperatura ambiente se obtuvo un crudo de reacción que contenía los dihidroxiésteres **73a** y **73b**. Dicha mezcla se oxidó en condiciones de Swern para generar un producto de reacción del que se aislaron, por cromatografía sobre gel de sílice, los aldehídos **74a** y **74b** con rendimientos, desde el dihidroxiácido, del 28 y 8 % respectivamente. Estos compuestos presentan claras diferencias en sus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (señales asignables al metileno nitrogenado y a los hidrógenos del anillo de purina a 4,28, 8,21 y 8,75 ppm para el N-9 derivado y a 4,45, 8,32 y 8,88 ppm para el N-7 derivado) y de  $^{13}\text{C}$  (señales asignables a los carbonos 4, 5 y 6 de la 6-cloropurina a 151,9, 131,6 y 151,0 ppm para el N-9 derivado y a 162,0, 122,4 y 143,0 ppm para el N-7 derivado), que permiten diferenciarlos.



La confirmación de la estructura de ambos híbridos se llevó cabo mediante experimentos de RMN de correlación bidimensional  $^1\text{H} / ^1\text{H}$  y  $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$ , identificando el compuesto **74a** como el híbrido con el sistema de purina alquilado en el nitrógeno N-9 al presentar una correlación entre los hidrógenos del metileno nitrogenado y el carbono C-4 de la purina en el espectro de HMBC. Por consiguiente, se le asignó al compuesto **74b** la estructura con la purina alquilada en N-7, que se confirmó mediante la correlación observada en el experimento HMBC entre el mismo metileno nitrogenado y el carbono C-5 de la purina.



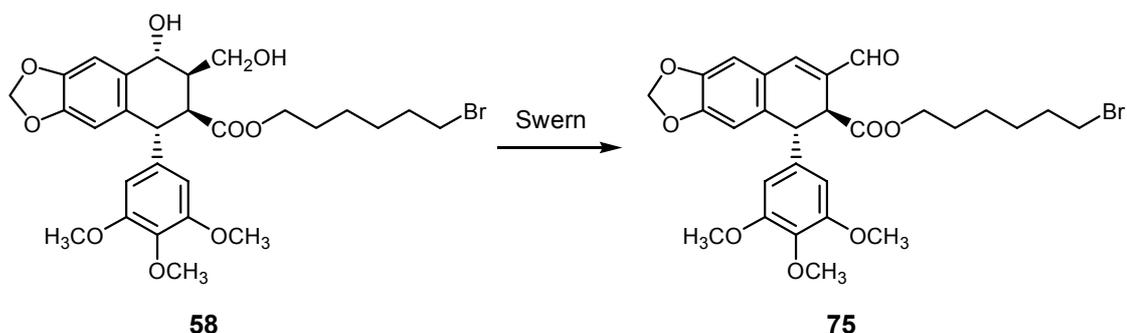
Con el fin de aumentar la proporción de los híbridos y disminuir la cantidad de picropodofilina formada en la reacción de condensación del dihidroxiácido con la alquilpurina, se fue incrementando progresivamente el tiempo de reacción, observándose que, para cantidades equimolares de lignano y purina y en presencia de exceso de base, la proporción de híbrido formado con respecto a picropodofilina aumenta al hacerlo el tiempo de reacción, como se muestra en la siguiente tabla:

$t_R$ (h)	Relación Picropodofilina : Híbrido
1	70 : 30
3	45 : 55
5	35 : 65
12	20 : 80
15	8 : 92

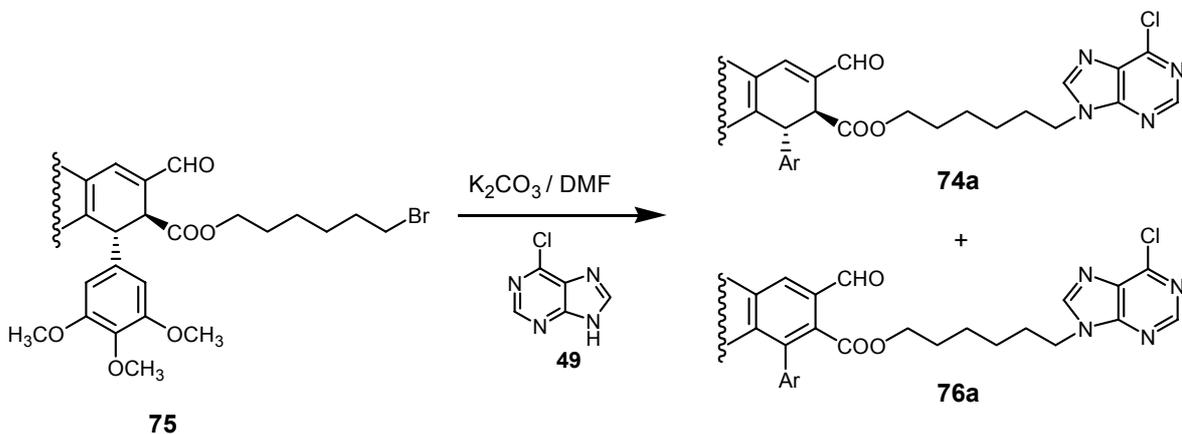
**B) Ruta B:**

Puesto que para el espaciador 1,3-dibromopropano los mejores resultados en la formación de los híbridos se obtuvieron a través de la ruta B, es decir, con el espaciador unido previamente al ciclolignano, nos planteamos llevar a cabo la síntesis de los compuestos **74a** y **74b** también por esta ruta, para poder compararlas y determinar la influencia del tamaño del espaciador.

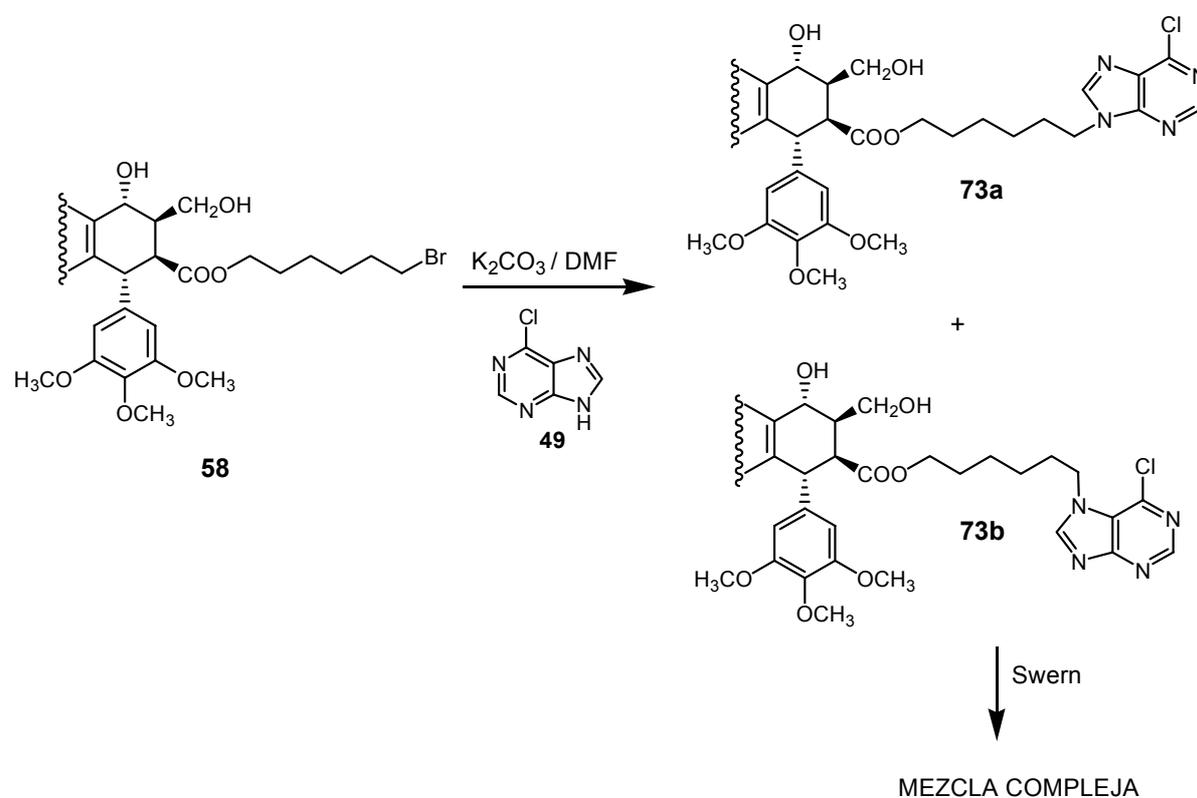
Así, se hizo reaccionar inicialmente a 6-cloropurina, **49**, con el aldehído bromado **75**, lo que conllevó la oxidación previa del dihidroxibromoéster **58** en condiciones de Swern, obteniéndose un 49 % del compuesto esperado **75**, cuyos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  confirmaron para este producto la estructura deseada.



La condensación de dicho aldehído **75** con 6-cloropurina, **49**, se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 15 h, obteniéndose de nuevo una mezcla del aldehído **74a** y su derivado aromático **76** en proporción 2 : 1 que no pudo separarse mediante cromatografía, lo que indica que el tamaño del espaciador no es relevante en el proceso de aromatización del anillo C del ciclolignano.

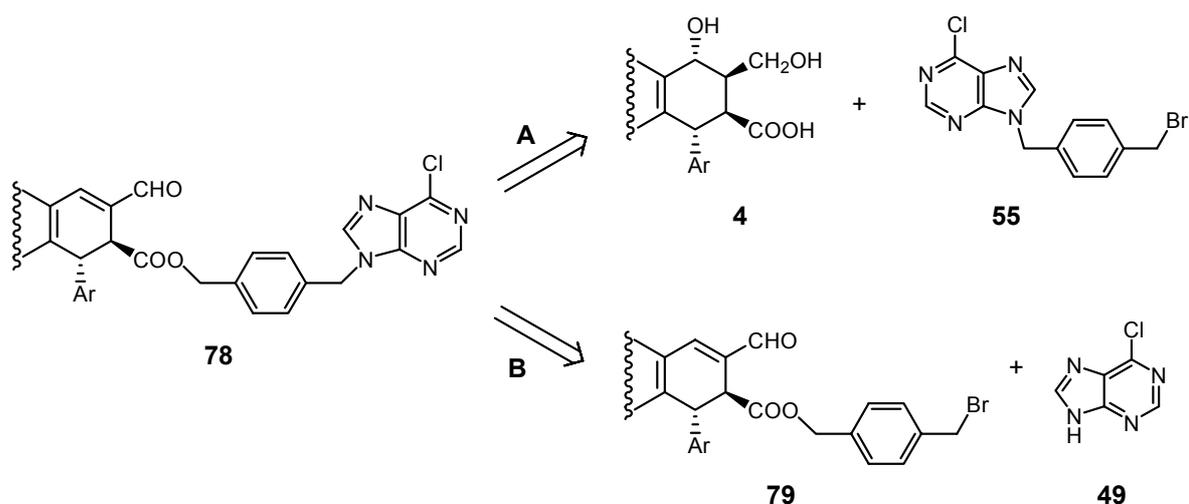


Seguidamente, llevamos a cabo la condensación del dihidroxiéster **58** con 6-cloropurina, **49**, obteniéndose, después de mantener la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h, un crudo de reacción que mostraba en su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  la presencia de una mezcla de los dihidroxiésteres **73a** y **73b**, dihidroxiéster de partida **58** y picropodofilina, **5**. Este producto de reacción se oxidó bajo condiciones de Swern dando lugar a una mezcla compleja de difícil resolución.



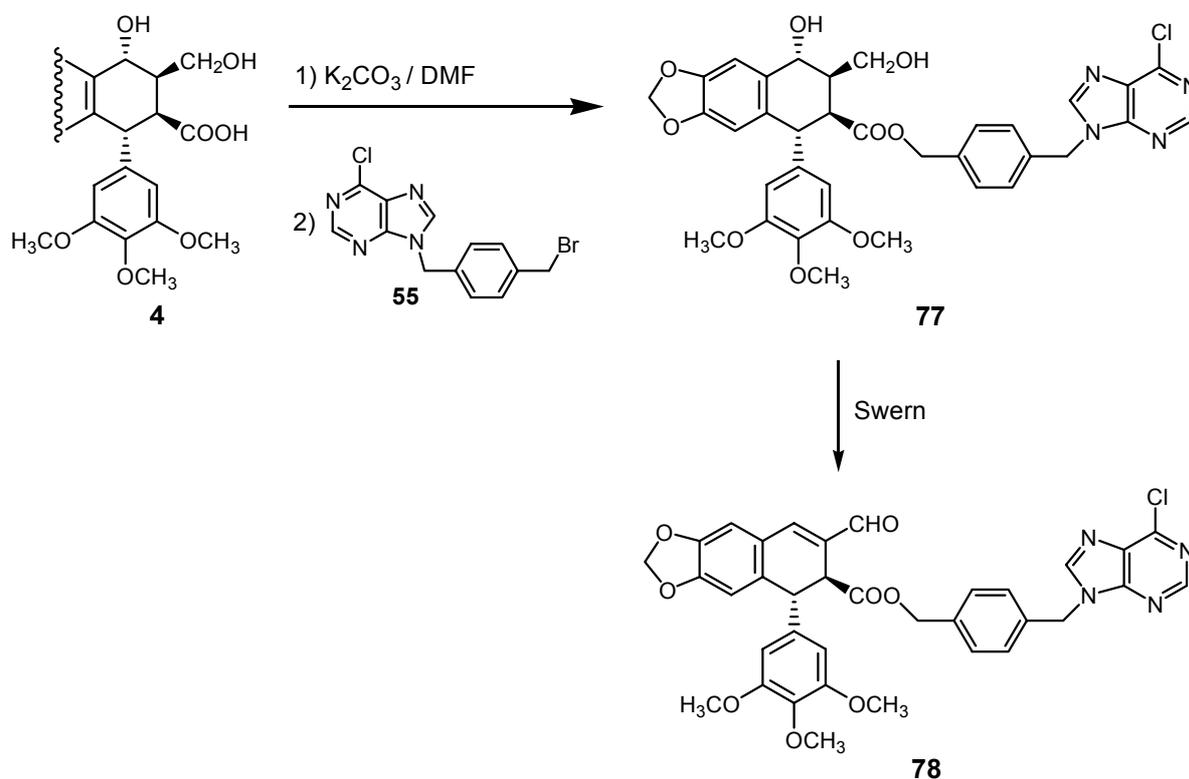
### 2.1.3.5. Obtención del híbrido 78

El siguiente derivado híbrido planteado incluye un espaciador aromático entre el ciclolignano y la purina, y para su preparación se han seguido las mismas rutas A y B planteadas para los espaciadores lineales, como se recoge en el siguiente esquema retrosintético:



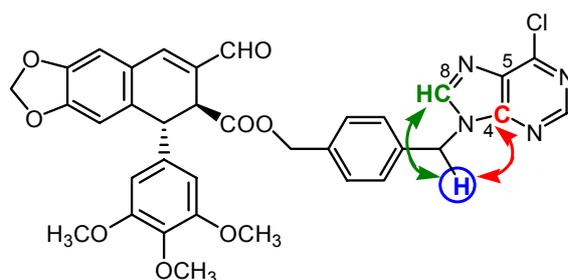
#### A) Ruta A:

Por tratamiento de dihidroxiácido **4** con 9-( $\alpha$ -bromo-*p*-xilenil)-6-cloro-9*H*-purina, **55**, en medio básico y a temperatura ambiente durante 1,5 h se obtuvo el dihidroxiéster **77** con un 88 % de rendimiento. La oxidación de este diol en condiciones de Swern dio lugar a un producto de reacción de donde se aisló, por cromatografía sobre gel de sílice, un 62 % del aldehído **78**.

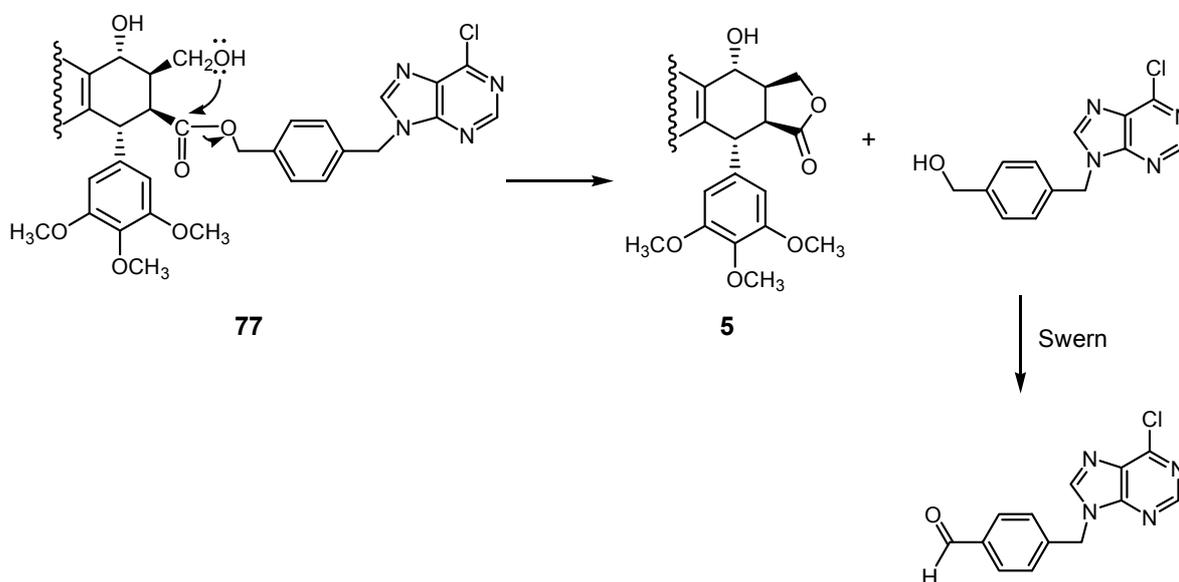


Los espectros de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  del híbrido **78** mostraban como señales más significativas las asignables a la agrupación aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado así como dos metilenos bencílicos, unidos a oxígeno (dos dobletes a 4,94 y 5,10 ppm) y nitrógeno (singlete a 5,41 ppm), de un anillo de *p*-xileno.

Así mismo, el desplazamiento químico de las señales asignables a los carbonos C-4, C-5 y C-6 de 6-cloropurina, al ser semejantes a los del aldehído **74a**, nos indican que la purina se une al resto del sistema por el nitrógeno N-9, hecho que se confirmó mediante experimentos bidimensionales de RMN  $^1H / ^1H$  y  $^1H / ^{13}C$  al observarse una correlación entre el hidrógeno del metileno nitrogenado y el carbono C-4 de la purina.

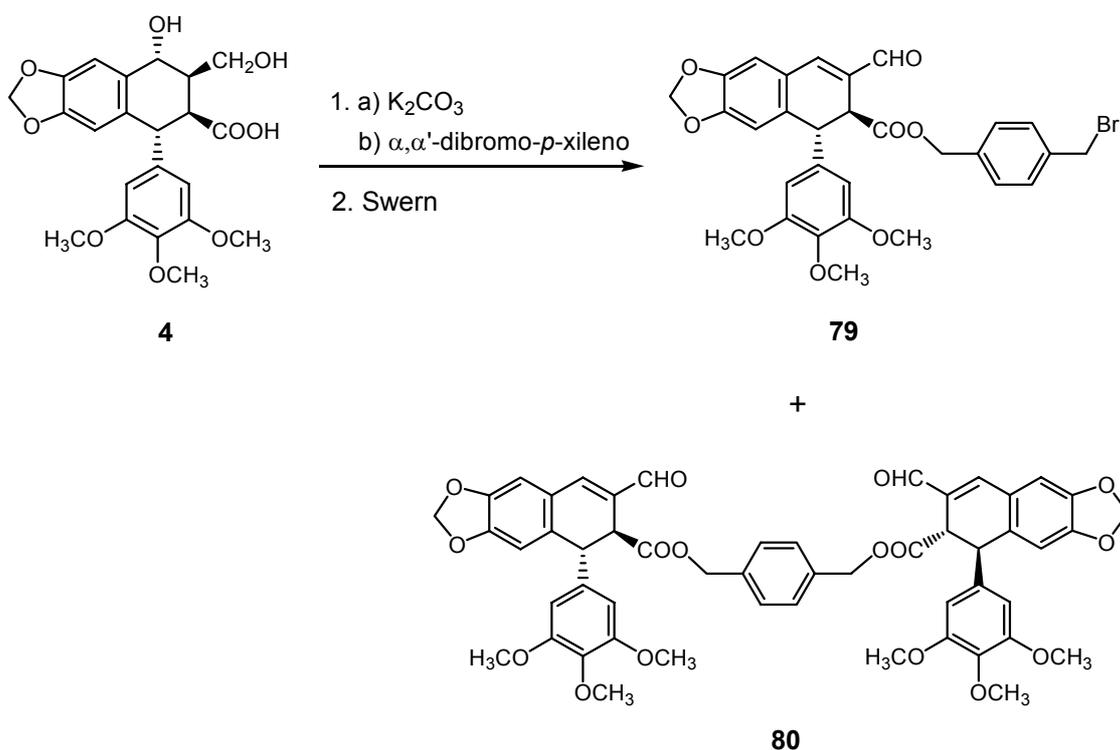


A la vista de estos resultados podemos decir que el tamaño del espaciador influye de manera muy importante en la reactividad del proceso de condensación mediante la ruta A. Así, con 1,3-dibromopropano no se observa reactividad alguna, mientras que en el caso de 1,6-dibromohexano y  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xileno la formación de los productos de hibridación se produce con muy buenos rendimientos. Para éste último, y al contrario de lo ocurrido para los compuestos **74a** y **74b** (espaciador de 6 carbonos), tras realizarse diferentes intentos de condensación en los que se incrementó progresivamente el tiempo de reacción para cantidades equimolares de lignano y purina, los mejores resultados se obtuvieron para tiempos de reacción cortos. Así, los resultados anteriormente descritos se obtuvieron cuando la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 1,5 h, mientras que tiempos de reacción de 15-20 h dieron lugar a mezclas formadas por picropodofilina, **5**, y el derivado hidroxilado de la purina alquilada, que generó el aldehído correspondiente al oxidarse en condiciones de Swern. Esto podría explicarse por una formación inicial del híbrido en el medio de reacción, que, al mantenerse en el mismo durante tiempos elevados lactonizaría generando la *cis*-lactona más estable y liberando el alcohol correspondiente.

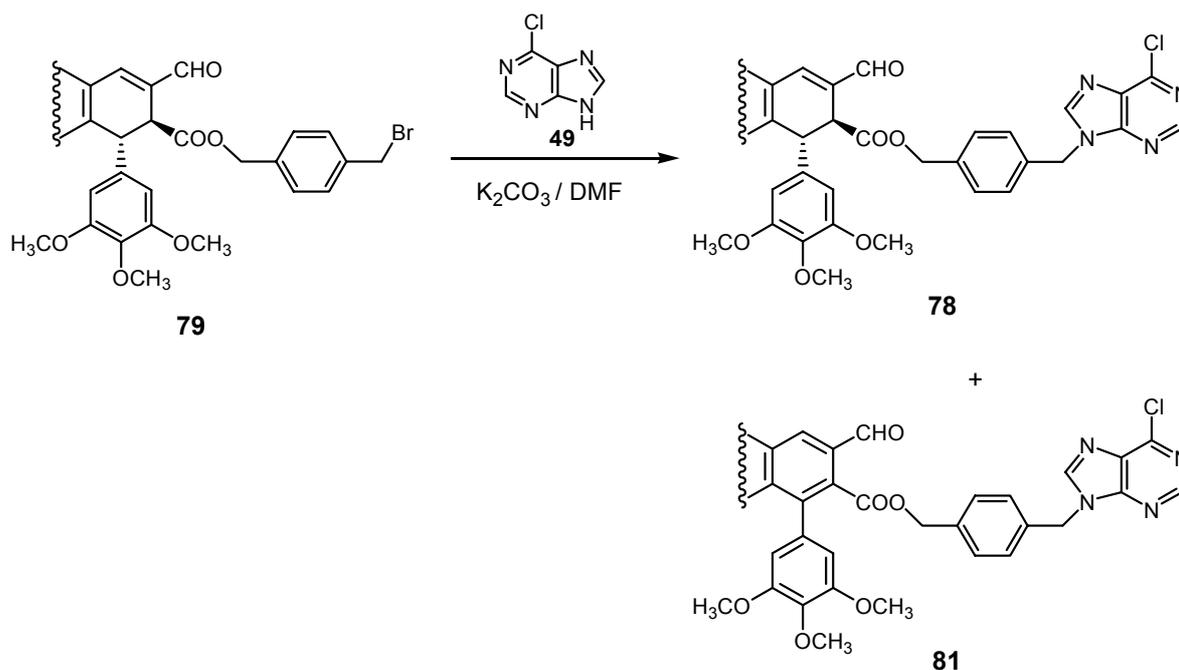


**B) Ruta B:**

Con el fin de establecer cuál es la ruta más óptima para la obtención del híbrido **78**, decidimos llevar a cabo la síntesis de este compuesto por condensación de 6-cloropurina con aldehído bromado **79**, lo que conlleva la obtención previa de dicho aldehído siguiendo el procedimiento ya descrito anteriormente. Así, por tratamiento del dihidroxiácido, **4**, con  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xileno a temperatura ambiente y en presencia de  $K_2CO_3$ , se obtuvo un crudo de reacción que se oxidó en condiciones de Swern generando un producto de reacción del que se aislaron, por cromatografía sobre gel de sílice, el aldehído bromado **79** (40 %) y el aldehído dimérico **80** (9 %), cuyas estructuras fueron confirmadas a través de sus datos espectroscópicos de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$ . La formación del dímero **80** puede explicarse debido a la gran reactividad que presenta el bromoderivado bencílico **79** y al hecho de haber realizado la reacción en cantidades equimoleculares de sustrato y reactivo.



Una vez obtenido el aldehído **79**, se llevó a cabo su condensación con 6-cloropurina, **49**, a temperatura ambiente durante 15 h, obteniéndose, igual que en los casos anteriores, un crudo de reacción formado por el aldehído **78** y el aldehído aromático **81** en proporción 1 : 1, que no pudieron ser separados por métodos cromatográficos.



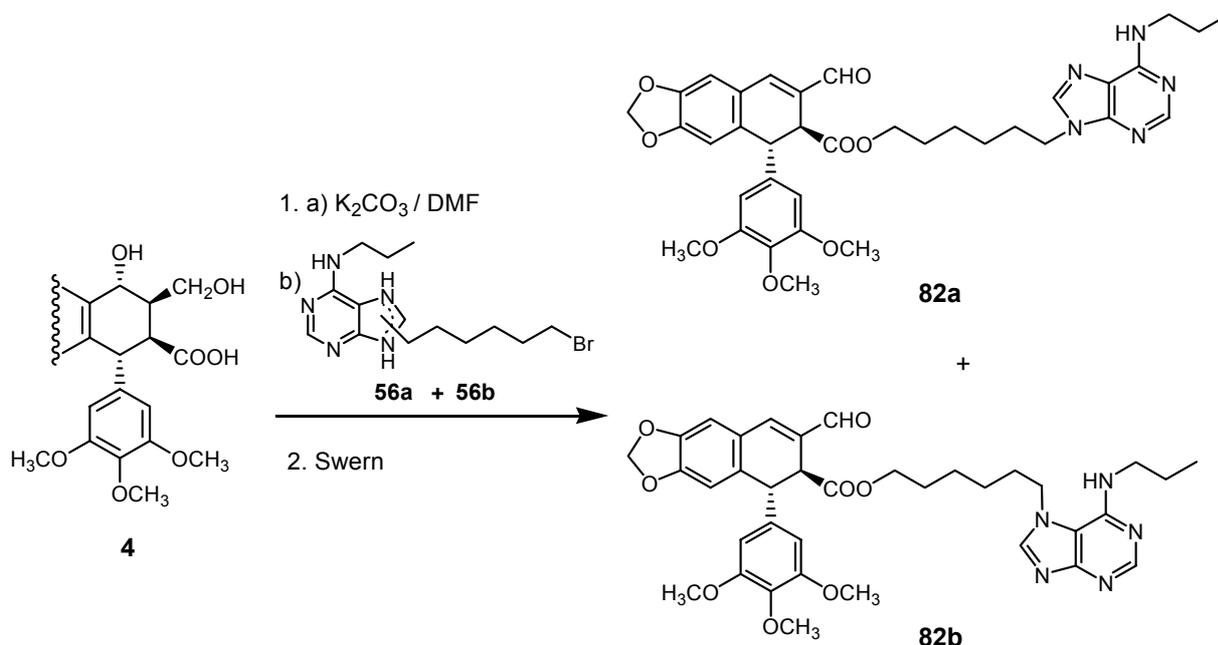
#### 2.1.3.6. Obtención de los híbridos 82a y 82b

Se ha iniciado la preparación de híbridos del aldehído podofílico en los que el átomo de cloro de 6-cloropurina se ha sustituido por propilamina, y se ha elegido el espaciador de 6 átomos de carbono para el comienzo de estos estudios por ser el que mejores resultados proporcionó en la alquilación de purinas.

##### A) *Ruta A:*

Siguiendo un procedimiento análogo al utilizado para la síntesis de los aldehídos **74a** y **74b**, y teniendo en cuenta que los mejores resultados se habían obtenido para tiempos de reacción prolongados, el dihidroxiácido **4** se trató con una mezcla de las aminopurinas **56a** y **56b** en medio básico, manteniéndose la mezcla a temperatura ambiente durante 13 h. El crudo de reacción obtenido se oxidó en condiciones de Swern, dando lugar a un producto

de reacción del que se aisló, por cromatografía sobre gel de sílice, una mezcla de los aldehídos **82a** y **82b** con un 20 % de rendimiento.



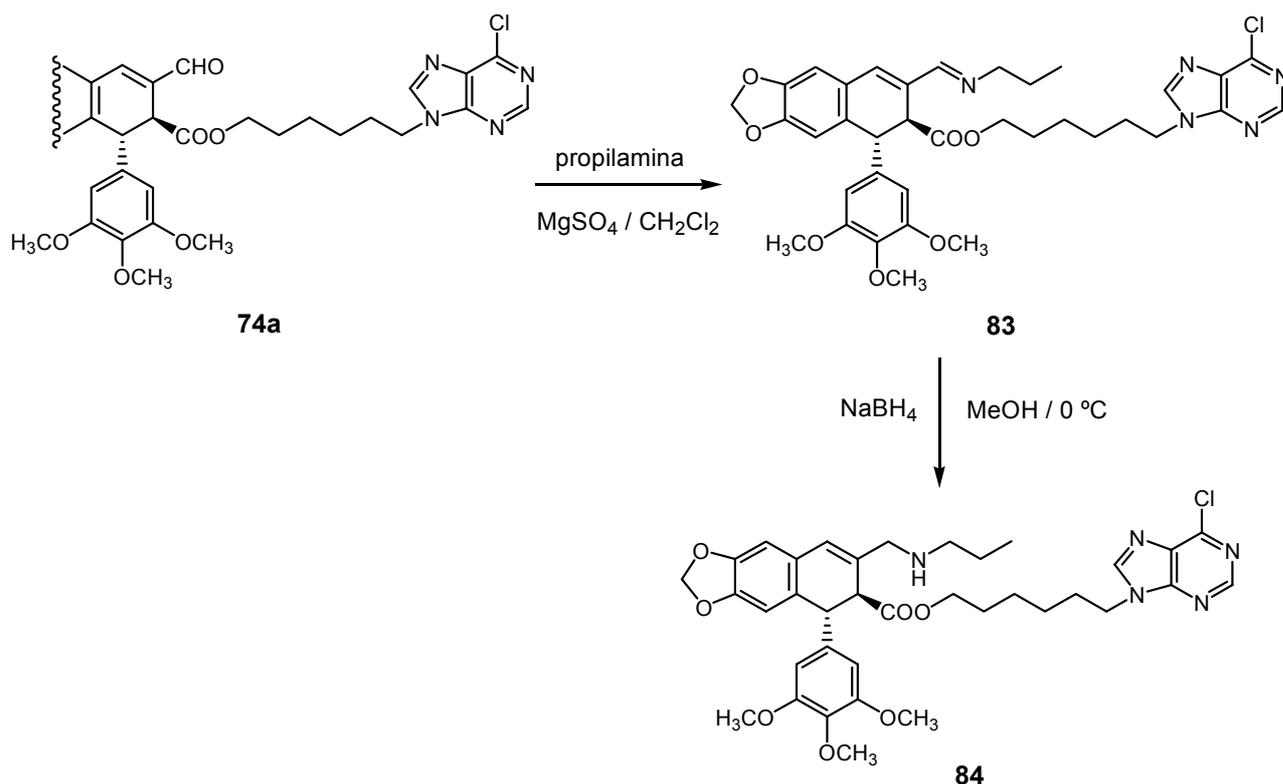
## 2.2. ANÁLOGOS HÍBRIDOS CON FUNCIÓN AMINA EN C-9

Una vez generada la nueva familia de compuestos híbridos con función aldehído en C-9, y con el fin de estudiar el efecto de la ausencia de dicha función sobre la actividad citotóxica, nos planteamos la obtención de derivados de los conjugados anteriores que presenten una función amina en la posición C-9. Como estrategia sintética se ha utilizado la reacción de aminación reductora de aldehídos previamente sintetizados, para lo cual se han elegido un híbrido con espaciador alifático y otro con espaciador aromático.

A la vista de los resultados obtenidos en la preparación de aminas, y teniendo en cuenta la mayor facilidad para eliminar el exceso de aminas volátiles frente a las no volátiles, se decidió preparar derivados de propilamina mediante reacción entre el aldehído híbrido correspondiente y un exceso de dicha amina. Las reacciones se llevaron a cabo en diclorometano y en presencia de sulfato magnésico anhidro a temperatura ambiente siguiendo el procedimiento puesto a punto anteriormente.

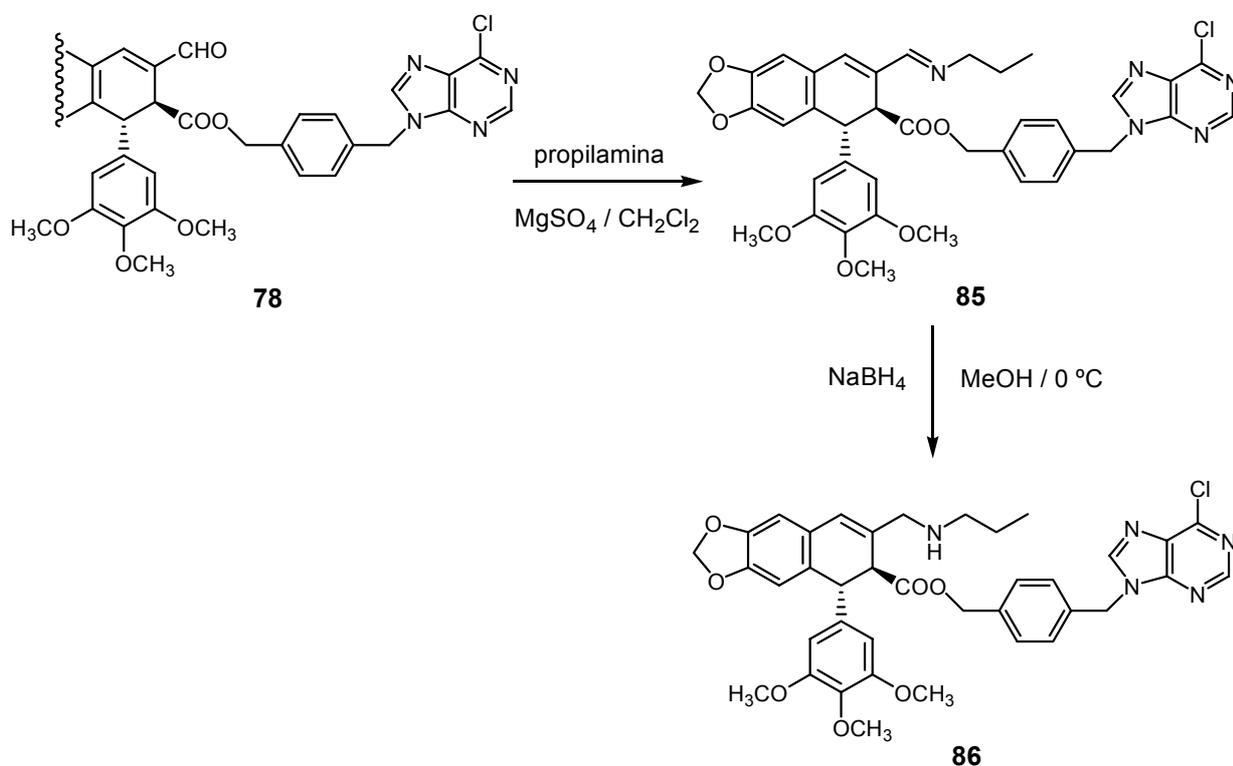
### 2.2.1. Síntesis de la amina 84

Así, por tratamiento del aldehído **74a** con propilamina y sulfato magnésico anhidro a temperatura ambiente durante 3 d se obtuvo la imina **83** con rendimiento cuantitativo, que se redujo posteriormente con borohidruro sódico en metanol. El crudo de reacción obtenido contenía mayoritariamente la amina esperada según su espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , pero su purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y en presencia de trietilamina sólo condujo al aislamiento de un 9 % de la amina **84**, en cuyo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se observaron las señales correspondientes al metileno de la amina (dos dobletes centrados a 3,27 y 3,41 ppm) y a la cadena de propilo sobre el nitrógeno (triplete a 0,78 y dos multipletes centrados a 1,25 y 2,26 ppm).



## 2.2.2. Síntesis de la amina 86

Siguiendo un procedimiento análogo al utilizado en el punto anterior se hizo reaccionar al aldehído **78** con propilamina durante 3 d, obteniéndose un 94 % de la imina **85**. Por tratamiento de dicha imina con borohidruro sódico en metanol se obtuvo un crudo de reacción que se cromatografió sobre gel de sílice en presencia de trietilamina, obteniéndose un 7 % de la amina **86**, según confirmaron sus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .



### 3. BIOACTIVIDAD

#### 3.1. ACTIVIDAD CITOTÓXICA

La mayoría de las sustancias obtenidas en este trabajo han sido enviadas a la empresa PharmaMar S.A. para la evaluación de su actividad citotóxica frente a diferentes líneas celulares neoplásicas humanas mediante un ensayo de inhibición de crecimiento celular basado en técnicas colorimétricas.<sup>106</sup>

La evaluación de la citotoxicidad se ha llevado a cabo sobre las siguientes líneas celulares neoplásicas humanas:

- MB-231: carcinoma de mama
- A-549: carcinoma de pulmón
- HT-29: carcinoma de colon

Los resultados obtenidos aparecen recogidos en las tablas siguientes y se expresan como valores de GI<sub>50</sub>: concentración de compuesto (en µM) que inhibe el 50 % del crecimiento celular.

Puesto que el objetivo del presente trabajo de tesis doctoral es la obtención de nuevos análogos del aldehído podofilico “cabeza de serie” con propiedades citotóxicas selectivas frente a cáncer de colon, para el análisis de los resultados se ha tomado como referencia dicho aldehído, **2**, así como podofilotoxina, **1**, por ser el producto de partida natural y etopósido, derivado semisintético de podofilotoxina que, como se ha explicado en la introducción, forma parte de diferentes protocolos quimioterápicos e inhibe la topoisomerasa II del ADN.

---

<sup>106</sup> a) Faircloth, G. T.; Stewart, D.; Clement, J. J. A Simple Screening Procedure for the Quantitative Measurement of Cytotoxicity Assay. *J. Tiss. Cult. Methods* **1988**, *11*, 201-205.  
b) Skehan, P.; Storeng, R.; Scudiero, D.; Monks, A.; McMahon, J.; Vistica, D.; Warren, J. T.; Bokesch, H.; Kenney, S.; Boyd, M. R. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer drug screening, *J. Natl. Cancer Inst.*, **1990**, *82*, 1107-1112.

Los valores de  $GI_{50}$  encontrados para cada uno de estos compuestos de referencia se recogen a continuación:

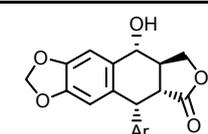
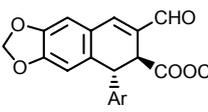
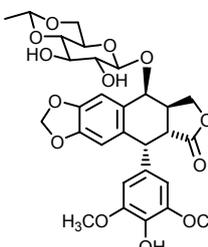
Compuesto	Estructura	MB-231	A-549	HT-29
1		-	0,012	0,024
2		0,20	0,061	0,038
Etopósido		-	2,0	9,1

Tabla I: valores de  $GI_{50}$  ( $\mu$ M) de los compuestos de referencia

Así, los valores de  $GI_{50}$  de los análogos preparados se compararán con los de estos compuestos, estudiando el efecto de cada una de las modificaciones sobre la actividad citotóxica.

En cuanto al análisis de los resultados obtenidos, como en este trabajo se han sintetizado compuestos que pueden ser agrupados estructuralmente en diversas categorías, hemos decidido realizar un estudio inicial de cada grupo de análogos por separado para pasar posteriormente a un análisis más global que permita establecer relaciones Estructura-Actividad y decidir qué elementos son más o menos favorables para una citotoxicidad selectiva frente a HT-29.

Tabla II: Citotoxicidad de los derivados con función alcohol/aldehído en C-9 y diferentes ésteres en C-9' ( $GI_{50}$  /  $\mu$ M):

Compuesto	Estructura	MB-231	A-549	HT-29
9		0,069	0,089	0,069
10		0,54	0,18	0,20
11		0,11	0,12	0,76
12		0,15	0,026	0,024
13		0,18	0,19	0,16
14		2,5	1,0	1,0
15		0,18	2,0	0,15
16		0,13	0,032	0,036
17		0,16	0,17	0,18
18		0,11	0,013	0,028
22		0,43	0,85	0,34

23		0,042	0,034	0,020
57		0,034	>17	0,022
61		0,17	0,13	0,14
58		0,34	0,25	0,16
75		1,9	0,66	0,75
79		0,65	0,079	0,077
80		0,48	0,13	0,12

A la vista de estos datos podemos decir que todos los ésteres sintetizados presentan valores de  $GI_{50}$  inferiores a  $\mu M$  y mantienen, e incluso mejoran en algunos casos, la potencia citotóxica con respecto al aldehído podofílico “cabeza de serie”.

Los dihidroxiésteres no presentaron diferencias significativas en sus valores de  $GI_{50}$  frente a cada una de las líneas celulares y sólo el bromoéster **57** mostró una notable selectividad, siendo no citotóxico frente a A-549 a la máxima concentración ensayada (10  $\mu g/mL$ ) y presentando valores de  $GI_{50}$  frente a las otras líneas celulares del orden de los de podofilotoxina y aldehído podofílico. Por otro lado, los aldehídos fueron entre 1,2 y 8,4 veces más potentes frente a HT-29 y A-549 que frente a MB-231, como es el caso de los aldehídos **12** y **79**.

El tamaño y grado de funcionalización de la cadena del éster influyen de manera significativa en la actividad citotóxica. Los análogos con cadenas alquílicas fueron menos potentes que aquellos con anillos aromáticos, cadenas insaturadas u otras funcionalizaciones adicionales en la cadena. Sorprendentemente, la relación entre la potencia citotóxica de un dihidroxiéster y la de su derivado oxidado correspondiente está también influenciada por la naturaleza del éster, siendo los dihidroxiésteres con cadenas alquílicas más potentes que los aldehídos correspondientes y ocurriendo lo contrario en el caso de los derivados que presentan algún tipo de insaturación en la cadena, como es el caso de los análogos **12**, **16**, **18** y **23**.

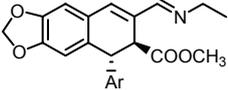
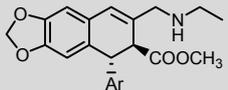
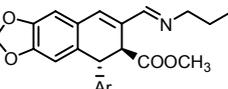
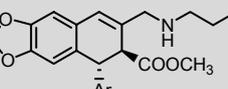
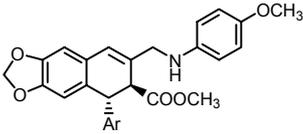
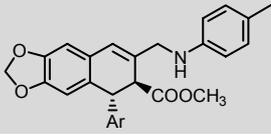
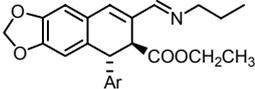
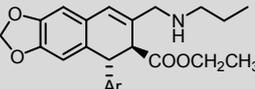
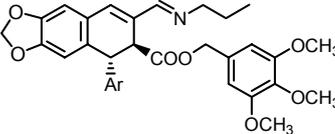
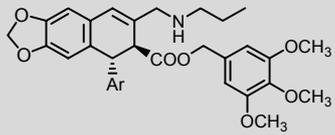
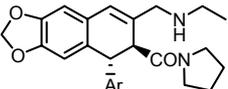
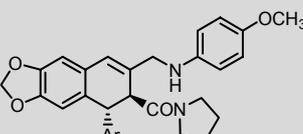
Tabla III: Citotoxicidad de los derivados que presentan alcohol/aldehído en C-9 y diferentes amidas en C-9' ( $GI_{50}$  /  $\mu\text{M}$ ):

Compuesto	Estructura	MB-231	A-549	HT-29
24		7,8	6,8	7,8
25		8,2	6,6	7,3
26		10	9,4	10
27		8,1	5,1	4,4
28		7,1	4,5	8,0
30		4,6	1,2	0,8

Aunque el número de análogos con estas funciones no es muy numeroso, de los datos recogidos en la tabla anterior se puede destacar que la sustitución del grupo éster en C-9' del aldehído podofílico, **2**, por grupos amida condujo a compuestos que, aunque retienen la citotoxicidad en el orden de  $\mu\text{M}$ , son en general menos potentes que el propio aldehído podofílico.

También es interesante destacar que, al igual que en el grupo con función éster, la amida sustituida con un grupo aromático, **30**, es más potente que las que llevan grupos alquilo, **25** y **28**, no observándose diferencias significativas entre amidas *N*-sustituidas y *N,N*-disustituidas.

Tabla IV: Citotoxicidad de los derivados con función imina/amina en C-9 y diferentes ésteres y amidas en C-9' ( $GI_{50}$ /  $\mu$ M):

Compuesto	Estructura	MB-231	A-549	HT-29
31		-	0,022	0,0022
32		2,6	0,72	0,44
34		1,3	0,041	0,041
35		5,5	1,5	1,0
43		2,4	0,96	0,67
45		1,5	0,85	0,79
36		1,2	0,23	0,39
37		0,37	0,23	0,27
38		0,13	0,0052	0,0043
39		6,4	1,9	2,0
41		>20	>20	>20
47		>17	15	15

En consonancia con lo obtenido en trabajos anteriores,<sup>49</sup> las iminas han resultado ser los compuestos más potentes de todos los sintetizados en este trabajo, con análogos cuyas GI<sub>50</sub> frente a HT-29 se encuentran en el rango de nM. Además, la selectividad relativa (HT-29/MB-231) de algunos de estos derivados, como son las iminas **34** y **38**, con valores de 32 y 30 respectivamente, es muy superior a la del aldehído podofílico cabeza de serie.

La reducción de las iminas a las correspondientes aminas ha llevado a una disminución generalizada de la citotoxicidad, aunque los compuestos obtenidos mantienen una ligera selectividad frente a HT-29. Finalmente, la sustitución del éster por las diferentes amidas condujo a la obtención de los compuestos menos activos de todo el trabajo, con valores superiores a 15 µM en todos los casos e independientemente de la naturaleza de la sustitución sobre el nitrógeno.

---

<sup>49</sup> Gómez-Zurita Frau, M. A. Ciclolignanos citotóxicos derivados de podofilotoxina: Nuevos análogos nitrogenados. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca. **2002**.

Tabla V: Citotoxicidad de los híbridos con función aldehído o amina en C-9 ( $GI_{50}$  /  $\mu M$ ):

Compuesto	Estructura	MB-231	A-549	HT-29
62		8,2	0,77	0,72
69		4,9	2,0	2,1
68		2,3	0,74	0,91
72		2,3	0,31	0,52
74a		3,1	0,40	0,77
74b		3,7	1,3	1,7
78		0,84	0,028	0,051
82		5,9	1,2	1,2
84		3,5	2,3	2,1
85		0,70	0,058	0,091
86		1,3	0,62	0,63

A la vista de estos datos podemos decir que los híbridos sintetizados presentan en general una potencia citotóxica en el mismo rango que el aldehído podofílico y poseen, además, una selectividad frente a A-549 y HT-29 en comparación con MB-231 similar a la del “cabeza de serie”.

Al igual que ocurría en el caso de los aldehído-ésteres, la presencia de una cadena aromática en lugar de una alifática en C-9' genera compuestos más potentes y selectivos. Éste es el caso del análogo **78**, el más potente de este grupo y con valores de GI<sub>50</sub> inferiores, incluso, a los del aldehído podofílico, presentando una interesante selectividad frente a A-549.

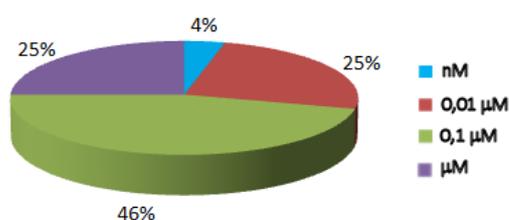
En cuanto a la influencia de la sustitución en la posición C-6 del anillo de purina, a la vista de los resultados podemos decir que la presencia o no del cloro en dicha posición no afecta a la citotoxicidad, si bien la sustitución del cloro por una amina parece disminuir la potencia, aunque hay que mencionar que el híbrido **82** es una mezcla de purinas alquiladas en N-7 y N-9 y eso podría contribuir a una disminución de la potencia si, como se observa para los híbridos **74a** y **74b**, las purinas alquiladas en N-7 presentan valores menores de citotoxicidad que las alquiladas en N-9.

En lo referente a los análogos nitrogenados en C-9, el derivado imínico **85**, en consonancia con lo obtenido anteriormente, es el compuesto más potente, con valores de GI<sub>50</sub> del mismo orden que su aldehído precursor **65**.

### 3.1.1. Discusión de los resultados de actividad

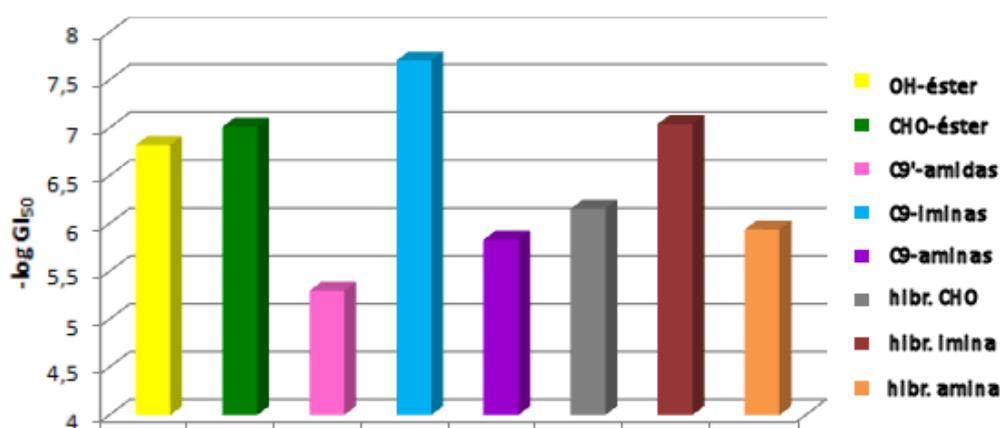
Una vez analizada cada familia de compuestos por separado, pasamos a realizar un análisis global de todos los compuestos sintetizados en este trabajo para poder establecer así relaciones Estructura-Actividad y decidir qué elementos son más o menos favorables para una citotoxicidad selectiva frente a HT-29.

Del estudio de los valores de citotoxicidad frente a HT-29 de todos los compuestos obtenidos podemos concluir, como se muestra en la siguiente figura, que el 75 % de los análogos sintetizados presentan valores de  $GI_{50}$  inferiores a  $\mu\text{M}$  y que casi un 30 % de los mismos mantienen e incluso mejoran la potencia citotóxica del “cabeza de serie” (que está en el rango de  $0,01 \mu\text{M}$ ) frente a esta línea celular.



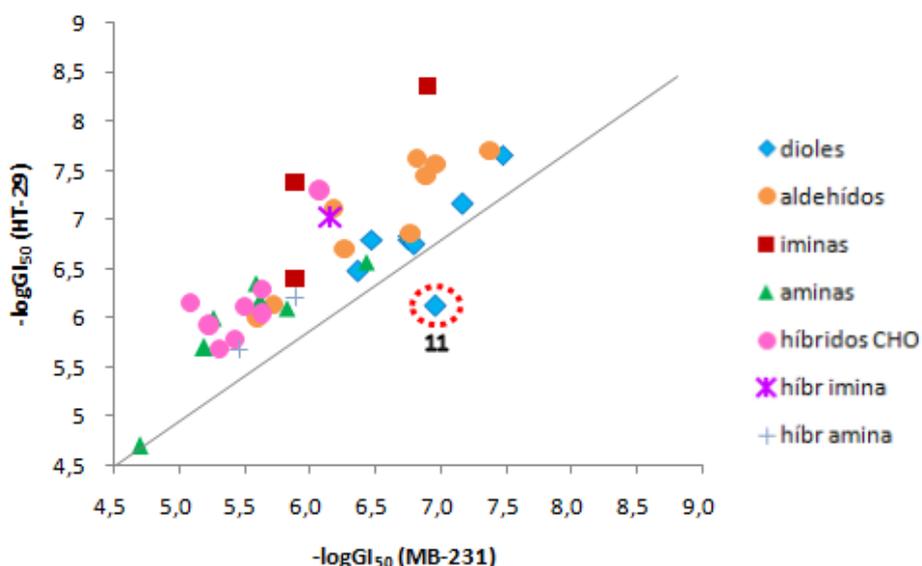
**Figura 19:** Clasificación de los compuestos obtenidos en este trabajo en función de sus valores de  $GI_{50}$  sobre HT-29: aquellos con valores del orden de  $\mu\text{M}$  en morado, en verde los que presentan concentraciones en rango  $0,1 \mu\text{M}$ , en marrón las  $GI_{50}$  de orden  $0,01 \mu\text{M}$  y aquellos en rango nM en azul.

Si comparamos los valores medios de citotoxicidad frente a HT-29 (expresada como  $-\log GI_{50}$ ) de las distintas familias de análogos (figura 20), podemos concluir que las combinaciones de aldehído o imina en C-9 y éster en C-9' han resultado ser las mejores para la potencia y selectividad citotóxica frente a esta línea tumoral.



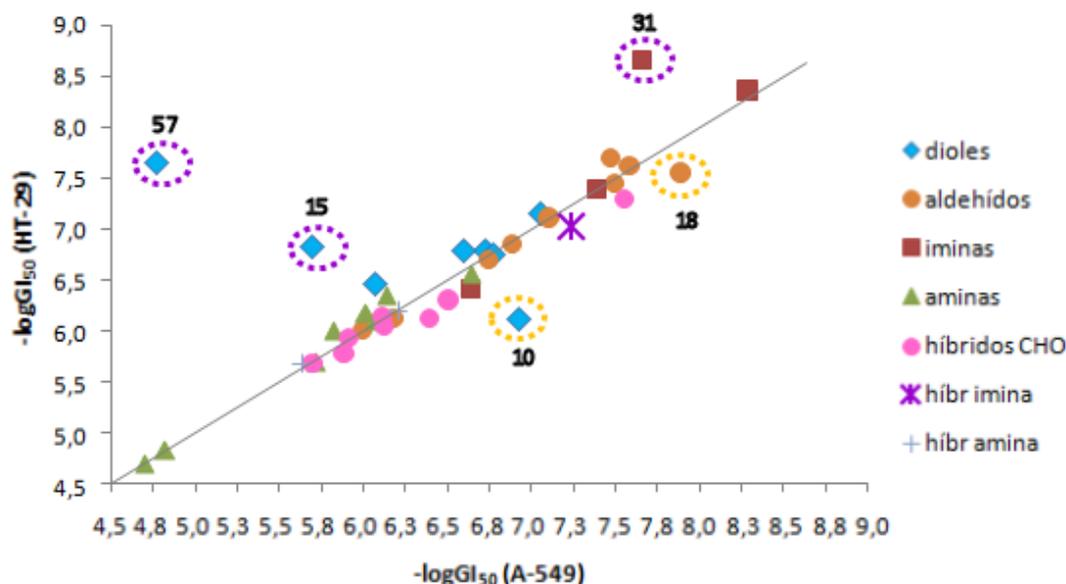
**Figura 20:** Valores medios de  $GI_{50}$  sobre HT-29 para las distintas familias de compuestos

Para analizar la selectividad de los análogos sintetizados frente a HT-29, decidimos comparar los valores de  $-\log GI_{50}$  para esta línea celular con los obtenidos para cada una de las otras dos líneas celulares estudiadas. Así, cuando se representó la selectividad relativa frente a MB-231 (figura 21) de dioles, aldehídos, iminas, aminas e híbridos (dejando fuera a las amidas por su baja potencia) casi todos los compuestos mostraron selectividad frente al carcinoma de colon, encontrándose un solo compuesto (éster **11**) selectivo frente a MB-231.



**Figura 21:** Selectividad relativa (HT-29 frente a MB-231) de dioles, aldehídos, iminas, aminas e híbridos.

Sin embargo, cuando se representó la selectividad relativa de ésteres, iminas/aminas e híbridos frente a A-549 (figura 28), la mayoría de los compuestos aparecían alrededor de la diagonal, lo que significa que su citotoxicidad frente a ambas líneas celulares es similar. Sin embargo, encontramos dos ésteres (compuestos **57** y **15**) y una imina (análogo **31**) selectivos frente a HT-29 (en morado) y dos ésteres (compuestos **10** y **18**) selectivos frente a A-549 (en amarillo).



**Figura 22:** Selectividad relativa (HT-29 frente a A-549) de dioles, aldehídos, iminas, aminas e híbridos.

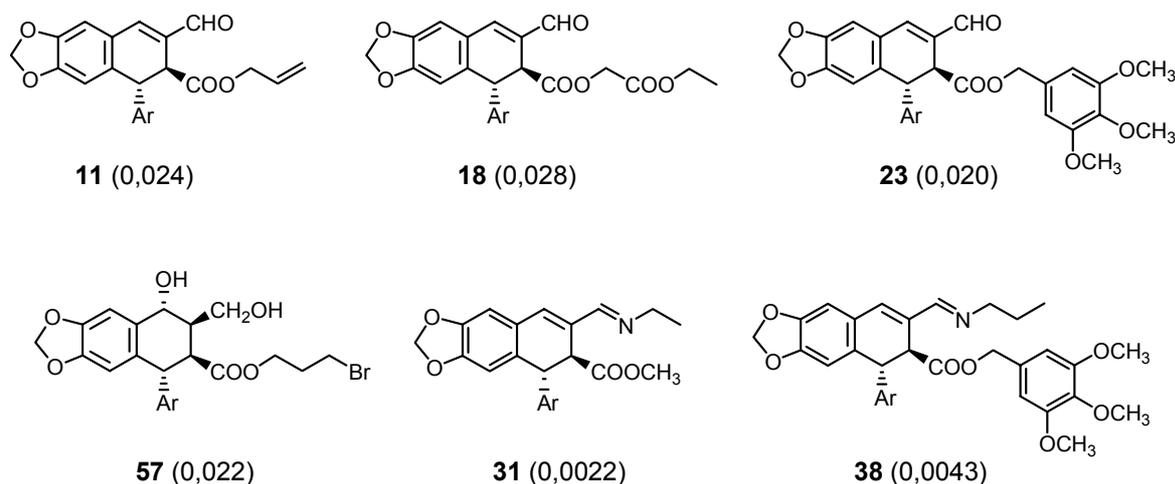
Como conclusión, podemos decir que estos resultados confirman la importancia de la presencia, en C-9, de una función altamente electrofílica, lo que apoya nuestra propuesta previa de que esta posición es un sitio de unión con los ligandos biológicos.<sup>43,90</sup> Por el contrario, las funciones que confieren estabilidad química en C-9 tienen una influencia negativa en la citotoxicidad.

En cuanto a la posición C-9', los valores de citotoxicidad obtenidos tanto para los ésteres más voluminosos, como el derivado de trimetoxibencilo, como para los compuestos de hibridación con purinas, indican que en la posición C-9' podemos introducir sustituyentes voluminosos sin que la citotoxicidad y la selectividad se vean comprometidas. Por ello, la función éster de dicha posición sigue siendo susceptible de futuras modificaciones o hibridaciones con otros fragmentos citotóxicos.

<sup>43</sup> Gordaliza, M.; Miguel del Corral, J. M.; Castro, M. A.; López-Vázquez, M. L.; San Feliciano, A.; García-Grávalos, M. D. y Carpy, A. Synthesis and evaluation of pyrazolignans. A new class of cytotoxic agents. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 1203-1210.

<sup>90</sup> Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; Castro, M. A.; López-Vázquez, M. L.; García-Grávalos, M. D.; Broughton, H. B. y San Feliciano, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6555-6564.

En la figura siguiente se muestran los análogos que han presentado una mayor potencia frente a HT-29 que el aldehído podofílico “cabeza de serie” (incluyendo sus valores de  $GI_{50}$  /  $\mu M$ ):



**Figura 23:** Compuestos más potentes frente a HT-29 que el aldehído podofílico.

### 3.2. EFECTO SOBRE EL CICLO CELULAR

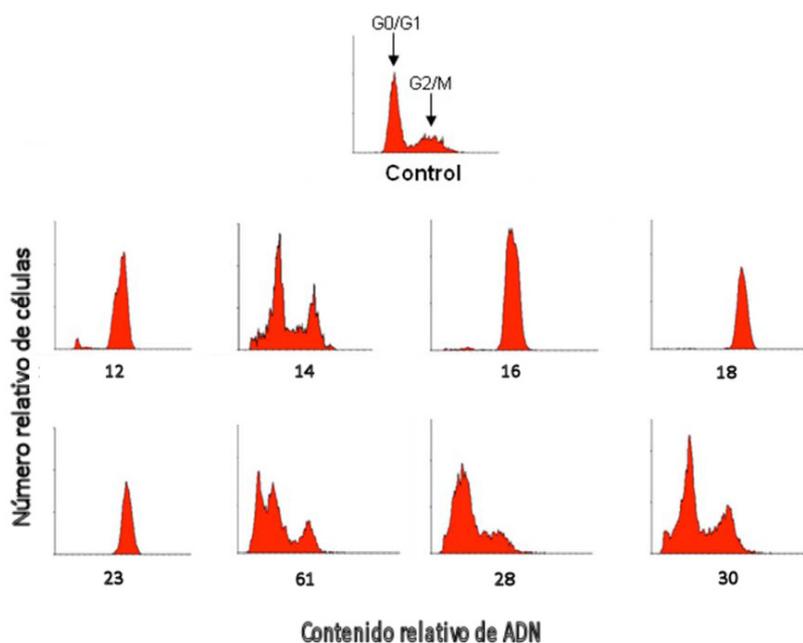
Una parte de los compuestos obtenidos en éste trabajo (en concreto los aldehído-ésteres y aldehído-amidas) han sido enviados al Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca para la evaluación de su efecto sobre el ciclo celular por el Dr. Mollinedo, con el fin de poder establecer el mecanismo por el cual producen la citotoxicidad.

Este estudio se llevó a cabo sobre células HT-29, que se incubaron con los diferentes compuestos a una concentración de 1  $\mu M$ , analizando posteriormente el contenido de ADN existente en cada fase del ciclo celular mediante citometría de flujo.<sup>107</sup> Esto nos ha permitido conocer en qué punto detienen el ciclo celular los diferentes análogos y los resultados obtenidos se muestran en la siguiente figura, donde se compara la cantidad de

<sup>107</sup> a) Gajate, C., Barasoain, I., Andreu, J. M., Mollinedo, F. Induction of apoptosis in leukemic cells by the reversible microtubule-disrupting agent 2-methoxy-5-(2',3',4'-trimethoxyphenyl)-2,4,6-cycloheptatrien-1-one: protection by Bcl-2 and Bcl-X<sub>L</sub> and cell cycle arrest. *Cancer Res.* **2000**, *60*, 2651-2659.

b) Gajate, C., Santos-Beneit, A. M., Macho, A., Lazaro, M., Hernandez-De Rojas, A., Modolell, M., Munoz, E., Mollinedo, F. Involvement of mitochondria and caspase-3 in ET-18-OCH<sub>3</sub>-induced apoptosis of human leukemic cells. *Int. J. Cancer*, **2000** *86*, 208-218

ADN presente en cada una de las fases del ciclo celular de una célula control con lo encontrado para cada uno de los compuestos ensayados.

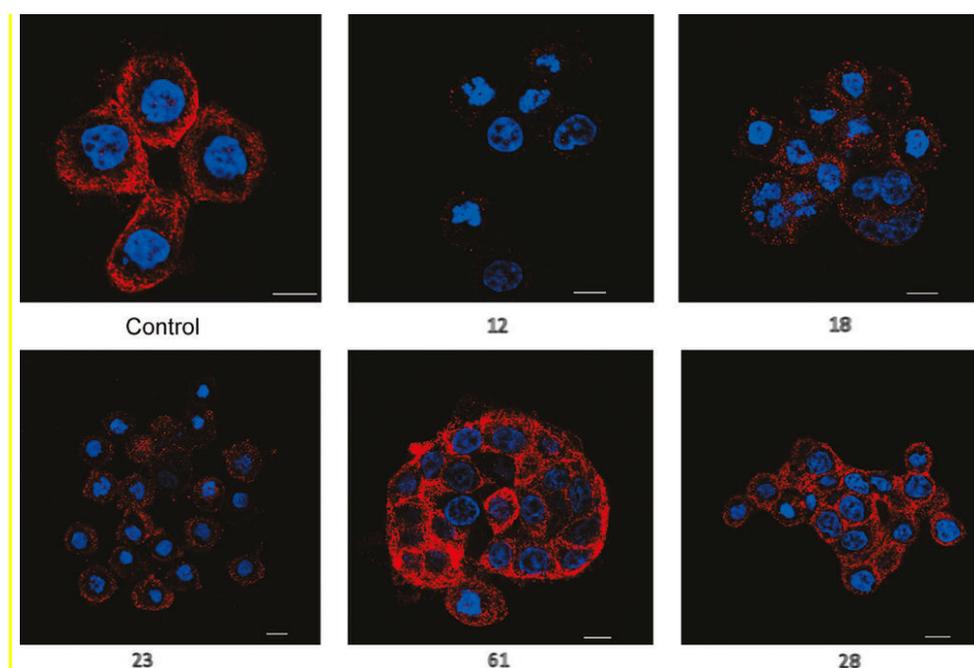


**Figura 24:** efecto de los compuestos 12, 14, 16, 18, 23, 61, 28 y 30 sobre el ciclo celular de células HT-29. La posición de las fases  $G_0/G_1$  y  $G_2/M$  se muestra mediante flechas.

Debido a su elevada similitud estructural con podofilotoxina y el aldehído podofilico “cabeza de serie”, que inhiben la polimerización de la tubulina impidiendo la formación de los microtúbulos y deteniendo el ciclo celular en la fase de mitosis (M), era de esperar que los análogos sintetizados actuaran con este mismo mecanismo de acción. Esto ocurre en el caso de los compuestos **12**, **16**, **18** y **23**, que, como se puede observar en la figura, detienen el ciclo celular en la fase  $G_2/M$  tras 24 h de incubación en más del 90 % de las células, produciendo posteriormente la muerte celular. Algo que está en consonancia, además, con su elevada citotoxicidad y los bajos valores de  $GI_{50}$  (entre 20 y 36 nM) obtenidos para estos compuestos en los ensayos de proliferación celular.

Sin embargo y, sorprendentemente, los aldehído-ésteres **14** y **61** (con una cadena de heptilo y bromopropilo respectivamente) y los aldehído-amidas **28** y **30** inducen apoptosis directa al detener el ciclo celular antes de la fase  $G_1$ , lo que sugiere que estos compuestos actúan a través de otro mecanismo de acción.

Con el fin de profundizar en el estudio del mecanismo por el cual estos compuestos producen la actividad citotóxica, analizamos su efecto sobre los microtúbulos de células HT-29. Para ello, se incubaron a concentraciones de 1  $\mu$ M con células HT-29 durante 24 h, procesándose posteriormente con técnicas de inmunofluorescencia.<sup>108</sup> El análisis de las muestras con microscopio confocal se resume en la figura 25, donde los microtúbulos se observan en rojo y los núcleos celulares en azul:



**Figura 25:** efecto de los compuestos 12, 18, 23, 61 y 28 sobre los microtúbulos de células HT-29. Los núcleos celulares presentan fluorescencia azul mientras que los microtúbulos aparecen en rojo.

Los resultados obtenidos muestran que los compuestos **12**, **16**, **18** y **23** producen una alteración de los microtúbulos. Esto está en consonancia con los resultados obtenidos anteriormente e implica que la capacidad de dichos análogos para detener el ciclo celular en fase G<sub>2</sub>/M está mediada por una alteración de los microtúbulos.

<sup>108</sup> Castro, M. A.; Miguel del Corral, J. M.; García, P. A.; Rojo, M. V.; de la Iglesia-Vicente, J.; Mollinedo, F.; Cuevas, C.; San Feliciano, A. Synthesis and biological evaluation of new podophyllic aldehyde derivatives with cytotoxic and apoptosis-inducing activities. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 983-993.

Por el contrario, los compuestos **14**, **61**, **28** y **30** no afectan a los microtúbulos o lo hacen con una intensidad mucho menor. Esto, unido al conocimiento de que la interferencia con el ensamblaje de los microtúbulos genera apoptosis a través de mecanismos que aún no son del todo conocidos<sup>109</sup> y al hecho de que los compuestos sintetizados en este trabajo parecen, por su estructura, no tener potencial actividad anti-topoisomerasa II, podría indicar la existencia de un tercer mecanismo de acción para los ciclolignanos hasta ahora no confirmado y establece las bases para futuros estudios tanto químicos como biológicos encaminados a profundizar en este tema.

---

<sup>109</sup> Mollinedo F, Gajate C. Microtubules, microtubule-interfering agents and apoptosis. *Apoptosis*. **2003**, *8*, 413-450.



---

## PARTE EXPERIMENTAL

---

---



## TÉCNICAS GENERALES

### INSTRUMENTACIÓN

#### Espectroscopía de UV

Se realizaron en un espectrofotómetro ThermoSpectronic Helios  $\alpha$ , en cubetas en 10 mm de espesor, utilizando etanol como disolvente. Los valores de los máximos de longitud de onda ( $\lambda_{\max}$ ) se expresan en nm, y los coeficientes de extinción molar ( $\epsilon$ ) como  $\log_{10}$ .

#### Rotaciones ópticas específicas

Se midieron en un polarímetro digital Perkin-Elmer 241, en cubetas de 0,10 m de paso óptico y en disolución de cloroformo. Los valores de rotación óptica específica a 20 °C,  $[\alpha]^{20}$ , se expresan en °, los de longitud de onda,  $\lambda$ , en nm y la concentración a la cual se realiza la medida aparece como  $c$  en g/100 mL.

#### Puntos de fusión

Fueron realizados en un aparato Gallenkamp de Sanyo y no fueron corregidos. Los valores se expresan en grados Celsius.

## **Espectroscopía de IR**

Los ensayos se llevaron a cabo en un espectrofotómetro Nicolet Impact 410, en película sobre cristales de NaCl. Los valores de número de onda de máxima vibración ( $\nu_{\max}$ ) se expresan en  $\text{cm}^{-1}$ .

## **Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS)**

Los espectros de masas de alta resolución se adquirieron en un espectrómetro de cuadrupolo-tiempo modelo Applied Biosystems QSTAR XL, empleando el electrospray como modo de ionización a 5500 V y un detector de tiempo de vuelo (ESI-Q-TOF). Los iones observados se expresan como  $m/z$ .

## **Espectroscopía de RMN**

$^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$

Se realizaron en un espectrómetro Bruker AC 200 (200 MHz para  $^1\text{H}$  y 50,3 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) y en un espectrómetro Bruker Advance 400 MHz DRX (400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ ), indicándose en las tablas y figuras el uso de este último. El disolvente utilizado fue  $\text{CDCl}_3$ , tomando como referencia la señal residual del disolvente sin deutero. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz.

La multiplicidad de los carbonos se determina utilizando la secuencia de pulsos DEPT (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer). La secuencia distingue los carbonos protonados  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$  y  $\text{CH}_3$  utilizando pulsos de protón a través del desacoplador a 90 y 135°.

*COSY*

La secuencia básica de COSY tiene 2 pulsos de 90° y un tiempo de evolución. Para el procesamiento se utilizaron funciones sinusoidales en ambas direcciones.

### *HMQC*

Los experimentos de correlación heteronuclear  $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$  a un enlace se adquirieron utilizando la secuencia Bruker inv4gs, que corresponde a una secuencia HMQC con la selección de la coherencia cero cuanto y doble cuanto con una serie de tres pulsos de gradientes sinusoidales, longitud del pulso de gradiente de 1,5 ms con una relación de 50:30:40 con respecto a la longitud total de pulso y un intervalo de recuperación del gradiente de 100 ms. En un experimento típico la modulación se sintoniza para  $^1J_{\text{H,C}} = 145$  Hz, que corresponde a un intervalo de 3,45 ms y desacoplando con una secuencia garp en  $^{13}\text{C}$  en el momento de la adquisición. La transformada de Fourier en ambas direcciones se realiza después de aplicar una función exponencial de 0,3 Hz en  $^1\text{H}$  y una función sinusoidal en  $^{13}\text{C}$ .

### *HMBC*

Para las correlaciones a larga distancia, a dos o tres enlaces, se utilizó la secuencia Bruker inv4glplrnd, que corresponde a una secuencia de HMBC que utiliza un filtro de paso bajo para la eliminación de la correlación directa en función de la constante de acoplamiento  $^1J_{\text{H,C}} = 145$  Hz. La secuencia de pulsos de gradientes para la selección de la coherencia es la misma que en el caso anterior y se aplica un nuevo intervalo de evolución cuyos valores pueden ser 50 ms (10 Hz), 83 ms (6 Hz) y 110 ms (4,5 Hz) antes de la selección de la coherencia y no se desacopla durante la adquisición.

La transformada de Fourier en ambas dimensiones se realiza con las mismas funciones que en el caso anterior.

## **TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS**

### **Cromatografía en capa fina**

Para llevar a cabo el control de las reacciones se utilizaron láminas de poliéster Polychrom Si F<sub>254</sub> de 0,25 mm de espesor de capa con recubrimiento de gel de sílice y con indicador fluorescente UV<sub>254</sub>, placas Polychrom Al F<sub>254</sub> de 0,2 mm de espesor con recubrimiento de alúmina e indicador fluorescente UV<sub>254</sub> y cromatoplasmas de fase reversa Al TLC RP-18F254s.

Las sustancias que presentaron fluorescencia se visualizaron por iluminación con luz UV de  $\lambda = 254$  nm y  $\lambda = 336$  nm antes de ser reveladas mediante pulverización con una disolución de ácido fosfomolibdico al 10 % en etanol seguido de calentamiento a 110 °C durante unos segundos.

### **Cromatografía en columna**

Se utilizaron columnas de vidrio rellenas con gel de sílice Merk 60 (0,040 - 0,063 mm) y Alúmina neutra 90 ó Alúmina básica 60 (0,063 – 0,200 mm) de Actividad II ó III (preparadas por desactivación de la alúmina de actividad I por adición de los correspondientes porcentajes de agua), normalmente en proporción 50-60 g de fase estacionaria por cada gramo de sustancia a cromatografiar.

## PREPARACIÓN DE DISOLVENTES Y REACTIVOS

*Acetona* ( $(CH_3)_2CO$ ): se utilizó acetona comercial destilada.

*Acetonitrilo* ( $CH_3CN$ ): se utilizó acetonitrilo comercial secado sobre  $CaCl_2$ .

*Benceno* ( $C_6H_6$ ): se almacenó sobre láminas de sodio.

*Diazometano* ( $CH_2N_2$ ): se obtuvo al destilar la disolución etérea generada al hacer gotear desde un embudo de adición una disolución metanólica de KOH al 10 % sobre una suspensión de *N*-nitroso-*N*-metil-*p*-toluensulfonamida en dietil éter en un matraz de destilación. El destilado se recogió sobre éter seco y se conservó preservado de la luz en el frigorífico.

*Diclorometano* ( $CH_2Cl_2$ ): se utilizó diclorometano comercial secado sobre  $CaCl_2$  o tamiz molecular de 0,4 nm. Cuando se utilizó para las reacciones de aminación reductora, el diclorometano seco se mantuvo en agitación con  $NaHCO_3$  durante 10 min previamente a su utilización.

*Dimetilformamida* (DMF): el disolvente comercial se secó sobre tamiz molecular de 0,4 nm. Cuando fue necesario, se mantuvo en agitación con  $K_2CO_3$  durante 10 min previamente a su utilización.

*Dimetilsulfóxido* (DMSO): se utilizó dimetilsulfóxido comercial destilado y conservado sobre tamiz molecular de 0,4 nm.

*Éter* ( $Et_2O$ ) / *t*Butilmetil éter (*t*BuMeO): el éter (dietílico o *terc*-butilmetil éter, según disponibilidad) para análisis es secado sobre láminas de sodio.

*n*-Hexano ( $C_6H_{14}$ ): se destiló el hexano comercial en columna de rectificación, recogándose sobre  $CaCl_2$ .

*Hidruro sódico* ( $NaH$ ): El hidruro comercial al 80 % en parafina se lavó con éter seco previamente a la adición del disolvente de la reacción.

*Metanol* ( $MeOH$ ): Se utilizó el comercial, que se secó sobre tamiz molecular de 0,4 nm cuando se requirieron condiciones anhidras.

*Tetrahidrofurano* (THF): se destiló el comercial inmediatamente antes de usarse sobre sodio laminado, bajo atmósfera de argón usando benzofenona como indicador.

## METODOLOGÍAS SINTÉTICAS GENERALES

### ESTERIFICACIONES:

#### a) $K_2CO_3$ /DMF:

A una disolución del dihidroxiácido en la menor cantidad posible de DMF seca se le añadió  $K_2CO_3$  y la mezcla se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente durante 30 min. Transcurrido este tiempo se adicionó el derivado bromado, manteniéndose la reacción en agitación y a temperatura ambiente durante un tiempo variable (1-12 h). Finalizada la reacción, el crudo se diluyó con AcOEt y el  $K_2CO_3$  se separó por filtración. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro hasta pH neutro, obteniéndose por evaporación del disolvente el dihidroxiéster correspondiente.

#### b) $NaH$ /DMF:

A un matraz de reacción de 3 bocas conteniendo NaH disuelto en DMF seca se le adicionó una disolución del dihidroxiácido en DMF a través de un embudo de adición de presión compensada, en atmósfera inerte y manteniéndose la mezcla de reacción a 0 °C durante 15 min. Transcurrido este tiempo, se añadió el derivado bromado a través de un séptum (o en disolución desde otro embudo de adición) y el sistema se llevó a temperatura ambiente y se mantuvo así durante 45 min. Transcurrido este tiempo se añadió MeOH a la mezcla para finalizar la reacción, que fue posteriormente evaporado. El crudo obtenido se diluyó con AcOEt y la fase orgánica fue lavada con una disolución acuosa saturada de NaCl hasta pH neutro y secada con  $Na_2SO_4$  anhidro, obteniéndose por evaporación del disolvente el dihidroxiéster correspondiente.

## **OXIDACIONES DE SWERN:**

A un matraz de reacción de 3 bocas conteniendo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco se le acoplaron dos embudos de adición de presión compensada, poniéndose en uno de ellos una disolución de dimetilsulfóxido en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y en el otro una disolución del dihidroxiéster correspondiente en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Al matraz se le acopló también un séptum, y se sellaron todas las uniones con *Parafilm*<sup>®</sup>. Tras eliminar el aire por succión a vacío, el sistema se llevó a  $-55\text{ }^\circ\text{C}$ , agitación magnética y atmósfera de argón.

En primer lugar, se añadió a través del séptum una disolución de cloruro de oxalilo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Después de 5 min se añadió gota a gota la disolución de dimetilsulfóxido y tras otros 5 min se adicionó lentamente la disolución del dihidroxiéster, manteniéndose la mezcla de reacción en las mismas condiciones durante 30 min. Transcurrido este tiempo se añadió lentamente trietilamina y se elevó la temperatura hasta  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , permaneciendo en estas condiciones 60 min más, tras lo cual se añadió agua a la mezcla de reacción. Finalizada la reacción, se diluyó con AcOEt y la fase orgánica se lavó consecutivamente con una disolución acuosa de HCl 2 N y con disoluciones acuosas saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  y NaCl hasta pH neutro.

Finalmente, la fase orgánica fue secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente evaporado para obtener el aldehído deseado.

## **AMINACIÓN REDUCTORA DE ALDEHÍDOS:**

### **a) En presencia de $\text{MgSO}_4$ :**

A una disolución del aldehído y la amina correspondiente en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se le añadió  $\text{MgSO}_4$  anhidro, manteniéndose la mezcla en agitación y a temperatura ambiente durante un tiempo variable (3-13 d). Una vez finalizada la reacción, la mezcla se diluyó con más  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se filtró para eliminar el  $\text{MgSO}_4$ , obteniéndose por evaporación del disolvente la imina sin purificar.

Una disolución de la imina en metanol se hizo reaccionar con borohidruro sódico, manteniéndose la mezcla de reacción en agitación y a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 h. Finalizada la reacción, se añadió agua y se evaporó el metanol. La fase acuosa se basificó con una

disolución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , se extrajo con AcOEt y la fase orgánica fue lavada con una disolución acuosa saturada de NaCl y posteriormente secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, evaporándose finalmente el disolvente para obtener la amina deseada.

### **b) En microondas:**

Una mezcla del aldehído y la amina correspondiente disuelta en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se adsorbió sobre montmorillonita K-10, obteniéndose por eliminación del disolvente un sólido que se homogeneizó mediante agitación magnética y que fue irradiado con microondas a una potencia de 500 W durante un tiempo variable (1-4 min).

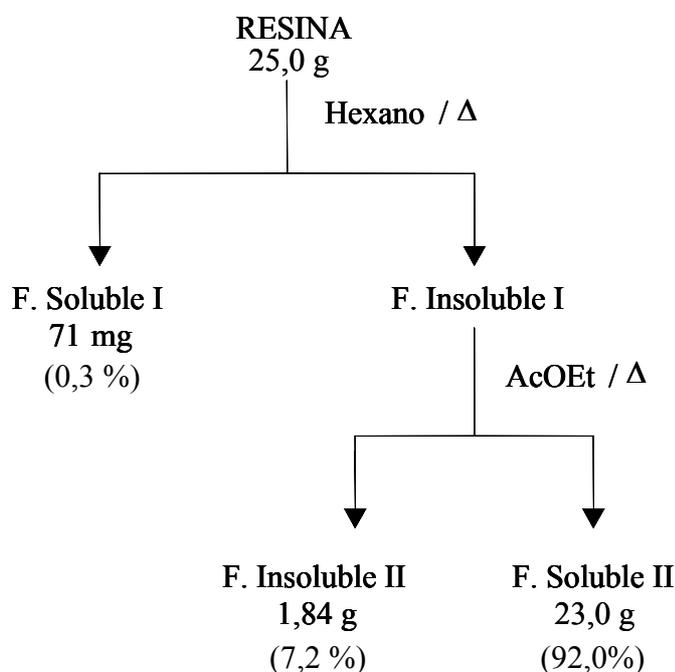
El producto de reacción se extrajo del soporte con AcOEt, obteniéndose por evaporación del disolvente la imina esperada, que fue reducida con borohidruro sódico en las condiciones descritas en el apartado a).

### **ALQUILACIÓN DE PURINAS CON DERIVADOS BROMADOS:**

A una disolución de la purina en DMF seca se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y la mezcla se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente durante 15 min. Transcurrido este tiempo se añadió el derivado bromado y la mezcla se mantuvo en las mismas condiciones durante 1 h. Finalizada la reacción se añadió AcOEt, se filtró el  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y la fase orgánica obtenida se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl hasta pH neutro, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtró, obteniéndose por evaporación del disolvente el producto de alquilación esperado.

## AISLAMIENTO DE PODOFILOTOXINA A PARTIR DE RESINA DE *Podophyllum emodi*.

25,0 g de resina comercial de *Podophyllum emodi* Wall. (Berberidaceae) se suspendieron en 100 mL de hexano caliente, separándose 71 mg (0,3 %) de fracción soluble I. La fracción insoluble I se suspendió posteriormente en AcOEt caliente (225 mL), separándose 1,8 g de fracción insoluble II (7,2 % del total) y 23,0 g de fracción soluble II (92,0 % del total).



La fracción soluble II (23,0 g) se cromatografió sobre alúmina neutra de actividad II, eluyéndose las siguientes fracciones:

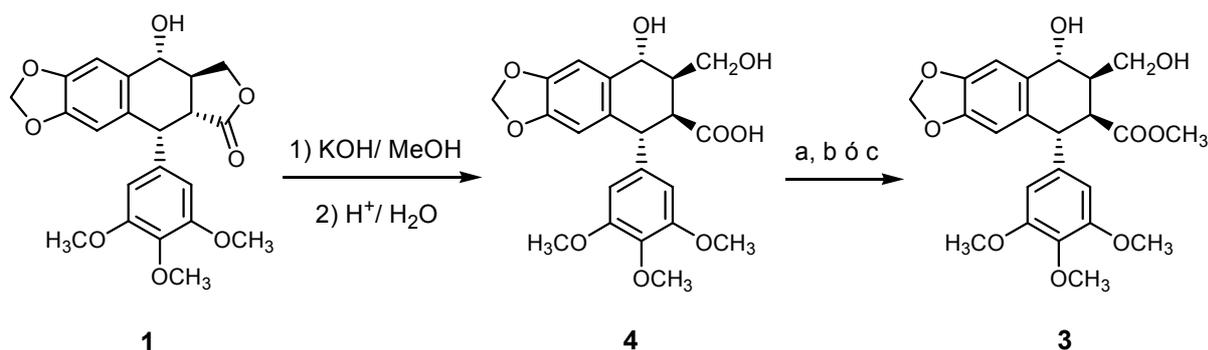
Eluyente	Peso (g)	Porcentaje (%)	Composición
CHCl <sub>3</sub>	1,11	4,8	desoxipodofilotoxina
CHCl <sub>3</sub> /MeOH (97: 3)	6,38	27,7	podofilotoxina
CHCl <sub>3</sub> /MeOH (9:1)	1,47	6,4	4'-desmetilpodofilotoxina

## 1. OBTENCIÓN DE ANÁLOGOS DEL ALDEHÍDO PODOFÍLICO

### 1.1. ANÁLOGOS CON FUNCIÓN ALDEHÍDO EN C-9 Y ÉSTER EN C-9'.

#### 1.1.1. Síntesis del aldehído podofílico

##### 1.1.1.1. Obtención de picropodofilato de metilo



A una disolución de podofilotoxina, **1**, (500 mg, 1,21 mmol) en metanol (10 mL) se le añadió una disolución metanólica de KOH al 5 % (40 mL), manteniéndose la mezcla de reacción en agitación magnética y a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual se le añadió una disolución tampón de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  0,2 M (200 mL) y se evaporó la mayoría del metanol. Tras llevar la disolución hasta  $\text{pH} = 4$  con ayuda de una disolución de HCl 2 N, se extrajo con AcOEt y la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, obteniéndose por evaporación del disolvente 450 mg (86 %) de dihidroxiácido **4**.

Para la esterificación del dihidroxiácido se probaron tres agentes alquilantes diferentes, variándose en cada caso las condiciones de reacción:

- a) 110 mg (0,22 mmol) de dihidroxiácido **4** se hicieron reaccionar con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (141 mg, 1,02 mmol) y  $\text{CH}_3\text{I}$  (10,0 mL, 160 mmol) en DMF (3,0 mL) a temperatura ambiente durante 45 min, tras lo cual se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl hasta  $\text{pH}$  neutro y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y por evaporación del disolvente se obtuvo un producto de reacción (84 mg) formado por dihidroxiéster **3** y picropodofilina, **5**, en proporción 80 : 20.

b) 55 mg (0,13 mmol) de dihidroxiácido **4** se hicieron reaccionar con una disolución 2M de trimetilsilildiazometano en hexano (0,116 mL, 0,232 mmol) en una mezcla benceno : metanol (10 mL, 1:1) durante 14 h a temperatura ambiente, obteniéndose tras evaporar el disolvente 57 mg de una mezcla formada por dihidroxiéster **3** y dihidroxiácido de partida en proporción 80 : 20.

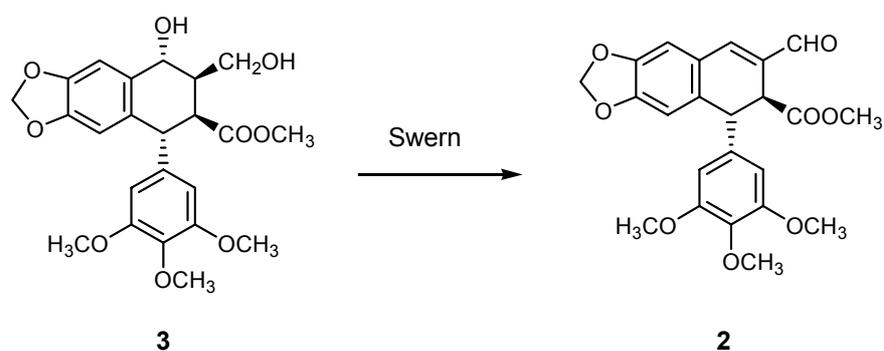
c) Los 450 mg (1,04 mmol) de dihidroxiácido obtenido anteriormente se trataron con una disolución etérea saturada de diazometano, manteniéndose la mezcla de reacción en agitación magnética, a temperatura ambiente y en la oscuridad durante 2 h, obteniéndose, una vez evaporado el disolvente, 463 mg (99 %) de picropodofilato de metilo, **3**.

RMN <sup>1</sup>H: tabla 11

RMN <sup>13</sup>C: tabla 12

IR ( $\nu_{\text{máx}}$ ): 3620, 3500, 2960, 1735, 1600, 1510, 1490, 1470, 1430, 1340, 1240, 1140, 1050, 885, 840  $\text{cm}^{-1}$ .

### 1.1.1.2. Oxidación de Swern de picropodofilato de metilo



Una disolución de picropodofilato de metilo, **3**, (500 mg, 1,12 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (5,0 mL) se hizo reaccionar con cloruro de oxalilo 2,0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,7 mL, 3,4 mmol), dimetilsulfóxido (0,480 mL, 6,70 mmol) disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0 mL) y trietilamina (1,6 mL, 11 mmol), siguiendo para ello el procedimiento general descrito para las oxidaciones de Swern. El producto de reacción obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel

de sílice, eluyéndose con una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : AcOEt (9:1) 430 mg (90 %) del aldehído podofilico, **2**.

RMN  $^1\text{H}$ : tabla 11, figura 11

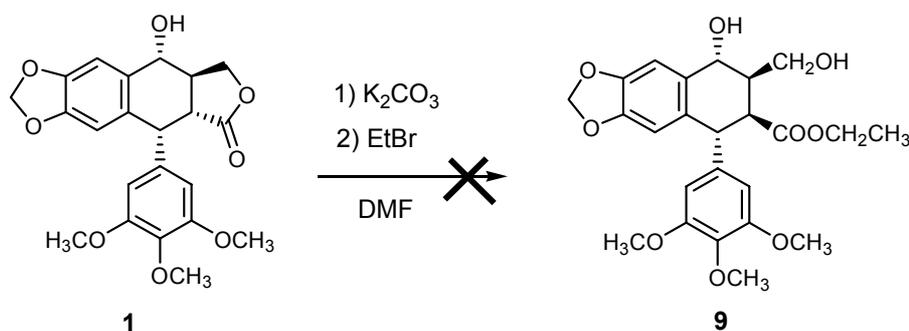
RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 12, figura 11

IR ( $\nu_{\text{máx}}$ ): 2950, 2840, 1740, 1680, 1600, 1510, 1490, 1470, 1430, 1380, 1340, 1283, 1230, 1140, 1050, 1010, 940  $\text{cm}^{-1}$ .

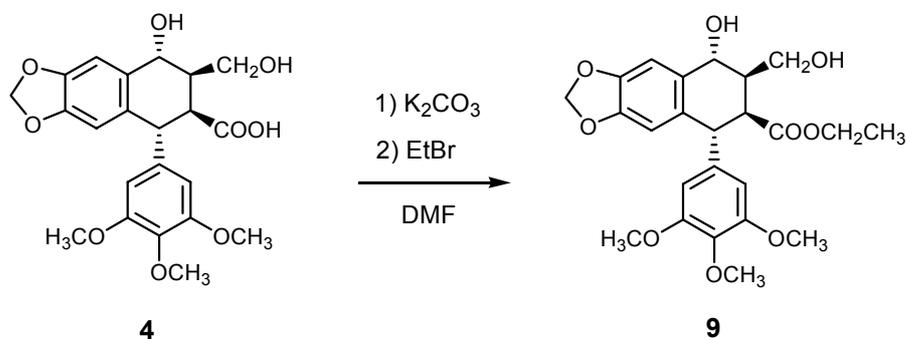
## 1.1.2. Síntesis del aldehído 10

### 1.1.2.1. Obtención de picropodofilato de etilo

#### A) A partir de podofilotoxina:



A una disolución de podofilotoxina, **1**, (105 mg, 0,250 mmol) en DMF seca (3,0 mL) se le añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (140 mg, 1,01 mmol) y bromuro de etilo (1,0 mL, 13 mmol), manteniéndose la mezcla en agitación, atmósfera inerte y a temperatura ambiente durante 16 h. Al no observarse formación de dihidroxiéster en el seguimiento de la reacción por CCF, se añadieron una cantidad catalítica de TBAF (10 mg) y bromuro de etilo (0,5 mL, 6,5 mmol) y la mezcla se mantuvo en las mismas condiciones durante 4 h más. Transcurrido este tiempo se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  al crudo de reacción y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y por evaporación del disolvente se obtuvieron 86 mg (82 %) de picropodofilina, **5**.

B) A partir del dihidroxiácido **4**:

Una disolución del dihidroxiácido **4** (200 mg, 0,46 mmol) en DMF seca previamente tratada con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,5 mL) se hizo reaccionar con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (192 mg, 1,39 mmol) durante 20 min a temperatura ambiente. Tras este tiempo se añadió bromuro de etilo (1,0 mL, 13 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente durante 1 h. Finalizada la reacción se operó según lo descrito en el procedimiento general para esterificaciones con  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , obteniéndose 180 mg (85 %) de picropodofilato de etilo, **9**.

RMN  $^1\text{H}$ : tabla 14, figura 14

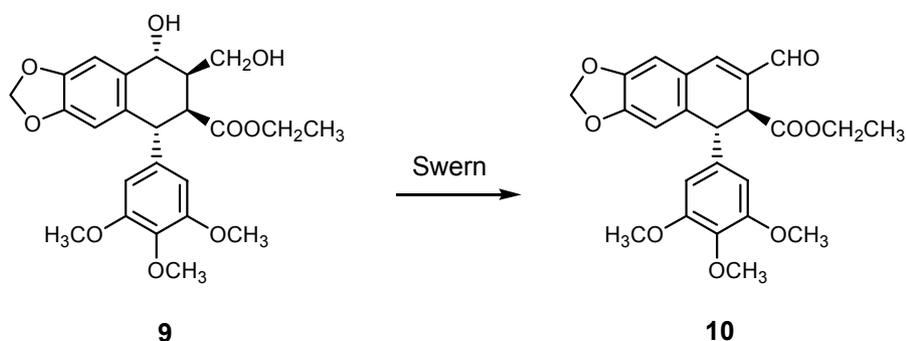
RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 14, figura 14

$[\alpha]^{20}(\lambda)$ :  $-81,6^\circ$  (589),  $-85,7^\circ$  (578),  $-98,2^\circ$  (546) //  $c = 0,95$  g/100 mL

HRMS: calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_9 + \text{Na}^+$ : 483,1625 u; encontrada: 483,1611  $m/z$ .

P.f.: 67–71 °C

### 1.1.2.2. Oxidación de Swern de picropodofilato de etilo



Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la oxidación de Swern, una disolución de picropodofilato de etilo, **9**, (90 mg, 0,20 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (5,0 mL) se hizo reaccionar con cloruro de oxalilo 2,0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,29 mL, 0,39 mmol), dimetilsulfóxido (0,084 mL, 1,2 mmol) disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0 mL) y trietilamina (0,27 mL, 2,0 mmol) en atmósfera inerte y a  $-55\text{ }^\circ\text{C}$ . Tras el procesado correspondiente se obtuvieron 70 mg de un producto de reacción que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose con una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : AcOEt (92:8) 55 mg (64 %) del aldehído **10**.

RMN  $^1\text{H}$ : tabla 14, figura 15

RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 14, figura 15

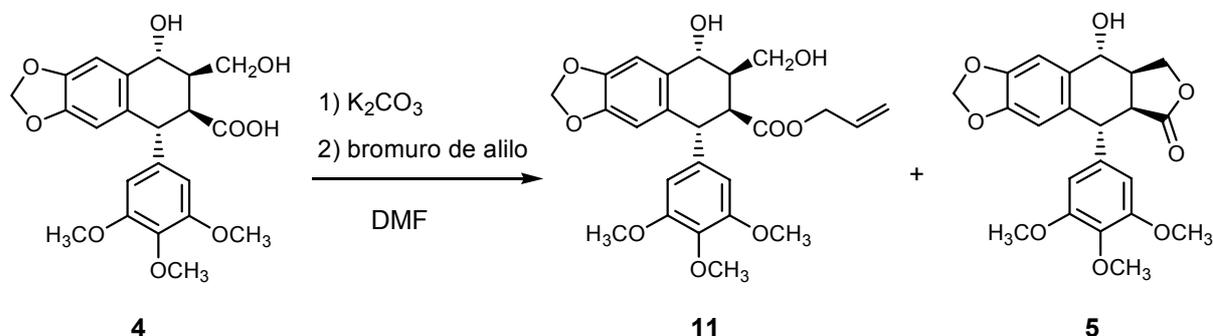
IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 2927, 1726, 1671, 1590, 1504, 1485, 1422, 1368, 1328, 1277, 1239, 1184, 1126, 1035, 929  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]^{20}(\lambda)$ :  $-153,8^\circ$  (589),  $-161,7^\circ$  (578),  $-200,7^\circ$  (546) //  $c = 0,83$  g/100 mL

HRMS: calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_8 + \text{Na}^+$ : 463,1363 u; encontrada: 463,1348  $m/z$ .

### 1.1.3. Síntesis del aldehído 12

#### 1.1.3.1. Obtención de picropodofilato de alilo



A una disolución del dihidroxiácido **4** (80 mg, 0,19 mmol) en DMF seca previamente tratada con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 mL) se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (105 mg, 0,76 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente durante 30 min. Transcurrido este tiempo se añadió bromuro de alilo (1,0 mL, 11 mmol) y la mezcla se mantuvo en las mismas condiciones durante 50 min. Finalizada la reacción se operó según lo descrito en la metodología general, obteniéndose 82 mg de un producto de reacción (compuesto por el dihidroxiéster **11** y picropodofilina, **5**, en proporción 6:4) que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose:

- a) con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : AcOEt (7 : 3): 30 mg (38 %) de picropodofilina, **5**.
- b) con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : AcOEt (3 : 7): 21 mg (24 %) del análogo **11**.

RMN  $^1\text{H}$ : tabla 15, figura 16

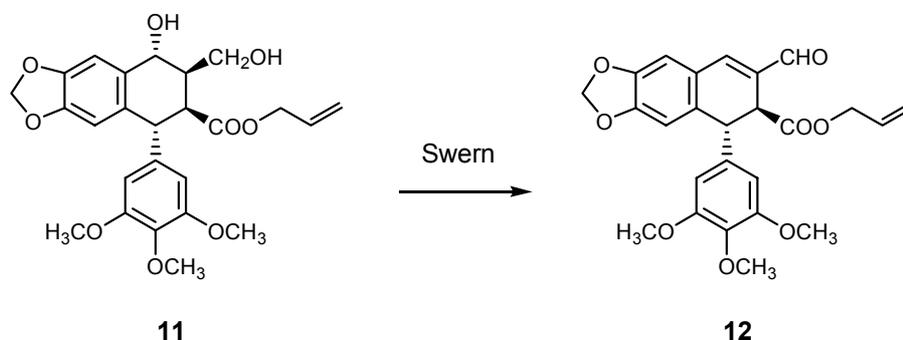
RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 15, figura 16

IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 3442, 2937, 1731, 1591, 1505, 1484, 1461, 1424, 1385, 1332, 1231, 1181, 1126, 1038, 934  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS: calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_9 + \text{Na}^+$ : 495,1625 u; encontrada: 495,1632  $m/z$ .

$[\alpha]^{20}(\lambda)$ : -77,6° (589), -82,2° (578), -93,5° (546) //  $c = 0,85 \text{ g}/100 \text{ mL}$

### 1.1.3.2. Oxidación de Swern de picropodofilato de alilo



Una disolución del dihidroxiéster **11** (85 mg, 0,18 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (5,0 mL) se hizo reaccionar con cloruro de oxalilo 2,0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,270 mL, 0,360 mmol), dimetilsulfóxido (0,077 mL, 1,1 mmol) disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0 mL) y trietilamina (0,251 mL, 1,80 mmol), siguiendo para ello la metodología descrita anteriormente. Se obtuvieron 78 mg de un crudo de reacción que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose, con una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : AcOEt (92:8), 41 mg (50 %) del aldehído **12**.

RMN  $^1\text{H}$ : tabla 15, figura 17

RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 15, figura 17

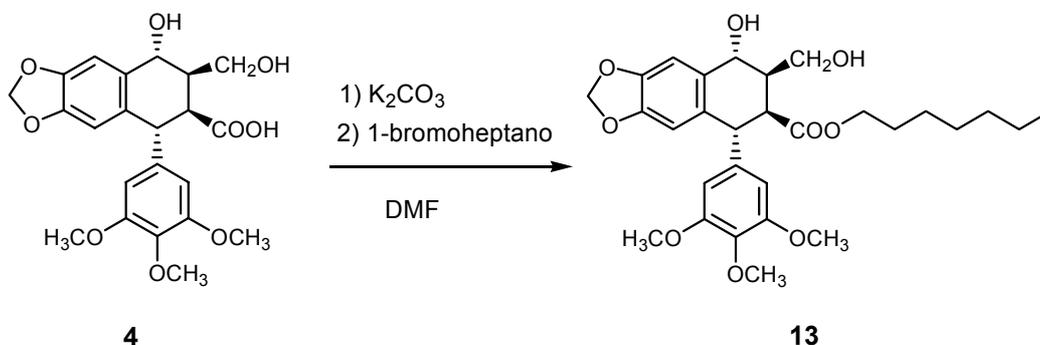
IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 2935, 1732, 1670, 1591, 1505, 1485, 1462, 1421, 1362, 1329, 1237, 1182, 1127, 1036, 931  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS: calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_8 + \text{Na}^+$ : 475,1363 u; encontrada: 475,1381  $m/z$ .

$[\alpha]^{20}(\lambda)$ : -171,3° (589), -181,6° (578), -223,7° (546) //  $c = 0,91$  g/100 mL

## 1.1.4. Síntesis del aldehído 14

### 1.1.4.1. Obtención de picropodofilato de heptilo



Una disolución de dihidroxiácido **4** (140 mg, 0,324 mmol) en DMF seca previamente tratada con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,5 mL) se hizo reaccionar con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (179 mg, 1,30 mmol) durante 30 min, añadiéndose posteriormente 1-bromoheptano (1,0 mL, 6,3 mmol) y manteniéndose la mezcla en agitación y a temperatura ambiente durante 45 min. Una vez transcurrido este tiempo se operó de la manera descrita en el procedimiento general, obteniéndose 95 mg (55 %) del dihidroxiéster **13**.

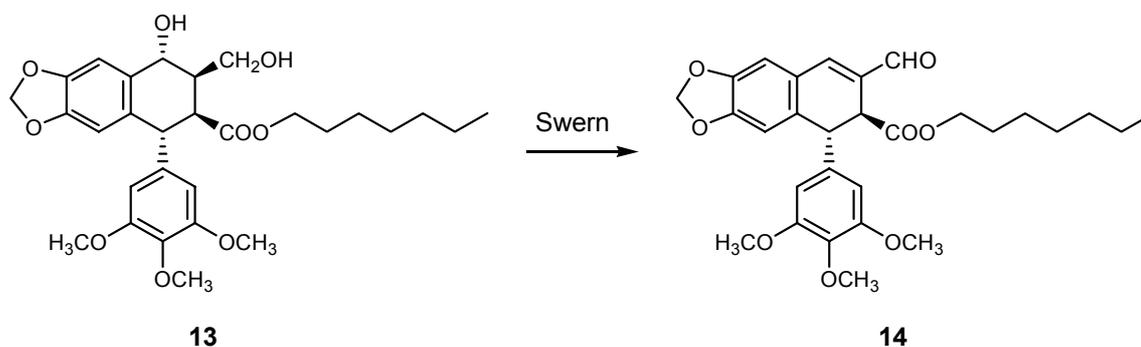
RMN  $^1\text{H}$ : tabla 16, figura 18

RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 16, figura 18

IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 3439, 2931, 1728, 1591, 1505, 1485, 1461, 1423, 1393, 1332, 1231, 1183, 1127, 1039, 936  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS: calculada para  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_9 + \text{Na}^+$ : 553,2408 u; encontrada: 553,2389  $m/z$ .

### 1.1.4.2. Oxidación de Swern de picropodofilato de heptilo



Siguiendo el procedimiento general descrito para la oxidación de Swern, una disolución del dihidroxiéster **13** (95 mg, 0,18 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5,0 mL) se hizo reaccionar a -55 °C con cloruro de oxalilo 2,0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,270 mL, 0,54 mmol), dimetilsulfóxido (0,076 mL, 1,1 mmol) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 mL) y trietilamina (0,249 mL, 1,79 mmol). Finalizada la reacción se operó según lo descrito, obteniéndose 50 mg de una mezcla de reacción que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : AcOEt (95 : 5) 41 mg (44 %) del aldehído **14**.

RMN <sup>1</sup>H: tabla 16, figura 19

RMN <sup>13</sup>C: tabla 16, figura 19

IR(v<sub>máx</sub>): 2931, 2856, 1728, 1672, 1591, 1505, 1485, 1461, 1420, 1368, 1328, 1275, 1327, 1182, 1128, 1036, 931 cm<sup>-1</sup>.

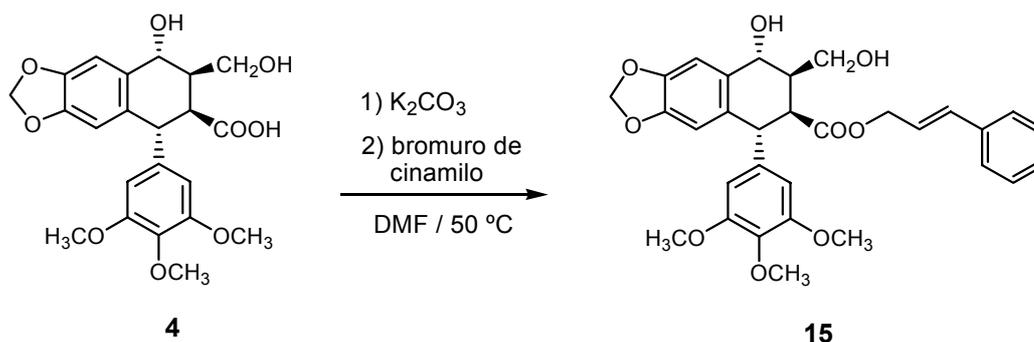
HRMS: calculada para C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub> + Na<sup>+</sup>: 533,2146 u; encontrada: 533,2162 *m/z*.

[α]<sup>20</sup> (λ): -134,7° (589), -142,5° (578), -174,0° (546) // *c* = 1,10 g/100 mL

## 1.1.5. Síntesis del aldehído 16

### 1.1.5.1. Obtención de picropodofilato de cinamilo

#### A) *Con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base:*



A una disolución del dihidroxiácido **4** (80 mg, 0,18 mmol) en DMF seca previamente tratada con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 mL) se le añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (103 mg, 0,74 mmol) y bromuro de cinamilo (800 mg, 4,06 mmol). El sistema se mantuvo en atmósfera inerte y a 50 °C durante 3,5 h, se añadió H<sub>2</sub>O y se extrajo repetidamente con *t*BuMeO. La fase orgánica fue lavada con una disolución acuosa saturada de NaCl hasta pH neutro y posteriormente secada con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido, obteniéndose, tras evaporar el disolvente,

100 mg de una mezcla que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : AcOEt (8 : 2) 11 mg (10 %) del dihidroxiéster **15**.

RMN  $^1\text{H}$ : tabla 17, figura 20

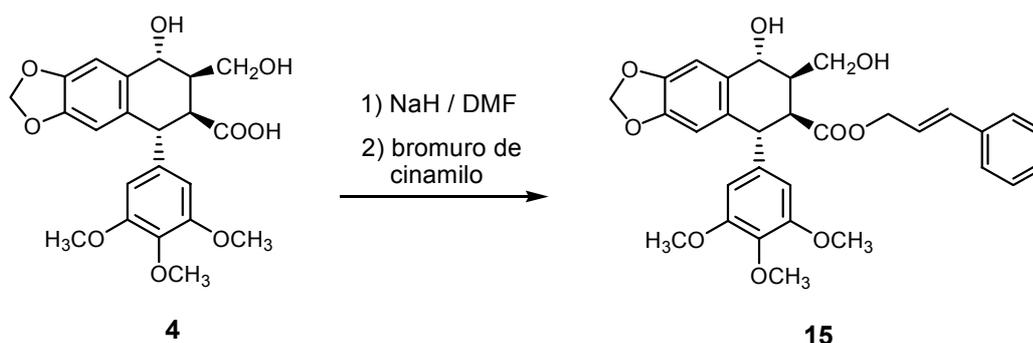
RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 17, figura 20

IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 3462, 3409, 2925, 1727, 1591, 1501, 1482, 1461, 1234, 1125, 1036, 736, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS: calculada para  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_9 + \text{Na}^+$ : 571,1938 u; encontrada: 571,1972  $m/z$ .

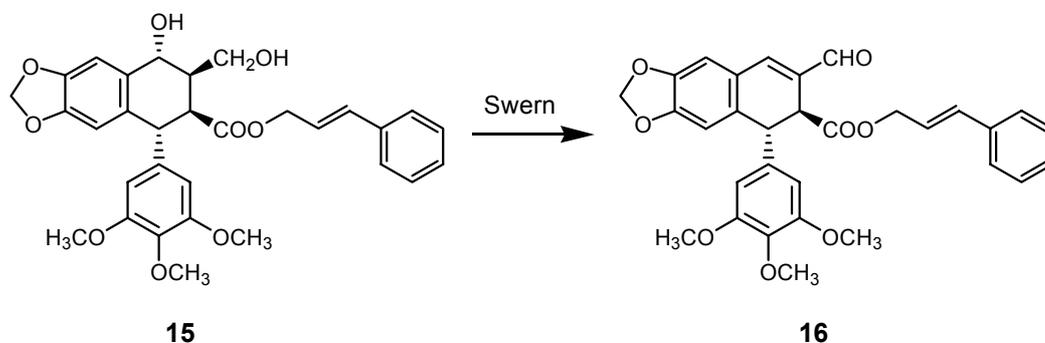
$[\alpha]^{20}$  ( $\lambda$ ): -22,5° (589), -23,7° (578), -28,0° (546) //  $c = 0,87$  g/100 mL

**B) Con NaH como base:**



Una disolución del dihidroxiácido **4** (150 mg, 0,350 mmol) en DMF seca previamente tratada con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 mL) se hizo reaccionar con NaH (16 mg, 0,52 mmol) disuelto en DMF (3 mL) y bromuro de cinamilo (137 mg, 0,690 mmol), siguiendo el procedimiento general descrito para esterificaciones con NaH. La mezcla se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente durante 45 min, obteniéndose tras el procesado correspondiente 260 mg de dihidroxiéster **15** impurificado con bromuro de cinamilo.

### 1.1.5.2. Oxidación de Swern de picropodofilato de cinamilo



Una disolución del dihidroxiéster **15** obtenido de la reacción anterior (190 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (5,0 mL) se hizo reaccionar con cloruro de oxalilo 2,0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,520 mL, 1,04 mmol), dimetilsulfóxido (0,148 mL, 2,08 mmol) disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0 mL) y trietilamina (0,48 mL, 3,5 mmol), siguiendo para ello el procedimiento general para las oxidaciones de Swern. Finalizada la reacción se operó según lo descrito, obteniéndose 100 mg de un crudo de reacción que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyéndose con una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : AcOEt (95:5) 50 mg (53 %) del aldehído **16**.

RMN  $^1\text{H}$ : tabla 17, figura 21

RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 17, figura 21

IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 2919, 2718, 1730, 1669, 1590, 1502, 1487, 1460, 1422, 1373, 1237, 1126, 1033, 1012, 969, 931, 843, 734  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]^{20}(\lambda)$ : -131,3° (589), -138,1° (578), -169,8° (546) //  $c = 0,93$  g/100 mL

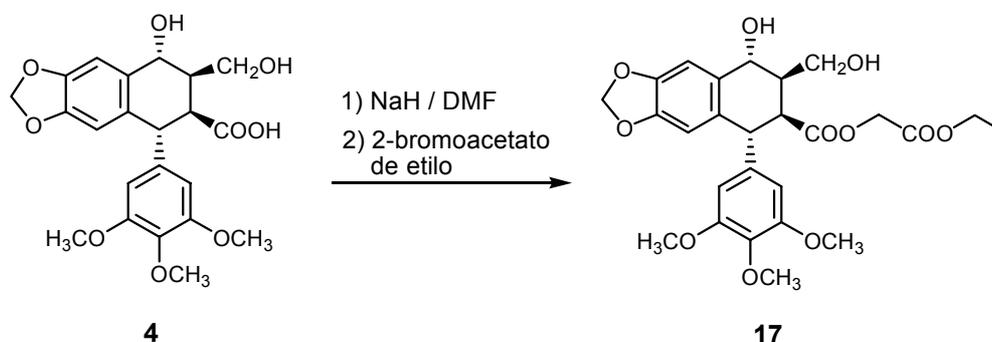
HRMS: calculada para  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{O}_8 + \text{Na}^+$ : 551,1676 u; encontrada: 551,1682  $m/z$ .

P.f.: 69–73 °C

UV  $\lambda_{\text{max}}$  / nm (log  $\epsilon$ ): 208 (4,1), 251 (4,2), 359 (4,3)

## 1.1.6. Síntesis del aldehído 18

### 1.1.6.1. Esterificación del dihidroxiácido con 2-bromoacetato de etilo



A una disolución de NaH (8,3 mg, 0,28 mmol) en DMF seca (3 mL) se le añadió, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, dihidroxiácido **4** (80 mg, 0,18 mmol) disuelto en DMF previamente tratada con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 mL) y la mezcla se mantuvo en agitación, atmósfera inerte y a 0 °C durante 15 min. Transcurrido este tiempo se añadió 2-bromoacetato de etilo (0,041 mL, 0,37 mmol) y el sistema se mantuvo a temperatura ambiente durante 45 min más. Finalizada la reacción se operó según lo descrito anteriormente, obteniéndose 53 mg (55 %) del dihidroxiéster **17**.

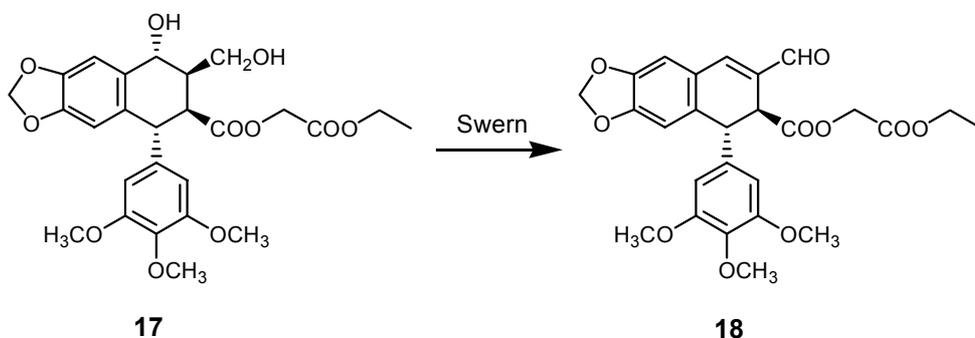
RMN  $^1\text{H}$ : tabla 18, figura 22

RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 18, figura 22

IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 3421, 2936, 2841, 1740, 1663, 1591, 1501, 1482, 1232, 1125, 1036, 935, 732  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS: calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_{11} + \text{Na}^+$ : 541,1680 u; encontrada: 541,1661  $m/z$ .

### 1.1.6.2. Oxidación de Swern del dihidroxiéster 17



Una disolución de dihidroxiéster **17** (50 mg, 0,096 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (5,0 mL) se hizo reaccionar con cloruro de oxalilo 2,0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,14 mL, 0,29 mmol), dimetilsulfóxido (0,077 mL, 1,1 mmol) disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0 mL) y trietilamina (0,13 mL, 0,96 mmol), siguiendo para ello la metodología descrita anteriormente para oxidaciones de Swern. Finalizada la reacción y tras el procesado correspondiente se obtuvieron 32 mg de una mezcla de reacción que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyéndose con una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : AcOEt (9 : 1) 20 mg (46 %) del aldehído **18**.

RMN  $^1\text{H}$ : tabla 18, figura 23

RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 18, figura 23

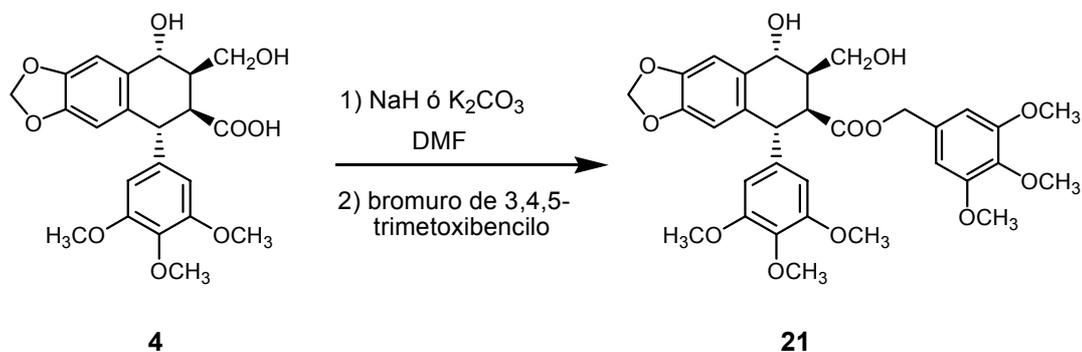
IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 2938, 2837, 1743, 1670, 1590, 1502, 1486, 1462, 1420, 1375, 1326, 1277, 1232, 1128, 1034, 928  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]^{20}(\lambda)$ : -109,6° (589), -116,0° (578), -143,2° (546) //  $c = 0,75$  g/100 mL

HRMS: calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_{10} + \text{Na}^+$ : 521,1418 u; encontrada: 521,1410  $m/z$ .

## 1.1.7. Síntesis del aldehído 23

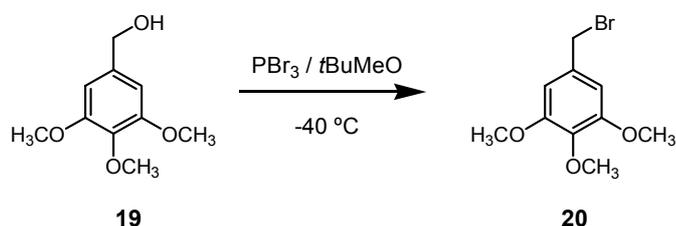
### 1.1.7.1. Esterificación del dihidroxiácido con bromuro de 3,4,5-trimetoxibencilo



#### A) *Con NaH como base:*

A una disolución de NaH (33 mg, 1,1 mmol) en DMF seca (3 mL) se le añadió, siguiendo el procedimiento general descrito para esterificaciones con NaH, dihidroxiácido **4** (325 mg, 0,750 mmol) disuelto en DMF (2 mL), manteniéndose la mezcla en agitación, atmósfera inerte y a 0 °C durante 15 min. Transcurrido este tiempo se añadió bromuro de 3,4,5-trimetoxibencilo, **20**<sup>\*</sup>, (390 mg, 1,50 mmol) en DMF (3 mL) y la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 45 min más.

\*



A una disolución 0,8 M de alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico **19** (0,395 mL, 2,38 mmol) en *t*BuMeO seco a -40 °C y bajo atmósfera inerte se le añadió, desde un embudo de adición, PBr<sub>3</sub> (2,6 mL de disolución 1,0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) lentamente y con agitación vigorosa. Después de 2 hr se neutralizó el exceso de de ácido con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica fue lavada con una disolución acuosa saturada de NaCl hasta pH neutro, secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporada, obteniéndose 470 mg (76 %) de bromuro de 3,4,5-trimetoxifenilo, **20**.

RMN <sup>1</sup>H: 6,54 (2H, *s*, Ar); 4,37 (2H, *s*, CH<sub>2</sub>Br); 3,76 (6H, *s*, 2 x OCH<sub>3</sub>); 3,75 (3H, *s*, OCH<sub>3</sub>).

Tras el procesado correspondiente se obtuvieron 330 mg de un crudo de reacción que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose con AcOEt 23 mg (5 %) de dihidroxiéster **21**.

RMN <sup>1</sup>H: tabla 19, figura 24

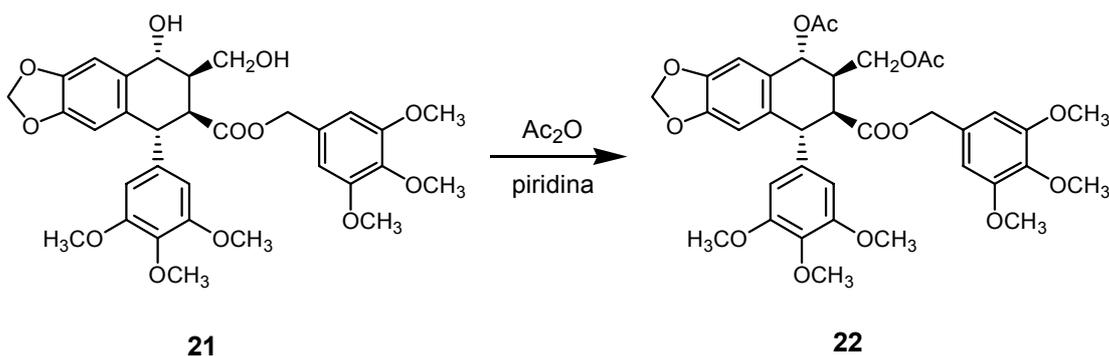
RMN <sup>13</sup>C: tabla 20, figura 24

IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 3492, 2938, 2838, 1728, 1591, 1502, 1482, 1461, 1424, 1331, 1234, 1125, 1036, 1006, 934  $\text{cm}^{-1}$ .

**B) Con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base:**

Una disolución de dihidroxiácido **4** (160 mg, 0,370 mmol) en DMF seca (1,0 mL) se hizo reaccionar con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (77 mg, 0,55 mmol) durante 30 min, añadiéndose posteriormente bromuro de 3,4,5-trimetoxibencilo, **20\***, (145 mg, 0,55 mmol) en DMF previamente tratada con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,5 mL) y manteniéndose la mezcla en agitación y a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez transcurrido este tiempo se operó según lo descrito en la metodología general, obteniéndose 250 mg de dihidroxiéster **21** impurificado con reactivo.

**1.1.7.2. Acetilación del dihidroxiéster **21****



El dihidroxiéster **21** (50 mg, 0,08 mmol) se hizo reaccionar con anhídrido acético (1,0 mL) en piridina (1,0 mL), dejándolo estar a temperatura ambiente y en la oscuridad durante 16 h. Al cabo de este tiempo se añadió hielo picado y tras fundirse éste, se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 2 N y disoluciones acuosas saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{NaCl}$  hasta pH neutro y la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

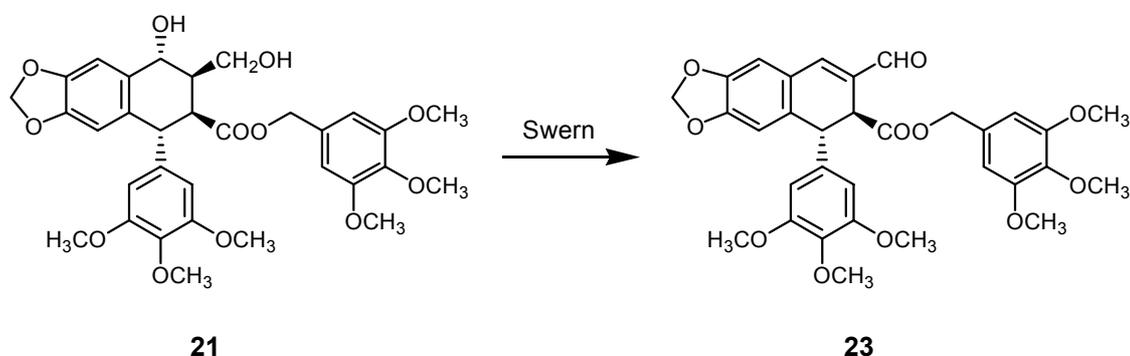
anhidro. Por evaporación del disolvente se obtuvieron 55 mg de un producto de reacción que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose con una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : AcOEt (85:15) 27 mg (46 %) del dihidroxiéster diacetilado **22**.

RMN  $^1\text{H}$ : tabla 19, figura 25

RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 20, figura 25

HRMS: calculada para  $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_{14} + \text{Na}^+$ : 719,2310 u; encontrada: 719,2318 *m/z*.

### 1.1.7.3. Oxidación de Swern del dihidroxiéster 21



El dihidroxiéster **21** sin purificar obtenido en el paso anterior (240 mg) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (5,0 mL) y se hizo reaccionar con cloruro de oxalilo 2,0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,585 mL, 1,17 mmol), dimetilsulfóxido (0,167 mL, 2,35 mmol) disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0 mL) y trietilamina (0,546 mL, 3,92 mmol), siguiendo para ello la metodología descrita anteriormente para oxidaciones de Swern. Finalizada la reacción y tras el procesado correspondiente se obtuvieron 195 mg de un crudo de reacción que se cromatografió en columna sobre gel de sílice, eluyéndose con una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : AcOEt (8:2), 68 mg (78 %) del aldehído **23**.

RMN  $^1\text{H}$ : tabla 19, figura 26

RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 20, figura 26

IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 2939, 2837, 1730, 1669, 1590, 1503, 1489, 1460, 1422, 1373, 1331, 1236, 1126, 1034  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]^{20}(\lambda)$ : -107,6° (589), -178,1° (578), -217,8° (546) //  $c = 1,0 \text{ g}/100 \text{ mL}$

HRMS: calculada para  $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{O}_{11} + \text{Na}^+$ : 615,1837 u; encontrada: 615,1844 *m/z*.

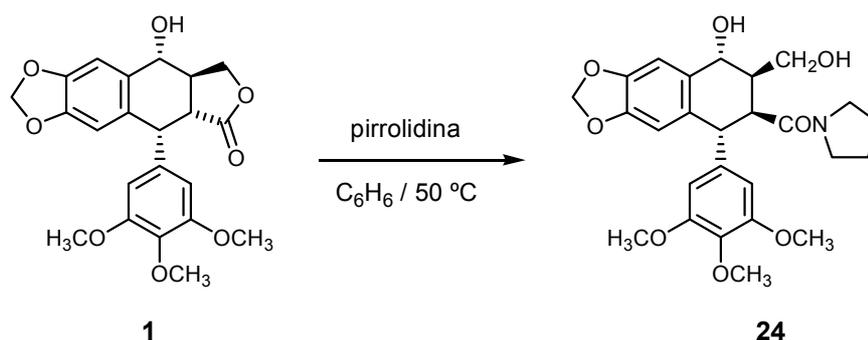
P.f.: 65-69 °C

## 1.2. ANÁLOGOS CON FUNCIÓN ALDEHÍDO EN C-9 Y AMIDA EN C-9’.

### 1.2.1. Síntesis del aldehído 25

#### 1.2.1.1 Formación de la amida 24

##### A) *A partir de podofilotoxina:*



A una disolución de podofilotoxina, **1**, (200 mg, 0,48 mmol) en benceno seco (20 mL) se le añadió pirrolidina (0,80 mL, 9,6 mmol), manteniéndose la mezcla de reacción en agitación magnética, atmósfera de argón y a 50 °C durante 46 h. Tras evaporar el benceno y el exceso de reactivo se obtuvieron 232 mg (99 %) de la amida **24**.

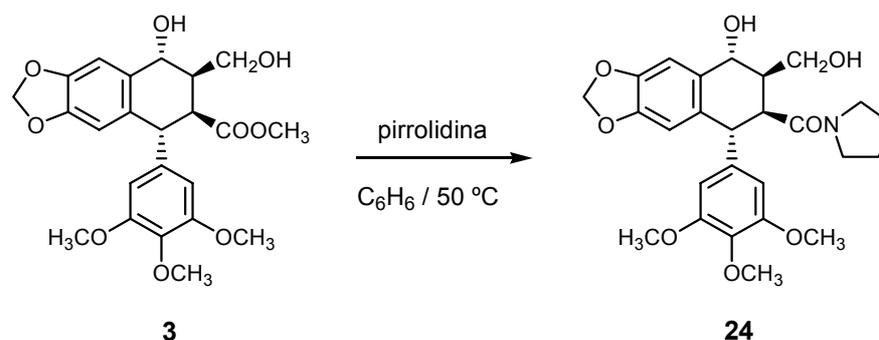
RMN <sup>1</sup>H: tabla 21, figura 27

RMN <sup>13</sup>C: tabla 21, figura 27

IR (ν<sub>máx</sub>): 3380, 2925, 1610, 1591, 1505, 1484, 1455, 1423, 1330, 1234, 1126, 1038, 935, 802 cm<sup>-1</sup>.

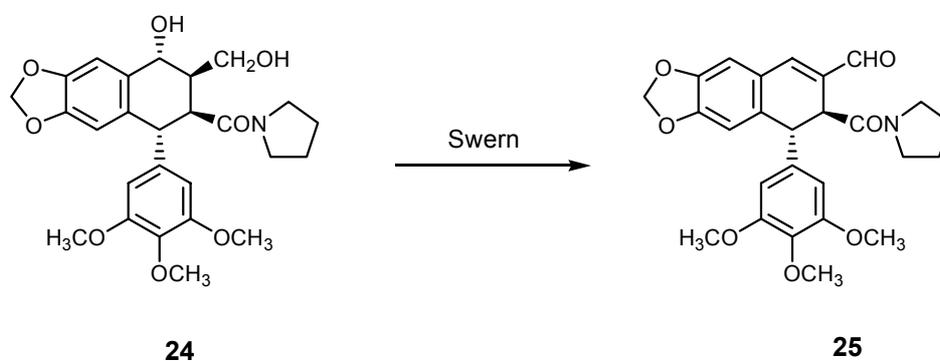
HRMS: calculada para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>8</sub> + H<sup>+</sup>: 486,2122 u; encontrada: 486,2127 m/z.

##### B) *A partir de picropodofilato de metilo, 3:*



Seguendo el procedimiento utilizado para la aminólisis de podofilotoxina (**1**), picropodofilato de metilo, **3**, (78 mg, 0,17 mmol) y pirrolidina (0,30 mL, 3,5 mmol) se hicieron reaccionar en benceno seco (10 mL), bajo atmósfera de argón y a 50 °C durante 24 h. Transcurrido este tiempo se evaporaron el disolvente y el exceso de amina, obteniéndose la amida **24** de manera cuantitativa (impurificada con trazas de picropodofilina, **5**).

#### 1.2.1.2. Oxidación de Swern de la amida **24**



Una disolución de dihidroxiamida **24** (167 mg, 0,344 mmol) en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (7,0 mL) y dimetilsulfóxido (400 µL) se hizo reaccionar con cloruro de oxalilo 2,0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,516 mL, 1,03 mmol), dimetilsulfóxido (0,147 mL, 2,06 mmol) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 mL) y trietilamina (0,479 mL, 3,44 mmol) siguiendo para ello la metodología descrita anteriormente para oxidaciones de Swern. Finalizada la reacción y tras el procesado correspondiente se obtuvo un producto de reacción que fue purificado por cromatografía sobre gel de sílice, eluyéndose con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : acetona (1:1) 144 mg (90 %) del aldehído **25**.

RMN <sup>1</sup>H: tabla 21, figura 28

RMN <sup>13</sup>C: tabla 21, figura 28

HMQC y HMBC: tabla 1, figura 1

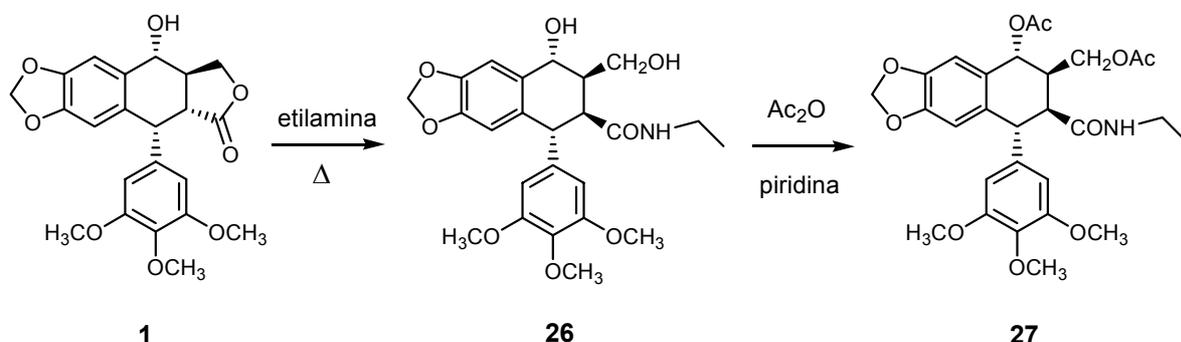
IR (ν<sub>máx</sub>): 2967, 1668, 1636, 1590, 1506, 1485, 1457, 1422, 1369, 1236, 1126, 1036, 931, 804 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sup>20</sup> (λ): -200,5 ° (589), -212,3 ° (578), -262,0 ° (546) // c = 0,85 g/100 mL

HRMS: calculada para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>7</sub> + H<sup>+</sup>: 466,1860 u; encontrada: 466,1862 m/z.

## 1.2.2. Síntesis del aldehído 28

### 1.2.2.1. Formación de la amida 26 con etilamina



Una mezcla de podofilotoxina, **1**, (100 mg, 0,241 mmol) y etilamina al 70 % en agua (10 mL, 18 mmol) se mantuvo en agitación y a reflujo durante 1,5 h. Finalizada la reacción se evaporó el disolvente, obteniéndose la dihidroxiamida **26** con rendimiento cuantitativo.

RMN  $^1\text{H}$ : tabla 22, figura 29

RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 23, figura 29

HMQC y HMBC: tabla 2, figura 2

IR ( $\nu_{\text{máx}}$ ): 3364, 2936, 1645, 1591, 1505, 1484, 1424, 1381, 1332, 1234, 1126, 1038, 935, 859  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]^{20}(\lambda)$ : -46,5° (589), -49,2° (578), -56,8° (546) //  $c = 0,88 \text{ g}/100 \text{ mL}$

HRMS: calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_8 + \text{H}^+$ : 460,1966 u; encontrada: 460,1976  $m/z$ .

80 mg (0,17 mmol) de dihidroxiamida **26** sin purificar se trataron con anhídrido acético (1,0 mL) en piridina (1,0 mL) a temperatura ambiente y en la oscuridad durante 24 h. Al cabo de este tiempo se añadió hielo picado y tras fundirse éste, se extrajo con AcOEt y la fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 2 N y disoluciones acuosas saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  y NaCl hasta pH neutro y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Por evaporación del disolvente se obtuvieron 66 mg de producto de reacción que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose con una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : AcOEt (1:1) 38 mg (41 %) de la amida diacetilada **27**.

RMN <sup>1</sup>H: tabla 22, figura 30

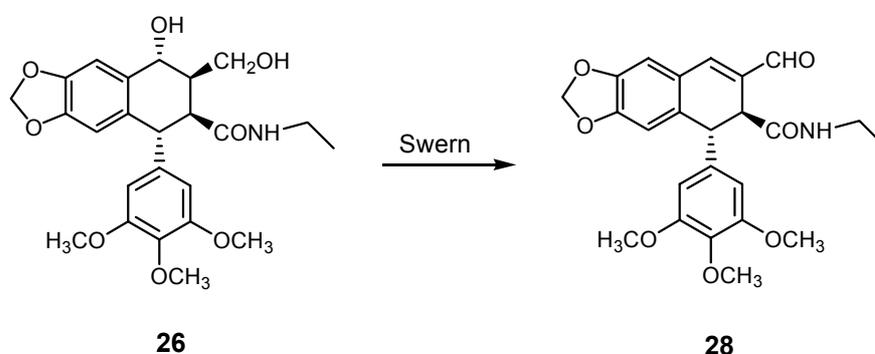
RMN <sup>13</sup>C: tabla 23, figura 30

IR ( $\nu_{\text{máx}}$ ): 3367, 2937, 1736, 1668, 1591, 1506, 1486, 1463, 1233, 1126, 1238, 936, 838  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]^{20}(\lambda)$ : -36,9 ° (589), -39,4 ° (578), -44,9 ° (546), -77,4 ° (436) //  $c = 0,80 \text{ g}/100 \text{ mL}$

HRMS: calculada para  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_{10} + \text{H}^+$ : 544,2177 u; encontrada: 544,2205  $m/z$ .

### 1.2.2.2. Oxidación de Swern de la amida 26



Una disolución de dihidroxiamida **26** (80 mg, 0,17 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (5,0 mL) se hizo reaccionar con cloruro de oxalilo 2,0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,26 mL, 0,52 mmol), dimetilsulfóxido (70  $\mu\text{L}$ , 1,0 mmol) disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (2,0 mL) y trietilamina (0,25 mL, 1,7 mmol) siguiendo para ello la metodología descrita anteriormente para oxidaciones de Swern. Finalizada la reacción se llevó a cabo el procesado correspondiente, obteniéndose 60 mg de producto de reacción que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose con una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : AcOEt (1:1) 27 mg (35 %) del análogo **28**.

RMN <sup>1</sup>H: tabla 22, figura 31

RMN <sup>13</sup>C: tabla 23, figura 31

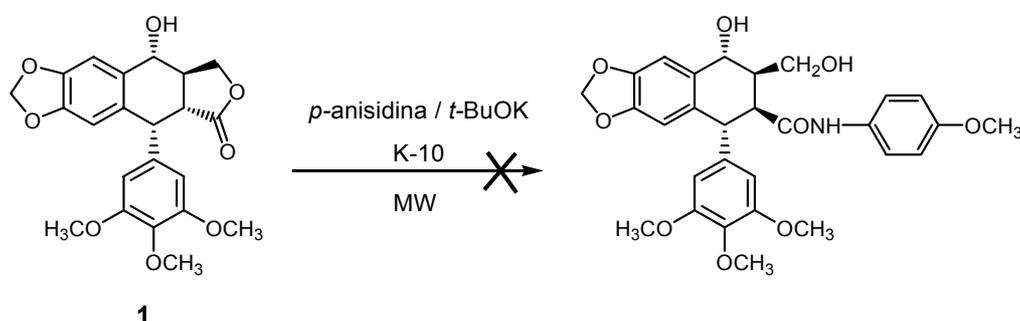
IR ( $\nu_{\text{máx}}$ ): 3367, 2931, 1667, 1589, 1504, 1484, 1462, 1241, 1126, 1036, 931, 801  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]^{20}(\lambda)$ : -190,0 ° (598), -206,5 ° (578), -260,7 ° (546) //  $c = 0,31 \text{ g}/100 \text{ mL}$

HRMS: calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_7 + \text{H}^+$ : 440,1704 u; encontrada: 440,1713  $m/z$ .

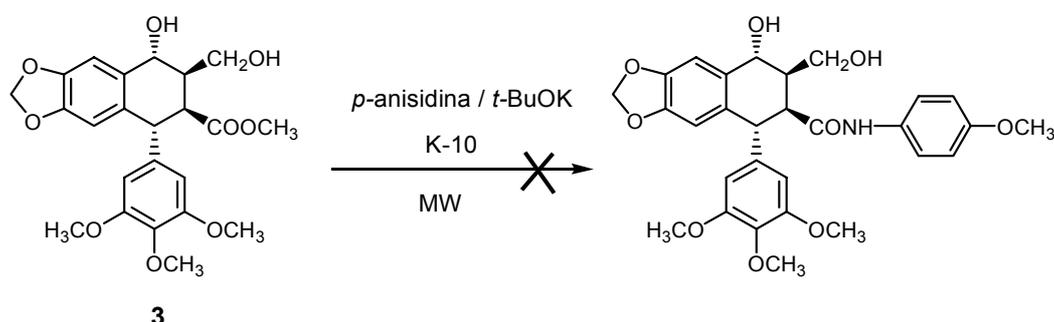
### 1.2.3. Síntesis del aldehído 30

#### A) A partir de podofilotoxina



Una mezcla de podofilotoxina, **1**, (50 mg, 0,12 mmol), *p*-anisidina (149 mg, 1,21 mmol) y *tert*-butóxido potásico (163 mg, 1,45 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se adsorbió sobre montmorillonita K-10 (724 mg), siendo posteriormente irradiada con microondas durante 4 min en periodos de 1 min, a una potencia de 500 W. Se aumentó después la potencia hasta 750 W y se volvió a irradiar durante 6 min a intervalos de 1, 2 y 3 min. El producto de reacción se extrajo del soporte con AcOEt y la fase orgánica se lavó con HCl 2 N para eliminar el exceso de *p*-anisidina y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, obteniéndose 30 mg de un producto de reacción complejo en cuyo espectro de RMN <sup>1</sup>H no se observó ninguna de las señales características del producto esperado.

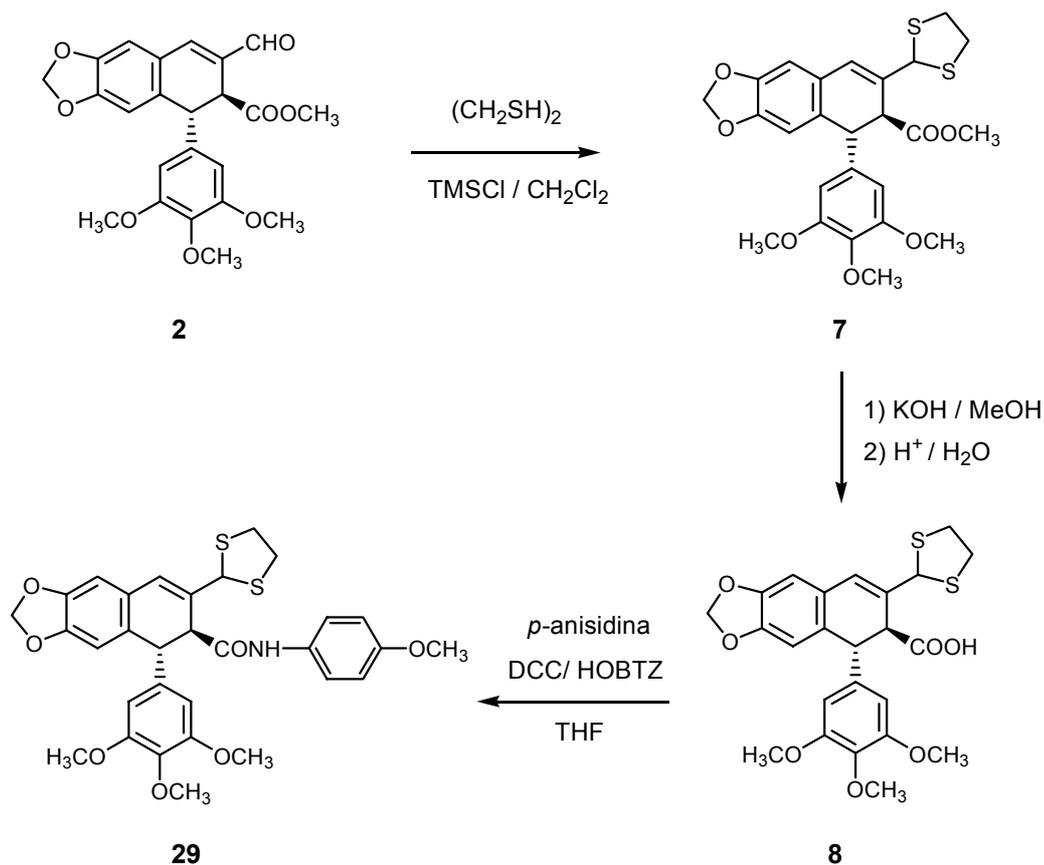
#### B) A partir de picropodofilato de metilo



Según el procedimiento descrito anteriormente para podofilotoxina, se hicieron reaccionar picropodofilato de metilo, **3**, (50 mg, 0,11 mmol), *p*-anisidina (138 mg, 1,1 mmol) y *tert*-butóxido potásico (126 mg, 1,1 mmol), siendo adsorbidos en

montmorillonita K-10 (628 mg) e irradiados con microondas durante 1 min y a una potencia de 500 W, obteniéndose 15 mg de picropodofilina, **5**.

**C) A partir del aldehído podofilico**



A una disolución del aldehído **2** (450 mg, 1,06 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (10 mL) se le añadieron 1,2-etanoditiol (0,180 mL, 2,10 mmol) y clorotrimetilsilano (30 μL, 0,21 mmol), manteniéndose la mezcla de reacción a temperatura ambiente, en atmósfera de argón y agitación durante 24 h. Terminada la reacción, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la fase orgánica se lavó sucesivamente con disoluciones acuosas de NaOH al 4 % y saturada de NaCl hasta pH neutro, secándose finalmente la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y obteniéndose, por evaporación del disolvente, 440 mg (83 %) del ditiolano **7**.

RMN <sup>1</sup>H: tabla 13, figura 12

RMN <sup>13</sup>C: tabla 13, figura 12

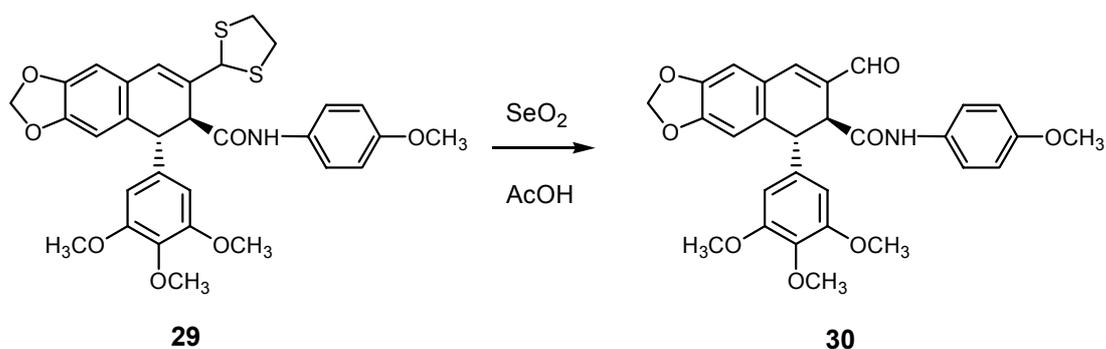
Dicho compuesto **7** (100 mg, 0,119 mmol) se disolvió en metanol (10 mL) y se trató con una disolución metanólica de KOH al 5 % (20 mL), manteniéndose la mezcla en agitación y a temperatura ambiente durante 22 h. Transcurrido este tiempo, el producto de reacción se procesó según el método descrito para la saponificación de podofilotoxina (página 144), obteniéndose 32 mg (33 %) del ácido **8**.

RMN <sup>1</sup>H: tabla 13, figura 13

RMN <sup>13</sup>C: tabla 13, figura 13

A una disolución del ácido **8** (69 mg, 0,14 mmol) en tetrahidrofurano seco (4,0 mL) se le añadieron *p*-anisidina (280 mg, 2,28 mmol), dicitlohexilcarbodiimida (29 mg, 0,14 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (19 mg, 0,14 mmol), manteniéndose la mezcla de reacción en agitación y a temperatura ambiente durante 21 h. Transcurrido este tiempo, se diluyó con AcOEt y la fase orgánica se lavó sucesivamente con disoluciones acuosas de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (saturada), HCl 2 N y saturada de NaCl hasta pH neutro, obteniéndose, tras filtrar y evaporar el disolvente, 70 mg (86 %) de la amida **29**.

RMN <sup>1</sup>H: tabla 24, figura 32



Sobre una disolución del ditiolano **29** (70 mg, 0,12 mmol) en ácido acético glacial (4,0 mL) se añadió dióxido de selenio (65 mg, 0,59 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente durante 24 h, tras lo cual se extrajo con AcOEt y se lavó la fase orgánica con disoluciones acuosas saturadas de NaHCO<sub>3</sub> y NaCl, secándose la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y obteniéndose, por evaporación del disolvente, 67 mg de producto de reacción, que se cromatografió sobre gel de sílice eluyéndose con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : AcOEt (9 : 1) 24 mg (39 %) del aldehído **30**.

RMN  $^1\text{H}$ : tabla 24, figura 33

RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 24, figura 33

HMQC y HMBC: tabla 3, figura 3

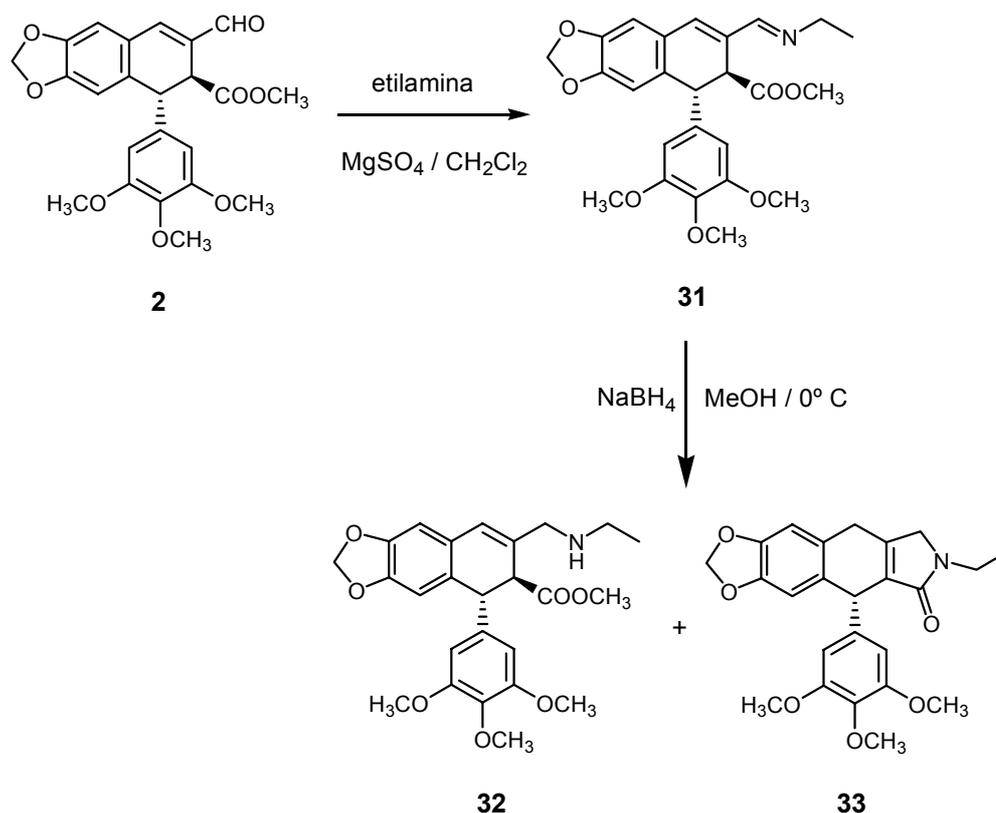
IR ( $\nu_{\text{máx}}$ ): 3328, 2933, 1668, 1589, 1511, 1484, 1463, 1240, 1127, 1036, 929, 830  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]^{20}(\lambda)$ :  $-345,7^\circ$  (589) //  $c = 0,53$  g/100 mL

HRMS: calculada para  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_8 + \text{H}^+$ : 518,1809 u; encontrada: 518,1827  $m/z$ .

### 1.3. ANÁLOGOS CON FUNCIÓN AMINA EN C-9.

#### 1.3.1. Síntesis de la amina 32



A una disolución del aldehído **2** (100 mg, 0,240 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,0 mL) se le añadieron etilamina al 70 % en agua (0,535 mL, 9,44 mmol) y  $\text{MgSO}_4$  (248 mg, 2,36 mmol), manteniéndose la mezcla en agitación y a temperatura ambiente durante 13 d. Una vez finalizada la reacción, la mezcla se procesó siguiendo la metodología general descrita para las reacciones de aminación reductora, obteniéndose, por evaporación del disolvente y el reactivo, 92 mg (86 %) de la imina **31**.

RMN  $^1\text{H}$ : tabla 25, figura 34.

RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 26, figura 34.

IR ( $\nu_{\text{máx}}$ ): 2934, 1733, 1623, 1591, 1505, 1485, 1238, 1127, 1038, 1009, 913  $\text{cm}^{-1}$ .

Una disolución de la imina **31** (92 mg, 0,21 mmol) en metanol (20 mL) se hizo reaccionar con borohidruro sódico (92 mg, 2,4 mmol), manteniéndose la mezcla en agitación y a 0 °C durante 1 h. Finalizada la reacción, se operó según lo descrito en la metodología general, obteniéndose 78 mg de un producto de reacción que fue cromatografiado sobre gel de sílice, eluyéndose :

a) con AcOEt : 6 mg (7 %) de la lactama **33**

RMN <sup>1</sup>H: tabla 25, figura 36

RMN <sup>13</sup>C: tabla 26, figura 36

IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 2933, 1669, 1590, 1504, 1485, 1461, 1419, 1323, 1236, 1125, 1038, 1007, 936 cm<sup>-1</sup>.

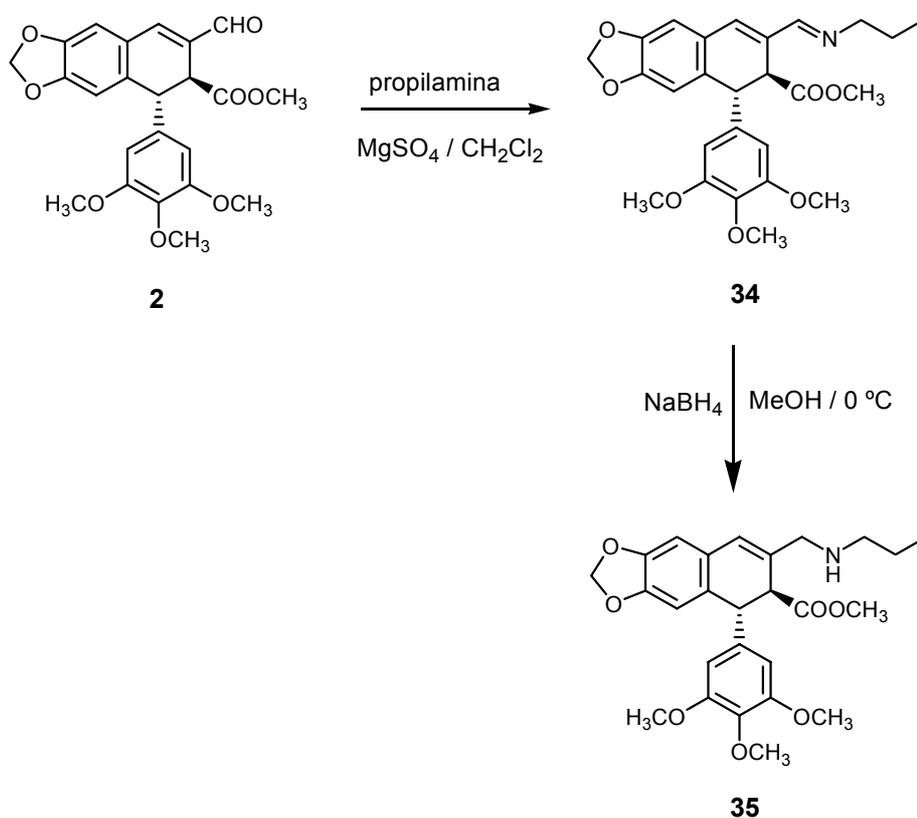
b) con AcOEt : MeOH (1 : 1) : 36 mg (40 %) de la amina **32**

RMN <sup>1</sup>H: tabla 25, figura 35

RMN <sup>13</sup>C: tabla 26, figura 35

HRMS: calculada para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>7</sub> + H<sup>+</sup>: 456,2017 u; encontrada: 456,2003 *m/z*.

### 1.3.2. Síntesis de la amina 35



Una disolución del aldehído **2** (160 mg, 0,370 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (3,0 mL) se hizo reaccionar con propilamina (62  $\mu\text{L}$ , 0,75 mmol) en presencia de  $\text{MgSO}_4$  anhidro (180 mg, 1,50 mmol) durante 72 h. Finalizada la reacción se operó según el procedimiento descrito anteriormente para las reacciones de aminación reductora, obteniéndose 170 mg (97 %) de la imina **34**.

RMN  $^1\text{H}$ : tabla 27, figura 37

RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 27, figura 37

IR ( $\nu_{\text{máx}}$ ): 3579, 2931, 2837, 1730, 1619, 1590, 1502, 1483, 1460, 1423, 1369, 1328, 1235, 1177, 1125, 1038, 1016, 934  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS: calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_7 + \text{H}^+$ : 468,2017 u; encontrada: 468,2008  $m/z$ .

$[\alpha]^{20}(\lambda)$ :  $-69,3^\circ$  (589),  $-74,3^\circ$  (578),  $-87,1^\circ$  (546) //  $c = 1,15\text{ g}/100\text{ mL}$

Una disolución de la imina **34** (155 mg, 0,33 mmol) en metanol (20 mL) se hizo reaccionar con borohidruro sódico (155 mg, 4,09 mmol) a 0 °C durante 1 h. Transcurrido este tiempo se operó siguiendo el procedimiento explicado anteriormente, obteniéndose 125 mg de un producto de reacción que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : EtOH (95:5) 50 mg (32 %) de la amina **35**.

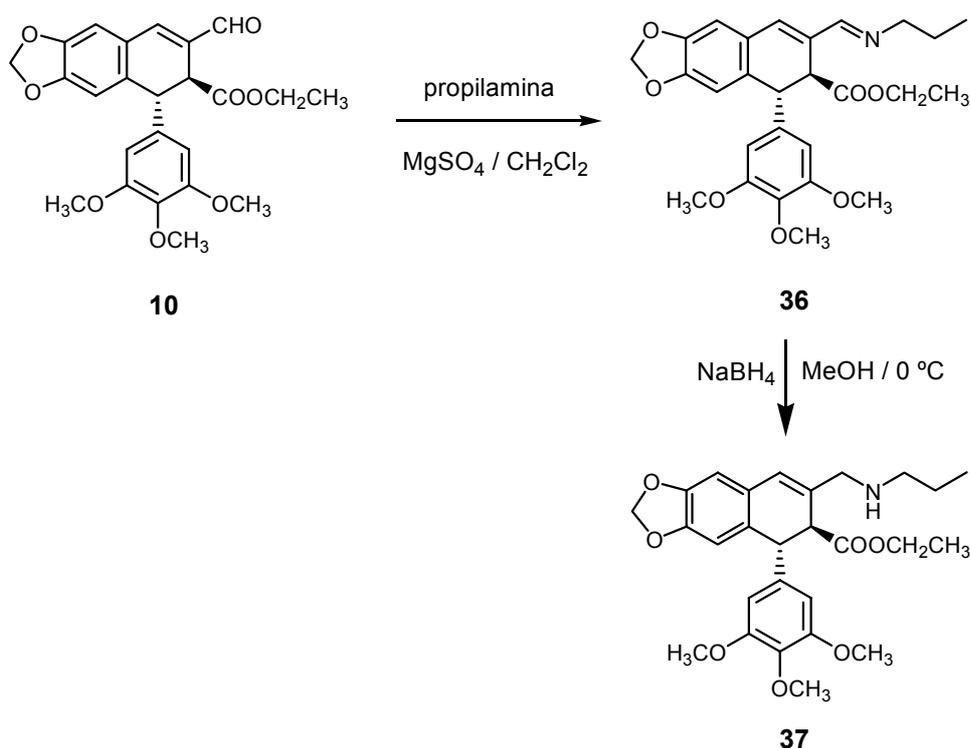
RMN <sup>1</sup>H: tabla 27, figura 38

RMN <sup>13</sup>C: tabla 27, figura 38

IR (ν<sub>máx</sub>): 3396, 2939, 2837, 1729, 1677, 1589, 1502, 1482, 1461, 1421, 1371, 1326, 1236, 1126, 1036, 1010, 924 cm<sup>-1</sup>.

HRMS: calculada para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub> + H<sup>+</sup>: 470,2173 u; encontrada: 470,2183 *m/z*.

### 1.3.3. Síntesis de la amina **37**



Una disolución del aldehído **10** (150 mg, 0,34 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,0 mL) se hizo reaccionar con propilamina (0,056 mL, 0,68 mmol) durante 48 h y en presencia de MgSO<sub>4</sub> anhidro (164 mg, 1,36 mmol). Finalizada la reacción se operó siguiendo el procedimiento

general para aminaciones reductoras en disolución, obteniéndose 140 mg (83 %) de la imina **36**.

RMN <sup>1</sup>H: tabla 28, figura 39

RMN <sup>13</sup>C: tabla 28, figura 39

IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 3583, 2959, 2930, 2838, 1776, 1620, 1590, 1502, 1483, 1460, 1420, 1368, 1328, 1235, 1183, 1126, 1035, 933  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS: calculada para  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{NO}_7 + \text{H}^+$ : 482,2173 u; encontrada: 482, 2170  $m/z$ .

Una disolución de la imina **36** (135 mg, 0,28 mmol) en metanol (20 mL) se hizo reaccionar con borohidruro sódico (135 mg, 3,57 mmol) a 0 °C durante 1 h. El crudo de reacción obtenido se procesó según lo indicado en la metodología general, obteniéndose 100 mg (74 %) de la amina **37**.

RMN <sup>1</sup>H: tabla 28, figura 40

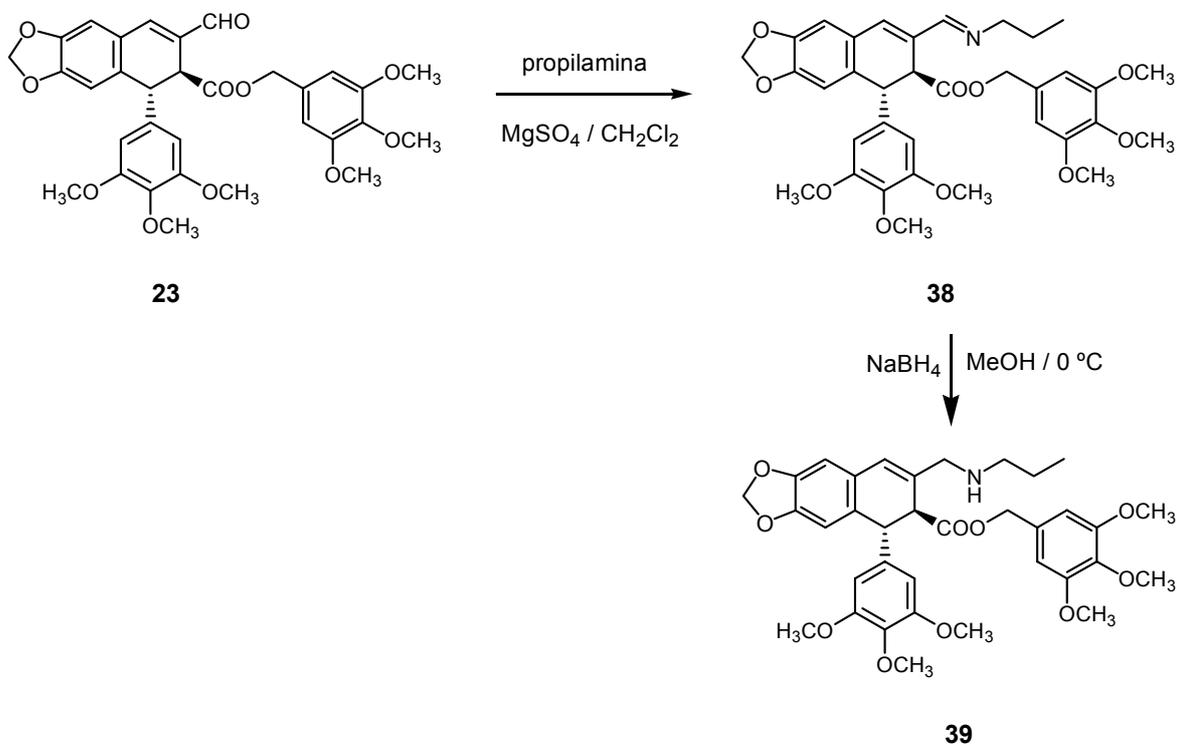
RMN <sup>13</sup>C: tabla 28, figura 40

IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 3348, 2953, 2930, 2838, 1725, 1589, 1502, 1482, 1461, 1421, 1368, 1327, 1236, 1180, 1126, 1036, 923, 866, 842  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS: calculada para  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_7 + \text{H}^+$ : 484,2330 u; encontrada: 484,2338  $m/z$ .

$[\alpha]^{20}(\lambda)$ : -95,6 ° (589), -99,1 ° (578), -117,1 ° (546) //  $c = 1,1 \text{ g}/100 \text{ mL}$

## 1.3.4. Síntesis de la amina 39



Una disolución del aldehído **23** (90 mg, 0,15 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (3,0 mL) se hizo reaccionar con propilamina (25  $\mu\text{L}$ , 0,30 mmol) y  $\text{MgSO}_4$  anhidro (73 mg, 0,61 mmol) a temperatura ambiente durante 72 h. Finalizada la reacción, la mezcla se procesó siguiendo la metodología general descrita para reacciones de aminación reductora, obteniéndose 95 mg (98 %) de la imina **38**.

RMN  $^1\text{H}$ : tabla 29, figura 41

RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 29, figura 41

IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 2930, 2835, 1726, 1590, 1503, 1483, 1459, 1421, 1371, 1330, 1235, 1179, 1125, 1013  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS: calculada para  $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{NO}_9 + \text{H}^+$ : 634,2647 u; encontrada: 634,2658  $m/z$ .

Una disolución de la imina **38** (90 mg, 0,14 mmol) en metanol (20 mL) se hizo reaccionar con borohidruro sódico (90 mg, 2,4 mmol) a 0 °C durante 1 h. Finalizada la reacción se operó según lo indicado en el procedimiento general, obteniéndose 55 mg de un producto de reacción que fue purificado por cromatografía sobre gel de sílice, eluyéndose con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : EtOH (93:7) 29 mg (33 %) de la amina **39**.

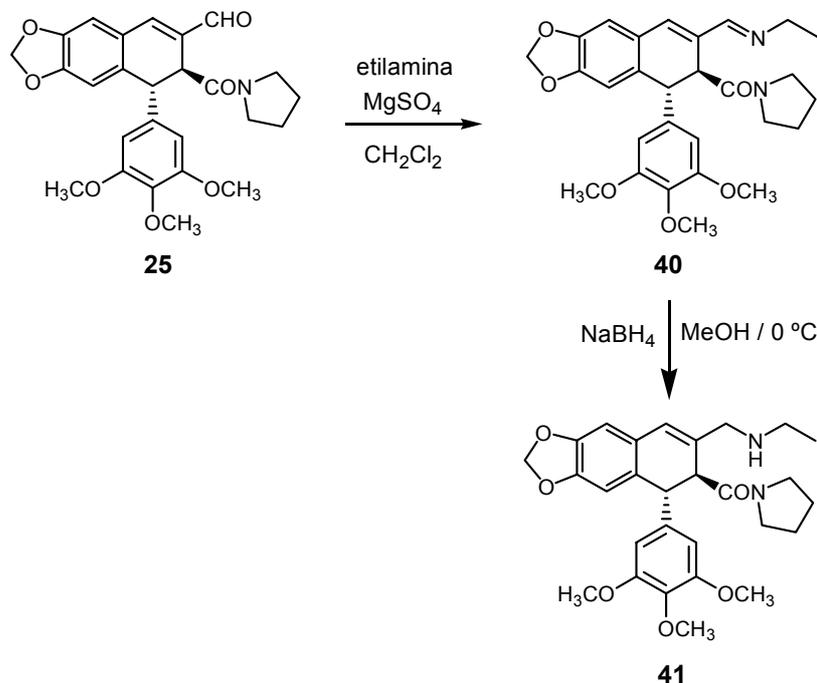
RMN <sup>1</sup>H: tabla 29, figura 42

RMN <sup>13</sup>C: tabla 29, figura 42

IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 3354, 2934, 2835, 1726, 1590, 1503, 1481, 1460, 1421, 1371, 1330, 1237, 1126, 1035, 1009, 932, 835 cm<sup>-1</sup>.

HRMS: calculada para C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>9</sub> + H<sup>+</sup>: 636,2803 u; encontrada: 636,2831 *m/z*.

[ $\alpha$ ]<sup>20</sup> ( $\lambda$ ): -97,9 ° (589), -102,3 ° (578), -119,9 ° (546) // *c* = 0,97 g/100 mL

1.3.5. Síntesis de la amina **41**

Una disolución de aldehído **25** (80 mg, 0,17 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,0 mL) se hizo reaccionar con etilamina al 70 % en agua (390  $\mu\text{L}$ , 6,88 mmol) y en presencia de  $\text{MgSO}_4$  anhidro (207 mg, 1,72 mmol) a temperatura ambiente durante 12 d. El producto de reacción obtenido se procesó siguiendo la metodología general para reacciones de aminación reductora, obteniéndose por evaporación del disolvente 73 mg (86 %) de la imina **40**.

RMN  $^1\text{H}$ : tabla 30, figura 43

Una disolución de la imina **40** en metanol (20 ml) fue tratada con borohidruro sódico (73 mg, 1,9 mmol) a 0 °C durante 1 h, obteniéndose tras el procesado correspondiente 50 mg (68 %) de la amina **41**.

RMN  $^1\text{H}$ : tabla 30, figura 44

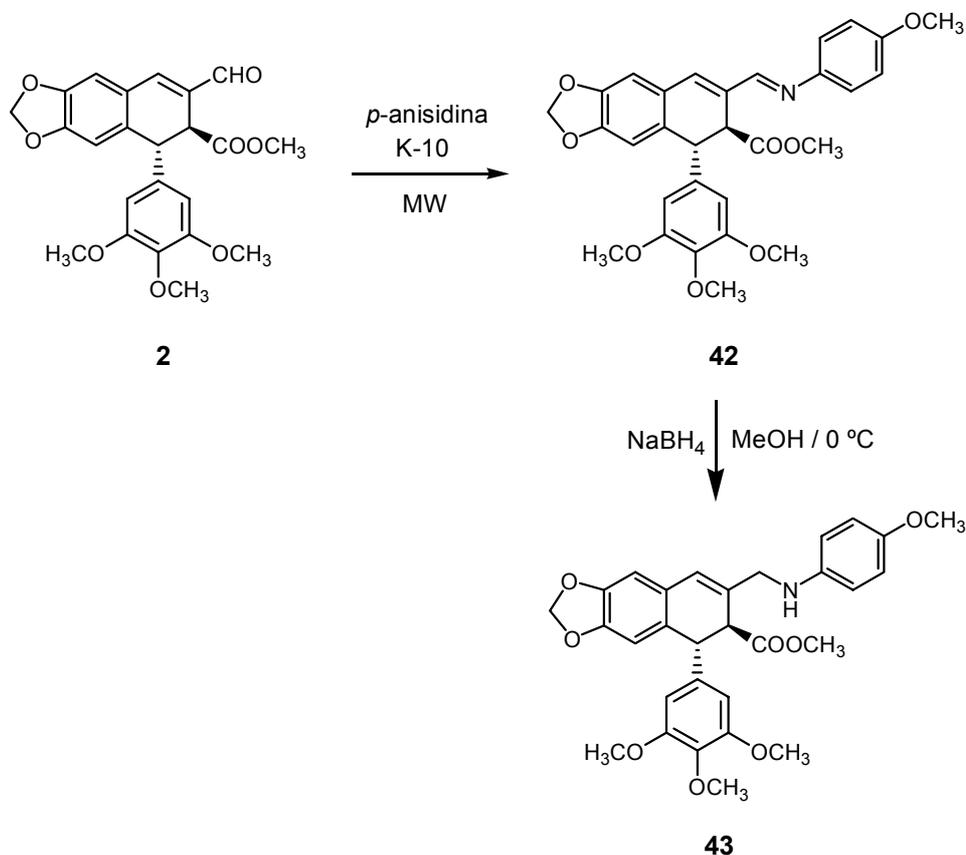
RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 30, figura 44

HMQC y HMBC: tabla 4 y figura 4

IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 3299, 2966, 1629, 1589, 1506, 1484, 1457, 1259, 1236, 1126, 1037, 1010  $\text{cm}^{-1}$

HRMS: calculada para  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 + \text{H}^+$ : 495,2490 u; encontrada: 495,2508  $m/z$

### 1.3.6. Síntesis de la amina 43



Una mezcla del aldehído **2** (100 mg, 0,23 mmol) y *p*-anisidina (296 mg, 2,35 mmol) fue adsorbida sobre montmorillonita K-10 (1,2 g) y posteriormente irradiada con microondas durante 2 min y a una potencia de 500 W. El producto de reacción se procesó siguiendo el procedimiento general descrito para aminaciones reductoras en microondas, obteniéndose 116 mg de un producto de reacción compuesto por el exceso de *p*-anisidina e imina, que fue disuelto en metanol (20 mL) y tratado con borohidruro sódico (166 mg, 4,39 mmol) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 h. Finalizada la reacción se operó según lo descrito anteriormente y se obtuvo un producto de reacción que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : AcOEt, (9:1) 50 mg (40 %) de la amina **43**.

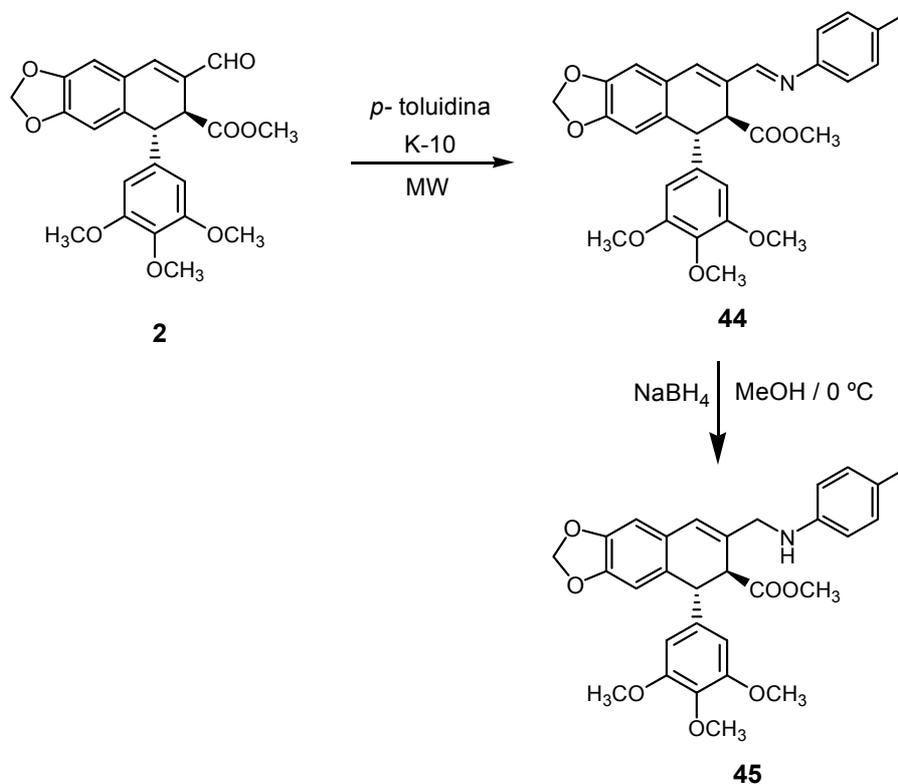
RMN  $^1\text{H}$ : tabla 31, figura 45

RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 31, figura 45

IR ( $\nu_{\text{máx}}$ ): 3400, 2930, 1728, 1589, 1513, 1483, 1462, 1236, 1126, 1037, 933, 820  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS: calculada para  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_8 + \text{H}^+$ : 534,2122 u; encontrada: 534,2137  $m/z$ .

## 1.3.7. Síntesis de la amina 45



Una mezcla de aldehído **2** (100 mg, 0,235 mmol) y *p*-toluidina (251 mg, 2,35 mmol) se adsorbió sobre montmorillonita K-10 (1,05 g) y se sometió a irradiación con microondas durante 1 min y a una potencia de 500 W. Finalizada la reacción se operó según lo descrito en la metodología general para aminaciones en microondas, obteniéndose 115 mg de un producto de reacción formado por la imina y exceso de *p*-toluidina que se disolvió en metanol (20 mL) y se trató con borohidruro sódico (115 mg, 3,04 mmol) a 0 °C durante 1h. El crudo de reacción obtenido se procesó del modo anteriormente descrito, obteniéndose un producto de reacción que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: AcOEt (95:5), 80 mg (71 %) de la amina **45**.

RMN <sup>1</sup>H: tabla 31, figura 46

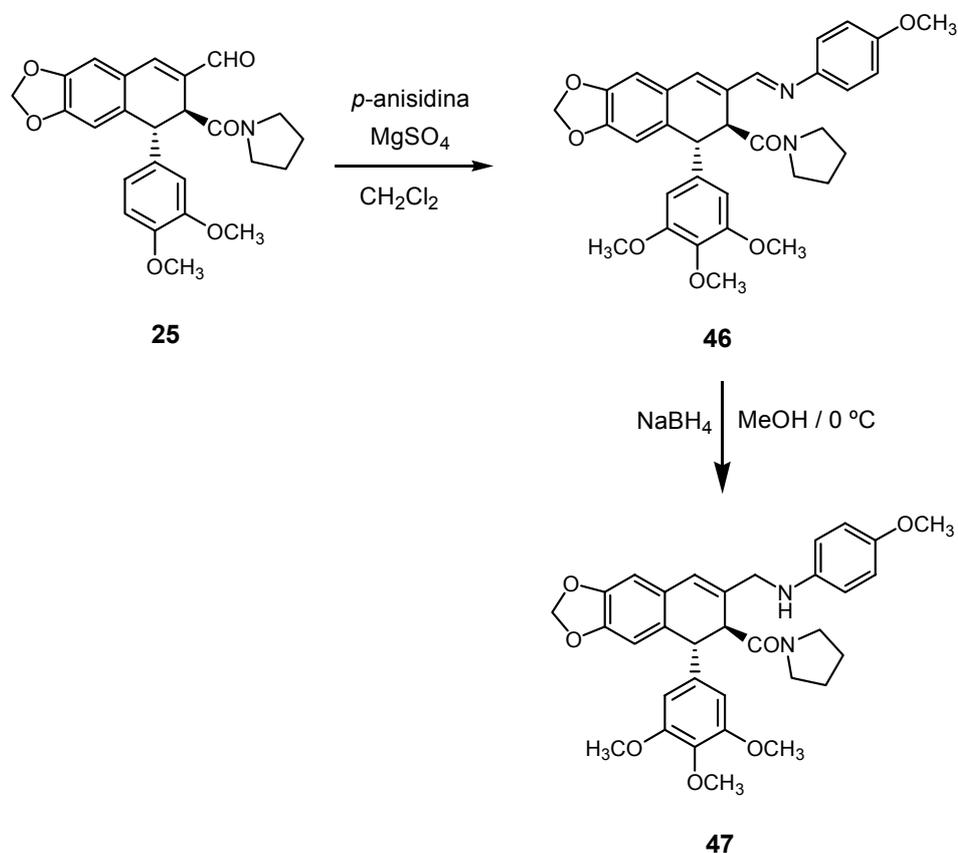
RMN <sup>13</sup>C: tabla 31, figura 46

HMQC y HMBC: tabla 5 y figura 5

IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 3407, 2926, 1729, 1614, 1589, 1504, 1484, 1462, 1326, 1239, 1127, 1037, 1009, 935, 809 cm<sup>-1</sup>.

HRMS: calculada para C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub> + H<sup>+</sup>: 518,2173 u; encontrada: 518,2200 *m/z*.

### 1.3.8. Síntesis de la amina 47



Una disolución de aldehído **25** (80 mg, 0,17 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (3,0 mL) se hizo reaccionar con *p*-anisidina (847 mg, 6,88 mmol) y  $\text{MgSO}_4$  anhidro (207 mg, 1,72 mmol) a temperatura ambiente durante 12 d. El producto de reacción obtenido, formado por la imina y el exceso de *p*-anisidina, fue disuelto en metanol (20 mL) y tratado con borohidruro sódico (240 mg) a 0 °C y durante 2 h. Finalizada la reacción, se operó según lo descrito en la metodología general para reacciones de aminación reductora, obteniéndose un producto de reacción que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : acetona (1 : 1) 70 mg (71 %) de la amina **47**.

RMN  $^1\text{H}$ : tabla 30, figura 47

RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 30, figura 47

HMQC y HMBC: tabla 6 y figura 6

IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 3341, 2934, 1625, 1589, 1512, 1483, 1456, 1236, 1126, 1037, 934, 734  $\text{cm}^{-1}$ .

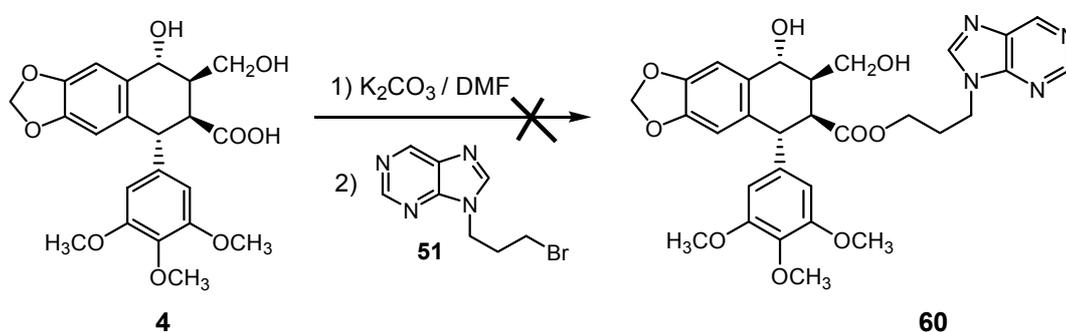
HRMS: calculada para  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7 + \text{H}^+$ : 573,2595 u; encontrada: 573,2600  $m/z$ .

## 2. OBTENCIÓN DE ANÁLOGOS HÍBRIDOS DEL ALDEHÍDO PODOFÍLICO Y PURINAS

### 2.1. ANÁLOGOS HÍBRIDOS CON FUNCIÓN ALDEHÍDO EN C-9

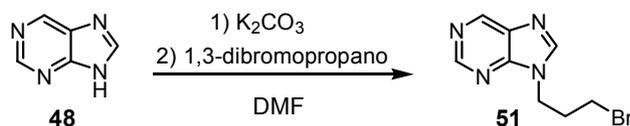
#### 2.1.1. Síntesis del aldehído 62

➤ *Ruta A: Síntesis convergente desde dihidroxiácido*



A una disolución de dihidroxiácido **4** (72 mg, 0,17 mmol) en DMF seca previamente tratada con  $K_2CO_3$  (1 mL) se le añadió  $K_2CO_3$  (69 mg, 0,50 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente durante 30 min. Transcurrido este tiempo se añadió la alquilpurina **51**\* (70 mg, 0,17 mmol) en DMF (1 mL), manteniéndose la reacción las mismas condiciones durante 15 h. Finalizada la reacción se operó siguiendo el procedimiento general descrito para esterificaciones con  $K_2CO_3$ , obteniéndose una mezcla de purina alquilada sin reaccionar y picropodofilina, **5**.

\*

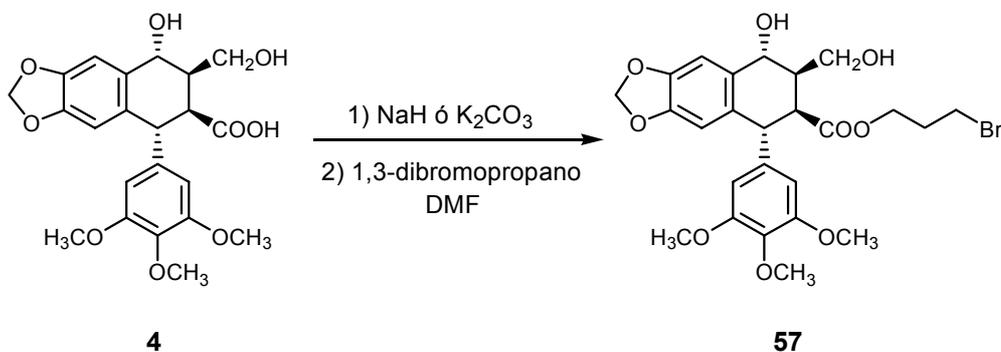


Una disolución de purina, **48** (100 mg, 0,83 mmol) en DMF seca previamente tratada con  $K_2CO_3$  (2 mL) se hizo reaccionar con  $K_2CO_3$  (173 mg, 1,25 mmol) y 1,3-dibromopropano (0,127 mL, 1,25 mmol), manteniéndose la mezcla en agitación y a temperatura ambiente durante 1 h. Transcurrido este tiempo se operó siguiendo la metodología general descrita para las reacciones de alquilación de purinas, obteniéndose 75 mg (39 %) de purina alquilada **51**.

RMN  $^1H$ : tabla 32, figura 49

➤ Ruta B<sub>1</sub>: A través del aldehído bromado

2.1.1.1. **Síntesis del aldehído bromado 61**



**A) Usando NaH como base:**

A una disolución de NaH (14,0 mg, 0,46 mmol) en DMF seca (1,0 mL) se le añadió dihidroxiácido, **4**, (100 mg, 0,23 mmol) disuelto en DMF previamente tratada con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 mL). La mezcla se mantuvo en agitación, atmósfera inerte y a 0 °C durante 15 min, tras lo cual se añadió 1,3-dibromopropano (0,117 mL, 1,15 mmol) y el sistema se llevó a temperatura ambiente, permaneciendo en dichas condiciones durante 45 min más. Finalizada la reacción se operó según lo descrito para las reacciones de esterificación, obteniéndose 53 mg (42 %) del dihidroxiéster bromado **57**.

**B) Usando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base:**

Una disolución del dihidroxiácido, **4**, (250 mg, 0,58 mmol) en DMF seca previamente tratada con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,8 mL) se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (240 mg, 1,74 mmol) durante 15 min. Transcurrido este tiempo se añadió 1,3-dibromopropano (0,177 mL, 1,74 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente durante 1 h, obteniéndose tras el procesado correspondiente 263 mg (82 %) del dihidroxiéster **57**.

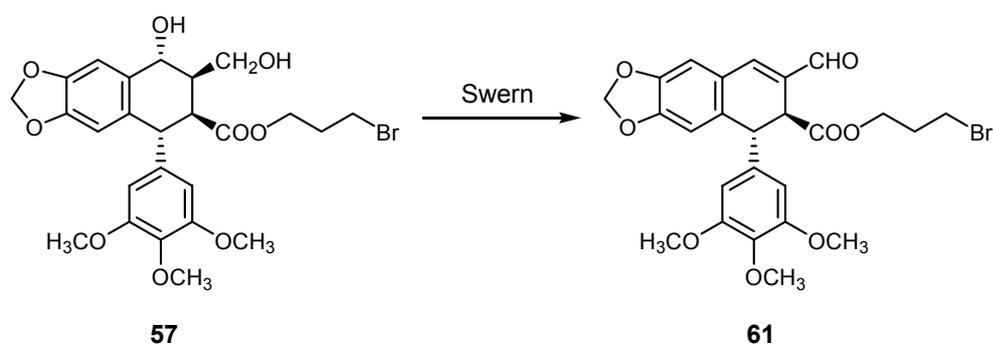
RMN  $^1\text{H}$ : tabla 36, figura 55

RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 36, figura 55

IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 3434, 2937, 2906, 2839, 1728, 1591, 1502, 1482, 1426, 1389, 1331, 1233, 1169, 1125, 1036, 1012, 935, 734  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS: calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_9\text{Br} + \text{Na}^+$ : 575,0887 u; encontrada: 575,0950  $m/z$ .

$[\alpha]^{20}(\lambda)$ :  $-64,9^\circ$  (598),  $-68,9^\circ$  (578),  $-79,7^\circ$  (546),  $-155,8^\circ$  (436) //  $c = 0,92$  g/100 mL.



Una disolución de dihidroxiéster **57** (630 mg, 1,14 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (5,0 mL) se hizo reaccionar con cloruro de oxalilo 2,0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,70 mL, 3,42 mmol), dimetilsulfóxido (0,485 mL, 6,84 mmol) disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0 mL) y trietilamina (1,60 mL, 11,0 mmol), siguiendo para ello la metodología descrita anteriormente para oxidaciones de Swern y obteniéndose 520 mg (86 %) del aldehído bromado **61**.

RMN  $^1\text{H}$ : tabla 37, figura 57

RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 37, figura 57

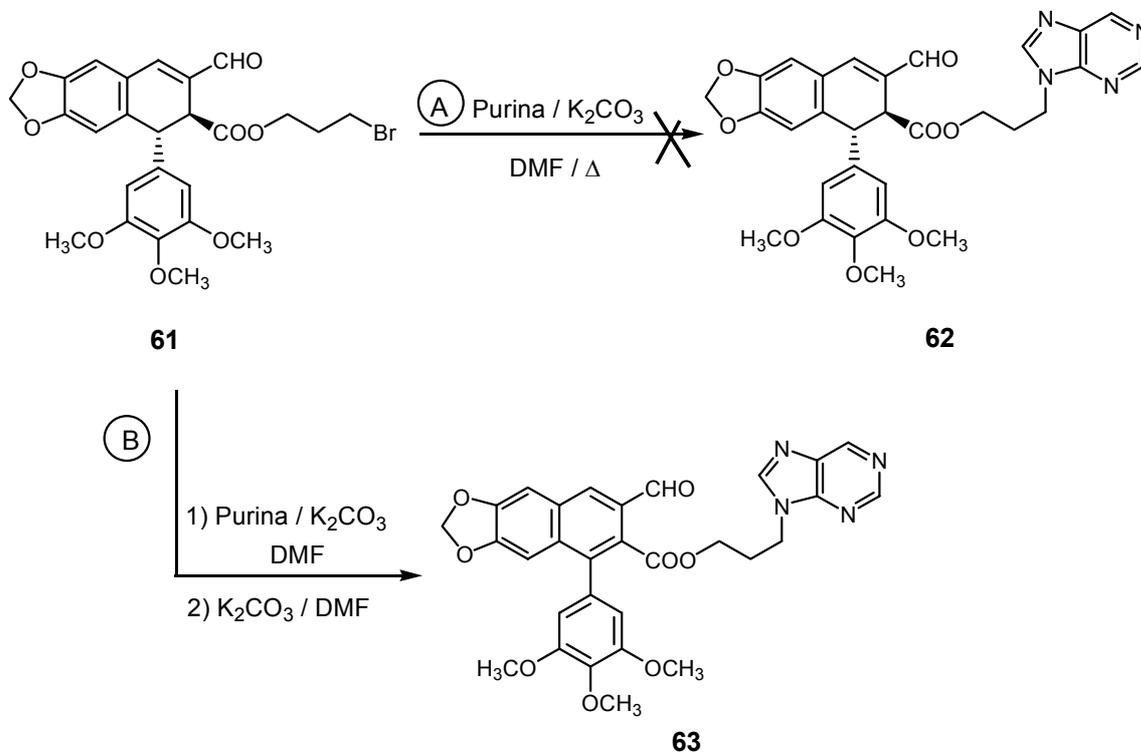
IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 2922, 2840, 1731, 1669, 1589, 1503, 1484, 1461, 1421, 1371, 1329, 1275, 1235, 1182, 1181, 1127, 1034, 1012, 926  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS: calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_8\text{Br} + \text{Na}^+$ : 575,0887 u; encontrada: 575,0950  $m/z$ .

$[\alpha]^{20}(\lambda)$ :  $-332,0^\circ$  (578),  $-400,2^\circ$  (546),  $-155,8^\circ$  (436) //  $c = 0,50$  g/100 mL.

P.f.: 61-64  $^\circ\text{C}$

### 2.1.1.2. Condensación del aldehído 61 con purina



#### A) *Procedimiento A:*

A una disolución del aldehído **61** (50 mg, 0,094 mmol) en DMF seca (5mL) se le añadieron  $K_2CO_3$  (13 mg, 0,094 mmol) y purina (16 mg, 0,13 mmol), manteniéndose la mezcla en agitación, atmósfera inerte y a reflujo durante 16 h. Transcurrido este tiempo se añadió agua y se extrajo con AcOEt, y la fase orgánica fue lavada con una disolución acuosa saturada de NaCl y secada con  $Na_2SO_4$  anhidro. Tras evaporar el disolvente se obtuvieron 30 mg de una mezcla compleja en la que se observó la presencia de producto de partida sin reaccionar y diferentes compuestos aromáticos.

**B) Procedimiento B:**

Una disolución del aldehído **61** (80 mg, 0,15 mmol) en DMF seca (2 mL) se trató con  $K_2CO_3$  (21 mg, 0,15 mmol) y purina (25 mg, 0,21 mmol), manteniéndose la mezcla en agitación y a temperatura ambiente durante 6 d. Finalizada la reacción se operó según lo descrito anteriormente, obteniéndose 62 mg de una mezcla en la que se observó la presencia de varios aldehídos. Una fracción de dicha mezcla (20 mg), compuesta por el aldehído **62** y el aldehído aromático **63**, se disolvió en DMF (2 mL) y se hizo reaccionar con  $K_2CO_3$  (10 mg, 0,07 mmol) durante 40 h. Transcurrido este tiempo se añadió  $H_2O$  a la mezcla, se extrajo con AcOEt y la fase orgánica fue lavada con una disolución acuosa saturada de NaCl y finalmente secada con  $Na_2SO_4$  anhidro, obteniéndose 8 mg (40 %) del aldehído aromático **63**.

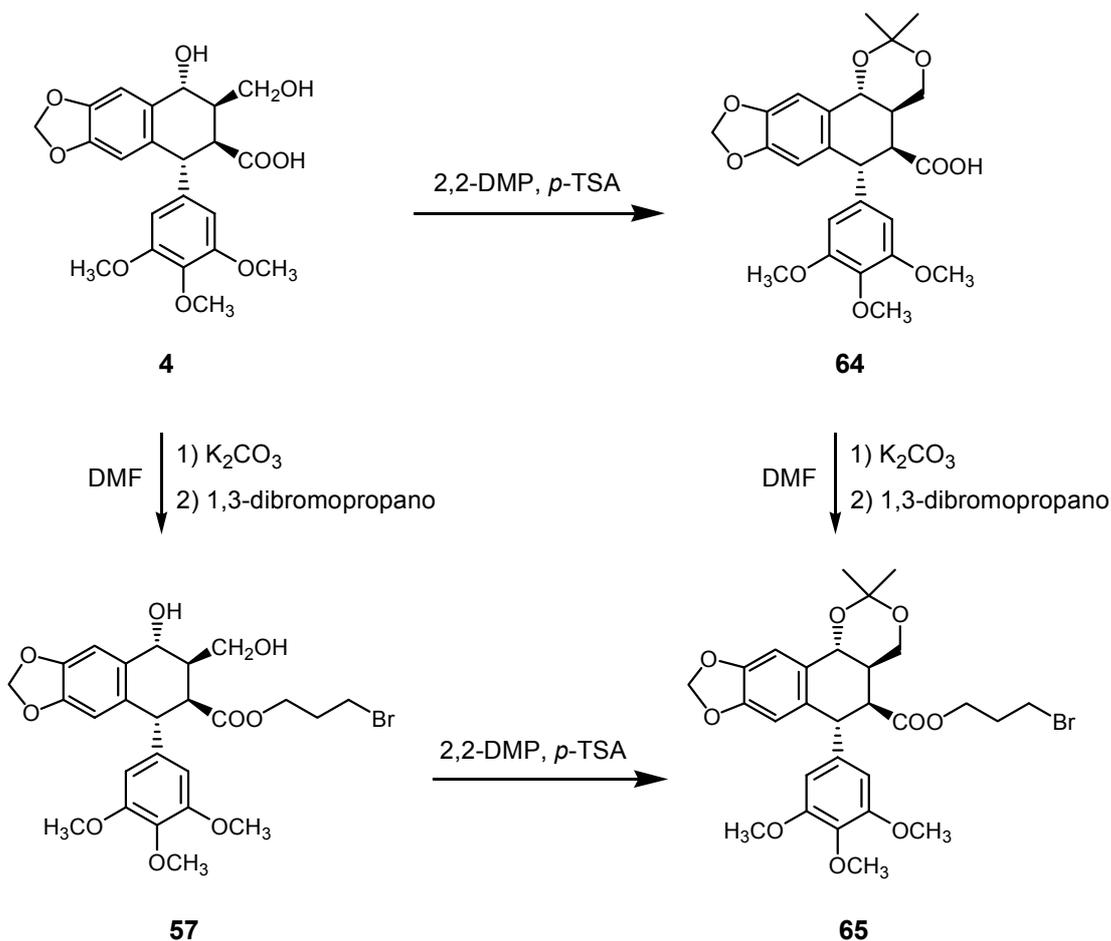
RMN  $^1H$ : tabla 38, figura 59

IR( $v_{m\acute{a}x}$ ): 2925, 2851, 1728, 1689, 1587, 1502, 1460, 1412, 1349, 1239, 1196, 1174, 1125, 1036, 938  $cm^{-1}$ .

HRMS: calculada para  $C_{30}H_{26}N_4O_8 + Na^+$ : 593,1643 u; encontrada: 593,1641  $m/z$ .

➤ Ruta B<sub>2</sub>: A través del acetónido 65

2.1.1.3. **Obtención del acetónido 65**



A) *Protegiendo el dihidroxiácido 4:*

A una disolución del dihidroxiácido 4 (90 mg, 0,20 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (10 mL, 82 mmol) se le añadió ácido *p*-toluensulfónico (8 mg, catalítico) y la mezcla se mantuvo en agitación, atmósfera inerte y a temperatura ambiente durante 7 h. Transcurrido este tiempo se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 mg, 3,6 mmol) y el sistema se mantuvo en las mismas condiciones durante 1 h más, tras lo cual se evaporó el 2,2-dimetoxipropano y la fase acuosa restante se aciduló hasta pH = 4 con una disolución de HCl 2,0 N para regenerar el ácido carboxílico y se extrajo con AcOEt.

La fase orgánica fue lavada con una disolución acuosa saturada de NaCl y secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, obteniéndose tras filtrar y evaporar el disolvente 65 mg del acetónido **64**.

Una parte del crudo obtenido en la reacción anterior, **64**, (48 mg, 0,10 mmol) se hizo reaccionar con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (219 mg, 0,508 mmol) y 1,3-dibromopropano (0,031 mL, 0,31 mmol) durante 1 h, obteniéndose 20 mg (33 %) del dihidroxiéster protegido **65**.

RMN <sup>1</sup>H: tabla 39, figura 60

RMN <sup>13</sup>C: tabla 39, figura 60

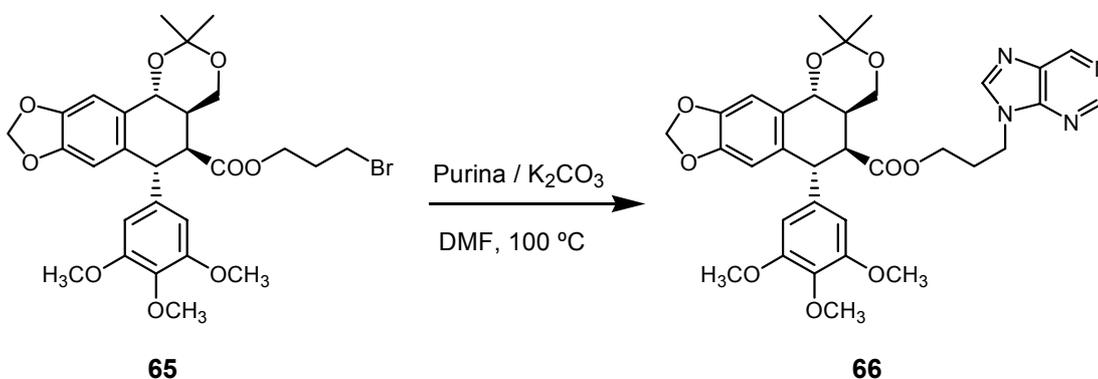
IR(v<sub>máx</sub>): 2930, 2849, 1765, 1729, 1590, 1502, 1481, 1420, 1384, 1330, 1236, 1195, 1158, 1127, 1074, 1037, 934 cm<sup>-1</sup>.

HRMS: calculada para C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>O<sub>9</sub>Br + Na<sup>+</sup>: 615,1200 u; encontrada: 615,1221 m/z.

### B) Protegiendo el dihidroxiéster 57:

A una disolución del dihidroxiéster bromado **57** (240 mg, 0,43 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (10 mL, 82 mmol) se le añadió ácido *p*-toluensulfónico (8 mg, catalítico) y la mezcla se mantuvo en agitación, atmósfera inerte y a temperatura ambiente durante 6,5 h. Finalizada la reacción se procesó según lo descrito en el apartado anterior, obteniéndose 220 mg (86 %) del dihidroxiéster protegido **65**.

#### 2.1.1.4. Condensación del acetónido **65** con purina



Una disolución del dihidroxiéster **65** (220 mg, 0,37 mmol) en DMF (5 mL) se hizo reaccionar con purina (62 mg, 0,52 mmol) y  $K_2CO_3$  (51 mg, 0,37 mmol), manteniéndose la mezcla en agitación, atmósfera inerte y a 100 °C durante 24 h. Transcurrido este tiempo se añadió  $H_2O$  y se extrajo con AcOEt y la fase orgánica fue lavada con una disolución acuosa saturada de NaCl, secada con  $Na_2SO_4$  y filtrada, obteniéndose por evaporación del disolvente 188 mg de un producto de reacción que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose con  $CH_2Cl_2$  : EtOH (9:1) 140 mg (60 %) del acetónido **66**.

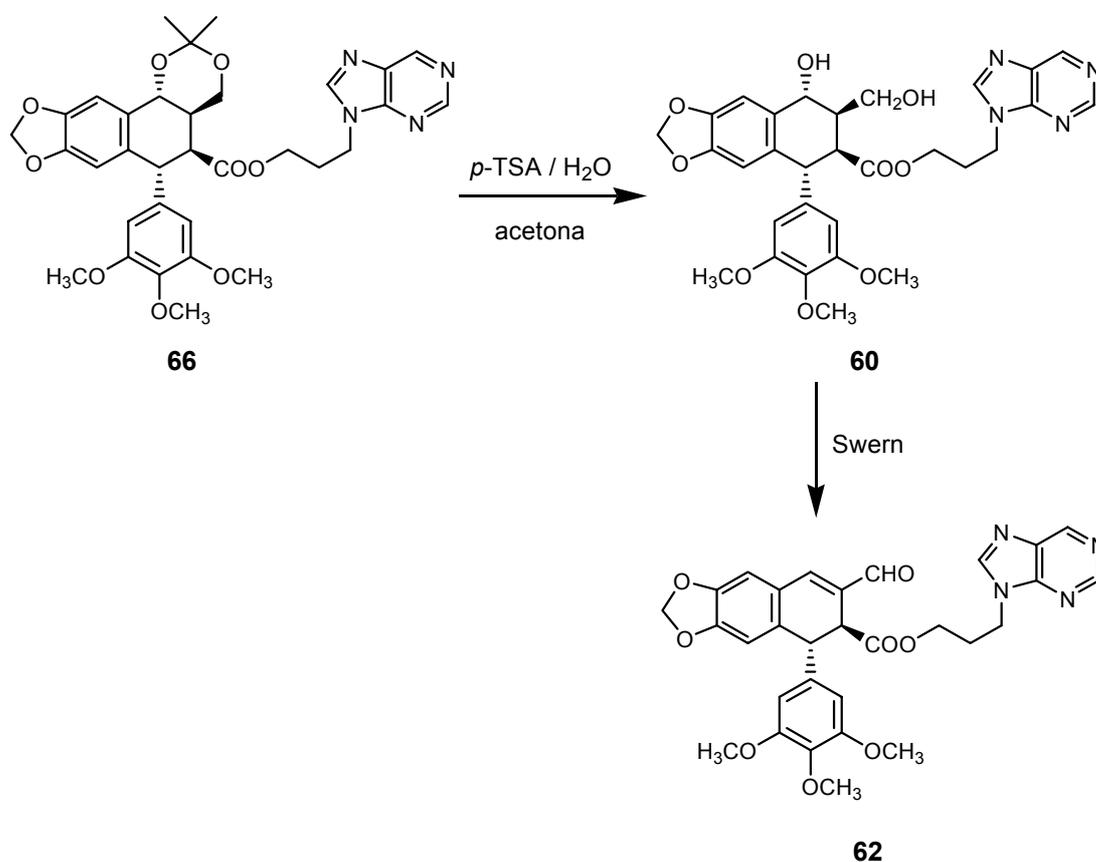
RMN  $^1H$ : tabla 39, figura 61

RMN  $^{13}C$ : tabla 39, figura 61

IR( $\nu_{m\acute{a}x}$ ): 2989, 2939, 2838, 1729, 1502, 1482, 1414, 1384, 1347, 1306, 1236, 1197, 1161, 1127, 1074, 1038, 933  $cm^{-1}$ .

HRMS: calculada para  $C_{33}H_{36}N_4O_9 + Na^+$ : 655,2374 u; encontrada: 655,2377  $m/z$ .

### 2.1.1.5. Obtención del aldehído 62



Una disolución del acetónido **66** (80 mg, 0,13 mmol) en acetona/agua (10 mL, 2 : 8) se hizo reaccionar con ácido *p*-toluensulfónico (10 mg, 0,05 mmol) a temperatura ambiente durante 40 h. Transcurrido éste tiempo se evaporó la acetona y la mezcla se diluyó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró, obteniéndose 55 mg (74 %) del dihidroxiéster **60**, que se oxidó sin purificar siguiendo el procedimiento general ya descrito para la reacción de Swern.

Así, el dihidroxiéster **60** (55 mg, 0,093 mmol) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5,0 mL) se hizo reaccionar con cloruro de oxalilo 2,0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,136 mL, 0,270 mmol), dimetilsulfóxido (0,040 mL, 0,560 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 mL) y trietilamina (0,130 mL, 0,930 mmol), obteniéndose tras el procesado correspondiente 40 mg (75 %) del aldehído **62**.

RMN <sup>1</sup>H: tabla 38, figura 58

RMN <sup>13</sup>C: tabla 38, figura 58

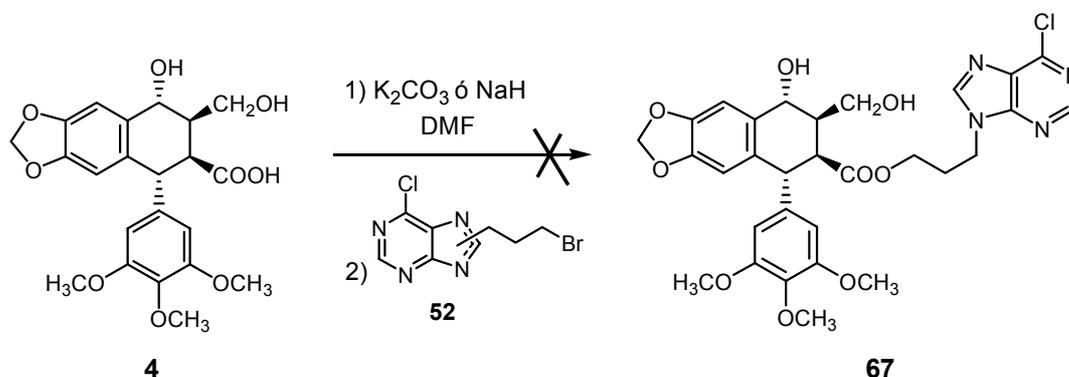
IR (ν<sub>máx</sub>): 2933, 2839, 1729, 1667, 1589, 1502, 1484, 1460, 1415, 1371, 1344, 1305, 1271, 1236, 1184, 1126, 1034, 925, 842 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sup>20</sup> (λ): -133,7 ° (589), - 141,2 ° (578), -169,4 ° (546) // *c* = 0,83 g/100 mL

HRMS: calculada para C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> + H<sup>+</sup>: 573,1980 u; encontrada: 573,1979 *m/z*.

## 2.1.2. Síntesis del aldehído 68

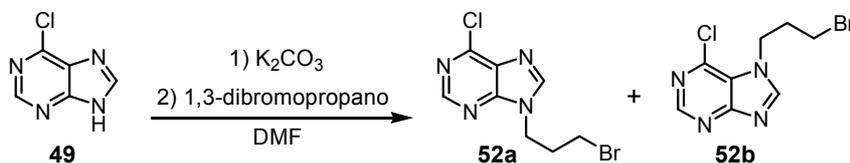
### ➤ Ruta A: Síntesis convergente desde dihidroxiácido



#### A) Usando $K_2CO_3$ como base:

A una disolución del dihidroxiácido **4** (126 mg, 0,291 mmol) en DMF seca previamente tratada con  $K_2CO_3$  (1 mL) se le añadió  $K_2CO_3$  (121 mg, 0,873 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente durante 30 min. Transcurrido este tiempo se añadió una mezcla de 9-(3-bromopropil)-6-cloro-9H-purina y 7-(3-bromopropil)-6-cloro-7H-purina, **52**<sup>\*</sup>, (80 mg, 0,29 mmol) en DMF (1,2 mL) y el sistema se mantuvo en las mismas condiciones durante 15 h. Finalizada la reacción se operó según lo descrito para las esterificaciones con  $K_2CO_3$ , obteniéndose 95 mg de un crudo de reacción compuesto por picropodofilina, **5**, y trazas de cloripurina alquilada.

\*

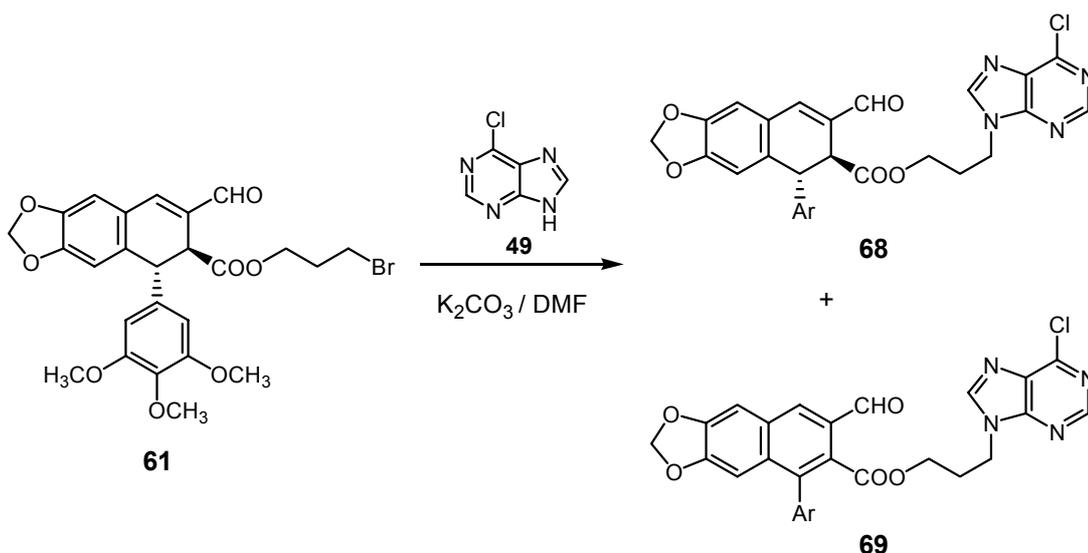


Siguiendo el procedimiento general para la alquilación de purinas, una disolución de 6-cloropurina **49** (100 mg, 0,647 mmol) en DMF seca (2 mL) se trató con  $K_2CO_3$  (268 mg, 1,94 mmol) y 1,3-dibromopropano (0,197 mL, 1,94 mmol) durante 1 h, obteniéndose 140 mg (93 %) de un crudo de reacción compuesto por las cloropurinas alquiladas **52a** y **52b** y 6-cloropurina **49** en proporciones 4 : 1: 0,5 que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyéndose con:

- a)  $CH_2Cl_2$  : acetona (9:1): 108 mg (30 %) de 9-(3-bromopropil)-6-cloro-9H-purina **52a** (tabla 32, figura 50)
- b)  $CH_2Cl_2$  : acetona (1:1): 14 mg (4 %) de 7-(3-bromopropil)-6-cloro-7H-purina **52b** (tabla 32, figura 49)

**B) Usando NaH como base:**

Una disolución del dihidroxiácido **4** (85 mg, 0,20 mmol) en DMF seca (1,1 mL) se hizo reaccionar con NaH al 80 % en parafina (18 mg, 0,59 mmol) y 9-(3-bromopropil)-6-cloro-9H-purina **52a** (81 mg, 0,29 mmol) a temperatura ambiente durante 45 min. Finalizada la reacción se operó según la metodología general para esterificaciones con NaH, obteniéndose 52 mg de un producto en cuyo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se observaron señales asignables a picropodofilina, **5**, y cloropurina alquilada **52a**.

➤ *Ruta B<sub>1</sub>: A través del aldehído bromado***A) Usando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMF como disolvente:**

Una disolución de 6-cloropurina, **49**, (80 mg, 0,52 mmol) en DMF seca (1 mL) se hizo reaccionar con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (214 mg, 1,55 mmol) a temperatura ambiente durante 15 min. Transcurrido este tiempo se añadió aldehído bromado **61** (275 mg, 0,516 mmol) disuelto en DMF previamente tratada con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,8 mL) y la mezcla se mantuvo en las mismas condiciones durante 3 d. Finalizada la reacción se procesó siguiendo la metodología descrita para las reacciones de alquilación de purinas, obteniéndose 200 mg de un producto de reacción formado por el aldehído **68** y su derivado aromático **69** en proporción 1 : 1. Cuando dicha mezcla se cromatografió sobre gel de sílice y se

eluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : AcOEt (3 : 7) se consiguieron aislar 25 mg (8 %) del aldehído aromático híbrido **69**.

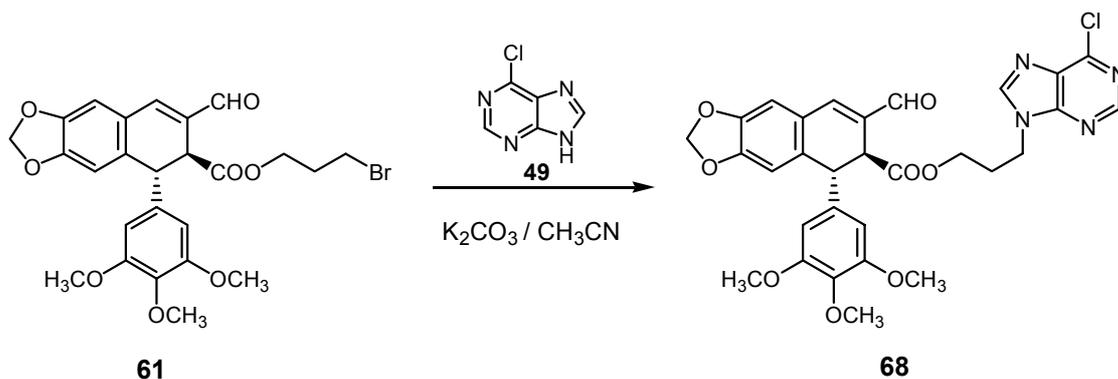
RMN  $^1\text{H}$ : tabla 40, figura 63

RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 40, figura 63

IR ( $\nu_{\text{máx}}$ ): 2936, 2839, 1728, 1690, 1587, 1501, 1460, 1409, 1340, 1238, 1185, 1125, 1079, 1036, 941  $\text{cm}^{-1}$ .

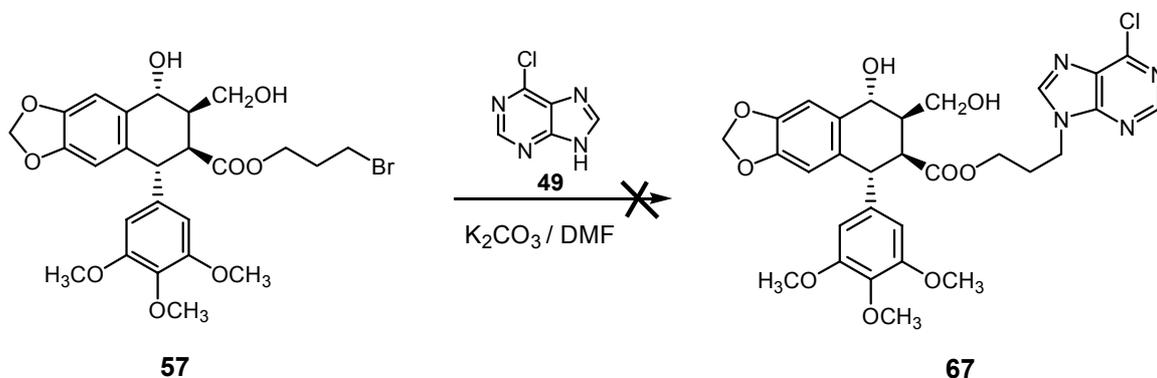
HRMS: calculada para  $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_8\text{Cl} + \text{Na}^+$ : 627,1253 u; encontrada: 627,1222  $m/z$ .

**B) Usando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en acetonitrilo como disolvente:**



Una disolución de 6-cloropurina, **49**, (23 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo seco (10 mL) se hizo reaccionar con el aldehído **61** (80 mg, 0,15 mmol) en presencia de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (21 mg, 0,15 mmol), manteniéndose la mezcla en agitación y a 60 °C durante 40 h. Transcurrido este tiempo se evaporó el acetonitrilo y el crudo se redisolvió en acetona y se filtró, obteniéndose 64 mg de una mezcla compleja de la que se consiguieron aislar mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt, 20 mg (7 %) del aldehído **68**.

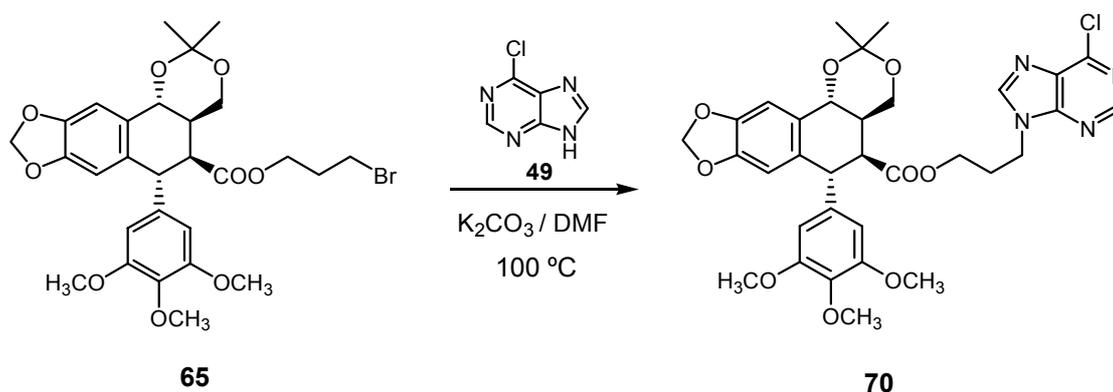
➤ Ruta B<sub>2</sub>: A través del dihidroxiéster bromado 57



Una disolución de 6-cloropurina, **49**, (64 mg, 0,42 mmol) en DMF seca (1,0 mL) fue tratada con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (172 mg, 1,25 mmol) y dihidroxiéster **57** (230 mg, 0,416 mmol) disuelto en DMF previamente tratada con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 mL) siguiendo la metodología descrita anteriormente para la alquilación de purinas. La mezcla se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente durante 19 h, obteniéndose tras el procesado correspondiente 195 mg de una mezcla formada por 6-cloropurina sin reaccionar y picropodofilina, **5**.

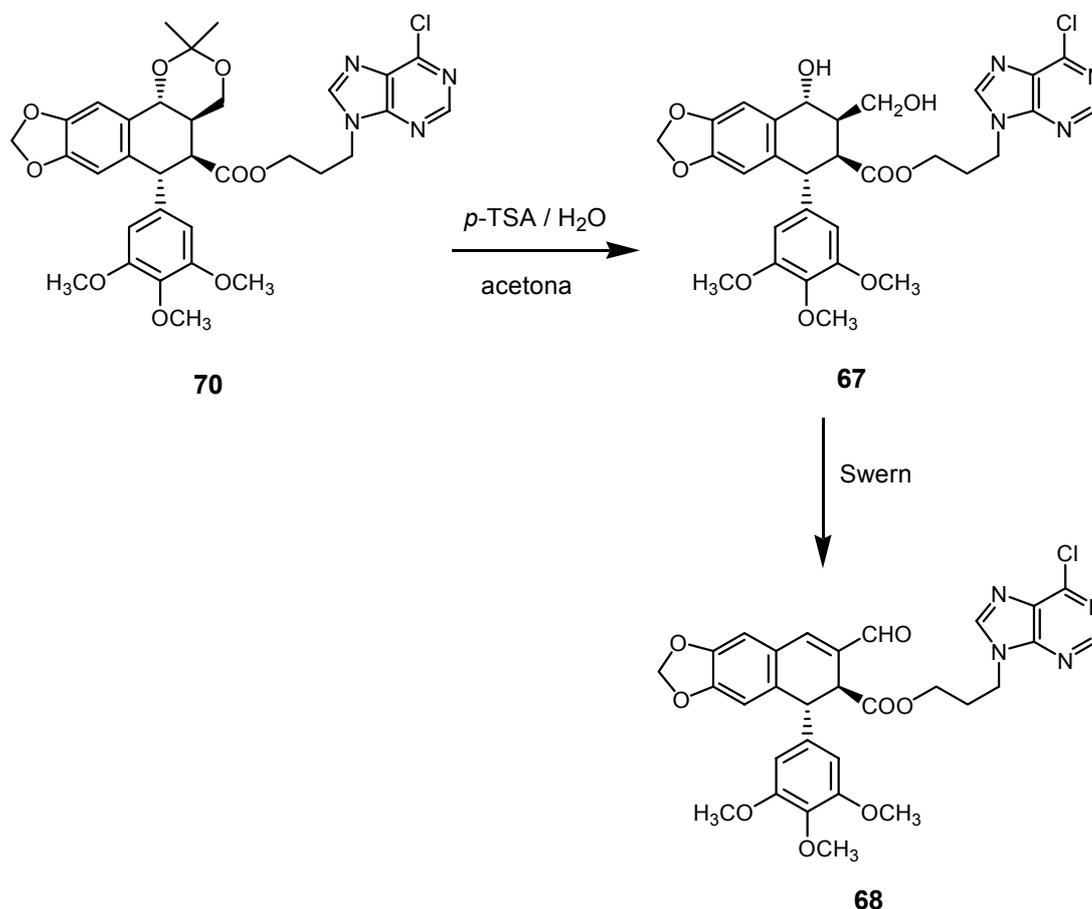
➤ Ruta B<sub>3</sub>: A través del acetónido 65

**2.1.2.1. Condensación del acetónido 65 con 6-cloropurina**



Una disolución de 6-cloropurina, **49**, (98 mg, 0,81 mmol) en DMF seca (1 mL) fue tratada con  $K_2CO_3$  (75 mg, 0,58 mmol) y dihidroxiéster protegido **65** (345 mg, 0,582 mmol) disuelto en DMF (4 mL), manteniéndose la mezcla en agitación y a 100 °C durante 24 h. Finalizada la reacción se añadió  $H_2O$  y se extrajo con AcOEt y la fase orgánica fue lavada con una disolución acuosa saturada de NaCl, secada con  $Na_2SO_4$  y filtrada, obteniéndose tras evaporar el disolvente 340 mg del producto de condensación **70** impurificado con acetónido de partida.

### 2.1.2.2. Obtención del aldehído 68



Una disolución del acetónido **70** (100 mg, 0,150 mmol) en una mezcla acetona : agua (10 mL, 8:2) se hizo reaccionar con ácido *p*-toluensulfónico (10 mg, 0,05 mmol) durante 48 h a temperatura ambiente. Finalizada la reacción se operó según lo descrito para el compuesto **60**, obteniéndose 70 mg de dihidroxiéster **67**.

Una disolución de dihidroxiéster **67** sin purificar (225 mg, 0,359 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5,0 mL) se oxidó mediante la reacción de Swern, tratándose para ello con cloruro de oxalilo 2,0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,539 mL, 1,08 mmol), dimetilsulfóxido (0,153 mL, 2,15 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (2,0 mL) y trietilamina (0,500 mL, 3,60 mmol). Finalizada la reacción se operó según lo descrito anteriormente, obteniéndose 195 mg de un producto de reacción que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose con AcOEt 105 mg (54 %) del aldehído híbrido **68**.

RMN <sup>1</sup>H: tabla 40, figura 62

RMN <sup>13</sup>C: tabla 40, figura 62

IR (ν<sub>máx</sub>): 2927, 2856, 1729, 1667, 1590, 1502, 1484, 1460, 1427, 1371, 1333, 1237, 1182, 1126, 1034, 938 cm<sup>-1</sup>.

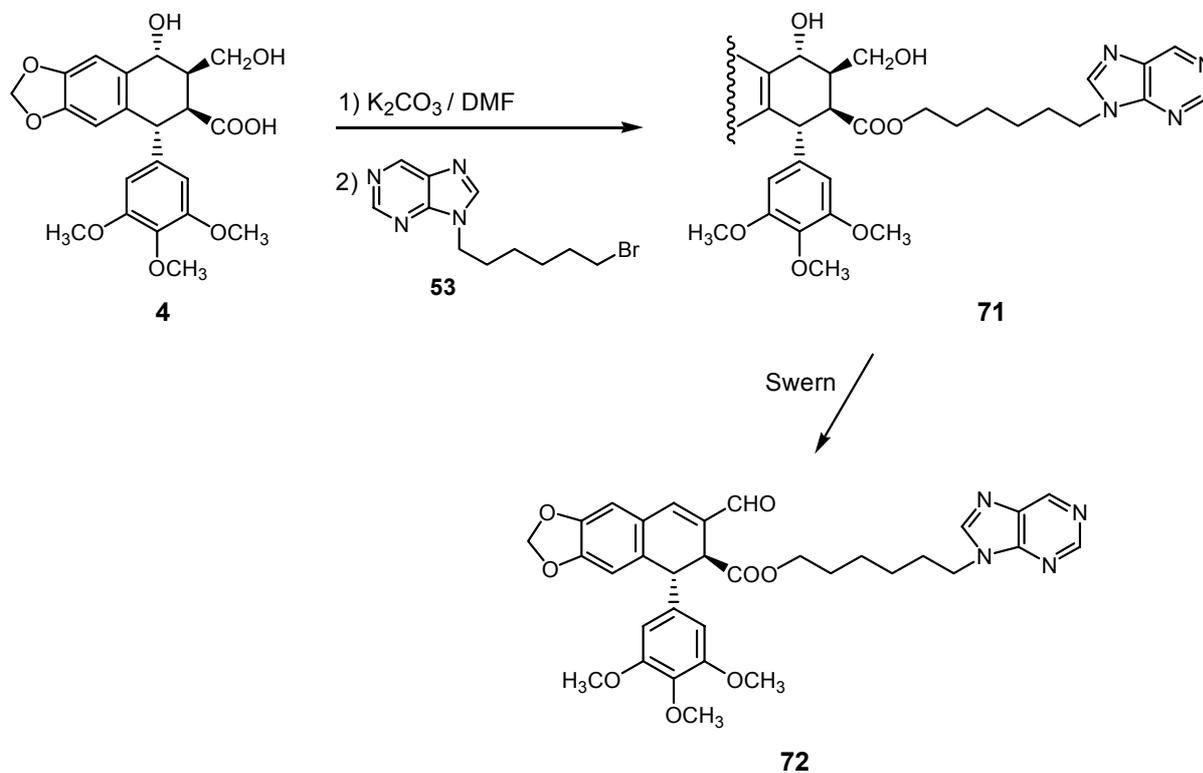
HRMS: calculada para C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>Cl + H<sup>+</sup>: 607,1590 u; encontrada: 607,1644 *m/z*.

[α]<sup>20</sup> (λ): -102,0 ° (578), -107,9 ° (546), -131,8 ° (436) // *c* = 0,91 g/100 mL.

P.f.: 68-72 °C

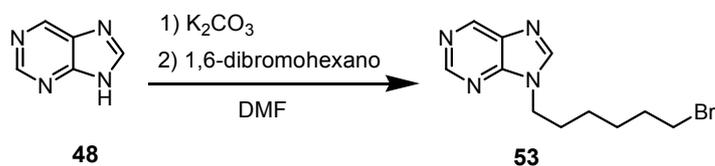
### 2.1.3. Síntesis del aldehído 72

➤ Ruta A: Síntesis convergente desde dihidroxiácido



Una disolución de dihidroxiácido 4, (200 mg, 0,463 mmol) en DMF seca previamente tratada con  $K_2CO_3$  (2 mL) se hizo reaccionar con  $K_2CO_3$  (191 mg, 1,39 mmol) a temperatura ambiente durante 30 min. Transcurrido este tiempo se añadió 9-(6-bromohexil)-9H-purina, **53**<sup>\*</sup>, (130 mg) y la mezcla se mantuvo temperatura ambiente

\*



Una disolución de purina, **48**, (130 mg, 1,08 mmol) en DMF seca previamente tratada con  $K_2CO_3$  (1,8 mL) se hizo reaccionar con  $K_2CO_3$  (224 mg, 1,62 mmol) y 1,6-dibromohexano (0,249 mL, 1,62 mmol) durante 2h. Transcurrido este tiempo se operó siguiendo la metodología descrita para las reacciones de alquilación de purinas y el crudo obtenido se lavó con hexano, obteniéndose 130 mg de purina alquilada **53** impurificada con producto de alquilación en posición 7 y purina de partida.

durante 16 h. Finalizada la reacción se operó siguiendo la metodología general para esterificaciones con  $K_2CO_3$ , obteniéndose 185 mg de dihidroxiéster **71**.

Una disolución del dihidroxiéster **71** sin purificar (185 mg) en  $CH_2Cl_2$  seco (5,0 mL) se hizo reaccionar con cloruro de oxalilo 2,0 M en  $CH_2Cl_2$  (0,44 mL, 0,87 mmol), dimetilsulfóxido (0,124 mL, 1,75 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2,0 mL) y trietilamina (0,407 mL, 2,92 mmol), siguiendo para ello el procedimiento descrito anteriormente para las oxidaciones de Swern. Se obtuvieron 130 mg de un producto de reacción que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose con  $CH_2Cl_2$  : EtOH (9 : 1) 62 mg (35 %) del aldehído **72**.

RMN  $^1H$ : tabla 42, figura 64

RMN  $^{13}C$ : tabla 42, figura 64

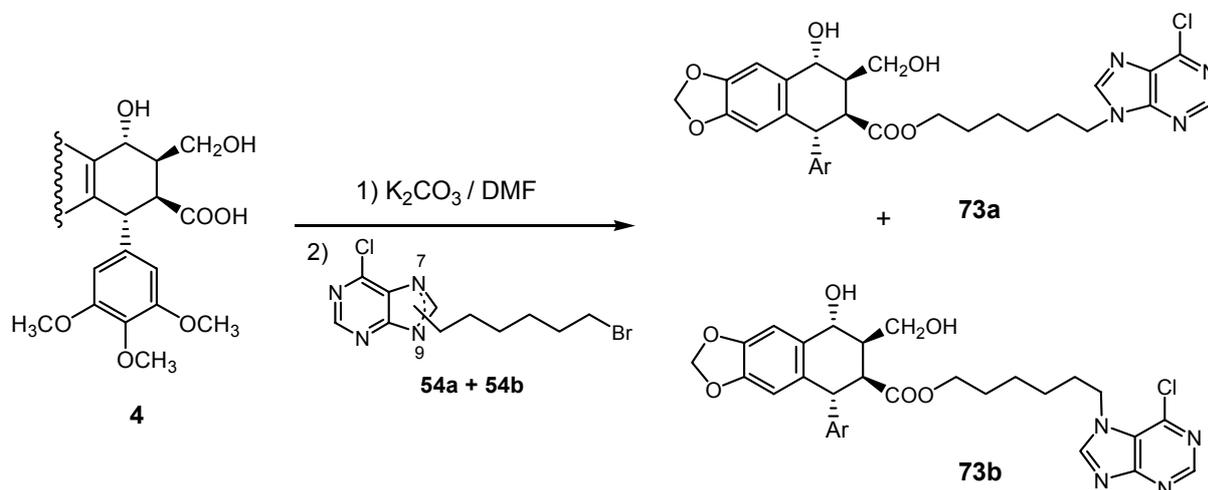
IR ( $\nu_{m\acute{a}x}$ ): 2935, 2857, 1726, 1669, 1590, 1503, 1484, 1461, 1416, 1371, 1340, 1305, 1273, 1236, 1185, 1127, 1034, 1006, 925, 733  $cm^{-1}$ .

HRMS: calculada para  $C_{33}H_{34}N_4O_8 + H^+$ : 615,2449 u; encontrada: 615,2466  $m/z$ .

$[\alpha]^{20}(\lambda)$ : -103,8 ° (589), -109,8 ° (578), -135,2 ° (546) //  $c = 0,50$  g/100 mL

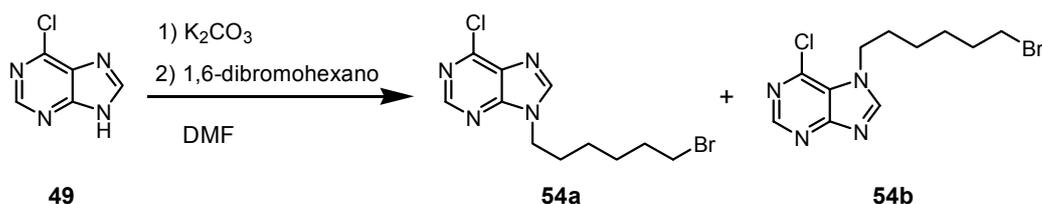
### 2.1.4. Síntesis de los aldehídos 74a y 74b

➤ Ruta A: Síntesis convergente desde dihidroxiácido



Una disolución de dihidroxiácido **4** (205 mg, 0,475 mmol) en DMF seca previamente tratada con (2,3 mL) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se hizo reaccionar con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (197 mg, 1,42 mmol) a temperatura ambiente durante 30 min. Transcurrido este tiempo se añadió una mezcla de 6-cloropurinas alquiladas **54a** y **54b**\* (150 mg, 0,475 mmol), manteniéndose la mezcla en

\*



Seguendo el procedimiento general para la alquilación de purinas, una disolución de 6-cloropurina **49** (200 mg, 1,29 mmol) en DMF seca previamente tratada con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,3 mL) se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (497 mg, 3,60 mmol) y 1,6-dibromohexano (0,554 mL, 3,60 mmol) durante 1 h. Finalizada la reacción se operó según lo descrito, lavándose el crudo final con hexano y obteniéndose 300 mg de un producto de reacción que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : acetona (9 : 1):

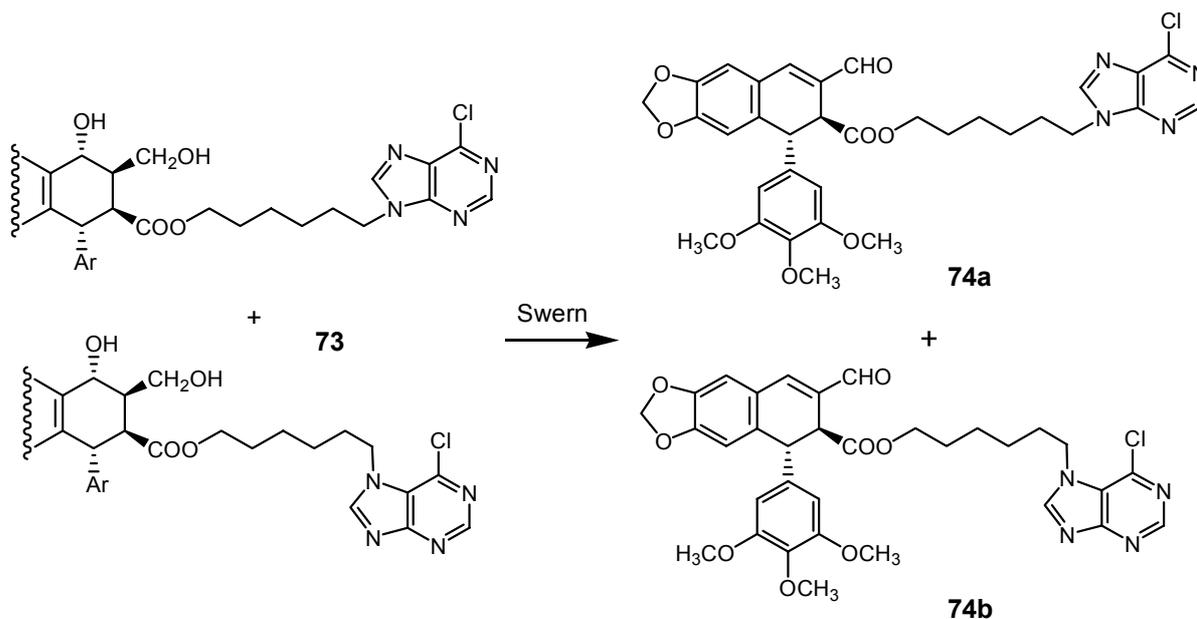
a) 195 mg (49 %) de 9-(6-bromohexil)-6-cloro-9H-purina **54a** (60 % en el espectro de protón).

RMN: tabla 34, figura 51

b) 60 mg (15 %) de 7-(6-bromohexil)-6-cloro-9H-purina **54b** (25 % en el espectro).

RMN: tabla 34, figura 52

agitación y a temperatura ambiente durante 15 h. Finalizada la reacción se operó según lo descrito para esterificaciones con  $K_2CO_3$ , obteniéndose 279 mg (88 %) de un producto formado por los compuestos de alquilación en N-9 y N-7, **73**, impurificado con trazas (2 %) de picropodofilina, **5**.



Una disolución de la mezcla de reacción **73** (180 mg, 0,269 mmol) en  $CH_2Cl_2$  seco (5,0 mL) se oxidó bajo condiciones de Swern, para lo cual se hizo reaccionar con cloruro de oxalilo 2,0 M en  $CH_2Cl_2$  (0,40 mL, 0,81 mmol), dimetilsulfóxido (0,115 mL, 1,62 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2,0 mL) y trietilamina (0,375 mL, 2,92 mmol), obteniéndose tras el procesado correspondiente 147 mg de un producto de reacción que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose:

a) con  $CH_2Cl_2$  : acetona (9 : 1): 48 mg (28 %) del aldehído **74a**.

RMN  $^1H$ : tabla 41, figura 65

RMN  $^{13}C$ : tabla 41, figura 65

HMQC y HMBC: tabla 7 y figura 7

IR( $\nu_{m\acute{a}x}$ ): 2939, 2835, 1732, 1669, 1589, 1503, 1483, 1462, 1421, 1370, 1329, 1270, 1236, 1181, 1127, 1034, 1009, 932, 733  $cm^{-1}$ .

HRMS: calculada para  $C_{33}H_{33}N_4O_8Cl + Na^+$ : 671,1879 u; encontrada: 671,1890  $m/z$ .

$[\alpha]^{20}(\lambda)$ : -103,0° (589), -108,5° (578), -133,4° (546) //  $c = 1,0$  g/100 mL

UV  $\lambda_{max}$  / nm (log  $\epsilon$ ): 206 (4,1), 258 (4,2), 358 (4,4).

b) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : acetona (7 : 3): 13 mg (8 %) del aldehído **74b**.

RMN <sup>1</sup>H: tabla 41, figura 66

RMN <sup>13</sup>C: tabla 41, figura 66

HMQC y HMBC: tabla 8 y figura 8

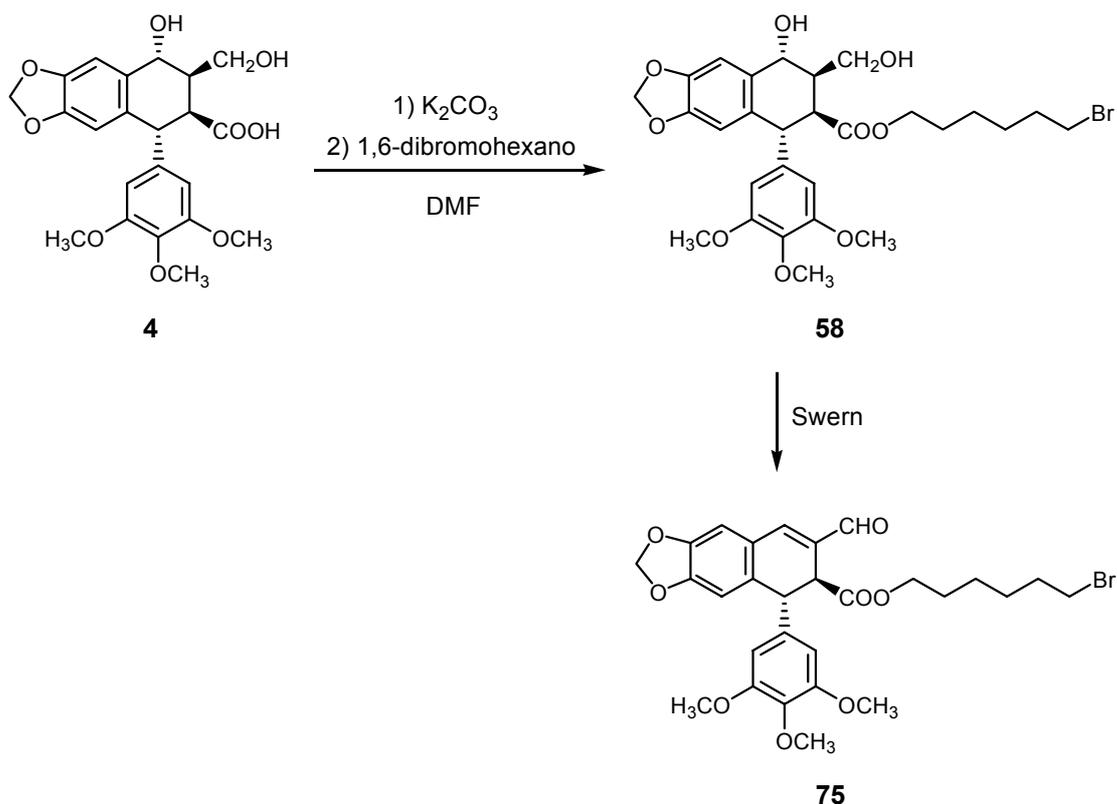
IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 2937, 2836, 1731, 1669, 1589, 1503, 1483, 1461, 1371, 1329, 1236, 1180, 1127, 1034, 1008, 932 cm<sup>-1</sup>.

HRMS: calculada para C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>Cl + Na<sup>+</sup>: 671,1879 u; encontrada: 671,1891 m/z.

[ $\alpha$ ]<sup>20</sup> ( $\lambda$ ): - 88,0 ° (578), -93,3 ° (546), -114,1 ° (436) // c = 0,67 g/100 mL.

➤ *Ruta B<sub>1</sub>: A través del aldehído bromado*

#### 2.1.4.1. Síntesis del aldehído bromado 75



Una disolución del dihidroxiácido **4** (200 mg, 0,463 mmol), en DMF seca previamente tratada con  $K_2CO_3$  (1,5 mL) se hizo reaccionar con  $K_2CO_3$  (192 mg, 1,39 mmol) a temperatura ambiente durante 30 min, tras lo cual se añadió 1,6-dibromohexano (0,214 mL, 1,39 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente durante 1h más. Finalizada la reacción se procesó siguiendo la metodología descrita para esterificaciones con  $K_2CO_3$ , obteniéndose tras lavar con hexano el crudo obtenido 175 mg (63 %) del dihidroxiéster bromado **58**.

RMN  $^1H$ : tabla 36, figura 56

RMN  $^{13}C$ : tabla 36, figura 56

IR( $\nu_{m\acute{a}x}$ ): 3407, 2935, 1725, 1591, 1502, 1482, 1461, 1426, 1389, 1330, 1233, 1177, 1125, 1037, 935  $cm^{-1}$ .

HRMS: calculada para  $C_{28}H_{35}O_9Br + Na^+$ : 617,1357 u; encontrada: 617,1335  $m/z$ .

$[\alpha]^{20}(\lambda)$ : - 56,2 ° (589), -58,6 ° (578), -67,6 ° (546), -123,6 ° (436) //  $c = 0,93$  g/100 mL.

Una disolución del dihidroxiéster **58** (210 mg, 0,353 mmol) en  $CH_2Cl_2$  seco (5,0 mL) se hizo reaccionar con cloruro de oxalilo 2,0 M en  $CH_2Cl_2$  (0,530 mL, 1,06 mmol), dimetilsulfóxido (0,151 mL, 2,12 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2,0 mL) y trietilamina (0,492 mL, 3,53 mmol), siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para oxidaciones de Swern. Se obtuvieron así 160 mg de un producto de reacción que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose con  $CH_2Cl_2$  : AcOEt (95 : 5) 100 mg (49 %) del aldehído bromado **75**.

RMN  $^1H$ : tabla 37, figura 67

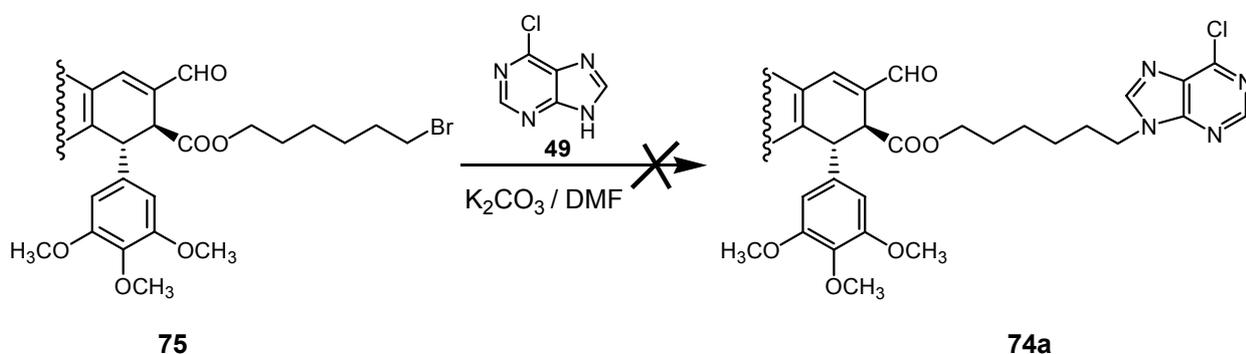
RMN  $^{13}C$ : tabla 37, figura 67

IR( $\nu_{m\acute{a}x}$ ): 2936, 2859, 1727, 1671, 1590, 1503, 1484, 1461, 1371, 1236, 1127, 1035  $cm^{-1}$ .

HRMS: calculada para  $C_{28}H_{31}O_8Br + Na^+$ : 597,1094 u; encontrada: 597,1109  $m/z$ .

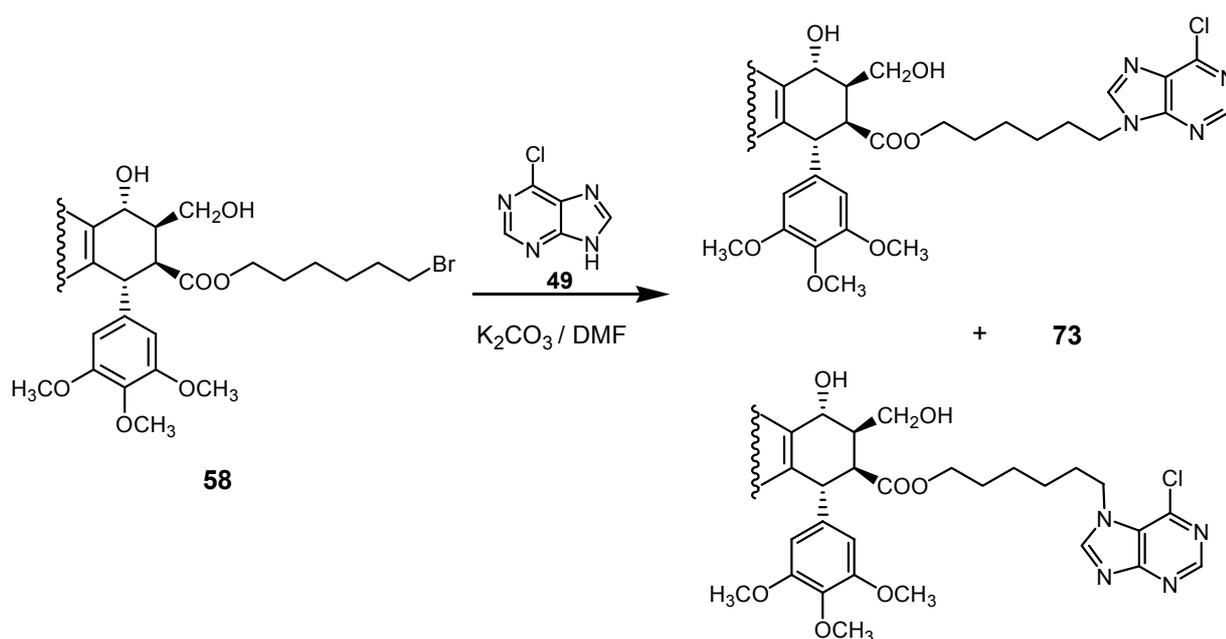
$[\alpha]^{20}(\lambda)$ : - 95,5 ° (589), -100,9 ° (578), -122,8 ° (546) //  $c = 0,93$  g/100 mL.

### 2.1.4.2. Condensación del aldehído 75 con 6-cloropurina



Una disolución de 6-cloropurina, **49**, (41 mg, 0,26 mmol) en DMF seca previamente tratada con  $K_2CO_3$  (1,0 mL) se hizo reaccionar con  $K_2CO_3$  (54 mg, 0,39 mmol) y aldehído bromado **75** (70 mg, 0,13 mmol) disuelto en DMF (1,3 mL), manteniéndose la mezcla en agitación y a temperatura ambiente durante 15 h. Finalizada la reacción se operó según lo descrito con anterioridad para las reacciones de alquilación de purinas, obteniéndose 70 mg de un crudo de reacción formado por el aldehído esperado **74a** y aldehído híbrido aromatizado **76** (proporción 2 : 1), que no pudieron ser resueltos por cromatografía.

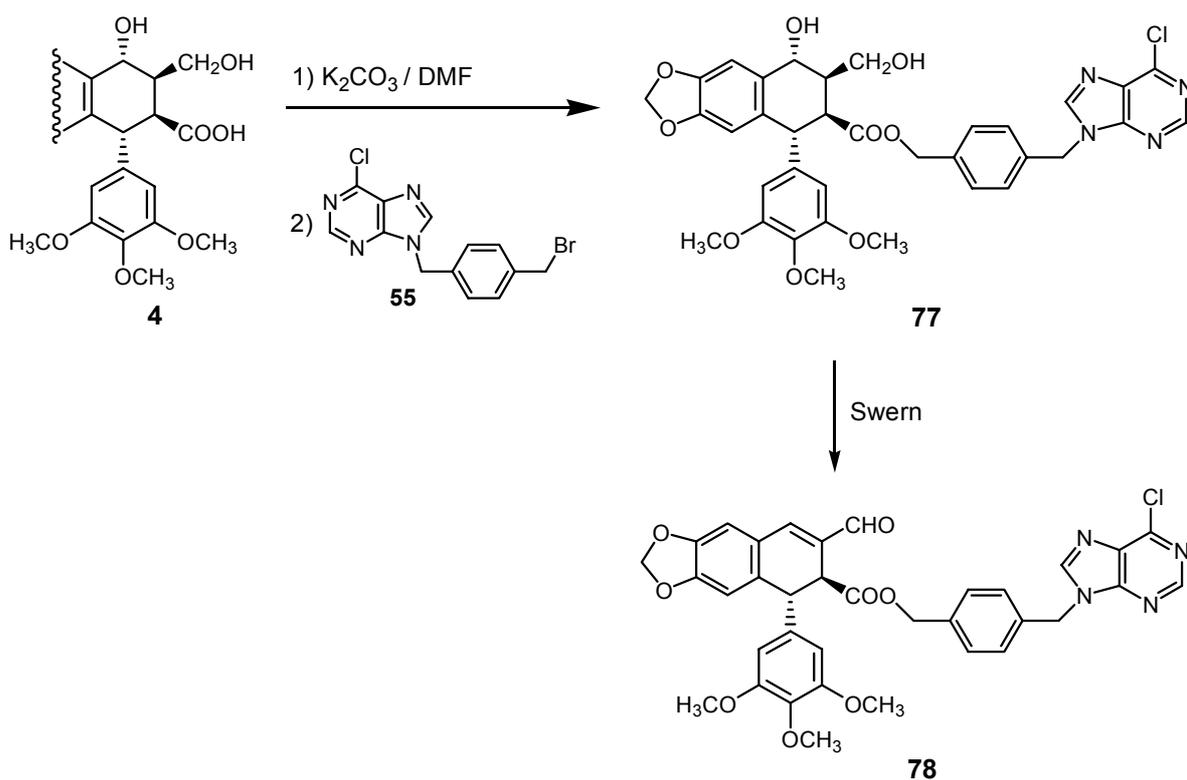
#### ➤ Ruta B<sub>2</sub>: A través del dihidroxiéster bromado



Una disolución de 6-cloropurina, **49**, (65 mg, 0,42 mmol) en DMF seca previamente tratada con  $K_2CO$  (1,0 mL) se hizo reaccionar con  $K_2CO_3$  (174 mg, 1,26 mmol) y dihidroxiéster **58** (250 mg, 1,26 mmol) disuelto en DMF (1,0 mL). La mezcla se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente durante 15 h, tras lo cual se procesó siguiendo el procedimiento descrito para reacciones de alquilación, obteniéndose 135 mg de un crudo de reacción en cuyo espectro de RMN de  $^1H$  se observó la presencia de la mezcla de ésteres **73**, dihidroxiéster de partida **58** y picropodofilina, **5**.

### 2.1.5. Síntesis del aldehído **78**

➤ *Ruta A: Síntesis convergente desde dihidroxiácido*



Una disolución de dihidroxiácido **4** (192 mg, 0,445 mmol) en DMF seca previamente tratada con  $K_2CO_3$  (1,0 mL) se hizo reaccionar con  $K_2CO_3$  (184 mg, 1,33 mmol) y una disolución de purina alquilada **55**\* (150 mg, 0,445 mmol) en DMF (1,8 mL) a temperatura ambiente durante 1,5 h. Finalizada la reacción se operó según lo descrito anteriormente para las reacciones de esterificación, obteniéndose 270 mg (88 %) de dihidroxiéster **77**.

Una disolución del dihidroxiéster **77** (270 mg, 0,392 mmol) en  $CH_2Cl_2$  seco (5,0 mL) se hizo reaccionar con cloruro de oxalilo 2,0 M en  $CH_2Cl_2$  (0,585 mL, 1,17 mmol), dimetilsulfóxido (0,167 mL, 2,35 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2,0 mL) y trietilamina (0,546 mL, 3,92 mmol). Finalizada la reacción se operó según lo descrito para oxidaciones de Swern obteniéndose 225 mg de un producto de reacción que se cromatógrafió sobre gel de sílice, eluyéndose con  $CH_2Cl_2$  : AcOEt (4 : 6) 164 mg (62 %) del aldehído **78**.

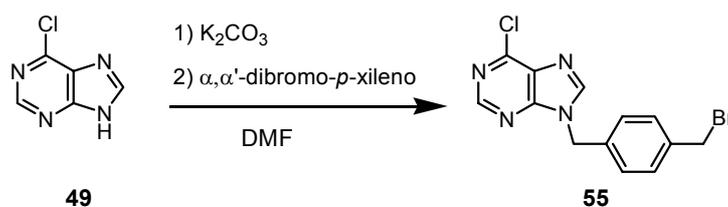
RMN  $^1H$ : tabla 42, figura 68

RMN  $^{13}C$ : tabla 42, figura 68

HMQC y HMBC: tabla 10 y figura 10

IR( $\nu_{m\acute{a}x}$ ): 2937, 2834, 1731, 1668, 1590, 1563, 1502, 1489, 1459, 1425, 1370, 1333, 1272, 1235, 1180, 1127, 1034, 1010, 934  $cm^{-1}$ .

\*



Una disolución de 6-cloropurina, **49**, (200 mg, 1,29 mmol) en DMF seca previamente tratada con  $K_2CO_3$  (2,0 mL) se hizo reaccionar con  $K_2CO_3$  (267 mg, 1,93 mmol) y una disolución de  $\alpha, \alpha'$ -dibromo-*p*-xileno (341 mg, 1,29 mmol) en DMF (4,0 mL) a temperatura durante 1 hr. Transcurrido este tiempo se procesó según lo descrito para reacciones de alquilación y el disolvente se evaporó hasta un volumen de 10 mL. La disolución obtenida se cromatógrafió en alúmina básica de actividad III, eluyéndose con AcOEt 290 mg de 6-cloropurina alquilada **55** impurificada con purina alquilada en *N*-7 y  $\alpha, \alpha'$ -dibromo-*p*-xileno, que se cromatógrafió de nuevo sobre gel de sílice, eluyéndose con  $CH_2Cl_2$  : AcOEt (7 : 3) 120 mg (28 %) de 6-cloropurina alquilada **55**.

RMN  $^1H$ : tabla 33, figura 53

RMN  $^{13}C$ : tabla 33, figura 53

HMQC y HMBC: tabla 9 y figura 9

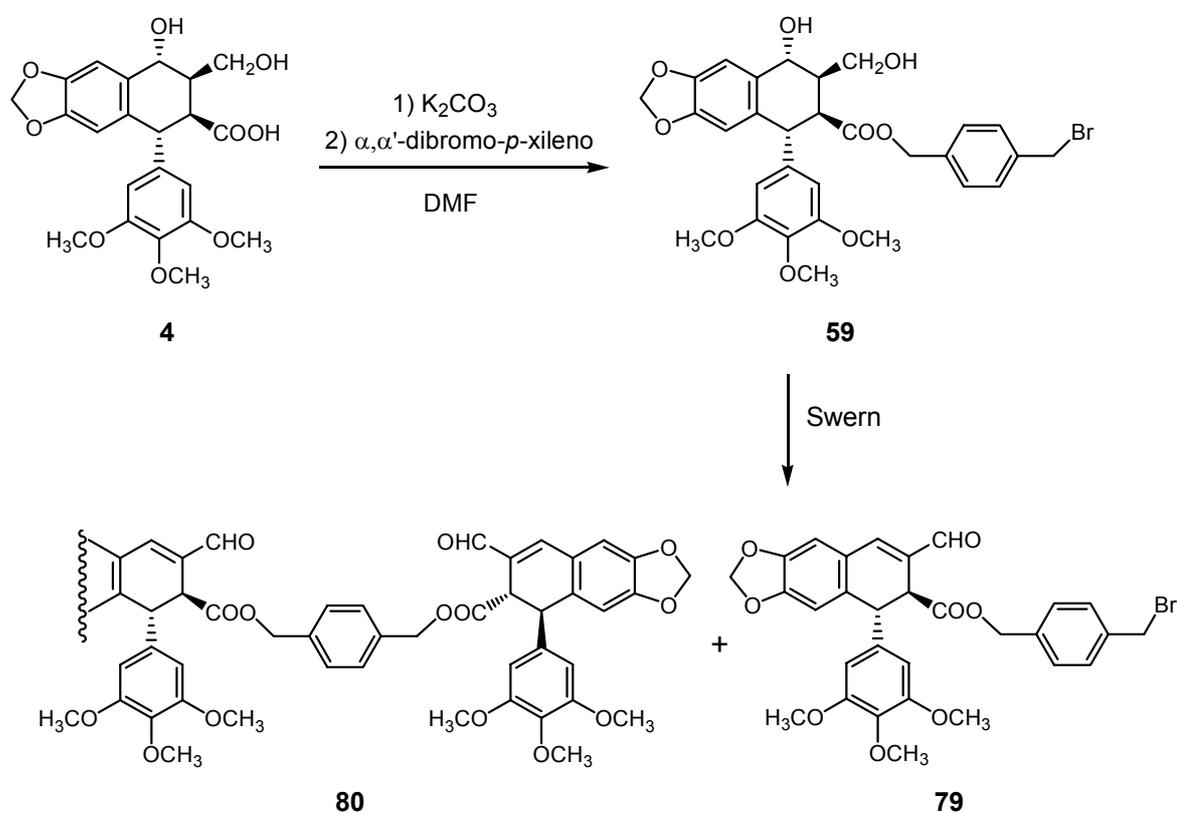
HRMS: calculada para  $C_{35}H_{29}N_4O_8Cl + H^+$ : 669,1747 u; encontrada: 669,1749  $m/z$ .

$[\alpha]^{20}(\lambda)$ : -151,5° (589), -159,5° (578), -194,7° (546) //  $c = 0,95$  g/100 mL.

UV  $\lambda_{max}$  / nm (log  $\epsilon$ ): 208 (4,2), 259 (4,3), 360 (4,5).

➤ *Ruta B<sub>1</sub>: A través del aldehído insaturado bromado*

**2.1.5.1. Obtención del aldehído 79**



Una disolución de dihidroxiácido, **4**, (150 mg, 0,347 mmol) en DMF seca previamente tratada con  $K_2CO_3$  (1,0 mL) se hizo reaccionar con  $K_2CO_3$  (96 mg, 0,69 mmol) y  $\alpha, \alpha'$ -dibromo-*p*-xileno (183 mg, 0,694 mmol) disuelto en DMF (1,3 mL) y la mezcla se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente durante 2 h. Transcurrido este tiempo se operó siguiendo la metodología descrita para reacciones de alquilación, obteniéndose 300 mg de un crudo de reacción formado por dihidroxiéster **59** y picropodofilina, **5**, en proporción 9 : 1.

La mezcla anterior (300 mg) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5,0 mL) y se hizo reaccionar con cloruro de oxalilo 2,0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,730 mL, 1,46 mmol), dimetilsulfóxido (0,208 mL, 2,93 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 mL) y trietilamina (0,680 mL, 4,88 mmol). Finalizada la reacción se operó siguiendo la metodología descrita para oxidaciones de Swern, obteniéndose 160 mg de un producto que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose:

- a) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : AcOEt (95 : 5): 112 mg (40 %) del aldehído bromado **79**.

RMN <sup>1</sup>H: tabla 43, figura 69

RMN <sup>13</sup>C: tabla 43, figura 69

IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 2922, 2846, 1732, 1668, 1589, 1503, 1481, 1461, 1421, 1370, 1330, 1235, 1179, 1126, 1035, 933, 732 cm<sup>-1</sup>.

HRMS: calculada para C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>O<sub>8</sub>Br + Na<sup>+</sup>: 617,0781 u; encontrada: 617,0804 *m/z*.

[ $\alpha$ ]<sup>20</sup> ( $\lambda$ ): - 132,4 ° (589), -140,0 ° (578), -169,7 ° (546) // *c* = 1,0 g/100 mL.

P. f: 66- 71 °C

- b) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : AcOEt (9 : 1): 40 mg ( 9 %) del aldehído dímero **80**.

RMN <sup>1</sup>H: tabla 43, figura 70

RMN <sup>13</sup>C: tabla 43, figura 70

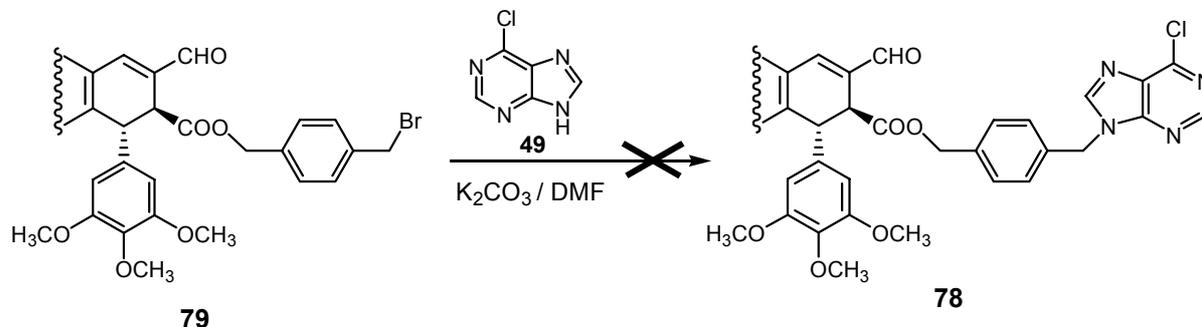
IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 2937, 2836, 1731, 1669, 1589, 1503, 1483, 1461, 1421, 1371, 1329, 1270, 1236, 1180, 1125, 1034, 1008, 932.

HRMS: calculada para C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>O<sub>8</sub>Br + Na<sup>+</sup>: 617,0781 u; encontrada: 617,0804 *m/z*.

[ $\alpha$ ]<sup>20</sup> ( $\lambda$ ): - 165,0 ° (589), -174,8 ° (578), -210,6 ° (546) // *c* = 0,50 g/100 mL.

P. f: 100-105 °C

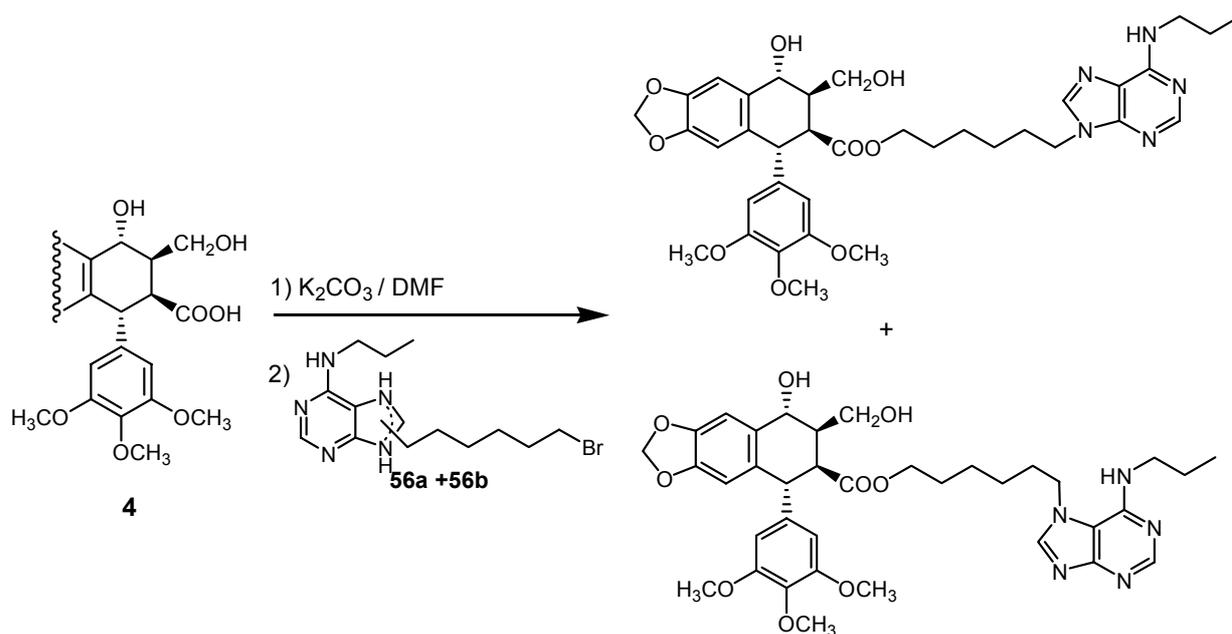
### 2.1.5.2. Condensación del aldehído **79** con 6-cloropurina



Una disolución de 6-cloropurina, **49**, (52 mg, 0,34 mmol) en DMF seca previamente tratada con  $K_2CO_3$  (1,0 mL) se hizo reaccionar con  $K_2CO_3$  (70 mg, 0,50 mmol) y aldehído bromado **79** (100 mg, 0,168 mmol) disuelto en DMF (1,5 mL). La mezcla se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente durante 15 h, tras lo cual se procesó siguiendo el procedimiento descrito para alquilación de purinas, obteniéndose 110 mg de un crudo de reacción formado por el aldehído **78** y su derivado aromatizado **81** (proporción 1 : 1), que no pudieron ser resueltos por cromatografía.

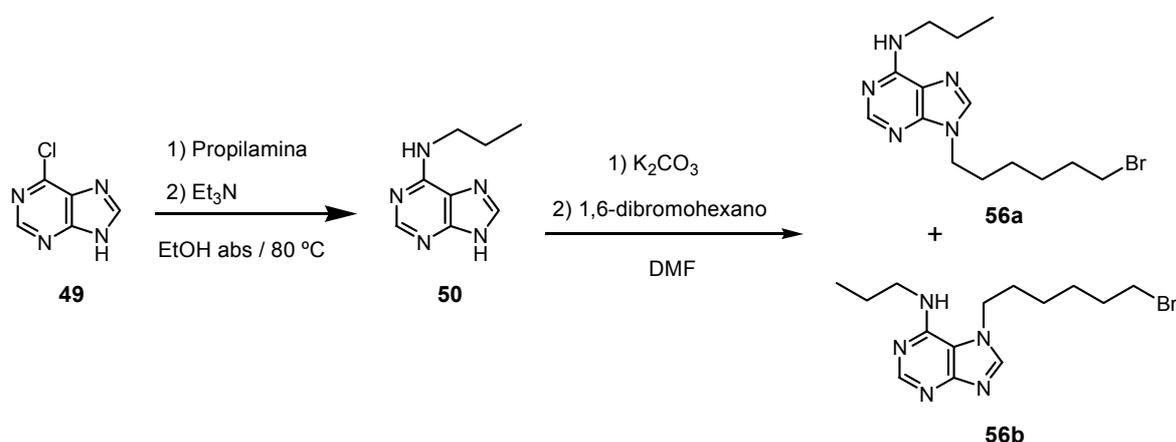
### 2.1.6. Síntesis de los aldehídos **82a** y **82b**

➤ *Ruta A: Síntesis convergente desde dihidroxiácido*



Una disolución de dihidroxiácido **4** (85 mg, 0,19 mmol) en DMF seca previamente tratada con  $K_2CO_3$  (0,8 mL), se hizo reaccionar con  $K_2CO_3$  (40 mg, 1,5 mmol) y una disolución de las purinas **56a** y **56b**\* (100 mg, 1,50 mmol) en DMF (1,0 mL). La mezcla se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente durante 13 h y transcurrido este tiempo se procesó siguiendo la metodología descrita para reacciones de alquilación, obteniéndose 120 mg de un crudo de reacción en cuyo espectro de RMN de  $^1H$  se observaron señales correspondientes a la mezcla de dihidroxiésteres.

\*

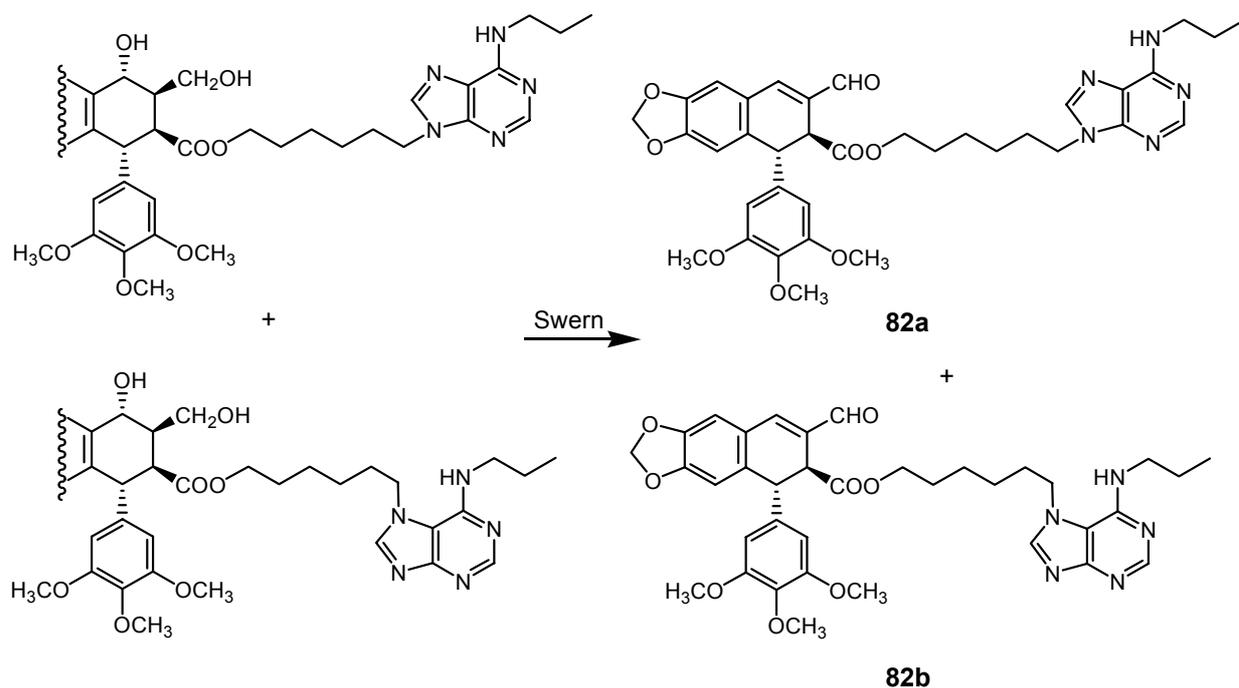


A una disolución de 6-cloropurina, **49**, (250 mg, 1,62 mmol) en etanol absoluto (10,0 mL) se le añadieron propilamina (0,665 mL, 8,08 mmol) y trietilamina (1,15 mL, 8,25 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación, atmósfera inerte y a  $80\text{ }^\circ C$  durante 44 h. Finalizada la reacción se evaporó el etanol, obteniéndose 425 mg de un producto de reacción que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose con  $CH_2Cl_2$  : acetona (8 : 2) 170 mg (60 %) de la 6-propilaminopurina **50**.

RMN  $^1H$  y RMN  $^{13}C$ : tabla 35, figura 48

Una disolución de 6-propilaminopurina, **50**, (100 mg, 0,565 mmol) en DMF seca previamente tratada con  $K_2CO_3$  (1,5 mL) se hizo reaccionar con  $K_2CO_3$  (117 mg, 1,50 mmol) y 1,6-dibromohexano (0,130 mL, 1,50 mmol), manteniéndose la mezcla en agitación y a temperatura ambiente durante 1 h. Finalizada la reacción se operó según lo descrito, obteniéndose un producto de reacción que tras lavarse con hexano dio lugar a 100 mg de una mezcla formada por las aminopurinas alquiladas **56a** y **56b** y aminopurina **50** en proporciones 2:1:0,7 que se cromatografió sobre gel de sílice eluyéndose con  $AcOEt$  : acetona (6 : 4) 19 mg (18 %) de propilaminopurina alquilada **56a**.

RMN  $^1H$  y RMN  $^{13}C$ : tabla 35, figura 54



Una disolución de la mezcla de dihidroxiésteres anterior (120 mg, 0,173 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (5,0 mL) se hizo reaccionar con cloruro de oxalilo 2,0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,259 mL, 0,519 mmol), dimetilsulfóxido (0,074 mL, 1,04 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0 mL) y trietilamina (0,157 mL, 1,73 mmol), siguiendo para ello la metodología general descrita para oxidaciones de Swern. Se obtuvieron así 70 mg de un producto de reacción que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyéndose con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : acetona (1 : 1) 24 mg (20 %) una mezcla de los aldehídos **82a** y **82b**, que no pudieron ser resueltos:

a) aldehído **82a**:

RMN  $^1\text{H}$ : tabla 44, figura 71

RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 44, figura 71

HRMS: calculada para  $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_8 + \text{H}^+$ : 672,3028 u; encontrada: 672,3030  $m/z$ .

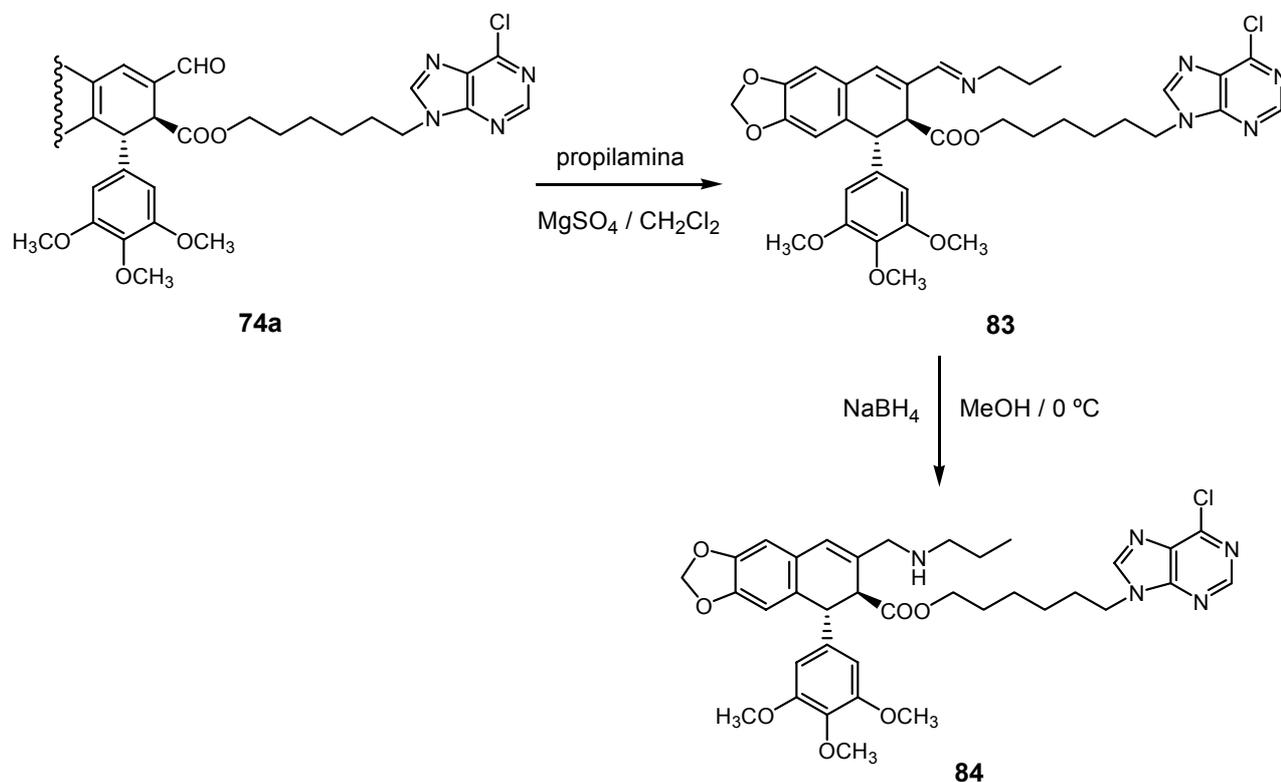
b) aldehído **82b**:

RMN  $^1\text{H}$ : tabla 44, figura 71

RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 44, figura 71

## 2.2. ANÁLOGOS HÍBRIDOS CON FUNCIÓN AMINA EN C-9

### 2.2.1. Obtención de la amina 84



Una disolución del aldehído **74a** (160 mg, 0,247 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  previamente tratado con  $\text{NaHCO}_3$  (3,0 mL) se hizo reaccionar con propilamina (0,041 mL, 0,49 mmol) y  $\text{MgSO}_4$  anhidro (119 mg, 0,988 mmol) a temperatura ambiente durante 3 d. Transcurrido este tiempo, la mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  previamente tratado con  $\text{NaHCO}_3$  y se filtró, obteniéndose la imina **83** de manera cuantitativa (170 mg, 99 %).

RMN  $^1\text{H}$ : tabla 45, figura 72

RMN  $^{13}\text{C}$ : tabla 45, figura 72

IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 2932, 2866, 1724, 1630, 1591, 1561, 1502, 1483, 1459, 1424, 1369, 1332, 1234, 1175, 1125, 1035, 937  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS: calculada para  $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_7\text{Cl} + \text{H}^+$ : 690,2689 u; encontrada: 690,2667  $m/z$ .

Una disolución de la imina **83** (130 mg, 0,188 mmol) en metanol (20 mL) se hizo reaccionar con borohidruro sódico (130 mg, 0,344 mmol) a 0 °C durante 1 h. Finalizada la reacción se operó según lo descrito para las reacciones de aminación reductora, obteniéndose tras evaporar el disolvente a baja temperatura 130 mg de un producto de reacción que se cromatografió en columna sobre gel de sílice en presencia de trietilamina (1 % v/v), eluyéndose con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (previamente basificado con NaHCO<sub>3</sub>) : AcOEt (2 : 8) 16 mg (9 %) de la amina **84**.

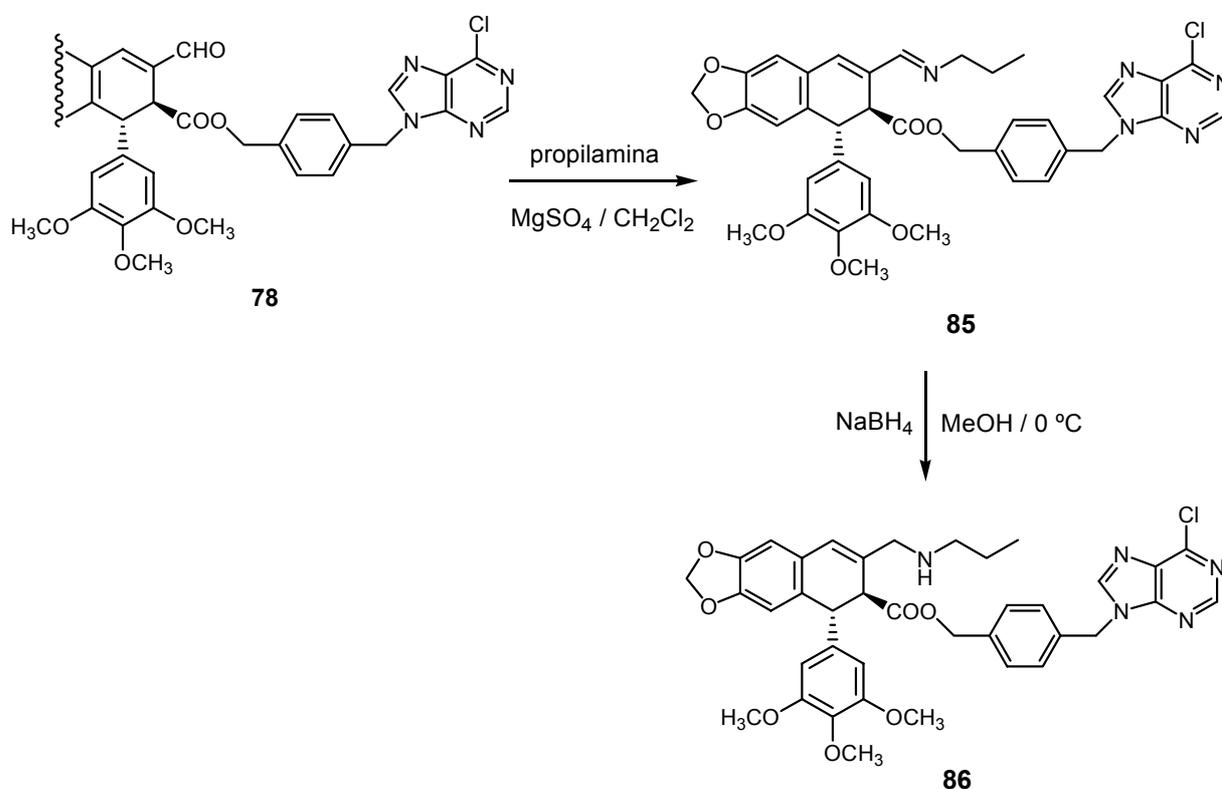
RMN <sup>1</sup>H: tabla 45, figura 73

RMN <sup>13</sup>C: tabla 45, figura 73

IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 3366, 2921, 2853, 1724, 1588, 1501, 1481, 1459, 1422, 1372, 1331, 1235, 1125, 1036, 935 cm<sup>-1</sup>.

HRMS: calculada para C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>Cl + H<sup>+</sup>: 692,2845 u; encontrada: 692,2822 m/z.

## 2.2.2. Obtención de la amina **86**



Una disolución del aldehído **78** (120 mg, 0,18 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> previamente tratado con NaHCO<sub>3</sub> (3,0 mL) se hizo reaccionar con propilamina (0,029 mL, 0,36 mmol) y MgSO<sub>4</sub> anhidro (86 mg, 0,72 mmol) a temperatura ambiente durante 3 d. Transcurrido este tiempo, la mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> previamente tratado con NaHCO<sub>3</sub> y se filtró, obteniéndose por evaporación del disolvente 125 mg (94 %) de la imina **85**.

RMN <sup>1</sup>H: tabla 46, figura 74

RMN <sup>13</sup>C: tabla 46, figura 74

IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 3583, 2953, 2930, 2837, 1728, 1617, 1591, 1561, 1502, 1483, 1458, 1424, 1369, 1332, 1221, 1179, 1126, 1035, 936 cm<sup>-1</sup>.

HRMS: calculada para C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>Cl + H<sup>+</sup>: 710,2376 u; encontrada: 710,2372 *m/z*.

Una disolución de la imina **85** (120 mg, 0,169 mmol) en metanol (20 mL) se hizo reaccionar con borohidruro sódico (120 mg, 3,17 mmol) a 0° durante 1 h y el crudo obtenido se procesó siguiendo la metodología descrita para reacciones de aminación reductora, obteniéndose tras evaporar el disolvente a baja temperatura 100 mg de un crudo de reacción donde se observó la presencia de la amina **86** y lactama correspondiente. Dicha mezcla se cromatografió sobre gel de sílice en presencia de trietilamina (1 % v/v), eluyéndose con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (basificado previamente con NaHCO<sub>3</sub>) : AcOEt (2 : 8) 9 mg (7 %) de la amina **86**.

RMN <sup>1</sup>H: tabla 46, figura 75

RMN <sup>13</sup>C: tabla 46, figura 75

IR( $\nu_{\text{máx}}$ ): 3395, 2952, 2927, 1727, 1665, 1587, 1501, 1482, 1460, 1423, 1372, 1332, 1237, 1177, 1126, 1036, 935 cm<sup>-1</sup>.

HRMS: calculada para C<sub>38</sub>H<sub>38</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>Cl + H<sup>+</sup>: 712,2532 u; encontrada: 712,2501 *m/z*.

---

---

## CONCLUSIONES

---

---



Del trabajo realizado en esta Tesis Doctoral sobre la preparación y evaluación biológica de nuevos análogos del aldehído podofilico se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Se ha puesto a punto un procedimiento alternativo para la obtención de dihidroxiésteres precursores del aldehído podofilico “cabeza de serie” y sus análogos con diferentes funciones éster en C-9', utilizando haluros de alquilo y arilo.
2. Se han sintetizado análogos del aldehído podofilico con función amida en el carbono C-9' por reacción de diferentes ciclolignanos con aminas alifáticas y aromáticas previa o posteriormente a la oxidación de Swern.
3. Se han obtenido análogos del aldehído podofilico con diferentes funciones amina en el carbono C-9 mediante reacciones de aminación reductora de los correspondientes aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados.
4. Se ha preparado una nueva familia de compuestos híbridos de ciclolignanos análogos del aldehído podofilico y purinas diferentemente sustituidas, que se han unido a través del carbono C-9' del lignano y del nitrógeno N-9 (N-7) de la purina mediante espaciadores dibromados alifáticos y aromáticos.

5. De todas las estrategias sintéticas utilizadas en la obtención de los análogos híbridos, los mejores resultados se obtuvieron cuando el espaciador dihalogenado se unió al sistema purínico, seguido de esterificación del dihidroxiácido y obtención final del aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado. Cuando se utilizó 1,3-dibromopropano como espaciador, la única ruta sintética que permitió generar los híbridos correspondientes fue aquella en que el espaciador se unió en primer lugar al ciclolignano.
6. Se han realizado ensayos de citotoxicidad de la mayor parte de los compuestos sintetizados sobre tres líneas celulares neoplásicas humanas, encontrándose valores de  $GI_{50}$  que oscilan entre  $>20$  y  $0,002 \mu\text{M}$ .
7. Del análisis de los resultados de citotoxicidad de los diferentes análogos sintetizados se pueden establecer las siguientes conclusiones:
  - a) La presencia de funciones electrofílicas, como aldehído e imina, en el carbono C-9, proporcionó mejores resultados que la transformación de éstas en otras funciones más estables, como aminas.
  - b) En el carbono C-9', la función éster confirió una mayor potencia citotóxica que la función amida.
  - c) Los análogos híbridos sintetizados, todos ellos con función éster en C-9', fueron en general menos potentes que el resto de derivados con función éster en dicha posición, si bien mantienen niveles de citotoxicidad del orden de micromolar.
8. Se ha evaluado el efecto de algunos análogos no híbridos sobre el ciclo celular y la capacidad de alteración de los microtúbulos en células HT-29, encontrándose que un grupo de aldehído-ésteres inhibe la formación de los microtúbulos e induce apoptosis después de detener el ciclo celular en la fase  $G_2/M$ , mientras que otro grupo de análogos, con menor potencia citotóxica, inducen apoptosis sin previa parada del ciclo celular. Esto es indicativo de la existencia de dos mecanismos de acción diferentes para compuestos muy relacionados estructuralmente.

---

# ESPECTROSCOPIA

---



## EXPERIMENTOS BIDIMENSIONALES

Se han realizado experimentos de correlación heteronuclear inversa carbono/protón a uno (HMQC) y a varios enlaces (HMBC) de los siguientes compuestos:

**23:** figura 1, tabla 1

**26:** figura 2, tabla 2

**30:** figura 3, tabla 3

**41:** figura 4, tabla 4

**45:** figura 5, tabla 5

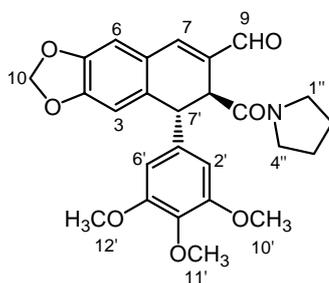
**47:** figura 6, tabla 6

**74a:** figura 7, tabla 7

**74b:** figura 8, tabla 8

**55:** figura 9, tabla 9

**78:** figura 10, tabla 10



C	TIPO	<sup>1</sup> H (δ)		ASIGNACIÓN
		Acoplados a un enlace	Acoplados a varios enlaces	
24,3; 26,0	2 CH <sub>2</sub>	1,6 – 2,0 <i>m</i>	3,70 <i>m</i> ; 3,43 <i>m</i> ; 3,28 <i>m</i> ; 3,05 <i>m</i>	2'', 3''
45,5	CH	3,97 <i>d</i>	9,53 <i>s</i> ; 7,33 <i>s</i> ; 4,36 <i>d</i>	8'
46,0; 47,0	2 CH <sub>2</sub>	3,70 <i>m</i> ; 3,43 <i>m</i> ; 3,28 <i>m</i> ; 3,05 <i>m</i>	1,60 – 2,20 <i>m</i>	1'', 4''
48,5	CH	4,36 <i>d</i>	6,50 <i>s</i> ; 3,97 <i>d</i> ; 6,38 <i>s</i>	7'
56,2	CH <sub>3</sub>	3,77 <i>s</i>	-	10', 12'
60,8	CH <sub>3</sub>	3,81 <i>s</i>	-	11'
101,6	CH <sub>2</sub>	5,97 <i>d</i> ; 5,94 <i>d</i>	-	10
105,5	CH	6,38 <i>s</i>	4,36 <i>d</i>	2', 6'
109,0	CH	6,84 <i>s</i>	7,33 <i>s</i>	6
109,5	CH	6,50 <i>s</i>	4,36 <i>d</i>	3
125,0	C	-	7,33 <i>s</i> ; 6,50 <i>s</i> ; 4,36 <i>d</i>	1
134,4	C	-	7,33 <i>s</i> ; 6,84 <i>s</i> ; 4,36 <i>d</i>	2
134,8	C	-	9,53 <i>s</i> ; 3,97 <i>d</i>	8
137,2	C	-	6,38 <i>s</i> ; 3,81 <i>s</i>	4'
138,3	C	-	4,36 <i>d</i> ; 3,97 <i>d</i>	1'
146,8	CH y C	7,33 <i>s</i>	6,84 <i>s</i> ; 6,50 <i>s</i> ; 5,97 <i>d</i> ; 5,94 <i>d</i> ; 3,97 <i>d</i>	5, 7
150,3	C	-	6,84 <i>s</i> ; 6,50 <i>s</i> ; 5,97 <i>d</i> ; 5,94 <i>d</i>	4
153,3	C	-	6,38 <i>s</i> ; 3,77 <i>s</i>	3', 5'
170,9	C	-	4,36 <i>d</i> ; 3,97 <i>d</i>	9'
191,9	CH	9,53 <i>s</i>	7,33 <i>s</i> ; 3,97 <i>d</i>	9

**TABLA 1:** Correlaciones y asignación para el compuesto **23**. Tipo de carbono según experimento DEPT.

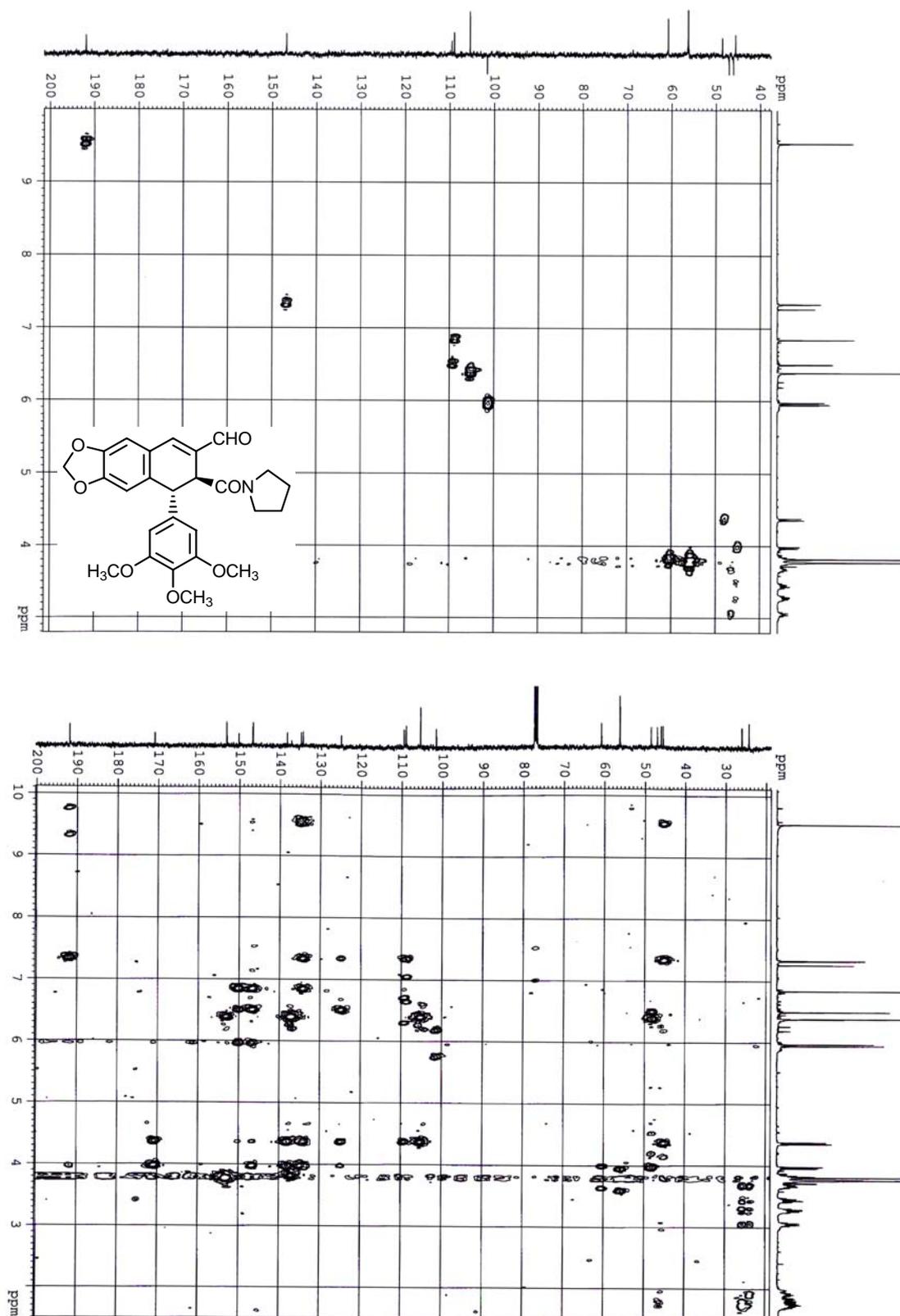
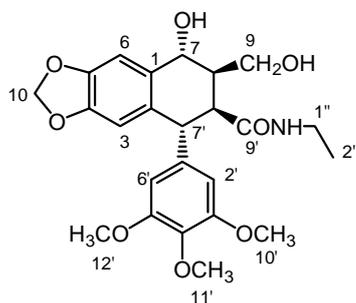


FIGURA 1: Espectros HMBC y HMQC del compuesto 25.



C	TIPO	<sup>1</sup> H (δ)		ASIGNACIÓN
		Acoplados a un enlace	Acoplados a varios enlaces	
14,3	CH <sub>3</sub>	0,85 <i>t</i>	3,13 <i>m</i> ; 2,98 <i>m</i>	2''
34,4	CH <sub>2</sub>	3,13 <i>m</i> ; 2,98 <i>m</i>	0,85 <i>t</i> ; 5,75 <i>m</i>	1''
45,0	CH	2,43 <i>m</i>	4,24 <i>d</i> ; 3,19 <i>dd</i>	8
45,5	CH	4,24 <i>d</i>	6,34 <i>s</i> ; 3,19 <i>dd</i>	7'
48,8	CH	3,19 <i>dd</i>	4,56 <i>d</i> ; 4,24 <i>s</i> ; 3,44 <i>dd</i>	8'
56,2	CH <sub>3</sub>	3,76 <i>s</i>	-	10', 12'
60,8	CH <sub>3</sub>	3,79 <i>s</i>	-	11'
61,1	CH <sub>2</sub>	3,76 <i>m</i> ; 3,44 <i>dd</i>	4,56 <i>d</i> ; 3,19 <i>dd</i>	9
70,2	CH	4,56 <i>d</i>	6,73 <i>s</i> ; 3,44 <i>dd</i> ; 3,19 <i>dd</i>	7
101,1	CH <sub>2</sub>	5,89 <i>s</i>	-	10
106,3	CH	6,36 <i>s</i>	4,24 <i>d</i>	2', 6'
108,8	CH	6,73 <i>s</i>	4,56 <i>d</i>	6
109,5	CH	6,34 <i>s</i>	4,24 <i>d</i>	3
129,5	C	-	6,34 <i>s</i> ; 4,56 <i>d</i> , 4,24 <i>d</i>	1
131,9	C	-	6,73 <i>s</i> ; 4,56 <i>d</i> ; 4,24 <i>d</i>	2
136,9	C	-	6,36 <i>s</i> ; 3,97 <i>s</i> ; 3,76 <i>s</i>	4'
139,8	C	-	6,36 <i>s</i> ; 4,24 <i>d</i> ; 3,19 <i>dd</i>	1'
146,5	C	-	6,73 <i>s</i> ; 6,34; 5,89 <i>s</i>	5
147,8	C	-	6,73 <i>s</i> ; 5,89 <i>s</i>	4
153,2	C	-	6,36 <i>s</i> ; 3,76 <i>s</i>	3', 5'
174,9	C	-	5,75 (NH); 4,24 <i>d</i> ; 3,19 <i>dd</i> ; 3,13 <i>m</i> ; 2,98 <i>m</i> ;	9'

**TABLA 2:** Correlaciones y asignación para el compuesto **26**. Tipo de carbono según experimento DEPT.

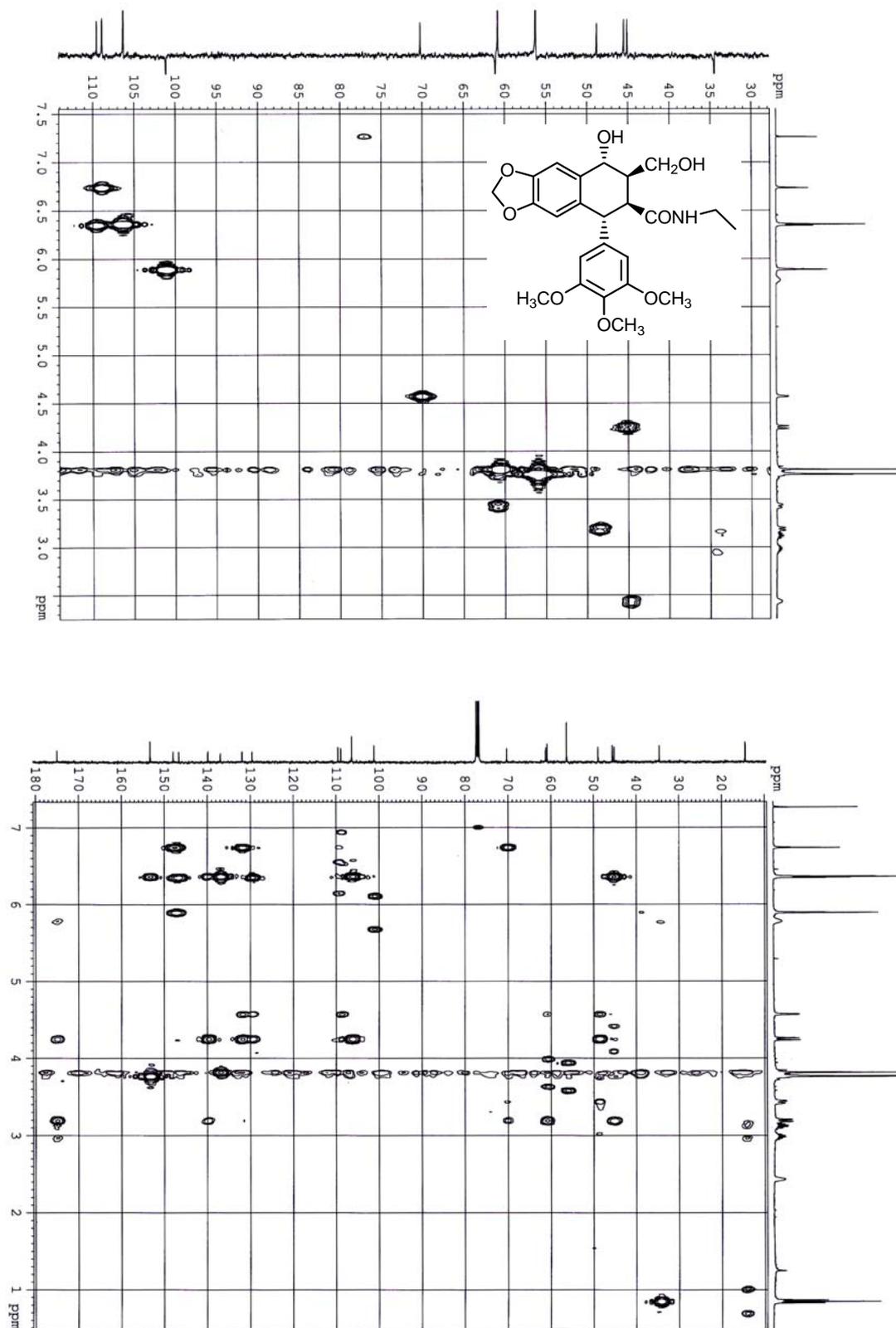
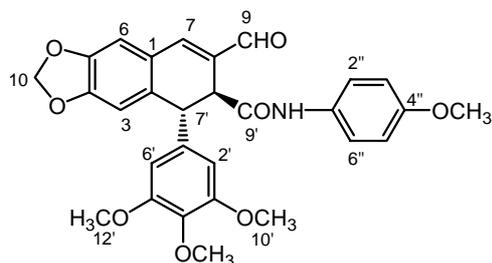


FIGURA 2: Espectros HMQC y HMBC del compuesto 26.



C	TIPO	$^1\text{H}$ ( $\delta$ )		ASIGNACIÓN
		Acoplados a un enlace	Acoplados a varios enlaces	
44,6	CH	4,81 s	6,80 s; 6,22 s; 3,93 s	7'
46,5	CH	3,93 s	9,60 s; 7,40 s; 4,81 s	8'
55,4	CH <sub>3</sub>	3,76 s	-	Ph-OCH <sub>3</sub>
56,1	CH <sub>3</sub>	3,74 s	-	10', 12'
60,7	CH <sub>3</sub>	3,80 s	-	11'
101,8	CH <sub>2</sub>	6,02 s; 5,99 s	-	10
104,7	CH	6,22 s	4,81 s	2', 6'
109,0	CH	6,86 s	7,40 s	6
110,3	CH	6,80 s	4,81 s	3
114,0	CH	6,79 d	-	3'', 5''
121,0	CH	7,37 d	8,25 s	2'', 6''
123,9	C	-	6,80 s; 4,81 s	1
131,2	C	-	7,37 d; 6,79 d	1''
131,9	C	--	9,60 s; 4,81 s; 3,93 s	8
136,0	C	-	7,40 s; 6,86 s; 4,81 s; 3,93 s	2
137,1	C	-	6,22 s; 3,80 s	4'
138,5	C	-	6,22 s; 4,81 s; 3,93 s	1'
147,2	C	-	6,80 s; 6,02 s; 5,99 s	5
148,6	CH	7,40 s	6,86 s; 3,93 s	7
151,4	C	-	6,86 s; 6,02 s; 5,99 s	4
153,2	C	-	6,22 s; 3,74 s	3', 5'
156,1	C	-	7,37 d; 6,79 d; 3,76 s	4''
168,4	C	-	8,25 (NH); 4,81 s; 3,93 s	9'
194,0	CH	9,60 s	7,40 s; 3,93 s	9

**TABLA 3:** Correlaciones y asignación para el compuesto **30**. Tipo de carbono según experimento DEPT.

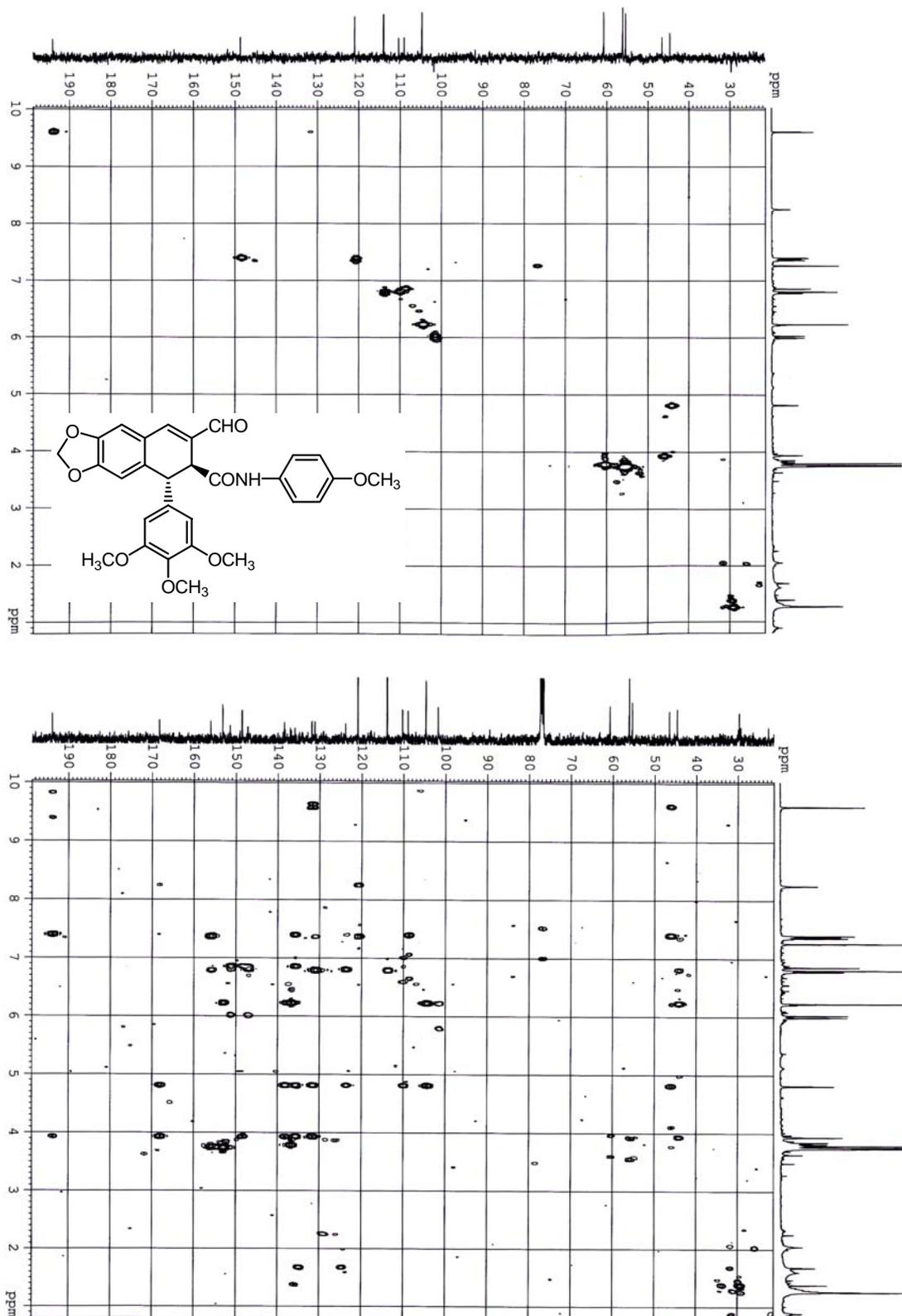
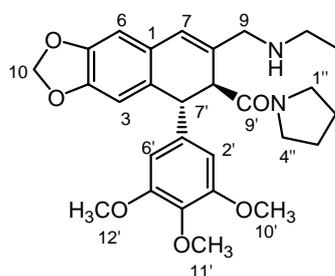


FIGURA 3: Espectros HMBC y HMQC del compuesto 30.



C	TIPO	<sup>1</sup> H (δ)		ASIGNACIÓN
		Acoplados a un enlace	Acoplados a varios enlaces	
14,2	CH <sub>3</sub>	1,1 <i>t</i>	2,65 <i>m</i>	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
24,2; 25,9	CH <sub>2</sub>	1,73 <i>m</i> ; 1,58 <i>m</i>	3,50 <i>m</i> ; 2,80 <i>m</i>	2'', 3''
43,0	CH <sub>2</sub>	2,65 <i>m</i>	3,44 <i>d</i> , 3,33 <i>d</i> ; 1,1 <i>t</i>	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
45,8; 46,9	CH <sub>2</sub>	3,50 <i>m</i> ; 3,40 <i>m</i> ; 3,20 <i>m</i> ; 2,80 <i>m</i>	-	1'', 4''
49,8	CH	4,37 <i>d</i>	6,48 <i>s</i> ; 6,37 <i>s</i> ; 3,86 <i>d</i>	7'
51,1	CH	3,86 <i>d</i>	4,37 <i>d</i> ; 3,44 <i>dd</i> ; 3,33 <i>dd</i>	8'
52,7	CH <sub>2</sub>	3,43 <i>d</i> ; 3,33 <i>d</i>	-	9
56,2	CH <sub>3</sub>	3,79 <i>s</i>	-	10', 12'
60,8	CH <sub>3</sub>	3,81 <i>s</i>	-	11'
100,9	CH <sub>2</sub>	5,89 <i>d</i> , 5,86 <i>d</i>	-	10
106,2	CH	6,48 <i>s</i>	4,37 <i>d</i>	2', 6'
107,0	CH	6,62 <i>s</i>	-	6
108,6	CH	6,37 <i>s</i>	-	3
127,2	C	-	6,37 <i>s</i> ; 4,37 <i>d</i>	1
128,1	C	-	6,62 <i>s</i> ; 4,37 <i>d</i> ; 3,86 <i>d</i> , 3,44 <i>d</i> ; 3,33 <i>d</i>	7
130,1	C	-	6,62 <i>s</i> ; 6,48 <i>s</i> ; 4,37 <i>d</i>	2
131,8	C	-	4,37 <i>d</i> ; 3,86 <i>d</i> ; 3,44 <i>d</i> ; 3,33 <i>d</i>	8
137,0	C	-	6,48 <i>s</i> ; 3,81 <i>s</i>	4'
137,9	C	-	6,48 <i>s</i> ; 4,37 <i>d</i>	1'
146,3	C	-	6,62 <i>s</i> ; 6,37 <i>s</i> ; 5,89 <i>d</i> ; 5,86 <i>d</i>	5
146,9	C	-	6,62 <i>s</i> ; 6,37 <i>s</i> ; 5,89 <i>d</i> ; 5,86 <i>d</i>	4
153,1	C	-	6, 48 <i>s</i> ; 3,79 <i>s</i>	3', 5'
172,0	C	-	4,37 <i>d</i> , 3,86 <i>d</i>	9'

**TABLA 4:** Correlaciones y asignación para el compuesto **41**. Tipo de carbono según experimento DEPT.

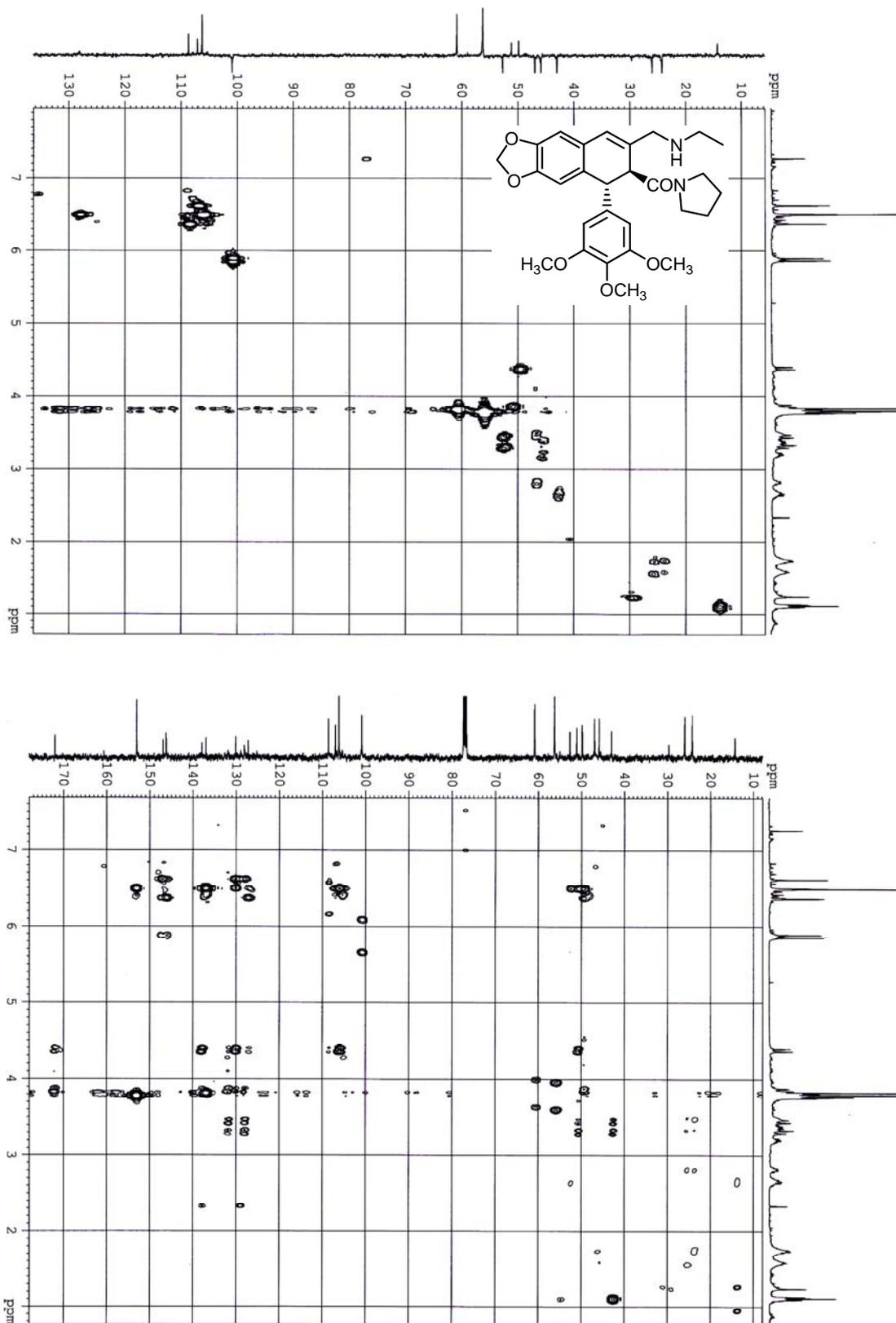
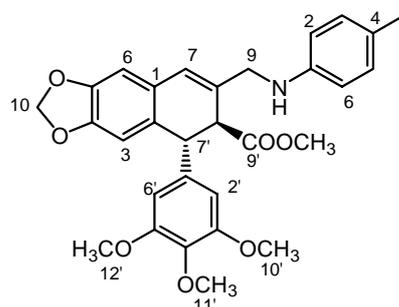


FIGURA 4: Espectros HMBC y HMQC del compuesto 41.



C	TIPO	<sup>1</sup> H (δ)		ASIGNACIÓN
		Acoplados a un enlace	Acoplados a varios enlaces	
20,3	CH <sub>3</sub>	2,20 <i>s</i>	6,89 <i>d</i>	Ph-CH <sub>3</sub>
46,5	CH	4,50 <i>d</i>	6,58 <i>s</i> ; 6,26 <i>s</i> ; 3,42 <i>d</i>	7'
49,1	CH <sub>2</sub>	3,60 – 3,90 <i>m</i>	6,50 <i>s</i> ; 3,42 <i>d</i>	9
49,9	CH	3,42 <i>d</i>	6,50 <i>s</i> , 4,50 <i>d</i> ; 3,6 – 3,9 <i>m</i>	8'
55,2	CH	3,65 <i>s</i>	-	9'-OCH <sub>3</sub>
56,0	CH <sub>3</sub>	3,72 <i>s</i>	-	10', 12'
60,7	CH <sub>3</sub>	3,82 <i>s</i>	-	11'
101,1	CH <sub>2</sub>	5,91 <i>s</i> ; 5,88 <i>s</i>	-	10
104,9	CH	6,26 <i>s</i>	4,50 <i>d</i>	2', 6'
107,0	CH	6,64 <i>s</i>	6,50 <i>s</i>	6
109,4	CH	6,58 <i>s</i>	4,50 <i>d</i>	3
112,8	CH	6,35 <i>d</i>	6,89 <i>d</i>	C <sub>2</sub> -Ph, C <sub>6</sub> -Ph
124,8	CH	6,50 <i>s</i>	6,64 <i>s</i> ; 3,6 – 3,9 <i>m</i> ; 3,42 <i>d</i>	7
126,6	C	-	6,35 <i>s</i> ; 2,20 <i>s</i>	C <sub>4</sub> -Ph
127,2	C	-	6,58 <i>s</i> ; 4,50 <i>d</i> ; 3,42 <i>d</i>	1
128,8	C	-	6,64 <i>s</i> ; 6,50 <i>s</i> ; 4,50 <i>d</i> ; 3,42 <i>d</i>	2
129,6	CH	6,89 <i>d</i>	2,80 <i>s</i>	C <sub>3</sub> -Ph, C <sub>5</sub> -Ph
131,2	C	-	4,50 <i>d</i> ; 3,42 <i>d</i> ; 3,6 – 3,9 <i>m</i>	8
136,7	C	-	6,26 <i>s</i> ; 3,82 <i>s</i>	4'
138,1	C	-	4,50 <i>d</i> ; 3,42 <i>d</i>	1'
145,6	C	-	6,89 <i>d</i> ; 3,6 – 3,9 <i>m</i>	C <sub>1</sub> -Ph
146,7	C	-	6,58 <i>s</i> ; 5,88 <i>s</i> ; 5,91 <i>s</i>	5
147,0	C	-	6,64 <i>s</i>	4
153,0	C	-	6,26 <i>s</i> ; 3,72 <i>s</i>	3', 5'
172,8	C	-	4,50 <i>d</i> ; 3,65 <i>s</i> ; 3,42 <i>d</i>	9'

**TABLA 5:** Correlaciones y asignación para el compuesto **45**. Tipo de carbono según experimento DEPT.

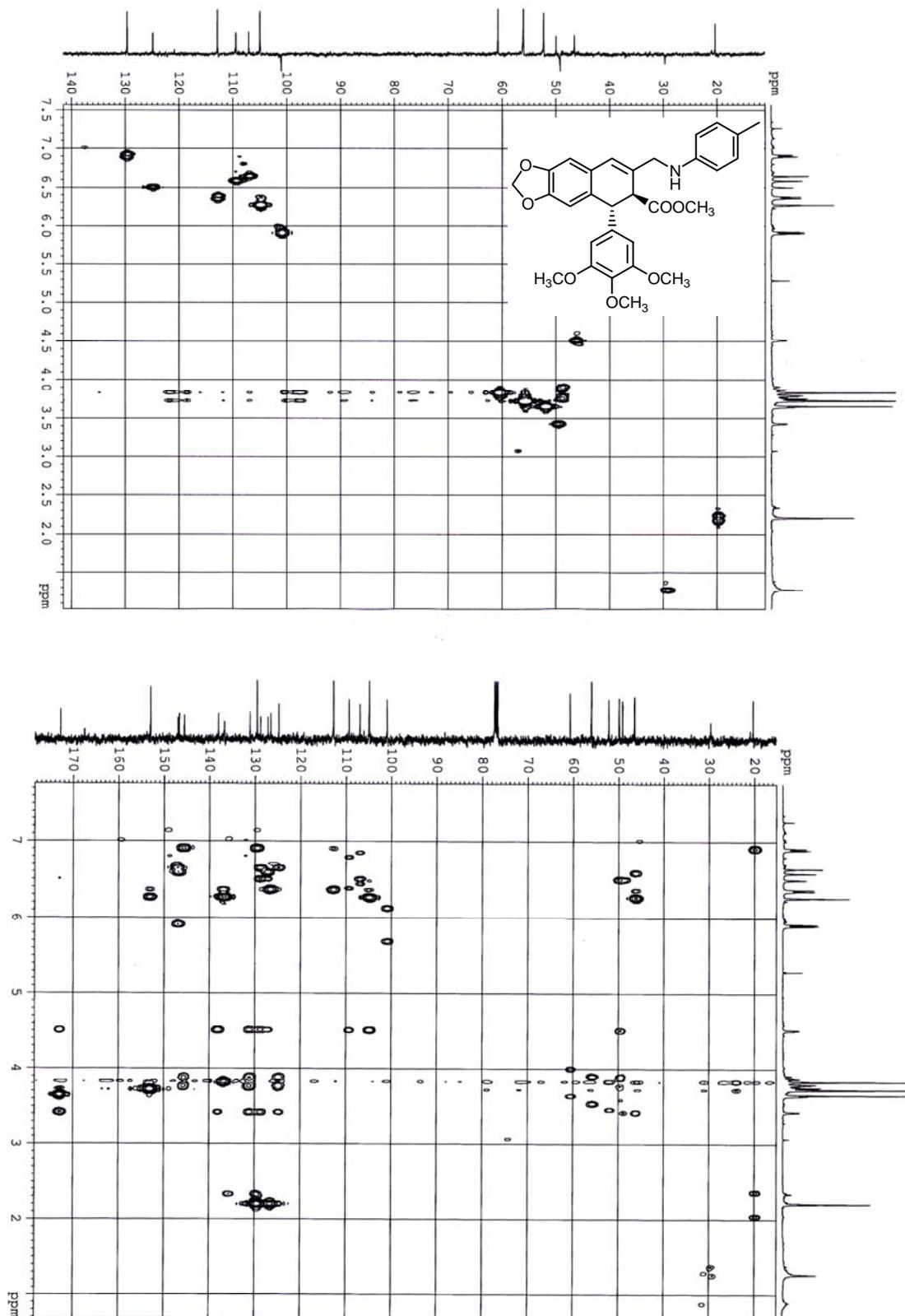
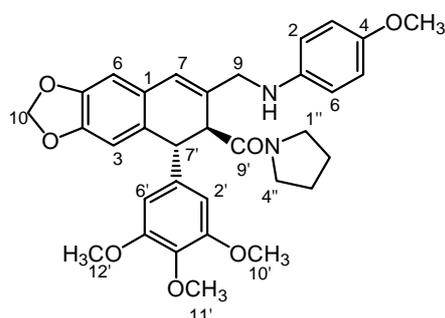


FIGURA 5: Espectros HMBC y HMQC del compuesto 41.



C	TIPO	<sup>1</sup> H (δ)		ASIGNACIÓN
		Acoplados a un enlace	Acoplados a varios enlaces	
24,1; 25,9	CH <sub>2</sub> ; CH <sub>2</sub>	1,50 <i>m</i>	3,20 <i>m</i> ; 3,30 <i>m</i> ; 2,60 <i>m</i>	2'', 3''
45,7; 46,7	CH <sub>2</sub> ; CH <sub>2</sub>	3,20 <i>m</i> ; 3,30 <i>m</i> ; 2,60 <i>m</i>	-	1'', 4''
49,1	CH <sub>2</sub>	3,95 <i>d</i> ; 3,73 <i>m</i>	-	9
49,8	CH	4,42 <i>d</i>	6,38 <i>s</i>	7'
50,3	CH	3,80 <i>m</i>	4,42 <i>d</i>	8'
55,8	CH <sub>3</sub>	3,72 <i>s</i>	-	Ph-OCH <sub>3</sub>
56,2	CH <sub>3</sub>	3,79 <i>s</i>	-	10', 12'
60,8	CH <sub>3</sub>	3,83 <i>s</i>	-	11'
100,9	CH <sub>2</sub>	5,89 <i>d</i> ; 5,86 <i>s</i>	-	10
106,2	CH	6,53 <i>s</i>	4,42 <i>d</i>	2', 6'
106,9	CH	6,62 <i>s</i>	-	6
108,6	CH	6,38 <i>s</i>	4,42 <i>d</i>	3
114,0	CH	6,54 <i>d</i>	-	C <sub>2</sub> -Ph, C <sub>6</sub> -Ph
114,8	CH	6,73 <i>d</i>	-	C <sub>3</sub> -Ph, C <sub>5</sub> -Ph
125,8	CH	6,53 <i>s</i>	6,62 <i>s</i> ; 3,95 <i>d</i> ; 3,73 <i>m</i>	7
127,4	C	-	6,38 <i>s</i>	1
130,1	C	-	6,62 <i>s</i> ; 4,42 <i>d</i> ; 6,53 <i>s</i>	2
134,3	C	-	4,42 <i>d</i> ; 3,95 <i>d</i> ; 3,73 <i>m</i>	8
137,0	C	-	6,53 <i>s</i> ; 3,83 <i>s</i>	4'
138,2	C	-	4,42 <i>d</i> ; 3,73 <i>m</i>	1'
142,6	C	-	6,73 <i>d</i> ; 3,95 <i>d</i> ; 3,73 <i>m</i>	C <sub>1</sub> -Ph
146,2	C	-	6,38 <i>s</i> ; 5,89 <i>d</i> ; 5,86 <i>d</i>	5
146,7	C	-	6,62 <i>s</i> ; 5,89 <i>d</i> ; 5,86 <i>d</i>	4
152,3	C	-	6,73 <i>d</i> ; 6,54 <i>d</i> ; 3,72 <i>s</i>	C <sub>4</sub> -Ph
153,1	C	-	6,53 <i>s</i> ; 3,79 <i>s</i>	3', 5'
171,7	C	-	4,42 <i>d</i> ; 3,80 <i>m</i>	9'

**TABLA 6:** Correlaciones y asignación para el compuesto **47**. Tipo de carbono según experimento DEPT.

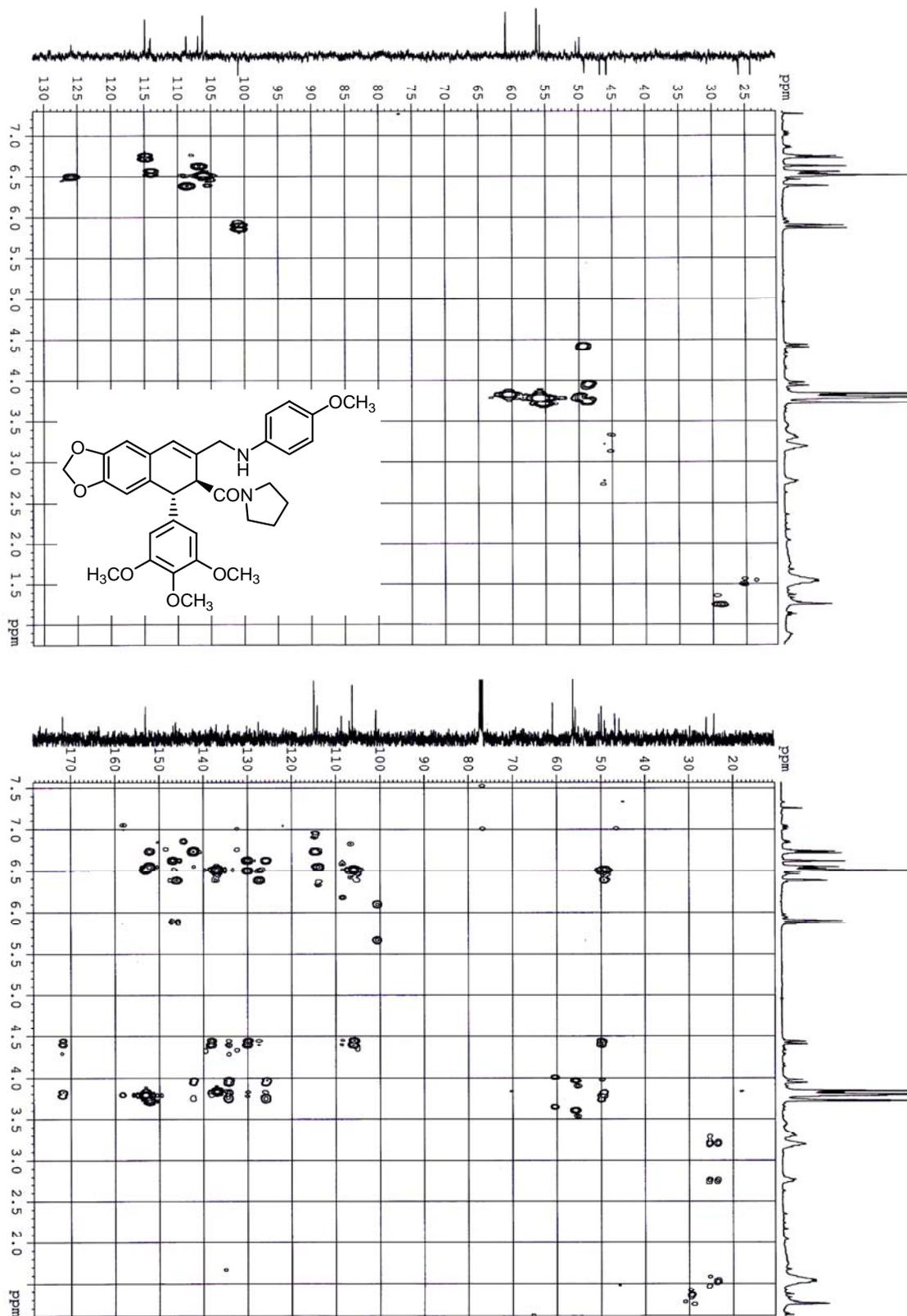
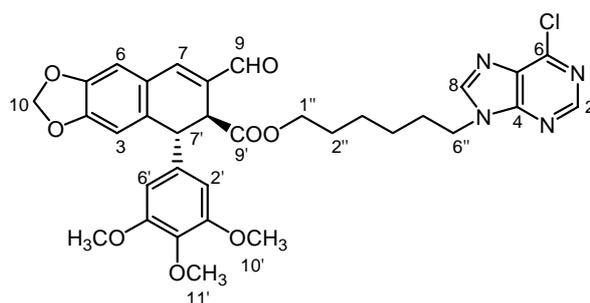
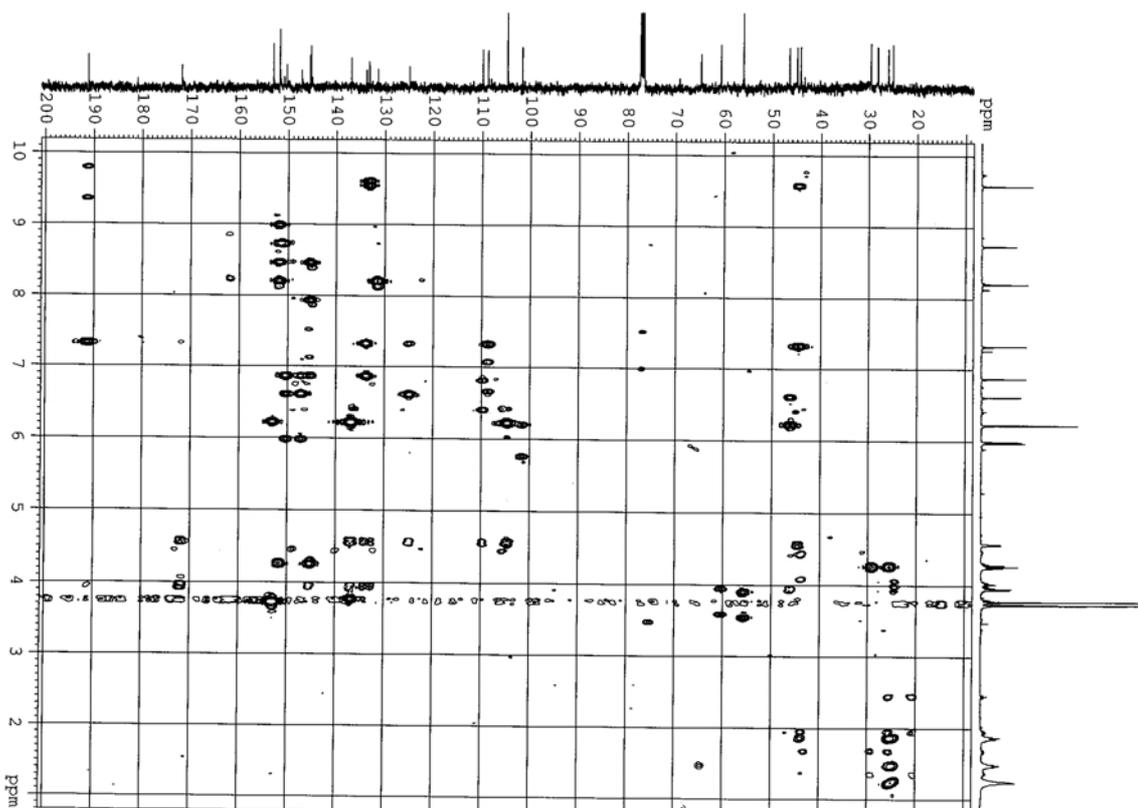
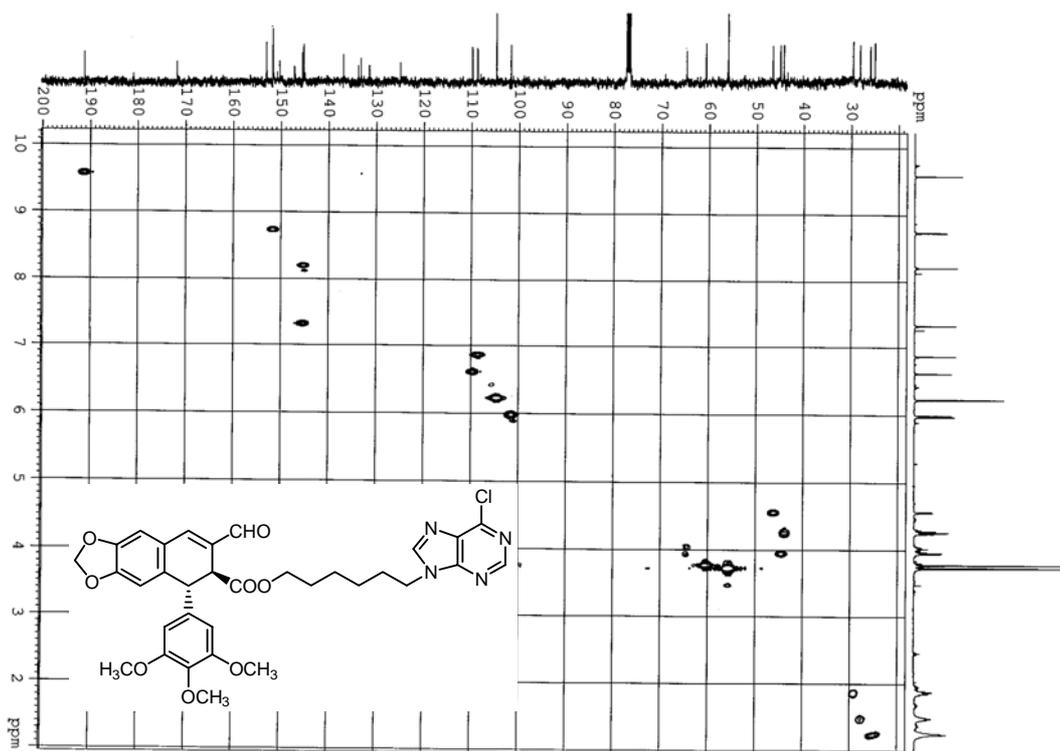


FIGURA 6: Espectros HMQC y HMBC del compuesto 45.



C	TIPO	<sup>1</sup> H (δ)		ASIGNACIÓN
		Acoplados a un enlace	Acoplados a varios enlaces	
25,1	CH <sub>2</sub>	1,25 <i>m</i>	1,25 <i>m</i> ; 1,50 <i>m</i> ; 1,85 <i>m</i> ; 4,28 <i>d</i>	4''
26,0	CH <sub>2</sub>	1,25 <i>m</i>	1,25 <i>m</i> ;	3''
28,2	CH <sub>2</sub>	1,50 <i>m</i>	-	2''
29,7	CH <sub>2</sub>	1,85 <i>m</i>	-	5''
44,3	CH <sub>2</sub>	4,28 <i>t</i>	1,85 <i>m</i>	6''
45,0	CH	3,96 <i>d</i>	4,57 <i>d</i> ; 7,34 <i>s</i> , 9,59 <i>s</i>	8'
46,6	CH	4,57 <i>d</i>	3,96 <i>d</i> ; 6,23 <i>s</i> ; 6,62 <i>s</i>	7'
56,1	CH <sub>3</sub>	3,74 <i>s</i>	-	10', 12'
60,8	CH <sub>3</sub>	3,79 <i>s</i>	-	11'
64,9	CH <sub>2</sub>	4,01 <i>t</i>	-	1''
101,9	CH <sub>2</sub>	5,99 <i>d</i> ; 6,05 <i>d</i>	-	10
104,9	CH	6,23 <i>s</i>	4,57 <i>d</i>	2', 6'
108,9	CH	6,88 <i>s</i>	7,33 <i>s</i>	6
110,0	CH	6,62 <i>s</i>	4,57 <i>d</i>	3
125,1	C	-	4,57 <i>d</i> ; 6,62 <i>s</i>	1
131,6	C	-	8,21 <i>s</i>	C <sub>5</sub> -purina
133,4	C	-	7,33 <i>s</i> ; 9,59 <i>s</i>	8
133,9	C	-	3,96 <i>d</i> ; 4,57 <i>d</i> ; 6,88 <i>s</i> ; 7,33 <i>s</i>	2
137,1	C	-	3,79 <i>s</i> ; 3,96 <i>d</i> ; 4,57 <i>d</i> ; 6,23 <i>s</i>	1', 4'
145,5	CH	8,21 <i>s</i>	4,28 <i>t</i>	C <sub>8</sub> -purina
145,7	CH	7,33 <i>s</i>	3,96 <i>d</i> ; 6,88 <i>s</i>	7
147,4	C	-	5,99 <i>d</i> ; 6,05 <i>d</i> ; 6,62 <i>s</i> ; 6,88 <i>s</i>	5
150,5	C	-	5,99 <i>d</i> ; 6,05 <i>d</i> ; 6,62 <i>s</i> ; 6,88 <i>s</i>	4
151,0	C	-	8,75 <i>s</i>	C <sub>6</sub> -purina
151,9	CH + C	8,75 <i>s</i>	4,28 <i>t</i> ; 8,21 <i>s</i> ; 8,75 <i>s</i>	C <sub>2</sub> -purina C <sub>4</sub> -purina
153,2	C	-	3,74 <i>s</i> ; 6,23 <i>s</i>	3', 5'
171,2	C	-	3,96 <i>d</i> ; 4,57 <i>d</i>	9'
191,3	CH	9,59 <i>s</i>	7,33 <i>s</i>	9

**TABLA 7:** Correlaciones y asignación para el compuesto **74a**. Tipo de carbono según experimento DEPT.



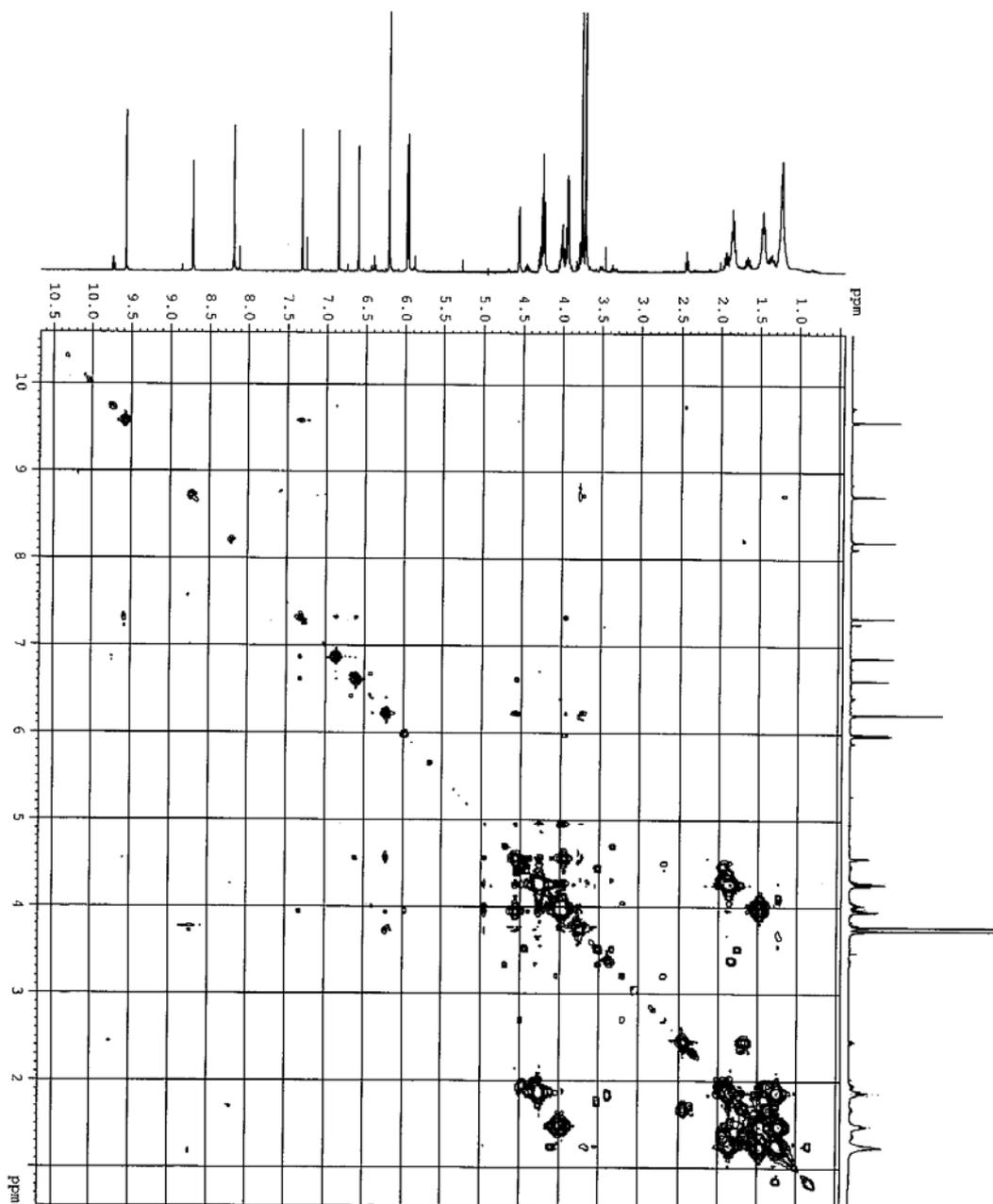
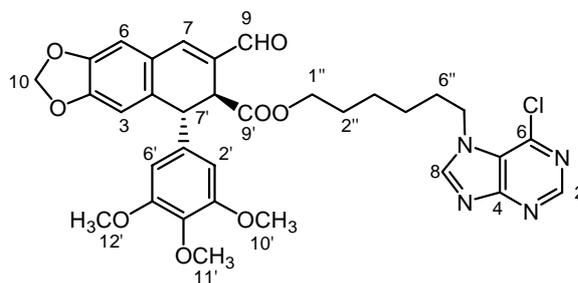
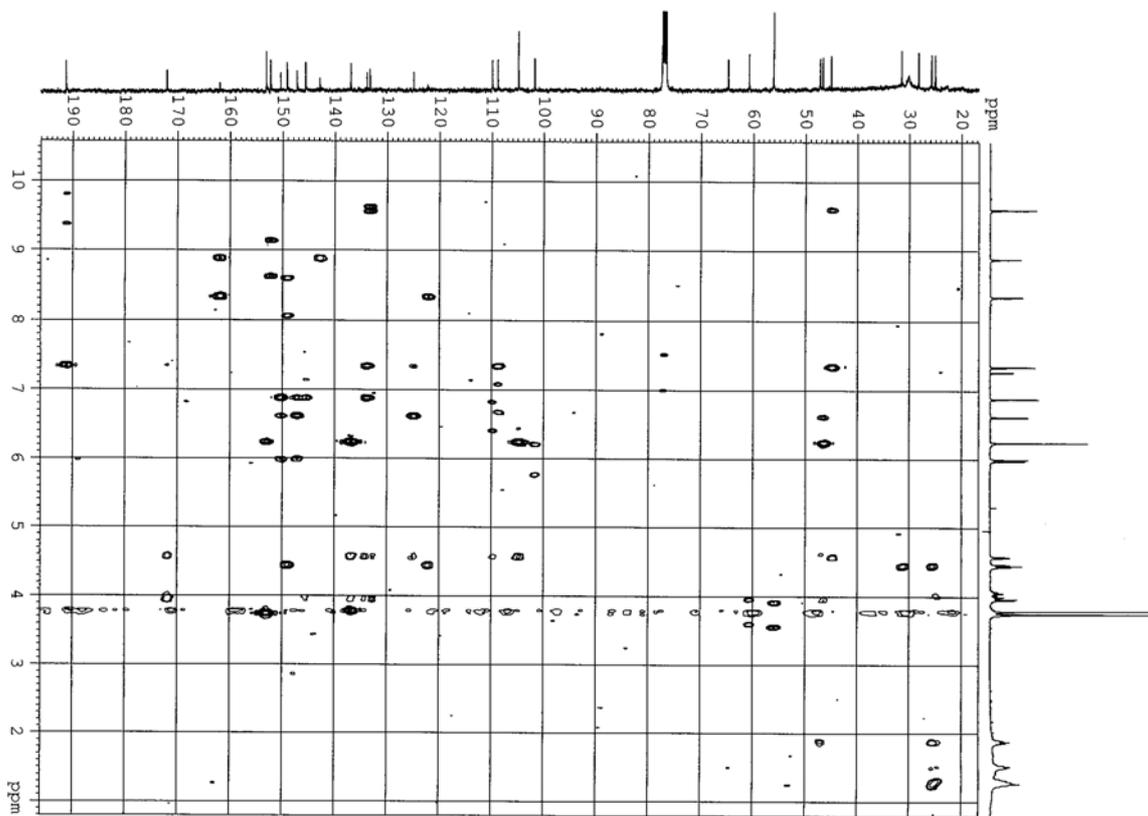
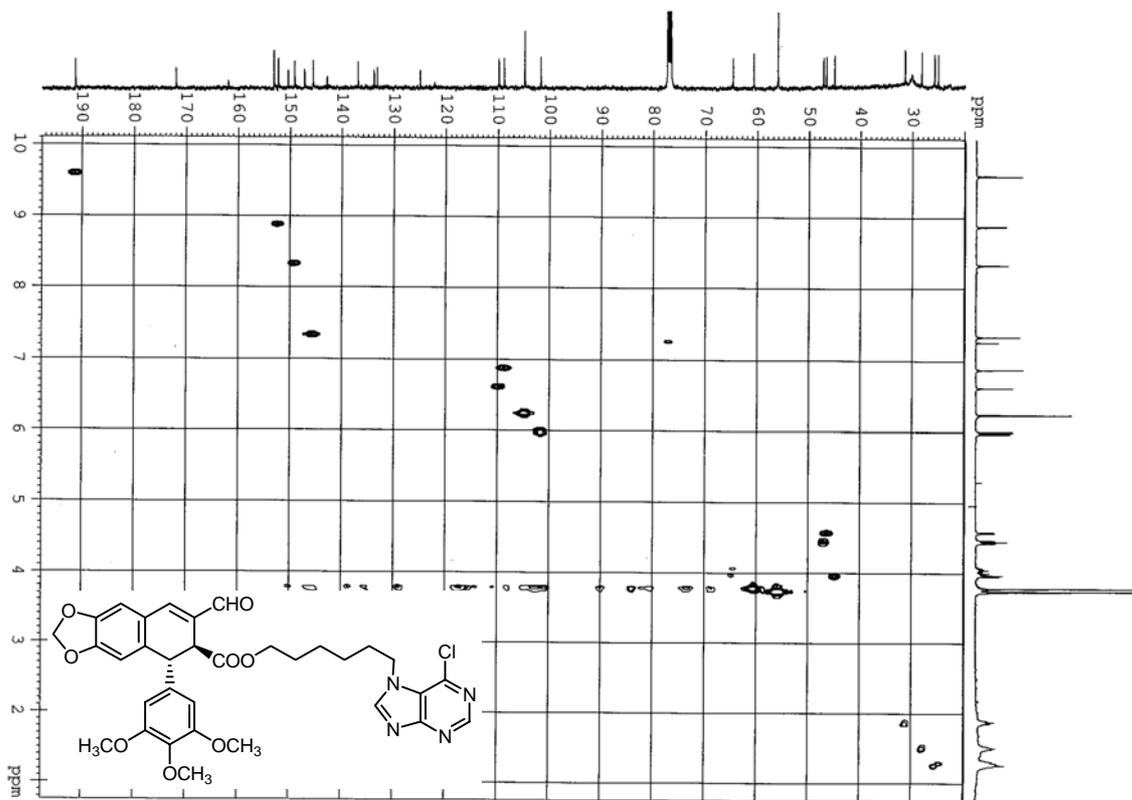


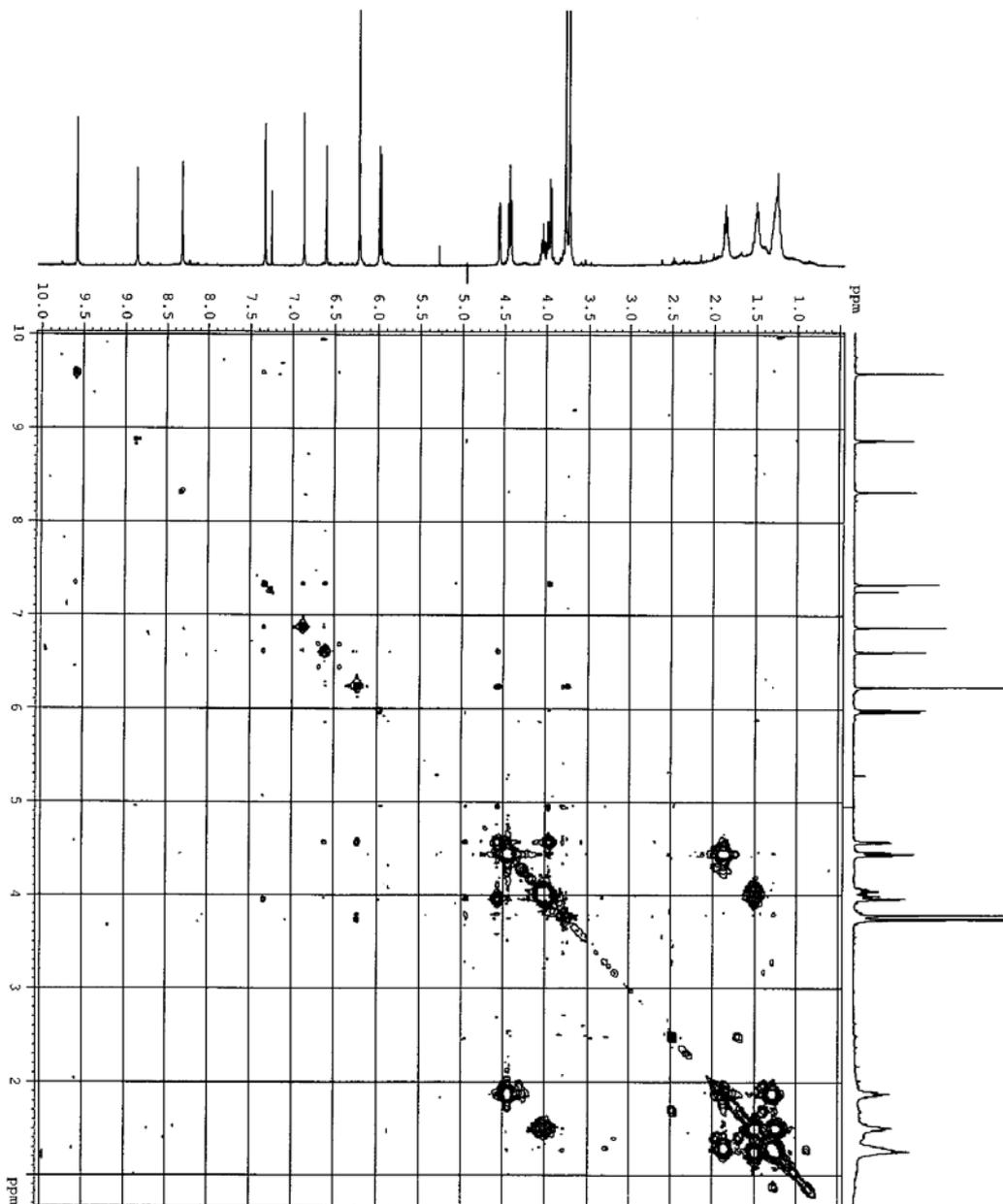
FIGURA 7: Espectros HMQC, HMBC y COSY del compuesto 74a.



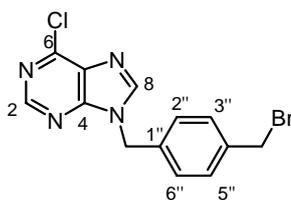
C	TIPO	<sup>1</sup> H (δ)		ASIGNACIÓN
		Acoplados a un enlace	Acoplados a varios enlaces	
25,1	CH <sub>2</sub>	1,25 <i>m</i>	1,25 <i>m</i> ; 1,85 <i>m</i>	4''*
25,8	CH <sub>2</sub>	1,25 <i>m</i>	1,25 <i>m</i> ; 4,45 <i>t</i>	3''*
28,3	CH <sub>2</sub>	1,50 <i>m</i>	-	2''
31,5	CH <sub>2</sub>	1,85 <i>m</i>	-	5''
45,1	CH	3,95 <i>d</i>	7,34 <i>s</i> , 9,59 <i>s</i>	8'
46,7	CH	4,57 <i>d</i>	6,24 <i>s</i> ; 6,61 <i>s</i>	7'
47,3	CH <sub>2</sub>	4,45 <i>t</i>	1,85 <i>m</i>	6''
56,1	CH <sub>3</sub>	3,74 <i>s</i>	-	10', 12'
60,8	CH <sub>3</sub>	3,78 <i>s</i>	-	11'
64,8	CH <sub>2</sub>	4,01 <i>m</i>	-	1''
101,9	CH <sub>2</sub>	5,97 <i>d</i> ; 5,99 <i>d</i>	-	10
104,9	CH	6,24 <i>s</i>	4,57 <i>d</i>	2', 6'
108,9	CH	6,87 <i>s</i>	7,34 <i>s</i>	6
110,0	CH	6,61 <i>s</i>	4,57 <i>d</i>	3
122,4	C	-	4,45 <i>t</i> ; 8,32 <i>s</i>	C <sub>5</sub> -purina
125,1	C	-	4,57 <i>d</i> ; 6,61 <i>s</i>	1
133,4	C	-	3,95 <i>d</i> ; 7,34 <i>s</i> ; 9,59 <i>s</i>	8
133,9	C	-	4,57 <i>d</i> ; 6,87 <i>d</i> ; 7,34 <i>s</i>	2
137,0	C	-	3,95 <i>d</i> ; 4,57 <i>d</i> ; 6,24 <i>s</i>	1', 4'
143,0	C	-	8,88 <i>s</i>	C <sub>6</sub> -purina
145,7	CH	7,34 <i>s</i>	3,95 <i>d</i> ; 6,87 <i>s</i>	7
147,4	C	-	5,99 <i>d</i> ; 6,61 <i>s</i> ; 6,87 <i>s</i>	5
149,3	CH	8,32 <i>s</i>	4,45 <i>t</i>	C <sub>8</sub> -purina
150,5	C	-	5,99 <i>d</i> ; 6,61 <i>s</i> ; 6,87 <i>s</i>	4
152,4	CH	8,89 <i>s</i>	-	C <sub>2</sub> -purina
153,2	C	-	3,74 <i>s</i> ; 6,24 <i>s</i>	3', 5'
162,1	C	-	8,32 <i>s</i> ; 8,88 <i>s</i>	C <sub>4</sub> -purina
172,1	C	-	3,95 <i>d</i> ; 4,57 <i>d</i>	9'
191,3	CH	9,56	7,34 <i>s</i>	9

**TABLA 8:** Correlaciones y asignación para el compuesto **74b**. Tipo de carbono según experimento DEPT.





**FIGURA 8:** Espectros HMQC, HMBC y COSY del compuesto **74b**.



C	TIPO	<sup>1</sup> H (δ)		ASIGNACIÓN
		Acoplados a un enlace	Acoplados a varios enlaces	
32,3	CH <sub>2</sub>	4,43 <i>s</i>	7,37 <i>d</i>	-CH <sub>2</sub> -Br-
47,4	CH <sub>2</sub>	5,43 <i>s</i>	7,27 <i>d</i>	-CH <sub>2</sub> -N-
128,3	CH	7,27 <i>d</i>	5,43 <i>s</i>	2'', 6''
129,8	CH	7,37 <i>d</i>	4,43 <i>s</i>	3'', 5''
131,4	C	-	8,11 <i>s</i>	C <sub>5</sub> -purina
134,7	C	-	7,37 <i>d</i> ; 5,43 <i>s</i>	1''
138,5	C	-	7,27 <i>d</i> ; 4,43 <i>s</i>	4''
144,8	CH	8,11 <i>s</i>	5,43 <i>s</i>	C <sub>8</sub> -purina
151,1	C	-	8,75 <i>s</i> ; 8,11 <i>s</i>	C <sub>6</sub> -purina
151,8	C	-	5,41 <i>s</i> ; 8,11 <i>s</i> ; 8,75 <i>s</i>	C <sub>4</sub> -purina
152,2	CH	8,75 <i>s</i>	-	C <sub>2</sub> -purina

**TABLA 9:** Correlaciones y asignación para el compuesto **55**. Tipo de carbono según experimento DEPT.

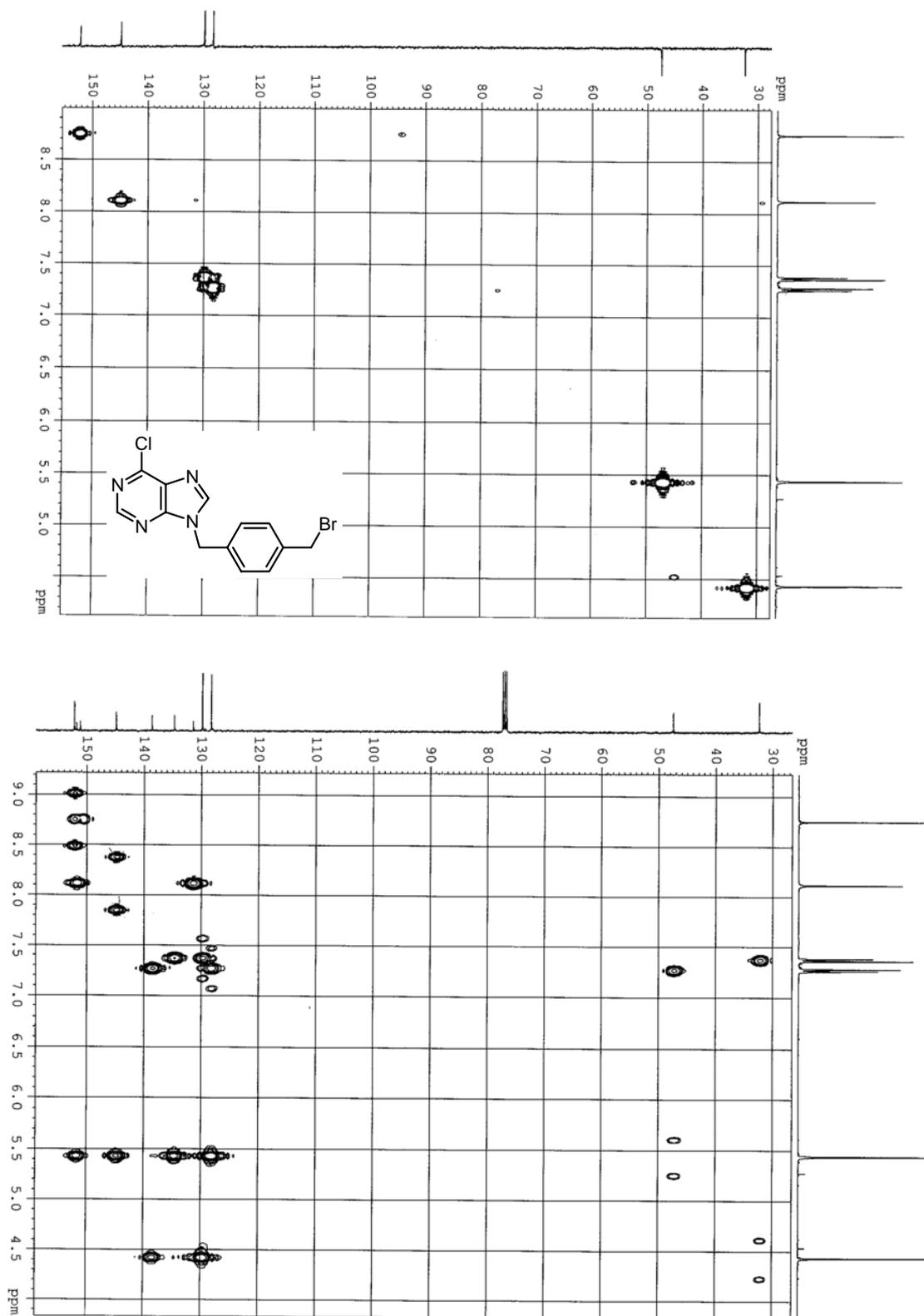
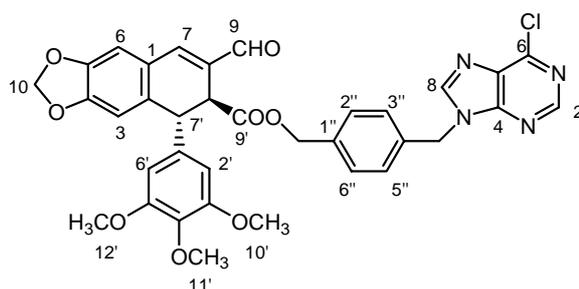


FIGURA 9: Espectros HMQC y HMBC del compuesto 55.



C	TIPO	$^1\text{H}$ ( $\delta$ )		ASIGNACIÓN
		Acoplados a un enlace	Acoplados a varios enlaces	
45,0	CH	3,99 <i>d</i>	4,52 <i>d</i> ; 7,32 <i>s</i> ; 9,56 <i>s</i>	8'
46,7	CH	4,52 <i>d</i>	3,99 <i>d</i> ; 6,18 <i>s</i> ; 6,53 <i>s</i>	7'
47,5	CH <sub>2</sub>	5,41 <i>s</i>	7,19 <i>d</i>	-CH <sub>2</sub> -N-
56,2	CH <sub>3</sub>	3,68 <i>s</i>	-	10', 12'
60,8	CH <sub>3</sub>	3,76 <i>s</i>	-	11'
66,1	CH <sub>2</sub>	4,94 <i>d</i> ; 5,10 <i>d</i>	7,08 <i>d</i>	-CH <sub>2</sub> -O-
101,9	CH <sub>2</sub>	5,98 <i>s</i>	-	10
104,9	CH	6,18 <i>s</i>	4,52 <i>d</i>	2', 6'
109,0	CH	6,84 <i>s</i>	7,32 <i>s</i>	6
109,9	CH	6,53 <i>s</i>	4,52 <i>d</i>	3
125,1	C	-	4,52 <i>d</i> ; 6,53 <i>s</i>	1
128,0	CH	7,19 <i>d</i>	4,94 <i>d</i> ; 5,10 <i>d</i> ; 5,41 <i>s</i> ; 7,08 <i>s</i>	3'', 5''
128,3	CH	7,08 <i>s</i>	4,94 <i>d</i> ; 5,10 <i>d</i> ; 7,19 <i>d</i>	2'', 6''
131,5	C	-	8,14 <i>s</i>	C <sub>5</sub> -purina
133,2	C	-	4,52 <i>d</i> ; 9,56 <i>s</i>	8
133,9	C	-	3,99 <i>d</i> ; 6,84 <i>s</i> ; 7,32 <i>s</i>	2
134,5	C	-	5,41 <i>s</i> ; 7,08 <i>d</i>	4''
136,5	2 x C	-	3,99 <i>d</i> ; 4,52 <i>d</i> ; 4,94 <i>d</i> ; 5,10 <i>d</i> ; 7,19 <i>d</i>	1', 1''
137,1	C	-	3,76 <i>s</i> ; 6,18 <i>s</i>	4'
145,3	CH	8,14 <i>s</i>	5,41 <i>s</i>	C <sub>8</sub> -purina
145,9	CH	7,32 <i>s</i>	3,99 <i>d</i> ; 6,84 <i>s</i>	7
147,4	C	-	5,98 <i>s</i> ; 6,53 <i>s</i> ; 6,84 <i>s</i>	5
150,5	C	-	5,98 <i>s</i> ; 6,53 <i>s</i> ; 6,84 <i>s</i>	4
151,1	C	-	8,75 <i>s</i>	C <sub>6</sub> -purina
151,9	C	-	5,41 <i>s</i> ; 8,14 <i>s</i> ; 8,75 <i>s</i>	C <sub>4</sub> -purina
152,2	CH	8,75 <i>s</i>	-	C <sub>2</sub> -purina
153,2	C	-	3,68 <i>s</i> ; 6,18 <i>s</i>	3', 5'
171,8	C	-	3,99 <i>d</i> ; 4,52 <i>d</i> ; 4,94 <i>d</i> ; 5,10 <i>d</i>	9'
191,2	CH	9,56	7,32 <i>s</i>	9

**TABLA 10:** Correlaciones y asignación para el compuesto **78**. Tipo de carbono según experimento DEPT.

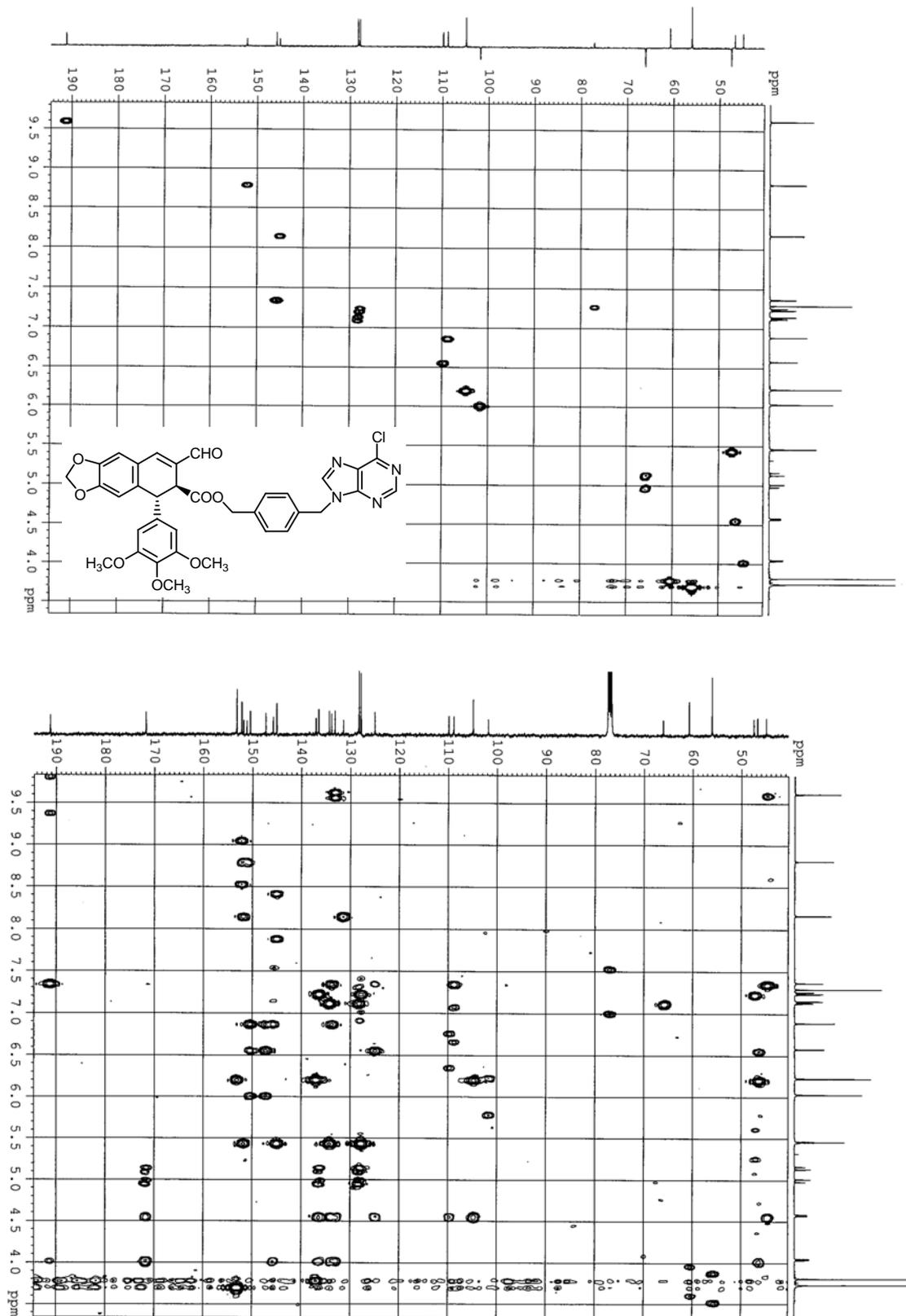
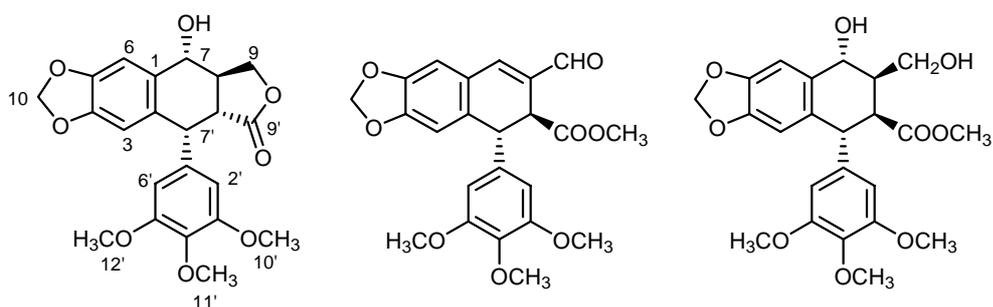


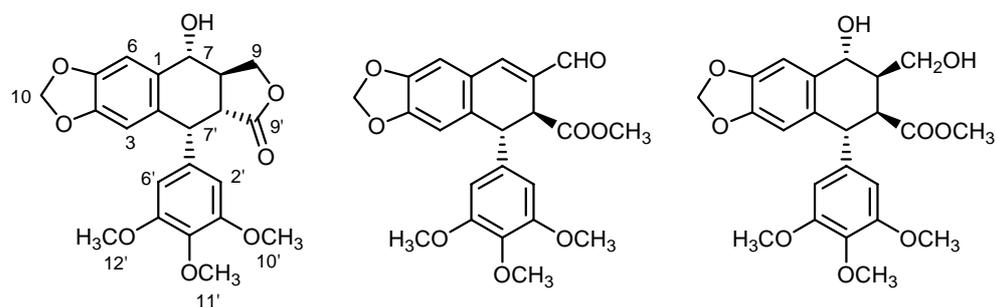
FIGURA 10: Espectros HMBC y HMQC del compuesto 78.

## TABLAS DE DATOS



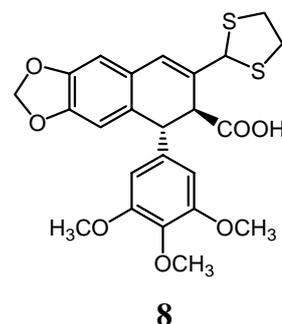
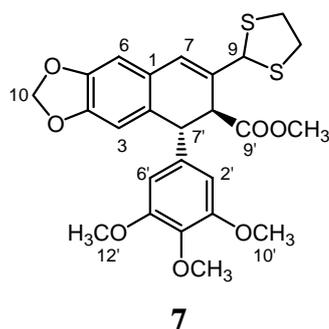
H	1	2	3
3	6,51 <i>s</i>	6,65 <i>s</i>	6,35 <i>s</i>
6	7,11 <i>s</i>	6,86 <i>s</i>	6,83 <i>s</i>
7	4,77 <i>d</i> (8,0)	7,34 <i>s</i>	4,85 <i>d</i> (5,2)
8	2,73 - 2,84 <i>m</i>	-	2,40 - 2,54 <i>m</i>
9	4,02 - 4,12 <i>m</i> 4,55 - 4,63 <i>m</i>	9,57 <i>s</i>	3,57 - 3,82 <i>m</i>
10	5,98 <i>d</i> (1,5) 5,97 <i>d</i> (1,5)	5,98 <i>s</i>	5,88 <i>s</i>
2', 6'	6,37 <i>s</i>	6,18 <i>s</i>	6,37 <i>s</i>
7'	4,55 - 4,63 <i>m</i>	4,60 <i>d</i> (3,1)	4,25 <i>d</i> (8,0)
8'	2,73 - 2,84 <i>m</i>	3,98 <i>d</i> (3,1)	3,37 <i>dd</i> (8,0; 3,7)
10', 12'	3,75 <i>s</i>	3,70 <i>s</i>	3,76 <i>s</i>
11'	3,81 <i>s</i>	3,75 <i>s</i>	3,81 <i>s</i>
9'-OCH <sub>3</sub>	-	3,60 <i>s</i>	3,40 <i>s</i>

**TABLA 11:** Datos de RMN de <sup>1</sup>H para los compuestos **1**, **2** y **3**. δ ppm (*J* Hz).



C	1	2	3
1	133,4	125,0	130,2
2	131,1	133,7	130,8
3	109,7	110,1	109,4
4	147,7	150,4	147,7
5	147,7	147,4	146,8
6	106,4	108,9	108,4
7	72,6	145,5	69,5
8	40,7	133,0	43,8
9	71,3	191,2	62,4
10	101,3	101,6	101,1
1'	135,5	137,0	140,2
2', 6'	108,8	104,8	106,9
3', 5'	152,6	153,2	153,1
4'	137,5	137,1	137,0
7'	44,1	46,2	45,5
8'	45,3	44,5	47,0
9'	174,7	172,0	174,9
10', 12'	56,3	56,2	56,3
11'	60,7	60,7	60,8
9'-OCH <sub>3</sub>	-	52,5	51,9

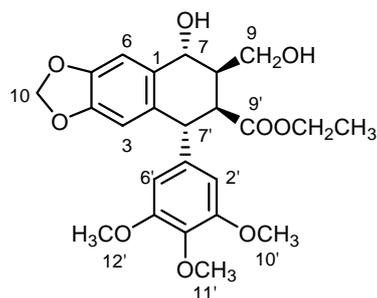
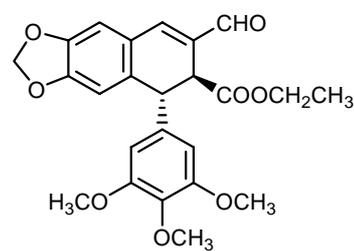
**TABLA 12:** Datos de RMN de <sup>13</sup>C para los compuestos **1**, **2** y **3**. δ ppm.



	H	C	H	C
1	-	127,0*	-	126,6*
2	-	130,6	-	130,0
3	6,57 <i>s</i>	109,0	6,57 <i>s</i>	109,6
4	-	147,6	-	147,6
5	-	146,9	-	146,9
6	6,68 <i>s</i>	107,4	6,67 <i>s</i>	107,5
7	6,71 <i>s</i>	127,4	6,71 <i>s</i>	127,6
8	-	129,2*	-	128,9*
9	5,34 <i>s</i>	58,1	5,33 <i>s</i>	58,0
10	5,90 <i>s</i>	101,2	5,90 <i>s</i>	101,2
1'	-	138,3	-	138,2
2', 6'	6,26 <i>s</i>	105,6	6,24 <i>s</i>	105,0
3', 5'	-	153,1	-	153,0
4'	-	136,8	-	137,0
7'	4,36 <i>d</i> (1,6)	47,6	4,39 <i>s</i>	48,8
8'	2,79 – 3,17 <i>m</i>	49,3	2,80 – 3,0 <i>m</i>	47,4
9'	-	172,9	-	177,9
10', 12'	3,74 <i>s</i>	56,4	3,73 <i>s</i>	56,2
11'	3,77 <i>s</i>	60,8	3,76 <i>s</i>	60,9
9-(SCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2,97 – 3,17 <i>m</i>	39,3; 38,4	3,0 – 3,30 <i>m</i>	39,1; 38,5
9'-OCH <sub>3</sub>	3,63 <i>s</i>	52,3	-	-

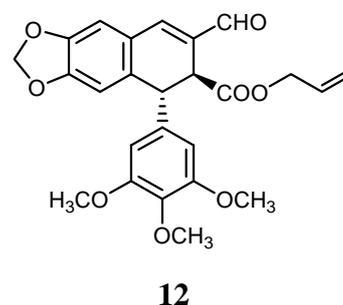
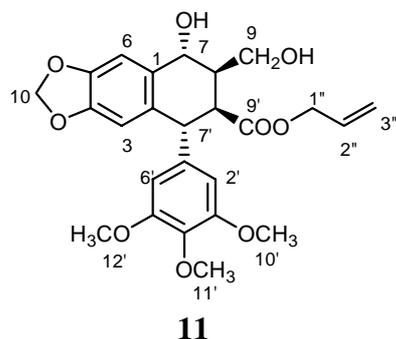
**TABLA 13:** Datos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C para los compuestos **7** y **8**. δ ppm (*J* Hz).

\*: señales intercambiables

**9****10**

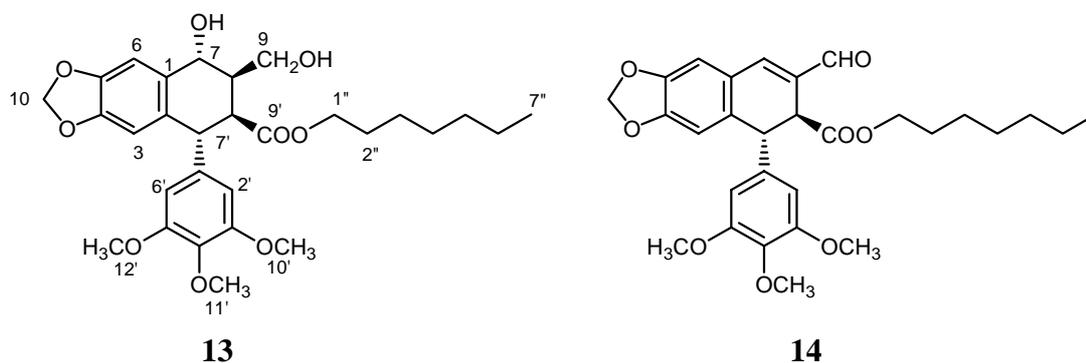
	<b>H</b>	<b>C</b>	<b>H</b>	<b>C</b>
1	-	130,1	-	125,2
2	-	130,9	-	133,8
3	6,34 <i>s</i>	109,4	6,65 <i>s</i>	110,1
4	-	147,7	-	150,5
5	-	146,8	-	149,4
6	6,83 <i>s</i>	108,4	6,88 <i>s</i>	108,9
7	4,85 <i>m</i>	69,8	7,34 <i>s</i>	145,5
8	2,45 <i>m</i>	45,6	-	133,4
9	3,55 - 3,70 <i>m</i>	62,6	9,60 <i>s</i>	191,3
10	5,88 <i>s</i>	101,1	6,01 <i>d</i> (1,8) 5,99 <i>d</i> (1,8)	101,8
1'	-	140,0	-	137,3
2', 6'	6,34 <i>s</i>	106,4	6,21 <i>s</i>	104,9
3', 5'	-	153,1	-	153,2
4'	-	136,7	-	137,1
7'	4,25 <i>d</i> (8,0)	43,7	4,59 <i>d</i> (3,7)	46,4
8'	3,33 <i>dd</i> (8,0; 3,6)	47,1	3,97 <i>d</i> (4,0)	44,8
9'	-	174,4	-	171,7
10', 12'	3,76 <i>s</i>	56,2	3,74 <i>s</i>	56,1
11'	3,80 <i>s</i>	60,9	3,78 <i>s</i>	60,8
9'-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4,05 <i>c</i> (6,9)	60,9	4,05 <i>m</i>	61,4
9'-OCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	1,13 <i>t</i> (6,9)	14,1	1,10 <i>t</i> (6,9)	14,1

**TABLA 14:** Datos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C para los compuestos **9** y **10**. δ ppm (*J* Hz).



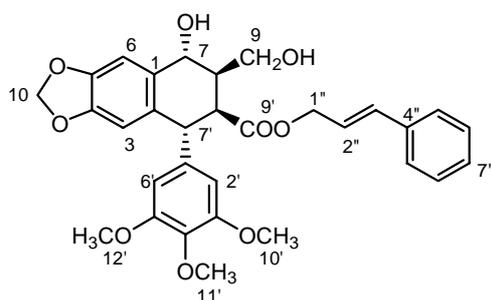
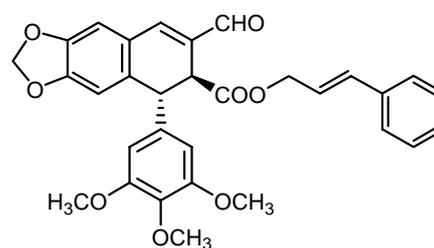
	H	C	H	C
1	-	130,1	-	125,2
2	-	130,8	-	133,8
3	6,36 <i>s</i>	109,4	6,66 <i>s</i>	110,1
4	-	147,8	-	150,5
5	-	146,8	-	147,4
6	6,85 <i>s</i>	108,4	6,89 <i>s</i>	109,0
7	4,86 <i>m</i>	69,8	7,35 <i>s</i>	145,7
8	2,50 <i>m</i>	43,7	-	133,1
9	3,60 - 3,75 <i>m</i>	62,7	9,60 <i>s</i>	191,3
10	5,90 <i>s</i>	101,2	6,02 <i>d</i> (1,1) 6,01 <i>d</i> (1,1)	101,9
1'	-	139,9	-	137,2
2', 6'	6,34 <i>s</i>	106,4	6,21 <i>s</i>	104,9
3', 5'	-	153,1	-	153,2
4'	-	136,8	-	137,0
7'	4,28 <i>d</i> (8,0)	45,6	4,61 <i>d</i> (3,8)	46,4
8'	3,38 <i>dd</i> (8,0; 3,7)	47,1	4,02 <i>d</i> (3,9)	44,7
9'	-	173,9	-	171,4
10', 12'	3,77 <i>s</i>	56,2	3,73 <i>s</i>	56,1
11'	3,80 <i>s</i>	60,9	3,78 <i>s</i>	60,8
9'-OCH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	4,51 <i>d</i> (5,5)	65,5	4,52 <i>m</i>	65,5
9'-OCH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	5,68 - 5,88 <i>m</i>	131,8	5,65 - 5,95 <i>m</i>	131,7
9'-OCH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	5,14 <i>d</i> (16,1) 5,16 <i>d</i> (10,6)	118,4	5,14 <i>d</i> (11,7) 5,16 <i>d</i> (16,1)	17,9

**TABLA 15:** Datos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C para los compuestos **11** y **12**. δ ppm (*J* Hz).



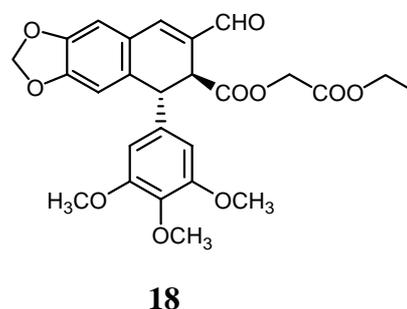
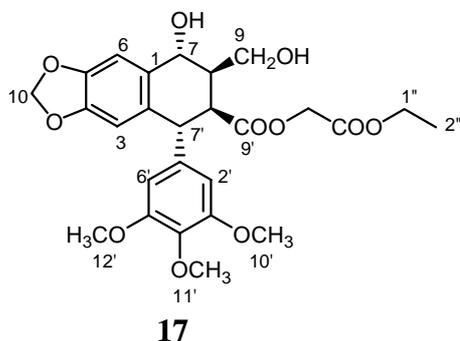
	H	C	H	C
1	-	130,3	-	125,1
2	-	130,7	-	133,8
3	6,35 <i>s</i>	109,3	6,66 <i>s</i>	110,1
4	-	147,7	-	150,4
5	-	146,8	-	147,4
6	6,85 <i>s</i>	108,3	6,88 <i>s</i>	108,9
7	4,84 <i>d</i> (5,5)	69,8	7,33 <i>s</i>	145,4
8	2,40 - 2,50 <i>m</i>	43,4	-	133,4
9	3,60 - 3,70 <i>m</i>	62,8	9,60 <i>s</i>	191,3
10	5,89 <i>s</i>	101,1	6,00 <i>d</i> (1,1) 5,98 <i>d</i> (1,1)	101,8
1'	-	140,0	-	137,4
2', 6'	6,33 <i>s</i>	106,3	6,20 <i>s</i>	104,8
3', 5'	-	153,1	-	153,2
4'	-	136,7	-	137,4
7'	4,27 <i>d</i> (7,7)	45,8	4,60 <i>d</i> (3,7)	46,4
8'	3,30 <i>dd</i> (7,7; 3,6)	47,4	3,98 <i>d</i> (3,7)	44,7
9'	-	174,4	-	171,7
10', 12'	3,76 <i>s</i>	56,2	3,73 <i>s</i>	56,1
11'	3,81 <i>s</i>	60,8	3,77 <i>s</i>	60,8
1''	3,99 <i>t</i> (6,6)	65,1	4,01 <i>t</i> (6,6)	65,5
2''	1,49 <i>m</i>	31,7	1,50 <i>m</i>	31,7
3'', 6''	1,10-1,30 <i>m</i>	28,8; 28,5; 25,7; 22,6	1,10-1,30 <i>m</i>	28,8; 28,4; 25,7; 22,6
7''	0,85 <i>t</i> (6,9)	14,1	0,86 <i>t</i> (6,6)	14,1

**TABLA 16:** Datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para los compuestos **13** y **14**.  $\delta$  ppm (*J* Hz).

**15****16**

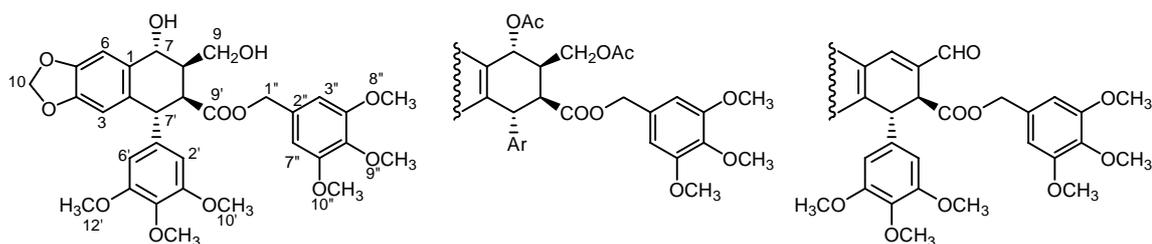
	H	C	H	C
1	-	130,2	-	125,2
2	-	130,8	-	133,9
3	6,38 <i>s</i>	109,4	6,67 <i>s</i>	110,1
4	-	147,8	-	150,5
5	-	146,9	-	147,4
6	6,87 <i>s</i>	108,3	6,89 <i>s</i>	109,0
7	4,89 <i>d</i> (5,5)	70,0	7,36 <i>s</i>	145,6
8	2,55 <i>m</i>	43,6	-	133,2
9	3,70 <i>m</i>	62,9	9,62 <i>s</i>	191,2
10	5,91 <i>d</i> (1,1) 5,89 <i>d</i> (1,1)	101,9	6,01 <i>d</i> (1,0) 5,96 <i>d</i> (1,0)	101,8
1'	-	139,9	-	137,1
2', 6'	6,36 <i>s</i>	106,5	6,22 <i>s</i>	105,0
3', 5'	-	153,2	-	153,3
4'	-	136,1	-	136,3
7'	4,34 <i>d</i> (7,7)	45,7	4,63 <i>d</i> (3,7)	46,4
8'	3,40 <i>dd</i> (7,7; 3,4)	47,3	4,05 <i>d</i> (3,7)	44,7
9'	-	173,9	-	171,5
10', 12'	3,76 <i>s</i>	56,2	3,73 <i>s</i>	56,2
11'	3,81 <i>s</i>	60,8	3,77 <i>s</i>	60,8
1''	4,68 <i>d</i> (6,2)	65,5	4,68 <i>d</i> (5,8)	65,8
2''	6,16 <i>dt</i> (16,5; 6,2)	122,7	6,15 <i>dt</i> (16,0; 5,8)	122,8
3''	6,54 <i>d</i> (16,5)	134,4	6,49 <i>d</i> (16,0)	133,9
4''	-	126,0	-	126,6
5'', 9''	7,25 – 7,45 <i>m</i>	126,6	7,25 <i>m</i>	126,6
6'', 8''	7,25 – 7,45 <i>m</i>	128,2	7,25 <i>m</i>	128,6
7''	7,25 – 7,45 <i>m</i>	128,2	7,25 <i>m</i>	128,1

**TABLA 17:** Datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para los compuestos **15** y **16**.  $\delta$  ppm (*J* Hz).



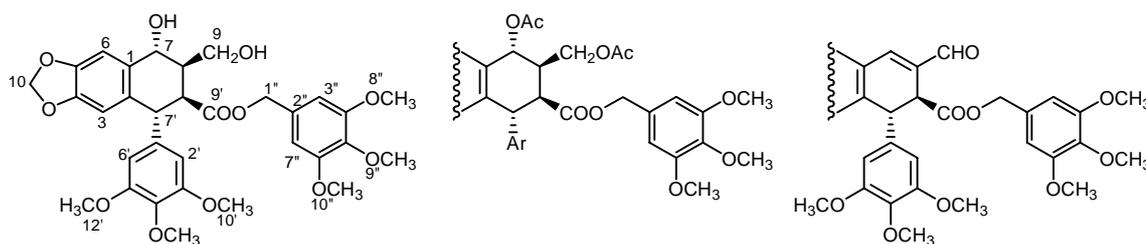
	H	C	H	C
1	-	129,9	-	125,0
2	-	130,9	-	133,7
3	6,33 <i>s</i>	109,4	6,71 <i>s</i>	110,3
4	-	147,8	-	150,6
5	-	146,7	-	147,5
6	6,83 <i>s</i>	108,5	6,90 <i>s</i>	109,0
7	4,89 <i>d</i> (5,1)	69,5	7,39 <i>s</i>	145,9
8	2,62 <i>m</i>	44,4	-	132,4
9	3,65 <i>m</i>	60,6	9,61 <i>s</i>	191,1
10	5,87 <i>s</i>	101,1	6,01 <i>s</i>	101,8
1'	-	140,2	-	137,5
2', 6'	6,37 <i>s</i>	106,5	6,22 <i>s</i>	104,9
3', 5'	-	153,1	-	153,1
4'	-	136,8	-	137,0
7'	4,27 <i>d</i> (8,0)	44,9	4,68 <i>d</i> (2,6)	46,1
8'	3,48 <i>dd</i> (8,0; 3,6)	46,4	4,10 <i>d</i> (2,6)	44,1
9'	-	173,2	-	170,9
10', 12'	3,75 <i>s</i>	56,2	3,74 <i>s</i>	56,2
11'	3,80 <i>s</i>	60,8	3,78 <i>s</i>	60,8
9'-CH <sub>2</sub> -COO-	4,75 <i>d</i> (15,8) 4,37 <i>d</i> (16,0)	62,2	4,59 <i>d</i> (15,9) 4,53 <i>d</i> (15,9)	61,3
COO-	-	168,3		167,3
1''	4,16 <i>c</i> (7,1)	61,8	4,15 <i>c</i> (7,3)	61,3
2''	1,22 <i>t</i> (7,1)	14,1	1,20 <i>t</i> (7,3)	14,1

**TABLA 18:** Datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para los compuestos **17** y **18**.  $\delta$  ppm (*J* Hz).



H	21	22	23
3	6,33 <i>s</i>	6,33 <i>s</i>	6,64 <i>s</i>
6	6,82 <i>s</i>	6,80 <i>s</i>	6,87 <i>s</i>
7	4,83 <i>d</i> (5,6)	5,99 <i>d</i> (3,7)	7,35 <i>s</i>
8	2,50 <i>m</i>	2,80 <i>m</i>	-
9	3,55 – 3,70 <i>m</i>	4,25 <i>dd</i> (5,84; 11,3) 3,80 <i>m</i>	9,61 <i>s</i>
10	5,89 <i>s</i>	5,90 <i>s</i>	6,01 <i>d</i> (1,1) 6,00 <i>d</i> (1,1)
2', 6'	6,33 <i>s</i>	6,37 <i>s</i>	6,43 <i>s</i>
7'	4,30 <i>d</i> (7,7)	4,30 <i>d</i> (10,2)	4,63 <i>d</i> (3,3)
8'	3,40 <i>dd</i> (7,7; 3,5)	3,45 <i>dd</i> (10,2; 4,0)	4,06 <i>d</i> (3,3)
10', 12'	3,73 <i>s</i>	3,76 <i>s</i>	3,72 <i>s</i>
11'	3,80 <i>s</i>	3,80 <i>s</i>	3,77 <i>s</i>
1''	4,91 <i>d</i> (10,0) 5,01 <i>d</i> (10,0)	4,97 <i>d</i> (12,1) 5,05 <i>d</i> (12,1)	4,99 <i>s</i>
3'', 7''	6,44 <i>s</i>	6,48 <i>s</i>	6,18 <i>s</i>
8'', 10''	3,80 <i>s</i>	3,80 <i>s</i>	3,82 <i>s</i>
9''	3,80 <i>s</i>	3,80 <i>s</i>	3,82 <i>s</i>
(-OCOCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	1,99 <i>s</i> ; 2,10 <i>s</i>	-

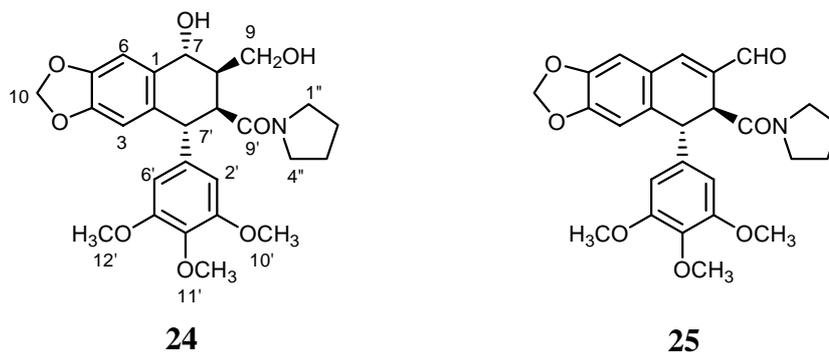
TABLE 19: Datos de RMN de <sup>1</sup>H para los compuestos 21, 22 y 23. δ ppm (*J* Hz).



C	21	22	23
1	130,1	124,6	125,1
2	130,7	132,7	133,8
3	109,4	109,8	110,1
4	147,8	148,6	150,5
5	146,8	146,7	147,5
6	108,3	109,4	108,9
7	69,8	70,4	145,7
8	43,6	39,7	133,1
9	62,7	61,9	191,2
10	101,2	101,3	101,9
1'	140,0	140,0	137,1
2', 6'	106,4*	106,3*	104,7*
3', 5'	153,1#	153,2#	153,2
4'	136,8	136,9	137,7
7'	45,6	44,1	46,3
8'	47,2	46,4	44,7
9'	174,0	172,6	171,6
10', 12'	56,2	56,1	56,1
11'	60,8	60,8	60,8
1''	67,0	67,2	67,1
2''	131,2	131,0	131,3
3'', 7''	105,5*	105,6*	104,8*
4'', 6''	153,3#	153,4#	153,2
5''	136,8	138,1	137,7
8'', 10''	56,2	56,1	56,1
9''	60,8	60,8	60,8
(-OCOCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	170,3; 170,2	-
(-OCOCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	21,6; 20,7	-

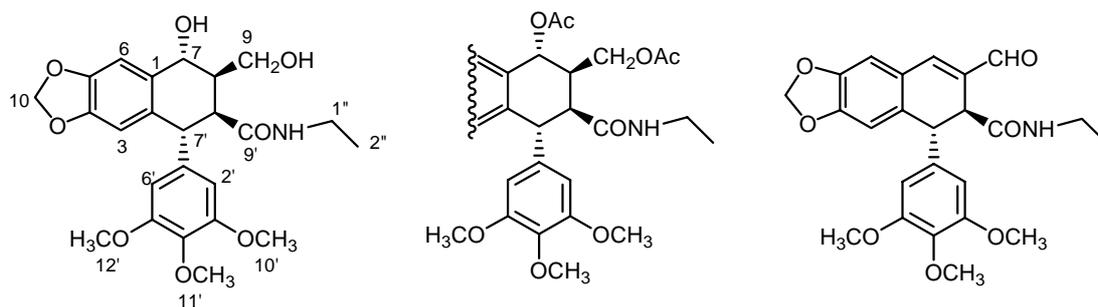
**TABLA 20:** Datos de RMN de <sup>13</sup>C para los compuestos **21**, **22** y **23**. δ ppm.

\* y #: señales intercambiables



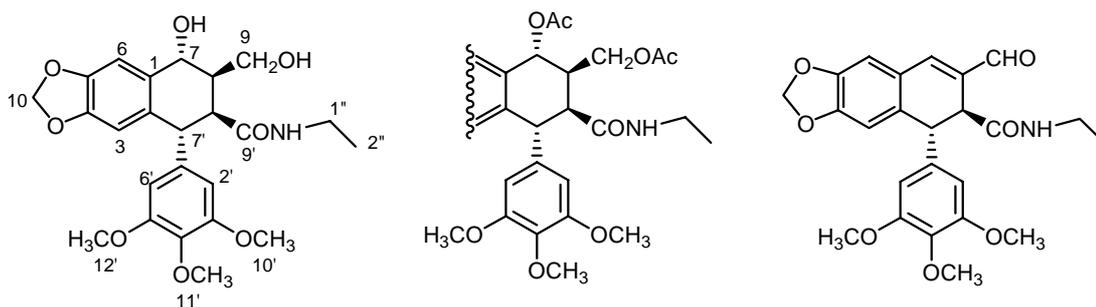
	<b>H</b>	<b>C</b>	<b>H</b>	<b>C</b>
1	-	129,6	-	125,0
2	-	132,4	-	134,4
3	6,38 <i>s</i>	109,7	6,50 <i>s</i>	109,5
4	-	148,0	-	150,3
5	-	146,5	-	146,8
6	6,72 <i>s</i>	109,0	6,84 <i>s</i>	109,0
7	4,56 <i>s</i>	70,6	7,33 <i>s</i>	146,8
8	2,40 <i>m</i>	45,3	-	134,8
9	3,70 - 3,90 <i>m</i> 3,20 - 3,50 <i>m</i>	61,1	9,53 <i>s</i>	191,9
10	5,91 <i>s</i>	101,1	5,97 <i>d</i> (1,1) 5,94 <i>d</i> (1,1)	101,5
1'	-	139,9	-	138,3
2', 6'	6,38 <i>s</i>	106,3	6,38 <i>s</i>	105,5
3', 5'	-	153,1	-	153,3
4'	-	136,9	-	137,2
7'	4,40 <i>d</i> (8,9)	45,3	4,36 <i>d</i> (8,4)	48,5
8'	2,70 - 2,90 <i>m</i>	46,0	3,97 <i>d</i> (8,4)	45,5
9'	-	173,9	-	170,9
10', 12'	3,78 <i>s</i>	56,3	3,77 <i>s</i>	56,2
11'	3,82 <i>s</i>	60,9	3,81 <i>s</i>	60,8
1''	3,20 - 3,50 <i>m</i>	46,0; 46,8	3,70 <i>m</i> ; 3,05 <i>m</i>	47,0
2'', 3''	1,50 - 1,90 <i>m</i>	25,9; 24,2	1,65 - 2,0 <i>m</i>	26,0; 24,3
4''	3,20 - 3,50 <i>m</i>	46,0; 46,8	3,43 <i>m</i> ; 3,28 <i>m</i>	46,0

**TABLA 21:** Datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para los compuestos **24** y **25** (100 MHz).  $\delta$  ppm (*J* Hz).



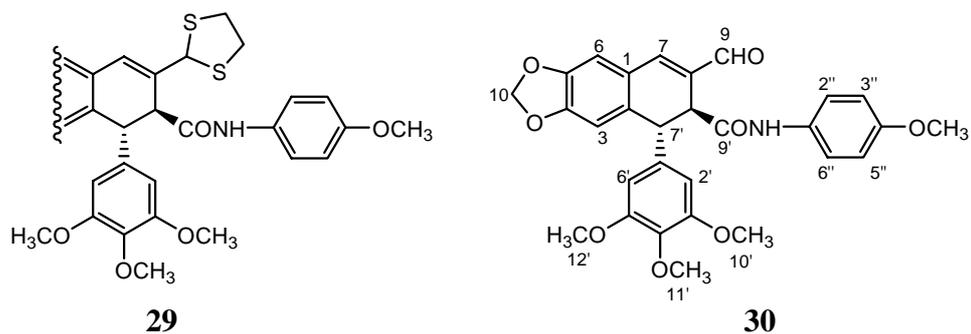
H	26	27	28
3	6,34 <i>s</i>	6,35 <i>s</i>	6,76 <i>s</i>
6	6,73 <i>s</i>	6,84 <i>s</i>	6,85 <i>s</i>
7	4,56 <i>d</i> (2,8)	5,98 <i>d</i> (3,1)	7,35 <i>s</i>
8	2,43 <i>m</i>	2,50 – 2,70 <i>m</i>	-
9	3,76 <i>m</i> 3,44 <i>dd</i> (11,9; 5,7)	4,65 <i>dd</i> (11,6; 4,2) 3,70 – 3,90 <i>m</i>	9,57 <i>s</i>
10	5,89 <i>s</i>	5,90 <i>s</i>	6,00 <i>s</i> 5,98 <i>s</i>
2', 6'	6,36 <i>s</i>	6,33 <i>s</i>	6,20 <i>s</i>
7'	4,24 <i>d</i> (10,7)	4,30 <i>d</i> (11,0)	4,74 <i>s</i>
8'	3,19 <i>dd</i> (10,7; 2,8)	2,98 <i>dd</i> (11,0; 3,9)	3,70 - 3,90 <i>m</i>
10', 12'	3,76 <i>s</i>	3,77 <i>s</i>	3,73 <i>s</i>
11'	3,79 <i>s</i>	3,80 <i>s</i>	3,77 <i>s</i>
1''	3,12 <i>m</i> ; 2,98 <i>m</i>	3,15 <i>c</i> (7,0)	3,17 <i>m</i>
2''	0,85 <i>t</i> (7,2)	0,95 <i>t</i> (7,0)	1,04 <i>t</i> (7,24)
NH	5,75 <i>m</i>	5,35 <i>t</i> (5,4)	5,34 <i>t</i> (5,3)
(-OCOCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	2,1 <i>s</i> ; 2,0 <i>s</i>	-

**TABLA 22:** Datos de RMN de <sup>1</sup>H para los compuestos **26** (400 MHz), **27** y **28**. δ ppm (*J* Hz).



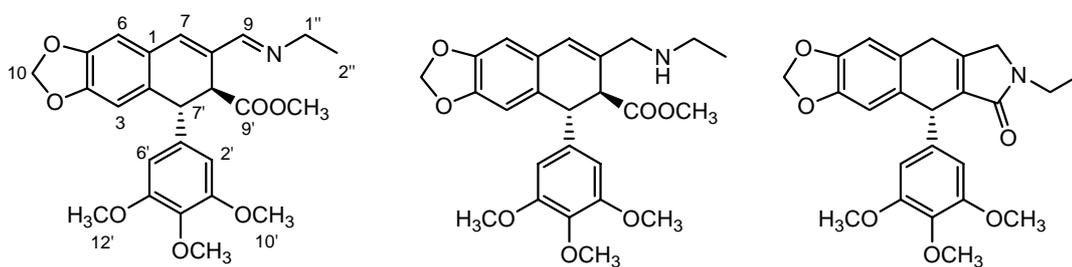
<b>C</b>	<b>26</b>	<b>27</b>	<b>28</b>
1	129,5	124,7	124,1
2	131,8	133,9	132,9
3	109,5	110,2	110,4
4	147,8	148,5	151,3
5	146,5	146,6	147,2
6	108,8	109,5	109,0
7	70,2	70,6	148,1
8	45,0	40,5	136,0
9	61,1	61,9	193,5
10	101,1	101,3	101,9
1'	139,8	140,6	138,7
2', 6'	106,3	106,1	104,7
3', 5'	153,2	153,3	153,3
4'	136,9	136,9	137,0
7'	45,5	44,3	45,7
8'	48,8	48,2	44,9
9'	174,9	171,5	170,6
10', 12'	56,2	56,2	56,2
11'	60,8	60,9	60,8
1''	34,4	34,5	34,5
2''	14,3	14,7	14,7
(-OCOCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	170,8; 170,8	-
(-OCOCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	20,9; 21,6	-

**TABLA 23:** Datos de RMN de <sup>13</sup>C para los compuestos **26** (100 MHz), **27** y **28**. δ ppm.



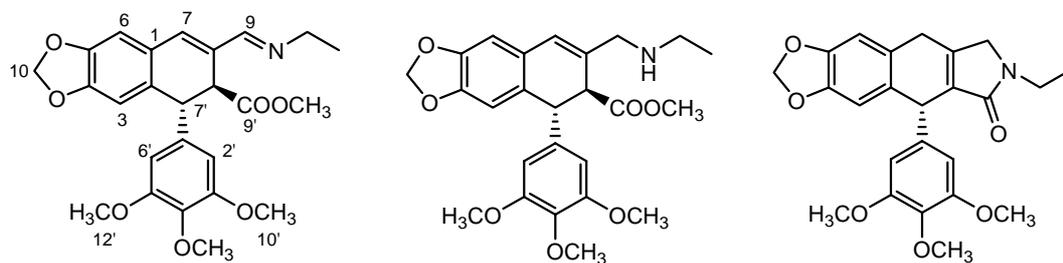
	H	H	C
1	-	-	123,9
2	-	-	136,0
3	6,74 <i>s</i>	6,80 <i>s</i>	110,3
4	-	-	151,4
5	-	-	147,2
6	6,83 <i>s</i>	6,86 <i>s</i>	109,0
7	6,62 <i>s</i>	7,40 <i>s</i>	148,6
8	-	-	131,9
9	5,37 <i>s</i>	9,60 <i>s</i>	194,0
10	5,93 <i>s</i>	6,02 <i>s</i> 5,99 <i>s</i>	101,8
1'	-	-	138,5
2', 6'	6,30 <i>s</i>	6,22 <i>s</i>	104,7
3', 5'	-	-	153,2
4'	-	-	137,1
7'	4,51 <i>s</i>	4,81 <i>s</i>	44,6
8'	3,90 <i>s</i>	3,92 <i>s</i>	46,5
9'	-	-	168,4
10', 12'	3,74 <i>s</i>	3,74 <i>s</i>	56,1
11'	3,78 <i>s</i>	3,78 <i>s</i>	60,7
9-(SCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	3,10 – 3,30 <i>m</i>	-	-
1''	-	-	131,2
2'', 6''	7,24 <i>d</i> (9,1)	7,37 <i>d</i> (9,0)	121,0
3'', 5''	6,78 <i>d</i> (9,1)	6,79 <i>d</i> (9,0)	114,0
4''	-	-	156,1
Ph-OCH <sub>3</sub>	3,73 <i>s</i>	3,76 <i>s</i>	55,4

**TABLA 24:** Datos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C para los compuestos **29** y **30** (400 y 100 MHz). δ ppm (*J* Hz).



<b>H</b>	<b>31</b>	<b>32</b>	<b>33</b>
3	6,61 <i>s</i>	6,56 <i>s</i>	6,63 <i>s</i>
6	6,71 <i>s</i>	6,65 <i>s</i>	6,71 <i>s</i>
7	6,77 <i>s</i>	6,44 <i>s</i>	3,75 – 3,80 <i>m</i> 3,64 <i>d</i> (3,6)
9	7,94 <i>s</i>	3,48 <i>d</i> (14,4) 3,30 <i>d</i> (14,4)	3,98 <i>s</i> 3,94 <i>s</i>
10	5,91 <i>d</i> (0,9) 5,90 <i>d</i> (0,9)	5,92 <i>d</i> (1,6) 5,90 <i>d</i> (1,6)	5,93 <i>s</i> 5,92 <i>s</i>
2', 6'	6,27 <i>s</i>	6,27 <i>s</i>	6,43 <i>s</i>
7'	4,48 <i>d</i> (3,3)	4,48 <i>d</i> (3,7)	4,80 – 4,88 <i>m</i>
8'	4,19 <i>d</i> (3,3)	3,61 <i>m</i>	-
10', 12'	3,70 <i>s</i>	3,74 <i>s</i>	3,77 <i>s</i>
11'	3,74 <i>s</i>	3,77 <i>s</i>	3,77 <i>s</i>
9'-OCH <sub>3</sub>	3,57 <i>s</i>	3,62 <i>s</i>	-
-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	3,40 – 3,60 <i>m</i>	2,2 – 2,4 <i>m</i>	3,45 <i>c</i> (6,9)
-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	1,12 <i>t</i> (7,0)	0,93 <i>t</i> (6,9)	1,17 <i>t</i> (6,9)

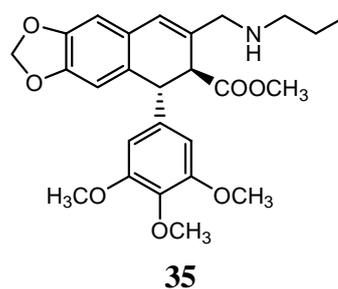
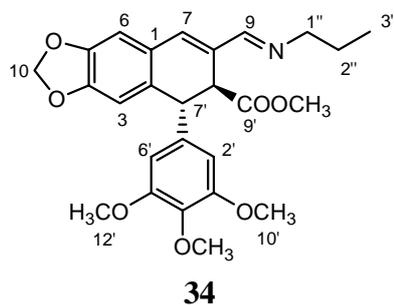
**TABLA 25:** Datos de RMN de <sup>1</sup>H para los compuestos **31**, **32** y **33**. δ ppm (*J* Hz).



<b>C</b>	<b>31</b>	<b>32</b>	<b>33</b>
1	126,5	127,2	125,1
2	132,1*	129,1	130,6
3	109,7	109,5	109,5
4	148,3	147,2	146,8
5	147,0	146,9	146,6
6	107,9	106,9	107,4
7	135,2	126,4	29,9
8	131,5*	131,0	146,2
9	160,7	53,4	51,6
10	101,3	101,0	101,1
1'	138,2	138,3	139,6
2', 6'	104,7	105,4	105,5
3', 5'	153,0	153,1	153,0
4'	136,7	137,1	136,6
7'	46,5	48,6	43,3
8'	46,1	49,7	133,8
9'	173,0	172,9	169,8
10', 12'	56,0	56,2	56,1
11'	60,8	60,7	60,7
9'-OCH <sub>3</sub>	52,2	52,1	-
-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	55,4	42,6	36,7
-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	16,3	14,5	13,8

**TABLA 26:** Datos de RMN de <sup>13</sup>C para los compuestos **31**, **32** y **33**. δ ppm (J Hz).

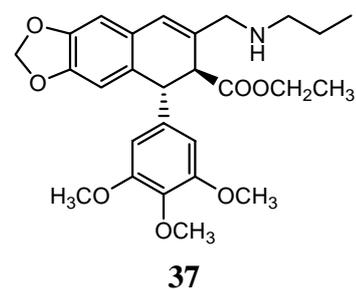
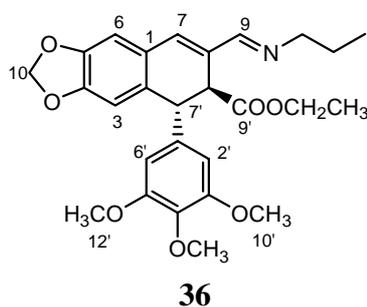
\*: señales intercambiables



	<b>H</b>	<b>C</b>	<b>H</b>	<b>C</b>
1	-	126,5	-	127,2
2	-	132,0*	-	128,9
3	6,62 <i>s</i>	109,8	6,56 <i>s</i>	109,5
4	-	148,3	-	147,2
5	-	147,0	-	146,8
6	6,73 <i>s</i>	107,9	6,66 <i>s</i>	106,9
7	6,79 <i>s</i>	135,2	6,45 <i>s</i>	126,5
8	-	131,6*	-	131,1
9	7,93 <i>s</i>	161,2	3,48 <i>d</i> (14,4) 3,29 <i>d</i> (14,3)	53,6
10	5,91 <i>s</i>	101,4	5,92 <i>d</i> (1,4) 5,90 <i>d</i> (1,4)	101,1
1'	-	138,2	-	138,3
2', 6'	6,28 <i>s</i>	104,7	6,27 <i>s</i>	105,0
3', 5'	-	153,0	-	153,0
4'	-	136,6	-	136,6
7'	4,50 <i>d</i> (3,2)	46,6	4,48 <i>d</i> (3,6)	46,4
8'	4,20 <i>d</i> (3,2)	46,2	3,60 <i>m</i>	49,4
9'	-	173,1	-	172,9
10', 12'	3,71 <i>s</i>	56,0	3,74 <i>s</i>	56,1
11'	3,75 <i>s</i>	60,8	3,78 <i>s</i>	60,8
9'-OCH <sub>3</sub>	3,57 <i>s</i>	52,2	3,62 <i>s</i>	52,3
-N- <u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	3,20 - 3,50 <i>m</i>	63,1	2,10 - 2,40 <i>m</i>	50,0
-N-CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	1,55 <i>m</i>	24,1	1,20 - 1,40 <i>m</i>	22,5
-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>3</sub>	0,79 <i>t</i> (7,3)	11,6	0,77 <i>t</i> (0,75)	11,6

**TABLA 27:** Datos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C para los compuestos **34** y **35**. δ ppm (*J* Hz).

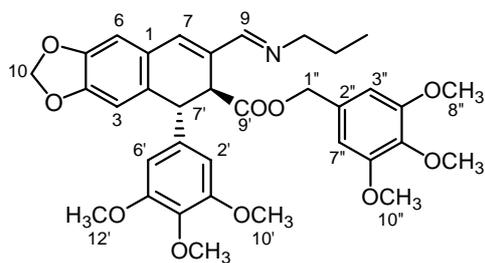
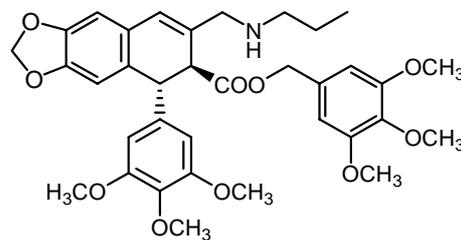
\*: señales intercambiables.



	H	C	H	C
1	-	126,6	-	127,4
2	-	132,3*	-	129,2
3	6,62 <i>s</i>	109,7	6,50 <i>s</i>	109,3
4	-	148,2	-	146,9
5	-	146,9	-	146,6
6	6,74 <i>s</i>	107,9	6,62 <i>s</i>	106,8
7	6,78 <i>s</i>	135,1	6,40 <i>s</i>	125,3
8	-	131,7*	-	132,6
9	7,94 <i>s</i>	161,2	3,47 <i>d</i> (14,3) 3,25 <i>d</i> (14,3)	53,9
10	5,94 <i>s</i>	101,4	5,88 <i>d</i> (1,4) 5,86 <i>d</i> (1,4)	101,0
1'	-	138,2	-	138,4
2', 6'	6,29 <i>s</i>	104,8	6,28 <i>s</i>	105,1
3', 5'	-	153,0	-	153,0
4'	-	136,7	-	136,6
7'	4,48 <i>d</i> (3,6)	46,8	4,43 <i>d</i> (4,5)	46,8
8'	4,17 <i>d</i> (3,6)	46,5	3,50 <i>d</i> (4,5)	49,8
9'	-	172,6	-	172,6
10', 12'	3,72 <i>s</i>	56,1	3,72 <i>s</i>	56,1
11'	3,76 <i>s</i>	60,8	3,76 <i>s</i>	60,8
9'-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4,05 <i>m</i>	60,9	3,98 – 4,12 <i>m</i>	61,0
9'-OCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	1,11 <i>t</i> (7,2)	14,1	1,12 <i>t</i> (7,0)	14,1
-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	3,25 - 3,55 <i>m</i>	63,1	2,13 – 2,23 <i>m</i>	50,7
-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	1,58 <i>m</i>	24,1	1,27 – 1,35 <i>m</i>	23,1
-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	0,82 <i>t</i> (7,3)	11,7	0,76 <i>t</i> (7,0)	11,7

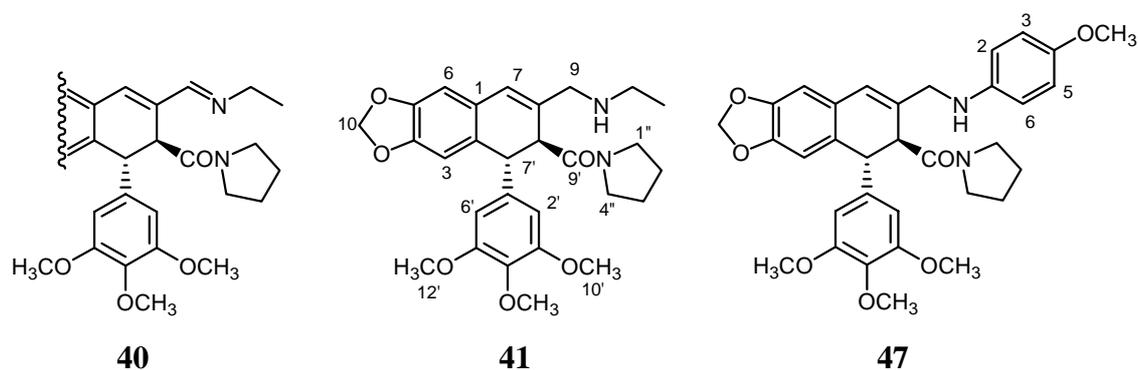
**TABLA 28:** Datos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C para los compuestos **36** y **37**. δ ppm (*J* Hz).

\*: señales intercambiables.

**38****39**

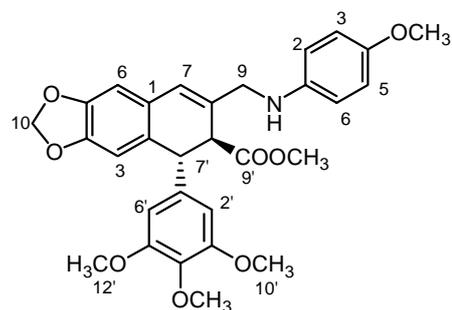
	<b>H</b>	<b>C</b>	<b>H</b>	<b>C</b>
1	-	126,5	-	127,3
2	-	132,1	-	129,0
3	6,58 <i>s</i>	109,7	6,52 <i>s</i>	109,0
4	-	148,3	-	147,0
5	-	147,0	-	146,7
6	6,73 <i>s</i>	107,9	6,64 <i>s</i>	106,9
7	6,80 <i>s</i>	135,2	6,44 <i>s</i>	125,7
8	-	131,6	-	132,0
9	7,94 <i>s</i>	161,1	3,45 <i>d</i> (14,6) 3,26 <i>d</i> (14,6)	54,0
10	5,94 <i>s</i>	101,5	5,91 <i>d</i> (1,1) 5,90 <i>d</i> (1,1)	101,1
1'	-	138,0	-	138,2
2', 6'	6,27 <i>s</i>	104,7	6,27 <i>s</i>	105,1
3', 5'	-	153,0	-	153,0
4'	-	136,7	-	136,7
7'	4,49 <i>d</i> (2,9)	46,6	4,48 <i>d</i> (3,8)	46,6
8'	4,28 <i>d</i> (2,9)	46,2	3,63 <i>d</i> (3,8)	49,7
9'	-	172,4	-	172,5
10', 12'	3,70 <i>s</i>	56,1	3,72 <i>s</i>	56,1
11'	3,75 <i>s</i>	60,9	3,77 <i>s</i>	60,8
1''	4,96 <i>s</i>	66,9	4,98 <i>s</i>	66,9
2''	-	131,5	-	131,4
3'', 7''	6,41 <i>s</i>	105,1	6,44 <i>s</i>	105,0
4'', 6''	-	153,2	-	153,2
5''	-	137,7	-	137,8
8'', 10''	3,78 <i>s</i>	56,1	3,80 <i>s</i>	56,1
9''	3,81 <i>s</i>	60,9	3,82 <i>s</i>	60,8
-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	3,25 – 3,50 <i>m</i>	63,1	2,12 – 2,30 <i>m</i>	50,6
-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	1,50 <i>m</i>	24,1	1,25 <i>m</i>	23,1
-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	0,76 <i>t</i> (7,2)	11,7	0,74 <i>t</i> (7,3)	11,6

**TABLA 29:** Datos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C para los compuestos **38** y **39**. δ ppm (*J* Hz).

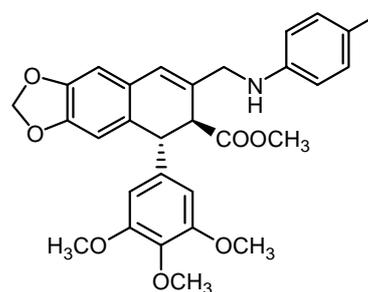


	H	H	C	H	C
1	-	-	127,2	-	127,4
2	-	-	130,1	-	130,1
3	6,47 <i>s</i>	6,37 <i>s</i>	108,6	6,38 <i>s</i>	108,6
4	-	-	146,9	-	146,7
5	-	-	146,2	-	146,2
6	6,70 <i>s</i>	6,62 <i>s</i>	107,0	6,62 <i>s</i>	106,9
7	6,79 <i>s</i>	6,48 <i>s</i>	128,1	6,53 <i>s</i>	125,8
8	-	-	131,8	-	134,3
9	7,93 <i>s</i>	3,44 <i>d</i> (11,0) 3,33 <i>d</i> (11,0)	52,7	3,95 <i>d</i> (15,5) 3,73 <i>m</i>	49,1
10	5,91 <i>d</i> (1,5) 5,88 <i>d</i> (1,5)	5,89 <i>d</i> (1,2) 5,86 <i>d</i> (1,2)	100,9	5,89 <i>d</i> (1,4) 5,86 <i>d</i> (1,4)	100,9
1'	-	-	137,9	-	138,2
2', 6'	6,42 <i>s</i>	6,48 <i>s</i>	106,2	6,53 <i>s</i>	106,2
3', 5'	-	-	153,1	-	153,1
4'	-	-	137,0	-	137,0
7'	4,27 <i>d</i> (7,3)	4,37 <i>d</i> (12,7)	49,8	4,42 <i>d</i> (12,6)	49,8
8'	4,10 <i>d</i> (7,3)	3,86 <i>d</i> (12,7)	51,1	3,80 <i>m</i>	50,3
9'	-	-	172,0	-	171,7
10', 12'	3,76 <i>s</i>	3,79 <i>s</i>	56,2	3,79 <i>s</i>	56,2
11'	3,80 <i>s</i>	3,81 <i>s</i>	60,9	3,83 <i>s</i>	60,8
1'', 4''	3,0 – 3,50 <i>m</i>	3,50; 2,80 <i>m</i>	46,9; 45,8	3,20 <i>m</i> ; 2,60 <i>m</i>	45,7; 46,7
2'', 3''	1,60 – 1,90 <i>m</i>	1,73 <i>m</i> ; 1,58 <i>m</i>	25,9; 24,2	1,50 <i>m</i>	25,9; 24,1
-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	3,20 – 3,50 <i>m</i>	2,65 <i>m</i>	43,0	-	-
-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	1,10 <i>t</i> (6,9)	1,11 <i>t</i> (7,1)	14,2	-	-
C1-Ph	-	-	-	-	142,6
C2, C6-Ph	-	-	-	6,54 <i>d</i> (9,1)	114,0
C3, C5-Ph	-	-	-	6,73 <i>d</i> (9,1)	114,8
C4-Ph	-	-	-	-	152,3
Ph-OCH <sub>3</sub>	-	-	-	3,72 <i>s</i>	55,8

**TABLA 30:** Datos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C para los compuestos **40**, **41** y **47**. δ ppm (*J* Hz).



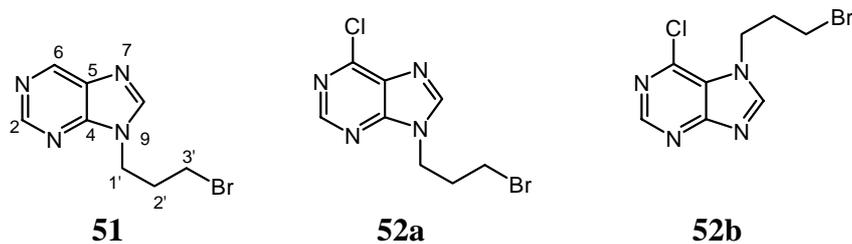
43



45

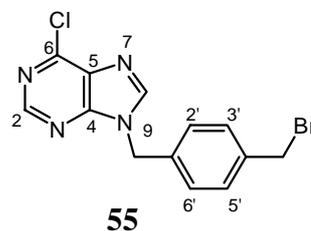
	H	C	H	C
1	-	127,2	-	127,2
2	-	128,7	-	128,8
3	6,58 <i>s</i>	109,3	6,58 <i>s</i>	109,4
4	-	147,0	-	147,0
5	-	146,7	-	146,7
6	6,64 <i>s</i>	106,9	6,64 <i>s</i>	107,0
7	6,50 <i>s</i>	124,8	6,50 <i>s</i>	124,8
8	-	131,2	-	131,2
9	3,60 – 3,90 <i>m</i>	49,7	3,60 – 3,90 <i>m</i>	49,1
10	5,93 <i>d</i> (1,3) 5,90 <i>d</i> (1,3)	101,0	5,91 <i>s</i> 5,88 <i>s</i>	101,0
1'	-	138,0	-	138,1
2', 6'	6,25 <i>s</i>	104,8	6,26 <i>s</i>	104,9
3', 5'	-	153,0	-	153,0
4'	-	136,6	-	136,8
7'	4,51 <i>d</i> (3,1)	46,6	4,50 <i>d</i> (3,1)	46,5
8'	4,42 <i>d</i> (3,1)	49,9	3,42 <i>d</i> (3,1)	49,9
9'	-	172,8	-	172,8
10', 12'	3,72 <i>s</i>	55,9	3,72 <i>s</i>	56,0
11'	3,82 <i>s</i>	60,7	3,82 <i>s</i>	60,7
9'-OCH <sub>3</sub>	3,65 <i>s</i>	52,2	3,67 <i>s</i>	52,2
C1-Ph	-	141,9	-	145,6
C2-Ph, C6-Ph	6,40 <i>d</i> (8,9)	113,8	6,35 <i>d</i> (8,1)	112,8
C3-Ph, C5-Ph	6,69 <i>d</i> (9,0)	114,7	6,89 <i>d</i> (8,1)	129,6
C4-Ph	-	152,0	-	126,6
Ph-OCH <sub>3</sub>	3,72 <i>s</i>	55,6	-	-
Ph-CH <sub>3</sub>	-	-	2,20 <i>s</i>	20,3

**TABLA 31:** Datos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C para los compuestos **43** y **45**. δ ppm (*J* Hz).



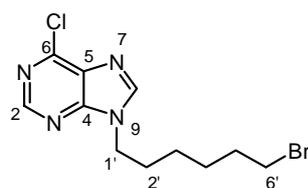
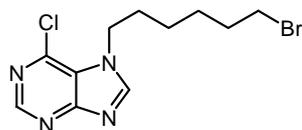
	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>C</b>	<b>H</b>
2	8,91 <i>s</i>	8,70 <i>s</i>	152,1	8,88 <i>s</i>
4	-	-	152,0	-
5	-	-	131,7	-
6	9,08 <i>s</i>	-	151,0	-
8	8,12 <i>s</i>	8,17 <i>s</i>	145,4	8,33 <i>s</i>
1'	4,45 <i>t</i> (6,5)	4,49 <i>t</i> (6,7)	42,8	4,70 <i>t</i> (6,6)
2'	2,40 – 2,50 <i>m</i>	2,20 – 2,50 <i>m</i>	29,3	2,48 <i>m</i>
3'	3,30 <i>t</i> (6,4)	3,33 <i>t</i> (6,2)	32,0	3,36 <i>t</i> (6,1)

**TABLA 32:** Datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para los compuestos **51**, **52a** y **52b**.  $\delta$  ppm (*J* Hz).



	<b>H</b>	<b>C</b>
2	8,75 <i>s</i>	152,2
4	-	151,8
5	-	131,4
6	-	151,1
8	8,11 <i>s</i>	144,8
-CH <sub>2</sub> -N	5,43 <i>s</i>	47,4
-CH <sub>2</sub> -Br	4,43 <i>s</i>	32,3
1'	-	134,7
2'	7,27 <i>d</i> (8,0)	128,3
3'	7,37 <i>d</i> (8,0)	129,8
4'	-	138,5
5'	7,37 <i>d</i> (8,0)	129,8
6'	7,27 <i>d</i> (8,0)	128,3

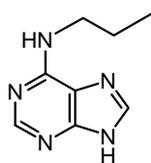
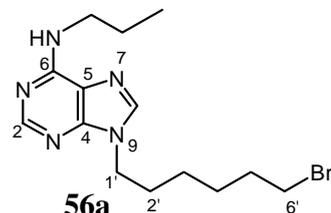
**TABLA 33:** Datos de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) y  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) para el compuesto **55**.  $\delta$  ppm (*J* Hz).

**54a****54b**

	<b>H</b>	<b>C</b>	<b>H</b>	<b>C</b>
2	8,69 <i>s</i>	151,9	8,88 <i>s</i>	152,5
4	-	151,9	-	162,0
5	-	131,6	-	122,4
6	-	151,0	-	143,1
8	8,11 <i>s</i>	145,2	8,23 <i>s</i>	149,0
1'	4,27 <i>t</i> (6,8)	44,4	4,48 <i>t</i> (7,2)	47,4
2'	1,71 – 1,99 <i>m</i>	32,3	1,80 – 2,03 <i>m</i>	32,3
3'	1,71 – 1,99 <i>m</i>	29,8*	1,80 – 2,03 <i>m</i>	31,6*
4'	1,20 – 1,50 <i>m</i>	25,8	1,40 – 1,60 <i>m</i>	25,6*
5'	1,20 – 1,50 <i>m</i>	28,4*	1,40 – 1,60 <i>m</i>	27,5*
6'	3,34 <i>t</i> (6,8)	33,6	3,40 <i>t</i> (6,8)	33,5

**TABLA 34:** Datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para los compuestos **54a** y **54b**.  $\delta$  ppm (*J* Hz).

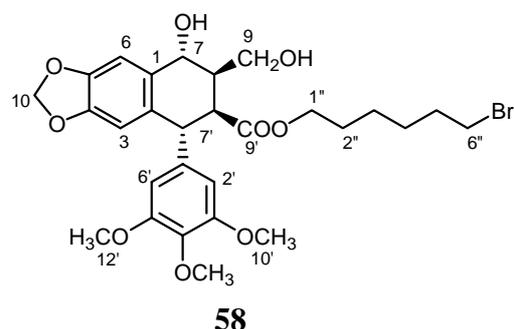
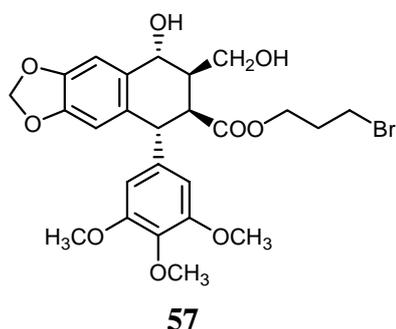
\*: señales intercambiables

**50****56a**

	<b>H</b>	<b>C</b>	<b>H</b>	<b>C</b>
2	8,10 <i>s</i>	153,7	8,13 <i>s</i>	153,6
4	-	150,8	-	149,6
5	-	155,7	-	156,2
6	-	118,9	-	120,3
8	7,96 <i>s</i>	140,4	7,97 <i>s</i>	142,0
1'	-	-	4,11 <i>t</i> (7,2)	44,7
2'	-	-	1,67 – 1,85 <i>m</i>	33,7
3'	-	-	1,67 – 1,85 <i>m</i>	28,5*
4'	-	-	1,15 – 1,45 <i>m</i>	26,6*
5'	-	-	1,15 – 1,45 <i>m</i>	30,9
6'	-	-	3,30 <i>t</i> (6,5)	34,1
-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	3,41 <i>t</i> (7,3)	43,5	3,35 – 3,50 <i>m</i>	43,4
-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	1,48 – 1,63 <i>m</i>	23,7	1,55 – 1,66 <i>m</i>	23,7
-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	0,87 <i>t</i> (7,3)	11,6	0,91 <i>t</i> (7,3)	11,6

**TABLA 35:** Datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para los compuestos **50** y **56a**.  $\delta$  ppm (*J* Hz).

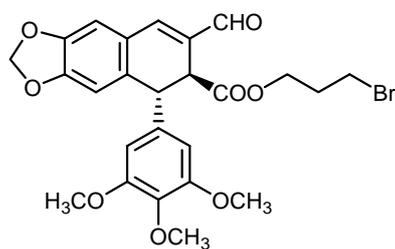
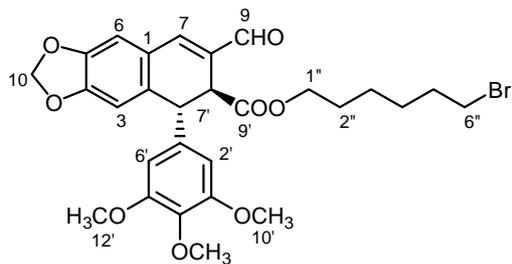
\*: señales intercambiables



	H	C	H	C
1	-	129,5	-	130,2
2	-	130,9	-	130,7
3	6,35 <i>s</i>	109,4	6,35 <i>s</i>	109,3
4	-	146,8	-	147,7
5	-	147,9	-	146,8
6	6,84 <i>s</i>	108,4	6,85 <i>s</i>	108,4
7	4,82 <i>d</i> (5,1)	69,8	4,83 <i>d</i> (5,4)	69,8
8	2,37 – 2,50 <i>m</i>	43,8	2,40 – 2,55 <i>m</i>	43,5
9	3,45 – 3,64 <i>m</i>	62,5	3,60 – 3,75 <i>m</i>	62,7
10	5,90 <i>s</i>	101,2	5,90 <i>s</i>	101,2
1'	-	139,9	-	140,0
2', 6'	6,35 <i>s</i>	106,3	6,33 <i>s</i>	106,3
3', 5'	-	153,2	-	153,1
4'	-	136,9	-	136,7
7'	4,26 <i>d</i> (8,2)	45,5	4,27 <i>d</i> (7,9)	45,7
8'	3,38 <i>dd</i> (8,2, 3,6)	47,0	3,25 – 3,45 <i>m</i>	47,3
9'	-	174,3	-	174,4
10', 12'	3,77 <i>s</i>	56,2	3,76 <i>s</i>	56,2
11'	3,82 <i>s</i>	60,9	3,81 <i>s</i>	60,9
1''	4,12 <i>m</i>	62,5	4,00 <i>t</i> (6,2)	64,8
2''	2,03 <i>q</i> (6,2)	29,1	1,70 – 1,90 <i>m</i>	32,5
3''	3,19 <i>t</i> (6,2)	31,4	1,10 – 1,60 <i>m</i>	27,7*
4''	-	-	1,10 – 1,60 <i>m</i>	27,4*
5''	-	-	1,10 – 1,60 <i>m</i>	28,4*
6''	-	-	3,37 <i>t</i> (6,5)	33,8

**TABLA 36:** Datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para los compuestos **57** y **58**.  $\delta$  ppm (*J* Hz).

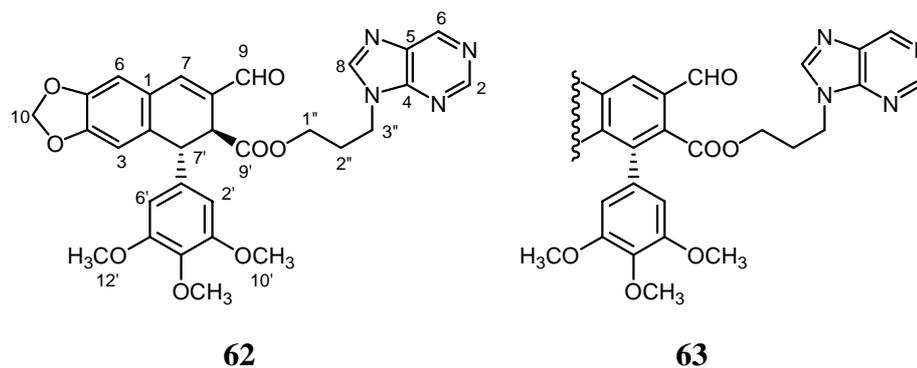
\*: señales intercambiables

**61****75**

	<b>H</b>	<b>C</b>	<b>H</b>	<b>C</b>
1	-	125,1	-	125,2
2	-	133,9	-	133,8
3	6,63 <i>s</i>	110,1	6,66 <i>s</i>	110,1
4	-	150,6	-	150,4
5	-	147,5	-	147,7
6	6,89 <i>s</i>	109,0	6,88 <i>s</i>	108,9
7	7,34 <i>s</i>	145,7	7,34 <i>s</i>	145,5
8	-	133,2	-	133,3
9	9,60 <i>s</i>	191,2	9,60 <i>s</i>	191,3
10	6,01 <i>s</i>	101,9	6,05 <i>s</i>	101,9
1'	-	137,0	-	137,3
2', 6'	6,22 <i>s</i>	105,0	6,21 <i>s</i>	104,8
3', 5'	-	153,3	-	153,2
4'	-	137,5	-	137,0
7'	4,75 <i>d</i> (4,4)	46,6	4,60 <i>d</i> (3,6)	46,4
8'	3,98 <i>d</i> (4,4)	44,9	3,95 – 4,05 <i>m</i>	44,7
9'	-	171,8	-	171,8
10', 12'	3,74 <i>s</i>	56,2	3,73 <i>s</i>	56,1
11'	3,79 <i>s</i>	60,8	3,78 <i>s</i>	60,8
1''	4,16 <i>m</i>	62,9	3,95 – 4,05 <i>m</i>	65,2
2''	2,05 <i>q</i> (6,4)	29,2	1,70 – 1,90 <i>m</i>	32,6
3''	3,26 <i>t</i> (6,4)	31,5	1,15 – 1,60 <i>m</i>	27,7*
4''	-	-	1,15 – 1,60 <i>m</i>	24,9*
5''	-	-	1,15 – 1,60 <i>m</i>	28,3*
6''	-	-	3,38 <i>t</i> (6,8)	33,8

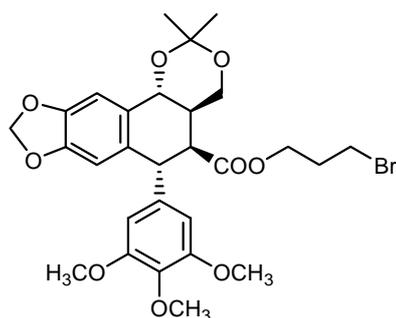
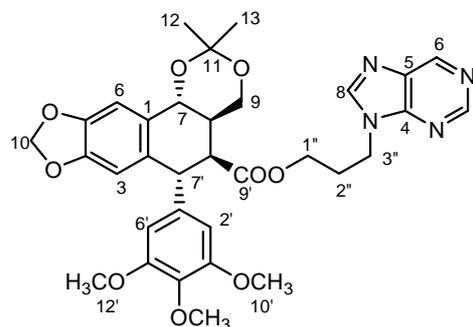
**TABLA 37:** Datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para los compuestos **61** y **75**.  $\delta$  ppm (*J* Hz).

\*: señales intercambiables



	<b>H</b>	<b>C</b>	<b>H</b>
1	-	124,9	-
2	-	134,1	-
3	6,62 <i>s</i>	110,0	6,74 <i>s</i>
4	-	150,7	-
5	-	147,5	-
6	6,89 <i>s</i>	109,0	7,36 <i>s</i>
7	7,38 <i>s</i>	146,0	8,24 <i>s</i>
8	-	133,1	-
9	9,64 <i>s</i>	191,5	9,88 <i>s</i>
10	5,99 <i>d</i> (1,5) 5,90 <i>d</i> (1,5)	101,9	6,03 <i>s</i>
1'	-	136,9	-
2', 6'	6,25 <i>s</i>	105,1	6,45 <i>s</i>
3', 5'	-	153,4	-
4'	-	137,3	-
7'	4,57 <i>d</i> (5,1)	46,7	-
8'	3,71 <i>d</i> (5,1)	45,2	-
9'	-	171,9	-
10', 12'	3,75 <i>s</i>	56,2	3,69 <i>s</i>
11'	3,79 <i>s</i>	60,9	3,68 <i>s</i>
1''	4,00 <i>t</i> (6,2)	61,4	4,03 <i>t</i> (5,8)
2''	2,18 <i>m</i>	28,5	2,07 <i>m</i>
3''	4,25 <i>t</i> (6,6)	40,5	4,20 <i>t</i> (6,5)
C2-Purina	8,94 <i>s</i>	152,5	8,78 <i>s</i>
C4-Purina	-	151,4	-
C5-Purina	-	134,2	-
C6-Purina	9,11 <i>s</i>	148,5	8,82 <i>s</i>
C8-Purina	8,09 <i>s</i>	146,2	8,36 <i>s</i>

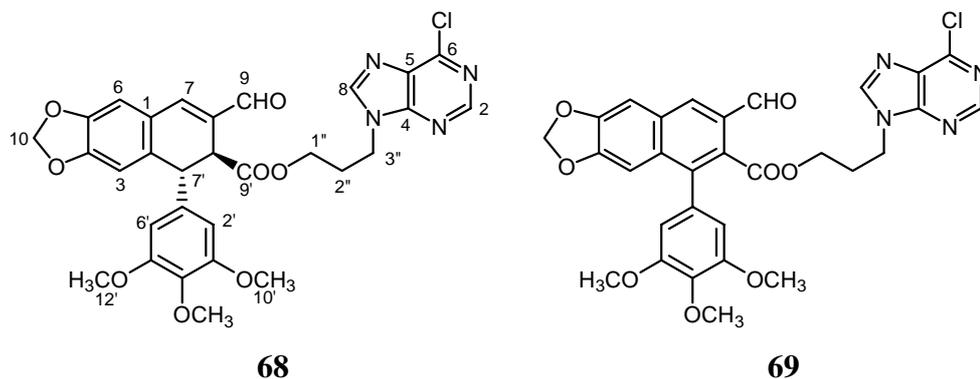
**TABLA 38:** Datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para el compuesto **62** y  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OH}$ ) para el compuesto **63**.  $\delta$  ppm (*J* Hz).

**65****66**

	H	C	H	C
1	-	128,7	-	128,7
2	-	130,9	-	130,9
3	6,38 <i>s</i>	109,5	6,41 <i>s</i>	109,4
4	-	147,1	-	147,1
5	-	146,9	-	147,1
6	6,99 <i>s</i>	104,8,	6,99 <i>s</i>	104,9
7	4,90 <i>d</i> (11,2)	68,0	4,91 <i>d</i> (11,0)	67,9
8	2,20 – 2,35 <i>m</i>	34,9	2,25 <i>m</i>	35,0
9	4,14 <i>d</i> (11,3) 4,09 <i>d</i> (11,3)	62,6*	4,07 <i>m</i>	63,0
10	5,90 <i>s</i>	101,0	5,87 <i>s</i> 5,89 <i>s</i>	101,1
11	-	99,8	-	99,8
12	1,49 <i>s</i> *	19,6#	1,19 <i>s</i> *	19,6*
13	1,58 <i>s</i> *	29,9#	1,24 <i>s</i> *	29,9*
1'	-	140,5	-	140,2
2', 6'	6,26 <i>s</i>	106,1	6,28 <i>s</i>	106,3
3', 5'	-	153,2	-	153,3
4'	-	136,9	-	137,0
7'	4,37 <i>d</i> (2,2)	46,8	4,42 <i>d</i> (2,2)	48,0
8'	2,80 <i>dd</i> (4,8; 2,2)	48,0	2,80 <i>dd</i> (4,4; 2,2)	46,8
9'	-	172,8	-	174,6
10', 12'	3,77 <i>s</i>	56,3	3,72 <i>s</i>	56,3
11'	3,82 <i>s</i>	60,9	3,81 <i>s</i>	60,8
1''	4,22 – 4,38 <i>m</i>	63,1*	4,11 <i>m</i>	61,3
2''	2,12 <i>m</i>	29,2	2,25 <i>m</i>	29,1
3''	3,20 – 3,40 <i>m</i>	31,2	4,21 <i>t</i> (6,9)	40,6
C2-Purina	-	-	8,94 <i>s</i>	152,7
C4-Purina	-	-	-	151,4
C5-Purina	-	-	-	134,1
C6-Purina	-	-	9,12 <i>s</i>	148,8
C8-Purina	-	-	7,88 <i>s</i>	145,1

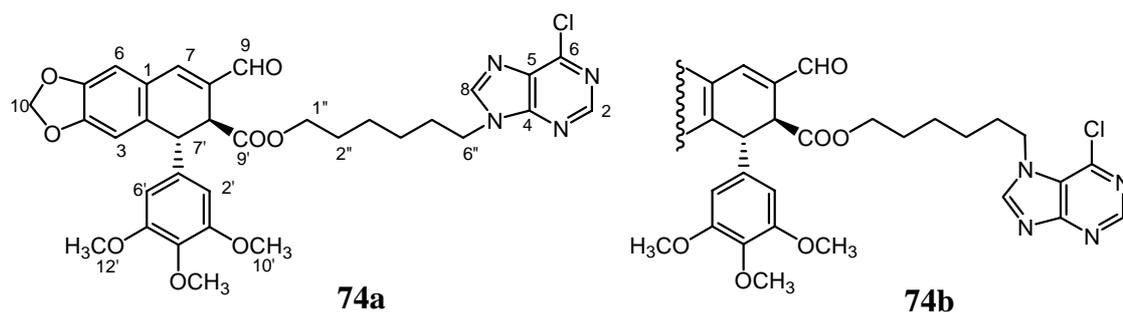
**TABLA 39:** Datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para los compuestos **65** y **66**.  $\delta$  ppm (*J* Hz).

\* y #: señales intercambiables



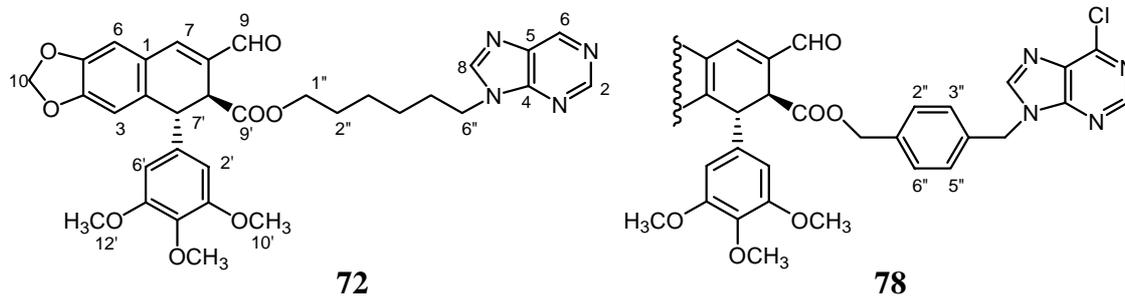
	H	C	H	C
1	-	124,9	-	127,3
2	-	134,1	-	134,8
3	6,62 <i>s</i>	110,0	6,96 <i>s</i>	105,2
4	-	150,8	-	149,2
5	-	147,5	-	146,1
6	6,90 <i>s</i>	109,0	7,32 <i>s</i>	103,8
7	7,39 <i>s</i>	146,2	8,18 <i>s</i>	107,5
8	-	133,1	-	133,1
9	9,64 <i>s</i>	191,5	10,06 <i>s</i>	190,2
10	6,02 <i>s</i> 6,00 <i>s</i>	101,9	6,12 <i>s</i>	102,2
1'	-	136,8	-	137,8
2', 6'	6,25 <i>s</i>	105,1	6,54 <i>s</i>	107,5
3', 5'	-	153,4	-	153,1
4'	-	137,2	-	137,8
7'	4,57 <i>d</i> (5,5)	46,7	-	129,0
8'	3,95 – 4,20 <i>m</i>	45,3	-	130,1
9'	-	172,0	-	168,6
10', 12'	3,76 <i>s</i>	56,2	3,78 <i>s</i>	56,3
11'	3,79 <i>s</i>	60,8	3,89 <i>s</i>	61,1
1''	3,95 – 4,20 <i>m</i>	61,3	4,26 <i>t</i> (6,5)	61,7
2''	2,10 – 2,25 <i>m</i>	28,5	2,10 – 2,30 <i>m</i>	28,8
3''	4,20 – 4,27 <i>m</i>	41,2	4,13 <i>t</i> (6,5)	41,5
C2-Purina	8,71 <i>s</i>	151,9	8,68 <i>s</i>	151,8
C4-Purina	-	151,1	-	151,3
C5-Purina	-	131,8	-	131,8
C6-Purina	-	150,8	-	150,9
C8-Purina	8,16 <i>s</i>	145,9	8,28 <i>s</i>	146,1

**TABLA 40:** Datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para los compuestos **68** y **69**.  $\delta$  ppm (*J* Hz).



	H	C	H	C
1	-	125,1	-	125,1
2	-	133,9	-	133,9
3	6,62 <i>s</i>	110,0	6,61 <i>s</i>	110,0
4	-	150,5	-	150,5
5	-	147,4	-	147,4
6	6,88 <i>s</i>	108,9	6,87 <i>s</i>	108,9
7	7,33 <i>s</i>	145,7	7,34 <i>s</i>	145,7
8	-	133,4	-	133,4
9	9,59 <i>s</i>	191,3	9,59 <i>s</i>	191,3
10	6,05 <i>d</i> (1,4) 5,99 <i>d</i> (1,4)	101,9	5,99 <i>d</i> (1,4) 5,97 <i>d</i> (1,4)	101,9
1'	-	137,1	-	137,1
2', 6'	6,23 <i>s</i>	104,9	6,24 <i>s</i>	104,9
3', 5'	-	153,2	-	153,2
4'	-	137,1	-	137,1
7'	4,57 <i>d</i> (4,7)	46,6	4,57 <i>d</i> (5,0)	46,7
8'	3,96 <i>d</i> (4,7)	45,0	3,95 <i>d</i> (5,0)	45,1
9'	-	172,0	-	172,0
10', 12'	3,74 <i>s</i>	56,1	3,74 <i>s</i>	56,1
11'	3,79 <i>s</i>	60,8	3,78 <i>s</i>	60,8
1''	4,01 <i>m</i>	64,9	4,01 <i>m</i>	64,8
2''	1,50 <i>m</i>	28,2	1,50 <i>m</i>	28,2
3''	1,25 <i>m</i>	26,0	1,25 <i>m</i>	25,8*
4''	1,25 <i>m</i>	25,1	1,25 <i>m</i>	25,1*
5''	1,85 <i>m</i>	29,7	1,85 <i>m</i>	31,5
6''	4,28 <i>t</i> (7,2)	44,3	4,45 <i>t</i> (7,5)	47,3
C2-Purina	8,75 <i>s</i>	151,9	8,88 <i>s</i>	152,4
C4-Purina	-	151,9	-	162,0
C5-Purina	-	131,6	-	122,4
C6-Purina	-	151,0	-	143,0
C8-Purina	8,21 <i>s</i>	145,5	8,32 <i>s</i>	149,3

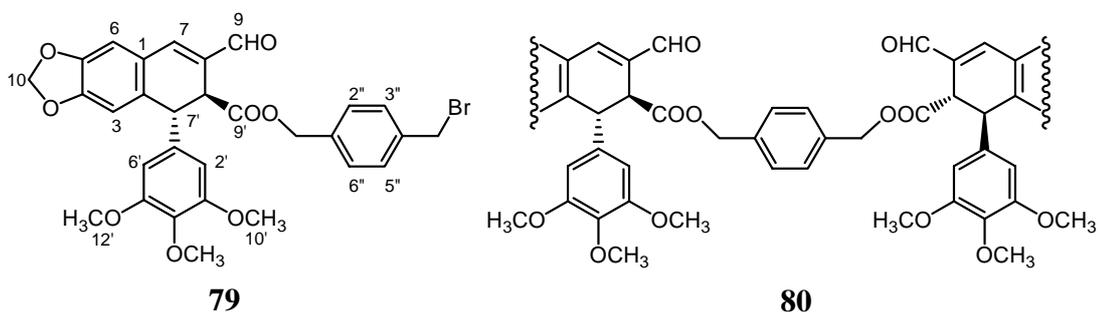
**TABLA 41:** Datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para los compuestos **74a** y **74b**.  $\delta$  ppm (*J* Hz).  
\*: señales intercambiables



	H	C	H	C
1	-	125,1	-	125,1
2	-	133,9	-	133,9
3	6,62 <i>s</i>	110,0	6,53 <i>s</i>	109,9
4	-	-	-	150,5
5	-	147,4	-	147,5
6	6,87 <i>s</i>	108,9	6,84 <i>s</i>	109,0
7	7,33 <i>s</i>	145,7	7,32 <i>s</i>	145,9
8	-	133,4	-	133,2
9	9,59 <i>s</i>	191,3	9,56 <i>s</i>	191,2
10	5,99 <i>d</i> (1,1) 5,97 <i>d</i> (1,1)	101,9	5,98 <i>s</i>	101,9
1'	-	137,1	-	136,5
2', 6'	6,22 <i>s</i>	104,9	6,18 <i>s</i>	104,9
3', 5'	-	153,2	-	153,2
4'	-	137,0	-	137,1
7'	4,57 <i>d</i> (4,7)	46,6	4,52 <i>d</i> (5,4)	46,7
8'	3,70 <i>m</i>	45,0	3,99 <i>d</i> (5,4)	45,0
9'	-	172,0	-	171,8
10', 12'	3,73 <i>s</i>	56,1	3,68 <i>s</i>	56,2
11'	3,78 <i>s</i>	60,8	3,76 <i>s</i>	60,8
9'-O-CH <sub>2</sub> -	-	-	5,10 <i>d</i> (12,8) 4,94 <i>d</i> (12,8)	66,1
1''	3,95 <i>m</i>	65,0	-	136,6
2''	1,50 <i>m</i>	28,2	7,08 <i>d</i> (8,2)*	128,3*
3''	1,25 <i>m</i>	26,1	7,19 <i>d</i> (8,2)*	128,0*
4''	1,25 <i>m</i>	25,1	-	134,5
5''	1,85 <i>m</i>	29,7	7,19 <i>d</i> (8,2)*	128,0*
6''	4,27 <i>t</i> (6,8)	43,9	7,08 <i>d</i> (8,2)*	128,3*
-CH <sub>2</sub> -N-	-	-	5,41 <i>s</i>	47,5
C2-Purina	8,99 <i>s</i>	151,9	8,75 <i>s</i>	152,2
C4-Purina	-	150,5	-	151,9
C5-Purina	-	-	-	131,5
C6-Purina	9,15 <i>s</i>	147,7	-	151,1
C8-Purina	8,18 <i>s</i>	146,0	8,14 <i>s</i>	145,3

**TABLA 42:** Datos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C para los compuestos **72** y **78**. δ ppm (*J* Hz).

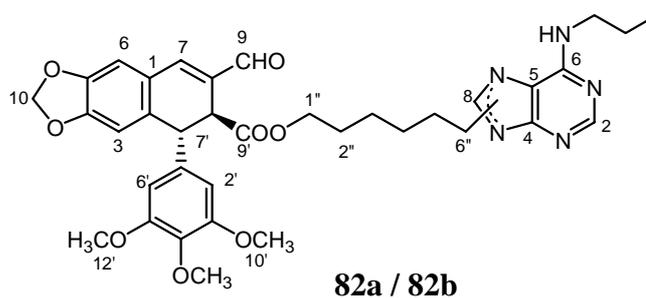
\*: señales intercambiables



	H	C	H	C
1	-	125,2	-	125,2
2	-	133,8	-	133,1
3	6,60 <i>s</i>	110,1	6,61 <i>s</i>	110,1
4	-	150,5	-	150,5
5	-	147,4	-	147,4
6	6,87 <i>s</i>	109,0	6,88 <i>s</i>	109,0
7	7,35 <i>s</i>	145,8	7,35 <i>s</i>	145,8
8	-	133,2	-	133,8
9	9,60 <i>s</i>	191,3	9,60 <i>s</i>	191,3
10	6,00 <i>s</i>	101,9	6,00 <i>s</i>	101,9
1'	-	136,9	-	135,6
2', 6'	6,21 <i>s</i>	104,9	6,20 <i>s</i>	104,9
3', 5'	-	153,2	-	153,2
4'	-	137,1	-	137,0
7'	4,58 <i>d</i> (4,3)	46,5	4,59 <i>d</i> (3,8)	46,4
8'	4,05 <i>d</i> (4,3)	44,9	4,05 <i>d</i> (3,9)	44,7
9'	-	171,7	-	171,7
10', 12'	3,71 <i>s</i>	56,1	3,71 <i>s</i>	56,1
11'	3,78 <i>s</i>	60,8	3,78 <i>s</i>	60,8
9'-O-CH <sub>2</sub> -	5,08 <i>d</i> (12,9) 4,99 <i>d</i> (12,9)	65,5	5,07 <i>d</i> (12,6) 4,99 <i>d</i> (12,6)	66,6
1''	-	136,0	-	137,0
2''	7,10 <i>d</i> (8,2)*	129,2*	7,08 <i>s</i>	127,7
3''	7,30 <i>d</i> (8,3)*	128,0*	7,08 <i>s</i>	127,7
4''	-	133,8	-	137,0
5''	7,30 <i>d</i> (8,3)*	128,0*	7,08 <i>s</i>	127,7
6''	7,12 <i>d</i> (8,2)*	128,7*	7,08 <i>s</i>	127,7
-CH <sub>2</sub> -Br-	4,45 <i>s</i>	33,1	-	-

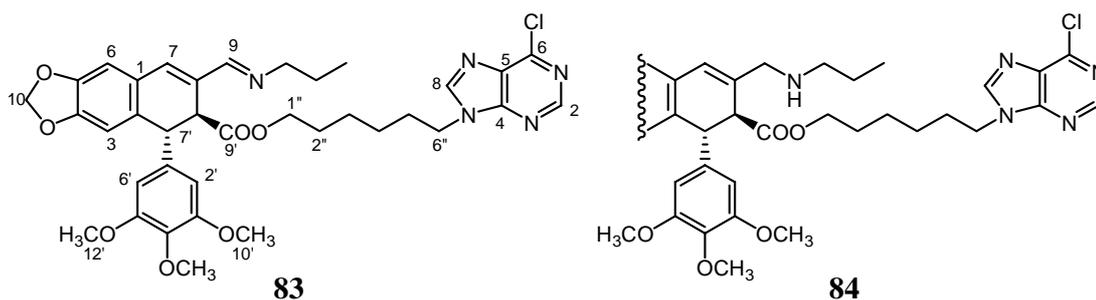
**TABLA 43:** Datos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C para los compuestos **79** y **80**. δ ppm (*J* Hz).

\*: señales intercambiables



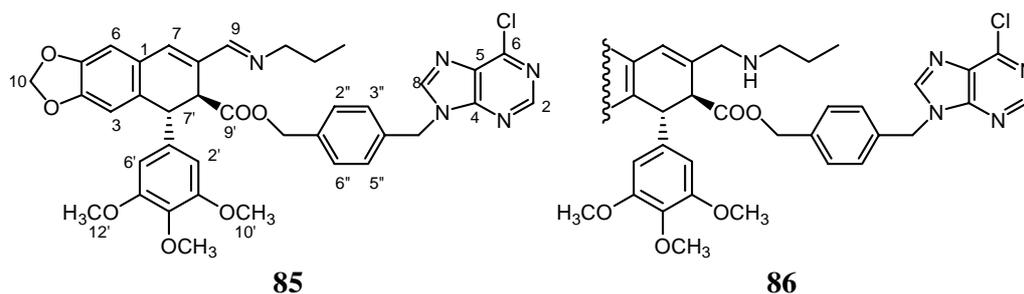
	<b>H</b>	<b>C</b>
1	-	125,2
2	-	133,9
3	6,63 <i>s</i>	110,1
4	-	150,5
5	-	147,4
6	6,87 <i>s</i>	108,9
7	7,32 <i>s</i>	145,5
8	-	133,4
9	9,58 <i>s</i>	191,3
10	5,96 <i>d</i> (1,1) 5,98 <i>d</i> (1,1)	101,9
1'	-	137,2
2', 6'	6,20 <i>s</i>	104,8
3', 5'	-	153,2
4'	-	137,1
7'	4,58 <i>d</i> (4,3)	46,4
8'	3,96 <i>m</i>	44,8
9'	-	171,8
10', 12'	3,7 <i>s</i>	56,1
11'	3,76 <i>s</i>	60,8
1''	3,96 <i>m</i>	65,1
2''	1,60 – 1,90 <i>m</i>	28,3 / 27,6*
3''	1,10 – 1,30 <i>m</i>	26,1 / 25,9*
4''	1,10 – 1,30 <i>m</i>	25,2 / 32,5*
5''	1,60 – 1,90 <i>m</i>	30,1 / 33,6*
6''	4,13 <i>m</i>	42,7
-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	3,36 <i>t</i> (6,5) / 3,49 <i>t</i> (6,5)	43,7
-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	1,30 – 1,50 <i>m</i>	23,1
-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	1,00 <i>t</i> (7,5)	11,5
C2-Purina	8,37 <i>s</i>	153,2
C4-Purina	-	154,9
C5-Purina	-	149,1
C6-Purina	-	119,7
C8-Purina	7,74 <i>s</i> / 7,71 <i>s</i>	139,5 / 139,6

**TABLA 44:** Datos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C para los compuestos **82a** y **82b**. δ ppm (*J* Hz).  
\*: señales intercambiables.



	H	C	H	C
1	-	126,6	-	127,3
2	-	132,5	-	129,3
3	6,53 <i>s</i>	109,5	6,49 <i>s</i>	109,3
4	-	148,2	-	147,0
5	-	146,9	-	146,7
6	6,68 <i>s</i>	107,8	6,64 <i>s</i>	106,9
7	6,74 <i>s</i>	135,2	6,42 <i>s</i>	126,0
8	-	131,7	-	-
9	7,89 <i>s</i>	161,1	3,41 <i>d</i> (14,0) 3,27 <i>d</i> (14,0)	53,5
10	5,86 <i>s</i>	101,3	5,89 <i>s</i>	101,1
1'	-	137,9	-	138,1
2', 6'	6,27 <i>s</i>	104,9	6,30 <i>s</i>	105,2
3', 5'	-	153,0	-	153,1
4'	-	136,7	-	136,7
7'	4,42 <i>d</i> (4,7)	47,1	4,42 <i>d</i> (5,4)	47,0
8'	4,12 <i>d</i> (4,7)	46,8	3,55 <i>d</i> (5,4)	49,6
9'	-	172,9	-	172,9
10', 12'	3,68 <i>s</i>	56,0	3,74 <i>s</i>	56,1
11'	3,72 <i>s</i>	60,8	3,79 <i>s</i>	60,8
1''	4,20 <i>t</i> (7,2)	64,4	3,99 <i>m</i>	64,6
2''	1,05 – 1,90 <i>m</i>	28,3	1,10 – 1,60 <i>m</i>	28,4
3''	1,05 – 1,90 <i>m</i>	26,1	1,10 – 1,60 <i>m</i>	26,2
4''	1,05 – 1,90 <i>m</i>	25,1	1,10 – 1,60 <i>m</i>	25,2
5''	1,05 – 1,90 <i>m</i>	29,8	1,85 <i>m</i>	29,8
6''	3,83 – 3,93 <i>m</i>	44,4	4,24 <i>t</i> (7,2)	44,3
-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	3,20 – 3,50 <i>m</i>	63,0	2,20 – 2,35 <i>m</i>	50,4
-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	1,41 – 1,52 <i>m</i>	24,1	1,22 <i>m</i>	22,8
-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	0,75 <i>t</i> (7,5)	11,7	0,78 <i>t</i> (7,2)	11,6
C2-Purina	8,68 <i>s</i>	151,9	8,74 <i>s</i>	151,9
C4-Purina	-	151,9	-	151,9
C5-Purina	-	131,7	-	131,5
C6-Purina	-	151,0	-	150,9
C8-Purina	8,15 <i>s</i>	145,3	8,18 <i>s</i>	145,5

TABLEA 45: Datos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C para los compuestos **83** y **84**. δ ppm (*J* Hz).



	H	C	H	C
1	-	126,5	-	127,4
2	-	132,3	-	-
3	6,50 <i>s</i>	109,5	6,43 <i>s</i>	109,4
4	-	148,2	-	147,0
5	-	146,9	-	146,8
6	6,71 <i>s</i>	107,8	6,64 <i>s</i>	107,0
7	6,78 <i>s</i>	135,3	6,43 <i>s</i>	127,4
8	-	131,7	-	130,9
9	7,93 <i>s</i>	161,0	3,41 <i>d</i> (14,4) 3,26 <i>d</i> (14,4)	53,5
10	5,92 <i>s</i>	101,3	5,91 <i>s</i>	101,1
1'	-	137,5	-	-
2', 6'	6,27 <i>s</i>	104,9	6,27 <i>s</i>	105,2
3', 5'	-	153,0	-	153,0
4'	-	136,8	-	-
7'	4,43 <i>d</i> (4,8)	47,1	4,40 <i>d</i> (4,4)	46,9
8'	4,22 <i>d</i> (4,8)	46,8	4,20 <i>d</i> (4,4)	47,0
9'	-	172,6	-	172,3
10', 12'	3,68 <i>s</i>	56,0	3,71 <i>s</i>	56,1
11'	3,76 <i>s</i>	60,8	3,79 <i>s</i>	60,8
9'-O-CH <sub>2</sub> -	5,07 <i>d</i> (12,9) 4,93 <i>d</i> (12,9)	65,7	5,09 <i>d</i> (12,6) 4,96 <i>d</i> (12,6)	65,9
1''	-	136,8	-	-
2''	7,07 <i>d</i> (7,9)*	127,8*	7,08 <i>d</i> (8,2)*	127,9*
3''	7,18 <i>d</i> (7,9)*	128,3*	7,20 <i>d</i> (8,2)*	128,5*
4''	-	134,3	-	-
5''	7,18 <i>d</i> (7,9)*	128,3*	7,20 <i>d</i> (8,2)*	128,5*
6''	7,07 <i>d</i> (7,9)*	127,8*	7,08 <i>d</i> (8,2)*	127,9*
-CH <sub>2</sub> N-	5,41 <i>s</i>	47,5	5,44 <i>s</i>	47,5
-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	3,20 – 3,50 <i>m</i>	62,9	2,20 – 2,40 <i>m</i>	50,0
-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	1,35 – 1,60 <i>m</i>	24,1	1,20 – 1,40 <i>m</i>	23,1
-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	0,75 <i>t</i> (7,5)	11,7	0,77 <i>t</i> (7,2)	11,5
C2-Purina	8,76 <i>s</i>	152,1	8,78 <i>s</i>	152,3
C4-Purina	-	151,8	-	152,5
C5-Purina	-	131,7	-	-
C6-Purina	-	151,0	-	-
C8-Purina	8,13 <i>s</i>	145,2	8,16 <i>s</i>	145,2

**TABLA 46:** Datos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C para los compuestos **85** y **86**. δ ppm (*J* Hz).

\*: señales intercambiables

ESPECTROS DE RMN

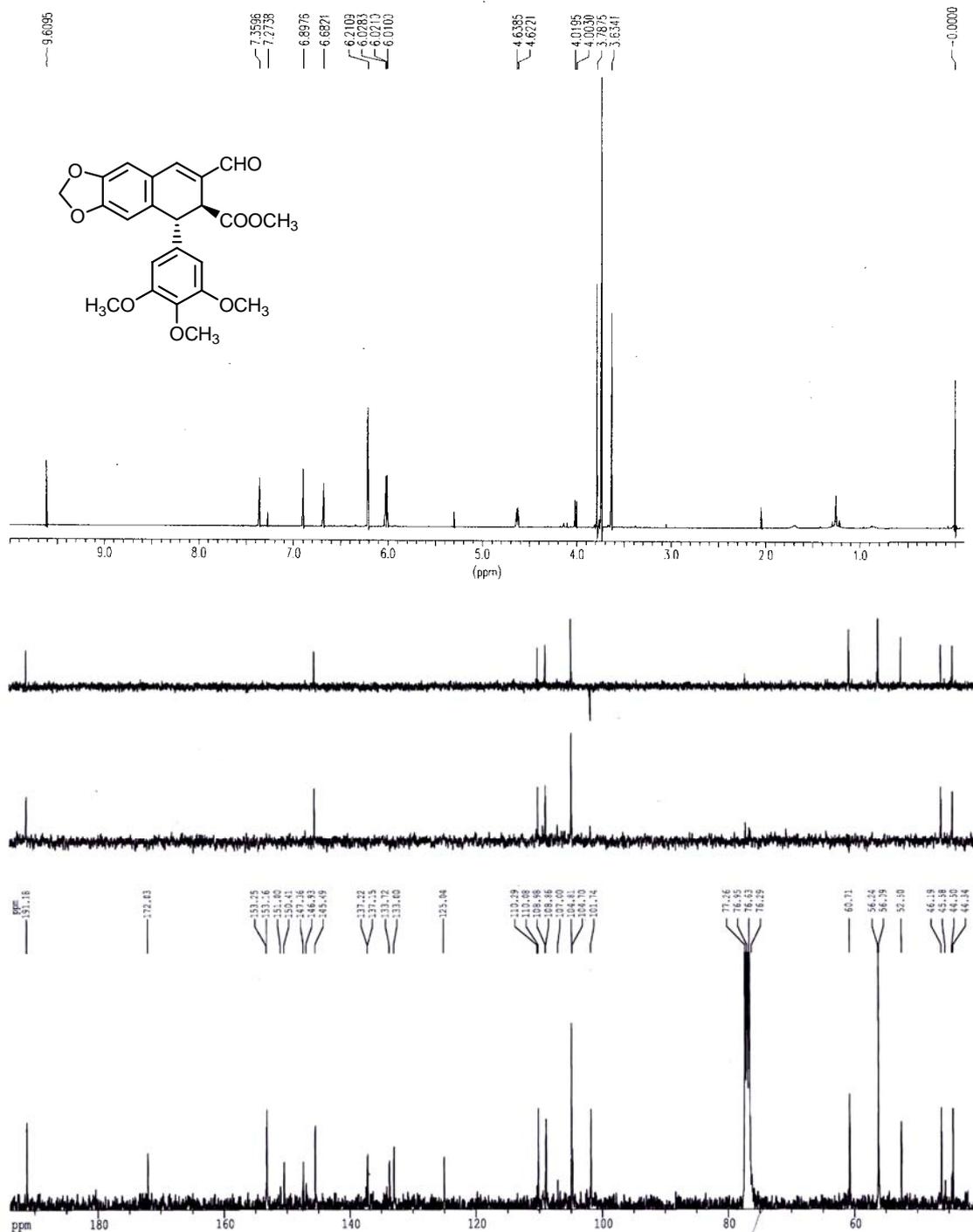
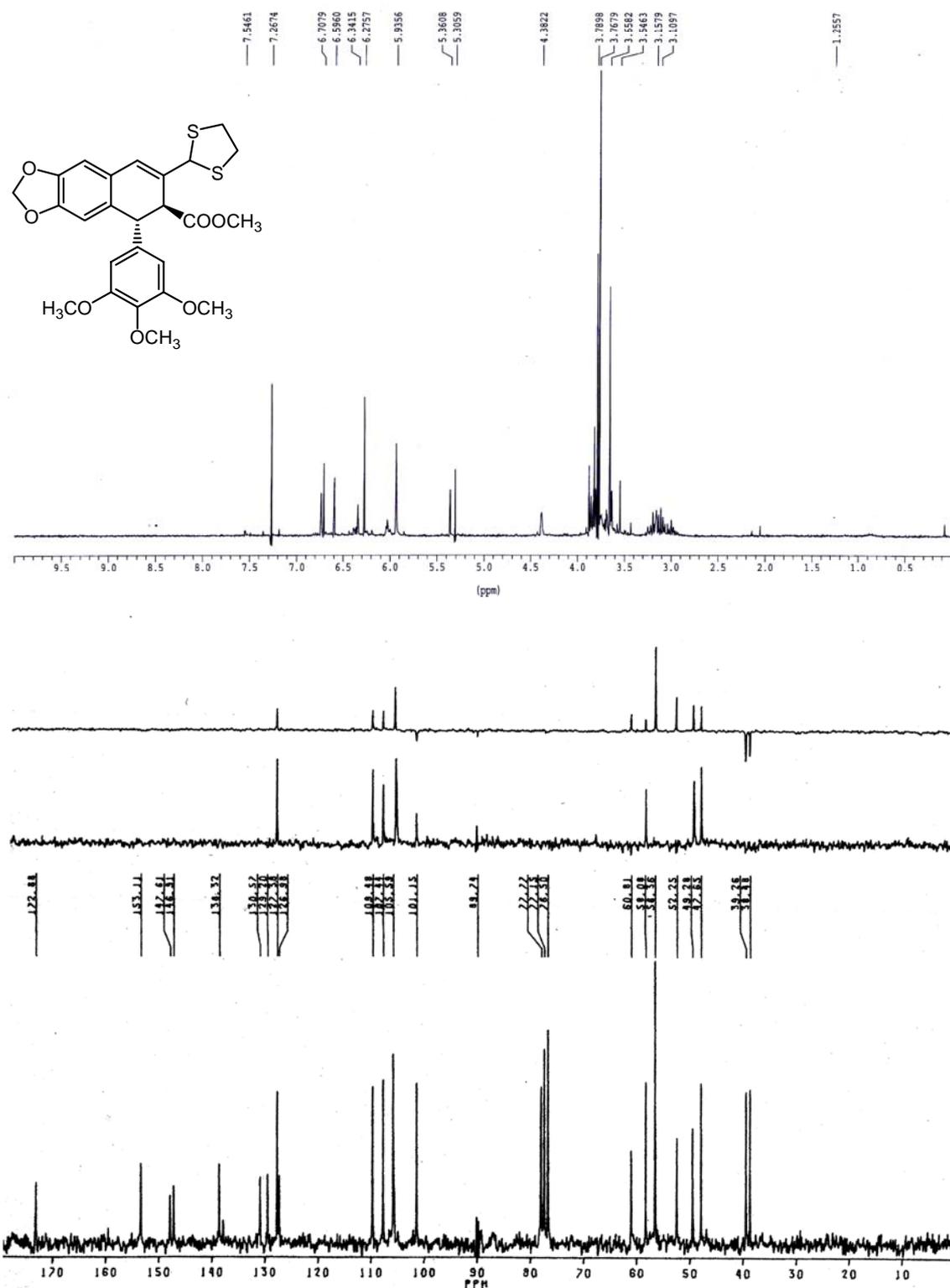
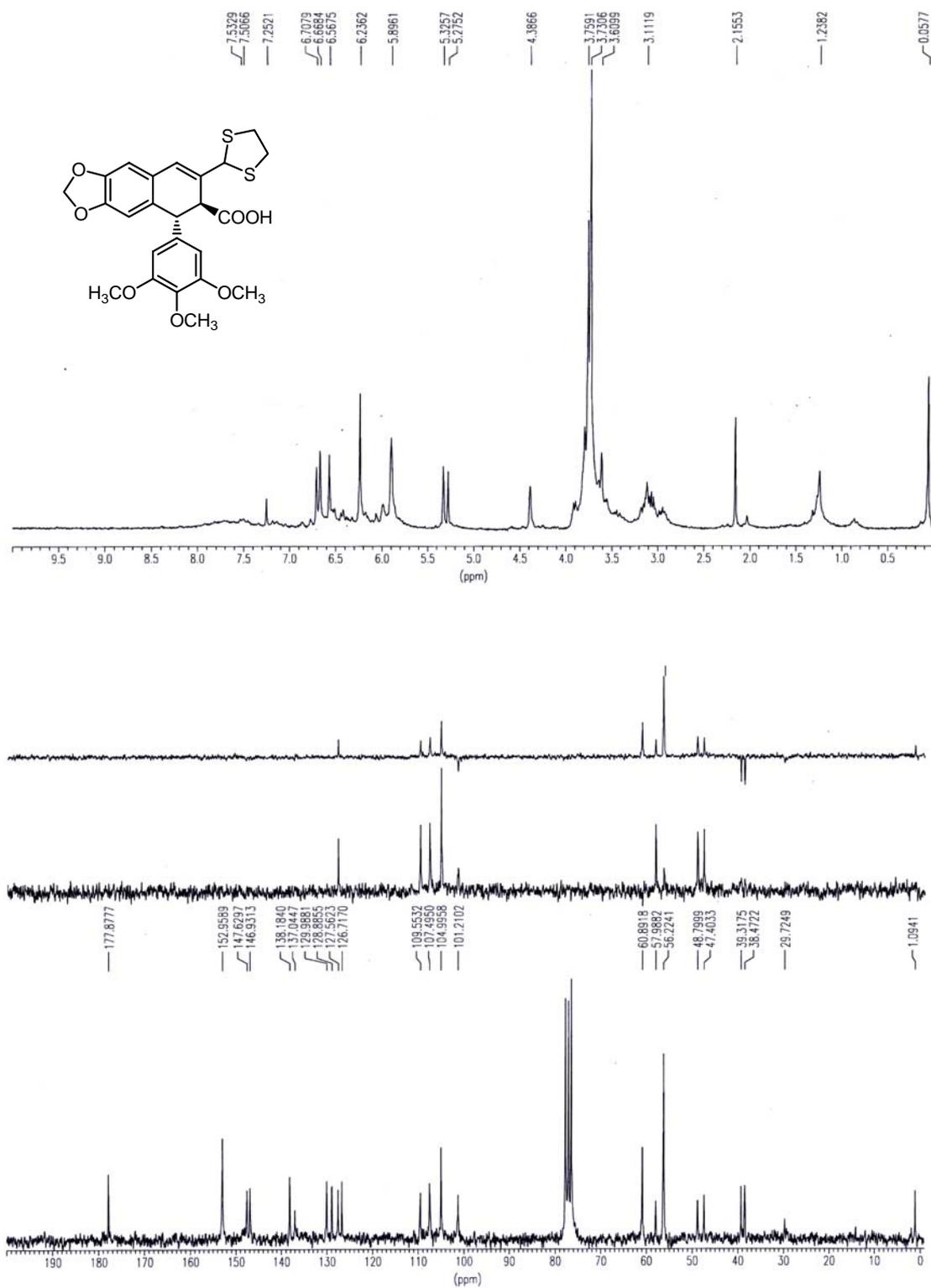
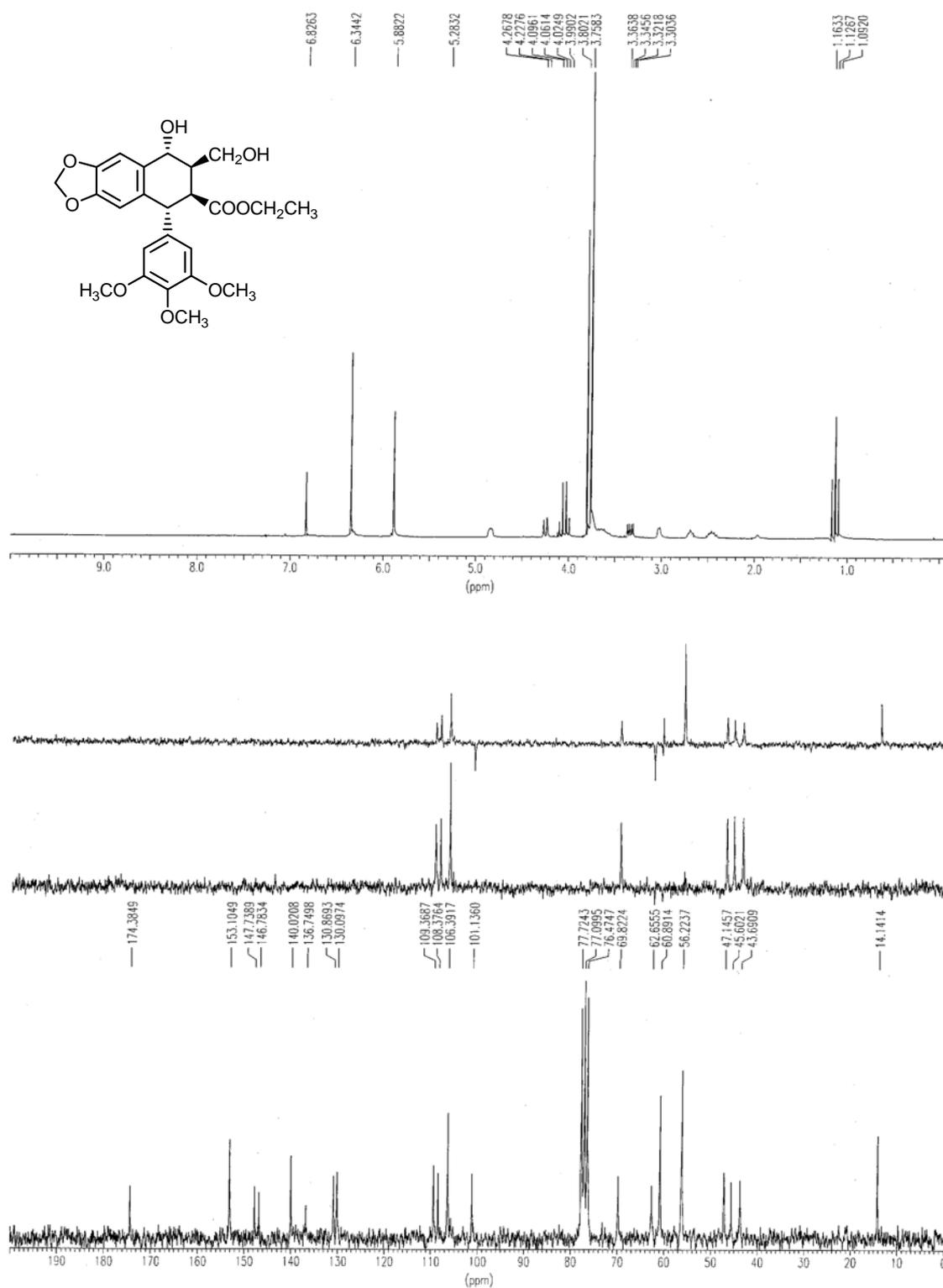


FIGURA 11: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto 2.

FIGURA 12: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto 7.



**FIGURA 13:** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto 8.

FIGURA 14: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto 9.

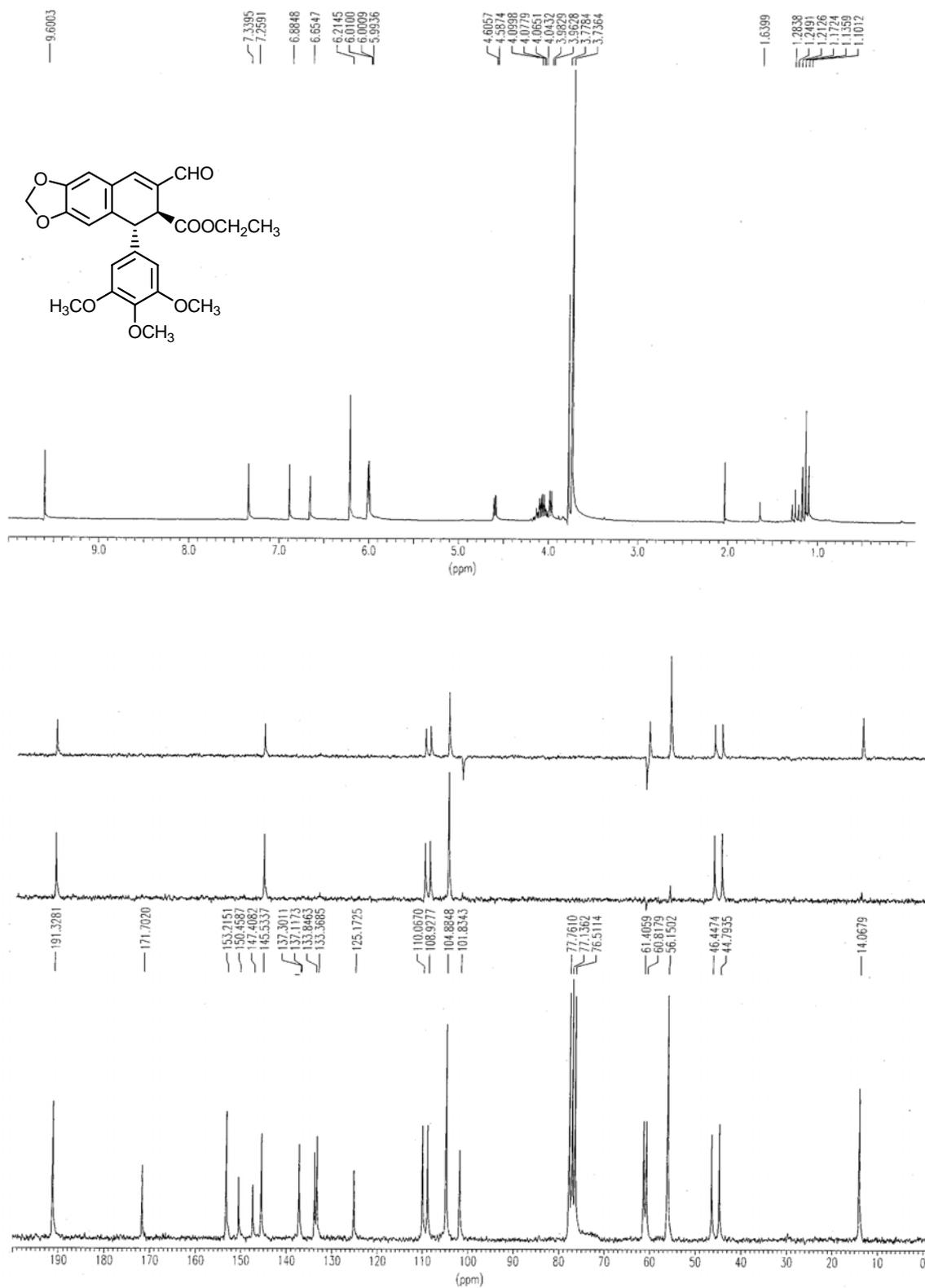


FIGURA 15: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto 10.

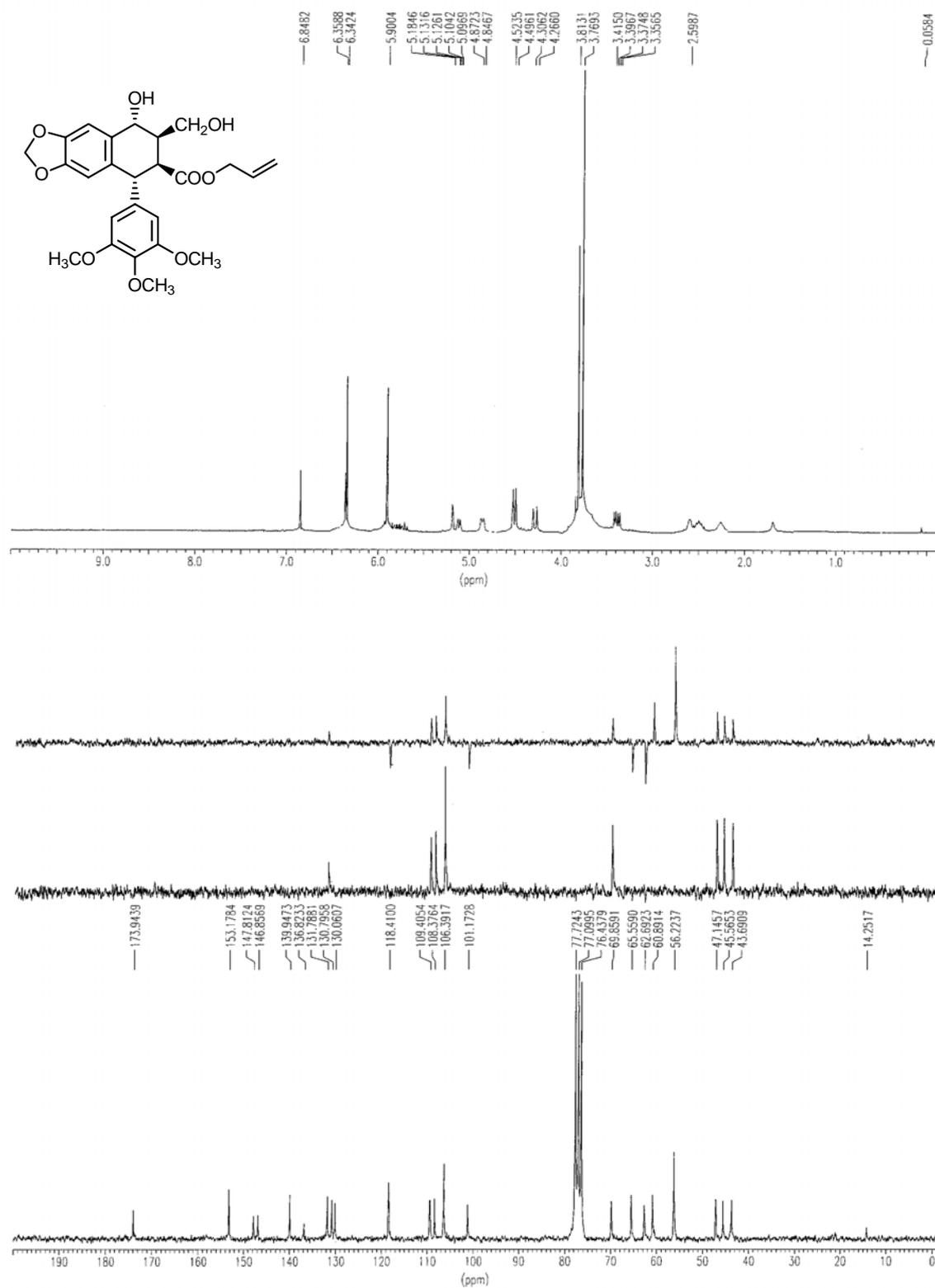


FIGURA 16: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto **11**.

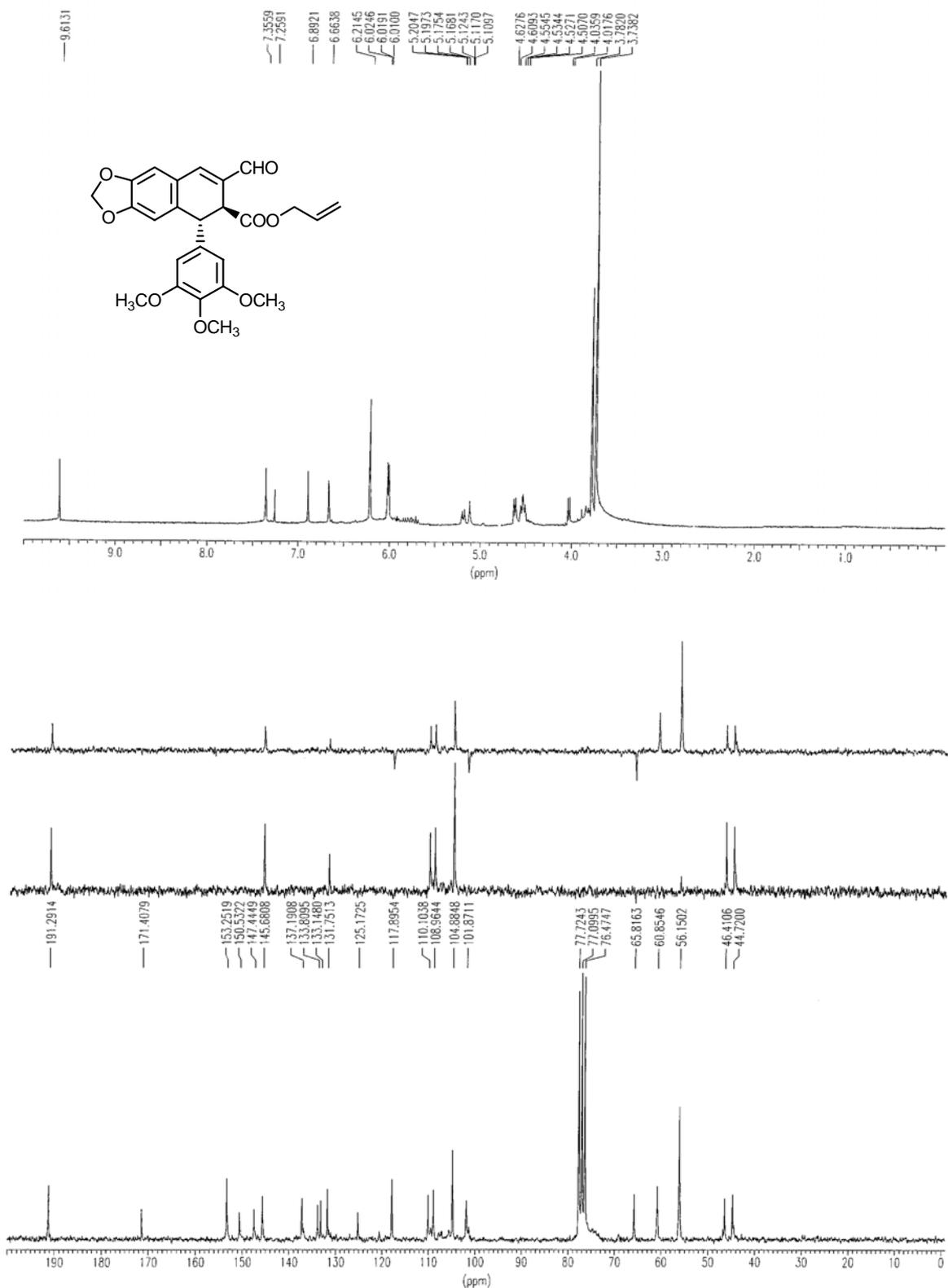


FIGURA 17: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto 12.

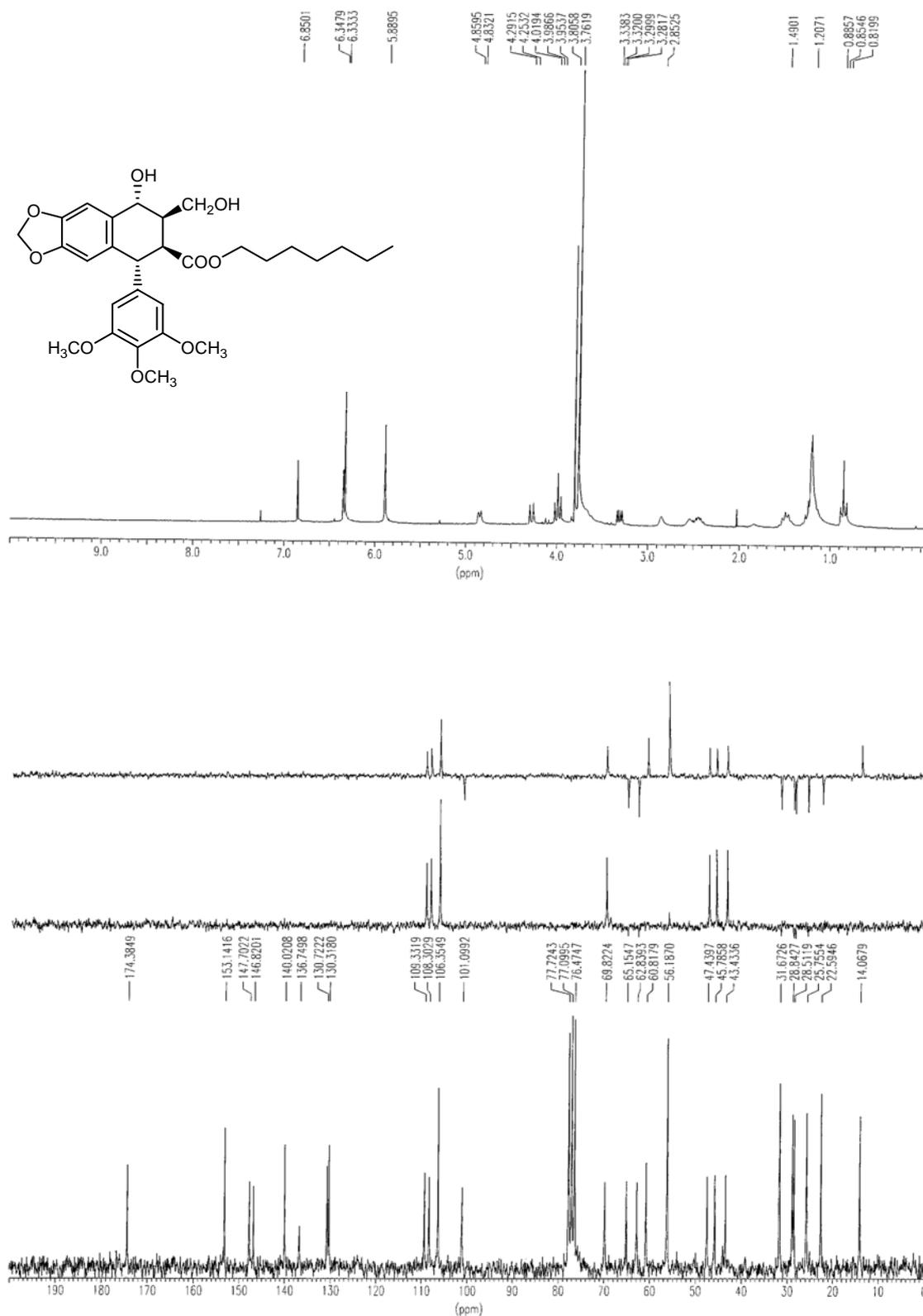


FIGURA 18: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto **13**.

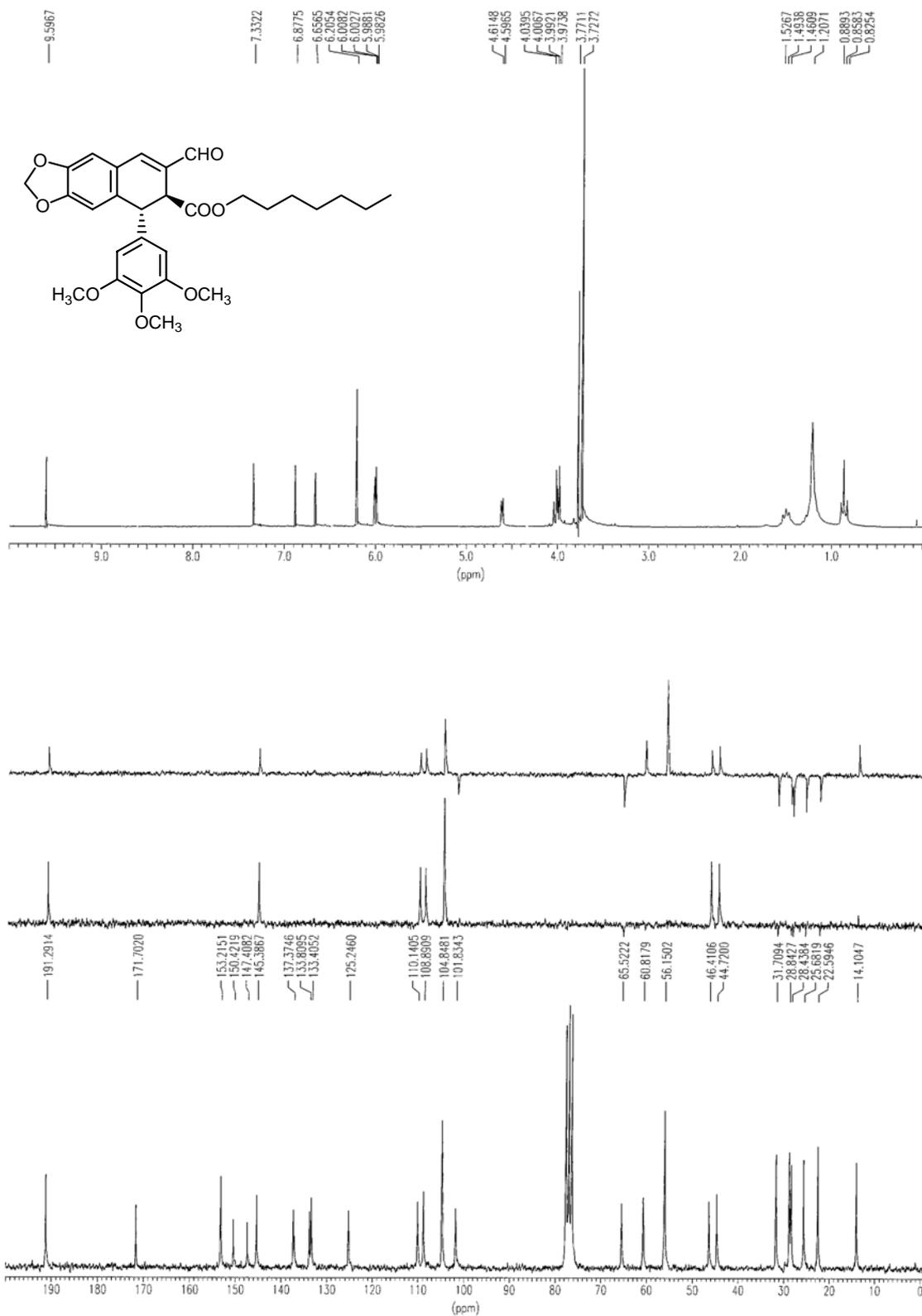
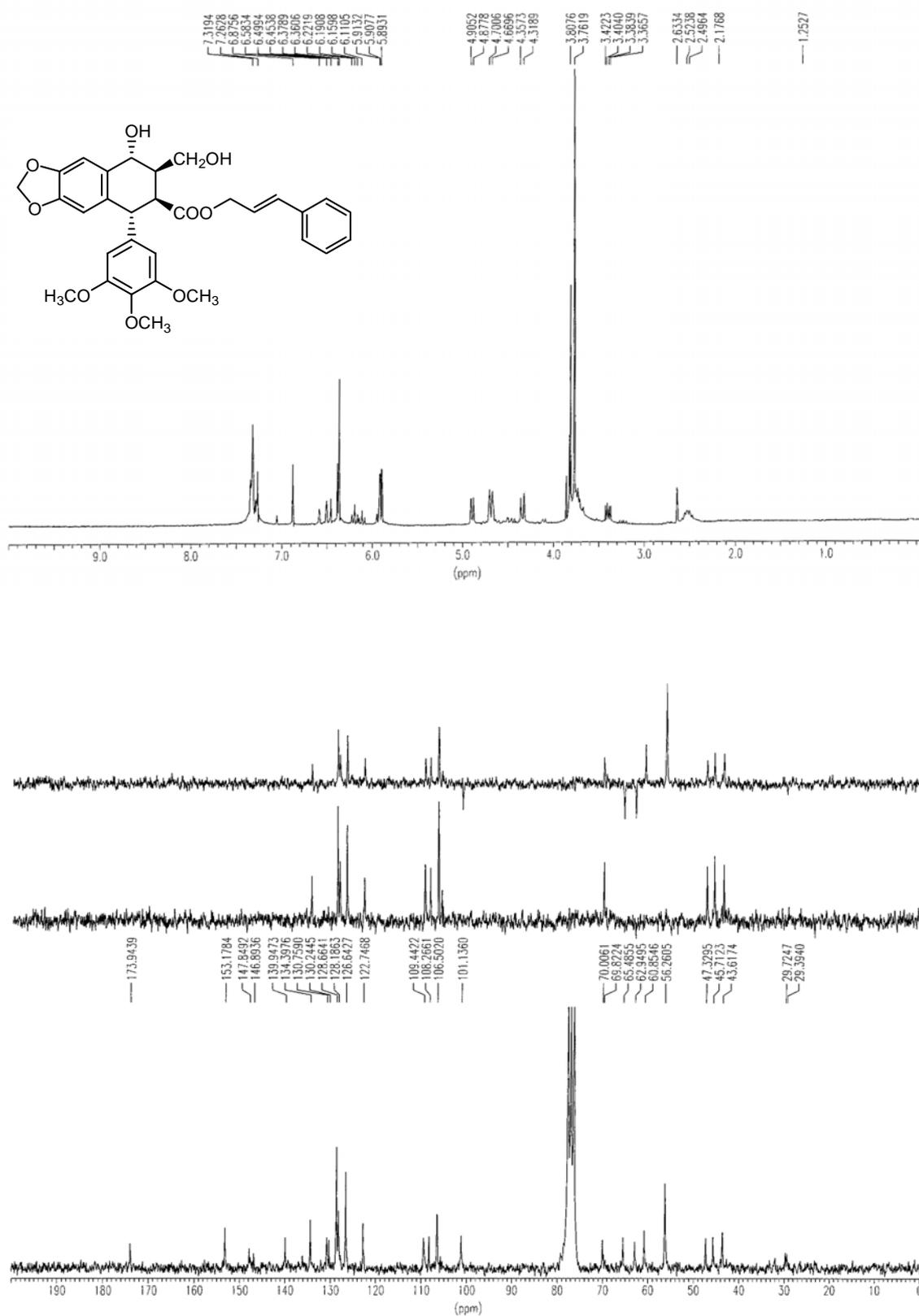


FIGURA 19: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto 14.

FIGURA 20: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto 15.

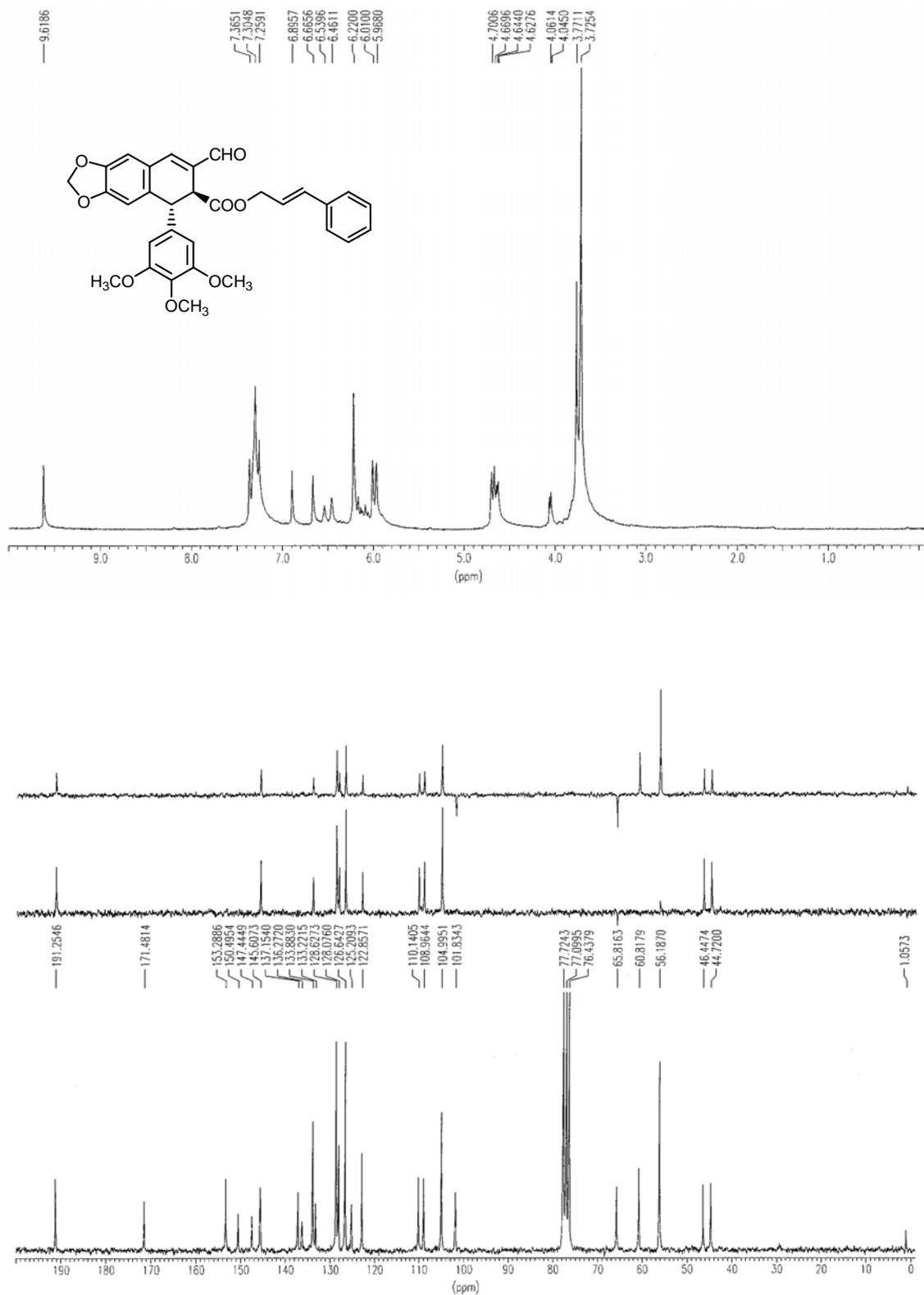
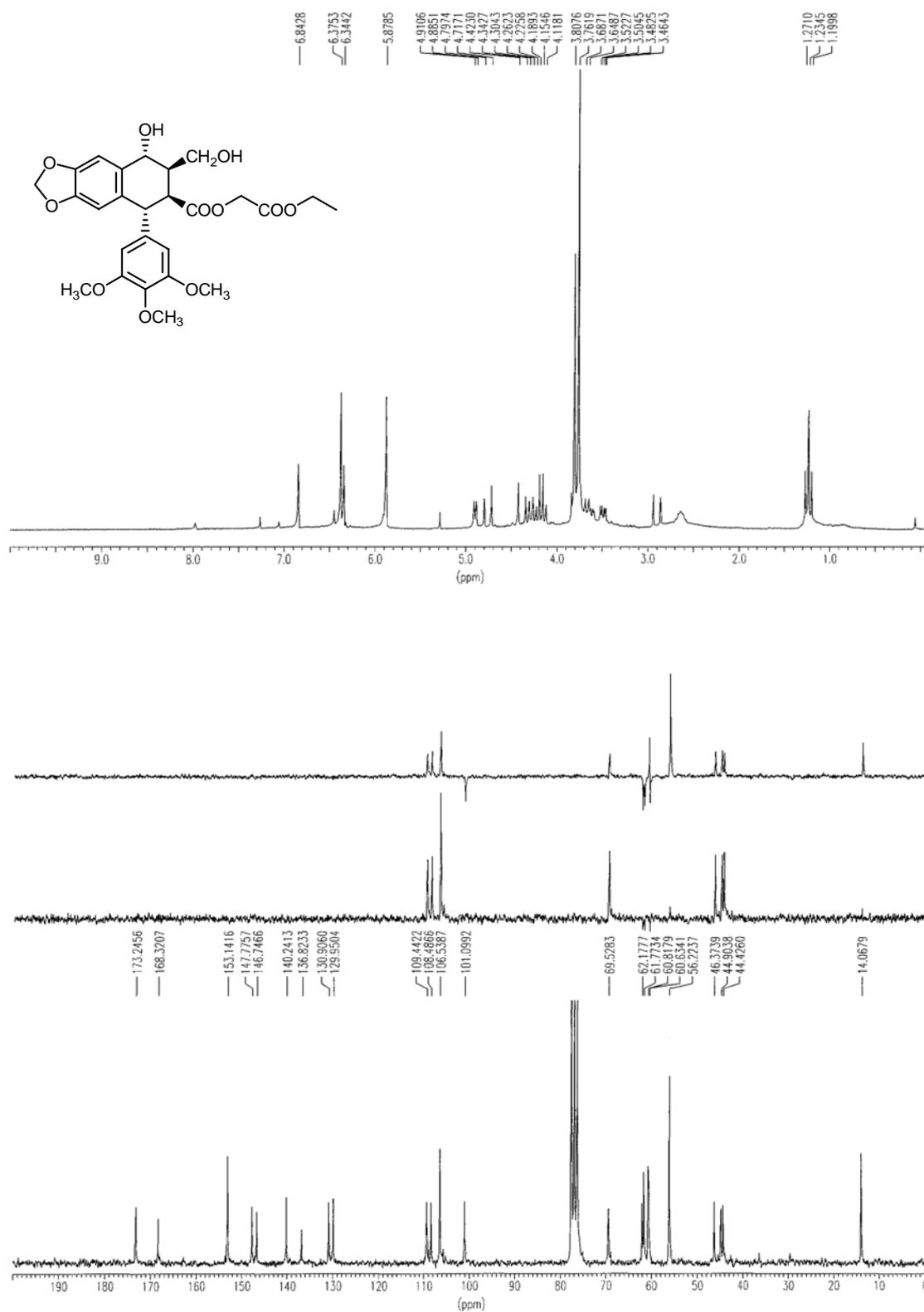


FIGURA 21: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto 16.

FIGURA 22: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto 17.

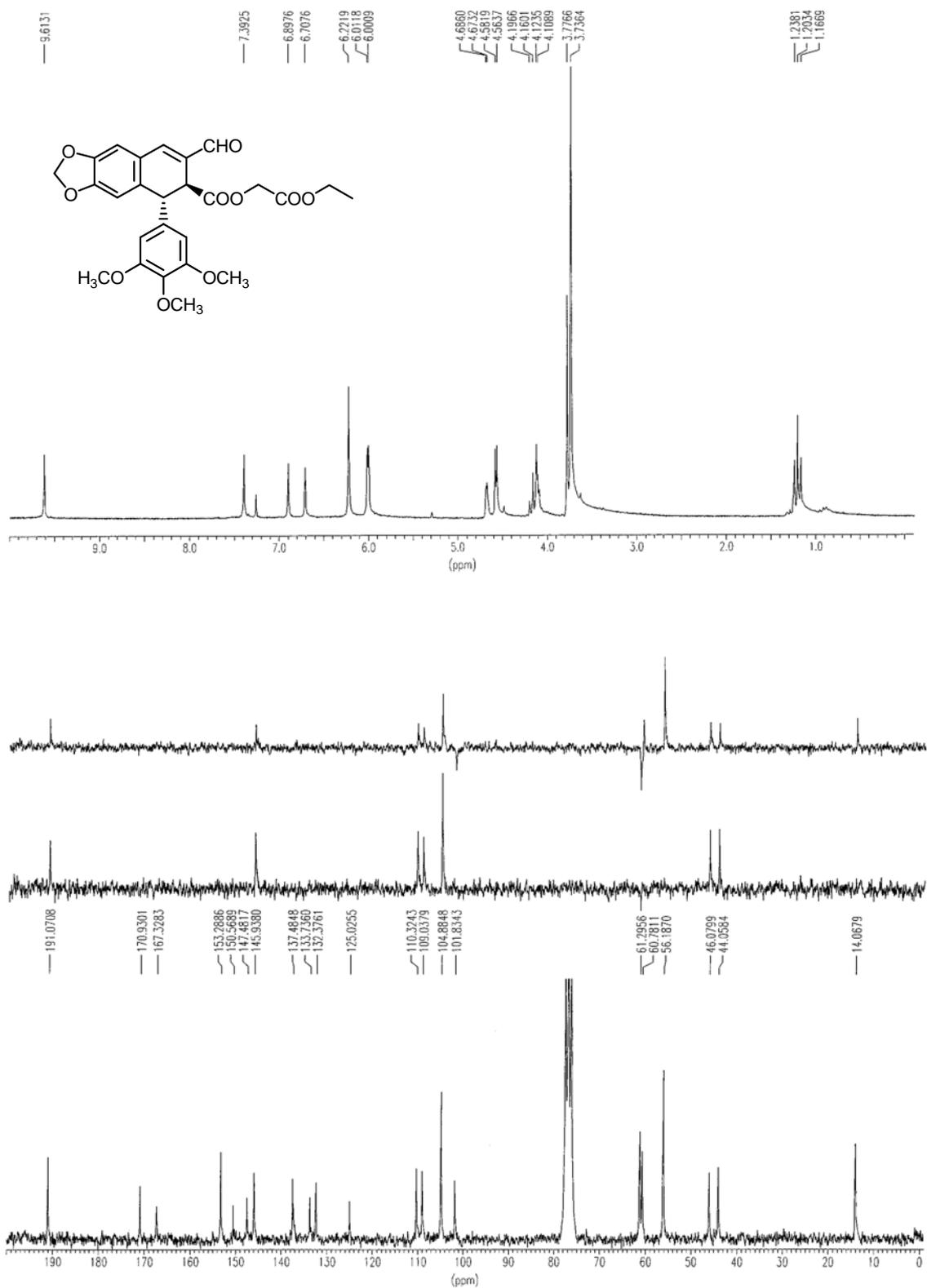
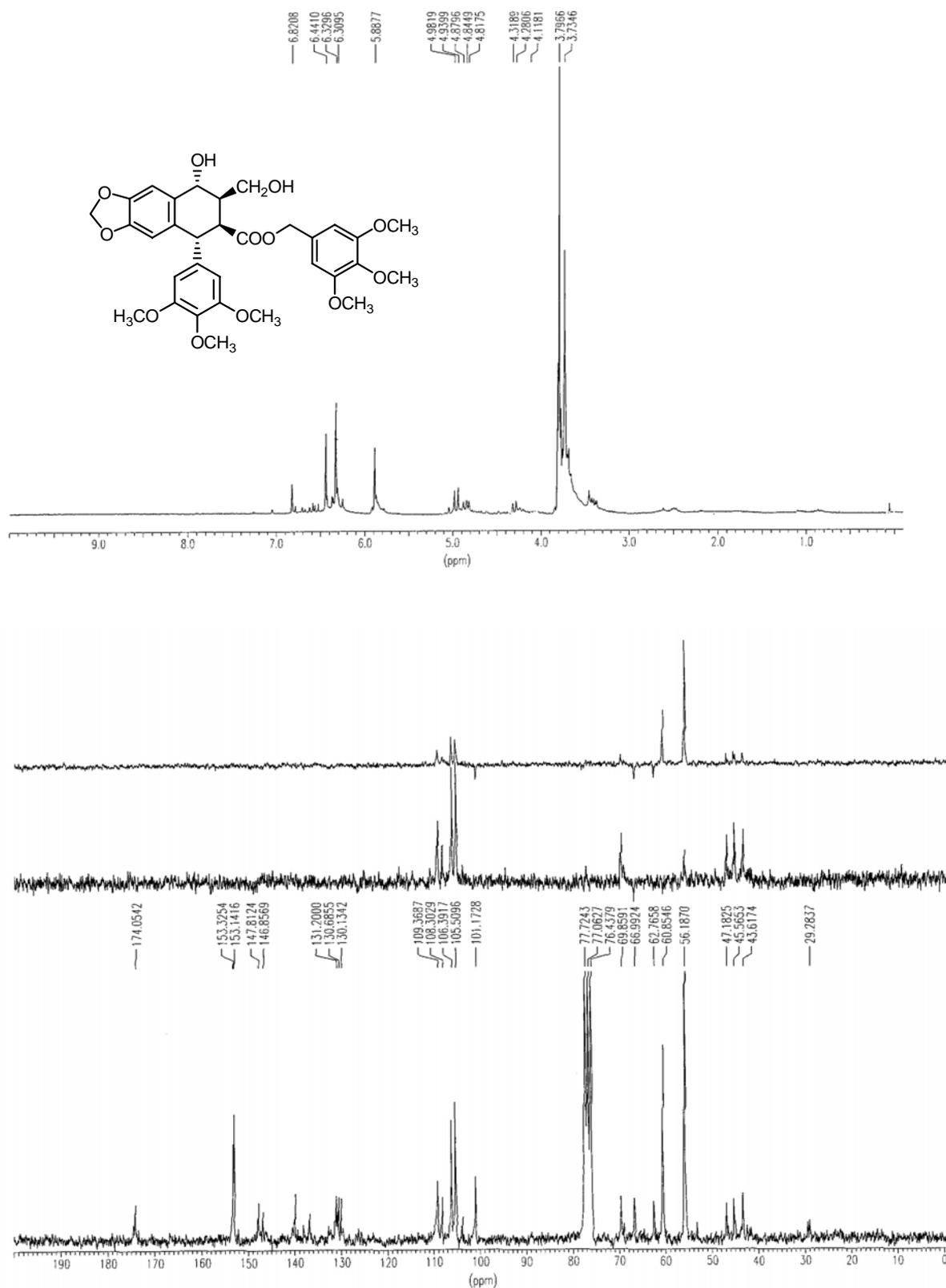


FIGURA 23: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto 18.

FIGURA 24: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto 21.

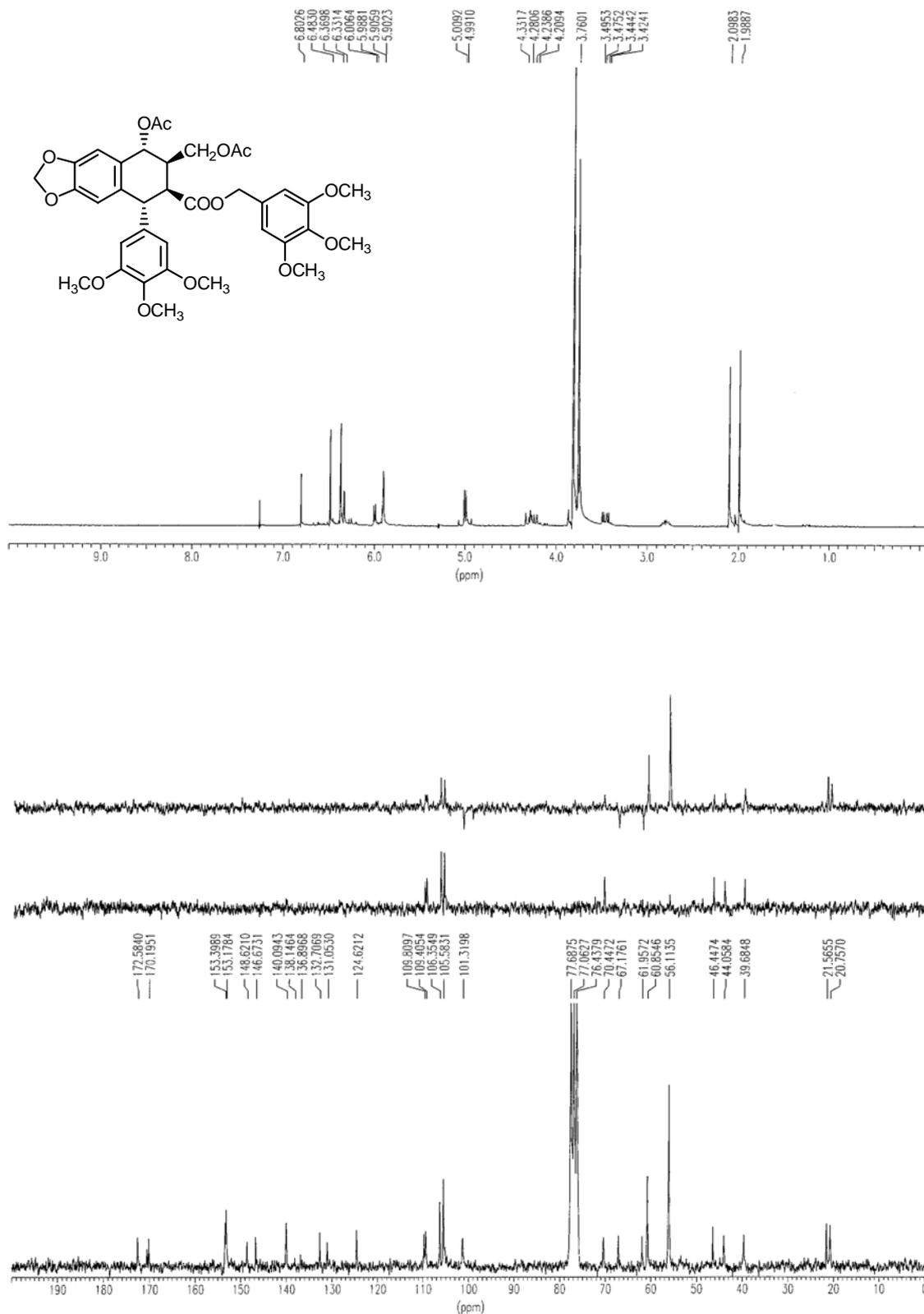
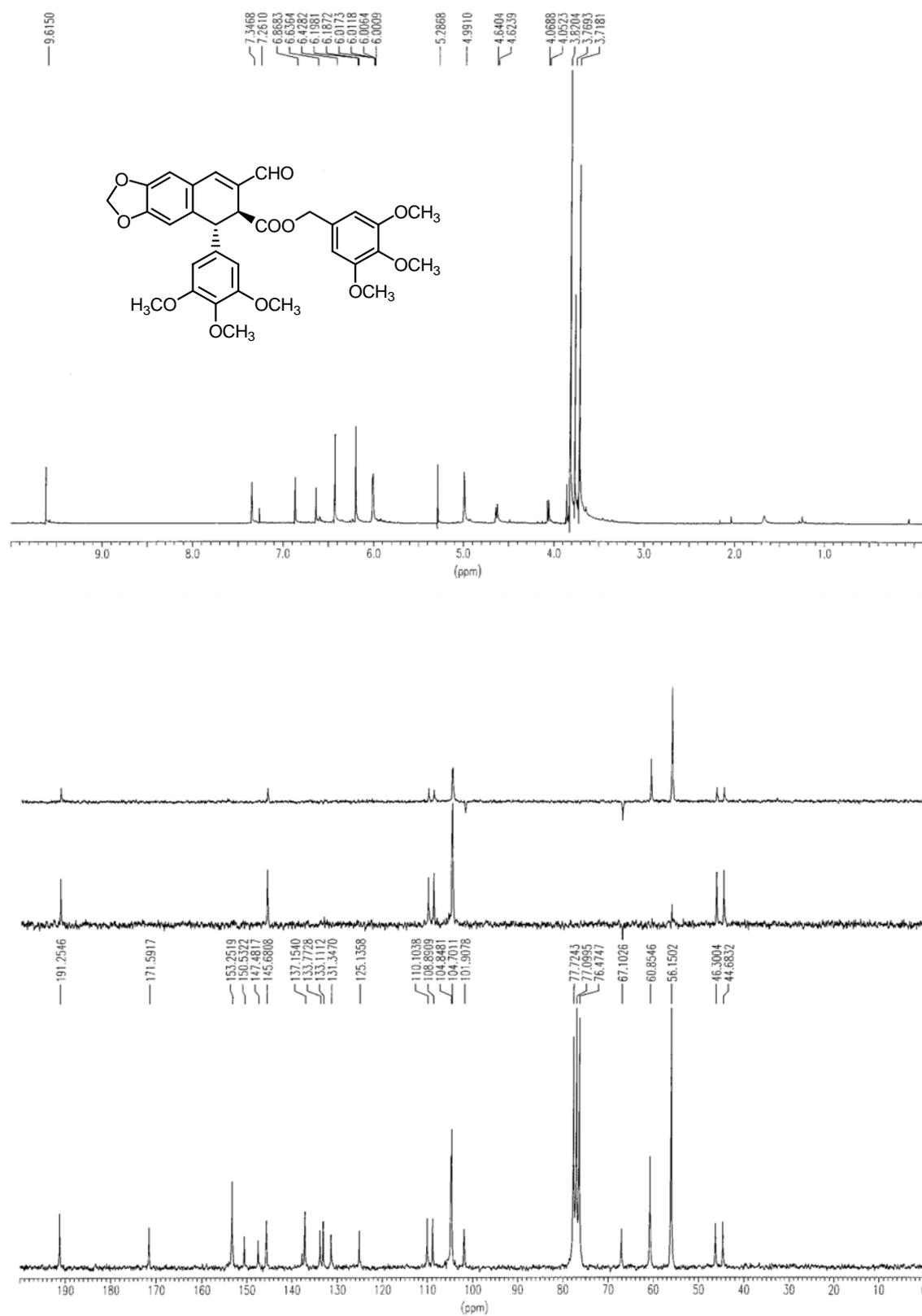


FIGURA 25: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto 22.

FIGURA 26: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto 23.

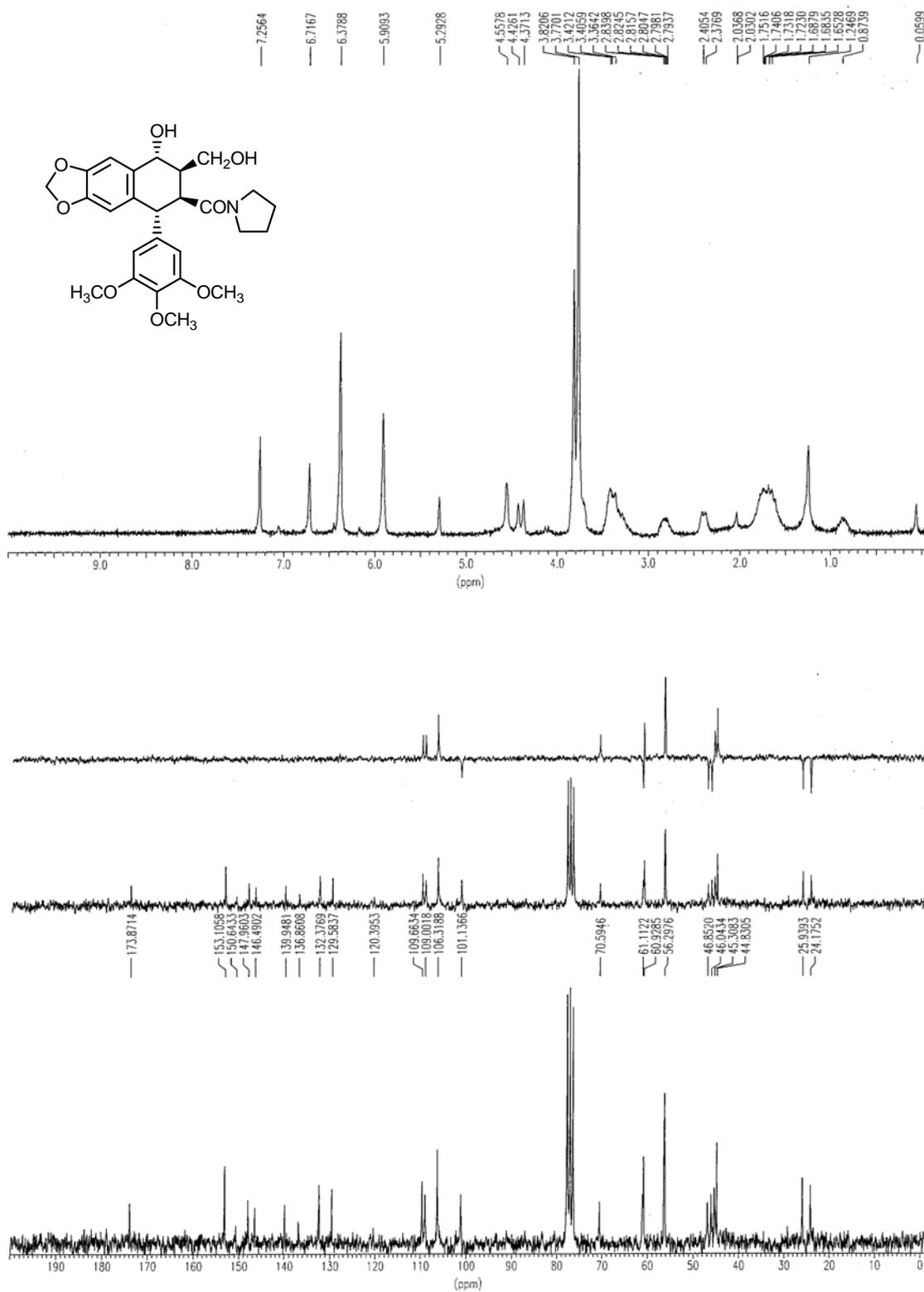


FIGURA 27: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto 24.

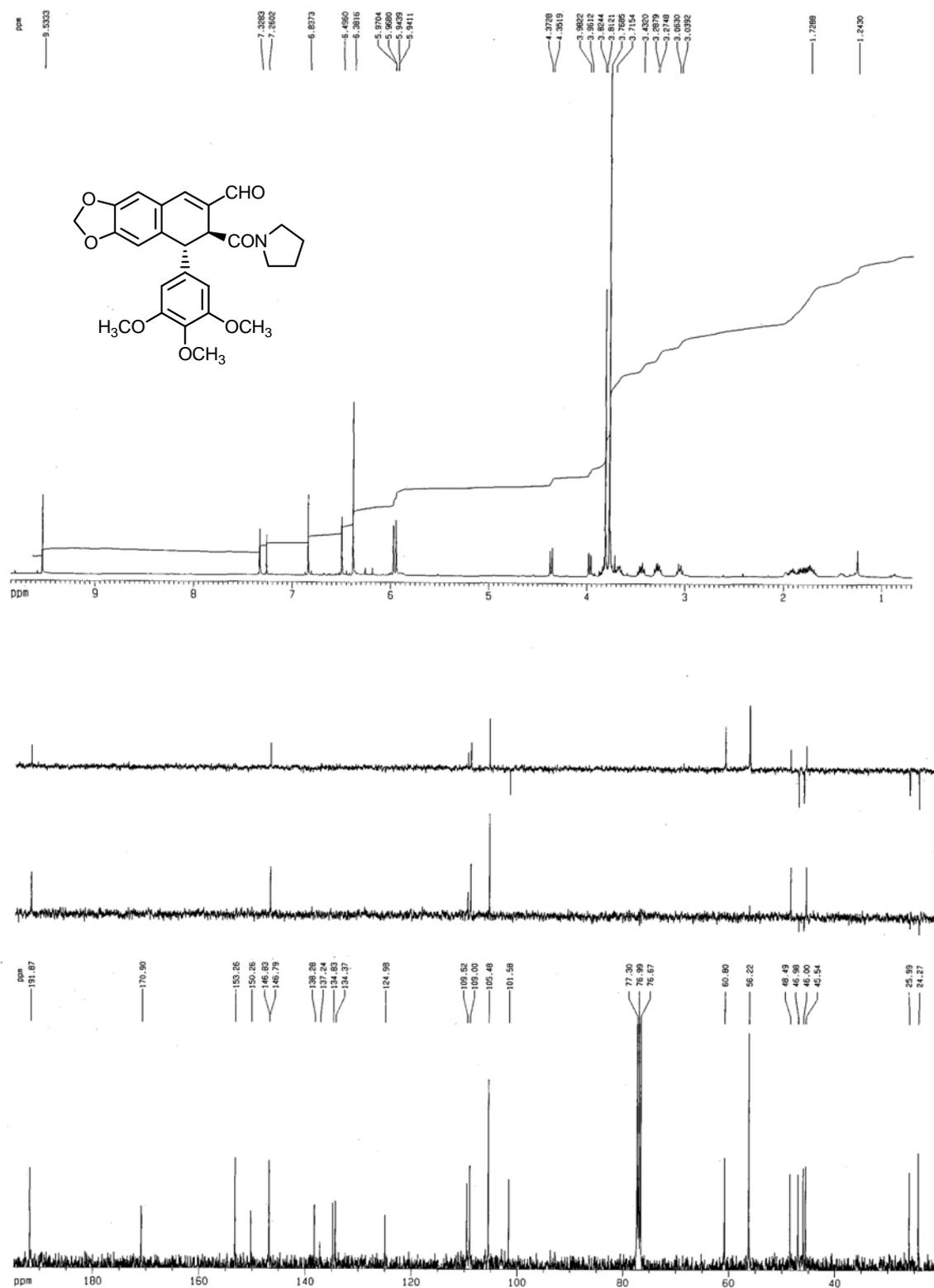


FIGURA 28: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) y  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del compuesto **25**.

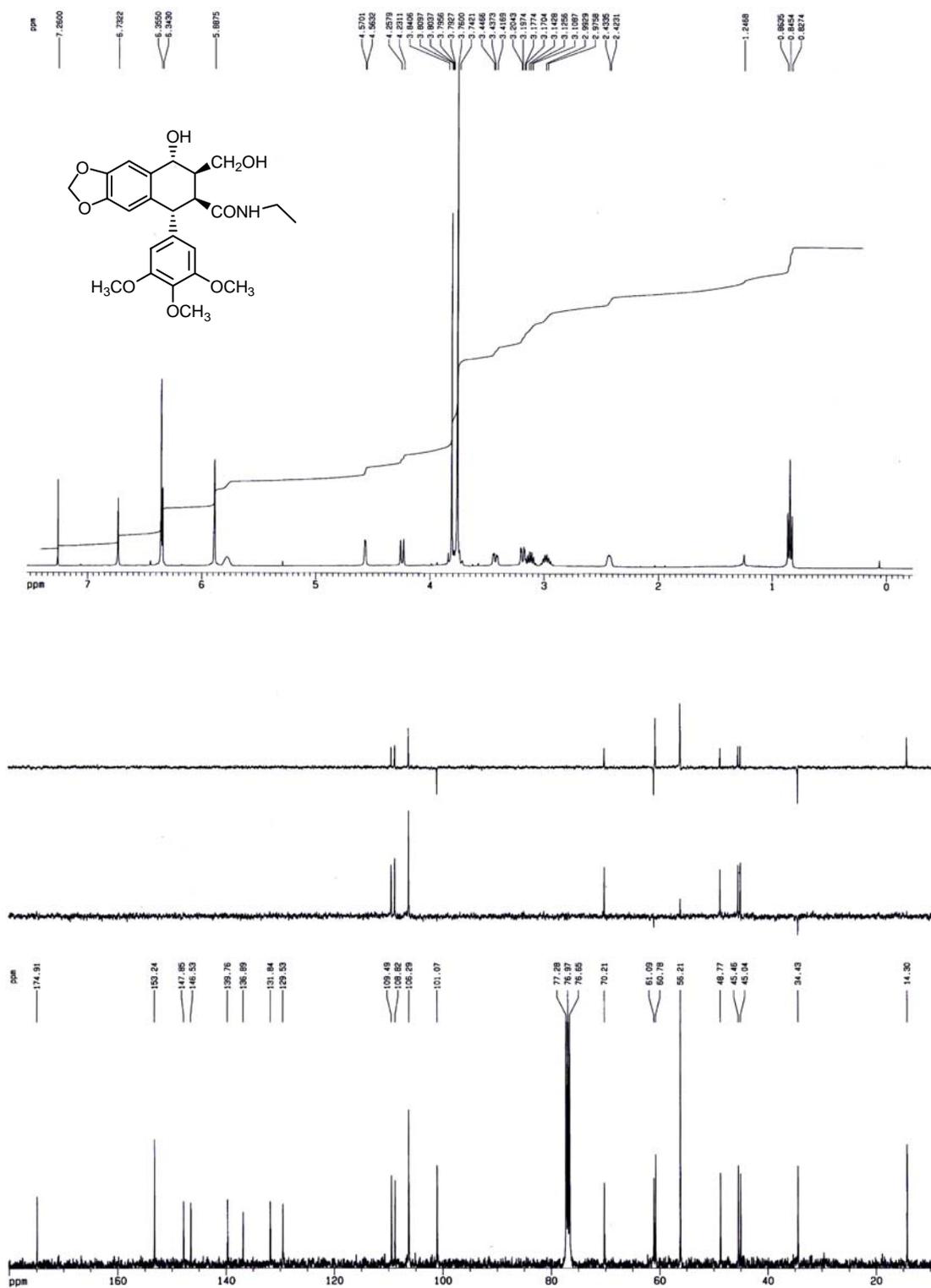
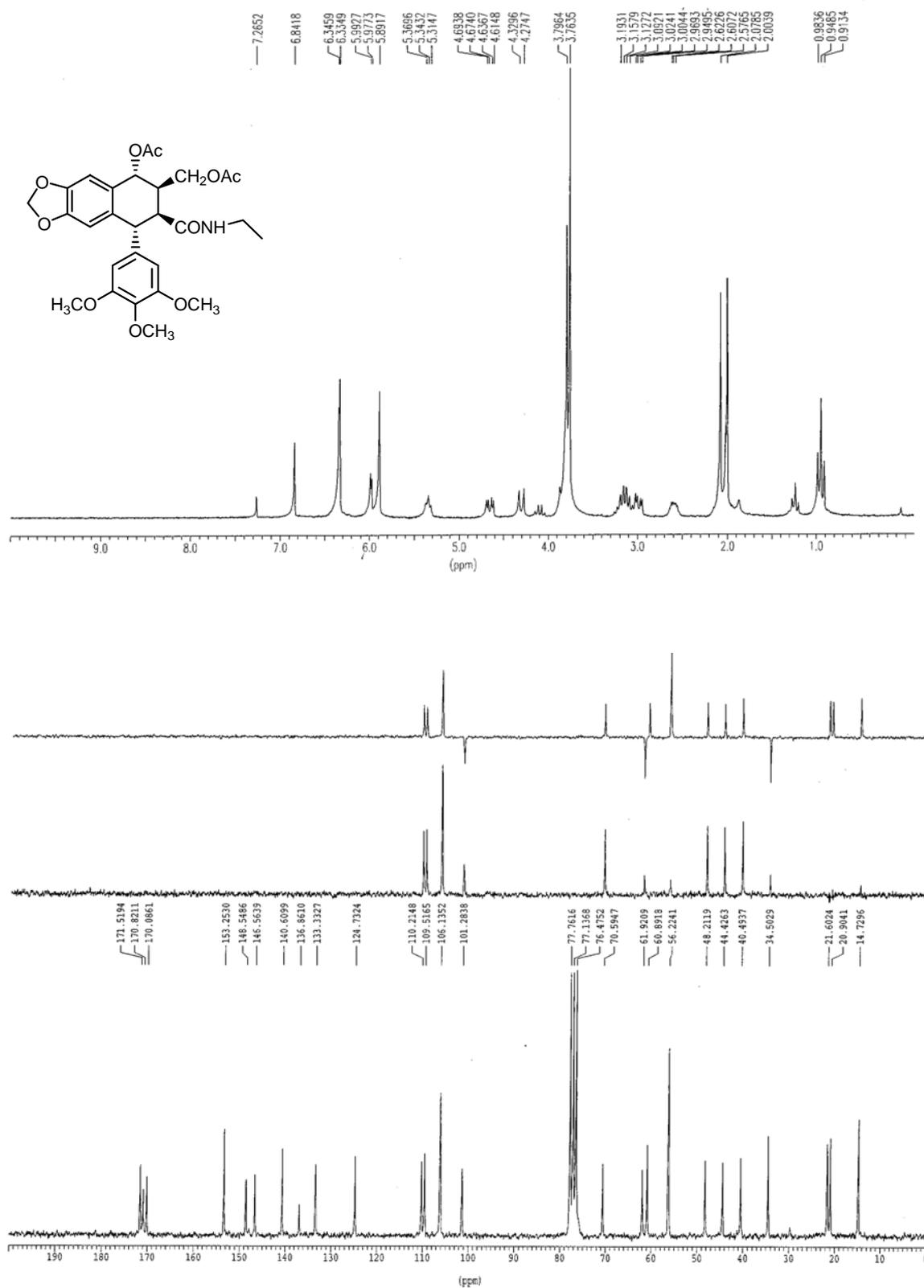


FIGURA 29: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) y <sup>13</sup>C (100 MHz) del compuesto 26.

FIGURA 30: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto 27.

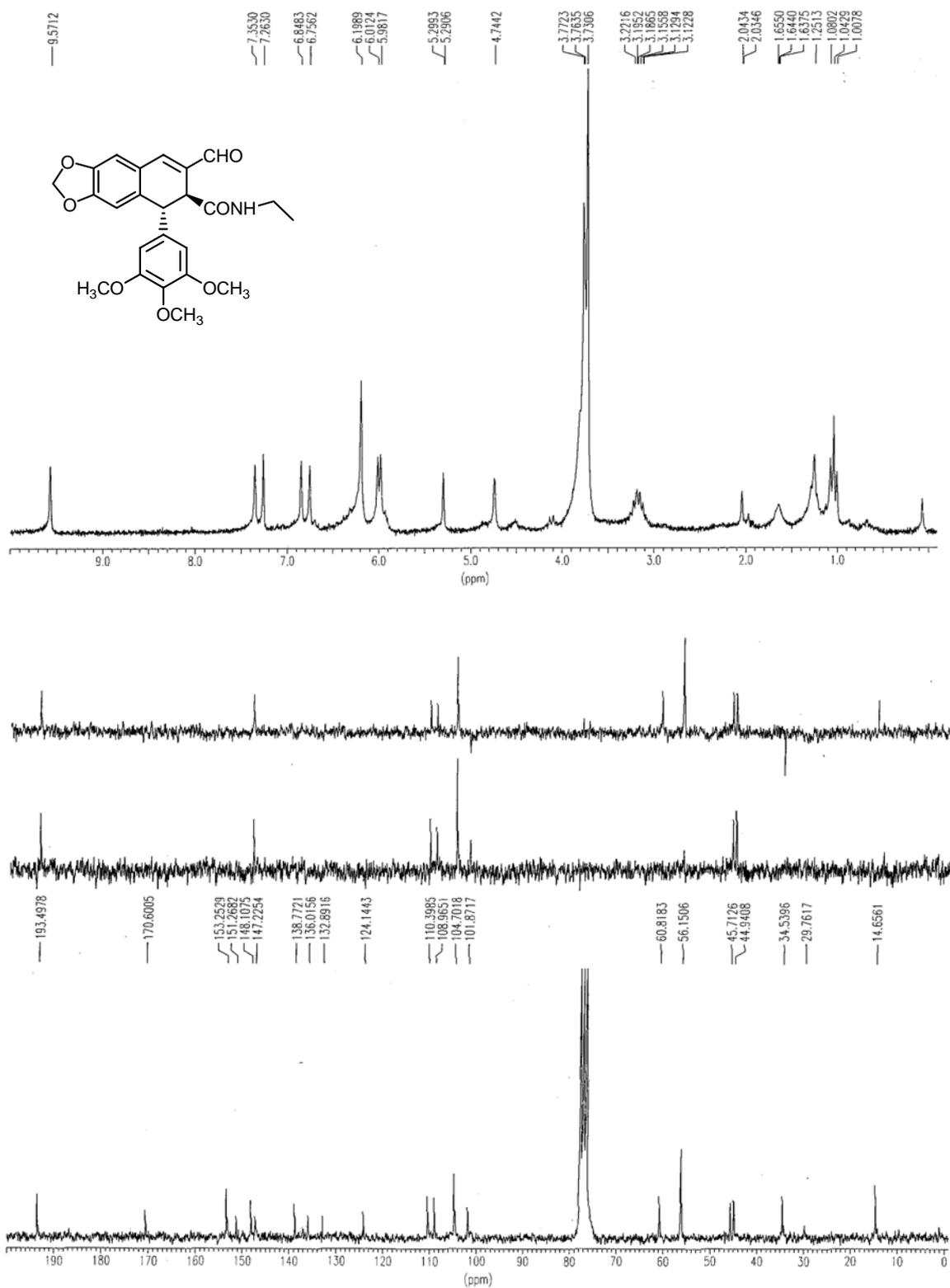


FIGURA 31: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto 28.

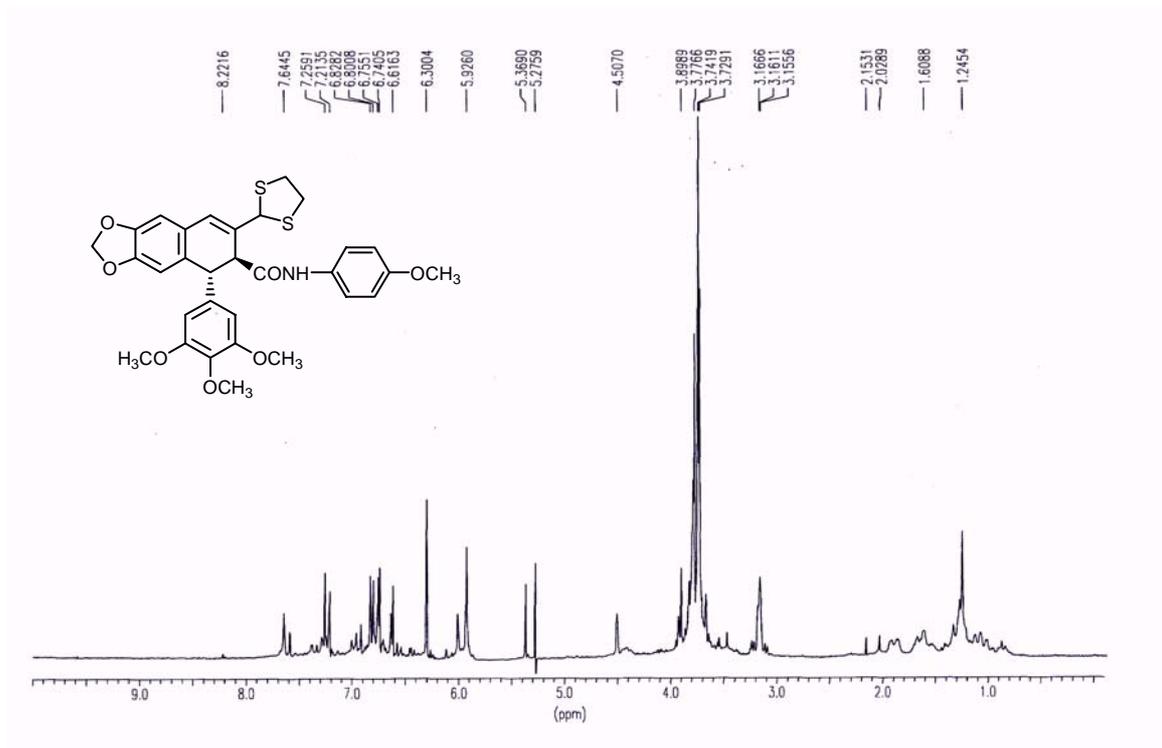


FIGURA 32: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto 29.

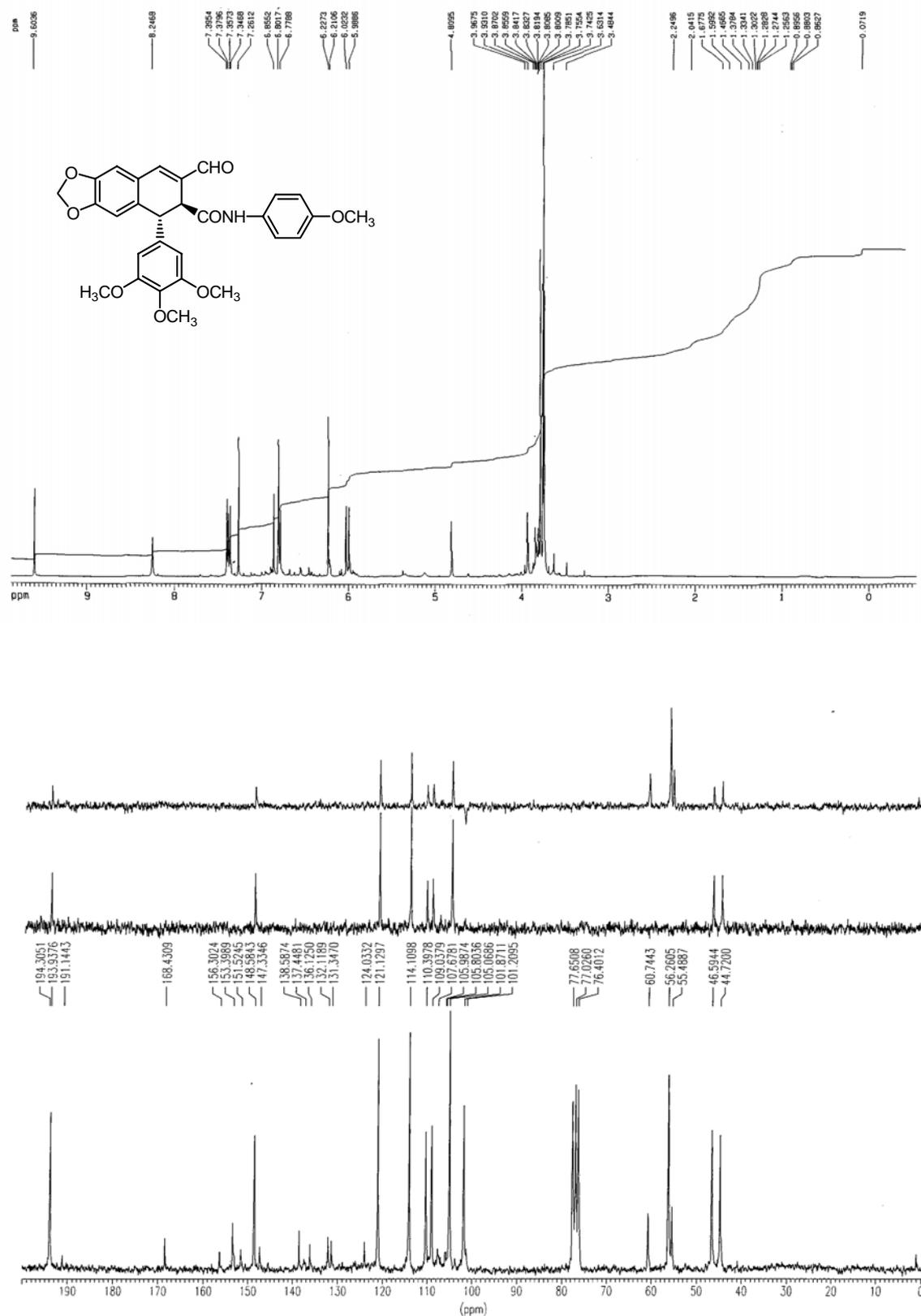


FIGURA 33: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) y <sup>13</sup>C del compuesto 30

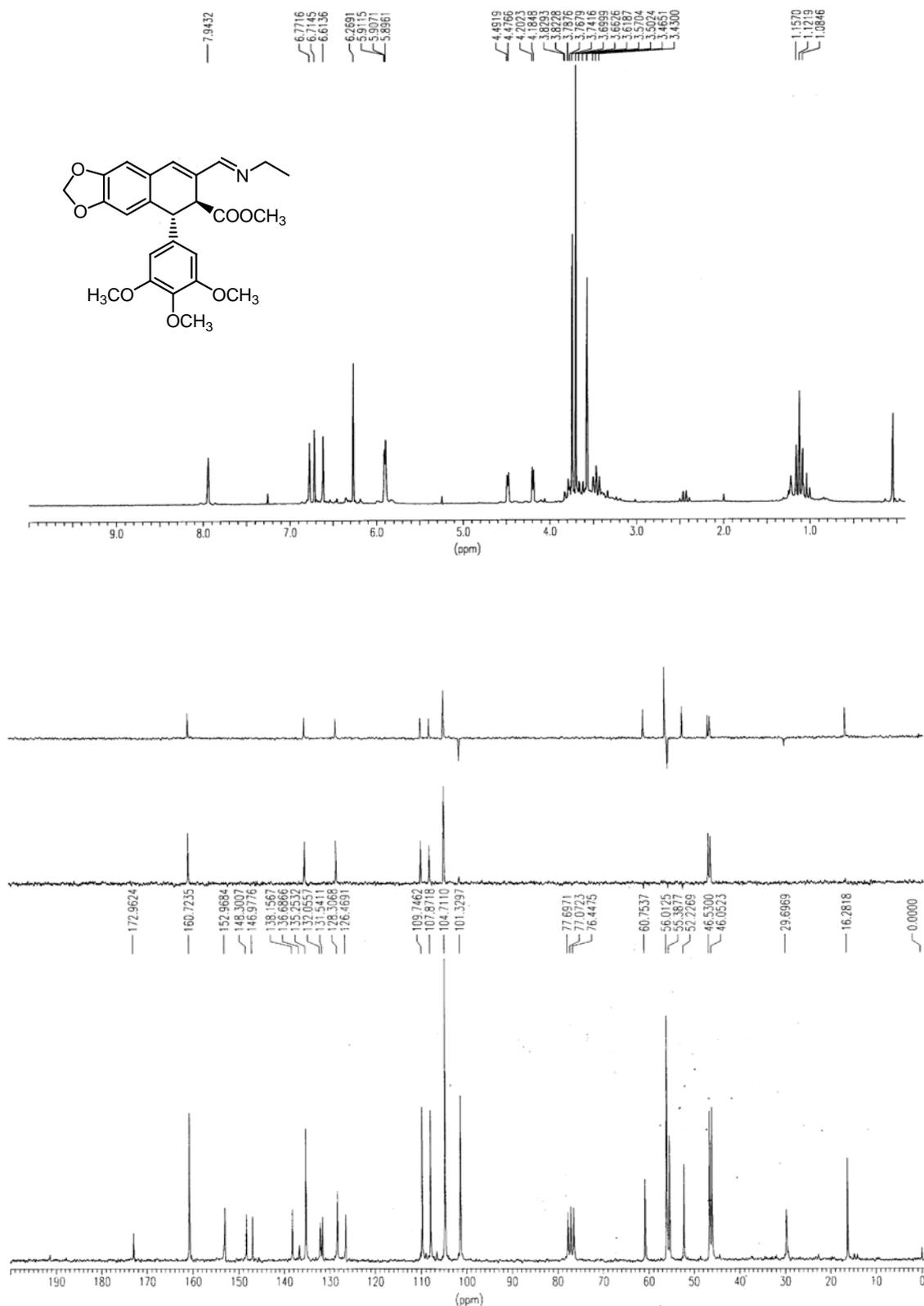


FIGURA 34: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto **31**.

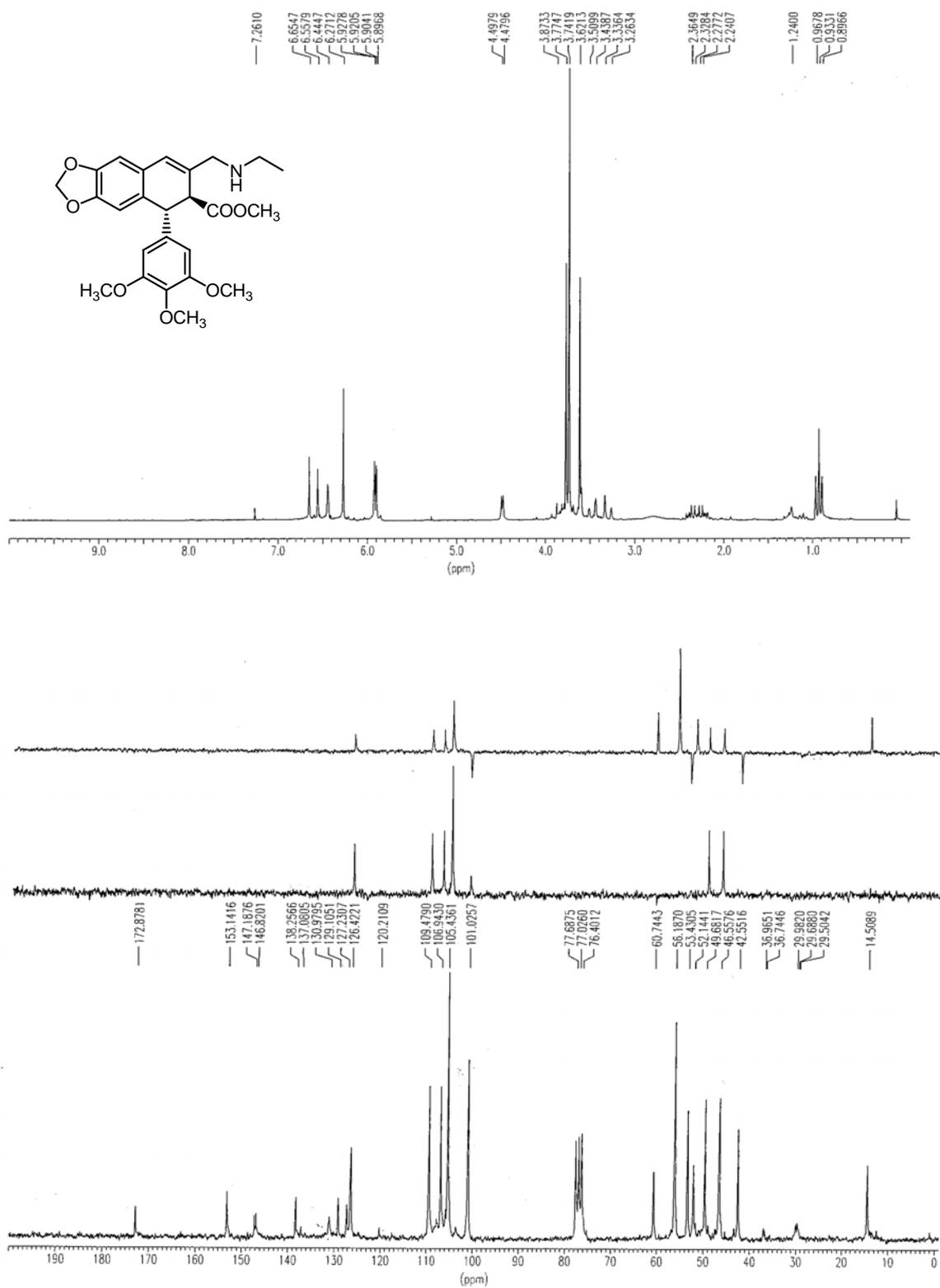
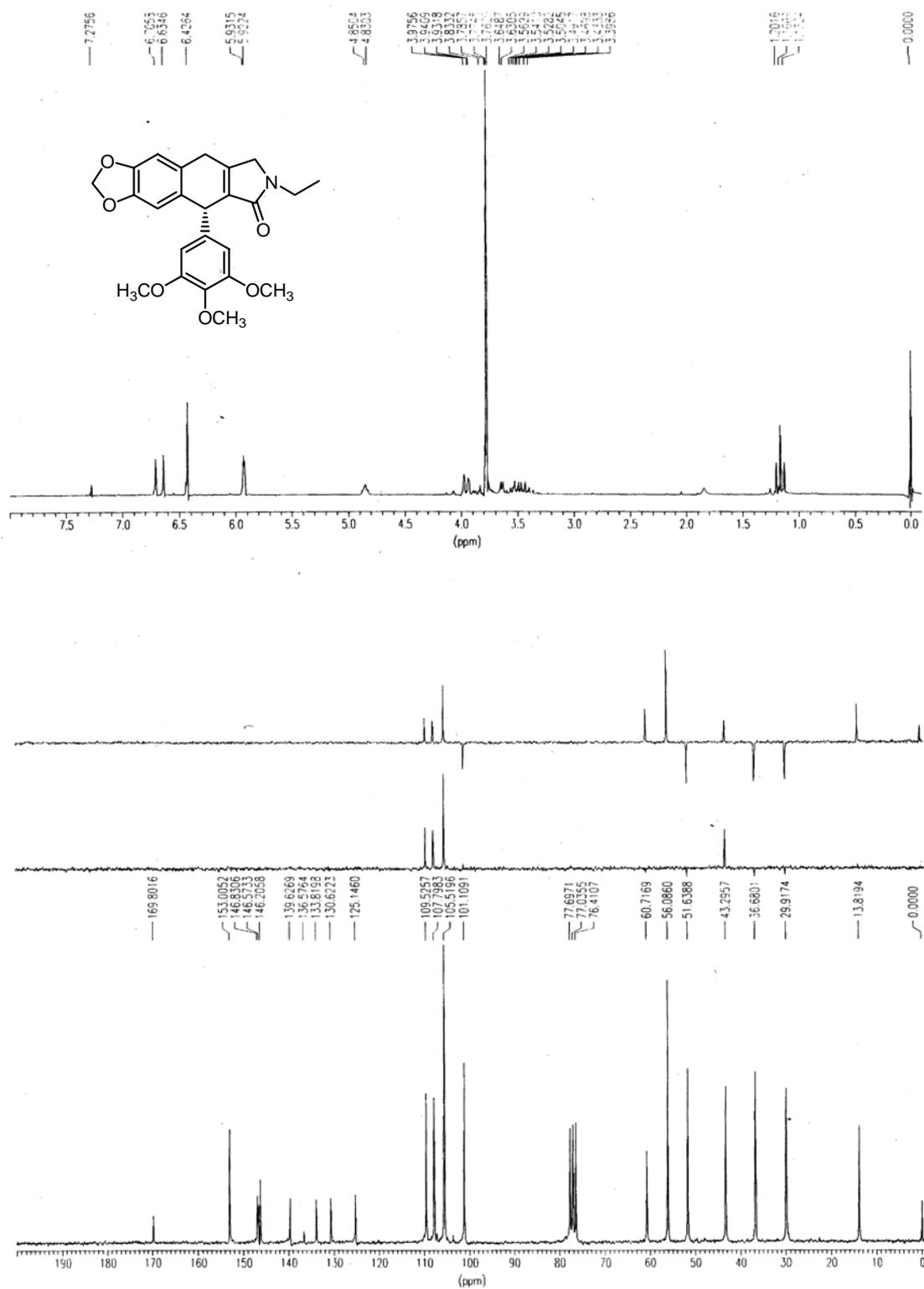


FIGURA 35: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto 32.

FIGURA 36: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto 33.

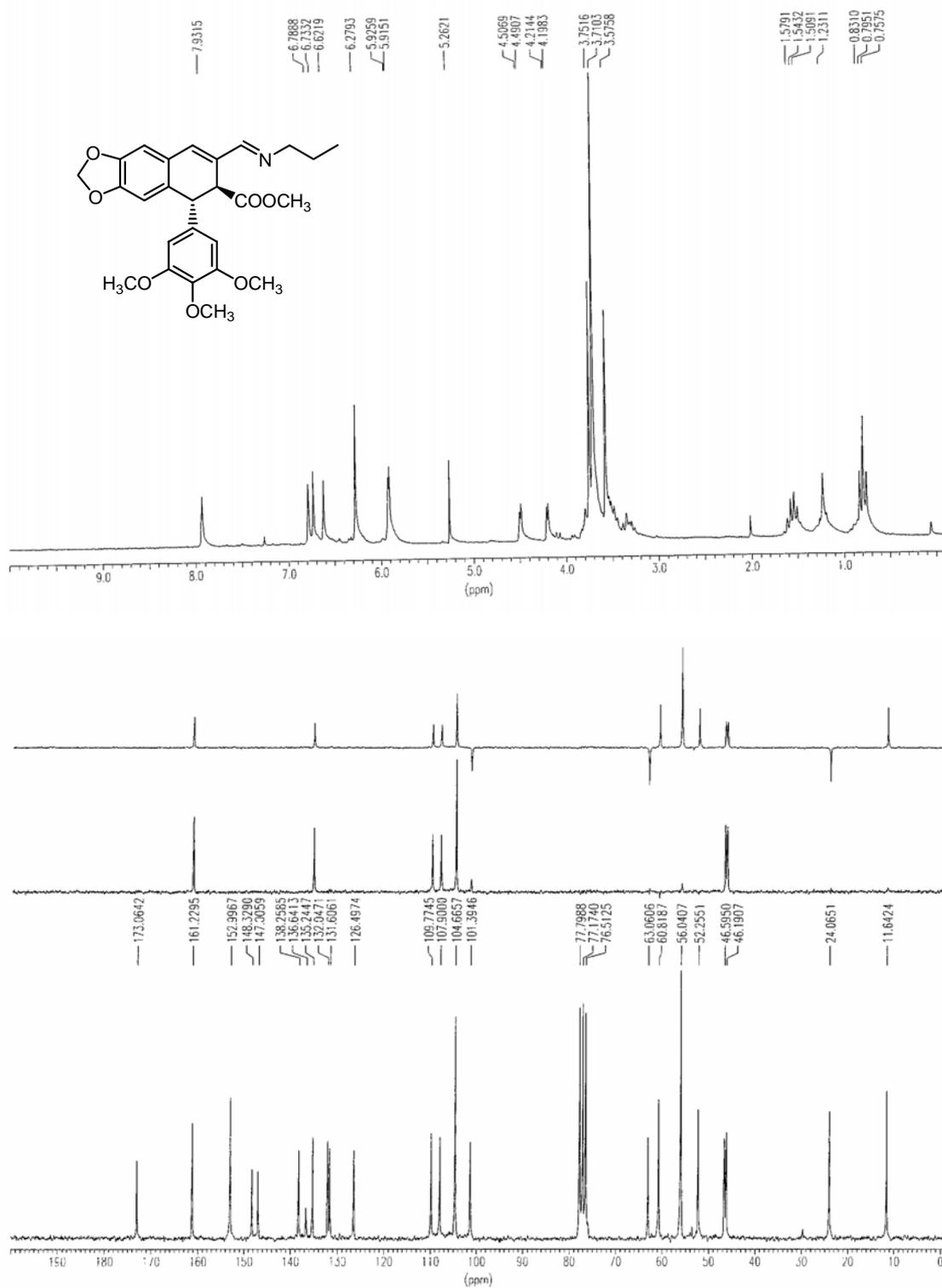


FIGURA 37: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto 34.

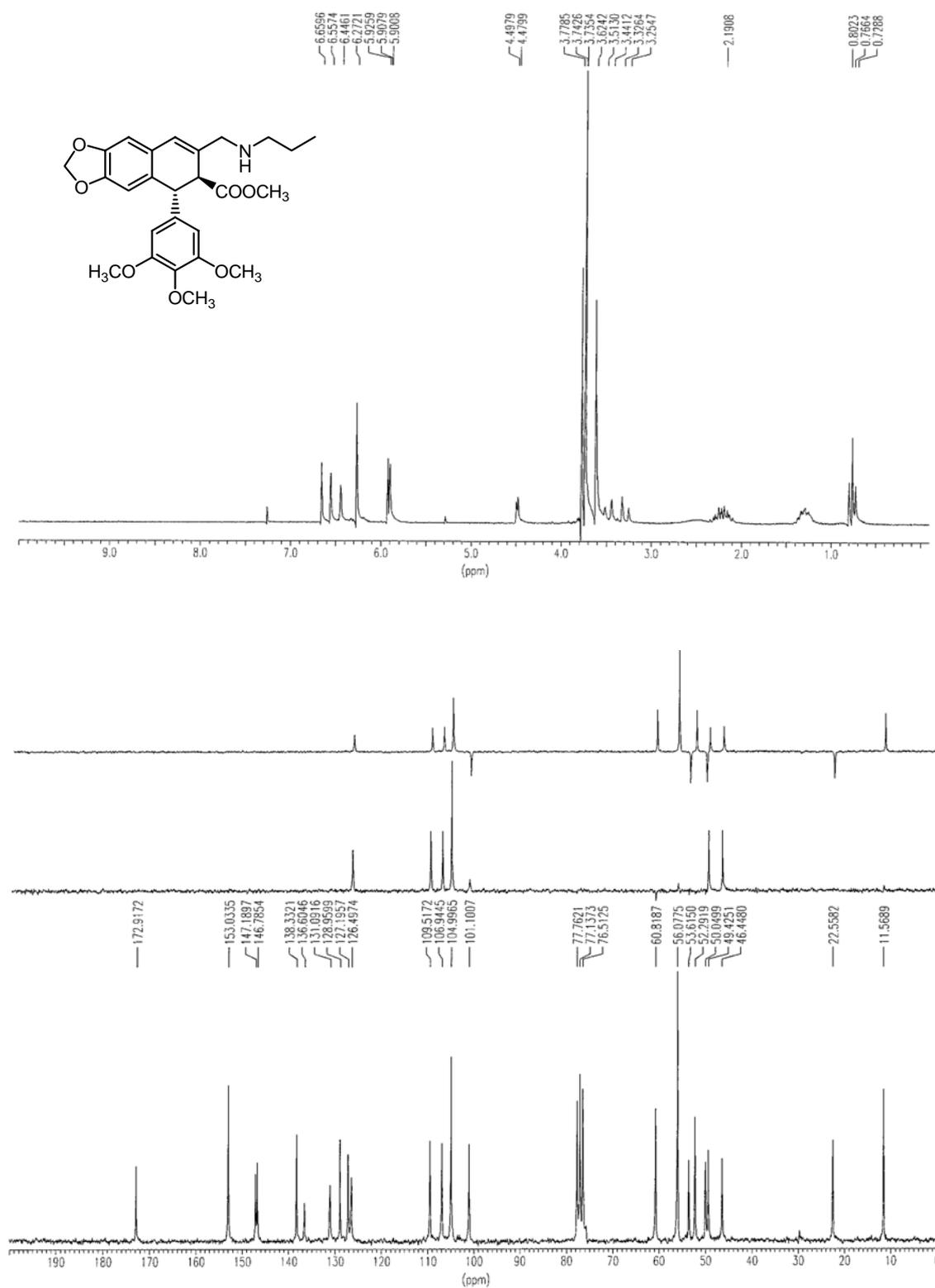


FIGURA 38: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto 35.

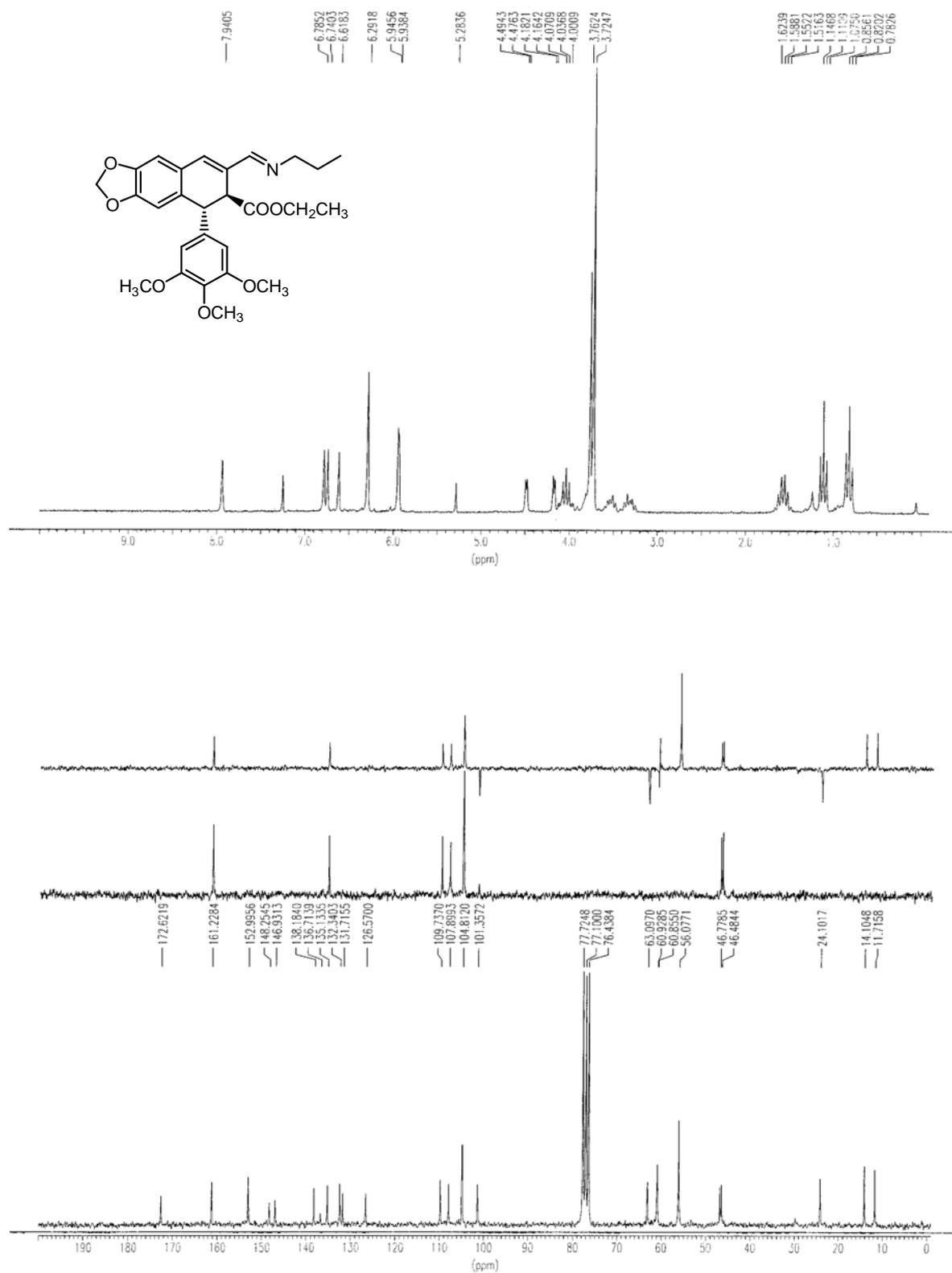
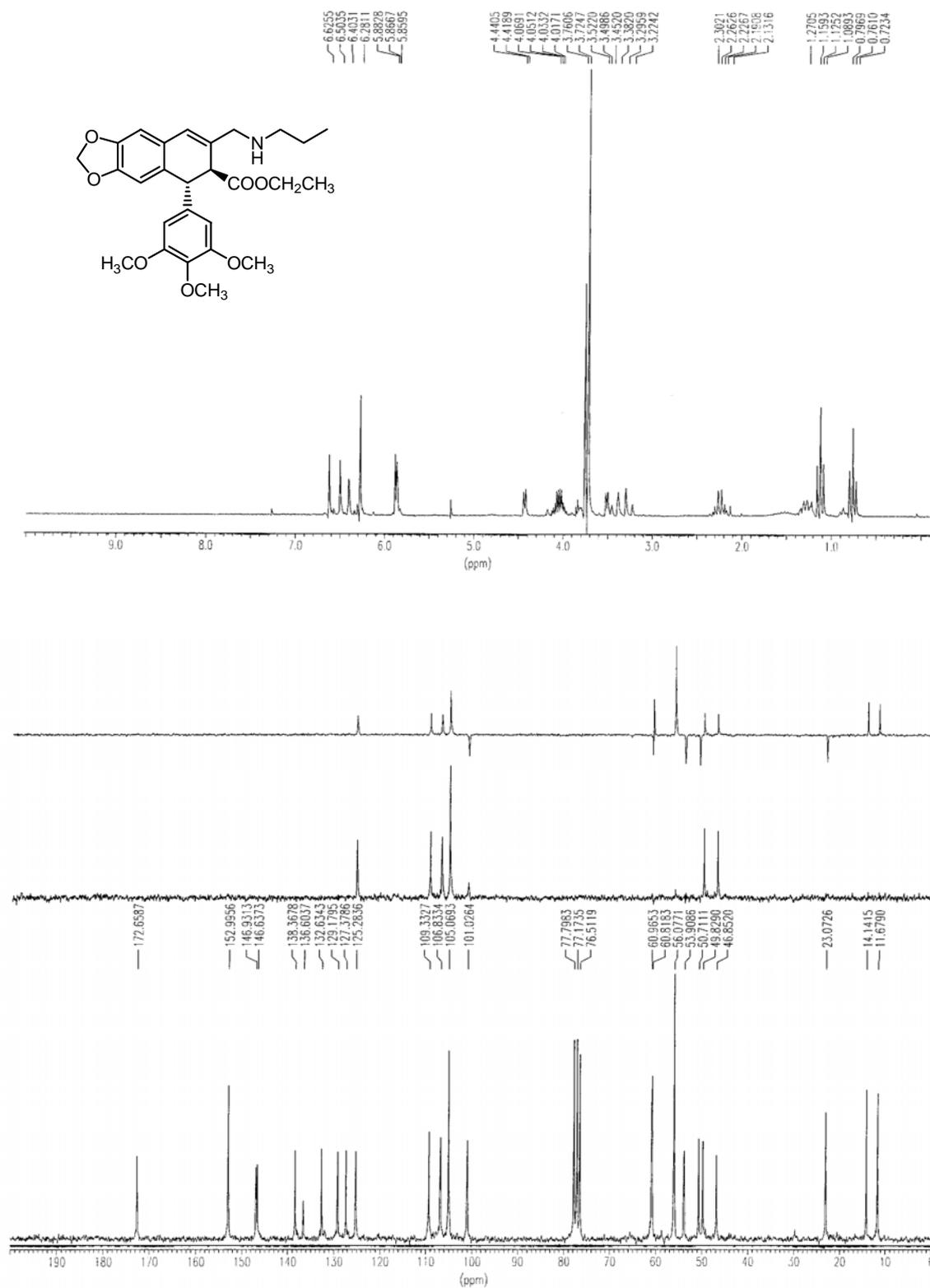


FIGURA 39: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto 36.

FIGURA 40: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto 37.

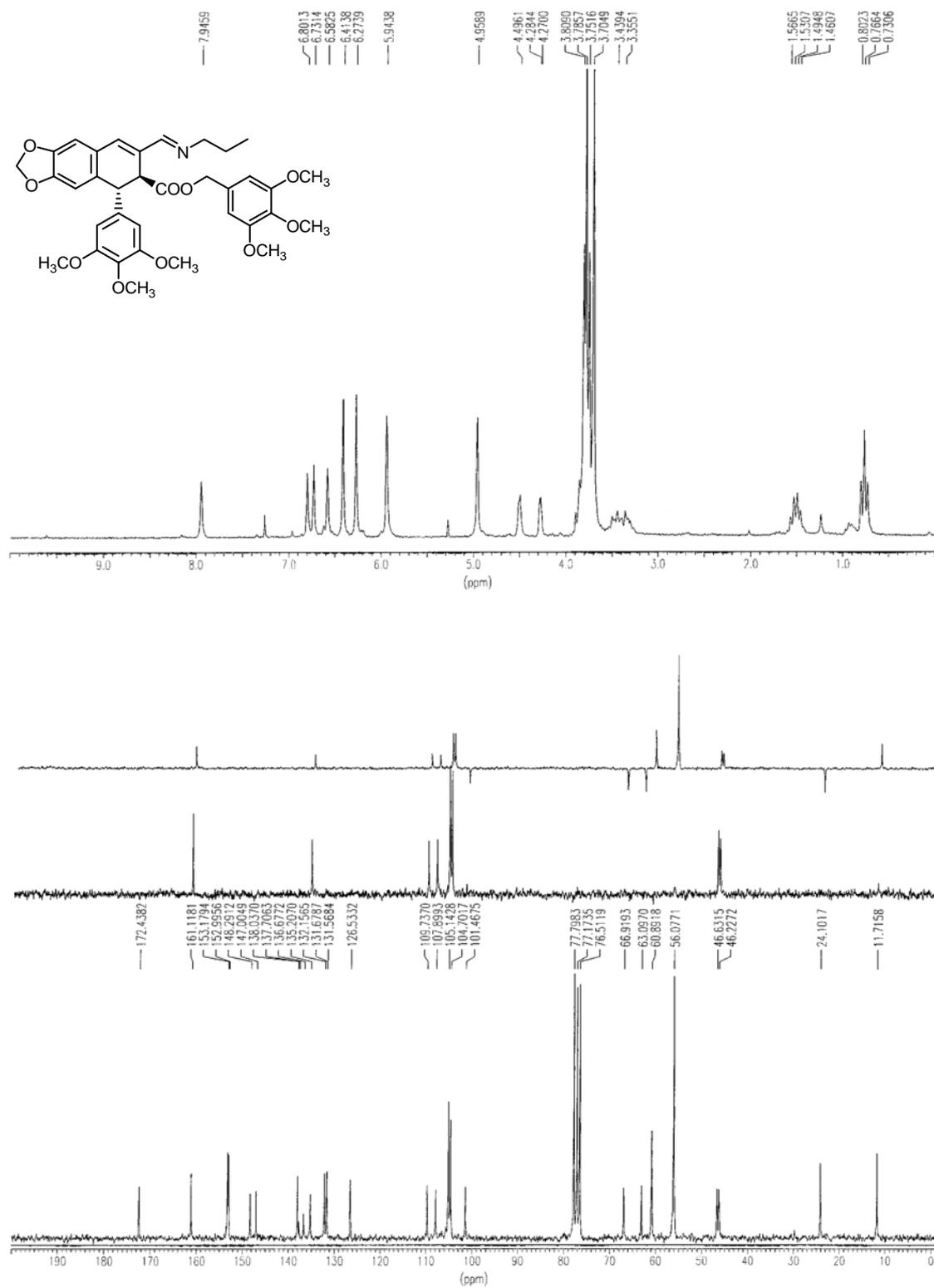
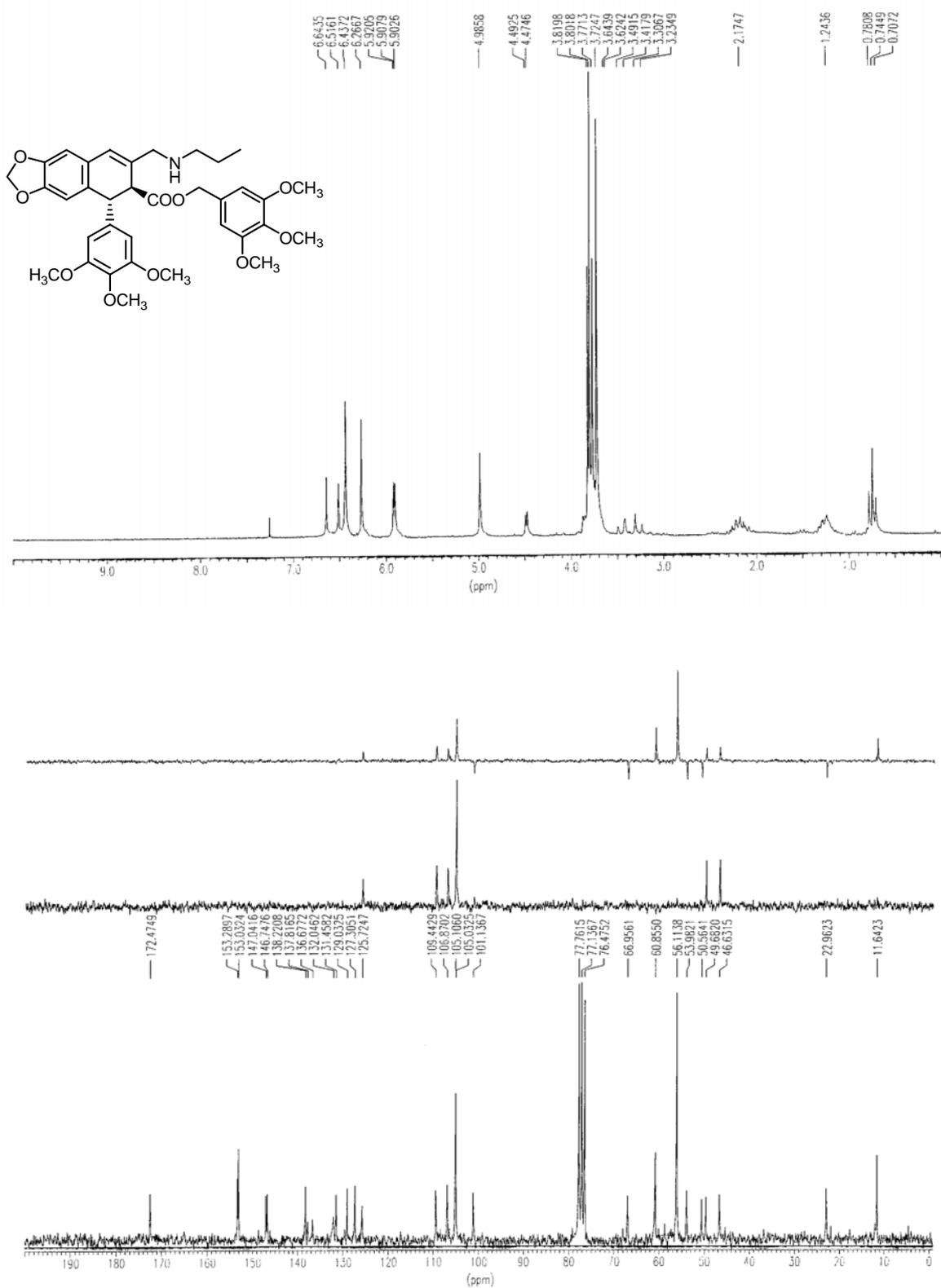


FIGURA 41: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto **38**.

FIGURA 42: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto 39.

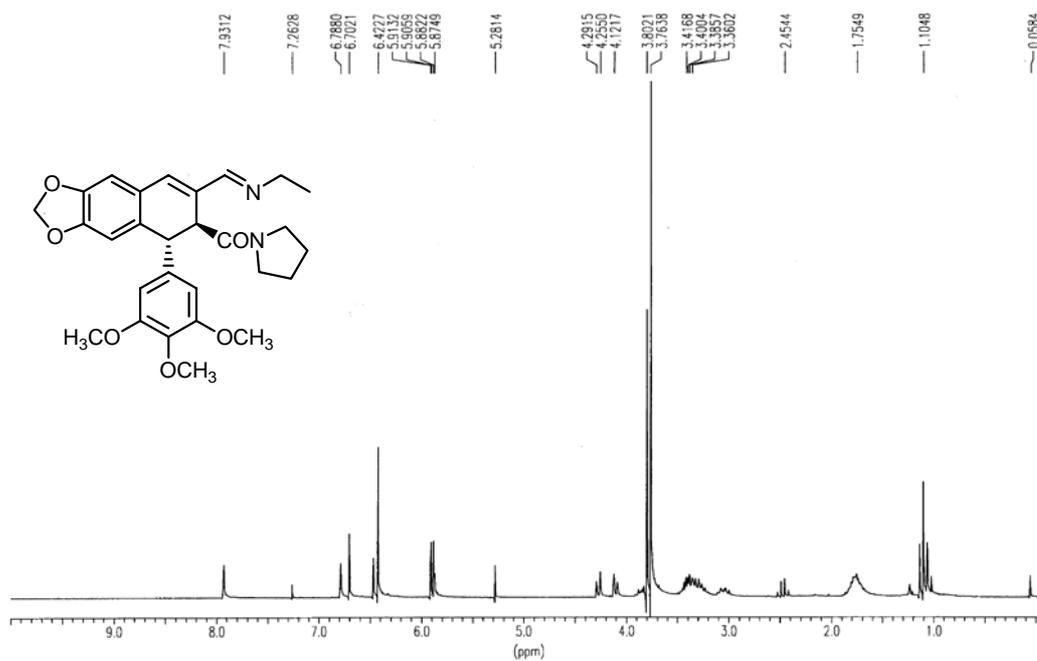


FIGURA 43: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto 40.

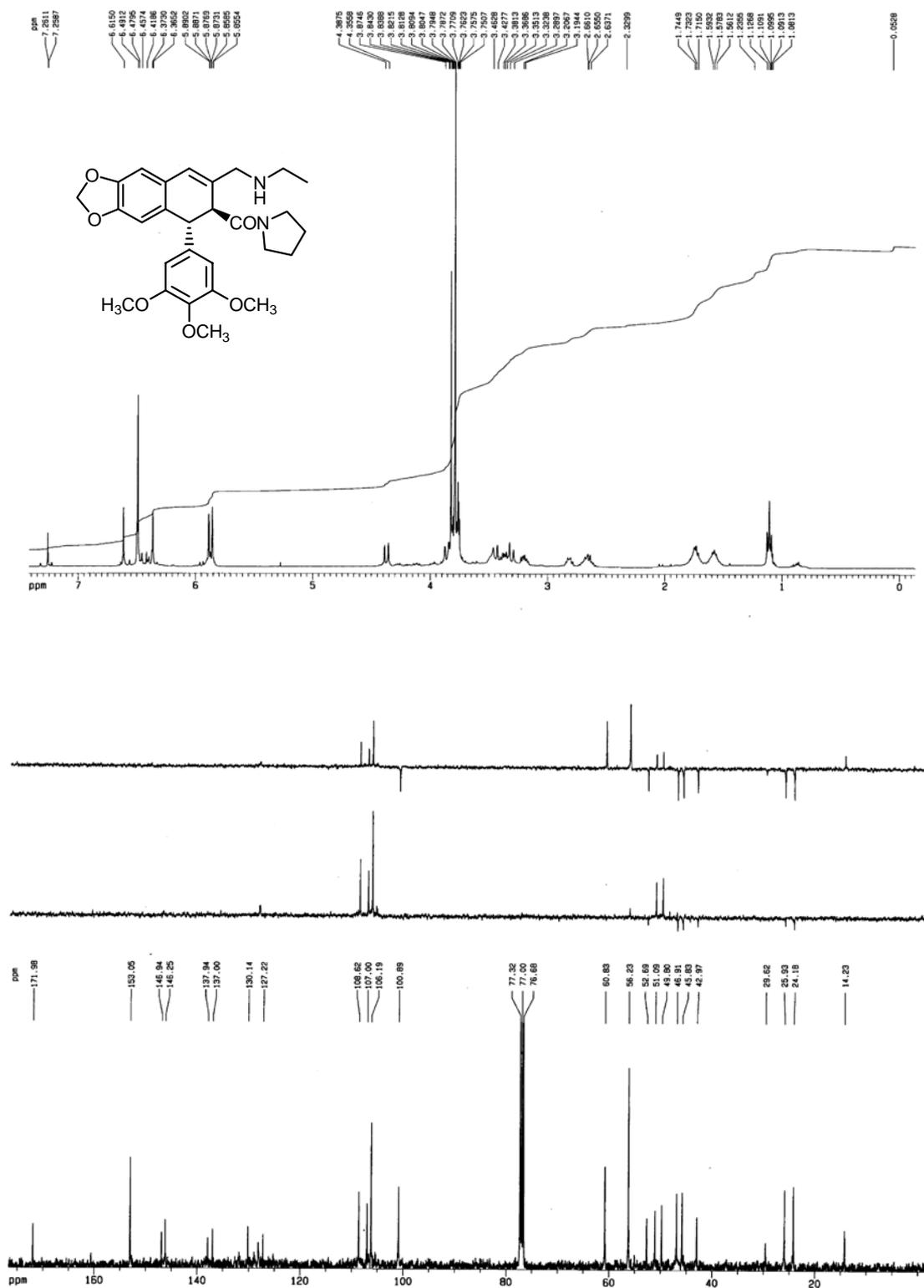


FIGURA 44: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) y  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del compuesto 41.

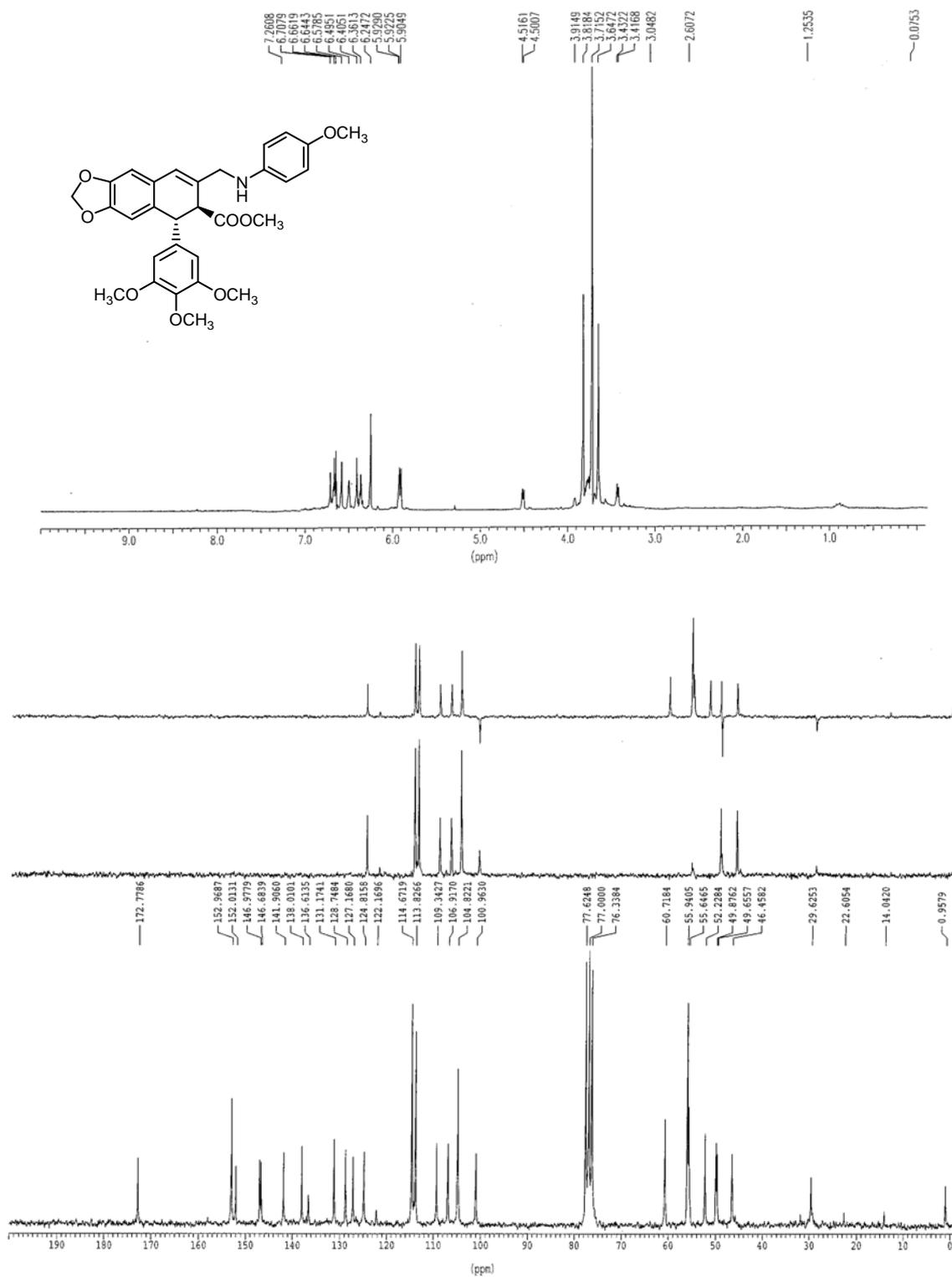


FIGURA 45: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto 43.

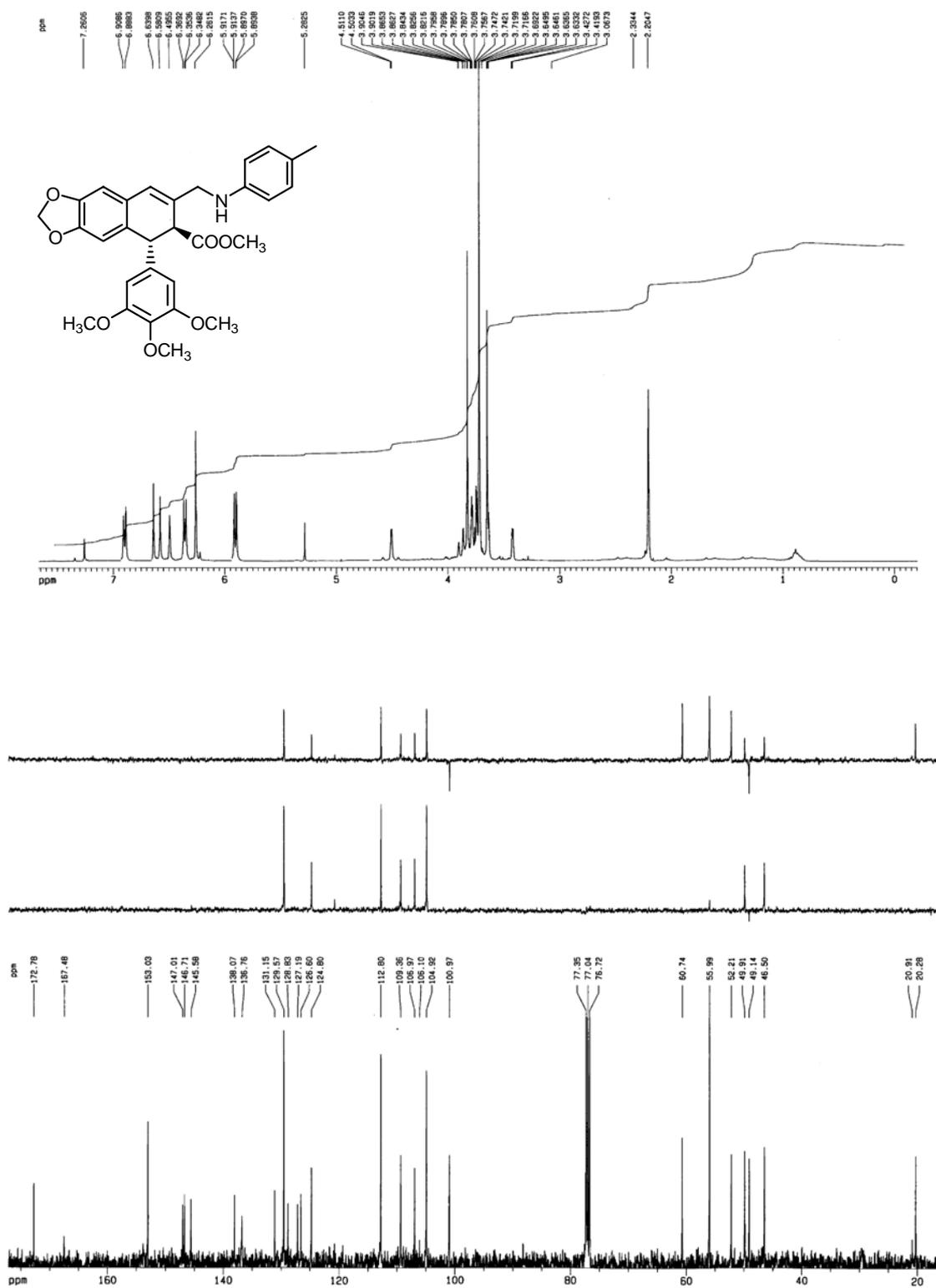


FIGURA 46: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) y  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del compuesto 45.



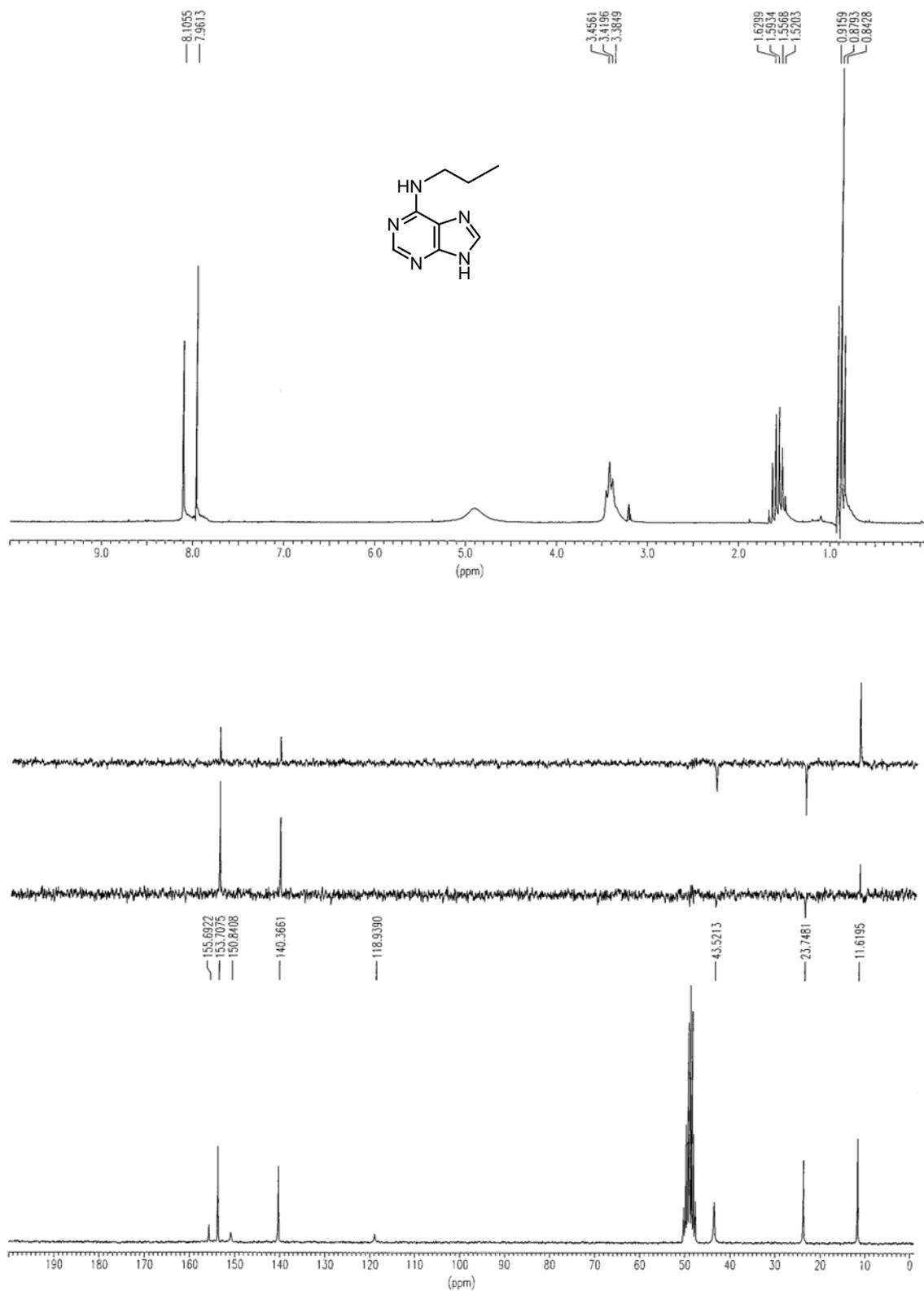


FIGURA 48: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto **50** (en MeOD).

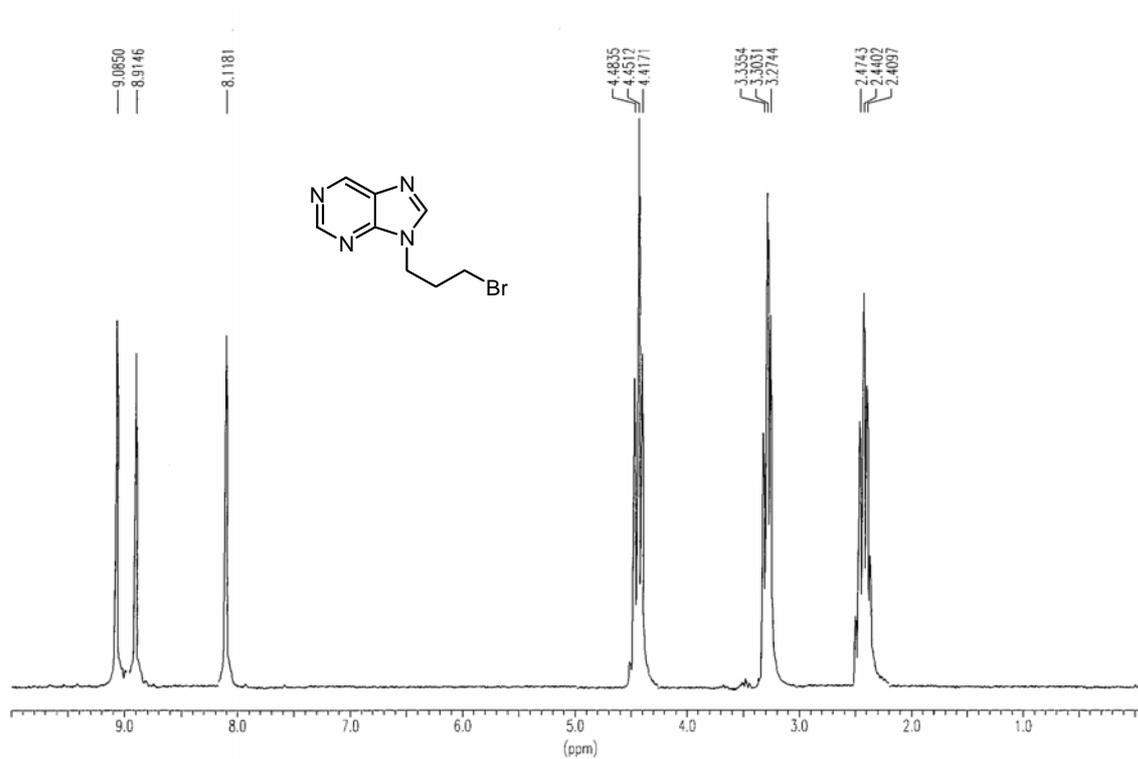


FIGURA 48: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **51**.

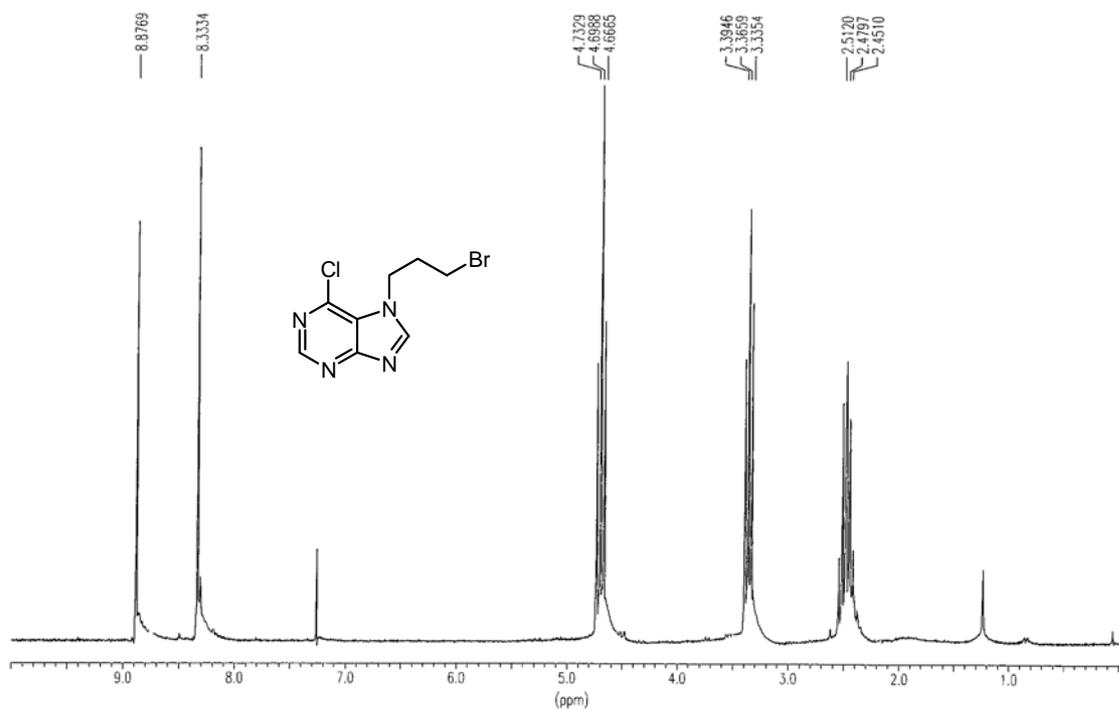


FIGURA 49: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **52b**.

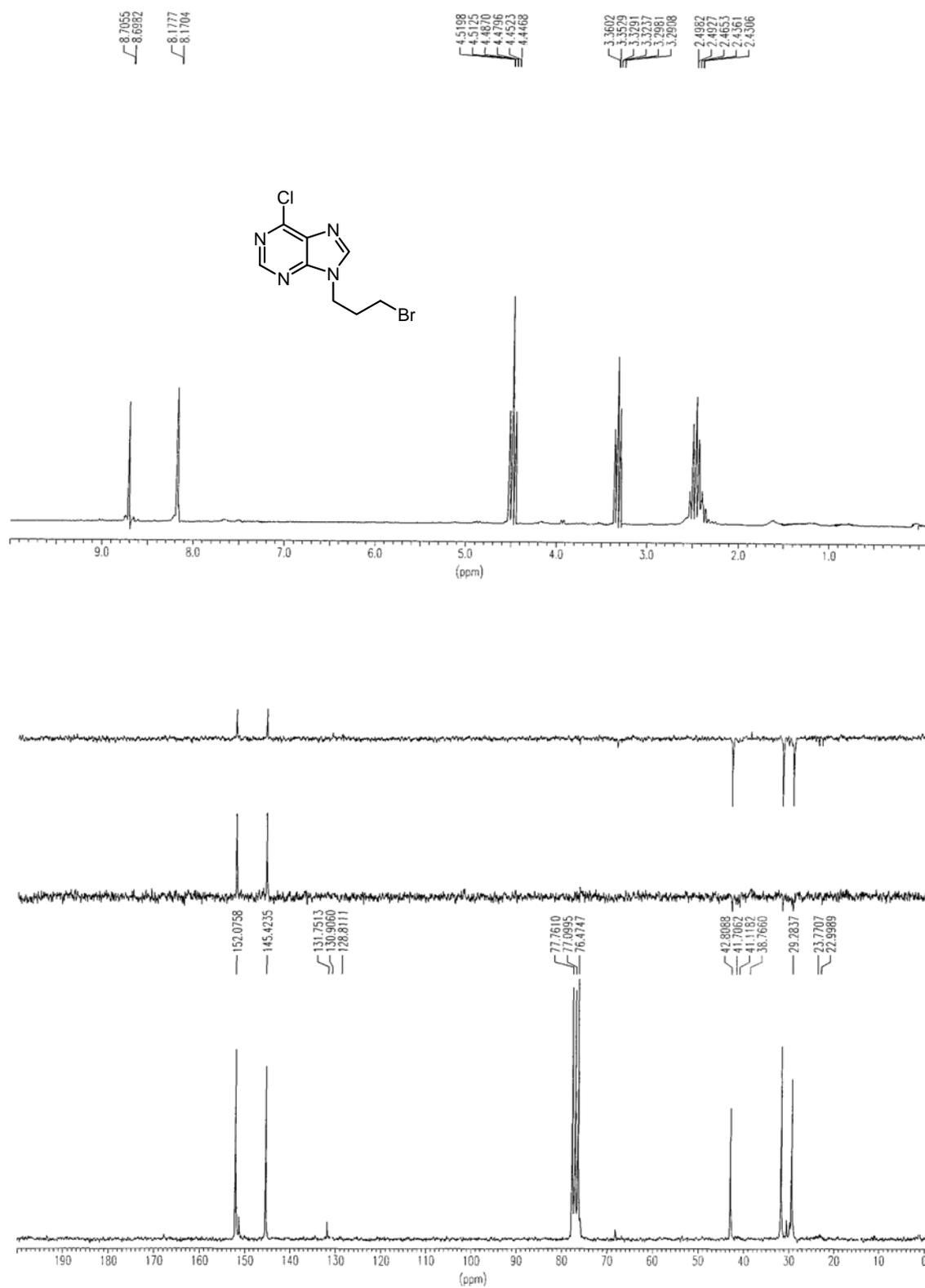


FIGURA 50: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto 52a.

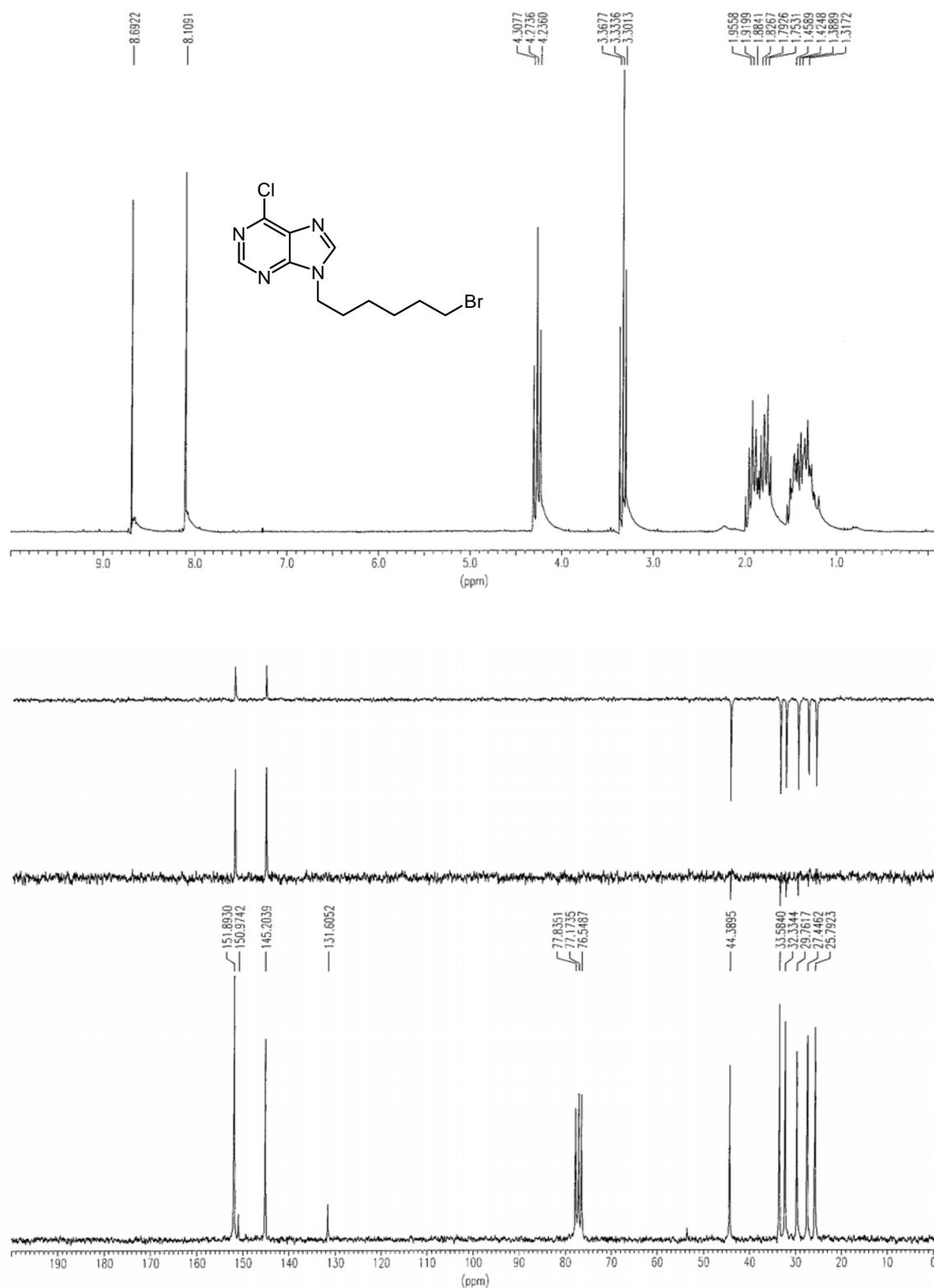


FIGURA 51: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto **54a**.

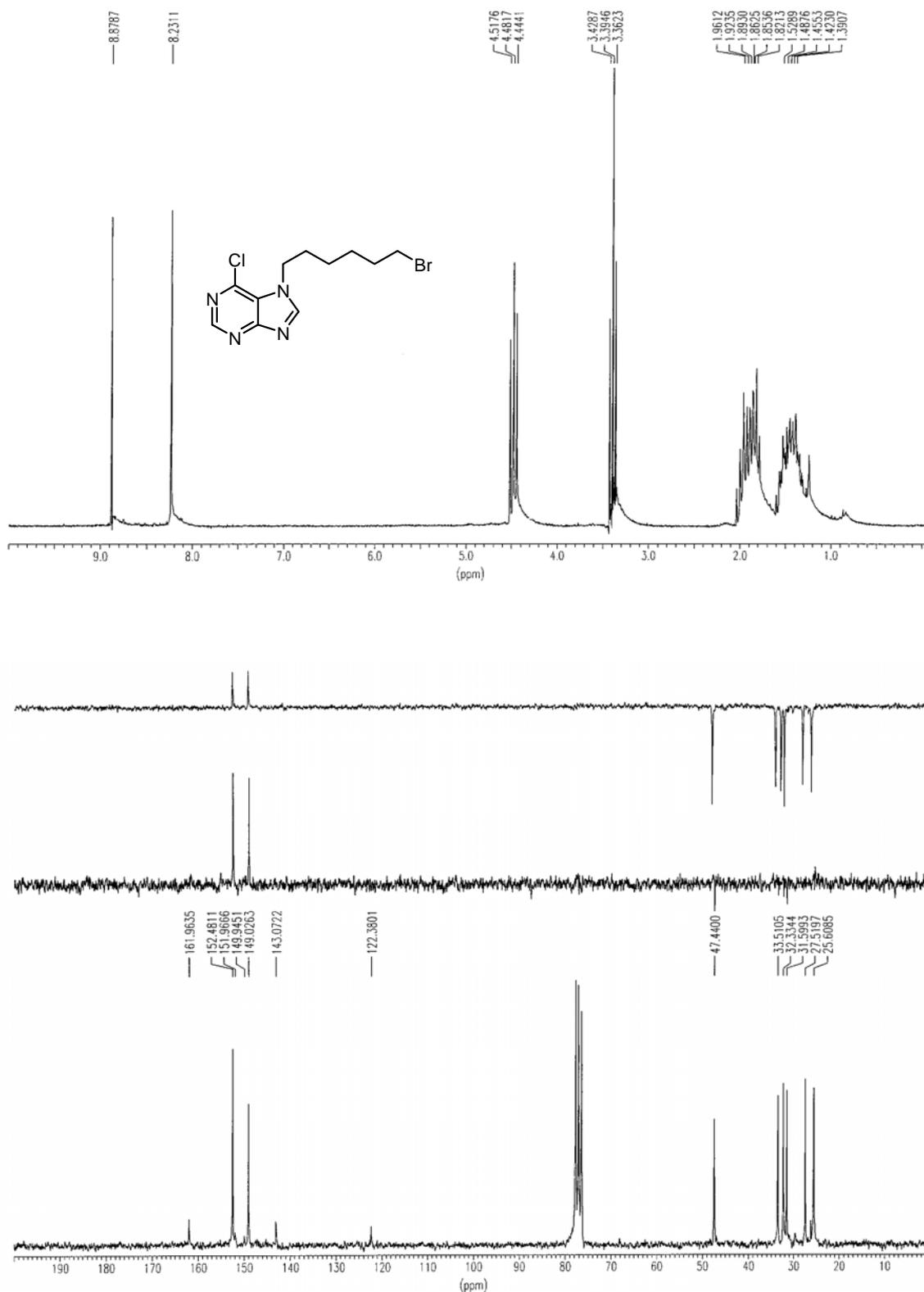


FIGURA 52: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto **54b**.

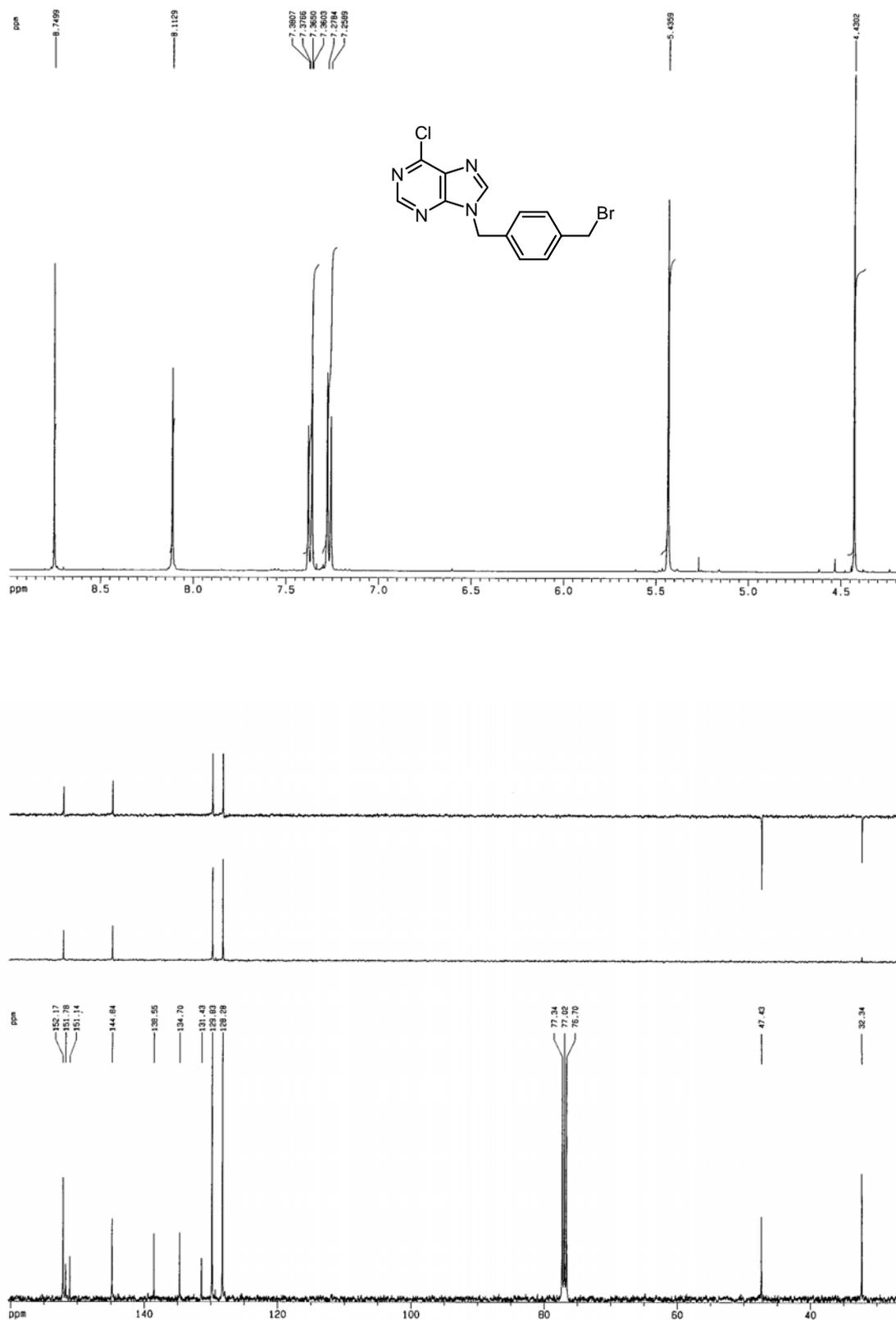


FIGURA 53: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) y  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) del compuesto 55.

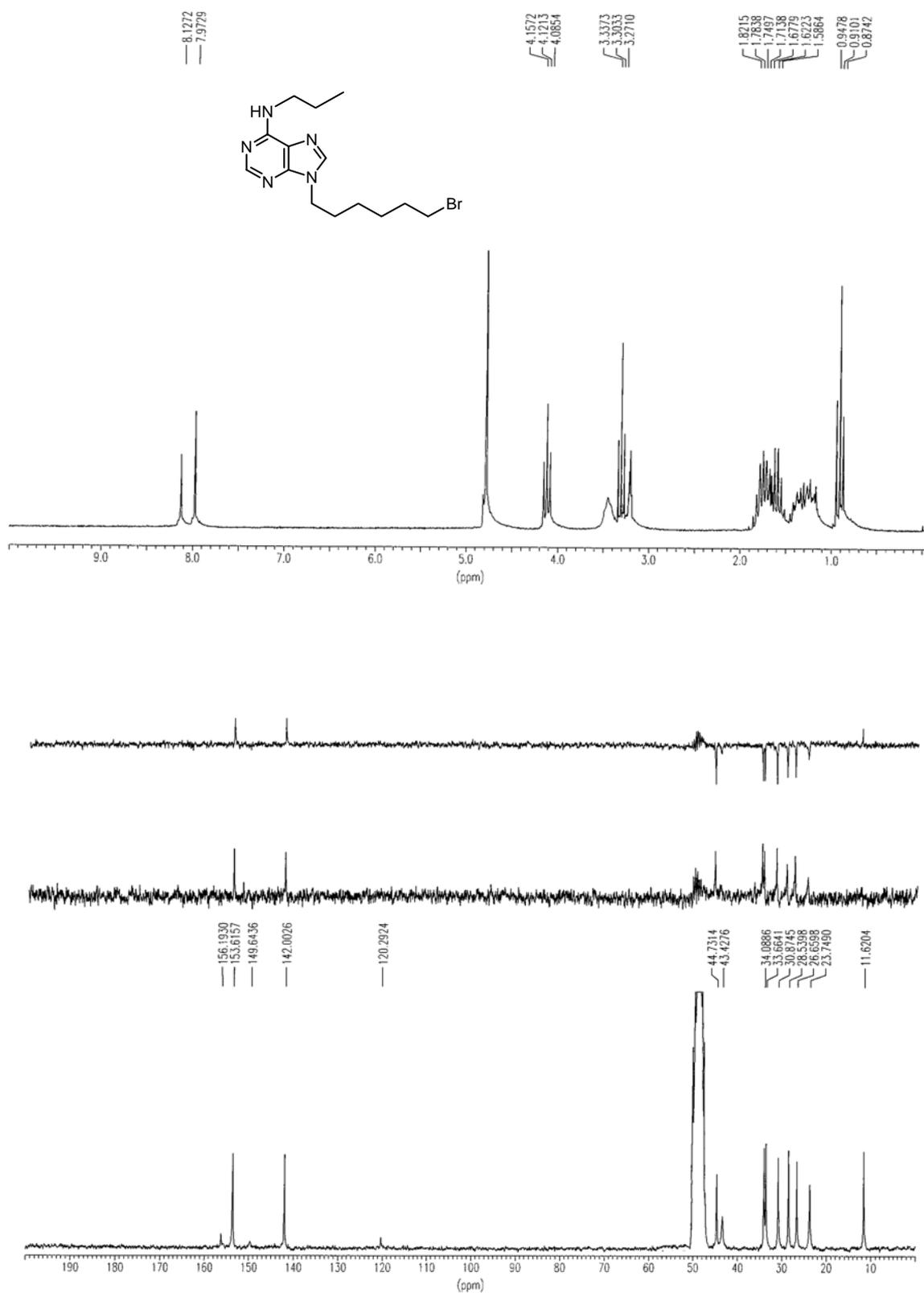


FIGURA 54: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto **56a** (en MeOD).

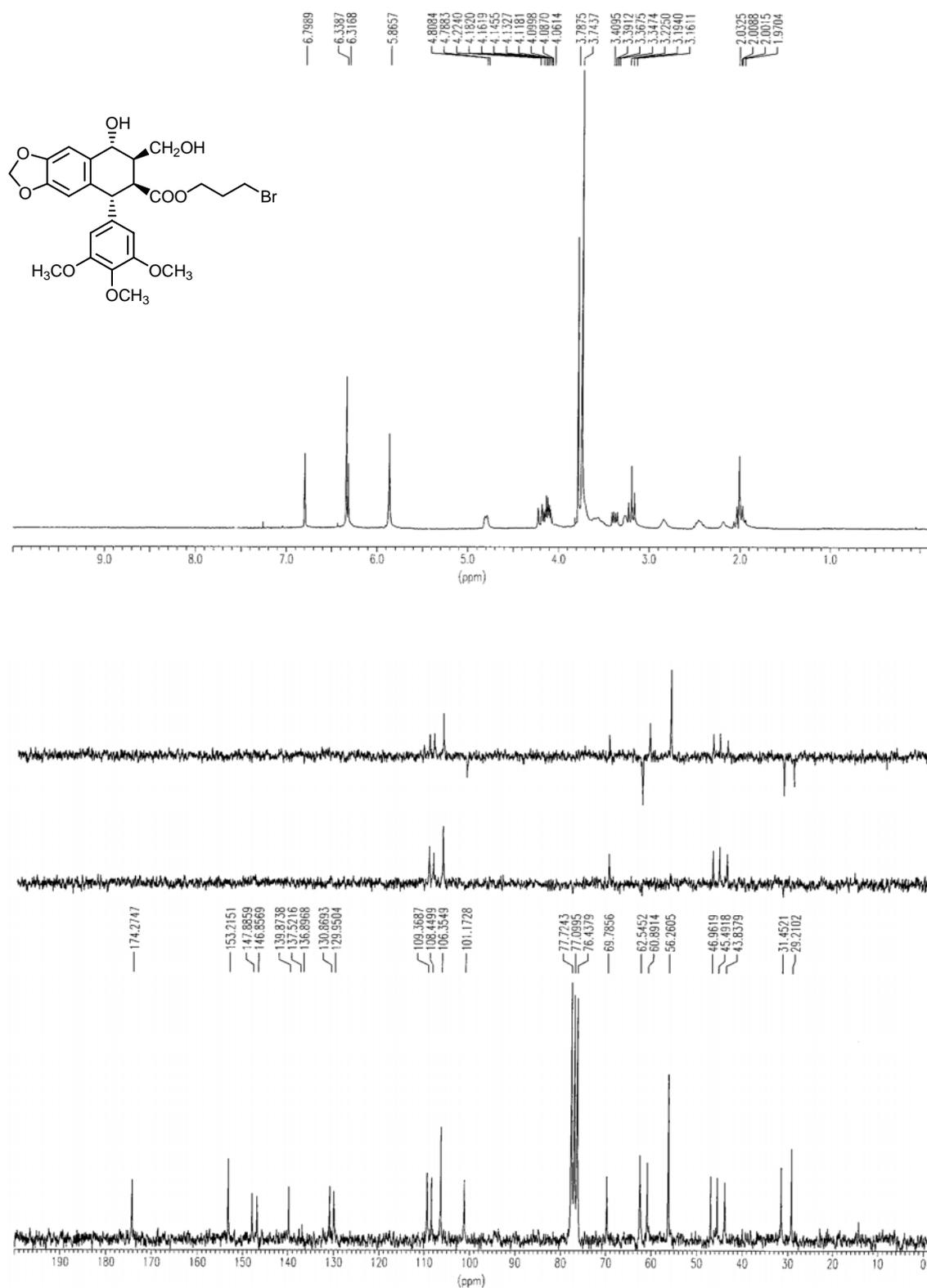
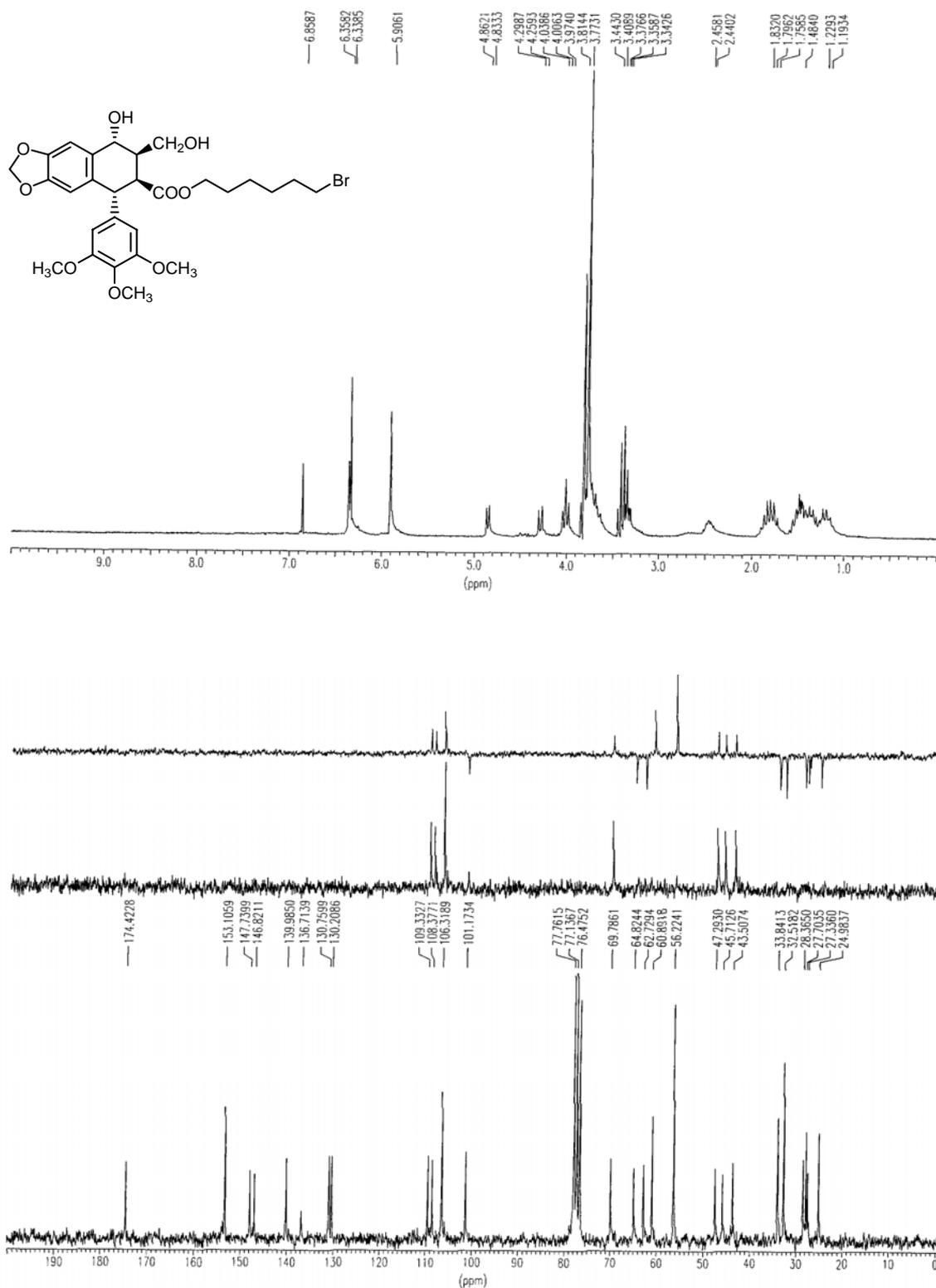


FIGURA 55: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto 57.

FIGURA 56: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto 58.

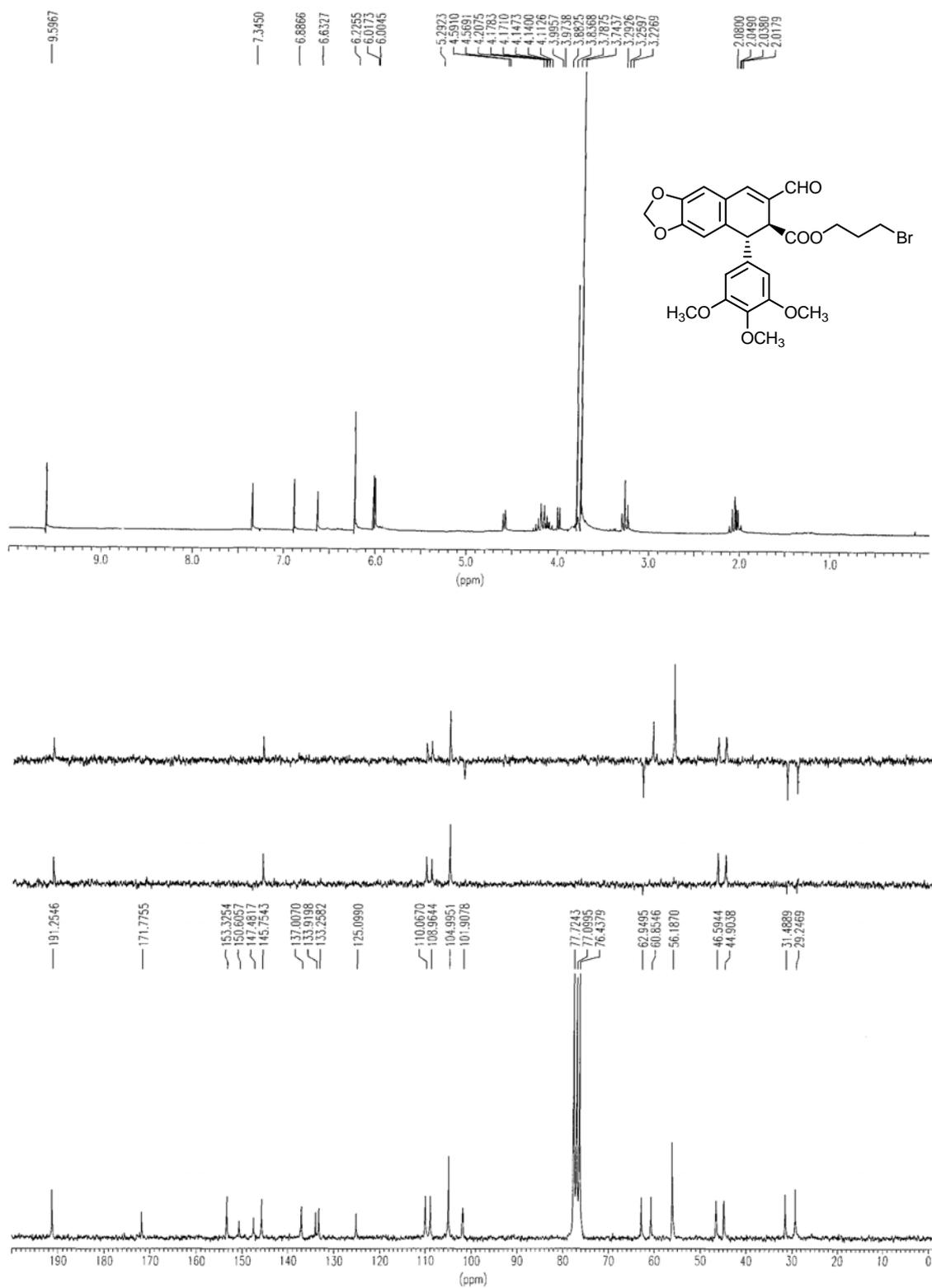
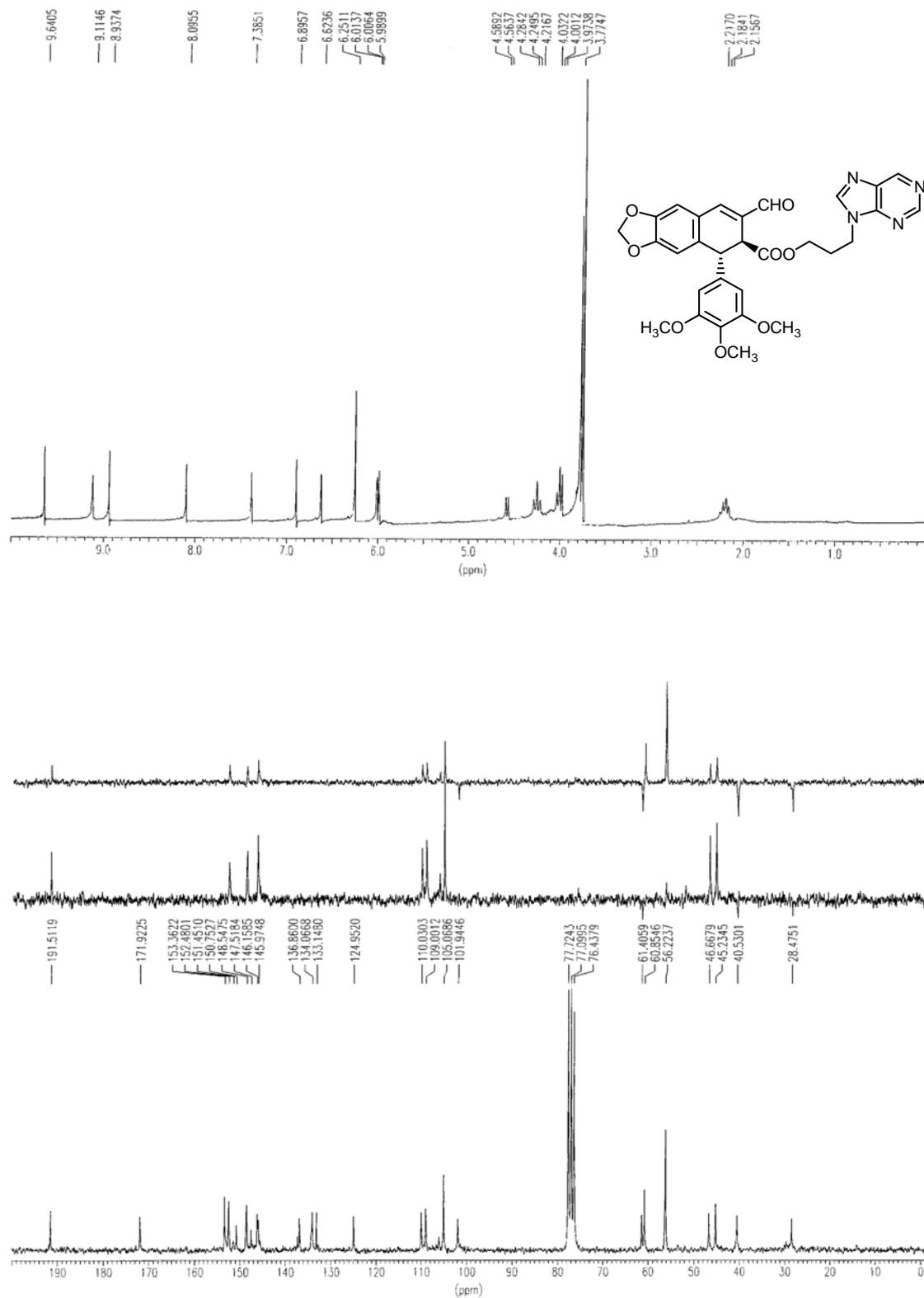
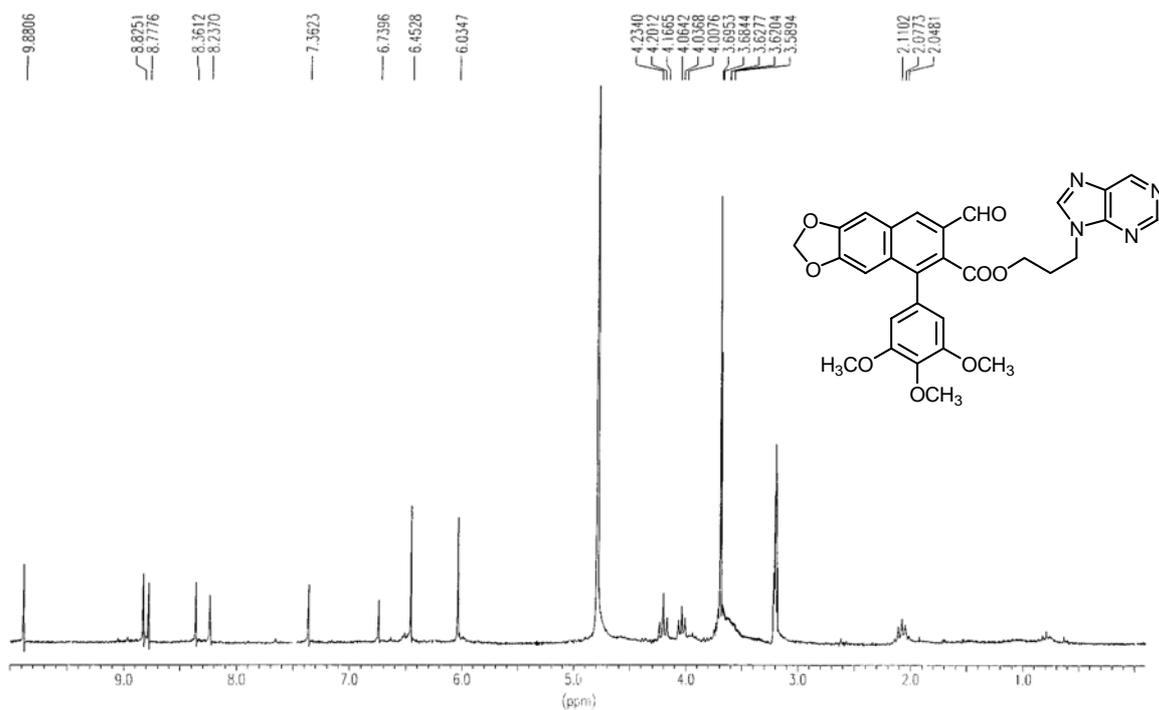


FIGURA 57: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto **61**.

FIGURA 58: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto 62.



**FIGURA 59:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (MeOD) del compuesto **63**.

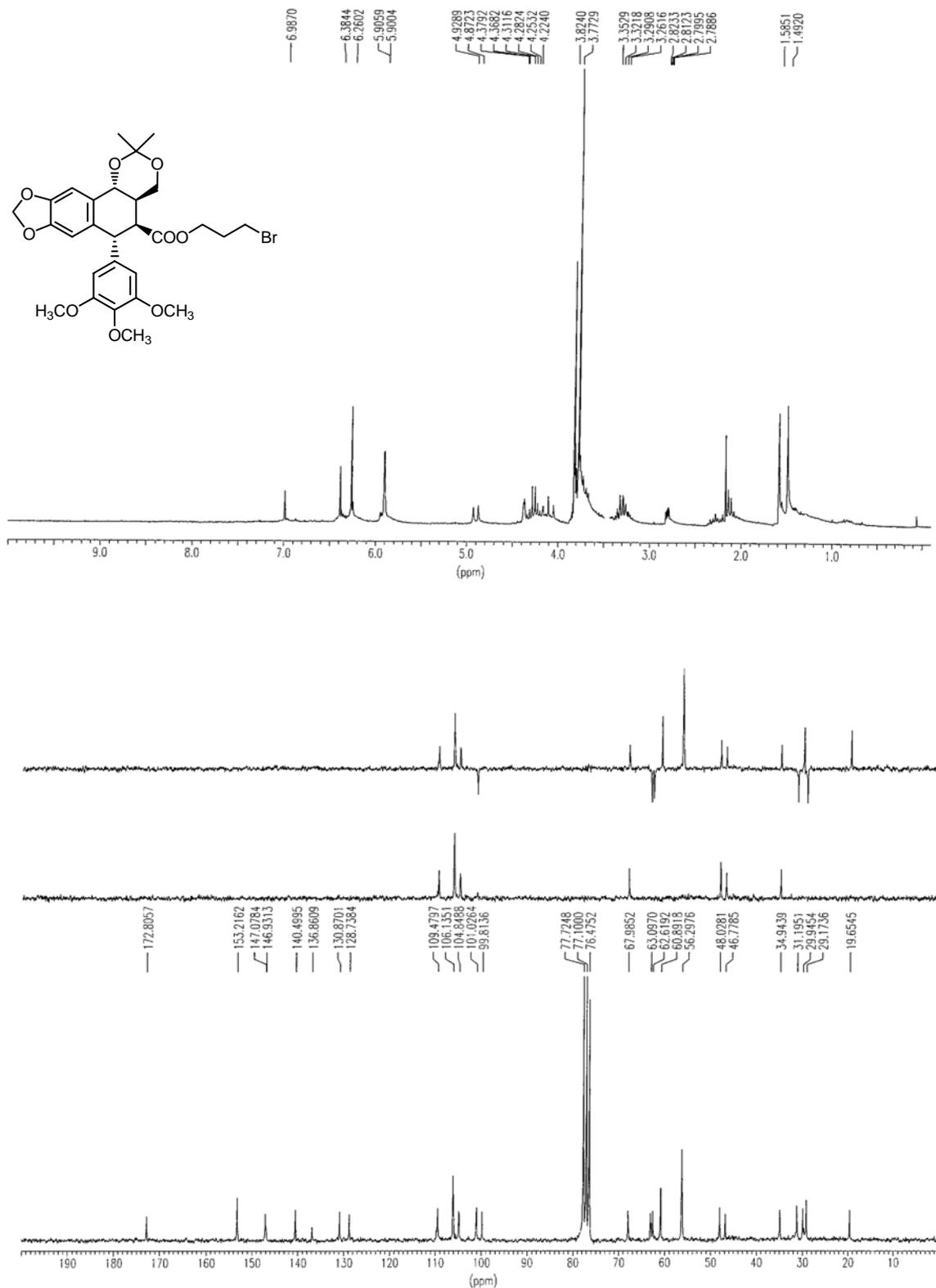


FIGURA 60: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto 65.

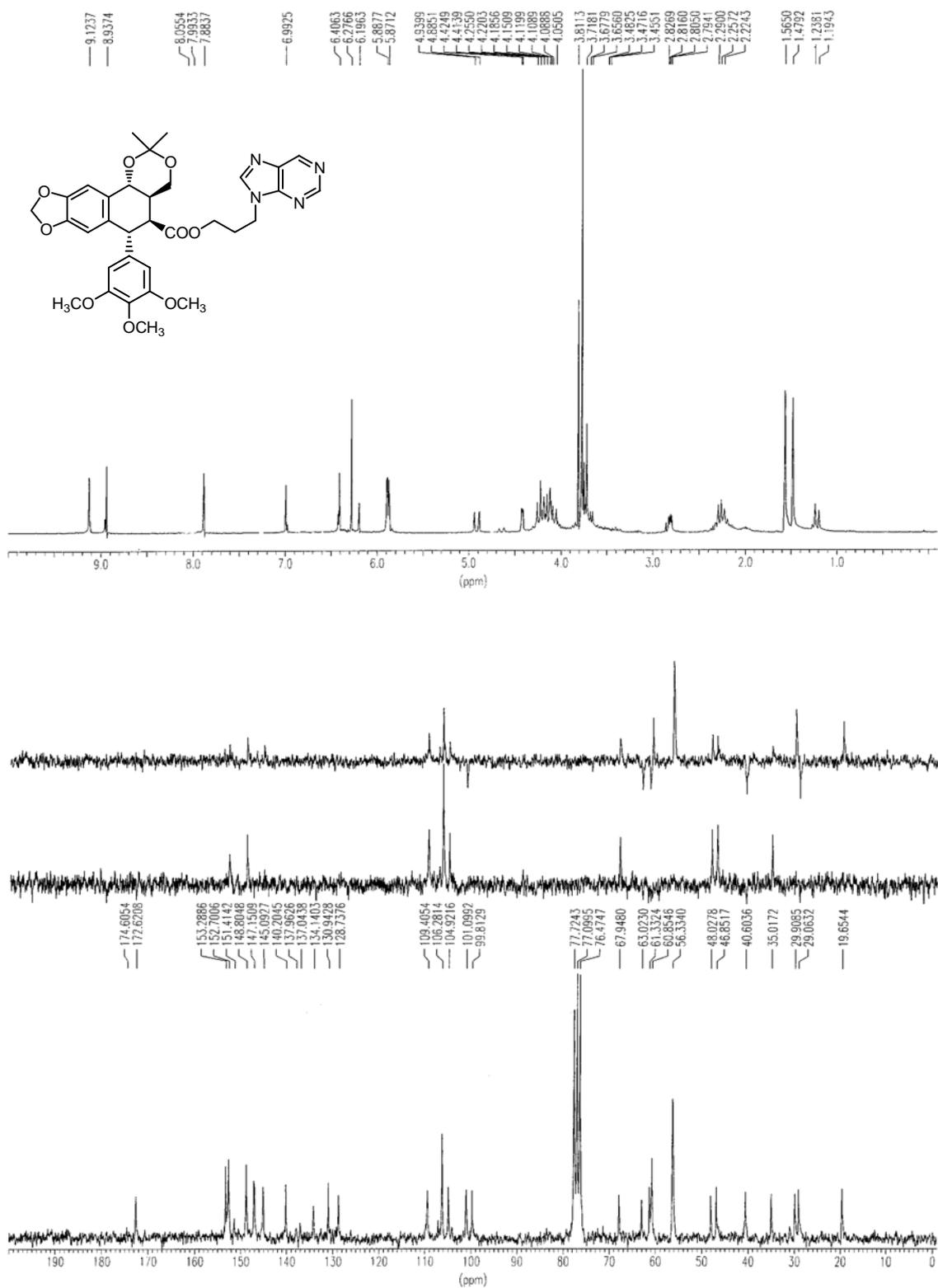


FIGURA 61: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto **66**.

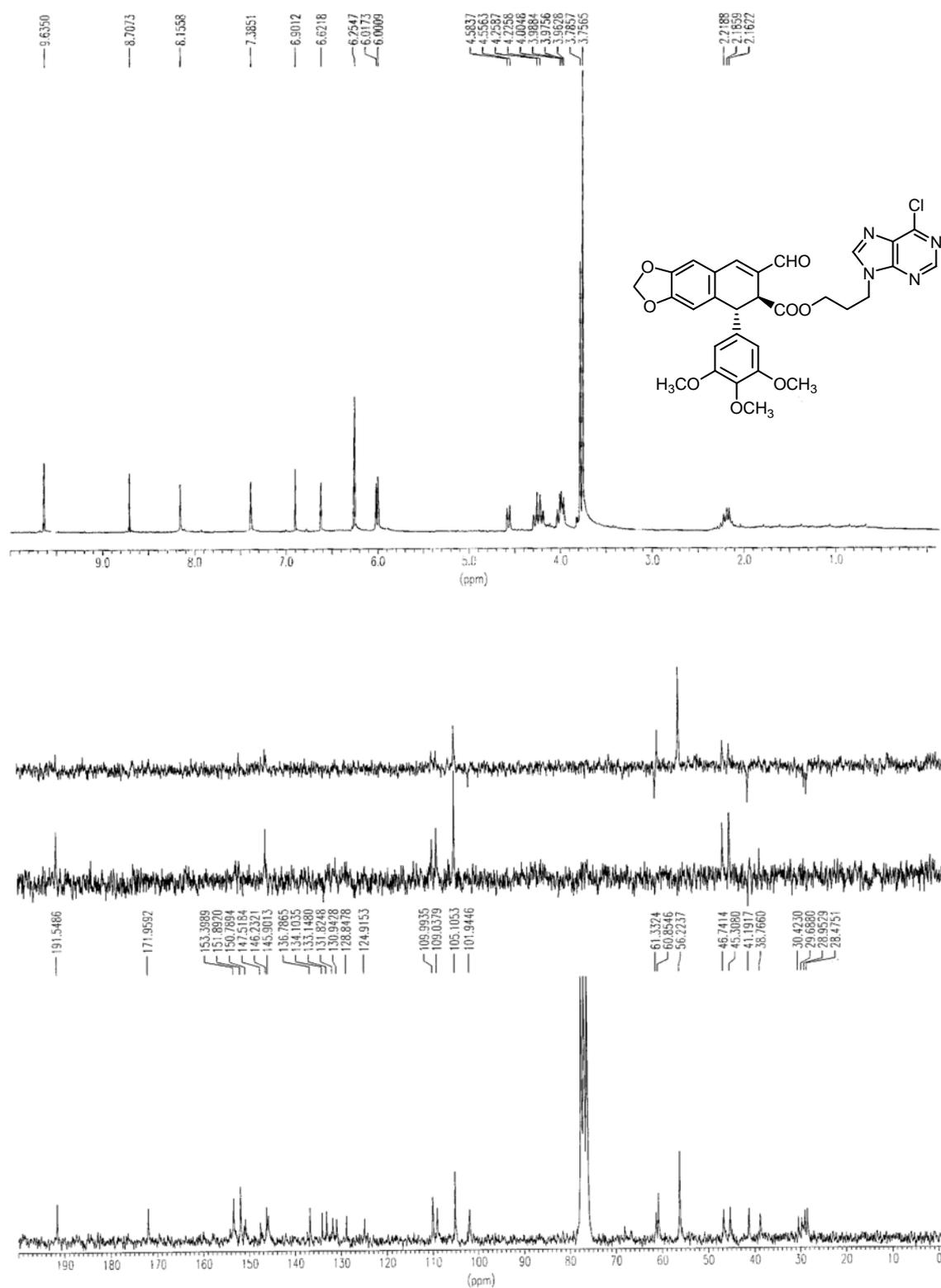


FIGURA 62: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto **68**.

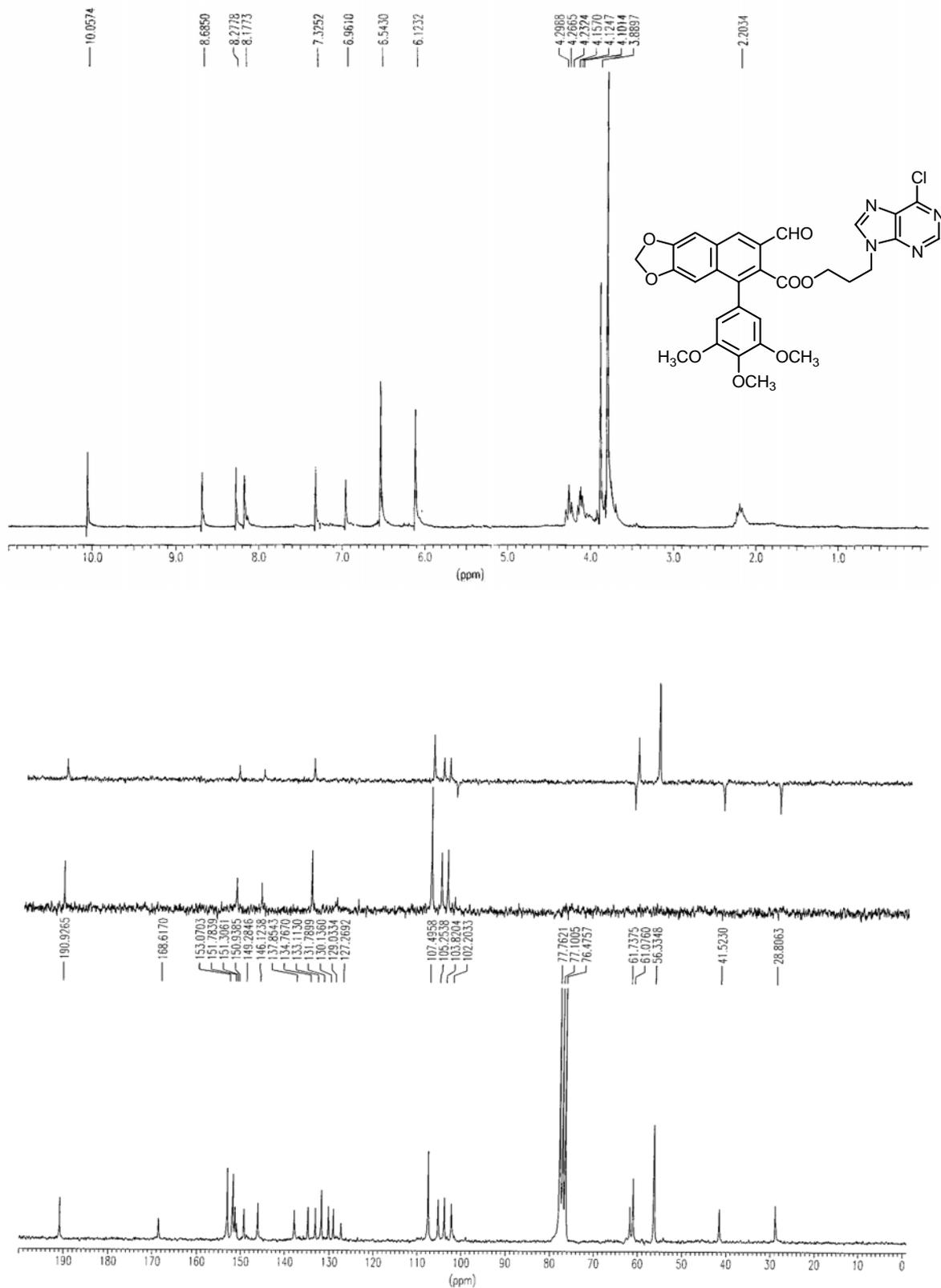
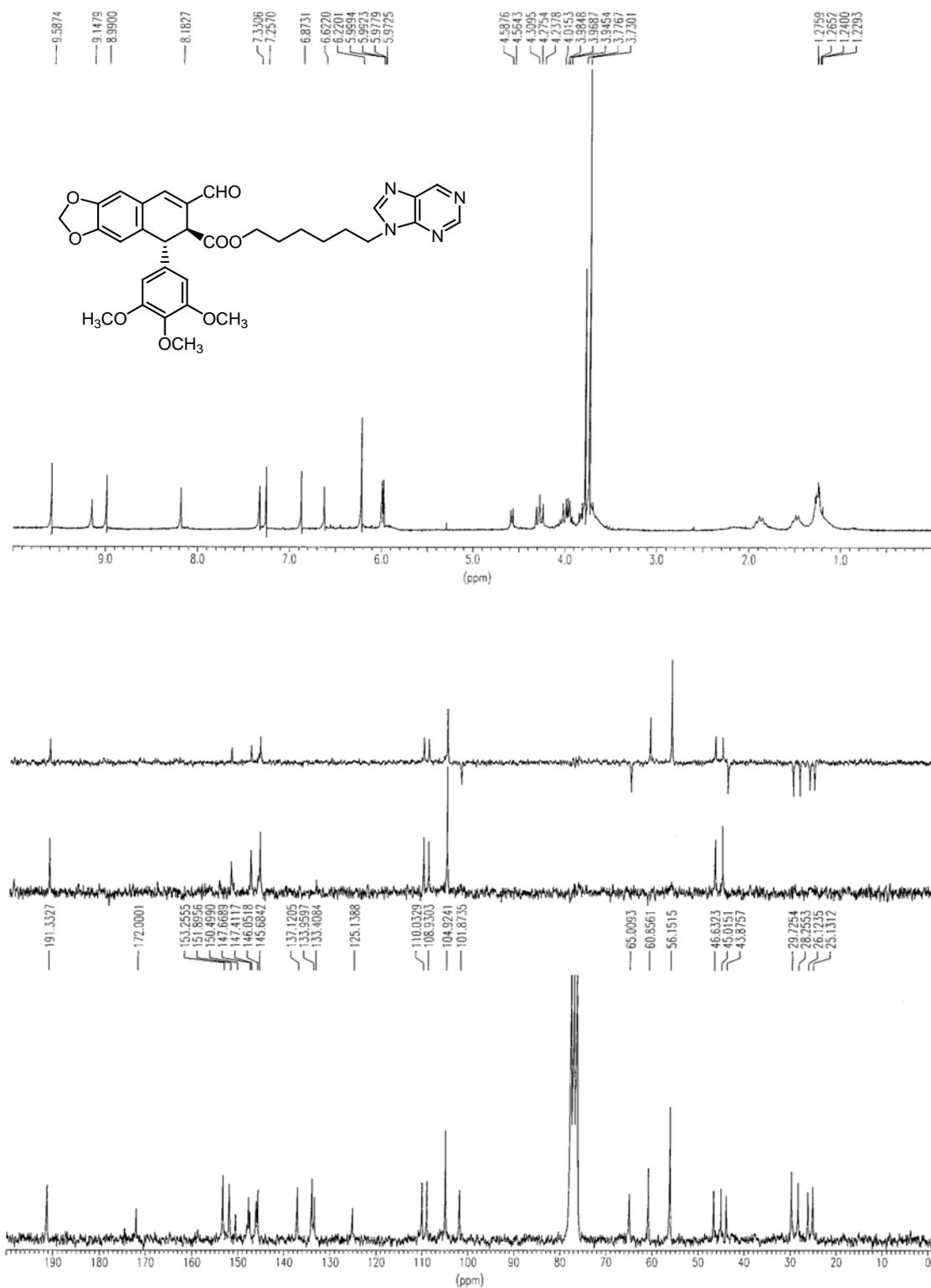


FIGURA 63: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto **69**.

FIGURA 64: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto 72.

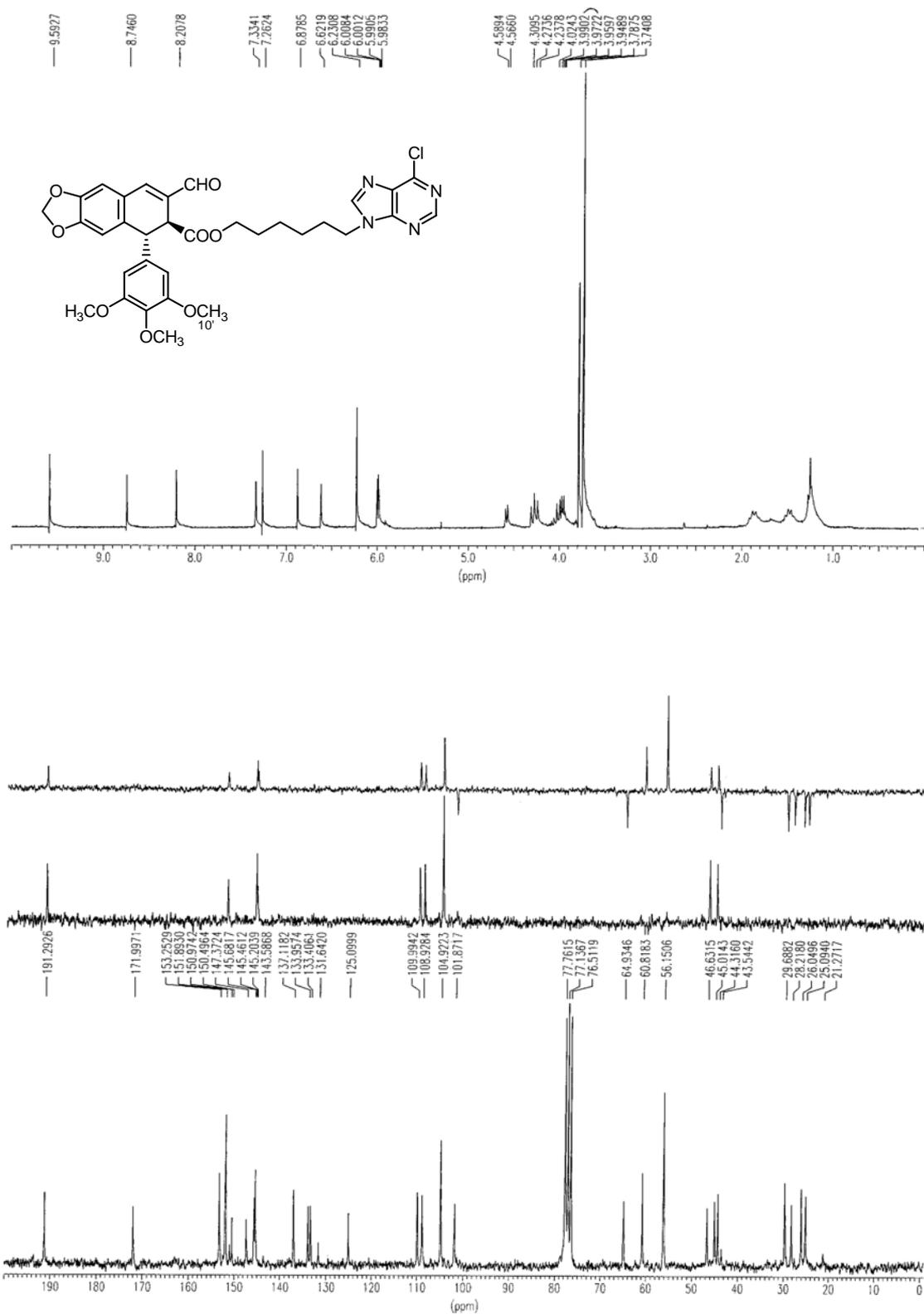


FIGURA 65: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto 74a.

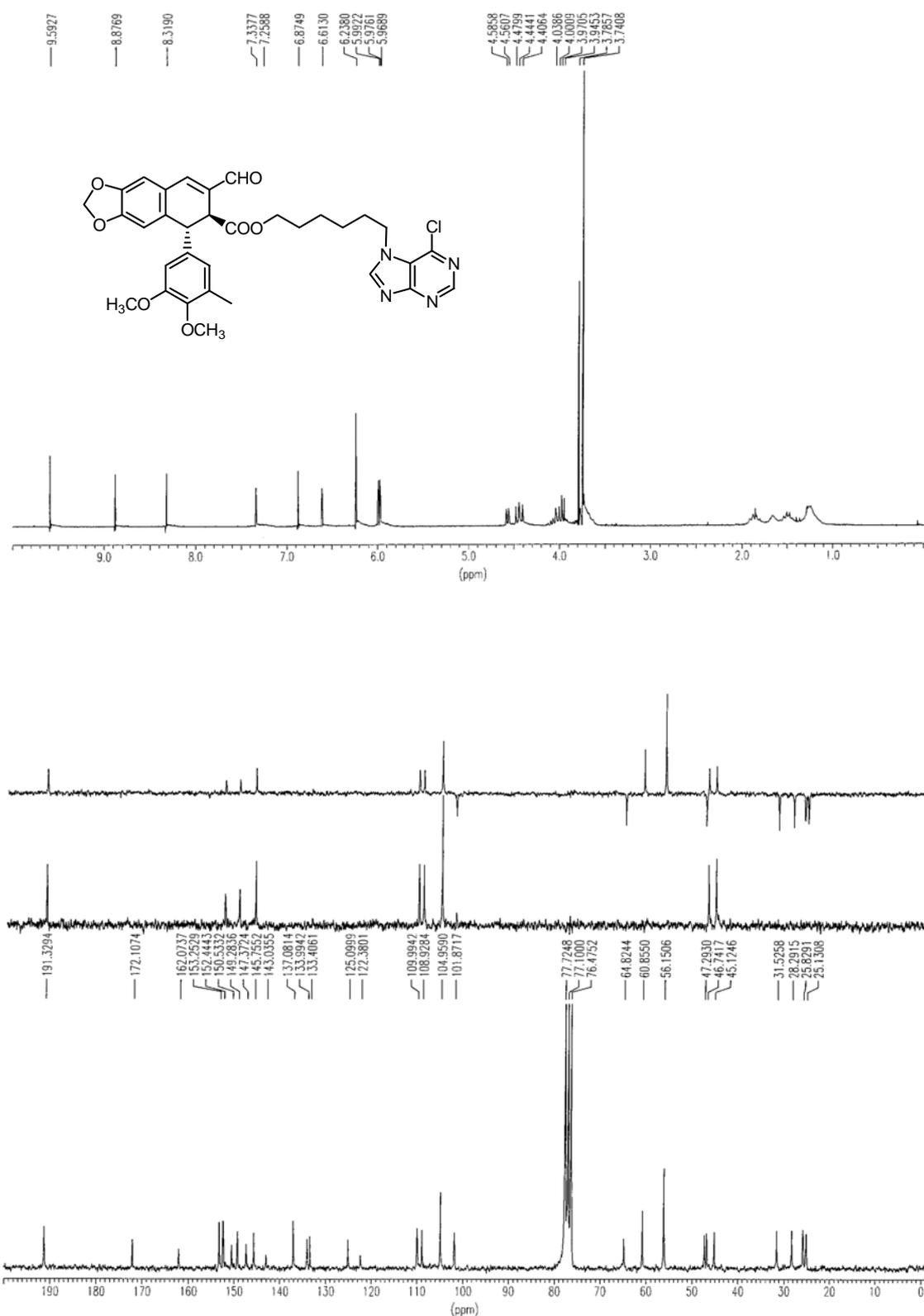


FIGURA 66: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto **74b**.

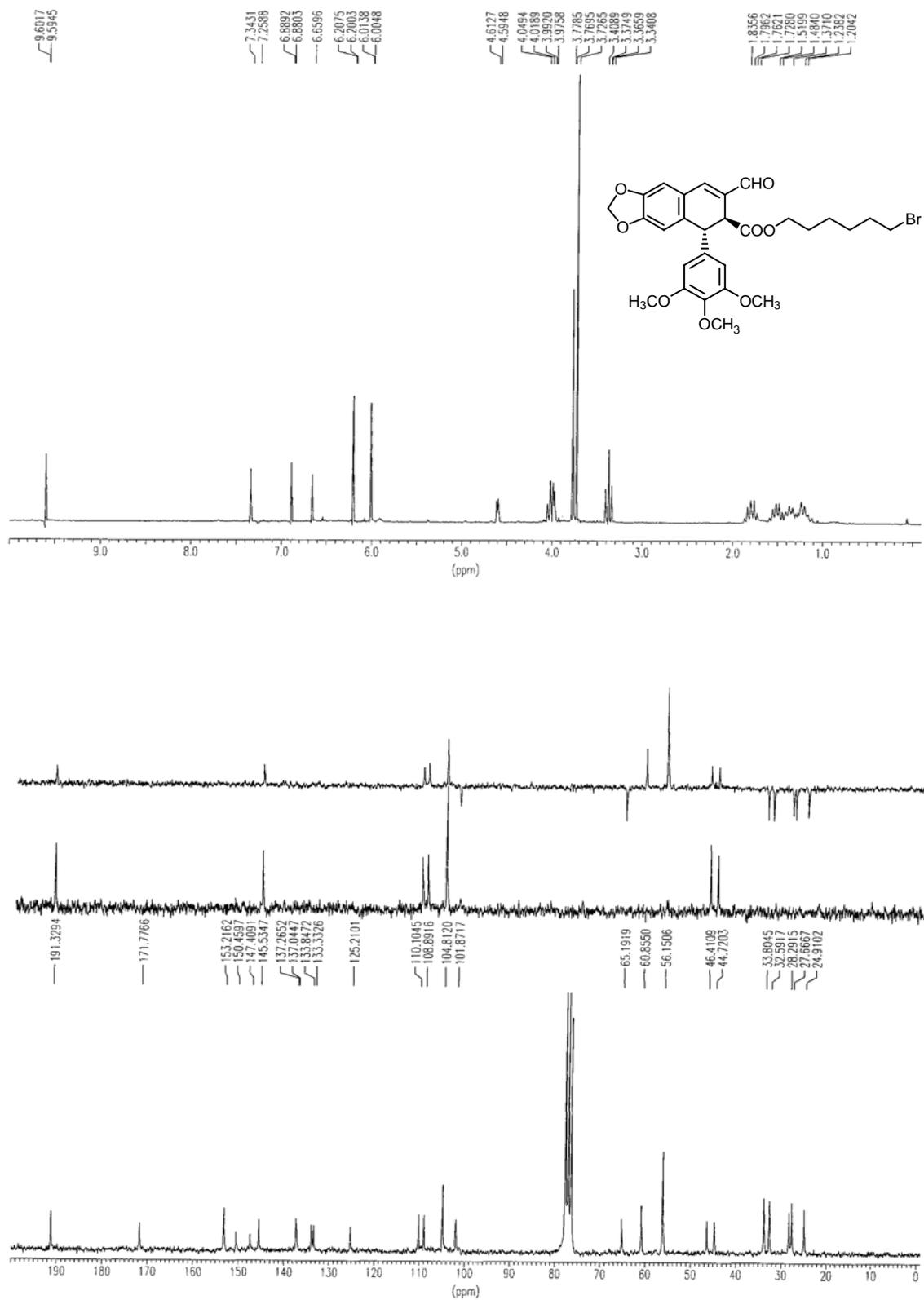


FIGURA 67: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto 75.

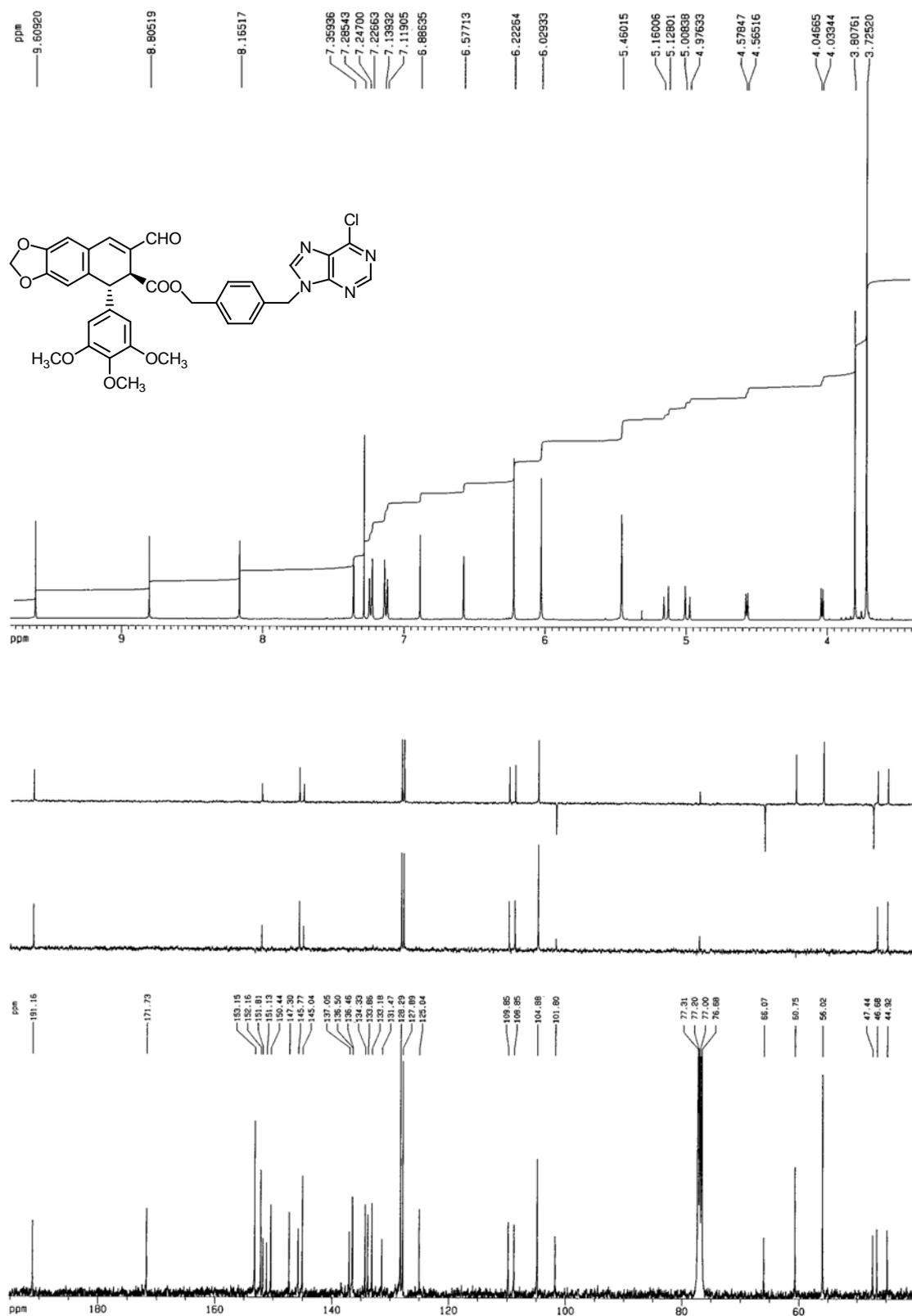


FIGURA 68: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) y <sup>13</sup>C (100 MHz) del compuesto **78**.

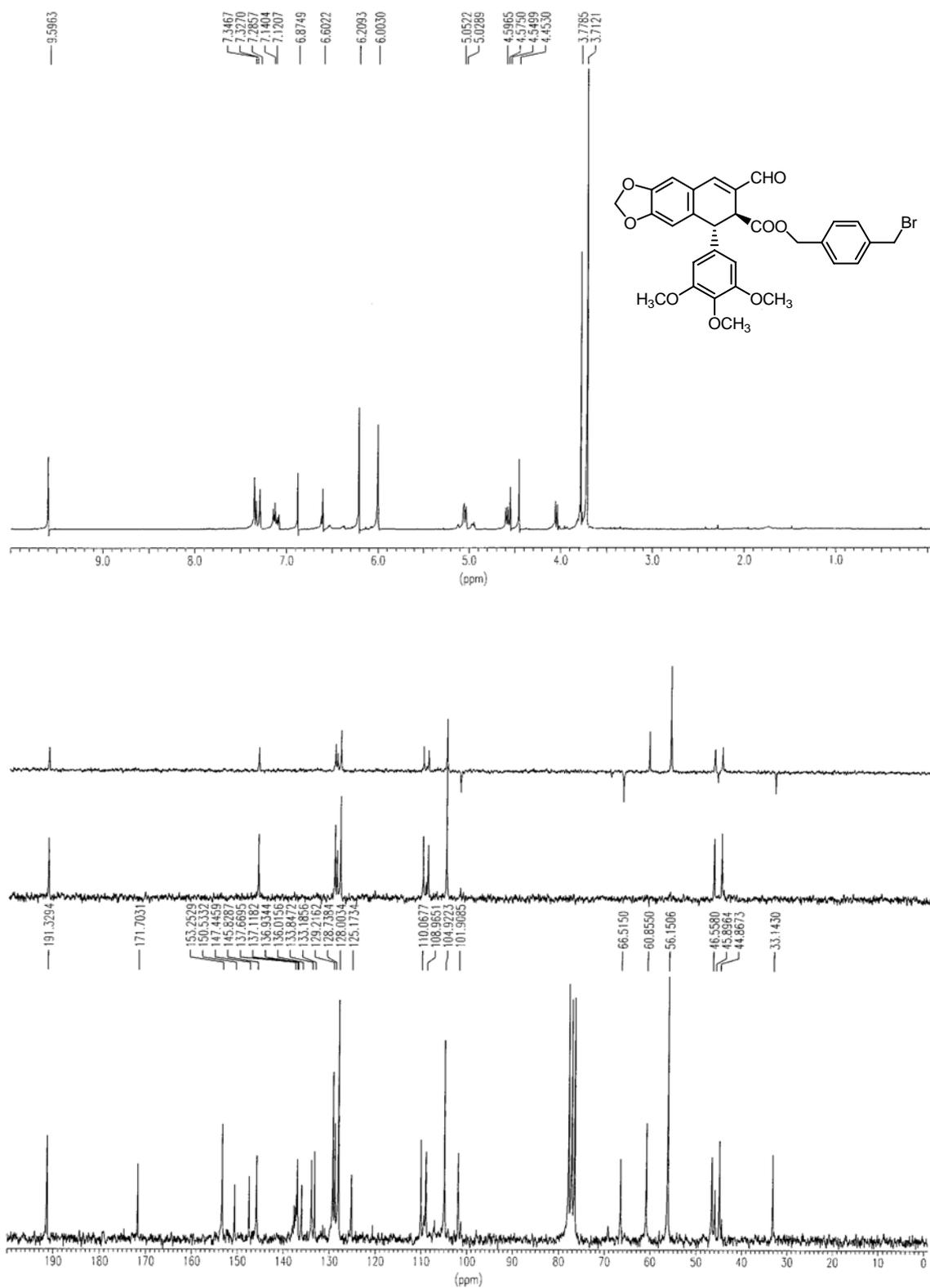


FIGURA 69: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto 79.

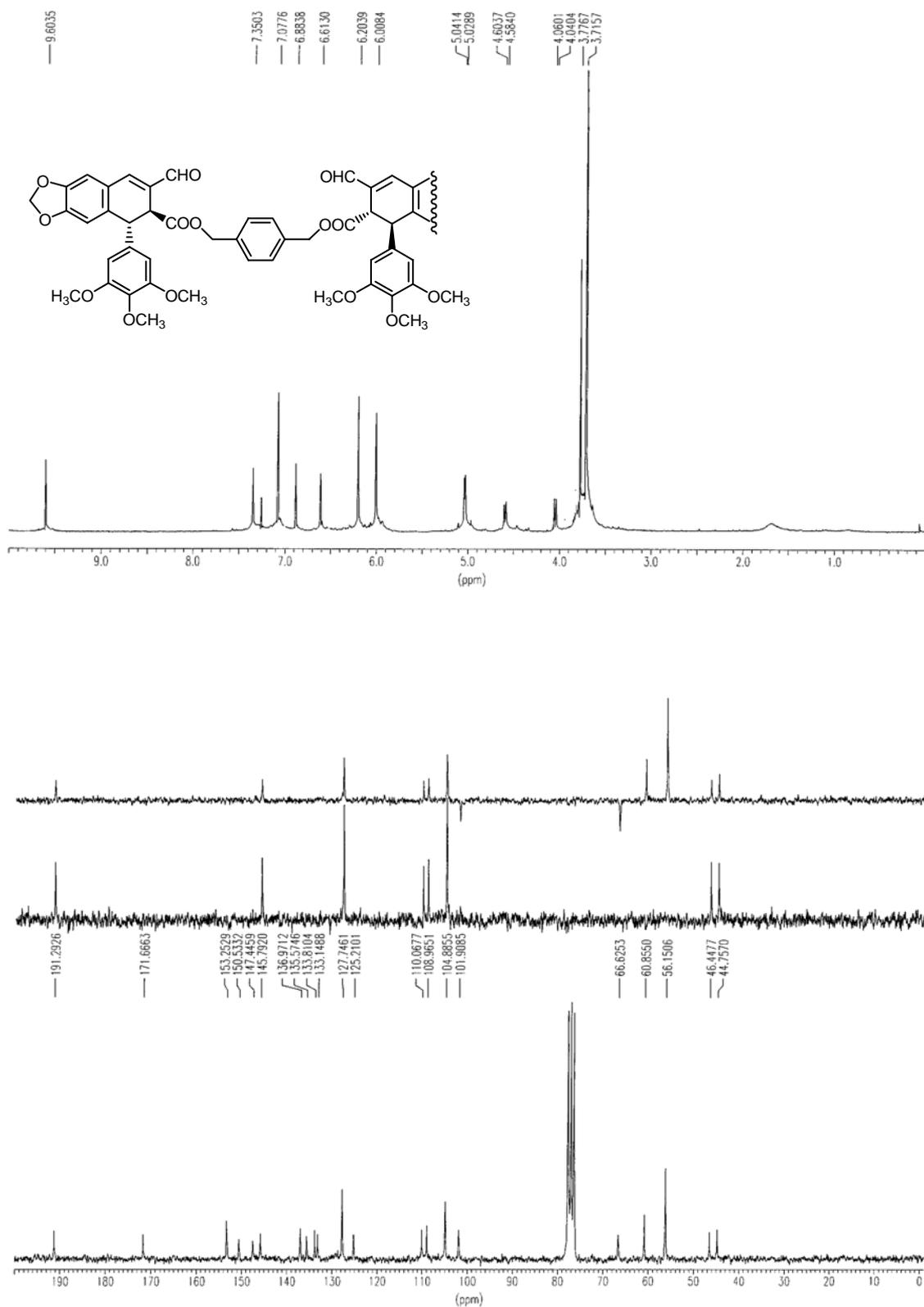


FIGURA 70: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto 80.

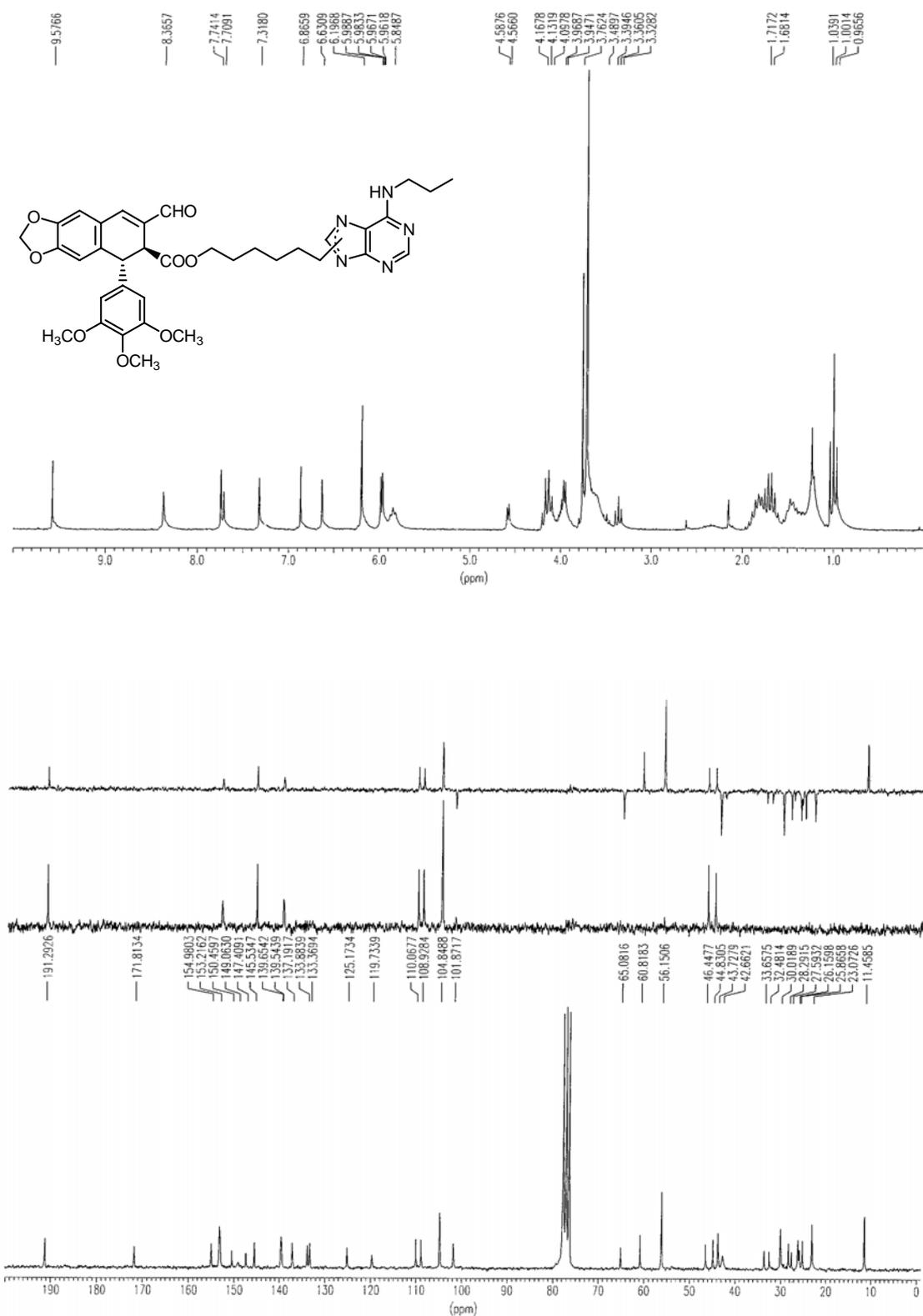


FIGURA 71: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto **82a + 82b**.

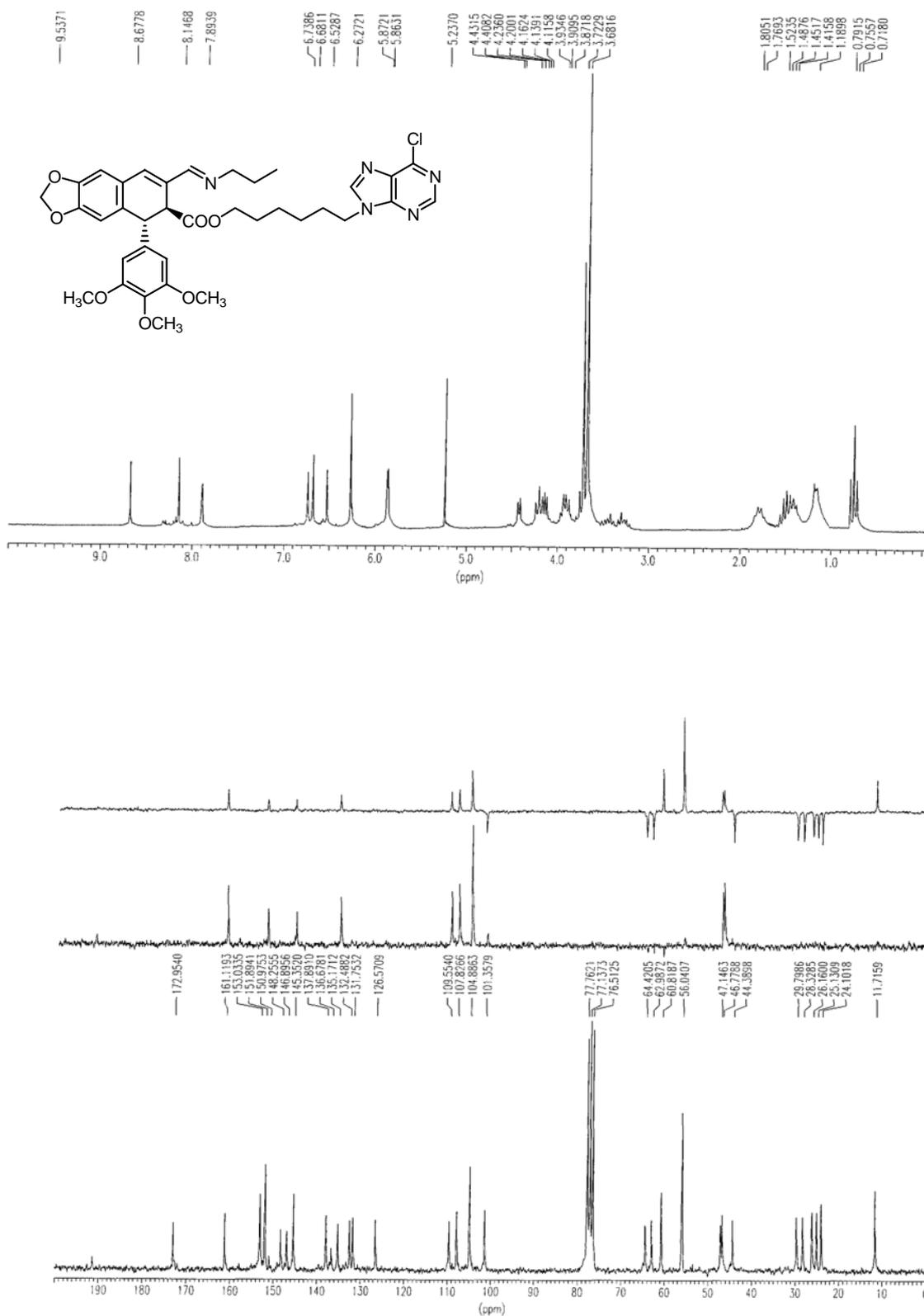


FIGURA 72: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto **83**.

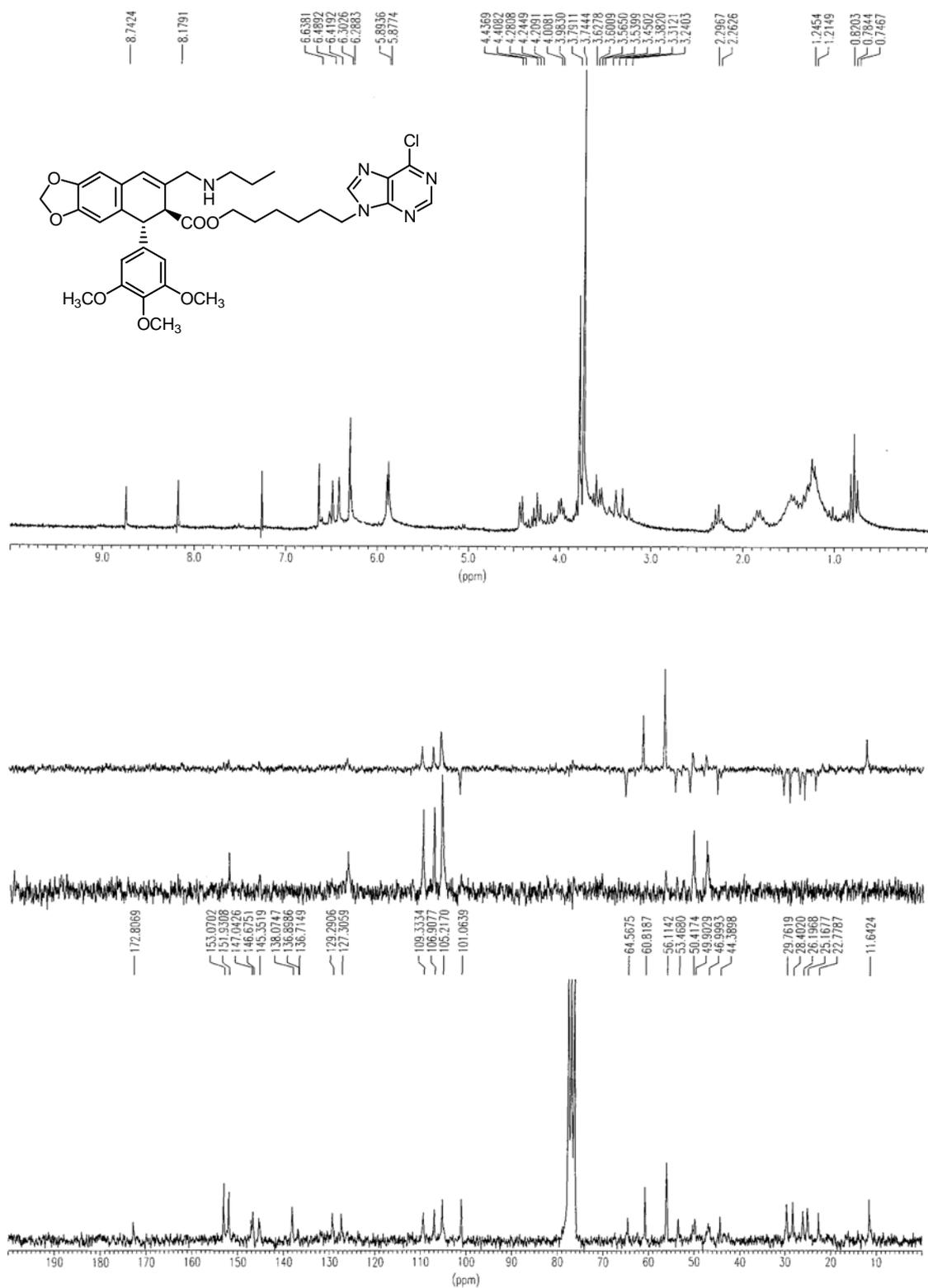


FIGURA 73: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto **84**.

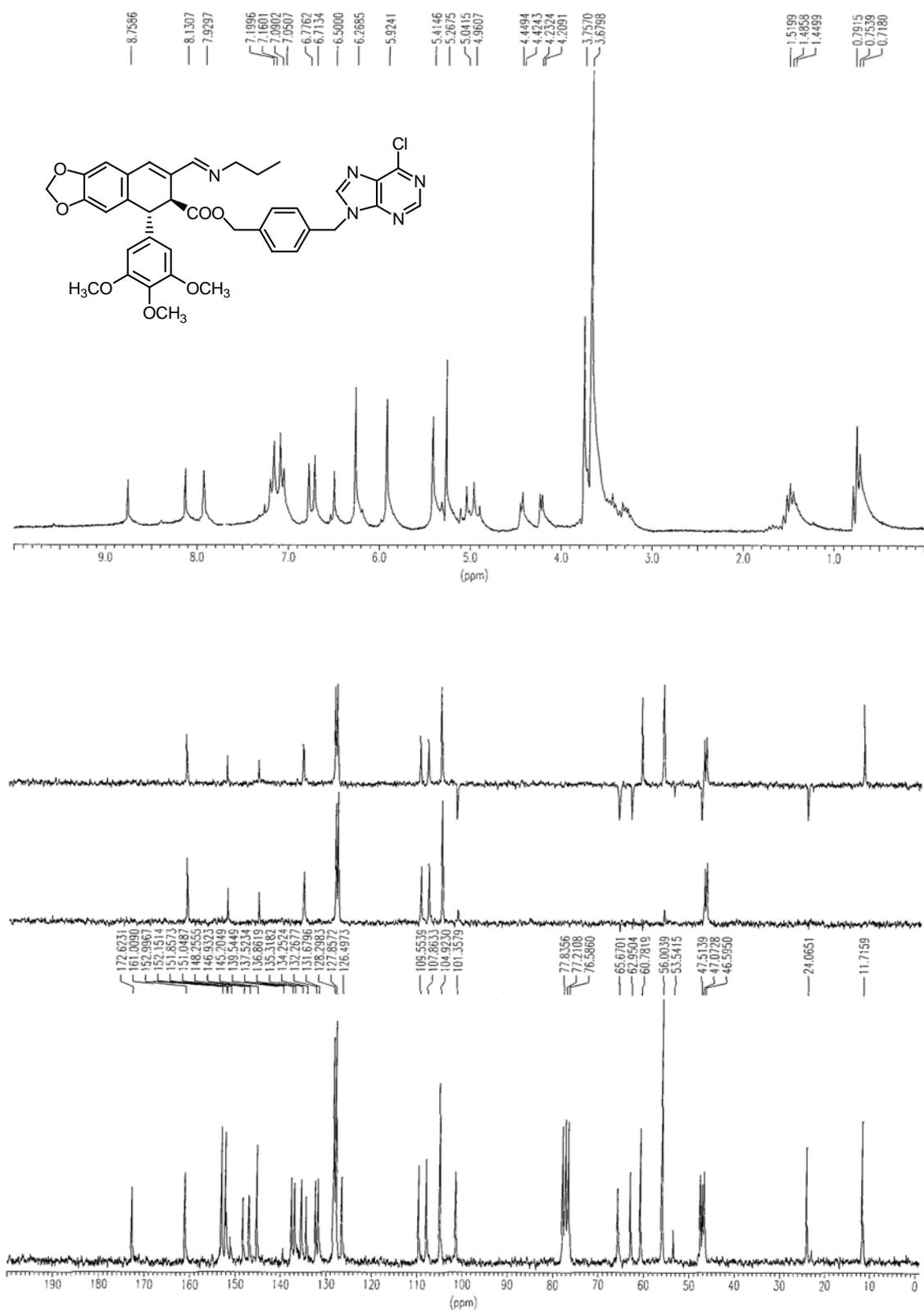


FIGURA 74: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto **85**.

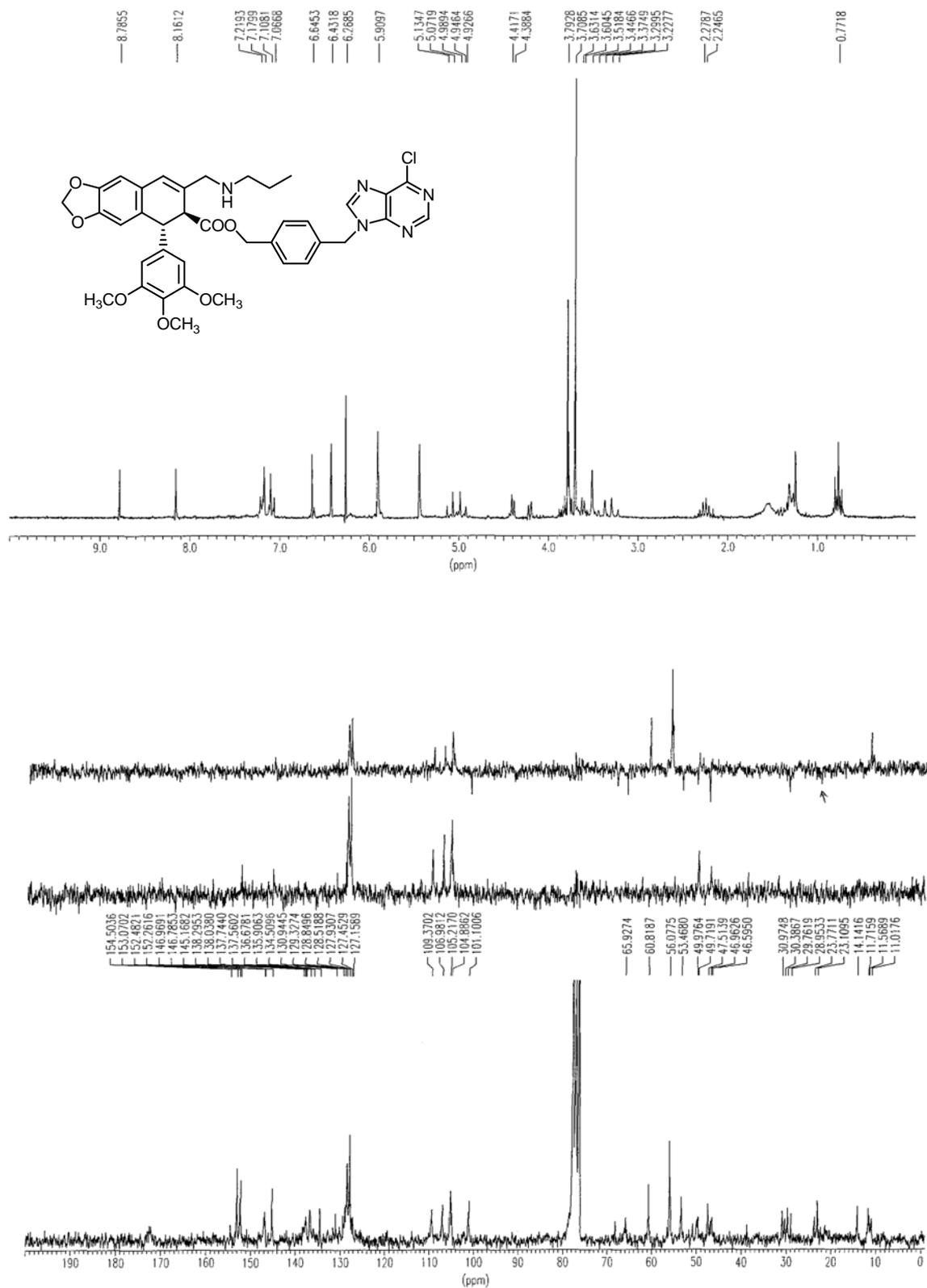


FIGURA 75: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto **86**

---

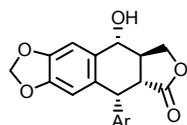
---

## ESTRUCTURAS

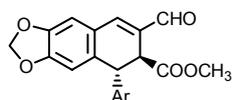
---

---

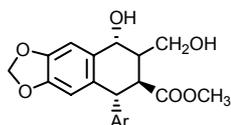




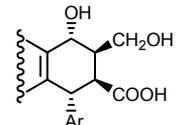
1



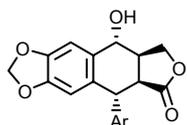
2



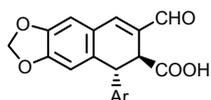
3



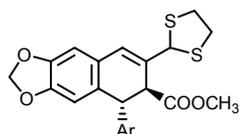
4



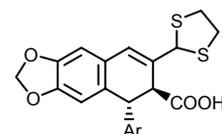
5



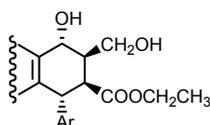
6



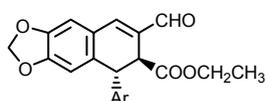
7



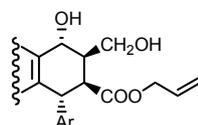
8



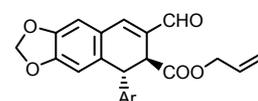
9



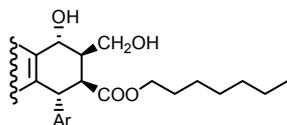
10



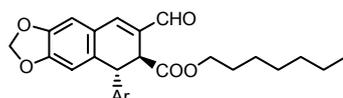
11



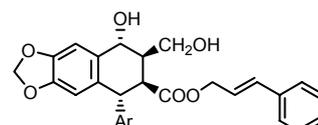
12



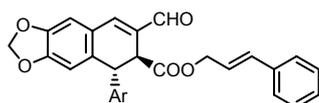
13



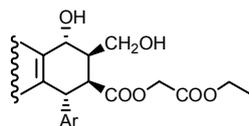
14



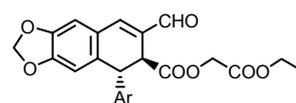
15



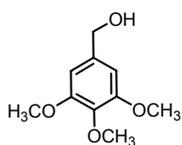
16



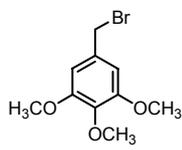
17



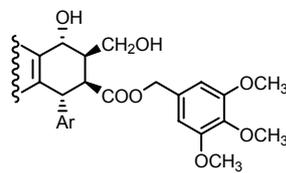
18



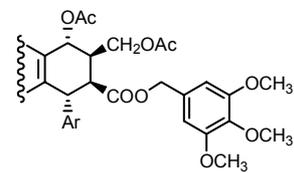
19



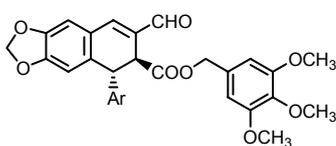
20



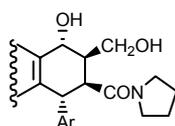
21



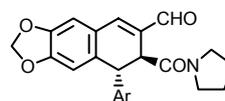
22



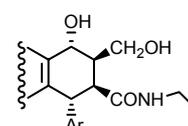
23



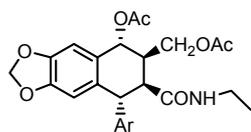
24



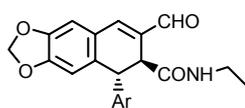
25



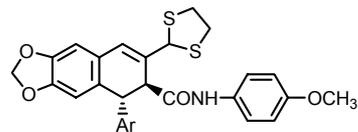
26



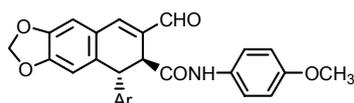
27



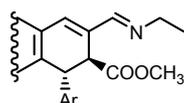
28



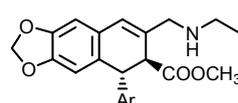
29



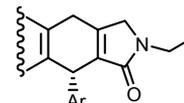
30



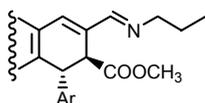
31



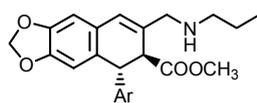
32



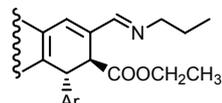
33



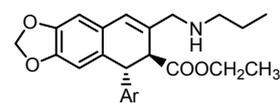
34



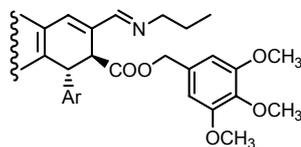
35



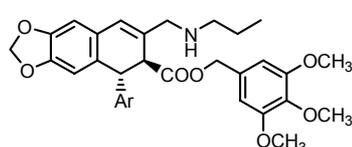
36



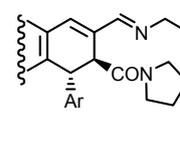
37



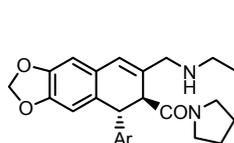
38



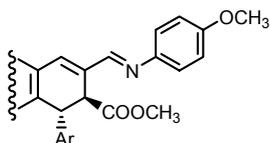
39



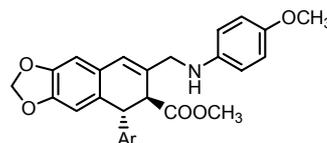
40



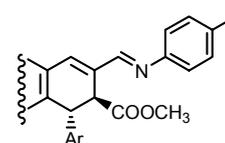
41



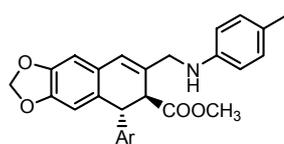
42



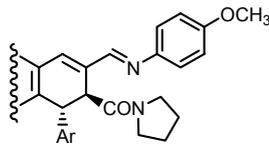
43



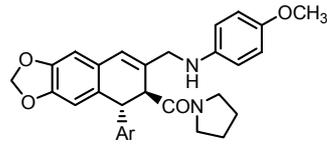
44



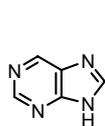
45



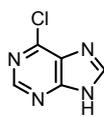
46



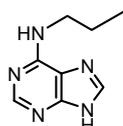
47



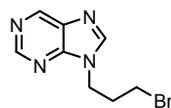
48



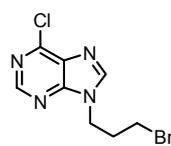
49



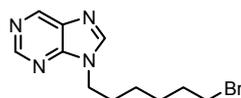
50



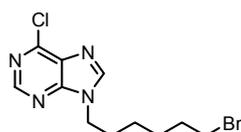
51



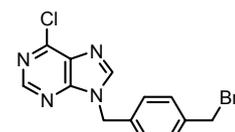
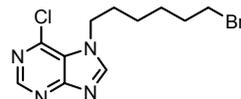
52 (a+b)



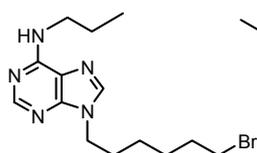
53



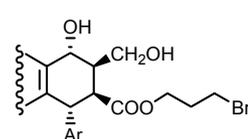
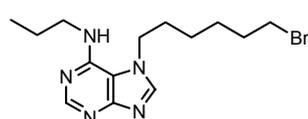
54a / 54b



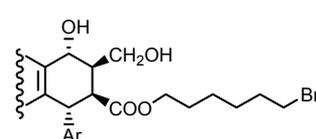
55



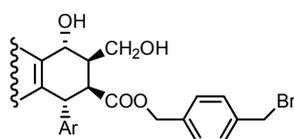
56a / 56b



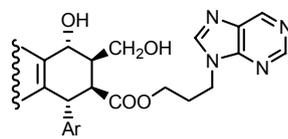
57



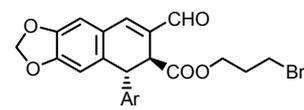
58



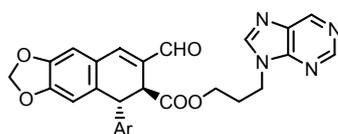
59



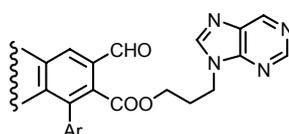
60



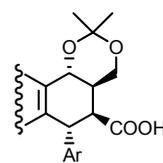
61



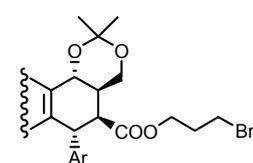
62



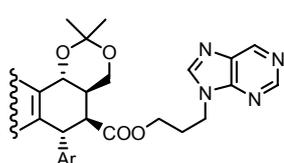
63



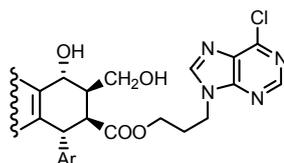
64



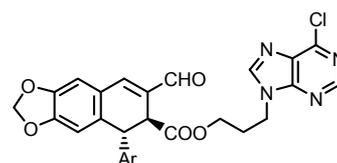
65



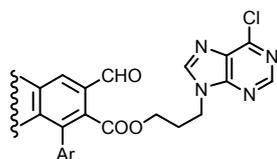
66



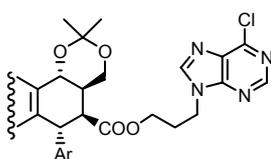
67



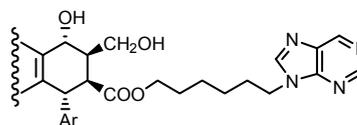
68



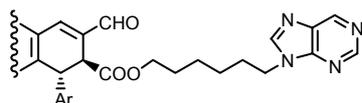
69



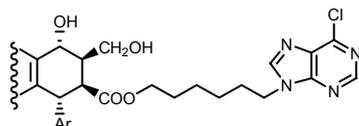
70



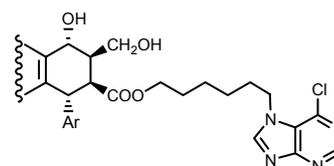
71



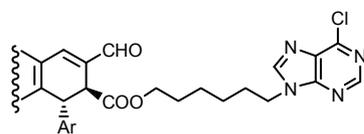
72



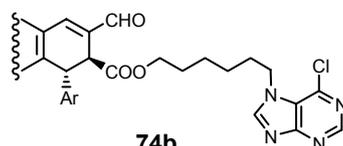
73a



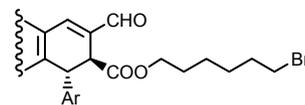
73b



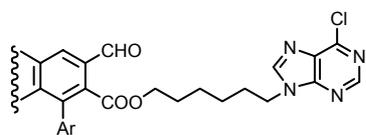
74a



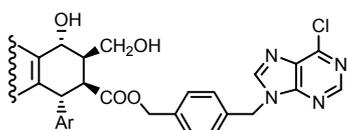
74b



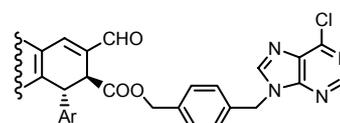
75



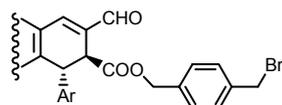
76



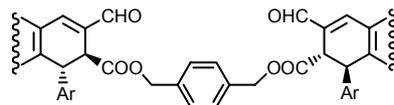
77



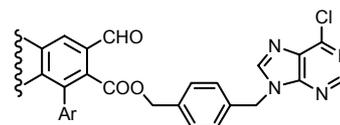
78



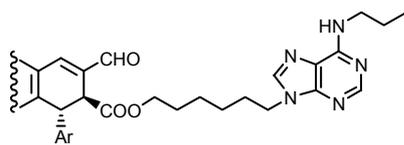
79



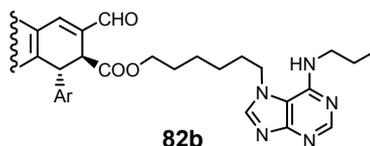
80



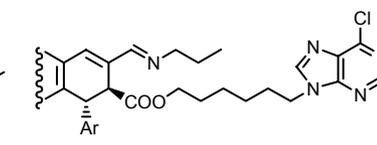
81



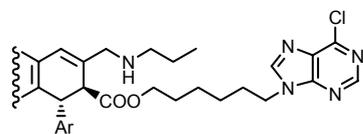
82a



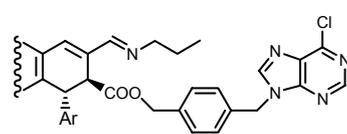
82b



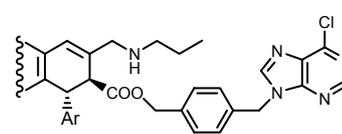
83



84



85



86