

**VNiVERSiDAD DE SALAMANCA**

**FACULTAD DE CIENCIAS QVÍMICAS**

**DEPARTAMENTO DE QVÍMICA ORGÁNICA**



**Síntesis de piridín alcaloides inhibidores  
de fosfolipasa A<sub>2</sub>: espongidinas**

**Araceli Blanco Martín**

**Septiembre 2011**

**VNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA**

**Síntesis de piridín alcaloides inhibidores  
de fosfolipasa A<sub>2</sub>: espongidas**

Trabajo para optar al grado de Doctor  
en Ciencias Químicas presentado por:

**Araceli Blanco Martín**

Salamanca, Septiembre de 2011

Visado en Salamanca

Septiembre de 2011

Fdo. Pilar Basabe Barcala  
Catedrática de Química Orgánica

Fdo. Isidro Sánchez Marcos  
Catedrático de Química Orgánica

Fdo. Julio González Urones  
Catedrático de Química Orgánica

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Salamanca, bajo la dirección de los Dres. **D. Julio González Urones, D. Isidro Sánchez Marcos** y **D<sup>a</sup>. Pilar Basabe Barcala**, a quienes quiero expresar mi agradecimiento por ofrecerme la oportunidad de forma parte de este grupo de investigación, por los conocimientos que me han transmitido, por el ánimo con el que me han apoyado para seguir apostando por nuestra síntesis, ya que “*esto tiene que funcionar*”. **¡Muchas gracias!**

Quiero agradecer a los Dres. D. David Díez Martín, D<sup>a</sup>. Rosalina Fernández Moro, D. Narciso Martín Garrido y D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> José Sexmero Cuadrado el apoyo recibido durante este tiempo. También quiero expresar mi agradecimiento a los doctores D<sup>a</sup>. Anna Lithgow, del Servicio de RMN, D<sup>a</sup> Francisca Sanz, del Servicio de Difracción de Rayos X y D. César Raposo, del Servicio de Espectrometría de Masas, la ayuda y el interés mostrado en todo momento.

Igualmente quiero agradecer a M<sup>a</sup> José P. y Marisa su interés y ayuda, especialmente con todo el papeleo!

A lo largo de todo tiempo en coincidido con mucha gente en el laboratorio. Vosotros os habéis convertido en más que compañeros, y a todos y cada uno os quiero agradecer vuestro apoyo y ánimo, los buenos ratos juntos, dentro y fuera del laboratorio. Gracias a los que eran más veteranos: **Pilar G., M<sup>a</sup> José G., Mercedes, Miguel**, de quienes puedo decir que el tiempo o la distancia no han conseguido que perdamos el contacto; a las doctoras que se fueron lejos: **Marta, Lourdes**; a los que vieron el futuro en la *capi*: **Alfonso, Almudena**; a los *informáticos* y *manitas* del grupo: **Álvaro, Carlos**; a la chica abulense más alegre: **Ana G.**; a mi compañera *londinense*: **Ana B.**; a la futura *alemana*: **Magda**; a la *japonesita* del grupo: **Isa**; a los chicos de *la química de sulfonas*: **Mari Fe, Javi**; a quien comparte “escritura” conmigo: **M<sup>a</sup> Rosa**; a los últimos fichajes, que ya prometen: **Juan, Aitor**; y gracias muy especialmente a “las chicas del cuarto”, compañeras de aventuras de laboratorio, por vuestro apoyo, ánimo y amistad: **Mónica, Olga, Patri, María**.

*¡Muchas gracias chicos!*

Una de las mejores cosas de entrar en la Facultad de Ciencias Químicas fue conocer a un grupo de futuras químicas con las que he compartido mucho más que estudios. Gracias a vosotras por haber compartido conmigo los años universitarios y por seguir estando ahí constantemente. *¡Espero que nos sigamos viendo en San Alberto!*

Quiero agradecer a Marta, Hortensia y Patri, mis *chicas salmantinas*, su constante apoyo y amistad. Gracias por hacer que nuestros cafés semanales se hayan convertido en una tradición que no quiero perder.

Muchísimas gracias a mi familia. A mis padres y mis hermanos, Luis y Cris, que siempre me habéis animado y gracias a vuestro apoyo las metas se van alcanzando.

A Bart, el *niño* que me ha apoyado con su constante alegría y ánimo. *Bartje, dank u wel voor je raden, je geduld, je vertrouwen en je ondersteuning. Je bent mijn jongen!*

*"The chemist who designs and completes an original and esthetically pleasing multistep synthesis is like the composer, artist or poet who, with great individuality, fashions new forms of beauty from the interplay of mind and spirit."*

*E.J. Corey*

## ***ÍNDICE***

---

<b>INDICE</b>	<b>I</b>
<b>ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b>	<b>V</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Metabolitos marinos nitrogenados</b>	<b>11</b>
1.1.1. Alcaloides de piridina	14
1.1.2. Metabolitos que contienen un anillo de pirrolinona	22
<b>1.2. Síntesis de compuestos piridínicos</b>	<b>27</b>
<b>1.3. Sesterterpenos</b>	<b>31</b>
1.3.1. Estructura de sesterterpenos	32
1.3.2. Biosíntesis	46
1.3.3. Actividades biológicas	51
1.3.4. Síntesis de sesterterpenos	59
<b>2. ANTECEDENTES</b>	<b>65</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>75</b>
<b>4. DISCUSIÓN Y RESULTADOS</b>	<b>81</b>
<b>4.1. Ruta 1: Nitro derivados</b>	<b>87</b>
4.1.1. Planteamiento inicial	89
4.1.2. Síntesis de isoanticopalato de metilo y transformación hasta <b>II</b>	91
4.1.3. Puesta a punto de la síntesis de <b>I</b>	95
4.1.4. Reactividad del nitro derivado <b>13a/13b (I)</b>	98
<b>4.2. Ruta 2: Estrategia de aminación</b>	<b>103</b>
4.2.1. Planteamiento inicial	105
4.2.2. Síntesis del intermedio <b>III</b>	106
4.2.2.1. Aminación del bromoterpeno <b>22</b>	107
4.2.2.1. Aminación reductora de <b>20</b>	110
4.2.3. Ciclación de <b>23 (III)</b>	111
4.2.4. Aminación del dialdehído <b>28</b>	115
<b>4.3. Ruta 3: Derivados halogenados</b>	<b>121</b>
4.3.1. Planteamiento inicial	123
4.3.2. Preparación de precursores halogenados: <b>VII</b> y <b>X</b>	126
4.3.2.1. Homologación de C-15 y formación del halogenuro de alquilo	126

4.3.2.2. Halogenación de C-16. Síntesis de decarboxiespongolactamas	129
4.3.2.3. Obtención del cloro derivado <b>VII</b>	133
4.3.3. Síntesis de espongidas Ruta 3A	139
4.3.4. Síntesis de espongidas Ruta 3B	146
<b>5. CONCLUSIONES</b>	<b>157</b>
<b>6. ENGLISH SUMMARY*</b>	<b>163</b>
<b>7. PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>241</b>
<b>8. TABLAS DE RMN <sup>13</sup>C Y BIDIMENSIONALES</b>	<b>343</b>
<b>9. ESPECTROSCOPIA</b>	<b>389</b>
<b>10. LISTADO DE MOLÉCULAS</b>	<b>429</b>

\* Table of contents for this section is presented on page 165.

## ***ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS***

---

Las abreviaturas y acrónimos utilizados en esta memoria son los siguientes:

- **Ac** acetilo
- **Ac<sub>2</sub>O** anhídrido acético
- **AcOEt** acetato de etilo
- **AcOH** ácido acético
- **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** rotación específica o poder rotatorio medido a 589 nm y a 22 °C
- ***n*BuLi** *n*-butillitio
- ***t*BuOH** *terc*-butanol
- ***col.*** colaboradores
- **COSY** COrrrelation SpectroscopY
- **COX** ciclooxigenasa
- ***m*CPBA** ácido *meta*-cloroperbenzoico
- **c/u** cada uno
- **d** doblete
- **dd** doble doblete
- **ddd** doble doblete de dobletes
- **DCM** diclorometano
- **DDQ** 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
- **DEPT** Distorsionless Enhancemet of Polarization Transfer
- **DIBAL** hidruro de diisobutilaluminio
- **DMF** dimetilformamida
- **dt** doble triplete
- **EMIE** Espectrometría de Masas, Impacto Electrónico
- **EMIEAR** Espectrometría de Masas, Impacto Electrónico de Alta Resolución
- **eq.** equivalentes
- **Et<sub>2</sub>O** éter
- **$\delta$**  desplazamiento químico
- **EtOH** etanol
- **HMBC** Heteronuclear Multiple Bond Connection

- **HMPA** hexametilfosforamida
- **HMQC** Heteronuclear Multiple Quantum Coherente
- **HRMS** High Resolution Mass Spectrometry
- **h** hora
- **Hex** hexano
- **Hz** hertzios
- **IR** infrarrojo
- **J** constante de acoplamiento
- **LAH** hidruro de aluminio y litio
- **LDA** diisopropilamiduro de litio
- **LOX** lipooxigenasa
- **M** concentración molar
- **m** multiplete
- **MeOH** metanol
- **mg** miligramos
- **MHz** megahertzios
- **min** minutos
- **mL** mililitros
- **mmol** milimoles
- **MS** Mass Spectrometry
- **m/z** masa/carga
- **NaHMDS** hexametildisilazida de sodio
- **NBS** *N*-bromosuccinimida
- **NMO** óxido de *N*-metilmorfolina
- **nOe** Efecto Nuclear Overhauser
- **PAF** factor de activación de plaquetas
- **P.f.** punto de fusión
- **Pi** piridina
- **PLA<sub>2</sub>** fosfolipasa A<sub>2</sub>
- **ppm** partes por millón
- **RMN** Resonancia Magnética Nuclear
- **ROESY** Rotating frame Overhauser Enhancement Spectroscopy

- **s**                    singlete
- **SAR**                relaciones estructura-actividad
- **t**                     triplete
- **t.a.**                 temperatura ambiente
- **THF**                tetrahidrofurano
- **TLC**                cromatografía de capa fina
- **TMG**                1,1,3,3-tetrametilguanidina
- **TMSCHN<sub>2</sub>**        trimetilsilildiazometano
- **TPAP**              perrutenato de tetrapropilamonio
- ***p*TsOH**             ácido *para*-toluensulfónico
- **u.m.a.**             unidades de masa atómica
- **°C**                 grados centígrados

## **1. INTRODUCCIÓN**

---

Los compuestos aislados de fuentes como plantas, animales y microorganismos son conocidos como productos naturales. Muchos de ellos presentan actividad biológica y han sido utilizados durante milenios por la humanidad.<sup>1</sup>

A lo largo de la historia, las compañías farmacéuticas han utilizado extractos de plantas para producir combinaciones terapéuticas, y con el desarrollo de nuevas tecnologías se ha llegado a transformar los compuestos naturales en fármacos de alta pureza. Así, a lo largo del siglo pasado los productos naturales fueron la mayor fuente de materiales de partida en la industria farmacéutica. Se ha desarrollado el uso clínico de muchos productos naturales y sus derivados modificados sintéticamente en el tratamiento de enfermedades humanas en casi todas las áreas terapéuticas.<sup>2</sup> Entre ellas, el tratamiento de enfermedades infecciosas y la oncología han sido de las más investigadas.

En la actualidad, aproximadamente la mitad de los medicamentos en uso clínico tienen su origen en un producto natural.<sup>3</sup>

Históricamente, la producción a gran escala de la penicilina después de la Segunda Guerra Mundial marcó el comienzo del desarrollo de los productos naturales como fármacos. El descubrimiento de antibióticos como estreptomicina y tetraciclina (Figura 1) promovieron que la industria farmacéutica impulsara programas de investigación y desarrollo de estos compuestos y así en sucesivos años se vio recompensado el esfuerzo con el descubrimiento y desarrollo de nuevos compuestos que tuvieron éxito en el campo médico y aumentaron los beneficios de estas industrias.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> a) Baker, D. D.; Chu, M.; Oza, U.; Rajgarhia, V. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1225. b) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215.

<sup>2</sup> Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461.

<sup>3</sup> a) Butler, M. S. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 475. b) Butler, M. S. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 162. c) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022.

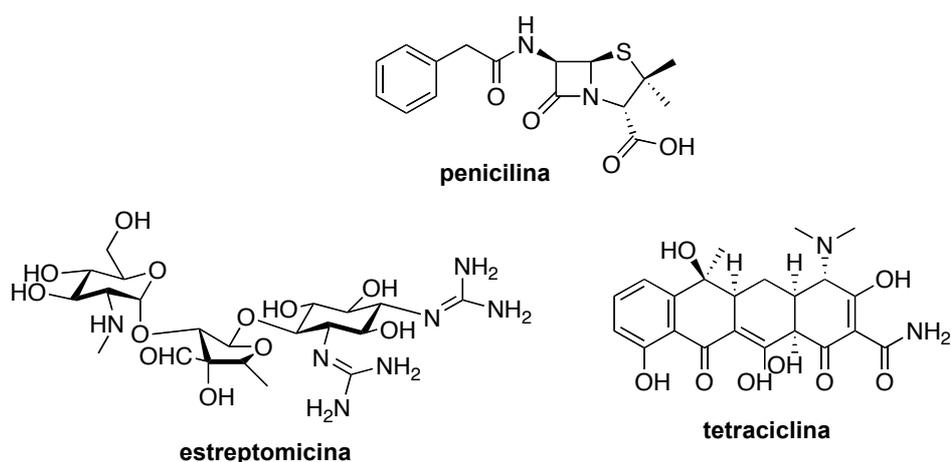
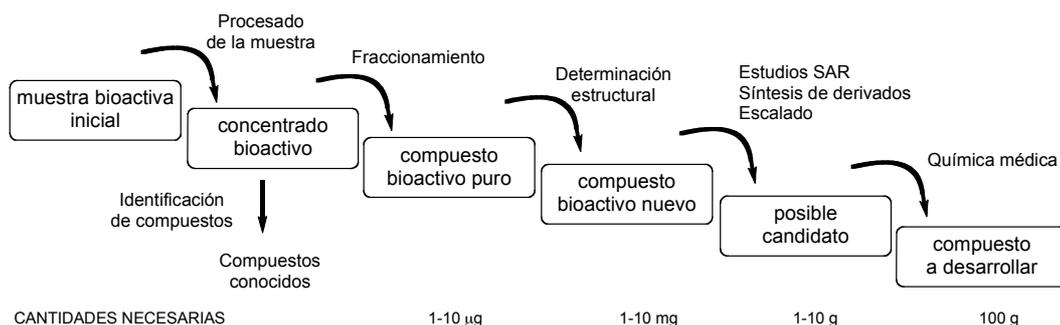


Figura 1

Sin embargo, entre 1990 y 2000 se produjo un retroceso en estas inversiones.<sup>4</sup> Las razones más evidentes procedían de los inconvenientes encontrados, como las pequeñas cantidades en que a menudo se aíslan los productos naturales de interés, y el largo tiempo que transcurre desde que se aíslan hasta que el medicamento llega al mercado, estimado en al menos diez años desde el descubrimiento de un potencial agente terapéutico hasta que la nueva entidad molecular puede comercializarse. La Figura 2 muestra de forma esquemática el proceso general para el descubrimiento y desarrollo de un fármaco procedente de un producto natural.<sup>5</sup> Las claves son la extracción del producto de la fuente natural, su concentración, fraccionamiento y purificación hasta conseguir el compuesto activo. Conseguir aislar el compuesto de interés en una mezcla compleja suele ser un paso muy limitante. Esto implica eliminar los compuestos ya conocidos para identificar las estructuras novedosas y determinar la molécula que presente una actividad biológica potente y selectiva, que será el objetivo de estudios preliminares estructura-actividad. A lo largo de estas fases la cantidad de material necesario debe ser escalada, hasta llegar a la optimización del producto activo, a partir del cual seguirán procedimientos habituales en química médica.

<sup>4</sup> a) Rouchi, A. M. *Chem. Eng. News* **2003**, October 13, 77-91. b) Cordell, G. A. *Phytochem. Rev.* **2002**, *1*, 261.

<sup>5</sup> Koehn, F. E.; Carter, G. T. *Nat. Re. Drug Discov.* **2005**, *4*, 206.



**Figura 2.** Proceso químico para el desarrollo de un producto natural

Además, al mismo tiempo comenzaron a aparecer otras alternativas prometedoras. La química combinatoria,<sup>6</sup> el diseño racional de fármacos<sup>7</sup> y la ingeniería genética entre otras, se presentaban como interesantes metodologías que podían hacer frente a estos problemas. La química combinatoria en particular, ofrece acceso a un grupo preseleccionado de moléculas con diversas estructuras en torno a un núcleo común, lo que aporta extensas librerías de compuestos en poco tiempo.<sup>8</sup>

Sin embargo, la probabilidad de éxito de estas librerías de compuestos frente a los productos naturales es mucho más pequeña y frecuentemente presentan más efectos secundarios no deseados ya que son menos específicos. En este sentido, la propia naturaleza ha llevado a cabo su propia selección y optimización de compuestos bioactivos y no es de extrañar que los productos naturales tengan estructuras tridimensionales bien definidas con grupos funcionales adecuados para la unión a los receptores correspondientes. Este hecho nos ofrece la alternativa de buscar análogos de productos naturales que, siendo más sencillos estructuralmente, y por tanto, más accesibles sintéticamente, sigan teniendo las propiedades biológicas de los compuestos que nos ofrece la naturaleza. Un buen ejemplo en el que se ha aplicado esta técnica (*diverted total synthesis*)<sup>9</sup> es el compuesto E7389, un potente agente oncológico, procedente de las

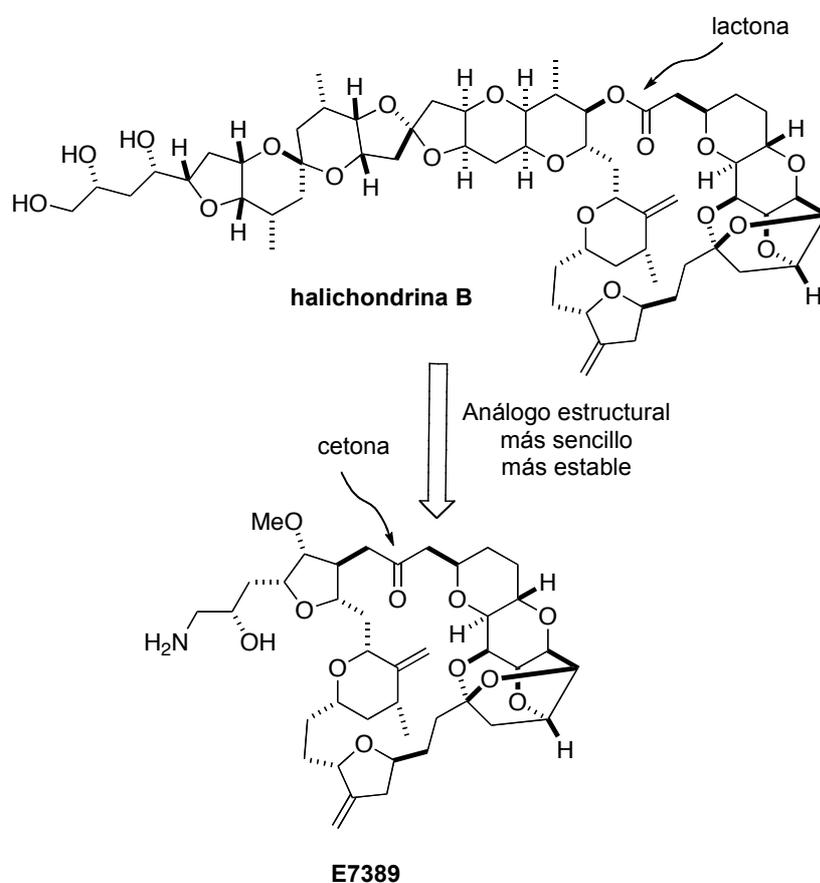
<sup>6</sup> a) Balkenhohl, F.; von dem Bussche-Hünnefeld, C.; Lansky, A.; Zechel, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2288. b) Lee, A.; Breitenbucher, J. G. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2004**, *7*, 318.

<sup>7</sup> a) Anderson, A. C. *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 787. b) Homans, S. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 290.

<sup>8</sup> Paterson, I.; Anderson, E. A. *Science* **2005**, *310*, 451.

<sup>9</sup> Njardarson, J. T.; Gaul, C.; Shan, D.; Huang, X-Y.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1038.

investigaciones en síntesis total de halichondrina B.<sup>10</sup> Zheng *y col.*<sup>11</sup> modificaron la ruta sintética de halichondrina B para acceder a análogos y encontraron que la eliminación de una parte grande de la molécula no afectaba negativamente a sus propiedades; de hecho, la modificación de esta región aumentó su estabilidad in vivo (Figura 3). Por lo tanto, entre los objetivos principales de la síntesis de análogos estará el diseño de compuestos que mantengan o mejoren la propiedades biológicas cuando se reduce la complejidad estructural, permitiendo la síntesis en escala de multigramos para que sea posible su desarrollo clínico.

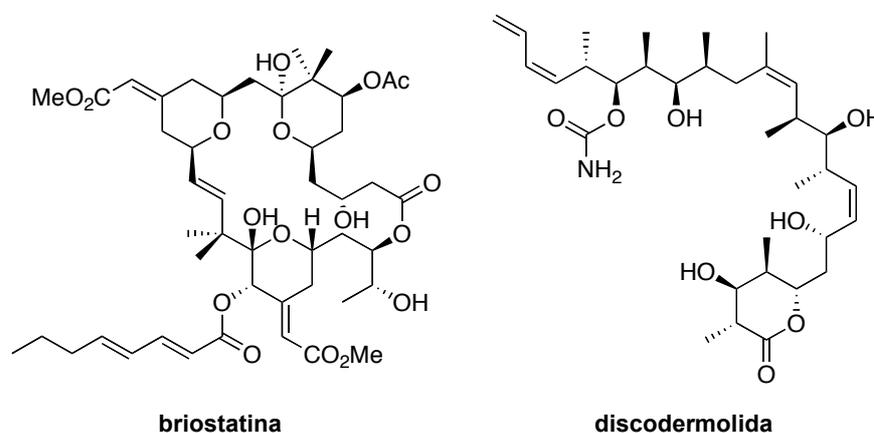


**Figura 3.** Compuesto E7389 basado en halichondrina B

<sup>10</sup> Aicher, T. D.; Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Kishi, Y.; Matelich, M. C.; Scola, P. M.; Spero, D. M.; Yoon, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162.

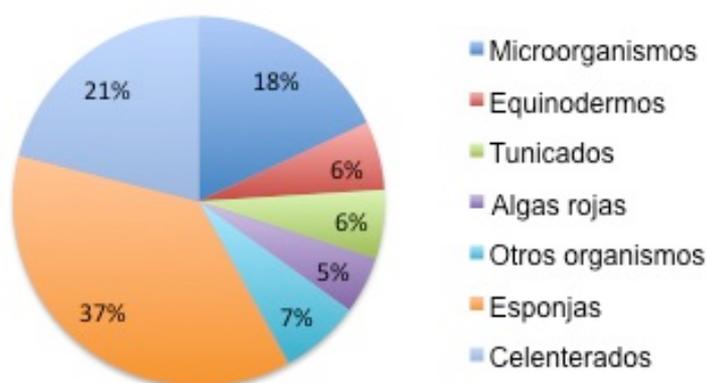
<sup>11</sup> Zheng, W.; Seletsky, B. M.; Palme, M. H.; Lydon, P. J.; Singer, L. A.; Chase, C. E.; Lemelin, C. A.; Shen, Y.; Davis, H.; Tremblay, L.; Towle, M. J.; Salvato, K. A.; Wels, B. F.; Aalfs, K. K.; Kishi, Y.; Littlefield, B. A.; Yua, M. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5551.

Otros ejemplos que ponen de manifiesto el renacimiento de los productos naturales como futuros fármacos son briostatina<sup>12</sup> y discodermolida,<sup>13</sup> con los que de nuevo se comprueba que el entendimiento del modo de acción de un compuesto natural puede conducir a objetivos sintéticos más sencillos y accesibles.



**Figura 4**

Dentro del campo de productos naturales se viene desarrollando una línea de investigación que comienza a tener una gran relevancia: los productos naturales de origen marino. El mar se ha convertido en una gran fuente de productos de alta diversidad estructural y biológica, lo que ha motivado numerosos trabajos para el aislamiento de nuevas moléculas que puedan presentar interés terapéutico. (Figura 5)

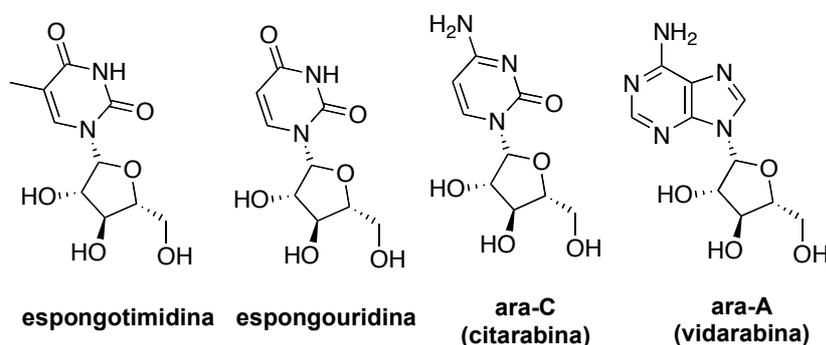


**Figura 5.** Fuentes marinas de productos naturales

<sup>12</sup> Wender, P. A. *Curr. Drug Discov. Technol.* **2004**, *1*, 1.

<sup>13</sup> a) Shaw, S. J.; Sundermann, K. F.; Burlingame, M. A.; Myles, D. C.; Freeze, B. S.; Xian, M.; Brouard, I.; Smith, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6532. b) Mickel, S. J.; Niederer, D.; Daeffler, R.; Osmani, A.; Kuesters, E. Schmid, E.; Schaer, K.; Gamboni, R. *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, *8*, 122.

Diferentes organismos marinos han contribuido al aislamiento de más de 15000 productos naturales, pero sin duda la aportación más prolifera es la de las esponjas. En los últimos cincuenta años ha quedado claramente probado el potencial de las esponjas como fuente de futuros medicamentos frente a enfermedades víricas, inflamatorias, malaria o cáncer.<sup>14</sup> Bergman y Feeny<sup>15</sup> hicieron las primeras contribuciones en este campo, con el descubrimiento de los nucleósidos espongotimidina y espongouridina (*Cryptotethia crypta*), que se convertirían en la clave para la síntesis de Ara-C, anticancerígeno, y Ara-A, antivírico.



**Figura 6**

Los productos naturales de origen marino en general presentan una gran variedad estructural. Alcaloides,<sup>16</sup> terpenos,<sup>17</sup> y péptidos<sup>18</sup> son ejemplos de grupos generales comúnmente aislados de fuentes marinas.

La variedad de actividades biológicas descritas en estos compuestos es uno de los motivos que atraen a los grupos de investigación. Entre ellas sobresalen la actividad antimalárica,<sup>19</sup> antitumoral<sup>20</sup> o antiadherente.<sup>21</sup>

<sup>14</sup> Sipkema, D.; Franssen, M. C. R.; Osinga, R.; Tramper, J.; Wijffels, R. H. *Marine Biotech.* **2004**, *7*, 142.

<sup>15</sup> a) Bergmann, W.; Feeny, R. J. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 981. b) Bergmann, W.; Burke, D. C. *J. Org. Chem.* **1956**, *22*, 226. c) Bergmann, W.; Stempien, M. F. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1575.

<sup>16</sup> a) Ismail, F. M. D.; Levitsky, D. O.; Dembitsky, V. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3373. b) Jin, A. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 382. c) Ishikura, M.; Yamada, K. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 803. Y las referencias citadas en estos artículos.

<sup>17</sup> a) Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1125. b) Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1156. Y las referencias citadas en estos artículos.

<sup>18</sup> McIntosh, J. A.; Donia, M. S.; Schmidt, E. W. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 537.

<sup>19</sup> a) Fattorusso, E.; Tagliatela-Scafati, O. *Mar. Drugs* **2009**, *7*, 130. b) Kaur, K.; Jain, M.; Kaur, T.; Jain, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3229.

<sup>20</sup> a) Olano, C.; Méndez, C.; Salas, J. A. *Mar. Drugs* **2009**, *7*, 210. b) Nagle, D. G.; Zhou, Y.-D. *Phytochem. Rev.* **2009**, *8*, 415. c) Cragg, G. M.; Newman, D. J. *Phytochem. Rev.* **2009**, *8*, 313.

<sup>21</sup> Raveendran, T. V.; Mol, V. P. L. *Curr. Sci.* **2009**, *97*, 508.

Esto ha motivado el interés por su biosíntesis,<sup>22</sup> y aunque aún queda mucho trabajo por realizar en este aspecto, el conocimiento de su origen podría aportar información sobre su modo de acción y conducir a síntesis biomiméticas.

En los últimos años el desarrollo de fármacos procedentes de productos naturales marinos ha recibido una gran impulso. Ziconotida es un péptido aislado de un caracol marino y se convirtió en el primer compuesto derivado del mar aprobado para su comercialización en Estados Unidos, en 2004. Posteriormente, trabectedina (Yondelis®), comercializado por PharmaMar) ha sido en 2007 el primer medicamento de origen marino, anticancerígeno, comercializado en Europa.<sup>23</sup>

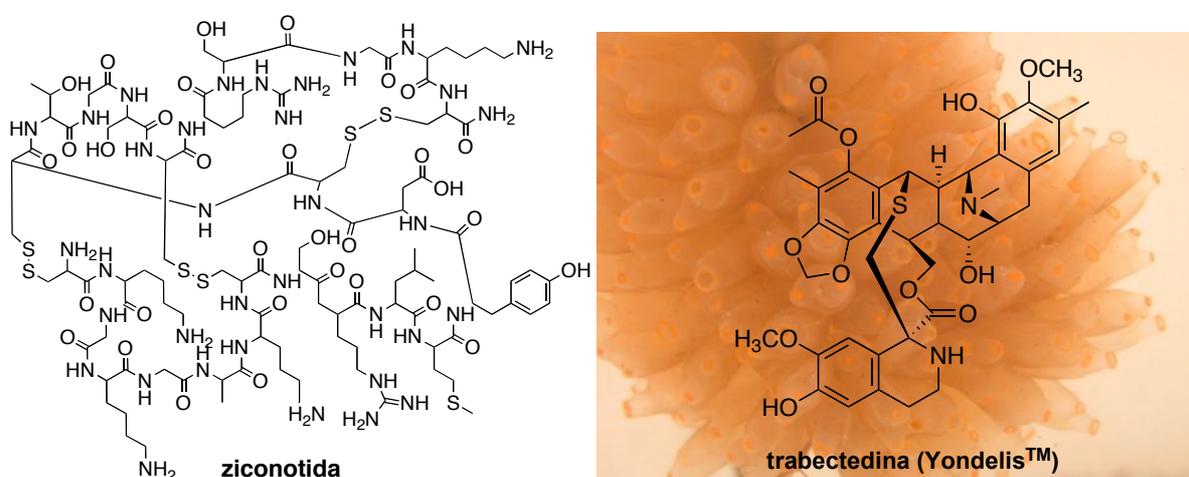


Figura 7

La continua necesidad de nuestra sociedad por el desarrollo de fármacos eficaces frente a patologías conocidas, y desconocidas, lleva a plantear la búsqueda de métodos rentables con este fin. En este sentido, el uso de productos naturales aún tiene mucho que aportar, y muy especialmente aquellos procedentes del ámbito marino. La Tabla 1<sup>24</sup> recoge una serie de medicamentos comercializados entre 1998 y 2008 cuya base es un producto natural o son derivados de ellos. Estos compuestos dan una idea de los esfuerzos realizados en este campo y los éxitos obtenidos hasta el momento.

<sup>22</sup> Uria, A.; Piel, J. *Phytochem. Rev.* **2009**, *8*, 401. b) Gallimore, A. R. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 266.

<sup>23</sup> Molinski, T. F.; Dalisay, D. S.; Lievens, S. L.; Saludes, J. P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 69.

<sup>24</sup> Datos recogidos de las referencias 2 y 3.

## Introducción

Compuesto	Principio activo	Organismo	Actividad	Compañía	Año
Orlistat (Xenical®)	lipstatin	<i>Streptomyces toxytricini</i>	anti-obesidad	Roche	1998
Valrubicin (Valstar®)	doxorubicin	<i>Streptomyces peucetius</i>	antitumoral	Endo Pharmaceuticals	1999
Arteether (Artemotil®)	artemisinina	<i>Artemisia annua</i>	antimalárica	Artecef BV	2000
Telithromycin (Ketek®)	erithromycina	<i>Streptomyces erithreus</i>	antibiótico	Aventis	2001
Caspofungin (Cancidas®)	pneumocandin B	<i>Glarea lozoyensis</i>	antifúngica	Merck	2001
Galantamina (Reminyl®)	galantamina	<i>Galanthus spp.</i>	Alzheimer	Johnson & Johnson	2002
Biapenem (Omegacin®)	thienamycin	<i>Streptomyces cattleya</i>	antibiótico	Meiji Seika (Wyeth)	2002
Rosuvastatin (Crestor®)	mevastatin	<i>Penicillium citrium</i>	dislipidemia	AstraZeneca	2003
Daptomicin (Cubicin™)	daptomycin	<i>Streptomyces roseosporus</i>	antibacteriana	Cubist Pharm. Novartis	2003
Everolimus (Certican™)	sirolimus	<i>Streptomyces hygrosopicus</i>	inmunosupresor	Novartis	2004
Fumagillin (Flisint®)	fumagillin	<i>Aspergillus fumigatus</i>	antiparasitaria	Sanofi-Aventis	2005
Tigeciclina (Tygacil®)	tetraciclina	<i>Actinomyces</i>	antibiótico	Wyeth Pharm.	2005
Ziconotida (Prialt®)*	ziconotida	<i>Conus magus</i>	analgésico	Elan Corp.	2005
Doripenem (Finibax®/Doribax™)	thienamicin	<i>Streptomyces cattleya</i>	antibiótico	Johnson & Johnson	2005
Anidulafungina (Eraxis™/Ecalta™)	echinocandina B	<i>Aspergillus nidulans</i>	antifúngico	Pfizer	2006
Temsirolimus (Torisel™)	sirolimus	<i>Streptomyces hygrosopicus</i>	antitumoral	Wyeth Pharm.	2007
Retapamulin (Altabax™)	pleuromutilin	<i>Pleurotus mutilus</i>	antibiótico	GlaxoSmithKline	2007
Trabectedina (Yondelis™)*	trabectedina	<i>Ecteinascidia turbinata</i>	antitumoral	PharmaMar	2007

\* Medicamentos basados en productos naturales de origen marino

**Tabla 1.** Fármacos procedentes de productos naturales

## 1.1. Metabolitos marinos nitrogenados

El interés por los productos naturales ha llevado a los investigadores a buscar características estructurales o patrones que permitan clasificar, relacionar y estudiar este amplio número de compuestos. Una característica relevante por la que se pueden identificar muchos de ellos es la presencia de nitrógeno en su estructura.

En particular, en compuestos de origen marino se pueden encontrar multitud de esqueletos diferentes conteniendo funcionalidades nitrogenadas. De ellas, los heterociclos nitrogenados son un grupo clásico y con diferencia, de los más abundantes.

Entre la gran diversidad de compuestos nitrogenados, los alcaloides forman un interesante grupo. El término “alcaloide” fue propuesto en 1819 por Meissner<sup>25</sup> para designar a los compuestos con características básicas procedentes de plantas. Con el tiempo este concepto se fue adaptando hasta definir actualmente a aquellos compuestos que contienen un heterociclo nitrogenado.

La abundancia de alcaloides procedentes de plantas es tan amplia que ha centrado la atención de multitud de trabajos de investigación. Por otra parte, el fondo marino ha demostrado ser una rica fuente de alcaloides.<sup>26</sup> Estos metabolitos marinos tienen gran interés debido a su variedad estructural y las diferentes actividades farmacológicas que presentan.<sup>27</sup> En la Figura 8 se recogen algunos de los sistemas nitrogenados más comunes encontrados en alcaloides marinos, como purinas,<sup>28</sup> piridoacridinas,<sup>29</sup> pirroloacridinas,

---

<sup>25</sup> Pelletier, S. W.; *Chemistry of the Alkaloids*; Van Nostrand Reinhold: New York, NY, USA, 1970; p. 1.

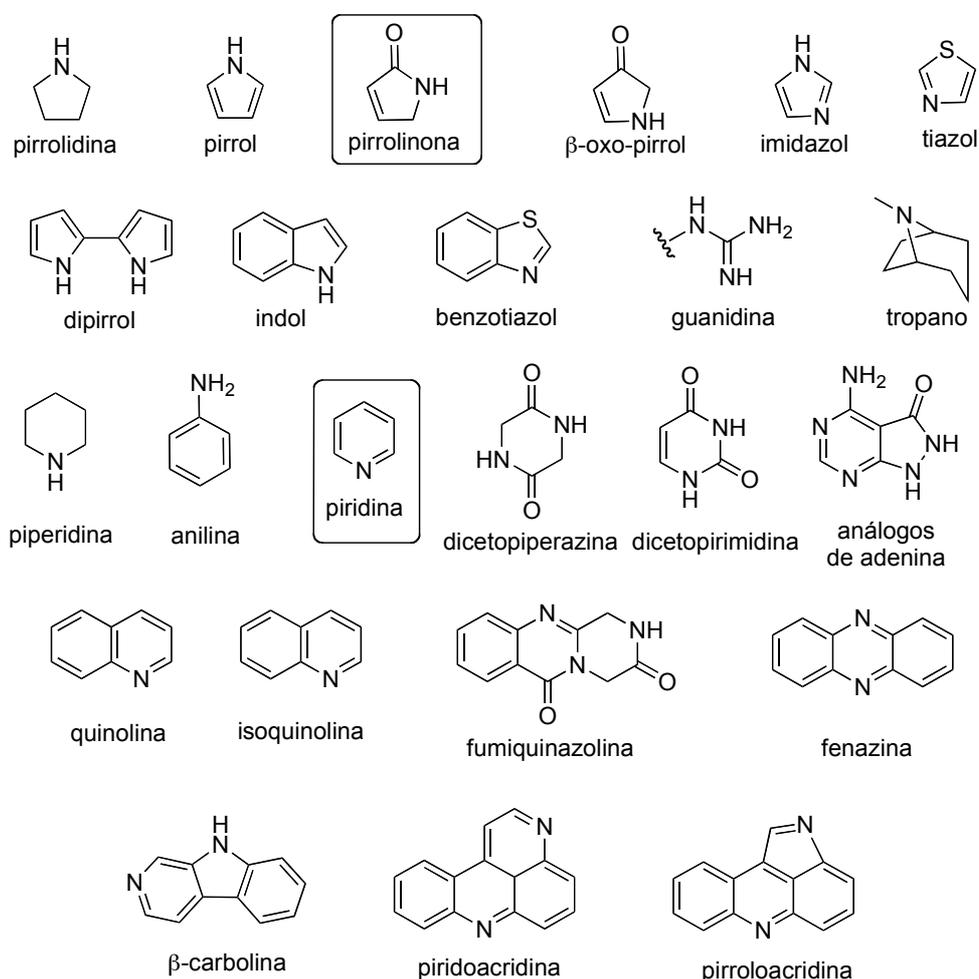
<sup>26</sup> a) Güven, K. C.; Percot, A.; Sezik, E. *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 269. b) Kelecom, A. *An. Acad. Bras. Cienc.* **2002**, *74*, 1.

<sup>27</sup> Dembitsky, V. M.; Glorizova, T. A.; Poroikov, V. V. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, *5*, 319.

<sup>28</sup> Gordaliza, M. *Mar. Drugs* **2009**, *7*, 833.

<sup>29</sup> Molinsky, T. F. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1825.

isoquinolinas,<sup>30</sup> indoles,<sup>31</sup> piridinas, pirroles,<sup>32</sup> y sus diferentes análogos y derivados; así como agrupaciones nitrogenadas importantes como amino ácidos<sup>33</sup> y guanidinas.<sup>34</sup>



**Figura 8.** Sistemas nitrogenados en metabolitos secundarios

<sup>30</sup> a) Rashid, M. A.; Gustafson, K. R.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1249. b) Fontana, A.; Cavaliere, P.; Wahidulla, S.; Naik, C. G.; Cimino, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7305. c) Hawas, U. W.; Shaaban, M.; Shaaban, K. A.; Speitling, M.; Maier, A.; Kelter, G.; Fiebig, H. F.; Meiners, M.; Helmke, E.; Laatsch, H. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 2120.

<sup>31</sup> a) Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489. b) Ishikura, M.; Yamada, K. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 803.

<sup>32</sup> a) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435. b) Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T.; Hu, J. F. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 264.

<sup>33</sup> a) Davidson, B. S. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1771. b) Kong, F.; Andersen, R. J. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 379. c) D'Auria, M. V.; Giannini C.; Minale, L.; Zampella, A.; Débitus, C.; Frostin, M. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 814. d) Gabant, M.; Martin M-T.; Moriou, C.; Ermolenko, L.; Guérineau, C.; Retailleau, P.; Thoison, O.; Boury-Esnault, N.; Pérez, T.; Al-Mourabit, A. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1875.

<sup>34</sup> a) Berlinck, R. G. S. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 617. b) Berlinck, R. G. S.; Burtoloso, A. C. B.; Trindade-Silva, A. E.; Romminger, S.; Morais, R. P.; Bandeira, K.; Mizuno, C. M. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1871.

En la naturaleza hay una amplia distribución de compuestos que contienen el anillo de piridina, y muchos de ellos presentan importantes propiedades biológicas. Muchos alcaloides naturales, fármacos y pigmentos poseen el anillo de piridina. En particular, los derivados aislados hasta el momento de fuentes marinas y que contienen el anillo de piridina muestran diferentes actividades biológicas, incluyendo citotoxicidad, inhibición enzimática, actividad antibacteriana, antifúngica e insecticida. Hasta ahora las esponjas son, sin duda, los organismos más prolíferos en cuanto a la presencia de alcaloides de piridina. Sin embargo, a pesar de la variedad estructural que cabría esperar, hay un grupo que destaca entre los compuestos biológicamente activos aislados de esponjas marinas hasta el momento, denominado alcaloides de alquil-piridina.<sup>35</sup>

En este capítulo trataremos de presentar un visión global de los metabolitos secundarios de origen marino que contienen anillos de piridina en su estructura o que forman la correspondiente sal de piridinio. También se han recogido los compuestos que presentan anillos de pirrolinona, ya que dicho heterociclo se encuentra en algunas de las moléculas sintetizadas en este trabajo.

Con este objetivo haremos una revisión de los siguientes grupos de metabolitos marinos nitrogenados:

- Alcaloides de piridina
  - Alcaloides de alquil-piridina
  - Otras estructuras
- Metabolitos con anillo de pirrolinona
  - Metabolitos terpeno-pirrolinona
  - Otras metabolitos marinos derivados de pirrolinona no terpénicos

Hasta el momento no se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica general de compuestos piridínicos marinos, pero continuamente aparecen trabajos referentes a su aislamiento y caracterización, revisando estructuras conocidas y aportando hipótesis sobre su biogénesis. Nuestro interés se centrará en conocer las variaciones estructurales, así como la procedencia y el interés biológico de estos productos naturales.

---

<sup>35</sup> Sepcic, K. *J. Toxicol.* **2000**, *19*, 139.

### 1.1.1. Alcaloides de piridina

Entre los compuestos biológicamente activos aislados de fuentes marinas se encuentran compuestos piridínicos con diferentes estructuras. El grupo más numeroso está formado por los alcaloides de alquil-piridina, aislados únicamente de esponjas marinas. Por otra parte, y aunque en mínima proporción, resultan interesantes los derivados terpeno piridina. Además, se han descrito otros productos marinos piridínicos de diferentes estructuras.

#### 1.1.1.1. Alcaloides de alquil-piridina

El grupo de alcaloides de alquil piridina incluye estructuras monoméricas, oligoméricas (con dos o tres unidades de piridina), macrociclos y polímeros, y se encuentran a menudo en esponjas marinas de las familias *Callyspongiidae*, *Niphatidae*, *Chalinidae*, *Phloeodictyidae* y *Petrosiidae* en el orden de las *Haplosclerida*. Teniendo en cuenta estas características, podemos describir los siguientes grupos:

##### Alcaloides de alquil-piridina monoméricos

Se trata de compuestos que presentan una unidad de piridina y están alquilados, generalmente en la posición 3, con una cadena alifática de longitud variable, diferentes patrones de insaturación y a menudo presentan diferentes funcionalidades.

En la Figura 9 se recogen ejemplos de compuestos que contienen funciones nitrogenadas en la cadena lateral, como **niphatesinas A-H**,<sup>36</sup> **theonelladinas A-D**,<sup>37</sup> **ikiminas A-D**,<sup>38</sup> **xestaminas A-H**<sup>39</sup> o **unténinas A-C**.<sup>40</sup>

---

<sup>36</sup> a) Kobayashi, J.; Murayama, T.; Kosuge, S.; Kanda, F.; Ishibashi, M.; Kobayashi, H.; Ohizumi, Y.; Ohta, T.; Nozoe, S.; Sasaki, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1990**, 3301. b) Kobayashi, J.; Zeng, C.; Ishibashi, M.; Shigemori, H.; Sasaki, T.; Mikami, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 1291.

<sup>37</sup> Kobayashi, J.; Murayama, T.; Ohizumi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4833.

<sup>38</sup> Carroll, A. R.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron* **1990**, 46, 6637.

<sup>39</sup> a) Sakemi, S.; Totton, L. E.; Sun, H. H. *J. Nat. Prod.* **1990**, 53, 995. b) Stierle, D. B.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.* **1991**, 54, 1134.

<sup>40</sup> Wang, G-Y-S.; Kuramoto, M.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1813.

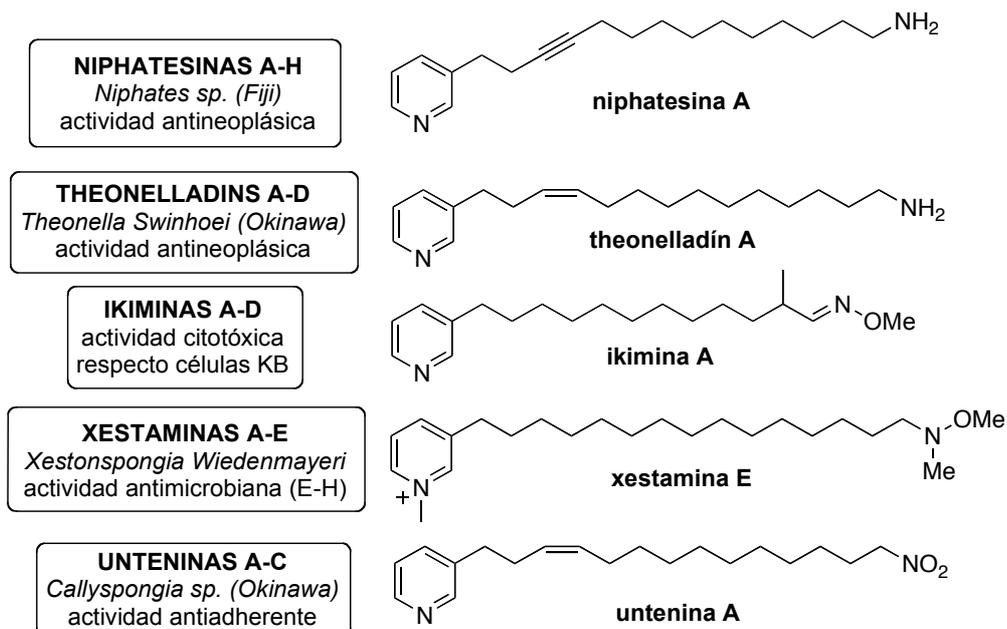


Figura 9

También se han descrito compuestos con funciones oxigenadas, como **haminoles**,<sup>41</sup> o **pulo'upona**.<sup>42</sup> y otros con estructuras más variadas, como **amphimedosidas A-E**.<sup>43</sup> (Figura 10)

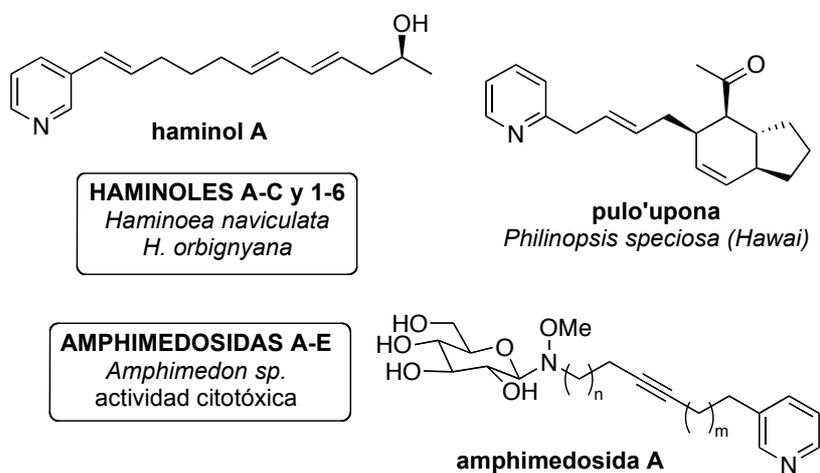


Figura 10

<sup>41</sup> a) Cimino, G.; Passeggio, A.; Sodano, G.; Spinella, A.; Villani, G. *Experientia* **1991**, *47*, 61. b) Spinella, A.; Alvarez, L. A.; Passeggio, A.; Cimino, G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1307. c) Alvarez, R.; Lera, A. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3065.

<sup>42</sup> Coval, S. J.; Scheuer, P. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3024.

<sup>43</sup> Takekawa, Y.; Matsunaga, S.; van Soest, R. W. M.; Fusetani, N. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1503.

En cuanto a las actividades biológicas descritas en estos productos naturales cabe destacar que la gran mayoría ha presentado citotoxicidad frente a una o varias líneas celulares. También se han descrito inductores de la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$ , actividad antimicrobiana y anti-adherente.

En este contexto, se ha llevado a cabo un estudio comparativo<sup>44</sup> sobre las actividades de varios alcaloides de 3-alkil-piridina sintetizados en el laboratorio y obtenidos de fuentes marinas, concluyendo que la longitud de la cadena y la existencia de una carga permanente son factores clave para su actividad biológica, al igual que la presencia de heteroátomos en la cadena lateral.

#### Alcaloides de alquil-piridina oligoméricos

Estructuralmente se pueden diferenciar varios tipos de alcaloides de alquil-piridina que contienen más de un anillo de piridina.

Por una parte encontramos compuestos acíclicos, que generalmente tienen anillos de piridina en los extremos de una cadena alifática de longitud variable y que a su vez puede contener otras funcionalidades. En la Figura 11 se recogen algunos ejemplos, como es el caso de **nakinadinas A-E**,<sup>45</sup> **pirinodeminas**,<sup>46</sup> **pirinadinas A-G**,<sup>47</sup> **niphatoxinas A-B**,<sup>48</sup> **pachychalinas A-C**<sup>49</sup> y **viscosalina**.<sup>50</sup> Por otra parte, se han descrito también varios compuestos diméricos y triméricos macrocíclicos, como **ciclostelletaminas A-F**,<sup>51</sup> **ciclohaliclónaminas A-F**,<sup>52</sup> o **viscosamina**.<sup>53</sup>

La mayoría de estos compuestos han sido aislados de esponjas marinas y presentan actividad citotóxica frente a diferentes líneas celulares.

---

<sup>44</sup> Timm, C.; Volk, C.; Sasse, F.; Köck, M. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4036.

<sup>45</sup> a) Kubota, T.; Nishi, T.; Fukushi, E.; Kawabata, J.; Fromont, J.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4983. b) Nishi, T.; Kubota, T.; Fromont, J.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3127.

<sup>46</sup> Tsuda, M.; Hirano, K.; Kubota, T.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4819.

<sup>47</sup> a) Kariya, Y.; Kubota, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 997. b) Kariya, Y.; Kubota, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8415.

<sup>48</sup> Talpir, R.; Rudi, A.; Ilan, M.; Kashtnan, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3033.

<sup>49</sup> Laville, R.; Thomas, O. P.; Berrue, F.; Reyes, F.; Amade, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 121.

<sup>50</sup> Volk, C. A.; Köck, M. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1827.

<sup>51</sup> a) Fusetan, N.; Asai, N.; Matsunaga, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3967. b) de Oliveira, J. H. H. L.; Grube, A.; Köck, M.; Berlinck, R. G. S.; Macedo, M. L.; Ferreira, A. G.; Hajdu, E. *J. Nat. Prod.* **2000**, *67*, 1685.

<sup>52</sup> Teruya, T.; Kobayashi, K.; Suenaga, K.; Kigoshi, H. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 135.

<sup>53</sup> Volk, C. A.; Köck, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3567.

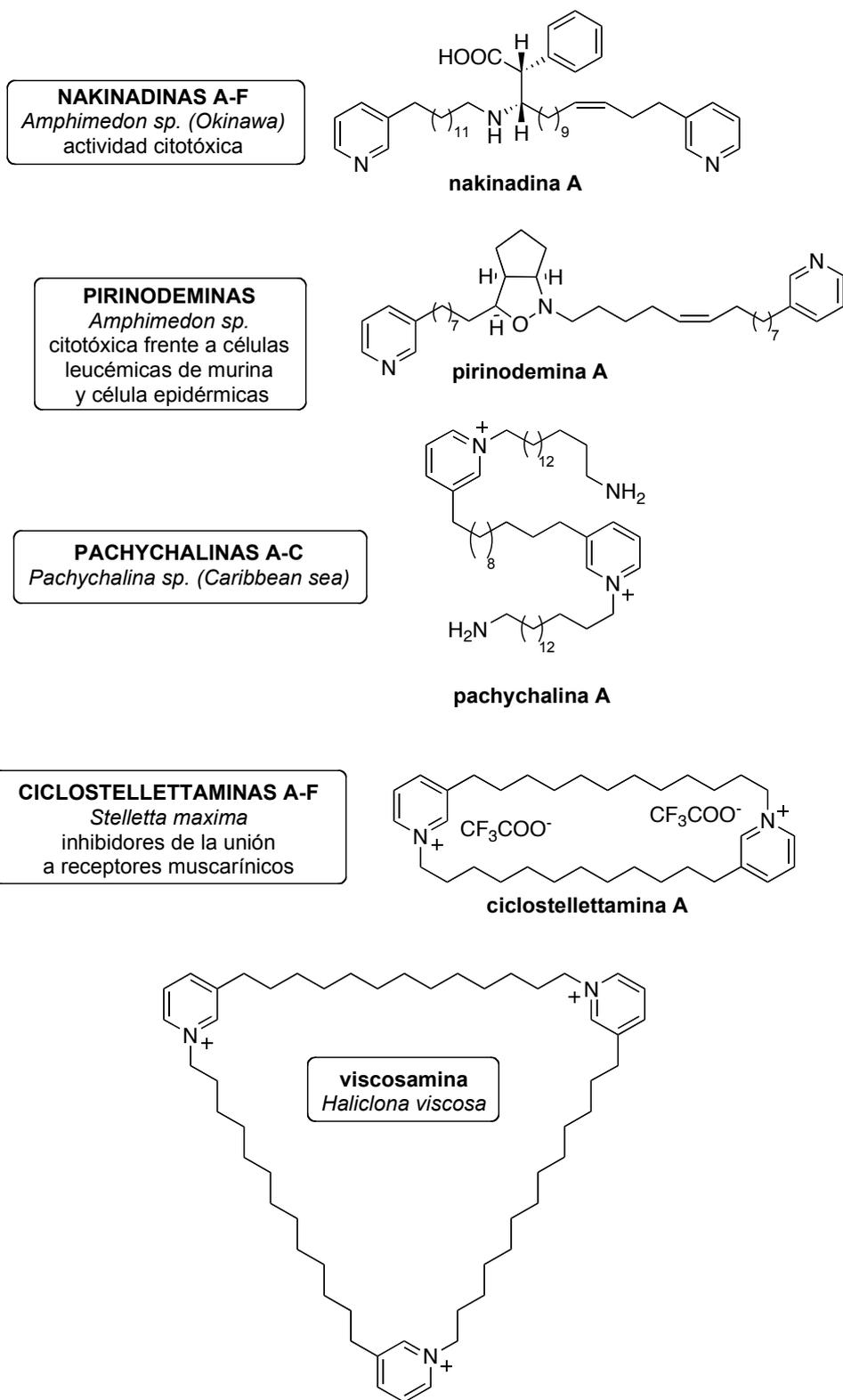


Figura 11. Ejemplos de alcaloides de alquil-piridina oligómeros.

### Alcaloides de alquil-piridina poliméricos

Los alcaloides marinos que contienen varias subunidades de piridina se denominan Poli-APS y entre ellos los mejor conocidos son **halitoxin**<sup>54</sup> y **amphitoxin**.<sup>55</sup> Ambos compuestos se describieron como sales de piridinio tóxicas y de elevado peso molecular, compuestos por varios anillos de piridina con sustituciones 1,3 y cadenas alifáticas no funcionalizadas.

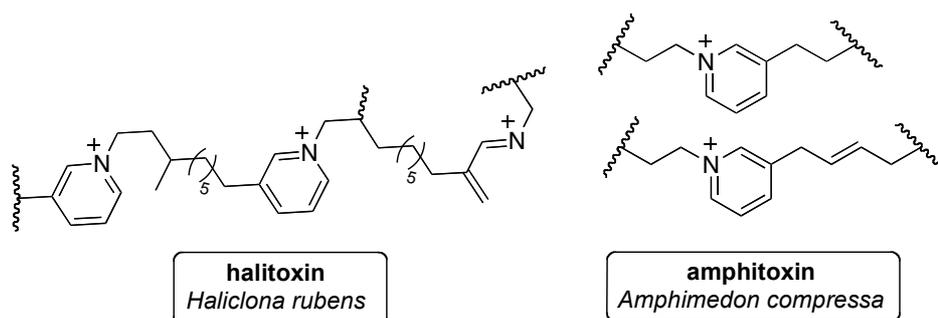


Figura 12. Alcaloides de alquil-piridina poliméricos

### Biogénesis de alcaloides de alquil-piridina marinos

Se conoce poco acerca de la biogénesis de metabolitos secundarios de origen marino. Algunos de ellos tienen semejanza con compuestos de origen terrestre, pero los alcaloides de 3-alquil-piridina en particular, parecen ser bastante específicos de esponjas. Cómo hemos visto presentan una heterogénea variedad estructural, pero se ha formulado un origen común.<sup>56</sup> En un estudio llevado a cabo sobre la biogénesis de un compuesto en particular, haminol-2, se comprobó experimentalmente el origen de su parte piridínica y de la cadena alifática. Fontana y col.<sup>57</sup> concluyeron que el anillo de piridina tenía su origen en el ácido nicotínico mientras que el sustituyente alquílico estaba construido mediante la elongación de unidades de acetato. Por lo tanto se sugirió un origen policétido.

<sup>54</sup> Schmitz, F. J.; Hollenbeak, K. H.; Campbell, D. C. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3916.

<sup>55</sup> Albrizio, S.; Cimmiello, P.; Fattorusso, E.; Magno, S. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 647.

<sup>56</sup> Cutignano, A.; Tramice, A.; De Caro, S.; Villani, G.; Cimino, G.; Fontana, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2633.

<sup>57</sup> Cutignano, A.; Cimino, G.; Giordano, A.; d'Ippolito, G.; Fontana, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2627.

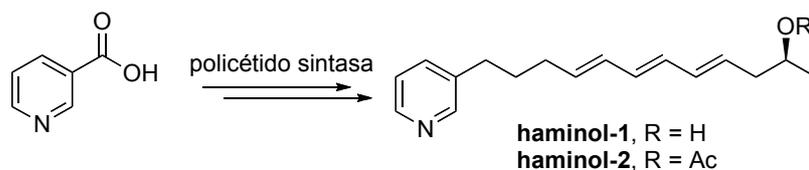


Figura 13

Por otra parte, los alcaloides de 3-alkuil-piridina están considerados precursores de compuestos macrocíclicos procedentes de esponjas tan interesantes como sarainas<sup>58</sup> y manzaminas.

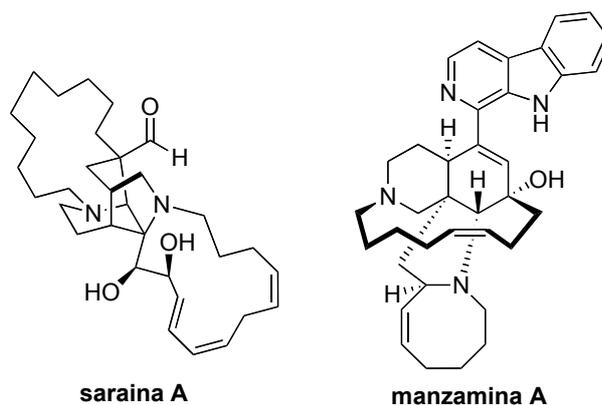


Figura 14

Baldwin y *col.*<sup>59</sup> propusieron que la estructura de manzamina A procede de cuatro unidades claves: amoniaco, un aldehído simétrico (unidad C<sub>10</sub>), un equivalente de acroleína (unidad C<sub>3</sub>) y triptófano y el paso más importante para el ensamblaje del esqueleto es una reacción Diels-Alder intramolecular de un intermedio bisdihidropiridieno.

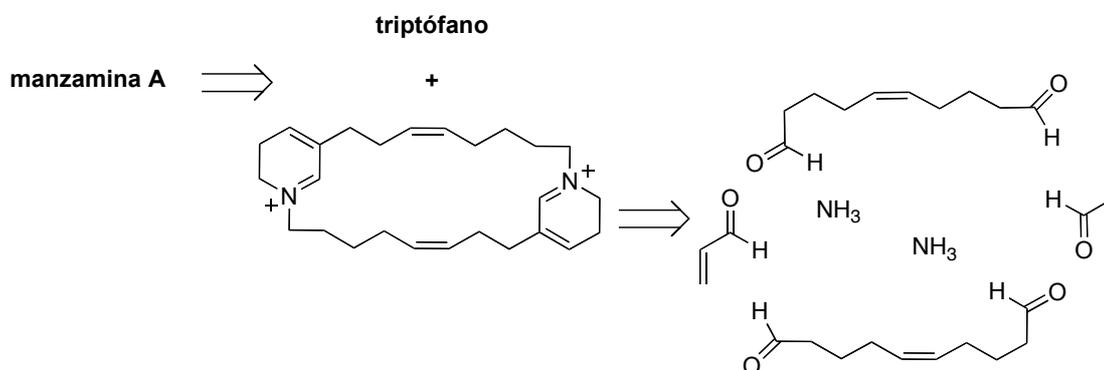


Figura 15

<sup>58</sup> Cimino, G.; Mattia, C. A.; Mazzarella, L.; Pulliti, R.; Scognamiglio, G.; Spinella, A.; Trivellone, E. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3863.

<sup>59</sup> Baldwin, J. E.; Whitehead, C. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2059.

### 1.1.1.2. Otras estructuras de alcaloides de piridina

Una revisión de los alcaloides de piridina de origen marino muestra que la estructura terpeno-piridina es poco abundante. El número de compuestos con estas características es notablemente pequeño, a pesar de el alto número de terpenos que se han aislado hasta el momento de fuentes marinas.

En este grupo son relevantes **thallusín**,<sup>60,61</sup> (Figura 16) y unos compuestos denominados espongidinas. En un estudio sobre componentes de una esponja procedente de *Vanuatu*<sup>62</sup> se aislaron una serie de piridín alcaloides denominados **espongidinas A-D**. Estos compuestos se obtuvieron en pequeña proporción de especímenes de esponjas del género *Spongia*. La cantidad del producto aislado únicamente permitió establecer su estructura por procedimientos espectroscópicos. Así, De Marino y col. describieron las espongidinas A-D como sesterterpenos con la característica particular de presentar un anillo de piridina en su estructura. Además del interés estructural cabe destacar que estos compuestos han presentado una inhibición significativa de fosfolipasa A<sub>2</sub> procedente de fluido sinovial humano.

Otros grupos estructurales que cabe resaltar son: (Figura 16)

- betainas estructuralmente sencillas, como **sulcatín**,<sup>63</sup> **simplexidina**<sup>64</sup> y **simplakidina A**.<sup>65</sup>
- compuestos con esqueleto esteroide, como **cortistatinas G-H**<sup>66</sup>
- compuestos pirrolo-piridina como **agelongina**,<sup>67</sup> y **daminín**,<sup>68</sup> que resulta interesante por su actividad neuroprotectora y su baja citotoxicidad.
- metabolitos derivados de bromo-tirosina que contienen una piridina *N*-sustituida, como **purealidín**<sup>69</sup> y **tokaradina A**.<sup>70</sup>

---

<sup>60</sup> Matsuo, Y.; Imagawa, H.; Nishizawa, M.; Shizuri, Y. *Science* **2005**, *307*, 1598.

<sup>61</sup> a) Gao, X.; Matsuo, Y.; Snider, B. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2123. b) Nishizawa, M.; Iyenaga, T.; Kurisaki, T.; Yamamoto, H.; Sharfuddin, M.; Namba, K.; Imagawa, H.; Shizuri, Y.; Matsuo, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4229.

<sup>62</sup> De Marino, S.; Iorizzi, M.; Zollo, F.; Debitus, C.; Menou, J-L.; Ospina, L. F.; Alcaraz, M. J.; Payá, M. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 322.

<sup>63</sup> Aiello, A.; Fattorusso, E.; Menna, M.; Iuvone, T. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 517.

<sup>64</sup> Fattorusso, E.; Romano, A.; Scala, F.; Tagliatalata-Scafati, O. *Molecules* **2008**, *13*, 1465.

<sup>65</sup> Campagnuolo, C.; Fattorusso, C.; Fattorusso, E.; Ianaro, A.; Pisano, B.; Tagliatalata-Scafati, O. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 673.

<sup>66</sup> Watanabe, Y.; Aoki, S.; Tanabe, D.; Setiawan, A.; Kobayashi, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4074.

<sup>67</sup> Cafieri, F.; Fattorusso, E.; Mangoni, A.; Tagliatalata-Scafati, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *8*, 799.

<sup>68</sup> Aiello, A.; D'Esposito, M.; Fattorusso, E.; Menna, M.; Müller, W. E. G.; Perovic-Ottstadt, S.; Tsuruta, H.; Gulderc, T. A. M.; Bringmann, G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7266.

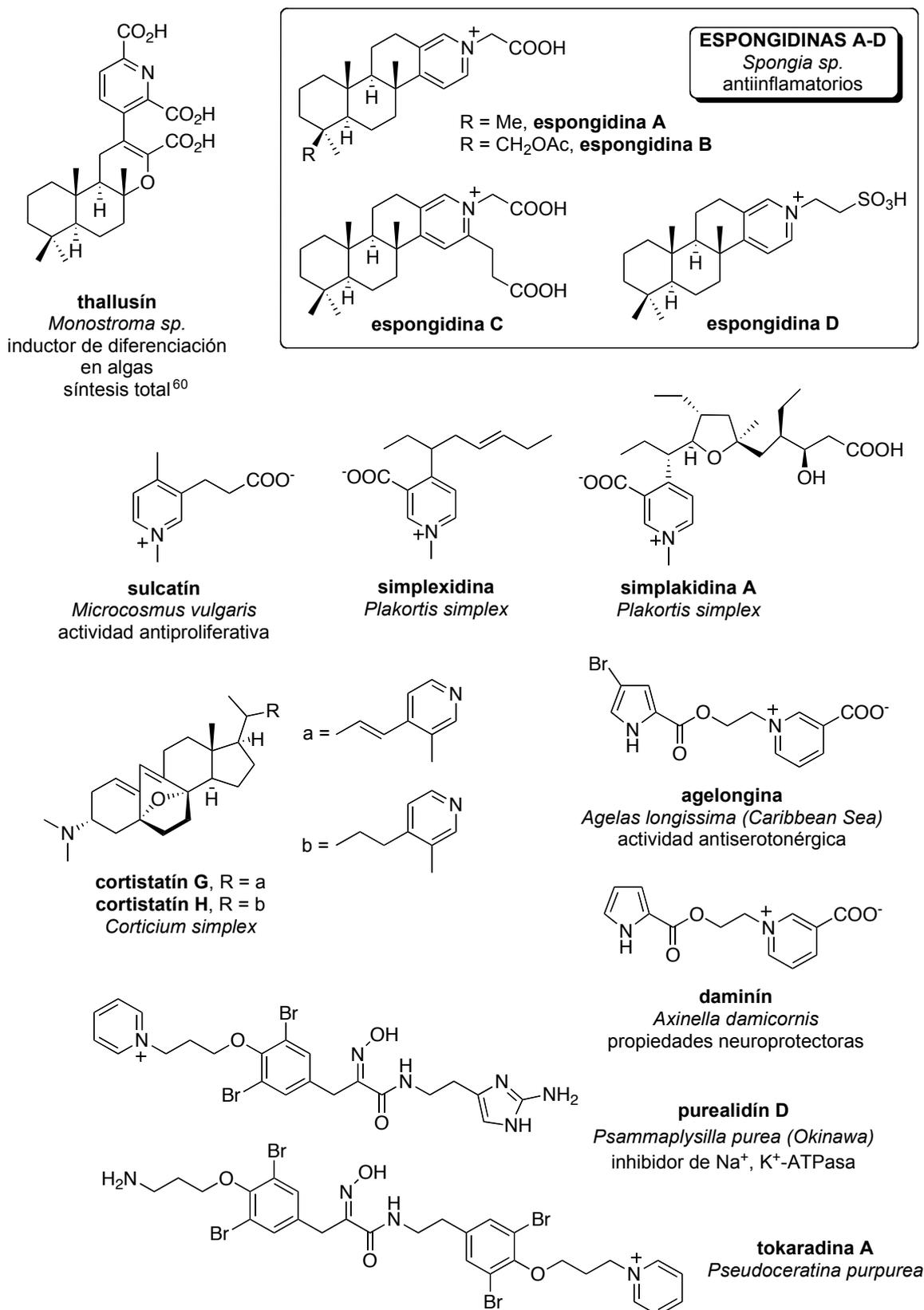


Figura 16. Otras estructuras de alcaloides de piridina

<sup>69</sup> Tsuda, M.; Shigemori, H.; Ishibashi, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2597.

<sup>70</sup> Fusetani, N.; Masuda, Y.; Nakao, Y.; Matsunaga, S.; van Soest, R. W. M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7507.

### 1.1.2. Metabolitos con anillo pirrolinona

Se ha considerado interesante hacer una revisión de metabolitos marinos que contengan el anillo de pirrolinona. La razón principal es la presencia de dicho heterociclo en los compuestos denominados espongolactamas, de interés sintético en este trabajo.

Los productos naturales que contienen el grupo pirrolinona se han aislado principalmente de esponjas marinas y entre ellos cabe destacar los compuestos con estructura terpénica.

#### 1.1.2.1. Metabolitos marinos con estructura terpeno–pirrolinona

En este grupo se han descrito, interesantes diterpenos nitrogenados: haumanamida y espongolactamas (Figura 17). **Haumanamida**<sup>71</sup> es un espongiario nitrogenado aislado de una esponja marina y ha resultado activa en bioensayos en células KB y LoVO. Presenta un anillo  $\gamma$ -lactama insertado en la estructura terpénica, cuyo nitrógeno pertenece a un resto de feniletilamina. Por otra parte, **espongolactamas A-C**<sup>72</sup> son diterpenos nitrogenados, aislados también de una esponja, y que mostraron actividad como inhibidores de la farnesil transferasa. Su característica común es el núcleo de pirrolinona, cuyo nitrógeno pertenece a una unidad de histamina o glicina.

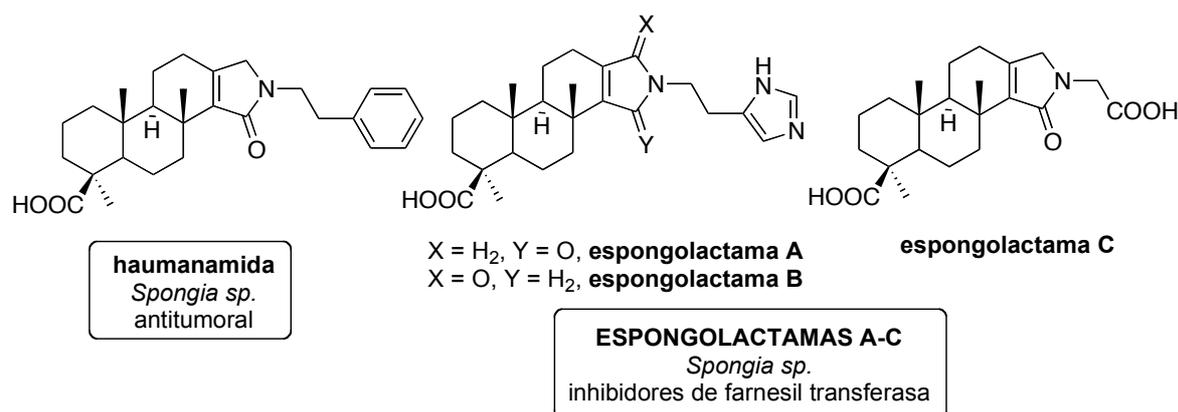


Figura 17

<sup>71</sup> Phanf, A. T.; Carney, J. R.; Yoshida, W. Y.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1147.

<sup>72</sup> Mori, D.; Kimura, Y.; Kitamura, S.; Sakagami, Y.; Yoshioka, Y.; Shintani, T.; Okamoto, T.; Ojika, M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7190.

También se han descrito sesterterpenos marinos nitrogenados como **coscinolactamas A-B**,<sup>73</sup> **fasciosponginas A-B**<sup>74</sup> e **irregularasulfato**,<sup>75</sup> que presentan estructura bicíclica y una unidad de sulfato en la cadena lateral. Por otra parte, **hyatelactama**<sup>76</sup> presenta el anillo  $\gamma$ -lactama insertado en su estructura tetracíclica. (Figura 18)

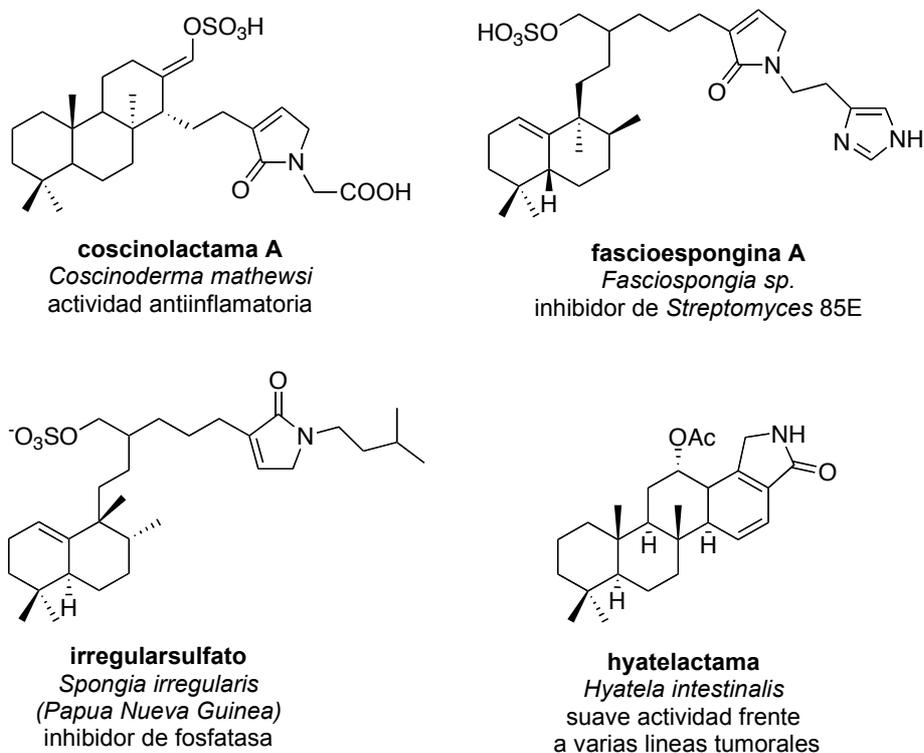


Figura 18

Otros ejemplos de esta variedad estructural son sesquiterpenos como **cespilactama A**<sup>77</sup> y **ácido pirodisinoico**,<sup>78</sup> diterpenos como **cespitulactamas**<sup>79</sup> o trinorsesterterpenos como **sarcotraginas**.<sup>80</sup>

<sup>73</sup> De Marino, S.; Festa, C.; D'Auria, M. V.; Bourguet-Kondracki, M. L.; Petek, S.; Debitus, C.; Andrés, R. M.; Terencio, M. C.; Payá, M.; Zampella, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2905.

<sup>74</sup> Yao, G.; Chang, L. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3037.

<sup>75</sup> Carr, G.; Raszek, M.; Van Soest, R.; Matainaho, T.; Shopik, M.; Holmes, C. F. B.; Andersen, R. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1812.

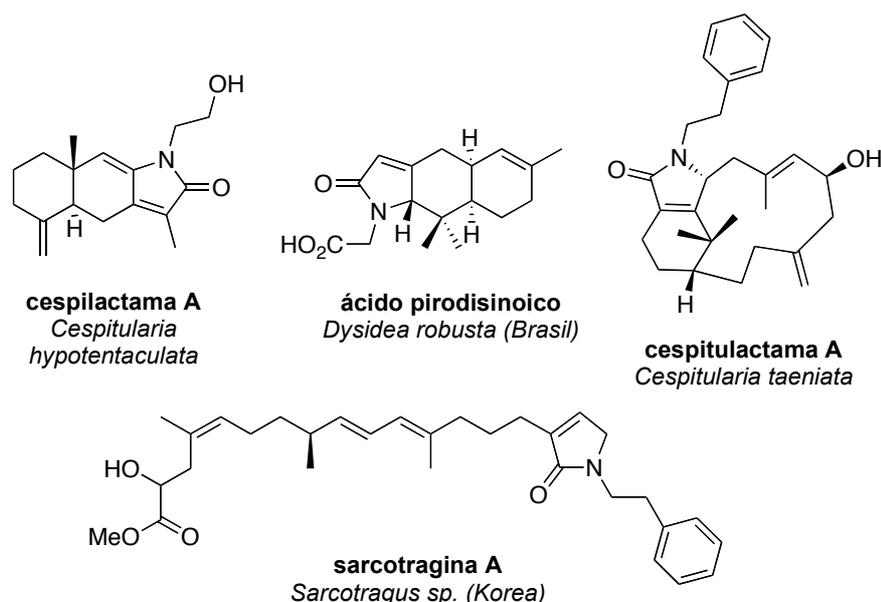
<sup>76</sup> Hernández-Guerrero, C. J.; Zubía, E.; Ortega, M. J.; Carballo, J. L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5392.

<sup>77</sup> Lin, Y.-C.; El-Razek, M. H. A.; Shen, Y.-C. *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 281.

<sup>78</sup> Williams, D. E.; Marques, S. O.; Hajdu, E.; Peixinho, S.; Andersen, R. J.; Berlinck, R. G. S. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1691.

<sup>79</sup> Shen, Y.-C.; Lin, Y.-S.; Kuo, Y.-H.; Cheng, Y.-B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7893.

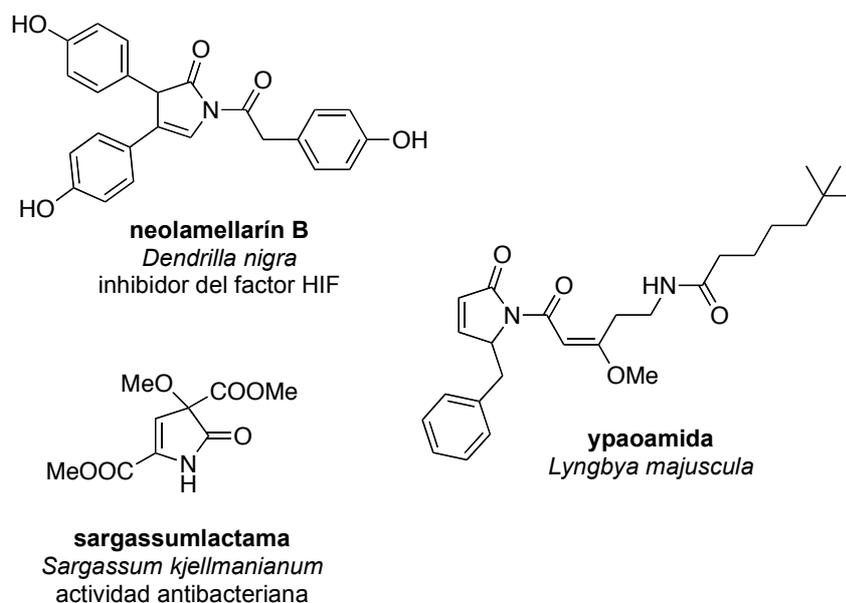
<sup>80</sup> Shin, J.; Rho, J.-R.; Seo, Y.; Lee, H.-S.; Choa, K. W.; Simb, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3005.



**Figura 19.** Metabolitos marinos con estructura terpeno-pirrolinona

### 1.1.2.2. Metabolitos marinos con unidad pirrolinona y estructura no terpénica

Dentro del grupo de estructuras no terpénicas cabe destacar metabolitos como **neolamellarín B**,<sup>81</sup> que presenta actividad como inhibidor del factor HIF, un objetivo antitumoral; **sargassumlactama**,<sup>82</sup> que ha presentado actividad antibacteriana o **ypaoamida**.<sup>83</sup> (Figura 20)



**Figura 20.** Metabolitos que contienen funcionalidad pirrolinona y diferentes estructuras

<sup>81</sup> Liu, R.; Liu, Y.; Zhou, Y-D.; Nagle, D. G. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1741.

<sup>82</sup> Nozaki, H.; Fukuoka, Y.; Matsuo, A.; Soga, O.; Nakayama, M. *Chem. Lett.* **1980**, 1453.

<sup>83</sup> Nagle, D. G.; Paul, V. J.; Roberts, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6263.

Finalmente, cabe destacar que la mayoría de los compuestos de origen marino que presentan un anillo de pirrolinona han mostrado actividad biológica, siendo las más interesantes, la actividad antiinflamatoria y antitumoral.

## 1.2. Síntesis de compuestos piridínicos

El desarrollo de métodos de síntesis para la obtención de compuestos piridínicos ha sido un objetivo clásico para los químicos sintéticos. La síntesis de piridinas con diferentes patrones de sustitución y empleando diferentes sustratos de partida ha conducido al desarrollo de diferentes metodologías y como consecuencia se han aplicado exitosamente en la síntesis de productos naturales.<sup>84</sup>

En este trabajo, se ha realizado una breve revisión de las metodologías más generales y se verán algunos ejemplos interesantes de su aplicación en la síntesis de productos naturales.

Con este fin, se ha elaborado la Figura 21,<sup>85-90</sup> que recoge de manera esquemática los diferentes tipos de condensación, dependiendo de los fragmentos que participen en la

<sup>84</sup> a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2nd Ed., Pergamon, Amsterdam, **2000**; b) Hill, M. D.; *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12052; c) Jones, G.; Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon: New York, **1984**, Vol. 2, Part 2; d) Henry, G. D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6043.

<sup>85</sup> a) Kelly, T. R.; Lebedev, R. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2197. b) Craig, D.; Henry, G. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2559. c) Nozaki, H.; Fujita, S.; Mori, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1969**, *42*, 1163. d) Perveev, F. Y.; Koshmina, N. V. *J. Org. Chem. (USSR)* **1968**, *4*, 167.

<sup>86</sup> a) Stanforth, S. P.; Tarbit, B.; Watson, M. D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8893. b) Barluenga, J.; Fernández-Rodríguez, M. A.; García-García, P.; Aguilar, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2764. c) Roesch, K. R.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 86. d) Liu, S.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6918.

<sup>87</sup> a) Bohlmann, F.; Rahtz, D. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2265. b) Bagley, M. C.; Glover, C.; Merrit, E. A. *Synlett* **2007**, *16*, 2459. c) Bashford, K. E.; Burton, M. B.; Cameron, S.; Cooper, A. L.; Hogg, R. D.; Kane, P. D.; MacManus, D. A.; Matrunola, C. A.; Moody, C. J.; Robertson, A. A. B.; Warne, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1627. d) Bagley, M. C.; Dale, J. W.; Bower, J. *Synlett* **2001**, *7*, 1149.

<sup>88</sup> a) Katritzky, A. R.; Abdel-Fattah, A. A. A.; Tymoshenko, D. O.; Essawy, S. A. *Synthesis* **1999**, *12*, 2114. b) Katritzky, A. R.; Abdel-Fattah, A. A. A.; Belyakov, S. A.; Fahmy, A. F. M. *J. Chem. Res.* **1998**, 334. c) Trost, B. M.; Gutierrez, A. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1473.

<sup>89</sup> a) Chelucci, G.; Falorni, M.; Giacomelli, G.; *Synthesis* **1990**, *12*, 1121. b) Heller, B.; Sundermann, B.; Fischer, C.; You, J.; Chen, W.; Drexler, H.-J.; Knochel, P.; Bonrath, W.;

reacción, y dentro de cada uno de ellos varias metodologías. En este sentido se pueden plantear varias desconexiones lógicas para acceder al anillo de piridina y que tengan compuestos carbonílicos y una fuente de nitrógeno como productos de partida. Así, se pueden describir reacciones [5 + 1], [4 + 2], [3 + 3], [3 + 2 + 1], [2 + 2 + 2] o [2 + 2 + 1 + 1]. Ejemplos de diferentes metodologías se recogen en dicha Figura.

En la Figura 22 se recoge una selección de productos naturales en cuya estructura aparece un anillo de piridina indicando las claves para su síntesis.

---

Gutnov, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9221. c) Takahashi, T.; Tsai, F.-Y.; Li, Y.; Wang, H.; Kondo, Y.; Yamanaka, M.; Nakajima, K.; Kitora, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5059. d) Suzuki, D.; Nobe, Y.; Wata, Y.; Tanaka, R.; Takayama, Y.; Sato, F.; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7474.

<sup>90</sup> a) Hantzsch, A. *Annalen der Chemie* **1882**, *215*, 1. b) Hegde, V.; Jahng, Y.; Thummel, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4023. c) Dondoni, A.; Massi, A.; Aldhoun, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7677. d) Gupta, R.; Gupta, R.; Paul, S.; Loupy, A. *Synthesis* **2007**, *18*, 2835. e) Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5248.

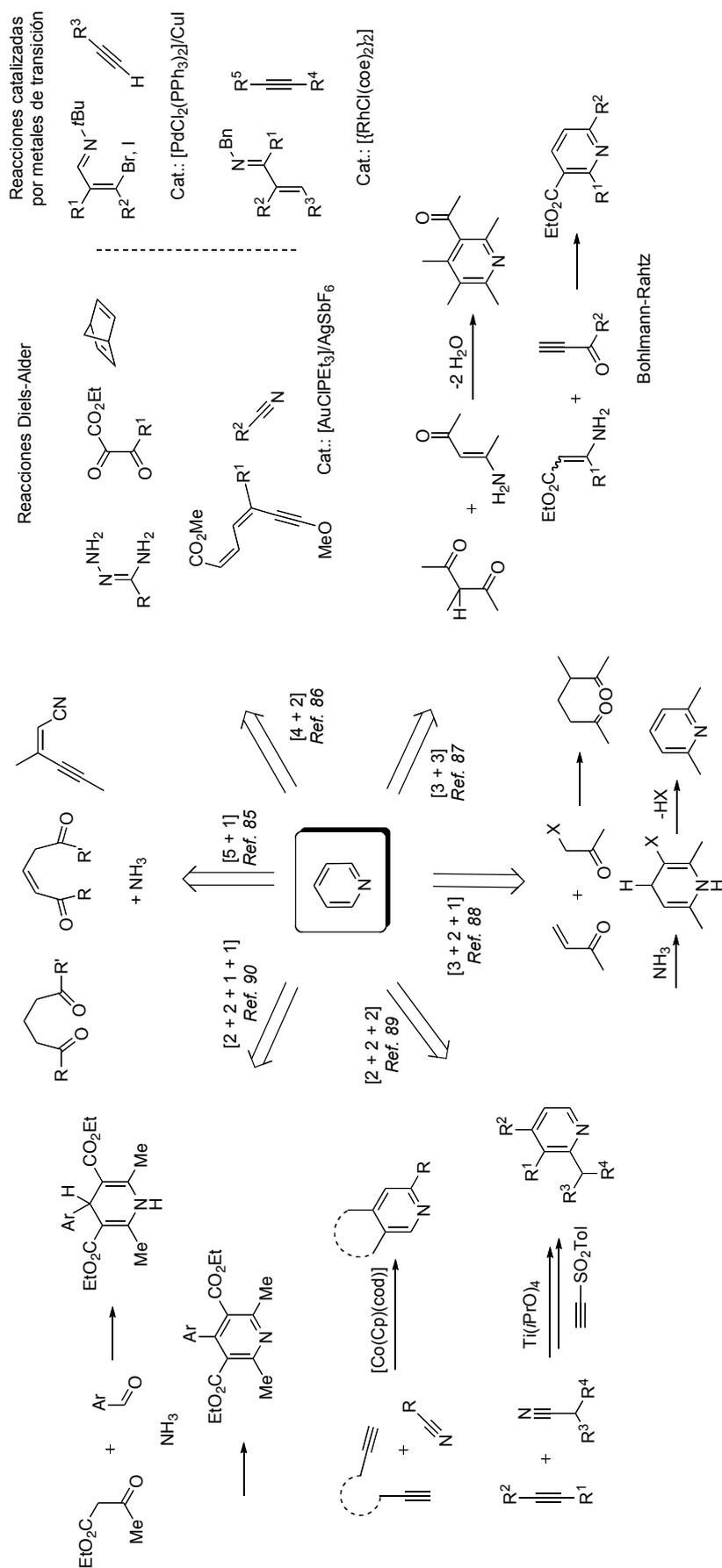
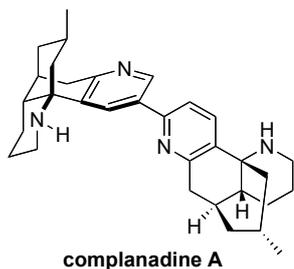
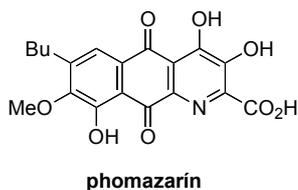


Figura 21. Esquema resumen: síntesis de compuestos piridínicos



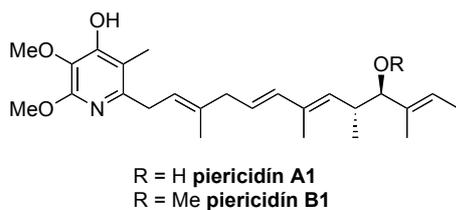
**COMPLANADINA A** (*Lycopodium complanatum*)  
actividad citotóxica frente a células de leucemia murina

- JACS 2010, 132, 5926: formación de dos anillos de piridina a partir de la correspondiente piridona y posterior acoplamiento
- JACS 2010, 132, 5924: formación de los anillos de piridina por ciclación [2+2+2]



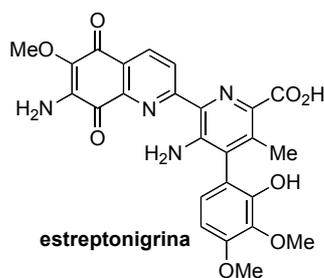
**PHOMAZARIN** (*Phoma terrestris*)

- JACS 1999, 121, 2471: síntesis del núcleo de piridina por una reacción Diels-Alder (1,2,4-triazina→piridina)



**PIERICIDIN A1** (*Streptomyces mobaraensis*)  
inhibidor de la NADH-ubiquinona reductasa

- JACS 2006, 128, 11799: síntesis del núcleo de piridina por una reacción Diels-Alder de demanda inversa



**ESTREPTONIGRINA** (*Streptomyces* y *Actinomyces*)  
actividad antitumoral y antibiótica

- JACS 1982, 104, 536: el paso clave es una reacción imino Diels-Alder
- JACS 1981, 103, 1271: obtención de la piridona por condensación y transformación a la piridina
- JACS 1985, 107, 5745: dos reacciones consecutivas Diels-Alder

**Figura 22.** Ejemplos de síntesis de piridina en productos naturales

### 1.3. Sesterterpenos

Los sesterterpenos son productos naturales que presentan cinco unidades de isopreno en su estructura y derivan de geranilfarnesil difosfato.<sup>91</sup> Se trata de un pequeño grupo dentro del gran número de terpenos aislados de diferentes fuentes naturales, aunque predominan aquellos de origen marino.

Desde que se aisló e identificó el primer sesterterpeno en 1965 hasta la actualidad, el interés por este pequeño grupo de compuestos ha ido en aumento. Este interés por los sesterterpenos reside tanto en las novedades estructurales que presentan como en las variadas e interesantes actividades biológicas que muestran. Entre ellas cabe destacar su actividad antiinflamatoria, citotóxica, antimicrobiana o anti-apetente.<sup>92</sup> Este hecho ha convertido a los sesterterpenos en un objetivo de interés biomédico y sintético. A pesar de ello, el conocimiento sobre su posible biogénesis es limitado y son escasos los trabajos dedicados a estudios biosintéticos.

El objetivo de este capítulo es hacer una breve revisión de sesterterpenos, basándonos en sus estructuras, biogénesis, sus actividades biológicas y síntesis.

---

<sup>91</sup> Cordell, G. A. *Phytochemistry* **1974**, *13*, 2343.

<sup>92</sup> Liu, Y.; Wang, L.; Jung, J. H.; Zhang, S. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1401.

### 1.3.1. Estructura de sesterterpenos

Una revisión general de los sesterterpenos aislados hasta el momento muestra una gran variedad estructural. Inicialmente, se intentó agrupar las diferentes estructuras en base al primer compuesto identificado de cada tipo estructural. Posteriormente, una clasificación más sistemática ha llevado a agrupar los sesterterpenos como compuestos lineales, monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, tetracíclicos o bien que presenten otra estructura que no se adapte a este patrón.<sup>93</sup>

#### Sesterterpenos lineales

El primer sesterterpeno aislado fue **todo-trans-geranilnerolidol**, obtenido del hongo *Cochliobolus heterostrophus*<sup>94</sup> y corresponde al tipo estructural más sencillo, los sesterterpenos lineales.

En general se trata de compuestos que presentan una cadena lineal con diferentes patrones de insaturación y en cuyos extremos se encuentran diversas funcionalidades como grupos furánicos, ácidos tetrónicos o  $\gamma$ -lactonas (Figuras 23-25). La mayoría de ellos han sido aislados de esponjas marinas y a menudo se presentan junto a sus productos de degradación C<sub>21</sub>.

Estos organismos son la fuente de un gran número de furano-terpenos C<sub>25</sub>.<sup>95</sup> Ejemplos representativos de este grupo (Figura 23) son **furospongín-3** y **furospongín-4**, procedentes de *Spongia officinalis*,<sup>96</sup> y los primeros en los que se identificó esta funcionalidad. Otros compuestos son **idiadiona**,<sup>97</sup> **astakolactín**<sup>98</sup> o **hippospongina A**,<sup>99</sup> que ha resultado tener una suave actividad como antibiótico.

---

<sup>93</sup> a) Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1986**, 3, 123. b) Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 13, 529.

<sup>94</sup> Nozoe, S.; Morisaki, M.; Fukushima, K.; Okuda, S. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 42, 4457.

<sup>95</sup> Liu, Y.; Zhang, S.; Abreu, P. J. M. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 630.

<sup>96</sup> Cimino, G.; Stefano, S.; Minale, L. *Tetrahedron* **1972**, 28, 5983.

<sup>97</sup> Walker, R. P.; Thompson, J. E.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4976.

<sup>98</sup> Tsoukatou, M.; Siapi, H.; Vagias, C.; Roussis, V. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 444.

<sup>99</sup> Rochfort, S. J.; Atkin, D.; Hobbs, L.; Capon, R. J. *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 1024.

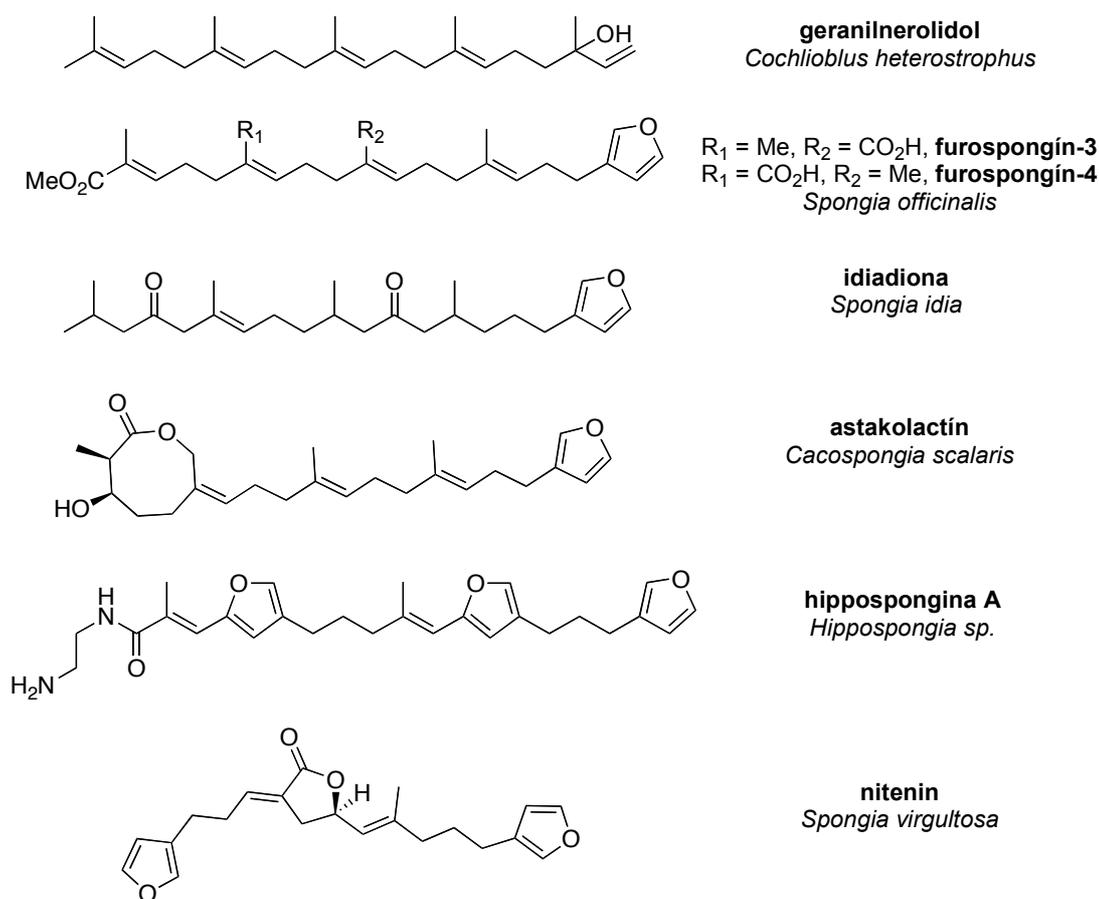


Figura 23

De la esponja *Ircinia oros*<sup>100</sup> se aislaron en 1972 dos compuestos que se denominaron **ircinín-1** e **ircinín-2** (Figura 24), en cuyo estructura se identificó un ácido tetrónico. Desde entonces se ha descrito esta funcionalidad en numerosos sesterterpenos lineales. **Variabilín**,<sup>101</sup> aislado también de *I. oros*, **sacotinas A-B**,<sup>102</sup> procedentes de *Sarcotragus sp.*, **espongionellín**,<sup>103</sup> encontrado en *Spongionella sp.* o **okinellín A**,<sup>104</sup> son sólo una pequeña muestra de la biodiversidad marina.

<sup>100</sup> Cimino, G.; De Stefano, S.; Minale, L.; Fattorusso, E. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 333.

<sup>101</sup> Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3821.

<sup>102</sup> Liu, Y.; Bae, B. H.; Alam, N.; Hong, J.; Sim, C. J.; Lee, C.; Im, K. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1301.

<sup>103</sup> Kato, Y.; Fusetani, N.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K. *Chem. Lett.* **1985**, 1521.

<sup>104</sup> Kernan, M. R.; Cambe, R. C. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 265.

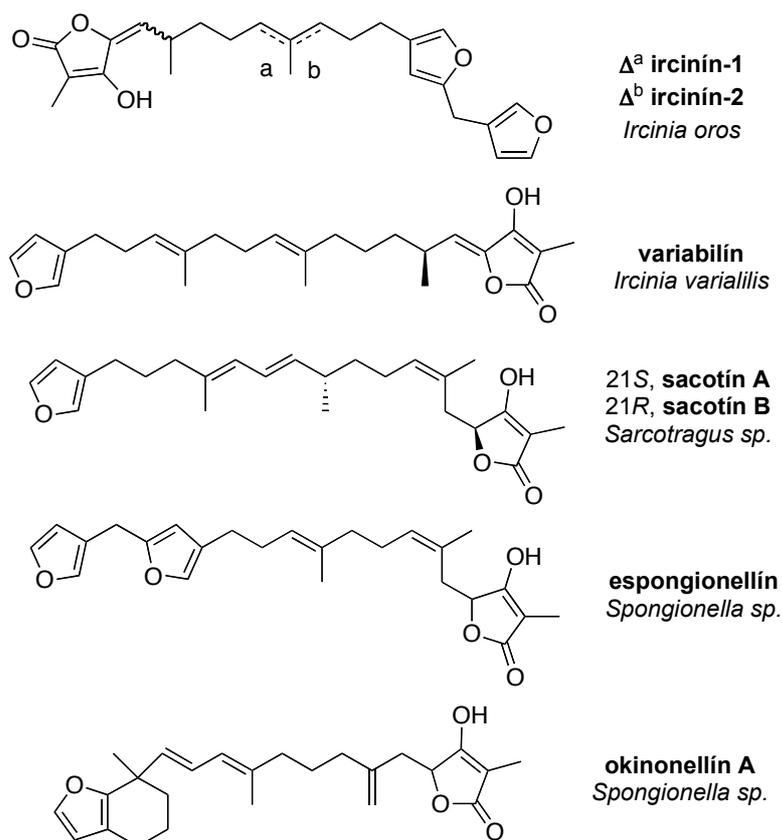


Figura 24

Dentro de los sesterterpenos lineales que presentan una agrupación  $\gamma$ -lactona, cabe destacar **luffarín Q**, aislado de *Luffariella geometrica*,<sup>105</sup> que presenta una marcada actividad antiinflamatoria; y relacionados estructuralmente encontramos **luffarín R** y **V**, encontrados en *Thorectandra sp.*<sup>106</sup> (Figura 25)

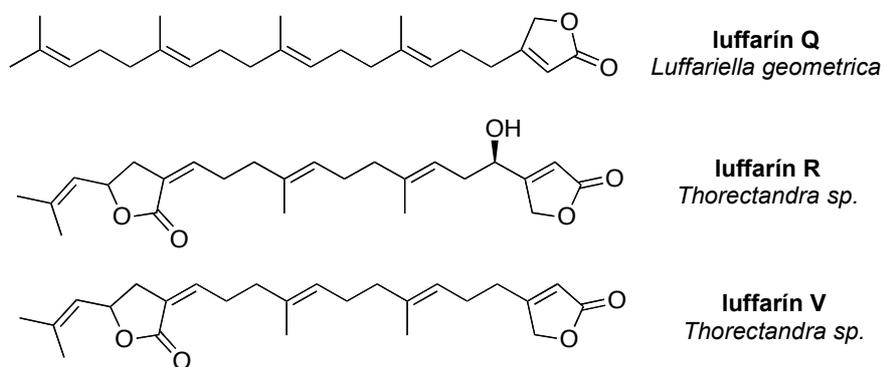


Figura 25

<sup>105</sup> Butler, M. S.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 1705.

<sup>106</sup> Charan, R. D.; McKee, T. C.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 492.

Por otra parte, un grupo también interesante, aunque no tan extenso, son los pirrol-  
sesterterpenos. **Sarcotrininas**, *epi-sarcotrininas* e **isosarcotrininas** se aislaron de la esponja  
marina del género *Sarcotragus sp.*<sup>107</sup> De otra esponja de este mismo género se aislaron los  
trinorsesterterpenos lactámicos **sarcotragín A** y **B**,<sup>108</sup> que son análogos estructurales de las  
anteriores. (Figura 26)

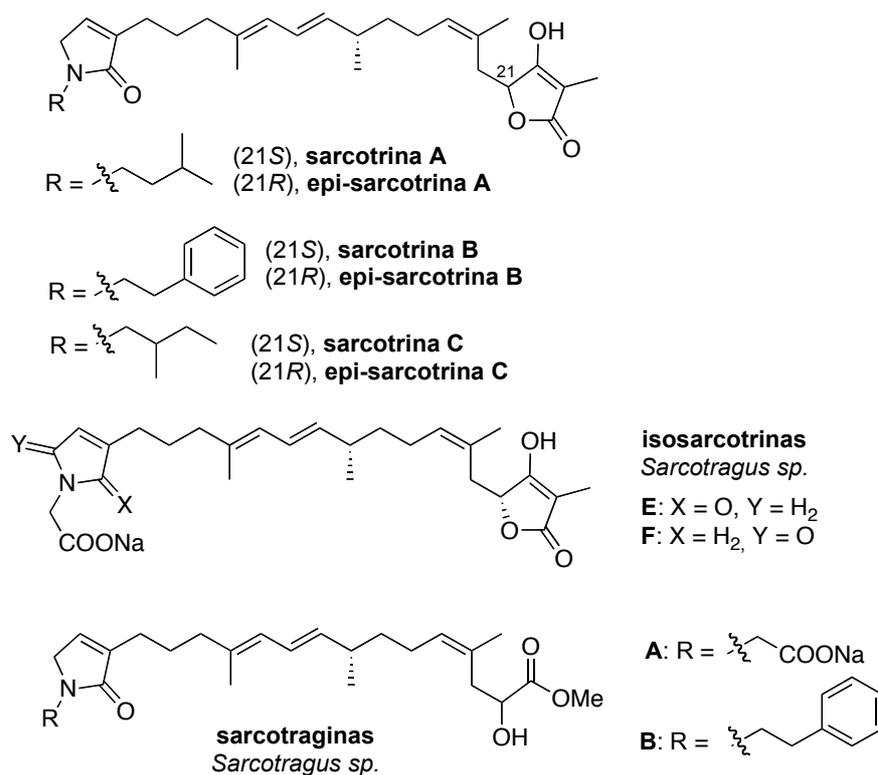


Figura 26

<sup>107</sup> a) Liu, Y.; Hong, J.; Lee, C.-O.; Im, K. S.; Kim, N. D.; Choi, J. S.; Jung, K. H. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1307. b) Liu, Y.; Mansoor, T. A.; Hong, J.; Lee, C.-O.; Sim, C. J.; Im, K. S.; Kim, N. D.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1451.

<sup>108</sup> Shin, J.; Rho, J. R.; Seo, Y.; Lee, H. S.; Cho, K. W.; Sim, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3005.

## Sesterterpenos monocíclicos

Entre los sesterterpenos monocíclicos destaca sin duda **manoalida**. Se trata de un sesterterpeno aislado de *Luffariella variabilis*<sup>109</sup> que presenta en su estructura una agrupación  $\gamma$ -hidroxibutenolida, y que debido a su actividad como inhibidor de fosfolipasa A<sub>2</sub> se ha convertido en el prototipo de sesterterpenolida con actividad antiinflamatoria. En este compuesto se han basado numerosos estudios para comprender su mecanismo de acción, como veremos posteriormente. Debido a ello, manoalida es un importante objetivo sintético.<sup>110</sup>

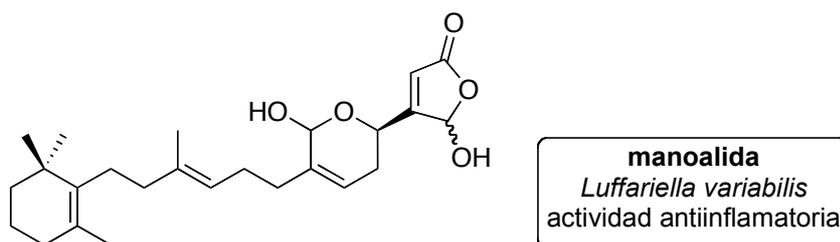


Figura 27

Otros sesterterpenos semejantes a manoalida son **secomanoalida** y **neomanoalida**, aislados también de *Luffariella variabilis*.<sup>111</sup> Las esponjas marinas han sido una fuente muy prolifera de estos compuestos. Algunos ejemplos relevantes se recogen en la Figura 28, como **luffariolida A**,<sup>112</sup> **fasciospongida A**<sup>113</sup> y **ciclolinteinona**.<sup>114</sup>

<sup>109</sup> de Silva, E. D.; Scheuner, P. J. ; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1611.

<sup>110</sup> a) De Rosa, M.; Soriente, A.; Sodano, G.; Scettri, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2095. b) Kocienski, P. J.; Pommier, A.; Stepanenko, V.; Jarowicki, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4008. c) Soriente, A.; De Rosa, M.; Apicella, A.; Scettri, A.; Sodano, G. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, *10*, 4481.

<sup>111</sup> de Silva, E. D.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3147.

<sup>112</sup> a) Tsuda, M.; Shigemori, H.; Ishibashi, M.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3503. b) Kobayashi, J.; Zeng, C.-M.; Ishibashi, M.; Sasaki, T. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 436.

<sup>113</sup> Montagnac, A.; Pals, M.; Debitus, C. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 186.

<sup>114</sup> Caroteuno, A.; Fattorusso, E.; Lanzotti, V.; Magno, S.; Carnuccio, R.; D'Aquisto, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7305.

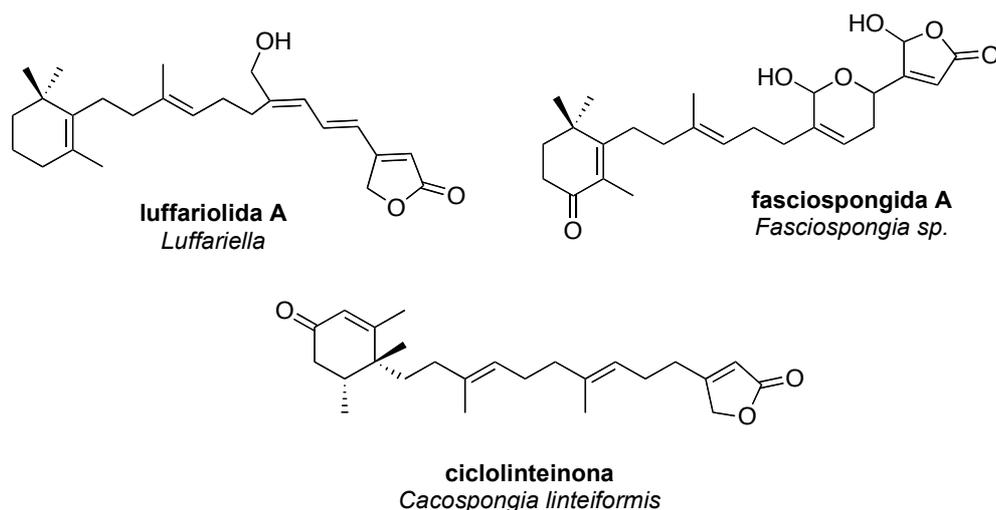


Figura 28

### Sesterterpenos bicíclicos

Los diferentes sesterterpenos bicíclicos se agrupan según varias características estructurales.

**Luffarín A e I** son ejemplos de compuestos aislados de *Luffariella geometrica*<sup>115</sup> (Figura 29). Los compuestos de este grupo tienen una estructura bicarbocíclica común y se diferencian en la naturaleza de la cadena lateral. **Luffalactona**, aislada de *Luffariella variabilis*,<sup>116</sup> es un metabolito similar. También se han descrito sesterterpenos que no tienen un origen marino, como **salvileucolida** (*S. Sahendica*).<sup>117</sup>

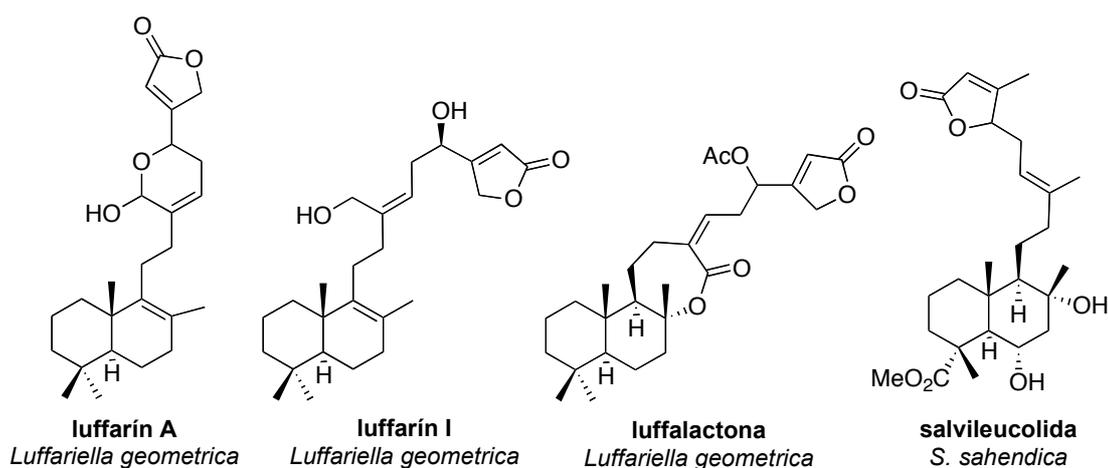


Figura 29

<sup>115</sup> Butler, M. S.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 1705.

<sup>116</sup> Potts, B. C. M.; Capon, R. J.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2965.

<sup>117</sup> F. M. Moghaddam, B. Zaynizadeh, P. Ruedi *Phytochemistry* **1995**, *39*, 715.

Por otra parte, se han descrito varios sesterterpenos con el sistema bicíclico de los clerodanos. Algunos de ellos se muestran en la Figura 30, como **cacospongiolida F**, aislada de *Fasciospongia cavernosa*<sup>118</sup> y **palaulol**, un sesterterpeno con actividad antiinflamatoria procedente de *Fascaplysinopsis*.<sup>119</sup>

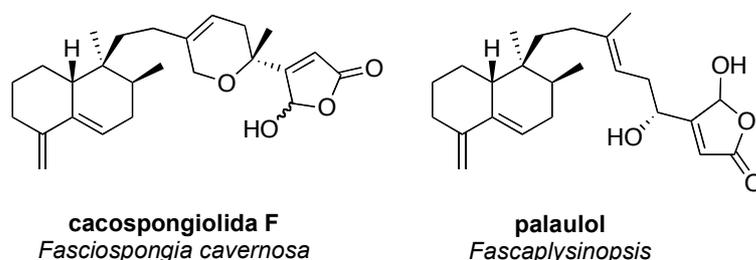


Figura 30

También se han descrito otras estructuras en las que la decalina central presenta una cadena norte y otra sur, con diferentes funcionalidades. Los ejemplos más interesantes son **disidiolida**, aislada de *Disidea etheria*<sup>120</sup> y **cladocoran A y B**, encontrados en *Cladocora cespitosa*,<sup>121</sup> y cuya estructura y estereoquímica han sido revisadas en varios trabajos.<sup>122</sup> (Figura 31)

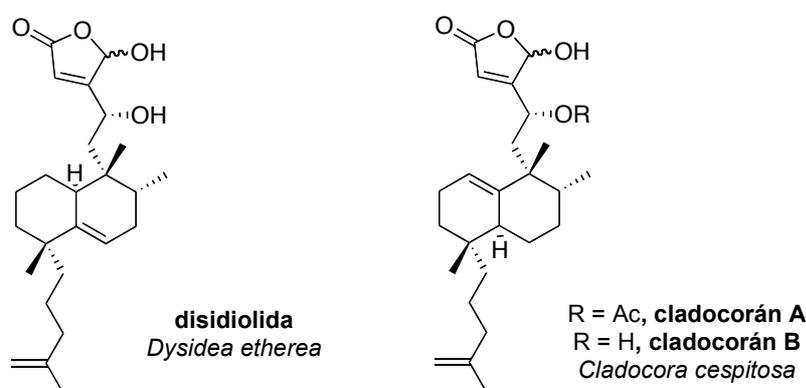


Figura 31

<sup>118</sup> a) De Rosa, S.; Crispido, A.; De Giulio, A.; Iodice, C.; Pronzato, R.; Zavodnik, N. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1776. b) De Rosa, S.; Puliti, R.; Crispino, A.; De Giulio, A.; De Sina, C.; Iodice, C.; Matia, C. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10731.

<sup>119</sup> Schmidt, E. W.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3951.

<sup>120</sup> Gunasekera, G. P.; Mc Carthy, P. J.; Kelly-Borges, M.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8759.

<sup>121</sup> Fontana, A.; Ciavatta, M. L.; Cimino, G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2845.

<sup>122</sup> a) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; García, N.; Moro, R. F.; Broughton, H. B.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7496. b) Miyaoka, H.; Yamanishi, M.; Kajiwara, Y.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3476.

Otras sesterterpenos con novedades estructurales están representados en la Figura 32. Entre ellos, **leucosceptrina** (aislada de la planta medicinal *Leucosceptrum canum*),<sup>123</sup> **shinsonefurano** (procedente de la esponja *Stoeba extensa*)<sup>124</sup> o **wistarín** e **ircinianín** (metabolitos aislados de esponjas del género *Ircinia*).<sup>125</sup>

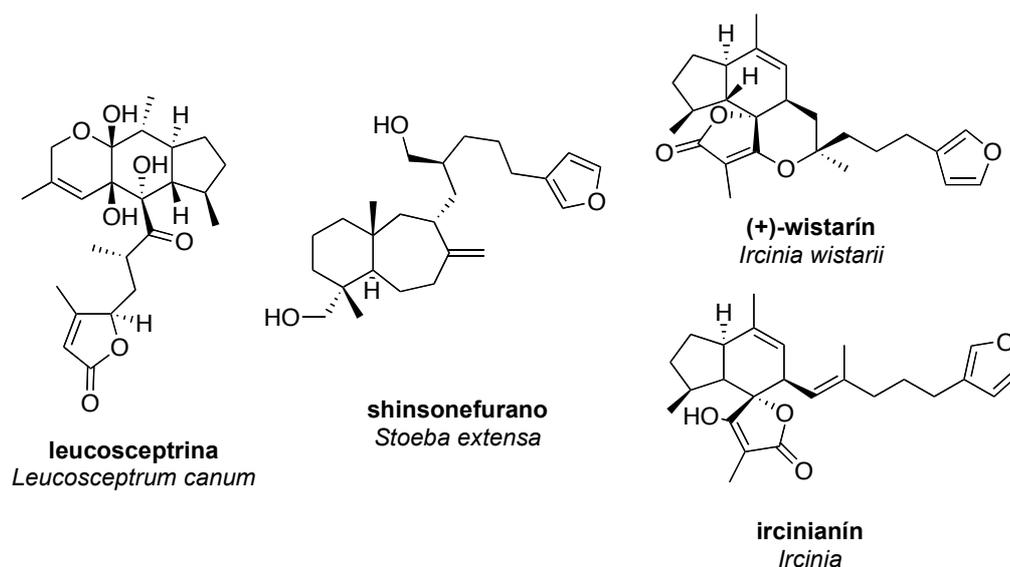


Figura 32

### Sesterterpenos tricíclicos

Podemos distinguir dos grupos principales: sesterterpenos con esqueleto ophiobolano (Figura 33) y esqueleto cheilantano (Figura 34).

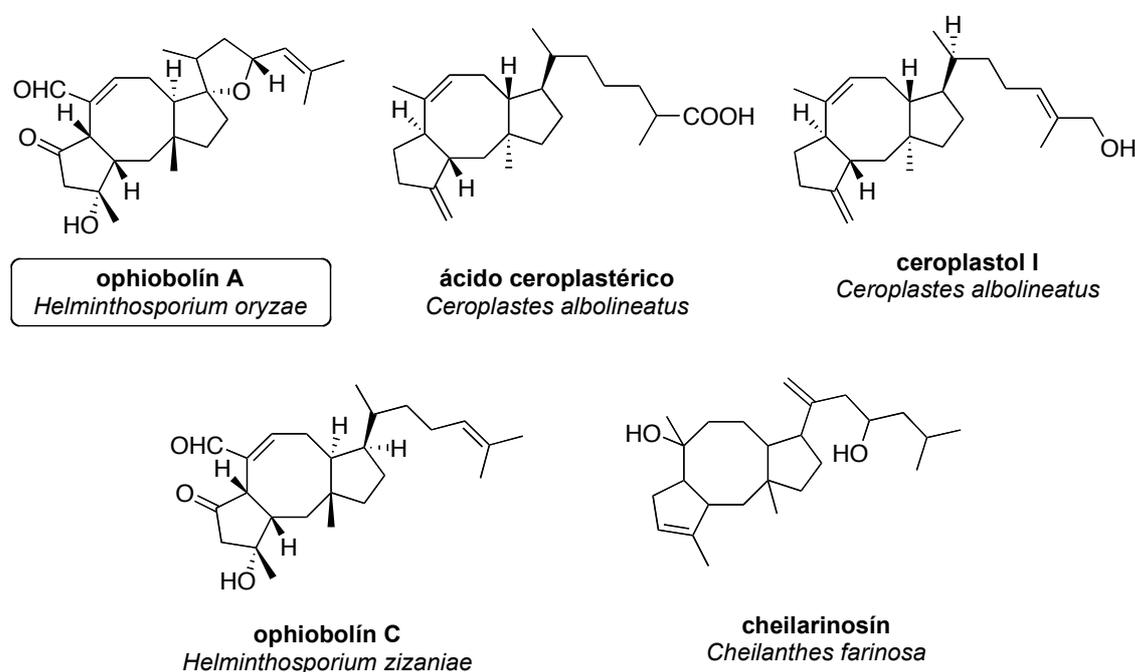
<sup>123</sup> Choudhary, M. I.; Ranjit, R., Atta-ur-Rahman, Shrestha, T. M., Yasin, A.; Parvez, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2906.

<sup>124</sup> Phuwapraisirisan, P.; Matsunaga, S.; Van, R. W. M.; Soest, Fusetani, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2125.

<sup>125</sup> a) Hofheinz, W.; Schönholzer, P. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1367. b) Gregson, R. P.; Ouvrier, D. J. *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 412.

**Ophiobolín A** (Figura 33) es un sesterterpeno con estructura carbocíclica 5-8-5 y se ha aislado de varias fuentes, principalmente de hongos.<sup>126</sup> Ya que fue el primero en el que se identificó esta estructura ha dado el nombre genérico a numerosos compuestos aislados posteriormente.

Otros ejemplos son **ácido ceroplastérico** y **ceroplastol I**, aislado de la cera del insecto *Ceroplastes albolineatus*,<sup>127</sup> **cheilarinosín**,<sup>128</sup> encontrado en *Cheilanthes farinosa*, y toda la serie **ophiobolín B-I**,<sup>129</sup> que se diferencian entre sí principalmente por la modificaciones en la cadena lateral. (Figura 33)



**Figura 33**

<sup>126</sup> a) Orsenigo, M. *Phytopathol. Z.* **1957**, 29, 189. b) Ishibashi, K. *J. Agr. Chem. Soc. Japan* **1962**, 36, 226.

<sup>127</sup> Itaka, Y.; Watanabe, I.; Harrison, I. T.; Harrison, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 1092.

<sup>128</sup> Iyer, R. T.; Ayengar, K. N. N.; Rangaswami, S. *Indian J. Chem.* **1972**, 10, 482.

<sup>129</sup> a) Canonica, L.; Fiecchi, A.; Kienle, M. G.; Scala, A. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 1329. b) Nozoe, S.; Hirai, K.; Tsuda, K. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 2211. c) Itai, A.; Nozoe, S.; Tsuda, K.; Okuda, S. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 4111. d) Cutler, H. G.; Crumley, F. G.; Cox, R. H.; Springer, J. P.; Arrendale, R. F.; Cole, R. J.; Cole, P. D. *J. Agr. Food Chem.* **1984**, 32, 778.

Por otra parte, **cheilantatriol** (Figura 34) es un sesterterpeno aislado de *Cheilantes farinosa*<sup>130</sup> y es el primer sesterterpeno en el que se encuentra un nuevo esqueleto que dará nombre a un grupo de compuestos, los sesterterpenos cheilantanos.

En este grupo se han incluido interesantes sesterterpenos aislados principalmente de esponjas marinas, entre los que destacan **suvanina** (aislada de *Ircinia sp.*),<sup>131</sup> **conulosinas A-B** (procedentes de la esponja *Latrunculia convulosa*)<sup>132</sup> o **hyrtiosal** (*Hyrtios erecta*),<sup>133</sup> que presenta un esqueleto reordenado. (Figura 34)

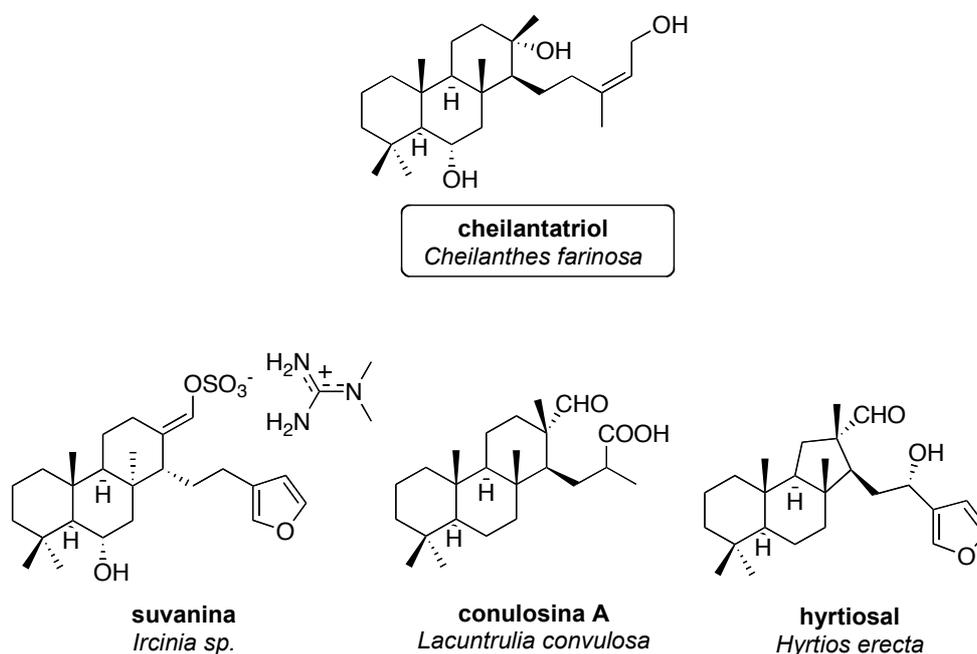


Figura 34

Cabe destacar otros compuestos (Figura 35) como **lintenolidas A-E** (*Cascospongia linteiformis*),<sup>134</sup> **petrosaspongiolidas A-R** (*Petrosaspongia nigra*),<sup>135</sup> las **espongianolidas**

<sup>130</sup> Khan, H.; Zaman, A.; Chetty, G. L.; Gupta, A. S.; Dev. S. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4443.

<sup>131</sup> Manes, L. V.; Taylor, S.; Crews, P.; Bakus, G. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 284.

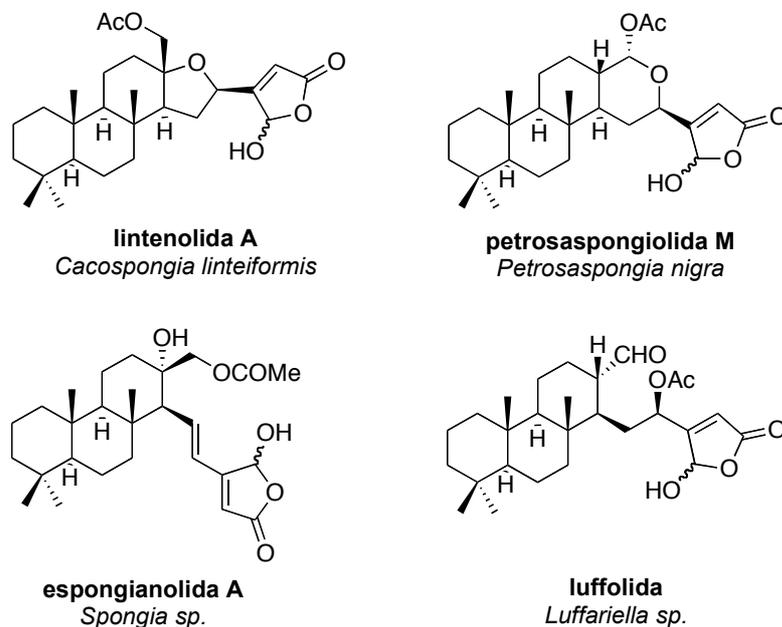
<sup>132</sup> a) Butler, M. S.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 1363. b) Butler, M. S.; Capon, R. *J. Nat. Prod. Lett.* **1992**, *1*, 171.

<sup>133</sup> Iguchi, K.; Shimada, Y.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 522.

<sup>134</sup> a) Carotenuto, A.; Fattorusso, E.; Lanzotti, V.; Magno, S.; Mayol, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, *77*. b) Conte, M. R.; Fattorusso, E.; Lanzotti, V.; Magno, S.; Mayol, L. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 849. c) Carotenuto, A.; Fattorusso, E.; Lanzotti, V.; Magno, S.; Carnuccio, R.; Iuvone, T. *Comp. Biochem. Physiol.* **1998**, *119C*, 119.

<sup>135</sup> a) Gomez-Paloma, L.; Randazzo, A.; Minale, L.; Debitus, C.; Roussakin, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10451. b) Randazzo, A.; Debitus, C.; Minale, L.; Pastor, P. G.; Alcaraz, M. J.; Payá, M.; Gomez-Paloma, L. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 571.

**A-F** (aisladas de esponjas del género *Spongia sp.*)<sup>136</sup> o **luffolida** (*Luffariella sp.*),<sup>137</sup> que se caracterizan por presentar la funcionalidad  $\gamma$ -butenolida y poseer actividad antiinflamatoria.



**Figura 35**

Anteriormente hemos mencionado unos compuestos de origen marino y de estructura terpeno piridina. Se trata de **espongidinas A-D** (Figura 36), que ahora los describimos también en el grupo de sesterterpenos, y más concretamente como norcheilantanos. Estos compuestos son estructuralmente muy semejantes a **petrosaspongiolida L**, aislada de *Petrosaspongia nigra*.<sup>138</sup>

<sup>136</sup> He, H.; Kulanthaivel, P.; Baker, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7189.

<sup>137</sup> Kernan, M. R.; Faulkner, D. J.; Parkanyi, L.; Clardy, J.; de Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S. *Experientia* **1989**, 45, 388.

<sup>138</sup> Paloma, L. G.; Randazzo, A.; Minale, L. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10451.

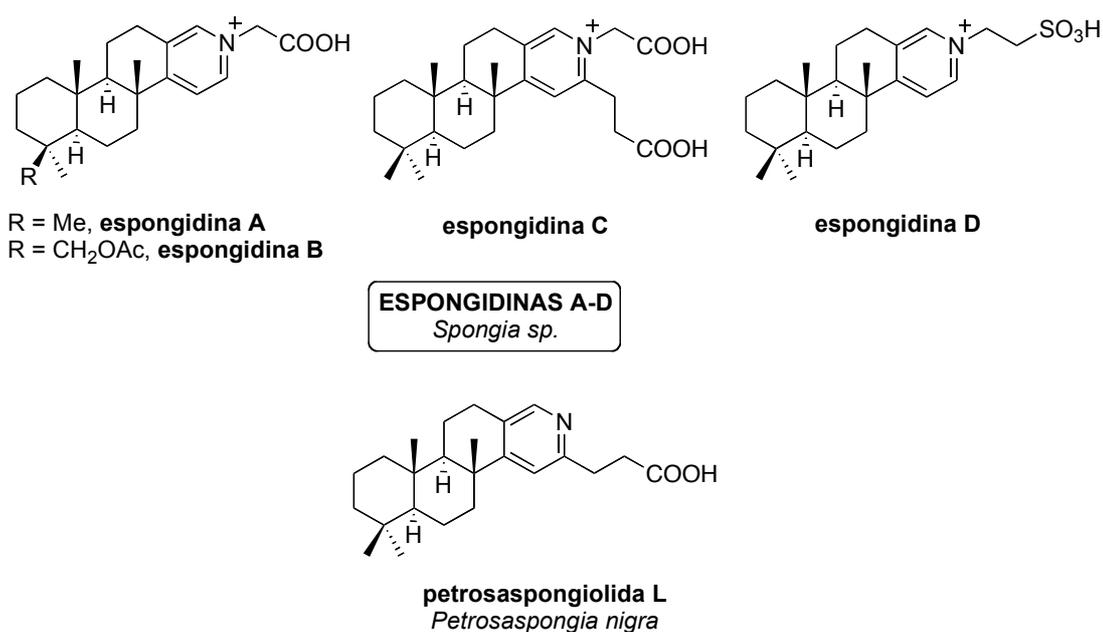


Figura 36

Sesterterpenos tetracíclicos

Este grupo de sesterterpenos está compuesto principalmente por los esclaranos, que presentan estructuras derivadas de **esclarín** (Figura 37), el primero en aislarse, procedente de *Cacospongia scalaris*.<sup>139</sup> Es un grupo bien conocido y la mayoría de estos compuestos se han obtenido de esponjas marinas.

Otros ejemplos interesantes son **esclaradial** y **esclarendial** (aislados de *Cacospongia scalaris*),<sup>140</sup> **esclarolida** (de *Spongia idia*),<sup>141</sup> **sesterstatinas 1-5**,<sup>142</sup> **hyrtiolida**<sup>143</sup> o **hyrtiosinas A-E**<sup>144</sup> (todos obtenidos de *Hyrtios erectus*).

<sup>139</sup> Fattorusso, E.; Magno, S., Santacroce, C.; Sica, D. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 5993.

<sup>140</sup> Yasuda, F.; Tada, H. *Experientia* **1981**, *37*, 110.

<sup>141</sup> Walker, R. P.; Thompson, J. E.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4976.

<sup>142</sup> a) Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; Tan, R.; Hoard, M. S.; Melody, N.; Pettit, R. K. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 13. b) Pettit, G. R.; Tan, R.; Melody, N.; Cichacz, Z. A.; Herald, D. L.; Hoard, M. S.; Pettit, R. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2093.

<sup>143</sup> Miyaoka, H.; Nishijima, S.; Mitome, H.; Yamada, Y. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1369.

<sup>144</sup> Yu, Z.-G.; Bi, K.-S.; Guo, Y.-W. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1004.

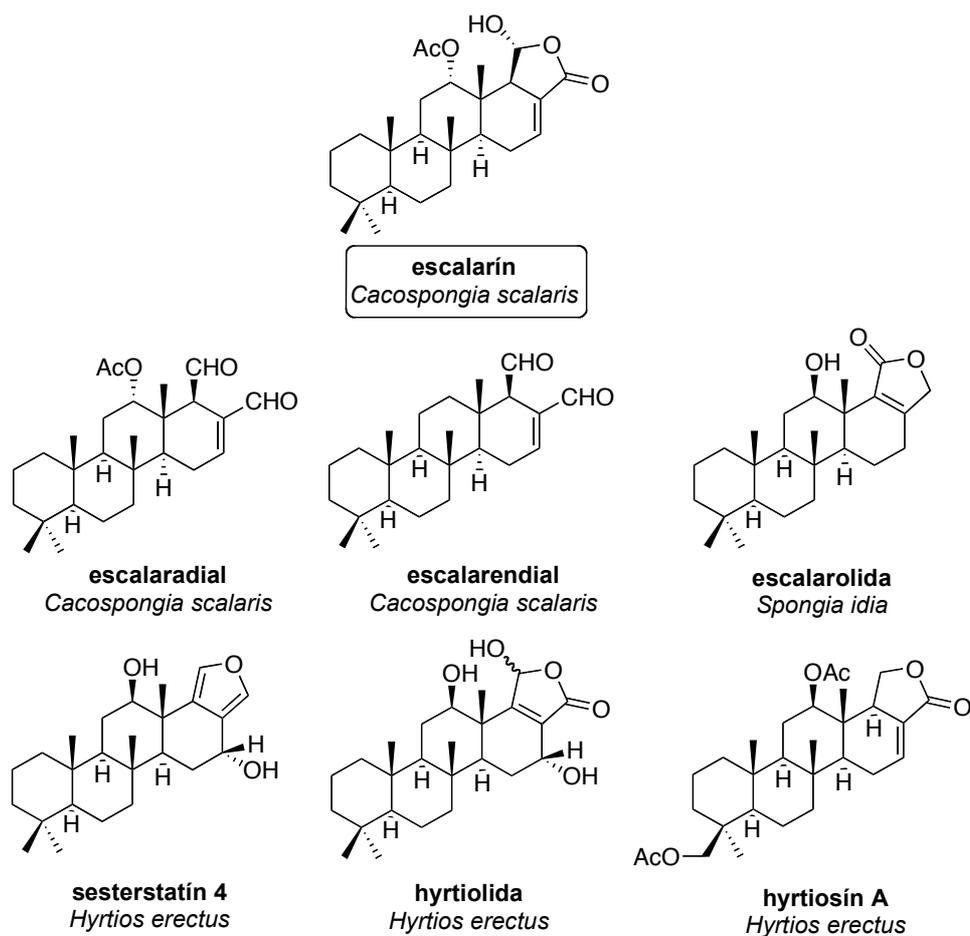


Figura 37

Aunque la presencia de átomos de nitrógeno no es habitual en sesterterpenos, se han descrito varios compuestos como **molliorinas A-C**, resultantes de la condensación de escalaranos con aminas y aislados de *Cacospongia mollior*.<sup>145</sup> Por otra parte, de la esponja *Hyatella intestinalis* se aisló **hyatelactama**, un sesterterpeno tipo escalarano que es activo frente a varias líneas tumorales.<sup>146</sup> (Figura 38)

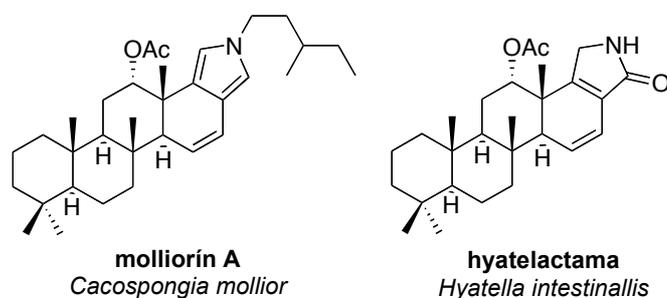


Figura 38

<sup>145</sup> Cafieri, F.; de Napoli, L.; Fattorusso, E.; Santacroce, C.; Sica, D. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 477.

<sup>146</sup> Hernández-Guerrero, C. J.; Zubia, E.; Ortega, M. J.; Carballo, J. L. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5392.

## Otras estructuras

Debido a la amplia variedad estructural, es difícil clasificar todos los sesterterpenos conocidos hasta el momento y hay algunas estructuras que no se acomodan a ninguno de los grupos descritos anteriormente. En la Figura 39 se recogen algunos compuestos interesantes con estructuras más novedosas, como **ácido gascárdico** (aislado de las secreciones del insecto *Gascardia madagascariensis*),<sup>147</sup> **ácido retigeránico** (aislado del líquen *Lobaria retigera*),<sup>148</sup> **salmahyrtisol** (procedente de *Hyrtios erecta*),<sup>149</sup> o **mangicoles A-G** (encontrados en el hongo marino *Fusarium heterosporum*).<sup>150</sup>

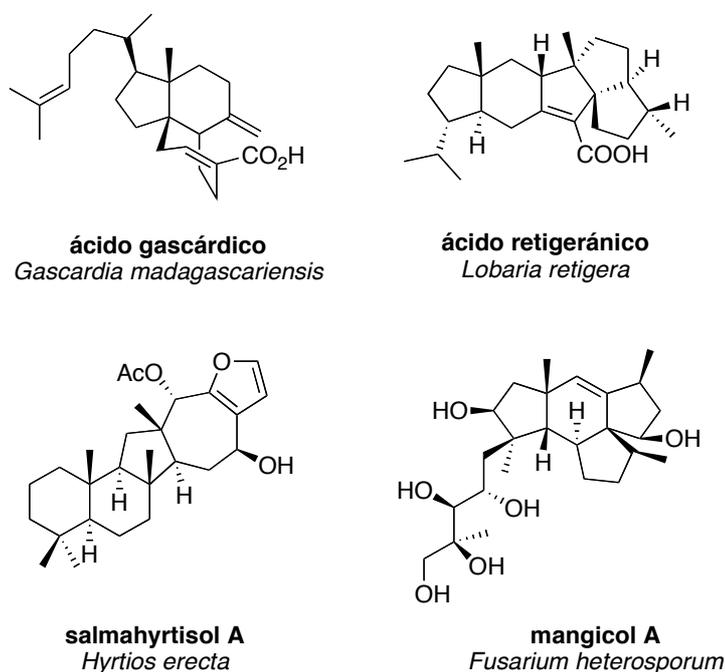


Figura 39

<sup>147</sup> Brochere, G.; Polonsky, J. *Bull. Soc. Chim. France* **1960**, 963.

<sup>148</sup> Kiuchi, H.; Tsukitani, I.; Shimizu, M.; Kobayashi, M.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 1492.

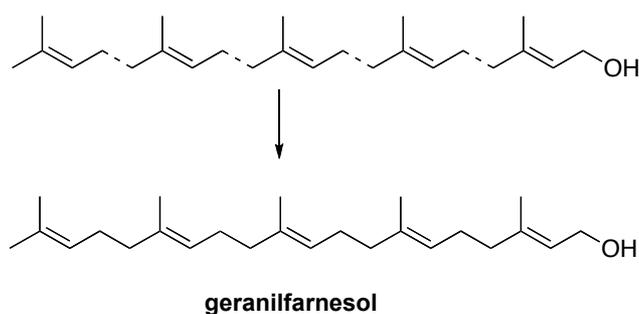
<sup>149</sup> Youssef, d. T. A.; Yamaki, R. K.; Kelly, M.; Scheuer, P. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 2.

<sup>150</sup> Renner, M. K.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4843.

### 1.3.2. Biosíntesis de sesterterpenos

A pesar de que los sesterterpenos son un grupo de productos naturales que ha atraído el interés de numerosos grupos de investigación, interesados por su variedad estructural y sus actividades biológicas, son escasos los trabajos dedicados a la biogénesis de este grupo. A continuación, haremos una revisión de las rutas biogénicas conocidas.

Los sesterterpenos lineales son los más sencillos estructuralmente. La propuesta más aceptada sobre su biogénesis se basa en la unión lineal de cinco unidades de isopreno cabeza-cola.<sup>151</sup>



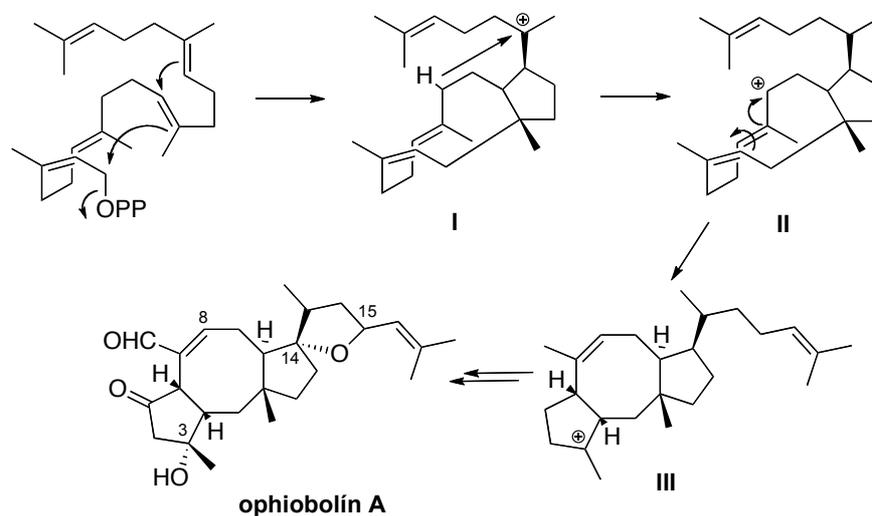
**Figura 40.** Isopreno como origen de sesterterpenos

Se ha propuesto que el precursor de compuesto cíclicos es geranil farnesil pirofosfato, y dependiendo del patrón de ciclación conduce a diferentes esqueletos. El esqueleto carbonado de los sesterterpenoides muestra dos patrones principales de ciclación. Por una parte, encontramos estructuras resultantes de ciclaciones de polienos catalizadas en medio ácido y que por lo tanto son semejantes a las descritas para otros tipos de terpenos. Por otra parte, se han descrito ciclaciones promovidas por la alquilación intramolecular del grupo pirofosfato terminal, formando intermedios con anillos de tamaño grande que siguen ciclando. Veremos algunos ejemplos.

---

<sup>151</sup> Ríos, T.; Pérez, S. *Chem. Commun.* **1969**, 214.

Quizás el grupo más estudiado son los ophiobolanos. Inicialmente, la degradación de estos compuestos indicó la naturaleza isoprenica del sistema de anillos.<sup>152</sup> Posteriormente, trabajos de marcaje llevaron a proponer el mecanismo de ciclación que se recoge en la Figura 41.



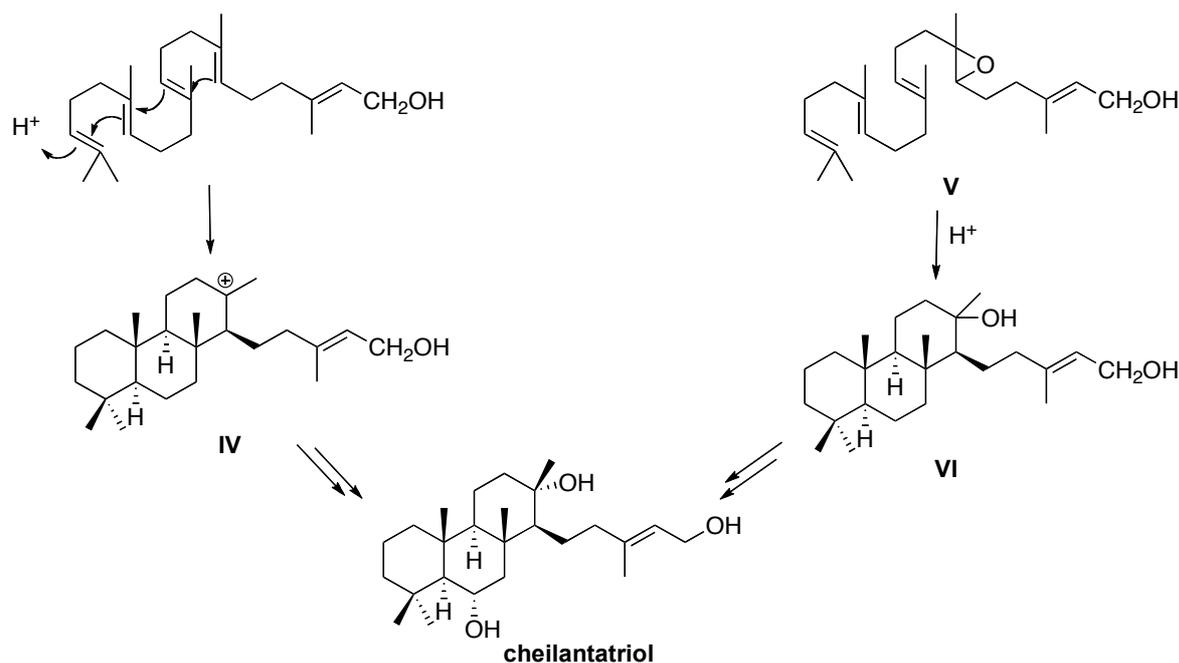
**Figura 41.** Biogénesis de ophiobolanos

Se ha propuesto que todo-*trans*-geranilfarnesil pirofosfato es el precursor del sistema 5-8-5 presente en los ophiobolanos.<sup>153</sup> La ciclación comienza con la formación un ciclo de 5 miembros, que promueve la eliminación del grupo pirofosfato, formándose el catión I. El desplazamiento del hidrógeno en C-8 a C-15 da lugar al catión II, que promueve la ciclación que lleva al intermedio III, que contiene el esqueleto carbonado de los ophiobolanos.

Por otra parte, se ha propuesto que chelantatriol procede biosintéticamente de la ciclación tipo esteroide de geranilfarnesol pirofosfato a través del catión IV (Figura 42). Otra ciclación alternativa podría comenzar con el epoxi-derivado de geranil-farnesol V, que en medio ácido conduciría al intermedio VI y posteriormente a cheilantatriol.

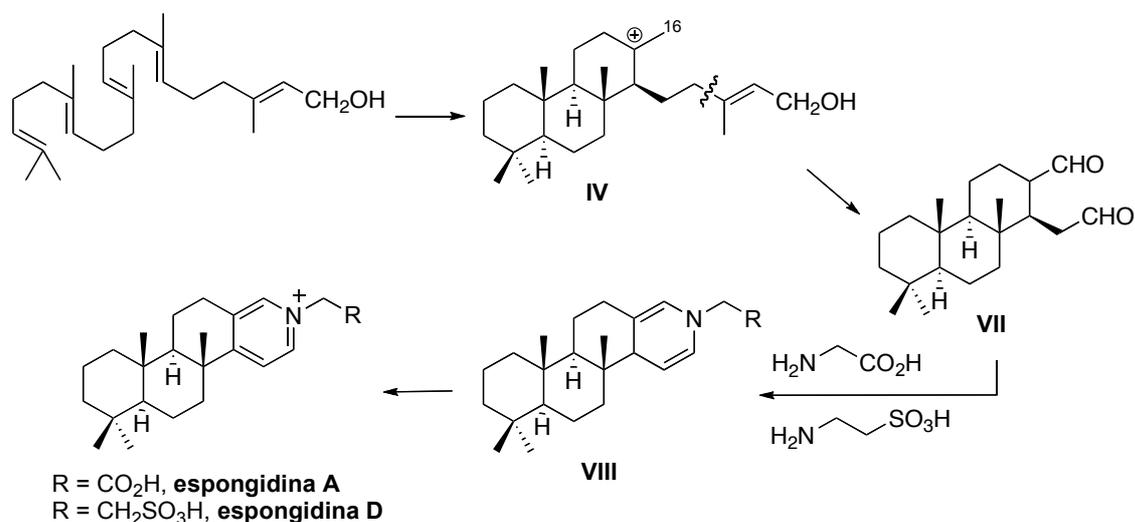
<sup>152</sup> Canonica, L.; Fiecchi, A.; Kienle, M. G.; Ransi, B. M.; Scala, A. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 3035.

<sup>153</sup> Canonica, L.; Fiecchi, A.; Kienle, G. M.; Ranzi, B. M.; Scala, A. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 4657.



**Figura 42.** Alternativas biosintéticas para cheilantatriol

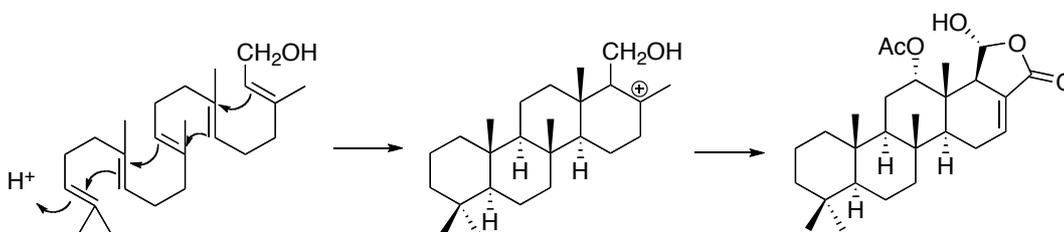
Espongidinas A-D, como ya hemos mencionado anteriormente, son interesantes derivados de origen cheilantano. Presentan 21 átomos de carbono y la característica más notable es la presencia de un anillo de piridina insertado en su estructura. Hasta el momento, no se ha descrito su origen biosintético. Como hipótesis razonable se puede considerar a estos compuestos como tetranor-cheilantanos, y por lo tanto procederían también de geranyl farnesol pirofosfato. En la Figura 43 se recoge la propuesta biogenética.



**Figura 43.** Propuesta biogenética para espongidinas

Inicialmente la ciclación de geranyl farnesil pirofosfato generaría el intermedio **IV**. La degradación en cuatro carbonos de su cadena lateral y mediante proceso oxidativo en la posición C-16 se formaría un dialdehído tipo **VII**, que sería adecuado para la inserción de un compuesto nitrogenado, como glicina o taurina. Finalmente, oxidación de **VIII** generaría el anillo de piridina de espongidinas.

Entre los sesterterpenos tetracíclicos únicamente se han hecho propuestas biogénéticas para escalarín. Se ha sugerido que la formación de los cuatro anillos tiene lugar de forma concertada a partir de todo-*trans*-geranyl farnesol. Posterior oxidación conduciría a escalarín y sus análogos. (Figura 44)



**Figura 44.** Biosíntesis de escalarín

Finalmente, también se ha hecho un estudio biogénético de unas estructuras más novedosas, mangicoles A-G. Fenical y *col.*<sup>154</sup> sugieren el origen de estos compuestos a partir de geranyl farnesil pirofosfato, y la desconexión del esqueleto carbonado sugiere un reordenamiento de los metilos. La Figura 45 recoge esta propuesta. La ciclación inicial forma un intermedio de once miembros, seguido del reordenamiento-(1,2) de los grupos alquilo. Los pasos sucesivos son cierres de anillo inducidos por los cationes formados, y transferencia-(1,2) de hidruros.

<sup>154</sup> Renner, M. K.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4843.

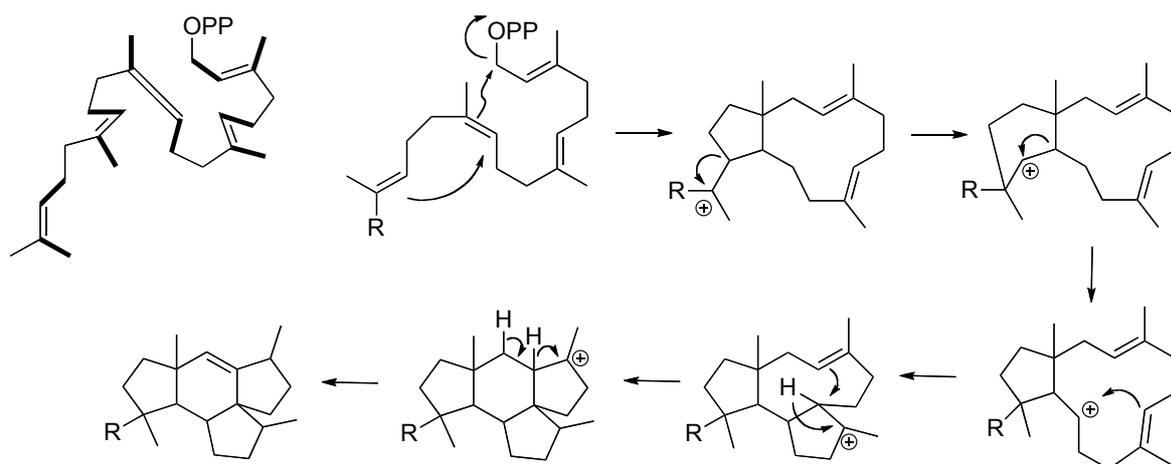


Figura 45. Biosíntesis de mangioles.

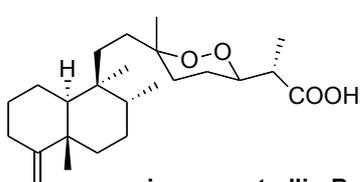
### 1.3.3. Actividad biológica de sesterterpenos

Los sesterterpenos presentan diferentes propiedades biológicas como antiviral,<sup>155</sup> antiinflamatoria,<sup>156</sup> antibacteriana,<sup>157</sup> antitumoral,<sup>158</sup> antiapetente,<sup>159</sup> inhibidores de la agregación plaquetaria<sup>160</sup> o estimuladores de la síntesis del factor de crecimiento nervioso.<sup>161</sup> La Figura 46 recoge algunos de estos sesterterpenos bioactivos.

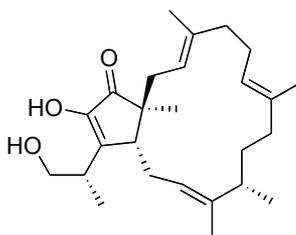
La actividad antiinflamatoria es claramente la más destacable. Desde que se conoció el potencial antiinflamatorio de manoalida el interés por el comportamiento de los sesterterpenos en este campo ha ido en aumento. Veremos con más detalle en qué consiste.

- 
- <sup>155</sup> a) Rezanka, T.; Siristova, L.; Sigler, K. *Anti-Infective Agents Med. Chem.* **2009**, *8*, 169. b) El Sayed, A. K.; Hamann, M. T.; Hashish, N. E.; Shier, W. T.; Kelly, M.; Khan, A. A. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 522.
- <sup>156</sup> a) Randazzo, A.; Debitus, C.; Minale, L.; Pastor, P. G.; Alcaraz, M. J.; Payá, M.; Gomez-Paloma, L. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 571. b) Schmidt, E. W.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3951. c) Kernan, M. R.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3081. d) Kikuchi, H.; Tsukitani, Y.; Shimizu, I.; Kobayashi, M.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 552.
- <sup>157</sup> a) Mo, S.; Kronic, A.; Pegan, S. D.; Franzblau, S. G.; Orjala, J. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 2043. b) Song, J.; Jeong, W.; Wang, N.; Lee, H-S.; Sim, C. J.; Oh, K-B.; Shin, J. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1866. c) Yao, G.; Chang, L. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3037. d) Hochlowski, J. E.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1738.
- <sup>158</sup> a) Ueoka, R.; Nakao, Y.; Fujii, S.; van Soest, R. W. M.; Matsunaga, S. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1089. b) Tsukamoto, S.; Miura, S.; van Soest, R. W. M.; Ohta, T. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 438. c) Youssef, D. T. A.; Yamaki, R. K.; Kelly, M.; Scheuer, P. J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 2. d) Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; Tan, R.; Hoard, M. S.; Melody, N.; Pettit, R. K. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 13.
- <sup>159</sup> a) Luo, S-H.; Weng, L-H.; Xie, M-J.; Li, X-N.; Hua, J.; Zhao, X.; Li, S-H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1864. b) Conte, M. R.; Fattorusso, E.; Lanzotti, V.; Magno, S.; Mayol, L. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 849. c) De Rosa, S.; Puluti, R.; Crispino, A.; De Giulio, A. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 256. d) Fattorusso, E.; Lanzotti, V.; Magno, S.; Mayol, L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6921.
- <sup>160</sup> a) Kazlauskas, R.; Murphy, P. T.; Wells, R. J. *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 51. b) Nakagawa, M.; Hamamoto, Y.; Ishihama, M.; Hamasaki, S.; Endo, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 431.
- <sup>161</sup> Doi, Y.; Shigemori, H.; Ishibashi, M.; Mizobe, F.; Kawashima, A.; Nakaike, S.; Kobayashi, J. *J. Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 2190.

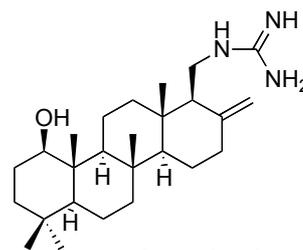
**ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA**



**sigmosceptrellin-B**  
actividad antimalárica  
*in vitro* IC<sub>50</sub> = 1.2 µg/mL

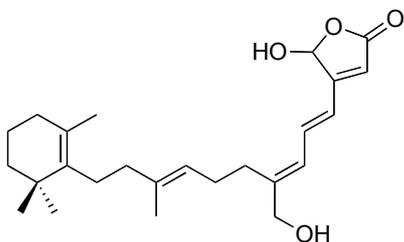


**terpestacín**  
inhibidor de sincitia  
(células relacionadas  
con infecciones HIV)  
ID<sub>50</sub> = 0.46 µg/mL

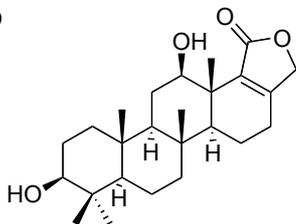


**scitoscalarol**  
actividad antimicrobiana frente a  
*Bacillus anthracis*,  
*Staphylococcus aureus*,  
*Escherichia coli*, *Candida albicans*,  
*Mycobacterium tuberculosis*  
MIC = 2-110 µM

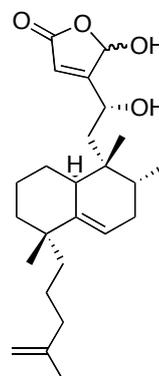
**ACTIVIDAD ANTITUMORAL**



**aplisnoplida A**  
actividad citotóxica frente  
a células leucémicas de ratón  
IC<sub>50</sub> = 0.45 µg/mL

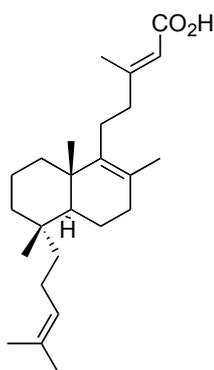


**sesterstatín 1**  
actividad citotóxica frente  
a células leucémicas de murina  
ED<sub>50</sub> = 0.46 µg/mL

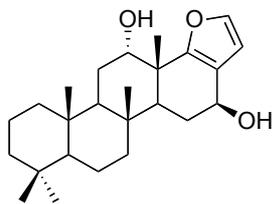


**disidiolida**  
*Dysidea etherea*  
inhibidor de la proteína  
fosfatasa cdc25  
IC<sub>50</sub> = 9.4 µM

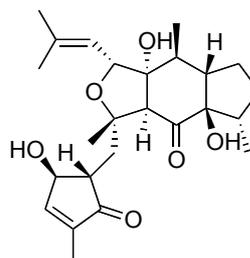
**OTRAS ACTIVIDADES**



**ácido disideapalaónico**  
inhibidor de la enzima  
aldosa reductasa



**12-O-desacetilfuroscalarol**  
estimulante de la síntesis  
del factor de crecimiento nervioso



**leucosceptroide C**  
actividad antiapetente frente  
a insectos *Helicoverpa armigera*  
EC<sub>50</sub> = 0.017 µmol/cm<sup>2</sup>

\* Ejemplos de sesterterpenos con **actividad antiinflamatoria** se muestran en la Figura 48

**Figura 46.** Sesterterpenos bioactivos

### **Actividad antiinflamatoria: sesterterpenos inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub>**

El proceso inflamatorio es la respuesta del tejido vascular a estímulos dañinos como heridas, patógenos o agentes irritantes.<sup>162</sup> Se trata de un mecanismo de defensa que cuando no está regulado adecuadamente puede conducir a enfermedades como alergias, asma, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias y del sistema autoinmune y cáncer.

El proceso de inflamación está controlado por los denominados mediadores químicos. Se trata de sustancias vasoactivas como aminas, óxido nítrico, bradiquinina, eicosanoides, los factores de activación plaquetaria, o neuropéptidos. En el grupo de los eicosanoides en particular, se encuentran las prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos, que forman una familia de ácidos grasos oxigenados metabolizados por las ciclooxigenasas y las lipoxigenasas del ácido araquidónico.

El ácido araquidónico es un ácido graso poliinsaturado de 20 átomos de carbono que procede de la hidrólisis de fosfolípidos estructurales de la membrana celular en un proceso catalizado por la fosfolipasa A<sub>2</sub>.

Se ha llevado a cabo un importante esfuerzo por desarrollar fármacos que eviten la conversión del ácido araquidónico en eicosanoides pro-inflamatorios. En este sentido los glucocorticoides por ejemplo, son un grupo bien conocido y empleado. Sin embargo, debido a los efectos secundarios que a menudo presentan, sería interesante encontrar otros fármacos inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub> que no presenten efectos secundarios. Los metabolitos del ácido araquidónico como molécula diana en el diseño de agentes terapéuticos representan un interesante foco de atención como reguladores del proceso inflamatorio.<sup>163</sup>

### **Mecanismo de acción de PLA<sub>2</sub>**

Las fosfolipasas A<sub>2</sub> (*phospholipase A<sub>2</sub>*, PLA<sub>2</sub>) son enzimas que se encuentran en casi todas las células y se caracterizan por hidrolizar específicamente el enlace 2-acil-éster de los compuestos 1,2-diacil-*sn*-3-glicerofosfolípidos, siendo uno de ellos el ácido araquidónico.<sup>164</sup>

---

<sup>162</sup> Teixeira, C. F. P.; Landucci, E. C. T.; Antunes, E.; Chacur, M.; Cury, Y. *Toxicon* **2003**, 42, 947.

<sup>163</sup> Yedgar, S.; Lichtenberg, D.; Schnitzer, E. *Biochim. Biophys. Acta* **2000**, 1488, 182.

<sup>164</sup> Yedgar, S.; Cohen, Y.; Shoseyov, D. *Biochim. Biophys. Acta* **2006**, 1761, 1373.

Hasta el momento se han caracterizado quince PLA<sub>2</sub> diferentes y se han agrupado en cuatro familias: PLA<sub>2</sub> de secreción, PLA<sub>2</sub> citosólicas, PLA<sub>2</sub> asociadas a lipoproteínas y PLA<sub>2</sub> independientes de calcio. Las PLA<sub>2</sub> citosólicas son las únicas específicas para ácido araquidónico y varias empresas farmacéuticas las han considerado un objetivo atractivo en el desarrollo de fármacos.

Debido al importante papel que juegan las fosfolipasas A<sub>2</sub> en el proceso inflamatorio se han llevado a cabo numerosos estudios sobre su mecanismo de acción. La Figura 47 describe esquemáticamente este proceso.<sup>165</sup>

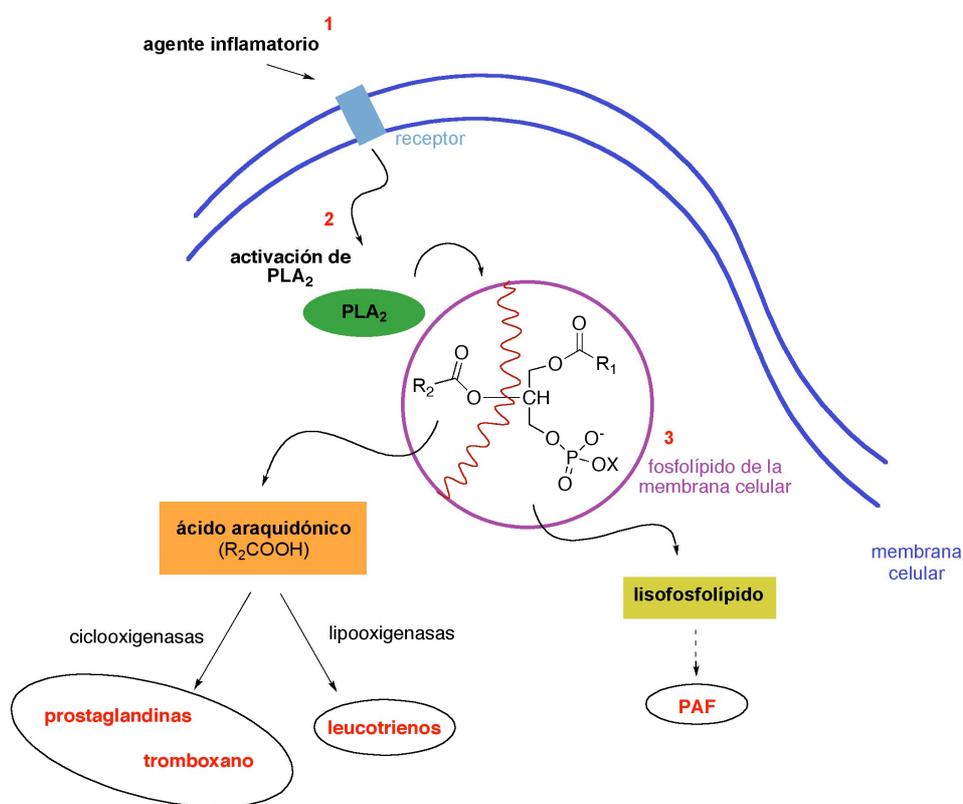


Figura 47. Esquema del mecanismo antiinflamatorio

Cuando un agente inflamatorio llega a la membrana celular la primera consecuencia es la activación de fosfolipasa A<sub>2</sub>. A continuación esta enzima cataliza la hidrólisis del enlace acil-éster de los fosfolípidos de membrana liberando ácido araquidónico y lisofosfolípido. El ácido araquidónico a su vez puede ser oxidado por la enzima COX generando prostaglandinas y tromboxanos, o por la enzima LOX formando leucotrienos.

<sup>165</sup> Folmer, F.; Jaspars, M.; Schumacher, M.; Dicato, M.; Diederich, M. *Biochem. Pharmacol.* **2010**, *80*, 1793.

Las prostaglandinas son vasodilatadoras, responsables de la formación de edemas, inducción del dolor y fiebre. Los tromboxanos son responsables de la agregación plaquetaria. Los leucotrienos incrementan la permeabilidad de venas y capilares y juegan un papel importante en enfermedades como asma o rinitis alérgica.

Por otra parte, los lisofosfolípidos formados a partir de los lípidos de membrana son precursores de PAF (factor de activación de plaquetas).

Un análisis de este procedimiento sugiere varios puntos donde el proceso inflamatorio podría ser interrumpido: inhibición de fosfolipasa A<sub>2</sub> o de ciclooxigenasas.

Las sustancias inhibitoras de fosfolipasa A<sub>2</sub> impedirían la formación de ácido araquidónico y de las rutas biosintéticas que parten de él. Esto implica una disminución de los mediadores de la inflamación (prostaglandinas), de mediadores de procesos anafilácticos (leucotrienos) y del factor de activación de plaquetas, por lo tanto serían fármacos muy eficaces. Los corticoides, antiinflamatorios naturales y de origen esteroideo, también se encuentran en este grupo, pero debido a que presentan considerables efectos secundarios no suelen emplearse en tratamientos crónicos.

Otros compuestos, como los antiinflamatorios no esteroideos, son inhibidores de las ciclooxigenasas, por lo que el proceso antiinflamatorio se detiene en una etapa posterior y su efecto no sería tan potente. Entre ellos los más conocidos y empleados son la aspirina, ibuprofeno, naproxeno y piroxicam.

En los últimos años se ha llevado a cabo un progreso significativo en la clasificación y caracterización de los diferentes tipos de fosfolipasas, así como en el entendimiento de la bioquímica y biología de estas enzimas. Cabría esperar que esto conlleve también un aumento en el descubrimiento de inhibidores de PLA<sub>2</sub>.

### **Sesterterpenos marinos inhibidores de PLA<sub>2</sub>**

Entre los productos naturales de origen marino se han descrito numerosos inhibidores de PLA<sub>2</sub>. Se trata en general de terpenos aislados de esponjas, nudibranchios y algas. En particular, los sesterterpenos han realizado una gran aportación en este campo y entre ellos el grupo más estudiado es el de las moléculas que presentan la agrupación  $\gamma$ -hidroxibutenolida. La Figura 48 recoge las estructuras de estos sesterterpenos inhibidores de PLA<sub>2</sub>.

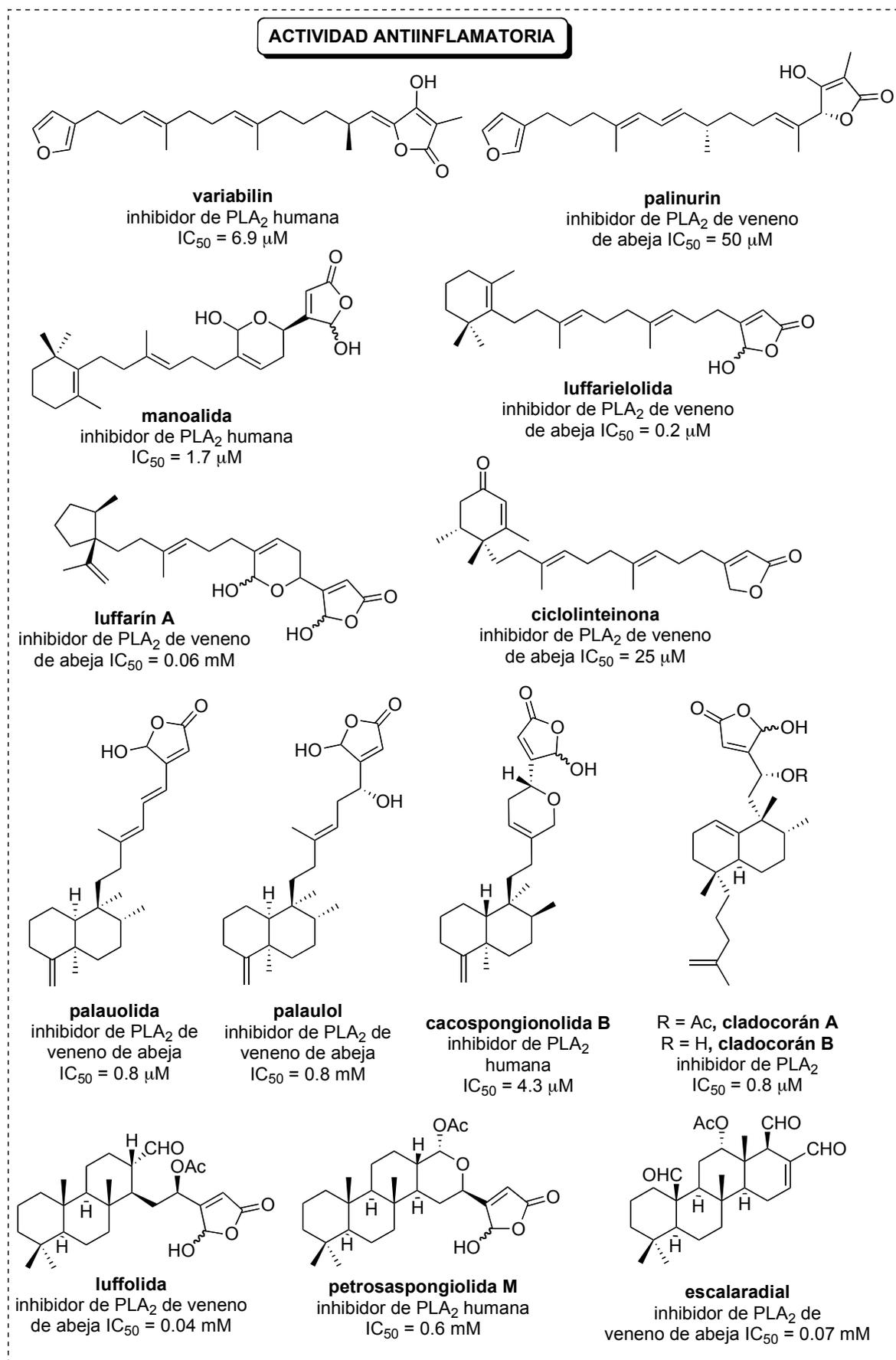
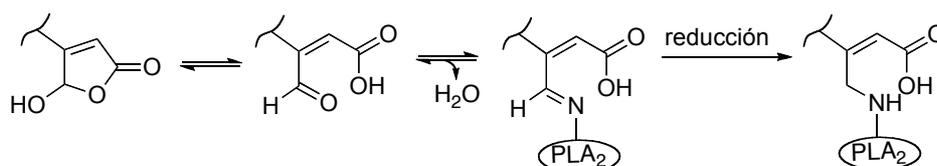


Figura 48. Sesterterpenos bioactivos

Manoalida inhibe, entre otras, la sPLA<sub>2</sub> humana.<sup>166</sup> Estudios mecanísticos revelaron que su actividad inhibidora se basa en la unión irreversible de dos de los grupos aldehído enmascarados ( $\alpha$ -hidroxidihidropirano y el anillo  $\gamma$ -hidroxibutenolida) con restos de lisina en el sitio activo de la enzima. Aunque se intentó el desarrollo industrial de manoalida como posible anti psoriático, la pruebas clínicas no superaron la Fase II debido a problemas en su formulación.<sup>167</sup>



**Figura 49.** Propuesta mecanística

Una vez conocido el potencial de manoalida, se investigaron numerosos análogos, entre los que destacan secomanoalida (igual de potente que manoalida), luffariellolida<sup>168</sup> o luffolida. Otros sesterterpenos inhibidores de PLA<sub>2</sub> y aislados de varias esponjas marinas son cacospongiolida B, variabilín,<sup>169</sup> petrosaspongiolida M<sup>170</sup> o palaulol.

Estudios de modelización molecular demostraron que petrosaspongiolida M inhibe fosfolipasa A<sub>2</sub> vía un reconocimiento no-covalente entre la enzima y el sesterterpeno, seguido de un ataque nucleofílico del extremo N-terminal de PLA<sub>2</sub> sobre el aldehído enmascarado en el anillo de  $\gamma$ -hidroxibutenolida.<sup>171</sup>

<sup>166</sup> a) Glaser, K. B.; Jacobs, R. S. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 2079. b) Jacobson, P. B.; Marshall, L. A.; Sung, A.; Jacobs, R. S. *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *39*, 1557. c) Reynolds, L. J.; Morgan, B. P.; Hite, G. A.; Mihelich, E. D.; Dennis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5172. d) Katsumura, S.; Han, Q.; Kadono, H.; Fujiwara, S.; Isoe, S.; Fujii, S.; Nishimura, H.; Ikeda, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1263.

<sup>167</sup> Haefner, B. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 536.

<sup>168</sup> Potts, B. C. M.; Faulkner, D. J.; Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5093.

<sup>169</sup> Escrig, V.; Ubeda, A.; Ferrandiz, M. L.; Darias, J.; Sanchez, J. M.; Alcaraz, M. J.; Paya, M. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, *282*, 123.

<sup>170</sup> a) García-Pastor, P.; Randazzo, A.; Gomez-Paloma, L.; Alcaraz, M. J.; Paya, M. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *289*, 166. b) 122 Del Piaz, F.; Casapullo, A.; Randazzo, A.; Riccio, R.; Pucci, P.; Marino, G.; Gomez-Paloma, L. *Chem. Bio. Chem.* **2002**, *3*, 664. c) Monti, M. C.; Casapullo, A.; Riccio, R.; Gómez-Paloma, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1467.

<sup>171</sup> Monti, M. C.; Casapullo, A.; Cavasotto, C. N.; Tosco, A.; Dal Piaz, B.; Ziemys, A.; Margarucci, R.; Riccio, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1155.

Por otra parte, en palinurín, que posee también la agrupación  $\gamma$ -hidroxibutenolida, se ha propuesto que el anillo furánico es el farmacóforo de la molécula.

Curiosamente, estudios sobre cladocorán A y B revelaron que la presencia de la funcionalidad  $\gamma$ -hidroxibutenolida no es suficiente para la actividad inhibidora de PLA<sub>2</sub>, y que el tamaño y la forma de la molécula también juegan papeles clave en la potencia antiinflamatoria del compuesto.<sup>172</sup>

---

<sup>172</sup> Miyahoka, H.; Yamanishi, M.; Mitome, H. *Chem. Pharmacol. Bull.* **2006**, *54*, 268.

### 1.3.4. Síntesis de sesterterpenos

Como hemos visto hasta ahora los sesterterpenos forman un grupo de gran variedad estructural y presentan relevantes propiedades biológicas que los convierten en interesantes objetivos sintéticos.

Se ha llevado a cabo la síntesis tanto total como a partir de otros productos naturales de numerosos sesterterpenos. Los que han centrado mayor interés son manoalida, disidiolida, cladocorán o hirtiosal; generalmente con el objetivo de corroborar sus estructuras y llevar a cabo estudios SAR.

También se han llevado a cabo trabajos sintéticos encaminados a la obtención del esqueleto de escalaranos, ophiobolanos y cheilantanos.

En el grupo de escalaranos se encuentran compuestos con varios centros estereogénicos y diferentes grupos funcionales, destacando la habitual oxidación en C-12, y a menudo también diferentes grados de oxidación en los carbonos C-24 y C-25 (Figura 50). Se han llevado a cabo diferentes aproximaciones al esqueleto escalarano, y podemos distinguir, principalmente, las siguientes estrategias:<sup>173</sup>

a) Ciclación electrofílica de sustratos bicíclicos.<sup>174</sup> A partir de diterpenos labdánicos (como manool) se puede elongar y ciclar la cadena lateral, accediendo a la estructura tetracíclica.

b) Ciclación electrofílica de sustratos acíclicos.<sup>175</sup> En primer lugar se sintetiza el sustrato acíclico de 25 carbonos y éste se somete a ciclaciones biomiméticas. Se han empleado geranillinalool y acetato de geranilgeranilo como material de partida.

c) Empleo de reacciones Diels-Alder para construir el esqueleto tetracíclico.<sup>176</sup> Normalmente utilizadas para construir el anillo D a partir de un intermedio tricíclico.

<sup>173</sup> a) Kamel, H. N.; Kim, Y. B.; Rimoldi, J. M.; Fronczek, F. R.; Ferreira, D.; Slattery, M. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1492. b) Ungur, N.; Kulcixtki, V. *Phytochemistry Rev.* **2004**, *3*, 401.

<sup>174</sup> a) Ragoussis, V.; Liapis, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 2545. b) Herz, W.; Prasad, J. S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4171.

<sup>175</sup> a) Corey, E. J.; Luo, G.; Lin, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9927. b) Vlad, P. F.; Ungur, N. D.; Nguen, V. T. *Russ. Chem. Bull.* **1995**, *44*, 2404.

<sup>176</sup> a) Abad, A.; Agulló, C.; Cuñat, A. C.; Llosa, M. C. *Chem. Commun.* **1999**, 427. b) Nakano, Hernandez, M. I.; Martin, A.; Medina, J. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 1349.

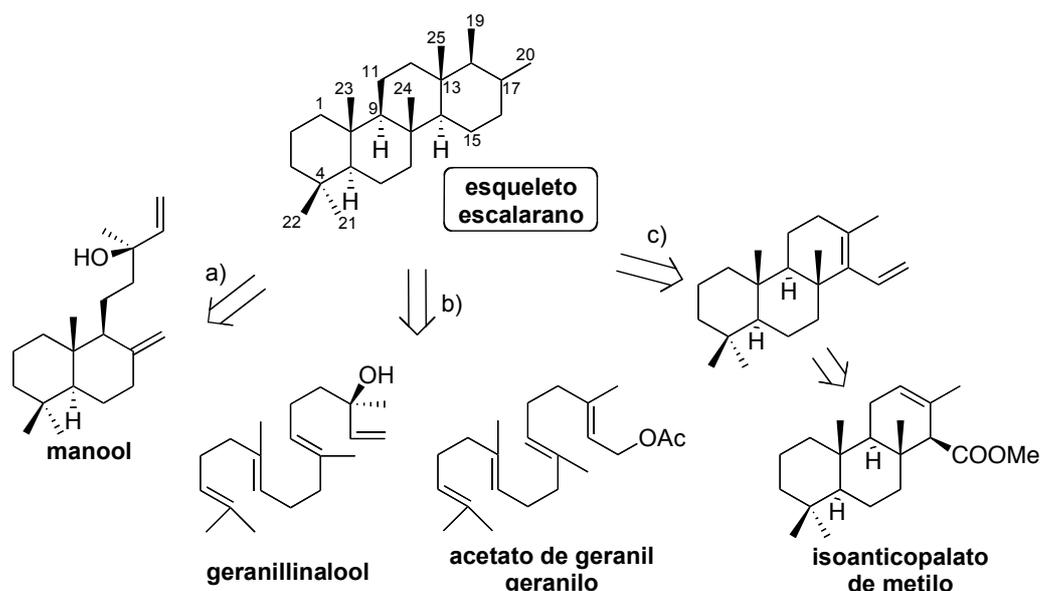


Figura 50

Los ophiobolanos son interesantes objetivos sintéticos principalmente por su complejidad estructural. El sistema de anillos [5-8-5] puede presentar metilos deslocalizados en diferentes posiciones y la unión interanular más común es *cis*- y *trans*-entre los anillos A/B y B/C (Figura 51). Se han seguido diferentes estrategias para abordar la síntesis de compuestos con este esqueleto. El paso clave es la obtención del anillo B de ocho miembros y unión interanular correcta con los otros dos anillos.

Como se describe en la Figura 51, varias estrategias se basan en la obtención del sistema A/B<sup>177</sup> o B/C<sup>178</sup> y posterior elaboración del sistema tricíclico. También se han descrito aproximaciones a través de un sistema bicíclico con los anillos A y C, que dará lugar a la construcción del anillo B.<sup>179</sup> Sin embargo, hasta el momento no se ha conseguido la síntesis del compuesto más representativo de este grupo, ophiobolín A.

<sup>177</sup> a) Salem, B.; Suffert, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2826. b) Michalak, K.; Michalak, M.; Wicha, J. *Molecules* **2005**, *10*, 1084. c) Rigby, J. H.; McGuire, T.; Senanayake, C.; Khemani, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 3449. e) Michalak, K.; Michalak, M.; Wicha, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1149.

<sup>178</sup> a) Dauben, W. G.; Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 922. b) Paquette, L. A.; Wang, T.-Z.; Vo, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1676.

<sup>179</sup> a) Dauben, W. G.; Warshawsky, A. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3075. b) Rowley, M.; Tsukamoto, M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2735.

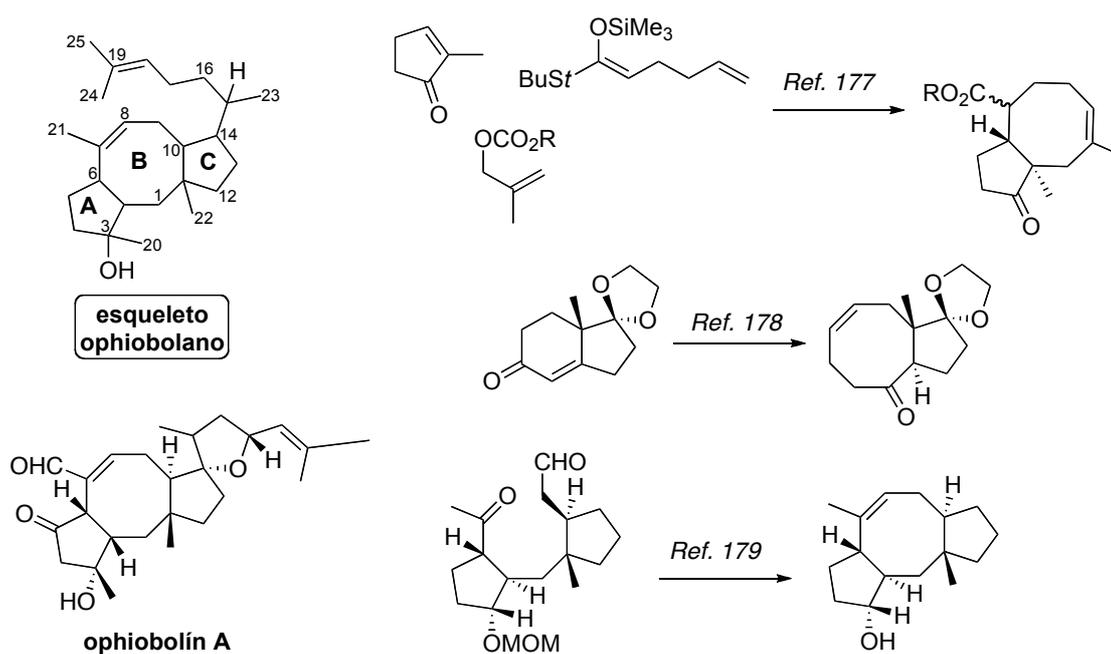


Figura 51

En referencia a los cheilantanos, se han realizado trabajos de síntesis enfocados a la obtención de compuestos que presenten este esqueleto empleando como materiales de partida compuestos bicíclicos o tricíclicos (Figura 52). Al igual que ocurre con los escalaranos, el uso de compuestos bicíclicos con una cadena lateral adecuada, conduce a derivados cheilantanos mediante reacciones de ciclación.<sup>180</sup> Por otra parte, el empleo de productos naturales como materiales de partida (manool, esclareol,  $\beta$ -ciclogeraniol, copalato e isoanticopalato de metilo y derivados de éstos) es también una estrategia ampliamente utilizada.<sup>181</sup>

<sup>180</sup> a) Ungur, N.; Kulcixtki, V.; Gavagnin, M.; Castelluccio, F.; Vlada, P. F.; Cimino, G. *Tetrahedron* **2002**, 58, 10159. b) Grinco, M.; Kulcixtki, V.; Ungur, N.; Jankowski, V.; Chojnacki, T.; Vlad, P. F. *Helv. Chim. Acta* **2007**, 1223.

<sup>181</sup> Ungur, N.; Kulcixtki, V. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3815.

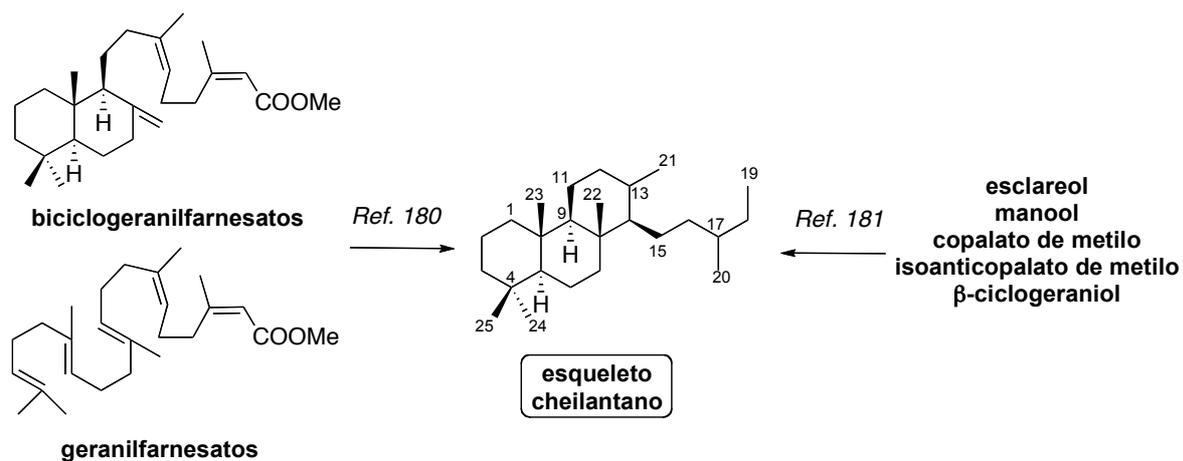


Figura 52

Finalmente, la Tabla 2 recoge a modo de resumen algunos de los sesterterpenos vistos en este capítulo, junto con su actividad y referencias sobre sus síntesis.

Compuesto	Origen	Actividad	Referencias
variabilín	<i>Ircinia variabilis</i>	antiinflamatoria, antimicrobiana	182
ircinín-4	<i>Ircinia oros</i>	antiinflamatoria	183
idiadiona	<i>Spongia idia</i>	antitumoral	184
okinonellín B	<i>Spongionella</i>	antibacteriana, citotóxica, antiespasmódica	185
manoalida	<i>Luffariella variabilis</i>	antiinflamatoria	186
luffarielolida	<i>Luffariella sp.</i>	antiinflamatoria, antitumoral	187
cacospongionolida B	<i>Fasciospongia cavernosa</i>	antimicrobiana, citotóxico, antiinflamatoria	188
cacospongionolida F	<i>Fasciospongia cavernosa</i>	antibacteriana	189
wistarín	<i>Ircinia wistarii</i>		190
ircinianín	<i>Ircinia wistarii</i>		191
luffalactona	<i>Luffariella variabilis</i>	antiinflamatoria	192
palaulolida	<i>Esponja no identificada</i>	antimicrobiana	193
disidiolida	<i>Dysidea etheria</i>	antitumoral	194
ácido disideapalaunico	<i>Dysidea sp.</i>	inhibidor de la aldosa reductasa	195
cladocorans A y B	<i>Cladocora cespitosa</i>	antitumoral	196
hyrtiosal	<i>Hyrtios erecta</i>	inhibición de la proliferación de células KB	197
ophiobolín C	<i>Ophiobolus miyabeanus</i>		198
luffolida	<i>Luffariella sp.</i>	antiinflamatoria	199
ceroplastol I	<i>Ceroplastes albolineatus</i>		200
espongianolida A	<i>Spongia sp.</i>	antitumoral	201
escalarolida	<i>Spongia idia</i>	antiapetente	202
escalarendial	<i>Cacospongia scalaris</i>	antiapetente, antitumoral, antiinflamatorio	203
ácido gascárdico	<i>G. madagascariensis</i>		204
ácido retigérico	<i>Lobaria retigera</i>		205
terpestacín	<i>Arthrinium sp.</i>	antitumoral	206
coscinosulfato	<i>Coscinoderma mathewsi</i>	antitumoral	207

**Tabla 2.** Tabla resumen de la síntesis de sesterterpeno

- <sup>182</sup> Takabe, K.; Hashimoto, H.; Sugimoto, H.; Nomoto, M.; Yoda, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 909.
- <sup>183</sup> Fürstner, A.; Gastner, T.; Rust, J. *Synlett* **1999**, 1, 29.
- <sup>184</sup> Noda, Y.; Hashimoto, H.; Norizuki, T. *Heterocycles* **2001**, *55*, 1839.
- <sup>185</sup> Schmitz, W. D.; Messerschmidt, N. B.; Romo, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2058.
- <sup>186</sup> a) Pommier, A.; Stepanenko, V.; Jarowicki, K.; Kocienski, P. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4008. b) Coombs, J.; Lattmann, E.; Hoffmann, H. M. R. *Synthesis* **1998**, *9*, 1367. c) Lattmann, E.; Coombs, J.; Hoffman, H. M. R. *Synthesis* **1996**, 171. d) Bury, P.; Hareau, G.; Kocienski, P.; Dhanak, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8793. e) Jefford, C. W.; Rossier, J.-C.; Boukouvalas, J.; Huang, P. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 661. f) Katsumura, S.; Fujiwara, S.; Isoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5827.
- <sup>187</sup> Boukouvalas, J.; Robichaud, J.; Maltais, F. *Synlett* **2006**, *15*, 2480.
- <sup>188</sup> Cheung, S. K.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11584.
- <sup>189</sup> Demeke, D.; Forsyth, C. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 991.
- <sup>190</sup> Takeda, K.; Sato, M.; Yoshii, E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3903.
- <sup>191</sup> a) Uenishi, J.; Kawahama, R.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1691. b) Uenishi, J.; Kawahama, R.; Imakoga, T.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1090.
- <sup>192</sup> Basabe, B.; Boderó, O.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Blanco, A.; de Román, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7750.
- <sup>193</sup> a) Piers, E.; Wai, J. S. M. *J. Chem. Soc. Commun.* **1987**, 1342. b) Piers, E.; Wai, J. S. M. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 146.
- <sup>194</sup> a) Jung, E. M.; Nishimura, N. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2113. b) Piers, E.; Caillé, S.; Chen, G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2483. c) Miyaoka, H.; Kajiwara, Y.; Yamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 911. d) Miyaoka, H.; Kajiwara, Y.; Hara, Y.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1429. e) Corey, E. J.; Roberts, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12425.
- <sup>195</sup> Marcos, I. S.; García, N.; Sexmero, M. J.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11672.
- <sup>196</sup> a) Miyaoka, H.; Yamanishi, M.; Kajiwara, Y.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3476. b) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; García, N.; Moro, R. F.; Broughton, H. B.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7496.
- <sup>197</sup> a) Lunardi, I.; Santiago, G. M. P.; Imamura, P. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3609. b) Basabe, B.; Diego, A.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Urones, J. G. *Synlett* **2000**, *12*, 1807.
- <sup>198</sup> Rowley, M.; Tsukamoto, M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2735.
- <sup>199</sup> Basabe, P.; Delgado, S.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Diego, A.; De Román, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9480.
- <sup>200</sup> a) Paquette, L. A.; Wang, T.-Z.; Vo, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1676. b) Boeckman, Jr., R. K.; Arvanitis, A.; Voss, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2737.
- <sup>201</sup> a) Hata, T.; Tanaka, K.; Katsumura, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1731. b) Hata, T.; Tanaka, K.; Katsumura, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7189.
- <sup>202</sup> Meng, X.-J.; Liu, Y.; Fan, W.-Y.; Hu, B.; Du, W.; Deng, W.-P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4983.
- <sup>203</sup> a) Soetjijto, H.; Furuichi, N.; Hata, T.; Katsumura, S. *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 1302. b) Corey, E. J.; Luo, G.; Lin, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9927.
- <sup>204</sup> Boeckman, Jr. R. K.; Blum, D. M.; Arthur, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5060.
- <sup>205</sup> a) Wright, J.; Drtina, G. J.; Roberts, R. A.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5806. b) Keck, G. E.; Burnett, D. A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2960. c) Corey, E. J.; Desai, M. C.; Engler, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4339.
- <sup>206</sup> a) Trost, B. M.; Dong, G.; Vance, J. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6265. b) Chan, J.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10682.
- <sup>207</sup> Poigny, S.; Nouri, S.; Chiaroni, A.; Guyot, M.; Samadi, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7263.

## **2. ANTECEDENTES**

---

La utilización de productos naturales abundantes de origen vegetal como punto de partida para la síntesis de componentes bioactivos se incluye dentro de la línea de investigación que nuestro grupo viene desarrollando desde hace unos años. En esta línea de investigación se ha utilizado esclareol,<sup>208</sup> ácido *ent*-halímico<sup>209</sup> y ácido zamoránico<sup>210</sup> para

---

<sup>208</sup> a) Basabe, P.; Martín, M.; Boderó, O.; Blanco, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2010**, *6*, 6008. b) Basabe, P.; de Román, M.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Blanco, A.; Boderó, O.; Mollinedo, F.; Sierra, B. G.; Urones, J. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4258. c) Marcos, I. S.; Beneitez, A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7773. d) Marcos, I. S.; Castañeda, L.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9256. e) Basabe, P.; Boderó, O.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Blanco, A.; de Román, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7750. f) Marcos, I. S.; Castañeda, L.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10860. g) Marcos, I. S.; Castañeda, L.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8815. h) Basabe, P.; de Román, M.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Boderó, O.; Blanco, A.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Synlett* **2008**, 1149. i) Basabe, P.; Delgado, S.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Diego, A.; de Román, M.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8939. j) Basabe, P.; Boderó, O.; Marcos, I. S.; Díez, D.; de Roman, M.; Blanco, A.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11838. k) Marcos, I. S.; Beneitez, A.; Castañeda, L.; Moro, R. F.; Basabe, Pilar; Díez, D.; Urones, J. G. *Synlett* **2007**, *10*, 1589. l) Basabe P.; Delgado, S.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Diego, A.; De Roman, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9480. m) Basabe, P.; Diego, A.; Delgado, S.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9173. n) Marcos, I. S.; Laderas, M.; Díez, D.; Basabe, P.; Moro, R. F.; Garrido, N. M.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5419. o) Basabe, P.; Diego, A.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Synthesis* **2002**, *11*, 1523. p) Basabe, P.; Diego, A.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Urones, J. G. *Synlett* **2000**, *12*, 1807.

<sup>209</sup> a) Marcos, I. S.; Conde, A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8280. b) Marcos, I. S.; Moro, R. F.; Costales, I.; Escola, M. A.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10235. c) Marcos, I. S.; Escola, M. A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Díez, D.; Sanz, F.; Mollinedo, F.; Sierra, B. G.; Urones, J. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5719. d) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; García, N.; Moro, R. F.; Broughton, H. B.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7496. e) Marcos, I. S.; Hernández, F. A.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Pedrero, A. B.; García, N.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *43*, 1243. f) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Hernández, F. A.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 369. g) Marcos, I. S.; Hernández, F. A.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Pedrero, A. B.; García, N.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2003**, *60*, 685. h) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.;

la síntesis de compuestos con diferentes actividades biológicas como antiapetentes, antibióticos, antiinflamatorios o inhibidores de la proliferación de células KB.

En particular, esclareol, que será el producto de partida de este trabajo, es un diterpeno bicíclico de esqueleto labdano. Es el componente mayoritario de *Salvia esclarea*, y actualmente es comercial.

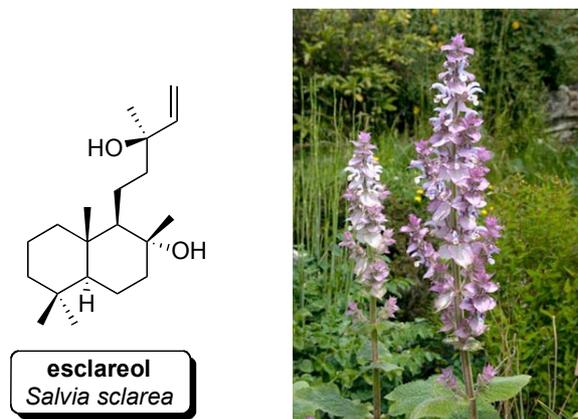


Figura 53

A partir de esclareol se ha llevado a cabo en nuestro grupo de investigación la síntesis de varios productos naturales. La Tabla 3 y la Figura 54 recogen estos compuestos.

---

Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Hernández, F. A.; Broughton, H. B.; Urones, J. G. *Synlett* **2002**, *1*, 105.

- <sup>210</sup> a) Marcos, I. S.; Benítez, A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8605. b) Marcos, I. S.; Laderas, M.; Díez, D.; Basabe, P.; Moro, R. F.; Garrido, N. M.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5419. c) Marcos, I. S.; Cubillo, M. A.; Moro, R. F.; Díez, D.; Basabe, P.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8831. d) Marcos, I. S.; Cubillo, M. A.; Moro, R. F.; Carballares, S.; Díez, D.; Basabe, P.; Llamazares, C. F.; Beneitez, A.; Sanz, F.; Broughton, H. B.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 977. e) Marcos, I. S.; Moro, R. F.; Carballares, S.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2615. f) Marcos, I. S.; Moro, R. F.; Carballares, S.; Urones, J. G. *Synlett* **2000**, *4*, 541.

Compuesto	Origen	Actividad	Ref. 208
Ácido makassárico	<i>Acanthodendrilla sp.</i>	inhibidor de la proteína kinasa MK2	a
Ferruginol	<i>Podocarpus ferruginenus</i>	protector gástrico en animales	c
Sugiol	<i>Juniperus communis</i>	antiinflamatorio, antitumoral, antioxidante, antimicrobiano	c
Leopersin D	<i>Leonorus persicus</i>		d
Luffalactona	<i>Luffariella variabilis</i>	antiinflamatorio	e
Leoheterin	<i>Leonorus heterophyllus</i>		f
Sibiricinona A y B	<i>Leonorus sibericus</i>		f
Denticulaflavonol	<i>Macaranga denticulate</i>		h
Lagerstronolida	<i>Lagerstreomia lancasteri</i>	en evaluación	j
Nimbiol	<i>Melia azadirachta</i>		k
Luffolida	<i>Luffariella sp.</i>	antiinflamatorio	l
Ácido (+)-subérsico	<i>Suberea sp.</i>	inhibidor de la proteína kinasa MK2	m
Isofregenedol	<i>Haploppapus parvifolius</i>		n
Ácido crisólico	<i>Chrysothamnus paniculatus</i>		n
Hyrtiosal	<i>Hyrtios erecta</i>	inhibición de la proliferación de células KB	o, p

**Tabla 3.** Productos naturales sintetizados a partir de esclareol

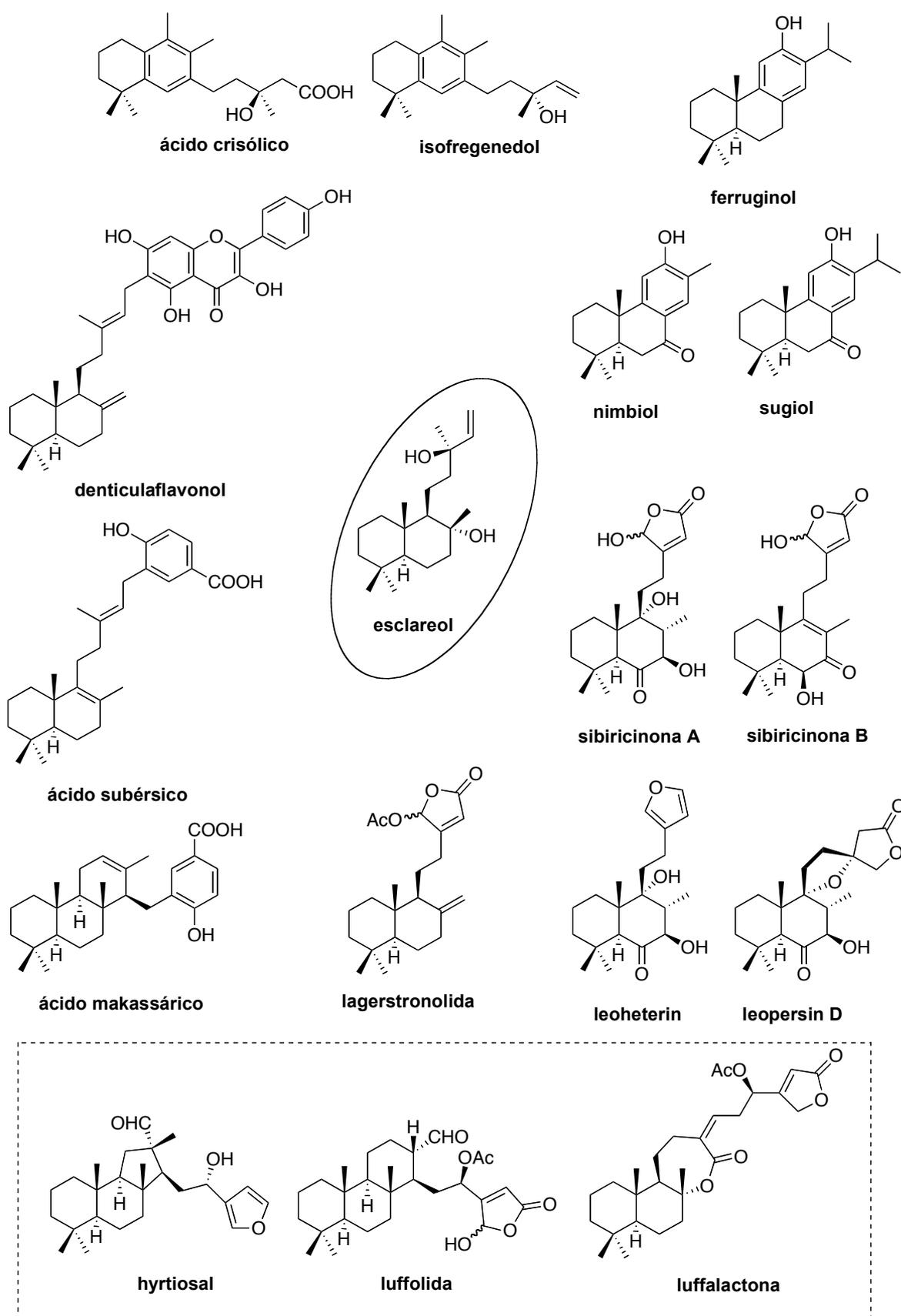


Figura 54. Productos naturales sintetizados a partir de esclareol

En los últimos años, la síntesis de productos naturales de origen marino ha sido uno de los objetivos en nuestro grupo de investigación. Así, se ha llevado a cabo la síntesis de luffolactona, luffolida e hyrtiosal, obtenidos de esponjas marinas, con estructuras sintéticamente interesantes y propiedades biológicas relevantes. A continuación veremos los pasos claves para la síntesis de estos tres compuestos a partir de esclareol.

### Síntesis de luffalactona<sup>208e</sup> a partir de esclareol

Luffalactona, aislada de la esponja *Luffariella variabilis*<sup>211</sup> procedente de Palau, también ha mostrado su actividad antiinflamatoria como inhibidor de PLA<sub>2</sub>. Nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo la síntesis a partir de esclareol y el paso clave fue la lactonización según las condiciones de Yamaguchi para la formación de la lactona de 7 miembros. (Figura 55)

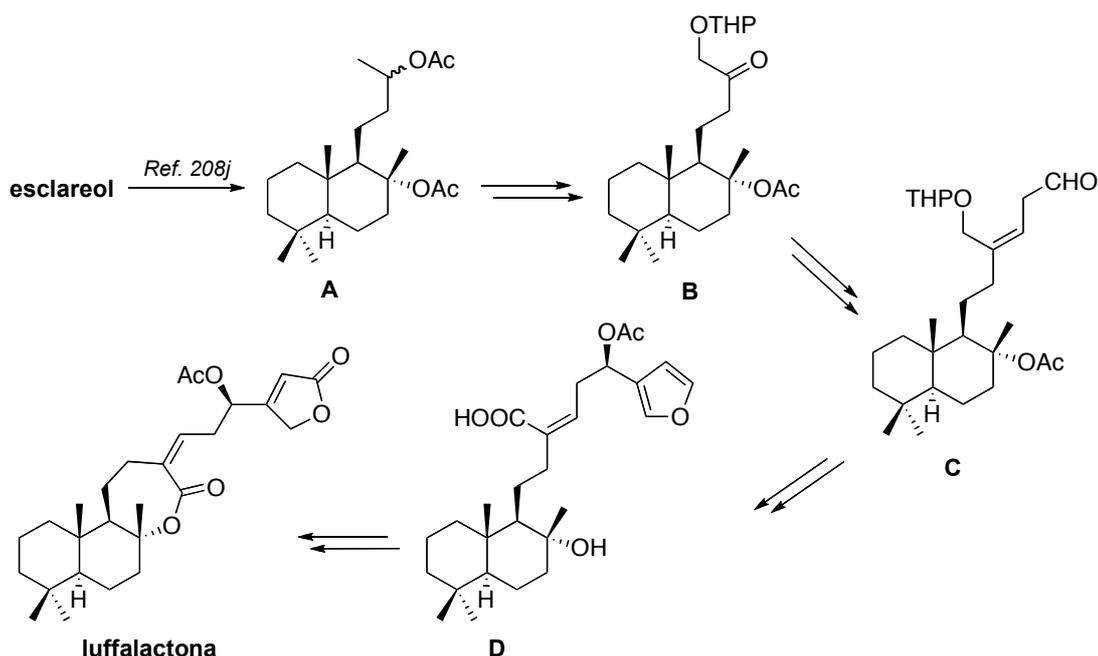


Figura 55. Síntesis de luffalactona

Esclareol se transformó en el intermedio A según un procedimiento optimizado anteriormente. La cadena lateral fue elongada y modificada hasta la obtención del intermedio C, adecuado para la inserción de la unidad furánica. Obtenido el intermedio D

<sup>211</sup> Potes, B. C. M.; Capon, R. J.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2965.

se lleva a cabo el paso clave de la síntesis, la lactonización, siguiendo las condiciones de Yamaguchi, que dará lugar al ciclo de siete miembros. La obtención de la  $\gamma$ -lactona completó la síntesis de luffalactona.

### Síntesis de luffolida<sup>2081</sup> a partir de esclareol

Luffolida, aislada de la esponja *Luffariella sp.*<sup>212</sup> en Palau, demostró actividad antiinflamatoria como inhibidor de PLA<sub>2</sub>. Su estructura sesterterpénica y su actividad biológica llamó la atención de nuestro grupo de investigación que abordó la síntesis a partir de isoanticopalato de metilo, obtenido a partir de esclareol.<sup>213</sup> (Figura 56)

El intermedio clave es el aldehído E, obtenido a partir de isoanticopalato de metilo por isomerización del doble enlace y elongación en un carbono del aldehído. Dicho aldehído se transforma en el acetato F, por adición de 3-furil-litio, acetilación y oxidación hasta la  $\gamma$ -hidroxibutenolida. Finalmente, la epoxidación del doble enlace terminal seguido de su reordenamiento con BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O condujo a luffolida.

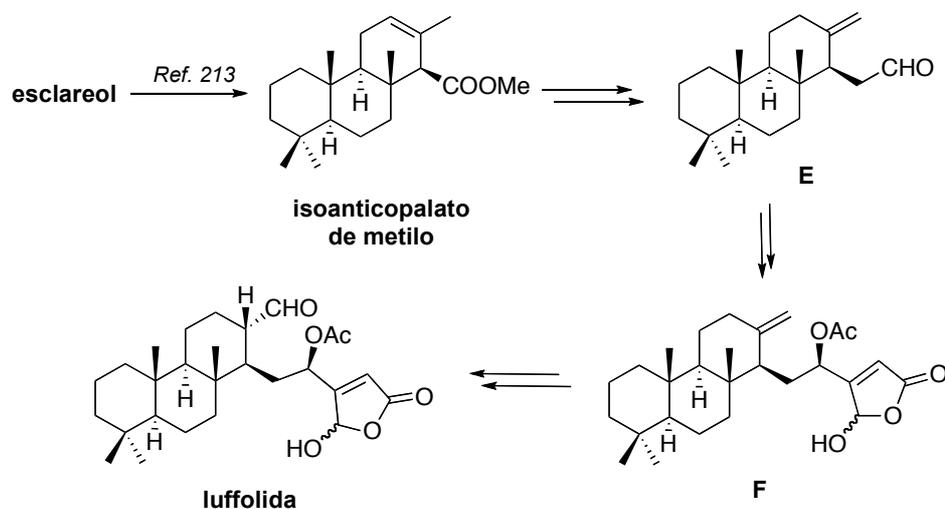


Figura 56. Síntesis de luffolida

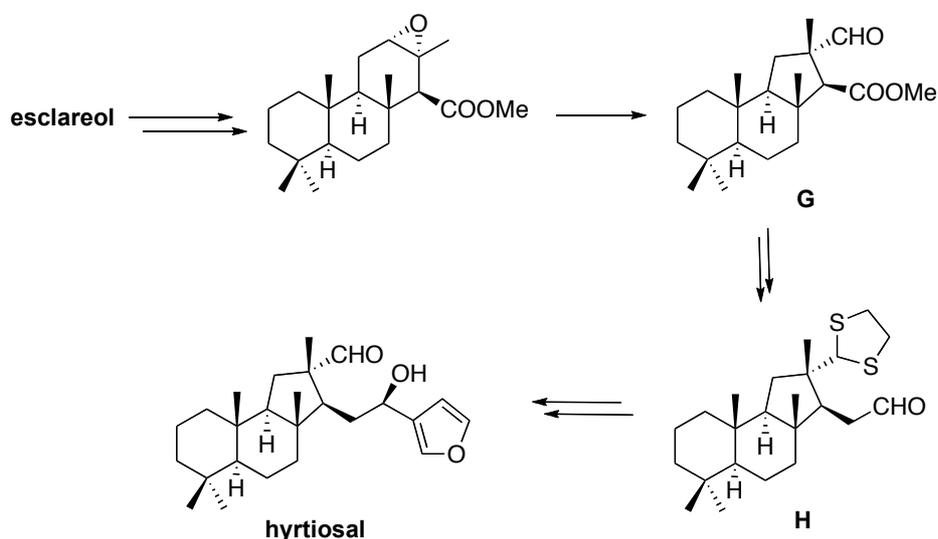
<sup>212</sup> Kernan, M. R.; Faulkner, D. J.; Parkanyi, L.; Clardy, J.; Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S. *Experientia* **1989**, *45*, 388.

<sup>213</sup> a) Urones, J. G.; Sexmero, M. J.; Lithgow, A.; Basabe, P.; Estrella, A.; Gómez, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Carballares, S.; Broughton, H. B. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *6*, 285. b) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Gómez, A.; Estrella, A. *Nat. Prod. Lett.* **1994**, *5*, 217.

### Síntesis de hyrtiosal<sup>2080</sup> a partir de esclareol

Hyrtiosal, aislado de *Hytios erecta*,<sup>214</sup> es un sesterterpeno con actividad citotóxica y un esqueleto denominado hyrtiosano, por lo que se trata de un interesante objetivo sintético. Nuestro grupo se planteó su síntesis a partir de isoanticopalato de metilo, obtenido desde esclareol, estableciendo como paso clave un reordenamiento que conduce al nuevo esqueleto. (Figura 57)

Con este fin, se obtuvo a partir de isoanticopalato, mediante epoxidación y tratamiento con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  el intermedio clave **G**. Protección del aldehído libre permite llevar a cabo la elongación de la cadena en un carbono. El acoplamiento del intermedio **H**, con 3-furil litio y desprotección del aldehído con  $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$  condujo a hyrtiosal.



**Figura 57.** Síntesis de hyrtiosal

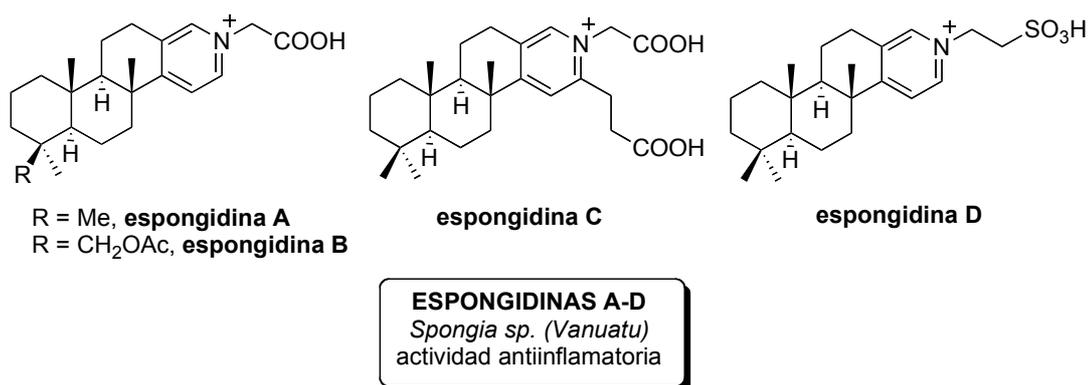
<sup>214</sup> Iguchi, K.; Shimada, Y.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 522.

### **3. OBJETIVOS**

---

Este trabajo se enmarca dentro del campo de los Productos Naturales. Como hemos visto anteriormente, los Productos Naturales desempeñan un papel importante en el diseño de fármacos, y los procedentes de fuentes marinas, en concreto, se consideran en la actualidad potenciales herramientas terapéuticas para el futuro.

Con esta idea de fondo, hemos hecho una revisión de productos naturales marinos que muestran una característica particular, como es la presencia de un anillo de piridina o pirrolinona en su estructura. Por otra parte, nos hemos centrado también en sesterterpenos, productos naturales de estructuras novedosas e importantes actividades biológicas. Aunando estas dos visiones, cabe destacar el aislamiento, en el año 2000 de una esponja *Spongia sp.*,<sup>215</sup> en Vanuatu, de unos interesantes metabolitos denominados espongidinas A-D.



**Figura 58**

<sup>215</sup> De Marino, S.; Iorizzi, M.; Zollo, F.; Debitus, C.; Menou, J-L.; Ospina, L. F.; Alcaraz, M. J.; Payá, M. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 322.

Como ya hemos mencionado anteriormente, las espongidinas son alcaloides de piridina de origen marino y estructura sesterterpénica, características interesantes en esta estructura novedosa. Además, estos compuestos presentan actividad antiinflamatoria como inhibidores de fosfolipasa A<sub>2</sub>.

Hasta el momento no se ha llevado a cabo la síntesis de ninguna de las espongidinas y conseguirlo permitiría corroborar su estructura y llevar a cabo estudios sobre el mecanismo de su actividad como antiinflamatorios. Esto último sería interesante debido a que la mayoría de los estudios de actividad sobre inhibidores PLA<sub>2</sub> están basados en moléculas que presentan la agrupación  $\gamma$ -hidroxibutenolida, como hemos visto anteriormente, mientras que las espongidinas son estructuralmente distintas.

Por otra parte, entre los compuestos nitrogenados marinos que hemos revisado resultan interesantes también los productos naturales denominados espongolactamas A-C. Se trata de diterpenos aislados de una esponja *Spongia sp.*<sup>216</sup> en Okinawa que mostraron actividad como inhibidores de la farnesil transferasa. Su núcleo común es un anillo de pirrolinona y estructuralmente son semejantes a haumanamida,<sup>217</sup> un espongiario nitrogenado que ha presentado actividad antitumoral.

---

<sup>216</sup> Mori, D.; Kimura, Y.; Kitamura, S.; Sakagami, Y.; Yoshioka, Y.; Shintani, T.; Okamoto, T.; Ojika, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7190.

<sup>217</sup> Phanf, A. T.; Carney, J. R.; Yoshida, W. Y.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1147.

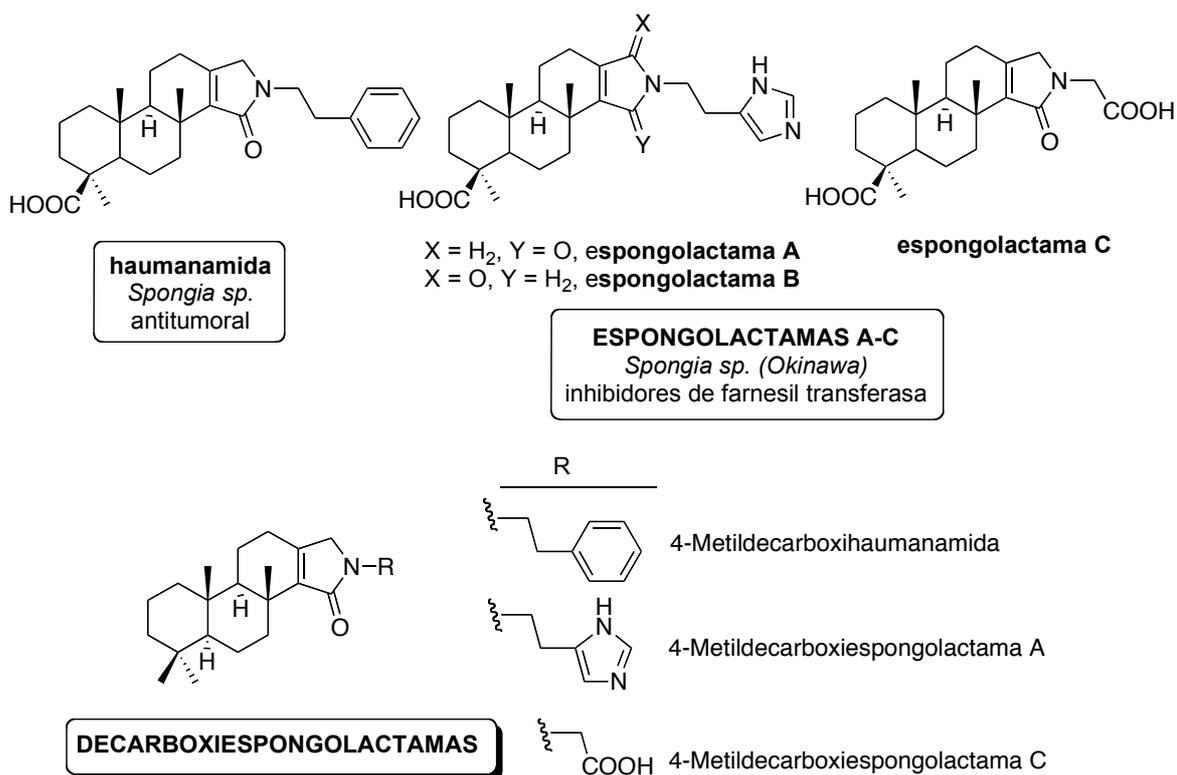


Figura 59

Después de estudiar el interés tanto biológico como sintético de estos compuestos y dentro de la línea de investigación marcada en nuestro grupo, decidimos llevar a cabo como objetivo último de este trabajo la síntesis de espongidas A y D a partir de un producto natural abundante, esclareol.

Con este fin, nos hemos marcado los siguientes objetivos parciales:

- ✓ transformación de esclareol en isoanticopalato de metilo y posteriormente en un intermedio tricíclico avanzado que posea los anillos A, B y C de las moléculas objetivo con los estereocentros controlados desde el material de partida.
- ✓ desarrollo de una ruta sintética a partir de este intermedio tricíclico que de acceso al anillo D, que contiene la agrupación nitrogenada presente en las moléculas de espongidas. Esta estrategia conducirá como objetivo inmediato a la síntesis de decarboxiespongolactamas.
- ✓ aplicación de la estrategia puesta a punto en la síntesis de decarboxiespongolactamas a la síntesis de espongidas A y D.

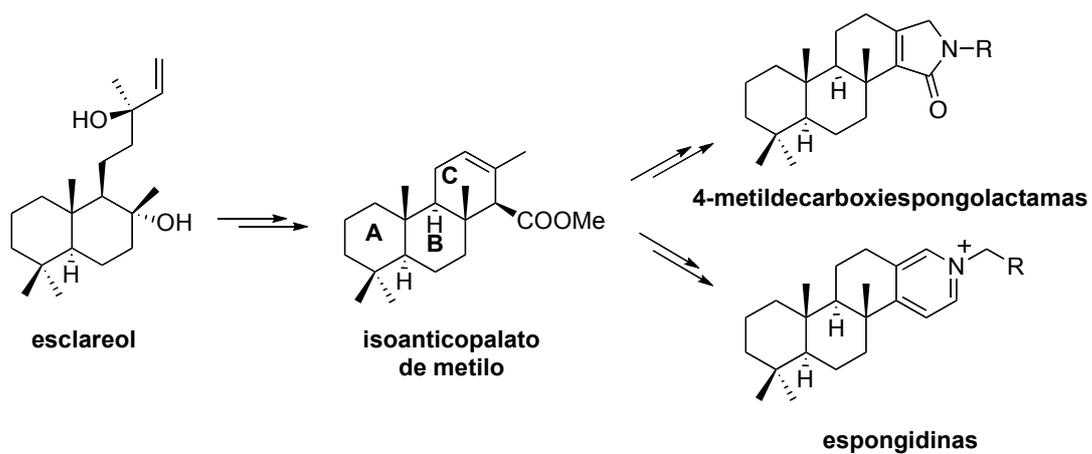
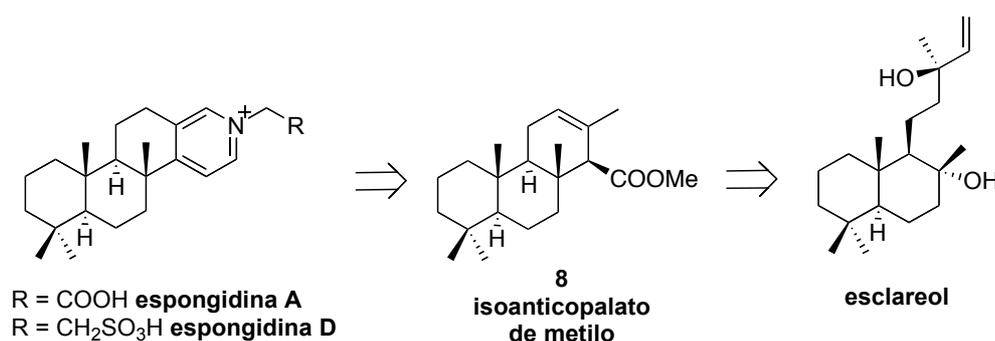


Figura 60. Objetivos sintéticos

## **4. DISCUSIÓN Y RESULTADOS**

---

La síntesis de las moléculas objetivo, espongidinas A y D se realizará utilizando esclareol como material de partida y su derivado, isoanticopalato de metilo, **8**, como intermedio clave, ya que contiene el sistema tricíclico adecuado para elaborar el sistema tetracíclico de las espongidinas.



Esquema 1

El análisis de la síntesis de espongidinas A y D se plantea según diferentes metodologías para la formación del anillo de piridina. Estas metodologías están condicionadas por la forma de introducción del átomo de nitrógeno. Para ello se proponen las siguientes rutas alternativas: (Esquema 2)

a) Ruta 1.

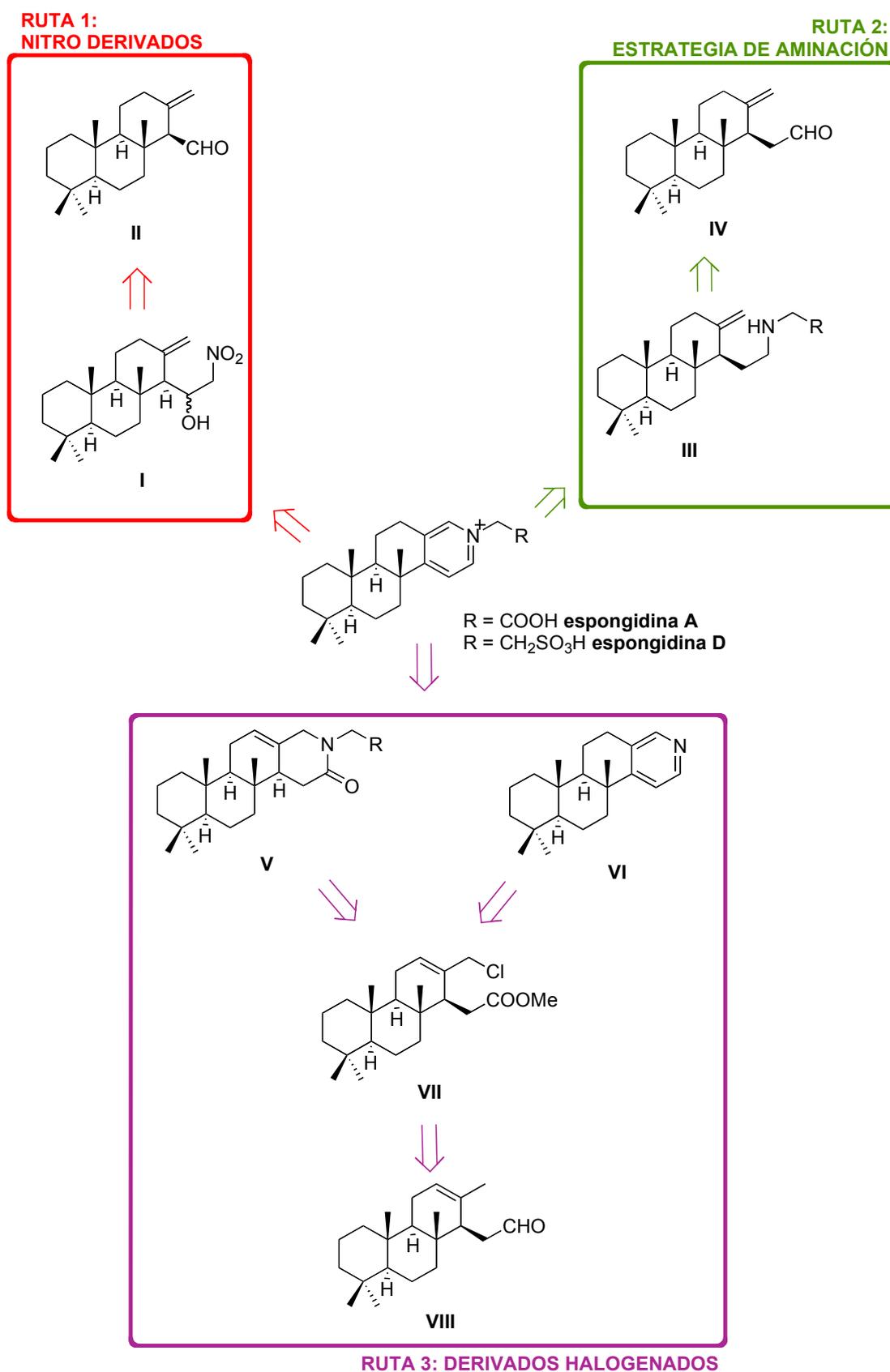
Formación de un nitroderivado como **I** y una vez estudiada la reactividad del mismo, provocar el cierre y aromatización del anillo nitrogenado. El nitroderivado **I** se podría obtener a partir del compuesto tricíclico **II**, asequible a partir de isoanticopalato de metilo, **8**.

b) Ruta 2.

Introducción del átomo de nitrógeno mediante una estrategia de aminación reductora para la preparación del intermedio **III** y a partir del mismo, construir el anillo D. El intermedio **III** se obtendría a partir del aldehído **IV**, también asequible a partir de isoanticopato de metilo, **8**.

c) Ruta 3.

En esta aproximación se pretende realizar la formación del anillo nitrogenado a partir de un derivado halogenado **VII** que, a través de la lactama **V** o la piridina **VI** conduciría a las espongidinas objetivo. Análogamente a las rutas anteriores, **VII** se obtendrá a partir del aldehído **VIII**, asequible a partir de isoanticopato de metilo, **8**.



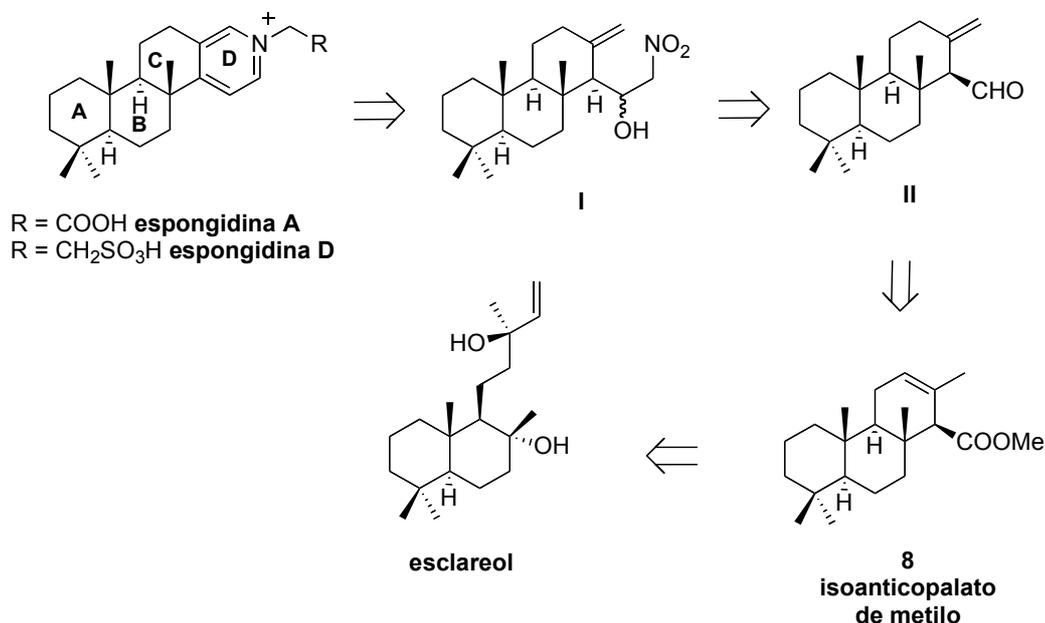
Esquema 2. Esquema retrosintético y rutas planteadas

**4.1. RUTA 1**  
**NITRO DERIVADOS**

---

### 4.1.1. Planteamiento inicial

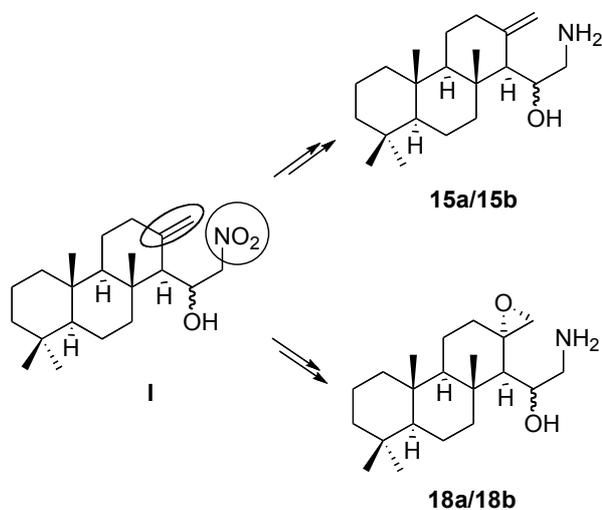
La síntesis de espongidinas A y D se diseña de acuerdo a la obtención de un nitro derivado clave, como **I** (Esquema 3), que permita las transformaciones necesarias para llegar a las moléculas objetivo. Para acceder a este nitro compuesto se decide sintetizar el aldehído adecuado, **II**, para llevar a cabo una reacción de Henry. Este aldehído es accesible a partir de isoanticopalato de metilo, **8**, que se obtendrá desde esclareol, producto de partida para la síntesis.



Esquema 3. Análisis retrosintético de la Ruta 1

Obtenido el intermedio **I** se plantea estudiar la reactividad de este nitro derivado con el fin de encontrar la mejor estrategia para la formación del anillo D. En **I** se pueden identificar dos funciones claves: el grupo nitro y el doble enlace terminal. Esto induce a

abordar la reducción del grupo nitro y la epoxidación del doble enlace, accediendo a intermedios claves para llevar a cabo la ciclación. (Esquema 4)



**Esquema 4.** Posibilidades sintéticas a partir de **I**

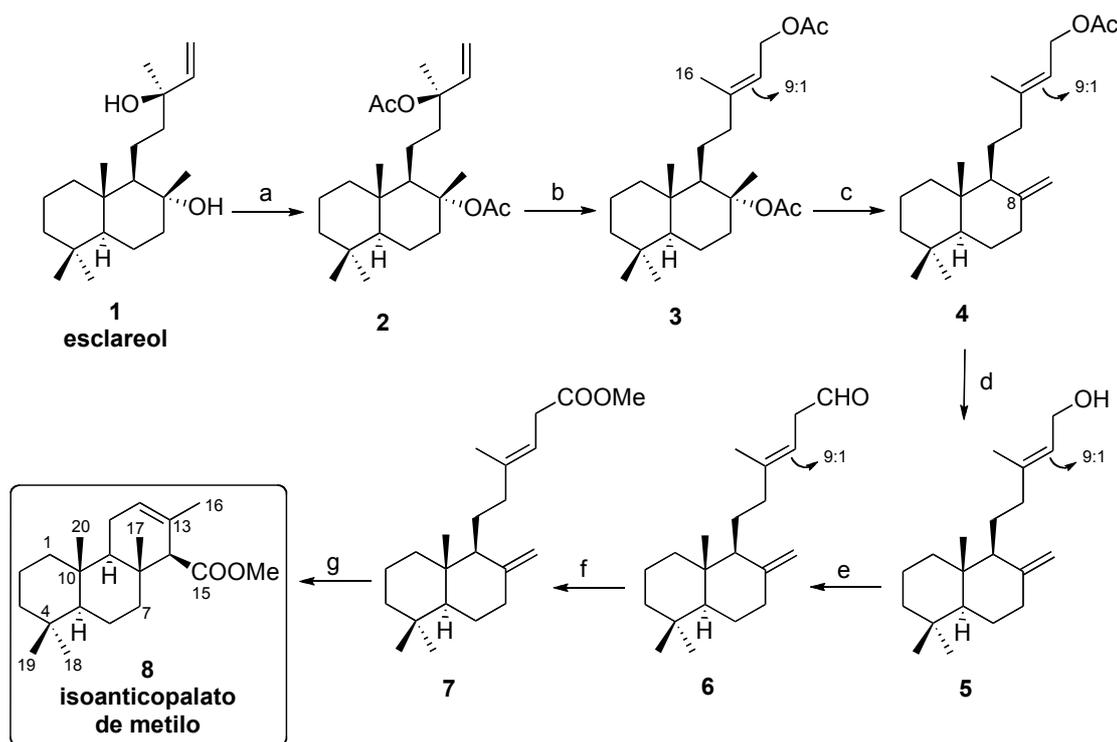
A continuación se describen los resultados obtenidos en esta ruta según las siguientes etapas planteadas de acuerdo al análisis retrosintético:

- 4.1.2. Síntesis de isoanticopalato de metilo y transformación hasta **II**
- 4.1.3. Puesta a punto de la síntesis de **I**
- 4.1.4. Reactividad de **I**

### 4.1.2. Síntesis de isoanticopolato de metilo y transformación hasta II

La obtención de isoanticopolato de metilo, **8**, a partir de esclareol se ha puesto a punto en nuestro grupo de investigación y se describe en el Esquema 5. A partir de un diterpeno abundante como esclareol se obtiene isoanticopolato de metilo, **8**, en una secuencia de reacciones sencillas y con un rendimiento global de 50%. Los pasos claves de la síntesis son:

- la isomerización del doble enlace terminal del diacetil derivado de esclareol, **2**, para obtener el diacetato **3**.
- eliminación del grupo acetoxilo de C-8 para obtener el intermedio **4**.
- ciclación en medio ácido del éster metílico **7** para conducir a isoanticopolato de metilo, **8**.



**Esquema 5.** a) *N,N*-dimetilanilina, MeCOCl, DCM, t.a., 12 h, 100%; b) PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>, THF, t.a., 1 h, 92%; c) SiO<sub>2</sub>, 100 °C, 1 h, 88%; d) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeOH 3%, t.a., 6 h, 100%; e) MnO<sub>2</sub>, DCM, t.a., 8 h, 85%; f) 1) *t*-BuOH/ 2-metil-2-buteno, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/NaClO<sub>2</sub> 25%. t.a., 12 h; 2) TMSCHN<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/MeOH, t.a., 10 min, 89% (en 2 etapas); g) HCOOH, 65 °C, 1.5 h, 89%.

En primer lugar, la acetilación de esclareol conduce al diacetil derivado **2**, de forma cuantitativa. Cuando **2** se somete a tratamiento con cantidades catalíticas del complejo de paladio  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  se obtiene con muy buen rendimiento el producto de isomerización del grupo acetoxilo alílico. El mecanismo de la reacción de reordenamiento del grupo acetoxilo alílico<sup>218</sup> implica el ataque nucleofílico de un heteroátomo sobre un alqueno complejado con un metal, como se muestra en la Figura 61.

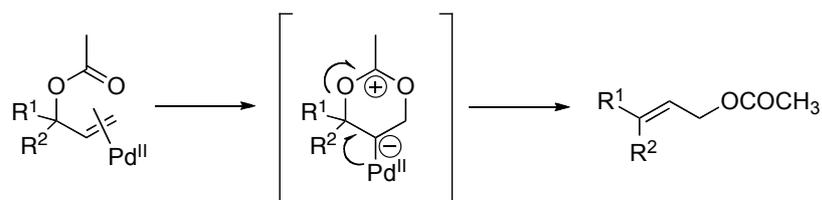


Figura 61

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **3** revela que la estereoquímica del doble enlace de la cadena lateral es preferentemente *E*, con una estereoselección de 9:1. En el compuesto *E*, el metilo Me-16 aparece a  $\delta$  1.71 ppm y a  $\delta$  16.6 ppm en RMN  $^{13}\text{C}$ , lo que está de acuerdo con los datos de bibliografía para esta estereoquímica.<sup>219</sup> La secuencia de reacciones del Esquema 5 se realiza con esta mezcla 9:1, sin embargo el compuesto puro con estereoquímica *E* (**7**) se consigue cuando la cadena se encuentra funcionalizada en forma de éster metílico, mediante una cuidadosa cromatografía en gel de sílice.

La eliminación del grupo acetoxilo en C-8 del diacetato **3** se consigue por pirólisis<sup>220</sup> del mismo a 100 °C y adsorbido en  $\text{SiO}_2$ . La reacción se controla por cromatografía de capa fina y cuando finaliza se extrae el producto de la sílica gel por elución con hexano, aislando el monoacetato **4** con un rendimiento del 88%. En los espectros RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$  se observa claramente el metileno terminal 4.78 (1H, s,  $\text{H}_A$ -17), 4.50 (1H, s,  $\text{H}_B$ -17), 148.6 (C-8), 106.2 (C-17) y se verifica la estereoquímica del doble enlace de C-13 ( $\delta$  16.6 ppm, Me-16).

<sup>218</sup> a) Overman, L. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1984**, 23, 579. b) Overman, L. E.; Knoll, F. M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 321.

<sup>219</sup> San Feliciano, A.; Merdarde, M.; López, J. L.; del Corral, J. M.; Puebla, P.; Barrero, A. F. *Phytochemistry* **1988**, 27, 7, 2241.

<sup>220</sup> Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Gómez, A.; Estrella, A.; Lithgow, A. M. *Natural Product Letters*, **1994**, 5, 217.

La ciclación del éster metílico **7** con ácido fórmico conduce a isoanticopato de metilo, **8** con un rendimiento del 89%. La aproximación más favorable se produce por la cara  $\alpha$ , contraria al metilo angular sobre C-10, en consecuencia el estado de transición de la Figura 62 conduce al compuesto tricíclico **8** con unión interanular *trans* y grupo metoxicarbonilo en disposición ecuatorial. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **8** el hidrógeno H-14 se encuentra a 2.92 ppm (1H, s).

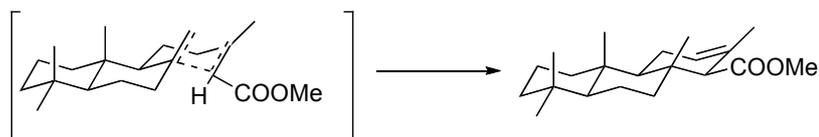
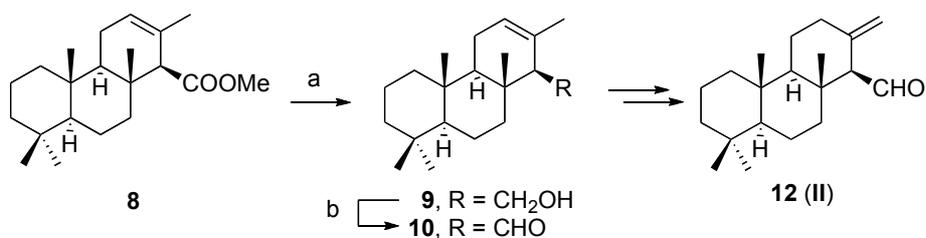


Figura 62

De manera general, en este trabajo se utilizará la mezcla de isoanticopato de metilo, **8**, y su epímero en C-14, que proviene de la ciclación del isómero minoritario de **7**, con estereoquímica *Z* en la cadena lateral.

Una vez obtenido isoanticopato de metilo, **8**, la obtención del aldehído **12** (II del Esquema retrosintético 2) requiere el cambio de funcionalidad del grupo metoxicarbonilo de **8** hasta el aldehído **10** y la isomerización del doble enlace. (Esquema 6)



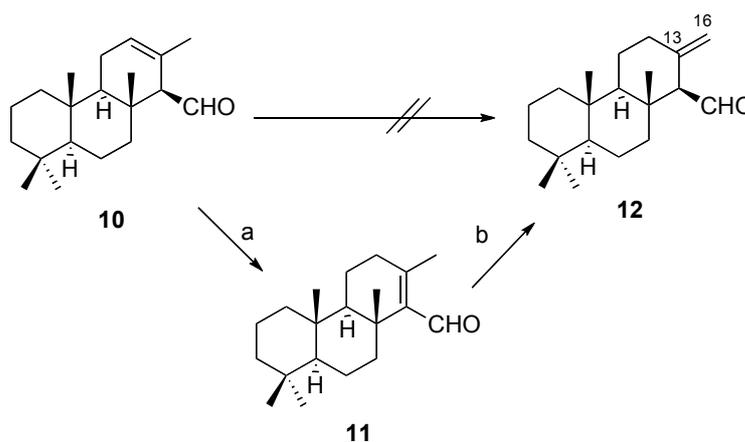
**Esquema 6.** a) DIBAL, DCM,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h, 60%; b) NMO, TPAP, moléculas sieves 4Å, DCM, 1 h, 98%.

La reducción de isoanticopato de metilo, **8**, con DIBAL<sup>221</sup> permite obtener con buen rendimiento el alcohol **9** en cuyo espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observan las señales correspondientes al sistema AB asignadas a los hidrógenos H-15 (3.85, 1H, dd, H<sub>A</sub>-15 y

<sup>221</sup> Daniewski, A. R.; Wojceichouska, W. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 2998.

3.73, 1H, dd, H<sub>B</sub>-15). La oxidación del alcohol **9** con el oxidante de Ley<sup>222</sup> conduce con excelente rendimiento al aldehído **10** (9.70, 1H, d).

El paso clave para llegar al intermedio **12** (**II**) es la isomerización de  $\Delta^{12}$  de **10** a  $\Delta^{13(16)}$  presente en **12** (**II**) (Esquema 7). Los intentos de isomerización directa de **10** a **12** fueron infructuosos por lo que se decidió transformar primero **10** en el aldehído tetrasustituido **11** y sobre éste realizar la isomerización al doble enlace terminal.

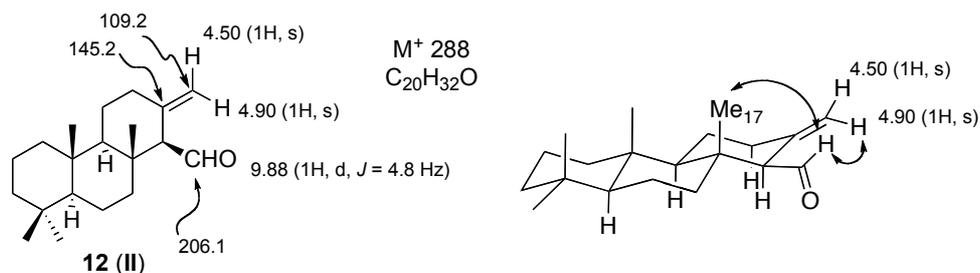


**Esquema 7.** a) *p*TsOH, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, reflujo 2 h, 98%; b) 1) LDA, HMPA, THF, -78 °C, 35 min; 2) agua/THF 1:3, 50%.

Por tratamiento de **10** con *p*TsOH en benceno a reflujo durante 2 horas se obtiene de forma casi cuantitativa (98%) el aldehído **11**. Cuando el doble enlace de **11** se trata de isomerizar con NaHMDS se obtiene de nuevo el aldehído **10**. Se decide, pues, aplicar la metodología de Arnó y col.<sup>223</sup> puesta a punto en la síntesis de furanoespongianos. Cuando al enolato cinético de **11**, generado con LDA/HMPA a -78 °C, se le añade una mezcla fría de agua/THF 1:3 se obtiene el aldehído **12** con un rendimiento del 50% y recuperándose un 40% del aldehído de partida **11**. Esta metodología nos permite obtener el aldehído **12** que contiene el doble enlace buscado. Sin embargo, para ello es necesario manejar tres aldehídos inestables y que conducen a una baja transformación.

<sup>222</sup> Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 2, 639.

<sup>223</sup> Arnó, M.; González, M. A.; Zaragoza, R. J. *Tetrahedron* **1999**, 55, 12419.



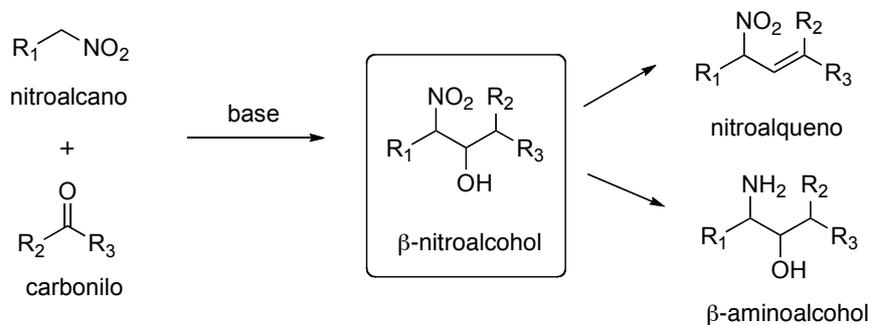
**Figura 63.** Propiedades espectroscópicas de **12**

La estructura del aldehído clave **12 (II)** queda determinada inequívocamente por sus propiedades espectroscópicas. Su estereoquímica se confirmó por experimentos nOe. Se observa nOe entre el hidrógeno del aldehído y el Me-17 así como con uno de los hidrógenos del metileno terminal.

#### 4.1.3. Puesta a punto de la síntesis de I

La transformación del aldehído **12** en el  $\beta$ -nitroalcohol **13 (I)**, según Esquema 2) se puede conseguir mediante la reacción de Henry.

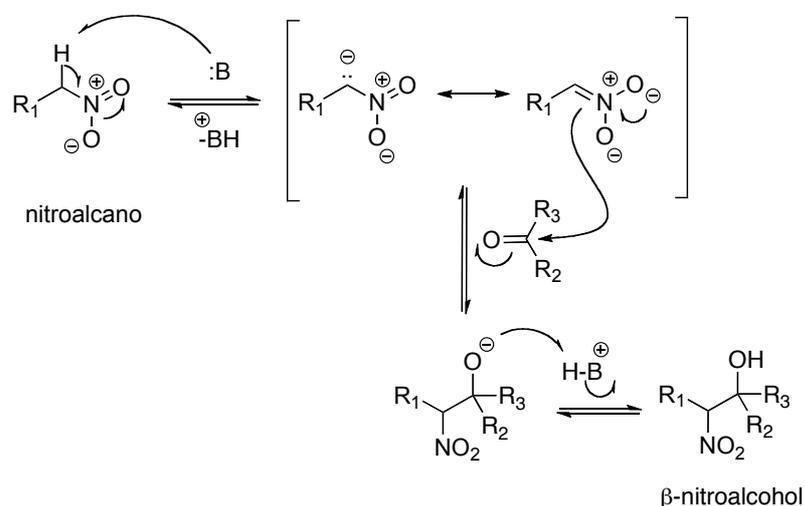
L. Henry descubrió en 1895 que los nitroalcanos se combinan fácilmente con aldehídos y cetonas en presencia de base para dar  $\beta$ -nitroalcoholes.<sup>224</sup> Esta condensación entre nitroalcanos y compuestos carbonílicos tiene una gran importancia para la formación de enlaces C-C. Los  $\beta$ -nitroalcoholes formados se pueden convertir posteriormente en otros intermedios sintéticos muy útiles.



**Figura 64**

<sup>224</sup> a) Henry, L. *C. R. Acad. Sci. Ser. C* **1895**, 120, 1265. b) Henry, L. *Bull. Soc. Chim. France* **1895**, 13, 999. c) Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, 915.

La primera etapa del mecanismo es la desprotonación del nitroalcano por la base para formar el correspondiente anión estabilizado por resonancia. Posteriormente tiene lugar el ataque al compuesto carbonílico para formar los  $\beta$ -nitroalcóxidos que se protonan para dar los esperados  $\beta$ -nitroalcoholes.



**Figura 65.** Mecanismo de la reacción de Henry

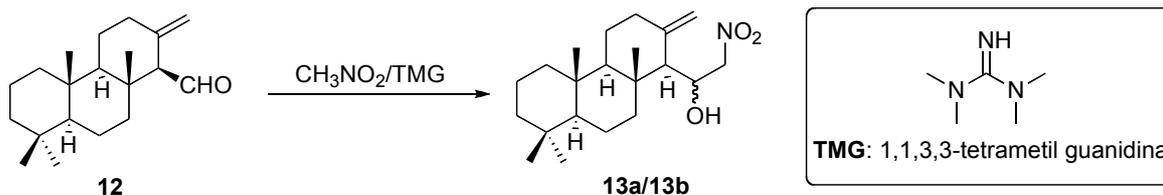
Son muchas las bases que se han utilizado en la reacción de Henry. En nuestro caso se ha ensayado la adición de nitrometano al aldehído **12** con varias bases como: KF,<sup>225</sup> TBAF,<sup>226</sup> Amberlyst-21<sup>227</sup> y 1,1,3,3-tetrametil guanidina (TMG).<sup>228</sup> Los resultados de estas reacciones se recogen en el Esquema 8 y en la Tabla 4. Como conclusión podemos decir que solamente se obtiene el  $\beta$ -nitroalcohol, **13**, con un 30% de rendimiento y recuperándose un 18% de producto de partida, cuando la base utilizada es TMG.

<sup>225</sup> Wollenberg, R. H.; Miller S. J. *Tetrahedron Letters* **1978**, 35, 3219.

<sup>226</sup> a) Kudyba, I.; Raczek, J.; Urbańczyk-Lipkowska, Z., Jurczak, J. *Tetrahedron* **2004**, 60, 4807. b) Soengas R. G.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J. *Organic Letters* **2003**, 5, 4457. c) Klein, T. A.; Schkeryantz, J. M. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 4535.

<sup>227</sup> Ballini R.; Bosica G.; Forconi, P. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1677.

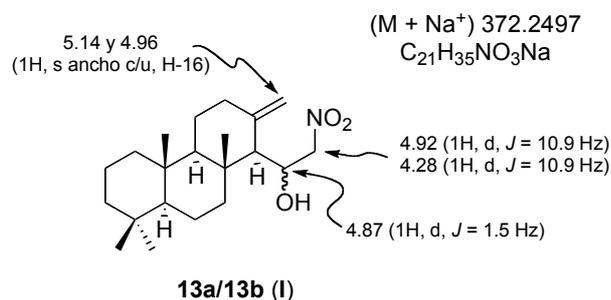
<sup>228</sup> a) Simoni, D.; Invidiata, F. P.; Manfredini, S.; Ferroni, R.; Lampronti, I.; Roberti, M.; Pollini, G. P. *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 2749. b) Ishikawa, T.; Shimizu, Y.; Kudoh, T.; Saito, S. *Organic Letters* **2003**, 5, 3879. c) Chinchilla, R.; Nájera, C.; Sánchez-Agulló, P. *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, 5, 1393. d) Simoni, D.; Rondanin, R.; Morini, M.; Baruchello, R.; Invidiata, F. P. *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, 1607. e) Ma, D.; Pan, Q.; Han, F.; *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 9401.



Entrada	Disolvente	Base	Relación aldehído/base	T <sup>a</sup>	Tiempo	Resultados
1	<i>i</i> PrOH	KF	8:1	t.a.	27 h	mezcla de <b>12</b> y <b>11</b> (88%)
2	THF	TBAF	1:3.5	t.a.	20 h	<b>12</b>
3	THF	Amberlyst A-21	-	t.a.	15 h	Productos de degradación
4	THF	TMG	1.1	t.a.	15 h	<b>13</b> y mezcla de <b>11</b> y <b>12</b>
5	THF	TMG	1.3	t.a.	15 h	<b>13</b> (30%) y <b>12</b> (18%)

**Tabla 4.** Puesta a punto de la reacción de Henry

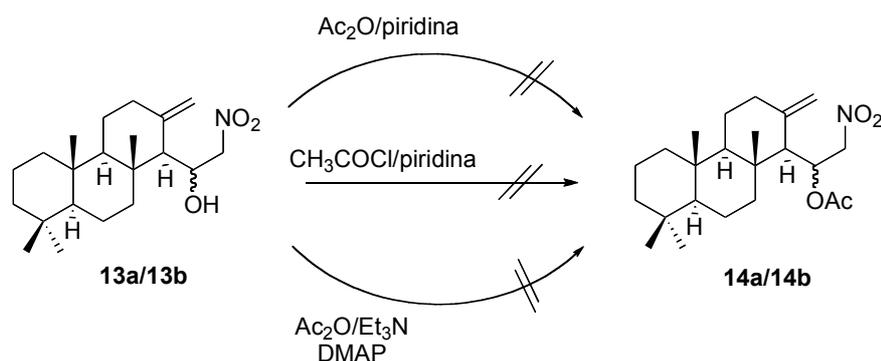
Las propiedades espectroscópicas del β-nitroalcohol confirman su estructura.



**Figura 66.** Propiedades espectroscópicas de **13a/13b**

#### 4.1.4. Reactividad del nitro derivado 13a/13b (I)

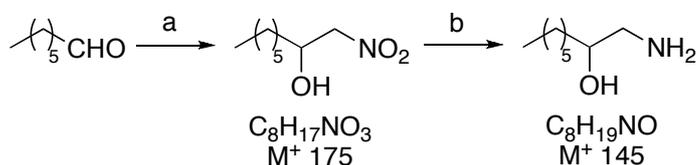
En primer lugar se intenta acetilar el hidroxilo de **13a/13b**. Sin embargo, todos los intentos de acetilación del grupo hidroxilo en diferentes condiciones resultaron infructuosos. (Esquema 9)



Esquema 9

Se decide por tanto reducir directamente el grupo nitro hasta la hidroxiamina correspondiente. La reducción de nitroalcanos alifáticos a aminas se ha llevado a cabo tradicionalmente<sup>229</sup> usando hidrogenación a presión, hidruro de aluminio y litio o amalgama de aluminio. Posteriormente se ha puesto de manifiesto el valor de la hidrogenación por transferencia catalítica utilizando formiato amónico<sup>230</sup> ( $\text{HCO}_2\text{NH}_4$ , 10% Pd-C).

Con el fin de poner a punto la reacción de reducción se lleva a cabo la secuencia recogida en el Esquema 10 a partir de un aldehído modelo (heptanal).



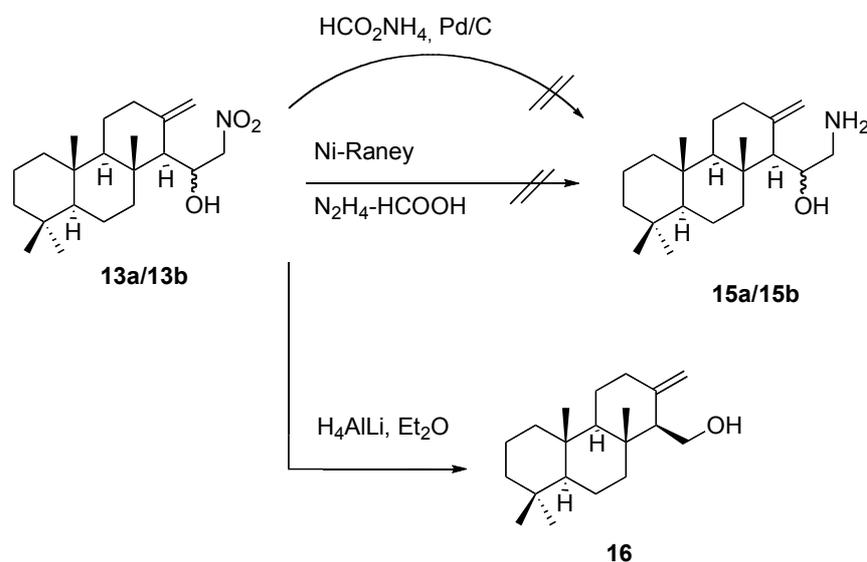
**Esquema 10.** a)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , TMG, THF,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$ , 2.5 h, 95%; b)  $\text{HCOONH}_4$ , Pd/C, THF/MeOH 1:1, t. a., 1.5 h, 90%.

<sup>229</sup> Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1991**, Vol. 8, Part 2.1, p. 363.

<sup>230</sup> a) Ram, S.; Ehrenkaufner, R. E. *Synthesis* **1988**, 91. b) Barret, A.; Spilling, C. D. *Tetrahedron Letters* **1988**, 29, 5733. c) Ram, S.; Ehrenkaufner, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3415.

A partir de heptanal se obtiene el correspondiente  $\beta$ -hidroxinitrocompuesto que posteriormente se reduce hasta la  $\beta$ -hidroxiamina con  $\text{HCO}_2\text{NH}_4$ , 10% Pd/C. Los productos de reacción se identifican por sus propiedades espectroscópicas.

Cuando el  $\beta$ -hidroxinitroderivado **13a/13b** se intenta reducir en las condiciones puestas a punto con el nitroderivado modelo ( $\text{HCO}_2\text{NH}_4$ , 10% Pd/C) solamente se recupera el producto de partida. Por ello se intentan otros procedimientos de reducción como Ni-Raney y  $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{HCOOH}$ <sup>231</sup> (Esquema 11). Cuando **13a/13b** se hace reaccionar con dicho reactivo se recupera un 27 % de producto sin reaccionar y mezclas de compuestos de degradación.



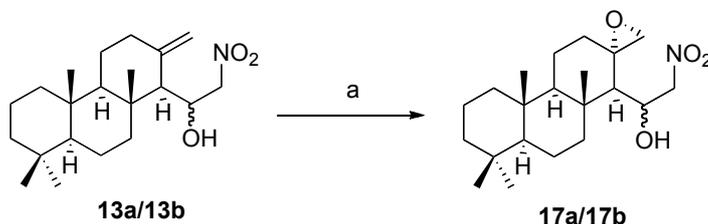
**Esquema 11**

La reducción del nitroderivado **13a/13b** con  $\text{LiAlH}_4$  conduce al hidroxido derivado **16** (66%) que corresponde al producto de retrocondensación<sup>232</sup> (aldehído **12**) que en presencia del reductor se transforma en el alcohol.

<sup>231</sup> Gorda, S.; Gorda, D. C. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2211.

<sup>232</sup> a) Bezbarua, M. S.; Saikia, A. K.; Barua, N. C.; Kalita, D.; Ghosh, A. C. *Synthesis* **1996**, 1289.  
b) Saikia, A. K.; Hazarika, M. J.; Barua, N. C.; Bezbarua, M. S.; Sharma, R. P.; Ghosh, A. C. *Synthesis* **1996**, 981.

En vista del poco éxito en la obtención de la  $\beta$ -hidroxiamina se decide utilizar una ruta alternativa. La mezcla de  $\beta$ -hidroxinitro derivado, **13a/13b**, se epoxida por tratamiento con *m*CPBA obteniéndose los epóxidos **17a/17b**. (Esquema 12)

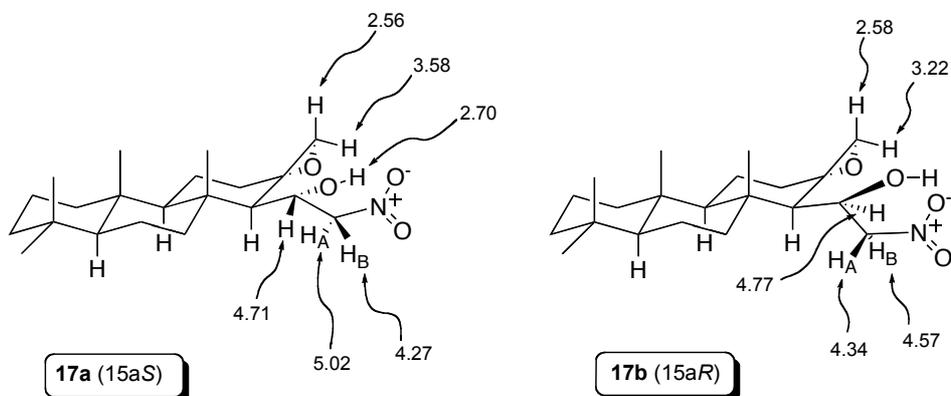


**Esquema 12.** a) *m*CPBA, DCM, 0 °C, 3 h, 47% (**17a**) y 34% (**17b**).

Por cromatografía de la mezcla de epóxidos sobre sílica gel se consigue su separación obteniéndose **17a** (47%) y **17b** (34%).

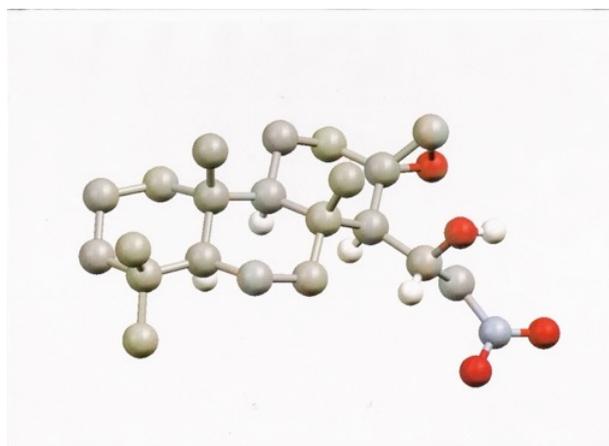
En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **17a** se observan los hidrógenos en  $\alpha$  al grupo nitro a campos muy diferentes 5.02 y 4.27 lo que indica que la rotación de la cadena debe de estar restringida, tal vez porque el grupo nitro forme puente de hidrógeno con el grupo hidroxilo. El hidrógeno de dicho grupo hidroxilo aparece a 2.70 ppm como un doblete de  $J = 4.0$  Hz acoplado con el hidrógeno geminal a 4.71 ppm.

Uno de los hidrógenos del epóxido se encuentra fuertemente desapantallado (3.58 ppm) debido a su proximidad con el oxígeno del hidroxilo, lo cual está de acuerdo con la presencia de estructuras relativamente rígidas en la cadena lateral tal como se ha anotado anteriormente. El mismo efecto puede observarse en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del epímero **17b** aunque en este caso el hidrógeno del anillo oxiránico no está tan desapantallado (3.22 ppm) (Figura 67).



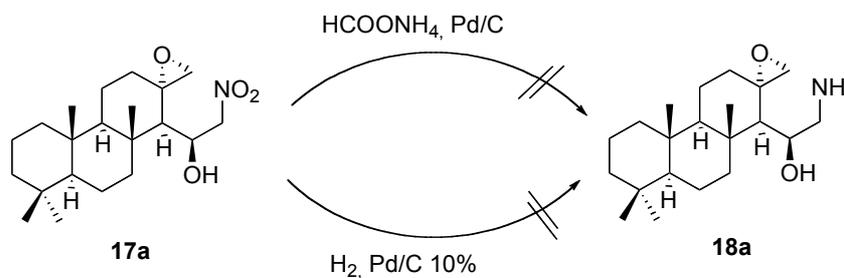
**Figura 67.**  $\delta_{\text{H}}$  (ppm) de las señales más significativas de los epóxidos **17a/17b**.

El epóxido de  $R_f$  superior (hexano/AcOEt 95:5) **17a**, cristaliza en una mezcla de acetona-hexano y el análisis de Rayos X (Figura 68) permite la confirmación de la estructura y la estereoquímica propuesta.



**Figura 68.** Estructura de Rayos X de **17a**.

Una vez obtenido el nitroepóxido **17** se intenta su reducción. Sin embargo, al igual que ocurría con el hidroxinitroderivado **13a/13b**, ninguno de los intentos de reducción del grupo nitro de **17a/17b** condujo a la hidroxiamina **18a**. (Esquema 13)



**Esquema 13**

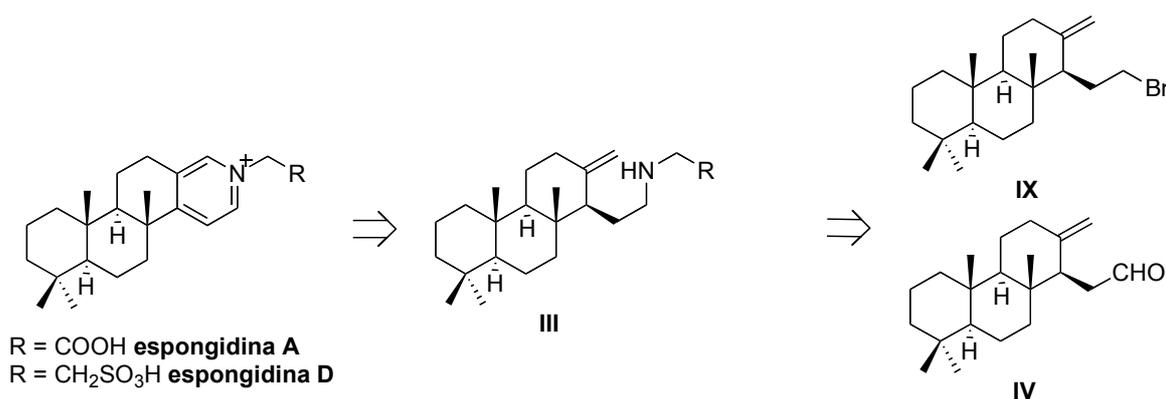
Teniendo en cuenta los problemas surgidos en el desarrollo de la ruta retrosintética planteada en el Esquema 2 a partir del aldehído **II** (**12**) se decide buscar rutas alternativas a partir de este mismo aldehído.

**4.2. RUTA 2**  
**ESTRATEGIA DE AMINACIÓN**

---

### 4.2.1. Planteamiento inicial

La estrategia en este nuevo plan sintético (Ruta 2) se basa en una reacción de aminación que permita introducir el nitrógeno en forma de amina. Para ello el terpeno deberá tener la funcionalidad adecuada.



**Esquema 14.** Esquema retrosintético de la Ruta 2

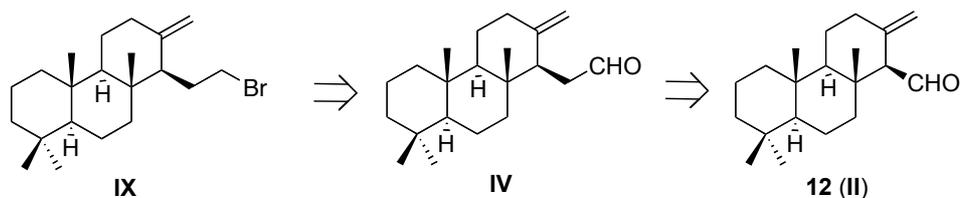
Para la obtención del intermedio **III** se proponen dos alternativas:

- Preparación del bromoderivado **IX** y alquilación de la amina correspondiente.
- Obtención del aldehído **IV** y puesta a punto de una estrategia de aminación reductora.

Obtenido **III** se ensayarán reacciones de ciclación y aromatización que conduzcan a las moléculas objetivo.

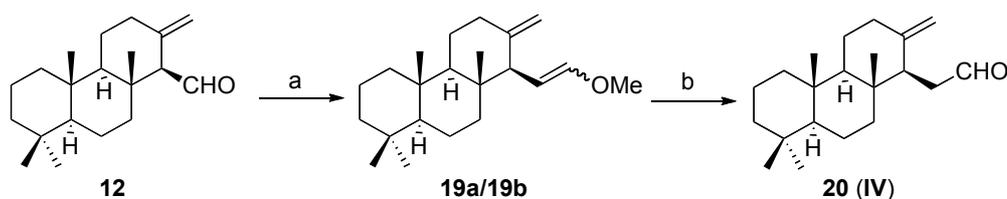
### 4.2.2. Síntesis del intermedio III

Para acceder a la amina **III** se han planteado dos estructuras terpénicas con la funcionalidad adecuada: el bromoderivado **IX** y el aldehído **IV**. El aldehído **IV** se obtiene a partir del aldehído **12** mediante elongación en un carbono, y es además precursor de **IX**.



Esquema 15

En primer lugar se lleva a cabo la elongación en un carbono del aldehído **12**. Para ello se pone a punto la reacción de Wittig de **12** y la hidrólisis del enol éter obtenido. Cuando **12** reacciona con metoximetilentrifenilfosfonio<sup>233</sup> en presencia de NaHMDS (Esquema 16), se obtiene la mezcla de enol éteres **19a/19b**, que por tratamiento con *p*TsOH conduce al aldehído **20** (**IV** del Esquema retrosintético 14).

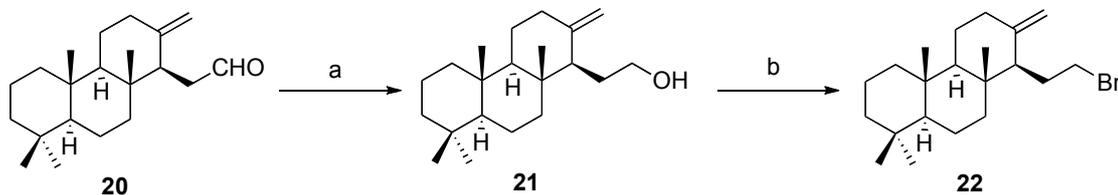


**Esquema 16.** a)  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Ph}_3\text{PCl}$ , THF, NaHMDS,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 1 h, 80%; b) *p*TsOH, acetona, t.a., 2 h, 97%.

El aldehído **20** presenta en su espectro de masas un ión molecular de 302 u.m.a. concordante con su fórmula molecular  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}$ . En su espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observan como más significativas las señales del hidrógeno del aldehído a 9.62 (1H, dd,  $J = 2.6, 1.2$  Hz) y los dos singletes de los hidrógenos del metileno terminal a 4.79 y 4.37 ppm.

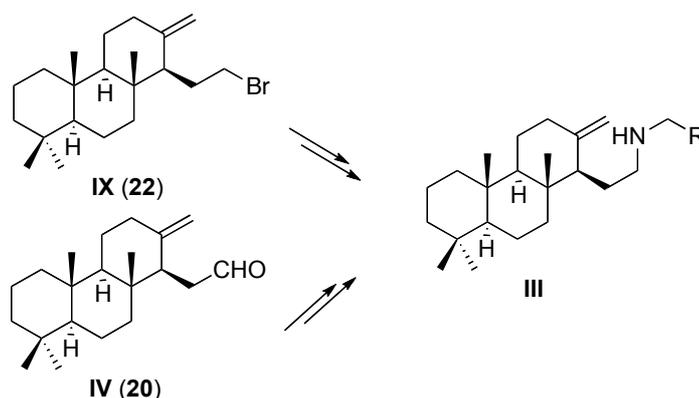
<sup>233</sup> Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; García, N.; Moro, R. F.; Broughton, H. B.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7496.

Para obtener el bromoderivado **22** desde **20** se lleva a cabo la reducción del aldehído con DIBAL, obteniendo el hidroxiderivado **21**, que se transforma en dicho bromoderivado por reacción con CBr<sub>4</sub> y PPh<sub>3</sub> con buen rendimiento.



**Esquema 17.** a) DIBAL, DCM, -78 °C, 2 h, 82%; b) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, DCM, 0 °C, 30 min, 69%.

Obtenidos **20** y **22** se llevará a cabo la síntesis de **III**.



**Esquema 18**

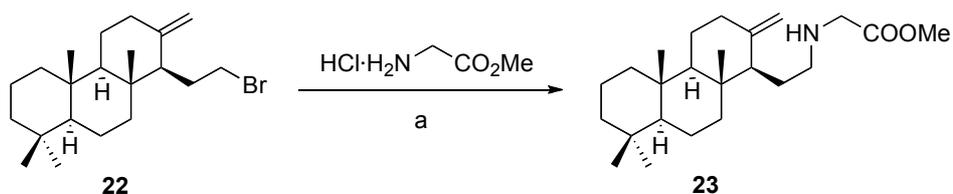
#### 4.2.2.1 Aminación del bromoterpeno 22

La primera estrategia a evaluar es la alquilación de glicina con dicho bromoterpeno. La reacción de *N*-alquilación directa es uno de los métodos más comunes y directos para obtener aminas secundarias. A menudo es necesario utilizar fuertes condiciones de reacción, como temperatura elevada, tiempo de reacción prolongado o gran exceso de amina. Uno de los procedimientos comunes incluye la presencia de bases inorgánicas en disolventes polares apróticos.<sup>234</sup>

<sup>234</sup> Salvatore, R. N.; Yoon, C. H.; Jung, K. W. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7785.

Para acceder a **III** se pretende llevar a cabo la reacción de aminación de **22** con glicina (en el caso de espongidina A) o taurina (en el caso de espongidina D). Sin embargo ambas aminas resultan ser muy insolubles en disolventes orgánicos, lo que nos obliga a buscar alternativas. En primer lugar se ensayan las reacciones con clorhidrato de glicina metil éster<sup>235</sup> como precursora de la espongidina A.

Para poner a punto la reacción del bromoderivado **22** con clorhidrato de glicina metil éster se ensayan varias condiciones (Tabla 5). Cabe destacar que la reacción requiere condiciones considerablemente fuertes, como son un tiempo prolongado y temperatura elevada. Se prueban varios disolventes (DCM, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> y *t*BuOH) y varias bases (Et<sub>3</sub>N, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y *Kt*BuO). Los mejores resultados (Esquema 19) se obtienen cuando se utiliza la mezcla *t*BuOH/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> como disolvente y Et<sub>3</sub>N y *Kt*BuO/*t*BuOH 1.0 M como base (Tabla 5, entrada 6).



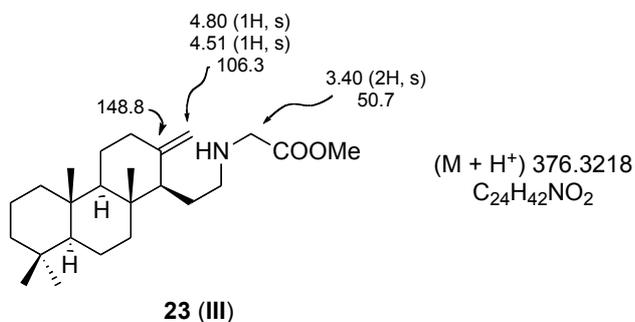
**Esquema 19.** a) *t*BuOH, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, Et<sub>3</sub>N, *Kt*BuO/*t*BuOH, 150 °C, 36 h, **23** (17%), **22** (83%).

<sup>235</sup> Wu, Y.; Xu, J-C. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8107.

Ent.	Relación glicina/ <b>22</b>	Disolvente	Base (eq. x glicina)	T <sup>a</sup>	tiempo	Resultados
1	1.1	DCM (0.03 M)	Et <sub>3</sub> N (1.1 eq)	t.a. → 40 °C	48 h	<b>22</b>
2	2	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> (10 M)	Et <sub>3</sub> N (2 eq)	85 °C	5 h	<b>22</b>
3	3	<i>t</i> BuOH/C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> (0.015 M)	Et <sub>3</sub> N (5 eq)	50 → 80 °C	45 h	<b>22</b>
4	15	<i>t</i> BuOH/C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> (0.013 M)	Et <sub>3</sub> N (16 eq) K <i>t</i> BuO (10 eq)	150 °C	72 h	<b>22</b> (67%) <b>23</b> (12%)
5	15	<i>t</i> BuOH/C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> (0.013 M)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (16 eq) Et <sub>3</sub> N (0.9 eq)	150 °C	48 h	<b>22</b> (69%) <b>23</b> (12%)
6	15	<i>t</i> BuOH/C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> (0.013 M)	Et <sub>3</sub> N (15 eq) K <i>t</i> BuO (0.9 eq)	150 °C	36 h	<b>22</b> (83%) <b>23</b> (17%)

**Tabla 5.** Puesta a punto de la *N*-alquilación de glicina metil éster con el bromoterpeno **22**.

Las propiedades espectroscópicas de **23** confirman su estructura.

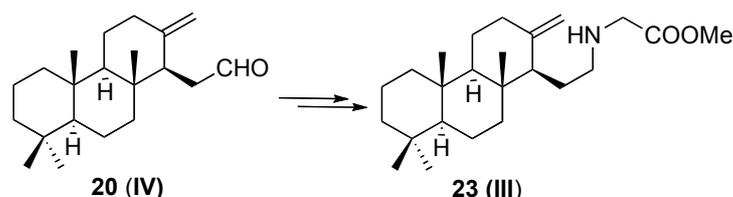


**Figura 69.** Propiedades espectroscópicas de **23**

Sin embargo, el rendimiento obtenido es considerablemente bajo para proseguir la síntesis, así que se busca una alternativa para obtener **23** con mayor rendimiento.

#### 4.2.2.2. Aminación reductora de **20**

A partir de **20** se puede llevar a cabo una aminación reductora que conduzca a **23**.



Esquema 21

La reacción de aldehídos o cetonas con amoníaco, aminas primarias o secundarias para formar aminas primarias, secundarias o terciarias se conoce como aminación reductora (del carbonilo) o alquilación reductora (de la amina).<sup>236</sup> Es uno de los métodos más versátiles y útiles de preparar aminas. La reacción implica la formación inicial de un producto de adición, como un aminol o carbinol amina, que deshidrata formando la imina, y ésta, en presencia del reductor, genera la amina alquilada. La formación de la imina es el paso lento y determinante, mientras que la reducción es el paso rápido.<sup>237</sup>

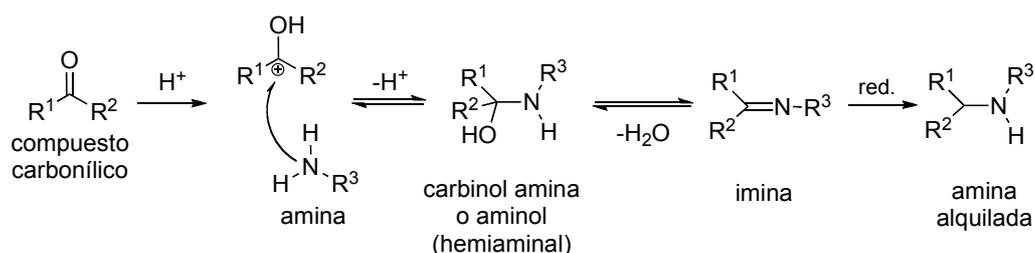


Figura 70

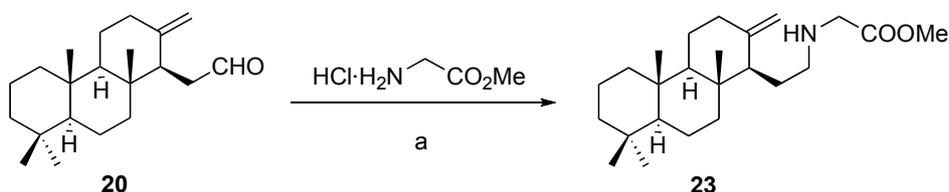
La aminación reductora presenta ventajas frente a otras formas de alquilación ya que se realiza en forma “one-pot” y con condiciones suaves de reacción (como disolvente se emplea habitualmente MeOH, no se requieren altas temperaturas y el uso de agentes

<sup>236</sup> a) Tripathi, R. P.; Verma, S. S.; Pandey, J.; Tiwari, V. K. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 1093. b) Cho, B. T.; Kang, S. K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5725.

<sup>237</sup> Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 2897.

deshidratantes favorece la reacción). Además se conoce una amplia variedad de reductores, lo que facilita la compatibilidad con otros grupos funcionales. De ellos, NaCNBH<sub>3</sub> ha sido ampliamente empleado, debido principalmente a su estabilidad en medio ácido y a su notable selectividad. Actualmente, se han desarrollado alternativas promovidas por ácidos de Lewis<sup>238</sup> y en forma asimétrica,<sup>239</sup> lo que promueve su uso como paso clave en síntesis de productos naturales.<sup>240</sup> Como fuentes de nitrógeno se han empleado NH<sub>3</sub>,<sup>241</sup> aminas primarias y secundarias, y amino ácidos o amino ésteres.<sup>242</sup>

Así, la reacción de **20** con el clorhidrato de glicina metil éster en MeOH y en presencia de NaAcO conduce a la imina, que no se aísla, sino que se reduce directamente con NaCNBH<sub>3</sub>, obteniendo la amina **23** con buen rendimiento. (Esquema 22)



**Esquema 22.** a) 1) NaAcO, MeOH, t.a., 15 min; 2) NaCNBH<sub>3</sub>, 0 °C→t.a., 2 h, 70%.

#### 4.2.3. Ciclación de 23 (III)

Una vez obtenido **23** el siguiente paso es la ciclación sobre el doble enlace terminal. Se plantea llevar a cabo una hidroaminación de manera que el nitrógeno reaccione con C-16 generando el heterociclo precursor de la piridina requerida.

La formación de un enlace C-N por reacción de una amina y un doble enlace C=C es un proceso bien conocido. Se pueden describir dos caminos para conseguir esta transformación: mediante activación del doble enlace, que será atacado por la amina, o

<sup>238</sup> Lee, O-Y.; Law, K-L.; Yang, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3302.

<sup>239</sup> Klusmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7124.

<sup>240</sup> a) Pechulis, A. D.; Bellevue III, F. H.; Cioffi, C. L.; Trapp, S. G.; Fojtik, J. P.; McKitty, A. A.; Kinney, W. A.; Frye, L. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5121. b) Nakamura, Y.; Burken, A. M.; Kotani, S.; Ziller, J. W.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 7275.

<sup>241</sup> Gross, T.; Seayad, A. M.; Ahmad, M.; Beller, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2055.

<sup>242</sup> Fitch, D. M.; Evans, K. A.; Chai, D.; Duffy, K. *J. Org. Lett.* **2005**, *7*, 5521.

facilitando la electrofilia del nitrógeno,<sup>243</sup> mediante la formación de amino-radicales, por fotólisis de cloroaminas, entre otros.

Entre los métodos más empleados está el uso de metales. Los primeros trabajos se basaban en el uso de compuestos de Pd y recientemente se ha expandido el empleo de una gran variedad de metales de transición.<sup>244</sup> El interés por las reacciones de hidroaminación, y en particular por la hidroaminación intramolecular, ha favorecido que se desarrollen procedimientos alternativos, como las ciclaciones de alquenilaminas protegidas catalizadas en medio ácido<sup>245</sup> o con bases de litio.<sup>246</sup>

En nuestro caso, se decide probar en primer lugar la hidroaminación catalizada por paladio. Hegedus y col.<sup>247</sup> han investigado ampliamente las aminaciones intramoleculares de olefinas catalizadas por compuestos de paladio, encontrando que las aminas primarias y secundarias forman nuevos enlaces C-N como resultado de la adición nucleofílica de la amina al complejo de coordinación de la olefina con el Pd (II).

Para la reacción de hidroaminación de **23** se ensayan diferentes condiciones. Se lleva a cabo la reacción con PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> en acetonitrilo y en presencia de NaAcO, la hidroaminación con I<sub>2</sub><sup>248</sup> y la reacción con NBS.<sup>249</sup> (Esquema 23)

---

<sup>243</sup> Gasc, M. B.; Lattes, A.; Perie, J. J. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 703.

<sup>244</sup> a) Müller, T. E.; Beller, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675. b) Stubbert, B. D.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6149. c) Kim, Y. K.; Livinghouse, T.; Bercaw, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2933. d) Beller, M.; Trauthwein, H.; Eichberger, M.; Breindl, C.; Müller, T. E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1121.

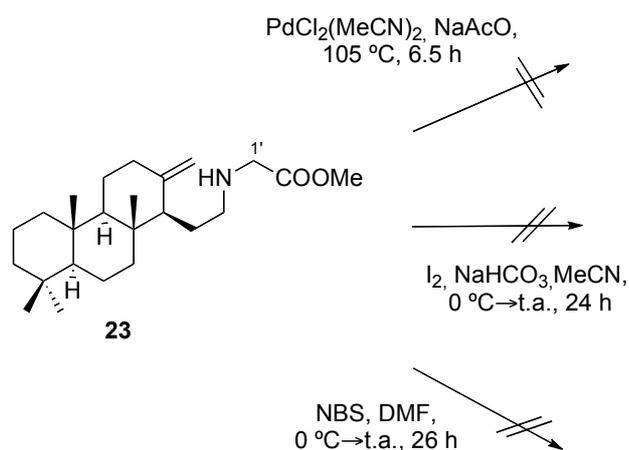
<sup>245</sup> Schlummer, B.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1471.

<sup>246</sup> a) Quinet, C.; Jourdain, P.; Hermans, C.; Ates, A.; Lucas, I.; Markó, I. E. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1077. b) Ogata, T.; Ujihara, A.; Tsuchida, S.; Shimizu, T.; Kaneshige, A.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6648.

<sup>247</sup> a) Van der Schaaf, P. A.; Sutter, J-P.; Grellier, M.; van Mier, G. P. M.; Spek, A. L.; van Koten, Gerard; Pfeffer, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5134. b) Hegedus, L. S. *Ang. Chem. Int. Ed. Eng.* **1988**, *27*, 1113.

<sup>248</sup> Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Rao, T. S.; Krishna, B. B. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5351.

<sup>249</sup> Talluri, S. K.; Sudalai, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 855.

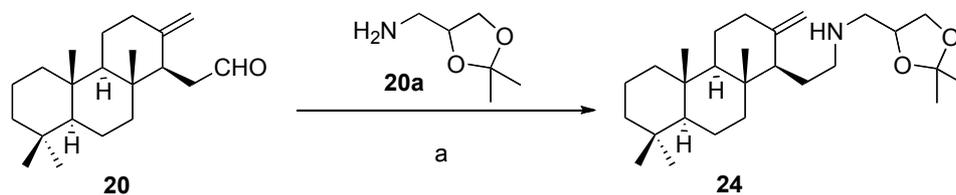


**Esquema 23.** Intentos de hidroaminación de **23**

En ninguna de las reacciones probadas se consigue el intermedio buscado y sólo se recuperan mezclas complejas en cuyo espectro RMN  $^1\text{H}$  se pueden apreciar modificaciones en el fragmento correspondiente al aminoácido.

Debido al resultado obtenido se decide llevar a cabo esta misma estrategia con otra amina que pueda ser precursora de este aminoácido. Se decide utilizar (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanamina.

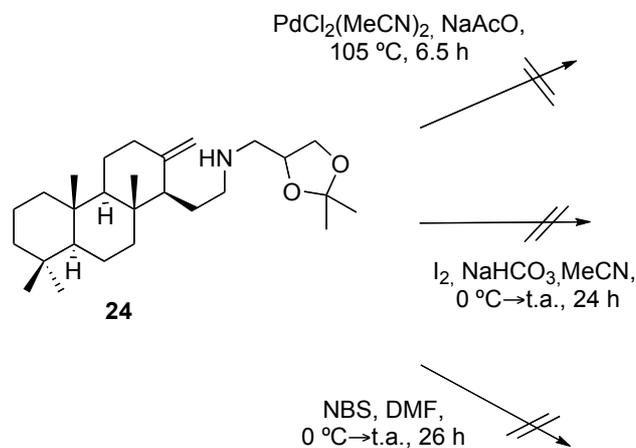
El tratamiento del aldehído **20** con (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanamina (**20a**) en MeOH y en presencia de moléculas sieves a temperatura ambiente conduce a la formación de la imina correspondiente, que no se aísla, si no que se reduce directamente con  $\text{NaCNBH}_3$ , obteniéndose la amina **24** con buen rendimiento. (Esquema 24)



**Esquema 24.** a) 1) MeOH, moléculas sieves 4Å, t.a., 25 min; 2)  $\text{NaCNBH}_3$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$ , 24 h, 84%.

Una vez obtenida la amina **24**, se prueban las mismas reacciones de hidroaminación ensayadas sobre **23**. (Esquema 25)

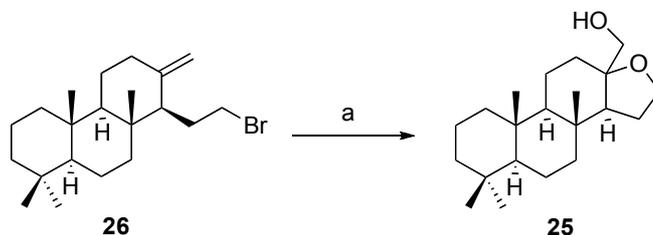
Se prueba la reacción con el catalizador de paladio, recuperándose únicamente producto de partida. Los intentos de reacción con I<sub>2</sub> y NBS sólo conducen a mezclas complejas de reacción.



**Esquema 25.** Intentos de hidroaminación de **24**

Debido a la dificultad para llevar a cabo la ciclación en los dos intermedios que contienen ya precursores de la unidad de glicina, **23** y **24**, se decide intentar funcionalizar primero el doble enlace terminal en el aldehído **20** o en el bromoderivado **22** y posteriormente llevar a cabo la aminación.

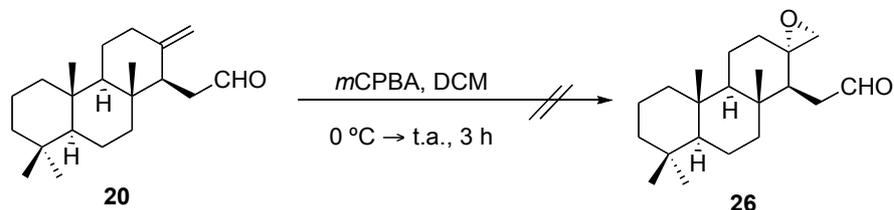
Con este fin se ensaya la reacción de **22** con OsO<sub>4</sub> y NMO<sup>250</sup>. Sin embargo, no se obtiene el producto dihidroxilado buscado, si no un compuesto para el que tentativamente se propone la estructura **25**. (Esquema 26)



**Esquema 26.** a) OsO<sub>4</sub>, NMO, acetona, t.a., 2 h, 70%.

<sup>250</sup> a) Schröder, M. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187. b) Lohray, B. B. *Tetrahedron: Asymm.* **1992**, *3*, 1317. c) Decamp, A. E.; Mills, S. G.; Kawaguchi, A. T.; Desmond, R.; Reamer, R. A.; DiMichele, L.; Volante, R. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3564.

Por otra parte se hace reaccionar **20** con *m*CPBA para epoxidar el doble enlace terminal, en presencia del aldehído, y obtener **30**. Sin embargo esta estrategia no tiene éxito y sólo se recuperan mezclas complejas de reacción. (Esquema 27)



Esquema 27

Se puede concluir que la estrategia de aminación conduce con éxito a la obtención de intermedios nitrogenados avanzados en la síntesis de espongidinas. Sin embargo, debido a la dificultad para llevar a cabo una ciclación se propone ensayar una metodología que permita introducir la amina deseada en la estructura terpénica en un solo paso.

#### 4.2.4. Aminación del dialdehído **28**

En este apartado se ensaya la reacción de un compuesto 1,5-dicarbonílico con una amina para la elaboración del heterociclo del anillo D de espongidinas. El intermedio **28** es un sustrato idóneo para llevar a cabo la aminación.<sup>251</sup>

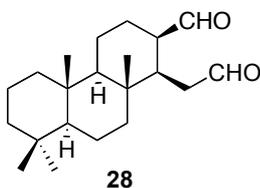
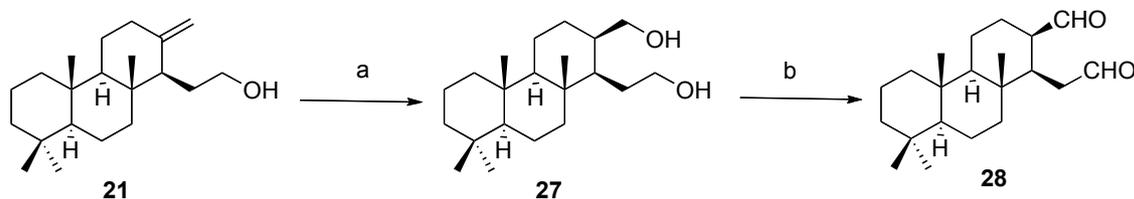


Figura 71. 1,5-dialdehído

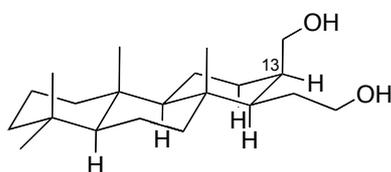
<sup>251</sup> a) Katrizky, A. R.; Rees, C.W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, **1984**, 2, 434. b) Kukla, M. J.; Breslin, H. J.; Gill, A. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 223,

Para obtener **28** a partir del hidroxido-derivado **21** se lleva a cabo la secuencia mostrada en el Esquema 28. La reacción de **21** con  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ <sup>252</sup> y posteriormente en medio básico proporciona el diol **27**, que por oxidación con TPAP conduce al dialdehído **28**, que resulta ser bastante inestable.



**Esquema 28.** a) 1)  $\text{BH}_3/\text{THF}$ , 0 °C → t.a.; 2) NMO, TPAP, moléculas sieves 4Å, DCM, 1 h, 93%.

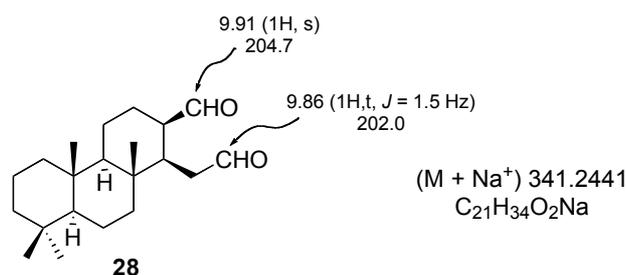
La hidrobromación de **21** es estereoselectiva, tiene lugar por la cara inferior de la molécula, menos impedida, conduciendo al estereoisómero **27** con configuración 13*R*, como se observa en la Figura 72. El hidrógeno H-13 aparece en el espectro RMN <sup>1</sup>H de **27** como un multiplete de constantes de acoplamiento pequeñas ( $\delta_{\text{H}}$  1.98, dt,  $J = 6.0, 2.0, 1.0$  Hz), como corresponde a una situación de hidrógeno equatorial.



**Figura 72**

La estructura de **28** queda determinada por sus propiedades espectroscópicas. Así, se observan dos señales correspondientes a los grupos carbonilos, a 9.91 (s) y 9.86 (t) ppm en su espectro RMN <sup>1</sup>H y 204.7 y 202.0 ppm en RMN <sup>13</sup>C.

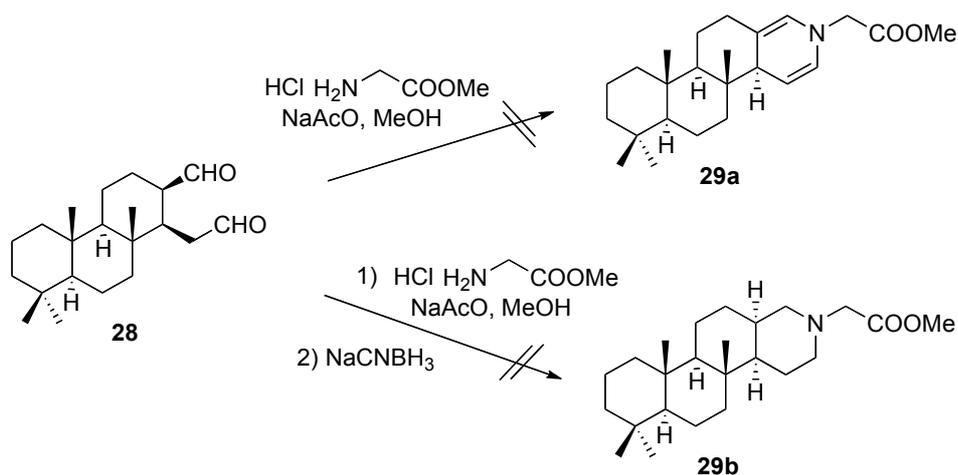
<sup>252</sup> Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2544.



**Figura 73.** Propiedades espectroscópicas de **28**

Obtenido **28**, se lleva a cabo la reacción con el clorhidrato de glicina metil éster.

La reacción de **28** con el clorhidrato de glicina metil éster en MeOH, en presencia de NaAcO, o bien en condiciones reductoras en presencia de NaCNBH<sub>3</sub>, no conduce a las aminas esperadas y sólo se obtienen mezclas complejas de reacción. (Esquema 29)



**Esquema 29**

Debido a que esta reacción no tiene éxito, y con objetivo de explotar la funcionalidad (1,5) del compuesto **28**, se decide obtener el compuesto dibromado, **30** (Figura 74) para ensayar un acoplamiento con la glicina por una doble sustitución, desplazando los dos átomos de bromo.<sup>253</sup>

<sup>253</sup> a) Juárez, J.; Gnecco, D.; Galindo, A.; Enríquez, R. G.; Marazano, C.; Reynolds, W. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 203. b) Koh, K.; Ben, R. N.; Durst, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4473. c) Da, C.; Han, Z.; Ni, M.; Yang, F.; Liu, D.; Zhou, Y.; Wang, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 659.

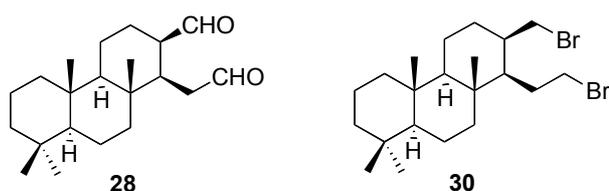
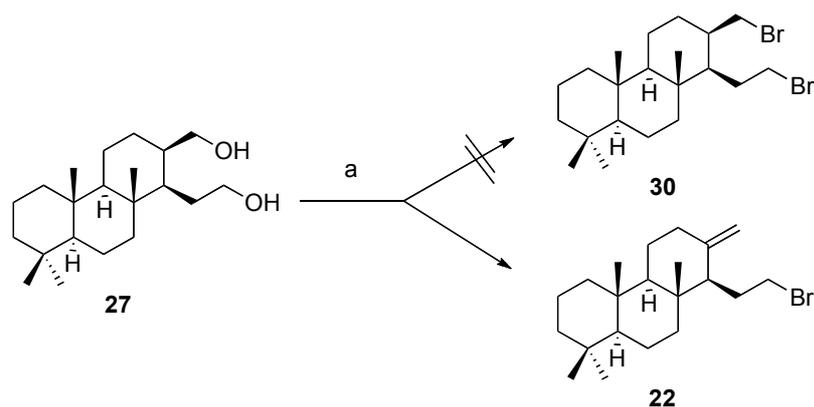


Figura 74

Con este fin se lleva a cabo la reacción del diol **27** con  $\text{CBr}_4$  y  $\text{PPh}_3$ <sup>254</sup> en DMF (debido a su escasa solubilidad en otros disolventes). Sin embargo, no se obtiene el producto dibromado buscado, **30**, si no el monobromado, **22**, con un doble enlace terminal  $\Delta^{13(16)}$  ( $\delta_{\text{H}}$  4.82, 4.45, H-16) como consecuencia de la reacción de eliminación en esa posición (Esquema 30). Dicho compuesto **22** ha sido obtenido anteriormente y ya se han comentado los resultados obtenidos en las reacciones ensayadas a partir de él.



Esquema 30. a)  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{PPh}_3$ , DMF, 16 h, **22** (19%), **30** (9%).

<sup>254</sup> a) Verheyden, J. P. H.; Moffatt, J. G. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2289. b) Axelrod, E. H.; Milne, G. M.; van Tamelen, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2139.

Se puede concluir que la estrategia basada en una aminación reductora del aldehído elongado **20** conduce con éxito a la amina **23 (III)**, que contiene el fragmento correspondiente a la glicina (presente en espongidina A). Esta ruta se completa con la síntesis de la amina análoga **24**. Además, esta metodología es más satisfactoria que la alquilación de glicina con el bromoterpeno **22**.

Sin embargo, todos los intentos posteriores de ciclación fueron infructuosos.

También se ha intentado, sin éxito, aplicar esta metodología a compuestos 1,5 difuncionalizados, como **28**.

Por ello se decide llevar a cabo un cambio de funcionalidad en C-16.

**4.3. RUTA 3**  
**DERIVADOS HALOGENADOS**

---

#### **4.3.1. Planteamiento inicial**

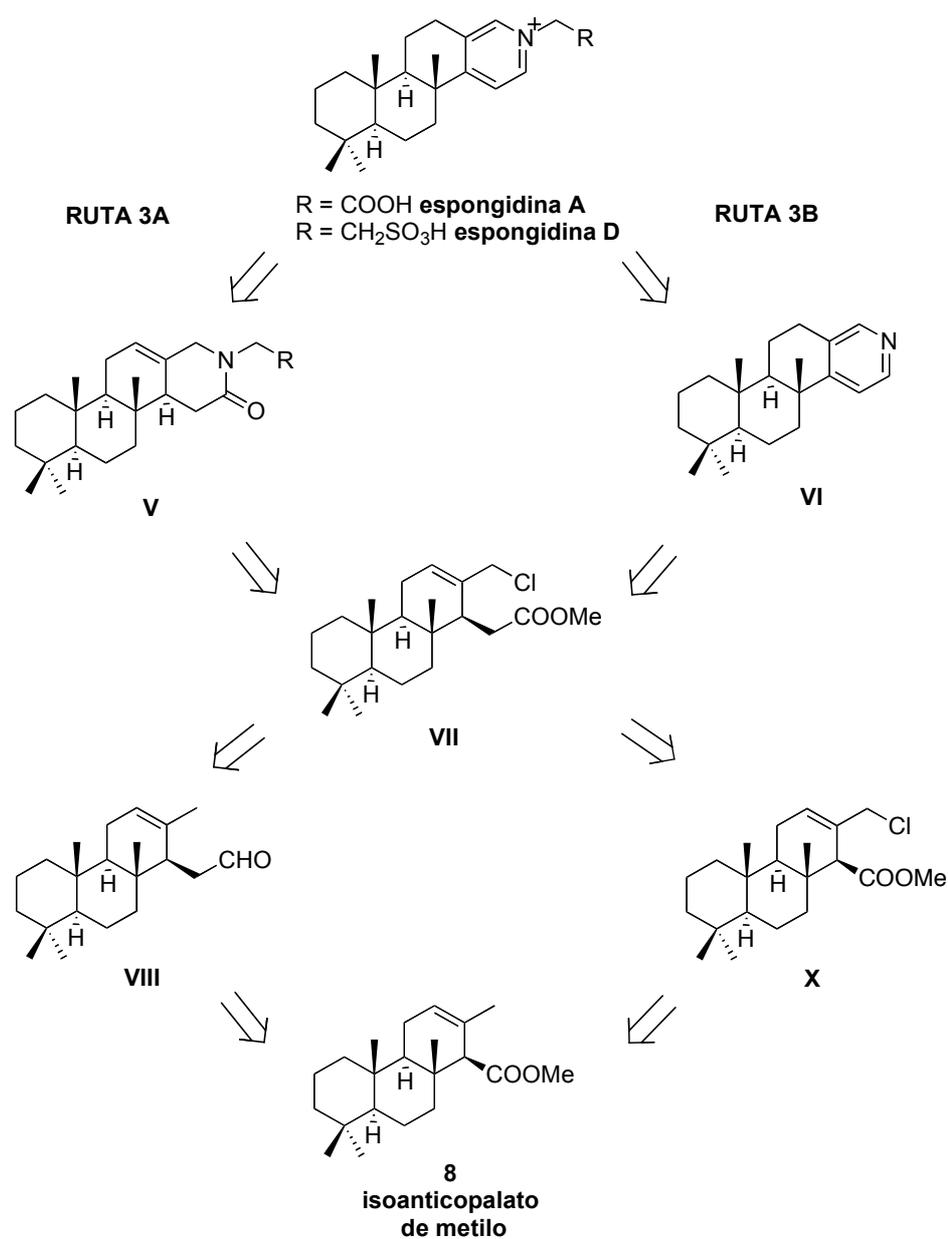
Al final de la Ruta 2 se concluyó que el aldehído **20 (IV)**, que contiene un doble enlace terminal  $\Delta^{13(16)}$  no es un intermedio adecuado para la síntesis de espongidinas A y D. Por ello, debido a la dificultad para controlar la reactividad de dicho doble enlace, se decide trabajar con un aldehído homólogo que contenga esa insaturación en otra posición. (Ruta 3)

En consecuencia, se plantea un análisis retrosintético basado en una metodología alternativa para introducir el átomo de nitrógeno precursor del anillo de piridina, paso clave para acceder a las moléculas objetivo (Esquema 31). Se han tenido en cuenta las siguientes consideraciones:

- Para acceder a la estructura de sal de piridinio que presentan espongidinas A y D se puede introducir la unidad precursora de glicina o taurina, y a continuación aromatizar el anillo (Ruta 3A, a través del intermedio **V**); o es posible construir el anillo de piridina en la estructura terpénica y a continuación llevar a cabo una *N*-alquilación para completar la estructura correspondiente (Ruta 3B, a través del intermedio **VI**).

- En ambos casos los intermedios clave **V** y **VI** tienen como precursor común un derivado halogenado como **VII**.

- El intermedio **VII** se puede obtener a partir del aldehído insaturado **VIII** o del cloroderivado **X**, a los que se accede a partir de isoanticopalto de metilo, **8**.



Esquema 31. Esquema retrosintético de la Ruta 3

En este apartado se exponen los resultados obtenidos al desarrollar el análisis retrosintético descrito y se organiza de acuerdo a los siguiente puntos:

**4.3.2.** Preparación de un precursor halogenado tipo **VII** desarrollando las estrategias que surgen al utilizar los intermedios **VIII** y **X** respectivamente:

**4.3.2.1.** Homologación de C-15 y formación del halogenuro de alquilo.

**4.3.2.2.** Halogenación de C-16. Síntesis de decarboxiespongolactamas.

**4.3.2.3.** Obtención del cloroderivado **VII**.

**4.3.3.** Síntesis de espongidinas Ruta 3A

**4.3.4.** Síntesis de espongidinas Ruta 3B

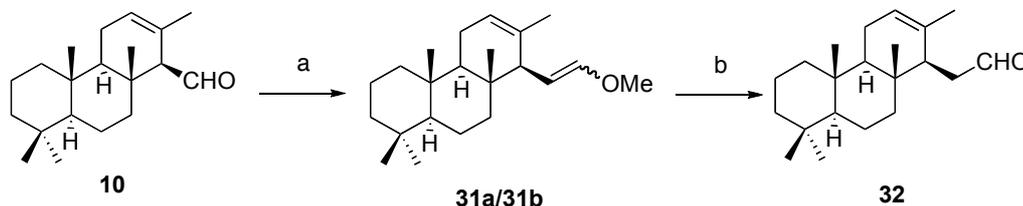
### 4.3.2. Preparación de precursores halogenados: VII y X

A continuación se describirá la metodología seguida para acceder a cloroderivados como **VII** y **X**, intermedios avanzados en la síntesis de espongininas y decarboxiespongolactamas, respectivamente.

#### 4.3.2.1 Homologación de C-15 y formación del halogenuro de alquilo.

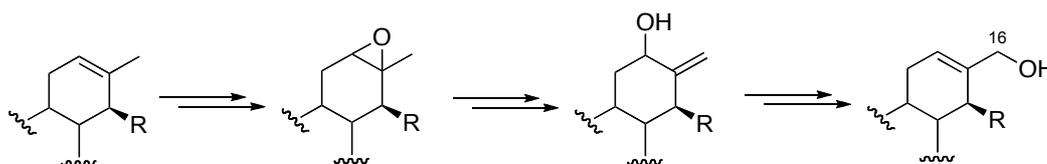
En primer lugar se llevará a cabo la síntesis del aldehído **VIII** (**32**). Se trata de elongar un carbono en la posición C-15 del aldehído **10** y para ello se sigue la metodología puesta a punto con el aldehído isómero **12** (**II**).

Por reacción de **10** con metoximetilentrifenilfosfonio en presencia de NaHMDS (Esquema 32) se obtiene con buen rendimiento la mezcla de enol éteres **31a/31b**, que por tratamiento con *p*TsOH conduce cuantitativamente al aldehído **32** (**VIII** del Esquema retrosintético 31).



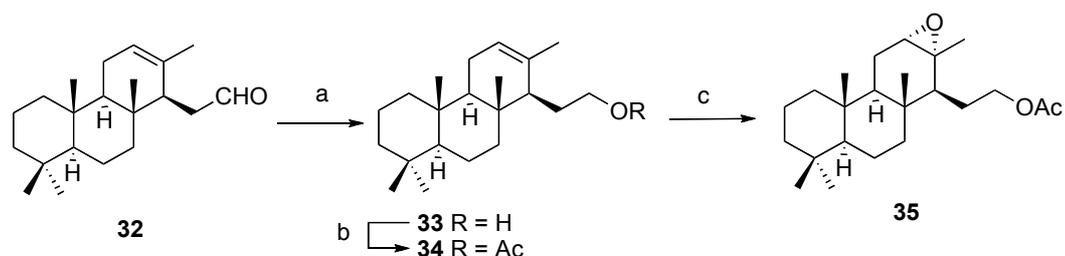
**Esquema 32.** a)  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Ph}_3\text{PCl}$ , THF, NaHMDS,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 1 h, 80%; b) *p*TsOH, acetona, t.a., 2 h, 99%.

Para realizar la modificación en C-16 se propone epoxidar el doble enlace, de tal manera que la apertura del epóxido resultante y su reordenamiento alílico permitan funcionalizar la posición C-16.



**Figura 75**

En primer lugar y antes de proceder a la epoxidación del doble enlace, se decide reducir el aldehído y proteger el alcohol en forma de acetil derivado (Esquema 33). Así, por tratamiento de **32** con  $\text{LiAlH}_4$  se obtiene el hidroxil derivado **33**, que por reacción en  $\text{Ac}_2\text{O}$  y piridina conduce al acetil derivado **34**. La epoxidación de este con *m*CPBA da lugar a **35**, estereoselectivamente y con un buen rendimiento.



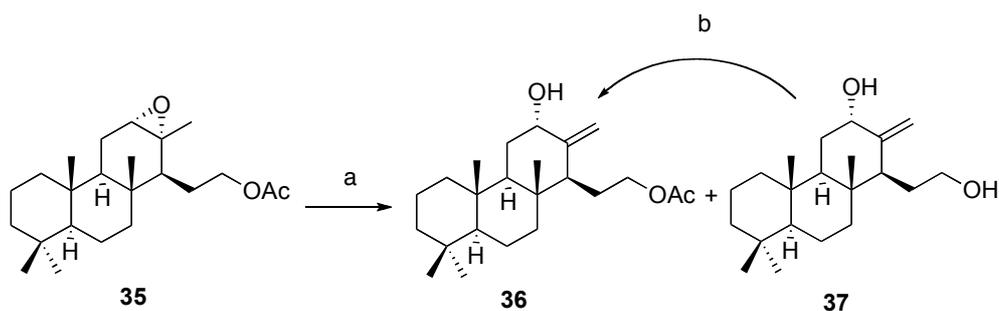
**Esquema 33.** a)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$ , 1 h, 74%; b)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina, t.a., 6 h, 95%; c) *m*CPBA, DCM,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$ , 2 h, 93%.

Una vez obtenido **35** se lleva a cabo la apertura del epóxido con  $\text{Al}(i\text{PrO})_3$ <sup>255</sup> (Tabla 6, Esquema 34). La formación del compuesto buscado **36** se explica por la coordinación del metal con el oxígeno oxiránico y abstracción de un hidrógeno en C-16, con posterior eliminación. Cuando la reacción tiene lugar en condiciones concentradas y con 0.3 equivalentes de  $\text{Al}(i\text{PrO})_3$  se obtiene un porcentaje muy pequeño del producto deseado, el alcohol alílico **36**, y se recupera producto de partida (Entrada 1). Con mayor dilución y más equivalentes de  $\text{Al}(i\text{PrO})_3$  se consigue transformar todo el producto de partida, pero se obtiene mayoritariamente el diol **37** (Entrada 2), que puede transformarse en **36** por reacción cuidadosa con  $\text{Ac}_2\text{O}$ /piridina. La utilización de más equivalentes de  $\text{Al}(i\text{PrO})_3$  mejora el porcentaje de **36** y no se obtiene el diol **37**, pero se sigue recuperando producto de partida **35** ya que hay baja transformación (Entrada 3).

Ent.	[M]	$\text{Al}(i\text{PrO})_3$	$T^a$	tiempo	Resultados		
					<b>35</b>	<b>36</b>	<b>37</b>
1	0.15 M	0.3 eq	135 °C	24 h	30%	9%	-
2	0.03 M	0.9 eq	150 °C	24 h	-	13%	80%
3	0.03 M	4.5 eq	150 °C	8 h	62%	16%	-

**Tabla 6.** Apertura del epóxido **35**.

<sup>255</sup> Ando, M.; Tajima, K.; Takase, K. *Chem. Lett.* **1978**, 617.

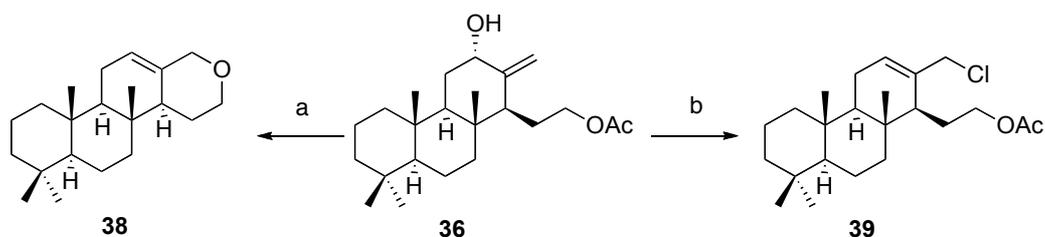


**Esquema 34.** a)  $\text{Al}(\text{iPrO})_3$ , tolueno, 150 °C, 24 h, **36** (13%), **37** (80%). b)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina, t.a., 8 h, 90%.

A pesar de no tener las condiciones deseables para la apertura del epóxido, se decide probar las condiciones de reordenamiento alílico.

En primer lugar, se trata **36** con  $\text{H}_2\text{SO}_4$ <sup>256</sup> a 85 °C durante 2.5 h. En estas condiciones tiene lugar el reordenamiento alílico, pero además la ciclación sobre C-15, lo que da lugar a la formación de un piranil derivado **38**, que nos imposibilita seguir por este camino. (Esquema 35)

Por otra parte, se plantea el reordenamiento del doble enlace y sustitución nucleofílica del hidroxilo por un átomo de cloro. Así, la reacción de **36** con  $\text{SOCl}_2$ <sup>257</sup> conduce al cloroderivado **39**, aunque en bajo rendimiento.



**Esquema 35.** a)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , dioxano, 85 °C, 2.5 h, 40%. b)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , 0 °C, 15 min, 30%.

Teniendo en cuenta estos resultados, se abordará primero la secuencia para introducir el halógeno en C-16 (lo que permitirá obtener un intermedio clave, **X**), seguida de la elongación de C-15 (dará acceso a **VII**).

<sup>256</sup> Mischne, M. P.; González Sierra, M.; Rúveda, E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2035.

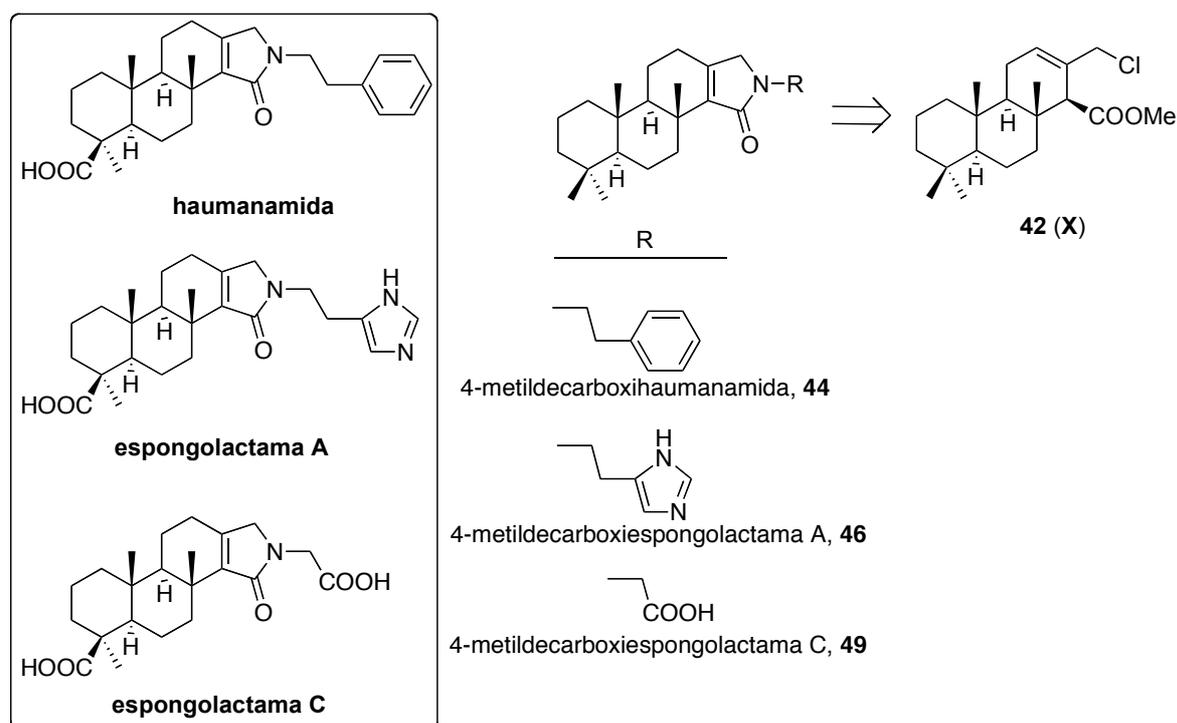
<sup>257</sup> Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3055.



cabo la reacción de sustitución nucleofílica del grupo hidroxilo por cloro, lo que conduce al cloroderivado **42**, según las condiciones probadas anteriormente con  $\text{SOCl}_2$ .

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **42** se observa la desaparición del doble enlace terminal. Los hidrógenos geminales al cloro aparecen a 4.32 (1H, d,  $J = 11.1$  Hz) y 3.99 (1H, d,  $J = 11.1$  Hz).

Desde **42** se puede acceder a moléculas análogas a espongolactamas, poniendo a punto la secuencia para formar el anillo de pirrolinona. Esta estrategia será aplicable posteriormente a la síntesis de las espongidinas objetivo, consiguiendo el acceso al anillo de piridina. En el Esquema 37 se recogen las estructuras de las decarboxiespongolactamas objetivo, **44**, **46**, **49**.



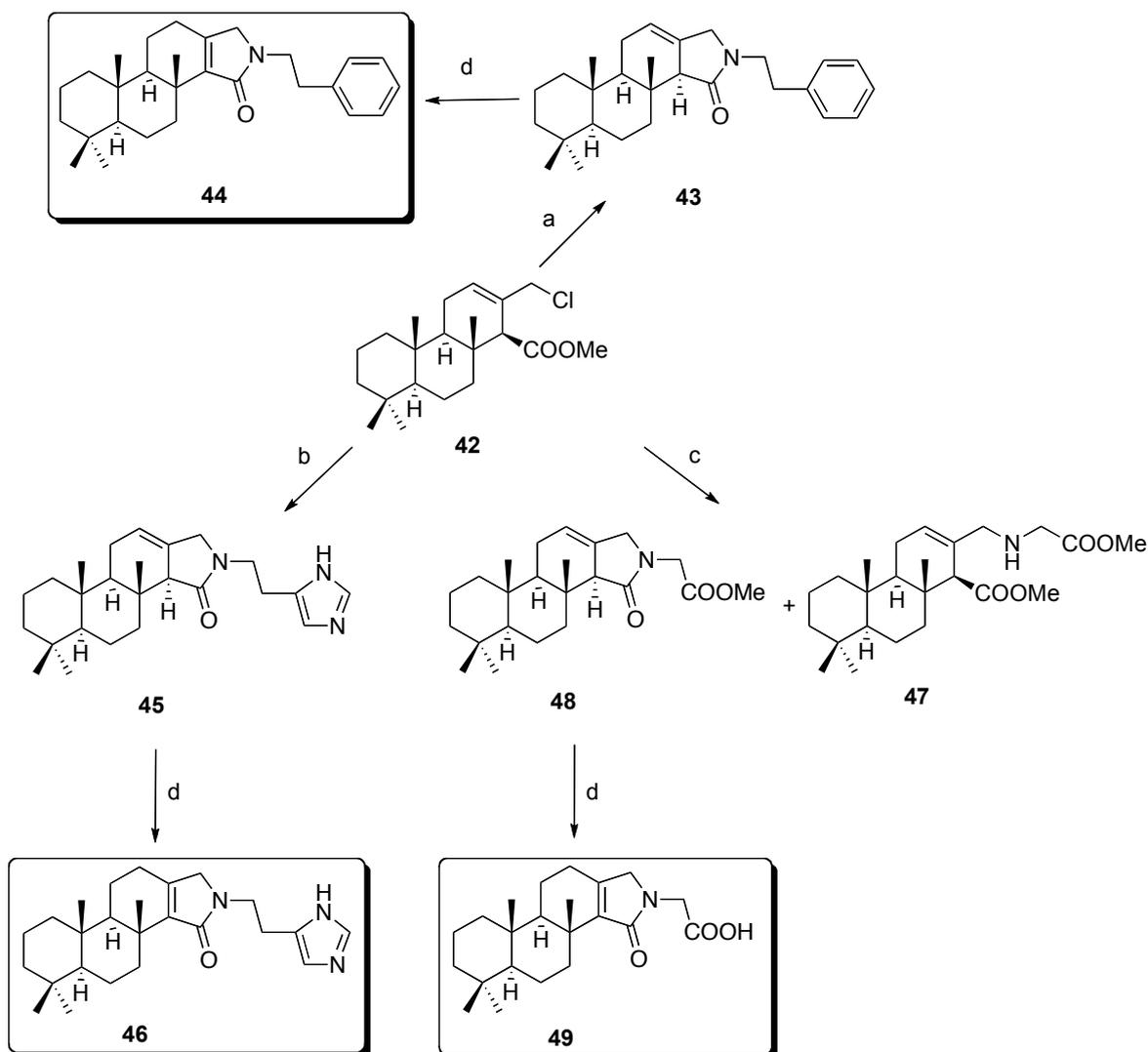
Esquema 37. Decarboxiespongolactamas

Por tratamiento de **42** con  $\beta$ -feniletilamina en presencia de  $\text{NaCN}^{258}$  se construye el anillo lactámico de **43** (Esquema 38). El ciclo de cinco miembros se forma cuando el nitrógeno de la  $\beta$ -feniletilamina desplaza el cloro en C-16 e inmediatamente forma la amida.

<sup>258</sup> Hogberg, T.; Strom, P.; Ebner, M.; Ramsby, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2033.

La reacción de **42** con histamina en MeOH a 80 °C conduce de igual manera a **45**.

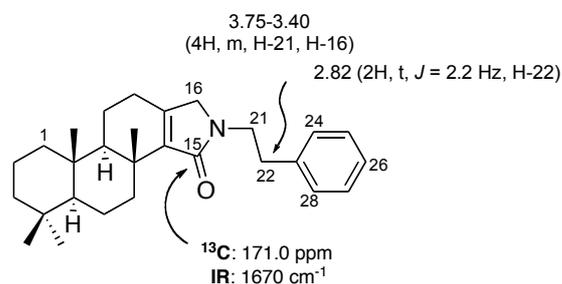
Cuando las mismas condiciones se aplican a **42** y el clorhidrato de glicina metil éster, se obtiene **48** en un rendimiento moderado y el compuesto **47**, que resulta ser el producto de sustitución nucleofílica en C-16, pero en el que no se ha producido la ciclación. La presencia de **47** confirma que el mecanismo de la reacción consiste en el desplazamiento S<sub>N</sub>2 seguido de la transaminación formando la pirrolinona.



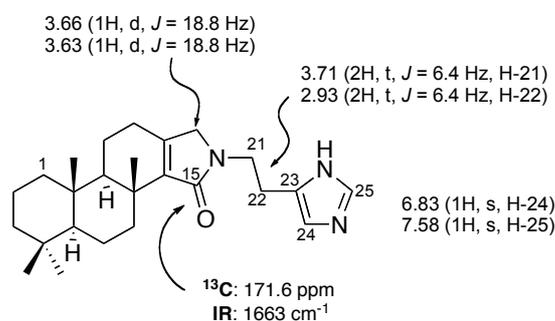
**Esquema 38.** a) Feniletilamina, NaCN, 45 °C, 24 h, 80%; b) Histamina, MeOH, 80 °C, 24 h, 42%; c) HCl·NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, MeOH, 80 °C, 16 h, 38% (**48**), 5% (**47**); d) KOH/MeOH 10%, 82%(**44**), 91% (**46**), 93% (**49**).

La isomerización del doble enlace se prueba con LDA y *Kt*BuO, sin resultados satisfactorios. Sin embargo, la reacción de **43** y **45** con KOH/MeOH conduce respectivamente y con buenos rendimientos a **44** y **46**. En el caso de **48**, la reacción en este

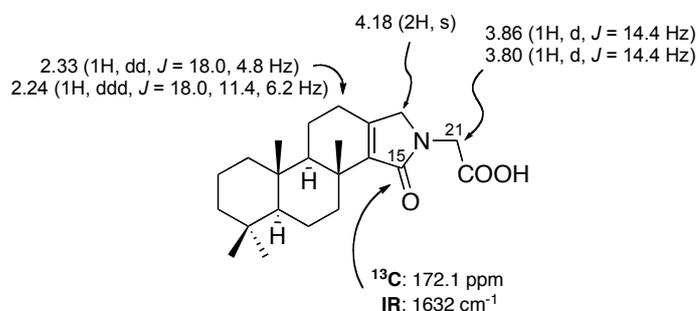
medio básico también hidroliza el éster metílico, por lo que se obtiene **49** directamente. (Esquema 38)



**44** 4-Metildecaboxihaumanamida



**46** 4-Metildecaboxiespongolactama A



**49** 4-Metildecaboxiespongolactama C

**Figura 77.** Propiedades espectroscópicas de 4-metildecaboxiespongolactamas

Se puede concluir que con la síntesis de 4-metildecaboxihaumanamida, **44**, 4-metildecaboxiespongolactama A, **46**, y 4-metildecaboxiespongolactama C, **49**, se ha desarrollado una secuencia de reacciones eficaz para la construcción de compuestos con anillo pirrolinona a partir del derivado halogenado **42**.

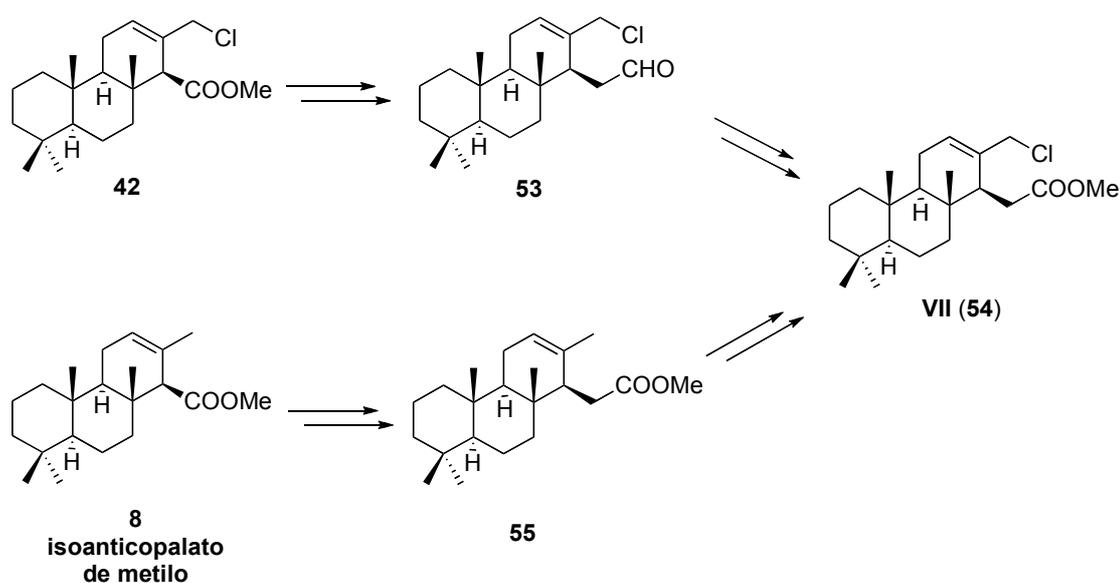
Se han realizado pruebas de actividad biológica de los compuestos **44**, **46** y **49**. Estos compuestos no inhibieron el crecimiento de células tumorales de diferentes líneas tumorales, incluyendo HeLa (carcinoma de cérvix epitelial), MCF-7 (carcinoma de pecho), NCI-H460 (carcinoma de pulmón no-pequeño) y SF-268 (glioblastoma), para concentraciones molares en el rango  $10^{-5}$  a  $10^{-9}$  M, y según el test “Alamar Blue”. Este hecho indica que los valores  $IC_{50}$  (concentración a la que el fármaco provoca el 50% inhibición en la proliferación celular) de estos compuestos son mayores de  $1 \times 10^{-5}$  M, mientras que Taxol, utilizado como control positivo, da valores  $10^{-9}$  M para las líneas tumorales examinadas.

En consecuencia, estos resultados muestran que la presencia del ácido carboxílico en C-4 es esencial, como ocurre en los productos naturales.

#### 4.3.2.3. Obtención del cloro derivado VII.

En este apartado se describe la síntesis de varios cloroderivados. Utilizando el cloroderivado **42** se puede acceder a **53** y posteriormente a **54** (VII, Esquema 39). En esta secuencia se utiliza la estrategia puesta a punto anteriormente de introducción del derivado halogenado en C-16 y posterior elongación de la cadena en C-15.

Por otra parte, se puede transformar primero isoanticopalato de metilo, **8**, en el éster **55** y llevar a cabo a continuación la funcionalización en C-16, que conduciría al intermedio **54**.

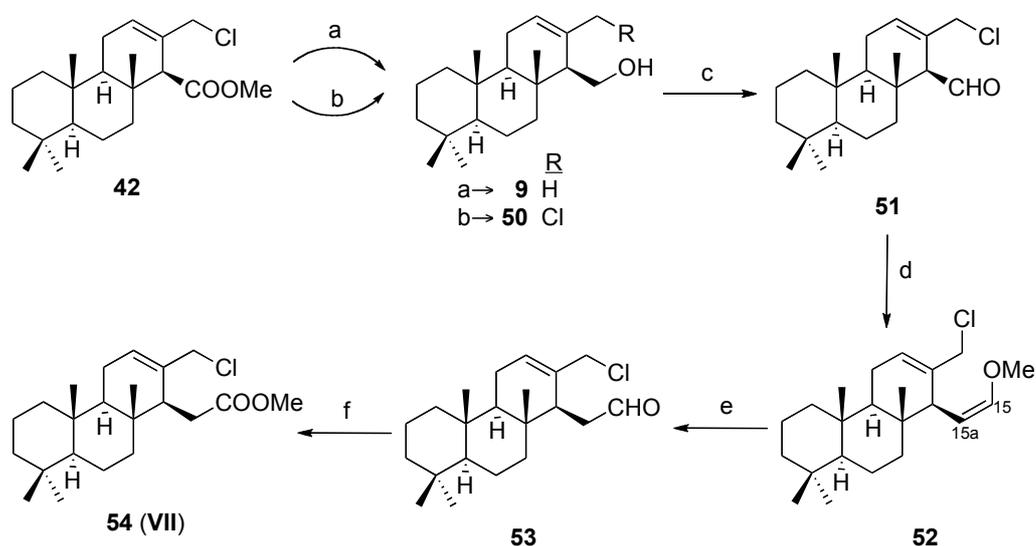


Esquema 39

En el Esquema 40 se muestra la secuencia de reacciones para la transformación de **42** en **54**. La reacción de **42** con  $\text{LiAlH}_4$  da lugar a la reducción del éster y produce también la reducción en C-16, recuperándose **9**. Sin embargo, la reacción de **42** con DIBAL a  $-78^\circ\text{C}$  conduce al hidroxil derivado **50**. La oxidación de **50** se lleva a cabo con el oxidante de Ley, obteniéndose **51** con buen rendimiento. Para elongar **51** en un carbono se emplea la metodología utilizada anteriormente con los aldehídos **12** y **10**. En este caso, la reacción de Wittig del aldehído **51** con  $\text{MeOCH}_2\text{Ph}_3\text{PCl}$  conduce con un rendimiento moderado a un único enol éter, **52**. El doble enlace de **52** tiene estereoquímica *Z*, ya que la constante de acoplamiento de los H de C-15 y 15a es 6.4 Hz.

La hidrólisis del enol éter con *p*TsOH proporciona el aldehído **53**. Las propiedades espectroscópicas de este compuesto corroboran su estructura. Así, se observan en el espectro RMN  $^1\text{H}$  señales características a 9.84 (1H, t), 5.92 (1H, m), 4.02 (1H, d) y 3.91 (1H, d) correspondientes a los hidrógenos del aldehído, del doble enlace y geminales a Cl, respectivamente.

Finalmente, oxidación de **53** hasta el ácido, seguida de esterificación con  $\text{TMSCHN}_2$  conduce al intermedio halogenado **54** con buen rendimiento.

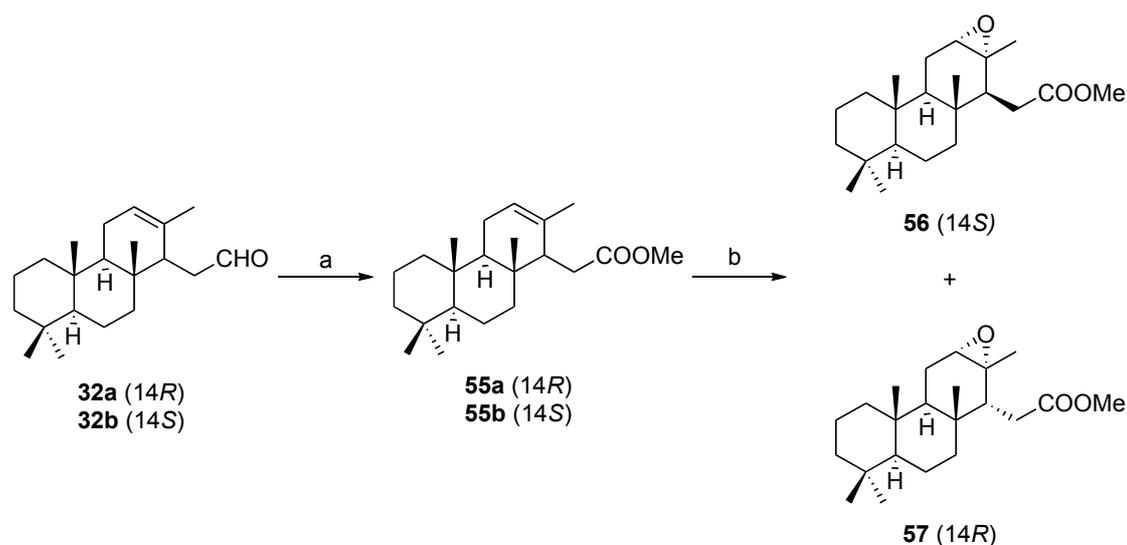


**Esquema 40.** a)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$  t.a., 2 h, 88% (**9**); b) DIBAL, DCM,  $-78^\circ\text{C}$ , 2 h, 93% (**49**); c) TPAP, DCM, NMO, moléculas sieves  $4\text{ \AA}$ , t.a., 1 h, 91%; d)  $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ , NaHMDS, 65%; e) *p*TsOH, acetona, t.a., 2 h, 81%; f) 1) *t*BuOH, 2-metil-2-buteno,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaClO}_2$ , 4 h, t.a.; 2)  $\text{TMSCHN}_2$ , MeOH/ $\text{C}_6\text{H}_6$  1:1,  $0^\circ\text{C}$ , 10 min, 80%.

Como se ha planteado anteriormente, se puede obtener el intermedio **54** (VII) a partir de isoanticopolato de metilo, **8**, a través de la elongación de la cadena en C-15 y funcionalización en C-16.

Para ello, recuperamos en este punto el aldehído **32**, homólogo superior de **10**, obtenido directamente desde isoanticopolato de metilo. El aldehído **32** contiene una mezcla de los epímeros **32a** (14*R*) y **32b** (14*S*), procedentes de la reacción de ciclación de **7** (Esquema 5), lo que se pone de manifiesto con la obtención de los epóxidos **56** y **57**, que son separables cromatográficamente (Esquema 41).

La oxidación de **32a/32b** con NaClO<sub>2</sub> hasta el ácido y esterificación con TMSCHN<sub>2</sub> conduce al éster **55a/55b** con 85% de rendimiento en dos etapas. La epoxidación con *m*CPBA de **55a/55b** proporciona los epóxidos **56** y **57**, que se separan por cromatografía en columna.



**Esquema 41.** a) 1) *t*BuOH, 2-metil-2-buteno, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O, NaClO<sub>2</sub>, 12 h, t.a.; 2) TMSCHN<sub>2</sub>, MeOH/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> 1:1, 0 °C, 10 min, 85%; b) *m*CPBA, DCM, 14 h, 90% (**56**), 8% (**57**).

La estructura y estereoquímica de **56** se corrobora por el estudio de los espectros RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C y los experimentos bidimensionales HMQC, HMBC y ROESY. Se observa nOe del hidrógeno H-12 con los hidrógenos H-11 y los hidrógenos de Me-16. La ausencia de nOe entre Me-16 y H-14 confirma la estereoquímica α del epóxido y la disposición axial de H-14. (Figura 16)

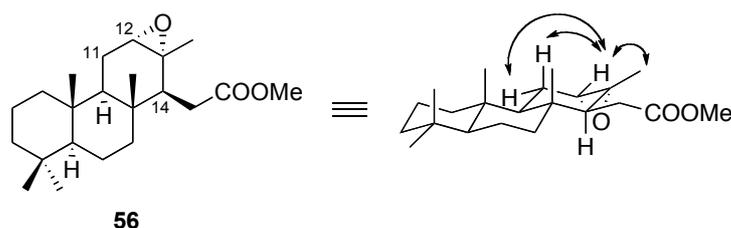
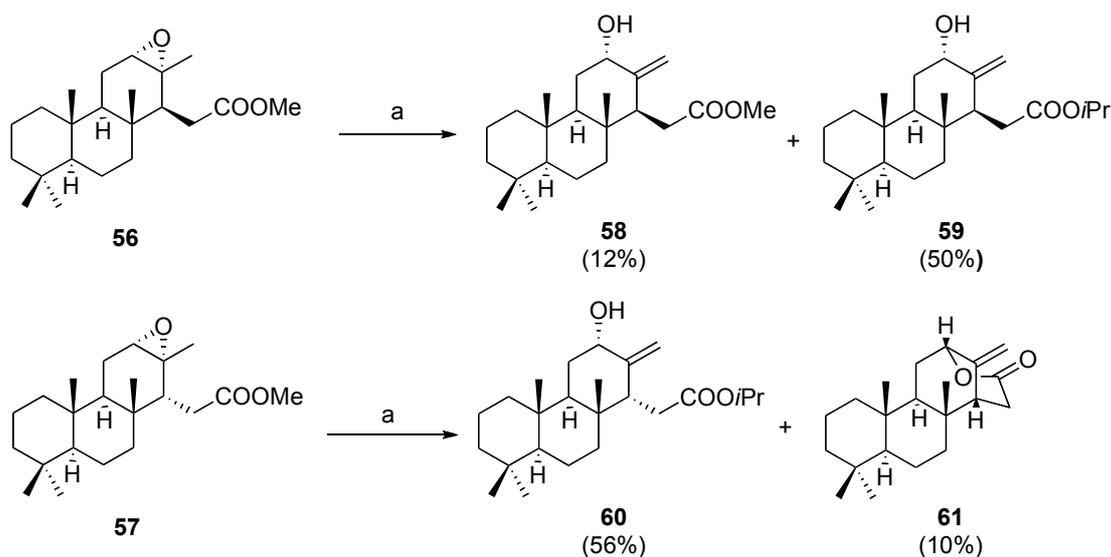


Figura 78

La apertura del epóxido en **56** con  $\text{Al}(i\text{PrO})_3$  (Esquema 42), conduce a los hidroxi derivados alílicos **58** y **59**, metil e isopropil éster, respectivamente, en relación 1:4. Este hecho no se había observado con el epóxido **40** y pone de manifiesto la diferencia de reactividad en las posiciones C-15 cuando la cadena está elongada y cuando no lo está.

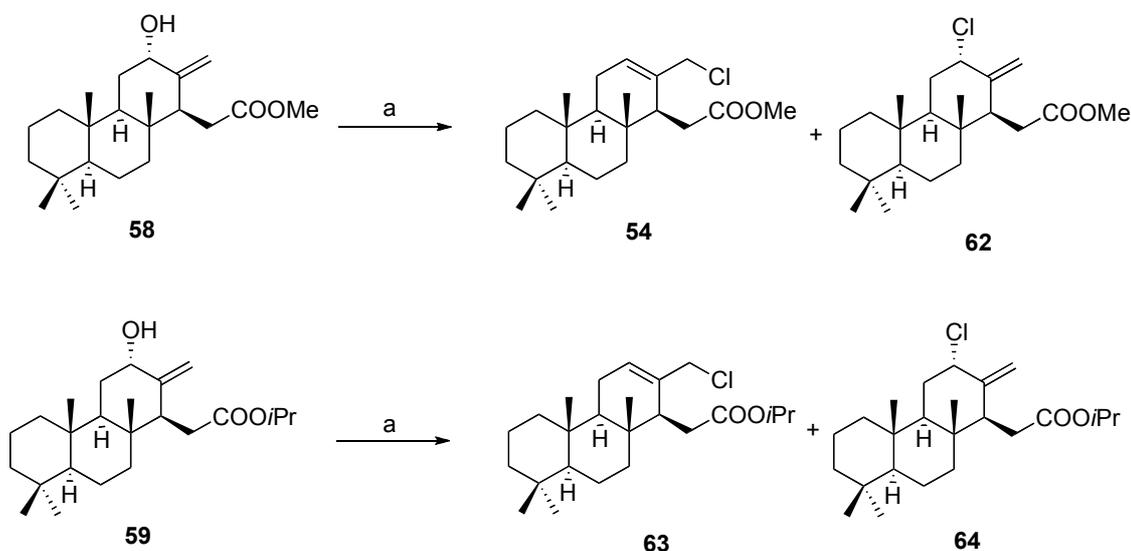
Sin embargo, cuando el epóxido **57** se somete a las mismas condiciones sólo se observa el hidroxi derivado alílico isopropil éster, **60**, y el compuesto **61** en relación 5.7:1. El espectro de masas del compuesto **61** revela un ión molecular de 399.2279 u.m.a. ( $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Na}$ ) y en su espectro de IR se observa una banda a  $1732\text{ cm}^{-1}$ . En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  no se observa la señal correspondiente al éster isopropílico y el hidrogeno de C-12 ( $\delta_{\text{H}}$  4.84 ppm) aparece más desapantallado que en el hidroxi derivado **60** ( $\delta_{\text{H}}$  4.08 ppm), lo que permite asignar a **61** una estructura  $\delta$ -lactónica.



Esquema 42. a)  $\text{Al}(i\text{PrO})_3$ , tolueno,  $150\text{ }^\circ\text{C}$ , 12 h.

Aunque para el objetivo final la estereoquímica de C-14 podría ser tanto *R* como *S*, se decide proseguir la síntesis con **58** y **59**, ya que se obtienen en mayor rendimiento.

Por reacción de **58** con  $\text{SOCl}_2$  en  $\text{C}_6\text{H}_6$  a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y tras 15 minutos de reacción se obtienen los cloroderivados **54** y **62** (Esquema 43). **54** corresponde al producto deseado del reordenamiento alílico, mientras que **62** se forma por la sustitución en C-12. En estas condiciones se obtiene una proporción **54/62** 3:1. Se obtiene un resultado semejante al realizar la reacción con **59** consiguiendo los derivados clorados **63** y **64** en proporción 4.5 a 1. Sin embargo, un cambio de disolvente y de las condiciones de reacción permiten obtener los compuestos **54** y **63** como únicos productos de reacción y con mejor rendimiento.<sup>259</sup> (Esquema 43, Tabla 7)



**Esquema 43.** a) La Tabla 7 recoge las condiciones ensayadas en el reordenamiento alílico.

Ent.	Alcohol alílico	Disolvente	[M]	$\text{SOCl}_2$	$T^a$	tiempo	Resultados
1	<b>58</b>	$\text{C}_6\text{H}_6$	0.4 M	69 eq	$0\text{ }^\circ\text{C}$	10 min	<b>54</b> (71%) <b>62</b> (24%)
2	<b>58</b>	$\text{Et}_2\text{O}$	0.02 M	15 eq	$0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$	3 h	<b>62</b> (80%)
3	<b>59</b>	$\text{C}_6\text{H}_6$	0.4 M	69 eq	$0\text{ }^\circ\text{C}$	10 min	<b>63</b> (69%) <b>64</b> (15%)
4	<b>59</b>	$\text{Et}_2\text{O}$	0.02 M	15 eq	$0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$	3 h	<b>63</b> (84%)

**Tabla 7.** Condiciones del reordenamiento alílico

<sup>259</sup> Smith, A. B.; Bosanac, T.; Basu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2348.

Cabe remarcar que se ha sintetizado el éster **54** por dos vías diferentes: a través del aldehído **53** y a través del éster **55**. Para llevar a cabo la síntesis de espongidas se empleará también el derivado halogenado **63**, debido a que se obtiene como compuesto mayoritario. Además, el intermedio halogenado **53** puede ser también un compuesto clave para acceder a la estructura terpeno-piridina de las moléculas objetivo.

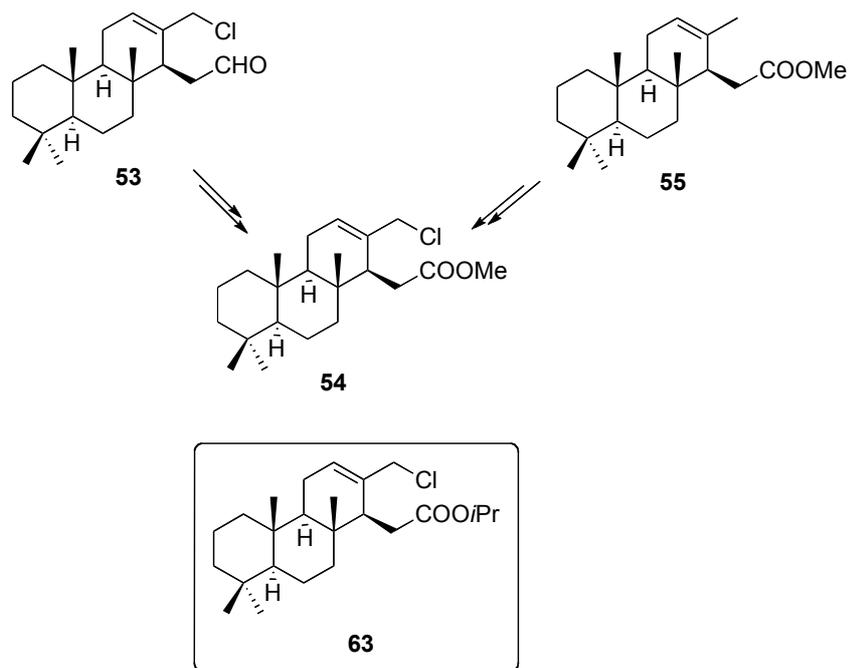
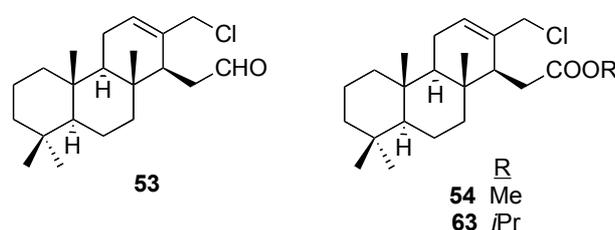


Figura 79

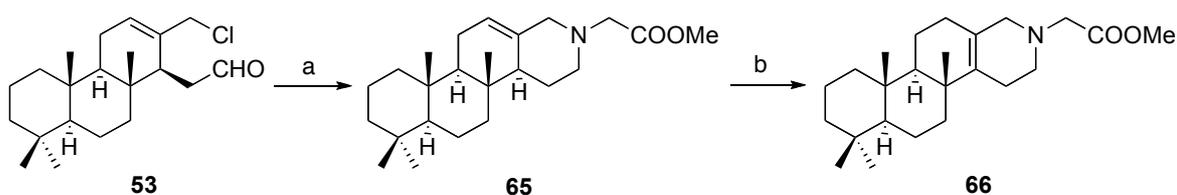
### 4.3.3. Síntesis de espongidinas Ruta 3A

Anteriormente se han obtenido tres intermedios avanzados para la síntesis de espongidinas A y D: el aldehído **53** y los ésteres **54** y **63** (Figura 80). Con **53** se ensayará una reacción de aminación reductora y con **54** se seguirá la metodología desarrollada para la síntesis de espongolactamas. El objetivo de esta ruta será insertar una amina adecuada en el esqueleto terpénico y a continuación llevar a cabo las transformaciones necesarias para aromatizar el anillo D.



**Figura 80.** Intermedios en la síntesis de espongidinas A y D

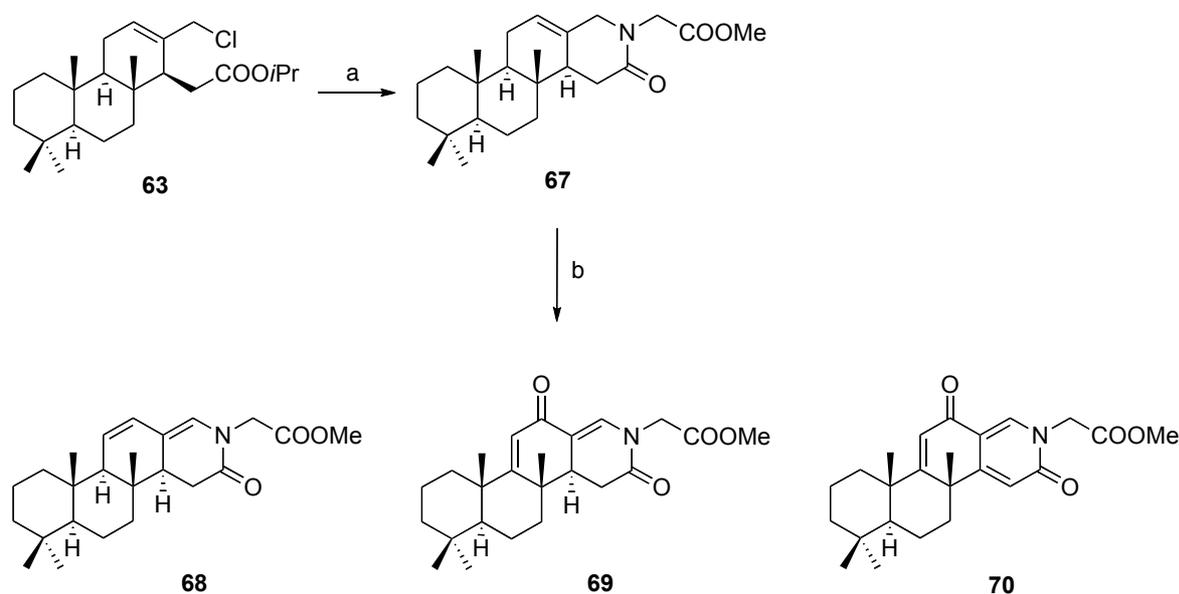
Cuando **53** se hace reaccionar con clorhidrato de glicina metil éster (Esquema 44) en presencia de NaAcO y se reduce la imina intermedia directamente con NaCNBH<sub>3</sub> se obtiene la amina **65**. Esta se puede isomerizar en medio ácido, de tal forma que por tratamiento con HI a 80 °C se obtiene **66**.



**Esquema 44.** a) 1) HCl·H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>COOMe, NaOAc, MeOH, t.a., 3 h; 2) NaCNBH<sub>3</sub>, 0 °C→t.a., 2.5 h, 63% (en 2 etapas); b) HI, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 80 °C, 6 h, 89%.

Obtenida la amina **66** el paso siguiente a plantear será la aromatización del anillo D. No obstante y teniendo en cuenta que se dispone del intermedio **63**, se pone a punto la metodología basada en el desplazamiento de cloro y amidación, como se recoge en el Esquema 45. Así, por tratamiento de **63** con clorhidrato de glicina metil éster se obtiene la lactama **67**. Este compuesto tiene un anillo δ-lactámico y está alquilada en el nitrógeno

con un precursor de glicina, lo que nos llevaría a la espongidina A. Desde **67** se ensayan condiciones de oxidación, con el objetivo de obtener directamente el sistema de piridona. Con este objetivo se trata la lactama **67** con DDQ<sup>260</sup> en varias condiciones. Los resultados obtenidos se recogen en el Esquema 45 y la Tabla 8.



**Esquema 45.** a) HCl·H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>COOMe, MeOH, Et<sub>3</sub>N, 50 °C, 16 h, 80%; b) La Tabla 8 recoge las condiciones de reacción.

Ent.	<b>68</b>	DDQ	Disolvente	[M]	T <sup>a</sup>	tiempo	Resultados
1	1 eq	1 eq	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	0.3 M	80 °C	12 h	<b>68</b> (39%)
2	1 eq	1 eq	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	0.05 M	80 °C	24 h	<b>69</b> (43%)
3	1 eq	1 eq	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	0.3 M	80 °C	36 h	<b>70</b> (38%)

**Tabla 8.** Oxidación de **67** con DDQ

Lamentablemente, además de producirse la oxidación en el anillo D también se produjo la oxidación en el anillo C. Tras 12 h de reacción **67** se transformó en el dieno **68**. Si la reacción se prolonga durante 24 horas el dieno **68** evoluciona hasta la cetona diinsaturada **69**. Finalmente, cuando **67** se deja reaccionando en las mismas condiciones pero 36 h, se obtiene **70**, un producto con sistema de piridona pero oxidado en el anillo C.

<sup>260</sup> a) Hattori, T.; Date, M.; Sakurai, K.; Morohashi, N.; Kosugib, H.; Miyanoa, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8035. b) Buckle, D. R.; Pinto, I. L. *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, 7, 119.

Es conocido también, que la utilización del agente sililante BSTFA<sup>261</sup> (bistrimetil-sililtrifluoroacetamida) mejora la deshidrogenación de lactamas ya que facilita la ruptura del intermedio complejo quinona-lactama. Sin embargo, en nuestro caso la reacción de **67** con DDQ y en presencia de BSTFA tampoco mejoró el resultado.

Las estructuras de **68**, **69** y **70** se confirman al estudiar sus espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C.

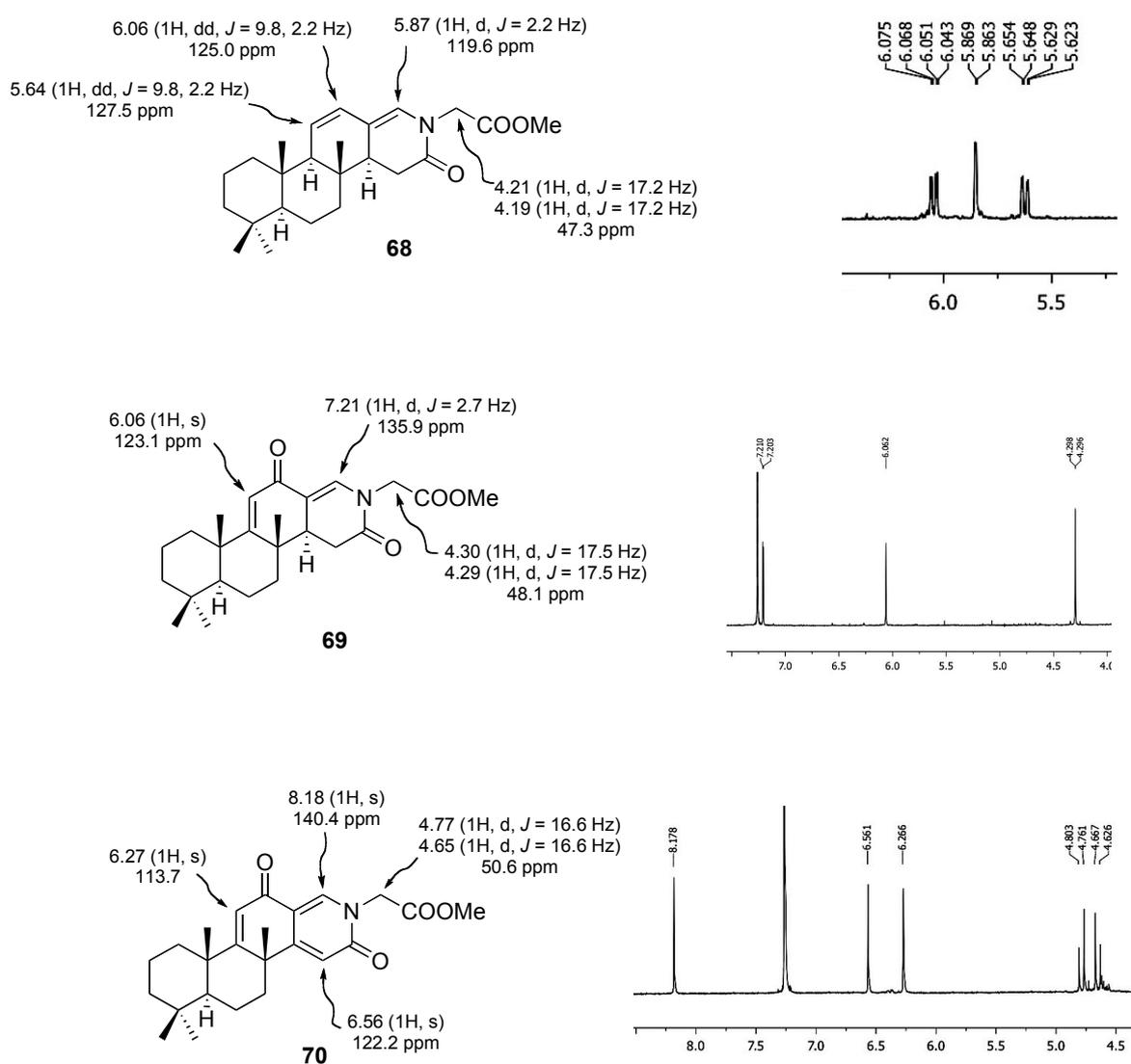


Figura 81. Propiedades espectroscópicas de los compuestos **68**, **69** y **70**.

<sup>261</sup> a) Bhattacharya, A.; DiMichele, L. M.; Dolling, U.; Douglas, A. W.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3318. b) Williams, J. M.; Marchesini, G.; Reamer, R. A.; Dolling, U.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5337.

Debido a que estas oxidaciones no conducen al producto deseado, se plantea isomerizar el doble enlace en posición C-12 a C-13 y probar modificaciones del carbonilo C-16.

Como se recoge en el Esquema 46, se ensaya la reacción de **67** con HI en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> a 80 °C. Cuando se utilizan 1.6 equivalentes de ácido tras 6 horas sólo se recupera producto de partida. Sin embargo, si se utilizan 6 equivalentes de HI después de 6 horas se ha producido la conversión completa de **67** a **71**.

Obtenido **71** se intenta de nuevo la oxidación con DDQ, y así, después de 7 horas de reacción se obtiene únicamente el compuesto **70**.

Por otra parte, se intenta reducir C-16 en el compuesto **71**, de manera que la deshidratación correspondiente conduzca a una nueva insaturación en el anillo D, mediante la formación de la correspondiente enamina. La reacción de **71** con LiAlH<sub>4</sub> no conduce a ningún intermedio identificable. Sin embargo, por reacción de **71** con NaBH<sub>4</sub><sup>262</sup> se produce la reducción del éster metílico del fragmento de glicina, sin modificarse la lactama, obteniéndose **72**. Por el contrario, la reacción de **71** con el complejo BH<sub>3</sub>·THF<sup>263</sup> sí produce la reducción en la posición deseada, obteniéndose **66**.

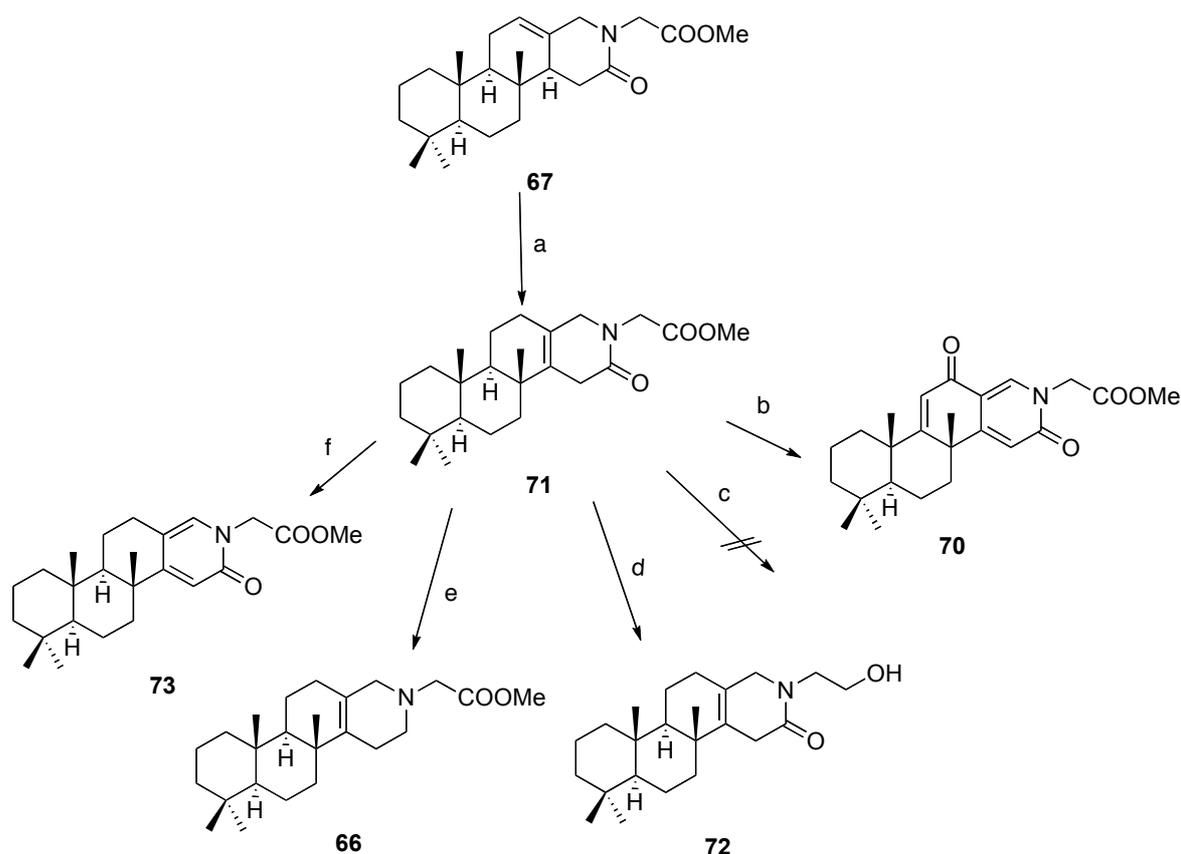
Desde **71** se ensaya también una reacción de deshidrogenación con Pd/C,<sup>264</sup> que conduce a la piridona **73** con moderado rendimiento. (Esquema 46)

---

<sup>262</sup> a) Haldar, P.; Ray, J. K. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 8229. b) Gim, G.; Lijuan, M.; Hua, Z.; Ghate, M.; Ahn, C.; Won, T-J.; Kim, T-J.; Reddy, C. R.; Chandrasekhar, S.; Shin, D-S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 2486.

<sup>263</sup> a) Yee, N. K.; Nummy, L. J.; Byrne, D. P.; Smith, L. L.; Roth, G. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 326.

<sup>264</sup> a) Pelcman, B.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2381. b) Nelson, P. H.; Nelson, J. T. *Synthesis* **1991**, 192. c) Nakamichi, N., Kawashita, Y.; Hayashi, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3955.

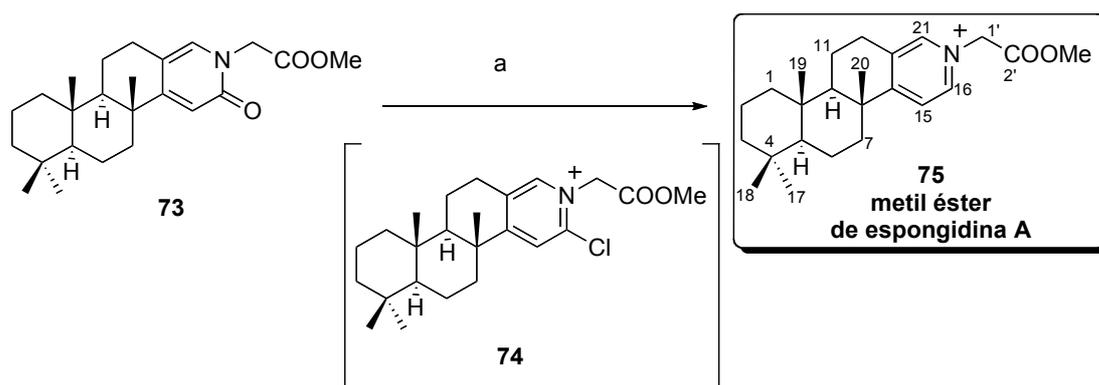


**Esquema 46.** a) HI, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 80 °C, 6 h, 91%; b) DDQ, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 80 °C, 7 h, 30%; c) H<sub>4</sub>AlLi, Et<sub>2</sub>O, 0 °C→t.a., 2 h; d) NaBH<sub>4</sub>, THF/MeOH, 0→70 °C, 4 h, 93%; e) BH<sub>3</sub>·THF, THF, 0 °C→t.a., 5.5 h, 70%; f) Pd/C, xileno, 175 °C, 2 h, 62% (**71**), 36% (**73**).

De todas las alternativas probadas hasta este punto, se comprueba que la obtención de **67** desde **63** seguida de su isomerización y deshidrogenación para obtener **73** es la forma más directa de aproximación a las moléculas objetivo.

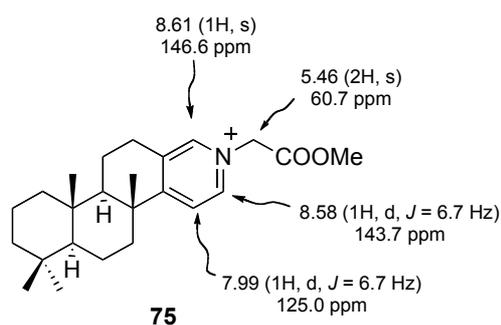
Obtenido **73**, se pretende completar la síntesis de espongidina A por reducción de la piridona en un solo paso. Con este fin se hace reaccionar **73** en POCl<sub>3</sub> durante 45 minutos a 175 °C, formándose la correspondiente cloro piridina, **74**, que no se aísla, si no que se reduce directamente con zinc activado en ácido acético,<sup>265</sup> obteniéndose **75**, el **metil éster de espongidina A**. (Esquema 47)

<sup>265</sup> Mariano, P. S.; Krochmal, E.; Leone, A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1122.



**Esquema 47.** a) 1) POCl<sub>3</sub>, 120 °C, 40 min; 2) Zn, AcOH, 130 °C, 45 min, 75% (en 2 pasos).

La estructura de **75** se comprueba por sus propiedades espectroscópicas (Figura 82). En su espectro de RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) se observan 3 señales correspondientes a hidrógenos aromáticos, a 8.61, 8.58 y 7.99 ppm, estas dos últimas corresponden a dobletes cuya constante de acoplamiento es 6.7 Hz, por lo que corresponden a los hidrógenos de H-16 y H-15. Los hidrógenos del metileno del resto de glicina aparece a 5.46 ppm. En el experimento de RMN bidimensional HMBC se observa el acoplamiento a larga distancia de dicho metileno con los carbonos aromáticos C-16 y C-21. Por otra parte, en el espectro de masas se observa un ión molecular a 370 u.m.a. correspondiente a la fórmula molecular C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>).



**Figura 82.** Propiedades espectroscópicas de **75**

Se ha observado que **75** evoluciona hacia compuestos más estables tras un tiempo prolongado (2 meses). Una hipótesis razonable sería la degradación por un proceso de ataque nucleofílico,<sup>266</sup> que tiene lugar ante la presencia de un nucleófilo ( $\text{Cl}^-$  en nuestro caso), y tiene como resultado la pérdida del fragmento de dos carbonos, resultando la terpeno-piridina **79**. (Figura 83)

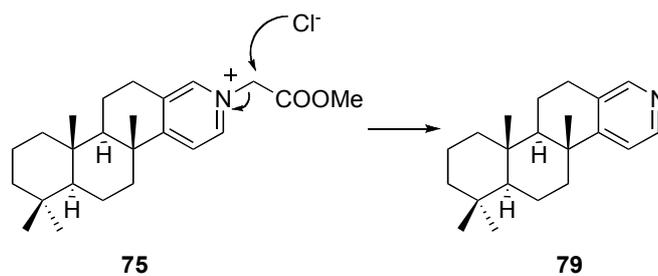
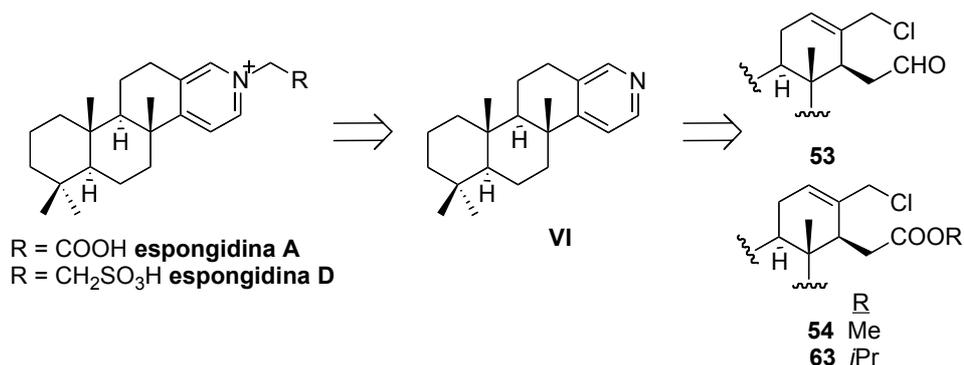


Figura 83

<sup>266</sup> a) Katrinzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, **1984**, Pergamon Press Ltd., Oxford, II, pp 211-220. b) Katrinzky, A. R. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 679.

#### 4.3.4. Síntesis de espongidinas Ruta 3B

La denominada Ruta 3B consiste en la formación de una terpenil piridina sobre la que ensayar reacciones de *N*-alquilación que conduzcan directamente a las moléculas objetivo. Se ha planteado la síntesis a través del intermedio **VI** del esquema retrosintético.



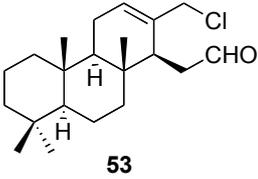
**Esquema 48.** Análisis retrosintético para Ruta 3B

Igual que ocurriera en la Ruta 3A, se plantea emplear los cloroderivados **53** o **54/63** para insertar un nitrógeno.

A partir del cloro aldehído **53** se intenta llevar a cabo una reacción que permita introducir el nitrógeno en un solo paso. Los resultados se recogen en la Tabla 9. La fuente de nitrógeno es amoníaco<sup>267</sup> y se prueban varias condiciones de disolvente, temperatura y tiempo de reacción. Sin embargo, no se consiguen resultados satisfactorios. También se ha intentado llevar a cabo la sustitución seguida de aminación reductiva, pero la reacción con NH<sub>3</sub> promovida por Ti(*i*PrO)<sub>4</sub><sup>268</sup> no condujo al producto buscado.

<sup>267</sup> a) Bratenko, M. K.; Panimarchuk, O. I.; Chornous, V. A.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1209. b) Van, T. N.; Verniest, G.; Claessens, S.; De Kimpe, N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2295.

<sup>268</sup> Miriyala, B.; Bhattacharyya, S.; Williamson, J. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1463.

 <b>53</b>	Condiciones	Resultados
	NH <sub>3</sub> /EtOH, 50 °C, 3 h	Mezcla sin identificar
NH <sub>4</sub> OH, THF, t.a., 2 h	Producto de partida	
NH <sub>4</sub> OH, THF, 50 °C, 3 h	Mezcla sin identificar	
NH <sub>4</sub> OH, THF, t.a., 24 h	Mezcla sin identificar	
1) NH <sub>3</sub> /EtOH, Ti( <i>i</i> PrO) <sub>4</sub> , t.a., 2.5 h 2) NaBH <sub>4</sub> , 0 °C→t.a., 2.5 h	Mezcla sin identificar	

**Tabla 9**

La alternativa es la utilización del cloro éster **63** como sustrato para la sustitución y ciclación en un paso, semejante al procedimiento descrito en la Ruta 3A pero empleando esta vez NH<sub>3</sub> como fuente de nitrógeno. (Esquema 49)

Con este fin se hace reaccionar **63** con hidróxido de amonio<sup>269</sup> en EtOH a 50 °C (Esquema 49). En estas condiciones se obtiene **76**, que se isomeriza cuantitativamente en medio ácido hasta la lactama **77**. Para introducir una nueva insaturación se prueban varias condiciones de deshidrogenación (Tabla 10). Por tratamiento de **77** con Pd/C<sup>270</sup> en xileno y a 175 °C se obtiene la piridona buscada **78** en un 46% de rendimiento y se recupera el 41% de producto de partida. Cuando **77** se trata con NaH<sup>271</sup> en THF a 60 °C se obtienen ambos compuestos en proporción 1:1. Sin embargo, la reacción de **77** con LDA en THF de -78 °C a 50 °C conduce únicamente al compuesto buscado **78** en un 91% de rendimiento.

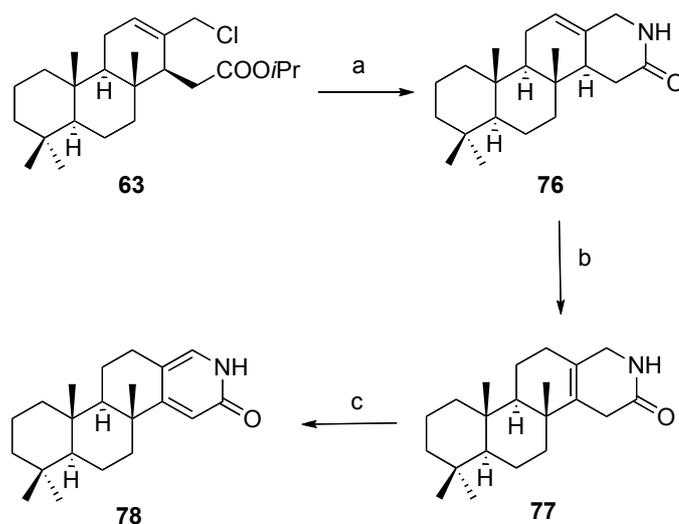
Ent.	Disolvente	[M]	Base	T <sup>a</sup>	Tiempo	Resultados
1	Xileno	0.1 M	10% Pd/C	175 °C	3 h	<b>77</b> (46%)
			125% peso			<b>78</b> (41%)
2	THF	0.03 M	NaH, 6 eq	60 °C	6.5 h	<b>77</b> (48%)
						<b>78</b> (48%)
3	THF	0.08 M	LDA, 10 eq	-78→45 °C	5 h	<b>78</b> (91%)

**Tabla 10.** Optimización de la transformación de **77** en **78**.

<sup>269</sup> a) Van, T. N.; Verniest, G.; Glaessens, S.; De Kimpe N. *Tetrahedron* **2005**, 2295. b) Bratenko, M. K.; Panimarchuk, O. I.; Chornous, V. A.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, 43, 1209.

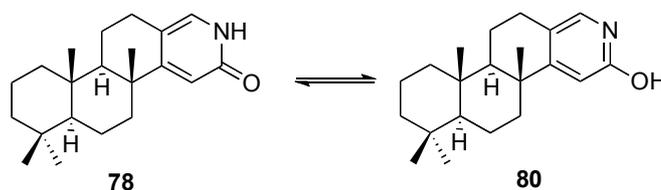
<sup>270</sup> a) Pelcman, B.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2381. b) Nelson, P. H.; Nelson, J. T. *Synthesis* **1991**, 192. c) Nakamichi, N.; Kawashita, Y.; Hayashi, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3955.

<sup>271</sup> a) Komatsu, M.; Yamamoto, S.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3769. b) Ayer, W. A.; Iverach, G. G. *Tetrahedron Lett.*, **1960**, 10, 19.



**Esquema 49.** a)  $\text{NH}_4\text{OH}$  28%, EtOH, 50 °C, 7 h, 73%; b) HI,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , 80 °C, 6 h, 99%; c) LDA, THF,  $-78 \rightarrow 45$  °C, 5 h, 91%.

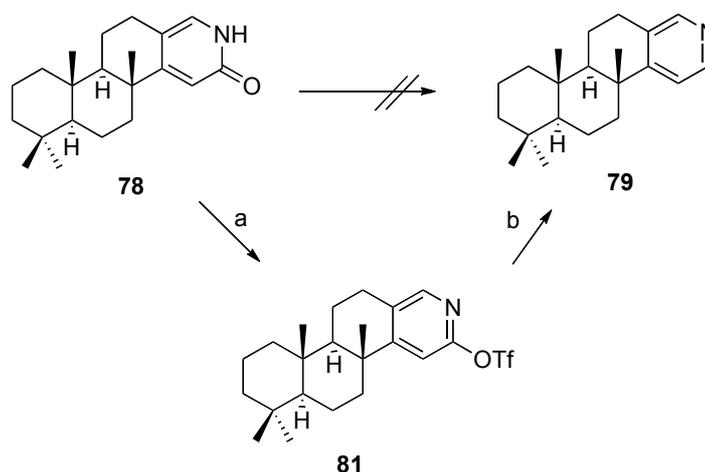
Obtenido **78** se prueban varias estrategias para obtener la piridina. En primer lugar se intenta reducir el carbonilo de C-16. Tanto la reacción con  $\text{NaBH}_4$  como con  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  conducen a resultados negativos, recuperándose en ambos casos únicamente el producto de partida. Entonces se decide probar la misma metodología puesta a punto en la Ruta 3A. Cuando **78** se trata con  $\text{POCl}_3$  seguido de la reducción con Zn activado en ácido acético no se obtiene la piridina esperada, sino la hidroxipiridina **80**. En el RMN  $^1\text{H}$  de **80** se observan dos señales singletes, que no corresponden a las asignadas a **78**. Sin embargo, el espectro de masas muestra el mismo valor para ambos compuestos. Estos hechos confirman que en la reacción la piridona **78** se ha transformado en su tautómero, la hidroxipiridina **80**. Esta hipótesis se confirma cuando **80** disuelto en acetato de etilo se lava con una disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  10%, recuperándose **78**. (Figura 84)



**Figura 84**

El mismo resultado se obtiene cuando se intenta aislar la cloropiridina intermedia. Cuando la reacción de **78** se intenta en presencia de  $\text{PCl}_5$ <sup>272</sup> y a 150 °C sólo se recuperan productos de degradación. Esta misma transformación se intenta utilizando clorhidrato de piridina y ácido fosfórico junto a  $\text{POCl}_3$ , ya que es conocido que en algunas ocasiones puede favorecer este tipo de transformaciones.<sup>273</sup> De nuevo el resultado es negativo, y sólo se observa la formación de la hidroxipiridina **80**.

Debido a ello se decide seguir la metodología empleada por Fischer *y col.*<sup>274</sup> en su síntesis de complanadine A. La reacción de **78** con anhídrido triflico (Esquema 50) proporciona el triflato derivado **81**, que por reacción con paladio proporciona la piridina deseada **79** con buen rendimiento.



**Esquema 50.** a)  $\text{Tf}_2\text{O}$ , DCM, piridina, -78 °C → t.a., 2 h, 66% ; b)  $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ , dppf,  $\text{NH}_4\text{O}_2\text{CH}$ , DMF,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 60 °C, 3 h, 67%.

La espectroscopía de **79** confirma su estructura. En su espectro RMN  $^1\text{H}$  se observan tres señales correspondientes a tres hidrógenos aromáticos, una señal de hidrógeno singlete a 8.26 ppm correspondiente a H-21 y dos señales de dos hidrógenos acoplados a 8.29 y 7.10 ppm cuya constante  $J$  es 5.0 Hz y que corresponden a H-16 y H-15 respectivamente. En su espectro RMN  $^{13}\text{C}$  aparecen 5 señales de carbonos  $\text{sp}^2$ , a 158.7 y 135.2 ppm, de dos carbonos cuaternarios, y a 150.2, 146.7 y 125.0 tres señales de  $\text{CH}$ .

<sup>272</sup> Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, 6, 495.

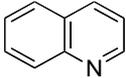
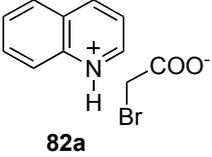
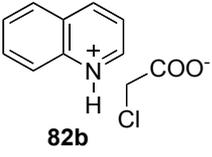
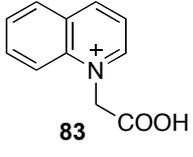
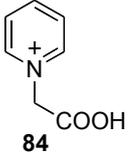
<sup>273</sup> Andersen, K.; Begtrup, M. *Acta Chem. Scand.* **1992**, 46, 1130.

<sup>274</sup> Fischer, D. F.; Sarpong, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5926.

Además en su espectro de masas aparece un ión molecular a 498 u.m.a. correspondiente a la fórmula molecular  $C_{22}H_{32}N$  ( $M + H^+$ ).

Finalmente, con el objetivo de poner a punto la reacción de *N*-alquilación se ensayan varias condiciones en moléculas modelo: piridina y quinolina.

La Tabla 11 muestra las condiciones ensayadas para la obtención de la unidad piridina-glicina. En primer lugar se intenta la *N*-alquilación de quinolina. La reacción en acetato de etilo a temperatura ambiente<sup>275</sup> conduce a la sal correspondiente sin alquilación, **82a** y **82b**. Sin embargo, un cambio de disolvente y a alta temperatura<sup>276</sup> permitió obtener **83**. Cuando las mismas condiciones se ensayan sobre piridina y el ácido bromo acético, se consigue también el producto deseado, **84**.

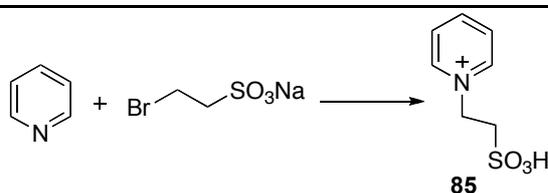
Compuesto modelo	Agente alquilante	Condiciones de reacción			Conclusiones
		Disolvente	T <sup>a</sup>	tiempo	
	Br-CH <sub>2</sub> -COOH	AcOEt	t.a.	3 h	 <b>82a</b>
		AcOEt	60 °C	1.5 h	
	Cl-CH <sub>2</sub> -COOH	AcOEt	t.a.	3 h	 <b>82b</b>
Br-CH <sub>2</sub> -COOH	BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	80 °C	30 min	 <b>83</b>	
	Br-CH <sub>2</sub> -COOMe	BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	80 °C	30 min	Mezclas sin identificar
	Br-CH <sub>2</sub> -COOH	BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	80 °C	30 min	 <b>84</b>

**Tabla 11.** Condiciones de *N*-alquilación para obtener la unidad de piridina-glicina

<sup>275</sup> Zhang, L.; Liang, F.; Sun, L.; Hu, Y.; Hu, H. *Synthesis*, **2000**, 12, 1733.

<sup>276</sup> Ratts, K. W.; Howe, R. K.; Phillips, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 6115.

La Tabla 12 muestra las condiciones ensayas para poner a punto la reacción de *N*-alquilación que permita obtener la unidad de piridina-taurina. Se prueban varios disolventes a temperaturas altas, tiempos prolongados y diferentes concentraciones. El principal problema es la solubilidad de bromo etilsulfonato sódico. En todas las condiciones probadas se observa formación del compuesto buscado, pero con DMF, que proporciona la mejor solubilidad a una concentración adecuada para favorecer la reacción, se obtienen resultados moderadamente buenos para probar la reacción con el intermedio 79.



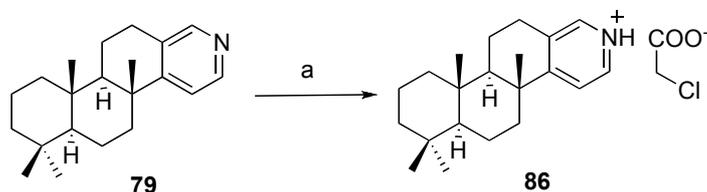
Disolvente	T <sup>a</sup>	tiempo	[M]	Resultados <sup>a</sup>
dioxano/H <sub>2</sub> O 4:1	80 °C	1.5 h	0.5	trazas
MeOH	80 °C	16 h	0.5	producto de partida
dioxano/H <sub>2</sub> O 45:5	100 °C	14 h	0.3	14 %
BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	100 °C	24 h	1.0	19%
dioxano	100 °C	24 h	0.06	5%
dioxano	100 °C	16 h	0.12	7%
DMF	100 °C	16 h	0.24	41%

<sup>a</sup> Transformación según RMN <sup>1</sup>H

**Tabla 12.** Condiciones de *N*-alquilación para obtener la unidad de piridina-taurina

Con estos resultados se prueban las mejores condiciones observadas con la piridina 79. (Esquema 51)

La reacción de **79** con cloro acético en AcOEt a temperatura ambiente conduce a la sal de **79**, el compuesto **86**. (Esquema 51)



Esquema 51. a) ClCH<sub>2</sub>COOH, AcOEt, 3 h, t.a., 56%.

El compuesto **86** presenta tres hidrógenos aromáticos semejantes a las de la piridina **79**, pero más desapantalladas, lo que confirma que el anillo D se ha modificado. Sin embargo la señal a 4.10 ppm no corresponde a un metileno geminal al nitrógeno piridínico, porque no hay correlación en el experimento de RMN bidimensional con C-16 y C-21. Además, este desplazamiento es el mismo que se encuentra en el reactivo de partida, el ácido cloro acético. Estos datos nos hacen concluir que el compuesto **86** es la sal de la piridina **79** y el ácido cloro acético.

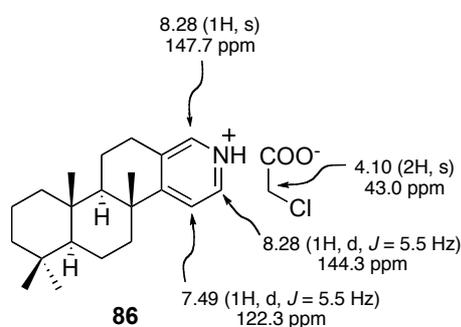
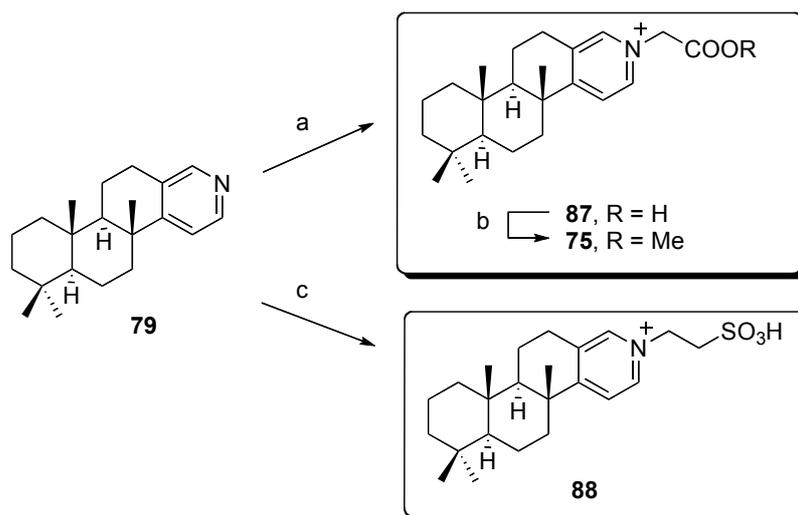


Figura 85. Propiedades espectroscópicas de **86**

Como se recoge en el Esquema 52, la reacción de **79** con ácido bromoacético en bromobenceno a 85 °C proporciona, tras 15 horas de reacción, el compuesto **87**. Por otra parte, la reacción de **79** con bromoetilsulfonato sódico en DMF a 100 °C da lugar tras 15 horas a **88**.

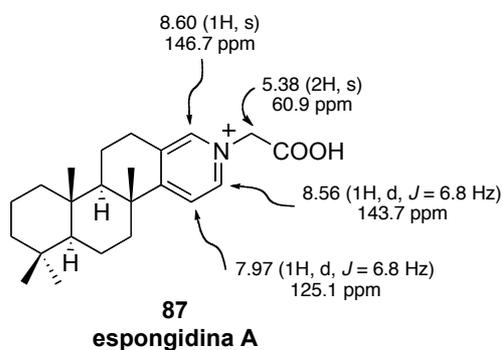


**Esquema 52.** a)  $\text{BrCH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{BrC}_6\text{H}_5$ ,  $85\text{ }^\circ\text{C}$ , 24 h, 56%; b)  $\text{TMSCHN}_2$ ,  $\text{MeOH}/\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 15 min, 85 %; c)  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{DMF}$ ,  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , 15 h, 49%.

El espectro de masas de **87** presenta un ión molecular de 356.2581 u.m.a. que corresponde a la fórmula molecular  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NO}_2$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ). En el espectro RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) de **87** se observan las tres señales de hidrógenos aromáticos a 8.60 (s), 8.56 (d) y 7.97 (d) ppm. A 5.38 (s) ppm aparecen los hidrógenos del metileno del fragmento de glicina.

Por reacción de **87** con  $\text{TMSCHN}_2$  se obtiene **77**, cuyo experimento bidimensional RMN  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  muestra el acoplamiento de dicho metileno con C-15 y C-21.

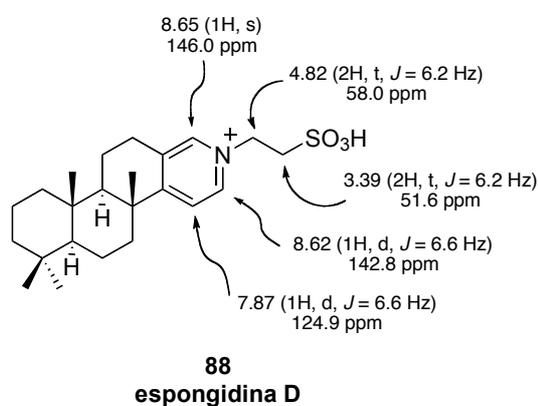
Las propiedades físicas de **87** ( $[\alpha]_D^{20}$  -41.3 ( $c=0.15$ ,  $\text{MeOH}$ )), coinciden con las descritas para el producto natural, **espongidina A** (*lit.* -16.2 ( $c=0.01$ ,  $\text{MeOH}$ )).



**Figura 86.** Propiedades espectroscópicas de espongidina A, **87**

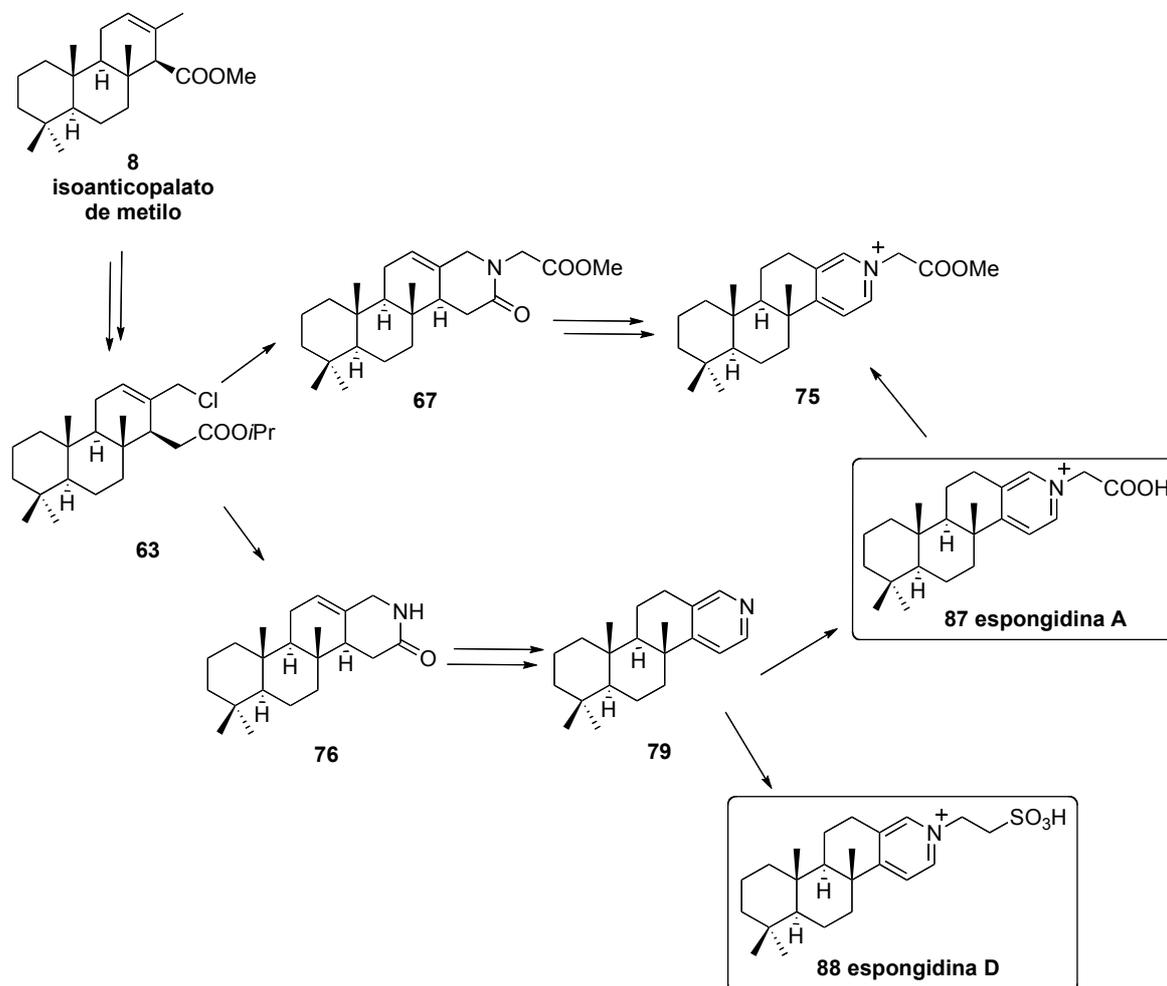
En el espectro de masas de **88** se observa un ión molecular de 429.2230 u.m.a. que corresponde a la fórmula molecular  $C_{23}H_{36}NO_3NaS$  ( $M + Na^+$ ). En el espectro RMN  $^1H$  se observan las mismas señales aromáticas que en **78**, aunque ligeramente desapantalladas. La cadena alquilada en el nitrógeno está formada por un metileno a 4.82 (2H, t) y otro a 3.39 (2H, t), como se refleja en su espectro RMN  $^1H$  y se corrobora en el experimento bidimensional de correlación RMN  $^1H/^{13}C$ .

Las propiedades físicas de **88**, ( $[\alpha]_D^{20}$  -10.1 ( $c= 0.02$ , MeOH)) coinciden con las descritas para el producto natural, **espongidina D** (*lit.* -6 ( $c= 0.02$ , MeOH)).



**Figura 87.** Propiedades espectroscópicas de espongidina D, **88**

Finalmente, en el Esquema 53 se recoge un resumen de la ruta seguida para obtener el objetivo final.



Esquema 53. Síntesis de spongidinas A y D

## **5. CONCLUSIONES**

---

1. Se ha llevado a cabo la primera síntesis de los productos naturales marinos **espongidina A** y **espongidina D** a partir de esclareol, usando isoanticopalato de metilo, **8**, como intermedio clave.

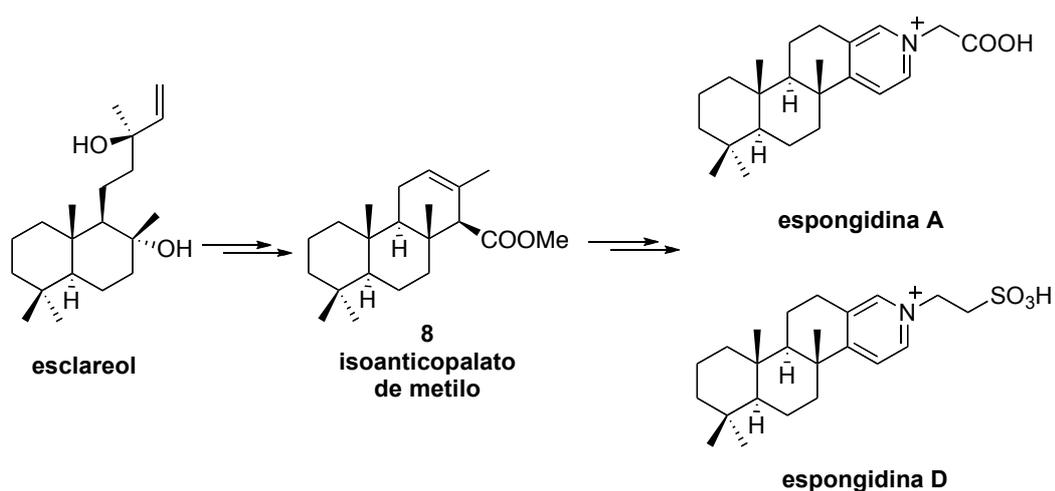


Figura 88

2. Se ha puesto a punto una ruta sintética basada en la inserción de un aminoácido en una estructura terpénica como **63** y posterior aromatización para acceder al anillo D de las moléculas objetivo (Ruta A).

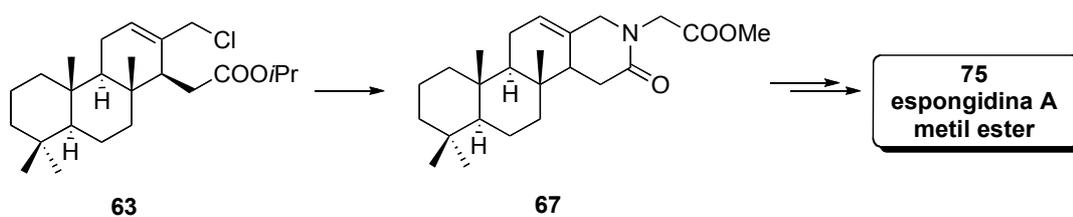


Figura 89

3. El proceso de aromatización del anillo D desde el intermedio **67** requiere la isomerización del doble enlace y deshidrogenación con Pd seguida de reducción “in situ” de la cloropiridina intermedia, obteniéndose de este modo el metil éster de espongidina A.

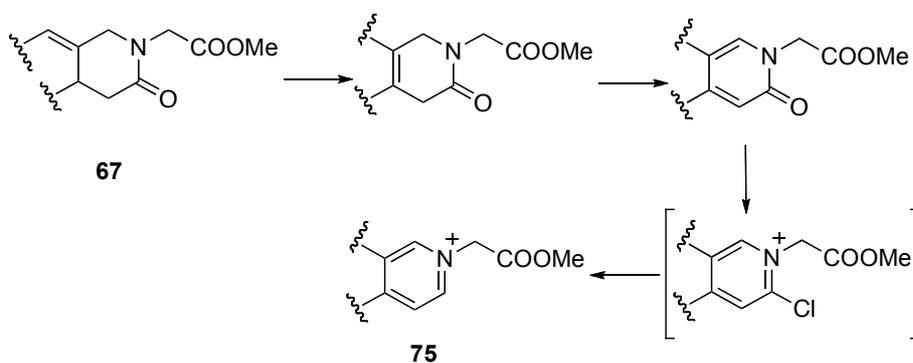


Figura 90

4. A partir del derivado halogenado **63** se ha desarrollado otra ruta sintética basada en la obtención de un piridín terpeno que se ha sometido a reacciones de *N*-alquilación (Ruta B), que ha conducido a las moléculas objetivo, espongidinas.

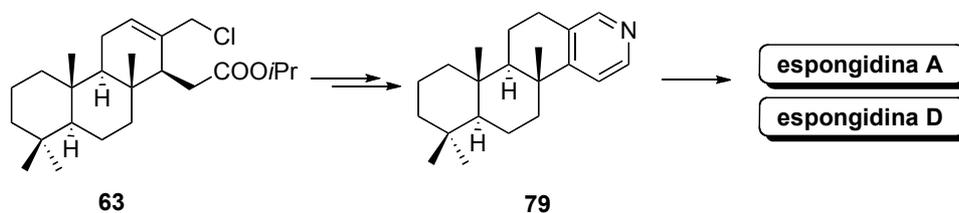


Figura 91

5. La obtención de la terpeno piridina **79** desde **63** requiere ciclación con amoniaco seguida de isomerización, deshidrogenación, formación del triflato y reducción.

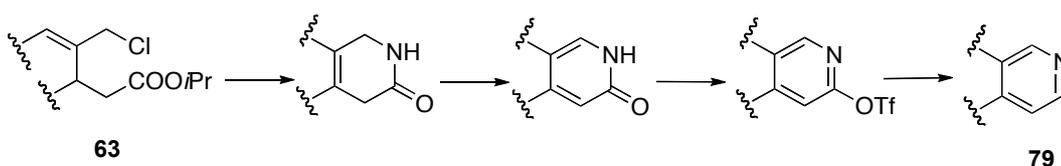


Figura 92

6. La síntesis de 4-metildecaboxiespongolactamas A y C y decarboxihaumanamida ha permitido poner a punto las claves sintéticas posteriormente aplicadas en la Ruta 3A, dirigida a la síntesis de espongidinas.

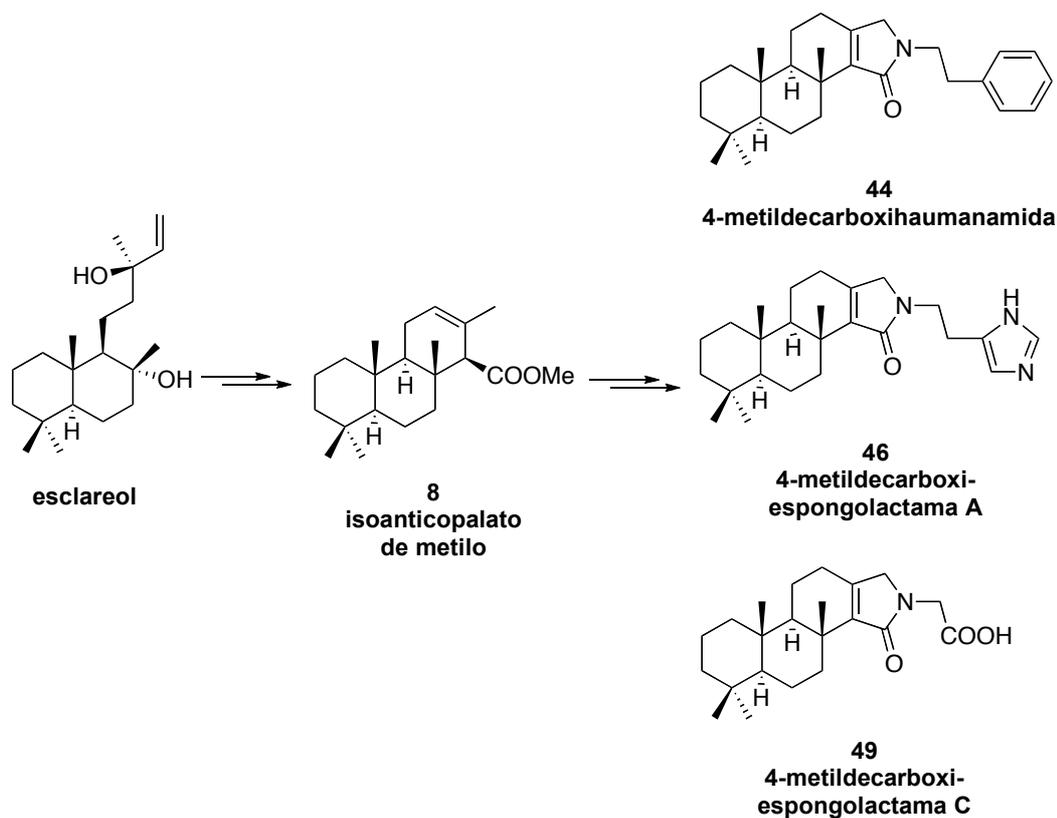


Figura 93

## **6. ENGLISH SUMMARY**

---

**ENGLISH SUMMARY. *Table of contents***

	<i>Page</i>
<b>1. INTRODUCTION</b>	<b>167</b>
<b>2. BACKGROUND</b>	<b>175</b>
<b>3. OBJECTIVES</b>	<b>181</b>
<b>4. RESULTS</b>	<b>185</b>
<b>4.1. Route 1: nitro derivatives</b>	<b>187</b>
<b>4.2. Route 2: amination strategy</b>	<b>195</b>
<b>4.3. Route 3: chloro derivatives</b>	<b>203</b>
<b>5. CONCLUSIONS</b>	<b>219</b>
<b>6. EXPERIMENTAL SECTION</b>	<b>223</b>

## 1. Introduction

Natural products are defined as compounds that are derived from natural sources, as plants, animals or microorganisms. Human societies have known and used them for millennia.<sup>1</sup>

For years now, pharmaceutical companies have used plant extracts to produce therapeutic formulations and due to the development of new methodologies it has been possible to transform natural products into drugs. As a result, natural products were the main source of starting materials in the pharmaceutical industry throughout last century, and the clinical development of natural products and their synthetic derivatives has been applied to almost every therapeutic area,<sup>2</sup> specially in oncology and the treatment of infectious diseases.

Nowadays, approximately half of the drugs in clinical trials have their origin in a natural product.<sup>3</sup>

Historically, the large-scale production of penicillin after World War II was the beginning of the development of natural products as drugs. The discovery of antibiotics as streptomycin and tetracycline (Figure 1) stimulated pharmaceutical companies to invest in programs to develop natural products as drugs. Successful results in the medical field led to important benefits.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> a) Baker, D. D.; Chu, M.; Oza, U.; Rajgarhia, V. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1225. b) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215.

<sup>2</sup> Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461.

<sup>3</sup> a) Butler, M. S. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 162. b) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022. c) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022.

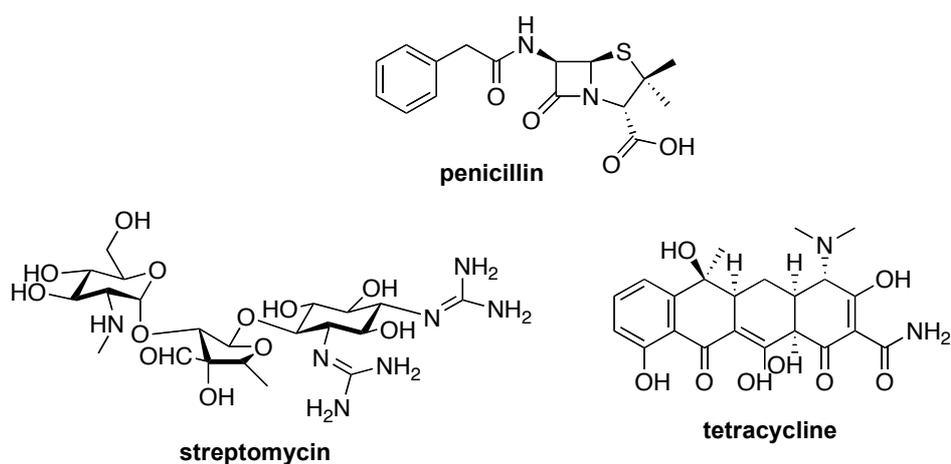


Figure 1

However, between 1990 and 2000 the investment in natural products development was scaled down.<sup>4</sup> The main reasons were the drawbacks found in the process (very small amounts of isolated natural products and lengthy times to develop the therapeutic agent). Figure 2 shows schematically the general chemical process for natural product discovery.<sup>5</sup> The natural product is extracted from the source, concentrated and purified to get a single biologically active compound. Known compounds must be avoided, in order to identify the lead compound in a mixture. Then, novel and biologically active structures are submitted to SAR studies.

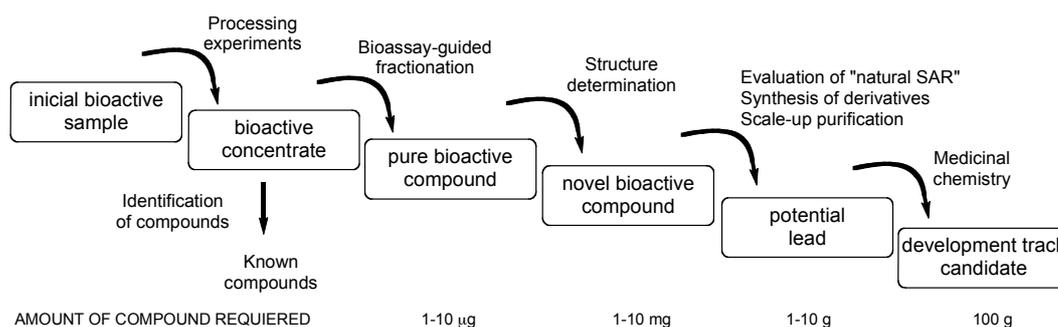


Figure 2. Chemical process for natural product discovery

<sup>4</sup> a) Rouchi, A. M. *Chem. Eng. News* **2003**, October 13, 77-91. b) Cordell, G. A. *Phytochem. Rev.* **2002**, *1*, 261.

<sup>5</sup> Koehn, F. E.; Carter, G. T. *Nat. Re. Drug Discov.* **2005**, *4*, 206.

At the same time, promising alternatives appeared. Combinatorial chemistry,<sup>6</sup> rational drug design<sup>7</sup> and genetic engineering were considered interesting methodologies to face these problems. Combinatorial chemistry in particular, could lead to large libraries of compounds with very diverse structures in a very short time.<sup>8</sup>

However, these libraries present a relative low hit rate compared to natural products and they often present undesired side effects due to the less often specific characteristics. Nature has screened its own biologically active compounds and therefore natural products tend to present three-dimensional structures, designed to match the appropriate receptor. Then, the question is: can we find analogues to natural products, structurally simpler, synthetically more accessible and still active?

This is the fundamental idea of a technique called *diverted total synthesis*.<sup>9</sup> It has been applied to E7389, an oncologic agent related to halichondrine B.<sup>10</sup> Zhen *et al.*<sup>11</sup> modified the synthetic route to natural halichondrine B, finding that deleting a large region of the molecule not only had no negative effect in its cytotoxic properties, but it increased the stability of the molecule *in vivo*. In this context, further examples of the potential of natural products as future drugs are bryostatin<sup>12</sup> and discodermolide.<sup>13</sup>

---

<sup>6</sup> a) Balkenhohl, F.; von dem Bussche-Hünnefeld, C.; Lansky, A.; Zechel, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2288. b) Lee, A.; Breitenbucher, J. G. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2004**, *7*, 318.

<sup>7</sup> a) Anderson, A. C. *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 787. b) Homans, S. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 290.

<sup>8</sup> Paterson, I.; Anderson, E.A. *Science* **2005**, *310*, 451.

<sup>9</sup> Njardarson, J. T.; Gaul, C.; Shan, D.; Huang, X-Y.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1038.

<sup>10</sup> Aicher, T. D.; Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Kishi, Y.; Matelich, M. C.; Scola, P. M.; Spero, D. M.; Yoon, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162.

<sup>11</sup> Zheng, W.; Seletsky, B. M.; Palme, M. H.; Lydon, P. J.; Singer, L. A.; Chase, C. E.; Lemelin, C. A.; Shen, Y.; Davis, H.; Tremblay, L.; Towle, M. J.; Salvato, K. A.; Wels, B. F.; Aalfs, K. K.; Kishi, Y.; Littlefield, B. A.; Yua, M. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5551.

<sup>12</sup> Wender, P. A. *Curr. Drug Discov. Technol.* **2004**, *1*, 1.

<sup>13</sup> a) Shaw, S. J.; Sundermann, K. F.; Burlingame, M. A.; Myles, D. C.; Freeze, B. S.; Xian, M.; Brouard, I.; Smith, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6532. b) Mickel, S. J.; Niederer, D.; Daeffler, R.; Osmani, A.; Kuesters, E. Schmid, E.; Schaer, K.; Gamboni, R. *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, *8*, 122.

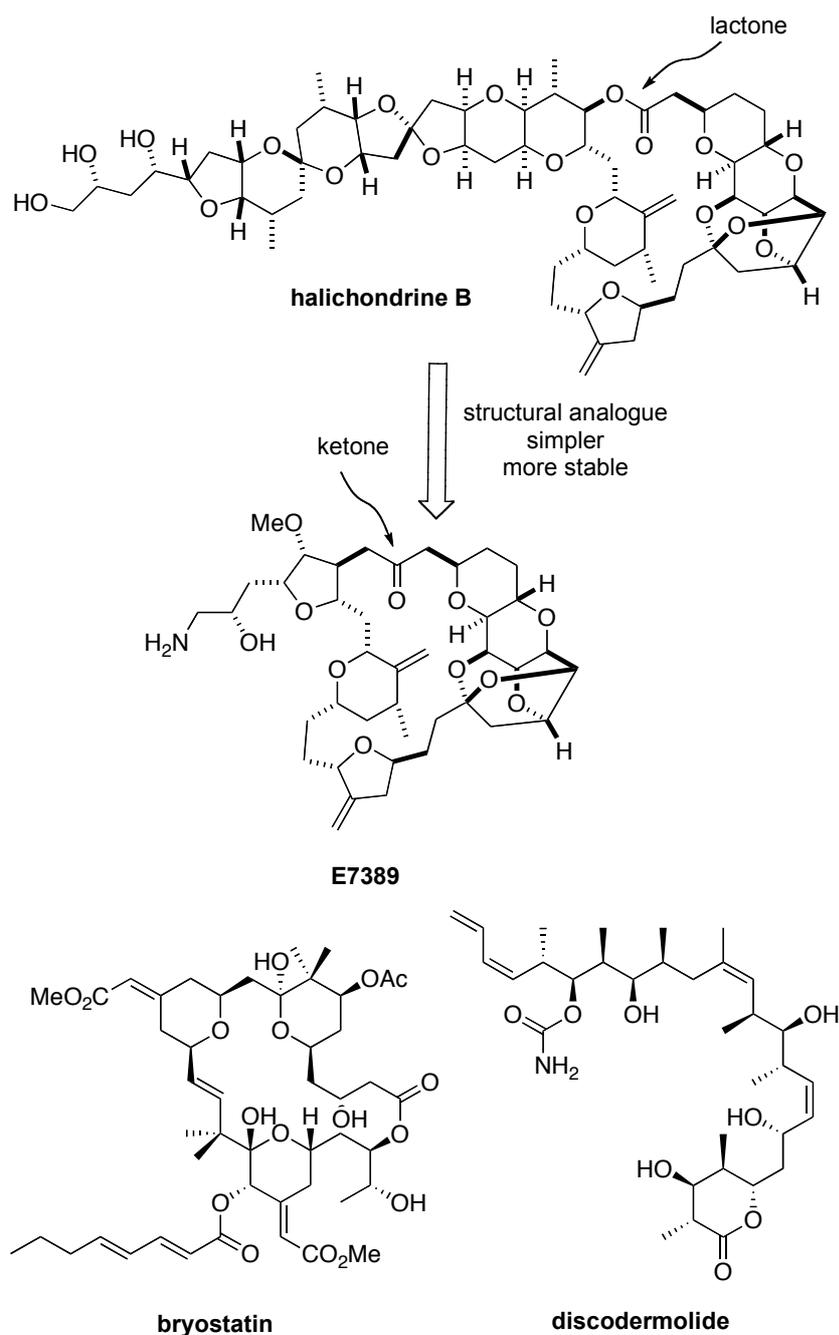
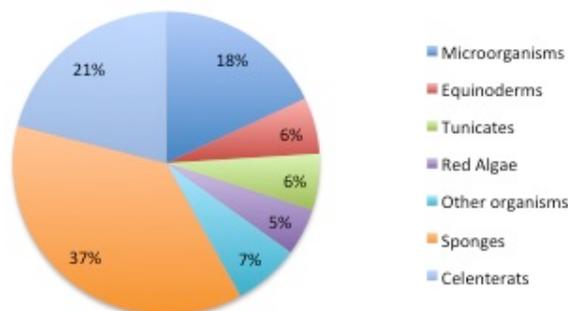


Figure 3

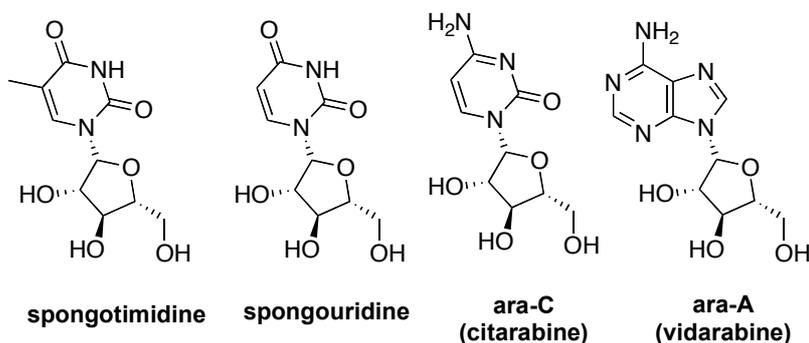
Drug discovery from marine natural products has become the alternative target. The sea is a source of structurally and biologically diverse compounds, encouraging researchers to isolate novel molecules that present therapeutic relevance. More than 15000 natural products have been isolated from different marine organisms, but sponges have made the

most prolific contribution. In the last fifty years the potential of sponges as sources of future drugs against cancer, malaria, viral or inflammatory diseases, has been proven.<sup>14</sup>



**Figure 4.** Marine natural products sources

Bergman and Feeny<sup>15</sup> made the first contributions to this field, discovering spongimidine and spongouridines (*Cryptotethia crypta*), nucleosides that became key compounds for the synthesis for Ara-C, an antitumor agent, and Ara-A, antiviral.



**Figure 5**

Marine natural products present a wide structural variety. Alkaloids,<sup>16</sup> terpenes<sup>17</sup> and peptides<sup>18</sup> are general examples of compounds isolated from marine sources.

<sup>14</sup> Sipkema, D.; Franssen, M. C. R.; Osinga, R.; Tramper, J.; Wijffels, R. H. *Marine Biotech.* **2004**, *7*, 142.

<sup>15</sup> a) Bergmann, W.; Feeny, R. J. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 981. b) Bergmann, W.; Burke, D. C. *J. Org. Chem.* **1956**, *22*, 226. c) Bergmann, W.; Stempien, M. F. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1575.

<sup>16</sup> a) Ismail, F. M. D.; Levitsky, D. O.; Dembitsky, V. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3373. b) Jin, A. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 382. c) Ishikura, M.; Yamada, K. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 803. Y las referencias citadas en estos artículos.

<sup>17</sup> a) Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1125. b) Hanson, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1156. And references therein.

<sup>18</sup> McIntosh, J. A.; Donia, M. S.; Schmidt, E. W. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 537.

Moreover, the different activities shown by these compounds have attracted the attention of many research groups. Antimalarial,<sup>19</sup> antitumor<sup>20</sup> or antifouling<sup>21</sup> activities are worth mentioning.

As a result, there is a great interest in their biosynthesis,<sup>22</sup> which could contribute to understand their mechanism of action and lead to biomimetic synthesis.

In recent years, the development of drugs from the sea has received a great impulse. Ziconotide is a peptide isolated from a marine snake that became the first marine compound approved for its marketing in USA, in 2004. After that, trabectedine (Yondelis®, marketed by PharmaMar) has been in 2007 the first marine drug (carcinogenic) marketed in Europe.<sup>23</sup>

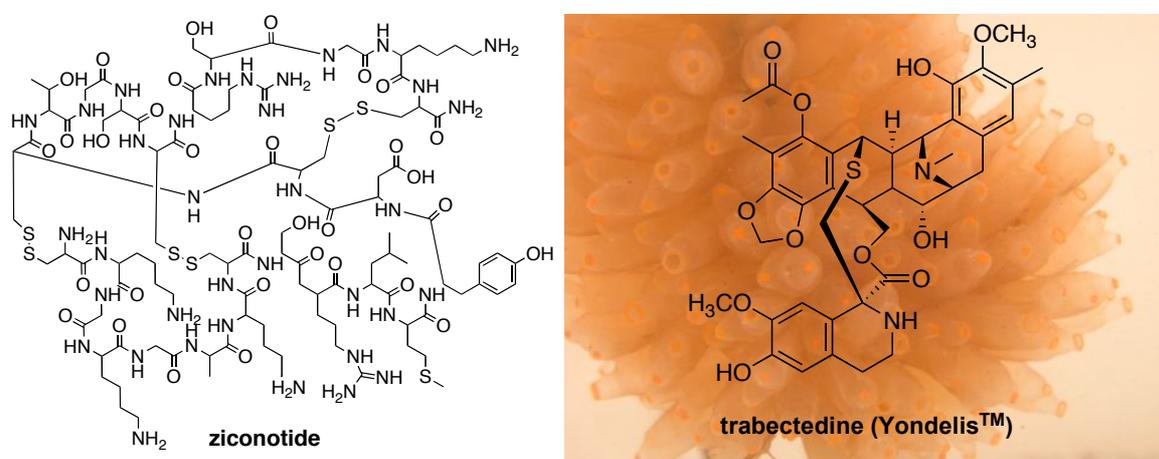


Figure 6

Our society constantly needs the discovery of efficient drugs against known, and unknown diseases. We need to find appropriate methods to tackle this goal. In this aspect, natural products represent an important contribution, especially marine compounds.

Finally, Table 1<sup>24</sup> shows a list of drugs, marketed between 1998 and 2007, which are based on a natural product or a derivative. These compounds are an evidence of the efforts realized in this field and the success gathered so far.

<sup>19</sup> a) Fattorusso, E.; Tagliatela-Scafati, O. *Mar. Drugs* **2009**, *7*, 130. b) Kaur, K.; Jain, M.; Kaur, T.; Jain, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3229.

<sup>20</sup> a) Olano, C.; Méndez, C.; Salas, J. A. *Mar. Drugs* **2009**, *7*, 210. b) Nagle, D. G.; Zhou, Y.-D. *Phytochem. Rev.* **2009**, *8*, 415. c) Cragg, G. M.; Newman, D. J. *Phytochem. Rev.* **2009**, *8*, 313.

<sup>21</sup> Raveendran, T. V.; Mol, V. P. L. *Curr. Sci.* **2009**, *97*, 508.

<sup>22</sup> Uria, A.; Piel, J. *Phytochem. Rev.* **2009**, *8*, 401. b) Gallimore, A. R. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 266.

<sup>23</sup> Molinski, T. F.; Dalisay, D. S.; Lievens, S. L.; Saludes, J. P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 69.

<sup>24</sup> Data according to references 2 and 3.

Compound	Lead compound	Organism	Activity	Company	Year
Orlistat (Xenical®)	lipstatin	<i>Streptomyces toxytricini</i>	antiobesity	Roche	1998
Valrubicin (Valstar®)	doxorubicin	<i>Streptomyces peucetius</i>	antitumor	Endo Pharmaceuticals	1999
Arteether (Artemotil®)	artemisinin	<i>Artemisia annua</i>	antimalarial	Artecef BV	2000
Telithromycin (Ketek®)	erythromycin	<i>Streptomyces erithreus</i>	antibiotic	Aventis	2001
Caspofungin (Cancidas®)	pneumocandin B	<i>Glarea lozoyensis</i>	antifungal	Merck	2001
Galantamine (Reminyl®)	galantamine	<i>Galanthus spp.</i>	Alzheimer	Johnson & Johnson	2002
Biapenem (Omegacin®)	thienamycin	<i>Streptomyces cattleya</i>	antibiotic	Meiji Seika (Wyeth)	2002
Rosuvastatin (Crestor®)	mevastatin	<i>Penicillium citrium</i>	dyslipidemia	AstraZeneca	2003
Daptomicin (Cubicin™)	daptomycin	<i>Streptomyces roseosporus</i>	antibacterial	Cubist Pharm. Novartis	2003
Everolimus (Certican™)	sirolimus	<i>Streptomyces hygrosopicus</i>	immunosuppression	Novartis	2004
Fumagillin (Flisint®)	fumagillin	<i>Aspergillus fumigatus</i>	antiparasitic	Sanofi-Aventis	2005
Tigecycline (Tygacil®)	tetracycline	<i>Actinomyces</i>	antibiotic	Wyeth Pharm.	2005
Ziconotida (Prialt®)*	ziconotide	<i>Conus magus</i>	analgesic	Elan Corp.	2005
Doripenem (Finibax®/Doribax™)	thienamycin	<i>Streptomyces cattleya</i>	antibiotic	Johnson & Johnson	2005
Anidulafungine (Eraxis™/Ecalta™)	echinocandine B	<i>Aspergillus nidulans</i>	antifungal	Pfizer	2006
Temsirolimus (Torisel™)	sirolimus	<i>Streptomyces hygrosopicus</i>	antitumor	Wyeth Pharm.	2007
Retapamulin (Altabax™)	pleuromutilin	<i>Pleurotus mutilus</i>	antibiotic	GlaxoSmithKline	2007
Trabectedine (Yondelis™)*	trabectedine	<i>Ecteinascidia turbinata</i>	antitumor	PharmaMar	2007

\* Drugs from marine origin.

**Table 1.** Drugs based on natural products

## 2. Background

The research line developed in our group uses natural products, which are widespread and have a vegetal origin, in the synthesis of bioactive compounds. In this context, sclareol,<sup>25</sup> *ent*-halimic acid<sup>26</sup> and zamoranic acid<sup>27</sup> have been the starting materials in the synthesis of biologically active compounds, as antifeedant, antibiotics, anti-inflammatories or KB cell proliferation inhibitors.

Sclareol, the mayor component from *Salvia esclarea*, is the starting material in this work. It is a bicyclic diterpene with a labdanic skeleton and it is currently commercial.

---

<sup>25</sup> a) Basabe, P.; Martín, M.; Boderó, O.; Blanco, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2010**, *6*, 6008. b) Basabe, P.; de Román, M.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Blanco, A.; Boderó, O.; Mollinedo, F.; Sierra, B. G.; Urones, J. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4258. c) Marcos, I. S.; Beneitez, A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7773. d) Marcos, I. S.; Castañeda, L.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9256. e) Basabe, P.; Boderó, O.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Blanco, A.; de Román, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7750. f) Marcos, I. S.; Castañeda, L.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10860. g) Marcos, I. S.; Castañeda, L.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8815. h) Basabe, P.; de Román, M.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Boderó, O.; Blanco, A.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Synlett* **2008**, 1149. i) Basabe, P.; Delgado, S.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Diego, A.; de Román, M.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8939. j) Basabe, P.; Boderó, O.; Marcos, I. S.; Díez, D.; de Roman, M.; Blanco, A.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11838. k) Marcos, I. S.; Beneitez, A.; Castañeda, L.; Moro, R. F.; Basabe, Pilar; Díez, D.; Urones, J. G. *Synlett* **2007**, *10*, 1589. l) Basabe P.; Delgado, S.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Diego, A.; De Roman, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9480. m) Basabe, P.; Diego, A.; Delgado, S.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9173. n) Marcos, I. S.; Laderas, M.; Díez, D.; Basabe, P.; Moro, R. F.; Garrido, N. M.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5419. o) Basabe, P.; Diego, A.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Synthesis* **2002**, *11*, 1523. p) Basabe, P.; Diego, A.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Urones, J. G. *Synlett* **2000**, *12*, 1807.

<sup>26</sup> a) Marcos, I. S.; Conde, A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8280. b) Marcos, I. S.; Moro, R. F.; Costales, I.; Escola, M. A.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10235. c) Marcos, I. S.; Escola, M. A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Díez, D.; Sanz, F.; Mollinedo, F.; Sierra, B. G.; Urones, J. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5719. d) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; García, N.; Moro, R. F.; Broughton, H. B.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7496. e) Marcos, I. S.; Hernández, F. A.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Pedrero, A. B.; García, N.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *43*, 1243. f) Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; Hernández, F. A.; Urones, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 369.

<sup>27</sup> a) Marcos, I. S.; Benítez, A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8605. b) Marcos, I. S.; Cubillo, M. A.; Moro, R. F.; Carballares, S.; Díez, D.; Basabe, P.; Llamazares, C. F.; Beneitez, A.; Sanz, F.; Broughton, H. B.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 977. c) Marcos, I. S.; Moro, R. F.; Carballares, S.; Urones, J. G. *Synlett* **2000**, *4*, 541.

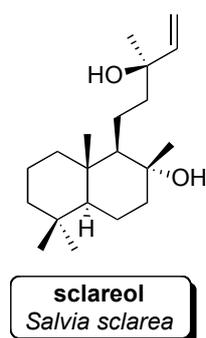
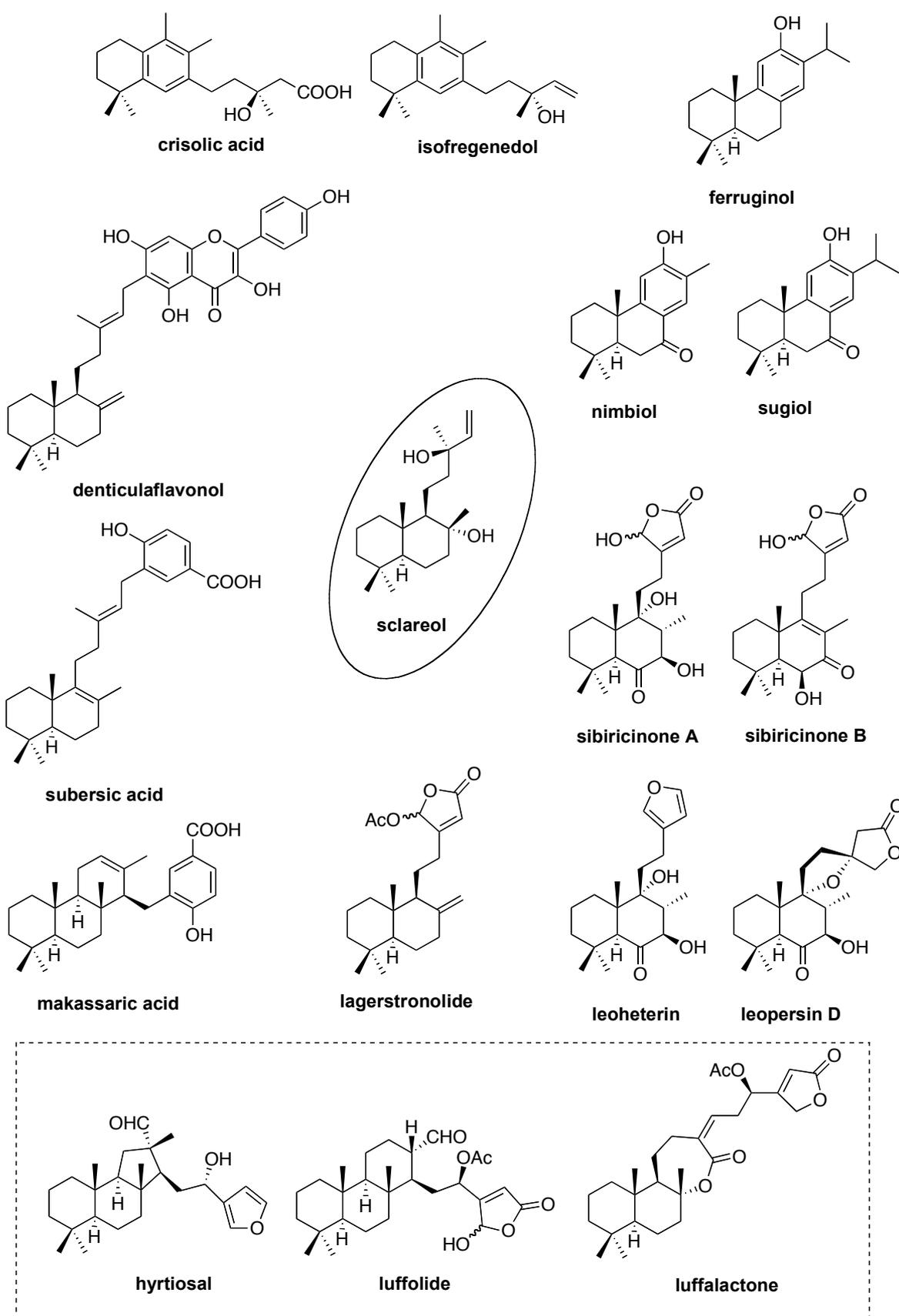


Figure 7

Table 2 and Figure 8 show several natural products synthesized in our research group from sclareol.

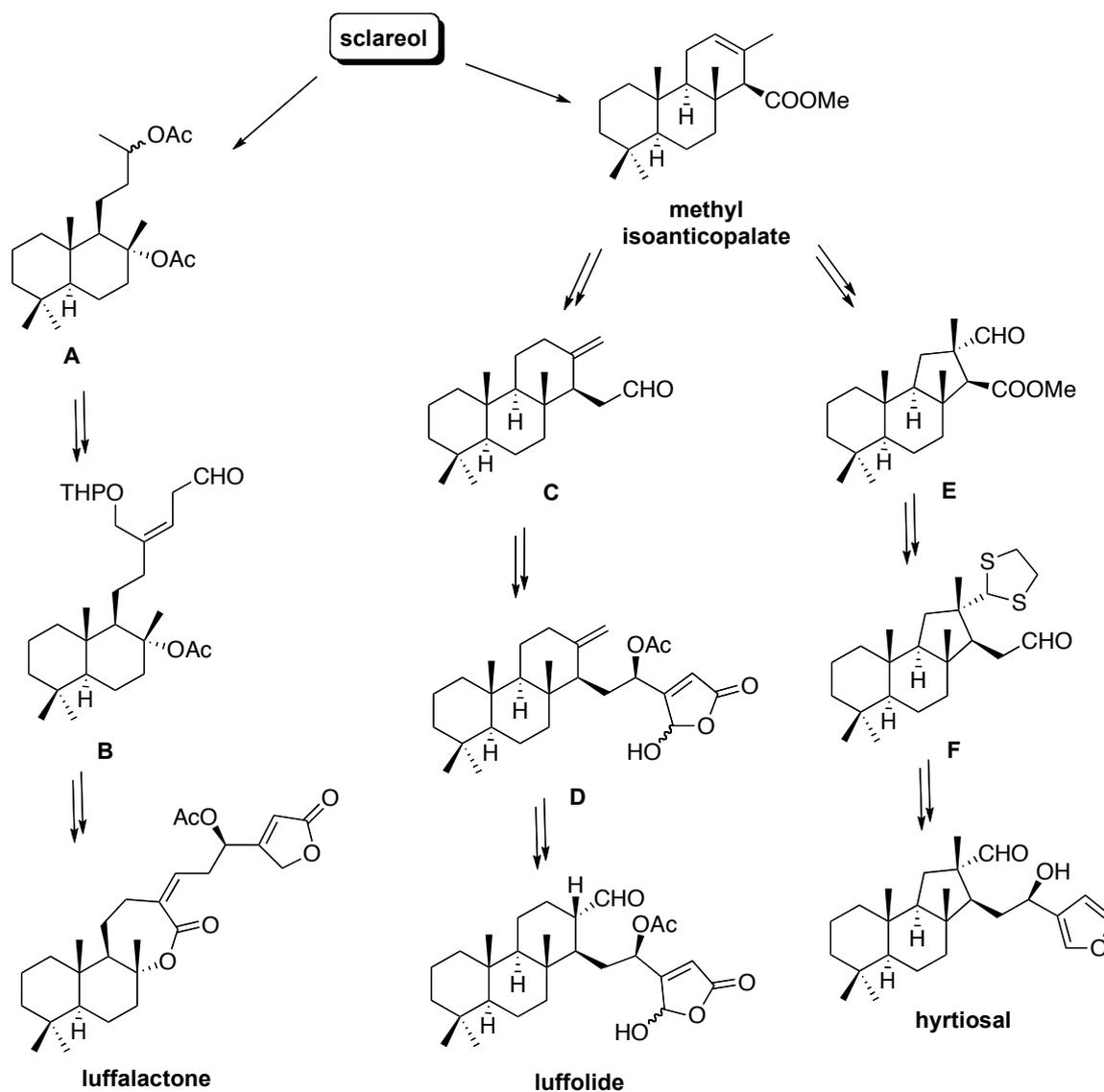
Compound	Origin	Activity	Ref. 25
Makassaric acid	<i>Acanthodendrilla sp.</i>	MK2 kinase protein inhibitor	a
Ferruginol	<i>Podocarpus ferruginenus</i>	gastric protector in animals	c
Sugiol	<i>Juniperus communis</i>	anti-inflammatory, antitumor, antioxidant, antimicrobial	c
Leopersin D	<i>Leonorus persicus</i>		d
Luffalactone	<i>Luffariella variabilis</i>	anti-inflamamtory	e
Leoheterin	<i>Leonorus heterophyllus</i>		f
Sibiricinone A-B	<i>Leonorus sibericus</i>		f
Denticulaflavonol	<i>Macaranga denticulate</i>		h
Lagerstronolide	<i>Lagerstreomia lancasteri</i>	in evaluation	j
Nimbiol	<i>Melia azadirachta</i>		k
Luffolide	<i>Luffariella sp.</i>	anti-inflammatory	l
Subersic acid	<i>Suberea sp.</i>	MK2 kinase protein inhibitor	m
Isofregenedol	<i>Haploppapus parvifolius</i>		n
Crisolic acid	<i>Chrysothamnus paniculatus</i>		n
Hyrtilosal	<i>Hyrtilos erecta</i>	KB cell proliferation inhibitor	o, p

Table 2. Natural products synthesized from sclareol



**Figure 8.** Natural products synthesized from sclareol

The synthesis of marine natural products has become one of the goals in our research group. Thus, the synthesis of luffolactone, luffolide, and hyrtiosal, isolated from sponges, have been accomplished. (Figure 9)



**Figure 9.** Synthesis of marine natural products from sclareol

### Synthesis of luffalactone<sup>25e</sup> from sclareol

Luffalactone (*Luffariella variabilis*)<sup>28</sup> is a PLA<sub>2</sub> inhibitor. Its synthesis has been achieved from sclareol and the key step was a Yamaguchi lactonization. (Figure 9)

Sclareol was transformed into intermediate **A** according to a sequence optimized previously.<sup>25j</sup> Elongation and modification of the side chain led to **B**, which was coupled with the furane moiety and submitted to the Yamaguchi conditions to afford the seven-membered lactone in luffolactone.

### Synthesis of luffolide<sup>25i</sup> from sclareol

Luffolide (*Luffariella sp.*)<sup>29</sup> showed anti-inflammatory activity as PLA<sub>2</sub> inhibitor. The synthesis of the sesterterpene luffolide was achieved from methyl isoanticopalate, obtained from sclareol.<sup>30</sup>

The key intermediate is **C**, obtained from methyl isoanticopalate through double bond isomerization and elongation in one carbon. Addition of the furane moiety and oxidation to the  $\gamma$ -hydroxybutenolide led to **D**. Finally, epoxidation followed by rearrangement with BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O afforded luffolide. (Figure 9)

### Synthesis of hyrtiosal<sup>25o</sup> from sclareol

Hyrtiosal (*Hytios erecta*)<sup>31</sup> is a cytotoxic sesterterpene having a hyrtiosane framework. Its synthesis has been achieved from methyl isoanticopalate, and the key step was the rearrangement to the novel skeleton.

Epoxidation of methyl isoanticopalate followed by reaction with BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O afforded intermediate **E**. Protection of the aldehyde followed by elongation in one carbon and coupling with furillithium led to **F**, which after deprotection with Hg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> afforded hyrtiosal. (Figure 9)

<sup>28</sup> Potes, B. C. M.; Capon, R. J.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2965.

<sup>29</sup> Kernan, M. R.; Faulkner, D. J.; Parkanyi, L.; Clardy, J.; Carvalho, M. S.; Jacobs, R. S. *Experientia* **1989**, *45*, 388.

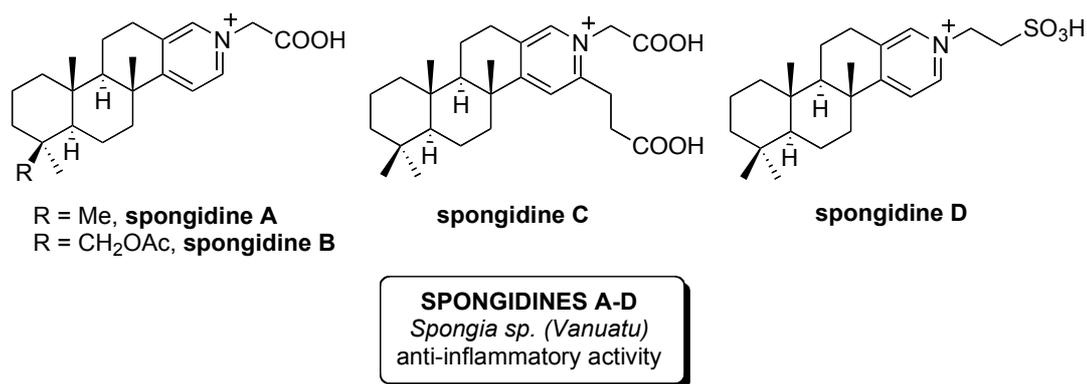
<sup>30</sup> a) Urones, J. G.; Sexmero, M. J.; Lithgow, A.; Basabe, P.; Estrella, A.; Gómez, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Carballares, S.; Broughton, H. B. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *6*, 285. b) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Gómez, A.; Estrella, A. *Nat. Prod. Lett.* **1994**, *5*, 217.

<sup>31</sup> Iguchi, K.; Shimada, Y.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 522.

### 3. Objectives

This work belongs to the field of Natural Products, which play an important role in the design of drugs and especially marine natural products, which are currently considered potential future therapeutics.

In this context, a review of marine natural products that contain a pyridine or pyrrolinone ring in their structure has been presented. Sesterterpenes are another focus of this work, and their novel structures and relevant biological activities are described. According to these ideas it is of important relevance the isolation of the compounds named spongidines A-D in 2000 from a sponge *Spongia sp.*,<sup>32</sup> found in Vanuatu.



**Figure 10**

Spongidines are marine pyridine alkaloids with sesterterpenoid structure and they have shown anti-inflammatory activity as phospholipase A<sub>2</sub> inhibitors.

The synthesis of spongidines would corroborate their structure. However, it has not been accomplished so far. Moreover, studies about their mechanism of action would be particularly interesting, since the majority of PLA<sub>2</sub> inhibitors bear a  $\gamma$ -hydroxybutenolide functionality, but not spongidines.

<sup>32</sup> De Marino, S.; Iorizzi, M.; Zollo, F.; Debitus, C.; Menou, J-L.; Ospina, L. F.; Alcaraz, M. J.; Payá, M. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 322.

On the other hand, spongolactams A-C are also interesting nitrogenated marine compounds. These diterpenes were isolated from a sponge *Spongia sp.*,<sup>33</sup> in Okinawa and showed biological activity as farnesyl transferase inhibitors. Spongolactams contain a pyrrolinone core and are similar to haumanamide,<sup>34</sup> a nitrogenated spongiane that showed antitumoral activity. 4-Methyldecaroxyspongolactams are analogues to the natural products, differing only in position 4.

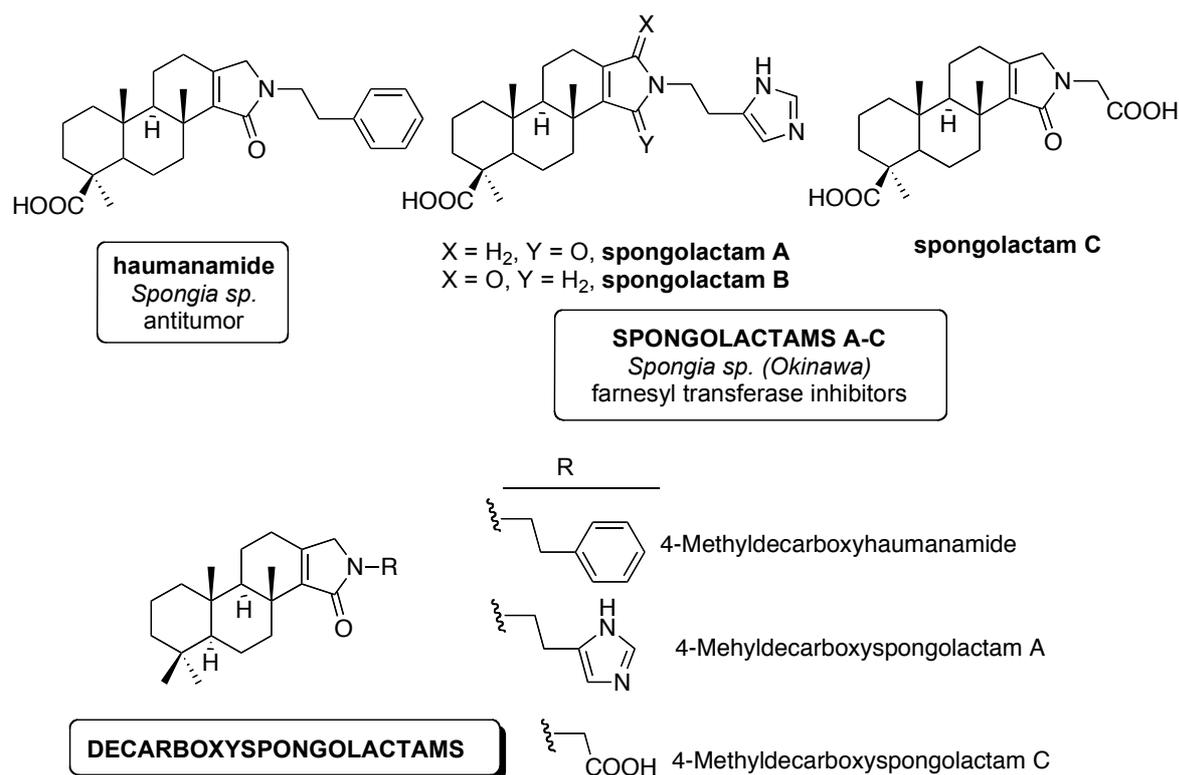


Figure 11

Due to the biological and synthetic interest of spongidines, and following the experience of our research group in this field, the synthesis of these compounds is the main objective of this work. To accomplish this goal, sclareol, a widespread natural product, will be used as the starting material.

Consequently, the partial objectives are:

<sup>33</sup> Mori, D.; Kimura, Y.; Kitamura, S.; Sakagami, Y.; Yoshioka, Y.; Shintani, T.; Okamoto, T.; Ojika, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7190.

<sup>34</sup> Phanf, A. T.; Carney, J. R.; Yoshida, W. Y.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1147.

- ✓ Preparation of an advanced tricyclic intermediate, containing rings A, B and C in spongidines from methyl isoanticopalate, which is obtained from sclareol.
- ✓ Development of a route of synthesis to access ring D, which contains the nitrogenated functionality. This strategy will first focus on the synthesis of decarboxyspongolactams.
- ✓ Optimization of the strategy developed in the synthesis of decarboxyspongolactams to the synthesis of spongidines A and D.

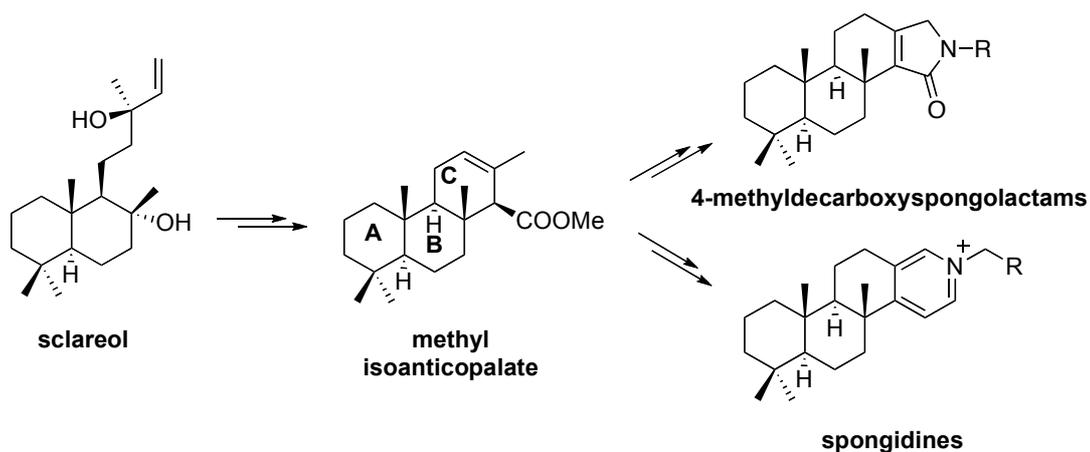
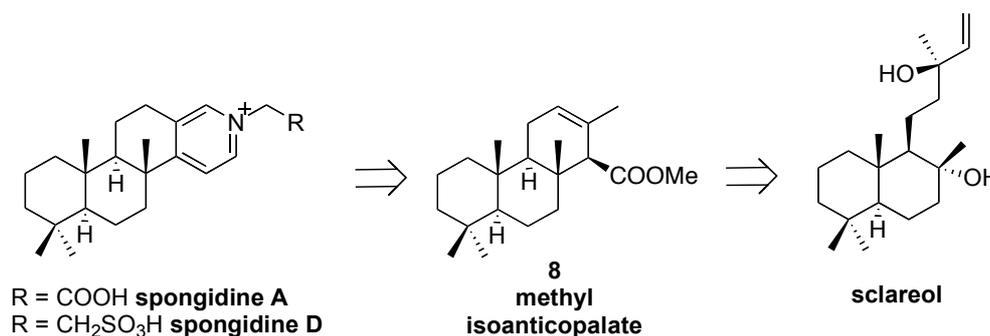


Figure 12

## 4. Results

The synthesis of spongidines A and D (Scheme 1) is planned from sclareol, through the tricyclic intermediate methyl isoanticopalate, **8**.



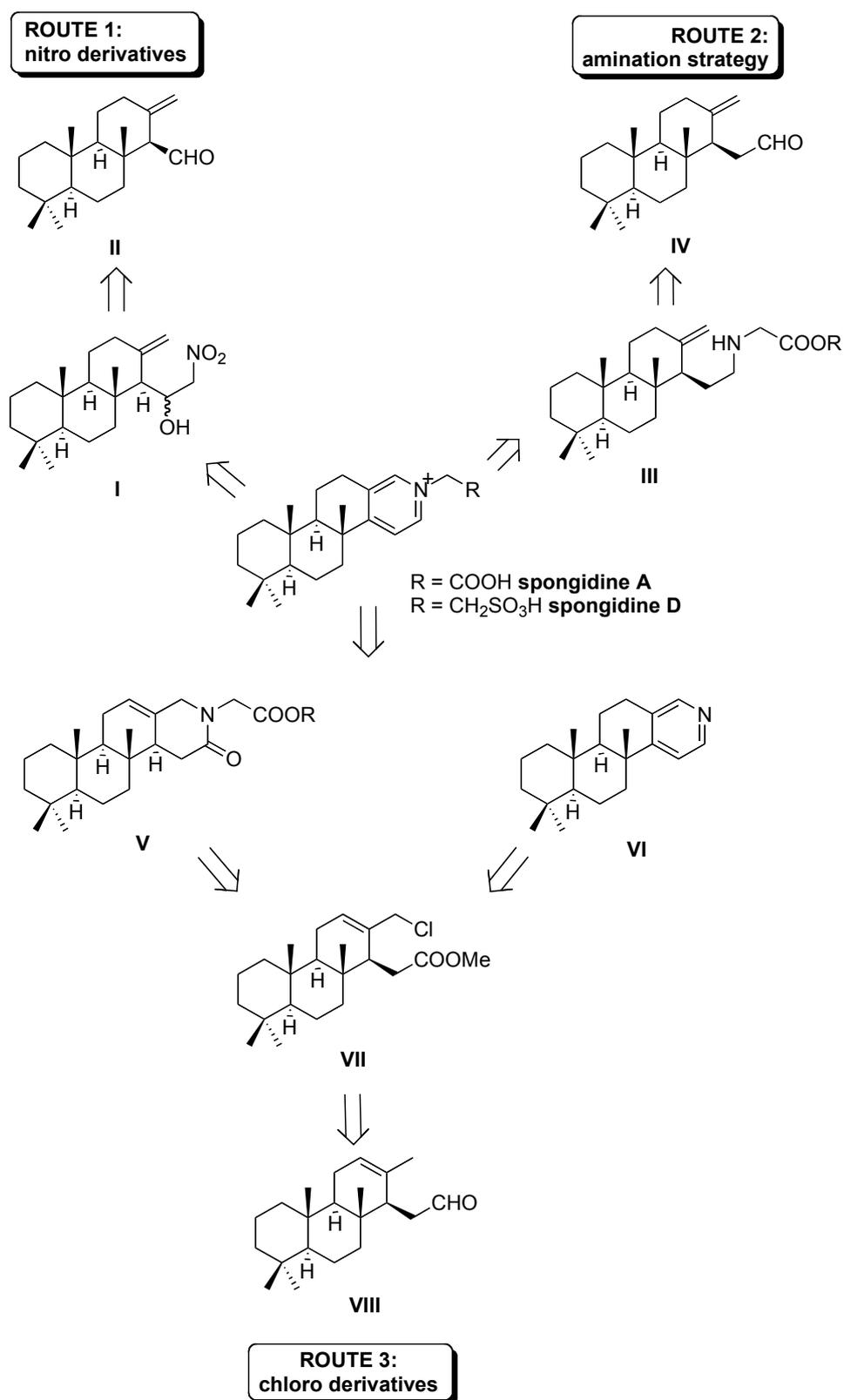
**Scheme 1**

The retrosynthetic analysis of spongidines A and D is designed according to different methodologies to insert the nitrogenated functionality in the framework of the target molecules (Scheme 2):

a) Route 1. Synthesis of a nitro derivative **I** from aldehyde **II**, and subsequent cyclization.

b) Route 2. Strategy of reductive amination between aldehyde **IV** and the corresponding amine to afford intermediate **III**.

c) Route 3. Synthesis of a halogenated derivative **VII**, to react with a nitrogen source as an amine (leading to **V**) or ammonia (leading to **VI**).

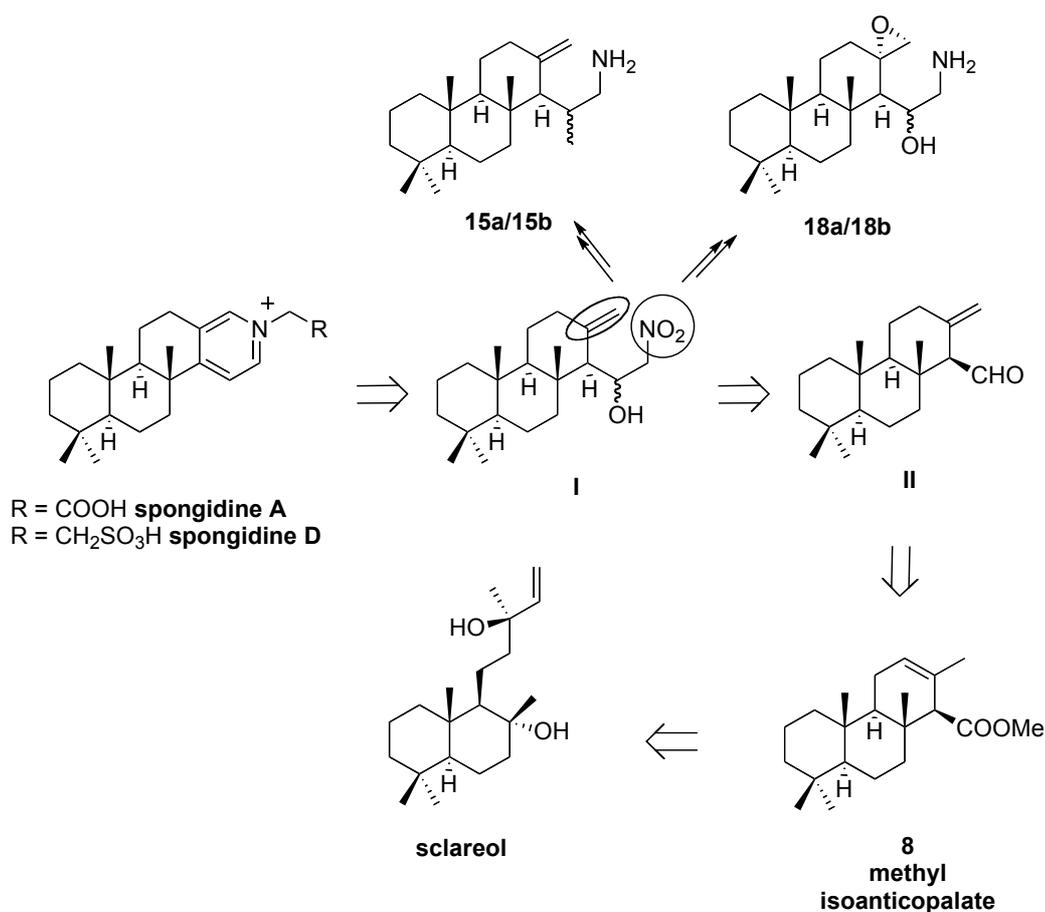


Scheme 2. Retrosynthetic analysis of spongidines A and D

#### 4.1. Route 1 towards spongidines: NITRO DERIVATIVES

Our first strategy is based on the synthesis of a nitro derivative, as the suggested intermediate **I**, which would then be cyclized and aromatised leading to the target molecules (Scheme 3). Compound **I** could be obtained through a Henry reaction from the aldehyde **II**, which is easily accessible from methyl isoanticopalate, **8**. This intermediate will be prepared from sclareol, the natural product used as starting material.

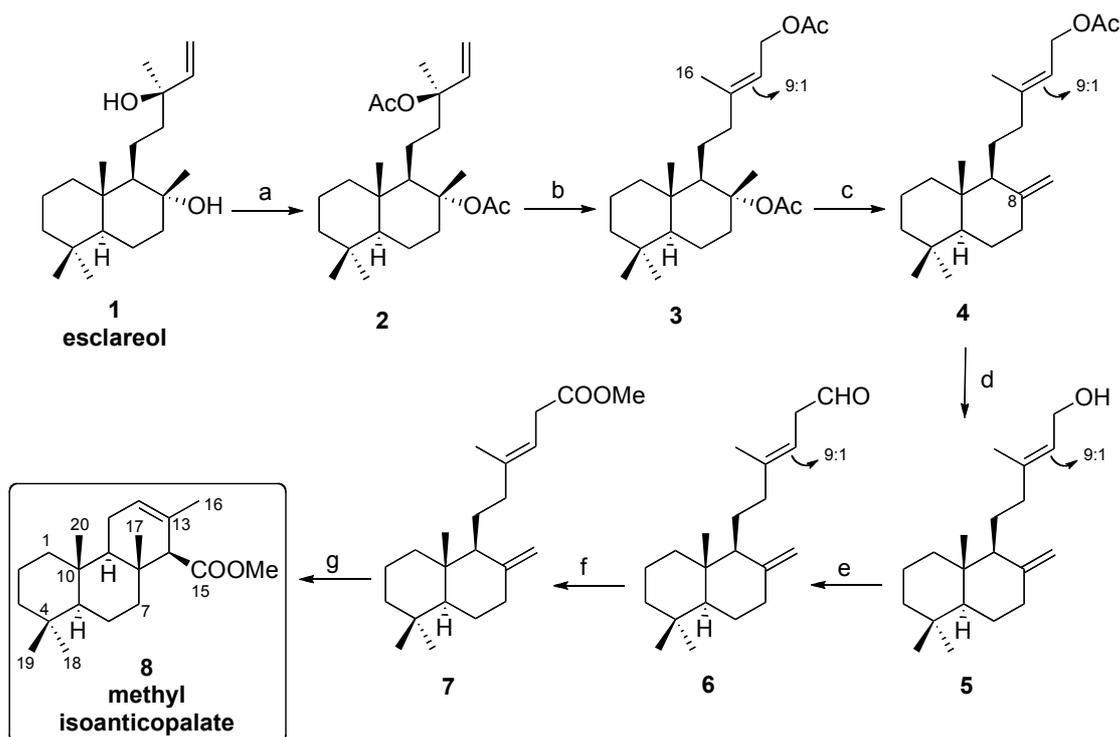
From nitro derivative **I**, the reactivity at two key functionalities is studied: the nitro group and the terminal double bond. Reduction of the nitro group and epoxidation of the double bond would lead us to advanced intermediates, like **15a/15b** and **18a/18b**.



**Scheme 3.** Retrosynthetic analysis for Route 1

The synthesis starts with the preparation of methyl isoanticopalate, **8**, from sclareol. Scheme 4 describes this sequence, optimized in our research group. The key steps are:

- isomerization of the terminal double bond in sclareol to yield diacetate **3**
- elimination of the acetoxy group in C-8 to get to intermediate **4**
- cyclization of **7** leading to methyl isoanticopalate, **8**.



**Scheme 4.** a) *N,N*-dimethylaniline, MeCOCl, DCM, rt, 12 h, 100%; b) PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>, THF, rt, 1 h, 92%; c) SiO<sub>2</sub>, 100 °C, 1 h, 88%; d) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeOH 3%, rt, 6 h, 100%; e) MnO<sub>2</sub>, DCM, rt, 8 h, 85%; f) 1) *t*-BuOH/ 2-methyl-2-butene, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/NaClO<sub>2</sub> 25%, rt, 12 h; 2) TMSCHN<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/MeOH, rt, 10 min, 89% (2 steps); g) HCOOH, 65 °C, 1.5 h, 89%.

Sclareol diacetyl derivative **2** was treated with catalytic PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>, which leads with good yield to the isomeric allylic<sup>35</sup> acetoxy group. The mechanism for the allylic rearrangement implies a nucleophilic attack of a heteroatom to the double bond, which is complexed with the metal (Figure 13).

<sup>35</sup> a) Overman, L. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1984**, *23*, 579. b) Overman, L. E.; Knoll, F. M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 321.

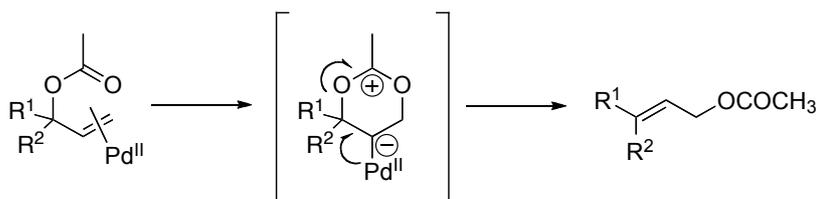


Figure 13

$^1\text{H}$  NMR of **3** shows a stereoselection 9:1, and the double bond *E* is the mayor stereoisomer, which is confirmed by literature data.<sup>36</sup> The reaction sequence to **7** is carried out with the 9:1 mixture and the pure compound **7E** is achieved by careful chromatography when the chain is functionalized with a methyl ester.

Regioselective elimination of the acetoxy group in C-8 of **3** was achieved with 88% by pyrolysis<sup>37</sup> at 100 °C and over  $\text{SiO}_2$ . The reaction was controlled by TLC and NMR analysis of the product **4** confirmed the presence of the double terminal bond and its stereochemistry.

Cyclization of methyl ester **7** with formic acid leads to methyl isoanticopalate, **8** with 89% yield. It takes place over face  $\alpha$ , which is opposite the methyl group in C-10. This transition state (Figure 14) leads to tricyclic compound **8**, bearing a *trans* bonding and the methoxycarbonyl group equatorial ( $^1\text{H}$  NMR H-14: 2.92 ppm).

In this work, the synthesis towards spongidines will be carried out with methyl isoanticopalate, **8**, and its epimer in C-14, minor isomer resulting from the cyclization of **7Z**.

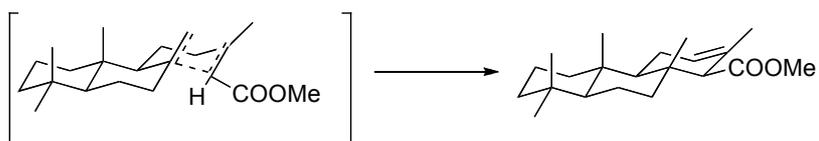


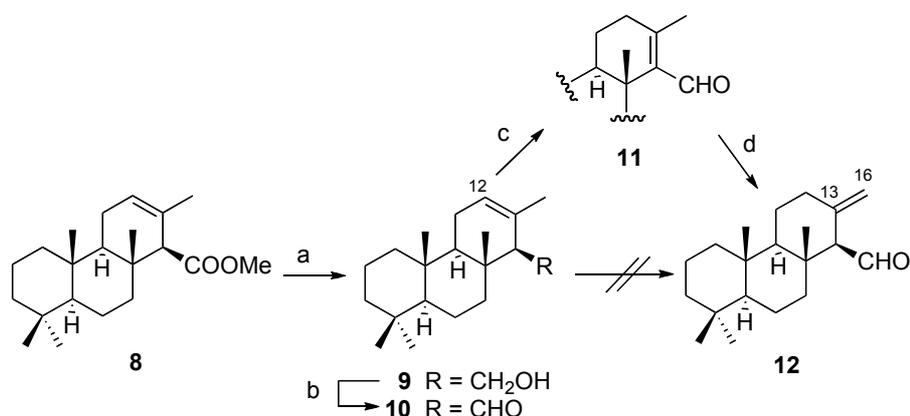
Figure 14

Scheme 5 describes the transformation of methyl isoanticopalate, **8**, to aldehyde **12** (**II** in the retrosynthetic scheme).

<sup>36</sup> San Feliciano, A.; Merdarde, M.; López, J. L.; del Corral, J. M.; Puebla, P.; Barrero, A. F. *Phytochemistry* **1988**, 27, 7, 2241.

<sup>37</sup> Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Gómez, A.; Estrella, A.; Lithgow, A. M. *Natural Product letters*, **1994**, 5, 217.

Reduction of **8** with DIBAL<sup>38</sup> leads to alcohol **9**, which is oxidized with Ley reagent<sup>39</sup> to give aldehyde **10** with excellent yield [<sup>1</sup>H NMR: 9.70 ppm, 1H, s, H-15]. The key step to get to **12** is the isomerization  $\Delta^{12}$  to  $\Delta^{13(16)}$ . However, direct isomerization of **10** to **12** was not successful. Aldehyde **10** was then treated with *p*TsOH to obtain the isomer **11**, bearing a tetrasubstituted double bond. Transformation of **11** into **12** was achieved following the strategy of *Arno et al.*<sup>40</sup> Reaction of **11** with LDA/HMPA at -78 °C yields the corresponding kinetic enolate, and after quenching with H<sub>2</sub>O/THF 1:3, **12** was obtained with 50% yield and 40% of the starting material was recovered.



**Scheme 5.** a) DIBAL, DCM, -78 °C, 2 h, 60%; b) NMO, TPAP, sieves 4Å, DCM, 1 h, 98%; c) *p*TsOH, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 85 °C, 2 h, 98%; d) 1) LDA, HMPA, THF, -78 °C, 35 min; 2) H<sub>2</sub>O/THF 1:3, 50%.

The NMR analysis of **12** confirmed its structure. [<sup>1</sup>H NMR: 4.50 (1H, s, H<sub>B</sub>-16), 4.90 (1H, s, H<sub>A</sub>-16), 9.88 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, H-14) ppm; <sup>13</sup>C NMR: 109.2 (C-16), 145.2 (C-13), 206.1 (C-15) ppm]. Besides, nOe is observed between H-15 and methyl in C-17 and one of H-16.

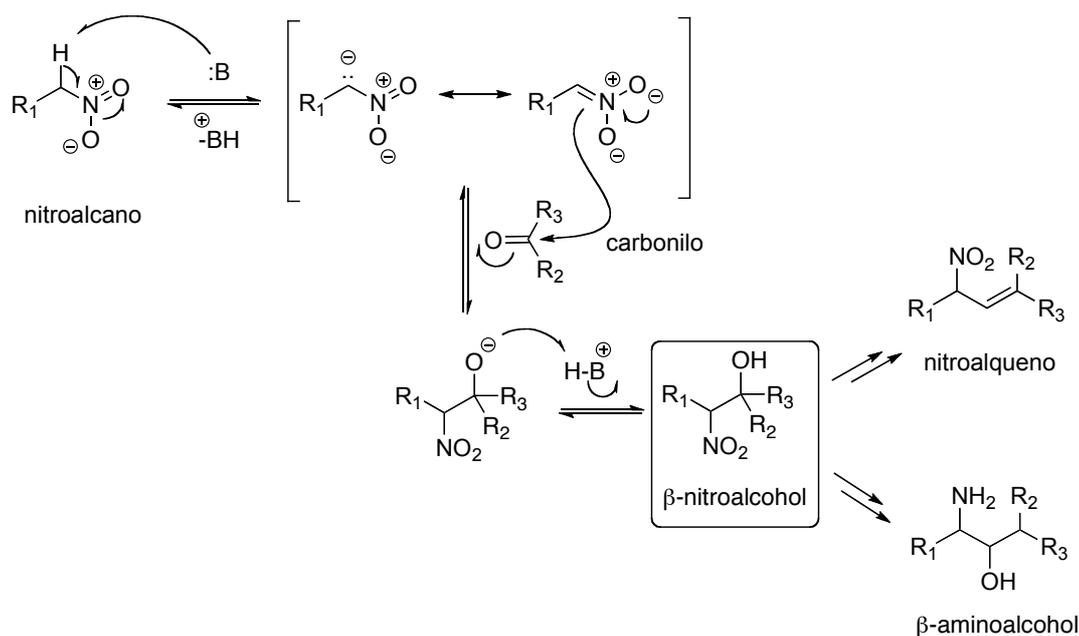
The transformation of **12** into the β-nitro alcohol **13** (**I** in the Retrosynthetic scheme 2) was achieved through a Henry reaction.

<sup>38</sup> Daniewski, A. R.; Wojceichowska, W. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2998.

<sup>39</sup> Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, *2*, 639.

<sup>40</sup> Arnó, M.; González, M. A.; Zaragoza, R. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12419.

The Henry reaction (1895) is the combination of a nitro alkane and a carbonyl compound in basic media to form a new C-C bond. The product is a  $\beta$ -nitro alcohol,<sup>41</sup> which can be further transformed into other important synthetic intermediates as nitro alkenes and  $\beta$ -amino alcohols. The mechanism consists of a deprotonation of the nitro alkane leading to an anion stabilized by resonance, which afterwards attacks the carbonyl compound. The resulting  $\beta$ -nitro alkoxide turns into the  $\beta$ -nitro alcohol after protonation. (Figure 15)



**Figure 15.** Henry reaction

The reaction of aldehyde **12** with nitromethane led to the desired nitro derivative **13a/13b**. Several bases were tested (KF,<sup>42</sup> TBAF,<sup>43</sup> Amberlyst-21<sup>44</sup>) but the best results were achieved with tetramethylguanidine (TMG).<sup>45</sup> (Table 3)

<sup>41</sup> a) Henry, L. *C. R. Acad. Sci. Ser. C* **1895**, 120, 1265. b) Henry, L. *Bull. Soc. Chim. France* **1895**, 13, 999. c) Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, 915.

<sup>42</sup> Wollenberg, R. H.; Miller S. J. *Tetrahedron Letters* **1978**, 35, 3219.

<sup>43</sup> a) Kudyba, I.; Raczko, J.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **2004**, 60, 4807. b) Soengas R. G.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J. *Organic Letters* **2003**, 5, 4457. c) Klein, T. A.; Schkeryantz, J. M. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 4535.

<sup>44</sup> Ballini R.; Bosica G.; Forconi, P. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1677.

<sup>45</sup> a) Simoni, D.; Invidiata, F. P.; Manfredini, S.; Ferroni, R.; Lampronti, I.; Roberti, M.; Pollini, G. P. *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 2749. b) Ishikawa, T.; Shimizu, Y.; Kudoh, T.; Saito, S. *Organic Letters* **2003**, 5, 3879. c) Chinchilla, R.; Nájera, C.; Sánchez-Agulló, P. *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, 5, 1393. d) Simoni, D.; Rondanin, R.; Morini, M.; Baruchello, R.; Invidiata, F. P. *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, 1607. e) Ma, D.; Pan, Q.; Han, F.; *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 9401.

**12**  $\xrightarrow{\text{TMG}}$  **13a/13b**

**TMG: 1,1,3,3-tetramethyl guanidine**

Entry	Solvent	Base	Aldehyde/base	T <sup>a</sup>	Time	Results
1	<i>i</i> PrOH	KF	8:1	rt	27 h	<b>12 + 11</b> (88%)
2	THF	TBAF	1:3.5	rt	20 h	<b>12</b>
3	THF	Amberlyst A-21	-	rt	15 h	complex mixture
4	THF	TMG	1.1	rt	15 h	<b>13</b> and <b>11 + 12</b>
5	THF	TMG	1.3	rt	15 h	<b>13</b> (30%), <b>12</b> (18%)

**Table 3.** Henry reaction to obtain **13**

The structure of **13a/13b** was confirmed by its spectroscopic data. Double bond hydrogens appear at 5.14 and 4.96 (1H, broad s, H-16) ppm and the AB system in H-15a is located at 4.92 (1H, d,  $J = 10.9$  Hz) and 4.28 (1H, d,  $J = 10.9$  Hz) ppm. Besides, the mass spectra shows a molecular ion at 372 u.m.a., according to a molecular formula  $C_{21}H_{35}NO_3Na$ .

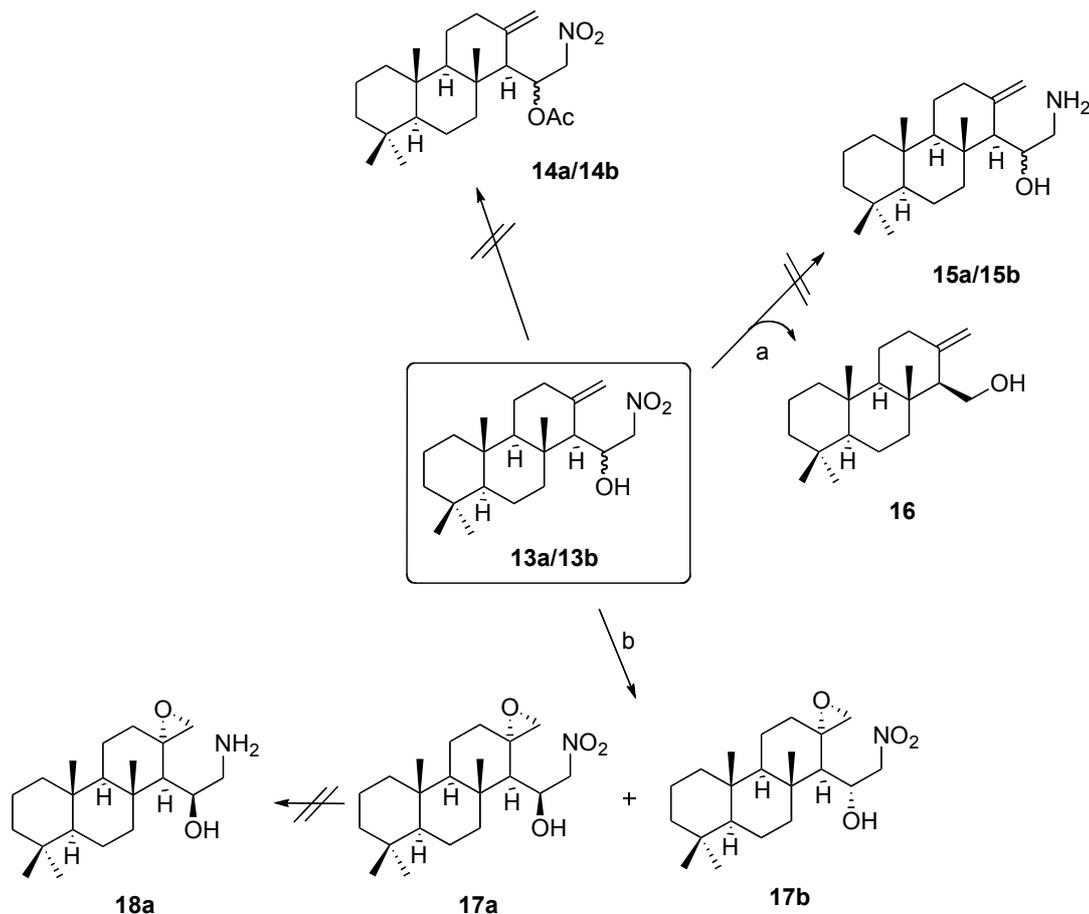
With the nitro derivative **13** synthesised, the possible transformation towards an advanced tetracyclic intermediate was explored. Scheme 6 summarizes the results of the attempted reactions to modify the nitro group and the terminal double bond.

- All attempts ( $Ac_2O$ ,  $CH_3COOH$  or  $Ac_2O/DMAP$ ) to acetylate the hydroxyl group in C-15a were unsuccessful.
- The focus was then on the reduction of the nitro group to the amine. Traditional methods<sup>46</sup> include hydrogenation under pressure, reduction with  $LiAlH_4$ , lithium amalgam and hydrogenation through catalytic transference with sodium formate<sup>47</sup> ( $HCO_2NH_4$ , 10% Pd-C). However, reaction of **13a/13b** with  $HCO_2NH_4$  and 10% Pd/C (conditions

<sup>46</sup> Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1991**, Vol. 8, Part 2.1, p. 363.

<sup>47</sup> a) Ram, S.; Ehrenkauf, R. E. *Synthesis* **1988**, 91. b) Barret, A.; Spilling, C. D. *Tetrahedron Letters* **1988**, 29, 5733. c) Ram, S.; Ehrenkauf, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3415.

previously optimized with heptanal) did not lead to the desired compound **15a/15b** and only starting material was obtained. After treatment of **13a/13b** with Ni-Raney and  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{HCOOH}$ <sup>48</sup> only starting material and complex reaction mixtures were obtained. However, reaction of nitro compound **13a/13b** with  $\text{LiAlH}_4$  led to compound **16**, the product of retro-condensation<sup>49</sup> which in the presence of the reducing agent yields the hydroxyl derivative.



**Scheme 6.** a)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ , 7 h; b) *m*CPBA, DCM,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 3 h, 47% (**17a**), 34% (**17b**).

Due to the unsuccessful results obtained when trying to modify the nitro group, the epoxidation of **13a/13b** was attempted. Treatment of the latter with *m*CPBA yielded **17a/17b**, and column chromatography led to **17a** (47%) and **17b** (34%). <sup>1</sup>H NMR analysis

<sup>48</sup> Gorda, S.; Gorda, D. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2211.

<sup>49</sup> a) Bezbarua, M. S.; Saikia, A. K. Barua, N. C.; Kalita, D.; Ghosh, A. C. *Synthesis* **1996**, 1289. b) Saikia, A. K.; Hazarika, M. J.; Barua, N. C.; Bezbarua, M. S.; Sharma, R. P.; Ghosh, A. C. *Synthesis* **1996**, 981.

of **17a** showed very different chemical shifts for the  $\alpha$ -hydrogens to the nitro group. This fact suggests the presence of hydrogen bonds with the hydroxyl group and therefore a very constrained chain. The hydrogen in the hydroxyl group (2.70 ppm) and H-15a (4.71 ppm) are coupled ( $J = 4.0$  Hz). Besides, one of the hydrogens in the epoxide appears clearly upshielded (3.58 ppm) due to the proximity to the hydroxyl oxygen, which confirms the rigid structure of this molecule. The same effects can be observed in isomer **17b**.

Compound **17a** crystallizes in the mixture acetone/hexane and the X-ray structure confirms the suggested structure and stereochemistry.

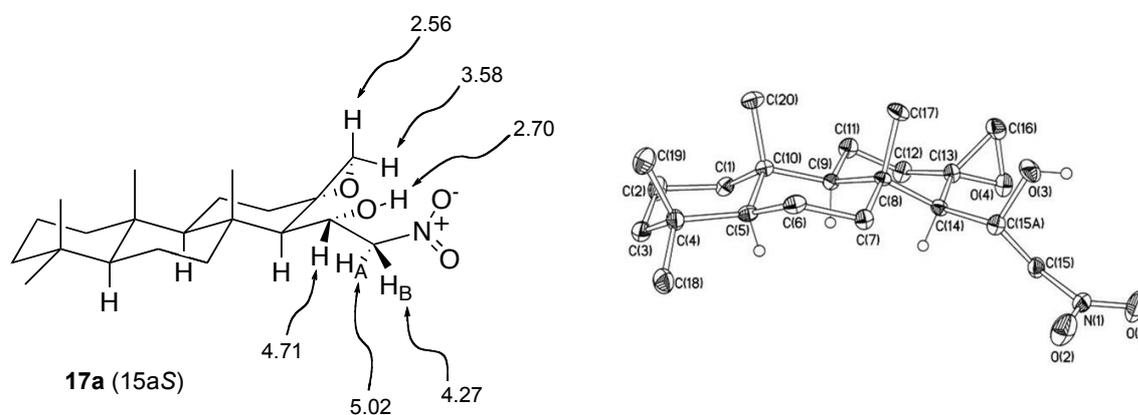


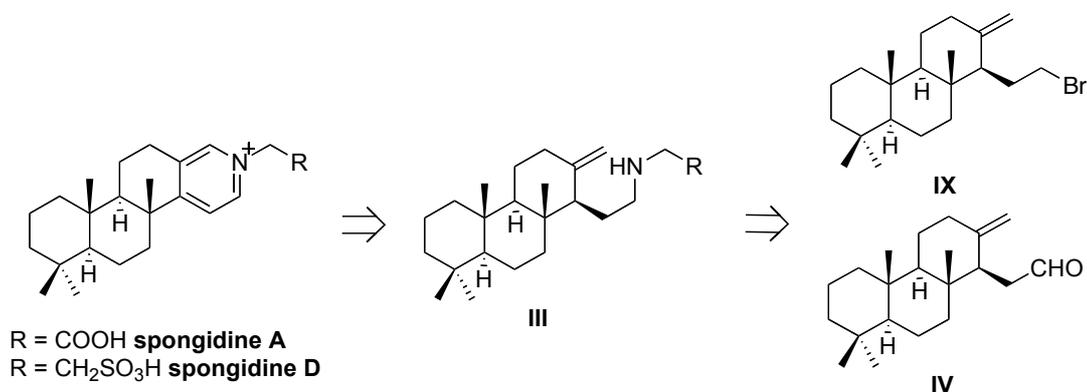
Figure 16

After achieving the synthesis of epoxides **17**, the reduction of the nitro group was attempted. However, as happened previously, none of the reactions ( $\text{HCOONH}_4\text{-Pd/C}$ ,  $\text{H}_2\text{-Pd/C}$ ) to achieve **18** were successful.

Due to all the problems encountered in the development of our first synthetic plan, it was decided to change the strategy towards the target molecules.

**Route 2 towards spongidines: AMINATION STRATEGY**

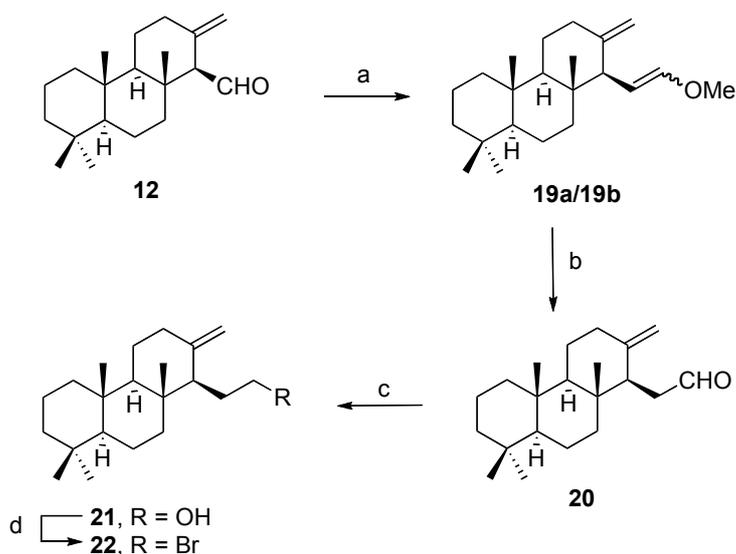
The strategy in this route is based on a reductive amination reaction to insert the nitrogen atom as an amine (**III**, Scheme 7). Intermediate **III** can be prepared from bromo derivative **IX** or aldehyde **IV**, and it will be submitted to cyclization to build the heterocycle in ring D of spongidines.



**Scheme 7.** Retrosynthetic analysis for Route 2

First, intermediates **IV** and **IX** will be synthesized to study their viability to carry out an amination reaction.

Scheme 8 describes the sequence to access **IV** and **IX**. From aldehyde **12** (**II** in the retrosynthesis Scheme 2) Wittig reaction with NaHMDS<sup>50</sup> followed by reaction with *p*TsOH leads to homologated aldehyde **20**. Then, through reduction of **20** with DIBAL **21** was obtained, which is transformed into the bromo derivative **22** upon reaction with CBr<sub>4</sub> and PPh<sub>3</sub>.



**Scheme 8.** a) CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>Ph<sub>3</sub>PCl, THF, NaHMDS, -78 °C, 1 h, 80%; b) *p*TsOH, acetone, rt, 2 h, 97%; c) DIBAL, DCM, -78 °C, 2 h, 82%; d) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, DCM, 0 °C, 30 min, 69%.

Having obtained bromo derivative **IX** (**22**) and aldehyde **IV** (**20**) the amination reaction was optimized. However, glycine (towards spongidine A) or taurine (spongidine D) are very insoluble in organic solvents and therefore glycine hydrochloride methyl ester<sup>51</sup> was chosen to set up the conditions.

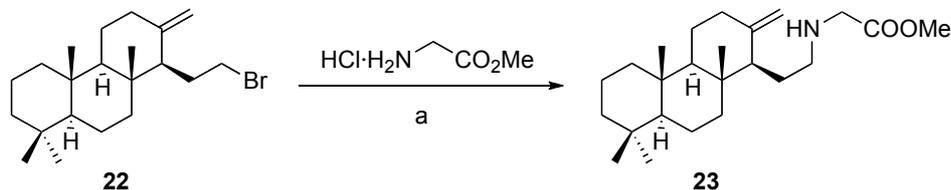
Direct *N*-alkylation of amines is a common pathway to achieve secondary amines, although, often, harsh conditions are needed, such as high temperatures, long reaction times and excess of amine. Inorganic bases and aprotic solvents are usually used.<sup>52</sup>

<sup>50</sup> Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Díez, D.; Basabe, P.; García, N.; Moro, R. F.; Broughton, H. B.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7496.

<sup>51</sup> Wu, Y.; Xu, J.-C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8107.

<sup>52</sup> Salvatore, R. N.; Yoon, C. H.; Jung, K. W. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7785.

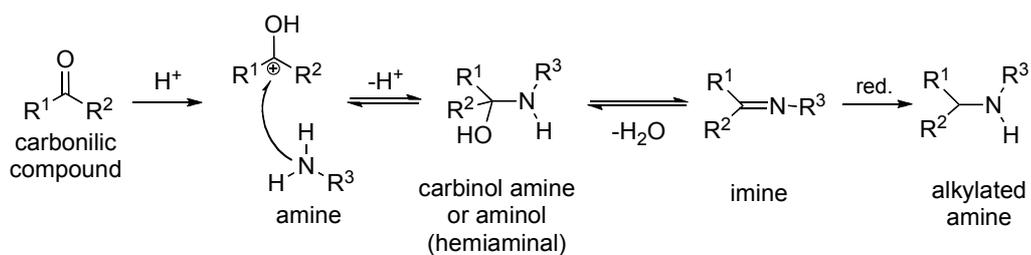
Several conditions were tried for the alkylation of glycine hydrochloride methyl ester with **22**, but the best results were achieved when using *t*BuOH/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> as solvent and Et<sub>3</sub>N and *t*BuOH/*Kt*BuO 1.0 M as the base (Scheme 9), which led to amine **23** (III).



**Scheme 9.** a) HCl·NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, *t*BuOH, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, Et<sub>3</sub>N, *Kt*BuO/*t*BuOH, 150 °C, 36 h, **23** (17%), **22** (83%);

On the other hand, reductive amination is an alternative to get to **23**.

Reductive amination (of a carbonyl) or reductive alkylation (of an amine) is the reaction between carbonyl groups with ammonia, primary or secondary amines to yield primary, secondary or tertiary amines.<sup>53</sup> It is one of the most versatile and useful methods to form amines. Mechanistically it implies the formation of an aminol (or carbinol amine), which after dehydration forms the imine. Reduction of the imine generates the alkylated amine. Imine formation is the slow and rate-controlling step.<sup>54</sup>



**Figure 17**

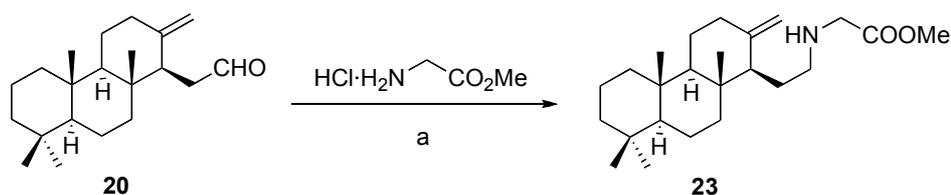
Reactive amination reactions are normally carried out in a one-pot fashion and in mild conditions: the usual solvent is MeOH, dehydrating agents favour the reaction progress and high temperatures are not required. Several reducing agents are known to perform these reactions in presence of other functionalities. NaCNBH<sub>3</sub> has been widely

<sup>53</sup> a) Tripathi, R. P.; Verma, S. S.; Pandey, J.; Tiwari, V. K. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 1093. b) Cho, B. T.; Kang, S. K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5725.

<sup>54</sup> Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 2897.

used, mainly due to its stability in acid media and its outstanding selectivity. Currently, other alternatives have been developed, as reactions promoted by Lewis acids<sup>55</sup> and asymmetric<sup>56</sup> methodologies, which promote their use in natural products synthesis.<sup>57</sup> Nitrogen sources for reductive aminations are ammonia,<sup>58</sup> primary or secondary amines, amino acids and amino esters.<sup>59</sup>

Reaction of **20** with hydrochloride methyl ester followed by reduction with NaCNBH<sub>3</sub> led to **23** with 84% yield. (Scheme 10)



**Scheme 10.** a) 1) HCl·NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, NaAcO, MeOH, rt, 15 min; 2) NaCNBH<sub>3</sub>, 0 °C→rt, 2 h, 70%.

With the synthesis of amine **23** (**III**) achieved, the cyclization step was attempted and hydroamination was the chosen strategy.

C-N bond formation by means of the reaction between an amine and a C=C double bond is a well-known process.<sup>60</sup> There are two pathways to achieve this transformation: double bond activation followed by attack by the amine, or improving the nitrogen electrophilicity, by formation of amino-radicals resulting from the photolysis of chloramines, for instance. Metals are present in the most used hydroamination methodologies. Palladium was the first one to be used and recently a wide variety of transitions metal have been used.<sup>61</sup> The interest for these reactions has promoted the

<sup>55</sup> Lee, O-Y.; Law, K-L.; Yang, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3302.

<sup>56</sup> Klussmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7124.

<sup>57</sup> a) Pechulis, A. D.; Bellevue III, F. H.; Cioffi, C. L.; Trapp, S. G.; Fojtik, J. P.; McKitty, A. A.; Kinney, W. A.; Frye, L. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5121. b) Nakamura, Y.; Burken, A. M.; Kotani, S.; Ziller, J. W.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 7275.

<sup>58</sup> Gross, T.; Seayad, A. M.; Ahmad, M.; Beller, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2055.

<sup>59</sup> Fitch, D. M.; Evans, K. A.; Chai, D.; Duffy, K. *J. Org. Lett.* **2005**, *7*, 5521.

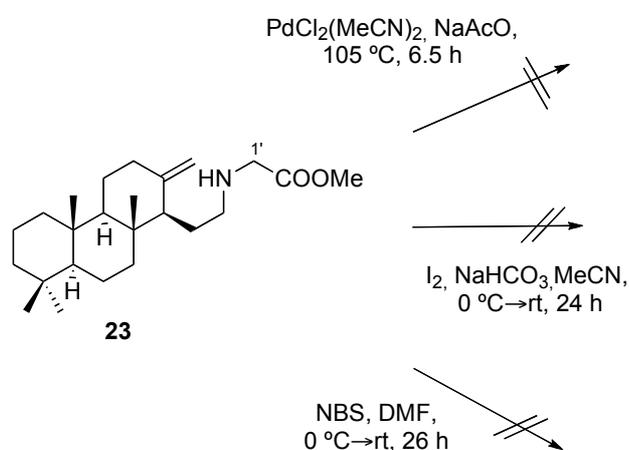
<sup>60</sup> Gasc, M. B.; Lattes, A.; Perie, J. J. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 703.

<sup>61</sup> a) Müller, T. E.; Beller, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675. b) Stubbert, B. D.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6149. c) Kim, Y. K.; Livinghouse, T.; Bercaw, J. E. *Tetrahedron Lett.*

development of alternative procedures, as the acid-catalysed<sup>62</sup> cyclization of protected alquenilamines or hydroamination with lithiated bases.<sup>63</sup>

Hegedus *et al.*<sup>64</sup> have reported the intramolecular amination of olefins catalysed by palladium compounds, finding that primary and secondary amines form new C-N bonds as a result of the nucleophilic addition of an amine to the palladium-double bond complex.

The reaction of **23** with PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> in acetonitrile and in the presence of NaAcO was attempted. Other alternatives are the reaction of **23** with iodine<sup>65</sup> or reaction with NBS.<sup>66</sup> (Scheme 11)



However, none of those attempts led to the desired intermediate and only complex mixtures were obtained.

Another possible precursor for the glycine moiety is (2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanamine. Consequently, amine **24** was achieved from aldehyde **20** according to the

**2001**, 42, 2933. d) Beller, M.; Trauthwein, H.; Eichberger, M.; Breindl, C.; Müller, T. E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1121.

<sup>62</sup> Schlummer, B.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1471.

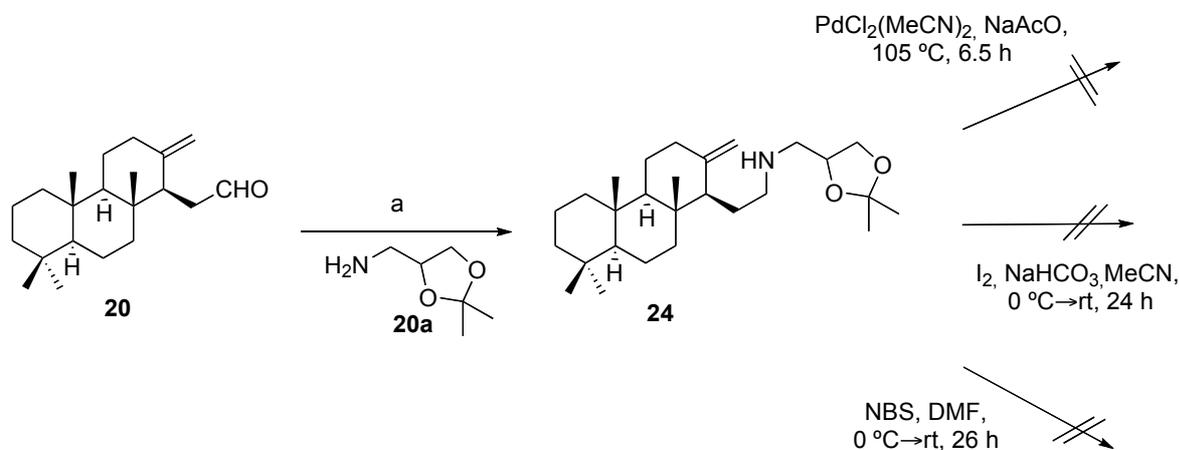
<sup>63</sup> a) Quinet, C.; Jourdain, P.; Hermans, C.; Ates, A.; Lucas, I.; Markó, I. E. *Tetrahedron* **2008**, 64, 1077. b) Ogata, T.; Ujihara, A.; Tsuchida, S.; Shimizu, T.; Kaneshige, A.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6648.

<sup>64</sup> a) Van der Schaaf, P. A.; Sutter, J-P.; Grellier, M.; van Mier, G. P. M.; Spek, A. L.; van Koten, Gerard; Pfeffer, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5134. b) Hegedus, L. S. *Ang. Chem. Int. Ed. Eng.* **1988**, 27, 1113.

<sup>65</sup> Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Rao, T. S.; Krishna, B. B. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5351.

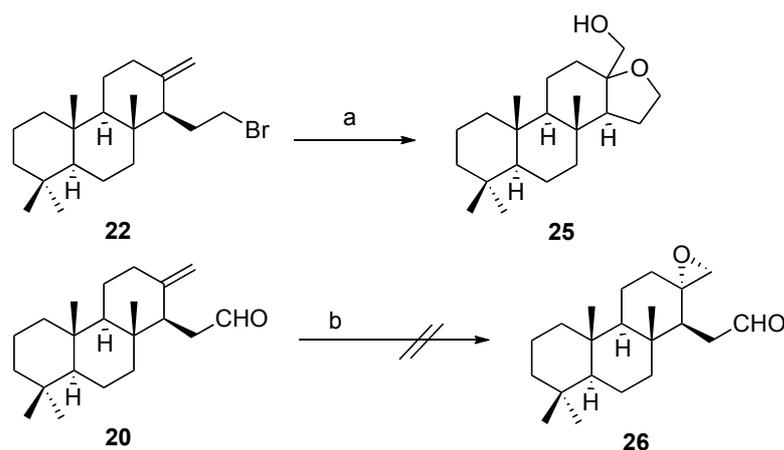
<sup>66</sup> Talluri, S. K.; Sudalai, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 855.

optimized reductive amination strategy. (Scheme 12) However, none of the hydroamination attempts were successful.



**Scheme 12.** a) 1) MeOH, **20a**, sieves 4Å, rt, 25 min; 2) NaCNBH<sub>3</sub>, 0 °C → rt, 24 h, 84%.

These results prove the difficulty in accessing the terminal double bond 13(16). Therefore, the functionalization on C-16 was tried previous to the amination (Scheme 13). However, reaction of bromo derivative **22** with OsO<sub>4</sub><sup>67</sup> did not lead to the desired dihydroxylated intermediate, but to compound **26**. On the other hand, an attempt to epoxidize **20** with *m*CPBA was not successful.

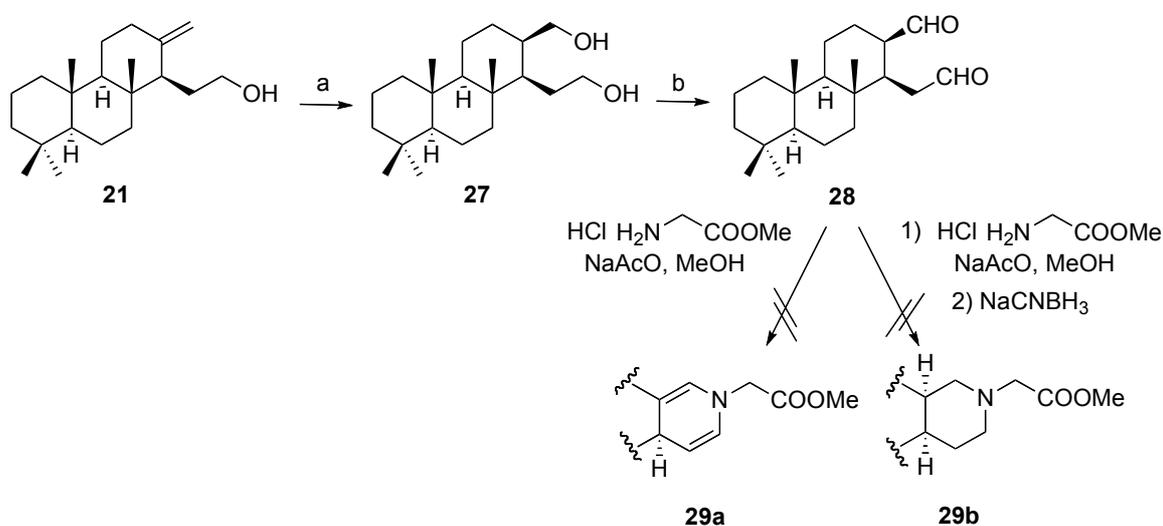


**Scheme 13.** a) OsO<sub>4</sub>, NMO, acetone, rt, 2 h, 70%. b) *m*CPBA, DCM, 0 °C → rt, 3h.

<sup>67</sup> a) Schröder, M. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187. b) Lohray, B. B. *Tetrahedron: Asymm.* **1992**, *3*, 1317. c) Decamp, A. E.; Mills, S. G.; Kawaguchi, A. T.; Desmond, R.; Reamer, R. A.; DiMichele, L.; Volante, R. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3564.

Due to the results observed so far, a 1,5-dicarbonyl amination was suggested.<sup>68</sup> Dialdehyde **28** is the key intermediate.

Scheme 14 describes the preparation of **28** and the attempted amination. Hydroboration reaction of **21** with  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ <sup>69</sup> followed by treatment with basic media yields diol **27**, which is subsequently oxidized with TPAP to dialdehyde **28** [ $^1\text{H}$  NMR: 9.91 (s) and 9.86 (t) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR: 204.7 and 202.0 ppm; HRMS: 341.2442 (M + Na) for  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_2$ ].



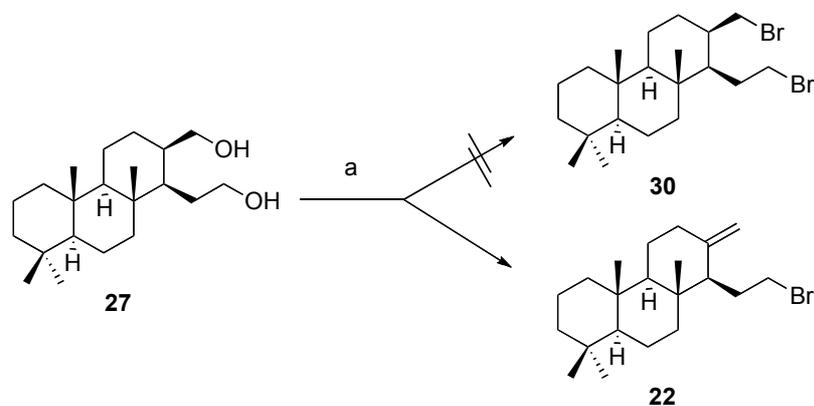
**Scheme 14.** a) 1)  $\text{BH}_3/\text{THF}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ ; 2)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , 3 h, 90%; b) NMO, TPAP, DCM, sieves, 1 h, 93%.

Neither the reaction of **28** with glycine hydrochloride methyl ester in presence of  $\text{NaAcO}$  nor the reductive conditions led to the expected compounds **29**.

<sup>68</sup> a) Katrizky, A. R.; Rees, C.W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, **1984**, 2, 434. b) Kukla, M. J.; Breslin, H. J.; Gill, A. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 223,

<sup>69</sup> Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2544.

Finally, dialdehyde **28** was transformed into the dibromo derivative **30** to perform a double substitution reaction.<sup>70</sup> However, treatment of **27** with  $\text{CBr}_4$  and  $\text{PPh}_3$ <sup>71</sup> in DMF led to **22** instead of the expected compound **30**.



**Scheme 15.** a)  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{PPh}_3$ , DMF, 16 h, **22** (19%), **30** (9%).

It can be concluded that the synthetic strategy based on a reductive amination of the elongated aldehyde **20** leads successfully to amine **23** (**III**), bearing the glycine residue present in spongidine A. Nonetheless, it was not possible to achieve the proposed cyclization and therefore a new strategy was suggested (Route 3).

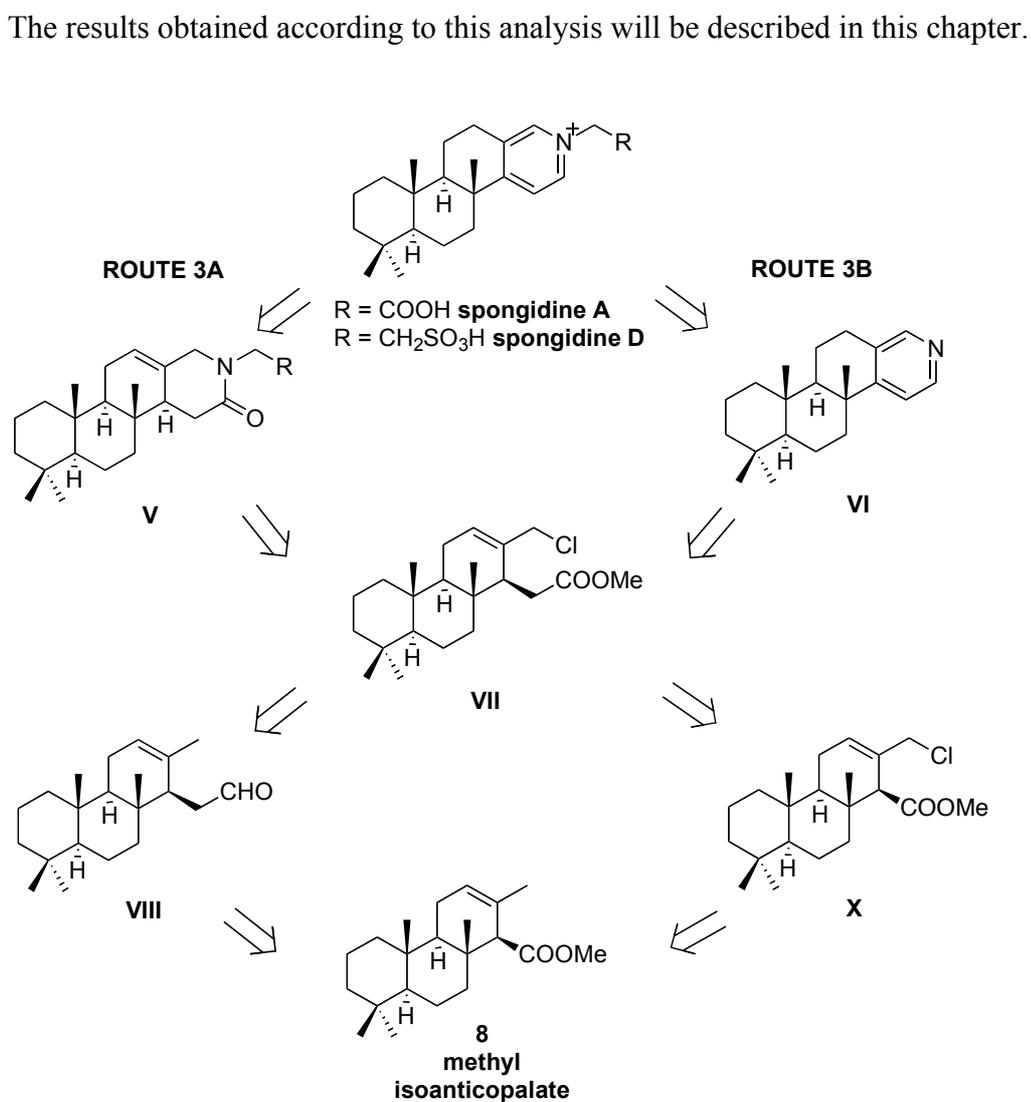
<sup>70</sup> a) Juárez, J.; Gnecco, D.; Galindo, A.; Enríquez, R. G.; Marazano, C.; Reynolds, W. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 203. b) Koh, K.; Ben, R. N.; Durst, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4473. c) Da, C.; Han, Z.; Ni, M.; Yang, F.; Liu, D.; Zhou, Y.; Wang, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 659.

<sup>71</sup> a) Verheyden, J. P. H.; Moffatt, J. G. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2289. b) Axelrod, E. H.; Milne, G. M.; van Tamelen, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2139.

**Route 3 towards spongidines: CHLORO DERIVATIVES**

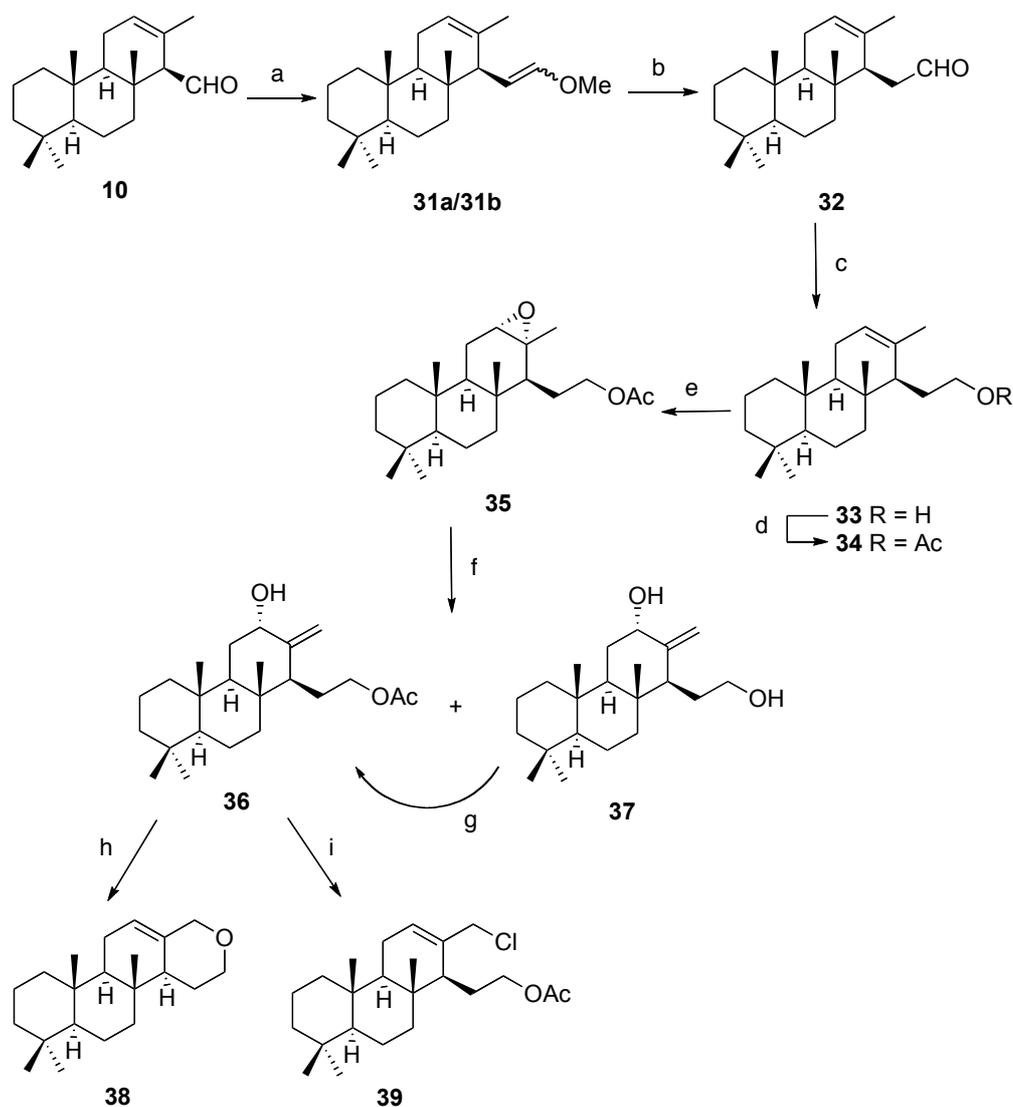
In order to construct the pyridine ring in spongidines A and D, two alternatives with a common intermediate, chloroderivative **VII**, were envisioned. Route 3A describes the results obtained when the glycine moiety is introduced by reaction with **VII**, followed by aromatization. Route 3B is based on the reaction of **VII** with ammonia followed by *N*-alkylation.

**VII** can be accessed from aldehyde **VIII**, or from chloro derivative **X**, and both intermediates can be synthesised from methyl isoanticopalate, **8**.

**Scheme 16.** Retrosynthetic analysis Route 3

The first strategy attempted to synthesize chloro derivatives **VII** and **X** is based on the elongation of C-15 followed by functionalization at C-16.

Scheme 17 summarizes the results obtained in the optimization of this strategy from aldehyde **10**.



**Scheme 17.** a)  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Ph}_3\text{PCl}$ , THF, NaHMDS,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 1 h, 80%; b) *p*TsOH, acetone, rt, 2 h, 99%; c)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}\rightarrow\text{rt}$ , 1 h, 74%; d)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , pyridine, rt, 6 h, 95%; e) *m*CPBA, DCM,  $0\text{ }^\circ\text{C}\rightarrow\text{rt}$ , 2 h, 93%; f)  $\text{Al}(\text{iPrO})_3$ , toluene,  $150\text{ }^\circ\text{C}$ , 24 h, **36** (13%), **37** (80%); g)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , pyridine, rt, 8 h, 90%; h)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , dioxane,  $85\text{ }^\circ\text{C}$ , 2.5 h, 40%; i)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 15 min, 30%.

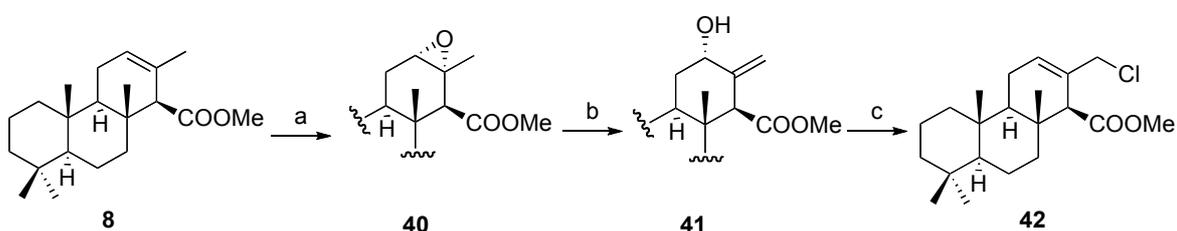
The elongation of the chain in C-15 was achieved by Wittig reaction of **10** followed by hydrolysis of the enol ether **31a/31b** (methodology optimized in the synthesis of **20**), achieving aldehyde **32** with good yield. Then, reduction with  $\text{LiAlH}_4$  followed by reaction with  $\text{Ac}_2\text{O}$  led to acetate **34**, which was epoxidized stereoselectively, yielding **35**.

Having obtained **35**, epoxide opening was achieved by reaction with  $\text{Al}(i\text{PrO})_3$ .<sup>72</sup> Aluminium coordinates to the oxygen in the epoxide and abstraction of hydrogen in C-16 promotes the ring opening, yielding the allylic hydroxyl derivative **36**. Different conditions were tested to achieve full conversion of **35** and avoiding the formation of **37**, the diol.

Finally, the functionalization at C-16 was tackled. However, reaction of **36** in acid media<sup>73</sup> led to pyranyl derivative **38**. On the other hand, the substitution reaction with  $\text{SOCl}_2$ <sup>74</sup> led the desired compound **39**, although in low yield.

Considering these results, the strategy based on the initial functionalization of C-16 (to obtain **X**) followed by elongation in C-15 (to obtain **VII**) is suggested.

Scheme 18 describes the transformation of methyl isoanticopalate, **8**, into chloro derivative **42** (**X**). Reaction of methyl isoanticopalate, **8**, with *m*CPBA leads stereoselectively and with good yield to the expected epoxide **40**. The epoxide opening was carried out in the same conditions previously optimized to get **35**. Consequently, reaction of **40** with  $\text{Al}(i\text{PrO})_3$  leads to hydroxy derivative **41** with good yield, which is treated with  $\text{SOCl}_2$ . Nucleophilic substitution yields the desired chloro derivative **42**.



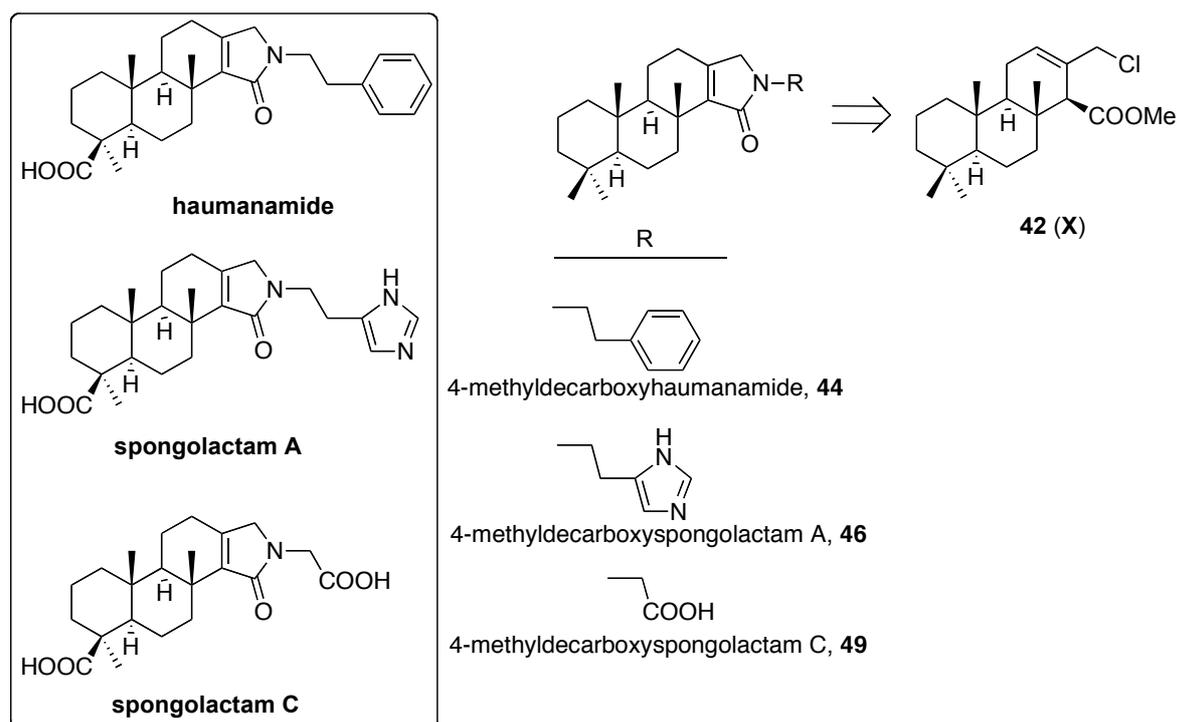
**Scheme 18.** a) *m*CPBA, DCM, 0 °C→rt, 2 h, 78 %; b)  $\text{Al}(i\text{PrO})_3$ , toluene, 150 °C, 12 h, 86%; c)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , 0 °C, 15 min, 52%.

<sup>72</sup> Ando, M.; Tajima, K.; Takase, K. *Chem. Lett.* **1978**, 617.

<sup>73</sup> Mischne, M. P.; González Sierra, M.; Rúveda, E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2035.

<sup>74</sup> Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3055.

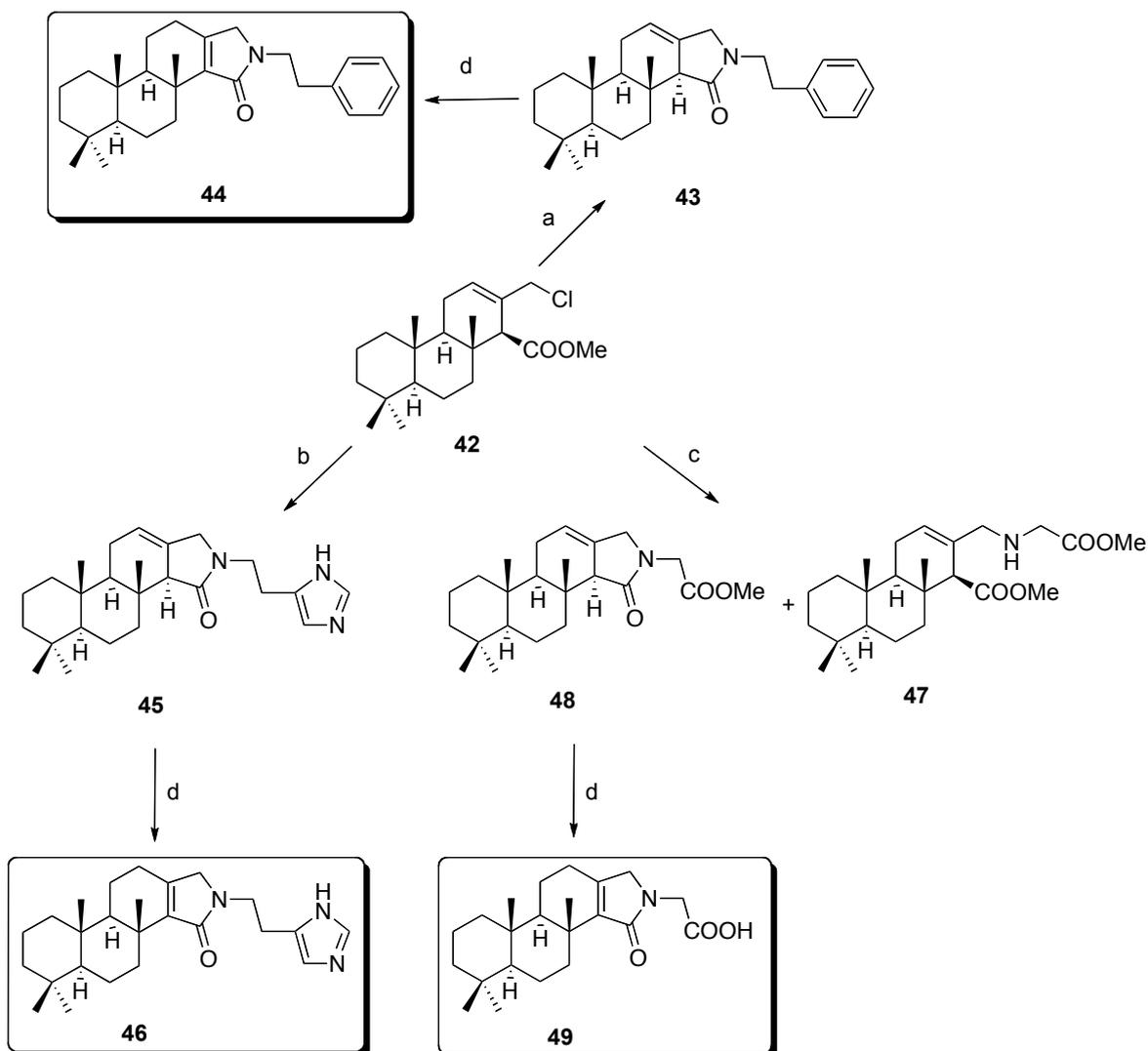
The chloro derivative **42** is an appropriate intermediate to obtain the compounds named decarboxyspongolactams, **44**, **46** and **49**. They are analogues of the natural products haumanamide and spongolactams A-C (Scheme 19). The synthesis of decarboxyspongolactams from **42** (**X**) will optimize the conditions to introduce the nitrogen moiety in the terpenic framework, and therefore this strategy will be also used to synthesize spongidines A and D.



Scheme 19

Reaction of **42** with  $\beta$ -phenylethylamine in presence of  $\text{NaCN}$ <sup>75</sup> yielded the lactamic ring of **43** (Scheme 20). Chloride displacement by the nitrogen in the amine followed by amide formation leads to the construction of the five-membered ring. The reaction of **42** with histamine in MeOH at 80 °C led to **45**. When the same conditions are applied to **42** and glycine methyl ester hydrochloride, the desired compound **48** was obtained with a moderate yield and **47** was obtained as a minor compound. **47** turned out to be the substitution product before cyclization, which corroborates the mechanism for this step.

<sup>75</sup> Hogberg, T.; Strom, P.; Ebner, M.; Ramsby, S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2033.



**Scheme 20.** a) Phenylethylamine, NaCN, 45 °C, 24 h, 80%; b) Histamine, MeOH, 80 °C, 24 h, 42%; c) HCl·NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, MeOH, 80 °C, 16 h, 38% (**47**), 47% (**48**); d) KOH/MeOH 10%, 82%(**44**), 91% (**46**), 93% (**49**).

Double bond isomerization from  $\Delta^{12}$  to  $\Delta^{13}$  was tested with LDA and K<sub>t</sub>BuO giving no satisfactory results. However, treatment of lactams **43**, **45** and **48** with KOH/MeOH respectively yielded **44**, **46** and **49**.

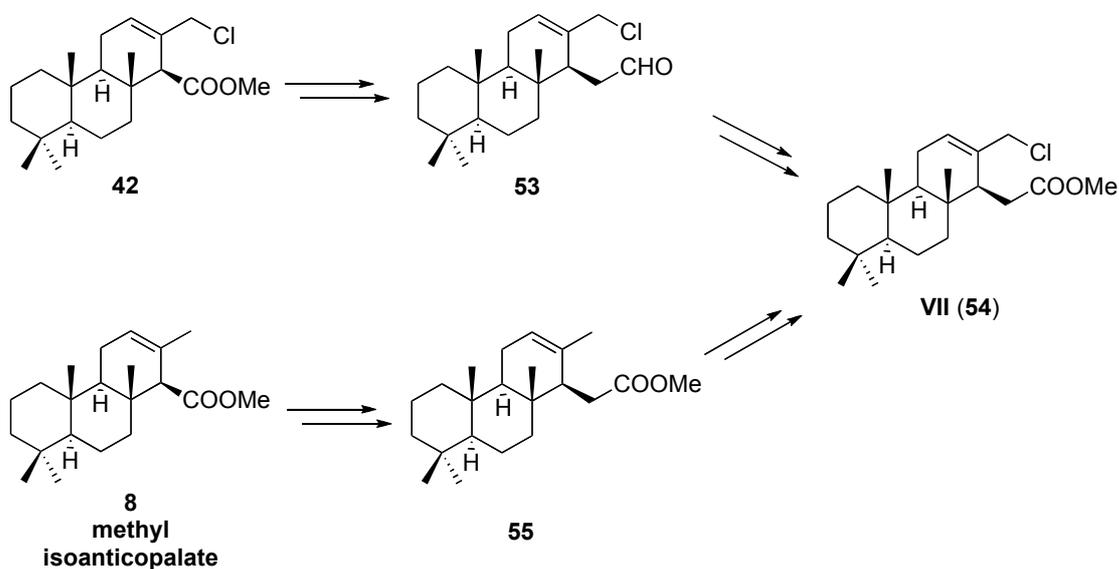
The spectroscopic properties of decarboxyspongolactams, **44**, **46**, **47** corroborate their structures.

Compounds **44**, **46**, and **47** did not inhibit tumor cell growth of a number of established human tumor cell lines, including HeLa (epitheloid cervix carcinoma), MCF-7 (breast adenocarcinoma), NCI-H460 (non-small lung carcinoma), and SF-268 (glioblastoma). These results seem to show that the presence of the carboxylic group in C-4, as in the natural products, is essential for the activity of these compounds.

Having achieved the synthesis of decarboxyspongolactms **44**, **46**, and **47**, the strategy optimized to build the nitrogenated ring will be applied to the synthesis of spongidines.

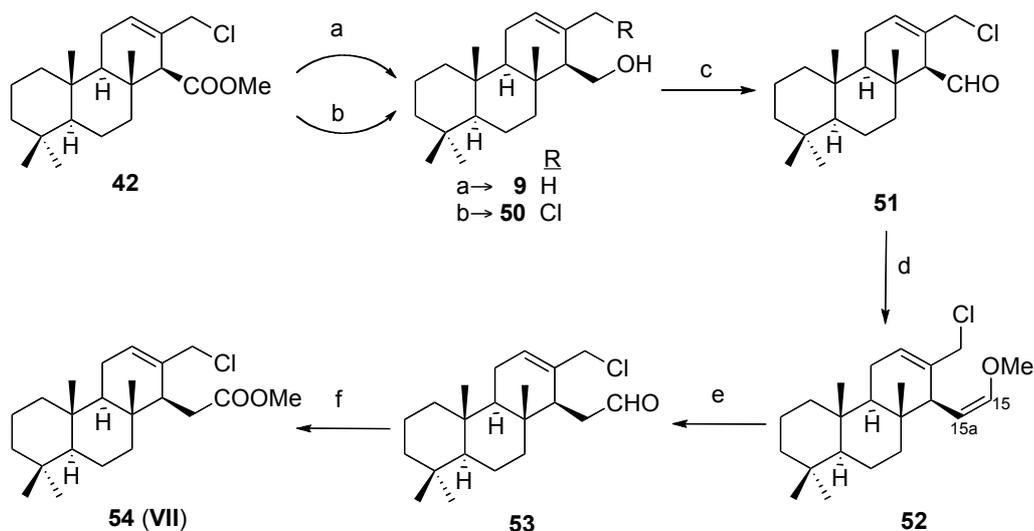
First, for the synthesis of chloro derivative **VII (54)**, two synthetic pathways were suggested (Scheme 21):

- elongation on C-15 in chloro derivative **X (42)** or
- synthesis from methyl isoanticopalate, **8**, through ester **55**



Scheme 21

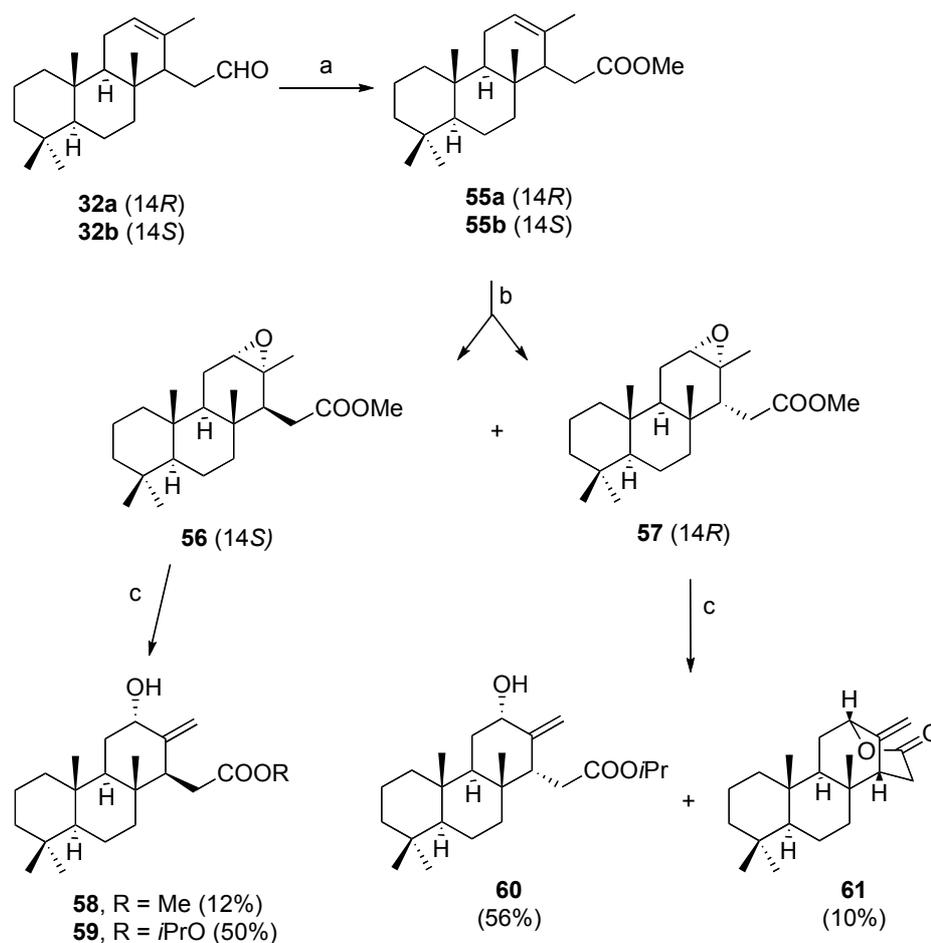
Scheme 22 describes the reaction sequence to transform chloro derivative **42** into **54 (VII)**. Reduction of **42** with  $\text{LiAlH}_4$  led to hydroxy derivative **9**, but the reaction with DIBAL yielded **50** with good yield. Oxidation to the aldehyde with TPAP followed by Wittig reaction with methoxymethyltriphenylphosphonium led to enol ether **51** ( $J = 6.4$  Hz, coupling constant of H-15 and H-15a). **51** was hydrolysed to aldehyde **53** [ $^1\text{H}$  NMR: 9.84 (1H, t), 5.92 (1H, t), 3.97 (2H, dd)]. Finally, oxidation followed by esterification yielded chloro derivative **54 (VII)**.



**Scheme 22.** a)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$  rt, 2 h, 88% (**9**); b) DIBAL, DCM,  $-78^\circ\text{C}$ , 2 h, 93% (**50**); c) TPAP, DCM, NMO, sieves  $4 \text{ \AA}$ , rt, 1 h, 91%; d)  $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ , NaHMDS, 65%; e) *p*TsOH, acetone, rt, 2 h, 81%; f) 1) *t*BuOH, 2-methyl-2-butene,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaClO}_2$ , 4 h, rt; 2)  $\text{TMSCHN}_2$ ,  $\text{MeOH}/\text{C}_6\text{H}_6$  1:1,  $0^\circ\text{C}$ , 10 min, 80%.

On the other hand, the preparation of chloro derivative **54 (VII)** was achieved from aldehyde **32**. (Schemes 23 and 24)

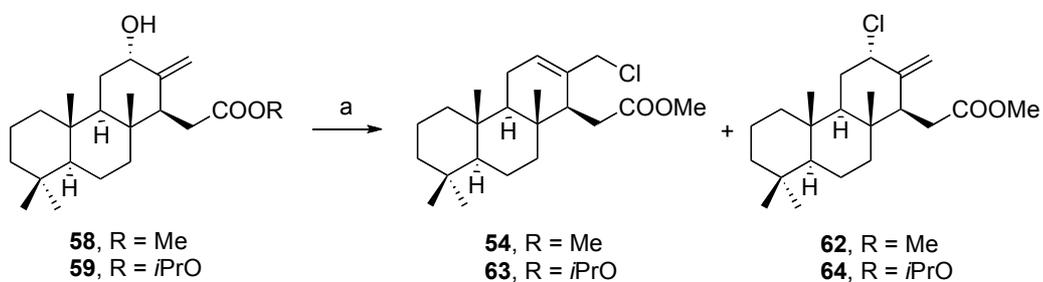
Aldehyde **32** contains the mixture **32a** ( $14R$ ) and **32b** ( $14S$ ), obtained in the cyclization of **7** (Scheme 4). Oxidation of **32** followed by esterification led to the mixture **55a/55b**, which is epoxidized to **56** and **57**, which are separated by column chromatography (Scheme 23). The stereochemistry of **56** was established according to the nOe correlation of H-12 with H-11 and Me-16 but there is no correlation with H-14.



**Scheme 23.** a) 1) *t*BuOH, 2-methyl-2-butene, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O, NaClO<sub>2</sub>, 12 h, rt; 2) TMSCHN<sub>2</sub>, MeOH/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> 1:1, 0 °C, 10 min, 85%; b) *m*CPBA, DCM, 14 h, 90% (**56**), 8% (**57**); c) Al(*i*PrO)<sub>3</sub>, toluene, 150 °C, 12 h.

Reaction of epoxide **56** with Al(*i*PrO)<sub>3</sub> led to hydroxy derivatives **58** and **59**, methyl and isopropyl ester, respectively. On the other hand, epoxide opening of **57** yielded hydroxy derivative **60** and compound **61**, which is the  $\delta$ -lactone, according to spectroscopic data [HRMS: 399. 2279 u.m.a. (C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Na); IR: 1732 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR: 4.84 ppm (H-12)].

Finally, reaction of **58** and **59** with  $\text{SOCl}_2$  (Scheme 24) led to chloro derivatives **54** and **63**, respectively, and **62** and **64** were obtained as minor compounds, resulting from the substitution reaction at C-12.



**Scheme 24.** a) Table 4

Entry	Allylic alcohol	Conditions	Results
1	<b>58</b>	<i>i</i>	<b>54</b> (71%)
			<b>62</b> (24%)
2	<b>58</b>	<i>ii</i> <sup>76</sup>	<b>62</b> (80%)
3	<b>59</b>	<i>i</i>	<b>63</b> (69%)
			<b>64</b> (15%)
4	<b>59</b>	<i>ii</i>	<b>63</b> (84%)

**Table 4.** *i*)  $\text{C}_6\text{H}_6$  (0.4 M),  $\text{SOCl}_2$  (69 eq), 0 °C, 10 min; *ii*)  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.02 M),  $\text{SOCl}_2$  (15 eq), 0 °C→rt, 3 h.

<sup>76</sup> Smith, A. B.; Bosanac, T.; Basu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2348.

Route 3A towards spongidines A and D is developed from chloro derivative **63** (**VII**) and according to the methodology optimized in the synthesis of decarboxyspongolactams. Schemes 25 and 26 describe the reaction sequence.

Reaction of **63** with glycine hydrochloride methyl ester leads to lactam **67** with good yield. At this point, any attempt of aromatization with DDQ<sup>77,78</sup> failed and different conditions led to compounds **68**, **69** and **70**, which result from oxidation in ring C. The structure of these compounds was determined according to their spectroscopic data.

Then, isomerization of the double bond in **67** was performed with HI and lactam **71** was achieved in good yield. From **67**, different attempts were tried to form the pyridine ring in spongidines. Reaction of **71** with DDQ led to **70**. Reduction of **71** was tried with LiAlH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub><sup>79</sup> (leading to **71** due to reduction of the methyl ester), and BH<sub>3</sub>·THF<sup>80</sup> (leading to **66**).

However, reaction of **71** with Pd/C<sup>81</sup> successfully afforded pyridone **73**, in moderate yield.

---

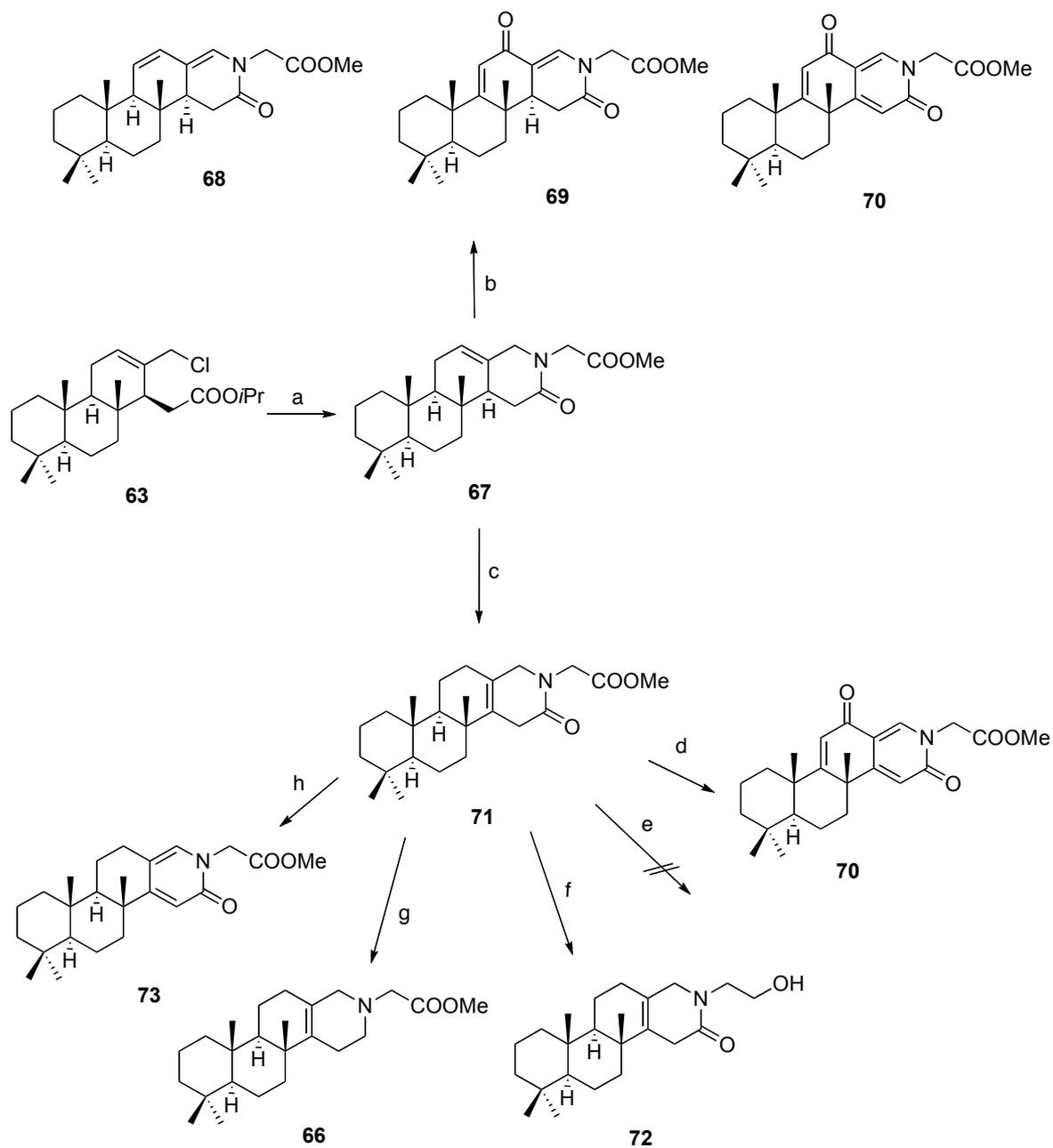
<sup>77</sup> a) Hattori, T.; Date, M.; Sakurai, K.; Morohashi, N.; Kosugib, H.; Miyanoa, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8035. b) Buckle, D. R.; Pinto, I. L. *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, *7*, 119.

<sup>78</sup> a) Bhattacharya, A.; DiMichele, L. M.; Dolling, U.; Douglas, A. W.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3318. b) Williams, J. M.; Marchesini, G.; Reamer, R. A.; Dolling, U.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5337.

<sup>79</sup> a) Haldar, P.; Ray, J. K. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 8229. b) Gim, G.; Lijuan, M.; Hua, Z.; Ghate, M.; Ahn, C.; Won, T-J.; Kim, T-J.; Reddy, C. R.; Chandrasekhar, S.; Shin, D-S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 2486.

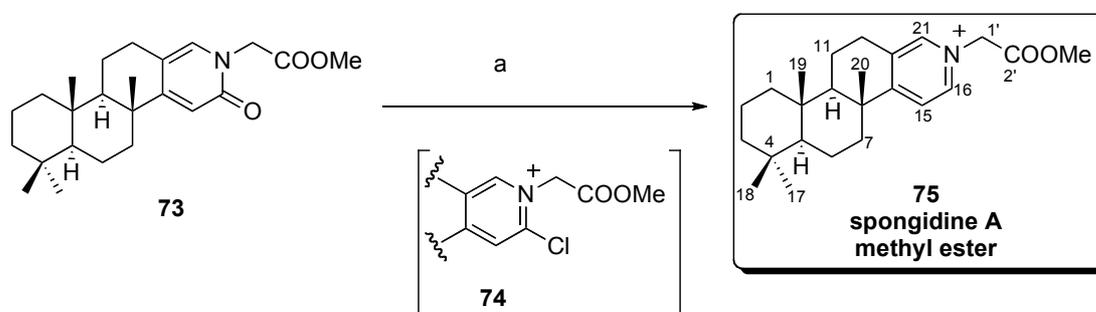
<sup>80</sup> a) Yee, N. K.; Nummy, L. J.; Byrne, D. P.; Smith, L. L.; Roth, G. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 326.

<sup>81</sup> a) Pelcman, B.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2381. b) Nelson, P. H.; Nelson, J. T. *Synthesis* **1991**, 192. c) Nakamichi, N.; Kawashita, Y.; Hayashi, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3955.



**Scheme 25.** a)  $\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOMe}$ , MeOH,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , 16 h, 80%; b) DDQ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , 12 h (**68**, 39%), 24 h (**69**, 43%), 36 h (**70**, 38%); c) HI,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , 6 h, 91%; d) DDQ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , 7 h, 30%; e)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}\rightarrow\text{rt}$ , 2 h; f)  $\text{NaBH}_4$ , THF/MeOH,  $0\rightarrow 70\text{ }^\circ\text{C}$ , 4 h, 93%; g)  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ , THF,  $0\text{ }^\circ\text{C}\rightarrow\text{rt}$ , 5.5 h, 70%; h) Pd/C, xylene,  $175\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h, 62% (**71**), 36% (**73**).

Finally, conversion of pyridone **73** into its chloropyridine derivative, **74**, followed by reduction with activated Zn in acetic acid<sup>82</sup> yielded the desired methyl ester of spongidine A, **75**. (Scheme 26)



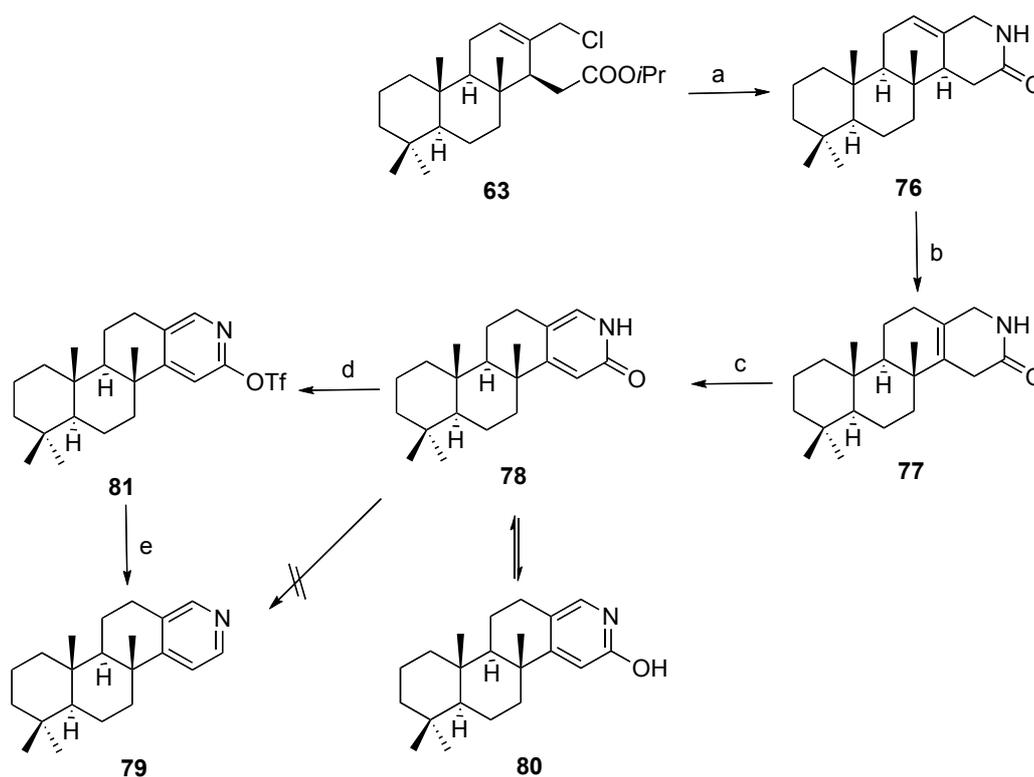
**Scheme 26.** a) 1) POCl<sub>3</sub>, 120 °C, 40 min; 2) Zn, AcOH, 130 °C, 45 min, 75% (2 steps).

The structure of **75** is confirmed by its spectroscopic data. The mass spectrum shows a molecular ion of 370 u.m.a. according to C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) shows three aromatic hydrogens at 8.61 ppm (H-21), 8.58 (H-16) and 7.99 (H-15). Bidimensional experiments NMR <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C corroborate the long distance coupling between H-1' and H-16 and H-21.

<sup>82</sup> Mariano, P. S.; Krochmal, E.; Leone, A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1122.

Route 3B towards spongidines A and D is developed from chloro derivative **63** (VII). The strategy is based on the preparation of a pyridine derivative **VI** (**79**), which upon *N*-alkylation would lead to the target molecules.

Scheme 27 describes the reaction sequence to transform the chloro derivative **63** into pyridine **79**.



**Scheme 27.** a)  $\text{NH}_4\text{OH}$  28%, EtOH, 50 °C, 7 h, 73%; b) HI,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , 80 °C, 6 h, 99%; c) LDA, THF, -78→45 °C, 5 h, 91%; d)  $\text{Tf}_2\text{O}$ , DCM, pyridine, -78 °C→rt, 2 h, 66%; e)  $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ , dppf,  $\text{NH}_4\text{O}_2\text{CH}$ , DMF,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 60 °C, 3 h, 67%.

Introduction of the nitrogen moiety is performed with  $\text{NH}_4\text{OH}$  in EtOH.<sup>83</sup> Thus, reaction of **63** in these conditions leads to lactam **76** with good yield. Quantitative isomerization of **76** with HI leads to lactam **77**. Several conditions were tried for the deprotonation to **78** but the best results were achieved when using LDA in THF at low temperature. Direct conversion of pyridone **78** to pyridine **79** was not successful. Reaction

<sup>83</sup> a) Van, T. N.; Verniest, G.; Glaessens, S.; De Kimpe N. *Tetrahedron* **2005**, 2295. b) Bratenko, M. K.; Panimarchuk, O. I.; Chornous, V. A.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, 43, 1209.

of **78** with POCl<sub>3</sub> followed by reduction with activated Zn led to compound **80**. The structure of **80** was assigned to the tautomer hydroxy pyridine, since <sup>1</sup>H NMR of **80** shows the chemical shift of the two aromatic hydrogens differ respect to **79** meanwhile the mass spectrum remains the same. Moreover, when a solution of **80** in EtOAc was washed with 10% NaHCO<sub>3</sub> (aq.), pyridone **80** was recovered. The same results were obtained from the reaction of **78** with PCl<sub>5</sub><sup>84</sup> and PCl<sub>3</sub>/H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.<sup>85</sup> Therefore, a two steps methodology was applied.<sup>86</sup> Reaction of **78** with triflic anhydride leads to triflate **81**, which yielded pyridine **79** with good yield after reaction with palladium.

The structure of pyridine **79** was corroborated by its spectroscopic data. [HRMS: 498 u.m.a. according to C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N (M + H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR: 8.26 ppm (H-21), 8.29 (d, *J* = 5.0 Hz, H-16), 7.10 (d, *J* = 5.0 Hz, H-15); <sup>13</sup>C NMR: 158.7 and 135.2 ppm (sp<sup>2</sup>), 150.2, 146.7, and 125.0 ppm (CH)].

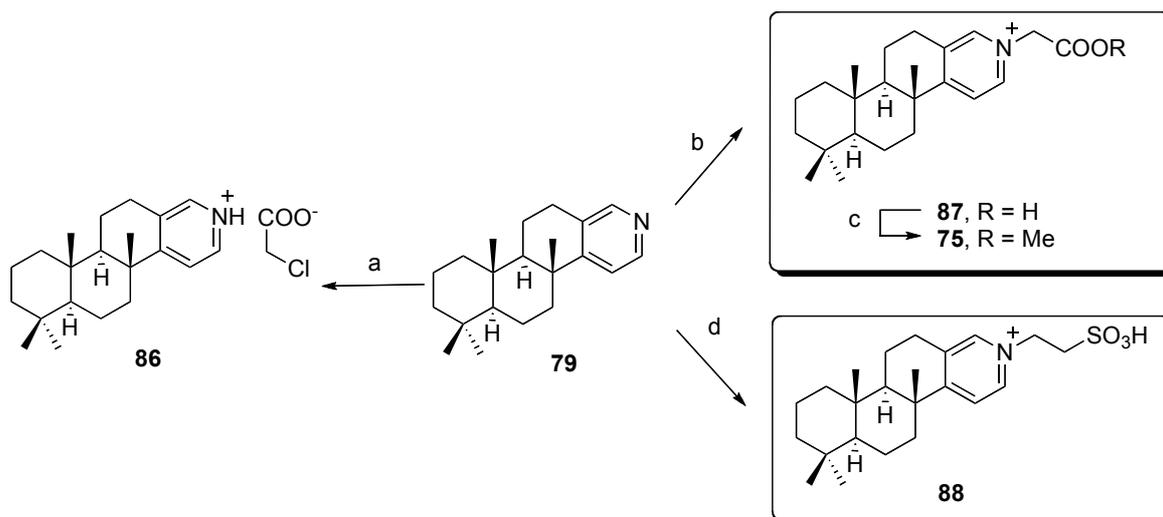
Finally, *N*-alkylation of **79** was optimized (Scheme 28). The reaction of **79** with chloro acetic in EtAcO at room temperature led to **86**, the salt of pyridine **79**. On the other hand, the reaction of **79** with bromo acetic acid in bromobenzene led to **87** and treatment of **79** with sodium bromoethylsulfonate in DMF led to **88**.

---

<sup>84</sup> Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, 6, 495.

<sup>85</sup> Andersen, K.; Begtrup, M. *Acta Chem. Scand.* **1992**, 46, 1130.

<sup>86</sup> Fischer, D. F.; Sarpong, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5926.



**Scheme 28.** a) ClCH<sub>2</sub>COOH, AcOEt, 3 h, t.a., 56%; b) a) BrCH<sub>2</sub>COOH, BrC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 85 °C, 24 h, 56%; c) TMSCHN<sub>2</sub>, MeOH/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 0 °C, 15 min, 85 %; d) BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, DMF, 100 °C, 15 h, 49%.

The mass spectrum of **87** shows a molecular ion at 356.2581 u.m.a., which corresponds to the molecular C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>2</sub> (M + H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) of **87** shows three aromatic hydrogens at 8.60 (s), 8.56 (d) and 7.97 (d) ppm and the hydrogens H-1' at 5.38 (s) ppm. Reaction of **87** with TMSCHN<sub>2</sub> leads to **75**. The physical properties of **87** ([α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -41.3 (c= 0.15, MeOH)), are coincident with the literature data for the natural product, **spongidine A** (*lit.* -16.2 (c= 0.01, MeOH)).

The mass spec of **88** shows a molecular ion at 429.2230 u.m.a., which corresponds to the molecular formula C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>3</sub>NaS (M + Na). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) of **88** shows three aromatic hydrogens and the hydrogens in the side chain, the taurine residue, appear at 4.82 (2H, t) and 3.39 (2H, t), which is corroborated by the bidimensional experiment <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C.

The physical properties of **88** ([α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -10.1 (c= 0.02, MeOH)) are coincident with literature data for the natural product, **spongidine D** (*lit.* -6 (c= 0.02, MeOH)).

## 5. Conclusions

1. The first synthesis of the natural products **spongidine A** and **spongidine D** has been achieved, starting from sclareol and using methyl isoanticipalate, **8**, as the key intermediate.

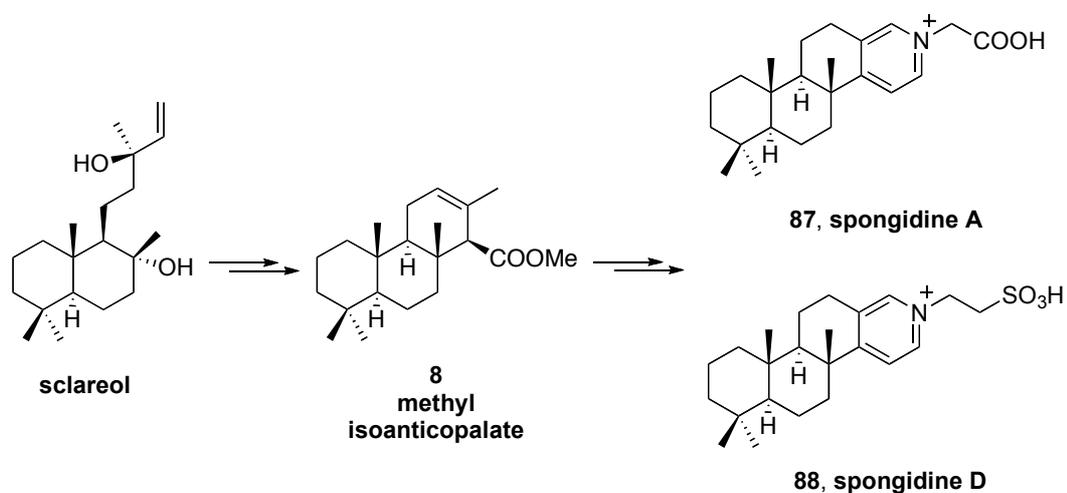


Figure 18

2. One strategy towards spongidines focused on the condensation of a terpenoid structure, **63** and an amino acid, followed by aromatization of the D ring. (Route 3A).

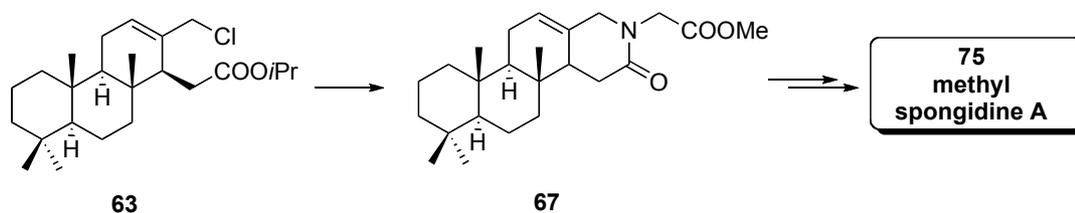


Figure 19

3. The methodology to access D ring from compound **63** was based on the sequence: isomerization of the double bond, dehydrogenation with palladium followed by reduction “in situ” of the intermediate chloropyridine, which led to methyl spongidine A.

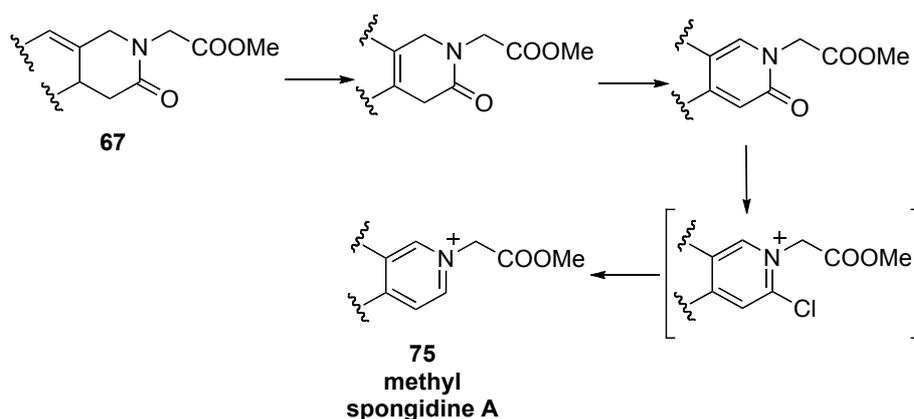


Figure 20

4. An alternative strategy to access spongidines from compound **63** has been developed. It focuses on the preparation of pyridine intermediate **79**, which upon *N*-alkylation leads to the target molecules. (Route 3B)

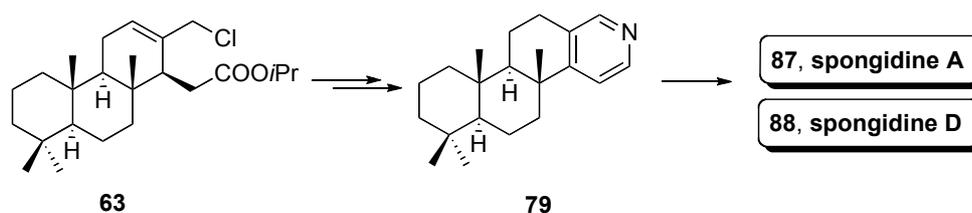


Figure 20

5. To transform **63** into **79** the optimized sequence was: cyclization of **63** with ammonia, isomerization, dehydrogenation, triflate formation and reduction to pyridine **79**.

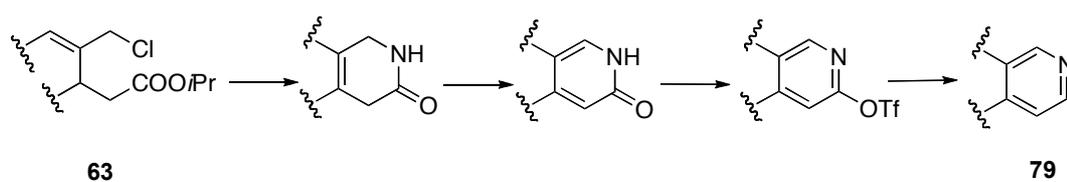


Figure 21

6. The synthesis of decarboxyhaumanamide, **44**, 4-methyldecarboxyspongolactams A, **46**, and C, **49**, has been achieved, and the key optimized strategy was applied to the synthesis of spongidines in Route 3A.

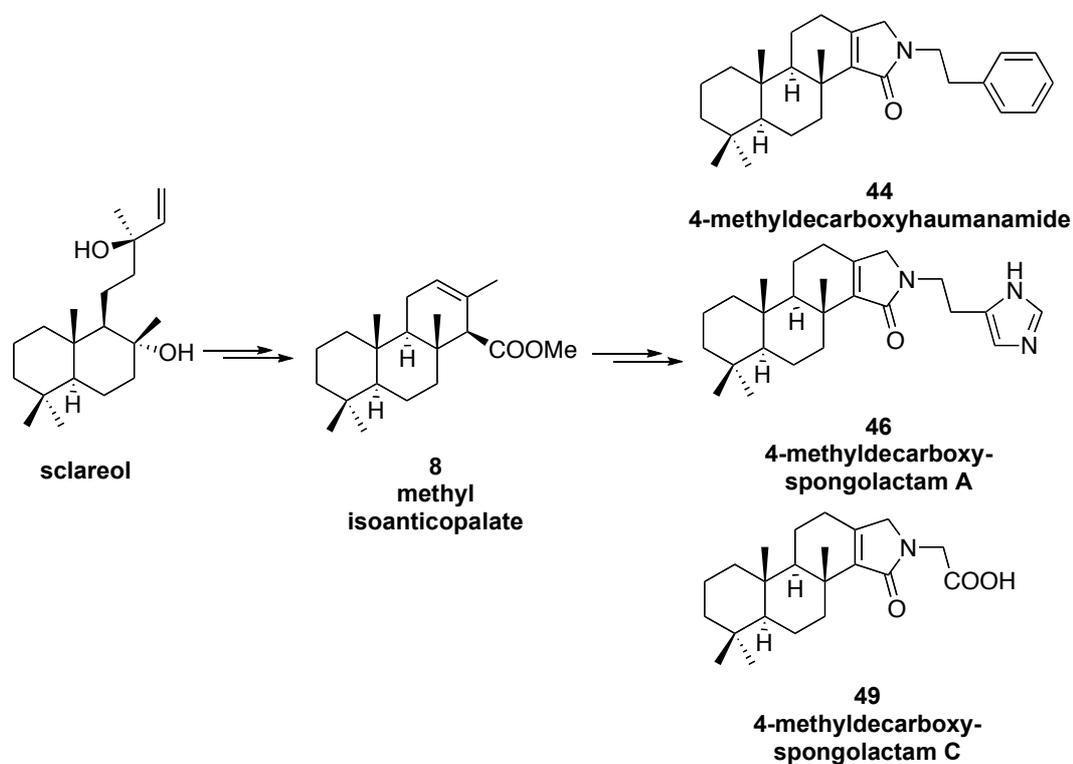


Figure 22

## **6. Experimental section**

This work has resulted in two publications so far, which are included here as a reference for the experimental section.

*Tetrahedron* **2010**, *66*, 2422

**Expeditious synthesis of nitrogenated spongianes: 4-methyldecarboxyspongolactams**

*Tetrahedron* **2011**, *67*, 3649

**Synthesis of spongidines A and D: marine metabolites phospholipase A<sub>2</sub> inhibitors**



## Expeditious synthesis of nitrogenated spongianes: 4-methyldecarboxy-spongolactams

P. Basabe<sup>a,\*</sup>, A. Blanco<sup>a</sup>, O. Bodero<sup>a</sup>, M. Martín<sup>a</sup>, I.S. Marcos<sup>a</sup>, D. Díez<sup>a</sup>, F. Mollinedo<sup>b</sup>, J.G. Urones<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Salamanca, Plaza de los Caídos 1-5, 37008 Salamanca, Spain

<sup>b</sup>Centro de investigación del Cáncer, CSIC-Universidad de Salamanca, Campus Miguel de Unamuno, 37007 Salamanca, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 17 December 2009

Received in revised form 22 January 2010

Accepted 26 January 2010

Available online 1 February 2010

#### Keywords:

Diterpenes

Sclareol

Spongolactams

Pyrrrolinones

Haumanamide

Spongianes

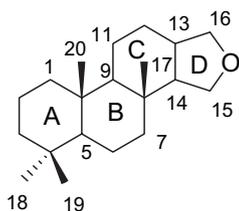
### ABSTRACT

Herein, the synthesis of 4-methyldecarboxyhaumanamide (**9**) and 4-methyldecarboxyspongolactams A (**11**) and C (**13**) is presented. (–)-Sclareol is the starting material and the chloroderivative **7** is the common intermediate. Moreover, this synthesis represents a new strategy for the preparation of pyrrolinones.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

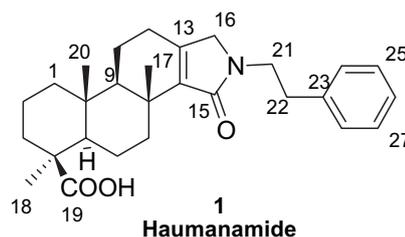
## 1. Introduction

Spongianes are a group of tetracyclic diterpenes isolated from marine organisms,<sup>1</sup> some of which display an interesting range of biological activities.<sup>2</sup>



**Spongiane skeleton**

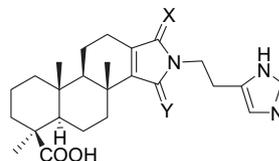
Haumanamide<sup>3</sup> **1** is a nitrogenous derivative isolated from a Pohnpei *Spongia* sp. It is active in the KB (MIC 5 µg/mL) and LoVO (MIC 10 µg/mL) bioassays.



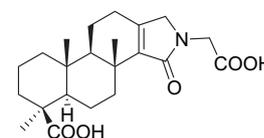
**1**  
**Haumanamide**

Structurally, haumanamide is a terpenoid with two clearly distinguished parts: a phenylethylamine part and a terpenic moiety, which belong to the nitrospongiane family. This compound is the first one of this class to be isolated.

Recently,<sup>4</sup> novel nitrogenous diterpenoids, spongolactams A–C (**2–4**) were isolated as trace compounds from an Okinawan marine sponge, *Spongia* sp. They showed Farnesyl Transferase Inhibition activity.



**2** X=H<sub>2</sub>, Y=O, Spongolactam A  
**3** X=O, Y=H<sub>2</sub>, Spongolactam B



**4** Spongolactam C

\* Corresponding author. Tel.: +34 923 294474; fax: +34 923294574.  
E-mail address: pbb@usal.es (P. Basabe).

Spongolactams have a pyrrolinone core in common.

Pyrrolinones are the predominant tautomeric form of the  $\alpha$ -hydroxypyrroles. Traditionally,<sup>5</sup> they have been synthesized either directly by oxidation of the corresponding pyrroles or by ring synthesis. Those latter include the reduction and cyclization of cyanohydrins derived from  $\beta$ -keto-esters, the cyclization of acylsuccinic esters with ammonia or primary amines, or the Michael addition of nucleophiles to acetylenic carbonyls.

Recently, new strategies have been reported. Many synthetic routes to these compounds introduce the nitrogen heteroatom into a carbon framework via azide, cyanide or ammonia substitution reactions,<sup>6</sup> via reduction of imine derivatives, or they are based on a coupling promoted by a metal catalyst.<sup>7</sup> Ring expansion of cyclobutanones<sup>8</sup> and biomimetic studies have also been reported.<sup>9</sup>

The synthetic route that we present offers an alternative method of preparation of this moiety by condensation of the allylic halide/ester with an amine followed by isomerisation of the olefin. Besides, it is a useful way of achieving a series of spongolactams depending on the amine chosen.

In this work, the synthesis of 4-methyldecaroxyhaumanamide, **9**, and 4-methyldecaroxyspongolactams A, **11**, and C, **13**, is described.

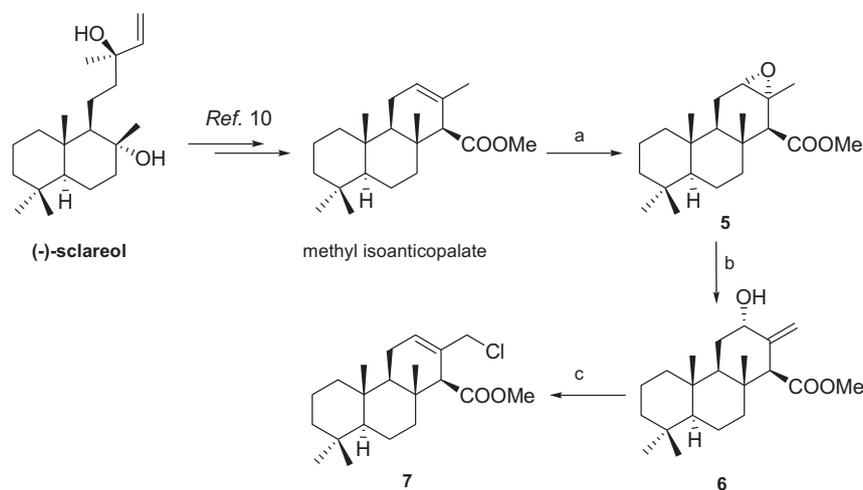
The synthesis of this kind of molecules is interesting in order to build an even wider portfolio of spongianes on which the oxygen in ring D has been replaced by a nitrogen atom.

On the other hand the synthesis of 4-methyldecaroxy-compounds will help to establish the influence of carboxylic group in the biological activity.

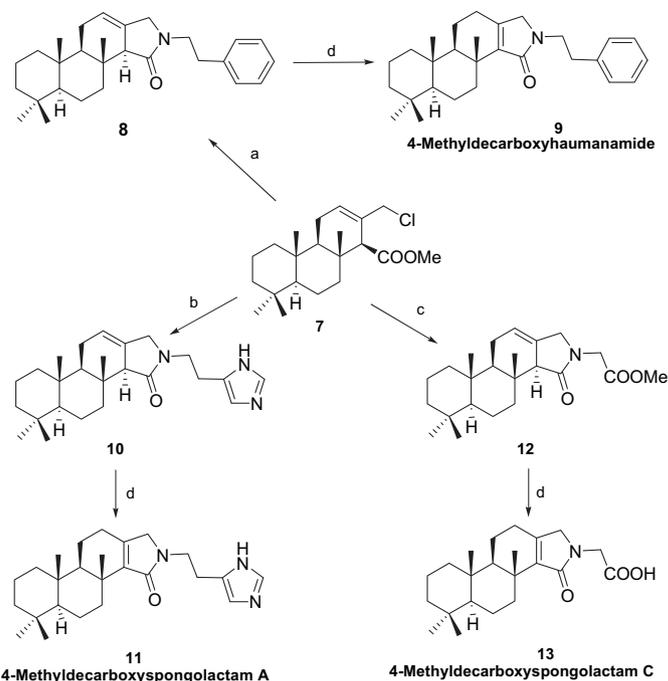
## 2. Results and discussion

The key intermediate in the synthesis of the targeted spongolactams is the halogenated compound **7**. This compound is obtained throughout the reaction sequence shown in Scheme 1, using methyl isoantipalate as the starting material. Methyl isoantipalate, obtained from sclareol,<sup>10</sup> is an excellent precursor for the synthesis of bioactive natural compounds.<sup>11</sup>

Treatment of methyl isoantipalate with *m*CPBA gives the expected epoxide **5**. Reaction of **5** with  $\text{Al}(\text{iPrO})_3$ <sup>12</sup> leads to alcohol **6**. From **6**, an allylic rearrangement<sup>13</sup> of the double bond and nucleophilic substitution of the hydroxyl group by a chlorine atom yields the desired chloroderivative **7**. With the key intermediate **7** in hand, the synthesis of the 4-methyldecaroxyspongolactams is carried out following the reaction sequence described in Scheme 2.



**Scheme 1.** Reagents and conditions: (a) *m*CPBA, DCM, 0 °C, 2 h (78%); (b)  $\text{Al}(\text{iPrO})_3$ , toluene, 110 °C, 12 h (86%); (c)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , 0 °C, 15 min (52%).



**Scheme 2.** Reagents and conditions: (a)  $\beta$ -phenylethylamine, NaCN, 45 °C, 24 h (81%); (b) Histamine, MeOH, 80 °C, 24 h (42%); (c) Glycine methyl ester hydrochloride, MeOH,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 80 °C, 24 h (38%); (d) 10% KOH/MeOH, rt (82% **9**, 91% **11**, 93% **13**).

Treatment of **7** with  $\beta$ -phenylethylamine in presence of NaCN<sup>14</sup> affords the lactamic ring of **8**. The reaction of **7** with histamine in MeOH at 80 °C leads to **10**. When the same conditions are applied to **7** and glycine methyl ester hydrochloride, the desired compound **12** is obtained. Double bond isomerization from  $\Delta^{12}$ – $\Delta^{13}$  tested with LDA and *t*-BuOK gave no satisfactory results. However, treatment of **8**, **10** and **12** with KOH/MeOH, respectively yielded **9**, **11** and **13**.

Compounds **9**, **11** and **13** did not inhibit tumour cell growth of a number of established human tumour cell lines, including HeLa (epitheloid cervix carcinoma), MCF-7 (breast adenocarcinoma), NCI-H460 (non-small lung carcinoma), and SF-268 (glioblastoma), when used in a molar range of  $10^{-5}$ – $10^{-9}$  M, as assessed by Alamar Blue assay.<sup>15</sup> This fact indicates that the  $\text{IC}_{50}$  (50% inhibitory concentration, drug concentration causing 50% inhibition in cell proliferation) values for these compounds were higher than

$1 \times 10^{-5}$  M, whereas Taxol, used as a positive control, rendered IC<sub>50</sub> values of  $3.8 \pm 0.5 \times 10^{-9}$  M (HeLa),  $8.4 \pm 0.7 \times 10^{-9}$  M (MCF-7),  $3.9 \pm 0.2 \times 10^{-9}$  M (NCI-H460), and  $4.9 \pm 0.2 \times 10^{-9}$  M (SF-268) (data are mean values  $\pm$  SD of three independent determinations).

All these results seem to show that the presence of the carboxylic group in C-4, as in **1**, **2** and **4**, is essential for the activity of these compounds.

### 3. Conclusions

The synthesis of three 4-methyldecarboxyspongolactams **9**, **11** and **13** has been accomplished. The chloroderivative **7** is the key intermediate to get to this kind of compounds. This synthesis offers a novel, rapid, and metal-free strategy for the construction of pyrrolinones. The presence of a carbonyl group in C-4 is essential for the activity of these compounds.

## 4. Experimental

### 4.1. General

Unless otherwise stated, all chemicals were purchased as the highest purity commercially available and were used without further purification. IR spectra were recorded on a BOMEM 100 FTIR or an AVATAR 370 FTIR Thermo Nicolet spectrophotometers. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were performed in CDCl<sub>3</sub> and referenced to the residual peak of CHCl<sub>3</sub> at  $\delta$  7.26 ppm and  $\delta$  77.0 ppm, for <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C, respectively, using Varian 200 VX and Bruker DRX 400 instruments. Chemical shifts are reported in  $\delta$  ppm and coupling constants (*J*) are given in hertz. MS were performed at a VG-TS 250 spectrometer at 70 eV ionising voltage. Mass spectra are presented as *m/z* (% rel int.). HRMS were recorded on a VG Platform (Fisons) spectrometer using chemical ionisation (ammonia as gas) or Fast Atom Bombardment (FAB) technique. For some of the samples, QSTAR XL spectrometer was employed for electrospray ionization (ESI). Optical rotations were determined on a Perkin–Elmer 241 polarimeter in 1 dm cells. Diethyl ether and THF were distilled from sodium, and dichloromethane was distilled from calcium hydride under argon atmosphere.

### 4.2. Epoxidation of methyl isoanticopalate to yield **5**

To a solution of methyl isoanticopalate (960 mg, 3.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (33 mL), cooled at 0 °C, *m*CPBA (938 mg, 5.4 mmol) was added. The reaction was controlled by TLC. After stirring for 2 h the solution was diluted with ether, washed with NaHSO<sub>3</sub> 10%, NaHCO<sub>3</sub> 10% and brine. It was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by chromatography on silica gel to give the colourless oil **5** (789 mg, 2.36 mmol, 78% yield).

**4.2.1. Methyl 12,13- $\alpha$ -epoxy-isoanticopal-15-oate (**5**).** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> –23.0 (*c* 0.85, CHCl<sub>3</sub>); IR (film): 1737, 1443, 1329, 1268, 1163, 1103, 1007 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz)  $\delta$ : 3.64 (3H, s), 3.02 (1H, br s), 2.45 (1H, s), 2.1–0.92 (14H, m), 1.26 (3H, s), 1.05 (3H, s), 0.87 (3H, s), 0.81 (3H, s), 0.77 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz)  $\delta$ : 172.6, 62.1, 60.3, 57.0, 56.5, 51.2, 50.3, 41.9, 40.4, 39.5, 37.4, 36.2, 33.6, 33.3, 22.6, 21.9, 21.9, 18.5, 18.5, 15.9, 15.2; EIHRMS: calcd for C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Na (M+Na): 357.2400, found 357.2401.

### 4.3. Reaction of **5** with (iPrO)<sub>3</sub>Al to yield **6**

To a solution of **5** (530 mg, 1.59 mmol) in toluene (52 mL), (iPrO)<sub>3</sub>Al (312 mg, 1.53 mmol) was added. The mixture was refluxed for 12 h. Then, it was allowed to reach room temperature. After dilution with ether, it was washed with NaHCO<sub>3</sub> and brine. The organic phase was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated in

vacuo. Silica gel chromatography gave **6** as a colourless oil (457 mg, 1.37 mmol, 86% yield).

**4.3.1. Methyl 12- $\alpha$ -hydroxy-isoanticopal-13-(16)-en-15-oate (**6**).** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> –32.2 (*c* 0.82, CHCl<sub>3</sub>); IR (film): 3424, 2936, 1737, 1435, 1387, 1194, 1163, 1043, 1005, 911 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz)  $\delta$ : 5.03 (1H, s), 4.84 (1H, s), 4.38 (1H, s), 3.64 (3H, s), 3.34 (1H, s), 1.88–0.87 (14H, m), 1.02 (3H, s), 0.86 (3H, s), 0.84 (3H, s), 0.80 (3H, s), OH not observed; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz)  $\delta$ : 172.2, 145.3, 111.5, 73.1, 57.6, 56.9, 51.9, 51.2, 42.2, 40.4, 40.3, 39.9, 37.5, 33.5, 33.3, 29.3, 21.7, 18.9, 18.7, 16.3, 14.4; EIHRMS: calcd for C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Na (M+Na): 357.2400, found 357.2393.

### 4.4. Rearrangement of **6** with SOCl<sub>2</sub> to yield **7**

A solution of **6** (145 mg, 0.43 mmol) in C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (1.1 mL) was cooled to 0 °C and SOCl<sub>2</sub> (2.2 mL, 30 mmol) was added. The mixture was stirred for 15 min at this temperature. Then, it was quenched with ice and extracted with EtOAc. The organics were washed with NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue purified by chromatography on silica gel afforded the yellowish oil **7** (80 mg, 0.23 mmol, 52% yield).

**4.4.1. Methyl 16-chloro-isoanticopal-12-en-15-oate (**7**).** IR (film): 1730, 1450, 1430, 1390, 1190, 1160 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz)  $\delta$ : 5.93 (1H, br s), 4.32 (1H, d, *J*=11.1 Hz), 3.99 (1H, d, *J*=11.1 Hz), 3.71 (3H, s), 3.22 (1H, br s), 2.10–0.90 (14H, m), 0.91 (3H, s), 0.88 (3H, s) 0.87 (3H, s), 0.82 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz)  $\delta$ : 172.7, 131.1, 129.8, 58.6, 57.5, 56.9, 51.3, 49.1, 42.1, 41.8, 40.1, 37.7, 36.8, 33.3, 33.3, 23.2, 21.8, 18.9, 18.6, 15.8, 15.8; EIHRMS: calcd for C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>NaCl (M+Na): 375.2061, found 375.2076.

### 4.5. Reaction of **7** to yield **8**

Compound **7** (30 mg, 0.08 mmol) was dissolved in phenylethylamine (2.8 mL, 22 mmol) and 0.42 mg (0.008 mmol) of NaCN were added to the reaction mixture. It was stirred at 45 °C under argon atmosphere for 24 h. Then, ether was added and the solution was washed with 2 N HCl, NaHCO<sub>3</sub> 10% and brine. The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent removed under reduced pressure. The crude was purified by chromatography on silica gel affording **8** as a yellowish oil (28 mg, 0.07 mmol, 81% yield).

**4.5.1. 13-iso-4-Methyldecarboxyhaumanamide (**8**).** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> –23.0 (*c* 0.84, CHCl<sub>3</sub>); IR (film): 1690, 1560, 1450, 1390, 1270 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz)  $\delta$ : 7.30–7.20 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.55 (1H, br s), 3.80–3.35 (3H, m), 2.82 (2H, t, *J*=7.4 Hz), 2.61 (2H, br s), 2.10–0.90 (14H, m), 0.88 (6H, s), 0.83 (3H, s), 0.75 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz)  $\delta$ : 173.5, 139.0, 128.9, 128.7, 128.7, 128.7, 128.7, 128.6, 120.5, 57.4, 56.9, 54.5, 51.2, 43.8, 42.1, 40.6, 40.0, 37.8, 34.8, 34.0, 33.7, 33.2, 23.0, 21.9, 18.7, 18.7, 15.4, 14.9; EIHRMS: calcd for C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>NO (M+H): 406.3104, found 406.3106.

### 4.6. Reaction of **8** with KOH/MeOH to yield **9**

To a solution of **8** (18 mg, 0.04 mmol) in MeOH (0.3 mL), 0.1 mL of 10% KOH in MeOH were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. Then the solvent was removed under reduced pressure. The residue was diluted with ether and washed with water. The organics were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. Purification by chromatography on silica gel afforded the desired 4-methyldecarboxyhaumanamide **9** (15 mg, 0.04 mmol, 82% yield).

**4.6.1. 4-Methyldecarboxyhaumanamide (**9**).** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> –30.5 (*c* 0.41, CHCl<sub>3</sub>); IR (film): 1670, 1455, 1410, 1380 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz)

$\delta$ : 7.30–7.20 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.75–3.40 (3H, m), 3.58 (1H, d,  $J=5.9$  Hz), 3.50 (1H, d,  $J=5.9$  Hz), 2.90 (3H, m), 2.25–1.10 (14H, m), 1.16 (3H, s), 0.88 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.83 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz)  $\delta$ : 170.8, 147.2, 141.5, 139.3, 128.7, 128.7, 128.5, 128.5, 126.3, 57.0, 57.0, 52.7, 43.6, 42.2, 40.0, 37.6, 36.6, 36.0, 35.2, 33.3, 33.3, 21.3, 21.3, 21.3, 18.6, 18.3, 17.5, 16.5; EIHRMS: calcd for C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>NO (M+Na): 406.3104, found 406.3106.

#### 4.7. Reaction of 7 to yield 10

Compound **7** (64 mg, 0.18 mmol) was dissolved in MeOH (6 mL) and histamine (300 mg, 2.7 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 80 °C under argon atmosphere for 24 h. Then it was allowed to reach room temperature, and the MeOH was removed under reduced pressure. After addition of water the solution was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated and the residue was purified by chromatography on silica gel affording **10** as a yellowish oil (22 mg, 0.06 mmol, 42% yield).

4.7.1. 13-iso-4-Methyldecarboxyspongolactam A (**10**). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> –29.4 (c 0.16, CHCl<sub>3</sub>); IR (film): 2998, 2929, 1669, 1478, 1270, 1091 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz)  $\delta$ : 7.54 (1H, br s), 6.81 (1H, br s), 5.60 (1H, br s), 3.90–3.55 (3H, m), 2.88 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.65–2.55 (2H, m), 2.05–1.05 (14H, m), 0.87 (6H, s), 0.82 (3H, s), 0.71 (3H, s), NH not observed; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz)  $\delta$ : 174.4, 134.6, 132.6, 129.0, 120.7, 118.9, 57.2, 56.6, 54.1, 50.7, 41.8, 41.1, 40.4, 39.7, 37.5, 34.7, 33.4, 33.1, 24.6, 22.7, 21.6, 18.4, 18.3, 15.1, 14.7; EIHRMS: calcd for C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O (M+H): 396.3009, found 396.3020.

#### 4.8. Reaction of 10 with KOH/MeOH to yield 11

Compound **10** (22 mg, 0.06 mmol) was dissolved in 2.2 mL of 10% KOH/MeOH. The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h. Then the solvent was removed and water was added. After extraction with EtOAc, the organics were washed with brine. The combined extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography on silica gel afforded 20 mg of 4-methyldecarboxyspongolactam A, **11** (0.05 mmol, 91% yield).

4.8.1. 4-Methyldecarboxyspongolactam A (**11**). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> –41.4 (c 0.07, CHCl<sub>3</sub>); IR (film): 2905, 2850, 1663, 1458, 1408, 1224 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz)  $\delta$ : 7.58 (1H, br s), 6.83 (1H, br s), 3.71 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.64 (2H, d,  $J=2.6$  Hz), 2.93 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 2.76 (2H, d,  $J=12.9$  Hz), 2.7–1.4 (14H, m), 1.13 (3H, s), 0.88 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.83 (3H, s), NH not observed; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz)  $\delta$ : 171.6, 148.3, 141.0, 134.6, 132.6, 118.9, 56.8, 56.8, 52.5, 42.1, 40.7, 39.8, 37.5, 36.5, 35.9, 33.3, 33.3, 26.4, 25.9, 21.3, 21.2, 18.5, 18.2, 17.3, 16.4; EIHRMS: calcd for C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O (M+H): 396.3009, found 396.3004.

#### 4.9. Reaction of 7 to yield 12

Glycine methyl ester hydrochloride (105 mg, 0.84 mmol) was dissolved in 0.5 mL of MeOH and Et<sub>3</sub>N (0.12 mL, 0.84 mmol) was added. To this mixture a solution of **7** (27 mg, 0.08 mmol) in MeOH was added. The reaction mixture was stirred overnight at 80 °C under argon atmosphere. Then it was allowed to reach room temperature and water was added. After extraction with EtOAc the organic phase was washed with 2 N HCl, NaHCO<sub>3</sub> 10% and brine. It was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent evaporated. The crude was purified by chromatography to yield **12** as a yellowish oil (9 mg, 0.03 mmol, 38%).

4.9.1. 13-iso-4-Methyldecarboxyspongolactam C (**12**). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> –21.4 (c 0.27, CHCl<sub>3</sub>); IR (film): 2923, 2847, 1752, 1688, 1434, 1273,

1209 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz)  $\delta$ : 5.65 (1H, br s), 4.14 (1H, d,  $J=17.6$  Hz), 3.99 (1H, d,  $J=17.6$  Hz), 3.89 (1H, s), 3.72 (3H, s), 2.61 (1H, s), 2.70 (1H, s), 2.20–1.05 (14H, m), 0.89 (3H, s), 0.88 (3H, s), 0.83 (3H, s), 0.81 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz)  $\delta$ : 174.5, 169.4, 128.5, 121.0, 56.9, 56.8, 54.5, 52.4, 51.4, 43.8, 42.1, 40.5, 40.0, 37.8, 35.0, 33.7, 33.4, 23.0, 21.9, 18.7, 18.6, 15.4, 15.0; EIHRMS: calcd for C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>Na (M+Na): 396.2509, found 396.2522.

#### 4.10. Reaction of 12 with KOH/MeOH to yield 13

Compound **12** (8 mg, 0.02 mmol) was dissolved in 0.8 mL of 10% KOH/MeOH. The reaction mixture was stirred at room temperature for 8 h. Then methanol was removed and water was added. It was extracted with EtOAc, and the organic phase was washed with brine. It was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel to give 6 mg of the 4-methyldecarboxyspongolactam C, **13** (0.02 mmol, 93% yield).

4.10.1. 4-Methyldecarboxyspongolactam C (**13**). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> –56.0 (c 0.05, CHCl<sub>3</sub>); IR (film): 2922, 2850, 1737, 1632, 1441, 1383, 1177, 1014 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz)  $\delta$ : 4.18 (2H, s), 3.86 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 3.80 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 2.72 (1H, dt,  $J=12.8, 1.5$  Hz), 2.33 (1H, dd,  $J=18.0, 4.8$  Hz), 2.25 (1H, ddd,  $J=18.0, 11.5, 6.5$  Hz), 2.10–1.20 (13H, m), 1.15 (3H, s), 0.87 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.82 (3H, s), COOH signal not observed; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz)  $\delta$ : 172.1, 165.7, 150.0, 140.6, 56.8, 56.7, 53.3, 42.1, 39.8, 38.7, 37.5, 36.4, 35.9, 33.3, 29.7, 26.5, 21.3, 21.2, 18.5, 18.2, 17.2, 16.4; EIHRMS: calcd for C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>Na (M+Na): 382.2353, found 382.2345.

#### Acknowledgements

The authors thank the Junta de Castilla y León for financial support (GR178 and SA063A07), MICINN (CTQ2009-11557) and for the doctoral fellowships awarded to A.B. and O.B.

#### References and notes

- (a) Cimino, G.; De Rosa, D.; De Stefano, S.; Minale, L. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 645; (b) Kazlauskas, R.; Murphy, P. T.; Wells, R. J.; Noack, K.; Oberhaensli, W. E.; Schoenholzer, P. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 867; (c) Cimino, G.; Crispino, A.; Gavagnin, M. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 102; (d) Kernan, M. R.; Cambie, R. C. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 724; (e) Gavagnin, M.; Fontana, A. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 1201; (f) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 26; (g) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Hu, W.-P.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 31.
- (a) Bobzin, S.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3902; (b) Gunasekera, S.; Schmitz, F. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1250; (c) Faulkner, D. J.; Newman, D. J.; Cragg, G. M. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 50.
- Pham, A. T.; Carney, R. J.; Yoshida, W. Y.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1147.
- Mori, D.; Kimura, Y.; Kitamura, S.; Sakagami, Y.; Yoshioka, Y.; Shintani, T.; Okamoto, T.; Ojika, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7190.
- (a) Moon, M. W. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2219; (b) Baker, J. T.; Sifniades, S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2798; (c) Hendrickson, J. B.; Rees, R.; Templeton, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 107.
- (a) Dieter, R. K.; Lu, K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 847; (b) Washburn, D. G.; Hoang, T. H.; Frazee, J. S.; Johnson, L.; Hammond, M.; Manns, S.; Madauss, K. P.; Williams, S. P.; Duraiswami, C.; Tran, T. B.; Steward, E. L.; Grygielko, E. T.; Glace, L. E.; Trizna, W.; Nagila, R.; Bray, J. D.; Thompson, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4664.
- (a) Reháč, J.; Fisera, L.; Podolan, G.; Kozisek, J.; Perasínová, L. *Synlett* **2008**, 1260; (b) Yeh, C. H.; Korivi, R. P.; Cheng, C. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4892.
- Verniest, G.; Boterberg, S.; Bombeke, F.; Stevens, C. V.; De Kimppe, N. *Synlett* **2004**, 1059.
- Smith, A. B.; Wang, W.; Sprengeler, P. A.; Hirschmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11037.
- (a) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Gómez, A.; Estrella, A. *Nat. Prod. Lett.* **1994**, *5*, 217; (b) Urones, J. G.; Sexmero, M. J.; Lithgow, A.; Basabe, P.; Estrella, A.; Gómez, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Carballares, S.; Broughton, H. B. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *6*, 285.
- (a) Basabe, P.; Diego, A.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Urones, J. G. *Synlett* **2000**, 1807; (b) Basabe, P.; Diego, A.; Delgado, S.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9173; (c) Basabe, P.; Delgado, S.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Diego, A.; de Román, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9480; (d) Basabe, P.;

- Bodero, O.; Marcos, I. S.; Díez, D.; de Roman, M.; Blanco, A.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2007**, 63, 11838; (e) Basabe, P.; de Román, M.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Bodero, O.; Blanco, A.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Synlett* **2008**, 1149; (f) Basabe, P.; Bodero, O.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Blanco, A.; de Román, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7750.
12. Ando, M.; Tajima, K.; Takase, K. *Chem. Lett.* **1978**, 617.
  13. Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3055.
  14. Hogberg, T.; Strom, P.; Ebner, M.; Ramsby, S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2033.
  15. Nakayama, G. R.; Caton, M. C.; Nova, M. P.; Parandoosh, Z. *J. Immunol. Methods* **1997**, 204, 205.



# Synthesis of spongidines A and D: marine metabolites phospholipase A<sub>2</sub> inhibitors

P. Basabe\*, A. Blanco, I.S. Marcos, D. Díez, O. Boderó, M. Martín, J.G. Urones

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Salamanca, Plaza de los Caídos 1-5, 37008 Salamanca, Spain

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 7 March 2011

Received in revised form 24 March 2011

Accepted 24 March 2011

Available online 31 March 2011

In memoriam of Professor Rafael Suau

### Keywords:

Sclareol

Spongidines

Pyridines

Marine metabolites

Phospholipase A<sub>2</sub>

## ABSTRACT

Two different strategies for the synthesis of spongidines A and D are presented. Herein we describe a route based in an amino acid insertion followed by aromatization. Another alternative is the construction of a pyridine derivative followed by N-alkylation. Both methodologies have intermediate **5** as a key compound, which is eventually accessible from methyl isoanticoalate.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

Nature offers a wide variety of nitrogen containing compounds.<sup>1</sup> In particular, pyridine and pyridinium derivatives are among the most important and distributed compounds in natural products.<sup>2</sup> Besides, it is noteworthy the presence of amino acids inserted in those structures.<sup>3</sup>

Diploclidine<sup>4</sup> and lycodine<sup>5</sup> are examples of recently isolated natural products containing the pyridine core and showing very different structures. Pyridine-containing compounds show a wide spectrum of biological activities, which is of special relevance due to its therapeutic use. Pyridine-derived pharmaceuticals include atazanavir<sup>6</sup> and imatinib<sup>7</sup> (Fig. 1).

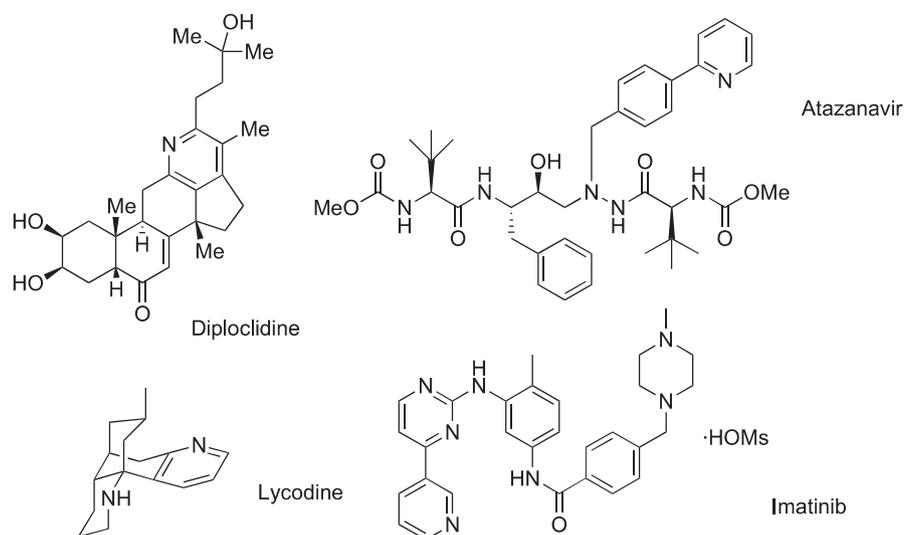
Many pyridinium alkaloids have a marine origin, as niphatoxin C,<sup>8</sup> purealidin D<sup>9</sup> or daminin<sup>10</sup> (Fig. 2). Among them terpenoids are an important group. Those azaheterocycles have been the focus of intense research throughout decades. In particular, spongidines A, **1**, and D, **2**, are two bioactive pyridinium alkaloids isolated from a Vanuatu sponge of the genus *Spongia*.<sup>11</sup> They have a terpenic framework and a pyridine ring inserted in the structure, which is N-alkylated as a glycine chain in spongidine A, **1**, and a taurine residue in spongidine D, **2**. Those compounds proved to be PLA<sub>2</sub> inhibitors. However, they are structurally very different from

well-known anti-inflammatory sesterterpenolides as manoalide, luffolide or several cacospongiolides,<sup>12</sup> possessing a butenolide ring in their structure. Therefore, the synthesis of spongidines would contribute not only to obtain the final product, but also many analogues that could be tested for SAR studies.

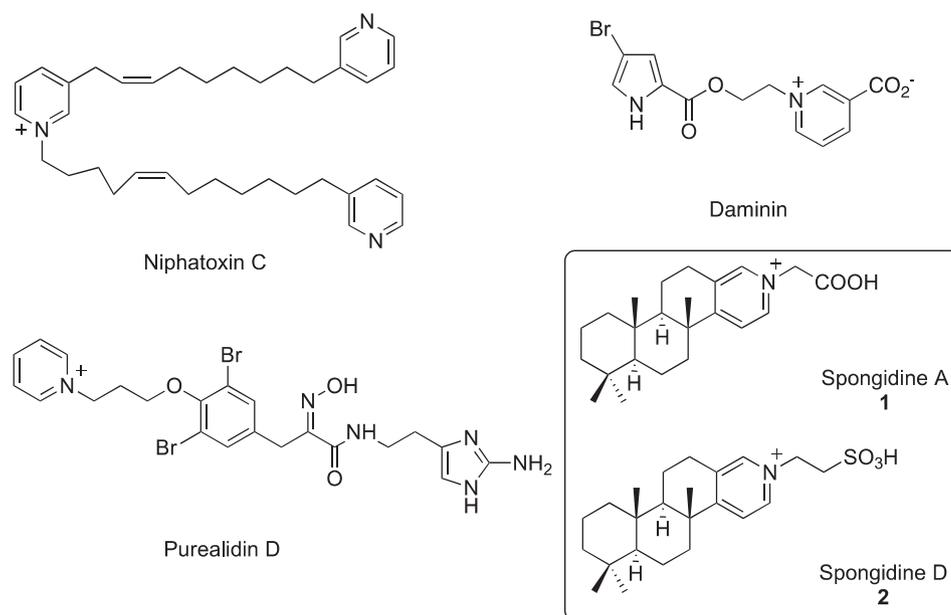
There is a wide range of methodologies for the synthesis of pyridines.<sup>13</sup> Traditionally, many of them rely on condensation of amine and carbonyl compounds. [2+2+1+1] Hantzsch pyridine synthesis or [5+1] condensations using ammonia as the nitrogen source are among the most applied strategies.<sup>14</sup> Bolhmann–Rahtz synthesis<sup>15</sup> allows the generation of substituted pyridines from enamines and ethynylketones. Acetylenes and  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyls are also appropriate scaffolds for condensation reactions.<sup>16</sup> Modern alternatives include the use of transition-metal catalysts, and ring-closing metathesis or hydroamination reactions.<sup>17</sup> Consequently, the construction of the pyridine core has been the key step in the synthesis of several natural products, as piericidin A1, complanadine A or streptonigrin<sup>18</sup> (Fig. 3).

We focused our attention on the synthesis of spongidines A, **1**, and D, **2**, because of their challenging structure and biological features. To the best of our knowledge, only one attempted synthesis of **1** and **2** has been reported,<sup>19</sup> following a radical-based cascade reaction. Herein we present two different routes to access **1** and **2**, based on the formation of the pyridine ring and starting from sclareol, a natural building block successfully used in our research group for the synthesis of natural products,<sup>20</sup> and which is a direct precursor of methyl isoanticoalate.

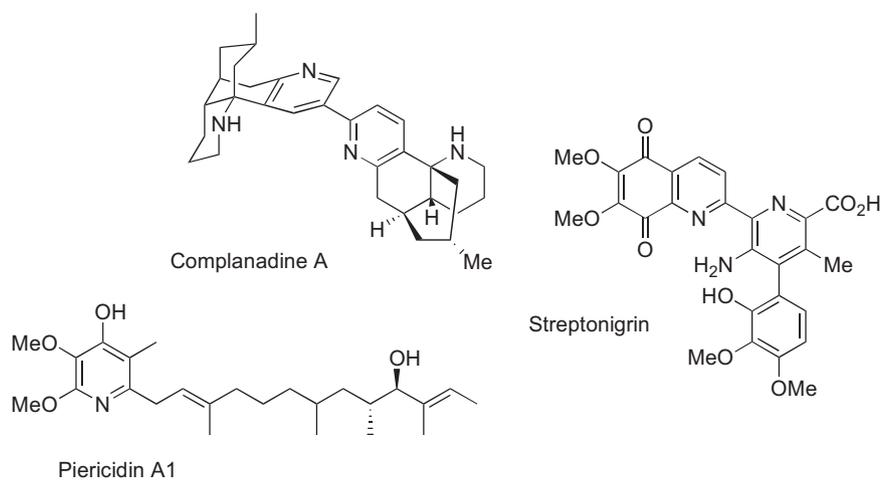
\* Corresponding author. Tel.: +34 923 294474; fax: +34 923 294574; e-mail address: [pbb@usal.es](mailto:pbb@usal.es) (P. Basabe).



**Fig. 1.** Several compounds containing a pyridine core, and pyridine-derived pharmaceuticals.



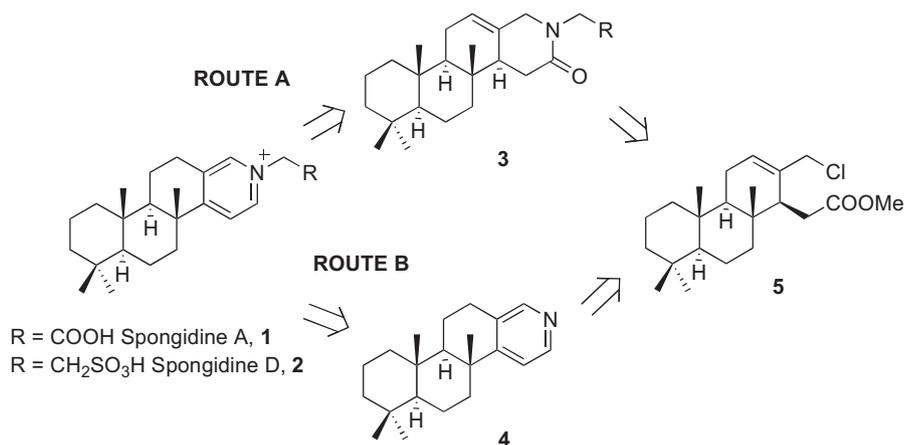
**Fig. 2.** Several pyridinium alkaloids from marine sources.



**Fig. 3.** Several natural products whose synthesis is based on the construction of a pyridine ring.

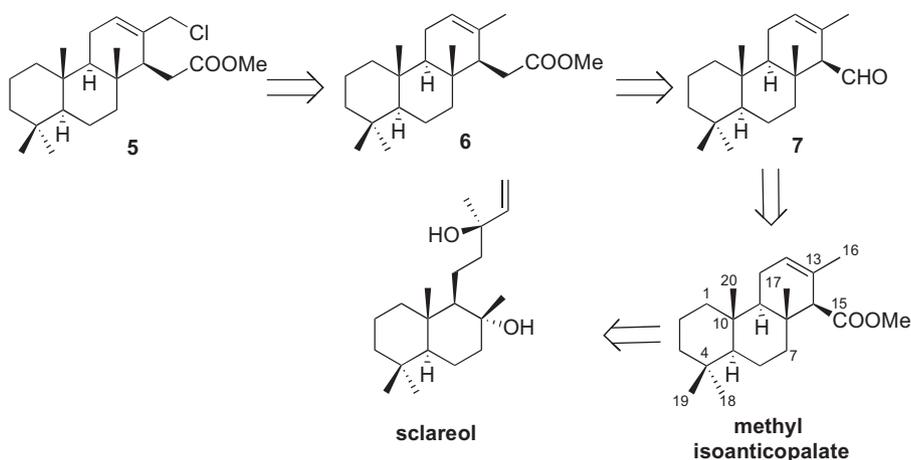
## 2. Results and discussion

The key features of our retro-synthetic plan for preparing Spongidine A, **1**, and D, **2**, is shown in Scheme 1. We planned two different alternatives to achieve our goal, both featuring chloroderivative **5** as the key intermediate. The first route is based on the coupling of an amino acid with a halogen ester in a one-pot fashion, which would lead to an intermediate **3**, followed by aromatization. On the other hand we planned to synthesize a pyridine derivative, like **4**, to perform an N-alkylation. Those two main ideas would allow us to get to the desired spongidines using directly an amino acid (Route A) and to synthesize the spongidines as well as other derivatives just by modifying the chain used in the alkylation (Route B). Therefore we focused on these two strategies: amino acid coupling followed by aromatization and pyridine preparation followed by N-alkylation.



Scheme 1. Retro-synthetic analysis of spongidines A and D.

Intermediate **5** can be synthesized from aldehyde **7** by elongation on C-15 to afford ester **6** and installation of a halogen in C-16 (Scheme 2). Aldehyde **7** is a compound already synthesized in our research group from sclareol,<sup>21</sup> a natural building block successfully used in the synthesis of several natural products. Compound **7** has also been prepared from methyl isoantipalate.<sup>22</sup>



Scheme 2. Retro-synthetic plan of intermediate **5**.

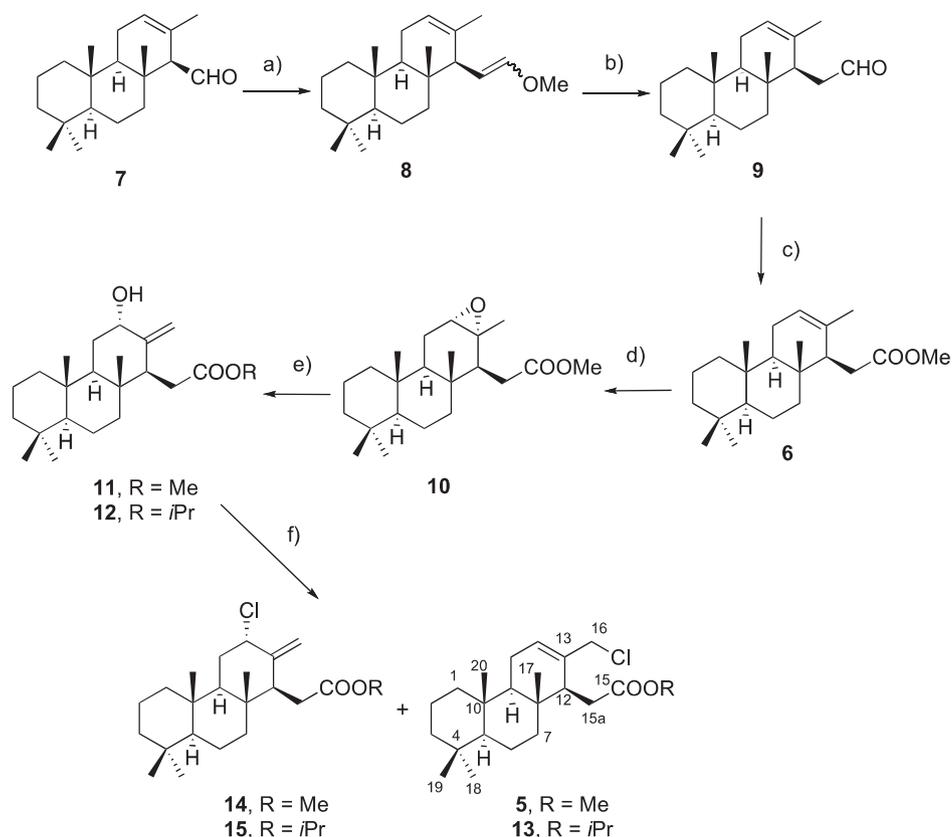
Scheme 3 describes the synthesis of chloroderivative **5**, which started with aldehyde **7**. Wittig reaction of **7** using methoxymethyltriphenylphosphonium chloride led to the corresponding enol ether **8** as a mixture of isomers *E/Z* and their subsequent

hydrolysis afforded the homologated aldehyde **9** quantitatively. Oxidation and direct esterification of this aldehyde allowed us to get ester **6**, which was then epoxidised diastereoselectively in 98% yield to obtain **10**. With compound **10** in our hands we used a strategy of ring opening followed by an allylic rearrangement to install the chloride atom in the desired position. Epoxide opening was achieved with  $\text{Al}(\text{iPrO})_3$ <sup>23</sup> yielding the expected allylic alcohol **11** and the unexpected compound **12**, as a result of trans-esterification. Allylic rearrangement of **11** and **12** was optimized as shown in Table 1.<sup>24</sup> Reaction of **11** in  $\text{C}_6\text{H}_6$  with a large excess of  $\text{SOCl}_2$  at  $0^\circ\text{C}$  led to mixture of compounds **5**, result of the expected rearrangement, and **14**, product of direct  $\text{S}_{\text{N}}1$  (entry 1). Under the same conditions **12** led to **13** and **15** (entry 2). Nevertheless, we were able to synthesize **5** and **13** in good yield and as the only product when using  $\text{Et}_2\text{O}$  as the solvent, less equivalents of  $\text{SOCl}_2$  and with a longer reaction time (entries 3 and 4). As compounds **5**

and **13** only differentiate in the ester group the strategy does not change and we followed our synthesis with compound **13**.

Once we obtained **13** in good yields we focused on Route A (Scheme 4). We first planned to carry out the strategy developed for the synthesis of decarboxyspongolactas,<sup>25</sup> optimized in our group. Coupling of an amine with a chloro-ester compound led to

the formation of a pyrrolidinone ring in a single step. However, our first attempts to use glycine or taurine were unsuccessful, due to their insolubility in organic solvents. Therefore we decided to use a derivative, as glycine methyl ester hydrochloride. Reaction of the

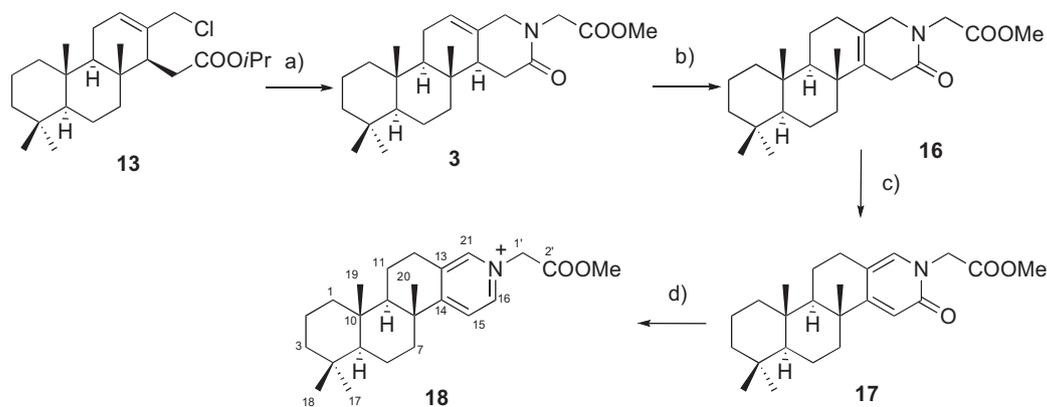


**Scheme 3.** Reagents and conditions. (a)  $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$ , THF, NaHMDS,  $-78^\circ\text{C}$ , 1 h, (80%); (b) *p*-TsOH, acetone, rt, 2 h, (99%); (c) (1)  $^t\text{BuOH}$ , 2-methyl-2-butene,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{NaClO}_2$ , rt, 3 h; (2)  $\text{TMSCHN}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6/\text{MeOH}$  1:1,  $0^\circ\text{C}$ , 10 min, (85% over two steps); (d) *m*-CPBA, DCM,  $0^\circ\text{C}$   $\rightarrow$  rt, 2 h, (98%); (e)  $\text{Al}(\text{t}^i\text{PrO})_3$ , toluene,  $150^\circ\text{C}$ , 16 h, (12% **11**, 50% **12**); (f) See Table 1.

**Table 1**  
Optimization of the allylic rearrangement to get chloroderivatives **5** and **13**

Entry	Compound	Solvent	$\text{SOCl}_2$ (equiv)	M	T	Time	Results
1	<b>11</b>	$\text{C}_6\text{H}_6$	69	0.4	$0^\circ\text{C}$	10 min	<b>5</b> (71%), <b>14</b> (24%)
2	<b>12</b>	$\text{C}_6\text{H}_6$	69	0.4	$0^\circ\text{C}$	10 min	<b>13</b> (69%), <b>15</b> (15%)
3	<b>11</b>	$\text{Et}_2\text{O}$	15	0.02	$0^\circ\text{C}$	3 h	<b>5</b> (80%)
4	<b>12</b>	$\text{Et}_2\text{O}$	15	0.02	$0^\circ\text{C}$ $\rightarrow$ rt	3 h	<b>13</b> (89%)

amide<sup>27</sup> ( $\text{BH}_3$ , 9-BBN,  $\text{NaBH}_4$  or DIBAL) followed by aromatization did not succeed. However, treatment of **16** with  $\text{Pd/C}$ <sup>28</sup> in xylene afforded pyridone **17** in moderate yield and recovering starting material. Eventually, aromatization was achieved through a known one-spot strategy.<sup>29</sup> Conversion of pyridone **17** in its chloropyridine derivative followed by reduction with activated Zn yielded the desired methyl ester of the natural compound, spongidine A, **18**. The signals in the pyridine ring appear at 8.61 (s), 8.58 (d) and 7.99

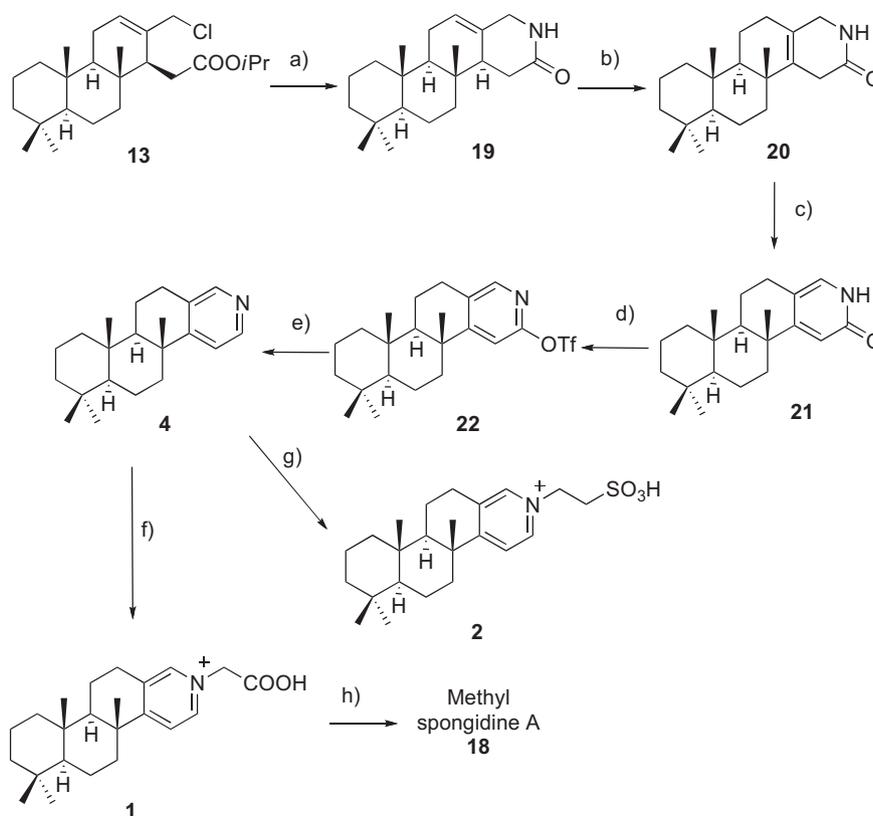


**Scheme 4.** Reagents and conditions. (a)  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOMe}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , MeOH,  $50^\circ\text{C}$ , 16 h, (80%); (b)  $\text{HI}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 6 h, (91%); (c)  $\text{Pd/C}$ , xylene,  $175^\circ\text{C}$ , 2 h, (62% **16**, 36% **17**); (d) (1)  $\text{POCl}_3$ ,  $120^\circ\text{C}$ , 40 min; (2)  $\text{Zn}$ , AcOH,  $130^\circ\text{C}$ , 45 min, (75% over two steps).

latter with **13** in MeOH and using  $\text{Et}_3\text{N}$  to neutralize the hydrochloride, led to **3**. The mechanism could be understood by amide formation and  $\text{S}_{\text{N}}2$  displacement of the allylic chloride. Isomerization of **3** in acid media led quantitatively to **16**, meanwhile in basic media produced decomposition products. At this point any attempt of aromatization with  $\text{DDQ}$ <sup>26</sup> failed. Likewise, reduction of the

(d) ppm in the  $^1\text{H}$  NMR spectrum and the HMBC experiment shows the coupling of H-1' with C-21 and C-16. Due to problems with the hydrolysis of **18**, we decided to start a new route.

The alternative route from **13** to spongidine A and D is outlined in Scheme 5. Introduction of the nitrogen moiety is performed with  $\text{NH}_4\text{OH}$ ,<sup>30</sup> similar to the insertion of the glycine moiety, affording



**Scheme 5.** Reagents and conditions. (a)  $\text{NH}_4\text{OH}$ , EtOH,  $50^\circ\text{C}$ , 7 h, (73%); (b) HI,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 5 h, (99%); (c) LDA, THF,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow 45^\circ\text{C}$ , 5 h, (91%); (d)  $\text{Tf}_2\text{O}$ , DCM, pyridine,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ , 2 h, (66%); (e) DMF,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , dppf,  $\text{NH}_4\text{O}_2\text{CH}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , 3 h, (67%); (f)  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$ ,  $85^\circ\text{C}$ , 24 h, (56%); (g)  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ , DMF,  $100^\circ\text{C}$ , 15 h, (49%); (h)  $\text{TMSCHN}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6/\text{MeOH}$  1:1,  $0^\circ\text{C}$ , 15 min, (85%).

**19.** Isomerization of **19** to **20** proceeds quantitatively with HI as before. For the conversion of **20** to **21** several procedures were tried but best results were achieved when **20** was deprotonated with LDA and subsequent air oxidation during reflux (Table 2).<sup>31</sup> Surprisingly, all attempts for the direct transformation of **21** in the pyridine derivative **4**, following same procedure as with **17**, were unsuccessful. Therefore we followed the two steps strategy described by Fischer and Sarpong.<sup>32</sup> Treatment of **21** with  $\text{Tf}_2\text{O}$  led to triflate **22**, which was submitted to a Pd mediated reduction to afford the key compound **4**. Eventually, N-alkylation<sup>33</sup> of **4** with bromoacetic acid and sodium bromoethylsulfonate yielded spongidine A and D, **1** and **2**, respectively, in good yields. Besides, **1** was converted into **18** by esterification, which confirms the structure of these compounds. Spectroscopic data and optical rotation of spongidine A, **1**, and D, **2**, are coincident with those found in literature.  $^1\text{H}$  NMR signal for C-1' in **2** is hidden under the solvent signal, but HMBC correlations proved its presence.

**Table 2**  
Optimization of the transformation of **20** in **21**

Entry	Solvent	Base	T	Time (h)	Results
1	Xylene,	10% Pd/C,	$175^\circ\text{C}$	3	<b>20</b> (41%), <b>21</b> (46%)
	0.1 M	125%weight			
2	THF,	NaH, 6 equiv	$60^\circ\text{C}$	6.5	<b>20</b> (48%), <b>21</b> (48%)
	0.03 M				
3	THF,	LDA, 10 equiv	$-78 \rightarrow 45^\circ\text{C}$	5	<b>21</b> (91%)
	0.08 M				

### 3. Conclusions

First synthesis of spongidine A, **1**, and D, **2**, has been accomplished, from a common pyridine derivative **4**. The structure of

these natural compounds has been corroborated and the absolute configuration has been established, since the absolute configuration of the starting compound, sclareol, is known.

We have developed two different alternatives to obtain the peculiar nitrogenated structures. Compound **13** is a key intermediate in our synthesis and an important building block for the preparation of many analogues to carry out SAR studies.

Spongidine A, **1**, and D, **2**, have proven their biological activity as inhibitors of phospholipase  $\text{A}_2$ , therefore future work will be focused in SAR studies.

## 4. Experimental

### 4.1. General

Unless otherwise stated, all chemicals were purchased as the highest purity commercially available and were used without further purification. IR spectra were recorded on a BONEM FT MB-100 or an AVATAR 370 FT-IR Thermo Nicolet spectrophotometers.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were performed in  $\text{CDCl}_3$  at  $\delta$  7.26 ppm and  $\delta$  77.0 ppm, for  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ , respectively, using Varian 200 VX and Bruker DRX 400 instruments. Chemical shifts are reported in  $\delta$  parts per million and coupling constants ( $J$ ) are given in hertz. MS were performed at a VG-TS 250 spectrometer at 70 eV ionising voltage. Mass spectra are presented as  $m/z$  (% rel int.). HRMS was recorded on a VG Platform (Fisons) spectrometer using chemical ionisation (ammonia as gas) or Fast Atom Bombardment (FAB) technique. For some of the samples, QSTAR XL spectrometer was employed for electrospray ionization (ESI). Optical rotations were determined on a Perkin–Elmer 241 polarimeter in 1 dm cells. Diethyl ether and THF were distilled from sodium, and dichloromethane was distilled from calcium hydride under argon atmosphere.

## 4.2. Wittig reaction of 7

To a suspension of methoxymethyltriphenylphosphonium chloride (MeOCH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>Cl) (1.08 g, 3.15 mmol) in THF (1.6 mL) at –78 °C under argon atmosphere, 0.6 M in toluene NaHMDS (2.63 mL, 1.58 mmol) was added dropwise and the solution was stirred for 20 min. A solution of aldehyde **7** (229 mg, 0.79 mmol) in THF (0.97 mL) was added via cannula and dropwise and the mixture was stirred for 1 h. It was allowed to warm to room temperature, quenched with aqueous NH<sub>4</sub>Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After removal of the solvent the residue was purified by column chromatography (Hex/AcOEt 95:5) to afford a mixture of **8a/8b** E/Z 6:4 (202 mg, 0.64 mmol, 80%).

**4.2.1. 15-Methoxy-15a-homo-isoantical-12,15-diene (8).** IR. (film): 2930, 2848, 1648, 1460, 1387, 1207, 1154, 1043, 939 cm<sup>-1</sup>; HRMS (EI): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O (M<sup>+</sup>): 316.2563, found 316.0483. *E-isomer*: <sup>1</sup>H NMR (200 MHz) δ: 6.20 (1H, d, J=12.4 Hz), 5.44 (1H, br s), 4.54 (1H, dd, J=12.4, 10.6 Hz), 3.56 (3H, s), 3.01 (1H, d, J=10.6 Hz), 2.10–1.00 (14H, m), 1.53 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.86 (3H, s), 0.82 (3H, s), 0.77 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz) δ: 148.4, 134.2, 121.9, 106.5, 59.6, 56.8, 55.8, 55.1, 42.2, 41.4, 40.1, 37.6, 36.7, 33.7, 33.4, 23.0, 22.3, 22.0, 19.0, 18.8, 15.9, 15.4; *Z-isomer*: <sup>1</sup>H NMR (200 MHz) δ: 6.04 (1H, d, J=6.4 Hz), 5.44 (1H, br s), 4.54 (1H, dd, J=10.4, 6.4 Hz), 3.54 (3H, s), 2.21 (1H, d, J=10.4 Hz), 2.10–1.00 (14H, m), 1.53 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.86 (3H, s), 0.82 (3H, s), 0.77 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz) δ: 147.7, 134.1, 121.3, 102.2, 56.6, 56.3, 55.0, 50.7, 42.2, 41.4, 40.1, 37.5, 36.2, 33.7, 33.4, 23.0, 22.3, 22.0, 19.0, 18.8, 15.9, 15.0.

## 4.3. Hydrolysis of 8

To a solution of **8a/8b** (606 mg, 1.92 mmol) in acetone (12.9 mL) *p*-TsOH (330 mg, 1.71 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature and after 2 h the reaction had finished according to TLC. Water was added and it was extracted with EtOAc. The combined organics were washed with 10% NaHCO<sub>3</sub> and brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure. The resulting crude was purified by column chromatography (Hex/EtOAc 9:1), leading to aldehyde **9** (576 mg, 1.90 mmol, 99%).

**4.3.1. 15a-Homo-isoantical-12-en-15-al (9).** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> –9.2 (c 0.06, CHCl<sub>3</sub>); IR. (film): 2931, 2867, 1726, 1458, 1386, 1039, 971 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz) δ: 9.83 (1H, t, J=1.8 Hz), 5.43 (1H, t, J=1.21 Hz), 2.52 (1H, s), 2.40 (1H, dd, J=6.4, 1.8 Hz), 2.38 (1H, dd, J=1.8, 6.4 Hz), 2.00–1.05 (14H, m), 1.50 (3H, s), 0.87 (3H, s), 0.84 (3H, s), 0.80 (3H, s), 0.74 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz) δ: 203.7, 132.9, 123.4, 56.3, 55.0, 49.3, 42.5, 42.1, 41.3, 40.1, 37.4, 36.3, 33.6, 33.3, 23.1, 22.9, 21.9, 19.0, 18.7, 15.8, 15.2; HRMS (EI): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O (M<sup>+</sup>): 302.2610, found 302.2614.

## 4.4. Oxidation and esterification of 9

To a solution of **9** (285 mg, 0.94 mmol) in <sup>t</sup>BuOH (11.3 mL) and 2-methyl-2-butene (3.0 mL), a solution of monobasic sodium phosphate (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 668 mg) in water (4.6 mL) and 25% NaClO<sub>2</sub> (2.8 mL, 9.36 mmol) were added. The reaction mixture was stirred for 3 h. Then, water and 2 M HCl were added. It was extracted with EtOAc and the organic layer was washed with water until neutral pH was reached. It was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was evaporated. The obtained acid was directly esterified: the crude was dissolved in C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/MeOH 1:1 (2.3 mL) and cooled to 0 °C. Under argon atmosphere TMSCHN<sub>2</sub> 2.0 M/Et<sub>2</sub>O (0.7 mL, 1.4 mmol) was added. After 10 min the solvent was removed under reduced

pressure and the resulting crude was purified by column chromatography (Hex/EtOAc 9:1), affording **6** (265 mg, 0.80 mmol, 85%).

**4.4.1. Methyl 15a-homo-isoantical-12-en-15-oate (6).** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> –21.0 (c 0.19, CHCl<sub>3</sub>); IR. (film): 2931, 2847, 1740, 1458, 1386, 1252, 1159 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz) δ: 5.38 (1H, s), 3.67 (3H, s), 2.55–1.05 (14H, m), 2.37 (1H, dd, J=16.4, 2.8 Hz), 2.17 (1H, dd, J=16.4, 9.8 Hz), 1.77 (1H, t, J=2.8 Hz), 1.54 (3H, s), 0.87 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.81 (3H, s), 0.72 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz) δ: 175.5, 133.6, 122.8, 56.2, 54.9, 51.9, 51.3, 42.1, 40.8, 40.1, 37.4, 36.2, 33.6, 33.3, 32.4, 22.9, 21.9, 21.4, 19.0, 18.7, 15.7, 15.0; HRMS (ESI): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>: 355.2607, found 355.2602.

## 4.5. Epoxidation of 6

Compound **6** (260 mg, 0.78 mmol) was dissolved in DCM (8.7 mL), cooled to 0 °C and *m*-CPBA (242 mg, 1.40 mmol) was added. The solution was stirred for 14 h and after this time the mixture was diluted with EtOAc. It was washed with 10% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, 6% NaHCO<sub>3</sub> and water until neutral pH. It was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was evaporated. The crude was purified by column chromatography (Hex/EtOAc 9:1), leading to the epoxide **10** (267 mg, 0.77 mmol, 98%).

**4.5.1. Methyl 12α-13-epoxy-15a-homo-isoantical-15-oate (10).** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> –17.0 (c 0.10, CHCl<sub>3</sub>); IR. (film): 2935, 2850, 1733, 1437, 1386, 1235, 1170, 856 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ: 3.71 (3H, s), 2.97 (1H, dd, J=2.8, 1.2 Hz), 2.43 (1H, dd, J=16.8, 3.1 Hz), 2.29 (1H, dd, J=16.8, 10.8 Hz), 2.07 (1H, dd, J=10.8, 3.1 Hz), 1.75–0.90 (14H, m), 1.19 (3H, s), 0.86 (3H, s), 0.82 (3H, s), 0.78 (3H, s), 0.74 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ: 174.1, 61.0, 58.0, 55.7, 51.9, 51.0, 50.3, 41.6, 40.4, 39.3, 37.1, 35.2, 33.3, 33.0, 31.4, 22.2, 21.7, 21.6, 18.6, 18.4, 15.6, 15.3; HRMS (ESI): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>: 371.2557, found 371.2556.

## 4.6. Epoxide opening with Al(<sup>i</sup>PrO)<sub>3</sub>

To a solution of **10** (285 mg, 0.80 mmol) in toluene (25 mL) Al(<sup>i</sup>PrO)<sub>3</sub> (145 mg, 0.70 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 150 °C under argon atmosphere for 12 h. Then, it was allowed to reach room temperature and it was diluted with Et<sub>2</sub>O. The organic mixture was washed with 10% NaHCO<sub>3</sub> and saturated NaCl, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was evaporated. The crude was purified by column chromatography (Hex/EtOAc 8:2), leading to a colourless oil **11**, methyl allylic alcohol (35 mg, 0.10 mmol, 12%) and the transesterified isopropyl allylic alcohol **12** (150 mg, 0.40 mmol, 50%).

**4.6.1. Methyl 12-hydroxy-15a-homo-isoantical-13(16)-en-15-oate (11).** IR. (film): 3494, 2933, 2847, 1738, 1441, 1386, 1261, 1161, 1043, 970 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz) δ: 4.97 (1H, s), 4.62 (1H, s), 4.36 (1H, t, J=2.8 Hz), 3.64 (3H, s), 2.87 (1H, d, J=11.0 Hz), 2.51 (1H, dd, J=15.8, 4.0 Hz), 2.34 (1H, dd, J=15.8, 11.0 Hz), 1.87 (1H, dt, J=13.2, 2.8 Hz), 1.80–1.10 (13H, m), 0.89 (3H, s), 0.80 (3H, s), 0.80 (3H, s), 0.66 (3H, s), –OH no visible; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz) δ: 174.0, 150.6, 109.3, 73.9, 56.6, 52.2, 51.6, 47.8, 42.2, 40.6, 40.1, 39.6, 37.5, 33.4, 33.4, 30.4, 29.7, 21.6, 19.3, 18.8, 16.2, 14.5; HRMS (ESI): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>: 371.2557, found 371.2538.

**4.6.2. Isopropyl 12-hydroxy-15a-homo-isoantical-13(16)-en-15-oate (12).** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> +34.4 (c 0.45, CHCl<sub>3</sub>); IR. (film): 3466, 2933, 2870, 1724, 1458, 1386, 1110, 1044, 901 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz) δ: 5.01 (1H, m), 4.98 (1H, s), 4.61 (1H, s), 4.34 (1H, br s), 2.85 (1H, d, J=11.0 Hz), 2.48 (1H, dd, J=15.8, 4.0 Hz), 2.30 (1H, dd, J=15.8, 11.0 Hz), 1.90–1.10 (14H, m), 1.21 (3H, s), 1.18 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.80 (6H, s), 0.66 (3H, s), –OH not visible; <sup>13</sup>C NMR (50 MHz) δ: 173.3, 109.5, 105.5, 73.9, 67.6, 56.5, 52.1, 47.6, 42.2, 40.5, 40.0, 39.5,

37.4, 33.5 ( $\times 2$ ), 31.0, 29.5, 22.0 ( $\times 2$ ), 21.6, 19.2, 18.8, 16.3, 14.6; HRMS (ESI): calcd for  $C_{24}H_{40}O_3Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>: 399.2870, found 399.2875.

#### 4.7. Allylic rearrangement of 11

**Method A:** To a solution of **11** (73 mg, 0.21 mmol) in  $C_6H_6$  (0.52 mL) and cooled to 0 °C,  $SOCl_2$  (1.06 mL, 14.50 mmol) was added. The reaction mixture was stirred in anhydrous atmosphere for 10 min. Then, ice was added and it was extracted with  $Et_2O$ . The combined organics were washed with 10%  $NaHCO_3$  and brine and dried over  $Na_2SO_4$ . It was concentrated under reduced pressure and the resulting crude was purified by column chromatography (Hex/ $EtOAc$  8:2). Chloroderivative **5** (55 mg, 0.15 mmol, 71%) and chloroderivative **14** (18 mg, 0.05 mmol, 24%) were obtained.

**Method B:** 65 mg (0.19 mmol) of **11** were dissolved in ether (9.5 mL) and cooled to 0 °C,  $SOCl_2$  (0.22 mL, 2.89 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 3 h the reaction had finished according to TLC.  $NaHCO_3$  (10%) was added and it was extracted with  $EtOAc$ . The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous  $Na_2SO_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Hex/ $EtOAc$  9:1) affording the chloroderivative **5** (55 mg, 0.15 mmol, 80%).

**4.7.1. Methyl 16-chloro-15a-homo-isoanticopal-12-en-15-oate (5).** IR. (film): 2932, 2868, 2847, 1738, 1461, 1435, 1387, 1261, 1160, 1030  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (200 MHz)  $\delta$ : 5.89 (1H, s), 4.16 (1H, d,  $J=11.2$  Hz), 3.96 (1H, d,  $J=11.2$  Hz), 3.70 (3H, s), 3.05–2.90 (1H, m), 2.70–2.20 (2H, m), 2.10–1.10 (14H, m), 0.91 (3H, s), 0.88 (3H, s), 0.84 (3H, s), 0.81 (3H, s);  $^{13}C$  NMR (50 MHz)  $\delta$ : 175.0, 134.7, 130.6, 56.1, 54.4, 52.1, 49.1, 48.9, 42.0, 40.5, 39.9, 37.4, 36.5, 33.6, 33.5, 31.7, 23.2, 21.9, 18.9, 18.7, 15.8, 14.9; HRMS (ESI): calcd for  $C_{22}H_{35}O_2NaCl$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>: 389.2218, found 389.2212.

**4.7.2. Methyl 12-chloro-15a-homo-isoanticopal-13(16)-en-15-oate (14).** IR. (film): 2932, 2868, 2847, 1738, 1461, 1435, 1387, 1261, 1160, 1030  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (200 MHz)  $\delta$ : 5.06 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 4.83 (1H, s), 4.70 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 3.69 (3H, s), 2.98 (1H, d,  $J=10.2$  Hz), 2.50 (1H, dd,  $J=15.8, 4.2$  Hz), 2.34 (1H, dd,  $J=15.8, 10.2$  Hz), 2.05–1.05 (14H, m), 0.96 (3H, s), 0.81 (3H, s), 0.81 (3H, s), 0.68 (3H, s);  $^{13}C$  NMR (50 MHz)  $\delta$ : 173.8, 147.8, 110.7, 63.8, 56.4, 52.4 ( $\times 2$ ), 51.9, 42.0, 40.2, 39.8, 39.6, 37.4, 33.5 ( $\times 2$ ), 30.5, 29.9, 21.6, 18.7, 18.5, 15.6, 15.0; HRMS (ESI): calcd for  $C_{22}H_{35}O_2NaCl$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>: 389.2218, found 389.2212.

#### 4.8. Allylic rearrangement of 12

**Method A:** To a solution of **12** (86 mg, 0.23 mmol) in  $C_6H_6$  (0.57 mL) and cooled to 0 °C,  $SOCl_2$  (1.21 mL, 15.9 mmol) was added. The reaction mixture was stirred in anhydrous atmosphere for 10 min. Then, ice was added and it was extracted with  $Et_2O$ . The combined organics were washed with 10%  $NaHCO_3$  and brine and dried over  $Na_2SO_4$ . It was concentrated under reduced pressure and the resulting crude was purified by column chromatography (Hex/ $EtOAc$  8:2). Chloroderivative **13** (63 mg, 0.16 mmol, 69%) and chloroderivative **15** (14 mg, 0.03 mmol, 15%) were obtained.

**Method B:** 115 mg (0.30 mmol) of **12** were dissolved in 15 mL ether and cooled to 0 °C,  $SOCl_2$  (0.35 mL, 4.57 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature until the reaction had finished according to TLC. Then 10%  $NaHCO_3$  was added and it was extracted with  $EtOAc$ . The organic layer was washed with brine until neutral pH was reached. It was dried over anhydrous  $Na_2SO_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Hex/ $EtOAc$  9:1) affording the chloroderivative **13** (105 mg, 0.25 mmol, 89%).

**4.8.1. Isopropyl 16-chloro-15a-homo-isoanticopal-12-en-15-oate (13).**  $[\alpha]_D^{22} +12.5$  (c 0.06,  $CHCl_3$ ); IR. (film): 2963, 2929, 2850, 1725, 1372, 1262, 1110, 1024, 801  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (200 MHz)  $\delta$ : 5.89 (1H, t,  $J=2.4$  Hz), 5.02 (1H, m), 4.15 (1H, d,  $J=11.4$  Hz), 3.97 (1H, d,  $J=11.4$  Hz), 2.66 (1H, br s), 2.43 (1H, dd,  $J=16.0, 4.0$  Hz), 2.33 (1H, dd,  $J=16.0, 10.0$  Hz), 2.10–1.10 (14H, m), 1.26 (3H, d,  $J=1.6$  Hz), 1.23 (3H, d,  $J=1.6$  Hz), 0.88 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.81 (3H, s), 0.73 (3H, s);  $^{13}C$  NMR (50 MHz)  $\delta$ : 174.0, 134.8, 130.5, 68.2, 56.1, 54.4, 49.0, 48.8, 42.0, 40.6, 39.9, 37.4, 36.5, 33.6 ( $\times 2$ ), 32.2, 23.2, 22.0 ( $\times 2$ ), 21.9, 18.9, 18.7, 15.8, 15.0; HRMS (ESI): calcd for  $C_{24}H_{39}O_2NaCl$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>: 417.2531, found 417.2527.

**4.8.2. Isopropyl 12-chloro-15a-homo-isoanticopal-13(16)-en-15-oate (15).** IR. (film): 2932, 2848, 1729, 1387, 1260, 1162, 1110, 909  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (200 MHz)  $\delta$ : 5.06 (1H, s), 4.99 (1H, m), 4.83 (1H, s), 4.73 (1H, s), 2.96 (1H, d,  $J=11.0$  Hz), 2.50 (1H, dd,  $J=15.6, 4.0$  Hz), 2.28 (1H, dd,  $J=15.6, 11.0$  Hz), 2.08–1.20 (14H, m), 1.21 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 1.18 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 0.87 (3H, s), 0.81 (6H, s, Me-18), 0.67 (3H, s);  $^{13}C$  NMR (50 MHz)  $\delta$ : 172.8, 147.7, 110.7, 67.8, 65.6, 56.4, 52.4, 47.6, 42.0, 40.3, 39.8, 39.5, 37.4, 33.5 ( $\times 2$ ), 31.7, 31.2, 22.0, 21.9, 21.6, 19.2, 18.7, 16.6, 15.0; HRMS (ESI): calcd for  $C_{24}H_{39}O_2NaCl$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>: 417.2531, found 417.2538.

#### 4.9. Reaction of 13 to yield 3

Glycine methyl ester hydrochloride (484 mg, 3.86 mmol) was dissolved in MeOH (1.4 mL) and  $Et_3N$  (0.54 mL, 3.86 mmol) was added. To this colourless solution chloroderivative **5** (138 mg, 0.34 mmol) in DCM/MeOH 8:2 was added via cannula. The reaction mixture was heated at 50 °C under inert atmosphere and the reaction progress was controlled by TLC. After 16 h the solvent was evaporated and the residue was re-dissolved in water. It was extracted with  $EtOAc$  and the combined organics were washed with 2M HCl, 10%  $NaHCO_3$  and brine. It was dried over anhydrous  $Na_2SO_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (Hex/ $EtOAc$  7:3), leading to **3** (106 mg, 0.26 mmol, 80%).

**4.9.1. Methyl 2-(spongid-12-en-16-one) acetate (3).**  $[\alpha]_D^{22} -100.0$  (c 0.06,  $CHCl_3$ ); IR. (film): 2930, 2847, 1752, 1666, 1478, 1438, 1210, 1180, 1005  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz)  $\delta$ : 5.53 (1H, t,  $J=2.1$  Hz), 4.28 (1H, d,  $J=17.4$  Hz), 4.06 (1H, dd,  $J=15.2, 2.1$  Hz), 3.99 (1H, d,  $J=17.4$  Hz), 3.80 (1H, d,  $J=15.2$  Hz), 3.72 (3H, s), 2.44 (1H, dd,  $J=14.2, 4.4$  Hz), 2.30–1.10 (15H, m), 2.16 (1H, dd,  $J=14.2, 12.0$  Hz), 0.90 (3H, s), 0.86 (3H, s), 0.82 (3H, s), 0.76 (3H, s);  $^{13}C$  NMR (100 MHz)  $\delta$ : 173.1, 169.7, 130.1, 120.6, 56.3, 54.4, 52.3, 52.1, 48.5, 47.8, 41.8, 40.2, 39.7, 37.2, 35.1, 33.4, 33.1, 31.5, 22.6, 21.6, 18.5, 18.4, 15.5, 14.2; HRMS (ESI): calcd for  $C_{24}H_{37}NO_3Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>: 420.2666, found 410.2653.

#### 4.10. Isomerization of 3 with HI

To a solution of **3** (92 mg, 0.24 mmol) in  $C_6H_6$  (8.0 mL), HI 57% (0.30 mL, 1.44 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 80 °C under argon atmosphere for 6 h. Then, it was allowed to reach room temperature and water was added. It was extracted with  $EtOAc$  and the organic layer was washed with 10%  $NaHSO_3$ , 10%  $NaHCO_3$  and brine. It was dried over anhydrous  $Na_2SO_4$  and the solvent was evaporated. The crude was purified by column chromatography (Hex/ $EtOAc$  7:3), to afford **16** (84 mg, 0.22 mmol, 91%).

**4.10.1. Methyl 2-(spongid-13-en-16-one) acetate (16).**  $[\alpha]_D^{22} -25.1$  (c 0.35,  $CHCl_3$ ); IR. (film): 2928, 2848, 1753, 1658, 1462, 1368, 1208, 1180  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz)  $\delta$ : 4.20 (1H, d,  $J=17.2$  Hz), 4.13 (1H, d,  $J=17.2$  Hz), 3.82–3.62 (2H, m), 3.73 (3H, s), 2.92 (2H, s), 1.94 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 1.55–1.05 (14H, m), 0.99 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.84 (3H, s), 0.81 (3H, s);  $^{13}C$  NMR (100 MHz)  $\delta$ : 169.4, 169.4, 134.6, 120.5,

56.4, 55.8, 53.6, 52.1, 47.4, 42.0, 39.6, 37.7, 37.4, 37.2, 33.2 ( $\times 2$ ), 30.9, 29.0, 22.6, 20.4, 18.6, 18.5, 17.1, 16.4; HRMS (ESI): calcd for  $C_{24}H_{37}NO_3Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>: 420.2666, found 410.2676.

#### 4.11. Reaction of **16** to yield **17**

To a solution of **16** (20 mg, 0.05 mmol) in xylene (0.4 mL) 10% Pd/C (25 mg) was added. The reaction mixture was stirred under argon atmosphere at 175 °C for 2 h. Then it was allowed to reach room temperature and it was diluted with EtOAc. The mixture was filtered over Celite<sup>®</sup> eluting with EtOAc. The solvent was evaporated and crude was purified by chromatography (Hex/EtOAc: 7:3 and 4:6). Remaining starting product was recovered **16** (12 mg, 0.031 mmol, 62%), and the desired product **17** (7 mg, 0.018 mmol, 36%) was obtained.

4.11.1. Methyl 2-(spongida-13(21),14-dien-16-one) acetate (**17**). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> –62.5 (c 0.04, CHCl<sub>3</sub>); IR. (film): 2925, 2852, 1752, 1664, 1587, 1457, 1261, 1026, 800 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz)  $\delta$ : 6.88 (1H, s), 6.46 (1H, s), 4.64 (1H, d,  $J=16.7$  Hz), 4.55 (1H, d,  $J=16.7$  Hz), 3.78 (3H, s), 2.73 (1H, ddd,  $J=16.2, 6.9, 2.8$  Hz), 2.54 (1H, ddd,  $J=16.2, 8.4, 1.6$  Hz), 2.50–1.10 (14H, m), 1.18 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.88 (3H, s), 0.84 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz)  $\delta$ : 168.5, 165.9, 162.5, 134.2, 115.1, 114.4, 56.0, 53.7, 52.6, 49.8, 41.8, 39.7, 39.6, 38.6, 37.9, 33.3, 33.2, 25.9, 25.0, 21.4, 18.8, 18.5, 17.6, 16.2; HRMS (ESI): calcd for  $C_{24}H_{35}NO_3Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>: 408.2509, found 408.2513.

#### 4.12. Aromatization of **17** to yield **18**

Pyridone **17** (7 mg, 0.018 mmol) was dissolved in POCl<sub>3</sub> (0.12 mL, 1.3 mmol) and the reaction mixture was stirred under argon atmosphere at 120 °C. After 40 min the solvent was evaporated affording a brownish residue, which was dissolved in acetic acid (0.39 mL) and activated Zn (12 mg, 0.18 mmol) was added. The reaction mixture was stirred under argon atmosphere at 130 °C for 45 min. Then, it was allowed to reach room temperature and the mixture was filtered over Celite<sup>®</sup>, eluting with EtOAc. The solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography (DCM/MeOH 8:2).

4.12.1. Methyl spongidine A (**18**). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> –20.7 (c 0.13, CHCl<sub>3</sub>); IR. (film): 3518, 3448, 2927, 2867, 2867, 1754, 1627, 1463, 1441, 1237, 735 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8.61 (1H, s), 8.58 (1H, d,  $J=6.7$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J=6.7$  Hz), 5.46 (2H, d,  $J=5.7$  Hz), 3.85 (3H, s), 3.16 (1H, dd,  $J=18.1, 6.1$  Hz), 2.98 (1H, ddd,  $J=18.1, 9.4, 3.5$  Hz), 2.60–2.45 (1H, m), 2.10–1.10 (13H, m), 1.31 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.92 (3H, s), 0.91 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 171.8, 168.0, 146.6, 143.7, 138.1, 125.0, 60.7, 57.0, 54.3, 53.8, 42.9, 40.9, 40.6, 40.0, 39.0, 34.1, 33.6, 28.4, 25.4, 21.7, 19.7, 19.4, 17.6, 16.8; HRMS (EI): calcd for  $C_{24}H_{36}NO_2$  ( $M^+$ ): 370.2741, found 370.2749.

#### 4.13. Reaction of **13** to yield **19**

To a solution of chloroderivative **13** (168 mg, 0.42 mmol) in EtOH (6 mL), NH<sub>4</sub>OH 28% (1.8 mL) was added and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 7 h. Then the solvent was evaporated and the residue was re-dissolved in EtOAc. It was washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. It was concentrated under reduced pressure affording a crude, which was purified by column chromatography (Hex/EtOAc 1:1). Compound **19** (96 mg, 0.30 mmol, 73%) was obtained.

4.13.1. Spongid-12-en-16-one (**19**). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> –59.4 (c 0.16, CHCl<sub>3</sub>); IR. (film): 3204, 2921, 2843, 1653, 1478, 1436, 1383, 992 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz)  $\delta$ : 5.85 (1H, br s), 5.54 (1H, t,  $J=2.2$  Hz), 3.88 (1H, d,  $J=16.4$  Hz), 3.83 (1H, d,  $J=16.4$  Hz), 2.36 (1H, dd,  $J=14.6, 4.8$  Hz),

2.09 (1H, dd,  $J=14.6, 11.8$  Hz), 2.30–1.05 (15H, m), 0.90 (3H, s), 0.86 (3H, s), 0.82 (3H, s), 0.82 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz)  $\delta$ : 175.0, 129.9, 120.8, 56.5, 54.6, 48.4, 45.4, 41.8, 40.2, 39.7, 37.2, 35.3, 33.4, 33.1, 31.1, 22.7, 21.6, 18.5, 18.4, 15.5, 14.2; HRMS (ESI): calcd for  $C_{21}H_{33}NONa$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>: 338.2454, found 338.2469.

#### 4.14. Isomerization of **19** with HI

To a solution of **19** (96 mg, 0.30 mmol) in C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (9.6 mL), HI 57% (0.32 mL, 1.52 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 80 °C in argon atmosphere for 5 h. Then, it was allowed to reach room temperature and water was added. It was extracted with EtOAc and the organic layer was washed with 10% NaHSO<sub>3</sub>, 10% NaHCO<sub>3</sub> and brine. It was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. The crude was purified by column chromatography (Hex/EtOAc 8:2) to afford **20** (96 mg, 0.30 mmol, 99%).

4.14.1. Spongid-13-en-16-one (**20**). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> –33.7 (c 0.30, CHCl<sub>3</sub>); IR. (film): 3205, 2993, 2922, 2847, 1673, 1630, 1500, 1458, 1382 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz)  $\delta$ : 6.15 (1H, br s), 3.75 (1H, d,  $J=18.0$  Hz), 3.67 (1H, d,  $J=18.0$  Hz), 2.83 (2H, br s), 2.05–1.05 (16H, m), 1.00 (3H, s), 0.86 (3H, s), 0.85 (3H, s), 0.82 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz)  $\delta$ : 171.7, 134.4, 120.8, 56.7, 56.2, 47.4, 42.3, 39.9, 38.0, 37.7, 37.6, 33.5, 33.5, 29.7, 29.1, 21.6, 20.5, 18.8, 18.8, 17.4, 16.7; HRMS (ESI): calcd for  $C_{21}H_{33}NONa$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>: 338.2456, found 338.2462.

#### 4.15. Reaction of **20** with LDA to yield **21**

To 1.38 mL of THF cooled to –78 °C, <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NH (0.27 mL, 1.89 mmol) and *n*-BuLi 1.6 N in hexane (1.20 mL, 1.89 mmol) were added and the mixture was stirred under argon atmosphere for 10 min. Compound **20** (54 mg, 0.18 mmol) was dissolved in THF (2.25 mL) and solution was cooled to –78 °C. The prepared LDA (2.85 mL, 0.6 M) was added dropwise via cannula to the solution of **20**. The reaction mixture was stirred at –78 °C for 30 min, then it was allowed to reach room temperature and after that it was stirred at 45 °C during 4 h. After this time the reaction mixture reached room temperature again and saturated NH<sub>4</sub>Cl was added. It was extracted with EtOAc and the combined organics were washed with brine. It was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was evaporated. The crude was purified by column chromatography (DCM/MeOH 98:2) to afford pyridone **21** (21 mg, 0.15 mmol, 91%).

4.15.1. Spongida-13(21),14-dien-16-one (**21**). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> –37.8 (c 0.09, CHCl<sub>3</sub>); IR. (film): 2922, 2850, 1668, 1565, 1469, 1377, 1261, 1060, 876 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz)  $\delta$ : 7.02 (1H, br s), 6.45 (1H, br s), 2.73 (1H, dd,  $J=16.6, 5.2$  Hz), 2.56 (1H, dd,  $J=16.6, 7.8$  Hz), 2.40–1.10 (14H, m), 1.17 (3H, s), 0.94 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.84 (3H, s), NH not visible; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz)  $\delta$ : 167.4, 165.3, 131.8, 115.9, 113.9, 56.2, 54.1, 42.1, 40.0, 39.8, 39.1, 38.2, 33.5 ( $\times 2$ ), 26.2, 25.3, 21.7, 19.1, 18.7, 17.9, 16.5; HRMS (ESI): calcd for  $C_{21}H_{31}NONa$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>: 336.2298, found 336.2303.

#### 4.16. Triflate formation of **21**

To a solution of pyridone **21** (7 mg, 0.022 mmol) in DCM (0.1 mL) under argon atmosphere, pyridine (0.02 mL) was added. The solution was cooled to –78 °C and Tf<sub>2</sub>O (0.01 mL, 0.033 mmol) was added. After 15 min it was allowed to reach room temperature and the reaction mixture was further stirred for 1.5 h. Then it was diluted with hexane and directly filtered in column, eluting with hexane, hexane/Et<sub>2</sub>O 1:1 and Et<sub>2</sub>O. After collection of the fractions the solvent was evaporated, affording triflate **22** (6.5 mg, 0.015 mmol, 66%).

4.16.1. *Spongida-13(21),14,16-trien-16-trifluoromethansulfonate* (**22**).  $[\alpha]_D^{22} -84.0$  (c 0.02, CHCl<sub>3</sub>); IR. (film): 2925, 2853, 1601, 1471, 1421, 1210, 1134, 940 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz)  $\delta$ : 8.02 (1H, s), 6.97 (1H, s), 2.97 (1H, dd, *J*=17.0, 6.0 Hz), 2.77 (1H, ddd, *J*=17.0, 10.0, 4.0 Hz), 2.30–1.00 (14H, m), 1.19 (3H, s), 0.93 (3H, s), 0.88 (3H, s), 0.85 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz)  $\delta$ : 164.8, 155.0, 148.9, 132.3, 110.8, 109.5, 56.3, 54.2, 42.1, 39.9, 39.8, 38.9, 37.9, 33.5, 32.2, 27.2, 25.8, 21.6, 19.0, 18.7, 17.4, 16.5; HRMS (ESI): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>SF<sub>3</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: 446.2084, found 446.2063.

#### 4.17. Reaction of triflate **22** to yield **4**

To a solution of triflate **22** (6.5 mg, 0.015 mmol) in DMF (0.1 mL) and Et<sub>3</sub>N (0.01 mL, 0.07 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.2 mg, 0.005 mmol), dppf (1.5 mg, 0.003 mmol) and NH<sub>4</sub>O<sub>2</sub>CH (12 mg, 0.19 mmol) were added. The reaction mixture was stirred under argon atmosphere at 60 °C for 3 h. Then, the solvent was evaporated and the residue was directly purified by chromatography eluting with Et<sub>2</sub>O. The solvent was removed under reduced pressure to afford pyridine **4** (3 mg, 0.01 mmol, 67%).

4.17.1. *Spongida-13(21),14,16-triene* (**4**).  $[\alpha]_D^{22} -76.0$  (c 0.27, CHCl<sub>3</sub>); IR. (film): 2924, 2852, 1463, 1379, 1261, 1067, 808 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz)  $\delta$ : 8.29 (1H, d, *J*=5.0 Hz), 8.26 (1H, s), 7.10 (1H, d, *J*=5.0 Hz), 2.92 (1H, dd, *J*=16.0, 8.0 Hz), 2.76 (1H, ddd, *J*=16.0, 10.0, 4.0 Hz), 2.35–1.10 (14H, m), 1.18 (3H, s), 0.94 (3H, s), 0.88 (3H, s), 0.86 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz)  $\delta$ : 158.7, 150.2, 146.7, 135.2, 125.0, 56.2, 54.5, 41.9, 39.7, 39.6, 37.9, 37.7, 33.7, 33.2, 27.6, 25.6, 21.4, 18.8, 18.5, 17.4, 16.3; HRMS (ESI): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N (M+H)<sup>+</sup>: 298.2529, found 298.2532.

#### 4.18. N-Alkylation of **4** with bromoacetic acid

The pyridine derivative **4** (6 mg, 0.02 mmol) was dissolved in C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Br (0.01 mL) and bromoacetic acid (3 mg, 0.02 mmol) was added. The reaction mixture was stirred under argon atmosphere at 85 °C for 24 h. Then, the solvent was removed under reduced pressure to afford spongidine A, **1** (4 mg, 0.01 mmol, 56%).

4.18.1. *Spongidine A* (**1**).  $[\alpha]_D^{22} -41.3$  (c 0.15, MeOH), lit: -16.2 (c 0.01, MeOH); IR. (film): 3392, 2925, 2852, 1734, 1645, 1458, 1388, 1260 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8.60 (1H, s), 8.56 (1H, d, *J*=6.8 Hz), 7.97 (1H, d, *J*=6.8 Hz), 5.38 (2H, s), 3.14 (1H, dd, *J*=18.0, 5.3 Hz), 2.97 (1H, ddd, *J*=18.0, 9.2, 4.0 Hz), 2.52 (1H, d, *J*=12.2 Hz), 2.20–1.10 (13H, m), 1.31 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.90 (6H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 171.6, 168.7, 146.7, 143.7, 138.1, 125.1, 60.9, 57.2, 54.8, 43.0, 41.0, 40.7, 40.1, 39.1, 34.2, 33.7, 28.5, 25.6, 21.8, 19.8, 19.5, 17.7, 16.9; HRMS (ESI): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 356.2584, found 356.2581.

#### 4.19. N-Alkylation of **4** with sodium bromoethanesulfonate

The pyridine derivative **4** (6 mg, 0.02 mmol) was dissolved in DMF (0.01 mL) and sodium bromoethanesulfonate (4.5 mg, 0.02 mmol) was added. The reaction mixture was stirred under argon atmosphere at 100 °C for 15 h. Then, the solvent was removed under reduced pressure and 2 N HCl was added to the resulting residue until acid pH was reached. Concentration under vacuum followed by purification by column chromatography (DCM/MeOH 9:1) afforded spongidine D, **2** (4 mg, 0.01 mmol, 49%).

4.19.1. *Spongidine D* (**2**).  $[\alpha]_D^{22} -10.1$  (c 0.02, MeOH), lit: -6 (c 0.02, MeOH); IR. (film): 3445, 2924, 2859, 1640, 1463, 1195, 1054 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8.65 (1H, s), 8.62 (1H, d, *J*=6.6 Hz), 7.87 (1H, d, *J*=6.6 Hz), 4.82 (1H, t, *J*=6.2 Hz), 3.39 (1H, t, *J*=6.2 Hz), 3.19 (1H, dd, *J*=19.1, 6.7 Hz), 2.95 (1H, m), 2.10–1.10 (13H, m), 1.28

(3H, s), 1.00 (3H, s), 0.90 (6H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 171.0, 146.0, 142.8, 137.9, 124.9, 58.0, 57.3, 54.8, 51.6, 43.0, 40.7, 40.3, 40.1, 39.0, 34.2, 33.7, 28.4, 25.5, 21.8, 19.8, 19.5, 17.8, 16.8; HRMS (ESI): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>3</sub>NaS (M+Na)<sup>+</sup>: 429.2230, found 429.2249.

#### Acknowledgements

The authors would like to thank the MICINN (CTQ2009-11557) and Junta de Castilla y León for the financial support (GR178 and SA063A07) and for the doctoral fellowships awarded to A.B. and O.B. The authors are grateful to Drs. A.M. Lithgow and C. Raposo for the NMR and Mass spectra, respectively.

#### References and notes

- (a) Naito, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1367; (b) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2nd ed.; Pergamon: Amsterdam, 2000; (c) Mabry, T. J. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1596.
- (a) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435; (b) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 627.
- For examples of amino acid in natural products, see: (a) Gabant, M.; Martin, M.-T.; Morio, C.; Ermolenko, L.; Guérineau, V.; Retailleau, P.; Thoison, O.; Boury-Esnault, N.; Pérez, T.; Al-Mourabit, A. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1875; (b) Bonnard, I.; Manzanares, I.; Rinehart, L. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1466; (c) Aiello, A.; Fattorusso, E.; Luciano, P.; Menna, M.; Vitalone, R. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 620.
- Jayasinghe, L.; Jayasoorijya, C. P.; Hara, N. J.; Fujimoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8769.
- Kobayashi, J.; Hirasawa, Y.; Yoshida, N.; Morita, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5901.
- Harrison, T. S.; Scott, L. J. *Drugs* **2005**, *65*, 2309.
- Deininger, M. W. N.; Druker, B. J. *Pharmacol. Rev.* **2003**, *55*, 401.
- Buchanan, M. S.; Carroll, A. R.; Addepalli, R.; Avery, V. M.; Hooper, J. N. A.; Quinn, R. J. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 2040.
- Tsuda, M.; Shigemori, H.; Ishibashi, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2597.
- Aiello, A.; D'Esposito, M.; Fattorusso, E.; Menna, M.; Müller, W. E. G.; Perovic-Ottstadt, S.; Tsuruta, H.; Gulder, T. A. M.; Bringmann, G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7266.
- De Marino, S.; Iorizzi, M.; Zollo, F.; Debitus, C.; Menou, J.-L.; Ospina, L. F.; Alcaraz, M. J.; Payá, M. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 322.
- Keyzers, R. A.; Davies-Coleman, M. T. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 355.
- (a) Hill, M. D. *Chem.—Eur. J.* **2010**, *16*, 12052; (b) Jones, G.; Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: New York, NY, 1984; Vol. 2, Part 2; (c) Henry, G. D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6043.
- (a) Hantzsch, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1; (b) Guillaume, B.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 18; (c) Debache, A.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhoutai, S.; Carboni, B. *Synlett* **2008**, 509; (d) Kelly, T. R.; Lebedev, R. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2197.
- (a) Bohlman, F.; Rahtz, D. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2265; (b) Bashford, K. E.; Burton, M. B.; Cameron, S.; Cooper, A. L.; Hogg, R. D.; Kane, P. D.; MacManus, D. A.; Matrunola, C. A.; Moody, C. J.; Robertson, A. B.; Warne, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 1627.
- (a) Chalk, A. J. *Tetrahedron* **1973**, *30*, 1387; (b) Movassaghi, M.; Hill, M. D.; Ahmad, O. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10096; (c) Chen, Z.-B.; Hong, D.; Wang, Y.-G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 903; Nakayama, G. R.; Caton, M. C.; Nova, M. P.; Parandoosh, Z. *J. Immunol. Methods* **1997**, *204*, 205.
- (a) Movassaghi, M.; Hill, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4592; (b) Bönnemann, H.; Brijoux, W. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1990**, *48*, 177; (c) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127; (d) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285; (e) Varela, J. A.; Saá, C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3787; (f) Rizk, T.; Bilodeau, E. J.-F.; Beauchemin, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8325.
- For examples of synthesis of a pyridine ring in natural products, see: (a) Hughes, R. A.; Thompson, S. P.; Alcaraz, L.; Moody, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15644; (b) Boger, D. L.; Hong, J.; Hikota, M.; Ishida, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2471; (c) Schnermann, M. J.; Romero, F. A.; Hwang, I.; Nakamaru-Ogiso, E.; Yagi, T.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11799; (d) Bagley, M. C.; Bashford, K. E.; Hesketh, C. L.; Moody, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3301.
- González, M. A.; Molina-Navarro, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7462.
- (a) Basabe, P.; Boderó, O.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Blanco, A.; de Román, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7750; (b) Basabe, P.; de Román, M.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Boderó, O.; Blanco, A.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *Synlett* **2008**, 1149; (c) Basabe, P.; Boderó, O.; Marcos, I. S.; Díez, D.; de Román, M.; Blanco, A.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11838; (d) Basabe, P.; Diego, A.; Delgado, S.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9173; (e) Basabe, P.; Diego, A.; Díez, D.; Marcos, I. S.; Urones, J. G. *Synlett* **2000**, 1807.
- Basabe, P.; Delgado, S.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Diego, A.; de Román, M.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9480.
- (a) González-Sierra, M.; Cravero, R. M.; Laborde, L. A.; Ruveda, E. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 417; (b) Hua, S.-K.; Wang, J.; Chen, X.-B.; Xu, Z.-Y.; Zeng, B.-B. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1142.
- (a) Ando, M.; Tajima, K.; Takase, K. *Chem. Lett.* **1978**, 617; (b) Ando, M.; Akahane, A.; Takase, K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3909.

24. (a) Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3055; (b) Smith, A. B.; Bosanac, T.; Basu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2348.
25. Basabe, P.; Martín, M.; Boderó, O.; Blanco, A.; Marcos, I. S.; Díez, D.; Urones, J. G. *Tetrahedron* **2010**, 66, 6008.
26. (a) Bhattacharya, A.; DiMichele, L. M.; Dolling, U.-H.; Douglas, A. W.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3318; (b) Williams, J. M.; Marchesini, G.; Reamer, R. A.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J. *Org. Chem.* **1996**, 60, 5337; (c) Hattori, T.; Date, M.; Sakurai, K.; Morohashi, N.; Kosugib, H.; Miyano, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8035.
27. (a) Yee, N. K.; Nummy, L. J.; Byrne, D. P.; Smith, L. L.; Roth, G. P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 326; (b) Haldar, P.; Ray, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8229; (c) Gim, G.; Lijuan, M.; Hua, Z.; Ghate, M.; Ahn, C.; Won, T.-J.; Kim, T.-J.; Reddy, C. R.; Chandrasekhar, S.; Shin, D.-S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, 28, 2486; (d) Collins, C. J.; Lanz, M.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3673.
28. (a) Pelcman, B.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2381; (b) Nelson, P. H.; Nelson, J. T. *Synthesis* **1991**, 192; (c) Nakamichi, N.; Kawashita, Y.; Hayashi, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3955.
29. Mariano, P. S.; Krochmal, E.; Leone, A. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1122.
30. (a) Van, T. N.; Verniest, G.; Glaessens, S.; De Kimpe, N. *Tetrahedron* **2005**, 2295; (b) Bratenko, M. K.; Panimarchuk, O. I.; Chornous, V. A.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, 43, 1209.
31. (a) Komatsu, M.; Yamamoto, S.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3769; (b) Ayer, W. A.; Iverach, G. G. *Tetrahedron Lett.* **1960**, 10, 19; (c) Thebtaranonth, Y. *Pure Appl. Chem.* **1997**, 69, 609.
32. Fischer, D. F.; Sarpong, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5926.
33. (a) Ratts, K. W.; Howe, R. K.; Phillips, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 6115; (b) Totah, R. A.; Hanzlik, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10107; (c) Zhang, L.; Liang, F.; Sun, L.; Hu, H. *Synthesis* **2000**, 12, 1733.

## **7. PARTE EXPERIMENTAL**

---

## **Técnicas generales**

### **1. INSTRUMENTACIÓN**

#### **Rotaciones específicas**

Se midieron en un polarímetro digital Perkin-Elmer 241 (Figura 1), en cubetas de 1 dm de paso óptico y en disolución de cloroformo. La concentración a la que se realizó la medida se especifica en cada caso.



*Figura 1*

#### **Puntos de fusión**

Se determinaron en un microscopio de platina caliente (Kofler) (Figura 2) y están sin corregir.



*Figura 2*

### **Espectroscopía de IR**

Las medidas se han realizado en un espectrofotómetro BONEM FT MB-100 y un espectrofotómetro AVATAR 370 FT-IR Thermo Nicolet (Figura 3) en película capilar sobre cristales de NaCl.



*Figura 3*

### **Espectroscopía de RMN**

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

Se han realizado en un espectrómetro VARIAN 200 (200 MHz  $^1\text{H}$  y 50 MHz  $^{13}\text{C}$ ) (Figura 4) y en un espectrómetro BRUKER AVANCE 400 MHz DRX (400 MHz  $^1\text{H}$  y 100 MHz  $^{13}\text{C}$ ) (Figura 5), equipado con una sonda de detección inversa con bobina de gradientes y una sonda  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ .



*Figura 4*

Los espectros se realizaron en  $\text{CDCl}_3$  como disolvente habitual y se referencian con respecto al disolvente residual  $\text{CHCl}_3$  (7.26 ppm en  $^1\text{H}$  y 77.0 ppm en  $^{13}\text{C}$ ). Los

desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz.



Figura 5

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  $90^\circ$  y  $135^\circ$ .

#### nOe (nuclear Overhauser effect)

La irradiación de una señal de protón causa variaciones a uno o varios protones. Esta variación está relacionada con el recíproco de la sexta potencia de la distancia entre los núcleos  $1/r^6$ . Se suele irradiar con baja potencia y de manera continua la señal que interesa. Además, se obtiene un espectro irradiado fuera de la zona de resonancia. Se restan ambos y se observa si hay variaciones en la intensidad de la señal. La secuencia utilizada permite irradiar todos los componentes de un multiplete con una potencia mucho menor que si se irradia el centro.

#### HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence)

Los experimentos de correlación heteronuclear  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  a un enlace se adquieren utilizando la secuencia Bruker inv4gs, con selección de la secuencia de cero cuanto y doble cuanto con una serie de tres pulsos de gradientes sinusoidales. La longitud del pulso de gradiente es de 1.5 ms y los pulsos guardan una relación de 50:30:40 con respecto a la longitud total del pulso. El intervalo de recuperación del gradiente es de 100 ms.

Un experimento típico adquiere 256 series de uno o dos transientes cada uno. El intervalo de reciclado es de tres segundos y la modulación se sintoniza para  $^1J_{H,C} = 145$  Hz, que corresponde a un intervalo de 3.45 ms, y desacoplando con una secuencia garp en  $^{13}C$  en el momento de la adquisición.

La transformada de Fourier (FT) en ambas dimensiones se realiza después de aplicar una función exponencial de 0.3 Hz en F2 ( $^1H$ ) y una función sinusoidal en F1 ( $^{13}C$ ). Se obtiene un espectro de correlación en magnitud con 1024 puntos en F2 y 512 en F1, que corresponde a una resolución de 4.68 Hz/pt en F2 y 45.2 Hz/pt en F1.

#### HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Connectivity)

Para las correlaciones a larga distancia, 2 ó 3 enlaces, se utiliza la secuencia inv4gslplrnd, que utiliza un filtro de paso largo para la eliminación de la correlación directa en función de la constante de acoplamiento  $^1J_{H,C} = 145$  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 [función  $^1J_{H,C}$  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. Un acoplamiento típico se adquiere con 256 series de 4 transientes cada uno.

La transformada de Fourier (FT) en ambas dimensiones se realiza con las mismas funciones que en el caso anterior y se obtiene un espectro de correlación en magnitud con 1024 puntos en F2 y 512 en F1, que corresponde a una resolución de 4.8Hz/pt en  $^1H$  y 45.2 Hz/pt en  $^{13}C$ .

#### COSY (COrrrelation SpectroscopY)

La secuencia básica del COSY tiene dos pulsos de  $90^\circ$  y un tiempo de evolución. Para el procesado se utilizan funciones sinusoidales en ambas direcciones, obteniendo así una matriz simétrica de 512 puntos en ambas dimensiones.

En general se utiliza la secuencia con filtro de doble cuanto, que permite la eliminación o disminución de las señales intensas, ya sea de disolventes o singuletes en la diagonal y sus correspondientes artefacto

### Espectrometría de masas

Se realizaron en un espectrómetro VG TS-250 de alta resolución capaz de llevar a cabo experimentos de impacto electrónico (EI), ionización química (CI), utilizando  $\text{NH}_3$  como gas ionizado, y F.A.B. (Xenon, 10 KV), empleando como matriz alcohol *m*-nitrobencílico. Dispone de inyección directa y en alta resolución es capaz de determinar una masa exacta con una precisión de 15 ppm (Figura 6).

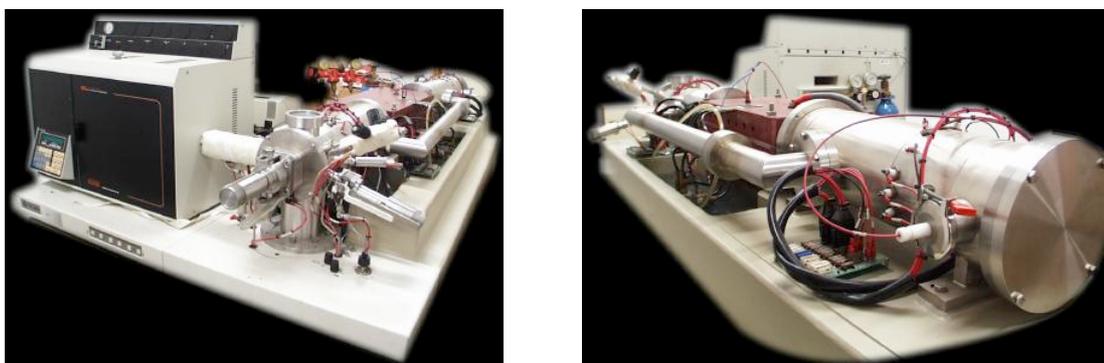


Figura 6

### Difracción de rayos X en monocristal

La medida de intensidad de las reflexiones de los monocristales sintetizados en este trabajo se llevó a cabo con un difractómetro automático de cuatro círculos SEIFERT XRD 3003 SC (Figura 7), con geometría euleriana y detector puntual. Todos los monocristales se midieron a temperatura ambiente, utilizándose la radiación  $\text{CuK}_\alpha$  ( $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ ), con el generador de Rayos X operando a 40 kV y 30 mA.



*Figura 7*

## **2. TÉCNICAS GENERALES CROMATOGRÁFICAS**

### **Cromatografía en capa fina (CCF)**

Se realizaron sobre placas de 0.2 mm de espesor de gel de sílice Merck (60 F<sub>254</sub>). Para su revelado se utilizaron disoluciones de molibdato amónico en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O al 0.05/1 p/v, seguido de calentamiento a 120° durante unos segundos.

Las sustancias que presentan fluorescencia son visualizadas por iluminación con luz ultravioleta de  $\lambda = 254$  nm  $\lambda = 336$  nm antes de ser reveladas.

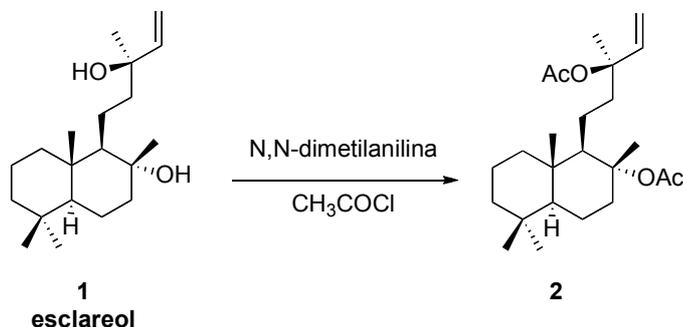
### **Cromatografía en columna (CC)**

Se realizó en columna de vidrio, empaquetando con sílica gel Merck-60. Existen dos tipos de sílice, dependiendo del tamaño de partícula: 0.200-0.063 mm, llamada sílica gel normal y la que tiene un tamaño de partícula de 0.063-0.040 mm, llamada sílica gel flash que necesita la aplicación de presión adicional. La relación usada va desde 20 g a 100 g de sílica gel por gramo de sustancia.

La elución se realiza con disolventes y mezclas de disolventes de polaridad creciente (generalmente mezclas *n*-hexano/AcOEt o DCM/MeOH) y se sigue la composición de las fracciones eluidas por CCF.

### **3. PURIFICACIÓN DE REACTIVOS Y DISOLVENTES**

- **Acetato de etilo (AcOEt):** se destila y se almacena con CaCl<sub>2</sub>.
- **Ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*CPBA):** se lava con disolución tampón de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> [0.1 M] (pH = 7.5), se evapora el disolvente orgánico y se seca.
- **Anhídrido acético (Ac<sub>2</sub>O):** se destila a partir del producto comercial.
- **Benceno (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>):** se destila sobre Na y benzofenona y bajo atmósfera de argón y se almacena sobre Na.
- **Cloroformo (CHCl<sub>3</sub>):** se destila y se almacena sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.
- **Diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** se destila sobre CaH<sub>2</sub> y se almacena bajo atmósfera de argón.
- **Diisopropilamina (*i*Pr<sub>2</sub>NH):** se destila y se almacena con KOH.
- **N,N-Dimetilformamida (HCONMe<sub>2</sub>):** se destila sobre CaH<sub>2</sub> bajo atmósfera de argón y a presión reducida. Se almacena con tamiz molecular (4Å).
- **Éter (Et<sub>2</sub>O):** se somete a ebullición sobre Na y se destila sobre Na y benzofenona.
- ***n*-Hexano (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>):** se destila y se almacena con CaCl<sub>2</sub>.
- **Metanol (MeOH):** se destila.
- **Piridina (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N):** se destila y se almacena con BaO.
- **Tetrahidrofurano (THF):** se somete a ebullición sobre Na y se destila sobre Na y benzofenona.
- **Trietilamina (Et<sub>3</sub>N):** se somete a ebullición sobre CaH<sub>2</sub>, se destila y almacena con KOH.
- **Tolueno (C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>):** se somete a ebullición, se destila y almacena con Na.

**Acetilación de esclareol: 2**

Sobre una disolución de **esclareol** (20 g, 65.3 mmol) en DCM (23 mL) se añade *N,N*-dimetilanilina (83 mL, 0.65 mol) y  $\text{CH}_3\text{COCl}$  (33 mL, 0.46 mol) a 0 °C y bajo atmósfera de argón. El avance de la reacción se controla mediante TLC. Terminada la reacción se añade hielo y se espera hasta que la disolución sea homogénea. Se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  y los extractos etéreos se lavan con disoluciones de  $\text{HCl}$  2N,  $\text{NaHCO}_3$  al 10% y agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose **2** (25.5 g, 100%).

**8,13*R*-diacetoxilabd-14-eno (2).**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -25.7 ( $c = 0.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

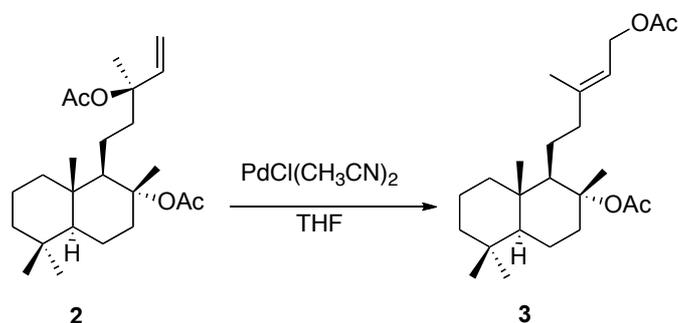
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1740, 1730, 1440, 1370, 1240, 1010, 920, 740.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.96 (1H, dd,  $J = 10.7, 17.2$  Hz, H-14), 5.12 (1H, d,  $J = 17$  Hz,  $\text{H}_\text{A}$ -15), 5.09 (1H, d,  $J = 10.7$  Hz,  $\text{H}_\text{B}$ -15), 2.60 (1H, m), 1.99 (3H, s, *Me*COO), 1.93 (3H, s, *Me*COO), 1.85-0.83 (16H, m), 1.52 (3H, s, Me-16), 1.44 (3H, s, Me-17), 0.85 (3H, s, Me-19), 0.81 (3H, s, Me-18), 0.77 (3H, s, Me-20).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 170.2 (*Me*COO), 169.8 (*Me*COO), 142.0 (C-14), 113.1 (C-15), 88.0 (C-8), 83.3 (C-13), 58.8 (C-9), 55.7 (C-5), 42.6 (C-12), 42.0 (C-3), 39.6 (C-1, C-10), 38.9 (C-7), 33.4 (C-18), 33.2 (C-4), 23.6 (C-16), 22.9 (C-17), 22.2 (C-19), 21.5 (*Me*COO), 20.5 (*Me*COO), 20.0 (C-6), 19.6 (C-11), 18.4 (C-2), 15.8 (C-20).

**EMIE  $m/z$**  (intensidad relativa): 392 ( $\text{M}^+$ , 2), 333 (6), 272 (29), 204 (73), 177 (28), 134 (43), 109 (51), 95 (68), 81 (100), 69 (86).

**Reacción de 2 con PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>: 3**



Sobre una disolución de **2** (26 g, 66 mmol) en THF (124 mL) se añade bajo atmósfera de argón PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub> (843 mg, 3.24 mmol). La solución se mantiene en agitación y a temperatura ambiente durante una hora. Transcurrido este tiempo se añade hexano y se filtra sobre sílica gel y Celita™, eluyendo con hexano. Se evapora el disolvente y el producto bruto se cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 9:1). Se obtiene **3** (24 g, 92%).

**8,15-diacetoxilabd-13E-eno (3).**

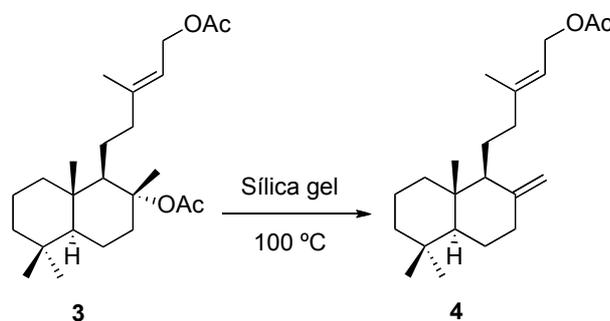
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -21.4 (c = 0.24, CHCl<sub>3</sub>).

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 1740, 1730, 1460, 1390, 1370, 1240, 1130, 1010.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.31 (1H, t, *J* = 6.9 Hz, H-14), 4.53 (2H, d, *J* = 6.9 Hz, H-15), 2.60 (1H, m), 2.04 (3H, s, MeCOO), 1.92 (3H, s, MeCOO), 1.85-0.83 (16H, m 1.70), (3H, s, Me-16), 1.44 (3H, s, Me-17), 0.84 (3H, s, Me-19), 0.80 (3H, s, Me-18), 0.76 (3H, s, Me-20).

RMN <sup>13</sup>C (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 171.1 (MeCOO), 170.1 (MeCOO), 143.2 (C-13), 118.0 (C-14), 88.1 (C-8), 61.5 (C-15), 58.7 (C-9), 55.7 (C-5), 42.8 (C-12), 42.0 (C-3), 39.6 (C-1), 39.5 (C-10), 38.9 (C-7), 33.4 (C-18), 33.2 (C-4), 24.5 (C-11), 23.0 (C-17), 21.5 (MeCOO), 21.1 (C-19), 20.5 (MeCOO), 20.0 (C-6), 18.4 (C-2), 16.6 (C-16), 15.8 (C-20).

EMIE *m/z* (intensidad relativa): 392 (M<sup>+</sup>, 2), 333 (3), 272 (17), 204 (13), 192 (76), 109 (43), 95 (54), 69 (77).

**Eliminación del grupo acetoxilo de C-8 de 3: 4**

Se disuelven 10 g (25 mmol) del compuesto **3** en la mínima cantidad de hexano posible y se añaden 91.4 g de sílica gel, formándose una papilla. Se elimina entonces el hexano dejando el compuesto adsorbido en la sílice. Se introduce en un baño de aceite a 100 °C con agitación magnética y atmósfera inerte. La reacción se controla por TLC y transcurrida una hora, se observa la desaparición del producto de partida. Se introduce la sílice en una columna y se cromatografía directamente (hexano/AcOEt 9:1 y 8:2), obteniéndose **4** (7.5 g, 88%).

**15-acetoxilabda-8(17),13E-dieno (4).**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +15.7$  (c = 0.15, CHCl<sub>3</sub>).

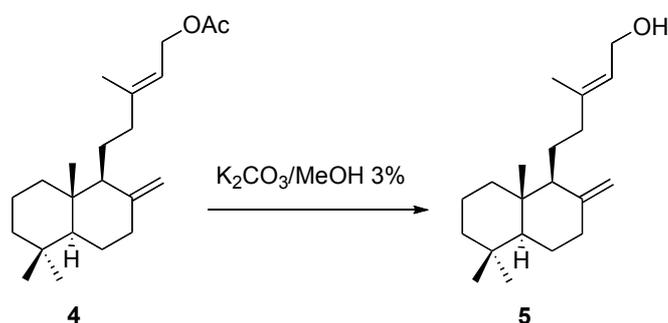
**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3050, 2850, 1720, 1645, 1240, 890.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.41 (1H, t, *J* = 6.5 Hz, H-14), 4.78 (1H, s, H<sub>A</sub>-17), 4.75 (2H, d, *J* = 6.5 Hz, H-15), 4.50 (1H, s, H<sub>B</sub>-17), 2.40 (1H, m), 2.22-0.87 (15H, m), 2.05 (3H, s, MeCOO), 1.70 (3H, s, Me-16), 0.86 (3H, s, Me-19), 0.80 (3H, s, Me-18), 0.68 (3H, s, Me-20).

**RMN <sup>13</sup>C** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.8 (MeCOO), 148.6 (C-8), 142.9 (C-13), 118.2 (C-14), 106.2 (C-17), 61.4 (C-15), 56.4 (C-9), 55.7 (C-5), 42.3 (C-3), 39.7 (C-12), 39.2 (C-1, C-10), 38.8 (C-7), 33.6 (C-18, C-4), 24.5 (C-6), 23.9 (C-11), 20.9 (MeCOO), 21.7 (C-19), 19.4 (C-2), 16.5 (C-16), 14.5 (C-20).

**EMIE *m/z*** (intensidad relativa): 332 (M<sup>+</sup>, 8), 317 (16), 257 (45), 204 (82), 137 (80), 81 (100).

### Saponificación del acetato de 4: 5



A 3.3 g de **4** (9.8 mmol) se añaden 18 mL de una disolución de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  al 3% en metanol. La solución se mantiene con agitación y atmósfera inerte durante 6 horas. Transcurrido este tiempo se elimina el metanol, se añade agua y se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos etéreos se lavan con agua, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y evapora el disolvente, obteniéndose **5** (2.8 g, 100%).

#### Labda-8(17),13E-dien-15-ol (**5**).

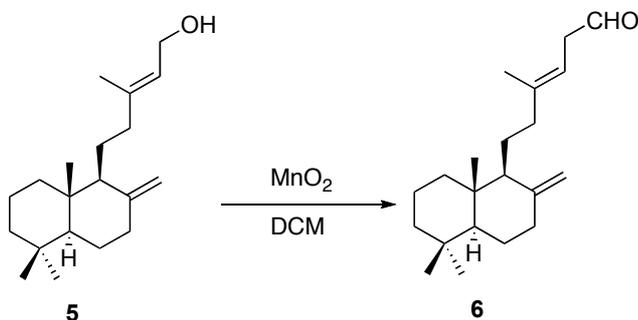
$[\alpha]_D^{20} +35.3$  ( $c = 0.23$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 1760, 1740, 1470, 1460, 1390, 1010, 890.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.38 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz, H-14), 4.82 (1H, s,  $\text{H}_A$ -17), 4.49 (1H, s,  $\text{H}_B$ -17), 4.15 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz, H-15), 2.40 (1H, m), 2.22-0.87 (15H, m), 1.67 (3H, s, Me-16), 0.87 (3H, s, Me-19), 0.80 (3H, s, Me-18), 0.67 (3H, s, Me-20).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 148.8 (C-8), 140.7 (C-13), 123.3 (C-14), 106.5 (C-17), 59.6 (C-15), 56.5 (C-9), 55.7 (C-5), 42.2 (C-3), 39.9 (C-10), 39.3 (C-12), 38.7 (C-1), 38.6 (C-7), 33.8 (C-18, C-4), 24.6 (C-6), 22.0 (C-19), 21.9 (C-11), 19.6 (C-2), 16.6 (C-16), 14.7 (C-20).

**EMIE**  $m/z$  (intensidad relativa): 290 ( $\text{M}^+$ , 20), 279 (39), 245 (8), 204 (45), 177 (16), 137 (77), 69 (100).

**Oxidación alílica de 5: 6**

Sobre una disolución de **5** (6.9 g, 0.024 mol) en DCM (500 mL) se añade MnO<sub>2</sub> (71 g, 0.8 mol). La solución se mantiene con agitación y atmósfera de argón durante ocho horas. Transcurrido este tiempo se filtra la reacción a través de Celita™ y se evapora el disolvente, obteniéndose **6** (5.8 g, 85%).

**Labda-8(17),13E-dien-15-al (6).**

$[\alpha]_D^{20} +31.9$  (c = 0.47, CHCl<sub>3</sub>).

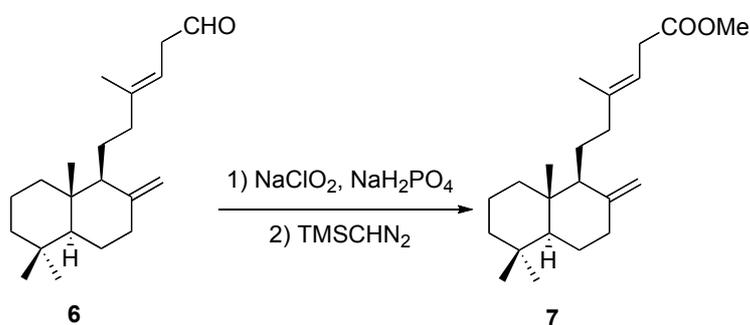
**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3060, 2700, 1690, 1640, 900.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.86 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-15), 5.74 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-14), 4.73 (1H, s, H<sub>A</sub>-17), 4.39 (1H, s, H<sub>B</sub>-17), 2.6-0.87 (16 H, m), 2.03 (3H, s, Me-16), 0.75 (3H, s, Me-19), 0.68 (3H, s, Me-18), 0.56 (3H, s, Me-20).

**RMN <sup>13</sup>C** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 190.5 (C-15), 164.0 (C-13), 142.0 (C-8), 127.1 (C-14), 106.4 (C-17), 56.3 (C-9), 55.6 (C-5), 42.1 (C-3), 39.7 (C-10), 39.5 (C-12), 39.1 (C-7), 38.3 (C-1), 33.5 (C-18), 33.3 (C-4), 24.5 (C-11), 21.4 (C-6, C-19), 19.4 (C-2), 19.1 (C-16), 14.5 (C-20).

**EMIE *m/z*** (intensidad relativa): 288 (M<sup>+</sup>, 14), 273 (25), 244 (15), 205 (42), 177 (28), 137 (87), 109 (84), 81 (100).

**Oxidación y esterificación de 6: 7**



A una disolución de **6** (2.6 g, 9.0 mmol) en *t*BuOH (109 mL) y 2- metil-2-buteno (29 mL), se añade otra disolución de fosfato sódico monobásico (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 6.4 g) en agua (44 mL) y NaClO<sub>2</sub> al 25% (27 mL, 90.3 mmol). La solución se mantiene con agitación durante doce horas. Pasado este tiempo se añade agua y se acidula con una disolución HCl 2N. Se extrae con Et<sub>2</sub>O y los extractos etéreos se lavan con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente. Se obtienen 2.7 g del ácido correspondiente.

Sobre una disolución de éste ácido (2.7 g, 8.8 mmol) en benceno/metanol absoluto (1:1, 22 mL) se añade bajo atmósfera de argón y a 0 °C TMSCHN<sub>2</sub> (6.6 mL, 13.2 mmol) observándose el desprendimiento de nitrógeno. La reacción se controla mediante TLC. Terminada la reacción se evapora el disolvente obteniendo 3.5 g de producto bruto, que se cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 9:1). Se obtiene **7** (2.5 g, 89%).

**Labda-8(17),13*E*-dien-15-oato de metilo (7).**

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 1720, 1640, 1440, 1220, 1140, 890.

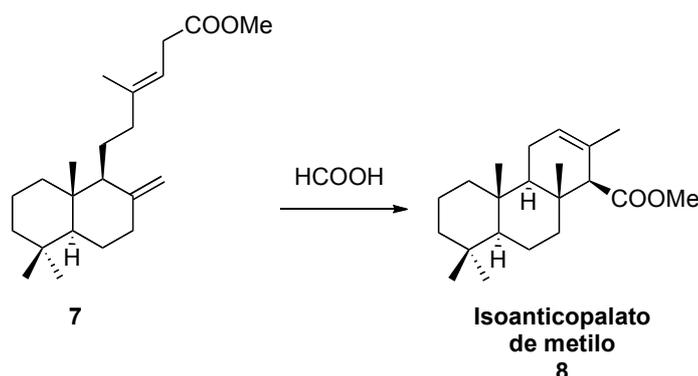
**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.65 (1H, s, H-14), 4.85 (1H, s, H<sub>A</sub>-17), 4.49 (1H, s, H<sub>B</sub>-17), 3.67 (3H, s, COOMe), 2.58-0.87 (16H, m), 2.15 (3H, s, Me-16), 0.86 (3H, s, Me-19), 0.79 (3H, s, Me-18), 0.67 (3H, s, Me-20).

**RMN <sup>13</sup>C** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 167.3 (C-15), 161.0 (C-13), 148.4 (C-8), 115.0 (C-14), 106.4 (C-17), 56.3 (C-9), 55.6 (C-5), 50.7 (COOMe), 42.2 (C-3), 39.7 (C-12), 39.1 (C-1,

C-10), 38.4 (C-7), 33.6 (C-18, C-4), 23.9 (C-11), 21.7 (C-19), 21.6 (C-6), 19.4 (C-2), 18.9 (C-16), 14.5 (C-20).

**EMIE**  $m/z$  (intensidad relativa): 318 ( $M^+$ , 17), 303 (30), 287 (6), 244 (12), 205 (46), 177 (16), 149 (22), 137 (62), 114 (100), 95 (64), 81 (86), 69 (73).

**Reacción de 7 con HCOOH: 8**



Una disolución de **7** (4.2 g, 13.2 mmol) en ácido fórmico (28 mL) se mantiene a 65 °C durante hora y media, bajo atmósfera de argón y agitación vigorosa. Pasado este tiempo se añade agua y se extrae con Et<sub>2</sub>O. Los extractos etéreos se lavan con una disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% y agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. La fase etérea se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente, obteniendo **8** (3.7 g, 89%).

**Isoanticopal-12-en-15-oato de metilo (8).**

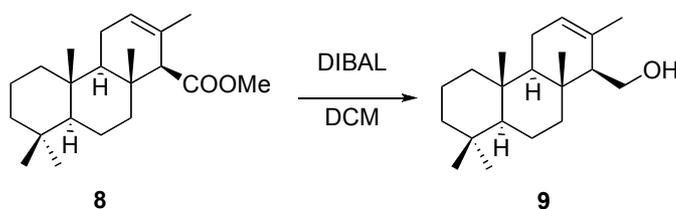
**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 1730, 1450, 1390, 1200, 1160.

**RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.51 (1H, m, H-12), 3.69 (3H, s, COOMe), 2.92 (1H, s, H-14), 2.2-0.94 (14 H, m), 1.60 (3H, s, Me-16), 0.94 (3H, s, Me-17), 0.91 (3H, s, Me-18), 0.88 (3H, s, Me-19), 0.82 (3H, s, Me-20).

**RMN** <sup>13</sup>C (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 173.6 (C-15), 129.1 (C-13), 124.0 (C-12), 62.7 (C-14), 56.6 (C-5), 54.5 (C-9), 50.9 (COOMe), 42.0 (C-7), 41.9 (C-3), 40.0 (C-1), 37.5 (C-10), 36.6 (C-8), 33.5 (C-18), 33.2 (C-4), 22.8 (C-11), 21.7 (C-19), 21.2 (C-16), 18.7 (C-2), 18.6 (C-6), 15.8 (C-17), 15.6 (C-20).

**EMIE**  $m/z$  (intensidad relativa): 318 ( $M^+$ , 29), 303 (30), 244 (8), 191 (100), 121 (20), 95 (22), 69 (28).

### Reducción de 8: 9



Sobre una disolución de **8** (2.0 g, 6.3 mmol) en DCM (100 mL) y enfriada a -78 °C se añade DIBAL-H en tolueno (1.6 M, 8 mL, 12.8 mmol). La reacción se mantiene en agitación, controlada por TLC, durante 2 horas. Posteriormente se añade MeOH, tartrato sódico potásico saturado y se espera una hora. Transcurrido este tiempo se extrae con Et<sub>2</sub>O y la fase etérea se lava con NaHCO<sub>3</sub> al 10% y NaCl saturado, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniendo 2.02 g de producto bruto, que se cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con mezclas hexano y AcOEt 9:1. Se obtiene **9** (1.1 g, 60%).

### **Isoanticopal-12-en-15-ol (9).**

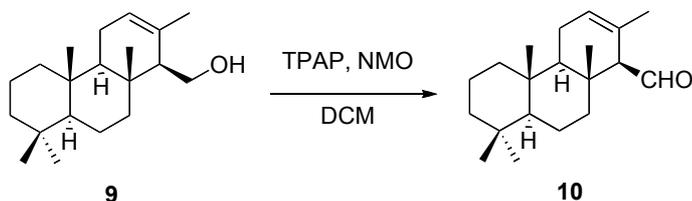
$[\alpha]_D^{20}$  -10.1 (c = 0.42, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3441, 2930, 2849, 1385, 1277, 1022.

**RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.51 (1H, s, H-12), 3.85 (1H, dd,  $J = 11.2$  y  $3.2$  Hz, H<sub>A</sub>-15), 3.73 (1H, dd,  $J = 11.2$ ,  $3.2$  Hz, H<sub>B</sub>-15), 2.1-1.8 (8H, m), 1.76 (3H, s, Me-16), 1.7-1.1 (12H, m), 0.91 (3H, s, Me-17), 0.88 (3H, s, Me-18), 0.84 (3H, s, Me-19) y 0.83 (3H, s, Me-20).

**RMN** <sup>13</sup>C (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 132.7 (C-13), 123.8 (C-12), 60.8 (C-15), 57.7 (C-14), 56.7 (C-5), 54.8 (C-9), 41.9 (C-7), 41.5 (C-3), 39.9 (C-1), 37.2 (C-10), 36.2 (C-8), 33.3 (C-18), 33.1 (C-4), 22.5 (C-11), 21.7 (C-19), 21.6 (C-16), 18.7 (C-2), 18.5 (C-6), 15.7 (C-17), 15.7 (C-20).

**EMIE**  $m/z$  (intensidad relativa): 290 ( $M^+$ , 5), 191 (100), 135 (10), 109 (12), 69 (16).

**Oxidación de 9: 10**

Sobre una disolución de **9** (200 mg, 0.69 mmol) en DCM (8 mL) se añaden moléculas sieves de 4Å de diámetro (345 mg, 500 mg/mmol), NMO (168 mg, 1.24 mmol) y TPAP (24 mg, 0.069 mmol). La solución se mantiene con agitación en atmósfera de argón durante una hora aproximadamente controlando la reacción mediante TLC. Terminada la reacción se disuelve en DCM y se filtra sobre sílica gel y Celita™. Se evapora el disolvente obteniendo **10** (195 mg, 98%).

**Isoanticopal-12-en-15-al (10).**

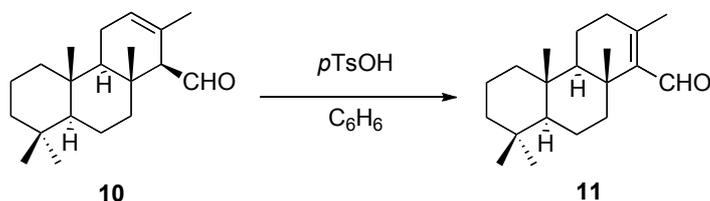
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2930, 2850, 2849, 2714, 1720, 1458, 1382, 1212, 1092, 831.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.70 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz, H-15), 5.65 (1H, s, H-12), 2.60 (1H, s, H-14), 2.05-1.75 (2H, m), 1.75-0.70 (12H, m), 1.61 (3H, s, Me-16), 1.04 (3H, s, Me-17), 0.92 (3H, s, Me-18), 0.86 (3H, s, Me-20), 0.81 (3H, s, Me-19).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 206.4 (C-15), 127.6 (C-13), 125.1 (C-12), 68.0 (C-14), 56.4 (C-5), 53.9 (C-9), 41.8 (C-7), 41.8 (C-3), 39.8 (C-1), 37.4 (C-10), 37.2 (C-8), 33.3 (C-18), 33.1 (C-4), 22.6 (C-11), 21.6 (C-19), 21.4 (C-16), 18.3 (C-2, C-6), 16.5 (C-17), 15.8 (C-20).

**EMIE  $m/z$**  (intensidad relativa): 289 ( $\text{M}^+ + 1$ , 26), 275 (66), 135 (10), 246 (11), 191 (76), 137 (11), 83 (88), 69 (98).

**Reacción de 10 con *p*TsOH: 11**



Sobre una disolución de **10** (780 mg, 2.71 mmol) en benceno seco (23 mL), se añade *p*TsOH (52 mg, 0.27 mmol) y se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de este tiempo se adiciona NaHCO<sub>3</sub>. Se extrae con Et<sub>2</sub>O y la fase orgánica se lava con NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente. Se obtiene **11** (765 mg, 98%).

**Isoanticopal-13-en-15-al (11).**

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -42.3 (c = 0.34, CHCl<sub>3</sub>).

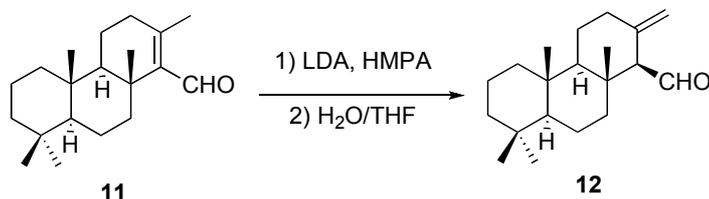
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2922, 2768, 1716, 1667, 1610, 1454, 1380, 1250, 1202, 1041, 909.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.98 (1H, s, H-15), 2.65-2.08 (3H, m), 1.98 (3H, s, Me-16), 1.76-0.97 (13, m), 1.14 (3H, s, Me-17), 0.81 (3H, s, Me-18), 0.79 (3H, s, Me-19), 0.77 (3H, s, Me-20).

RMN <sup>13</sup>C (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 198.8 (C-15), 154.0 (C-14), 143.8 (C-13), 56.7 (C-5), 56.4 (C-9), 42.2 (C-7), 40.0 (C-3), 38.2 (C-1), 38.1 (C-10), 37.8 (C-12), 37.1 (C-8), 33.5 (C-18), 33.4 (C-4), 21.6 (C-19), 21.4 (C-16), 19.3 (C-11), 18.8 (C-2, C-6), 17.4 (C-17), 16.7 (C-20).

EMIE *m/z* (intensidad relativa): 288 (M<sup>+</sup>, 100), 259 (59), 191 (20), 137 (69), 109 (51), 95 (48), 69 (47).

HMQC y HMBC: ver Tablas bidimensionales.

**Reacción de 11 con LDA: 12**

La isomerización de **11** se ha intentado por las siguientes rutas:

a) Isomerización con NaHMDS.

Sobre una disolución del aldehído **11** (22 mg, 0.08 mmol) en THF (1 mL) enfriada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y en atmósfera de argón se añade NaHMDS (0.31 mL, 1.53 mmol) y se agita durante 20 minutos a esa temperatura. Pasado este tiempo se añade una mezcla agua/THF: 1/3 (1.5 mL) a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se deja que alcance temperatura ambiente y entonces la mezcla de reacción se vierte sobre agua fría y se extrae con AcOEt. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 21 mg de producto bruto que corresponden al aldehído **10**.

b) Isomerización con LDA.

Una disolución de **11** (280 mg, 0.97 mmol) en THF (11 mL) se enfría a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  en atmósfera de argón. Sobre ella se añade gota a gota una disolución preparada de LDA 0.6 M en THF (2.30 mL, 1.4 mmol). Después de 15 minutos se añade HMPA (0.83 mL) y se deja agitando la mezcla en estas condiciones durante 20 minutos más. Transcurrido este tiempo se adiciona sobre una mezcla agua/THF 1:3 fría (18 mL). Se deja que la temperatura ascienda hasta temperatura ambiente y entonces la mezcla de reacción se vierte sobre agua fría ( $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos etéreos se lavan con agua, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto bruto se cromatografía en sílica gel flash eluyendo con benceno. Se obtiene el aldehído **12** (140 mg, 50%) y el aldehído **11** (112 mg, 40%) producto de partida.

**Isoanticopal-13(16)-en-15-al (12).**

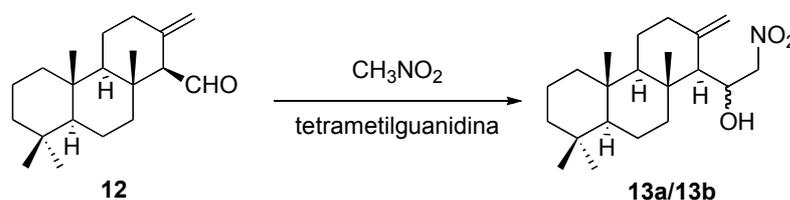
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2931, 2847, 1720, 1639, 1454, 1386, 1107, 891.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.88 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz, H-15), 4.90 (1H, s,  $\text{H}_A$ -16), 4.50 (1H, s,  $\text{H}_B$ -16), 2.50-2.35 (2H, m), 2.10-1.95 (1H, m, H-14), 1.75-0.85 (14H, m), 1.15 (3H, s, Me-17), 0.86 (3H, s, Me-18), 0.85 (3H, s, Me-19), 0.80 (3H, s, Me-20).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 206.1 (C-15), 145.2 (C-13), 109.2 (C-16), 68.4 (C-14), 58.9 (C-9), 56.8 (C-5), 42.1 (C-7), 41.5 (C-3), 40.1 (C-1), 39.7 (C-10), 38.2 (C-8), 36.8 (C-12), 33.6 (C-18), 33.5 (C-4), 22.2 (C-11), 21.7 (C-19), 18.7 (C-2, C-6), 17.2 (C-17), 16.6 (C-20).

**EMIE  $m/z$**  (intensidad relativa): 288 ( $\text{M}^+$ , 54), 191 (84), 149 (30), 109 (100), 69 (40).

**Reacción de 12 con  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ : 13a/13b**



La transformación del aldehído **12** en el nitroderivado **13a/13b** se ha intentado siguiendo varios procedimientos:

a) *Adición de nitrometano catalizada por KF.*

Sobre una disolución de **12** (67 mg, 0.23 mmol) en *i*PrOH (0.3 mL) se añade KF (2 mg, 0.03 mmol),  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (0.1 mL, 1.84 mmol) y 18-crown-6 (4mg, 0.015 mmol). La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 27 horas. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente y se cromatografía sobre sílica gel (hexano/ $\text{AcOEt}$  9:1), recuperando 59 mg de una mezcla del producto de partida **12** y aldehído tetrasustituido **11**.

b) Adición de nitrometano catalizada por TBAF.

El aldehído **12** (28 mg, 0.097 mmol) se disuelve en la mínima cantidad necesaria de THF (0.1 mL) y en atmósfera de argón se añaden CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (0.1 mL, 1.84 mmol) y TBAF (0.1 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Después de 20 horas se añade NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se evapora el disolvente obteniéndose 27 mg de producto bruto que corresponden al producto de partida, **12**.

c) Adición de nitrometano catalizada por TMG.

Se prepara una disolución de nitrometano (0.61 mL, 11.26 mmol) y tetrametilguanidina (0.09 mL, 0.72 mmol) añadiendo gota a gota a 0° C y en atmósfera de argón la base sobre el nitrometano. Se deja agitando durante 20 minutos a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se añade vía cánula esta disolución sobre otra de **12** (72 mg, 0.25 mmol) en THF (0.1 mL), en atmósfera de argón y enfriada a 0°C. La reacción transcurre a temperatura ambiente y se controla por TLC. Después de 2 horas ha terminado la reacción: se añade NaCl saturado y HCl 2 N hasta pH ácido. Se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con agua. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto bruto se cromatografía sobre sílica gel flash (hexano/AcOEt 95:5). Se obtiene **13** (26 mg, 30%) y se recupera producto de partida **12** (13 mg, 18%).

**15-nitro-15a-homo-isoanticopal-13(16)-en-15a(R/S)-ol (13a/13b).**

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3444, 2927, 1643, 1558, 1441, 1381, 1117.

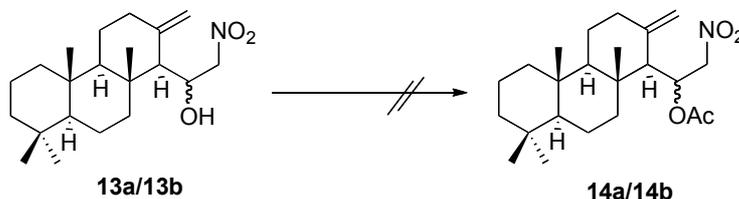
**RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.14 y 4.96 (1H, s ancho c/u, H-16), 4.92 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, H<sub>A</sub>-15), 4.87 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, H-15a), 4.28 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, H<sub>B</sub>-15), 2.49-2.40 (1H, m), 2.0-1.92 (1H, m), 1.99-0.75 (14H, m), 1.66 (1H, s, H-14), 1.09 (3H, s, Me-17), 0.87 (3H, s, Me-18), 0.85 (3H, s, Me-20), 0.82 (3H, s, Me-19).

**RMN** <sup>13</sup>C (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 145.1 (C-13), 110.0 (C-16), 81.1 (C-15), 68.0 (C-15a), 60.6 (C-9), 58.9 (C-14), 56.6 (C-5), 41.9 (C-3), 40.8 (C-7), 40.7 (C-8), 40.1 (C-1), 38.7 (C-12), 37.9 (C-10), 33.3 (C-18), 33.2 (C-4), 23.0 (C-11), 21.4 (C-19), 18.8 (C-2), 18.5 (C-6), 17.2 (C-17), 16.2 (C-20).

**EMIEAR**: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>Na: 372.2509; observado: 372.2497 (M+Na<sup>+</sup>).

**HMQC** y **HMBC**: ver Tablas bidimensionales.

### Acetilación de 13a/13b



La acetilación de **13a/13b** para llegar a **14a/14b** se ha intentado por las siguientes rutas:

#### a) Acetilación con $Ac_2O$ y piridina.

Sobre **13a/13b** (8mg, 0.02 mmol) se añaden piridina (0.2 mL) y  $Ac_2O$  (0.4mL). Se deja agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y en condiciones anhidras durante 20 horas. Transcurrido este tiempo se añade hielo y se extrae con  $Et_2O$ . Los extractos etéreos se lavan con agua y se secan sobre  $Na_2SO_4$  anhidro. Se seca y evapora el disolvente. Se obtienen 7 mg de producto bruto que corresponden al nitroderivado de partida, **13a/13b**.

#### b) Acetilación con $CH_3COCl$ .

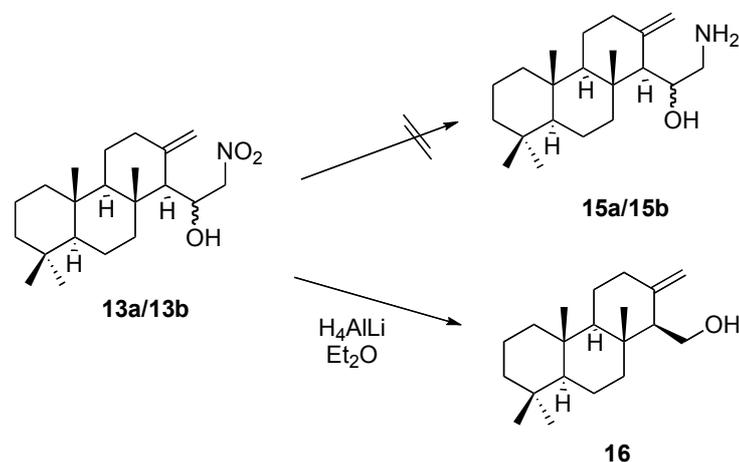
Sobre una disolución de **13a/13b** (9 mg, 0.026 mmol) en *N,N*-dimetilalanilina (0.03 mL, 0.23 mmol) se añade  $CH_3COCl$  (0.013 mL, 0.18 mmol) a 0 °C y bajo atmósfera de argón. Se mantiene la mezcla de reacción agitándose a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se añade hielo y se espera hasta que la disolución sea homogénea. Se extrae con  $Et_2O$  y los extractos etéreos se lavan con disoluciones de HCl 2N,  $NaHCO_3$  al 10% y agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se secan sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se recupera únicamente producto de partida, **13a/13b**.

#### c) Acetilación con $Ac_2O$ y $Et_3N$ catalizada por DMAP.

El nitroderivado **13a/13b** (34 mg, 0.097 mmol) se disuelve en  $Et_3N$  (0.5 mL) y  $Ac_2O$  (0.5 mL). Se añade DMAP en cantidad catalítica y se deja agitar bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de este tiempo se añade hielo y a continuación se lava con HCl 2N,  $NaHCO_3$  al 10% y agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se secan sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen

33 mg de producto bruto que se cromatografían sobre sílica gel (hexano/AcOEt 95:5). Sólo se recupera una mezcla de producto de degradación imposible de abordar.

### Reducción de 13a/13b



La reducción del nitroderivado **13a/13b** para acceder a **15a/15b** se ha intentado por las siguientes rutas:

#### a) Reacción con Ni-Raney y $N_2H_4 \cdot HCOOH$ .

Se prepara una disolución de formiato de hidracina a partir de cantidades equimoleculares de hidrato de  $N_2H_4$  (0.5 mL, 16 mmol) y  $HCOOH$  (0.6 mL, 16 mmol) a  $0^\circ C$ .

El nitroderivado **13a/13b** (22 mg, 0.06 mmol) se disuelve en THF y se añade bajo atmósfera de argón Ni-Raney (1  $\mu$ L). A continuación se añade a temperatura ambiente la disolución preparada de  $N_2H_4 \cdot HCOOH$ . Se deja agitando la mezcla y tras una hora y media se filtra sobre Celita<sup>TM</sup> eluyendo con  $Et_2O$ . Se lava la mezcla etérea con NaCl saturado y se seca con  $Na_2SO_4$  anhidro. Se obtienen 20 mg de producto bruto que se cromatografían sobre sílica gel eluyendo con mezclas hexano y AcOEt 95/5. Se recuperan 6 mg de producto de partida y el resto como producto de degradación.

#### b) Reacción con $HCOONH_4$ y Pd/C.

El nitroderivado **13a/13b** (9 mg, 0.03 mmol) se disuelve en la mezcla THF/MeOH: 1/1 (0,2 mL). Se añade Pd/C (1.1 mg) y  $HCOONH_4$  (7.6 mg, 0.12 mmol) y se deja agitar la mezcla de reacción bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de este tiempo se añade  $Et_2O$  y se filtra. Se evapora el disolvente obteniéndose 11

mg de producto bruto que se cromatografían sobre sílica gel eluyendo con mezclas benceno y AcOEt 8/2 y pasando finalmente una mezcla DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>: 35/5/1. Se recupera el producto de partida, **13a/13b**.

c) Reacción con LiAlH<sub>4</sub>.

Sobre una disolución de **13a/13b** (26 mg, 0.074 mmol) en Et<sub>2</sub>O (0.5 mL) a 0°C se añade LiAlH<sub>4</sub> (6.5 mg, 0.17 mmol). Se agita bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente. La reacción se controla por TLC y tras 7 horas se añade AcOEt saturado con agua y se deja agitando diez minutos más. Entonces se añade Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora. Se obtienen 14 mg de producto bruto cuya cromatografía sobre columna de sílica gel (hexano/AcOEt 95:5) permite aislar **16**.

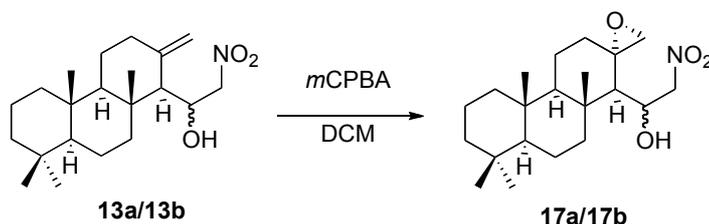
**Isoanticopal-13(16)-en-15-ol (16).**

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3406, 2924, 2850, 1657, 1642, 1630, 1462, 1443.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.93 (1H, s, H<sub>A</sub>-16), 4.63 (1H, s, H<sub>B</sub>-16), 3.79 (2H, m, H-15), 2.10-1.95 (1H, m, H-14), 1.75-0.90 (17H, m), 1.37 (3H, s, Me-17), 0.86 (3H, s, Me-18), 0.80 (3H, s, Me-19), 0.72 (3H, s, Me-20).

**RMN <sup>13</sup>C** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 147.8 (C-13), 105.9 (C-16), 59.8 (C-14), 59.5 (C-9), 58.7 (C-15), 56.4 (C-5), 42.0 (C-7), 40.6 (C-3), 40.0 (C-1), 39.3 (C-10), 37.8 (C-8), 37.7 (C-12), 33.3 (C-18), 33.2 (C-4), 23.0 (C-11), 21.4 (C-19), 18.9 (C-2), 18.6 (C-6), 16.2 (C-17), 16.2 (C-20).

**EMIEAR**: calculado para C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>ONa: 313.2502; observado: 313.2493 (M+Na<sup>+</sup>).

**Epoxidación de 13a/13b: 17a/17b**

A una disolución de **13a/13b** (18 mg, 0.052 mmol) en DCM (1.4 mL) se añade a 0 °C *m*CPBA (26 mg, 0.148 mmol). La solución se mantiene con agitación y atmósfera de argón durante tres horas. Transcurrido este tiempo se añade Et<sub>2</sub>O abundantemente y la fase orgánica se lava con disoluciones de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> al 10%, NaHCO<sub>3</sub> al 6% y agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente obteniendo 19 mg de producto bruto que se cromatografían sobre sílica gel flash (hexano/AcOEt 95:5). Se obtienen 9 mg de **17a** (47%) y 7 mg de **17b** (34%).

**13α,16-epoxi-15-nitro-15a-homo-isoanticopal-15a(S)-ol (17a).**

$[\alpha]_D^{20} +3.33$  (c = 0.18, CHCl<sub>3</sub>).

**P.f.:** 190-195 °C

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3486, 2925, 2847, 1561, 1454, 1383, 1115, 1057, 895.

**RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.02 (1H, dd, *J* = 14.4, 9.6 Hz, H<sub>A</sub>-15), 4.71 (1H, dddd, *J* = 9.6, 8.8, 4.0, 1.6 Hz, H-15a), 4.27 (1H, dd, *J* = 14.4, 1.6 Hz, H<sub>B</sub>-15), 3.58 (1H, dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, H<sub>A</sub>-16), 2.70 (1H, d, *J* = 4.0 Hz, OH), 2.56 (1H, dd, *J* = 5.2, 0.8 Hz, H<sub>B</sub>-16), 1.96-0.45 (17H, m), 1.20 (3H, s, Me-17), 0.87 (3H, s, Me-18), 0.87 (3H, s, Me-20), 0.82 (3H, s, Me-19).

**RMN** <sup>13</sup>C (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 82.3 (C-15), 67.3 (C-15a), 60.1 (C-9), 59.6 (C-13), 56.4 (C-5), 55.4 (C-14), 54.3 (C-16), 49.1 (C-7), 41.1 (C-8), 40.7 (C-3), 40.2 (C-1), 37.7 (C-10), 37.1 (C-12), 33.3 (C-18), 33.2 (C-4), 21.4 (C-19), 20.6 (C-11), 18.5 (C-2), 18.4 (C-6), 17.1 (C-17), 16.1 (C-20).

**EMIEAR:** calculado para C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub>Na: 388.2458; observado: 388.2463 (M+Na<sup>+</sup>).

**HMQC** y **HMBC:** ver Tablas bidimensionales.

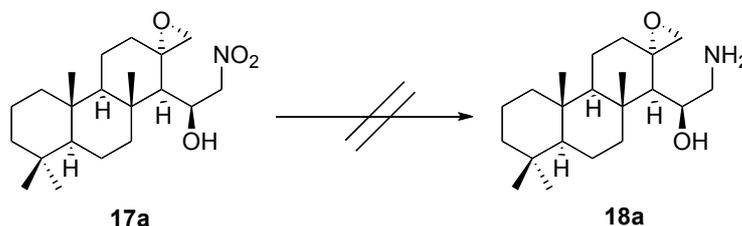
**13 $\alpha$ ,16-epoxi-15-nitro-15a-homo-isoanticopal-15a(R)-ol (17b).**

$[\alpha]_D^{20}$  -20.0 (c = 0.13, CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.77 (1H, m, H-15a), 4.69 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, OH), 4.57 (1H, dd, *J* = 11.2, 7.2 Hz, H<sub>A</sub>-15), 4.34 (1H, dd, *J* = 11.2, 6.4 Hz, H<sub>B</sub>-15), 3.22 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, H<sub>A</sub>-16), 2.58 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, H<sub>B</sub>-16), 2.20-0.90 (17H, m), 1.26 (3H, s, Me-17), 0.90 (3H, s, Me-18), 0.86 (3H, s, Me-20), 0.82 (3H, s, Me-19).

**RMN <sup>13</sup>C** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 81.4 (C-15), 67.2 (C-15a), 61.2 (C-13), 59.1 (C-9), 56.1 (C-5), 51.3 (C-16), 50.7 (C-14), 41.8 (C-3), 40.9 (C-7), 40.5 (C-8), 40.1 (C-1), 37.7 (C-10), 37.5 (C-12), 33.2 (C-18), 33.1 (C-4), 21.3 (C-19), 18.6 (C-11), 18.5 (C-2), 18.4 (C-6), 16.9 (C-17), 16.2 (C-20).

**Reducción de 17a**



La reducción del nitroderivado epoxidado **17a** para llegar a **18a** se ha intentado por las siguientes rutas:

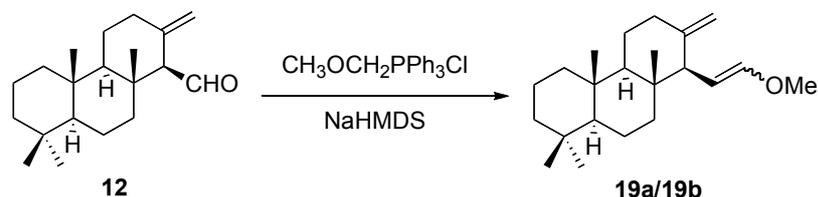
a) Reacción con HCOONH<sub>4</sub> y Pd/C.

Sobre una disolución del nitroderivado epoxidado **17a** (14mg, 0.04 mmol) en THF/MeOH: 1/1 (0.5 mL) se añade Pd/C (2 mg) y HCOONH<sub>4</sub> (15 mg, 0.23 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante una hora y media. Después de este tiempo se añade Et<sub>2</sub>O y se filtra. Se evapora el disolvente obteniéndose 14 mg de producto bruto que se cromatografían sobre sílica gel (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/AcOEt 8:2) y pasando finalmente una mezcla DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 35:5:1. No se recupera producto de partida ni producto de reducción.

b) *Hidrogenación catalítica.*

Sobre una disolución del nitroderivado epoxidado **17a** (11 mg, 0.03 mmol) en EtOH (1 mL) se añade Pd/C 10% (10 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 mg). La mezcla de reacción se deja agitando bajo atmósfera de hidrógeno y a temperatura ambiente durante 7 horas. Pasado este tiempo se filtra sobre Celita<sup>®</sup> eluyendo con AcOEt. Se evapora el disolvente obteniéndose 7 mg de producto bruto que se cromatografían sobre sílica gel (DCM/MeOH 8:2). No se obtiene el producto de reducción **18a** buscado.

**Reacción de Wittig de 12: 19a/19b**



Se prepara una suspensión de cloruro de metoximetilentrifenilfosfonio,  $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$  (343 mg, 1.0 mmol) en THF (0.5 mL) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y bajo atmosfera inerte. Sobre ella se adiciona lentamente NaHMDS 0.6 M en THF (1.0 mL, 1.0 mmol) y la disolución rojiza resultante se deja agitando a esta temperatura durante 20 minutos. Entonces se adiciona vía cánula y gota a gota el aldehído **12** (110 mg, 0.40 mmol) disuelto en THF (0.5 mL). La mezcla de reacción se deja agitando durante 1 h. Pasado este tiempo se comprueba por TLC que la reacción ha terminado. Se añade  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavan con NaCl saturado, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se evapora a presión reducida. El bruto de reacción obtenido se cromatografía directamente sobre sílica gel (hexano/AcOEt 95:5) dando lugar a **19a/19b** (102 mg, 0.64 mmol, 80%).

**(Z/E)-15a-homo-isoanticopala-13(16),15a(15)-dien-15-il metil éter (19a/19b).**

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2929, 2847, 1653, 1458, 1386, 1115, 1094.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

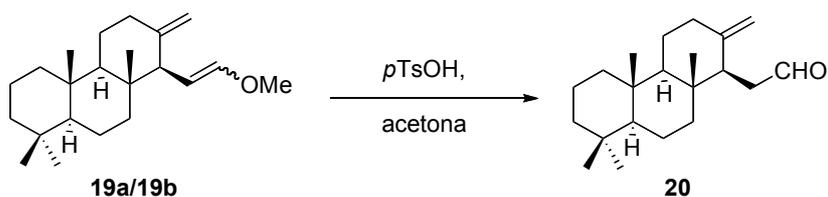
Isómero E: 6.17 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz, H-15), 4.74 (1H, dd,  $J = 12.4, 14.0$  Hz, H-15a), 4.71 (1H, d,  $J = 1.0$  Hz,  $\text{H}_A$ -16), 4.56 (1H, s,  $\text{H}_B$ -16), 3.55 (3H, s, -OMe), 2.91 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz, H-14), 2.50-1.90 (4H, m), 1.75-1.05 (12H, m), 0.85 (3H, s, Me-17), 0.82 (3H, s, Me-18), 0.80 (3H, s, Me-19), 0.74 (3H, s, Me-20).

Isómero Z: 5.98 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-15), 4.68 (1H, d,  $J = 1.0$  Hz,  $\text{H}_A$ -16), 4.56 (1H, s,  $\text{H}_B$ -16), 4.39 (1H, dd,  $J = 10.2, 6.4$  Hz, H-15a), 3.55 (3H, s, -OMe), 2.91 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz, H-14), 2.50-1.90 (4H, m), 1.75-1.05 (12H, m), 0.85 (3H, s, Me-17), 0.80 (3H, s, Me-18), 0.80 (3H, s, Me-19), 0.72 (3H, s, Me-20).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

Isómeros *E/Z*: 149.9 (C-13), 146.9 (C-15), 107.0 (C-16), 100.6 (C-15a), 57.0/52.0 (C-14), 56.7/57.0 (C-5), 56.4/59.9 (-OMe), 52.0/56.7 (C-9), 41.2 (C-3), 40.3 (C-7), 39.5 (C-1), 39.4 (C-10), 38.0 (C-8), 36.8 (C-12), 33.6 (C-4), 33.5 (C-18), 22.6 (C-11), 21.8 (C-19), 19.1 (C-2), 18.2 (C-6), 16.6 (C-17), 15.3 (C-20).

### Hidrólisis de 19a/19b: 20



Sobre una disolución de **19a/19b** (102 mg, 0.33 mmol) en acetona (11 mL) y agua (0.3 mL) se añade *p*TsOH (330 mg, 1.7 mmol) a temperatura ambiente. Después de 15 horas de agitación la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos etéreos se lavan con  $\text{NaHCO}_3$  10% y agua, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente obteniéndose el aldehído **20** (97 mg, 97%).

### **15a-homo-isoanticopal-13(16)-en-15-al (20).**

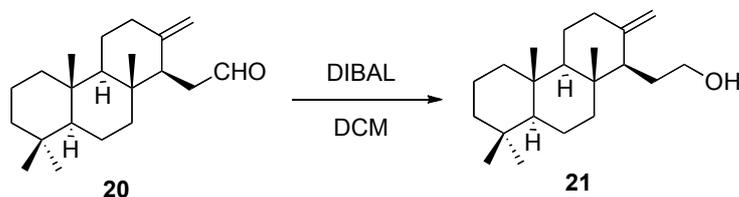
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2929, 2846, 1727, 1648, 1459, 1386, 1095, 1040, 893.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.62 (1H, dd,  $J = 2.6$  y  $1.2$  Hz, H-15), 4.79 (1H, s,  $\text{H}_\text{A}$ -16), 4.37 (1H, s,  $\text{H}_\text{B}$ -16), 2.50-1.10 (19H, m), 0.85 (3H, s, Me-17), 0.81 (3H, s, Me-18), 0.80 (3H, s, Me-19), 0.70 (3H, s, Me-20).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 203.2 (C-15), 148.0 (C-13), 107.3 (C-16), 59.5 (C-5), 56.0 (C-9), 50.8 (C-14), 41.5 (C-15a), 40.5 (C-3), 39.6 (C-7), 39.3 (C-1), 38.7 (C-10), 37.3 (C-12), 36.9 (C-8), 32.9 (C-4), 32.8 (C-18), 22.3 (C-11), 21.0 (C-19), 18.6 (C-2), 18.2 (C-6), 15.8 (C-17), 15.1 (C-20).

**EMIEAR**: calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}$ : 302.2610; observado: 302.2610 ( $\text{M}^+$ ).

**Reducción con DIBAL de 20: 21**



A una disolución de aldehído **20** (60 mg, 0.20 mmol) en DCM (3.3 mL), en atmósfera de argón y enfriada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se añade DIBAL 1.5 M en tolueno (0.27 mL, 0.40 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando y después de 2 h se comprueba por TLC que no queda producto de partida sin transformar. Entonces se añade MeOH (0.3 mL) y se eluye con AcOEt (20 mL) y una disolución saturada de tartrato sódico y potásico (25 mL). La mezcla se deja agitando a temperatura ambiente y después de 3 h se extrae. Los combinados orgánicos se lavan con NaCl saturado y se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente se evapora a presión reducida y el bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 8:2), dando lugar al alcohol **21** (50 mg, 0.16 mmol, 82%).

**15a-homo-isoanticopal-13(16)-en-15-ol (21).**

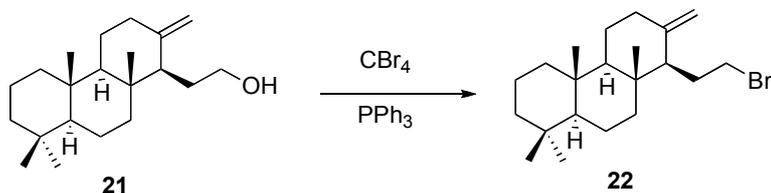
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +7.41$  ( $c = 0.13$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3336, 2925, 1645, 1088, 888.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.81 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz,  $\text{H}_A$ -16), 4.52 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz,  $\text{H}_B$ -16), 3.75 (1H, m,  $\text{H}_A$ -15), 3.55 (1H, m,  $\text{H}_B$ -15), 2.37 (1H, dt,  $J = 12.8, 3.4$  Hz, H-14), 2.00-1.10 (18H, m), 0.84 (3H, s, Me-17), 0.80 (6H, s, Me-18, Me-19), 0.68 (3H, s, Me-20).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 106.0 (C-16), 148.8 (C-13), 62.5 (C-15), 60.1 (C-14), 56.4 (C-5), 53.1 (C-9), 42.0 (C-3), 40.7 (C-7), 40.1 (C-1), 39.6 (C-10), 38.1 (C-8), 37.7 (C-12), 33.3 (C-4), 33.2 (C-18), 26.9 (C-15a), 23.1 (C-11), 21.4 (C-19), 19.1 (C-2), 18.6 (C-6), 16.2 (C-17), 15.4 (C-20).

**EMIEAR**: calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{ONa}$ : 327.2658; observado: 327.2617 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ).

**Bromación de 21 con CBr<sub>4</sub>/PPh<sub>3</sub>: 22**

A una disolución del alcohol **21** (82 mg, 0.26 mmol) en DCM (2.2 mL) se adiciona PPh<sub>3</sub> (114 mg, 0.44 mmol) y CBr<sub>4</sub> (108 mg, 2.04 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se deja agitando y después de 30 min se comprueba por TLC que no queda producto de partida. Entonces se diluye con hexano y se filtra sobre Celita®. El crudo de reacción obtenido tras evaporar el disolvente se purifica por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 95:5). Se obtiene el bromoderivado **22** (68 mg, 0.18 mmol, 69%).

**15-bromo-15a-homo-isoanticopal-13(16)-eno (22).**

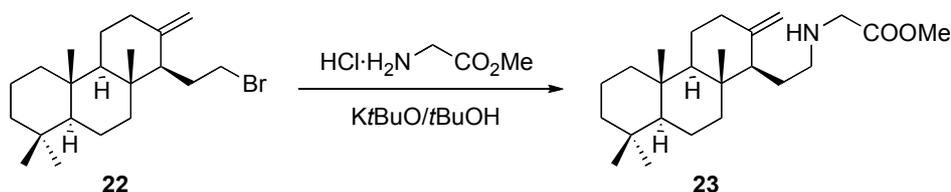
$[\alpha]_D^{20}$  -42.7 (c = 0.07, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2924, 1646, 1458, 1386, 1092, 890.

**RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.82 (1H, s, H<sub>A</sub>-16), 4.45 (1H, s, H<sub>B</sub>-16), 3.60-3.45 (1H, m, H<sub>A</sub>-15), 2.35-2.20 (1H, m, H<sub>B</sub>-15), 2.39 (1H, ddd, *J* = 12.6, 3.0, 1.0 Hz, H<sub>A</sub>-12), 1.95-1.05 (16H, m), 0.87 (3H, s, Me-17), 0.83 (3H, s, Me-18), 0.809 (3H, s, Me-19), 0.68 (3H, s, Me-20).

**RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 148.0 (C-13), 106.2 (C-16), 60.2 (C-14), 56.6 (C-5), 55.6 (C-9), 42.2 (C-3), 40.7 (C-7), 40.3 (C-1), 40.0 (C-10), 38.2 (C-12), 38.0 (C-8), 28.0 (C-15a), 34.0 (C-15), 33.6 (C-4), 33.5 (C-18), 23.3 (C-11), 21.7 (C-19), 19.3 (C-2), 18.6 (C-6), 16.5 (C-17), 15.9 (C-20).

**Reacción de 22 con glicina metil éster: 23**



El clorhidrato de glicina metil éster (186 mg, 1.47 mmol) se disuelve en *t*BuOH (6 mL) y se adiciona Et<sub>3</sub>N (0.2 mL, 1.47 mmol) y *Kt*BuO/*t*BuOH 1.0 M (1.32 mL, 1.32 mmol). Después de 10 min agitando a temperatura ambiente se adiciona *vía cánula* el bromoderivado **22** (36 mg, 0.1 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (0.8 mL) y la mezcla de reacción se deja agitando en atmósfera de argón a 165 °C. Después de 36 h se deja alcanzar temperatura ambiente y se diluye con AcOEt. Se extrae y la fase orgánica se lava con NaCl saturado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 95:5 y 1:1) obteniéndose **23** (6 mg, 0.02 mmol, 17%) y producto de partida **22** (30 mg, 0.08 mmol, 80%).

**Compuesto 23.**

$[\alpha]_D^{20}$  -15.6 (c = 0.04, CHCl<sub>3</sub>).

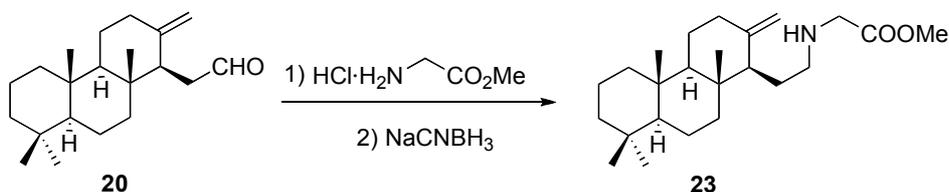
**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3398, 2927, 1744, 1638, 1459, 1439, 1113.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.80 (1H, s, H<sub>A</sub>-16), 4.51 (1H, s, H<sub>B</sub>-16), 3.73 (3H, s, -OMe), 3.40 (2H, s, H-1'), 2.75-2.55 (1H, m, H<sub>A</sub>-15), 2.50-2.30 (1H, m, H<sub>B</sub>-15), 2.00-1.00 (19H, m), 0.88 (3H, s, Me-17), 0.85 (3H, s, Me-18), 0.79 (3H, s, Me-19), 0.67 (3H, s, Me-20).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 169.5 (C-2'), 148.8 (C-13), 106.3 (C-16), 60.3 (C-9), 56.6 (C-5), 55.0 (C-14), 52.1 (-OMe), 50.7 (C-1'), 49.0 (C-15), 42.3 (C-3), 40.9 (C-7), 40.3 (C-1), 40.0 (C-10), 38.0 (C-8), 37.9 (C-12), 33.6 (C-18), 33.5 (C-4), 29.6 (C-15a), 23.4 (C-11), 21.9 (C-19), 19.3 (C-2), 18.9 (C-6), 16.5 (C-17), 15.7 (C-20).

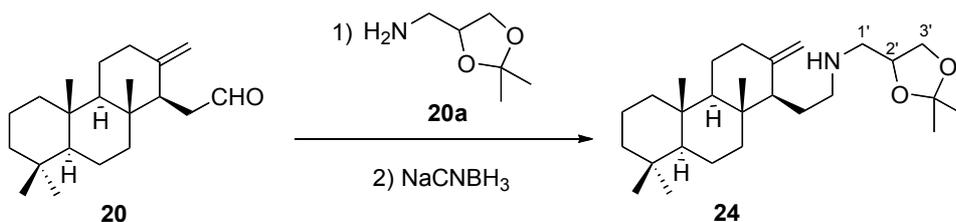
**EMIEAR**: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>2</sub>: 376.3210; observado: 376.3218 (M + H<sup>+</sup>).

**Reacción de 20 con glicina metil éster y reducción con NaCNBH<sub>3</sub>: 23**



El clorhidrato de glicina metil éster (32 mg, 0.25 mmol) se disuelve en MeOH (0.6 mL) y se adiciona NaOAc (41 mg, 0.50 mmol). A esta disolución incolora se adiciona *vía cánula* el aldehído **20** (76 mg, 0.25 mmol) en MeOH (1.6 mL). Después de 10 min agitando a temperatura ambiente se enfría a 0 °C y se adiciona NaCNBH<sub>3</sub> (8 mg, 0.12 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando una hora a 0 °C y una hora a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se evapora el disolvente a sequedad y se re-disuelve en AcOEt. Se lava con NaHCO<sub>3</sub> 10% y NaCl saturado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El crudo de reacción se purifica por cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose la amina **23** (67 mg, 0.18 mmol, 71%).

**Reacción de 20 con 20a y reducción con NaCNBH<sub>3</sub>: 24**



El aldehído **20** (92 mg, 0.31 mmol) se disuelven en MeOH (16 mL) y se adicionan moléculas sieves de 4Å de diámetro (714 mg) y la amina **20a** (0.08 mL, 0.62 mmol). La disolución incolora resultante se deja agitando a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 25 min. Pasado este tiempo se enfría a 0 °C y se adiciona NaCNBH<sub>3</sub> (59 mg, 0.93 mmol) y la mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 24 h. Entonces se filtra sobre Celita®, eluyendo con DCM y MeOH. El disolvente se evapora y

el crudo de reacción obtenido se purifica por cromatografía sobre sílica gel (DCM/MeOH 8:2) obteniéndose la amina **24** (108 mg, 0.26 mmol, 84%).

### Compuesto 24.

$[\alpha]_D^{20}$  -13.0 ( $c = 0.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

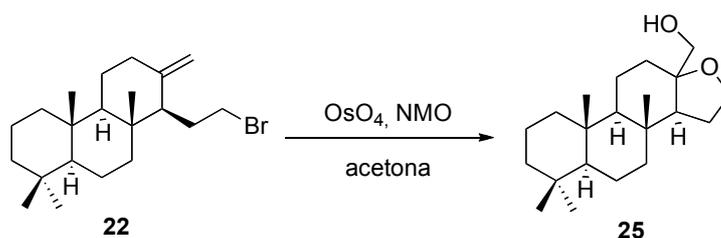
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2932, 2869, 1643, 1383, 1458, 1213, 1063, 888.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.79 (1H, s,  $\text{H}_A$ -16), 4.52 (1H, s,  $\text{H}_B$ -16), 4.28-4.18 (1H, m, H-2'), 4.06 (1H, dd,  $J = 13.6, 10.8$  Hz,  $\text{H}_A$ -3'), 3.75-3.60 (1H, m,  $\text{H}_B$ -3'), 2.72 (2H, d,  $J = 5.0$  Hz, H-1'), 2.70-2.60 (1H, m,  $\text{H}_A$ -15), 2.40-2.30 (1H, m,  $\text{H}_B$ -15), 2.05-1.00 (19H, m), 1.42 y 1.35 (3H, s, c/u,  $\text{Me}_2\text{C-O}_2$ ), 0.85 (3H, s, Me-17), 0.79 (6H, s, Me-18, Me-19), 0.69 (3H, s, Me-20).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 148.9 (C-13), 109.4 (C-4'), 106.2 (C-16), 75.4 (C-2'), 67.8 (C-3'), 60.4 (C-9), 56.6 (C-5), 55.2 (C-14), 52.7 (C-1'), 49.7 (C-15), 42.3 (C-3), 41.0 (C-7), 40.4 (C-1), 40.0 (C-10), 38.4 (C-8), 38.0 (C-12), 33.6 (C-4), 33.5 (C-18), 27.2 y 25.7 ( $\text{Me}_2\text{C-O}_2$ ), 24.3 (C-15a), 23.4 (C-11), 21.7 (C-19), 19.3 (C-2), 18.9 (C-6), 16.6 (C-17), 15.7 (C-20).

**EMIEAR**: calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{NO}_2$ : 418.3679; observado: 418.3673 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

### Reacción de 22 con $\text{OsO}_4$ : 25



El bromoderivado **22** (36 mg, 0.1 mmol) se disuelve en acetona (0.66 mL) y se adiciona  $\text{OsO}_4$  4%  $\text{H}_2\text{O}$  (20  $\mu\text{L}$ , cat.) y NMO (20 mg, 0.15 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Pasado este tiempo se adiciona  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  10% (0.2 mL) y se continua agitando durante 3 h. Entonces se extrae con  $\text{AcOEt}$  y los combinados orgánicos se lavan con  $\text{NaCl}$  saturado. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se

concentra a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purifica por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 8:2), dando lugar al compuesto **25** (22 mg, 0.07 mmol, 70%).

### Compuesto 25.

$[\alpha]_D^{20}$  -6.32 (c = 0.09, CHCl<sub>3</sub>).

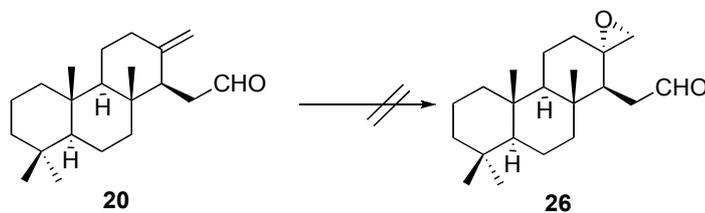
IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3477, 2922, 2867, 1058, 946.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.00-3.80 (2H, m, H-15), 3.43 (2H, dd, *J* = 16.1, 10.8 Hz, H-16), 2.40-2.25 (1H, m, H-14), 1.80-1.05 (18H, m), 0.85 (3H, s, Me-17), 0.84 (3H, s, Me-18), 0.82 (3H, s, Me-19), 0.76 (3H, s, Me-20).

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 82.6 (C-13), 65.9 (C-15), 61.8 (C-14), 61.0 (C-16), 60.8 (C-9), 57.4 (C-5), 42.4 (C-3), 41.5 (C-7), 40.3 (C-1), 37.7 (C-10), 37.0 (C-8), 34.1 (C-12), 33.6 (C-4), 33.6 (C-18), 23.2 (C-11), 21.6 (C-19), 19.3 (C-15a), 18.8 (C-2), 18.3 (C-6), 16.4 (C-17), 16.3 (C-20).

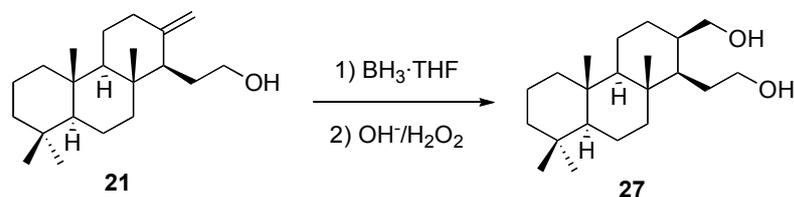
EMIEAR: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>Na: 343.2607; observado: 343.2595 (M + Na<sup>+</sup>).

### Epoxidación de 20



A una disolución del aldehído **20** (22 mg, 0.08 mmol) en DCM (0.4 mL) y enfriada a 0 °C se adiciona *m*CPBA (20 mg, 0.12 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 3 h. Pasado este tiempo se diluye con Et<sub>2</sub>O y se lava con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 10%, NaHCO<sub>3</sub> 10% y NaCl saturado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente. No se obtiene el compuesto buscado **26**, únicamente mezclas complejas de identificar.

**Reacción de 21 con BH<sub>3</sub>·THF/OH<sup>-</sup>: 27**



A una disolución del alcohol **21** (54 mg, 0.18 mmol) en THF (1.6 mL), en atmósfera de argón y a 0 °C se añade BH<sub>3</sub>/THF (0.72 mL, 0.72 mmol). La disolución incolora resultante se deja agitando a temperatura ambiente durante 24 h. Pasado este tiempo se enfría de nuevo a 0 °C y se añade EtOH (0.35 mL), NaOH 0.6 N (0.05 mL) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (0.10 mL). La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 3 h. Entonces se deja alcanzar temperatura ambiente y se diluye con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se extrae con Et<sub>2</sub>O y los extractos etéreos se lavan con agua. Se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a presión reducida. El bruto obtenido, diol **27** (52 mg, 0.16 mmol, 90%) se utiliza directamente en el siguiente paso.

**15a-homo-isoanticopala-15,16-diol (27).**

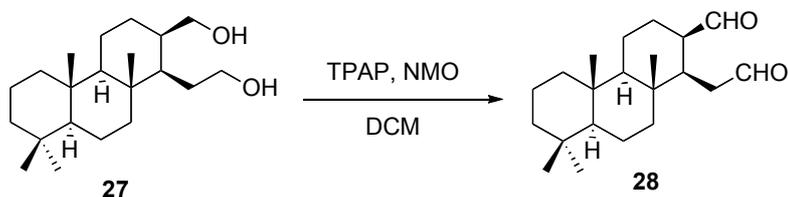
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -2.67 (c = 0.07, CHCl<sub>3</sub>).

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 3335, 2961, 1260, 1090, 1015, 799.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.73-3.67 (2H, m, H-16), 3.58 (2H, t, *J* = 9.9 Hz, H-15), 1.98 (1H, dt, *J* = 6.6, 2.0, 1.0 Hz, H-13), 1.90-0.95 (21H, m), 0.84 (3H, s, Me-17), 0.80 (3H, s, Me-18), 0.76 (3H, s, Me-19), 0.71 (3H, s, Me-20).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 62.4 (C-16), 62.0 (C-15), 61.0 (C-13), 56.4 (C-5), 50.5 (C-9), 42.0 (C-3), 41.0 (C-7), 40.4 (C-14), 39.9 (C-1), 33.2 (C-4), 33.2 (C-18), 30.0 (C-10), 30.0 (C-8), 29.6 (C-15a), 29.5 (C-12), 28.6 (C-11), 21.3 (C-19), 18.6 (C-2), 18.3 (C-6), 16.8 (C-17), 16.2 (C-20).

EMIEAR: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>Na: 345.2764; observado: 345.2761 (M + Na<sup>+</sup>).

**Oxidación de 27: 28**

A una disolución de **27** (20 mg, 0.06 mmol) en DCM (0.7 mL) se añaden moléculas sieves de 4Å de diámetro (30 mg, 500 mg/mmol), NMO (15 mg, 0.11 mmol) y TPAP (2 mg, 0.006 mmol). La solución se mantiene con agitación en atmósfera de argón y después de 1 h se diluye con DCM y se filtra sobre sílica gel y Celita™. Se evapora el disolvente obteniendo **28** (17 mg, 93%).

**15a-homo-isoanticopala-15,16-dial (28).**

$[\alpha]_D^{20}$  -2.00 (c = 0.15, CHCl<sub>3</sub>).

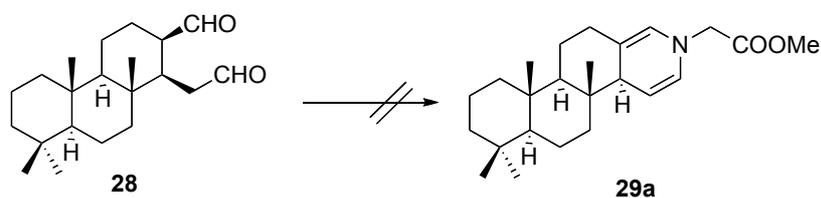
**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3388, 2925, 1721, 1710, 1461, 1388, 1262, 1093.

**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.91 (1H, s, H-16), 9.86 (1H, t, *J* = 1.5 Hz, H-15), 2.80-2.90 (1H, m, H-13), 2.40-2.30 (2H, m, H-15a), 2.10-1.10 (17H, m), 0.86 (3H, s, Me-17), 0.80 (3H, s, Me-18), 0.79 (3H, s, Me-19), 0.72 (3H, s, Me-20).

**RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 204.7 (C-16), 202.0 (C-15), 60.0 (C-9), 56.3 (C-5), 48.8 (C-13), 47.3 (C-14), 41.9 (C-15a), 40.4 (C-3), 40.0 (C-7), 39.8 (C-1), 38.0 (C-10), 37.5 (C-8), 33.2 (C-4), 33.2 (C-18), 29.6 (C-12), 29.3 (C-11), 21.3 (C-19), 18.5 (C-2), 18.3 (C-6), 16.7 (C-17), 16.1 (C-20).

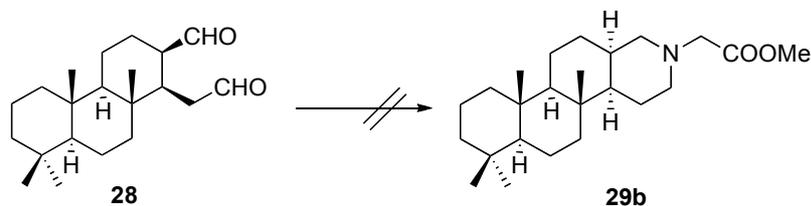
**EMIEAR**: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>Na: 341.2451; observado: 341.2441 (M + Na<sup>+</sup>).

### Reacción de 28 con glicina metil éster



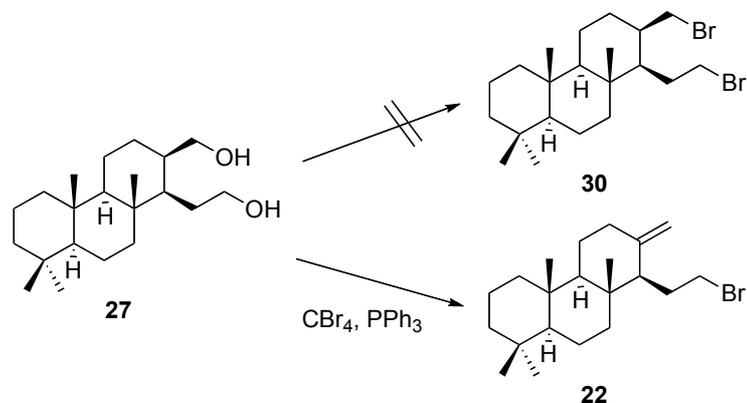
Clorhidrato de glicina metil éster (9.6 mg, 0.06 mmol) se disuelve en MeOH (0.6 mL) y se adiciona NaAcO (5.1 mg, 0.06 mmol). Esta mezcla incolora se deja agitando durante 10 min a temperatura ambiente. A esta disolución se adiciona el dialdehído **23** (20 mg, 0.06 mmol) en MeOH (0.4 mL). La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente en atmósfera inerte durante 2 horas. Entonces se evapora a sequedad, se añade AcOEt y se lava con NaHCO<sub>3</sub> 10% y NaCl saturado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida. Sólo se recuperan mezclas complejas de reacción.

### Reacción de 28 con glicina metil éster y NaCNBH<sub>3</sub>



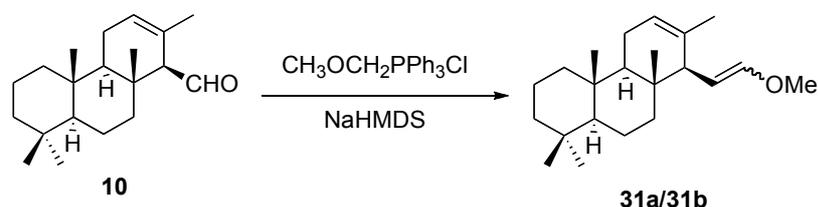
Clorhidrato de glicina metil éster (7 mg, 0.05 mmol) se disuelve en MeOH (0.5 mL) y se adiciona NaOAc (4 mg, 0.045 mmol). Esta mezcla incolora se deja agitando durante 10 min a temperatura ambiente. A esta disolución se adiciona el dialdehído **23** (15 mg, 0.45 mmol) en MeOH (0.3 mL). La mezcla de reacción se deja agitando durante 15 min y pasado este tiempo se enfría a 0 °C y se añade NaCNBH<sub>3</sub> (2 mg, 0.03 mmol). Después de 1 h se deja alcanzar temperatura ambiente y se deja agitando una hora más. Entonces se evapora a sequedad, se añade AcOEt y se lava con NaHCO<sub>3</sub> 10% y NaCl saturado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida. Sólo se recuperan mezclas complejas de reacción.

**Reacción de 27 con CBr<sub>4</sub>/PPh<sub>3</sub>: 22**



El diol **27** (55 mg, 0.17 mmol) se disuelve en DMF (1.6 mL) a temperatura ambiente y se adiciona PPh<sub>3</sub> (126 mg, 0.48 mmol) y CBr<sub>4</sub> (199 mg, 0.60 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando durante 16 h. Pasado este tiempo se diluye con MeOH y se evapora el disolvente a sequedad. Al residuo obtenido se añade hexano y la parte soluble se separa y concentra. Este paso se repite tres veces, y el producto crudo obtenido se cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 9:1 y 8:2), conduciendo al bromoderivado **22** (12 mg, 0.032 mmol, 19%) y al producto de partida **27** (5 mg, 0.015 mmol, 9%).

**Reacción de Wittig de 10: 31a/31b**



Se prepara una suspensión de cloruro de metoximetilentrifenilfosfonio,  $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$  (1.08 g, 3.15 mmol) en THF (1.6 mL) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y bajo atmosfera inerte. Sobre ella se adiciona lentamente NaHMDS 0.6 M en tolueno (2.63 mL, 1.58 mmol) y la disolución rojiza resultante se deja agitando a esta temperatura durante 20 minutos. Entonces se adiciona *vía cánula* y gota a gota el aldehído **10** (229 mg, 0.79 mmol) disuelto en THF (0.97 mL). La mezcla de reacción se deja agitando durante 1 h. Pasado este tiempo se comprueba por TLC que la reacción ha terminado. Se añade  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (1.5 mL) y se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavan con NaCl saturado, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se evapora a presión reducida. El bruto de reacción obtenido se cromatografía directamente sobre sílica gel eluyendo con mezclas hexano/AcOEt : 95/5 dando lugar a **31a/31b** *E/Z* 6:4 (202 mg, 0.64 mmol, 80%).

**(Z/E)-15a-homo-isoanticopala-12,15a-dienil metil éter (31a/31b).**

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2930, 2848, 1648, 1460, 1387, 1207, 1154, 1043, 939.

**EMIEAR**: calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}$ : 316.2563; observado: 316.0483 ( $\text{M}^+$ ).

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :

Isómero E: 6.20 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz, H-15), 5.44 (1H, s, H-12), 4.54 (1H, dd,  $J = 12.4, 10.6$  Hz, H-15a), 3.56 (3H, s, -OMe), 3.01 (1H, d,  $J = 10.6$  Hz, H-14), 2.10-1.00 (14H, m), 1.53 (3H, s, Me-16), 0.89 (3H, s, Me-17), 0.86 (3H, s, Me-18), 0.82 (3H, s, Me-19), 0.77 (3H, s, Me-20).

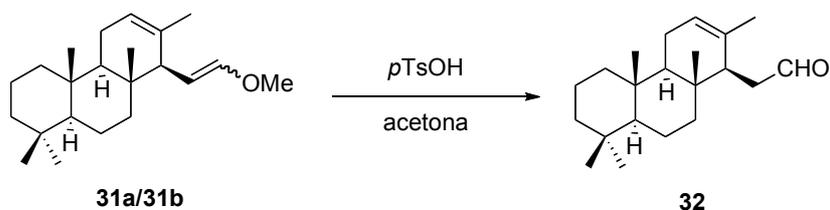
Isómero Z: 6.04 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-15), 5.44 (1H, s, H-12), 4.54 (1H, dd,  $J = 10.4, 6.4$  Hz, H-15a), 3.54 (3H, s, -OMe), 2.21 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz, H-14), 2.10-1.00 (14H, m), 1.53 (3H, s, Me-16), 0.89 (3H, s, Me-17), 0.86 (3H, s, Me-18), 0.82 (3H, s, Me-19), 0.77 (3H, s, Me-20).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

Isómero *E*: 148.4 (C-15), 134.2 (C-13), 121.9 (C-12), 106.5 (C-15a), 59.6 (-OMe), 56.8 (C-5), 55.8 (C-14), 55.1 (C-9), 42.2 (C-3), 41.4 (C-7), 40.1 (C-1), 37.6 (C-10), 36.7 (C-8), 33.7 (C-18), 33.4 (C-4), 23.0 (C-11), 22.3 (C-16), 22.0 (C-19), 19.0 (C-2), 18.8 (C-6), 15.9 (C-17), 15.4 (C-20).

Isómero *Z*: 147.7 (C-15), 134.1 (C-13), 121.3 (C-12), 102.2 (C-15a), 56.6 (C-5), 56.3 (-OMe), 55.0 (C-9), 50.7 (C-14), 42.2 (C-3), 41.4 (C-7), 40.1 (C-1), 37.5 (C-10), 36.2 (C-8), 33.7 (C-18), 33.4 (C-4), 23.0 (C-11), 22.3 (C-16), 22.0 (C-19), 19.0 (C-2), 18.8 (C-6), 15.9 (C-17), 15.0 (C-20).

### Hidrólisis de 31a/31b: 32



El enol éter **31a/31b** (606 mg, 1.92 mmol) se disuelve en acetona (12.9 mL) y se adiciona *p*TsOH (330 mg, 1.71 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente. Después de 2 h se comprueba por TLC que la reacción ha terminado. Se añade  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrae con AcOEt. Los combinados orgánicos se lavan con  $\text{NaHCO}_3$  10% y NaCl saturado, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora el disolvente a presión reducida. El bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 9:1) dando lugar al aldehído **32** (576 mg, 1.90 mmol, 99%).

### **15a-homo-isoanticopal-12-en-15-al (32).**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -9.2 ( $c = 0.06$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

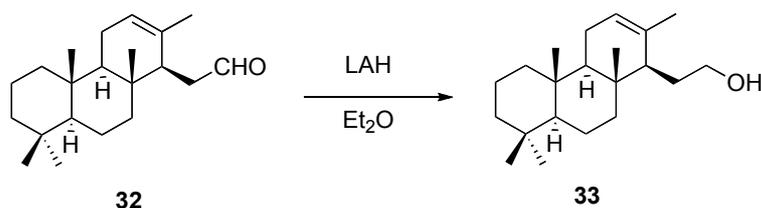
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2931, 2867, 1726, 1458, 1386, 1039, 971.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.83 (1H, t,  $J = 1.8$  Hz, H-15), 5.43 (1H, s ancho, H-12), 2.52 (1H, s, H-14), 2.42-2.37 (2H, m, H-15a), 2.00-1.05 (14H, m), 1.50 (3H, s, Me-16), 0.87 (3H, s, Me-17), 0.84 (3H, s, Me-18), 0.80 (3H, s, Me-19), 0.74 (3H, s, Me-20).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 203.7 (C-15), 132.9 (C-12), 123.4 (C-13), 56.3 (C-5), 55.0 (C-9), 49.3 (C-14), 42.5 (C-15), 42.1 (C-3), 41.3 (C-7), 40.1 (C-1), 37.4 (C-10), 36.3 (C-8), 33.6 (C-18), 33.3 (C-4), 23.1 (C-11), 22.9 (C-16), 21.9 (C-19), 19.0 (C-6), 18.7 (C-2), 15.8 (C-17), 15.2 (C-20).

**EMIEAR:** calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}$ : 302.2610; observado: 302.2614 ( $\text{M}^+$ ).

### Reducción de 32: 33



A una disolución del aldehído **32** (200 mg, 0.64 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (8 mL) se adiciona  $\text{LiAlH}_4$  (38 mg, 1.00 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente. Después de 1 h se comprueba por TLC que la reacción ha terminado; entonces se eluye con  $\text{AcOEt}$  húmedo y se añade  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Se filtra en placa sobre Celita® y se evapora el disolvente. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna (hexano/ $\text{AcOEt}$  8:2), conduciendo a **33** (144 mg, 0.47 mmol, 74%).

### **15a-homo-isoanticopal-12-en-15-ol (33).**

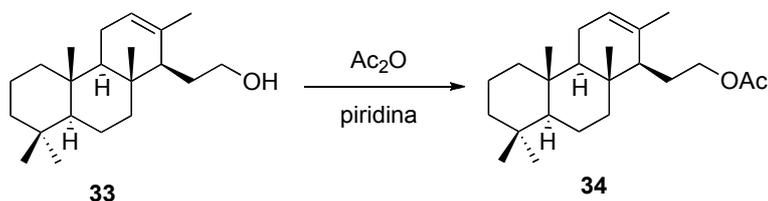
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -17.7 ( $c = 0.26$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3312, 2930, 2847, 1457, 1385, 1050, 976.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.39 (1H, s, H-12), 3.85-3.75 (1H, m,  $\text{H}_\text{A}$ -15), 3.63-3.50 (1H, m,  $\text{H}_\text{B}$ -15), 2.05-1.00 (17H, m), 1.67 (3H, s, Me-16), 0.88 (3H, s, Me-17), 0.85 (3H, s, Me-18), 0.82 (3H, s, Me-19), 0.74 (3H, s, Me-20).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 134.5 (C-13), 122.8 (C-12), 64.6 (C-15), 56.4 (C-5), 55.3 (C-9), 51.4 (C-14), 42.2 (C-3), 41.0 (C-7), 40.1 (C-1), 37.4 (C-10), 36.8 (C-8), 33.7 (C-18), 33.4 (C-4), 30.6 (C-15a), 23.0 (C-11), 22.2 (C-16), 21.9 (C-19), 19.0 (C-2), 18.8 (C-6), 15.7 (C-17), 14.6 (C-20).

**EMIEAR:** calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{ONa}$ : 327.2658; observado: 327.2651 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ).

**Acetilación de 33: 34**

El alcohol **33** (172 mg, 0.57 mmol) se disuelve en anhídrido acético (2.0 mL) y piridina (2.0 mL). La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 6 h. Entonces se comprueba por TLC que no la reacción ha terminado. Se añade hielo y cuando la mezcla es homogénea se diluye con Et<sub>2</sub>O y se extrae. Los combinados etéreos se lavan con HCl 2N, NaHCO<sub>3</sub> 10% y NaCl saturado hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a presión reducida. El bruto de reacción se purifica por cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 9:1), obteniéndose el producto acetilado **34** (188 mg, 0.54 mmol, 95%).

**15-acetoxy-15a-homo-isoanticopal-12-eno (34).**

$[\alpha]_D^{20}$  -11.7 (c = 0.24, CHCl<sub>3</sub>).

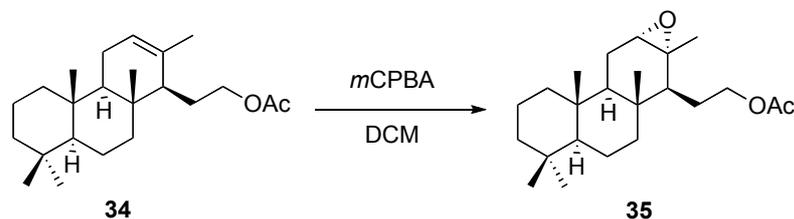
**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2929, 2847, 1742, 1461, 1367, 1239, 1035.

**RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.40 (1H, s, H-12), 4.28-4.20 (1H, m, H<sub>A</sub>-15), 4.15-3.92 (1H, m, H<sub>B</sub>-15), 2.05 (3H, s, -OCOMe), 2.00-0.80 (17H, m), 1.68 (3H, s, Me-16), 0.88 (3H, s, Me-17), 0.86 (3H, s, Me-18), 0.82 (3H, s, Me-19), 0.73 (3H, s, Me-20).

**RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 171.4 (-OCOMe), 134.1 (C-13), 123.0 (C-12), 66.0 (C-15), 56.5 (C-5), 55.2 (C-9), 51.7 (C-14), 42.1 (C-3), 40.9 (C-7), 40.1 (C-1), 37.4 (C-10), 36.9 (C-8), 33.6 (C-18), 33.4 (C-4), 26.2 (C-15a), 23.0 (C-11), 22.1 (C-16), 21.9 (C-19), 21.3 (-OCOMe), 19.0 (C-2), 18.8 (C-6), 15.7 (C-17), 14.5 (C-20).

**EMIEAR**: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>Na: 369.2764; observado: 369.2769 (M + Na<sup>+</sup>).

### Epoxidación de 34: 35



A una disolución de **34** (160 mg, 0.46 mmol) en DCM (4.4 mL) y enfriada a 0 °C se adiciona *m*CPBA (136 mg, 0.79 mmol) y la mezcla de reacción se deja agitando en atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de 2 h se comprueba por TLC que hay transformación total, entonces se eluye con Et<sub>2</sub>O y se lava con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 10%, NaHCO<sub>3</sub> 10% y NaCl saturado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a presión reducida. El bruto de reacción se purifica por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 85:15), obteniéndose **35** (156 mg, 0.43 mmol, 93%).

### **15-acetoxy-12 $\alpha$ ,13-epoxi-15a-homo-isoanticopalano (35).**

$[\alpha]_D^{20}$  -32.4 (c = 0.38, CHCl<sub>3</sub>).

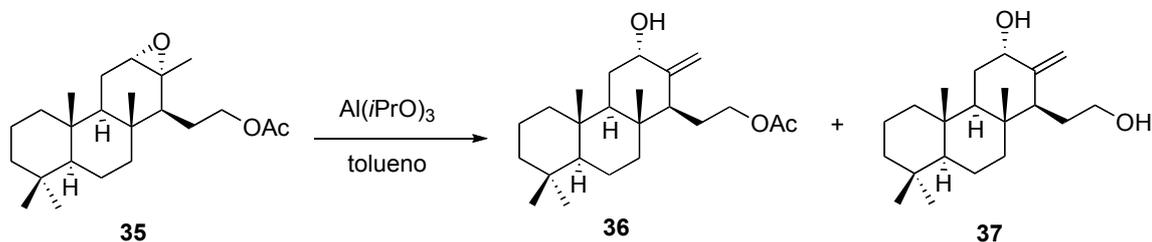
**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2932, 2869, 1742, 1459, 1386, 1236, 1036.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.29-4.23 (1H, m, H<sub>A</sub>-15), 4.04-3.97 (1H, m, H<sub>B</sub>-15), 2.98 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H-12), 2.08-0.90 (17H, m), 2.06 (3H, s, -OCOMe), 1.33 (3H, s, Me-16), 0.86 (3H, s, Me-17), 0.84 (3H, s, Me-18), 0.80 (3H, s, Me-19), 0.74 (3H, s, Me-20).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 171.0 (-OCOMe), 65.4 (C-15), 61.1 (C-12), 58.2 (C-13), 55.9 (C-5), 52.0 (C-9), 50.8 (C-14), 41.7 (C-3), 40.3 (C-7), 39.3 (C-1), 37.2 (C-10), 35.8 (C-8), 33.3 (C-18), 33.0 (C-4), 24.9 (C-15a), 22.7 (C-16), 21.7 (C-11), 21.6 (C-19), 20.9 (-OCOMe), 18.6 (C-2), 18.4 (C-6), 15.5 (C-17), 14.9 (C-20).

**EMIEAR**: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Na: 385.2713; observado: 385.2714 (M + Na<sup>+</sup>).

**HMQC** y **HMBC**: ver Tablas bidimensionales.

**Reacción de 35 con Al(*i*PrO)<sub>3</sub>: 36 y 37**

A una disolución de epóxido **35** (178 mg, 0.49 mmol) en tolueno (16.4 mL) se adiciona Al(*i*PrO)<sub>3</sub> (90 mg, 0.44 mmol) y la mezcla de reacción se deja agitando a 150 °C en atmósfera de argón. Después de 24 h se deja alcanzar temperatura ambiente y se diluye con éter. Se lava con NaOH 2M y NaCl saturado hasta neutralidad. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente. El bruto de reacción se purifica por cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 85:15 y 6/4), obteniéndose el hidroxiacetato **36** buscado (23 mg, 0.064 mmol, 13%) y el diol **37** (125 mg, 0.39 mmol, 80%).

**15-acetoxy-15a-homo-isoanticopal-13(16)-en-12-ol (36).**

$[\alpha]_D^{20} +15.2$  (c = 0.10, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3444, 2931, 2869, 1740, 1461, 1387, 1365, 1244, 1040, 906.

**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.05 (1H, s, H<sub>A</sub>-16), 4.67 (1H, s, H<sub>B</sub>-16), 4.37 (1H, s, H-12), 4.21-4.09 (1H, m, H<sub>A</sub>-15), 4.04-3.91 (1H, m, H<sub>B</sub>-15), 2.25-1.05 (17H, m), 2.05 (3H, s, -OCOMe), 0.86 (3H, s, Me-17), 0.80 (6H, s, Me-18, Me-19), 0.65 (3H, s, Me-20).

**RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 171.5 (-OCOMe), 149.4 (C-13), 109.7 (C-16), 74.2 (C-12), 64.0 (C-15), 56.5 (C-5), 52.3 (C-9), 47.5 (C-14), 42.2 (C-3), 40.6 (C-7), 40.0 (C-1), 40.0 (C-10), 37.5 (C-8), 33.5 (C-18), 33.5 (C-4), 29.8 (C-15a), 22.9 (C-11), 21.6 (C-19), 21.4 (-OCOMe), 19.3 (C-2), 18.8 (C-6), 16.3 (C-17), 14.6 (C-20).

**EMIEAR**: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Na: 385.2713; observado: 385.2716 (M + Na<sup>+</sup>).

**15a-homo-isoanticopal-13(16)-en-12,15-diol (37).**

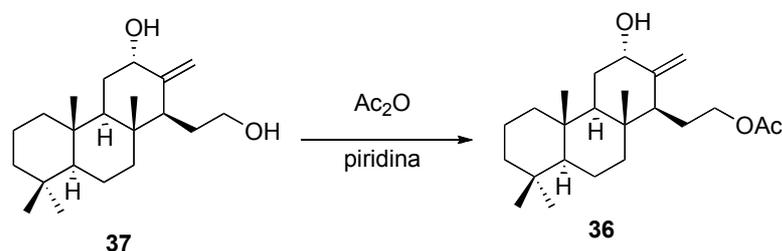
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3318, 2931, 2869, 1461, 1384, 1043, 1001, 901.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.03 (1H, s,  $\text{H}_A$ -16), 4.65 (1H, s,  $\text{H}_B$ -16), 3.75-3.50 (3H, m, H-15, H-12), 2.25 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz, H-14), 2.15-0.90 (16H, m), 0.85 (3H, s, Me-17), 0.84 (3H, s, Me-18), 0.81 (3H, s, Me-19), 0.80 (3H, s, Me-20).

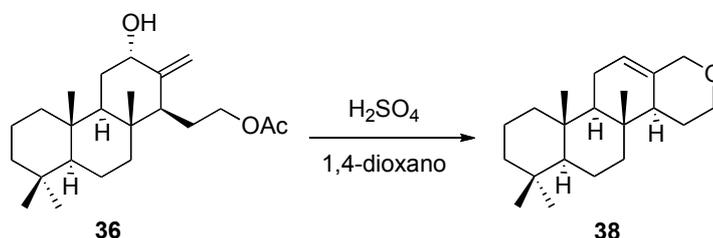
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 149.6 (C-13), 109.7 (C-16), 74.5 (C-12), 62.7 (C-15), 56.6 (C-5), 52.4 (C-9), 45.4 (C-14), 42.2 (C-3), 40.6 (C-7), 40.1 (C-1), 37.5 (C-10), 36.8 (C-8), 33.5 (C-18), 33.3 (C-4), 29.4 (C-15a), 26.7 (C-11), 21.6 (C-19), 18.8 (C-2), 18.6 (C-6), 16.2 (C-17), 14.7 (C-20).

**EMIEAR:** calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Na}$ : 343.2607; observado: 343.2615 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ).

**Acetilación de 37: 36**



**37** (95 mg, 0.30 mmol) se disuelve en piridina (1.0 mL) y se añade anhídrido acético (0.05 mL). La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 4 h y tras este tiempo se añade hielo, se diluye con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se extrae. Los combinados etéreos se lavan con HCl 2N,  $\text{NaHCO}_3$  10% y NaCl saturado hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a presión reducida. Cromatografía sobre sílica gel (hexano/ $\text{AcOEt}$  8:2), conduce a **36** (96 mg, 0.26 mmol, 88%).

**Reacción de 36 con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: 38**

A una disolución de **36** (36 mg, 0.1 mmol) en 1,4-dioxano (4.95 mL) se adiciona H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.45 mL) y la mezcla de reacción se deja agitando a 85 °C en atmósfera de argón. Después de 2.5 h se deja alcanzar temperatura ambiente y se añade hielo. Cuando la mezcla es homogénea se extrae con Et<sub>2</sub>O y se lava con NaHCO<sub>3</sub> 10% y NaCl saturado hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a presión reducida. El bruto se cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 8:2), conduciendo a **38** (36 mg, 0.04 mmol, 40%).

**15,16-epoxi-15a-homo-isoanticopal-12-eno (38).**

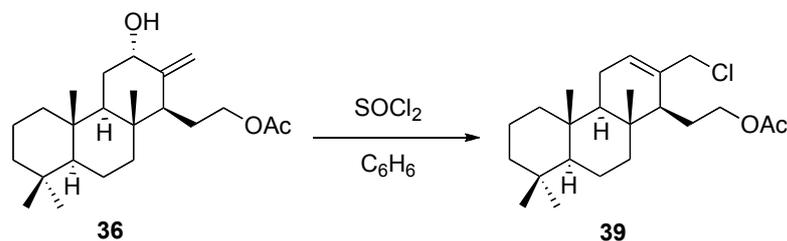
**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2930, 2845, 1462, 1385, 1075, 1047.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.82 (1H, d, *J* = 10.2 Hz, H<sub>A</sub>-16), 5.69 (1H, d, *J* = 10.2 Hz, H<sub>B</sub>-16), 5.44 (1H, s, H-12), 4.20-3.75 (2H, m, H-15), 2.25-1.00 (17H, m), 0.88 (3H, s, Me-17), 0.86 (6H, s, Me-18, Me-19), 0.83 (3H, s, Me-20).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 131.7 (C-13), 127.8 (C-12), 74.5 (C-16), 65.8 (C-15), 57.8 (C-5), 56.5 (C-9), 48.1 (C-14), 42.4 (C-3), 40.2 (C-7), 39.8 (C-1), 36.7 (C-10), 36.6 (C-8), 33.5 (C-4), 33.4 (C-18), 27.4 (C-15a), 25.3 (C-11), 21.5 (C-19), 18.5 (C-2), 18.3 (C-6), 17.5 (C-17), 14.9 (C-20).

**EMIEAR**: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>ONa: 325.2502; observado: 325.2505 (M + Na<sup>+</sup>).

**Reacción de 36 con SOCl<sub>2</sub>: 39**



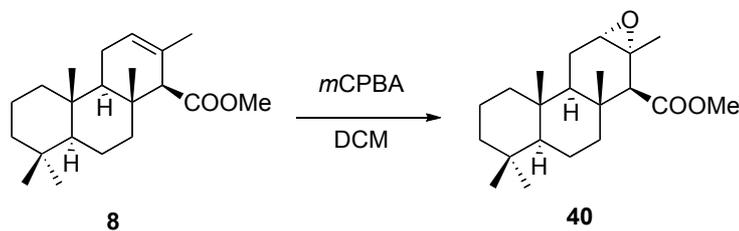
A una disolución de **36** (28 mg, 0.08 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (0.5 mL) a 0 °C se adiciona SOCl<sub>2</sub> (0.2 mL) y la mezcla de reacción se deja agitando durante 15 min. Entonces, se añade hielo y se extrae con AcOEt. Los combinados orgánicos se lavan con NaHCO<sub>3</sub> 10% y NaCl saturado, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 9:1), dando lugar a **39** (9 mg, 0.024 mmol, 30%).

**16-chloro-15-acetoxy-15a-homo-isoanticopalano (39).**

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2930, 2849, 1742, 1458, 1386, 1234, 1032.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.95 (1H, s, H-12), 4.39 (1H, dd, *J* = 11.8, 3.4 Hz, H<sub>A</sub>-16), 4.10 (1H, dd, *J* = 11.8, 6.6 Hz, H<sub>B</sub>-16), 4.20-4.0 (2H, m, H-15), 2.35 (1H, s, H-14), 2.05 (3H, s, -OCOMe), 1.70-1.00 (18H, m), 0.89 (3H, s, Me-17), 0.86 (3H, s, Me-18), 0.81 (3H, s, Me-19), 0.79 (3H, s, Me-20).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 171.3 (-OCOMe), 133.7 (C-13), 131.3 (C-12), 62.5 (C-15), 56.3 (C-5), 56.2 (C-9), 50.7 (C-14), 49.4 (C-16), 42.0 (C-7), 41.2 (C-3), 40.0 (C-1), 37.4 (C-10), 36.2 (C-8), 33.6 (C-18), 33.5 (C-4), 29.8 (C-15a), 23.0 (C-11), 21.9 (C-19), 21.4 (-OCOMe), 18.9 (C-2), 18.7 (C-6), 16.0 (C-17), 15.7 (C-20).

**Epoxidación de isoanticopalato de metilo, 8: 40**

A una disolución de isoanticopalato de metilo, **8** (960 mg, 3.00 mmol) en DCM (33 mL) se añade a 0 °C *m*CPBA (938 mg, 5.40 mmol). La solución se mantiene con agitación y atmósfera de argón durante 2 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se diluye con Et<sub>2</sub>O y se lava con disoluciones de NaHSO<sub>3</sub> al 10%, NaHCO<sub>3</sub> al 10% y NaCl saturado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El producto bruto se cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 95:5). Se obtiene **40** como un aceite incoloro (789 mg, 2.36 mmol, 78%).

**12,13-α-epoxi-isoanticopal-15-oato de metilo (40).**

$[\alpha]_D^{20}$  -23.0 (c= 0.85, CHCl<sub>3</sub>).

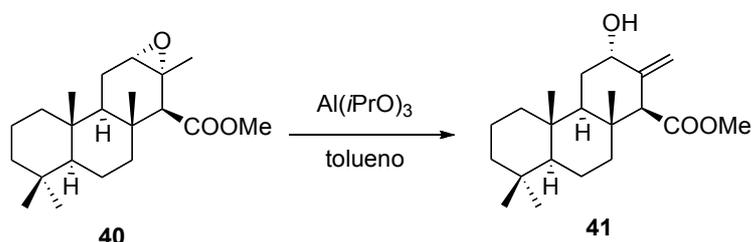
**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 1737, 1443, 1329, 1268, 1163, 1103, 1007.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.64 (3H, s, COOMe), 3.02 (1H, s, H-12), 2.45 (1H, s, H-14), 2.1-0.92 (14H, m), 1.26 (3H, s, Me-16), 1.05 (3H, s, Me-17), 0.87 (3H, s, Me-18), 0.81 (3H, s, Me-19), 0.77 (3H, s, Me-20).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 172.6 (C-15), 62.1 (C-12), 60.4 (C-14), 57.0 (C-13), 56.5 (C-5), 51.2 (COOMe), 50.3 (C-9), 41.9 (C-3), 40.4 (C-7), 39.5 (C-1), 37.4 (C-10), 36.2 (C-8), 33.6 (C-4), 33.3 (C-18), 22.6 (C-16), 21.9 (C-11), 21.9 (C-19), 18.5 (C-6), 18.5 (C-2), 15.9 (C-17), 15.2 (C-20).

**EMIEAR:** calculado para C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Na: 357.2400; observado: 357.2401 (M + Na<sup>+</sup>).

**Reacción de 40 con Al(*i*PrO)<sub>3</sub>: 41**



A una disolución de **40** (530 mg, 1.59 mmol) en tolueno (52 mL), se añade Al(*i*PrO)<sub>3</sub> (312 mg, 1.53 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando a 150 °C durante 12 h. Después de este tiempo se deja enfriar y se diluye con éter. La fase orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> 10 % y NaCl saturado, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente. El bruto se purifica por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 8:2), obteniéndose el aceite incoloro **41** (457 mg, 1.37 mmol, 86%).

**12- $\alpha$ -hidroxi-isoanticopal-13(16)-en-15-oato de metilo (41).**

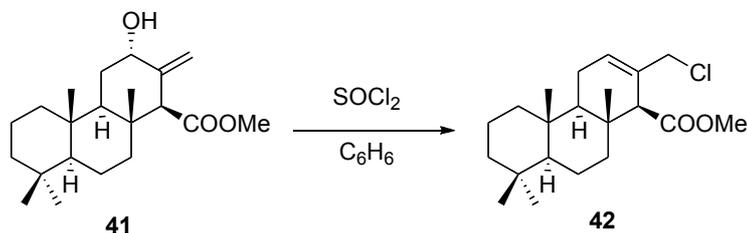
$[\alpha]_D^{20}$  -32.2 (*c*= 0.82, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3424, 2936, 1737, 1435, 1387, 1194, 1163, 1043, 1005, 911.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.03 (1H, s, H<sub>A</sub>-16), 4.84 (1H, s, H<sub>B</sub>-16), 4.38 (1H, s, H-12), 3.64 (3H, s, COOMe), 3.34 (1H, s, H-14), 1.88-0.87 (14H, m), 1.02 (3H, s, Me-17), 0.86 (3H, s, Me-18), 0.84 (3H, s, Me-19), 0.80 (3H, s, Me-20).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 172.2 (C-15), 145.3 (C-13), 111.5 (C-16), 73.1 (C-12), 57.6 (C-14), 56.9 (C-5), 51.9 (C-9), 51.2 (COOMe), 42.2 (C-3), 40.4 (C-7), 40.3 (C-10), 39.9 (C-1), 37.5 (C-8), 33.5 (C-4), 33.3 (C-18), 29.3 (C-11), 21.7 (C-19), 18.9 (C-2), 18.7 (C-6), 16.3 (C-17), 14.4 (C-20).

**EMIEAR**: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Na: 357.2400; observado: 357.2393 (M + Na<sup>+</sup>).

**Reacción de 41 con SOCl<sub>2</sub>: 42**

A una disolución de **41** (145 mg, 0.43 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (1.1 mL) y enfriada 0 °C se adiciona SOCl<sub>2</sub> (2.2 mL, 30 mmol). La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 15 min. Pasado este tiempo se añade hielo y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> 10% y NaCl saturado, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente. El bruto obtenido se cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 95:5) dando lugar a **42** (80 mg, 0.23 mmol, 52%).

**16-cloro-isoanticopal-12-en-15-oato de metilo (42).**

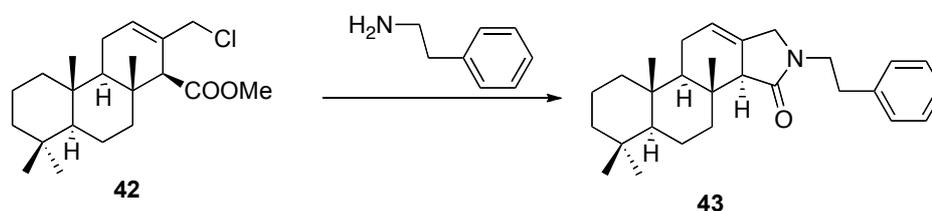
**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 1730, 1450, 1430, 1390, 1190, 1160.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.93 (1H, s, H-12), 4.32 (1H, d, *J* = 11.1 Hz, H<sub>A</sub>-16), 3.99 (1H, d, *J* = 11.1 Hz, H<sub>B</sub>-16), 3.71 (3H, s, COOMe), 3.22 (1H, s, H-14), 2.10-0.90 (14H, m), 0.91 (3H, s, Me-17), 0.88 (3H, s, Me-18) 0.87 (3H, s, Me-19), 0.82 (3H, s, Me-20).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 172.7 (C-15), 131.1 (C-13), 129.8 (C-12), 58.6 (C-14), 57.5 (C-5), 56.9 (C-9), 51.3 (COOMe), 49.1 (C-16), 42.1 (C-3), 41.8 (C-7), 40.1 (C-1), 37.7 (C-10), 36.8 (C-8), 33.3 (C-4), 33.3 (C-18), 23.2 (C-11), 21.8 (C-19), 18.9 (C-2), 18.6 (C-6), 15.8 (C-17), 15.8 (C-20).

**EMIEAR**: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>NaCl: 375.2061; observado: 357.2076 (M + Na<sup>+</sup>).

**Reacción de 42 con fenetilamina: 43**



30 mg de **42** (0.08 mmol) se disuelven en feniletilamina (2.8 mL, 22 mmol) y se adicionan 0.42 mg (0.008 mmol) de NaCN. La mezcla de reacción se agita a 45 °C en atmósfera de argón durante 24 h. Pasado este tiempo se diluye con éter y se lava con HCl 2N, NaHCO<sub>3</sub> 10% y NaCl saturado, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente. El producto obtenido se purifica mediante cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose el aceite amarillento **43** (28 mg, 0.07 mmol, 81%).

**Iso-4-metildecaboxihaumanamida (43).**

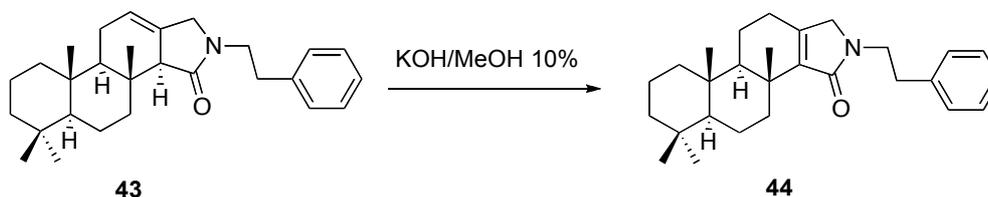
$[\alpha]_D^{20}$  -23.0 (c= 0.84, CHCl<sub>3</sub>).

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 1690, 1560, 1450, 1390, 1270.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.20 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.55 (1H, s, H-12), 3.80-3.35 (4H, m, H-21, H-16), 2.82 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H-22), 2.65-2.60 (3H, m, H-14, H<sub>A</sub>-7), 2.10-0.90 (13H, m), 0.88 (6H, s, Me-20, Me-17), 0.83 (3H, s, Me-18), 0.75 (3H, s, Me-19).

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 173.5 (C-15), 139.0 (C-23), 129.0 (C-24), 129.0 (C-28), 128.9 (C-13), 128.7 (C-25), 128.7 (C-27), 126.5 (C-26), 120.5 (C-12), 57.4 (C-14), 56.9 (C-5), 54.5 (C-9), 51.2 (C-1'), 43.8 (C-16), 42.1 (C-3), 40.6 (C-7), 40.0 (C-1), 37.8 (C-10), 34.8 (C-8), 34.0 (C-2'), 33.7 (C-18), 33.2 (C-4), 23.0 (C-11), 21.9 (C-19), 18.7 (C-2), 18.7 (C-6), 15.4 (C-17), 14.9 (C-20).

EMIEAR: calculado para C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>NO: 406.3104; observado: 406.3106 (M + H<sup>+</sup>).

**Reacción de 43 con KOH: 44**

**43** (18 mg, 0.04 mmol) se disuelve en MeOH (0.3 mL) y se adicionan 0.1 mL de KOH/MeOH 10%. La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 3 h. Entonces se evapora a sequedad, el residuo se disuelve con éter y se lava con agua. La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. El bruto obtenido se cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 1:1), dando lugar a 4-metildecaboxihaumanamida **44** (15 mg, 0.04 mmol, 82%).

**4-Metildecaboxihaumanamida (44).**

$[\alpha]_D^{20}$  -30.5 (c= 0.41, CHCl<sub>3</sub>).

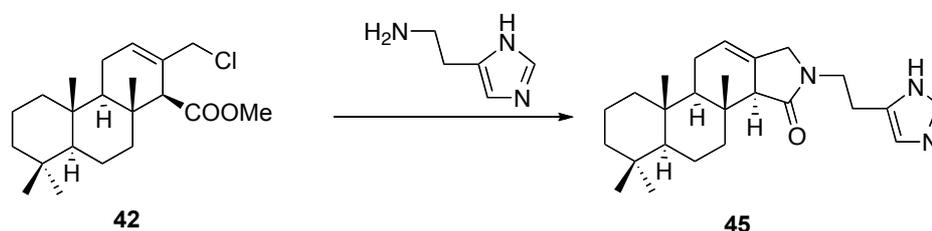
**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 1670, 1455, 1410, 1380.

**RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.30-7.20 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.75-3.40 (4H, m, H-21, H-16), 2.82 (2H, t, *J* = 2.2 Hz, H-22), 2.80-2.78 (1H, m, H<sub>A</sub>-7), 2.30-2.05 (2H, m, H-12), 2.00-1.10 (13H, m), 1.16 (3H, s, Me-20), 0.88 (3H, s, Me-17), 0.85 (3H, s, Me-18), 0.83 (3H, s, Me-19).

**RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 171.0 (C-15), 147.5 (C-13), 141.6 (C-14), 139.4 (C-23), 129.0 (C-24), 129.0 (C-28), 128.7 (C-25), 128.7 (C-27), 126.5 (C-26), 57.1 (C-5), 57.1 (C-9), 52.8 (C-16), 43.6 (C-21), 42.4 (C-3), 40.1 (C-1), 37.8 (C-10), 36.8 (C-7), 36.2 (C-8), 35.4 (C-22), 33.6 (C-18), 33.4 (C-4), 26.6 (C-12), 21.5 (C-19), 18.8 (C-2), 18.5 (C-6), 17.6 (C-11), 16.7 (C-17), 14.6 (C-20).

**EMIEAR**: calculado para C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>NONa: 428.2924; observado: 428.2914 (M + Na<sup>+</sup>).

**Reacción de 42 con histamina: 45**



A una disolución de **42** (64 mg, 0.18 mmol) en MeOH (6 mL) se adiciona histamina (300 mg, 2.7 mmol). La mezcla de reacción se agita a 80 °C en atmósfera inerte durante 24 h. Pasado este tiempo se evapora a sequedad, se añade agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaCl saturado y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras evaporar el disolvente se obtiene un residuo que se cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 1:1). Se obtiene **45** (22 mg, 0.06 mmol, 42%).

**Iso-4-metildecarioxiespongactama A (45).**

$[\alpha]_D^{20}$  -29.4 (c= 0.16, CHCl<sub>3</sub>).

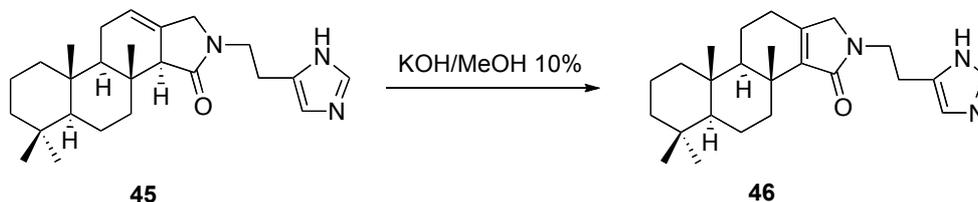
**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2998, 2929, 1669, 1478, 1270, 1091.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.54 (1H, s, H-25), 6.81 (1H, s, H-24), 5.60 (1H, s, H-12), 3.90-3.55 (4H, m, H-16, H-21), 2.88 (2H, t, *J* = 6.8 Hz, H-22), 2.65-2.55 (2H, m, H<sub>A</sub>-7, H-14), 2.05-1.05 (13H, m), 0.87 (6H, s, Me-17, Me-18), 0.82 (3H, s, Me-19), 0.71 (3H, s, Me-20).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 174.4 (C-15), 134.6 (C-25), 132.6 (C-23), 129.0 (C-13), 120.7 (C-12), 118.9 (C-24), 57.2 (C-14), 56.6 (C-5), 54.1 (C-9), 50.7 (C-21), 41.8 (C-3), 41.1 (C-7), 40.4 (C-16), 39.7 (C-1), 37.5 (C-10), 34.7 (C-8), 33.4 (C-4), 33.1 (C-18), 24.6 (C-22), 22.7 (C-11), 21.6 (C-19), 18.4 (C-2), 18.3 (C-6), 15.1 (C-17), 14.7 (C-20).

**EMIEAR**: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O: 398.3009; observado: 396.3020 (M + H<sup>+</sup>).

**HMQC y HMBC**: ver Tablas bidimensionales.

**Reacción de 45 con KOH: 46**

22 mg (0.06 mmol) de **45** se disuelven en 2.2 mL de KOH/MeOH 10%. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 h. Pasado este tiempo se evapora el disolvente y se añade agua. Se extrae con AcOEt y los extractos orgánicos se lavan con agua y NaCl saturado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida. El bruto resultante se purifica por cromatografía en sílica gel (hexano/AcOEt 1:1). Se obtienen 20 mg de 4-metildecaboxiespongolactama A **46** (0.05 mmol, 91%).

**4-Metildecaboxiespongolactama A (46).**

$[\alpha]_D^{20}$  -41.4 (c= 0.07, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2905, 2850, 1663, 1458, 1408, 1224.

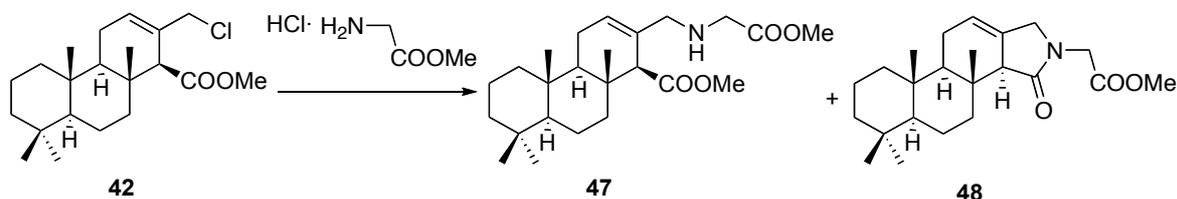
**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.58 (1H, s, H-25), 6.83 (1H, s, H-24), 3.71 (2H, t, *J* = 6.4 Hz, H-21), 3.66 (1H, d, *J* = 18.8 Hz, H<sub>A</sub>-16), 3.63 (1H, d, *J* = 18.8 Hz, H<sub>B</sub>-16), 2.93 (2H, t, *J* = 6.4 Hz, H-22), 2.76 (1H, dt, *J* = 12.9, 3.2 Hz, H<sub>A</sub>-7), 2.29 (1H, dd, *J* = 18.4, 5.4 Hz, H<sub>A</sub>-12), 2.18 (1H, ddd, *J* = 18.4, 11.0, 6.2 Hz, H<sub>B</sub>-12), 1.85-1.05 (13H, m), 1.13 (3H, s, Me-17), 0.88 (3H, s, Me-20), 0.85 (3H, s, Me-18), 0.83 (3H, s, Me-19).

**RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 171.6 (C-15), 148.3 (C-13), 141.0 (C-14), 134.6 (C-25), 132.6 (C-23), 118.9 (C-24), 56.8 (C-5), 56.8 (C-9), 52.5 (C-21), 42.1 (C-3), 40.7 (C-7), 39.8 (C-1), 37.5 (C-10), 36.5 (C-8), 35.9 (C-16), 33.3 (C-4), 33.3 (C-18), 26.4 (C-22), 25.9 (C-12), 21.3 (C-19), 21.2 (C-17), 18.5 (C-2), 18.2 (C-6), 17.3 (C-11), 16.4 (C-20).

**EMIEAR**: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O: 396.3009; observado: 396.3004 (M+ H<sup>+</sup>).

**HMQC y HMBC**: ver Tablas bidimensionales.

**Reacción de 42 con glicina metil éster: 46 y 47**



105 mg (0.84 mmol) de clorhidrato de metil glicina se disuelven en 0.5 mL of MeOH y se adiciona Et<sub>3</sub>N (0.12 mL, 0.84 mmol). A esta disolución se adiciona **42** (27 mg, 0.08 mmol) disuelto en MeOH. La mezcla de reacción se agita a 80 °C en atmósfera inerte durante 16 h. Pasado este tiempo se deja alcanzar temperatura ambiente y se añade agua. Se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con HCl 2N, NaHCO<sub>3</sub> 10 % and NaCl saturado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente. El producto bruto de la reacción se cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 7:3 y 1:1) resultando **47** (1.62 mg, 0.004 mmol, 5 %) y un aceite amarillento **48** (9 mg, 0.03 mmol, 38%).

**Compuesto 47.**

$[\alpha]_D^{20}$  -17.2 (c = 0.28, CHCl<sub>3</sub>).

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2923, 2847, 1732, 1435, 1194, 1167, 1123.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.71 (1H, s, H-12), 3.71 (3H, s, COOMe), 3.66 (3H, s, COOMe), 3.30 (2H, s, H-1'), 3.23 (1H, s, H<sub>A</sub>-16), 3.00 (1H, s, H<sub>B</sub>-16), 2.05-1.10 (15H, m), 0.91 (6H, s, Me-18, Me-19), 0.86 (3H, s, Me-17), 0.82 (3H, s, Me-20).

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 173.5 (C-15), 173.3 (-COOMe), 132.0 (C-13), 126.3 (C-12), 59.8 (C-14), 56.6 (C-5), 54.9 (C-9), 53.7 (C-21), 51.9 (COOMe), 51.3 (COOMe), 49.9 (C-16), 42.1 (C-3), 41.8 (C-7), 40.0 (C-1), 37.7 (C-10), 36.7 (C-8), 33.6 (C-18), 33.4 (C-4), 22.9 (C-11), 21.9 (C-19), 18.9 (C-2), 18.7 (C-6), 15.9 (C-17), 15.7 (C-20).

EMIEAR: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>4</sub>: 406.2952; observado: 406.2959 (M + H<sup>+</sup>).

**Metil iso-4-metildecaboxiespongolactama (48).**

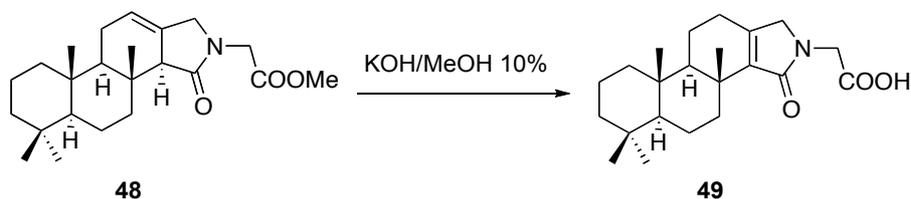
$[\alpha]_D^{20}$  -21.4 ( $c=0.27$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2923, 2847, 1752, 1688, 1434, 1273, 1209.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.65 (1H, s, H-12), 4.14 (1H, d,  $J=17.6$  Hz,  $\text{H}_A$ -21), 3.99 (1H, d,  $J=17.6$  Hz,  $\text{H}_B$ -21), 4.05-3.95 (1H, m,  $\text{H}_A$ -16), 3.85-3.75 (1H, m,  $\text{H}_B$ -16), 3.72 (3H, s,  $\text{COOMe}$ ), 2.70 (1H, s, H-14), 2.61 (1H, s,  $\text{H}_A$ -7), 2.20-1.05 (13H, m), 0.89 (3H, s, Me-17), 0.88 (3H, s, Me-18), 0.83 (3H, s, Me-19), 0.81 (3H, s, Me-20).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 174.5 (C-22), 169.4 (C-15), 128.5 (C-13), 121.0 (C-12), 56.9 (C-14), 56.8 (C-5), 54.5 (C-9), 52.4 ( $\text{COOMe}$ ), 51.4 (C-21), 43.8 (C-16), 42.1 (C-3), 40.5 (C-7), 40.0 (C-1), 37.8 (C-10), 35.0 (C-8), 33.7 (C-4), 33.4 (C-18), 23.0 (C-11), 21.9 (C-19), 18.7 (C-2), 18.6 (C-6), 15.4 (C-17), 15.0 (C-20).

**EMIEAR:** calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Na}$ : 396.2509; observado: 396.2522 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

**Reacción de 48 con KOH: 49**

8 mg (0.02 mmol) de **48** se disuelven en 0.8 mL de KOH/MeOH 10%. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 h. Entonces el metanol se evapora y se añade agua. Se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con NaCl saturado, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:1) y se obtienen 6 mg de 4-metildecaboxiespongolactama C, **49** (0.02 mmol, 93%).

**4-Metildecaboxiespongactama C (49).**

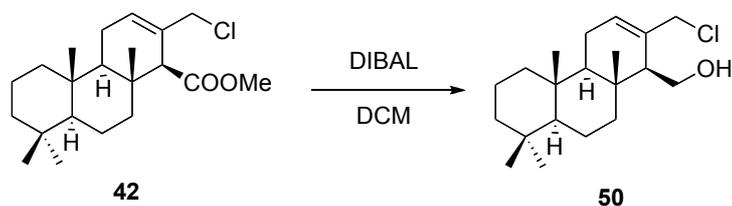
$[\alpha]_D^{20}$  -56.0 (c= 0.05, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2922, 2850, 1737, 1632, 1441, 1383, 1177, 1014.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.18 (2H, s, H-16), 3.86 (1H, d, *J* = 14.4 Hz, H<sub>A</sub>-21), 3.80 (1H, d, *J* = 14.4 Hz, H<sub>B</sub>-21), 2.72 (1H, dt, *J* = 12.8, 1.5 Hz, H<sub>A</sub>-7), 2.33 (1H, dd, *J* = 18.0, 4.8 Hz, H<sub>A</sub>-12), 2.24 (1H, ddd, *J* = 18.0, 11.4, 6.2 Hz, H<sub>B</sub>-12), 1.90-1.10 (13H, m), 1.15 (3H, s, Me-17), 0.87 (3H, s, Me-18), 0.85 (3H, s, Me-19), 0.82 (3H, s, Me-20).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 172.1 (C-15), 165.7 (C-22), 150.0 (C-13), 140.6 (C-14), 56.8 (C-5), 56.7 (C-9), 53.3 (C-21), 42.1 (C-3), 39.8 (C-7), 38.7 (C-10), 37.5 (C-8), 36.4 (C-1), 35.9 (C-16), 33.3 (C-18), 33.3 (C-4), 29.7 (C-12), 21.3 (C-19), 21.2 (C-17), 18.5 (C-2), 18.2 (C-6), 17.2 (C-11), 16.4 (C-20).

**EMIEAR**: calculado para C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>Na: 382.2353; observado: 382.2345 (M+Na<sup>+</sup>).

**Reducción de 42: 50**

A una disolución del cloroderivado **42** (309 mg, 0.87 mmol) en DCM (14.4 mL) y a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se adiciona DIBAL 1.6 M en tolueno (1.08 mL, 1.74 mmol) y la mezcla de reacción se deja agitando en atmósfera de argón. Después de 2 h se comprueba por TLC la transformación total del producto de partida; entonces se añade MeOH (1.0 mL) y se deja alcanzar temperatura ambiente. Se diluye con AcOEt (45 mL) y una disolución saturada de tartrato sódico y potásico (60 mL). Se deja agitando a temperatura ambiente durante 3 h y pasado este tiempo se extrae. Los combinados orgánicos se lavan con NaCl saturado, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 9:1), obteniéndose el cloroderivado **50** (256 mg, 0.79 mmol, 91%).

**16-cloro-isoanticopal-12-en-15-ol (50).**

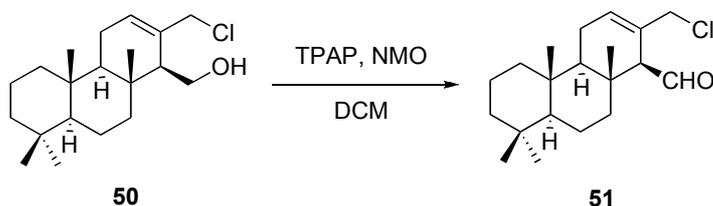
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +14.0$  ( $c=0.23$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3385, 2927, 2867, 2846, 1459, 1442, 1386, 1098, 1038, 845.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.96 (1H, m, H-12), 4.43 (1H, d,  $J=10.8$  Hz,  $\text{H}_\text{A}$ -16), 4.13 (1H, d,  $J=10.8$  Hz,  $\text{H}_\text{B}$ -16), 3.95 (1H, dd,  $J=11.4, 3.6$  Hz,  $\text{H}_\text{A}$ -15), 3.82 (1H, dd,  $J=11.4, 5.2$  Hz,  $\text{H}_\text{B}$ -15), 2.20-1.10 (15H, m), 0.89 (3H, s, Me-17), 0.86 (3H, s, Me-18), 0.84 (3H, s, Me-19), 0.82 (3H, s, Me-20).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 134.2 (C-13), 131.3 (C-12), 60.4 (C-16), 56.3 (C-5), 54.4 (C-9), 54.3 (C-14), 50.1 (C-15), 42.1 (C-3), 41.5 (C-7), 40.0 (C-1), 37.4 (C-10), 36.3 (C-8), 33.6 (C-18), 33.4 (C-4), 23.0 (C-11), 21.9 (C-19), 18.9 (C-2), 18.7 (C-6), 16.2 (C-17), 16.1 (C-20).

**Oxidación de 50: 51**



A una disolución de **50** (420 mg, 1.30 mmol) en DCM (14 mL), se añaden moléculas sieves de 4Å de diámetro (625 mg, 480 mg/mmol), NMO (304 mg, 2.24 mmol) y TPAP (43 mg, 0.12 mmol). La mezcla de reacción se mantiene con agitación en atmósfera de argón durante una hora controlando la reacción mediante TLC. Terminada la reacción se disuelve en DCM y se filtra sobre sílica gel y Celita<sup>®</sup>. Se evapora el disolvente obteniéndose **51** (389 mg, 1.20 mmol, 93%).

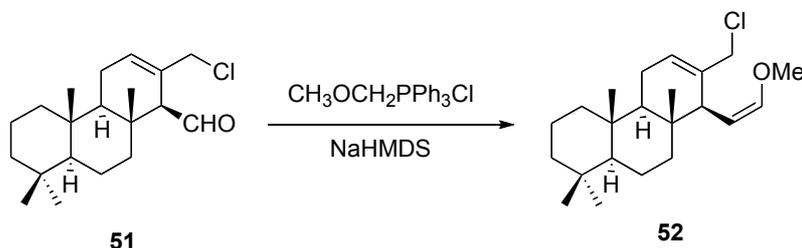
**16-cloro-isoanticopal-12-en-15-al (51).**

$[\alpha]_D^{20}$  -19.4 (c= 0.16, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2931, 2849, 1720, 1460, 1388, 1261, 1088, 804.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.88 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, H-15), 5.99 (1H, m, H-12), 4.30 (1H, dd, *J* = 11.0, 1.0 Hz, H<sub>A</sub>-16), 3.96 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, H<sub>B</sub>-16), 3.19 (1H, s ancho, H-14), 2.10-1.05 (14H, m), 0.95 (3H, s, Me-17), 0.92 (3H, s, Me-18), 0.82 (3H, s, Me-19), 0.88 (3H, s, Me-20).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 204.5 (C-15), 131.4 (C-12), 130.5 (C-13), 64.3 (C-14), 56.5 (C-5), 54.2 (C-9), 48.4 (C-16), 42.0 (C-3), 41.9 (C-7), 39.9 (C-1), 37.9 (C-10), 37.8 (C-8), 33.6 (C-18), 33.4 (C-4), 22.9 (C-11), 21.8 (C-19), 18.6 (C-2), 18.6 (C-6), 16.7 (C-17), 15.9 (C-20).

**Reacción de Wittig de 51: 52**

A una suspensión de cloruro de metoximetilentrifenilfosfonio,  $\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$  (1015 mg, 2.96 mmol) en THF (1.48 mL) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y bajo atmosfera inerte se adiciona lentamente NaHMDS 0.6 M en tolueno (2.47 mL, 1.48 mmol) y la disolución rojiza resultante se deja agitando a esta temperatura durante 20 minutos. Entonces se adiciona *vía cánula* y gota a gota el aldehído **51** (238 mg, 0.74 mmol) disuelto en THF (0.92 mL). La mezcla de reacción se deja agitando durante 1 h. Pasado este tiempo se comprueba por TLC que la reacción ha terminado. Se añade  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavan con NaCl saturado, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. El bruto de reacción obtenido se cromatografía directamente sobre sílica gel (hexano/AcOEt 95:5) dando lugar a **52** (168 mg, 0.48 mmol, 65%).

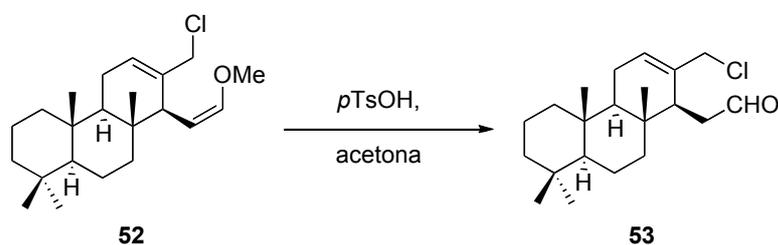
**16-cloro-15a-homo-isoanticopal-12,15a(Z)-dienil metil éter (52).**

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2930, 2850, 1656, 1459, 1435, 1258, 1111, 1085.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.13 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz, H-15), 5.90 (1H, m, H-12), 4.24 (1H, dd,  $J = 11.0, 6.4$  Hz, H-15a), 3.97 (2H, dd,  $J = 10.6, 1.0$  Hz, H-16), 3.60 (3H, s, -OMe), 3.28 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz, H-14), 2.04-1.40 (14H, m), 0.90 (3H, s, Me-17), 0.87 (3H, s, Me-18), 0.83 (3H, s, Me-19), 0.77 (3H, s, Me-20).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 149.0 (C-15), 135.0 (C-13), 128.5 (C-12), 104.2 (C-15a), 59.8 (-OMe), 56.6 (C-5), 54.4 (C-9), 49.3 (C-16), 47.8 (C-14), 42.2 (C-3), 41.0 (C-7), 40.0 (C-1), 37.5 (C-10), 36.6 (C-8), 33.7 (C-18), 33.4 (C-4), 23.2 (C-11), 21.9 (C-19), 18.9 (C-2), 18.7 (C-6), 15.9 (C-17), 15.1 (C-20).

**Hidrólisis de 52: 53**



A una disolución de **52** (168 mg, 0.48 mmol) en acetona (3.6 mL) se adiciona *p*TsOH (98 mg, 0.48 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 horas de agitación la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con Et<sub>2</sub>O. Los extractos etéreos se lavan con NaHCO<sub>3</sub> 10% y agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente. El bruto de reacción se purifica por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 9:1), obteniéndose el aldehído **53** (131 mg, 0.39 mmol, 81%).

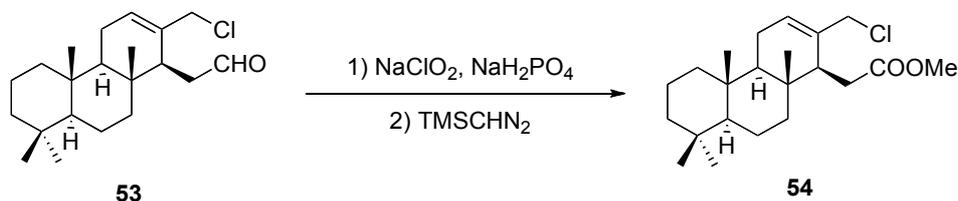
**16-cloro-15a-homo-isoanticopal-12-en-15-al (53).**

$[\alpha]_D^{20} +19.0$  (c= 0.72, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2931, 2847, 1724, 1464, 1442, 1387, 1038.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.84 (1H, t, *J* = 2.6 Hz, H-15), 5.92 (1H, m, H-12), 4.02 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, H<sub>A</sub>-16), 3.91 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, H<sub>B</sub>-16), 2.75 (1H, s, H-14), 2.57-2.52 (2H, m, H-15a), 2.10-1.00 (14H, m), 0.89 (3H, s, Me-17), 0.87 (3H, s, Me-18), 0.81 (3H, s, Me-19), 0.75 (3H, s, Me-20).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 202.3 (C-15), 134.0 (C-13), 131.2 (C-12), 56.2 (C-5), 54.4 (C-9), 49.1 (C-16), 46.2 (C-14), 42.0 (C-3), 41.8 (C-7), 41.2 (C-15a), 39.9 (C-1), 37.4 (C-10), 36.4 (C-8), 33.6 (C-18), 33.3 (C-4), 23.2 (C-11), 21.9 (C-19), 18.9 (C-2), 18.7 (C-6), 15.8 (C-17), 15.3 (C-20).

**Oxidación y esterificación de 53: 54**

A una disolución de **53** (55 mg, 0.16 mmol) en *t*BuOH (2.0 mL) y 2- metil-2-buteno (0.5 mL), se añade otra disolución de fosfato sódico monobásico (114 mg) en agua (0.8 mL) y NaClO<sub>2</sub> al 25% (0.48 mL, 1.59 mmol). La mezcla de reacción se mantiene con agitación durante 4 h. Pasado este tiempo se añade agua y se acidula con una disolución HCl 2N. Se extrae con AcOEt y los extractos orgánicos se lavan con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente.

El ácido obtenido en el paso anterior se esterifica directamente: se disuelve en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/MeOH 1:1 (0.4 mL) y se añade bajo atmósfera de argón y a 0 °C TMSCHN<sub>2</sub> 2.0 M/Et<sub>2</sub>O (0.12 mL, 0.24 mmol). Después de 10 min se evapora el disolvente obteniendo un producto bruto que se cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 9:1). Se obtiene **54** (48 mg, 0.13 mmol, 80%).

**16-cloro-15a-homo-isoanticopal-12-en-15-oato de metilo (54).**

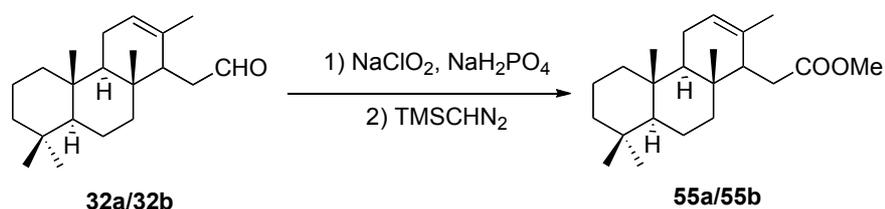
**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2932, 2868, 2847, 1738, 1461, 1435, 1387, 1261, 1160, 1030.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.89 (1H, s, H-12), 4.16 (1H, d, *J* = 11.2 Hz, H<sub>A</sub>-16), 3.96 (1H, d, *J* = 11.2 Hz, H<sub>B</sub>-16), 3.70 (3H, s, -*OMe*), 3.05-2.90 (1H, m, H-14), 2.70-2.20 (2H, m, H-15a), 2.10-1.10 (14H, m), 0.91 (3H, s, Me-17), 0.88 (3H, s, Me-18), 0.84 (3H, s, Me-19), 0.81 (3H, s, Me-20).

**RMN <sup>13</sup>C** (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 175.0 (C-15), 134.7 (C-13), 130.6 (C-12), 56.1 (C-5), 54.4 (C-9), 52.1 (-*OMe*), 49.1 (C-16), 48.9 (C-14), 42.0 (C-3), 40.5 (C-7), 39.9 (C-1), 37.4 (C-10), 36.5 (C-8), 33.6 (C-18), 33.5 (C-4), 31.7 (C-15a), 23.2 (C-11), 21.9 (C-19), 18.9 (C-2), 18.7 (C-6), 15.8 (C-17), 14.9 (C-20).

**EMIEAR**: calculado para C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>NaCl: 389.2218; observado: 389.2212 (M + Na<sup>+</sup>).

**Oxidación y esterificación de 32a/32b: 55a/55b**



A una disolución de **32a/32b** (570 mg, 1.88 mmol) en *t*BuOH (22.6 mL) y 2-metil-2-buteno (6.0 mL), se añade otra disolución de fosfato sódico monobásico (1336 mg) en agua (9.2 mL) y NaClO<sub>2</sub> al 25% (5.6 mL, 18.7 mmol). La mezcla de reacción se mantiene con agitación durante 12 h. Pasado este tiempo se añade agua y se acidula con una disolución HCl 2N. Se extrae con AcOEt y los extractos orgánicos se lavan con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente. El ácido obtenido en el paso anterior se esterifica directamente: se disuelve en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/MeOH 1:1 (4.6 mL) y se añade bajo atmósfera de argón y a 0 °C TMSCHN<sub>2</sub> 2.0 M/Et<sub>2</sub>O (1.4 mL, 2.8 mmol). Después de 10 min se evapora el disolvente obteniendo un producto bruto que se cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 9:1). Se obtiene **55a/55b** (530 mg, 1.60 mmol, 85%).

**15a-homo-isoanticopal-12-en-15-oato de metilo (55a/55b).**

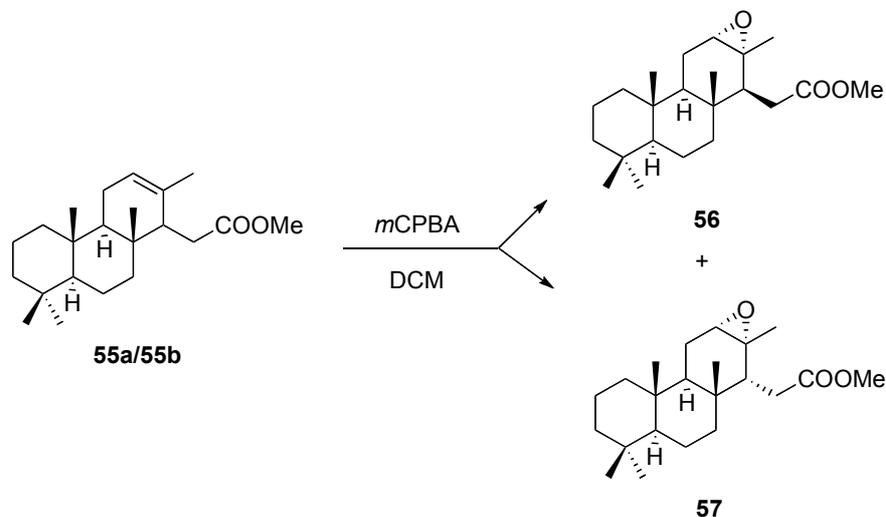
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -21.0 (c= 0.19, CHCl<sub>3</sub>).

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2931, 2847, 1740, 1458, 1386, 1252, 1159.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.38 (1H, s, H-12), 3.67 (3H, s, -OMe), 2.55-2.42 (1H, m, H-14), 2.00-1.05 (14H, m), 2.37 (1H, dd, *J* = 16.4, 2.8 Hz, H<sub>A</sub>-15a), 2.17 (1H, dd, *J* = 16.4, 9.8 Hz, H<sub>B</sub>-15a), 1.54 (3H, s, Me-16), 0.87 (3H, s, Me-17), 0.85 (3H, s, Me-18), 0.81 (3H, s, Me-19), 0.72 (3H, s, Me-20).

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 175.5 (C-15), 133.6 (C-13), 122.8 (C-12), 56.2 (C-5), 54.9 (C-9), 51.9 (-OMe), 51.3 (C-14), 42.1 (C-3), 40.8 (C-7), 40.1 (C-1), 37.4 (C-10), 36.2 (C-8), 33.6 (C-18), 33.3 (C-4), 32.4 (C-15a), 22.9 (C-11), 21.9 (C-19), 21.4 (C-16), 19.0 (C-2), 18.7 (C-6), 15.7 (C-17), 15.0 (C-20).

EMIEAR: calculado para C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>Na: 355.2607; observado: 355.2602 (M + Na<sup>+</sup>).

**Epoxidación de 55a/55b: 56 y 57**

A una disolución de **55a/55b** (520 mg, 1.56 mmol) en DCM (17.7 mL) se añade a 0 °C *m*CPBA (484 mg, 2.80 mmol). La solución se mantiene con agitación y atmósfera de argón durante 14 h. Transcurrido este tiempo se añade AcOEt abundantemente y la fase orgánica se lava con disoluciones de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 10%, NaHCO<sub>3</sub> 6% y agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente.

El producto bruto se cromatografía cuidadosamente sobre sílica gel (hexano/AcOEt 9:1). Se obtiene **56** (488 mg, 1.40 mmol, 90%) y su epímero **57** (43 mg, 0.12 mmol, 8%).

**12 $\alpha$ -13-epoxi-15a-homo-isoanticopal-15-oato de metilo (56).**

$[\alpha]_D^{20}$  -17.0 (*c* = 0.10, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2935, 2850, 1733, 1437, 1386, 1235, 1170, 856.

**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.71 (3H, s, -OMe), 2.97 (1H, dd, *J* = 2.8, 1.2 Hz, H-12), 2.43 (1H, dd, *J* = 16.8, 3.1 Hz, H<sub>A</sub>-15), 2.29 (1H, dd, *J* = 16.8, 10.8 Hz, H<sub>B</sub>-15), 2.10-2.00 (2H, m, H-14, H<sub>A</sub>-11), 1.75-0.90 (13H, m), 1.19 (3H, s, Me-16), 0.86 (3H, s, Me-17), 0.82 (3H, s, Me-18), 0.78 (3H, s, Me-19), 0.74 (3H, s, Me-20).

**RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 174.1 (C-15), 61.0 (C-12), 58.0 (C-13), 55.7 (C-5), 51.9 (-OMe), 51.0 (C-14), 50.3 (C-9), 41.6 (C-3), 40.4 (C-7), 39.3 (C-1), 37.1 (C-10), 35.2 (C-8), 33.3 (C-4), 33.0 (C-18), 31.4 (C-15a), 22.2 (C-16), 21.7 (C-11), 21.6 (C-19), 18.6 (C-2), 18.4 (C-6), 15.6 (C-20), 15.3 (C-17).

**EMIEAR:** calculado para C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Na: 371.2557; observado: 371.2556 (M + Na<sup>+</sup>).

**HMQC y HMBC:** ver Tablas bidimensionales.

**(14S)-12 $\alpha$ -13-epoxi-15a-homo-isoanticopal-15-oato de metilo (57).**

$[\alpha]_D^{20}$  -31.2 (c= 0.08, CHCl<sub>3</sub>).

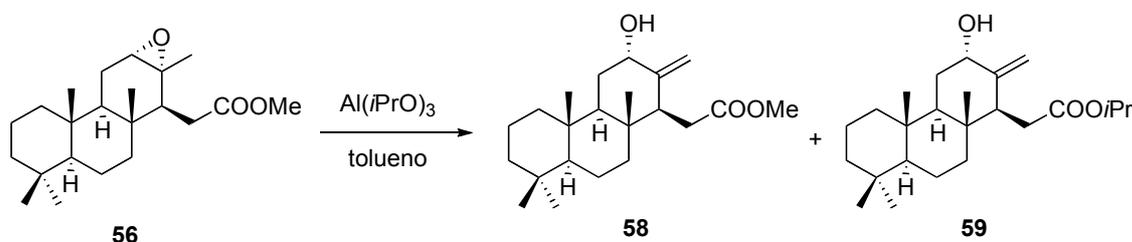
**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2932, 2846, 1738, 1441, 1434, 1163.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.68 (3H, s, -OMe), 3.00 (1H, d, *J* = 5.8 Hz, H-12), 2.43 (2H, d, *J* = 5.8 Hz, H-15a), 2.08 (1H, t, *J* = 5.6 Hz, H-14), 2.00-0.90 (14H, m), 1.13 (3H, s, Me-16), 0.82 (3H, s, Me-17), 0.80 (3H, s, Me-18), 0.78 (6H, s, Me-19, Me-20).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 175.2 (C-15), 62.1 (C-12), 60.1 (C-13), 56.5 (C-5), 54.7 (C-9), 52.1 (-OMe), 50.4 (C-14), 42.1 (C-3), 41.8 (C-7), 40.2 (C-1), 37.4 (C-10), 36.8 (C-8), 33.6 (C-18), 33.4 (C-4), 31.8 (C-15a), 22.3 (C-16), 21.8 (C-19), 21.1 (C-11), 18.8 (C-2), 18.3 (C-6), 16.5 (C-17), 15.8 (C-20).

**EMIEAR:** calculado para C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Na: 371.2557; observado: 371.2554 (M + Na<sup>+</sup>).

**Reacción de 56 con Al(*i*PrO)<sub>3</sub>: 58 y 59**



A una disolución de **56** (513 mg, 1.47 mmol) en tolueno (45 mL), se adiciona Al(*i*PrO)<sub>3</sub> (261 mg, 1.26 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando a 150 °C durante 12 h. Después de este tiempo se deja enfriar y se diluye con éter. La mezcla orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> 10 % y NaCl saturado, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente. El bruto se purifica por cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 8:2), obteniéndose el aceite incoloro **58** (63 mg, 0.18 mmol, 12%), y el producto transesterificado **59** (270 mg, 0.72 mmol, 50%).

**12-hidroxi-15a-homo-isoanticopal-13(16)-en-15-oato de metilo (58).**

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3494, 2933, 2847, 1738, 1441, 1386, 1261, 1161, 1043, 970.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.97 (1H, s,  $\text{H}_\text{A}$ -16), 4.62 (1H, s,  $\text{H}_\text{B}$ -16), 4.36 (1H, t,  $J = 2.8$  Hz, H-12), 3.64 (3H, s, -OMe), 2.87 (1H, dd,  $J = 11.0, 4.0$  Hz, H-14), 2.51 (1H, dd,  $J = 15.8, 4.0$  Hz,  $\text{H}_\text{A}$ -15a), 2.34 (1H, dd,  $J = 15.8, 11.0$  Hz,  $\text{H}_\text{B}$ -15a), 1.87 (2H, dt,  $J = 13.2, 2.8$  Hz, H-11), 1.80-1.10 (10H, m), 0.89 (3H, s, Me-17), 0.80 (3H, s, Me-18), 0.80 (3H, s, Me-19), 0.66 (3H, s, Me-20).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 174.0 (C-15), 150.6 (C-13), 109.3 (C-16), 73.9 (C-12), 56.6 (C-5), 52.2 (-OMe), 51.6 (C-9), 47.8 (C-14), 42.2 (C-3), 40.6 (C-7), 40.1 (C-1), 39.6 (C-8), 37.5 (C-10), 33.4 (C-18), 33.4 (C-4), 30.4 (C-15a), 29.7 (C-11), 21.6 (C-19), 19.3 (C-2), 18.8 (C-6), 16.2 (C-17), 14.5 (C-20).

**EMIEAR:** calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Na}$ : 371.2557; observado: 371.2538 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ).

**12-hidroxi-15a-homo-isoanticopal-13(16)-en-15-oato de isopropilo (59).**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +34.4$  ( $c = 0.45$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

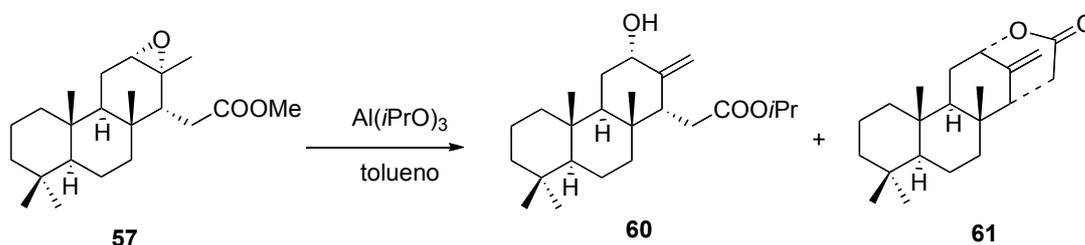
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3466, 2933, 2870, 1724, 1458, 1386, 1110, 1044, 901.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.01 (1H, m,  $\text{Me}_2\text{CH-O-}$ ), 4.98 (1H, s,  $\text{H}_\text{A}$ -16), 4.61 (1H, s,  $\text{H}_\text{B}$ -16), 4.34 (1H, s, H-12), 2.85 (1H, dd,  $J = 11.0, 4.0$  Hz, H-14), 2.48 (1H, dd,  $J = 15.8, 4.0$  Hz,  $\text{H}_\text{A}$ -15a), 2.30 (1H, dd,  $J = 15.8, 11.0$  Hz,  $\text{H}_\text{B}$ -15a), 1.90-1.10 (14H, m), 1.21 y 1.18 (3H, s, c/u,  $\text{Me}_2\text{CH-O-}$ ), 0.85 (3H, s, Me-17), 0.80 (6H, s, Me-18, Me-19), 0.66 (3H, s, Me-20).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 173.3 (C-15), 150.5 (C-13), 109.5 (C-16), 73.9 (C-12), 67.6 ( $\text{Me}_2\text{CH-O-}$ ), 56.5 (C-5), 52.1 (C-9), 47.6 (C-14), 42.2 (C-3), 40.5 (C-7), 40.0 (C-1), 39.5 (C-10), 37.4 (C-8), 33.5 (C-18), 33.5 (C-4), 31.0 (C-15a), 29.5 (C-11), 22.0 ( $\text{Me}_2\text{CH-O-}$ ), 21.6 (C-19), 19.2 (C-2), 18.8 (C-6), 16.3 (C-17), 14.6 (C-20).

**EMIEAR:** calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Na}$ : 399.2870; observado: 399.2875 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ).

**Reacción de 57 con Al(*i*PrO)<sub>3</sub>: 60 y 51**



A una disolución de **57** (165 mg, 0.47 mmol) en tolueno (14.5 mL), se adiciona Al(*i*PrO)<sub>3</sub> (84 mg, 0.40 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando a 150 °C durante 12 h. Entonces se deja enfriar y se diluye con éter. La fase orgánica se lava con NaHCO<sub>3</sub> 10 % y NaCl saturado, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente. El bruto de reacción se purifica por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 8:2). Se obtiene el alcohol alílico **60** (99 mg, 0.26 mmol, 56%), y el compuesto **61** (16 mg, 0.047 mmol, 10%).

**(14*S*)-12-hidroxi-15*a*-homo-isoanticopal-13(16)-en-15-oato de isopropilo (60).**

$[\alpha]_D^{20} +7.90$  (c= 0.78, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3438, 2934, 2847, 1731, 1650, 1386, 1167, 1109, 1030, 899.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.08 (1H, s, H<sub>A</sub>-16), 4.98 (1H, m, CH-*i*PrO), 4.66 (1H, s, H<sub>B</sub>-16), 4.08 (1H, s, H-12), 2.04-1.00 (17H, m), 1.21 (3H, s, Me<sub>1</sub>-*i*PrO), 1.18 (3H, s, Me<sub>2</sub>-*i*PrO), 0.85 (3H, s, Me-17), 0.81 (3H, s, Me-18), 0.79 (3H, s, Me-19), 0.67 (3H, s, Me-20).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 173.3 (C-15), 151.2 (C-13), 103.0 (C-16), 73.6 (C-12), 67.7 (CH-*i*PrO), 57.5 (C-5), 56.7 (C-9), 51.2 (C-14), 42.2 (C-3), 40.4 (C-7), 40.3 (C-1), 39.1 (C-10), 37.9 (C-8), 35.5 (C-18), 35.5 (C-4), 32.6 (C-15*a*), 31.1 (C-11), 22.0 (CH<sub>3</sub>-*i*PrO x2), 21.6 (C-19), 19.2 (C-2), 18.8 (C-6), 16.5 (C-20), 15.6 (C-17).

**EMIEAR**: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>Na: 399.2870; observado: 399.2850 (M + Na<sup>+</sup>).

**Compuesto 61.**

$[\alpha]_D^{20} +20.7$  ( $c = 0.74$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

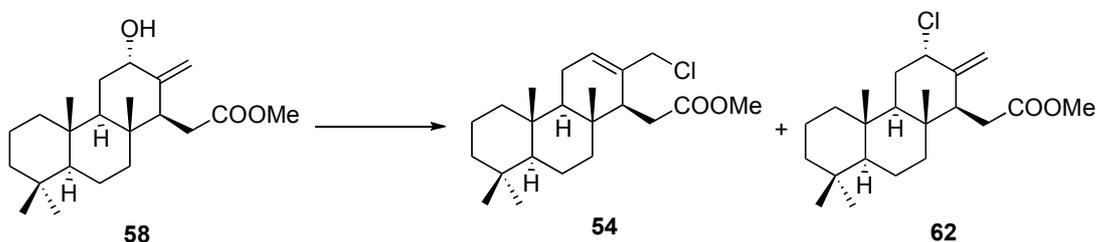
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2936, 2868, 1732, 1461, 1388, 1365, 1203, 1182, 1032, 1006, 909.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.09 (1H, s,  $\text{H}_A$ -16), 4.95 (1H, s,  $\text{H}_B$ -16), 4.84 (1H, s, H-12), 2.96 (1H, d,  $J=19.0$  Hz,  $\text{H}_A$ -15a), 2.60 (1H, dd,  $J = 19.0, 7.2$  Hz,  $\text{H}_B$ -15a), 2.08 (1H, dt,  $J = 14.2, 3.4$  Hz,  $\text{H}_A$ -7), 1.94 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz, H-14), 1.75-1.00 (13H, m), 0.89 (3H, s, Me-17), 0.86 (3H, s, Me-18), 0.83 (3H, s, Me-19), 0.80 (3H, s, Me-20).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 171.4 (C-15), 142.5 (C-13), 111.8 (C-16), 80.5 (C-12), 56.9 (C-5), 50.1 (C-9), 46.3 (C-14), 42.0 (C-3), 39.8 (C-7), 38.9 (C-1), 37.2 (C-10), 37.1 (C-8), 34.3 (C-15a), 33.5 (C-18), 33.5 (C-4), 29.7 (C-11), 22.3 (C-17), 21.6 (C-19), 18.8 (C-2), 18.6 (C-6), 16.5 (C-20).

**EMIEAR:** calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Na}$ : 399.2294; observado: 399.2279 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ).

**Reacción de 58 con SOCl<sub>2</sub>: 54 y 62**



La reacción de **58** con SOCl<sub>2</sub> se realiza en dos condiciones diferentes:

a) Reacción de 58 con SOCl<sub>2</sub> en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>.

A una disolución de **58** (73 mg, 0.21 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (0.52 mL) y enfriada a 0 °C se adiciona SOCl<sub>2</sub> (1.06 mL, 14.50 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando en atmósfera inerte hasta alcanzar temperatura ambiente. Después de 15 min se añade hielo y se extrae con éter. Los combinados orgánicos se lavan con NaHCO<sub>3</sub> 10% y NaCl saturado, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a presión reducida. El bruto de reacción se purifica mediante cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 95:5 y 9:1). Se obtiene el producto buscado **54** (55 mg, 0.15 mmol, 71%) y el cloroderivado **62** (18 mg, 0.05 mmol, 24%).

b) Reacción de 58 con SOCl<sub>2</sub> en Et<sub>2</sub>O.

65 mg (0.19 mmol) de **58** se disuelven en éter (9.5 mL) y la solución resultante se enfría a 0 °C. Se añade SOCl<sub>2</sub> (0.22 mL, 2.89 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Tras 3 h se comprueba por TLC que la reacción ha terminado. Entonces se añade NaHCO<sub>3</sub> al 10%, se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con NaCl saturado hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a presión reducida. El producto obtenido se cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 9:1). Se obtiene únicamente el derivado clorado **54** (55 mg, 0.15 mmol, 80%).

**12-cloro-15a-homo-isoanticopal-13(16)-en-15-oato de metilo (62).**

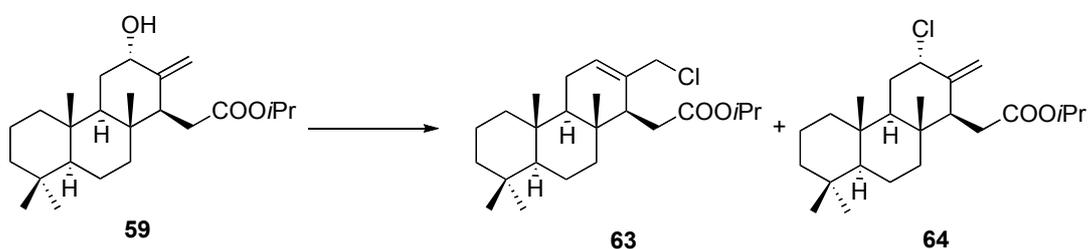
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2932, 2868, 2847, 1738, 1461, 1435, 1387, 1261, 1160, 1030.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.06 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz,  $\text{H}_A$ -16), 4.83 (1H, s, H-12), 4.70 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz,  $\text{H}_B$ -16), 3.69 (3H, s, -OMe), 2.98 (1H, dd,  $J = 10.2, 4.2$  Hz, H-14), 2.50 (1H, dd,  $J = 15.8, 4.2$  Hz,  $\text{H}_A$ -15), 2.34 (1H, dd,  $J = 15.8, 10.2$  Hz,  $\text{H}_B$ -15), 2.05-1.05 (14H, m), 0.96 (3H, s, Me-17), 0.81 (3H, s, Me-18), 0.81 (3H, s, Me-19), 0.68 (3H, s, Me-20).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 173.8 (C-15), 147.8 (C-13), 110.7 (C-16), 63.8 (C-12), 56.4 (C-5), 52.4 (C-9), 52.4 (-OMe), 51.9 (C-14), 42.0 (C-3), 40.2 (C-7), 39.8 (C-1), 39.6 (C-10), 37.4 (C-8), 33.5 (C-18), 33.5 (C-4), 30.5 (C-15a), 29.9 (C-11), 21.6 (C-19), 18.7 (C-2), 18.5 (C-6), 15.6 (C-17), 15.0 (C-20).

**EMIEAR:** calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{NaCl}$ : 389.2218; observado: 389.2212 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ).

**Reacción de 59 con SOCl<sub>2</sub>: 63 y 64**



La reacción de **59** con SOCl<sub>2</sub> se realiza en dos condiciones diferentes:

a) Reacción de **59** con SOCl<sub>2</sub> en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>.

A una disolución de **59** (176 mg, 0.47 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (1.2 mL) y enfriada a 0 °C se adiciona SOCl<sub>2</sub> (2.4 mL, 32.43 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando en atmósfera inerte hasta alcanzar temperatura ambiente. Después de 10 min se añade hielo y se extrae con éter. Los combinados orgánicos se lavan con NaHCO<sub>3</sub> al 10% y NaCl saturado, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a presión reducida. El bruto de reacción se purifica mediante cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 9:1). Se obtiene el cloderivado **63** (126 mg, 0.32 mmol, 69%) y **64** (28 mg, 0.07 mmol, 15%).

b) Reacción de **59** con SOCl<sub>2</sub> en Et<sub>2</sub>O.

115 mg (0.30 mmol) de **59** se disuelven en 15 mL de éter y la solución resultante se enfría a 0 °C. Se añade SOCl<sub>2</sub> (0.35 mL, 4.57 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Tras 2 h se comprueba por TLC que la reacción ha terminado. Entonces se añade NaHCO<sub>3</sub> al 10%, se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con NaCl saturado hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a presión reducida. El producto obtenido se cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 9:1). Se obtiene únicamente el derivado clorado **63** (105 mg, 0.25 mmol, 89%).

**16-cloro-15a-homo-isoanticopal-12-en-15-oato de isopropilo (63).**

$[\alpha]_D^{20} +12.5$  (c= 0.06, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2963, 2929, 2850, 1725, 1372, 1262, 1110, 1024, 801.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.89 (1H, m, H-12), 5.02 (1H, m, Me<sub>2</sub>CH-O-), 4.15 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, H<sub>A</sub>-16), 3.97 (1H, d, *J* = 11.4 Hz, H<sub>B</sub>-16), 2.66 (1H, s ancho, H-14), 2.43 (1H, dd, *J* = 16.0, 4.0 Hz, H<sub>A</sub>-15a), 2.33 (1H, dd, *J* = 16.0, 10.0 Hz, H<sub>B</sub>-15a), 2.10-1.10 (14H, m), 1.26 (3H, d, *J* = 1.6 Hz, Me<sub>2</sub>CH-O-), 1.23 (3H, d, *J* = 1.6 Hz, Me<sub>2</sub>CH-O-), 0.88 (3H, s, Me-17), 0.85 (3H, s, Me-18), 0.81 (3H, s, Me-19), 0.73 (3H, s, Me-20).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 174.0 (C-15), 134.8 (C-13), 130.5 (C-12), 68.2 (Me<sub>2</sub>CH-O-), 56.1 (C-5), 54.4 (C-9), 49.0 (C-16), 48.8 (C-14), 42.0 (C-3), 40.6 (C-7), 39.9 (C-1), 37.4 (C-10), 36.5 (C-8), 33.6 (C-18), 33.6 (C-4), 32.2 (C-15a), 23.2 (C-11), 22.0 (Me<sub>2</sub>CH-O-), 21.9 (C-19), 18.9 (C-2), 18.7 (C-6), 15.8 (C-20), 15.0 (C-17).

**EMIEAR:** calculado para C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>O<sub>2</sub>NaCl: 417.2531; observado: 417.2527 (M + Na<sup>+</sup>).

**12-cloro-15a-homo-isoanticopal-13(16)-en-15-oato de isopropilo (64).**

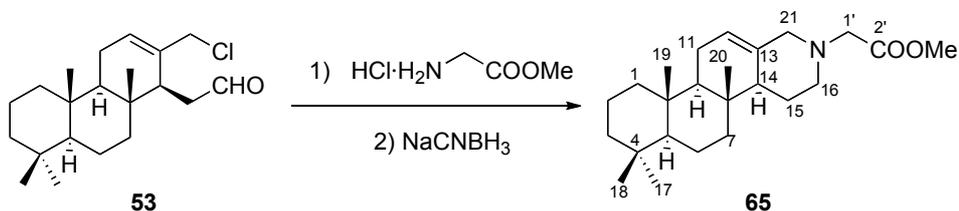
**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2932, 2848, 1729, 1387, 1260, 1162, 1110, 909.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.06 (1H, s, H<sub>A</sub>-16), 4.99 (1H, m, Me<sub>2</sub>CH-O-), 4.83 (1H, s, H-12), 4.73 (1H, s, H<sub>B</sub>-16), 2.96 (1H, dd, *J* = 11.0, 4.0 Hz, H-14), 2.50 (1H, dd, *J* = 15.6, 4.0 Hz, H<sub>A</sub>-15a), 2.28 (1H, dd, *J* = 15.6, 11.0 Hz, H<sub>B</sub>-15a), 2.08-1.20 (14H, m), 1.21 (3H, d, *J* = 4.6 Hz, Me<sub>2</sub>CH-O-), 1.18 (3H, d, *J* = 4.6 Hz, Me<sub>2</sub>CH-O-), 0.87 (3H, s, Me-17), 0.81 (6H, s, Me-18, Me-19), 0.67 (3H, s, Me-20).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 172.8 (C-15), 147.7 (C-13), 110.7 (C-16), 67.8 (Me<sub>2</sub>CH-O-), 65.6 (C-12), 56.4 (C-5), 52.4 (C-9), 47.6 (C-14), 42.0 (C-3), 40.3 (C-7), 39.8 (C-1), 39.5 (C-8), 37.4 (C-10), 33.5 (C-18), 33.5 (C-4), 31.7 (C-11), 31.2 (C-15a), 22.0 (Me<sub>2</sub>CH-O-), 21.9 (C-19), 21.6 (Me<sub>2</sub>CH-O-), 19.2 (C-2), 18.7 (C-6), 16.6 (C-17), 15.0 (C-20).

**EMIEAR:** calculado para C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>O<sub>2</sub>NaCl: 417.2531; observado: 417.2538 (M + Na<sup>+</sup>).

**Reacción de 53 con glicina metil y éster y reducción con NaCNBH<sub>3</sub>: 65**



Clorhidrato de glicina metil éster (23 mg, 0.19 mmol) se disuelve en MeOH (1.5 mL) y se añade NaOAc (18 mg, 0.225 mmol). Esta disolución incolora se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos y entonces se adiciona el aldehído **53** (42 mg, 0.12 mmol) disuelto en MeOH (1.05 mL). La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 3 h. Pasado este tiempo se enfría a 0 °C y se adiciona NaCNBH<sub>3</sub> (7 mg, 0.12 mmol), y se continua la agitación durante 2.5 h. Entonces se evapora en vacío y el residuo blanco resultante se disuelve en AcOEt. Se lava con NaCl saturado hasta neutralidad de las aguas de lavado, y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El bruto de reacción obtenido se purifica por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose **65** (28 mg, 0.08 mmol, 63%).

**2-(espongid-12-eno)-acetato de metilo (65).**

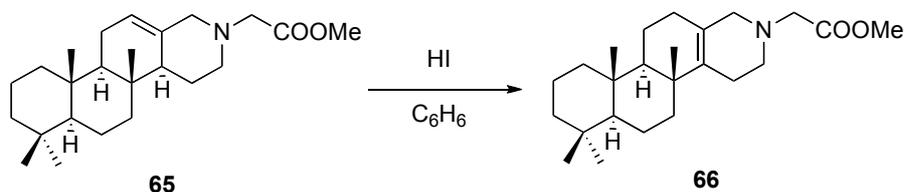
$[\alpha]_D^{20} +12.1$  (c= 0.14, CHCl<sub>3</sub>).

IR (película, cm<sup>-1</sup>): 2929, 2847, 1744, 1460, 1440, 1386, 1199, 1157.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.46 (1H, s, H-12), 3.71 (3H, s, -OMe), 3.32 (1H, d, *J* = 12.6 Hz, H<sub>A</sub>-21), 3.21 (2H, s, H-1'), 3.00 (1H, dd, *J* = 11.2, 2.0 Hz, H<sub>A</sub>-16), 2.74 (1H, d, *J* = 12.6 Hz, H<sub>B</sub>-21), 2.20-1.00 (18H, m), 0.95 (3H, s, Me-20), 0.85 (3H, s, Me-18), 0.83 (3H, s, Me-17), 0.81 (3H, s, Me-19).

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 171.0 (C-2'), 133.2 (C-13), 121.7 (C-12), 60.2 (C-21), 59.2 (C-1'), 56.7 (C-5), 55.4 (C-9), 53.9 (C-16), 51.9 (C-14), 51.5 (-OMe), 42.2 (C-3), 41.6 (C-7), 40.3 (C-1), 37.4 (C-10), 35.5 (C-8), 33.7 (C-4), 33.4 (C-18), 24.3 (C-15), 22.3 (C-11), 21.9 (C-17), 18.9 (C-2), 18.8 (C-6), 16.3 (C-20), 15.8 (C-19).

EMIEAR: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>NO: 374.3054; observado: 374.3063 (M + H<sup>+</sup>).

**Reacción de 65 con HI: 66**

A una disolución de **65** (34 mg, 0.09 mmol) en  $\text{C}_6\text{H}_6$  (3 mL) se adiciona HI 57 % (0.12 mL). La mezcla de reacción se deja agitando a 85 °C en atmósfera de argón durante 5 h. Pasado este tiempo se deja alcanzar temperatura ambiente y se añade agua. Se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con  $\text{NaHSO}_3$  10%,  $\text{NaHCO}_3$  10% y NaCl saturado. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el disolvente. El bruto de reacción se purifica por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose **66** (30 mg, 0.08 mmol, 89%).

**2-(espongid-13-eno)-acetato de metilo (66).**

$[\alpha]_D^{20}$  -21.0 (c= 0.29,  $\text{CHCl}_3$ ).

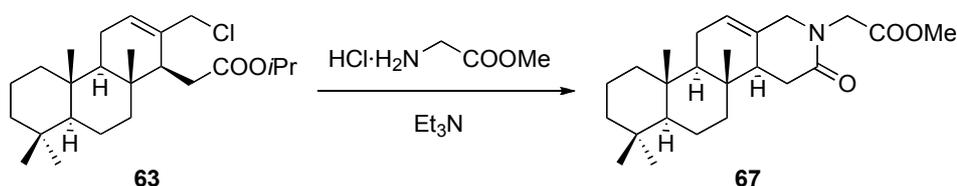
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2930, 2867, 1734, 1458, 1386, 1197, 1176.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.76 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{H}_A$ -21), 3.72 (3H, s, -OMe), 3.67 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{H}_B$ -21), 3.27 (2H, s, H-1'), 1.80-1.10 (20H, m), 0.84 (6H, s, Me-18, Me-20), 0.80 (3H, s, Me-17), 0.79 (3H, s, Me-19).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 174.7 (C-2'), 136.4 (C-14), 129.7 (C-13), 59.1 (C-21), 56.5 (C-5), 56.3 (C-1'), 56.1 (C-9), 51.6 (-OMe), 50.8 (C-16), 42.0 (C-3), 41.9 (C-1), 39.6 (C-10), 37.6 (C-7), 37.4 (C-8), 33.2 (C-18), 33.0 (C-4), 29.7 (C-12), 24.0 (C-15), 21.4 (C-17), 18.5 (C-2), 18.3 (C-6), 17.4 (C-11), 16.4 (C-20), 15.4 (C-19).

**EMIEAR:** calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{NO}_2$ : 374.3054; observado: 374.3047 (M +  $\text{H}^+$ ).

**Reacción de 62 con glicina metil éster: 67**



Clorhidrato de glicina metil éster (484 mg, 3.86 mmol) se disuelve en MeOH (1.4 mL) y se adiciona Et<sub>3</sub>N (0.54 mL, 3.86 mmol). A esta disolución incolora se adiciona *vía cánula* el cloroderivado **63** (138 mg, 0.34 mmol) disuelto en DCM/MeOH 8:2. La mezcla de reacción se agita a 50 °C en atmósfera inerte y el progreso de la reacción se controla por TLC. Después de 16 h se evapora el disolvente y se añade agua. Se extrae con AcOEt y los combinados orgánicos se lavan con HCl 2N, NaHCO<sub>3</sub> 10% y NaCl saturado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a presión reducida. El bruto de reacción se purifica por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 7:3), obteniéndose **67** (106 mg, 0.26 mmol, 80%).

**2-(espongid-12-en-16-ona)-acetato de metilo (67).**

$[\alpha]_D^{20}$  -100.0 (c= 0.06, CHCl<sub>3</sub>).

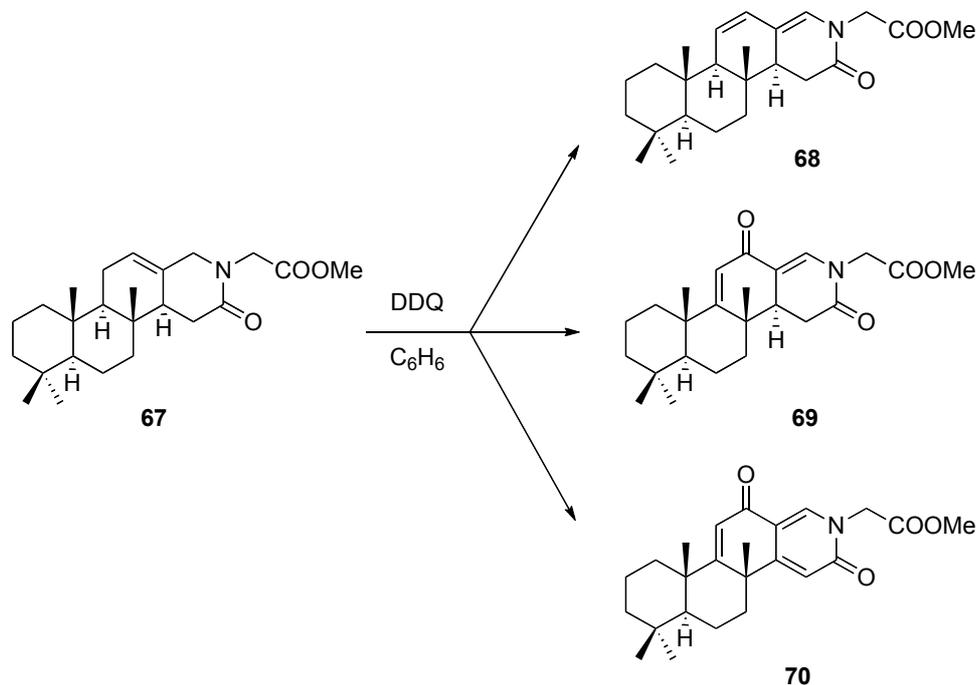
**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2930, 2847, 1752, 1666, 1478, 1438, 1210, 1180, 1005.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.53 (1H, m, H-12), 4.27 (1H, d, *J* = 17.4 Hz, H<sub>A</sub>-1'), 4.06 (1H, dd, *J* = 15.2, 2.1 Hz, H<sub>A</sub>-21), 3.99 (1H, d, *J* = 17.4 Hz, H<sub>B</sub>-1'), 3.80 (1H, d, *J* = 15.2 Hz, H<sub>B</sub>-21), 3.72 (3H, s, -OMe), 2.44 (1H, dd, *J* = 14.2, 4.4 Hz, H<sub>A</sub>-15), 2.30-1.10 (15H, m), 2.16 (1H, dd, *J* = 14.2, 12.0 Hz, H<sub>B</sub>-15), 0.90 (3H, s, Me-20), 0.86 (3H, s, Me-18), 0.82 (3H, s, Me-17), 0.76 (3H, s, Me-19).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 173.1 (C-16), 169.7 (C-2'), 130.1 (C-13), 120.6 (C-12), 56.3 (C-5), 54.4 (C-9), 52.3 (C-21), 52.1 (-OMe), 48.5 (C-14), 47.8 (C-1'), 41.8 (C-3), 40.2 (C-7), 39.7 (C-1), 37.2 (C-10), 35.1 (C-8), 33.4 (C-4), 33.1 (C-18), 31.5 (C-15), 22.6 (C-11), 21.6 (C-17), 18.5 (C-2), 18.4 (C-6), 15.5 (C-20), 14.2 (C-19).

**EMIEAR**: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>Na: 420.2666; observado: 420.2653 (M + Na<sup>+</sup>).

**HMQC y HMBC**: ver Tablas bidimensionales.

**Reacción de 67 con DDQ: 68, 69, 70**

A una disolución de **67** (22 mg, 0.06 mmol) en  $C_6H_6$  (0.2 mL) se adiciona DDQ (14 mg, 0.06 mmol). La mezcla de reacción se mantiene con agitación en atmósfera de argón a 80 °C durante 12 h. Después de este tiempo se deja alcanzar temperatura ambiente y se diluye con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaOH 4% y NaCl saturado hasta neutralidad de las aguas de lavado. Se seca sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se evapora el disolvente. El producto bruto obtenido se cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 8:2), obteniéndose **68** (9 mg, 0.023 mmol, 39%).

**2-(espongid-11,13(21)-dien-16-ona)-acetato de metilo (68).**

$[\alpha]_D^{20} +96.2$  ( $c=0.0$ ,  $CHCl_3$ ).

**IR** (película,  $cm^{-1}$ ): 2927, 2847, 1755, 1679, 1387, 1368, 1205, 1174, 970.

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6.06 (1H, dd,  $J=9.8, 2.2$  Hz, H-12), 5.87 (1H, d,  $J=2.2$  Hz, H-21), 5.64 (1H, dd,  $J=9.8, 2.2$  Hz, H-11), 4.21 (1H, d,  $J=17.2$  Hz,  $H_A-1'$ ), 4.19 (1H, d,  $J=17.2$  Hz,  $H_B-1'$ ), 3.74 (3H, s, -OMe), 2.85-1.05 (12H, m), 0.91 (3H, s, Me-20), 0.87 (3H, s, Me-18), 0.82 (3H, s, Me-17), 0.81 (3H, s, Me-19).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 170.3 (C-16), 169.0 (C-2'), 127.5 (C-11), 125.0 (C-21), 125.0 (C-12), 119.6 (C-13), 59.0 (C-9), 56.0 (C-5), 52.3 (-OMe), 47.3 (C-1'), 46.3 (C-14), 42.0 (C-3), 39.6 (C-1), 38.9 (C-7), 38.0 (C-8), 36.9 (C-10), 33.3 (C-18), 33.1 (C-4), 30.8 (C-15), 21.2 (C-17), 18.3 (C-2), 18.2 (C-6), 17.0 (C-20), 14.3 (C-19).

**EMIEAR**: calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Na}$ : 408.2509; observado: 408.2525 (M +  $\text{Na}^+$ ).

**HMQC y HMBC**: ver Tablas bidimensionales.

Se hace reaccionar **67** (9 mg, 0.023 mmol) en las condiciones de reacción anteriores, pero prolongando el tiempo de reacción a 24 h. En este caso se obtiene **69** (4 mg, 0.01 mmol, 43%).

**2-(espongid-9(11),13(21)-dien-12,16-diona)-acetato de metilo (69).**

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2928, 2870, 1750, 1669, 1684, 1670, 1616, 1374, 1363, 1204, 1180.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.21 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz, H-21), 6.06 (1H, s, H-11), 4.30 (1H, d,  $J = 17.5$  Hz,  $\text{H}_\text{A}$ -1'), 4.29 (1H, d,  $J = 17.5$  Hz,  $\text{H}_\text{B}$ -1'), 3.75 (3H, s, -OMe), 2.98 (1H, ddd,  $J = 13.2, 8.4, 2.8$  Hz, H-14), 2.69 (1H, ddd,  $J = 16.4, 8.4, 1.2$  Hz,  $\text{H}_\text{A}$ -15), 2.64 (1H, dd,  $J = 16.4, 6.4$  Hz,  $\text{H}_\text{B}$ -15), 2.00-1.00 (12H, m), 1.26 (3H, s, Me-20), 1.19 (3H, s, Me-17), 0.92 (3H, s, Me-18), 0.88 (3H, s, Me-17).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 186.3 (C-12), 179.4 (C-9), 169.1 (C-16), 168.2 (C-2'), 135.9 (C-21), 123.1 (C-11), 114.2 (C-13), 53.3 (-OMe), 52.2 (C-5), 52.1 (C-8), 48.1 (C-1'), 43.7 (C-14), 41.1 (C-3), 39.4 (C-1), 38.4 (C-7), 38.2 (C-10), 33.9 (C-18), 33.1 (C-4), 30.6 (C-15), 24.1 (C-20), 23.7 (C-19), 21.7 (C-17), 18.7 (C-2), 18.2 (C-6).

**EMIEAR**: calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{Na}$ : 422.2302; observado: 422.2291 (M +  $\text{Na}^+$ ).

**HMQC y HMBC**: ver Tablas bidimensionales.

Cuando se hace reaccionar **67** (13 mg, 0.03 mmol) en las mismas condiciones pero con un tiempo más prologado, 36 h, se obtiene **70** (5 mg, 0.013 mmol, 38%).

**2-(espongid-9(11),13(21),14-trien-12,16-diona)-acetato de metilo (70).**

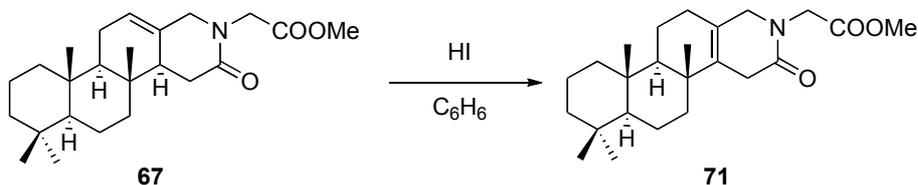
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2930, 2868, 1754, 1678, 1637, 1456, 1337, 1217.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.18 (1H, s, H-21), 6.56 (1H, s, H-15), 6.27 (1H, s, H-11), 4.78 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{A}-1'}$ ), 4.65 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{B}-1'}$ ), 3.80 (3H, s, -OMe), 1.90-0.90 (11H, m), 1.57 (3H, s, Me-20), 1.31 (3H, s, Me-17), 0.92 (6H, s, Me-18, Me-19).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 183.2 (C-12), 176.3 (C-9), 167.3 (C-2'), 164.0 (C-14), 162.4 (C-16), 140.4 (C-21), 122.2 (C-15), 113.7 (C-11), 113.0 (C-13), 52.8 (C-5), 52.6 (-OMe), 50.6 (C-1'), 41.7 (C-3), 41.2 (C-10), 40.9 (C-8), 38.9 (C-1), 38.5 (C-7), 34.6 (C-4), 34.1 (C-20), 33.0 (C-18), 23.0 (C-19), 21.6 (C-17), 18.7 (C-2), 18.6 (C-6).

**EMIEAR:** calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Na}$ : 420.2145; observado: 420.2140 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ).

**HMQC y HMBC:** ver Tablas bidimensionales.

**Reacción de 67 con HI: 71**

A una disolución de **67** (92 mg, 0.24 mmol) en  $\text{C}_6\text{H}_6$  (8.0 mL), se adiciona HI 57% (0.30 mL, 1.44 mmol). La mezcla de reacción se mantiene con agitación a 80 °C en atmósfera de argón durante 6 h. Entonces, se deja alcanzar temperatura ambiente y se añade agua. Se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con  $\text{NaHSO}_3$  10%,  $\text{NaHCO}_3$  10% y NaCl saturado. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. El bruto de reacción se purifica por cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 7:3), conduciendo a **71** (84 mg, 0.22 mmol, 91%).

**2-(espongid-13-en-16-ona)-acetato de metilo (71).**

$[\alpha]_D^{20}$  -25.1 (c= 0.35, CHCl<sub>3</sub>).

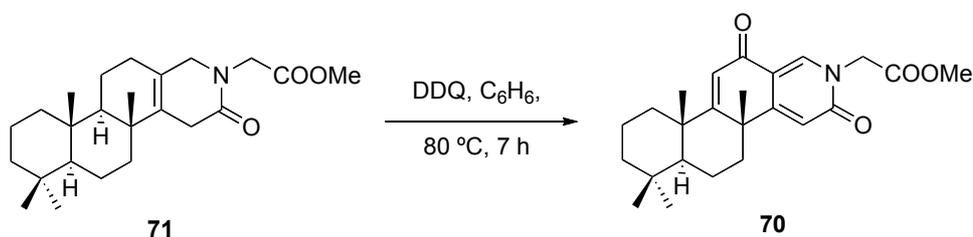
**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2928, 2848, 1753, 1658, 1462, 1368, 1208, 1180.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.20 (1H, d, *J* = 17.2 Hz, H<sub>A</sub>-1'), 4.13 (1H, d, *J* = 17.2 Hz, H<sub>B</sub>-1'), 3.82-3.62 (2H, m, H-21), 3.73 (3H, s, -OMe), 2.92 (2H, s, H-15), 1.94 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, H-12), 1.55-1.05 (14H, m), 0.99 (3H, s, Me-20), 0.85 (3H, s, Me-18), 0.84 (3H, s, Me-17), 0.81 (3H, s, Me-19).

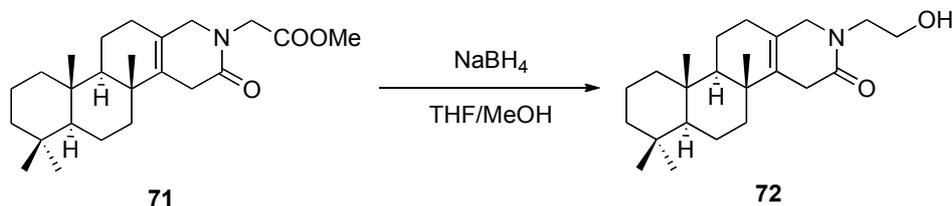
**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 169.4 (C-16), 169.4 (C-2'), 134.6 (C-14), 120.5 (C-13), 56.4 (C-5), 55.8 (C-9), 53.6 (C-21), 52.1 (-OMe), 47.4 (C-1'), 42.0 (C-3), 39.6 (C-1), 37.7 (C-10), 37.4 (C-7), 37.2 (C-8), 33.2 (C-4), 33.2 (C-18), 30.9 (C-15), 29.0 (C-12), 22.6 (C-17), 20.4 (C-20), 18.6 (C-2), 18.5 (C-6), 17.1 (C-11), 16.4 (C-19).

**EMIEAR:** calculado para C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>Na: 420.2666; observado: 420.2676 (M + Na<sup>+</sup>).

**Reacción de 71 con DDQ: 70**



A una disolución de **71** (20 mg, 0.05 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (0.2 mL) se adiciona DDQ (11 mg, 0.05 mmol). La mezcla de reacción se agita en atmósfera de argón a 80 °C durante 7 h. Pasado este tiempo se deja alcanzar temperatura ambiente y se diluye con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaOH 4% y NaCl saturado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora a presión reducida. El producto bruto obtenido se cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 1:1), dando lugar a **70** (6 mg, 0.015 mmol, 30%).

**Reducción de 71 con  $\text{NaBH}_4$ : 72**

A una disolución de **71** (24 mg, 0.06 mmol) en THF/MeOH 3:1 (0.4 mL) se adiciona  $\text{NaBH}_4$  (3 mg, 0.06 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se deja agitando a baja temperatura durante 1 h, después se deja alcanzar temperatura ambiente y entonces se calienta a 70 °C. Después de 3 h se deja alcanzar de nuevo temperatura ambiente y se añade agua y HCl 2N hasta pH ácido. La mezcla de reacción se extrae con DCM y la fase orgánica se lava con NaCl saturado. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se evapora a presión reducida. El bruto obtenido se purifica por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH 95:5), obteniéndose **72** (20 mg, 0.06 mmol, 93%)

**2-(espongid-13-en-16-ona)-etan-1-ol (72).**

$[\alpha]_D^{20}$  -25.4 (c= 0.27,  $\text{CHCl}_3$ ).

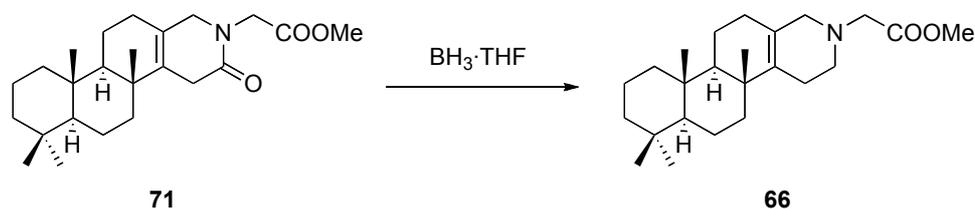
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 2926, 2849, 1626, 1462, 1383, 1261, 1072, 799.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.81 (4H, m, H-21, H-1'), 3.58 (2H, t,  $J = 3.2$  Hz, H-2'), 2.91 (2H, s, H-15), 1.94 (2H, d,  $J = 1.2$  Hz, H-12), 1.90-1.10 (14H, m), 1.00 (3H, s, Me-20), 0.85 (6H, s, Me-18, Me-17), 0.82 (3H, s, Me-19).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 171.4 (C-16), 134.9 (C-14), 120.8 (C-13), 61.9 (C-2'), 56.7 (C-5), 56.2 (C-9), 54.5 (C-21), 50.6 (C-1'), 42.3 (C-3), 40.0 (C-1), 38.0 (C-7), 37.7 (C-8), 37.4 (C-10), 33.5 (C-4), 33.5 (C-18), 30.7 (C-15), 28.8 (C-12), 21.6 (C-17), 20.5 (C-20), 18.8 (C-2), 18.2 (C-6), 17.4 (C-11), 16.7 (C-19).

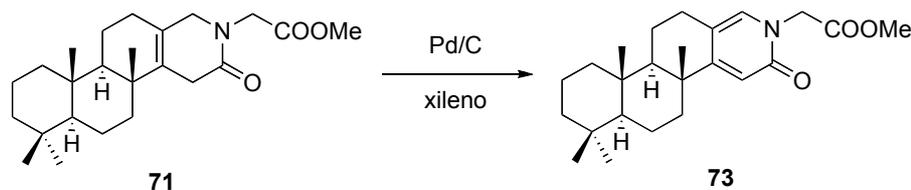
**EMIEAR**: calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_2\text{Na}$ : 382.2716; observado: 382.2707 (M +  $\text{Na}^+$ ).

### Reducción de 71 con BH<sub>3</sub>/THF: 66



0.23 mL de BH<sub>3</sub>/THF 1.0 M (0.23 mmol) se enfrían a 0 °C en atmósfera inerte. *Vía cánula* se adiciona **71** (25 mg, 0.065 mmol) disuelto en THF (0.5 mL). La mezcla de reacción se deja agitando a baja temperatura durante 15 minutos y después a temperatura ambiente, controlando el avance de reacción por TLC. Después de 2 h se enfría de nuevo a 0 °C y se añade MeOH (0.5 mL). Se mantiene la agitación durante 3 h y entonces se acidula con HCl 2N. La mezcla de reacción se continua agitando durante 30 minutos y entonces se evapora a presión reducida. Se añade AcOEt y se lava con NaCl saturado. Finalmente se evapora el disolvente y el bruto obtenido se purifica por cromatografía en columna (DCM/MeOH 98:2). Se obtiene **66** (17 mg, 0.04 mmol, 70%).

### Reacción de 71 con Pd/C: 73



A una disolución de **71** (20 mg, 0.05 mmol) en xileno (0.4 mL) se adiciona Pd/C 10% (25 mg). La mezcla de reacción se calienta a ebullición en atmósfera de argón durante 2 h. Pasado este tiempo se deja alcanzar temperatura ambiente y se diluye con AcOEt. La mezcla se filtra sobre Celita®, eluyendo con AcOEt. El disolvente se evapora a presión reducida y el bruto obtenido se cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 7:3 y 6:4). Se recupera producto de partida sin reaccionar **71** (12 mg, 0.031 mmol, 62%), y se obtiene el compuesto buscado, **73** (7 mg, 0.018 mmol, 36%).

**2-(espongida-13(21),14-dien-16-ona)-acetato de metilo (73).**

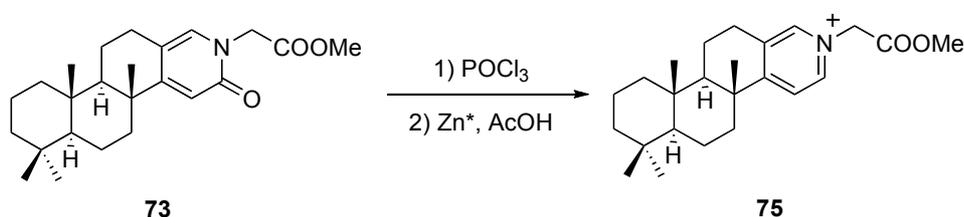
$[\alpha]_D^{20}$  -62.5 ( $c=0.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2925, 2852, 1752, 1664, 1587, 1457, 1261, 1026, 800.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.88 (1H, s, H-21), 6.46 (1H, s, H-15), 4.64 (1H, d,  $J=16.7$  Hz,  $\text{H}_A-1'$ ), 4.55 (1H, d,  $J=16.7$  Hz,  $\text{H}_B-1'$ ), 3.78 (3H, s, -OMe), 2.73 (1H, ddd,  $J=16.2$ , 6.9, 2.8 Hz,  $\text{H}_A-12$ ), 2.54 (1H, ddd,  $J=16.2$ , 8.4, 1.6 Hz,  $\text{H}_B-12$ ), 2.50-1.10 (14H, m), 1.18 (3H, s, Me-20), 0.91 (3H, s, Me-18), 0.88 (3H, s, Me-17), 0.84 (3H, s, Me-19).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 168.5 (C-2'), 165.9 (C-16), 162.5 (C-14), 134.2 (C-21), 115.1 (C-13), 114.4 (C-15), 56.0 (C-5), 53.7 (C-9), 52.6 (-OMe), 49.8 (C-1'), 41.8 (C-3), 39.7 (C-1), 39.6 (C-7), 38.6 (C-8), 37.9 (C-10), 33.3 (C-18), 33.2 (C-4), 25.9 (C-12), 25.0 (C-20), 21.4 (C-17), 18.8 (C-2), 18.5 (C-6), 17.6 (C-11), 16.2 (C-19).

**EMIEAR:** calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Na}$ : 408.2509; observado: 408.2513 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ).

**Aromatización de 73: 75**

La piridona **73** (7 mg, 0.018 mmol) se disuelve en  $\text{POCl}_3$  (0.12 mL, 1.3 mmol) y la mezcla de reacción se mantiene con agitación en atmósfera de argón a 120 °C durante 40 minutos. Pasado este tiempo el disolvente se evapora dando lugar a un residuo marrón. Éste se disuelve en ácido acético (0.39 mL) y se adiciona Zn activado (12 mg, 0.18 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando en atmósfera de argón a 130 °C durante 45 minutos. Entonces se deja alcanzar temperatura ambiente y la mezcla se filtra sobre Celita®, eluyendo con  $\text{AcOEt}$ . El disolvente se evapora a vacío y el bruto de reacción se purifica por cromatografía en columna ( $\text{DCM}/\text{MeOH}$  8:2). Se obtiene espongidina A metil éster, **75** (5 mg, 0.013 mmol, 75 %).

**Espongidina A metil éster (75).**

$[\alpha]_D^{20}$  -20.7 (c= 0.13,  $\text{CHCl}_3$ ).

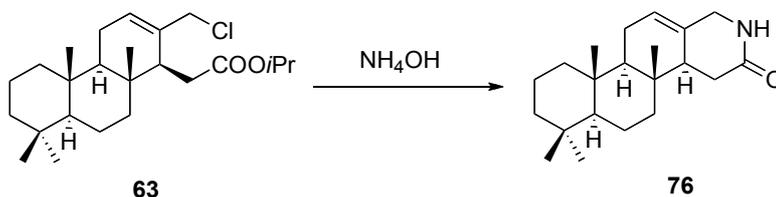
**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3518, 3448, 2927, 2867, 2867, 1754, 1627, 1463, 1441, 1237, 735.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.61 (1H, s, H-21), 8.58 (1H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-16), 7.99 (1H, d,  $J = 6.7$  Hz, H-15), 5.46 (2H, s, H-1'), 3.85 (3H, s, -OMe), 3.16 (1H, dd,  $J = 18.1, 6.1$  Hz,  $\text{H}_A$ -12), 2.98 (1H, ddd,  $J = 18.1, 9.4, 3.5$  Hz,  $\text{H}_B$ -12), 2.60-2.45 (1H, m,  $\text{H}_A$ -7), 2.10-1.10 (13H, m), 1.31 (3H, s, Me-20), 1.01 (3H, s, Me-19), 0.92 (3H, s, Me-18), 0.91 (3H, s, Me-17).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 171.8 (C-14), 168.0 (C-2'), 146.6 (C-21), 143.7 (C-16), 138.1 (C-13), 125.0 (C-15), 60.7 (C-1'), 57.0 (C-5), 54.3 (C-9), 53.8 (-OMe), 42.9 (C-3), 40.9 (C-8), 40.6 (C-1), 40.0 (C-7), 39.0 (C-10), 34.1 (C-4), 33.6 (C-18), 28.4 (C-12), 25.4 (C-20), 21.7 (C-17), 19.7 (C-2), 19.4 (C-6), 17.6 (C-11), 16.8 (C-19).

**EMIEAR:** calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NO}_2$ : 370.2741; observado: 370.2749 ( $\text{M}^+$ ).

**HMQC y HMBC:** ver Tablas bidimensionales.

**Reacción de 63 con NH<sub>4</sub>OH: 76**

A una disolución de cloroderivado **63** (168 mg, 0.42 mmol) en EtOH (6 mL) se adiciona NH<sub>4</sub>OH 28% (1.8 mL). La mezcla de reacción se mantiene con agitación en atmósfera de argón a 50 °C durante 7 h. Entonces el disolvente se evapora se añade AcOEt. Se lava con NaCl saturado, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a presión reducida. El bruto de reacción obtenido se purifica por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:1), obteniéndose la lactama **76** (96 mg, 0.30 mmol, 73%).

**Espongid-12-en-16-ona (76).**

$[\alpha]_D^{20}$  -59.4 (c= 0.16, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3204, 2921, 2843, 1653, 1478, 1436, 1383, 992.

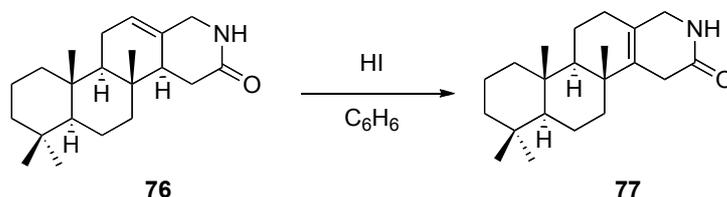
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.85 (1H, s, NH-), 5.54 (1H, m, H-12), 3.88 (1H, d, *J* = 16.4 Hz, H<sub>A</sub>-21), 3.83 (1H, d, *J* = 16.4 Hz, H<sub>B</sub>-21), 2.36 (1H, dd, *J* = 14.6, 4.8 Hz, H<sub>A</sub>-15), 2.09 (1H, dd, *J* = 14.6, 11.8 Hz, H<sub>B</sub>-15), 2.30-1.05 (15H, m), 0.90 (3H, s, Me-20), 0.86 (3H, s, Me-18), 0.82 (3H, s, Me-17), 0.76 (3H, s, Me-19).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 175.0 (C-16), 129.9 (C-13), 120.8 (C-12), 56.5 (C-5), 54.6 (C-9), 48.4 (C-14), 45.4 (C-21), 41.8 (C-3), 40.2 (C-7), 39.7 (C-1), 37.2 (C-10), 35.3 (C-8), 33.4 (C-4), 33.1 (C-18), 31.1 (C-15), 22.7 (C-11), 21.6 (C-17), 18.5 (C-2), 18.4 (C-6), 15.5 (C-20), 14.2 (C-19).

**EMIEAR**: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>Na: 338.2454; observado: 338.2469 (M + Na<sup>+</sup>).

**HMQC y HMBC**: ver Tablas bidimensionales.

**Reacción de 76 con HI: 77**



A una disolución de **76** (96 mg, 0.30 mmol) en C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (9.6 mL), se adiciona HI 57% (0.32 mL, 1.52 mmol). La mezcla de reacción se mantiene con agitación a 80 °C en atmósfera de argón durante 5 h. Pasado este tiempo se deja alcanzar temperatura ambiente y se añade agua. Se extrae con AcOEt y la fase orgánica se lava con NaHSO<sub>3</sub> 10%, NaHCO<sub>3</sub> 10% y NaCl saturado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a presión reducida. El bruto de reacción obtenido se purifica por cromatografía sobre sílica gel (hexano/AcOEt 8:2), conduciendo a **77** (96 mg, 0.30 mmol, 99%).

**Espongid-13-en-16-ona (77).**

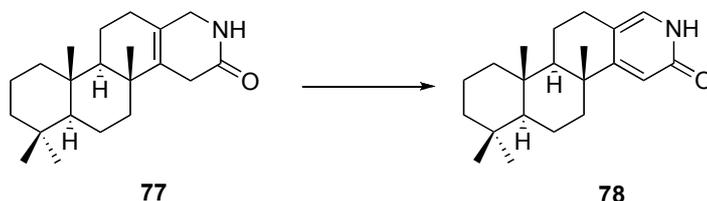
$[\alpha]_D^{20}$  -33.7 (c= 0.30, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3205, 2993, 2922, 2847, 1673, 1630, 1500, 1458, 1382.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.15 (1H, s, NH-), 3.75 (1H, d, *J* = 18.0 Hz, H<sub>A</sub>-21), 3.67 (1H, d, *J* = 18.0 Hz, H<sub>B</sub>-21), 2.83 (2H, s, H-15), 2.05-1.05 (16H, m), 1.00 (3H, s, Me-20), 0.86 (3H, s, Me-18), 0.85 (3H, s, Me-17), 0.82 (3H, s, Me-19).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 171.7 (C-16), 134.4 (C-14), 120.8 (C-13), 56.7 (C-5), 56.2 (C-9), 47.4 (C-21), 42.3 (C-3), 39.9 (C-1), 38.0 (C-7), 37.7 (C-10), 37.6 (C-8), 33.5 (C-4), 33.5 (C-18), 29.7 (C-15), 29.1 (C-12), 21.6 (C-17), 20.5 (C-20), 18.8 (C-2), 18.8 (C-6), 17.4 (C-11), 16.7 (C-19).

**EMIEAR**: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NONa: 338.2456; observado: 338.2462 (M + Na<sup>+</sup>).

**Reacciones de deshidrogenación de 77: 78**

La transformación de **77** en **78** se ha llevado a cabo según los siguientes procedimientos:

a) Reacción de 77 con Pd/C en xileno.

La lactama **77** (33 mg, 0.10 mmol) se disuelve en xileno (1.05 mL) y se adiciona Pd/C 10% (42 mg, 125 %). La mezcla de reacción se deja agitando en atmósfera de argón a 175 °C durante 3 horas. Pasado este tiempo se deja alcanzar temperatura ambiente y se diluye la mezcla con AcOEt. Se filtra sobre Celita® y el disolvente se evapora a presión reducida. El producto obtenido se cromatografía sobre sílica gel (DCM/MeOH 99:1 y 98:2). Se obtiene el producto buscado **78** (15 mg, 0.056 mmol, 46%) y se recupera producto sin reaccionar **77** (13 mg, 0.04 mmol, 41%).

b) Reacción de 77 con NaH/THF.

A una disolución de lactama **77** (24 mg, 0.08 mmol) en THF (3.0 mL) se adiciona NaH 60% (0.50 mmol), previamente lavado con C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> y THF. La mezcla de reacción se calienta en atmósfera de argón a 60 °C durante 5.5 h. Tras este tiempo se deja alcanzar temperatura ambiente y se adiciona agua lentamente. Se extra con AcOEt y la fase orgánica se lava con NaCl saturado. El producto bruto obtenido se cromatografía sobre sílica gel (DCM/MeOH 99:1 y 98:2) obteniéndose el producto buscado **78** (12 mg, 0.04 mmol, 48%) y producto sin reaccionar **77** (12 mg, 0.04 mmol, 48%).

c) Reacción de 77 con LDA/THF.

A 1.38 mL de THF enfriados a -78 °C se adiciona *i*Pr<sub>2</sub>NH (0.27 mL, 1.89 mmol) y *n*BuLi 1.6 N en hexano (1.20 mL, 1.89 mmol). La mezcla se deja agitando en atmósfera de argón durante 10 minutos. El compuesto **77** (54 mg, 0.17 mmol) se disuelve en THF (2.25 mL) y la disolución se enfría a -78° C. A esta solución se adiciona *vía cánula* el LDA preparado

(2.85 mL, 0.6 M). La mezcla de reacción se mantiene con agitación a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos, después se deja alcanzar temperatura ambiente y se calienta a  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 4 h. Pasado este tiempo se deja alcanzar temperatura ambiente de nuevo y se añade  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado. Se extrae con  $\text{AcOEt}$  y los combinados orgánicos se lavan con agua y  $\text{NaCl}$  saturado. Se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se evapora. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna ( $\text{DCM}/\text{MeOH}$  98:2), obteniéndose la piridona **78** (47 mg, 0.15 mmol, 91%).

**Espongida-13(21),14-dien-16-ona (78).**

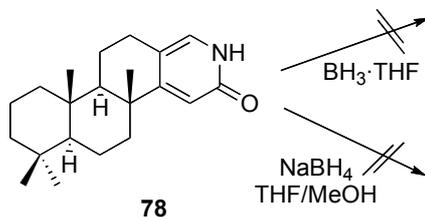
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$   $-37.8$  ( $c=0.09$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2922, 2850, 1668, 1565, 1469, 1377, 1261, 1060, 876.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.02 (1H, s, H-21), 6.45 (1H, s, H-15), 2.73 (1H, dd,  $J=16.6, 5.2$  Hz,  $\text{H}_\text{A}$ -12), 2.56 (1H, dd,  $J=16.6, 7.8$  Hz,  $\text{H}_\text{B}$ -12), 2.40-1.10 (14H, m), 1.17 (3H, s, Me-20), 0.94 (3H, s, Me-18), 0.89 (3H, s, Me-17), 0.84 (3H, s, Me-19).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 167.4 (C-16), 165.3 (C-14), 131.8 (C-21), 115.9 (C-13), 113.9 (C-15), 56.2 (C-5), 54.1 (C-9), 42.1 (C-3), 40.0 (C-7), 39.8 (C-1), 39.1 (C-10), 38.2 (C-8), 33.5 (C-18), 33.5 (C-4), 26.2 (C-12), 25.3 (C-20), 21.7 (C-17), 19.1 (C-11), 18.7 (C-2), 17.9 (C-6), 16.5 (C-19).

**EMIEAR**: calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NONa}$ : 336.2298; observado: 336.2303 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ).

**Reacción de 78 con  $BH_3$  y con  $NaBH_4$** 

Se ha intentado la reducción de **78** según los siguientes procedimientos:

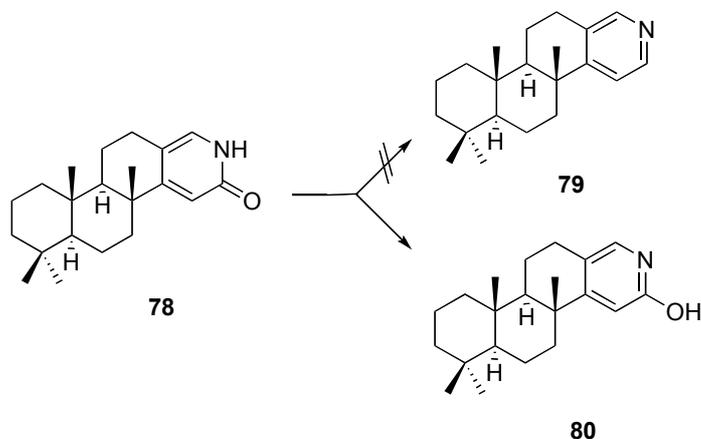
a) Reacción de **78** con  $BH_3/THF$ .

El complejo  $BH_3 \cdot THF$  1.0 M (0.1 mL, 0.1 mmol) se enfría a 0 °C en atmósfera inerte. *Via cánula* se adiciona una disolución de piridona **78** (8 mg, 0.026 mmol) en THF (0.3 mL). La mezcla de reacción se deja agitando en frío durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 6 h. Entonces se calienta a 45 °C durante 1.5 h. Pasado este tiempo se deja de calentar, se añade MeOH y se evapora hasta sequedad. El producto obtenido se disuelve en AcOEt y se lava con NaCl saturado. Se seca sobre  $Na_2SO_4$  y se concentra a presión reducida. Únicamente se recupera producto de partida.

b) Reacción de **78** con  $NaBH_4$ .

Piridona **78** (12 mg, 0.04 mmol) se disuelve en la mezcla THF/MeOH 30:1 (0.6 mL) y se adiciona  $NaBH_4$  (8 mg, 0.2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se mantiene con agitación en frío durante una hora y a 70 °C durante 5 h. Pasado este tiempo se evapora a vacío, se añade agua y se acidula con HCl 2 N. Se extrae con AcOEt y se lava con  $NaHCO_3$  10% y NaCl saturado. Únicamente se recupera producto de partida.

### Reacción de **78** con $\text{POCl}_3$



La transformación directa de piridona **78** en piridina **79** se ha intentado siguiendo estos procedimientos:

#### a) Reacción de **78** con $\text{POCl}_3$ y $\text{Zn}^*/\text{AcOH}$ .

Piridona **78** (12 mg, 0.038 mmol) se disuelve en  $\text{POCl}_3$  (0.3 mL) y la mezcla de reacción se deja agitando en atmósfera de argón durante 50 minutos a 125 °C. Después de este tiempo se evapora a sequedad y el producto intermedio se disuelve en AcOH glacial (0.9 mL). A esta disolución se adiciona Zn activado (27 mg, 0.4 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a ebullición en atmósfera inerte durante 1.5 horas. Pasado este tiempo se deja alcanzar temperatura ambiente, se eluye con AcOEt y se filtra sobre Celita®. Se evapora el disolvente a presión reducida. Sólo se obtiene el compuesto tautomerizado, hidroxipiridina **80** (10 mg, 0.032, 84%).

El compuesto **80** se disuelve en AcOEt y se lava con  $\text{NaHCO}_3$  10% y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora el disolvente. Se recupera el producto de partida **78** sin reaccionar.

#### Compuesto **80**.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.66 (1H, s, H-21), 7.07 (1H, s, H-15), 3.10-2.80 (2H, m, H-12), 2.40-1.10 (14H, m), 1.17 (3H, s, Me-20), 0.96 (3H, s, Me-18), 0.89 (3H, s, Me-17), 0.86 (3H, s, Me-19).

b) *Reacción de 78 con POCl<sub>3</sub>/PCl<sub>5</sub>.*

A una disolución de piridona **78** (18 mg, 0.057 mmol) en POCl<sub>3</sub> (0.4 mL) se adiciona PCl<sub>5</sub> (0.12 mL, 0.21 mmol) y la mezcla de reacción se mantiene con agitación en atmósfera inerte a 150 °C. Después de 2 h se deja alcanzar temperatura ambiente y la mezcla se vierte sobre hielo. Cuando la mezcla es homogénea se añade AcOEt y NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrae. Los combinados orgánicos se lavan con NaHCO<sub>3</sub> 10% y NaCl saturado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a presión reducida.

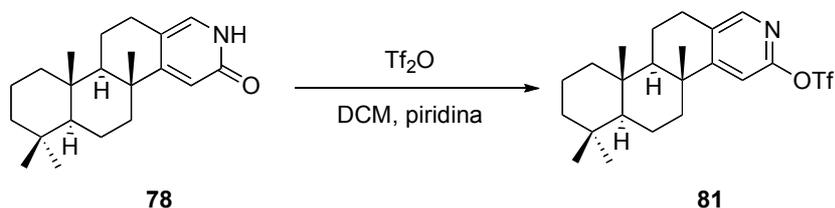
Sólo se recuperan productos de degradación.

c) *Reacción de 78 con POCl<sub>3</sub>/Pir·HCl/H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.*

Piridona **78** (14 mg, 0.045 mmol) se disuelve en POCl<sub>3</sub> (0.03 mL) y se adiciona clorhidrato de piridina (17 mg) y H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3 mg). La mezcla de reacción se mantiene con agitación en atmósfera inerte a 90 °C durante 4 h. Pasado este tiempo se evapora a sequedad, se añade AcOEt y se lava con NaHCO<sub>3</sub> 10% y NaCl saturado. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora a presión reducida.

Sólo se obtiene hidroxipiridina **80** (10 mg, 0.032 mmol, 71%), que tras ser tratada con medio básico da lugar al producto de partida sin transformar, **78**.

**Reacción de 78 con Tf<sub>2</sub>O: 81**



A una disolución de piridona **78** (7 mg, 0.022 mmol) en DCM (0.1 mL) y en atmósfera de argón se adiciona piridina (0.02 mL). La disolución se enfría a -78 °C y se adiciona Tf<sub>2</sub>O (0.01 mL, 0.033 mmol). Después de 15 minutos se deja alcanzar temperatura ambiente y la mezcla de reacción se continua agitando durante 1.5 h. Entonces se diluye con hexano y se filtra directamente en columna, eluyendo con hexano, hexano/Et<sub>2</sub>O 1:1 y Et<sub>2</sub>O. Se obtiene **81** (6.5 mg, 0.015 mmol, 66%).

**Espongida-13(21),14,16-trien-16-trifluorometansulfonato (81)**

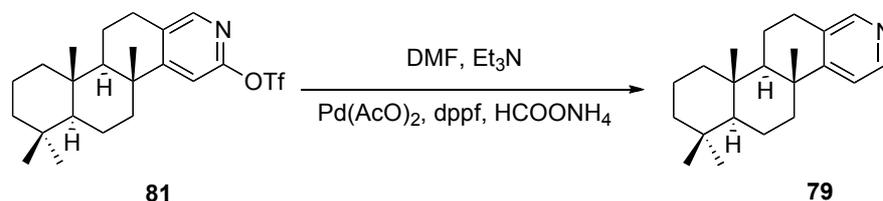
$[\alpha]_D^{20}$  -84.0 (c= 0.02, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2925, 2853, 1601, 1471, 1421, 1210, 1134, 940.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.02 (1H, s, H-21), 6.97 (1H, s, H-15), 2.97 (1H, dd, *J* = 17.0, 6.0 Hz, H<sub>A</sub>-12), 2.77 (1H, ddd, *J* = 17.0, 10.0, 4.0 Hz, H<sub>B</sub>-12), 2.30-1.00 (14H, m), 1.19 (3H, s, Me-20), 0.93 (3H, s, Me-18), 0.88 (3H, s, Me-17), 0.85 (3H, s, Me-19).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 164.8 (C-14), 155.0 (C-16), 148.9 (C-21), 132.3 (C-13), 110.8 (C-15), 109.5 (-OTf), 56.3 (C-5), 54.2 (C-9), 42.1 (C-3), 39.9 (C-1), 39.8 (C-7), 38.9 (C-8), 37.9 (C-10), 33.5 (C-18), 32.2 (C-4), 27.2 (C-12), 25.8 (C-20), 21.6 (C-17), 19.0 (C-11), 18.7 (C-2), 17.4 (C-6), 16.5 (C-19).

**EMIEAR**: calculado para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>SF<sub>3</sub>: 446.2084; observado: 446.2063 (M + Na<sup>+</sup>).

**Reducción del triflato **81**: **79****

A una disolución de triflato **81** (6.5 mg, 0.015 mmol) en DMF (0.1 mL) y Et<sub>3</sub>N (0.01 mL), se adiciona Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.2 mg), bis difenilfosfino ferroceno (1.5 mg) y formiato amónico (12 mg). La mezcla se reacción se mantiene con agitación en atmósfera inerte a 60 °C durante 3 h. Pasado este tiempo se evapora el disolvente y el producto resultante se purifica directamente por cromatografía en columna (Et<sub>2</sub>O). Tras evaporara el disolvente a presión reducida se obtiene el piridín derivado **79** (3mg, 0.01 mmol, 67%).

**Espongidano (79).**

$[\alpha]_D^{20}$  -76.0 (c= 0.27, CHCl<sub>3</sub>).

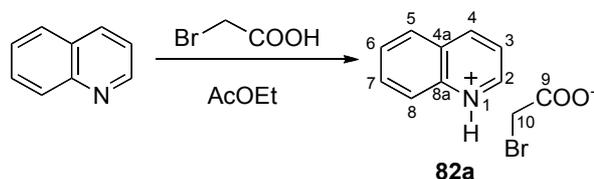
**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 2924, 2852, 1463, 1379, 1261, 1067, 808.

**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.29 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, H-16), 8.26 (1H, s, H-21), 7.10 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, H-15), 2.92 (1H, dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, H<sub>A</sub>-12), 2.76 (1H, ddd, *J* = 16.0, 10.0, 4.0 Hz, H<sub>B</sub>-12), 2.35-1.10 (14H, m), 1.18 (3H, s, Me-20), 0.94 (3H, s, Me-18), 0.88 (3H, s, Me-17), 0.86 (3H, s, Me-19).

**RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 158.7 (C-14), 150.2 (C-21), 146.7 (C-16), 135.2 (C-13), 125.0 (C-15), 56.2 (C-5), 54.5 (C-9), 41.9 (C-3), 39.7 (C-7), 39.6 (C-1), 37.9 (C-8), 37.7 (C-10), 33.7 (C-18), 33.2 (C-4), 27.6 (C-12), 25.6 (C-20), 21.4 (C-17), 18.8 (C-2), 18.5 (C-6), 17.4 (C-11), 16.3 (C-19).

**EMIEAR**: calculado para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N: 498.2529; observado: 498.2532 (M + H<sup>+</sup>).

**Reacción de quinolina con ácido bromoacético: 82a**

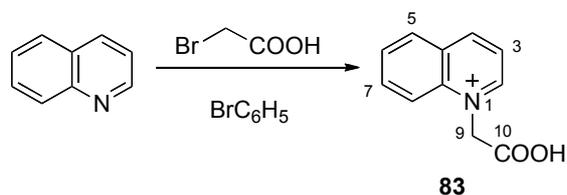


A una disolución de quinolina (0.1 mL, 0.84 mmol) en AcOEt (0.5 mL) se añade ácido bromoacético (118 mg, 0.84 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente, y se observa la formación de un sólido blanquecino. Después de 3 horas se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto **82a** (201 mg, 0.75 mmol, 90%).

**Compuesto 82a.**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.98 (1H, dd, *J* = 4.6, 1.7 Hz, H-3), 8.30 (1H, dt, *J* = 8.3, 0.8 Hz, H-4), 8.22 (1H, dd, *J* = 8.5, 0.6 Hz, H-8), 7.85 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, H-2), 7.75 (1H, ddd, *J* = 8.4, 1.5, 1.4 Hz, H-7), 7.59 (1H, ddd, *J* = 7.6, 1.2, 1.1 Hz, H-6), 7.50 (1H, dd, *J* = 8.3, 4.6 Hz, H-5), 4.16 (2H, s, H-10).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170.6 (C-9), 148.2 (C-4), 145.0 (C-8a), 138.9 (C-3), 130.9 (C-7), 128.4 (C-4a), 127.9 (C-2), 127.6 (C-6), 126.5 (C-8), 121.2 (C-5), 42.2 (C-10).

**Reacción de quinolina con ácido bromo acético: 83**

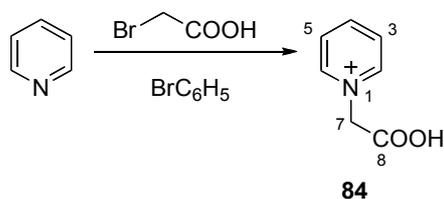
A una disolución de quinolina (0.25 mL, 2.16 mmol) en bromo benceno (1.08 mL) se añade ácido bromo acético (150 mg, 1.08 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando a 80 °C durante 30 minutos. El sólido formado se filtra y se lava con éter. Se evapora el disolvente obteniéndose **83** (251 mg, 0.94 mmol, 87%).

**Compuesto 83.**

**IR** (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3450, 3058, 1739, 1637, 1492, 1384, 1197, 1051, 813.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 9.37 (1H, dd,  $J = 19.0, 8.2$  Hz, H-4), 9.16 (1H, dd,  $J = 9.8, 4.4$  Hz, H-2), 8.50-8.00 (5H, m, H-3, H-5, H-6, H-7, H-8), 6.00 (2H, s, H-9).

**EMIEAR**: calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_2$ : 188.0702; observado: 188.0702 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

**Reacción de piridina con ácido bromoacético: 84**

A una disolución de ácido bromo acético (150 mg, 1.08 mmol) en bromo benceno (1.08 mL) se añade piridina (0.17 mL, 2.16 mmol) y la mezcla de reacción se deja agitando durante 30 minutos a 80 °C. Entonces se observa la formación de un sólido blanco. Se deja alcanzar temperatura ambiente y se filtra, lavando con  $\text{Et}_2\text{O}$ . El disolvente se evapora, conduciendo a **84** (150 mg, mmol, 99 %).

### Compuesto 84.

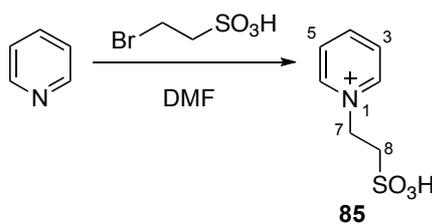
IR (película,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3417, 3061, 2796, 1636, 1486, 1199.

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.88 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz, H-2, H-6), 8.57 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz, H-4), 8.09 (2H, dd,  $J = 6.0, 5.6$  Hz, H-3, H-5), 5.20 (2H, s, H-7).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 173.0 (C-8), 151.8 (C-4), 151.5 (C-2, C-6), 133.1 (C-3, C-5), 66.3 (C-7).

EMIEAR: calculado para  $\text{C}_7\text{H}_8\text{NO}_2$ : 138.0549; observado: 138.0531 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

### Reacción de piridina con bromoetilsulfonato sódico: 85

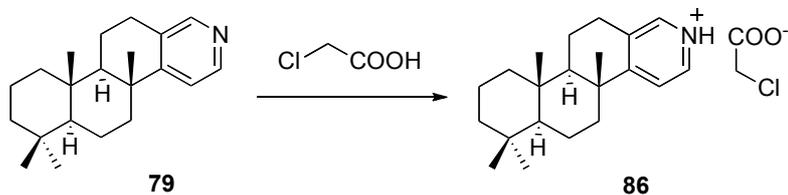


A una disolución de piridina (0.02 mL, 0.24 mmol) en DMF (1.0 mL) se añade bromoetilsulfonato sódico (50 mg, 0.24 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando a 100 °C durante 16 horas. Entonces se evapora el disolvente y se añade HCl 2N hasta alcanzar pH neutro. Después de concentrar a presión reducida se purifica el producto bruto por cromatografía en columna (DCM/MeOH 9:1) obteniéndose **85** (4 mg, 0.01 mmol, 49%).

### Compuesto 85.

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 9.04 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz, H-2 H-6), 8.59 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz, H-4), 8.09 (2H, dd,  $J = 7.8, 5.6$  Hz, H-3, H-5), 5.02 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz, H-7), 3.48 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz, H-8).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 147.1 (C-4), 146.7 (C-2, C-6), 129.0 (C-3, C-5), 59.2 (C-7), 51.6 (C-8).

**Reacción de 79 con ácido cloroacético: 86**

El compuesto **79** (6 mg, 0.02 mmol) se disuelve en AcOEt (0.2 mL) y se adiciona ácido cloroacético (2 mg, 0.02 mmol). La mezcla de reacción se mantiene con agitación durante 3 h a temperatura ambiente. Tras este tiempo se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose la sal de espongidina A **86** (4 mg, 0.01 mmol, 56%).

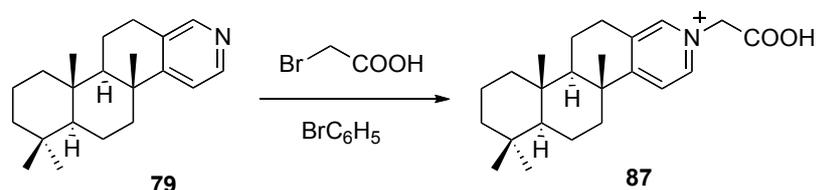
**Compuesto 86.**

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.28 (1H, s, H-21), 8.28 (1H, d,  $J = 5.5$  Hz, H-16), 7.49 (1H, d,  $J = 5.5$  Hz, H-15), 4.10 (2H, s, -CH<sub>2</sub>Cl), 3.02 (1H, dd,  $J = 17.8, 5.0$  Hz, H<sub>A</sub>-12), 2.86 (1H, ddd,  $J = 17.8, 7.6, 4.0$  Hz, H<sub>B</sub>-12), 2.46 (1H, dt,  $J = 12.4, 3.2$  Hz, H<sub>A</sub>-7), 2.00-1.10 (13H, m), 1.28 (3H, s, Me-20), 0.99 (3H, s, Me-19), 0.89 (6H, s, Me-17, Me-18).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 171.5 (-COO<sup>-</sup>), 165.0 (C-14), 147.7 (C-21), 144.3 (C-16), 134.5 (C-13), 122.3 (C-15), 57.5 (C-5), 55.6 (C-9), 43.1 (C-3), 43.0 (-CH<sub>2</sub>Cl), 40.8 (C-1), 40.6 (C-7), 39.9 (C-8), 39.0 (C-10), 34.3 (C-4), 33.7 (C-18), 28.6 (C-12), 25.9 (C-20), 21.9 (C-17), 19.9 (C-2), 19.6 (C-6), 18.2 (C-11), 16.9 (C-19).

**HMQC y HMBC:** ver Tablas bidimensionales.

**Reacción de 79 con ácido bromoacético: 87**



El piridín derivado **79** (6 mg, 0.02 mmol) se disuelve en  $C_6H_5Br$  (0.01 mL) y se adiciona ácido bromoacético (3 mg, 0.02 mmol). La mezcla de reacción se mantiene con agitación en atmósfera inerte a 85 °C durante 24 h. Tras este tiempo se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose espongidina A **87** (4 mg, 0.01 mmol, 56%).

**Espongidina A (87).**

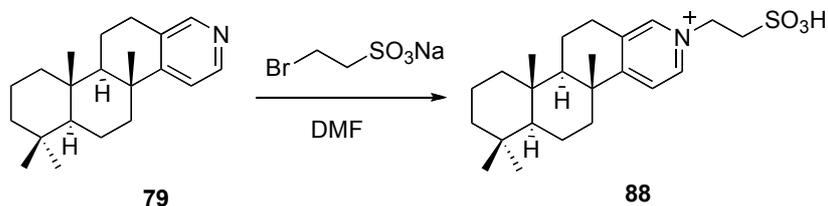
$[\alpha]_D^{20}$  -41.3 ( $c=0.15$ ,  $CH_3OH$ ).

**IR** (película,  $cm^{-1}$ ): 3392, 2925, 2852, 1734, 1645, 1458, 1388, 1260.

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CD_3OD$ ): 8.60 (1H, s, H-21), 8.56 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-16), 7.97 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-15), 5.38 (2H, s, H-1'), 3.14 (1H, dd,  $J = 18.0, 5.3$  Hz,  $H_A$ -12), 2.97 (1H, ddd,  $J = 18.0, 9.2, 4.0$  Hz,  $H_B$ -12), 2.52 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz,  $H_A$ -7), 2.20-1.10 (13H, m), 1.31 (3H, s, Me-20), 1.01 (3H, s, Me-18), 0.90 (6H, s, Me-17, Me-19).

**RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CD_3OD$ ): 171.6 (C-14), 168.7 (C-2'), 146.7 (C-21), 143.7 (C-16), 138.1 (C-13), 125.1 (C-15), 60.9 (C-1'), 57.2 (C-5), 54.8 (C-9), 43.0 (C-3), 41.0 (C-8), 40.7 (C-1), 40.1 (C-7), 39.1 (C-10), 34.2 (C-4), 33.7 (C-18), 28.5 (C-12), 25.6 (C-20), 21.8 (C-17), 19.8 (C-2), 19.5 (C-6), 17.7 (C-11), 16.9 (C-19).

**EMIEAR**: calculado para  $C_{23}H_{34}NO_2$ : 356.2584; observado: 356.2581 ( $M+H^+$ ).

**Reacción de 79 con bromoetilsulfonato sódico: 88**

El compuesto **79** (6 mg, 0.02 mmol) se disuelve en DMF (0.01 mL) y se adiciona bromoetilsulfonato sódico (4.5 mg, 0.02 mmol). La mezcla de reacción se mantiene con agitación en atmósfera inerte a 100 °C durante 15 h. Tras este tiempo se evapora el disolvente y se añade HCl 2N hasta pH neutro. Después de concentrar a presión reducida se purifica el producto bruto por cromatografía en columna (DCM/MeOH 9:1) obteniéndose espongidina D, **88** (4 mg, 0.01 mmol, 49%).

**Espongidine D (88).**

$[\alpha]_D^{20}$  -10.1 (c= 0.02, CH<sub>3</sub>OH).

**IR** (película, cm<sup>-1</sup>): 3445, 2924, 2859, 1640, 1463, 1195, 1054.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.65 (1H, s, H-21), 8.62 (1H, d, *J* = 6.6 Hz, H-16), 7.87 (1H, d, *J* = 6.6 Hz, H-15), 4.82 (2H, t, *J* = 6.2 Hz, H-1'), 3.39 (2H, t, *J* = 6.2 Hz, H-2'), 3.19 (1H, dd, *J* = 19.1, 6.7 Hz, H<sub>A</sub>-12), 2.95 (1H, m, H<sub>B</sub>-12), 2.10-1.10 (14H, m), 1.28 (3H, s, Me-20), 1.00 (3H, s, Me-19), 0.90 (6H, s, Me-17, Me-18).

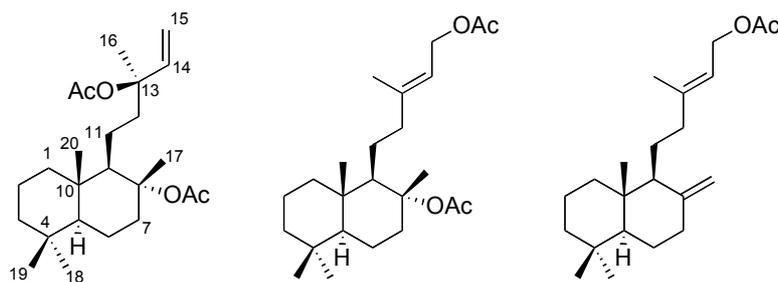
**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 171.0 (C-14), 146.0 (C-21), 142.8 (C-16), 137.9 (C-13), 124.9 (C-15), 58.0 (C-1'), 57.3 (C-5), 54.8 (C-9), 51.6 (C-2'), 43.0 (C-3), 40.7 (C-1), 40.3 (C-8), 40.1 (C-7), 39.0 (C-10), 34.2 (C-4), 33.7 (C-18), 28.4 (C-12), 25.5 (C-20), 21.8 (C-17), 19.8 (C-2), 19.5 (C-6), 17.8 (C-11), 16.8 (C-19).

**EMIEAR**: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>3</sub>NaS: 429.2230; observado: 429.2249 (M + Na<sup>+</sup>).

**HMQC y HMBC**: ver Tablas bidimensionales.

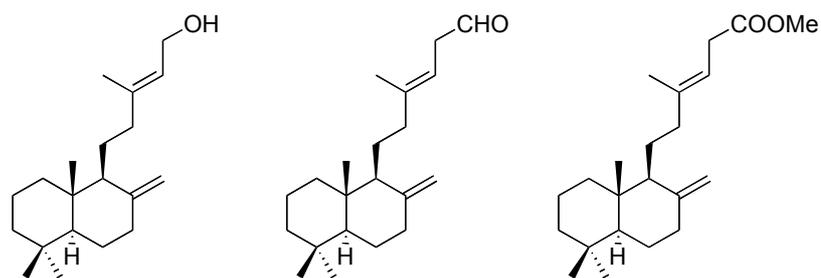
## **8. TABLAS DE RMN <sup>13</sup>C Y BIDIMENSIONALES**

---



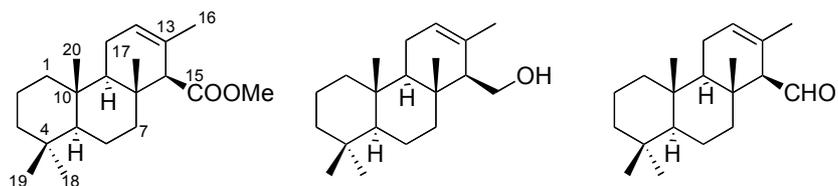
C/nº	2	3	4
1	39.6	39.6	39.2
2	18.4	18.4	19.4
3	42.0	42.0	42.3
4	33.2	33.2	33.6
5	55.7	55.7	55.7
6	20.0	20.0	24.5
7	38.9	38.9	38.8
8	88.0	88.1	148.6
9	58.8	58.7	56.4
10	39.6	39.5	39.2
11	19.6	24.5	23.9
12	42.6	42.8	39.7
13	83.3	143.2	142.9
14	142.0	118.0	118.2
15	113.1	61.5	61.4
16	23.6	16.6	16.5
17	22.9	23.0	106.2
18	33.4	33.4	33.6
19	22.2	21.1	21.7
20	15.8	15.8	14.5
MeCOO	170.2	171.1	170.8
MeCOO	169.8	170.1	20.9
MeCOO	21.5	21.5	-
MeCOO	20.5	20.5	-

Tabla 1. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 2, 3 y 4.



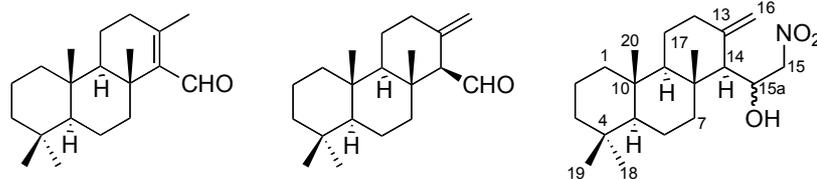
C/nº	5	6	7
1	38.7	38.3	39.1
2	19.6	19.4	19.4
3	42.3	42.1	42.2
4	33.8	33.3	33.6
5	55.7	55.6	55.6
6	24.6	21.4	21.6
7	38.6	39.1	38.4
8	148.8	142.0	148.4
9	56.5	56.3	56.3
10	39.9	39.7	39.1
11	21.9	24.5	23.9
12	39.3	39.5	39.7
13	140.7	164.0	161.0
14	123.3	127.1	115.0
15	59.6	190.5	167.3
16	16.6	19.1	18.9
17	106.5	106.4	106.4
18	33.8	33.5	33.6
19	22.0	21.4	21.7
20	14.7	14.5	14.5
COOMe	-	-	50.7

Tabla 2. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 5, 6 y 7.



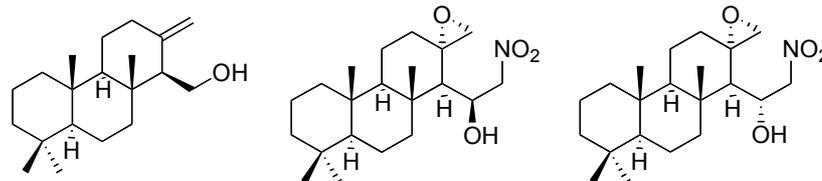
C/nº	8	9	10
1	40.0	39.9	39.8
2	18.7	18.7	18.3
3	41.9	41.5	41.8
4	33.2	33.1	33.1
5	56.6	56.7	56.4
6	18.6	18.5	18.3
7	41.9	41.9	41.8
8	36.6	36.2	37.2
9	54.5	54.8	53.9
10	37.5	37.2	37.4
11	22.8	22.5	22.6
12	124.0	123.8	125.1
13	129.1	132.7	127.6
14	62.7	57.7	68.0
15	173.6	60.8	206.4
16	21.2	21.6	21.4
17	15.8	15.7	16.5
18	33.5	33.3	33.3
19	21.7	21.7	21.6
20	15.6	15.7	15.8
COOMe	50.9	-	-

Tabla 3. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 8, 9 y 10.



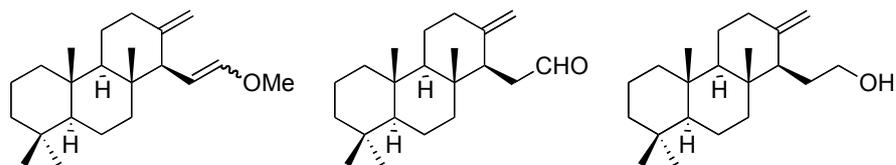
C/nº	11	12	13a/13b
1	38.2	40.1	40.1
2	18.8	18.7	18.8
3	40.0	41.5	41.9
4	33.4	33.6	33.2
5	56.7	56.8	56.6
6	18.8	18.7	18.5
7	42.3	42.1	40.8
8	37.1	38.2	40.7
9	56.4	58.9	60.6
10	38.1	39.7	37.9
11	19.3	22.2	23.0
12	37.8	36.8	38.7
13	143.8	145.2	145.1
14	154.0	68.4	58.9
15a	-	-	68.0
15	192.8	206.1	81.1
16	21.4	109.2	110.0
17	17.4	17.2	17.2
18	33.5	33.5	33.3
19	21.6	21.7	21.4
20	16.7	16.6	16.2

Tabla 4. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 11, 12 y 13.



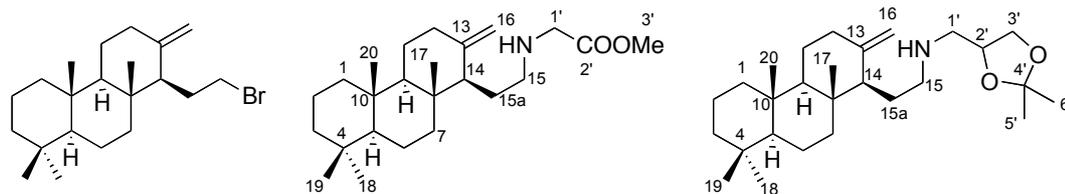
C/n°	16	17a	17b
1	40.0	40.2	40.1
2	18.9	18.5	18.5
3	40.6	41.9	41.8
4	33.2	33.3	33.1
5	59.5	56.4	56.1
6	18.6	18.4	18.4
7	42.0	40.7	40.9
8	37.8	41.1	40.5
9	59.5	60.1	50.7
10	39.3	37.7	37.7
11	23.0	20.6	18.6
12	37.7	37.1	37.5
13	147.8	59.6	61.2
14	59.8	55.4	56.1
15a	-	67.3	67.2
15	58.7	82.3	81.4
16	105.9	54.3	51.3
17	16.2	17.1	16.9
18	33.3	33.2	33.2
19	21.4	21.4	21.3
20	16.2	16.1	16.2

Tabla 5. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 16, 17a y 17b.



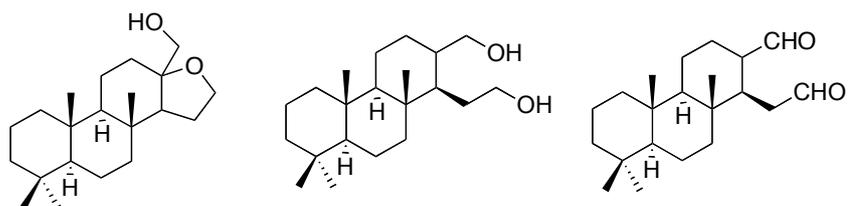
C/nº	19a/19b	20	21
1	39.5	39.3	40.1
2	19.1	18.6	19.1
3	41.2	40.5	42.0
4	33.6	32.9	33.3
5	56.7/57.0	56.0	56.4
6	18.2	18.2	18.6
7	40.3	39.6	40.7
8	38.0	36.9	38.1
9	52.0/56.7	59.5	53.1
10	39.4	38.7	39.6
11	22.6	22.3	23.1
12	36.8	37.3	37.7
13	149.9	148.0	148.8
14	57.0/52.0	50.8	60.1
15a	100.6	41.5	26.9
15	146.9	203.2	62.5
16	107.0	107.3	106.0
17	16.6	15.8	16.2
18	33.5	32.8	33.2
19	21.8	21.0	21.4
20	15.3	15.1	15.4
-OMe	56.4/59.9	-	-

Tabla 6. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 19a/19b, 20 y 21.



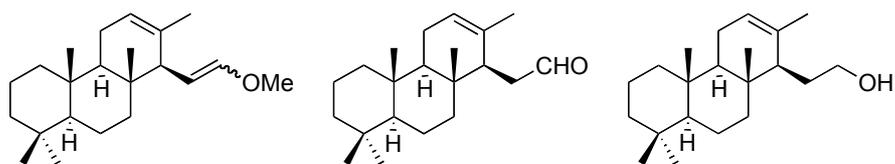
C/nº	22	23	24
1	40.3	40.3	40.4
2	19.3	19.3	19.3
3	42.2	42.3	42.3
4	33.6	33.5	33.6
5	56.6	56.6	56.6
6	18.5	18.9	18.9
7	40.7	40.9	41.0
8	38.0	38.0	38.4
9	55.6	60.3	60.4
10	40.0	40.0	40.0
11	23.3	23.4	23.4
12	38.2	37.9	38.0
13	148.0	148.8	148.9
14	60.2	55.0	55.2
15a	28.0	29.6	24.3
15	34.0	49.0	49.7
16	106.2	106.3	106.2
17	16.5	16.5	16.6
18	33.5	33.6	33.5
19	21.7	21.9	21.7
20	15.9	15.7	15.7
1'	-	50.7	52.7
2'	-	169.5	75.4
3'	-	52.1	67.8
4'	-	-	109.4
5'	-	-	27.2
6'	-	-	25.7

Tabla 7. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 22, 23 y 24.



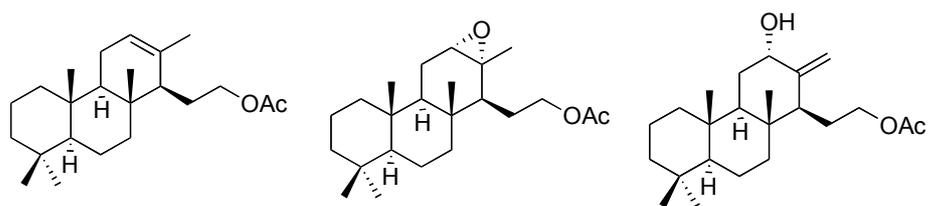
C/nº	25	27	28
1	40.3	39.9	39.8
2	18.8	18.6	18.5
3	42.4	42.0	40.4
4	33.6	33.2	33.2
5	57.4	56.4	56.3
6	18.3	18.3	18.3
7	41.5	41.0	40.0
8	37.0	30.0	37.5
9	60.8	50.5	60.0
10	37.7	30.0	38.0
11	23.2	28.6	29.3
12	34.1	29.5	29.6
13	82.6	61.0	48.8
14	61.8	40.4	47.3
15a	19.3	29.6	41.9
15	65.9	62.0	202.0
16	61.0	62.4	204.7
17	16.4	16.8	16.7
18	33.6	33.2	33.2
19	21.6	21.3	21.3
20	16.3	16.2	16.1

Tabla 8. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 25, 27 y 28.



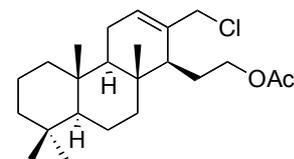
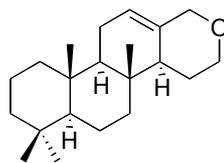
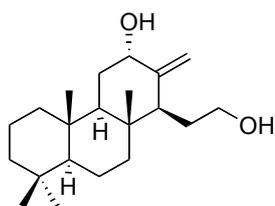
C/n°	31a/31b	32	33
1	40.1	40.1	40.1
2	19.0	18.7	19.0
3	42.2	42.1	42.2
4	33.4	33.3	33.4
5	56.8/56.6	56.3	56.4
6	18.8	19.0	18.8
7	41.1	41.3	41.0
8	36.7/36.2	36.3	36.8
9	55.1/55.0	55.0	55.3
10	37.6/37.5	37.4	37.4
11	23.0	23.1	23.0
12	121.9/121.3	132.9	122.8
13	134.2/134.1	123.4	134.5
14	55.8/50.7	49.3	51.4
15a	106.5/102.2	42.5	30.6
15	148.4/147.7	203.7	64.6
16	22.3	22.9	22.2
17	15.9	15.8	15.7
18	33.7	33.6	33.7
19	22.0	21.9	21.9
20	15.4/15.0	15.2	14.6
-OMe	59.6/56.3	-	-

Tabla 9. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 31a/31b, 32 y 33.



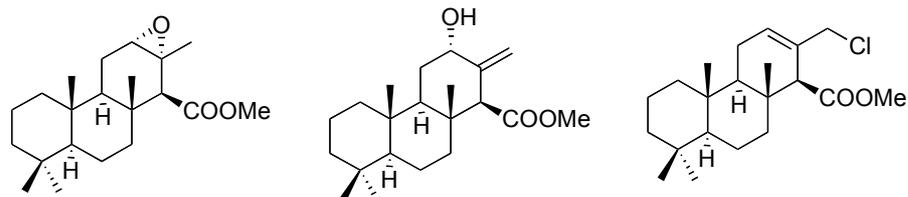
C/n°	34	35	36
1	40.1	39.3	40.0
2	19.0	18.6	19.3
3	42.1	41.7	42.2
4	33.4	33.0	33.5
5	56.5	55.9	56.5
6	18.8	18.4	18.8
7	40.9	40.3	40.6
8	36.9	35.8	37.5
9	55.2	52.0	52.3
10	37.4	37.2	40.0
11	23.0	21.7	22.9
12	123.0	61.1	74.2
13	134.1	58.2	149.4
14	51.7	50.8	47.5
15a	26.2	24.9	29.8
15	66.0	65.4	64.0
16	22.1	22.7	109.7
17	15.7	15.5	16.3
18	33.6	33.3	33.5
19	21.9	21.6	21.6
20	14.5	14.9	14.6
-OCOCH <sub>3</sub>	171.4	171.0	171.5
-OCOCH <sub>3</sub>	21.3	20.9	21.4

Tabla 10. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 34, 35 y 36.



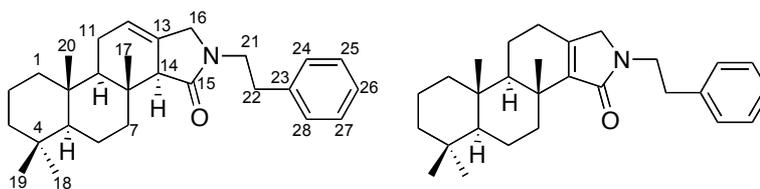
C/nº	37	38	39
1	40.1	39.8	40.0
2	18.8	18.5	18.9
3	42.2	42.4	41.2
4	33.3	33.5	33.5
5	56.6	57.8	56.3
6	18.6	18.3	18.7
7	40.6	40.2	42.0
8	36.8	36.6	36.2
9	52.4	56.5	56.2
10	37.5	36.7	37.4
11	26.7	25.3	23.0
12	74.5	127.8	131.3
13	149.6	131.7	133.7
14	45.5	48.1	50.7
15a	29.4	27.4	29.8
15	62.7	65.8	62.5
16	109.7	74.5	49.4
17	16.2	17.5	16.0
18	33.5	33.4	33.6
19	21.6	21.5	21.9
20	14.7	14.9	15.7
OCOCH <sub>3</sub>	-	-	171.3
-OCOCH <sub>3</sub>	-	-	21.4

Tabla 11. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 37, 38 y 39.



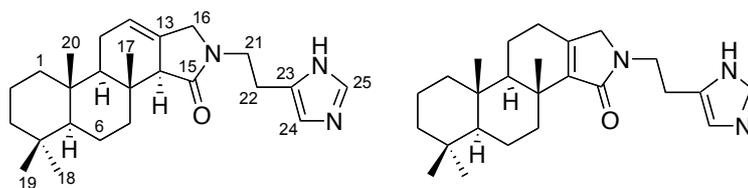
C/n°	40	41	42
1	39.5	39.9	40.1
2	18.5	18.9	18.9
3	41.9	42.2	42.1
4	33.6	33.5	33.3
5	56.5	56.9	57.4
6	18.5	18.7	18.6
7	40.4	40.4	41.8
8	36.2	37.5	36.8
9	50.3	51.9	56.9
10	37.4	40.3	37.7
11	21.9	29.3	23.2
12	62.1	73.1	129.8
13	57.0	145.3	131.1
14	60.4	57.6	58.6
15	172.6	172.2	172.7
16	22.6	111.5	49.1
17	15.9	16.3	15.8
18	33.3	33.3	33.3
19	21.9	21.7	21.8
20	15.2	14.4	15.8
-OMe	51.2	51.2	51.3

Tabla 12. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 40, 41 y 42.



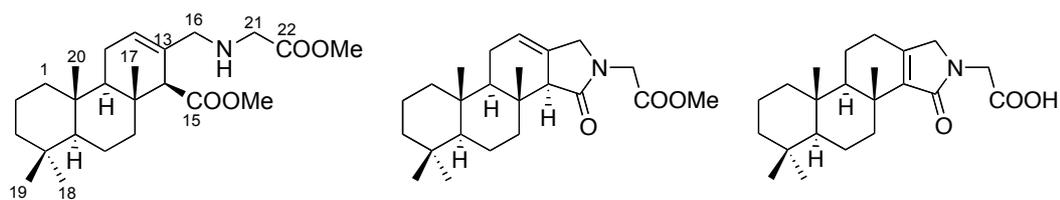
C/nº	43	44
1	40.0	40.1
2	18.7	18.8
3	42.1	42.4
4	33.3	33.4
5	56.9	57.1
6	18.7	18.5
7	40.6	36.8
8	34.8	36.2
9	54.5	57.1
10	37.8	37.8
11	23.0	17.6
12	120.5	26.6
13	128.9	147.5
14	57.4	141.6
15	173.5	171.0
16	43.8	52.8
17	15.4	16.7
18	33.7	33.6
19	21.9	21.5
20	14.9	14.6
21	51.2	43.6
22	34.0	35.4
23	139.0	139.4
24	129.0	129.0
25	128.7	128.7
26	126.5	126.5
27	128.7	128.7
28	129.0	129.0

Tabla 13. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 43 y 44.



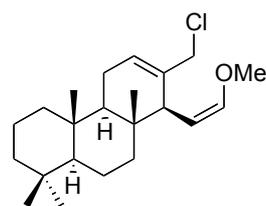
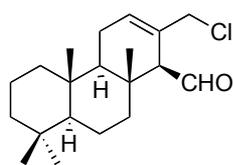
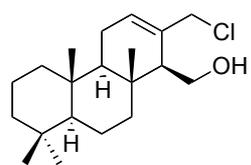
C/nº	45	46
1	39.7	39.8
2	18.4	18.5
3	41.8	42.1
4	33.4	33.3
5	56.6	56.8
6	18.3	18.2
7	41.1	40.7
8	34.7	36.5
9	54.1	56.8
10	37.5	37.5
11	22.7	17.3
12	120.7	25.9
13	129.0	148.3
14	57.2	141.0
15	174.4	171.6
16	40.4	35.9
17	15.1	21.2
18	33.1	33.3
19	21.6	21.3
20	14.7	16.4
21	50.7	52.5
22	24.6	26.4
23	133.2	132.6
24	118.9	118.9
25	134.6	134.6

Tabla 14. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 45 y 46.



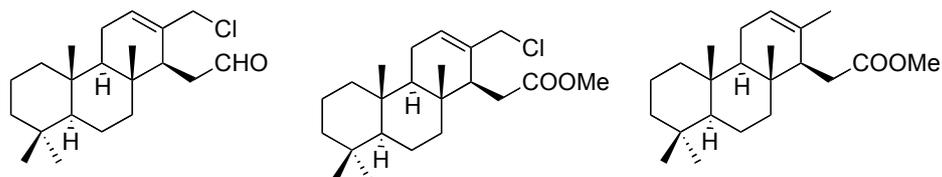
C/nº	47	48	49
1	40.0	40.0	36.4
2	18.9	18.7	18.5
3	42.1	42.1	42.1
4	33.4	33.7	33.3
5	56.6	56.8	56.8
6	18.7	18.6	18.2
7	41.8	40.5	39.8
8	36.7	35.0	37.5
9	54.9	54.5	56.7
10	37.7	37.8	38.7
11	22.9	23.0	17.2
12	126.3	121.0	29.7
13	132.0	128.5	150.0
14	59.8	56.9	140.6
15	173.5	169.4	172.1
16	49.9	43.8	35.9
17	15.9	15.4	21.2
18	33.6	33.4	33.3
19	21.9	21.9	21.3
20	15.7	15.0	16.4
21	53.7	51.4	53.3
22	173.3	174.5	165.7
OMe	51.3	52.4	-

Tabla 15. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 47, 48 y 49.



C/nº	50	51	52
1	40.0	39.9	40.0
2	18.9	18.6	18.9
3	42.1	42.0	42.2
4	33.4	33.4	33.4
5	56.3	56.5	56.6
6	18.7	18.6	18.7
7	41.5	41.9	41.0
8	36.3	37.8	36.6
9	54.4	54.2	54.4
10	37.4	37.9	37.5
11	23.0	22.9	23.2
12	131.3	131.4	128.5
13	134.2	130.5	135.0
14	54.3	64.3	47.8
15a	-	-	104.2
15	50.1	204.5	149.0
16	60.4	48.4	49.3
17	16.2	16.7	15.9
18	33.6	33.6	33.7
19	21.9	21.8	21.9
20	16.1	15.9	15.1
-OMe	-	-	59.8

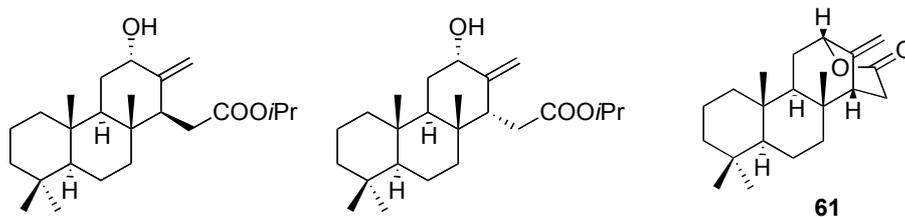
Tabla 16. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 50, 51 y 52.



C/n°	53	54	53
1	39.9	39.9	40.1
2	18.9	18.9	19.0
3	42.0	42.0	42.1
4	33.3	33.5	33.4
5	56.2	56.1	56.2
6	18.7	18.7	18.7
7	41.8	40.5	40.8
8	36.4	36.5	36.2
9	54.4	54.4	54.9
10	37.4	37.4	37.4
11	23.2	23.2	22.9
12	131.2	130.6	122.8
13	134.0	134.7	133.6
14	46.2	48.9	51.3
15a	41.2	31.7	33.4
15	203.3	175.0	175.5
16	49.1	49.1	21.4
17	15.8	15.8	15.7
18	33.6	33.6	33.6
19	21.9	21.9	21.9
20	15.3	14.9	15.0
-OMe	-	52.1	51.9

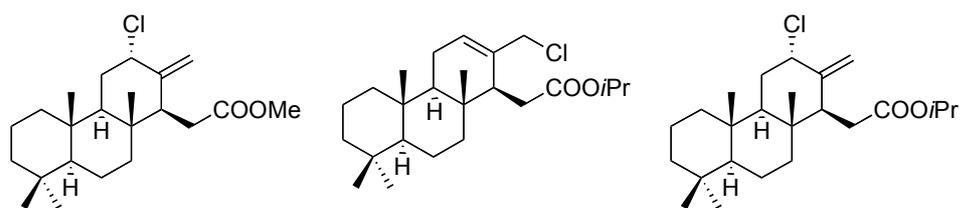
Tabla 17. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 53, 54 y 55.





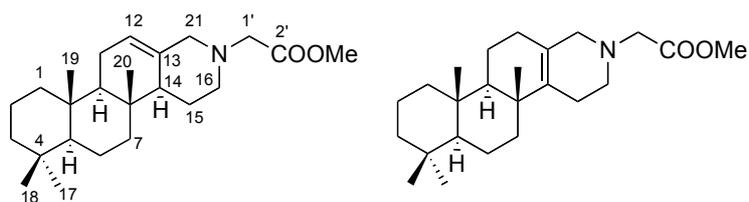
C/nº	59	60	61
1	40.0	40.3	38.9
2	19.2	19.2	18.8
3	42.2	42.2	42.0
4	33.5	35.5	33.5
5	56.6	57.5	56.9
6	18.8	18.8	18.6
7	40.5	40.4	39.8
8	37.4	37.9	37.1
9	52.1	56.7	50.1
10	39.5	39.1	37.2
11	29.5	31.1	29.7
12	73.9	73.6	80.5
13	150.5	151.2	142.5
14	47.6	51.2	46.3
15a	31.0	32.6	34.3
15	173.3	173.3	171.4
16	109.5	103.0	111.8
17	16.3	16.5	22.3
18	33.5	35.5	33.5
19	21.6	21.6	21.6
20	14.6	15.6	16.5
-CH(Me) <sub>2</sub>	67.6	67.7	-
-CH(Me) <sub>2</sub>	22.0	22.0	-
-CH(Me) <sub>2</sub>	22.0	22.0	-

Tabla 19. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 59, 60 y 61.



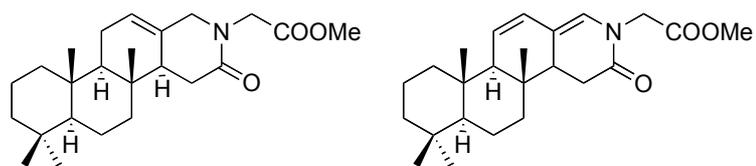
C/nº	62	63	64
1	39.8	39.9	39.8
2	18.7	18.9	19.2
3	42.0	42.0	42.0
4	33.5	33.6	33.5
5	56.4	56.1	56.4
6	18.5	18.7	18.7
7	40.2	40.6	40.3
8	37.4	36.5	37.4
9	52.4	54.4	52.4
10	39.6	37.4	39.5
11	29.9	23.2	31.7
12	63.8	130.5	65.6
13	147.8	134.8	147.7
14	51.9	48.8	47.6
15a	30.5	32.2	31.2
15	173.8	174.0	172.8
16	110.7	49.0	110.7
17	15.6	15.8	16.6
18	33.5	33.6	33.5
19	21.6	21.9	21.9
20	15.0	15.0	15.0
-OMe	52.4	-	-
-CH(Me) <sub>2</sub>	-	68.2	67.8
-CH(Me) <sub>2</sub>	-	22.0	22.0
-CH(Me) <sub>2</sub>	-	22.0	21.6

Tabla 20. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 62, 63 y 64.



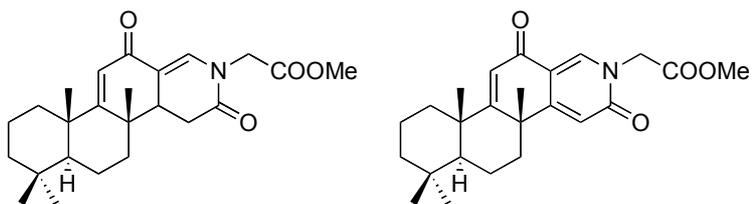
C/n°	65	66
1	40.3	41.9
2	18.9	18.5
3	42.2	42.0
4	33.7	33.0
5	56.7	56.5
6	18.8	18.3
7	41.6	37.6
8	35.5	37.4
9	55.4	56.1
10	37.4	39.6
11	22.3	17.4
12	121.7	29.7
13	133.2	129.7
14	51.9	136.4
15	24.3	24.0
16	53.9	50.8
17	21.9	21.4
18	33.4	33.2
19	15.8	15.4
20	16.3	16.4
21	60.2	59.1
1'	59.2	56.3
2'	171.0	174.7
-OMe	51.5	21.6

Tabla 21. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 65 y 66.



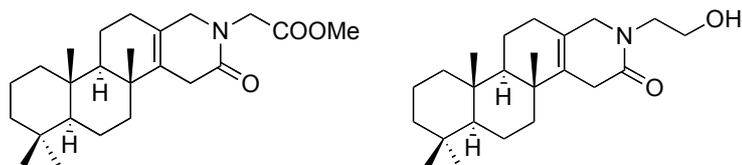
C/n°	67	68
1	39.7	39.6
2	18.5	18.3
3	41.8	42.0
4	33.4	33.1
5	56.3	56.0
6	18.4	18.2
7	40.2	38.9
8	35.1	38.0
9	54.4	59.0
10	37.2	36.9
11	22.6	127.5
12	120.6	125.0
13	130.1	119.6
14	48.5	46.3
15	31.5	30.8
16	173.1	170.3
17	21.6	21.2
18	33.1	33.3
19	14.2	14.3
20	15.5	17.0
21	52.3	125.0
1'	47.8	47.3
2'	169.7	169.0
-OMe	52.1	52.3

Tabla 22. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 67 y 68.



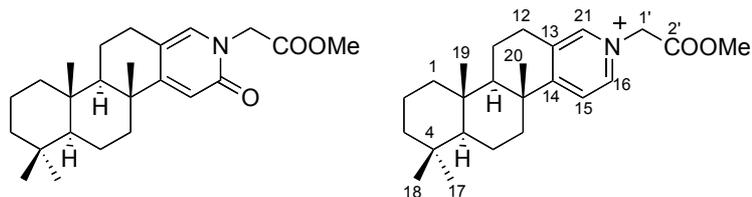
C/nº	69	70
1	39.4	38.9
2	18.7	18.7
3	41.1	41.7
4	33.1	34.6
5	52.2	52.8
6	18.2	18.6
7	38.4	38.5
8	52.1	40.9
9	179.4	176.3
10	38.2	41.2
11	123.1	113.7
12	186.3	183.2
13	114.2	113.0
14	43.7	164.0
15	30.6	122.2
16	169.1	162.4
17	21.7	21.7
18	33.9	33.0
19	23.7	23.0
20	24.1	34.1
21	135.9	140.4
1'	48.1	50.6
2'	168.2	167.3
-OMe	53.3	52.6

Tabla 23. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 69 y 70.



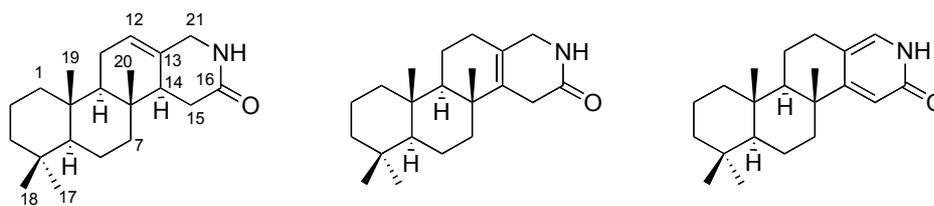
C/nº	71	72
1	39.6	40.0
2	18.6	18.8
3	42.0	42.3
4	33.2	33.5
5	56.4	56.7
6	18.5	18.2
7	37.4	38.0
8	37.2	37.7
9	55.8	56.2
10	37.7	37.4
11	17.1	17.4
12	29.0	28.8
13	120.5	120.8
14	134.6	134.9
15	30.9	30.7
16	169.4	171.4
17	22.6	21.6
18	33.2	33.5
19	16.4	16.7
20	20.4	20.5
21	53.6	54.5
1'	47.4	50.6
2'	169.4	61.9
-OMe	52.1	-

Tabla 24. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 71 y 72.



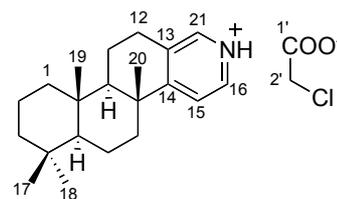
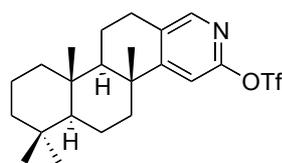
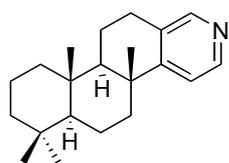
C/nº	73	75
1	39.7	40.6
2	18.8	19.4
3	41.8	42.9
4	33.2	34.1
5	56.0	57.0
6	18.5	19.4
7	39.6	40.0
8	38.6	40.9
9	53.7	54.3
10	37.9	39.0
11	17.6	17.6
12	25.9	28.4
13	115.1	138.1
14	162.5	171.8
15	114.4	125.0
16	165.9	143.7
17	21.4	21.7
18	33.3	33.6
19	16.2	16.8
20	25.0	25.4
21	134.2	146.6
1'	49.8	60.7
2'	168.5	168.0
-OMe	52.6	53.8

Tabla 25. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 73 y 75.



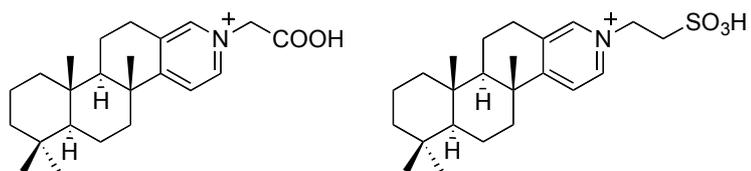
C/nº	76	77	78
1	39.7	39.9	39.8
2	18.5	18.8	18.7
3	41.8	42.3	42.1
4	33.4	33.5	33.5
5	56.5	56.7	56.2
6	18.4	18.8	17.9
7	40.2	38.0	40.0
8	35.3	37.6	38.2
9	54.6	56.2	54.1
10	37.2	37.7	39.1
11	22.7	17.4	19.1
12	120.8	29.1	26.2
13	129.9	120.8	115.9
14	48.4	134.4	165.3
15	31.1	29.7	113.9
16	175.0	171.7	167.4
17	21.6	21.6	21.7
18	33.1	33.5	33.5
19	14.2	16.7	16.5
20	15.5	20.5	25.3
21	45.4	47.4	131.8

Tabla 26. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 76, 77 y 78.



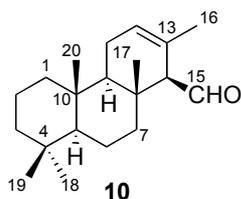
C/nº	79	81	86
1	39.6	39.9	40.8
2	18.8	18.7	19.9
3	41.9	42.1	43.1
4	33.2	32.2	34.3
5	56.2	56.3	57.5
6	18.5	17.4	19.6
7	39.7	39.8	40.6
8	37.9	38.9	39.9
9	54.5	54.2	55.6
10	37.7	37.9	39.0
11	17.4	19.0	18.2
12	27.6	27.2	28.6
13	135.2	132.3	134.5
14	158.7	164.8	165.0
15	125.0	110.8	122.3
16	146.7	155.0	144.3
17	21.4	21.6	21.9
18	33.7	33.5	33.7
19	16.3	16.5	16.9
20	25.6	25.8	25.9
21	150.2	148.9	147.7
-OTf	-	109.5	-
1'	-	-	171.5
2'	-	-	43.0

Tabla 27. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos 79, 81 y 86.



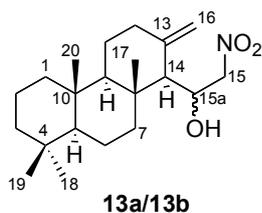
C/nº	87	88
1	40.7	40.7
2	19.8	19.8
3	43.0	43.0
4	34.2	34.2
5	57.2	57.3
6	19.5	19.5
7	40.1	40.1
8	41.0	40.3
9	54.8	54.8
10	39.1	39.0
11	17.7	17.8
12	28.5	28.4
13	138.1	137.9
14	171.6	171.0
15	125.1	124.9
16	143.7	142.8
17	21.8	21.8
18	33.7	33.7
19	16.9	16.8
20	25.6	25.5
21	146.7	146.0
1'	60.9	58.0
2'	168.7	51.6

Tabla 28. RMN <sup>13</sup>C de los compuestos **87** y **88**.



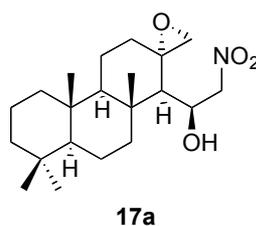
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	39.8	2.63-2.51 y 1.85-1.70 (1H, m, c/u)	2, 20
2	18.3	0.80-0.70 y 1.00-0.80 (1H, m, c/u)	3
3	41.8	1.75-1.00 (2H, m)	2, 19
4	33.1		18, 19
5	56.4	0.85-0.75 (1H, m)	6, 18
6	18.3	1.60-1.45 y 1.40-1.25 (1H, m, c/u)	7
7	41.8	1.75-1.00 (2H, m)	6, 9, 17
8	37.2		6
9	53.9	1.15-1.00 (1H, m)	17, 20
10	37.4		2, 6, 20
11	22.6	2.05-1.75 (2H, m)	
12	125.1	5.65 (1H, s)	11, 16
13	127.6		12, 16
14	68.0	2.60 (1H, s)	12, 16
15	206.4	9.70 (1H, d, $J = 4.9$ Hz)	
16	21.4	1.61 (3H, s)	12
17	16.5	1.04 (3H, s)	7
18	33.3	0.92 (3H, s)	19
19	21.6	0.81 (3H, s)	18
20	15.8	0.86 (3H, s)	1

Tabla 29. RMN  $^{13}\text{C}$  y bidimensional de 10.



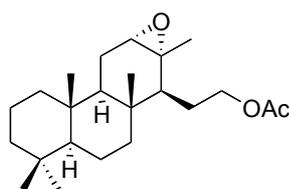
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	40.1	1.70-1.63 y 1.21-1.18 (1H, m, c/u)	20
<b>2</b>	18.8		
<b>3</b>	41.9	1.43-1.34 y 1.21-1.18 (1H, m, c/u)	18, 19
<b>4</b>	33.2		18, 19
<b>5</b>	56.6	0.85-0.75 (1H, m)	18, 19
<b>6</b>	18.5	1.29-1.21 y 1.34-1.31 (1H, m, c/u)	
<b>7</b>	40.8	1.99-1.90 y 1.33-1.29 (1H, m, c/u)	14, 17
<b>8</b>	40.7		14, 17
<b>9</b>	60.6	0.99 (1H, m)	12, 20
<b>10</b>	37.9		20
<b>11</b>	23.0		
<b>12</b>	38.7	2.49-2.40 y 2.01-1.92 (1H, m, c/u)	16
<b>13</b>	145.1		14
<b>14</b>	58.9	1.66 (1H, s)	16, 17
<b>15a</b>	68.0	4.87 (1H, d, $J = 1.1$ Hz)	
<b>15</b>	81.1	4.92 (1H, d, $J = 10.9$ Hz)	
		4.28 (1H, d, $J = 10.9$ Hz)	
<b>16</b>	110.0	5.41 y 4.96 (1H, s ancho, c/u)	14
<b>17</b>	17.2	1.09 (3H, s)	14
<b>18</b>	33.3	0.87 (3H, s)	5, 19
<b>19</b>	21.4	0.82 (3H, s)	5, 18
<b>20</b>	16.2	0.85 (3H, s)	

**Tabla 30.** RMN  $^{13}\text{C}$  y bidimensional de **13a/13b**.



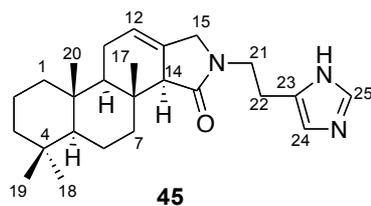
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	40.2	1.70-1.60 y 0.80-0.70 (1H, m, c/u)	20
<b>2</b>	18.5	1.59-1.44 y 1.43-1.35 (1H, m, c/u)	1, 3
<b>3</b>	41.9	1.40-1.10 (2H, m)	18, 19
<b>4</b>	33.3		18, 19
<b>5</b>	56.4	0.84 (1H, m)	7
<b>6</b>	18.4	1.69-1.61 y 1.60-1.50 (1H, m, c/u)	5
<b>7</b>	40.7	1.96 (1H, dt, $J = 13.2, 3.2$ Hz) 1.27-1.23 (1H, m)	6
<b>8</b>	41.1		7, 17
<b>9</b>	60.1	0.93 (1H, dd, $J = 3.2, 2.4$ Hz)	17, 20
<b>10</b>	37.7		9, 20
<b>11</b>	20.6	1.80-1.71 y 1.59-1.50 (1H, m, c/u)	
<b>12</b>	37.1	1.90-1.81 y 1.31-1.21 (1H, m, c/u)	9
<b>13</b>	59.6		14, 16
<b>14</b>	55.4	1.43 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)	17
<b>15a</b>	67.3	4.71 (1H, dddd, $J = 9.6, 8.8, 4.0, 1.6$ Hz)	14, 15
<b>15</b>	82.3	5.02 (1H, dd, $J = 14.4, 9.6$ Hz) 4.27 (1H, dd, $J = 14.4, 1.6$ Hz)	14
<b>16</b>	54.3	3.58 (1H, dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz) 2.56 (1H, dd, $J = 5.2, 0.8$ Hz)	14
<b>17</b>	17.1	1.20 (3H, s)	7, 14
<b>18</b>	33.2	0.87 (3H, s)	3, 19
<b>19</b>	21.4	0.82 (3H, s)	3, 18
<b>20</b>	16.1	0.87 (3H, s)	9

Tabla 31. RMN<sup>13</sup>C y bidimensional de 17a.



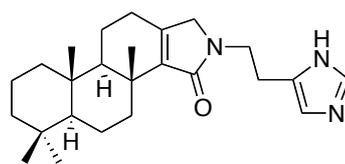
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	39.3	1.65-1.55 y 0.85-0.75 (1H, m, c/u)	3, 2
<b>2</b>	18.6	1.55-1.45 y 1.35-1.25 (1H, m, c/u)	
<b>3</b>	41.7	1.40-1.30 y 1.15-1.05 (1H, m, c/u)	1, 18
<b>4</b>	33.0		3, 18, 19
<b>5</b>	55.9	0.80-0.70 (1H, m)	6, 7
<b>6</b>	18.4	1.70-1.65 y 1.45-1.35 (1H, m, c/u)	5
<b>7</b>	40.3	1.85-1.75 y 1.00-0.90 (1H, m, c/u)	6
<b>8</b>	35.8		11, 6
<b>9</b>	52.0	1.30-1.20 (1H, m)	7, 20
<b>10</b>	37.2		20
<b>11</b>	21.7	1.75-1.55 (2H, m)	12
<b>12</b>	61.1	2.98 (1H, d, $J = 1.9$ Hz)	16
<b>13</b>	58.2		16
<b>14</b>	50.8	1.05-0.95 (1H, m)	12
<b>15a</b>	24.9	1.90-1.80 (2H, m)	15
<b>15</b>	65.4	4.29-4.23 (1H, m) 4.04-3.97 (1H, m)	15a
<b>16</b>	22.7	1.33 (3H, s)	
<b>17</b>	15.5	0.86 (3H, s)	14
<b>18</b>	33.3	0.84 (3H, s)	19
<b>19</b>	21.6	0.80 (3H, s)	18
<b>20</b>	14.9	0.74 (3H, s)	5, 9
<b>-COMe</b>	171.0		15, -COMe
<b>-COMe</b>	20.9	2.06 (3H, s)	

Tabla 32. RMN<sup>13</sup>C y bidimensional de 35.



C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	39.7	2.50-2.45 y 0.80-0.70 (1H, m, c/u)	20
<b>2</b>	18.4		
<b>3</b>	41.8	1.35-1.25 y 0.85-0.75 (1H, m, c/u)	1, 18
<b>4</b>	33.4		
<b>5</b>	56.6	0.90-0.80 (1H, m)	20
<b>6</b>	18.3		
<b>7</b>	41.1	2.60-2.50 y 1.30-1.20 (1H, m, c/u)	
<b>8</b>	34.7		
<b>9</b>	54.1	2.40-2.30 (1H, m)	14, 20
<b>10</b>	37.5		
<b>11</b>	22.7		
<b>12</b>	120.7	5.60 (1H, s)	
<b>13</b>	129.0		16
<b>14</b>	57.2	2.65-2.55 (2H, m)	
<b>15</b>	174.4		
<b>16</b>	40.4	3.90-3.55 (2H, m)	
<b>17</b>	15.1	0.87 (3H, s)	14
<b>18</b>	33.1	0.87 (3H, s)	
<b>19</b>	21.6	0.82 (3H, s)	
<b>20</b>	14.7	0.71 (3H, s)	
<b>21</b>	50.7	3.90-3.55 (2H, m)	
<b>22</b>	24.6	2.88 (2H, t, $J = 6.8$ Hz)	
<b>23</b>	133.2		22, 24
<b>24</b>	118.9	6.81 (1H, s)	22
<b>25</b>	134.6	7.54 (1H, s)	24

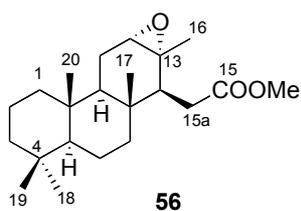
**Tabla 33. RMN<sup>13</sup>C y bidimensional de 45.**



46

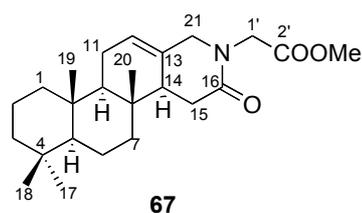
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	39.8	1.30-1.20 y 0.85-0.75 (1H, m, c/u)	
2	18.5		
3	42.1	1.45-1.35 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	18, 19
4	33.3		19
5	56.8	0.90-0.80 (1H, m)	18
6	18.2		
7	40.7	2.76 (1H, dt, $J = 12.9, 3.2$ Hz) 1.30-1.20 (1H, m)	
8	36.5		17
9	56.8	1.15-1.05 (1H, m)	17
10	37.5		20
11	17.3		
12	25.9	2.29 (1H, dd, $J = 18.4, 5.4$ Hz) 2.18 (1H, ddd, $3J = 18.4, 11.0, 6.2$ Hz)	
13	148.3		16
14	141.0		17
15	171.6		
16	35.9	3.66 (1H, d, $J = 18.8$ Hz) 3.63 (1H, d, $J = 18.8$ Hz)	
17	21.2	1.13 (3H, s)	9
18	33.3	0.85 (3H, s)	19
19	21.3	0.83 (3H, s)	18
20	16.4	0.88 (3H, s)	5, 9
21	52.5	3.71 (2H, t, $J = 6.4$ Hz)	
22	26.4	2.93 (2H, t, $J = 6.4$ Hz)	
23	132.6		
24	118.9	6.83 (1H, s)	
25	134.6	7.58 (1H, s)	

Tabla 34. RMN<sup>13</sup>C y bidimensional de 46.



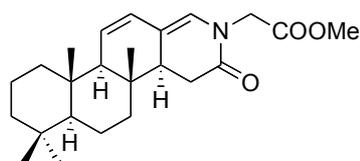
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	39.3	1.65-1.55 y 1.35-1.255 (1H, m, c/u)	20
<b>2</b>	18.6	1.55-1.40 y 1.25-1.20 (1H, m, c/u)	
<b>3</b>	41.6	1.75-1.65 y 1.10-1.00 (1H, m, c/u)	18
<b>4</b>	33.3		2, 19
<b>5</b>	55.7	0.80-0.70 (1H, m)	
<b>6</b>	18.4	1.60-1.50 y 1.30-1.20 (1H, m, c/u)	
<b>7</b>	40.4	1.75-1.65 y 1.10-0.95 (1H, m, c/u)	
<b>8</b>	35.2		
<b>9</b>	50.3	1.15-1.00 (1H, m)	
<b>10</b>	37.1		20
<b>11</b>	21.7	2.05-1.95 y 1.70-1.60 (1H, m, c/u)	9, 12
<b>12</b>	61.0	2.97 (1H, dd, $J = 2.8, 1.2$ Hz)	11, 16
<b>13</b>	58.0		14, 16
<b>14</b>	51.0	2.07 (1H, dd, $J = 10.8, 3.1$ Hz)	16, 17
<b>15a</b>	31.4	2.43 (1H, dd, $J = 16.8, 3.1$ Hz) 2.29 (1H, dd, $J = 16.8, 10.8$ Hz)	
<b>15</b>	174.1		-OMe
<b>16</b>	22.2	1.19 (3H, s)	12
<b>17</b>	15.3	0.86 (3H, s)	14
<b>18</b>	33.0	0.82 (3H, s)	19
<b>19</b>	21.6	0.78 (3H, s)	18
<b>20</b>	15.6	0.74 (3H, s)	1, 5
<b>-OMe</b>	51.9	3.71 (3H, s)	

Tabla 35. RMN  $^{13}\text{C}$  y bidimensional de **56**.



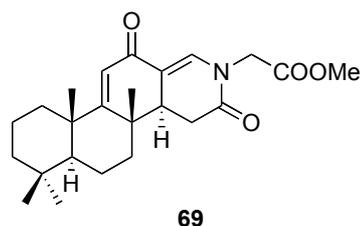
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	39.7	1.15-1.05 y 0.85-0.75 (1H, m, c/u)	19
<b>2</b>	18.5	1.65-1.55 y 1.50-1.40 (1H, m, c/u)	1
<b>3</b>	41.8	1.40-1.30 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	1, 18
<b>4</b>	33.4		17, 18
<b>5</b>	56.3	0.85-0.75 (1H, m)	6
<b>6</b>	18.4	1.65-1.55 y 1.50-1.40 (1H, m, c/u)	
<b>7</b>	40.2	1.90-1.80 y 1.30-1.20 (1H, m, c/u)	20
<b>8</b>	35.1		20
<b>9</b>	54.4	1.30-1.20 (1H, m)	1, 11, 14
<b>10</b>	37.2		19
<b>11</b>	22.6	2.10-2.00 y 1.90-1.80 (1H, m, c/u)	
<b>12</b>	120.6	5.53 (1H, t, $J = 2.1$ Hz)	
<b>13</b>	130.1		21
<b>14</b>	48.5	2.30-2.20 (1H, m)	15, 20
<b>15</b>	31.5	2.44 (1H, dd, $J = 14.2, 4.4$ Hz) 2.16 (1H, dd, $J = 14.2, 12.0$ Hz)	
<b>16</b>	173.1		15, 1'
<b>17</b>	21.6	0.82 (3H, s)	18
<b>18</b>	33.1	0.86 (3H, s)	17
<b>19</b>	14.2	0.76 (3H, s)	1
<b>20</b>	15.5	0.90 (3H, s)	
<b>21</b>	52.3	4.06 (1H, dd, $J = 15.2, 2.1$ Hz) 3.80 (1H, d, $J = 15.2$ Hz)	
<b>1'</b>	47.8	4.27 (1H, d, $J = 17.4$ Hz) 3.99 (1H, d, $J = 17.4$ Hz)	
<b>2'</b>	169.7		1', -OMe
<b>-OMe</b>	52.1	3.72 (3H, s)	1'

Tabla 36. RMN  $^{13}\text{C}$  y bidimensional de **67**.



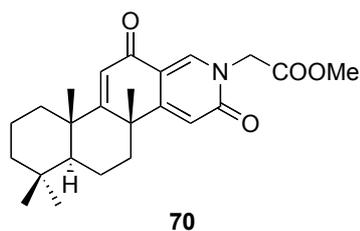
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	39.6	1.80-1.70 y 0.80-0.70 (1H, m, c/u)	19
<b>2</b>	18.3	1.55-1.40 y 1.25-1.20 (1H, m, c/u)	
<b>3</b>	42.0	1.40-1.30 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	18
<b>4</b>	33.1		17, 18
<b>5</b>	56.0	0.90-0.80 (1H, m)	17, 18
<b>6</b>	18.2	1.60-1.50 y 1.30-1.20 (1H, m, c/u)	
<b>7</b>	38.9	1.80-1.70 y 1.15-1.05 (1H, m, c/u)	20
<b>8</b>	38.0		20
<b>9</b>	59.0	1.85-1.75 (1H, m)	12
<b>10</b>	36.9		
<b>11</b>	127.5	5.64 (1H, dd, $J = 9.8, 2.2$ Hz)	
<b>12</b>	125.0	6.06 (1H, dd, $J = 9.8, 2.2$ Hz)	21
<b>13</b>	119.6		11
<b>14</b>	46.3	2.55-2.45 (1H, m)	21
<b>15</b>	30.8	2.55-2.45 y 2.40-2.30 (1H, m, c/u)	
<b>16</b>	170.3		15
<b>17</b>	21.2	0.82 (3H, s)	18
<b>18</b>	33.3	0.87 (3H, s)	17
<b>19</b>	14.3	0.81 (3H, s)	
<b>20</b>	17.0	0.91 (3H, s)	
<b>21</b>	125.0	5.87 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)	12, 1'
<b>1'</b>	47.3	4.21 (1H, d, $J = 17.2$ Hz)	
		4.19 (1H, d, $J = 17.2$ Hz)	
<b>2'</b>	169.0		1', -OMe
<b>-OMe</b>	52.3	3.74 (3H, s)	

**Tabla 37. RMN<sup>13</sup>C y bidimensional de 68.**



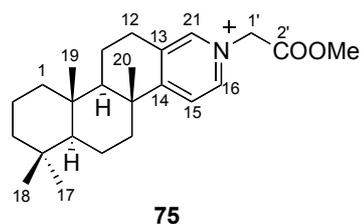
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	39.4	1.90-1.80 y 1.40-1.30 (1H, m, c/u)	19
<b>2</b>	18.7		
<b>3</b>	41.1	1.40-1.30 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	18
<b>4</b>	33.1		17, 18
<b>5</b>	52.2	1.10-1.00 (1H, m)	17, 18
<b>6</b>	18.2	1.60-1.50 y 1.30-1.20 (1H, m, c/u)	
<b>7</b>	38.4	2.00-1.90 y 1.30-1.20 (1H, m, c/u)	20
<b>8</b>	52.1		20
<b>9</b>	179.4		19, 20
<b>10</b>	38.2		11
<b>11</b>	123.1	6.06 (1H, s)	
<b>12</b>	186.3		
<b>13</b>	114.2		11, 15
<b>14</b>	43.7	2.98 (1H, ddd, $J = 13.2, 8.4, 2.8$ Hz)	21
<b>15</b>	30.6	2.69 (1H, ddd, $J = 16.4, 8.4, 1.2$ Hz) 2.64 (1H, dd, $J = 16.4, 6.4$ Hz)	
<b>16</b>	169.1		21
<b>17</b>	21.7	0.88 (3H, s)	18
<b>18</b>	33.9	0.92 (3H, s)	17
<b>19</b>	23.7	1.19 (3H, s)	
<b>20</b>	24.1	1.26 (3H, s)	
<b>21</b>	135.9	7.21 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)	1'
<b>1'</b>	48.1	4.30 (1H, d, $J = 17.5$ Hz) 4.29 (1H, d, $J = 17.5$ Hz)	
<b>2'</b>	168.2		1', -OMe
<b>-OMe</b>	53.3	3.75 (3H, s)	

Tabla 38. RMN  $^{13}\text{C}$  y bidimensional de **69**.



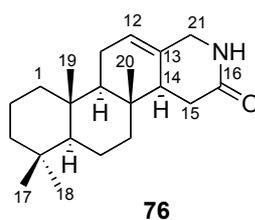
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	38.9	1.90-1.80 y 1.40-1.30 (1H, m, c/u)	19
<b>2</b>	18.7	1.55-1.40 y 1.25-1.20 (1H, m, c/u)	
<b>3</b>	41.7	1.50-1.40 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	18
<b>4</b>	34.6		18
<b>5</b>	52.8	1.10-1.00 (1H, m)	17, 18
<b>6</b>	18.6		
<b>7</b>	38.5	2.40-2.30 y 1.75-1.65 (1H, m, c/u)	20
<b>8</b>	40.9		20
<b>9</b>	176.3		19, 20
<b>10</b>	41.2		11, 19
<b>11</b>	113.7	6.27 (1H, s)	
<b>12</b>	183.2		
<b>13</b>	113.0		11, 15
<b>14</b>	164.0		21
<b>15</b>	122.2	6.56 (1H, s)	
<b>16</b>	162.4		21
<b>17</b>	21.7	0.92 (3H, s)	18
<b>18</b>	33.0	0.92 (3H, s)	17
<b>19</b>	23.0	1.31 (3H, s)	
<b>20</b>	34.1	1.57 (3H, s)	
<b>21</b>	140.4	8.18 (1H, s)	1'
<b>1'</b>	50.6	4.77 (1H, d, $J = 16.6$ Hz) 4.65 (1H, d, $J = 16.6$ Hz)	
<b>2'</b>	167.3		1', -OMe
<b>-OMe</b>	52.6	3.80 (3H, s)	

Tabla 39. RMN<sup>13</sup>C y bidimensional de **70**.



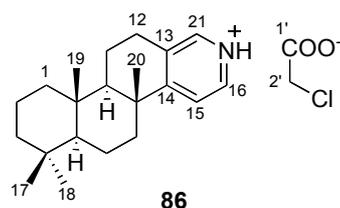
C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	38.9	1.90-1.80 y 1.00-0.90 (1H, m, c/u)	3, 9, 19
<b>2</b>	18.7	1.90-1.50 (2H, m)	1
<b>3</b>	41.7	1.50-1.40 y 1.25-1.15 (1H, m, c/u)	1, 17, 18
<b>4</b>	34.6		17, 18
<b>5</b>	52.8	1.00-0.90 (1H, m)	7, 17, 18, 19
<b>6</b>	18.6	1.90-1.50 (2H, m)	5
<b>7</b>	38.5	2.60-2.45 y 1.65-1.50 (1H, m, c/u)	20
<b>8</b>	40.9		20
<b>9</b>	176.3	1.50-1.40 (1H, m)	12, 19, 20
<b>10</b>	41.2		19
<b>11</b>	113.7	2.15-2.05 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	12
<b>12</b>	183.2	3.16 (1H, dd, $J = 18.1, 6.1$ Hz) 2.98 (1H, ddd, $J = 18.1, 9.4, 3.5$ Hz)	9
<b>13</b>	113.0		11, 12, 15, 21
<b>14</b>	164.0		12, 16, 20, 21
<b>15</b>	122.2	7.99 (1H, d, $J = 6.7$ Hz)	16
<b>16</b>	162.4	8.58 (1H, d, $J = 6.7$ Hz)	15, 21, 1'
<b>17</b>	21.6	0.91 (3H, s)	18
<b>18</b>	33.0	0.92 (3H, s)	17
<b>19</b>	23.0	1.01 (3H, s)	5
<b>20</b>	34.1	1.31 (3H, s)	
<b>21</b>	140.4	8.61 (1H, s)	12, 1'
<b>1'</b>	50.6	5.46 (2H, s)	
<b>2'</b>	167.3		-OMe
<b>-OMe</b>	52.6	3.85 (3H, s)	

Tabla 40. RMN<sup>13</sup>C y bidimensional de **75**.



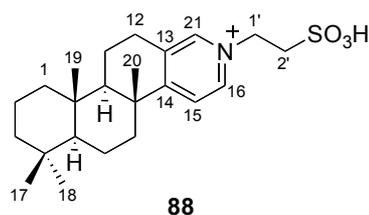
C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	39.7	1.65-1.55 y 0.85-0.75 (1H, m, c/u)	3, 19
<b>2</b>	18.5	1.65-1.55 y 1.40-1.30 (1H, m, c/u)	3
<b>3</b>	41.8	1.40-1.30 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	1, 17, 18
<b>4</b>	33.4		17, 18
<b>5</b>	56.5	0.80-0.60 (1H, m)	6, 17, 18
<b>6</b>	18.4	1.65-1.55 y 1.40-1.30 (1H, m, c/u)	7
<b>7</b>	40.2	1.80-1.70 y 1.20-1.10 (1H, m, c/u)	6, 20
<b>8</b>	35.3		7, 9, 20
<b>9</b>	54.6	1.30-1.20 (1H, m)	19, 20
<b>10</b>	37.2		1, 19
<b>11</b>	22.7	2.15-2.05 y 1.05-0.95 (1H, m, c/u)	
<b>12</b>	120.8	5.54 (1H, t, $J = 2.1$ Hz)	
<b>13</b>	129.9		15
<b>14</b>	48.4	2.35-2.25 (1H, m)	20
<b>15</b>	31.1	2.36 (1H, dd, $J = 14.6, 4.8$ Hz) 2.09 (1H, dd, $J = 14.6, 11.8$ Hz)	14
<b>16</b>	175.0		15
<b>17</b>	21.6	0.82 (3H, s)	18
<b>18</b>	33.1	0.86 (3H, s)	17
<b>19</b>	14.2	0.76 (3H, s)	9
<b>20</b>	15.5	0.90 (3H, s)	
<b>21</b>	45.4	3.88 (1H, d, $J = 16.4$ Hz) 3.38 (1H, d, $J = 16.4$ Hz)	

**Tabla 41.** RMN<sup>13</sup>C y bidimensional de **76**.



C/nº	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
<b>1</b>	40.8	1.90-1.80 y 1.00-0.90 (1H, m, c/u)	
<b>2</b>	19.9	1.85-1.75 y 1.50-1.40 (1H, m, c/u)	
<b>3</b>	43.1	1.45-1.35 y 1.25-1.15 (1H, m, c/u)	17, 18
<b>4</b>	34.3		17, 18
<b>5</b>	57.5	1.00-0.90 (1H, m)	7, 17, 1, 19
<b>6</b>	19.6	1.85-1.75 y 1.50-1.40 (1H, m, c/u)	5
<b>7</b>	40.6	2.46 (1H, dt, $J = 12.4, 3.2$ Hz) 1.55-1.45 (1H, m)	20
<b>8</b>	39.9		20
<b>9</b>	55.6	1.30-1.20 (1H, m)	12, 19, 20
<b>10</b>	39.0		5, 19
<b>11</b>	18.2		12
<b>12</b>	28.6	3.02 (1H, dd, $J = 17.8, 5.0$ Hz) 2.86 (1H, ddd, $J = 17.8, 7.6, 4.0$ Hz)	
<b>13</b>	134.5		12, 15
<b>14</b>	165.0		12, 16, 20, 21
<b>15</b>	122.3	7.49 (1H, d, $J = 5.5$ Hz)	16
<b>16</b>	144.3	8.28 (1H, d, $J = 5.5$ Hz)	15, 21
<b>17</b>	21.9	0.89 (3H, s)	18
<b>18</b>	33.7	0.89 (3H, s)	17
<b>19</b>	16.9	0.99 (3H, s)	5
<b>20</b>	25.9	1.28 (3H, s)	9
<b>21</b>	147.7	8.28 (1H, s)	12, 16
<b>COO<sup>-</sup></b>	171.5		-CH <sub>2</sub> Cl
<b>CH<sub>2</sub>Cl</b>	43.0	4.10 (2H, s)	

Tabla 42. RMN<sup>13</sup>C y bidimensional de **86**.

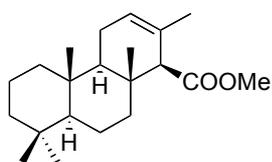
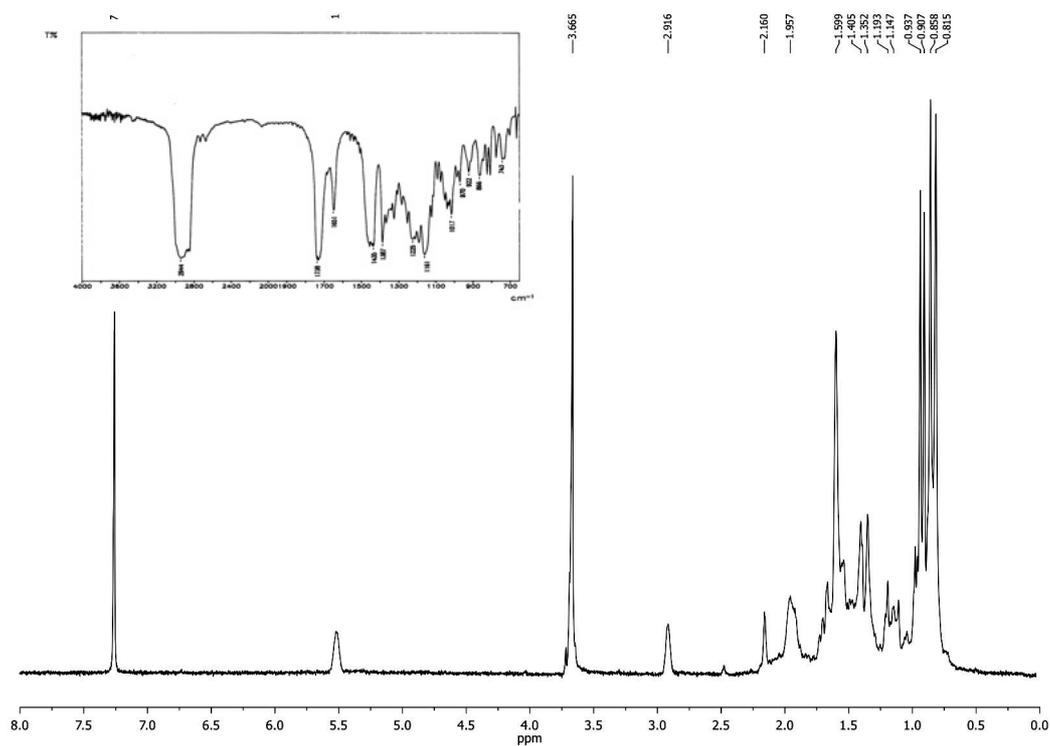


C/n°	$\delta^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC
1	40.7	1.90-1.80 y 1.00-0.90 (1H, m, c/u)	19
2	19.8	1.10-1.00 y 1.00-0-90 (1H, m, c/u)	1
3	43.0	1.45-1.35 y 1.25-1.15 (1H, m, c/u)	17, 18
4	34.2		17, 18
5	57.3	1.00-0.90 (1H, m)	7, 19
6	19.5	1.10-1.00 y 1.00-0-90 (1H, m, c/u)	7
7	40.1	2.55-2.45 y 1.60-1.50 (1H, m, c/u)	20
8	40.3		7, 9, 20
9	54.8	1.30-1.20 (1H, m)	12, 19, 20
10	39.0		19
11	17.8		12
12	28.4	3.19 (1H, dd, $J = 19.1, 6.7$ Hz) 2.95 (1H, m)	
13	137.9		12, 15, 21
14	171.0		15, 20
15	124.9	7.87 (1H, d, $J = 6.6$ Hz)	16
16	142.8	8.62 (1H, d, $J = 6.6$ Hz)	15, 21, 1'
17	21.8	0.90 (3H, s)	18
18	33.7	0.90 (3H, s)	17
19	16.8	1.00 (3H, s)	1, 9
20	25.5	1.28 (3H, s)	
21	146.0	8.65 (1H, s)	16, 1'
1'	58.0	4.82 (2H, t, $J = 6.2$ Hz)	2'
2'	51.6	3.39 (2H, t, $J = 6.2$ Hz)	

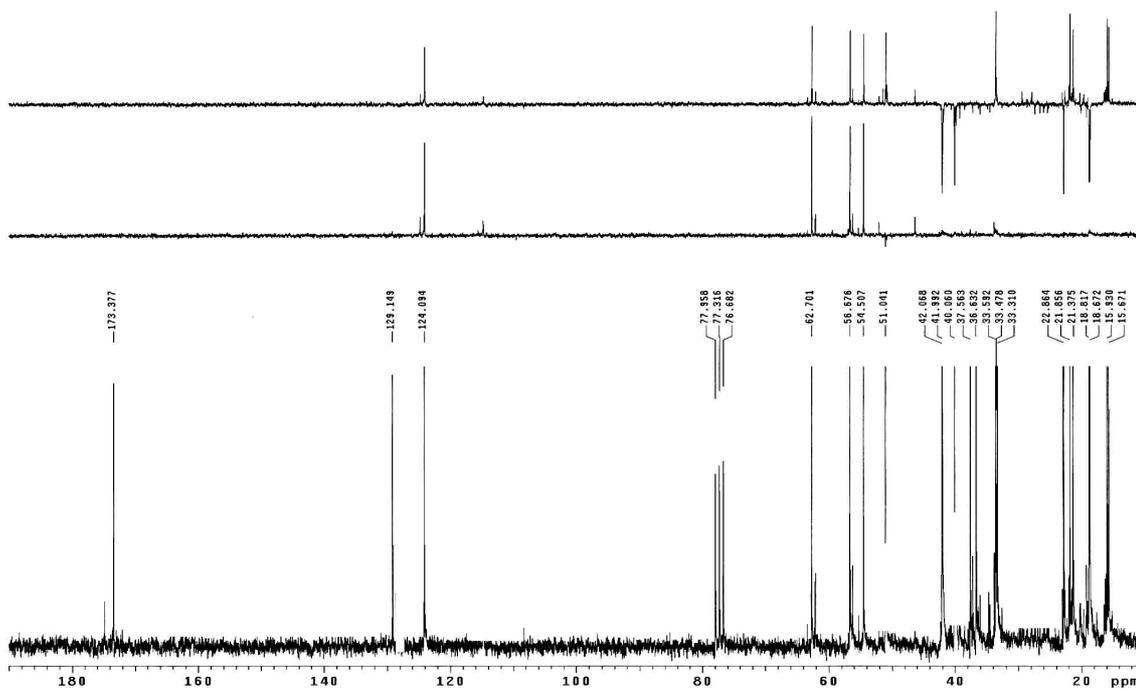
Tabla 43. RMN  $^{13}\text{C}$  y bidimensional de **88**.

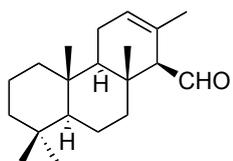
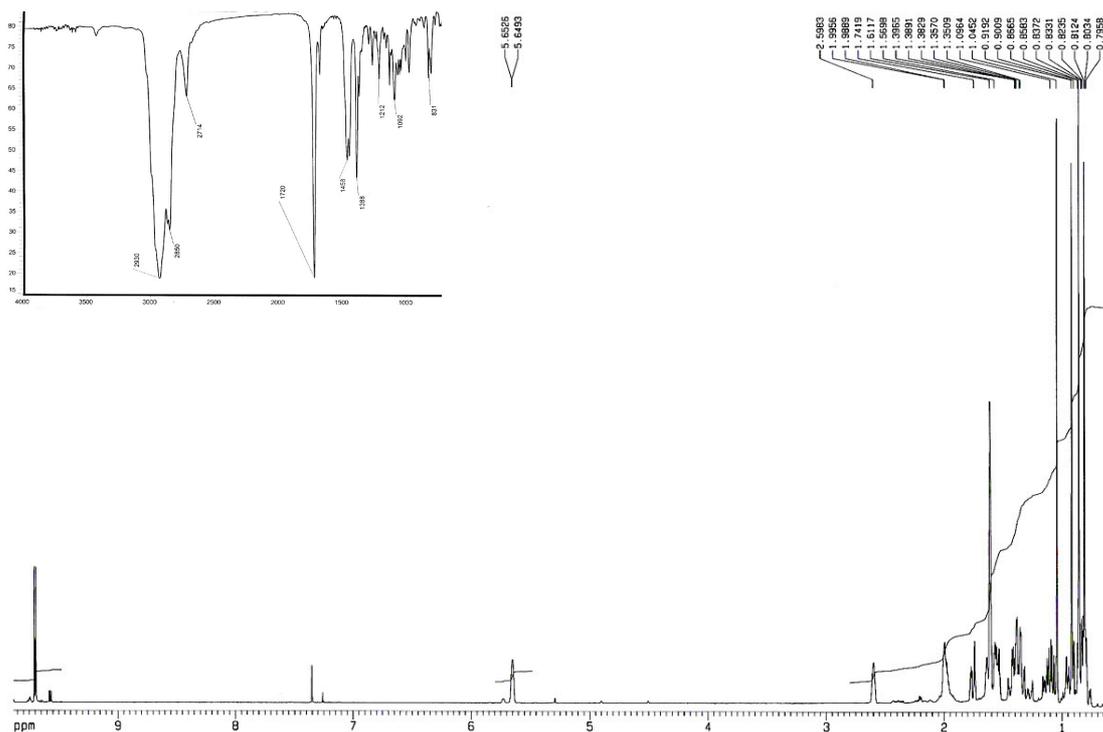
## **9. ESPECTROSCOPIA**

---

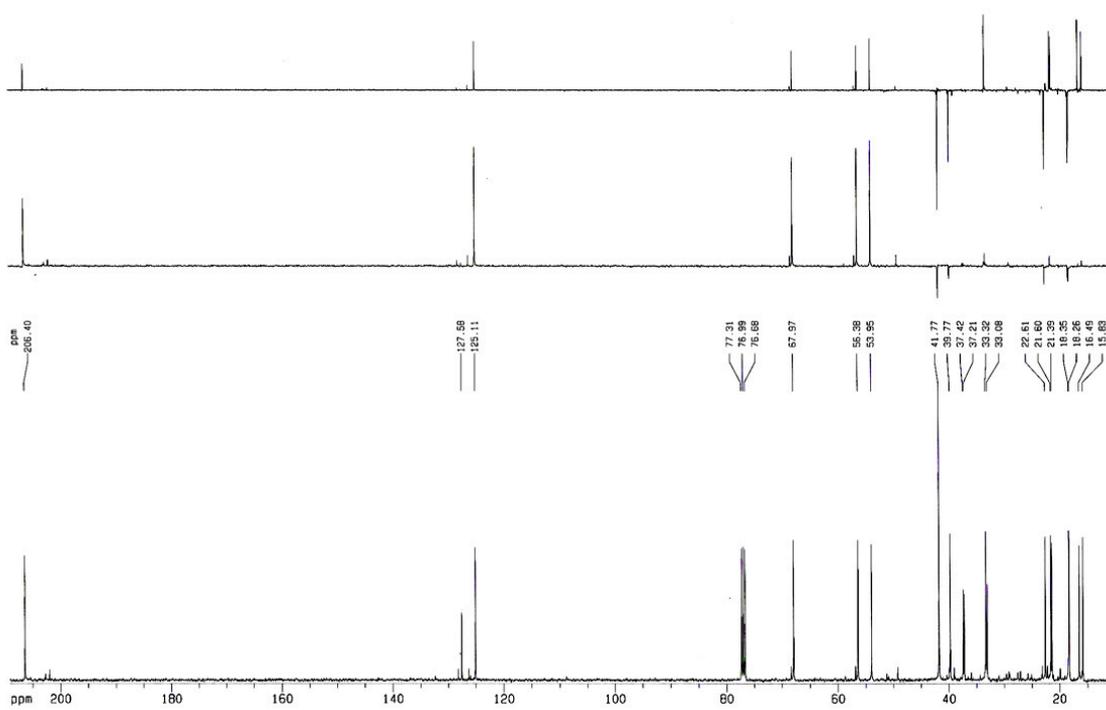


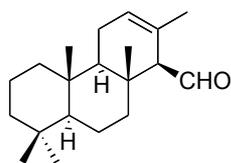
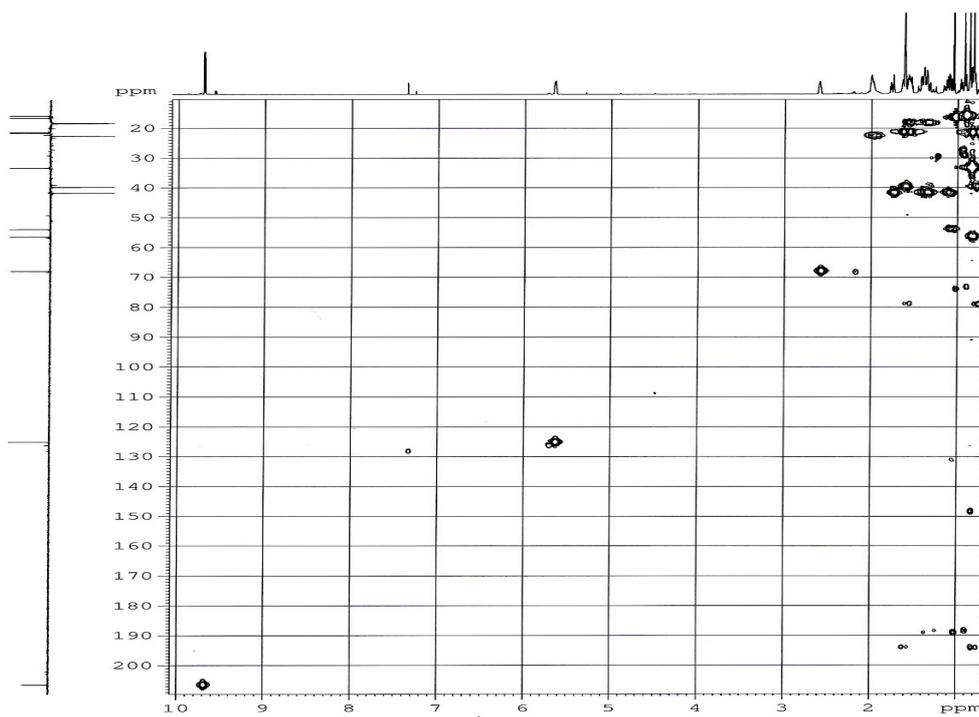
8



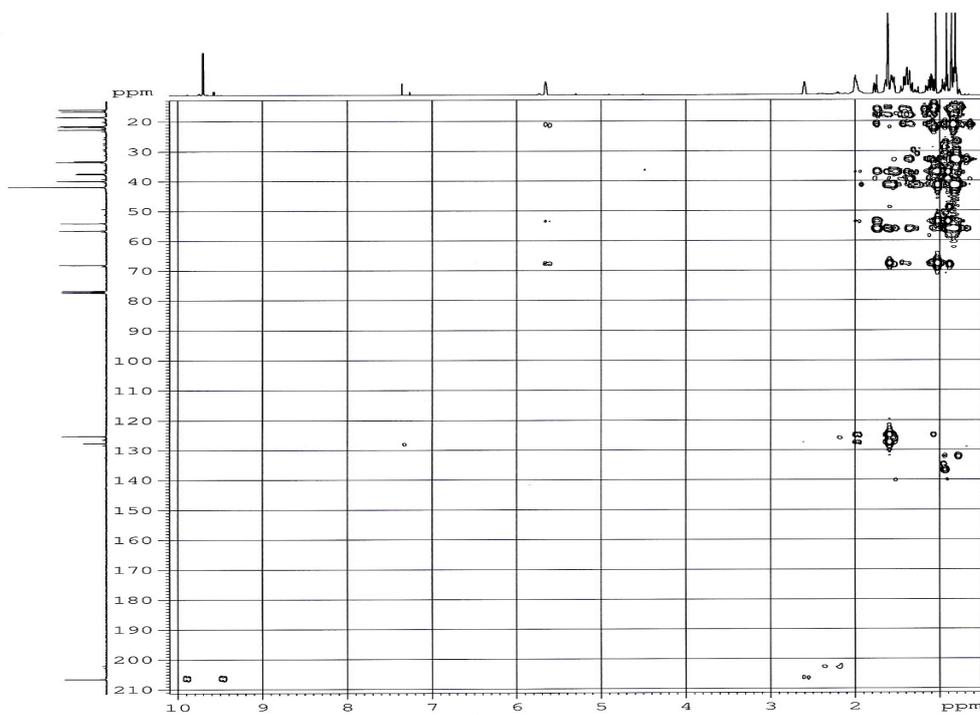


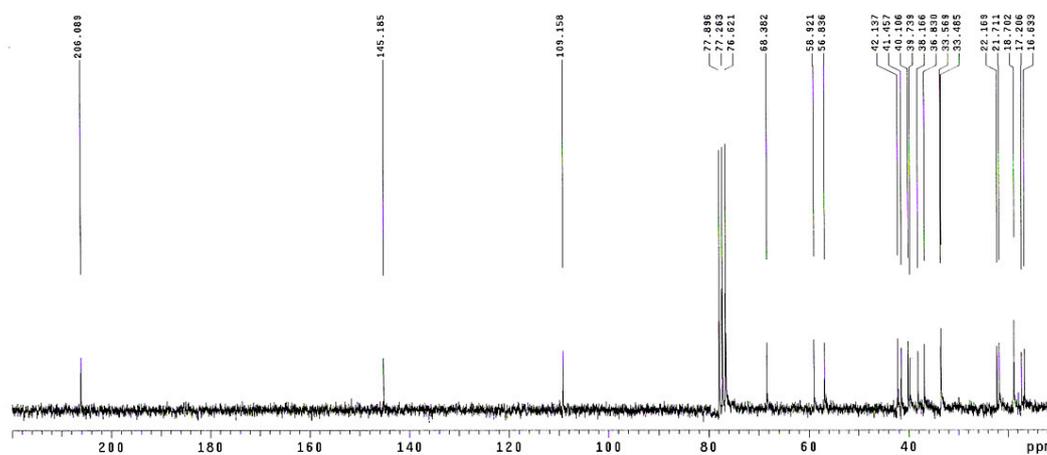
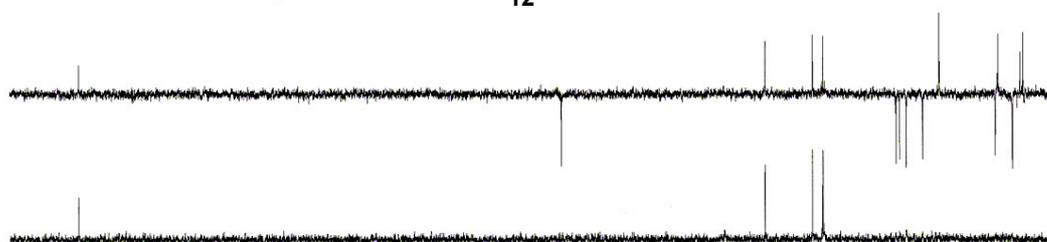
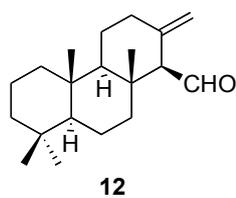
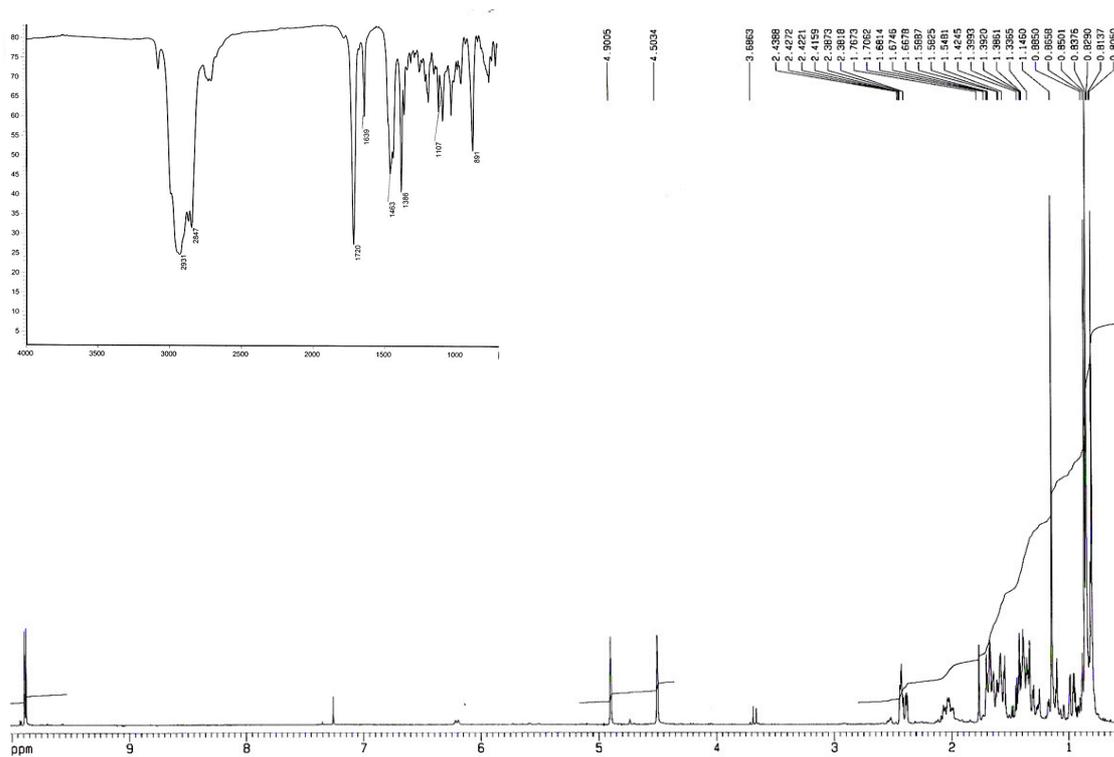
**10**

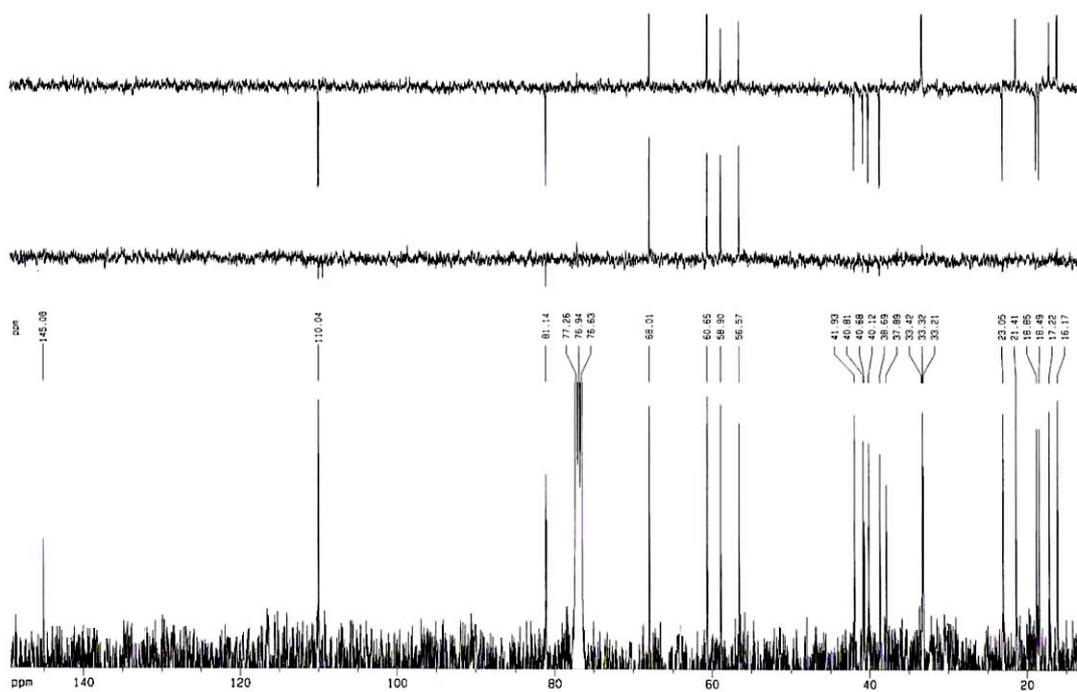
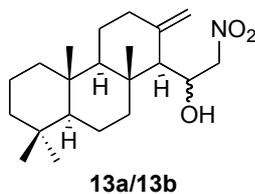
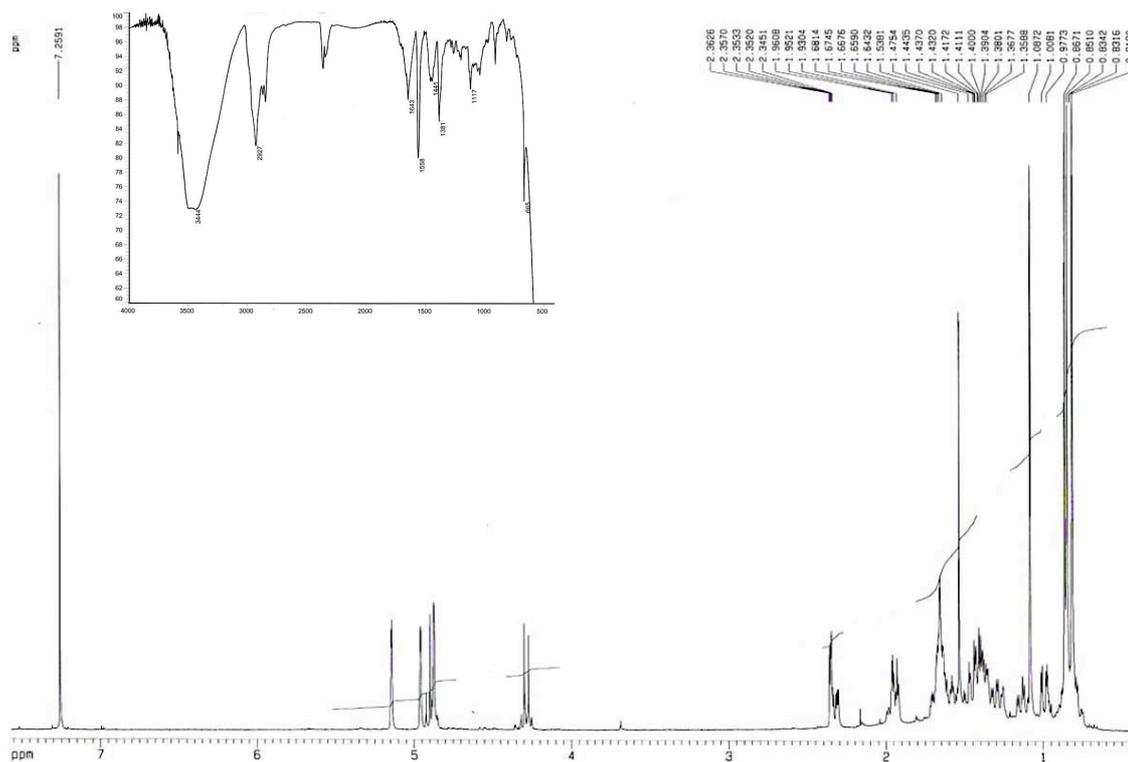


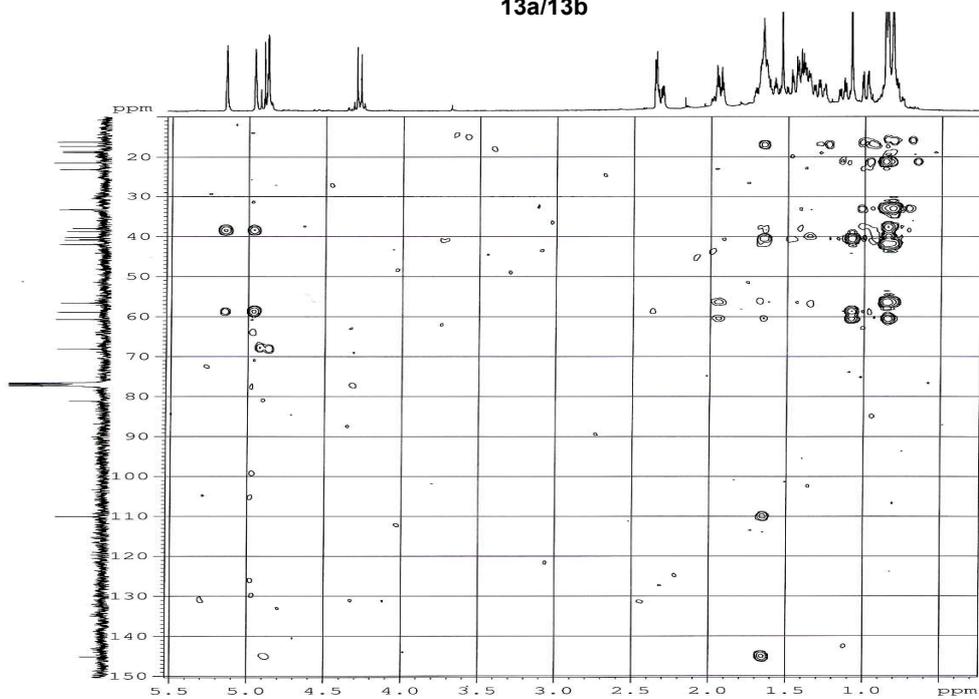
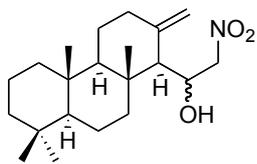
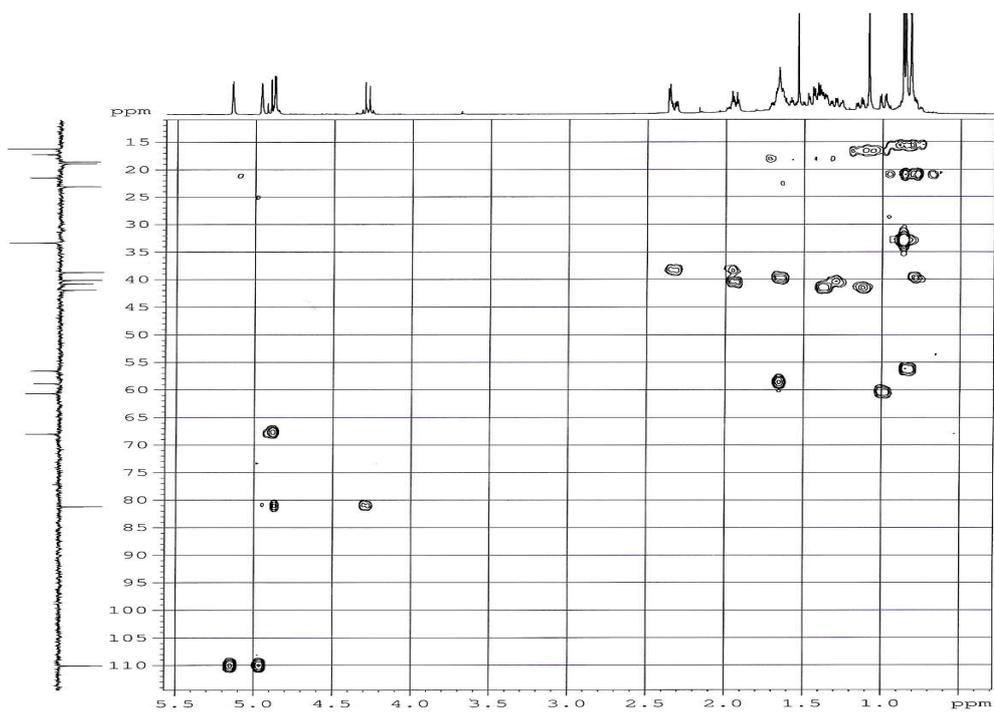


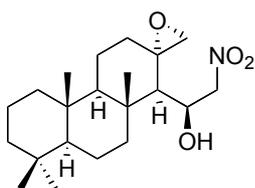
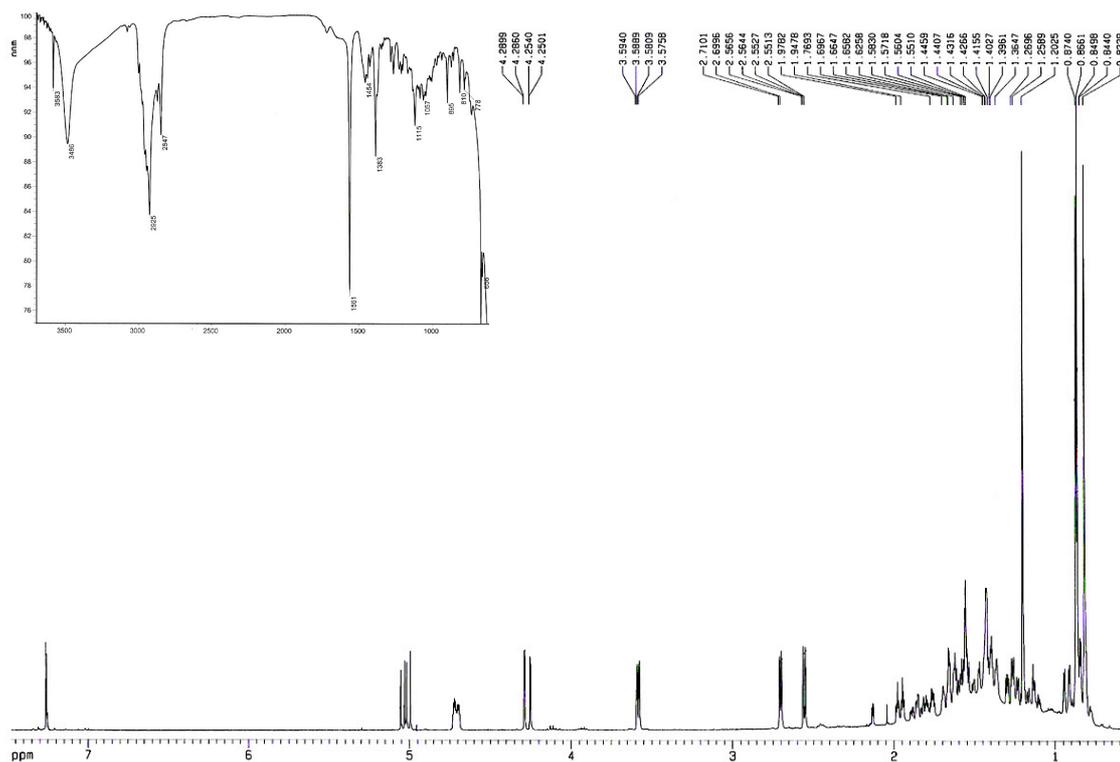
10



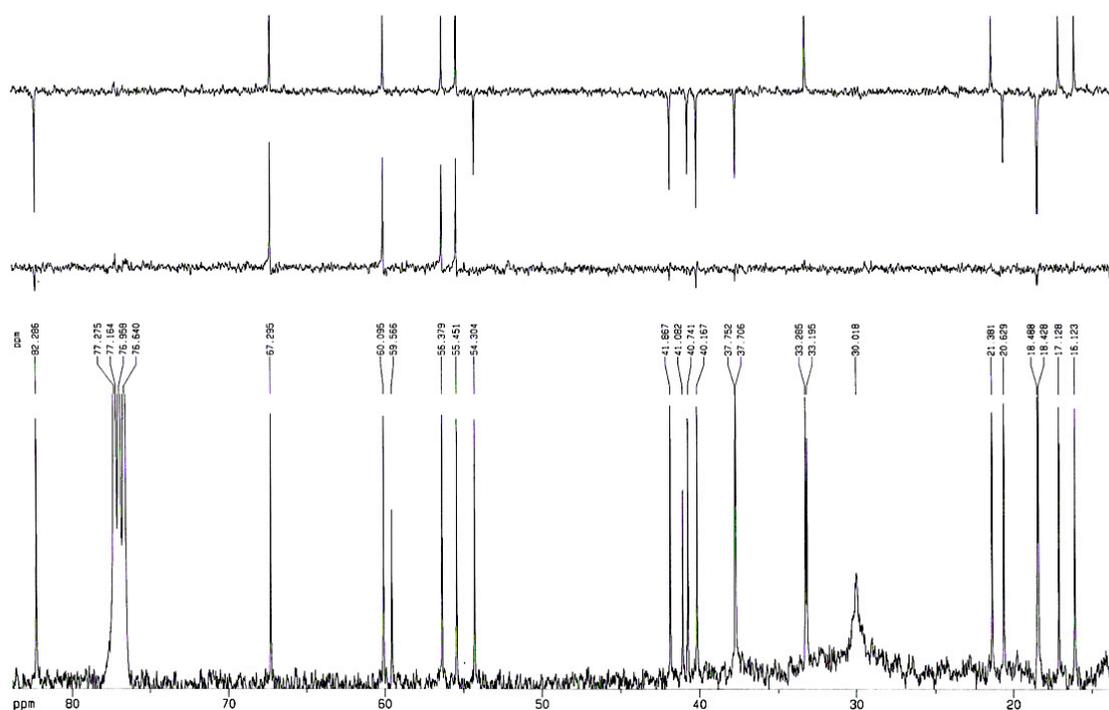


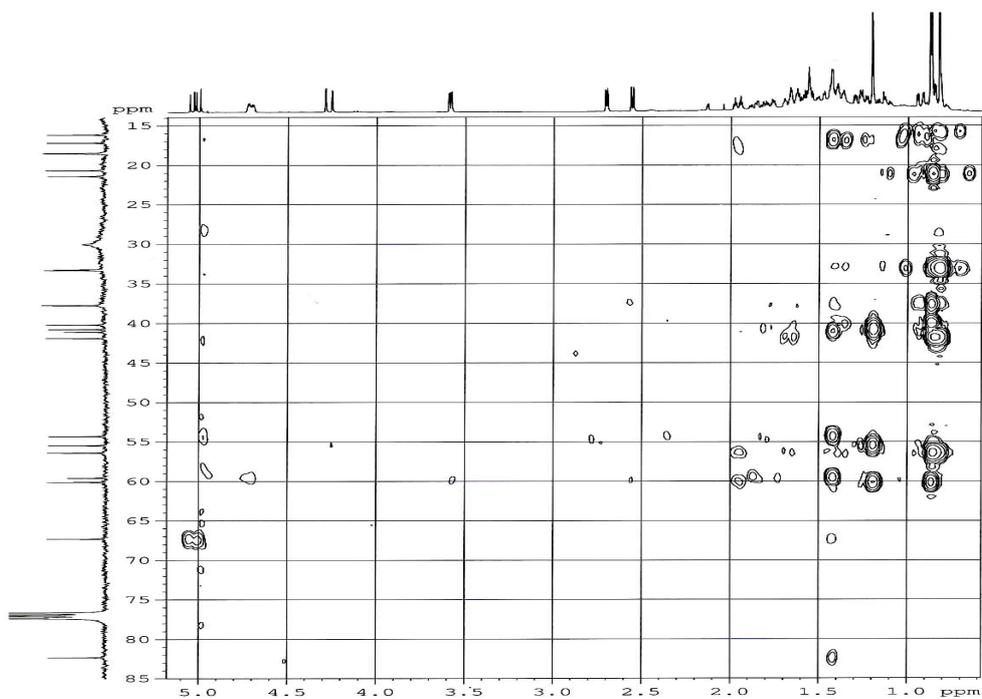
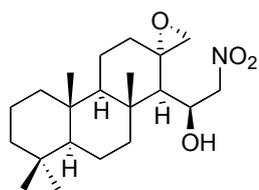
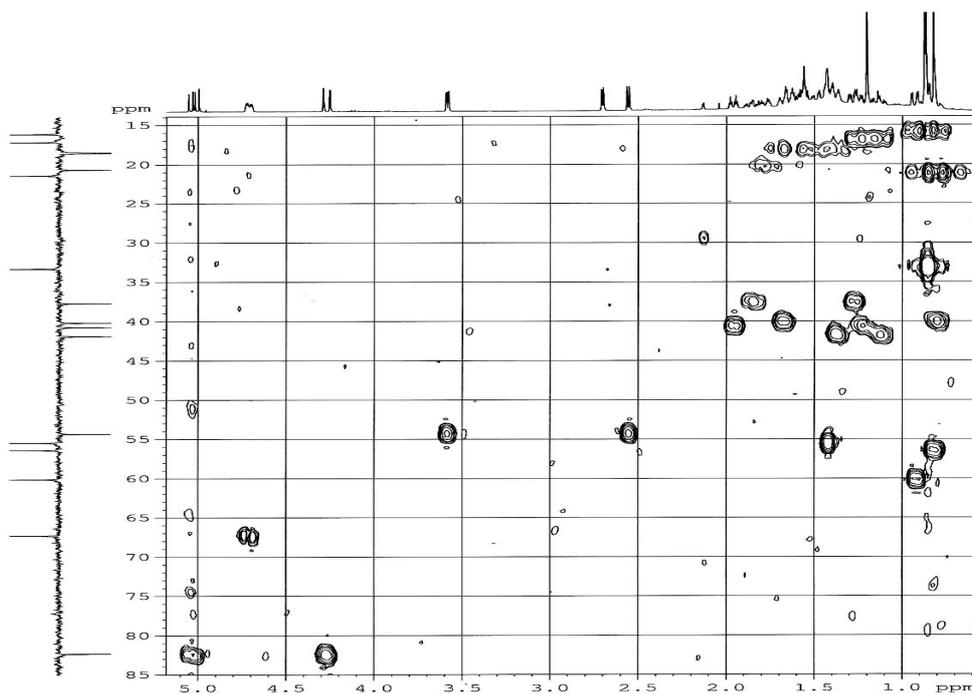


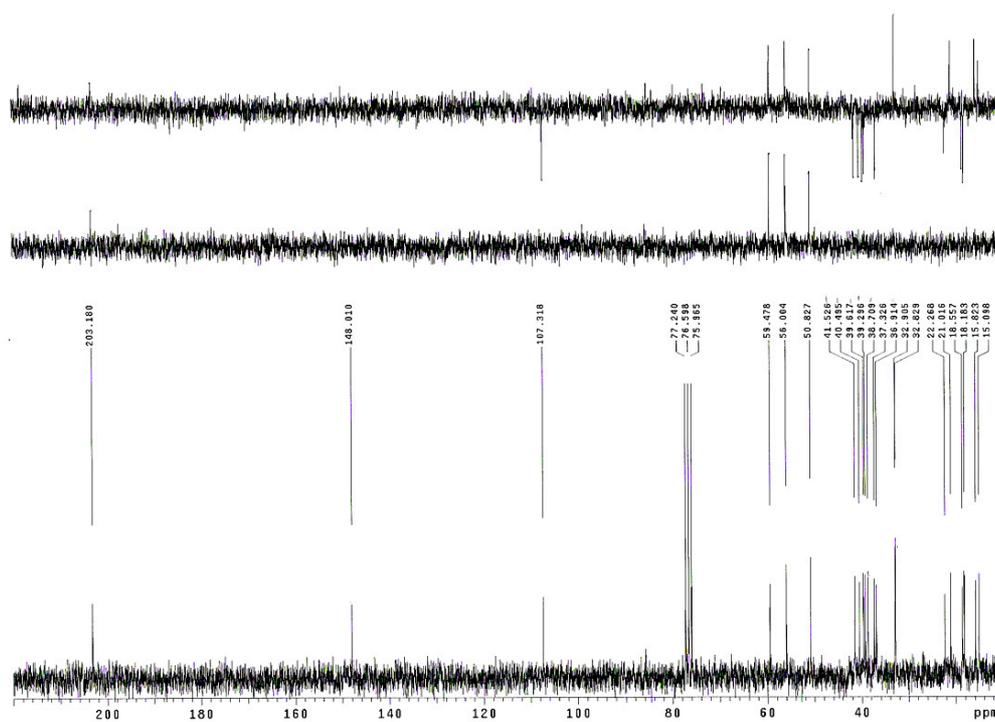
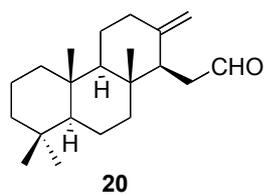
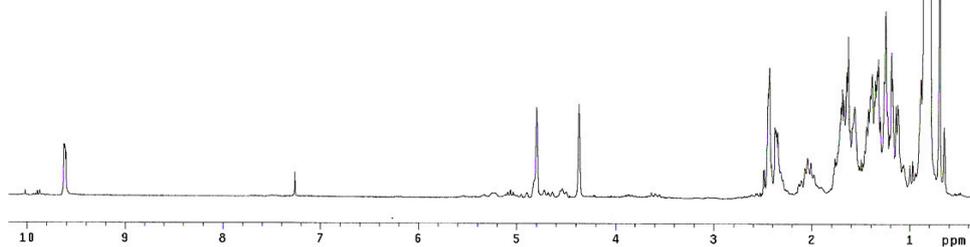
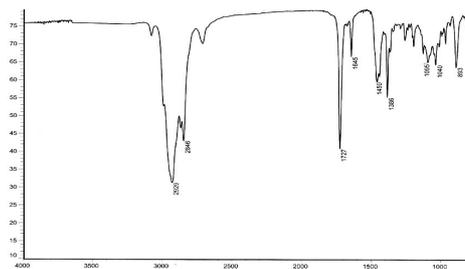


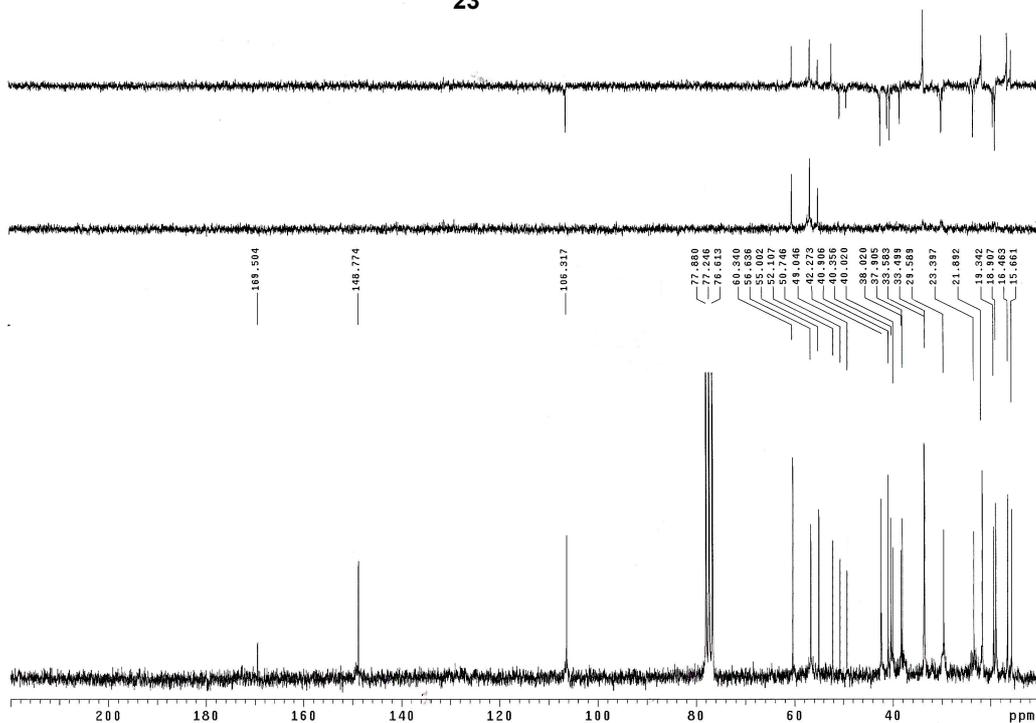
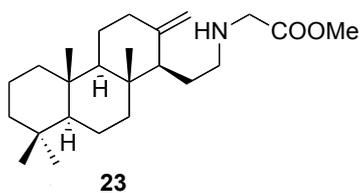
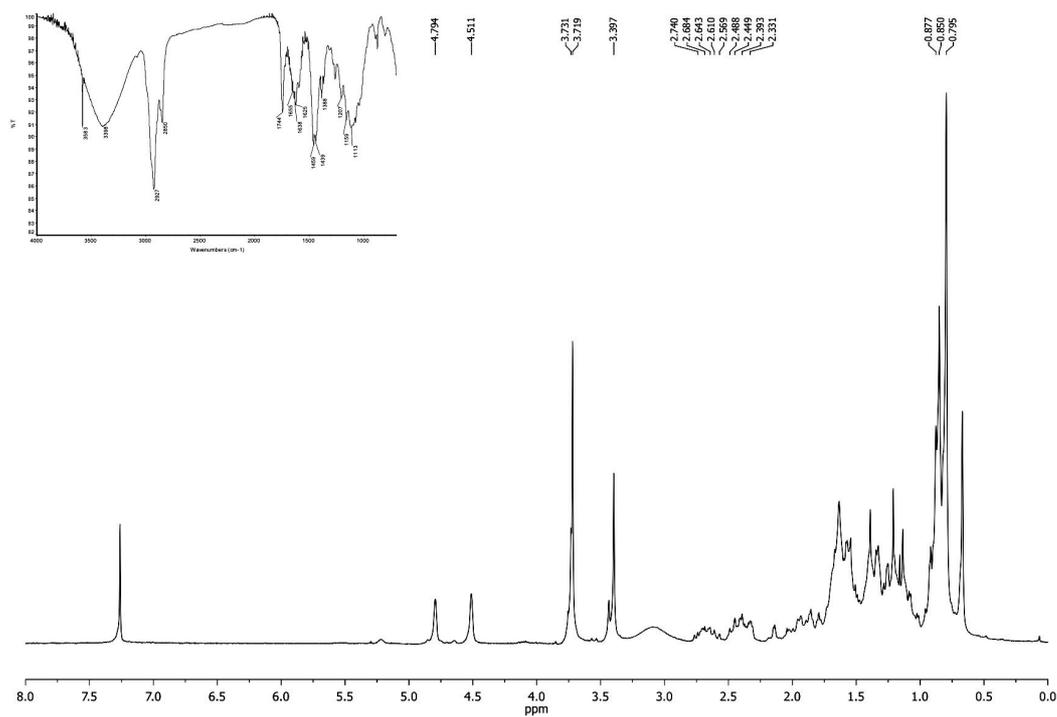


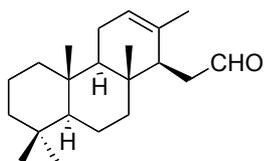
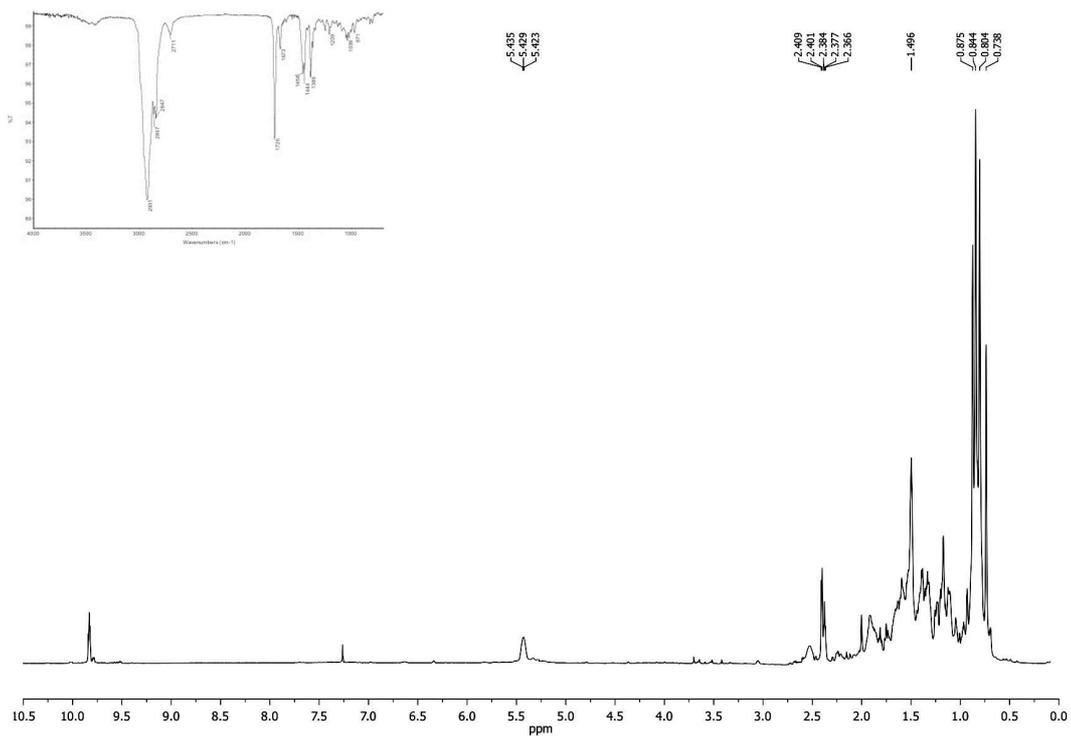
17a



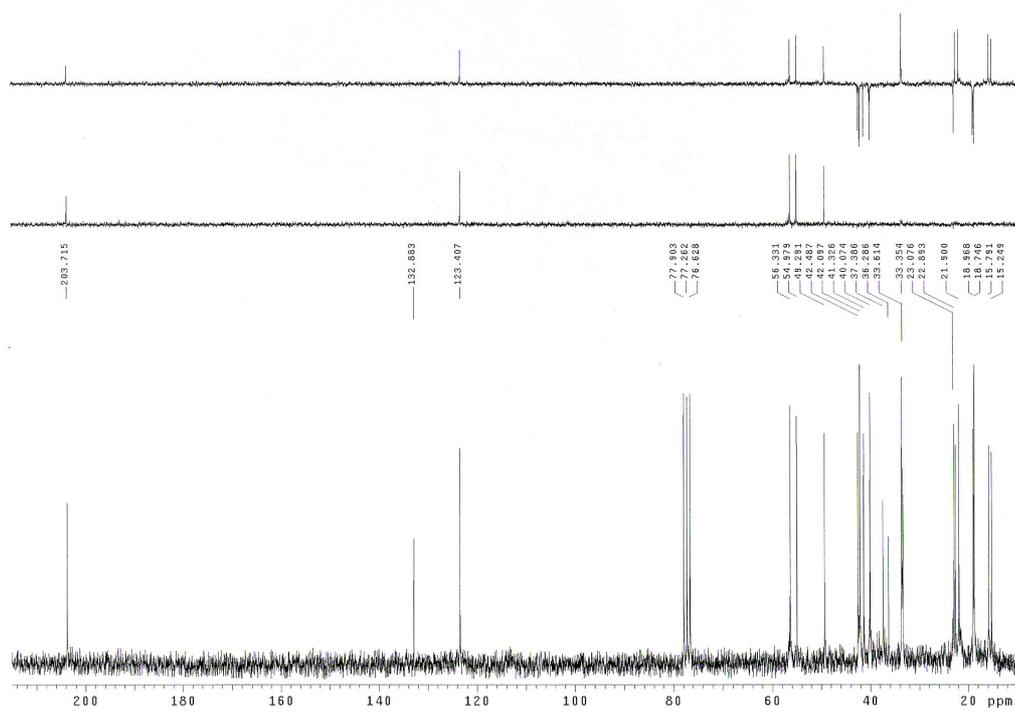


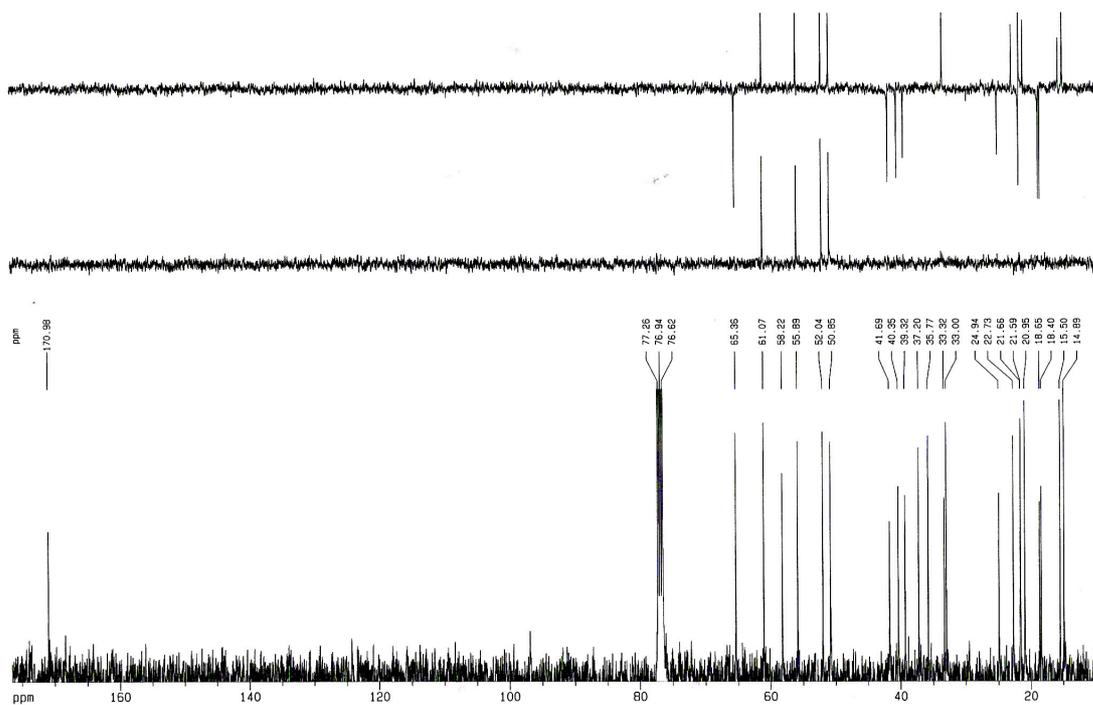
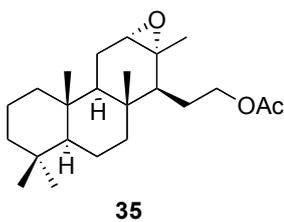
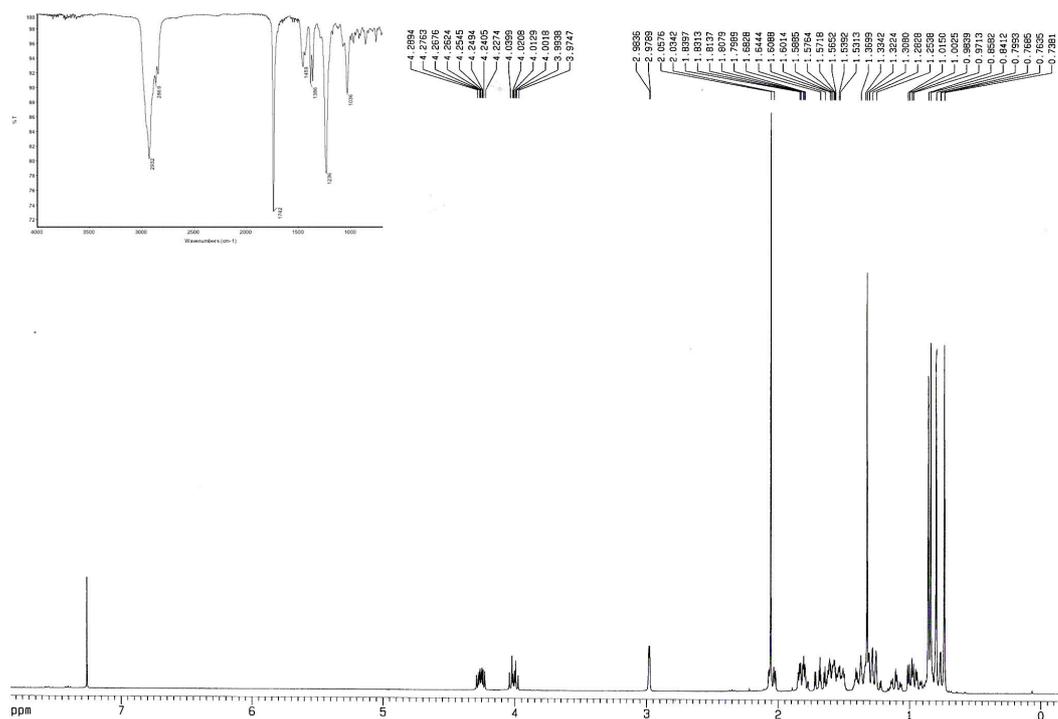


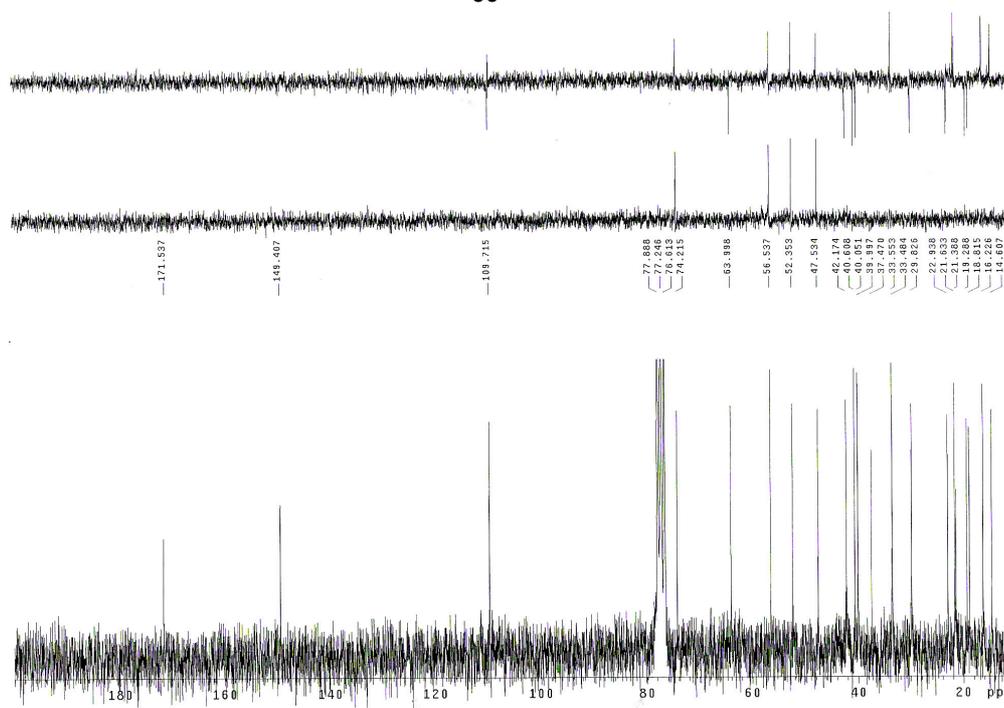
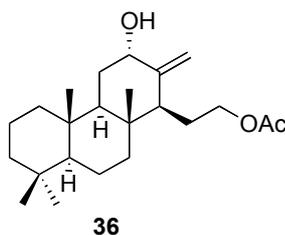
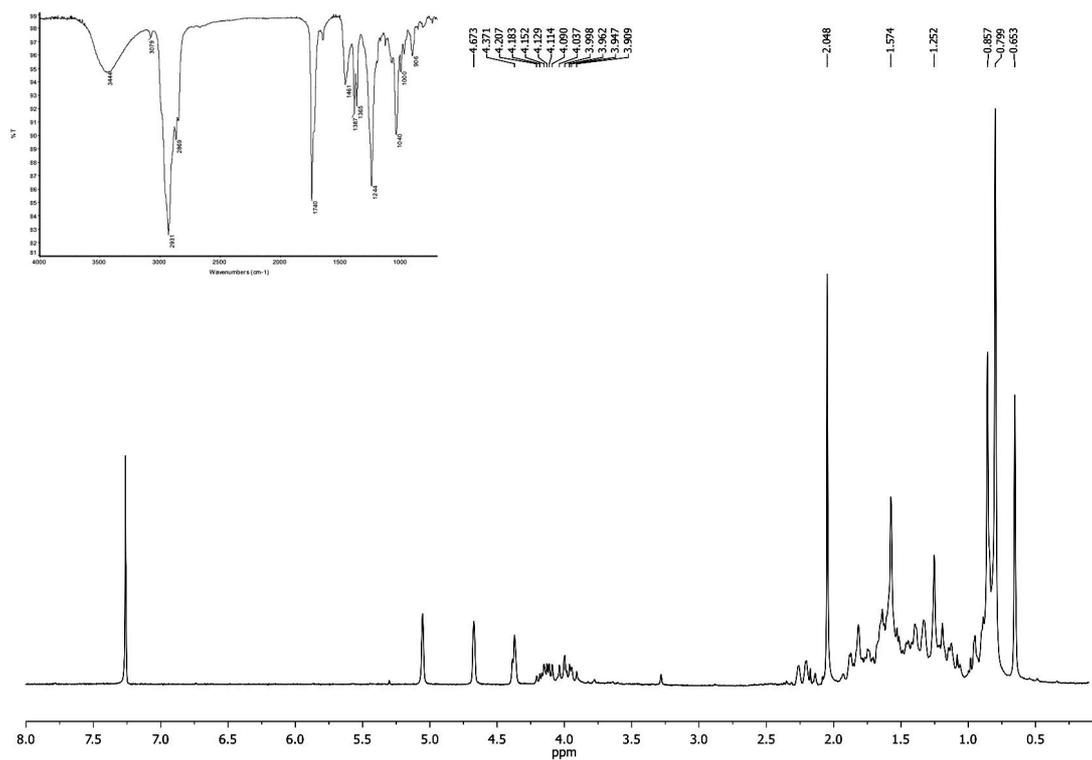


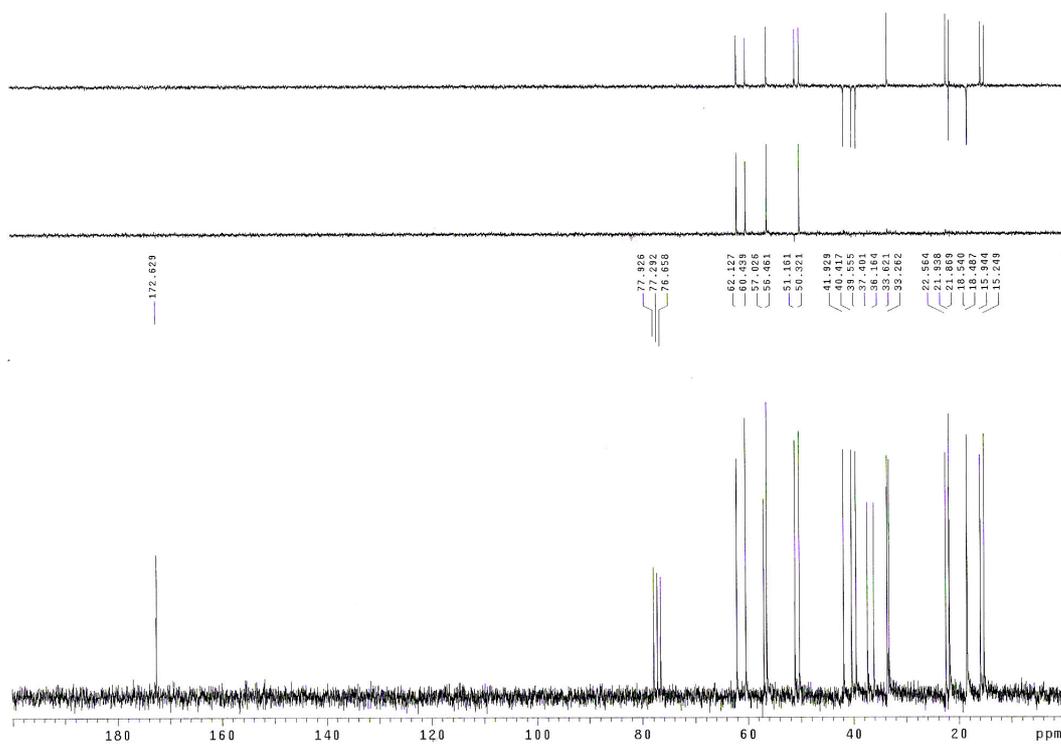
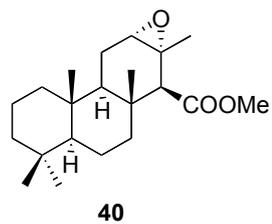
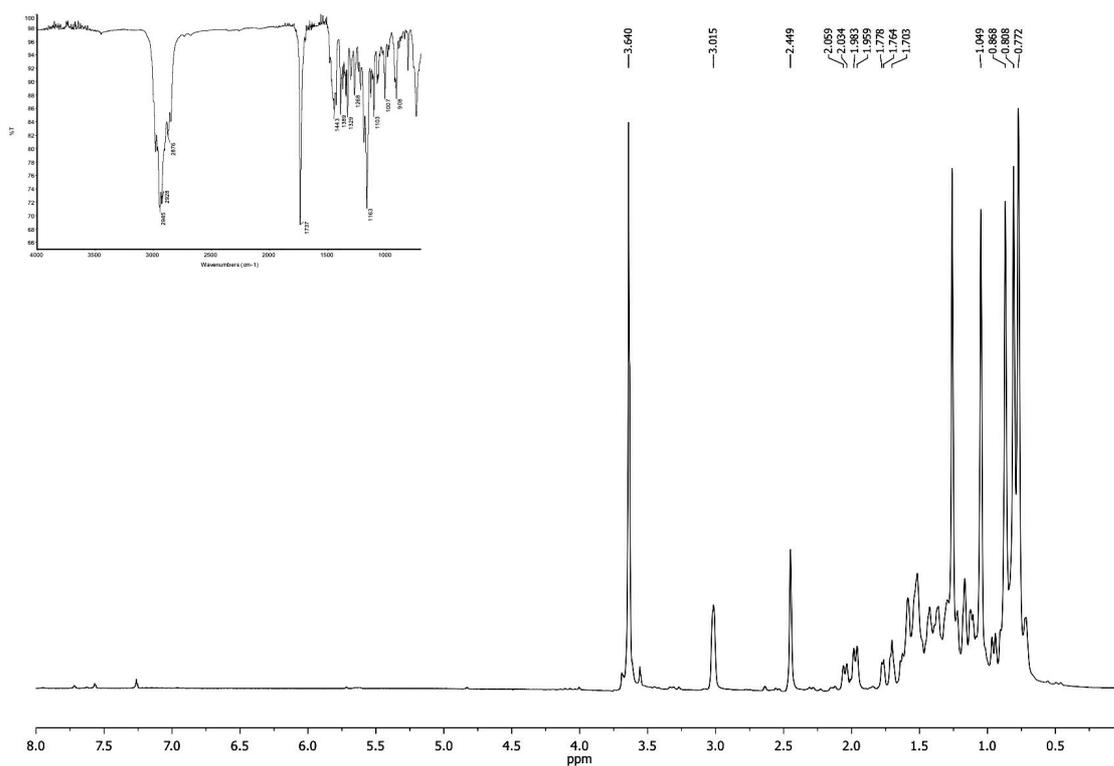


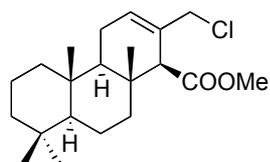
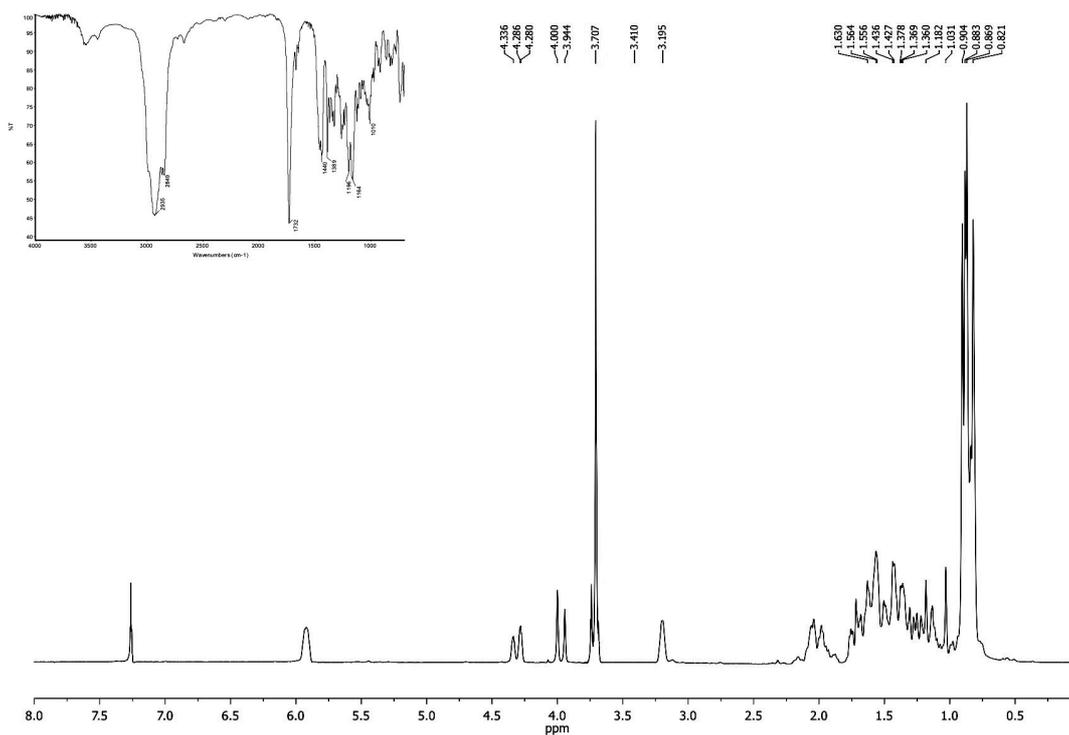
32



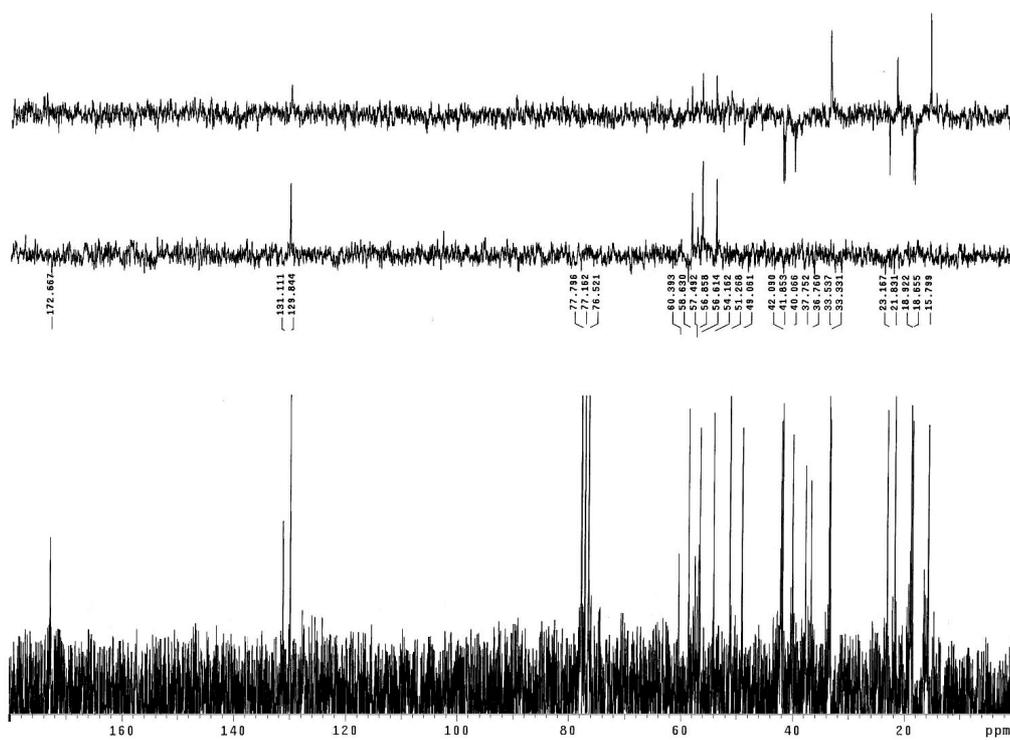


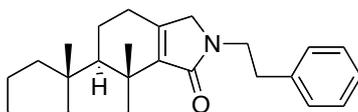
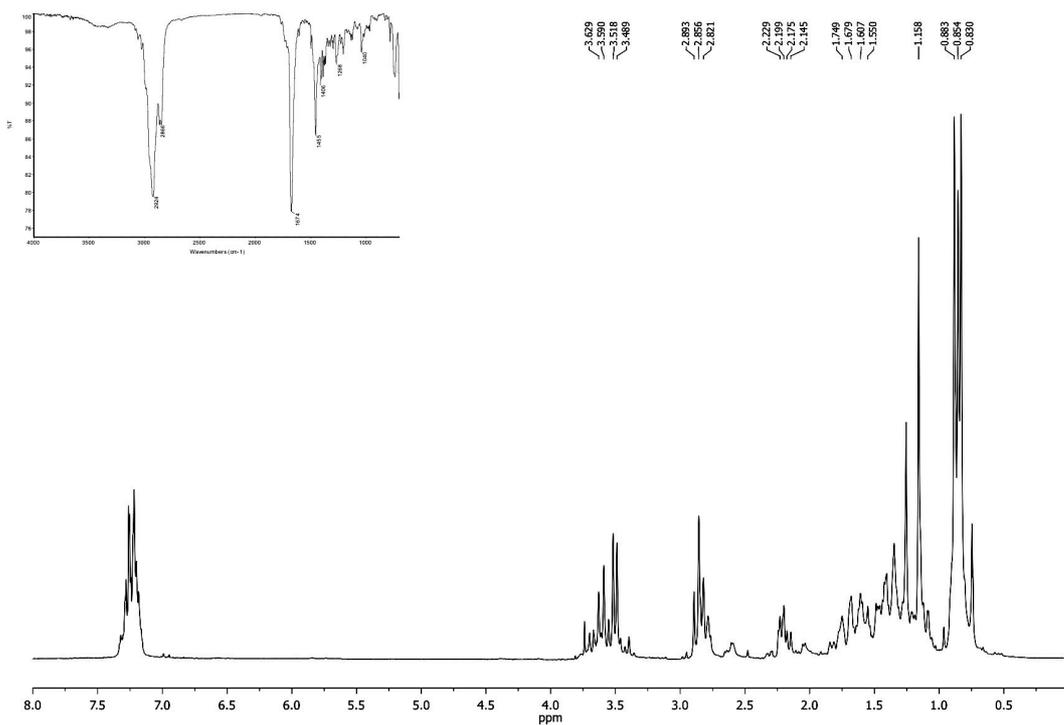




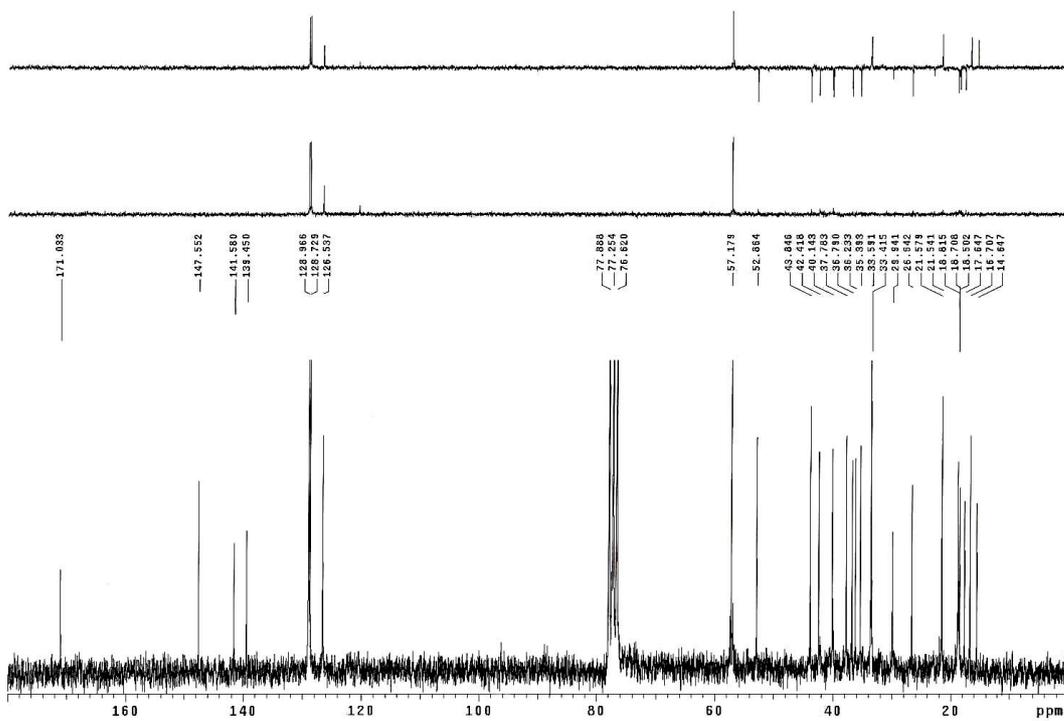


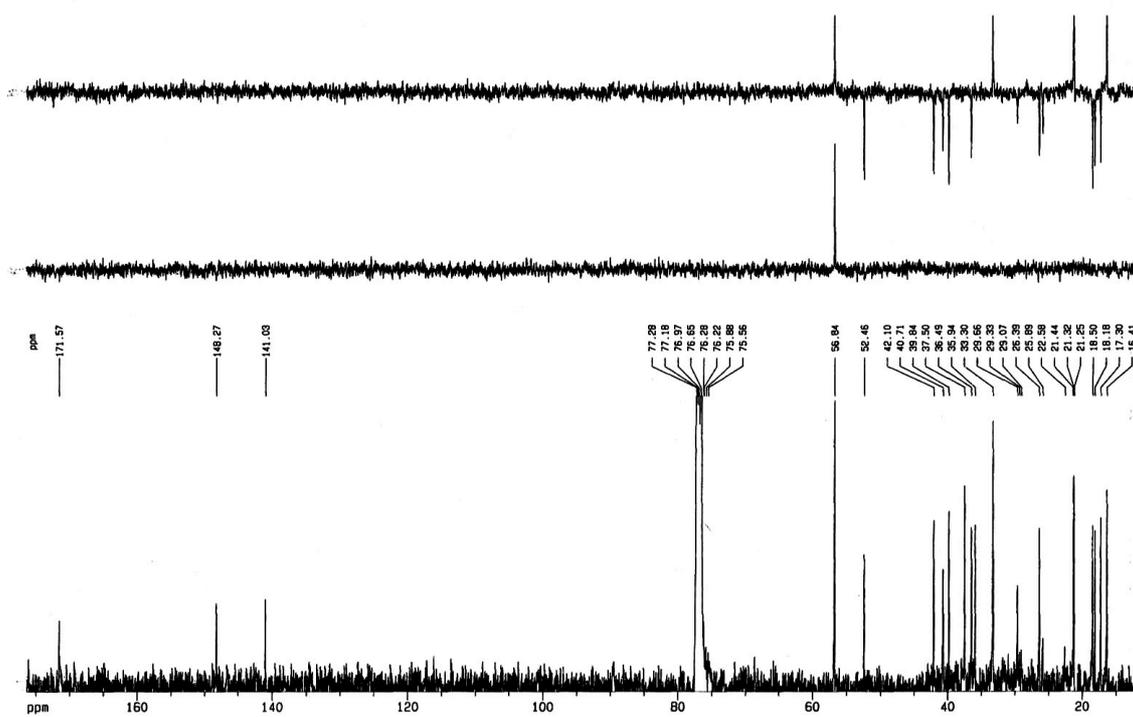
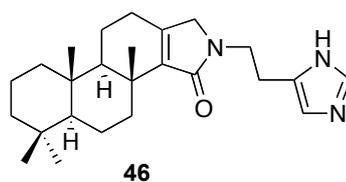
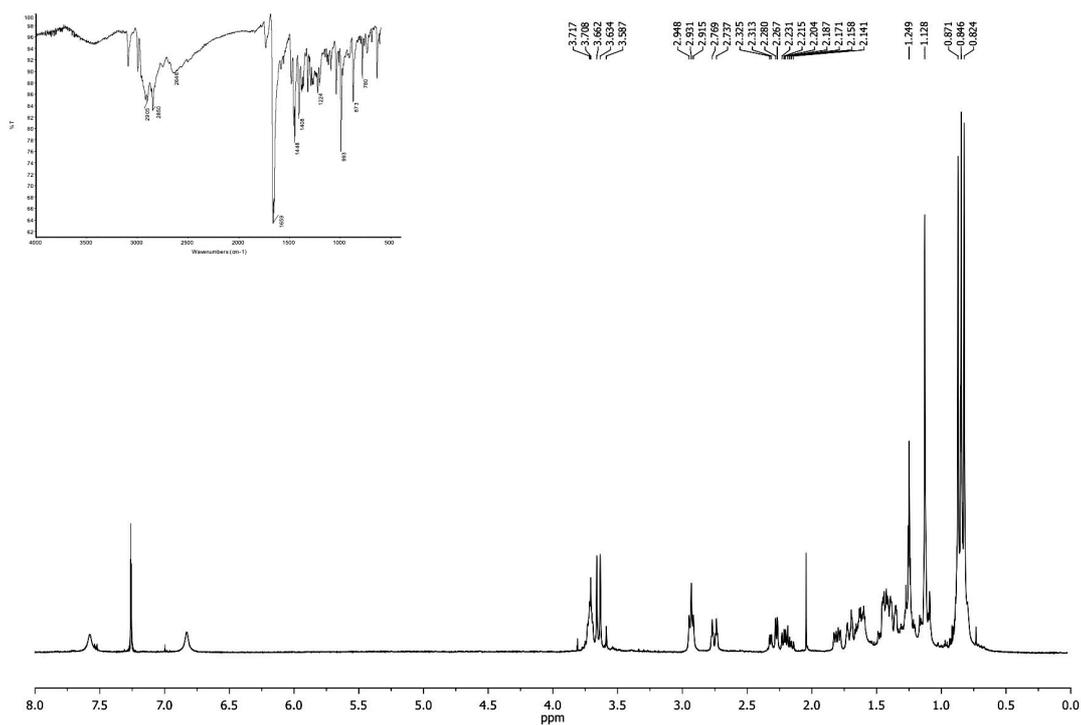
42

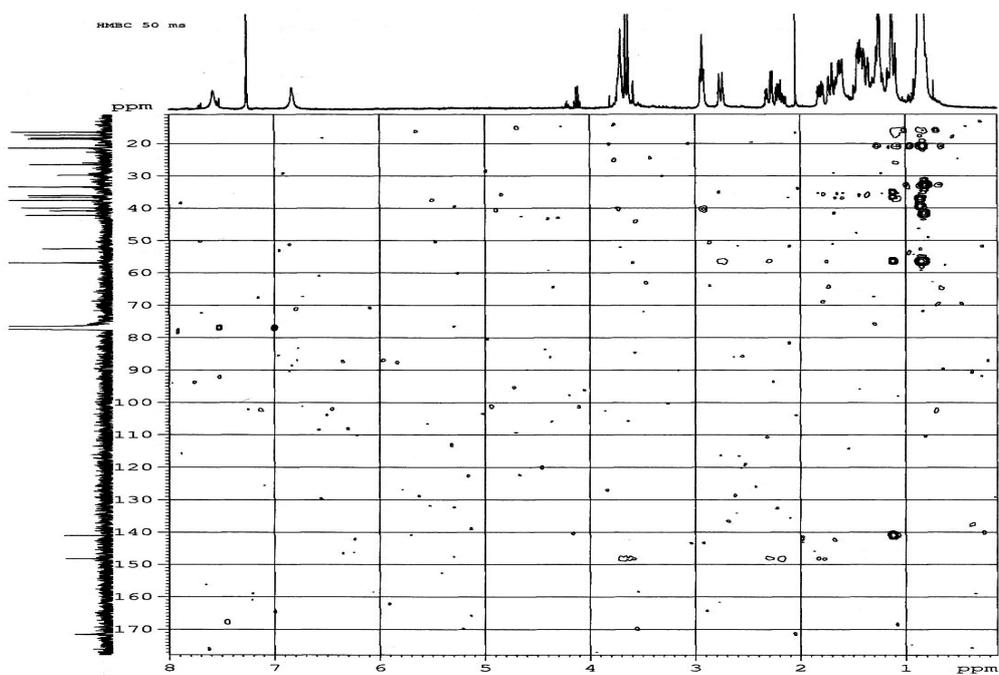
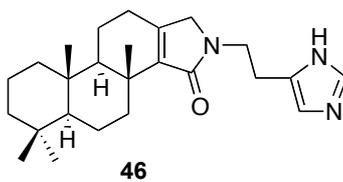
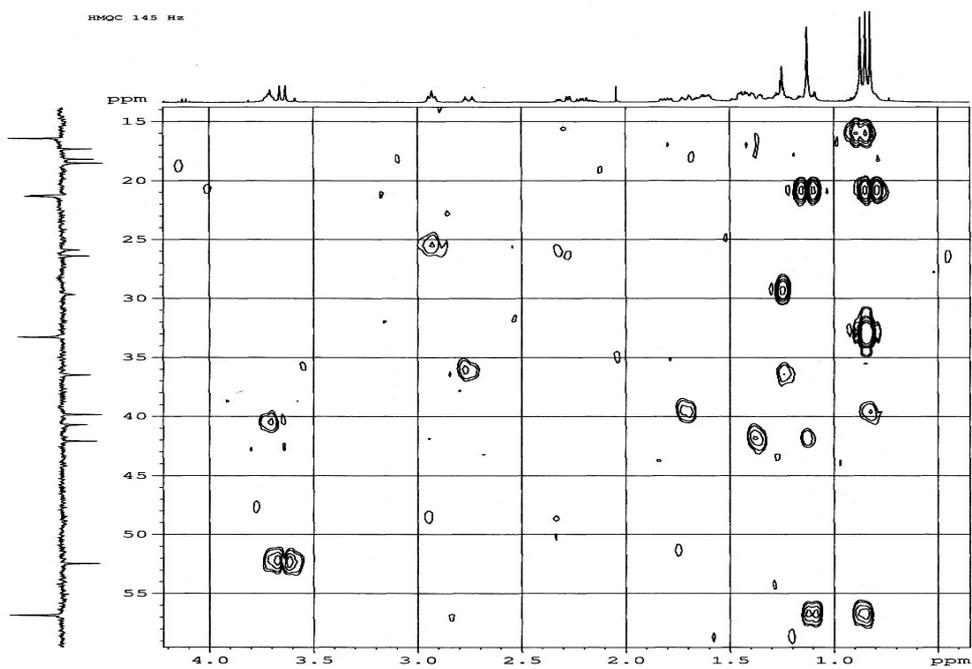


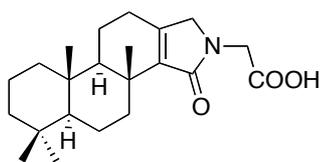
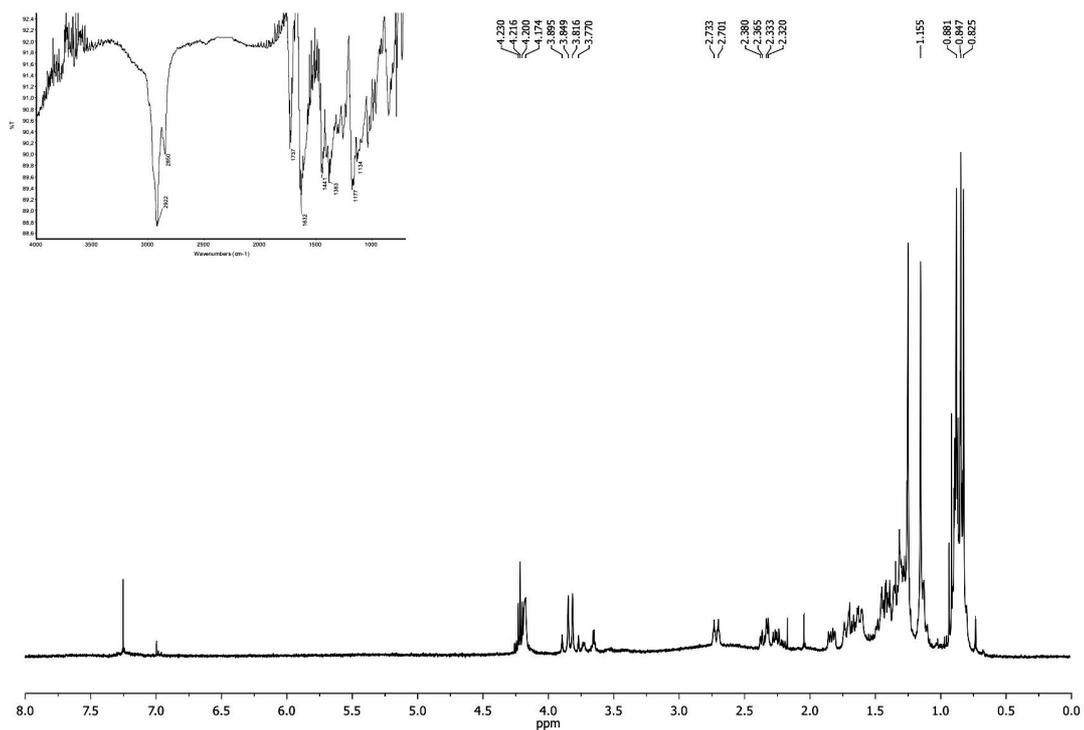


**44**

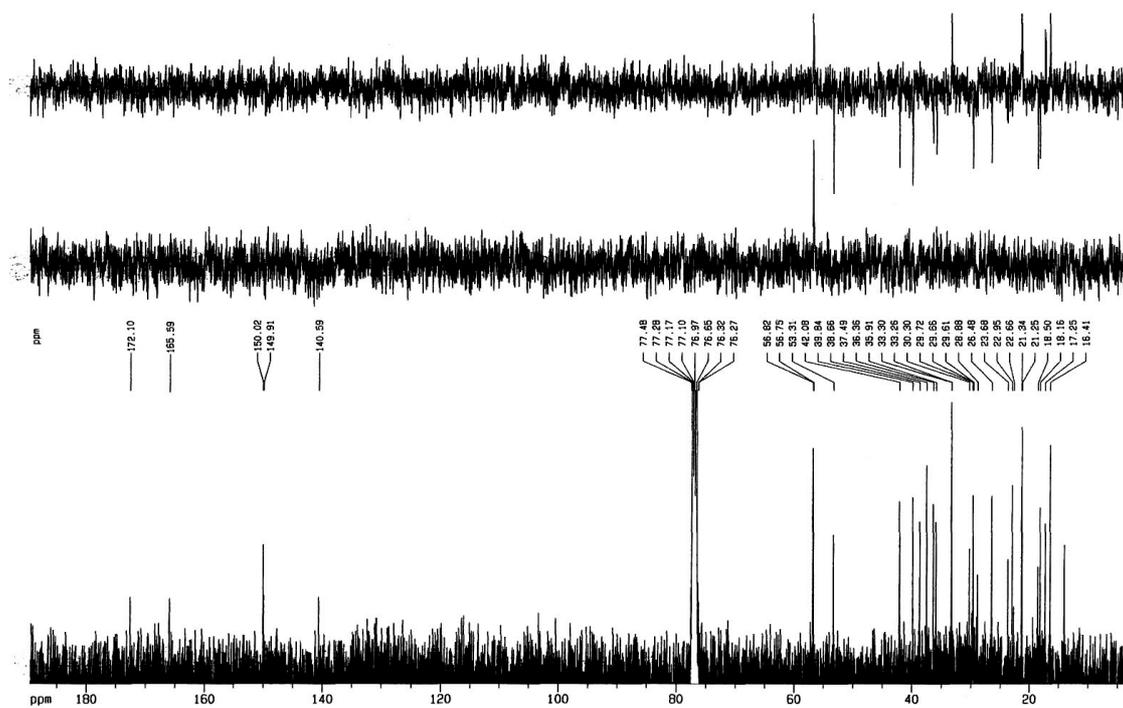


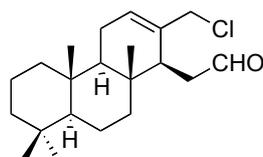
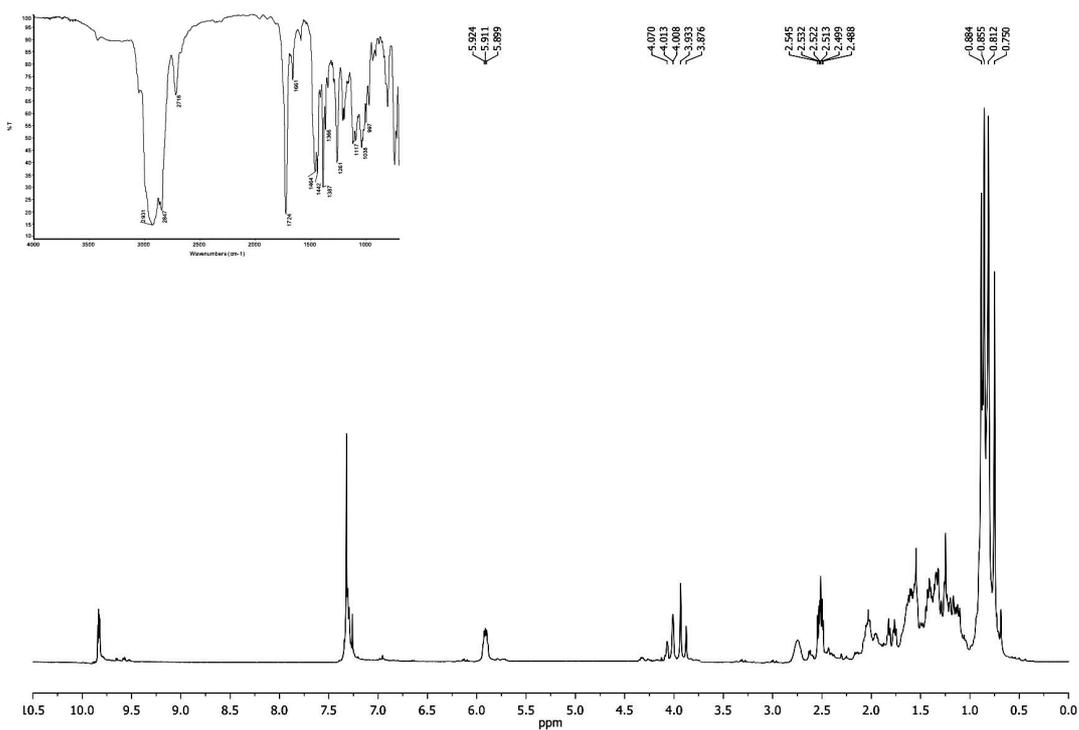




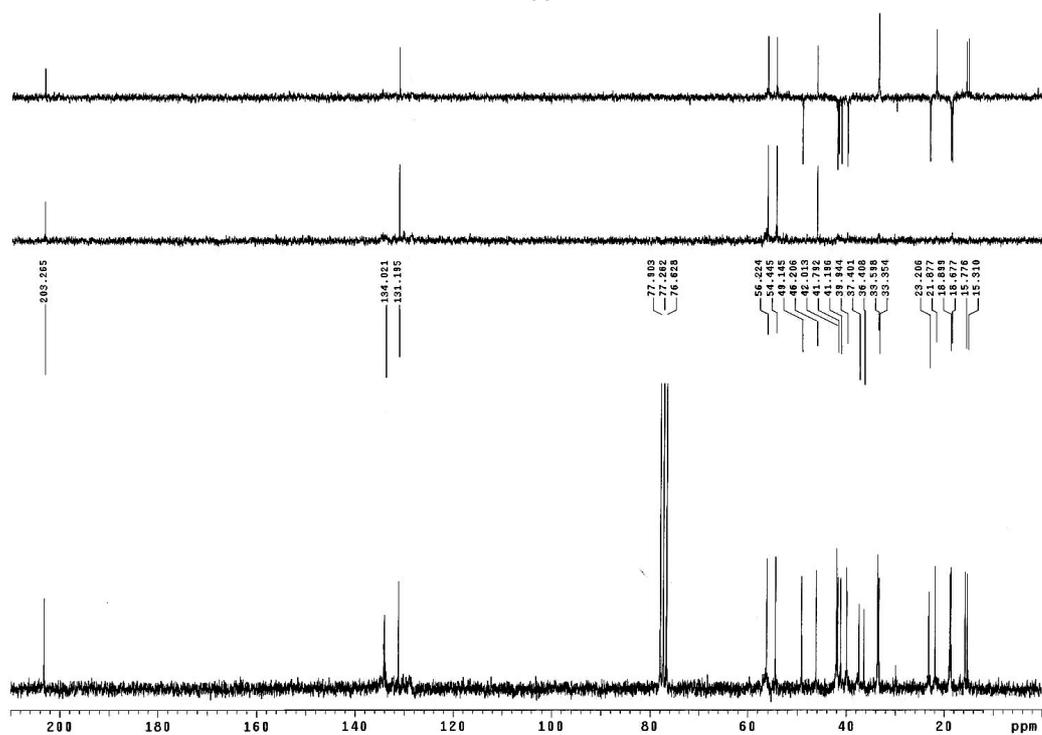


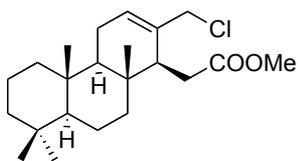
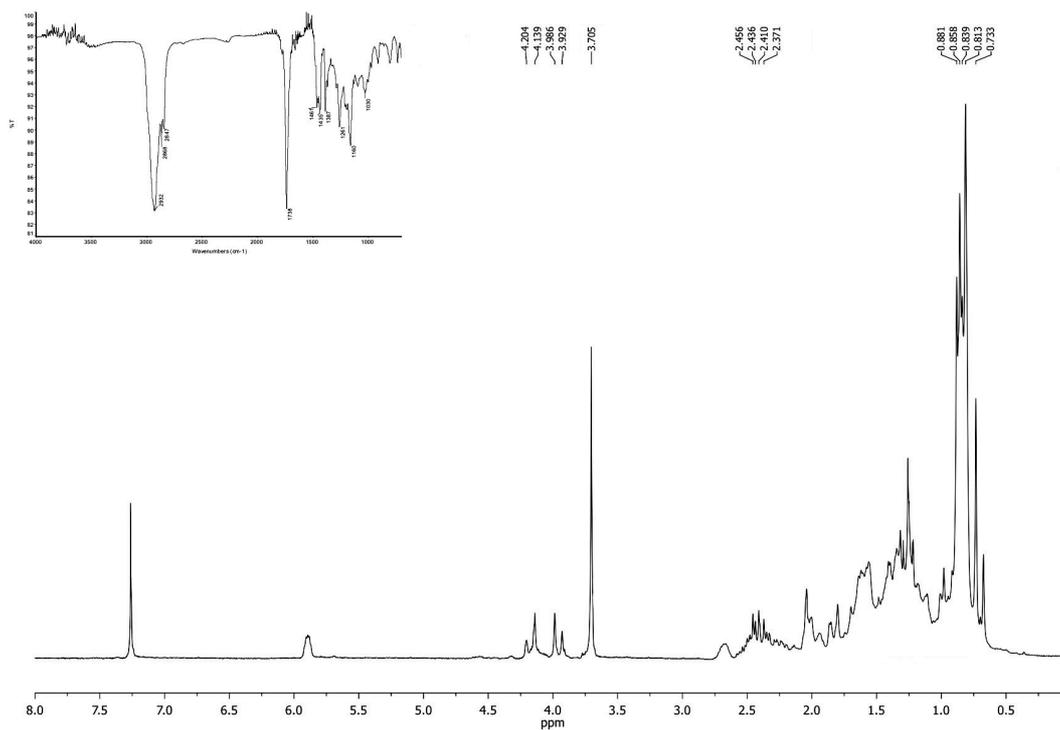
49



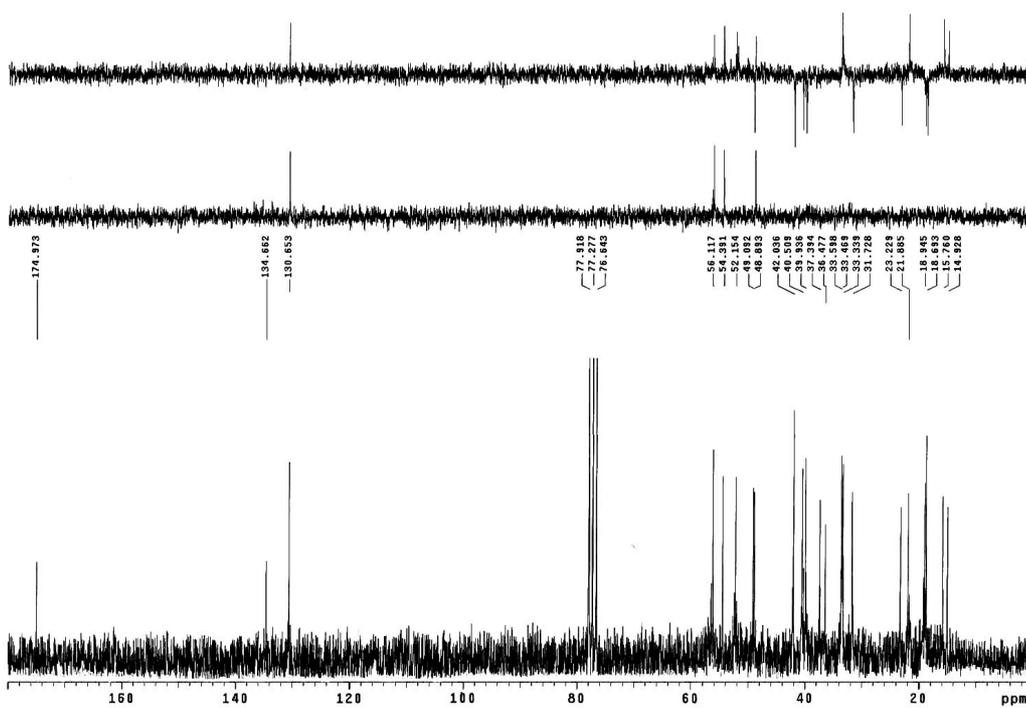


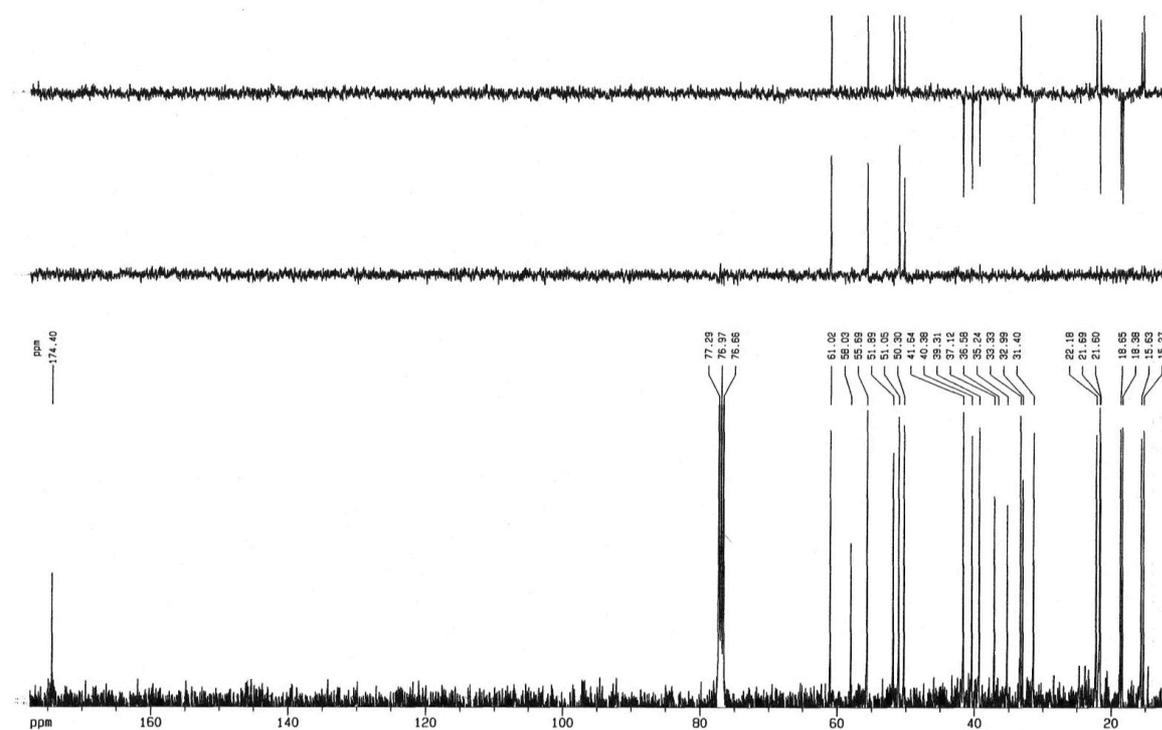
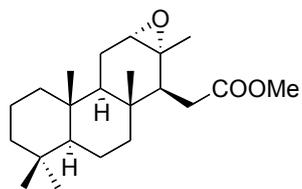
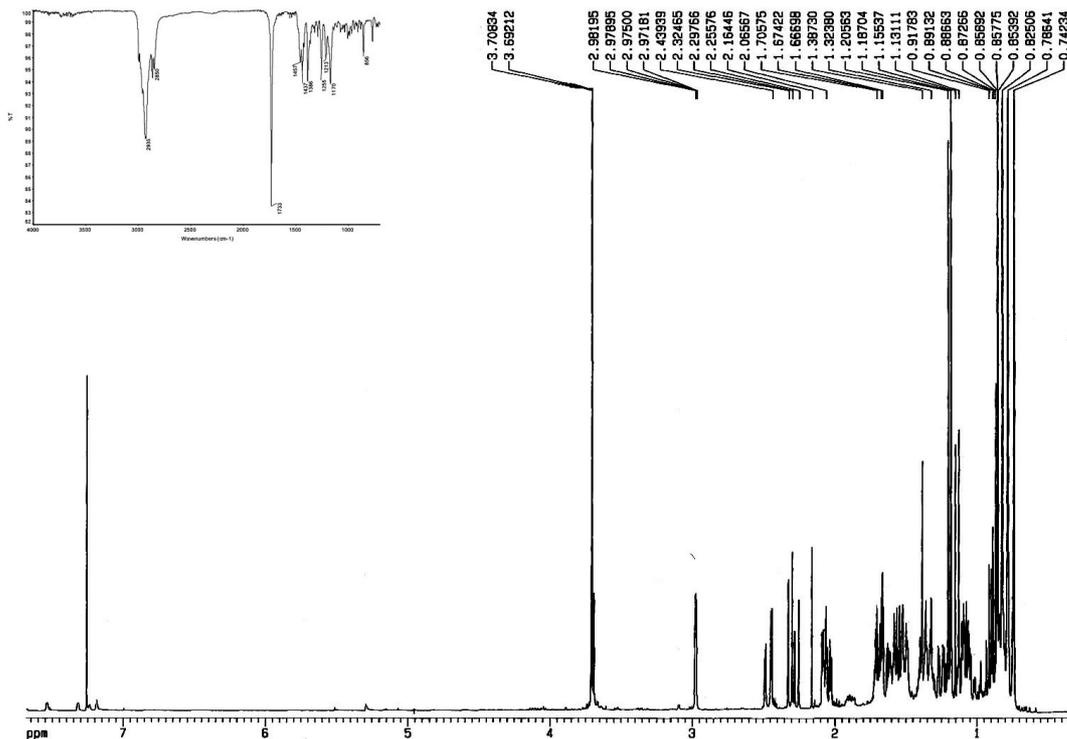
53

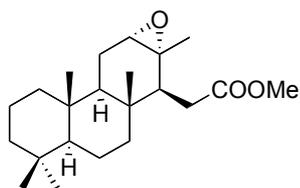
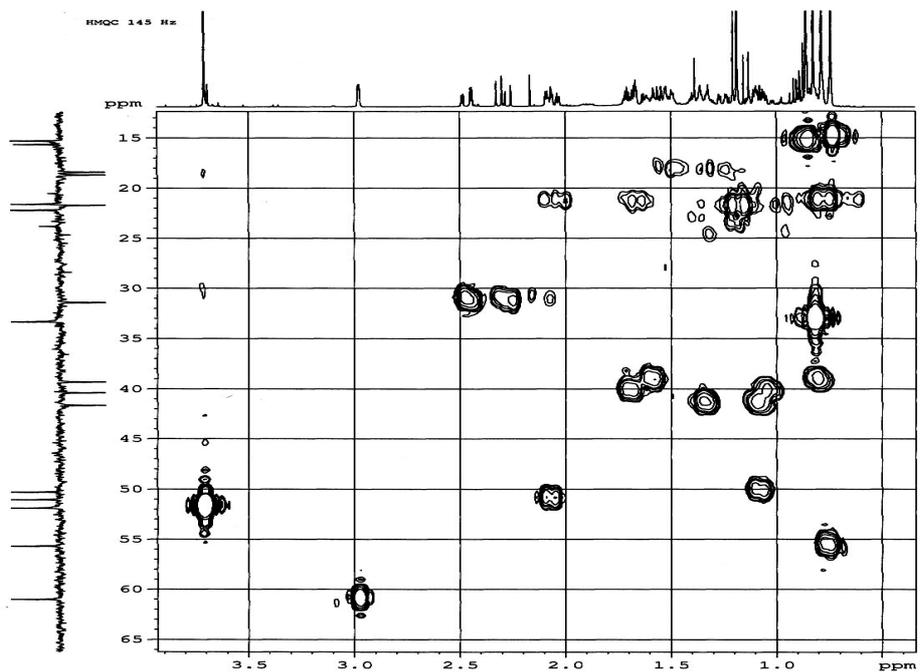




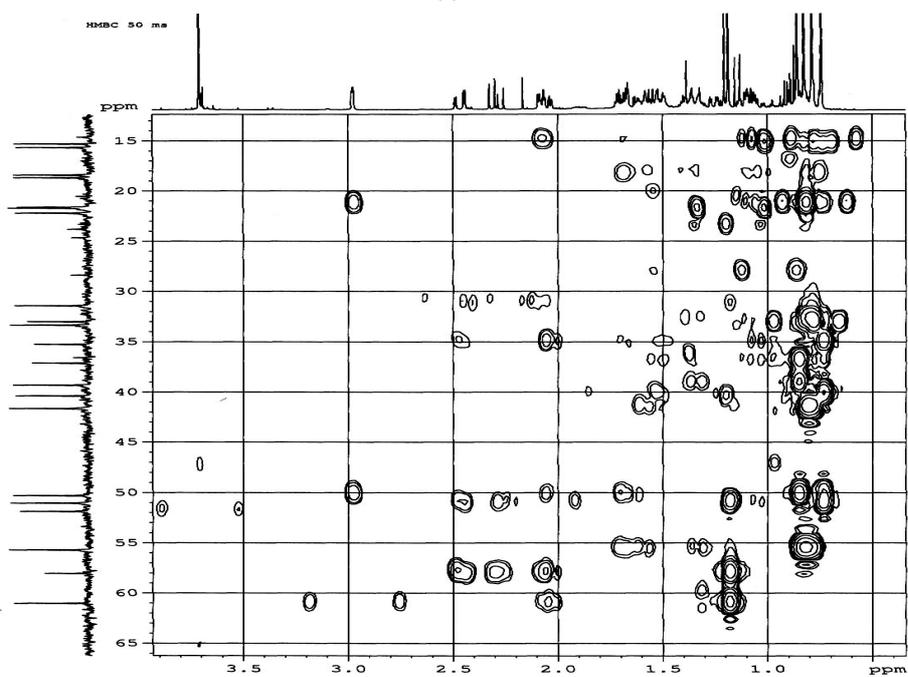
**54**

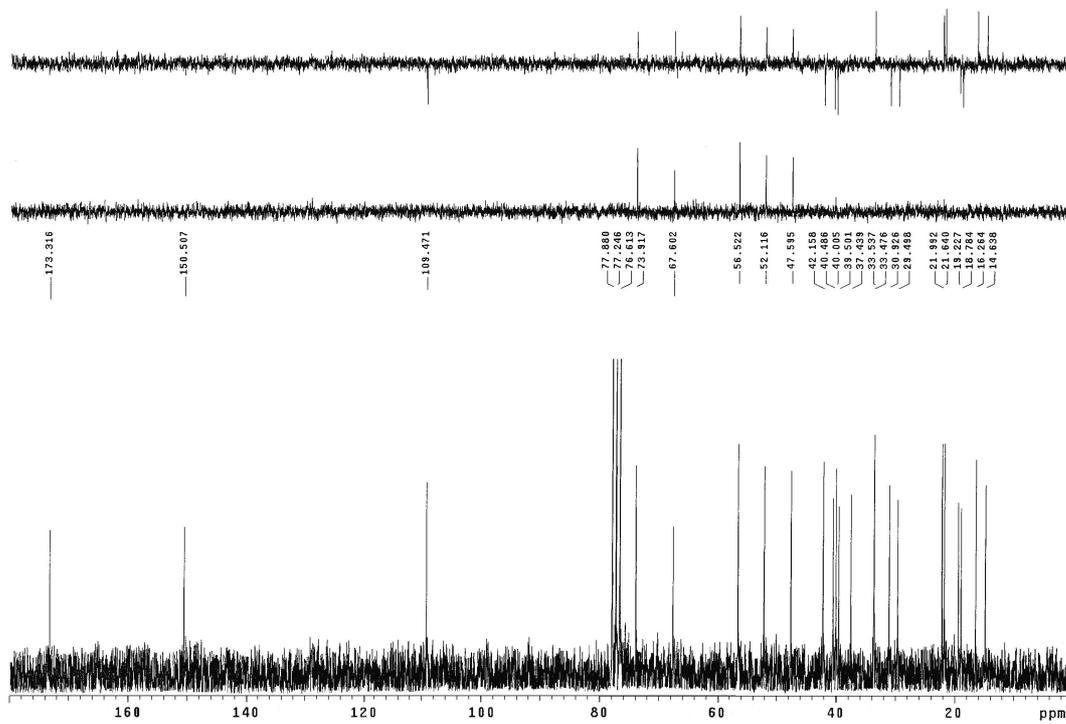
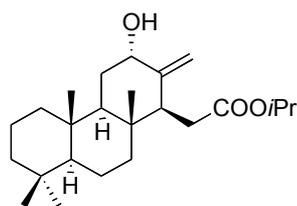
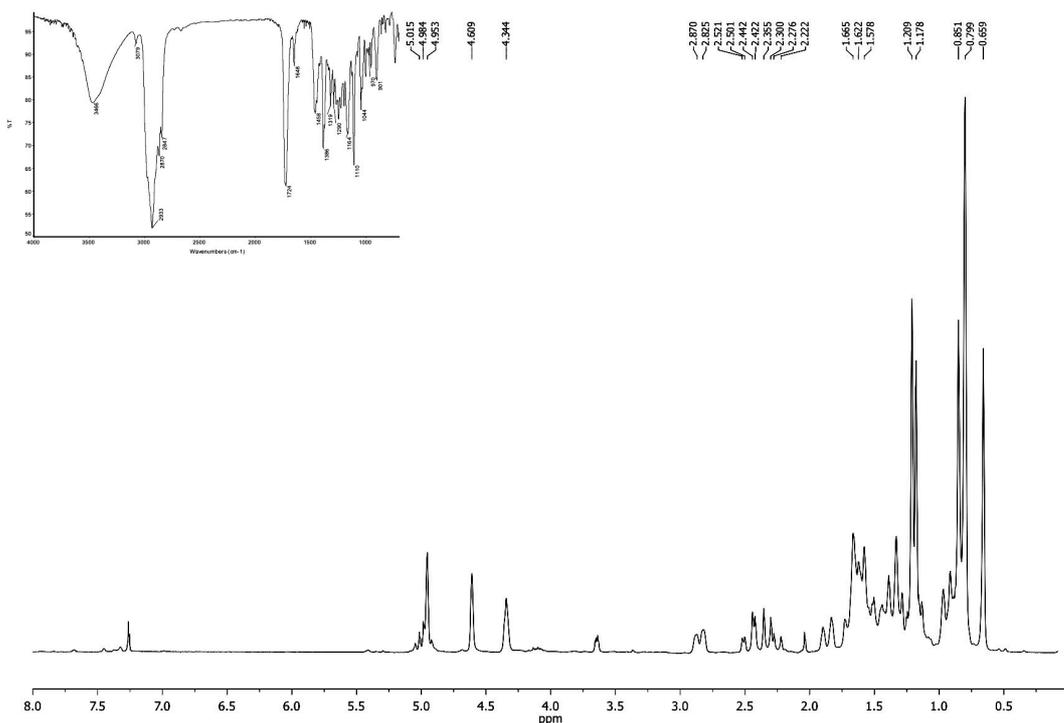


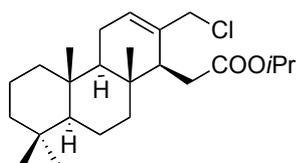
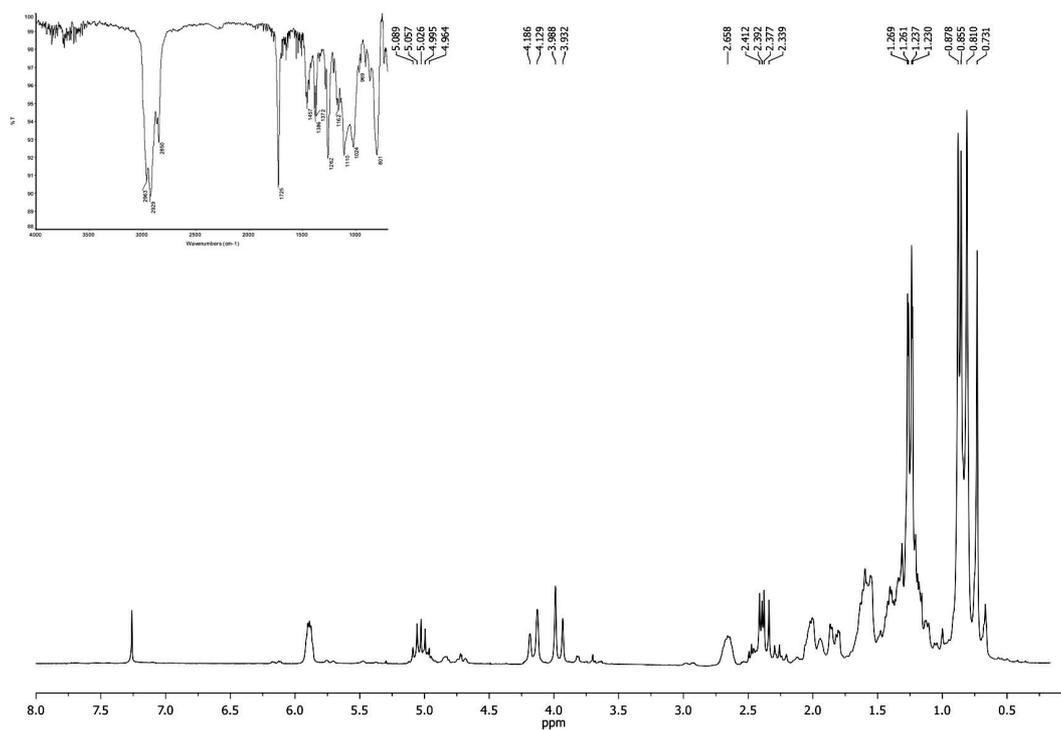




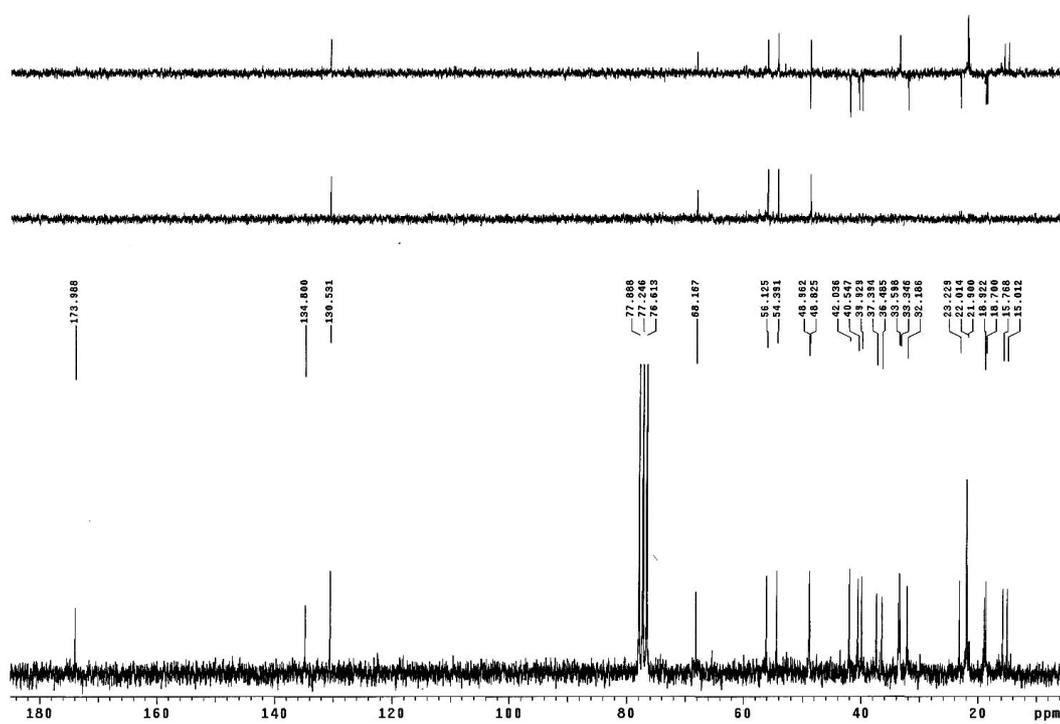
56

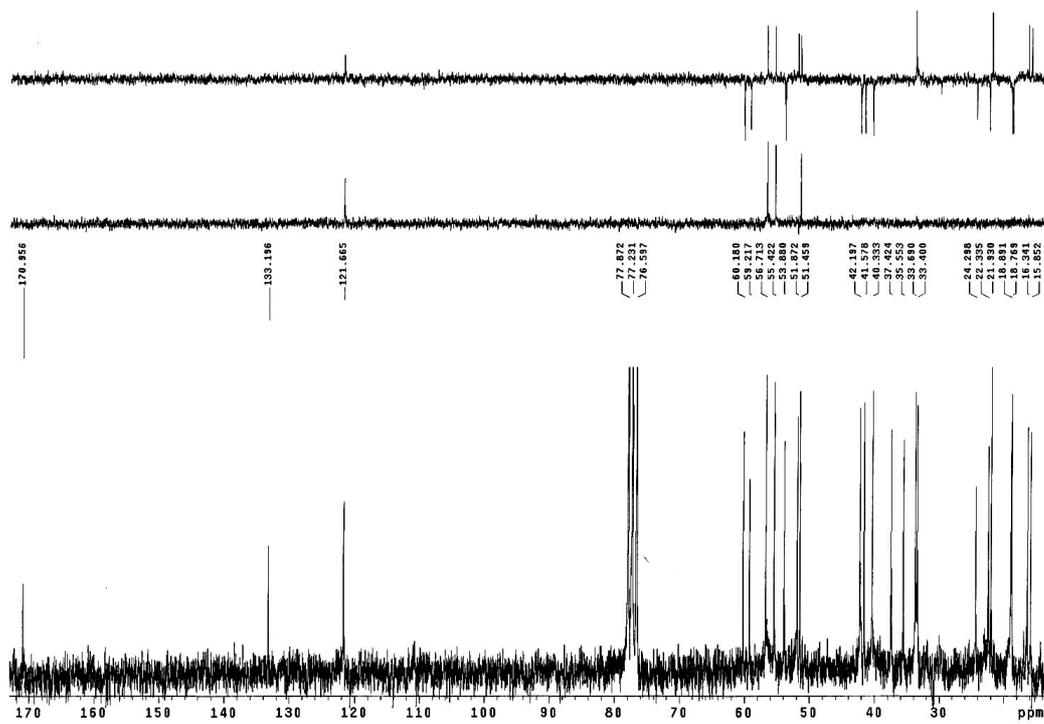
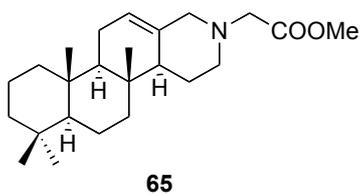
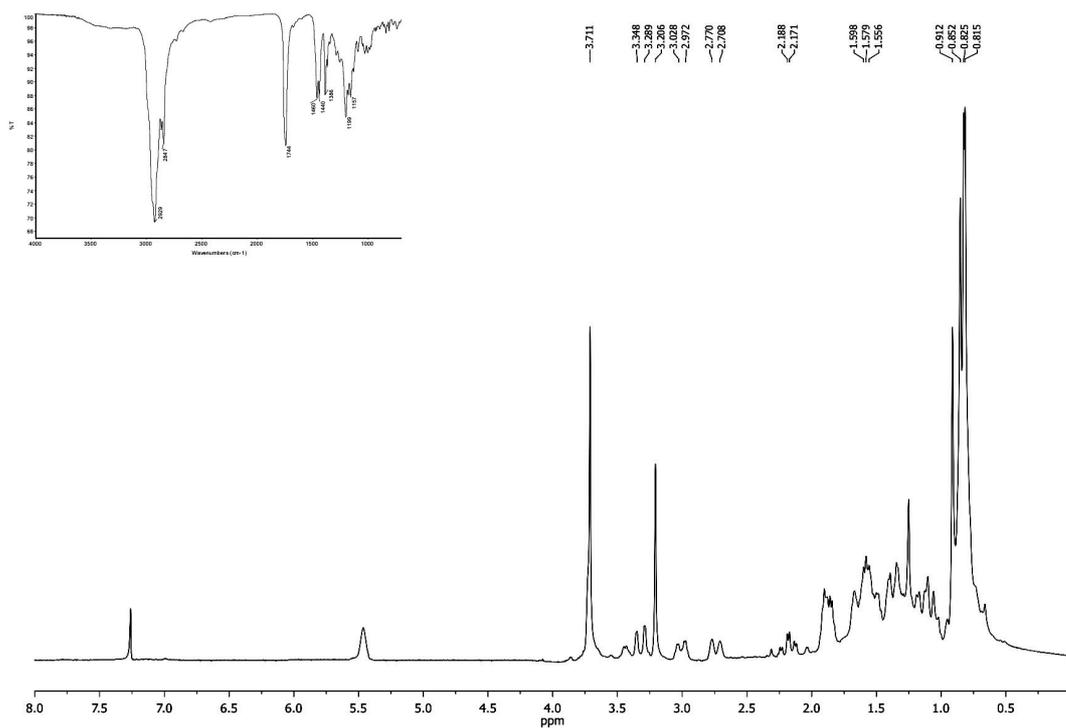


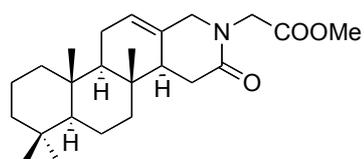
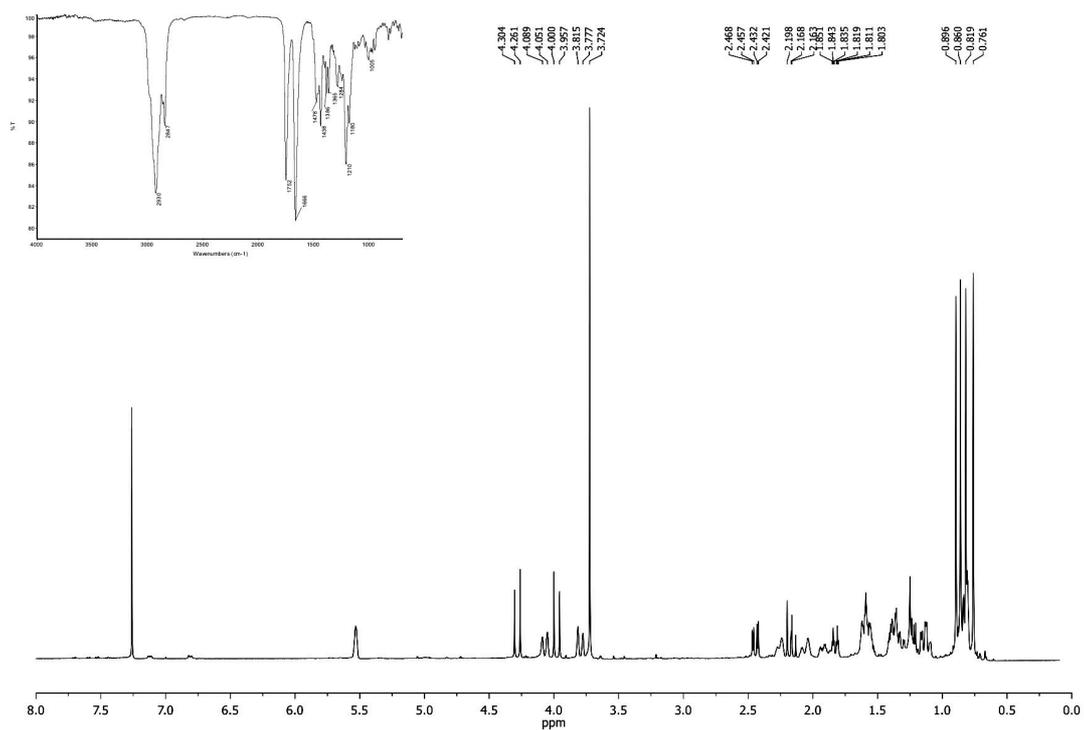




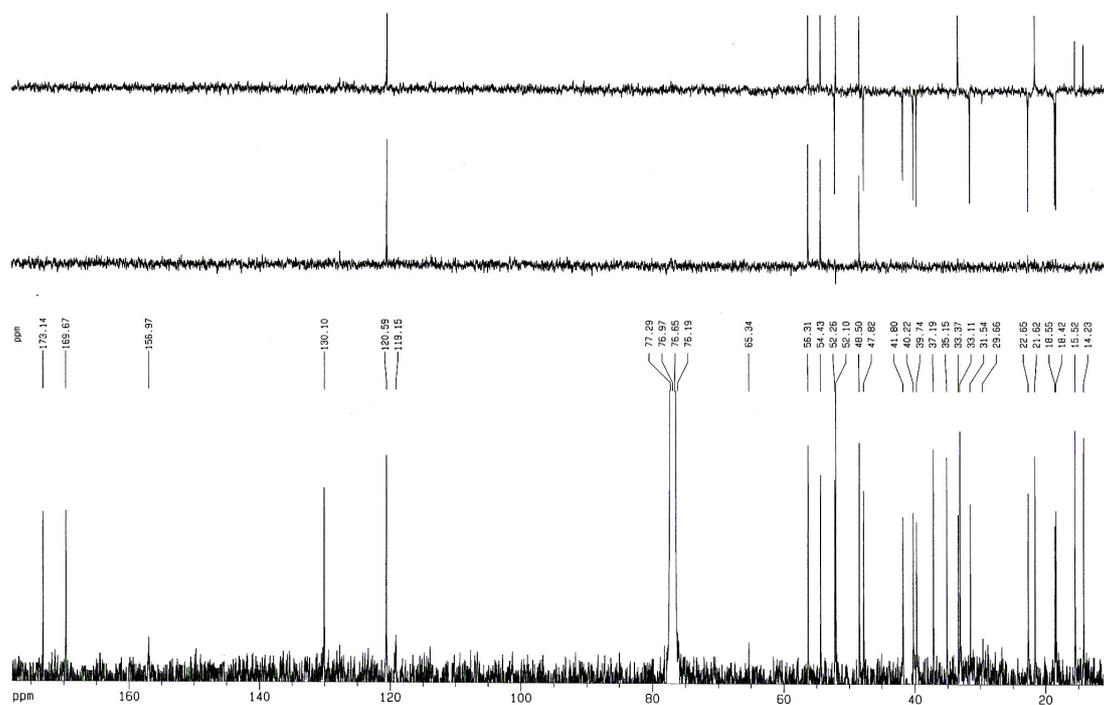
63

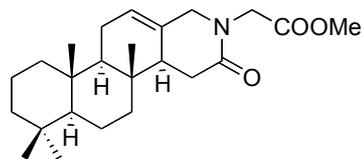
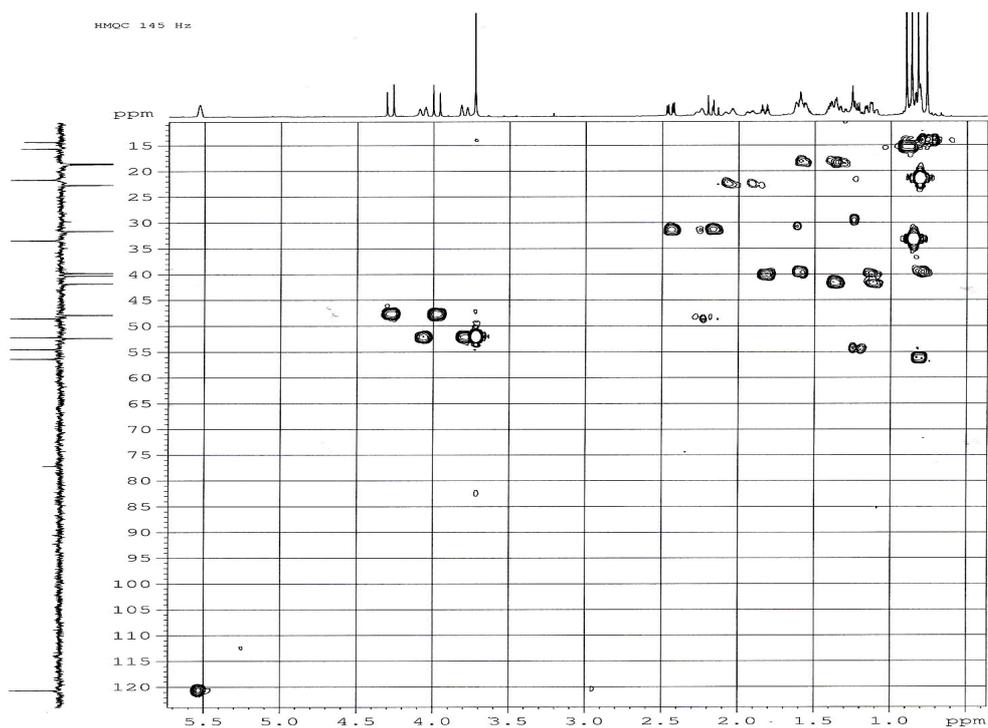




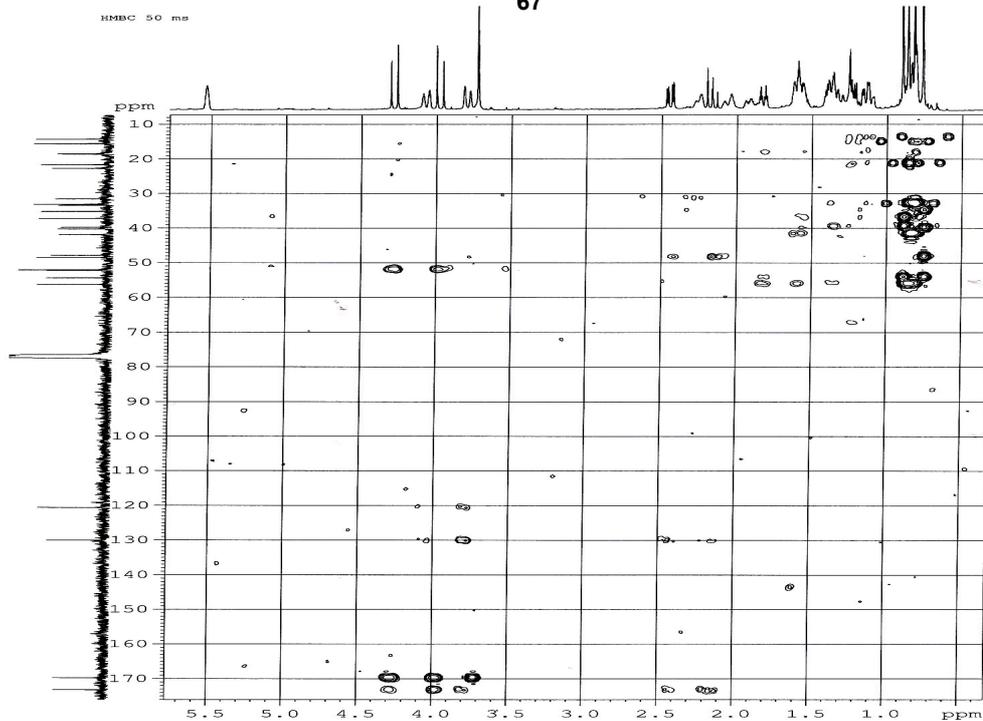


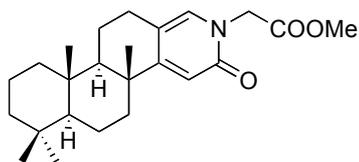
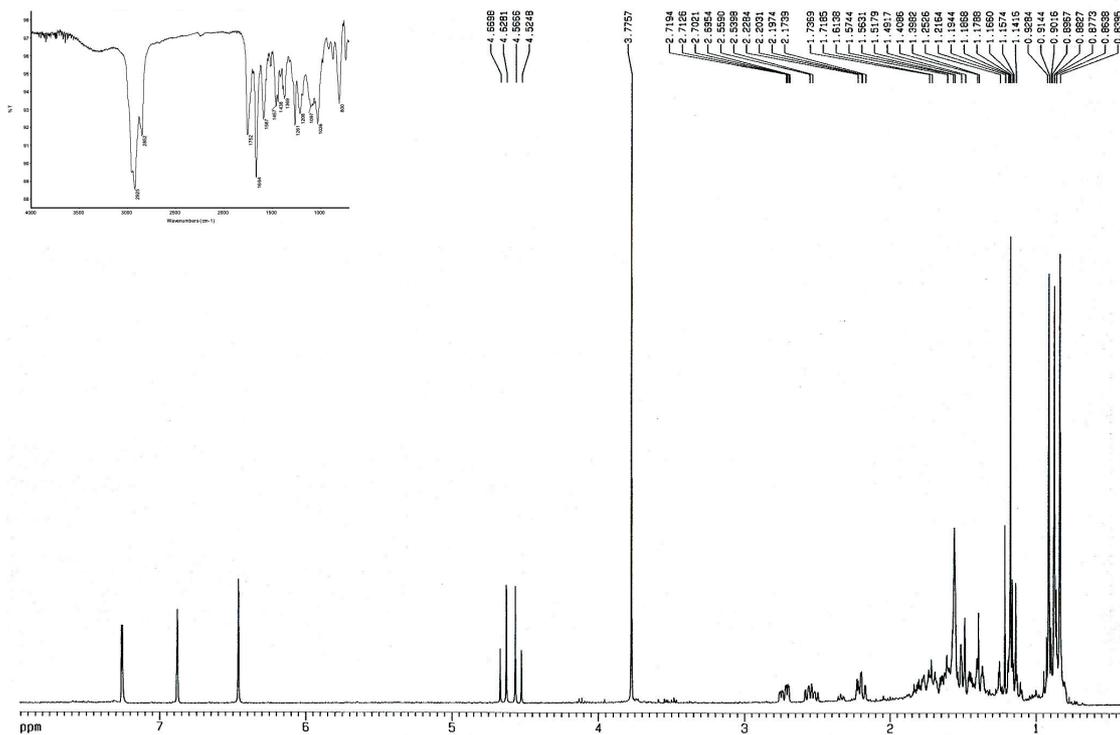
67



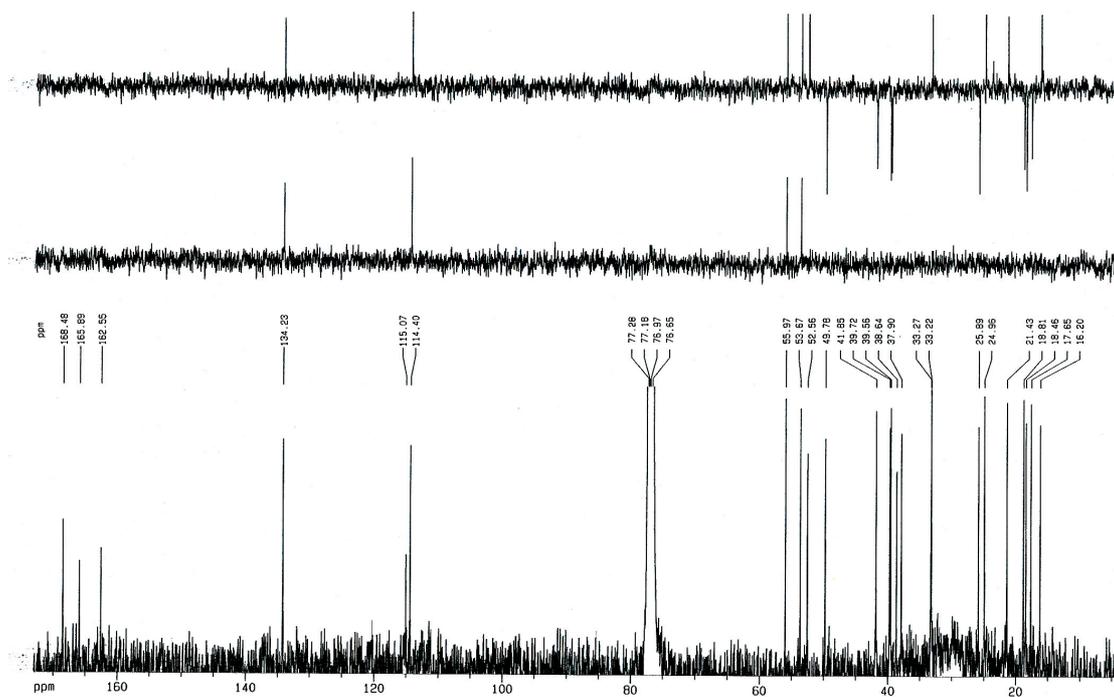


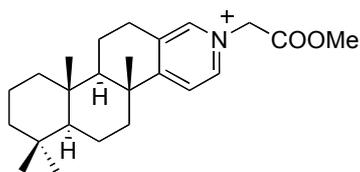
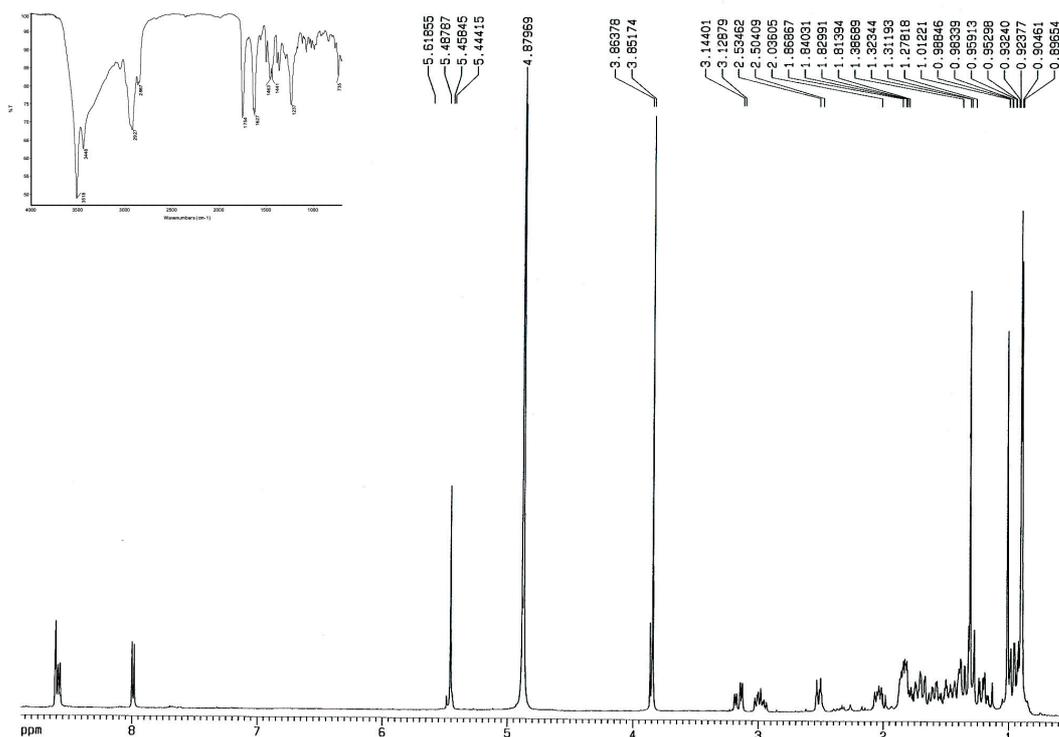
67



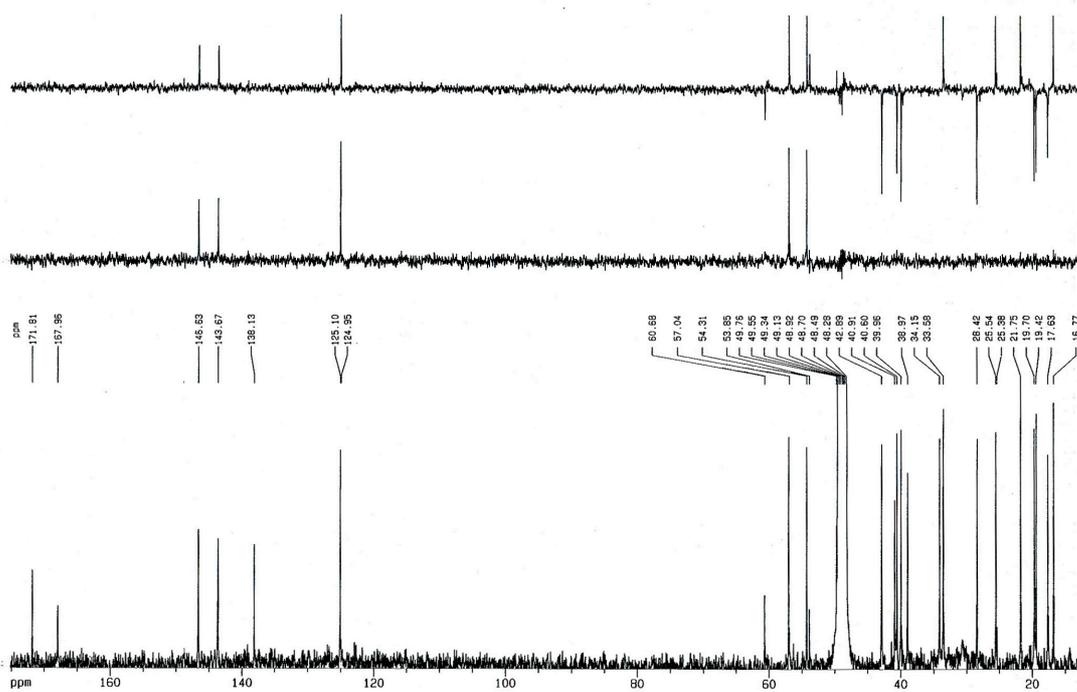


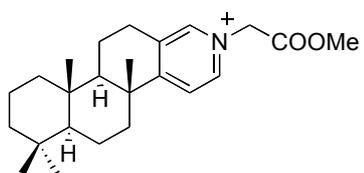
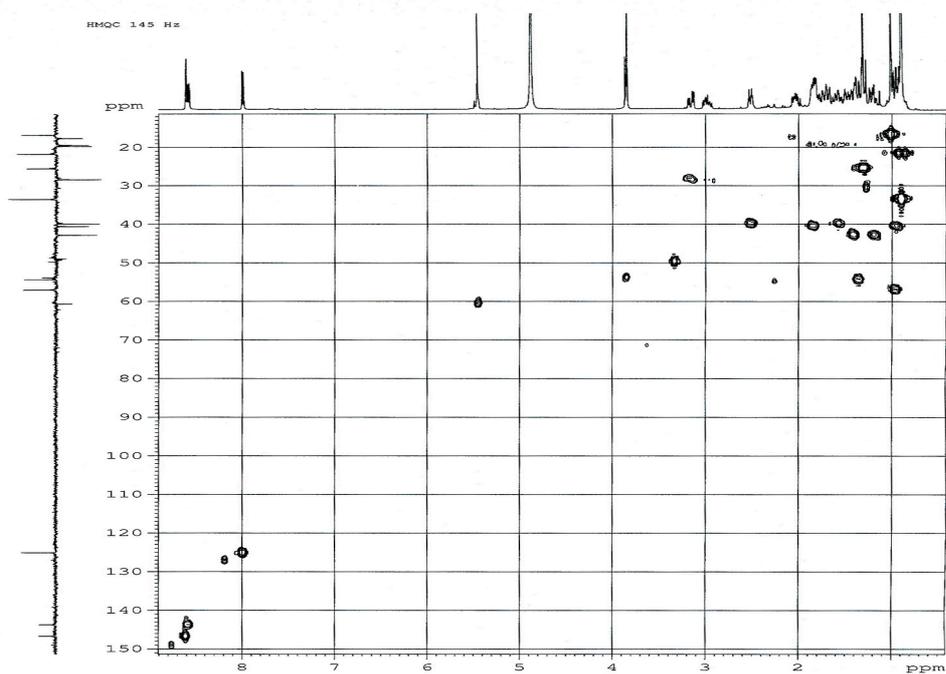
73



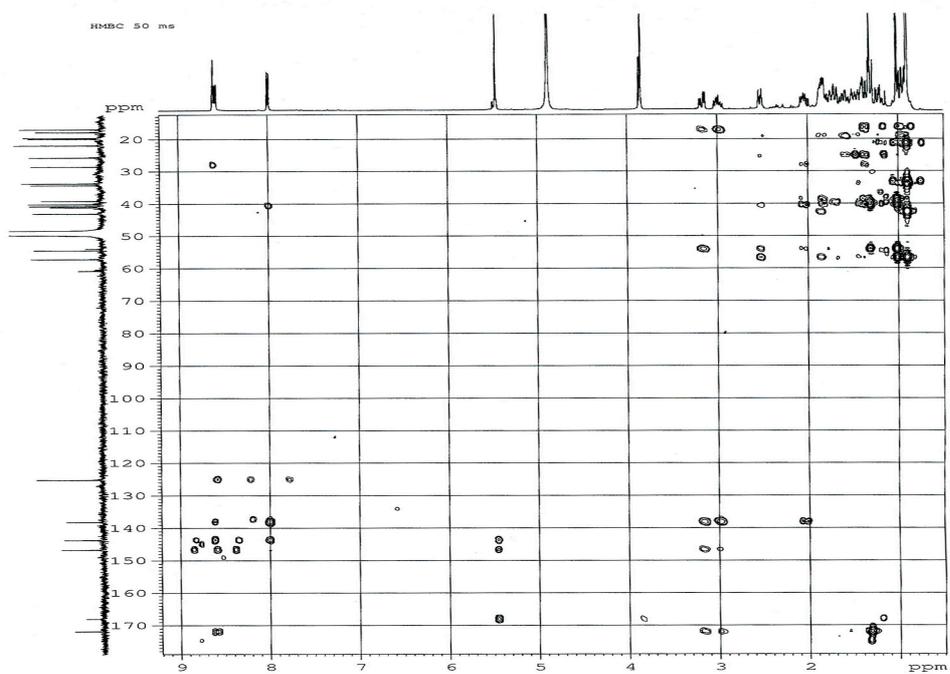


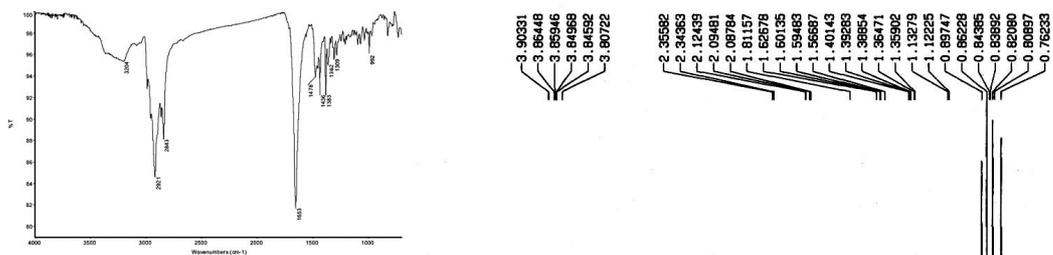
**75**



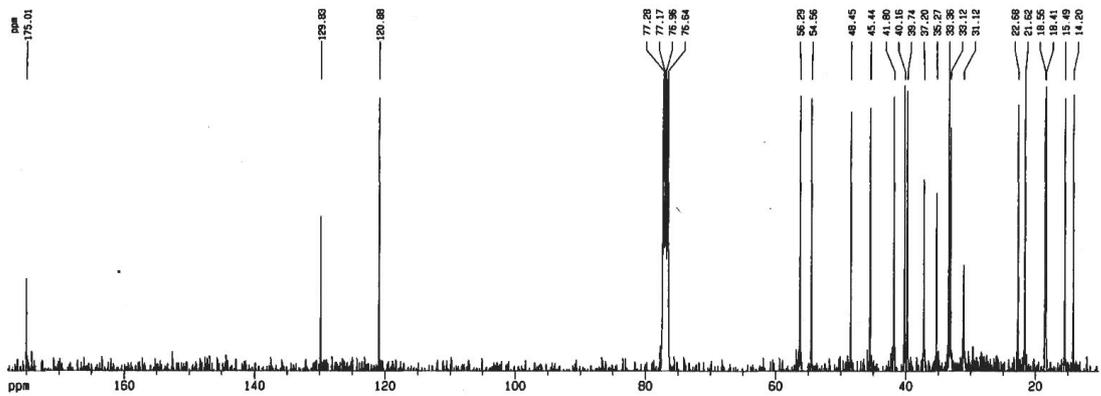
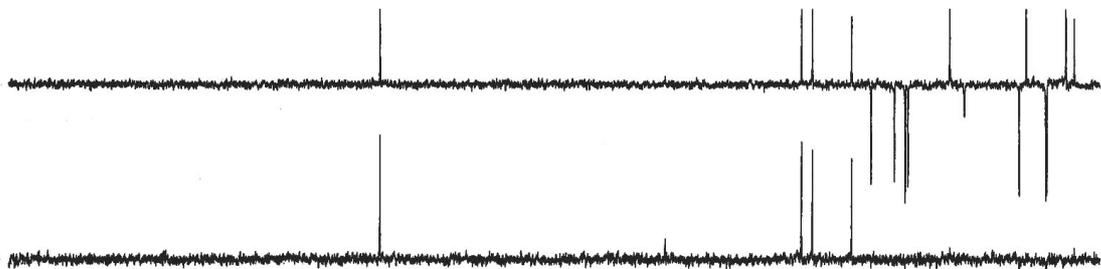
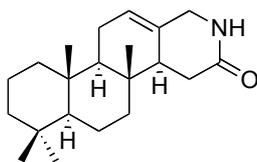
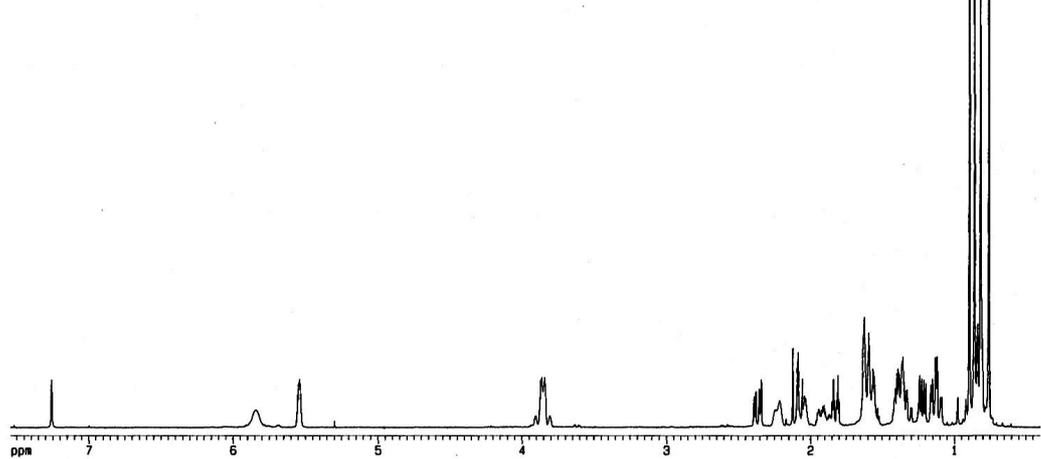


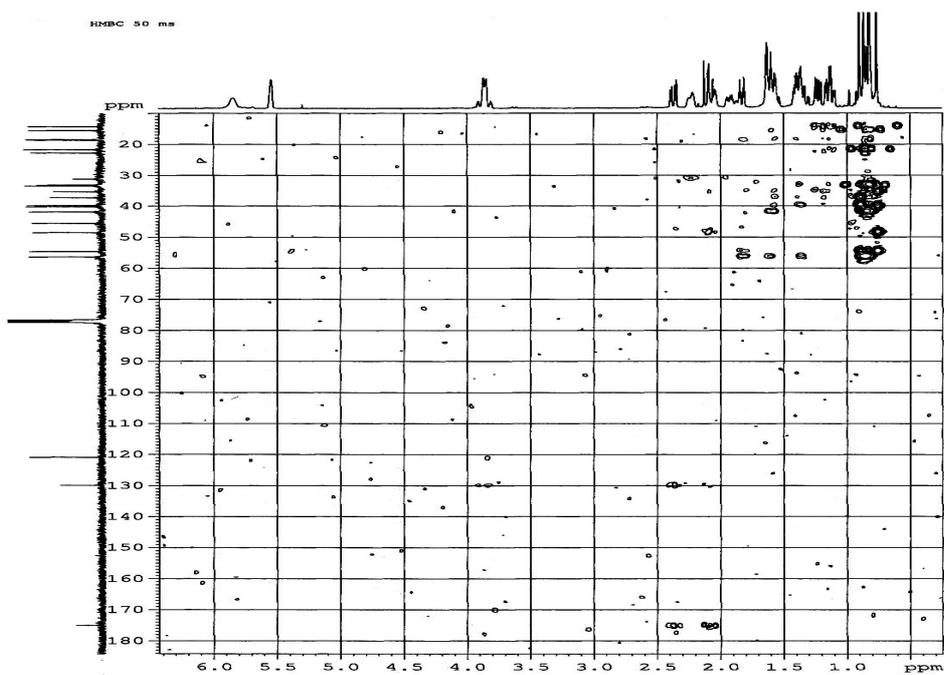
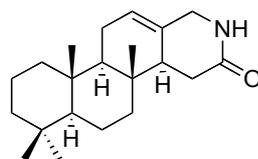
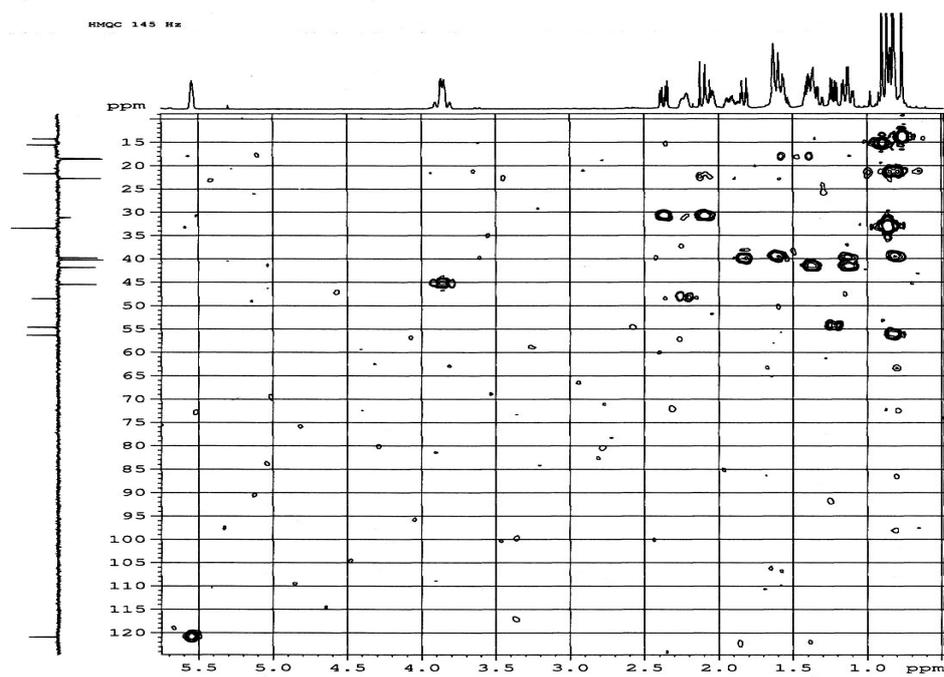
75

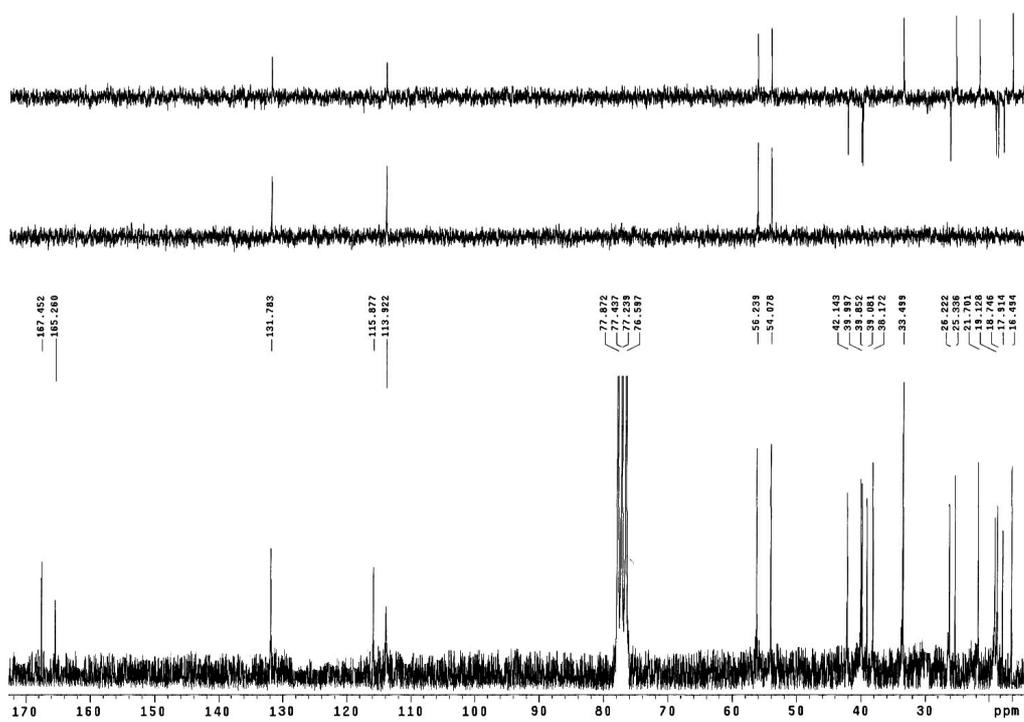
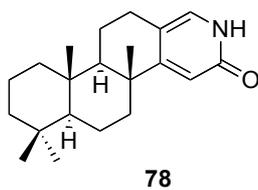
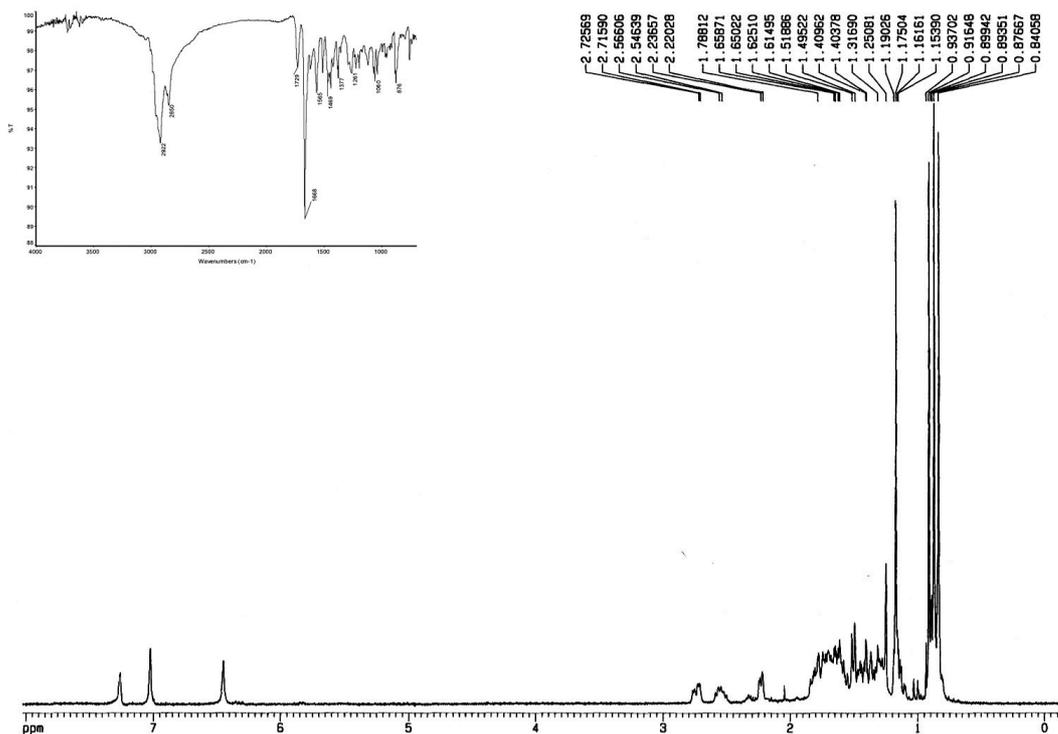


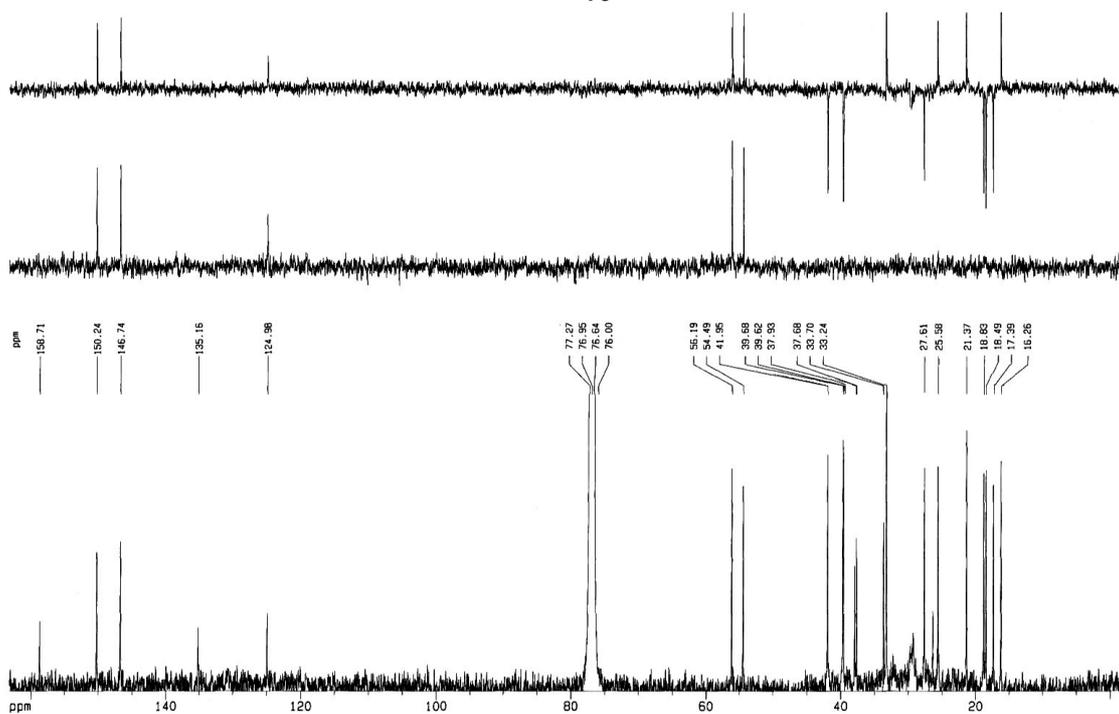
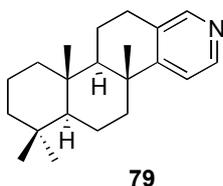
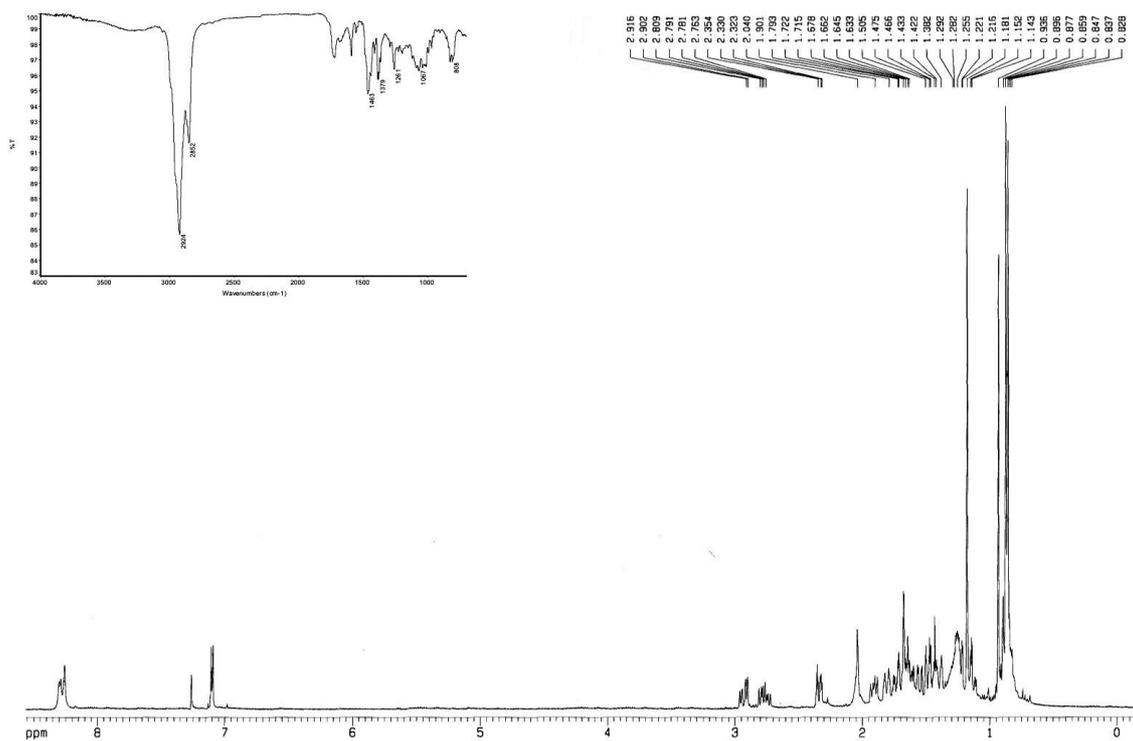


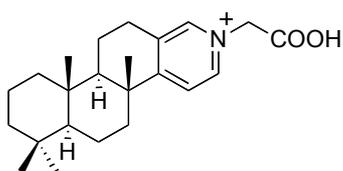
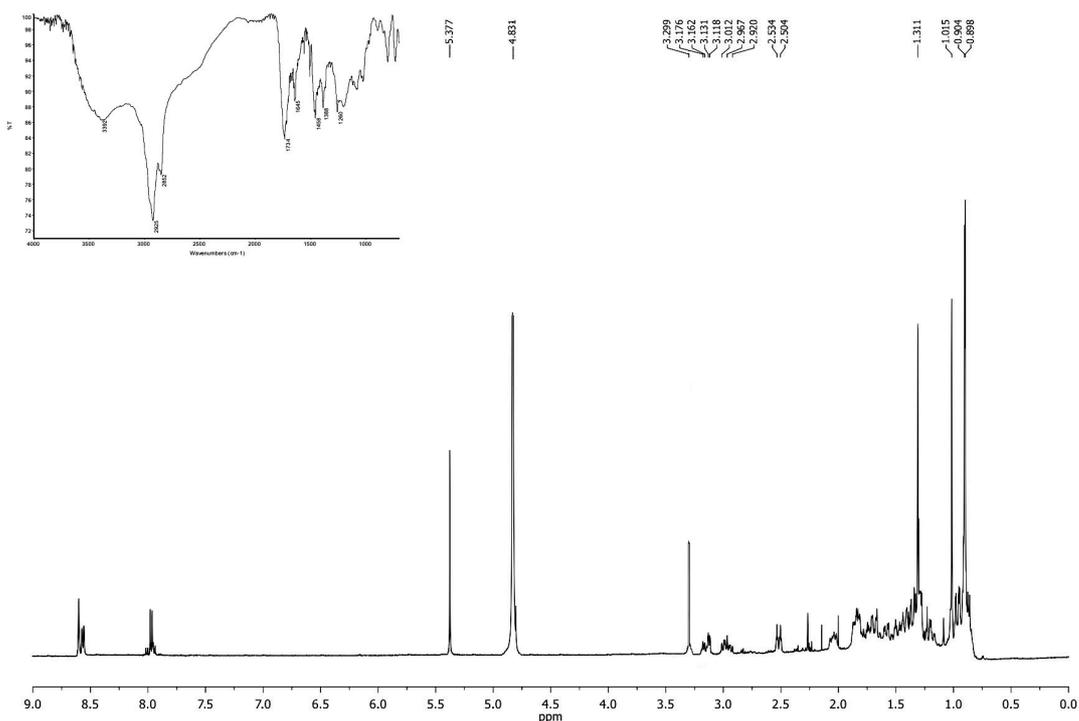
- |         |         |
|---------|---------|
| 3.90331 | 2.35582 |
| 3.86448 | 2.34363 |
| 3.85946 | 2.12439 |
| 3.84568 | 2.09481 |
| 3.84592 | 2.08784 |
| 3.80722 | 1.81157 |
|         | 1.62678 |
|         | 1.60135 |
|         | 1.59483 |
|         | 1.56687 |
|         | 1.40143 |
|         | 1.39283 |
|         | 1.38654 |
|         | 1.36471 |
|         | 1.35902 |
|         | 1.19278 |
|         | 1.12225 |
|         | 0.89717 |
|         | 0.86228 |
|         | 0.84365 |
|         | 0.83892 |
|         | 0.82980 |
|         | 0.80897 |
|         | 0.78233 |



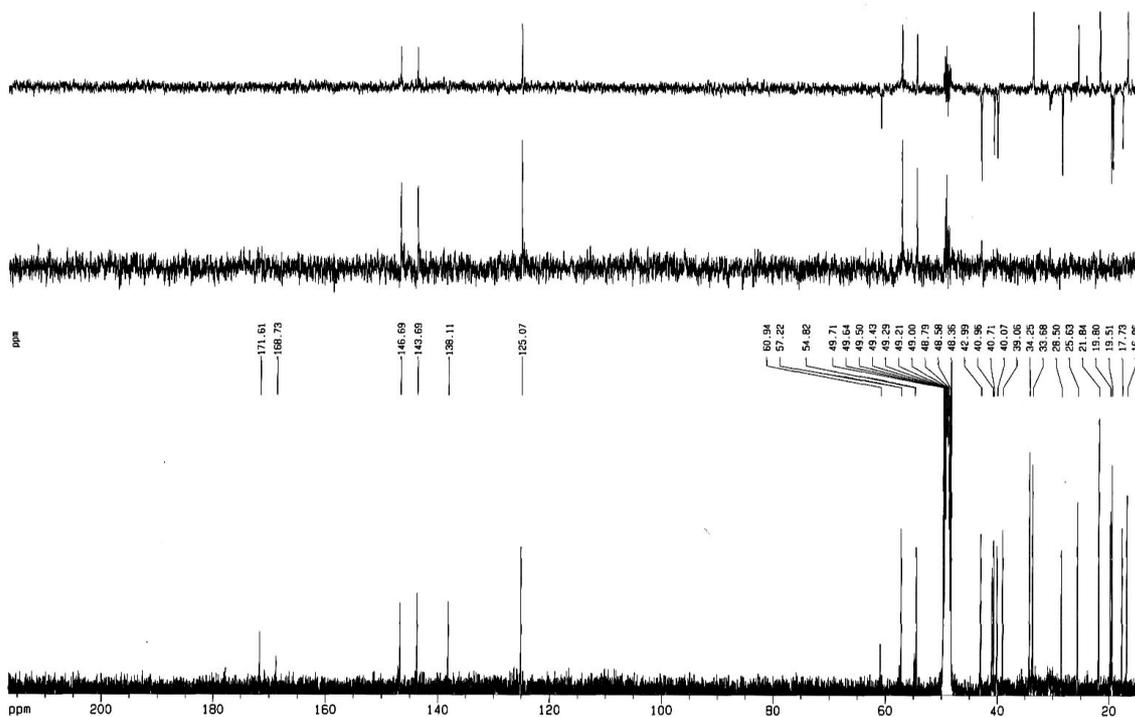


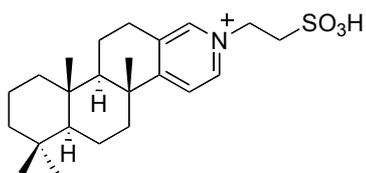
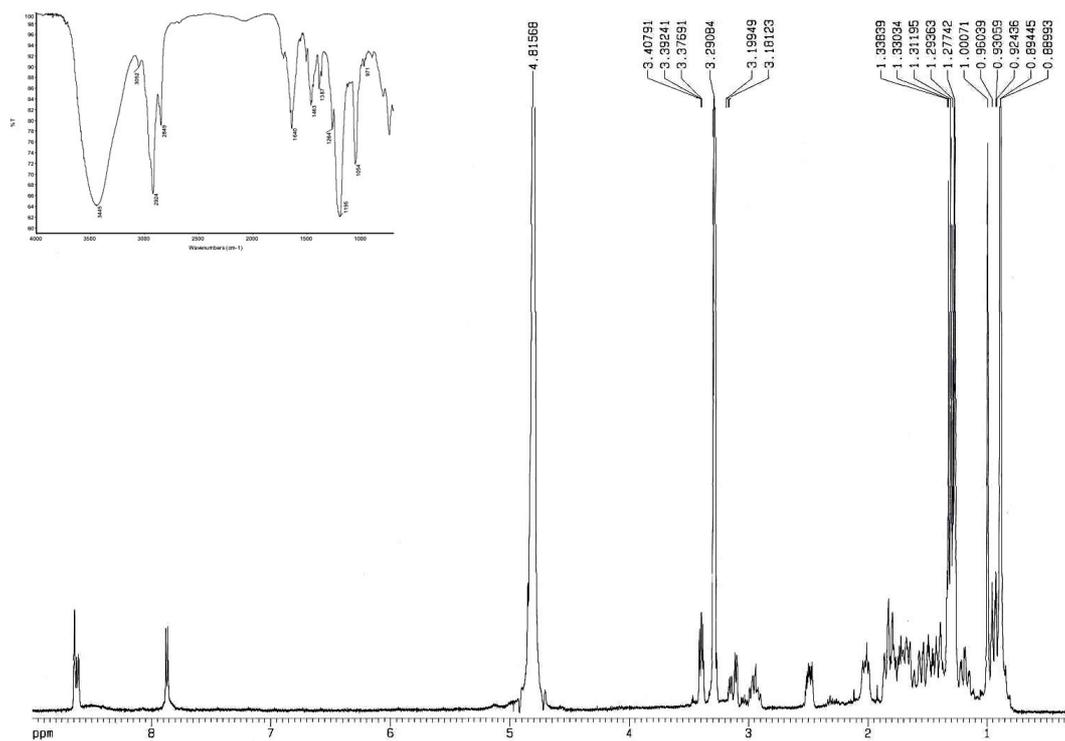




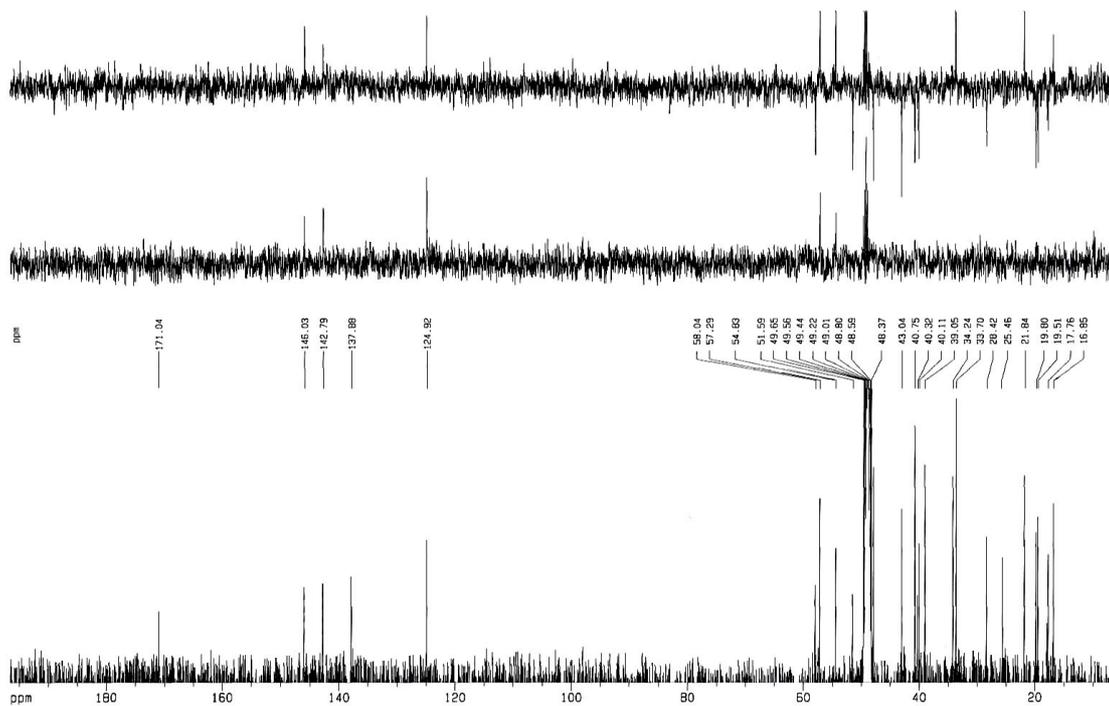


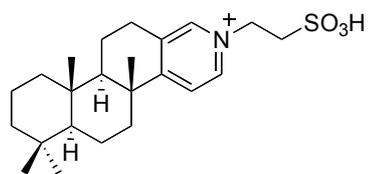
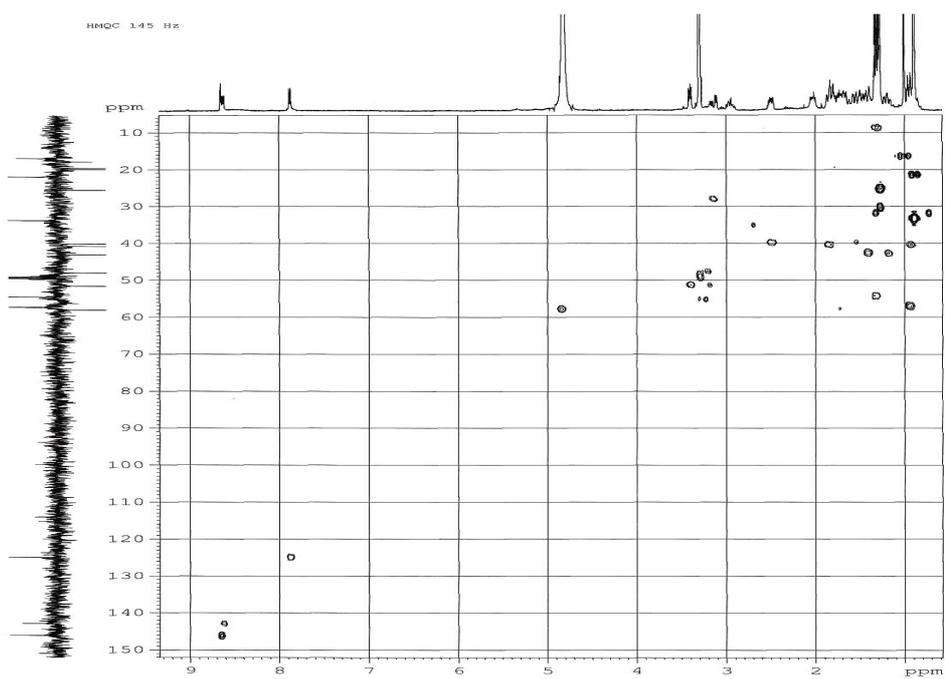
**87**  
**espongidina A**



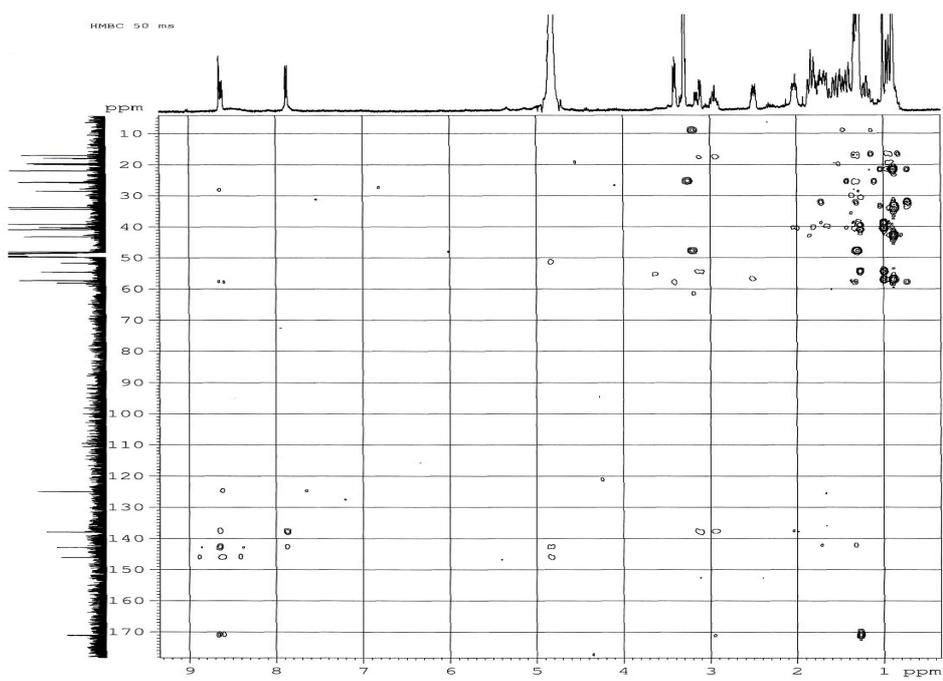


**88**  
espongidina D



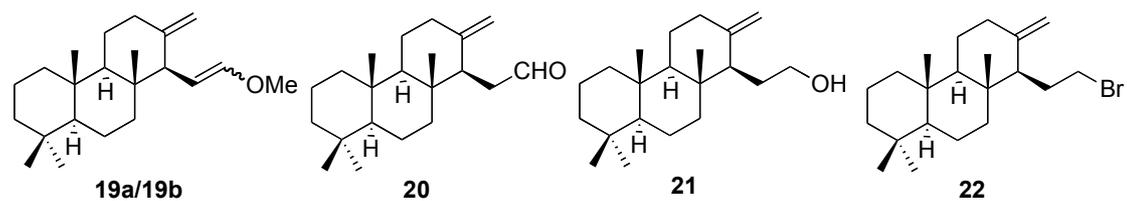
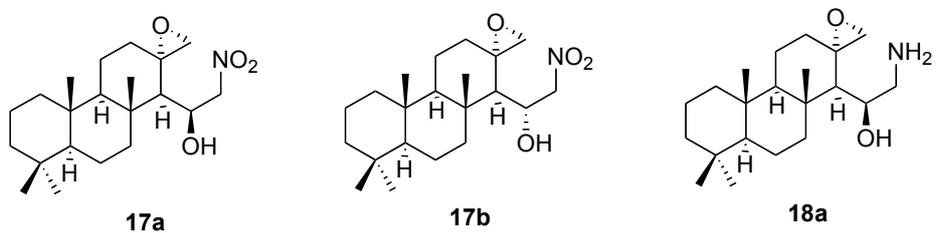
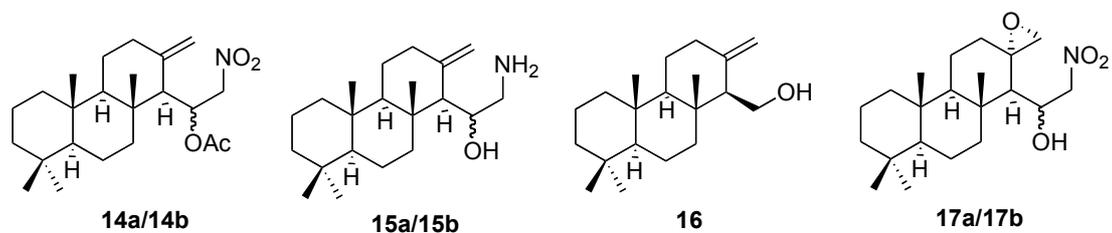
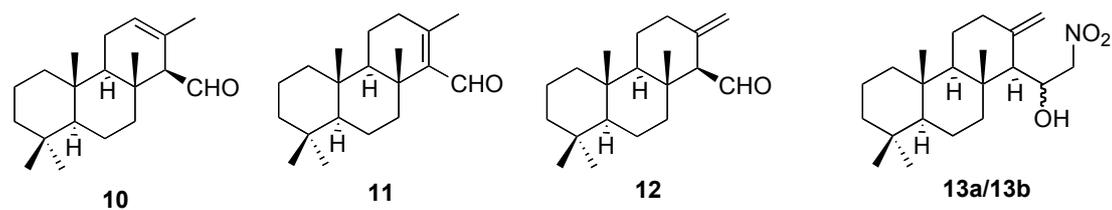
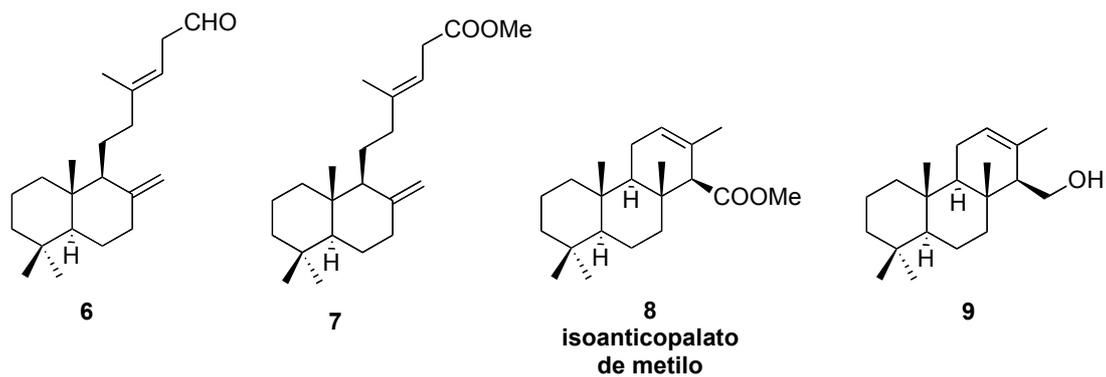
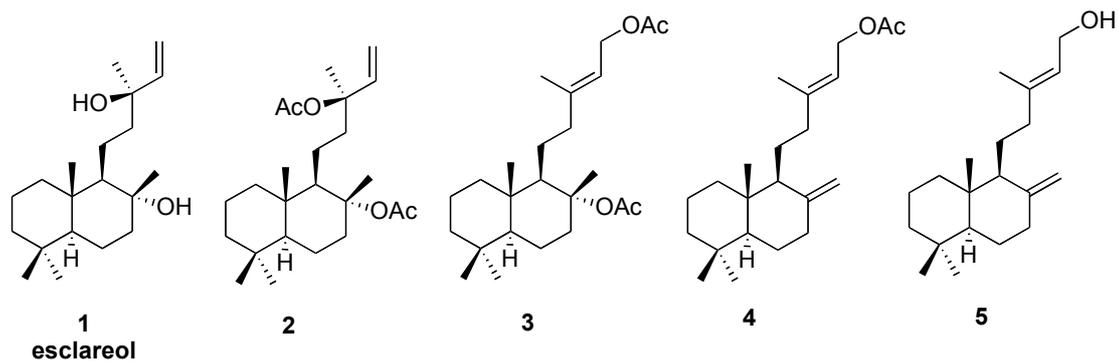


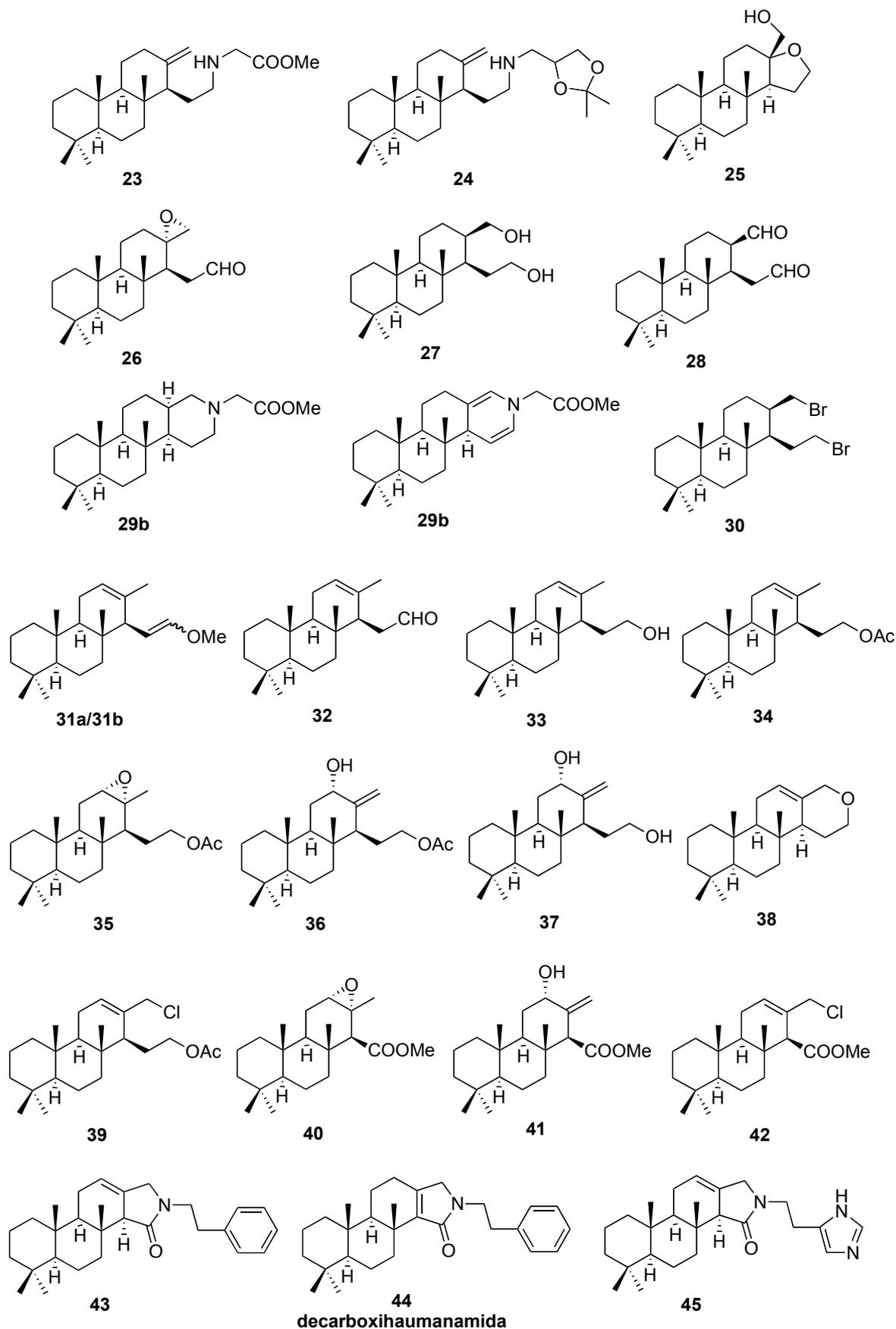
**88**  
espongidina D

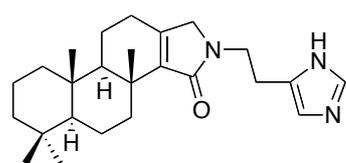


## **10. LISTADO DE MOLÉCULAS**

---

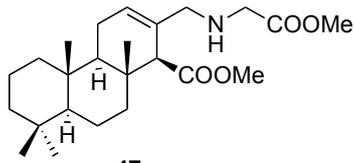




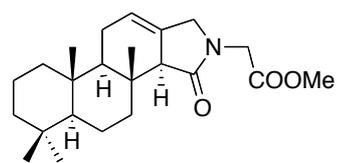


46

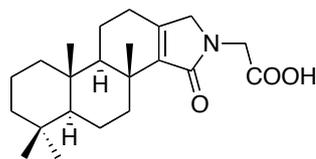
decarboxiespongolactama A



47

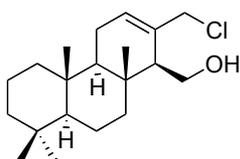


48

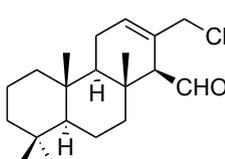


49

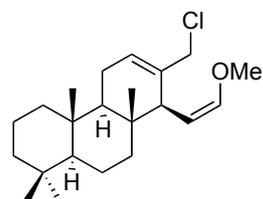
decarboxiespongolactama C



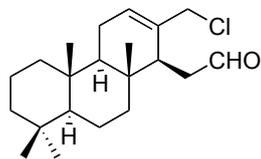
50



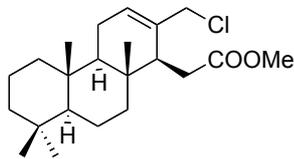
51



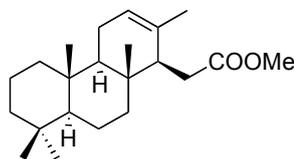
52



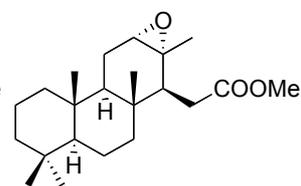
53



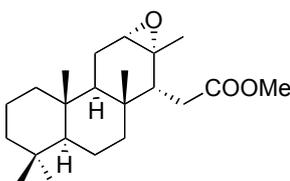
54



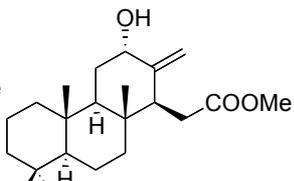
55



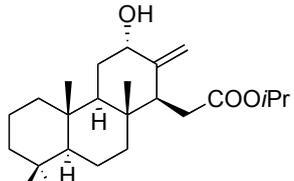
56



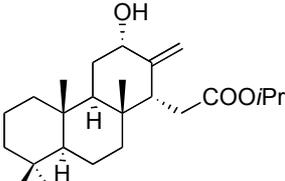
57



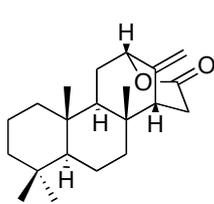
58



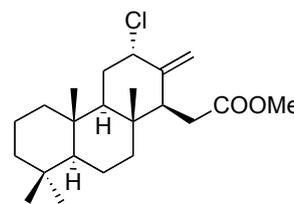
59



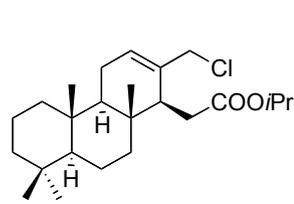
60



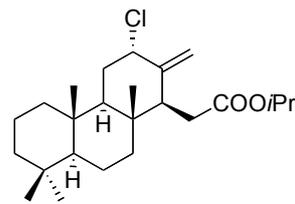
61



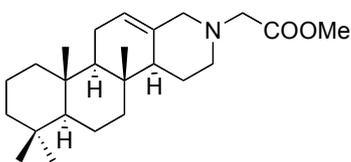
62



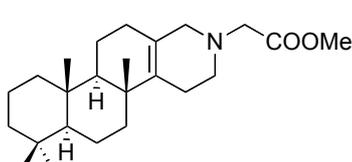
63



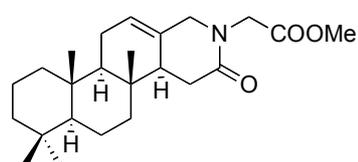
64



65



66



67

