



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Facultade de Ciencias

## Grao en Química

### Memoria do Traballo de Fin de Grao

**Síntesis de compuestos antivirales contra infecciones  
causadas por adenovirus humanos**

**Síntese de compostos antivirais contra infeccións  
causadas por adenovirus humanos**

**Synthesis of antiviral compounds against infections  
caused by human adenoviruses**

**Alexandre González Novoa**

**Curso: 2021 - 2022.**

**Convocatoria: Julio**

*Director 1: Jaime Rodríguez González*

*Director 2: Carlos Jiménez González*

## Cronograma

Mes	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Búsqueda bibliográfica						
Procedimiento experimental						
Redacción de la memoria						

# Índice

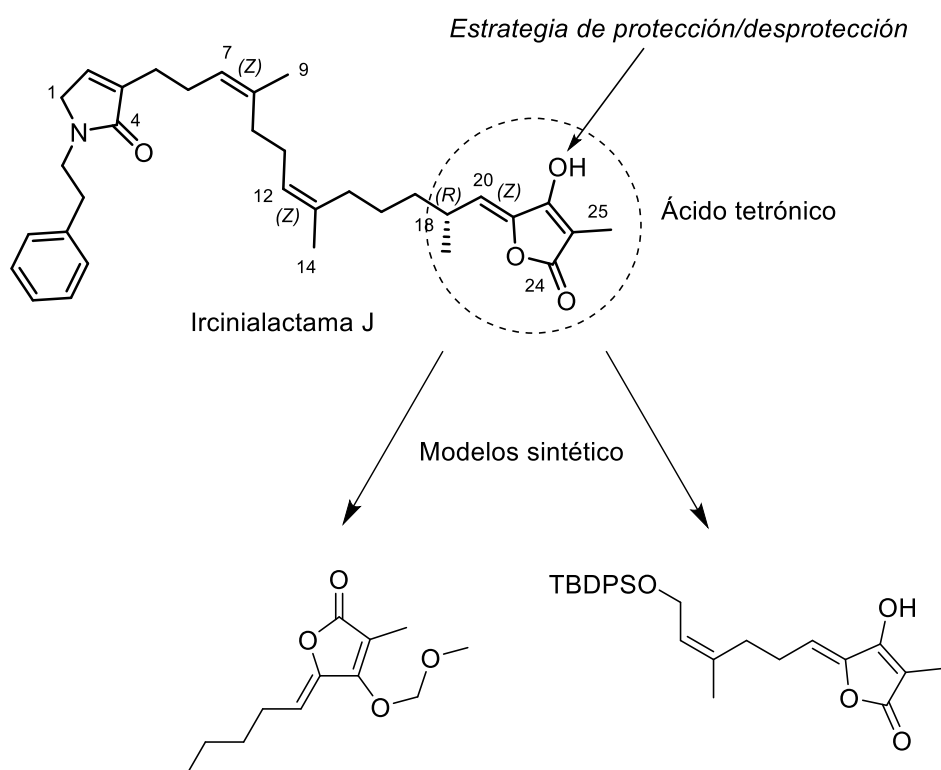
Resumen/Resumo/Abstract.....	1
Abreviaturas, símbolos y acrónimos .....	4
1.Introducción .....	5
Obtención de productos naturales marinos con actividad biológica.....	6
Variabilinas e ircinialactamas: origen, estructura y actividad.....	9
Precedentes sintéticos .....	12
Rendimiento de la síntesis total.....	15
2.Objetivos .....	16
3.Resultados y discusión .....	18
Planteamiento sintético .....	19
Etapa de protección .....	20
Condensación .....	21
Etapa de desprotección.....	27
4.Procedimiento experimental .....	33
Protección del grupo hidroxilo del ácido tetrónico con MOM .....	34
Síntesis del alqueno 3.....	35
Síntesis del alqueno 6.....	36
Desprotección del alqueno 3 con TFA.....	38
Desprotección del alqueno 3 con HCl concentrado.....	38
Desprotección del alqueno 6 con HCl concentrado.....	39
5.Conclusiones/Conclusións/Conclusions.....	41
Bibliografía .....	43
Anexos .....	46

## Resumen

En este trabajo de fin de grado se busca mejorar el rendimiento en la última etapa de síntesis de ircinialactama J, un sesterterpeno de origen marino que presenta una prometedora actividad antiviral contra el adenovirus humano (HAdV). Para ello se han diseñado dos modelos sintéticos en los que el grupo hidroxilo de la unidad de ácido tetrónico se ha protegido con el grupo metoximetilo (MOM), el cual se puede eliminar de manera controlada en medio ácido.

Los dos modelos se obtuvieron realizando la protección de la unidad de ácido tetrónico con cloruro de metoximetilo, seguido de un proceso de condensación en tres etapas del ácido tetrónico con un aldehído de estructura similar al fragmento de ircinialactama J. Finalmente se realizó la desprotección del grupo MOM con ácido clorhídrico.

*Palabras clave:* ircinialactama J, ácido tetrónico, metoximetilo, antiviral.

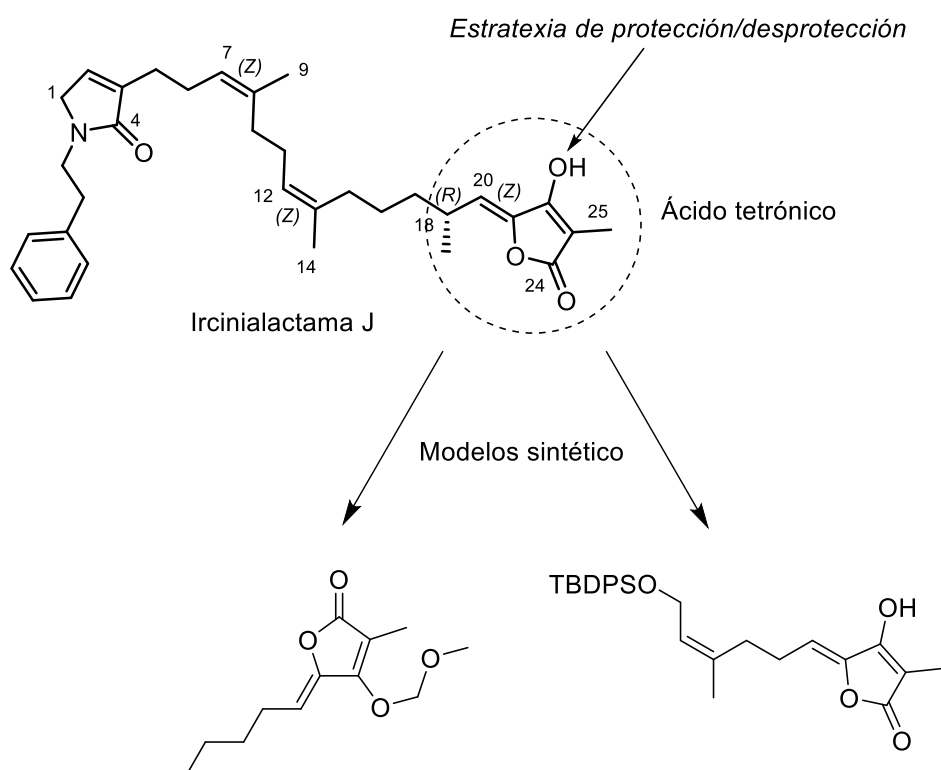


## Resumo

Neste traballo de fin de grao búscase mellorar o rendemento da última etapa de síntese da ircinialactama J, un sesterterpeno de orixe mariño que presenta unha prometedora actividade antiviral contra o adenovirus humano (HAdV). Para isto deseñáronse dous modelos de ircinialactama J, nos que o grupo hidroxilo da unidade de ácido tetrónico se protexeron co grupo metoximetilo (MOM), o cal se puido eliminar de maneira controlada en medio ácido.

Os dous modelos sintéticos obtivéronse en primeiro lugar realizando a protección do ácido tetrónico con cloruro de metoximetilo, seguido dun proceso de condensación en tres etapas do ácido tetrónico cun aldehido de estrutura similar ó fragmento de ircinialactama J. Finalmente realízase a desprotección en medio ácido.

*Palabras clave:* ircinialactama J, ácido tetrónico, metoximetilo, antiviral.

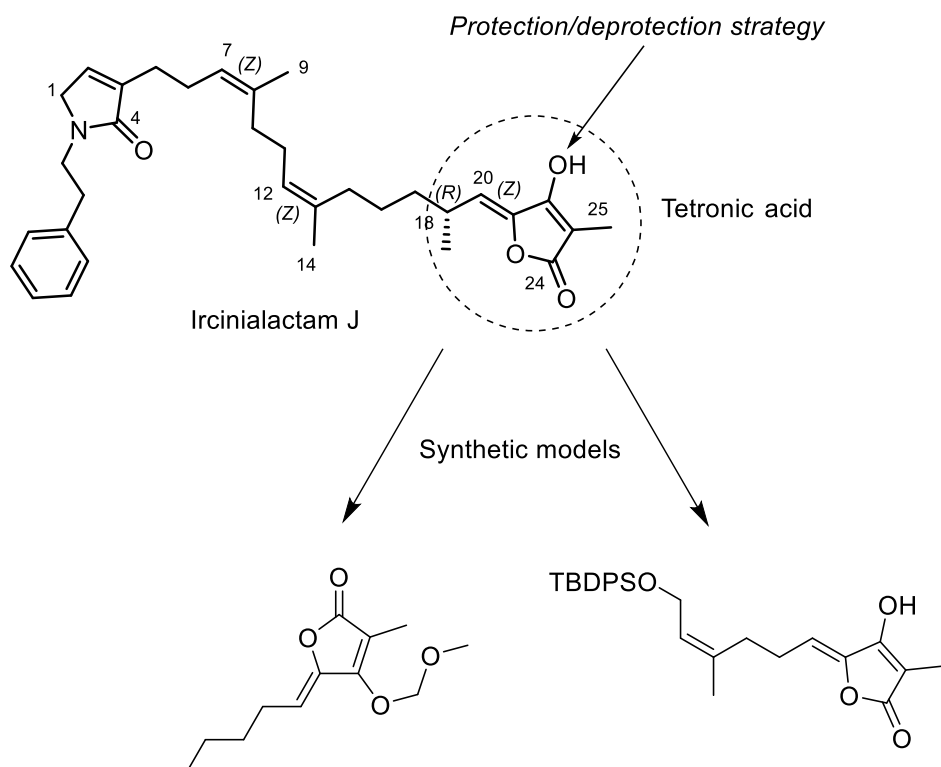


## Abstract

In this final degree work we aim to improve the yield of the last synthesis step of ircinialactam J, a sesterterpene of marine origin that shows promising antiviral activity against human adenovirus (HAdV). For this purpose, two models of ircinialactam J have been designed, in which the hydroxyl group of the tetronic acid unit has been protected with the methoxymethyl (MOM) group, which can be removed in a controlled manner in acid medium.

The two synthetic model were obtained by first protecting the tetronic acid with methoxymethyl chloride, followed by a three-step condensation process of the tetronic acid with an aldehyde similar in structure to the ircinialactam J fragment. Finally, the MOM group was deprotected with hydrochloric acid.

Keywords: ircinialactam J, tetronic acid, methoxymethyl, antiviral.



## **Abreviaturas, símbolos y acrónimos**

$\delta$ : desplazamiento químico.

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina.

LDA: diisopropilamiduro de litio.

MOM: metoximetilo.

PNM: producto natural marino.

RMN: resonancia magnética nuclear.

TBDPS: terbutildifenilsilano.

TFA: ácido trifluoroacético.

TLC: cromatografía en capa fina.

# 1.Introducción



## Introducción

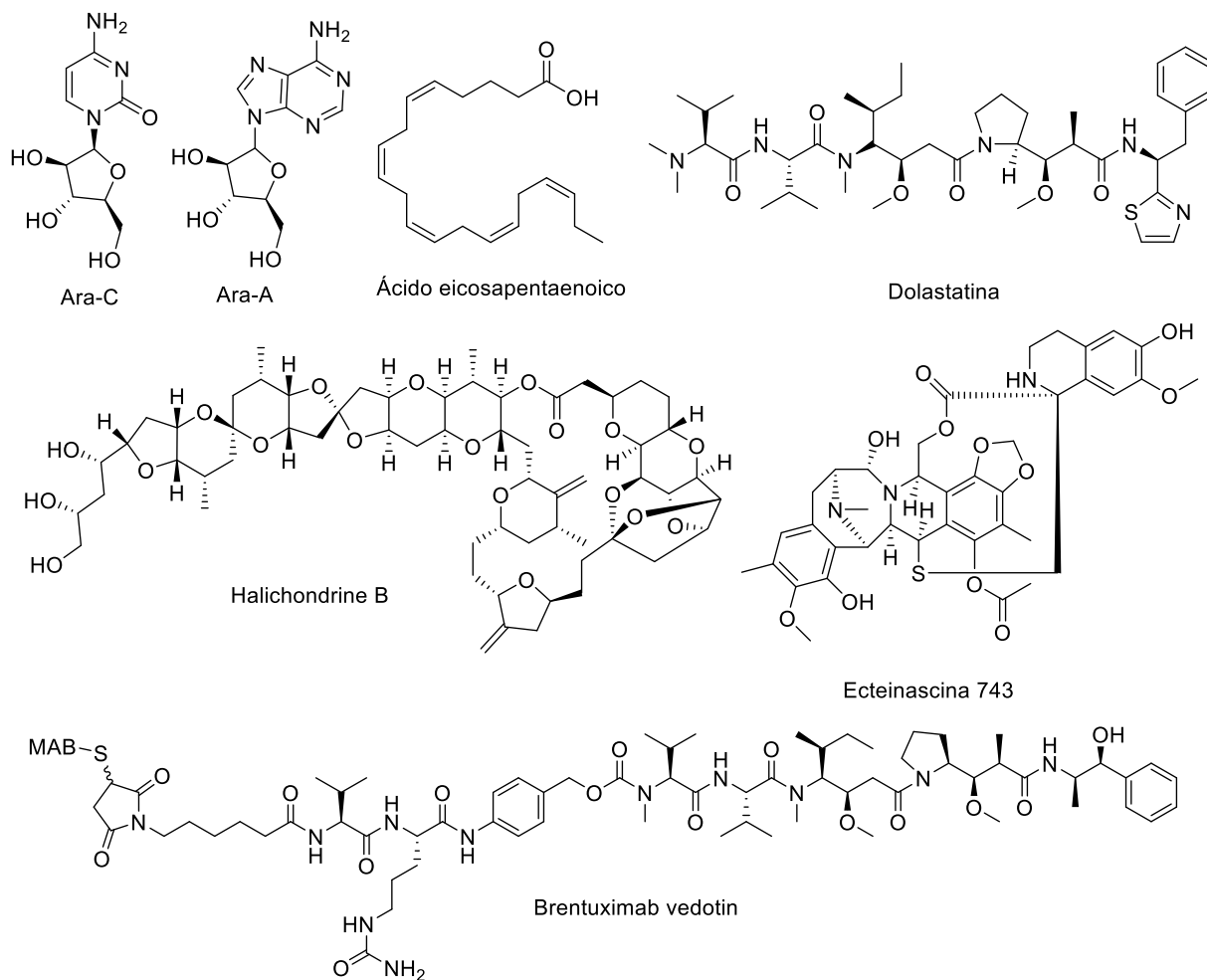
### Obtención de productos naturales marinos con actividad biológica

En farmacología tiene una gran importancia el descubrir, aislar y caracterizar nuevos compuestos extraídos de organismos con el fin de encontrar principios activos desconocidos. Los organismos terrestres han permitido el desarrollo de fármacos tan importantes como la penicilina o la aspirina<sup>®</sup>, sin embargo el difícil acceso a organismos marinos no permitió su estudio hasta los años 60 (Tarazona Ramos, 2017). El desarrollo en las técnicas de buceo permitió la fácil recolección de individuos de interés, lo que sumado a la aparición de nuevas metodologías analíticas, espectroscópicas y espectrométricas propulsó el estudio de los productos naturales marinos (PNM) (Nieto Prieto, 2013).

Las estructuras de los productos naturales marinos incluyen, entre otros, terpenos, péptidos, alcaloides, esteroides, ácidos grasos o acetaogéninas, que proceden principalmente de animales invertebrados como esponjas, cnidarios, moluscos, equinodermos o ascidias. De una gran cantidad de productos naturales marinos se han publicado multitud de actividades biológicas, entre las que cabe destacar las actividades antitumorales, antivíricas, antiinflamatorias y antibacterianas (Jiménez, 2018).

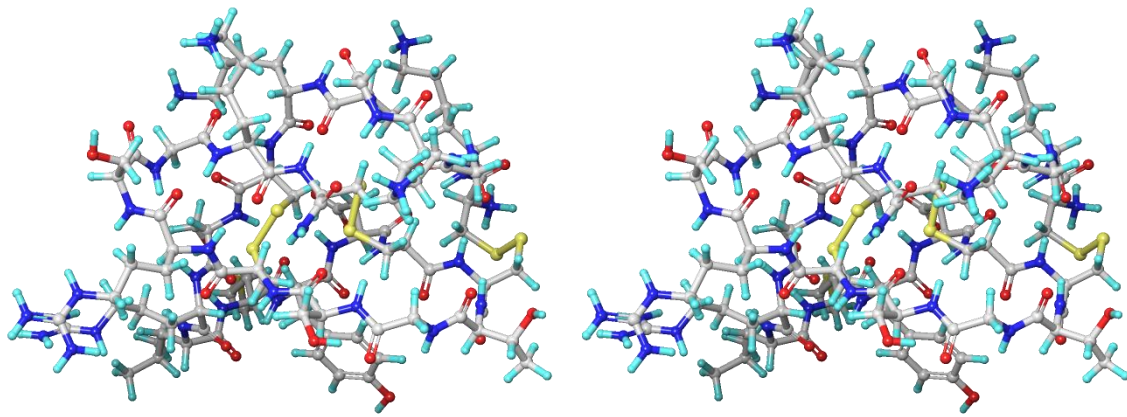
Hasta la fecha, existen seis tipos estructurales (ver Figuras 1 y 2) de agentes terapéuticos que han sido aprobados y pueden considerarse como derivados de los PNM (Altmann, 2017). Dos nucleósidos, la citarabina anticancerígena (ara-C) y la antiviral (ara-A), fueron los primeros medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) derivados de dos arabinonucleósidos naturales. La toxina peptídica  $\omega$ -conotoxina MVIIA ziconotide (Prialt<sup>®</sup>) que se muestra en la Figura 2, indicada para el control del dolor, fue el primer fármaco aprobado por la FDA (2004) con la misma estructura del PNM aislado de la fuente natural.

El primer medicamento contra el cáncer aprobado por la FDA (2015) aislado directamente de una fuente marina, el tunicado *Ecteinascidia turbinata*, fue la ecteinascidina 743 (trabectedina o Yondelis<sup>®</sup>).



**Figura 1.** Estructura de citarabina ara-C, ara-A, ácido eicosapentaenoico, dolastatina, halichondrine B, ecteinascidina 743 y brentuximab vedotin,.

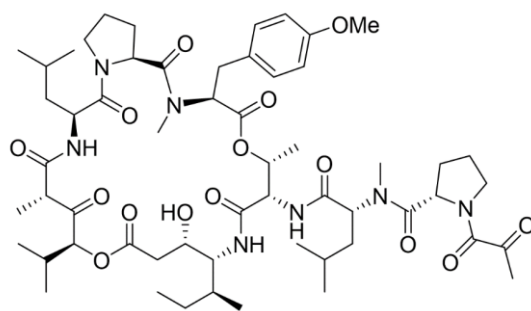
La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) la aprobó en 2007 para el tratamiento del sarcoma avanzado en tejidos blandos y en 2009 para el tratamiento del cáncer recurrente de ovario sensible al cis-platino cuando se combina con doxorubicina liposomal. Otro agente anticancerígeno, el mesilato de eribulina, es un derivado truncado sintético del policétido PNM halichondrin B; este fue aprobado por la FDA en 2010 y es comercializado por Eisai Pharmaceuticals bajo el nombre de Halaven<sup>®</sup>. Otro fármaco anticancerígeno aprobado con relación a los PNM es el conjugado anticuerpo-fármaco (ADC), brentuximab vedotin. Este último es comercializado por Seattle Genetics bajo el nombre de Adcetris<sup>®</sup>. Se compone de un anticuerpo específico del tumor y el pentapéptido monometil auristatina E, un derivado de la dolastatina 10.



**Figura 2.** Vista estereoscópica de  $\omega$ -conotoxina MVIIA, ziconotide (Prialt®).

Lovaza® es una mezcla de dos ésteres etílicos de ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 derivados del pescado, ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Fue aprobado por la FDA en 2004 como un agente terapéutico para reducir los triglicéridos séricos, y es comercializado por GlaxoSmithKline. Vascepa®, vendido por Amarin. Es un ácido graso poliinsaturado  $\omega$ -3 puro de éster etílico EPA, mientras que Epanova, vendido por AstraZeneca, es una mezcla de tres ácidos grasos poliinsaturados libres  $\omega$ -3. Fueron aprobados por la FDA en 2013 y 2014, respectivamente para tratar también la hipertrigliceridemia.

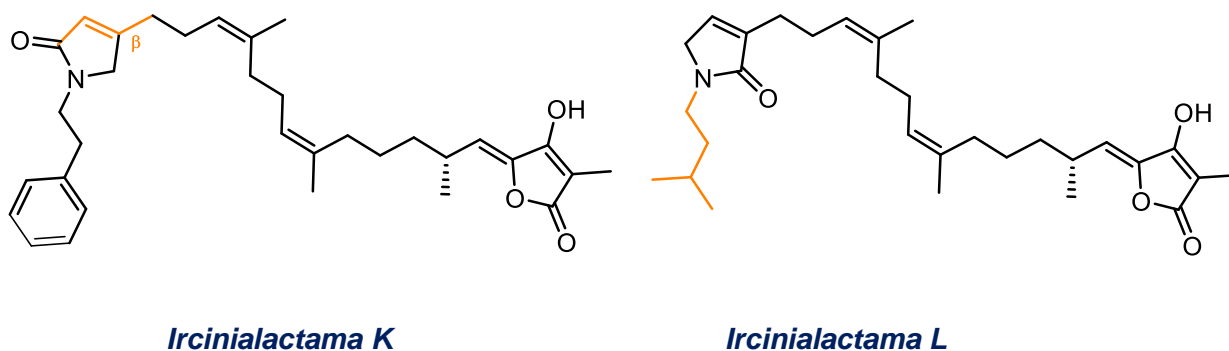
No cabe duda de que estos nuevos fármacos derivados de PNM pueden convertirse en los futuros tratamientos para una gran variedad de enfermedades, siendo entre ellas importante el SARS-CoV-2 y sus múltiples variantes. La plitidepsina (Aplidin®) (ver Figura 3) es un fármaco antitumoral que se suministra combinado con dexametasona a pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario (<https://www.tga.gov.au/auspar-plitidepsin>). Este fármaco muestra una potente inhibición del eEF1 $\alpha$  (factor de elongación eucariótico 1A) que se encarga de transportar el aminoacil-tRNA al sitio A del ribosoma eucariota durante la traducción del mRNA. El eEF1 $\alpha$  también está implicado en la replicación de algunos virus, entre ellos el SARS-CoV-2. Se ha demostrado que la plitidepsina produce una reducción en los niveles de las proteínas que forman la nucleocápside de SARS-CoV-2, en el RNA viral (Zhang et al., 2014) y las vesículas de doble membrana (DMV) (Sachse et al., 2022).



**Figura 3.** Estructura de la plitidepsina.

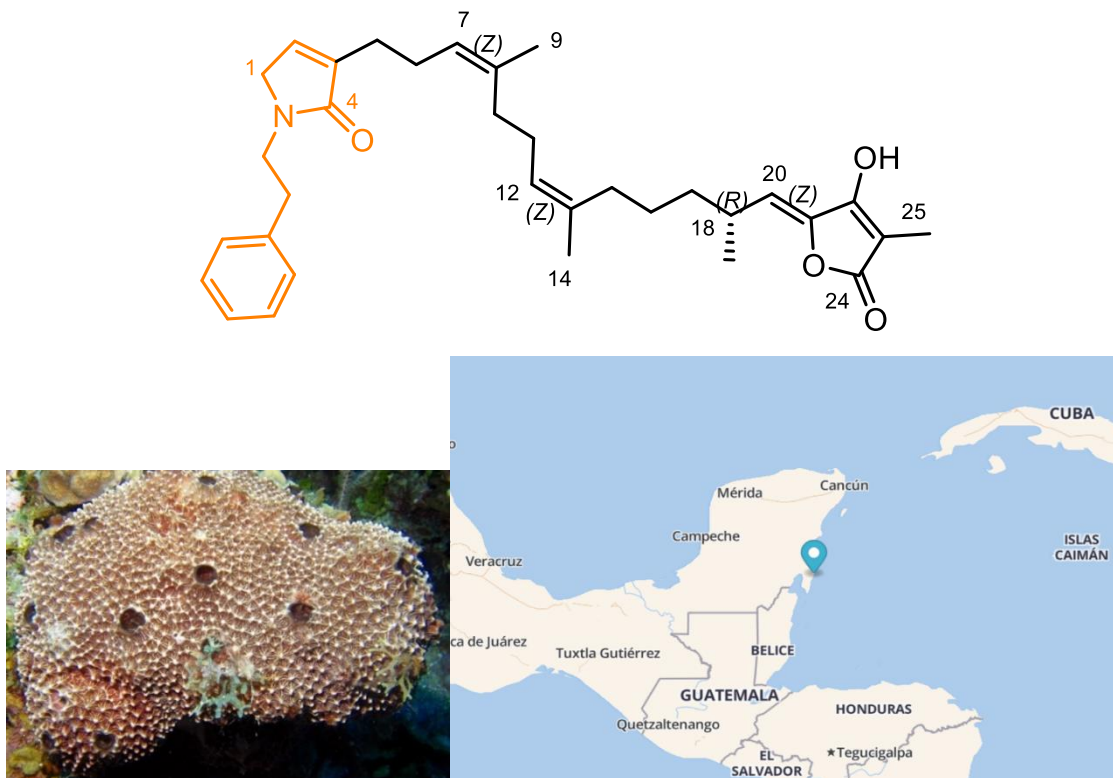
### Variabilinas e ircinialactamas: origen, estructura y actividad

Durante el estudio de organismos marinos procedentes de la península de Yucatán (Pech Puch, 2020), en 2017 el grupo de investigación QUIMOLMAT-PRONAMAR del CICA (Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas) aisló de *Incinia felix* cinco compuestos bioactivos: ircinialactama J, ircinialactama K, ircinialactama L (ver Figura 4), (7Z,12Z,18R,20Z)-variabilina, (7E,12E,18R,20Z)-variabilina y (12E,18R,20Z)-8-hidroxivariabilina.



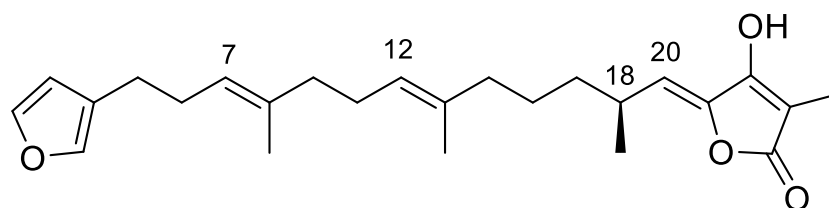
**Figura 4.** Estructura de ircinialactama K y L.

En la Figura 5 se observa la estructura de ircinialactama J, en la que el esqueleto central contiene tres alquenos trisustituidos de estereoquímica Z (C7, C12 y C20) y un estereocentro de configuración R (C18). Está funcionalizada en un extremo (C5) con un anillo de lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada que contiene un grupo homobencílico en el nitrógeno, mientras que en el otro extremo (C20) presenta una unidad de ácido tetrónico (Pech Puch, 2020).



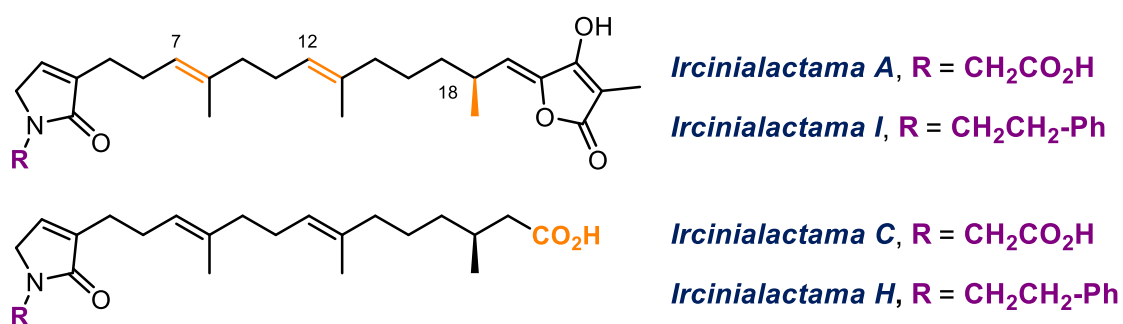
**Figura 5.** Estructura de ircinialactama J, la esponja *Ircinia felix* de la que se extrajo y la ubicación de la península de Yucatán en la que fue recolectada.

Para poner en contexto la importancia de ircinialactama J es necesario comentar la historia de este tipo de estructuras de naturaleza sesterterpénica. En 1973 se aisló por primera vez la (7E,12E,18S,20Z)-variabilina (ver Figura 6) (Faulkner, 1973), una molécula producida juntamente a su epímero (7E,12E,18R,20Z)-variabilina por las esponjas pertenecientes a la familia *Irciniidae*. Con el paso de los años se han descubierto y caracterizado numerosos estereoisómeros y análogos de la primera variabilina. Las variabilinas son sesterterpenos funcionalizados en un extremo con una unidad de furano y en el otro con una unidad de ácido tetrónico, como se muestra en la Figura 6.



**Figura 6.** Estructura de (7E,12E,18S,20Z)-variabilina.

En 2010 se aisló un grupo de nuevos metabolitos de la familia de esponjas *Irciniidae* que se nombraron ircinialactamas (Balansa et al., 2010). Los nuevos metabolitos formaban una familia de sesterterpenos similar a las variabilinas, pero presentaban un anillo de lactama con un sustituyente glicilo en el átomo de nitrógeno en lugar de una unidad de furano. Con el paso del tiempo se han aislado ircinialactamas con distintos sustituyentes unidos al nitrógeno de la lactama y/o funcionalizados con un ácido carboxilo en lugar de ácido tetrónico (ver Figura 7) (Prasad et al., 2018).



**Figura 7.** Estructura de ircinialactama A, I, C y H.

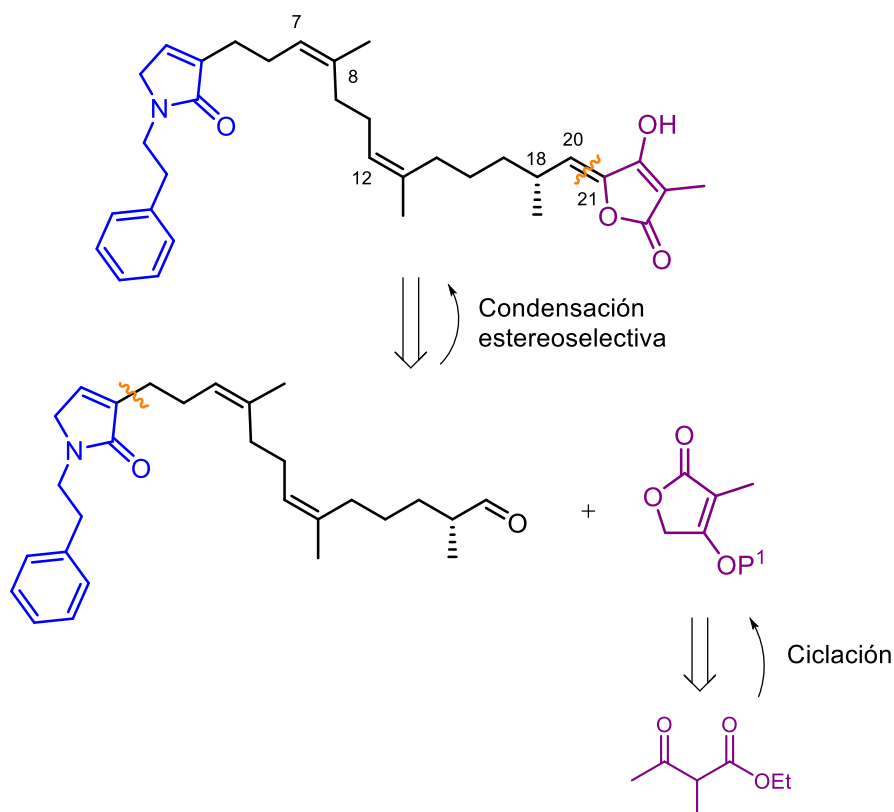
Los sesterterpenos aislados de la familia *Irciniidae* han mostrado una amplia actividad biológica: antibacteriana, antiviral, antitumoral y antiinflamatoria (Liu et al., 2007). Por este motivo, se recolectó *Ircinia felix* en las costas de Yucatán, mostrando su extracto una importante actividad antiviral. El fraccionamiento y purificación de dicho extracto permitió aislar ircinialactama J que mostró una actividad antiviral frente al adenovirus humano (HAdV) (Lion, 2014). Los resultados mostraron un valor IC<sub>50</sub> de 5.23 µM (concentración de fármaco que inhibe en un 50%), y una citotoxicidad CC<sub>50</sub> de 139.45 µM (concentración de fármaco que reduce las células viables en un 50%). Estos valores son muy prometedores, ya que ircinialactama J es cinco veces más potente que el antiviral estándar Cidofovir, manteniendo una citotoxicidad ligeramente inferior (IC<sub>50</sub>=24.06 µM y CC<sub>50</sub>=179.09 Mm con HAdV) (Mazzotta et al., 2021). Posteriormente, se comprobó su actividad antiviral frente al SARS-CoV-2 empleando estudios computacionales de *docking*. En estos se concluyó que ircinialactama J presenta cierta afinidad por la proteasa M-pro, lo que podría implicar la inhibición de una importante diana de SARS-CoV-2 en el desarrollo de nuevas terapias (Millán Álvarez, 2022).

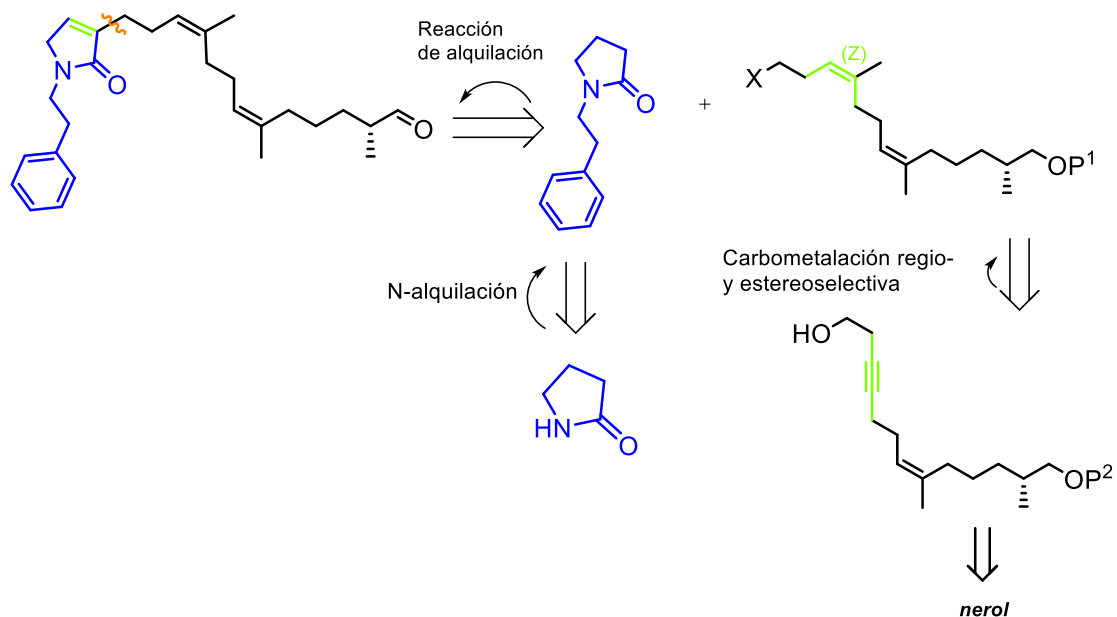
Su actividad antiviral con un destacado valor terapéutico y su novedosa estructura permitieron patentar la estructura y actividad biológica de ircinialactama J. Además nos llevó a desarrollar una síntesis total que permitiese su obtención y la de nuevos derivados más activos (Millán Álvarez, 2022).

### Precedentes sintéticos

La síntesis de ircinialactama J fue realizada por el Dr. Ramón Millán durante su Tesis doctoral en 27 etapas, basándose en la síntesis de (7E,12E,18R,20Z)-variabilina, puesto que las ircinialactamas carecían de precedentes sintéticos.

Como estrategia retrosintética se establecieron dos desconexiones como se presenta en la Figura 8, dividiendo la molécula en tres fragmentos: el fragmento A contiene la unidad de lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada con el sustituyente homobencílico, el fragmento B es un aldehído que presenta dos alquenos Z trisustituídos y el fragmento C es una unidad de ácido tetrónico.





**Figura 8.** Esquema retrosintético empleado en la síntesis total de ircinialactama J (tomado de Millán Álvarez, 2022).

Tal como se muestra en la Figura 9, el fragmento A se obtuvo a partir de nerol. La síntesis comienza con una ruptura oxidativa del nerol convenientemente protegido, para dar un aldehído, el cual se somete a una olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons dando lugar a un ácido carboxílico, que se metila diastereoselectivamente con la asistencia de una oxazolidinona quiral de Evans. En el otro extremo del compuesto se incorpora una unidad de propino que se elonga con una unidad de 2 átomos de carbono con la que se obtiene un alcohol homopropargílico, que es el intermedio clave para realizar una reacción de carbometalación que aporte el segundo alqueno Z. Finalmente el alcohol homoalílico se convierte en un yoduro para ser utilizado posteriormente en una reacción de alquilación.



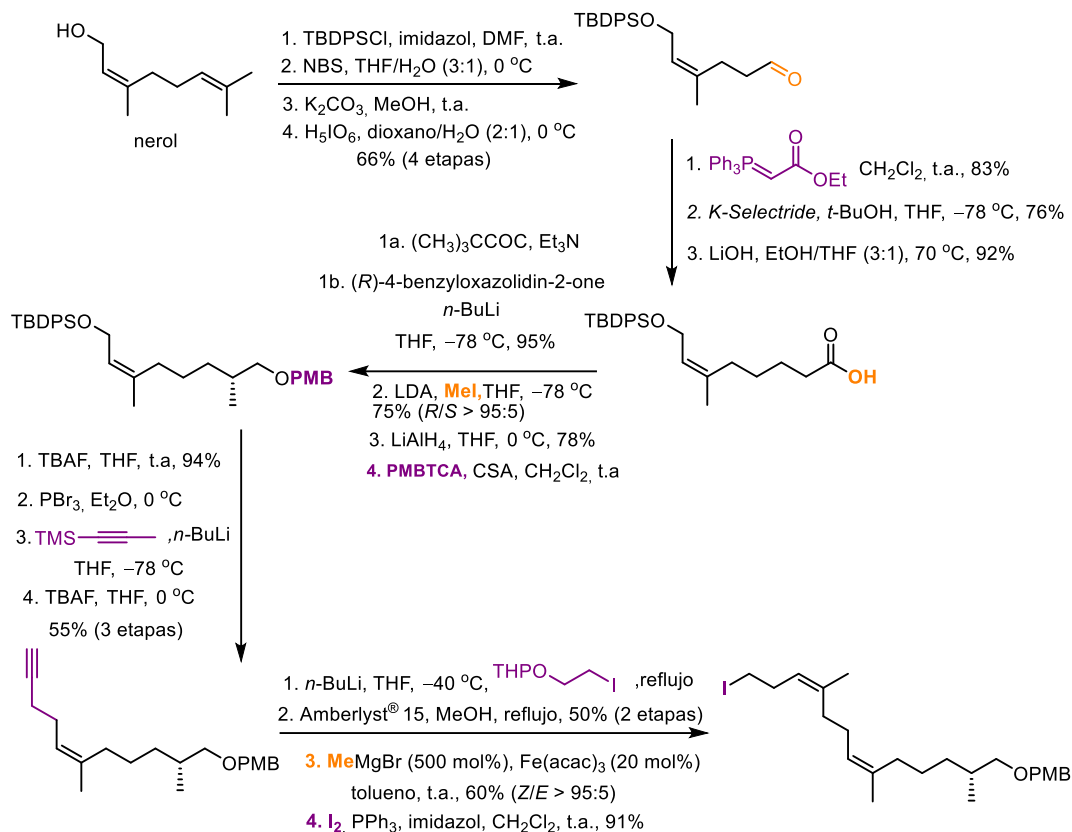


Figura 9. Esquema de reacción para la obtención del fragmento A.

El fragmento B se preparó a partir de succinimida (ver Figura 10). Para ello se realiza una alquilación con bromuro de feniletilo, seguido con una reducción con NaBH<sub>4</sub> y un tratamiento con la resina ácida Amberlyst®15 en etanol. Los fragmentos A y B se unen mediante una reacción de alquilación.

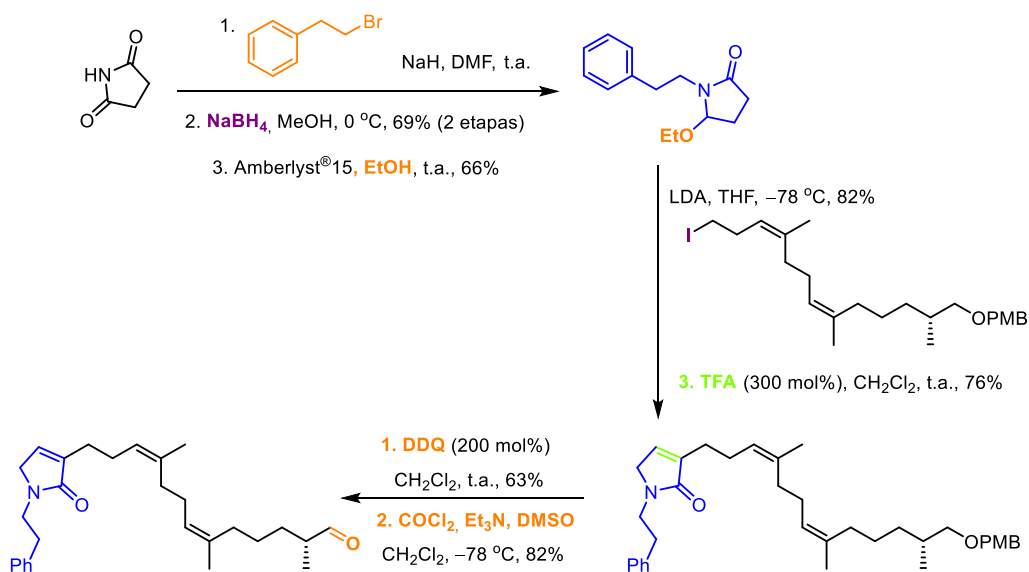
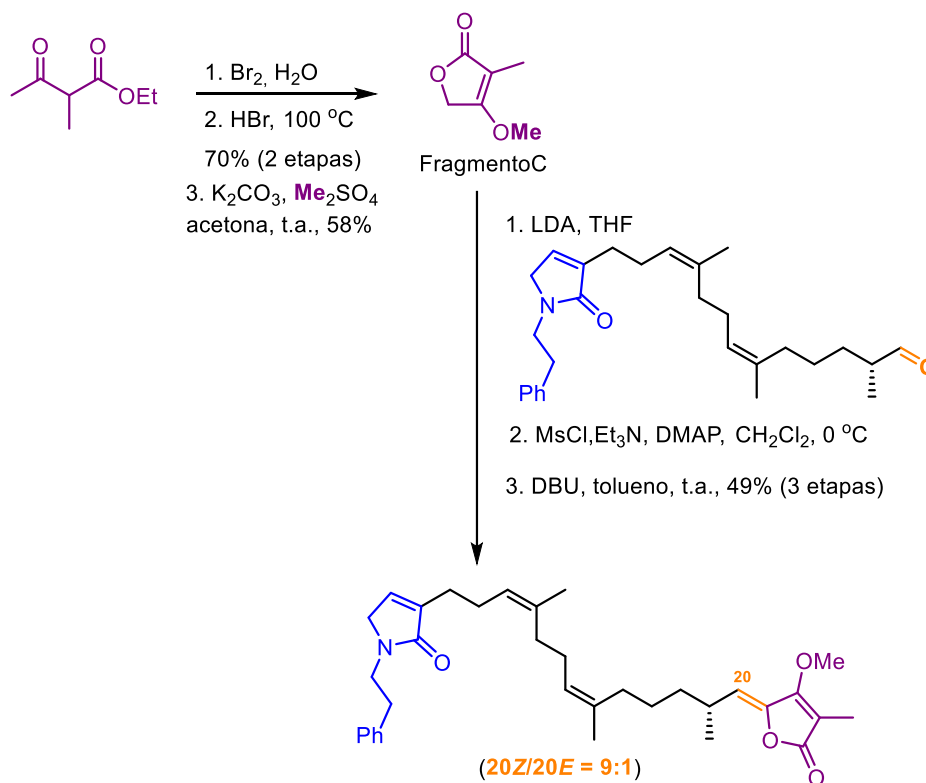


Figura 10. Esquema de reacción para la obtención del fragmento B y su unión al A.

El fragmento C se obtuvo por ciclación de 3-metilacetilacetato de etilo y su posterior protección (ver Figura 11). El fragmento C se acopla al aldehído obtenido anteriormente mediante una reacción de condensación aldólica diastereoselectiva.



**Figura 11.** Esquema de reacción para la obtención del fragmento C y su unión a los fragmentos A y B.

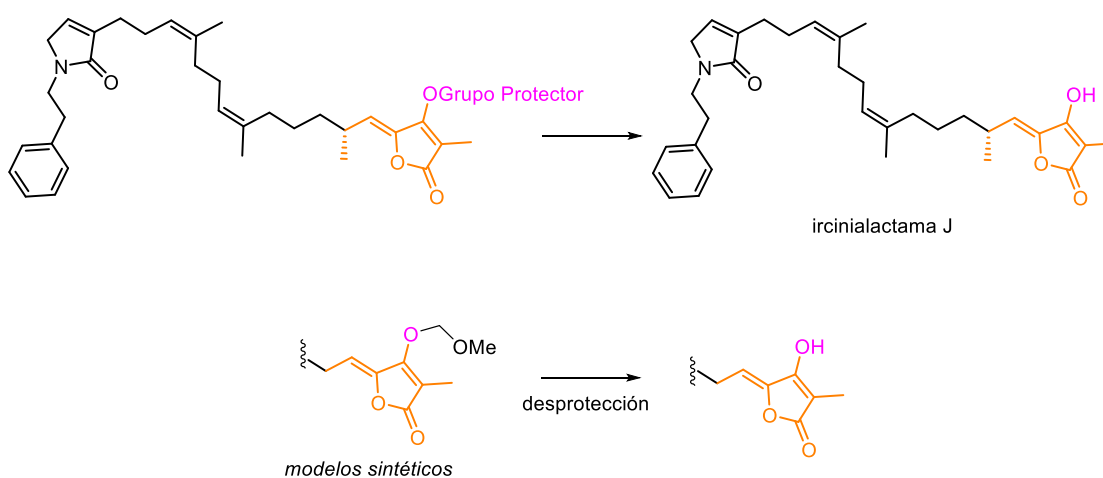
### Rendimiento de la síntesis total

La ircinialactama J se ha podido sintetizar en 27 etapas. Descontando la última etapa de desprotección del grupo hidroxilo en el ácido tetrónico (C22), se ha logrado la síntesis de 22-O-metil-ircinialactama J con un rendimiento global de 0.43%. Sin embargo, la etapa final de desprotección del grupo protector metoxilo presenta un rendimiento del 15%, implicando una gran pérdida de producto final.

## 2.Objetivos

## Objetivos

El principal objetivo de este trabajo de fin de grado es mejorar el rendimiento global en la síntesis de ircinialactama J. Específicamente, se pretende mejorar el rendimiento del último paso de la síntesis que implica la eliminación del grupo protector del grupo hidroxilo en el anillo de ácido tetrónico. Con este fin, se propone preparar dos modelos sintéticos que sean análogos simplificados de Ircinialactama J y que posean un ácido tetrónico con un grupo hidroxilo protegido con metoximetilo (MOM) y buscar un método de desprotección con un buen rendimiento.



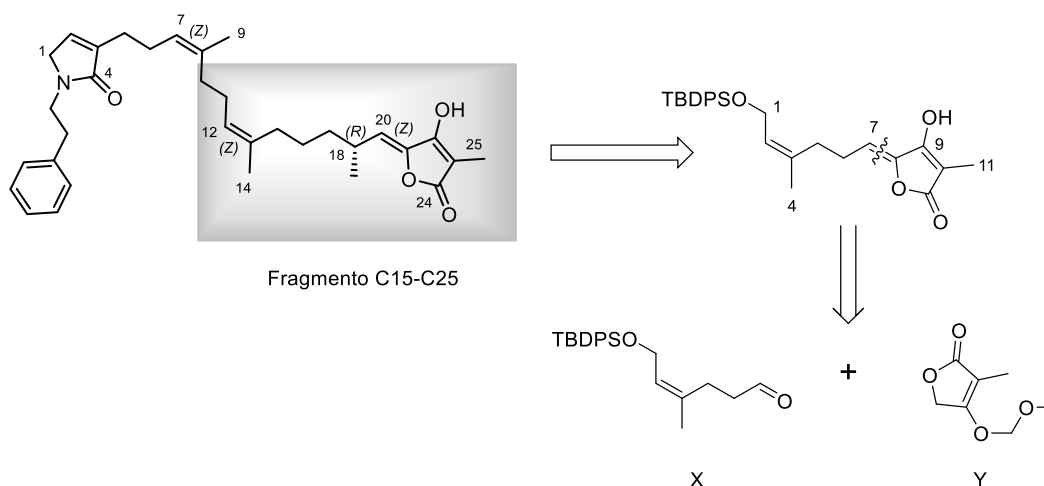
**Figura 12.** Propuesta de modelos sintéticos para la realización de este TFG.

### 3.Resultados y discusión

## Resultados y discusión

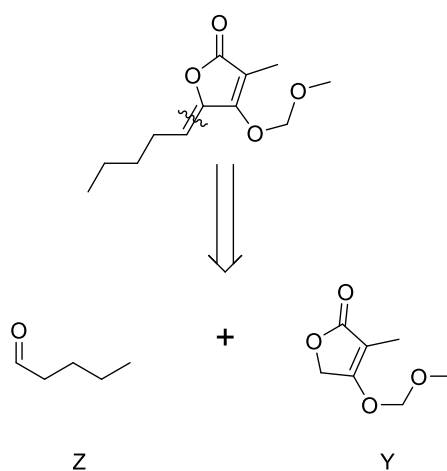
### Planteamiento sintético

Se propone una estructura análoga al fragmento que comprende C15-C25 de ircinialactama J, con la cual ensayar el paso de desprotección. Este modelo sintético análogo se obtendría por condensación de un fragmento X que se obtendría a partir del nerol, el cual se haría reaccionar con el fragmento Y que contendría la unidad de ácido tetrónico (ver Figura 13).



**Figura 13.** Esquema retrosintético para la obtención del modelo sintético análogo.

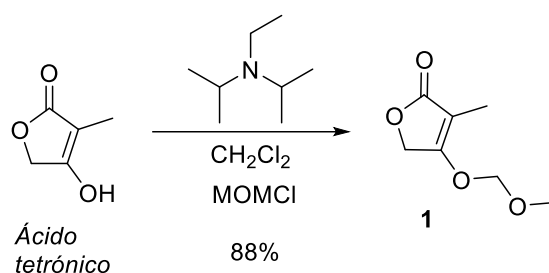
También se plantea una estructura aún más simple de modelo sintético para realizar ensayos previos para confirmar la viabilidad de las reacciones. En este caso el fragmento Z se trata de valeraldehído comercial (ver Figura 14).



**Figura 14.** Esquema retrosintético para la obtención del modelo sintético simple.

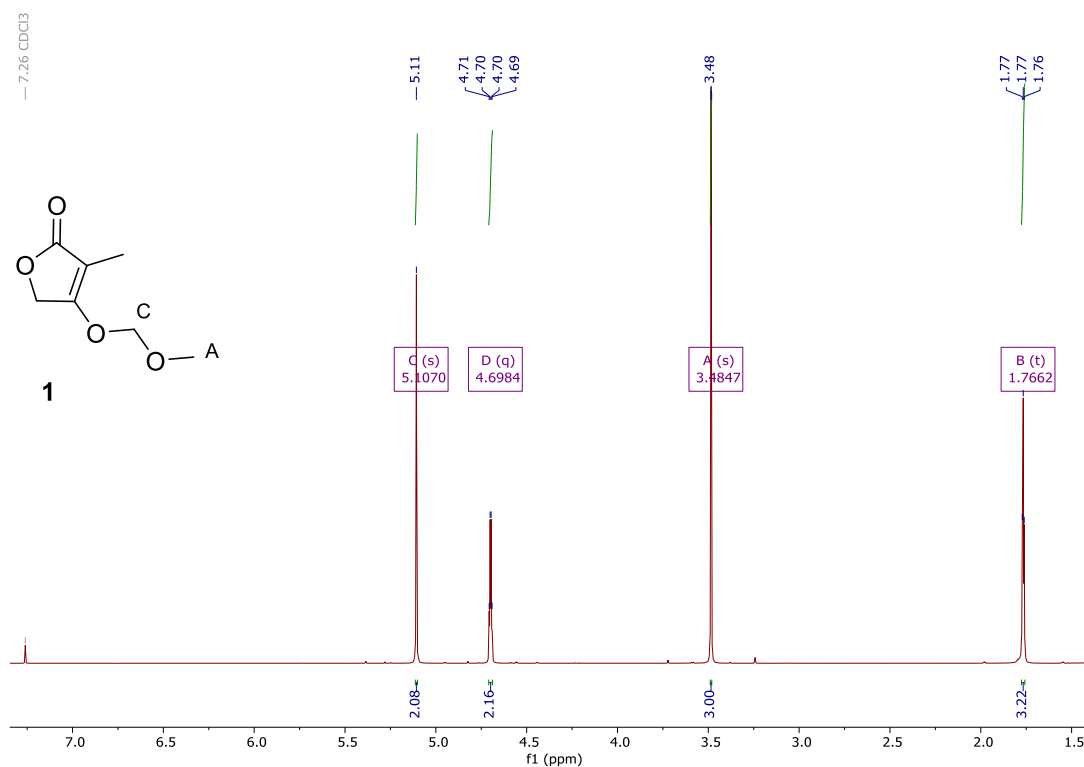
## Etapa de protección

En primer lugar, se obtiene el fragmento Y (**1**) mediante la protección del grupo hidroxilo del ácido tetrónico, proporcionado por el Dr. Ramón Millán, con el grupo protector MOM (Xiong et al., 2017). Esta reacción se trata de una sustitución nucleófila ( $S_N2$ ) en donde la DIPEA desprotona el hidroxilo del ácido tetrónico, el cual ataca al carbono unido al cloro del cloruro de metoximetilo (MOMCl) (ver Figura 15).



**Figura 15.** Esquema de reacción de la protección del grupo hidroxilo del ácido tetrónico.

En el espectro de RMN de protón de **1** se confirma la formación del tetronato **1** (ver Figura 16) por la aparición de las señales singuletes características del MOM a  $\delta_H$  3.48 (3H) y 5.11 ppm (2H).

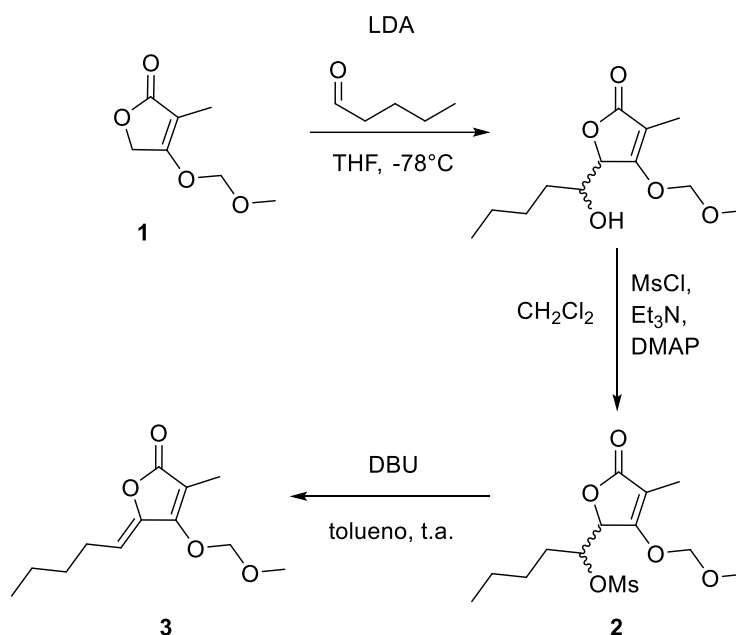


**Figura 16.** Espectro de RMN  $^1H$  del tetronato **1**.

Se obtuvo un rendimiento del 88% para la protección del grupo hidroxilo con MOM, siendo mayor que el 58% obtenido originalmente para la protección con metoxilo (Millán Álvarez, 2022).

### Condensación

A continuación, se realiza la condensación del valeraldehído con el tetronato **1** (ver Figura 17). En primer lugar, se realiza el tratamiento de **1** con LDA, que produce la desprotonación de un protón alílico del tetronato, produciéndose un anión de litio que realiza un ataque nucleófilo al grupo carbonilo del valeraldehído, dando lugar al alcohol intermedio que se convierte en el mesilato **2**, con el objetivo de obtener un buen grupo saliente para su posterior eliminación, dando lugar a la mezcla de alquenos **3Z/E**.

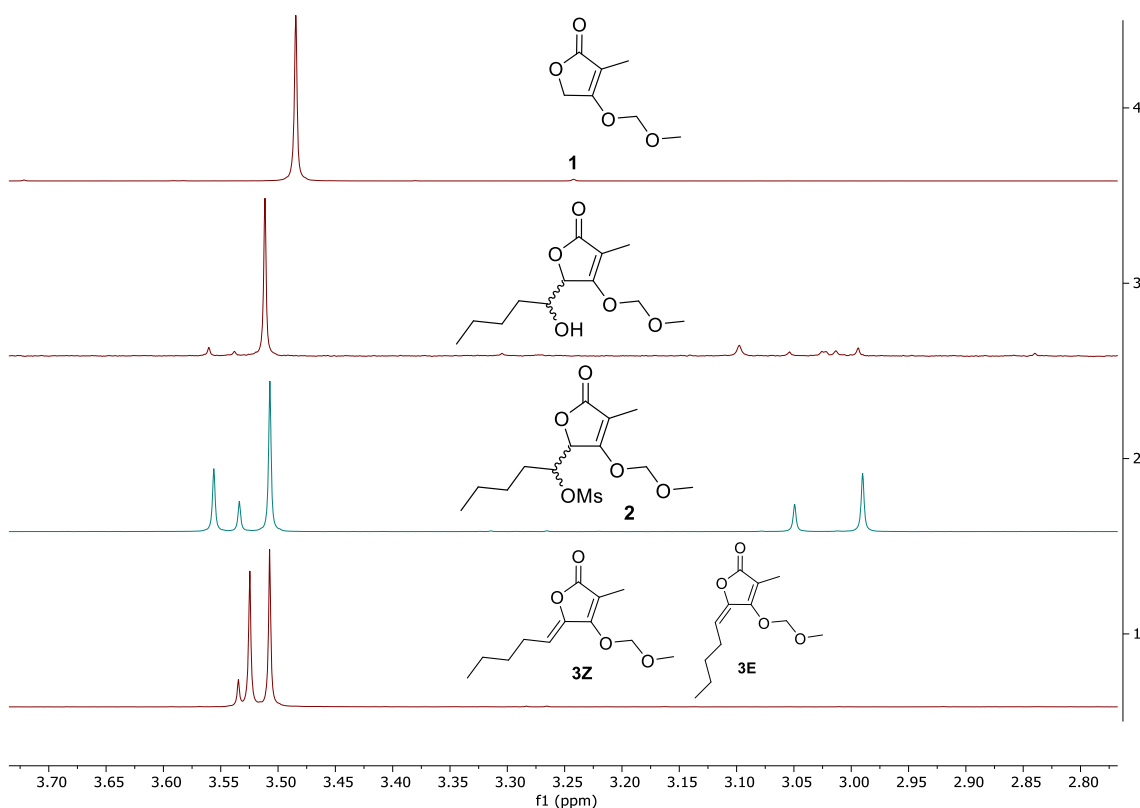


**Figura 17.** Esquema etapa a etapa de la reacción de condensación para el modelo sintético simple.

Esta reacción se realizó en primer lugar con LDA, obtenida *in situ* a partir de diisopropilamina y n-BuLi. En este primer intento, el espectro de RMN no reveló la presencia de la señal característica de mesilato alrededor de 3.00 ppm, como se aprecia en la Figura 18, descartándose la obtención del producto requerido. En el segundo intento, se empleó LDA comercial y en el espectro de RMN de protón del crudo de reacción se observaron dos señales singuletes a 2.99 y 3.05



ppm que indicaban la presencia una mezcla de mesilatos diastereoméricos (Figura 18). Dicha mezcla se trató con DBU en tolueno, obteniéndose el alqueno **3** con un rendimiento global de las tres etapas del 12%. El origen del fallo en el primer intento pudo ser la descomposición del n-BuLi con el paso del tiempo, reduciéndose su concentración y obteniéndose una concentración insuficiente de LDA para llevar a cabo la reacción.



**Figura 18.** Comparación entre los espectros RMN  $^1\text{H}$  del alqueno **3** (1), mesilato **2** obtenido con LDA comercial (2), alcohol intermedio con LDA obtenida *in situ* (2) y tetronato **1** (4).

El producto obtenido **3** se trata de una mezcla de alquenos Z/E en proporción 5:1, tal como indica el RMN de protón del crudo de reacción (ver Figura 19). En el RMN del crudo de reacción se aprecian además de las señales las correspondientes a una mezcla de alquenos las del tetronato **1**. El tetronato **1** y la mezcla de alquenos se encuentran en una proporción 1:1 (Figura 19).

— 7.26 CDCl<sub>3</sub>

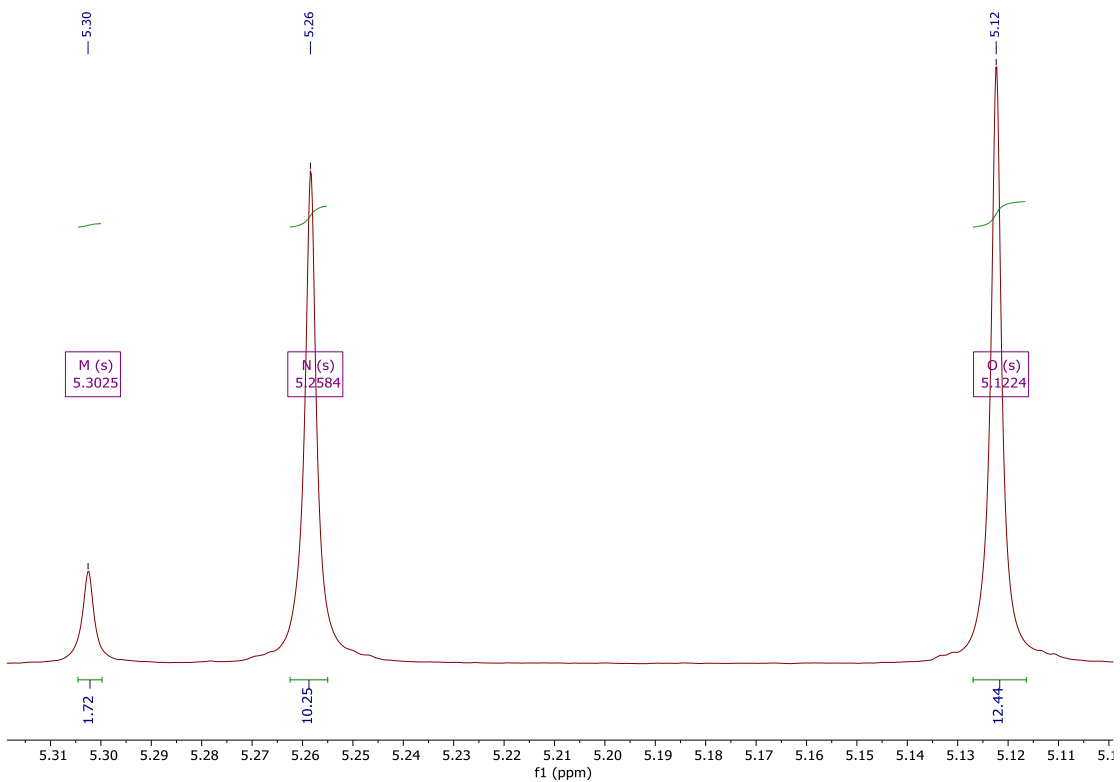
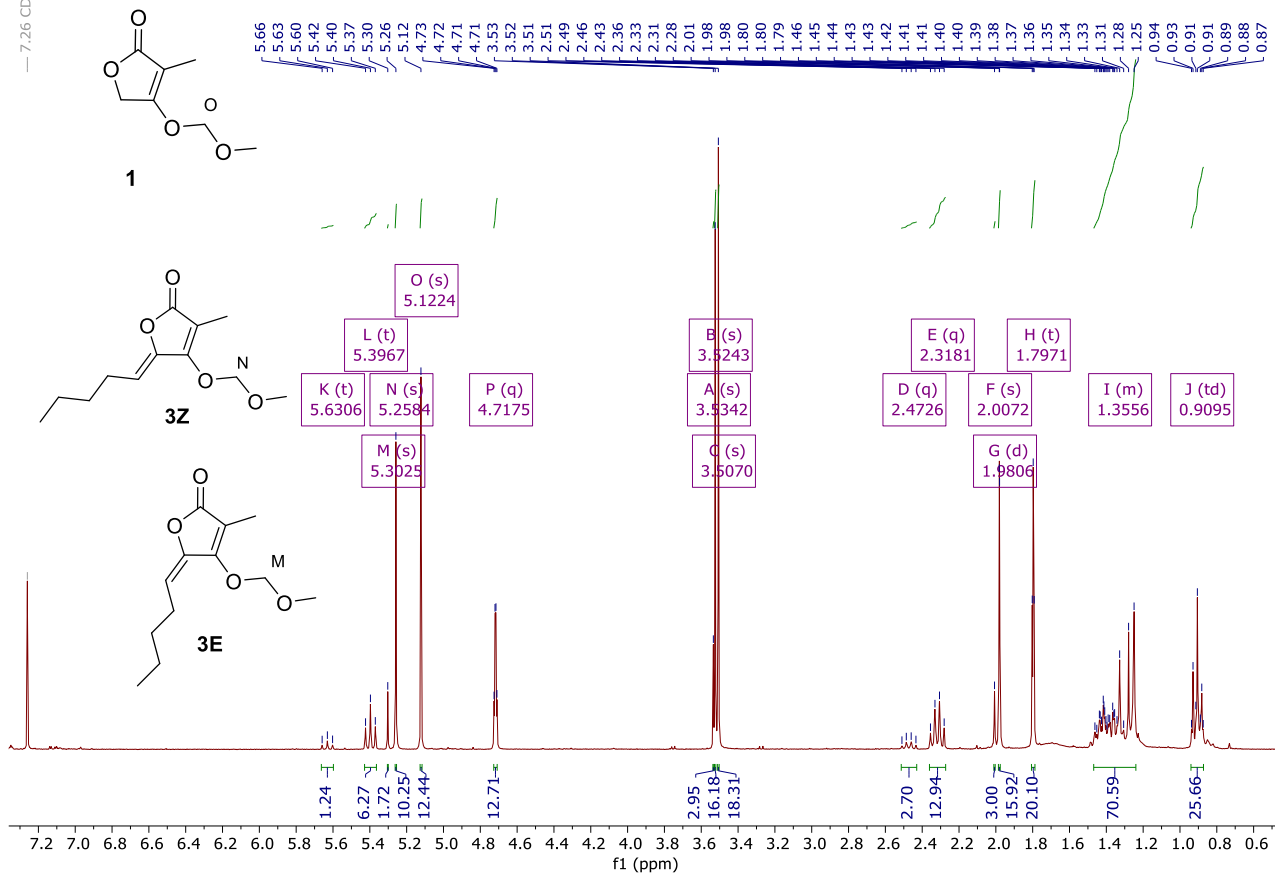
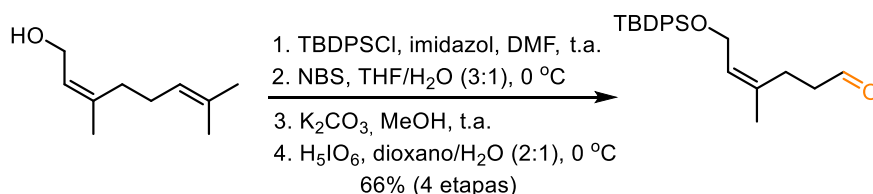
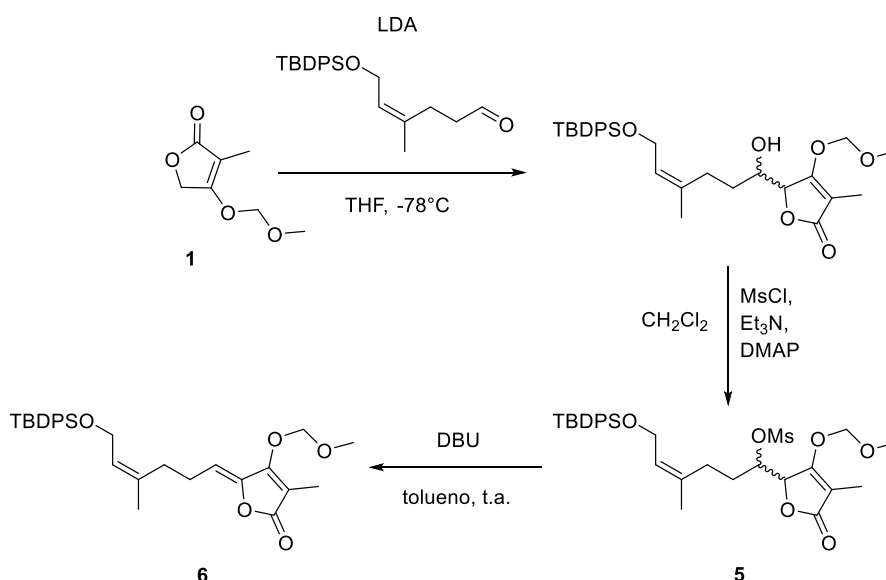


Figura 19. Espectro RMN <sup>1</sup>H del alqueno 3 y expansión en los picos M, N y O.

Para el modelo sintético análogo (ver Figura 21), el aldehído empleado es un derivado del nerol, que obtuvo el Dr. Ramón Millán tras la protección del grupo hidroxilo con TBDPSCI y una ruptura oxidativa con  $H_5IO_6$  (ver Figura 20) (Millán Álvarez, 2022).

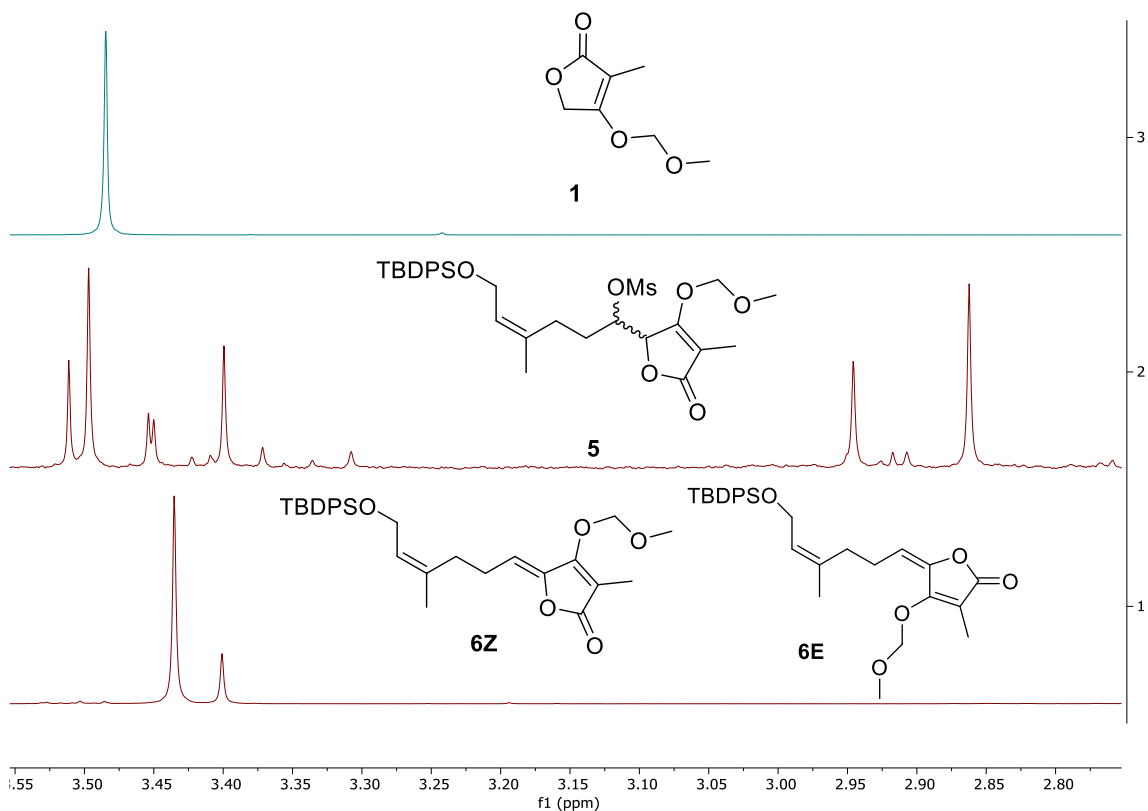


**Figura 20.** Esquema de reacción para la obtención del aldehído a partir de nerol.



**Figura 21.** Esquema del obtención del modelo sintético análogo **6**.

De nuevo, se intentó realizar la primera etapa obteniéndose la LDA *in situ*. En este caso, el espectro de RMN mostró las señales del mesilato a 2.86, 2.91, 2.92 y 2.95 ppm que confirmaron la obtención de los mesilatos **5** (ver Figura 22), obteniéndose con un rendimiento del 57%, siendo el rendimiento para las tres etapas del 12%.



**Figura 22.** Comparación entre los espectros RMN  $^1\text{H}$  del alqueno **6** (1), el mesitato **5** (2) y el tetronato **1** (3).

El producto de eliminación del mesitato obtenido **6** es de nuevo una mezcla de alquenos Z/E en una proporción 5:1, como se demuestra en la Figura 23. En este caso el producto de partida, el tetronato **1**, no se detectó en el RMN  $^1\text{H}$  del producto de reacción.

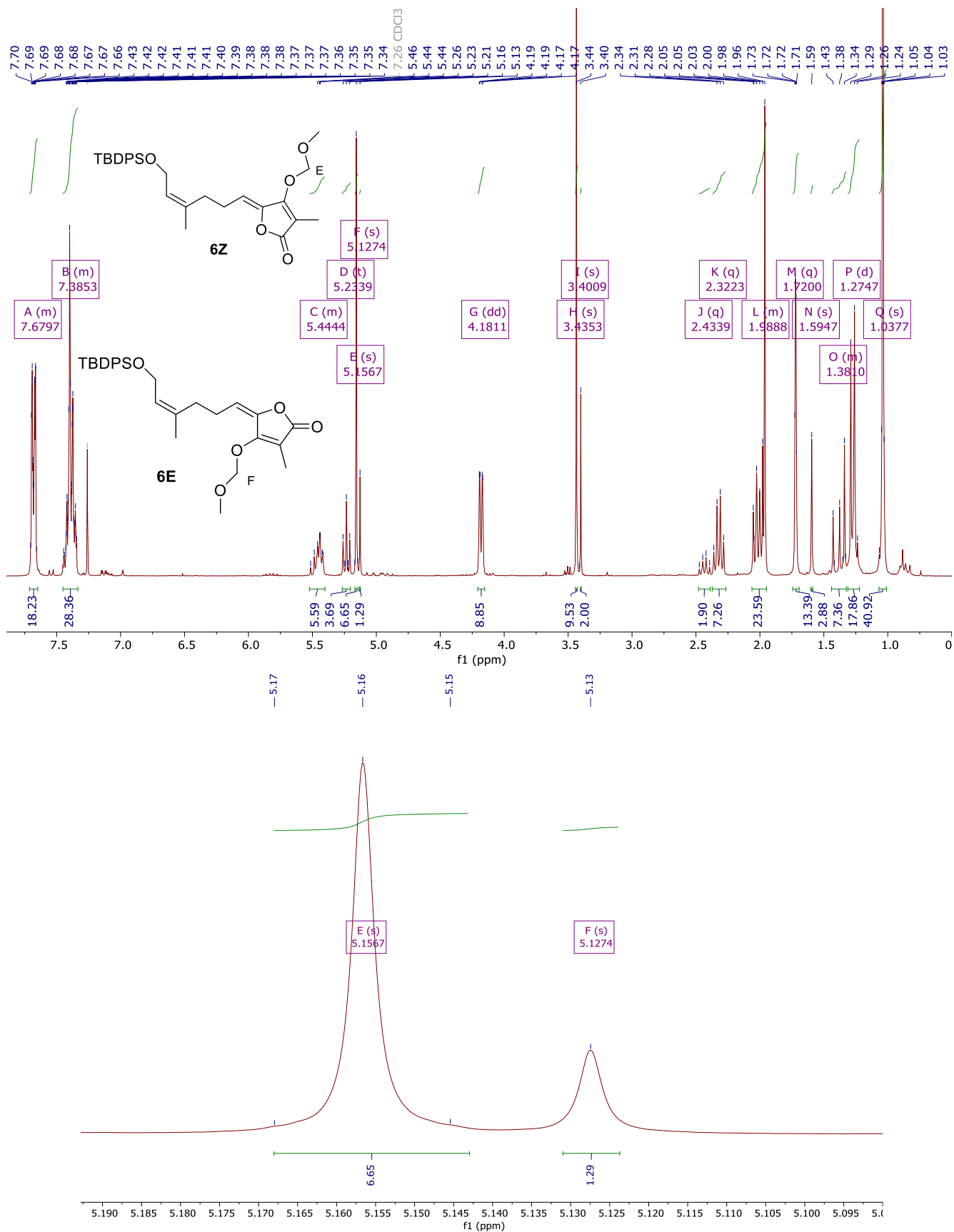
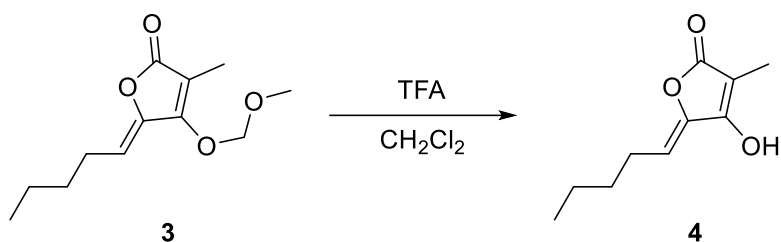


Figura 23. Espectro RMN <sup>1</sup>H del alqueno 6 y expansión en los picos E y F.

Los rendimientos en la condensación han resultado inferiores a los obtenidos por Millán (2022), del 70% en dos etapas y 49% en tres etapas. Estos bajos rendimiento se achacan al n-BuLi utilizado y a la falta de experiencia en la manipulación de reactivos tan sensibles a la humedad.

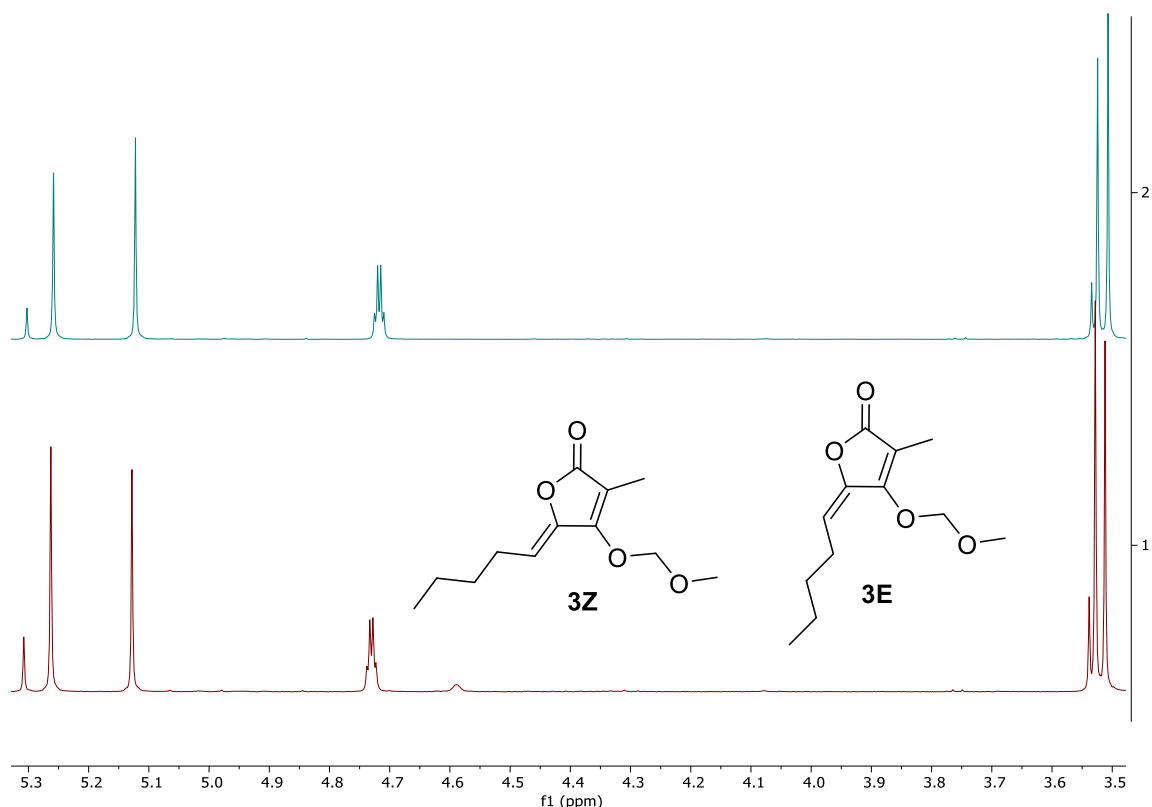
#### Etapa de desprotección

La desprotección del grupo MOM se realizó en medio ácido, siguiendo las condiciones de la bibliografía (Wuts & Greene, 2007). En primer lugar se probó el TFA (Woodward et al., 1981) en cantidades estequiométricas en diclorometano.



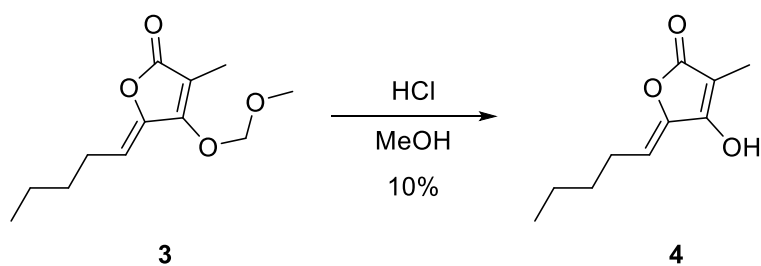
**Figura 24.** Esquema de reacción de la desprotección del modelo sintético simple con TFA.

Se siguió el avance de la reacción mediante TLC a dos horas y a las veinticuatro horas. Tanto las TLC como el posterior RMN de protón (ver Figura 25) permiten confirmar que no ha tenido lugar la reacción, puesto que las señales características del MOM siguen presentes.



**Figura 25.** Comparación entre los espectros RMN  $^1\text{H}$  del producto de desprotección con TFA (1) y del alqueno **3** (2).

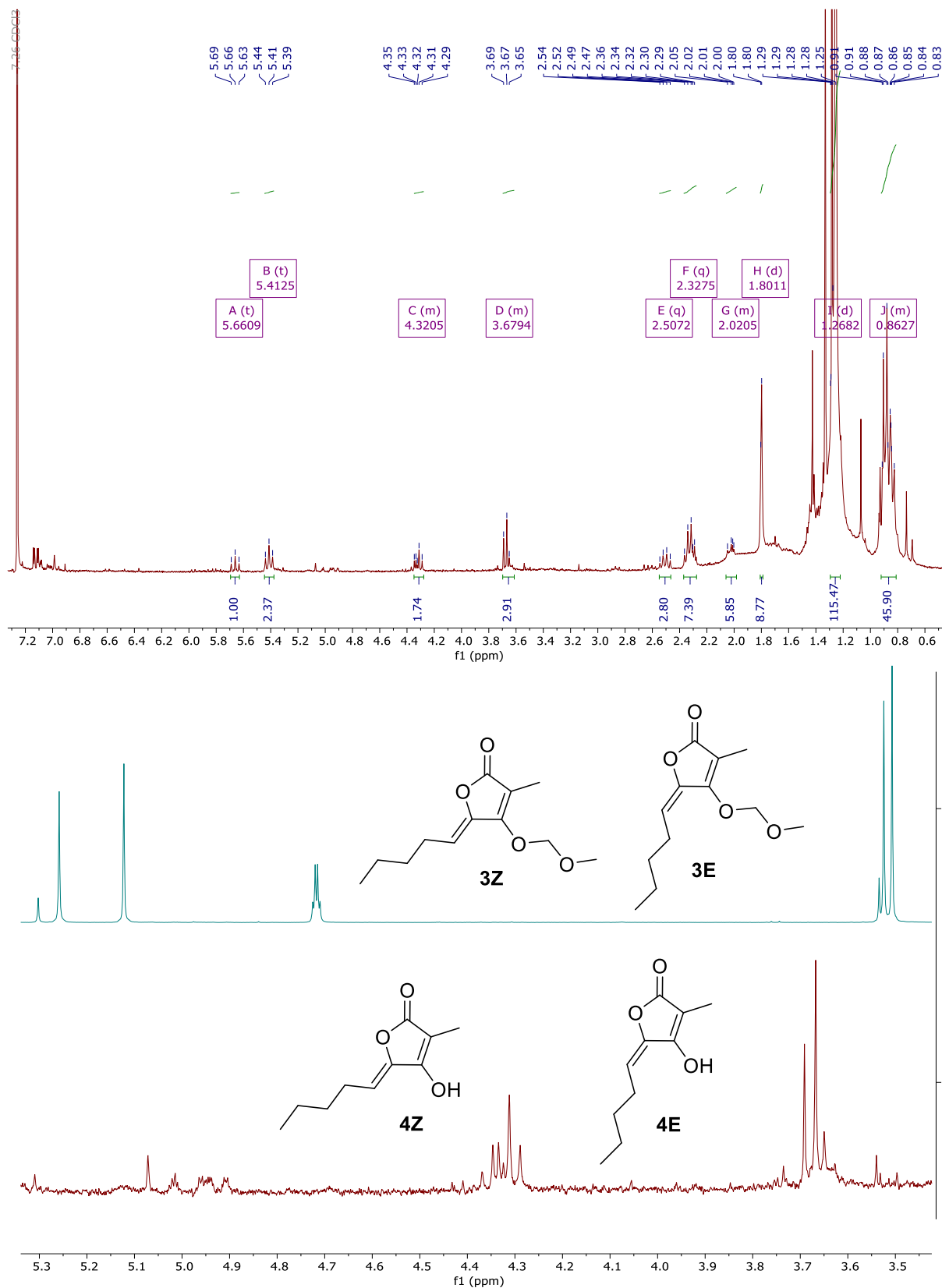
Ante estos resultados negativos, se propuso modificar el método de desprotección empleando un exceso de HCl siguiendo las condiciones propuestas por Auerbach & Weinreb (Auerbach & Weinreb, 1974). Tras dos horas de reacción, la TLC reveló que el producto de partida todavía no se había consumido, por lo que se dejó reaccionando hasta veinticuatro horas.



**Figura 26.** Esquema de reacción de la desprotección del modelo sintético simple con HCl.

Tras las veinticuatro horas la TLC muestra la ausencia de producto de partida y en el espectro RMN de protón del crudo se observó la ausencia de las señales

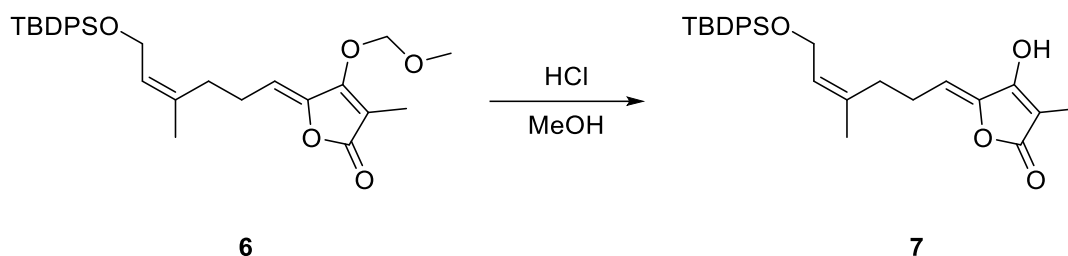
características del MOM en torno a 3.5 y 5.3 ppm, apareciendo las señales del protón del hidroxilo a 3.6-3.7 ppm (ver Figura 27).



**Figura 27.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del alqueno **4** y comparación entre ampliaciones de los espectros RMN  $^1\text{H}$  del alqueno **4** (1) y del alqueno **3** (2).

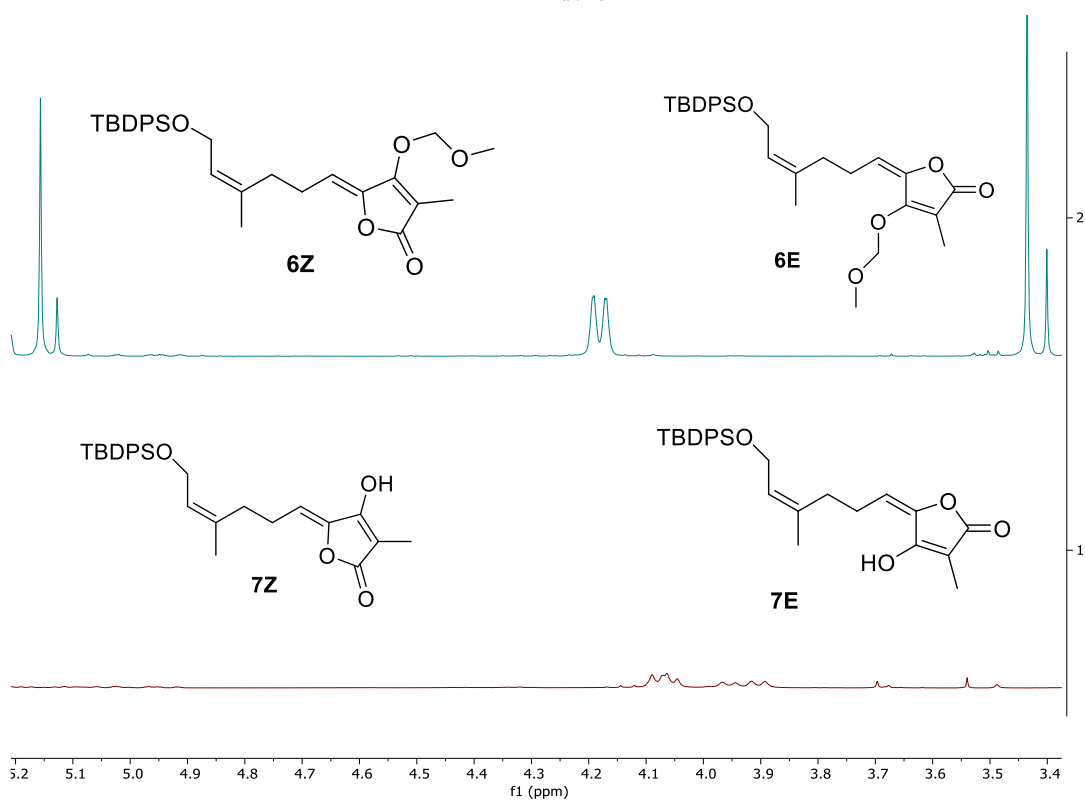
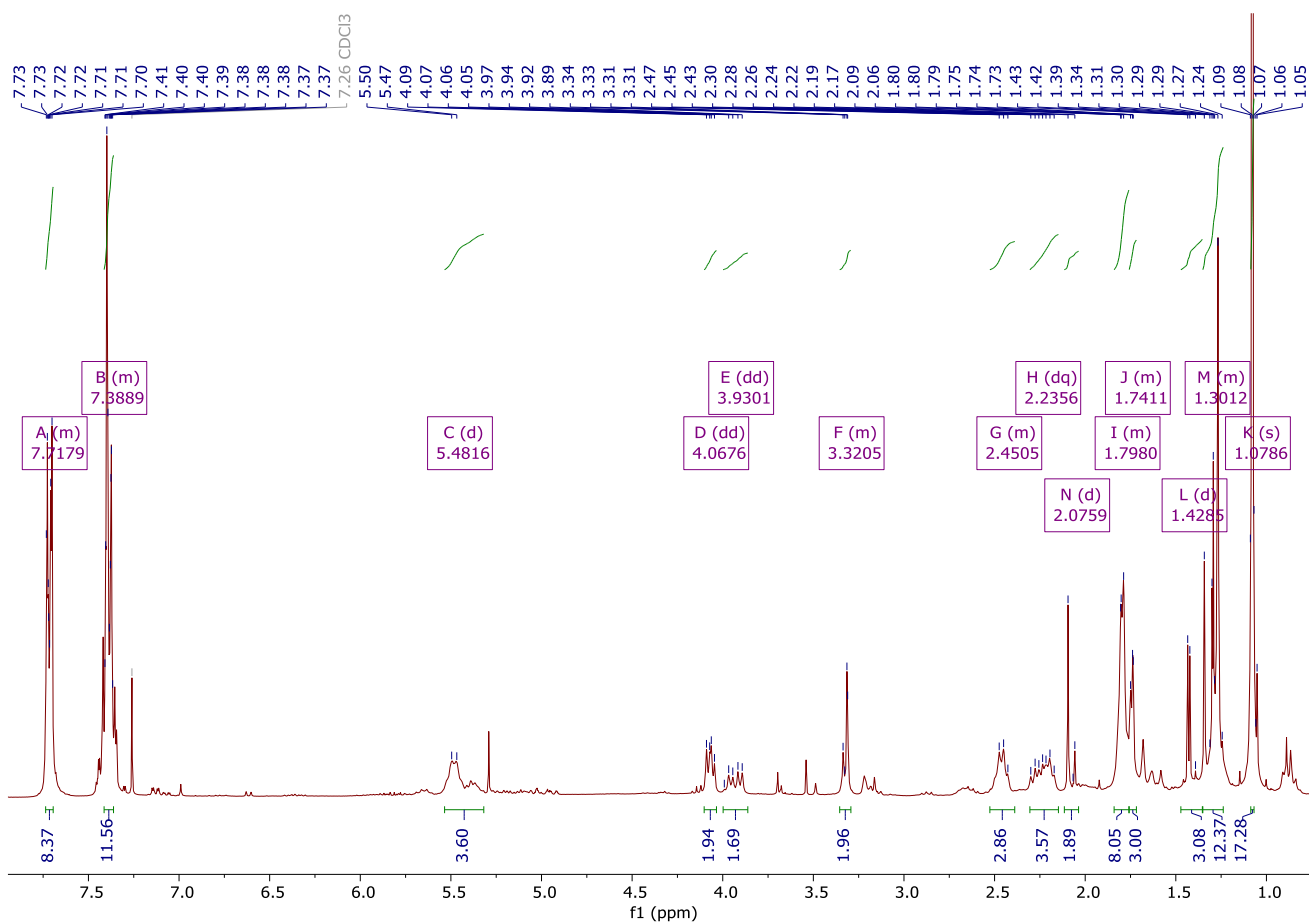


Desgraciadamente, el rendimiento de desprotección con HCl después de veinticuatro horas fue muy reducido, un 10%. A pesar de ello y dado que la desprotección es viable, se decidió aplicarlo a modelo sintético **6**.



**Figura 28.** Esquema de reacción de la desprotección de la molécula modelo.

El estudio por TLC de la evolución de la reacción de desprotección de **6** con HCl en MeOH después de veinticuatro horas la TLC mostró la ausencia de producto de partida. Además, el espectro de RMN del crudo de reacción no mostró las señales características del MOM alrededor de 3.4 y 5.1 ppm (ver Figura 29).



**Figura 29.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del alqueno **7** y comparación entre los espectros RMN  $^1\text{H}$  del alqueno **7** (1) y del alqueno **6** (2).

En estas condiciones de HCl concentrado en MeOH se demuestra que es posible desproteger efectivamente el MOM, aunque se observa que también se produce la desprotección del grupo TBDPS. Sin embargo, este aspecto no debería ser un inconveniente en la síntesis de ircinialactama J, puesto que este grupo no está presente en la etapa final de desprotección. Aunque no se ha realizado una purificación en ninguno de los dos casos, por falta de producto o tiempo, estos ensayos son muy valiosos para lograr la optimización de la etapa final de la síntesis total de ircinialactama J. Con el fin de emplear este método, se plantea los siguientes ensayos:

- a) la reacción con HCl concentrado en MeOH a diferentes temperaturas.
- b) ensayar la desprotección con HCl 6M en THF a 50 °C (Meyers et al., 1975).
- c) ensayar la desprotección con HCl concentrado en alcohol isopropílico (Hall & Deslongchamps, 1995).

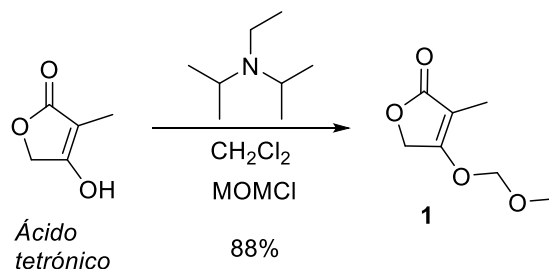
## 4.Procedimiento experimental

## Procedimiento experimental

Las reacciones se han realizado en atmósfera inerte de N<sub>2</sub>, a excepción de las reacciones de desprotección. El material empleado en estas reacciones se ha secado durante una noche en una estufa y se ha enfriado antes de su uso en un desecador. Además, los matraces de fondo redondo se han flameado bajo corriente de N<sub>2</sub>.

El secado de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se ha realizado con Ca(OH)<sub>2</sub>, manteniendo el disolvente a reflujo durante 1 hora. El tolueno seco que se ha empleado era comercial. El THF se ha secado empleando tamices moleculares (Williams & Lawton, 2010), que se activan microondas durante 3 min a 500 W de potencia. La humedad desprendida por los tamices se elimina conectando el balón que los contiene a una línea de vacío, se espera a que enfríen, se hace pasar una corriente de argón y se repite el proceso completo otras dos veces. Una vez han sido activados los tamices moleculares se añade el disolvente al matraz.

### Protección del grupo hidroxilo del ácido tetrónico con MOM



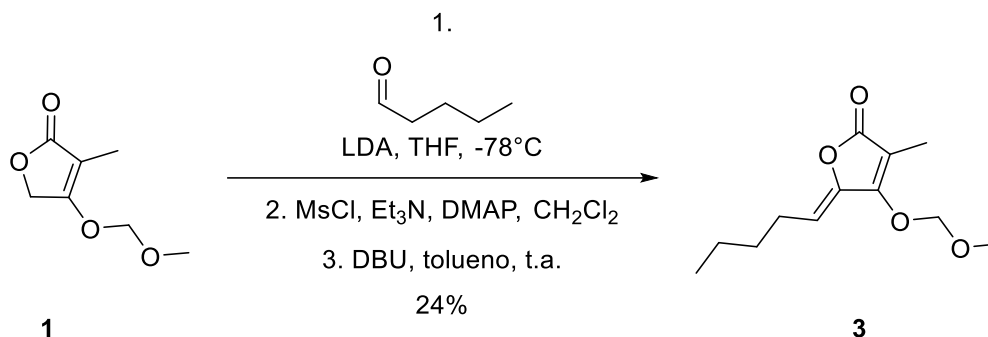
Se mezclan 401.6 mg de ácido tetrónico (3.52 mmol), 2.15 mL de DIPEA (12.35 mmol) y 500 µL de MOMCl (6.58 mmol) en 24 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco a 0 °C. La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente.

La reacción se detiene con 24 mL de agua y se extrae 3 veces con 24 mL de AcOEt. A continuación, la fase orgánica combinada se lava con 24 mL de una disolución saturada de NaCl, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra a presión reducida y se seca a vacío. Se obtienen 489.2 mg de tetronato 1 (3.09 mmol, 88%), un aceite amarillo.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.1070 (s, 2H), 4.6984 (q, J = 1.5 Hz, 2H), 3.4847 (s, 3H), 1.7662 (t, J = 1.6 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.5,

170.0, 101.6, 95.1, 66.3, 57.1, 6.9. **HRMS (ESI) m/z:**  $[M+Na]^+$  calculado para  $C_7H_{10}NaO_4^+$  181.0471, encontrado 181.0471.

### Síntesis del alqueno 3



Se añaden 220  $\mu\text{L}$  de una disolución 2.0 M de LDA (440  $\mu\text{mol}$ ) sobre una disolución de 52.8 mg de tetronato **1** (333.85  $\mu\text{mol}$ ) en 15 mL de THF seco a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se agita la mezcla durante 3 horas a  $-78^{\circ}\text{C}$ . A continuación, se añade una disolución de 50  $\mu\text{L}$  (470.20  $\mu\text{mol}$ ) de valeraldehído en 10 mL de THF y se mantiene la agitación durante 3 horas a la misma temperatura.

La mezcla de reacción se vierte en un embudo de decantación y se lava con 50 mL de disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A continuación, se extrae la fase acuosa con 3 volúmenes de 50 mL de AcOEt. La fase orgánica combinada resultante se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra, se concentra a presión reducida y se seca a vacío.

El residuo resultante se emplea directamente, se disuelve en 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco y se añaden 29.2 mg de DMAP (239.01  $\mu\text{mol}$ ), 20  $\mu\text{L}$  de MsCl (258.42  $\mu\text{mol}$ ) y 50  $\mu\text{L}$  de  $\text{Et}_3\text{N}$  (615.78  $\mu\text{mol}$ ). Se mantiene la agitación durante 2 horas a la misma temperatura.

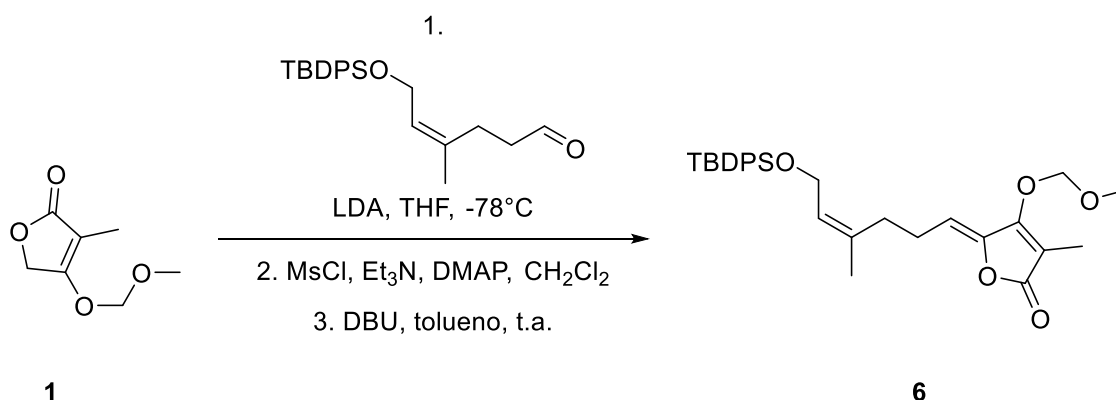
La mezcla de reacción se vierte en un embudo de decantación y se lava con 50 mL de disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A continuación, se extrae la fase acuosa con 3 volúmenes de 50 mL de AcOEt. La fase orgánica combinada resultante se lava con 50 mL de disolución saturada de NaCl, se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra, se concentra a presión reducida y se seca a vacío. Posteriormente, se realiza una cromatografía en columna con una fase móvil 30% AcOEt/hexano. Se obtiene el mesilato **2**, un aceite amarillo.

El residuo resultante se disuelve en 5 mL de tolueno seco y se añaden 54  $\mu\text{L}$  de DBU (294.8  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla se agita durante 6 horas a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se vierte en un embudo de decantación y se lava con 20 mL de disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A continuación, se extrae la fase acuosa con 3 volúmenes de 20 mL de AcOEt. La fase orgánica combinada resultante se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra, se concentra a presión reducida y se seca a vacío. Se obtienen un total de 17.9 mg, puesto que la relación tetronato **1**/alqueno **3** es 1:1 se han obtenido 8.95 mg de producto (39.55  $\mu\text{mol}$ , 12%), un aceite amarillo, como una mezcla de alquenos Z/E en proporción 5:1.

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  5.63 (t,  $J = 8.5$  Hz, 0H), 5.40 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.26 (s, 3H), 5.12 (s, 4H), 4.72 (q,  $J = 1.6$  Hz, 4H), 3.53 (s, 1H), 3.52 (s, 5H), 3.51 (s, 5H), 2.47 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 2.32 (q,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 2.01 (s, 1H), 1.98 (d,  $J = 0.5$  Hz, 5H), 1.80 (t,  $J = 1.6$  Hz, 6H), 1.48 – 1.23 (m, 13H), 0.91 (td,  $J = 7.1, 2.4$  Hz, 7H).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.10, 175.00, 170.99, 169.95, 159.58, 143.78, 116.50, 114.89, 109.74, 101.62, 101.58, 95.38, 95.27, 95.07, 66.26, 57.12, 57.07, 53.55, 32.06, 31.49, 31.23, 30.99, 30.24, 29.75, 25.37, 24.94, 22.39, 22.30, 13.88, 8.69, 8.26, 6.89, 1.94. **HRMS (ESI) m/z:**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NaO}_4^+$  249.1097, encontrado 249.1097.

### Síntesis del alqueno 6



Se preparan 5.92 mL de una disolución 0.21 M de LDA en THF (1.25 mmol) añadiendo 210  $\mu\text{L}$  de diisopropilamina (1.5 mmol) y 710  $\mu\text{L}$  de disolución 2.5 M de n-BuLi (1.26 mmol) sobre 5 mL de THF seco a  $-30$  °C. Se añaden 4.20 mL de la disolución de LDA (886.83  $\mu\text{mol}$ ) sobre una disolución de 98.2 mg de tetronato **1** (620.92  $\mu\text{mol}$ ) en 15 mL de THF seco. Se agita la mezcla durante 1 hora a  $-78$

°C. A continuación, se añade una disolución de 377.0 mg (1.03 mmol) de (Z)-6-((terbutildifenilsilis)oxi)-4-metilhex-4-enal en 10 mL de THF y se mantiene la agitación durante 3 horas a la misma temperatura.

La mezcla de reacción se vierte en un embudo de decantación y se lava con 50 mL de disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A continuación, se extrae la fase acuosa con 3 volúmenes de 50 mL de AcOEt. La fase orgánica combinada resultante se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra a presión reducida y se seca a vacío.

El residuo resultante, que se emplea directamente, se disuelve en 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco y se añaden 77.2 mg de DMAP (631.90 μmol), 40 μL de MsCl (516.84 μmol) y 100 μL de Et<sub>3</sub>N (1.23 mmol). Se mantiene la agitación durante 2 horas a la misma temperatura.

La mezcla de reacción se vierte en un embudo de decantación y se lava con 50 mL de disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A continuación, se extrae la fase acuosa con 3 volúmenes de 50 mL de AcOEt. La fase orgánica combinada resultante se lava con 50 mL de disolución saturada de NaCl, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra a presión reducida y se seca a vacío. Posteriormente, se realiza una cromatografía en columna con una fase móvil 25% AcOEt/hexano. Se obtienen 212.4 mg de mesilato **5** (361.95 μmol, 57%), como aceite amarillo.

El residuo resultante se disuelve en 5 mL de tolueno seco y se añaden 54 μL de DBU (736.99 μmol). La mezcla se agita durante 6 horas a temperatura ambiente.

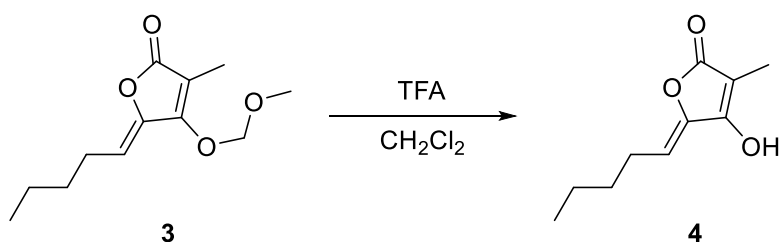
La mezcla de reacción se vierte en un embudo de decantación y se lava con 20 mL de disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A continuación, se extrae la fase acuosa con 3 volúmenes de 20 mL de AcOEt. La fase orgánica combinada resultante se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra a presión reducida y se seca a vacío. Posteriormente, se realiza una cromatografía en columna con una fase móvil 20% AcOEt/hexano. Se obtienen 38.7 mg de alqueno **6** (76.37 μmol, 12%), como un aceite amarillo, siendo una mezcla de alquenos Z/E en proporción 5:1.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.72 – 7.64 (m, 15H), 7.46 – 7.34 (m, 22H), 5.52 – 5.40 (m, 5H), 5.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 5.16 (s, 5H), 5.13 (s, 1H), 4.18 (dd, *J* = 6.5, 1.3 Hz, 8H), 3.44 (s, 8H), 3.40 (s, 2H), 2.43 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.32 (q, *J* = 7.6 Hz, 6H), 2.06 – 1.95 (m, 19H), 1.72 (q, *J* = 1.2 Hz, 11H), 1.59 (s, 3H), 1.44



– 1.32 (m, 4H), 1.27 (d,  $J = 8.6$  Hz, 14H), 1.04 (s, 32H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.86, 160.15, 159.44, 143.94, 143.35, 136.42, 136.26, 135.71, 134.07, 133.96, 129.74, 129.67, 127.78, 127.74, 126.05, 125.94, 113.57, 108.53, 103.70, 101.83, 95.29, 60.72, 57.08, 31.31, 29.83, 26.96, 26.92, 24.08, 24.02, 23.43, 23.23, 19.29, 8.76, 8.34. **HRMS (ESI) m/z:**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{NaO}_5\text{Si}^+$  529.2381, encontrado 529.2379.

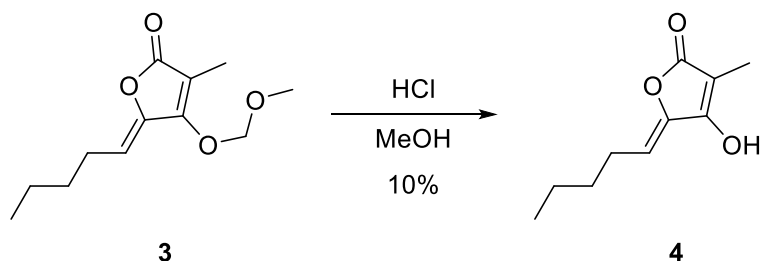
#### Desprotección del alqueno **3** con TFA



Se disuelven 8.95 mg de alqueno **3** (39.55  $\mu\text{mol}$ ) en 3 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco. A  $0^\circ\text{C}$  se añaden 50  $\mu\text{L}$  de TFA (652.94  $\mu\text{mol}$ ) y se mantiene la mezcla agitando durante 5 minutos a  $0^\circ\text{C}$  y luego 2 horas a temperatura ambiente.

La mezcla resultante se concentra a presión reducida y se seca a vacío. No se obtiene el producto esperado.

#### Desprotección del alqueno **3** con HCl concentrado



Sobre el crudo de la reacción anterior se añaden 2 mL de MeOH y 0.4 mL de HCl (comercial 37%, 4.87 mmol). La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente.

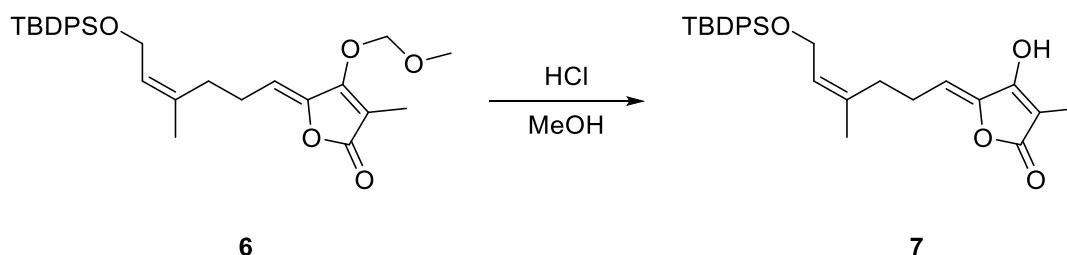
La mezcla de reacción se vierte en un embudo de decantación y se lava con 10 mL de disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . A continuación, se extrae la fase acuosa con 3 volúmenes de 10 mL de AcOEt y se lava con 10 mL de disolución saturada

de NaCl. La fase orgánica combinada resultante se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra a presión reducida y se seca a vacío.

El producto resultante aún se encuentra protegido, se repite el mismo procedimiento agitando durante 24 horas a temperatura ambiente. Se obtienen 1.5 mg de alqueno **4** (8.23 μmol, 10%), como un aceite amarillo.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.66 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.41 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.35 – 4.28 (m, 2H), 3.70 – 3.62 (m, 2H), 2.51 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.33 (q, *J* = 7.4 Hz, 5H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.80 (d, *J* = 1.9 Hz, 10H), 1.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 106H), 0.92 – 0.81 (m, 29H). No fue posible obtener un **<sup>13</sup>C NMR**, puesto que la masa del producto es muy reducida. **HRMS (ESI) m/z**: [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>3</sub><sup>+</sup> 205.0835, encontrado 205.0834.

#### Desprotección del alqueno **6** con HCl concentrado



Se disuelven 38.7 mg de alqueno **6** (76.37 μmol) en 2 mL de MeOH y se añaden 0.4 mL de HCl (comercial 37%, 4.87 mmol). La mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y a continuación se extrae con 3 volúmenes de 10 mL de AcOEt. A continuación la fase orgánica combinada resultante se lava con 10 mL de disolución saturada de NaCl, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra a presión reducida y se seca a vacío. Se obtienen 39.2 mg de alqueno **7**, un aceite amarillo.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.74 – 7.69 (m, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 5.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 0H), 4.07 (dd, *J* = 8.0, 5.3 Hz, 0H), 3.93 (dd, *J* = 15.5, 6.9 Hz, 0H), 3.35 – 3.29 (m, 0H), 2.52 – 2.41 (m, 0H), 2.24 (dq, *J* = 19.2, 7.1 Hz, 0H), 2.08 (d, *J* = 11.3 Hz, 0H), 1.84 – 1.77 (m, 1H), 1.77 – 1.72 (m, 0H), 1.43 (d, *J* = 3.5 Hz, 0H), 1.35 – 1.24 (m, 1H), 1.08 (s, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.36, 172.39, 172.31, 172.23, 162.48, 162.33, 162.29, 144.40, 144.26, 144.12,

141.37, 140.34, 135.62, 135.18, 134.93, 129.79, 127.84, 124.89, 124.13, 122.27, 122.00, 121.44, 121.33, 109.23, 109.07, 108.92, 108.75, 100.08, 99.74, 99.62, 69.11, 68.86, 57.92, 57.87, 40.95, 40.78, 31.52, 29.81, 26.68, 23.95, 23.79, 23.40, 23.23, 23.12, 22.80, 20.65, 19.12, 16.13, 16.01, 14.22, 6.30, 6.23, 5.89.

**HRMS (ESI) m/z:** [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>4</sub>Si<sup>+</sup> 485.2119, encontrado 485.2119.

## 5. Conclusiones/Conclusiones/Conclusions

## **Conclusiones**

Se ha realizado la síntesis de un fragmento modelo de ircinialactama J, que contiene una unidad de ácido tetrónico. Se ha logrado la protección con metoximetilo (MOM) del grupo hidroxilo de la unidad de ácido tetrónico con un alto rendimiento (88%).

El HCl ha permitido la desprotección completa del grupo protector MOM. Sin embargo, aún es necesario optimizar los parámetros de esta reacción: concentración del HCl, disolvente, temperatura y tiempo.

## **Conclusións**

Realizouse a síntese dun fragmento modelo de ircinialactama J, que contén unha unidade de ácido tetrónico. Logrouse a protección con metoximetilo (MOM) do grupo hidroxilo da unidade de ácido tetrónico con alto rendemento (88%).

O HCl permitiu a desprotección completa do grupo protector MOM. Sen embargo, aínda é necesario optimiza-los parámetros desta reacción: concentración do HCl, disolvente, temperatura e tempo.

## **Conclusions**

Synthesis of an ircinialactam J fragment was performed, bearing a tetronic acid moiety. Protection with methoxymethyl (MOM) of the hydroxyl group of the tetronic acid unit has been achieved in high yield (88%).

HCl has allowed the complete deprotection of the MOM protective group. However, it is still necessary to optimize this reaction parameters: HCl concentration, solvent, temperature, and time.

## **Bibliografía**

- Altmann, K. H. (2017). Drugs from the oceans: Marine natural products as leads for drug discovery. *Chimia*, 71(10), 646–651.  
<https://doi.org/10.2533/chimia.2017.646>
- Auerbach, J., & Weinreb, S. M. (1974). Synthesis of terrein, a metabolite of *Aspergillus terreus*. *Journal of the American Chemical Society*, 8, 298–299.
- Balansa, W., Islam, R., Fontaine, F., Piggott, A. M., Zhang, H., Webb, T. I., Gilbert, D. F., Lynch, J. W., & Capon, R. J. (2010). Ircinialactams: Subunit-selective glycine receptor modulators from Australian sponges of the family Irciniidae. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18(8), 2912–2919.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.03.002>
- Faulkner, D. J. (1973). Variabilin, an antibiotic from the sponge, *Ircinia variabilis*. *Tetrahedron Letters*, 14(39), 3821–3822.
- Hall, D. G., & Deslongchamps, P. (1995). Transannular Diels-Alder/intramolecular aldol tandem reaction as a stereocontrolled route to (+)-aphidicolin and its isosteric C8-epimer1. *Journal of Organic Chemistry*, 60, 7796–7814.
- Jiménez, C. (2018). Marine Natural Products in Medicinal Chemistry. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 9(10), 959–961.  
<https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.8b00368>
- Lion, T. (2014). Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(3), 441–462. <https://doi.org/10.1128/CMR.00116-13>
- Liu, Y., Zhang, S., Jung, J. H., & Xu, T. (2007). Bioactive Furanosesterterpenoids from Marine Sponges. In *Bioactive Heterocycles V* (pp. 231–258). Springer Berlin Heidelberg.  
[https://doi.org/10.1007/7081\\_2007\\_070](https://doi.org/10.1007/7081_2007_070)
- Mazzotta, S., Berastegui-Cabrera, J., Carullo, G., Vega-Holm, M., Carretero-Ledesma, M., Mendolia, L., Aiello, F., Iglesias-Guerra, F., Pachón, J., Vega-Pérez, J. M., & Sánchez-Céspedes, J. (2021). Serinol-Based Benzoic

- Acid Esters as New Scaffolds for the Development of Adenovirus Infection Inhibitors: Design, Synthesis, and in Vitro Biological Evaluation. *ACS Infectious Diseases*, 7(6). <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00515>
- Meyers, A. I., Durandetta, J. L., & Munavu, R. (1975). 2-Thiazolines in organic synthesis. Formation of  $\beta$ -hydroxy aldehydes with protected hydroxy groups. A synthesis of homoallylic alcohols. *Journal of Organic Chemistry*, 40, 2025–2029.
- Millán Álvarez, R. E. (2022). *Determinación de la estereoquímica de telepamida y enigmazol C mediante cálculos computacionales, reacciones de cicloisomerización de 1,5-eninos catalizadas por indio (III), y síntesis total de ircinialactama J*. Universidade da Coruña.
- Nieto Prieto, R. M. (2013). *Nuevos compuestos de organismos marinos farmacológicamente activos*. Universidade da Coruña.
- Pech Puch, D. J. (2020). *Productos naturales bioactivos de organismos marinos de la Península de Yucatán, México*. Universidade da Coruña.
- Prasad, P., Zhang, A., Salim, A. A., & Capon, R. J. (2018). Pursuing sesterterpene lactams in Australian Irciniidae sponges. *Fitoterapia*, 126, 83–89. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2017.09.003>
- Sachse, M., Tenorio, R., Fernández de Castro, I., Muñoz-Basagoiti, J., Perez-Zsolt, D., Raïch-Regué, D., Rodon, J., Losada, A., Avilés, P., Cuevas, C., Paredes, R., Segalés, J., Clotet, B., Vergara-Alert, J., Izquierdo-Useros, N., & Risco, C. (2022). Unraveling the antiviral activity of plitidepsin against SARS-CoV-2 by subcellular and morphological analysis. *Antiviral Research*, 200. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105270>
- Tarazona Ramos, G. (2017). *Nuevos compuestos citotóxicos de esponjas de Indonesia con naturaleza estructural diversa. Uso de técnicas avanzadas en la determinación de su estereoquímica relativa y absoluta*. Universidade da Coruña.
- Williams, D. B. G., & Lawton, M. (2010). Drying of organic solvents: Quantitative evaluation of the efficiency of several desiccants. *Journal of Organic Chemistry*, 75(24), 8351–8354. <https://doi.org/10.1021/jo101589h>

- Woodward, R. B., Logusch, E., Nambiar, K. P., Sakan, K., Ward, D. E., Au-Yeung, B. W., Balaram, P., Browne, L. J., Card, P. J., & Chen, C. H. (1981). Asymmetric total synthesis of erythromycin. 1. Synthesis of an erythronolide A secoacid derivative via asymmetric induction. *Journal of the American Chemical Society*, *103*, 3210–3213.
- Wuts, P. G. M., & Greene, T. W. (2007). *Greene's protective groups in organic synthesis* (Fourth edition). Wiley-Interscience.
- Xiong, W., Zhao, Y., Xu, L., & Ji, H. (2017). Total Synthesis of Marine Furanosesterterpene Natural Product, (18S)-Variabilin. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, *37*(8), 2101–2108.  
<https://doi.org/10.6023/cjoc201702007>
- Zhang, X., Shi, H., Chen, J., Shi, D., Li, C., & Feng, L. (2014). EF1A interacting with nucleocapsid protein of transmissible gastroenteritis coronavirus and plays a role in virus replication. *Veterinary Microbiology*, *172*(3–4), 443–448. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.05.034>



## Anexos

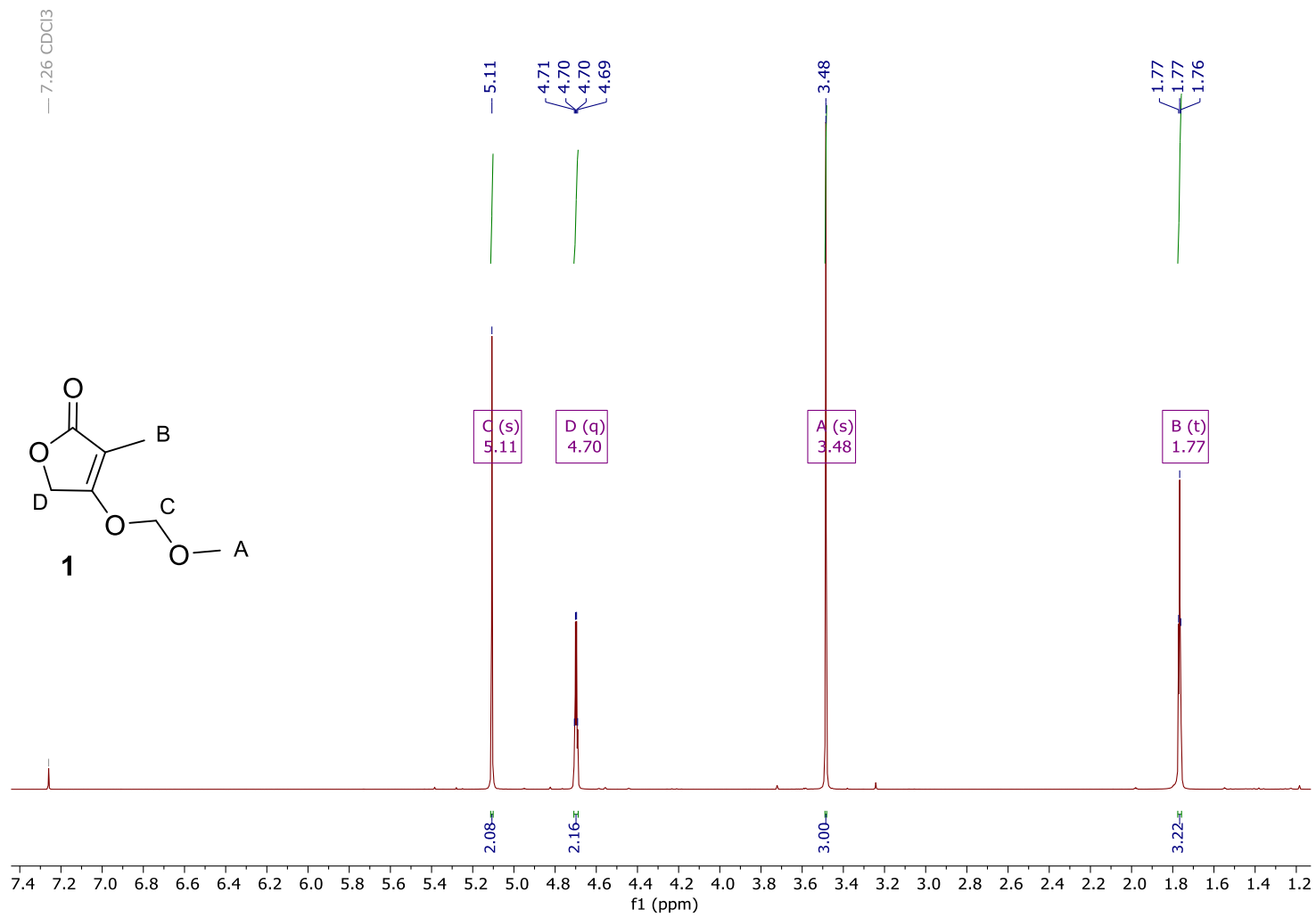


Figura 30. Espectro de RMN <sup>1</sup>H del tetronato **1**.

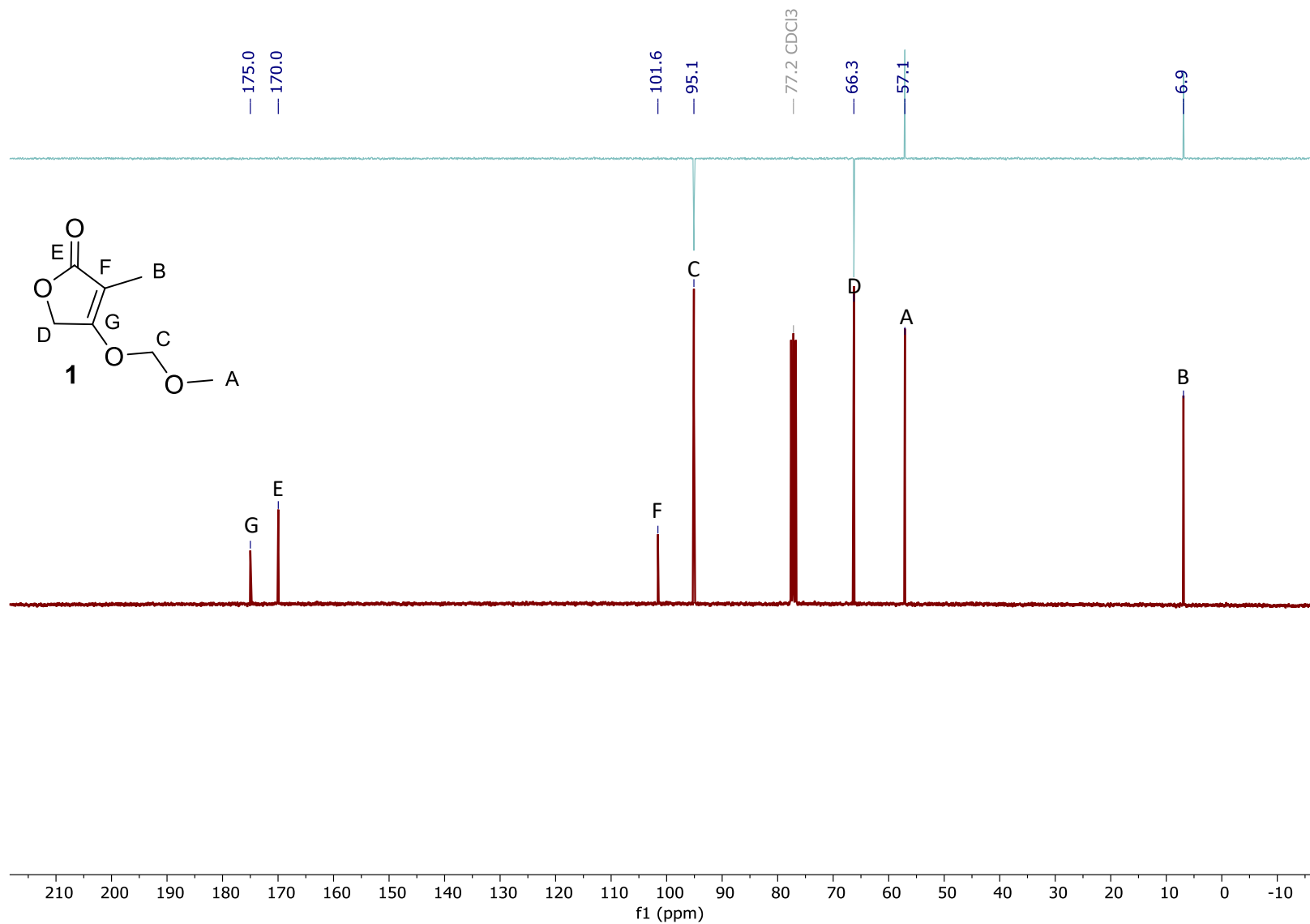


Figura 31. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT del tetronato 1.

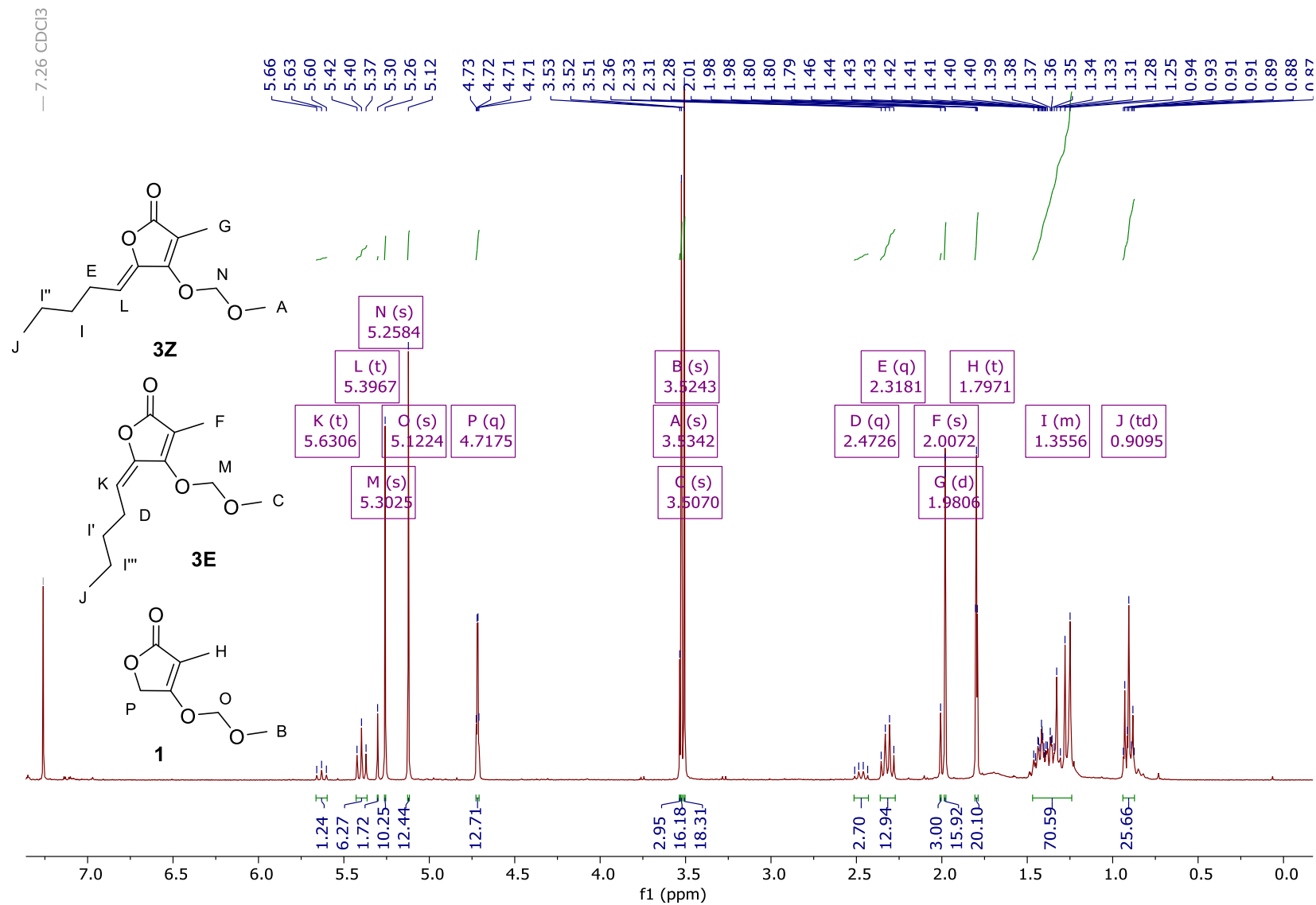


Figura 32. Espectro de RMN <sup>1</sup>H del alqueno 3.

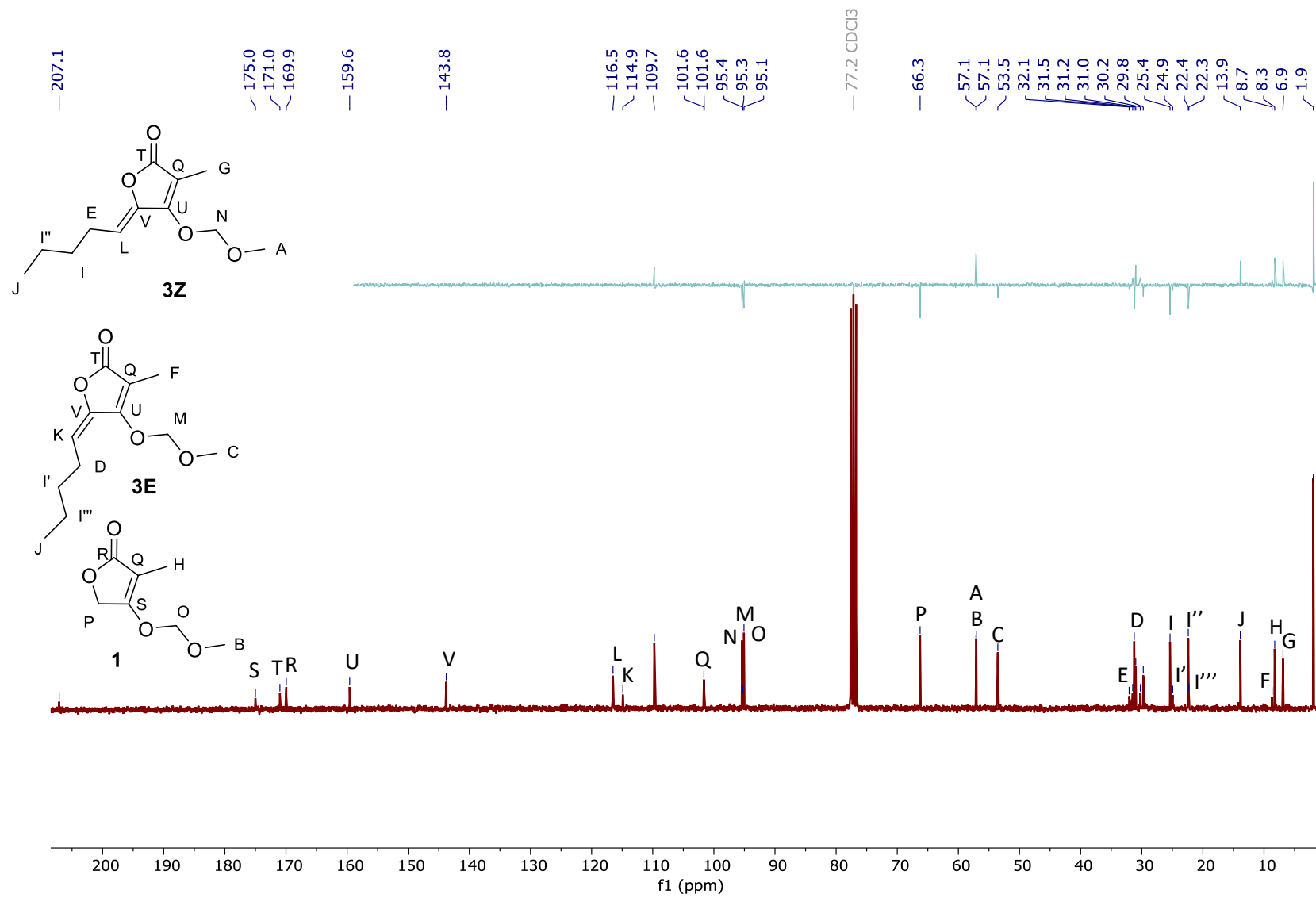


Figura 33. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT del alqueno **3**.

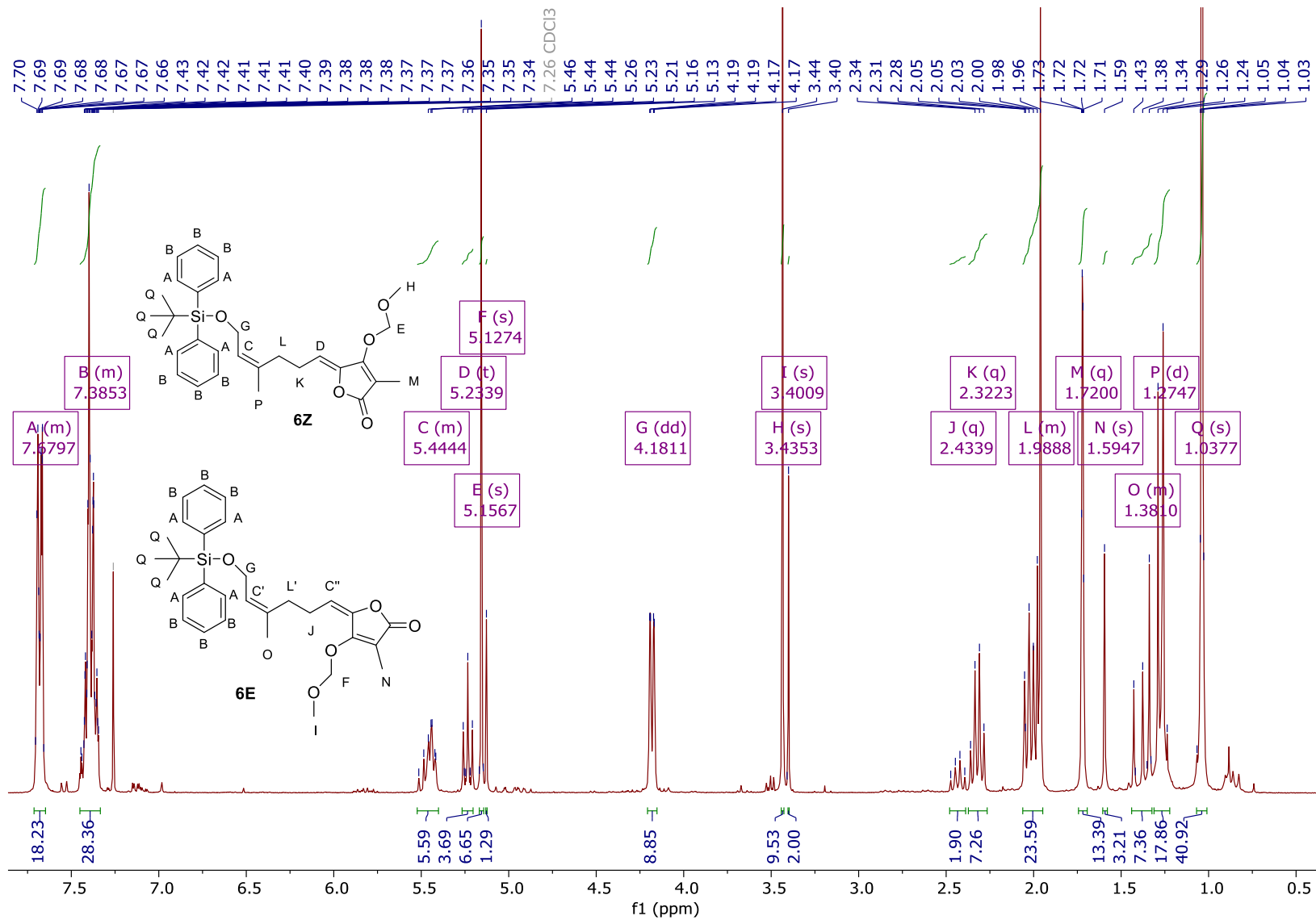


Figura 34. Espectro de RMN <sup>1</sup>H del alqueno 6.

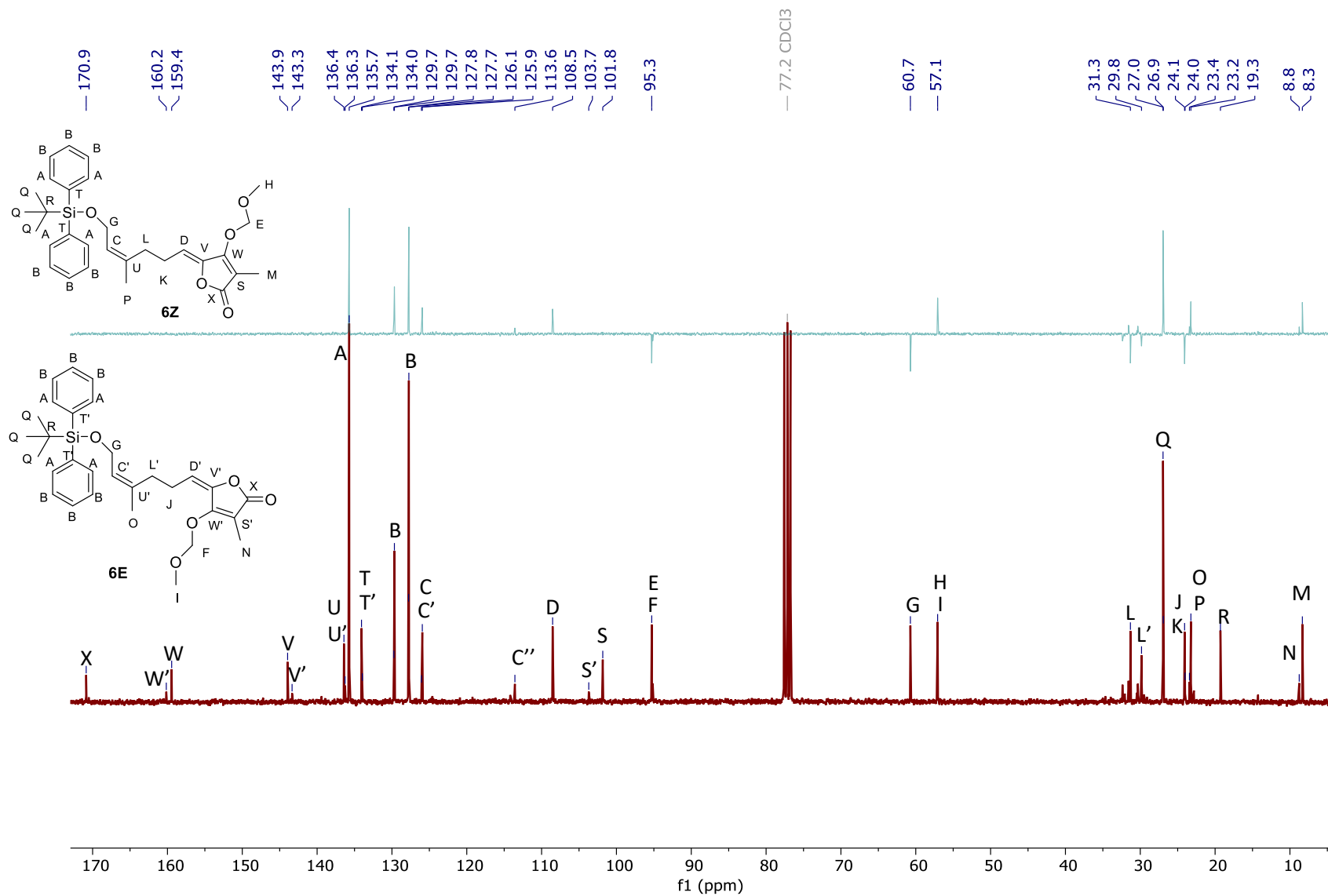
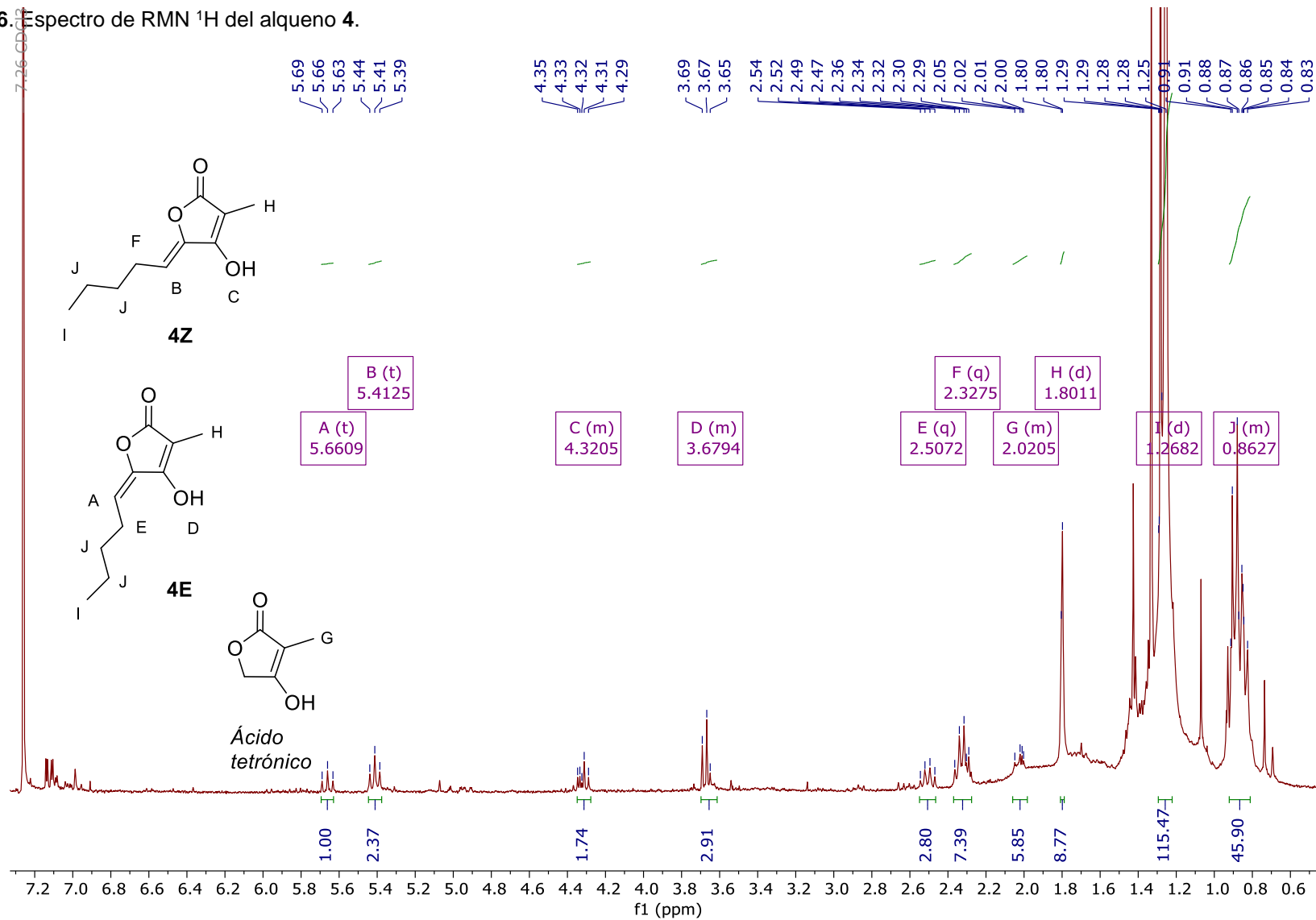


Figura 35. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT del alqueno **6**.

Figura 36. Espectro de RMN <sup>1</sup>H del alqueno 4.



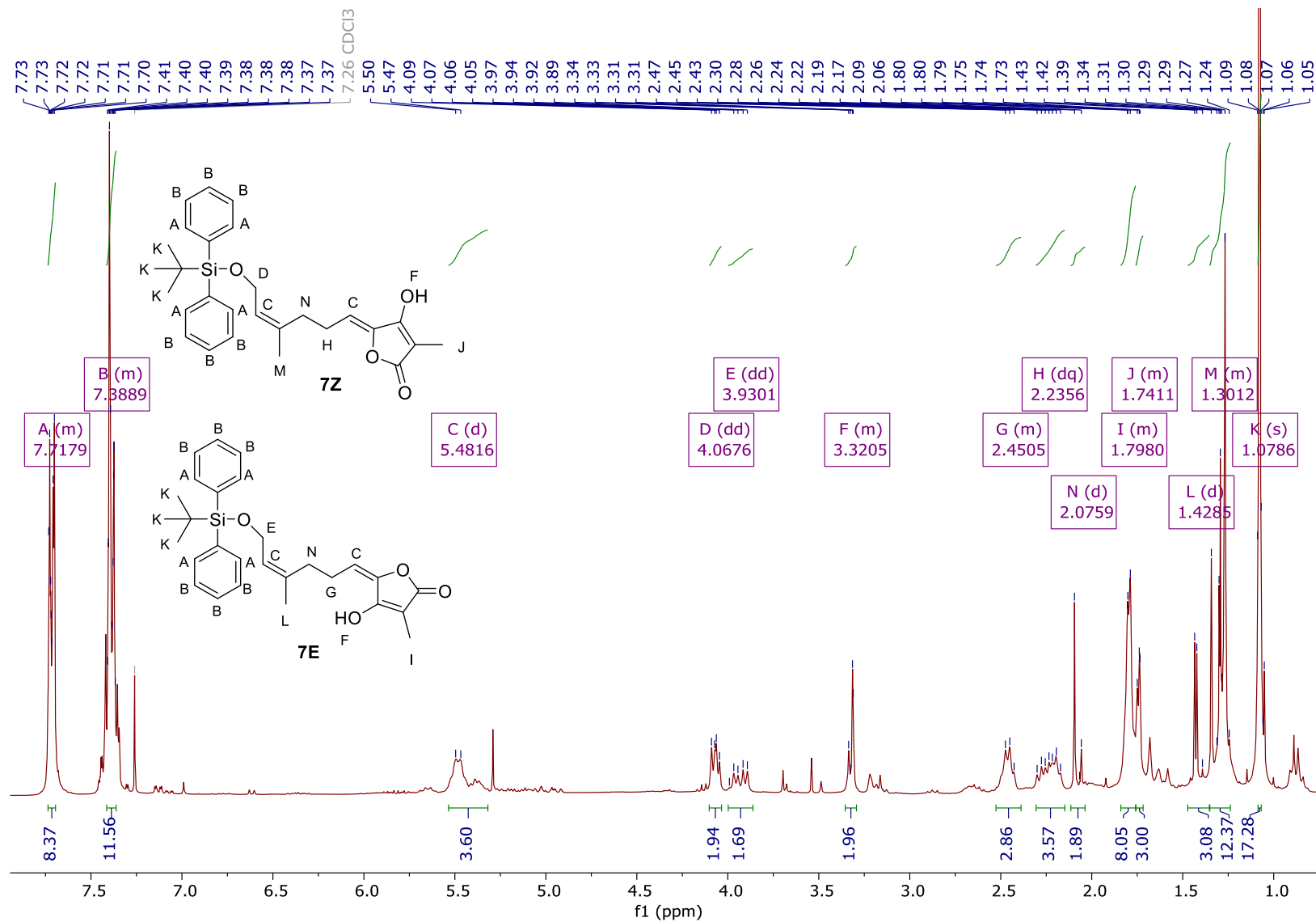


Figura 37. Espectro de RMN <sup>1</sup>H del alqueno 7.



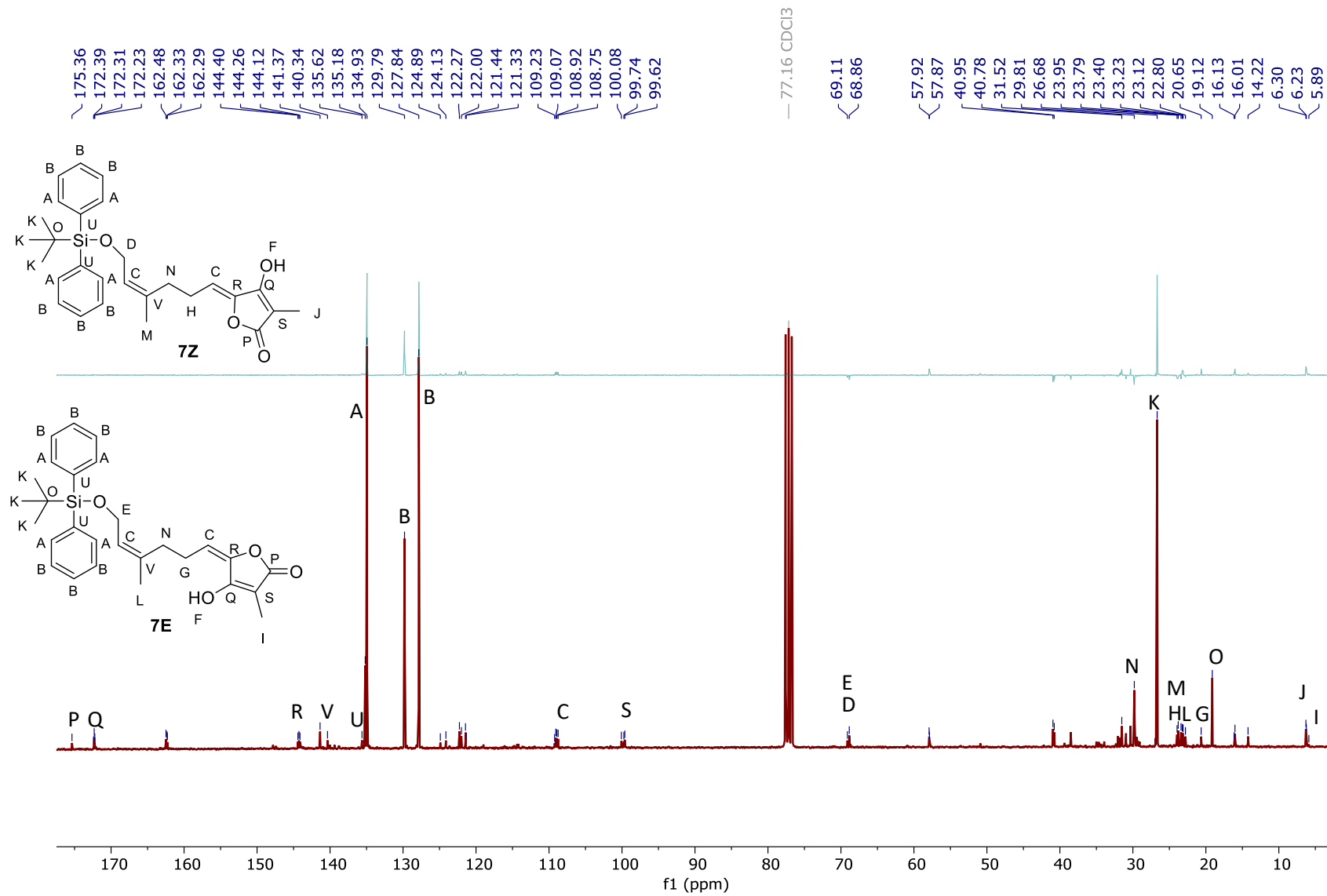


Figura 38. Espectros de RMN <sup>13</sup>C y DEPT del alqueno 7.