



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

Título del Trabajo

**PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS BICÍCLICOS PARA
LA SÍNTESIS DE ESTEROIDES**

Autor:

VÍCTOR GONZÁLEZ GÓMEZ

Tutor:

Purificación Cuadrado Curto

ÍNDICE

• Índice	2
• Resumen	3
• Introducción	4
• Antecedentes bibliográficos	5
➤ Aproximaciones a la síntesis total de esteroides no naturales	5
➤ Reducción estereoselectiva de dicetonas aquirales	9
➤ Construcción del esqueleto hidrocarbonado	10
• Objetivos	12
• Plan de trabajo	13
• Resultados y discusión	16
➤ Alquilación de la 1,3-ciclopentadienona	16
➤ Desimetrización reductiva de la β -dicetona	17
➤ Procesos de protección selectiva	19
➤ Construcción del esqueleto hidrocarbonado	21
• Conclusiones	24
• Técnicas experimentales	26
➤ Síntesis de productos de partida	26
➤ Monorreducción de las dicetonas 2 y 3	28
➤ Protección de grupos funcionales	30
➤ Adición nucleófila al grupo ciano	32
➤ Preparación de los derivados de ácido cinámico (11, 12, 13 y 14)	33
• Anexos	36
➤ Bibliografía	36
➤ Espectros	37

RESUMEN

Este trabajo se ha centrado en el estudio de las posibilidades de 1,3-ciclopentadienonas-2,2-disustituidas como punto de partida en la construcción de sistemas esteroideos 13-etilsustituidos. El proyecto se engloba en uno más amplio donde se desarrolla la síntesis de esteroides no naturales, de conocida e incrementada acción farmacológica. En concreto, hemos estudiado las posibilidades de desimetrización reductiva de las 1,3-ciclopentadienonas, desde el punto de vista químico y estereo. En esta primera etapa, se ha preparado el dioxolano derivado de la 2-etil-2(cianoetil)-3-hidroxyciclopentanona, para su empleo como sintón electrofílico en el ensamblaje del esqueleto hidrocarbonado completo.

This work is focused on the study of the possibilities of 2,2-disubstituted 1,3-cyclopentadienones as starting materials for building 13-ethyl-substituted steroidal systems. The present work is included in a broader project where no-natural steroids, of known and increased pharmacological activities, are synthesized. In particular herein we study the possibilities of the reductive desymmetrization of 1,3-cyclopentadienones, from both chemical and stereo aspects. In this first phase the dioxolane derived from the 2-ethyl-2(cyanoethyl)-3-hydroxycyclopentanone has been prepared, in order to be used as electrophilic synthon for the assembly of the full hydrocarbon skeleton.

INTRODUCCIÓN

La síntesis de esteroides así como el desarrollo de nuevas rutas sintéticas para su obtención son actualmente temas de gran interés científico, ya que muchos tienen una gran importancia terapéutica, lo que ha hecho que su investigación experimente un gran auge. Algunas de las rutas sintéticas más utilizadas para la fabricación de esteroides son la síntesis de Torgov o la de Woodward^{1,2,3}

La investigación se enfoca en los esteroides “no naturales”, los cuales poseen un sustituyente diferente del metilo en la posición C-13 del esteroide. Hay tres de especial interés en los cuales el sustituyente en la posición 13 es un grupo etilo, son: **gestodeno**, **levonogestrel** y **desogestrel**. Su interés se debe a que forman parte de los anticonceptivos de última generación. Sus estructuras se pueden observar en la figura 1.

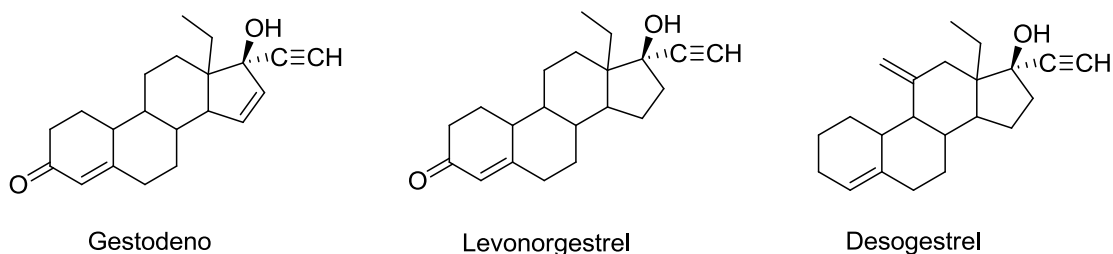


Figura 1

Una posibilidad en la síntesis total de este tipo de esteroides es comenzar con la preparación de los anillos C y D. De entre las diferentes vías sintéticas que se han planteado en la bibliografía, en nuestro trabajo hemos abordado la desimetrización reductiva de 1,3-ciclopentadienonas⁴, como vía de acceso a la construcción del anillo C (figura 2).

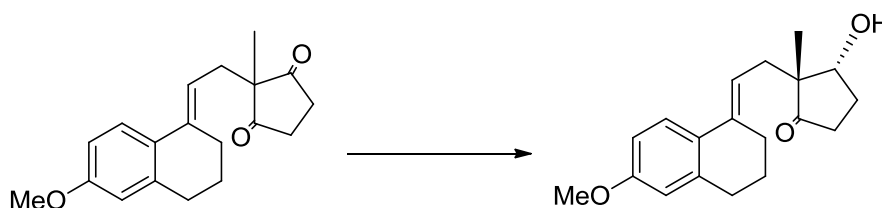
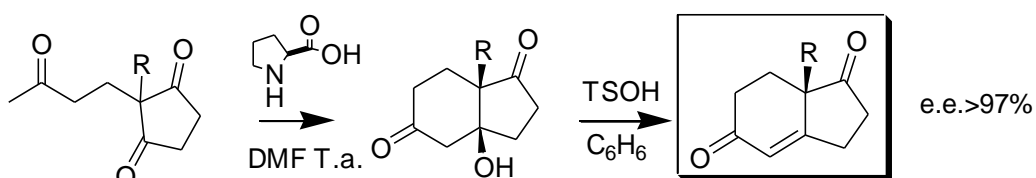


Figura 2

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

➤ *Aproximaciones a la síntesis total de esteroides no naturales*

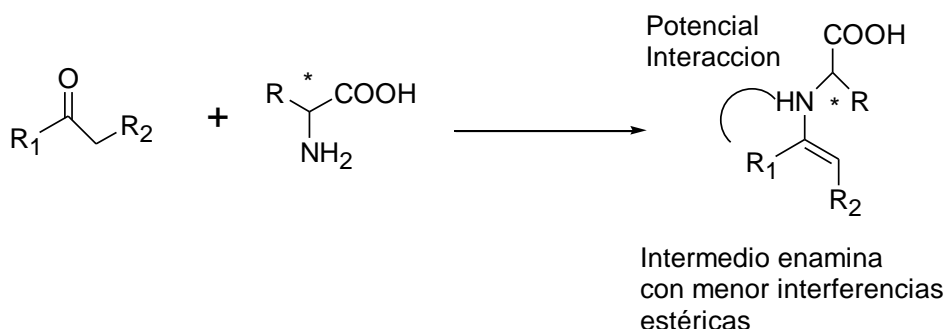
Una posibilidad en la síntesis total de esteroides “no naturales”, con un sustituyente diferente del metilo en la posición C-13, es comenzar con la preparación de los anillos C y D, y una vez obtenidos éstos, completar el esqueleto hidrocarbonado del esteroide. En esta línea de trabajo, y desde que Hajos y Parrish⁵ publicaron por primera vez la síntesis de este tipo de sistemas bicíclicos, se han preparado nuevos catalizadores, que han permitido mejorar el rendimiento y la relación de enantiómeros con que se obtienen estos productos. De entre las diferentes posibilidades descritas en la bibliografía para abordar el objetivo de construcción del esteroide, el empleo de aminoácidos quirales sobre sistemas carbonílicos adecuados, permite inducir procesos de ciclación que transcurren preferentemente hacia una estereoquímica concreta (esquema 1).



Cetona Hajos-Parrish-Eder-Sauer

Esquema 1

Durante los últimos 15 años, el empleo de α -aminoácidos primarios como organocatalizadores, se ha desarrollado de modo importante. Se utilizan en procesos cuyo intermedio de reacción es una enamina (esquema 2):



Esquema 2

De hecho el empleo de aminoácidos primarios para formar una enamina, presenta ventajas con respecto a la prolina⁶ en la activación de los intermedios. El grupo NH puede

estar implicado en interacciones con el sustrato si este es el adecuado (figura 3). Es de gran interés en compuestos carbonílicos con mayores interacciones estéricas:

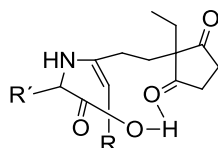
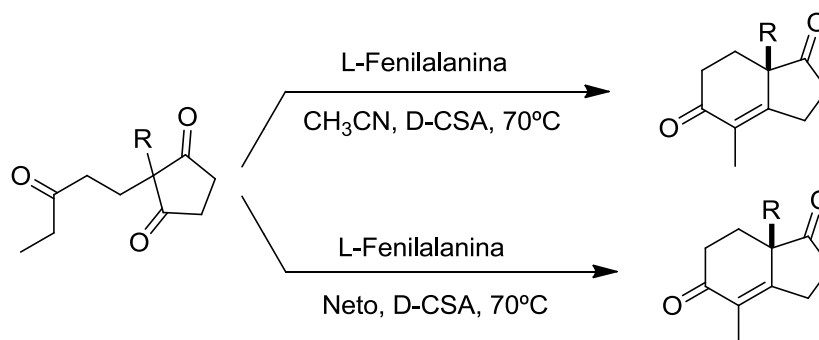


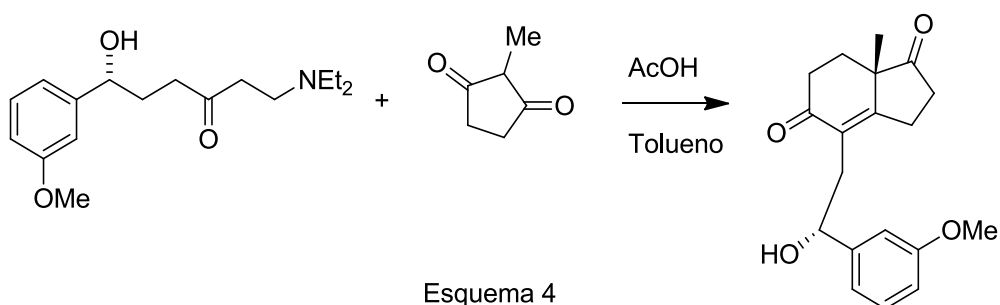
Figura 3

La síntesis de cetonas análogas a la HPES ha sido posible por reacción de las correspondientes tricetonas proquirales con L-fenilalanina^{7,8} y ácido D-Camforsulfónico (esquema 3):



Esquema 3

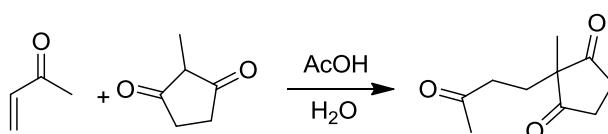
Cohen y colaboradores^{9,10} han descrito la preparación de (1R,S)-2-[5,6,7,7a-tetrahidro-(7aS,R)-metil-1,5-dioxo-4-indanil]-1-(3-metoxifenil)etanol por tratamiento ácido de β-aminocetonas como precursores de enonas (esquema 4):



Esquema 4

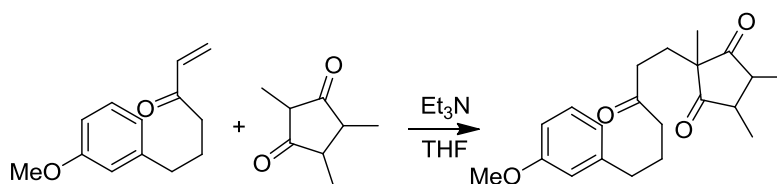
El empleo de las condiciones descritas en la bibliografía hasta el momento, requieren de largos periodos de calefacción, además se han estudiado pocos aminoácidos primarios como sustratos que permitan la ciclación estereoselectiva a los sistemas bicíclicos¹¹.

La preparación de tricetonas proquirales está descrita en la bibliografía siguiendo dos metodologías alternativas. Una posible vía es el tratamiento en medio ácido de 1,3-ciclopentadionas con vinilcetonas, en estas condiciones se han preparado⁸ 2-etil-2-(3-oxopentil)-1,3-ciclopentadionas con excelentes rendimientos químicos.



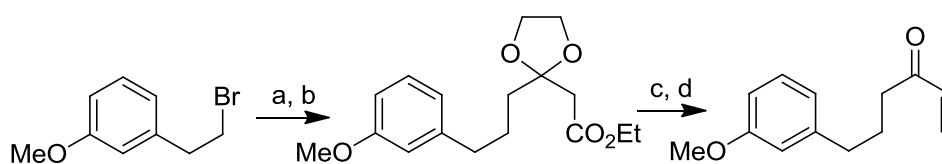
Esquema 5

Otra vía posible para la preparación de tricetonas es el tratamiento de la vinilcetona y el compuesto dicarbonílico con trietilamina en THF.



Esquema 6

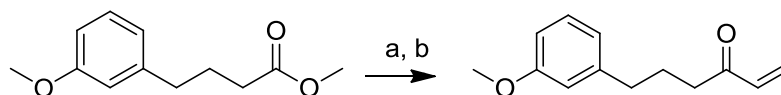
Además, mientras la etilvinilcetona es un compuesto comercial, la 6-(3-metoxifenil)-1-hexen-2-ona no es comercial y por lo tanto se debe preparar como paso previo al proceso de condensación. En la bibliografía existen diferentes procedimientos sintéticos que permiten la preparación de esta cetona: el grupo de Wang¹² sintetiza este intermedio por reacción del dianión derivado de acetilacetato de etilo con 1-bromo-2-(3-metoxifenil)etano para dar 6-(3-metoxifenil)-3-oxohexanoato de etilo, que siguiendo las reacciones del esquema 7 conduce a la vinilcetona:



Reactivos y condiciones: (a) CH₃COCH₂CO₂Et, THF, NaH, n-Butil, N₂, 0°C; (b) HOCH₂CH₂OH, p-TSOH, 90°C; (c) THF, LiAlH₄, N₂, reflujo; (d) HCl, CH₃COCH₃

Esquema 7

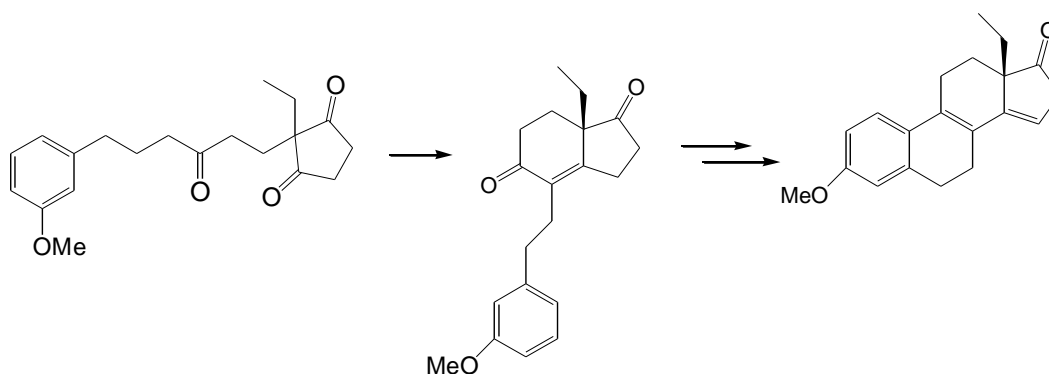
Una alternativa desarrollada por Oikawa¹³, emplea β-cetosulfóxidos como intermedio y como grupo que permite la generación del doble enlace carbono-carbono (esquema 8):



Reactivos y condiciones: (a) EtSOEt, NaH, THF; (b) calor

Esquema 8

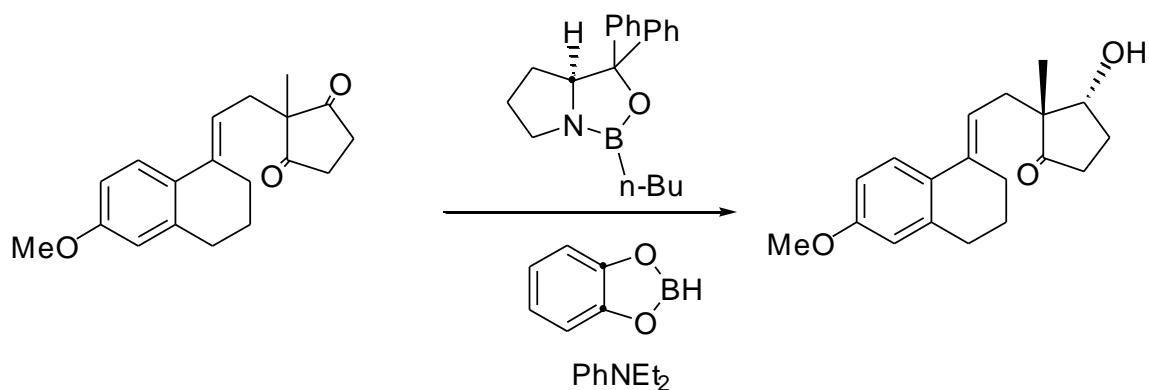
La ciclación enantioselectiva de tricetonas proquirales promovida por α-aminoácidos primarios enantioméricamente puros, permitiría sintetizar un intermedio clave en la síntesis de diferentes esteroides con especial interés farmacológico (esquema 9).



Esquema 9

➤ Reducción estereoselectiva de dicetonas aquirales

Por otro lado, la inducción asimétrica en la estructura esteroidea final, se puede conseguir en la preparación del anillo D. La reducción enantioselectiva y diastereoselectiva de la dicetona aquiral de Torgov¹⁴, proporciona un acceso al control de la stereoquímica de los centros C-13 y C-17 del futuro esteroide (en torno al 90% de pureza enantiomérica) (esquema 10):



La presencia de la PhEt_2N , que forma un complejo con el catecol borano, parece ser responsable tanto del stereocontrol observado, como también de la inversión de la stereoquímica relativa de los dos centros quirales (figura 4), respecto a la bibliografía anterior¹⁵.

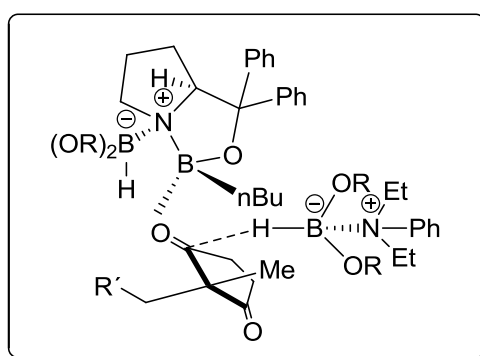
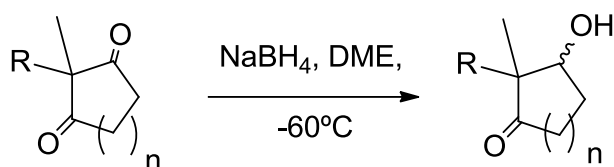


Figura 4

La reducción quimioselectiva de 1,3-cicloalcanodionas¹⁶, empleando NaBH₄, en presencia de DME, reduce significativamente la proporción de diol formado. De hecho, este proced

imiento constituye un protocolo importante para la síntesis de productos naturales terpénicos:



Esquema 11

➤ **Construcción del esqueleto hidrocarbonado**

Las 1,3-dicetonas 2,2-disustituidas, constituyen un valioso punto de partida, para llegar a la síntesis de esteroides de alto valor añadido. Ello exige una actuación quimio- y estereoselectiva⁴ sobre los diferentes grupos funcionales presentes, en primer lugar, y a continuación el ensamblaje del esqueleto hidrocarbonado^{14b}(Figura 5).

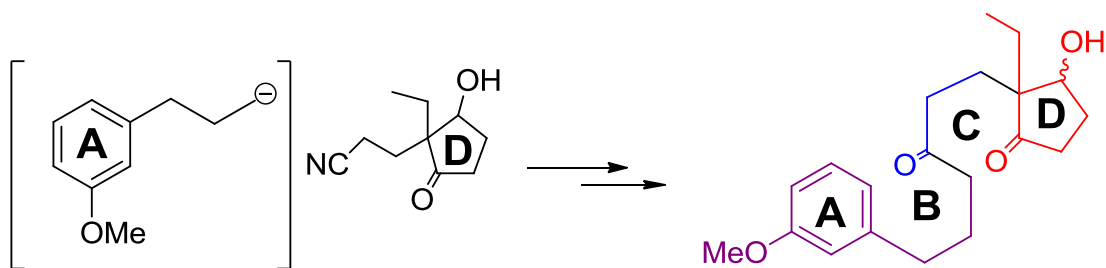


Figura 5

La construcción del esqueleto hidrocarbonado completo del esteroide a partir de dicetonas como la de la figura 6, se puede llevar a cabo por métodos altamente quimio- y estereoselectivos, en presencia de aminoácidos quirales como la L-prolina^{6b}.

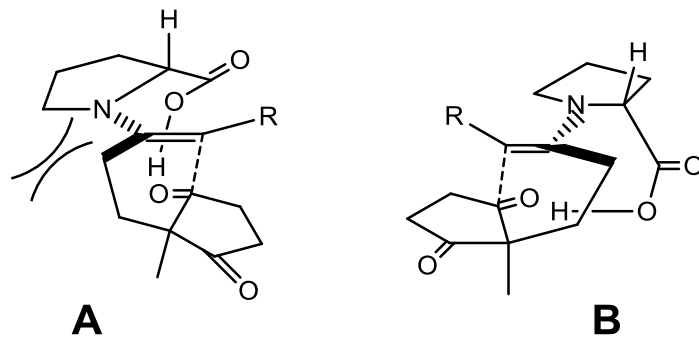


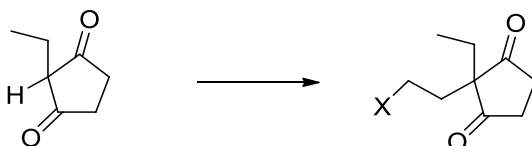
Figura 6

El diferente grado de impedimento estérico que presentan los intermedios A y B de la adición nucleofílica, determina que el proceso transcurra en mayor extensión a través de B, proporcionando mayoritariamente uno de los enantiómeros.

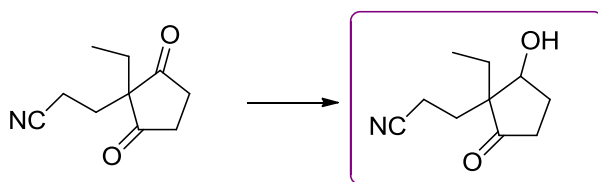
OBJETIVOS

El planteamiento general del trabajo que he realizado, forma parte de una línea de investigación mucho más amplia y consolidada que se centra en la preparación de esteroides no naturales con potencial actividad farmacológica. El trabajo contenido en la presente Memoria se ha estructurado en base a los siguientes objetivos:

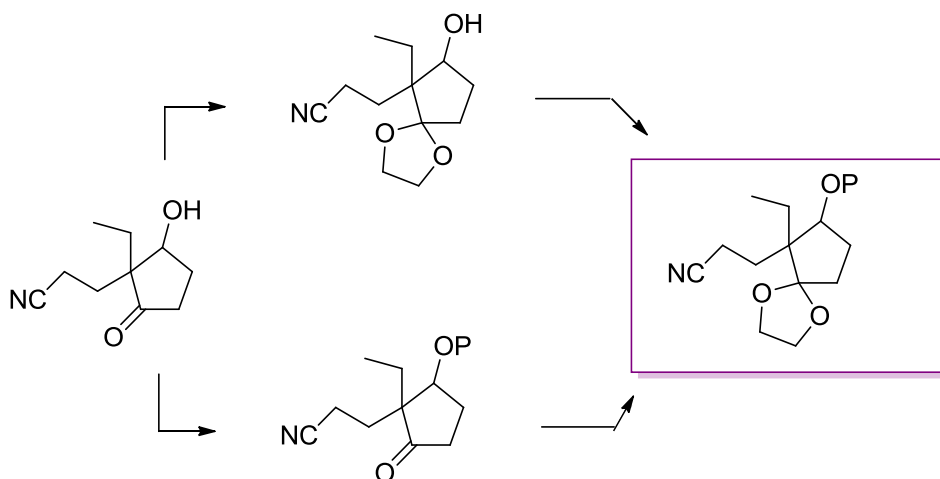
1. Síntesis de 1,3-ciclopentadienonas 2,2-disustituidas:



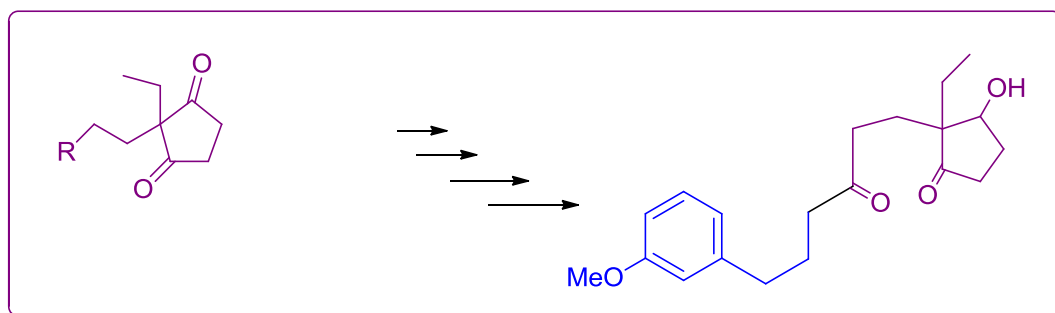
2. Desimetrización reductiva (quimio- y estereoselectivamente):



3. Protección secuencial de los grupos funcionales presentes:



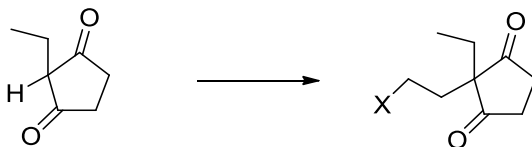
4. Empleo de estos intermedios clave para el ensamblaje del esqueleto hidrocarbonado:



PLAN DE TRABAJO

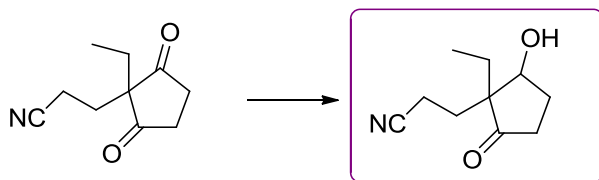
La consecución de los objetivos expuestos, se ha estructurado en los siguientes apartados:

1. Alquilación de la 2-etil-1,3-ciclopentadienona.

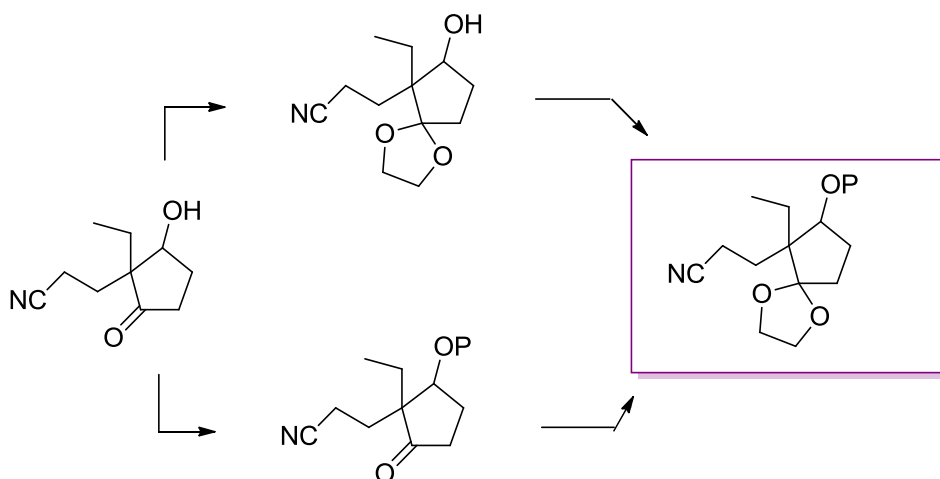


2. Actuación selectiva sobre uno de los grupos carbonilo:

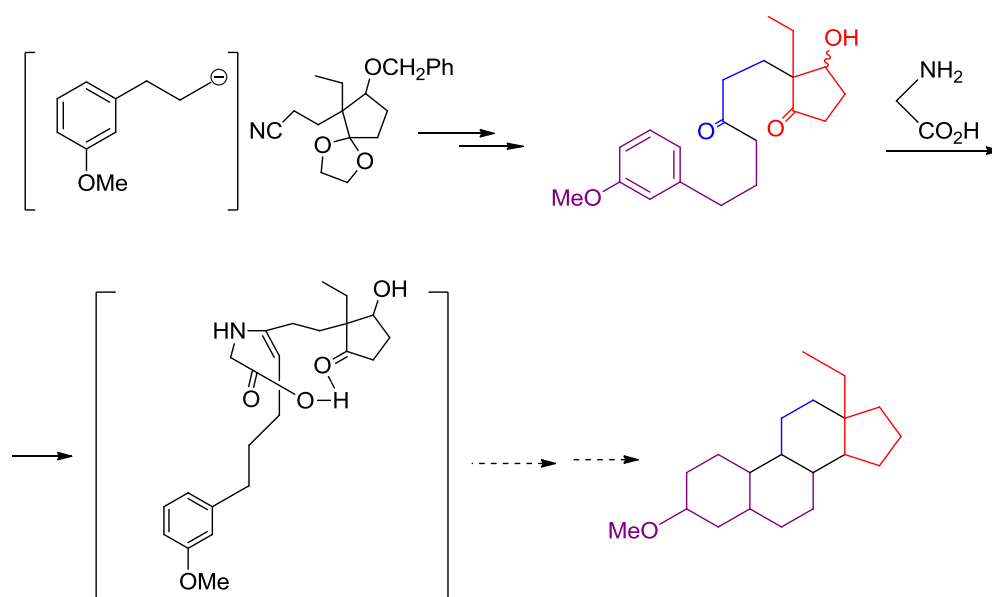
- Monorreducción selectiva:



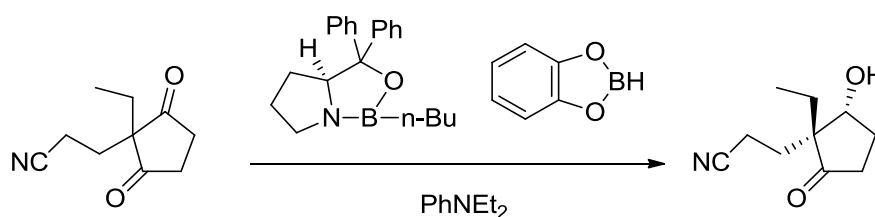
- Protección secuencial de las funciones oxigenadas:



3. Ensamblaje del esqueleto esteroideo apoyándonos en el grupo ciano:

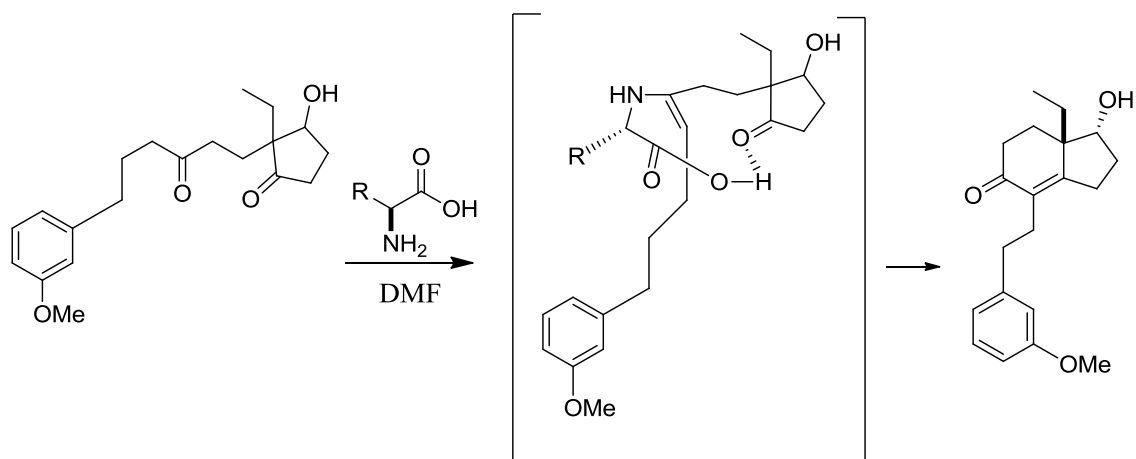


La segunda parte de este planteamiento general, dirigida a la modificación del procedimiento para conseguir una síntesis enantioselectiva, se plantea a partir de la dicetona 2,2-disustituida, introduciendo en la etapa de monorreducción del grupo carbonilo, un proceso estereoespecífico¹⁴, que se basa en emplear catecolborano como agente reductor, en presencia de un catalizador quiral:



La aplicación del resto del proceso sintético a esta β -hidroxicetona quiral, transformará el procedimiento en una síntesis asimétrica.

Otra posibilidad para la consecución del objetivo final es inducir la asimetría empleando en la ciclación del anillo C un aminoácido quiral⁶:



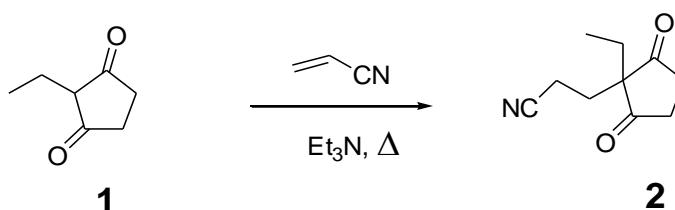
Ambas vías, se han ensayado, pero su desarrollo queda fuera del contexto temporal de este trabajo, y se llevará a cabo en futuros trabajos.

RESULTADOS Y DISCUSION

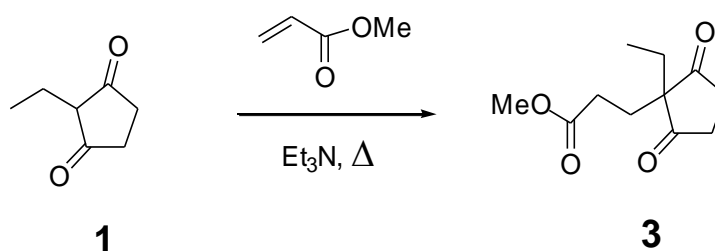
➤ ALQUILACIÓN DE LA 1,3-CICLOPENTADIENONA

En nuestro trabajo hemos partido de la *2-etil-1,3-ciclopentadienona* **1**, sintetizada en mi grupo de investigación, para la introducción de electrófilos α,β -insaturados, mediante procesos de adición de Michael. En concreto, el trabajo se inicia empleando el *carbanión de la ciclopentadienona* frente a *acrilonitrilo* y *acrilato de metilo*, en trietilamina calentando a reflujo⁴.

Síntesis de 2-(cianoetil)-2-etil-1,3-ciclopentadienona (2)



Síntesis 2-(metoxycarbonil)etil-2-etil-1,3-ciclopentadienona (3)



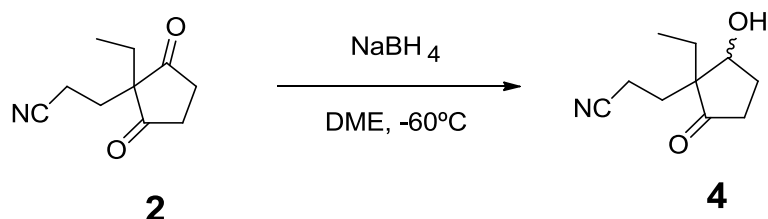
Se obtienen así los compuestos **2** y **3**, con elevados rendimientos, que se aíslan y caracterizan, para su empleo en las etapas posteriores.

➤ **DESIMETRIZACIÓN REDUCTIVA DE LA β -DICETONA**

La monorreducción selectiva de β -dicetonas cíclicas, es factible empleando condiciones bien establecidas en la bibliografía¹⁶, que en mi trabajo, ajustamos a nuestras ciclopentadienonas.

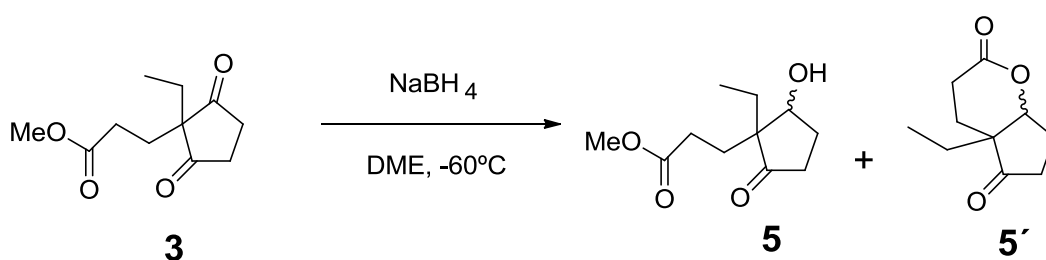
➤ La **quimioselectividad** se consigue con éxito, obteniendo en el caso del nitrilo **2**, elevados rendimientos en la β -hidroxicetona **4**.

Síntesis de la 2-(cianoetil)- 2-etil-3-hidroxiciclopentanona (**4**)



En el caso del éster metílico **3**, la monorreducción ocurre satisfactoriamente, pero conduce a una mezcla compleja de hidroxicetona y de la lactona resultante de la transesterificación durante el proceso de reacción (**5'**). Por ello, el compuesto **5**, se aisló y caracterizó, pero con escaso rendimiento.

Síntesis de la 2-(metoxicarbonil)- 2-etil-3-hidroxiciclopentanona (**5**)

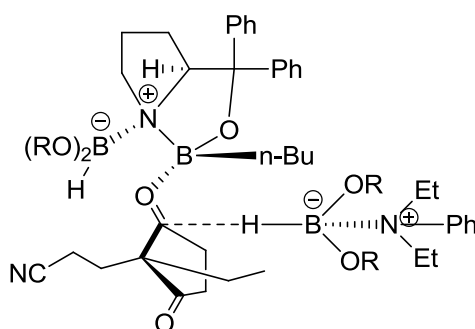


La formación competitiva de la lactona **5'**, resta interés al compuesto **3** como punto de partida en nuestro esquema sintético. Por ello, las etapas sucesivas se han estudiado solo para el nitrilo **4**.

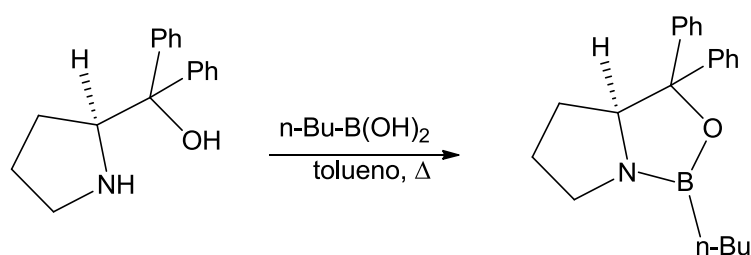
➤ A continuación se abordó la **reducción enantioselectiva** de **2**. El empleo de determinados catalizadores quirales, como ya mencionamos en el apartado de antecedentes

bibliográficos, permite la reducción enantio- y diastereoselectiva de la dicetona aquiral de Torgov^{14a}.

Para el intento de reducción enantioselectiva de **2** a **4**, hemos empleado como dador de hidruro el complejo *catecolborano-dietilfenilamina*, sobre la dicetona activada por coordinación de una oxazaborolidina quiral y el catecolborano^{14b}:

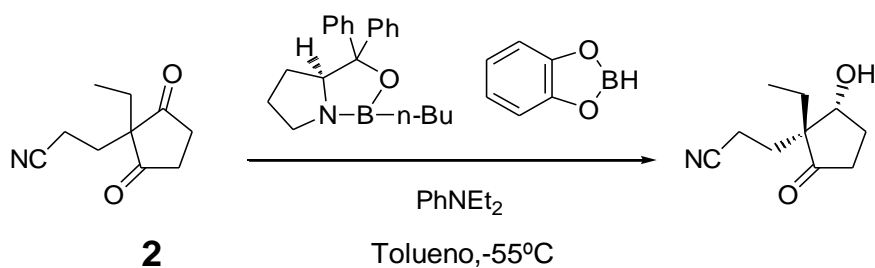


Por todo ello la etapa previa fue la preparación del catalizador quiral, de acuerdo por el método descrito por los autores.



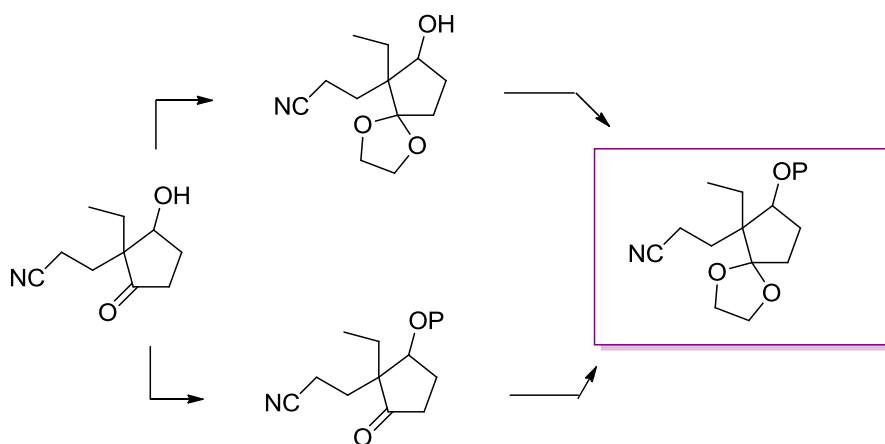
La reacción se lleva a cabo empleando el catecolborano como agente reductor, y la dietilfenilamina como agente quelante, en tolueno como disolvente.

Desafortunadamente, el proceso transcurre en bajo rendimiento químico, proporcionando mayoritariamente el esteroisómero esperado, pero con una conversión muy baja.



Por todo ello, se continuó el trabajo sobre la mezcla racémica **4**, con el objeto de establecer una vía quimioselectiva para llegar al esqueleto hidrocarbonado precursor del esteroide que buscamos. La conversión del procedimiento en un método estereoselectivo será objeto de futuros trabajos.

➤ PROCESOS DE PROTECCIÓN SELECTIVA

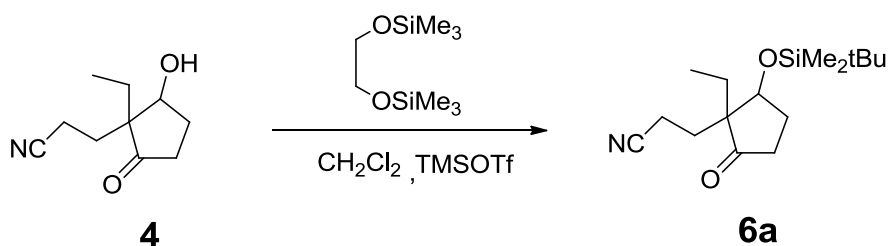


Inicialmente se planteó la protección selectiva de las dos funciones oxigenadas. El grupo hidroxilo como bencilderivado, y el grupo carbonilo como dioxolano.

a) PROTECCIÓN SELECTIVA DEL GRUPO HIDROXILO:

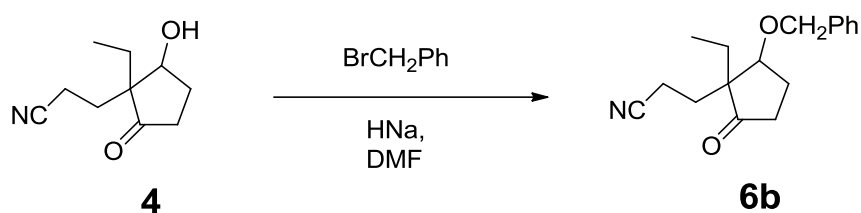
La protección del grupo hidroxilo se planteó para evitar su posible eliminación en las etapas sucesivas. Se barajaron dos posibilidades: formación del éter ^tbutildimetilsilico, o bien del éter bencilico.

3-^tbutildimetilsiloxi-2-(cianoetil)-2-etilciclopentanona (6a)



La reacción no tiene lugar, recuperándose **4** intransformado.

3-benciloxi-2-(cianoetil)-2-etilciclopentanona (6b)

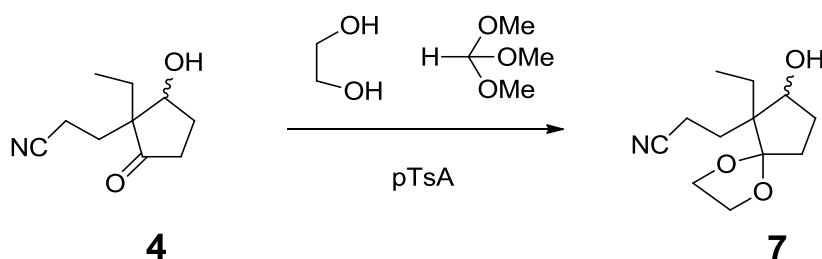


El éter bencílico **6b** se forma con bajo rendimiento.

La proximidad del centro tetrasustituido dificulta la entrada de grupos protectores muy voluminosos. Pasamos por ello a la protección de la función carbonílica:

b) PROTECCIÓN SELECTIVA DEL GRUPO CARBONILO ⁴:

Síntesis del dioxolano (7) [derivado de la 2-(cianoetil)- 2-etil-3-hidroxiciclopentanona(6)]



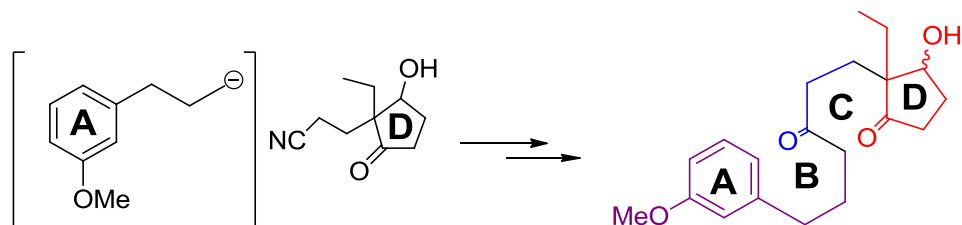
La formación del dioxolano **7**, por reacción con etilenglicol y ortoformiato de trimetilo, en presencia de ácido p-toluensulfónico, transcurre a temperatura ambiente con elevado rendimiento, sin que se dé el proceso de eliminación del OH.

A partir de aquí, empleamos el nitrilo **7** como intermedio clave para la consecución del objetivo final.

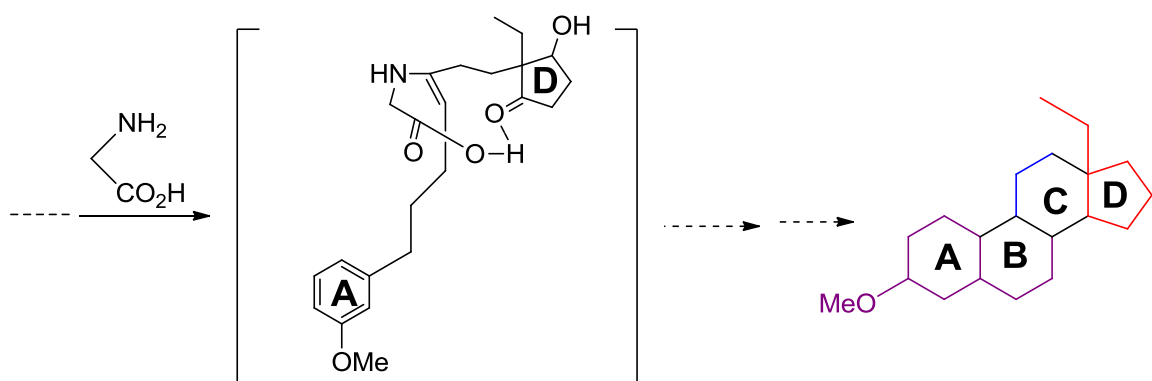
➤ **CONSTRUCCIÓN DEL ESQUELETO HIDROCARBONADO:**

De acuerdo con el plan de trabajo expuesto, la siguiente etapa en nuestro objetivo será estudiar la construcción de los anillos C y D del futuro esteroide, apoyándonos en el grupo ciano como herramienta para el ensamblaje del resto del esqueleto hidrocarbonado.

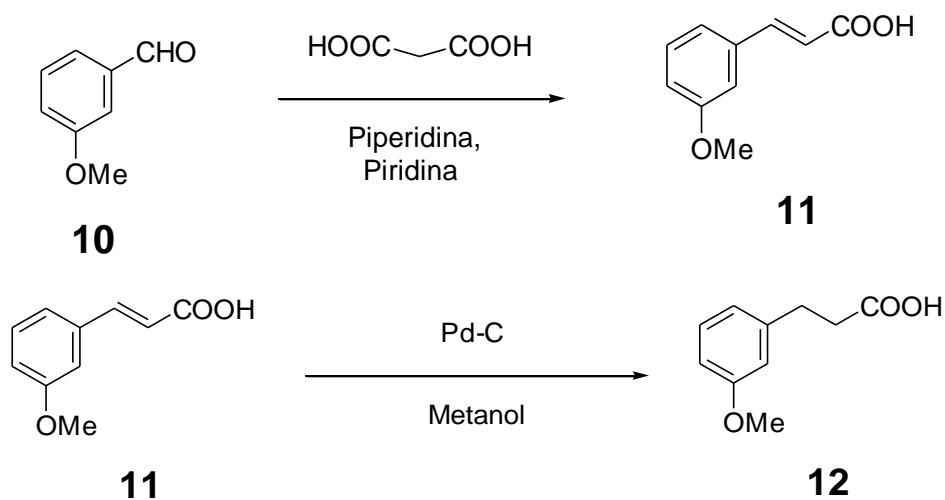
La idea inicial fue preparar el reactivo organomagnesiano derivado del *1-bromo-3-(3-metoxifenil)propano*, que permitiría obtener un sistema con la funcionalidad adecuada para el cierre final de los anillos *C*, *D* y *B*.

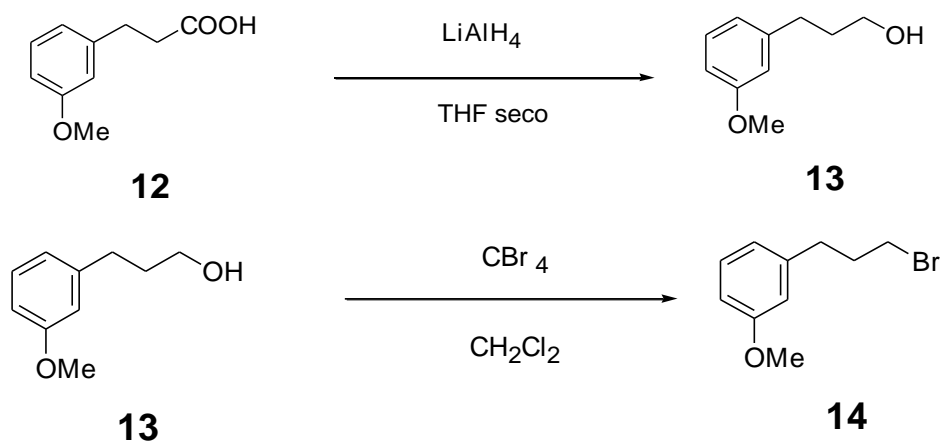


Finalmente la ciclación via enamina en presencia de un aminoácido^{6b,10b} permitirá la construcción del anillo *C* en condiciones muy suaves compatibles con la presencia del grupo hidroxilo libre.

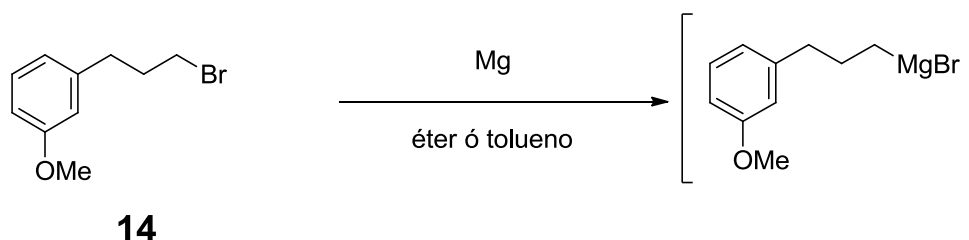


El bromuro se sintetizó de acuerdo con procedimientos descritos (técnicas experimentales):

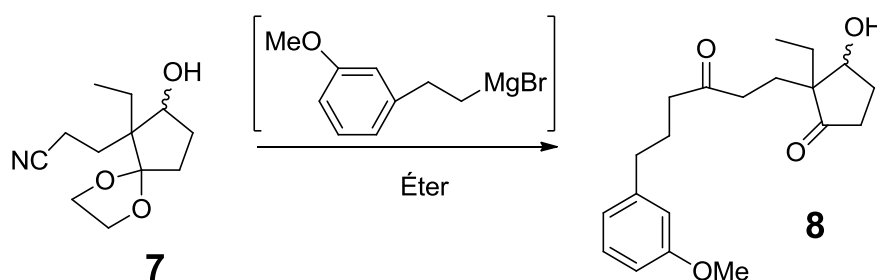




La preparación a partir de **14** del reactivo de Grignard, nos lleva directamente a la última etapa de este trabajo:



Se llevó a cabo inicialmente en éter dietílico a partir del bromuro correspondiente. Como electrófilo empleamos el dioxolano **7**, y 2.5 eq del organomagnesiano. Terminada la adición, se calienta a reflujo. En estas condiciones, no se aísla el producto de reacción esperado (**8**), y se recupera el nitrilo de partida intransformado, aunque se hidroliza el dioxolano.

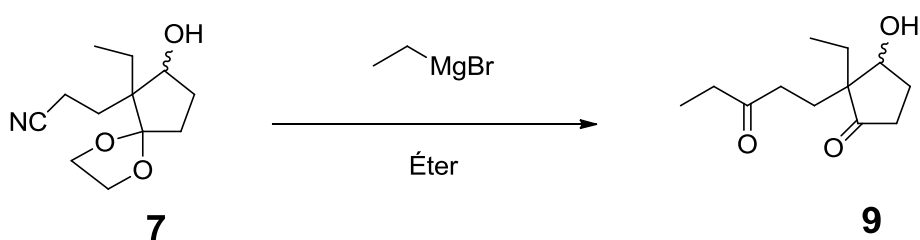


La falta de reactividad en las condiciones de reacción ensayadas, puede en principio deberse a la escasa electrofilia del grupo ciano. Sin embargo, sustituyendo el éter por tolueno como disolvente, tampoco se observa reacción.

En vista de los resultados obtenidos, y teniendo en cuenta, por un lado, la escasa electrofilia del grupo ciano (comparado con derivados carbonílicos o carboxílicos), y por otro, los impedimentos estéricos que presenta el sustrato, intentamos ajustar las condiciones de reacción, empleando un organomagnesiano más reactivo, el bromuro de etilmagnesio.

Se ensayaron condiciones diferentes. Finalmente, se llevó a cabo la reacción en presencia de una sal de Cu (I)¹⁸, pero tampoco se aisló la etilcetona **9** en la extensión suficiente.

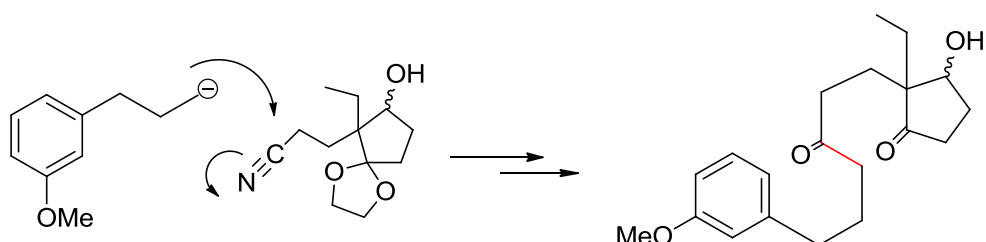
Síntesis de 2-etil-3-hidroxi-2-(3-oxo-1-pentil)ciclopentanona 9



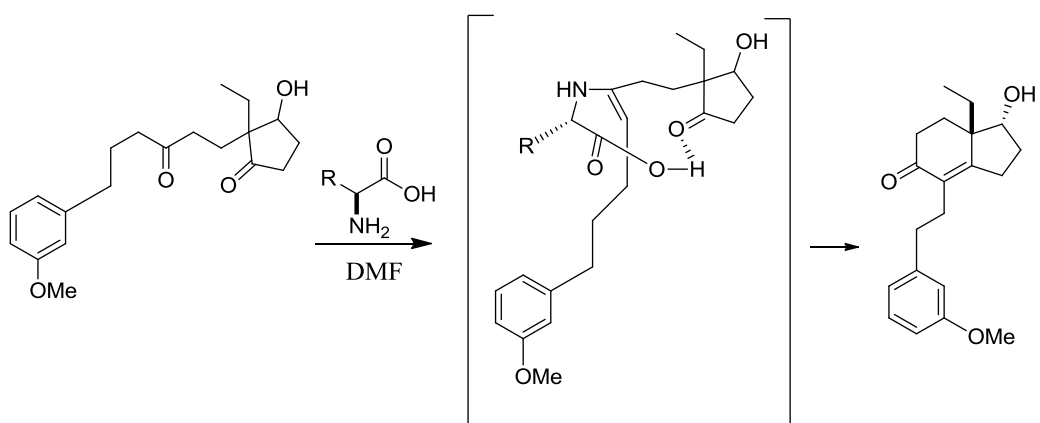
La falta de reactividad del sustrato **7** en las condiciones de reacción ensayadas, hace necesario un estudio más extenso, que será la consecución lógica de lo expuesto hasta aquí.

CONCLUSIONES

- La síntesis de 1,3-ciclopentadienonas 2,2-disustituidas con la funcionalización necesaria para cumplir los objetivos propuestos se ha llevado a cabo con excelentes rendimientos.
- La monoreducción de las mismas proporciona β -hidroxicetonas con excelente quimioselectividad.
- El empleo del nitrilo como centro electrofílico para la construcción del esqueleto hidrocarbonado, plantea problemas serios de reactividad frente a organomagnesianos.



- La síntesis de esteroides 13-etilsustituidos por esta vía puede constituir una valiosa aproximación al ensamblaje del esqueleto hidrocarbonado completo, y será objeto de trabajos posteriores. El cierre del anillo C, via enamina es nuestro objetivo más inmediato. Empleando aminoácidos quirales, la reacción transcurrirá en condiciones muy suaves, y con el estereocontrol deseado:



• Finalmente, resaltar la importancia que el desarrollo de este trabajo ha tenido en mi formación desde varios puntos de vista. Por un lado, el contacto íntimo y directo con las técnicas de elucidación estructural, complementa y aumenta el conocimiento de herramientas como la Resonancia Magnética Bidimensional, dando a su enfoque una utilidad mucho más práctica. Por otro lado, me ha permitido el empleo de los conocimientos adquiridos durante el grado para su aplicación a problemas sintéticos concretos.

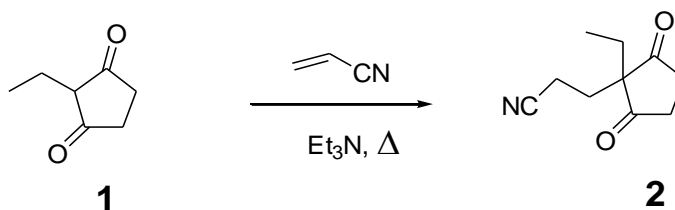
TÉCNICAS EXPERIMENTALES

SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE PARTIDA⁴

Síntesis de 2-(cianoetil)-2-etil-1,3-ciclopentadienona (2)

En un matraz de 50 ml, se introducen 36 mmol (4,53 g) de 2-etil-1,3-ciclopentadiona(1) y 20 ml de trietilamina, se calienta con agitación a reflujo. Una vez disuelta la dicetona se adicionan 200 mmol (13 ml) de acrilonitrilo y la mezcla se calienta a reflujo 16h. Se enfría a temperatura ambiente y se elimina la trietilamina en el rotavapor, una vez eliminada se traslada el compuesto a un embudo de decantación. En primer lugar se realiza un lavado con HCl 0.5 M hasta que el pH de la fase acuosa sea ácido, se extrae con 3 porciones de 10 ml de CH₂Cl₂ y por último se realiza un presecado con NaCl saturado. Se transfiere el compuesto a un erlenmeyer y se seca con MgSO₄ anhidro. Se filtra y se concentra eliminando el disolvente. El compuesto se purifica por destilación en un horno de bolas (p.e=240°C, 0,3 mmHg).

El compuesto obtenido es un sólido blanco amarillento, y el rendimiento es del 71%. (Espectros nº 1, 2, 3, 4, 5 y 6).



Espectro 1: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 2.85-2.64 (m, 4H), 2.30-2.20 (t, 2H), 2.00-1.90 (t, 2H), 1.65-1.55 (q, 2H), 0.85-0.75 (t, 3H).

Espectro 2: ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ(ppm): 215, 118, 60, 36, 28, 26, 13, 8.

Espectro 3: COXY.

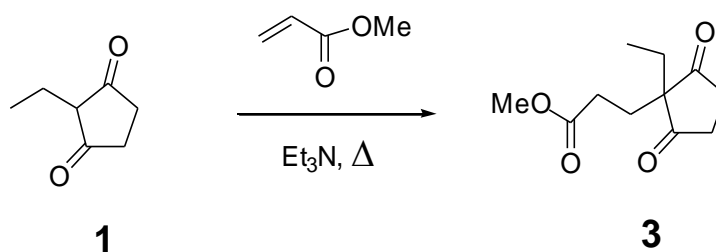
Espectro 4: HSQC.

Espectro 5: EM.

Espectro 6: IR (cm⁻¹): 2248,39 (ν_{C=N}), 1715,08 (ν_{C=O}).

Síntesis 2-(metoxicarbonil)etil-2-etil-1,3-ciclopentadienona (3)

Se añaden a un matraz de 50 ml, 32 mmol (4 g) de 2-etil-1,3-ciclopentadiona y 20 ml de trietilamina; la mezcla se calienta con agitación a reflujo hasta la completa disolución de los reactivos. Posteriormente se adicionan 200 mmol (18 ml) de acrilato de metilo y se mantiene el reflujo 16h. A continuación se elimina la trietilamina en el rotavapor y se traslada el residuo a un embudo de decantación. En primer lugar se realiza un lavado con HCl 0.5 N hasta que el pH de la fase acuosa sea ácido, se realizan tres extracciones con 10 ml de CH₂Cl₂ y por último se realiza un presecado con NaCl cdo. Se transfiere el compuesto a un erlenmeyer y se seca con MgSO₄ anhidro. Se filtra y se concentra eliminando el disolvente. El crudo de reacción así obtenido se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano:acetato de etilo/2:1). Se aísla así el compuesto **3**, como un aceite viscoso, con un 86,20% de rendimiento, que se caracteriza espectroscópicamente (espectros nº 7, 8, 9, 10, y 11).



Espectro 7: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 3.50-3.35 (s, 3H), 2.65-2.50 (m, 4H), 2.15-2.00 (t, 2H), 1.85-1.70 (t, 2H), 1.55-1.40 (q, 2H), 0.70-0.55 (t, 3H).

Espectro 8: ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm): 216 (C=O), 173 (O=C-O), 60, 52, 36, 28, 26, 8.

Espectro 9: COXY.

Espectro 10: HSQC.

Espectro 11: EM.

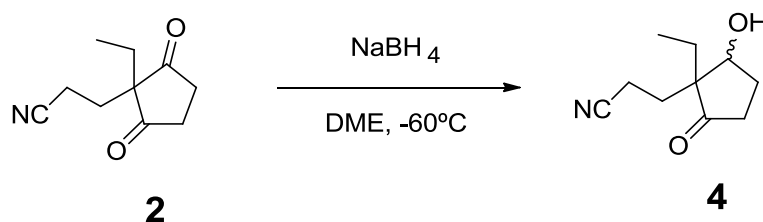
MONORREDUCCION DE LAS DICETONAS 2 Y 3

a) *Desimetrización reductiva*¹⁶

Síntesis 2-(*cianoetil*)- 2-*etil*-3-*hidroxiciclopentanona* (**4**)

Se añaden en un matraz de 50 ml de dos bocas 5,5 mmol (1 g) de la dicetona **2** y 11,2 ml de DME, la reacción va a realizarse en atmósfera inerte de Argón. El compuesto es enfriado a -60°C utilizando un dewar con acetona y un dedo frío. Una vez a esa temperatura se añaden 2,7 mmol (0,105 g) NaBH₄ y se mantiene dos horas con agitación; transcurrido ese tiempo, se deja evolucionar hasta temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se hidroliza con HCl 0,5 N hasta pH ácido. Se lleva la mezcla a un embudo de decantación y se realizan tres extracciones con 10 ml de acetato de etilo. Se lleva a cabo un presecado con NaCl cdo y se pasa a un erlenmeyer con MgSO₄. Se filtra y se concentra eliminando el disolvente.

El compuesto obtenido se purifica mediante columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/AcOEt: 9/1) (Rdto.: 84%). Se caracterizó espectroscópicamente como el racemato **4** (espectros nº 12, 13, 14, 15, 16 y 17).



Espectro 12: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 4.10-4.00 (m, 1H), 3.40-3.10 (s ancho, 1H), 2.40-2.15 (m, 3H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 3H), 1.55-1.40 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 1H), 0.75-0.60 (m, 3H).

Espectro 13: ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm): 219, 120, 74, 55, 34, 27, 26, 19, 12, 7.

Espectro 14: COXY.

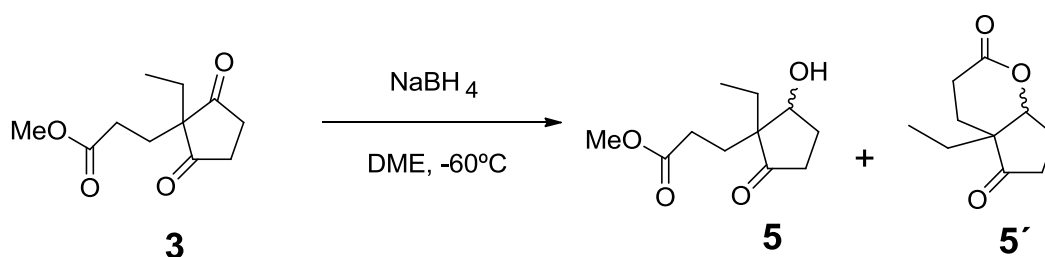
Espectro 15: HSQC.

Espectro 16: EM.

Espectro 17: IR (cm⁻¹): 3448,75 (br, ν_{C-O}), 2248,39 (ν_{C=N}), 1715,08 (ν_{C=O}).

Síntesis 2-(metoxicarbonil)- 2-etil-3-hidroxiciclopentanona (5)

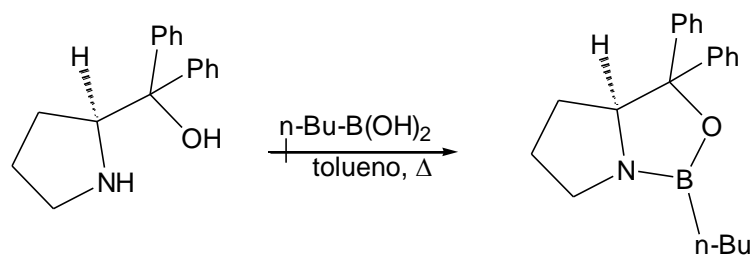
Se añaden en un matraz de 50 ml de dos bocas 4,7 mmol (1 g) del compuesto **3** y 9,42 ml de DME, la reacción va a realizarse en atmósfera inerte de Argón. El compuesto es enfriado a -60°C utilizando un dewar con acetona y un dedo frio. Una vez a esa temperatura se añaden 2,32 mmol (0,088 g) NaBH_4 , y se mantiene dos horas con agitación. Transcurrido ese tiempo, se adiciona acetato de etilo para diluir y se hidroliza con HCl 0,5 N hasta pH ácido. Se lleva el compuesto a un embudo de decantación y se realizan tres extracciones con 10 ml de acetato de etilo. Se realiza un presecado con NaCl cdo y se pasa a un erlenmeyer con MgSO_4 . Se filtra y se concentra eliminando el disolvente. El crudo se identifica como una mezcla de **5** y **5'**, que se fracciona mediante cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$: 9/1). Aislándose el compuesto **5** con un rendimiento del 17,50%.



b) Reducción enantioselectiva¹⁴

1) Preparación del catalizador

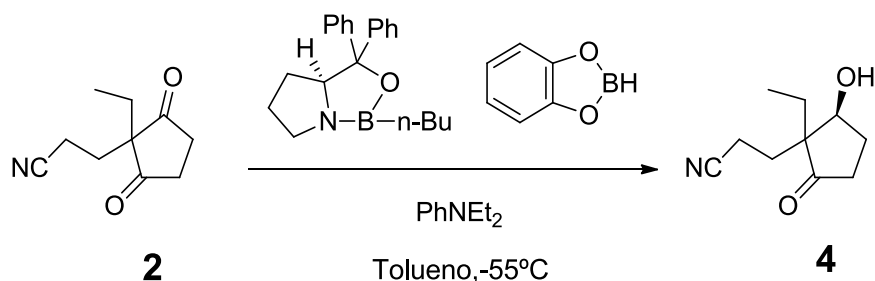
En un matraz de dos bocas de 100 ml, equipado con un agitador magnético, se vierten 2.0 mmol (0,5 g) de (S)-(-)- α,α -difenil-2-pirrolidinametanol, 2.0 mmol (0,2 g) de ácido n-butilborónico y 50 ml de tolueno, a través de un embudo de adición de presión compensada. La reacción se lleva a cabo en atmósfera de hidrogeno. La disolución resultante se calienta a reflujo durante 3 horas. Pasado este tiempo se enfría a 60°C y la mezcla se concentra por destilación hasta un volumen de 15 ml, la destilación se lleva a cabo tres veces recargando con 30 ml de tolueno. El producto obtenido se enfría a temperatura ambiente y se concentra a vacío. El catalizador se usa directamente para llevar a cabo la reducción enantioselectiva.



2) Reducción

Se añaden en un matraz de 50 ml, 6,14 mmol (1,1 g) de la dicetona **2**, 3 mmol (0,48 ml) de dietilfenilamina disueltos en 5 ml de tolueno y 0,61 mmol (1,37) ml del catalizador (oxazaborolidina (S)-6), disuelto en 3 ml de tolueno. La reacción se realiza con agitación en atmosfera inerte de Argón. El compuesto es enfriado a -55°C utilizando un dewar con acetona y un dedo frio. Una vez a esa temperatura se vierten lentamente 11 mmol (1,37 ml) de catecolborano. Se mantiene a esa t° durante 3 horas, se añaden lentamente 5 ml de metanol y se deja evolucionar hasta temperatura ambiente. A la disolución resultante se le adicionan 1ml de dietileter, 0,5 ml de NaHCO_3 sat., 0,5 ml de NaOH 3 N y se agita durante 1 hora. Posteriormente se realizan tres extracciones con 5 ml de CH_2Cl_2 , haciendo un lavado con NaCl saturado para terminar. Se pasa la disolución a un erlenmeyer y se le añade MgSO_4 . Se filtra y se concentra eliminando el disolvente.

Del análisis cromatográfico y espectroscópico se deduce que la reacción no tuvo lugar, recuperándose el producto de partida **2** intransformado.

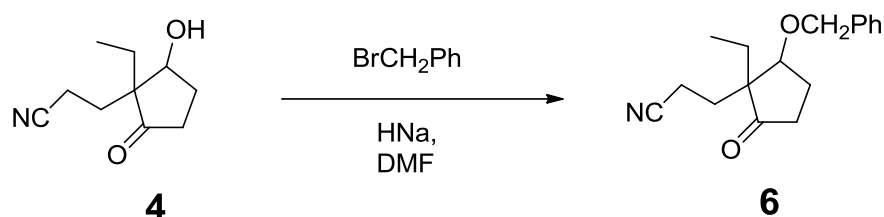


PROTECCIÓN DE GRUPOS FUNCIONALES⁴

Síntesis 3-benciloxi-2-(cianoetil)-2-etilciclopentanona (**6**)

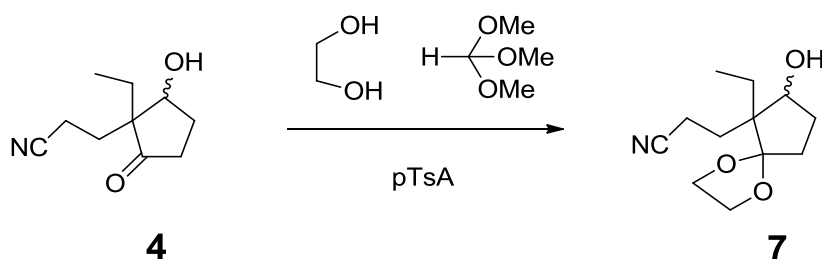
Se añaden en un matraz de 25 ml 9,68 mmol (0,39 g) de HNa disueltos en 4 ml de DMF, la disolución se agita y se enfría a 0°C . Por otra parte se disuelven 4,4 mmol (0,8 g) del compuesto **2** en 2 ml de DMF, y se adicionan gota a gota sobre la disolución anterior. Se mantiene en agitación durante 30 min y posteriormente se añaden 8,8 mmol (1,1 ml) de BrCH_2Ph disueltos en 2 ml de DMF. Se deja agitando 12 horas a temperatura ambiente. Se elimina la DMF a vacío. El residuo obtenido se disuelve en una mezcla de 10 ml de NH_4Cl sat y 10 g de hielo, se agita hasta que se observe la fusión del hielo. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3x10 ml). Se lleva a cabo un presecado con NaCl cdo y se pasa a un

erlenmeyer con MgSO_4 . Se filtra y se concentra eliminando el disolvente. No fue posible aislar el compuesto **6**, recuperándose **4** intransformado.



Síntesis del dioxolano (7) [derivado de la 2-(cianoetil)- 2-etil-3-hidroxiciclopentanona(6)]

Se añaden a un matraz de 25 ml 6 mmol (0,19 g) del compuesto **4**, 4,96 mmol (0,28 ml) de etilenglicol, 3,45 mmol (0,38 ml) de ortoformiato de trimetilo y 0,09 mmol (0,017 g) de ácido *p*-toluensulfónico. La reacción se lleva a cabo a t^a ambiente, con agitación en atmosfera inerte de Argón. Se deja agitando a esa t^a durante 16h., a continuación se adicionan 10 ml de NaHCO_3 sat. y se realizan 3 extracciones con éter (3x10 ml). Tras el presecado con NaCl cdo, se pasa a un erlenmeyer y se seca sobre MgSO_4 . Se filtra y se concentra eliminando el disolvente. El crudo de reacción se fracciona en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$: 9/1) (Rdto.: 77,6%). El compuesto **7** se caracteriza espectroscópicamente (Espectros nº 18, 19, 20 y 21).



Espectro 18: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 3,90-3,80 (m, 4H), 3,75-3,70 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 2H), 1,95-1,60 (m, 4H), 1,3-1,2(m, 2H), 0.9 (t, 3H).

Espectro 19: ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) δ (ppm): 118, 64, 63, 52, 32, 29, 28, 17, 12, 8.

Espectro 20: EM.

Espectro 21: IR (cm^{-1}): 3443.06 (br, $\nu_{\text{C-O}}$), 2247.45 ($\nu_{\text{C=N}}$), 1159.76 ($\nu_{\text{as C-O-C}}$), 1063.04, 1041.53 ($\nu_{\text{s C-O-C}}$).

ADICIÓN NUCLEÓFILA AL GRUPO CIANO

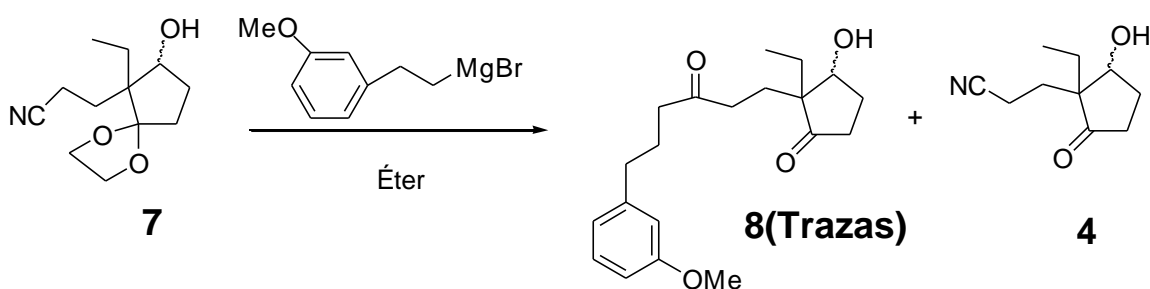
Síntesis de la hidroxidicetona 8

a) Preparación del magnesiano:

En un matraz de 50 ml, se colocan 6,52 mmol (0,159 g) de torneaduras de Magnesio, y se cubren con éter dietílico seco. Sobre esta suspensión se añaden unas gotas de 1-bromo-3-(3-metoxifenil)propano. Cuando se observa una ligera turbidez (inicio de la reacción), se añade el resto del bromuro 6,27 mmol (1,35 g) disuelto en 20 ml de dietiléter seco, gota a gota, manteniendo un reflujo lento. Finalizada la adición, se agita hasta que la mayor parte del magnesio desaparece. La suspensión resultante se utiliza "in situ" en la siguiente etapa.

b) Adición nucleófila al grupo ciano del compuesto 7:

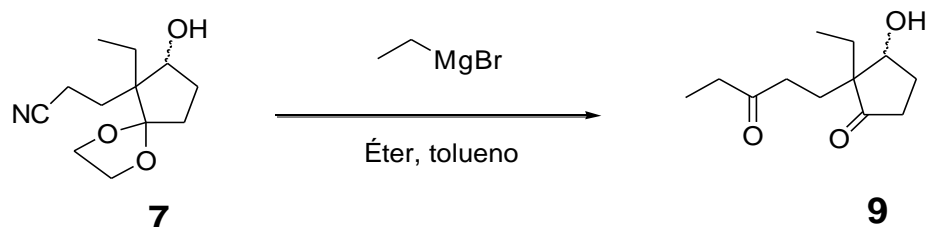
En un matraz de 25 ml de 2 bocas se adicionan 2,22 mmol (0,50 g) (proporción molar 1:2) del compuesto **7** disuelto en éter sobre el organomagnesiano recién preparado, observándose la aparición de un precipitado blanco. Terminada la adición, la reacción se calienta a reflujo con agitación durante 16h. Posteriormente, se enfría a 0°C y se hidroliza por adición de 10 ml de HCl 1 M. Se traslada a un embudo de decantación, y se realizan dos extracciones con 10 ml de éter. Se lleva a cabo un presecado con NaCl saturado y se pasa a un erlenmeyer con MgSO₄. Se filtra y se concentra eliminando el disolvente. El crudo de reacción se analiza por técnicas espectroscópicas, y posteriormente se fracciona en columna de gel de sílice empleando Cl₂CH₂/AcOEt como eluyente (9:1). Se recupera mayoritariamente el compuesto **4** (2-(cianoetil)- 2-etil-3-hidroxiciclopentanona).



Síntesis de 2-etil-3-hidroxi-2-(3-oxo-1-pentil)ciclopentanona 9

En un matraz de 25 ml se introducen 2,4 mmol (0,54 g) del compuesto **7** y 20 ml de tolueno. A continuación adicionamos gota a gota 3,6mmol (7,2 ml) de EtMgBr 0,5 M en éter dietílico. Se observa la aparición de turbidez a medida que progresa la adición. Terminada

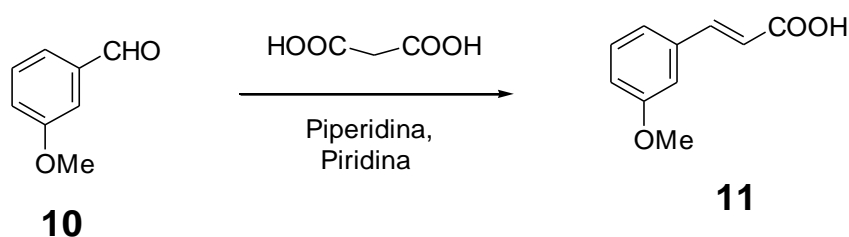
ésta, se calienta a reflujo con agitación durante 16h. Posteriormente se hidroliza a 0°C con 10 ml de HCl 1 M. Se traslada a un embudo y se realizan dos extracciones con 10 ml de éter. Se lleva a cabo un presecado con NaCl saturado y se pasa a un erlenmeyer para sercarlo con MgSO₄. Se filtra y se concentra eliminando el disolvente. El crudo de la reacción se analiza mediante técnicas espectroscópicas.



PREPARACIÓN DE LOS DERIVADOS DE ÁCIDO CINÁMICO (11, 12, 13 Y 14)

Síntesis ácido 3-metoxicinámico 11

En un matraz de 250 ml de 2 bocas se añaden 32 mmol (4,4 g) de 3-metoxibenzaldehído (compuesto **10**), 38,7 mmol (4,02 g) de ácido malónico, 0,4 ml de piperidina y 100 ml de piridina. La reacción se calienta a reflujo, con agitación, durante 24 h. Pasado ese tiempo se elimina la piridina en el rotavapor. A continuación se adicionan 50 ml de HCL 1 M, apareciendo un sólido blanco, que se filtra a vacío. El crudo se lava con HCl 1M y con heptano frío. El sólido así obtenido, se seca y se recristaliza de heptano, presentando un punto de fusión de 112-114°C (lit.: 116-119°C). Se caracteriza espectroscópicamente (Espectros nº 22, 23 y 24) (Rdto.81,63%)



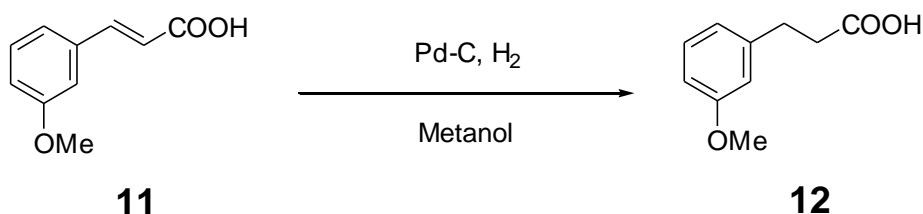
Espectro 22: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.75-7.60 (d, 1H), 7.35-7.25 (dd, 1H), 7.20-6.80 (m, 3H), 6.50-6.30 (d, 1H), 3.85-3.75 (s, 3H).

Espectro 23: ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm): 172, 160, 147, 136, 130, 122, 117, 116, 113, 56.

Espectro 24: EM.

Síntesis ácido 3-(3-metoxifenil)propanoico 12

En un matraz de 50 ml se añaden 20 ml de metanol, posteriormente se adiciona 5,6 mmol (1 g) del compuesto **11** y 0,1 g de Paladio/carbón. Se deja que la reacción transcurra con agitación y a 1 atm de H₂ durante 24h. El residuo obtenido se filtra a vacío utilizando tierra de diatomeas para separar el catalizador, y por último se concentra en el rotavapor. Se obtiene un sólido blanco que se caracteriza espectroscópicamente (Espectros nº 25, 26 y 27) y se incorpora a la siguiente etapa del proceso de síntesis. Punto de fusión 38-40°C (lit.: 41-42°C) (Rdto.: 80%).



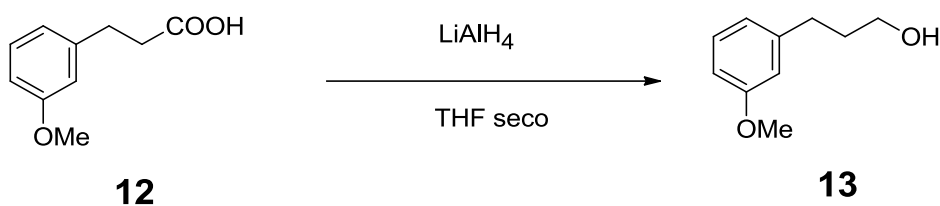
Espectros 25: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7,25-7,15 (m, 1H), 6,80-6,65 (m, 3H), 3,80-3,65 (s, 3H), 3,00-2,80 (t, 2H), 2,75-2,60 (t, 2H).

Espectro 26: ¹³C (CDCl₃, 150 MHz) δ (ppm): 178, 160, 143, 130, 122, 114, 112, 56, 36, 32.

Espectro 27: EM.

Síntesis 3-(3-metoxifenil)propanol 13

Se introduce en un matraz de 25 ml de dos bocas una suspensión de LiAlH₄ 5,5 mmol (0,21 g) en 20 ml de THF seco, y posteriormente se añade gota a gota una disolución de 2,8 mmol (0,5g) del compuesto **12** en 5 ml de THF. La reacción se calienta durante una hora a reflujo, una vez pasado ese tiempo se deja enfriar colocándola en un baño de hielo. El compuesto se hidroliza añadiendo primero 0,21 ml de H₂O, a continuación 0,21 ml de NaOH al 15% y por último 0,63 ml de H₂O. Se observa la aparición de un precipitado blanco, que se filtra a vacío. El residuo obtenido se caracteriza espectroscópicamente (Espectros nº 28 y 29) (Rdto. 65,21%).

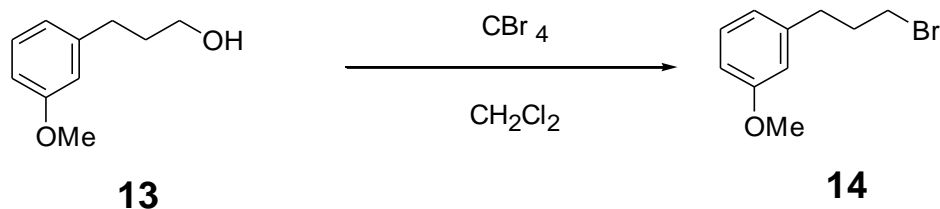


Espectro 28: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 7,25-7,15 (m, 1H), 6,80-6,65 (m, 3H), 3,80-3,75 (s, 3H), 3,65-3,55 (t, 2H), 2,70-2,55 (t, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H).

Espectro 29: EM.

Síntesis 1-bromo-3-(3-metoxifenil)propano 14

En un matraz de 25 ml se mezclan 1,8 mmol (0,3 g) del compuesto **13** y 2,16mmol (0,71 g) de CBr_4 en 10 ml de CH_2Cl_2 . La reacción que tiene lugar en atmosfera inerte de Argón se enfría a 0°C , una vez alcanzada esa temperatura se adiciona una disolución de 0,70 g de PPh_3 en 5 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1h y posteriormente se concentra en el rotavapor. Para purificar el compuesto es necesario realizar una columna cromatografica. El compuesto puro se caracteriza espectroscópicamente (Espectros nº 30, 31 y 32).El rendimiento es del 73,28%.



Espectro 31: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 7,25-7,15 (m, 1H), 6,80-6,65 (m, 3H), 3,80-3,70 (s, 1H), 3,45-3,30 (t, 2H), 2,80-2,70 (t, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H).

Espectro 32: ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) δ (ppm): 160, 143, 129, 121, 114, 112, 56, 34, 33.

Espectro 33: EM.

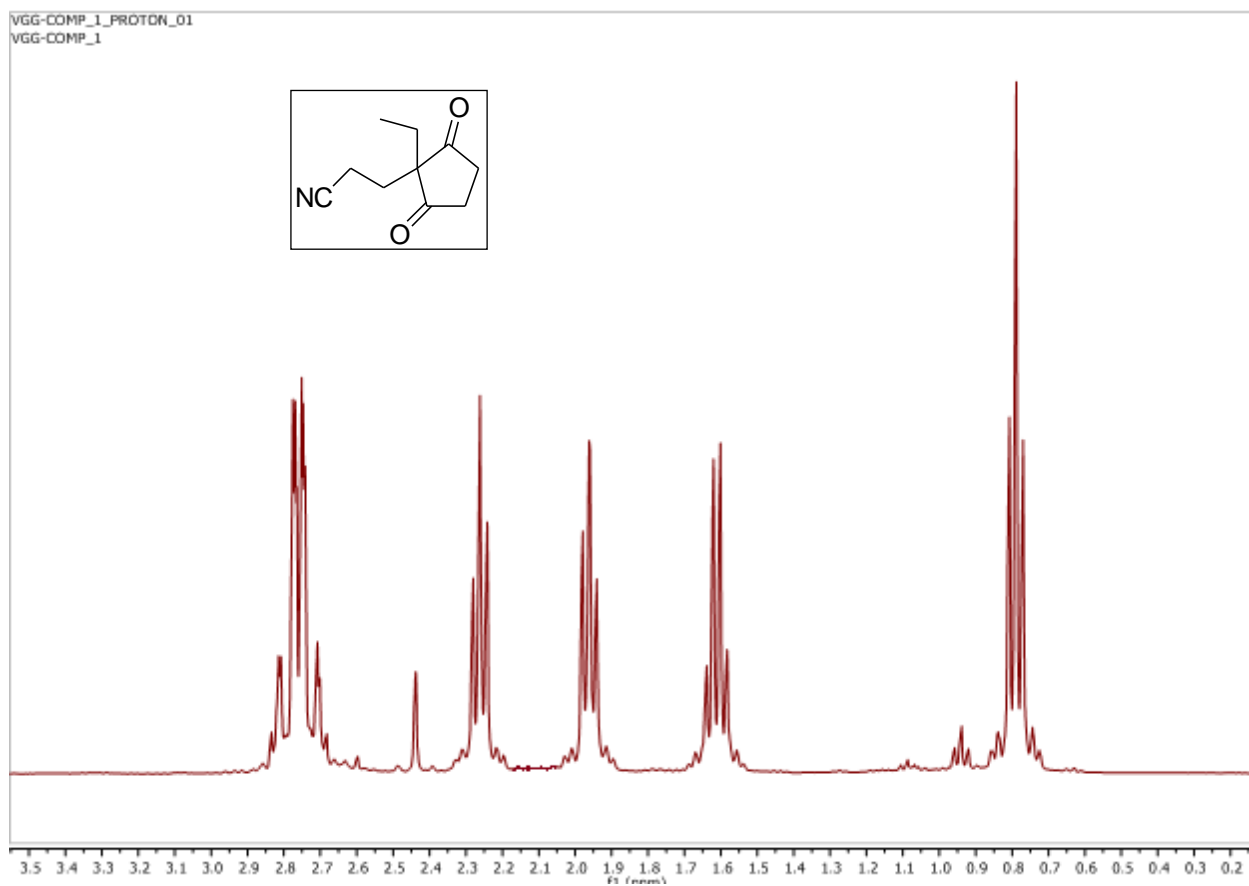
ANEXOS

BIBIOGRAFIA

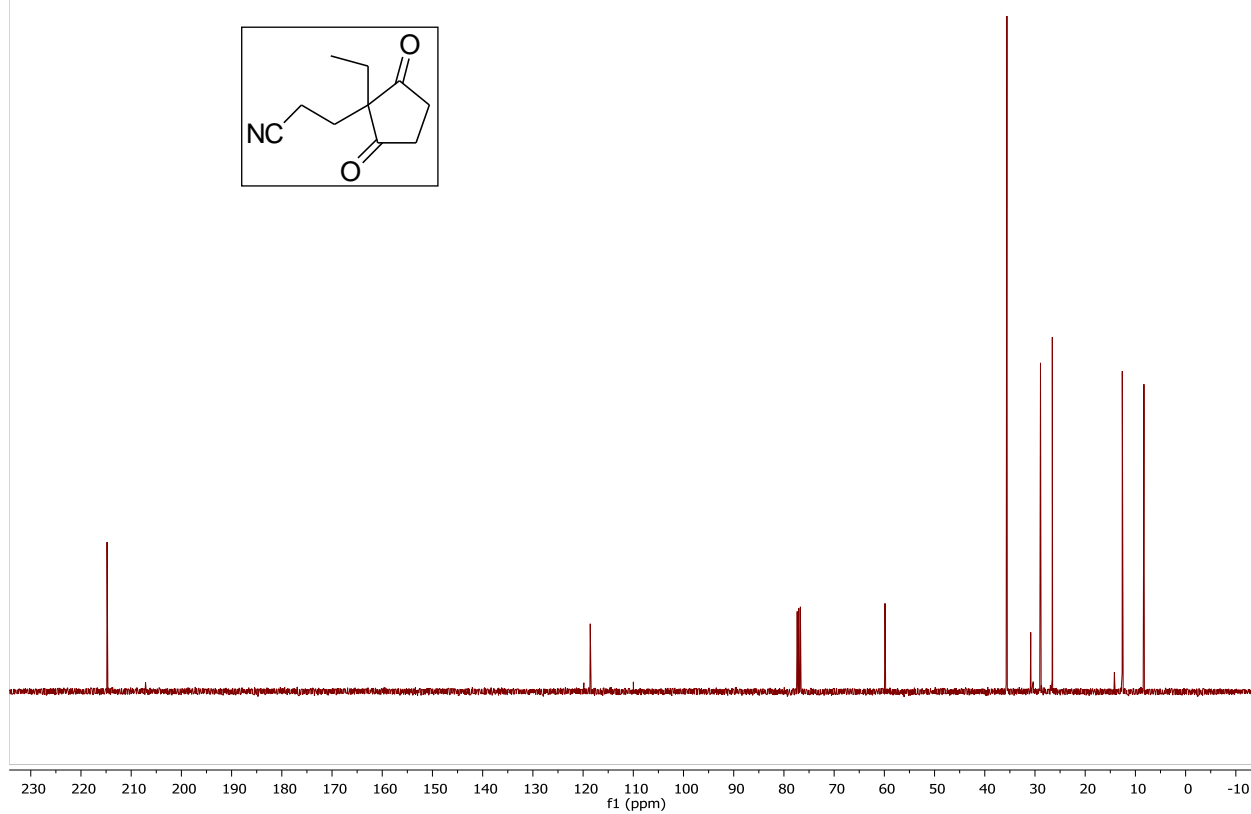
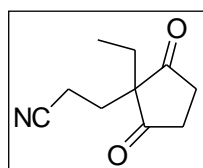
- 1.- Woodward, R.B.; Soudheimer, F.; Taub, D.; Hensler, K.; MacLamore, W.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2403.
- 2.- Groen, M.B.; Zeelen, F.I. *Red. Trav. Chim. Prays-Bass* **1986**, 105-465-487.
- 3.- (a) Torgov, J.V.; *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* **1959**, 127, 553. (b) Kuo, C.H.; Taub, D.; Wendler, N.L. *J.Org. Chem.* **1963**, 33, 3126.
- 4.- Brooks, D.W.; Mazdiyasi, H.; Grothaus, P.G.; *J.Org.Chem.*, **1987**, 52, 3223-3232.
- 5.- Hajos, Z.G.; Parrish, D.R.; *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621.
- 6.- (a) Fuentes de Arriba, A.L.; Simón, L.; Raposo, C.; Alcazar, V.; Morán, J.R. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 4841-4845. (b) Davies, S.G.; Sheppard, R.L.; Smith, A.D.; Thomson, J.E. *Chem.Comm.*, **2005**, 3802-3804.
- 7.- Sakai, H.; Hagiwase, H.; Ito, Y.; Hoshi, T.; Ando, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2965-2968.
- 8.- Rajagopal, D.; Narayanan, R.; Swaminathan, S. *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)* **2001**, 11B, 197-213.
- 9.- Lohen, N.; Banner, B.L.; Blount, I.F.; Tsai, M.; Sanay, G. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3229-3239.
- 10.- a) Zhu, H.; Clemento, F.R.; Houk, K.N.; Meyes, M.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1632. b) Ramachary, D.B.; Kishor, M.; *Org.Biomol.Chem.*, **2008**, 6, 4176-4187.
- 11.- Lee, S-S.; Lin, G-S; Wang, K.C. *Tetrahedron Asymm.* **1996**, 7, 1563-1566.
- 12.- Wang, K.C.; Liang, C-H.; Kan, W-M.; Lee, S.S. *Biorganic and Medicinal Chemistry*, **1994**, 2, 27-34.
- 13.- Oikawa, Y.; Kusosawa, T.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, 23, 2466-2467.
- 14.- (a) Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F.R.; Cheong, P.H-Y.; Honk, K.N. *Acc.Chem.Res.* **2004**, 37, 558-569. (b) Ying-Yeung Y.; Rong-Jie C.; Corey, E.J. *J.Am.Chem.Soc.*, **2007**, 129, 10346-10347.
- 15.- Corey, E.J.; Helal, C. *Angew.Chem.Int.Ed.*, **1998**, 37, 1986-2012.
- 16.- Carr, J.M.; Snowden, T.S. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 2897-2905, K.N. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 558-569.
- 17.- Hironori I.; Kazuho T.; Seketsu F.; Kazuo T. *Biorganic & Medicinal Chemistry* **2014**, 22, 3455-3464.
- 18.- Taylor, J. (1994). *Organocopper reagents*, Oxford University Press.

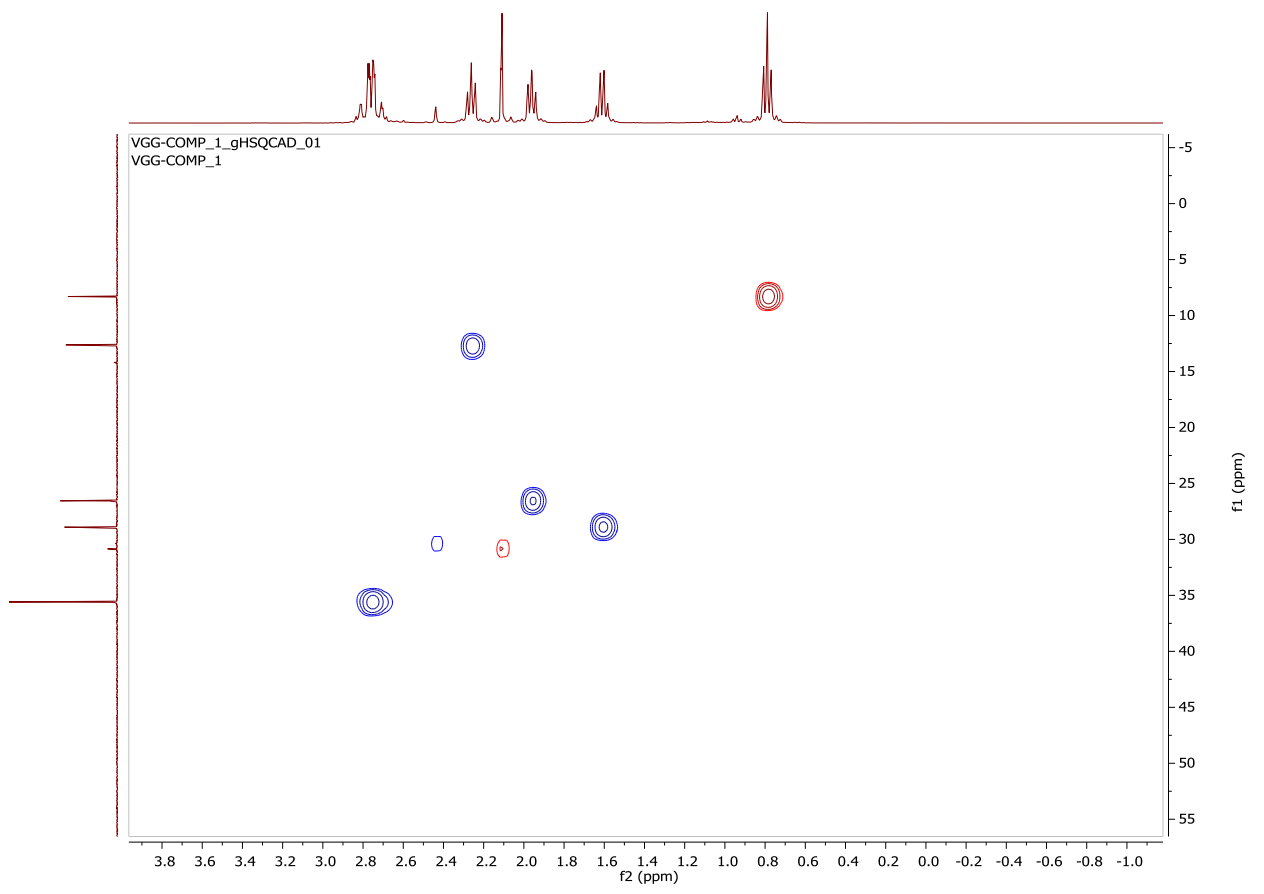
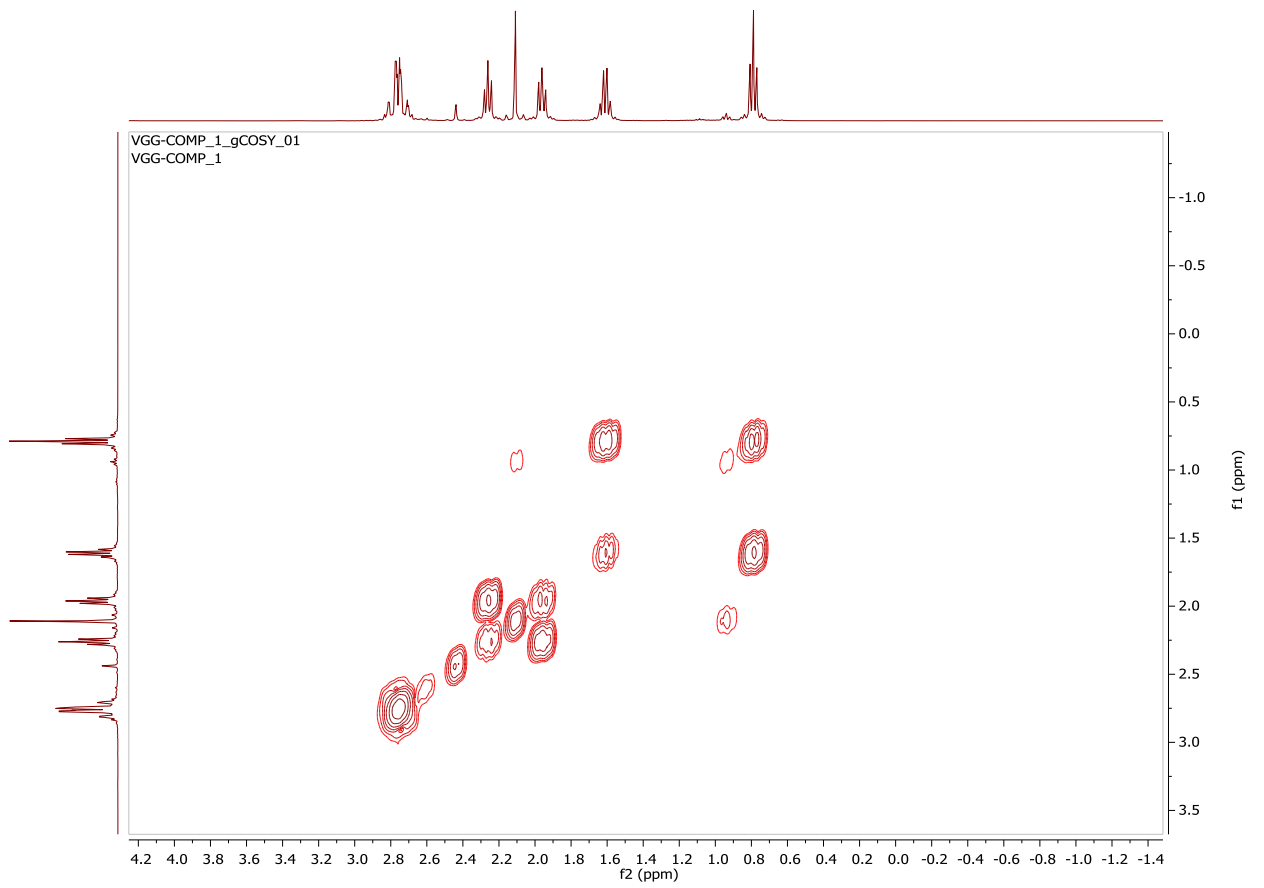
ESPECTROS

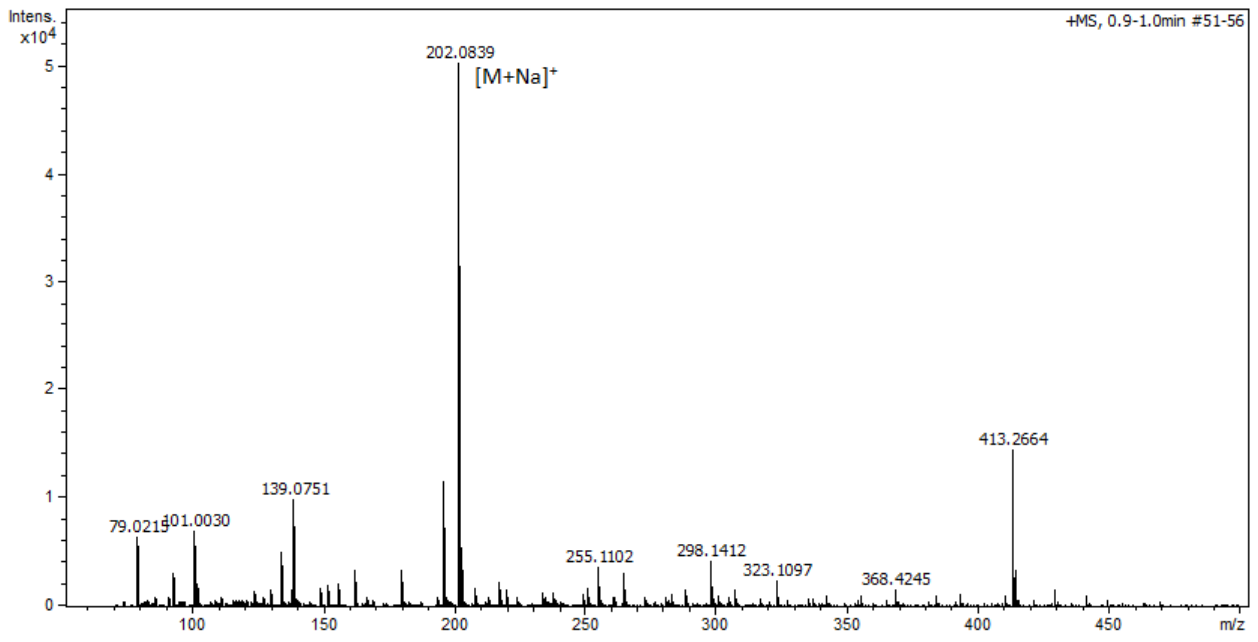
Espectros RMN compuesto 2: 1(^1H), 2 (^{13}C), 3(COXY), 4(HSQC) y 5(EM).



VGG-COMP_1_CARBON_01
VGG-COMP_1



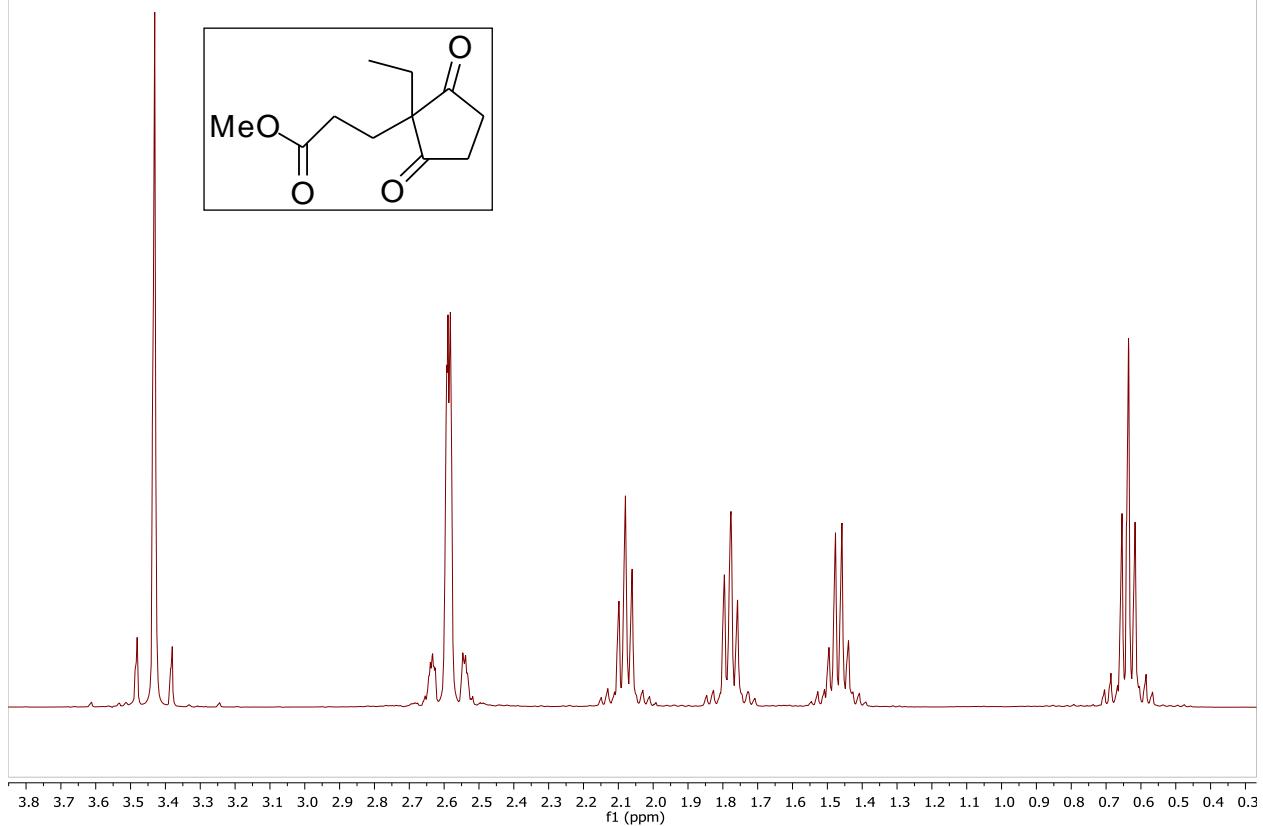




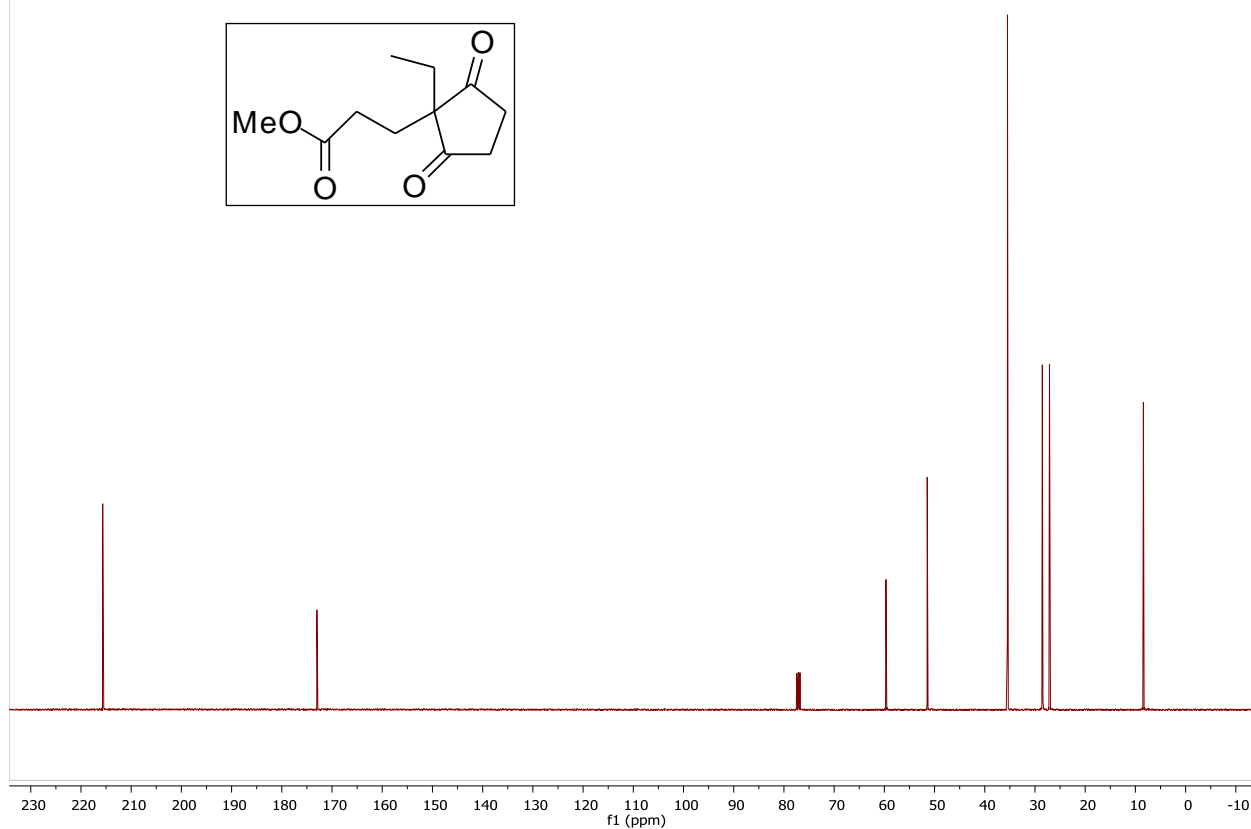
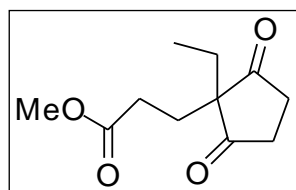
Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
202.0839	202.0838	0	3.2	C10H13NNaO2

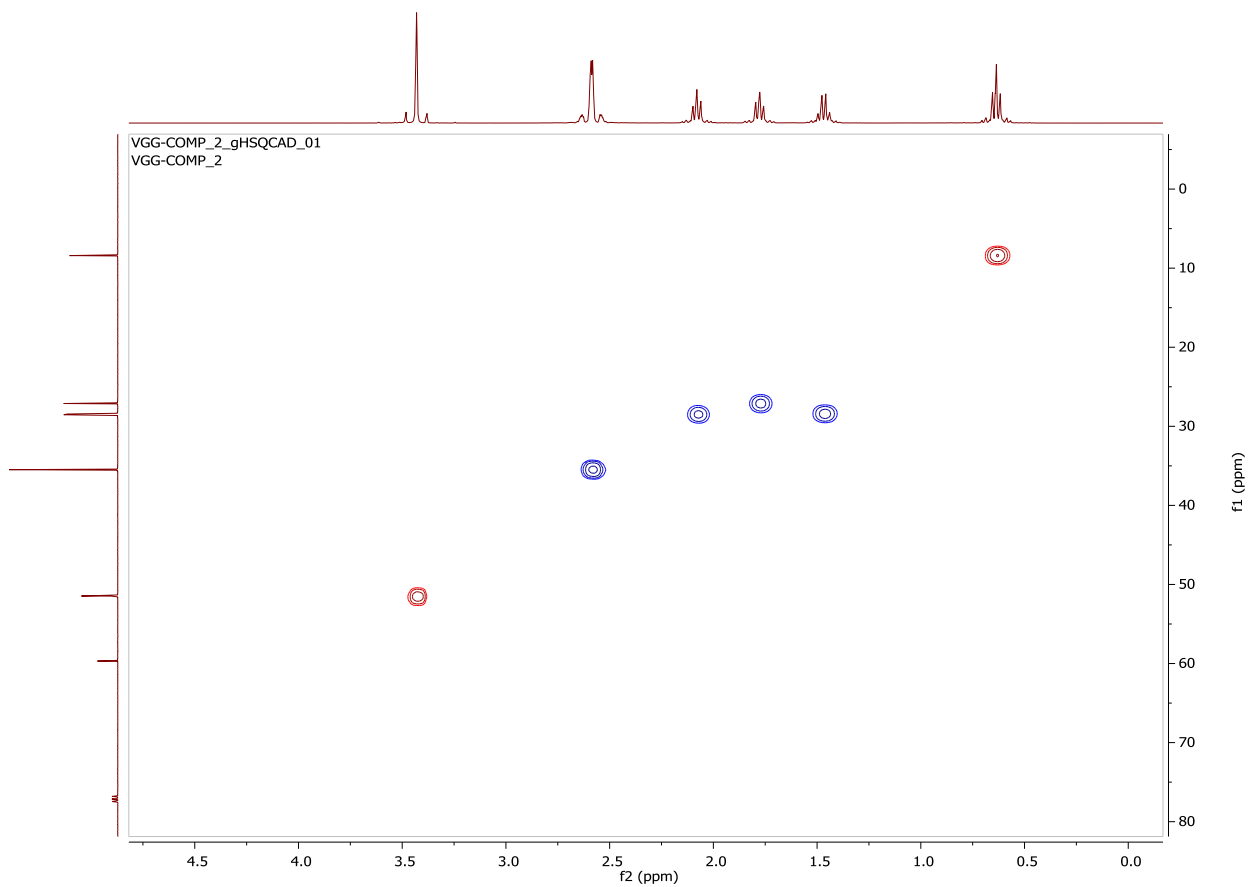
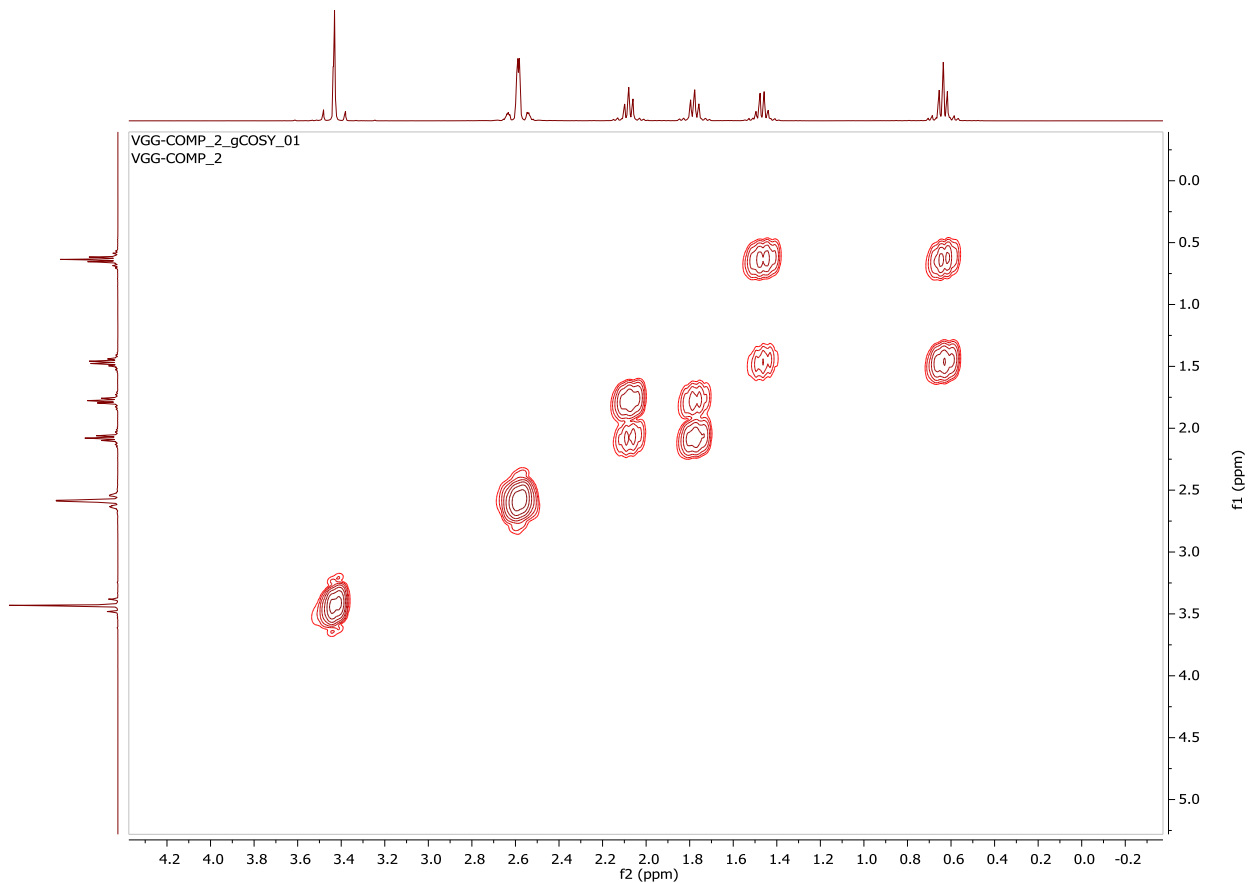
Espectros RMN compuesto 2: 7(^1H), 8(^{13}C), 9(COXY), 10(HSQC), 11(EM).

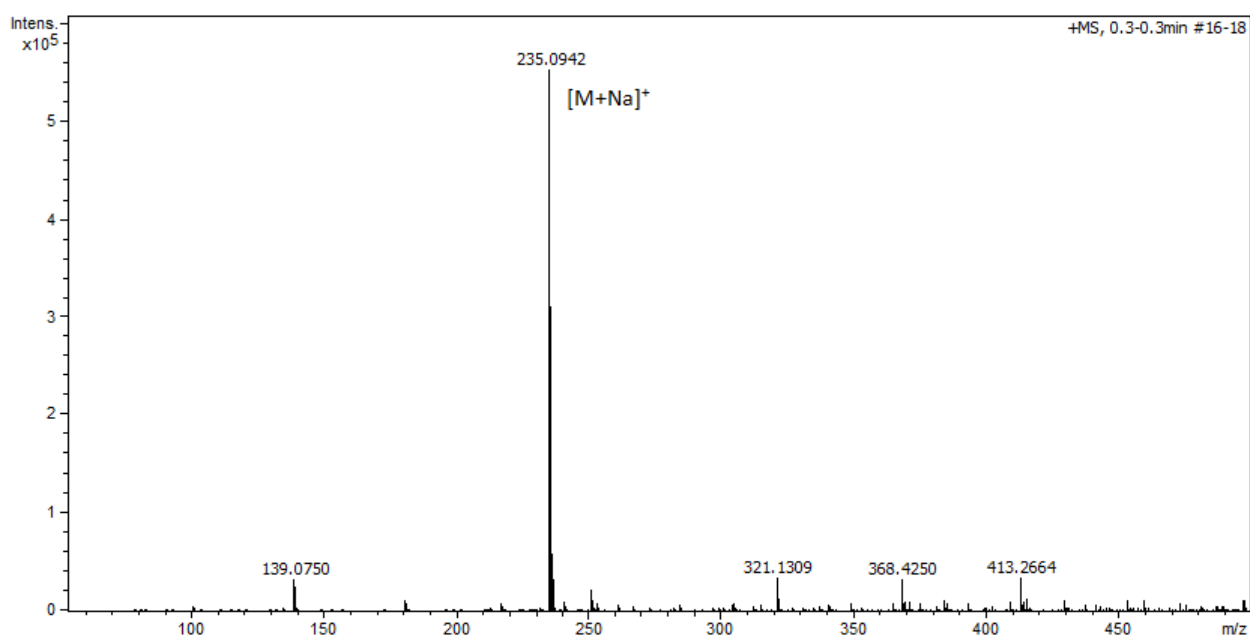
VGG-COMP_2_PROTON_01
VGG-COMP_2



VGG-COMP_2_CARBON_01
VGG-COMP_2

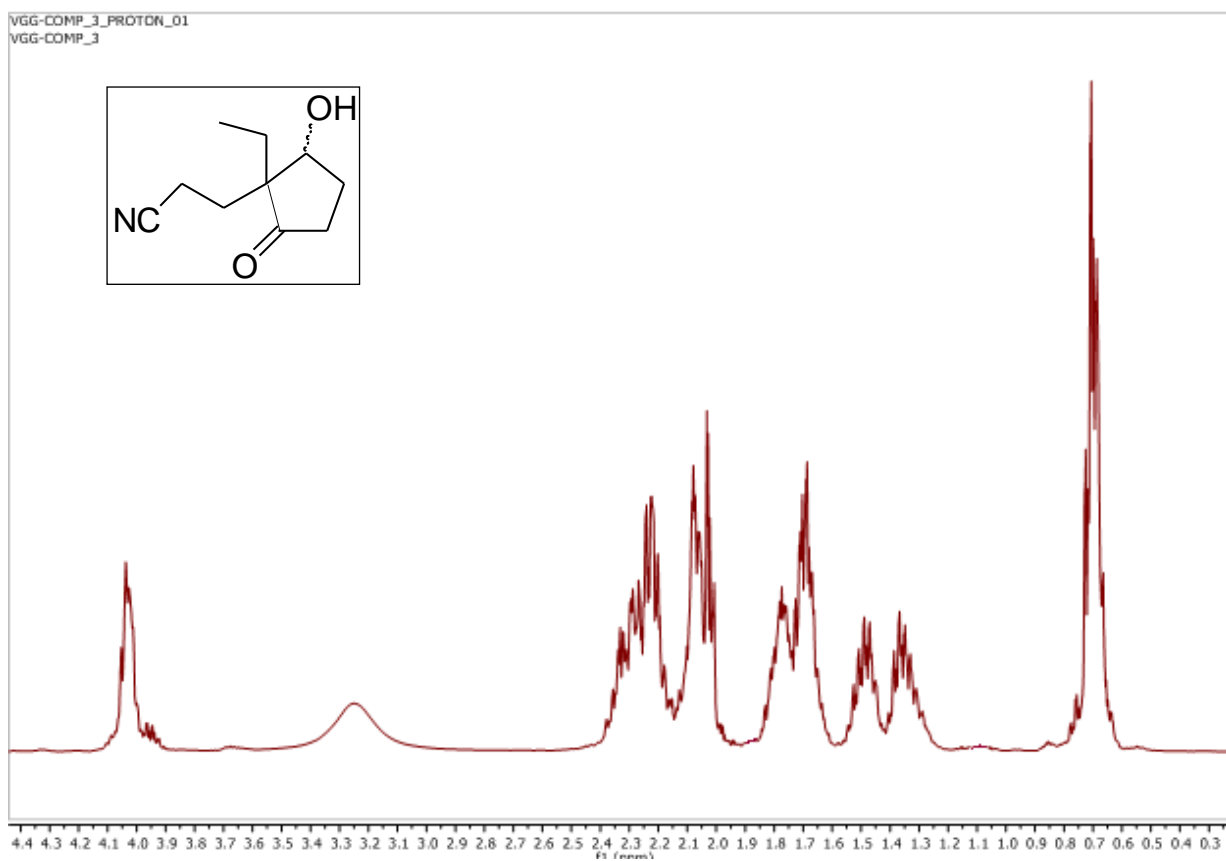




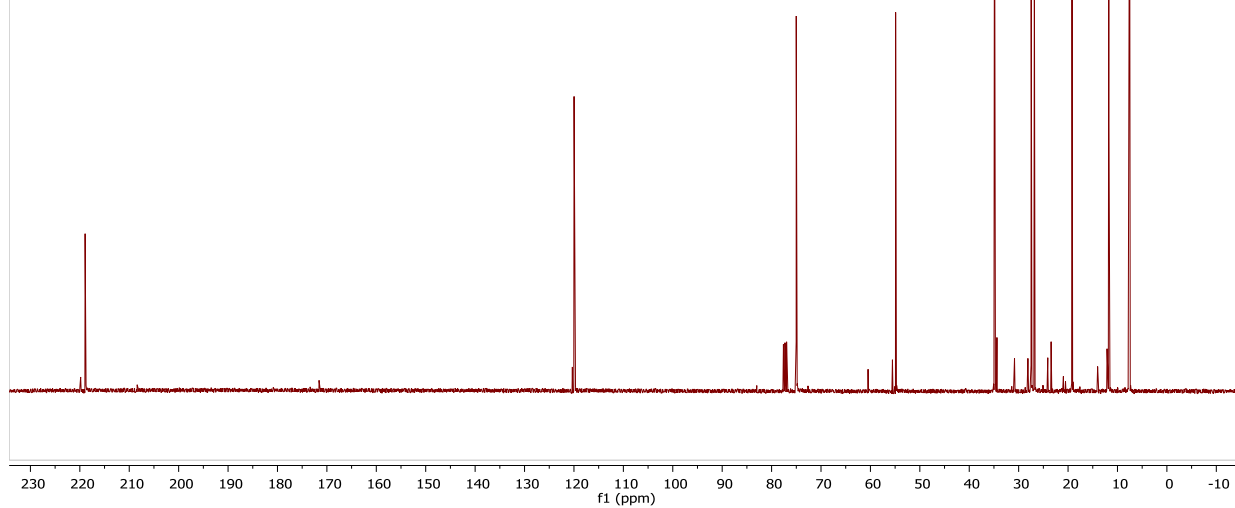
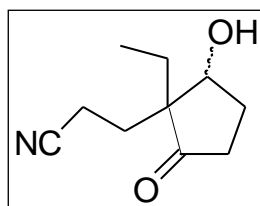


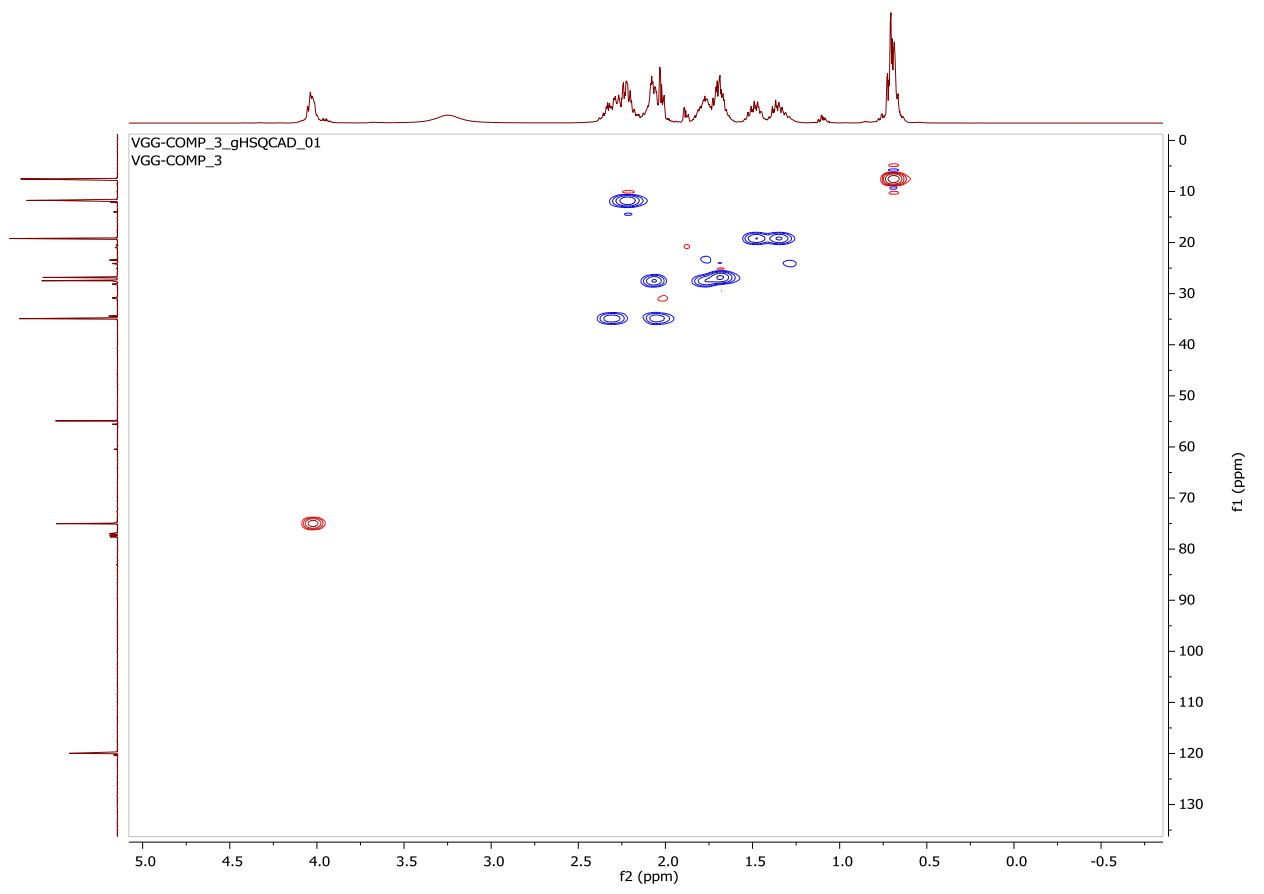
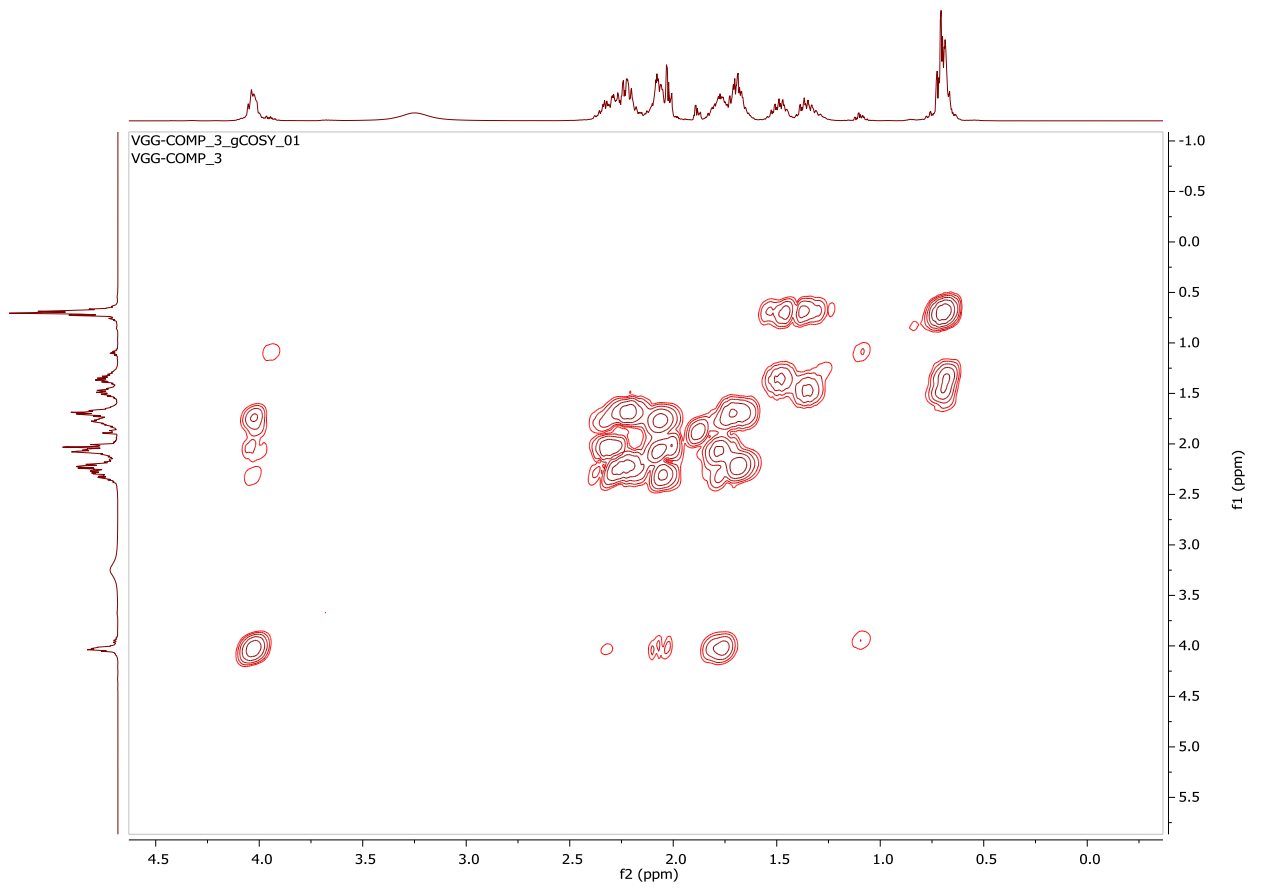
Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
235.0942	235.0941	-0.4	9.9	C ₁₁ H ₁₆ NaO ₄

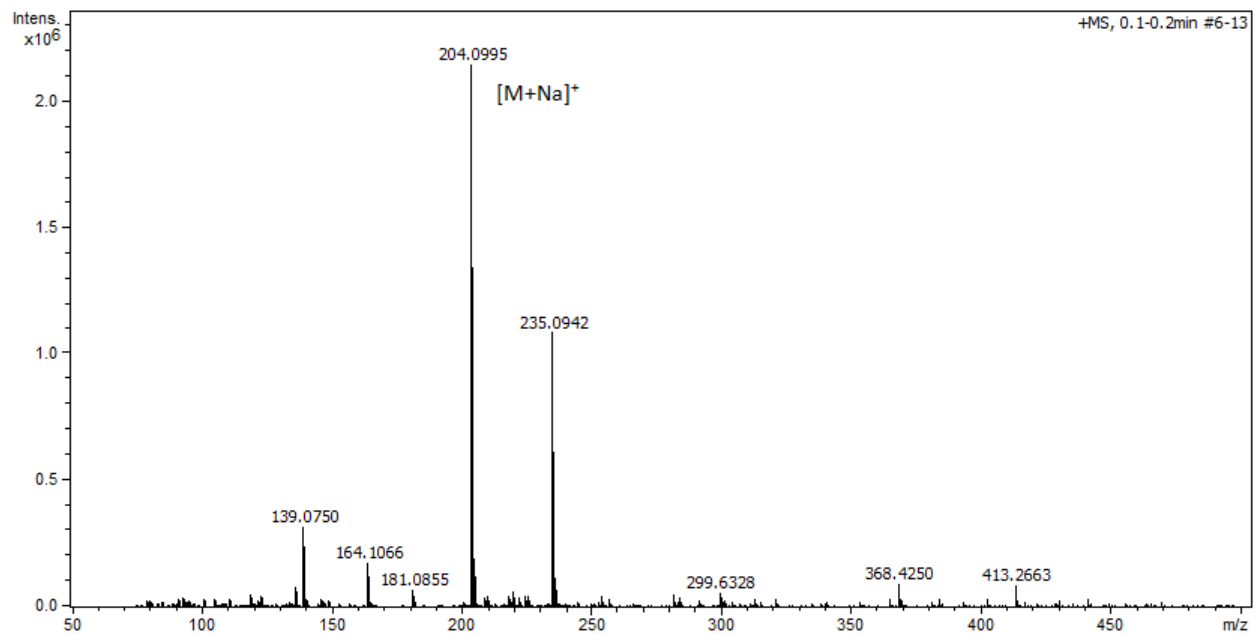
Espectros RMN compuesto **4**: 12(^1H), 13(^{13}C), 14(COXY), 15(HSQC), 16(EM).



VGG-COMP_3_CARBON_01
VGG-COMP_3

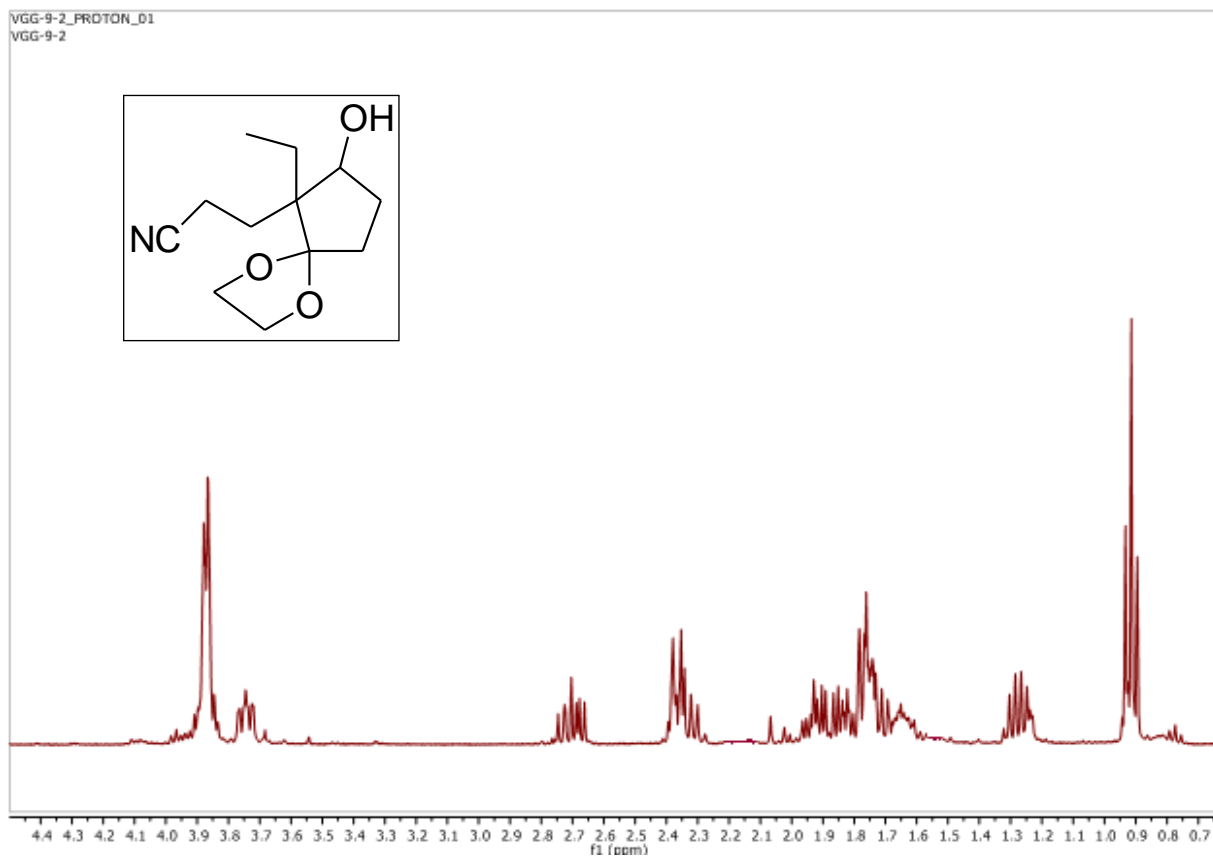




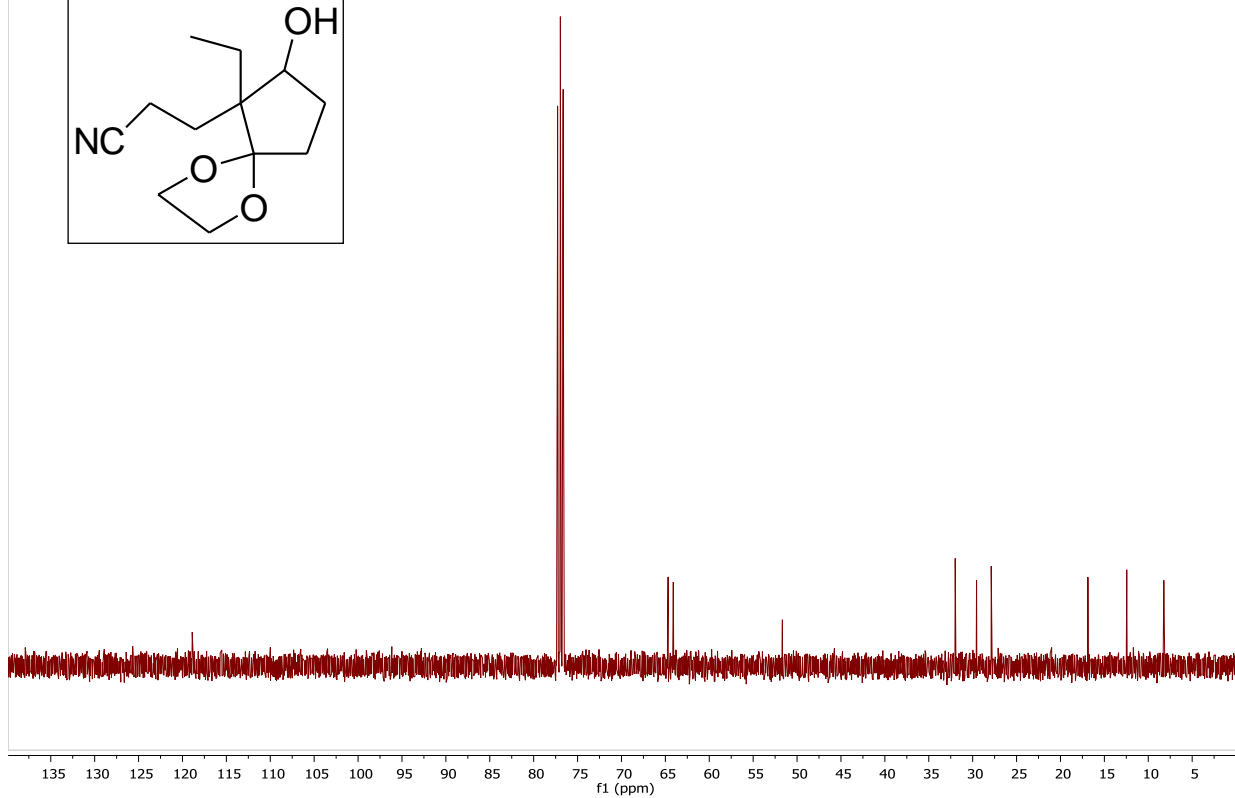
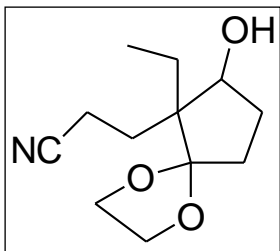


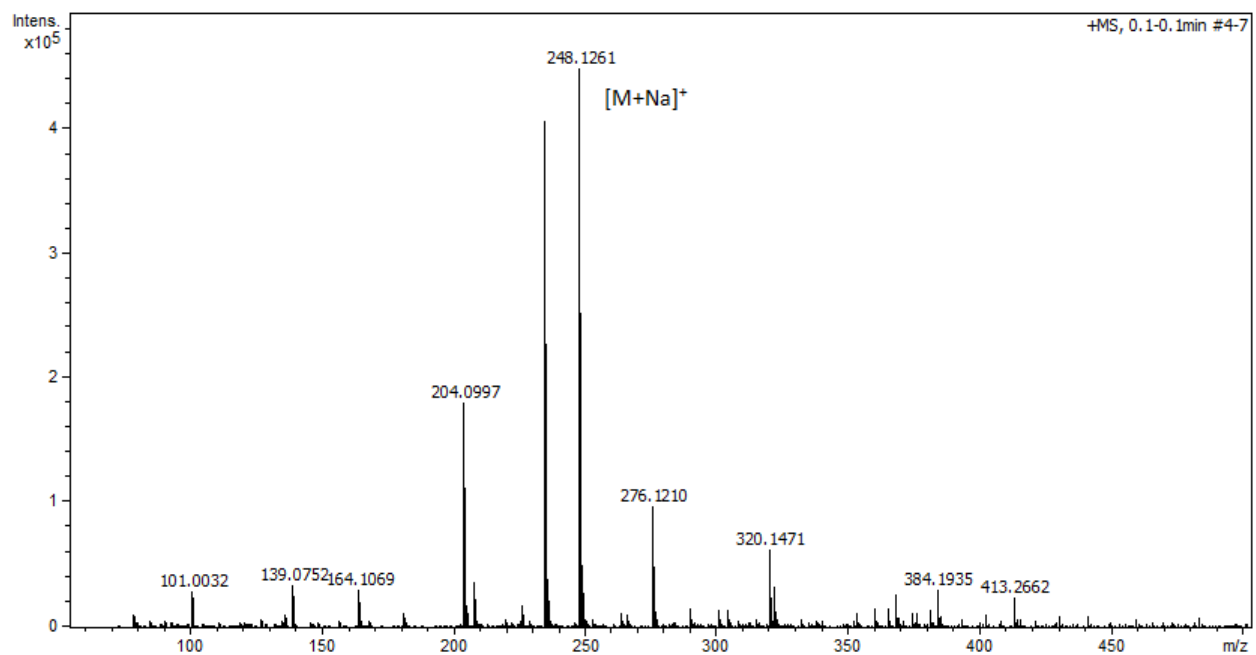
Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
204.0995	204.0995	0	15.7	C10H15NNaO2

Espectros RMN compuesto 7: 18(¹H), 19(¹³C), 20(EM).



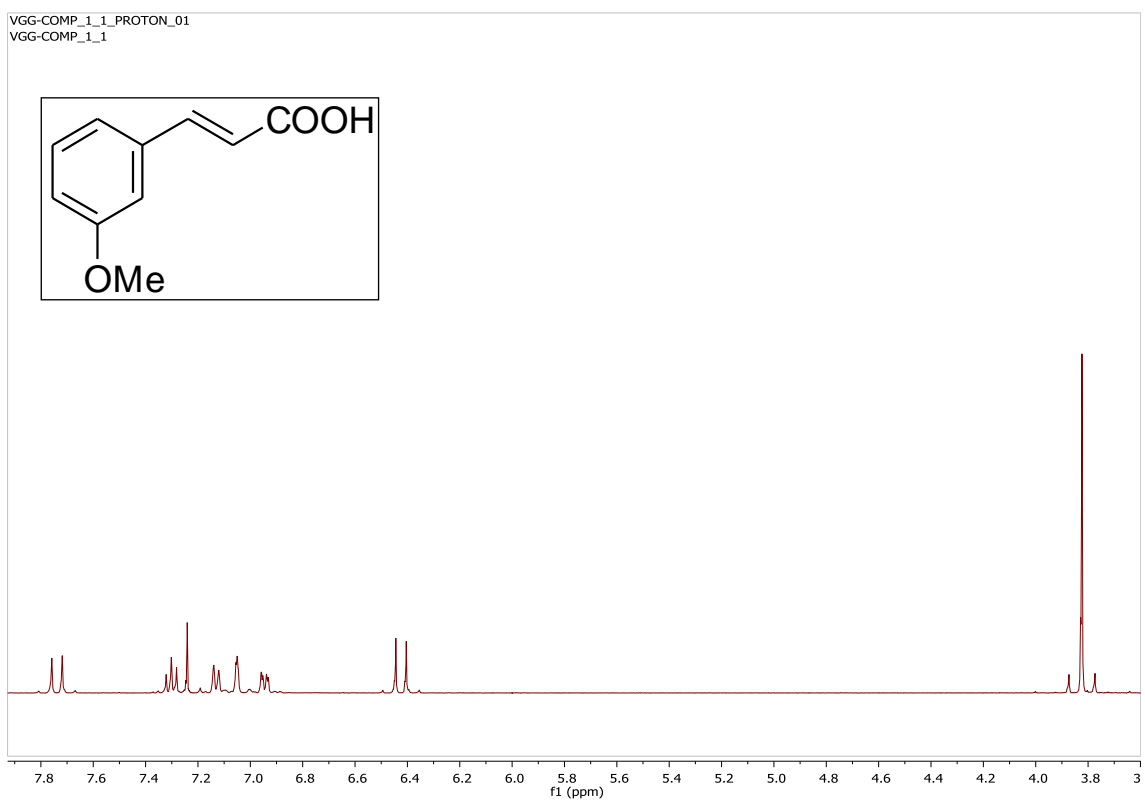
VGG-9-2_CARBON_01
VGG-9-2



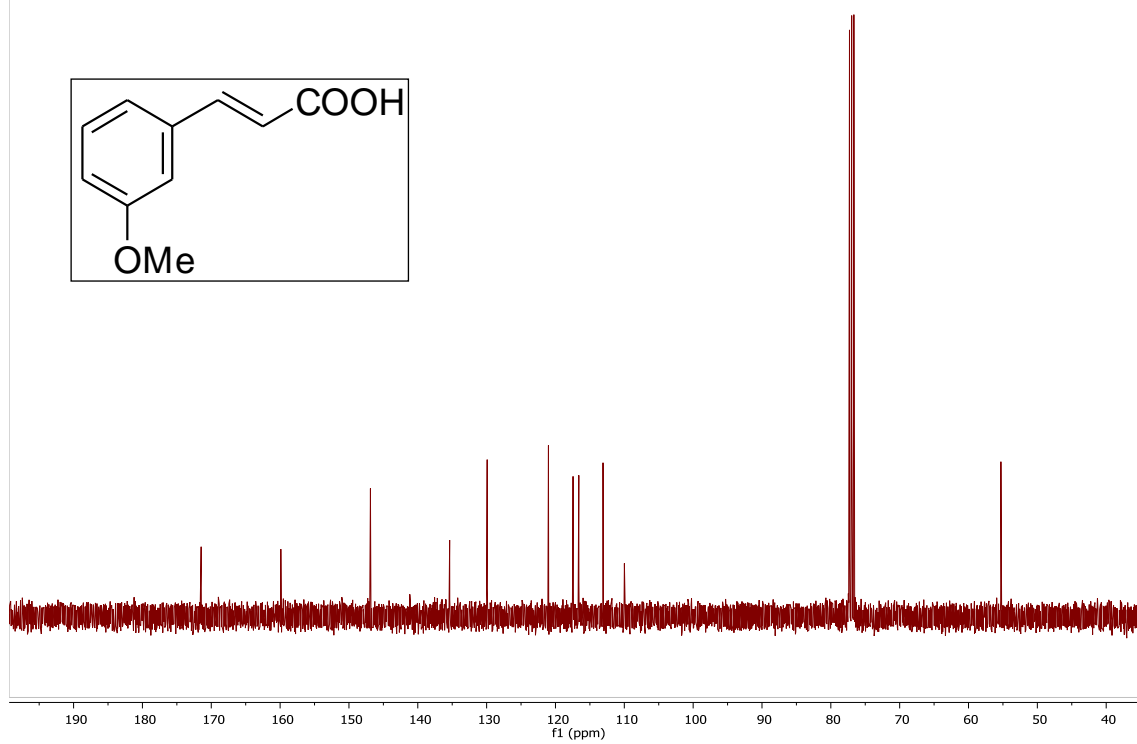
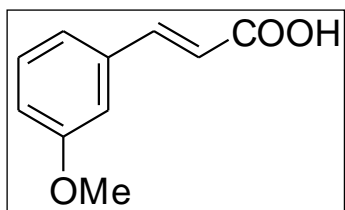


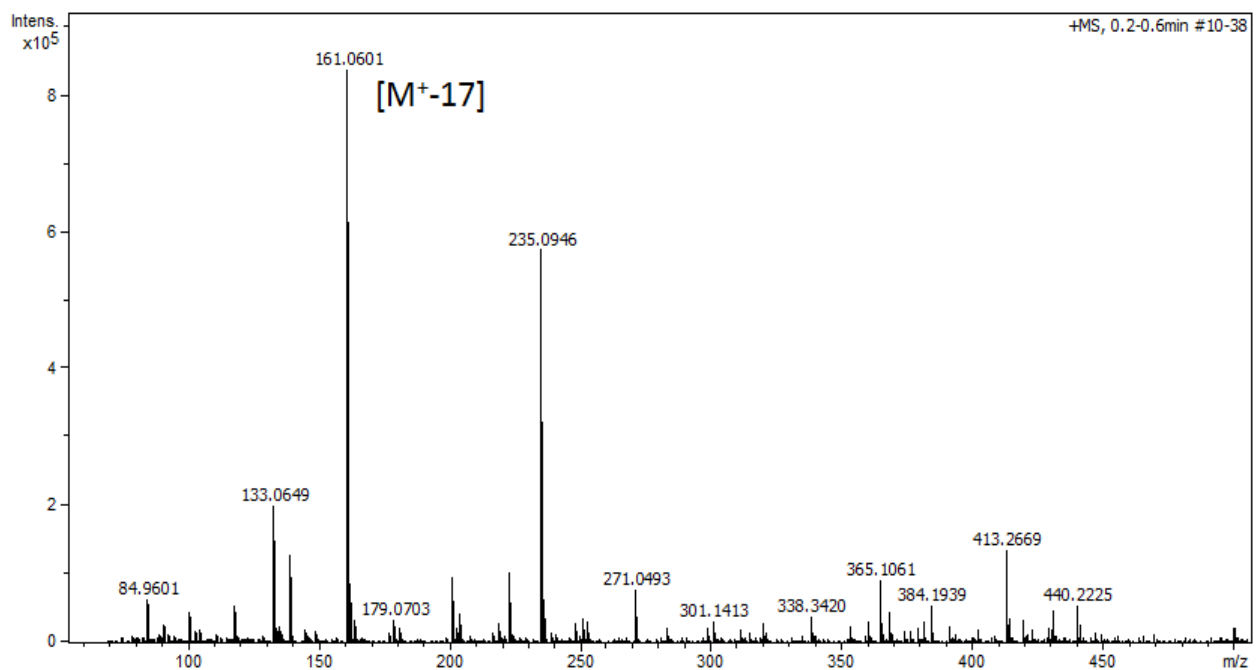
Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
248.1261	248.1257	-1.4	15.1	C ₁₂ H ₁₉ NNaO ₃

Espectros RMN compuesto **11**: 22(^1H), 23(^{13}C), 24(EM).



VGG-COMP_1_1_CARBON_01
VGG-COMP_1_1

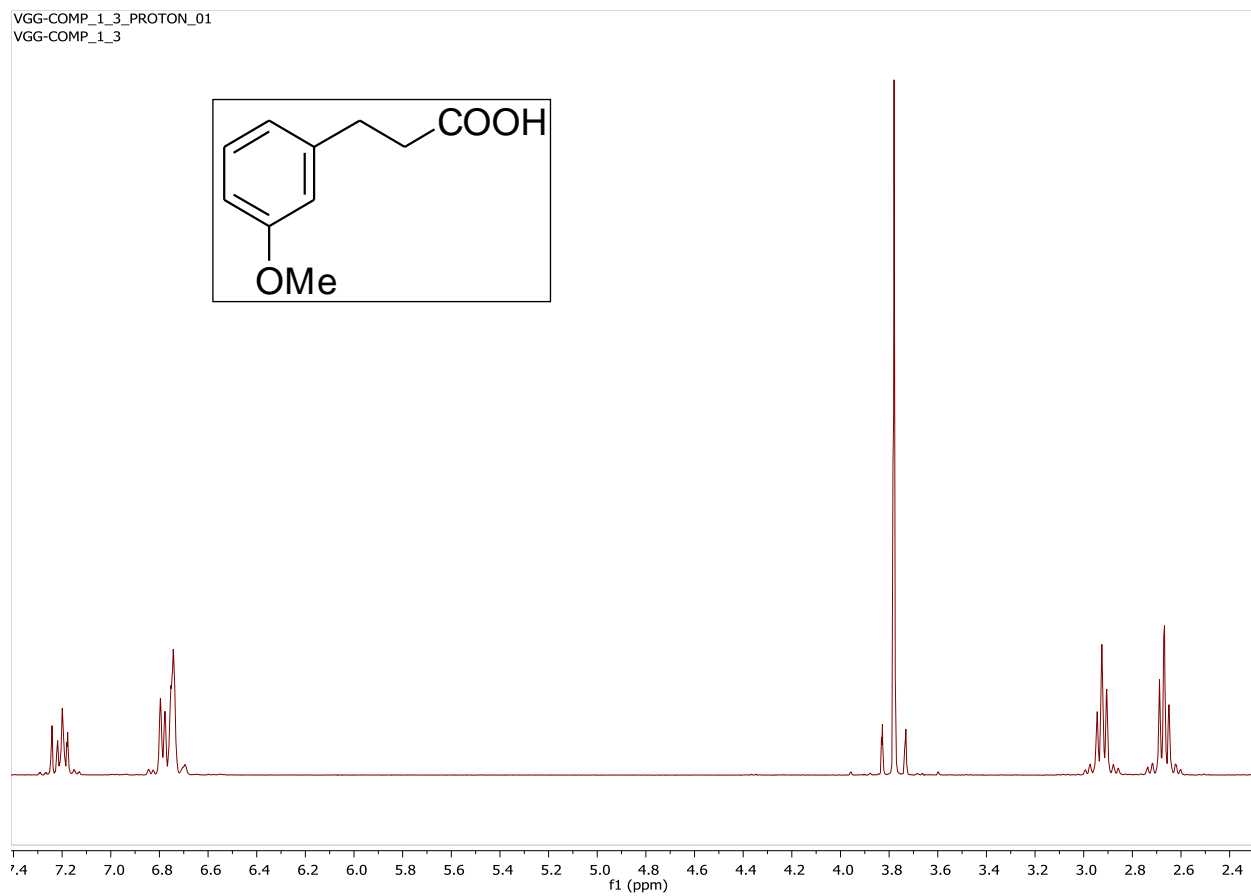




Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
161.0601	161.0597	-2.2	4.8	C10H9O2

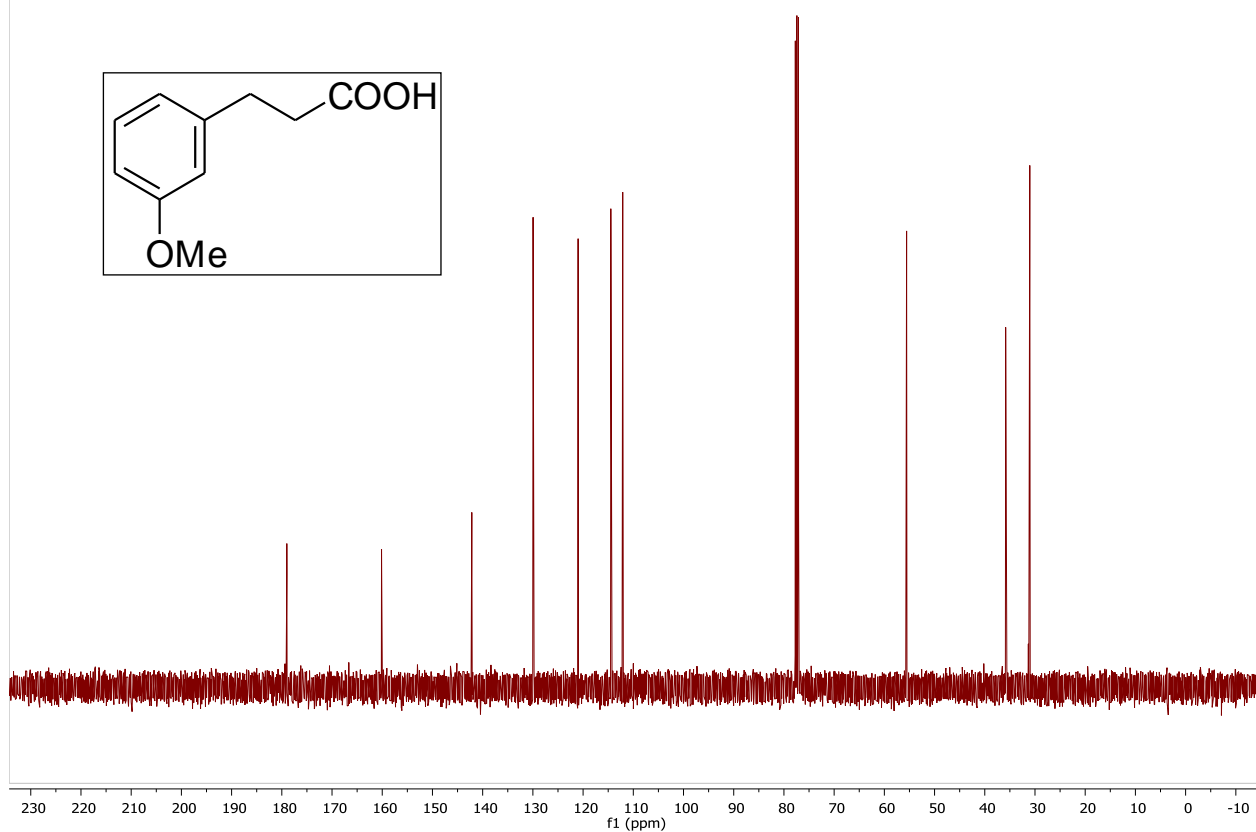
Espectros RMN compuesto **12**: 25(^1H), 26(^{13}C), 27(EM).

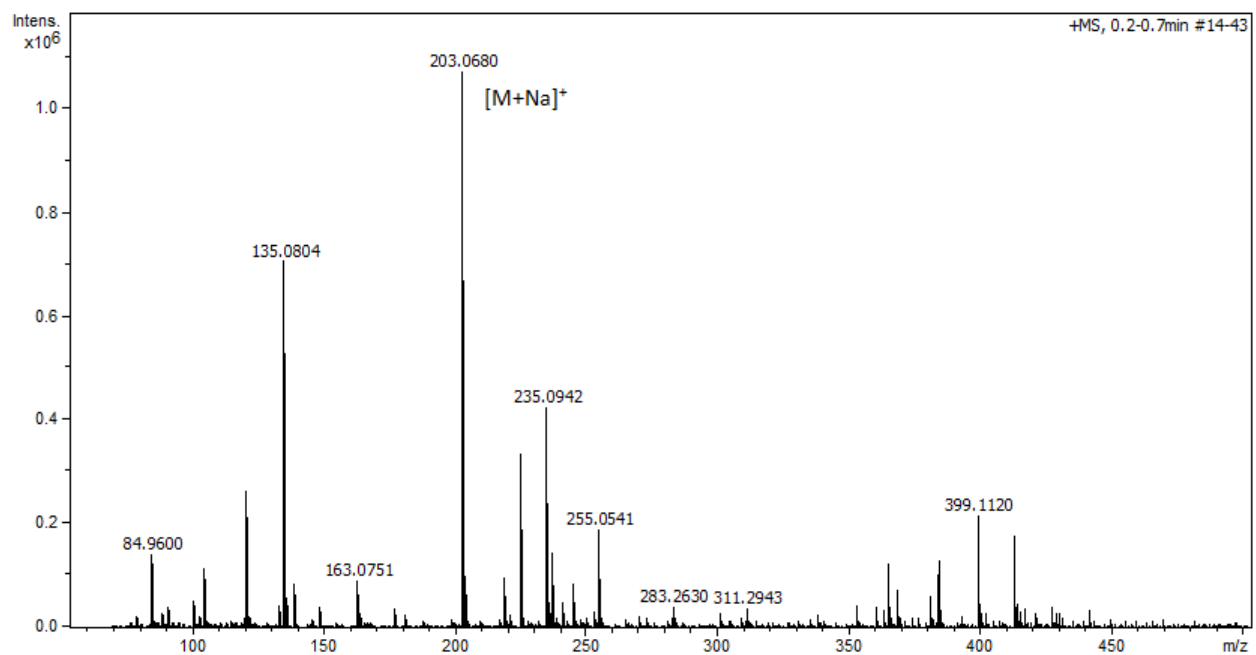
VGG-COMP_1_3_PROTON_01
VGG-COMP_1_3



MASAS).

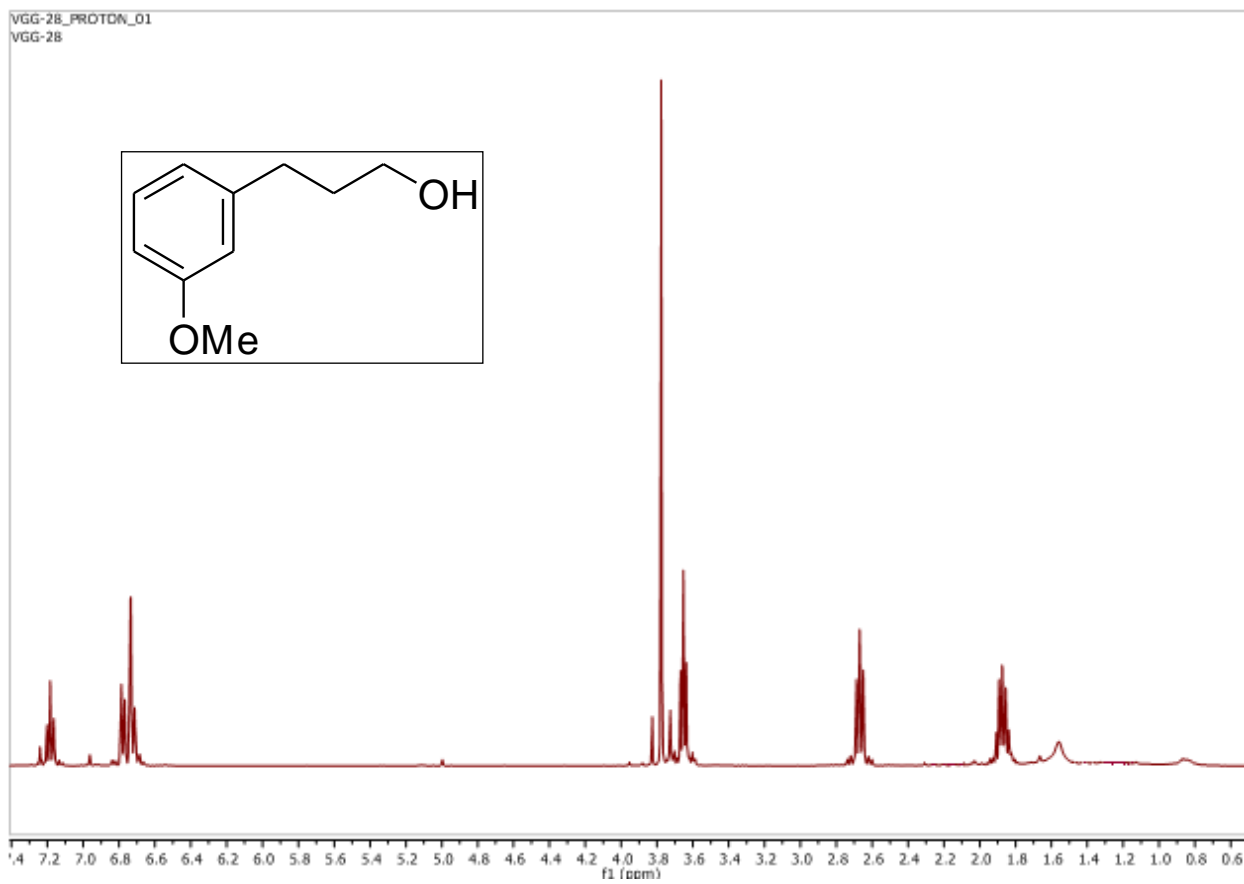
VGG-COMP_1_3_CARBON_01
VGG-COMP_1_3

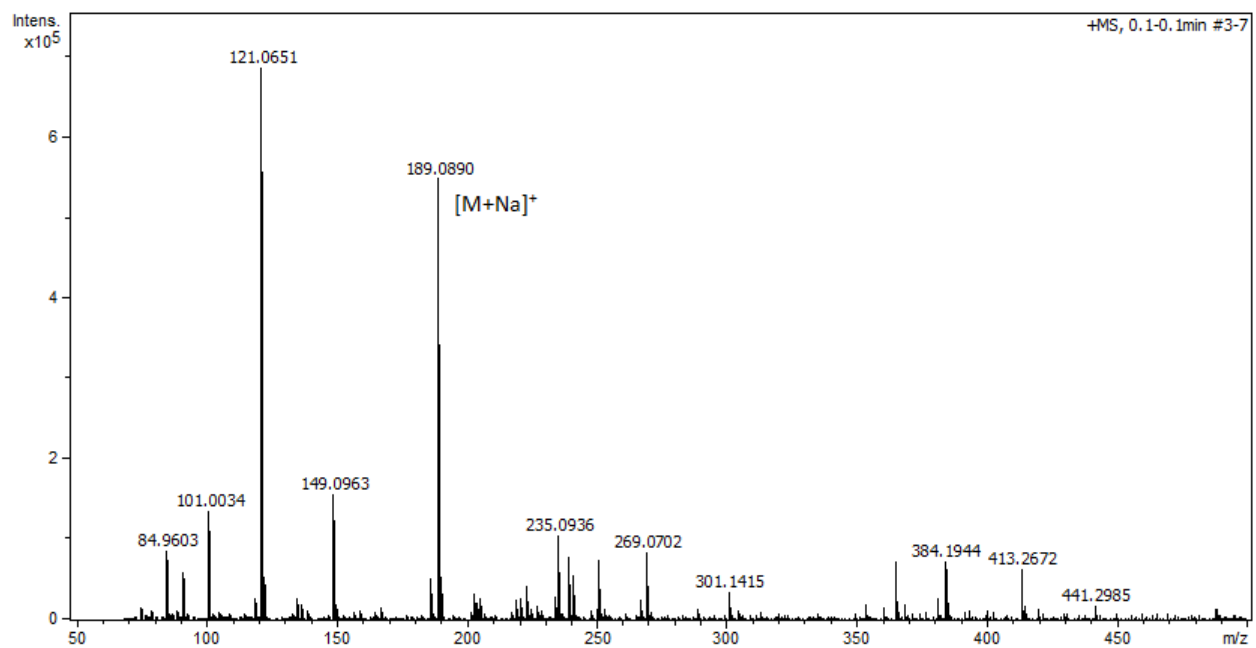




Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
203.0679	203.0679	0	9.9	C10H12NaO3

Espectros RMN compuesto **13**: 28(¹H), 29 (EM).

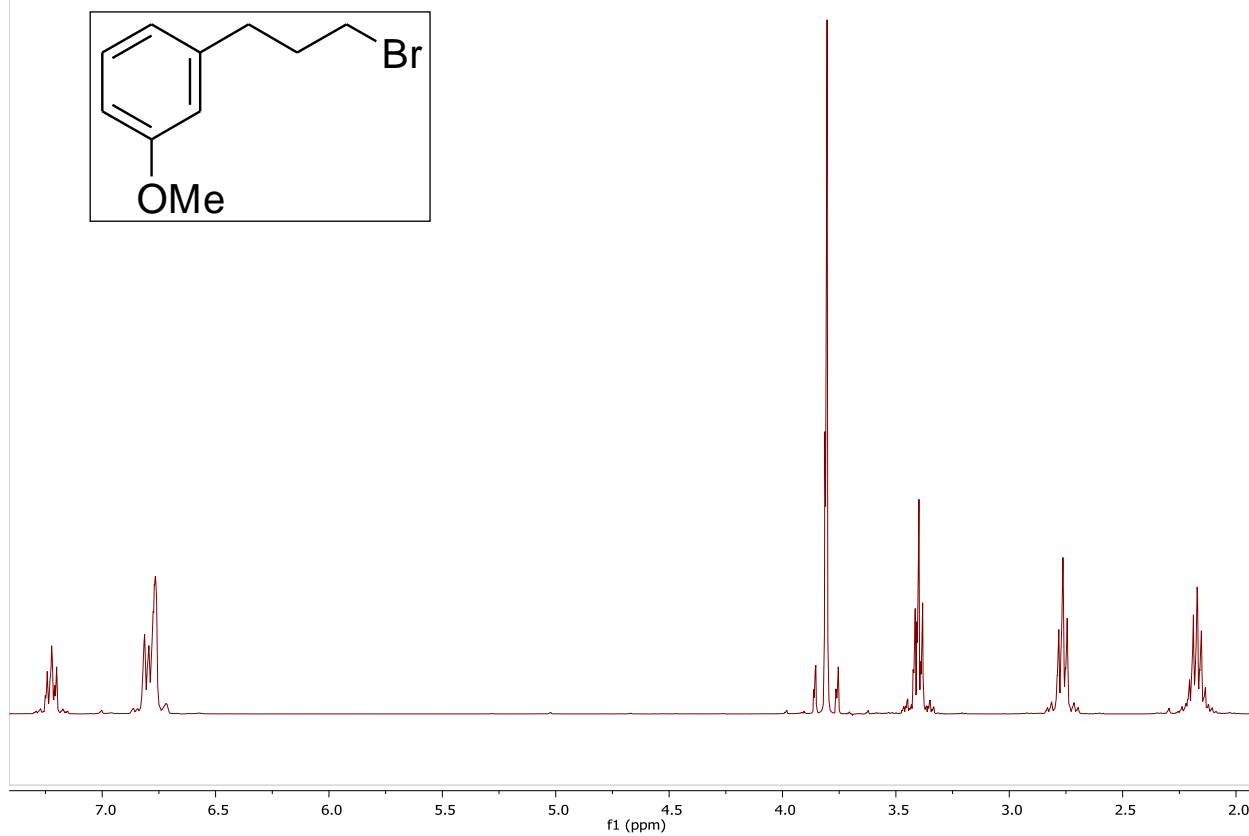




Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
189.089	189.0886	-2.1	8.2	C10H14NaO2

Espectros RMN compuesto **14**: 30(^1H), 31(^{13}C), 32(EM).

VGG-COMP_1_4_PROTON_01
VGG-COMP_1_4



VGG-COMP_1_4_CARBON_01
VGG-COMP_1_4

