

Diseño y síntesis de nuevos ligandos quirales bidentados sulfinamido/olefina: aplicaciones en catálisis asimétrica.

Manuel Alcarranza Saucedo



Universidad de Sevilla



Facultad de Farmacia



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica

Grado en Farmacia

**Diseño y síntesis de nuevos ligandos quirales
bidentados sulfinamido/olefina: aplicaciones en
catálisis asimétrica.**

Trabajo Fin de Grado

Tipología del proyecto realizado: Experimental

Manuel Alcarranza Saucedo

Tutoras: Inmaculada Fernández Fernández/Rocío Recio Jiménez

Sevilla, septiembre del 2017

Abreviaturas y acrónimos

c: cuartete

d: doblete

dd: doble doblete

dm: decímetro

e.e.: exceso enantiomérico

EMAR: espectro de masa de alta resolución

g: gramos

GESA: Grupo de Estereoquímica y Síntesis Asimétrica

HPLC: *High Performance Liquid Chromatography* (Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento)

Hz: Hertzios

M: Molar

m: multiplete

mg: miligramos

MHz: megahertzios

min: minutos

mL: mililitros

mm: milímetro

mmol: milimoles

P.f.: punto de fusión

ppm: partes por millón

Rdto: rendimiento

RMN: resonancia magnética nuclear

s: singulete

sa: singulete ancho

t.a: temperatura ambiente

t: triplete

TBME: *terc*-butil metil éter

THF: tetrahidrofurano

t_R: tiempo de retención

UV: ultravioleta

Resumen

En el proceso de desarrollo de una molécula de interés farmacéutico, industrial, cosmético o agroalimentario, se plantean a menudo retos sintéticos difíciles de superar, especialmente cuando se trata de moléculas que contienen centros estereogénicos en su estructura. Por lo tanto, resulta imprescindible disponer de una metodología de síntesis adecuada que nos permita acceder a estas moléculas de interés de una manera eficiente y en forma estereoselectiva. Dentro de este contexto, en esta Memoria se presenta el diseño y la síntesis de un ligando quiral bidentado, de tipo sulfinamido-olefina, como precursor de un catalizador organometálico quiral, y su aplicación en la reacción enantioselectiva de adición 1,2 de ácidos arilborónicos a trifluorometil aril cetonas catalizada por rodio, como herramienta útil en la síntesis de alcoholes terciarios quirales de manera enantioselectiva.

En concreto, el ligando quiral estudiado, la (*R*)-*N*-(3-fenil-2-metil-2-propen-1-il) *tert*-butilsulfinamida, ha demostrado ser efectivo como precursor del catalizador quiral de Rh(I) en este tipo de procesos. La síntesis de este ligando se ha llevado a cabo de forma fácil, a partir de productos comerciales asequibles, en tan sólo 2 etapas, con altos rendimientos químicos y de forma estereoselectiva. Los productos de adición de ácidos arilborónicos diferentemente sustituidos en el anillo aromático, sobre cetonas de diferente naturaleza, en presencia de este ligando, se obtienen con muy buenos rendimientos químicos y excelentes enantioselectividades.

Estos resultados son mejores que los obtenidos previamente por el grupo de investigación donde se ha desarrollado este Trabajo, utilizando como ligando quiral la sulfolefina análoga que no presenta ningún sustituyente en posición vinílica. Por lo tanto, se puede concluir que esta sustitución en el doble enlace C=C del ligando, parece ser un elemento determinante en la estereoselectividad del proceso.

Palabras clave: sulfolefina, ligando quiral, catálisis organometálica, síntesis estereoselectiva, ácidos arilborónicos.

ÍNDICE

1. Introducción	1
1.1. Quiralidad y actividad farmacológica.....	1
1.2. Derivados quirales de Flúor con interés sintético o biológico.....	4
2. Objetivos	9
3. Metodología	11
4. Resultados y discusión	13
4.1. Síntesis de la nueva sulfolefina quiral.....	13
4.2. Síntesis de la sulfolefina racémica.....	14
4.3. Reacción enantioselectiva de adición 1,2 de ácidos arilborónicos a cetonas trifluorometiladas utilizando la sulfolefina enantiopura (1-R) como ligando quiral	15
5. Conclusiones	19
6. Parte experimental	21
7. Bibliografía	37

1. Introducción

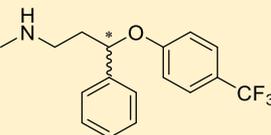
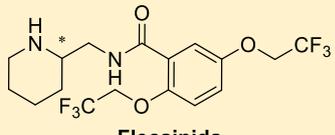
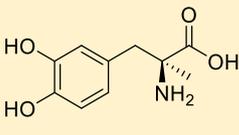
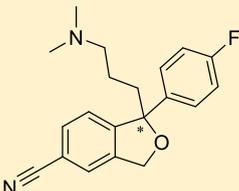
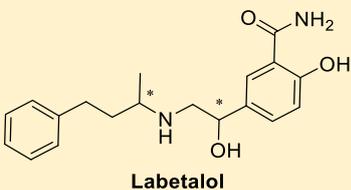
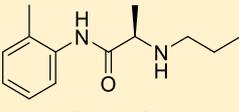
1.1 Quiralidad y actividad farmacológica.

La quiralidad es una característica muy presente en la naturaleza, ya que tanto las proteínas, como los aminoácidos, carbohidratos, hormonas y alcaloides, son en general compuestos quirales (Mislow, 1999). Así, por ejemplo, los aminoácidos que componen las biomoléculas naturales están constituidas casi exclusivamente por derivados de la serie L y los carbohidratos naturales por azúcares de la serie D. Los procesos fisiológicos esenciales transcurren con total estereoselectividad, es decir, que los sistemas biológicos son capaces de reconocer y discriminar entre determinados estereoisómeros de todos los posibles de una molécula biológicamente activa y desencadenar diferentes respuestas específicas en función del isómero presente en el organismo (Bonner, 2000), llegando a producir desde diferentes grados de respuestas farmacológicas dentro de una misma actividad biológica hasta diferentes tipos de actividad farmacológica, toxicidad y farmacocinética. En este sentido, podemos citar diferentes ejemplos, como el caso de la fluoxetina (Tabla 1) utilizada para el tratamiento preventivo de la migraña, donde sólo el enantiómero de configuración *S* es el que posee actividad, es decir, es el eutómero. También podemos calificar la L- α -metildopa (Tabla 1), de configuración *S*, como eutómero, mientras que su enantiómero *R* carece de actividad (distómero). De forma análoga, en el caso del citalopram (Tabla 1), se ha demostrado que el enantiómero de configuración *S* presenta mayor actividad que el enantiómero *R* y la mezcla racémica.

Para la prilocaína (Tabla 1), se puede considerar que el enantiómero de configuración *S* es menos seguro que el *R*. También en el labetalol (Tabla 1) existe esta diferencia de seguridad, donde el isómero de configuración (*R,R*) produce una toxicidad mayor a nivel hepático que su diastereoisómero (*S,R*) (Centro Andaluz de Información de Medicamentos, 2008).

Solo en determinadas ocasiones ambos enantiómeros presentan la misma actividad, como es el caso de la flecainida (Tabla 1), utilizado como antiarrítmico, y la fluoxetina, en su uso contra la depresión.

Tabla 1. Actividad de los diferentes estereoisómeros de algunos fármacos quirales (Centro Andaluz de Información de Medicamentos, 2008).

Actividad	Fármaco	Relación entre estereoisómeros
Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina por neuronas del SNC.	 <p>Fluoxetina</p>	Ambos enantiómeros son igual de eficaces contra la depresión, sin embargo, el enantiómero <i>S</i> es el más efectivo en la prevención contra la migraña.
Antiarrítmico.	 <p>Flecainida</p>	Ambos enantiómeros son igual de activos.
Antihipertensivo. Reduce el tono simpático.	 <p>(S) L-α-metildopa</p>	El enantiómero <i>S</i> es el responsable de la acción farmacológica mientras que el <i>R</i> es inactivo.
Inhibidor más selectivo de la recaptación de serotonina. Desprovisto de efecto sobre la recaptación de noradrenalina, dopamina y del GABA.	 <p>Citalopram</p>	EL (<i>S</i>)-citalopram es más potente que el (<i>R</i>)-citalopram y más potente que el citalopram racémico.
Inhibidor de receptores α -adrenérgicos arteriales periféricos y bloqueo concurrente de receptores β -adrenérgicos.	 <p>Labetalol</p>	El (<i>S,R</i>)-labetalol actúa sobre los receptores α -adrenérgicos, sin embargo, el (<i>R,R</i>)-labetalol actúa sobre los receptores β dando lugar a un mayor poder hepatotóxico que el racémico. Los isómeros (<i>S,S</i>) y (<i>R,S</i>) son inactivos.
Anestésico local.	 <p>Prilocaina</p>	La (<i>S</i>)-prilocaina no es segura ya que produce metahemoglobinemia; sin embargo, la (<i>R</i>)-prilocaina es segura como anestésico local.

Analgésico opiáceo sintético.	 <p style="text-align: center;">Propoxifeno</p>	El enantiómero (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>) tiene actividad analgésica mientras que el (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>) tiene actividad como antitusivo.
-------------------------------	---	--

Aunque en ocasiones uno de los enantiómeros puede ser inocuo, esto no significa que no es necesaria llevar a cabo su síntesis estereoselectiva. Hay que tener en cuenta que la administración de una forma farmacéutica diasteropura presenta ventajas frente a la administración de racematos. La primera consecuencia inmediata consiste en una reducción de la dosis administrada. Por otra parte, se simplifica la relación dosis-efecto y se disminuye el efecto de variabilidad intersujeto. Por último, se consigue eliminar la posible toxicidad debida al enantiómero inactivo.

Además, la legislación actual impone que ambos enantiómeros de los fármacos quirales deben ser evaluados por separado en su interacción con las macromoléculas, para tener así en cuenta el fenómeno de discriminación quiral que pueda existir en el proceso de formación del complejo fármaco/receptor (Stinson, 1992)(Rentsch, 2002).

Teniendo en cuenta la evidencia de la importancia de la relación que existe entre la quiralidad y la actividad farmacológica, y la necesidad de desarrollar metodologías sintéticas que permitan obtener ambos enantiómeros por separado, no es de extrañar que la síntesis enantioselectiva haya pasado a ser uno de los campos más importantes en química orgánica.

Actualmente podemos clasificar en cuatro grupos las aproximaciones que existen para acceder a un compuesto en forma enantioméricamente pura (Gawley y Aubâe, 1996):

1. Mediante resolución de un racémico: se puede considerar el método clásico y consiste en hacer reaccionar un compuesto quiral en su forma racémica con un agente de resolución enantiopuro, para dar dos diastereoisómeros que puedan ser separables, y que se tratan después de forma independiente para liberar cada uno de los dos enantiómeros iniciales.
2. Mediante el denominado *Chiral pool*: método que consiste en realizar transformaciones químicas de compuestos quirales disponibles en la naturaleza

y de bajo coste tales como carbohidratos, aminoácidos, terpenos, o ácido láctico y tartárico para obtener el compuesto objetivo con la quiralidad deseada (Thall, 1996).

3. Mediante un proceso de síntesis asimétrica, utilizando un inductor quiral en cantidades estequiométricas.
4. Mediante catálisis asimétrica, utilizando catalizadores quirales orgánicos, organometálicos o biológicos en cantidades catalíticas.

Por último, independientemente de la aproximación que se utilice, una síntesis asimétrica siempre debe poder permitir obtener con alto rendimiento químico ambos enantiómeros de un producto determinado en su forma enantioméricamente pura.

El trabajo que se presenta en esta Memoria se encuadra dentro del campo de la síntesis asimétrica, y de forma más concreta, dentro de la catálisis organometálica enantioselectiva. Para ello, se ha tenido como referencia la experiencia del Grupo de Estereoquímica y Síntesis Asimétrica (GESA) del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, donde se ha desarrollado este Trabajo de Fin de Grado (TFG), en la síntesis estereoselectiva de compuestos quirales de azufre y su aplicación como ligandos en diferentes procesos de catálisis organometálica enantioselectiva, centrándonos en aquellos procesos que nos permiten acceder a compuestos quirales fluorados de interés sintético o biológico.

1.2 Derivados quirales de Flúor con interés sintético o biológico.

Los compuestos fluorados han encontrado una extensa aplicación en el campo de los materiales, los productos farmacéuticos y la agroquímica. Esto es debido a que la adición de uno o varios átomos de flúor en una molécula orgánica puede modificar de manera drástica su naturaleza química y biológica, influyendo en propiedades de la molécula como son la estabilidad, lipofilia y biodisponibilidad. El tamaño relativamente pequeño del flúor, su elevada electronegatividad, su capacidad para actuar como aceptor de puentes de hidrógeno y la elevada lipofilia se traducen a menudo en una mejora de la eficacia terapéutica. Se estima que el 20% de los productos farmacéuticos y el 30-40% de los productos agroquímicos que se encuentran en el mercado, contienen en su estructura algún átomo de flúor (Thayer, 2006) (Hiyama, 2000) (Ojima et al., 1996).

Como ejemplo de la influencia del flúor en las propiedades de una molécula comentaremos el caso del propranolol (Figura 1). El propranolol es un fármaco beta bloqueante que se utiliza principalmente en el tratamiento de la hipertensión, siendo una de sus vías metabólicas principales la *N*-desalquilación oxidativa. Estudios farmacocinéticos han demostrado que en el caso de su análogo trifluorometilado (Figura 1), esta vía metabólica es 10 veces menor, pero sufre un proceso de hidroxilación aromática de manera mayoritaria, a diferencia de lo que sucede en el caso del propranolol. Esto es debido a que la sustitución de un enlace carbono-hidrógeno por un enlace carbono-flúor hace que la molécula sea mucho más resistente al ataque químico directo de sistemas enzimáticos tales como el Citocromo P-450, puesto que el flúor es capaz de bloquear el sitio de ataque metabólico. Por lo tanto, se hace patente la capacidad de alterar la ruta metabólica que tiene el grupo trifluorometilo, haciendo que presente como ruta mayoritaria metabólica la hidroxilación del naftaleno (López y Romero, 2011).



Figura 1. Propranolol y su análogo trifluorometilado.

Por otro lado, la síntesis de trifluorometil carbinoles quirales terciarios ha adquirido un creciente interés debido a las propiedades únicas de estos derivados y a sus inusuales reactividades (Denmark y Fu, 2003) (Riant y Hannedouche, 2007) (Tian et al., 2012). Un ejemplo de estos alcoholes quirales terciarios que poseen un grupo trifluorometilo como sustituyente y presenta actividad terapéutica es el HSD-016 (Figura 2) (Wan et al., 2011), que actúa como inhibidor selectivo de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 y que puede ser utilizado en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

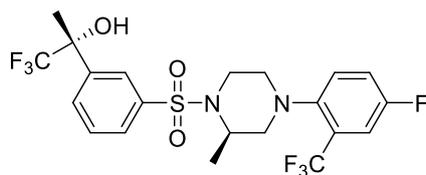


Figura 2. Estructura del inhibidor de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, HSD-016.

El (*S*)-Efavirenz (Figura 3) es un fármaco inhibidor de la transcriptasa inversa que se utiliza como parte de la terapia antirretroviral altamente activa en el tratamiento de la infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo 1. En su ruta sintética, uno de los pasos clave consiste precisamente en la síntesis del alcohol quiral terciario sustituido con un grupo trifluorometilo. En este caso, la metodología descrita hasta el momento sólo permite obtener este alcohol con un 50% de exceso enantiomérico (e.e.) mediante un proceso de organocatálisis asimétrica (Figura 3) (Reddy, 2015).

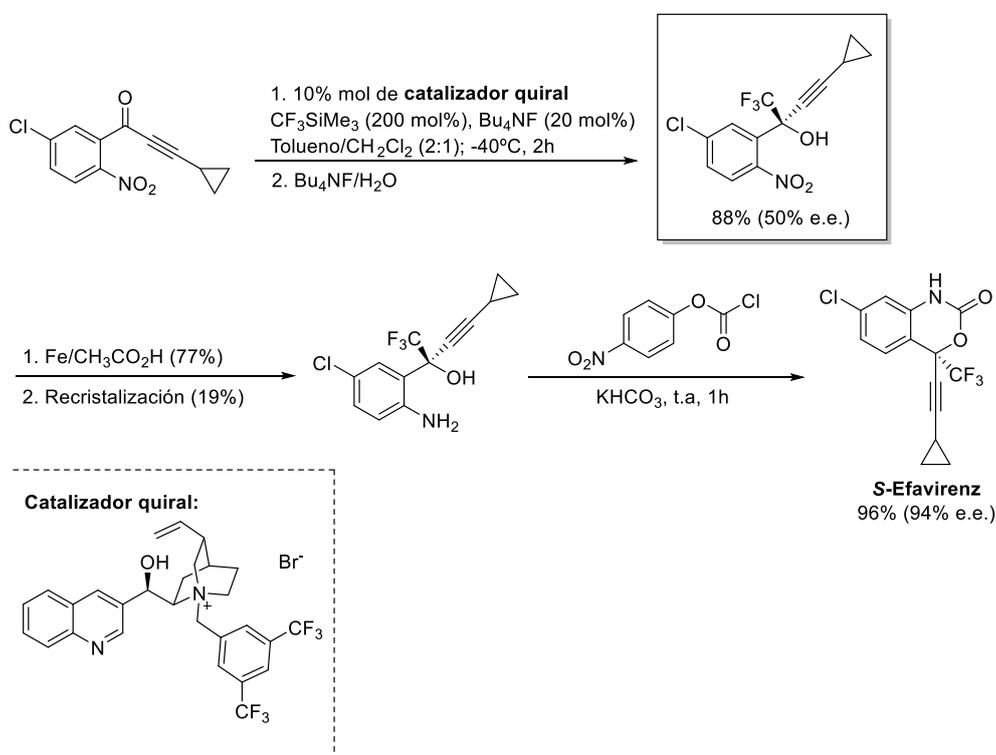


Figura 3. Síntesis del (*S*)-Efavirenz.

Teniendo en cuenta la importancia de estos alcoholes quirales trifluorometilados en general, se han descrito diferentes métodos para la trifluorometilación estereoselectiva de compuestos carbonílicos como un proceso sintético adecuado para acceder a este tipo de alcoholes quirales. Sin embargo, la trifluorometilación transcurre en general con una enantioselectividad moderada y, rara vez se consiguen excesos enantioméricos elevados.

Una estrategia alternativa para la síntesis estereoselectiva de trifluorometilcarbinoles terciarios sería la adición de ácidos borónicos a las trifluorometilcetonas, que presenta la ventaja de que estos ácidos borónicos resultan ser materiales de partida accesibles, estables y no tóxicos. No obstante, no hay que olvidar que la formación de carbonos tetrasustituidos a través de la adición de carbonos nucleófilos a cetonas, sigue siendo un desafío importante en el campo de la química sintética.

En este sentido, el grupo de investigación donde se ha desarrollado este TFG (GESA), tiene una amplia experiencia en el diseño y la síntesis de nuevos ligandos bidentados quirales, que han sido utilizados con éxito en adiciones 1,2- y 1,4- de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos. Tal es el caso del ligando mixto sulfolefina **I** (Figura 4) (Khiar et al., 2012) (Khiar et al., 2013) (Valdivia et al., 2014).

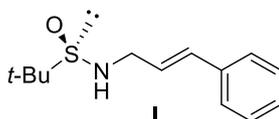


Figura 4. Ligando quiral mixto de tipo sulfinamida/olefina (sulfolefina).

La sulfolefina **I** constituye uno de los primeros y escasos ejemplos de ligando quiral mixto de tipo sulfinamida/olefina descritos en la bibliografía, y fue diseñado y utilizado por el grupo GESA como precursor del catalizador quiral en la adición de ácidos borónicos a alquenos y cetonas activadas promovida por rodio, utilizando no solo disolventes orgánicos, sino incluso agua como medio de reacción seguro y económico (Khiar et al., 2012) (Khiar et al., 2013). Los resultados obtenidos en las adiciones 1,4 a cetonas α,β insaturadas, tanto cíclicas como acíclicas, fueron excelentes en cuanto a rendimientos químicos y enantioselectividad se refiere (84-99% e.e.) (Khiar et al., 2012). Por el contrario, en el caso de las adiciones 1,2 a trifluorometilcetonas, los excesos

enantioméricos conseguidos en la síntesis de los correspondientes alcoholes quirales fueron sólo de moderados a buenos, llegando a un 78% e.e., en el mejor de los casos.

Por lo tanto, existe un marcado interés en este grupo de investigación en el desarrollo de nuevos análogos de la sulfolefina I, que permitan optimizar la enantioselectividad de las adiciones 1,2 de ácidos arilborónicos a trifluorometilcetonas.

2. Objetivos

Teniendo en cuenta los antecedentes descritos en el apartado anterior, en esta Memoria se plantean los siguientes objetivos:

2.1. Síntesis de un nuevo ligando quiral de tipo sulfinamido/olefina (sulfolefina), que presenta un grupo metilo en posición vinílica, con objeto de determinar la influencia de la sustitución en esta posición sobre el curso estereoquímico de la reacción (Figura 5).

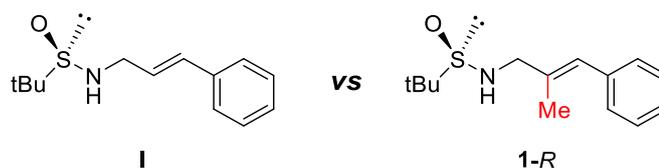


Figura 5. Fenilsulfolefina (I) vs fenilsulfolefina sustituida en posición vinílica (1-R).

2.2. Aplicación del nuevo ligando quiral sintetizado 1-R como precursor del catalizador quiral en la reacción de adición 1,2 enantioselectiva de ácidos arilborónicos a trifluorometil cetonas, mediada por Rodio (Figura 6)

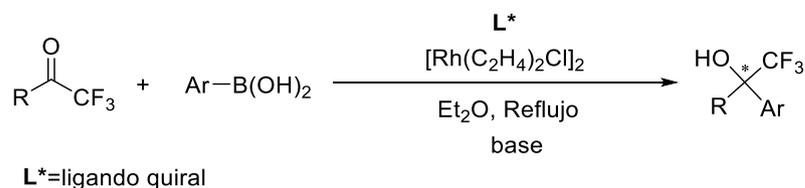


Figura 6. Esquema general de la reacción de adición 1,2 enantioselectiva de ácidos arilborónicos a trifluorometil cetonas.

2.2.1. Síntesis del ligando tipo sulfolefina racémico y su aplicación en la adición 1,2 mediada por Rodio. Se planteó la síntesis de un ligando racémico que permitiera la obtención de los correspondientes trifluorometil carbinolos terciarios en forma racémica y la determinación de las condiciones de separación cromatográfica de cada pareja de alcoholes enantiómeros como elemento fundamental de referencia para la determinación de la enantioselectividad de los distintos ensayos mediante HPLC quiral.

3. Metodología.

En este trabajo de Fin de Grado se ha abordado el estudio de un proceso de catálisis asimétrica mediada por metales de transición. En concreto, nos hemos centrado en la reacción de adición 1,2 enantioselectiva de ácidos arilborónicos a trifluorometil aril cetonas, mediada por Rh(I) (Figura 6), utilizando el ligando quiral mixto de tipo sulfenamido/olefina (sulfolefina) (**1-R**) (Figura 7) como precursor del catalizador organometálico quiral.

El análisis retrosintético de este ligando indica que podemos acceder fácilmente a él mediante reducción de la correspondiente sulfinilimina, obtenida mediante reacción de la (*R*)-*tert*-butanosulfenamida y α -metilcinamaldehído, ambos productos comerciales (Figura 7).

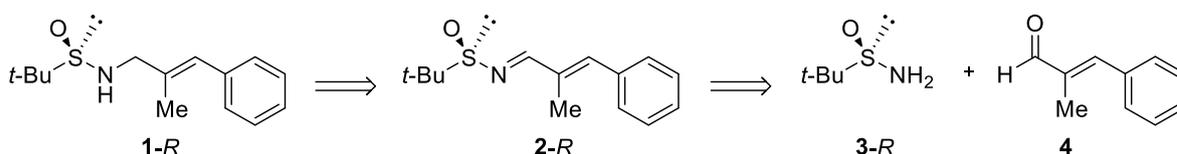


Figura 7. Análisis retrosintético de la nueva sulfolefina **1-R**.

Por otra parte, el estudio de la estereoselectividad de los procesos estudiados se llevará a cabo mediante la determinación de los excesos enantioméricos de los productos obtenidos utilizando HPLC quiral.

4. Resultados y discusión

4.1. Síntesis de la nueva sulfolefina quiral.

Para conseguir los objetivos planteados en este trabajo, en primer lugar, abordamos la síntesis de nuestro ligando bidentado quiral **1-R** (Figura 8).

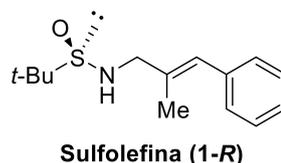
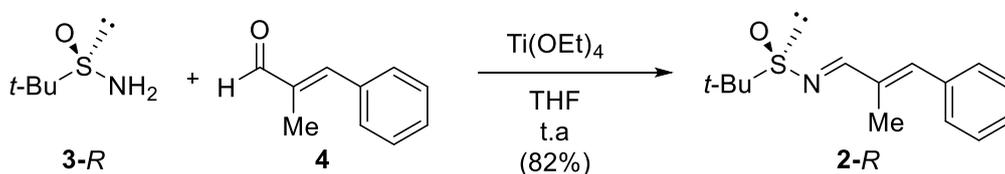
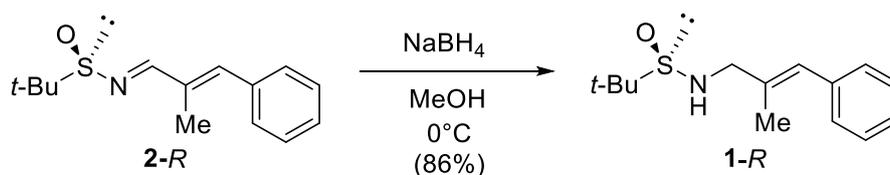


Figura 8. Sulfolefina **1-R**.

Para ello, partimos de (*R*)-*tert*-butanosulfonamida (**3-R**) y α -metilcinamaldehído (**4**), ambos productos comerciales, que se hicieron reaccionar en presencia de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$, como ácido de Lewis, utilizando THF como disolvente y a temperatura ambiente. Tras agitar durante 24 horas, se obtiene la correspondiente (*R*)-*N-tert*-butilsulfinilimina (**2-R**) con excelente rendimiento (Esquema 1). La reacción rinde exclusivamente la sulfinilimina de configuración *E*, como producto de control termodinámico, con menor impedimento estérico que el diastereoisómero de configuración *Z*.



A continuación, se lleva a cabo la reducción de la sulfinilimina **2-R**, utilizando NaBH_4 como agente reductor y metanol como disolvente. La adición del NaBH_4 se realiza a 0°C y posteriormente se mantiene la reacción en agitación a temperatura ambiente hasta que se comprueba mediante cromatografía en capa fina que se consume la sulfinilimina de partida. Tras el tratamiento de la reacción con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl , la fase acuosa se extrae con AcOEt y, tras purificación en columna cromatográfica, se obtiene el ligando quiral sulfolefina **1-R** de forma enantiopura, con un elevado rendimiento químico. La reacción transcurre de forma quimioselectiva, reduciéndose tan sólo el doble enlace imínico $\text{C}=\text{N}$ y manteniéndose inalterado el doble enlace $\text{C}=\text{C}$ (Esquema 2).



Esquema 2.

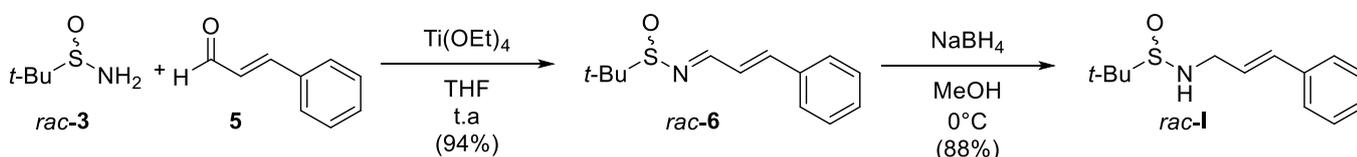
De este modo, en tan sólo dos etapas de reacción y con excelentes rendimientos químicos, hemos obtenido nuestro ligando quiral **1-R** (Figura 8).

4.2. Síntesis de la sulfolefina racémica.

Antes de proceder a la utilización de la nueva sulfolefina quiral sintetizada como precursor de catalizador de rodio para la síntesis de trifluorometil carbinoles alcoholes quirales terciarios, es necesario obtener esos mismos alcoholes en serie racémica, para poder utilizarlos como referencia y determinar las condiciones de separación cromatográfica de ambos enantiómeros mediante HPLC quiral.

Como hasta el momento desconocíamos la capacidad catalítica de nuestro ligando quiral (**1-R**), decidimos sintetizar el correspondiente racémico de la sulfolefina **I** (Figura 4, apartado 1.2) que, como se comentó anteriormente (apartado 1.2), había permitido obtener alcoholes terciarios trifluorometilados con muy buenos rendimientos químicos.

Para ello, se siguió una metodología similar a la indicada para la síntesis de la sulfolefina quiral (**1-R**), pero utilizando una mezcla racémica de *tert*-butanosulfonamida, *rac*-**3**, que, en este caso, se hizo reaccionar con cinamaldehído en presencia de tetraetóxido de titanio como ácido de Lewis (Esquema 3).



Esquema 3.

Al igual que en el caso anterior, se obtiene la sulfinilimina como un único diastereoisómero de configuración *E*, que en este caso está compuesta por una mezcla de ambos enantiómeros, epímeros en el azufre. La reducción del doble enlace imínico con borohidruro sódico rindió la sulfolefina racémica deseada.

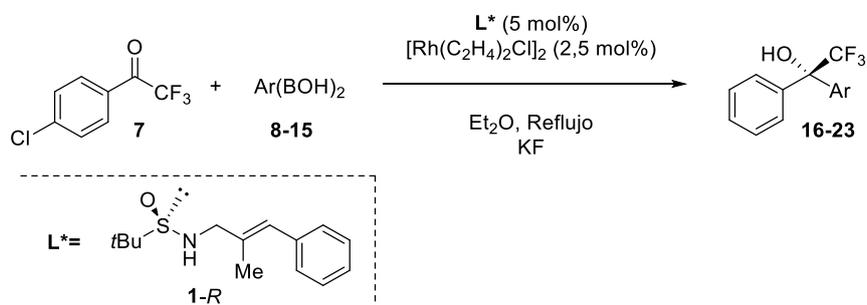
4.3. Reacción enantioselectiva de adición 1,2 de ácidos arilborónicos a cetonas trifluorometiladas utilizando la sulfolefina enantiopura (**1-R**) como ligando quiral.

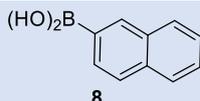
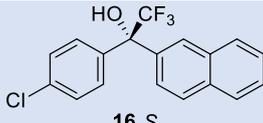
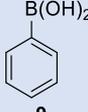
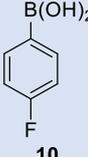
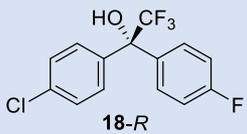
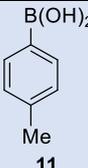
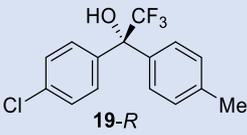
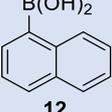
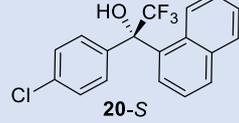
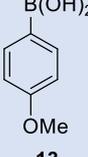
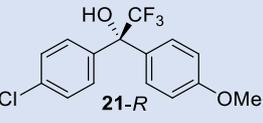
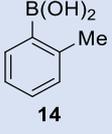
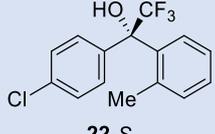
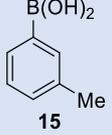
Una vez obtenidos ambos ligandos, racémico (*rac*-**1**) y enantiopuro (**1-R**), ambos se utilizaron como precursor de catalizador en la reacción de adición 1,2 de ácidos arilborónicos a cetonas trifluorometiladas, con objeto de obtener los correspondientes alcoholes trifluorometilados en su forma racémica y enantiopura, respectivamente.

Las condiciones de reacción fueron similares con ambos ligandos (Tabla 2), por lo que, para simplificar la presentación de los resultados, y teniendo en cuenta que los alcoholes racémicos los usamos solo como referencia para la determinación de los e.e. mediante HPLC, a continuación, sólo se indican los resultados obtenidos para el caso de la sulfolefina **1-R**.

En primer lugar, se seleccionó la 4-clorofenil trifluorometil cetona como sustrato modelo y se hizo reaccionar con una serie de ácidos arilborónicos de diferente naturaleza. Las adiciones se llevaron a cabo en las mismas condiciones de reacción que habían sido puestas a punto previamente en el grupo de investigación. Esto es, utilizando 5 mol% de ligando **1-R**, en dietil éter, a reflujo y utilizando KF como base. Se comprobó en todos los casos que la reacción se completa en menos de 3 horas. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 2.

Tabla 2. Adición 1,2 enantioselectiva de ácidos arilborónicos (**8-15**) a la 4-clorofenil trifluorometil cetona (**7**) utilizando el ligando **1-R** como precursor de catalizador de Rh(I).



Entrada	Ácido arilborónico	Producto ^a	Rdto. (%) ^b	R/S	e.e. (%)
1	 8	 16-S	86	5:95	90 ^c
2	 9	 17-R	96	95:5	90 ^d
3	 10	 18-R	83	97:3	94 ^e
4	 11	 19-R	98	98:2	96 ^d
5	 12	 20-S	80	2:98	96 ^d
6	 13	 21-R	82	100:0	100 ^c
7	 14	 22-S	84	0:100	100 ^d
8	 15	 23-S	92	0:100	100 ^d

^a En todas las reacciones se usa 5 mol % de ligando **1-R** con 2,5 mol % $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$; ^b rendimiento de producto aislado por columna cromatográfica; ^c e.e. determinado por HPLC mediante una columna quiral Chiracel OD-H: hexano/iPrOH 95:5, flujo 0,5 mL/min.; ^d e.e. determinado por HPLC mediante una columna quiral Chiracel AD: hexano/iPrOH 99:1, flujo 0,8 mL/min.; ^e e.e. determinado por HPLC mediante una columna quiral Chiracel OD-H: hexano/iPrOH 99:1, flujo 0,6 mL/min.

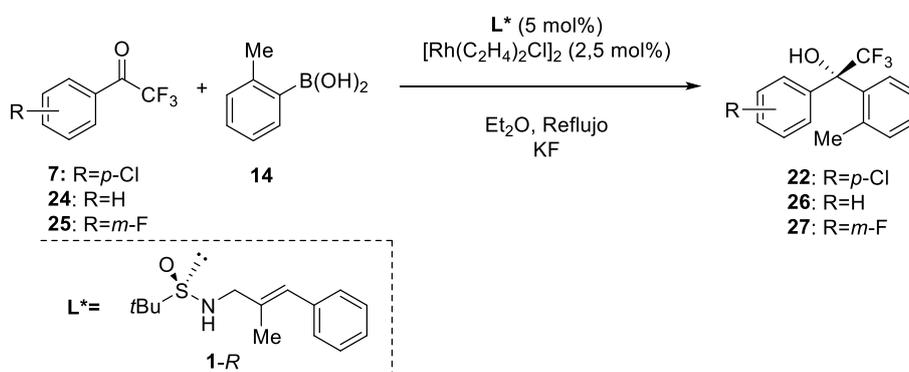
Como se puede observar en la Tabla 2, en todos los casos se obtuvieron los correspondientes alcoholes quirales con elevados rendimientos químicos (80-98%) y enantioselectividades.

Como se desprende de los resultados obtenidos, la reacción es independiente de factores de tipo electrónicos, ya que los ácidos borónicos con sustituyentes en el anillo aromático tanto donadores (entradas 4, 6-8, Tabla 2) como aceptores de electrones (entrada 3, Tabla 2), rinden los productos de adición con buenos rendimientos químicos y estereoquímicos. Cabe destacar que en este caso la posición en la que se encuentra el sustituyente del anillo aromático (*orto*, *meta* o *para*) en el ácido arilborónico no influye significativamente sobre el rendimiento químico del proceso. En este sentido, los menores rendimientos químicos se obtuvieron con el 1-naftil (Rdto.: 80%) y el *para*-metoxi (Rdto.: 82%) derivados (Tabla 2, **20-S** y **21-R**, entradas 5 y 6, respectivamente), que presentan sustitución en las posiciones *orto* y *para* respectivamente, por lo que este resultado no debe atribuirse a cuestiones de tipo estérico.

En cuanto a la enantioselectividad, el peor resultado corresponde a un e.e. del 90% con los ácidos 2-naftil y fenil borónicos (Tabla 2, entradas 1 y 2), lo que ya supone una mejora muy importante frente al mejor resultado obtenido con la sulfolefina de referencia **I** (Figura 4, apartado 1.2), cuyo mejor resultado fue del 78% de e.e. (Valdivia et al., 2014). Sin duda, cabe destacar que la reacción transcurre de forma totalmente enantioselectiva con varios ácidos borónicos (Tabla 2, entradas 6-8).

Teniendo en cuenta los excelentes resultados obtenidos, decidimos determinar la generalidad del proceso y para ello, llevamos a cabo la adición sobre diferentes trifluorometil aril cetonas, utilizando ácido *o*-tolilborónico, uno de los ácidos arilborónicos utilizados en el estudio anterior, como reactivo modelo (Tabla 3).

Tabla 3. Adición 1,2 del ácido *o*-tolilborónico (**14**) a trifluorometil aril cetonas (**24-25**) utilizando el ligando **1-R** como precursor de catalizador.



Entrada	Trifluorometil cetona	Producto ^a	Rdto. (%) ^b	R/S	e.e. (%) ^c
1			84	0:100	100
2			97	3:97	94
3			92	0:100	100

^a En todas las reacciones se usa 5 mol % de ligando **1-R** con 2,5 mol % $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$. ^bRendimiento de producto aislado por columna cromatográfica; ^ce.e. determinado por HPLC mediante una columna quiral e.e. determinado por HPLC mediante una columna quiral Chiracel AD: hexano/iPrOH 99:1, flujo 0,8 mL/min.

Aunque sólo hemos podido utilizar como sustratos tres trifluorometil cetonas diferentes, dado el tiempo limitado para la elaboración de este Trabajo de Fin de Grado, se puede concluir que, de acuerdo con los resultados obtenidos, la selectividad de la reacción de adición 1,2 en presencia de nuestro ligando quiral (**1-R**) es excelente, independientemente del ácido arilborónico y de la trifluorometil aril cetonas utilizados.

5. Conclusiones

La *terc*-butilsulfinamida **1-R**, ha demostrado ser un ligando quiral efectivo como precursor del catalizador quiral de Rh(I) en la reacción enantioselectiva de adición 1,2- de ácidos arilborónicos a trifluorometilcetonas.

La síntesis de este ligando **1-R** se ha llevado a cabo de forma fácil, en tan sólo 2 etapas, con altos rendimientos químicos y de forma estereoselectiva.

Los productos de adición de ácidos arilborónicos, diferentemente sustituidos en el anillo aromático, sobre trifluorometil aril cetonas de diferente naturaleza, catalizadas por Rh(I), en presencia de este ligando como precursor del catalizador organometálico, se obtienen con elevados rendimientos químicos y excelentes enantioselectividades.

Estos resultados suponen una mejora muy significativa, tanto cualitativa como cuantitativa, con respecto a los obtenidos previamente por el grupo de investigación, utilizando como ligando quiral la sulfolefina análoga que no presenta ningún sustituyente en la posición vinílica en su estructura. Por lo tanto, se puede concluir que la sustitución en posición vinílica del ligando, resulta ser un elemento determinante en la estereoselectividad del proceso.

6. Parte experimental.

Metodología general

Todas las reacciones se han efectuado bajo atmósfera de argón usando material de vidrio secado en estufa y disolventes recientemente destilados y secos.

El seguimiento de las reacciones se ha efectuado por cromatografía en capa fina empleando cromatofolios de gel de sílice tipo 60F₂₅H de un espesor de capa de 0,2 mm (Merck). El análisis de las placas se ha llevado a cabo en una lámpara de UV de 254/365 nm y mediante revelado con ácido fosfomolibdico, ninhidrina o vainillina.

La purificación y separación de los productos de las reacciones se ha realizado, en su mayor parte, mediante cromatografía en columna bajo presión (cromatografía flash), utilizando como fase estacionaria gel de sílice de tipo 60, con un tamaño de partícula de 35-70 micras. En cada caso se indica el eluyente empleado, así como las proporciones de disolventes en volumen-volumen.

Las rotaciones ópticas $[\alpha]^{20}_D$ se han determinado a 20°C en un polarímetro Perkin-Elmer 241MC, empleando luz amarilla de sodio ($\lambda=589$ nm) y celdas de 1 dm de longitud. En cada caso se indica el disolvente utilizado, así como la concentración (c. en g/100 mL).

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato Gallemkamp en tubos capilares abiertos.

Los excesos enantioméricos se han determinado mediante cromatografía líquida de alta resolución, en un aparato Agilent Technologies 1200 y las columnas quirales, el flujo (mL/min) y el eluyente que se indica en cada caso.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se han realizado, en general, a temperatura ambiente y en CDCl₃. Los desplazamientos químicos (en ppm) se han referido al disolvente utilizado.

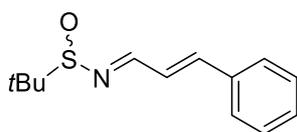
Los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN se han registrado en los aparatos Bruker AMX₅₀₀ y Bruker Advance DRX₅₀₀. En cada caso se indican los desplazamientos químicos en la escala δ (ppm), el número de protones (calculado por integración) y el valor de las constantes de acoplamiento J (Hz).

Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) fueron realizados por el servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Sevilla en un espectrómetro *Kratos MS-80-RFA* y en un espectrómetro de masas *Micromass* modelo *AutoSpec*.

6.1. Procedimiento general de síntesis de *N*-sulfinilimas

A una disolución de *tert*-butilsulfinamida (110 mol%) y del correspondiente aldehído (100 mol%) en THF seco (10 mL), a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se adiciona lentamente $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (110 mol%). Una vez consumido el producto de partida, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de NaCl (30 mL) y la suspensión obtenida, se filtra sobre un lecho de celita. El filtrado se lava con disolución saturada de NaCl (40 mL), se extrae con CH_2Cl_2 (4x40 mL) y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras evaporar el disolvente a presión reducida, el crudo de la reacción se purifica mediante cromatografía en columna y el eluyente se indica en cada caso.

rac-(*E,E*)-*N*-(3-Fenil-2-propeniliden) *tert*-butilsulfinamida, *rac*-6



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de una mezcla racémica de *tert*-butilsulfinamida **3-R** (500 mg, 4,13 mmol), cinamaldehído **5** (0,47 mL, 3,75 mmol) y $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (0,87 mL, 4,13 mmol). Tras purificación en columna cromatográfica utilizando Hexano/AcOEt como mezcla de eluyentes en proporción 10:1, se obtiene *rac*-6 (831,2 mg, 3,53 mmol) como un sólido blanco.

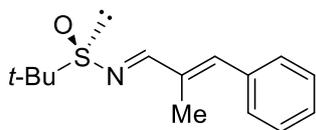
Rdto: 94%

P.f.: 116-117°C

^1H -RMN (500 MHz): δ 8,37 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 3H), 7,23 (d, $J=15,9$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J_1=9,2$ Hz, $J_2=15,9$ Hz, 1H), 1,23 (s, 9H) ppm.

^{13}C -RMN (125 MHz): δ 163,9, 146,4, 135,2, 130,3, 129,1, 128,0, 126,7, 57,7, 22,6 ppm.

EMAR: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NOSNa}[\text{M}+\text{Na}]^+$: 258,0923; encontrado a 258,0919 (-1,6739 ppm).

(R)-(E,E)-N-(3-Fenil-2-metil-2-propeniliden) *terc*-butilsulfinamida, 2-R

Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la (*R*)-*terc*-butanosulfinamida **3-R** (1 g, 8,25 mmol), α -metilcinamaldehído **4** (7,50 mmol, 1,05 mL) y $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (8,25 mmol, 1,73 mL). Tras purificación en columna cromatográfica se obtiene **2-R** como un líquido amarillo (1,53 g, 6,13 mmol).

Rdto: 82%

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (s, 1H), 7,46-7,45 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,10 (sa, 1H), 2,20 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,24 (s, 9H) ppm.

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 167,2, 144,2, 136,0, 135,3, 128,8, 128,6, 57,5, 27,6, 13,2 ppm.

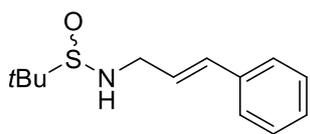
EMAR: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NOS}$ [M^+] 250,1260 encontrado a 250,1255 (-2,2111 ppm).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -4,01 (c 1,0, CHCl_3)

6.2. Procedimiento general de síntesis de *terc*-butilsulfinamidas *N*-alil sustituidas.

Sobre una disolución de la *N*-sulfinilimina correspondiente (100 mol%) en MeOH seco (50 mL), bajo atmósfera de argón y a 0°C se adiciona, en porciones, NaBH_4 (200 mol%). La reacción se agita a temperatura ambiente y, una vez consumido el producto de partida, se añade una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (20 mL) y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 30 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras evaporar el disolvente a presión reducida, el crudo de la reacción se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de disolventes Hexano/AcOEt en las proporciones que se indican en cada caso.

rac-N-(E)-(3-Fenil-2-propen-1-il) terc-butilsulfinamida, rac-I



Se obtiene siguiendo el procedimiento general a partir de la sulfinilimina *rac-6* (740 mg, 3,14 mmol) y NaBH₄ (237,9 mg, 6,29 mmol). Tras purificación en columna cromatográfica

utilizando Hexano/AcOEt como mezcla de eluyentes en proporción 5:1, se obtiene *rac-I* (653,7 mg, 2,75 mmol) como un líquido amarillo.

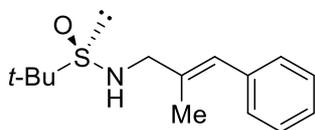
Rdto.: 88%

¹H-RMN (500 MHz): δ 7,37-7,36 (m, 2H), 7,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,23-7,20 (m, 1H), 6,57 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 6,26 (dt, *J* = 6,4 y 15,8 Hz, 1H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,36 (sa, 1H), 1,19 (s, 9H) ppm.

¹³C-RMN (125 MHz): δ 136,8, 132,2, 128,7, 127,8, 127,1, 126,5, 55,6, 47,8, 22,5 ppm.

EMAR: calculado para C₁₇H₁₉ONNaS [M+Na]⁺ = 260,1080; encontrado 260,1084 (1,8732 ppm).

(R)-(E)-N-(3-Fenil-2-metil-2-propen-1-il) terc-butilsulfinamida, 1-R



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de la sulfinilimina *2-R* (750 mg, 3 mmol) y NaBH₄ (113,8 mg, 6 mmol). Tras purificación en columna cromatográfica

utilizando Hexano/AcOEt como mezcla de eluyentes en proporción 3:1, se obtiene *1-R* como un sólido blanco (651,5 mg, 2,59 mmol).

Rdto: 86%

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,32 (m, 2H), 7,27-7,26 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 1H), 6,50 (sa, 1H), 3,82 (fragmento AB de un sistema ABX, Δ*v*=58,7 ppm, *J*₁= 7,5 Hz, *J*₂= 5,1 Hz, *J*₃= 14,0 Hz, 2H), 3,32 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,91 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,26 (s, 9H) ppm.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 137,5, 135,5, 129,0, 128,3, 127,7, 126,8, 56,0, 54,2, 22,8, 16,4 ppm.

EMAR: calculado para C₁₄H₂₁NOS [M⁺] 274,1236 encontrado a 274,1231 (-1,9480 ppm).

[α]_D²⁰: -47,9 (c 1,0, CHCl₃)

P.f.: 72-73°C

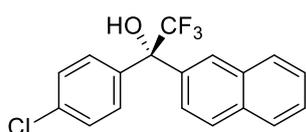
Adición 1,2 de ácidos arilborónicos a trifluorometil aril cetonas.

Procedimiento general

Sobre una mezcla de ácido arilborónico (200 mol%), trifluorometil aril cetona (100 mol%), $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ (2,5 mol%), el correspondiente ligando (5 mol%) y fluoruro de potasio (300 mol%), bajo atmósfera de argón, se adiciona Et_2O seco (10 mL) y se calienta a reflujo. Una vez consumido el producto de partida, se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de disolventes Hexano/ CH_2Cl_2 en proporción 4:1.

Síntesis enantioselectiva de alcoholes terciarios trifluorometilados.

(S)-1-(4-Clorofenil)-2,2,2-trifluoro-1-(2-naftil)etan-1-ol, 16-S



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de ácido 2-naftilborónico (230,5 mg, 1,34 mmol), 4-clorofenil trifluorometil cetona (0,1 mL, 0,67 mmol), $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ (6,51 mg, 0,0017 mmol), el ligando **1-R** (8,42 mg, 0,034 mmol) y fluoruro de potasio (116,6 mg, 2,01 mmol). Tras purificación en columna cromatográfica se obtiene **16-S** (174,2 mg, 0,58 mmol) como un líquido incoloro.

Rdto: 86%

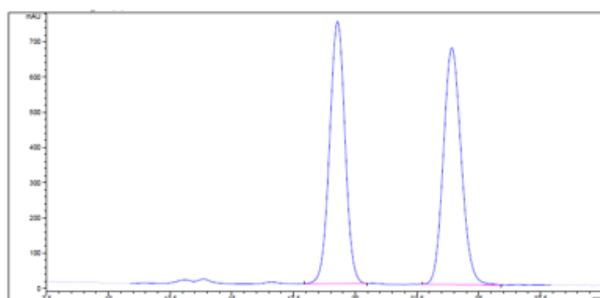
e.e.: 90%

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,43 (dd, $J_1 = 1,4$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,06 (sa, 1H) ppm.

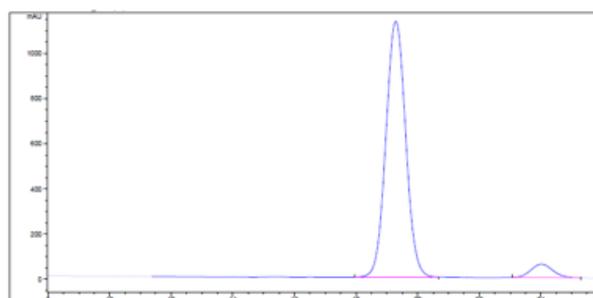
^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 137,9, 136,4, 135,2, 133,4, 132,9, 129,4, 129,0, 128,8, 128,8, 127,9, 127,5, 127,0, 126,8, 125,5 (c, $J = 287$ Hz) 125,2, 79,7 (c, $J = 29$ Hz) ppm.

EMAR: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{O}$ [M^+] 336,0522, encontrado a 336,0523 (-0,2868 ppm).

HPLC: columna quiral Chiracel OD-H: hexano/isopropanol (95:5), flujo 0,5 mL/min a 23°C. Tiempo de retención: $t_R = 19,29$ min. (isómero-S), $t_R = 24,02$ min. (isómero-R).



Rac-16

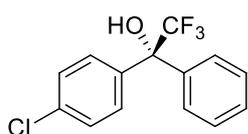


16-S

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	19.281	BB	0.6823	3.24025e4	48.9472
2	23.910	BB	0.7886	3.37964e4	51.0528

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	19.289	BB	0.6995	5.06690e4	94.5747
2	24.018	BB	0.7439	2906.63647	5.4253

(R)-1-(4-Clorofenil)-2,2,2-trifluoro-1-feniletan-1-ol, 17-R



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de ácido fenilborónico (163,4 mg, 1,34 mmol), 4-clorofenil trifluorometil cetona (0,1 mL, 0,67 mmol), $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$ (6,51 mg, 0,0017 mmol), el ligando **1-R** (8,42 mg, 0,034 mmol) y fluoruro de potasio (116,6 mg, 2,01 mmol). Tras purificación en columna cromatográfica se obtiene **17-R** (184,4 mg, 0,64 mmol) como un líquido incoloro.

Rdto: 96%

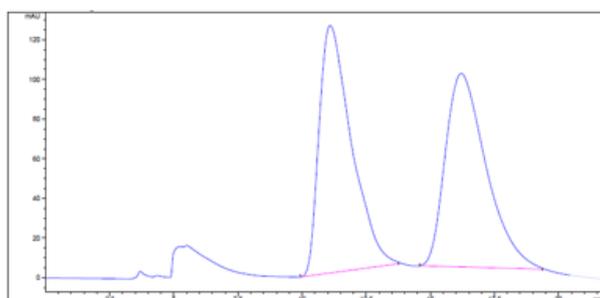
e.e.: 90%

1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49-7,47 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,38-7,36 (m, 3H), 7,33 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 2,90 (sa, 1H) ppm.

^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ 139,39, 138,06, 135,16, 129,31 (d, $J = 1,3$ Hz, 2C), 129,26, 128,78 (d, $J = 5,5$ Hz, 4C), 127,61, 127,60, 125,45 (c, $J = 286,2$ Hz, 1C), 79,52 (c, $J = 28,7$ Hz, 1C) ppm.

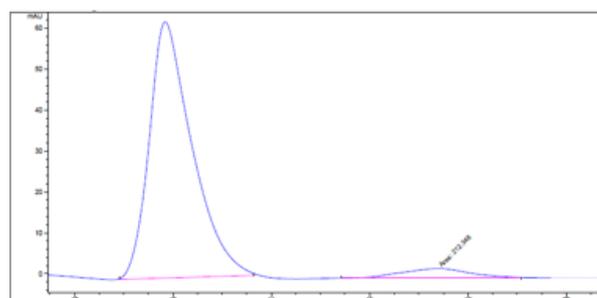
EMAR: ESI-MS: m/z 287 ($M+H^+$).

HPLC: columna quiral Chiracel AD: hexano/isopropanol (99:01), flujo 0,8 mL/min a 23°C. Tiempo de retención: $t_R = 11,84$ min. (isómero-*R*), $t_R = 17,38$ min. (isómero-*S*).



rac-17

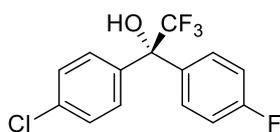
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	11.093	BB	1.2593	1.09250e4	50.2670
2	16.204	BB	1.6569	1.08089e4	49.7330



17-R

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	11.843	BB	0.8611	3782.42993	94.6844
2	17.376	MM	1.5644	212.34761	5.3156

(*R*)-1-(4-Clorofenil)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etan-1-ol, 18-R



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de ácido 4-fluorofenilborónico (187,5 mg, 1,34 mmol), 4-clorofenil trifluorometil cetona (0.1 mL, 0,67 mmol), $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ (6,51 mg, 0,0017 mmol), el ligando *1-R* (8,42 mg, 0,034 mmol) y fluoruro de potasio (116,6 mg, 2,01 mmol). Tras purificación en columna cromatográfica se obtiene **18-R** (168,7 mg, 0,55 mmol) como un líquido incoloro.

Rdto: 83%

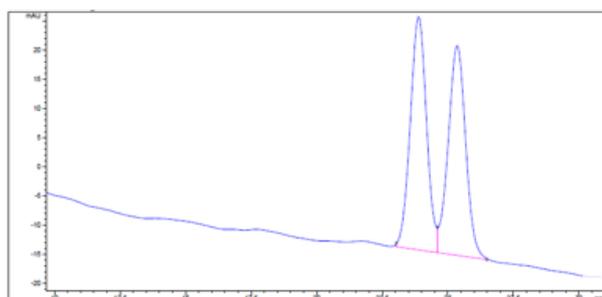
e.e.: 94%

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (dd, $J_1 = 5,4$ Hz, $J_2 = 8,6$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,05 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 2,88 (sa, 1H) ppm.

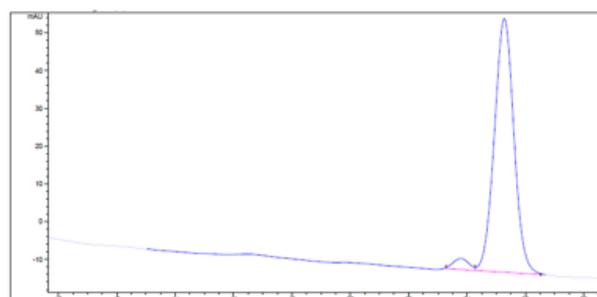
^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 163,2 (d, $J = 249,2$ Hz), 137,9, 135,4, 135,1 (d, $J = 3,1$ Hz, 1C), 129,8, 129,7, 129,2, 128,9, 125,4 (c, $J = 286,4$ Hz), 115,8, 115,6, 79,2 (c, $J = 29$ Hz) ppm.

EMAR: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClF}_4\text{O}$ [M^+] 304,0278, encontrado a 304,0273 (1,9284 ppm).

HPLC: columna quiral Chiracel OD-H: hexano/isopropanol 99:1, flujo 0,6 mL/min a 23°C. Tiempo de retención: $t_R = 23,78$ min. (isómero-S), $t_R = 25,28$ min. (isómero-R).



rac-18

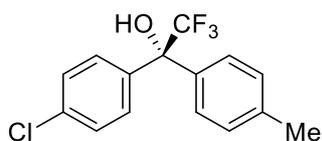


18-R

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	23.886	BV	0.6596	1723.60938	50.9582
2	25.358	VB	0.7046	1658.78979	49.0418

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	23.782	BV	0.4793	109.84563	3.3924
2	25.276	VB	0.7292	3128.13843	96.6076

(R)-1-(4-Clorofenil)-2,2,2-trifluoro-1-(p-tolil)etan-1-ol, 19-R



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de ácido 4-tolilborónico (182,2 mg, 1,34 mmol), 4-clorofenil trifluorometil cetona (0,1 mL, 0,67 mmol), $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ (6,51 mg, 0,0017 mmol), el ligando **1-R** (8,42 mg, 0,034 mmol) y fluoruro de potasio (116,6 mg, 2,01 mmol). Tras purificación en columna cromatográfica se obtiene **19-R** (197,4 mg, 0,66 mmol) como un líquido incoloro.

Rdto: 98%

e.e.: 96%

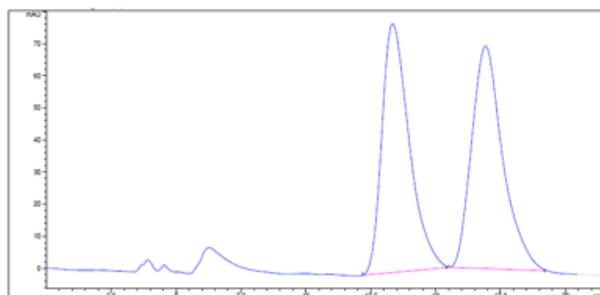
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,36-7,32 (m, 4H), 7,18 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,85 (sa, 1H), 2,36 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 139,2, 138,2, 136,5, 135,1, 129,5, 129,3, 128,7, 127,5, 127,5, 125,5 (c, $J = 286$ Hz), 79,4 (c, $J = 28,9$ Hz), 30,1, 21,4 ppm.

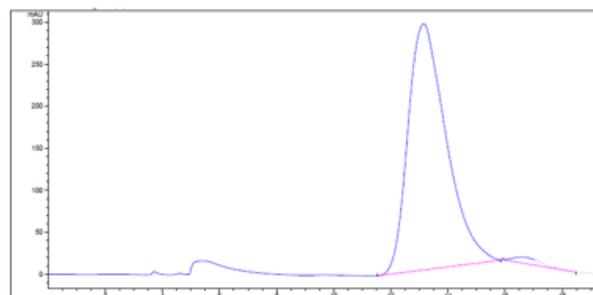
EMAR: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{O}$ [M^+] 299,0450, encontrado a 299,0456 (-2,0329 ppm).

HPLC: Columna quiral Chiracel AD: hexano/isopropanol (99:01), flujo 0,8 mL/min a 23°C.

Tiempo de retención: $t_R = 13,15$ min. (isómero-*R*), $t_R = 16,58$ min. (isómero-*S*).



rac-19

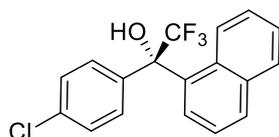


19-R

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	13.342	BB	1.0997	5672.29590	49.6372
2	16.922	BB	1.2047	5755.21631	50.3628

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	13.147	BB	1.3469	2.72772e4	98.2774
2	16.583	BB	0.8287	478.10104	1.7226

(*S*)-1-(4-Clorofenil)-2,2,2-trifluoro-1-(1-naftil)etan-1-ol, *20-S*



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de ácido 1-naftilborónico (230,5 mg, 1,34 mmol), 4-clorofenil trifluorometil cetona (0.1 mL, 0,67 mmol), $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$ (6,51 mg, 0,0017 mmol), el ligando *1-R* (8,42 mg, 0,034 mmol) y fluoruro de potasio (116,6 mg, 2,01 mmol). Tras purificación en columna cromatográfica se obtiene *20-S* (180,7 mg, 0,54 mmol) como un líquido incoloro.

Rdto: 80%

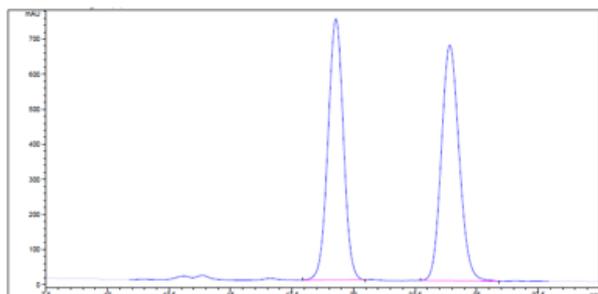
e.e.: 96%

1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92-7,89 (m, 3H), 7,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,42-7,37 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 3H), 3,14 (sa, 1H) ppm.

^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ 137,3, 135,5, 135,1, 133,4, 131,1, 130,8, 129,4, 129,4, 128,7, 127,2, 126,5, 126,1, 126,0, 125,9 (c, $J = 4$ Hz), 124,6, 124,2, 80,8 (c, $J = 28$ Hz) ppm.

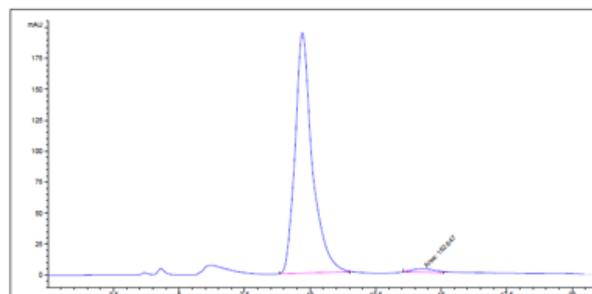
EMAR: calculado para $C_{18}H_{12}ClF_3O$ [M^+] 336,0517, encontrado a 336,0523 (-1,9911 ppm).

HPLC: columna quiral Chiracel AD: hexano/isopropanol (99:01), flujo 0,8 mL/min a 23°C. Tiempo de retención: $t_R = 9,70$ min. (isómero-S), $t_R = 14,29$ min. (isómero-R).



rac-20

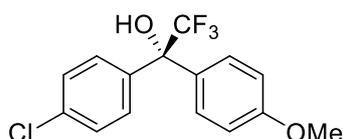
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	9.861	BB	0.6833	1.06842e4	49.4388
2	14.723	BB	1.2255	1.09268e4	50.5612



20-S

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	9.704	BB	0.6573	8877.12207	98.2008
2	14.285	PM	1.0055	162.64655	1.7992

(R)-1-(4-Clorofenil)-2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxifenil)etan-1-ol, 21-R



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de ácido 4-metoxifenilborónico (203,6 mg, 1,34 mmol), 4-clorofenil trifluorometil cetona (0,1 mL, 0,67 mmol), $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ (6,51 mg, 0,0017 mmol), el ligando **1-R** (8,42 mg, 0,034 mmol) y fluoruro de potasio (116,6 mg, 2,01 mmol). Tras purificación en columna cromatográfica se obtiene **21-R** (173,9 mg, 0,55 mmol) como un líquido incoloro.

Rdto: 82%

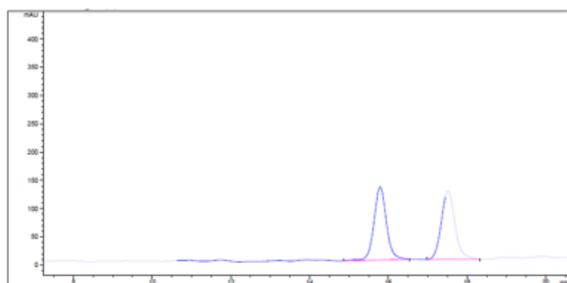
e.e.: 100%

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,43-7,37 (m, 4H), 7,33 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,89 (sa, 1H) ppm.

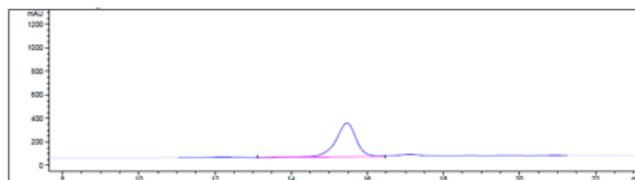
^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 160,2, 138,3, 135,1, 131,5, 129,3, 129,3, 129,0, 129,0, 128,7, 128,7, 125,5 (c, $J = 286,2$ Hz), 114,1, 79,3 (c, $J = 29,1$ Hz), 55,6 ppm.

EMAR: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{O}_2$ [M^+] 316,0476 encontrado a 316,0472 (0,9909 ppm).

HPLC: columna quiral Chiracel OD-H: hexano/isopropanol (95:5), flujo 0,5 mL/min a 23°C. Tiempo de retención: $t_R = 15,47$ min. (isómero-R).



rac-21

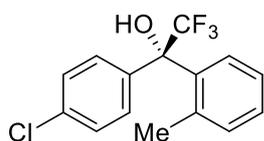


21-R

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	15.792	BB	0.3373	2852.53979	49.4419
2	17.515	BB	0.3689	2916.94043	50.5581

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	15.469	VB	0.5685	1.08968e4	100.0000

(S)-1-(4-Clorofenil)-2,2,2-trifluoro-1-(o-tolil)etan-1-ol, 22-S



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de ácido 2-tolilborónico (182,2 mg, 1,34 mmol), 4-clorofenil trifluorometil cetona (0,1 mL, 0,67 mmol), $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$ (6,51 mg, 0,0017 mmol), el ligando **1-R** (8,42 mg, 0,034 mmol) y fluoruro de potasio (116,6 mg, 2,01 mmol). Tras purificación en columna cromatográfica se obtiene **22-S** (169,2 mg, 0,56 mmol) como un líquido incoloro.

Rdto: 84%

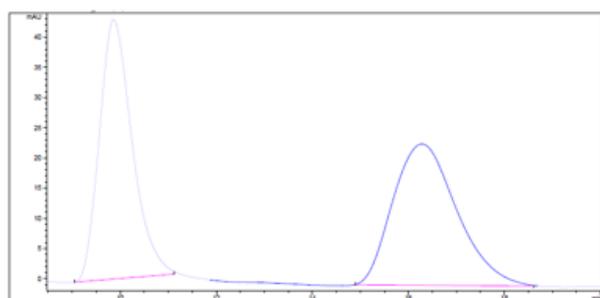
e.e.: 100%

1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,28-7,24 (m, 3H), 7,18-7,17 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,35 (sa, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ 139,4, 138,6, 138,1, 135,1, 130,0, 129,3, 129,3, 128,7, 128,7, 128,6, 128,2, 125,5 (c, $J = 286,5$ Hz), 124,6, 79,5 (c, $J = 28,7$ Hz) ppm.

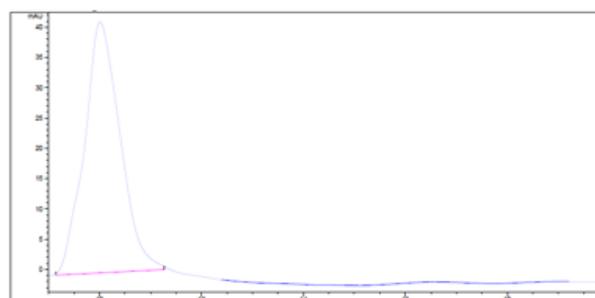
EMAR: calculado para $C_{15}H_{12}ClF_3O$ $[M^+]$ 300,0524 encontrado a 300,0523 (0,2492 ppm).

HPLC: columna quiral Chiracel AD: hexano/isopropanol (99:01), flujo 0,8 mL/min a 23°C. Tiempo de retención: $t_R = 10,01$ min. (isómero-S).



rac-22

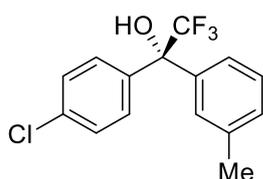
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	9.864	BB	0.7190	2034.67480	48.5033
2	16.277	BB	1.2157	2160.24390	51.4967



22-S

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	10.008	BB	0.6930	2019.77002	100.0000

(S)-1-(4-Clorofenil)-2,2,2-trifluoro-1-(*m*-tolil)etan-1-ol, 23-S



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de ácido 3-tolilborónico (182,2 mg, 1,34 mmol), 4'-cloro-2,2,2-trifluoroacetofenona (0,1 mL, 0,67 mmol), [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (6,51 mg, 0,0017 mmol), el ligando **1-R** (8,42 mg, 0,034 mmol) y fluoruro de potasio

(116,6 mg, 2,01 mmol). Tras purificación en columna cromatográfica se obtiene **23-S** (185,4 mg, 0,62 mmol) como un líquido incoloro.

Rdto: 92%

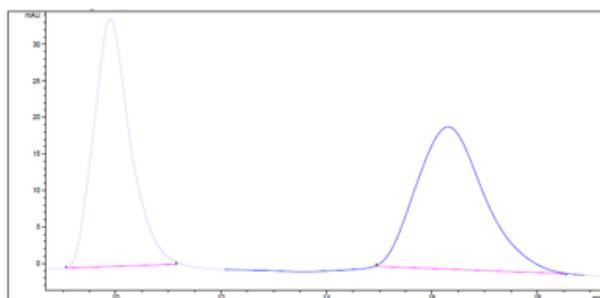
e.e.: 100%

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,28-7,25 (m, 3H), 7,18-7,17 (m, 1H), 2,88 (sa, 1H), 2,34 (s, 3H) ppm.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 139,4, 138,6, 138,1, 135,1, 130,0, 129,3, 129,3, 128,7, 128,7, 128,7, 128,2, 125,5 (c, *J* = 286,1 Hz), 124,6, 79,5 (c, *J* = 29,1 Hz), 21,9 ppm.

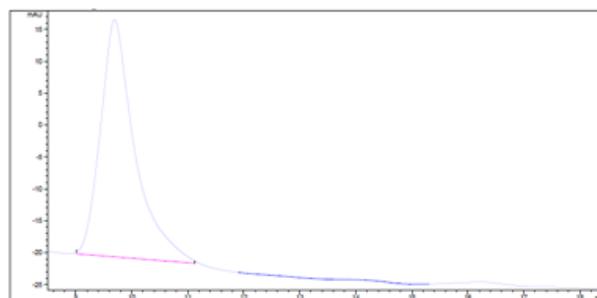
EMAR: calculado para C₁₅H₁₂ClF₃O [M⁺] 300,0525 encontrado a 300,0523 (0,6558 ppm).

HPLC: columna quiral Chiracel AD: hexano/isopropanol (99:01), flujo 0,8 mL/min a 23°C. Tiempo de retención: *t*_R = 9,69 min. (isómero-*S*).



rac-23

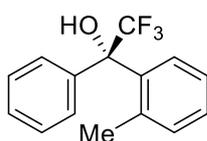
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	9.895	BB	0.6959	1623.60974	48.2546
2	16.297	BB	1.1813	1741.06030	51.7454



23-S

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	9.693	BB	0.5964	1576.76978	100.0000

(S)-2,2,2-Trifluoro-1-fenil-1-(o-tolil)etan-1-ol, 26-S



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de ácido 2-tolilborónico (193,1 mg, 1,42 mmol), fenil trifluorometil cetona (0,1 mL, 0,71 mmol), $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$ (6,90 mg, 0,018 mmol), el ligando **1-R** (8,92 mg, 0,035 mmol) y fluoruro de potasio (124,1 mg, 2,14 mmol). Tras purificación en

columna cromatográfica se obtiene **26-S** (173,0 mg, 0,65 mmol) como un líquido incoloro.

Rdto: 97%

e.e.: 94%

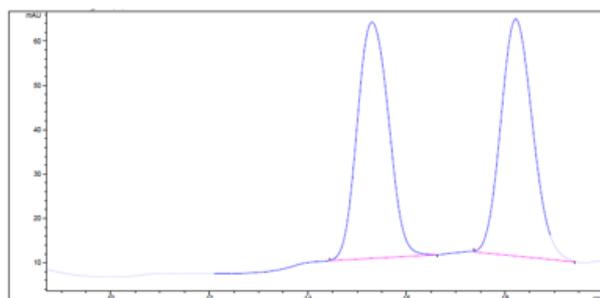
1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51-7,49 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,35 (s, 3H) ppm.

^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ 139,7, 139,7, 138,4, 129,8, 128,9, 128,6, 128,5, 128,3, 127,7, 125,7 (c, $J = 286,3$ Hz, 1C), 124,8, 79,8 (c, $J = 28,6$ Hz, 1C) ppm.

EMAR: calculado para $C_{15}H_{12}F_3$ $[M^+]$ 249,0886 encontrado a 249,0888 (0,7982 ppm).

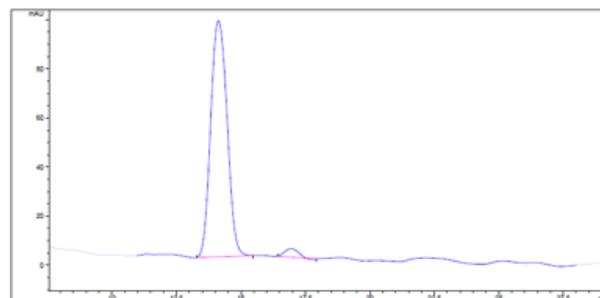
HPLC: columna quiral Chiracel AD: hexano/isopropanol (99:01), flujo 0,8 mL/min a 23°C.

Tiempo de retención: $t_R = 14,13$ min. (isómero-S), $t_R = 16,95$ min. (isómero-R).



rac-26

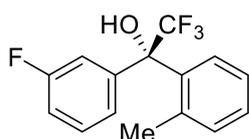
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	15.299	BB	0.7150	2361.37134	49.5181
2	18.216	BB	0.7054	2407.33423	50.4819



26-S

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	14.127	BB	0.7173	4248.27930	97.1507
2	16.946	BB	0.4907	124.59651	2.8493

(S)-2,2,2-Trifluoro-1-(3-fluorofenil)-1-(o-tolil)etan-1-ol, 27-S



Se sintetiza siguiendo el procedimiento general a partir de ácido 2-tolilborónico (194,2 mg, 1,43 mmol), 3-fluorofenil trifluorometil cetona (0,1 mL, 0,71 mmol), $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$ (6,90 mg, 0,018 mmol), el ligando **1-R** (8,92 mg, 0,034 mmol) y fluoruro de potasio (124,5

mg, 2,14 mmol). Tras purificación en columna cromatográfica se obtiene **27-S** (186,2 mg, 0,66 mmol) como un líquido incoloro.

Rdto: 92%

e.e.: 100%

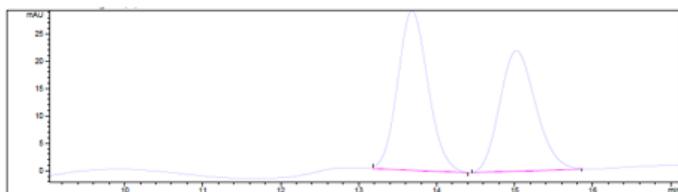
1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35-7,25 (m, 6H), 7,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,94 (sa, 1H), 2,36 (s, 3H).

^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ 162,87 (d, $J = 246,2$ Hz, 1C), 142,00 (d, $J = 10$ Hz, 1C), 139,21, 138,63, 130,07-130,01 (m, 2C), 128,67, 128,09, 125,45 (c, $J = 251,7$ Hz, 1C), 124,58, 123,49, 115,67 (d, $J = 21,1$ Hz, 1C), 115,23 (d, $J = 23,8$ Hz, 1C), 79,47 (c, $J = 29,2$ Hz, 1C), 21,89 ppm.

EMAR: calculado para $C_{15}H_{11}F_4$ $[M^+]$ 267,0791 encontrado a 267,0795 (1.4568 ppm).

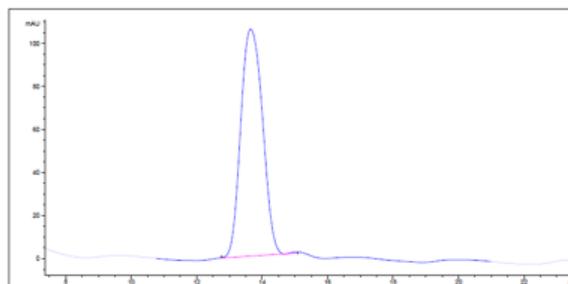
HPLC: columna quiral Chiracel AD: hexano/isopropanol (99:01), flujo 0,8 mL/min a 23°C.

Tiempo de retención: $t_R = 13,65$ min. (isómero-S).



rac-27

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	13.683	BB	0.4173	788.58356	52.6088
2	15.021	BB	0.4916	710.37488	47.3912



27-S

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %
1	13.650	BB	0.7569	4890.48096	100.0000

7. Bibliografía

- Bonner WA. Parity Violation and the Evolution of Biomolecular Homochirality. *Chirality*. 2000; 12(3): 114-126.
- Centro Andaluz de Información de Medicamentos, Boletín Terapéutico Andaluz. Medicamentos esteroisómeros: El cuento del cambio quiral. 2008 [en línea]. [Consultado en Junio de 2017]. Disponible en: www.cadime.es/es/boletin_terapeutico_andaluz.cfm?bid=32#.WTZniW;y;IV
- Denmark SE, Fu J. Catalytic Enantioselective Addition of Allylic Organometallic Reagents to Aldehydes and Ketones. *Chem. Rev.* 2003; 103(8): 2763-2794.
- Dolbier WR. Fluorine Chemistry at the Millennium. *J. Fluorine. Chem.* 2005; 126(2): 157-163.
- Gawley RE, Aubé J. Principles of Asymmetric Synthesis. *Tetrahedron Organic Chemistry Series*. 1996; 14(1): 1-43.
- Hagmann WK. The Many roles for fluorine in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* 2008; 51(15): 4359-4369.
- Hiyama T. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*. 1ª ed. New York: Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH and Co. KG; 2000.
- Jumde VR, Facchetti S, Iuliano A. A chiral Rh-phosphite complex displaying high activity in the enantioselective Rh-catalyzed addition of arylboronic acids to carbonyl compounds: when and why *atropos* is better than *tropos*. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2010; 21(23): 2775-2781.
- Khar N, Salvador A, Chelouan A, Alcludia A, Fernández I. "Sulfolefin": Highly modular mixed S/Olefin ligands for enantioselective Rh-catalyzed 1,4-addition. *Org. Biomol. Chem.* 2012; 10(12): 2366-2368.
- Khar N, Valdivia V, Salvador A, Chelouan A, Alcludia A, Fernández I. Asymmetric Rhodium-Catalyzed 1,4- and 1,2- Additions of Arylboronic Acid to Activated Ketones in Water at Room Temperature Using a Mixed Sulfur-Olefin Ligand. *Adv. Synth. Catal.* 2013; 355(7): 1303-1307.

- López SE, Romero A. Grupo Trifluorometilo: un sustituyente importante en química medicinal. *Revista Facultad de Farmacia*. 2011; 74(2): 40-52.
- Luo R, Li K, Hu Y, Tang W. Enantioselective Rhodium-Catalyzed Addition of Arylboronic Acids to Trifluoromethyl Ketones. *Adv. Synth. Catal.* 2013; 355(7): 1297-1302.
- Mislow K. Molecular Chirality. *Top. Stereochem.* 1999; 22(7): 1-82.
- O'Hagan D, Harper DB. Fluorine-containing natural products. *J. Fluorine Chem.* 1999; 100(1): 127-133.
- Ojima I, McCarthy JR, Welch JT. *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*. 1ª ed. Washington DC: ACS Symposium Series; 1996.
- Purser S, Moore PR, Swallow S, Gouverneur V. Fluorine in Medicinal Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* 2008; 37(2): 320-330.
- Reddy V. *Organofluorine Compounds in Biology and Medicine*. 1ª ed. USA: Elsevier; 2015.
- Rentsch KM. The importance of stereoselective determination of drugs in the clinical laboratory. *J. Biochem. Bioph. Methods*. 2002; 54(1-3): 1-9.
- Riant O, Hannedouche J. Asymmetric catalysis for the construction of quaternary carbon centres: nucleophilic addition on ketones and ketimines. *Org. Biomol. Chem.* 2007; 5(6): 873-888.
- Stinson SC. Chiral Drugs. *Chem. Eng. News*. 1992; 70(39): 46-79.
- Thall E. When Drug Molecules Look in the Mirror. *J. Chem. Educ.* 1996; 73(6): 481-484.
- Thayer AM. Fabulous Fluorine. *Chem. Eng. News*. 2006; 84(23): 15-24.
- Tian P, Dong H, Lin G. Rhodium-Catalyzed Asymmetric Arylation. *ACS Catal.* 2012; 2(1): 95-119.
- Valdivia V, Fernández I, Khiar N. "Sulfolefin": a mixed sulfinamido-olefin ligand in enantioselective rhodium-catalyzed addition of arylboronic acids to trifluoromethyl ketones. *Org. Biomol. Chem.* 2014; 12(8): 1211-1214.

-Wan Z, Chenail E, Li H, Kendall C, Youchu, Wang et al. Synthesis of Potent and Orally Efficacious 11 β -Hidroxy steroid Dehydrogenase Type 1 Inhibitor HSD-016. *J. Org. Chem.* 2011; 76(17): 7048-7055.

-White JR, Price GJ, Plucinski PK, Frost CG. The rhodium-catalysed 1,2-addition of arylboronic acids to aldehydes and ketones with sulfonated S-Phos. *Tetrahedron Lett.* 2009; 50(52): 7365-7368.