



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Parte I – Compuestos organofluorados: Catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -aminación y  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila.**

**Parte II – Materiales modificados con cromóforos fluorescentes y fármacos antiinflamatorios**

**Autor:**

Albert Granados Toda

**Tesi Doctoral**

**Estudis de Doctorat en Química**

**Directora:**

Prof. Adelina Vallribera Massó

**Departament de Química**

**Facultat de Ciències**

**2018**



Memòria presentada per aspirar al Grau de Doctor per:

**Albert Granados Toda**

Vist i plau:

**Adelina Vallribera Massó**

**Doctora en Química i Catedràtica de Química Orgànica**

**Bellaterra, 08 de febrer de 2018**



## **Agradecimientos**

*En primer lloc, m'agradaria agrair molt especialment a la meva directora de tesi, la Professora Adelina Vallribera, tota una sèrie de coses. Primerament, estic molt agraït que m'acceptessis en el teu grup de recerca i que em donessis l'oportunitat de dur a terme una tesi doctoral sota la teva supervisió. En tres anys, que es diu ràpidament, has sigut capaç d'ensenyar-me a estimar-me més la Química, més del que ja me l'estimava. M'has obert el camí al màgic món de la Química Fluorada, que tot i que de vegades se'ns ha posat complicat, sempre hem tret coses positives. Gràcies per les reunions tan profitoses i els bons moments viscuts. Me n'emporto la teva professionalitat, les ganes de viure i l'amistat.*

*En segon lloc, voldria agrair a la Prof. Roser Pleixats tota la dedicació i tota l'ajuda que m'ha proporcionat durant aquests anys. Gràcies pels bons consells sobre diferents estratègies de protecció de grups funcionals i sobre temes de catàlisi. A més a més, vull agrair que sempre tinguessis en compte la meva opinió en tasques docents.*

*También quisiera dar la gracias al resto del personal permanente de la Unitat de Química Orgànica con los que he tenido la oportunidad de compartir docencia, especialmente al Prof. Carlos Jaime y a la Dra. Rosa María Sebastián, por ser siempre tan amables y tener tiempo para escuchar mis sugerencias.*

*Gracias también a la persona que me mostró de una forma fugaz, pero intensa, el mundo de la investigación por primera vez, la Prof. Iluminada Gallardo.*

*Todos estos años en el laboratorio han pasado rapidísimo, en gran parte, por culpa de la Dra. Ana Maria Montagut. Gracias por tener siempre la disponibilidad para tratar temas de química (¡y los otros también!). Han sido años llenos de risas, y sobre todo creo que nos hemos llevado lo mejor el uno del otro.*

*También quisiera agradecer a mis compañeros del grupo Vallribera – Marquet el día a día, de cada uno de vosotros me quedo un pedacito que no olvidaré jamás, Hao, Guillem, Cristina, Kevin, Laura, Marc. Pero quisiera hacer una mención especial a Carolina, siempre tan atenta, tan dicharachera y tan amable conmigo, y a la Dra. María González Esguevillas,*

*estuviste poco tiempo con nosotros, ¡pero aprendí muchas cosas útiles! Finalmente, al Dr. Jordi Salabert, el postdoc amb més Química que conec. He gaudit molt amb tu, parlant tant de Química docent com de Química d'investigació, entre altres temes candents d'interès! També a tots els alumnes, tant de TFG com de TFM que he tingut el plaer de supervisar, Joan, Sergi, Pere, Pau, Marc, Sergi, Marc i especialment a l'Anna Ballesteros, la nena predilecta de Camprodon. Gràcies a tots.*

*No puc oblidar-me del meu company i amic, el Dr. Oriol Porcar, que tantíssimes vegades ens hem explicat les penes i les alegries. Gràcies per les bones estones, els cafès i sobretot, els riures.*

*¡Qué sería de la Unitat d'Orgànica sin los famosos Font! Un plaer haber coincidido con vosotros, Sergio, Gisela, Kevin, Casagualda, Aldri, Laia y Dra. Alujas.*

*Este tiempo no hubiera sido lo mismo sin mis amistades más cercanas. Vilches, Xavi, X, Marta, Pons y Laura gracias por esos buenos momentos, esas cenas y sobre todo por estar ahí siempre. Alex Nofuentes, gracias por demostrarme tu amistad y, especialmente, por mantenerla después de muchos años. Gracias por apoyarme siempre, ya haya sido con alguna frase tuya o simplemente con una sonrisa.*

*Finalmente, mi familia, han sido años difíciles, ya que hay personas que ya no están. Niii, GRACIAS POR TANTO, me faltarían infinitas páginas para agradecer todo lo que has hecho por mí, te quiero. Papa, sé que muchas de las cosas que he conseguido ha sido gracias a tu apoyo, ¡gracias! Mis tres tesoros, mis hermanos David, Axel y Sergi, gracias por todo lo que hemos construido. Familia Lora Granados, familia Toda Salas, Ana, Noelia, Rosi, y especialmente Amparo, gracias. Kimi, Shira, Harry y Mishi, parece mentira lo que llegan a hacerte sentir los animales. Para acabar, gracias a mi Sara, mi queridísima Sara. Eres increíble, siempre con una sonrisa, gracias por cuidar de mí y por todo el cariño que me das. Estoy convencido que TODO NOS IRÁ BIEN. Gracias por todos los ánimos y el apoyo que he recibido. Te quiero mucho.*







***A mi madre, mi padre, mis hermanos y a mi novia***



## i) Índice

i) Índice .....	i
ii) Índice de abreviaturas .....	iv
iii) Publicaciones .....	v
ii) Comunicaciones orales y posters .....	vi
iii) Índice de fórmulas más significativas .....	vii
iv) Consideraciones generales: equipo de laboratorio e instrumentación .....	ix
1. Capítulo 1. Compuestos Organofluorados .....	1
1.1. Introducción .....	1
1.1.1. Propiedades de los elementos lantánidos .....	1
1.1.2. Catálisis asimétrica con complejos quirales de lantánidos .....	4
1.1.3. Complejos de lantánidos con ligandos quirales con simetría C <sub>2</sub> derivados de <i>pybox</i> .....	5
1.1.4. Efectos de la presencia de flúor en fármacos .....	8
1.2. Reacción de $\alpha$ -aminación altamente enantioselectiva. Síntesis de análogos fluorados del L-Carbidopa .....	13
1.2.1. Introducción .....	13
1.2.1.1. Reacción de $\alpha$ -aminación asimétrica .....	13
1.2.1.2. La enfermedad del Parkinson. Inhibidores de la DDC .....	26
1.2.2. Objetivos .....	31
1.2.3.1. Formación de $\beta$ -cetoésteres a partir de los derivados fluorados de acetofenona .....	32
1.2.3.2. Reacción de transesterificación .....	37
1.2.3.3. Reacción de metilación .....	40
1.2.3.4. Reacción de $\alpha$ -aminación altamente enantioselectiva .....	42
1.2.3.5. Estudios teóricos sobre el comportamiento del análogo fluorado del L-Carbidopa en el <i>binding site</i> .....	46
1.2.3.6. Introducción de grupos fluorados en la posición intercarbonílica. Reacción de alfa aminación sobre los $\beta$ -cetoésteres con grupo fluorado en $\alpha$ . .....	52
1.2.4. Conclusiones .....	61

1.2.5.	Descripción experimental .....	63
1.2.5.1.	Procedimiento general para la formación de los $\beta$ -cetoésteres fluorados .....	63
1.2.5.2.	Procedimiento general para la reacción de transesterificación .....	70
1.2.5.3.	Procedimiento general para la reacción de $\alpha$ -metilación.....	78
1.2.5.4.	Procedimiento general para la reacción $\alpha$ -aminación enantioselectiva .....	86
1.2.5.5.	Procedimiento general para la introducción de un átomo de flúor en posición intercarbonílica.....	99
1.2.5.6.	Método general para la introducción del grupo trifluorometilato en posición intercarbonílica .....	100
1.3.	Reacción de $\alpha$ -trifluorometilación de $\beta$ -cetoésteres cíclicos altamente enantioselectiva.....	107
1.3.1.	Introducción del grupo trifluorometilo en moléculas orgánicas.....	107
1.3.1.1.	Trifluorometilación radicalaria.....	109
1.3.1.1.	Trifluorometilación nucleófila.....	113
1.3.2.	Trifluorometilación electrófila. Catálisis enantioselectiva de sistemas $\beta$ -dicarbonílicos .....	116
1.3.3.	Objetivos .....	125
1.3.4.	Resultados y discusión .....	126
1.3.4.1.	Obtención de 2-metoxicarbonil-1-indanona y derivados .....	126
1.3.4.2.	Optimización de la reacción de $\alpha$ -trifluorometilación electrófila enantioselectiva.....	127
1.3.4.3.	Alcance de la reacción catalítica de $\alpha$ -trifluorometilación electrófila .....	130
1.3.4.4.	Estudio del mecanismo de la reacción de $\alpha$ -trifluorometilación electrófila enantioselectiva promovida por el sistema lantánido- <i>pybox</i> .....	139
1.3.5.	Conclusiones .....	161
1.3.6.	Descripción experimental .....	162
1.3.6.1.	Procedimiento general para la formación de los $\beta$ -cetoésteres cíclicos .....	162
1.3.6.2.	Procedimiento general para la reacción de transesterificación .....	166
1.3.6.3.	Procedimiento general para la reacción de trifluorometilación enantioselectiva .....	167
2.	Capítulo 2. Materiales fluorescentes .....	179
2.1.	Introducción .....	179
2.1.1.	Antecedentes en el grupo de investigación .....	179

2.1.1.1.	Materiales basados en metales .....	179
2.1.1.2.	Materiales hidrofóbicos y microbicidas .....	183
2.1.2.	Papel moneda .....	196
2.2.	Objetivos.....	201
2.3.	Resultados y discusión.....	202
2.3.1.	Reacción de alquilación .....	203
2.3.2.	Reacción de Wittig .....	206
2.3.3.	Reacción de Heck .....	209
2.3.4.	Estudio de las propiedades fluorescentes de los ( <i>E</i> )-estilbenos .....	212
2.3.5.	Reacción de Wittig-Schlosser.....	218
2.3.6.	Adición nucleófila de hidroxilo fenólico sobre isocianato .....	224
2.3.7.	Estudio de las propiedades fluorescentes e hidrofóbicas de los carbamatos.....	228
2.3.8.	Obtención y caracterización del material modificado: anclaje sobre papel .....	232
2.4.	Conclusiones.....	238
2.5.	Descripción experimental.....	239
2.5.1.	Procedimiento general para las reacciones de alquilación .....	239
2.5.2.	Procedimiento general para la reacción de Wittig-Schlosser.....	243
2.5.3.	Procedimiento general para la reacción de adición de fenol sobre isocianato ..	248
2.5.4.	Procedimiento general para el anclaje sobre papel .....	253
3.	Capítulo 3: Materiales modificados con fármacos antiinflamatorios.....	257
3.1.	Antiinflamatorios no esteroideos.....	257
3.2.	Interés del anclaje de los antiinflamatorios sobre algodón .....	260
3.3.	Mecanismo de desprendimiento del antiinflamatorio de la tela .....	262
3.4.	Objetivos.....	268
3.5.	Resultados y discusión.....	269
3.5.1.	Síntesis del derivado amida de los antiinflamatorios.....	269
3.5.2.	Anclaje de los antiinflamatorios sobre telas de algodón.....	271
3.5.3.	Desprendimiento del antiinflamatorio de la tela .....	274
3.6.	Conclusiones.....	284
3.7.	Descripción experimental.....	285
3.7.1.	Método general para el anclaje de los antiinflamatorios sobre algodón .....	285

## ii) Índice de abreviaturas

ACN	Acetonitrilo	PLP	<i>Pyridoxal phosphate</i>
AcOEt	Acetato de etilo	Rdto.	Rendimiento
AL	Ácido de Lewis	RE	<i>Reductive Elimination</i>
Anh.	Anhidro	SET	<i>Single Electron Transfer</i>
Ar	Aromático	S <sub>N</sub>	Sustitución Nucleófila
ATR	<i>Attenuated Total Reflectance</i>	t.a.	Temperatura ambiente
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	TBAI	yoduro de <i>n</i> -tetrabutilamonio
cat.	Catalítico	THF	Tetrahidrofurano
Cbz	Benziloxicarbonilo		
CD	Dicroísmo Circular		
D	Coeficiente de Difusión		
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida		
DDC	<i>Dopa Decarboxylase</i>		
DET	<i>Dissociative Electron Transfer</i>		
DMAP	4-dimetilaminopiridina		
DMF	Dimetilformamida		
DOSY	<i>Difussion Ordered Spectroscopy</i>		
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico		
ESI	<i>Electrospray Ionization</i>		
HR	<i>High Resolution</i>		
IR	Infrarrojo		
LDA	Diisopropilamida de litio		
MS	<i>Mass Spectrometry</i>		
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>		
OTf	Triflato		

### iii) Publicaciones

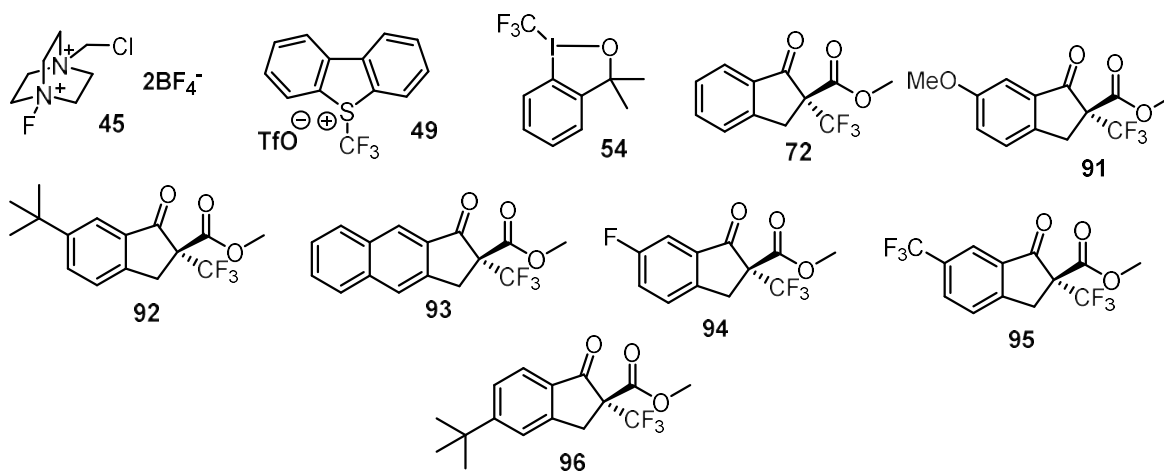
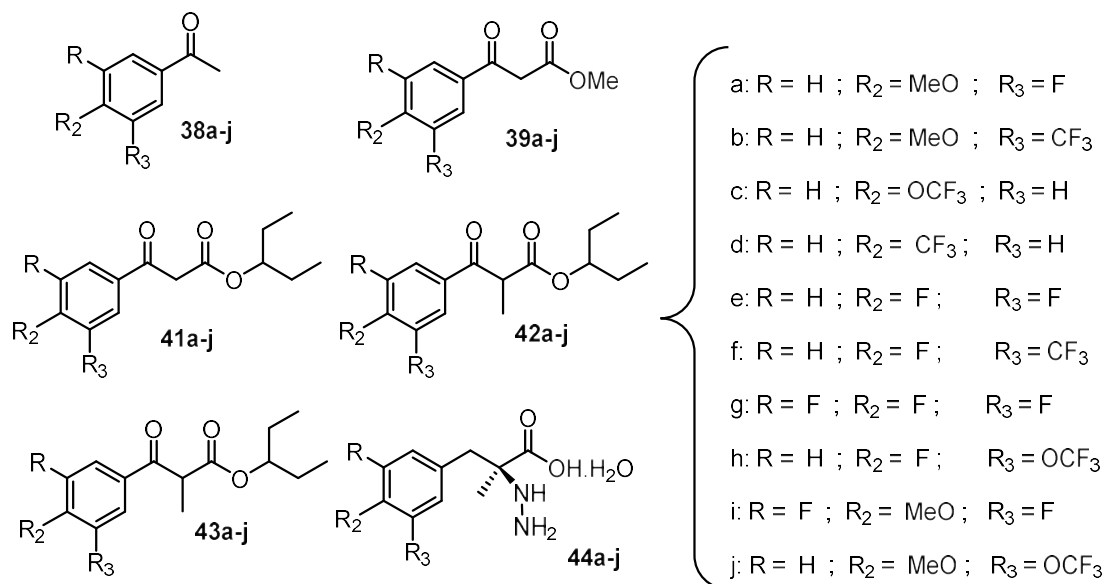
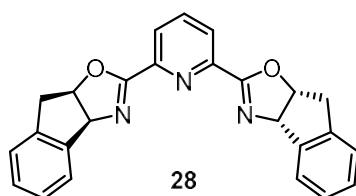
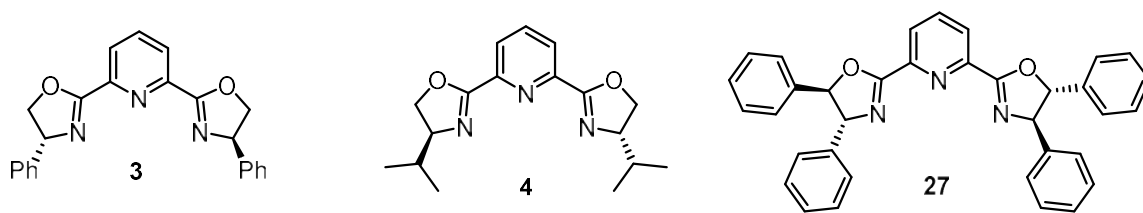
1. "Fluorous L-Carbidopa Precursors: Highly Enantioselective Synthesis and Computational Prediction of Bioactivity". Granados, A.; del Olmo, A.; Peccati, F.; Billard, T.; Sodupe, M.; Vallribera, A. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 303.
2. "Lanthanides–pybox: An Excellent Combination for Highly Enantioselective Electrophilic  $\alpha$ -Amination of Acyclic  $\beta$ -Keto Esters. Isolation of Ternary Pybox/Ln/ $\beta$ -Keto Ester Complexes". Pericas, A.; Jiménez, R.; Granados, A.; Shafir, A.; Vallribera, A.; Roglans, A.; Molins, E. *ChemistrySelect.* **2016**, *1*, 4305.
3. "Highly Enantioselective Electrophilic Trifluoromethylation of Cyclic  $\beta$ -Keto Esters Promoted by Lanthanum–pybox Combination". Granados, A., Vallribera, A. Manuscript in preparation.
4. "Straightforward Synthesis of New Fluorescent Reactive (E)-Stilbenes Derivatives for Application on High Added Value Paper". Granados, A., Vallribera, A. Manuscript in preparation.
5. "Cotton Fabrics with Unique Anti-inflammatory Properties". Granados, A., Fernández, E., Vallribera, A. Manuscript in preparation.

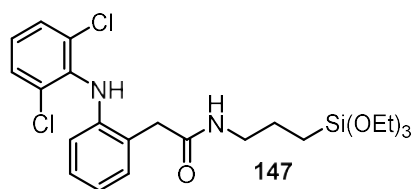
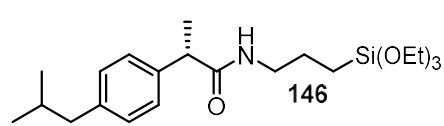
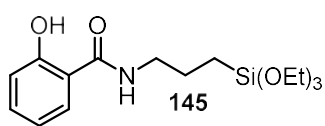
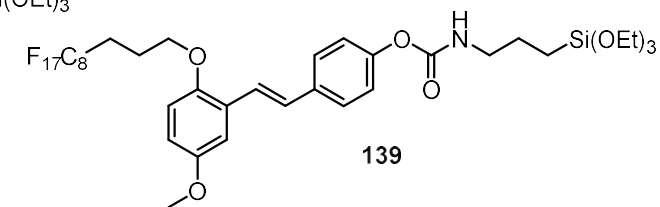
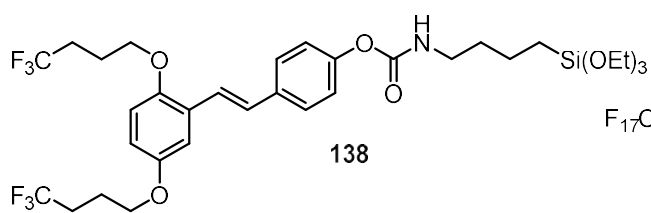
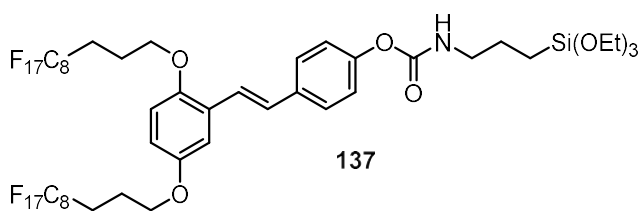
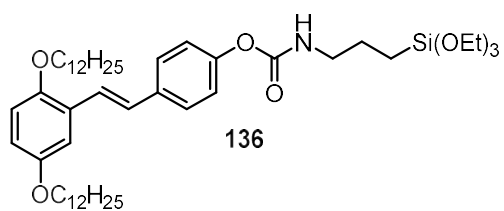
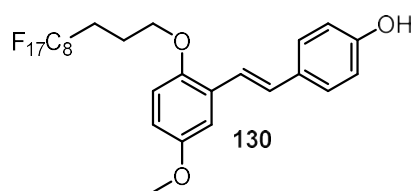
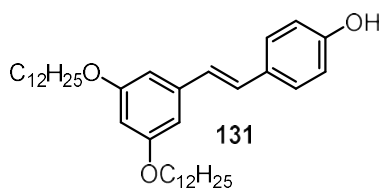
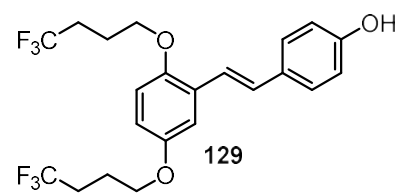
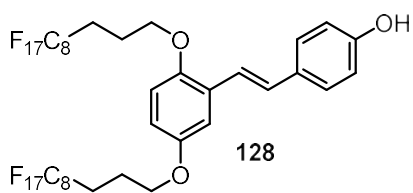
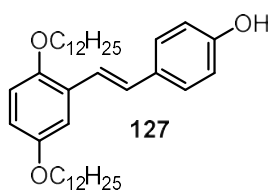


## ii) Comunicaciones orales y posters

1. Albert Granados, Anna del Olmo, Joan Miguel, Thierry Billard, Adelina Vallribera. *Enantioselective  $\alpha$ -amination of fluororous  $\beta$ -ketoacids*. VIII School on Organometallic Chemistry Marcial Moreno Mañas. Sevilla, Junio **2015**
2. Albert Granados, Adelina Vallribera. *Highly Enantioselective  $\alpha$ -Amination of Aryl Fluorous  $\beta$ -Ketoesters*. IX Trobada de Joves Investigadors dels Països Catalans. Perpinyà, Febrero **2016**.
3. Albert Granados, Francesca Peccati, Mariona Sodupe, Adelina Vallribera. *Highly Enantioselective  $\alpha$ -Amination of  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds as Precursors of Fluorous L-Carbidopa Derivatives*. XXVI Reunión Bienal de Química Orgánica. Huelva **2016**.
4. Albert Granados, Francesca Peccati, Mariona Sodupe, Adelina Vallribera. *Fluorous L-Carbidopa Precursors. Experimental Synthesis and Atomistic Calculations*. IX School on Organometallic Chemistry Marcial Moreno Mañas. San Sebastián, Julio **2016**.
5. Albert Granados, Adelina Vallribera. Fluorine: An Amazing Halogen. Jornades Doctorals Departament de Química 2017. Cerdanyola, Junio **2017**.
6. Albert Granados, Adelina Vallribera. *Straightforward Synthesis of New Fluorescent (E)-Stilbenes Derivatives for Application on High Added Value Paper*. XXXVI Reunión Bienal de Química. Sitges, Junio **2017**.
7. Adelina Vallribera, Rosa María Sebastián, Albert Granados, Ana Maria Montagut, Anna Ballesteros, Montserrat Llagostera, María Pilar Cortés, Roser Pleixats. *Nanoantibiotics*. XXXVI Reunión Bienal de Química. Sitges, Junio **2017**.
8. Albert Granados, Adelina Vallribera. *Fluorescent paper: straightforward synthesis of new (E)-2,5-dihydroxisubstitued-4'-hydroxystilbenes*. X School on Organometallic Chemistry Marcial Moreno Mañas. Ciudad Real, Julio **2017**.
9. Albert Granados, Ester Fernández, Adelina Vallribera. *Cotó amb Propietats Antiinflamatòries*. X Trobada de Joves Investigadors dels Països Catalans. Barcelona, Gener **2018**.

### iii) Índice de fórmulas más significativas





#### **iv) Consideraciones generales: equipo de laboratorio e instrumentación**

**Análisis Elemental:** se han realizado en el *Servei d'Anàlisi Química* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*.

**Agitadores–Calefactores:** de la marca IKA y Heidolph.

**Cromatografías de capa fina:** cromatofolios de Macherey-Nagel Alugram® SilG/UV254 de 0.20 mm de grosor.

**Cromatografías en columna:** gel de sílice SILICA GEL 60 de la compañía Scharlab.

**Cromatografía de Gases:** cromatógrafo modelo Hewlett-Packard 5890 Serie II Plus acoplado a un integrador HP provisto de una columna TRB capilar de 15 m x 0.25 mm x 0.25 µm.

**Espectroscopia de infrarrojo:** los espectros de infrarrojo se han registrado en un espectrofotómetro Bruker Tensor 27 con ATR Golden Gate.

**Espectrometría de masas:** los espectros de masas por impacto electrónico se han realizado en el *Servei d'Anàlisi Química* de la *Universitat Autònoma de Barcelona* en un espectrofotómetro Hewlett-Packard 5989A.

**Espectroscopia de resonancia magnética nuclear:** se han realizado en el *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* de la *Universitat Autònoma de Barcelona* en espectrómetros de la firma Bruker, modelos: DPX250, DPX360 y AM400.

**HPLC:** modelo Alliance 2690 de la marca Waters. Detector de matriz de diodos modelo 996 de Waters.

**Polarímetro:** Autopol I de Rudolph, de longitud de onda 589 nm y termostatitzación Peltier.

**Punto de fusión:** bloque Kofler de Reichert.

**UV-VIS:** registrados en un espectrofotómetro HP 8453.



**Parte I – Compuestos organofluorados: Catálisis  
asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -aminación y  $\alpha$ -  
trifluorometilación electrófila**



## 1. Capítulo 1. Compuestos Organofluorados

### 1.1. Introducción

#### 1.1.1. Propiedades de los elementos lantánidos

Los elementos del grupo de los lantánidos fueron descubiertos entre los años 1850 y 1945. Son comúnmente conocidos como “*tierras raras*” ya que en la naturaleza se encuentran mezclados y en estados oxidados.

Los elementos estrictamente lantánidos son aquellos que se sitúan en el grupo 15 de la tabla periódica de los elementos, desde el lantano hasta el lutecio. Sin embargo, hoy en día también se consideran dentro del grupo al escandio y al ytrio, ya que tienen propiedades químicas muy similares.

El grupo de los lantánidos muestra una variación gradual en cuanto a sus propiedades fisicoquímicas, que nos puede resultar muy útil a la hora de diseñar un proceso de optimización catalítica.<sup>1</sup> Como propiedades más significativas podemos destacar las siguientes:

- a) En general, los estados de oxidación de los cationes de los lantánidos oscilan entre +2 y +4 siendo +3 el más estable. El carácter de densidad de carga es comparable a los alcalinos y alcalinotérreos. En función de su estado de oxidación, el número de coordinación de los cationes oscila entre 6 y 9, pudiéndose alcanzar hasta 12 en algunos casos.<sup>2</sup>
- b) Presentan una configuración electrónica  $[Xe]4f^n$ , donde  $n$  es un número entre 1 y 14, por lo que la capa  $4f$  se encuentra fuertemente apantallada por los orbitales  $5s^2$  y  $5p^6$ . El comportamiento de estos elementos contrasta con los elementos del bloque  $d$  en los cuales los orbitales  $d$  externos se ocupan secuencialmente.

---

<sup>1</sup> (a) Anwander, R. *Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis*; Kobayashi, S., Ed. Springer, Berlin, Germany, **1999**, 1-63.

<sup>2</sup> (a) Cotton, A. *Advanced Inorganic Chemistry*, 4th ed.; Ed. Wiley: New York, **1980**. (b) Hart, F. A. *Comprehensive Coordination Chemistry*, Wilkinson, G.; Ed. Pergamon Press: New York, **1987**, Vol.3.



- c) El carácter iónico de este grupo se acentúa dado el pobre solapamiento entre los orbitales  $d$  y la existencia de la contracción lantánida.
- d) En consonancia con la teoría de ácidos y bases de Pearson,<sup>3</sup> los cationes lantánidos se consideran ácidos duros. La contribución iónica en el enlace provoca que sean fuertemente oxófilos (*Tabla 1*), por lo que la interacción del metal con diferentes sustratos es un factor muy importante que regirá la quimio, regio y estereoselectividad de las reacciones catalizadas por lantánidos.
- e) El radio atómico y el radio iónico decrecen linealmente con el incremento del número atómico (*Tabla 1*). Además, las interacciones metal-ligando, vienen determinadas por factores electrostáticos, de manera que los cationes interaccionan preferentemente con ligandos duros. Al mismo tiempo, estas variaciones en el radio también son factores clave en el número de coordinación para la formación de complejos y la reactividad de los mismos.
- f) Los complejos lantánidos son activos en reacciones de sustitución de ligandos y llegan rápidamente al equilibrio asociación-disociación, por lo que, en general, el intercambio de ligandos es un proceso sencillo.
- g) Aquellos elementos que alcanzan el estado de oxidación (IV) son especies oxidantes y tienen valores de potencial de reducción estándar positivos (*Tabla 1*), mientras que aquellos que son estables con estado de oxidación (II) son reductores y poseen potenciales estándar de reducción negativos (*Tabla 1*).<sup>4</sup>

En la *Tabla 1*, se encuentran resumidas algunas de las propiedades atómicas más importantes de los cationes  $\text{Ln}^{+3}$  del grupo de los metales lantánidos.

---

<sup>3</sup> Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3533

<sup>4</sup> Nugent, L. J.; Baybarz, R. D.; Burnett, J. L.; Ryan, J. L. *J. Phys. Chem.* **1973**, *77*, 1528.

Tabla 1: Propiedades atómicas de los cationes  $Ln^{+3}$  de los lantánidos

Átomo	Configuración electrónica ( $Ln^{+3}$ )	Radio iónico ( $Ln^{+3}$ , 6-coord.) (Å)	Oxofilia [ $D_0((Ln-O))$ ], ( $\pm 5$ Kcal/mol)	X (Pauling)	$E^0$ $Ln^{+3}/Ln^{+2}$ (V)	$E^0$ $Ln^{+4}/Ln^{+3}$ (V)
La	[Xe]	1.032	190	1.1	-	-
Ce	[Xe]4f <sup>1</sup>	1.010	188	1.1	-	1.74
Pr	[Xe]4f <sup>2</sup>	0.990	-	1.1	-	3.20
Nd	[Xe]4f <sup>3</sup>	0.983	167	1.1	-	-
Pm	[Xe]4f <sup>4</sup>	0.970	-	1.1	-	-
Sm	[Xe]4f <sup>5</sup>	0.958	136	1.1	-1.55	-
Eu	[Xe]4f <sup>6</sup>	0.947	112	1.1	-0.36	-
Gd	[Xe]4f <sup>7</sup>	0.938	170	1.1	-	-
Tb	[Xe]4f <sup>8</sup>	0.923	-	1.1	-	3.10
Dy	[Xe]4f <sup>9</sup>	0.912	-	1.1	-	-
Ho	[Xe]4f <sup>10</sup>	0.901	-	1.1	-	-
Er	[Xe]4f <sup>11</sup>	0.890	144	1.1	-	-
Tm	[Xe]4f <sup>12</sup>	0.880	122	1.1	-2.10	-
Yb	[Xe]4f <sup>13</sup>	0.868	95	1.1	-1.15	-
Lu	[Xe]4f <sup>14</sup>	0.861	159	1.1	-	-

Todas estas propiedades fisicoquímicas junto con su baja toxicidad, su gran abundancia natural y el precio asequible por el que se pueden obtener, hacen que los lantánidos se hayan convertido en unos reactivos muy atractivos para su utilización en el campo de la síntesis orgánica.

### 1.1.2. Catálisis asimétrica con complejos quirales de lantánidos

El uso de los metales lantánidos para su aplicación en catálisis asimétrica ha sido de gran interés en los últimos años, y su química se ha desarrollado más recientemente que la de los metales de transición e incluso que la de los metales del bloque  $p$ , que ya había sido estudiada en el pasado.<sup>5</sup>

La importancia de los lantánidos como catalizadores en síntesis orgánica se remonta a un trabajo de Kagan<sup>6</sup> sobre reacciones promovidas por diioduro de samario en la reducción quimio y estereoselectiva de compuestos dicarbonílicos por el sistema tricloruro de cerio/borohidruro sódico.<sup>7</sup> Desde entonces, se ha investigado mucho en este campo, llegando a ser hoy en día una parte importante en la síntesis orgánica moderna.

La utilización de lantánidos va más allá de la síntesis orgánica, se ha demostrado que son útiles para actividades biomédicas no invasivas tan importantes como la radioimmunoterapia contra el cáncer (el isótopo  $^{90}\text{Y}^{+3}$  se utiliza como emisor  $\beta$ ) y la resonancia magnética nuclear de imagen en vivo (se utilizan complejos de  $\text{Gd}^{+3}$  como agentes de contraste paramagnético).

En este primer capítulo de la presente tesis doctoral se llevarán a cabo catálisis asimétricas utilizando lantánidos como catalizadores. La química de coordinación de los lantánidos es de tal magnitud que son capaces de coordinarse a un amplio espectro de sustratos, pero en nuestro caso nos centraremos en su coordinación a  $\beta$ -cetoésteres.

---

<sup>5</sup> (a) Zhang, J.; Han, X.; Wu, X.; Liu, Y.; Cui, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8277. (b) Bredikhin, A. A.; Bredikhina, Z. A. *Chem. Eng. Technol.* **2017**, *40*, 1211. (c) Wilkins, L. C.; Melen, R. L. *Coordin. Chem. Rev.* **2016**, *324*, 123. (d) Heitbaum, M.; Glorius, F.; Iris, E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 4732. (e) Hashmi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 6990. (f) Hawkins, J. M.; Watson, T. J. N. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3224. (g) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2008. (h) Herrmann, W. A.; Cornils, B. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Ed. VCH: Weinheim, Germany, **1996**. (i) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Ed. Wiley: New York, **1994**. (j) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ed. VCH: New York, **1994**. (k) Bosnich, B.; Nijhoff, M. *Asymmetric Catalysis*; Ed. Kluwer Academic Publishers, Netherlands, **1986**. (l) Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis*, Ed. Academic Press: Orlando, FL, **1985**; Vol. 5.

<sup>6</sup> (a) Namy, J. L.; Girard, P.; Kagan, H. B. *Nouv. J. Chim.*, **1977**, *1*, 5. (b) Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2693.

<sup>7</sup> (a) Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 2226. (b) Luche, J. L.; Rodriguez, L.; Crabbe, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 601. (c) Gemal, A. L.; Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5454.

### 1.1.3. Complejos de lantánidos con ligandos quirales con simetría $C_2$ derivados de *pybox*

Las bis(oxazolinas)<sup>8</sup> son una familia de ligandos quirales con simetría  $C_2$  que se han convertido en un tipo de ligandos muy exitoso en el campo de la catálisis asimétrica, debido en gran parte a su gran versatilidad. Presentan todas las ventajas que son deseables en un auxiliar quiral: forman quelatos cíclicos con metales, el centro quiral se encuentra cerca del centro catalítico, son fácilmente sintetizables y algunas incluso son comercialmente asequibles. Además, los anillos de oxazolina son estables frente a nucleófilos, bases, radicales y a un gran número de ácidos de Lewis.<sup>9</sup> Por ello, en los últimos años la combinación de las bis(oxazolinas) como auxiliares quirales con metales para inducir enantioselectividad en procesos catalíticos ha sido de gran interés, y han recibido gran atención debido a los exitosos resultados.<sup>10</sup>

En cada proceso catalítico asimétrico existen numerosos factores que pueden gobernar la enantioselectividad del proceso. Pueden resultar críticos la elección del sustituyente del ligando quiral, la propia elección del ligando, el metal escogido, la temperatura, el disolvente que se utiliza e incluso la adición (o no) de tamices moleculares.

Los ligandos tipo *box* **1** y **2** (*Figura 1*) presentan dos anillos de oxazolina separados por un espaciador que normalmente es un único átomo de carbono. La primera bis(oxazolina) tipo *box* fue descrita por Masamune,<sup>11</sup> obteniendo magníficos resultados en reacciones de ciclopropanación enantioselectiva. Más tarde, Evans<sup>12</sup> describió el uso de (*S,S*)-*t*Bu-*box* (**2**) para la misma reacción con excelentes resultados. A partir de ese

---

<sup>8</sup> Para revisiones bibliográficas de los ligandos bis(oxazolina) y su aplicación en catálisis ver: (a) Ollevier, T. *Catal. Sci. Technol.*, **2016**, *6*, 41. (b) O'Reilly, S.; Guiry, P. J. *Synthesis*, **2014**, *46*, 722. (c) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 284. (e) McManus, H.A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 4151.

<sup>9</sup> Greene, T.W.; Wuts, P. G. M. *Protecting groups in organic Synthesis*, 2nd ed., Ed. Wiley, New York, **1991**, 265-266 y 433-436.

<sup>10</sup> a) Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A. *Arkivoc*, **2005**, 207. b) Aspinall, H. C. *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 1807. c) Pericas, A.; Shafir, A.; Vallribera, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1448. Highlighted in *Synfacts* **2013**, *9*, 700. d) Pericas, À.; Jiménez, R.; Granados, A.; Shafir, A.; Vallribera, A.; Roglans, A.; Molins, E. *ChemistrySelect*. **2016**, *1*, 4305.

<sup>11</sup> Lowenthal, R. E.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6005.

<sup>12</sup> Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 726.

momento, fue mucha la investigación centrada en estudios de catálisis asimétrica basados en el sistema metal-*box*.

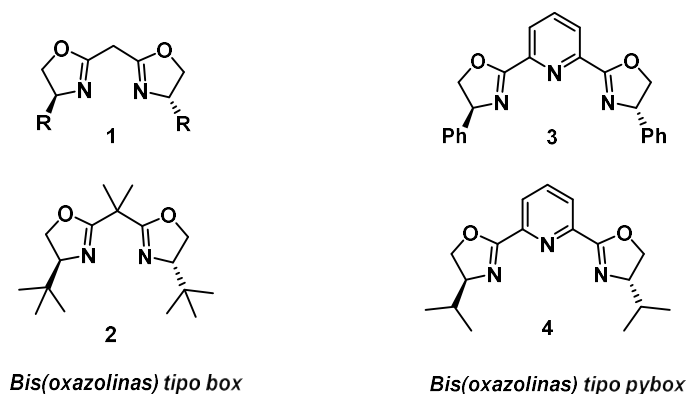


Figura 1: Varias estructuras de bis(oxazolina) con simetría  $C_2$

En 1989, Nishiyama<sup>13</sup> fue el primero en sintetizar ligandos del tipo *box*, pero con un anillo de piridina como espaciador entre los dos anillos de oxazolina. Este cambio supuso una pequeña revolución, ya que hasta el momento estábamos hablando de auxiliares quirales bidentados, mientras que gracias a la incorporación del anillo de piridina se transformaron en ligandos tridentados, ligandos tipo *pybox* (**3** y **4**). En esta primera publicación,<sup>13</sup> se detalla la síntesis, la caracterización y la utilización de **3** y **4** en catálisis asimétrica. A partir de aquel momento se sintetizaron numerosos derivados de *pybox* que a lo largo de los años han demostrado ser excelentes candidatos como ligandos quirales en reacciones de catálisis asimétrica.<sup>8</sup>

Muchos son los ejemplos de utilización de los ligandos *pybox* en catálisis asimétrica. Dos de los más recientes<sup>14</sup> se han seleccionado como ejemplos en el *Esquema 1*. El grupo de Pizzano<sup>14a</sup> en colaboración con Gamasa proponen la síntesis de bencilaminas enantiopuras por hidrogenación catalítica o transferencia de hidrógeno en *iso*-propanol usando un complejo de Ru-*pybox* como catalizador (ver *Esquema 1*). En la publicación de

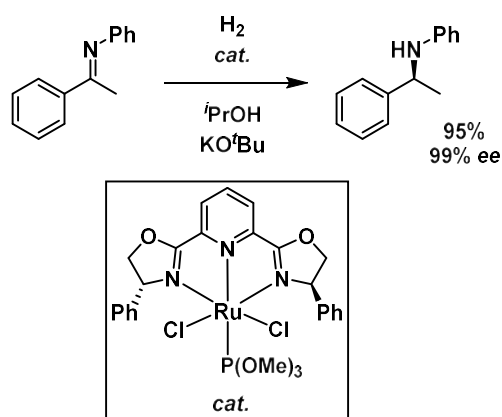
<sup>13</sup> Nishiyama, H.; Sakaguchi, H.; Nakamura, T.; Horihata, M.; Kondo, M.; Itoh, K.; *Organometallics*, **1989**, *8*, 846.

<sup>14</sup> (a) De Julián, E.; Menéndez-Pedregal, E.; Claros, M.; Vaquero, M.; Díez, J.; Lastra, E.; Gamasa, P.; Pizzano, A. *Org. Chem. Front.*, **2018**, Advance Article. (b) Dudek, A.; Mlynarski, J. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 11218.

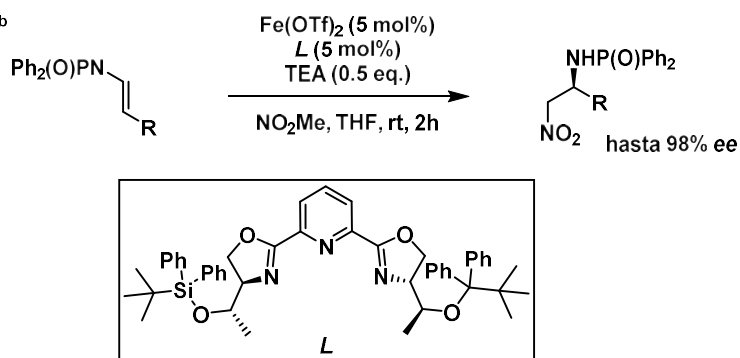
Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -aminación

Mlynarsky,<sup>14b</sup> se describe la primera adición enantioselectiva de nitroalquenos a iminas (reacción de nitro-Mannich), mediada por un catalizador de hierro (II) coordinado por un ligando *pybox* impedido. Esta reacción tiene lugar en condiciones suaves y a temperatura ambiente, dando lugar a la obtención de  $\beta$ -nitroaminas enantioméricamente puras con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades, hasta un 98%. Se logran las nitroaminas enriquecidas con una cantidad de catalizador de hierro sin precedentes, un 5% mol.

Pizzano<sup>14a</sup>



Mlynarski<sup>14b</sup>



Esquema 1: Obtención enantiopura de bencilaminas mediante hidrogenación catalítica por un complejo de Ru-*pybox* y síntesis de  $\beta$ -nitroaminas a partir de la reacción de nitro-Mannich catalizada por  $Fe(OTf)_2$  y un *pybox* altamente impedido

#### 1.1.4. Efectos de la presencia de flúor en fármacos

La química fluorada ha desarrollado un papel muy importante a lo largo de los últimos años, convirtiéndose en un campo de interés debido al gran reto sintético que representa.

Los compuestos organofluorados son aquellas moléculas orgánicas en cuya estructura se puede encontrar algún átomo de flúor o algún grupo fluorado, como, por ejemplo, el grupo trifluorometilo ( $\text{CF}_3$ ) o el trifluorometiltionato ( $\text{SCF}_3$ ).<sup>15</sup>

La naturaleza única del flúor, juntamente con las propiedades químicas y físicas que aporta este elemento a los compuestos orgánicos que lo contienen, es la razón por la que este elemento es de tan suma importancia.<sup>16</sup>

La incorporación de flúor en compuestos orgánicos generalmente promueve interesantes cambios en sus propiedades fisicoquímicas y en su reactividad, que pueden explicarse en base a las características de este átomo. El flúor es el elemento más electronegativo de la tabla periódica (escala de *Pauling*:  $F = 4.0$ ) por lo que el enlace C-F se encuentra muy polarizado. Esto afecta a la distribución electrónica de la molécula, modificando la acidez y basicidad de los grupos funcionales vecinos, los momentos dipolares y su reactividad general. Por ejemplo, los compuestos altamente fluorados presentan elevada estabilidad,<sup>17</sup> lo que ha permitido su uso a nivel industrial como por ejemplo en refrigerantes y en la preparación de lubricantes o polímeros.<sup>18</sup> Por otro lado, en los compuestos con bajo grado de fluoración estos cambios suelen traducirse en una mejoría en cuanto a sus propiedades farmacocinéticas,<sup>19</sup> lo que ha llevado a la

---

<sup>15</sup> Modern Fluoroorganic Chemistry, ed. Kirsch, P. Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

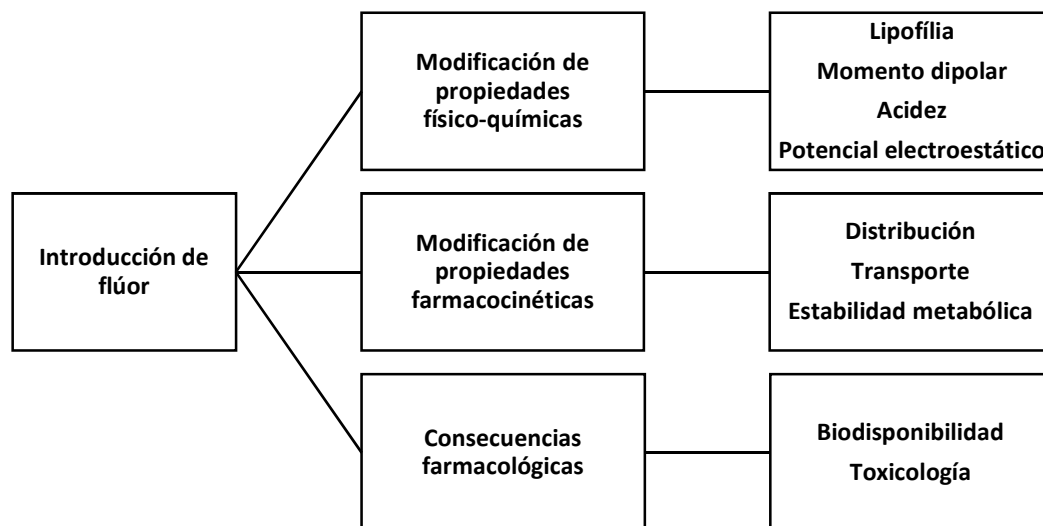
<sup>16</sup> (a) Bilska-Markowska, M.; Koroniak, H. *J. Fluorine Chem.* **2017**, *203*, 185. (b) Tlili, A.; Toulgoatm F.; Billard, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11726. (c) Dolbier, W.R. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 157.

<sup>17</sup> Safety Improvement of Lithium Ion Battery by Organofluorine Compounds. Ed. Elsevier. **2016**.

<sup>18</sup> Ghosh, A.; Nakanishi, T. *Chem. Comm.* **2017**, *53*, 10344.

<sup>19</sup> (a) Mertens, L.; Koenigs, R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 20547. (b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.

incorporación de flúor o grupos fluorados para mejorar la eficacia de moléculas bioactivas (*Esquema 2*).



*Esquema 2: Efectos de la incorporación de flúor en moléculas biológicamente activas*

La introducción de flúor en fármacos es, a menudo, crucial para hacer el fármaco más estable frente a los procesos metabólicos. De hecho, frecuentemente un factor limitante del uso clínico de algunos fármacos es su rápida degradación metabólica. El factor clave de la mayoría de estos procesos degradativos es el metabolismo oxidativo provocado por la familia de citocromos P-450. La sustitución estratégica por flúor o grupos fluorados en las posiciones fácilmente oxidables es una forma de desactivar estos procesos degradativos. La sustitución de estos grupos en posiciones adyacentes puede aumentar o disminuir la velocidad de la biotransformación en función del tipo de ataque metabólico (nucleófilo o electrófilo), de si los efectos inductivos o resonantes del átomo de flúor predominan en la reacción o de sí el flúor actúa como grupo saliente.<sup>20</sup> Por otro lado, la presencia de este halógeno reduce la polarizabilidad de la molécula, aumentando así su lipofilia,<sup>21</sup> este hecho diferencial provoca una mejora en cuanto a los valores de absorción

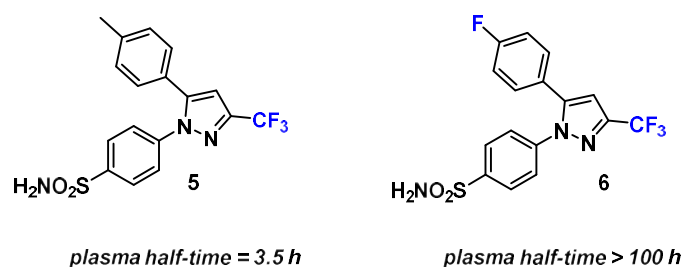
<sup>20</sup> O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308.

<sup>21</sup> Arnone, A.; Bernardi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 2809.



del fármaco a través de las membranas y del transporte *in vivo*,<sup>22</sup> además se puede lograr una mayor eficacia si el flúor se encuentra en zonas de la molécula que interaccionan con las regiones hidrofóbicas de los receptores.<sup>23</sup> A pesar de la práctica inexistencia de compuestos fluorados en la naturaleza, aproximadamente el 25% de las biomoléculas disponibles en el mercado contienen este elemento y son administrados en una gran variedad de tratamientos.

El conocimiento de los efectos que produce la incorporación de flúor o de grupos fluorados en moléculas orgánicas bioactivas ha provocado que sea una gran herramienta para optimizar y/o modular las propiedades farmacológicas, en el marco de la química médica.<sup>19</sup> Alguno de los ejemplos más relevantes en la bibliografía es el Celebrix® (celecoxib, **5**), que fue el primer inhibidor de la ciclooxigenasa II comercializado para combatir la artritis reumatoide. Cuando se sustituye el metilo unido al anillo aromático por un átomo de flúor (**6**), se bloquea la posición de ataque del metabolito oxidativo aumentando el tiempo de vida media del fármaco (*Figura 2*).<sup>24</sup>



*Figura 2: Comparación del tiempo de vida media de derivados del Celebrix®*

Dentro del ámbito de los fármacos fluorados, se encuentran los antibióticos derivados de fluoroquinolona como la Ciprofloxacina (**7**),<sup>25</sup> antidepresivos como la

<sup>22</sup> Gerebtzoff, G.; Li-Blatter, X.; Fishcher, H.; Frentzel, A.; Seelig, A. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 676.

<sup>23</sup> Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1496.

<sup>24</sup> Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, R. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347.

<sup>25</sup> Bramson, H. N.; Corona, J.; Davis, S. T.; Dickerson, S. H.; Edelstein, M.; Frye, S. V.; Gampe, R. T.; Harris, P.A.; Lackey, K. E.; Montana, V.; Lovejoy, B. *J. Med.Chem.* **2001**, *44*, 4339.

fluoxetina (*Prozac*<sup>®</sup>, **8**)<sup>19</sup> o la atorvastatina (*Lipitor*<sup>®</sup>, **9**) que es el inhibidor de la biosíntesis del colesterol más vendido a escala mundial.<sup>26</sup>

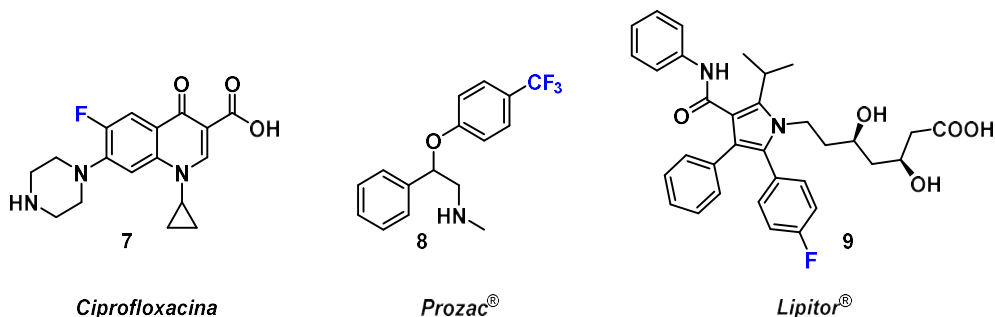


Figura 3: De izquierda a derecha: antibiótico *Ciprofloxacina*, antidepresivo *Prozac*<sup>®</sup> e inhibidor colesterol *Lipitor*<sup>®</sup>

Además de sus aplicaciones farmacológicas clásicas, los compuestos organofluorados también constituyen una gran herramienta en la investigación en áreas afines. La fluoración en posiciones clave de moléculas bioactivas ha sido aplicada con éxito para determinar procesos mecanísticos enzimáticos. Las técnicas instrumentales como la espectroscopia de <sup>19</sup>F NMR o la tomografía de emisión de positrones (PET) de <sup>18</sup>F son un ejemplo. Ambas técnicas son métodos muy sensibles y potentes para el análisis estructural de proteínas,<sup>27</sup> para la determinación farmacocinética *in vivo*<sup>28</sup> o para el estudio de la interacción enzima – sustrato.

El flúor-19 es un núcleo muy atractivo para su uso en estudios de resonancia magnética nuclear por su relativo pequeño tamaño, por su spin nuclear de 1/2, su abundancia natural y por su elevada sensibilidad. La espectroscopia de <sup>19</sup>F NMR proporciona información sobre cambios conformacionales, orientación de péptidos o datos cinéticos en la formación de enlaces, por ejemplo.

Por otro lado, la tomografía de emisión de positrones (PET) es una poderosa herramienta para los análisis *in vivo*, proporcionando imágenes tridimensionales o mapas

<sup>26</sup> Posvar, E. L.; Radulovic, L. L.; Cilla, D. D. Jr.; Whitfield, L. R.; Sedman, A. J.; *J. Clin. Pharmacol.* **1996**, *36*, 728.

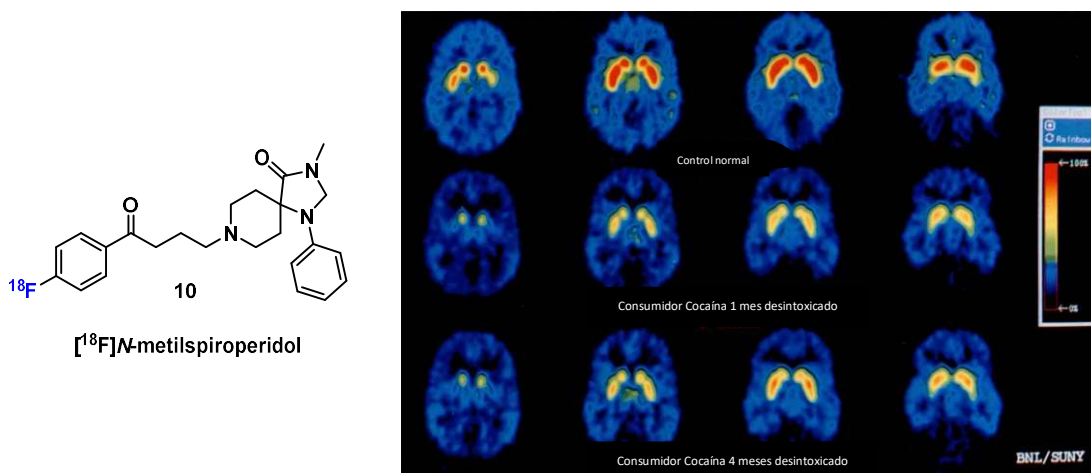
<sup>27</sup> Luchette, P. A.; Prosser, R. S.; Sanders, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1778.

<sup>28</sup> Bravo, P.; Resnati, G.; Angeli, P.; Frigerio, M.; Viani, F. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3102.

de procesos funcionales del cuerpo humano. Es ampliamente utilizada en investigación clínica, en diagnóstico, así como en el desarrollo de nuevos fármacos.

El PET funciona mediante la detección de rayos gamma, emitidos directamente por un radioisótopo emisor de positrones que se encuentra en la biomolécula metabólicamente activa y que se suministra a los pacientes. Por ello, el diseño de unos radiofármacos debidamente marcados con el isótopo adecuado es un campo tan interesante. El flúor-18 posee propiedades muy atractivas para su utilización en este campo, dado que como emisor de positrones ofrece las siguientes ventajas: la introducción del átomo de flúor es relativamente sencilla, no perturbará grandes cambios en cuanto a su análogo con flúor-19 y posee un tiempo de vida media relativamente largo.

En la *Figura 4* se muestra un ejemplo de imágenes tridimensionales, donde se puede evaluar la disponibilidad de los receptores de dopamina en pacientes que abusan de la cocaína mediante el uso del PET.<sup>29</sup> Cuando se suministra [ $^{18}\text{F}$ ]N-metilspiroperidol a los pacientes y se comparan los resultados del PET de un paciente sano con los consumidores de cocaína, éstos últimos muestran niveles significativamente bajos en la disponibilidad de los receptores de dopamina, incluso en aquellos que llevan 4 meses desintoxicándose.



*Figura 4: Imágenes correspondientes a PET cuando se subministra [ $^{18}\text{F}$ ]N-metilspiroperidol en un control normal y en consumidores de cocaína tras 1 mes y 4 meses sin consumo.*

<sup>29</sup> Volkow, N.D.; Fowler, J. S.; Wang, G. J.; Hitzemann, R.; Logan, J.; Schlyer, D. J.; Dewey, S. L.; Wolf, A. P. *Synapse*, **1993**, *14*, 169.

El desarrollo de métodos de introducción de este radioisótopo ha dado lugar a la obtención de varias biomoléculas marcadas con  $^{18}\text{F}$  que han sido muy útiles para el estudio de enfermedades y/o para el diseño de nuevos fármacos (Figura 5).<sup>30</sup>

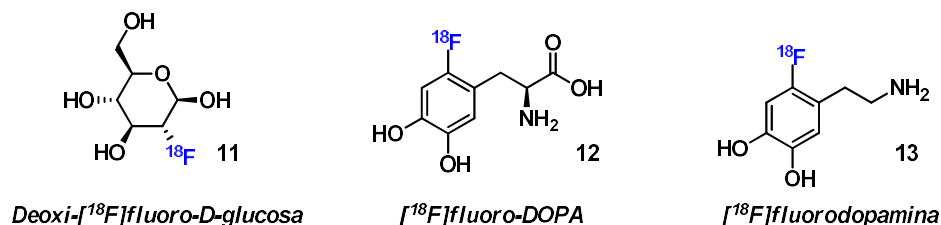


Figura 5: Ejemplos de radiofármacos marcados con el isótopo  $^{18}\text{F}$

Por último, no podemos olvidar que la síntesis de compuestos organofluorados constituye un interesantísimo campo de investigación, ya que las reglas que gobiernan la química orgánica no siempre son válidas en el mundo de la química organofluorada.<sup>31</sup>

## 1.2. Reacción de $\alpha$ -aminación altamente enantioselectiva.

### Síntesis de análogos fluorados del L-Carbidopa

#### 1.2.1. Introducción

##### 1.2.1.1. Reacción de $\alpha$ -aminación asimétrica

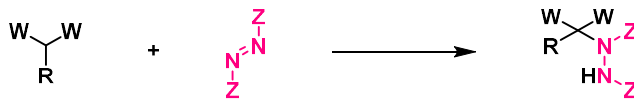
La introducción estereoselectiva de un enlace C-N en la posición alfa de compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos conduce a intermedios de gran utilidad sintética que serán útiles en un amplio espectro de moléculas biológicamente activas.<sup>32</sup> La aminación electrófila utilizando fuentes de " $\text{NH}_2^+$ " es una de las metodologías que se puede utilizar para obtener este tipo de moléculas. En particular, la utilización de azodicarboxilatos como agentes de aminación

<sup>30</sup> (a) Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemistry Biology, ed. Iwao Ojima, Ed. Wiley-Blackwell, **2009**. (b) Stenhagen, I. S. R.; Kirjavainen, A. K.; Forsback, S. J.; Jørgensen, C. G.; Robins, E. G.; Luthra, S. K.; Solin, O.; Gouverneur, V. *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 1386.

<sup>31</sup> Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 110, 1496.

<sup>32</sup> a) Hili, R.; Yudin, A. K. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, 2, 284; b) Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids, Ed. Pergamon, Oxford, U.K., **1998**.

electrófila en reacciones de  $\alpha$ -aminación de compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos ha sido estudiada ampliamente.<sup>33</sup>



W y Z = CHO, COOR, COR, NO<sub>2</sub>, CN, CONR<sub>2</sub>, SOR, etc

Esquema 3: Adición conjugada 1,4 ( $\alpha$ -aminación)

La reacción de un nucleófilo carbonado a un doble enlace (tipo C=C o N=N) pobre en electrones es un tipo de adición conjugada 1,4. Clásicamente, esta reacción está catalizada por la presencia de bases fuertes, como alcóxidos de metales alcalinos o hidroxilos. Aunque la catálisis en estas condiciones es bastante eficiente, es un factor limitante, ya que algunas veces puede dar lugar a la obtención de subproductos de reacción. Las reacciones secundarias indeseables más comunes en catálisis básica fuerte suelen ser, la solvólisis de grupos como éster o amida, cicloadiciones de tipo Claisen, isomerizaciones, transesterificaciones e incluso reacciones tipo *retro*-Claisen.

Dado el gran número de reacciones indeseables que presenta la catálisis en medio básico fuerte, se han encontrado varias alternativas catalíticas en las que se lleva a cabo la reacción en condiciones más suaves, como por ejemplo el uso de zeolitas básicas<sup>34</sup> o bases débiles de Brønsted.<sup>35</sup> Una alternativa es poder realizar la reacción en medio neutro, utilizando metales de transición y lantánidos, evitando así la formación de productos secundarios.<sup>10, 36</sup>

En cuanto a la catálisis asimétrica mediada por metales, Brunner<sup>37</sup> en la década de los 80 describe la primera reacción de Michael catalizada por un complejo quiral de un metal de transición, la combinación de cobalto y (-)-1,2-difeniletildiamina (*Esquema 4*).

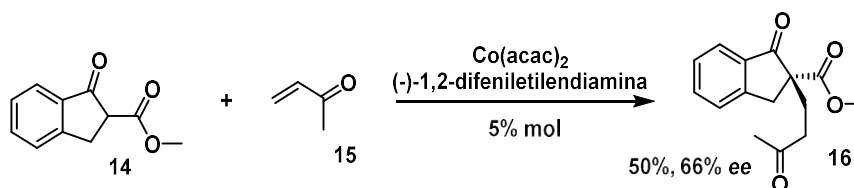
<sup>33</sup> Vallribera, A.; Sebastián, R. M.; Shafir, A. *Curr. Org. Chem.*, **2011**, *15*, 1539.

<sup>34</sup> Sreekuma, R.; Rugmini, P.; Padmakumar, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6557.

<sup>35</sup> García-Raso, A.; García-Raso, J.; Campaner, B.; Mestres, R.; Sinisterra, J. V. *Synthesis* **1982**, 1037.

<sup>36</sup> Moreno-Mañas, M.; Marquet, J.; Vallribera, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3377.

<sup>37</sup> Brunner, H.; Hammer, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 312.



Esquema 4: Primer caso documentado de catálisis asimétrica por metales en la reacción de Michael

Siguieron con la misma idea, Botteghi<sup>38</sup> y colaboradores usando complejos de níquel y cobalto con derivados quirales de la prolina, Yamaguchi<sup>39</sup> utilizando complejos de Ru(III) también con prolina, pero en general la enantioinducción no fue mucho mejor. En 1992, Ito<sup>40</sup> y colaboradores gracias a la combinación de Rh(I) y (*S,S*)-(*R,R*)-PhTRAP (Figura 6, 17) lograron obtener excesos enantioméricos superiores al 90% en adiciones de Michael catalizadas por metales.

La investigación referente a nuevos catalizadores en adiciones conjugadas tipo Michael que permitan llevar a cabo reacciones en condiciones suaves ha sido objeto de estudio en nuestro grupo de investigación durante muchos años. Por ejemplo, el uso de metales como el cobre y el níquel en complejos metálicos estabilizados por salicilaldehído para obtener aductos de Michael, a partir de  $\beta$ -cetoésteres y electrófilos típicos como los azodicarboxilatos, el acrilato de etilo, el acrilonitrilo o la metil vinil cetona.<sup>41</sup>

Utilizando los complejos de Ni(salicilaldehído)<sub>2</sub> y acetoacetil-4-benciloxazolin-2-onas quirales, se llevaron a cabo reacciones de  $\alpha$ -aminación moderadamente diastereoselectivas con diversos dialquilazodicarboxilatos. Los productos epimerizaban fácilmente, pero la reducción del carbonilo al alcohol secundario dio lugar a compuestos estéricamente estables.<sup>41b</sup> Cuando se utilizó la sultama de Oppolzer como auxiliar quiral y

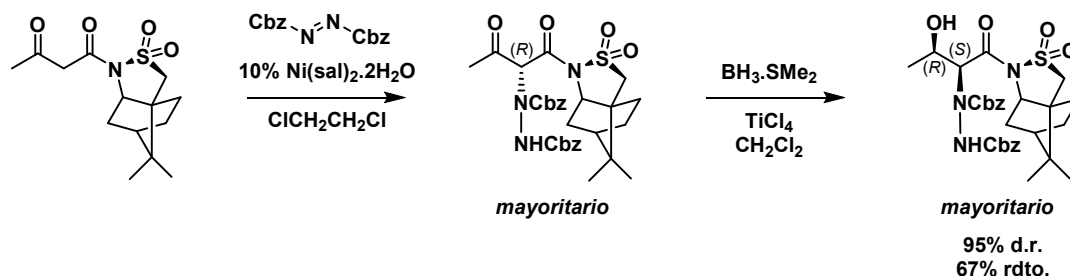
<sup>38</sup> Botteghi, C.; Paganelli, S.; Schionato, A. *J. Mol. Cat.*, **1991**, *66*, 7.

<sup>39</sup> Yamaguchi, M.; Shiraishi, T.; Hiram, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, *32*, 1176.

<sup>40</sup> (a) Sawamura, M.; Hamashima, H.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 8295. (b) Sawamura, M.; Hamashima, H.; Ito, Y. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4439. (c) Sawamura, M.; Hamashima, H.; Shinoto, H.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6479.

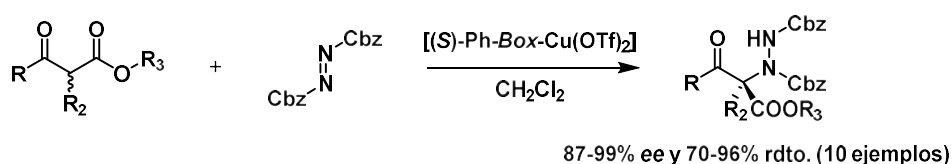
<sup>41</sup> (a) Marchi, C.; Trepát, E.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Molins, E. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5699-5708; (b) Clariana, J.; Gálvez, N.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Molins, E. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 7331. (c) Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Pérez, E.; Roglans, A.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 6834. (d) Pérez, E.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A.; Jutand, A. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2010**, 1013.

$\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2/\text{TiCl}_4$  se produjo una resolución cinética en la etapa de reducción, obteniéndose *syn*-1,2-hidracinoalcoholes de forma enantiopura (*Esquema 5*).<sup>41a</sup>



*Esquema 5: Síntesis diastereoselectiva de syn-1,2-hidracinoalcoholes a través de resolución cinética*

Ya en el año 2003, el grupo de Jørgensen<sup>42</sup> llevó a cabo reacciones de  $\alpha$ -aminación con resultados excelentes utilizando la combinación de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  y (*S*)-Ph-Box a partir de  $\beta$ -cetoésteres cíclicos y acíclicos y azodicarboxilato de bencilo (*Esquema 6*).



*Esquema 6: Reacción de  $\alpha$ -aminación llevada a cabo por Jørgensen y colaboradores*

El primer trabajo del uso de lantánidos en catálisis homogénea aplicados en adiciones de Michael pertenece al grupo de Scettri.<sup>43</sup> El trabajo se centra en el estudio de la adición de  $\beta$ -dicetonas y  $\beta$ -cetoésteres a cetonas  $\alpha$ - $\beta$ -insaturadas catalizada por un complejo de Eu(III) obteniendo bajos excesos enantioméricos entre 23-36%. Sin embargo, se obtuvieron excelentes resultados (>99% *ee*) cuando Shibasaki<sup>44</sup> y colaboradores diseñaron un complejo de lantano (III) y BINOL (*Figura 6, 18*) para el mismo tipo de reacciones.

<sup>42</sup> Marigo, M.; Juhl, K.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2003**, *42*, 1367.

<sup>43</sup> Bonadies, F.; Lattanzi, A.; Orelli, L. R.; Pesci, S.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7649.

<sup>44</sup> (a) Sasai, H.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 1571. (b) Sasai, H.; Arai, T.; Satow, Y.; Houk, K. N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 6194. (c) Arai, T.; Sasai, H.; Kei-ichi Aoe; Okamura, K.; Date, T.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 104. (d) Kim, Y.S.; Matsunaga, S.; Das, J.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 6506. (e) Mashiko, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14990.

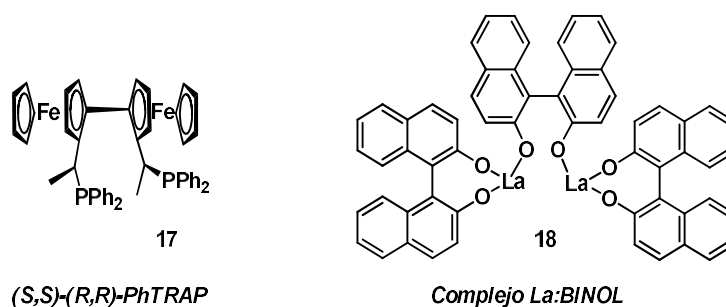
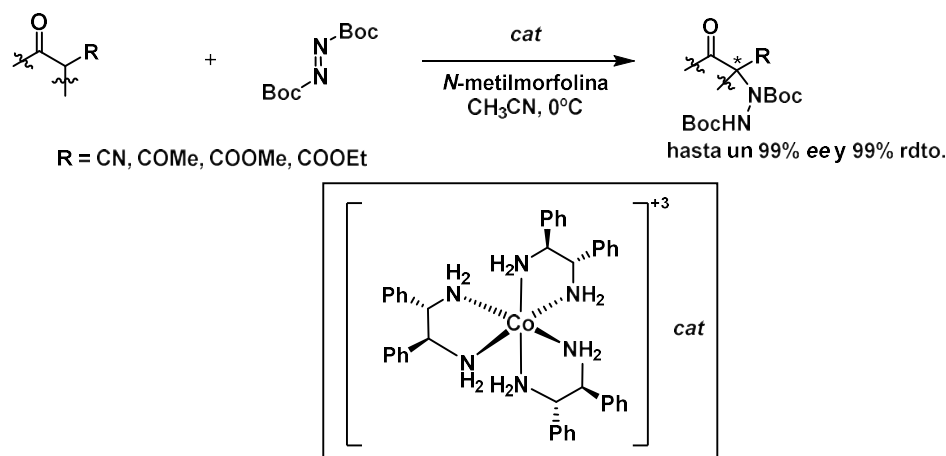


Figura 6: Ligando *(S,S)-(R,R)-PhTRAP* y complejo lantano:BINOL

En cuanto a los resultados más recientes, el grupo de Gladysz<sup>45c</sup> ha llevado a cabo reacciones de  $\alpha$ -aminación asimétricas en compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos, utilizando un catalizador basado en cobalto (III) y tris(1,2-difeniletildiamina) como dador de hidrógeno. Obtuvieron los aductos de Michael con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 7).



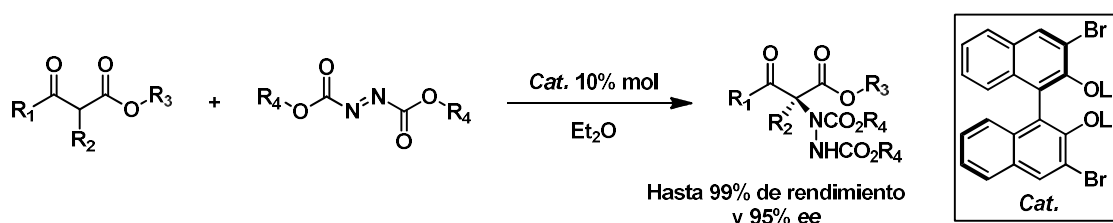
Esquema 7: Reacciones de  $\alpha$ -aminación llevadas a cabo por Gladysz

La  $\alpha$ -aminación enantioselectiva de  $\beta$ -cetoésteres ha sido también estudiada utilizando organocatalizadores, por diferentes grupos de investigación.<sup>45</sup> En cuanto a los resultados más recientes en reacciones de  $\alpha$ -aminación, Kotani<sup>45b</sup> y colaboradores llevaron a cabo reacciones de  $\alpha$ -aminación enantioselectivas de  $\beta$ -cetoésteres acíclicos  $\alpha$ -alquilados con distintos azodicarboxilatos, en este caso, utilizaron un derivado litiado quiral del BINOL

<sup>45</sup> (a) Xu, C.; Zhang, L.; Luo, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11517. (b) Kotani, S.; Asano, T.; Moritani, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4217. (c) Kumar, A.; Ghosh, S. K.; Gladysz, J. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 760.



como catalizador (*Esquema 8*), dando lugar a aductos de Michael con excelentes rendimientos y enantioselectividades de hasta el 95%. Este método puede dar acceso a la obtención de varios aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -disustituídos con excelentes rendimientos y elevadas enantioselectividades.



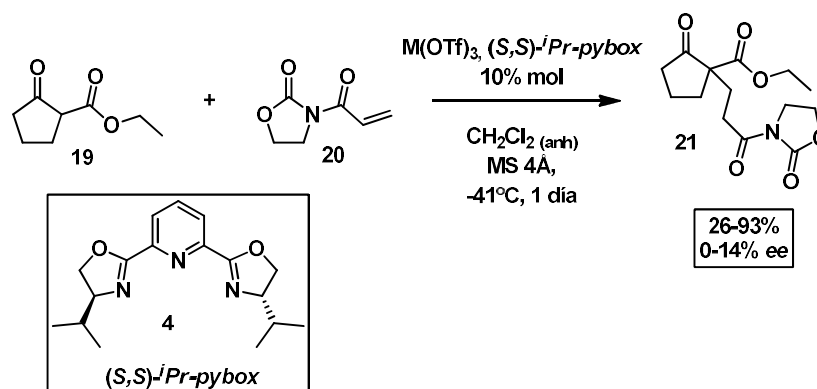
*Esquema 8: Reacción de  $\alpha$ -aminación de  $\beta$ -cetoésteres acíclicos  $\alpha$ -alquilados con azodicarboxilatos*

En nuestro grupo de investigación se ha trabajado extensamente en la preparación de aductos de Michael mediante catálisis asimétrica. El Dr. Josep Comelles<sup>46</sup> fue el primero de nuestro grupo en utilizar lantánidos en catálisis asimétrica en adiciones conjugadas. La primera reacción que llevó a cabo fue la adición de la 2-etoxicarbonil-ciclopentanona (**19**) sobre la *N*-acrilóiloxazolidinona (*Esquema 9*). En el proceso de optimización de la reacción se ensayaron varios metales (con el fin de estudiar el efecto del radio iónico) en combinación con (*S,S*)-isopropil-*pybox* (**4**) como ligando quiral. Resultados previos demostraron que la combinación de lantánidos y ligandos quirales *box* daban lugar a *ee* del 0%. Es por ello por lo que se ensayó un ligando tipo *pybox* tridentado.

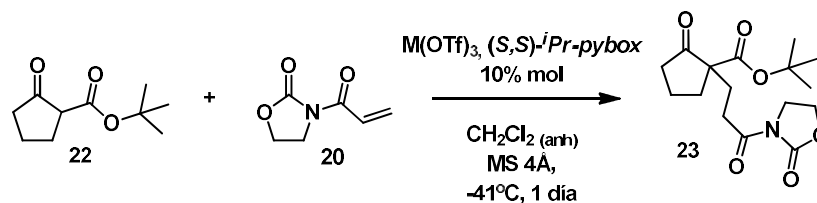
Con los primeros resultados en mano y los bajos excesos obtenidos, no se pudieron establecer conclusiones claras sobre el efecto del metal en la reacción. Se ensayó el uso de un  $\beta$ -cetoéster con un elevado impedimento estérico en la reacción entre la *N*-acrilóiloxazolidinona y la 2-*terc*-butilcarbonil-ciclopentanona (*Esquema 10*).

<sup>46</sup> Comelles i Espuga, J. " L'Adamantil, un Substituent Voluminós en Bisoxazolines. Catàlisi Asimètrica i Estudis Mecànics". Tesis Doctoral, Departament de Química, Universitat Autònoma de Barcelona, **2005**.

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -aminación



Esquema 9: Reacción de Michael entre la 2-etoxicarbonilciclopentanona y la *N*-acrililoxazolidinona



Esquema 10: Reacción de Michael entre la 2-terc-butoxicarbonilciclopentanona y la *N*-acrililoxazolidinona

En la *Tabla 2* se encuentra un resumen de los resultados más destacados de la reacción que se muestra en el *Esquema 10*.

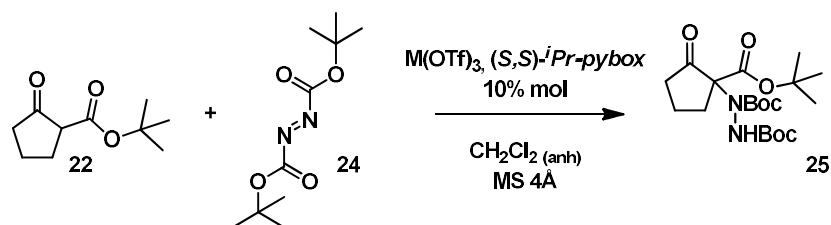
*Tabla 2*: Optimización de la reacción entre la 2-terc-butoxicarbonilciclopentanona y la *N*-acrililoxazolidinona

Metal	Auxiliar quiral	Tiempo	T	Conversión (%)	% ee
Sc <sup>+3</sup>	<i>(S,S)</i> -isopropil-pybox	26h	t.a.	100	1
Yb <sup>+3</sup>	<i>(S,S)</i> -isopropil-pybox	3h	0°C	100	76
Eu <sup>+3</sup>	<i>(S,S)</i> -isopropil-pybox	24h	0°C	100	58
La <sup>+3</sup>	<i>(S,S)</i> -isopropil-pybox	24h	0°C	100	20

En vista de los resultados obtenidos en la *Tabla 2*, el escandio resultó ser el metal menos activo, dado que para lograr que la reacción avanzara hubo que dejarla a temperatura ambiente, y no se obtuvo enantioinducción. Sin embargo, el resto de los metales mostraron una mejor actividad catalítica, siendo la combinación de yterbio con el ligando quiral indicado la que mostró mejor resultado (76% ee y conversión del 100%). Por

lo tanto, el uso de un sustrato altamente impedido había resultado en un claro aumento de la enantioinducción.

Quedó patente que el aumento del impedimento estérico del nucleófilo daba buenos resultados, por ello, se pensó en aumentar también el impedimento estérico del electrófilo. Se utilizó pues, el azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (**24**) ya que en un trabajo de Jørgensen<sup>42</sup> había dado muy buenos resultados. En este momento, se obtiene por primera vez en nuestro grupo de investigación una reacción de  $\alpha$ -aminación altamente enantioselectiva (*Esquema 11* y *Tabla 3*).



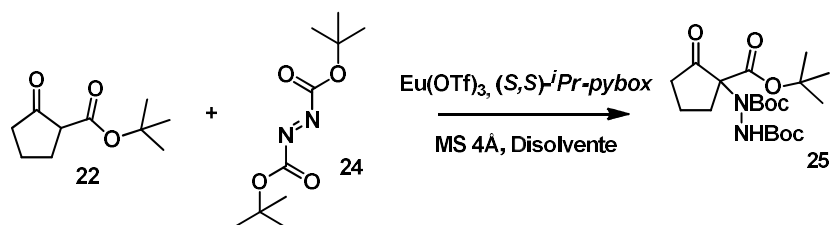
*Esquema 11: Reacción de  $\alpha$ -aminación entre la 2-*terc*-butoxicarbonil-ciclopentanona y el azodicarboxilato de di-*terc*-butilo*

*Tabla 3: Optimización de la reacción de la 2-*terc*-butoxicarbonil-ciclopentanona y el azodicarboxilato de di-*terc*-butilo*

Metal	Auxiliar quiral	Tiempo	T	Rendimiento (%)	% <i>ee</i>
<b>Cu<sup>+2</sup></b>	( <i>S,S</i> )-isopropil- <i>pybox</i>	48h	t.a.	51	30
<b>Yb<sup>+3</sup></b>	( <i>S,S</i> )-isopropil- <i>pybox</i>	6.5h	0°C	70	70
<b>Eu<sup>+3</sup></b>	( <i>S,S</i> )-isopropil- <i>pybox</i>	5.5h	0°C	81	>95
<b>La<sup>+3</sup></b>	( <i>S,S</i> )-isopropil- <i>pybox</i>	2h	0°C	78	22

Los resultados obtenidos en la *Tabla 3* indicaron la importancia del radio iónico de la fuente metálica y del impedimento estérico tanto en el dador como el aceptor. Estos primeros estudios de  $\alpha$ -aminación sobre sistemas cíclicos fueron ampliamente estudiados

por el Dr. Àlex Pericas en su tesis doctoral.<sup>47</sup> Uno de los primeros experimentos que realizó el Dr. Pericas fue ensayar el efecto del disolvente utilizado el  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  y los sustratos que mejor resultados habían dado hasta el momento (*Esquema 12*).



*Esquema 12: Reacción de  $\alpha$ -aminación altamente enantioselectiva ensayada por el Dr. Àlex Pericas*

Tradicionalmente, las reacciones se llevaban a cabo en diclorometano, sin embargo, se decidió hacer un estudio teniendo en cuenta el parámetro solvatocrómico normalizado<sup>48</sup> ( $E_N^T$ ) de los disolventes, el cual tiene en cuenta, entre otros parámetros, la polaridad del disolvente. Los disolventes próticos se descartaron puesto que la transferencia de protón es una etapa clave en el mecanismo. En la *Tabla 4* se encuentran los datos del estudio.

*Tabla 4: Efecto del disolvente en la reacción de alfa aminación altamente enantioselectiva*

Disolvente	$E_N^T$	Tiempo	T	Rendimiento	% ee
$\text{CH}_3\text{CN}$	0.460	1h	0°C	83%	94 (R)
$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	0.327	3h	0°C	80%	73 (R)
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0.309	2h	0°C	95%	71 (R)
DME	0.231	5h	0°C – t.a.	72%	30 (R)
THF	0.207	8h	0°C	85%	53 (R)
Tolueno	0.099	6.5h	0°C	63%	53 (S)
Ciclohexano	0.006	23h	0°C	73%	0

<sup>47</sup> Pericas Cano, À. "Catàlisi asimètrica amb lantànids: aplicacions en addicions de Michael enantioselectives i el seu mecanisme. Síntesi de L-Carbidopa". Tesis Doctoral, Departament de Química, Universitat Autònoma de Barcelona, **2005**.

<sup>48</sup> Reichardt. C. *Solvent and Solvent effects in Organic Chemistry*, 2nd ed., Ed. VCH: Weinheim, **1998**, p. 408.

A medida que aumenta el parámetro solvatocrómico normalizado la velocidad de la reacción aumenta, siendo el más rápido para el caso del acetonitrilo (1 hora) y el más lento para el disolvente menos polar, el ciclohexano (casi 1 día).

En cuanto a los valores de enantioselectividad, el acetonitrilo también se muestra como el candidato perfecto, alcanzando valores de exceso enantiomérico superiores al 90%. Hay una clara tendencia experimental, cuando disminuye la polaridad del disolvente también lo hace el *ee*, alcanzando el 0% de *ee* en el caso del ciclohexano.

Fueron muchos otros parámetros los que se estudiaron en la optimización de la  $\alpha$ -aminación, como son el efecto de distintos electrófilos, el efecto de la temperatura de la reacción o el porcentaje de lantánido utilizado. Finalmente, se llegaron a obtener excelentes resultados, alcanzando valores de exceso enantioméricos superiores al 98% y rendimientos químicos del 95% para la síntesis de **25**. Para alcanzar tales niveles de enantioselectividad y rendimiento se utilizó la combinación de  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  y (*S,S*)-isopropil-*pybox* en acetonitrilo a  $-41^\circ\text{C}$ .

Dentro del mismo ámbito, la reacción de  $\alpha$ -aminación sobre sistemas  $\beta$ -dicarbonílicos acíclicos utilizando catálisis lantánida suponía aumentar la dificultad, debido principalmente a que la pérdida de rigidez del sistema hace que la obtención del proceso altamente estereoselectivo sea más complejo. Aprovechando que en el grupo se descubrió que el  $\text{ZnO}$  era un gran catalizador para la reacción de transesterificación, se prepararon un gran número de  $\beta$ -cetoésteres acíclicos<sup>49</sup> y se ensayó la adición conjugada (*Esquema 13 y Tabla 5*) para evaluar si en estos casos el efecto de un éster voluminoso también favorecía un mayor exceso enantiomérico. Tras un primer ensayo utilizando el auxiliar quiral (*S,S*)-isopropil-*pybox* (**4**) no se lograron buenos valores de *ee*. Por este motivo, en estos casos se tuvo que utilizar el (*R,R*)-*Ph-pybox* (**3**) que contiene dos sustituyente fenílicos y puede interaccionar con el sustrato a través de " $\pi$  stacking" para obtener buenos valores de enantioselectividad.

---

<sup>49</sup> Pericas, A.; Shafir, A.; Vallribera, A. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 9258.

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -aminación



Esquema 13:  $\alpha$ -aminación enantioselectiva de  $\beta$ -cetoésteres no cíclicos

Tabla 5: Resultados obtenidos de la optimización de la reacción de Michael

Entrada	Nucleófilo	Metal	Tiempo	Temperatura	%ee
1		Eu <sup>+3</sup>	18h	t.a.	54
2		Eu <sup>+3</sup>	19h	t.a.	28
		Yb <sup>+3</sup>	24h	t.a.	11
3		Eu <sup>+3</sup>	24h	t.a.	76
		Yb <sup>+3</sup>	3 días	t.a.	81
4		Eu <sup>+3</sup>	48h	t.a.	80
		Yb <sup>+3</sup>	--	t.a.	84
5		Eu <sup>+3</sup>	--	t.a.	No reacciona
		Yb <sup>+3</sup>	--	t.a.	No reacciona
6		Eu <sup>+3</sup>	24h	t.a.	90
		Yb <sup>+3</sup>	--	t.a.	No reacciona
7		Eu <sup>+3</sup>	24h	t.a.	35
		Yb <sup>+3</sup>	--	t.a.	No reacciona
8		Eu <sup>+3</sup>	3 días	t.a.	95
		Yb <sup>+3</sup>	5 días	t.a.	97
9		Eu <sup>+3</sup>	3 días	t.a.	94
		Yb <sup>+3</sup>	--	t.a.	No reacciona

Los resultados de la reacción de  $\alpha$ -aminación en sistemas acíclicos (Tabla 5) muestran de nuevo que las reacciones en las que se ha utilizado europio son más rápidas que en las que se ha utilizado yterbio, hecho que se había observado en el caso de los sustratos cíclicos. En algunos casos con yterbio no hay reacción. El efecto sobre el ee no es

significativo ya que la diferencia entre los excesos no supera el 5% y no siempre a favor del mismo lantánido.

Otro hecho que destaca es la reactividad del  $\beta$ -cetoéster. Con los resultados obtenidos, se observa claramente que la reactividad depende del tamaño del éster, de tal forma que los primarios (entradas 1 y 2) reaccionan más rápidamente que los secundarios (entradas 3 a 7), y éstos más rápidos que los terciarios (entrada 8 y 9).

Para concluir con la optimización de la adición 1,4 de sistemas no cíclicos se utilizaron distintos auxiliares quirales tipo *pybox* más voluminosos. Teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos hasta el momento con el ligando Ph-*pybox*, se planteó la posibilidad de utilizar diferentes derivados aromáticos no comerciales del *pybox* y del *xanbox*. Por este motivo, se planteó la síntesis y utilización del difenil-*xanbox* (**29**), y como derivados de *pybox*, el indanil-*pybox* (**28**) y el difenil-*pybox* (**27**), (Figura 7).

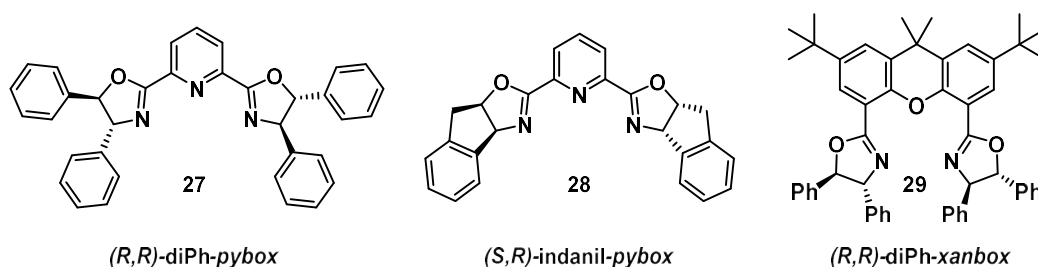


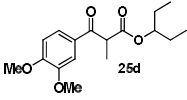
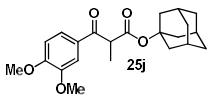
Figura 7: Ligandos *pybox* y *xanbox* utilizados en el estudio del efecto del auxiliar quiral

Los resultados que se obtuvieron se encuentran detallados en la siguiente tabla.

Tabla 6: Reacciones de adición conjugada. Optimización del ligando quiral

Entrada	Nucleófilo	Metal	Ligando	Tiempo	T	% <i>ee</i>
<b>1</b>		Eu <sup>+3</sup>	( <i>S,R</i> )-indanil- <i>pybox</i>	24h	t.a.	45
		Yb <sup>+3</sup>	( <i>S,R</i> )-indanil- <i>pybox</i>	5 días	t.a.	42
		Eu <sup>+3</sup>	( <i>R,R</i> )-diPh- <i>pybox</i>	3 días	t.a.	51
		Eu <sup>+3</sup>	( <i>R,R</i> )- diPh- <i>xanbox</i>	3 días	t.a.	4
		Yb <sup>+3</sup>	( <i>R,R</i> )- diPh- <i>xanbox</i>	3 días	t.a.	5

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -aminación

<b>2</b>		Eu <sup>+3</sup>	( <i>S,R</i> )-indanil- <i>pybox</i>	24h	t.a.	81
		Yb <sup>+3</sup>	( <i>S,R</i> )-indanil- <i>pybox</i>	--	t.a.	75
		Eu <sup>+3</sup>	( <i>R,R</i> )-diPh- <i>pybox</i>	24h	t.a.	95
		Eu <sup>+3</sup>	( <i>R,R</i> )-diPh- <i>pybox</i>	2 días	-25°C	98
		Eu <sup>+3</sup>	( <i>R,R</i> )- diPh- <i>xanbox</i>	3 días	t.a.	0
<b>3</b>		Eu <sup>+3</sup>	( <i>S,R</i> )-indanil- <i>pybox</i>	2 días	t.a.	99
		Eu <sup>+3</sup>	( <i>R,R</i> )-diPh- <i>pybox</i>	24h	t.a.	100
		Eu <sup>+3</sup>	( <i>R,R</i> )- diPh- <i>xanbox</i>	4 días	-15°C	0

Si comparamos los resultados de las *Tabla 5* y *6*, centrándonos en el  $\beta$ -cetoéster **25d** observamos que el uso de (*R,R*)-Ph-*pybox* y (*S,R*)-indanil-*pybox* da lugar a resultados similares en cuanto al *ee*. Sin embargo, al utilizar el (*R,R*)-diPh-*pybox* el *ee* pasa de un 80% a un 95%. En general, se observa que las reacciones son más rápidas al usar el (*R,R*)-diPh-*pybox* (**27**), lo que permite realizar el experimento a baja temperatura, aumentado así el exceso enantiomérico en un 3-4%. Como ya se había observado anteriormente, las reacciones son más rápidas con Eu<sup>+3</sup> que con Yb<sup>+3</sup>, y destaca el poco poder de inducción del ligando difenil-*xanbox*.

Una vez optimizada la reacción, se realizó un estudio<sup>10d</sup> completo del mecanismo de la reacción mediante estudios experimentales, que incluyeron experimentos de resonancia magnética nuclear, ionización por electrospray (ESI) y rayos X. Se detectaron intermedios de reacción, e incluso se llegó a aislar el complejo ternario [(*pybox*)(enolato  $\beta$ -cetoéster)(Ln(OTf)<sub>2</sub>)]. Otros complejos binarios y ternarios se detectaron por ESI. Finalmente, todo el conjunto de experimentos realizados y los cálculos teóricos previos llevados a cabo por el grupo del Prof. Agustí Lledós, dieron lugar a la propuesta mecanística que se muestra en la *Figura 8*.



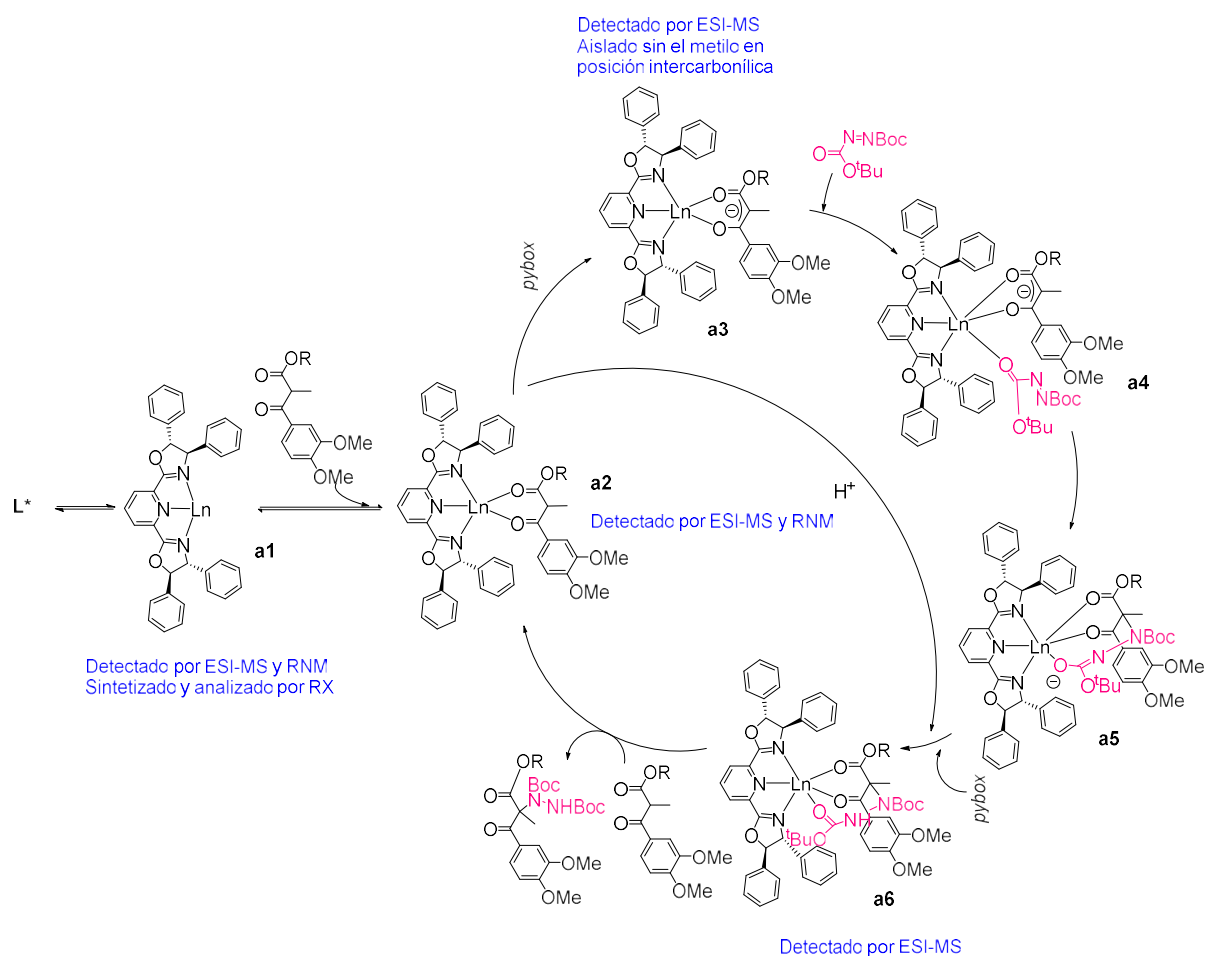


Figura 8: Mecanismo propuesto para la reacción de  $\alpha$ -aminación altamente enantioselectiva de  $\beta$ -cetoésteres no cíclicos. Se han obviado dos triflatos (OTf) en todos los intermedios para simplificar. Los intermedios a1, a2 y a6 tienen carga +1. Los intermedios a3, a4 y a5 tienen carga 0.

### 1.2.1.2. La enfermedad del Parkinson. Inhibidores de la DDC

El Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa crónica producida por la muerte prematura de neuronas que producen dopamina (**31** en *Esquema 14*). La dopamina es un neurotransmisor importante en el circuito de los ganglios basales, cuya función primordial es el correcto control de los movimientos. Cuando hay una marcada reducción del nivel de dopamina, se altera la información en el circuito de los ganglios basales y esto se traduce en temblor, rigidez, lentitud de movimientos e inestabilidad postural, entre otros síntomas. Muy recientemente,<sup>50</sup> se ha observado a la agregación de  $\alpha$ -sinucleína en fibras amiloides

<sup>50</sup> Fusco, G.; Chen, S. W.; Williamson, P. T. F.; Cascella, R.; Perni, M.; Jarvis, J. A.; Cecchi, C.; Vendruscolo, M.; Chiti, F.; Cremades, N.; Ying, L.; Dobson, C. M.; De Simone, A. *Science*, **2017**, *358*, 1440.

y la enfermedad va acompañada de la pérdida gradual del número de células nerviosas dopaminérgicas.<sup>51</sup> Esta enfermedad representa el segundo trastorno neurodegenerativo por su frecuencia, situándose por detrás de la enfermedad de Alzheimer. Está extendida por todo el mundo y afecta tanto al sexo masculino como al femenino.

La Levodopa (L-DOPA, **30**) es el precursor de la dopamina en el cerebro vía descarboxilación<sup>52</sup> y se convierte rápidamente en dopamina en el corriente sanguíneo, un porcentaje muy escaso llega a alcanzar el sistema nervioso. Además, el suministro único de Levodopa a los enfermos de Parkinson provoca una multitud de efectos adversos y no es eficiente. Este hecho es debido a la descarboxilación prematura en la periferia cerebral (*Esquema 14*), lo que provoca dolores estomacales, taquicardias, etcétera. El encargado de la descarboxilación de la Levodopa es una enzima llamada L-aminoácido aromático descarboxilasa, más conocido como DOPA descarboxilasa (DDC).<sup>53</sup> Esta proteína es la responsable de la síntesis de los neurotransmisores dopamina y serotonina vía descarboxilación de la Levodopa y el L-5-hidroxitriptofano, respectivamente. La DDC utiliza el 5'-fosfato de piridoxal (PLP) como cofactor.

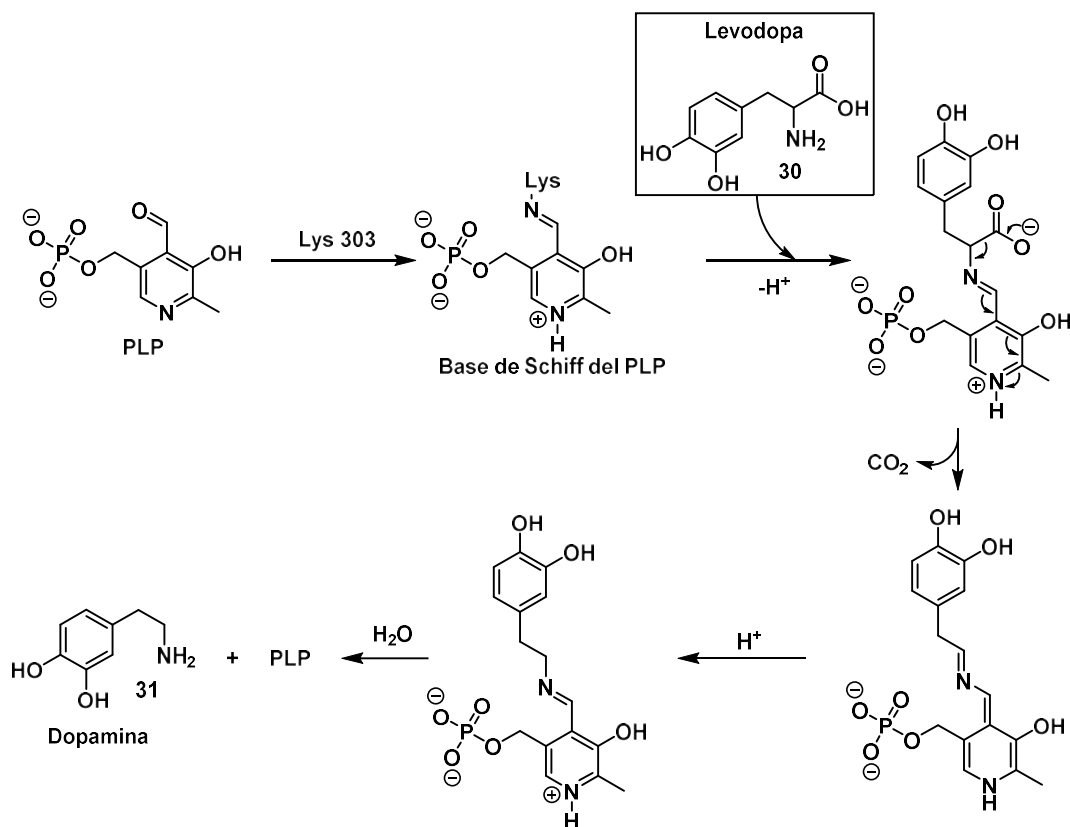
El grupo aldehído del PLP forma una base de *Schiff* con el grupo amino de la lisina presente en el lugar activo (*Esquema 14*). Esta lisina es fácilmente desplazable en presencia del grupo amino de la Levodopa. En la nueva base de Schiff es posible la reorganización electrónica para que la descarboxilación (pérdida de CO<sub>2</sub>) tenga lugar fácilmente. Así, se obtiene la dopamina a partir del precursor Levodopa.

---

<sup>51</sup> (a) Kordower, J. H.; Emborg, M. E.; Bloch, J.; Ma, S. Y.; Chu, Y.; Leventhal, L.; McBride, J.; Chen, E. Y.; Palfi, S.; Roitberg, B. Z.; Brown, W. D.; Holden, J. E.; Pysalski, R.; Taylor, M. D.; Carvey, P.; Ling, Z.; Trono, D.; Hantraye, P.; Délgon, N.; Aebischer, P. *Science*, **2000**, *290*, 767. (b) Burkhard, P.; Dominici, P.; Borri-Voltattorni, C.; Jansonius, J. M.; Malashkevich, V. N. *Nature*, **2001**, *8*, 963.

<sup>52</sup> Brannan, T.; Prikhojan, A.; Yahr, M. D. *J. Neural Trans.* **1996**, *103*, 1287.

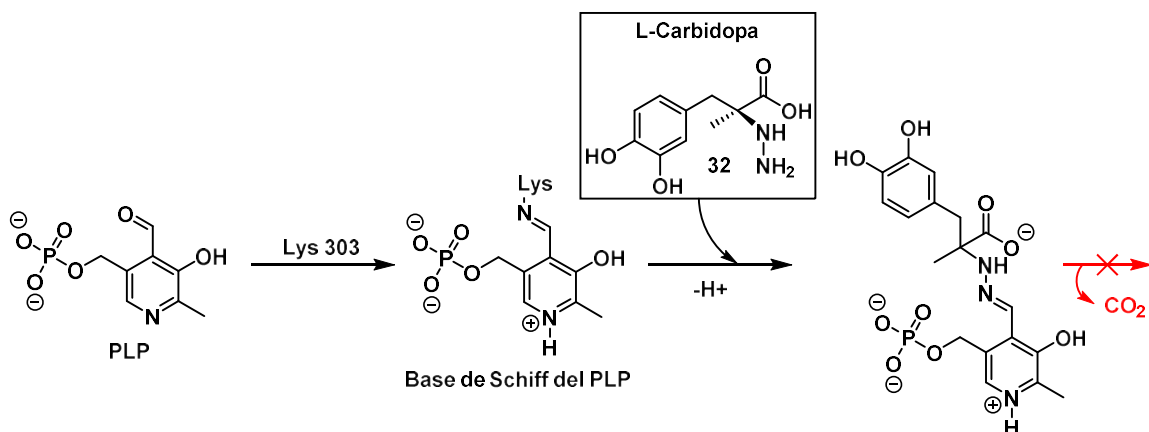
<sup>53</sup> Nutraceuticals. Chapter 16: Nutraceuticals as Adaptogens: Their Role in Health and Disease. Ed. Elsevier, **2016**.



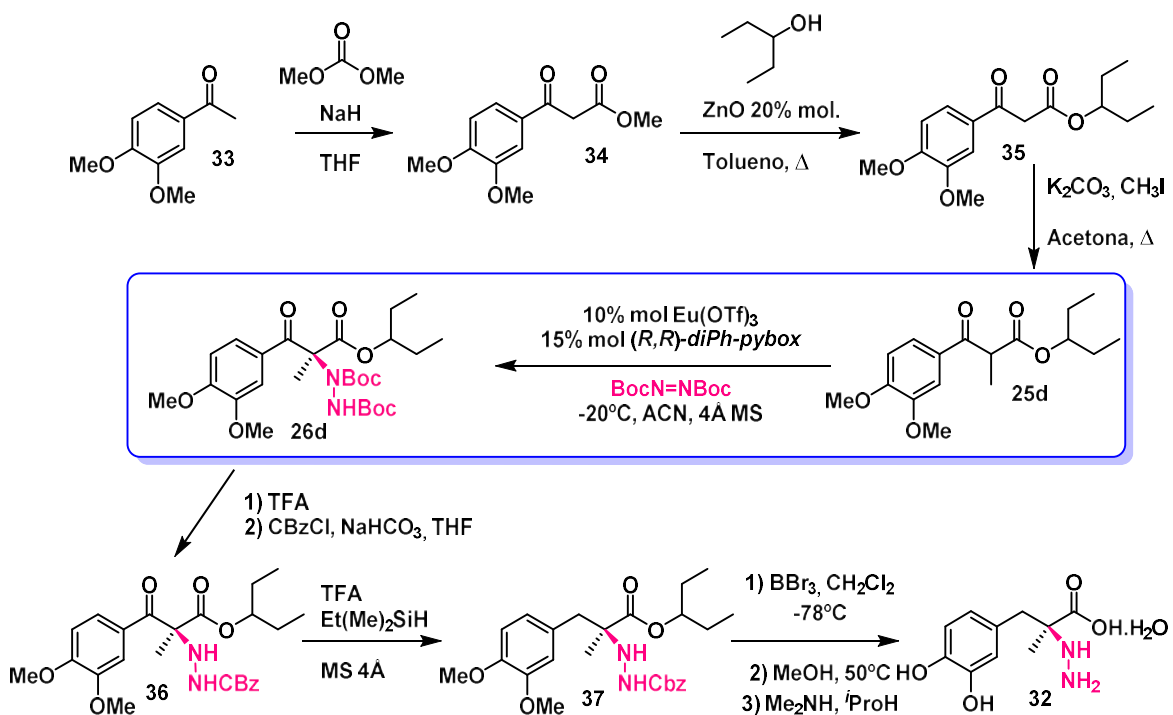
Esquema 14: Mecanismo de descarboxilación de la Levodopa a través del cofactor PLP

Tal y como se ha comentado anteriormente, parte de la Levodopa se desnaturaliza en la periferia cerebral, lo que conlleva efectos secundarios. Es por este motivo, por el que para el tratamiento contra el Parkinson se administra una mezcla de Levodopa (**30**) y un inhibidor de la DDC, para evitar el efecto de la descarboxilasa en la periferia cerebral. Los inhibidores de la DDC no pueden atravesar la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, no afecta a la producción de dopamina en el cerebro. Así, se consigue que la cantidad de Levodopa en el sistema nervioso central sea mayor y aumente el tiempo de vida de la Levodopa. El inhibidor típico es el L-Carbidopa (**32**), inhibe la DDC mediante su unión al cofactor formando una hidrazona (*Esquema 15*) que impide la descarboxilación.

En este caso, el L-Carbidopa se une al PLP en la periferia cerebral, inhibiendo la enzima responsable de la descarboxilación y permitiendo así que una mayor cantidad de Levodopa atraviese la barrera hematoencefálica sin previa descarboxilación.



Esquema 15: Unión del L-Carbidopa al cofactor 5'-fosfato de piridoxal presente en la DDC



Esquema 16: Ruta sintética diseñada para la obtención asimétrica del L-Carbidopa

Considerando la importancia del L-Carbidopa, en la tesis doctoral del Dr. Àlex Pericas se diseñó una nueva ruta sintética<sup>10c-d, 54</sup> (Esquema 16) para la obtención de dicho fármaco de forma enantiopura. Se obtuvo el producto final en 7 etapas a partir de un derivado de acetofenona comercialmente asequible. La etapa clave de la ruta consiste en una

<sup>54</sup> Pericas, A.; Vallribera, A. Procedimiento e intermedios para la preparación de L-Carbidopa. ES2333089 (A1). 16 febrero 2010

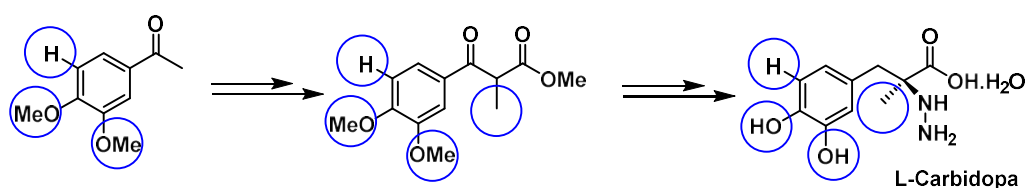
$\alpha$ -aminación altamente enantioselectiva bajo catálisis lantánida. El producto L-Carbidopa se obtiene con un rendimiento global del 53% y un exceso enantiomérico del 98%.

Aprovechando los excelentes resultados obtenidos en la síntesis asimétrica del L-Carbidopa propuesta en el grupo de investigación y las ventajas que suponen los fármacos fluorados, el primer objetivo general de la presente tesis doctoral es la síntesis de precursores fluorados del L-Carbidopa que puedan actuar como inhibidores de la DDC.

### 1.2.2. Objetivos

Los objetivos generales de la primera parte del primer capítulo de la presente tesis son la preparación de precursores fluorados del L-Carbidopa y el estudio computacional de la capacidad inhibidora de la DDC de algunos de los derivados fluorados del L-Carbidopa. Para ello planteamos los siguientes objetivos concretos:

- 1- Preparación de  $\beta$ -cetoésteres fluorados en diversas posiciones aromáticas.
- 2- Estudio de la reacción de  $\alpha$ -aminación enantioselectiva de dichos  $\beta$ -cetoésteres fluorados.
- 3- Evaluación teórica de la capacidad inhibidora de la DDC de los derivados fluorados en el anillo aromático. Estudio del papel de los dos grupos hidroxílicos aromáticos en el anillo aromático (ver estructura del L-Carbidopa) en este proceso.
- 4- Preparación de  $\beta$ -cetoésteres fluorados en la posición intercarbonílica

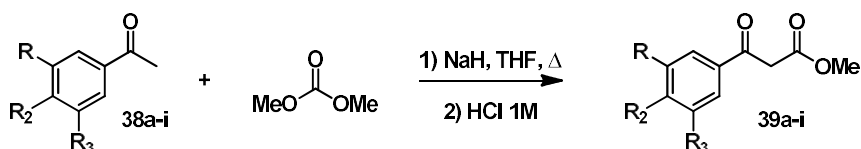


Las posiciones marcadas tendrán presente algún grupo fluorado (F, CF<sub>3</sub> o OCF<sub>3</sub>)

### 1.2.3. Resultados y discusión

#### 1.2.3.1. Formación de $\beta$ -cetoésteres a partir de los derivados fluorados de acetofenona

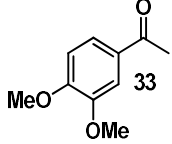
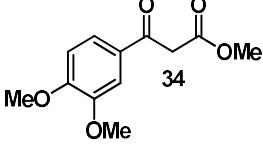
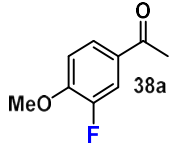
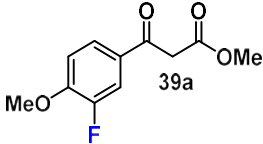
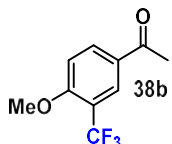
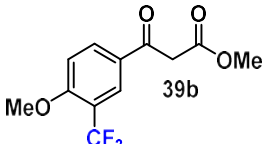
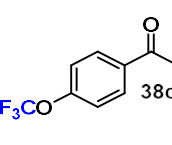
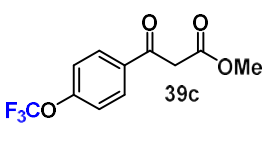
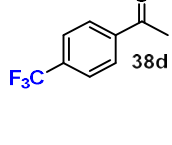
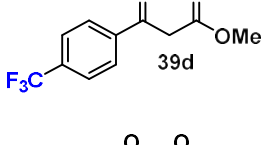
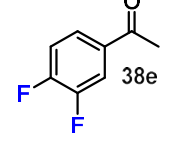
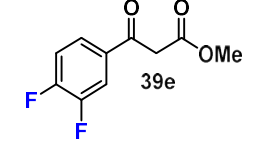
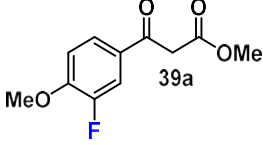
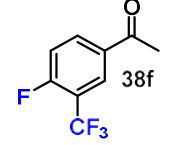
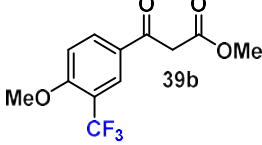
Así pues, basándonos la ruta sintética que se ha expuesto en el apartado anterior (*Esquema 16*), nos proponemos obtener una batería de precursores fluorados del L-Carbidopa siguiendo la metodología descrita en el grupo. Para lograr el objetivo, en primer lugar, se tienen que sintetizar los  $\beta$ -cetoésteres no cíclicos (**39a-i**) a partir de derivados fluorados de la acetofenona y carbonato de dimetilo, que son sustratos de partida comercialmente asequibles (*Esquema 17*).



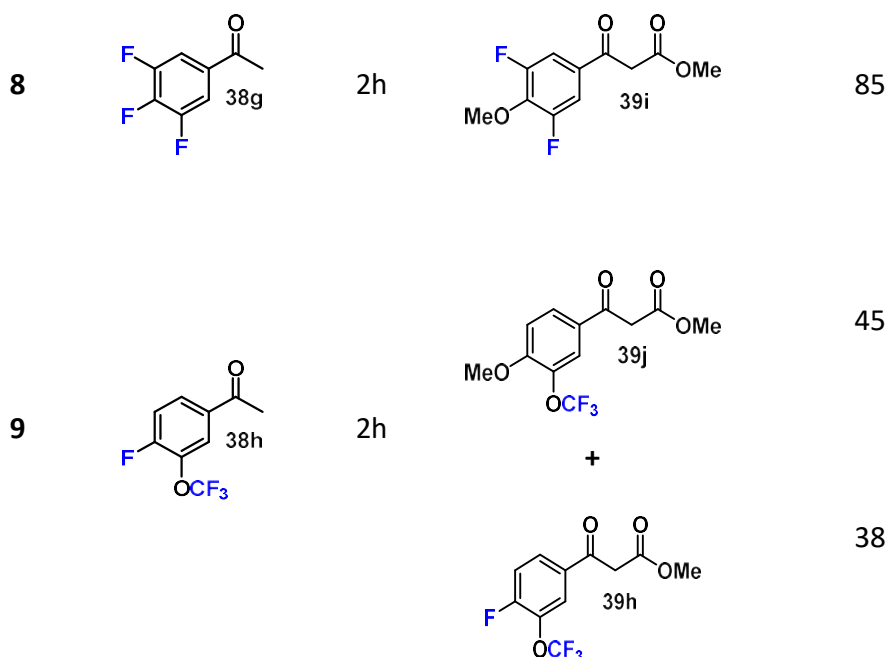
*Esquema 17: Formación de  $\beta$ -cetoésteres a partir de derivados fluorados comerciales de acetofenona*

En primer lugar, seleccionamos una serie de derivados de acetofenona, que contuvieran distintos grupos fluorados en lugar de los dos metóxidos en el anillo aromático, por ejemplo, un átomo de flúor o un grupo trifluorometilo. En algunos casos decidimos mantener un grupo metoxi y un grupo fluorado, dado que pensamos que la presencia de al menos un hidroxilo podría ser imprescindible para la interacción con la DDC por enlace de hidrógeno. Se hicieron reaccionar los distintos sustratos con un exceso de dimetilcarbonato en presencia de hidruro sódico (1 equivalente) y THF como disolvente. En la *Tabla 7* se recogen los productos preparados, así como el tiempo de reacción y los rendimientos químicos.

Tabla 7: Resultados de la síntesis de los derivados fluorados de la acetofenona vía acilación

Entrada	Acetofenona	Tiempo	Productos	Rendimiento (%)
1		3h		97
2		2.5h		92
3		2h		95
4		2h		92
5		2h		93
6		2h	+ 	65
			+ 	21
7		2h		89

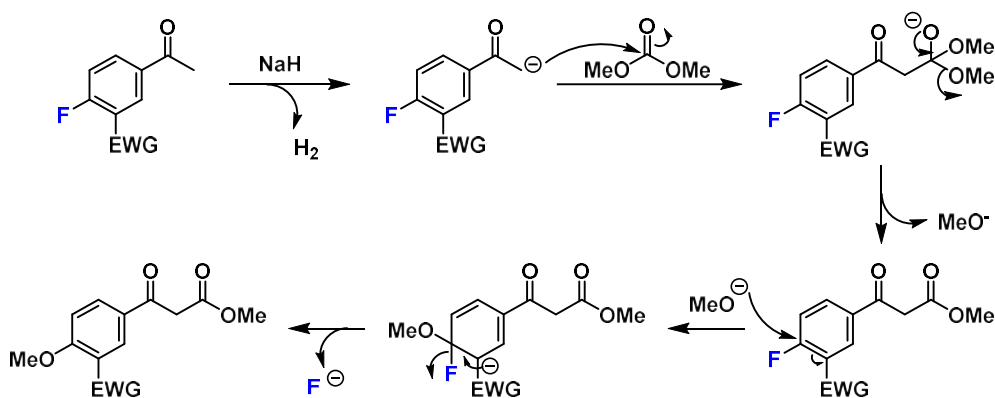




Como se puede apreciar en la tabla anterior, hay dos comportamientos bien diferenciados. Aquellos derivados de acetofenona que no contienen un átomo de flúor en la posición *para* con respecto al carbonilo del grupo cetona, reaccionan formando el  $\beta$ -cetoéster deseado (entradas **2**, **3**, **4** y **5**) con muy buenos rendimientos (92-95%), tal y como lo hace el producto de referencia (entrada **1**). Por el contrario, aquellos derivados de acetofenona que contienen un flúor en posición 4, muestran cambios en la reactividad. En algunos casos, en el crudo de reacción se encuentra el producto deseado mezclado con otro (entradas **6** y **9**) y en otros casos, el producto es un  $\beta$ -cetoéster distinto (entradas **7** y **8**). Por otra parte, la reacción es más rápida en todos los casos (2h) comparada con la de referencia (3h).

Cabe destacar que en las entradas **6-9**, el átomo de flúor se sustituye por un grupo metóxido. Este hecho nos indica que durante el proceso de acilación, ocurre además una sustitución nucleófila aromática ( $S_NAr$ ), siendo el metóxido que se desprende durante el mecanismo el responsable directo. Esta reacción tiene lugar, si en el anillo aromático existen grupos electrón-atrayentes, en las posiciones *orto* y *para* al grupo saliente (*Esquema 18*). Los derivados que contienen grupos electrón-atrayentes débiles dan mezcla de

productos (entradas **6** y **7**) que se pueden separar mediante cromatografía en columna de gel de sílice. En cambio, se sustituye totalmente el flúor por metóxido cuando hay un  $\text{CF}_3$  o dos átomos de flúor en *orto* (entradas **7** y **8**). Así pues, hemos conseguido obtener nuevos  $\beta$ -cetoésteres con un grupo metóxido en posición *para* (**39b**, **39i** y **39j**) con excelentes rendimientos. Realizando una búsqueda en las casas comerciales de las acetofenonas comerciales correspondientes (**38b**, **38i** y **38j**) para sintetizar **39b**, **39i** y **39j**, observamos su elevado coste o incluso el hecho de no ser comercialmente asequible, en el caso de **38j**. Con lo cual, nuestra metodología ha resultado ser más ventajosa que utilizar la acetofenona correspondiente, desde el punto de vista económico (*Figura 9*).



Esquema 18: Mecanismo de reacción de la reacción de acilación seguido de la  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$

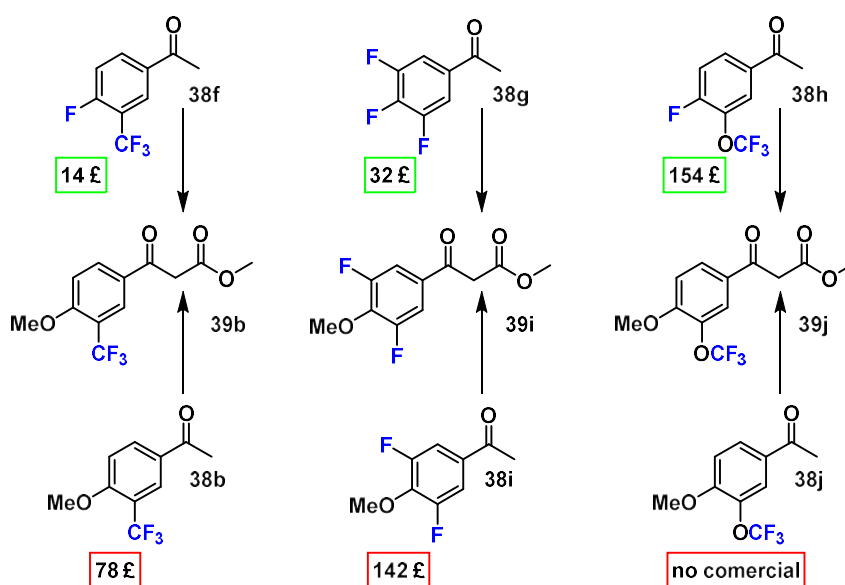
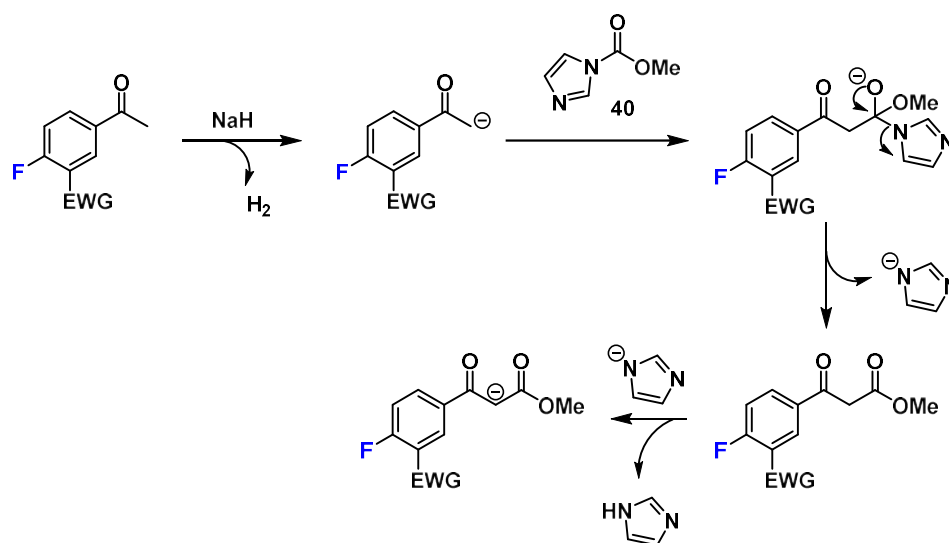


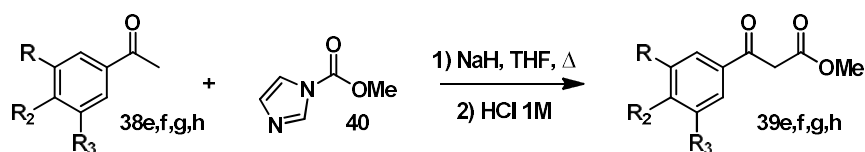
Figura 9: Precio de 5 gramos de las acetofenonas fluoradas. Diferencia entre F o MeO en posición *para*.  
Datos de Fluorochem

Una vez explicado el hecho experimental de la sustitución del átomo de flúor por metóxido, y para evitar este proceso, nos plantemos la utilización de un electrófilo distinto al carbonato de dimetilo, en el cual el grupo saliente no fuera tan nucleófilo como para que la  $S_NAr$  tuviese lugar. El candidato ideal es el *N*-metoxicarbonilimidazol (**40**), ya que durante el curso de la reacción el grupo saliente es el anión del imidazol. Este ion es más básico que nucleófilo, por lo que da lugar exclusivamente al proceso de la acilación, *Esquema 19*.



*Esquema 19: Mecanismo de acilación cuando se utiliza *N*-metoxicarbonilimidazol (**40**) como electrófilo*

Por tanto, para los derivados que contenían un átomo de flúor en la posición para con respecto al carbonilo y grupos electrón-atrayentes en *orto* con respecto al flúor, se ensayó la reacción de acilación con el reactivo **40** (*Esquema 20, Tabla 8*).



*Esquema 20: Formación de  $\beta$ -cetoésteres a partir de derivados fluorados comerciales de acetofenona con *N*-metoxicarbonilimidazol*

Tabla 8: Síntesis de los derivados para-fluorados de la acetofenona vía acilación con *N*-metoxicarbonilimidazol

Entrada	Acetofenona	Tiempo	Producto	Rendimiento (%)
1		2h		91
2		2h		92
3		2h		88
4		3h		89

En la *Tabla 8* se puede ver claramente, que el uso de **40** como reactivo ha proporcionado los  $\beta$ -cetoésteres deseados (**39e**, **39f**, **39g** y **39h**) con excelentes rendimientos químicos y en tiempos cortos de reacción.

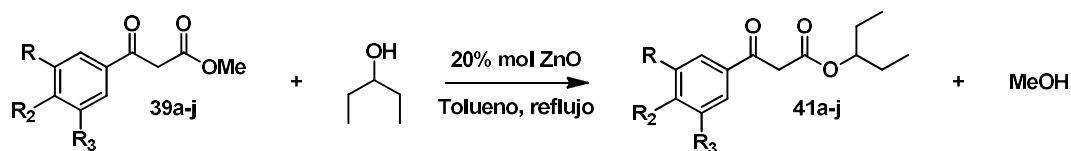
Tal y como hemos explicado en el apartado **1.2.1.1**, el impedimento estérico del grupo éster de los compuestos  $\beta$ -cetoésteres es un factor clave en la inducción de asimetría en la molécula objetivo. Teniendo en cuenta también otros factores, como los rendimientos químicos, como la velocidad de reacción y los valores de exceso enantiomérico, se determinó en su momento que el mejor éster para obtener buenos resultados era el derivado de 3-pentilo. Por ello, la reacción de  $\alpha$ -aminación se llevará a cabo con los ésteres derivados del alcohol 3-pentílico.

### 1.2.3.2. Reacción de transesterificación

La reacción de transesterificación demuestra la faceta electrófila en cuanto a la reactividad de los  $\beta$ -cetoésteres. La mayoría de los métodos de transesterificación son

reacciones de equilibrio en los que un exceso del alcohol es necesario para obtener buenos resultados. Los procesos de equilibrio normalmente están catalizados por un amplio rango de catalizadores, por ejemplo, zeolitas,<sup>55</sup>  $\text{Nb}_2\text{O}_5$ ,<sup>56</sup> sales de polianilina,<sup>57</sup> arcillas naturales,<sup>58</sup>  $\text{Zn}$ ,<sup>59</sup>  $\text{Bu}_2\text{SnO}$ <sup>60</sup> o DMAP.<sup>61</sup>

Utilizando la metodología<sup>49</sup> desarrollada en el grupo, procedimos a la obtención de  $\beta$ -cetoésteres fluorados a partir de los productos obtenidos en el apartado **1.2.3.1**. Utilizamos óxido de zinc, que es un catalizador eficiente y selectivo para la reacción de transesterificación y el alcohol 3-pentílico (*Esquema 21*).



*Esquema 21: Reacción general de transesterificación catalizada por óxido de zinc*

Para que el rendimiento de la reacción sea elevado es necesario trabajar con 10 equivalentes del alcohol isopentílico, un 20% de óxido de zinc y calentar a reflujo con sistema de destilación acoplado al sistema. De esta forma se elimina el metanol formado y se desplaza totalmente el equilibrio de la reacción.

*Tabla 9: Transesterificación de  $\beta$ -cetoésteres catalizada por  $\text{ZnO}$*

Entrada	$\beta$ -cetoéster	Tiempo (h)	Producto	Rdto. (%)
1		6		99

<sup>55</sup> Sasidharan, M.; Kumar, R. *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **2004**, 210, 93.

<sup>56</sup> de Sairre, M. I.; Bronze-Uhle, E. S.; Donate, P. M. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2705.

<sup>57</sup> Palaniappan, S.; Shekhar, R. C. *Polym. Adv. Technol.*, **2004**, 15, 140.

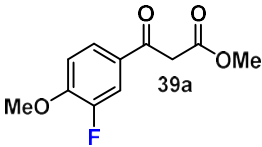
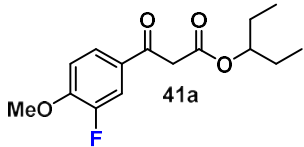
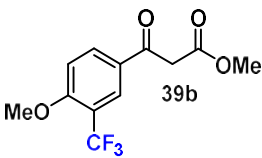
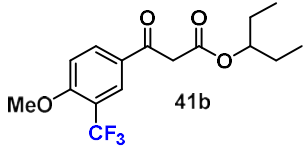
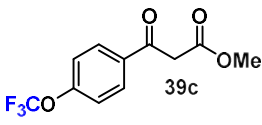
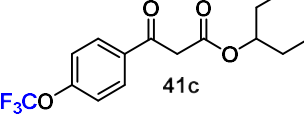
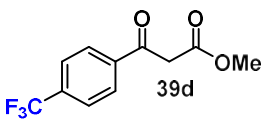
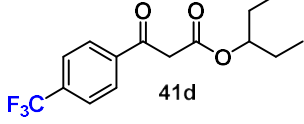
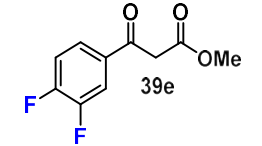
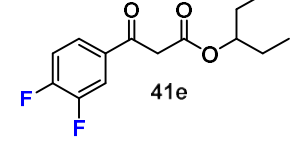
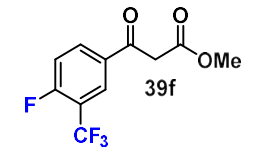
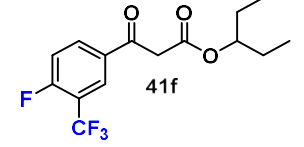
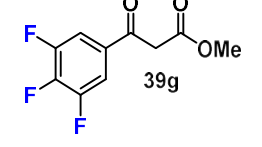
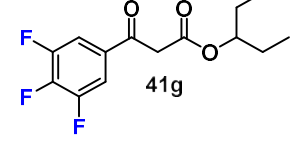
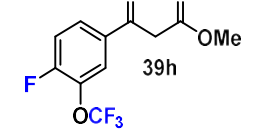
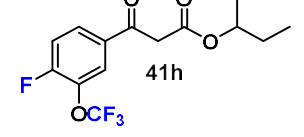
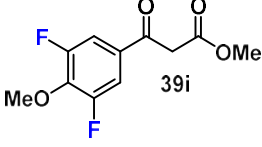
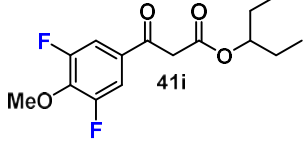
<sup>58</sup> Da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; Rianelli, R. S.; Perreira, W. C. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 1165.

<sup>59</sup> Chavan, S. P.; Shivasankar, K.; Sivappa, R.; Kale, R. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 8583.

<sup>60</sup> Nakajima, M.; Yamamoto, S.; Yamaguchi, Y.; Nakamura, S.; Hashimoto, S. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 7307

<sup>61</sup> Qiu, J. S.; Wang, Y. F.; Qi, G. R.; Karmaker, P. G.; Yin, H. Q.; Chen F. X. *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, 1775.

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -aminación

2		4		89
3		4		92
4		6		85
5		4.5		85
6		5		80
7		4		88
8		4		82
9		5		92
10		4		85

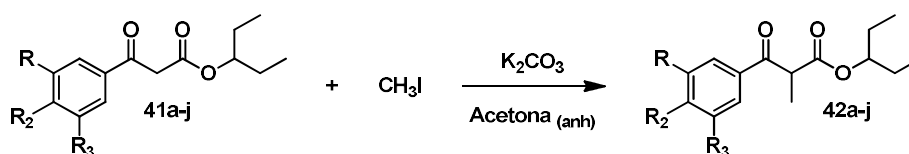


Tal y como se puede apreciar en la *Tabla 9*, las reacciones de los  $\beta$ -cetoésteres fluorados con el alcohol 3-pentílico da lugar a la formación de los productos deseados con excelentes rendimientos químicos (82-95%). Todos los productos obtenidos se han caracterizado completamente dado que no estaban previamente descritos.

De igual manera que en las reacciones de acilación, las transesterificaciones de los análogos fluorados son un poco más rápidas que la reacción de referencia (**entrada 1**, *Tabla 9*).

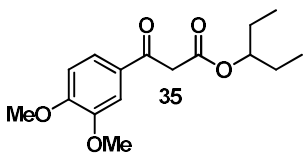
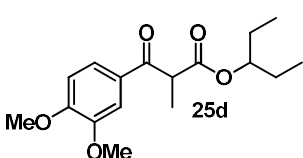
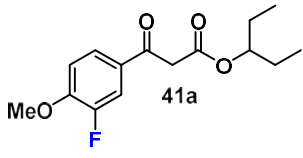
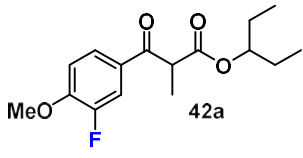
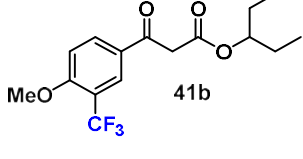
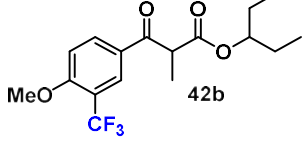
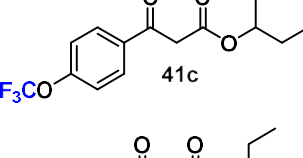
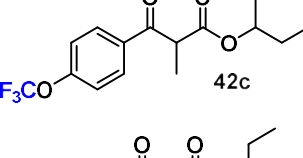
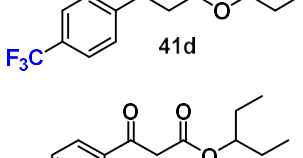
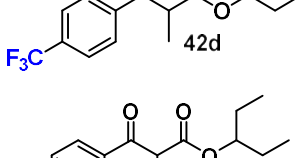
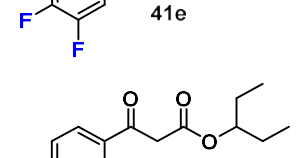
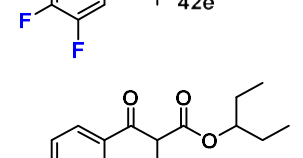
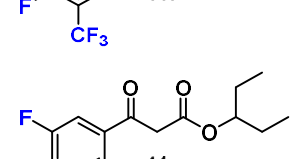
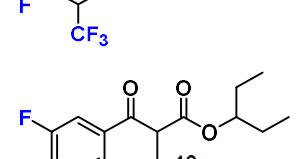
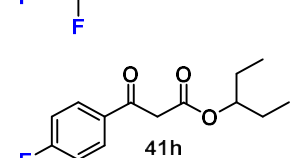
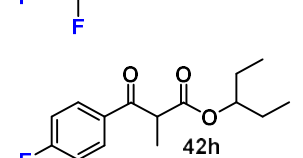

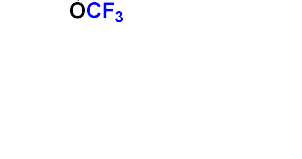
### 1.2.3.3. Reacción de metilación

El siguiente paso para poder llegar a la molécula objetivo es la introducción de un grupo metilo en posición intercarbonílica del  $\beta$ -cetoéster. Esta reacción, que consiste en una sustitución nucleófila bimolecular, se lleva a cabo con carbonato potásico (1.2 equivalentes), yoduro de metilo (1.5 equivalentes) como agente metilante y en acetona como disolvente. En el *Esquema 22* y *Tabla 10* se resumen los resultados obtenidos para toda la batería de  $\beta$ -cetoésteres.

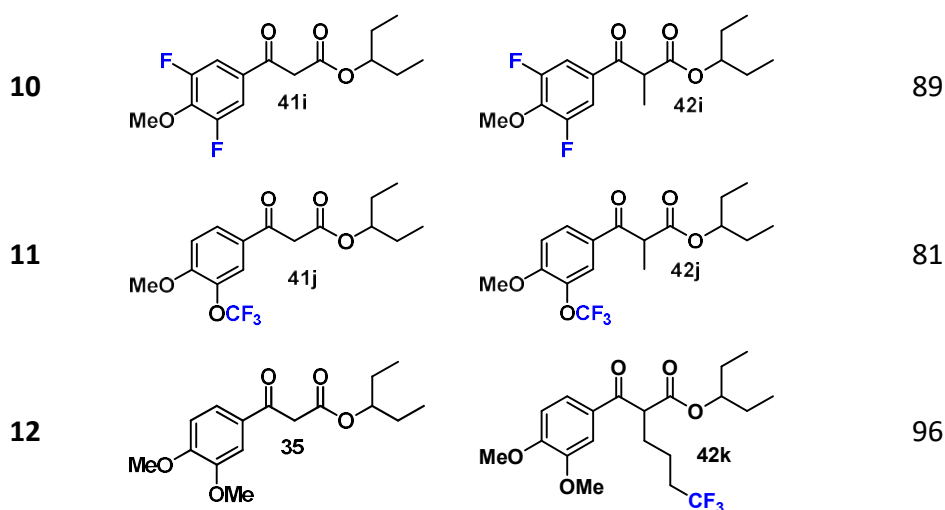


*Esquema 22: Reacción general de metilación de  $\beta$ -cetoésteres fluorados*

Tabla 10: Resultados de la reacción de metilación de  $\beta$ -cetoésteres

Entrada	$\beta$ -cetoéster	Producto	Rendimiento (%)
1	 35	 25d	95
2	 41a	 42a	89
3	 41b	 42b	90
4	 41c	 42c	81
5	 41d	 42d	85
6	 41e	 42e	92
7	 41f	 42f	88
8	 41g	 42g	89
9	 41h	 42h	86



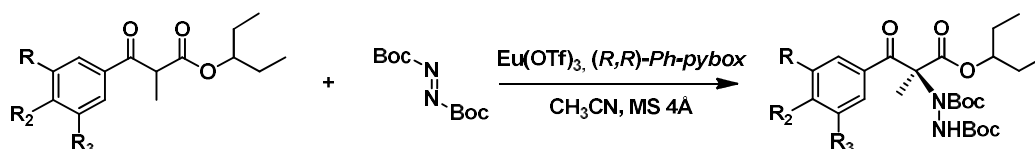


La reacción se deja evolucionar toda la noche en atmósfera inerte y a reflujo. Como se puede apreciar, una vez purificados los productos, los rendimientos químicos son muy elevados. En ningún caso se observó producto de dimetilación. En este momento, ya disponemos de toda la serie de  $\beta$ -cetoésteres para realizar las  $\alpha$ -aminaciones altamente enantioselectivas, y llegar a los precursores fluorados del L-Carbidopa objetivo. También se llevó a cabo la alquilación de **35** con 1,1,1-trifluoro-4-yodobutano con un rendimiento del 96% con el fin de evaluar el efecto sobre el *ee* al cambiar el metilo por otro grupo distinto.

#### 1.2.3.4. Reacción de $\alpha$ -aminación altamente enantioselectiva

Antes de llevar a cabo las reacciones de adición conjugada en condiciones de reacción asimétrica, se han preparado los aductos racémicos para su total caracterización, que incluye el estudio de la separación de ambos enantiómeros en HPLC quiral. En cuanto a los reactivos, se utiliza el azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (**24**) como agente electrófilo, mientras que como catalizador metálico se escogió el triflato de europio (III). En lo referente al ligando quiral, a pesar de que el estudio completo realizado por el Dr. Pericas determinó que el mejor ligando quiral era el (*R,R*)-difeníl-*pybox*, decidimos utilizar el (*R,R*)-fenil-*pybox*, puesto que era accesible comercialmente.

Por tanto, las condiciones de las reacciones llevadas a cabo con el fin de obtener los precursores fluorados del L-Carbidopa se encuentran en el siguiente esquema y los resultados más destacables en la *Tabla 11*.

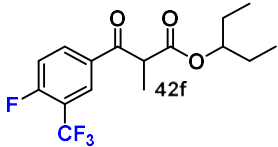
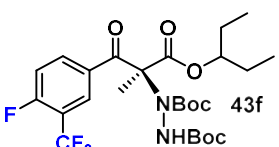
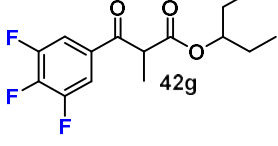
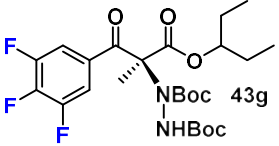
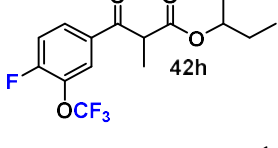
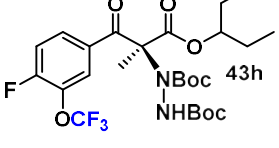
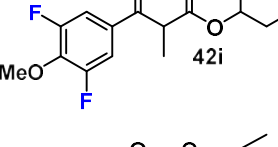
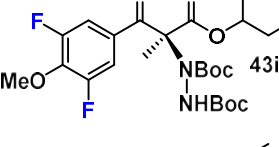
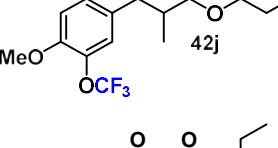
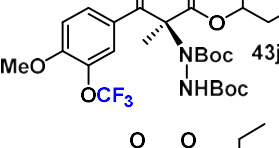
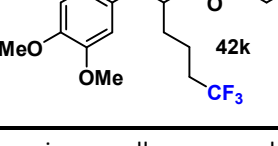
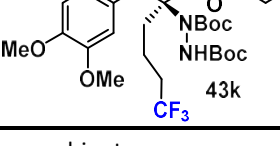


Esquema 23: Adición conjugada 1,4 catalizada por  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  y  $(R,R)$ -Ph-pybox

Tabla 11: Resultados de la  $\alpha$ -aminación altamente enantioselectiva catalizada por el sistema lantánido – pybox

Entrada	Nucleófilo	t (h) <sup>a</sup>	Producto	Rdto. (%)	%ee <sup>b</sup>
1		48		95	80
2		36		74	92
3		36		87	94
4		36		76	96
5		28		77	98
6		28		82	>99

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -aminación

7		42f	30		43f	75	93
8		42g	34		43g	74	90
9		42h	36		43h	70	94
10		42i	36		43i	76	92
11		42j	40		43j	75	90
12		42k	48		43k	78	99

a) Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

b) Los valores de *ee* se han medido a partir del cromatograma del HPLC.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la reacción de  $\alpha$ -aminación, se observa que las reacciones con grupos fluorados en el anillo aromático, y por lo tanto electrónicamente más pobres, presentan tiempos de reacción más cortos que su homólogo no fluorado **26d**, en las mismas condiciones de reacción (10%  $\text{Eu}^{+3}$ , 15% (*R,R*)-Ph-*pybox*, t.a., ACN anhidro y 4Å MS). Este hecho experimental, que ya se había observado en los apartados de acilación, transesterificación y metilación, vuelve a manifestarse.

En resultados anteriores,<sup>10d</sup> y hasta este momento en el grupo, se había establecido que el mejor ligando quiral para obtener buenos resultados en cuanto a la enantioinducción era el (*R,R*)-diPh-*pybox* (**27**). Sin embargo, en el estudio de estos sustratos fluorados, se

demuestra que con el *(R,R)*-Ph-*pybox* (**3**), se obtienen excelentes *ee* a temperatura ambiente. Estos resultados son excelentes si además tenemos en cuenta que ambos enantiómeros, el *(R,R)*-Ph-*pybox* y el *(S,S)*-Ph-*pybox* son comercialmente asequibles, lo que permite el acceso a los aductos *R* y *S*.

Cuando en el anillo aromático se encuentran los dos grupos metoxi (entrada **1**), que son grupos electrón-dadores, el exceso enantiomérico es del 80%. Por contra, en todos los casos de derivados fluorados tenemos excelentes valores de enantioselectividad (superiores al 90%, entradas **2** hasta **11**) y muy buenos rendimientos de reacción.

Anteriormente, ya se ha comentado la importancia de la presencia de grupos aromáticos en el auxiliar quiral, dado que se cree que los efectos de la existencia de interacciones " $\pi$  stacking" mejoran los valores de *ee*. De hecho, se demostró que en reacciones de  $\alpha$ -aminación asimétrica, en las mismas condiciones, el uso del *(R,R)*-isopropil-*pybox* proporciona un 63% de *ee*, con el *(R,R)*-fenil-*pybox* se consigue un 80% y con el *(R,R)*-difenil-*pybox* se logra un 94% de *ee*.<sup>10d</sup>

En el caso que nos ocupa, la presencia de grupos electrón-atrayentes pueden hacer que la interacción  $\pi$ - $\pi$  de los anillos aromáticos sea menos importante, y sin embargo hay un mejor control estereoquímico del proceso catalítico. Curiosamente, cuando en el anillo aromático hay grupos electrón-atrayentes, las reacciones de alfa aminación superan el 90% de *ee* utilizando el auxiliar quiral comercial (**3**) en lugar del *(R,R)*-difenil-*pybox* (**27**).

Cabe destacar, el sorprendente buen resultado en cuanto al exceso enantiomérico de **43k**, que supera la barrera del 95%. De esta forma, queda patente que el cambio del metilo por una cadena más larga puede influir positivamente en valor del *ee*.

La asignación de la configuración absoluta de los nuevos precursores fluorados del L-Carbidopa se basa en la comparativa de éstos con su homólogo no fluorado mediante Dicroísmo Circular (CD). En todos los casos, los análogos fluorados muestran mismo efecto *Cotton* positivo que el análogo no fluorado. Así pues, la configuración absoluta es *S* en todos los casos estudiados.

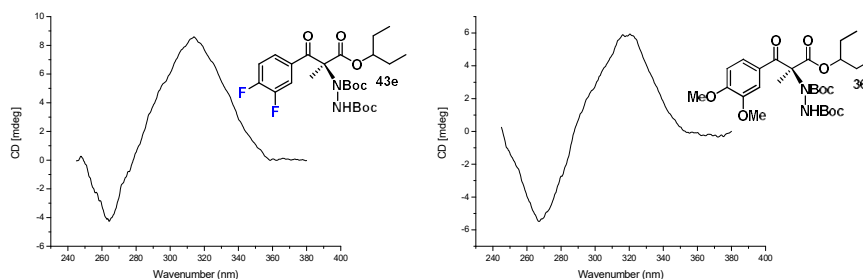
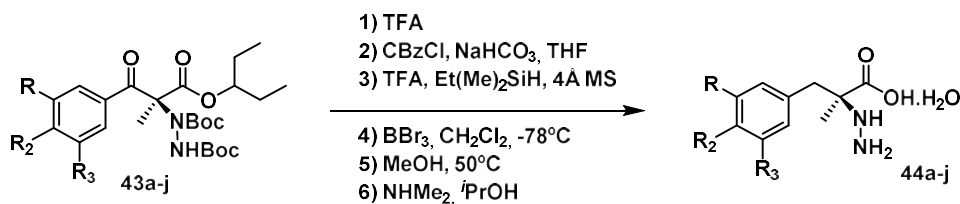


Figura 10: Experimento de Dicroísmo Circular. A la derecha CD del aducto no fluorado **36**, a la izquierda el CD de **43e**

Finalmente, se ha logrado sintetizar una batería de precursores del L-Carbidopa con distintos grupos fluorados en posiciones aromáticas, utilizando la metodología descrita previamente en el grupo de investigación. Los resultados en cuanto al rendimiento han sido excelentes y además se han obtenido mejores valores de enantioinducción que en los análogos no fluorados con un auxiliar quiral comercial. Además, la configuración absoluta del nuevo centro cuaternario resulta ser la misma en todos los casos.

### 1.2.3.5. Estudios teóricos sobre el comportamiento del análogo fluorado del L-Carbidopa en el binding site

Una vez obtenidos los diez precursores fluorados del L-Carbidopa (**43a-j**) si se sigue la metodología diseñada en el grupo,<sup>10c</sup> se podrían sintetizar los análogos fluorados de **32**, Esquema 24.



Esquema 24: Síntesis para lograr los análogos fluorados (**44a-j**) del L-Carbidopa, **32**

Puesto que la obtención de estos análogos es asequible desde un punto de vista experimental, nos planteamos cómo podría afectar la afinidad del fármaco que contiene flúor o grupos fluorados con el receptor DDC. Con el objeto de estudiar dicho comportamiento, la Dra. Peccati del grupo de investigación de la Prof. Mariona Sodupe ha

llevado a cabo estudios mediante *PELE suite*. Este programa es una herramienta muy útil para la predicción de la unión de complejos ligando – receptor. Tal y como se mencionó en el apartado **1.2.1.2**, el L-Carbidopa interacciona el cofactor PLP, inhibiendo la proteína y dando vía libre a la entrada de la dopamina al cerebro.

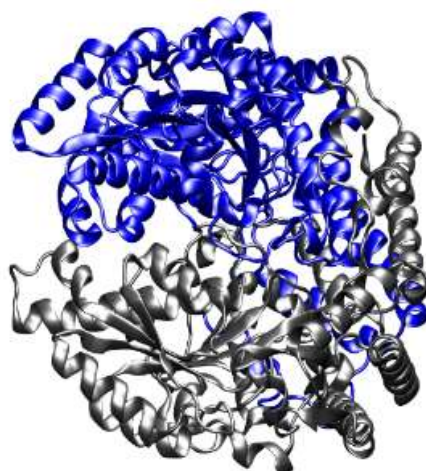


Figura 11: Estructura de la DDC. Se observan los dos dímeros de la proteína (color azul y negro)

Este mismo comportamiento es el que esperamos que tengan los análogos fluorados **44a-j**. La DDC es una proteína  $\alpha_2$ -dimérica, cuyo pliegue es típico de la familia de las  $\alpha$ -enzimas dependientes del 5-fosfato de piridoxal.<sup>62</sup> Al ser una proteína dimérica (Figura 12), posee dos lugares de unión (*binding sites*) equivalentes para el L-Carbidopa (Figura 13). Dicha unión se logra mediante la formación de una base de Schiff entre el cofactor 5'-fosfato de piridoxal y el fármaco. Por tanto, el primer experimento fue el estudio de la interacción del L-Carbidopa (**32**) con el PLP. Se evaluó la simulación de la trayectoria del L-Carbidopa hacia los *binding sites* de la DDC.

---

<sup>62</sup> Alexander, F.W.; Sandeier, E.; Mehta, P.K.; Christen, P. *Eur. J. Biochem.* **1994**, *219*, 953.

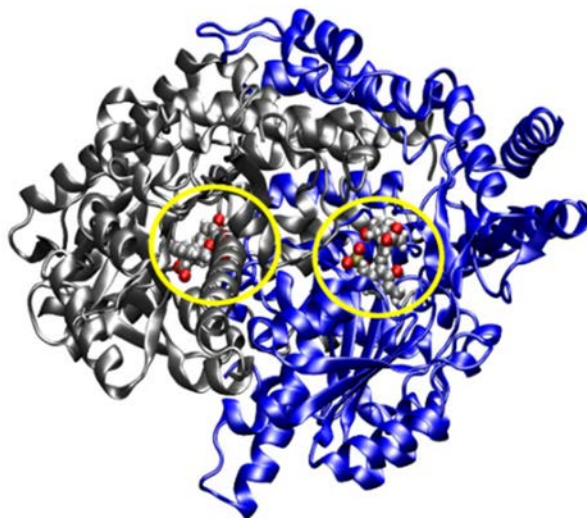


Figura 12: Se observan los dos posibles lugares de unión para la L-Carbidopa de la DDC. Un sitio de unión en cada monómero

Los resultados fueron satisfactorios, ya que el L-Carbidopa alcanzó un lugar de unión y, se orientó correctamente hacia el aldehído del PLP para que tuviese lugar la reacción de formación del enlace hidrazona (Figura 13).

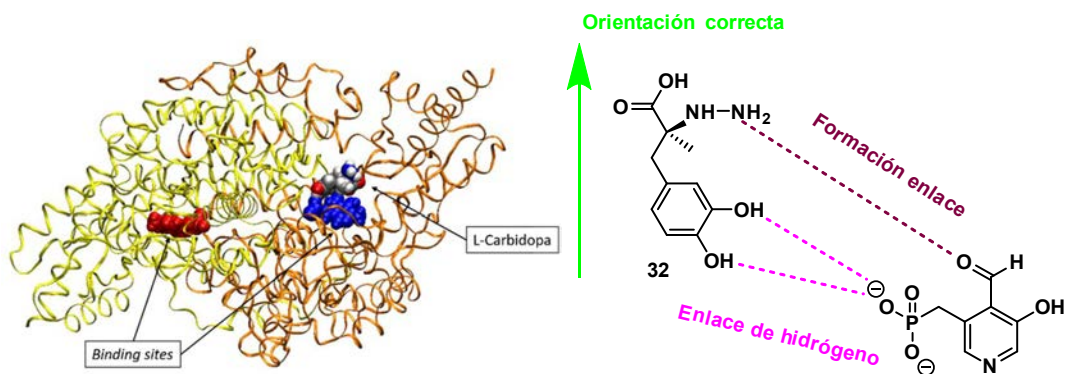


Figura 13: Orientación relativa del L-Carbidopa con el cofactor PLP según simulaciones "docking"

Tal y como se puede apreciar en la figura anterior, los grupos hidroxilo forman un fuerte enlace de hidrógeno (1.48 Å) con el grupo fosfato del piridoxal. Así, el aldehído tiene una correcta disposición para reaccionar con el grupo NH<sub>2</sub> de la hidrazina del L-Carbidopa. Por lo tanto, queda patente la importancia de los grupos hidroxilo para la correcta colocación del fármaco sobre el *binding site*.

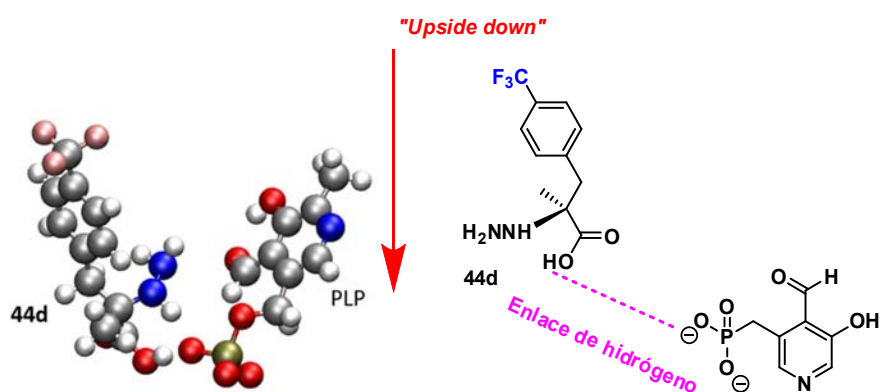
Tabla 12: Análogos fluorados del L-Carbidopa que han sido estudiados mediante “docking” para evaluar su colocación en la proteína DDC.

Molécula estudiada	Estructura
44a	
44b	
44d	
44e	
44f	
44i	

Se examinaron 6 análogos fluorados del L-Carbidopa (**44a**, **44b**, **44d**, **44e**, **44f** y **44i**) y como cabía esperar, dados los resultados de la simulación con el L-Carbidopa, los grupos OH del anillo aromático resultaron fundamentales para garantizar una correcta orientación de la molécula en el *binding site* del receptor. Los protones del catecol forman fuertes puentes de hidrógeno con el grupo fosfato, y en su ausencia interactúan en el lugar de unión coorrecto de la proteína, o bien si se coloca en el *binding site* no logra orientarse correctamente. Por el contrario, en ausencia de grupos OH, dichos enlaces de hidrógeno no pueden formarse, lógicamente. Luego, si no hay enlace de hidrógeno con el cofactor, la molécula no logra una correcta posición.



En el caso particular **44d**, la molécula se acerca al *binding site* del receptor, pero adopta una conformación “*upside down*”, en la que es el protón del ácido carboxílico el que hace el puente de hidrógeno con el fosfato. De esta manera, la molécula se acerca pero por la cara opuesta a la que debería (*Figura 14*).



*Figura 14: Orientación relativa del análogo 44d con el cofactor PLP según simulaciones “docking”*

Por otra parte, aquellos derivados que contienen al menos un grupo OH en la unidad aromática sí que tienen un comportamiento similar al L-Carbidopa. Por ejemplo, **44a** alcanza correctamente el centro activo, ya que, en este caso en particular, la molécula presenta un átomo de flúor y un grupo hidroxilo en el anillo aromático. Se ha visto que, mientras el oxígeno del grupo hidroxilo actúa como un aceptor de enlace de hidrógeno (distancia de 1.74 Å) con el PLP, manteniendo la molécula en la orientación correcta en el *binding site*, el átomo de flúor, que tiene una carga parcial negativa, participa en una interacción electrostática (F–H) con una molécula vecina de Lys303 (*Figura 15*). Este hecho sugiere que, la presencia de este átomo de flúor puede dar lugar a la formación de interacciones estabilizadoras que pueden concurrir a la fijación de la biomolécula en el sitio activo de la DDC.

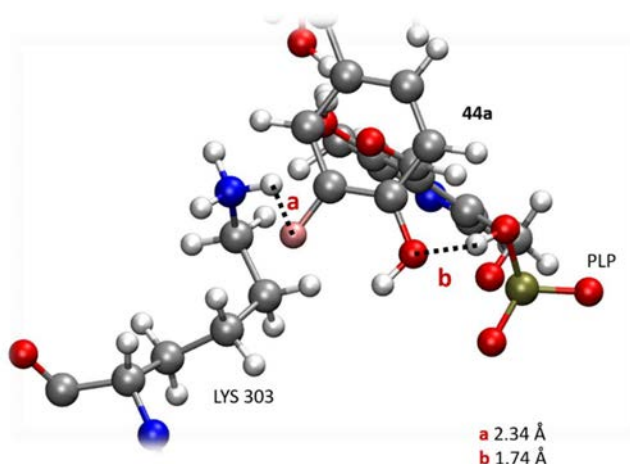


Figura 15: Orientación relativa de **44a** con el cofactor de la DDC

Finalmente, como ya se ha comentado, el resto de las moléculas que no contienen grupos OH en la región aromática **44e** y **44f** no logran alcanzar la cavidad para interactuar con el receptor. En el caso de **44b** puede que sea demasiado impedida y por lo tanto no pueda acercarse al centro activo, quedándose en zonas aleatorias de la proteína. En los casos de **44e** y **44f**, al no tener la posibilidad de formar enlaces de hidrógeno tampoco terminan con éxito la trayectoria (Figura 16).

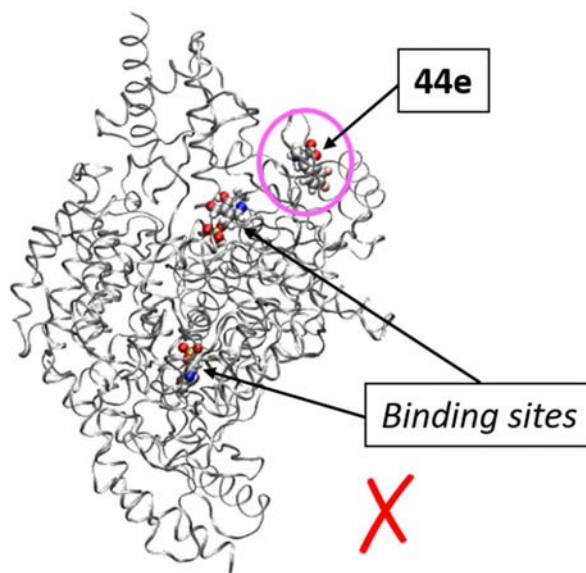


Figura 16: Orientación relativa de **44e** en la DDC. Se observa como el derivado no es capaz de lograr el sitio activo

### 1.2.3.6. Introducción de grupos fluorados en la posición intercarbonílica.

#### Reacción de alfa aminación sobre los $\beta$ -cetoésteres con grupo fluorado en $\alpha$ .

Uno de los últimos objetivos en esta parte del primer capítulo de la Tesis Doctoral es sustituir la unidad del grupo metilo por un átomo de flúor o un grupo fluorado. Así, dispondremos de nuevos precursores fluorados del L-Carbidopa con grupos fluorados en una posición distinta al anillo aromático. Por ello, las moléculas objetivo tienen una estructura como la que se muestra a continuación, que mantendría los dos hidroxilos necesarios para una correcta interacción con el *binding site* de la DDC.

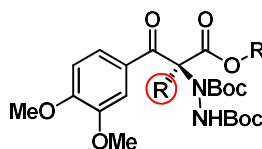


Figura 17: Precursor fluorado del L-Carbidopa con grupos fluorados en la posición intercarbonílica

Por tanto, los dos primeros pasos hacia la molécula objetivo son los mismos que se han explicado en los apartados 1.2.3.1 y 1.2.3.2, preparando el  $\beta$ -cetoéster secundario 35.

Una vez disponemos de dicho compuesto, el siguiente paso de la ruta sintética consiste en la introducción de un átomo de flúor en el carbono  $\alpha$ . En la literatura se describen varias metodologías para la fluoración de compuestos orgánicos, sin embargo, nosotros nos centramos en los métodos de fluoración electrófilos ya que resultan muy eficientes y son muy seguros a la hora de liberar el átomo de flúor.

La utilización de Selectfluor<sup>®</sup> (45) es muy general porque es uno de los reactivos comerciales más asequibles que se encuentran en el mercado. Es el más usado en la fluoración electrófila de carbonos  $sp^3$  debido a su elevada estabilidad, incluso a altas temperaturas. Además, el Selectfluor<sup>®</sup> es muy fácil de manipular en el laboratorio.<sup>63</sup>

<sup>63</sup> Nyffeler, P.T.; González, S.; Burkart, M.D.; Vicent, S.P.; Wong, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 192.

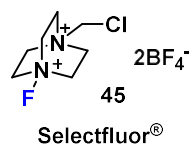


Figura 18: Estructura del Selectfluor®

Este reactivo de fluoración electrófila es soluble en algunos disolventes polares, como por ejemplo el acetonitrilo, la dimetilformamida y el agua. Al tratarse de un reactivo de fluoración electrófila, en presencia de buenos nucleófilos reacciona cediendo el átomo de flúor (Figura 19).

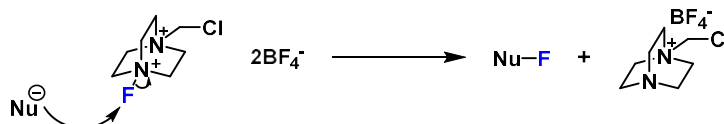
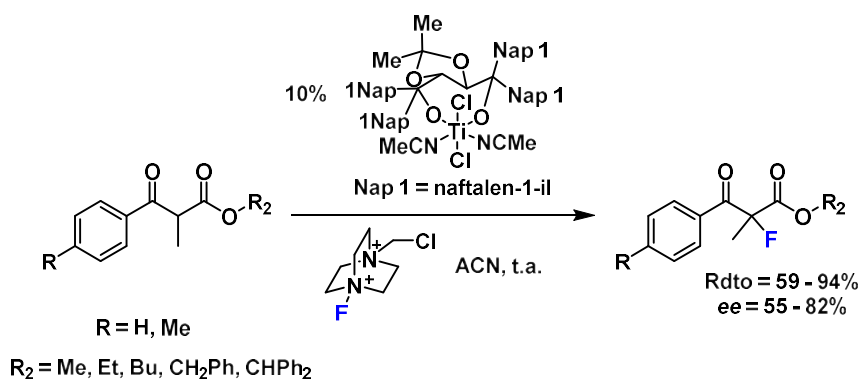


Figura 19: Reacción de un nucleófilo con Selectfluor®

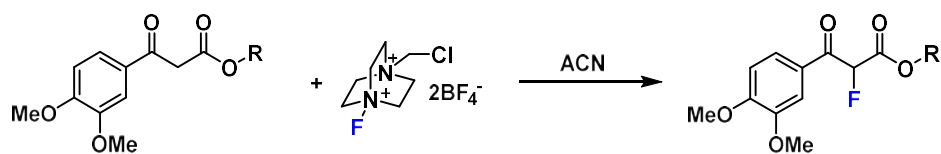
Nuestro interés se centra en la reacción de  $\alpha$ -fluoración de compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos acíclicos utilizando el reactivo de fluoración electrófila Selectfluor®. Este tipo de reacciones han sido ampliamente estudiadas en el grupo de investigación de Antonio Togni.<sup>64</sup> Como ejemplo hemos seleccionado una  $\alpha$ -fluoración enantioselectiva utilizando un complejo quiral de titanio (Ti-TADDOL). Los resultados fueron satisfactorios, ya que se lograron valores de enantioselectividad superiores al 80% y rendimientos casi cuantitativos (Esquema 25).



Esquema 25: Reacción de fluoración enantioselectiva estudiada por Togni

<sup>64</sup> Bertogg, A.; Hintermann, L.; Huber, D.P.; Perseghini, M.; Sanna, M.; Togni, A. *Helv. Chim. Acta*, **2012**, *95*, 353.

En nuestro caso la reacción que se pretende llevar a cabo es la siguiente:



Esquema 26: Reacción de  $\alpha$ -fluoración en nuestros  $\beta$ -cetoésteres acíclicos

En la *Tabla 13* se resumen las diferentes pruebas que se estudiaron utilizando el derivado del éster metílico (**34**).

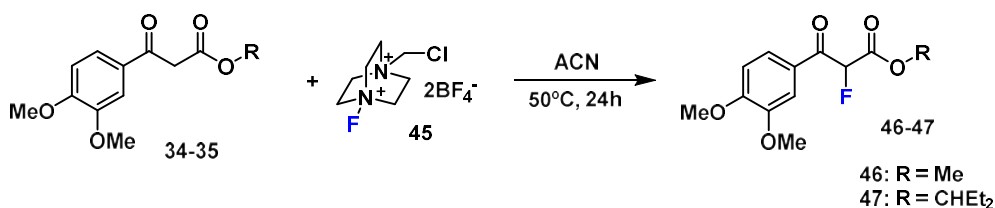
Tabla 13: Estudio de la reacción de  $\alpha$ -fluoración del  $\beta$ -cetoéster **34**

Entrada	Catalizador	% Catalizador	T (°C)	Tiempo (h)	Conversión (%)
1	-	-	t.a.	2	55
2	-	-	t.a.	4	69
3	-	-	t.a.	6	74
4	-	-	t.a.	8	77
5	-	-	t.a.	24	90
6	-	-	t.a.	48	95
7	-	-	t.a.	72	96
8	-	-	50	24	95
9	ZnO	0.15	t.a.	2	65
10	ZnO	0.15	t.a.	4	78
11	ZnO	0.15	t.a.	6	82
12	ZnO	0.15	t.a.	8	85
13	ZnO	0.15	t.a.	24	91
14	ZnO	0.15	t.a.	48	96
15	ZnO	0.15	t.a.	72	97
16	ZnO	0.15	50	24	95

La reacción se llevó a cabo utilizando un equivalente de Selectfluor®. A temperatura ambiente es una reacción lenta que damos por acabada a las 48 horas (entradas **1-7** en la *Tabla 13*). Decidimos probar la reacción en presencia de un ácido de Lewis (ZnO) con el

objetivo de observar si existían diferencias en cuanto a la reactividad. Tal y como puede observarse en la tabla anterior, aunque la reacción es algo más rápida, los valores de conversión finales a las 48h son idénticos (entrada **6** y **14**). Finalmente, a 50°C se obtienen conversiones del 95-96% tras 24h de reacción con y sin catalizador. Estas son las condiciones óptimas. Sin embargo, como la conversión a las 24h y a 50°C (entradas **8** y **16**) es prácticamente la misma, decidimos no añadir el catalizador durante la reacción de fluoración.

Así pues, se sintetizaron dos  $\beta$ -cetoésteres fluorados en la posición intercarbonílica utilizando 1 equivalente de Selectfluor<sup>®</sup> en acetonitrilo como disolvente y a 50°C. El  $\beta$ -cetoéster primario **46** se obtuvo en un 95% de rendimiento y el secundario **47** en un 97% (*Esquema 27*).

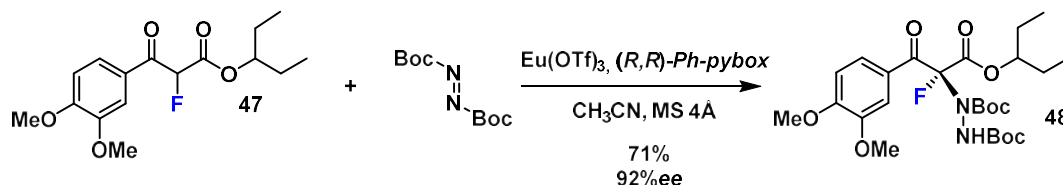


*Esquema 27: Reacción de  $\alpha$ -fluoración de los  $\beta$ -cetoésteres **34** y **35**.*

Una vez obtenidos los productos con el átomo de flúor en la posición intercarbonílica, procedimos a llevar a cabo la reacción de  $\alpha$ -aminación del  $\beta$ -cetoéster fluorado **47**, que es el siguiente paso dentro de la ruta sintética. Utilizamos directamente el  $\beta$ -cetoéster secundario, puesto que es el óptimo para alcanzar buenos valores de *ee*.

De forma similar al caso de los  $\beta$ -cetoésteres con grupos fluorados en el anillo aromático, también se sintetizó el aducto racémico correspondiente para proceder a su completa caracterización, incluyendo la separación de ambos enantiómeros por cromatografía líquida de alta eficiencia quiral (HPLC). El aducto racémico se obtiene utilizando carbonato de potasio como base, acetonitrilo como disolvente y como aceptor de Michael el azodicarboxilato de di-*tert*-butilo.

Una vez caracterizado completamente el racemato, procedimos a realizar la reacción de  $\alpha$ -aminación altamente enantioselectiva, tal y como hemos detallado en el apartado **1.2.3.4**.



Esquema 28: Adición conjugada 1,4 de **47** catalizada por  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  y  $\text{Ph-pybox}$  para dar lugar al aducto **48** enantioméricamente puro

El producto de adición se obtiene con buen rendimiento (71%) y con una enantioselectividad excelente (92% ee). De igual manera que en el caso de los aductos con grupos fluorados en el anillo aromático, el producto ópticamente activo presenta el mismo efecto *Cotton* que el producto de referencia **36**, por lo que tentativamente también confirmamos que la configuración absoluta es *S*.

Uno de los grandes retos que nos planteamos fue el cambio de la unidad del grupo metilo por el grupo trifluorometilo. La formación de un enlace de carbono  $sp^3$  a un grupo  $\text{CF}_3$  es todo un desafío.

En la siguiente parte del presente capítulo se detallarán los métodos de trifluorometilación de moléculas orgánicas. Del mismo modo que para el caso de la fluoración existen reactivos de fluoración electrófilos, también existen los análogos para la trifluorometilación. El reactivo de trifluorometilación electrófilo más común es el reactivo de Umemoto (**49**). Dicho compuesto consiste en una sal basada en un heterociclo aromático de un calcógeno siendo el más utilizado el que contiene azufre (*Figura 20*).

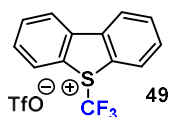
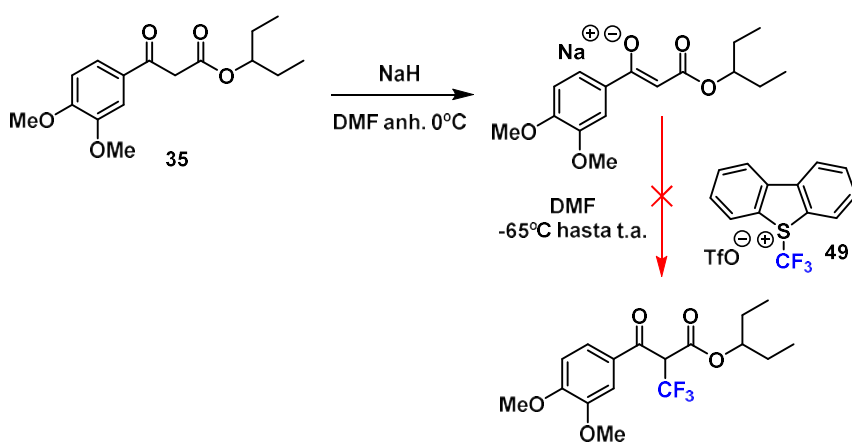


Figura 20: Estructura química del reactivo de Umemoto

La reactividad en frente a un nucleófilo es análoga a la que se ha comentado en el caso del Selectfluor®, el nucleófilo ataca al grupo trifluorometilo, formándose el nuevo producto trifluorometilado y dibenzotiofeno.

Uno de los métodos para trifluorometilar sistemas  $\beta$ -dicarbonílicos cíclicos se basa en la previa preparación del enolato sódico, seguido de la adición del reactivo de Umemoto. Por este motivo, decidimos realizar la reacción con nuestro sistema de  $\beta$ -dicarbonilo, tal y como se muestra en el *Esquema 29*.



*Esquema 29: Intento de síntesis del producto trifluorometilado de 35*

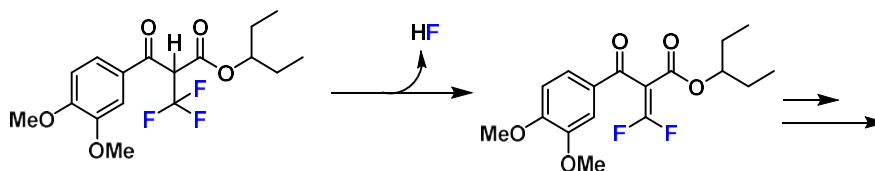
Las dos etapas se llevaron a cabo en *onepot*. En la primera etapa se disolvió **35** en DMF y se llevó la disolución a 0°C. Una vez alcanzada la temperatura, se añadió 1 equivalente de hidruro sódico y se dejó evolucionar durante unos 30 minutos, aproximadamente. Una vez transcurrido el tiempo, la disolución que contiene el enolato se enfría hasta los 65 grados bajo cero y se añade el reactivo trifluorometilante de Umemoto. Se mantuvo el sistema a la temperatura comentada una hora. Tras ese espacio de tiempo se dejó evolucionar a temperatura ambiente. En ningún caso se observó el producto de trifluorometilación, ni siquiera forzando condiciones (ver *Tabla 14*).



Tabla 14: Optimización llevada a cabo para lograr la síntesis del producto trifluorometilado de **35**

Entrada	Etapa 1			Etapa 2		Rdto. (%)
	Tiempo a 0°C	Tiempo a t.a.	Tiempo a 65°C	T final	Tiempo a T final	
1	20 min	30 min	1h	r.t.	1h	0
2	20 min	2 h	1h	r.t.	16h	0
3	20 min	30 min	1h	60°C	1h	0
4	20 min	2 h	1h	60°C	16h	0

Como se ha mencionado, en ningún caso logramos observar la formación del producto trifluorometilado. Es posible que el problema resida en la falta de estabilidad del producto. Quizás el producto trifluorometilado puede perder fluorhídrico debido a la presencia del protón intercarbonílico que es muy ácido. Ese posible producto de eliminación se degrada rápidamente y por tanto no es posible aislar el producto trifluorometilado de interés.

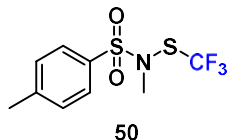


Esquema 30: Hipotética degradación del producto trifluorometilado

En este punto, se presentó la oportunidad de colaborar con el Prof. Thierry Billard de la Universidad Claude Bernard Lyon. El Prof. Billard se ha caracterizado por ser pionero en la introducción electrófila del grupo trifluorometiltionato ( $SCF_3$ ) en moléculas orgánicas. En este grupo de investigación nació un agente trifluorometiltionante electrófilo basado en una sulfonamida de segunda generación.<sup>65</sup> La estructura se basa en una amina trisustituida

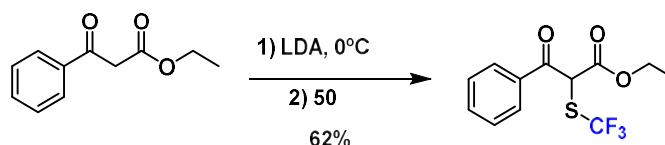
<sup>65</sup> (a) Ferry, A.; Billard, T.; Langlois, B.R.; Bacqué, E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9362. (b) Alazet, S.; Zimmer, L.; Billard, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8589.

con un grupo tosilo, un metilo y un grupo trifluorometiltionilo, siendo este último de carácter electrófilo (*Figura 21*).



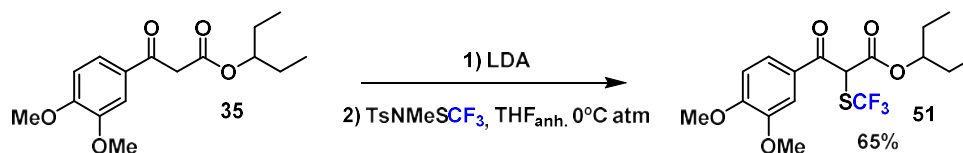
*Figura 21: Estructura química del agente trifluorometiltionante diseñado por Billard*

El reactivo **50** ha sido ampliamente utilizado en la trifluorometiltionación de cetonas y  $\beta$ -cetoésteres.<sup>65b</sup> La reacción tiene lugar a partir del enolato generado *in situ* con LDA a 0°C y 1.2 equivalentes del reactivo **50**.



*Esquema 31: Ejemplo de trifluorometiltionación de un  $\beta$ -cetoéster acíclico<sup>65b</sup>*

El Prof. Billard nos suministró el reactivo necesario para llevar a cabo la reacción. Primeramente, hicimos reaccionar el producto **35** con una disolución comercial de LDA 1.8 M (THF/heptano/etilbenceno) generando el carboanión correspondiente. Este compuesto, ataca al azufre de la molécula **50**, generando el producto fluorado **51** y el amiduro correspondiente de la sulfonamida. Una vez finalizada la reacción, el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice. El producto trifluorometiltionado se obtiene en un 65% de rendimiento.



*Esquema 32: Reacción de  $\alpha$ -trifluorometiltionación de **35***

Una vez realizada con éxito la introducción del grupo trifluorometiltionado, se ensayó la reacción de  $\alpha$ -aminación. En las diversas condiciones que se testaron, el producto **51** permanecía inalterado, sin sufrir reacción. El posible motivo reside en el tamaño del

grupo en la posición intercarbonílica, siendo demasiado voluminoso para que el azodicarboxilato de di-*terc*-butilo reaccione. Incluso, se probaron distintos aceptores de Michael, como la metilvinilcetona o azodicarboxilatos menos voluminosos sin obtener ningún resultado positivo.

Por ello, como conclusión, hemos logrado obtener un precursor fluorado del L-Carbidopa con un flúor en posición intercarbonílica. Por el contrario, no ha sido posible obtener los homólogos ni con el grupo trifluorometilo ni con el trifluorometiltionilo. Este compuesto es el precursor de un análogo fluorado del L-Carbidopa, que al poseer los dos grupos hidroxilos aromáticos pueden provocar que se alcance correctamente el *binding site* de la DDC.

### 1.2.4. Conclusiones

En la primera parte de este capítulo de la presente tesis doctoral podemos concluir que:

- 1- Se han preparado una variedad de  $\beta$ -cetoésteres fluorados acíclicos del tipo **39** a partir de acetofenonas comerciales y carbonato de dimetilo. En el caso de las acetofenonas con sustituyentes electrón-aceptores en 3 y/o 5, en estas condiciones, se produce una  $S_NAr$  del flúor por el grupo metoxi en el  $\beta$ -cetoéster ya formado. Para evitar este proceso se debe trabajar con el *N*-metoxicarbonilimidazol (**40**).
- 2- Se han transesterificado 10  $\beta$ -cetoésteres fluorados con el alcohol 3-pentílico y óxido de zinc (80-95% de rdto.). Posteriormente, se han metilado en la posición intercarbonílica con elevados rendimientos (81-92%) los 10 compuestos anteriores. Asimismo, se ha preparado un compuesto de la serie (**42k**) con una cadena de 4 carbonos (1,1,1-trifluorobutilo) con un grupo trifluorometilo en el carbono alfa (96% rdto.) y un compuesto con un átomo de flúor en el carbono alfa (**47**, 97% rdto.). Todo ello, ha dado lugar a la caracterización de 23 productos nuevos.
- 3- Se ha demostrado que la combinación de europio-(*R,R*)-Ph-*pybox* es un excelente pre-catalizador para las  $\alpha$ -aminaciones de  $\beta$ -cetoésteres no cíclicos en los que hay grupos electrón-atrayentes en posiciones aromáticas.
- 4- Se ha podido sintetizar once nuevos precursores fluorados del L-Carbidopa en 4 etapas y con rendimientos globales de hasta un 74% y un exceso enantiomérico máximo al 99% a partir de productos totalmente comerciales.
- 5- Mediante simulaciones de *docking* se ha demostrado que la presencia de al menos un grupo OH en el anillo aromático del fármaco fluorado es crucial para

obtener una correcta colocación en el lugar de unión entre el fármaco y el cofactor de la proteína.

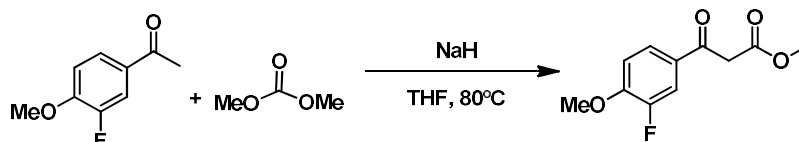
- 6- En el caso del derivado **44a**, la presencia del grupo hidroxilo presenta un enlace de hidrogeno con el PLP, mientras que el átomo de flúor contribuye a la correcta colocación de la molécula a través de una interacción electroestática (F–H) con el hidrógeno de la Lisina 303.

## 1.2.5. Descripción experimental

### 1.2.5.1. Procedimiento general para la formación de los $\beta$ -cetoésteres fluorados

In a 250 mL round bottom flash 2 eq. of sodium hydride, 25 mL THF and 2 eq. of dimethyl carbonate (1.5 equiv. when using methyl 1H-imidazole-1-carboxylate) were disposed. The second step consisted on preparing a solution of the acetophenone derivative (1 eq.) in THF, that solution was added dropwise to the first solution by using an addition funnel. Once the addition is finished, the mixture was warmed to reflux until TLC analyses showed the total consumption of the starting material. When the reaction was finished, it was neutralized with HCl 1M and the solution is brought to pH acidic, then extractions with dichloromethane are carried out. The organic fractions were dried with sodium sulfate and solvent is removed under vacuum. The reaction crude was purified with silica gel column chromatography using hexane:AcOEt (4:1) as eluent obtaining the desired methyl  $\beta$ -keto esters.

#### Synthesis of methyl 3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-oxopropanoate, **39a**<sup>66</sup>



<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): keto (89%) - enol (11%) mixture, 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, H), 3.82 (s, 0.13H, OCH<sub>3</sub>, enol, H), 3.93 (s, 0.87H, OCH<sub>3</sub>, enol, H), 3.95 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>, H), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, H), 5.57 (s, 0.12H, CO=CH, enol), 6.97 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 0.1H, ArH, enol, H), 7.01 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, ArH, H), 7.48 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 0.08H, ArH, enol, H), 7.53 (dd,  $J$  = 8.2 Hz,  $J$  = 2.0 Hz, 0.19H, ArH, enol, H), 7.67 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, ArH, H), 7.72 (dd,  $J$  = 8.2 Hz,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, ArH, H), 12.52 (s, 0.11H, enol, OH).

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): -134.1 (s, 1F), -134.8 (s, 0.15F, enol).

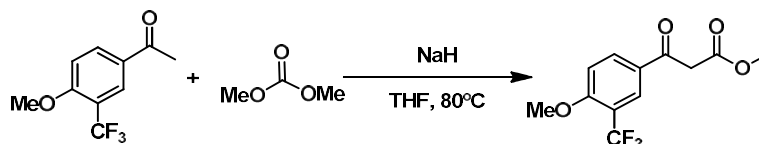
<sup>66</sup> Yang; P. Xu, H.; Zhou, S. *Angew Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12210.

**$^{13}\text{C}$  NMR [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm):** 45.4 ( $\text{COCH}_2$ ), 51.4 ( $\text{OCH}_3$ , enol), 52.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ , enol), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 86.2 ( $\text{C}=\text{CH}$ ), 112.4 (d,  $J = 1.6$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 112.8 (d,  $J = 1.6$  Hz, enol,  $\text{ArC}$ ), 113.9 (d,  $J = 20.1$  Hz, enol,  $\text{ArC}$ ), 116.0 (d,  $J = 20.1$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 122.6 (d,  $J = 3.4$  Hz,  $\text{ArC}$ , enol), 126.1 (d,  $J = 3.4$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 129.18 (d,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 152.0 (d,  $J = 249.3$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 152.5 (d,  $J = 10.9$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 167.8 ( $\text{CO-O}$ ,  $\text{C}_2$ ), 170.1 ( $\text{CO-O}$ , enol,  $\text{C}$ ), 173.5 ( $\text{C-OH}$ , enol,  $\text{C}$ ), 190.1 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2973, 2362, 1725, 1685, 1516, 1432, 1329, 1279, 1152, 1024, 890.

**Isolated yield:** 92%

Synthesis of methyl 3-(3-trifluoromethyl-4-methoxyphenyl)-3-oxopropanoate, **39b**



**$^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** keto (85%) - enol (15%) mixture, 3.72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.77 (s, 0.13H,  $\text{OCH}_3$ , enol), 3.95 (s, 5H,  $-\text{CH}_2-$  and  $\text{Ar-OCH}_3$ ), 5.58 (s, 0.7H,  $\text{CO}=\text{CH}$ , enol), 7.01 (d,  $J = 9.1$  Hz, 0.16H, enol,  $\text{ArH}$ ), 7.05 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.88 (dd,  $J = 1.9$  Hz,  $J = 9.1$  Hz, 0.15H, enol,  $\text{ArH}$ ), 7.94 (s ap, 0.15H, enol,  $\text{ArH}$ ), 8.09 (dd,  $J = 2.0$  Hz,  $J = 9.1$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 8.14 (s ap, 1H,  $\text{ArH}$ ), 12.54 (s, 0.14H, enol,  $\text{OH}$ ).

**$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -63.2 (s, 0.5F, enol), -63.4 (s, 3F).

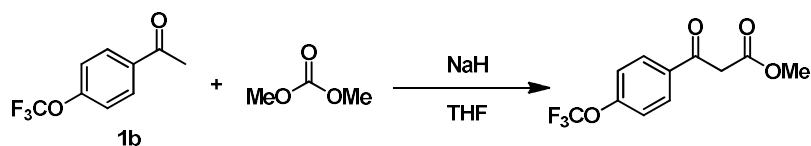
**$^{13}\text{C}$  NMR [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 91 MHz)  $\delta$  (ppm):** 45.3 ( $\text{COCH}_2$ ), 51.4 ( $\text{OCH}_3$ , enol), 52.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ , enol), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 86.3 ( $\text{C}=\text{CH}$ , enol), 111.8 ( $\text{ArC}$ ), 111.9 ( $\text{ArC}$ , enol), 119.0 (q,  $J = 31.8$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 122.9 (q,  $J = 273.9$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 125.2 ( $\text{ArC}$ ), 128.1 (q,  $J = 20.1$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 131.2 ( $\text{ArC}$ , enol), 134.4 ( $\text{ArC}$ ), 159.7 ( $\text{ArC}$ , enol), 161.5 ( $\text{ArC}$ ), 167.7 ( $\text{CO-O}$ ), 169.8 ( $\text{CO-O}$ , enol), 173.5 ( $\text{C-OH}$ , enol), 190.1 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2976, 2941, 1728, 1684, 1611, 1507, 1462, 1280, 1116, 1052.

**HR-MS (ESI)  $m/z$ :** [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{O}_4$  277.0682; found 277.0679.

**Isolated yield:** 95%

Synthesis of methyl 3-(4-trifluoromethoxyphenyl)-3-oxopropanoate, **39c**<sup>67</sup>

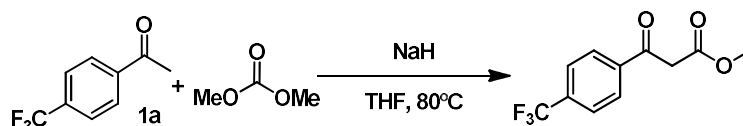


**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** keto (75%) - enol (25%) mixture, 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>, enol), 4.01 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>), 5.67 (s, 0.35H, CO=CH, enol), 7.25 (m, 0.77H, enol), 7.32 (m, 2H), 7.82 (m, 0.8H, enol), 7.82 (m, 2H), 12.53 (s, 0.35H, OH, enol).

**<sup>19</sup>F NMR (235 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** -58.1 (s, CF<sub>3</sub>), -58.2 (s, enol, CF<sub>3</sub>).

**Isolated yield:** 93%

Synthesis of methyl 3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3-oxopropanoate, **39d**<sup>66</sup>



**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** keto (69 %) – enol (31 %) mixture, 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 2H, enol, OCH<sub>3</sub>), 4.05 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>), 5.75 (s, 0.5H, C=CH, enol), 7.70 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, 2ArH, enol), 7.78 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, 2ArH), 7.91 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, 2ArH, enol), 8.08 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, 2ArH), 12.50 (s, 0.5H, enol, OH).

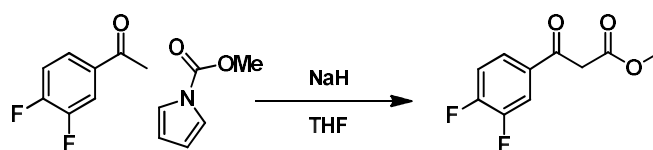
**<sup>19</sup>F NMR (235 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** -63.3 (s, 1.5F, enol), -63.7 (s, 3F)

**Isolated yield:** 92%

<sup>67</sup> Bao, X.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 9577



Synthesis of methyl 3-(3,4-difluorophenyl)-3-oxopropanoate, **39e**<sup>68</sup>



**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** keto (21%) - enol (79%) mixture, 3.77 (s, 0.9H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, enol), 3.98 (s, 0.6H, COCH<sub>2</sub>), 5.62 (s, 1H, CO=CH), 7.17 – 7.26 (m, 1H ArH, enol), 7.50 – 7.57 (m, 1H, ArH, enol), 7.61 (ddd,  $J = 11.3$  Hz,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 1H, ArH, enol), 7.74 (ddd,  $J = 11.2$  Hz,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 0.31H, ArH), 7.78 – 7.85 (m, 0.29H, ArH), 12.51 (s, 1H, OH, enol).

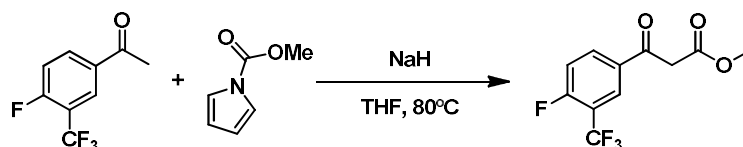
**<sup>19</sup>F NMR (235 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** -137.02 (d,  $J = 20.9$  Hz), -135.76 (d,  $J = 21.0$  Hz, enol), -133.34 (d,  $J = 20.9$  Hz), -128.62 (d,  $J = 21.0$  Hz, enol).

**<sup>13</sup>C NMR [<sup>1</sup>H] (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz)  $\delta$  (ppm):** 45.5 (COCH<sub>2</sub>), 51.6 (OCH<sub>3</sub>, enol), 52.6 (OCH<sub>3</sub>), 87.6 (C=CH, enol), 115.5 (d,  $J = 19.5$  Hz, ArC, enol), 117.5 (d,  $J = 19.5$  Hz, ArC, enol), 117.8 (d,  $J = 19.5$  Hz, ArC), 117.9 (d,  $J = 19.0$  Hz, ArC, enol), 122.6 (dd,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 3.7$  Hz, ArC, enol), 125.7 (dd,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 3.7$  Hz, ArC), 130.5 (dd,  $J = 6.5$  Hz,  $J = 3.8$  Hz, ArC, enol), 149.9 (dd,  $J = 249.0$  Hz,  $J = 13.0$  Hz, ArC, enol), 152.2 (dd,  $J = 252.0$  Hz,  $J = 13.0$  Hz, ArC, enol), 167.4 (CO-O), 169.0 (CO-O, enol), 173.2 (C-OH, enol), 189.9 (C=O).

**IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3118, 3074, 2972, 1643, 1612, 1593, 1517, 1228, 1205, 1157, 1120.

**Isolated yield:** 96%

Synthesis of methyl 3-((3-trifluorometil-4-fluoro)phenyl)-3-oxopropanoate, **39f**



**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** keto (70%) - enol (30%) mixture, 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 1.2H, OCH<sub>3</sub>, enol), 4.01 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>), 5.65 (s, 0.75H, CO=CH, enol), 7.25 (t,  $J = 9.3$  Hz,

<sup>68</sup> Ni, C.-L.; Wang, H.-Q.; Yan, H. *Chinese J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 357

0.4H, enol, ArH), 7.32 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H, ArH), 7.90 – 7.97 (m, 0.4H, enol, ArH), 8.01 (dd,  $J = 6.6$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 0.4H, enol, ArH), 8.13 – 8.20 (m, 1H, ArH), 8.32 (dd,  $J = 6.6$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H, ArH), 12.54 (s, 0.4H, enol, OH).

$^{19}\text{F}$  NMR (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -62.2 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1.2F, enol), -62.3 (d,  $J = 12.6$  Hz, 3F), -106.2 (q,  $J = 12.6$  Hz, 1F), -110.7 (q,  $J = 12.6$  Hz, 0.35F, enol).

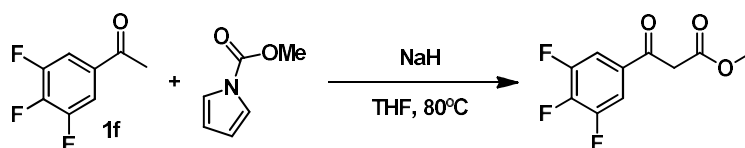
$^{13}\text{C}$  NMR [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm): 45.4 ( $\text{COCH}_2$ ), 51.6 ( $\text{OCH}_3$ , enol), 52.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 87.9 ( $\text{C}=\text{CH}$ , enol), 117.3 (d,  $J = 21.4$  Hz, ArC, enol), 117.6 (d,  $J = 21.4$  Hz, ArC), 121.9 (q,  $J = 273.9$  Hz, ArC), 122.1 (q,  $J = 273.9$  Hz, enol, ArC), 125.2 (m, enol, ArC), 128.2 (m, ArC), 129.8 (d,  $J = 3.7$  Hz, enol, ArC), 131.6 (d,  $J = 9.1$  Hz, ArC), 132.3 (d,  $J = 3.7$ , ArC), 134.60 (d,  $J = 9.5$  Hz, ArC), 161.2 (d,  $J = 267.3$  Hz, enol, ArC), 162.8 (d,  $J = 267.3$  Hz, ArC), 167.3 ( $\text{CO-O}$ ), 168.5 ( $\text{CO-O}$ , enol), 173.2 ( $\text{C-OH}$ , enol), 189.8 ( $\text{C=O}$ ).

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3078, 2958, 1739, 1681, 1600, 1504, 1320, 1120.

HR-MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_4\text{O}_3\text{Na}$  287.0302; found 287.0299.

Isolated yield: 80%

Synthesis of methyl 3-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-oxopropanoate, 39g



$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): keto (60%) - enol (40%) mixture, 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 2.3H,  $\text{OCH}_3$ , enol), 3.96 (s, 2H,  $\text{COCH}_2$ ), 5.63 (s, 0.75H,  $\text{CO}=\text{CH}$ , enol), 7.42 (dd, 1.42H,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 6.5$  Hz, enol, 2ArH), 7.62 (dd, 2H,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 6.5$  Hz, 2ArH), 12.50 (s, 0.7H, OH, enol).

$^{19}\text{F}$  NMR (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -131.9 (d,  $J = 20.1$  Hz, 0.75F, enol), -133.4 (d,  $J = 20.1$  Hz, 2F), -151.2 (t,  $J = 20.1$  Hz, 0.4F, enol) -155.8 (t,  $J = 20.1$  Hz, 1F).

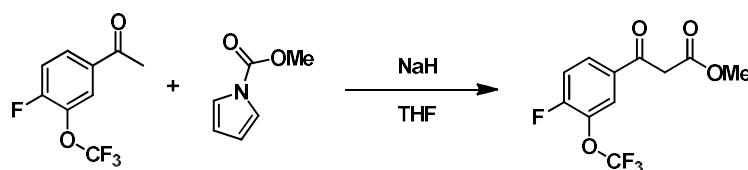
$^{13}\text{C}$  NMR [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 64 MHz)  $\delta$  (ppm): 45.4 ( $\text{COCH}_2$ ), 51.7 ( $\text{OCH}_3$ , enol), 52.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 88.3 ( $\text{C}=\text{CH}$ , enol), 110.5 (dd,  $J = 6.7$  Hz,  $J = 15.7$  Hz, 2ArC, enol), 112.2 (dd,  $J = 6.7$

Hz,  $J = 15.7$  Hz,  $2\text{ArC}_6$ ), 129.4 (t,  $J = 6.3$  Hz, ArC), 141.1 (ArC), 125.2 (ArC), 128.1 (q,  $J = 20.1$  Hz, ArC), 131.2 (ArC, enol), 134.4 (ArC), 159.7 (ArC, enol), 154.5 (d,  $J = 252.8$  Hz,  $2\text{ArC}$ ), 167.1 (CO-O), 167.8 (CO-O, enol), 173.0 (C-OH, enol), 188.9 (C=O).

**HR-MS (ESI) m/z:**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_3\text{Na}$  255.0239; **found** 255.0233

**Isolated yield:** 84%

Synthesis of methyl 3-((3-trifluoromethoxy-4-fluoro)phenyl)-3-oxopropanoate, **39h**



**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** keto (75%) - enol (25%) mixture, 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 1H,  $\text{OCH}_3$ , enol), 4.00 (s, 2H,  $\text{COCH}_2$ ), 5.65 (s, 0.35H,  $\text{CO}=\text{CH}$ , enol), 7.29 (t,  $J = 8.9$  Hz, ArH, enol), 7.35 (t,  $J = 8.9$  Hz, ArH), 7.73 (m, 0.67H, ArH, enol), 7.93 (m, 2H, ArH), 12.54 (s, 0.36H, OH, enol).

**$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -58.8 (m, 3.9F), -119.3 (q,  $J = 4.5$  Hz, 1F), -123.9 (q,  $J = 4.5$  Hz, 0.36F, enol).

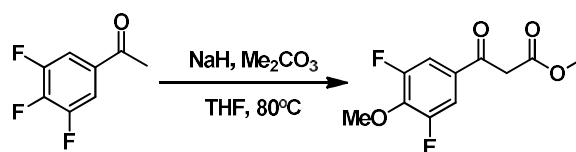
**$^{13}\text{C}$  NMR [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm):** 45.5 ( $\text{COCH}_2$ ), 51.6 ( $\text{OCH}_3$ , enol), 52.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 87.8 ( $\text{C}=\text{CH}$ , enol), 117.5 (d,  $J = 19.4$  Hz, enol, ArC), 117.8 (d,  $J = 19.4$  Hz, ArC), 120.3 (q,  $J = 260.0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 121.8 (ArC, enol), 124.3 (ArC), 126.1 (d,  $J = 7.8$  Hz, ArC, enol), 129.1 (d,  $J = 7.8$  Hz, ArC), 132.9 (d,  $J = 3.3$  Hz, ArC), 156.2 (d,  $J = 258.3$  Hz, enol, ArC), 157.9 (d,  $J = 258.3$  Hz, ArC), 167.2 (CO-O), 168.6 (CO-O, enol), 173.1 (C-OH, enol), 188.5 (C=O).

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3072, 2995, 2968, 1735, 1685, 1606, 1502, 1420, 1255, 1166, 1010.

**HR-MS (ESI) m/z:**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_4\text{O}_4\text{Na}$  303.0251; **found** 303.0244

**Isolated yield:** 88%

Synthesis of methyl 3-(3,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-3-oxopropanoate, **39i**



**$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** keto (75%) - enol (25%) mixture, 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 1H,  $\text{OCH}_3$ , enol), 3.94 (s, 2H,  $\text{COCH}_2$ ), 4.09 (t,  $J = 1.3$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_3$ , enol), 4.15 (t,  $J = 1.3$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.59 (s, 0.33H,  $\text{CO}=\text{CH}$ , enol), 7.35 (d,  $J = 9.3$  Hz, 0.55H,  $\text{ArH}$ , enol), 7.53 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 12.49 (s, 0.36H, enol,  $\text{OH}$ ).

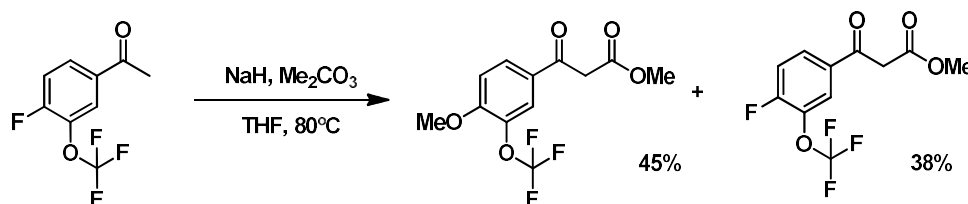
**$^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -127.2 (s, 2F), -128.1 (s, 0.66F).

**$^{13}\text{C NMR}$  [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 64 MHz)  $\delta$  (ppm):** 45.1 ( $\text{COCH}_2$ ), 51.4 ( $\text{OCH}_3$ , enol), 52.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 87.2 ( $\text{C}=\text{CH}$ , enol), 110.2 (2  $\text{ArC}$ , enol), 112.7 ( $\text{ArC}$ ,  $\text{ArC}_{10}$ ), 129.4 (t,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 141.1 ( $\text{ArC}$ ), 125.2 ( $\text{ArC}$ ), 128.1 (q,  $J = 20.1$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 131.2 ( $\text{ArC}$ , enol), 134.4 ( $\text{ArC}$ ), 159.7 ( $\text{ArC}$ , enol), 154.5 (d,  $J = 252.8$  Hz, 2  $\text{ArC}$ ), 167.1 ( $\text{CO-O}$ ), 168.4 ( $\text{CO-O}$ , enol), 172.0 ( $\text{C-OH}$ , enol), 188.9 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2970, 2934, 2360, 1733, 1578, 1515, 1432, 1345, 1228, 1035.

**Isolated yield:** 85%

Synthesis of methyl 3-((3-trifluoromethoxy-4-methoxy)phenyl)-3-oxopropanoate, **39j**<sup>69</sup>



**$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** keto (83%) - enol (17%) mixture, 3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 4H,  $\text{OCH}_3$ , enol), 3.95 (s, 0.4H,  $\text{OCH}_3$ , enol), 3.97 (s, 2H,  $\text{COCH}_2$ ), 3.98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.61

<sup>69</sup> H. Qi, S. Choi, A. Dakka, G. M. Karp, J. Narasimhan, N. Naryshkin, A. A. Turpoff, M. L. Weetall, E. Welch, M. G. Woll PCT Int. Appl. **2013**, WO2013119916A2

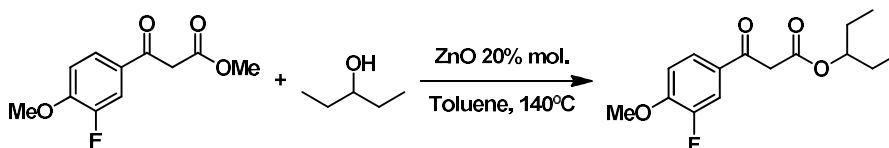
(s, 0.2H, CO=CH, enol), 7.05 (d,  $J = 8.5$  Hz, 0.2H, ArH), 7.07 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, ArH), 7.67 – 7.69 (m, 0.2H, ArH, enol), 7.73 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 0.2H, ArH, enol), 7.87 – 7.91 (m, 1H, ArH), 7.92 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 0.2H, ArH), 12.55 (s, 0.2H, OH, enol).

$^{19}\text{F}$  NMR (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -58.7 (s, 0.6F), -58.8 (s, 3F).

### 1.2.5.2. Procedimiento general para la reacción de transesterificación

In a 100 mL round bottom flash, 1.50 mmol of the methyl  $\beta$ -keto ester were dissolved in 2 mL of toluene. Then, 10 equivalents of 3-pentanol and 25 mg (0.20 eq.) of ZnO were added. The mixture was warmed to reflux; a distillation system is required to isolate the methanol formed during the reaction. Upon reaction completion, the solution was filtered off through Celite<sup>®</sup> and the solvent was removed under reduced pressure. The reaction crude was purified with silica gel column chromatography using hexane:AcOEt (4:1) as eluent obtaining the desired 3-pentanyl  $\beta$ -keto esters.

#### Synthesis of 3-pentanyl 3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-oxopropanoate, 41a



$^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): keto (89%) - enol (11%) mixture, 0.83 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.91 (t,  $J = 7.5$  Hz, 0.7H, enol), 1.47 – 1.63 (m, 4.66 H), 3.92 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.80 (quint,  $J = 7.2$  Hz, CH-CH<sub>2</sub>), 4.88 (quint,  $J = 7.2$  Hz, CH-CH<sub>2</sub>, 0.12H, enol), 5.56 (s, 0.12H, CO=CH, enol), 6.99 (t,  $J = 8.3$  Hz, 0.16H, enol, ArH), 7.06 (t,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.48 (dd,  $J = 10.8$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, 0.12H, enol, ArH), 7.54 (dd,  $J = 10.8$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, 0.12H, enol, ArH), 7.68 (dd,  $J = 10.8$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, 1H, ArH), 7.73 (s ap, 1H, ArH), 12.69 (s, 0.12H, OH, enol).

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -133.8 (s, 1F), -63.5 (s, enol, 0.1F).

$^{13}\text{C}$  NMR [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 91 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.44 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 2C), 9.44 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, enol, 2C), 26.29 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 2C), 26.53 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, enol, 2C), 46.1 (COCH<sub>2</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>, enol), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 86.8 (C=CH, C<sub>7</sub>), 112.4 (d,  $J = 1.6$  Hz, ArC), 112.8 (d,  $J = 1.6$  Hz, ArC, enol), 113.8 (d,  $J = 20.1$  Hz, ArC, enol), 116.0 (d,  $J = 20.1$  Hz, ArC), 122.5 (d,  $J = 3.2$  Hz, ArC, enol), 126.1 (d,  $J = 3.2$  Hz,

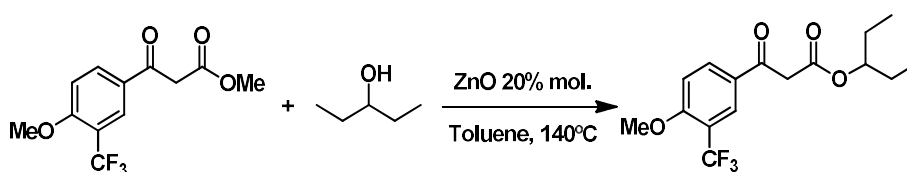
ArC), 129.3 (d,  $J = 5.4$  Hz, ArC), 152.0 (d,  $J = 249.3$  Hz, ArC), 152.4 (d,  $J = 11.0$  Hz, ArC), 167.8 (CO-O), 170.1 (CO-O, enol), 173.5 (C-OH, enol), 190.1 (C=O).

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2973, 2941, 1726, 1685, 1518, 1432, 1328, 1280, 1151.

HR-MS (ESI)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{15}H_{19}FO_4Na$  305.1160; found 305.115

Isolated yield: 89%

Synthesis of 3-pentanyl 3-(3-trifluoromethyl-4-methoxyphenyl)-3-oxopropanoate, **41b**



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): keto (90%) - enol (10%) mixture, 0.86 (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.94 (t,  $J = 7.5$  Hz, 0.80H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol), 1.55 – 1.72 (m, 4.5H), 3.97 (s, 0.4H, enol,  $\text{OCH}_3$ ), 3.98 (s,  $\text{COCH}_2$ ), 4.00 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.83 (quint,  $J = 6.2$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 4.91 (quint,  $J = 6.2$  Hz, 0.11H,  $\text{CHCH}_2$ , enol), 5.64 (s, 0.12H,  $\text{CO=CH}$ , enol), 7.05 (d,  $J = 9.1$  Hz, 0.09H, ArH, enol), 7.09 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H, ArH), 7.95 (dd,  $J = 1.9$  Hz,  $J = 9.1$  Hz, 0.13H, ArH, enol), 8.00 (d,  $J = 2.0$  Hz, 0.13H, ArH, enol), 8.16 (dd,  $J = 2.0$  Hz,  $J = 9.1$  Hz, 1H, ArH), 8.21 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, ArH, enol), 12.76 (s, 0.10H, enol, OH).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -62.78 (s, 0.12F, enol), -63.01 (s, 1F).

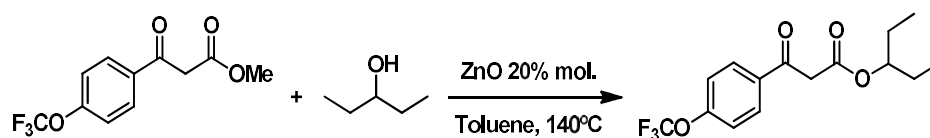
$^{13}\text{C NMR}$  [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 2C), 9.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol, 2C), 26.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 2C), 26.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol, 2C), 46.0 ( $\text{COCH}_2$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ , enol), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 78.3 ( $\text{C=CH}$ , enol), 85.9 ( $\text{CHCH}_2$ ), 111.7 (ArC), 111.8 (ArC, enol), 119.0 (q,  $J = 31.2$  Hz, ArC), 122.9 (q,  $J = 272.6$  Hz, ArC), 125.1 (ArC, enol), 125.5 (ArC, enol), 128.1 (q,  $J = 5.0$  Hz, ArC), 131.2 (ArC, enol), 134.4 (ArC), 161.4 (ArC), 167.0 (CO-O), 169.6 (CO-O, enol), 173.1 (C-OH, enol), 190.2 (C=O).

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2976, 2946, 2882, 1728, 1610, 1507, 1280, 1143, 1116, 1052, 1013.

Elemental analysis Calcd for  $C_{16}H_{19}F_3O_4$ : C: 57.83%, H: 5.76%. Found: C: 58.20%, H: 5.91%.

**Isolated yield:** 92%

**Synthesis of 3-pentanyl 3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3-oxopropanoate, **41c****



**$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** keto (67%) - enol (33%) mixture, 0.85 (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.94 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol), 1.47 – 1.61 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.61 – 1.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol), 3.83 (s, 2.3H,  $\text{OCH}_3$ , enol), 4.03 (s, 2H,  $\text{COCH}_2$ ), 4.83 (quint,  $J = 6.1$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 4.93 (quint,  $J = 6.1$  Hz, 0.5H,  $\text{CHCH}_2$ , enol), 5.74 (s, 0.5H,  $\text{CO}=\text{CH}$ , enol), 7.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, ArH, enol), 7.75 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, ArH), 7.89 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, ArH, enol), 8.07 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, ArH), 12.69 (s, 0.5H, OH, enol).

**$^{19}\text{F}$  NMR (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -63.0 (s, 1.6F, enol,  $\text{CF}_3$ ), -63.3 (s, 3F,  $\text{CF}_3$ ).

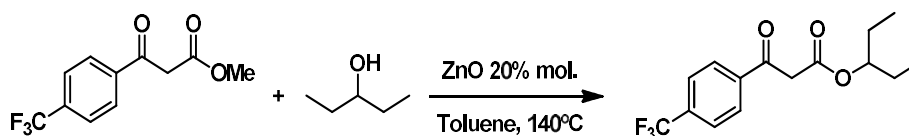
**$^{13}\text{C}$  NMR [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 64 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 2C), 9.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol, 2C), 26.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 2C), 26.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol, 2C), 46.4 ( $\text{COCH}_2$ ), 77.2 ( $\text{CHCH}_2$ , enol), 78.5 ( $\text{CHCH}_2$ ), 89.2 ( $\text{C}=\text{CH}$ , enol), 123.5 (q,  $J = 272.8$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 123.8 (q,  $J = 272.8$  Hz,  $\text{CF}_3$ , enol), 125.4 (q,  $J = 3.8$  Hz, ArC, enol, 2C), 125.8 (q,  $J = 3.8$  Hz, ArC, 2C), 126.3 (enol, ArC, 2C), 128.8 (ArC), 132.6 (q,  $J = 32.7$  Hz, enol, ArC), 134.9 (q,  $J = 32.7$  Hz, ArC), 136.9 (enol, ArC), 138.7 (ArC), 166.8 ( $\text{CO-O}$ ), 169.3 ( $\text{CO-O}$ , enol), 172.9 ( $\text{C-OH}$ , enol), 191.7 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2971, 2940, 2881, 1735, 1694, 1640, 1615, 1321, 1263.

**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_4\text{Na}$  341.0971; **found** 341.0974

**Isolated yield:** 85%

Synthesis of 3-pentanyl 3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3-oxopropanoate, **41d**



**$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** keto (67%) - enol (33%) mixture, 0.85 (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.94 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol), 1.47 – 1.61 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.61 – 1.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol), 3.83 (s, 2.3H,  $\text{OCH}_3$ , enol), 4.03 (s, 2H,  $\text{COCH}_2$ ), 4.83 (quint,  $J = 6.1$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 4.93 (quint,  $J = 6.1$  Hz, 0.5H,  $\text{CHCH}_2$ , enol), 5.74 (s, 0.5H,  $\text{CO=CH}$ , enol), 7.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, ArH, enol), 7.75 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, ArH), 7.89 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, ArH, enol), 8.07 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, ArH), 12.69 (s, 0.5H,  $\text{OH}$ , enol).

**$^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -63.0 (s, 1.6F, enol,  $\text{CF}_3$ ), -63.3 (s, 3F,  $\text{CF}_3$ ).

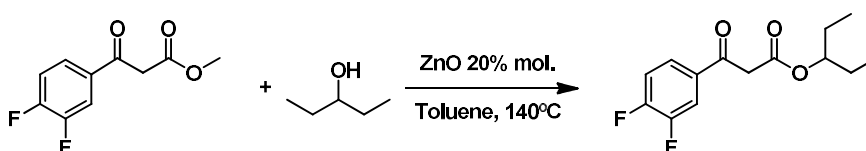
**$^{13}\text{C NMR}$  [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 64 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol, 2C), 26.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 2C), 26.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol, 2C), 46.4 ( $\text{COCH}_2$ ), 77.2 ( $\text{CHCH}_2$ , enol), 78.5 ( $\text{CHCH}_2$ ), 89.2 ( $\text{C=CH}$ , enol), 123.5 (q,  $J = 272.8$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 123.8 (q,  $J = 272.8$  Hz,  $\text{CF}_3$ , enol), 125.4 (q,  $J = 3.8$  Hz, ArC, enol, 2C), 125.8 (q,  $J = 3.8$  Hz, ArC, 2C), 126.3 (enol, ArC, 2C), 128.8 (ArC, 2C), 132.6 (q,  $J = 32.7$  Hz, enol, ArC), 134.9 (q,  $J = 32.7$  Hz, ArC), 136.9 (enol, ArC), 138.7 (ArC), 166.8 ( $\text{CO-O}$ ), 169.3 ( $\text{CO-O}$ , enol), 172.9 ( $\text{C-OH}$ , enol), 191.7 ( $\text{C=O}$ ).

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2971, 2940, 2881, 1735, 1694, 1640, 1615, 1321, 1263.

**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3\text{Na}$  325.1022; found 325.1022

**Isolated yield:** 85%

Synthesis of 3-pentanyl 3-(3,4-difluorophenyl)-3-oxopropanoate, **41e**



**$^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** keto (70%) - enol (30%) mixture, 0.85 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.93 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2.67H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol), 1.55 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.65 (m, 1.50H,



$\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol), 3.96 (s, 2H,  $\text{COCH}_2$ ), 4.82 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 4.92 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 0.30H,  $\text{CH-CH}_2$ , enol), 5.62 (s, 0.24H,  $\text{C=CH}$ ), 7.27 (m, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.62 (m, 0.7H,  $\text{ArH}$ , enol), 7.82 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ), 12.69 (s, 0.26H, enol,  $-\text{OH}$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -129.0 (d,  $J = 20.9$  Hz, 1F), -133.7 (d,  $J = 21.1$  Hz, 0.3F, enol), -137.0 (d,  $J = 20.9$  Hz, 1F), -137.2 (d,  $J = 21.1$  Hz, 0.3F, enol).

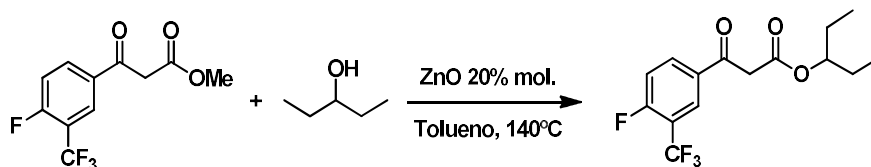
$^{13}\text{C}$  NMR [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 2 C), 9.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol, 2C), 26.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 2C), 26.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol, 2C), 46.2 ( $\text{COCH}_2$ ), 78.6 ( $\text{CH-CH}_2$ ), 88.2 ( $\text{C=CH}$ ), 115.8 (d,  $J = 19.3$  Hz,  $\text{ArC}$ , enol), 118.2 (m,  $\text{ArC}$ , 2C), 122.5 (dd,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 3.6$  Hz,  $\text{ArC}$ , enol), 126.07 (dd,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 3.6$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 133.7 (dd,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 3.7$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 150.9 (dd,  $J = 251.5$  Hz,  $J = 18.4$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 154.4 (dd,  $J = 253.5$  Hz,  $J = 18.1$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 166.2 ( $\text{CO-O}$ ), 173.4 ( $\text{C-OH}$ ), 190.5 ( $\text{C=O}$ ).

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2973, 2943, 2881, 1737, 1695, 1601, 1519, 1274, 1110.

HR-MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_3\text{Na}$  293.0960; found 293.0955

Isolated yield: 80%

Synthesis of 3-pentanyl 3-(3-trifluoromethyl-4-fluorophenyl)-3-oxopropanoate, **41f**



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): keto (71%) - enol (29%) mixture, 0.86 (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.94 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2.5H, enol  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.51 – 1.74 (m, 6.4H), 4.01 (s, 2H,  $\text{COCH}_2$ ), 4.83 (quint,  $J = 6.2$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 4.93 (quint,  $J = 6.2$  Hz, 0.4H, enol  $\text{CHCH}_2$ ), 5.68 (s, 0.4H,  $\text{CO=CH}$ , enol), 7.27 (t,  $J = 9.2$  Hz, 0.4H, enol,  $\text{ArH}$ ), 7.34 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.95 – 8.01 (m, 0.4H, enol,  $\text{ArH}$ ), 8.04 (d,  $J = 6.7$  Hz, 0.4H, enol,  $\text{ArH}$ ), 8.18 – 8.22 (m, 1H,  $\text{ArH}$ ), 8.26 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 12.75 (s, 0.40H,  $\text{OH}$ , enol).

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -61.67 (d, 1.3F,  $J = 12.6$  Hz, enol), -61.82 (d, 3F,  $J = 12.5$  Hz), -105.74 (q, 1F,  $J = 12.5$  Hz), -110.45 (q, 0.4F,  $J = 12.6$  Hz, enol).

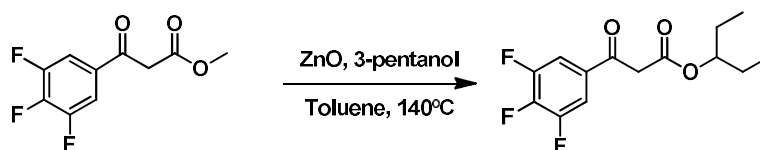
**$^{13}\text{C}$  NMR [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol), 26.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol), 46.1 ( $\text{COCH}_2$ ), 77.3 ( $\text{CH-CH}_2$ , enol), 78.6 ( $\text{CH-CH}_2$ ), 88.5 ( $\text{C=CH}$ , enol), 117.2 ( $\text{ArC}$ , enol), 117.6 ( $\text{ArC}$ ), 119.1 (dd,  $J = 13.2$  Hz,  $J = 33.6$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 121.9 (q,  $J = 272.7$  Hz,  $\text{ArC}_1$ ), 122.1 (q,  $J = 272.7$  Hz, enol,  $\text{ArC}_1$ ), 125.1 ( $\text{ArC}$ , enol), 130.0 (d,  $J = 3.8$  Hz, enol,  $\text{ArC}$ ), 131.5 (d,  $J = 9.1$  Hz, enol,  $\text{ArC}$ ), 132.4 (d,  $J = 3.7$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 134.5 (d,  $J = 9.8$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 161.1 (d,  $J = 262.2$  Hz, enol,  $\text{ArC}$ ), 162.7 (d,  $J = 265.2$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 166.6 ( $\text{CO-O}$ , C), 168.3 ( $\text{CO-O}$ , enol), 172.8 ( $\text{C-OH}$ , enol), 189.9 ( $\text{C=O}$ ).

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3076, 2993, 2958, 1739, 1681, 1614, 1504, 1319, 1124, 1006.

**Elemental analysis Calcd** for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_4$ : C: 57.83%, H: 5.76%. **Found:** C: 58.20%, H: 5.91%.

**Isolated yield:** 88%

Synthesis of 3-pentanyl 3-(3,4,5-trifluorophenyl)-3-oxopropanoate, **41g**



**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** keto (67%) - enol (33%) mixture, 0.87 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol), 1.57 (m, 4H), 1.65 (m, 2H, enol), 3.95 (s, 2H,  $\text{COCH}_2$ ), 4.83 (m, 1H), 4.92 (m, 0.5H, enol), 5 ( ), 7.44 (m, 1H,  $\text{ArH}$ , enol), 7.63 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ), 12.68 (s, 0.5H, enol,  $\text{OH}$ ).

**$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -131.7 (d,  $J = 19.9$  Hz, 2F), -133.2 (d,  $J = 19.9$  Hz, 1F, enol), -151.2 (t,  $J = 19.9$  Hz, 1F) -155.7 (t,  $J = 19.9$  Hz, 0.5F, enol)

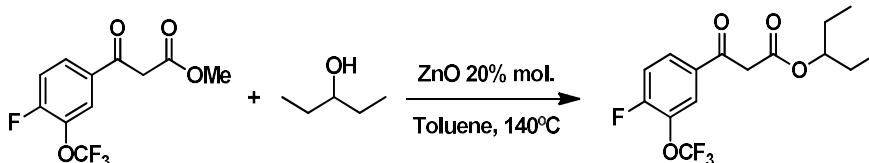
**$^{13}\text{C}$  NMR [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 2C), 9.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol, 2C), 26.2 ( $\text{CHCH}_2$ , 2C), 26.4 ( $\text{CHCH}_2$ , enol, 2C), 46.0 ( $\text{COCH}_2$ ), 77.4 ( $\text{COCH}$ , enol), 78.4 ( $\text{CHCH}_2$ ), 88.9 ( $\text{CHCH}_2$ , enol), 110.4 (dd,  $J = 16.6$  Hz,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{ArC}$ , enol, 2C), 113.1 (dd,  $J = 16.6$  Hz,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{ArC}$ , 2C), 129.6 (m,  $\text{ArC}$ , enol), 131.6 (m,  $\text{ArC}$ ), 143.4 (m,  $\text{ArC}$ ), 151.2 (m,  $\text{ArC}$ , 2C), 166.4 ( $\text{CO-O}$ ), 167.5 ( $\text{CO-O}$ , enol), 172.7 ( $\text{C-OH}$ , enol), 189.0 ( $\text{C=O}$ ).

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3018, 2962, 2921, 1755, 1628, 1517, 1450, 1217, 1174, 1043.

**HR-MS (ESI) m/z:**  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{14}H_{15}F_3O_3Na$  311.0865; **found** 311.0866

**Isolated yield:** 82%

Synthesis of 3-pentanyl 3-(3-trifluoromethoxy-4-fluorophenyl)-3-oxopropanoate, **41h**



**$^1H$  NMR (360 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):** keto (67%) - enol (33%) mixture, 0.83 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H,  $CH_2CH_3$ ), 0.92 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ , enol), 1.51 – 1.58 (m, 4H,  $CH_2CH_3$ ), 1.59 – 1.66 (m, 2H,  $CH_2CH_3$ , enol), 3.97 (s,  $COCH_2$ , 2H), 4.81 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.91 (quint,  $J = 7.3$  Hz, 0.5H, enol), 5.63 (s, 0.5H,  $CO=CH$ , enol), 7.24 (t,  $J = 8.6$  Hz, 0.5H,  $ArH$ , enol), 7.31 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H,  $ArH$ ), 7.72 (m, 1H, enol,  $ArH$ ), 7.94 (m, 2H,  $ArH$ ), 12.72 (s, 0.5H,  $OH$ , enol).

**$^{19}F$  NMR (235 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):** -59.36 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1F, enol,  $CF_3$ ), -59.42 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3F,  $CF_3$ ), -120.25 (q,  $J = 5.5$  Hz, 1F), -124.83 (q,  $J = 5.5$  Hz, 0.5F, enol).

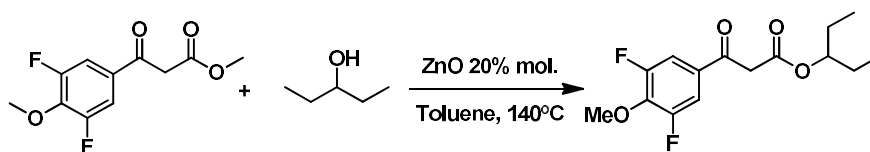
**$^{13}C$  NMR [ $^1H$ ] ( $CDCl_3$ , 91 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9.3 ( $CH_2CH_3$ , 2C), 9.5 ( $CH_2CH_3$ , enol, 2C), 26.2 ( $CH_2CH_3$ , 2C), 26.5 ( $CH_2CH_3$ , enol, 2C), 46.2 ( $COCH_2$ ), 77.2 ( $COCH$ ), 78.6 ( $COCH$ ), 80.8 ( $C=CH$ ), 117.4 (d,  $J = 19.3$  Hz,  $ArC$ , enol), 117.7 (d,  $J = 19.3$  Hz,  $ArC_{14}$ ), 121.8 (s,  $ArC$ , enol), 124.3 (s,  $ArC$ ), 126.1 (d,  $J = 8.5$  Hz,  $ArC$ , enol), 129.1 (d,  $J = 8.5$  Hz,  $ArC$ ), 130.8 (d,  $J = 3.8$  Hz,  $ArC$ , enol), 133.2 (d,  $J = 3.8$  Hz,  $ArC$ ), 136.5 (dq,  $J = 19.2$  Hz,  $J = 2.8$  Hz,  $ArC$ , enol), 136.8 (dq,  $J = 19.2$  Hz,  $J = 2.8$  Hz,  $ArC_{11}$ ), 156.1 (d,  $J = 258.4$  Hz,  $ArC$ ), 157.7 (d,  $J = 258.4$  Hz,  $ArC$ ), 166.7 ( $CO-O$ ), 168.4 ( $CO-O$ , enol), 172.9 ( $C-OH$ , enol), 189.9 ( $C=O$ ).

**IR (ATR)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ):** 3078, 2991, 2960, 1739, 1681, 1504, 1321, 1121.

**HR-MS (ESI) m/z:**  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{15}H_{16}F_4O_4Na$  359.0877; **found** 359.0884

**Isolated yield:** 92%

Synthesis of 3-pentanyl 3-(3,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-3-oxopropanoate, 40i



**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** keto (80%) - enol (20%) mixture, 0.86 (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.93 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2.1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol), 1.60 (m, 5H, keto and enol), 3.92 (s, 2H,  $\text{COCH}_2$ ), 4.07 (t,  $J = 4.0$  Hz, 0.7H,  $\text{OCH}_3$ , enol), 4.12 (t,  $J = 4.0$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.83 (quint,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 4.90 (quint,  $J = 6.7$  Hz, 0.3H, enol  $\text{CHCH}_2$ ), 5.64 (s, 0.3H,  $\text{CO=CH}$ , enol), 7.34 (d,  $J = 9.7$  Hz, 0.3H, enol, ArH), 7.53 (d,  $J = 9.7$  Hz, 2H, ArH), 12.64 (s, 0.3H, enol, OH).

**$^{19}\text{F}$  NMR (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -126.9 (s, 2F), -127.8 (s, 0.5F, enol).

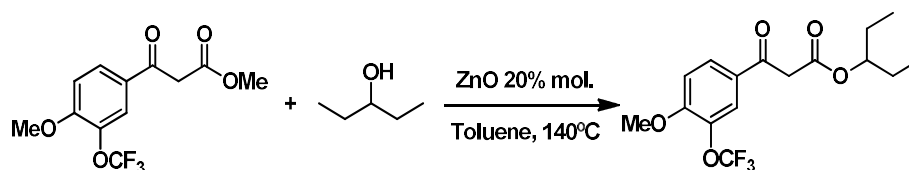
**$^{13}\text{C}$  NMR [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol), 26.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol), 45.8 ( $\text{COCH}_2$ ), 61.5 (q,  $J = 4.0$  Hz,  $\text{OCH}_3$ ), 77.0 ( $\text{CHCH}_2$ , enol), 78.4 ( $\text{CHCH}_2$ ), 88.0 ( $\text{C=CH}$ , enol,  $\text{C}_3$ ), 110.0 (dd,  $J = 17.4$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, ArC), 112.8 (dd,  $J = 17.4$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, ArC), 127.9 (t,  $J = 6.3$  Hz, ArCl), 129.8 (t,  $J = 6.3$  Hz, ArC), 138.6 (t,  $J = 13.2$  Hz, ArC), 141.1 (t,  $J = 13.2$  Hz, ArC), 156.7 (dd,  $J = 250.2$  Hz,  $J = 5.9$  Hz, ArC), 155.1 (dd,  $J = 250.2$  Hz,  $J = 5.9$  Hz, ArC), 166.7 ( $\text{CO-O}$ ), 168.3 ( $\text{CO-O}$ , enol), 172.8 ( $\text{C-OH}$ , enol), 188.9 (t,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{C=O}$ ).

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2970, 2942, 2881, 1732, 1694, 1620, 1570, 1517, 1434, 1345, 1229, 1035.

**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_4\text{Na}$  323.1063; found 323.1065

**Isolated yield:** 85%

Synthesis of 3-pentanyl 3-(3-trifluoromethoxy-4-fluorophenyl)-3-oxopropanoate, **41j**



**$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** keto (70%) - enol (30%) mixture, 0.81 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.89 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2.5H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol), 1.48 – 1.62 (m, 5.7H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , keto and enol), 3.97 (s,  $\text{COCH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ , 5H), 4.77 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.87 (quint,  $J = 7.3$  Hz, enol, 0.5H), 5.63 (s, 0.34H,  $\text{CO}=\text{CH}$ , enol), 6.98 (d,  $J = 8.6$  Hz, enol, 0.4H,  $\text{ArH}$ ), 7.02 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.62 (s, 0.4H,  $\text{ArH}$ , enol), 7.67 (dd,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 0.4H,  $\text{ArH}$ , enol), 7.83 (s, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.87 (dd,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ) 12.72 (s, 0.4H, enol,  $\text{OH}$ ).

**$^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -58.9 (s, 1.3F, enol,  $\text{OCF}_3$ , enol), -59.0 (s, 3F,  $\text{OCF}_3$ ).

**$^{13}\text{C NMR}$  [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 91 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 2C), 9.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol, 2C), 26.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 2C), 26.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , enol, 2C), 46.0 ( $\text{COCH}_2$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ , enol), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 76.9 ( $\text{COCH}$ , enol), 78.3 ( $\text{COCH}$ ), 86.9 ( $\text{C}=\text{CH}$ ), 112.2 (d,  $J = 19.3$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 112.5 (d,  $J = 19.3$  Hz,  $\text{ArC}$ , enol), 120.5 (q,  $J = 259.8$  Hz,  $\text{OCF}_3$ ), 120.7 (s,  $\text{ArC}$ , enol), 123.1 (s,  $\text{ArC}$ ), 125.9 ( $\text{ArC}$ ), 126.2 ( $\text{ArC}$ , enol), 129.1 ( $\text{ArC}$ , enol), 129.3 ( $\text{ArC}$ ), 137.8 ( $\text{ArC}$ , enol), 137.9 ( $\text{ArC}$ ), 154.3 ( $\text{ArC}$ , enol), 156.4 ( $\text{ArC}$ ), 167.1 ( $\text{CO-O}$ ), 169.5 ( $\text{CO-O}$ , enol), 173.2 ( $\text{C-OH}$ , enol), 190.1 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2972, 2937, 2918, 1731, 1683, 1666, 1515, 1257, 1210, 1164.

**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_5\text{Na}$  371.1077; found 371.1079

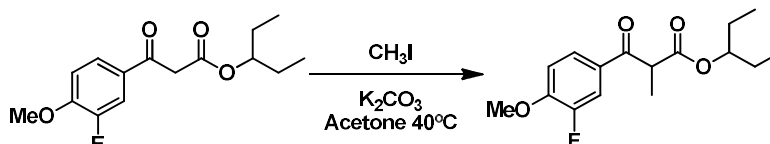
**Isolated yield:** 95%

**1.2.5.3. Procedimiento general para la reacción de  $\alpha$ -metilación**

In a well dried Schlenk, the corresponding  $\beta$ -keto ester (1 mmol) and potassium carbonate (1.2 eq) were placed. The Schlenk was refilled with argon three times and then dry acetone was introduced. After one minute of stirring to make the solution homogenous, 1.5 eq. of  $\text{CH}_3\text{I}$  (or  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$ ) were introduced. The reaction was kept overnight at  $40^\circ\text{C}$ . After reaction completion, the solution was filtered through Celite<sup>®</sup> and the solvent

was removed under vacuum. The residue was dissolved in dichloromethane and the organic phase was washed with hydrochloric acid 1M three times. The organics were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and evaporated. The residue was purified through silica gel column chromatography, yielding the desired  $\alpha$ -methylated  $\beta$ -keto ester.

Synthesis of 3-pentanyl 3-((3-fluoro-4-methoxy)phenyl)-2-methyl-3-oxopropanoate, **42a**



**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.72 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.79 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.48 (m, 7H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.29 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 4.73 (quint, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 7.00 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H, ArH), 7.73 (dd,  $J = 2.2$  Hz,  $J = 10.9$  Hz, 1H, ArH), 7.78 (ddd,  $J = 1.0$  Hz,  $J = 2.2$  Hz,  $J = 10.9$  Hz, 1H, ArH).

**$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -134.4 (s, 1F).

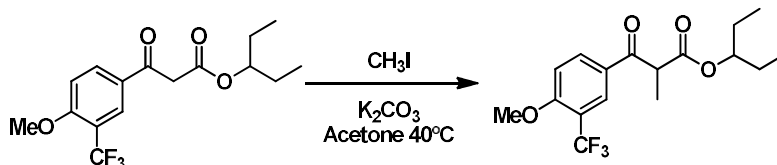
**$^{13}\text{C}$  NMR [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.6 ( $\text{COCHCH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 48.4 ( $\text{COCHCH}_3$ ), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ , enol,  $\text{C}_{13}$ ), 77.9 ( $\text{CHCH}_2$ ), 112.3 (d,  $J = 1.6$  Hz, ArC), 116.1 (d,  $J = 20.1$  Hz, ArC), 125.9 (d,  $J = 3.2$  Hz, ArC), 129.2 (d,  $J = 5.4$  Hz, ArC), 151.9 (d,  $J = 248.5$  Hz, ArC), 152.1 (d,  $J = 11.0$  Hz, ArC), 170.6 ( $\text{CO-O}$ ), 193.3 ( $\text{C=O}$ ).

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2974, 2941, 1728, 1688, 1514, 1432, 1328, 1289, 1149.

**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{FO}_4\text{Na}$  319.1316; found 319.1303

**Isolated yield:** 89%

Synthesis of 3-pentanyl 3-((3-trifluoromethyl-4-methoxy)phenyl)-2-methyl-3-oxopropanoate, **42b**



**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.75 (t,  $J = 6.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.79 (t,  $J = 6.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.42 – 1.57 (m, 7H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ), 3.99 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.35 (q,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{COCHCH}_3$ ), 4.83 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 7.08 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, ArH), 8.19 (dd,  $J = 2.0$  Hz,  $J = 8.7$  Hz, 1H, ArH), 8.25 (s, 1H, ArH)

**$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -63.42 (s, 3F).

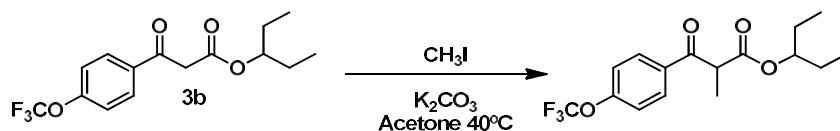
**$^{13}\text{C}$  NMR [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.6 ( $\text{COCHCH}_3$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 2C), 48.4 ( $\text{COCH}_2$ ), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 78.2 ( $\text{CHCH}_2$ ), 111.7 (ArC), 119.0 (q,  $J = 31.0$  Hz, ArC), 123.0 (q,  $J = 273.4$  Hz, ArC), 128.2 (q,  $J = 5.1$  Hz, ArC), 128.3 (ArC), 134.3 (ArC), 161.2 (ArC), 170.5 ( $\text{CO-O}$ ), 193.3 ( $\text{C=O}$ ).

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2972, 2948, 2888, 1723, 1618, 1500, 1287, 1147, 1119, 1059, 1010.

**Elemental analysis Calcd** for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_4$ : C: 57.83%, H: 5.76%. **Found:** C: 58.43%, H: 5.91%.

**Isolated yield:** 90%

Synthesis of 3-pentanyl 3-(4-trifluoromethoxyphenyl)-2-methyl-3-oxopropanoate, **42c**



**$^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.66 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.75 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.43 (m, 7H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ), 4.33 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{COCHCH}_3$ ), 4.72 (quint,  $J = 6.2$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 7.27 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, ArH), 8.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, ArH).

**$^{19}\text{F}$  NMR (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -58.1 (s, 3F).

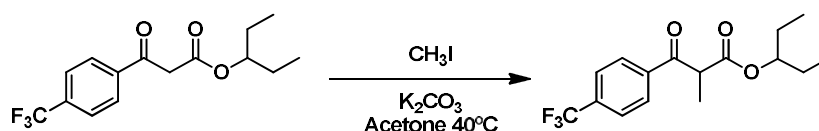
**$^{13}\text{C}$  NMR [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 91 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.4 ( $\text{CHCH}_3$ ), 26.2 ( $\text{CHCH}_2$ , 2C), 48.8 ( $\text{CHCH}_3$ ), 78.1 ( $\text{CHCH}_2$ ), 120.2 (q,  $J = 258.8$  Hz,  $\text{OCF}_3$ ), 120.4 ( $\text{ArC}$ , 2C), 130.5 ( $\text{ArC}$ , 2C), 134.3 ( $\text{ArC}$ ), 152.7 (q,  $J = 1.8$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 170.5 ( $\text{CO-O}$ ), 194.1 ( $\text{C=O}$ ).

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2976, 2914, 1740, 1680, 1603, 1422, 1255, 1166.

**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_4\text{Na}$  355.1128; **found** 355.1124

**Isolated yield:** 81%

Synthesis of 3-pentanyl 3-(4-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-3-oxopropanoate, **42d**



**$^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.70 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.79 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.45 (m, 7H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ), 4.37 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{COCHCH}_3$ ), 4.71 (quint,  $J = 6.2$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 7.74 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, ArH), 8.10 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, ArH).

**$^{19}\text{F}$  NMR (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -63.1 (s, 3F).

**$^{13}\text{C}$  NMR [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 91 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.4 ( $\text{CHCH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CHCH}_2$ , 2C), 49.0 ( $\text{CHCH}_3$ ), 78.2 ( $\text{CHCH}_2$ ), 123.4 (q,  $J = 272.7$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 125.6 (q,  $J = 3.7$  Hz,  $\text{ArC}$ , 2C), 128.8 ( $\text{ArC}$ , 2C), 134.5 (q,  $J = 32.8$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 138.8 ( $\text{ArC}$ ), 170.2 ( $\text{CO-O}$ ), 194.7 ( $\text{C=O}$ ).

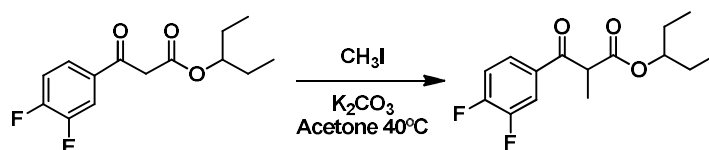
**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2973, 1736, 1697, 1459, 1410, 1323.

**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_3\text{Na}$  339.1179; **found** 339.1176

**Isolated yield:** 85%



Synthesis of 3-pentanyl 3-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-3-oxopropanoate, **42e**



**$^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.72 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.80 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.49 (m, 7H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ), 4.29 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{COCHCH}_3$ ), 4.75 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{CO-CH}$ ), 7.26 (dd,  $J = 21.0$  Hz,  $J = 8.6$  Hz, 1H, ArH), 7.82 (m, 2H, ArH).

**$^{19}\text{F}$  NMR (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -129.5 (d,  $J = 21.0$  Hz, 1F), -136.1 (d,  $J = 21.0$  Hz, 1F).

**$^{13}\text{C}$  NMR [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.5 ( $\text{COCHCH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 48.8 ( $\text{COCHCH}_3$ ), 78.3 ( $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 117.6 (d,  $J = 117.6$  Hz, ArC), 117.9 (dd,  $J = 18.1$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, ArC), 125.6 (dd,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 4.0$  Hz, ArCq), 133.2 (t,  $J = 4.0$  Hz, ArC), 150.5 (dd,  $J = 251.3$  Hz,  $J = 13.0$  Hz, ArC), 153.8 (dd,  $J = 251.3$  Hz,  $J = 13.0$  Hz, ArC), 170.3 ( $\text{CO-O}$ ), 193.1 ( $\text{C=O}$ ).

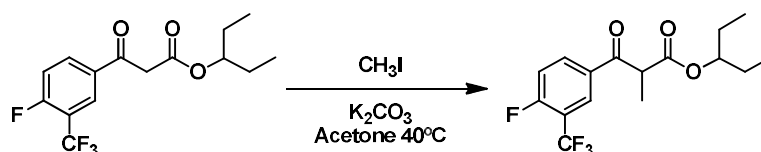
**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2973, 2941, 2880, 1735, 1693, 1612, 1517, 1431, 1282, 1110, 1021.

**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_3\text{Na}$  307.1116; **found** 307.1114

**Isolated yield:** 92%

Synthesis of 3-pentanyl 3-((3-trifluoromethyl-4-fluoro)phenyl)-2-methyl-3-oxopropanoate,

**42f**



**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.75 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.80 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.51 (m, 7H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ), 4.36 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 4.77 (quint, 7.2 Hz, 1H), 7.33 (t,  $J = 9.2$  Hz, ArH), 8.24 (ddd,  $J = 9.2$  Hz,  $J = 6.7$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 1H, ArH), 8.30 (dd,  $J = 6.7$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 1H).

**$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -61.8 (d,  $J = 12.6$  Hz, 3F), -106.3 (q,  $J = 12.6$  Hz, 1F).

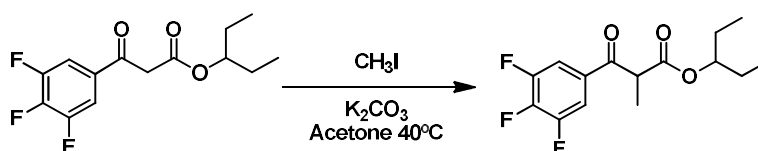
**$^{13}\text{C}$  NMR [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.4 ( $\text{CHCH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 48.8 ( $\text{COCCH}_3$ ), 78.3 ( $\text{CHCH}_2$ ), 117.5 (d,  $J = 19.4$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 120.3 (q,  $J = 260.0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 124.4 ( $\text{ArC}$ ), 128.9 (d,  $J = 8.4$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 133.1 (d,  $J = 3.7$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 136.7 ( ), 157.6 (d,  $J = 261.8$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 170.1 ( $\text{CO-O}$ ), 192.8 ( $\text{C=O}$ ).

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3076, 2993, 2958, 1739, 1681, 1614, 1504, 1319, 1124, 1006.

**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{O}_3\text{Na}$  357.1090 **found** 357.1091

**Isolated yield:** 88%

**Synthesis of 3-pentanyl 3-((3,4,5-trifluorophenyl)-2-methyl-3-oxopropanoate, 42g**



**$^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.74 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.80 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.44 – 1.50 (m, 7H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ), 4.25 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 5.75 (quint, 7.2 Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 6.7$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ).

**$^{19}\text{F}$  NMR (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -132.3 (d,  $J = 20.1$  Hz, 2F), -152.0 (t,  $J = 20.1$  Hz, 1F).

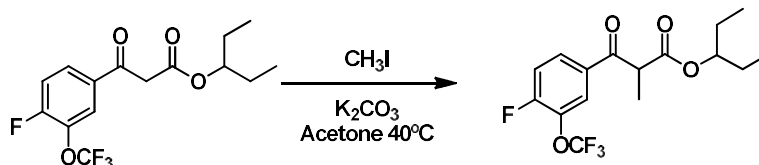
**$^{13}\text{C}$  NMR [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 64 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.4 ( $\text{CHCH}_3$ ), 26.2 ( $\text{CHCH}_2$ ), 48.7 ( $\text{CHCH}_3$ ), 78.4 ( $\text{ArC}$ ), 113.1 (m,  $\text{ArC}$ ), 131.7 (d,  $J = 4.4$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 143.3 (dt,  $J = 260.7$  Hz,  $J = 15.5$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 151.2 (ddd,  $J = 253.1$  Hz,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 3.3$  Hz,  $\text{ArC}$  2C), 170.0 ( $\text{CO-O}$ ), 192.1 ( $\text{C=O}$ ).

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2994, 2962, 2921, 1751, 1621, 1510, 1452, 1214, 1176, 1048.

**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3\text{Na}$  325.1022; **found** 325.1019

**Isolated yield:** 89%

Synthesis of 3-pentanyl 3-((3-trifluoromethoxy-4-fluoro)phenyl)-2-methyl-3-oxopropanoate, **42h**



$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.72 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.80 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.49 (m, 7H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ), 4.31 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{COCHCH}_3$ ), 4.76 (quint,  $J = 6.2$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 7.34 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H, ArH), 7.98 (m, 2H, ArH).

$^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -59.3 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3F), -120.6 (q,  $J = 4.8$  Hz, 1F).

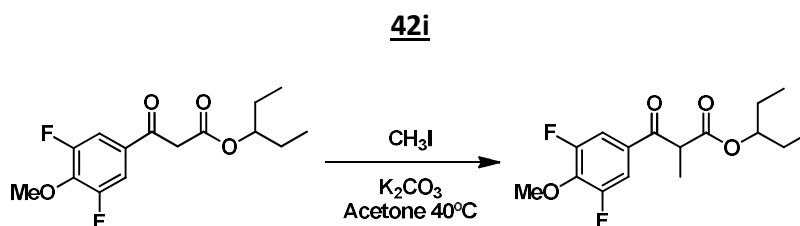
$^{13}\text{C NMR}$  [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.4 ( $\text{COCHCH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 48.8 ( $\text{COCH}_2$ ), 78.3 ( $\text{CHCH}_2$ ), 117.6 (d,  $J = 19.4$  Hz, ArC), 120.3 (q,  $J = 263.4$  Hz, ArC), 124.4 (ArC), 128.9 (d,  $J = 8.4$  Hz, ArC), 133.1 (d,  $J = 3.6$  Hz, ArC), 136.7 (dq,  $J = 12.9$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, ArC), 157.6 (d,  $J = 261.8$  Hz, ArC), 170.1 ( $\text{CO-O}$ ), 192.8 ( $\text{C=O}$ ).

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2999, 2985, 2960, 1745, 1686, 1501, 1315, 1177.

HR-MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{O}_4\text{Na}$  373.1033; found 373.1041

Isolated yield: 86%

Synthesis of 3-pentanyl 3-((3,5-difluoro-4-methoxy)phenyl)-2-methyl-3-oxopropanoate, **42i**



$^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.75 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.81 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.51 (m, 7H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ), 4.11 (t,  $J = 4.0$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.76 (quint,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 7.56 (d,  $J = 9.5$  Hz, 2H, ArH).

$^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -127.1 (s, 2F).

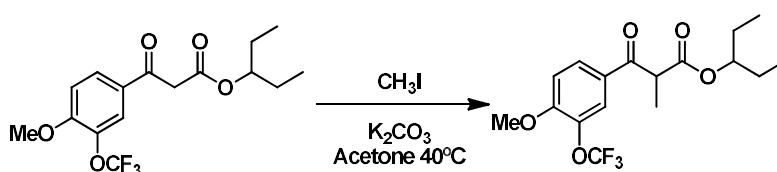
**$^{13}\text{C}$  NMR [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 91 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.6 ( $\text{CHCH}_3$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 2C), 48.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.6 (t,  $J = 4.0$  Hz,  $\text{OCH}_3$ ), 78.3 ( $\text{CHCH}_2$ ,  $\text{C}_1$ ), 112.9 (dd,  $J = 16.4$  Hz,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{ArC}$ , 2C), 129.9 (t,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 140.9 (t,  $J = 13.3$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 154.8 (dd,  $J = 250.0$  Hz,  $J = 5.7$  Hz,  $\text{ArC}$ , 2C), 170.3 ( $\text{CO-O}$ ), 192.5 (t,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{C=O}$ ).

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2970, 2942, 2881, 1732, 1694, 1620, 1570, 1517, 1434, 1345, 1229, 1035.

**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_4\text{Na}$  337.1222; **found** 337.122

**Isolated yield:** 89%

Synthesis of 3-pentanyl 3-((3-trifluoromethoxy-4-methoxy)phenyl)-2-methyl-3-oxopropanoate, **42j**



**$^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.70 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.77 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.47 (m, 7H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ), 3.95 (s,  $\text{OCH}_3$ , 3H), 4.29 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.73 (quint,  $J = 7.3$  Hz, 7.04 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.90 (s, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.95 (dd,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ).

**$^{19}\text{F}$  NMR (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -58.82 (s, 3F,  $\text{OCF}_3$ ).

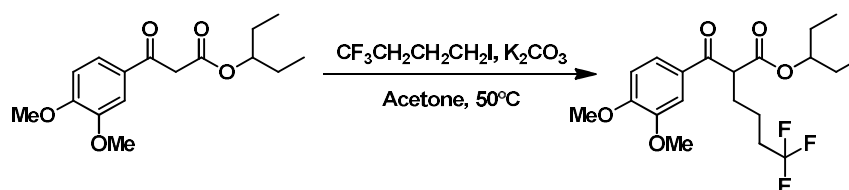
**$^{13}\text{C}$  NMR [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 91 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 16.6 ( $\text{CHCH}_3$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 48.5 ( $\text{CHCH}_3$ ), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 78.1 ( $\text{COCH}$ ,  $\text{C}_3$ ), 112.1 ( $\text{ArC}$ ), 120.5 (q,  $J = 260.5$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 123.4 ( $\text{ArC}$ ), 129.1 (d,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 129.2 ( $\text{ArC}$ ), 137.9 (d,  $J = 2$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 156.2 ( $\text{ArC}$ ), 170.6 ( $\text{CO-O}$ ), 193.1 ( $\text{C=O}$ ).

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2978, 2932, 2920, 1736, 1688, 1663, 1513, 1262, 1211, 1161.

**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_5\text{Na}$  385.1239; **found** 385.1232

**Isolated yield:** 81%

Synthesis of 3-pentanyl 3-(3,4-dimethoxybenzoyl)-6,6,6-trifluorohexanoate, 42k



$^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.68 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{H}_{14}$ ), 0.74 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{H}_{15}$ ), 1.43 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.59 (quint  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 2.08 (m, 4H, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H, COCHBu), 4.70 (quint,  $J = 6.2$  Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 6.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 7.52 (s, 1H, ArH), 7.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH).

$^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -66.9 (s, 3F).

$^{13}\text{C NMR}$  [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 91 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 20.1 (q,  $J = 2.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 26.1 ( $\text{CHCH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CHCH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 33.6 (q,  $J = 28.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 53.9 ( $\text{CHCH}_3$ , C<sub>3</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 78.1 ( $\text{CHCH}_2$ , ), 110.0 (ArC), 110.5 (ArC), 123.3 (ArC), 126.9 (q,  $J = 276.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ), 129.3 (ArC), 149.1 (ArC<sub>q</sub>), 153.7 (ArC<sub>q</sub>), 169.6 (CO-O), 192.7 (C=O).

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2970, 1965, 1730, 1675, 1585, 1514, 1418, 1257, 1134, 1023.

HR-MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_5\text{Na}$  427.1703; found 427.1702

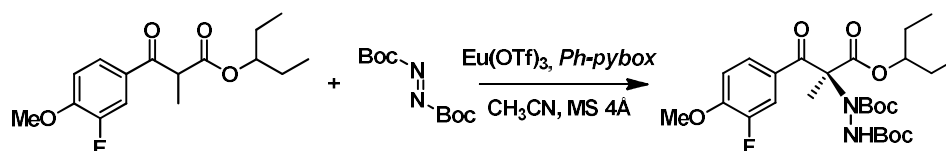
Isolated yield: 96%

**1.2.5.4. Procedimiento general para la reacción  $\alpha$ -aminación enantioselectiva**

A solution of  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  (0.017 mmol) and Ph-*pybox* (0.023 mmol) in dry acetonitrile (1.5 mL) was stirred overnight in the presence of 4Å molecular sieves under argon atmosphere. The mixture was allowed at room temperature. Then, the  $\beta$ -keto ester (0.184 mmol) and the electrophile (0.298 mmol) were sequentially added. The mixture was stirred

for the time indicated in the tables (TLC monitoring, see results part), and the product was chromatographed through a silica gel column with hexanes:ethyl acetate as eluent.

Synthesis of (S)-di-tert-butyl 1-(1-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-3-(pentan-3-yloxy)propan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate, **43a**



**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 55°C,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.93 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.00 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.27 – 1.55 (complex, abs., 18H, Boc), 1.67 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.81 (s, 3H,  $\text{CqCH}_3$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.89 (broad s, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 6.15 (s, 1H,  $\text{NH}_\text{Boc}$ ), 7.00 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz, ArH), 8.17 (s, 1H, ArH), 8.43 (s, 1H, ArH).

**$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, 55°C,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -135.5 (s, F).

**$^{13}\text{C}$  NMR [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9.3, 26.2, 26.3, 27.5, 28.1, 56.1, 79.4, 81.5, 112.4, 117.2, 126.8, 128.1, 151.3, 155.5, 156.1, 169.3, 190.1.

**Mp:** 44-45°C

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3234, 2974, 2936, 1737, 1704, 1696, 1686, 1611, 1517, 1366, 1323, 1287, 1179, 1262, 1100, 1017.

**Elemental analysis Calcd** for  $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{O}_8$ : C: 59.30%, H: 7.46%, N: 5.32%. **Found:** C: 59.47%, H: 7.54%, N: 5.16%.

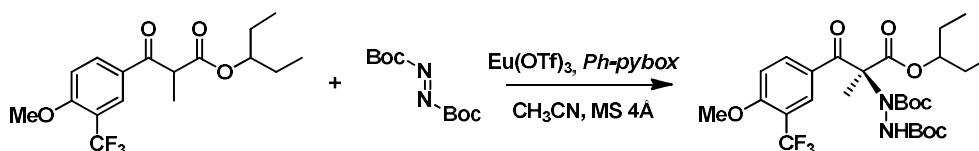
**$[\alpha]_D^{20} = 115.4^\circ$**  ( $c = 0.013$ ), 92% *ee* (absolute configuration S).

**Isolated yield:** 74%

The enantiomeric excess was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). As non-stationary phase hexane:isopropanol (95:5) and 0.5 mL/min rate was employed. As stationary phase a Daicel Chiralpack AD-H (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm) in isocratic conditions was

used. The injection was carried out with 10  $\mu$ L of **43a** dissolved in 2-propanol. A racemic mixture of **43a** showed two peaks,  $t_r(S)$  = 13.80 min and  $t_r(R)$  = 21.04 min.

Synthesis of (S)-di-tert-butyl 1-(1-(4-methoxy-3-(trifluoromethyl)phenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-3-(pentan-3-yloxy)propan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate, **43b**



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 55°C,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.96 (complex abs., 6 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.29 – 1.54 (complex abs., 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.68 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.82 (s, 3H,  $\text{CqCH}_3$ ) 3.97 (s, 3H,  $\text{OMe}$ ), 4.89 (broad s, 1H,  $\text{OCH-CH}_2$ ), 6.21 (s, 1H,  $\text{CqNH}$ ), 7.06 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H, ArH), 8.56 (s, 1H, ArH), 8.93 (s, 1H, ArH).

$^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -62.5 (s, 3F).

$^{13}\text{C NMR}$  [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.4, 9.6, 20.2, 26.1, 26.2, 27.4 – 28.0, 56.1, 79.5, 81.6 – 85.3, 111.2, 118.8, 123.2, 129.2, 134.9, 135.9, 155.8, 156.6, 160.4, 160.2, 169.4, 189.0, 190.0.

**Mp:** 33-35°C

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3297, 2980, 2938, 1739, 1716, 1689, 1610, 1607, 1507, 1457, 1366, 1330, 1282, 1262, 1229, 1142, 1128, 1054.

**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{H}]^+$  **Calcd** for  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_8$  577.2731; **found** 577.2739

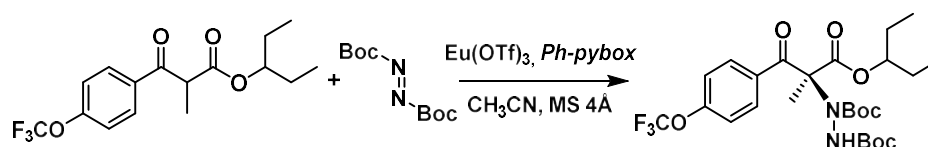
$[\alpha]_D^{20}$  = 94.3° ( $c$  = 0.010), 94% *ee* (absolute configuration *S*).

**Isolated yield:** 87%

The enantiomeric excess was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). As non-stationary phase hexane:isopropanol (98:2) and 0.5 mL/min rate were employed. As stationary phase a Daicel Chiralpack AD-H (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm) in isocratic conditions was

used. The injection was carried out with 10  $\mu\text{L}$  of **43b** dissolved in 2-propanol. A racemic mixture of **43b** showed two peaks,  $t_r(S) = 16.89$  min and  $t_r(R) = 22.92$  min.

Synthesis of (S)-di-tert-butyl 1-(2-methyl-1,3-dioxo-1-(pentan-3-yloxy)-3-(4-(trifluoromethoxy)phenyl) propan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate, **43c**



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.91 – 1.82 (complex abs., 31H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CqCH}_3$ ), 4.92 (broad s, 1H,  $\text{OCH-CH}_2$ ), 6.20 (s, 1H,  $\text{CqNH}$ ), 7.29 (broad s, 2H, ArH), 8.60 (broad s, 2H, ArH).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -57.6 (s, 3F).

$^{13}\text{C NMR}$  [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.4, 9.5, 26.2, 26.3 – 28.1, 79.6, 81.6, 116.5, 119.0, 119.8, 121.6, 124.1, 131.3, 1542.1, 155.6, 169.2, 189.4, 190.2.

**Mp:** 60-62 $^\circ\text{C}$

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3284, 2980, 2915, 1746, 1710, 1685, 1670, 1602, 1514, 1345, 1255, 1215, 1201, 1119, 1051.

**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  **Calcd** for  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$  585.2394; **found** 585.2394

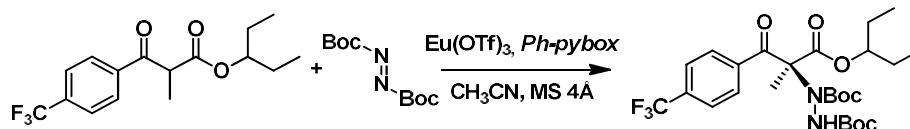
$[\alpha]_D^{20} = 105.7^\circ$  ( $c = 0.013$ ), 96% *ee* (absolute configuration S).

**Isolated yield:** 76%

The enantiomeric excess was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). As non-stationary phase hexane:isopropanol (99.5:0.5) and 1.0 mL/min rate were employed. As stationary phase a Daicel Chiralpack AD-H (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm) in isocratic conditions was used. The injection was carried out with 10  $\mu\text{L}$  of **43c** dissolved in 2-propanol. A racemic mixture of **43c** showed two peaks,  $t_r(S) = 9.41$  min and  $t_r(R) = 16.75$  min.



Synthesis of (S)-di-tert-butyl 1-(2-methyl-1,3-dioxo-1-(pentan-3-yloxy)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate, **43d**



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.91 – 1.82 (complex abs., 31H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CqCH}_3$ ), 4.92 (broad s, 1H,  $\text{OCH-CH}_2$ ), 6.20 (s, 1H,  $\text{CqNH}$ ), 7.31 (broad s, 2H, ArH), 8.60 (broad s, 2H, ArH).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -63.1 (s, 3F).

$^{13}\text{C NMR}$  [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.4, 9.5, 26.2, 26.3 – 28.1, 79.6, 81.6, 116.5, 119.0, 119.8, 121.6, 124.1, 131.3, 1542.1, 155.6, 169.2, 189.4, 190.2.

**Mp:** 42-44 $^\circ\text{C}$

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3284, 2980, 2915, 1746, 1710, 1685, 1670, 1602, 1550, 1514, 1345, 1255, 1215, 1201, 1119, 1051.

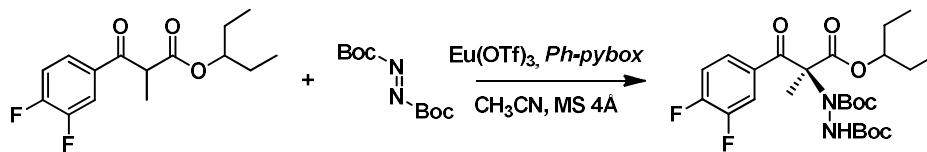
**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  **Calcd** for  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$  569.2445; **found** 569.2453

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 91.4^\circ$  ( $c = 0.009$ ), 98% *ee* (absolute configuration S).

**Isolated yield:** 77%

The enantiomeric excess was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). As non-stationary phase hexane:isopropanol (98:2) and 0.3 mL/min rate were employed. As stationary phase a Daicel Chiralpack AD-H (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm) in isocratic conditions was used. The injection was carried out with 10  $\mu\text{L}$  of **43d** dissolved in 2-propanol. A racemic mixture of **43d** showed two peaks,  $t_{\text{r}}(\text{S}) = 15.81$  min and  $t_{\text{r}}(\text{R}) = 19.12$  min.

Synthesis of (*S*)-di-*tert*-butyl 1-(1-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-3-(pentan-3-yloxy)propan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate, **43e**



$^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.91 – 1.98 (abs. complex, 32 H), 4.89 (broad s, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.23 (s, 1H,  $\text{C}_q\text{NH}$ ), 7.23 (broad singlet, 1H, ArH), 8.13 – 8.62 (complex abs., 2H, ArH).

$^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -131.28 (d,  $J = 297.6$  Hz), -137.17 (d,  $J = 150.7$  Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.6, 20.5, 26.2, 26.3, 27.4 – 28.2, 78.3, 81.6 – 85.3, 117.6, 117.0, 118.8, 131.8, 148.6, 155.7, 169.2, 188.6, 188.9, 189.7.

**Mp:** 35-37°C

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3286, 2988, 2925, 1745, 1715, 1700, 1682, 1669, 1618, 1525, 1454, 1355, 1329, 1272, 1252, 1229, 1168, 1142, 1114, 1044.

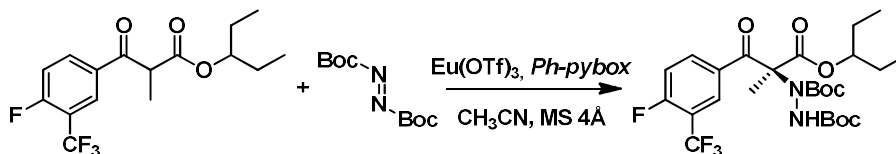
**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  **Calcd** for  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$  537.2383; **found** 537.2389

$[\alpha]_D^{20} = 91.7^\circ$  ( $c = 0.009$ ), >99% *ee* (absolute configuration *S*).

**Isolated yield:** 82%

The enantiomeric excess was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). As non-stationary phase hexane:isopropanol (95:5) and 0.3 mL/min rate were employed. As stationary phase a Daicel Chiralpack AD-H (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm) in isocratic conditions was used. The injection was carried out with 10  $\mu\text{L}$  of **43e** dissolved in 2-propanol. A racemic mixture of **43e** showed two peaks,  $t_r(S) = 16.05$  min and  $t_r(R) = 20.67$  min.

Synthesis of (*S*)-di-*tert*-butyl 1-(1-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-3-(pentan-3-yloxy)propan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate, **43f**



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $55^\circ\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 – 1.80 (complex abs., 31H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CqCH}_3$ ), 4.92 (broad s, 1H,  $\text{OCH-CH}_2$ ), 6.25 (s, 1H,  $\text{CqNH}$ ), 7.37 (s, 1H, ArH), 8.97 (complex abs., 2H, ArH).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $55^\circ\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -61.4 (complex abs., 3F), -108.6 (complex abs., 1F).

$^{13}\text{C NMR}$  [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.4, 9.6, 19.9, 26.1, 26.3, 27.5 – 29.6, 79.7, 81.7, 83.4, 116.7, 118.7, 120.8, 123.6, 129.2, 131.2, 135.3, 155.8, 156.7, 160.6, 163.2, 169.0, 188.4, 189.6.

**Mp:** 39-41 $^\circ\text{C}$

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3295, 2980, 2915, 1749, 1724, 1702, 1690, 1679, 1615, 1520, 1334, 1270, 1245, 1200, 1155.

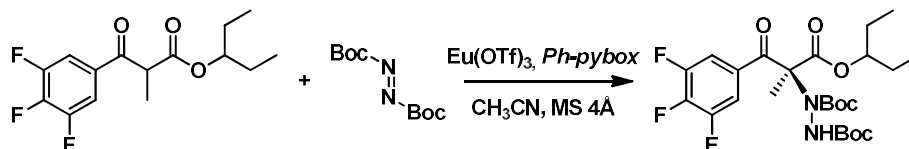
**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$  587.2365; **found** 557.2351

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 107.7^\circ$  ( $c = 0.010$ ), 93% *ee* (absolute configuration *S*).

**Isolated yield:** 75%

The enantiomeric excess was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). As non-stationary phase hexane:isopropanol (99:1) and 0.5 mL/min rate were employed. As stationary phase a Daicel Chiralpack AD-H (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm) in isocratic conditions was used. The injection was carried out with 10  $\mu\text{L}$  of **43f** dissolved in 2-propanol. A racemic mixture of **43f** showed two peaks,  $t_{\text{r}}(\text{S}) = 16.51$  min and  $t_{\text{r}}(\text{R}) = 20.65$  min.

Synthesis of (*S*)-di-*tert*-butyl 1-(1-(3,4,5-trifluorophenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-3-(pentan-3-yloxy)propan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate, **43g**



**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 55°C, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 0.98 (complex abs., 6 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.40 – 1.78 (complex abs., 25H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CqCH<sub>3</sub>), 4.91 (broad s, 1H, OCH-CH<sub>2</sub>), 6.24 (s, 1H, CqNH), 7.98 – 8.50 (complex abs., 2H, ArH).

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 55°C, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** -133.0 (complex abs., 2F), -153.7 (complex abs., 1F).

**<sup>13</sup>C NMR [<sup>1</sup>H] (CDCl<sub>3</sub>, 91 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9.3, 9.6, 20.0, 20.9, 26.1, 27.6 – 28.1, 79.8, 81.8, 83.6, 113.8, 114.0, 114.6, 126.7, 130.3, 141.1, 144.0, 144.2, 149.4, 149.5, 152.3, 155.5, 187.5, 188.8.

**Mp:** 37-39°C

**IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3286, 2988, 2925, 1745, 1715, 1700, 1682, 1669, 1618, 1525, 1454, 1355, 1329, 1272, 1252, 1229, 1168, 1142, 1114, 1044.

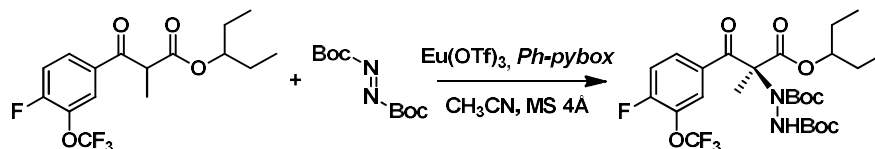
**$[\alpha]_D^{20}$  = 126.7°** (*c* = 0.009), 90% *ee* (absolute configuration *S*).

**HR-MS (ESI) *m/z*:** [M+Na]<sup>+</sup> **Calcd** for C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Na 555.2289; **found** 555.2298

**Isolated yield:** 74%

The enantiomeric excess was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). As non-stationary phase hexane:isopropanol (98:2) and 0.3 mL/min rate were employed. As stationary phase a Daicel Chiralpack AD-H (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm) in isocratic conditions was used. The injection is carried out with 10  $\mu$ L of **43g** dissolved in 2-propanol. A racemic mixture of **43g** showed two peaks, *t<sub>r</sub>*(*S*) = 15.21 min and *t<sub>r</sub>*(*R*) = 19.65 min.

Synthesis of (S)-di-tert-butyl 1-(1-(4-fluoro-3-(trifluoromethoxy)phenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-3-(pentan-3-yloxy)propan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate, **43h**



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 55°C,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.96 (complex abs., 6 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.30 – 1.56 (complex abs., 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.68 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.83 (s, 3H,  $\text{CqCH}_3$ ), 4.91 (broad s, 1H,  $\text{OCH-CH}_2$ ), 6.21 (s, 1H,  $\text{CqNH}$ ), 7.29 (s, 1H, ArH), 8.56 (complex abs., 2H, ArH).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 55°C,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -58.8 (complex abs., 3F), -121.7 (complex abs., 1F).

$^{13}\text{C NMR}$  [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.3, 26.2, 26.3, 27.5 – 28.0, 79.7, 80.7, 81.7, 116.7, 121.7, 125.7, 135.9, 136.3, 155.5, 159.5, 161.7, 168.9, 183.7.

**Mp:** 51-54°C

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3286, 2988, 2925, 1745, 1725, 1702, 1690, 1679, 1615, 1520, 1451, 1345, 1329, 1272, 1252, 1230, 1163.

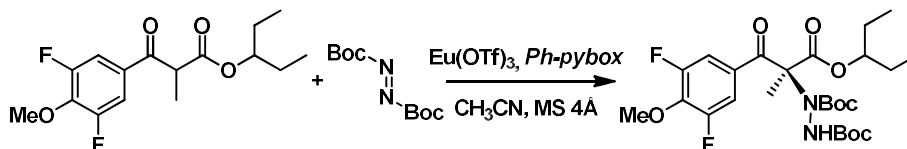
**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  **Calcd** for  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$  603.2320; **found** 603.2300

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 79.4^\circ$  ( $c = 0.010$ ), 94% *ee* (absolute configuration S).

**Isolated yield:** 70%

The enantiomeric excess was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). As non-stationary phase hexane:isopropanol (99:1) and 0.5 mL/min rate were employed. As stationary phase a Daicel Chiralpack AD-H (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm) in isocratic conditions was used. The injection was carried out with 10  $\mu\text{L}$  of **43h** dissolved in 2-propanol. A racemic mixture of **43h** showed two peaks,  $t_{\text{r}}(\text{S}) = 17.85$  min and  $t_{\text{r}}(\text{R}) = 22.94$  min.

Synthesis of (S)-di-tert-butyl 1-(1-(3,5difluoro-4-methoxyphenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-3-(pentan-3-yloxy)propan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate, **43i**



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 55°C,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.96 (complex abs., 6 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.32 – 1.56 (complex abs., 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.66 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.80 (s, 3H,  $\text{CqCH}_3$ ) 4.09 (s, 3H,  $\text{OMe}$ ), 4.89 (broad s, 1H,  $\text{OCH-CH}_2$ ), 6.16 (s, 1H,  $\text{CqNH}$ ), 8.16 (s, 2H, ArH).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 55°C,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -127.8 (s, 3F).

$^{13}\text{C NMR}$  [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.3, 9.4, 20.4, 26.2, 26.3, 27.6 – 28.1, 61.3, 79.6, 81.7, 113.7, 128.9, 140.1, 153.3, 153.3, 153.4, 155.6, 155.7, 155.8, 159.2, 169.0, 188.3.

**Mp:** 42-43°C

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3291, 2981, 2922, 1745, 1725, 1682, 1664, 1621, 1522, 1454, 1361, 1329, 1272, 1252, 1229, 1168, 1142, 1114, 1044.

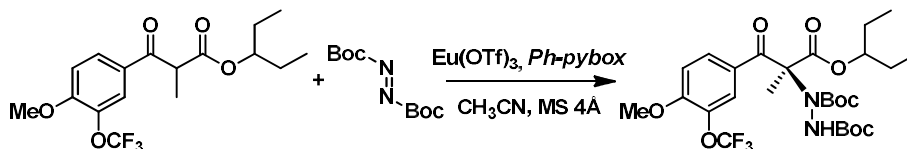
**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  **Calcd** for  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$  567.2488; **found** 567.2493

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 101.1^\circ$  ( $c = 0.011$ ), 92% *ee* (absolute configuration S).

**Isolated yield:** 76%

The enantiomeric excess was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). As non-stationary phase hexane:isopropanol (98:2) and 0.5 mL/min rate were employed. As stationary phase a Daicel Chiralpack AD-H (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm) in isocratic conditions was used. The injection was carried out with 10  $\mu\text{L}$  of **43i** dissolved in 2-propanol. A racemic mixture of **43i** showed two peaks,  $t_{\text{r}}(\text{S}) = 10.03$  min and  $t_{\text{r}}(\text{R}) = 15.45$  min.

Synthesis of (S)-di-tert-butyl 1-(1-(4-methoxy-3-(trifluoromethoxy)phenyl)-2-methyl-1,3-dioxo-3-(pentan-3-yloxy)propan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate, **43j**



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 55°C,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.97 (complex abs., 6 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.26 – 1.71 (complex abs., 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.68 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.83 (s, 3H,  $\text{CqCH}_3$ ) 3.96 (s, 3H,  $\text{OMe}$ ), 4.91 (broad s, 1H,  $\text{OCH-CH}_2$ ), 6.19 (s, 1H,  $\text{CqNH}$ ), 7.06 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, ArH), 8.37 (s, 1H, ArH), 8.73 (s, 1H, ArH).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -58.4 (s, 3F).

$^{13}\text{C NMR}$  [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.3, 20.7, 26.2, 26.3, 27.5 – 28.1, 56.0, 79.5, 81.4, 111.9, 119.34, 121.9, 124.6, 127.9, 130.2, 137.8, 155.4, 155.5, 156.13, 169.2, 160.2, 169.4, 189.3.

**Mp:** 63-64°C

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3294, 2981, 2922, 1715, 1709, 1679, 1622, 1615, 1502, 1454, 1361, 1329, 1272, 1262, 1229, 1142, 1128, 1054.

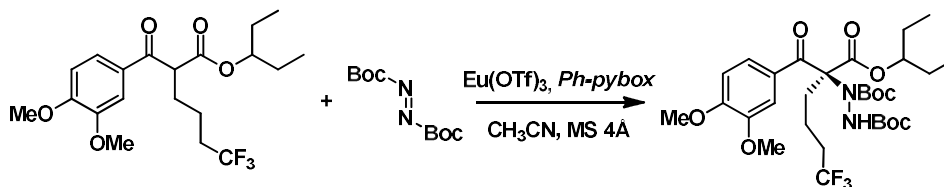
**HR-MS (ESI)  $m/z$ :** [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_9$  593.2680; **found** 593.3682

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 81.4^\circ$  ( $c = 0.010$ ), 90% *ee* (absolute configuration *S*).

**Isolated yield:** 75%

The enantiomeric excess was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). As non-stationary phase hexane:isopropanol (98:2) and 0.5 mL/min rate were employed. As stationary phase a Daicel Chiralpack AD-H (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm) in isocratic conditions was used. The injection was carried out with 10  $\mu\text{L}$  of **43j** dissolved in 2-propanol. A racemic mixture of **43j** showed two peaks,  $t_{\text{r}}(\text{S}) = 14.00$  min and  $t_{\text{r}}(\text{R}) = 21.40$  min.

Synthesis of (*S*)-di-*tert*-butyl 1-(2-(3,4-dimethoxybenzoyl)-6,6,6-trifluoro-1-oxo-1-(pentan-3-yloxy)hexan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate, **43k**



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 – 1.70 (complex abs., 31H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CqCH}_3$ ), 1.94 (m, 4H,  $-\text{CH}_2$ ), 2.30 (m, 2H,  $-\text{CH}_2$ ), 3.94 (broad s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.91 (broad s, 1H,  $\text{OCH}-\text{CH}_2$ ), 6.15 (s, 1H,  $\text{CqNH}$ ), 6.91 (broad s, 1H, ArH), 7.99-8.38 (complex abs., 2H, ArH).

$^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -61.4 (complex abs., 3F), -108.6 (complex abs., 1F).

$^{13}\text{C NMR}$  [ $^1\text{H}$ ] ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.3, 9.5, 9.6, 17.6, 26.0, 26.1, 26.2, 26.3 – 29.6, 33.6, 33.9, 34.2, 55.9, 56.1, 78.3, 79.5, 81.5, 81.7, 84.9, 110.1, 111.1, 111.4, 122.9, 123.8, 125.3, 128.1, 148.6, 152.9, 155.6, 155.8, 169.4, 188.8, 189.7.

**Mp:** 78-80°C

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3300, 2982, 2925, 1744, 1715, 1701, 1690, 1679, 1600, 1510, 1337, 1277, 1241, 1204, 1145, 975, 750.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 99.3^\circ$  ( $c = 0.008$ ), 99% *ee* (absolute configuration *S*).

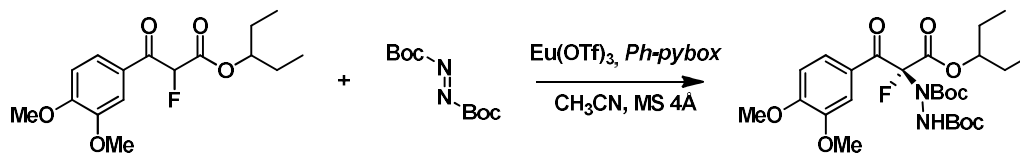
**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_9$  635.3150; **found** 635.3164

**Isolated yield:** 78%

The enantiomeric excess was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). As non-stationary phase hexane:isopropanol (95:5) and 0.5 mL/min rate were employed. As stationary phase a Daicel Chiralpack AD-H (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm) in isocratic conditions was used. The injection was carried out with 10  $\mu\text{L}$  of **43k** dissolved in 2-propanol. A racemic mixture of **43k** showed two peaks,  $t_{\text{r}}(\text{S}) = 10.40$  min and  $t_{\text{r}}(\text{R}) = 18.95$  min.



Synthesis of (*R*)-di-*tert*-butyl 1-(1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-fluoro-1,3-dioxo-3-(3-pentanyloxy)propan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate, **48**



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.79 (abs. compl., 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.30-1.46 (abs. compl., 22H, Boc(H),  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.34 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.77 (abs. compl., 1H,  $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 6.38 (s, 1H,  $\text{NH}\text{Boc}$ ), 6.55 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, ArH), 8.08 (s, 1H, ArH), 8.26 (s, 1H, ArH).

$^{19}\text{F NMR}$  (DMSO, 100.6 MHz)  $\delta$  (ppm): -122.1 (s, 1F).

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO, 100.6 MHz)  $\delta$  (ppm): 8.3, 8.6, 25.0, 25.2, 26.9, 27.7, 55.5, 55.7, 78.5, 78.8, 79.8, 110.8, 125.0, 126.2, 148.1, 153.5, 154.6, 155.2, 159.6, 186.1.

**Mp:** 37-39°C

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3313, 2975, 2937, 2882, 1736, 1691, 1594, 1584, 1515, 1460, 1418, 1368, 1262, 1241, 1147, 1020.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 99.3^\circ$  ( $c = 0.012$ ), 94% *ee* (absolute configuration *S*).

**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{O}_9\text{Na}$  565.2532; **found** 565.2528

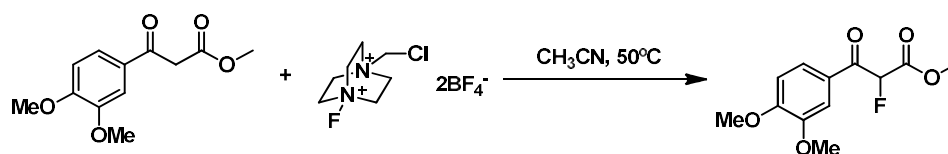
**Isolated yield:** 78%.

The enantiomeric excess was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). As non-stationary phase hexane:isopropanol (95:5) and 0.5 mL/min rate were employed. As stationary phase a Daicel Chiralpack AD-H (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm) in isocratic conditions was used. The injection was carried out with 10  $\mu\text{L}$  of **48** dissolved in 2-propanol. A racemic mixture of **48** showed two peaks,  $t_{\text{r}}(\text{S}) = 19.03$  min and  $t_{\text{r}}(\text{R}) = 37.29$  min.

**1.2.5.5. Procedimiento general para la introducción de un átomo de flúor en posición intercarbonílica**

In a 25 mL round bottom flask with a magnetic stirrer 3.15 mmol of Selectfluor<sup>®</sup> are dissolved in 10 mL of acetonitrile. Then, 2.1 mmol of the desired  $\beta$ -keto ester were disposed into the system. The reaction was warmed up to 50°C for 24 hours. The reaction completion was followed by TLC. Once there were no evidences of the presence of the starting material, the crude was poured into 25 mL of methyl *tert*-butyl ether. After filtration, the organics were removed in a vacuum system and the crude residue was purified by flash silica gel chromatography using a mixture of hexane:ethyl acetate obtaining the desired  $\alpha$ -fluoro  $\beta$ -keto ester.

**Synthesis of methyl 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-fluoro-3-oxopropanoate, 46**



**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** keto (95%) - enol (5%) mixture, 3.75 (s, 0.15H, OCH<sub>3</sub>, enol), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 0.15H, OCH<sub>3</sub>, enol), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.85 (d,  $J$  = 49.5 Hz, 1H, CO-CHF), 6.92 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H, ArH), 7.57 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H, ArH), 7.74 (dd,  $J$  = 2.1 Hz,  $J$  = 8.6Hz, 1H, ArH).

**<sup>19</sup>F NMR (235 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** -188.8 (d,  $J$  = 49.5 Hz, 1F).

**<sup>13</sup>C NMR [<sup>1</sup>H] (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)  $\delta$  (ppm):** 53.3 (OCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 90.1 (d,  $J$  = 197.3 Hz, CO-CHF), 110.3 (ArC), 111.2 (d,  $J$  = 2.3 Hz, ArC), 125.1 (d,  $J$  = 5.4 Hz, ArC), 126.4 (d,  $J$  = 2.3, ArC), 149.4 (ArC), 154.7 (ArC), 165.4 (d,  $J$  = 23.2 Hz, CO-O), 187.7 (d,  $J$  = 20.1 Hz, C=O).

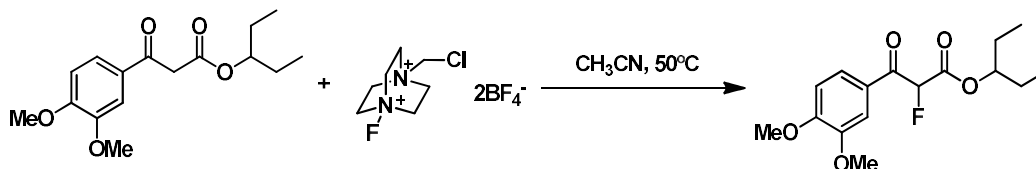
**Mp:** 59-60°C

**IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3087, 3015, 2965, 2847, 1742, 1681, 1596, 1588, 1516, 1467, 1437, 1423, 1263, 1249, 1153, 1024.

**HR-MS (ESI) m/z:**  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{12}H_{13}FO_5Na$  279.0639; **found** 279.0631

**Isolated yield:** 95%.

Synthesis of 3-pentanyl 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-fluoro-3-oxopropanoate, **47**



**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):** keto (92%) - enol (8%) mixture, 0.70 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 0.86 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1.62 (abs. compl., 4H,  $CH_2CH_3$ ), 3.93 (s, 3H,  $OCH_3$ ,  $H_{11}$ ), 3.96 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.89 (quint,  $J = 6.2$  Hz, 1H,  $CHCH_2$ ), 5.82 (d,  $J = 48.9$  Hz, 1H,  $CO-CHF$ ), 6.91 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H,  $ArH$ ), 7.57 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H,  $ArH$ ), 7.74 (dd,  $J = 1.9$  Hz,  $J = 8.6$  Hz, 1H,  $ArH$ ).

**$^{19}F$  NMR (235 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):** -188.3 (d,  $J = 48.8$  Hz, 1F).

**$^{13}C$  NMR [ $^1H$ ] ( $CDCl_3$ , 101 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9.4 ( $CH_2CH_3$ ), 9.6 ( $CH_2CH_3$ ), 26.4 ( $CH_2CH_3$ ), 26.5 ( $CH_2CH_3$ ), 56.2 ( $OCH_3$ ), 56.3 ( $OCH_3$ ), 80.1 ( $CHCH_2$ ), 89.7 (d,  $J = 200.3$  Hz,  $CO-CHF$ ), 110.3 ( $ArC$ ), 111.2 (d,  $J = 2.1$  Hz,  $ArC$ ), 125.0 (d,  $J = 4.6$  Hz,  $ArC$ ), 126.6 (d,  $J = 2.1$ ,  $ArC$ ), 149.4 ( $ArC$ ), 154.6 ( $ArC$ ), 165.4 (d,  $J = 23.2$  Hz,  $CO-O$ ), 188.1 (d,  $J = 20.1$  Hz,  $C=O$ ).

**IR (ATR)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ):** 3085, 2969, 2847, 1749, 1679, 1596, 1586, 1516, 1463, 1423, 1263, 1224, 1159, 1018.

**HR-MS (ESI) m/z:**  $[M+Na]^+$  Calcd for  $C_{16}H_{21}FO_5Na$  335.1265; **found** 335.1267

**Isolated yield:** 95%.

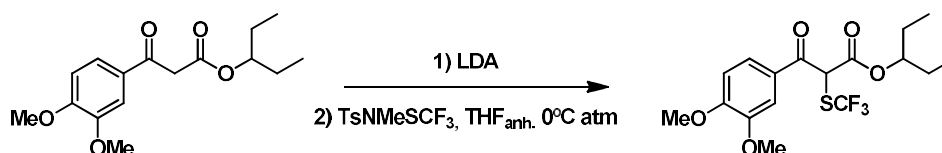
**1.2.5.6. Método general para la introducción del grupo trifluorometiltionato en posición intercarbonílica**

A dry and nitrogen-flushed-10mL tube equipped with a magnetic stirrer and a septum was charged with the desired  $\beta$ -keto ester (0.38 mmol) and  $TsNMeSCF_3$  (1.2 equiv.). Tube was evacuated and refilled with nitrogen three times, then dry 0.5 mL of THF were

added. Under a gentle argon atmosphere, the reaction mixture was cooled to 0°C, and LDA 2M (0.2equiv.) solution (in THF/heptanes/ethylbenzene) was added dropwise via a syringe. The conversion was checked by TLC until the starting material disappeared. The reaction was quenched with distilled water after completion. The reaction was warmed at room temperature and 5 mL of Et<sub>2</sub>O were added. The organic layer was washed with aqueous 0.5M HCl, NaHCO<sub>3</sub> saturated solution, NaCl 1M solution, and then the organics were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration, the solvent was removed, and the crude was purified by flash chromatography to give the desired product.

Synthesis of 3-pentanyl 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-trifluoromethylthio-3-oxopropanoate,

**51**



**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz)  $\delta$  (ppm):** keto (57%) - enol (43%) mixture, 0.69 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.80 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.94 (t,  $J$  = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 1.5H, enol), 1.51 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 4H), 1.69 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 1H, enol), 3.90 (s, 0.6H, OCH<sub>3</sub>, enol), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.77 (quint,  $J$  = 6.2 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 4.97 (quint,  $J$  = 6.2 Hz, 0.2H, CHCH<sub>2</sub>, enol), 5.59 (s, CHSCF<sub>3</sub>), 6.89 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 0.3H, ArH, enol), 6.91 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 0.3H, ArH), 7.26 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 0.2H, ArH, enol), 7.34 (dd,  $J$  = 1.9 Hz,  $J$  = 8.5 Hz, 0.3H, ArH, enol), 7.53 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, ArH), 7.70 (dd,  $J$  = 2.1 Hz,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, ArH), 14.81 (s, 0.2H, enol, OH).

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** -40.6 (s, 3F, SCF<sub>3</sub>), -44.8 (s, 0.6F, enol, SCF<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 91 MHz)  $\delta$  (ppm):** 9.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 9.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 9.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, enol), 26.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, enol), 55.4 (CHSCF<sub>3</sub>), 55.8 (OCH<sub>3</sub>, enol), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 79.6 (CHCH<sub>2</sub>, enol), 80.4 (CHCH<sub>2</sub>), 110.0 (ArC, enol), 110.2 (ArC), 110.8 (ArC), 112.3 (ArC, enol), 123.1 (ArC, enol), 124.3 (ArC), 127.6 (ArC), 129.3 (q,  $J$  = 312.1 Hz, SCF<sub>3</sub>, enol), 130.0 (q,  $J$  = 312.1 Hz, SCF<sub>3</sub>), 148.1 (ArC, enol), 149.4 (ArC), 151.3 (ArC, enol), 154.7 (ArC), 166.1 (CO-O), 173.3 (CO-O, enol), 183.5 (C-OH, enol), 186.9 (C=O).

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -aminación

**IR (ATR):** 3084, 2970, 2939, 2881, 2843, 1735, 1675, 1585, 1515, 1462, 1420, 1259, 1152, 1108, 1020, 718.

**HR-MS (ESI) m/z:**  $[M+Na]^+$  **Calcd** for  $C_{17}H_{21}F_3O_5SNa$  417.0954; **found** 417.0965

**Isolated yield:** 66%.





*“Fluorine leaves nobody indifferent; it inflames emotions be that affections or aversions.  
As a substituent, it is rarely boring, always good for a surprise, but often completely  
unpredictable”*

Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *110*, 1496



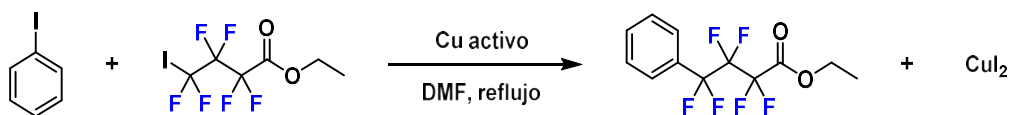


### 1.3. Reacción de $\alpha$ -trifluorometilación de $\beta$ -cetoésteres cíclicos altamente enantioselectiva

#### 1.3.1. Introducción del grupo trifluorometilo en moléculas orgánicas

Dentro del marco de diseño de fármacos, la incorporación estereoespecífica de sustituyentes alquílicos polifluorados es una potente táctica utilizada para potenciar la selectividad de unión fármaco-proteína, aumentar la lipofilia y/o evitar problemas de metabolismo derivados de la oxidación del enlace C-H *in vivo*.<sup>19b,30</sup> En particular, la producción catalítica de productos estereogénicos que contengan un grupo trifluorometilo se ha convertido en un importante objetivo para los profesionales en síntesis química y farmacológica.<sup>70</sup>

En 1928, se describió por primera vez la actividad biológica de moléculas orgánicas trifluorometiladas,<sup>71</sup> incluyendo el *m*-nitrotrifluorometilbenceno y el trifluorometilbenceno. Desde aquel momento, el grupo CF<sub>3</sub> se ha convertido en un atractivo sustituyente debido a las propiedades que aporta.



Esquema 33: Ejemplo de introducción de un grupo fluorado sobre yodobenceno llevado a cabo por McLoughlin y colaboradores

Según nuestro conocimiento, la primera introducción de cadenas fluoradas en moléculas orgánicas corresponde al trabajo de McLoughlin<sup>72</sup> en el año 1968. Diseñó un método para introducir grupos polifluorados en anillos aromáticos. La reacción se lleva a cabo a partir del compuesto aromático correspondiente, una fuente de cobre y el haluro

<sup>70</sup> a) Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875. b) Noritake, S.; Shibata, N.; Nomura, Y.; Huang, Y.; Matsnev, A.; Nakamura, S.; Toru, T.; Cahard, D. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3599. c) Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4986.

<sup>71</sup> Lehmann, F. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* **1928**, *130*, 250.

<sup>72</sup> McLoughlin, V. C. R.; Thrower, J. *Manufacture of Organic Compounds Containing Fluorine*. US3408411 (A). **1968**-10-29

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

polifluorado de al menos 3 carbonos, ya que en general la reacción se daba más fácilmente cuando el alcano tenía mayor cantidad de flúor (*Esquema 33*).

Sin embargo, a pesar de la gran revolución que supuso la formación de un enlace  $C_{Ar}-(CF_2)_n-R$ , la formación directa del enlace  $C_{Ar}-CF_3$  no resultó satisfactoria siguiendo tal metodología.

No fue hasta un año más tarde,<sup>73</sup> cuando se logró introducir el grupo trifluorometilo satisfactoriamente en derivados de yodobenceno (*Esquema 34*), mediante el uso de yoduro de trifluorometilo, en un tubo de acero inoxidable sellado (ya que el yoduro de trifluorometilo es un gas) y bajo agitación mecánica.



*Esquema 34: Ejemplo de la primera introducción de  $CF_3$  sobre derivados de yodobenceno*

Desde aquel momento, la introducción del grupo trifluorometilo sobre moléculas orgánicas ha sufrido un gran desarrollo, sobre todo en relación a la síntesis de compuestos biológicamente activos.

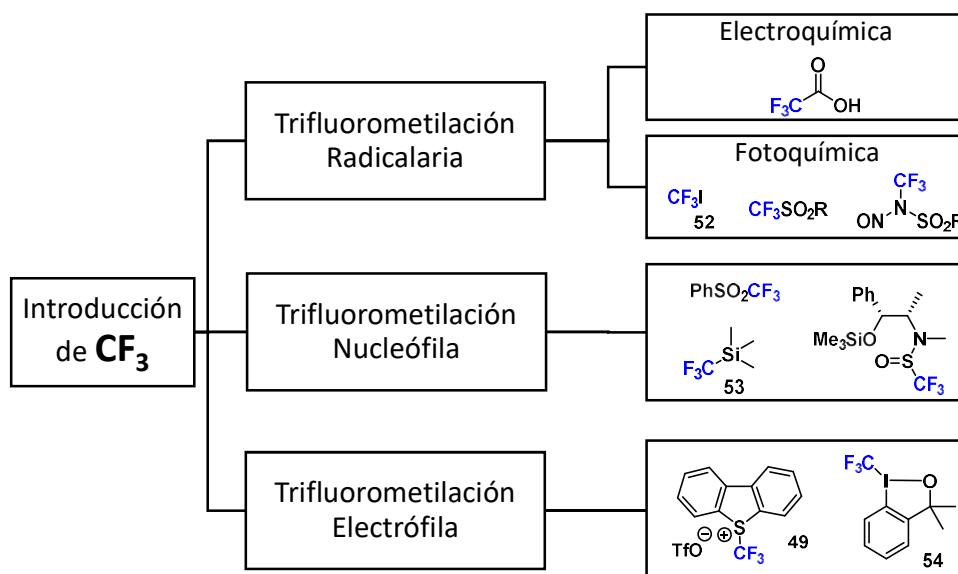
Hoy en día, existen varios métodos para la introducción del grupo  $CF_3$  en moléculas orgánicas (*Esquema 35*), como son los métodos de trifluorometilación radicalaria (entre las que se encuentran la electroquímica<sup>74</sup> y la fotoquímica<sup>70</sup>), nucleófila<sup>75</sup> y electrófila.<sup>76</sup>

<sup>73</sup> Kobayashi, Y.; Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *47*, 4095.

<sup>74</sup> Uneyama, K.; Ueda, K. *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 853.

<sup>75</sup> a) Ruppert, I.; Schlich, K.; Volbach, W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2195; b) Prakash, G. K. S.; Krishnamurti, R.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 393. c) Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3253. d) Roussel, S.; Billard, T.; Langlois B. R.; Saint-Jalmes, L. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 939.

<sup>76</sup> (a) Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156; (b) Umemoto, T.; Adachi, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5692. c) Eisenberger, P.; Gischig, S.; Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579; d) Kieltisch, I.; Eisenberger, P.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 754.



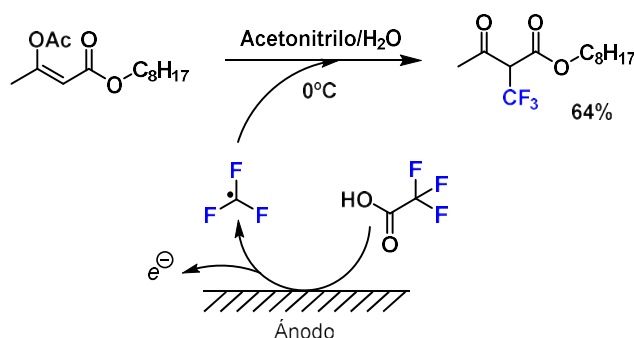
Esquema 35: Metodologías para la introducción del grupo trifluorometilo

Con el fin de entender mejor el funcionamiento del tipo de trifluorometilaciones comentadas en el párrafo anterior, se explicará brevemente en qué consiste cada una de ellas indicando algunos ejemplos relevantes.

### 1.3.1.1. Trifluorometilación radicalaria

Las trifluorometilaciones utilizando métodos electroquímicos basan su gran interés en la accesibilidad del agente trifluorometilante, el ácido trifluoroacético (TFA). Uneyama y colaboradores<sup>74</sup> describieron la trifluorometilación de sistemas  $\beta$ -dicarbonílicos mediante electrólisis del TFA. En el caso que se muestra en el *Esquema 36*, se lleva a cabo una electrólisis a intensidad controlada ( $50 \text{ mA/cm}^2$ ) en una celda no dividida y utilizando electrodos de platino. En el ánodo se genera el radical trifluorometilo que en presencia del enolato correspondiente, éstos colapsan formando el producto con la unidad de trifluorometilo en posición intercarbonílica con buen rendimiento.

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila



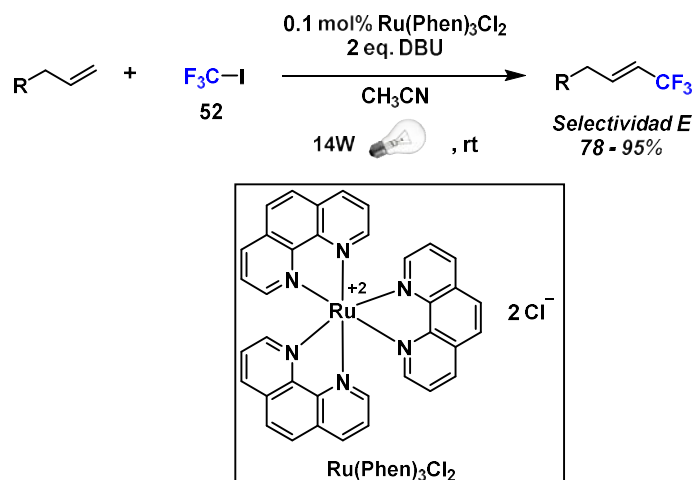
Esquema 36: Adición electroquímica del grupo  $CF_3$  en sistema  $\beta$ -dicarbónico

Siguiendo con la introducción de trifluorometilo mediante metodologías radicalarias, el uso de la fotoquímica también comenzó a desarrollarse en los años 80.<sup>77</sup> Desde aquel entonces ha habido mucho interés en poner a punto metodologías para la introducción de  $CF_3$  en moléculas orgánicas utilizando variantes fotoquímicas. Por ejemplo, Cho y colaboradores<sup>78</sup> describieron un método de trifluorometilación de alquenos mediante catálisis fotoredox utilizando la luz visible de una bombilla. Los reactivos eran yoduro de trifluorometilo y un complejo de rutenio (Esquema 37). La reacción funciona especialmente bien en alquenos terminales para dar lugar selectivamente alquenos trifluorometilados con estereoquímica *E*. Mediante esta metodología es posible obtener productos de trifluorometilación con distintos grupos funcionales, debido a las suaves condiciones de reacción.

<sup>77</sup> (a) Davies, T.; Haszeldine, R. N.; Tipping, A. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1980**, 927. (b) Kamigata, N.; Fukushima, T.; Yoshida, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1559

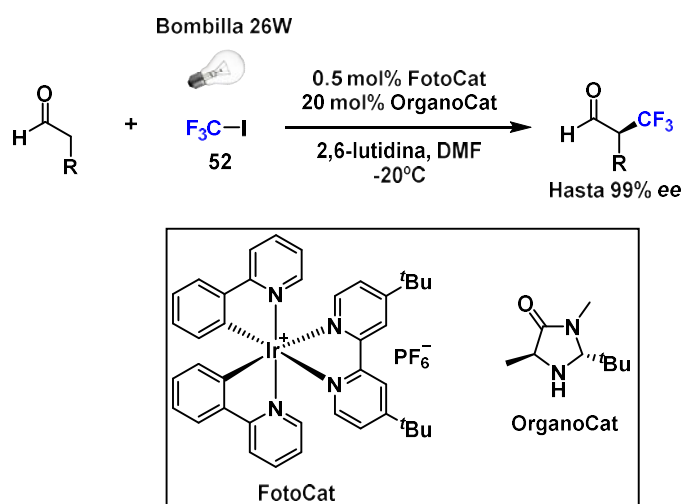
<sup>78</sup> Iqbal, N.; Choi, S.; Kim, E.; Cho, E. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11383.

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila



Esquema 37: Catálisis fotoredox para la obtención de (*E*)-alquenos trifluorometilados desarrollada por Cho y colaboradores

MacMillan<sup>70a</sup> y colaboradores desarrollaron la primera  $\alpha$ -trifluorometilación organocatalítica enantioselectiva de aldehídos utilizando un fotocatalizador de iridio y un catalizador quiral de imidazolidinona (Esquema 38).



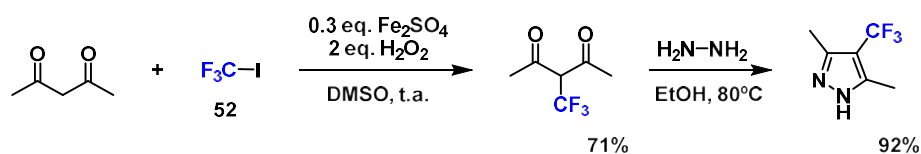
Esquema 38: Obtención enantioselectiva de  $\alpha$ -trifluorometilaldehídos

Un último método radicalario que deseamos comentar, dado que resulta útil para la trifluorometilación de compuestos orgánicos, es el método de *Fenton*. La reacción de *Fenton* (llamada así por su descubridor en 1894, H. J. H. Fenton)<sup>79</sup> es un proceso de

<sup>79</sup> Koppenol, W. H. *Free Radical Bio. Med.* **1993**, *15*, 645.

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

oxidación avanzada en el cual se producen radicales altamente reactivos. Los reactivos típicos para generar estos radicales son el peróxido de hidrógeno y metales de transición como catalizadores. Por ejemplo, el grupo de Yamakawa<sup>80</sup> utilizó este método de oxidación para obtener compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos con el grupo trifluorometilo en posición intercarbonílica. La reacción modelo implica la trifluorometilación de la 4-oxo-2-butanona con  $\text{CF}_3\text{I}$ , sulfato de hierro (II) y peróxido de hidrógeno en DMSO. El producto fluorado se obtiene con un 71% de rendimiento. Dado el éxito de la reacción, se estudió el alcance de la metodología al utilizar distintos sustratos como  $\beta$ -dicetonas,  $\beta$ -cetoésteres y  $\beta$ -cetoamidas. Se obtuvieron distintos derivados de compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos  $\alpha$ -trifluorometilados con rendimientos de moderados a buenos (27-73%). La obtención de pirazoles fluorados (muy útiles en el ámbito farmacéutico) a partir de estos sustratos se consigue fácilmente utilizando la hidracina deseada (*Esquema 39*),



*Esquema 39: Obtención de pirazoles fluorados en dos etapas; primera, obtención de la dicetona fluorada mediante un proceso de Fenton, y segunda, ciclación del  $\beta$ -dicarbonilo con el derivado de hidracina.*

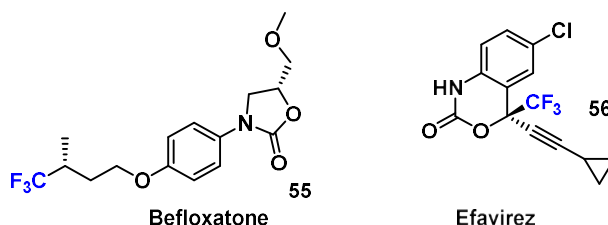
Hasta el momento hemos visto los métodos de trifluorometilación radicalaria más utilizados. El uso de esta metodología, en la mayoría de los casos, requiere manejar el yoduro de trifluorometilo, que, aunque funciona bien, presenta una serie de inconvenientes dado que es un gas a temperatura ambiente y relativamente peligroso. Se sospecha que puede provocar defectos genéticos y causar daños al medioambiente destruyendo la capa de ozono. Además, sus productos de descomposición, el fluoruro de hidrógeno, el yoduro de hidrógeno y el difluoruro de carbonilo, son extremadamente peligrosos.

Existen una serie de reactivos que son más seguros en cuanto al proceso de liberación del grupo trifluorometilo se refiere. Es el caso de los reactivos nucleófilos y electrófilos. Empezaremos comentando la trifluorometilación nucleófila.

<sup>80</sup> Ohtsuka, Y.; Uraguchi, D.; Yamamoto, K.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 2636.

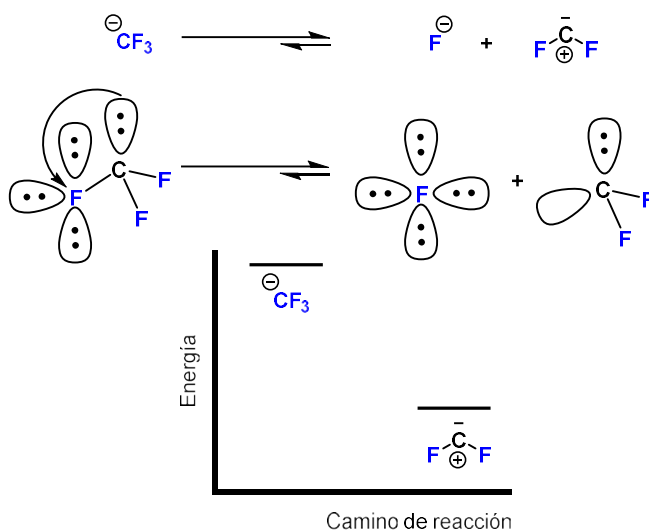
### 1.3.1.1. Trifluorometilación nucleófila

Los métodos de trifluorometilación nucleófila han sido ampliamente estudiados a lo largo de los años, dado que en un principio se pensaba que el anión “ $\text{CF}_3^-$ ” se podría adaptar mejor a procesos que implicaran estereoselectividad. Este hecho es evidentemente muy importante, dado que como es sabido muchos fármacos se administran de forma enantiopura y algunos presentan el grupo  $\text{CF}_3$  en un carbono estereogénico. Dos de los fármacos fluorados más vendidos contienen precisamente el grupo  $\text{CF}_3$  en un carbono asimétrico, el Efavirez (**56**) y la Befloxadone (**55**), *Figura 22*.



*Figura 22: Dos ejemplos de fármacos cuyo grupo trifluorometilo está sostenido en un carbono quiral*

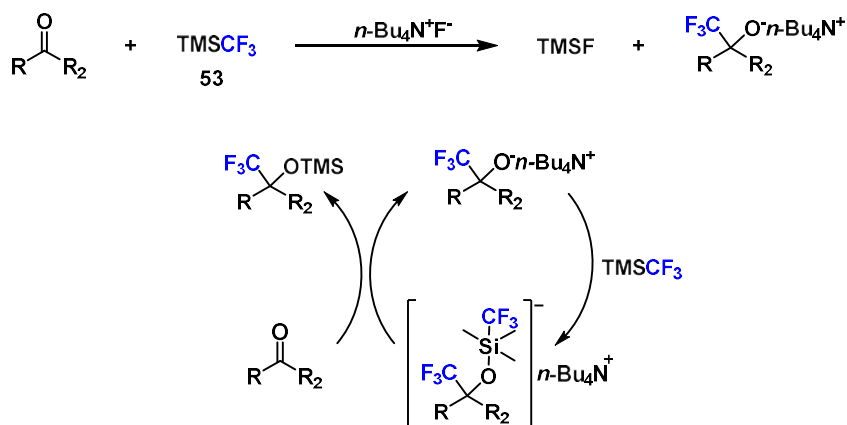
Durante mucho tiempo, el desarrollo de esta metodología estuvo limitada debido a la inestabilidad del anión trifluorometilo. Dicho anión posee una gran compresión Coulombica, lo que lo hace extremadamente inestable y, por tanto, evoluciona rápidamente a los más estables difluorocarbeno y fluoruro (*Figura 23*).



*Figura 23: Inestabilidad del anión trifluorometilo*



Por tanto, a la vista de la inestabilidad del anión trifluorometilo, se desarrollaron varias estrategias, todas ellas trataban de disminuir la densidad electrónica en el átomo de carbono o, por lo menos, dispersar la carga negativa lejos del carbono que contiene los 3 átomos de flúor. Una de las estrategias que tuvo más éxito fue el uso de  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  (TMSCF<sub>3</sub>) (**53**), también conocido como el reactivo de Ruppert-Prakash. Desde la década de los 80's, en la que Prakash y colaboradores descubrieron la utilización del TMSCF<sub>3</sub> para trifluorometilaciones, se ha utilizado ampliamente.<sup>81</sup> De hecho, el TMSCF<sub>3</sub> es un precursor del anión trifluorometilo, que se forma normalmente utilizando un nucleófilo como activador, como puede ser el anión fluoruro. La fuente más común de fluoruro es el fluoruro de tetraalquilamonio (TBAF). La adición del activador sobre el TMSCF<sub>3</sub> genera TMSF y el anión "CF<sub>3</sub><sup>-</sup>", que se adiciona al compuesto carbonílico produciendo la formación del correspondiente alcóxido estabilizado por el catión TBA<sup>+</sup> (*Esquema 40*). La reacción entre el alcóxido formado y el TMSCF<sub>3</sub> da lugar a la formación de un complejo pentavalente<sup>82</sup> que es el encargado de transferir el grupo trifluorometilo al electrófilo. Otros iniciadores nucleófilos descritos en la literatura son algunas aminas, alcoholatos y la DMF.



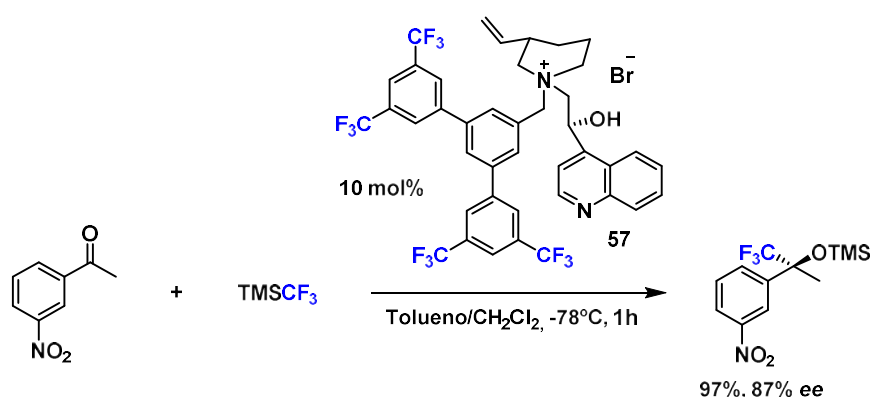
*Esquema 40: Ejemplo de trifluorometilación nucleófila*

<sup>81</sup> (a) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7613. (b) Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757. (c) Xu, J.; Qiao, L.; Ying, B.; Zhu, X.; Shen, C.; Zhang, P. *Org. Chem. Front.*, **2017**, *4*, 1116. (d) Yamada, S.; Kinoshita, K.; Iwama, S.; Yamazaki, T.; Kubota, T.; Yajima, T.; Yamamoto, K.; Tahara, S. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2522.

<sup>82</sup> Maggiorosa, N.; Tyrra, W.; Naumann, D.; Kirij, N. V.; Yagupolskii, Y. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2252.

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

En el año 2007, se publicaron varios manuscritos en los que se desarrollaba una metodología para la introducción de  $\text{CF}_3$  de forma enantiopura siguiendo un mecanismo nucleófilo. Mukaiyama<sup>83</sup> y colaboradores demostraron que un derivado quiral de *Cinchona* (**57** en *Esquema 41*), cataliza la trifluorometilación asimétrica de cetonas mediante el reactivo  $\text{TMSCF}_3$ . Se ensayó la reacción con varios sustratos cetónicos en presencia de un 10% de catalizador **57** en tolueno/diclorometano, y se obtuvieron elevadas enantioselectividades y excelentes rendimientos, se describe un ejemplo en el *Esquema 41*.



*Esquema 41: Ejemplo de trifluorometilación nucleófila enantioselectiva*

En la literatura se encuentran numerosos ejemplos<sup>84</sup> de trifluorometilación enantioselectiva siguiendo un mecanismo nucleófilo, ya que como se ha mencionado, hay gran cantidad de iniciadores quirales para esta reacción. Por el contrario, pocos son los trabajos en los que se produce la trifluorometilación enantioselectiva siguiendo un mecanismo electrófilo.

<sup>83</sup> Nagao, H.; Yamane, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 666.

<sup>84</sup> Rubiales, G.; Alonso, C.; Martínez de Marigorta, E.; Palacios, F. *Arkivoc.* **2014**, 362.

### 1.3.2. Trifluorometilación electrófila. Catálisis enantioselectiva de sistemas $\beta$ -dicarbonílicos

La trifluorometilación electrófila se ha desarrollado lentamente con el paso de los años. El catión " $\text{CF}_3^+$ " se ha observado únicamente en fase gaseosa,<sup>85</sup> y es extremadamente dificultoso de generar mediante una reacción química. El grupo trifluorometilo actuará como electrófilo cuando esté polarizado en sentido positivo debido a su combinación con un grupo que contenga elementos electronegativos. En los procesos industriales se utilizan reactivos baratos como el  $\text{CF}_3\text{I}$  (**52**) y el  $\text{CF}_3\text{H}$ . A nivel de laboratorio, y para usos más reducidos, se prefiere utilizar reactivos cristalinos, fáciles de pesar y de manejar. En lo referente al mecanismo de reacción existe la controversia entre una sustitución nucleófila o un mecanismo tipo *SET*.<sup>86</sup> Esencialmente, hay dos clases de reactivos para la trifluorometilación electrófila, las sales de yodo hipervalente y las sales de (trifluorometil)dibenzoheterociclo.

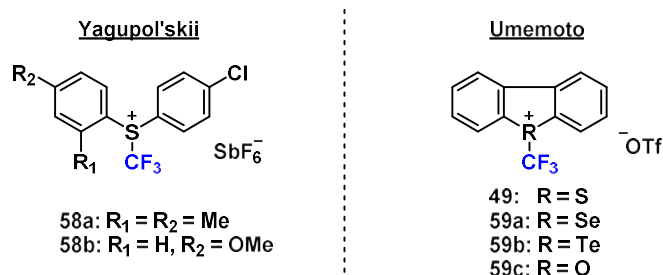


Figura 24: Primeros reactivos de trifluorometilación electrófilos

En 1984, el grupo de investigación de Yagupol'skii<sup>87</sup> introdujo los primeros reactivos de trifluorometilación electrófilos (Figura 24, **58a-b**) que presentaron poca reactividad. No fue hasta los años 90, cuando Umemoto<sup>76b,88</sup> desarrolló un conjunto de moléculas

<sup>85</sup> P.S. Mayer, D. Leblanc, T.H. Morton, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14185.

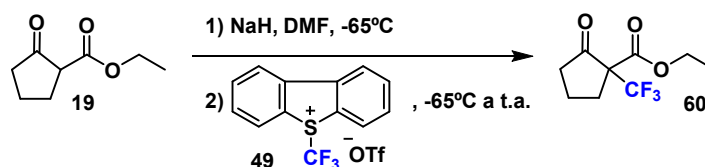
<sup>86</sup> (a) T. Ono, T.; Umemoto, T. *J. Fluorine Chem.* **1996**, *80*, 163. (b) Blazejewski, J. C.; Wilmshurst, M. P.; Popkin, M. D.; Wakselman, C.; Laurent, G.; Nonclercq, D.; Cleeren, A.; Seo, M.Y.H.S.; Leclercq, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 335.

<sup>87</sup> Yagupol'skii, L. M.; Kondratenko, N. V.; Timofeeva, G. N. *J. Org. Chem.* **1984**, *20*, 103.

<sup>88</sup> (a) Umemoto, T.; Ishihara, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3579. (b) Umemoto, T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757. (c) Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 181. (d) Umemoto, T.; Adachi, K.; Ishihara, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6905.

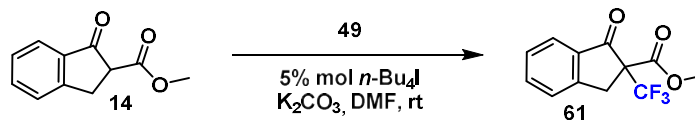
Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

altamente reactivas como agentes trifluorometilantes electrófilos (**49**, **59a-c**), basados en una sal de (trifluorometil)dibenzoheterociclo (*Figura 24*). Dado el carácter electrófilo de este tipo de reactivos, son ideales para trifluorometilar puntos nucleófilos. Además, el tetrafluoroborato de *S*-(trifluorometil)dibenzotiofeno es comercial. En este manuscrito, nos centraremos en comentar la trifluorometilación del  $C_\alpha$  de compuestos carbonílicos y  $\beta$ -dicarbonílicos. Uno de los primeros ensayos de Umemoto y colaboradores fue la  $\alpha$ -trifluorometilación de la 2-etoxicarboniciclopentanona<sup>88b</sup> a partir de la sal sódica y el reactivo **49**, obteniendo el producto organofluorado (**60**) en un 67% de rendimiento (*Esquema 42*).



*Esquema 42: Obtención de la 2-etoxi-2-trifluormetilciclopentanona 60*

Sorprendentemente, transcurrieron 13 años hasta que este campo de investigación fue explotado. En el año 2003, Dominique Cahard<sup>89</sup> y sus colaboradores optimizaron la reacción de trifluorometilación sobre sistemas cíclicos  $\beta$ -dicarbonílicos, sin necesidad de formar el enolato sódico previamente. Después de varias pruebas preliminares, observaron que con el uso de un 5% de un agente de transferencia de fase (como son las sales de tetraalquilamonio) y el reactivo de Umemoto **49**, se obtenía el producto deseado **61** con excelentes rendimientos químicos (99%) y relativamente cortos tiempos de reacción (3h).

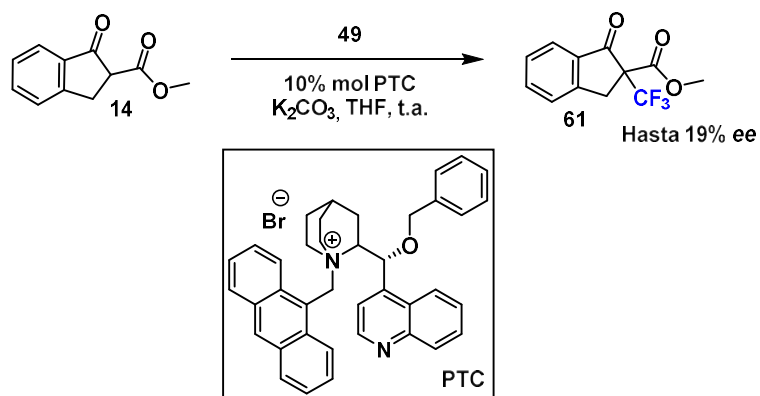


*Esquema 43: Condiciones para la trifluorometilación electrófila de sistemas  $\beta$ -dicarbonilos diseñada por Cahard*

<sup>89</sup> Ma, J.A.; Cahard, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8726.

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

En el mismo grupo<sup>90</sup> se estudió el uso de sales de amonio quirales como catalizadores de transferencia de fase quirales. Seleccionaron el producto **14** como modelo y diversas sales cuaternarias derivadas de alcaloides de la *Cinchona* sin mucho éxito, dado que el *ee* máximo que obtuvieron fue del 19% utilizando PTC (*Esquema 44*).



*Esquema 44: Organocatálisis llevada a cabo en el grupo de Cahard*

La baja enantioselectividad se atribuyó a que el verdadero reactivo era el enolato de potasio en lugar del enolato de amonio cuaternario quiral deseado. Todo ello les llevó a utilizar directamente una base quiral terciaria para formar el enolato del  $\beta$ -cetoéster. Se ensayaron las bases provenientes de los alcaloides de una *Cinchona* (indicadas en la *Figura 25* y en la *Tabla 15*). A continuación, se muestran los resultados más significativos.

<sup>90</sup> Ma, J.A.; Cahard, D. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 975.

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

*Cinchona utilizadas en la optimización de la organocatálisis*

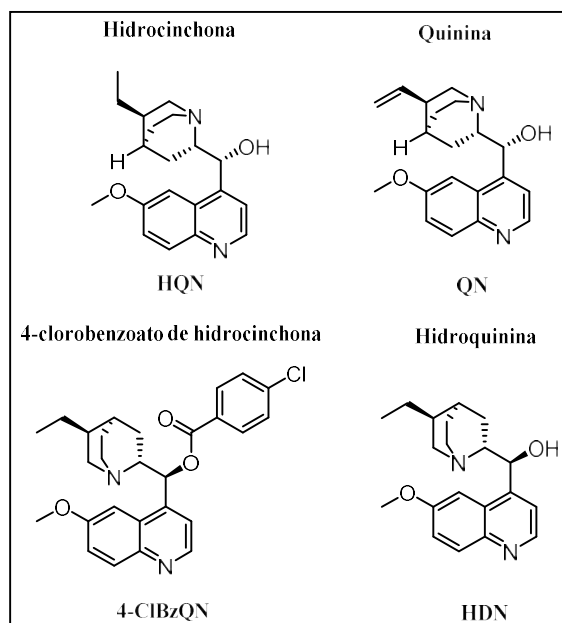


Figura 25: Bases quirales tipo Cinchona utilizadas en la optimización de Cahard

Tabla 15: Resultados destacados de la optimización de la trifluorometilación enantioselectiva mediante derivados de cinchona

Reacción						
<p>Reaction scheme: Compound 14 (a cyclic ketone with a methyl ester group) reacts with a chiral base (Umamoto 49) to form compound 61 (the alpha-trifluoromethylated product).</p>						
Disolvente	Base quiral	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rdto. (%)	<i>ee</i> (%)	
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4-ClBzQN	-78	48	0	--	
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	QN	-78	12	30	10	
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	HQD	-78	12	73	13	
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	HQN	-78	3.5	51	29	
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	HQN	-25	96	42	25	
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	HQN	-60	96	55	35	
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /hexano (1:1)	HQN	-78	72	45	56	
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /hexano (1:2)	HQN	-78	96	53	71	

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

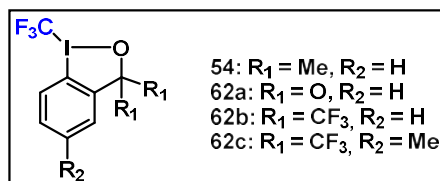
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano (1:3)      HQN      -78      96      34      52

---

Era la primera vez que se conseguían tales niveles de enantioselectividad (máximo 71%) mediante trifluorometilación electrófila.

Aunque la reacción de trifluorometilación electrófila asimétrica es muy importante desde el punto de vista sintético y un gran desafío, en la actualidad no se conocen reactivos quirales.<sup>91</sup>

Otro conjunto de reactivos de gran uso son los reactivos basados en compuestos de yodo hipervalente. Entre ellos, el reactivo de Togni y colaboradores (*Figura 26*) ha mostrado ser un excelente agente de transferencia electrófila del grupo trifluorometilo en  $\beta$ -cetoésteres cíclicos, en  $\alpha$ -nitroésteres y en tioles aromáticos y alifáticos con muy buenos rendimientos (*Figura 27*).<sup>76d</sup>



*Figura 26: Reactivos de trifluorometilación electrófila de Togni*

<sup>91</sup> (a) Eisenberger, P.; Gischig, S.; Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *9*, 2579. (b) Kieltsch, I.; Eisenberger, P.; Togni, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 754.

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

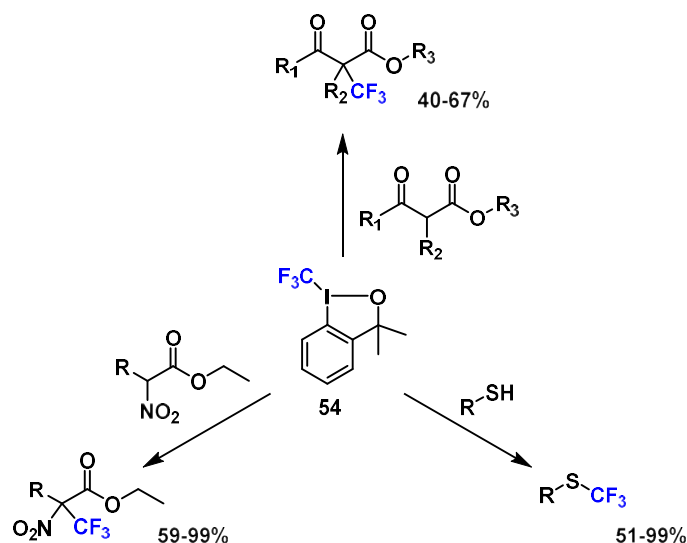
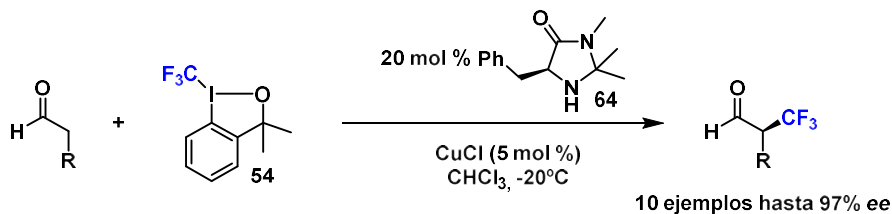


Figura 27: Ejemplos de utilización sintética del reactivo de Togni

A pesar de la gran utilidad del reactivo de Togni, son escasos los ejemplos de trifluorometilación enantioselectiva electrófila. Anteriormente se ha comentado que el grupo de MacMillan descubrió el primer caso de  $\alpha$ -trifluorometilación de aldehídos mediante organocatálisis enantioselectiva utilizando un fotocatalizador de iridio y un catalizador quiral. Este mismo grupo<sup>70c</sup> en el año 2010 desarrollaron una metodología basada en la activación de aldehídos a través de la formación de una enamina por reacción con una imidazolidinona quiral (**64**).

Utilizando un 20% de organocatalizador y un 5% de cloruro de cobre (I) como ácido de Lewis (*Esquema 45*) se prepararon 10 aldehídos  $\alpha$ -trifluorometilados con muy buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (93-97% ee).



Esquema 45:  $\alpha$ -trifluorometilación altamente enantioselectiva de aldehídos

La trifluorometilación electrófila enantioselectiva de  $\beta$ -cetoésteres es muy escasa en la bibliografía, aún más si nos centramos en la catálisis metálica. La obtención de los  $\alpha$ -



$\text{CF}_3$   $\beta$ -cetoésteres de forma enantiopura es un objetivo atractivo desde el punto de vista sintético, puesto que generamos un centro quiral cuaternario con un  $\text{CF}_3$ . Asimismo, son productos quirales fácilmente derivatizables a través del grupo carbonilo. Por tanto, el desarrollo de una trifluorometilación electrófila catalítica enantioselectiva eficiente es todo un desafío.

Hasta el momento, y según nuestro conocimiento, el grupo de Gade<sup>92</sup> ha sido el único grupo de investigación que ha trabajado en la obtención de  $\alpha$ - $\text{CF}_3$   $\beta$ -cetoésteres enantioméricamente puros mediante catálisis metálica. Los resultados se publicaron en el año 2012.

En este trabajo al que hacemos referencia, tras varios ensayos en la trifluorometilación del derivado de indanona **71b**, determinaron que el mejor agente electrófilo era el reactivo de Togni **54**, ya que con 1.2 equivalentes, en presencia de cobre y sin necesidad de base la reacción funcionaba perfectamente. En cuanto al ligando quiral, probaron distintos compuestos basados en la estructura de bis(oxazolona). Éstos derivados eran el (*R,R*)-Ph-*box* (**69**), el (*R,R*)-Ph-*pybox* (**3**) y el (*S,S*)-Ph-*boxmi* (**70**) (Figura 28). El uso de *pybox* no proporcionó exceso enantiomérico, lo que no debe extrañar dado que el número de coordinación del cobre está limitado a 4, de tal manera que no coordina correctamente con el derivado *pybox*. En cambio, utilizando la bis(oxazolona) **69** sí que observaron un 49% de exceso enantiomérico. No es sorprendente ya que es conocida la sinergia entre el cobre y las bis(oxazolininas) tipo *box*. A pesar de ese prometedor resultado, no profundizaron en la optimización de la reacción con este ligando quiral.

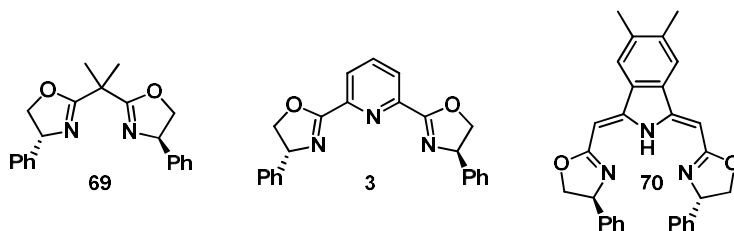


Figura 28: Derivados de bis(oxazolona) utilizados en el trabajo de Gade

<sup>92</sup> Deng, Q. H.; Wadepohl, H.; Gade, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10769.

Tabla 16: Optimización de la reacción de trifluorometilación enantioselectiva

Reacción						
Entrada	Ligando	Agente CF <sub>3</sub>	n	T (h)	Rdto. (%)	ee (%)
1 <sup>a</sup>	<b>3</b>	<b>54</b>	2	24	90	0
2	<b>69</b>	<b>54</b>	2	19	89	-49
3	<b>70</b>	<b>54</b>	2	15	92	95
4	<b>70</b>	<b>54</b>	1.5	16	91	95
5	<b>70</b>	<b>54</b>	1.2	18	92	95
6	<b>70</b>	<b>54</b>	1.1	24	89	93
7	<b>70</b>	<b>49</b>	2	48	82	95

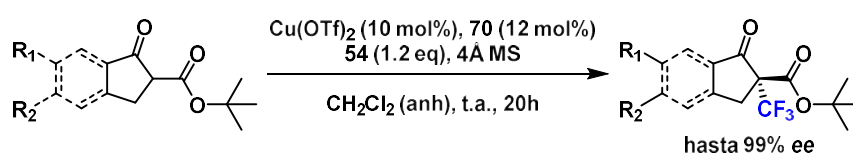
a) Añadiendo 2 equivalentes de <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt

Cuando utilizaron el derivado de *boxmi* **70** (Figura 28, Tabla 16) sintetizado en su propio grupo de investigación,<sup>92, 93</sup> observaron un gran aumento en la enantioselectividad (máximo de 95% *ee*). Principalmente, se ensayaron reacciones con ésteres *terc*-butílicos de  $\beta$ -cetoésteres cíclicos basados en la estructura de indanona. La trifluorometilación de 10 derivados distintos tuvo lugar con excelentes rendimientos (90-93%) y enantioselectividades (92-99%). No se observó efecto del tamaño del grupo del éster utilizado, dado que se ensayó también con derivados de  $\beta$ -cetoésteres metílicos y bencílicos (Esquema 46). Además, diversos ésteres *terc*-butílicos de  $\beta$ -cetoésteres derivados de ciclopent-2-enonas dieron también excelentes valores de *ee* en estas condiciones (Esquema 46).

<sup>93</sup> (a) Deng, Q.-H.; Wadeohl, H.; Gade, L. H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14922. (b) Deng, Q.-H.; Wadeohl, H.; Gade, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2946.

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

Basándonos en la metodología descrita en este artículo de Gade, donde es necesario preparar un ligando quiral tipo *boxmi* para obtener buenos *ee*, en esta tesis doctoral decidimos estudiar si era posible obtener el mismo tipo de resultados utilizando la combinación de otros ácidos de Lewis y ligandos quirales comercialmente asequibles. Si, además, los dos enantiómeros del ligando son comerciales, ello nos permitiría un fácil acceso a ambos enantiómeros  $\alpha$ -trifluorometilados de los  $\beta$ -cetoésteres correspondientes.

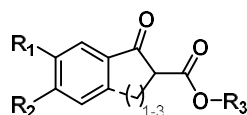


Esquema 46: Alcance de la catálisis diseñada por Gade y colaboradores

### 1.3.3. Objetivos

Los objetivos de este apartado en relación a la reacción de  $\alpha$ -trifluorometilación enantioselectiva de sistemas  $\beta$ -dicarbonilo son:

- 1- Preparación de los  $\beta$ -cetoésteres requeridos.

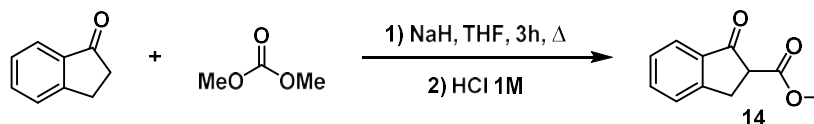


- 2- Estudio de la reacción de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila enantioselectiva de dichos  $\beta$ -cetoésteres cíclicos y acíclicos.
- 3- Evaluación experimental del mecanismo que sigue la reacción de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila enantioselectiva.

### 1.3.4. Resultados y discusión

#### 1.3.4.1. Obtención de 2-metoxicarbonil-1-indanona y derivados

La introducción de un trifluorometilo de forma enantioselectiva en la posición  $\alpha$  de sistemas  $\beta$ -dicarbonílicos siguiendo un mecanismo electrófilo no es sencillo, tal y como se ha explicado anteriormente. De forma que para los primeros ensayos se escogió un sistema cíclico de cinco miembros que contuviera una unidad aromática. El candidato ideal era la 2-metoxicarbonil-1-indanona (**14**), que había dado buenos resultados en los estudios llevados a término por Gade y que, además, era fácilmente sintetizable mediante la acilación del nucleófilo 1-indanona y el electrófilo dimetilcarbonato (*Esquema 47*).

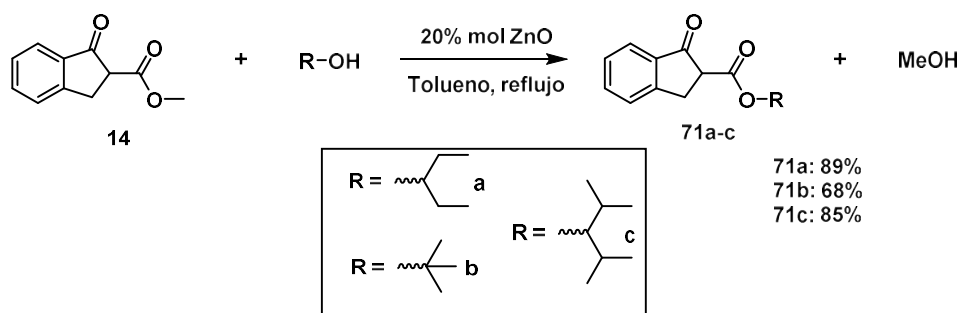


*Esquema 47: Obtención de la 2-metoxicarbonil-1-indanona*

La reacción que se muestra en el *Esquema 47* finaliza en 3 horas y se obtiene el producto **14** puro con un 75% de rendimiento tras la correspondiente purificación en cromatografía de gel de sílice.

Como ya se ha descrito en esta tesis, la experiencia en nuestro grupo de investigación es amplia en cuanto a aplicación de catálisis enantioselectiva en sistemas  $\beta$ -dicarbonílicos. Sobre todo, en las reacciones de alfa aminación se había comprobado que el factor estérico del grupo éster era importante para lograr elevados valores de *ee*.<sup>10d</sup> En consecuencia, en este punto se sintetizaron una serie de derivados de **14** siguiendo la metodología de transesterificación catalizada por óxido de zinc,<sup>49</sup> con el fin de observar si en esta reacción también existe dicho efecto. Optamos por preparar derivados de alcoholes secundarios y terciarios (*Esquema 48*). Los  $\beta$ -cetoésteres secundarios (**71a** y **71c**) se obtuvieron con rendimientos superiores al 85%, mientras que el  $\beta$ -cetoéster *terc*-butílico **71b** se logró con un 68%.

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila



Esquema 48: Transesterificaciones llevadas a cabo a partir de **14**

Una vez obtenidos los sustratos de partida, nos dispusimos a ensayar las reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación catalítica, cuyos resultados se explican detalladamente en el siguiente apartado.

### 1.3.4.2. Optimización de la reacción de $\alpha$ -trifluorometilación electrófila enantioselectiva

Antes de llevar a cabo las reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación en su versión asimétrica, se prepararon los productos trifluorometilados racémicos para su total caracterización, que incluye el estudio de la separación de ambos enantiómeros en HPLC quiral. En estas reacciones en versión racémica, se utilizó el reactivo de Umemoto (**49**) como agente electrófilo, carbonato potásico como base y yoduro de *n*-tetrabutilamonio como agente de transferencia de fase.<sup>89</sup>

Tal y como se ha comentado en el primer capítulo, en nuestro grupo de investigación disponemos de una consolidada experiencia en catálisis promovida por el sistema lantánido-*pybox*. Por tanto, quisimos aprovechar la experiencia adquirida a lo largo de los años, en este caso, aplicándola en la introducción electrófila y enantioselectiva del grupo trifluorometilo en sistemas  $\beta$ -dicarbonilo cíclicos (*Esquema 49*).



Esquema 49: Reacción general de trifluorometilación que se pretende llevar a cabo

Puesto que la experiencia nos dice que cuanto mayor tamaño posee el éster, mayor es el exceso, decidimos iniciar el estudio con el derivado de 3-pentilo (**71a**). Las primeras condiciones de reacción ensayadas fueron las que mejor funcionaban en el caso de las reacciones de  $\alpha$ -aminación altamente enantioselectivas.<sup>10d</sup> Es decir, decidimos utilizar triflato de europio (III) como fuente metálica y el ligando (*R,R*)-fenil-*pybox*. En cuanto al agente trifluorometilante electrófilo usamos el reactivo de Umemoto (**49**), acetonitrilo como disolvente y tamices moleculares a temperatura ambiente (*Tabla 17*, entrada **1**). El rendimiento de la reacción fue moderado (45%), y el exceso enantiomérico muy bajo (20% *ee*). A pesar de la poca enantioinducción que presentaba la primera prueba, era un resultado prometedor, pues en estas catálisis hay una gran cantidad de variables que pueden modificarse con el fin de aumentar el valor de *ee*.

Decidimos pues cambiar la fuente metálica manteniendo el resto de las condiciones. Del grupo de los lantánidos, ensayamos el  $\text{La}(\text{OTf})_3$ , y en este caso la enantioselectividad fue superior alcanzando el 50%, sin embargo, el rendimiento de la reacción fue muy bajo (<10%). El motivo del bajo valor del rendimiento reside en que el reactivo de Umemoto necesita una base para que la reacción evolucione. Por ello, se repitió la catálisis con una base no nucleófila como la DIPEA (*Tabla 17*, entrada **3**). Este cambio hizo que aumentara el rendimiento químico de la reacción, pero, por el contrario, la enantioselectividad se vio perjudicada (15% *ee*). Al añadir una base no quiral, se puede llevar a cabo también la reacción en su versión racémica, sin previa coordinación del sustrato al ligando quiral, bajando así el valor de *ee*.

Debido a lo descrito en el párrafo anterior, decidimos cambiar la fuente del grupo trifluorometilo. Descartados todos los reactivos derivados de Umemoto, puesto que para todos es necesario añadir una base para que la reacción evolucione, decidimos utilizar el reactivo de Togni (**54**). Para este reactivo de yodo hipervalente no se necesita base para que la reacción se complete. La obtención del producto fluorado fue excelente en cuanto al rendimiento (*Tabla 17*, entrada **4**) y moderado en cuanto al exceso enantiomérico.

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

Tabla 17: Resultados de la optimización de la reacción de trifluorometilación electrófila enantioselectiva

Entrada	Fuente CF <sub>3</sub> <sup>+</sup>	Metal	pybox	Aditivo	T	Rdto. (%)	%ee
1	Umemoto (49)	Eu(OTf) <sub>3</sub>	(3)	--	t.a.	45	20
2	Umemoto (49)	La(OTf) <sub>3</sub>	(3)	--	t.a.	<10	50
3	Umemoto (49)	La(OTf) <sub>3</sub>	(3)	DIPEA	t.a.	85	15
4	Togni (54)	La(OTf) <sub>3</sub>	(3)	--	t.a.	85	55
5	Togni (54)	La(OTf) <sub>3</sub>	(27)	--	t.a.	82	58
6	Togni (54)	La(OTf) <sub>3</sub>	(28)	--	t.a.	87	78
7	Togni (54)	La(OTf) <sub>3</sub>	(28)	--	-35°C	71	91
8	Togni (54)	Eu(OTf) <sub>3</sub>	(28)	--	-35°C	65	80

Hasta el momento, con estas condiciones ya habíamos logrado superar el 49% de enantioselectividad que logró Gade<sup>92</sup> con triflato de cobre y un auxiliar quiral tipo *box*.

El uso del (*R,R*)-difeníl-*pybox* (27) como auxiliar quiral, hizo aumentar el exceso enantiomérico en las reacciones de  $\alpha$ -aminación del Dr. Pericas de un 80% al 97%.<sup>10c</sup> Aunque dicho ligando no es comercialmente asequible, decidimos probar la reacción utilizando el triflato de lantano (III) y el derivado de *pybox* 27. El aumento en el valor de *ee* de 55 a 58% no fue lo suficientemente elevado (entradas 4 y 5, Tabla 17).

En el mercado, hay una variedad razonable de ligandos tipo *pybox*. Nos decantamos por ensayar el derivado (*S,R*)-indanil-*pybox* (28), ya que es más voluminoso y presenta más rigidez que sus homólogos fenílicos 3 y 27. En este caso, el aumento de enantioinducción hizo que el valor de *ee* fuera del 78% (entrada 6). Tras repetir las condiciones de reacción, pero a baja temperatura (-35°C) se logró un excelente 91% de *ee* y un 71% de rendimiento químico (Tabla 17, entrada 7).

Suponemos pues, que el posible intermedio de coordinación del ligando quiral 28 junto al enolato de 71a, se dispone de tal forma que favorece el ataque del nucleófilo al reactivo trifluorometilante por un único lado mayoritariamente (Figura 29).



## Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

Finalmente, una vez optimizado el auxiliar quiral, la fuente de trifluorometilo y la temperatura, decidimos volver a ensayar el  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  como fuente metálica (*Tabla 17*, entrada **8**), que tan buenos resultados proporcionaba en las reacciones de  $\alpha$ -aminación enantioselectivas. Tanto el rendimiento como el valor de *ee* fueron un poco menores (*Tabla 17*, entrada **8**). En este caso, el uso del europio no proporciona una mejora, tal y como sucedía en el caso de las  $\alpha$ -aminaciones.

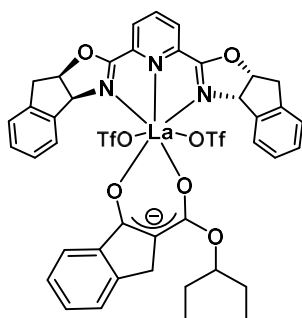


Figura 29: Representación del posible intermedio de la reacción catalítica

Por todo ello, simultáneamente las mejores condiciones resultan de la combinación del triflato de lantano (III) – (*S,R*)-indanil-*pybox* como pre-catalizador y, como fuente del grupo trifluorometilo, el uso del reactivo de Togni. Trabajando a la temperatura de  $-35^\circ\text{C}$  y con tamices moleculares se logra alcanzar muy buenos resultados tanto de *ee* como de rendimiento químico.

### **1.3.4.3. Alcance de la reacción catalítica de $\alpha$ -trifluorometilación electrófila**

Con el fin de evaluar el alcance de la reacción de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila enantioselectiva, sintetizamos una batería de distintos derivados de 1-indanona, entre los que se encuentran ésteres primarios, secundarios y terciarios. Asimismo, también escogimos derivados de la 1-indanona con distintos sustituyentes en el anillo aromático.

En primer lugar, evaluamos el efecto del grupo éster. El éster *terc*-butílico **71b** y el secundario **71c** se sintetizaron siguiendo el método de transesterificación descrito anteriormente,<sup>49</sup> tal y como se ha comentado en el apartado **1.3.4.1**. Teniendo en cuenta

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

los resultados del apartado anterior, se ensayó la  $\alpha$ -trifluorometilación obteniéndose los resultados que hemos resumido en la *Tabla 18*.

*Tabla 18: Efecto del tamaño del éster en la reacción de trifluorometilación enantioselectiva de derivados de 1-indanona*

Reacción				
Entrada	Reactivo	Producto	Rendimiento (%)	% <i>ee</i>
1	 14	 72	84%	89%
2	 71a	 72a	71%	91%
3	 71b	 72b	67%	82%
4	 71c	 72c	69%	71%

A la vista de los resultados, queda patente que no hay un claro efecto del factor estérico del éster en cuanto a los valores de enantioselectividad. De hecho, Gade<sup>92</sup> y colaboradores tampoco observaron efecto del sustituyente del éster en sus experimentos. Destaca la poca diferencia que presentan los valores de *ee* del derivado primario (**72**) y del secundario 3-pentílico **72a** (*Tabla 18*, entrada **1** y **2**). Sin embargo, cuando aumentamos el efecto estérico del  $\beta$ -cetoéster secundario en la segunda esfera (**72c**), el exceso enantiomérico se atenúa hasta el 71%. Incluso, en el  $\beta$ -cetoéster terciario **72b**, el exceso es

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

ligeramente inferior al de las entradas **1** y **2**. Por tanto, a la vista de los resultados, en este caso, no es necesario cambiar el grupo metóxido por uno más voluminoso y podemos trabajar con el éster metílico, lo cual es importante para establecer una metodología general.

Tras el estudio del factor estérico del  $\beta$ -cetoéster, procedimos a estudiar el alcance de la reacción con distintos sustituyentes en posición aromática.

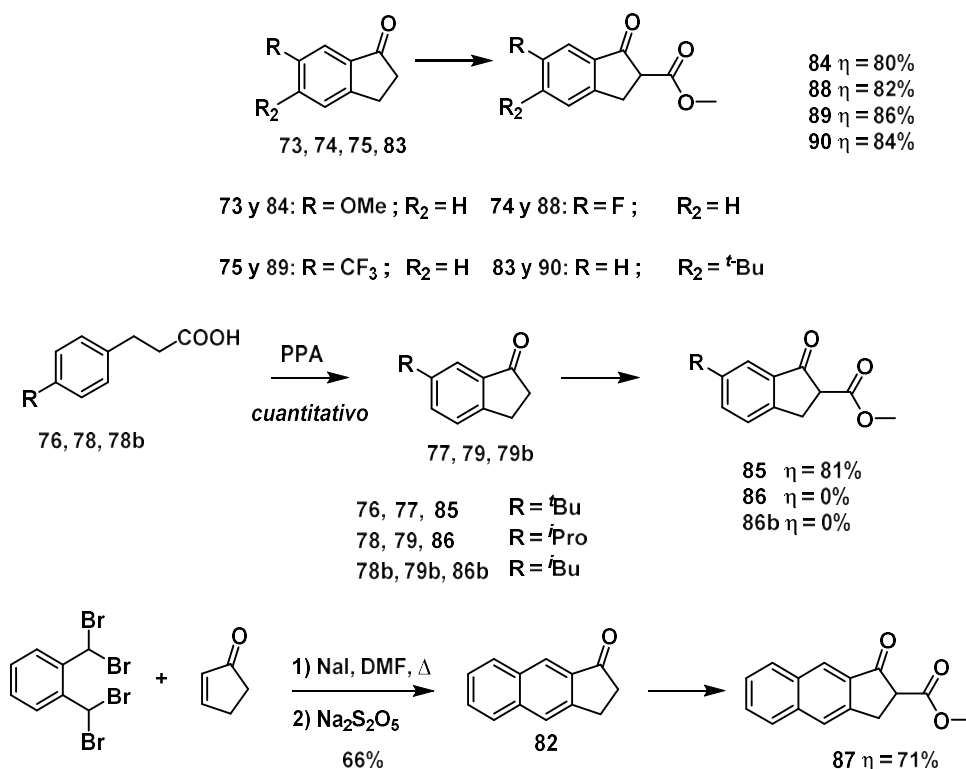


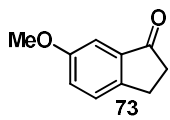
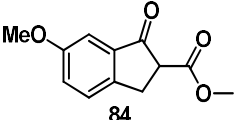
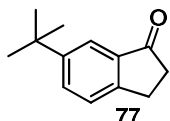
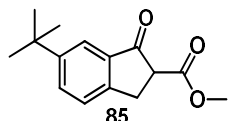
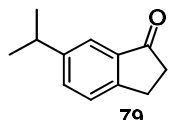
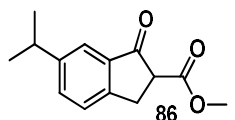
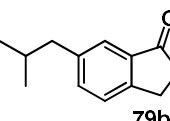
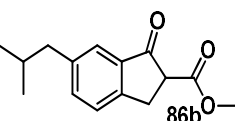
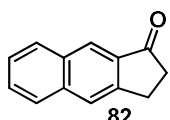
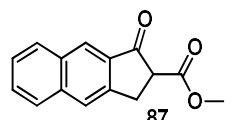
Figura 30: Obtención de los  $\beta$ -cetoésteres a partir de distintas 1-indanonas sustituidas en posición aromática

Decidimos utilizar derivados de la 1-indanona con varios sustituyentes en posición aromática, con distintas características tanto electrónicas como estéricas. Los derivados de 1-indanona **73** (R = OMe, R<sub>2</sub> = H), **74** (R = F, R<sub>2</sub> = H), **75** (R = CF<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H) y **83** (R = H, R<sub>2</sub> = <sup>t</sup>Bu) son comercialmente asequibles. Los derivados **77** (R = <sup>t</sup>Bu, R<sub>2</sub> = H), **79** (R = <sup>i</sup>Pro, R<sub>2</sub> = H), **79b** (R = <sup>t</sup>Bu, R<sub>2</sub> = H) y **82** no son comerciales, por lo que se sintetizan en el laboratorio. Los compuestos con cadena alquílica **77**, **79** y **79b** se obtuvieron mediante una S<sub>E</sub>Ar intramolecular a partir de los derivados de ácido 3-(4-*alquil*fenil)propanoico (**76**, **78** y **78b**)

utilizando ácido polifosfórico como catalizador.<sup>94</sup> Finalmente, el compuesto **82** se preparó siguiendo las condiciones previamente descritas en la literatura, que implica una reacción pericíclica (reacción de Diels-Alder) a partir de  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabromo-*o*-xileno y 2-ciclopenten-1-ona, con yoduro sódico y alta temperatura<sup>95</sup> (Figura 30).

Una vez adquiridas o preparadas las distintas 1-indanonas, siguiendo el procedimiento de acilación explicado en el apartado 1.3.4.1 se logra obtener los derivados de 2-metoxicarbonil-1-indanona (**84-85** y **87-90**) con muy buenos resultados (Tabla 19). Sin embargo, los derivados **86** y **86b** no se lograron acetilar. La presencia en los dos casos del protón bencílico es la clave, en medio básico se forma el anión en estas posiciones bencílicas, y no en la posición  $\alpha$ -carbonílica.

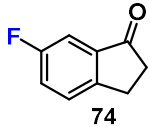
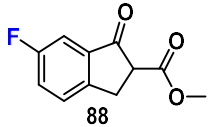
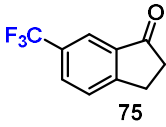
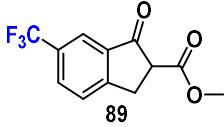
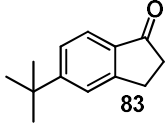
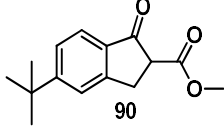
Tabla 19: Resultados obtenidos en las distintas reacciones de acilación de los derivados de 1-indanona

Entrada	Indanona	Tiempo	Producto	Rendimiento (%)
1		3h		80
2		2.5h		94
3		24h		0
4		24h		0
5		3h		71

<sup>94</sup> Cordi, A. A.; Lacoste, J.-M.; Descombes, J.-J.; Courchay, C.; Vanhoutte, P. M.; Laubie, M.; Verbeuren, T. J. *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 4056.

<sup>95</sup> Ma, B.; Lin, X.; Lin, L.; Feng, X.; Liu, X. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 701.

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

6		2.5h		82
7		2h		86
8		2.5h		84

Una vez aislados los  $\beta$ -cetoésteres cíclicos derivados de la 1-indanona, se procedió a la introducción enantioselectiva de trifluorometilo en posición intercarbonílica utilizando las condiciones óptimas encontradas en el apartado anterior. Los resultados se resumen en la *Tabla 20*.

En todos los casos se obtiene los productos trifluorometilados con buenos rendimientos (67-85%). Además, los valores de exceso enantiomérico son excelentes, llegándose a obtener un valor máximo de 99%. Aquellos derivados que poseen grupos más pequeños como el hidrógeno (**72**) y el átomo de flúor (**94**) en la posición aromática 6, dan valores de *ee* muy similares (89 y 88% respectivamente). En cambio, cuando en la misma posición está presente el grupo metóxido (**91**), que es ligeramente más grande, el exceso enantiomérico es algo mayor (92%). En los casos en los que está presente un sustituyente más voluminoso, como el *terc*-butilo (**85**) o el trifluorometilo (**96**), el valor de *ee* obtenidos son 98 y 99%, respectivamente, demostrando que un sustituyente voluminoso en esta posición hace aumentar ligeramente los valores de enantioselectividad. Por otro lado, el derivado **93** se obtiene con un 91% *ee*, este ligero aumento respecto al *ee* obtenido para **72**, puede deberse a una mejor interacción  $\pi$ -*stacking* del anillo de naftaleno con el auxiliar quiral. Finalmente, la presencia de un grupo voluminoso como el *terc*-butilo en la posición *para* con respecto el grupo carbonilo (**96**), no tiene una gran influencia en cuanto al valor de la enantioselectividad, puesto que se obtiene un valor muy similar que en el caso de **72**

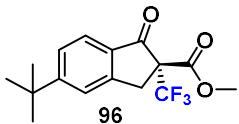
Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

(entrada 1, *Tabla 20*). Por tanto, la presencia de grupos en posición *para* (posición 5) con respecto al carbonilo del grupo cetona no es crucial para lograr mayores valores de enantioinducción. No se ha podido observar una relación del *ee* con el efecto electrónico de los sustituyentes.

*Tabla 20: Resultados obtenidos en las distintas reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila enantioselectiva de 72, 91, 92, 93, 94, 95 y 96*

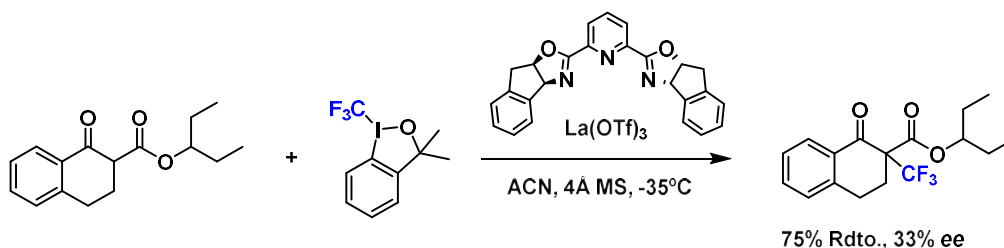
Reacción							
Entrada	R	R <sub>2</sub>	Horas	Producto	Rdto. (%)	% <i>ee</i>	$[\alpha]_D^{20}$
1	H	H	36		84	89	-30.1
2	OMe	H	36		78	92	-53.6
3	<i>t</i> Bu	H	36		71	98	-27.7
4	Ar		32		67%	91	-17.7
5	F	H	36		85	88	-39.0
6	CF <sub>3</sub>	H	30		81	99	-24.2

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

7	H	<sup>t</sup> Bu		82	87	-18.5
---	---	-----------------	---	----	----	-------

La configuración absoluta del carbono asimétrico de **72** y **91** se ha asignado como *R*, dado que el valor de rotación específica posee el mismo signo que el descrito previamente en la literatura.<sup>70b</sup> Consecuentemente, la configuración absoluta de los nuevos centros estereogénicos generados en toda la serie de compuestos tan similares estructuralmente, también se han asignado como *R* porque también desvían la luz polarizada en el mismo sentido (-).

Dado los excelentes resultados obtenidos en la reacción de sistemas cíclicos derivados de 1-indanona, decidimos utilizar las mismas condiciones en  $\beta$ -cetoésteres cíclicos derivados de la 1-tetralona y  $\beta$ -cetoésteres acíclicos (*Esquema 50* y *Tabla 21*).



*Esquema 50: Ensayo de la reacción de  $\alpha$ -trifluorometilación enantioselectiva de derivados de  $\beta$ -cetoésteres cíclicos de 6 miembros y de cadena abierta.*

En el caso del derivado de tetralona se obtuvo el derivado trifluorometilado con buen rendimiento, pero baja enantioselectividad (75%, 33% *ee*). Al tratarse de un sistema menos rígido no se logran resultados tan satisfactorios como en el caso de los derivados de 1-indanona. Por el contrario, en sistemas dicarbonílicos de cadena abierta no se logró obtener el producto deseado, tal y como sucedió en el apartado **1.2.3.6** del capítulo anterior. Adicionalmente, se realizó la reacción con un  $\beta$ -cetoéster con un grupo propilo en la posición intercarbonílica en lugar del grupo metilo, para descartar posibles problemas con dicho grupo. En este caso, tampoco se observó producto de trifluorometilación en ninguna de las condiciones testadas (*Tabla 21*). En la *Figura 31* se muestra como ejemplo la

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

entrada **7** de la *Tabla 21*, no se observa la desaparición del triplete correspondiente al protón intercarbonílico del sustrato **97**. Además, la resonancia de flúor no revela la formación de una nueva especie fluorada, sino que aparece una única señal de flúor que corresponde al agente trifluorometilante utilizado. No tenemos en este momento una explicación coherente para esta falta de reactividad.

*Tabla 21: Intento de reacción de  $\alpha$ -trifluorometilación en sistemas  $\beta$ -dicarbonílicos acíclicos*

<b>Reacción</b>					
<b>Entrada</b>	<b>Fuente CF<sub>3</sub><sup>+</sup></b>	<b>Aditivos</b>	<b>T</b>	<b>R</b>	<b>Rdto. (%)</b>
<b>1</b>	Umemoto ( <b>49</b> )	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	t.a.	CH <sub>3</sub>	--
<b>2</b>	Umemoto ( <b>49</b> )	NaH	t.a.	CH <sub>3</sub>	--
<b>3</b>	Umemoto ( <b>49</b> )	La(OTf) <sub>3</sub>	t.a.	CH <sub>3</sub>	--
<b>4</b>	Togni ( <b>54</b> )	--	t.a.	CH <sub>3</sub>	--
<b>5</b>	Togni ( <b>54</b> )	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	t.a.	CH <sub>3</sub>	--
<b>6</b>	Togni ( <b>54</b> )	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	50°C	CH <sub>3</sub>	--
<b>7</b>	Togni ( <b>54</b> )	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	t.a.	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	--
<b>8</b>	Togni ( <b>54</b> )	La(OTf) <sub>3</sub> + K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	t.a.	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	--



Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

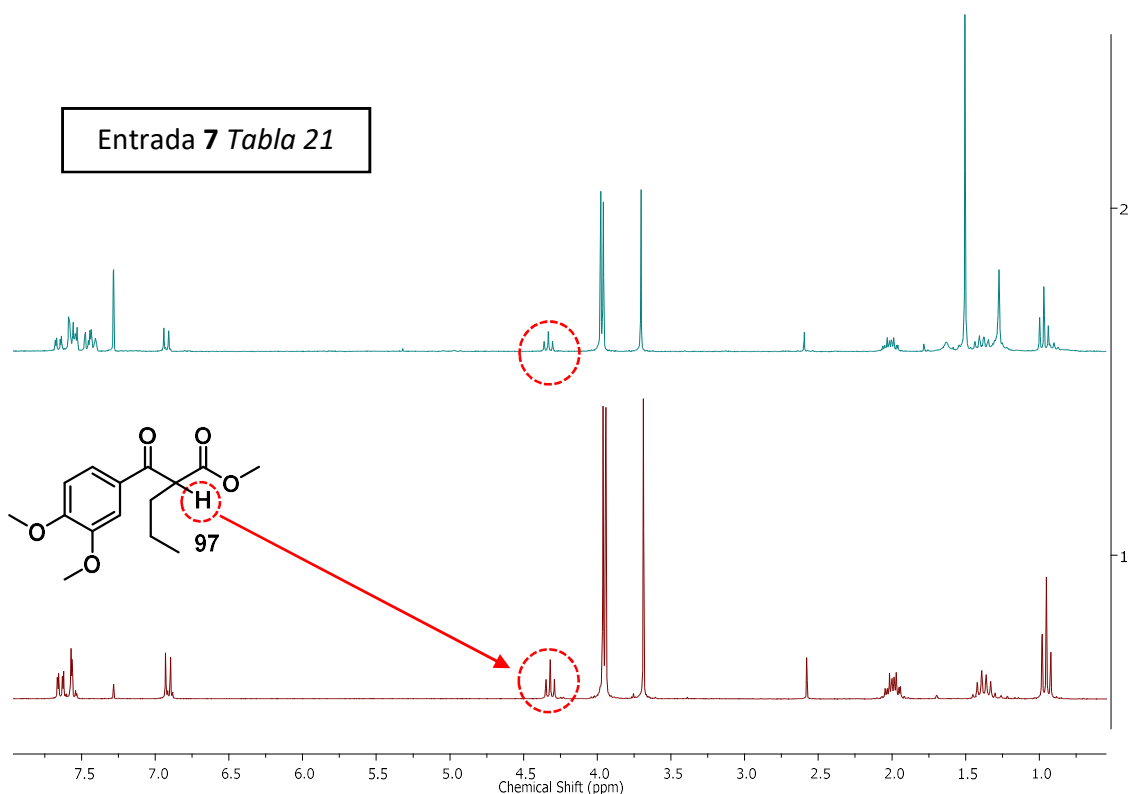
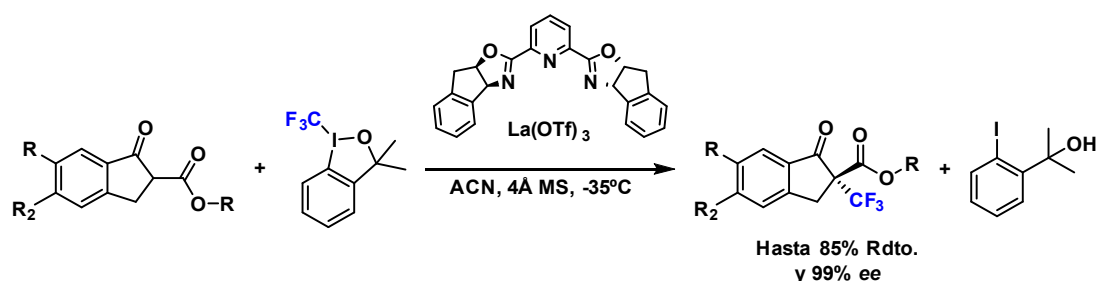


Figura 31: Comparación del espectro de  $^1\text{H}$  NMR del reactivo **97** y su reacción con el reactivo **54**

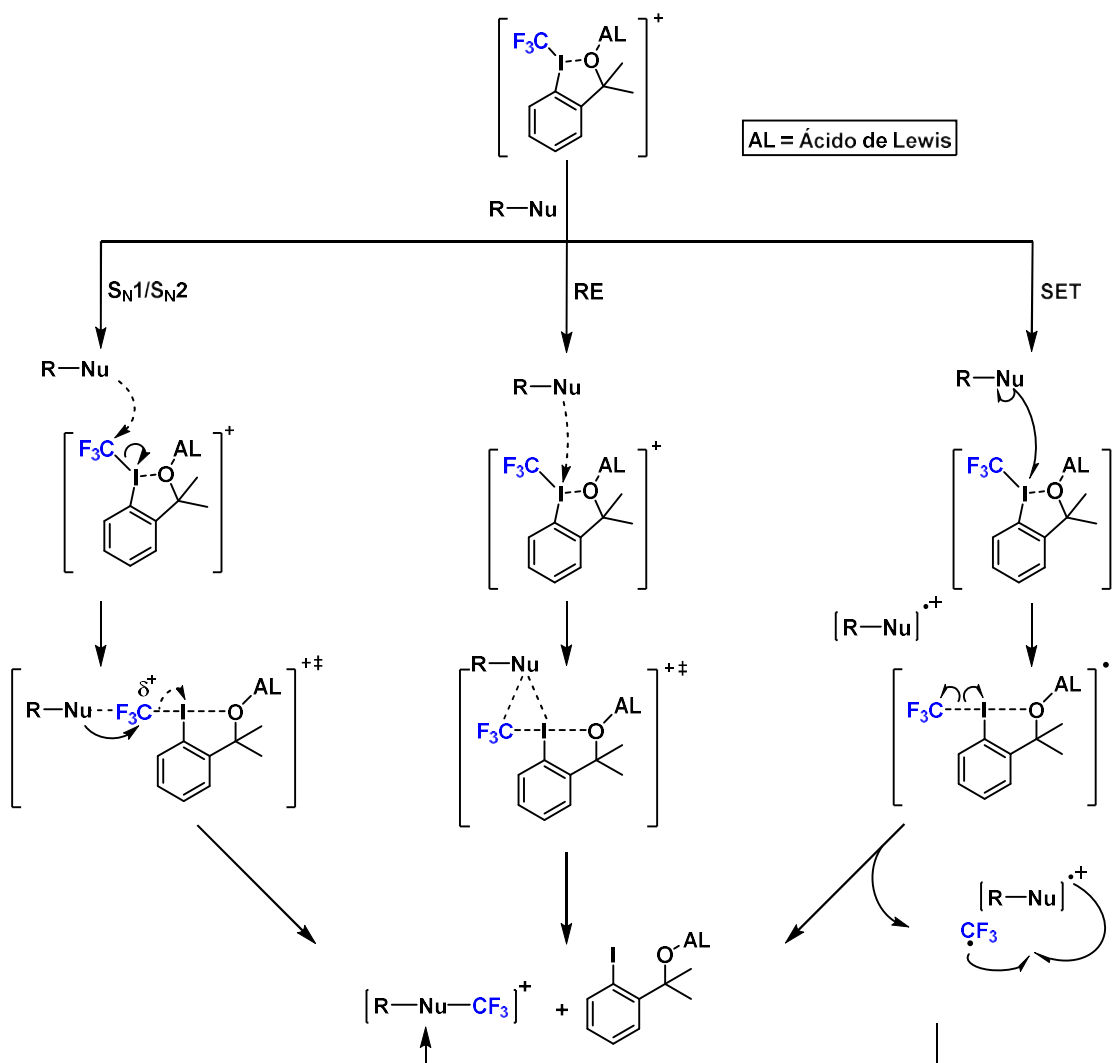
En resumen, se ha optimizado el proceso de trifluorometilación enantioselectiva para derivados de 1-indanona a partir de reactivos comercialmente asequibles, como el triflato de lantano (III), el (*S,R*)-indanil-*pybox* (**28**) y el reactivo de Togni (**54**) (Esquema 51). En estas condiciones, se han ensayado 7  $\beta$ -cetoésteres primarios, obteniendo los productos  $\alpha$ -trifluorometilados con rendimientos entre el 67-85% y valores de *ee* que van desde el 87% a un máximo del 99%.



Esquema 51: Condiciones óptimas para la reacción de trifluorometilación electrófila altamente enantioselectiva en derivados de 1-indanona promovida por el sistema lantánido/*pybox*

**1.3.4.4. Estudio del mecanismo de la reacción de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila enantioselectiva promovida por el sistema lantánido-*pybox***

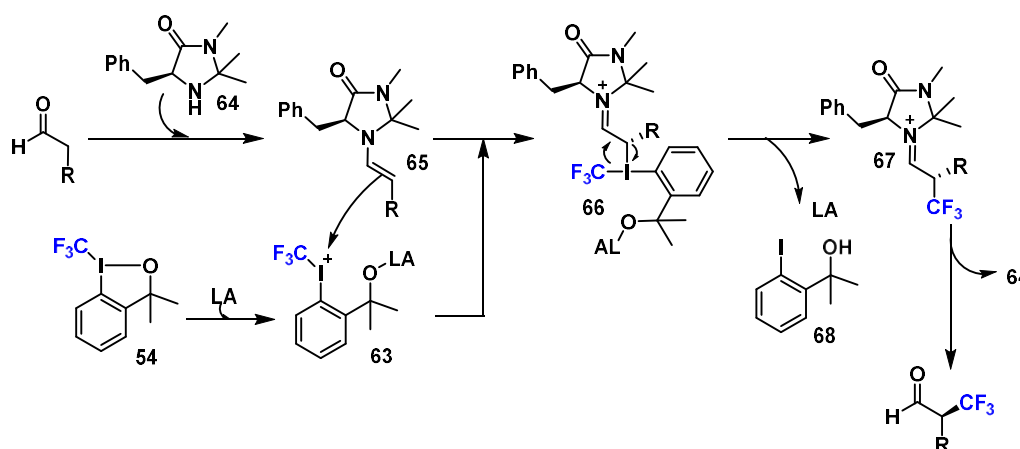
El mecanismo de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila con el reactivo de Togni **54** de nucleófilos carbonados ( $C_{sp^3}$ ) ha suscitado cierta controversia, debido a la coexistencia de trabajos en la literatura en los que se proponen procesos radicalarios (*SET*) o polares ( $S_N$  o *RE*) a nivel del reactivo de Togni activado con un ácido de Lewis (*AL*) (*Esquema 52*).<sup>96</sup>



*Esquema 52: Posibles mecanismos de trifluorometilación electrófila a partir del 54 activado con un AL*

<sup>96</sup> (a) Charpentier, J.; Früh, N.; Togni, A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650. (b) Sala, O.; Peter Lüthi, H.; Togni, A.; Iannuzzi, M.; Hutter, J. *Comput. Chem.*, **2015**, *36*, 785. (c) Barata-Vallejo, S.; Lantaño, B.; Postigo, A. *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 16806. (d) Matoušek, V.; Togni, A.; Bizet, V.; Cahard, D. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 5762.

Dos son los precedentes que están más relacionados con nuestros resultados. En el año 2010, MacMillan y colaboradores<sup>70c</sup> propusieron un mecanismo no radicalario para la  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila de  $\alpha$ -aldehídos, utilizando un ácido de Lewis y un organocatalizador, tal y como se ha comentado en el apartado introductorio **1.3.2**. Proponen un mecanismo basado en una eliminación reductiva (*RE*) a nivel de un intermedio de yodo hipervalente. La idea se presenta en el *Esquema 53*. Su hipótesis se basaba en la rotura del enlace yodo – oxígeno del reactivo de Togni **54** por la presencia de un ácido de Lewis para generar una sal de yodonio altamente electrófila, **63**. La condensación del aldehído con el catalizador **64** generaría la enamina quiral **65**. Ésta sería suficientemente rica en electrones  $\pi$  en el doble enlace para participar en la formación de un enlace carbono–yodo de forma enantioselectiva, dando lugar a **66**. La formación de ese intermedio de yodo hipervalente evolucionaría a través de una eliminación reductiva dando lugar a la formación del enlace C–CF<sub>3</sub> de forma esterocontrolada (**67**). Mediante la desprotección de la enamina **67** se recupera el organocatalizador **64** y el  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> aldehído (*Esquema 53*).



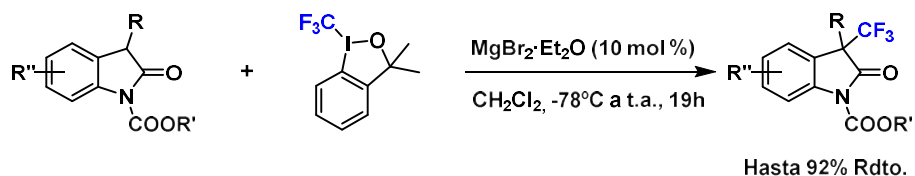
*Esquema 53: Mecanismo de reacción propuesto para trifluorometilaciones en posición alfa de aldehídos*

Más recientemente,<sup>97</sup> el Profesor Antonio Togni y colaboradores han desarrollado una metodología que describe el primer ejemplo de trifluorometilación directa de

<sup>97</sup> Katayev, D.; Kajita, H.; Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8353.

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

oxoindoles 3-sustituidos catalizada por magnesio, utilizando el reactivo electrófilo de yodo hipervalente **54** (Esquema 54).



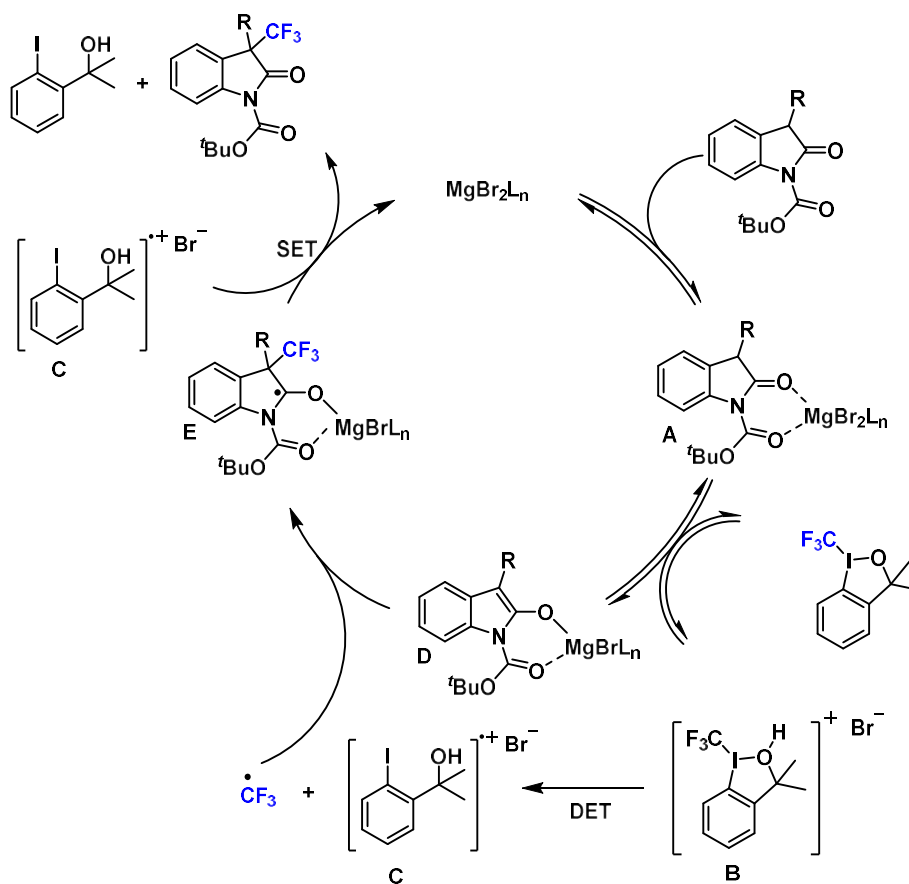
Esquema 54: Reacción de  $\alpha$ -trifluorometilación de oxoindoles optimizada por Togni

La reacción de trifluorometilación transcurre en condiciones suaves y conduce a la formación de un centro cuaternario en oxoindoles con alto rendimiento químico. Las investigaciones mecanísticas son consistentes con la intervención de radicales, ya que la reacción en presencia de un aceptor de radicales no evoluciona hacia el producto trifluorometilado. Por ello, proponen el mecanismo que se encuentra en el siguiente esquema. El catalizador de magnesio coordina con el oxoindol a través de sus grupos carbonilo formando el complejo organometálico **A**. Dicho complejo reacciona con el reactivo de Togni produciendo un enolato (**D**) y la especie de yodonio catiónica **B**. Este catión es muy reactivo, con lo que evoluciona mediante una rotura homolítica del enlace  $\sigma$  I-CF<sub>3</sub> por medio de una etapa tipo DET<sup>98</sup> (*Dissociative Electron Transfer*). Esta rotura da lugar a un radical trifluorometilo y la especie radical catiónica **C**. El radical CF<sub>3</sub> colapsa con el enolato **D** formando un intermedio radicalario, este reacciona con **C** mediante una única etapa de transferencia electrónica tipo SET<sup>99</sup> (*Single Electron Transfer*), dando lugar a los productos de reacción y recuperando el catalizador (Esquema 55).

<sup>98</sup> Maran, F.; Workentin, M. S. *Electrochem. Soc. Interface*, **2002**, *11*, 44.

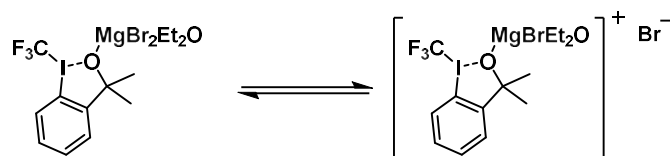
<sup>99</sup> Ashby, E. C. *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21*, 414.

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila



Esquema 55: Mecanismo de trifluorometilación de oxindoles catalizada por magnesio propuesto por A. Togni

Se propone que, de algún modo, el ácido de Lewis debe interactuar con el reactivo de Togni (**54**). Para estudiar esta activación, se realizó un experimento mezclando el  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  y el reactivo **54** en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  en una proporción de 1:1. Tras 10 minutos, la espectroscopía de NMR  $^{19}\text{F}$  reveló la conversión completa del reactivo de Togni a una nueva especie con un desplazamiento químico del grupo  $\text{CF}_3$  de  $\delta = -40.6$  a  $\delta = -33.7$  ppm. (Esquema 56).



Esquema 56: Intermedio propuesto por Togni y colaboradores

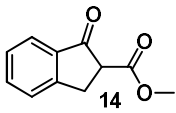
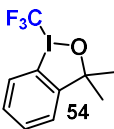
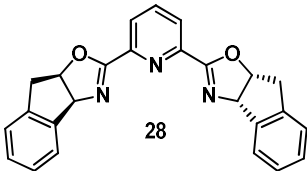
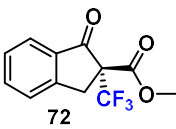
Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

Con el fin obtener información mecanística en el caso de la  $\alpha$ -trifluorometilación promovida por el sistema lantánido-*pybox*, nos proponemos llevar a cabo un estudio de la reacción de trifluorometilación mediante espectrometría de masas con electrospray (ESI) de alta resolución (HR-MS). Esta técnica permite identificar intermedios en procesos organometálicos.<sup>10d, 41c</sup>

Nuestra investigación se basó en el análisis individual de todos los componentes que forman parte de la reacción de trifluorometilación enantioselectiva. Después se analizaron mezclas binarias y ternarias de los componentes para poder identificar los posibles compuestos existentes en solución, tanto individuales o como mezcla de dos o tres componentes.

En la tabla siguiente se encuentran los resultados obtenidos cuando se han analizado los distintos componentes en su forma pura. En todos los casos se observa claramente el ion molecular  $[M+H]^+$  o  $[M+Na]^+$  y/o formando aductos catiónicos.

Tabla 22: Especies identificadas tras inyectar disoluciones de los compuestos puros **14**, **28**, **54** y **72**.

Entrada	Compuesto puro	Especie identificada (m/z)
1		213.0523 $[M+Na]^+$
2		330.9791 $[M+H]^+$
3		416.1364 $[M+Na]^+$ 809.2849 $[pybox(28)_2Na]^+$
4		281.0387 $[M+Na]^+$

El siguiente paso fue el análisis de las mezclas binarias equimolares de los distintos compuestos. Como puede apreciarse en la siguiente tabla, la mezcla estequiométrica del ligando quiral **28** y el  $\text{La}(\text{OTf})_3$  muestra dos picos, uno correspondiente al complejo de  $\text{La}^{+3}$  con una molécula del auxiliar quiral y otro con dos moléculas de auxiliar. Queda claro pues, que el lantano es lo bastante voluminoso como para permitir la coordinación de dos moléculas de ligando *pybox* y dos triflatos simultáneamente.

Seguidamente, se inyectaron mezclas equimolares de  $\text{La}(\text{OTf})_3$  con el  $\beta$ -cetoéster cíclico **14**, **72** y el reactivo de Togni **54**. En los dos primeros casos se observa la coordinación del lantano con el sistema  $\beta$ -dicarbonílico, y en el tercero se observa picos de especies que no se han podido identificar. La última mezcla binaria estudiada fue la mezcla equimolar de **14** y **54**, y tampoco se pudieron identificar especies de interés correspondiente a la interacción entre ambos

Tabla 23: Especies identificadas tras inyectar disoluciones de mezclas binarias.

Entrada	Mezcla binaria	Especie identificada (m/z)
5	$\text{La}(\text{OTf})_3$ + <i>pybox</i> <b>28</b>	829.9587 [ <i>pybox</i> ( <b>28</b> ) $\text{La}(\text{OTf})_2$ ] <sup>+</sup>
		1223.1038 [ <i>pybox</i> ( <b>28</b> ) <sub>2</sub> $\text{La}(\text{OTf})_2$ ] <sup>+</sup>
6	$\text{La}(\text{OTf})_3$ + <b>14</b>	626.8734 [( <b>14</b> ) $\text{La}(\text{OTf})_2$ ] <sup>+</sup>
		816.9357 [( <b>14</b> ) <sub>2</sub> $\text{La}(\text{OTf})_2$ ] <sup>+</sup>
7	$\text{La}(\text{OTf})_3$ + <b>72</b>	694.8608 [( <b>14</b> ) $\text{La}(\text{OTf})_2$ ] <sup>+</sup>
8	$\text{La}(\text{OTf})_3$ + Togni <b>54</b>	No se identifican especies
9	<b>14</b> + Togni <b>54</b>	213.0523 [ <b>14</b> +Na] <sup>+</sup>
		330.9791 [ <b>54</b> +H] <sup>+</sup>

En lo referente a las mezclas ternarias, cuando **14** se añade a una mezcla previamente formada de  $\text{La}(\text{OTf})_3$  y **28** (entrada **5**) en una relación molar 1/0.4/0.4, el espectro de masas mostró dos picos que están en concordancia a la formación *insitu* del enolato de lantano con un ligando *pybox* coordinado y del enolato con dos ligandos *pybox* coordinados (Figura 32). Al realizar la misma mezcla, pero con el reactivo de Togni, en este caso se observa únicamente la señal de  $[\text{pybox}(\mathbf{28})\text{Na}]^+$  a 416.1364 y del dímero a 809.2849  $[\text{pybox}(\mathbf{28})_2\text{Na}]^+$ . En todos los casos estudiados en los que se han mezclado  $\text{La}(\text{OTf})_3$  y el reactivo **54**, no se ha podido identificar la presencia de Togni coordinado al centro metálico, la cual cosa nos indica que puede que el lantano reaccione con el reactivo de Togni, probablemente generando radicales no estables, y por ello, no observables en la espectrometría de masas.

Tabla 24: Especies identificadas tras inyectar disoluciones de las mezclas ternarias

Entrada	Mezcla ternaria	Especie identificada (m/z)
<b>10</b>	$\text{La}(\text{OTf})_3 + \text{pybox } \mathbf{28} + \mathbf{14}$	870.0622
		$[\text{pybox}(\mathbf{28})\text{La}(\text{enolato}\mathbf{14})(\text{OTf})]^+$
		1263.2087
		$[\text{pybox}(\mathbf{28})_2\text{La}(\text{enolato}\mathbf{14})(\text{OTf})]^+$
<b>11</b>	$\text{La}(\text{OTf})_3 + \text{pybox } \mathbf{28} + \text{Togni } \mathbf{54}$	416.1364 $[\text{pybox}(\mathbf{28})\text{Na}]^+$
		809.2849 $[\text{pybox}(\mathbf{28})_2\text{Na}]^+$

Así pues, una vez identificadas todas las especies posibles en solución, se procede a realizar un seguimiento de la reacción analizando el crudo de reacción a distintos tiempos con el aparato ESI-MS (*ongoing reaction*). En este último set de experimentos, se realiza la reacción de trifluorometilación enantioselectiva con todos los componentes utilizando un 25% de catalizador (**14** (1 eq.) + **54** (1 eq.) + *pybox 28*/ $\text{La}(\text{OTf})_3$  (0.25 eq.)). Se recogieron distintas alícuotas a distintos tiempos hasta la finalización de la reacción (60 minutos). En la



Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

Figura 33 se puede apreciar los espectros de masas correspondientes a los tiempos de reacción 0, 30 y 60 minutos.

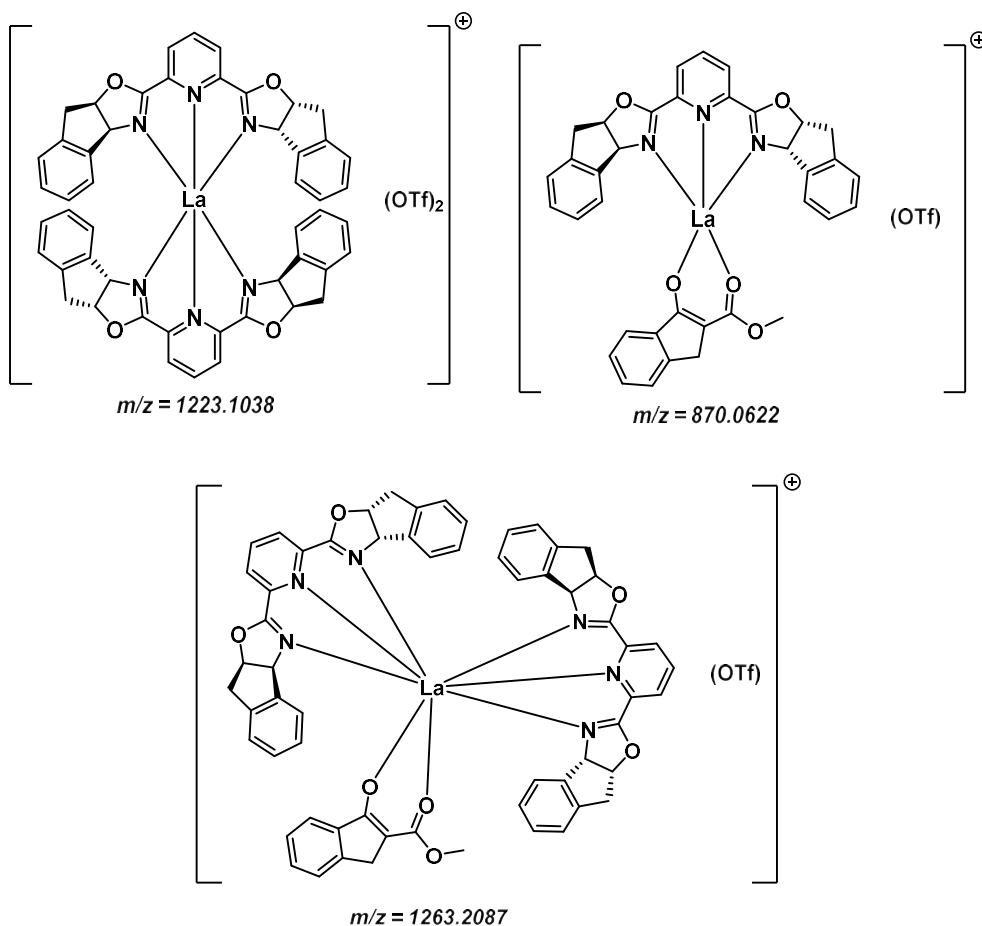
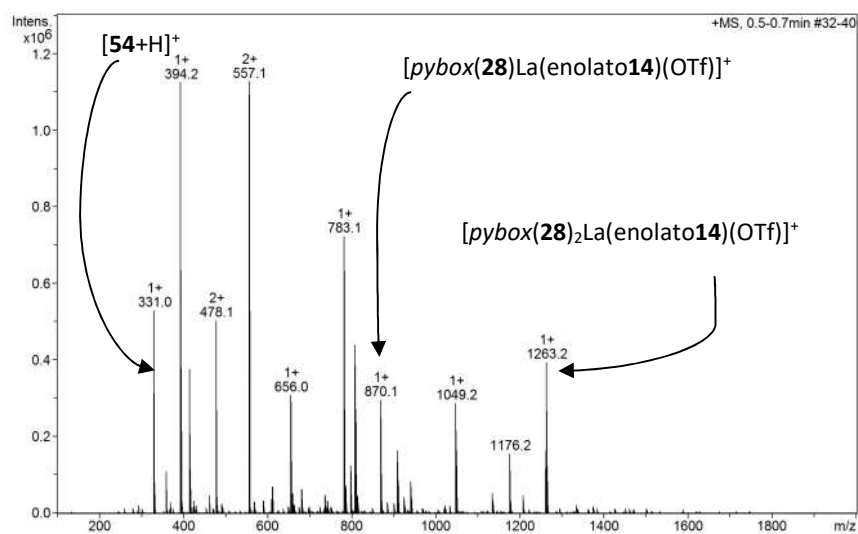


Figura 32: Especies más relevantes detectadas por ESI-MS

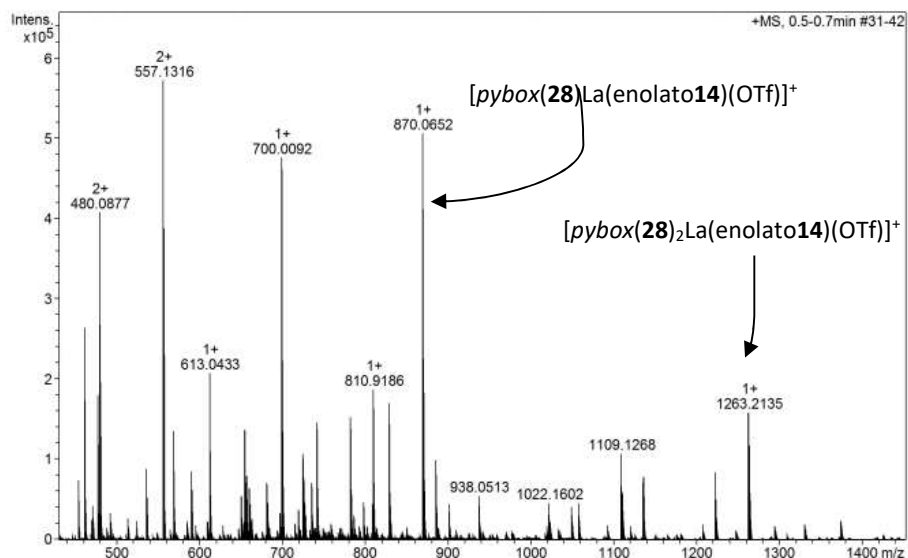
Como puede observarse, en los dos primeros espectros aparecen las mismas señales observadas en la mezcla ternaria de la entrada **10** de la *Tabla 24*. Además, cabe destacar que las especies  $[pybox(28)La(enolato14)(OTf)]^+$  y  $[pybox(28)_2La(enolato14)(OTf)]^+$  van desapareciendo a medida que la reacción evoluciona hasta desaparecer completamente (*Figura 33b* y *Figura 33c*). Finalmente, la señal del producto final no aparece debido a su mala ionización en presencia del catalizador. Sin embargo, tras una separación preparativa por cromatografía, se inyectó el crudo y se observó claramente el producto final trifluorometilado junto con una pequeña cantidad del ligando *pybox 28* (*Figura 33d*).

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación  
electrófila

a)  $t = 0$  min

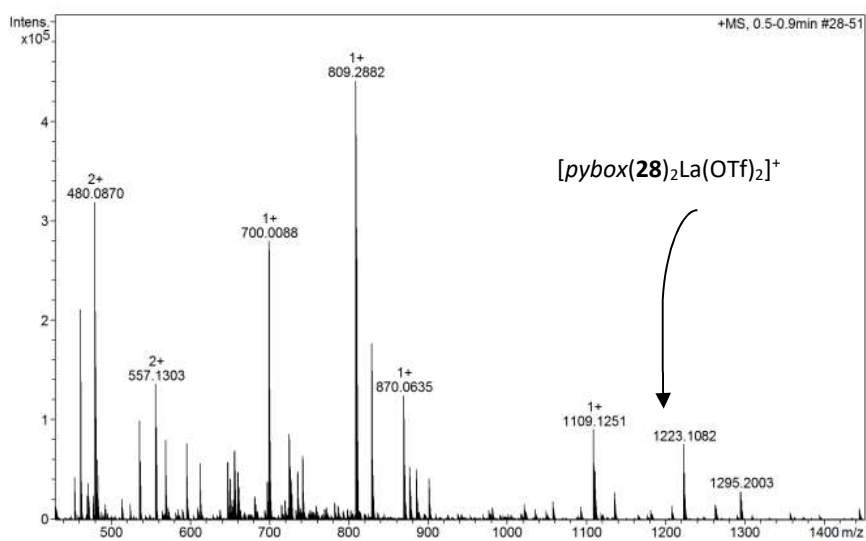


b)  $t = 15$  min



Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

c)  $t = 60$  min



d)  $t = 60$  min (producto aislado)

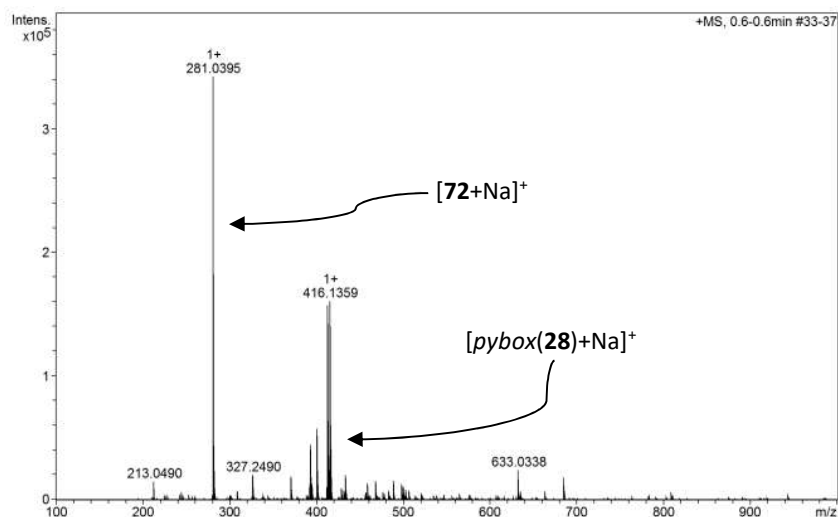


Figura 33: ESI-MS de una mezcla del  $\beta$ -cetoéster **14**, el reactivo de Togni **54**, pybox **28** y La(OTf)<sub>3</sub> tras: a) 0 minutos, b) 15 minutos, c) 60 minutos

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

En vista de que los experimentos de ESI-MS no han proporcionado gran información mecanística, decidimos culminar el estudio con varios experimentos de resonancia magnética nuclear.

El primer experimento que realizamos fue la mezcla de triflato de lantano y el reactivo **54** en  $\text{CD}_3\text{CN}$  (Figura 34), mimetizando el experimento de Togni.<sup>97</sup>

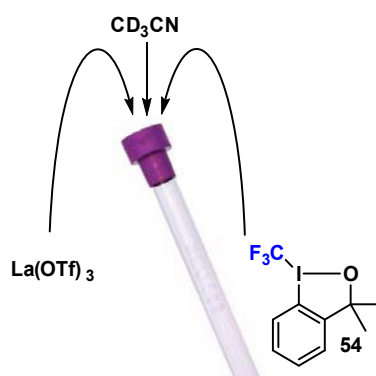


Figura 34: Experimento de  $^{19}\text{F}$  NMR para observar la reacción entre el ácido de Lewis y el reactivo trifluorometilante

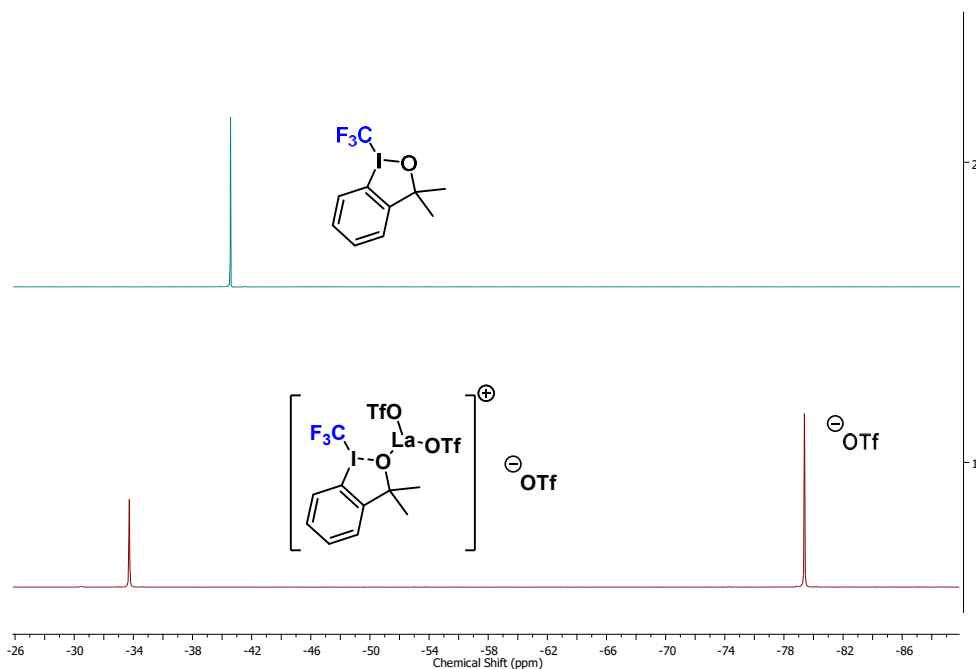
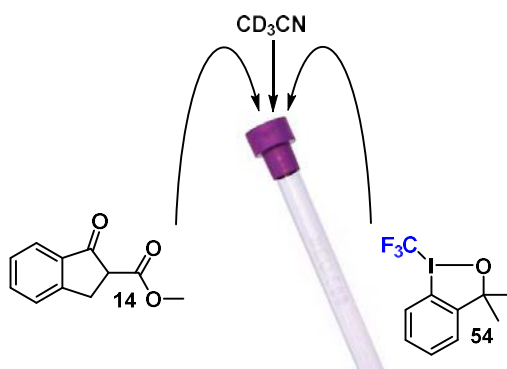


Figura 35: Comparativa de espectros de  $^{19}\text{F}$  NMR de **54** y la mezcla equimolar entre  $\text{La}(\text{OTf})_3$  y **54**.

Al realizar la espectroscopia de NMR de  $^{19}\text{F}$  observamos un cambio en el desplazamiento químico de la señal de  $^{19}\text{F}$ , de -44.6 ppm que presenta el reactivo de Togni hacia una nueva señal a -33.7 ppm (*Figura 35*), de la misma manera que observaron Togni y colaboradores. Además, aparece una señal a  $\delta = -79.2$  ppm, que corresponde a la señal del triflato. Por tanto, confirmamos que nuestro ácido de Lewis (el triflato de lantano) también es capaz de reaccionar con **54**, formando una nueva especie que presumiblemente sea capaz de transferir el grupo  $\text{CF}_3$ .

Un segundo experimento, también relacionado con la espectrometría de resonancia magnética nuclear, fue analizar la mezcla binaria en acetonitrilo deuterado del reactivo trifluorometilante **54** y el derivado de 1-indanona **14** (*Figura 36*). El objeto de este experimento se basa en observar si el reactivo de Togni es capaz de captar el protón intercarbonílico de la indanona **14**.



*Figura 36: Experimento de NMR para observar la reacción entre el derivado **14** y el reactivo de Togni **54***

En este caso, al realizar el espectro de  $^1\text{H}$  NMR se observan cambios sustanciales con respecto a los reactivos. La forma enólica de **14** desaparece, dado que se observa con claridad que el protón correspondiente al grupo OH de la tautomería ceto-enol ( $\delta = 10.25$  ppm) no aparece. Además, se observa la aparición de un singlete ancho con un desplazamiento químico de 4.75 ppm, que podría corresponder al protón del catión oxonio que se forma (*Figura 37*). Se observa también, en la zona alifática del espectro, que la señal correspondiente a los dos metilos del reactivo de Togni ( $\delta = 1.50$  ppm) ya no es una única señal, sino que además de permanecer la señal del reactivo, aparece una señal muy próxima

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

y semejante. Todo ello, parece indicar que el reactivo de Togni es capaz de protonarse a partir de **14**, y al coexistir varias especies parece que la transferencia del protón está gobernada por una serie de equilibrios ácido/base.

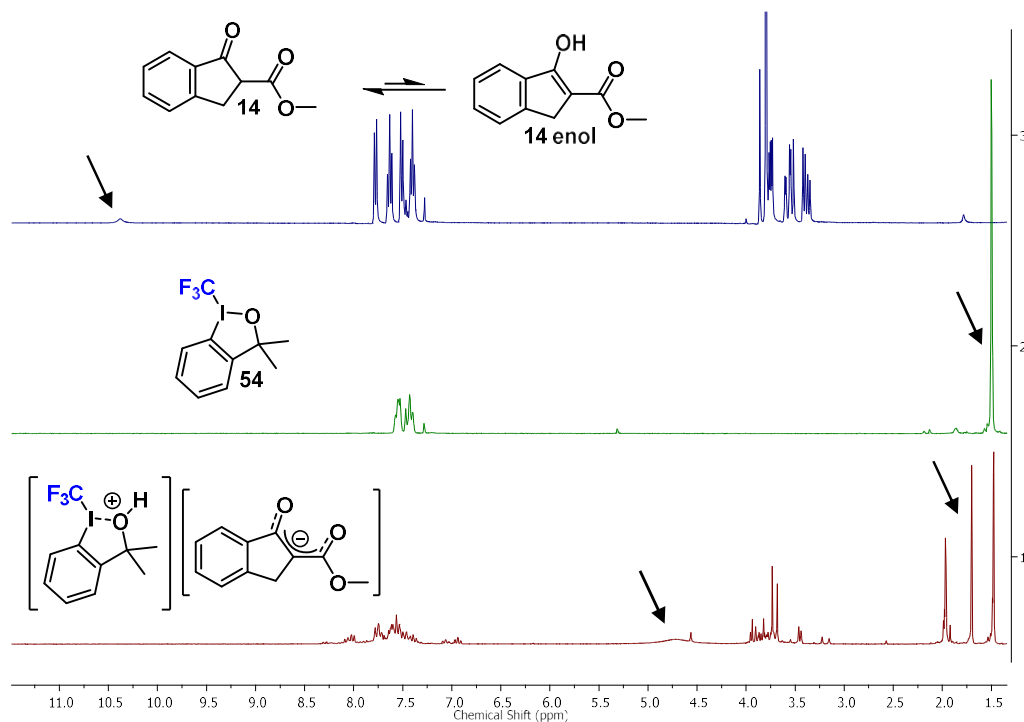


Figura 37: Comparativa de espectros de  $^1\text{H}$  NMR de **14**, **54** y la mezcla equimolar entre ellos.

Por otro lado, al realizar la espectroscopia de resonancia de  $^{19}\text{F}$ , se observan varias señales de flúor, aunque la señal correspondiente al  $\text{CF}_3$  de reactivo de Togni es la predominante. Por ello, se confirma la formación de nuevas especies (Figura 37).

También se estudió el espectro de  $^{19}\text{F}$  de la mezcla de todos los componentes de la reacción en acetonitrilo deuterado (Figura 39).

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

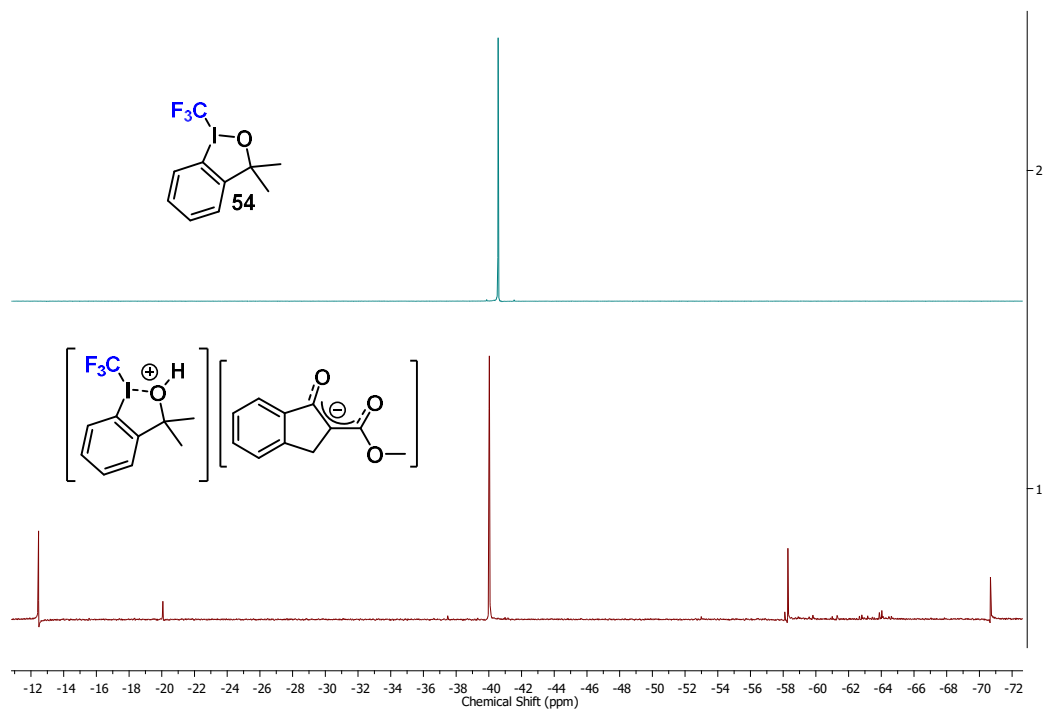


Figura 38: Comparativa de espectros de  $^{19}\text{F}$  NMR de **54** y la mezcla equimolar entre **14** y **54**.

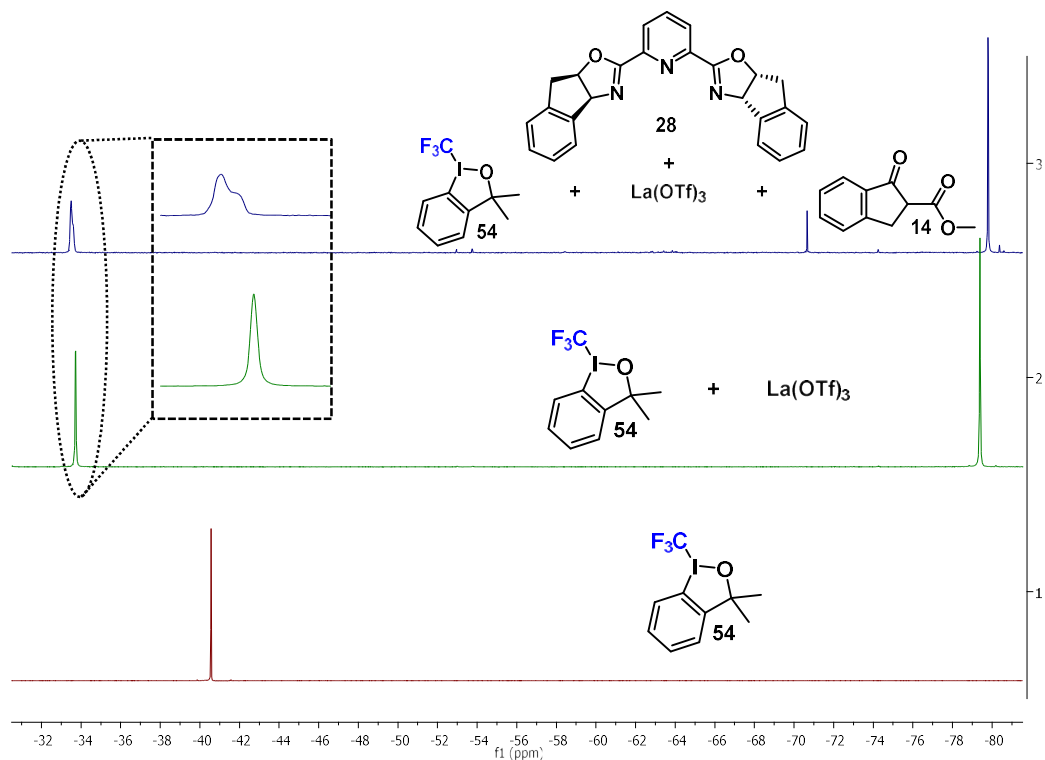


Figura 39: Comparativa de espectros de  $^{19}\text{F}$  NMR de **54**, la mezcla binaria equimolar de **54** y  $\text{La}(\text{OTf})_3$  y la mezcla 1/1/0.4/0.4 de **14**, **54**,  $\text{La}(\text{OTf})_3$  y **28**

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

Este experimento nos revela que aparece una señal cuyo desplazamiento químico se asemeja mucho al que se observó cuando se analizó la mezcla binaria **54** + La(OTf)<sub>3</sub> (Figura 35). Sin embargo, la señal es más ancha (zona ampliada en la Figura 39), y por ello, sugerimos que el complejo metálico es capaz de coordinarse con el reactivo **54** (Figura 40).

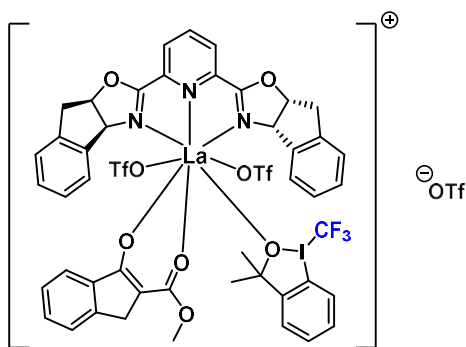


Figura 40: Posible especie que interviene en el mecanismo de la reacción de trifluorometilación electrófila

Con el fin de confirmar las posibles especies que intervienen en el mecanismo, decidimos realizar experimentos de resonancia bidimensionales de DOSY 2D.<sup>100</sup> La espectroscopia de DOSY (*Difussion Ordered Spectroscopy*) nos proporciona, de una forma precisa, medidas de difusión (coeficientes de difusión, D) de mezclas químicas y de disoluciones de multicomponentes. El coeficiente de difusión de una molécula es un valor muy fiable a la hora de asignar su peso molecular o su estructura tridimensional. Cada molécula tiene unos valores intrínsecos de D que dependen de su forma molecular, tamaño y/o de las propiedades de solvatación con el disolvente. Por tanto, el coeficiente de difusión puede medirse tal y como se muestra en la ecuación 1, donde T es la temperatura, k<sub>B</sub> es la constante de Boltzmann y R<sub>D</sub> es el radio hidrodinámico efectivo de la molécula.

$$D = k_B \frac{T}{6\pi R_D} \quad (\text{Ecuación 1})$$

Tal y como se refleja en la ecuación, el coeficiente de difusión está íntimamente relacionado con el tamaño de la molécula. Por lo tanto, la difusión nos revela la distribución de tamaños moleculares, permitiendo identificar diferentes especies en solución. De una

<sup>100</sup> (a) Johnson, C. S. *Prog. NMR. Spectrosc.*, **1999**, *34*, 203; (b) Pregosin, P. S.; Anil, Kumar, P. G.; Fernández, I. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2977.



Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

forma más entendedora, cuando se realiza un experimento de difusión es como si estuviéramos realizando una cromatografía en capa fina, ya que aparecen verticalmente todas las especies presentes en una disolución dependiendo del tamaño.

A continuación, se muestra el espectro de DOSY 2D del reactivo de Togni **54** en  $\text{CD}_3\text{CN}$ . Se observa el disolvente deuterado, el agua, así como la señal correspondiente al reactivo. El valor del coeficiente de difusión para **54** en estas condiciones es de  $2,23 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ .

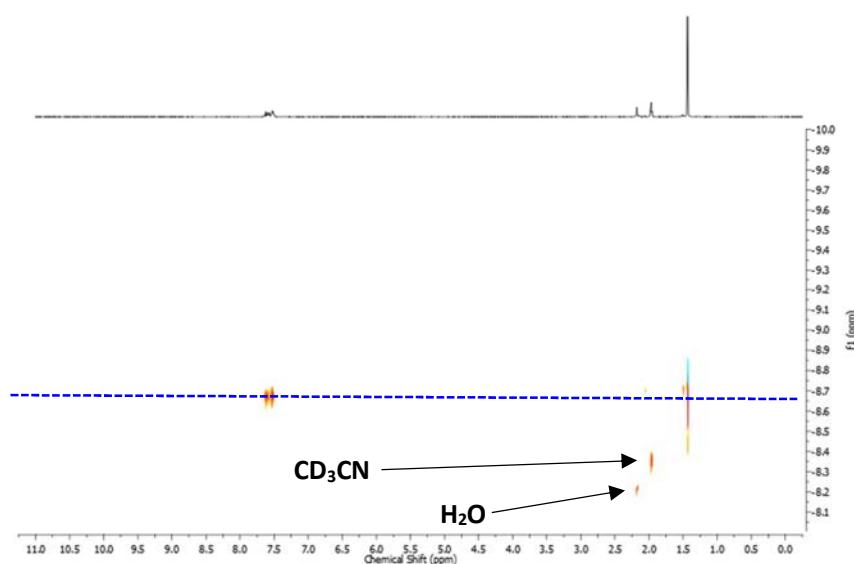


Figura 41: Espectro DOSY 2D de trifluorometil-1,3-dihidro-1,2-benziodoxol, **54**

Si realizamos otro experimento con una mezcla equimolar de  $\text{La}(\text{OTf})_3$  y el reactivo **54**, se observan cambios sustanciales en el espectro de flúor, tal y como hemos comentado anteriormente, pero también se observa un cambio en el espectro de DOSY 2D. La mezcla binaria presenta un valor de  $D$  de  $2,00 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$  (Figura 42), y además, no se observa la señal correspondiente al reactivo **54**. Por todo ello, el experimento nos indica que el reactivo **54** se ha coordinado al lantánido.

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

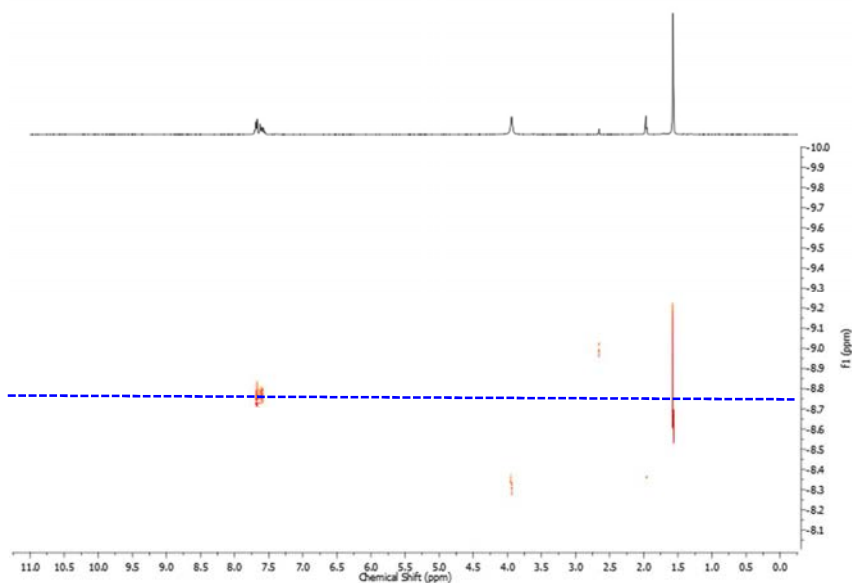


Figura 42: Espectro DOSY 2D de la mezcla equimolar de  $\text{La}(\text{OTf})_3$  y **54**

Finalmente, el experimento bidimensional de DOSY 2D (Figura 43) de la mezcla de todos los componentes de la reacción ( $\beta$ -cetoéster (**14**) 1/ Togni (**54**) 1/  $\text{La}^{+3}$  0.1/ *pybox* 0.12), nos mostró la existencia de una especie con un coeficiente de difusión de  $1,12 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ , el cual nos indica que se trata de un complejo voluminoso que podría tratarse del que se ha representado en la Figura 40. Además, no aparecen las señales ni de **14**, ni **54**, ni *pybox* **28** desacomplejados. Lo que es coherente con la presencia de un complejo.

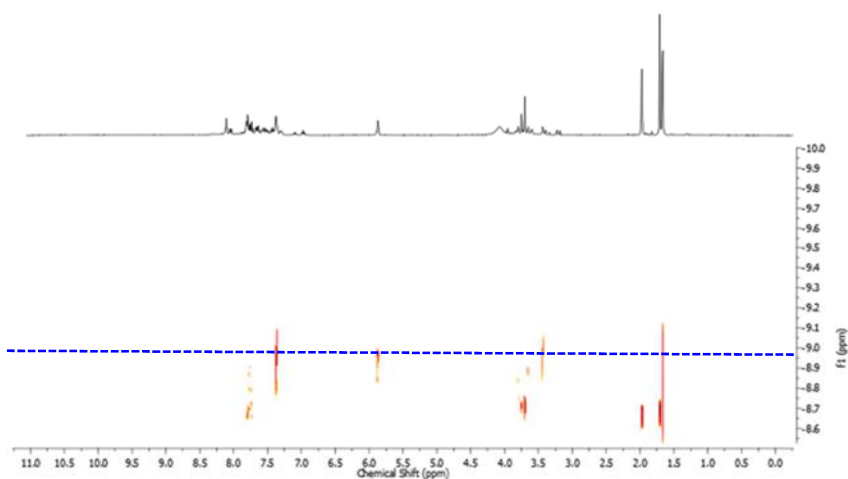


Figura 43: Espectro DOSY 2D de la mezcla de todos los componentes de la reacción de  $\alpha$ -trifluorometilación



Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

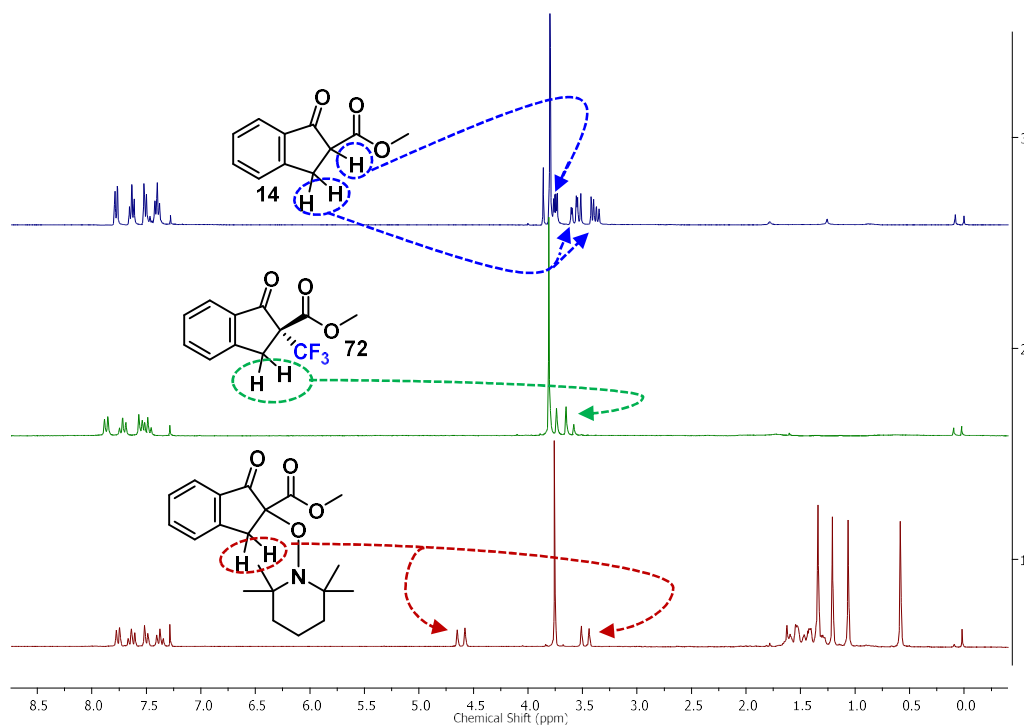
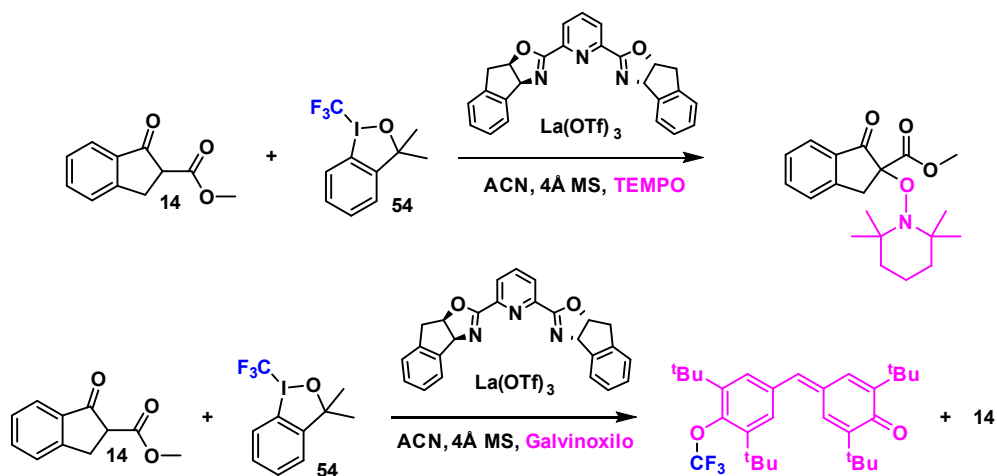


Figura 45: Comparativa de espectros NMR de  $^1\text{H}$  de **14**, **72** y la reacción de trifluorometilación en presencia de TEMPO

En el experimento que utilizamos el inhibidor radicalario Galvinoxilo, éste se transformó en el derivado de Galvinoxilo trifluorometilado (*Esquema 57*), recuperando **14** inalterado. Así pues, queda patente la presencia del radical  $\cdot\text{CF}_3$  durante el mecanismo de la reacción catalítica. Si observamos la *Figura 46*, el espectro de  $^1\text{H}$  NMR del experimento con Galvinoxilo tras 48 horas de reacción, no aparece el cuarteto típico de los protones bencílicos de **72**. Además, en el espectro de  $^{19}\text{F}$  aparece una señal que corresponde a un  $\text{CF}_3$  unido a oxígeno ( $\delta = -60.1$  ppm), indicativo de la formación exclusiva del Galvinoxilo trifluorometilado. En principio, tras 48 horas, la reacción de  $\alpha$ -trifluorometilación de **14** sin la presencia del inhibidor de radicales ha finalizado (*Figura 46*).

Por todo el conjunto de experimentos llevados a cabo, proponemos que este mecanismo de  $\alpha$ -trifluorometilación es indiciariamente radicalario.

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila



Esquema 57: Experimentos de captación de radicales libres con 1.2 equivalentes de inhibidor

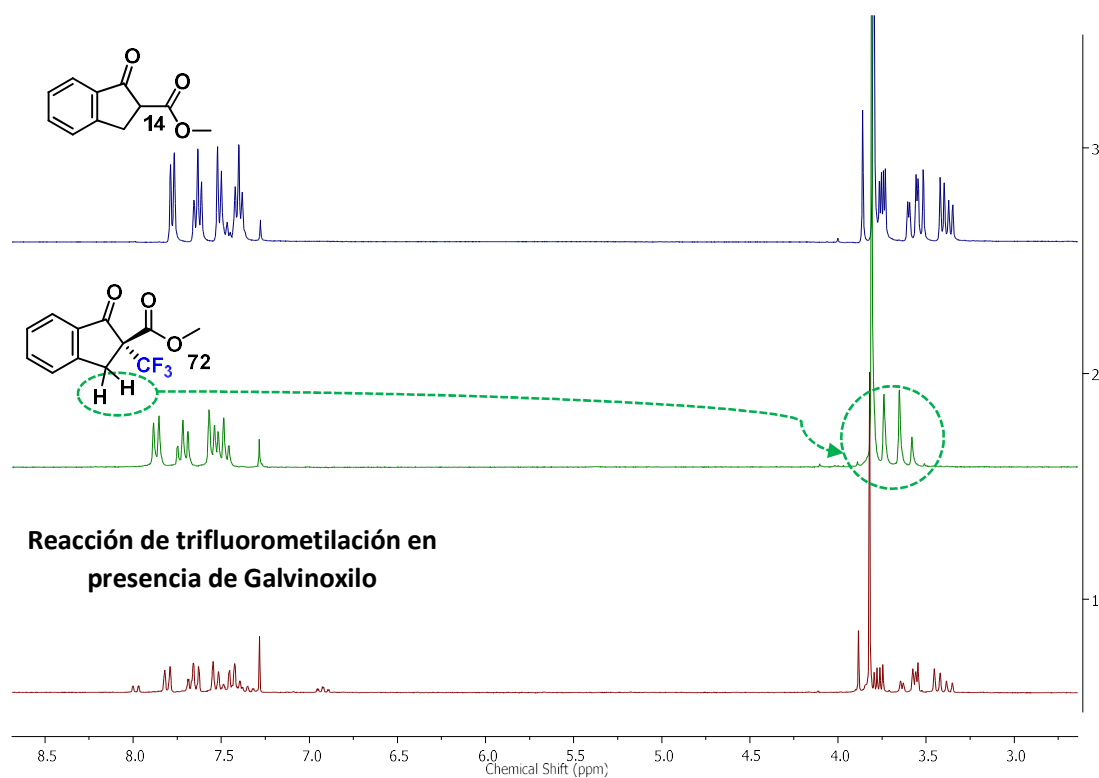
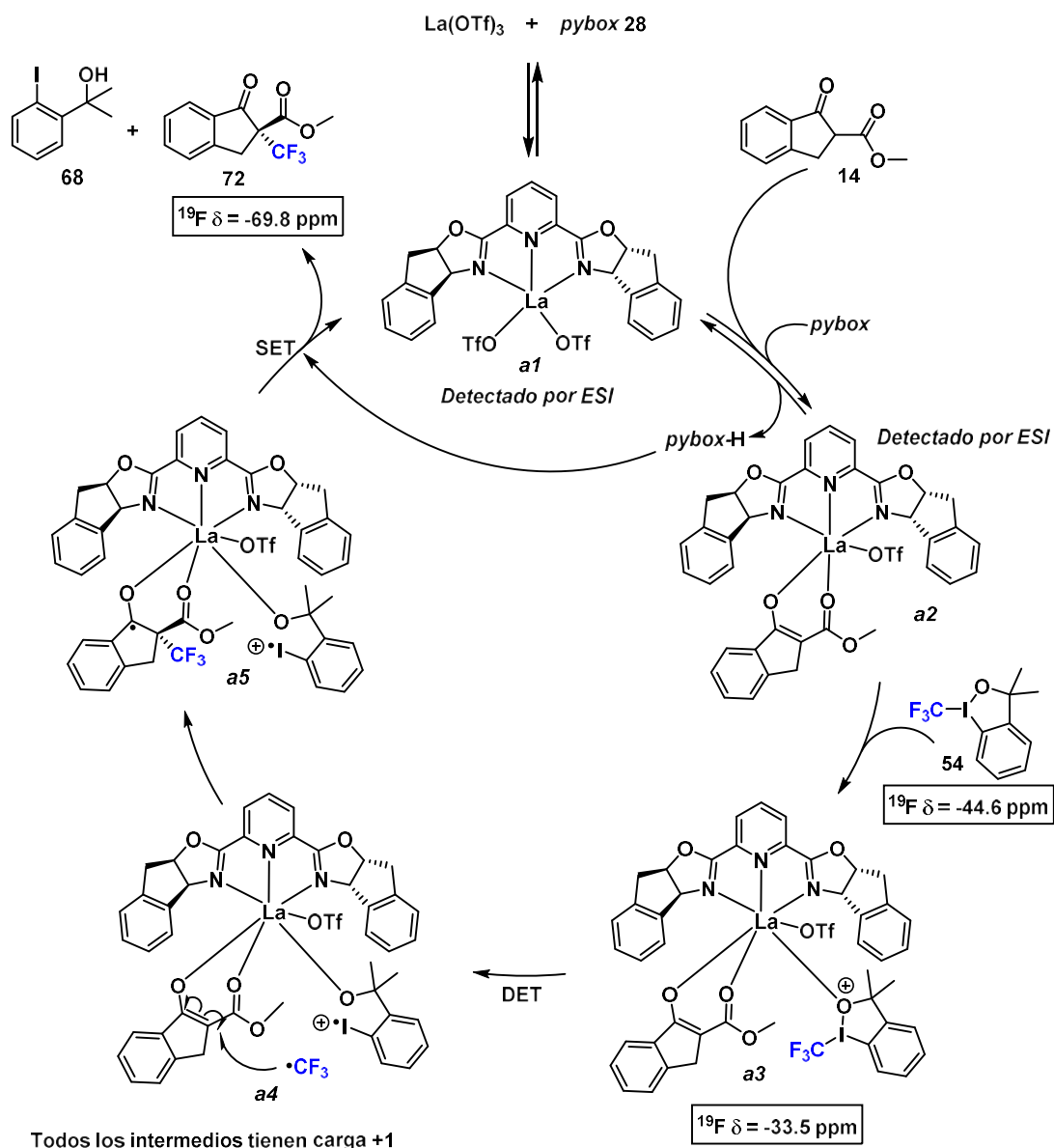


Figura 46: Comparativa de espectros de  $^1\text{H}$  NMR de **14**, **72** y la reacción de trifluorometilación en presencia de Galvinoxilo

Todo el conjunto de experimentos que hemos efectuado, como son los experimentos de resonancia magnética nuclear, la espectrometría de masas y el ensayo de

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

la reacción en presencia de inhibidores de radicales, nos lleva a proponer el siguiente ciclo catalítico para la reacción de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila enantioselectiva de  $\beta$ -cetoésteres derivados de la 1-indanona.



Esquema 58: Propuesta mecanística de la reacción de trifluorometilación electrófila altamente enantioselectiva

Tras la coordinación del centro metálico con el auxiliar quiral **28** tiene lugar la coordinación del  $\beta$ -cetoéster **14** a través de sus grupos carbonilo, formando el complejo **a2** que ha sido detectado por ESI-HR-MS. El reactivo de Togni **54** interactúa con **a2** dando

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

lugar al intermedio *a3*, que presenta un desplazamiento químico en NMR  $^{19}\text{F}$  de -33.5 ppm. Este intermedio evoluciona hacia *a4* y un radical  $\text{CF}_3$  mediante una etapa de transferencia electrónica disociativa (DET). El radical colapsa de forma estereoselectiva con el enolato del  $\beta$ -cetoéster formándose el enlace C- $\text{CF}_3$ . Finalmente, tras una etapa de transferencia electrónica (SET) y posterior protonación, se obtienen los productos de reacción (**72** y **68**) y se recupera el catalizador *a1*, también detectado por ESI-HR-MS.

### 1.3.5. Conclusiones

En la segunda parte de este primer capítulo de la presente tesis doctoral podemos concluir que:

- 1- Se han preparado una variedad de  $\beta$ -cetoésteres derivados de la 1-indanona con distintos grupos en posiciones aromáticas (**14**, **71a-c**, **84**, **85**, **87-90**).
- 2- Se ha logrado obtener los racematos de todos los  $\beta$ -cetoésteres comentados (**72**, **72a-c**, **91-96**) mediante el reactivo de Umemoto (**49**), carbonato potásico y TBAI como agente de transferencia de fase.
- 3- Tras varios ensayos de la reacción en su versión asimétrica, se ha logrado optimizar la reacción de trifluorometilación electrófila enantioselectiva en sistemas cíclicos de 5 miembros, alcanzando valores de *ee* del 98%. Se ha visto, que para alcanzar dichos valores de enantioselectividad es necesaria la presencia de un grupo voluminoso en el carbono 6. Para anillos de seis miembros los resultados de enantioselectividad son moderados (33% *ee*), mientras que en sistemas acíclicos no es posible obtener los productos trifluorometilados.
- 4- Finalmente, se ha llevado a cabo una serie de experimentos que nos han permitido proponer un mecanismo para la reacción enantioselectiva. Se sugiere que la catálisis sigue un mecanismo radicalario en el cual suceden etapas tipo DET y SET.

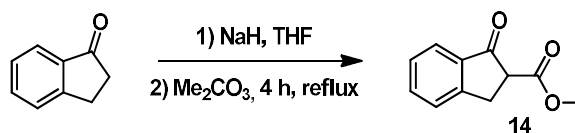


### 1.3.6. Descripción experimental

#### 1.3.6.1. Procedimiento general para la formación de los $\beta$ -cetoésteres cíclicos

In a round-bottomed flask NaH 60% in grease (3 eq.) was placed. Then, it was dissolved in dry THF (0.2 mL/mmol NaH) while stirring under argon atmosphere, forming a white suspension. Next, dimethyl carbonate (3 eq.) was added to the suspension and the corresponding ketone (1 eq.) was dissolved with dry THF (1 mL/mol ketone) in an addition funnel. The ketone solution was added to the reaction mixture dropwise in a period of 3-5 minutes. The reaction mixture was heated to reflux until total conversion of the reagent was observed by TLC (3-5 h). Afterwards, 1 M HCl was added to the mixture until pH = 2-3. The aqueous mixture was then extracted with dichloromethane. The organic fraction was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. Finally, the product was purified by column chromatography on silica-gel when necessary.

#### Synthesis of methyl 1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate, **14**<sup>101</sup>

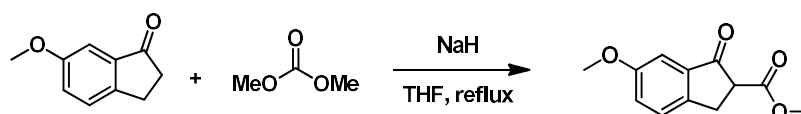


<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3.20 (m, 2.5H, CHCH<sub>2</sub>, keto and enol), 3.50 (m, 4H, OCH<sub>3</sub> and CHCH<sub>2</sub>, keto), 3.62 (s, 0.6H, OCH<sub>3</sub>, enol), 7.15 (m, 2.8H, ArH, keto and enol), 7.37 (m, 1.3H, ArH, keto and enol), 7.50 (m, 1H, ArH, keto), 10.20 (bs, 0.2H, OH, enol).

**Isolated yield:** 75%

<sup>101</sup> Gu, X.; Zhang, Yan.; Xu, Z.; Che, C. *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 7870.

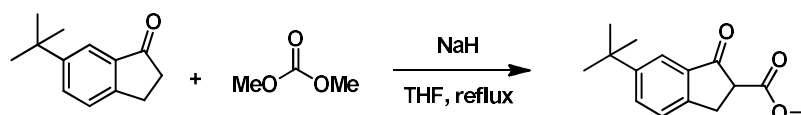
Synthesis of methyl 6-methoxy-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate, **84**<sup>102</sup>



**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 3.29 (m, 1H,  $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}$  keto and enol), 3.46 (m, 2.2H,  $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}$ , keto+enol and  $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}$ ), 3.73 (s, 1.6H,  $\underline{\text{OMe}}$ , enol), 3.78, (s, 3H,  $\underline{\text{OMe}}$ ), 3.82 (s, 3H,  $\underline{\text{OMe}}$ ), 6.97 (m, 0.2H,  $\underline{\text{ArH}}$ , enol), 7.17 (m, 2H,  $\underline{\text{ArH}}$ ), 7.30 (m, 0.2H,  $\underline{\text{ArH}}$ , enol), 7.38 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $\underline{\text{ArH}}$ ).

**Isolated yield:** 80%

Synthesis of methyl 1-oxo-6-(*tert*-butyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate, **85**



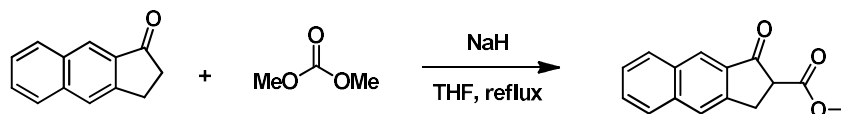
**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 1.35 (s, 9H,  $\underline{\text{C}}(\underline{\text{CH}}_3)_3$ ), 3.45 (m, 2H,  $\underline{\text{CH}}\underline{\text{CH}}_2$ ), 3.76 (m, 1H,  $\underline{\text{CH}}\underline{\text{CH}}_2$ ), 3.81 (s, 3H,  $\underline{\text{OCH}}_3$ ), 7.46 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $\underline{\text{ArH}}$ ), 7.72 (dd,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H,  $\underline{\text{ArH}}$ ), 7.80 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H,  $\underline{\text{ArH}}$ ).

**<sup>13</sup>C[<sup>1</sup>H] NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 29.9 ( $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}$ ), 31.3 ( $\underline{\text{C}}(\underline{\text{CH}}_3)_3$ ), 35.0 ( $\underline{\text{C}}(\underline{\text{CH}}_3)_3$ ), 52.8 ( $\underline{\text{OCH}}_3$ ), 53.6 ( $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}$ ), 121.0 ( $\underline{\text{ArC}}$ ), 126.1 ( $\underline{\text{ArC}}$ ), 133.4 ( $\underline{\text{ArC}}$ ), 135.1 ( $\underline{\text{ArC}}$ ), 151.1 ( $\underline{\text{ArC}}$ ), 151.4 ( $\underline{\text{ArC}}$ ), 169.7 ( $\underline{\text{COOMe}}$ ), 199.8 ( $\underline{\text{C}}=\underline{\text{O}}$ ).

**Isolated yield:** 81%

<sup>102</sup> Van Emelen, K.; De Wit, T.; Hoornaert, G.; Compennolle, F. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4225.

Synthesis of methyl 1-oxo-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[ $\beta$ ]naphthalene-2-carboxylate, **87**<sup>95</sup>

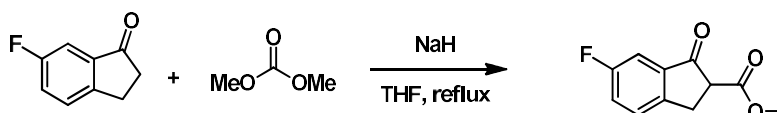


**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** keto (89%) - enol (11%) mixture, 3.55 (dd,  $J = 17.1$  Hz,  $J = 8.9$  Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 3.62 (bs, 1.3H, CH<sub>2</sub>, enol), 3.75 ( $J = 17.1$  Hz,  $J = 8.9$  Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 3.90 (s, 1.7H, OCH<sub>3</sub>, enol), 7.52 (m, 2H, ArH), 7.62 (m, 0.8H, ArH, enol), 7.87 (m, 3H, ArH), 7.95 (m, 1.4H, ArH, enol), 8.10 (s, 0.6H, ArH, enol), 8.36 (s, 1H, ArH), 10.44 (s, 0.5H, OH, enol).

**<sup>13</sup>C[<sup>1</sup>H] NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 29.8 (CH<sub>2</sub>CH), 31.7 (CH<sub>2</sub>CH, enol), 51.4 (OCH<sub>3</sub>, enol), 52.8 (OCH<sub>3</sub>) 53.9 (CH<sub>2</sub>CH), 103.6 (CH<sub>2</sub>C, enol), 120.0 (ArC), 123.3 (ArC), 124.8 (ArC), 125.8 (ArC), 126.4 (ArC), 126.6 (ArC), 127.8 (ArC), 127.9 (ArC), 128.9 (ArC), 129.1 (ArC), 130.4 (ArC), 132.5 (ArC), 132.9 (ArC), 134.3 (ArC), 135.4 (ArC), 137.5 (ArC), 139.0 (ArC), 145.8 (ArC), 169.7 (COOMe), 199.8 (C=O).

**Isolated yield:** 71%

Synthesis of methyl 6-fluoro-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate, **88**<sup>103</sup>



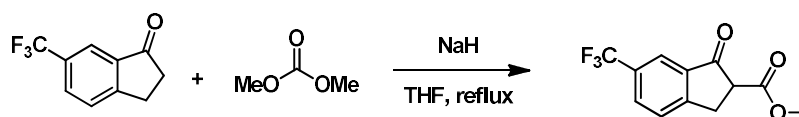
**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 3.33 (d,  $J = 8.2$  Hz, 0.4H, CH<sub>2</sub>CH, enol), 3.40 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 3.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH and CH<sub>2</sub>CH), 3.58 (d,  $J = 8.2$  Hz, 0.4H, CH<sub>2</sub>CH, enol), 3.82, (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 1.6H, OMe, enol), 7.10 (m, 0.7H, ArH, enol), 7.42 (m, 4.7H, ArH, keto and enol).

**<sup>19</sup>F NMR (236 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** -114.2 (s, 1F, keto), -115.8 (s, 0.4F, enol).

**Isolated yield:** 82%

<sup>103</sup> Chow, K.; Fang, W. K.; Corpuz, E. G.; Gil, D. W.; Garst, M. E. Substituted fluoroethyl ureas as alpha 2-adrenergic agents. **2008**. 20080255239

Synthesis of methyl 1-oxo-6-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate, **89**<sup>104</sup>

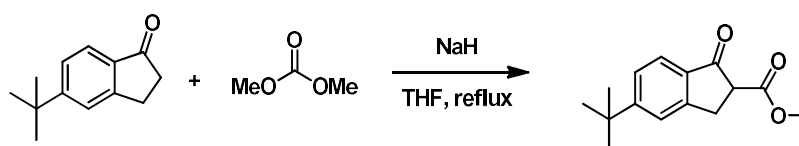


**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 3.46 (dd,  $J = 17.5$  Hz,  $J = 8.1$  Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 3.68 (m, 2.3H, CHCH<sub>2</sub>, keto and enol), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 1.8H, OCH<sub>3</sub>, enol), 7.68 (m, 2.1H, ArH, keto and enol), 7.90 (m, 1.4H, ArH, keto and enol), 8.07 (s, 1H, ArH), 10.30 (bs, 0.68H, OH, enol).

**<sup>19</sup>F NMR (235 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** -62.5 (s, 3F, CF<sub>3</sub>), -63.0 (s, 2.1F, CF<sub>3</sub>, enol).

**Isolated yield:** 86%

Synthesis of methyl 1-oxo-5-(*tert*-butyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate, **90**<sup>105</sup>



**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.43 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 3.76 (m, 4H, CHCH<sub>2</sub> and OCH<sub>3</sub>), 7.49 (m, 2H, ArH), 7.73 (dd,  $J = 8.2$  Hz, 1H, ArH).

**<sup>13</sup>C[<sup>1</sup>H] NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 30.1 (CH<sub>2</sub>CH), 31.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.4 (OCH<sub>3</sub>), 54.1 (CH<sub>2</sub>CH), 122.8 (ArC), 124.1 (ArC), 125.4 (ArC), 132.6 (ArC), 151.1 (ArC), 153.7 (ArC), 169.5 (COOMe), 191.6 (C=O).

**Isolated yield:** 84%

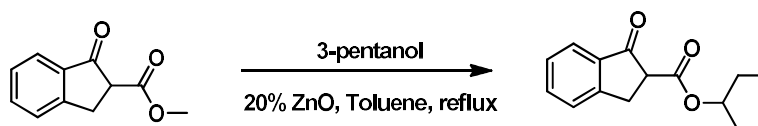
<sup>104</sup> Geibel, I.; Christoffers, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 918.

<sup>105</sup> Lambolely, S.; Morel, C.; Laumer, J.Y.S.; Boschung, A. F.; Richards, N. G. J.; Winter, B. M. *Helv. Chim. Acta.* **2004**, *87*, 1767

### 1.3.6.2. Procedimiento general para la reacción de transesterificación

The transesterification methodology of  $\beta$ -ketoesters was adapted from the procedure reported by Pericas.<sup>47</sup> In a round-bottomed flask the corresponding cyclic  $\beta$ -ketoester (1 eq.), ZnO (0.2 eq.) and the corresponding alcohol (10 equivalents) were dissolved with toluene (5 mL/mol ketoester). The reaction mixture was heated up to 140°C, under a distillation setup, until total conversion of the  $\beta$ -ketoester was observed by TLC (from 6 to 8 hours). Afterwards, the reaction mixture was filtered through Celite® and the solvent was removed under reduced pressure. The product obtained was purified by column chromatography on silica-gel.

#### Synthesis of pentan-3-yl 1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate, 71a



**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 0.95 (m, 7.4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, keto and enol), 1.65 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.65 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, enol), 3.40 (dd,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 8.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 3.55 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 3.59 (d,  $J = 4.2$  Hz, 0.42H, CH<sub>2</sub>CH, enol), 3.74 (dd,  $J = 8.2$  Hz, 4.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 4.86 (quint,  $J = 6.2$  Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 4.98 (quint,  $J = 6.2$  Hz, 0.15H, CH-CH<sub>2</sub>, enol), 7.41 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, ArH), 7.47 (t,  $J = 8.5$  Hz, 0.15H, ArH, enol), 7.52 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, ArH), 7.64 (m, 1.15H, ArH, keto and enol), 7.79 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, ArH), 10.50 (s, 0.15H, -OH, enol).

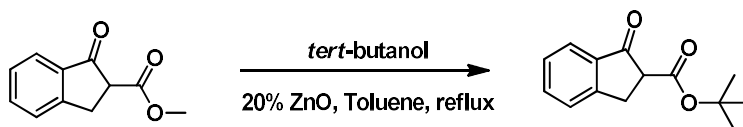
**<sup>13</sup>C[<sup>1</sup>H] NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 9.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 9.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, enol), 30.3 (CH<sub>2</sub>CH), 32.5 (CH<sub>2</sub>CH, enol), 53.6 (CH<sub>2</sub>CH), 76.4 (CH-Et), 78.3 (CH-Et, enol), 102.7 (C=COH, enol), 120.6 (ArC, enol), 124.6 (ArC), 124.6 (ArC, enol), 126.5 (ArC), 126.7 (ArC, enol), 127.7 (ArC), 129.1 (ArC, enol), 135.2 (ArC), 135.3 (ArC), 137.0 (ArC, enol), 143.1 (ArC, enol), 153.6 (ArC), 169.0 (COOCH), 199.6 (C=O).

**IR (ATR):** 2968, 1711, 1608, 1572, 1462, 1275, 1207, 1092, 989, 920, 762, 630

**HR-MS (ESI) m/z:** [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>Na 269.1148; found 269.1144

**Isolated yield:** 89%

Synthesis of *tert*-butyl 1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-carboxylate, **71b**<sup>92</sup>



**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** keto (92%) - enol (8%) mixture, 1.50 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.58 (s, 1.2H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, enol), 3.34 (dd,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 8.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 3.47 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 3.54 (d,  $J = 4.2$  Hz, 0.42H, CH<sub>2</sub>CH, enol), 3.63 (dd,  $J = 8.2$  Hz, 4.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 7.39 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, ArH), 7.50 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, ArH), 7.64 (m, 1.15H, ArH, keto and enol), 7.77 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, ArH), 10.53 (s, 0.15H, -OH, enol).

**<sup>13</sup>C[<sup>1</sup>H] NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 27.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, enol), 30.3 (CH<sub>2</sub>CH), 54.3 (CH<sub>2</sub>CH), 82.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 120.4 (ArC, enol), 124.5 (ArC), 126.4 (ArC), 127.6 (ArC), 135.1 (ArC), 135.4 (ArC, enol), 153.6 (ArC), 168.3 (COOCH), 200.0 (C=O).

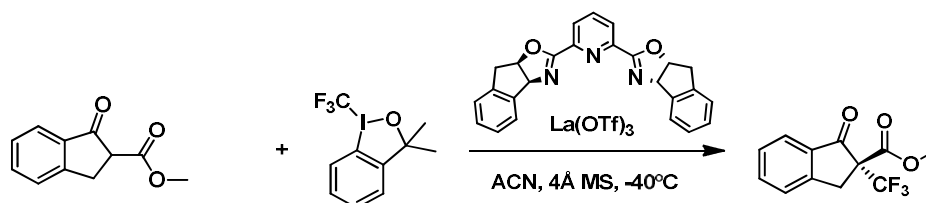
**Isolated yield:** 68%

**1.3.6.3. Procedimiento general para la reacción de trifluorometilación enantioselectiva**

In a 10 ml cleaned and dried *Schlenk* flask in presence of 4 Å molecular sieves, Ln(OTf)<sub>3</sub> (0.10 eq.) and the ligand (*S,R*)-indanyl-*pybox* (0.13 eq.) were dissolved in dry acetonitrile (2 ml). The colourless reaction mixture was left stirring at room temperature under inert atmosphere overnight. Next, the corresponding  $\beta$ -ketoester (80 mg; 1 eq.) was added to the reaction mixture and it was left stirring at room temperature for 30 minutes. Then, the reaction mixture was cooled down until -30°C and, once at this temperature, the trifluoromethylating agent Togni (1.2 eq.) was added to the mixture quickly. The reaction mixture was left at this temperature under argon atmosphere until complete conversion of the reagent observed by TLC. Afterwards, the solvent was removed under reduced pressure and the product was purified by column chromatography on silica gel.

Synthesis of (*R*)-methyl 1-oxo-2-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-carboxylate,

**72**<sup>70b</sup>



**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 3.70 (m, 5H, OCH<sub>3</sub> and CH<sub>2</sub>CCF<sub>3</sub>), 7.52 (m, 2H, ArH), 7.72 (m, 1H, ArH), 7.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH).

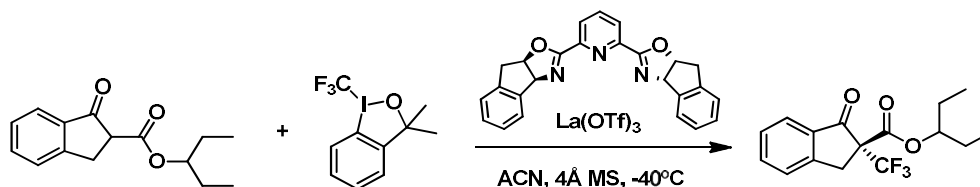
**<sup>19</sup>F NMR (236 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 69.8 (s, 3F, CF<sub>3</sub>).

**$[\alpha]_D^{20}$**  = -30.1° (*c* = 0.033), 89% *ee* (absolute configuration *R*), (lit.  **$[\alpha]_D^{25}$**  = 5.2° (*c* = 0.257, 70% *ee*, absolute configuration *S*)).

**Isolated yield:** 81%

The enantiomeric excess was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). As non-stationary phase a mixture of hexane:isopropanol (99.9:0.1) was used with a rate of 1.2 mL/min. As stationary phase a Daicel Chiralpack AD-H (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm) in isocratic conditions is used. The injection was carried out with 10  $\mu$ L of **72** dissolved in 2-propanol. A racemic mixture of **72** shows two peaks, *t<sub>r</sub>*(*R*) = 15.51 min and *t<sub>r</sub>*(*S*) = 23.64 min.

Synthesis of (*R*)-pentan-3-yl 1-oxo-2-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-  
carboxylate, **72a**



**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 0.85 (t, *J* = 5.0 Hz, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.56 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.68 (q, *J* = 17.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CCF<sub>3</sub>), 4.87 (quint, *J* = 5.2 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>), 7.51 (m, 2H, ArH), 7.70 (t, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.86 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH).

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

$^{19}\text{F}$  NMR (236 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 69.5 (s, 3F,  $\text{CF}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ [ $^1\text{H}$ ] NMR (911 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 34.3 (s ap,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 53.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 65.6 (q,  $J = 20.7$  Hz,  $\text{C}_q\text{-CF}_3$ ), 79.9 ( $\text{CH-Et}_2$ ), 123.7 (q,  $J = 258.5$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 125.5 (ArC), 126.3 (ArC), 136.1 (ArC), 151.6 (ArC), 165.0 ( $\text{COOCH}$ ), 193.1 ( $\text{C=O}$ ).

IR (ATR): 2924, 1721, 1607, 1484, 1274, 1185, 1154, 1085, 1034, 925, 900, 800.

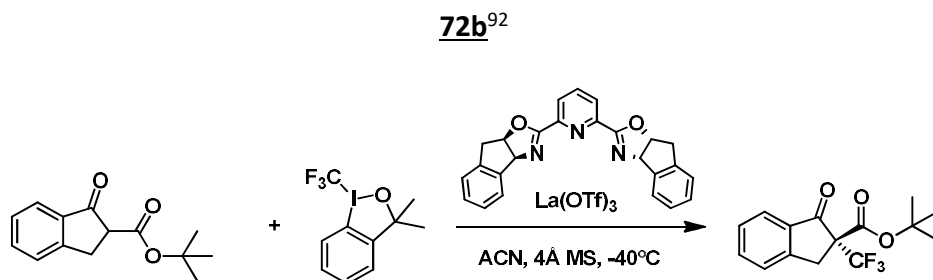
HR-MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3\text{Na}$  337.1022; found 337.1021

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.5$  ( $c = 0.031$ ), 91% ee (absolute configuration *R*)

Isolated yield: 84%

The enantiomeric excess was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). As non-stationary phase a mixture of hexane:isopropanol (97:3) was used with a rate of 0.5 mL/min. As stationary phase a Daicel Chiralpack AD-H (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm) in isocratic conditions is used. The injection was carried out with 10  $\mu\text{L}$  of **72a** dissolved in 2-propanol. A racemic mixture of **72a** shows two peaks,  $t_{\text{r}}(\text{R}) = 12.30$  min and  $t_{\text{r}}(\text{S}) = 15.71$  min.

Synthesis of (*R*)-*tert*-butyl 1-oxo-2-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-carboxylate,



$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.45 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3.65 (q,  $J = 17.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CCF}_3$ ), 7.46 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, ArH), 7.54 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, ArH), 7.69 (dd,  $J = 10.9$  Hz,  $J = 3.9$  Hz, ArH), 7.85 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, ArH).

$^{19}\text{F}$  NMR (236 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 69.5 (s, 3F,  $\text{CF}_3$ ).



Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

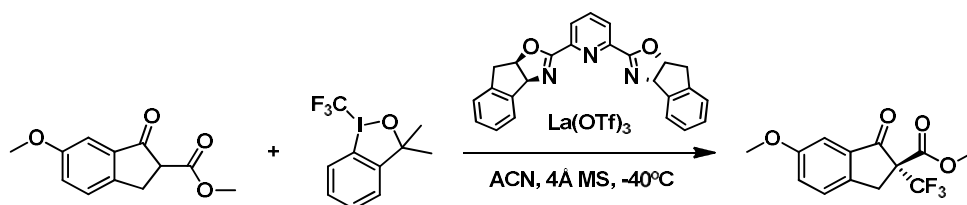
$^{13}\text{C}[^1\text{H}]$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 27.6 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 34.2 (q,  $J = 2.0$  Hz,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CCF}_3$ ), 63.8 (q,  $J = 25.8$  Hz,  $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{CF}_3$ ), 84.2 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 123.6 (q,  $J = 281.3$  Hz,  $\underline{\text{C}}\text{F}_3$ ), 125.5 (Ar $\underline{\text{C}}$ ), 126.2 (Ar $\underline{\text{C}}$ ), 128.3 (Ar $\underline{\text{C}}$ ), 134.6 (Ar $\underline{\text{C}}$ ), 135.9 (Ar $\underline{\text{C}}$ ), 151.6 (Ar $\underline{\text{C}}$ ), 164.0 ( $\underline{\text{C}}\text{OOCH}$ ), 193.3 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31.0$  ( $c = 0.035$ ), 82% *ee* (absolute configuration *R*), (lit.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -47.4$  ( $c = 1.01$ , 95% *ee*)).

**Isolated yield:** 81%

The enantiomeric excess was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). As non-stationary phase a mixture of hexane:isopropanol (99.9:0.1) was used with a rate of 0.8 mL/min. As stationary phase a Daicel Chiralpack AD-H (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm) in isocratic conditions is used. The injection is carried out with 10  $\mu\text{L}$  of **72b** dissolved in 2-propanol. A racemic mixture of **72b** shows two peaks,  $t_{\text{r}}(\text{R}) = 12.87$  min and  $t_{\text{r}}(\text{S}) = 14.70$  min.

Synthesis of (*R*)-methyl 6-methoxy-1-oxo-2-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-carboxylate, **91**<sup>92</sup>



$^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.60 (dd,  $J = 46.2$  Hz,  $J = 17.4$  Hz, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CCF}_3$ ), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 7.29 (m, 2H, Ar $\underline{\text{H}}$ ), 7.43 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, Ar $\underline{\text{H}}$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR (236 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 69.8 (s, 3F,  $\underline{\text{C}}\text{F}_3$ ).

$^{13}\text{C}[^1\text{H}]$  NMR (91 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 33.5 (s ap,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CCF}_3$ ), 53.5 (OMe), 55.7 (OMe), 63.6 (s ap,  $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{CF}_3$ ), 106.3 (Ar $\underline{\text{C}}$ ), 123.7 (q,  $J = 281.0$  Hz,  $\underline{\text{C}}\text{F}_3$ ), 125.1 (Ar $\underline{\text{C}}$ ), 126.0 (Ar $\underline{\text{C}}$ ), 127.0 (Ar $\underline{\text{C}}$ ), 135.6 (Ar $\underline{\text{C}}$ ), 144.7 (Ar $\underline{\text{C}}$ ), 160.1 ( $\underline{\text{C}}\text{OOCH}$ ), 192.8 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ).

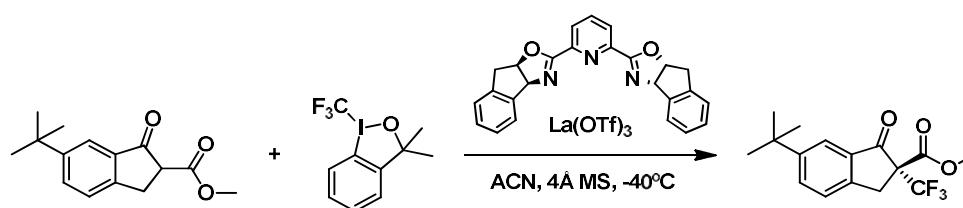
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.9$  ( $c = 0.0037$ ), 92% *ee* (absolute configuration *R*), (lit.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -55.6$  ( $c = 1.32$ , 94% *ee*)).

**Isolated yield:** 81%

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

The enantiomeric excess was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). As non-stationary phase a mixture of hexane:isopropanol (99:1) was used with a rate of 0.7 mL/min. As stationary phase a Daicel Chiralpack AD-H (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm) in isocratic conditions is used. The injection is carried out with 10  $\mu$ L of **91** dissolved in 2-propanol. A racemic mixture of **91** shows two peaks,  $t_r(R)$  = 28.00 min and  $t_r(S)$  = 36.62 min.

Synthesis of (*R*)-methyl 6-*tert*-butyl-1-oxo-2-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-carboxylate, **92**



**$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.37 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3.63 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CCF}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OMe}$ ), 7.48 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.78 (dd,  $J$  = 8.1 Hz,  $J$  = 1.2 Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.85 (bs, 1H,  $\text{ArH}$ ).

**$^{19}\text{F}$  NMR (236 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -65.8 (s, 3F,  $\text{CF}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ [ $^1\text{H}$ ] NMR (91 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 31.2 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$ ), 33.8 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 34.9 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ), 53.5 ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 63.3 (m,  $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{CF}_3$ ), 121.8 ( $\text{Ar}\underline{\text{C}}$ ), 123.1 (q,  $J$  = 276.0 Hz,  $\underline{\text{C}}\text{F}_3$ ), 125.1 ( $\text{Ar}\underline{\text{C}}$ ), 125.9 ( $\text{Ar}\underline{\text{C}}$ ), 134.4 ( $\text{Ar}\underline{\text{C}}$ ), 149.2 ( $\text{Ar}\underline{\text{C}}$ ), 152.2 ( $\text{Ar}\underline{\text{C}}$ ), 165.8 (m,  $\underline{\text{C}}\text{OOME}$ ), 193.1 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ).

**IR (ATR):** 2961, 1758, 1722, 1617, 1495, 1436, 1366, 1283, 1248, 1193, 1157, 1045.

**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  **Calcd** for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3\text{Na}$  337.1022; **found** 337.1022

**$[\alpha]_D^{20}$**  = -27.7 ( $c$  = 0.0031), 98% *ee* (absolute configuration *R*)

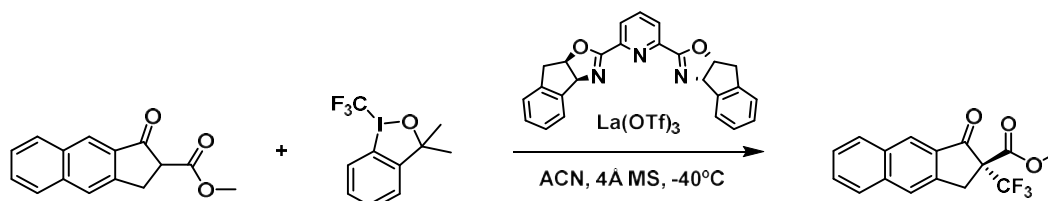
**Isolated yield:** 71%

The enantiomeric excess was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). As non-stationary phase a mixture of hexane:isopropanol (99:1) was used with a rate of 1.0 mL/min. As stationary phase a Daicel Chiralpack AD-H (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm) in isocratic

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

conditions is used. The injection is carried out with 10  $\mu$ L of **92** dissolved in 2-propanol. A racemic mixture of **92** shows two peaks,  $t_r(R)$  = 8.01 min and  $t_r(S)$  = 9.25 min.

Synthesis of (*R*)-methyl 1-oxo-2-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[ $\beta$ ]naphthalene-2-carboxylate, **93**



**$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 3.81 (s, 3H,  $\text{OMe}$ ), 3.88 (q,  $J$  = 17.8 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CCF}_3$ ), , 7.58 (m, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.68 (ddd,  $J$  = 8.3 Hz,  $J$  = 5.5 Hz,  $J$  = 1.3 Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.98 (m, 3H,  $\text{ArH}$ ), 8.48 (bs, 1H,  $\text{ArH}$ ).

**$^{19}\text{F}$  NMR (236 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -69.6 (s, 3F,  $\text{CF}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ [ $^1\text{H}$ ] NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 33.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 53.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 63.4 (m,  $\text{CH}_2\text{CCF}_3$ ), 122.2 ( $\text{ArC}$ ), 124.7 ( $\text{ArC}$ ), 126.9 ( $\text{ArC}$ ), 127.2 ( $\text{ArC}$ ), 127.9 ( $\text{ArC}$ ), 139.8 ( $\text{ArC}$ ), 130.6 ( $\text{ArC}$ ), 132.7 ( $\text{ArC}$ ), 137.8 ( $\text{ArC}$ ), 143.3 ( $\text{ArC}$ ), 165.8 (m,  $\text{COOMe}$ ), 193.1 ( $\text{C=O}$ ).

**IR (ATR):** 2961, 1758, 1722, 1617, 1495, 1436, 1366, 1283, 1248, 1193, 1157, 1045.

**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3\text{Na}$  331.0558; **found** 331.0552

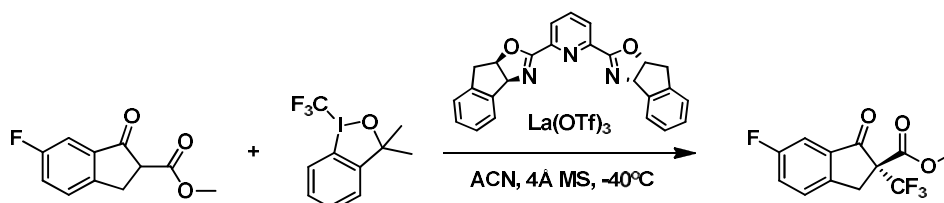
**$[\alpha]_D^{20}$**  = -17.7 ( $c$  = 0.0038), 91% *ee* (absolute configuration *R*)

**Isolated yield:** 67%

The enantiomeric excess was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). As non-stationary phase a mixture of hexane:isopropanol (99.5:0.5) was used with a rate of 1.0 mL/min. As stationary phase a Daicel Chiralpack AD-H (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm) in isocratic conditions is used. The injection is carried out with 10  $\mu$ L of **93** dissolved in 2-propanol. A racemic mixture of **93** shows two peaks,  $t_r(R)$  = 25.98 min and  $t_r(S)$  = 35.52 min.

Parte I – Compuestos organofluorados: catálisis asimétrica en reacciones de  $\alpha$ -trifluorometilación electrófila

Synthesis of (*R*)-methyl 6-fluoro-1-oxo-2-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-carboxylate, **94**



**$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 3.66 (dd,  $J = 57.4$  Hz,  $J = 17.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CCF}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OMe}$ ), 7.44 (td,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.52 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ).

**$^{19}\text{F}$  NMR (236 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -69.8 (s, 3F,  $\text{CF}_3$ ), -112.9 (s, 1F,  $\text{F}$ ).

**$^{13}\text{C}$ [ $^1\text{H}$ ] NMR (91 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 33.9 (m,  $\text{CH}_2\text{CCF}_3$ ), 53.7 ( $\text{OMe}$ ), 63.8 (q,  $J = 26.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CCF}_3$ ), 111.3 (d,  $J = 22.6$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 123.3 (q,  $J = 281.6$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 124.2 (q,  $J = 23.9$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 127.8 (d,  $J = 8.1$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 136.1 (m,  $\text{ArC}$ ), 147.1 (d,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 162.8 (d,  $J = 250.3$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 165.3 (m,  $\text{COOCH}$ ), 191.9 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**IR (ATR):** 2921, 1751, 1721, 1614, 1488, 1438, 1296, 1257, 1149, 1077, 1040, 873.

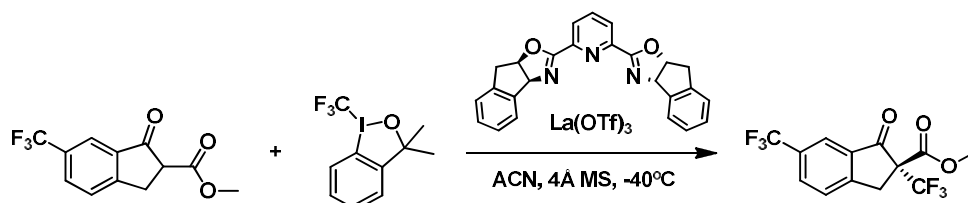
**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_4\text{O}_3\text{Na}$  299.0302; **found** 299.0301

**$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -39.0$  ( $c = 0.0033$ ), 88% *ee* (absolute configuration *R*)**

**Isolated yield:** 81%

The enantiomeric excess was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). As non-stationary phase a mixture of hexane:isopropanol (99.5:0.5) was used with a rate of 1.2 mL/min. As stationary phase a Daicel Chiralpack AD-H (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm) in isocratic conditions is used. The injection is carried out with 10  $\mu\text{L}$  of **94** dissolved in 2-propanol. A racemic mixture of **94** shows two peaks,  $t_{\text{r}}(\text{R}) = 13.55$  min and  $t_{\text{r}}(\text{S}) = 20.08$  min.

Synthesis of (*R*)-methyl 1-oxo-2,6-bis(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-carboxylate, **95**



**$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 3.77 (m,  $\text{CH}_2\text{CCF}_3$  and  $\text{OMe}$ ), 7.71 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.96 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 8.14 (s, 1H,  $\text{ArH}$ ).

**$^{19}\text{F}$  NMR (236 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -63.1 (s, 3F,  $\text{CF}_3$  aromatic), -69.8 (s, 3F,  $\text{CF}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ [ $^1\text{H}$ ] NMR (91 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 33.9 (s ap,  $\text{CH}_2\text{CCF}_3$ ), 53.5 ( $\text{OMe}$ ), 63.0 (q,  $J = 38.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CCF}_3$ ), 122.6 (q,  $J = 3.9$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 123.5 (q,  $J = 281.0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 123.7 (q,  $J = 281.0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 126.9 ( $\text{ArC}$ ), 131.3 (q,  $J = 48.2$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 132.4 (q,  $J = 14.6$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 134.5 (q,  $J = 2.7$  Hz,  $\text{ArC}$ ), 154.3 ( $\text{ArC}$ ), 164.7 (q,  $J = 2.7$  Hz,  $\text{COOCH}$ ), 191.3 ( $\text{C=O}$ ).

**IR (ATR):** 2963, 1657, 1584, 1486, 1445, 1368, 1321, 1269, 1220, 1095, 1059, 995, 903, 831.

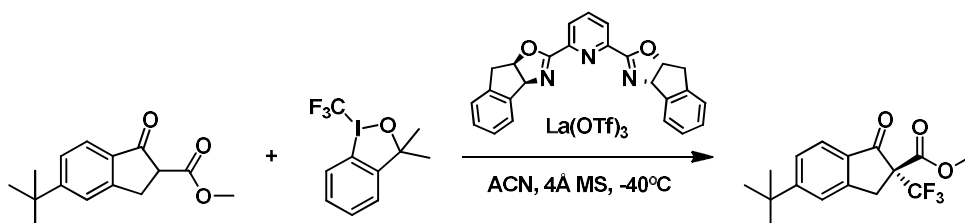
**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{O}_3\text{Na}$  349.0270; **found** 349.0269

**$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -39.0$**  ( $c = 0.0041$ ), 99% *ee* (absolute configuration *R*)

**Isolated yield:** 84%

The enantiomeric excess was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). As non-stationary phase a mixture of hexane:isopropanol (99.5:0.5) was used with a rate of 1.2 mL/min. As stationary phase a Daicel Chiralpack AD-H (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm) in isocratic conditions is used. The injection is carried out with 10  $\mu\text{L}$  of **95** dissolved in 2-propanol. A racemic mixture of **95** shows two peaks,  $t_{\text{r}}(\text{R}) = 7.94$  min and  $t_{\text{r}}(\text{S}) = 10.06$  min.

Synthesis of (*R*)-methyl 5-*tert*-butyl-1-oxo-2-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-carboxylate, **96**



$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.39 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3.62 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CCF}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OMe}$ ), 7.53 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ).

$^{19}\text{F NMR}$  (236 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -69.7 (s, 3F,  $\text{CF}_3$ ).

$^{13}\text{C}[^1\text{H}] \text{NMR}$  (91 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 30.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 34.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 35.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 53.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 122.6 ( $\text{ArC}$ ), 123.1 (q,  $J = 276.0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 124.9 ( $\text{ArC}$ ), 126.1 ( $\text{ArC}$ ), 134.5 ( $\text{ArC}$ ), 151.7 ( $\text{ArC}$ ), 152.2 ( $\text{ArC}$ ), 160.7, 173.9 ( $\text{COOMe}$ ), 192.0 ( $\text{C=O}$ ).

$\text{IR (ATR)}$ : 2961, 1758, 1722, 1617, 1495, 1436, 1366, 1283, 1248, 1193, 1157, 1045.

$\text{HR-MS (ESI)}$   $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3\text{Na}$  337.1022; found 337.1022

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.5$  ( $c = 0.0031$ ), 98% *ee* (absolute configuration *R*)

**Isolated yield:** 82%

The enantiomeric excess was determined by high pressure liquid chromatography (HPLC). As non-stationary phase a mixture of hexane:isopropanol (99:1) was used with a rate of 1.0 mL/min. As stationary phase a Daicel Chiralpack AD-H (0.46 cm  $\phi$  x 25 cm) in isocratic conditions is used. The injection is carried out with 10  $\mu\text{L}$  of **96** dissolved in 2-propanol. A racemic mixture of **96** shows two peaks,  $t_{\text{r}}(\text{R}) = 24.66$  min and  $t_{\text{r}}(\text{S}) = 28.78$  min.



**Parte II – Materiales modificados con cromóforos  
fluorescentes y fármacos antiinflamatorios**





## 2. Capítulo 2. Materiales fluorescentes

### 2.1. Introducción

#### 2.1.1. Antecedentes en el grupo de investigación

Durante muchos años, nuestro grupo de investigación ha puesto mucho empeño en la preparación de nuevos materiales. Desde materiales conteniendo metales para aplicaciones en catálisis hasta nuevos materiales hidrofóbicos o microbicidas.

##### 2.1.1.1. Materiales basados en metales

En el diseño de nuevos catalizadores recuperables, ya en el año 2004, la Prof. Roser Pleixats ancló diferentes complejos macrocíclicos de paladio en soportes sólidos, tanto por copolimerización con estireno (*Figura 47 izquierda*), como en matrices inorgánicas de sílice mesoestructurada (*Figura 47 derecha*). De esa forma, se obtuvieron complejos metálicos de paladio soportados y se ensayó su aplicabilidad como catalizadores recuperables.<sup>106</sup>

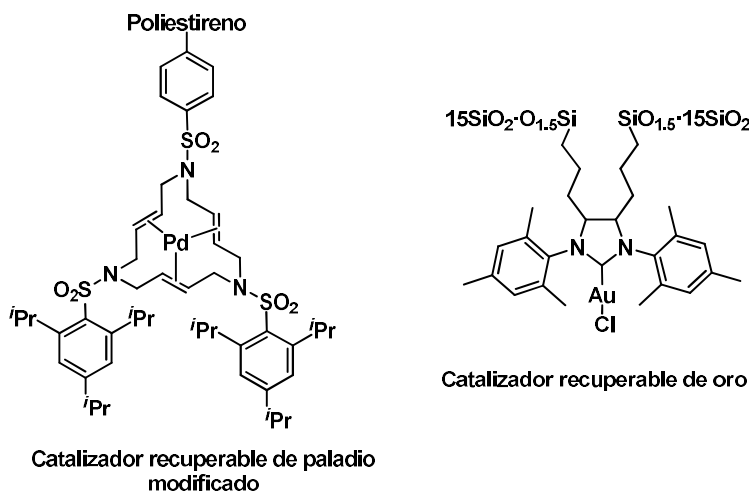


Figura 47: Soportes sólidos desarrollados por la Prof. Pleixats

<sup>106</sup> (a) Blanco, B.; Mehdi, A.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Reye, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8789. (b) Blanco, B.; Brissart, M.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Reyé, C.; Bouquillon, S.; Hénin, F.; Muzart, J. *Appl. Catal. A: Gen.* **2006**, *297*, 117.

Desde entonces, son muchos los trabajos publicados, entre los que queremos destacar los que se mencionan a continuación.

Más recientemente, Pleixats y colaboradores han preparado materiales híbridos de sílice como soporte de complejos de paladio estabilizados con ligandos de (2-piridil)metilamina,<sup>107</sup> que resultaron ser excelentes catalizadores recuperables para la reacción de Suzuki. También se logró con éxito la síntesis de nanopartículas de paladio solubles en agua estabilizadas por largas cadenas de polietilenglicol, con el objetivo de llevar a cabo las mismas reacciones de acoplamiento, pero en medio acuoso, obteniendo excelentes resultados en cuanto al rendimiento químico y reutilización del catalizador.<sup>108</sup> Asimismo, también se prepararon catalizadores recuperables basados en complejos de oro modificados por heterociclos nitrogenados (*Figura 47* derecha) inmovilizados en sílice preparados por *Solgel*.<sup>109</sup>

En cuanto a la preparación y aplicación de nuevos materiales como estabilizadores de nanopartículas metálicas para su aplicabilidad en síntesis orgánica, la Prof. Adelina Vallribera también ha contribuido contundentemente en este campo.<sup>110</sup>

Los materiales híbridos orgánico-inorgánicos presentan las propiedades de un polímero inorgánico y las propiedades del precursor orgánico escogido. Dadas las interesantes propiedades de estos materiales, la Dra. Sandra Niembro<sup>110d</sup> preparó una serie de materiales híbridos orgánico-inorgánicos, entre ellos se encuentra un híbrido fluorado preparado por un proceso *Solgel* de un derivado fluorado del compuesto 1,3,5-triazina y un grupo silano (Si(OEt)<sub>3</sub>, *Esquema 59, Figura 48*), añadiendo un exceso de TEOS utilizando CF<sub>3</sub>COOH como catalizador ácido. Este novedoso material híbrido resultó ser efectivo para estabilizar nanopartículas de Pd(0), Ag(0), Ru(0) y Rh(0) con aplicabilidad directa en catálisis.

---

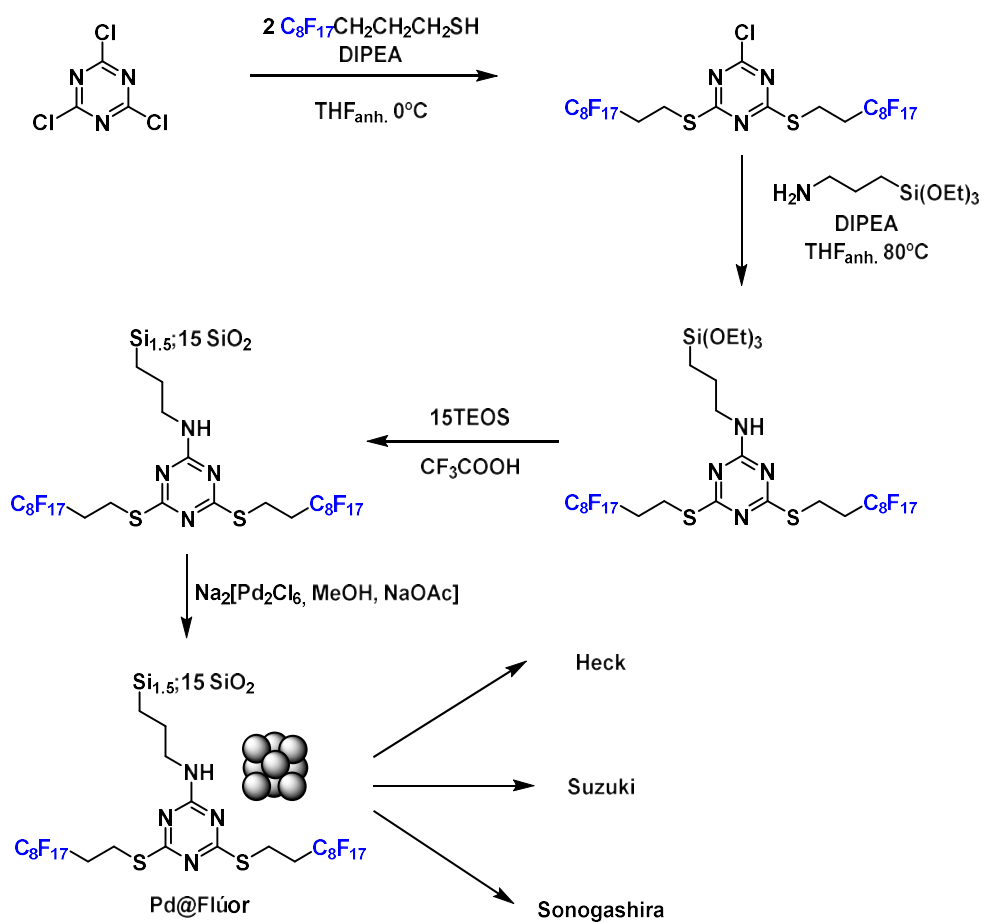
<sup>107</sup> Trilla, M.; Pleixats, R.; Wong Chi Man, M.; Bied, C.; Moreau, J. J. E. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 577.

<sup>108</sup> Mejías, N.; Pleixats, R.; Shafir, A.; Medio-Simón, M.; Asensio, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *26*, 5090.

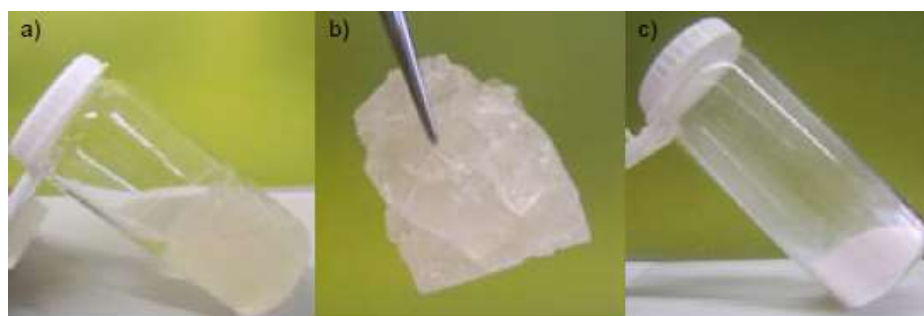
<sup>109</sup> Ferré, M.; Cattoën, X.; Wong Chi Man, M.; Pleixats, R. *ChemCatChem.* **2016**, *8*, 2824.

<sup>110</sup> (a) Niembro, S.; Vallribera, A.; Moreno-Mañas, M. *New. J. Chem.* **2008**, *32*, 94. (b) Bernini, R.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Forte, G.; Niembro, S.; Petrucci, F.; Pleixats, R.; Prastaro, A.; Sebastián, R. M.; Soler, R.; Tristany, M.; Vallribera, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 561. (c) Niembro, S.; Shafir, A.; Vallribera, A.; Alibés, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3215. (d) Bernini, R.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Niembro, S.; Prastaro, A.; Shafir, A.; Vallribera, A. *ChemSusChem.* **2010**, *3*, 772. (e) Martin, L.; Molins, E.; Vallribera, A. *Tetrahedron.* **2012**, *68*, 6517.

En el *Esquema 59*, resumimos como ejemplo la ruta sintética seguida para estabilizar las PdNps.

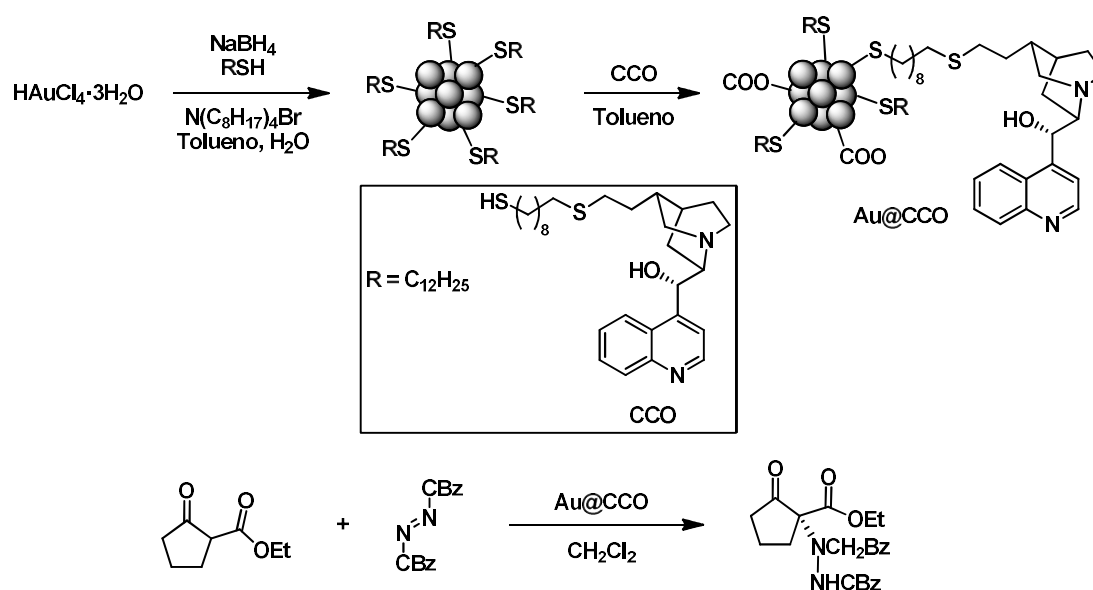


*Esquema 59: Ruta sintética llevada a cabo por la Dra. Niembro*



*Figura 48: Imágenes a) y b) gel. Imagen c) material híbrido en forma de polvo*

Dicho material híbrido perfluorado conteniendo nanopartículas de paladio (Pd@Flúor), fue aplicado en distintas reacciones de heteroacoplamiento ( $C_{sp^2}-C_{sp^2}$ ) como son la reacción de Heck, la reacción de Suzuki y la reacción de Sonogashira.<sup>111</sup> En todas las reacciones de acoplamiento comentadas, el material pudo recuperarse y realizar la reacción varias veces con el mismo catalizador, confirmando así la posibilidad de utilizar el material en más de 6 ciclos en todos los casos, alcanzando hasta 12 ciclos para la reacción de Suzuki con el catalizador Pd@Flúor sin perder eficiencia catalítica.



Esquema 60: Reacción de  $\alpha$ -aminación altamente enantioselectiva catalizada por el material de oro  $Au@COO$

En cuanto a resultados más recientes,<sup>112</sup> se ha preparado un catalizador recuperable basado en nanopartículas de oro con un organocatalizador de *Cinchona* anclado en su superficie. El derivado de *Cinchona* utilizado ( $COO$  en Esquema 60) posee una terminación tiol que ayudará a la coordinación y estabilización de las nanopartículas de oro. Además, la larga cadena hidrocarbonada se introduce para evitar el impedimento estérico del organocatalizador en la superficie, permitiendo así la introducción de un buen número de ligandos alrededor de la nanopartícula. El uso de este catalizador fue aplicado con éxito en

<sup>111</sup> Bernini, R.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Forte, G.; Petrucci, F.; Prastaro, A.; Niembro, S.; Shafir, A.; Vallribera, A. *Green Chem.*, **2010**, *12*, 150.

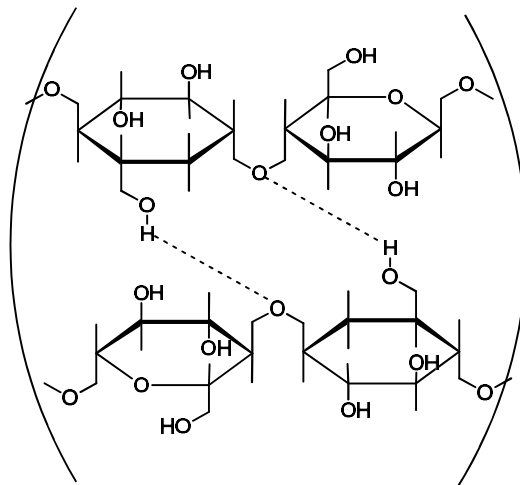
<sup>112</sup> Santacruz, L.; Niembro, S.; Santillana, A.; Shafir, A.; Vallribera, A. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 636.

reacciones de  $\alpha$ -aminación altamente enantioselectivas de  $\beta$ -cetoésteres. Se alcanzaron rendimientos superiores al 90% y excesos enantioméricos superiores al 85% (*Esquema 60*).

### 2.1.1.2. Materiales hidrofóbicos y microbicidas

En el grupo de investigación hay una larga tradición en la modificación de tejidos de algodón con el fin de obtener tejidos funcionales con propiedades interesantes a nivel industrial y para la sociedad.

El algodón, químicamente hablando, es un polímero de origen natural que se compone de fibras de celulosa (*Figura 49*). Las fibras se componen de numerosas cadenas de celulosa más o menos paralelas entre ellas. Estas cadenas interactúan las unas con las otras mediante enlaces de hidrógeno<sup>113</sup> que se forman entre los grupos hidroxilo y los oxígenos presentes en las cadenas.



*Figura 49: Estructura química del algodón y sus interacciones por enlace de hidrógeno*

En el grupo de investigación se han diseñado una serie de moléculas para anclar sobre algodón con el fin de modificar su superficie. La idea o concepto en el que inicialmente

<sup>113</sup> Rouette, Hans-Karl; *Encyclopedia of textile finishing*, Springer, **2001**. Cap. C, 236, Cap S. 339. ISBN-10: 3540654909.

nos basamos fue que, dado que en general todas las fibras textiles pasan por un proceso de tinción, se pretendía aprovechar dicho proceso para aportar propiedades de interés a la tela de algodón.

La mayoría de los colorantes utilizados tradicionalmente en la industria textil, basan su sistema de tinción en las interacciones electroestáticas entre los grupos polares del colorante y la superficie polar del algodón. En este tipo de tinción, al no existir un verdadero enlace entre el tejido y el colorante, puede aparecer el problema de “*leaching*” del tinte durante los procesos de lavado, produciéndose una pérdida paulatina del color. Además del gran inconveniente del “*leaching*” para el consumidor de tejidos, este proceso de tinción es muy costoso desde el punto de vista del fabricante, ya que necesita grandes cantidades de colorante para teñir, lo que implica dificultosos lavados para eliminar el exceso de colorante no impregnado, generándose grandes cantidades de aguas residuales que deberán ser tratadas adecuadamente.

Este problema pudo resolverse hacia la mitad del siglo pasado, cuando aparecieron los llamados colorantes reactivos (*reactive dyes*), que reaccionan con el algodón formando un verdadero enlace covalente. Este tipo de colorantes permiten la mayor fijación del sustrato y una menor pérdida durante los procesos de lavado. El primer ejemplo de colorante reactivo fue lanzado al mercado por ICI,<sup>114</sup> y consistió en un derivado azoico (Figura 50).

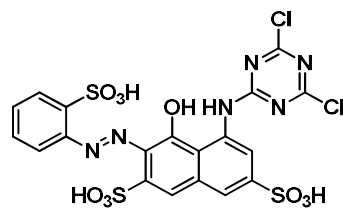


Figura 50: Uno de los primeros colorantes reactivos lanzados al mercado textil

Así pues, conocedores de las ventajas de anclar covalentemente cromóforos sobre algodón, en nuestro grupo de investigación se han preparado diversos colorantes reactivos.

---

<sup>114</sup> Ratte, K. I. D.; Stephen, W. E. *German Patent No. 1019025, 1954.*

El objeto final de este tipo de química ha sido dotar a la superficie de tejidos de propiedades hidrofóbicas, que al repeler el agua aportan propiedades de auto-limpieza, solidez al color e incluso repelencia a las bacterias. Así, hasta la fecha, los derivados de colorantes que se han sintetizado en el grupo para su anclaje sobre telas contienen una parte hidrofóbica.<sup>115</sup>

En resumen, la idea principal consiste en aprovechar el proceso de teñido de las telas, para incorporar hidrofobicidad al material final.

El primero en obtener telas modificadas en nuestro grupo de investigación fue el Dr. Soler, que dedicó parte de su Tesis Doctoral a la síntesis de nuevos tintes derivados de azo compuestos aromáticos altamente fluorados (*Figura 51*).<sup>116</sup>

Con el fin de medir la capacidad hidrofóbica de estos tintes, se pudo utilizar la medida del ángulo de contacto de una gota de agua depositada sobre dicha superficie.<sup>117</sup> Cuanto más hidrofóbica sea la superficie, más repelencia mostrará y el ángulo de contacto de la gota de agua será mayor. Se procedió a recubrir la superficie de un vidrio con una monocapa de cada compuesto, mediante la técnica *spin-coating* (recubrimiento por rotación).

---

<sup>115</sup> (a) Feng L.; Li S., Li Y.; Li H.; Zhang L.; Zhai J.; Song Y.; Liu B.; Jiang L.; Zhu D. *Adv. Mater.*, **2002**, *14*, 1857. (b) Roach, P.; Shirtcliffe, N. J.; Newton, M. I. *Soft. Matter*. **2008**, *4*, 224. (c) Crick, C. R.; Parkin, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *19*, 3568.

<sup>116</sup> Soler i Palau, R. Compostos altament fluorats: Aplicacions en catàlisi i preparació de nous materials. Tesis doctoral. Departament de Química, Universitat Autònoma de Barcelona. **2009**.

<sup>117</sup> Roach, P.; Shirtcliffe, N. J.; Newton, M. I. *Soft Matter*, **2008**, *4*, 224



Parte II – Materiales modificados con cromóforos fluorescentes

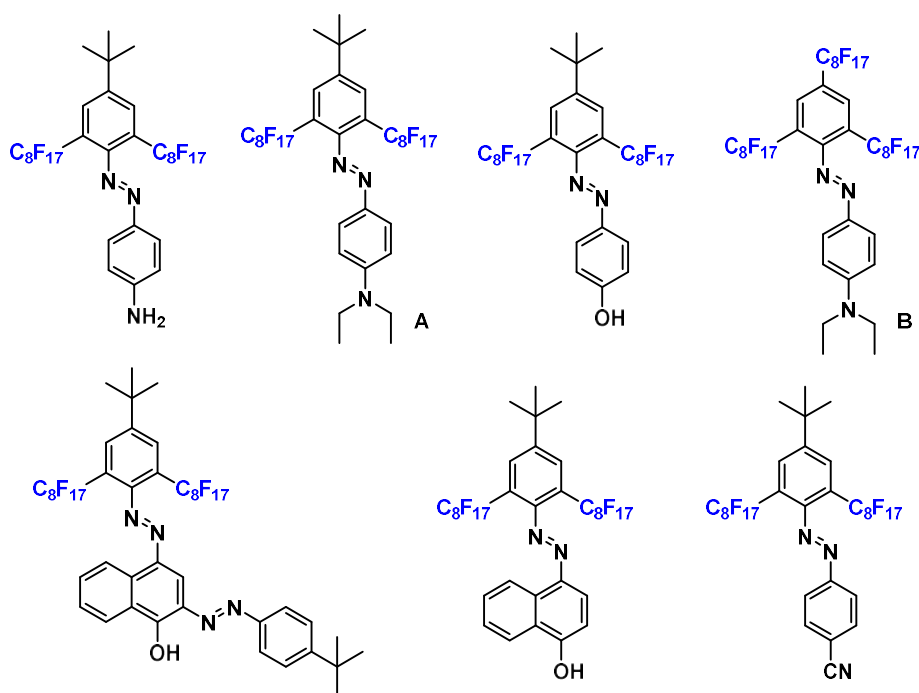


Figura 51: Colorantes azoicos preparados por el Dr. Soler en nuestro grupo de investigación

Las medidas del ángulo de contacto de una gota de agua (Figura 52) sobre dichas superficies mostraron valores superiores a  $100^\circ$ . Por ejemplo, en los casos **A** y **B** de la Figura 51 se lograron valores de ángulo de contacto de  $103.0^\circ$  y  $113.8^\circ$  respectivamente, lo que indicó que los tintes **A** y **B** del Dr. Soler eran hidrofóbicos. Es por ese motivo, por el que se procedió a la síntesis de tintes reactivos, añadiendo en sus estructuras derivados del cloruro de cianurilo o el grupo trietoxisilano. A través del teñido por anclaje covalente, se obtuvieron materiales coloreados amarillos (Figura 53) que mostraron ángulos de contacto superiores a  $140^\circ$ , convirtiéndose en materiales altamente hidrofóbicos, y demostrando que las largas cadenas perfluoradas eran efectivas para “aislar” la tela del agua.<sup>118</sup>

<sup>118</sup> Soler, R.; Salabert, J.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A.; Roma, N.; Ricart, S.; Molins, E.; *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 2889.

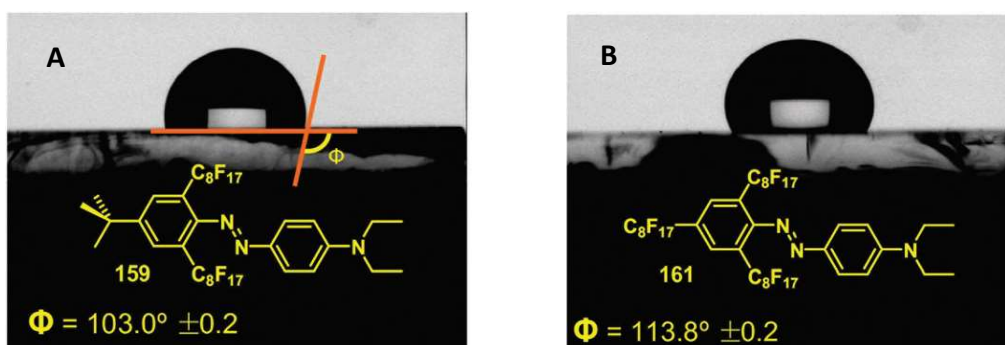


Figura 52: Medida del ángulo de contacto de una gota de agua sobre una superficie dónde se ha dispersado A y B

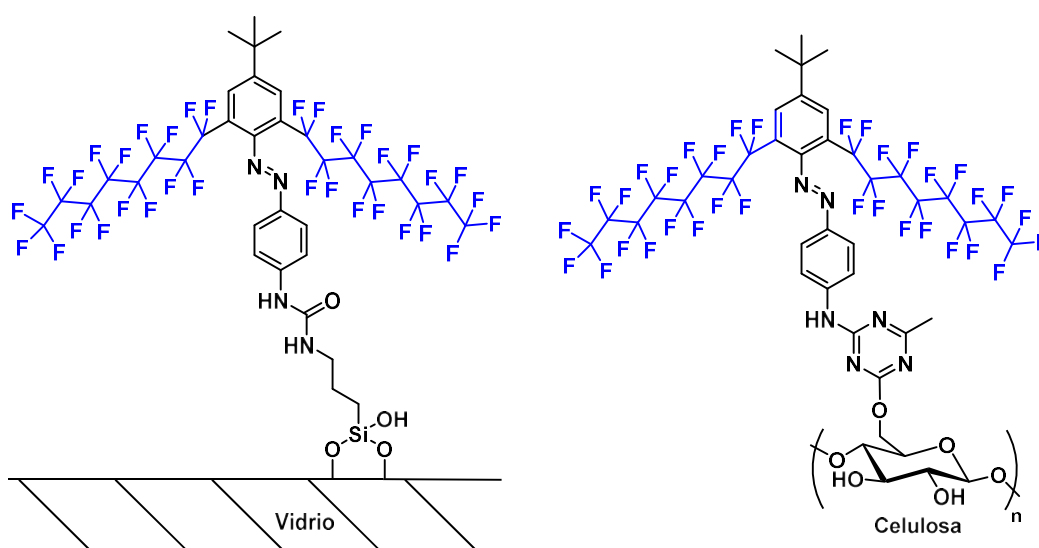


Figura 53: Tintes azoicos polifluorados anclados sobre vidrio y algodón

El Dr. Jordi Salabert también colaboró en la síntesis de colorantes azoicos, sin embargo, en su Tesis Doctoral centró parte de su investigación a la obtención de derivados de tintes reactivos basados en antraquinona con largas cadenas tanto perfluoradas como hidrocarbonadas.<sup>119</sup> El Dr. Salabert sintetizó dos tipos de derivados de antraquinona a partir del mismo precursor, la 1,4-dinitroantraquinona (sintetizada por él mismo en el laboratorio). Los primeros derivados mantenían un grupo nitro en la estructura de antraquinona, lo que proporcionaba un color rojo intenso (Figura 54A). El otro nitro se

<sup>119</sup> Salabert Sabaté, J., "Reacció de Matsuda-Heck: estudi de la seva viabilitat en medi aquós, utilització per a la síntesi de compostos altament fluorats. Part II Preparació de colorants hidrofòbics derivats d'azobenzè i d'antraquinona" Tesi Doctoral, Departament de Química, Universitat Autònoma de Barcelona. 2013.

sustituyó por una diamina previamente unida a un derivado hidrofóbico del cloruro de cianurilo. Estos colorantes, al no contener grupo reactivo, se utilizaron para la tinción de telas de algodón por impregnación. Por otra parte, se pudo sustituir el segundo nitro por una diamina que posteriormente pudo unirse al grupo reactivo. Se consiguieron obtener derivados no simétricos que contenían el grupo hidrofóbico por un lado y, la parte reactiva por el otro. Éstos compuestos presentaban una coloración azul intensa (*Figura 54B*).

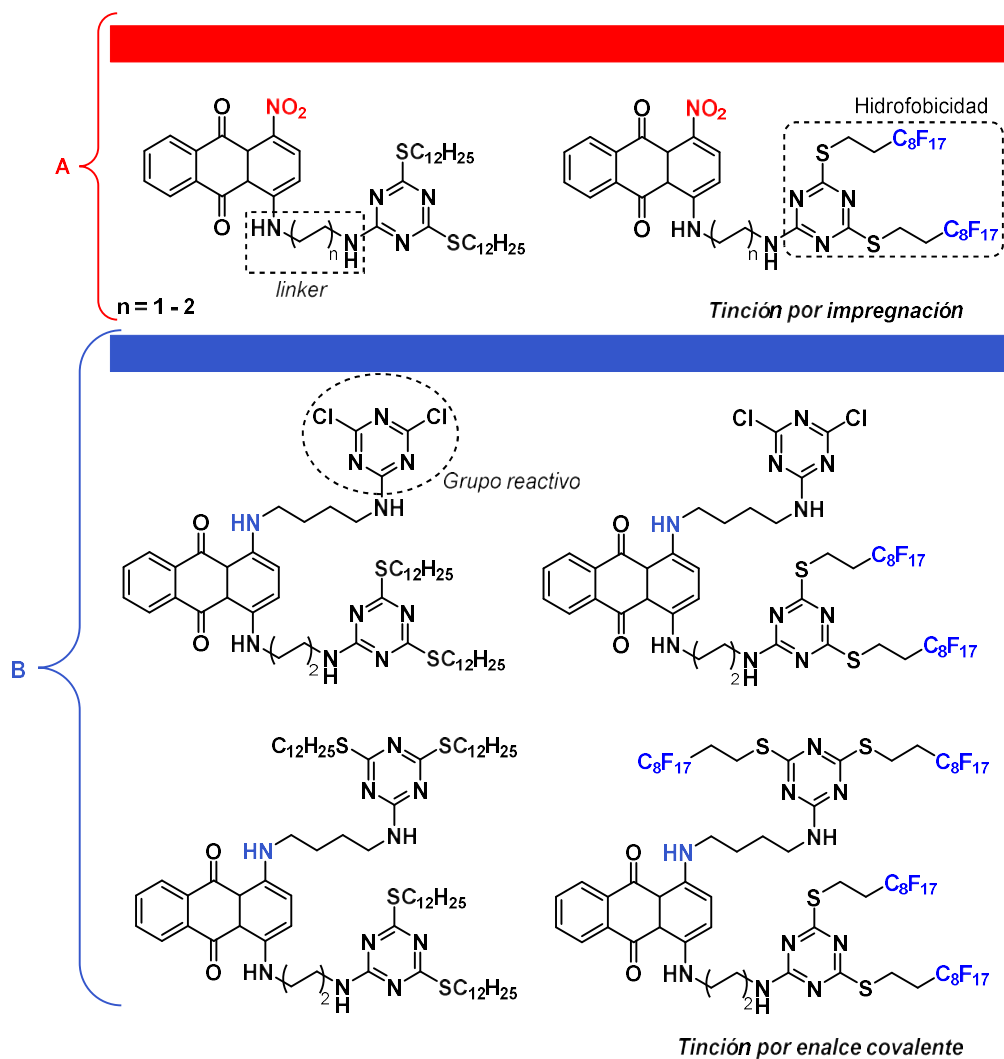


Figura 54: Derivados de antraquinona sintetizados por el Dr. Salabert

El tratamiento de las telas de algodón con colorantes reactivos de antraquinona dio lugar a tejidos superhidrofóbicos (*Figura 55*) con excelentes resultados en cuanto a la

solidez del color y la autolimpieza.<sup>120</sup> En estos casos al alcanzar valores de ángulo de contacto de 150° se considera que se han obtenido materiales superhidrofóbicos. Se demostró que, aunque la tela fluorada no se sumergía en agua, si era transpirable al vapor de agua, lo cual es una propiedad importantísima para su aplicación en prendas deportivas.



Figura 55: Fotografía de una gota de agua depositada sobre las telas tratadas con los colorantes reactivos de antraquinona

Por otro lado, la Dra. Montagut en su Tesis Doctoral trabajó ampliamente en el campo de síntesis de materiales con actividad antimicrobiana.

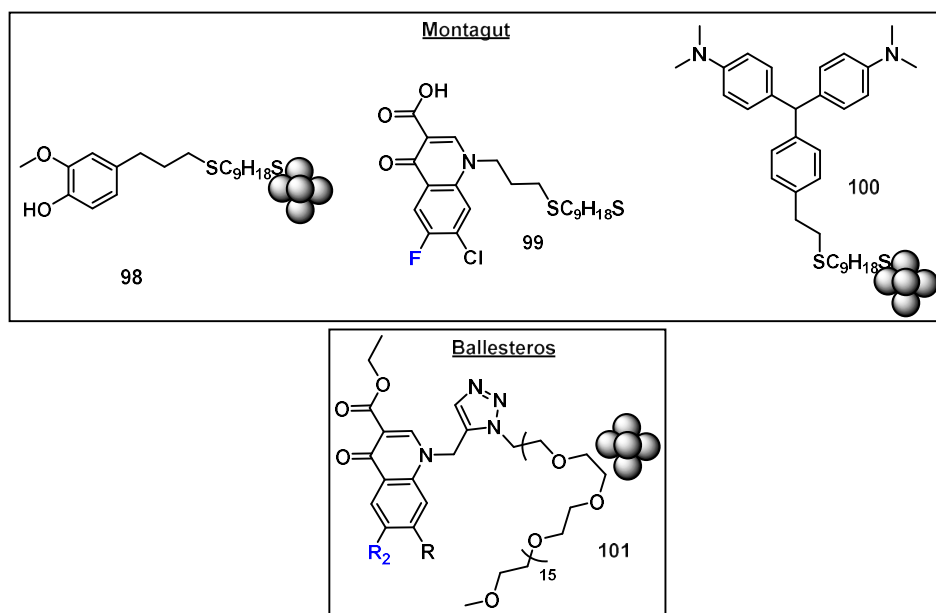


Figura 56: Nanopartículas de plata estabilizadas por antibióticos modificados

<sup>120</sup> Salabert, J.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A. *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 14251.

En primer lugar, con el objetivo de buscar una sinergia entre el poder bactericida de la plata y un antibiótico, se dispuso a preparar nanopartículas de plata estabilizadas con derivados de antibióticos.<sup>121</sup> Primeramente, se prepararon los ligandos estabilizantes de las nanopartículas. Basándonos en los resultados previos del grupo, dichos ligandos fueron diseñados especialmente con una larga cadena que permitiera introducir un gran número de ligandos en la superficie de la nanopartícula, y contenían un grupo tiol terminal responsable de interaccionar con la plata metálica estabilizando las nanopartículas. Realizó con éxito los experimentos, obteniendo las nanopartículas estabilizadas con antibióticos como el eugenol (**98**) y derivados de triarilmetano (**100**), mientras que con derivados de fluoroquinolona (**99**) obtuvo *clusters*. El problema que presentaban estos materiales era su poca solubilidad en agua, que era necesaria para llevar a cabo estudios de actividad antibacteriana. La Sra. Anna Ballesteros en su Trabajo de Fin de Grado,<sup>122</sup> bajo mi supervisión, consiguió estabilizar las nanopartículas de Ag con un derivado de PEG-fluoroquinolona (**101**), que resultaron ser solubles en agua (*Figura 56*). Las nanopartículas **98**, **100** y **101** resultaron activas frente a *Staphylococcus Aureus* y *Pseudomona* (PA01). Sin embargo, no se ha observado una sinergia entre el antibiótico y la plata.

Del mismo modo la Dra. Montagut, preparó una serie de derivados de triarilmetano para su anclaje covalente sobre tejidos.<sup>123</sup> Los triarilmetanos y sus análogos son una clase importante de tintes sintéticos utilizados para teñir seda, lana, yute, cuero, algodón y papel. Estos tintes son conocidos por su extraordinaria intensidad de color y sus tonos brillantes de rojo, azul y verde.

---

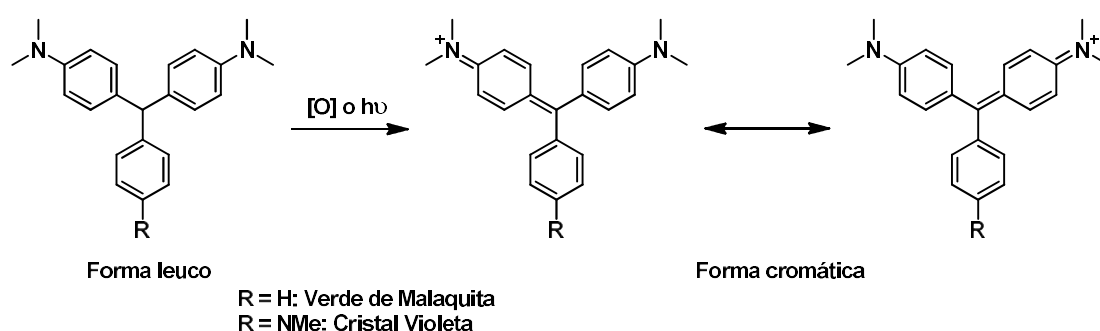
<sup>121</sup> Montagut Pérez, A. M. "Nuevos colorantes hidrofóbicos aplicados a la tinción de tejidos. Materiales modificados con nanopartículas de plata y antibióticos." Tesis doctoral. Departament de Química, Universitat Autònoma de Barcelona. **2017**.

<sup>122</sup> Ballesteros Lázaro, A. "Nanoantibiòtics de plata solubles en aigua". Treball Fi de Grau. Departament de Química, Universitat Autònoma de Barcelona. **2017**.

<sup>123</sup> Montagut, A. M.; Gálvez, E.; Shafir, A.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 1.

También se ha encontrado que poseen diversas propiedades biológicas tales como antifúngicos, antiproliferativos, antivirales, citotoxicidad, fototoxicidad hacia células tumorales y actividad hacia el sistema nervioso central.<sup>124</sup>

Dentro de los colorantes basados en la estructura de triarilmetano, los más conocidos e importantes son el Verde Malaquita y el Violeta de Cristal (*Figura 57*). Los triarilmetanos son leuco-colorantes que, a través de oxidación química o irradiación fotoquímica, pueden ser convertidos en la forma cromática.



*Figura 57: Estructura leuco y cromática de los triarilmetanos*

Dado el interés de este tipo de colorantes, el objetivo planteado fue la síntesis de derivados bifuncionales de leuco-triarilmetano. La primera función del colorante consiste en el aporte de hidrofobicidad al incorporar largas cadenas hidrocarbonadas o polifluoradas, mientras que la otra función es que contenga el grupo reactivo capaz de lograr el enlace covalente con la tela de algodón (*Figura 58*).

<sup>124</sup> a) Hou, J. T.; Gao, J.-W.; Zhang, Z.-H.; *Monatsh. Chem.* **2011**, *142*, 495. b) Nair, V.; Thomas, S.; Mathew, S. C.; Abhilash, K. G. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 6731. c) Al-Qawasmeh, R. A.; Lee, Y.; Cao, M.Y.; Gu, X.; Vassilakos, Al-Qawasmeh, R.; Lee, Y.; Cao, M.Y.; Gu, X.; Vassilakos, A.; Wright, J. A.; Young, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 347. d) Cho, B. P.; Yang, T.; Blankenship, R. L.; Moody, J. D.; Churchwell, M.; Beland, F. A.; Culp, S. J. *Chem. Res. Toxicol.* **2003**, *16*, 285.

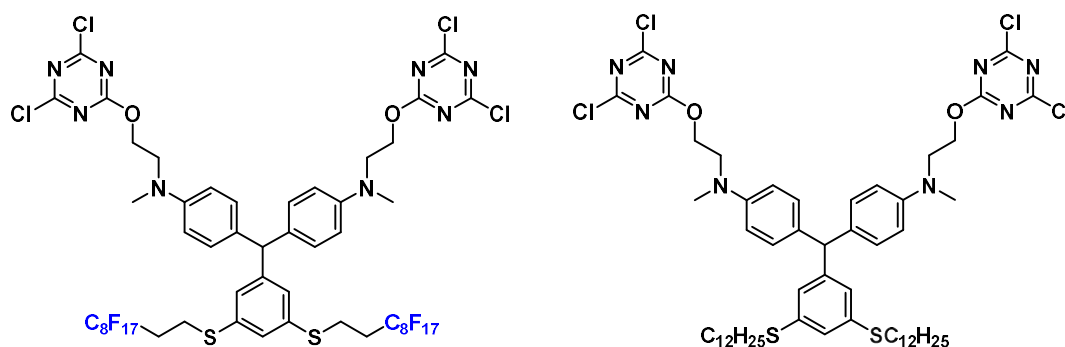
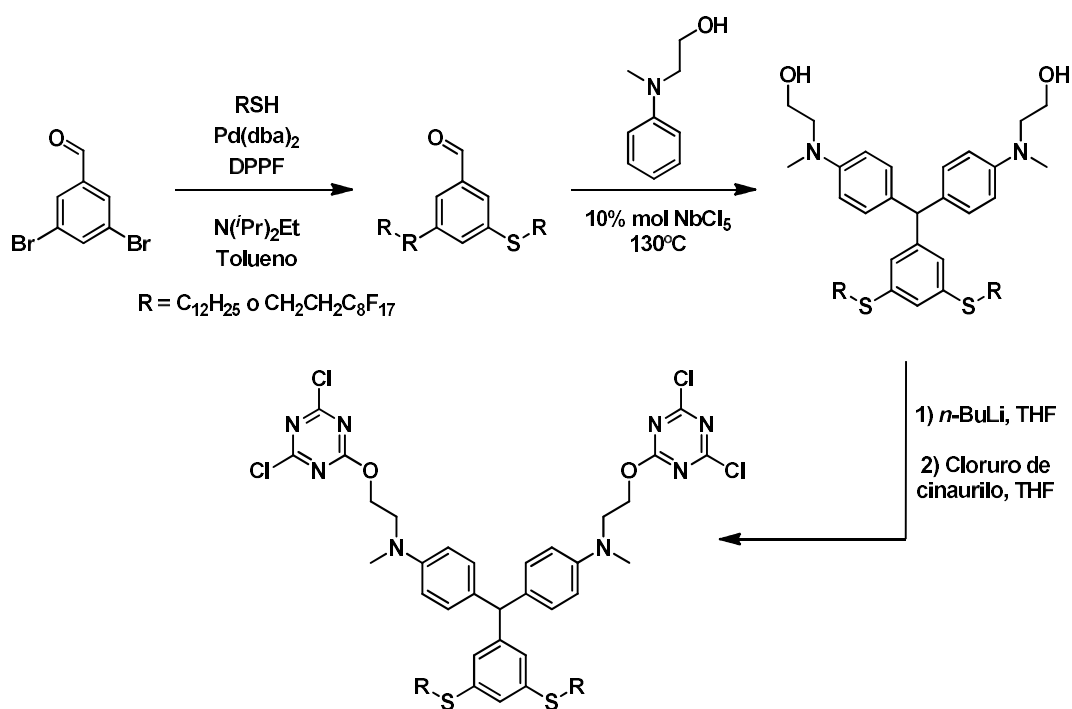


Figura 58: Colorantes bifuncionales objetivo

La síntesis de estos colorantes bifuncionales se logró en 3 etapas y con rendimientos globales del 32% (*Esquema 61*). La primera reacción consiste la inserción de las largas cadenas sobre el derivado de benzaldehído catalizada por una fuente de paladio. Esta metodología fue debidamente estudiada por Okauchi y colaboradores.<sup>125</sup> Una vez obtenidos los derivados del benzaldehído con largas cadenas, se formó la estructura de triarilmetano gracias a la Condensación de Baeyer catalizada por pentacloruro de niobio. Finalmente, la tercera etapa consistió en la sustitución nucleófila aromática del alcohol primario sobre el cloruro de cianurilo, obteniendo así los colorantes bifuncionales.

<sup>125</sup> Okauchi, T.; Kuramoto, K.; Kitamura, M. *Synlett*, **2010**, 2891.

Parte II – Materiales modificados con cromóforos fluorescentes



Esquema 61: Síntesis de los colorantes bifuncionales basados en triarilmetano en el grupo de investigación

Estos colorantes bifuncionales se anclaron correctamente sobre telas de algodón, logrando el enlace covalente. Seguidamente, se procedió a la oxidación química con DDQ con el fin de obtener la forma cromática del triarilmetano. La tela modificada con largas cadenas polifluoradas alcanzó la superhidrofobicidad, ya que una gota de agua sobre su superficie mostró un ángulo de contacto superior a 150° (Figura 59).



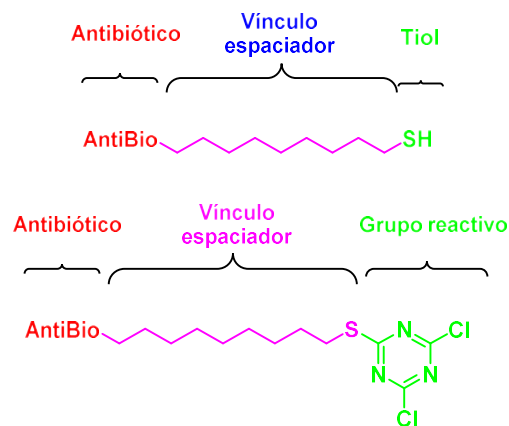
Figura 59: Fotografía de una gota de agua depositada en la tela de algodón modificada con el triarilmetano de largas cadenas fluoradas



Todas estas fibras de algodón modificadas tienen aplicaciones potenciales en ropa deportiva y textiles para exteriores dadas sus propiedades hidrofóbicas, lipofóbicas, hidrófugas y su excelente solidez al color.

Finalmente, la Dra. Montagut ancló varios de los derivados antibióticos que preparó como ligandos para la estabilización de nanopartículas sobre telas de algodón, obteniendo así telas microbicidas. Este trabajo dio lugar a la solicitud de una patente.<sup>126</sup>

A partir de los antibióticos modificados utilizados para la estabilización de nanopartículas, simplemente añadiendo un grupo reactivo capaz de unirse covalentemente sobre la superficie del algodón, se podrá hacer este anclaje covalente (*Figura 60*).



*Figura 60: Comparación de los diseños para la estabilización de nanopartículas y del anclaje sobre telas de algodón*

La introducción del grupo reactivo en los ligandos preparados anteriormente fue satisfactoria en todos los casos. La reacción se basa en una  $S_NAr$  del grupo -SH sobre el cloro del cloruro de cianurilo. Se obtuvieron antibióticos reactivos derivados del Eugenol, triarilmetano y fluoroquinolona. Una vez unido el cloruro de cianurilo sobre los derivados antibióticos, se procedió a realizar el anclaje covalente de las moléculas sobre telas de algodón. Para tal fin, se siguió el mismo procedimiento que se utiliza para anclar los colorantes reactivos sobre el mismo tipo de superficie. Este proceso consiste en la previa

<sup>126</sup> Montagut, A. M.; Alarcón, E.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A.; Patent submitted in UK, Fabrics functionalized with pharmacologically active substances. **2017**, (1703819)

activación de los grupos hidroxilo de la celulosa del algodón, por desprotonación de los grupos OH mediante una disolución de NaOH 0.1M.

En la siguiente figura se representa de forma esquemática la superficie de las telas modificadas con los antibióticos mencionados.

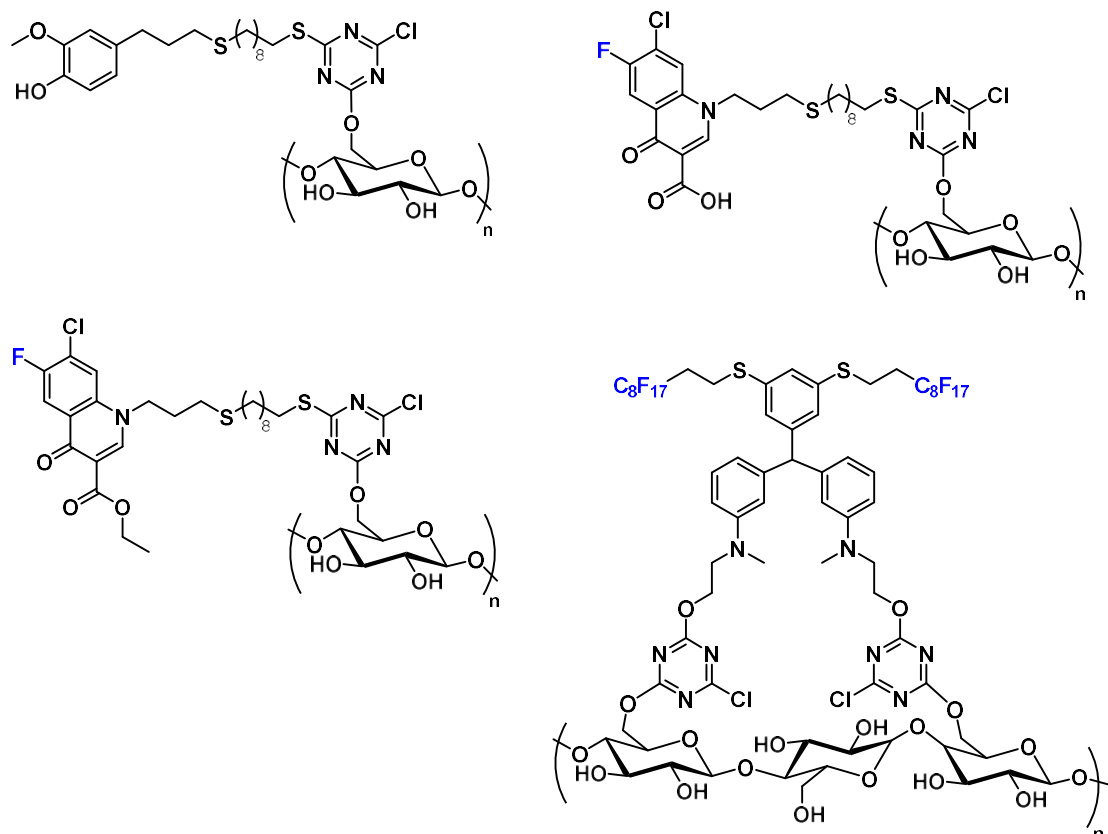


Figura 61: Derivados de antibiótico anclados sobre tela de algodón llevados a cabo por la Dra. Montagut

Una vez los materiales con potencial actividad microbicida fueron preparados, se procedió a realizar ensayos biológicos para poder corroborar su actividad. Dichos experimentos se llevaron a cabo en la estancia doctoral de la Dra. Montagut en el grupo del Dr. Emilio Alarcon de la *University of Ottawa Heart Institute*. De los distintos estudios realizados sobre los tejidos, se observó que las telas modificadas con eugenol y con fluoroquinolona presentaban capacidad antibiótica frente a *Staphylococcus Aureus* y *Pseudomona* (PA01). Además, las telas modificadas mostraron gran biocompatibilidad con

las células fibroblásticas de la piel, la no lixiviación del antibiótico y gran capacidad para eliminar *biofilms* formados por las *Pseudomonas*. De la batería de antibióticos anclados sobre tejidos, destaca la gran actividad del Eugenol, que disminuye la población de bacterias de *Pseudomona* hasta en 7 órdenes de magnitud, siendo un valor muy relevante y significativo en este tipo de experimentos (*Figura 62*).



*Figura 62: Fotografías de los experimentos de la actividad microbicida de las telas modificados con antibiótico. Izquierda: test con Pseudomona. 1. Ensayo con la tela de Eugenol. 2. Ensayo de la tela del éster de fluoroquinolona.*

### **2.1.2. Papel moneda**

La aparición del dinero constituye uno de los grandes avances en la historia de la civilización humana. Antes de que el dinero existiera, los intercambios entre las personas eran, en cierto modo, complicados, pues éstos se realizaban a través del trueque. En vista de lo anterior, se hizo evidente la necesidad de crear o encontrar algún medio que sirviera para valorar todas las mercancías y servicios que existían en los mercados y que fuera, igualmente, aceptado por todas las personas como forma de pago por sus mercancías. Los metales fueron los que más se acomodaron a las necesidades, pues se podían dividir en pedazos reducidos, eran fáciles de distinguir, eran resistentes y poseían un valor propio por ser escasos. La plata y el oro fueron los metales más utilizados, inicialmente en forma de

monedas. Sin embargo, la plata se empaña, mientras que, por el contrario, el oro era muy escaso y las monedas debían ser muy pequeñas.

La dificultad y el peligro que conllevaba llevar monedas de oro era evidente, razón por la cual se buscó reemplazar las monedas por algo más fácil de cargar que no implicara tanto peso y peligro. Así es como llegó al papel moneda, llamado comúnmente “billetes”.

El papel moneda es un tipo de documento creado por un organismo oficial. Los billetes fueron emitidos originalmente por bancos y se cambiaban por monedas preciosas de oro o plata.

El 21 de noviembre de 1936 la Junta de Defensa enmarcada en la Segunda República Española, aprobó la primera emisión de papel moneda. Estaba compuesta de siete valores; 5, 10, 25, 50, 100, 500 y 1000 pesetas (*Figura 63*). Los billetes de 5 y 10 pesetas fueron elaborados por una empresa Zaragozana mientras que el resto fueron manufacturados por Giesecke & Devwient en Alemania.<sup>127</sup> La instauración del papel moneda fue rápidamente aceptada por la comodidad que presentaba frente a las bolsas de monedas. Eran muchas las ventajas que presentaba, entre las que se encontraba el bajo peligro de portarlos y el valor oficial que presentaba. De tal manera que se instauró el billete de 1, 2 y 5 pesetas en 1937, reforzando así el uso de este recurso económico.



*Figura 63: Billeto de 5 pesetas de 1936*

---

<sup>127</sup> “El franquismo en sellos y billetes: 40 años de la historia de España en sellos de correo, papel moneda y décimos de lotería”. El Mundo, **2006**.

El papel moneda ha evolucionado a lo largo de los años. Los billetes siempre se han caracterizado por tener impresos fotografías de personalidades ilustres. Por ejemplo, en el billete de 100 pesetas de 1965 se puede ver al escritor Gustavo Adolfo Bécquer.



Figura 64: Billeto de 100 pesetas de 1965

En la historia más reciente, la creación de billetes de mayor valor se impulsó gracias a la recuperación económica española en la década de los 80. Eran necesarios muchos billetes para pagos cotidianos, por ello se introdujeron billetes de valores más elevados de 2000, 5000 y 10000 pesetas (Figura 65). Estos billetes fueron los primeros en tener color y fueron los últimos de la historia de la peseta, ya que desde el año 2002 se instauró una moneda común para toda Europa, el euro.



Figura 65: Últimos billetes de la historia de la peseta

Sin embargo, en el uso de papel moneda no son todo ventajas. Así como la falsificación de monedas de oro y plata antes de la creación del papel moneda no era rentable, ya que el valor del metal constituía la parte esencial de su valor, los billetes no

dejan de ser simplemente papel. Resultan pues, piezas atractivas para el fraude, por lo que los bancos los dotan de una serie de medidas de seguridad. Los billetes actuales se elaboran con papel especial hecho de fibras alargadas de algodón y con técnicas de impresión complejas, como hologramas y tinta invisible para evitar la falsificación.

A pesar de todos los intentos de lucha contra la falsificación de billetes, son numerosos los que se encuentran en circulación.

Según datos del Banco Central Europeo (BCE), cada año se sustraen alrededor de 700000 billetes, lo que supone una estafa media de 40 millones de euros anuales. Cabe destacar que el BCE no sustrae todos los billetes falsos en circulación, con lo que la estafa monetaria es muchísimo mayor. Aunque en el año 2016 disminuyó el número de billetes falsos detectados, venimos de unos años en los que ha habido destacables incrementos, supuestamente los años en los que la crisis global fue más severa (años 2009, 2014 y 2015).

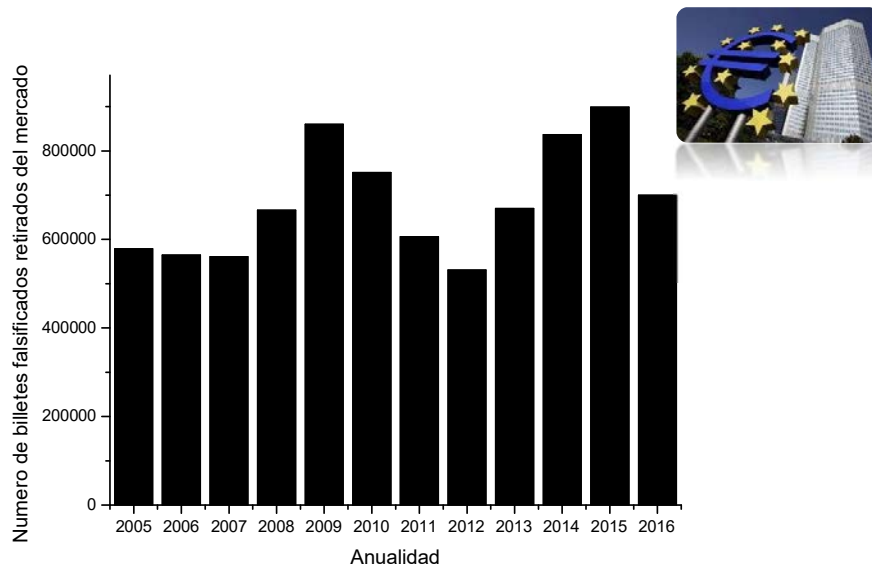


Gráfico 1: Cantidad de billetes falsos retirados de la circulación monetaria europea. Fuente BCE

De todos los billetes que tenemos en circulación actualmente, los más falsificados son el billetes de 20€ y 50€, que representan el 80% del global de billetes falsos sustraídos. Esto es debido a que son los dos billetes más utilizados.

Así pues, la falsificación de billetes es un problema global e importante, y en este capítulo explicaremos nuestra contribución en esta temática. Una vez comentada la amplia experiencia de nuestro grupo de investigación en el anclaje de moléculas orgánicas sobre superficies de algodón y, dado el gran problema que representa la falsificación de papel moneda, nos propusimos diseñar unos compuestos que de forma sencilla fueran capaces de anclarse sobre papel y que nos permitieran discernir entre un billete verdadero de uno falsificado.

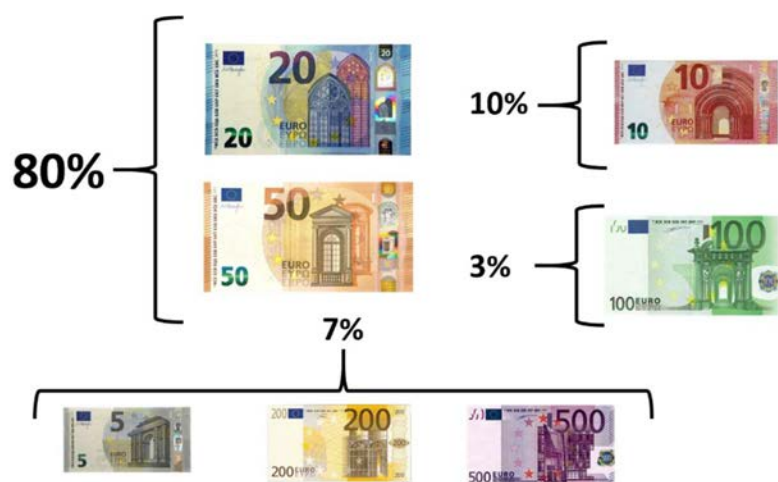
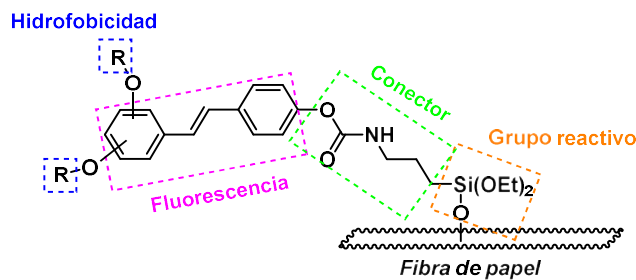


Figura 66: Porcentaje de billetes falsificados en Europa. Fuente BCE

## 2.2. Objetivos

El objetivo de este capítulo es el diseño y síntesis de productos fluorescentes en el visible que se puedan anclar covalentemente sobre papel de alto valor añadido, como puede ser el papel moneda, para su uso como marca de autenticación. Por ello se ha diseñado la siguiente estructura básica.



- 1- Estructura de (*E*)-estilbeno como emisor de fluorescencia en el visible
- 2- Adición de largas cadenas hidrocarbonadas y/o perfluoradas que repelan el agua y aporten durabilidad al marcaje
- 3- Adición de un conector con un grupo reactivo para la unión covalente al papel evitando pérdidas con el uso.



### 2.3. Resultados y discusión

El diseño de nuestro material es el que se muestra a continuación:

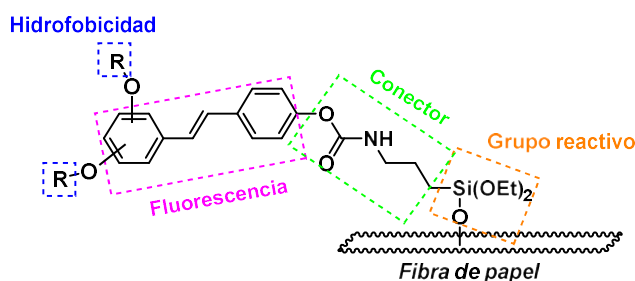


Figura 67: Diseño del material a sintetizar para evitar la falsificación de billetes

La idea principal es que la molécula que forme un enlace covalente con el papel tenga un hecho diferencial que permita distinguir su presencia. En este caso, pensamos en una molécula que emitiera fluorescencia bajo irradiación ultravioleta en el rango del visible, con el fin de poder observar su presencia y que ello fuera una prueba de la autenticidad del papel. Por ello, pensamos en la estructura de los (*E*)-estilbenos (Figura 68) dadas las propiedades fluorescentes que presentan. En cambio, la mayoría de los (*Z*)-estilbenos no presentan fluorescencia ya que bajo luz ultravioleta pueden fotoisomerizar.<sup>128</sup>

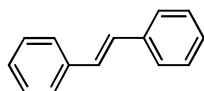


Figura 68: Estructura del (*E*)-estilbeno

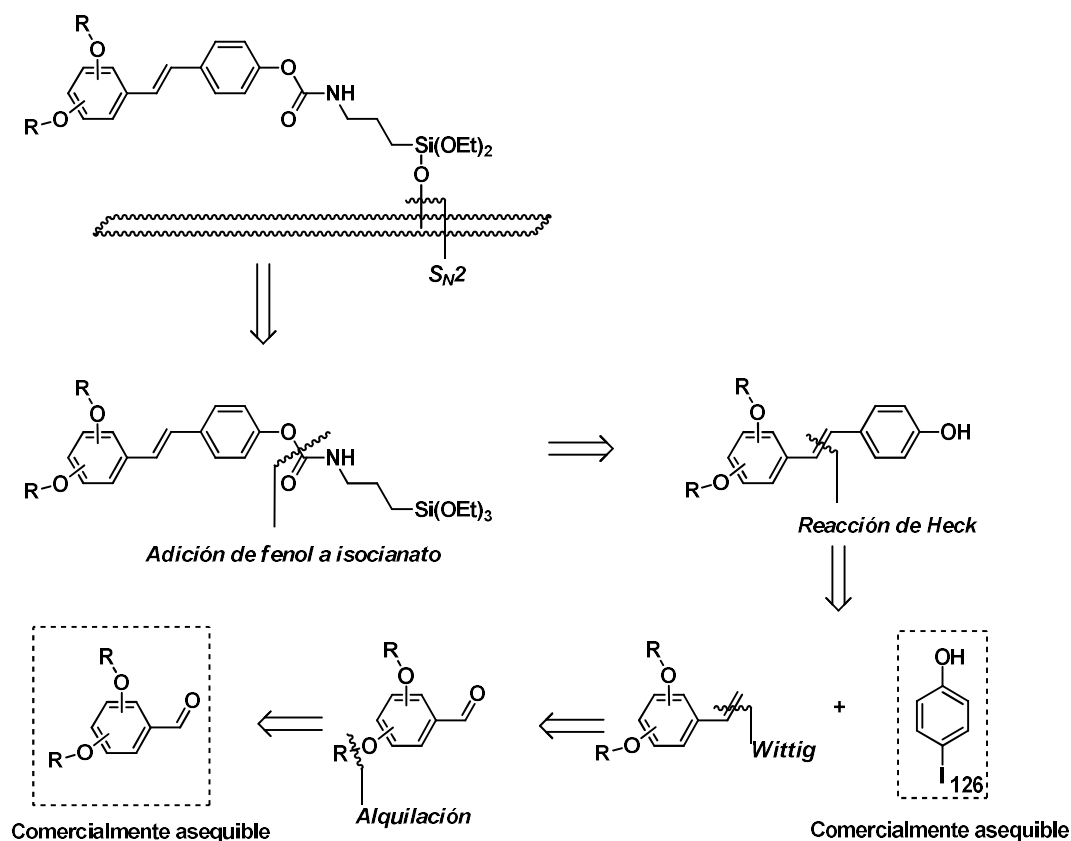
Por otro lado, es sumamente importante que este marcaje sea resistente al paso del tiempo y, por ello, es importante que repela el agua y la suciedad. Por este motivo, pensamos en la incorporación de largas cadenas hidrocarbonadas y/o perfluoradas que tan buenos resultados nos han dado en el grupo de investigación, y que aportaran oleo e hidrofobicidad.

Finalmente, la molécula orgánica objetivo debe tener un grupo funcional que permita formar un enlace covalente con el papel, dado que el papel es celulosa. Pensamos

<sup>128</sup> (a) Ghasemi, Z.; Fathi, Z. *Res. Chem. Intermediat.* **2017**, *43*, 3131. (b) Meier, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1851.

en el grupo trietoxisilano, que es un grupo muy reactivo que se enlaza fuertemente a oxígeno, formando un enlace Si–O muy estable.

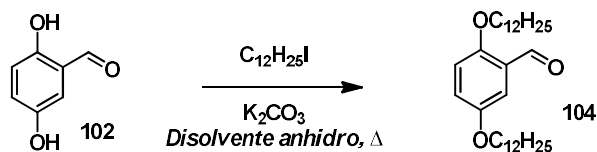
Por tanto, el análisis retrosintético que planteamos es el siguiente:



A continuación, se procede a explicar las distintas etapas hasta alcanzar el material objetivo.

### 2.3.1. Reacción de alquilación

Empezamos el estudio utilizando el 2,5-dihidroxibenzaldehído (**102**) ya que disponíamos de este producto en *stock*. La primera etapa de la síntesis consiste en la dialquilación con 1-yodododecano (**103**). Dada la acidez de los hidroxilos fenólicos, se usó carbonato de potasio como base. En estas condiciones, se ensayó la reacción con distintos disolventes (*Esquema 62, Tabla 26*).



Esquema 62: Reacción de dialquilación del 2,5-dihidroxibenzaldehído

Los disolventes escogidos fueron THF, acetona y DMF. Los resultados de rendimientos químicos se muestran en la siguiente tabla. Como era de esperar, el disolvente aprótico más polar es el que proporcionó mejores resultados (entrada **3**, en *Tabla 25*).

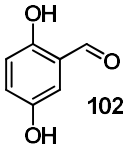
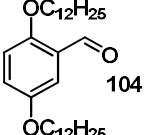
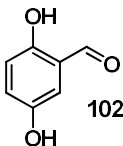
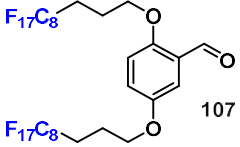
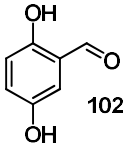
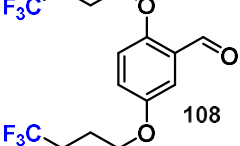
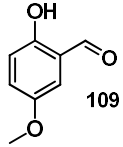
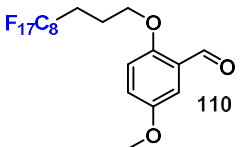
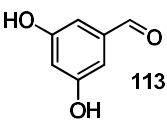
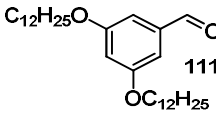
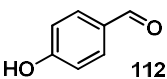
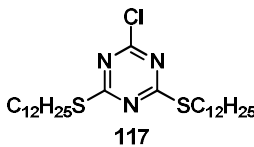
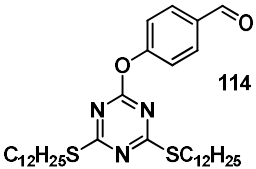
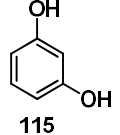
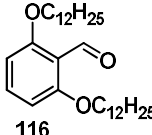
Tabla 26: Resultados obtenidos en la optimización de la reacción de dialquilación

Entrada	Disolvente	Tiempo	Rendimiento (%)
<b>1</b>	Acetona	Overnight	40
<b>2</b>	THF	Overnight	42
<b>3</b>	DMF	8 horas	76

Se utilizaron pues las mismas condiciones indicadas anteriormente para llevar a cabo la alquilación de una serie de sustratos con distintos yoduros. En primer lugar, se utilizó un yoduro de larga cadena perfluorada (**106**) y se logró el benzaldehído dialquilado correspondiente (entrada **2** *Tabla 27*). El rendimiento del 75% es excelente teniendo en cuenta que hemos logrado una molécula con un gran contenido en flúor (61%), y que además se ha podido purificar con facilidad. También utilizados un yoduro de cadena corta (4 carbonos) que contenía un grupo trifluorometilo logrando el producto con buen rendimiento (entrada **3** *Tabla 27*). Se logró la monoalquilación de **109** con el yoduro **106** con buen rendimiento. La dialquilación de **113** se logró con un rendimiento mayor (90%), debido posiblemente a menores impedimentos estéricos. El benzaldehído con la parte hidrofóbica conectada a un anillo de 1,3,5-triazina (**114**, *Esquema 63*), se logra siguiendo una S<sub>N</sub>Ar a partir del 4-hidroxibenzaldeído) y la 1,3,5-triazina **117** (la triazina se ha obtenido a partir del cloruro de cianurilo y dodecantiol). La optimización de la síntesis de **117** fue llevada a cabo por la Dra. Niembro.<sup>110c</sup> Finalmente, el benzaldehído **116** se obtiene a partir

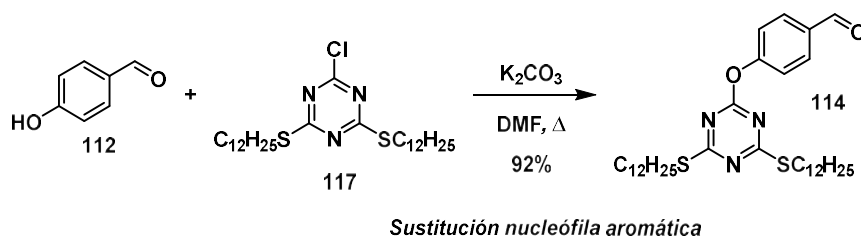
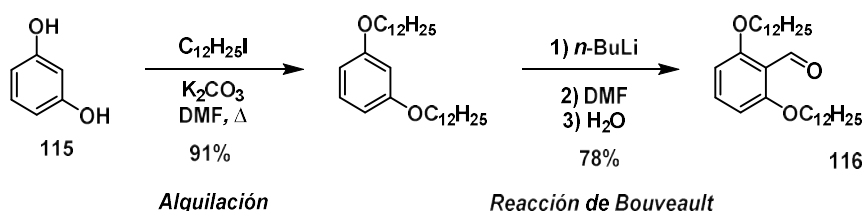
de la dialquilación del resorcinol, seguido de una reacción de Bouveault (*Esquema 63*). Los resultados se encuentran resumidos en la *Tabla 27*.

*Tabla 27: Bateria de aldehídos obtenidos por reacción con el haluro correspondiente, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y DMF.*

Entrada	Aldehído	Yoduro	Producto	Rendimiento (%)
1	 102	$C_{12}H_{25}I$ 103	 104	76
2	 102	$C_8F_{17}$ 105	 107	75
3	 102	$F_3C$ 106	 108	74
4	 109	$C_8F_{17}$ 105	 110	82
5	 113	$C_{12}H_{25}I$ 103	 111	90%
6	 112	 117	 114	92%*
7	 115	$C_{12}H_{25}I$ 103	 116	71%**

\* Esta S<sub>N</sub>Ar se lleva a cabo con un derivado de 1,3,5-triazina.<sup>110c</sup>

\*\* En este caso, se dialquiló el resorcinol y se sintetizó el aldehído mediante una reacción de Bouveault.<sup>147</sup> Rendimiento global de las dos etapas.



Esquema 63: Síntesis de **114** y **116**

Se prepararon pues, 7 aldehídos con distintos sustituyentes en la parte fenólica. Todos los productos se obtuvieron satisfactoriamente con rendimientos químicos destacables. Según se puede observar en la *Tabla 27*, los benzaldehídos tienen sustituyentes del tipo R-O-C<sub>Ar</sub> en posiciones 4 (**114**), 2 y 4 (**104**, por ejemplo), 3 y 5, (**111**) y 2 y 6 (**116**) para comparar el efecto de la posición de los grupos en los experimentos de fluorescencia.

El siguiente objetivo fue la transformación del aldehído en la olefina correspondiente siguiendo la reacción de Wittig.

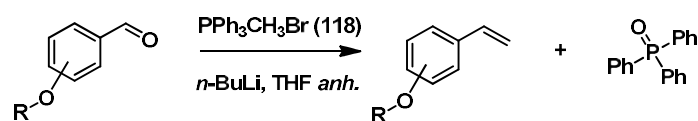
### 2.3.2. Reacción de Wittig

A principios de los años cincuenta, Wittig y Geissler investigaron la química del fósforo pentavalente y describieron la reacción entre el metilentrifenilfosforano (Ph<sub>3</sub>P=CH<sub>2</sub>) y la benzofenona, dando lugar al 1,1-difenileteno y óxido de trifenilfosfina (Ph<sub>3</sub>P=O) con rendimiento cuantitativo.<sup>129</sup> Wittig reconoció la importancia de esta observación y realizó

<sup>129</sup> Wittig, G., Geissler, G. *Ann.* **1953**, *580*, 44.

un estudio sistemático en el que se hicieron reaccionar varios fosforanos con diversos aldehídos y cetonas para obtener las correspondientes olefinas.<sup>130</sup> Esta reacción de formación de enlaces C=C carbono para dar lugar a olefinas a partir de compuestos de carbonilo y fosforanos (iluros de fosfonio) se conoce como reacción de Wittig. Desde un punto de vista histórico, es importante señalar que Wittig no fue el primero en preparar un fosforano, ya que Staudinger y Marvel descubrieron la síntesis de tales compuestos tres décadas antes.<sup>131</sup> Dada la gran revolución que supuso la reacción de Wittig, le fue concedido el Premio Nobel de Química en el año 1979. Dicha reacción se utiliza ampliamente en síntesis orgánica para la preparación de alquenos.

Así pues, nos propusimos utilizar esta metodología para la obtención de los estirenos provenientes de los correspondientes aldehídos (*Esquema 64*). En el caso que nos ocupa, el precursor del iluro de fosfonio utilizado fue el bromuro de metiltrifenilfosfina (**118**) y utilizamos *n*-butilitio (*n*-BuLi) como base para generar el iluro de fosfonio.<sup>132</sup>



*Esquema 64: Reacción de Wittig*

En la tabla siguiente se muestran los resultados de la reacción de Wittig sobre los distintos aldehídos estudiados.

*Tabla 28: Obtención de los distintos derivados de estireno mediante la metodología de Wittig*

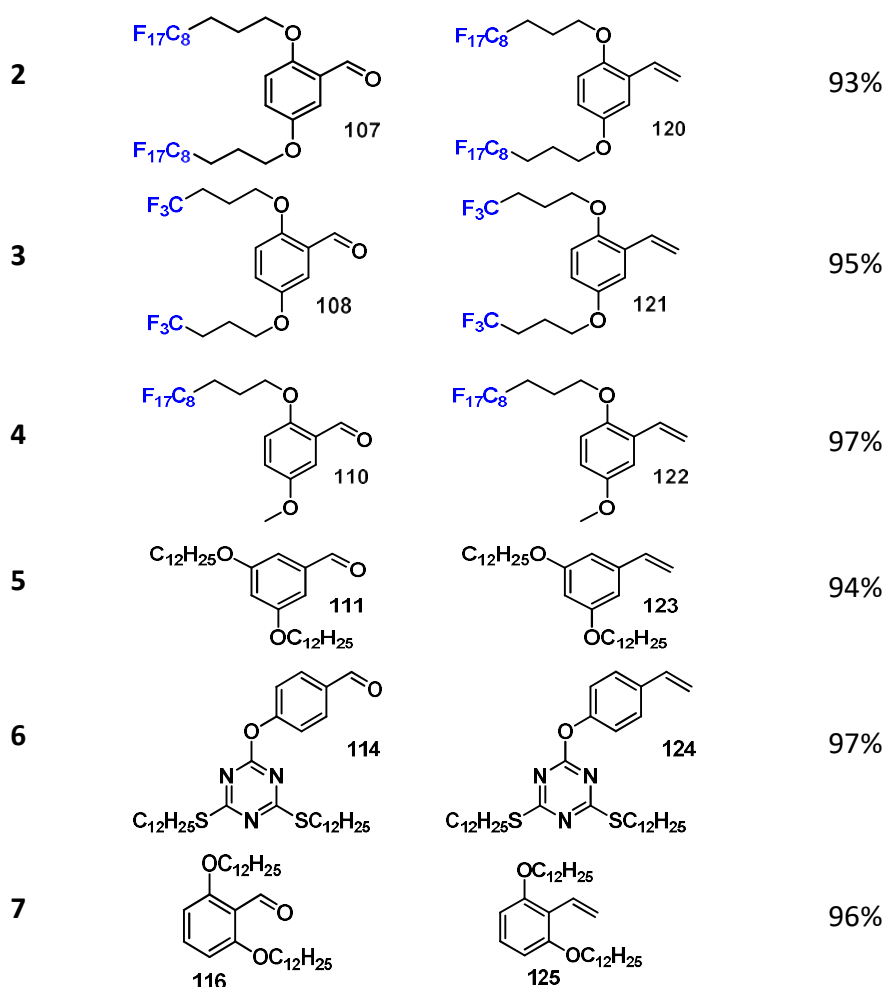
Entrada	Aldehído	Olefina	Rendimiento (%)
1	<p>104</p>	<p>119</p>	96%

<sup>130</sup> Wittig, G.; Schollkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *97*, 1318. (b) Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654.

<sup>131</sup> (a) Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta*, **1919**, *2*, 635. (b) Coffman, D. D.; Marvel, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 3496.

<sup>132</sup> Falk, A.; Cavalieri, A.; Nichol, G. S.; Vogt, D.; Schamlz, H.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3317.

Parte II – Materiales modificados con cromóforos fluorescentes



En todos los casos se obtuvieron los productos deseados con excelentes rendimientos (93-97%). La reacción se monitorizó fácilmente por cromatografía en capa fina. Además, el seguimiento por resonancia magnética nuclear de protón fue muy útil, ya que se observaba claramente la desaparición del pico del aldehído ( $\delta = 10.48$  ppm), y la aparición de las señales del protón bencílico y los protones del CH<sub>2</sub> a 7.15 y 5.65 ppm, respectivamente (ejemplo de **119**, *Figura 69*). En todos los casos, el tiempo de reacción fue de 3 horas. Cuando la reacción finaliza, se añade éter dietílico, ya que en este medio el óxido de trifenilfosfina precipita y puede retirarse fácilmente por filtración. En algunos casos fue necesaria la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice.

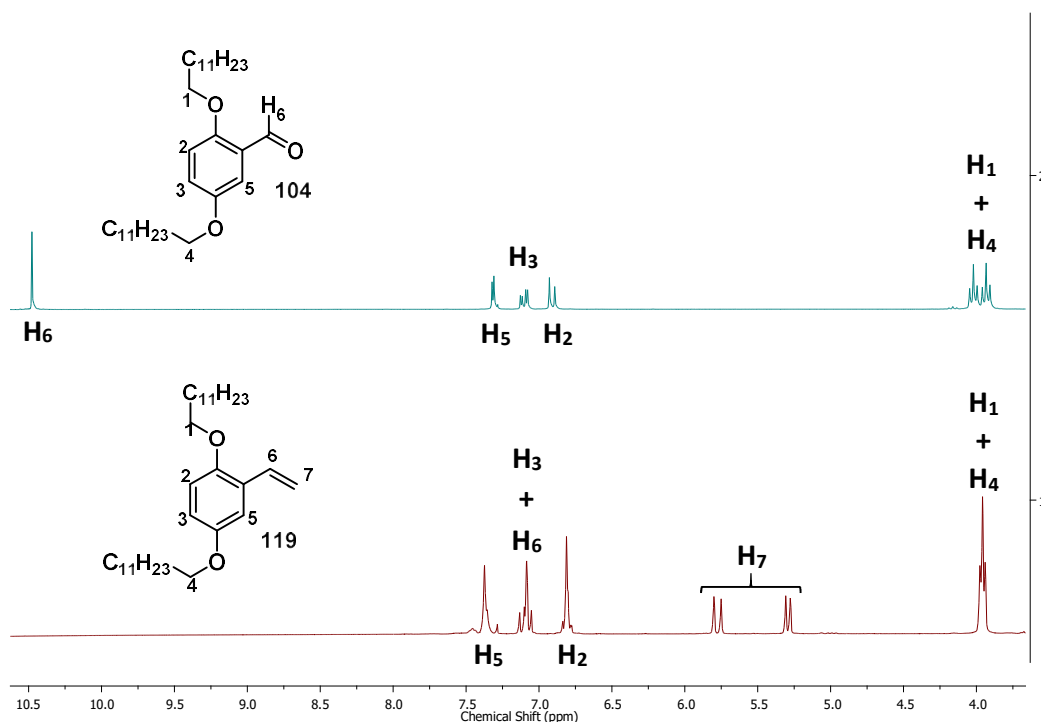


Figura 69: Comparación de espectro de  $^1\text{H}$  entre el aldehído de partida 104 y el estireno 119

Los productos se almacenan en viales bajo atmosfera inerte y en el congelador a  $-30^\circ\text{C}$ .

La mayoría de los nuevos derivados de estireno (**119-122** y **124**) no se conocían previamente, y por ello fueron caracterizados completamente.

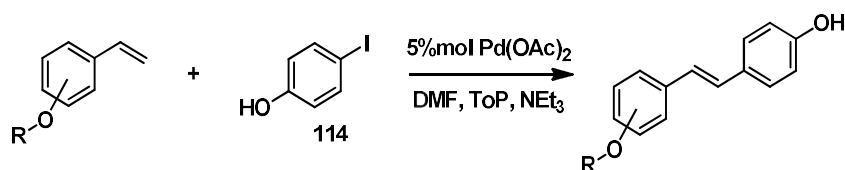
### 2.3.3. Reacción de Heck

A partir de aquí, únicamente es necesaria una última etapa para lograr el producto responsable de la fluorescencia del papel. Con el fin de obtener el estilbena a partir del estireno, se procedió a realizar el heteroacoplamiento del estireno con el 4-yodofenol mediante la conocida reacción de Mizoroki-Heck.





Las condiciones de reacción, por tanto, fueron las que se muestran a continuación:

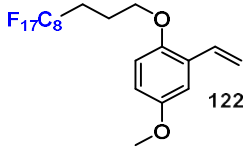
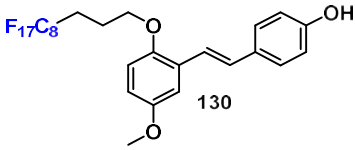
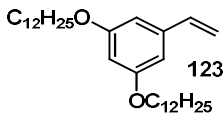
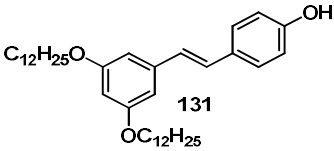
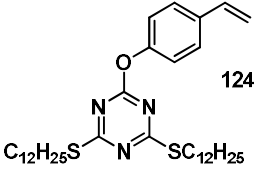
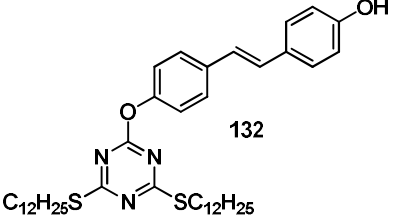
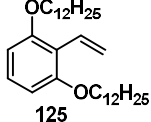
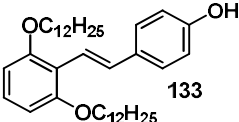


Esquema 65: Condiciones experimentales para la reacción de Heck

La reacción de Heck se llevó a cabo con los siete derivados de estireno que se sintetizaron previamente. En todos los casos, la conversión hacia los derivados de estilbena fue completa. Sin embargo, la reacción de Heck no es regioselectiva al isómero (*E*) exclusivamente, de forma que se obtenían mezclas de los isómeros *cis/trans* de los estilbenos obtenidos (Tabla 29). En la mayoría de los casos se podían separar los isómeros por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo varias fracciones puras; son los casos de **127**, **129**, **130**, **131**, **132** y **133**. Sin embargo, este hecho experimental hace que los rendimientos de la reacción en cuanto a los isómeros *E* sean en algunos casos bajos (32-70%). En el caso de **128**, no pudieron separarse los estereoisómeros por ningún método de purificación, por lo que no se pudo aislar el isómero *E* puro.

Tabla 29: Resultados de la reacción de Heck de los estirenos obtenidos

Entrada	Estireno	Estilbena	Ratio Z/E	Rdto. (%) <i>E</i>
1			35/65	60
2			30/70	Mezcla Z/E
3			25/75	70

4			30/70	32
5			38/62	61
6			40/60	57
7			31/69	42

### 2.3.4. Estudio de las propiedades fluorescentes de los (*E*)-estilbenos

Recordemos que el objetivo de este capítulo se centra en la obtención de papel modificado con una marca que emita fluorescencia en el rango visible bajo irradiación UV. Es por esta razón que hemos sintetizado los distintos derivados de (*E*)-estilbenos, y en este momento, pretendemos realizar un estudio para evaluar la fluorescencia de los derivados sintetizados. Dicho estudio consistió en un análisis fluorimétrico de los (*E*)-estilbenos en disolución mediante la espectroscopia de fluorescencia, también llamada fluorimetría. La espectroscopia de fluorescencia es un tipo de espectroscopia electromagnética que analiza la fluorescencia de una muestra. Implica el uso de un haz de luz, generalmente luz ultravioleta, que excita los electrones de ciertos compuestos y los hace emitir luz. Típicamente, pero no necesariamente, luz visible.

Se prepararon disoluciones de concentraciones del orden de  $10^{-8}$  M de los distintos estilbenos en acetonitrilo, ya que este disolvente no absorbe en el rango de longitud de onda que trabajamos. En la siguiente figura se encuentra el espectro de fluorimetría de una disolución  $7,3 \cdot 10^{-8}$  M de **128** en acetonitrilo.

Parte II – Materiales modificados con cromóforos fluorescentes

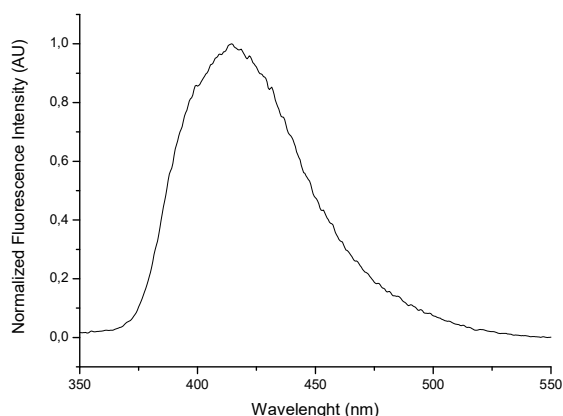


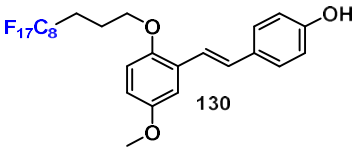
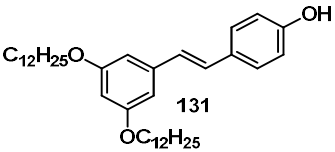
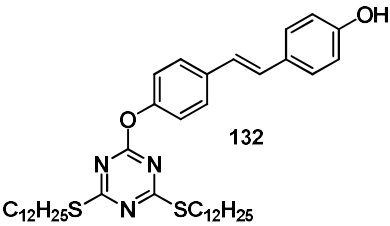
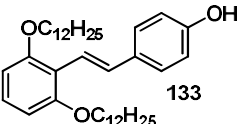
Figura 71: Fluorimetría de molécula fluorada **128** en acetonitrilo.  $[M] = 7,3 \cdot 10^{-8} M$

Como puede verse en la *Figura 71*, la emisión máxima de fluorescencia está por encima de 400 nm, es decir que la molécula emite fluorescencia en el rango del visible, justo lo que buscábamos para nuestra aplicación. Sin embargo, no todos los derivados de estilbeno que sintetizamos emitían fluorescencia en el rango del visible. En la siguiente tabla se resumen los máximos de fluorescencia de los (*E*)-estilbenos obtenidos en la *Tabla 29*.

Tabla 30: Resultados obtenidos en las fluorimetrías en disolución

Entrada	( <i>E</i> )-Estilbeno	Emisión visible	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\Phi$
1	 127	✓	405	0,36
2	 128	✓	407	0,38
3	 129	✓	405	0,15

Parte II – Materiales modificados con cromóforos fluorescentes

4	 130	✓	408	0,12
5	 131	✗	392	0,29
6	 132	✗	390	0,25
7	 133	✓	406	0,22

A la vista de los resultados, los estilbenos **131** y **132** (entrada **5** y **6**) no emiten fluorescencia en el rango del visible. Si comparamos estos dos con el conjunto de estilbenos, parece necesaria la presencia de un grupo alcóxido en posición *orto* con respecto al doble enlace. Es el único rasgo en común que caracteriza a los demás compuestos. Parece pues, que un alcóxido en *orto* hace que la emisión de fluorescencia se sitúe en el visible. Sin embargo, situar dos alcóxidos en las posiciones *orto* no hace que la emisión de fluorescencia tenga lugar a una longitud de onda mayor (entrada **7**). Finalmente, el hecho de que las cadenas de los alcóxidos sean distintas (entrada **1-4**) no parece aportar diferencias significativas en cuanto a la emisión máxima de fluorescencia (*Figura 72*).

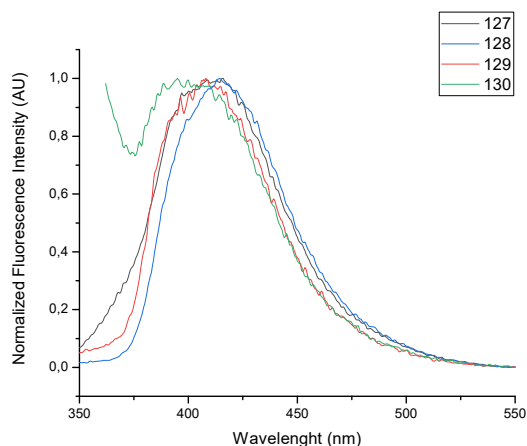


Figura 72: Fluorimetrías de los derivados de 2,5-dihidroxisustituidos-4'-hidroxiestilbenos

Asimismo, se han medido los rendimientos cuánticos de fluorescencia de los (*E*)-estilbenos sintetizados. Para ello, se ha utilizado el (*E*)-estilbeno como patrón, ya que el valor del rendimiento cuántico de fluorescencia de este compuesto está tabulado. Mediante la ecuación 2 se determina el rendimiento cuántico de fluorescencia en solución, ya que ésta utiliza el rendimiento cuántico de un producto de referencia ( $\Phi_{\text{Ref}}$ ), el valor máximo del espectro de fluorescencia ( $F_{\text{Ref}}$  y  $F_x$ ) y las absorbancias del UV ( $A_{\text{Ref}}$  y  $A_x$ ), tanto de las muestras como del patrón. Sin embargo, para poder realizar estas medidas es importante que los valores de absorbancia en el UV no superen el 0.1, para evitar errores durante la medida.<sup>135</sup>

$$\Phi_x = \Phi_{\text{Ref}} \cdot \frac{A_{\text{Ref}}}{A_x} \cdot \frac{F_x}{F_{\text{Ref}}} \quad (\text{Ecuación 2})$$

La emisión de la fluorescencia de los productos que emiten en el visible se puede observar bajo radiación UV a 365 nm con una lámpara de ultravioleta (Figura 73).

<sup>135</sup> (a) Hettegger, H.; Sumerskii, I.; Sortino, S.; Potthast, A.; Rosenau, T. *ChemSusChem*. **2015**, *8*, 680. (b) Tekdas, D. A.; Durmus, M.; Yanik, H.; Ahsen, V. *Spectrochim. Acta*. **2012**, *93* 313. (c) Demas, J. N.; Crosby, G. A. *J. Phys. Chem.* **1971**, *75*, 991.

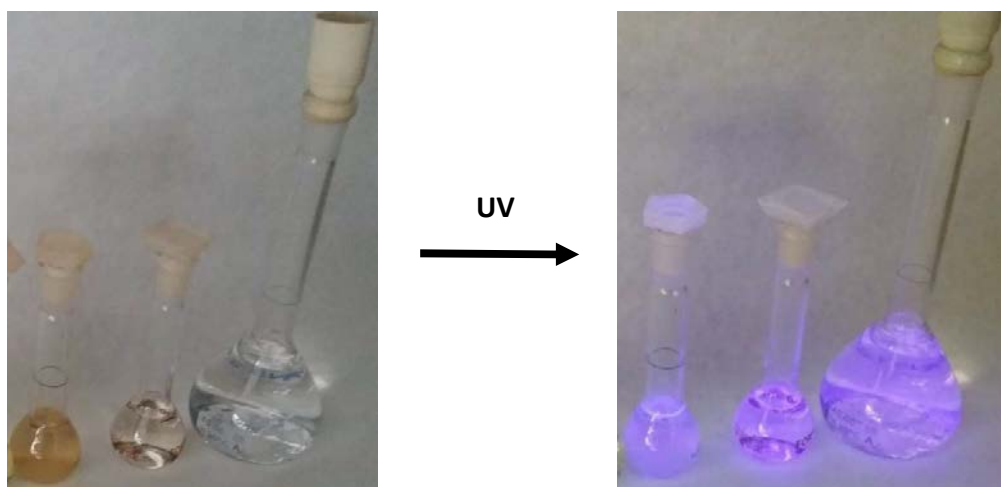


Figura 73: Fluorescencia de los productos **127**, **128** y **130** (de izquierda a derecha). La fluorescencia se observa bajo irradiación de 365 nm

Con el propósito de realizar un estudio más completo de la fluorescencia, se analizarán por Microscopía Confocal. El microscopio confocal es un microscopio de fluorescencia. En dicho microscopio, la muestra sólida o en disolución está sobresaturada de luz a partir de la fuente de iluminación. Debido a la conservación de la intensidad de la luz en su recorrido, todas las partes de la muestra a lo largo de su ruta óptica serán excitadas y la fluorescencia detectada por un fotodetector o por una cámara.

Se escogieron los productos **127** y **128** y se procedió a su caracterización por Microscopía Confocal, ya que como se ha comentado permite evaluar la fluorimetría en estado sólido. Nos interesa, dado que el producto finalmente quedará anclado en estado sólido. Para el estudio se eligieron los compuestos **127** y **128**, que se diferencian porque **127** posee dos grupos  $-OR$ , donde  $R = C_{12}H_{25}$ , mientras que **128** posee dos  $-OR'$ , donde  $R' = (CH_2)_3C_8F_{17}$ . Estos sustituyentes resultaron los más atractivos dado que buscamos también propiedades de “self-cleaning”.

Las muestras sólidas de los compuestos **127** y **128** mostraron homogeneidad en su estructura sólida en cuanto a la fluorescencia (Figura 74). La estructura de **127** se observa más arenosa, mientras que la estructura de la molécula perfluorada **128** presenta unas fibras puntiagudas. Sin embargo, a pesar de estas diferencias estructurales, presentan la misma densidad de fluorescencia.

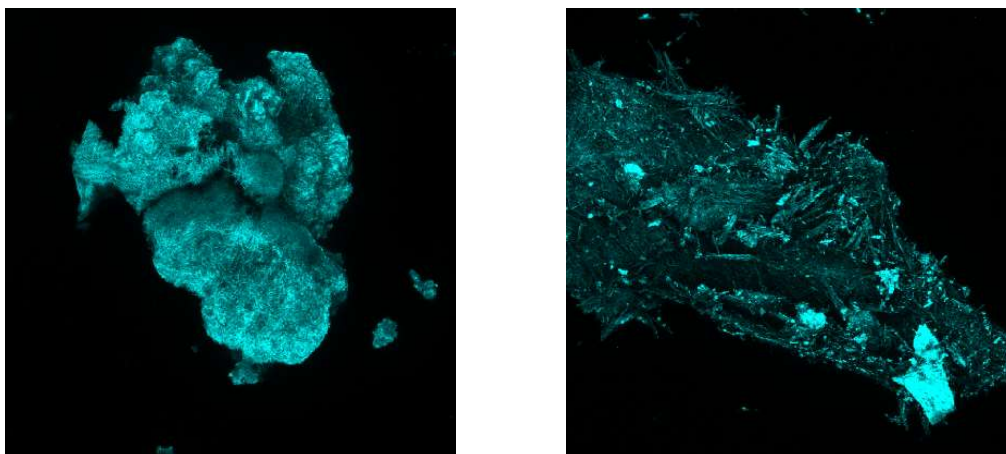


Figura 74: Estructuras de las moléculas **127** y **128** observadas en estado sólido en microscopia confocal

Con esta instrumentación puedo medirse la longitud máxima de fluorescencia. La emisión de ambos derivados fue prácticamente la misma, sin embargo **127** tiene una banda de emisión más estrecha (Figura 75) que la de **128**. Este hecho experimental es ideal para nuestra aplicación, ya que será más difícil falsificar un espectro de emisión que es estrecho y bien definido.

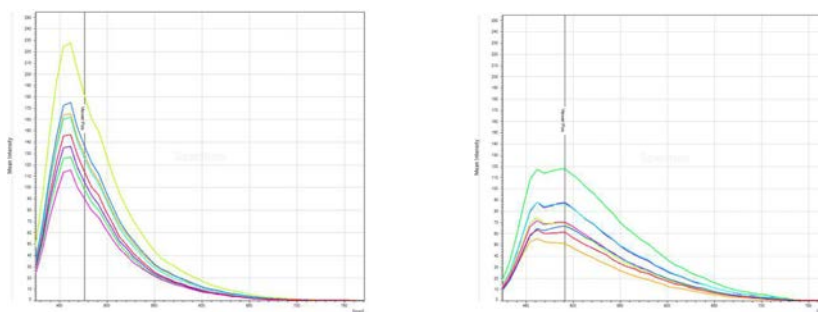


Figura 75: Espectros de emisión de fluorescencia de los productos **127** y **128** (de izquierda a derecha)

Con estos experimentos caracterizamos completamente la fluorescencia de los (*E*)-estilbenos **127** y **128**.

En vista de los buenos resultados obtenidos, nos propusimos la optimización de la síntesis de los (*E*)-estilbenos. Primero se ensayaron algunas modificaciones en la reacción de Heck, como aumentar la temperatura de reacción, cambiar el disolvente e incluso cambiar la fuente de paladio. No fue posible mejorar los rendimientos químicos de los (*E*-



estilbenos. Por este motivo, nos planteamos utilizar otra metodología para optimizar la síntesis.

### 2.3.5. Reacción de Wittig-Schlosser

Desde su descubrimiento, tal y como se ha comentado, la reacción de Wittig se ha convertido en el método más importante y más eficaz para la síntesis de alquenos. El reactivo activo en esta transformación es el iluro de fosfonio, que normalmente se prepara *in situ* a partir de una triaril- o trialquilfosfina y un haluro de alquilo seguido de deprotonación con una base adecuada. El tipo de iluro utilizado influye en gran manera en la estereoisomería del proceso (Figura 76).

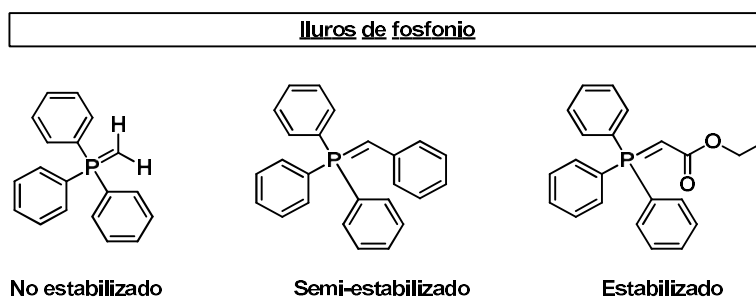


Figura 76: Tipos de iluros de fosfonio

La estereoselectividad, selectividad *E* o *Z*, está influenciada por muchos factores: tipo de iluro, tipo de compuesto carbonilo, naturaleza del disolvente, y el contraión para la formación de iluro, etcétera. Pero en general, en las reacciones con aldehídos en disolventes polares apróticos los iluros "no estabilizados" proporcionan olefinas con alta selectividad (*Z*); los iluros "estabilizados" dan predominantemente (*E*)-olefinas bajo las mismas condiciones; y los iluros "semi-estabilizados" suelen dar alquenos con una estereoselectividad más pobre.

Para la formación directa y selectiva de los derivados de (*E*)-estilbeno deseados, también nos habíamos propuestos utilizar la reacción de Wittig según la siguiente retrosíntesis:

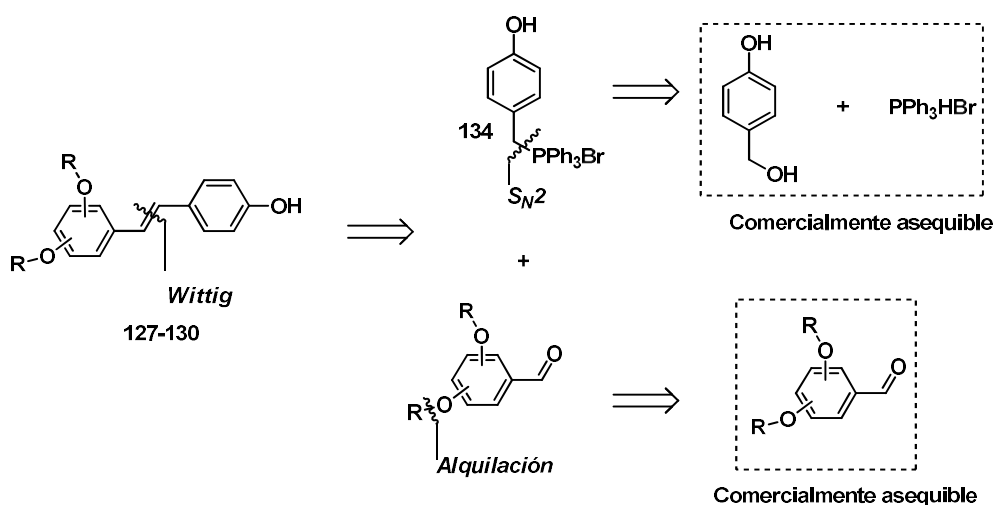


Figura 77: Retrosíntesis propuesta para la síntesis selectiva de (*E*)-estilbenos

Sin embargo, el iluro de fosfonio que necesitamos sería “semi-estabilizado”. Por regla general, el uso de iluros “semi-estabilizados” conlleva la formación de productos con muy poca selectividad hacia el isómero *trans*. Por ello, estaríamos en el mismo caso que cuando realizamos la reacción de Heck para la obtención de estos productos.<sup>136</sup>

Afortunadamente, la reacción de Wittig presenta modificaciones importantes:

1) La reacción de Horner-Wittig tiene lugar cuando los iluros de fósforo contienen óxidos de fosfina en lugar de triarilfosfinas.<sup>137</sup>

2) El uso de carbaniones de alquilfosfonato estabilizado se conoce como la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons dando lugar a ésteres (*E*)- $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>138</sup>

3) La modificación de Schlosser, los iluros no estabilizados o semi-estabilizados pueden dar selectivamente (*E*)-alquenos, cuando se añaden dos equivalentes de una sal de litio y exceso de base.<sup>139</sup>

<sup>136</sup> Chalal, M.; Vervandier-Fasseur, V.; Meunier, P.; Cattey, H.; Hierso, J.-C. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 3899.

<sup>137</sup> Horner, L.; Hoffman, H.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499.

<sup>138</sup> Wadsworth, W. S., Jr., Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733.

<sup>139</sup> Schlosser, M.; Christmann, K. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1966**, *5*, 126.

Estas tres son las más destacadas en cuanto a la obtención de olefinas selectivamente en isomería *E*. Además, también hay otras modificaciones como, la reacción de Wittig en un soporte sólido<sup>140</sup> o la reacción de Wittig asimétrica.<sup>141</sup>

A la vista de las posibles modificaciones de la reacción de Wittig, decidimos ensayar la reacción de Wittig con la modificación de Schlosser, en estas condiciones se ha descrito la obtención estereoselectiva de (*E*) olefinas exclusivamente a partir de iluros de fosfonio “semi-estabilizados”.

De hecho, la preparación de (*E*)-alquenos a partir de iluros de fosfonio no estabilizados o “semi-estabilizados” y compuestos de carbonilo mediante el equilibrio de las litio-betaínas intermedias se conoce como la modificación de Schlosser de la reacción de Wittig (Wittig-Schlosser). En la década siguiente al descubrimiento de la reacción de Wittig, se realizó una intensa investigación para revelar qué intermedios estaban implicados en la reacción y qué factores influían en la estereoselectividad. Se estableció desde el principio que los llamados oxafosfetanos (heterociclos de cuatro miembros que contenían un enlace P-O) eran los intermedios clave, y los diastereoisómeros *cis*- y *trans* se descomponían por cicloversión a los correspondientes alquenos *cis* y *trans*. En 1966, M. Schlosser publicó que, en presencia de un exceso de haluro de litio, el enlace P-O de los oxafosfetanos se rompía rápidamente y se formaban las litio-betaínas diastereoméricas correspondientes.<sup>142</sup>

---

<sup>140</sup> Ford, W. T. *ACS Symp. Ser.* **1986**, 308, 155.

<sup>141</sup> Rein, T.; Pedersen, T. M. *Synthesis*, **2002**, 579.

<sup>142</sup> (a) “Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis”, Ed. Elsevier, **2005**. (b) Schlosser, M.; Christmann, K. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1966**, 5, 126.

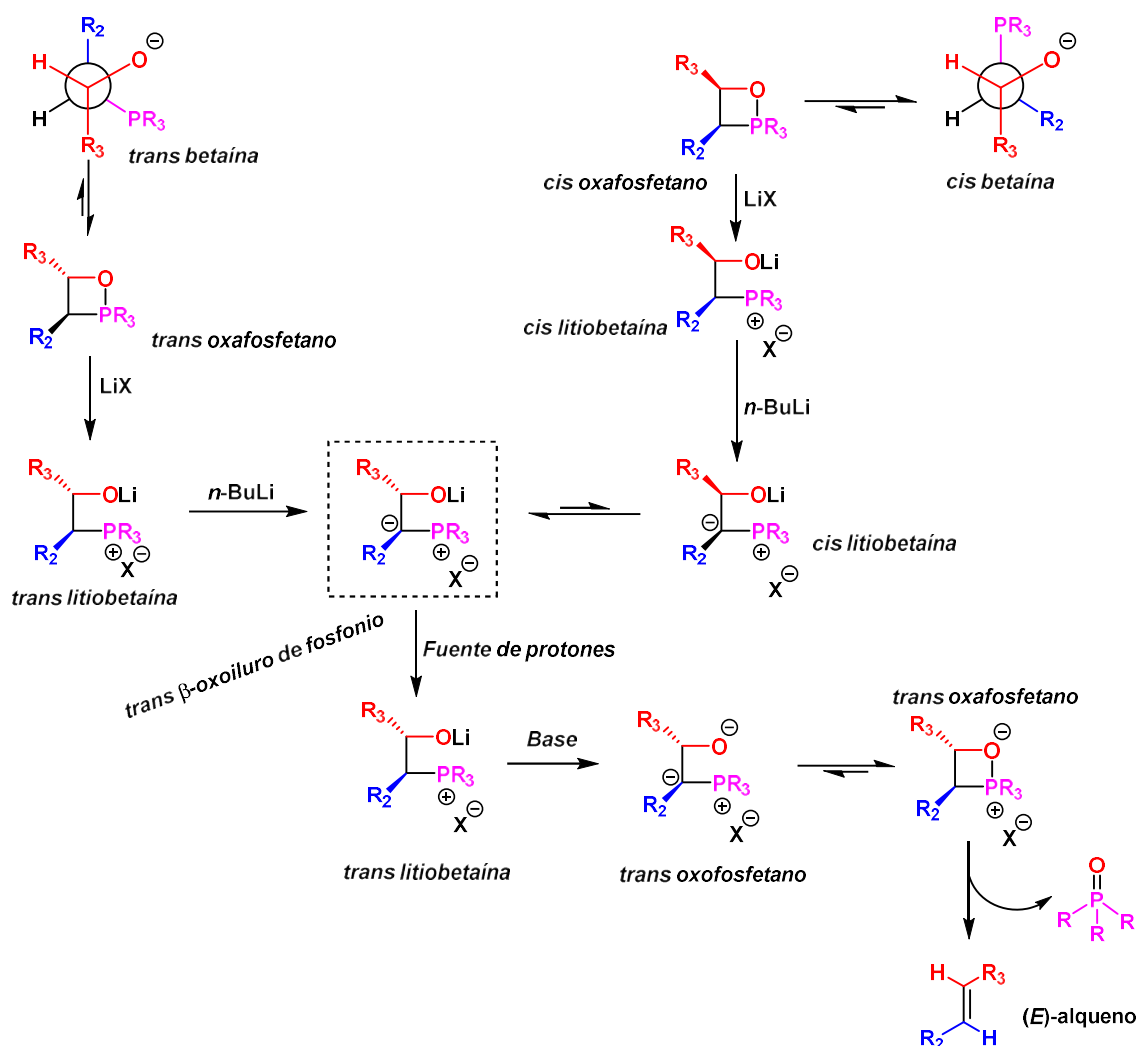


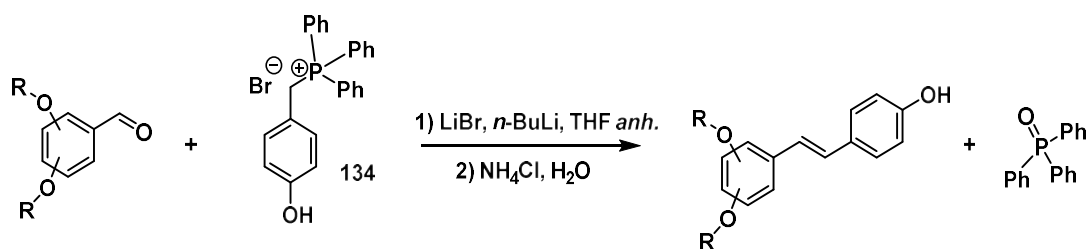
Figura 78: Mecanismo de la reacción de Wittig-Schlosser<sup>142a</sup>

A baja temperatura, tiene lugar la adición del iluro de fosfonio sobre el grupo carbonílico y se forman las dos posibles betaínas *cis* y *trans* (Figura 78). Estas betaínas rápidamente evolucionan al oxafosfetano correspondiente. Hasta aquí tiene lugar el mismo mecanismo que en la olefinación de Wittig. La modificación de Schlosser produce las correspondientes litiobetaínas *cis* y *trans* debido a la presencia de una sal de litio. Seguidamente se deprotonan las litiobetaínas ( $pK_a \approx 20$ ) en  $\alpha$  con bases litiadas (por ejemplo, *n*-BuLi), dando lugar al óxido de  $\beta$ -iluro de fosfonio resultante. El estereoisómero *cis* se equilibra rápidamente para dar lugar al estereoisómero *trans*, que es más estable termodinámicamente. En este punto, el *trans*- $\beta$ -óxido de fosfonio formado por ambas vías

se protona estereoespecíficamente<sup>143</sup> para dar lugar a la *trans* litiobetaina pura que evoluciona rápidamente al (*E*)-alqueno (*Figura 78*).

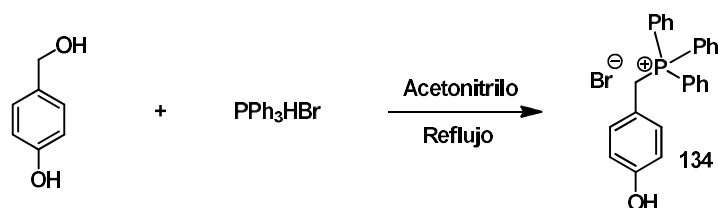
Se realizó una búsqueda en la literatura con el fin de encontrar las condiciones para llevar a cabo la reacción de Wittig Schlosser. Todas ellas consisten en la adición de una sal (1.1 eq.) de litio, típicamente LiBr, y un exceso de base litiada como el *n*-BuLi. Sin embargo, la diferencia en las recetas de la literatura reside en el tratamiento de la fuente de protones. Como hemos comentado anteriormente, es necesaria la adición de una fuente de protones para que el intermedio evolucione hasta el producto final. Decidimos utilizar la metodología de Denmark y Jaunet<sup>144</sup> y utilizar como fuente de protones el cloruro de amonio.

Por tanto, la reacción que pretendíamos llevar a cabo es la que se muestra en el esquema siguiente.



Esquema 66: Reacción de Wittig-Schlosser

La sal de fosfonio **134** se sintetizó fácilmente a partir del 4-(hidroximetil)fenol y del hidrobromuro de trifenil fosfina siguiendo una reacción de sustitución nucleófila bimolecular (*Esquema 67*).



Esquema 67: Síntesis de la sal de fosfonio **134** siguiendo una reacción de sustitución nucleófila bimolecular

<sup>143</sup> (a) Schlosser, M.; Christmann, K. F. *Synthesis*. **1969**, *1*, 38. (b) Schlosser, M., Christmann, K. F.; Piskala, A.; Coffinet, D. *Synthesis*. **1971**, 29. (c) Schlosser, M.; Coffinet, D. *Synthesis*. **1971**, 380-381. (d) Schlosser, M.; Coffinet, D. *Synthesis*. **1972**, 575

<sup>144</sup> Denmark, S. E.; Jaunet, A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 140.

La sal orgánica **134** se obtuvo con un rendimiento cuantitativo y en un tiempo total de 18 horas. La sal de fosfonio precipita en el medio de la reacción, la cual cosa hace muy sencilla su separación y purificación.

Una vez disponemos del precursor del iluro de fosfonio **134**, ensayamos la reacción de Wittig-Schlosser con los aldehídos sintetizados en el apartado **2.3.1**. En la siguiente tabla se recogen los resultados obtenidos.

Tabla 31: Resultados obtenidos de la reacción de Wittig-Schlosser. Obtención selectiva de (E)-estilbenos

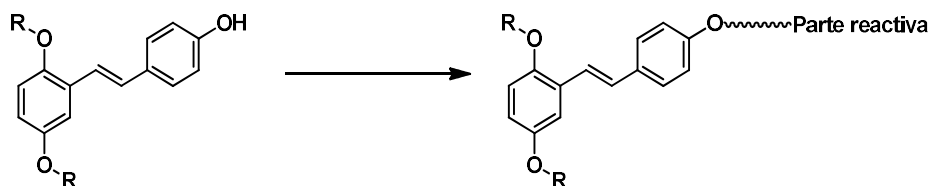
Reacción				
Entrada	Aldehído	Estilbeno	Mezcla isomería Z/E	Rdto. (%) isómero E
1			x	98
2			x	80
3			x	89
4			x	85

Todos los aldehídos ensayados dieron lugar selectivamente al isómero *E* con excelentes rendimientos (80-98%) en 5 horas de reacción. Por ejemplo, en el caso de **130**, mediante la síntesis de Heck se lograba el producto puro con 32% de rendimiento tras una tediosa purificación por cromatografía en gel de sílice. Mediante la reacción de Wittig-Schlosser hemos logrado optimizar el rendimiento del producto puro, alcanzando hasta un 85%. En el caso de la obtención selectiva de (*E*)-**127** y (*E*)-**129** hemos logrado aumentar el rendimiento hasta el 98 y 89 respectivamente (con Heck 60 y 70%), lo cual nos muestra la gran utilidad sintética de esta metodología. Finalmente, el uso de esta ruta sintética se consolida para el caso del (*E*)-estilbeno **128**, ya que hemos logrado obtener el estilbeno selectivamente y con un magnífico rendimiento del 80%. Teniendo en cuenta que mediante la reacción de Heck la separación de los isómeros *cis/trans* no fue posible, el uso de la reacción de Wittig-Schlosser ha resultado ser una poderosa y excelente herramienta.

### 2.3.6. Adición nucleófila de hidroxilo fenólico sobre isocianato

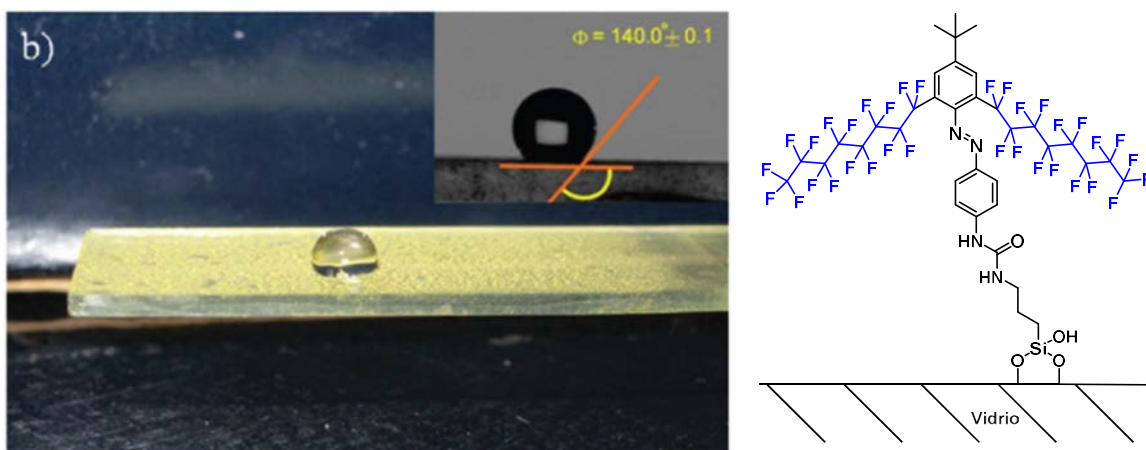
En este punto, las moléculas contienen la estructura básica de *E*-estilbeno que aporta fluorescencia y las largas cadenas que aportan oleo e hidrofobicidad que darán propiedades de “*self-cleaning*”, con lo que el cromóforo se puede mantener intacto más tiempo aumentando el tiempo de vida del marcaje fluorescente.

Por tanto, si logramos añadir a la estructura el grupo reactivo, lograremos que la molécula sea capaz de formar un enlace covalente con la superficie. Los (*E*)-estilbenos que hemos sintetizado hasta el momento contienen un grupo fenol en uno de los anillos aromáticos, de tal manera que la unidad reactiva tiene que estar sostenida por este grupo funcional (*Esquema 68*).



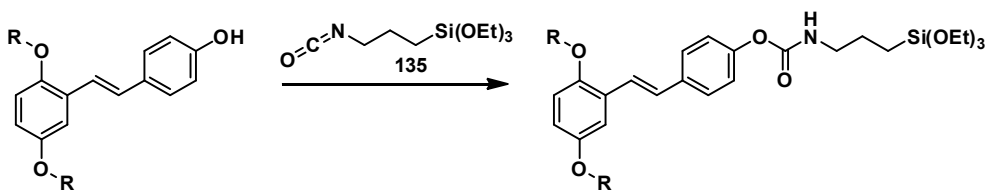
*Esquema 68: Lugar que ocupará en la molécula final el grupo reactivo.*

Es conocido que el grupo trialcoxisilano de grupos funcionales del tipo  $R-Si(OR)_3$  es un buen grupo reactivo que es capaz de formar un enlace covalente con diversas superficies. Por ejemplo, en nuestro grupo de investigación se ha utilizado este grupo para modificar sílices<sup>145</sup> y anclar colorantes sobre vidrio (*Figura 79*).<sup>116</sup>



*Figura 79: Anclaje de un colorante tipo azo sobre vidrio mediante el grupo reactivo trietoxisilano*

Al disponer de un grupo fenol, podríamos llevar a cabo una adición nucleófila del alcohol sobre un grupo isocianato, que contuviera el grupo trietoxisilano. De esta forma, uniríamos el grupo reactivo a la molécula mediante un grupo funcional de tipo carbamato. Se escogió el 3-(trietoxisilil)propilisocianato (**135**), que es un isocianato comercialmente asequible, y se hizo reaccionar con los derivados de (*E*)-4-hidroxi-estilbeno, tal y como se muestra en el esquema inferior.



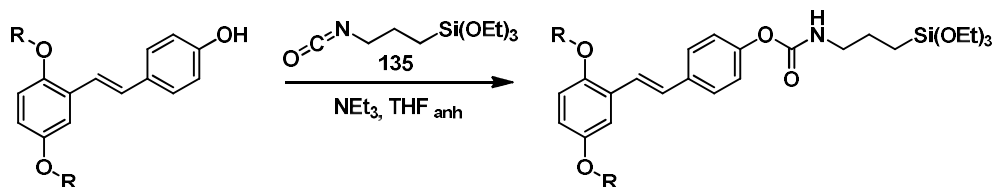
*Esquema 69: Adición nucleófila del fenol aromático sobre el derivado de isocianato **135***

Dada la elevada reactividad del isocianato con el agua, la reacción debe realizarse en atmósfera inerte. En caso contrario, el agua reaccionaría con el isocianato formando dióxido de carbono y la amina correspondiente. Añadimos también una base no nucleófila,

<sup>145</sup> Ferré, M.; Pleixats, R.; Wong Chi Man, M.; Cattoën, X. *Green Chem.*, **2016**, *18*, 881.



como la trietilamina para y favorecer la reacción de adición. Por lo tanto, las condiciones de reacción serán las que se muestran a continuación.



Esquema 70: Esquema general para la reacción de adición nucleófila de fenol sobre isocianato

En la tabla siguiente se resumen los resultados de las reacciones de adición nucleófila.

Tabla 32: Resultados obtenidos en la reacción de adición nucleófila de fenol sobre el derivado de isocianato 135

Entrada	Carbamato	Rendimiento (%)
1	<p>136</p>	98
2	<p>137</p>	95
3	<p>138</p>	85
4	<p>139</p>	79

En todos los casos, se obtuvo el carbamato fluorescente hidrofóbico con el grupo reactivo con muy buenos rendimientos químicos (79 – 98%). Todos los productos se pudieron purificar mediante cromatografía en gel de sílice a pesar de tener el grupo trietoxisilano, que a menudo se hidroliza en las columnas de sílica-gel. En este caso, el grupo  $\text{Si}(\text{OEt})_3$  permaneció inalterado durante la purificación, puesto que se observa perfectamente por resonancia magnética nuclear de protón (*Figura 80*) y las masas exactas muestran la presencia de los tres grupos -OEt.

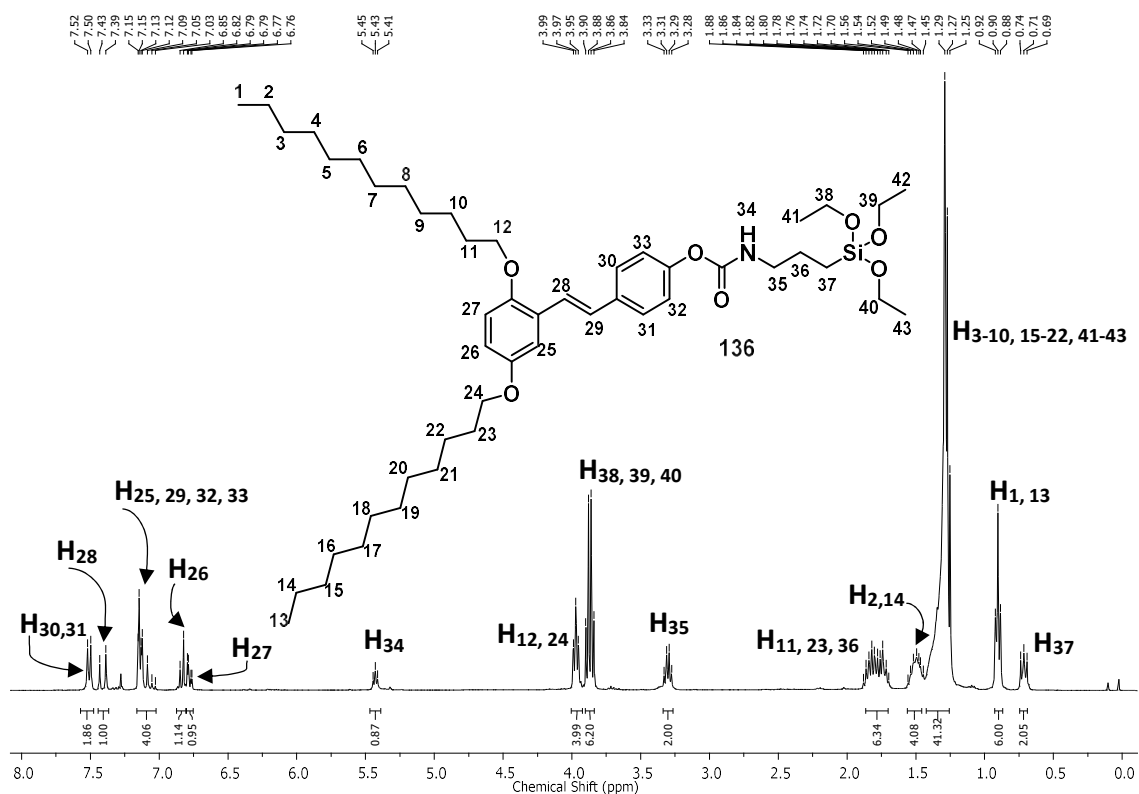


Figura 80: Resonancia magnética nuclear de protón de **136** en un espectrofotómetro de 360 MHz

Una vez aislados los productos, se procedió a su completa caracterización. Se evalúa también el carácter oleo e hidrofóbico de los compuestos y la fluorescencia. Todo ello, se expone en el siguiente apartado.

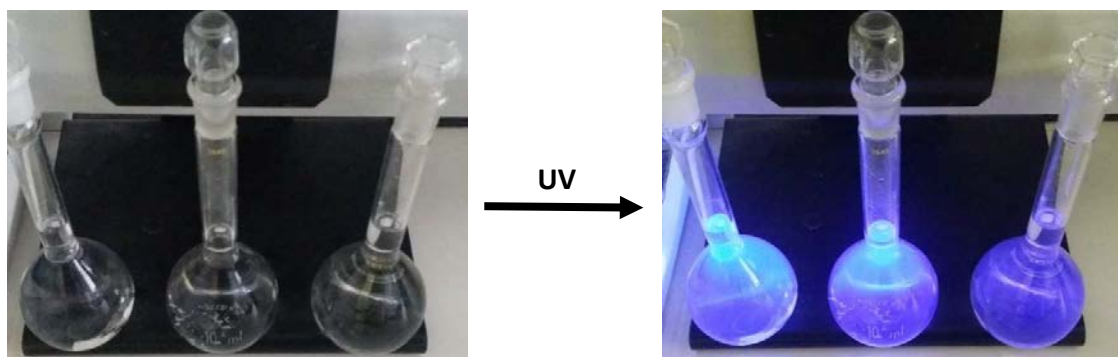
### 2.3.7. Estudio de las propiedades fluorescentes e hidrofóbicas de los carbamatos

Una vez disponíamos de los sustratos orgánicos para anclar sobre el papel, primeramente, se llevó a cabo un estudio para evaluar las propiedades fluorescentes y observar si difieren de los precursores (*E*)-4-hidroxiestilbenos correspondientes. Por otra parte, se midieron los ángulos de contacto cuando se depositó una gota de agua sobre los productos dispersados sobre vidrio, con el fin de evaluar la hidrofobicidad de los mismos.

#### Estudio de fluorescencia

Tal y como se ha realizado en el apartado **2.3.4**, se realizaron fluorimetrías de los compuestos para observar la emisión máxima de fluorescencia.

Se prepararon disoluciones del orden de  $10^{-8}$  M de los productos en acetonitrilo para realizar las medidas. Como puede observarse en la siguiente figura, al irradiar dichas disoluciones con luz ultravioleta se observa emisión de fluorescencia en el visible.

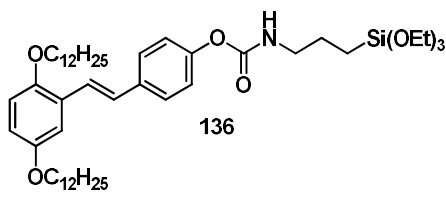
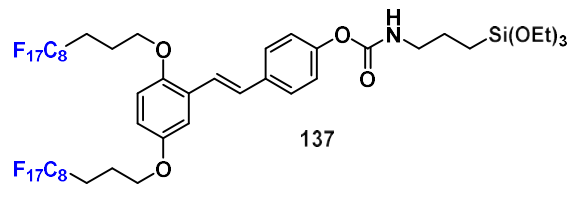
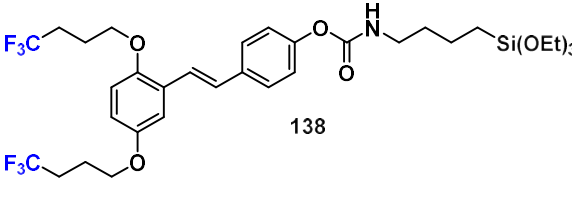
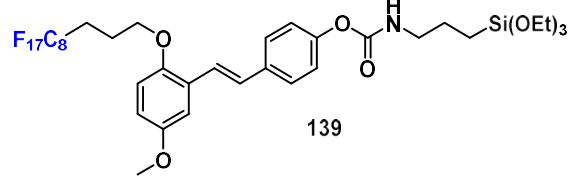


*Figura 81: Izquierda: Disoluciones de los compuestos **136**, **137** y **139** (de izquierda a derecha); derecha: Fluorescencia emitida por las disoluciones de la izquierda bajo radiación UV (365 nm)*

Tal y como muestran las imágenes de la *Figura 81*, bajo luz ultravioleta la emisión de fluorescencia es idéntica a la emisión que presentan los productos precursores **127**, **128** y **130**. Quisimos después hacer medidas cuantitativas, por ello utilizamos la misma instrumentación para realizar las fluorimetrías que en el apartado **2.3.4**. Los resultados fueron muy parecidos a los experimentos anteriores, los valores de fluorescencia máxima

aumentaban unos pocos nanómetros con respecto al producto utilizado para su síntesis (Figura 82, Tabla 33).

Tabla 33: Resultados obtenidos en las fluorimetrías realizadas de los cromóforos reactivos 136, 137, 138, y 139

Entrada	Producto	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\Phi$
1	 136	408	0,34
2	 137	410	0,42
3	 138	409	0,23
4	 139	412	0,18

Como puede observarse en la tabla anterior, los valores máximos de emisión de fluorescencia están por encima de 400 nm, por lo que la fluorescencia sigue emitiendo en el rango del visible del espectro electromagnético. Los valores de longitud de onda de emisión de fluorescencia de estos productos siguen siendo ideales para nuestra aplicación.

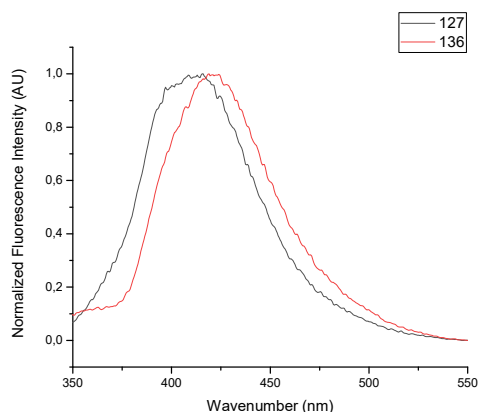


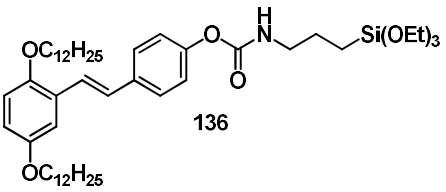
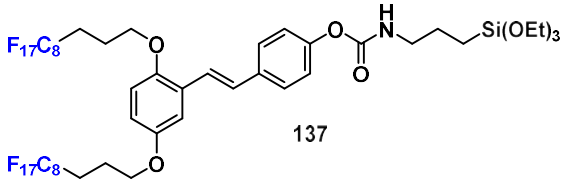
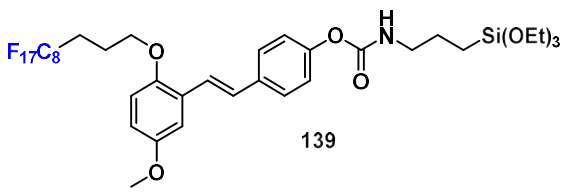
Figura 82: Comparación de la fluorimetría del (*E*)-estilbena **127** y el carbamato **136**

### Estudio de hidrofobicidad

Una de las pruebas más utilizadas para determinar y cuantificar la hidrofobicidad o la hidrofilia de una sustancia es la medida del ángulo de contacto entre una gota de agua y una superficie de vidrio en la que se ha depositado la sustancia a estudiar previamente. Se procede a realizar la medida del ángulo de contacto de una gota de agua (4  $\mu\text{L}$ ) sobre los productos depositados sobre vidrio mediante *spin-coating*.<sup>119</sup> Esta técnica es muy útil para asegurar una deposición uniforme y reproducible de la sustancia sobre el vidrio. El funcionamiento consiste en girar de forma controlada el soporte de vidrio, depositando una cantidad determinada de una disolución de la sustancia que es objeto de estudio. La fuerza centrífuga distribuye la disolución sobre el soporte en forma de *film*. Es importante que el disolvente disuelva bien la muestra y que además sea volátil para que se evapore rápidamente y no interfiera en las medidas. Una vez recubierto el soporte de vidrio, se deja caer controladamente una gota de agua de 4  $\mu\text{L}$  y, con la ayuda de una cámara fotográfica y un *software* de procesador de imágenes, se determina el ángulo de contacto entre la gota y la superficie.

La gota de agua se mantuvo constante sobre la superficie hasta evaporación en todos los casos. De tal manera que la medida de los ángulos de contacto fueron las siguientes:

Tabla 34: Ángulos de contacto medidos cuando se deposita una gota de agua sobre los productos **124**, **125** y **127** dispersados sobre vidrio

Entrada	Producto	$\Theta$ (°) con agua	$\Theta$ (°) con hexadecano
1	 <p>136</p>	120	--
2	 <p>137</p>	115	95
3	 <p>139</p>	119	--

Nota: Una gota de agua sobre vidrio tiene muestra un ángulo de contacto de 40°

En todos los casos, se miden ángulos de contacto con una gota de agua superiores a 100°, de tal forma que **136**, **137** y **139** son productos hidrofóbicos. Destaca el poco aumento del valor del ángulo de contacto cuando en lugar de una larga cadena fluorada, la molécula contiene dos cadenas. En la siguiente figura se muestra la fotografía de la medida del ángulo de contacto de **136** como ejemplo. Además, **136** es capaz de repeler una gota de hexadecano, por lo que también tiene propiedades oleofóbicas, es decir es capaz de repeler la grasa y la suciedad.

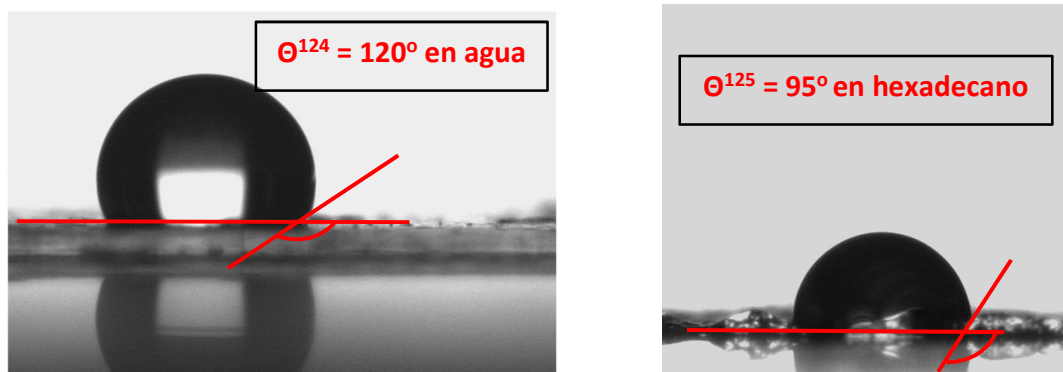


Figura 83: Izquierda: Gota de agua sobre la superficie de vidrio dónde se ha dispersado **136** ( $\Theta = 120^\circ$ ); derecha: Gota de hexadecano sobre la superficie de vidrio dónde se ha dispersado **137** ( $\Theta = 95^\circ$ )

Como conclusión, las propiedades de fluorescencia e hidrofobicidad para los compuestos obtenidos son realmente relevantes y perfectos para la aplicación que buscamos. Por ello, nos disponemos a anclar los productos obtenidos sobre papel con el fin de obtener los materiales fluorescentes.

### 2.3.8. Obtención y caracterización del material modificado: anclaje sobre papel

A continuación, se describe cómo se ha llevado a cabo la obtención de los materiales, es decir, la obtención de los papeles modificados.

El papel es un polímero compuesto por fibras de celulosa, formadas a la vez por moléculas de glucosa que se encuentran enlazadas entre ellas a través de enlaces glucosídicos entre las posiciones 1 y 4. Las cadenas de monosacáridos adquieren una estructura paralela debido a la formación de enlaces por puentes de hidrógeno entre las moléculas de glucosa.

Los cromóforos reactivos que hemos sintetizado no pueden anclarse utilizando agua como disolvente, ya que al contener los grupos etóxido, éstos podrían sustituirse por un grupo hidroxilo proveniente del agua, así pues, usamos un disolvente orgánico inerte para llevar a cabo el anclaje de **136**, **137** y **139** sobre papel. Decidimos utilizar THF como disolvente, como ya se había hecho en nuestro grupo de investigación para anclar tintes del tipo azo altamente fluorados que contenían el grupo reactivo trietoxisilano.<sup>118</sup>

El papel que se utilizó fue papel de filtro de la firma Whatman™. El papel era de Grado 1 y el tamaño de 2,5 cm con CAT No: 10001-325. Este tipo de papel es muy poroso, por lo que esperamos que la molécula tenga más lugares de anclaje.

El papel de filtro viene debidamente envuelto y limpio, motivo por el cual se utiliza directamente, sin lavados previos.

Los experimentos consisten en sumergir un trozo de papel de filtro durante 2 días en las siguientes condiciones experimentales:

- Disolvente: 8 mL de THF anhidro.
- Base: 1 mL de NEt<sub>3</sub>, previamente destilada
- Sustrato: 23 mg del cromóforo correspondiente (0.23% en peso).
- Recipiente: Tubo sellado.
- Condiciones: 48h, agitación a 250 rpm a temperatura ambiente.

El anclaje de los cromóforos reactivos sobre el papel debería ocurrir a través de la reacción de sustitución de los alcoholes de la celulosa sobre los enlaces Si-OEt presentes en nuestro cromóforo reactivo, tal y como se indica en la *Figura 84*.

Dado que el papel es un material que se destruye si entra en contacto con el agua, su activación mediante una solución de hidróxido de sodio se descartó. Esta activación se aplica tradicionalmente en el grupo para la activación de telas de algodón, tal y como describen Soler,<sup>116</sup> Salabert<sup>119</sup> y Montagut.<sup>121</sup>

Por lo anterior, y para favorecer el anclaje, decidimos utilizar una base durante el proceso de anclaje que no fuera nucleófila, y que además se pudiera anhidrizar. Por tanto, nos decantamos por la trietilamina.



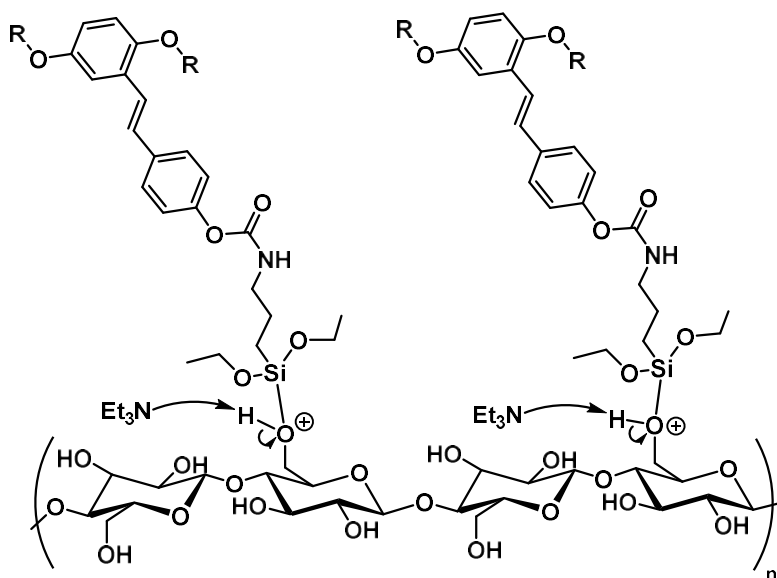


Figura 84: Anclaje de los cromóforos fluorescentes sobre papel

Transcurrido el tiempo de reacción, se lavaron los papeles con THF y etanol. Seguidamente, se secaron en un horno de vacío a 55°C durante 1 día.

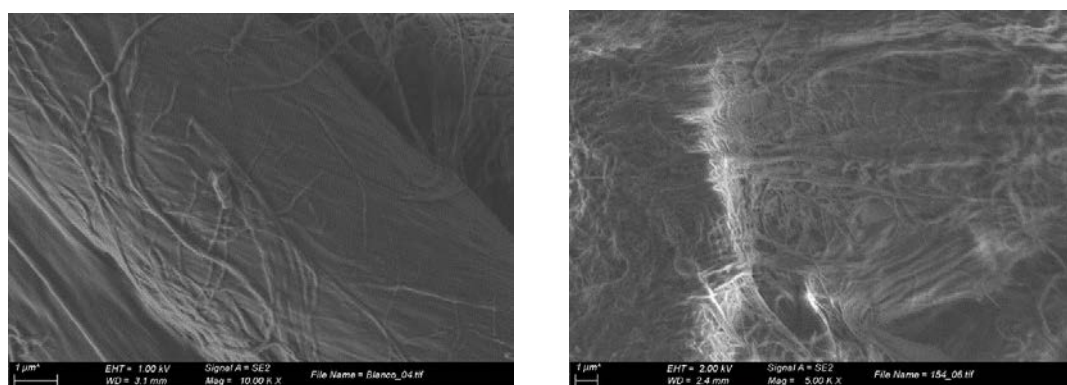
Aparentemente, los papeles no mostraban diferencias significativas con un papel de referencia (Figura 85). Por ello, decidimos observar la superficie de los papeles a través del uso de un microscopio electrónico de barrido (SEM).



Figura 85: Izquierda: Papel modificado con **136**; centro: Papel sin modificar; derecha: Papel modificado con **137**

En el microscopio electrónico se observó que en el papel sin modificar las fibras de la superficie del papel eran más gruesas que en los casos de los papeles con la superficie modificada. Por ejemplo, en la imagen de SEM izquierda de la Figura 86 se muestra un papel

sin modificar. La fibra que se ha escogido es representativa de la muestra, ya que en la totalidad de la superficie estudiada las fibras eran similares. La imagen derecha de la *Figura 86* se observa una fibra de papel modificado y se evidencia el hecho de que las fibras son más delgadas, más finas. Lo cual nos indica que ha habido cambios superficiales.



*Figura 86: Izquierda: Imagen SEM de un papel sin modificar; derecha: Papel modificado con la molécula 137*

Aprovechando que el equipo de SEM dispone de energía dispersiva de rayos X (EDX), también realizamos este experimento sobre las diversas superficies. El EDX es una técnica analítica utilizada para el análisis elemental o caracterización química de una muestra. Se basa en una fuente de rayos X que excita una muestra. Su capacidad de caracterización se debe, en gran parte, al principio fundamental de que cada elemento tiene una estructura atómica única, que permite un conjunto único de picos en su espectro de emisión electromagnético. Pensamos que el EDX podría ser una técnica que nos ayudase a corroborar la presencia del cromóforo en superficie. El experimento EDX debería ser muy útil en el caso del papel modificado con **137**, ya que el cromóforo reactivo contiene dos largas cadenas perfluoradas y deberíamos ser capaces de observar el pico de flúor en el espectro de emisión de rayos X. Efectivamente, en el caso del papel modificado con **137** se observa la señal de flúor cuando realizamos el experimento, *Figura 87*. Sin embargo, para el caso del material modificado con **136** el experimento no proporcionará gran información, ya que la composición química de la superficie del papel y de **136** es muy similar (carbono y oxígeno, fundamentalmente).

## Parte II – Materiales modificados con cromóforos fluorescentes

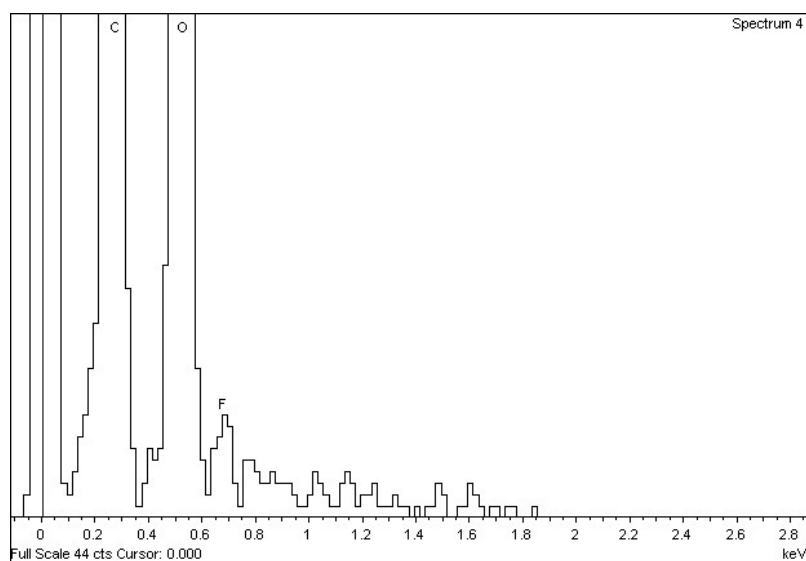


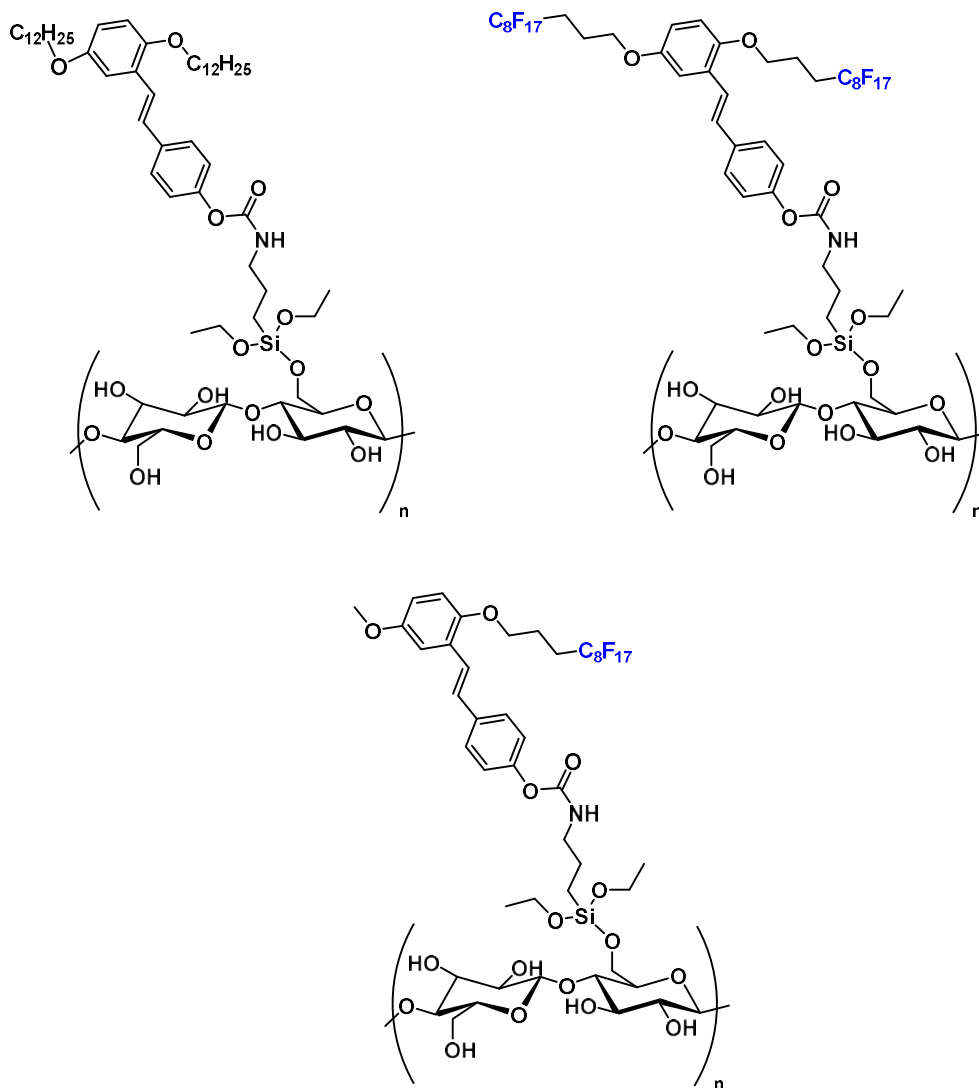
Figura 87: Espectro de emisión del papel modificado con **137**. Evidencia de la presencia de la molécula altamente fluorada

Sin embargo, dado que hemos utilizado las mismas condiciones para anclar covalentemente **136** y **137** sobre los papeles, podemos afirmar que el anclaje de ambas moléculas sobre los papeles de filtro ha sido satisfactorio. Finalmente, la prueba más evidente de que la molécula se ha anclado sobre la superficie es la irradiación con una lámpara de UV a 365 nm. Tal y como se puede observar en la siguiente figura, el papel no modificado (papel central) no emite fluorescencia. Por el contrario, los papeles modificados con **136** (izquierda) y **137** (derecha) si emiten fluorescencia. Tal y como esperábamos, tras obtener los positivos experimentos de fluorescencia de los cromóforos reactivos correspondientes.



Figura 88: Fluorescencia emitida por los papeles modificados bajo irradiación UV (365 nm)

Como conclusión, hemos logrado obtener una serie de papeles modificados con una molécula fluorescente, que será capaz de indicarnos, por ejemplo, si un billete es auténtico o ha sido falsificado por simple irradiación con luz ultravioleta. Por otro lado, se ha unido el cromóforo a la superficie mediante un enlace covalente (*Figura 89*), fortaleciendo así la durabilidad de este sobre el papel. Además, en el caso de la presencia de largas cadenas fluoradas, se ha demostrado su poder oleo e hidrofóbico, luego repelerán el agua y suciedad aumentando el tiempo de permanencia del marcaje fluorescente.



*Figura 89: Materiales fluorescentes obtenidos*

## 2.4. Conclusiones

Las conclusiones relativas al segundo capítulo de la tesis doctoral son:

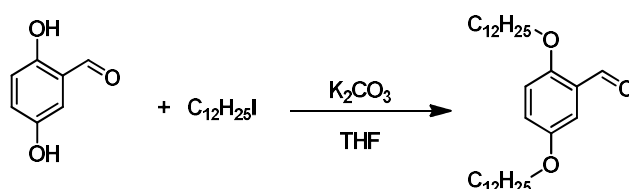
- 1- Se han preparado una serie de *E*-estilbenos a partir de distintos derivados de benzaldehídos (**104, 107, 108, 110, 111, 114, 116**) mediante dos metodologías. La primera consiste en dos etapas, una reacción de Wittig seguida de un acoplamiento de Heck. Esta metodología no resultó ser estereoselectiva para obtener los *E*-estilbenos. Sin embargo, con la segunda metodología, basada en una reacción de Wittig-Schlosser, se lograron los (*E*)-estilbenos puros a partir de los derivados de benzaldehído correspondiente con excelentes rendimientos y absoluta estereoselectividad hacia el isómero (*E*), optimizando así la síntesis de los (*E*)-4-hidroxiestilbenos.
- 2- Se ha comprobado la necesidad de tener un grupo alcóxido en *orto* con respecto el grupo olefínico con el fin de observar la fluorescencia en el rango del visible. Por tanto, para nuestra aplicación las moléculas óptimas son **127-130**.
- 3- La obtención de los cromóforos reactivos **136-139** ha sido satisfactoria mediante la adición de fenol sobre el derivado de isocianato **135**. Estos cromóforos reactivos han mostrado ser fluorescentes en el rango del visible y moléculas hidrofóbicas (en el caso de **137** ha resultado ser oleo e hidrofóbica).
- 4- El anclaje de los cromóforos reactivos sobre papel se ha logrado satisfactoriamente, obteniendo los materiales fluorescentes. Se evidencia la presencia de los cromóforos anclados sobre la superficie mediante las técnicas instrumentales SEM y EDX. Asimismo, se observa claramente la presencia de los cromóforos cuando se irradian los materiales con luz ultravioleta.
- 5- Dados los buenos resultados, pensamos que estos cromóforos reactivos podrían además tener aplicación y ser muy útiles para anclarlos sobre vidrio. Se podría, por ejemplo, anclar en un lugar estratégico de un parabrisas para verificar autenticidad e incluso, en el mundo de la cristalería, se podría anclar esta molécula por temas de autenticación, etcétera.

## 2.5. Descripción experimental

### 2.5.1. Procedimiento general para las reacciones de alquilación

To a solution of the corresponding aldehyde (0.28 mmol) in dry DMF were added the corresponding iodide (3 eq) and potassium carbonate (3 eq). The reaction mixture was stirred under argon atmosphere at reflux over 16 hours. The reaction was monitored via TLC. Once the reaction was finished it was quenched with water. The product was extracted three times with dichloromethane, washed with water. The organics were dried under vacuum and the crude was purified over column chromatography.

#### Synthesis of 2,5-bis(dodecyloxy)benzaldehyde, 104



**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 0.89 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>O-), 1.28 (broad singlet, 36H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>O-), 1.79 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>O-), 1.79 (m, 4H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 3.93 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>O-), 4.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>O-), 6.91 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, ArH), 7.10 (dd, *J* = 3.2 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H, ArH), 7.32 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, ArH), 10.48 (s, 1H, CHO).

**<sup>13</sup>C[<sup>1</sup>H] NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 14.5 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 23.1 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 26.4 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 26.5 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 29.6 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 29.8 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 30.0 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 32.3 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 69.0 (OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>), 69.6 (OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>), 111.2 (ArC), 114.7 (ArC), 124.4 (ArC), 125.5 (ArC), 153.4 (ArC, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>O-C), 156.7 (ArC, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>O-C), 190.0 (C=O).

**IR (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>):** 2919, 2848, 1678, 1584, 1494, 1460, 1425, 1389, 1255, 1219, 1160, 1129, 1030, 1006.

**HR-MS (ESI) m/z:** [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>54</sub>O<sub>3</sub>Na 497.3951; found 497.3965



**$^{19}\text{F}$  NMR (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -80.8 (t,  $J = 9.9$  Hz,  $-\text{CF}_3$ ), -114.3 (m,  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)\text{CH}_2-$ ), -121.7 (m,  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)\text{CH}_2-$ ), -121.9 (m,  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)\text{CH}_2-$ ), 122.7 (m,  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)\text{CH}_2-$ ), -123.4 (m,  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)\text{CH}_2-$ ), -126.1 (m,  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)\text{CH}_2-$ ).

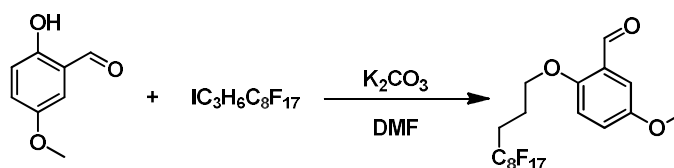
**$^{13}\text{C}$ [ $^1\text{H}$ ] NMR (91 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 22.5 (m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 27.9 (t,  $J = 22.3$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CH}_2$ ), 67.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 67.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 111.3 ( $\text{ArC}$ ), 114.2 ( $\text{ArC}$ ), 123.9 ( $\text{ArC}$ ), 125.1 ( $\text{ArC}$ ), 152.9 ( $\text{ArC}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 155.7 ( $\text{ArC}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 189.0 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2860, 1678, 1498, 1473, 1275, 1197, 1144, 1110, 1041, 1023, 956.

**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{16}\text{F}_{34}\text{O}_3\text{Na}$  1081.0454; **found** 1081.0449

**Isolated yield:** 75%

Synthesis of 2-((4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptafluoroundecyl)oxy)-5-methoxybenzaldehyde, **110**



**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 2.17 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.34 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.12 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2$ ), 6.93 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, ArH), 7.12 (dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 3.2$  Hz, 1H, ArH), 7.33 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H, ArH), 10.45 (s, 1H,  $\text{CHO}$ ).

**$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -81.2 (t,  $J = 9.9$  Hz, 3F,  $\text{CF}_3$ ), -114.5 (t,  $J = 13.8$  Hz, 2F), -122.0 (m, 6F), -123.0 (m, 2F), -123.6 (m, 2F), -126.4 (m, 2F).

**$^{13}\text{C}$ [ $^1\text{H}$ ] NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 20.5 (t,  $J = 3.6$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 27.8 (t,  $J = 22.5$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CH}_2$ ), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 67.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ), 110.4 ( $\text{ArC}$ ), 111.0 (m,  $\text{CF}_2$ ), 114.1 ( $\text{ArC}$ ), 118.3 (m,  $\text{CF}_2$ ), 123.2 ( $\text{ArC}$ ), 125.1 ( $\text{ArC}$ ), 153.9 ( $\text{ArC}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 155.4 ( $\text{ArC}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 188.8 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

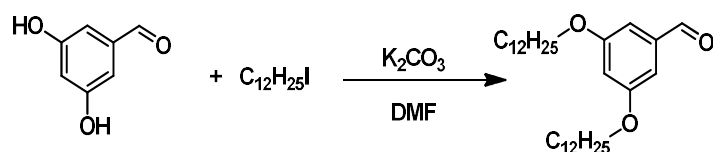
**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2948, 1681, 1614, 1449, 1442, 13372, 1332, 1196, 1145, 1025.

**HR-MS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_{17}\text{O}_3\text{Na}$  635.0485; **found** 635.0500

**Isolated yield:** 89%

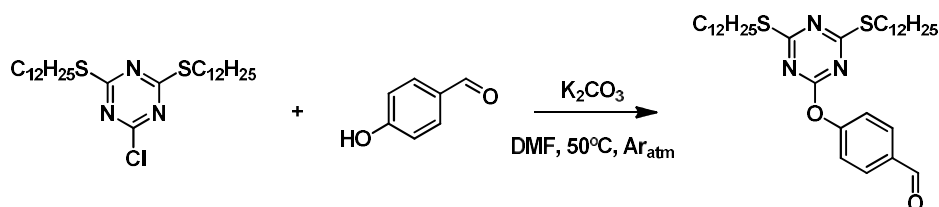


Synthesis of 3,5-bis(dodecyloxy)benzaldehyde, **111**<sup>146</sup>



**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 0.90 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O-), 1.3 (broad singlet, 32H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 1.46 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 1.80 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 4.00 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 6.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, ArH), 7.00 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, ArH), 9.91 (s, 1H, CHO).

Synthesis of 4-((4,6-bis(dodecylthio)-1,3,5-triazin-2-yl)oxy)benzaldehyde, **114**

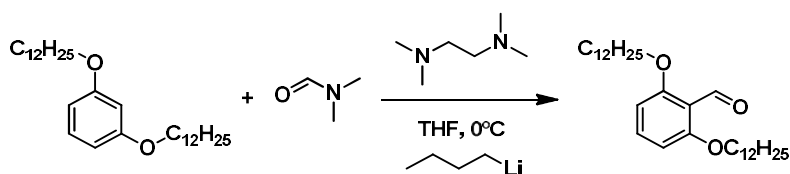


**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>S-), 1.26 (broad singlet, 36H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-), 1.63 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>S-), 3.00 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>S-), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH), 10.02 (s, 1H, CHO).

**<sup>13</sup>C[<sup>1</sup>H] NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 14.1 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>S), 22.7 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>S), 28.8 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>S), 29.1 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>S), 29.3 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>S), 29.5 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>S), 29.6 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>S), 30.5 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>S), 31.9 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>S), 122.5 (ArC), 131.1 (ArC), 134.0 (ArC, C-CHO), 156.4 (ArC, O-C), 167.4 (ArC, N=C-O), 183.6 (ArC, C-SC<sub>12</sub>H<sub>25</sub>), 190.7 (CHO).

<sup>146</sup> Balasaravanan, R.; Siva, A. *New J. Chem.* **2017**, *40*, 5099.

Synthesis of 3,5-bis(dodecyloxy)benzaldehyde, **116**<sup>147</sup>



<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.86 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O-), 1.28 (broad singlet, 32H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 1.43 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 1.80 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 3.99 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O -), 6.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.35 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 10.52 (s, 1H, CHO).

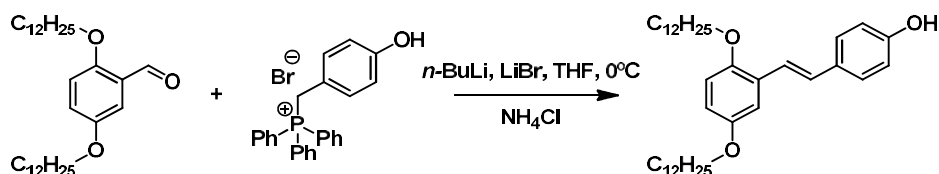
<sup>13</sup>C[<sup>1</sup>H] NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14.1 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 22.7 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 26.0 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 29.0 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 29.4 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 29.8 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 29.9 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 31.9 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 68.9 (OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>), 104.4 (ArC), 114.7 (ArC), 135.5 (ArC), 161.7 (ArC, C-C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>), 189.3 (CHO).

## 2.5.2. Procedimiento general para la reacción de Wittig-Schlosser

In a dried *Schlenk* was dissolved the phosphonium salt (0.25 mmol) and LiBr (0.25 mmol) in THF. The mixture was cooled at 0°C and then *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 7.5 eq) was added dropwise. The mixture was stirred during 30 minutes. Once the phosphonium ylide was formed a solution of the corresponding aldehyde (0.15 mmol) in THF was added dropwise. The reaction was stirred from 0°C to room temperature and after 4 hours the reaction was quenched with ammonium chloride. The product was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> three times and after evaporation the residue was purified over column chromatography yielding the corresponding pure (*E*) stilbene.

<sup>147</sup> Lee, C. Y.; Hupp, J. T. *Langmuir*. **2010**, *26*, 3760.

Synthesis of (*E*)-4-(2,5-bis(dodecyloxy)styryl)phenol, **127**



**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 0.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>O-), 1.30 (broad singlet, 32H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 1.49 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>O-), 1.83 (m, 4H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 3.98 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>O-), 5.11 (s, 1H, OH), 6.78 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, ArH), 6.84 (m, 3H, ArH), 7.07 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, CH=CH), 7.15 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, ArH), 7.34 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, CH=CH), 7.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, ArH).

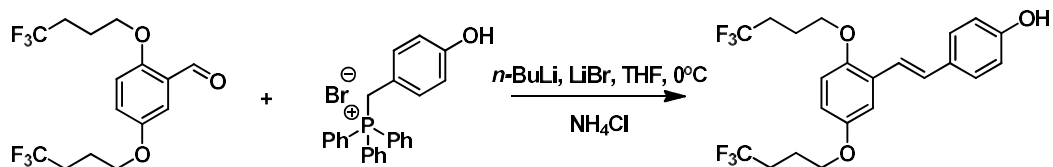
**<sup>13</sup>C[<sup>1</sup>H] NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 14.2 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 22.7 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 26.1 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 26.2 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 29.4 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 29.5 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 29.7 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 31.9 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 68.8 (OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>), 69.3 (OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>), 112.4 (ArC), 113.6 (ArC), 114.3 (ArC), 114.6 (ArC), 127.7 (ArC), 128.7 (ArC), 131.7 (ArC), 133.7 (ArC), 150.7 (ArC, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>O-C), 153.2 (ArC, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>O-C).

**IR (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>):** 3317, 2919, 2849, 1606, 1591, 1510, 1497, 1462, 1387, 1231, 1169, 1147, 1105.

**HR-MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>38</sub>H<sub>60</sub>O<sub>3</sub>Na 565.4615; found 565.4615**

**Isolated yield:** 95%

Synthesis of (*E*)-4-(2,5-bis(4,4,4-trifluorobutoxy)styryl)phenol, **129**



**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 2.10 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.38 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.05 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 5.01 (s, 1H, -OH), 6.77 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H, ArH), 6.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, ArH), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.06 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, CH=CH), 7.15 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, ArH), 7.28 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, CH=CH), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH).

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): -66.3 (s,  $\text{CF}_3$ ).

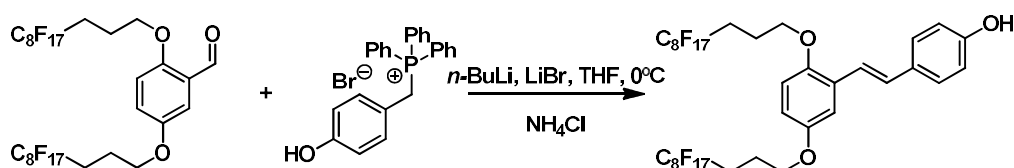
$^{13}\text{C}$ [ $^1\text{H}$ ] NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 22.3 (m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 30.7 (m,  $\text{CF}_3\text{CH}_2$ -), 66.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 67.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 112.2 ( $\text{ArC}$ ), 113.8 ( $\text{ArC}$ ), 113.9 ( $\text{CH=CH}$ ), 115.0 ( $\text{ArC}$ ), 115.6 ( $\text{ArC}$ ), 120.7 ( $\text{ArC}$ ), 127.4 (q,  $J = 245.1$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CH}_2$ ), 127.5 (q,  $J = 245.1$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CH}_2$ ), 127.9 ( $\text{ArC}$ ), 129.2 ( $\text{CH=CH}$ ), 130.5 ( $\text{ArC}$ ), 150.3 ( $\text{ArC}$ , C-O), 150.0 ( $\text{ArC}$ , C-O), 153.3 ( $\text{ArC}$ , C-O).

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3332, 2937, 2869, 1737, 1592, 1511, 1448, 1315, 1144, 1061, 1021, 962.

HR-MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{O}_3\text{Na}$  449.1551; found 449.1546

Isolated yield: 89%

Synthesis of (*E*)-4-(2,5-bis(((4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadecafluoroundecyl)oxy)styryl)phenol, **128**



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OCD}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.16 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.51 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4.15 (q ap,  $J = 5.8$  Hz, 4H,  $-\text{OCH}_2$ ), 6.84 (m, 3H,  $\text{ArH}$ ), 6.96 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.20 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H,  $\text{CH=CH}$ ), 7.27 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H,  $\text{ArH}$ ), 7.34 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H,  $\text{CH=CH}$ ), 7.43 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H,  $\text{ArH}$ ), 8.51 (s, 1H,  $-\text{OH}$ ).

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OCD}_3$ )  $\delta$  (ppm): -81.7 (m, 6F,  $\text{CF}_3$ ), -114.7 (t,  $J = 13.8$  Hz, 4F), -122.3 (m, 12F), -123.2 (m, 4F), -123.9 (m, 4F), -126.7 (m, 4F).

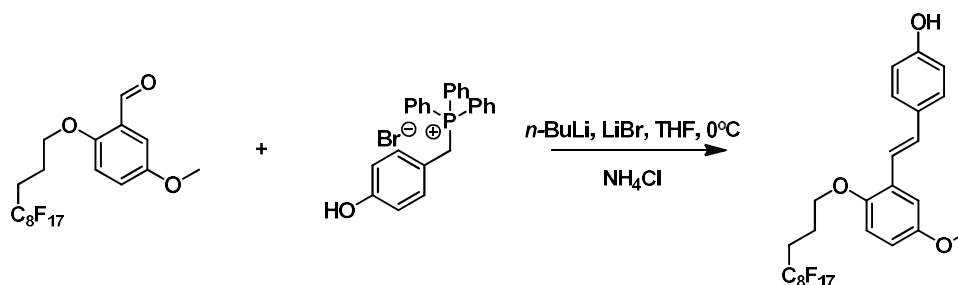
$^{13}\text{C}$ [ $^1\text{H}$ ] NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OCD}_3$ )  $\delta$  (ppm): 20.5 (m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 27.5 (t,  $\text{CF}_3\text{CH}_2$ ), 66.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 67.5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 111.9 ( $\text{ArC}$ ), 113.9 ( $\text{ArC}$ ), 114.0 ( $\text{ArC}$ ), 115.5 ( $\text{ArC}$ ), 119.7 ( $\text{CH=CH}$ ), 127.7 ( $\text{ArC}$ ), 128.0 ( $\text{ArC}$ ), 129.3 ( $\text{CH=CH}$ ), 129.4 ( $\text{ArC}$ ), 150.4 ( $\text{ArC}$ , C-O), 153.3 ( $\text{ArC}$ , C-O), 157.4 ( $\text{ArC}$ , C-OH).

IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3332, 2937, 2869, 1737, 1592, 1511, 1448, 1315, 1144, 1061, 1021, 962.

HR-MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{21}\text{F}_{34}\text{O}_3\text{Na}$  1148.1010; found 1148.1021

**Isolated yield: 80%**

Synthesis of (*E*)-4-(2-((4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptafluoroundecyl)oxy)-5-methoxy)styryl)phenol, **130**



**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OCD<sub>3</sub>) δ (ppm):** 2.19 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.57 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 6.80 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H, ArH), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H, ArH and CH=CH), 7.34 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, CH=CH), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH), 8.51 (s, 1H, -OH).

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CD<sub>3</sub>OCD<sub>3</sub>) δ (ppm):** -81.6 (t, *J* = 9.9 Hz, 3F, CF<sub>3</sub>), -114.7 (t, *J* = 13.8 Hz, 2F), -122.3 (m, 6F), -123.2 (m, 2F), -123.9 (m, 2F), -126.7 (m, 2F).

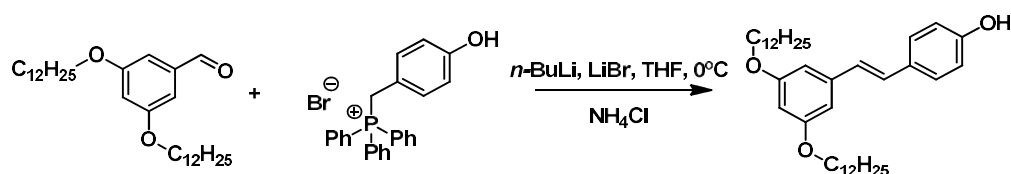
**<sup>13</sup>C[<sup>1</sup>H] NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>OCD<sub>3</sub>) δ (ppm):** 20.5 (t, *J* = 3.6 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27.5 (t, *J* = 21.9 Hz, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 54.9 (OCH<sub>3</sub>), 67.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 110.9 (ArC), 113.2 (ArC), 114.1 (ArC), 115.4 (ArC), 119.8 (CH=CH), 127.6 (ArC), 127.9 (ArC), 129.2 (CH=CH), 129.4 (ArC), 150.1 (ArC, C-OH), 154.3 (ArC, C-O), 157.3 (ArC, C-O).

**IR (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>):** 3371, 2945, 1738, 1602, 1513, 1497, 1443, 1372, 1260, 1206, 1137, 1057, 1025, 996.

**HR-MS (ESI) m/z:** [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>F<sub>17</sub>O<sub>3</sub>Na 725.0955; found 725.0948

**Isolated yield: 85%**

Synthesis of (E)-4-(3,5-bis(dodecyloxy)styryl)phenol, **131**<sup>148</sup>

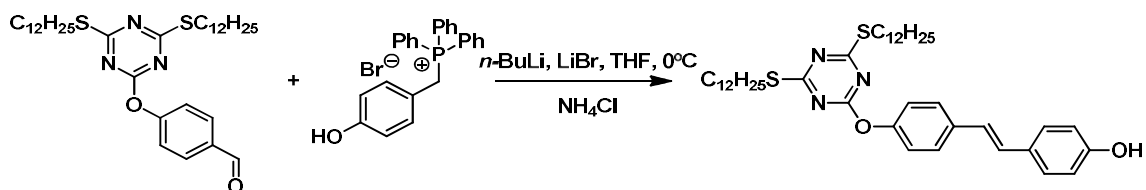


**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 0.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>O-), 1.30 (broad singlet, 32H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 1.49 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>O-), 1.82 (m, 4H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 4.00 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 5.67 (s, 1H, -OH), 6.41 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, ArH), 6.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, ArH), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH), 6.90 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, CH=CH), 7.04 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, CH=CH), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH).

**<sup>13</sup>C[<sup>1</sup>H] NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 14.2 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 22.7 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 26.1 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 29.3 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 29.4 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 29.6 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 29.7 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 32.0 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 68.1 (OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>), 100.6 (ArC), 105.0 (ArC), 115.7 (ArC), 126.7 (CH=CH), 128.0 (ArC), 128.5 (CH=CH), 130.1 (CH=CH-C), 139.6 (ArC, C-CH=CH), 155.5 (ArC, C-OH), 160.4 (ArC, C-O-C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>).

**Isolated yield:** 84%

Synthesis of (E)-4-(4-((4,6-bis(dodecylthio)-1,3,5-triazin-2-yl)oxy)styryl)phenol, **132**



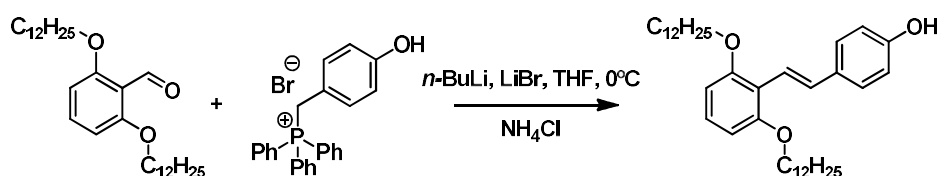
**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>S-), 1.25 (broad singlet, 36H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-), 1.64 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>S-), 3.01 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>S-), 5.27 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>, *cis*), 5.02 (s, 1H, -OH), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH), 6.96 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, CH=CH), 7.04 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, CH=CH), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH).

<sup>148</sup> Gehringer, L.; Guillon, D.; Donnio, B. *Macromolecules*. **2003**, *36*, 5593.

$^{13}\text{C}[^1\text{H}]$  NMR (91 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14.1 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{11}\text{S}$ ), 22.7 ( $\text{C}\text{H}_3(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{11}\text{S}$ ), 28.8 ( $\text{C}\text{H}_3(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{11}\text{S}$ ), 29.2 ( $\text{C}\text{H}_3(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{11}\text{S}$ ), 29.4 ( $\text{C}\text{H}_3(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{11}\text{S}$ ), 29.5 ( $\text{C}\text{H}_3(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{11}\text{S}$ ), 29.6 ( $\text{C}\text{H}_3(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{11}\text{S}$ ), 30.5 ( $\text{C}\text{H}_3(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{11}\text{S}$ ), 31.9 ( $\text{C}\text{H}_3(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{11}\text{S}$ ), 115.7 (ArC), 121.9 (ArC), 125.5 ( $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 127.0 (ArC), 127.9 (ArC), 128.4 ( $\text{C}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 130.1 ( $\text{C}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}-\underline{\text{C}}$ ), 135.4 ( $\underline{\text{C}}-\text{C}\text{H}=\text{C}\text{H}$ ), 150.8 (ArC,  $\underline{\text{C}}-\text{O}\text{H}$ ), 155.5 (ArC, O- $\underline{\text{C}}$ ), 168.0 (ArC,  $\text{N}=\underline{\text{C}}-\text{O}$ ), 183.3 (ArC,  $\underline{\text{C}}-\text{SC}_{12}\text{H}_{25}$ ).

Isolated yield: 81%

#### Synthesis of (*E*)-4-(2,6-bis(dodecyloxy)styryl)phenol, **133**



$^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.91 (t,  $J = 6.7$  Hz, 6H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}\text{H}_2(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_9\text{C}\text{H}_2\text{O}-$ ), 1.30 (broad singlet, 32H,  $\text{C}\text{H}_3\text{C}\text{H}_2(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_8\text{C}\text{H}_2\text{C}\text{H}_2\text{O}-$ ), 1.49 (m, 4H,  $\text{C}\text{H}_3\text{C}\text{H}_2(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_9\text{C}\text{H}_2\text{O}-$ ), 1.83 (m, 4H,  $\text{C}\text{H}_3(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_9\text{C}\text{H}_2\text{C}\text{H}_2\text{O}-$ ), 3.98 (t,  $J = 6.7$  Hz, 4H,  $\text{C}\text{H}_3\text{C}\text{H}_2(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_9\text{C}\text{H}_2\text{O}-$ ), 5.11 (s, 1H, OH), 6.78 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, 1H, ArH), 6.84 (m, 3H, ArH), 7.07 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 7.15 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, ArH), 7.34 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H,  $\text{C}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 7.43 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H, ArH).

$^{13}\text{C}[^1\text{H}]$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14.2 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{11}\text{O}$ ), 22.7 ( $\text{C}\text{H}_3(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{11}\text{O}$ ), 26.1 ( $\text{C}\text{H}_3(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{11}\text{O}$ ), 26.2 ( $\text{C}\text{H}_3(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{11}\text{O}$ ), 29.4 ( $\text{C}\text{H}_3(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{11}\text{O}$ ), 29.5 ( $\text{C}\text{H}_3(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{11}\text{O}$ ), 29.7 ( $\text{C}\text{H}_3(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{11}\text{O}$ ), 31.9 ( $\text{C}\text{H}_3(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{11}\text{O}$ ), 68.8 ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{10}\text{C}\text{H}_3$ ), 69.3 ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{10}\text{C}\text{H}_3$ ), 112.4 (ArC), 113.6 (ArC), 114.3 (ArC), 114.6 (ArC), 127.7 (ArC), 128.7 (ArC), 131.7 (ArC), 133.7 (ArC), 150.7 (ArC,  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}-\underline{\text{C}}$ ), 153.2 (ArC,  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}-\underline{\text{C}}$ ).

HR-MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{60}\text{O}_3\text{Na}$  565.4615; found 565.4615

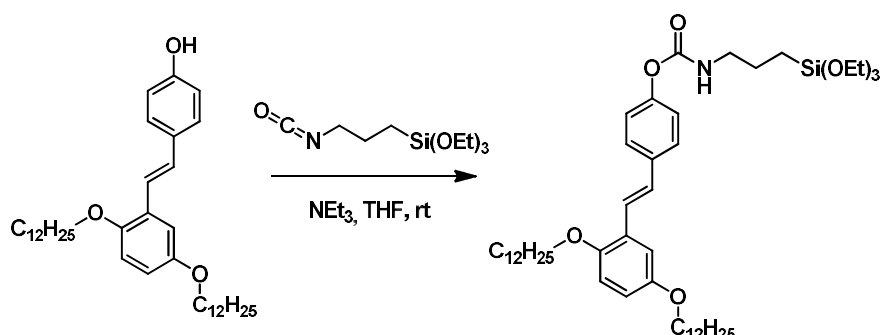
Isolated yield: 85%

### 2.5.3. Procedimiento general para la reacción de adición de fenol sobre isocianato

The corresponding (*E*)-4-hydroxystilbene (0.27 mmol) was dissolved in dry THF in a dry Schlenk. To the solution was added triethylamine (0.3 mmol) and 3-

(triethoxysilyl)propylisocianato (0.27 mmol). The reaction was stirred at room temperature over 16 hours. After completion of the reaction, the solvent was removed under vacuum. The crude was purified through silica gel column chromatography yielding the final stilbene derivatives.

Synthesis of (*E*)-4-(2,5-bis(dodecyloxy)styryl)phenyl (3-(triethoxysilyl)propyl)carbamate, **136**



**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 0.71 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Si), 0.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>O-), 1.27 (m, 41H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- and Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.50 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>O-), 1.78 (m, 6H, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- and CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 3.30 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.97 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>O-), 5.43 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 6.78 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, ArH), 6.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, ArH), 7.10 (m, 4H, ArH and CH=CH), 7.41 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, CH=CH), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH).

**<sup>13</sup>C[<sup>1</sup>H] NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.7 (CH<sub>2</sub>Si), 14.1 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 18.3 (Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 23.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 26.1 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 26.3 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 29.4 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 29.5 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 29.7 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 31.9 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>O), 43.6 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 58.5 (Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.6 (OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>), 69.5 (OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>), 112.3 (ArC), 113.8 (ArC), 114.5 (ArC), 121.7 (ArC), 123.4 (CH=CH), 127.3 (ArC), 127.5 (ArC), 128.2 (CH=CH), 135.1 (ArC), 150.4 (ArC, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>O-C), 150.9 (ArC, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>O-C), 153.3 (ArC, C-O-C=O), 154.6 (O=C-NH).

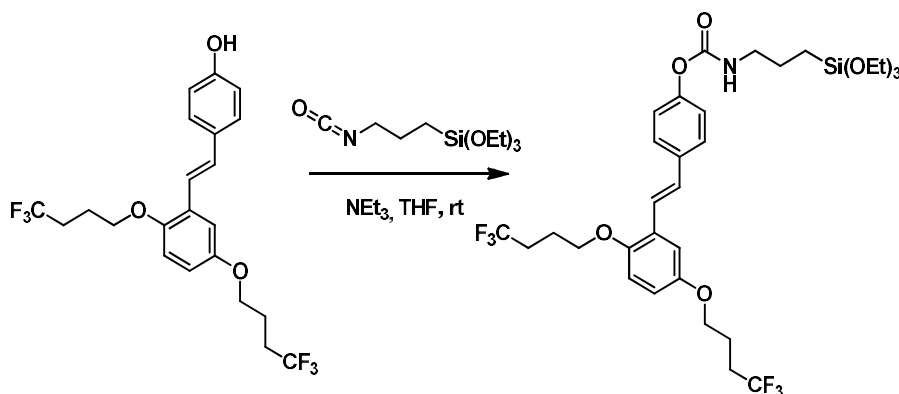
**IR (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>):** 3360, 2918, 2850, 1752, 1532, 1496, 1449, 1391, 1201, 1185, 1075, 1038, 999.



**HR-MS (ESI) m/z:** [M+Na]<sup>+</sup> **Calcd** for C<sub>48</sub>H<sub>81</sub>NO<sub>7</sub>SiNa 834.5675; **found** 834.5682

**Isolated yield:** 92%

Synthesis of (*E*)-4-(2,5-bis(4,4,4-trifluorobutoxy)styryl)phenyl (3-(triethoxysilyl)propyl)carbamate, **138**



**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 0.71 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Si), 1.27 (m, 9H, Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 2.08 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.35 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.30 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.87 (m, 6H, Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.03 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H, CF<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 5.47 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 6.77 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, ArH), 6.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, ArH), 7.13 (m, 4H, ArH and CH=CH), 7.35 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, CH=CH), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH).

**<sup>19</sup>F NMR (235 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** -66.7 (3F, CF<sub>3</sub>), -66.8 (3F, CF<sub>3</sub>).

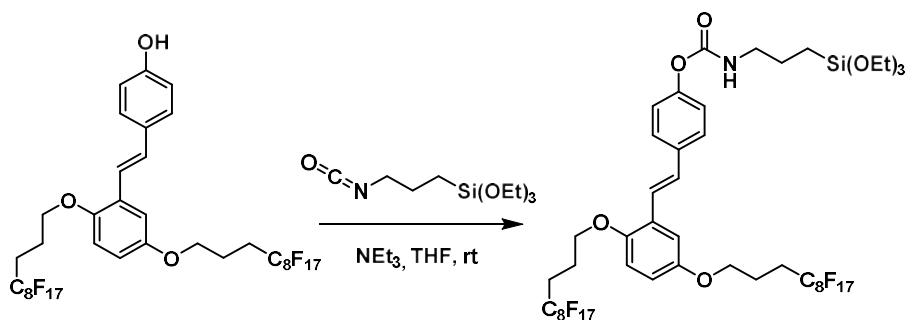
**<sup>13</sup>C[<sup>1</sup>H] NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.7 (CH<sub>2</sub>Si), 18.3 (Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.3 (q, *J* = 2.9 Hz, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 30.8 (q, *J* = 29.1 Hz, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 43.6 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 58.5 (Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 66.6 (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 67.5 (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 112.4 (ArC), 113.7 (ArC), 114.3 (ArC), 121.7 (ArC), 122.7 (CH=CH), 127.3 (ArC), 127.2 (q, *J* = 277.5 Hz, CF<sub>3</sub>), 127.7 (ArC), 128.9 (CH=CH), 134.7 (ArC), 150.5 (ArC, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>O-C), 150.6 (ArC, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>O-C), 153.1 (ArC, C-O-C=O), 154.6 (O=C-NH).

**IR (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>):** 3311, 2972, 2888, 1737, 1538, 1502, 1335, 1250, 1214, 1152, 1062, 1025, 980.

**HR-MS (ESI) m/z:** [M+Na]<sup>+</sup> **Calcd** for C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>7</sub>SiNa 718.2605; **found** 718.2605

**Isolated yield:** 87%

Synthesis of (*E*)-4-(2,5-bis(((4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptafluoroundecyl)oxy)styryl)phenyl (3-(triethoxysilyl)propyl)carbamate, **137**



**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 0.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Si), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 9H, Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 2.16 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.39 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.31 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, O(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.07 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H, C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 5.39 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 6.79 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, ArH), 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, ArH), 7.13 (m, 4H, ArH and CH=CH), 7.35 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, CH=CH), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH).

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** -81.6 (t, *J* = 9.9 Hz, 3F, CF<sub>3</sub>), -114.7 (t, *J* = 13.8 Hz, 2F), -122.3 (m, 6F), -123.2 (m, 2F), -123.9 (m, 2F), -126.7 (m, 2F).

**<sup>13</sup>C[<sup>1</sup>H] NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.7 (CH<sub>2</sub>Si), 18.2 (Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.6 (m, C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 20.7 (m, C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 28.0 (t, *J* = 22.4 Hz, C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.0 (t, *J* = 22.4 Hz, C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 43.5 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 58.4 (Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 66.9 (C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 67.8 (C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 112.4 (ArC), 113.8 (ArC), 114.3 (ArC), 121.7 (ArC), 122.5 (CH=CH), 127.2 (ArC), 127.8 (ArC), 128.9 (CH=CH), 134.6 (ArC), 150.5 (ArC, O-C), 150.6 (ArC, O-C), 152.1 (ArC, C-O-C=O), 154.4 (O=C-NH).

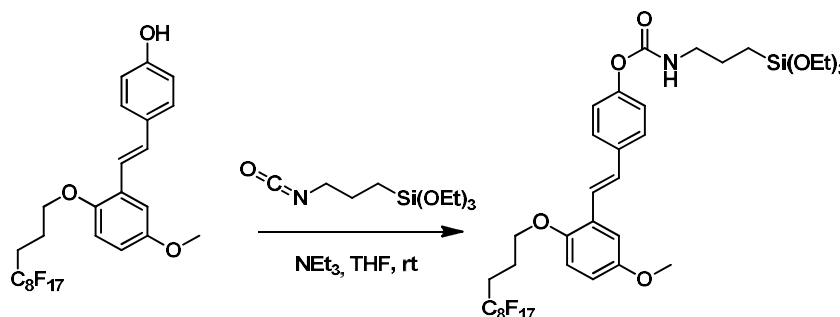
**IR (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>):** 3336, 3931, 1740, 1502, 1449, 1198, 1144, 1027, 1028, 969.

**HR-MS (ESI) m/z:** [M+Na]<sup>+</sup> **Calcd** for C<sub>43</sub>H<sub>43</sub>F<sub>34</sub>NO<sub>7</sub>SiNa 1418.2158; **found** 1418.2156

Isolated yield: 75%

Synthesis of (E)-4-(2-(((4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11,11-heptafluoroundecyl)oxy)-5-methoxystyryl)phenyl (3-(triethoxysilyl)propyl)carbamate,

**139**



**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 0.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Si), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 9H, Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 2.17 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.39 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.31 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.87 (m, 9H, OCH<sub>3</sub> and Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.06 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 5.46 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 6.79 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, ArH), 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, ArH), 7.13 (m, 4H, ArH and CH=CH), 7.36 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, CH=CH), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH).

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** -80.7 (t, *J* = 9.9 Hz, 6F, CF<sub>3</sub>), -114.3 (t, *J* = 13.8 Hz, 4F), -121.9 (m, 12F), -122.9 (m, 4F), -123.3 (m, 4F), -126.7 (m, 4F).

**<sup>13</sup>C[<sup>1</sup>H] NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.7 (CH<sub>2</sub>Si), 18.2 (Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.7 (t, *J* = 3.5 Hz, C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 28.0 (t, *J* = 22.4 Hz, C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 43.5 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 58.4 (Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.8 (C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 111.5 (ArC), 113.7 (ArC), 113.9 (ArC), 121.7 (ArC), 122.7 (CH=CH), 127.2 (ArC), 127.7 (ArC), 128.7 (CH=CH), 134.6 (ArC), 150.2 (ArC, O-C), 150.6 (ArC, O-C), 154.1 (ArC, C-O-C=O), 154.5 (O=C-NH).

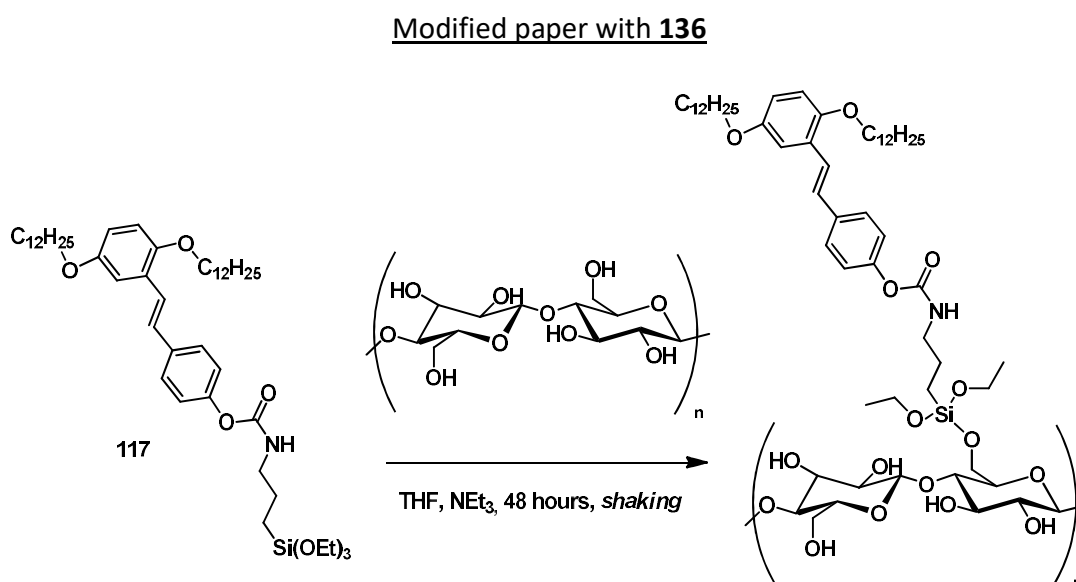
**IR (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>):** 3320, 2978, 1714, 1501, 1449, 1201, 1148, 1080, 1023, 998.

**HR-MS (ESI) m/z:** [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>F<sub>17</sub>NO<sub>7</sub>SiNa 972.2195; found 972.2180

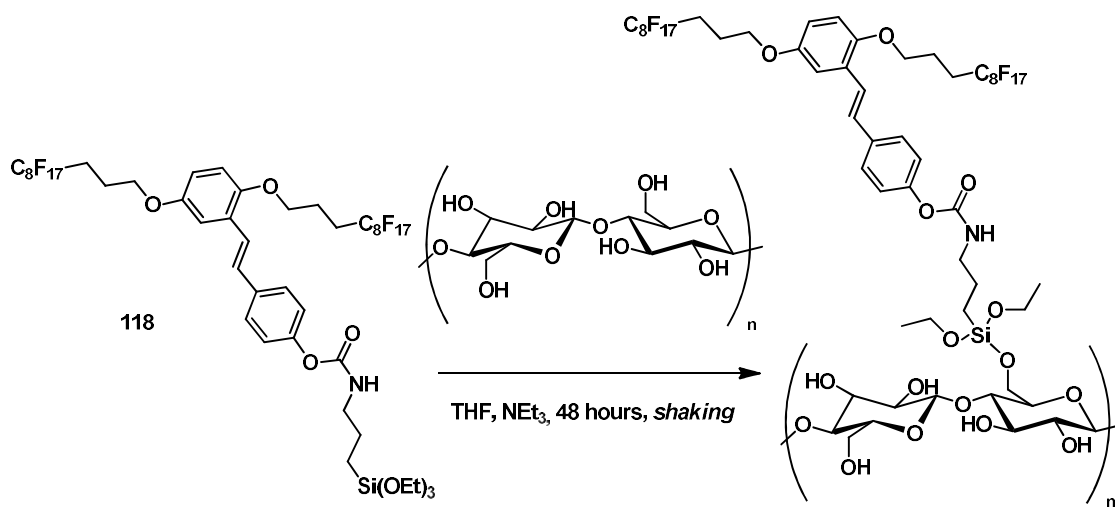
Isolated yield: 84%

### 2.5.4. Procedimiento general para el anclaje sobre papel

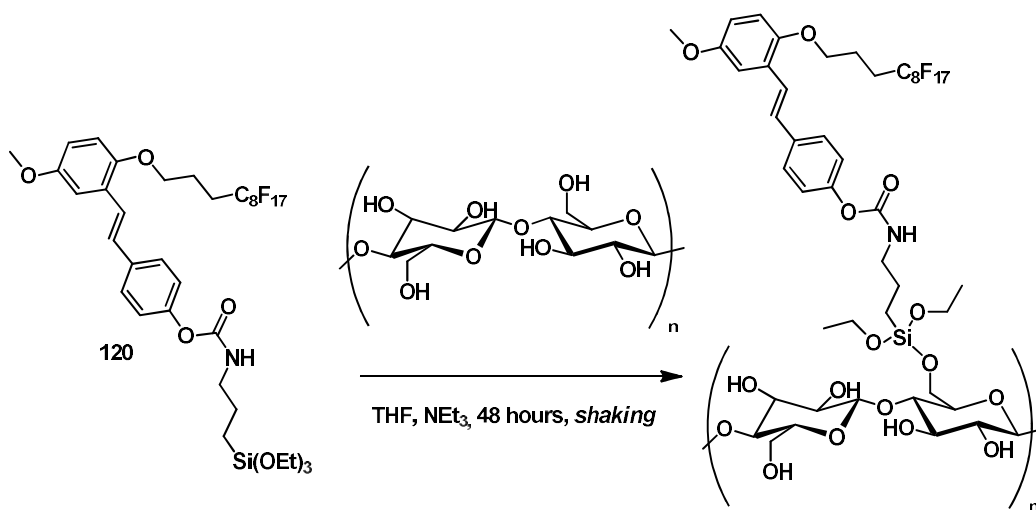
In a dry sealed tube, a piece of 2.5 cm Whatman™ filter paper was disposed. Under argon atmosphere 23 mg of the corresponding chromophore were added. Then, 8 mL of anhydrous THF and 1 mL of NEt<sub>3</sub> were also added. The sealed tube was shaken in a shaker device at 250 rpm during 48 hours at room temperature. Once the reaction was finished, the material was washed three times with 5 mL of THF and then two times with 5 mL of ethanol, just to remove the possible salts formation. After that, the material was dried in a vacuum oven during one day at 55°C. After drying the filter paper, it was stored in the darkness with argon atmosphere in a glass vial.



Modified paper with 138



Modified paper with 139







### 3. Capítulo 3: Materiales modificados con fármacos antiinflamatorios

#### 3.1. Antiinflamatorios no esteroideos

Desde la antigüedad, el ser humano ha sido plenamente consciente del efecto antiinflamatorio de algunas sustancias presentes en la naturaleza, siendo los extractos de las hojas de los sauces los más representativos (*Figura 90*). Ya en época de la Mesopotamia, se describió el uso de los extractos de las hojas del sauce para el tratamiento de los síntomas de las enfermedades reumáticas. Los egipcios también eran conscientes de su gran poder analgésico. En este caso, hervían las hojas del árbol en agua para, con los extractos, combatir el dolor de las articulaciones.



*Figura 90: Imagen de las hojas de sauce*

Siglos más tarde, en el año 1828, el profesor Johann Andreas Buchner, purificó un extracto del tronco de sauce y, obtuvo por primera vez, una sustancia amarilla que se bautizó como Salicina. Henri Leroux, un año más tarde mejoró el proceso de purificación y aisló la Salicina de forma pura (*Figura 91*).

En 1838, el químico Raffaele Piria, demostró que la Salicina era un glucósido y fue capaz de obtener el ácido salicílico a partir de dicho compuesto. Rápidamente, se informó de las propiedades beneficiosas del ácido salicílico, y, por tanto, este hecho provocó que la demanda de este producto aumentara. En vista de la gran demanda que supuso el ácido salicílico (*Figura 91*), era necesario encontrar una alternativa más económica de producirlo que mediante procesos de extracción de los troncos de sauces.



Hermann Kolbe, profesor de Química de la Universidad de Marburg, descubrió la estructura química del ácido salicílico y desarrolló una vía sintética en 1859. Este hecho tan importante permitió su síntesis a escala industrial. Sin embargo, algunas personas no toleraban el fármaco correctamente, y padecían numerosos efectos secundarios. Por ello, Felix Hoffman, un químico de la empresa farmacéutica Bayer, modificó la estructura química del ácido salicílico, acetilando el grupo fenólico, dando lugar al ácido acetilsalicílico (*Figura 91*). Dados los excelentes resultados mostrados en animales y en humanos, en 1899 se registró el producto con el nombre comercial de Aspirina®.<sup>149</sup>



*Figura 91: Estructuras de la Salicina y los ácidos salicílico y acetilsalicílico*

La Aspirina® es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Los AINE son un grupo variado y químicamente heterogéneo de fármacos con propiedades principalmente antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, por lo que reducen los síntomas de la inflamación, el dolor y la fiebre.

Los antiinflamatorios naturales, segregados por el propio organismo, son los derivados de los corticoides, sustancias de origen esteroideo de potente acción antiinflamatoria, pero con importantes efectos secundarios. Opuestamente a los corticoides, el término "no esteroideo" se aplica a los AINE para recalcar su estructura química no esteroidea y la menor cantidad de efectos secundarios. Como analgésicos se

<sup>149</sup> Jack, D. B. *The Lancet*, **1997**, 350, 437.

caracterizan por no pertenecer a la clase de los narcóticos y actuar bloqueando la síntesis de prostaglandinas.<sup>150</sup>

### Mecanismo de acción de los AINE

La inflamación es un mecanismo defensivo de las células y los tejidos a modo de respuesta delante de agentes irritantes, tanto físicos como químicos, infecciosos o inmunológicos que provocan una agresión local. Este proceso tiene lugar según las siguientes etapas:

1. Se produce una vasodilatación de las arterias de la zona afectada y aumenta la permeabilidad de los capilares, lo que desemboca en un aumento del flujo de líquido hacia los espacios intersticiales (mediadores celulares, plasma sanguíneo y nutrientes).
2. A causa de la elevada concentración de líquido, este se coagula en el espacio intersticial.
3. Los distintos tipos de leucocitos se desplazan hacia el intersticio, como respuesta al proceso de inflamación. Los leucocitos liberan compuestos tales como proteasas y peroxidasas.
4. Como resultado de todos los procesos encadenados, se acumula el líquido en el espacio intersticial y la zona afectada aumenta de tamaño.

La finalidad de la inflamación, pues, es aislar y aniquilar el agente nocivo y ayudar a la reparación del tejido.

Como se ha comentado, existen varios AINE y con estructura distinta, sin embargo, la acción principal de todos los AINE es la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), una enzima que convierte el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, los cuales se transforman en

---

<sup>150</sup> (a) Rowlinson, S. W.; Kiefer, J. R.; Prusakiewicz, J. J.; Pawlitz, J. L.; Kozak, K. R.; Kalgutkar, A. S.; Marnett, L. J. *J. Biol. Chem.*, **2003**, 278, 45763. (b) Kurumbail, R. G.; Stevens, A. M.; Gierse, J. K.; McDonald, J. J. *Nature*, **1996**, 384, 644. (c) Salama, A. A.; Kotb, R. M.; Shaker, R. N. *J. Chem. Pharmaceut. Res.*, **2015**, 7, 181.

prostaglandinas y en tromboxanos, que son mediadores de la inflamación. Estas hormonas actúan como mediadores de una variedad de procesos fisiológicos, como por ejemplo la producción de ácido clorhídrico en el estómago o el control de la presión arterial y, sobre todo la inflamación y la agregación plaquetaria.<sup>151</sup>

La enzima ciclooxigenasa presenta dos isoformas, la COX-1 y la COX-2, que presentan actividad distinta.<sup>150a</sup> La COX-1 está considerada como la estructura constitutiva de la COX. Se puede encontrar en numerosos tejidos. El centro activo de la enzima es un largo canal de naturaleza hidrofóbica donde se enlaza el ácido araquidónico. Su función es sintetizar prostaglandinas que regularan el funcionamiento de las células. Además, en las plaquetas se permite la producción de Tromboxano, que provoca la agregación de plaquetas para prevenir sangrados.

En cambio, la COX-2, es la forma inducible de la COX. Inicialmente se encuentra en bajos niveles en las células, controlados por múltiples factores como las citosinas o mensajeros intracelulares. Estructuralmente, se asemejan a la COX-1 pero el centro activo es más voluminoso.<sup>150b</sup>

### 3.2. Interés del anclaje de los antiinflamatorios sobre algodón

Tal y como se ha explicado en el capítulo anterior, la modificación de superficies es un campo de gran interés y con un gran auge en los últimos años. En el tema que nos ocupa, imaginar que una superficie tenga propiedades antiinflamatorias promete ser un tema apasionante y un gran reto científico.

Cierto es, que no todas las inflamaciones del cuerpo humano son superficiales, es decir inflamaciones a nivel cutáneo. Por ejemplo, son muchas las enfermedades que provocan inflamación de órganos como la esteatosis hepática, la gastroenteritis, las migrañas, etcétera. En estos casos, el suministro del fármaco antiinflamatorio vía oral o vía intravenosa es la mejor opción posible.

---

<sup>151</sup> Gupta, K.; Kaub, C. J.; Carey, K. N.; Casillas, E. G.; Selinsky, B. S.; Loll, P. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 667.

Sin embargo, cuando hablamos de inflamaciones cutáneas, como por ejemplo golpes, esguinces, cortes, *capsulitis*, psoriasis... la utilización de un textil con propiedades antiinflamatorias puede ser de gran interés.

En los últimos años, en el campo sanitario y textil se ha despertado la curiosidad sobre los materiales textiles funcionales. La modificación de fibras naturales, atribuyéndoles propiedades protectoras, tiene como objetivo primordial proporcionar comodidad y seguridad en la vida cotidiana en frente agentes externos como los microorganismos, la radiación UV, etcétera. Además de proporcionar protección, estos materiales también requieren una durabilidad razonable.

Sobre las propiedades antiinflamatorias de tejidos, se han llevado a cabo estudios en los que se evalúa tanto la durabilidad como la eficacia de estos por impregnación de los componentes correspondientes sobre telas de algodón. Provocando la formación de edemas en ratas y la posterior aplicación de diferentes telas impregnadas o bien con indometacina, o bien con biopolímeros de mezclas de alginato y quitosano, se llegó a la conclusión que, tras los correspondientes lavados, las telas impregnadas con los biopolímeros presentaban mayor acción antiinflamatoria que las impregnadas con indometacina,<sup>152</sup> debido a que la mezcla de alginato y quitosano tiene propiedades hemostáticas, que ayudan favorablemente a la regeneración de tejidos tras un herida, por tanto estas telas son excelentes para aplicar sobre heridas.

Otros estudios, han propuesto que la utilización de nanopartículas de ácido tánico inmovilizadas sobre algodón,<sup>153</sup> podría resultar efectiva para combatir procesos inflamatorios en enfermedades crónicas, vía inhibición de la mieloperoxidasa y la colagenasa. La mieloperoxidasa juega un papel muy importante en la respuesta inmunológica, ya que cataliza la formación de ácido hipocloroso, que es un poderoso

---

<sup>152</sup> (a) Salama, A. A.; Kotb, R. M.; Shaker, R. N. *J. Chem. Pharmaceut. Res.*, **2015**, *7*, 1813. (b) Kotb, R. M.; Elsayed, N. A.; Salama, A. A. *J. Chem. Pharmaceut. Res.*, **2014**, *6*, 900.

<sup>153</sup> Perelshtein, I.; Ruderman, E.; Francesko, A.; Fernandes, M. M.; Tzanov, T.; Gedanken, A. *Ultrason. Sonochem.*, **2014**, *21*, 1916.

oxidante con acción antimicrobiana. Sin embargo, la acumulación de este compuesto en la zona afectada puede causar efectos nocivos. En cambio, la colagenasa se encarga de hidrolizar controladamente el colágeno de la piel para contribuir a la reconstrucción de los tejidos dañados. No obstante, en enfermedades crónicas, un exceso de colágeno causa degradación gradual de los tejidos. Se consideró que, las nanopartículas podrían actuar inhibiendo los enzimas al poner en contacto la tela del algodón donde están soportadas con la herida.

En el grupo de investigación, tal y como se ha descrito anteriormente, se ha logrado con éxito el anclaje covalente de antibióticos sobre telas de algodón<sup>126</sup> con aplicabilidad en el campo de la medicina. De una forma similar, en este capítulo, y teniendo en cuenta los resultados previos descritos en la bibliografía, se pretende modificar las superficies de algodón mediante el anclaje de antiinflamatorios. El objetivo final sería su posible aplicación en tiritas, vendajes o gasas para heridas superficiales.

### 3.3. Mecanismo de desprendimiento del antiinflamatorio de la tela

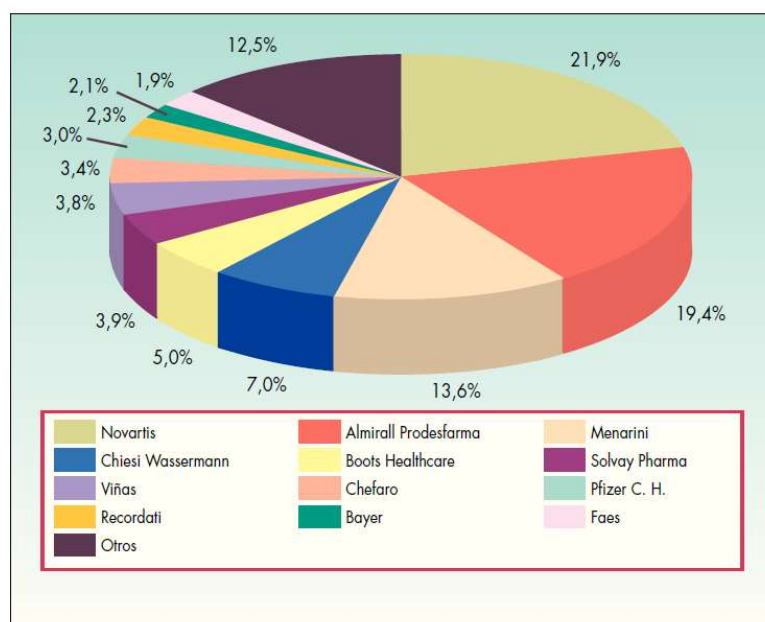
La administración de antiinflamatorios, históricamente, ha tenido lugar por vía intravenosa, suministro oral o mediante uso tópico. Por ejemplo, para daños producidos por golpes o contusiones se suele paliar el dolor con el uso de cremas tópicas o aerosoles. Para las cefaleas se toman pastillas que contienen el antiinflamatorio correspondiente y para dolores agudos el suministro del fármaco por vía intravenosa es más beneficioso, desde el punto de vista de la rapidez de la acción contra el dolor.

Nosotros pretendemos utilizar nuestra aproximación en el marco del uso tópico (cutáneo). En el tratamiento tópico del dolor y de la inflamación se usan ampliamente y de forma casi exclusiva los antiinflamatorios no esteroideos. Estas moléculas asocian a su acción antiinflamatoria un efecto analgésico. Aunque ambas acciones estén habitualmente presentes, la relación de potencia entre ambas puede variar bastante de una molécula a otra. Igual que sucede en la administración oral, el tiempo de alivio/desaparición del dolor

es muy importante en la percepción que el paciente va a tener de la eficacia del fármaco. La eficacia por vía tópica de cada principio activo en concreto no dependerá exclusivamente de su potencia farmacológica intrínseca sino también de su capacidad para ser absorbido y alcanzar la lesión. Es fácil de entender, por tanto, que el mismo principio activo pueda tener una actividad claramente distinta al estar formulado en vehículos distintos.<sup>154</sup>

El mercado de los antiinflamatorios tópicos es un grupo de productos importante, tanto en número de unidades consumidas como en cifra de negocio, se facturan alrededor de 52 millones de euros y más de 20 millones de unidades vendidas.

Compiten en este sector 54 laboratorios con 78 productos distintos, aunque con cuotas de mercado que presentan diferencias importantes, que van desde el 21,9% de Novartis, el primero del ranking, al 2,3% del décimo laboratorio clasificado, Recordati. Las tres primeras compañías representan casi un 55% del total del grupo (*Figura 92*).



*Figura 92: Antiinflamatorios tópicos: cuota de mercado por laboratorios (valores)*

Destaca la gran cuota de mercado de Novartis, que encabeza la lista con 5.337.000 unidades vendidas (26,6%) y 11.367.000 euros facturados (21,9%). En segunda posición se

<sup>154</sup> Divinis, M. J. *Farmacia Profesional*. 2003, 1, 26

encuentra Almirall Prodesfarma, con 2.912.000 unidades vendidas (14,5%), que equivalen, en valores, a 10.071.000 euros (19,4%).<sup>155</sup>

Al revisar las marcas, se aprecia que las cifras de ventas de los productos coinciden en muchos casos con las de las compañías farmacéuticas fabricantes, ya que 7 de los 12 primeros laboratorios cuentan con un único producto. El primero de ellos es *Voltaren Emulgel* (diclofenaco), de Novartis, con 5.337.000 unidades vendidas por un importe de 11.367.000 euros. En segundo lugar, se sitúa *Calmatel* (piketoprofeno), de Almirall Prodesfarma, con 2.100.000 unidades (10,5%) y 7.073.000 euros (13,6%). En la siguiente figura, podemos ver como también presentan ventas importantes fármacos que contienen salicilatos (*Reflex* de Boots Health-care o *Radio Salil* de Laboratorios Viñas) e ibuprofeno (*Solvium* de Chefaro).

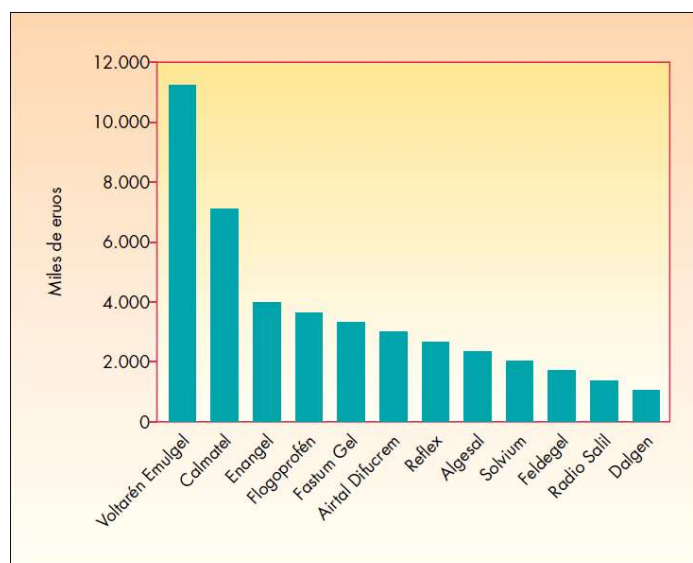


Figura 93: Antiinflamatorios tópicos: cuotas de mercado por marcas (valores)

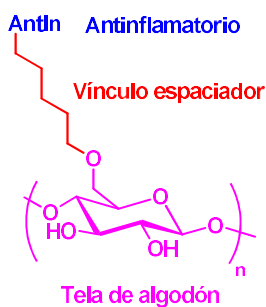
En todos los casos, la aplicación del gel, *spray* o crema, el fármaco se encuentra disuelto con excipientes y/o con otros antiinflamatorios. Sin embargo, a pesar de la gran variedad de productos que se encuentran en el mercado, en todos los casos el

<sup>155</sup> Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas **2002**. Madrid: Publicaciones del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, **2012**.

antiinflamatorio se absorbe a través de la membrana celular cutánea y actúa en el lugar de la inflamación.

Por lo tanto, teniendo en cuenta lo comentado, el fármaco no actuará si no se desprende de la superficie de la fibra, y es un requerimiento imprescindible en el diseño del tipo de anclaje al textil.

Así pues, el material que pretendemos preparar consiste en una tela de algodón, cuya superficie está compuesta por polímero de origen natural que se compone de fibras de celulosa, en la cual se encontrará unido covalentemente el antiinflamatorio de interés (*Figura 94*).



*Figura 94: Diseño del material de algodón modificado con antiinflamatorio*

Tal y como puede observarse en la figura anterior, el diseño conlleva el anclaje covalente del antiinflamatorio sobre la tela a través de un vínculo espaciador. El vínculo espaciador tendrá que ser capaz de unirse sobre la superficie de algodón, tal y como ocurría en el capítulo anterior, cuando la molécula fluorescente tenía que anclarse sobre papel.

Puesto que el grupo trietoxisilano proporcionó tan buenos resultados en el capítulo anterior, decidimos utilizar el mismo grupo reactivo. En cuanto a la elección de los antiinflamatorios (*Figura 95*), se decidieron utilizar los más comunes y que más se conocen en todo el mundo, como son el ácido salicílico (**140**), el ibuprofeno (**141**) y el diclofenaco (**142**), tal y como se ha comentado anteriormente.



## Parte II – Materiales modificados con fármacos antiinflamatorios

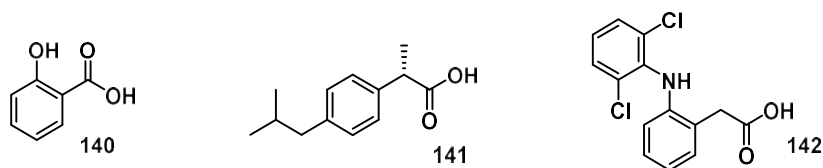


Figura 95: Antiinflamatorios candidatos a anclar sobre telas de algodón

En cuanto a estructura química, los tres candidatos son bastantes dispares entre sí, pero todos ellos tienen el grupo funcional ácido carboxílico en común. Pretendemos utilizar este grupo funcional para unir el fármaco al vínculo espaciador que será capaz de anclarse sobre la superficie de las telas de algodón. Cuando se une el vínculo espaciador reactivo con el antiinflamatorio se formará un nuevo grupo funcional. La formación de ese grupo funcional será crucial para que el antiinflamatorio se desprenda de la tela, tal y como se va a explicar en los próximos párrafos.

Dado que la aplicabilidad de este material es combatir un proceso inflamatorio, la clave del desprendimiento está en el mismo proceso antiinflamatorio. Tal y como se ha explicado en el apartado 3.1, durante un proceso de inflamación los distintos tipos de leucocitos se desplazan hacia el intersticio, liberando compuestos tales como proteasas y peroxidasas. Las proteasas son unas enzimas que realizan proteólisis, es decir realizan un catabolismo proteico mediante hidrólisis de enlaces peptídicos de las proteínas. Las proteasas se encuentran presentes en todos los seres vivos como animales, plantas, hongos, bacterias e incluso virus. En dichos seres las proteasas participan tanto en la hidrólisis de proteínas no deseadas, así como en la regulación de diferentes procesos fisiológicos.

Por tanto, si disponemos del antiinflamatorio anclado en la superficie de la tela de algodón mediante un enlace del tipo amida, cabe la posibilidad que durante el un proceso de inflamación se desprenda el fármaco de la tela de algodón modificada, gracias a las proteasas generadas en dicho proceso (Figura 96).

Parte II – Materiales modificados con fármacos antiinflamatorios

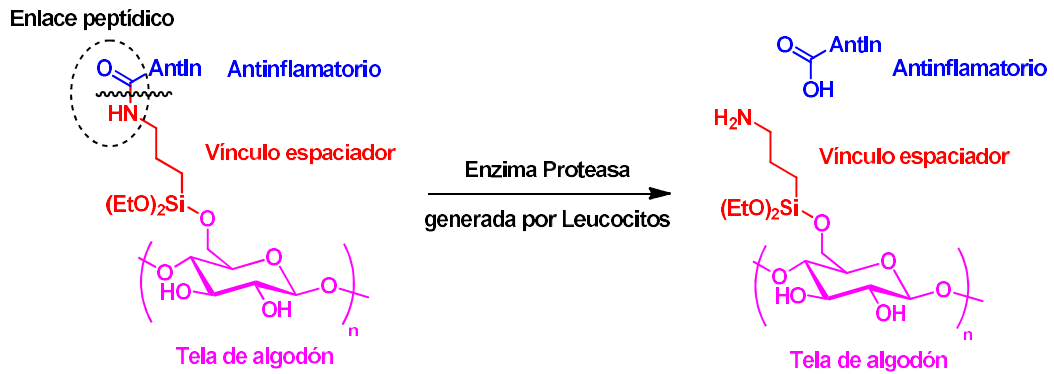
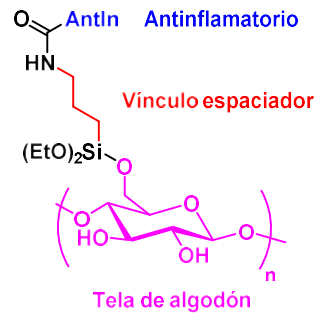


Figura 96: Mecanismo de desprendimiento del fármaco de la tela de algodón

Por consiguiente, si lo que se muestra en la figura anterior ocurriera, el vínculo espaciador quedaría debidamente anclado a la superficie de la tela de algodón, mientras que el antiinflamatorio se desprendería, pudiendo ser absorbido por el organismo.

### 3.4. Objetivos

El objetivo de este capítulo es el diseño y síntesis de productos derivados de antiinflamatorios que sean capaces de anclarse covalentemente sobre telas de algodón. Por ello se ha diseñado la siguiente estructura básica.



Además, se pretende llevar a cabo los siguientes puntos:

- 1- Evaluar las telas modificadas a través de varias técnicas instrumentales.
- 2- Llevar a cabo un estudio que permita la determinación de si los fármacos se desprenden de la superficie de la tela del algodón en condiciones simuladas de un proceso inflamatorio.

### 3.5. Resultados y discusión

#### 3.5.1. Síntesis del derivado amida de los antiinflamatorios

Todos los antiinflamatorios que van a estudiarse son comerciales y se han obtenido en un grado de pureza elevado.

Puesto que el grupo funcional que tienen en común todos los fármacos es el ácido carboxílico, su transformación a amida, *a priori*, será relativamente sencillo mediante la formación de un enlace peptídico.

Con el fin de obtener el producto que será capaz de anclarse covalentemente sobre la superficie de la tela de algodón, se utilizarán condiciones clásicas de formación de enlaces peptídicos a partir del ácido carboxílico y la amina reactiva **143** (Figura 97).

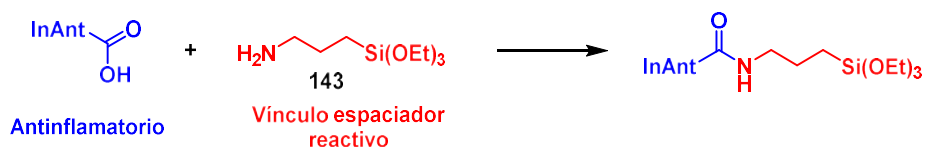
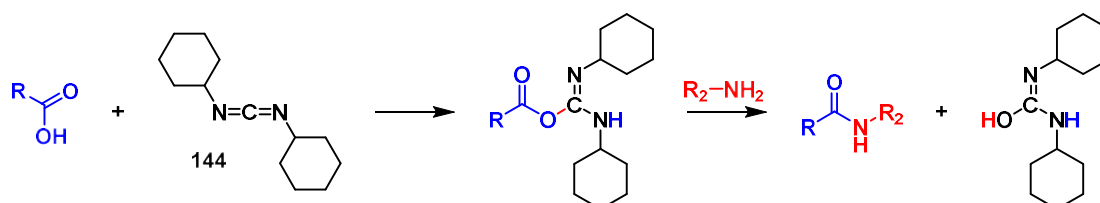


Figura 97: Reacción para la formación del enlace peptídico

Las condiciones que se utilizan son las clásicas para este tipo de reacciones, utilizando DCC (*N,N'*-diciclohexilcarbodiimida), **144**. Este compuesto se utiliza con el propósito de activar el carbonilo del grupo ácido con un mejor grupo saliente. Se mejora la electrofilia del carbonilo haciendo que el ataque nucleófilo por el grupo amino mucho más efectivo (Esquema 71).



Esquema 71: Mecanismo de formación de enlace peptídico a través de la DCC

La reacción se lleva a cabo con 1 equivalente de DCC y un pequeño exceso (1.2 equivalentes) de la amina correspondiente. El disolvente utilizado es diclorometano y se



## Parte II – Materiales modificados con fármacos antiinflamatorios

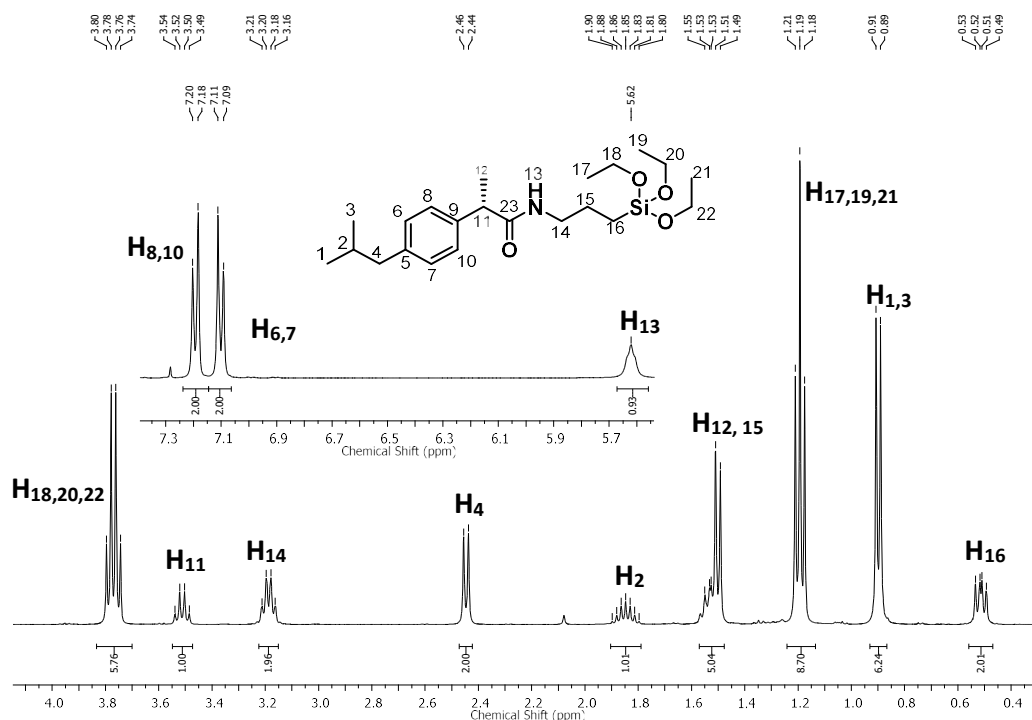


Figura 98:  $^1\text{H}$  NMR de **146** en un espectrofotómetro de 400 MHz

Finalmente, estos tres derivados de antiinflamatorio se caracterizaron completamente, confirmando así su estructura química.

### 3.5.2. Anclaje de los antiinflamatorios sobre telas de algodón

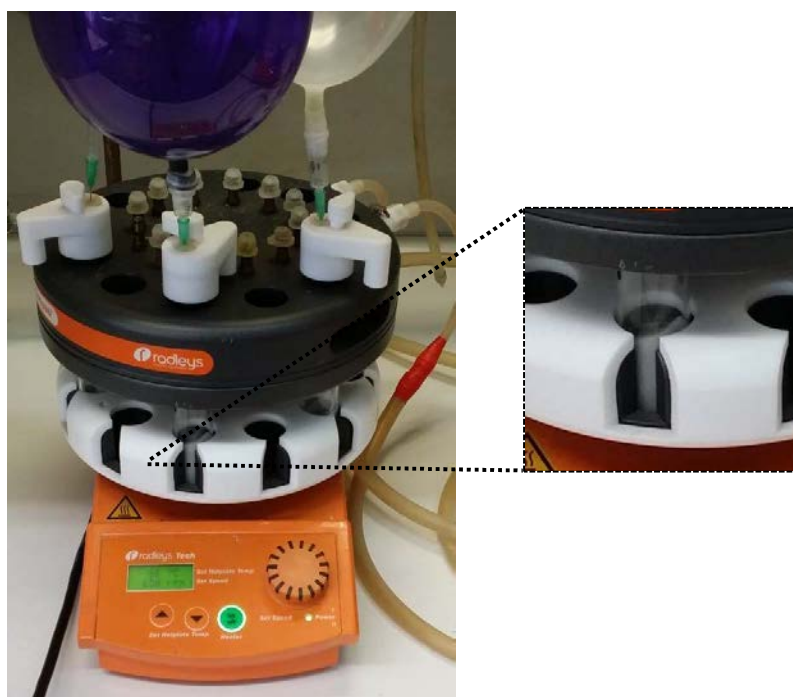
Una vez disponemos de los antiinflamatorios unidos al vínculo espaciador reactivo, se procede a su anclaje covalente sobre la superficie de la tela de algodón. Las telas de algodón se lavaron previamente con jabón en un baño de agua destilada a reflujo, para eliminar los residuos que éstas pudieran contener. Con el fin de facilitar el anclaje de los antiinflamatorios reactivos sobre la tela de algodón, primero fue necesario activar la tela con una solución 0.1 M de NaOH, para desprotonar los grupos hidroxilo presentes en la celulosa. Tras la activación, se lava la tela con THF anhidro y se introduce en un tubo sellado a vacío. Esta activación se aplica en nuestro grupo de investigación desde hace varios años, tal y como han descrito Soler,<sup>116</sup> Salabert<sup>119</sup> y Montagut.<sup>121</sup>

Los experimentos consistieron en sumergir un trozo de tela de algodón (3 x 3 cm) durante 3 días bajo las siguientes condiciones:

## Parte II – Materiales modificados con fármacos antiinflamatorios

- Recipiente: Se lleva a cabo la reacción en un tubo multireactor provisto de rosca hermética.
- Sustrato: Un 0.23% de antiinflamatorio reactivo.
- Disolvente: Se utilizan 8 mL THF anhidro.
- Temperatura: Se utilizan condiciones de reflujo.
- Tiempo: Se deja evolucionar 48 horas.

Utilizando esta metodología, se logra obtener telas de algodón modificadas covalentemente con los derivados de Ibuprofeno, ácido salicílico y diclofenaco (*Figura 99*).



*Figura 99: Montaje para llevar a cabo el anclaje de los fármacos reactivos sobre las telas de algodón*

Los anclajes de los antiinflamatorios reactivos sobre la tela de algodón deberían ocurrir a través de la reacción de los grupos alcóxido (formados en la tela bajo condiciones básicas) sobre los enlaces Si-OEt presentes en la molécula a través de una reacción de sustitución bimolecular.

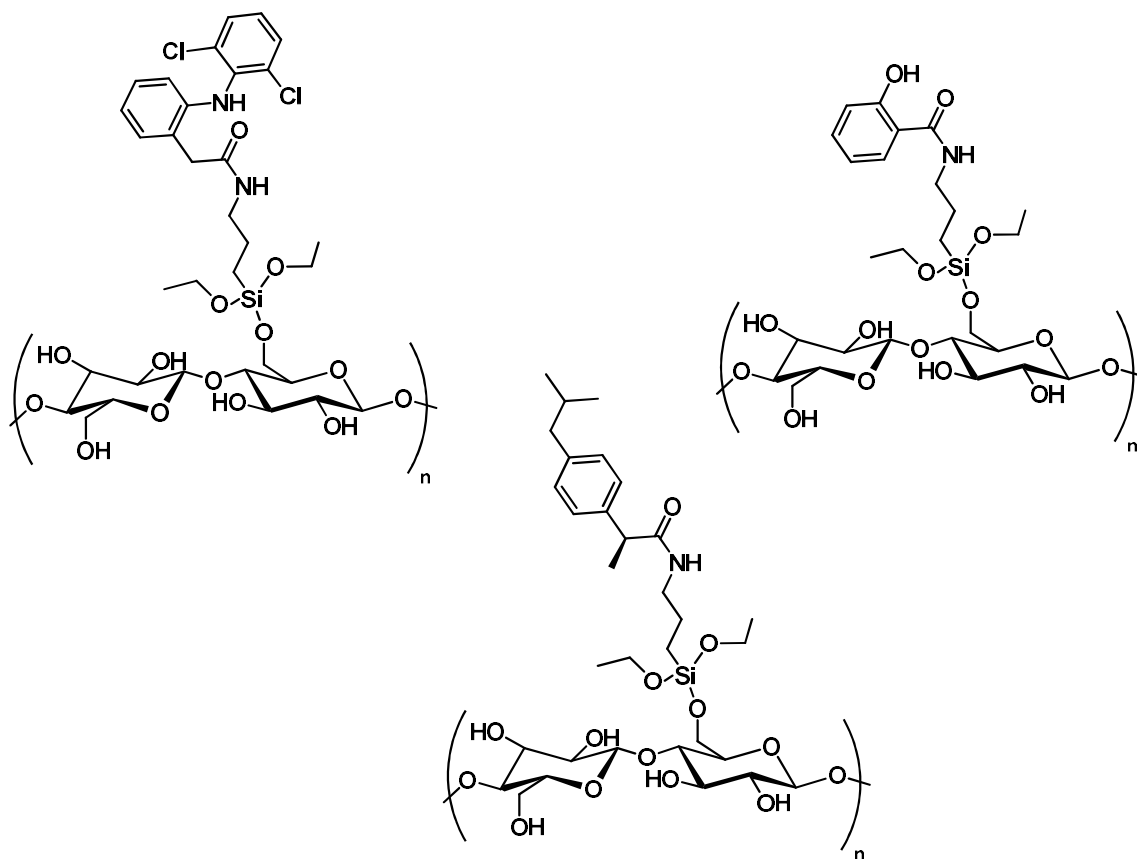


Figura 100: Antiinflamatorios anclados sobre la superficie de teles de algodón

Pasado el tiempo de reacción, las telas se extrajeron del recipiente de la reacción, se lavaron con THF y etanol. Seguidamente se dejaron secar en un horno de vacío a 55°C.

Aparentemente, las telas modificadas (*Figura 100*) no mostraban diferencias observables a simple vista con una tela de referencia. Por ello, observamos la superficie de las telas con más detalle en un microscopio electrónico de barrido (SEM). Observando las imágenes obtenidas por SEM, se puede ver el entrecruzamiento de las fibras de celulosa, pero no parece que haya diferencias apreciables entre las telas originales y modificadas en cuanto a morfología (ver ejemplo en la *Figura 101*). Puesto que el tipo de enlace que estamos formando es el mismo que formábamos en el capítulo 2, suponemos que el fármaco estará correctamente unido sobre la tela.



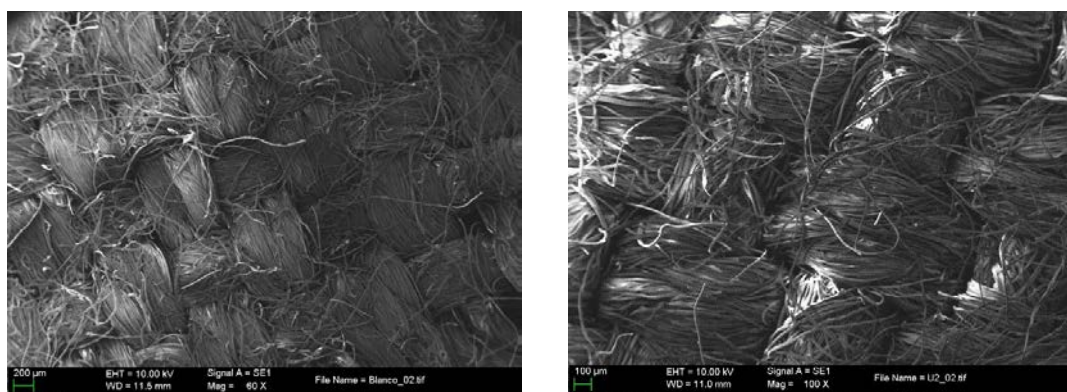
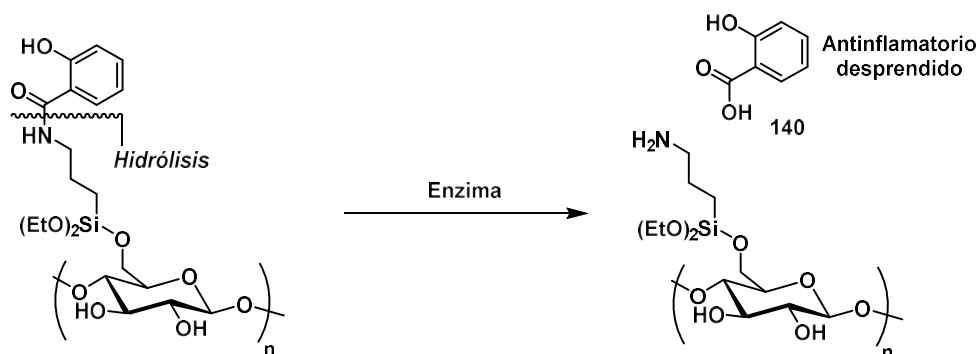


Figura 101: Imágenes de una tela sin modificar su superficie (izquierda) y de la tela modificada con **133**

### 3.5.3. Desprendimiento del antiinflamatorio de la tela

Una vez anclado el fármaco sobre la tela de algodón, el propósito es realizar una serie de ensayos en el laboratorio para evaluar el desprendimiento del antiinflamatorio de la superficie.

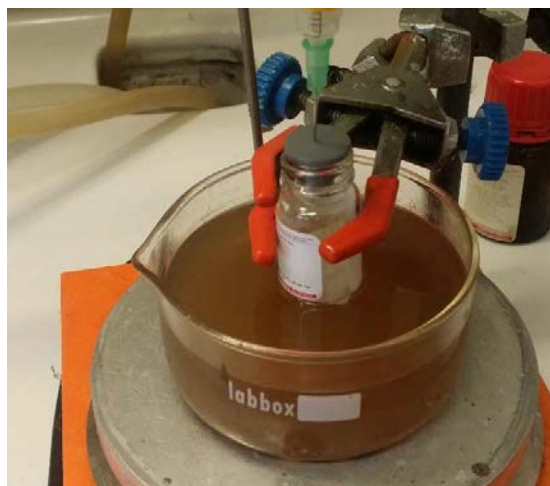
Como se comentó en el apartado introductorio, el interés en el diseño de este material reside en el hecho que, durante un proceso inflamatorio superficial, al poner en contacto el lugar donde se ha producido una inflamación con las telas modificadas, se desprenda el antiinflamatorio. Para tal fin, consideramos necesario que el anclaje del fármaco contuviera un enlace peptídico, ya que las proteasas liberadas en los procesos inflamatorios son capaces de hidrolizar este tipo de enlaces. Por ello, esperábamos que la liberación del fármaco ocurriera tal y como se muestra en el *Esquema 72*.



Esquema 72: Mecanismo de desprendimiento de **140** de la tela de algodón modificada con **146**

En el cuerpo humano, existen multitud de enzimas liposomales que pueden estar presentes durante un proceso antiinflamatorio. A pesar de esa gran multitud, y antes de realizar ensayos *in vivo*, en primer lugar, decidimos adquirir algún tipo de enzima liposomal, para realizar ensayos previos. Los enzimas liposomales que se encuentran en el mercado son también numerosos, como la Colagensa, la Elastasa o la Arilamidasa. Optamos por utilizar la Catepsina G proveniente de leucocitos de sangre humana, para hacer el experimento lo más real posible. Se decidió utilizar un derivado de Catepsina ya que son muy abundantes en los lisosomas de los macrófagos y de los neutrófilos. Con el fin de poder observar si el desprendimiento es efectivo o no, recogeremos alícuotas a distintos tiempos y procederemos a su análisis por CG-MS. De esta forma, si el fármaco se desprende deberíamos observar el pico característico del producto en cuestión tanto en CG como en el MS. Las enzimas comerciales se comercializan en muy pequeñas cantidades y se entregan congeladas en hielo seco. Las enzimas con la temperatura se estropean rápidamente, por lo que tan pronto como recibimos la Catepsina procedimos a realizar el experimento.

El experimento se llevó a cabo para cada antiinflamatorio anclado. La tela de 3 x 3 cm se seccionó en 4 trozos de igual tamaño, se introdujeron en el vial que contenía la Catepsina, se añadieron 4 mL de agua y un agitador magnético. Con el fin de simular condiciones lo más reales posible, se ejecuta el experimento a 37°C (*Figura 102*).



*Figura 102: Reacción llevada a cabo con Catepsina con el fin de desprender el antiinflamatorio de la superficie de la tela de algodón.*

En la *Tabla 36*, se recogen las distintas alícuotas que se recogieron para la tela modificada con **145**, así como los tiempos y sí se observó desprendimiento del fármaco por CG-MS.

*Tabla 36: Alícuotas recogidas en el experimento de desprendimiento de ácido salicílico de la tela modificada con 145*

Entrada	Tiempo de reacción (h)	Se observa ácido salicílico
1	0	✘
2	0.5	✓
3	1	✓
4	2	✓
5	4	✓
6	24	✓

Al recoger alícuotas del crudo de reacción a distintos tiempos, pudimos observar cómo a partir de los 30 minutos de haber comenzado la prueba, se observaba el pico molecular ( $m/z = 138.0$ ) correspondiente del ácido salicílico libre (*Figura 103*) con un tiempo de retención de 3 minutos. Este hecho sucede en todas las alícuotas recogidas a partir de los 30 minutos de reacción. Sin embargo, en ningún momento se observa la señal correspondiente al producto anclado **145**, ni la molécula **143**, ni los productos hidrolizados de **143** (*Figura 104*). Este hecho es sumamente importante, ya que indica que el grupo trietoxisilano realiza correctamente su función, permaneciendo anclado sobre la superficie de la tela de algodón. Asimismo, es indicativo de que la molécula **145** se ha anclado correctamente.

Parte II – Materiales modificados con fármacos antiinflamatorios

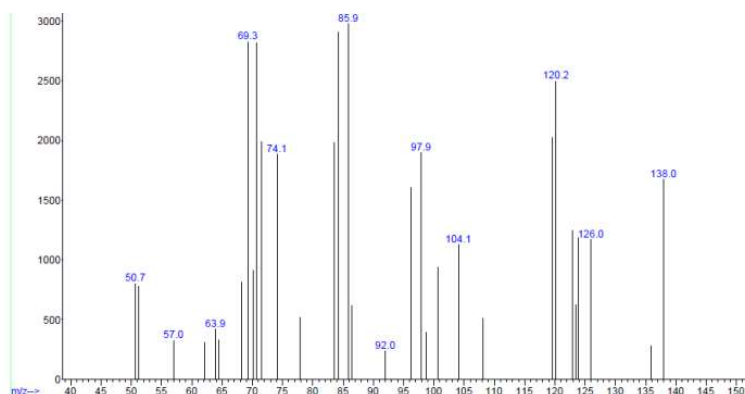


Figura 103: Cromatograma de CG-MS correspondiente a las alícuotas recogidas durante el proceso

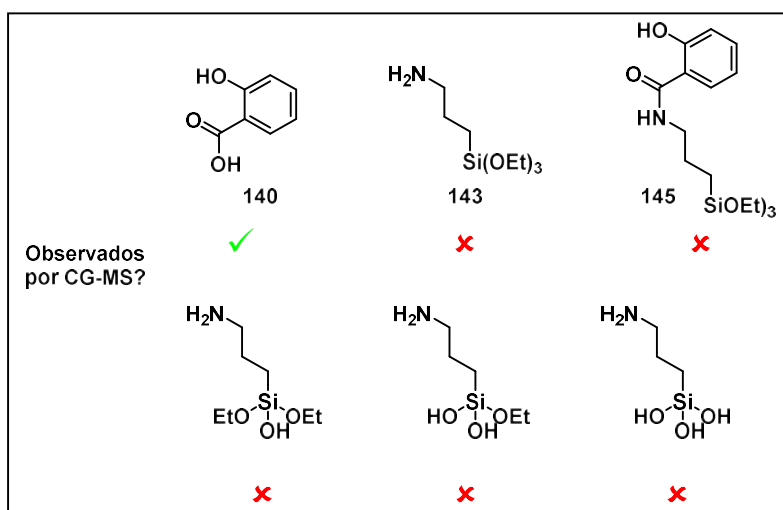
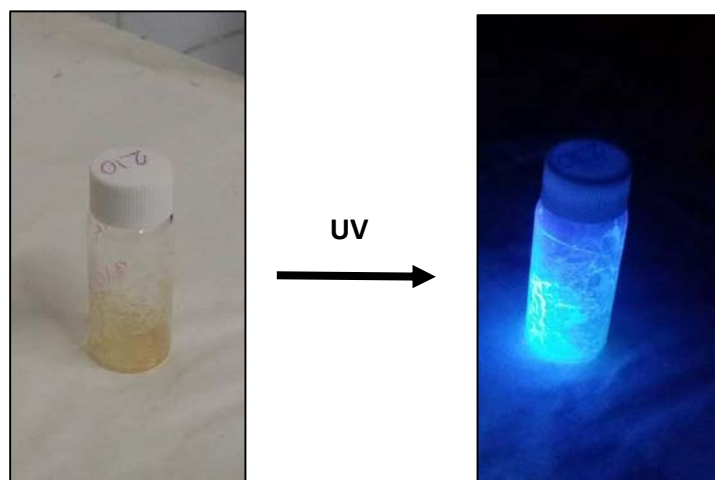


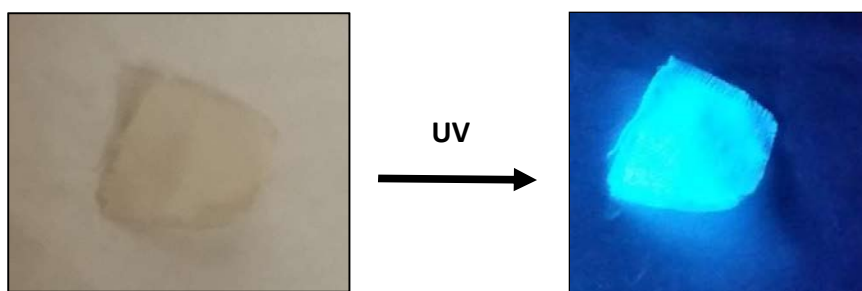
Figura 104: Compuestos que se han podido detectar y que se podrían haber detectado por CG-MS

Además, en este caso en particular el hecho experimental que el fármaco se ha desprendido ha podido observarse a simple vista. El antiinflamatorio reactivo **145** presenta fluorescencia en el rango del visible cuando se irradia el producto con una lámpara de UV a 365 nm (Figura 105).



*Figura 105: Fluorescencia que presenta el producto **145** bajo radiación UV de 365 nm*

Asimismo, cuando este fármaco reactivo (**145**) se ancla sobre la tela de algodón, al irradiar la tela con luz UV de 365 nm también se observa una luminosidad fluorescente azulada (*Figura 106*).



*Figura 106: Fotografías de la tela modificada con **145** bajo luz visible (izquierda) y bajo radiación a 365 nm*

Si bien este comportamiento fue constante a lo largo de los días, una vez finalizó el experimento para evaluar el desprendimiento de la tela, la tela ya no emitió fluorescencia bajo radiación UV (*Figura 107*).



Figura 107: Fotografía de la tela modificada con **145** tras haber sufrido el tratamiento enzimático

Este hecho visual también demuestra que el fármaco se ha desprendido de la superficie y que estaba debidamente anclado sobre el algodón.

En el caso de las telas modificadas con ibuprofeno reactivo (**146**) y el diclofenaco (**147**), se llevó a cabo el mismo experimento con la enzima Catepsina G y también se confirmó el desprendimiento del antiinflamatorio por CG-MS (Figura 108 y Figura 109, Tabla 37). Estos dos fármacos no presentan fluorescencia, por lo que no podemos observar cualitativamente el desprendimiento del fármaco de la tela, tal y como ocurre con el ácido salicílico.

Tabla 37: Alícuotas recogidas en el experimento de desprendimiento de las telas modificadas con ibuprofeno y diclofenaco

Entrada	Tiempo de reacción (h)	Se observa	Se observa
		Ibuprofeno (141)	Diclofenaco (142)
1	0	✘	✘
2	0.5	✓	✓
3	1	✓	✓
4	2	✓	✓
5	4	✓	✓
6	24	✓	✓

Parte II – Materiales modificados con fármacos antiinflamatorios

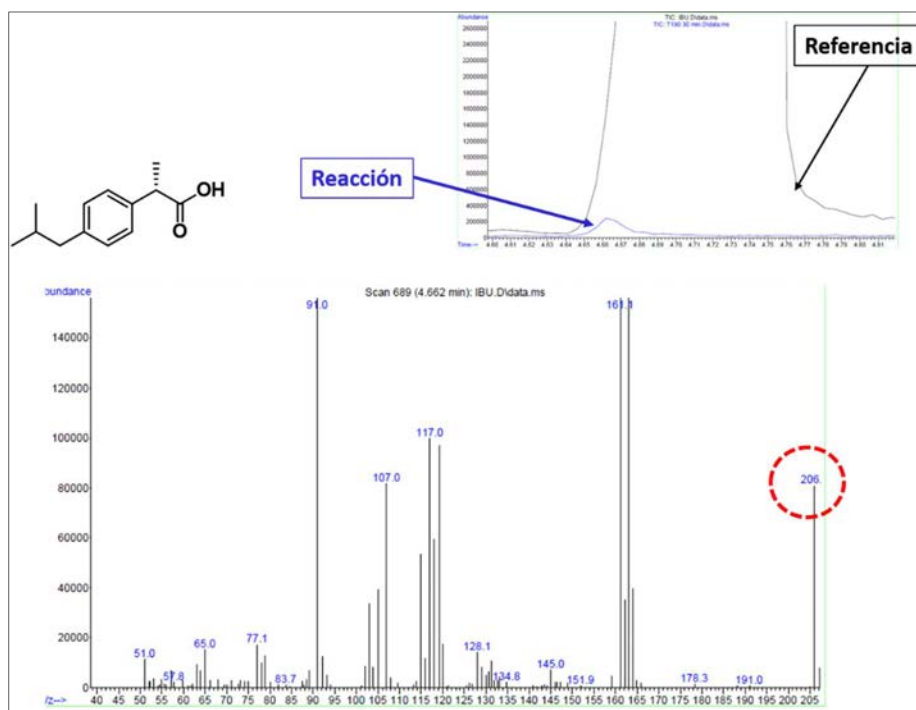


Figura 108: Cromatograma de CG-MS correspondiente a la alícuota recogida durante el proceso de desprendimiento de ibuprofeno

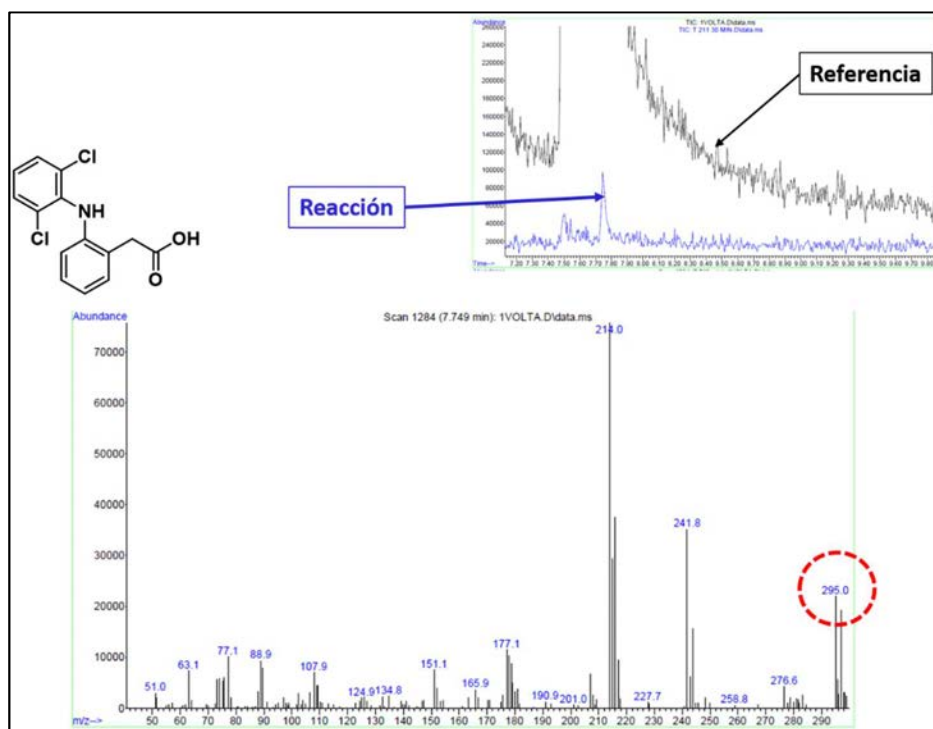


Figura 109: Cromatograma de CG-MS correspondiente a la alícuota recogida durante el proceso de desprendimiento de diclofenaco

En el caso de la tela modificada con **146**, el fármaco de origen presenta un tiempo de retención de 4.5 minutos, y presenta un pico m/z de 206.0. Durante el proceso de desprendimiento del fármaco de la tela se observa un pico con el mismo tiempo de retención. Lo mismo ocurre en el caso de la tela modificada con **147**, en este caso, el tiempo de retención de **142** es cercano a los 8 minutos y la m/z tiene un valor de 295.0.

Seguidamente, y gracias a una colaboración con la Dra. Ester Fernández, del *Departament de Biologia Cel·lular, de Fisiologia i d'Immunologia*, de la *Universitat Autònoma de Barcelona*, se llevó a cabo un experimento similar utilizando leucocitos de procedencia animal. Tras exsanguinar al animal anestesiado con ketamina-xilacina (80/20 mg/kg) se recogen un total de 15 mL de sangre, y se diluye 1:1 con suero fisiológico. Seguidamente, la disolución se centrifuga a temperatura ambiente durante 20 minutos y se recoge la zona que contiene las células con los leucocitos. Tras el recuento de células, se determina que un microlitro contiene 3800 unidades de células. En cuatro *eppendorfs* se añaden 4 trozos de tela modificada con **145** y se añaden distintas cantidades de células en cada uno de ellos (ver *Tabla 38*). Una vez añadido el medio celular, se almacenan a 37°C durante 150 minutos.

*Tabla 38: Numero de células totales introducidas en cada eppendorf que contiene un trozo de tela modificada con 133*

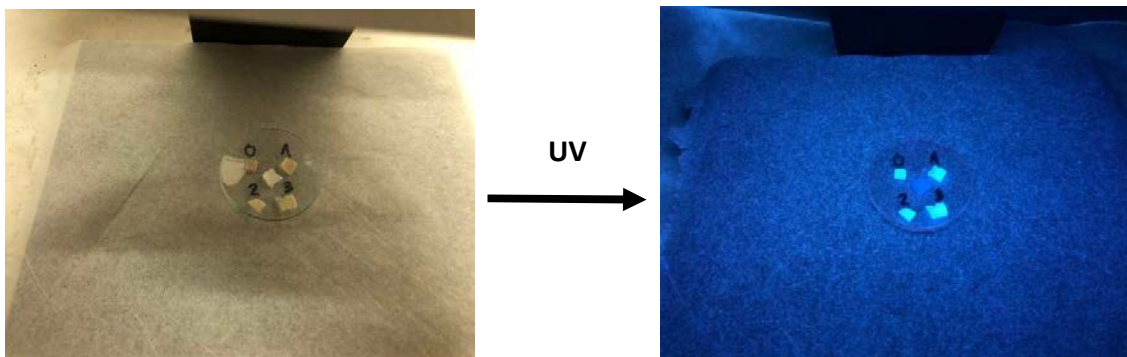
Muestra	Volumen de suspensión celular (µl)	Número de células totales	Detectado 145
0	0	0	×
1	100	0,39.10 <sup>6</sup>	×
2	300	1,14.10 <sup>6</sup>	✓
3	500	1,90.10 <sup>6</sup>	✓

Una vez finalizado en experimento, se analizaron las 4 muestras por cromatografía de gases – masas (CG-MS). En el caso de la muestra **0** de la *Tabla 38* no se detecta el desprendimiento de ácido salicílico. En cambio, en la muestra 1 y 2 de la tabla anterior, que



contienen aproximadamente 1 y 2 millones de células, si se observa que se ha desprendido el fármaco de la superficie del textil. Sin embargo, en el caso de la muestra que contiene una menor cantidad de células (muestra **3**, *Tabla 38*) no se observa la señal correspondiente al fármaco desprendido. Por lo tanto, podemos determinar que la cantidad de 390.000 células no es suficiente como para que se desprenda el fármaco de la superficie de la tela de algodón. Sin embargo, con una mayor cantidad de células el fármaco se separa de la superficie.

Finalmente, tras los 150 minutos de experimento, se irradiaron los trozos de tela con luz ultravioleta. Se observó cualitativamente que las telas tratadas todavía presentaban luz fluorescente (*Figura 110*), incluso la que se ha tratado con una mayor cantidad de células. Este hecho, nos sugiere que el material desprende el fármaco en un tiempo razonable, es decir, que tras dos horas y media todavía es capaz de liberar fármaco, lo cual es ideal para nuestra aplicación. Su uso en tiritas o gasas debe ser duradero.



*Figura 110: Fotografía de los trozos de tela modificada con **145** tras haber sufrido el tratamiento con células de procedencia animal*

Como conclusión, hemos observado claramente que los fármacos que se encuentran anclados covalentemente en una superficie, si existe un punto de unión del tipo amida, éste puede hidrolizarse en presencia de Catepsina G proveniente de leucocitos y en presencia de leucocitos de procedencia animal, desprendiendo el fármaco de la superficie de la tela de algodón.



### 3.6. Conclusiones

Las conclusiones relativas a este tercer y último capítulo de la Tesis Doctoral son:

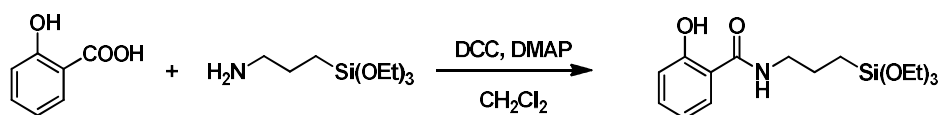
- 1- Se ha logrado obtener el antiinflamatorio reactivo derivado de tres antiinflamatorios comerciales (ácido salicílico, ibuprofeno y diclofenaco) en una única etapa y con excelentes rendimientos químicos.
- 2- Los antiinflamatorios reactivos se han unido covalentemente sobre algodón con éxito, obteniendo materiales con propiedades antiinflamatorias.
- 3- Se ha demostrado, tanto cualitativa como cuantitativamente, que los materiales con propiedades antiinflamatorias son capaces de desprender totalmente el fármaco cuando se pone en contacto el material con una disolución que contiene Catepsina.
- 4- Se ha comprobado que el material que contiene el derivado reactivo de ácido salicílico (**145**) también desprende el fármaco en presencia de leucocitos procedentes de plasma de origen animal.

### 3.7. Descripción experimental

#### 3.7.1. Método general para el anclaje de los antiinflamatorios sobre algodón

The desired antiinflammatory drug was placed (1 mmol) in a clean *Schlenk* under argon atmosphere. Then, 5% mol of DMAP and 1 mmol of DCC were added. Finally, the solvent was added (5 mL) and the solution was stirred until homogenization and then the amine (1.2 mmol) was introduced by the help of a syringe. The reaction was allowed to proceed at room temperature. When the reaction was finished by TLC analysis, the crude was added to water and extractions with dichloromethane were carried out. The organics were washed with brine, dried with sodium sulphate and evaporated in the vacuum system. Finally, the crude was purified by silica gel column chromatography obtaining the reactive antiinflammatory drug.

#### Synthesis of 2-hydroxy-*N*-(3-(triethoxysilyl)propyl)benzamide, 145<sup>156</sup>



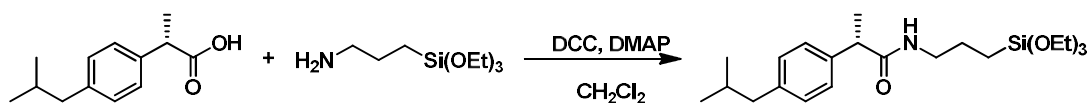
**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 0.72 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Si), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 9H, Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 3.47 (q, *J* = 7.2 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 3.82 (q, *J* = 7.0 Hz, 6H, Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 5.62 (broad singlet, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 6.83 (m, 1H, ArH), 6.90 (broad s, 1H, NH), 6.98 (d, *J* = 8.3, 1H, ArH), 7.38 (m, 2H, ArH).

**<sup>13</sup>C[<sup>1</sup>H] NMR 91 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.8 (CH<sub>2</sub>Si), 18.3 (Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 22.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 41.6 (NHCH<sub>2</sub>), 58.6 (Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 114.5 (ArC), 118.5 (ArC), 118.5 (ArC), 125.4 (ArC), 134.0 (ArC), 161.6 (ArC, C-OH), 170.0 (Ph-CONH).

**Isolated yield:** 91%

<sup>156</sup> Tolbert, S. H.; McFadden, P. D.; Loy, D. A. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2016**, *8*, 3160.

Synthesis of (S)-2-(4-isobutylphenyl)-N-(3-(triethoxysilyl)propyl)propanamide, 146



**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 0.51 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Si), 0.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 9H, Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.53 (m, 5H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si and CHCH<sub>3</sub>), 1.85 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.18 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 3.51 (q, *J* = 7.2 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 3.77 (q, *J* = 7.0 Hz, 6H, Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 5.62 (broad singlet, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 6.83 (s, 1H, Ph-NHCO), 7.10 (d, *J* = 8.0, 2H, ArH), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, ArH).

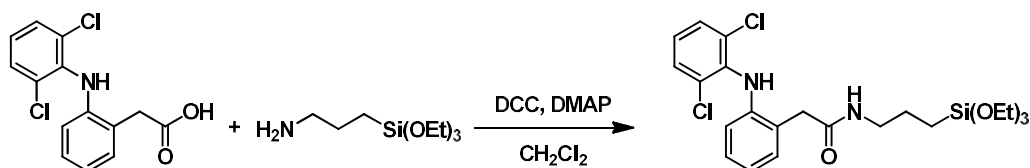
**<sup>13</sup>C[<sup>1</sup>H] NMR 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.5 (CH<sub>2</sub>Si), 18.3 (Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.5 (PhCHCH<sub>3</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 22.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 30.2 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 41.8 (NHCH<sub>2</sub>), 45.0 (PhCHCH<sub>3</sub>), 46.8 (CHCH<sub>3</sub>), 58.4 (Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 127.3 (ArC), 129.5 (ArC), 138.8 (ArC), 140.6 (ArC), 174.2 (COOH).

**IR (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>):** 3306, 2929, 1680, 1634, 1569, 1487, 1440, 1348, 1228, 1192, 1141, 1120, 1078, 952.

**HR-MS = m/z Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>SiNa 432.2542; found 432.2541.**

**Isolated yield:** 94%

Synthesis of 2-(2-((2,6-dichlorophenyl)amino)phenyl)-N-(3-(triethoxysilyl)propyl)acetamide, 147



**<sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 0.61 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Si), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 9H, Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 3.27 (q, *J* = 6.5 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 3.67 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 3.81 (q, *J* = 7.0 Hz, 6H, Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 6.22 (broad singlet, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 6.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 6.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, ArH), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.10 (d, *J* = 8.0, 1H, ArH), 7.16 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, ArH), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, ArH), 7.51 (s, 1H, Ph-NH-Ph).

Parte II – Materiales modificados con fármacos antiinflamatorios

**$^{13}\text{C}[^1\text{H}]$  NMR 91 MHz,  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  (ppm):** 7.6 ( $\text{CH}_2\text{Si}$ ), 18.3 ( $\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 41.2 ( $\text{NHCH}_2$ ), 42.1 ( $\text{PhCH}_2$ ), 58.5 ( $\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 117.4 ( $\text{ArC}$ ), 121.4 ( $\text{ArC}$ ), 124.2 ( $\text{ArC}$ ), 124.8 ( $\text{ArC}$ ), 127.8 ( $\text{ArC}$ ), 128.8 ( $\text{ArC}$ ), 130.0 ( $\text{ArC}$ ), 130.5 ( $\text{ArC}$ ), 138.0 ( $\text{ArC}$ ), 143.0 ( $\text{ArC}$ ,  $\text{C-NH}$ ), 171.5 ( $\text{Ph-CO-NH}$ ).

**IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3283, 2975, 3928, 1623, 1584, 1507, 1451, 1298, 1274, 1196, 1168, 1079, 996, 956.

**HR-MS = m/z Calcd** for  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{SiNa}$  = 521.1401; **found** 521.1409

**Isolated yield:** 90%.







