



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**Adición enantioselectiva de dialquilcinc a fenilcetonas fluoradas
catalizada por diaminas quirales**

Autor: Miguel Martín Ortega

Tutor: Pablo Espinet

ÍNDICE

Sección	Página
1. RESUMEN / ABSTRACT	3
2. INTRODUCCIÓN	5
3. OBJETIVOS	17
4. PLAN DE TRABAJO	18
5. MATERIALES Y MÉTODOS	19
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	21
7. LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS	26
8. BIBLIOGRAFÍA	27

RESUMEN

Considerando la importancia de alcoholes terciarios con grupos trifluorometilo como compuestos con actividad farmacológica, se han investigado varias rutas de síntesis para conseguir preparar estos compuestos. La adición enantioselectiva de reactivos organocínicos a trifluoroacetofenonas y acetofenonas (sustituídas o no en el anillo de fenilo), utilizando ligandos quirales, como catalizadores ha dado buenos resultados tanto en rendimiento como en lo que se refiere a la riqueza enantiomérica del producto de adición. Tomando estas reacciones como referencia, se han ampliado los ensayos a una nueva serie de cetonas fluoradas que difieren de las utilizadas habitualmente en este tipo de reacciones.

ABSTRACT

Considering the importance of trifluoromethylated tertiary alcohols as compounds which show pharmacological activity, many synthetic routes have been investigated aiming for the preparation of such compounds. The enantioselective addition of organozinc reagents to trifluoroacetophenones and acetophenones (substituted or not in the phenyl ring), using chiral ligands as catalysts, has shown good results in yield as well as in enantiomeric excess of the addition product. Taking this into account, the essays have been extended to new examples of fluorinated ketones, which differ of the previously utilized for this kind of reactions.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, una de las áreas más importantes dentro de la síntesis química es aquella que pretende llegar a preparar compuestos con actividad farmacológica, es decir, principios activos que forman parte de medicamentos. Esta área tiene sus particularidades, que la hacen especialmente exigente en cuanto a su metodología, lo que hace que se estén demandando nuevas vías de síntesis.

La enantioselectividad es una parte importante de la síntesis de fármacos, ya que la gran mayoría de estos compuestos son quirales. Actualmente la gran mayoría de los fármacos que se patentan son enantioméricamente puros.¹ La preparación de enantiómeros puros puede producirse de distintas formas. Se puede hacer reaccionar una molécula proquiral mediante una síntesis no enantioselectiva, mediante la cual se obtiene la mezcla racémica, y se separan con posterioridad los dos enantiómeros. O bien pueden buscarse rutas de síntesis enantioselectivas, con las que se intenta obtener un enantiómero en mayor proporción que el otro. La síntesis enantioselectiva parece en principio más ventajosa, ya que de la otra manera solo podemos obtener como máximo el 50 % de rendimiento. Por ello se buscan nuevos caminos de síntesis que resulten en un solo enantiómero.

Además, la presencia de grupos fluorados es común en los compuestos con actividad farmacológica. Aunque pocos productos naturales contienen flúor, en la actualidad solo se han encontrado 12 productos orgánicos,² la presencia de átomos de este elemento en las moléculas bioactivas aumenta la probabilidad de que ésta llegue a actuar en su diana.³ Dos de los ejemplos más notables en este campo son 9 α -fluorohidro cortisona (antiinflamatorio)⁴ y 5-fluorouracil (anticancerígeno),⁵ descubiertos y desarrollados en la década de 1950 en los que la introducción de un solo átomo de flúor consiguió una mejora muy considerable en sus propiedades farmacológicas. Desde entonces la introducción de flúor en principios activos se ha establecido como una práctica estándar en la investigación. En 2006, los medicamentos más vendidos en el mundo fueron Lipitor® (14.4·10³ millones de dólares/año) y Advair® (6.1·10³ millones de dólares/año) contienen respectivamente uno y tres átomos de flúor. Debido a estos datos no es exagerado afirmar que actualmente todos los programas de investigación de nuevos fármacos

incluyen moléculas con átomos de flúor.⁶ En la mayoría de los casos se introducen de uno a tres átomos de flúor en sustitución de grupos hidroxilo o de átomos de hidrógeno. Algunos de los ejemplos más representativos son efavirenz (CF₃) (agente anti-VIH),⁷ ácidos shikímicos fluorados con propiedades antibacterianas (CHF o CF₂).⁸ La presencia de estos átomos de flúor supone un cambio en la actividad biológica aumentando la lipofilia de la molécula que lo contiene como en el caso de los grupos trifluorometilo por lo que a su vez aumenta la velocidad de transporte *in vivo*.⁹ Por otra parte el grupo CF₂H se considera isopolar e isostérico al grupo hidróxilo¹⁰ y análogamente actúa como un donador de enlace de hidrógeno pero presenta una mayor lipofilia que los donadores de enlace de hidrógeno habituales como los grupos OH o NH. La importancia de los enlaces de hidrógeno se pone de manifiesto en el aumento de la actividad como fungicida de unos derivados de pirazol al sustituir el grupo trifluorometilo por el difluorometilo.¹¹ Por todo ello, se presenta la necesidad de buscar rutas de síntesis que introduzcan átomos de flúor o grupos fluorados en moléculas que puedan usarse potencialmente como medicamentos.

Existen distintas rutas de síntesis para introducir átomos de flúor en una molécula. Una es la introducción de los átomos o grupos fluorados en una etapa específica de la síntesis, mientras que otra consiste en partir de una molécula fluorada, y realizar las transformaciones necesarias a partir de ella.

Considerando estos aspectos, se han centrado los esfuerzos en preparación, mediante catálisis enantioselectiva, de compuestos fluorados, que sean potencialmente utilizados como fármacos. En particular, se ha profundizado en la preparación de alcoholes terciarios con sustituyentes trifluorometilo que forman parte de muchos compuestos con actividad biológica.

Por ejemplo, la molécula quiral *p*-(HO₂C)-C₆H₄-C(CF₃)(Me)OH es precursora de una familia de productos que están siendo investigados como inhibidores de la enzima 11β-HSD1, que cataliza la transformación de cortisona en cortisol¹². Como consecuencia, estos productos pueden ser muy eficaces en el tratamiento de enfermedades como la obesidad y la diabetes tipo II.

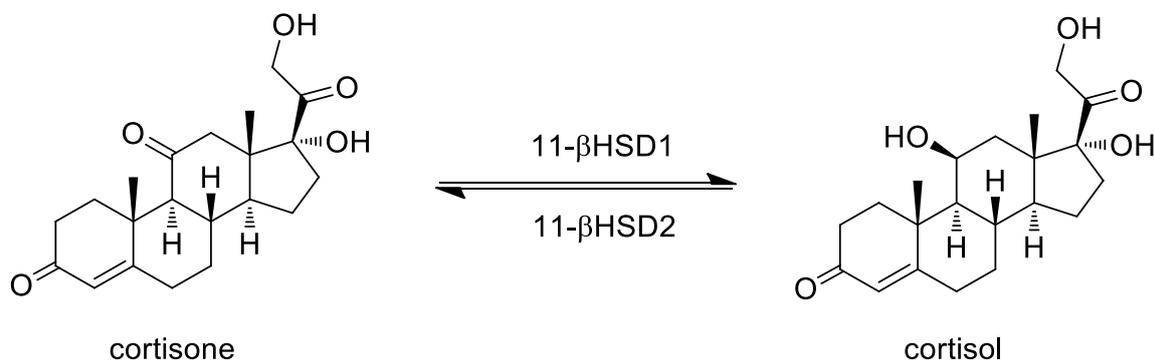


Figura 1. Conversión de la cortisona en cortisol mediante la enzima 11 β -HSD1, y la reacción inversa, catalizada por 11 β -HSD2

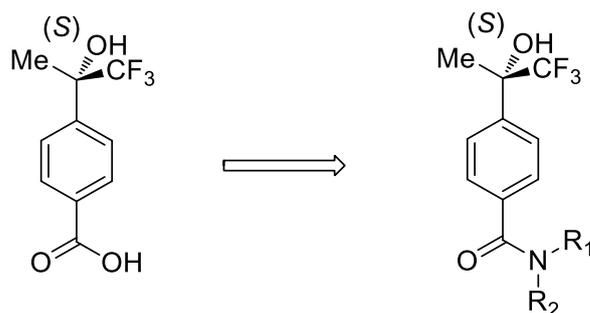


Figura 2. Esqueleto fundamental de una serie de productos inhibidores de la enzima 11 β -HSD1 y su precursor.

La demanda de una vía de síntesis de esta molécula, *p*-(HO₂C)-C₆H₄-C(CF₃)(Me)OH, viene unida a una creciente incidencia de estas enfermedades, provocadas probablemente por nuevos estilos de vida, necesitando ahora una cura, y no solamente la prevención. En palabras de los autores de un artículo en *Medical Chemistry*: “Estos datos, conjuntamente con la creciente incidencia de la obesidad y la diabetes en nuestros días, ha generado un interés significativo por parte de la industria farmacéutica hacia el desarrollo de un inhibidor de la enzima 11 β -HSD1.”¹²

La síntesis de esta molécula es cara y poco eficiente, ya que incluye reactivos como Me₃SiCF₃ y TBAF, para obtenerse el producto racémico, que debe separarse en los dos

enantiómeros con posterioridad, ya que solo uno de los enantiómeros es bioactivo. Por ello se inició un estudio que pretendía obtener esta molécula o precursores de la misma mediante síntesis enantioselectiva, para mejorar la eficacia del proceso. Hay tres posibles métodos de síntesis enantioselectiva: a) Trifluorometilación enantioselectiva de cetonas.¹³ b) Funcionalización enantioselectiva de alquenos con grupos trifluorometilo.¹⁴ c) Metilación enantioselectiva de trifluorometilcetonas.¹⁵ Teniendo en cuenta las experiencias previas, se optó por la vía de la adición enantioselectiva de metilo (y también etilo) a trifluorometilcetonas.

La adición de un grupo alquilo en una cetona se lleva a cabo con un reactivo organometálico, que actúa como nucleófilo, atacando al centro electrófilo de la cetona (el carbono carbonílico). Luego, para conseguir el ataque preferente por una cara, es decir, la adición enantioselectiva, es necesario introducir un entorno quiral en el compuesto organometálico, modificando el compuesto, o bien utilizando un auxiliar quiral que actúe como ligando.¹⁶

Si utilizamos como nucleófilos reactivos organolíticos¹⁷ ("RLi") o reactivos de Grignard¹⁸ ("RMgX"), y si optamos por usar un ligando quiral, se requieren cantidades estequiométricas de ligando, es decir, cantidades al menos iguales a las de organometálico (mismo número de moles). Esto se debe a que estos reactivos reaccionan fácilmente incluso en ausencia de ligando, lo que produciría la mezcla racémica de alcoholes. Además, deben usarse temperaturas muy bajas para poder obtener buenos resultados de enantioselectividad. Por último, los ligandos quirales que se usan son generalmente caros y difíciles de preparar, aunque pueden recuperarse y usarse repetidamente.

Hay, sin embargo, otro tipo de reactivos organometálicos que resultan más ventajosos. Los reactivos organocíncicos, del tipo ZnR_2 , son mucho menos reactivos que los organolíticos o los reactivos de Grignard. Pero en presencia de un ligando se comportan como buenos nucleófilos.¹⁹ Entonces, podemos utilizar el ligando quiral en proporciones catalíticas, lo que facilita el proceso, y se puede trabajar a temperaturas algo más altas. Además, estos reactivos son muy quimioselectivos, ya que presentan tolerancia a otros grupos, como por ejemplo ésteres, amidas, nitrilos, o al grupo nitro. Por todo lo

mencionado hasta ahora, podemos decir que el uso de organocíncicos ZnR_2 proporciona un buen método de adición asimétrica a aldehídos y cetonas para producir los alcoholes secundarios y terciarios ópticamente activos.²⁰ Esta estrategia es además muy versátil ya que permite obtener, de forma enantioselectiva, distintos alcoholes terciarios variando la naturaleza del grupo R del agente alquilante.

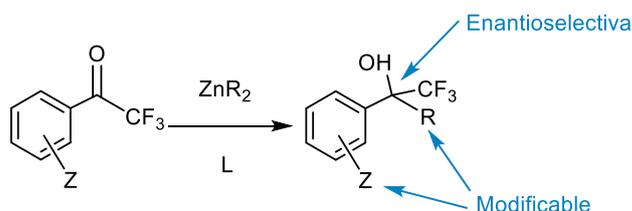


Figura 3. Posibilidades sintéticas a través de la alquilación enantioselectiva de trifluorometilcetonas.

Sin embargo la utilización de estos protocolos bien establecidos para el caso de aldehídos y cetonas no son válidos para las cetonas con grupos trifluorometilo en alfa al grupo carbonilo ya que los catalizadores usados en los primeros no son eficaces para metiltrifluorocetonas. En estos casos la reacción con $ZnEt_2$ proporciona como producto mayoritario el alcohol secundario fruto de la reacción de reducción, mientras que en el caso de $ZnMe_2$ se recupera la cetona de partida inalterada. Por lo tanto los esfuerzos en este campo se han centrado en encontrar nuevos catalizadores que promuevan de forma efectiva la reacción de adición de dialquilcinc sobre este tipo de cetonas minimizando la formación del producto de reducción cuando éste sea posible.

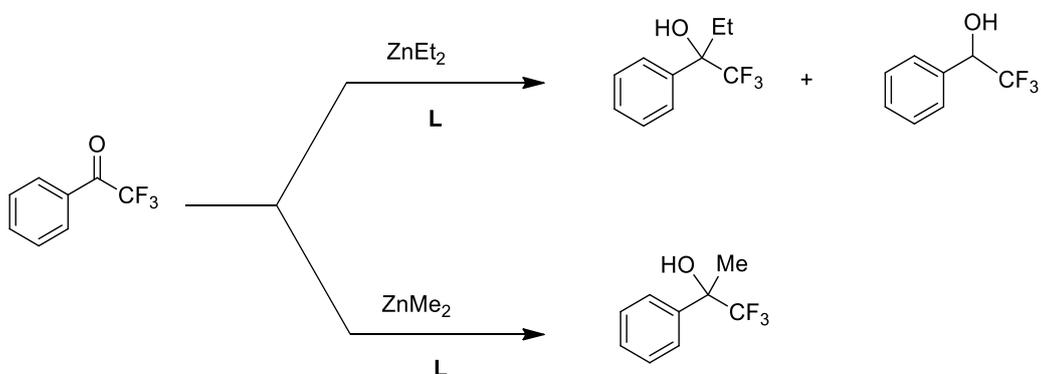


Figura 4. Reacciones de dialquilcinc con trifluorometilcetonas.

Esta mayor tendencia a la reducción en el caso de las trifluorometilcetonas²¹ en comparación con las metilcetonas no puede explicarse, como cabría esperar, mediante la diferencia de densidad electrónica en el carbono carbonílico.²² Los estudios de resonancia magnética nuclear de ¹³C llevados a cabo en metil- y trifluorometilcetonas han revelado que la señal correspondiente al carbono carbonílico de las metilcetonas aparece a campo más bajo que las correspondientes trifluorometilcetonas, por ejemplo a 206 ppm en la acetona y 188.8 ppm en la trifluoroacetona. Por lo tanto, ya que el desplazamiento químico en ¹³C proporciona una medida de la densidad electrónica del carbono y en general un mayor carácter positivo se ve reflejado en un mayor desapantallamiento, este estudio evidencia el hecho de que, a pesar de la presencia de un grupo fuertemente electroatractor como el grupo CF₃, la densidad electrónica del carbono carbonílico es mayor en el caso de las trifluorometilcetonas que en el caso de las metilcetonas lo que, en contra de lo observado, implicaría una menor reactividad de las trifluorometilcetonas frente a las metilcetonas. Sin embargo, la diferencia en la reactividad puede explicarse satisfactoriamente atendiendo a la estabilización del LUMO que se produce en las metilcetonas tras la sustitución formal de átomos de hidrógeno por átomos de flúor para conducir a las correspondientes fluorometilcetonas: CH₃CH₂COCH₃ (0 Kcal/mol) > CH₃CH₂COCFH₂ (-9,1 Kcal/mol) > CH₃CH₂COCF₂H (-17,3 Kcal/mol) > CH₃CH₂COCF₃ (-28,4 Kcal/mol).²²

Debido a estas diferencias no es hasta el año 2008 cuando se describen de forma satisfactoria los primeros ejemplos de alquilación directa de trifluorometilcetonas con reactivos organocíncicos usando diaminas como catalizadores.²³ Se comprobó que, realizando la reacción de adición de dietilcinc a 2,2,2-trifluoroacetofenona, en total ausencia de ligando, se obtenía solo el producto de reducción. Sin embargo, una vez demostrada la utilidad de la TMEDA como catalizador en el proceso de adición de ZnEt₂ a una variedad de trifluorometilcetonas, se realizaron las reacciones de adición a la 2,2,2-trifluoroacetofenona probando 16 ligandos quirales distintos. Los mejores resultados se obtuvieron usando TBOX como catalizador. Tomando este catalizador como el óptimo, se

realizan las reacciones con una variedad de sustratos (trifluorometilcetonas). El rendimiento de las reacciones de adición resultó ser generalmente bueno (71–99%), logrando evitar la formación del alcohol procedente de una reacción competitiva, la de reducción. Sin embargo, los resultados de enantioselectividad fueron muy variables (ee = 0–60%).

Hay que tener en cuenta que, si bien se ha comprobado que la reacción de adición solo puede producirse en presencia de catalizador, la reacción de reducción se produce tanto en ausencia de catalizador, como en presencia del catalizador. Lo que ocurre es que las velocidades de las reacciones de adición y reducción para el organometálico complejoado son distintas, lo que permite optimizar las condiciones para obtener de forma exclusiva o mayoritaria el producto de adición.

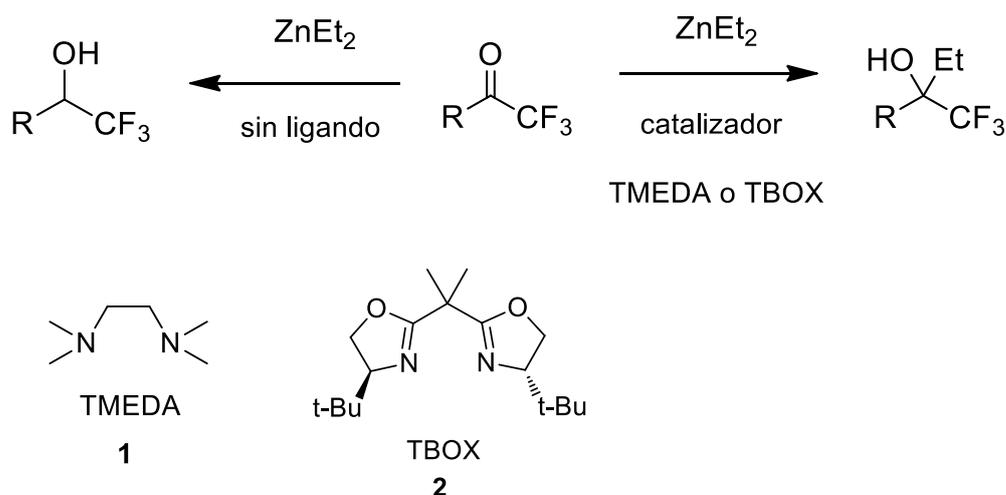


Figura 5. Reacción de adición de dietilzinc a trifluorometilcetonas, utilizando TMEDA y TBOX como catalizadores.

En vista de los resultados obtenidos con TMEDA y TBOX, se han realizado estudios con nuevos ligandos, con el objetivo de mejorar las reacciones.²⁴ Este nuevo tipo de ligandos consisten en una diamina del mismo tipo que la TMEDA, a la que se añaden grupos voluminosos en los átomos de nitrógeno, en vez de simples grupos metilo. Estos grupos voluminosos son quirales, lo que proporciona un entorno quiral para proporcionar la enantioselectividad deseada a la reacción.

El catalizador con grupos diferentes, **L5**, dio buenos resultados para la adición de ZnEt_2 97% de rendimiento y 75% de ee, algo más bajos que con **L3**. Sin embargo, para adición de ZnMe_2 se obtuvo un 90% de rendimiento y apenas un 15% de ee.

En vista de los buenos resultados obtenidos por el catalizador **L3**, se decidió utilizar este ligando para la reacción con otras trifluorometilcetonas,²⁵ que se diferencian por los sustituyentes que presentan en el anillo aromático al otro lado del carbonilo. Se probaron una serie de cetonas para la reacción de adición de ZnMe_2 , con $\text{Z} = \text{COOtBu}$, COOiPr , COOEt , COOMe . El rendimiento de la reacción fue bueno en todos los casos, entre el 85 y el 95%, pero se obtuvo una clara dependencia de la enantioselectividad en función del tamaño del grupo alquilo en el extremo del éster, siendo mayor cuanto menor sea el grupo. (Me: 60% ee > Et: 44% ee > iPr: 26% ee = tBu: 26% ee).

Para las cetonas con $\text{Z} = \text{Cl}$, Br , se obtuvieron, para la reacción con ZnMe_2 , un 95% de rendimiento y 76% de ee en el caso del Cl, y un 95% de rendimiento y un 70% de ee en el caso del Br.

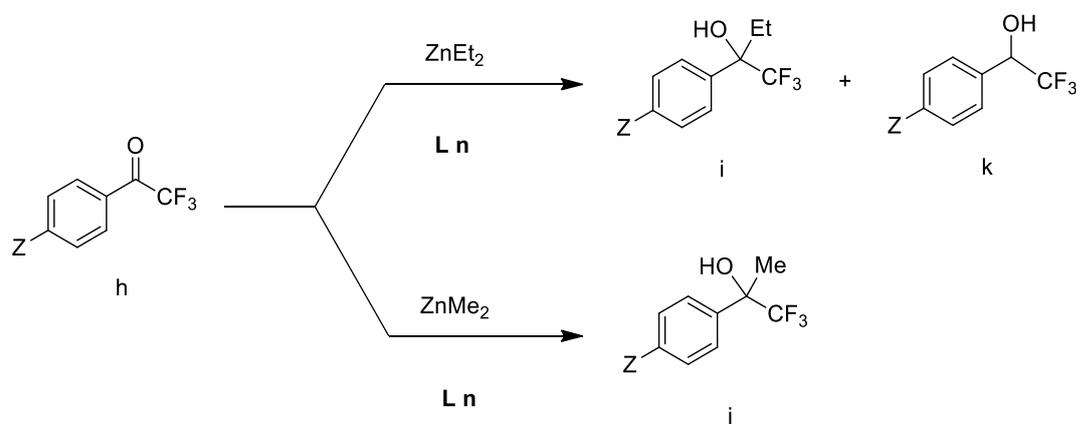


Figura 7. Reacciones de adición a trifluorometilcetonas con ligandos quirales.

Se comparó también la velocidad de la reacción dependiendo del ligando, y, aunque las reacciones con **L3** son más lentas que si se usa TBOX, la enantioselectividad es mayor. Por otro lado, el diastereoisómero **L4** produce reacciones muy lentas en comparación con los demás ligandos, por lo que, unido a los pobres resultados de ee, su futuro uso se ha desestimado.

El aislamiento y caracterización de distintos intermedios en la reacción de adición de ZnR_2 (R: Me, Et, tBu, CH_2SiMe_3) sobre trifluorometilacetofenona catalizada por TMEDA en condiciones estequiométricas ha permitido sugerir un mecanismo de reacción general para este tipo de reacciones.

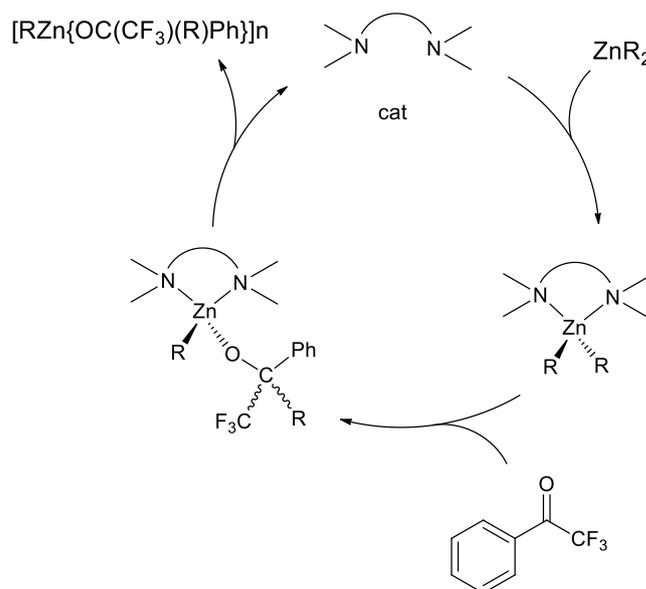


Figura 8. Mecanismo propuesto para la adición de dialquilzinc a cetonas catalizada por diaminas, utilizando como ejemplo la TMEDA.

Sin embargo los estudios cinéticos mediante ^{19}F -RMN llevados a cabo en nuestro grupo de investigación tanto en condiciones catalíticas como estequiométricas con el ligando quiral **L3** han puesto de manifiesto una realidad mucho más compleja que no puede explicarse mediante un mecanismo simple como el anteriormente expuesto. Durante la realización de los estudios cinéticos en la reacción de adición de $ZnEt_2$ sobre trifluoroacetofenona catalizada por **L3** se observaron dos evidencias experimentales que nos permitieron proponer un mecanismo alternativo:²⁶

- Dependencia inversa del tiempo de inducción y de la velocidad de reacción con la concentración de catalizador **L3**.
- Autoinducción enantioselectiva durante el transcurso de la reacción.

El gran volumen de los grupos del ligando **L3** desfavorece el modo de coordinación de la diamina como un ligando bidentado quelato como ocurre con la TMEDA y TBOX. Este hecho reduce la concentración de ligando complejado en comparación con los casos anteriores reduciendo la eficiencia de un ciclo catalítico análogo. La propuesta mecanística incluye dos ciclos catalíticos: uno inicial (**A**), menos eficiente y que da lugar a ee moderados, y otro más rápido (**B**) y que proporciona ee excelentes. Tras el periodo de inducción, el ciclo ineficiente (**A**) ha sido capaz de producir una concentración de alcóxido suficiente para que el ciclo (**B**) comience y prevalezca sobre el anterior. Esto es consecuente con los datos experimentales, ya que al inicio la velocidad de la reacción es lenta, pero aumenta después de un periodo de inducción. Esta propuesta está avalada por el hecho de que si una vez terminada la reacción añadimos otro equivalente de organocínico y de cetona, o alternativamente se añade el alcohol quiral al inicio de la reacción, no se observa este periodo de inducción. Por lo tanto la presencia del alcóxido en una concentración suficiente hace innecesario el ciclo **A** ya que el catalizador del ciclo **B** puede formarse a partir del alcóxido presente en el medio de reacción. La adición de una mayor concentración de ligando en las condiciones de la catálisis reduce la concentración efectiva del catalizador del ciclo eficiente (**B**) al aumentar la concentración del catalizador del ciclo lento (**A**).

Estos estudios han permitido reducir considerablemente el tiempo de reacción al disminuir el porcentaje de catalizador utilizado en la reacción hasta un 2% (en lugar de un 10%) y trabajar a mayor temperatura manteniendo los excelentes ee descritos con anterioridad.

OBJETIVOS

- Estudiar la aplicabilidad de diaminas quirales como catalizadores en reacciones de adición de ZnR_2 (R: Me, Et) a trifluorometilcetonas a cetonas del tipo $PhC(O)C_nH_{(2n-(m+y))}F_mCl_y$.
- Realizar la síntesis enantioselectiva de precursores de moléculas con potencial uso farmacológico, utilizando un ligando quiral en una reacción de acoplamiento de compuestos organocíclicos a diferentes cetonas fluoradas comerciales.
- Caracterizar los diversos productos resultantes de la síntesis mediante resonancia magnética nuclear de ^{19}F y cromatografía de gases usando una columna quiral.
- Determinar el grado de posible uso de la vía de síntesis utilizada para los diferentes compuestos de interés farmacológico, teniendo en cuenta el rendimiento y el exceso enantiomérico alcanzado en cada reacción con las cetonas comerciales estudiadas.

PLAN DE TRABAJO

- Buscar referencias en las que apoyarse para la realización del trabajo.
- Realizar la síntesis del catalizador mediante el método descrito en la bibliografía.
- Optimizar las condiciones de las reacciones de adición de dialquilcinc a cetonas fluoradas.
- Determinar la efectividad del catalizador utilizado en las distintas reacciones en función del rendimiento y el exceso enantiomérico.
- Determinar la aplicabilidad de las reacciones atendiendo a su rendimiento y exceso enantiomérico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Las reacciones se realizaron en un Schlenck.

Para evitar las posibles reacciones de los compuestos con elementos ajenos al medio de reacción, se llevó a cabo la síntesis bajo atmósfera inerte de Ar, ya que los compuestos organocínicos son muy reactivos al aire.

Para optimizar la enantioselectividad de las reacciones, éstas se realizaron a baja temperatura, alrededor de -30 °C, utilizando un criostato para alcanzarla.

El disolvente usado en las reacciones fue tolueno seco. Ya que necesitamos un disolvente orgánico poco polar, y sin agua, ya que el compuesto organometálico puede reaccionar con el agua.

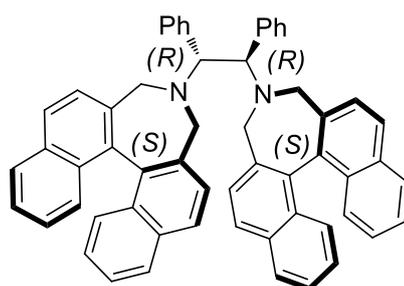
Los compuestos fueron caracterizados por ^{19}F -RMN, ya que todas las moléculas a determinar contienen flúor.

La enantioselectividad de la reacción se determinó mediante la separación cromatográfica de los compuestos con una columna quiral, en cromatografía de gases (GC)

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis enantioselectiva de alcoholes terciarios mediante la adición de reactivos organocínicos a diversas cetonas fluoradas.

Se han realizado las reacciones de adición de dietilcinc y dimetilcinc a diversas cetonas fluoradas con el fin de obtener productos precursores de moléculas con potencial uso farmacológico.



L3

Figura 10. Catalizador utilizado en las reacciones.

La reacción de adición se produce con el dialquilocinc complejoado con el ligando quiral **L3**, que actúa como catalizador y a la vez induce quiralidad en el producto. Este catalizador ha dado los mejores resultados en la adición de dietilcinc y dimetilcinc a la 2,2,2-trifluoroacetofenona, y derivados con diversos sustituyentes en el anillo aromático, por lo que será el que usemos en nuestras reacciones. Su síntesis se ha realizado de acuerdo al método descrito por nuestro grupo de investigación.²⁵ El catalizador, siendo quiral, induce quiralidad en el producto en el paso de la adición, después de haber complejoado el organometálico.

Además de la reacción de adición, pueden producirse reacciones laterales indeseables, que se intentan minimizar:

Para el caso del dietilcinc, puede producirse la reacción de reducción, que introduce un átomo de hidrógeno en el carbonilo. Esta reacción de reducción se produce por β -eliminación de hidruro, que proviene del etilo del organocíncico. Se obtiene, por lo tanto, el alcohol secundario en vez del terciario (después de la hidrólisis). El producto de reducción,

aunque se produce tanto en ausencia de catalizador, así como con el organocínico complejoado, resulta racémico.

Se ha demostrado que la velocidad de las reacciones de adición y reducción son mucho más rápidas para el organometálico complejoado que sin complejar, por lo que, aunque usemos el ligando en una proporción catalítica, podemos despreñar las reacciones que ocurren con el dialquilocinc sin complejar. La presencia del ligando también hace que la velocidad de la reacción de adición se vuelva, a las temperaturas a las que se trabajan, y para las reacciones que se han probado, más rápida que la velocidad de la reducción, en los estudios realizados previamente.

Además, si la cetona tiene hidrógenos en alfa respecto al carbonilo (en el grupo R), pueden producirse reacciones de condensación aldólica, por lo que, tanto para la reacción de acoplamiento con dietilcinc como para la reacción con dimetilcinc aparecen más subproductos. En esta reacción secundaria, los compuestos organometálicos, en vez de como nucleófilos, actúan como ácidos de Brønsted, arrancando un hidrógeno en alfa, y creando el enolato, que reacciona como nucleófilo con otra molécula de cetona. En este caso, se obtiene etano como subproducto.

Puede haber dos casos, si la cetona tiene un solo H en alfa, puede producirse la reacción entre un enolato y una cetona aun sin reaccionar, pero no puede producirse la pérdida de agua. Si la cetona tiene dos H en alfa, puede producirse la condensación completa, aunque no es seguro que se produzca necesariamente, por lo que podrían observarse ambos compuestos, el de la reacción de un enolato con un carbonilo, y el de la posterior pérdida de una molécula de agua.

A efectos prácticos, contabilizamos todos los posibles productos de la reacción aldólica conjuntamente, los compuestos **e**, ya que no es el producto que buscamos, y los dos posibles proceden de la misma reacción.

Por último, puede producirse otra reacción secundaria, en el momento de la hidrólisis, que es la hidratación de las moléculas de cetona que hayan quedado sin reaccionar. Esta reacción secundaria, a diferencia de las demás, no se produce durante el transcurso de la reacción principal, sino que se produce en el momento de la hidrólisis, cuando se para la reacción. Es extremadamente difícil que esta reacción se produzca antes de la hidrólisis, ya que tenemos un medio de tolueno prácticamente seco, con una atmósfera inerte. Por todo ello, esta reacción no influye, en principio, al rendimiento, ya que solo afecta al compuesto de partida. Es razonable, por lo tanto, contabilizar el producto de hidratación como cetona que ha quedado sin reaccionar.

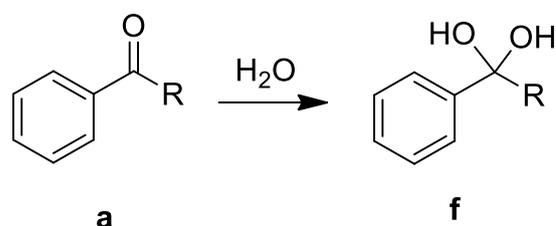


Figura 11. Reacción de hidratación de la cetona de partida.

Podría producirse algo de producto de hidratación en el transcurso de la reacción, en el caso de que se produzca la condensación aldólica completa, y si la molécula de agua reacciona con una cetona libre. Sin embargo, esta posibilidad es muy improbable, además de que puede darse para un tipo muy concreto de cetonas.

Con lo expuesto hasta ahora, cabe esperar que las reacciones que darán mejores resultados serán las de acoplamiento de dimetilcinc con compuestos que no tengan hidrógenos en alfa respecto del carbonilo.

Excluyendo el producto de hidratación, los productos esperados se ilustran en la figura 12.

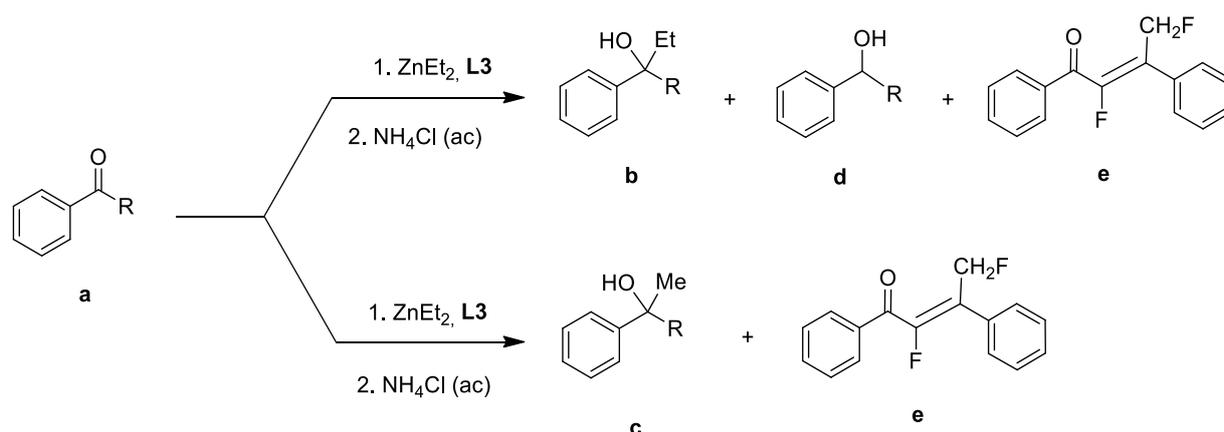


Figura 12. Esquema de la reacción general de ZnR'_2 con las distintas cetonas.

Los productos de reacción aldólica, **e**, como hemos dicho, solo puede producirse si hay hidrógenos en alfa del carbonilo.

Para calcular el rendimiento de las reacciones, una vez finalizadas, se somete cada producto a ^{19}F -RMN, con lo que, deduciendo las señales de cada compuesto, podemos saber la proporción de cada uno de los productos presentes.

Así mismo, para la determinación del exceso enantiomérico se utiliza una columna de cromatografía de gases quiral, con la que podemos distinguir las señales de los dos enantiómeros, y saber la proporción entre ambos. La configuración de los alcoholes de adición no se ha medido, pero por comparación con la bibliografía se estima que el producto de adición mayoritario tiene configuración (S). Y, por lo tanto, el ataque del nucleófilo se produce por la cara *Re* de la cetona.

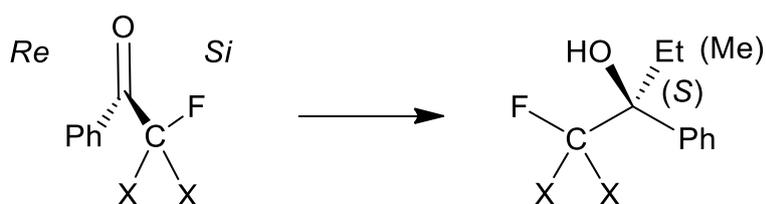


Figura 13. Configuración del alcohol terciario, producto de adición de la reacción.

En este trabajo se han probado reacciones con varias fenilcetonas, que se diferencian en los grupos fluorados que se encuentran al otro lado del grupo carbonilo. R, por lo tanto, representa el grupo fluorado. Las distintas reacciones dan distintos valores de rendimientos y excesos enantioméricos, que se resumen en las tablas 1 y 2. La tabla 1 condensa los resultados de las reacciones de las cetonas con dietilcinc, mientras que la tabla 2 muestra los de la reacción con dimetilcinc.

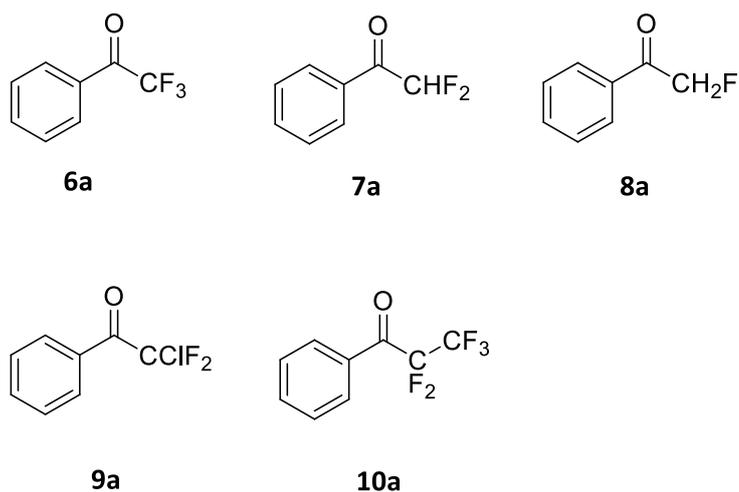


Figura 14. Cetonas usadas en la adición enantioselectiva de ZnR'_2 .

Todas las cetonas usadas son comerciales.

LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

Figura		Página
1	Conversión de la cortisona en cortisol mediante la enzima 11 β -HSD1, y la reacción inversa, catalizada por 11 β -HSD2	7
2	Esqueleto fundamental de una serie de productos inhibidores de la enzima 11 β -HSD1 y su precursor.	7
3	Posibilidades sintéticas a través de la alquilación enantioselectiva de trifluorometilcetonas.	9
4	Reacciones de dialquilcinc con trifluorometilcetonas.	9
5	Reacción de adición de dietilcinc a trifluorometilcetonas, utilizando TMEDA y TBOX como catalizadores.	11
6	Ligandos quirales con grupos voluminosos.	12
7	Reacciones de adición a trifluorometilcetonas con ligandos quirales.	13
8	Mecanismo propuesto para la adición de dialquilcinc a cetonas catalizada por diaminas, utilizando como ejemplo la TMEDA.	14
9	Mecanismos de reacción para el ligando quiral L3 .	16
10	Catalizador utilizado en las reacciones.	21
11	Reacción de hidratación de la cetona de partida..	23
12	Esquema de la reacción general de ZnR' ₂ con las distintas cetonas.	24
13	Configuración del alcohol terciario, producto de adición de la reacción.	24
14	Cetonas usadas en la adición enantioselectiva de ZnR' ₂ .	25

BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Agranat, I.; Caner, H.; Caldwell, J.; *Nature Reviews Drug Discovery* **2002**, *1*, 753-768.
- ² O' Hagan, D. and Harper, D. B. (1999) Fluorine - containing natural products. *J. Fluorine Chem.*, **100**, 127 – 133
- ³ Thayer, A. M.; *Chem. Eng. News*, **2006**, *84*, 23, 15-24.
- ⁴ Fried, J. and Sabo, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2273 – 2274
- ⁵ Heidelberger, C., Chaudhuri, N. K., Danneberg, P., et al. *Nature*, **1957**, *179*, 663 – 666.
- ⁶ Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology Edited by Iwao Ojima **2009** Blackwell Publishing, Ltd. ISBN: 978-1-405-16720-8, páginas 4-5.
- ⁷ Tan, L. - S., Chen, C. - Y., Tillyer, R. D., et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 711 – 713.
- ⁸ Humphreys, J. L., Lowes, D. J., Wesson, K. A. and Whitehead, R. C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5099 – 5108.
- ⁹ Filler, R.; Kobayashi, Y. *Biomedical Aspects of Organofluorine Chemistry*; Kodansha and Elsevier Biomedical: Amsterdam, 1983.
- ¹⁰ Erickson, J. A.; Mc Loughlin, J. I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1626.
- ¹¹ Graneto, M. J.; Philips, W. G. US Patent 5,093,347, **1992**.
- ¹² Julian, L. D.; Wang, Z.; Bostick, T.; Caille, S.; Choi, R.; DeGraffenreid, M.; Di, Y.; He, X.; Hungate, R. W.; Jaen, J. C.; Liu, J.; Monshouwer, M.; McMinn, D.; Rew, Y.; Sudom, A.; Sun, D.; Tu, H.; Ursu, S.; Walker, N.; Yan, X.; Ye, Q.; Powers, J. P.; *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3953-3960.
- ¹³ Mizuta, S.; Shibata, N.; Akiti, S.; Fujimoto, H.; Nakamura, S.; Toru, T.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3707-3710.
- ¹⁴ Sorochinsky, A. E.; Soloshonok, V. A.; *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 127.
- ¹⁵ a) Yearick, K.; Wolf, C.; *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3915-3918. b) Hevia, E.; Kennedy, A. R.; Klett, J.; Livinstone, Z.; McCall, M. D.; *Dalton Trans.*; **2010**, *39*, 520-526. c) Tur, F.; Mansilla, J.; Lillo, V. J.; Saá, J. M.; *Synthesis*, **2010**, *11*, 1909-1923.
- ¹⁶ a) Yus, M.; Ramón, D. J.; *Recent Res. Dev. Org. Chem.*, **2002**, *6*, 297-378. b) Ramón, D. J.; Yus, M.; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 284.
- ¹⁷ a) Thompson, A. S.; Corley, E. G.; Hunington, M. F.; Grabowski, E. J. J.; Remenar, J. F.; Collum, D. B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 2028-2038. b) Kauffman, G. S.; Harris, G. D.; Dorow, R. L.; Stone, B. R. P.; Parsons, R. L.; Pesti, J. A.; Magnus, N. A.; Fortunak, J. M.; Confalone, P. N.; Nugent, W. A.; *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3119-3121.
- ¹⁸ a) Weber, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, *31*, 84-86. b) Weber, B.; Seebach, D. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 6117-6128.
- ¹⁹ Knochel, P.; Jones, P.; *Organozinc Reagents*, Oxford University Press, Oxford, **1999**.
- ²⁰ a) Soai, K.; Niwa, S.; *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 833-856. b) Pu, L.; Yu, H. -B.; *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 757-824. c) Yus, M.; Ramón, D. J.; *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 2111-2119. d) Hatano, M.; Miyamoto, T.; Ishihara, K.; *Curr. Org. Chem.*, **2007**, *11*, 127-157. e) Hatano, M.; Ishihara, K.; *Synthesis*, **2008**, 1647-1675.
- ²¹ Sasaki, S.; Yamauchi, T.; Kubo, H.; Kanai, M.; Ishii, A.; Higashiyama, K. *Tetrahedron Letters* **2005**, 1497-1500.
- ²² Linderman, R. J.; Jamois, E. A.; *J. Fluorine Chemistry* **1991**, 79-91.
- ²³ Yearik, K.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 17, 3915-3918.
- ²⁴ Arai, T.; Watanabe, M.; Yaganisawa, A.; *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3595-3597.
- ²⁵ Genov, M.; Martínez-Ilarduya, J. M.; Calvillo-Barahona, M.; Espinet, P.; *Organometallics*, **2010**, *29*, 6402-6407.
- ²⁶ Calvillo-Barahona, M.; Casares, J. A.; Cordovilla, C.; Genov, M. N.; Martínez-Ilarduya, J. M.; Espinet, P.; *Chem. Eur. J.*; **2014**, *20*, 14800-14806.