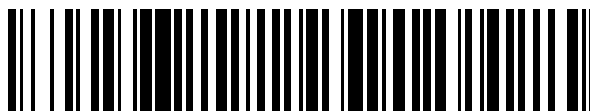


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 451**

51 Int. Cl.:

C07B 39/00	(2006.01) C07C 41/50	(2006.01)
C07C 17/269	(2006.01) C07C 45/45	(2006.01)
C07C 17/32	(2006.01) C07D 213/26	(2006.01)
C07C 201/12	(2006.01) C07D 307/42	(2006.01)
C07C 29/40	(2006.01) C07D 307/44	(2006.01)
C07C 29/62	(2006.01) C07F 7/08	(2006.01)
C07C 29/72	(2006.01)	
C07C 303/16	(2006.01)	
C07C 41/01	(2006.01)	
C07C 41/30	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.04.2012** **PCT/US2012/034228**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2012** **WO12148772**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2012** **E 12776629 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018** **EP 2712367**

54 Título: **Trifluorometilaciones directas usando trifluorometano**

30 Prioridad:

28.04.2011 US 201161480092 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.02.2019

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA
(100.0%)
1150 South Olive Street, Suite 2300
Los Angeles, CA 90015-2477, US**

72 Inventor/es:

**PRAKASH, G.K. SURYA;
JOG, PARAG V.;
BATAMACK, PATRICE T.D. y
OLAH, GEORGE A.**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 701 451 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Trifluorometilaciones directas usando trifluorometano.

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere a métodos para la trifluorometilación directa de clorosilanos, compuestos de carbonilo, ésteres, aldehídos, cetonas, chalconas, formiatos de alquilo, haluros de alquilo, boratos de alquilo, dióxido de carbono y azufre usando trifluorometano (CF_3H) como agente de trifluorometilación que no agota la capa de ozono.

10 **Técnica anterior**

El grupo trifluorometilo desempeña un papel fundamental en muchos sectores industriales tales como productos farmacéuticos, productos agroquímicos, tintes, polímeros y química de materiales. Se sabe bien que la introducción de flúor en dianas farmacéuticas aumenta la posibilidad de que tales compuestos actúen como "compuestos principales" en casi diez veces (Taj, S. A. S. Chemical Industry Digest, 2008, 21, 92-98). El grupo trifluorometilo aumenta la lipofilia de compuestos biológicamente activos de modo que puede absorberlos el cuerpo fácilmente y pueden alcanzar sitios de unión específicos más eficazmente (Mueller, K., Faeh, C. y Diederich, F. Science 2007, 317, 1881-1886; Cho, E. J., Senecal, T. D., Kinzel, T., Zhang, Y., Watson, D. A. y Buchwald, S. L. Science 2010, 328, 1679-1681).

En consecuencia, el desafío clave en el campo es desarrollar métodos de trifluorometilación más seguros, más baratos, respetuosos con el medio ambiente y más eficaces. La trifluorometilación nucleófila es más atractiva y está mejor estudiada para sintetizar una variedad de elementos estructurales trifluorometilados. El reactivo más común de elección para la trifluorometilación nucleófila es trifluorometiltrimetilsilano (TMS-CF_3), 1, también conocido como reactivo de Ruppert-Prakash (Ruppert, I., Schlich, K. y Volbach, W. Tetrahedron Lett., 1984, 25, 2195-2198; Ramaiah, P., Krishnamurti, R. y Prakash, G. K. S. Org. Synth., 1995, 72, 232-40). El trifluorometiltrimetilsilano, 1, actúa como equivalente de "trifluorometánido" en reacciones de trifluorometilación nucleófila (Prakash, G. K. S., Krishnamurti, R. y Olah, G. A. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 393-395). Se ha desarrollado ya una variedad de métodos usando este reactivo para llevar a cabo la trifluorometilación nucleófila de aldehídos, cetonas, ésteres, iminas y muchos otros electrófilos (tanto aquirales como proquirales). (Prakash, G. K. S. y Yudin, A. K. Chem. Rev., 1997, 97, 757-786; Singh, R. P. y Shreeve, J. M. Tetrahedron, 2000, 56, 7613-7632; Prakash, G. K. S. y Hu, J. ACS Symp. Ser., 2005, 911, 16-56; Mizuta, S., Shibata, N., Sato, T., Fujimoto, H., Nakamura, S. y Toru, T. Synlett, 2006, 267-270; Kawai, H., Kusuda, A., Mizuta, S., Nakamura, S., Funahashi, Y., Masuda, H. y Shibata, N. J. Fluorine Chem., 2009, 130, 762-765). TMS-CF_3 (1) está disponible comercialmente y es muy fácil de manejar líquido (p.e. = 54-55°C), tanto a escala industrial como de laboratorio.

La síntesis de TMS-CF_3 también está bien estudiada y hay varios métodos, que se notificaron anteriormente (Ruppert, I., Schlich, K. y Volbach, W. Tetrahedron Lett., 1984, 25, 2195-2198; Ramaiah, P., Krishnamurti, R. y Prakash, G. K. S. Org. Synth., 1995, 72, 232-40; Beckers, H., Buerger, H., Bursch, P. y Ruppert, I. J. Organomet. Chem., 1986, 316, 41-50; Pawelke, G. J. Fluorine Chem., 1989, 42, 429-33; Deffieux, D., Bordeau, M., Biran, C. y Dunogues, J. Organometallics, 1994, 13, 2415-2422; Grobe, J. y Hegge, J. Synlett, 1995, 641-2; Prakash, G. K. S., Yudin, A. K., Deffieux, D. y Olah, G. A. Synlett, 1996, 151-3; Martynov, B. I. y Stepanov, A. A. J. Fluorine Chem., 1997, 85, 127-128; Prakash, G. K. S., Hu, J. y Olah, G. A. J. Org. Chem., 2003, 68, 4457-4463; Prakash, G. K. S., Hu, J. y Olah, G. A. 2004, documento US 2004/0230079 (A1), 33 p.; Prakash, G. K. S., Hu, J., Olah, G. A. y Wang, Y. 2005, documento US 2006/0052643 (A1), 28 p.). Este reactivo puede prepararse mediante procedimientos electroquímicos (Prakash, G. K. S., Deffieux, D., Yudin, A. K. y Olah, G. A. Synlett, 1994, 1057-8). En la mayoría de estos métodos los componentes de partida de trifluorometilo reales incluyen CF_3I , (Pawelke, G. J. Fluorine Chem., 1989, 42, 429-33) CF_3Br (Ruppert, I., Schlich, K. y Volbach, W. Tetrahedron Lett., 1984, 25, 2195-2198; Ramaiah, P., Krishnamurti, R. y Prakash, G. K. S. Org. Synth., 1995, 72, 232-40), etc. Tanto CF_3Br como CF_3I son gases conocidos que agotan la capa de ozono y además su uso está regulándose (protocolo de Montreal), lo que ha dado como resultado una ralentización del desarrollo de la síntesis de TMS-CF_3 a gran escala industrial. Intuitivamente, la fuente más sencilla y que ahorra bastantes átomos del resto CF_3 sería trifluorometano (CF_3H). Ya se ha notificado una síntesis de múltiples etapas de TMS-CF_3 (1) usando trifluorometano (por medio de sulfuro de trifluorometilo, sulfóxidos y sulfonas) y clorosilanos usando un método de trifluorometilación mediada por Mg. (Prakash, G. K. S., Hu, J. y Olah, G. A. J. Org. Chem., 2003, 68, 4457-4463; Prakash, G. K. S., Hu, J. y Olah, G. A. 2004, documento US 2004/0230079 (A1), 33 p.). Sin embargo, todavía es esquiva la trifluorometilación directa de clorosilanos con trifluorometano para sintetizar 1 y otros silanos trifluorometilados superiores. Esto se debe principalmente a la inestabilidad inherente y muy bien documentada del anión de trifluorometilo incluso a temperaturas muy bajas. Se sabe que el anión de trifluorometilo (CF_3^-), debido a su carga negativa concentrada alrededor del átomo de carbono, se descompone rápidamente para dar ión fluoruro (F^-) y un carbeno singlete deficiente en electrones, difluorocarbano, ($:\text{CF}_2$) (Prakash, G. K. S. y Mandal, M. J. Fluorine Chem., 2001, 112, 123-131; Large, S., Roques, N. y Langlois, B. R. J. Org. Chem., 2000, 65, 8848-8856; Billard, T., Bruns, S. y Langlois, B. R. Org. Lett., 2000, 2, 2101-2103; Billard, T., Langlois, B. R. y Blond, G. Eur. J. Org. Chem., 2001, 1467-1471; Russell, J. y Roques, N. Tetrahedron, 1998, 54, 13771-13782; Langlois, B. R. y Billard, T. Synthesis, 2003, 185-194).

El trifluorometano, un subproducto de la industria del teflón, se produce en grandes cantidades a escala industrial. Ya se ha notificado su producción eficaz por medio de fluoración de metano con fluoruro de hidrógeno y cloro. (Webster, J. L. y Lerou, J. J. 1995, documento US 5.446.218 (A) 8 p. contenido en parte del documento estadounidense con n.º de serie 51.917, abandonado). Es un gas no tóxico, que no agota la capa de ozono, pero que tiene un efecto invernadero potente, lo que descarta su uso como refrigerante. El uso de gas trifluorometano en química orgánica sintética es un gran desafío por una variedad de motivos tales como su bajo punto de ebullición (p.e. = -83°C), pKa relativamente alto (25-28) y baja reactividad (siendo un ácido relativamente débil). Por otro lado, esto también puede considerarse como una oportunidad interesante para desarrollar métodos de síntesis útiles mediante los cuales podría convertirse un subproducto no utilizado y que se acumula, que supone una preocupación medioambiental (debido al potencial de calentamiento por efecto invernadero) en intereses prácticos.

En 1991, Shono y colaboradores mostraron que puede usarse una base generada electroquímicamente usando 2-pirrolidona para desprotonar trifluorometano, lo que genera *in situ* equivalente de anión de trifluorometilo que luego trifluorometila aldehídos y cetonas (Shono, T., Ishifune, M., Okada, T. y Kashimura, S. J. Org. Chem., 1991, 56, 2-4). Troupel y colaboradores también mostraron que una base fuerte generada por reducción catódica de yodobenceno puede desprotonar trifluorometano y en consecuencia puede añadirse luego a aldehídos (Barhdadi, R., Troupel, M. y Perichon, J. Chem. Commun., 1998, 1251-1252). Posteriormente, dos grupos de investigación han llevado a cabo un trabajo extenso en donde se usa trifluorometano como fuente de anión de trifluorometilo. Normant *et al.* publicaron su trabajo sobre la trifluorometilación de aldehídos mediante desprotonación de trifluorometano usando Dimsil-K (base generada a partir de DMSO) en DMF (Folléas, B., Marek, I., Normant, J.-F. y Jalmes, L. S. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 2973-2976). Se postuló que un aducto de CF_3^- y DMF (hemiaminolato) actúa como depósito de anión CF_3^- y era el producto intermedio de transferencia de trifluorometilo verdadero. Posteriormente, Langlois, Roques y colaboradores notificaron la trifluorometilación de aldehídos, cetonas no enolizables y disulfuros con un exceso de CF_3H y bases fuertes en DMF como disolvente, todos los cuales se incluyen en el presente documento como referencia (Large, S., Roques, N. y Langlois, B. R. J. Org. Chem., 2000, 65, 8848-8856; Roques, N., Russell, J., Langlois, B., Saint-Jalmes, L., Large, S. y *et al.* 1998, documento WO 98/22435 (A1), 105 p.; Roques, N. y Russell, J. 1997, documento US 6.355.849 (B1), 32 p.; Langlois, B., Billard, T. y Garlyauskayte, R. 2003, documento FR 2827285 (A1), 22 p.). Sin embargo, este método se limita al uso de dimetilformamida (o cualquier reactivo que contenga amida) para atrapar el anión de trifluorometilo en un hemi-aminolato y en ausencia del cual la reacción no parece que funcione bien. Además, en todas las reacciones notificadas se usó un exceso de trifluorometano para lograr las reacciones de trifluorometilación deseadas.

Basándose en lo anterior, está bastante claro que existe la necesidad de desarrollar más métodos de trifluorometilación directa más nuevos, que usen trifluorometano como fuente de trifluorometilación directa. Estos métodos deben ser útiles en la síntesis y versátiles; prácticos, no restringidos (sin ningún requisito previo de trampa de disolvente tal como DMF) en cuanto a disolventes usados para la reacción y sin el uso de exceso de gas trifluorometano. Lo más beneficioso sería una reacción de una única etapa entre el anión de trifluorometilo (CF_3^-), generado *in situ* a partir de trifluorometano, y un electrófilo dado en condiciones de reacción adecuadas. Tales métodos no sólo solucionarían el problema medioambiental, al que nos enfrentaremos en el futuro debido a una acumulación en exceso de este gas, sino que también proporcionaría aplicaciones de síntesis prácticas.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un método para preparar un sustrato trifluorometilado, que comprende hacer reaccionar un sustrato que puede fluorometilarse con trifluorometano en presencia de una base en condiciones suficientes para trifluorometilar el sustrato. El sustrato que puede fluorometilarse comprende generalmente un compuesto seleccionado del grupo que consiste en clorosilanos, compuestos de carbonilo, aldehídos, cetonas, chalconas, formiatos de alquilo, haluros de alquilo, boratos de alquilo, dióxido de carbono y azufre. El sustrato que puede fluorometilarse comprende normalmente clorotrimetilsilano, clorotrietilsilano, clorotriisopropilsilano, cloro(*t*-butildimetil)silano, cloro(tris(trimetilsilil))silano, diclorodietilsilano, benzaldehído, *p*-anisaldehído, 3-metilbenzalaldehído, 1-antracenalaldehído, furan-2-carboxaldehído, benzofenona, 4-metoxibenzofenona, 4-metilbenzofenona, 3-nitrobenzofenona, chalcona, 4'-metoxichalcona, 4'-nitrochalcona, benzoato de metilo, trimetoxiborato, tributilborato, azufre elemental, formiato de metilo o formiato de etilo. Cuando se usa una cetona o compuesto de carbonilo, es preferiblemente un compuesto no enolizable.

La reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de un disolvente en ausencia de dimetilformamida (DMF) de dietil éter, poliéteres, disolventes de hidrocarburo (tolueno, benceno, etc.), dimetil éter, dimetoximetano (glima), dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP) o triamida hexametilfosfórica (HMPA).

La base comprende un alcóxido (polialcóxido) o sal de metal alcalino de silazano (polisilazano) o una combinación de los mismos. Además, las condiciones de reacción incluyen generalmente una temperatura de entre -90°C y 130°C durante un tiempo de entre 30 minutos y 24 horas. Un experto en la técnica puede determinar las condiciones óptimas para cualquier reactivo particular mediante experimentación de rutina.

El sustrato que puede fluorometilarse comprende clorosilanos, aldehídos, benzoato de metilo, chalconas o cetonas no enolizables, el agente de trifluorometilación es trifluorometano y la base comprende un alcóxido (polialcóxido) o

sal de metal alcalino de silazano (polisilazano) o una combinación de los mismos, y el método comprende además añadir la base a una mezcla que incluye el sustrato y el agente de trifluorometilación para formar una mezcla de reacción, agitar la mezcla de reacción a de -80°C a -70°C y calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente para trifluorometilar el sustrato. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente durante de 2 a 20 horas. Ventajosamente, la mezcla de reacción se agita vigorosamente mediante métodos de o bien agitación magnética o bien agitación mecánica en todo momento.

Cuando el sustrato que puede fluorometilarse comprende trialquilboratos, estos pueden convertirse *in situ* en trifluorometiltrifluoroboratos.

Cuando el sustrato que puede fluorometilarse es azufre elemental, puede trifluorometilarse a un producto intermedio de azufre trifluorometilado, que entonces puede oxidarse *in situ* para formar ácido trifluorometanosulfónico.

Los productos trifluorometilados preferidos incluyen trifluorometil(trimetil)silano, trifluorometil(trietil)silano, trifluorometil(triisopropil)silano, (trifluorometil)t-butildimetilsilano, tris(trimetilsilil)trifluorometilsilano, dietil-bis(trifluorometil)silano, 2,2,2-trifluoro-1-feniletanol, (trifluorometil)trifluoroborato de potasio, ácido trifluorometanosulfónico, 1-metoxi-2,2,2-trifluoroetanol o 1-etoxi-2,2,2-trifluoroetanol.

La invención también se refiere al uso de trifluorometano para trifluorometilar un sustrato que puede fluorometilarse en presencia de una base en condiciones suficientes para trifluorometilar el sustrato. Tal como se indica en el presente documento, el sustrato que puede fluorometilarse comprende generalmente un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de carbonilo, clorosilanos, ésteres, aldehídos, cetonas, chalconas, haluros de alquilo, formiatos de alquilo, boratos de alquilo, dióxido de carbono y azufre.

Breve descripción de las figuras de los dibujos

Los beneficios y ventajas de la presente invención se conocerán y entenderán mejor tras una revisión de la siguiente descripción detallada en combinación con las figuras de los dibujos adjuntos, en las que:

la figura 1 es un gráfico de los resultados de un experimento espectroscópico de ^{19}F -RMN a baja temperatura.

Descripción detallada de la invención

El propósito y las ventajas de la presente invención se expondrán en y resultarán evidentes a partir de la descripción que sigue, así como se aprenderán mediante la práctica de la invención. Se conseguirán y lograrán ventajas adicionales de la invención mediante las reacciones particularmente indicadas en la descripción escrita y las reivindicaciones de la misma, así como a partir de las figuras adjuntas. Para lograr estar y otras ventajas y según el propósito de la invención, tal como se realiza y describe en el presente documento, la invención incluye un método conveniente de trifluorometilación de un sustrato o compuesto que puede fluorometilarse tal como se indica como ejemplo de un agente de trifluorometilación.

Ha habido un interés prolongado, a lo largo de los años, en la mejora de los métodos de síntesis para la trifluorometilación directa usando trifluorometano como agente de trifluorometilación. En el presente documento se dan a conocer nuevos métodos de trifluorometilación directa, usando trifluorometano (CF_3H) como fuente de "trifluorometilo", para trifluorometilar clorosilanos, compuestos de carbonilo tales como ésteres, haluros de arilo, aldehídos, cetonas, chalconas, formiatos de alquilo, haluros de alquilo, haluros de arilo, boratos de alquilo, dióxido de carbono y azufre. Los detalles de estos métodos se comentan a continuación.

La invención proporciona ahora un método de trifluorometilación directa usando trifluorometano como especie de fluorometilación y agente de trifluorometilación. Un sustrato o compuesto que puede fluorometilarse es el que puede trifluorometilarse en este procedimiento de fluorometilación. Una "especie de trifluorometilación" tal como se usa el término en el presente documento es para un agente que puede generar una especie de trifluorometilación que puede formar un enlace con el sustrato que puede fluorometilarse.

En particular, el presente método se usa para preparar un sustrato trifluorometilado haciendo reaccionar un sustrato que puede fluorometilarse con trifluorometano en presencia de un alcóxido, polialcóxido o sal de metal de silazano (polisilazano) en condiciones suficientes para trifluorometilar el sustrato; en el que el sustrato que puede fluorometilarse comprende preferiblemente un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de carbonilo, clorosilanos, aldehídos, cetonas, chalconas, ésteres, haluros de alquilo, formiatos de alquilo, boratos de alquilo y azufre. Por tanto, en la descripción que sigue, se hará referencia a esta realización preferida.

Se incluyen en la invención electrófilos específicos de la siguiente naturaleza:

1. $\text{R}_3\text{-Si-X}$, donde R podría ser grupos alquilo o arilo sustituidos o no sustituidos y X podría ser cualquier halógeno excepto flúor (F), preferiblemente cloro (Cl).

2. Compuestos de carbonilo de fórmula general $R-CO-R'$ en donde $R, R' = H$, grupos alquilo, arilo, O-alquilo y $-CH=CH-Ar$.

3. $R-CH_2-X$, donde R podría ser grupos alquilo o arilo sustituidos o no sustituidos y X podría ser cualquier halógeno excepto flúor (F).

5. $B(OR)_3$, donde R podría ser grupos alquilo o arilo sustituidos o no sustituidos.

6. Dióxido de carbono.

7. Cualquier fuente de azufre incluyendo todos los estados de oxidación del azufre tales como $S(II)$, $S(IV)$, etc., siendo la fuente más preferida azufre elemental.

Todas las reacciones se realizan preferiblemente bajo una atmósfera inerte. Los disolventes usados en el presente documento incluyen pero no se limitan a disolventes etéreos (para sustratos que contienen carbonilo y $R-CH_2-X$), que contienen al menos un átomo de oxígeno y en algunos casos disolventes de hidrocarburo (que contienen sólo carbono e hidrógeno) con la ausencia de cualquier heteroátomo. Las reacciones pueden realizarse en el intervalo de temperatura de $-78^\circ C$ a $130^\circ C$, preferiblemente a $-78^\circ C$ en la primera etapa de la reacción en caso de halosilanos, $-40^\circ C$, para sustratos que contienen carbonilo y $R-CH_2-X$. Las bases preferidas para esta reacción comprenden un alcóxido, polialcóxido o sal de metal alcalino de silazano o una combinación de los mismos y en particular son sales de potasio de silazanos y polisilazanos, que contienen átomos de nitrógeno (entre 1-5, preferiblemente 1) y átomos de silicio (entre 1-10, preferiblemente 2) o alcoholes con grupo alquilo ramificado adecuadamente que contiene 1-20, preferiblemente entre 3-10 átomos de carbono, siendo el más preferido butilo terciario.

La base se disuelve en un disolvente apropiado antes de la reacción y estaba presente como suspensión a la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción. El tiempo de reacción podría ser de entre 1-20 horas, preferiblemente 1-5 horas para halosilanos y 1-16 horas para sustratos de carbonilo y haluros de arilo.

En una realización preferida de la invención, la base de alcóxido, polialcóxido o sal de silazano (polisilazano) se añade a una mezcla que contiene el sustrato y agente de trifluorometilación. La mezcla de reacción se agita a una primera temperatura, y luego se calienta hasta una segunda temperatura. Preferiblemente la mezcla se calienta hasta temperatura ambiente, entre 20 y $25^\circ C$, durante de 2 a 20 horas y preferiblemente durante 5-6 horas.

1. Fluorometilación de sustratos que contienen silicio

Todas las condiciones de reacción se han optimizado cuidadosamente para cada tipo de sustrato. Los parámetros que es necesario optimizar incluyen equivalente de trifluorometano, base y sustrato. La optimización en la cantidad de disolvente fue también útil (véase la tabla 1 para los detalles de las condiciones de optimización). El gas trifluorometano se sabe que forma enlaces de hidrógeno (y por tanto se disuelve fácilmente) con muchos de los disolventes etéreos. Se realizaron las reacciones iniciales en tetrahidrofurano (THF) seco. Se sabe que el trifluorometano forma un enlace de hidrógeno con el oxígeno del THF y por tanto tiene una buena solubilidad en THF. El intento inicial de desprotonar trifluorometano con una disolución comercial de hexametildisilazida de potasio (1 M en THF) en presencia de cloruro de trimetilsililo (TMS-Cl) a $-40^\circ C$ produjo, junto con muchos otros picos, un nuevo pico de flúor en ^{19}F -RMN a $-67,3$ ppm, que correspondía al desplazamiento químico del grupo trifluorometilo en (trifluorometil)trimetilsilano (TMS- CF_3). La optimización de todas las condiciones de reacción se llevó a cabo para maximizar el rendimiento de la trifluorometilación de clorosilano y minimizar cualquier reacción secundaria para formar otros subproductos tales como TMS-F (observado como producto secundario principal en esta reacción). El orden de adición de todos los reactivos se optimizó y las mejores condiciones optimizadas en THF parecían ser aquellas en las que se hizo burbujear trifluorometano en THF seco a $-78^\circ C$ seguido por la adición de TMS-Cl puro. Se agitó esta mezcla a $-78^\circ C$ durante unos cuantos minutos antes de la adición de KHMDS (1 M en disolución de THF) gota a gota lentamente con agitación muy eficaz. La RMN (^{19}F) de una alícuota de la mezcla de reacción retirada tras 15 minutos de agitación a $-78^\circ C$ mostró el producto trifluorometilado deseado con buena conversión ($\sim 44\%$, mediante 1H -RMN, patrón interno, $PhCF_3$).

La presencia de iones de potasio en la mezcla de reacción es importante, lo que es también evidente a partir de las observaciones previas en la bibliografía (Billard, T., Langlois, Bernard R. y Blond, G. Eur. J. Org. Chem., 2001, 1467-1471). Además de esto, el aislamiento y la purificación de TMS- CF_3 fue extremadamente difícil cuando se realizaron las reacciones en THF. La separación de TMS- CF_3 de la tris(trimetilsilil)amina, que se formaba en la reacción como producto secundario, fue difícil. Por tanto, se examinaron otros disolventes para esta transformación. Mientras que la mayoría de los disolventes etéreos funcionan muy bien para la transformación, el tolueno (un disolvente de hidrocarburo aromático) como disolvente parecía funcionar bien con formación mínima de TMS-F en las condiciones optimizadas. Entonces se optimizaron las condiciones de reacción en tolueno (un disolvente de hidrocarburo aromático), y con el procedimiento optimizado el porcentaje de conversión en TMS- CF_3 fue mayor del 90% y se aisló el producto puro mediante destilación con un rendimiento global del 80% (véase la tabla 1).

Tabla 1: Optimización de las condiciones de reacción para la trifluorometilación directa de cloruro de trimetilsililo

(TMS-Cl) usando trifluorometano (CF₃H)

$\text{CF}_3\text{H} + \text{Base} + \text{H}_3\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{Si}}}-\text{Cl} \xrightarrow[\text{Temperatura}]{\text{Disolvente}} \text{H}_3\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{Si}}}-\text{CF}_3$						
Entrada	CF ₃ H	Base (eq.)	TMS-Cl (eq.)	Temp. °C	Disolvente	% de conversión en 1 mediante ¹⁹ F-RMN
1	Exceso	KHMDS (1 eq.)	1	-78	THF	60
2	Exceso	KHMDS (1 eq.)	1	-10	THF	15
3	Exceso	KHMDS (1 eq.)	1	25	THF	0
4	Exceso	tBuOK (1 eq.)	1	-78	THF	0
5	Exceso	NaHMDS (1 eq.)	1	-78	THF	0
6	Exceso	LiHMDS (1 eq.)	1	-78	THF	0
7	Exceso	HKMDS (1 eq.)	1	-60 a -78	N-metilmorfolina	0
8	Exceso	KHMDS (1 eq.)	1	-78	Diglima	0
9	Exceso	KHMDS (1 eq.)	1	-78	1,2-Dietoxietano	0
10	Exceso	KHMDS (1 eq.)	1	-50 a -78	Dimetoxietano	75
11	Exceso	KHMDS (1 eq.)	1	-50	m-Anisol	0
12	Exceso	KHMDS (1 eq.)	1	-78	Dibutil éter	0
13	Exceso	KHMDS (1 eq.)	1	-78	Dimetil éter	85
14	Exceso	t-BuOK (1eq.)	1	-78	Dimetil éter	0
15	Exceso	KHMDS (1 eq.)	1	-78	Dietil éter	57
16	0,1 M 0,2 (1 eq.)	KHMDS (1 eq.)	1	-78	THF	63
17	0,46 M (1 eq.)	KHMDS (1 eq.)	1	-78	THF	63
18	(1 eq.)	KHMDS (1 eq.)	1	-78	THF	70
19	0,7 M (1 eq.)	KHMDS (1 eq.)	1	-78	THF	66
20	(1 eq.)	KHMDS (1 eq.)	1	-78	THF	54
21	3,06 M (1 eq.)	KHMDS (1 eq.)	1	-78	THF	55
22	0,5 M (1 eq.)	KHMDS (1 eq.)	1	-78	Tolueno	68
23	1 eq	KHMDS (1 eq.)	1,05	-78	Tolueno	97 (80)*
24	1 eq	KHMDS (1 eq.)	1,05	-78	Dietil éter	96
*-rendimiento aislado (véase la sección experimental)						

Con el interés actual en reacciones de trifluorometilación catalizadas por paladio, otros trifluorometilsilanos [tales como trifluorometiltrietilsilano (TES-CF₃)] están convirtiéndose en una fuente cada vez más importante del grupo trifluorometilo debido a sus puntos de ebullición superiores. El protocolo desarrollado se extendió para sintetizar otros silanos trifluorometilados importantes en la síntesis con buenos rendimientos usando éter como disolvente puesto que los puntos de ebullición de la mayoría de los silanos trifluorometilados estaban muy próximos al punto de ebullición de tolueno. Las preparaciones sintéticas de otros silanos trifluorometilados están muy bien establecidas en la bibliografía usando haluros de trifluorometilo, sin embargo, por lo que conocen los inventores, el mayor rendimiento notificado de (trifluorometil)triisopropilsilano es del 9% mientras que con la presente metodología, el mismo compuesto puede obtenerse con un rendimiento aislado del 78% (tabla 2).

Tabla 2: Trifluorometilación directa de cloruros de sililo usando trifluorometano (CF₃H)

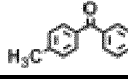
Entrada	Cloruro de sililo	Producto	% de rendimiento	¹⁹ F-RMN en ppm
1			80	-67,3
2			71	-61,3
3			78	-55,4
4			42	-61,8
5			68	-41,4
6			44	-60,2

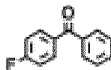
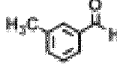
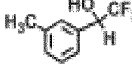
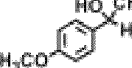
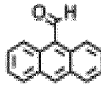
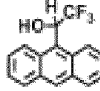
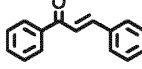
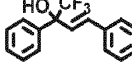
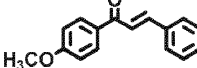
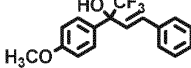
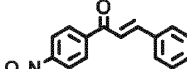
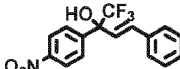
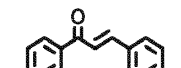
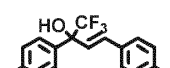
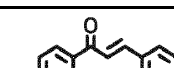
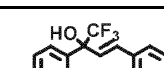
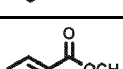
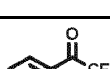
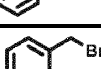
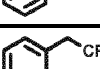
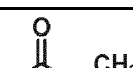
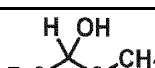
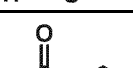
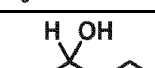
Además de las reacciones de monotrifluorometilación, la bistrifluorometilación de diclorodimetilsilano y diclorodietilsilano usando esta metodología para obtener bis(trifluorometil)dimetilsilano y bis(trifluorometil)dietilsilano, compuestos previamente inaccesibles, respectivamente, con buenos rendimientos. Sin embargo, el aislamiento de bis(trifluorometil)dimetilsilano era difícil debido a su bajo punto de ebullición (p.e. 30°C). La misma metodología puede aplicarse también para sintetizar feniltris(trifluorometil)silano (a partir de triclorofenilsilano), sin embargo, se observaron otros productos (basándose en ¹⁹F-RMN) en la reacción. De manera similar, se observó tetrakis(trifluorometil)silano (a partir de tetracloruro de silicio) mediante ¹⁹F-RMN junto con otros productos fluorados (posiblemente, silanos mono, bis y tris-trifluorometilados). Debido a la complejidad de la ¹⁹F-RMN, no se continuó adicionalmente con el aislamiento y la purificación de estos productos tris y tetrakis(trifluorometilados).

2. Fluorometilación de electrófilos de carbono (aldehídos, cetonas no enolizables, chalconas, ésteres aromáticos, haluros de bencilo y formiatos de alquilo)

Ya se ha notificado la trifluorometilación de aldehídos y cetonas no enolizables a partir de fluoroformo. Sin embargo, en todos los casos, se usó un exceso de trifluorometano y la mayoría de las reacciones se llevaron a cabo en presencia de dimetilformamida (DMF), o bien como disolvente o bien en cantidades catalíticas. Alentados por los resultados de la trifluorometilación de silanos en disolventes apolares tales como éter o tolueno, se continuó con la trifluorometilación de aldehídos y cetonas no enolizables en las condiciones de reacción recién descubiertas. La trifluorometilación de cetonas no enolizables transcurrió sin problemas y se obtuvieron los correspondientes productos trifluorometilados con buenos rendimientos usando KHMDS para desprotonar trifluorometano usando dietil éter como disolvente. De manera más importante, se usó trifluorometano en cantidades equimolares en comparación con la cetona y KHMDS (tabla 3). En el caso de cetonas enolizables, la condensación aldólica prevaleció en éter, en THF y tolueno los productos trifluorometilados estaban ausentes.

Tabla 3: Trifluorometilación directa de aldehídos, cetonas no enolizables, chalconas, ésteres, haluros de alquilo y formiatos usando trifluorometano (CF₃H)

Entrada	Sustrato de carbonilo	Producto	% de rendimiento	¹⁹ F-RMN
1			71	-74,8
2			54	-75
3			53	-74,9

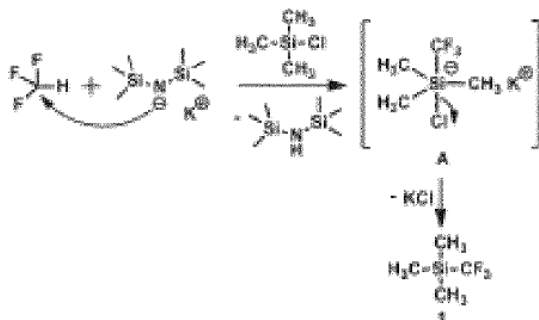
4			78	-74,9
5			81	-75
6			49	-77,4
7			42	-75,6
8			34	-78,8
9			43	-78,5
10			51	-74,5
11			67	-79,0
12			63	-79,0
13			0	-
14			38	-79,3
15			60	-79,3
16			30*	-71,8
17			10*	-66,6
18			20*	
19			20*	
* - % de conversión basándose en el análisis de ^{19}F -RMN				

No sorprendentemente, en el caso de aldehídos, cuando se usó KHMDS como base para desprotonar trifluorometano en THF, no se observó ninguno de los productos trifluorometilados debido a la reacción de Cannizzaro competitiva entre dos moléculas de aldehído en las condiciones de reacción empleadas. Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción en THF seco (en ausencia completa de DMF) y con *t*-BuOK en lugar de KHMDS, se logró la trifluorometilación de aldehídos aromáticos, aunque en bajos rendimientos, incluso con el uso de un equivalente de trifluorometano.

Mecanicamente, la reacción para producir TMS- CF_3 parece avanzar mediante desprotonación de trifluorometano con hexametildisilazida de potasio para generar anión de trifluorometilo, que forma inmediatamente una especie de silicio pentacoordinada (A) con TMS-Cl que finalmente pierde el ión cloruro y genera trifluorometiltrimetilsilano

(esquema 1).

Esquema 1:



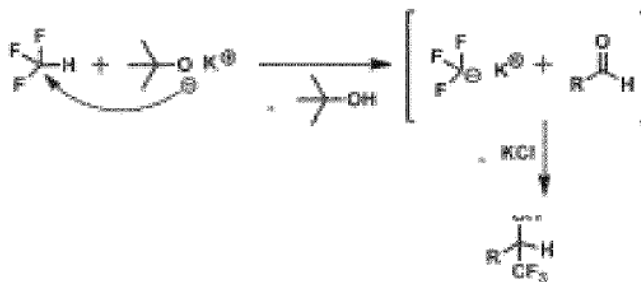
5

Con el fin de determinar si este mecanismo es viable y si la especie A puede observarse espectroscópicamente, se realizó un experimento a baja temperatura. A -78°C , se hizo burbujear CF_3H en una disolución de tolueno- d_8 y se registraron sus espectros de ^{19}F -RMN. A este tubo de RMN, se le añadió una disolución de hexametildisilazida de potasio y TMS-Cl (que se preparó previamente mezclando los dos reactivos en tolueno a -78°C). Inmediatamente, se registró el espectro de ^{19}F -RMN de esta mezcla de reacción y se continuó la recogida de ^{19}F -RMN durante 20 minutos (a intervalos de 5 minutos) y luego se aumentó gradualmente la temperatura de la sonda de RMN desde -78°C hasta temperatura ambiente (TA) a lo largo de un periodo de 45 min. El primer espectro se registró poco después de la adición de la base y la mezcla de TMS-Cl mostró presencia del pico de producto (TMS- CF_3) además del doblete de CF_3H sin reaccionar en ^{19}F -RMN (figura 1). No se observó ninguno de los picos adicionales sustanciales en ^{19}F -RMN, además de un pico cerca de 156 ppm que corresponde a TMS-F (un producto secundario en esta reacción). Sin embargo, se observó un pico pequeño a -83 ppm en todos los casos pero desafortunadamente en este momento se desconoce su identidad. Sin embargo, este experimento muestra que la velocidad de formación de TMS- CF_3 es muy rápida, lo que podría explicarse por la afinidad bien conocida del anión de CF_3 por el centro de silicio electropositivo para formar la especie pentacoordinada tal como A.

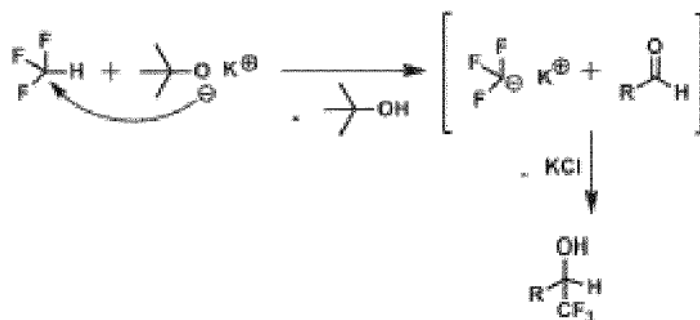
En el caso de aldehídos y cetonas no enolizables, el mecanismo de la trifluorometilación directa usando trifluorometano sería diferente (esquema 2). Aunque se ha sabido anteriormente que el anión de trifluorometilo “libre” (CF_3^-) es inestable incluso a temperaturas muy bajas, tal como se mencionó anteriormente, se logró la trifluorometilación de aldehídos (incluyendo formaldehído) y cetonas no enolizables, directamente a partir de trifluorometano tras la desprotonación sin atrapamiento/estabilización posterior del anión de trifluorometilo (generado *in situ*) con ninguna otra especie.

Esquema 2:

Aldehídos:



Cetonas no enolizables:



Esta metodología se extendió a otros sustratos electrófilos tales como chalconas, ésteres aromáticos, haluros de bencilo, sales de Cu, etc. Los haluros de bencilo (cloruro, bromuro y yoduro) mostraron sólo un 10% de conversión (mediante análisis de ^{19}F -RMN) en los correspondientes productos trifluorometilados y el producto principal observado mediante RMN fue la formación de fluoruro de bencilo. Los ésteres aromáticos también dieron las correspondientes cetonas trifluorometiladas con una conversión del 30% (mediante análisis de ^{19}F -RMN). De manera similar, la trifluorometilación de tanto formiato de etilo como formiato de metilo dio trifluoroacetaldehído etil hemiacetal y trifluoroacetaldehído metil hemiacetal con una conversión de aproximadamente el 20% basándose en el análisis de ^{19}F -RMN.

3. Fluorometilación de haluros aromáticos (no según la presente invención)

Ya se ha notificado la trifluorometilación de haluros aromáticos usando sales de cobre (Kobayashi, Y. y Kumadaki, I. Tetrahedron Lett., 1969, 4095-6; McLoughlin, V. C. R. y Thrower, J. Tetrahedron, 1969, 25, 5921-40; Kobayashi, Y., Yamamoto, K. y Kumadaki, I. Tetrahedron Lett., 1979, 4071-2; Matsui, K., Tobita, E., Ando, M. y Kondo, K. Chem. Lett., 1981, 1719-20; Umemoto, T. y Ando, A. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1986, 59, 447-52; Carr, G. E., Chambers, R. D., Holmes, T. F. y Parker, D. G. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1988, 921-6; Clark, J. H., McClinton, M. A. y Blade, R. J. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1988, 638-9; Chen, Q. y Wu, S. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1989, 705-6; Willert-Porada, M. A., Burton, D. J. y Baenziger, N. C. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1989, 1633-4; Su, D., Duan, J. y Chen, Q. Tetrahedron Lett., 1991, 32, 7689-90; Paratian, J. M., Sibille, S. y Perichon, J. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1992, 53-4; Chen, Q. y Duan, J. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1993, 1389-91; Heaton, C. A., Miller, A. K. y Powell, R. L. J. Fluorine Chem., 2001, 107, 1-3; Cottet, F. y Schlosser, M. Eur. J. Org. Chem., 2002, 327-330; Xiao, J.-C., Ye, C. y Shreeve, J. n. M. Org. Lett., 2005, 7, 1963-1965; Dubinina, G. G., Furutachi, H. y Vivic, D. A. J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 8600-8601; Dubinina, G. G., Ogikubo, J. y Vivic, D. A. Organometallics, 2008, 27, 6233-6235; Oishi, M., Kondo, H. y Amii, H. Chem. Commun., 2009, 1909-1911; Sato, K., Tarui, A., Omote, M., Ando, A. y Kumadaki, I. Synthesis, 2010, 1865-1882; Lundgren, R. J. y Stradiotto, M. Angew. Chem., Int. Ed., 2010, 49, 9322-9324; Morimoto, H., Tsubogo, T., Litvinas, N. D. y Hartwig, J. F. Angew. Chem. Int. Ed., 2011, 50, 3793-3798). Sin embargo, los reactivos usados como fuente de grupo trifluorometilo han sido reactivos de haluros de silitrifluorometilo o trifluorometilo. La trifluorometilación directa de haluros aromáticos no sustituidos usando trifluorometano (CF_3H) no se ha notificado y por tanto se buscó. Inicialmente, se llevaron a cabo las reacciones en DMF como disolvente. En la tabla 3 se notifica la optimización de las condiciones de reacción. Para la conveniencia de la manipulación de los correspondientes productos trifluorometilados, se eligió 1-yodonaftaleno como haluro aromático de partida en lugar de yodobenceno (naftil- CF_3 , p.e. = 215°C frente a Ph- CF_3 p.e. = 103°C).

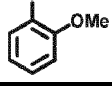
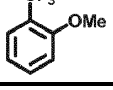
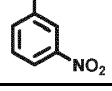
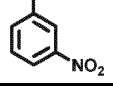
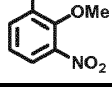
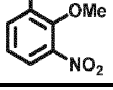
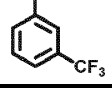
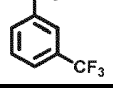
Tal como resulta evidente a partir de la tabla 4, se ha logrado la trifluorometilación directa de yoduro aromático usando trifluorometano como fuente de trifluorometilo con rendimientos moderados (~ 50%). Desafortunadamente, en presencia de 1,10-fenantrolina como ligando, no se observó ninguna especie de " CuCF_3 " en la ^{19}F -RMN de la mezcla de reacción a temperatura ambiente o incluso a temperaturas bajas (-10°C) o altas (100°C). Sin embargo, en ausencia de 1,10-fenantrolina y en presencia de un aditivo, se observó en ^{19}F -RMN una especie de CuCF_3 relativamente estable. Se llevaron a cabo las reacciones en presencia o en ausencia del ligando, sin embargo las reacciones que no usan ningún ligando dieron mejores rendimientos de los correspondientes arenos trifluorometilados. Los aditivos podrían ser cualquier componente ácido (tal como HF) o incluso éteres corona, que pueden coordinar iones de potasio en la mezcla de reacción y evitar la descomposición de especies de CuCF_3 por medio de productos intermedios de carbenoide de $\text{Cu}=\text{CF}_2$. Mecánicamente, puede descartarse la formación de hemiaminal de DMF (como especie reactiva, cuando se lleva a cabo la reacción en DMF) como especie de atrapamiento de " CF_3 " porque HMPA (triamida hexametilfosfórica), que no puede actuar como especie de atrapamiento, también produjo el 50% del producto deseado en condiciones de reacción idénticas (compárense las entradas 3 frente a 26, tabla 2). Usando la metodología descrita anteriormente, se han trifluorometilado directamente una variedad de haluros de arilo usando trifluorometano como reactivo de trifluorometilación y los resultados obtenidos se resumen en la tabla 5.

Tabla 4: Optimización de las condiciones de reacción para la trifluorometilación directa de haluros de arilo (Ar-X) usando trifluorometano (CF_3H).

$\text{Ar-X} + \text{CF}_3\text{H} + \text{CuX} + \text{1-10-fenantrolina} \xrightarrow[\text{Disolvente}]{\text{Base (E) Temperatura}} \text{Ar-CF}_3$ A B C D E F X=I X=Cl a menos que se indique otra cosa a menos que se indique otra cosa										
Entrada	A Ar: 1-naftilo, a menos que se indique otra cosa, eq.	B, eq.	C, eq.	D 1,10-fen. a menos que se indique otra cosa, eq.	Base E: t-BuOK, a menos que se indique otra cosa, eq.	Temp., °C	Tiempo en h	Disolvente	% de rendimiento de Cu-CF ₃ mediante ¹⁹ F-RMN	% de rendimiento* de F mediante ¹⁹ F-RMN
1	1	2	2	2	2	130	5	DMF	nd	41
2	1	2	2, X = I	2	2	130	16	DMF	nd	20
3	1	2	2	2	2	100	5	DMF	nd	50
4	1	2	2	2	2	100	16	DMF	nd	39
5	1	2	2	2	2	100	5	DMF	nd	45
6	1	2	4	4	2	100	5	DMF	nd	48
7	1 (Ph-I)	2	2	2	2	100	5	DMF	nd	42
8	1	2	2 C = formiato de cobre	2	2	100	5	DMF	nd	0
9	1	2	2, x = acetato	2	2	100	5	DMF	nd	33
10	1	2	2, x = óxido	2	2	100	5	DMF	nd	0
11	1	2	2, C="polvo de Cu"	2	2	100	5	DMF	nd	0
12	1	2	cianuro	2	2	100	5	DMF	nd	10
13	1	2	2	2	2	100	5	DMF	nd	50
14	1 (2-yodopiridina)	2	2	2	2	100	5	DMF	nd	27
15	1	2	2	2	2	100	5	THF	nd	0
16	1	2	2	2	2	100	5	Dimetoxietano	nd	0
17	1 (x = Cl)	2	2	2	2	100	5	DMF	nd	10
18	1	2	2	2	2	100	5	N-metilpirrolidona (NMP)	nd	20
19	1	2	2	2	1,2 (KHMDS)	100	5	DMF	nd	0
20	1	2	2	2	1,5 (LDA)	100	5	DMF	nd	0
21	1	2	2	2	1,5 (NaH)	100	5	DMF	nd	0

22	1	2	2	2	5	100	5	DMF	nd	20
23	1	2	2	2	2	TA	24	DMF	nd	20
24	1	3	2	2	2	TA	24	Tolueno	nd	0
25	1	3	3	3	3	100	5	DMF	nd	60
26	1	2	2	2	2	100	5	HMPA	nd	50
27	1,5 (Ph-I)	3	1	TREAT-HF (0,4 eq.)	2	50	24	DMF	87	35
nd- % de rendimiento no determinado *-rendimiento determinado usando C ₆ F ₆ como referencia interna										

Tabla 5: Trifluorometilación de haluros de arilo usando trifluorometano (CF₃H).

n.º de ser.	Haluro de arilo	Producto	% de rendimiento*
1			54
2			65
3			80
4			10
5			48
6			50
7			62
8			27
9			32
*- % de rendimiento determinado usando C ₆ F ₆ como referencia interna mediante ¹⁹ F-RMN			

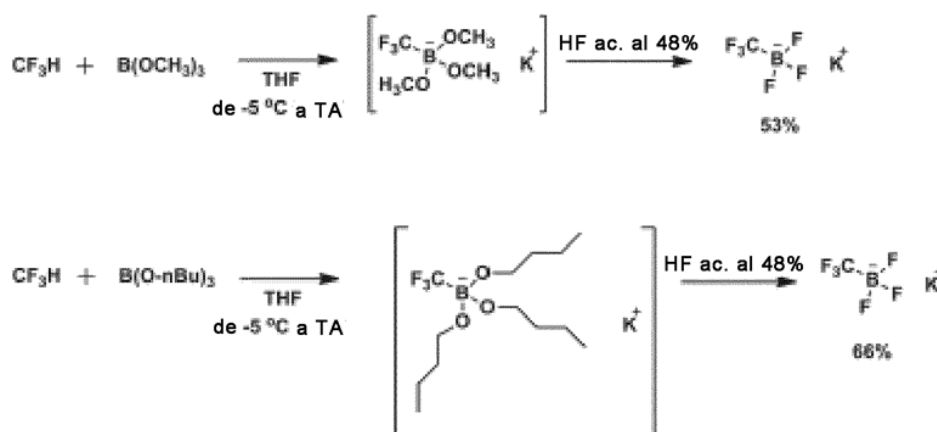
4. Fluorometilación de boratos de trialquilo

La trifluorometilación nucleófila usando reactivos de organoboro, específicamente trialquiltrifluoroboratos de potasio, está haciéndose cada vez más popular. Los electrófilos más comunes incluyen aldehídos no enolizables, N-tosiliminas (Levin, V. V., Dilman, A. D., Belyakov, P. A., Struchkova, M. I. y Tartakovsky, V. A. Tetrahedron Lett., 2011, 52, 281-284), yoduros de arilo (Knauber, T., Arkan, F., Roeschenthaler, G.-V. y Goossen, L. J. Chem.-Eur. J., 2011, 17, 2689-2697, S2689/1-S2689/83) y más recientemente boronatos de arilo (Khan, B. A., Buba, A. E. y Goossen, L. J. Chem.-Eur. J., 2012, 18, 1577-1581).

Las síntesis de los reactivos de organoboro mencionados anteriormente (trialquiltrifluorometilboratos de potasio) se notifican en la bibliografía (Molander, G. A. y Hoag, B. P. Organometallics, 2003, 22, 3313-3315; Kolomeitsev, A. A., Kadyrov, A. A., Szczepkowska-Sztolcman, J., Milewska, M., Koroniak, H., Bissky, G., Barten, J. A. y Roeschenthaler, G.-V. Tetrahedron Lett., 2003, 44, 8273-8277). Sin embargo, todos los métodos notificados usan

(trifluorometil)trimetilsilano (TMS- CF_3) como fuente de grupo trifluorometilo. No se notifica una trifluorometilación directa de boratos de trialquilo usando trifluorometano (CF_3H). Basándose en los resultados con clorosilanos, se buscó la trifluorometilación de boratos de trialquilo usando trifluorometano (CF_3H) como fuente directa de anión de trifluorometilo. Se logró la trifluorometilación de boratos de trialquilo (borato de trimetilo y borato de tri(n-butilo)) usando trifluorometano (1 equivalente) y KHMDS como base en THF a de -5°C a TA. Aunque se observó trifluorometiltrimetilborato de potasio ($\text{CF}_3\text{-B(OMe)}_3\text{K}$) mediante ^{19}F -RMN con buen rendimiento (en comparación con el patrón interno C_6F_6), el aislamiento de la sal en su forma pura a partir de la mezcla de reacción fue difícil. Esto pudo deberse posiblemente al KHMDS sin reaccionar que está presente en la mezcla de reacción que descompone el producto deseado mediante reacción adicional con el mismo. Por tanto, se decidió fluorar el trifluorometiltrimetilborato de potasio usando HF al 48% (ac.) *in situ* y aislar la correspondiente sal de trifluorometiltrifluoroborato de potasio. Esta transformación se produjo suavemente y se pudo aislar ambas sales de trifluorometiltrifluoroborato de potasio a partir de tanto trifluorometiltrimetilborato de potasio como trifluorometiltrin-butylborato de potasio (esquema 3). Esto muestra que puede lograrse la trifluorometilación de boratos de trialquilo directamente a partir de trifluorometano en condiciones básicas en THF, de nuevo en ausencia completa de DMF. Esto también demuestra que el anión de trifluorometilo “desnudo” formado tras la desprotonación de trifluorometano puede usarse directamente como fuente de trifluorometilo (fuente de CF_3) sin ninguna estabilización del anión en contraposición a las reivindicaciones previas en la bibliografía (Large, S., Roques, N. y Langlois, B. R. J. Org. Chem., 2000, 65, 8848-8856; Billard, T., Bruns, S. y Langlois, B. R. Org. Lett., 2000, 2, 2101-2103; Billard, T., Langlois, B. R. y Blond, G. Eur. J. Org. Chem., 2001, 1467-1471; Russell, J. y Roques, N. Tetrahedron, 1998, 54, 13771-13782; Langlois, B. R. y Billard, T. Synthesis, 2003, 185-194).

Esquema 3: Trifluorometilación directa de boratos de trialquilo usando trifluorometano (CF_3H).

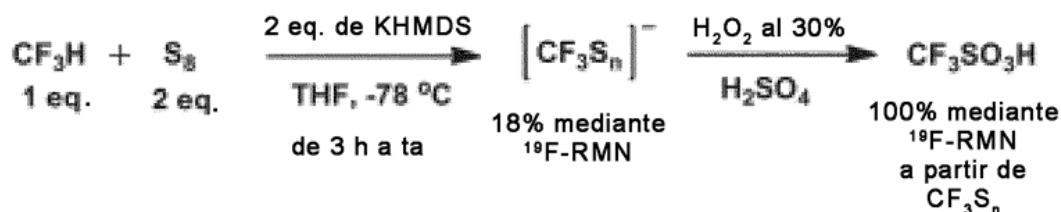


5. Fluorometilación de azufre elemental

La trifluorometilación directa de azufre elemental usando trifluorometano y la posterior oxidación de los productos obtenidos sería la síntesis más lógica y directa de ácido trifluorometanosulfónico ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, ácido trifluorometanosulfónico). A propósito, este enfoque se ha intentado en la bibliografía (Mukhopadhyay, S., Bell, A. T., Srinivas, R. V. y Smith, G. S. Org. Process Res. Dev., 2004, 8, 660-662) aunque con éxito limitado sólo (rendimiento del 1,5% basándose en CF_3H). Este método usa CF_3H en exceso, y se lleva a cabo en DMF como disolvente, que se sabe que atrapa anión de trifluorometilo (CF_3^-).

Basándose en el éxito con trifluorometilación directa usando CF_3H , se logró la trifluorometilación directa de azufre elemental (una de las fuentes más baratas de azufre disponibles). Tras examinar cuidadosamente una variedad de condiciones de reacción tales como forma de azufre (activado, sublimado, etc.), disolventes (THF, tolueno, etc.), temperaturas (-80 hasta temperatura ambiente), tiempos de reacción (1-24 h), etc., se desarrolló un método para trifluorometilar directamente azufre elemental. El método no usa un exceso de CF_3H y no se lleva a cabo en DMF. Los productos intermedios (especie de azufre trifluorometilada, CF_3Sn) obtenidos se sometieron a oxidación completa usando $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$ al 30% para obtener ácido trifluorometanosulfónico ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$) con una conversión del 18% (análisis de RMN, esquema 4). La reacción puede optimizarse adicionalmente para lograr mayores conversiones.

Esquema 4: Trifluorometilación directa de azufre elemental usando trifluorometano (CF_3H).



Ejemplos

- 5 General: Se usó CF_3H de Synquest Laboratories y se usó tal como se recibió. Se usó un controlador de flujo de masa de gas de Aalborg (GFC-17) y se calibró para CF_3H . Se adquirió hexametildisilazida de potasio (sólida) de Aldrich y se almacenó bajo argón en una caja seca. Se adquirieron disoluciones disponibles comercialmente de hexametildisilazida de potasio, tanto en THF como en tolueno, de Gelest Inc. y se usaron tal como se recibieron. Se adquirieron todos los clorosilanos de Gelest Inc. y se usaron tal como se recibieron excepto para clorotrimetilsilano (TMSCl), que se destiló nuevamente sobre hidruro de calcio justo antes de la reacción. Todos los demás electrófilos se adquirieron de fuentes comerciales tales como Aldrich u otros proveedores químicos y se usaron tal como se recibieron. Se llevaron a cabo todas las reacciones bajo atmósfera de argón usando disolventes secos a menos que se mencione otra cosa. Se registraron ^1H , ^{13}C , ^{29}Si , ^{11}B y ^{19}F -RMN en un instrumento de RMN de 400 MHz con CDCl_3 (que contenía CFCl_3 para ^{19}F , ácido bórico para ^{11}B , TMS para ^{29}Si como patrones para los valores de desplazamiento químico respectivos).

EJEMPLO 1

Preparación de trifluorometil(trimetil)silano:

- 20 A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1000 ml con un agitador magnético se le añadieron 376 ml de disolución disponible comercialmente de hexametildisilazida de potasio (0,6 M en tolueno). Entonces se enfrió esta disolución hasta -85°C usando baño de enfriamiento de acetona/nitrógeno líquido durante 20 minutos. Entonces se añadió gota a gota clorotrimetilsilano recién destilado (30 ml) a la disolución de hexametildisilazida en tolueno. Se agitó la mezcla de reacción resultante a -85°C durante 20 minutos. Tras 20 minutos, se burbujó CF_3H en la mezcla de reacción durante 1 hora 38 minutos (15,8 g, velocidad de burbujeo de 52,5 ml/min). Tras terminarse el burbujeo de CF_3H , se agitó vigorosamente la mezcla de reacción resultante a -85°C durante 5 horas. Tras 5 horas, se calentó lentamente la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras 2 horas, se acopló un condensador de aire junto con un aparato de destilación superior con el termómetro y se destiló la mezcla de reacción. Se recogieron fracciones en el intervalo de temperatura de 25 - 45°C como fracciones minoritarias y se recogió una fracción principal entre 52 - 58°C . La fracción principal contenía principalmente TMSCF_3 y (algo de) mezcla de TMS-F . Se destiló esta fracción de nuevo para obtener trifluorometil(trimetil)silano puro (TMSCF_3), 25,8 g, rendimiento del 80%. ^1H -RMN (400 MHz): δ 0,27 (s); ^{13}C -RMN (100,5 MHz): δ -5,18 (s, CH_3), 132,23 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 322$ Hz, CF_3). ^{19}F -RMN (376,3 MHz): δ -67,3 (s); ^{29}Si -RMN (79,5 MHz): δ 4,1 (q, $^2J_{\text{Si-F}} = 37,9$ Hz, 1 Si).

EJEMPLO 2

Preparación de trifluorometil(trietil)silano:

- 40 A un matraz de fondo redondo de 250 ml con agitador magnético, bajo argón se le añadieron 140 ml de dietil éter. Se enfrió este matraz de reacción hasta -78°C usando un baño de hielo seco/acetona y se agitó a esa temperatura durante diez minutos. Tras diez minutos, se burbujó CF_3H en esta disolución de éter durante 16 min 17 s (se añadieron 2,5 g en total a la velocidad de 52,5 ml/min para obtener una disolución 0,25 M en éter). Tras 10 minutos, se añadió clortrietilsilano (5,32 g) a la mezcla de reacción gota a gota y se agitó la mezcla de reacción resultante a -78°C durante diez minutos. Tras diez minutos, se añadió gota a gota una disolución de hexametildisilazida de potasio en éter (7,4 g en 52 ml, disolución 0,625 M en éter) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla de reacción amarillenta resultante a -78°C durante 2 horas y luego se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el éter a vacío y se disolvió el residuo obtenido en pentano (150 ml). Se lavó la fase orgánica (pentano) con agua una vez (1 x 30 ml) y se lavó adicionalmente con ácido sulfúrico concentrado frío (98%) (4 x 15 ml) para eliminar la mayoría del siloxano y los silanoles formados en la reacción. Entonces se lavó la fase orgánica con agua (5 x 50 ml) hasta que el pH del agua era neutro y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente (pentano) a vacío para obtener un producto en bruto que se destiló a vacío para obtener (trifluorometil)trietilsilano puro 4,6 g, rendimiento del 71%. ^1H -RMN (400 MHz): δ 0,79 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7,9$ Hz, 6 H), 1,04 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7,9$ Hz, 9 H), ^{13}C -RMN (100,5 MHz): δ 0,86 (s, CH_2), 6,53 (s, CH_3), 132,24 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 324$

Hz, CF₃), ¹⁹F-RMN (376,3 MHz): δ -61,3 (s), ²⁹Si-RMN (79,5 MHz): δ 7,7 (q, ²J_{Si-F} = 32 Hz, 1 Si).

EJEMPLO 3

5 Preparación de trifluorometil(triisopropil)silano

Se siguió un procedimiento similar al notificado en el EJEMPLO 2 excepto porque se usó clorotriisopropilsilano (5,02 g, 26 mmol, 1 eq.) como sustrato para obtener (trifluorometil)triisopropilsilano, 4,6 g, rendimiento del 78%, p.e. 48°C/10 mm Hg. ¹H-RMN (400 MHz): δ 1,15 (d, ³J_{H-H} = 7,4 Hz, 18 H), 1,31 (m, 3 H); ¹³C-RMN (100,5 MHz): δ 9,47 (s, CH), 17,9 (s, CH₃), 132,5 (q, ¹J_{C-F} = 325 Hz, CF₃); ¹⁹F-RMN (376,3 MHz): δ -55,4 (s); ²⁹Si-RMN (79,5 MHz): δ 5,99 (q, ²J_{Si-F} = 27 Hz, 1 Si).

EJEMPLO 4

15 Preparación de (trifluorometil)t-butildimetilsilano:

Se siguió un procedimiento similar al notificado en el EJEMPLO 2 excepto porque se usó cloro(t-butildimetil)silano (5,02 g, 33,3 mmol, 1 eq.) como el sustrato para obtener (trifluorometil)t-butildimetilsilano puro, 2,6 g, rendimiento del 42,3%. ¹H-RMN (400 MHz): δ 0,22 (s, 6 H), 1,01 (s, 9 H); ¹³C-RMN (100,5 MHz): δ -8,73 (s, CH₃), 26,0 (s, C-CH₃), 132,0 (q, ¹J_{C-F} = 324 Hz, CF₃); ¹⁹F-RMN (376,3 MHz): δ -61,8 (s); ²⁹Si-RMN (79,5 MHz): δ 8,33 (s, ²J_{Si-F} = 33,1 Hz, 1 Si).

EJEMPLO 5

25 Preparación de tris(trimetilsilil)trifluorometilsilano:

Se siguió un procedimiento similar al notificado en el EJEMPLO 2 excepto porque se usó cloro(tris(trimetilsilil))silano (5,25 g, 18,5 mmol, 1 eq.) como sustrato para obtener tris(trimetilsilil)trifluorometilsilano puro, 4,04 g, rendimiento del 68%. ¹H-RMN (400 MHz): δ 0,26 (s); ¹³C-RMN (100,5 MHz): δ 0,49 (s, CH₃), 136,8 (q, ¹J_{C-F} = 328 Hz, CF₃); ¹⁹F-RMN (376,3 MHz): δ -41,4 (s); ²⁹Si-RMN (79,5 MHz): δ -66,9 (q, ²J_{Si-F} = 27 Hz, 1 Si), -12,5 (q, ²J_{Si-F} = 4,4 Hz, 3 Si).

EJEMPLO 6

35 Preparación de dietil-bis(trifluorometil)silano:

Se siguió un procedimiento similar al notificado en el EJEMPLO 2 excepto porque se usó diclorodietilsilano (5,12 g, 32,5 mmol, 1 eq.) como sustrato junto con 2 eq. cada uno de CF₃H y KHMDS para obtener dietil-bis(trifluorometil)silano puro, 3,2 g, rendimiento del 44%. ¹H-RMN (400 MHz): δ 1,08 (m, CH₂), 1,16 (m, CH₃); ¹³C-RMN (100,5 MHz): δ -1,10 (s, CH₂), 5,55 (s, CH₃), 128,6 (qq, ¹J_{C-F} = 319 Hz, 3,35 Hz, CF₃); ¹⁹F-RMN (376,3 MHz): δ -60,2 (s); ²⁹Si-RMN (79,5 MHz): δ -2,43 (sept., ²J_{Si-F} = 39,4 Hz, 1 Si).

EJEMPLO 7

45 Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-feniletanol:

A un matraz de fondo redondo de 50 ml con agitador bajo argón se le añadieron 15 ml de THF seco. Se purgó este matraz de reacción con argón durante 5 minutos antes de que se enfriara hasta -40°C usando hielo seco/acetona y se agitó a esa temperatura durante diez minutos. Tras diez minutos, se burbujó CF₃H en esta disolución de THF durante 2 min 10 s (se añadieron 0,3 g, 4,8 mmol en total a la velocidad de 52,5 ml/min). Se permitió que esta mezcla de reacción se agitara durante diez minutos. Tras 10 minutos, se añadió benzaldehído (0,5 g, 4,7 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota y se agitó la mezcla de reacción resultante a -40°C durante diez minutos. Tras diez minutos, se añadió gota a gota una disolución de terc-butóxido de potasio (4,7 ml, 4,7 mmol, disolución 1 M en THF) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla de reacción amarillenta resultante a -40°C durante 1 hora y luego se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Se eliminó el THF a vacío y se disolvió el residuo obtenido en éter y se lavó con agua (25 ml x 2) seguido por salmuera (25 ml x 2). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se eliminó el éter a vacío para obtener el producto en bruto. La purificación en columna con acetato de etilo:hexano (1:9) dio el producto puro como un aceite incoloro, 0,41 g (49,4%). ¹H-RMN (400 MHz): δ 2,54 (d, 4,53 Hz, 1H, OH), 5,03 (m, 1H, C-H), 7,42 (m, 3H, Ar-H), 7,48 (m, 2H, Ar-H); ¹³C-RMN (100,5 MHz): δ 67,2 (q, ²J_{C-CF₃} = 34,1 Hz, C-CF₃), 110,1, 110,7, 123,4 (q, ¹J_{C-F} = 282,4 Hz, CF₃), 143,6, 147,1; ¹⁹F-RMN (376,3 MHz): δ -77,4 (d, ³J_{F-H} = 6,42 Hz); EM (EI) : m/z 176, 107 (M⁺-CF₃), 79.

EJEMPLO 8

65 Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxifenil)etanol:

Se siguió un procedimiento similar al notificado en el EJEMPLO 7 excepto porque se usó p-anisaldehído (0,5 g, 3,67 mmol, 1 eq.) como sustrato. La purificación en columna con acetato de etilo:hexano (3:7) dio el producto puro como un aceite incoloro, 0,32 g (42,2%). ^1H -RMN (400 MHz): δ 2,61 (ancho, 1H, OH), 3,82 (s, OCH_3), 4,96 (m, 1H, C-H), 6,93 (d, 8,7 Hz, 2H, Ar-H), 7,39 (m, 8,4 Hz, 2H, Ar-H); ^{13}C -RMN (100,5 MHz): δ 55,3 (s, OCH_3), 77,3 (q, $^2J_{\text{C-CF}_3}$ = 32,1 Hz, C- CF_3), 114,0, 124,5 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 282 Hz, CF_3), 125,7, 128,8, 160,4; ^{19}F -RMN (376,3 MHz): δ -75,6 (d, $^3J_{\text{F-H}}$ = 6,4 Hz); EM (EI): 206 (m/z), 137 (M^+ - CF_3), 109, 77.

EJEMPLO 9

10 Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-m-toliletanol:

Se siguió un procedimiento similar al notificado en el EJEMPLO 7 excepto porque se usó 3-metilbenzaldehído (0,5 g, 4,16 mmol, 1 eq.) como sustrato. La purificación en columna con acetato de etilo:hexano (2:8) dio el producto puro como un aceite incoloro, 0,27 g (34,1%). ^1H -RMN (400 MHz): δ 2,31 (s, Ar- CH_3), 2,45 (d, 4,6 Hz, 1H, OH), 4,91 (m, 1H, C-H), 7,20 (m, 4H, Ar-H); ^{13}C -RMN (100,5 MHz): δ 21,3 (s, Ar- CH_3), 72,7 (q, $^2J_{\text{C-CF}_3}$ = 32 Hz, C- CF_3), 124,0 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 282 Hz, CF_3), 124,5, 128,0, 128,5, 130,3, 133,9, 138,4; ^{19}F -RMN (376,3 MHz): δ -78,8 (d, $^3J_{\text{F-H}}$ = 6,7 Hz); EM (EI): 190 (m/z), 121 (M^+ - CF_3), 91, 77.

EJEMPLO 10

20 Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-(furan-2-il)etanol:

Se siguió un procedimiento similar al notificado en el EJEMPLO 7 excepto porque se usó furan-2-carbaldehído (0,5 g, 5,2 mmol, 1 eq.) como sustrato. La purificación en columna con acetato de etilo:hexano (2:8) dio el producto puro como un aceite incoloro, 0,37 g (42,8%). ^1H -RMN (400 MHz): δ 2,60 (d, 7,3 Hz, 1H, OH), 5,06 (m, 1H, C-H), 6,43 (dd, 3,39, 1,87 Hz, 1H, Ar-H), 6,53 (d, 3,32 Hz, 1H, Ar-H), 7,48 (m, 1H, Ar-H); ^{13}C -RMN (100,5 MHz): δ 67,3 (q, $^2J_{\text{C-CF}_3}$ = 34 Hz, C- CF_3), 110,11, 110,76, 123,3 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 282 Hz, CF_3), 143,6; ^{19}F -RMN (376,3 MHz): δ -78,5 (d, $^3J_{\text{F-H}}$ = 6,5 Hz); EM (EI): descompuesto.

30 EJEMPLO 11

Preparación de 1-(antracen-9-il)-2,2,2-trifluoroetanol:

Se siguió un procedimiento similar al notificado en el EJEMPLO 7 excepto porque se usó 1-antracenaldehído (0,5 g, 2,42 mmol, 1 eq.) como sustrato. La purificación en columna con acetato de etilo:hexano (1,5:8,5) dio el producto puro como un aceite incoloro, 0,34 g (50,7%). ^1H -RMN (400 MHz): δ 3,0 (a, 1H, OH), 6,68 (q, $^3J_{\text{F-H}}$ = 8,0 Hz, 1H, C-H), 7,51 (m, 2H, Ar-H), 7,59 (m, 2H, Ar-H), 8,05 (d, 8,4 Hz, 2H, Ar-H), 8,16 (a, 1H, Ar-H), 8,56 (m, 1H, Ar-H), 8,99 (a, 1H, Ar-H); ^{13}C -RMN (100,5 MHz): δ 70,1 (q, $^2J_{\text{C-CF}_3}$ = 33 Hz, C- CF_3), 120,0 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 227 Hz, CF_3), 122,5, 123,8, 124,0, 125,0, 126,2, 127,0, 127,2, 129,2, 129,5, 130,8, 134,1; ^{19}F -RMN (376,3 MHz): δ -74,5 (d, $^3J_{\text{F-H}}$ = 8 Hz); EM (EI): 276 (m/z), 207 (M^+ - CF_3), 178.

EJEMPLO 12

45 Preparación de 2,2,2-trifluoro-1,1-difeniletanol:

A un matraz de fondo redondo de 50 ml con agitador bajo argón se le añadieron 10 ml de éter seco. Se purgó este matraz de reacción con argón durante 5 minutos antes de que se enfriara hasta -50°C usando hielo seco/acetona y se agitó a esa temperatura durante diez minutos. Tras diez minutos, se burbujeó CF_3H en esta disolución de éter durante 1 min 15 s (se añadieron 0,19 g, 2,7 mmol en total a la velocidad de 52,5 ml/min). Se permitió que esta mezcla de reacción se agitara durante diez minutos. Tras 10 minutos, se añadió una disolución de benzofenona (0,5 g, 2,7 mmol) en éter seco (5 ml) a la mezcla de reacción gota a gota y se agitó la mezcla de reacción resultante a -40°C durante diez minutos. Tras diez minutos, se añadió gota a gota una disolución de hexametildisilazida de potasio en éter (0,54 g en 5 ml, 2,7 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla de reacción amarillenta resultante a -40°C durante 1 hora y luego se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Se transfirió la mezcla de reacción al embudo de separación y se lavó con 5 ml de HCl 1 N, seguido por disolución de NaHCO_3 saturada. Se lavó la fase orgánica con agua (25 ml x 2) seguido por salmuera (25 ml x 2) y luego se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el éter a vacío para obtener el producto en bruto. La purificación en columna con pentano:acetona (9,5:0,5) dio el producto puro como un aceite incoloro, 0,49 g (71%). ^1H -RMN (400 MHz): δ 2,90 (s, 1H, OH), 7,37 (m, 6H, Ar-H), 7,5 (m, 4H, Ar-H); ^{13}C -RMN (100,5 MHz): δ 79,4 (q, $^2J_{\text{C-CF}_3}$ = 28 Hz, C- CF_3), 125,3 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 286 Hz, CF_3), 127,4, 128,2, 128,6, 139,3; ^{19}F -RMN (376,3 MHz): δ -74,8 (s, CF_3); EM (EI): 252 (m/z), 183 (M^+ - CF_3), 105, 77.

EJEMPLO 13

65 Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxifenil)-1-feniletanol:

Se siguió un procedimiento similar al notificado en el EJEMPLO 12 excepto porque se usó 4-metoxibenzofenona (0,5 g, 2,4 mmol, 1 eq.) como sustrato. La purificación en columna con pentano:acetona (9:1) dio el producto puro como un aceite incoloro, 0,36 g (54%). ^1H -RMN (400 MHz): δ 2,87 (s, 1H, OH), 3,81 (s, 3H, Ar-CH₃), 6,88 (m, 2H, Ar-H), 7,37 (m, 5H, Ar-H), 7,50 (m, 2H, Ar-H); ^{13}C -RMN (100,5 MHz): δ 55,2, 79,1 (q, $^2J_{\text{C-CF}_3}$ = 28 Hz, C-CF₃), 113,5, 125,5 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 286 Hz, CF₃), 127,3, 128,1, 128,5, 128,7, 131,5, 139,5, 159,5; ^{19}F -RMN (376,3 MHz): δ -75,0 (s, CF₃); EM (EI): 282 (m/z), 213 (M⁺-CF₃), 135, 105, 77.

EJEMPLO 14

Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-fenil-1-p-toliletanol:

Se siguió un procedimiento similar al notificado en el EJEMPLO 12 excepto porque se usó 4-metilbenzofenona (0,5 g, 2,6 mmol, 1 eq.) como sustrato. La purificación en columna con pentano:acetona (9,5:0,5) dio el producto puro como un aceite incoloro, 0,36 g (53%). ^1H -RMN (400 MHz): δ 2,37 (s, 3H, Ar-CH₃), 2,87 (s, 1H, OH), 7,18 (m, 2H, Ar-H), 7,38 (m, 5H, Ar-H), 7,51 (m, 2H, Ar-H); ^{13}C -RMN (100,5 MHz): δ 21,0, 79,3 (q, $^2J_{\text{C-CF}_3}$ = 28 Hz, C-CF₃), 125,4 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 286 Hz, CF₃), 127,2, 127,3, 128,1, 128,5, 128,9, 136,4, 138,5, 139,3; ^{19}F -RMN (376,3 MHz): δ -74,9 (s, CF₃); EM (EI): 266 (m/z), 197 (M⁺-CF₃), 119, 105, 91.

EJEMPLO 15

Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-(3-nitrofenil)-1-feniletanol:

Se siguió un procedimiento similar al notificado en el EJEMPLO 12 excepto porque se usó 3-nitrobenzofenona (0,5 g, 2,2 mmol, 1 eq.) como sustrato. La purificación en columna con pentano:acetona (8,5:1,5) dio el producto puro como un aceite incoloro, 0,51 g (78%). ^1H -RMN (400 MHz): δ 3,16 (s, OH), 7,41 (m, 3H, Ar-H), 7,49 (m, 2H, Ar-H), 7,54 (m, 1H, Ar-H), 7,8 (m, 1H, Ar-H), 8,22 (m, 1H, Ar-H), 8,43 (m, 1H, Ar-H); ^{13}C -RMN (100,5 MHz): δ 79,0 (q, $^2J_{\text{C-CF}_3}$ = 29 Hz, C-CF₃), 122,6, 123,6, 124,9 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 282 Hz, CF₃), 127,0, 128,8, 129,1, 129,3, 133,6, 138,4, 141,0, 148,0; ^{19}F -RMN (376,3 MHz): δ -74,9 (s, CF₃); EM (EI): 297 (m/z), 228 (M⁺-CF₃), 150, 105, 77.

EJEMPLO 16

Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-1-feniletanol:

Se siguió un procedimiento similar al notificado en el EJEMPLO 12 excepto porque se usó 4-fluorobenzofenona (0,5 g, 2,5 mmol, 1 eq.) como sustrato. La purificación en columna con pentano:acetona (9,5:0,5) dio el producto puro como un aceite incoloro, 0,55 g (81%). ^1H -RMN (400 MHz): δ 2,91 (s, 1H, OH), 7,05 (m, 2H, Ar-H), 7,38 (m, 3H, Ar-H), 7,48 (m, 4H, Ar-H); ^{13}C -RMN (100,5 MHz): δ 79,1 (q, $^2J_{\text{C-CF}_3}$ = 29 Hz, C-CF₃), 115,0, 115,2, 125,2 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 286 Hz, CF₃), 127,2, 128,4, 128,8, 129,4, 129,5, 135,0, 139,2, 161,4, 163,9; ^{19}F -RMN (376,3 MHz): δ -75,0 (s, CF₃), -113,64 (m, Ar-F); EM (EI): 270 (m/z), 201 (M⁺-CF₃), 123, 95, 77.

EJEMPLO 17

Preparación de (E)-1,1,1-trifluoro-2,4-difenilbut-3-en-2-ol:

Se siguió un procedimiento similar al notificado en el EJEMPLO 12 excepto porque se usó chalcona (0,2 g, 0,96 mmol, 1 eq.) como sustrato. La purificación en columna con pentano:éter (8:2) dio el producto puro como un aceite, 0,18 g (67%). ^1H -RMN (400 MHz): δ 7,67 (m, 2H), 7,38 (m, 8H), 6,92 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,75 (a, 1H); ^{13}C -RMN (100,5 MHz): δ 137,33, 135,45, 133,50, 128,79, 128,71, 128,62, 128,35, 126,89, 126,79, 126,42, 125,19 (J = 286 Hz), 123,56, 120,72, 77,20 (J = 29,1 Hz); ^{19}F -RMN (376,3 MHz): δ -79,03 (s, 3F).

EJEMPLO 18

Preparación de (E)-1,1,1-trifluoro-2-(4-metoxifenil)-4-fenilbut-3-en-2-ol

Se siguió un procedimiento similar al notificado en el EJEMPLO 12 excepto porque se usó 4'-metoxichalcona (0,2 g, 0,84 mmol, 1 eq.) como sustrato. La purificación en columna con pentano:éter (6:4) dio el producto puro como un aceite, 0,16 g (63%). ^1H -RMN (400 MHz): δ 7,67 (m, 2H), 7,39 (m, 5H), 6,90 (m, 2H), 6,81 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,84 (a, 1H); ^{13}C -RMN (100,5 MHz): δ 159,87, 137,52, 133,08, 128,68, 128,27, 128,17, 126,85, 125,5 (J = 286 Hz), 124,15, 114,09, 77,20 (J = 28,7 Hz), 77,00, 55,28; ^{19}F -RMN (376,3 MHz): δ -79,05 (s, 3F).

EJEMPLO 19

Preparación de (E)-1,1,1-trifluoro-2,4-bis(4-fluorofenil)but-3-en-2-ol

Se siguió un procedimiento similar al notificado en el EJEMPLO 12 excepto porque se usó 4,4'-difluorochalcona (0,2 g, 0,81 mmol, 1 eq.) como sustrato. La purificación en columna con pentano:éter (8:2) dio el producto puro como un aceite 0,10 g (38%). ^1H -RMN (400 MHz): δ 7,59 - 7,66 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 8,7, 5,3 Hz, 2H), 6,98 - 7,15 (m, 4H), 6,83 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,66 (a, 1H); ^{13}C -RMN (100,5 MHz): δ 164,18, 161,66, 133,01, 132,74, 131,43, 128,81, 128,62, 125,94, 115,88, 115,42, 77,00; ^{19}F -RMN (376,3 MHz): δ -79,35 (s, 3F), -112,91, -113,46.

EJEMPLO 20

Preparación de ((E)-2-(4-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-4-fenilbut-3-en-2-ol

Se siguió un procedimiento similar al notificado en el EJEMPLO 12 excepto porque se usó 4'-clorochalcona (0,2 g, 0,83 mmol, 1 eq.) como sustrato. La purificación en columna con pentano:éter (8:2) dio el producto puro como un aceite 0,155 g (60%). ^1H -RMN (400 MHz): δ 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,38 (m, 8H), 6,86 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,66 (a, 1H); ^{13}C -RMN (100,5 MHz): δ 135,7, 135,2, 134,9, 134,1, 128,8, 128,7, 128,5, 128,4, 126,9, 126,0, 124,8 (J = 286 Hz), 77,0 (J = 29,1 Hz); ^{19}F -RMN (376,3 MHz): δ -79,3 (s, 3F).

EJEMPLO DE REFERENCIA 21

Procedimiento general para la trifluorometilación de haluros aromáticos no sustituidos

En un vial de 10-15 ml vial con un agitador magnético, se añadió cloruro de cobre (I) (0,3 g, 3,0 mmol, 1eq.) y se selló el vial en la caja de guantes bajo argón. A este vial, bajo argón, se le añadieron 3 ml de DMF seca y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos. A esta mezcla de reacción se le añadió gota a gota una disolución de *t*-BuOK en DMF (0,68 g, 6,06 mmol, 2 eq.) y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos. Tras 5 minutos, se burbujeó CF_3H en esta disolución de THF durante 4 min 11 s (se añadieron 0,636 g, 9,09 mmol en total a la velocidad de 52,5 ml/min, 3 eq.) y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos. Tras 10 minutos, se añadió una disolución de trifluorhidrato de trietilamina (TREAT HF) (0,195 g, 1,21 mmol, 198 μl) a la mezcla de reacción pura. A la misma mezcla de reacción se le añadió yodobenceno (0,927 g, 4,54 mmol, 1,5 eq.) puro y se calentó la mezcla de reacción resultante a 50°C durante 24 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y luego se añadió hexafluorobenceno (C_6F_6) (0,166 eq.) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se tomó una alícuota de la mezcla de reacción y se registró su RMN (^{19}F). Se determinaron los rendimientos de RMN mediante integraciones de RMN y se notifican en la tabla 3.

Procedimientos generales para la trifluorometilación de boratos de trialquilo

EJEMPLO 22

(Trifluorometil)trifluoroborato de potasio ($\text{K}[\text{CF}_3\text{-BF}_3]$) a partir de trimetoxiborato [$\text{B}(\text{OCH}_3)_3$]:

En un vial de 10-15 ml con agitador magnético bajo argón se añadieron 10 ml de THF seco. Se enfrió el vial hasta de 0 a -5°C durante 5 minutos. Tras diez minutos, se burbujeó CF_3H en esta disolución de THF durante 4 min 26 s (se añadieron 0,674 g, 9,62 mmol en total a la velocidad de 52,5 ml/min). Se permitió que esta mezcla de reacción se agitara durante diez minutos. Tras 10 minutos, se añadió trimetoxiborano (1 g, 9,62 mmol, 1,07 ml) a la mezcla de reacción pura. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0°C durante 5 minutos. Tras 5 minutos, se añadió una disolución de hexametildisilazida de potasio (KHMDs) en THF (1,92 g, 9,62 mmol, 1 eq.) a la mezcla de reacción gota a gota y se agitó la mezcla de reacción amarillenta resultante a 0°C durante 1-2 h y entonces se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente lentamente durante la noche durante 16 h. Tras 16 horas, se añadieron 30 ml de agua a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para eliminar compuestos volátiles. Se concentró adicionalmente la mezcla de reacción hasta la mitad de su volumen original a vacío para eliminar agua. Se transfirió el producto en bruto obtenido a una botella de polietileno (NALGENE®). Se enfrió esta botella en hielo y luego se añadió a la misma una disolución acuosa al 48% de fluoruro de hidrógeno (6 ml). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiental durante 12-14 horas. Después de eso, se añadió lentamente una disolución de hidróxido de potasio (3,15 g en 30 ml de agua destilada) a la mezcla de reacción hasta que la mezcla de reacción permanece ligeramente ácida. Se añadió bicarbonato de potasio en porciones como un sólido hasta que cesó el desprendimiento de CO_2 , y la mezcla de reacción tuvo un pH mayor de 7. Se eliminó agua a vacío para proporcionar un sólido blanco. Se preparó un polvo fino de este sólido mediante trituración usando un mortero y mano de mortero y se secó el material con un calentamiento suave del matraz con la pistola térmica. Se transfirió el polvo a 300 ml de acetonitrilo en ebullición y se filtró mientras estaba caliente. Se retiró el filtrado a vacío para proporcionar el producto puro como un polvo blanco (0,91 g, rendimiento del 53%). Se obtuvo una muestra analíticamente pura mediante recristalización en una mezcla 2:1 de etanol/2-propanol. ^{19}F -RMN (376,3 MHz, D_2O): δ -76,7 (q, J = 33,6 Hz, CF_3), -155,0 (q, J = 40,7 Hz, 3F); ^{11}B RMN (128,3 MHz, D_2O): δ 0,8 (qq, J = 40,7, 33,6, 1B).

EJEMPLO 23

(Trifluorometil)trifluoroborato de potasio ($K[CF_3-BF_3]$) a partir de tri(n-butil)borato [$B(OCH_2CH_2CH_2CH_3)_3$]:

En un vial de 10-15 ml con agitador magnético bajo argón se añadieron 10 ml de THF seco. Se enfrió el vial hasta de 0 a -5°C durante 5 minutos. Tras diez minutos, se burbujeó CF_3H en esta disolución de THF durante 2 min (se añadieron 0,304 g, 4,34 mmol en total a la velocidad de 52,5 ml/min). Se permitió que esta mezcla de reacción se agitara durante diez minutos. Tras 10 minutos, se añadió trimetoxiborano (1 g, 4,34 mmol, 1,17 ml) a la mezcla de reacción pura. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0°C durante 5 minutos. Tras 5 minutos, se añadió una disolución de hexametildisilazida de potasio (KHMDs) en THF (0,866 g, 4,34 mmol, 1 eq.) a la mezcla de reacción gota a gota y se agitó la mezcla de reacción amarillenta resultante a 0°C durante 1-2 h y entonces se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente lentamente durante la noche durante 16 h. Tras 16 horas, se añadieron 30 ml de agua a la mezcla de reacción y se calentó la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para eliminar compuestos volátiles. Se concentró adicionalmente la mezcla de reacción hasta la mitad de su volumen original a vacío para eliminar agua. Se transfirió el producto en bruto obtenido a una botella de polietileno (NALGENE®). Se enfrió esta botella en hielo y luego se añadió a la misma una disolución acuosa al 48% de fluoruro de hidrógeno (6 ml). Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiental durante 12-14 horas. Después de eso, se añadió lentamente una disolución de hidróxido de potasio (3,15 g en 30 ml de agua destilada) a la mezcla de reacción hasta que la mezcla de reacción permanece ligeramente ácida. Se añadió bicarbonato de potasio en porciones como un sólido hasta que cesó el desprendimiento de CO_2 , y la mezcla de reacción tuvo un pH mayor de 7. Se eliminó agua a vacío para proporcionar un sólido blanco. Se preparó un polvo fino de este sólido mediante trituración usando un mortero y mano de mortero y se secó el material con un calentamiento suave del matraz con la pistola térmica. Se transfirió el polvo a 300 ml de acetonitrilo en ebullición y se filtró mientras estaba caliente. Se retiró el filtrado a vacío para proporcionar el producto puro como un polvo blanco (0,51 g, rendimiento del 66%). Se obtuvo una muestra analíticamente pura mediante recristalización en una mezcla 2:1 de etanol/2-propanol. ^{19}F -RMN (376,3 MHz, D_2O): δ -76,7 (q, J = 33,6 Hz, CF_3), -155,0 (q, J = 40,7 Hz, 3F); ^{11}B RMN (128,3 MHz, D_2O): δ 0,8 (qq, J = 40,7, 33,6, 1B).

Procedimiento general para la trifluorometilación de azufre elemental

EJEMPLO 24

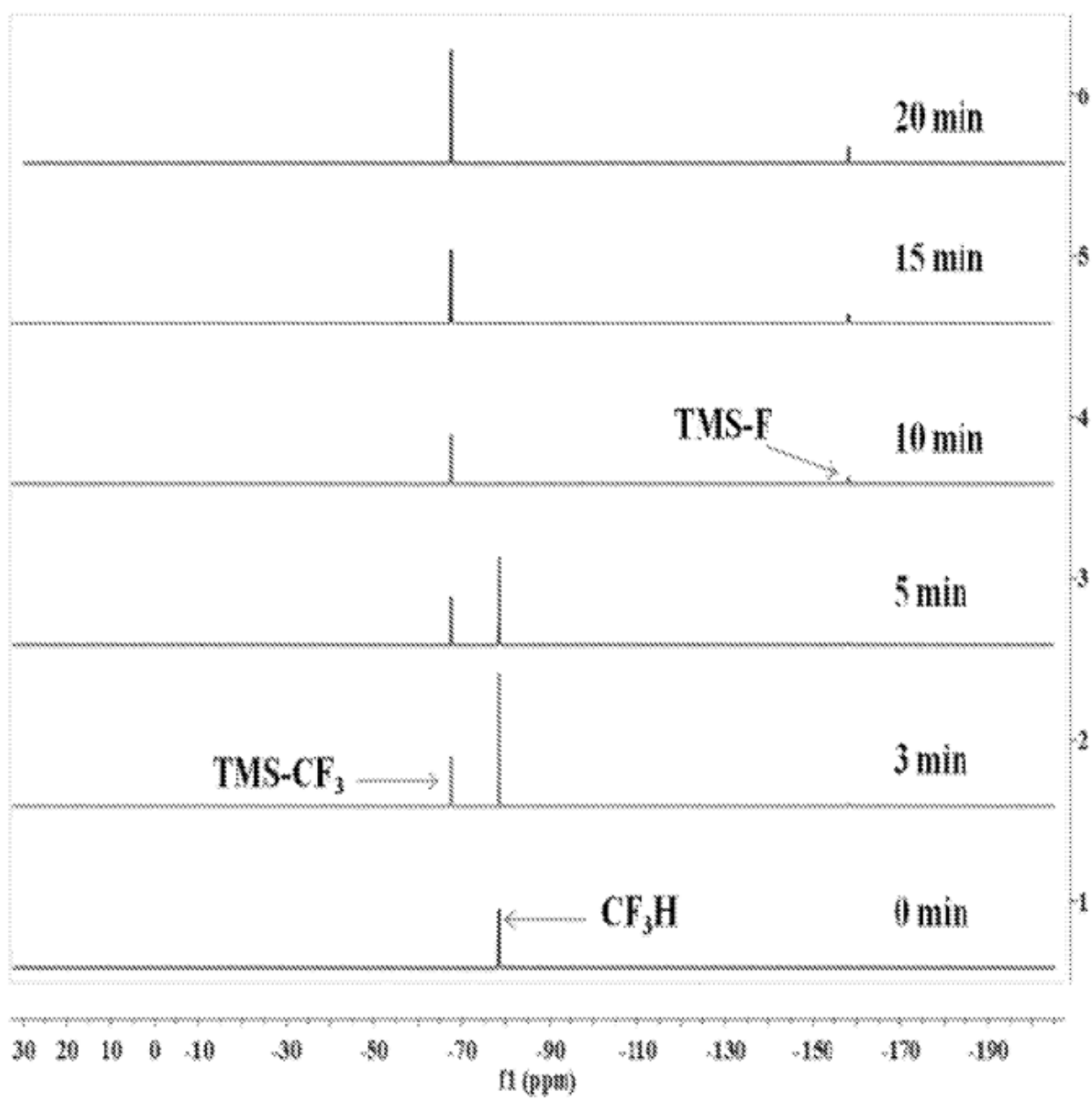
A un matraz de fondo redondo de 50 ml con agitador bajo argón se le añadió azufre elemental (0,45 g, 14,2 mmol, 2 eq.) seguido por 10 ml de THF seco. Se purgó este matraz de reacción con argón y se enfrió hasta -78°C usando hielo seco/acetona y se agitó a esa temperatura. Se burbujeó CF_3H en esta disolución de THF durante 3 min 30 s (se añadieron 0,5 g, 7,14 mmol en total a la velocidad de 52,5 ml/min). Se permitió que esta mezcla de reacción se agitara durante unos cuantos minutos. Se añadió gota a gota una disolución de hexametildisilazida de potasio en THF (2,84 g en 5 ml, 14,2 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla de reacción amarillenta resultante a -78°C durante 1 hora y luego se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Se redujo la mezcla de reacción hasta la mitad de su volumen original a vacío y luego se transfirió al embudo de separación y se extrajo con pentano. Se lavó la fase orgánica con agua (25 ml x 2) seguido por salmuera (25 ml x 2) y luego se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó pentano a vacío para obtener el producto en bruto. Se puso este producto en bruto en el matraz de fondo redondo de 50 ml y se oxidó con 6 eq. de H_2O_2 ac. al 30% ac. y 1 eq. de H_2SO_4 y se permitió que se agitara a temperatura ambiente durante 1 h. Tras 1 h, se registró ^{19}F -RMN que mostró conversión completa del producto en bruto en ácido trifluorometanosulfónico (^{19}F -RMN a -78 ppm como único pico en el espectro).

Por consiguiente, la invención demuestra el uso de un agente de trifluorometilación para trifluorometilar un sustrato que puede fluorometilarse en presencia de un alcóxido (polialcóxido) o sal de metal de silazano (polisilazano) en condiciones suficientes para trifluorometilar el sustrato; en el que el sustrato que puede fluorometilarse comprende preferiblemente un compuesto seleccionado del grupo que consiste en aldehídos, cetonas, chalconas, ésteres, haluros de alquilo, formiatos de alquilo, haluros de arilo, boratos de alquilo y azufre.

REIVINDICACIONES

1. Método para preparar directamente un producto trifluorometilado, que comprende hacer reaccionar un sustrato que puede fluorometilarse con trifluorometano en presencia de una base en condiciones suficientes para trifluorometilar el sustrato; en el que el sustrato que puede fluorometilarse comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en clorosilanos, compuestos de carbonilo, ésteres, aldehídos, cetonas, chalconas, formiatos de alquilo, haluros de alquilo, boratos de alquilo, dióxido de carbono y azufre, la base comprende un alcóxido, polialcóxido o sal de metal alcalino de silazano, polisilazanos o una combinación de los mismos, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente de dietil éter, poliéteres, hidrocarburos, dimetil éter, dimetoximetano, N-metilpirrolidona o triamida hexametilfosfórica, en el que la reacción se lleva a cabo en ausencia de dimetilformamida (DMF).
2. Método según la reivindicación 1, en el que el sustrato que puede fluorometilarse comprende clorosilanos, benzoato de metilo, chalconas, cetonas no enolizables, formiatos de alquilo, haluros de alquilo, boratos de alquilo, dióxido de carbono y azufre.
3. Método según la reivindicación 1, en el que las condiciones de reacción incluyen una temperatura de entre -90°C y 130°C durante un tiempo de entre 30 minutos y 24 horas.
4. Método según la reivindicación 1, en el que el disolvente es un hidrocarburo tal como tolueno, benceno o dimetoximetano (glima).
5. Método según la reivindicación 1, en el que el sustrato que puede fluorometilarse comprende clorotrimetilsilano, clorotrietilsilano, clorotriisopropilsilano, cloro(t-butildimetil)silano, cloro(tris(trimetilsilil)silano, diclorodietilsilano, benzaldehído, p-anisalaldehído, 3-metilbenzalaldehído, 1-antracenalaldehído, furan-2-carboxaldehído, benzofenona, 4-metoxibenzofenona, 4-metilbenzofenona, 3-nitrobenzofenona, chalcona, 4'-metoxichalcona, 4'-nitrochalcona, benzoato de metilo, trimetoxiborato, tributilborato, azufre elemental, formiato de metilo o formiato de etilo.
6. Método según la reivindicación 1, en el que la cetona o el compuesto de carbonilo es un compuesto no enolizable.
7. Método según la reivindicación 1, en el que el sustrato que puede fluorometilarse comprende clorosilanos, aldehídos, benzoato de metilo, chalconas o cetonas no enolizables, el agente de trifluorometilación es trifluorometano, la base comprende un alcóxido (polialcóxido) o sal de metal alcalino de silazano, polisilazanos o una combinación de los mismos, y el método comprende además añadir la base a una mezcla que incluye el sustrato y el agente de trifluorometilación para formar una mezcla de reacción, agitar la mezcla de reacción a de -80°C a -70°C y calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante de 2 a 20 horas para trifluorometilar el sustrato.
8. Método según la reivindicación 1, en el que el sustrato que puede fluorometilarse comprende halosilano, la base comprende un alcóxido, polialcóxido o sal de metal alcalino de silazano, polisilazanos o una combinación de los mismos, y el método comprende además o bien añadir agente de trifluorometilación a una mezcla de halosilano y base o bien añadir base a una mezcla de agente de trifluorometilación y haluro de sililo o una combinación de los mismos para formar una mezcla de reacción, agitar la mezcla de reacción a -85°C hasta temperatura ambiente para trifluorometilar el sustrato.
9. Método según la reivindicación 1, en el que el sustrato que puede fluorometilarse comprende sustrato que contiene grupo carbonilo, la base comprende un alcóxido, polialcóxido o sal de metal alcalino de silazano, polisilazanos o una combinación de los mismos, y el método comprende además o bien añadir agente de trifluorometilación a una mezcla de sustrato que contiene grupo carbonilo y base o bien añadir base a una mezcla de agente de trifluorometilación y sustrato que contiene grupo carbonilo o una combinación de los mismos para formar una mezcla de reacción, agitar la mezcla de reacción a de -50°C a temperatura ambiente para trifluorometilar el sustrato.
10. Método según la reivindicación 1, en el que el sustrato que puede fluorometilarse comprende trialquilboratos que se convierten *in situ* en trifluorometiltrifluoroboratos.
11. Método según la reivindicación 1, en el que el sustrato que puede fluorometilarse comprende sustrato que contiene grupo trialquilborato, la base comprende un alcóxido, polialcóxido o sal de metal alcalino de silazano, polisilazanos o una combinación de los mismos, y el método comprende además añadir base a una mezcla de agente de trifluorometilación y sustrato que contiene grupo trialquilborato o una combinación de los mismos para formar una mezcla de reacción, agitar la mezcla de reacción a -5°C hasta temperatura ambiente para trifluorometilar el sustrato seguido por adición de agente de fluoración y agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12-24 horas.

12. Método según la reivindicación 1, en el que el sustrato que puede fluorometilarse es azufre elemental que se trifluorometila a un producto intermedio de azufre trifluorometilado, que luego se oxida *in situ* a ácido trifluorometanosulfónico.
- 5 13. Método según la reivindicación 1, en el que el sustrato que puede fluorometilarse comprende sustrato que contiene un átomo de azufre, la base comprende un alcóxido, polialcóxido o sal de metal alcalino de silazano, polisilazanos o una combinación de los mismos, y el método comprende además añadir base a una mezcla de agente de trifluorometilación y sustrato que contiene átomo de azufre, preferiblemente azufre elemental o una combinación de los mismos para formar una mezcla de reacción, agitar la mezcla de reacción a de -78°C a temperatura ambiente para trifluorometilar el sustrato seguido por adición de agente oxidante, ácido y agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante de 12 a 24 horas.
- 10 14. Método según la reivindicación 1, en el que el sustrato trifluorometilado es trifluorometil(trimetil)silano, trifluorometil(trietil)silano, trifluorometil(triisopropil)silano, (trifluorometil)t-butildimetilsilano, tris(trimetilsilil)trifluorometilsilano, dietil-bis(trifluorometil)silano, 2,2,2-trifluoro-1-feniletanol, (trifluorometil)trifluoroborato de potasio, ácido trifluorometanosulfónico, 1-metoxi-2,2,2-trifluoroetanol o 1-etoxi-2,2,2-trifluoroetanol.
- 15 15. Método según la reivindicación 1, en el que la mezcla de reacción se agita vigorosamente mediante métodos de o bien agitación magnética o bien agitación mecánica en todo momento.
- 20 16. Uso de trifluorometano para trifluorometilar directamente un sustrato que puede fluorometilarse en presencia de una base en condiciones suficientes para trifluorometilar el sustrato; en el que el sustrato que puede fluorometilarse comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de carbonilo, ésteres, aldehídos, cetonas o chalconas, clorosilanos, haluros de alquilo, formiatos de alquilo, boratos de alquilo, dióxido de carbono y azufre, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente de dietil éter, poliéteres, hidrocarburos, dimetil éter, dimetoximetano, N-metilpirrolidona o triamida hexametilfosfórica, en el que la reacción se lleva a cabo en ausencia de dimetilformamida (DMF).
- 25

**Figura 1**