

Reacciones de trifluorometilación catalizadas por metales de transición

Transition Metal Catalyzed Trifluoromethylation Reactions

Eduardo Valente Gómez Benítez ^{1*}

¹ Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito Universitario, Chihuahua, México 31125

*Correspondencia: ebenitez@uach.mx (Eduardo Valente Gómez Benítez)

DOI: <https://doi.org/10.54167/tecnociencia.v16i1.838>

Recibido: 13 de agosto de 2021; Aceptado: 24 de enero de 2022

Publicado por la Universidad Autónoma de Chihuahua, a través de la Dirección de Investigación y Posgrado.

Resumen

Las reacciones de trifluorometilación tienen gran importancia en la industria farmacéutica por las propiedades que confieren a los compuestos que presentan tal grupo funcional. Este tipo de reacciones están presentes en la elaboración de sintones o unidades estructurales claves para la producción de Aprepitant, Fluoxetina, Leflunomida y Dutasterida, teniendo gran impacto en la industria farmacéutica. Se resumen los diferentes reactivos empleados en la trifluorometilación remarcando la relevancia que tienen las reacciones catalizadas por metales de transición en la obtención de procesos más baratos y limpios.

Palabras clave: trifluorometilación, metales de transición, catalizador.

Abstract

The trifluoromethylation reactions have great importance in the pharmaceutical industry due to the properties they confer to the compounds having this functional group. These kind of reactions are present in the elaboration of synthons as the key structural units to produce Aprepitant, Fluoxetine, Leflunomide and Dutasteride, having great impact on the pharmaceutical industry. The text summarizes the different reagents used in trifluoromethylation, highlighting the relevance of transition metal catalyzed reactions in obtaining cheaper and cleaner processes.

Keywords: trifluoromethylation, transition metals, catalyst.

Importancia de las reacciones de trifluorometilación

La catálisis consiste en acelerar las reacciones químicas sin que el elemento que ayuda a que la velocidad aumente se consuma en esta. Este elemento se llama catalizador y se considera primordial para que se logre el proceso y existen dos tipos de ellos. El primero lleva a cabo su función en la misma fase que la reacción y es conocido como catalizador homogéneo. Por ejemplo, si el catalizador se disuelve en la mezcla en la cual se lleva a cabo la reacción será homogéneo. El segundo lleva a cabo su función en una fase distinta y es conocido como catalizador heterogéneo. Un ejemplo de estos es cuando el catalizador está soportado en sílica y permanece en estado sólido, en tanto que los reactivos se encuentran en fase líquida o incluso gaseosa. Los siguientes apartados tratan de explicar la importancia de las reacciones de trifluorometilación catalizadas por metales de transición.

Una reacción de trifluorometilación consiste en tomar el fragmento $-CF_3$ de un reactivo orgánico y transferirlo de la manera más eficiente a un sustrato orgánico específico o bien, fluorar un grupo triclorometilo. El interés en este tipo de reacciones ha ido en aumento debido al valor agregado que tienen muchos de los compuestos que se generan a partir de ellas en pasos intermedios o finales de una síntesis total. Productos como el Aprepitant (antiemético), la Fluoxetina (antidepresivo), la Leflunomida (inmunosupresor en tratamiento de artritis) y la Dutasterida (tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata) son solo algunos ejemplos de los compuestos que tienen en su estructura el grupo trifluorometilo, como se muestra en la Figura 1, y que han atraído la mirada de los grupos académicos y de Investigación y Desarrollo en la industria farmacéutica hacia nuevas rutas de síntesis química.

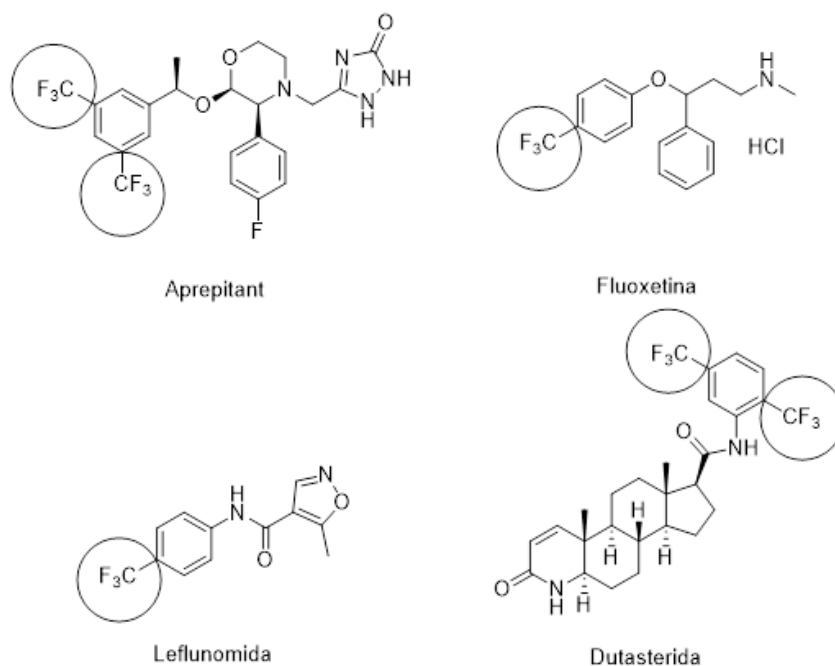


Figura 1. Productos farmacéuticos que contienen el grupo trifluorometilo en su estructura.
Figure 1. Pharmaceutical products that contain the trifluoromethyl group in their structure.

Los grupos trifluorometilo cambian la acidez, los momentos dipolo, el comportamiento en el transporte biológico, la lipofilicidad, así como la estabilidad química y metabólica de los compuestos. Por ello la unión de estos grupos a anillos aromáticos y heterocíclicos ha ganado espacio en el campo farmacéutico.

No es de sorprender que el cambio de un metilo por un trifluorometilo genere productos químicos completamente distintos. En una cascada de reacciones químicas este efecto puede ser magnificado, así que un simple átomo de flúor puede cambiar las propiedades biológicas de un producto natural. En general, cerca de un tercio de los medicamentos con mejor desempeño contienen flúor. Por ejemplo, la Fluoxetina o Prozac ha sido prescrita a más de 40 millones de pacientes a nivel mundial y ha tenido más de 22,000 millones de dólares en ventas.

Métodos convencionales de síntesis

Los métodos tradicionales de síntesis incluyen el uso de compuestos poco amigables al medio ambiente o de alto costo, como lo son el trifluoruro de antimonio (SbF_3), el ácido fluorhídrico (HF), el tetrafluoruro de azufre (SF_4), el difluoruro de xenón (XeF_2), el bromotrifluorometano (CF_3Br) y el diiododifluorometano (CF_2I_2) como se muestra en la **Figura 2**.

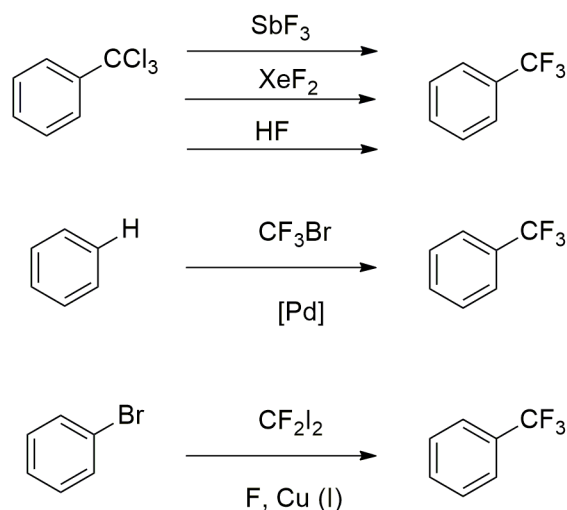


Figura 2. Reacciones químicas para obtener α,α,α -trifluorotoluene.
Figure 2. Chemical reactions to obtain α,α,α -trifluorotoluene.

Nuevas fuentes del grupo trifluorometilo $-\text{CF}_3$

Tratando de evitar el uso de fuentes tóxicas se han empleado con éxito en reacciones de trifluorometilación reactivos tales como el reactivo de Umemoto, el reactivo de Ruppert o de Ruppert-Prakash, el iodotrifluorometano y el trifluoroacetato de sodio.



Figura 3. Reactivos empleados como fuente de $-CF_3$. a) Reactivo de Umemoto, b) Reactivo de Ruppert, c) Iodotrifluorometano y d) Trifluoroacetato de sodio.

Figure 3. Reagents employed as source of $-CF_3$. A) Umemoto's reagent, b) Ruppert's reagent, c) Iodotrifluoromethane and d) Sodium trifluoroacetate.

Estos reactivos han mostrado tener ventajas en todas las reacciones en que se han empleado, principalmente en términos de limpieza, es decir, menor cantidad de subproductos no deseados en la reacción. Sin embargo, el costo del reactivo de Umemoto asciende a 753,564 pesos/mol, el de Ruppert a 50,283 pesos/mol, el iodotrifluorometano a 19,982 pesos/mol, mientras que el costo del trifluoroacetato de sodio es de 2,079 pesos/mol (Figura 3). Este factor limita su aplicación, especialmente en procesos industriales a gran escala.

Catálisis mediada por metales de transición

Con el fin de hacer más eficiente el acoplamiento entre el grupo $-CF_3$ y los sustratos orgánicos se hicieron investigaciones para emplear catalizadores metálicos, los cuales se caracterizan por aumentar el rendimiento y disminuir el tiempo de reacción. Los metales de transición tienen la cualidad de transferir el grupo $-CF_3$ y unirlo a su esfera de coordinación para luego unirlo al sustrato específico, el cual suele ser un arilo proveniente de un halobenceno.

Desde la patente de 1968 de alquilación de iodobencenos mediada por cobre a partir de ácidos perfluorocarboxílicos presentada por McLoughlin *et al*, se han realizado un buen número de procedimientos en el área, empleando metales de transición y trifluoroacetato de sodio, el cual es la fuente más barata de $-CF_3$ si se realiza una descarboxilación.

Entre ellos sobresale el reportado por Kiyohide *et al*. (1981) en el cual se emplea una sal de Cu(I) en presencia de N-Metilpirrolidona como disolvente y iodobenceno como sustrato con un exceso de trifluoroacetato de sodio. Esta mezcla de reacción se calienta a $140^\circ C$ para que se lleve a cabo la descarboxilación y es indispensable emplear reactivos y disolventes anhidros debido a que puede generarse la reducción del iodobenceno a benceno, disminuyendo notablemente el rendimiento de la reacción.

Para 2005 existía ya una metodología establecida por Chang y Cai, para la trifluorometilación de compuestos carbonílicos mediada por Cu(I) en presencia de un exceso de cuatro veces el trifluoroacetato de sodio (con una estequiometría 1:1 Cu / carbonilo) llevada a cabo en

dimetilformamida como disolvente. La temperatura empleada fue de 170°C, sin embargo, a partir de los 140°C empieza a desprenderse dióxido de carbono del medio de reacción. La trifluorometilación nucleofílica del compuesto carbonílico se obtiene en buenos rendimientos después de un tratamiento ácido de 2 h (**Figura 4**).

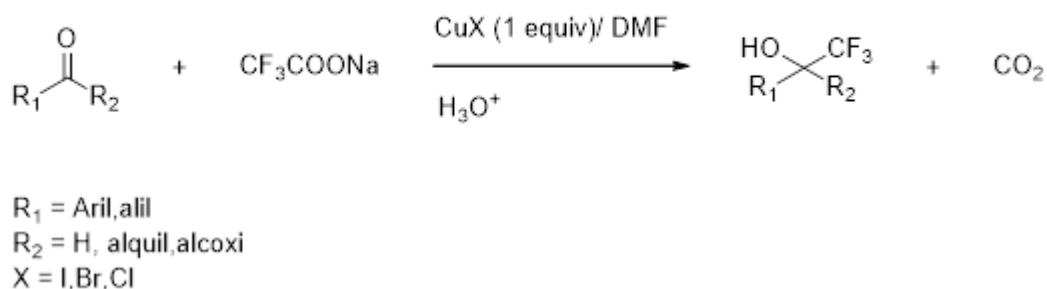


Figura 4. Reacción de trifluorometilación del grupo carbonilo mediante la descarboxilación de trifluoroacetatos.

Figure 4. Trifluoromethylation reaction of the carbonyl group through the decarboxylation of trifluoroacetates.

En años pasados, diversos grupos de investigación han realizado algunas revisiones que han sido publicadas en revistas especializadas de química orgánica y organometálica acerca de trifluorometilaciones. Siendo el de Dubinina uno de los más relevantes. Su trabajo referente a la síntesis de compuestos de Ni y Cu con diferentes ligandos ha ayudado a elucidar parte del mecanismo de la reacción. Por ejemplo, su grupo reportó la síntesis del primer complejo de Cu(I) con un grupo trifluorometilo con un ligando tipo carbeno N-heterocíclico completamente caracterizado como se muestra en la **Figura 5**. Para ello parte de una materia prima de terbutóxido de Cu (I) en presencia del reactivo de Ruppert, obteniéndose un compuesto sililado y otro sin sililar en una proporción 4:1.

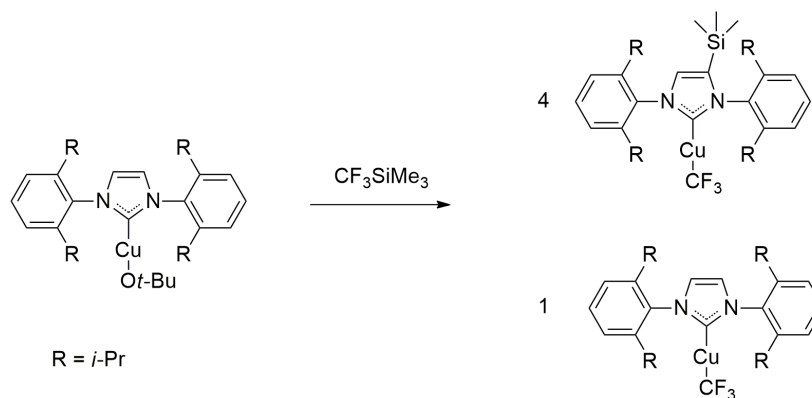


Figura 5. Primer complejo de Cu(I) con un grupo trifluorometilo con un ligando tipo carbeno N-heterocíclico reportado por Dubinina *et al.* (2008).

Figure 5. First Cu(I) complex with a trifluoromethyl group with a N-Heterocyclic carbene as ligand reported by Dubinina *et al.* (2008).

En el año 2013 le fue otorgada una patente al grupo de Cotté, la cual se basa en el uso de compuestos de cobre para la trifluorometilación de sustratos aromáticos y heterocíclicos mediante la descarboxilación de trifluoroacetatos de metales alcalinos, de amonio y de metilo. Para ello empleó CuI al 20% y CsF como activador a 160°C en DMF como disolvente. Los ligandos empleados incluyen diferentes bipyridinas funcionalizadas. (**Figura 6**).

Además de los compuestos que proveen el grupo $-CF_3$, también hay que señalar que el sustrato orgánico es importante. Los sustratos aromáticos orgánicos por lo general son más costosos cuando se tiene un iodoareno que cuando se tiene un cloroareno ($C-I > C-Br > C-Cl$), sin embargo, activar el enlace C-Cl resulta más difícil en términos de energía. Por lo regular, el cobre no es un buen activador de enlaces C-Cl y se requieren metales más caros como paladio. Diferentes ejemplos de las reacciones se muestran en la **Tabla 1**.

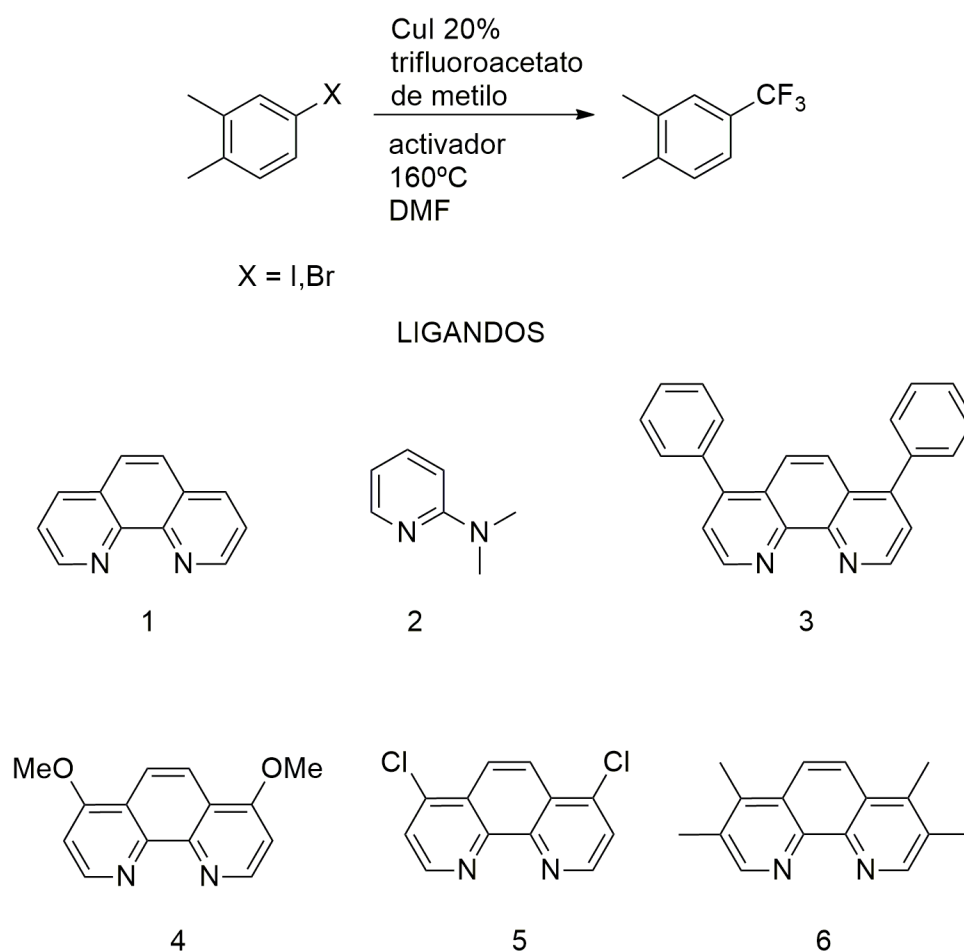


Figura 6. Reacción de trifluorometilación patentada por Cotté *et al.*, 2013.

Figure 6. Trifluoromethylation reaction patented by Cotté *et al.*, 2013.

Tabla 1. Diferentes ligantes empleados en la patente de Cotté y su influencia en el rendimiento de reacción.
Table 1. Different ligands used in Beller's patent and their influence in the yield of reaction

Entrada	Halogenuro de arilo	Activador	Ligando	Conversión [%]	Rendimiento [%]
1	Ar-I	CsF (1.2)	1 (0.2)	100	69
2	Ar-I	CsF (1.2)	2 (0.5)	86	70
3	Ar-Br	CsF (1.2)	1 (0.2)	75	35
4	Ar-Br	CsCl (1.2)	1 (0.2)	97	56
5	Ar-Br	CsTFA (1.2)	1 (0.2)	95	57
6	Ar-Br	CsF (1.2)	3 (0.2)	98	35
7	Ar-Br	CsF (1.2)	4 (0.2)	54	27
8	Ar-Br	CsF (1.2)	5 (0.2)	65	11
9	Ar-Br	CsF (1.2)	6 (0.2)	75	3

En años más recientes Bazyar y Hosseini-Sarvari, diseñaron un sistema fotocatalizador con un tubo LED azul de 11 Watts empleando nanopartículas Au@ZnO Core-Shell (1.89% en peso), para la trifluorometilación sencilla de una amplia gama de sustratos con trifluoroacetato de sodio. En 2020 Johansen y Linhardt reportaron la trifluorometilación de yoduros heteroaromáticos con trifluoroacetato de potasio y Cu₂O al 20% en dimetilformamida por 24 h a 160°C. El artículo incluye la obtención de la molécula de Fluoxetina como paso final. Además, en ese mismo año, Hu *et al* reportaron la trifluorometilación con reactivo de Ruppert y un complejo de Niquel como catalizador para la activación de sustratos derivados de fenol. Esto es relevante debido a que los derivados de fenol son muy económicos. Para ello emplearon un oxidante muy débil (CCl₃CN) que induce la eliminación reductiva de Ar-CF₃ del catalizador.

Conclusiones y perspectivas

Hasta ahora los catalizadores de trifluorometilación han demostrado grandes ventajas frente a los métodos tradicionales de síntesis, que empleaban reactivos poco amigables con el ambiente. El empleo de metales de transición más baratos ha hecho que la investigación siga en torno a la síntesis de nuevas metodologías con catalizadores de cobre en vez de otros más caros como el paladio. La búsqueda de nuevos catalizadores de trifluorometilación de sustratos aromáticos continuará toda vez que se necesite activar sustratos más baratos para la industria, que su actividad sea mayor, que se necesite trabajar con temperaturas de reacción bajas, que la metodología sea escalable y que los residuos que se generen sean menores. La trifluorometilación seguirá siendo útil por mucho tiempo debido a que su empleo para funcionalizar moléculas con potencial actividad farmacológica ha marcado diferencia en la industria farmacéutica los últimos años.

Agradecimiento

El autor agradece al PRODEP Of-18-8538 por el apoyo otorgado al proyecto “Síntesis y evaluación catalítica de compuestos inorgánicos en reacciones de trifluorometilación”.

Conflicto de interés

El autor declara que no tiene conflictos de interés con respecto al trabajo presentado en este reporte.

Referencias

- Bazyar, Z. & Hosseini-Sarvari, M. (2019). Au@ZnO Core-shell: Scalable photocatalytic trifluoromethylation using CF₃COONa as an inexpensive reagent under visible light irradiation. *Organic Process Research & Development*, 23, 2345-2353. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00225>
- Chang, Y. & Cai, C. (2005). Trifluoromethylation of carbonyl compounds with sodium trifluoroacetate. *Journal of Fluorine Chemistry*, 126, 937-940. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2005.04.012>
- Cotté, A., Gotta, M., Beller, M., Schareina, T., Zapf, A., Wu, X-F. (2013). Copper-catalysed process for the production of substituted or unsubstituted trifluoromethylated aryl and heteroaryl compounds. US Patent No. 8,530,666 B2. <https://patents.google.com/patent/US8530666B2/en>
- Dubinina, G., Furutachi, H., & Vicic, D.A. (2008). Active trifluoromethylating agents from well-defined Copper(I)-CF₃ complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 130, 8600-8601. <https://doi.org/10.1021/ja802946s>
- Hu, W.-Q., Pan, S., Xu, X.-H., Vicic, D.A., & Qing, F.-L. (2020). Nickel-mediated trifluoromethylation of phenol derivatives by aryl C-O bond activation. *Angewandte Chemie*, 59,37, 16076-16082. <https://doi.org/10.1002/anie.202004116>
- Johansen, M.B. & Linhardt, A.T. (2020). Copper-catalyzed and additive free decarboxylative trifluoromethylation of aromatic and heteroaromatic iodides. *Organic & Biomolecular Chemistry* 18, 1415-1225. <https://doi.org/10.1039/C9OB02635E>
- Kiyohide, M., Etsuko, T., Midori, A., Kiyosi, K. (1981). A convenient trifluoromethylation of aromatic halides with sodium trifluoroacetate. *Chemistry Letters*, 10, 1719-1720. <https://doi.org/10.1246/cl.1981.1719>
- McLoughlin, V.C.R. & Thrower, J. (1968). Manufacture of organic compounds containing fluorine. US Patent No. 3,408,411A. <https://patents.google.com/patent/US3408411A/en>

Lecturas complementarias

- Alonso, C., Martínez de Marigorta, E., Rubiales, G. & Palacios, F. (2015). Carbon trifluoromethylation reactions of hydrocarbon derivatives and heteroarenes. *Chemical Reviews*, 115, 1847-1935. <https://doi.org/10.1021/cr500368h>

- Ashton, T.D., Devine, S.M., Mòhrle, J.J., Laleu, B., Burrows, J.N., Charman, S.A., Creek, D.J. & Sleebbs, B.E. (2019). The development process for discovery and clinical advancement of modern antimalarials. *Journal of Medicinal Chemistry*, 62, 10526–10562. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00761>
- Ball, N.D., Kampf, J.W. & Sanford, M.S. (2010). Aryl-CF₃ Bond-forming reductive elimination from palladium (IV). *Journal of the American Chemical Society*, 132, 2878-2879. <https://doi.org/10.1021/ja100955x>
- McReynolds, K.A., Lewis, R.S., Ackerman, L.K.G., Dubinina, G.G., Brennessel, W.W. & Vivic, D.A. (2010). Decarboxylative trifluoromethylation of aryl halides using well-defined copper-trifluoroacetate and -chlorodifluoroacetate precursors. *Journal of Fluorine Chemistry*, 131, 1108–1112. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2010.04.005>
- Nakamura, Y., Fujio, M., Murase, T., Itoh, Y., Serizawa, H., Aikawa, K. & Mikami, K. (2013). Cu-catalyzed trifluoromethylation of aryl iodides with trifluoromethylzinc reagent prepared in situ from trifluoromethyl iodide. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* 9, 2404-2409. <https://doi.org/10.3762/bjoc.9.277>
- Schiesser, S., Chepliac, H., Kollback, J., Quennesson, T., Czechtizky, W. & Cox, R.J. (2020). N-trifluoromethyl amines and azoles: An underexplored functional group in the Medicinal Chemist's Toolbox. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 13076–13089. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01457>
- Tomashenko, O.A. & Grushin, V.V. (2011). Aromatic trifluoromethylation with metal complexes. *Chemical Reviews*, 111, 4475–4521. <https://doi.org/10.1021/cr1004293>
- Wang, J., Sánchez-Rosello, M., Aceña, J.L., del Pozo, C., Sorochinsky, A.E., Fustero, S., Soloshonok, V.A., & Liu, H. (2014). Fluorine in pharmaceutical industry: Fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001-2011). *Chemical Reviews* 114, 2432-2506. <https://doi.org/10.1021/cr4002879>
- Wenthur, C.J., Bennett, M.R., & Lindsley, C.W. (2014). Classics in chemical neuroscience: Fluoxetine (Prozac). *ACS Chemical Neuroscience* 5(1), 14-23. <https://doi.org/10.1021/cn400186j>
- Zhang, C. (2014). Recent advances in trifluoromethylation of organic compounds using Umemoto's reagents. *Organic & Biomolecular Chemistry* 12, 6580-6589. <https://doi.org/10.1039/C4OB00671B>

2022 TECNOCENCIA CHIHUAHUA.

Esta obra está bajo la Licencia Creative Commons Atribución No Comercial 4.0 Internacional.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>