



INTRODUCCIÓ DE MOTIUS FLUORATS EMERGENTS TIOFLUROALQUIL EN HETEROCICLES

Treball de Fi de Grau

Alumne: Paula Casasús Pascua
Director: Dr. Omar Boutureira Martín
Curs 2020/2021

ÍNDEX

1. RESUM	4
2. OBJECTIU	6
3. INTRODUCCIÓ.....	7
3.1 PROPIETATS DE COMPOSTOS ORGÀNICS FLUORATS	7
3.1.1 Modificació del <i>pKa</i>	7
3.1.2 Modificació de la lipofilitat	8
3.1.3 Canvis conformacionals.....	8
3.2 GRUPS FLUORATS EMERGENTS	9
4. RESULTATS I DISCUSSIÓ	12
4.1 APLICACIÓ DELS REACTIUS ELECTROFÍLICS SCH ₂ CF ₃ I SCH ₂ CF ₂ H	12
4.2 L'INDOLE: PROPIETATS I REACTIVITAT.....	13
4.3 REACTIVITAT PRELIMINAR DEL REACTIU SACARINA-SCH ₂ CF ₃ I SCH ₂ CF ₂ H AMB L'INDOLE.....	14
4.4 ABAST DE LA REACCIÓ AMB DIFERENTS INDOLS	16
4.4.1 Caracterització	17
4.5 REACCIONS DE COMPETICIÓ.....	21
4.6 1 <i>H</i> -INDOLE: SUBSTITUCIONS MÚLTIPLES	23
4.6.1 1 <i>H</i> -indol: Disubstituit.....	23
4.6.2 1 <i>H</i> -indol: Trisubstituit.....	25
4.7 ALTRES HETEROCICLES	27
5. CONCLUSIONS	29
6. PART EXPERIMENTAL.....	31
6.1 MATERIALS I MÈTODES	31
6.2 ABREVIACIONS I ACRÒNIMS	31
6.3 PREPARACIÓ DEL <i>N</i> -BOC INDOLE	31
6.4 REACCIÓ AMB ELS INDOLES.....	32
7. BIBLIOGRAFIA.....	43

1. RESUM

En l'àmbit de la química mèdica, existeix un gran interès per la incorporació de substituents fluorats en el disseny i desenvolupament de fàrmacs, degut als canvis fisicoquímics que comporta la introducció d'aquest element en les molècules. El principal objectiu del treball és comprovar la reactivitat de dos agents electròfils tipus ($N-SR_F$) basats en estructures derivades de la sacarina, per a la introducció de motius tiofluoroalquil fluorats en heterocicles nitrogenats.

Els fragments tiofluoroalquil van ser introduïts, a través d'una substitució electròfila aromàtica (S_EAr), emprant una família d'indoles com a substrat model. La gran part d'aquests compostos van donar bona reactivitat davant dels reactius electròfils i els fragments es van introduir amb èxit. A més, a través de reaccions de competició, es va demostrar la gran influència que tenen els canvis de les propietats electròniques de l'heterocicle nucleòfil en la velocitat de reacció donades pels seus diferents substituents.

Finalment, es va provar la metodologia en altres heterocicles però només es va tenir èxit en aquells cicles electrònicament més rics, concretament en els pirroles. Tots els productes van ser caracteritzats per tècniques de ressonància magnètica nuclear, concretament per RMN 1H , ^{13}C i ^{19}F .

In the field of medicinal chemistry, there is an interest for the presence of fluorinated substituents in the design and development of drugs, due to the physicochemical changes involved in the introduction of this element in certain molecules. The main objective of this work is to evaluate the reactivity of two electrophilic reagents ($N-SR_F$) based on saccharine structures, for the introduction of fluorinated thiofluoroalkyl motifs in nitrogen heterocycles.

Thiofluoroalkyl fragments were introduced, through an aromatic electrophilic substitution reaction (S_EAr), using a family of indoles as a model substrate. Most of these compounds showed good reactivity to electrophilic reagents and the fragments were successfully introduced. In addition, through competition reactions, it was demonstrated the great influence of changes in the electronic properties of the nucleophilic heterocycle on the reaction rate due to its different substituents.

Finally, the methodology was tested in other heterocycles but was only successful in those electronically rich, specifically in pyrroles. All products were characterized by nuclear magnetic resonance techniques, specifically 1H , ^{13}C i ^{19}F NMR.

2. OBJECTIU

L'objectiu general d'aquest treball és la incorporació de motius tiofluoroalquil fluorats en heterocicles nitrogenats. La introducció d'aquesta modificació estructural es durà a terme a partir de dos reactius tipus (N-SR_F), prèviament dissenyats i sintetitzats pel grup de recerca SINTCARB de la URV. Aquest reactius estan basats en estructures derivades de la sacarina i han demostrat ser agents electròfils òptims per a la introducció d'aquests fragments fluorats (SR_F), els quals s'inclouen dins de la família de substituents fluorats emergents en el camp de la química mèdica.

Concretament, en aquest treball d'investigació es pretén comprovar la reactivitat dels agents descrits anteriorment investigant a fons l'abast de la seva aplicació en una varietat d'heterocicles nitrogenats. Inicialment es pretén provar la metodologia emprant una família d'indoles com a substrat model, amb diferents substituents que modulin les seves propietats electròniques. Posteriorment, s'intentarà expandir i aplicar aquesta metodologia a d'altres heterocicles aromàtics.

3. INTRODUCCIÓ

3.1 Propietats de compostos orgànics fluorats

La presència de substituents fluorats en el disseny i desenvolupament de fàrmacs s'està expandint ràpidament i implementant cada cop més, degut als canvis fisicoquímics que comporta la introducció d'aquest element. En primer lloc, el fluor és l'element més electronegatiu de la taula periòdica, i aquesta propietat resulta en un enllaç C–F altament polaritzat que afecta a la distribució electrònica de la molècula. D'altra banda, sabem que aquest element té un radi molt petit (1.47 Å), semblant al de l'hidrogen (1.20 Å), la qual cosa comporta que la substitució d'un àtom d'hidrogen per un de fluor no produirà un augment significatiu de la demanda estèrica (Figura 1). Per últim, l'elevada energia de l'enllaç C–F fa que els substituents fluorats augmentin l'estabilitat metabòlica dels principis actius, característica molt important en el desenvolupament de fàrmacs orals.^[1]

ELECTRONEGATIVITAT	H	H	H
	(2.20)	(1.20)	(1.087)
	C	F	F
	(2.55)	(1.47)	(1.382)
	Br	O	O
	(2.96)	(1.52)	(1.425)
RADI DE VAN DER WAALS (Å)	Cl	C	C
	(3.16)	(1.70)	(1.535)
	O	Cl	Cl
	(3.44)	(1.75)	(1.785)
ENLLAÇ C–X (Å)	F	Br	Br
	(3.98)	(1.85)	(1.933)

Figura 1: Comparació de propietats físiques de diferents àtoms

Totes aquestes característiques expliquen que la introducció de substituents fluorats en molècules orgàniques pot influir de manera substancial en les propietats fisicoquímiques i farmacocinètiques tals com la superfície d'energia potencial, la conformació molecular, la modificació del pKa, la lipofilitat o la biodisponibilitat, entre altres.

3.1.1 Modificació del pKa

L'elevada electronegativitat del fluor, provoca una retirada de la densitat electrònica en grups funcionals pròxims, reduint la basicitat d'aquests. Aquesta modulació del pKa pot tenir un impacte notable en la biodisponibilitat, ja que la variació de pKa pot modificar notablement l'afinitat d'enllaç i les propietats farmacològiques d'un fàrmac afectant el procés d'absorció. De manera que la inclusió de l'element tindrà un efecte molt fort sobre l'acidesa o basicitat sobre els grups funcionals de la molècula (Taula 1).^[2]

Taula 1: Efecte de la substitució per fluor sobre el pKa i pKb

Àcid Carboxílic	pKa	Alcohol	pKa	Amina	pKb
CH₃COOH	4.76	CH₃CH₂OH	15.9	CH₃CH₂NH₂	10.6
CH₂FCOOH	2.59	CF₃CH₂OH	12.4	CF₃CH₂NH₂	5.7
CHF₂COOH	1.34	(CH₃)₃COH	19.2	C₆H₅NH₂	4.6
CF₃COOH	0.52	(CF₃)₃COH	5.1	C₆H₅NH₂	-0.36

3.1.2 Modificació de la lipofilicitat

Quan parlem de l'absorció i distribució d'un fàrmac en l'organisme, necessitem que aquest travessi la membrana cel·lular, per la qual cosa ha de tenir una afinitat elevada pels lípids. A major lipofilia, millor distribució té el medicament però un excés de lipofilicitat indica baixa solubilitat en aigua, cosa que condueix a una mala absorció, pel que s'ha de buscar l'equilibri entre "viatjar" per la sang i "entrar" en les cèl·lules. Generalment, el fluor porta a un increment de la lipofilicitat, però es pot trobar casos en que la disminueixi.^[3]

Per expressar la lipofilicitat, s'utilitza l'escala de Log (P), on P és el coeficient de repartiment o coeficient de partició entre l'octanol i l'aigua, i és un paràmetre fisicoquímic que permet determinar de manera quantitativa el grau de lipofilia (o també denominada hidrofobicitat) d'una molècula. D'aquesta manera es pot saber com es comportarà aquesta en l'entorn dels fluids biològics de l'organisme i com serà el seu pas mitjançant difusió passiva a través de membranes biològiques. Es per això que aquest fenomen es molt rellevant en el món dels fàrmacs i que el fluor sigui capaç d'influir en ell el fa encara més important en aquest àmbit.^[2]

3.1.3 Canvis conformacionals

Com ja s'ha dit anteriorment, el fluor té un valor de radi de van der Waals molt similar al del àtom d'hidrogen, pel que la substitució d'un hidrogen per un fluor provoca una demanda estèrica poc significativa. Ara bé, la introducció d'un grup més voluminós com ara el trifluorometil dins d'una molècula, pot imposar un canvi estèric més dràstic. Aquesta variació estèrica combinada amb l'alta electronegativitat de l'element, pot conduir a canvis en la conformació de la molècula.

La modificació electrònica també pot afectar a la conformació. Per exemple, el 1,2-difluoroetà adopta una conformació *gauche* en lloc d'una conformació menys exigent estèricament. Aquesta observació s'explica per l'aparició d'una hiperconjugació entre l'orbital enllaçant σ_{C-H} amb l'orbital antienllaçant σ^*_{C-H} mostrat en la conformació *gauche* (Figura 2).^[2]

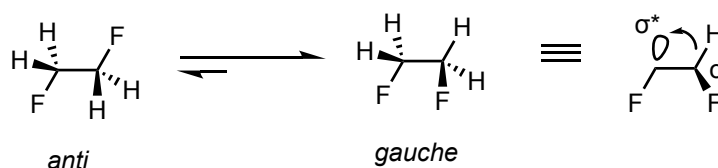


Figura 2: Estabilització de la conformació *gauche* en el 1,2-difluoroetà per efecte de la hiperconjugació

3.2 Grups fluorats emergents

En els darrers anys, la introducció de motius fluoroalquílics ha estat una eina clau emprada en l'àmbit de la química sintètica i medicinal. Els fragments CF_3 i CF_2H han estat els més explotats degut a que són molt atractius com a substituents per proporcionar propietats millorades a les molècules que els contenen.^[4]

En aquest context, els fragments que desperten un major interès són els tiofluoroalquil. L'associació de cadenes fluoroalquil amb sofre resulta una combinació potent degut a que l'elevada electronegativitat induïda pels àtoms de fluor combinada amb la densitat electrònica del sofre, produeix fragments dotats d'una alta lipofilicitat. Si es compara la lipofilicitat (paràmetres de Hansch, π) entre diferents substituents (Taula 2), es pot observar una clara tendència en la que com més àtoms de fluor s'agreguin al fragment, més lipofílic serà (π més gran). També, es pot veure com els substituents que porten un àtom calcogen (en aquest cas el S), mostren un valor més gran de π en comparació als que només consten de carboni.^[5]

Taula 2: Paràmetres de Hansch (π) en diferents substituents

Substituent	π
$-\text{CH}_3$	0.56
$-\text{SCH}_3$	0.61
$-\text{CF}_3$	0.88
$-\text{SCF}_3$	1.44
$-\text{SCF}_2\text{H}$	0.68

En química medicinal, aquests atributs són interessant ja que condueixen a una substància més estable metabòlicament i una permeabilitat de membrada més elevada, augmentant així la biodisponibilitat del compost. En la Figura 3 es poden veure exemples de fàrmacs que contenen aquest grups derivats SCF_3 . A més, els tioèters modificats amb fluoroalquil no només mostren una lipofilicitat excepcional, sinó que també serveixen com a grups fonamentals per accedir a altres derivats apreciats com són les sulfones fluorades, les sulfonamides o les sulfoximes.

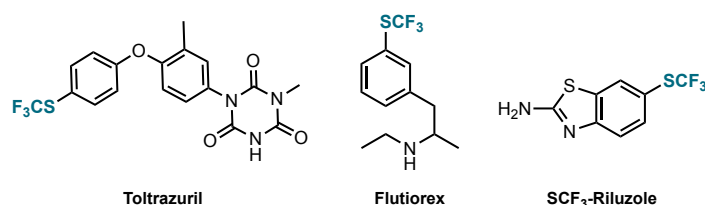


Figura 3: Exemples de fàrmacs amb grups SCF_3

Aquests tipus de fragments ofereixen la possibilitat de desconexió entre el carboni de la corresponent molècula on se l'hagi introduït i el sofre del motiu tiofluoroalquílic per permetre introduir tot el grup (R-S) mentre que en altres, la desconexió habitual seria entre el sofre i el carboni del mateix motiu (S-CF_n). En conseqüència, existeix una gran varietat de mètodes per la preparació de compostos que contenen SCF₃ (Figura 4).

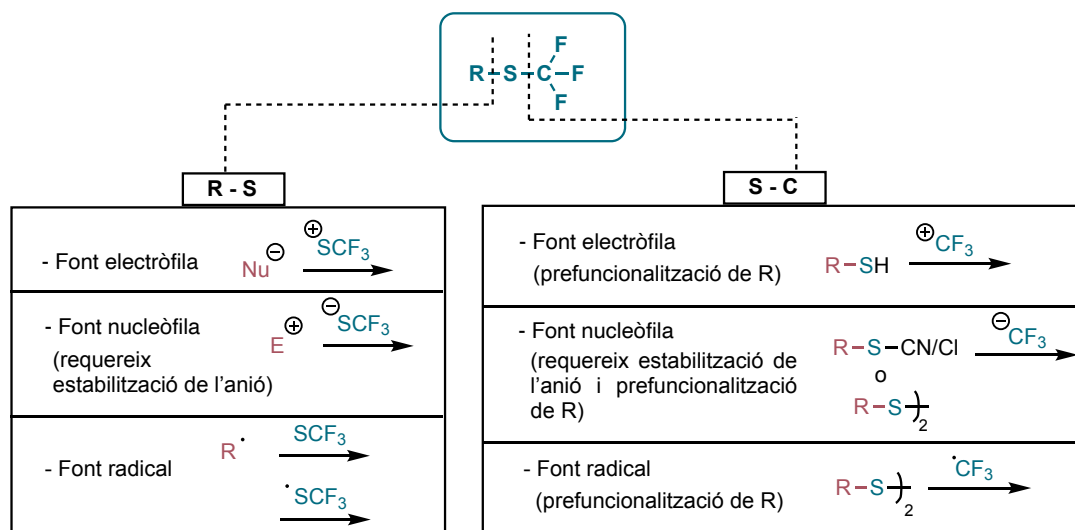


Figura 4: Possibles desconexions per introduir el substituent SCF₃ en molècules i les corresponent metodologies

Recentment, en el grup de síntesi estereoselectiva i química de carbohidrats de la URV (SINTCARB), s'han desenvolupat dos reactius derivats de la sacarina com a agents electrofílics òptims per a la introducció de fragments SCF₂CF₂H i SCF₂CF₃. En aquest treball es segueix la mateixa estratègia però, en aquest cas, es faran servir dos reactius anàlegs per a la introducció de motius SCH₂CF₃ i SCH₂CF₂H. Col·lectivament, aquests grups presenten propietats úniques i representen noves vies per al desenvolupament de compostos bioactius nous i millorats.

Els reactius electròfils tipus (N-SR_F) són els més convencionals descrits a la bibliografia per a transferir les esmentades cadenes tiofluoroalquílques (SR_F)¹ amb grup sortints nitrogenats (N), com ara succinimida, ftalimida, sacarina i sulfonamides (Figura 5). Com més deslocalitzada estigui la càrrega negativa més reactivitat presentarà. Anells aromàtics i sulfonamides enlloc de carbonils o la presència de grups electroattractors com pot ser el grup nitro augmenten la reactivitat. De manera que s'escull la sacarina com a reactiu òptim per la introducció de la cadena tiofluoroalquílica a causa d'un millor rendiment sintètic, reactivitat, estabilitat i cost, ja que la sacarina és força reactiva i més estable que la bis(sulfonamida) (tant amb metils com amb fenils).

¹ R_F indica una cadena alquílica fluorada

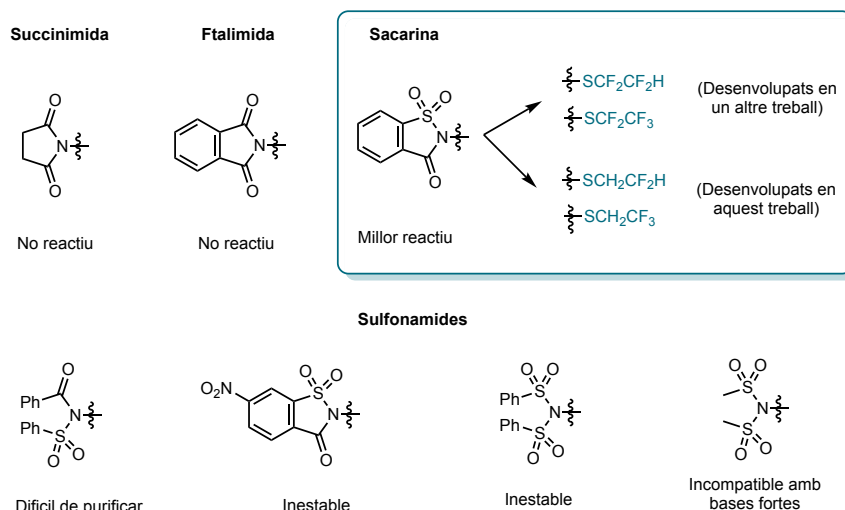


Figura 5: Elecció del disseny del reactiu en base als diferents grups sortints. Informació addicional dels reactius sintetitzats en diferents treballs.

Tal i com es mostra en la Figura 6, l'estratègia que es segueix per accedir als reactius R_FCH_2S-N , parteix d'un alcohol (2,2,2-trifluoroetanol o 2,2-difluoroetanol) que es converteix en un bon grup sortint (tosilat) i es fa reaccionar amb tioacetat de potassi mitjançant una substitució nucleòfila (S_N2) per incorporar el grup funcional tioacetat. Posteriorment es du a terme una cloració per accedir al clorur de sulfenil, intermedi clau per poder-lo fer reaccionar llavors amb la corresponent sal de sacarina, i obtenir així els reactius **1a** i **1b**.

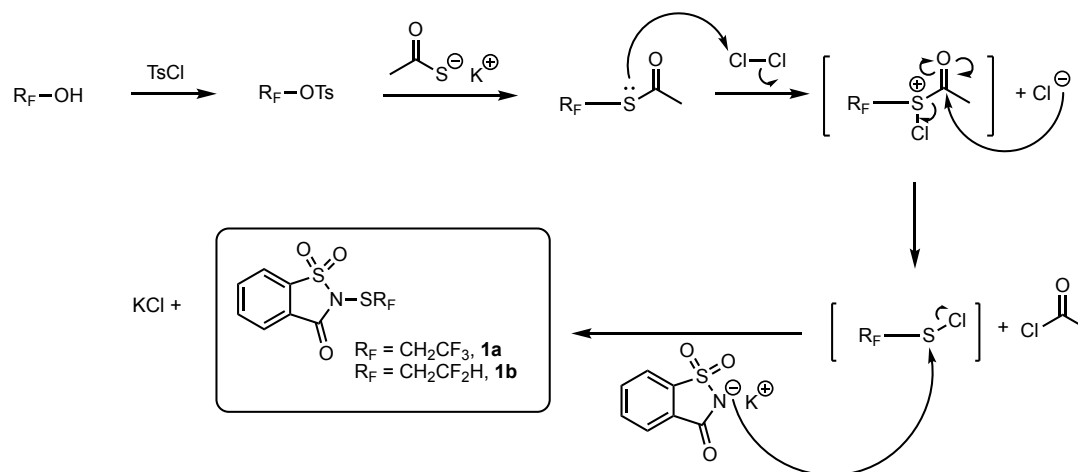


Figura 6: Síntesi dels reactius **1a** i **1b**

4. RESULTATS I DISCUSSIÓ

4.1 Aplicació dels reactius electrofílics SCH_2CF_3 i $\text{SCH}_2\text{CF}_2\text{H}$

Per tal de comprovar la reactivitat i regioselectivitat dels agents electròfils derivats de la sacarina, aquests es provaran en una varietat d'heterocicles nitrogenats. Inicialment es desenvoluparà la metodologia en una família d'indoles com a substrat model (Figura 7). S'han escollit diversos indoles substituïts en posició 5 amb grups electrodadors i electroacceptors. Posteriorment, també es pretén estudiar l'efecte que té la presència de grups metils en l'anell de pirrole i la protecció de l'amina amb un grup *tert*-butoxicarbonil (Boc). En aquest últim cas, es va haver de realitzar la seva síntesi, degut a la manca d'aquest reactiu al corresponent laboratori, tal i com s'indica a continuació (Figura 8).

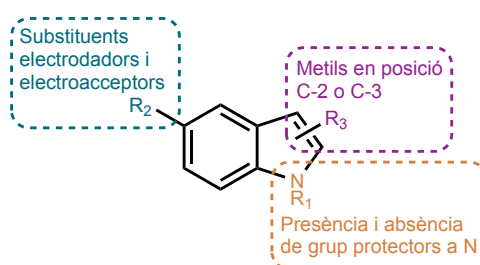


Figura 7: Possibles posicions de substitució o protecció dels heterocicles estudiats

Síntesis de l'indole *N*-Boc. El reactiu 1*H*-indol-1-carboxilat de *tert*-butil (**3**) es va sintetitzar amb un rendiment del 68% a partir de portar a reflux el 1*H*-indol (**2**), disponible comercialment, amb di-*tert*-butil dicarbonat (Boc_2O) dissolts en DCM, trietilamina i DMAP com a catalitzador.

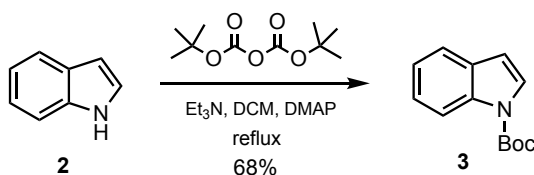


Figura 8: Esquema síntesi de l'indole *N*-Boc

En aquesta síntesi cal destacar el paper de la 4-dimetilaminopiridina, DMAP (Figura 9). Per una banda la dimetilamina de l'anell de piridina fa que augmenti la nucleofília del N de la piridina, fet que la fa capaç d'atacar al dicarbonat (*via* substitució nucleòfila acíclica). L'intermedi resultant on la piridina està carregada positivament és una espècie més reactiva ja que el grup piridini és un bon grup sortint i per tant, el nitrogen de l'indole l'atacarà més fàcilment.

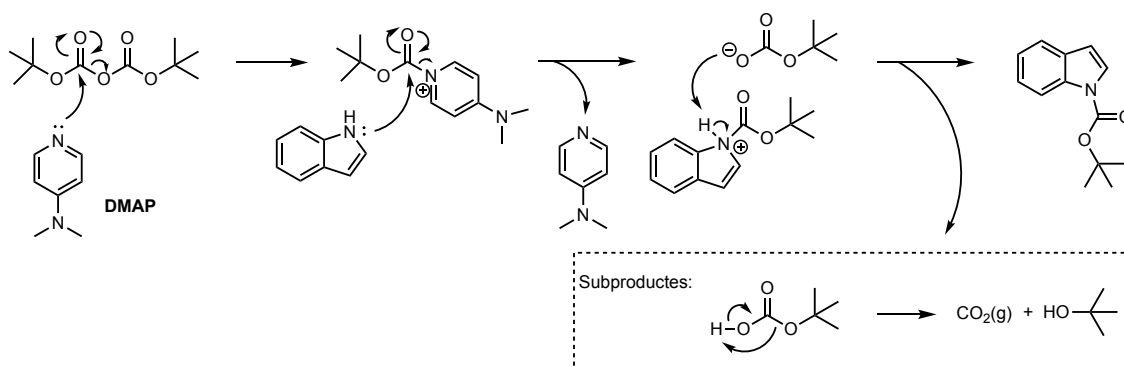


Figura 9: Mecanisme proposat per a la síntesi de l'indole N-Boc

4.2 L'indole: propietats i reactivitat

L'indole és un compost orgànic heterocíclic, amb estructura bicíclica que consisteix en un anell de sis membres (de benzè) unit a un altre de cinc membres electrònicament ric (pirrole). Es coneix comunament com un sistema heteroaromàtic ric en electrons (π – *excessive*) que mostra una reactivitat millorada, en comparació al benzè, en substitucions electròfiles aromàtiques. Tot i que l'alta reactivitat pot permetre reaccions orgàniques que són inviables per al benzè i similars, s'ha de dur a terme una avaluació refinada de les condicions de reacció i additius per evitar episodis de polisubstitució no desitjada en l'anell i altres problemes en la regioselectivitat.^[6]

La posició més reactiva de l'indole envers a la substitució electrofílica aromàtica ($\text{S}_\text{E}\text{Ar}$) és la posició C3 (aproximadament 10^{13} vegades més reactiu que el benzè)^[7]. La posició C2 és el segon lloc més reactiu envers als electròfils tal com es veu en les formes ressonants de la Figura 10. Finalment, cal destacar que l'amina té un parell d'electrons no enllançants aromàtics, la qual cosa redueix la seva basicitat.

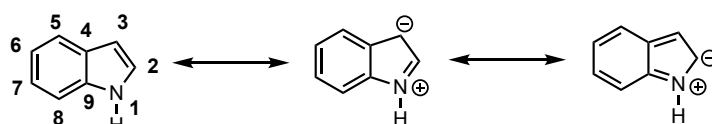


Figura 10: Algunes de les possibles formes ressonants de l'indole

Com s'ha comentat en apartats anteriors, els reactius que es volen provar en aquesta família d'heterocicles tenen propietats electròfiles, pel que és d'esperar que es doni una introducció dels motius $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{S}$ i $\text{HCF}_2\text{CH}_2\text{S}$ en les posicions més reactives (Figura 11).

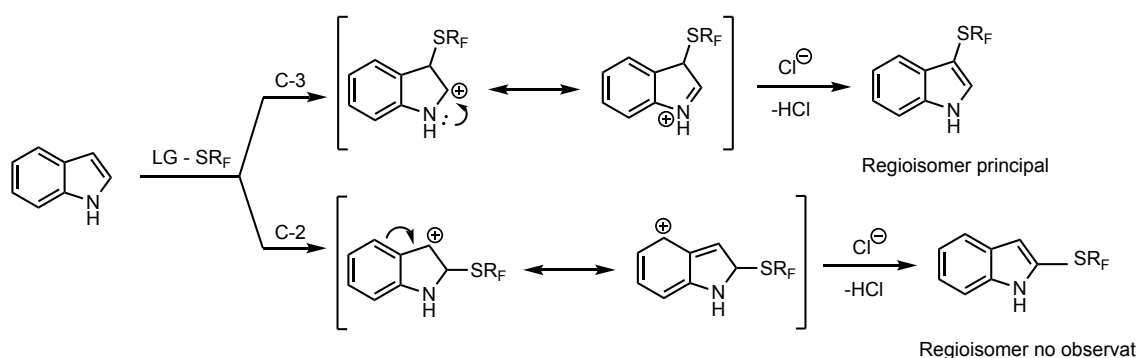


Figura 11: Introducció del fragment en les posicions més reactives de l'indole; LG: grup sortint (*leaving group*)

En el cas de reacció a la posició C3, l'aromaticitat del benzè es manté. Pel contrari, l'aromaticitat del benzè queda interrompuda en la reacció a la posició C2 tal i com es veu en les formes ressonants (n'hi hauria més però les dibuixades són suficients per mostrar la idea). Aquesta segona ruta portaria *a priori* a la formació de regioisòmers on el grup SR_F es pot incorporar no només a la posició C2 sinó en d'altres posicions a l'anell aromàtic (regioisòmers no observats).

4.3 Reactivitat preliminar del reactiu sacarina- SCH_2CF_3 i SCH_2CF_2H amb l'indole

Sabent la posició en la que s'introduirà preferentment el fragment tiofluoroalquil (SR_F), la reacció donada serà la de la (Figura 12). Com a característica, s'observa l'aparició d'un sòlid que indica la formació de sacarina-NH (com a subproducte de la reacció) i porta la solució a tenir un aspecte més tèrbol, el que es tradueix com un avanç de la reacció.

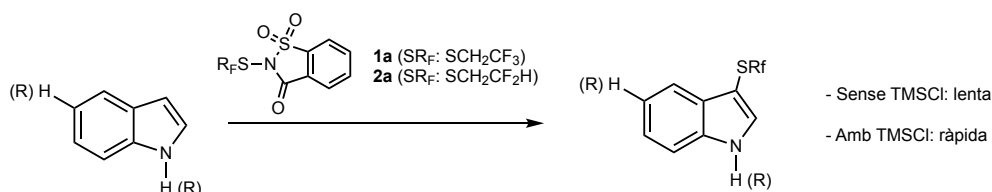


Figura 12: Reacció d'introducció del fragment tiofluoroalquil i influència del TMSCl en la reacció

Durant el transcurs de les reaccions, es va observar que sense catalitzador funcionaven lentament pel que es va pensar en la necessitat d'introduir un àcid de Lewis com a catalitzador, concretament el clorur de trimetilsilil (TMSCl).

Com es veu a la Figura 13, el TMSCl es coordina al grup carbonil del reactiu de sacarina, que té més densitat electrònica que no pas la sulfona, el que el fa més bàsic i més susceptible de coordinar-se amb l'àcid de Lewis. Una vegada coordinat, estabilitza la càrrega negativa del nitrogen de la sacarina i al mateix temps, el clorur ataca al sofre i acabem observant la formació de sacarina-NH.

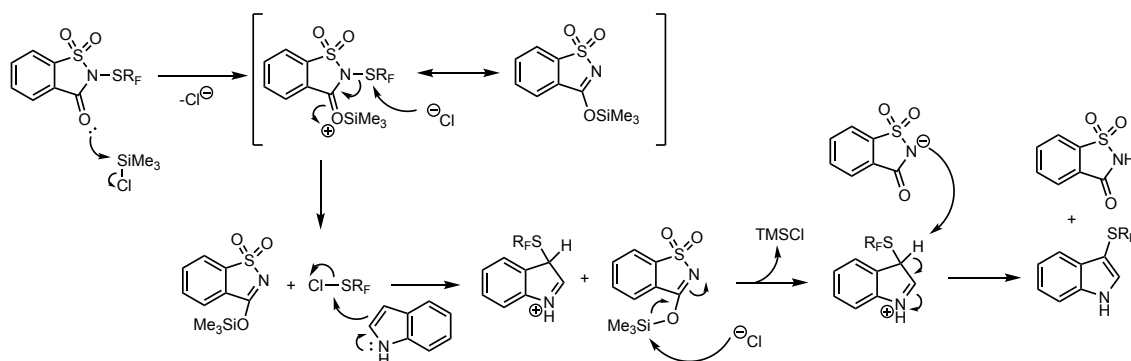


Figura 13: Mecanisme proposat per l'ús del TMSCl sobre el reactiu derivat de la sacarina

En conclusió, la funció del TMSCl és coordinar-se al carbonil actuant com a àcid de Lewis, augmentant la reactivitat ja que al coordinar-se fa l'enllaç N-S més dèbil i polaritzat. Per tant, el sofre serà encara més electropositiu i susceptible de ser atacat pel clorur. Per altra banda, si es compara la electrofilia dels fragments ClSR_F amb la de la sac- N-SR_F , s'observa que el primer és lleugerament més electròfil que el segon i per tant serà més reactiu al exhibir aquesta reactivitat electrofílica superior, cosa que encara afavoreix més la utilització del catalitzador. [8]

Com es pot observar, en aquesta reacció desapareix un protó aromàtic, concretament el de la posició C3 el qual té un valor característic en RMN ^1H (al voltant de 6.6 ppm, substancialment més apantallat). Al ser la posició que suporta més càrrega negativa, la desaparició d'aquesta senyal indica la conversió de l'indole de partida i la substitució regioselectiva en aquesta posició (Figura 14).

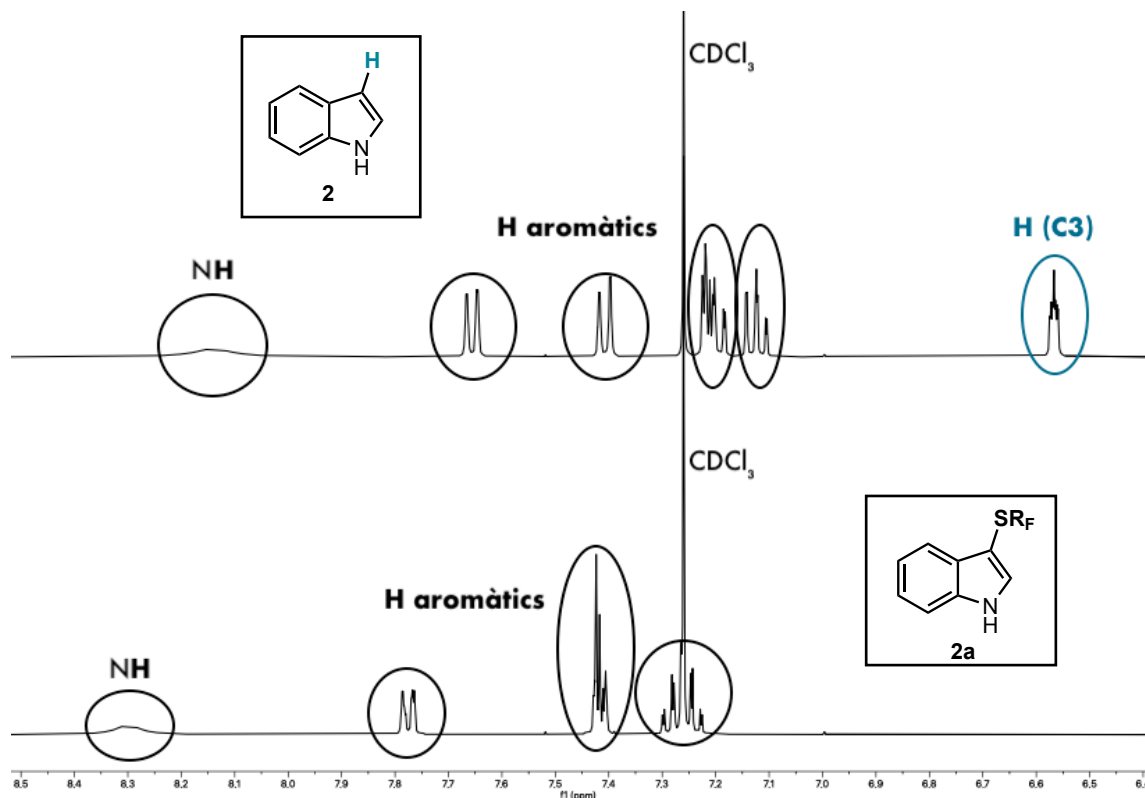
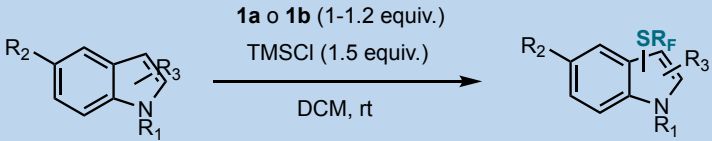
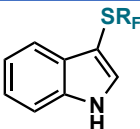
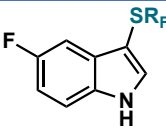
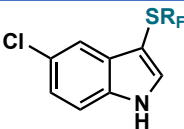
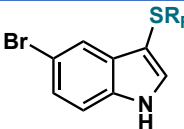
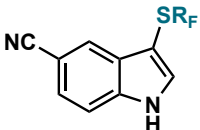
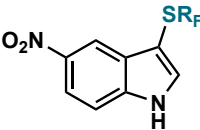
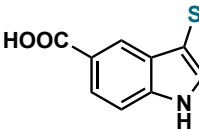
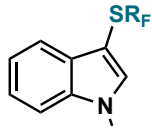
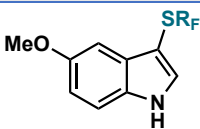
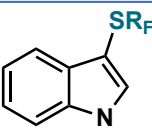
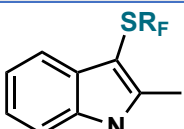
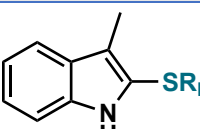


Figura 14: Comparació de senyals en els espectres RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) del material de partida envers el producte substituït

4.4 Abast de la reacció amb diferents indols

Tal i com s'ha indicat anteriorment, es van escollir una sèrie d'indoles substituïts per comprovar la reactivitat dels reactius electròfils. Les condicions generals de les reaccions que s'han dut a terme es mostren en la Taula 3 conjuntament amb els resultats que es van obtenir per a la introducció del corresponent fragment tiofluoroalquil (SR_F) en els diferents indols provats.

Taula 3: Condicions generals i resultats obtinguts de les reaccions d'introducció dels motius SR_F en els diferents indoles (Quant: quantitatiu després de purificar; LC: *low conversion* (baixa conversió))

				
				
2a	2b	2c	2d	
SCH_2CF_3	Quant. (2a.1)	Quant. (2b.1)	Quant. (2c.1)	97% (2d.1)
SCH_2CF_2H	92% (2a.2)	Quant. (2b.2)	94% (2c.2)	83% (2d.2)
				
2e	2f	2g	2h	
SCH_2CF_3	92% (2e.1)	87% (2f.1)	Quant. (2g.1)	LC (2h.1)
SCH_2CF_2H	99% (2e.2)	98% (2f.2)	95% (2g.2)	LC (2h.2)
				
2i	2j	2k	2l	
SCH_2CF_3	90% (2i.1)	86% (2j.1)	73% (2k.1)	LC (2l.1)
SCH_2CF_2H	97% (2i.2)	95% (2j.2)	97% (2k.2)	LC (2l.2)

Tots van mostrar bona reactivitat i rendiment excepte els compostos **2h** i **2l** que van donar problemes:

- Pel que fa al compost **2h**, s'ha de tenir en compte que el parell d'electrons del nitrogen, en aquest cas, està deslocalitzat amb el carbonil del Boc pel que li costarà més reaccionar, es a dir, deslocalitzar-se amb el doble enllaç del cicle per introduir el fragment fluorat (efecte ressonant). També es un grup electroatractor que per efecte inductiu disminueix la densitat electrònica del doble enllaç. Per tant, la reacció mostra falta de regioselectivitat i la conversió del producte de partida és molt lenta.

- Pel que fa al compost **2l**, el primer que cal destacar és el diferent mecanisme de reacció d'introducció del motiu degut a que la posició C3 està substituïda (Figura 15).

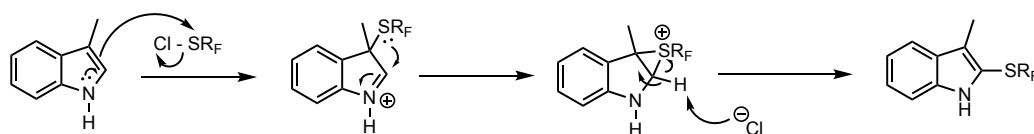


Figura 15: Mecanisme de reacció en el 3-metilindole

Formalment és tracta també d'una S_EAr a la posició C2 on inicialment es dona una addició electròfila del grup SR_F en la posició C3, seguit d'una transposició del substituent mitjançant un intermediari sulfoni, i finalment una eliminació per recuperar l'aromaticitat i donar l'isòmer C2. Això es possible gràcies a que el sofre pot estabilitzar càrregues positives, per això no es transposa el metil. En aquesta reacció, a més a més, s'observa polisubstitució ja que la posició més nucleòfila i que presentaria millor selectivitat ja està substituïda.

4.4.1 Caracterització

Tots els productes sintetitzats es van caracteritzar per RMN 1H , ^{13}C i ^{19}F .² Hi han algunes senyals característiques corresponents als fragments tiofluoroalquil que ajuden a identificar el producte.

En el cas dels productes amb el fragment tiofluoroalquil amb tres fluors (**1a**), com per exemple en el cas del 5-Metoxi-3-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-1*H*-indole (**2i.1**), en el RMN 1H veiem un quadruplet característic al voltant de 3.20 ppm que correspon al fragment del metilè (CH_2), a part de les corresponents senyals dels protons aromàtics i del metil (Figura 16). En el RMN ^{13}C (Figura 17) veurem dos quadruplets (un més apantallat que l'altre), un d'una constant de 276.4 Hz i l'altre de 31.1 Hz corresponents al CF_3 i al CH_2 del fragment tiofluoroalquil. Cal destacar el valor de la constant C-F, ja que és notòriament més gran del que és habitual (normalment presenten valors d'entre 200–250 Hz en el C-F adjacent i de sobre 20 Hz en el carbonis veïnals). Finalment en RMN ^{19}F tindrem el corresponent triplet amb una constant de 9.99 Hz (Figura 18). A més, com podem observar en les figures, les integracions concorden amb el número d'H del corresponent compost.

² En l'apartat de part experimental es troba tota la corresponent informació sobre la caracterització

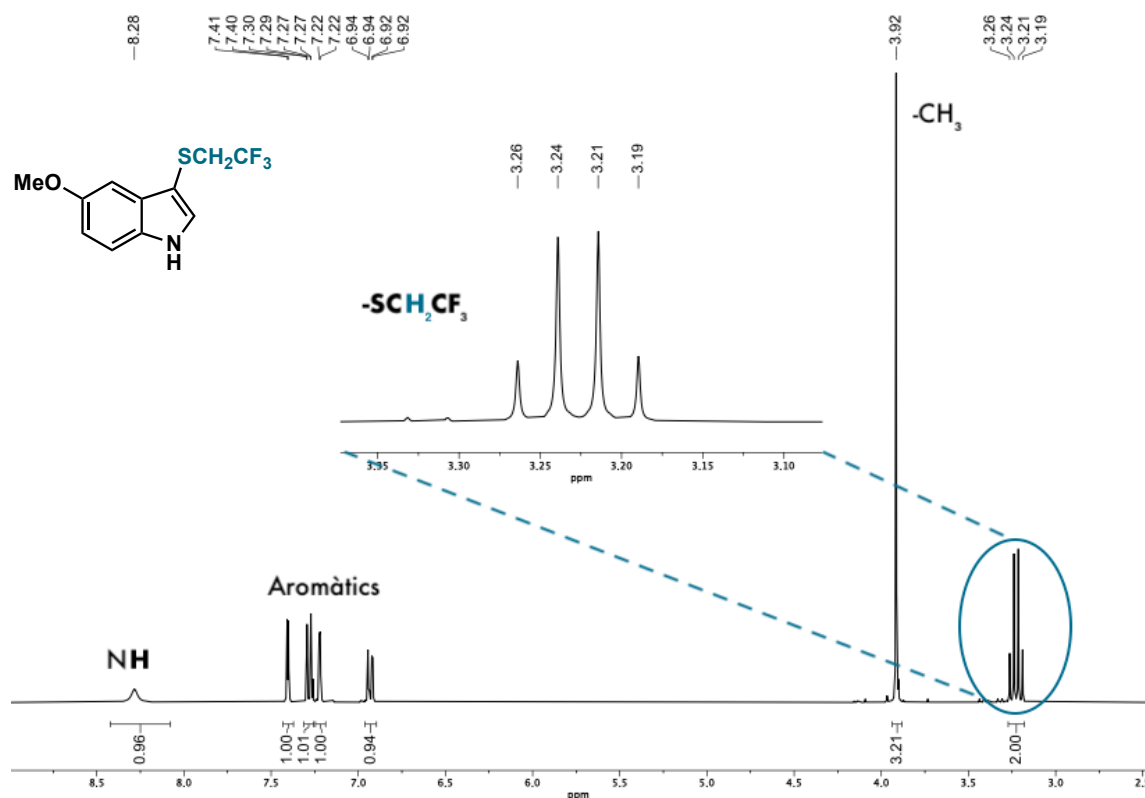


Figura 16: Espectre RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) del 5-Metoxi-3-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-1H-indole (2i.1)

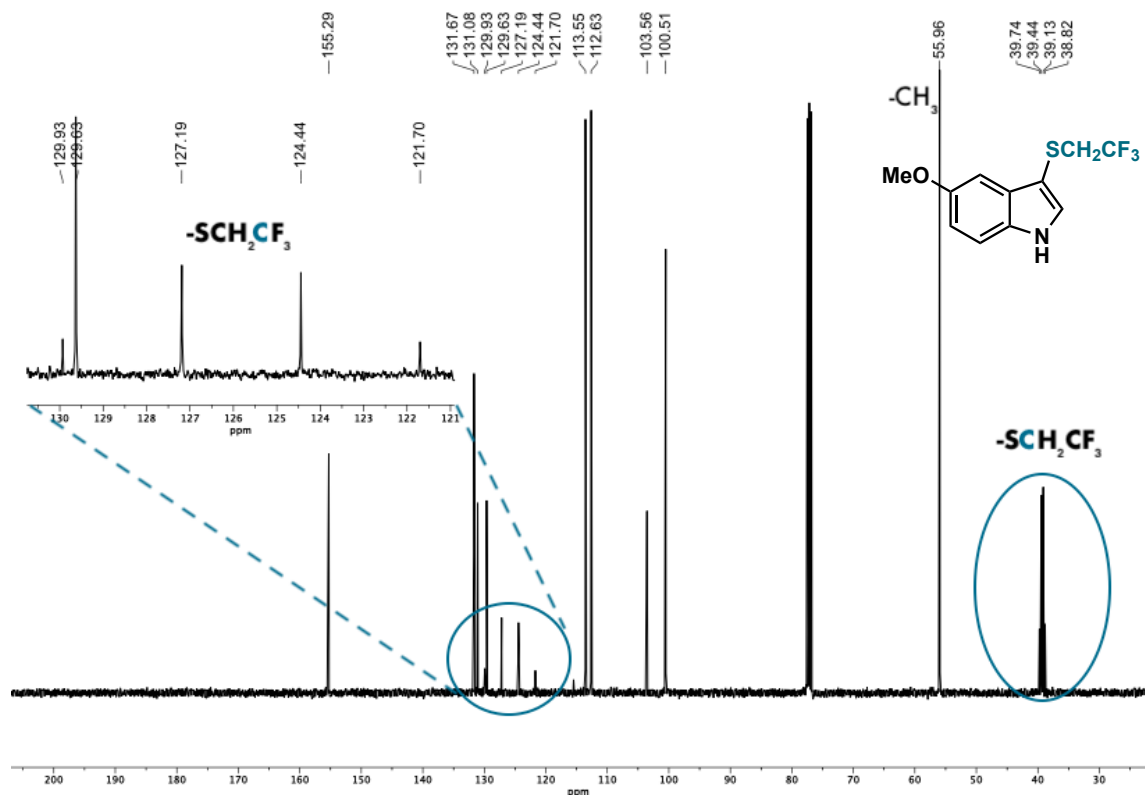


Figura 17: Espectre RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6MHz) del 5-Metoxi-3-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-1H-indole (2i.1)

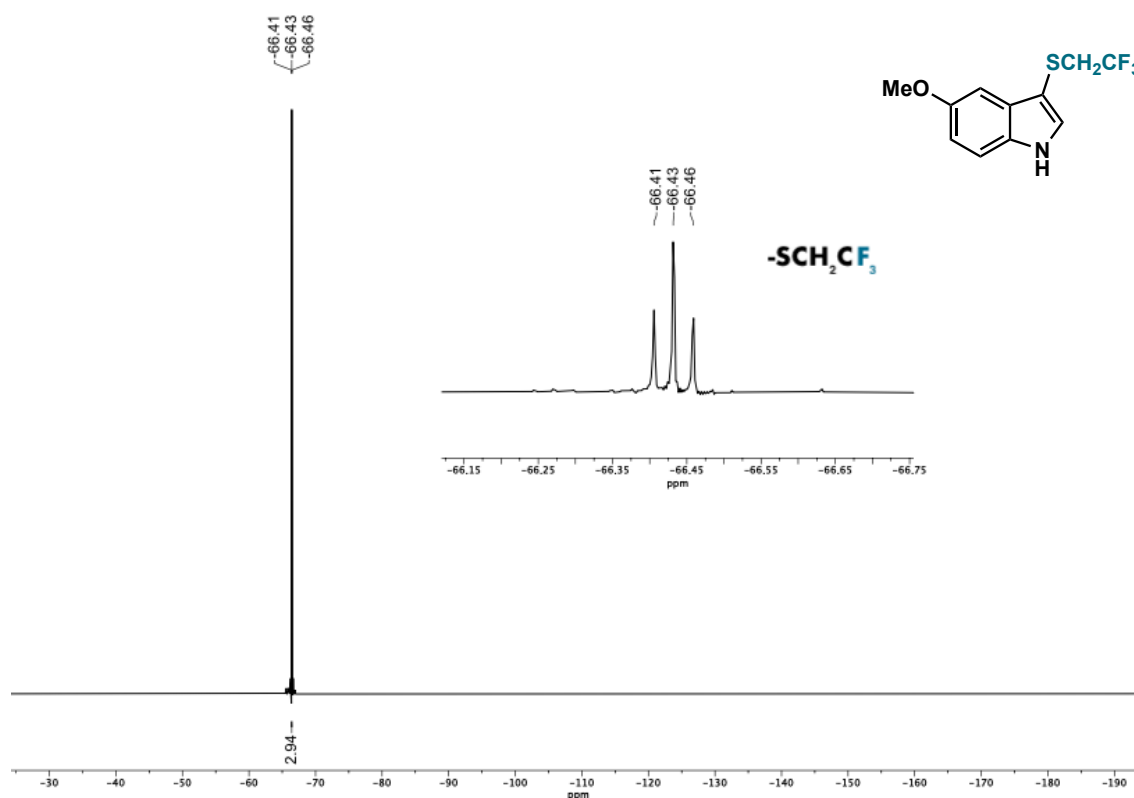


Figura 18: Espectre RMN ^{19}F (CDCl_3 , 376MHz) del 5-Metoxi-3-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-1*H*-indole (**2i.1**)

En canvi, en el cas del fragment tiofluoroalquil amb dos fluors (**1b**), en el RMN ^1H veiem un triplet de triplets desapantallat al voltant de 5.8 ppm i un triplet de doblets més apantallat al voltant de 3 ppm (Figura 19). En el RMN ^{13}C veiem dos triplets (un més apantallat que l'altre), un d'una constant de 242.5 Hz i l'altre de 23.1 Hz (Figura 20). Finalment, en RMN ^{19}F tindrem el corresponent doblet de triplets amb unes constants de 56.3 i 15.1 Hz (Figura 21). A més, com podem observar en les figures, les integracions concorden amb el número de protons del corresponent compost.

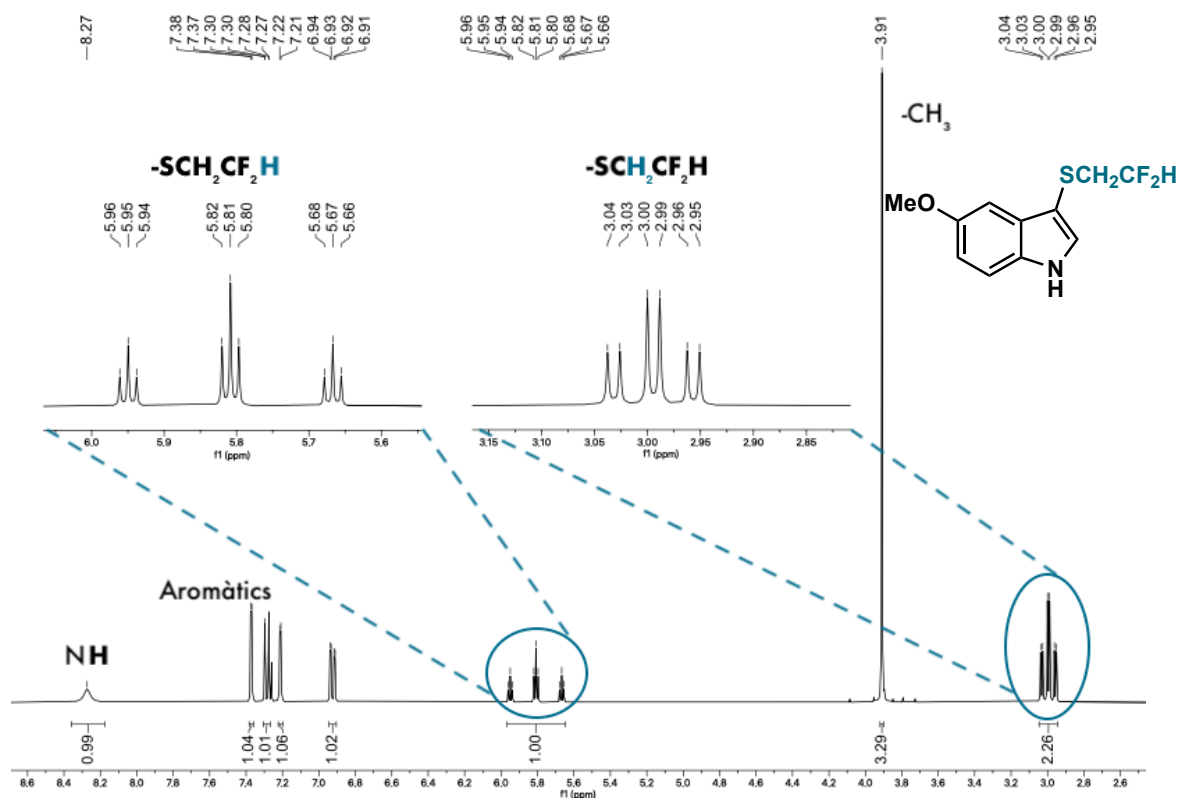


Figura 19: Espectre RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) del 5-Metoxi-3-((2,2-difluoroetil)tio)-1H-indole (2i.2)

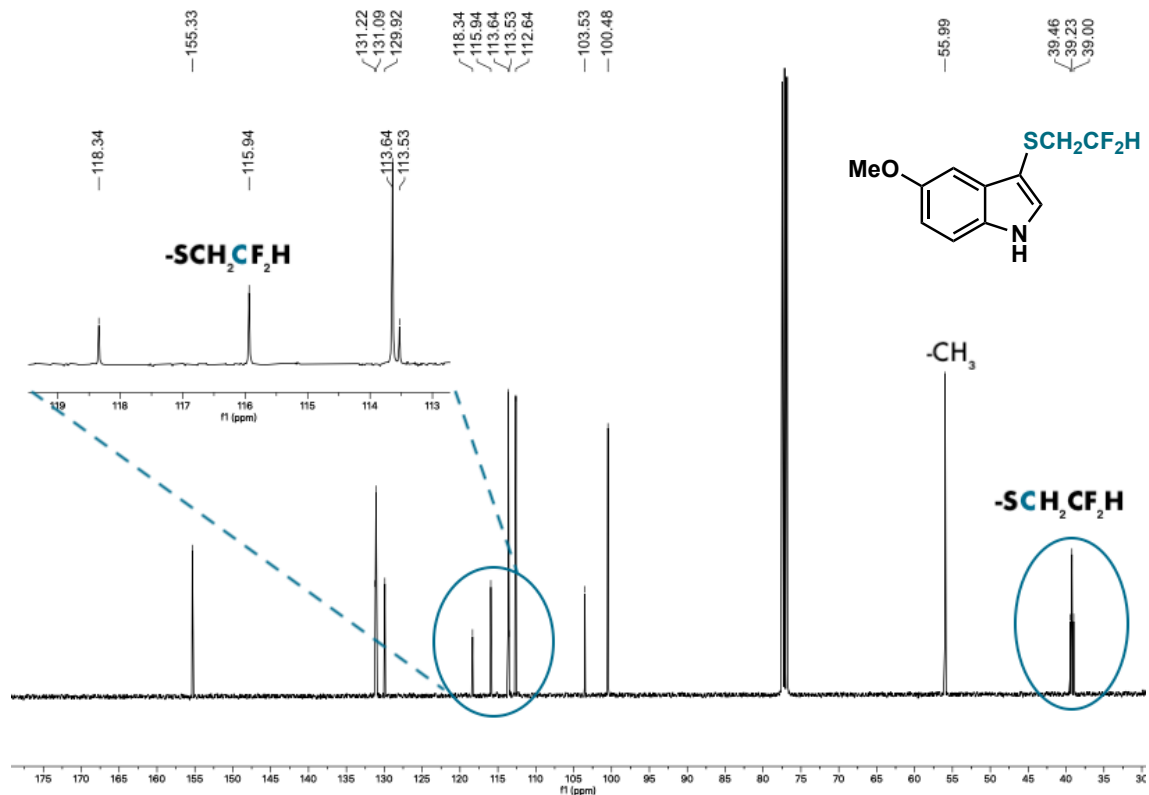


Figura 20: Espectre RMN ¹³C (CDCl₃, 100.6MHz) del 5-Metoxi-3-((2,2-difluoroetil)tio)-1H-indole (2i.2)

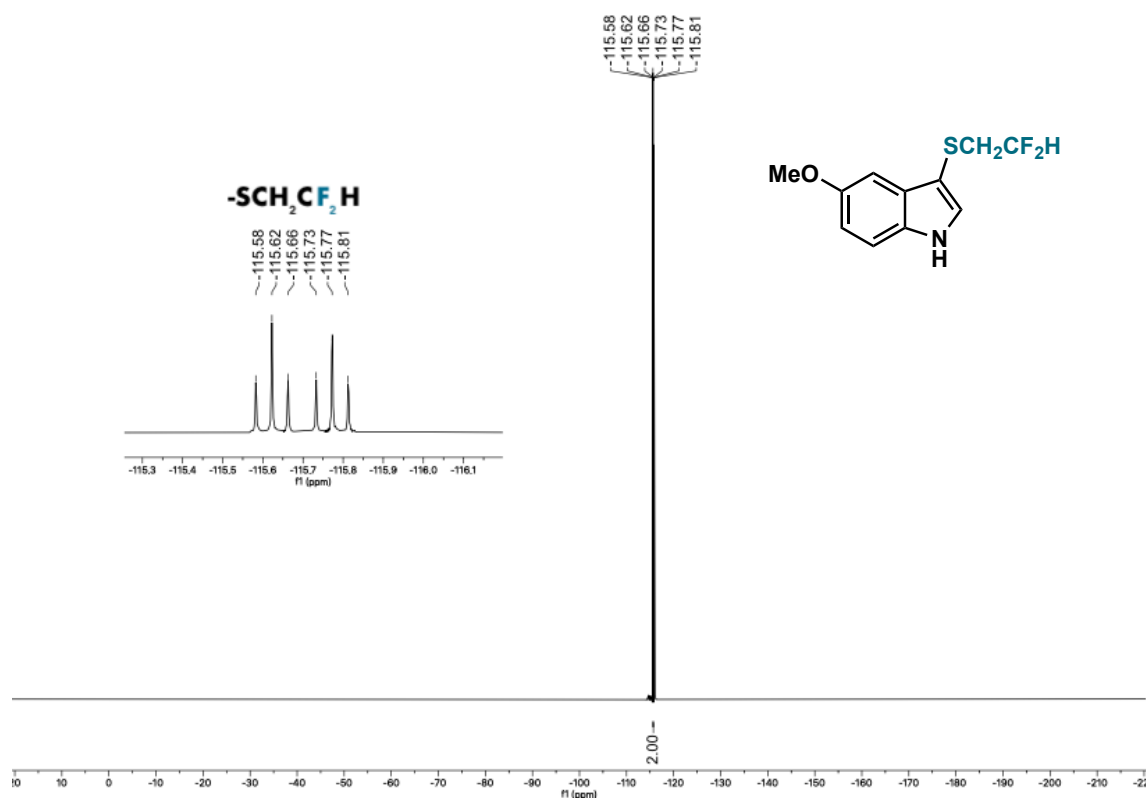


Figura 21: Espectre RMN ^{19}F (CDCl_3 , 376MHz) del 5-Metoxi-3-((2,2-difluoroetil)tio)-1H-indole (**2i.2**)

4.5 Reaccions de competició

Un cop vist que tots els indols amb els diferents substituents donen bons resultats en quant a rendiment, es va voler estudiar la influència d'aquests en la velocitat de reacció.

Com que les reaccions van funcionar totes en unes condicions similars, es van realitzar estudis de competició per poder mesurar més acuradament la diferència de reactivitat (Figura 22a). A priori, com més nucleòfil és el substrat, més ràpida i millor hauria d'anar la reacció ja que el pas determinant de la velocitat en reaccions de substitució electròfila aromàtica ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$) és l'atac del nucleòfil (Figura 22b). Per tant, aquells substrats amb substituents electrodonadors haurien de ser més reactius (cinètica de reacció més ràpida) i els electroattractors menys reactius. En el cas dels substituents halogenats (com el fluor) seria més difícil de predir ja que tenen un efecte inductiu que retira densitat electrònica i per tant desactiva l'anell però també tenen un efecte de ressonància al tenir 3 parells d'electrons no enllaçants, que activen per efecte ressonant (Figura 22c).

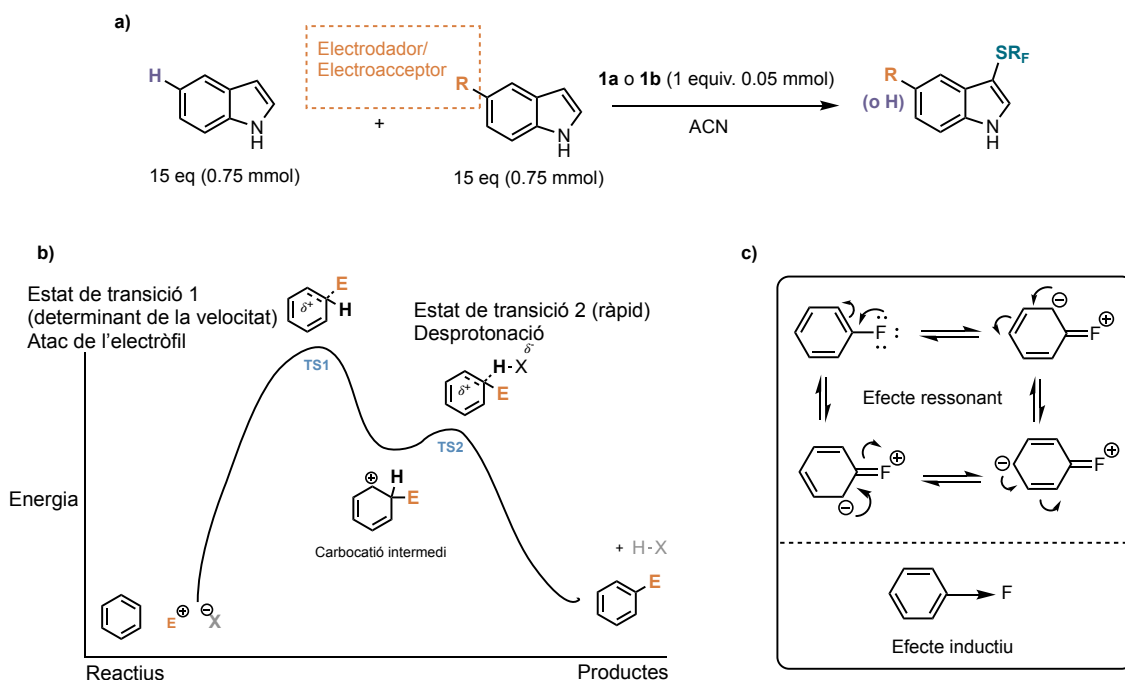


Figura 22: a) Condicions de les reaccions de competició; b) Diagrama d'energia de la reacció de S_EAr ; c) Propietats electròniques dels arens halogenats

Inicialment es va voler observar l'efecte en la reacció amb el reactiu **1a**. Es van posar dues reaccions, una de competició entre l'indole i el 5-metoxindol i l'altra entre l'indole i el 5-nitroindol, ambdues sota condicions de pseudo-primer ordre en les concentracions indicades en la Figura 22a. La proporció de producte relatiu es va quantificar per RMN ^{19}F . Es van realitzar en acetonitril no deuterat com a dissolvent i en fluor no acoblat a protó per tal que no es solapin les senyals en els espectres i es puguin obtenir uns resultats més robusts i reproduïbles.

En la reacció de competició 5-metoxindol vs 1*H*-indole, el reactiu reacciona amb els dos materials de partida donant senyals molt juntes però amb una clara tendència cap al 5-metoxindole, concretament amb relació de **2a.1/2i.1** (2:1). En el cas de la competició 5-nitroindole contra vs 1*H*-indole, el reactiu només reacciona amb un dels dos, concretament amb el 1*H*-indole i no es forma una mínima part del producte amb el nitro, pel que tenim una relació **2a.1/2f.1** (1:0).

Es van repetir les mateixes reaccions sota les mateixes condicions però aquesta vegada amb el reactiu **1b**. En el cas del 5-metoxindole vs el 1*H*-indole, el reactiu reacciona amb els dos materials de partida donant senyals solapades però amb una clara tendència altre vegada cap al 5-metoxindol, però sense poder establir la relació. En el cas del 5-nitroindole contra el 1*H*-indole tenim la mateixa situació que anteriorment.

Per tant, en observar aquests grans canvis en la reactivitat es pot suggerir que el substituent de l'indole sí té influència en la cinètica de la reacció ja que l'agent electròfil té preferència per l'heterocicle amb substituents electrodadors. El fet que no observem producte **2f** en les reaccions de competició, indicaria que la reacció és molt susceptible a canvis electrònics en l'indole i que el 5-nitroindol es diversos ordres de magnitud menys reactiu.

4.6 1H-indole: substitucions múltiples

Una altre observació important que es va fer es el fet que controlant els equivalents de reactiu **1b** afegits en la reacció amb el 1*H*-indole, es pot controlar el nombre de fragments tiofluoroalquil incorporats. Es a dir, amb 1 equivalent de reactiu, s'incorpora tal com s'havia vist anteriorment, el fragment tiofluoroalquil a la posició C3. Amb 2 equivalents de reactiu, s'introdueixen dos fragments i amb 4 equivalent tres fragments (tot i que ja comencen a haver-hi barreges i s'observa una mica de producte di-substituit), cosa que indica que la tercera substitució està menys afavorida.

Un cop aconseguit els productes polisubstituïts, el repte estava en posicionar els nous fragments entrants. Per això, es van caracteritzar a part de per RMN ^1H , ^{13}C i ^{19}F , per experiments de ressonància magnètica nuclear bidimensionals, concretament per HSQC, COSY i HMBC.

4.6.1 1H-indol: Disubstituït

Inicialment es van analitzar els RMN de protó, carboni i fluor i es veu clarament la existència de dos fragments tiofluoroalquil (per exemple, en RMN ^1H es distingeixen dos triplets de triplets i dos triplets de doblets). A priori, sabent que la segona posició més reactiva de l'heterocicle corresponent és C2, es pot pensar que el segon fragment s'ha introduït en aquesta posició. Per comprovar-ho, es van analitzar les constants d'acoblament dels quatre protons aromàtics que apareixen en el RMN ^1H . Aquestes indiquen que hi haurà dos protons amb un acoblament orto, un meta i un para (tot i que aquest últim tenen un valor típic de ≈ 0 Hz i no s'acostumen a indicar) i dos protons amb dos acoblements orto i un meta (Figura 23).

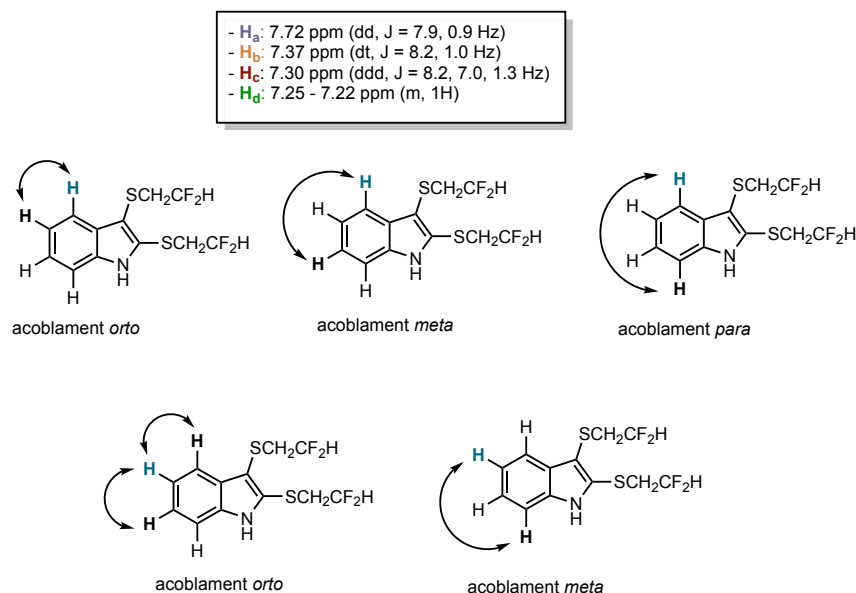


Figura 23: Possibles configuracions tenint en compte les constants d'acoblements dels protons aromàtics

Per assignar correctament cada protó o carboni s'analitzen els espectres bidimensionals. S'analitza l'espectre heteronuclear (^1H - ^{13}C) HSQC on es mostra un enllaç d'un protó unit a un carboni. Seguidament s'analitza l'espectre homonuclear de COSY que mostra acoblaments ^1H - ^1H . Finalment s'analitza l'espectre de HMBC que mostra correlacions entre ^1H - ^{13}C a dos o tres enllaços de distància (Taula 4).

Taula 4: Resultats obtinguts dels diferents espectres bidimensionals en el 1*H*-indole disubstituint

HSQC	COSY	HMBC
$\text{H}_a \rightarrow \text{C}$ (119.35 ppm)	$\text{H}_a \rightarrow \text{H}_d$	$\text{H}_a \rightarrow 110.7, 124, 136$
$\text{H}_b \rightarrow \text{C}$ (111.40 ppm)	$\text{H}_c \rightarrow \text{H}_b$	$\text{H}_b \rightarrow 121.5, 129.99$
$\text{H}_c \rightarrow \text{C}$ (124.35 ppm)	$\text{H}_d \rightarrow \text{H}_c$	$\text{H}_c \rightarrow 111.40, 119.35, 136$
$\text{H}_d \rightarrow \text{C}$ (121.51 ppm)		$\text{H}_d \rightarrow 111.40, 129.99$

Si es revisen els resultats obtinguts per COSY, s'observa que el protó H_a només s'acobla a H_d , mentre que H_d s'acobla a H_a i a H_c . El mateix passa amb H_b que només s'acobla a H_c mentre que H_c ho fa amb H_b i a H_d . Si aquest fet ho relacionem amb les constant d'acoblament, concorda ja que H_c tenia dos constants d'acoblament orto i una meta, mentre que H_a i H_b tenien una orto i una meta. Pel que fa H_d , al sortir com un multiplet i no tenir unes constants clares aquest anàlisi no assegurava de manera inambigua la seva posició tot i que suposem que al igual que H_c , tindria dos constant orto i una meta.

Per tant queda confirmat que el segon fragment s'ha introduït a la posició C2. Si es relaciona la informació obtinguda dels protons amb la dels carbonis, es troben dues possibilitats d'assignació (Figura 24). Es sovint que, per HMBC, els protons s'acoblin a carbonis que més lluny estan enlloc dels més a prop. Per això, és difícil saber la posició exacte de cada protó o carboni. Per intentar aclarir-ho, es podria fer un NOE on es veuria el CH_2 de la cadena més a prop del corresponent H aromàtic i també podria veure's el NH amb un dels H aromàtics.

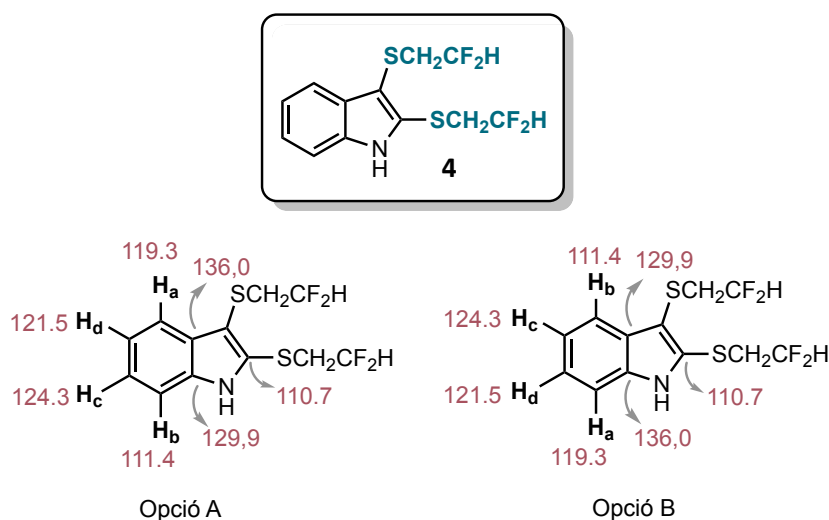


Figura 24: Estructura del 1*H*-indole disubstituint. Possibles configuracions dels H i C del 1*H*-indole disubstituint (en vermell es mostren els valors de desplaçament químic del C adjacents als protons i altres)

4.6.2 1*H*-indol: Trisubstituït

Es segueix el mateix procediment d'anàlisi que anteriorment. Per RMN de protó, carboni i fluor es confirma la existència de tres fragments tiofluoroalquil. Es miren les constants d'acoblament dels tres protons aromàtics que apareixen en el RMN ^1H . Aquestes indiquen que hi haurà un protó amb un acoblament orto i un para, un protó amb un acoblament meta i un para i un últim protó amb un acoblament orto i meta. Amb això, ja es pot intuir l'estructura de la molècula (Figura 25).

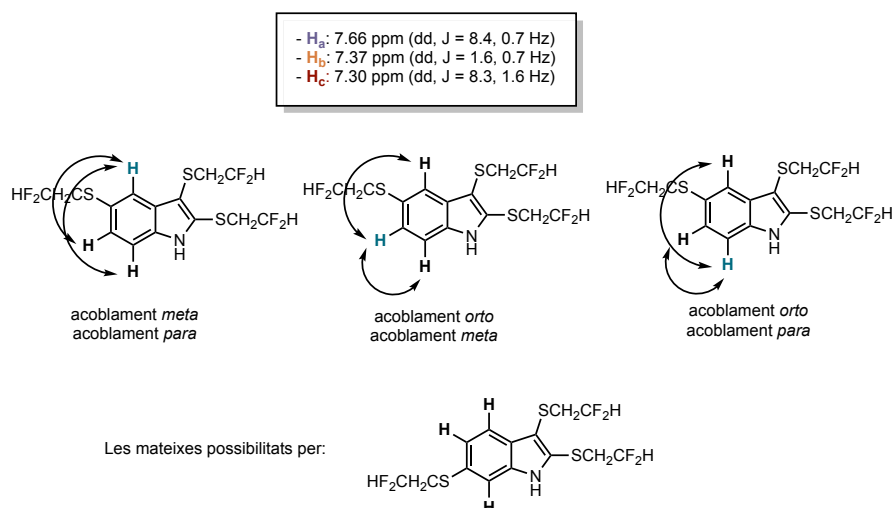


Figura 25: Possibles configuracions tenint en compte les constants d'acoblament dels protons aromàtics

Dels espectres bidimensionals s'obté la informació de la Taula 5:

Taula 5: Resultats obtinguts dels diferents espectres bidimensionals en el 1*H*-indole trisubstituït

HSQC	COSY	HMBC
$\text{H}_a \rightarrow \text{C} (120.2 \text{ ppm})$	$\text{H}_a \rightarrow \text{H}_c$	$\text{H}_a \rightarrow 135, 130, 111$
$\text{H}_b \rightarrow \text{C} (115.1 \text{ ppm})$	$\text{H}_b \rightarrow \text{H}_c$	$\text{H}_b \rightarrow 126, 130$
$\text{H}_c \rightarrow \text{C} (125.6 \text{ ppm})$		$\text{H}_c \rightarrow 115, 130$

Si es revisen els resultats obtinguts al COSY, s'observa que el protó H_c s'acobla als altres dos mentre que H_a i H_b no ho fan entre ells, només veuen H_c , cosa que fa pensar que seran els posicionats en para l'un respecte l'altre. I si es relaciona la informació obtinguda dels protons amb la dels carbonis (HSQC), es troben varies possibilitats d'assignació (Figura 26).

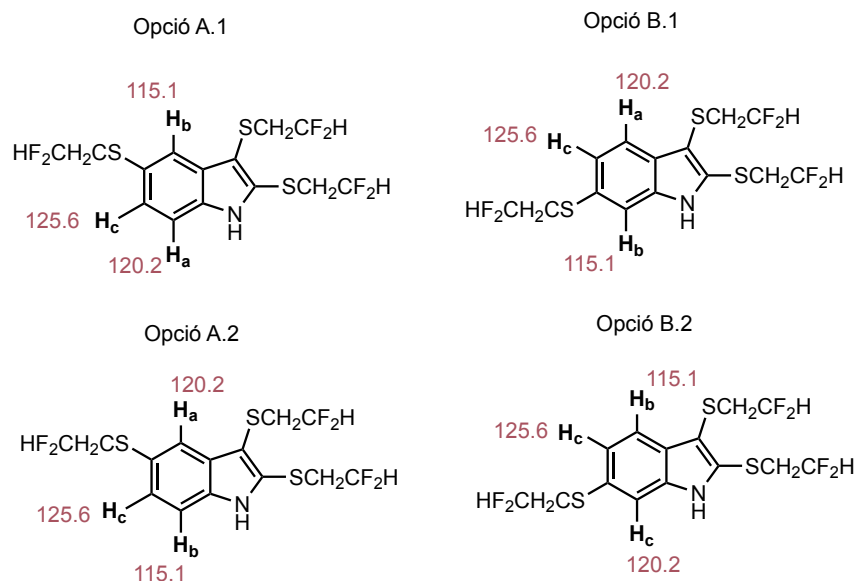


Figura 26: Possibles configuracions dels H i C del 1*H*-indole trisubstituit (en vermell es mostren els valors de desplaçament químic del C adjacents als protons)

Com ja s'ha dit anteriorment, per HMBC, és difícil saber exactament la posició exacte de cada protó o carboni i per tant escollir l'estructura més probable. El que sí que podem intuir és que, degut a que el nitrogen orienta preferentment en posició para abans que en posició meta en les S_EAr , l'estructura més probable és qualsevol de les opcions A (Figura 27).

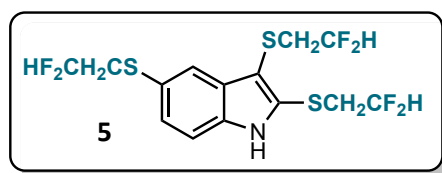


Figura 27: Estructura proposada del indole trisubstituit

En la següent Figura 28 es mostren els canvis més significatius en els protons aromàtics envers a les diferents substitucions. Evidentment, a mesura que es va substituint, els protons desapareixen i també es pot veure un canvi en el desplaçament químic degut el diferent entorn químic.

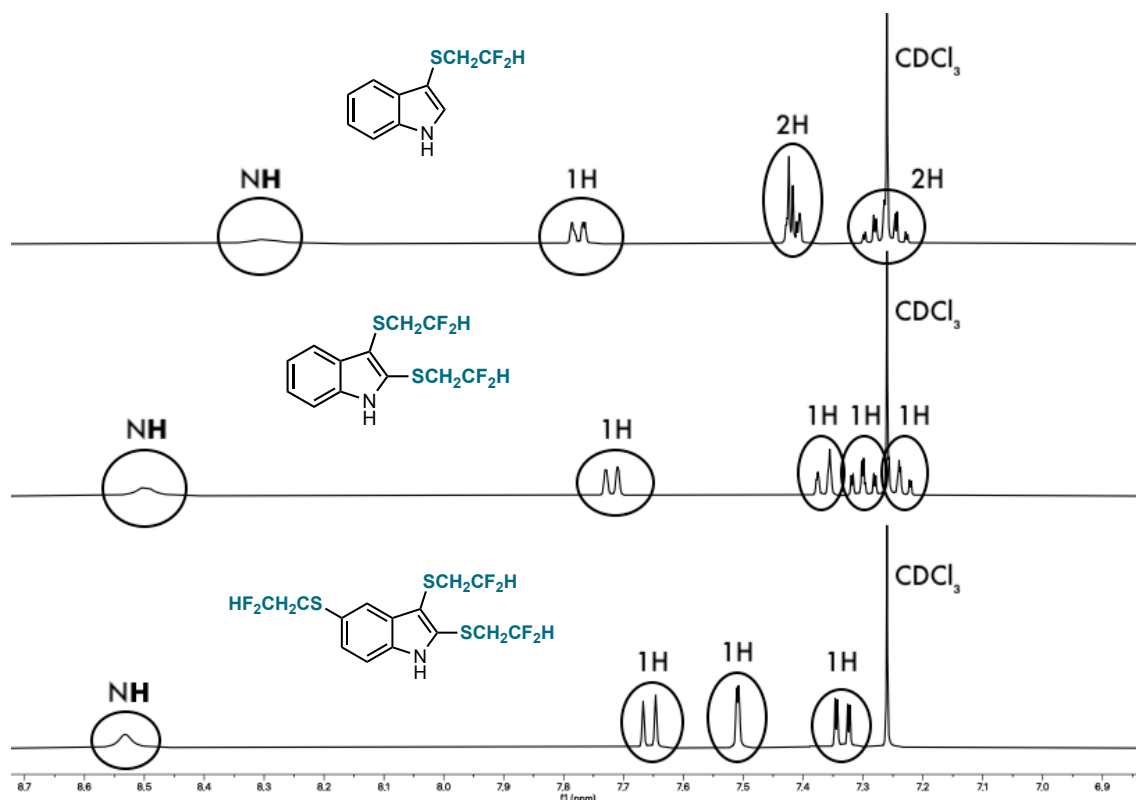


Figura 28: Comparació de les senyals dels protons aromàtics en RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) envers les diferents substitucions del 1H-indole

4.7 Altres heterocicles

Finalment, es va voler provar la introducció d'aquests fragments en altres heterocicles diferents de l'indole. Els heterocicles provats van ser el 7-Azaïndole (**6**) i el 2,5-dimetil-1H-pirrol (**7**).

Taula 6: Resultats obtinguts de les reaccions d'introducció dels motius en diferents heterocicles (NR: no reacciona)

	 6	 7
	 6a	7a 7b
SCH₂CF₃	NR	69% (7a.1) 2% (7b.1)
SCH₂CF₂H	NR	64% (7a.2) 0% (7b.2)

Com es pot veure en la Taula 6, només en el cas del compost **7** la reacció va tenir èxit. Això es degut a la diferent reactivitat d'aquests heterocicles. El 7-azaindole (**6**), al igual que l'indole, és un sistema bicíclic però que està format per un anell deficient en electrons pi com és la piridina, i un anell ric en electrons pi com és el pirrole. Amb aquesta fusió dels dos anells, es conserven certes propietats químiques dels dos anells però amb reactivitat reduïda^[9]. Com aquesta reactivitat és menor en comparació amb els indols, la substitució electròfila té lloc en la posició C3 (al igual que en els indols la més reactiva) però amb dificultat, pel que és necessari escalfar la reacció a 60 °C.

Aquests resultats, conjuntament amb els estudis de competició, mostren la gran influència que tenen els canvis de les propietats electròniques de l'heterocicle nucleòfil en la velocitat de reacció. Tot i observar certa conversió forçant les condicions de reacció, es va decidir no aïllar el producte i canviar d'heterocicle.

En canvi, els pirroles són molt rics en electrons, el que provoca que siguin molt reactius i la incorporació del fragment es doni fàcilment sense necessitat d'augmentar temperatura. A més, s'ha d'anar en compte en les condicions de reaccions ja que sinó es pot donar la doble substitució. En el nostre cas, la proporció de mono vs. disubstitució va ser de **7a.1/7b.1** (97:3).

5. CONCLUSIONS

En conclusió, s'han revelat dos nous reactius tipus (N-SR_F) basats en estructures derivades de la sacarina per la introducció directa dels fragments tiofluoroalquil SCH₂CF₃ i SCH₂CF₂H. Aquests agents electròfils es sintetitzen a partir de materials simples i han demostrat ser òptims. La introducció electrofílica ha demostrat ser exitosa en una varietat de diferents nucleòfils, concretament en heterocicles rics en electrons com són els indoles o els pirroles. Finalment, s'ha comprovat la gran influència que tenen els canvis de les propietats electròniques, degut als substituents de l'heterocicle nucleòfil, en la velocitat de reacció.

Com a treball futur, s'explorà i s'optimitzarà a fons la reactivitat d'aquests reactius envers noves estratègies d'introducció dels motius, com són les reaccions d'acoblament creuat (*cross-coupling*) a partir d'una varietat d'àcids borònics, catalitzades per metalls tals com Pd o Cu, ja que d'aquesta manera s'aconsegueix una fluoració directa en, per exemple, arens. Al ser un tema poc desenvolupat, es requerirà una prèvia optimització de la reacció, pel que es realitzarà una sèrie d'experiments per escollir les millors condicions possibles.

In conclusion, two new type reagents ($N-SR_F$) based on structures derived from saccharin, have been disclosed for the direct introduction of thiofluoroalkyl SCH_2CF_3 i SCH_2CF_2H motifs. These electrophilic agents are synthesized from simple and ready-available materials and has proven to be optimal. Electrophilic introduction has proven to be successful in a range of different nucleophiles, particularly in electron-rich heterocycles such as indoles or pyrroles. Finally, the great influence of changes in the electronic properties, due to the substituents of the nucleophilic heterocycle, on the reaction rate has been verified.

As future work, the reactivity of these reagents in new introduction strategies, such as cross-coupling reactions from a variety of boronic acids, will be thoroughly explored and optimized. It will be catalyzed by metals such as Pd or Cu, as this will achieve direct fluorination in, for example, arenes. As it is an undeveloped topic, prior optimization of the reaction will be required, so a series of experiments will be performed to choose the best possible conditions.

6. PART EXPERIMENTAL

6.1 Materials i mètodes

Els espectres de ressonància magnètica nuclear de protó (^1H RMN), carboni (^{13}C RMN) i fluor (^{19}F RMN) es van registrar amb un espectròmetre Varian Mercury o en un Bruker Avance Ultrashield (400 MHz per ^1H), (100.6 MHz per ^{13}C) i (376.5 MHz per ^{19}F). Els desplaçaments químics s'indiquen en l'escala δ en parts per milió (ppm) utilitzant el dissolvent residual com a referència interna (^1H RMN: $\text{CDCl}_3 = 7.26$, $\text{CD}_3\text{CN} = 1.94$ i ^{13}C RMN: $\text{CDCl}_3 = 77.16$, $\text{CD}_3\text{CN} = 118.26$). Les constants d'acoblament (J) es van registrar en Hz amb les següents abreviatures de desdoblament: s = singlet, bs = *broad* singlet, d = doblet, t = triplet, q = quadruplet, dd = doblet de doblets, tt = triplet de triplets, td = triplet de doblets, dt = doblet de triplets, ddt = doblet de doblets de triplets. La cromatografia de capa fina (CCF) es va dur a terme mitjançant làmines comercials recolzades amb gel de sílice F254 de 60 Å. La visualització de les plaques de sílice es va aconseguir mitjançant una làmpada UV ($\lambda_{\text{max}} = 254$ nm), H_2SO_4 al 6% en EtOH, molibdat de ceri i/o solució de tinció de permanganat de potassi. La purificació es va dur a terme mitjançant columnes cromatogràfiques emprant gel de sílice de 60 Å CC (porositat 230-400). Les fases mòbils s'informen en una composició relativa (per exemple, 1:1 acetat d'etil/hexà v/v). El sulfat de sodi anhidre (Na_2SO_4) es va utilitzar com agent dessecant després de la reacció. Tots els reactius es van comprar als següents distribuïdors: Sigma Aldrich, Cymit, Carbosynth, Apollo Scientific, Fluorochem i Manchester Organics.

6.2 Abreviacions i acrònims

CCF = cromatografia de capa fina

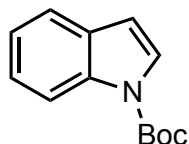
DCM = diclorometà

AcOEt = Acetat d'Etil

MeOH = metanol

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

6.3 Preparació del N-Boc indole (3)



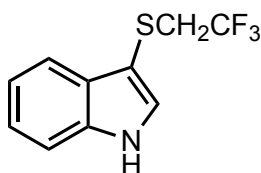
En un matràs de fons rodó de 100 ml, equipat amb un agitador magnètic, s'afegeix l'indole (8.53 mmol) i es dissolt en DCM (3 mL). S'afegeix la trietilamina (4 mL) i el Boc_2O (10.24 mmol). Portem la solució a reflux (45°C) i afegim DMAP (0.51 mmol). Un cop acabada la reacció, es porta a 0 °C i en agitació s'afegeix HCl aquós al 10%. Es realitza una extracció rentant la fase aquosa amb DCM i a la fase orgànica recollida se li afegeix una solució aquosa saturada de NaHCO_3 . Es realitza una segona extracció rentant la fase aquosa amb DCM i a la fase orgànica se li afegeix MgSO_4 i es filtra. El producte es purifica mitjançant una columna cromatogràfica emprant pentà com a fase mòbil. S'obté **3** com un líquid incolor (1.26 g, 68%).

R_f: (pentà): 0.31; **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):** δ 8.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 1.75 (s, 9H); **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ 149.5, 135.0, 130.3, 125.6, 123.9, 122.4, 120.7, 114.9, 107.0, 83.2, 27.8. Les dades espectroscòpiques són consistents amb les descrites a la bibliografia. ^[10]

6.4 Reacció amb els indoles

Protocol general (PG): En un matràs de fons rodó de 25 mL equipat amb un agitador magnètic, s'afegeix l'indole (0.3 mmol) i DCM (3 mL). La solució resultant es refreda a 0°C i s'afegeix el reactiu 1a o 1b (0.36 mmol) i TMSCl (0.45 mmol) seqüencialment. La barreja es deixa amb agitació a temperatura ambient unes 3h, monitoritzant l'avanç de la reacció per CCF. Seguidament s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, el cru es suporta amb gel de sílice i es purifica per columna cromatogràfica emprant barreges de AcOEt:Hexà com a fase mòbil.

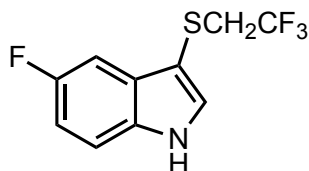
3-((2,2,2-Trifluoroetil)tio)-1*H*-indole (2a.1).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant 1*H*-indole (35 mg, 0.3 mmol), DCM (3 mL), sac-SCH₂CF₃ (107 mg, 0.36 mmol) i TMSCl (57 µL, 0.45 mmol). Després de 3h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de AcOEt:Hexà (1:4) per proporcionar **2a.1** (68 mg, 99%) com un sòlid de color groguenc.

R_f: (1:4 AcOEt/Hexà): 0.32; **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):** δ 8.14 (bs, 1H), 7.74–7.68 (m, 1H), 7.34–7.28 (m, 2H), 7.24–7.11 (m, 2H), 3.15 (q, *J* = 9.9 Hz, 2H); **¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz):** δ 136.2, 131.0, 128.8, 125.8 (q, *J* = 276.5 Hz), 123.2, 121.1, 119.1, 111.8, 104.0, 39.1 (q, *J* = 31.2 Hz); **¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz):** δ –66.41 (t, *J* = 9.9 Hz, 3F).

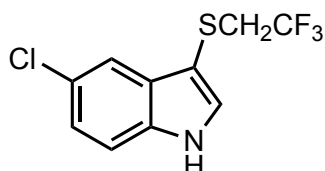
5-Fluoro-3-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-1*H*-indole (2b.1).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant 5-fluoroindole (40 mg, 0.3 mmol), DCM (3 mL), sac-SCH₂CF₃ (107 mg, 0.36 mmol) i TMSCl (57 µL, 0.45 mmol). Després de 3h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de AcOEt:Hexà (1:4) per proporcionar **2b.1** (74 mg, 99%) com un sòlid de color blanc.

R_f: (1:4 AcOEt/Hexà): 0.36; **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)**: δ 8.36 (bs, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 7.02 (td, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.22 (q, *J* = 9.8 Hz, 2H); **¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz)**: δ 158.9 (d, *J* = 236.9 Hz), 132.8, 132.6, 129.7 (d, *J* = 9.9 Hz), 125.8 (q, *J* = 276.4 Hz), 112.6 (d, *J* = 9.7 Hz), 111.7 (d, *J* = 26.6 Hz), 104.2 (d, *J* = 24.3 Hz), 104.2 (d, *J* = 4.8 Hz), 39.2 (q, *J* = 31.3 Hz); **¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz)**: δ -66.46 (t, *J* = 9.9 Hz, 3F), -122.50 (td, *J* = 9.1, 4.2 Hz, 1F).

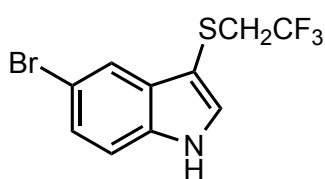
5-Cloro-3-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-1*H*-indole (2c.1).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant 5-cloroindole (45 mg, 0.3 mmol), DCM (3 mL), sac-SCH₂CF₃ (107 mg, 0.36 mmol) i TMSCl (57 µL, 0.45 mmol). Després de 3h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de AcOEt:Hexà (1:4) per proporcionar **2c.1** (79 mg, 99%) com un sòlid de color taronja marronós.

R_f: (1:4 AcOEt/Hexà): 0.25; **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)**: δ 8.37 (bs, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.21 (q, *J* = 9.8 Hz, 3H); **¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz)**: δ 134.5, 132.3, 130.1, 127.1, 125.7 (q, *J* = 277.5 Hz), 123.6, 118.7, 112.9, 103.9, 39.1 (q, *J* = 31.3 Hz); **¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz)**: δ -66.44 (t, *J* = 9.8 Hz, 3F).

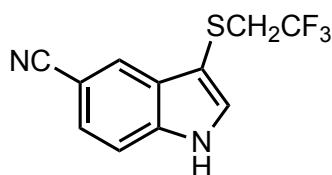
5-Bromo-3-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-1*H*-indole (2d.1).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant 5-bromoindole (59 mg, 0.3 mmol), DCM (3 mL), sac-SCH₂CF₃ (107 mg, 0.36 mmol) i TMSCl (57 µL, 0.45 mmol). Després de 3h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de AcOEt:Hexà (1:4) per proporcionar **2d.1** (90 mg, 97%) com un sòlid de color blanc.

R_f: (1:4 AcOEt/Hexà): 0.30; **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)**: δ 8.34 (bs, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 3.19 (q, *J* = 9.8 Hz, 2H); **¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz)**: δ 134.8, 132.2, 130.7, 126.2, 125.7 (q, *J* = 276.5 Hz), 121.8, 114.6, 113.3, 103.9, 39.1 (q, *J* = 31.4 Hz); **¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz)**: δ -66.42 (t, *J* = 9.79 Hz, 3F).

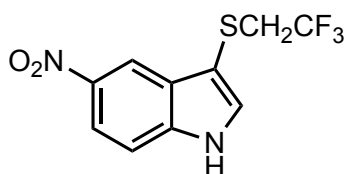
3-((2,2,2-Trifluoroetil)tio)-1H-indole-5-carbonitril (2e.1).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant 5-cianoindole (42 mg, 0.3 mmol), DCM (3 mL), sac-SCH₂CF₃ (107 mg, 0.36 mmol) i TMSCl (57 µL, 0.45 mmol). Després de 3h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de AcOEt:Hexà (1:2) per proporcionar **2e.1** (70 mg, 92%) com un sòlid de color blanc.

R_f: (1:2 AcOEt/Hexà): 0.34; **¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz)**: δ 9.97 (bs, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 3.35 (q, *J* = 10.2 Hz, 2H); **¹³C NMR (CD₃CN, 100.6 MHz)**: δ 139.1, 135.2, 129.7, 127.1 (q, *J* = 275.7 Hz), 126.3, 125.2, 121.2, 114.3, 104.6, 104.3, 39.3 (q, *J* = 31.1 Hz); **¹⁹F NMR (CD₃CN, 376.5 MHz)**: δ -67.13 (t, *J* = 10.14 Hz, 3F).

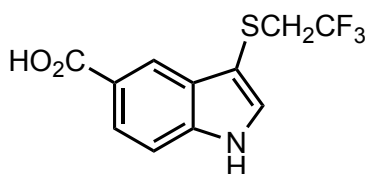
5-Nitro-3-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-1H-indole (2f.1).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant 5-nitroindole (48 mg, 0.3 mmol), DCM (3 mL), sac-SCH₂CF₃ (107 mg, 0.36 mmol) i TMSCl (57 µL, 0.45 mmol). Després de 3h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de AcOEt:Hexà (3:7) per proporcionar **2f.1** (72 mg, 87%) com un sòlid de color marró.

R_f: (3:7 AcOEt/Hexà): 0.51; **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)**: δ 10.04 (bs, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 9.0, 0.6 Hz, 1H), 3.38 (q, *J* = 10.2 Hz, 2H); **¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz)**: δ 143.3, 140.3, 136.2, 129.4, 127.0 (q, *J* = 275.5 Hz), 118.7, 166.4, 113.5, 106.2, 39.4 (q, *J* = 31.2 Hz); **¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz)**: δ -67.18 (t, *J* = 10.3 Hz, 3F).

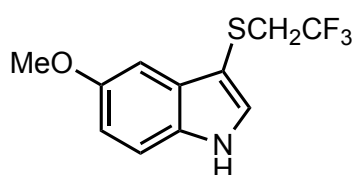
Àcid 3-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-1H-indole-5-carboxílic (2g.1).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant Àcid 1*H*-indole-5-carboxílic (48 mg, 0.3 mmol), DCM (3 mL), sac-SCH₂CF₃ (107 mg, 0.36 mmol) i TMSCl (57 µL, 0.45 mmol). Després de 3h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de MeOH/DCM (1:9) per proporcionar **2g.1** (81 mg, 99%) com un sòlid de color blanc.

R_f: (1:9 MeOH/DCM): 0.60; ¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz): δ 9.86 (bs, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.59, 0.66 Hz, 1H), 3.36 (q, *J* = 10.24 Hz, 2H); ¹³C NMR (CD₃CN, 100.6 MHz): δ 169.4, 140.0, 136.0, 134.4, 129.46, 127.0 (q, *J* = 275.4 Hz), 124.7, 122.4, 112.9, 104.9, 39.4 (q, *J* = 31.0 Hz); ¹⁹F NMR (CD₃CN, 376.6 MHz): δ -67.15 (t, *J* = 10.40 Hz, 3F).

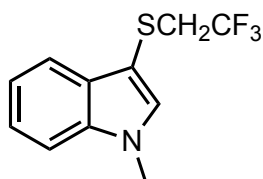
5-Metoxi-3-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-1*H*-indole (**2i.1**).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant 5-metoxindole (44 mg, 0.3 mmol), DCM (3 mL), sac-SCH₂CF₃ (107 mg, 0.36 mmol) i TMSCl (57 µL, 0.45 mmol). Després de 3h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de AcOEt:Hexà (1:4) per proporcionar **2i.1** (70 mg, 90%) com un sòlid de color blanc.

R_f: (1:4 AcOEt/Hexà): 0.35; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.28 (bs, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.23 (q, *J* = 9.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 155.3, 131.7, 131.1, 129.6, 125.8 (q, *J* = 276.4 Hz), 113.6, 112.6, 103.6, 100.5, 56.0, 39.3 (q, *J* = 31.1 Hz); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz): δ -66.43 (t, *J* = 9.99 Hz, 3F).

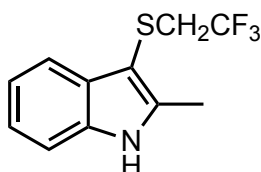
N-Metil-3-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-1*H*-indole (**2j.1**).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant N-metilindole (39 mg, 0.3 mmol), CDCl₃ (3 mL), sac-SCH₂CF₃ (89 mg, 0.3 mmol) i TMSCl (57 µL, 0.45 mmol). Després de 3h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de pentà per proporcionar **2j.1** (63 mg, 86%) com un oli groguenc.

***R*_f**: (pentà): 0.20; **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)**: δ 7.74 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.18 (q, *J* = 10.0 Hz, 1H); **¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz)**: δ 137.2, 135.3, 129.5, 125.8 (q, *J* = 276.4 Hz), 122.6, 120.6, 119.1, 109.9, 101.9, 39.6 (q, *J* = 31.1 Hz), 33.1; **¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz)**: δ –66.45 (t, *J* = 10.0 Hz, 3F).

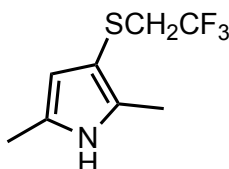
2-Metil-3-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-1*H*-indole (2k.1).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant 2-metilindole (39 mg, 0.3 mmol), CDCl₃ (3 mL), sac-SCH₂CF₃ (89 mg, 0.3 mmol) i TMSCl (57 µL, 0.45 mmol). Després de 3h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de AcOEt:Hexà (1:4) per proporcionar **2k.1** (54 mg, 73%) com un sòlid de color groc.

***R*_f**: (1:4 AcOEt/Hexà): 0.31; **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)**: δ 8.08 (s, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 3.18 (q, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H); **¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz)**: δ 141.4, 135.3, 129.8, 125.8 (q, *J* = 276.5 Hz), 122.3, 120.8, 118.4, 110.8, 100.8, 38.2 (q, *J* = 31.1 Hz), 12.1; **¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz)**: δ –66.63 (t, *J* = 9.9 Hz, 3F).

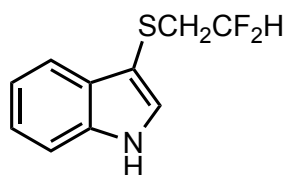
2,5-Dimetil-3-((2,2,2-trifluoroetil)tio)-1*H*-pirrol (7a.1).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant 2,5-dimetilpirrol (28 mg, 0.3 mmol), DCM (3 mL), sac-SCH₂CF₃ (89 mg, 0.3 mmol) i TMSCl (57 µL, 0.45 mmol). Després de 4h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de AcOEt:Hexà (1:9) per proporcionar **5a.1** (43 mg, 69%) com un sòlid de color taronja.

***R*_f**: (1:9 AcOEt/Hexà): 0.25; **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)**: δ 7.70 (bs, 1H), 5.89 (dd, *J* = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 3.10 (q, *J* = 10.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); **¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz)**: δ 131.8, 126.3, 125.9 (q, *J* = 276.3 Hz), 111.2, 106.7, 40.1 (q, *J* = 30.9 Hz), 13.0, 11.2; **¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz)**: δ –66.68 (t, *J* = 10.0 Hz, 3F).

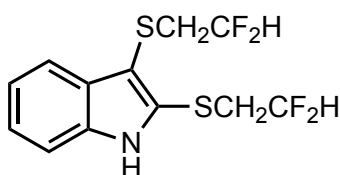
3-((2,2-Difluoroetil)tio)-1H-indole (2a.2).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant 1H-indole (35 mg, 0.3 mmol), DCM (3 mL), sac-SCH₂CF₂H (84 mg, 0.3 mmol) i TMSCl (57 µL, 0.45 mmol). Després de 3h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de AcOEt:Hexà (1:4) per proporcionar **2a.2** (58 mg, 92%) com un sòlid de color marró.

R_f: (1:4 AcOEt/Hexà): 0.28; **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)**: δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 6.6, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.21 (m, 2H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 5.70 (tt, *J* = 56.6, 4.6 Hz, 1H), 2.90 (td, *J* = 15.1, 4.7 Hz, 2H); **¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz)**: δ 136.3, 130.4, 129.0, 123.1, 121.0, 119.0, 115.9 (t, *J* = 242.5 Hz), 111.8, 103.9, 39.1 (t, *J* = 23.2 Hz); **¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz)**: δ –115.62 (dt, *J* = 56.3, 15.0 Hz, 2F).

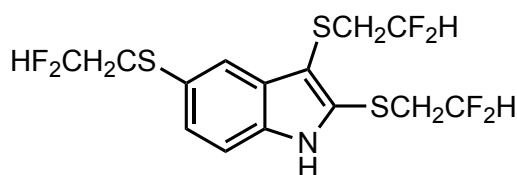
2,3-Bis((2,2-difluoroetil)tio)-1H-indole (4).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant 1H-indole (35 mg, 0.3 mmol), CDCl₃ (3 mL), sac-SCH₂CF₂H (167 mg, 0.6 mmol) i TMSCl (114 µL, 0.9 mmol). Després de 24h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de AcOEt:Hexà (1:4) per proporcionar **4** (91 mg, 99%) com un oli taronja.

R_f: (1:4 AcOEt/Hexà): 0.28; **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)**: δ 8.42 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.29 – 7.11 (m, 3H), 6.08 – 5.55 (m, 2H), 3.15 (td, *J* = 15.7, 4.2 Hz, 2H), 2.99 (td, *J* = 15.1, 4.6 Hz, 2H); **¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz)**: δ 136.3, 132.3, 129.8, 124.3, 121.5, 119.3, 115.7 (t, *J* = 242.9 Hz), 115.0 (t, *J* = 242.5 Hz), 111.4, 110.7, 38.8 (t, *J* = 23.8 Hz); **¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz)**: δ –114.69 (dt, *J* = 56.3, 15.2 Hz, 2F), –115.27 (dt, *J* = 56.2, 15.6 Hz, 2F).

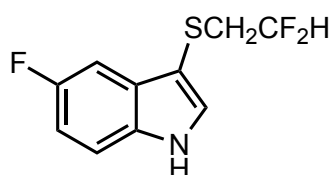
2,3,5-Tris((2,2-difluoroetil)tio)-1H-indole (5).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant 1*H*-indole (35 mg, 0.3 mmol), CDCl₃ (3 mL), sac-SCH₂CF₂H (335 mg, 1.2 mmol) i TMSCl (228 µL, 1.8 mmol). Després de 24h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de AcOEt:Hexà (5:95) per proporcionar **5** (8 mg, 7%) com un sòlid de color taronja.

R_f: (5:95 AcOEt/Hexà): 0.28; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.54 (bs, 1H), 7.66 (dt, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.15 – 5.65 (m, 3H), 3.33 – 3.19 (m, 4H), 3.06 (td, *J* = 15.0, 4.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 136.5, 133.8, 129.8, 129.5, 125.6, 120.2, 115.6 (t, *J* = 243.1 Hz), 115.4 (t, *J* = 243.2 Hz), 115.0 (t, *J* = 242.6 Hz), 115.2, 111.1, 39.2 – 38.5 (m); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz): δ –114.64 (ddt, *J* = 56.3, 20.8, 15.0 Hz, 4F), –115.24 (dt, *J* = 56.1, 15.7 Hz, 2F).

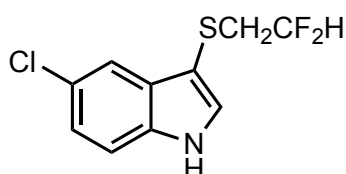
5-Fluoro-3-((2,2-diifluoroetil)tio)-1*H*-indole (**2b.2**).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant 5-fluoroindole (40 mg, 0.3 mmol), DCM (3 mL), sac-SCH₂CF₂H (83 mg, 0.3 mmol) i TMSCl (57 µL, 0.45 mmol). Després de 3h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de AcOEt:Hexà (1:4) per proporcionar **2b.2** (74 mg, 99%) com un sòlid de color marró.

R_f: (1:4 AcOEt/Hexà): 0.27; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.32 (s, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 7.02 (td, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 5.81 (tt, *J* = 56.5, 4.6 Hz, 1H), 2.99 (td, *J* = 15.1, 4.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 160.0, 157.6, 132.7, 132.1, 129.9 (d, *J* = 9.9 Hz), 115.8 (t, *J* = 242.7 Hz), 112.6 (d, *J* = 9.5 Hz), 111.7 (d, *J* = 26.5 Hz), 104.2 (d, *J* = 24.3 Hz), 39.1 (t, *J* = 23.2 Hz); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz): δ –115.45 (dt, *J* = 56.4, 15.2 Hz, 2F), –122.45 (dd, *J* = 9.3, 4.4 Hz, 1F).

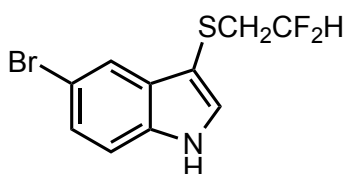
5-Cloro-3-((2,2-diifluoroetil)tio)-1*H*-indole (**2c.2**).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant 5-cloroindole (45 mg, 0.3 mmol), DCM (3 mL), sac-SCH₂CF₂H (83 mg, 0.3 mmol) i TMSCl (57 µL, 0.45 mmol). Després de 3h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de AcOEt:Hexà (1:4) per proporcionar **2c.2** (75 mg, 94%) com un sòlid de color groguenc.

R_f: (1:4 AcOEt/Hexà): 0.36; **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)**: δ 8.35 (s, 1H), 7.74 – 7.73 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.6, 0.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 5.81 (tt, *J* = 56.5, 4.6 Hz, 1H), 3.00 (td, *J* = 15.1, 4.6 Hz, 2H); **¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz)**: δ 134.6, 131.7, 130.0, 127.0, 123.6, 118.6, 115.8 (t, *J* = 242.7 Hz), 112.8, 103.9, 39.0 (t, *J* = 23.2 Hz); **¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz)**: δ –115.35 (dt, *J* = 56.7, 15.1 Hz, 2F).

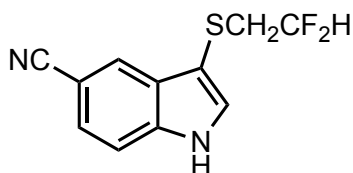
5-Bromo-3-((2,2-diifluoroetil)tio)-1*H*-indole (2d.2).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant 5-bromoindole (58 mg, 0.3 mmol), DCM (3 mL), sac-SCH₂CF₂H (83 mg, 0.3 mmol) i TMSCl (57 µL, 0.45 mmol). Després de 3h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de AcOEt:Hexà (1:4) per proporcionar **2d.2** (77 mg, 83%) com un sòlid de color marró.

R_f: (1:4 AcOEt/Hexà): 0.38; **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)**: δ 8.28 (bs, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 5.73 (tt, *J* = 56.5, 4.6 Hz, 1H), 2.91 (td, *J* = 15.1, 4.6 Hz, 2H); **¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz)**: δ 134.9, 131.6, 130.9, 126.2, 121.8, 115.8 (t, *J* = 242.7 Hz), 114.6, 113.3, 103.9, 39.1 (t, *J* = 23.2 Hz); **¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz)**: δ –115.38 (dt, *J* = 56.3, 15.2 Hz, 2F).

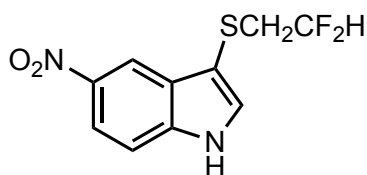
3-((2,2-Difluoroetil)tio)-1*H*-indole-5-carbonitril (2e.2).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant 5-cianoindole (42 mg, 0.3 mmol), DCM (3 mL), sac-SCH₂CF₂H (83 mg, 0.3 mmol) i TMSCl (57 µL, 0.45 mmol). Després de 3h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de AcOEt:Hexà (1:4) per proporcionar **2e.2** (76 mg, 99%) com un sòlid de color taronja.

R_f: (1:4 AcOEt/Hexà): 0.42; **¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz)**: δ 9.94 (s, 1H), 8.07 (dt, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 5.89 (tt, *J* = 56.4, 4.4 Hz, 1H), 3.03 (td, *J* = 15.8, 4.4 Hz, 2H); **¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz)**: δ 139.1, 134.6, 129.8, 126.1, 125.1, 121.1, 117.1 (t, *J* = 240.5 Hz), 114.1, 104.9, 104.1, 39.5 (t, *J* = 23.1 Hz); **¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz)**: δ –116.51 (dt, *J* = 56.4, 15.8 Hz, 2F).

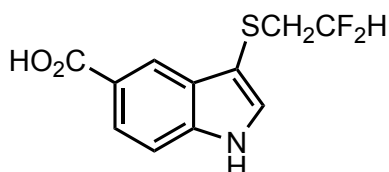
5-Nitro-3-((2,2-diifluoroetil)tio)-1H-indole (2f.2).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant 5-nitroindole (48 mg, 0.3 mmol), DCM (3 mL), sac-SCH₂CF₂H (83 mg, 0.3 mmol) i TMSCl (57 µL, 0.45 mmol). Després de 3h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de AcOEt:Hexà (3:7) per proporcionar **2f.2** (81 mg, 98%) com un sòlid de color marró.

R_f: (3:7 AcOEt/Hexà): 0.42; ¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz): δ 10.03 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.91 (tt, *J* = 56.4, 4.4 Hz, 1H), 3.05 (td, *J* = 15.9, 4.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 143.2, 140.4, 135.7, 129.5, 118.6, 117.1 (t, *J* = 240.4 Hz), 116.4, 113.4, 106.6, 39.7 (t, *J* = 23.1 Hz); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz): δ -116.77 (dt, *J* = 56.2, 16.0 Hz, 2F).

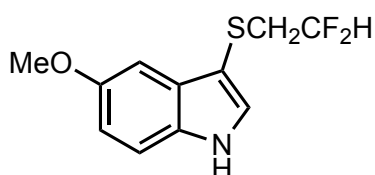
Àcid 3-((2,2-diifluoroetil)tio)-1H-indole-5-carboxílic (2g.2).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant Àcid 1H-indole-5-carboxílic (48 mg, 0.3 mmol), DCM (3 mL), sac-SCH₂CF₂H (83 mg, 0.3 mmol) i TMSCl (57 µL, 0.45 mmol). Després de 3h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de MeOH/DCM (1:9) per proporcionar **2g.2** (73 mg, 95%) com un sòlid de color blanc.

R_f: (1:9 MeOH/DCM): 0.59; ¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz): δ 9.80 (bs, 1H), 8.37 (dt, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 5.88 (tt, *J* = 56.5, 4.4 Hz, 1H), 3.03 (td, *J* = 15.9, 4.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 169.0, 140.1, 133.9, 129.6, 124.7, 123.0, 122.4, 117.2 (t, *J* = 240.5 Hz), 112.9, 105.31, 39.78 (t, *J* = 23.1 Hz); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz): δ -116.73 (dt, *J* = 56.8, 15.9 Hz, 2F).

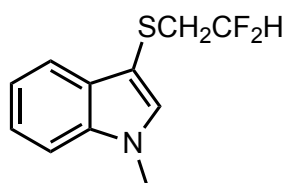
5-Metoxi-3-((2,2-diifluoroetil)tio)-1H-indole (2i.2).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant 5-metoxindole (44 mg, 0.3 mmol), DCM (3 mL), sac-SCH₂CF₂H (83 mg, 0.3 mmol) i TMSCl (57 µL, 0.45 mmol). Després de 3h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de AcOEt:Hexà (1:4) per proporcionar **2i.2** (71 mg, 97%) com un sòlid de color marró.

R_f: (1:4 AcOEt/Hexà): 0.23; **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)**: δ 8.27 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.9, 0.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.81 (tt, *J* = 56.6, 4.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.99 (td, *J* = 15.1, 4.7 Hz, 2H); **¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz)**: δ 155.3, 131.2, 131.0, 129.9, 115.9 (t, *J* = 242.5 Hz), 113.6, 112.6, 103.5, 100.4, 55.9, 39.2 (t, *J* = 23.1 Hz); **¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz)**: δ -115.70 (dt, *J* = 56.3, 15.1 Hz, 2F).

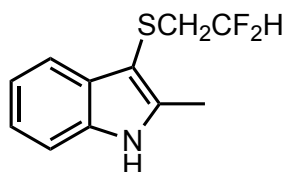
N-Metil-3-((2,2-diifluoroetil)tio)-1*H*-indole (2j.2).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant N-metilindole (39 mg, 0.3 mmol), DCM (3 mL), sac-SCH₂CF₂H (83 mg, 0.3 mmol) i TMSCl (57 µL, 0.45 mmol). Després de 3h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de pentà per proporcionar **2j.2** (70 mg, 95%) com un oli marró.

R_f: (1:9 èter/pentà): 0.30; **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)**: δ 7.78 (dt, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.41–7.29 (m, 2H), 7.29–7.20 (m, 2H), 5.82 (tt, *J* = 56.6, 4.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.00 (td, *J* = 15.1, 4.7 Hz, 2H); **¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz)**: δ 137.4, 134.9, 129.8, 122.7, 120.7, 119.2, 116.0 (t, *J* = 242.5 Hz), 109.9, 101.8, 39.5 (t, *J* = 23.0 Hz), 33.1; **¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz)**: δ -115.71 (dt, *J* = 56.3, 15.1 Hz).

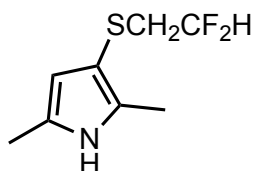
2-Metil-3-((2,2-diifluoroetil)tio)-1*H*-indole (2k.2).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant 3-metilindole (39 mg, 0.3 mmol), DCM (3 mL), sac-SCH₂CF₂H (83 mg, 0.3 mmol) i TMSCl (57 µL, 0.45 mmol). Després de 3h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de de AcOEt:Hexà (1:4) per proporcionar **2k.2** (71 mg, 97%) com un sòlid de color beix.

R_f: (1:4 AcOEt/Hexà): 0.46; **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)**: δ 8.10 (s, 1H), 7.79–7.64 (m, 1H), 7.41–7.27 (m, 1H), 7.25–7.17 (m, 2H), 5.74 (tt, *J* = 56.7, 4.7 Hz, 1H), 2.95 (td, *J* = 15.1, 4.7 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H); **¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz)**: δ 140.8, 135.3, 130.2, 122.3, 120.8, 118.4, 115.9 (t, *J* = 242.5 Hz), 110.8, 100.6, 38.7 (t, *J* = 23.0 Hz), 12.1; **¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz)**: δ –115.59 (dt, *J* = 56.8, 15.1 Hz, 2F).

2,5-Dimetil-3-((2,2-difluoroetil)tio)-1*H*-pirrol (7a.2).



Aquest compost es va preparar seguint el protocol general emprant 2,5-dimetilpirrol (28 mg, 0.3 mmol), DCM (3 mL), sac-SCH₂CF₂H (83 mg, 0.3 mmol) i TMSCl (57 μL, 0.45 mmol). Després de 4h de reacció, el cru de la reacció es va purificar per columna cromatogràfica emprant una fase mòbil de de AcOEt:Hexà (1:9) per proporcionar **5m** (36 mg, 64%) com un sòlid de color marró.

R_f: (1:9 AcOEt/Hexà):0.25; **¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)**: δ 7.72 (bs, 1H), 5.86 (dd, *J* = 2.9, 1.1 Hz, 1H), 5.77 (tt, *J* = 56.8, 4.7 Hz, 1H), 2.87 (td, *J* = 15.1, 4.7 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); **¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz)**: δ 131.2, 126.4, 116.0 (t, *J* = 242.3 Hz), 111.3, 106.4, 39.8 (t, *J* = 22.8 Hz), 13.0, 11.3 ; **¹⁹F NMR (CDCl₃, 376.5 MHz)**: δ –115.71 (dt, *J* = 56.8, 15.3 Hz, 2F).

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] (a) Ojima, I. In *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Wiley–Blackwell, Chichester, 2009. (b) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*; Wiley; Hoboken, 2008.
- [2] Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 237.
- [3] Gillis, E; Eastman, K; Hill, M; Donnelly, D; Meanwell, N. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 21, 8315.
- [4] Milcent, T; Crousse, B. *Emerging Fluorinated Motifs: Synthesis, Properties and Applications*, Jun-An Ma, Dominique Cahard, 2020.
- [5] Rico, I.; Wakselhan, C. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 323.
- [6] R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*, Academic Press, New York, 1970.
- [7] (a) Bartoli, G; Bencivenni, G; Dalpozzo, R. *Chem. Soc. Rev.* 2010, 39, 4449. (b) Bandini, M; Eichholzer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9608.
- [8] Panpan, Z; Man, L; Xiao-Song, X; Chunfa, X; Qunchao, Z; Yafei, L; Haoyang, W; Yinlong, G, Long, L; Qilong, S. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7486.
- [9] (a) Kannaboina, P; Mondal, K; Laha, J; Das, P. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 11749. (b) Yakhontov, L.N. *Russ. Chem. Rev.* **1968**, 37, 551.
- [10] Kim, J.; Kim H.; Chang, S.; *Org. Lett.* **2012**, 14, 3924.