

00582  
2ej.<sup>9</sup>



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE QUIMICA

"1-ACIL-8-FLUORONAFTALENOS SUBSTITUIDOS. SINTESIS Y ESTUDIO POR RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR DEL ACOPLAMIENTO INUSUAL A TRAVES DEL ESPACIO ENTRE NUCLEOS DE FLUOR-HIDROGENO Y FLUOR-CARBONO"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS

P R E S E N T A

M. EN C. SAUL JAIME FIGUEROA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. RAYMUNDO CRUZ ALMANZA



MEXICO, D. F.

1999.

27 40 91

TESIS CON  
ALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

COORDINACIÓN DEL PROGRAMA  
DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN  
CIENCIAS QUÍMICAS

**BIÓL. FRANCISCO INCERA UGALDE**  
Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado.  
Presente.

Me es grato informarle que el alumno **SAÚL JAIME FIGUEROA** presentará próximamente su examen para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas, ante el siguiente jurado:

<b>Presidente</b>	Dr. Alfonso Romo de Vivar	Instituto de Química, UNAM
<b>Primer vocal</b>	Dra. Martha Albores Velasco	Facultad de Química, UNAM
<b>Segundo vocal</b>	Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel	Instituto de Química, UNAM
<b>Tercer vocal</b>	Dr. Gustavo García de la Mora	Facultad de Química, UNAM
<b>Secretario</b>	Dr. Guillermo Delgado Lamas	Instituto de Química, UNAM
<b>Primer suplente</b>	Dr. Roberto Martínez	Instituto de Química, UNAM
<b>Segundo suplente</b>	Dr. Mario Ordoñez Palacios	Univ. Aut. del Estado de Morelos

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente,  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Ciudad Universitaria, D.F., 7 de julio de 1999.

*[Signature]*  
**DRA. NORÁH BARBA BEHRENS.**  
Coordinadora del Programa de Maestría  
y Doctorado en Ciencias Químicas

c.c.p.: Integrantes del **NOVEDAD DE ADMISION**  
Departamento de Control Escolar  
Interesado  
Expediente

99 JUL -7 13:44

**DIRECCION GENERAL DE ADMISION**

Dra. Noráh Barba Behrens.  
Facultad de Química  
Tel./Fax 5 50 91 96

*Recibi Maba*

*RECIBI BORRADOR DE TESIS*

*Recibi tesis*

*Recibi tesis*

*Recibi Borrador de tesis*

*Recibi Borrador de Tesis*

Agradezco a mi familia por su comprensión y apoyo para hacer factible la culminación de otra más de mis metas.

Agradezco al Dr. Robert Greenhouse por el apoyo incondicional para que se hiciera posible la realización de este trabajo de investigación.

Agradezco al departamento analítico de Roche Bioscience en Palo Alto, California. En especial a Yanzhou Liu y Lilia Kurz por su valiosa colaboración en los estudios de RMN.

## INDICE

Abstract.....	Pag. 1
Resumen.....	Pag. 2
Antecedentes.....	Pag. 3
Discusión de resultados.....	Pag. 8
Conclusiones.....	Pag. 27
Parte experimental.....	Pag. 29
Apéndices.....	Pag. 43
Bibliografía.....	Pag. 46

## ABSTRACT

The synthesis and NMR study ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , and  $^{19}\text{F}$ ) of 23 new fluoronaphthalenes are reported. NMR data revealed a  $^n\text{J}(\text{H},\text{F})$  and a  $^n\text{J}(\text{C},\text{F})$  through space coupling between the fluorine at C-8 and the substituent at C-1.

The  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of 4-substituted 1-acetyl-8-fluoronaphthalenes (1), (1a), (1b), (1c), (1d), (1e), (1f), (1g) and (1h), showed a strong coupling  $^6\text{J}(\text{H},\text{F})$  and  $^5\text{J}(\text{C},\text{F})$  of the fluorine atom at C-8 with both hydrogens and the carbon of the acetyl moiety. The electronic nature of the substituent at C-4 was varied in a rational manner, and the corresponding long range H-F and C-F NMR coupling constants for these compounds were measured.

An analogous series of 1-formyl-8-fluoronaphthalenes (4), (11), (11a) and (11b) showed a similar strong coupling  $^5\text{J}(\text{H},\text{F})$  and  $^4\text{J}(\text{C},\text{F})$  between the fluorine at C-8 and the hydrogen and carbon in the formyl group at C-1. The electronic nature of the substituent at C-4 was varied in a rational manner and the corresponding long range coupling constants were measured. The presence of a hydrogen-fluorine bonding interaction is discussed.

We also synthesized and studied by NMR a well-defined series of 4,5-disubstituted-1-acetyl-8-fluoronaphthalenes (1), (7), (7a) and (8) where the internuclear distance (F,-CH<sub>3</sub>) was varied systematically. Interestingly, the analysis of the NMR data and molecular mechanic calculations (MM2) in all of these compounds (1), (7), (7a), (8) and (8a), showed a clear dependence of the coupling constant on the internuclear distance between the fluorine at C-8 and the methyl group in the acetyl at C-1.

These experimental data, NOE and solvent studies in all of these compounds suggest that this magnetic phenomenon occurs predominantly by the through-space mechanism.

These results give more and deeper information about the transmission mechanism in  $^{19}\text{F}$ - $^{13}\text{C}$  and  $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$  long-range couplings, in situations where they are dominated by through-space mechanism.

## RESUMEN

El presente trabajo de investigación describe la síntesis total de 23 nuevos fluoronaftalenos sustituidos y se informa su completa caracterización física [IR, RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$ ), EM y análisis elemental]. El estudio por RMN revela la existencia de un acoplamiento a través del espacio en estas moléculas.

En una primera serie predefinida de 1-acetil-8-fluoronaftalenos 4-sustituidos (1), (1a), (1b), (1c), (1d), (1e), (1f), (1g) y (1h), se detecta un acoplamiento spin-spin  $^5J(\text{C},\text{F})$  y  $^6J(\text{H},\text{F})$  entre el metilo del grupo acetilo en C-1 y el flúor en la posición C-8. Se analizó además la forma en que la naturaleza electrónica del sustituyente en C-4 afecta la magnitud de dicha constante de acoplamiento.

Una segunda serie análoga de 1-formil-8-fluoronaftalenos 4-sustituidos (4), (11), (11a) y (11b) mostró acoplamientos spin-spin  $^4J(\text{C},\text{F})$  y  $^5J(\text{H},\text{F})$  entre el grupo formilo en C-1 y el flúor en la posición C-8. En este caso también se analizó de qué forma afecta la naturaleza electrónica del sustituyente en C-4 a la magnitud de las constantes de acoplamientos. Se propone además, la existencia de un enlace tipo puente de hidrógeno entre el átomo de flúor y el hidrógeno del grupo formilo.

También se realizó un estudio similar a una tercera serie de 1-acetil-8-fluoronaftalenos 4,5-disustituidos (1), (7), (7a) y (8), compuestos en los cuales se varía substancialmente la distancia internuclear entre el sustituyente acilo en C-1 y el átomo de flúor en la posición C-8. El análisis por RMN y modelaje molecular (MM2) en esta serie de fluoroacetilnaftalenos muestran la dependencia radial entre la magnitud de la constante de acoplamiento y la distancia teórica de los átomos involucrados en este fenómeno magnético.

Los datos experimentales obtenidos así como los estudios del efecto nuclear de Overhauser (NOE) y la variación del disolvente, apoyan un mecanismo de acoplamiento predominantemente a través del espacio.

Estos resultados pretenden dar información nueva y más profunda para la mejor comprensión y entendimiento del mecanismo de acoplamiento spin-spin (C,F) y (F,H), en situaciones que son dominadas por un mecanismo a través del espacio.

## ANTECEDENTES

La síntesis de compuestos orgánicos fluorados es un reto para la química orgánica en la actualidad. Las propiedades físicas, químicas y farmacológicas sobresalientes que el átomo de flúor confiere a las moléculas orgánicas<sup>1</sup>, le da a este elemento un atractivo especial. El hecho de que el átomo de flúor no es estéricamente demandante (radio de Van der Waals 1.35 Å) y es muy cercano al átomo de hidrógeno (radio de Van der Waals 1.20 Å), lo colocan en una posición de privilegio como potencial bioisómero del hidrógeno. La longitud del enlace carbono-flúor, 1.39 Å, es comparable a la del carbono-oxígeno, 1.43 Å. La marcada electronegatividad del flúor (4.0 vs. 3.5 para el oxígeno) puede provocar cambios substanciales en la distribución de la densidad electrónica dentro de las moléculas, con su concomitante cambio en reactividad y estabilidad en dichas sustancias orgánicas<sup>1a</sup>. Además de todo lo anterior, el flúor puede actuar como aceptor de hidrógeno en enlaces tipo puente, todo esto debido a su densidad electrónica disponible, generando con ello interacciones ínter e intramoleculares que pueden modificar substancialmente la conformación de las moléculas<sup>2,3</sup>. Por todo lo expresado anteriormente, la química del flúor y sus derivados ha cobrado una importancia sin precedente en la síntesis de nuevas sustancias con actividad farmacológica potencial.

En el transcurso de un proyecto de investigación en los laboratorios Roche en Palo Alto, California (Unidad de Neurobiología, Roche Bioscience), se tuvo la necesidad de sintetizar una serie de fluoronaftalenos con actividad antiinflamatoria potencial. Dentro de estos compuestos, el espectro de RMN del 1-Acetil-4,8-difluoronaftaleno (**1a**), llamó nuestra atención debido a sus peculiares propiedades magnéticas.

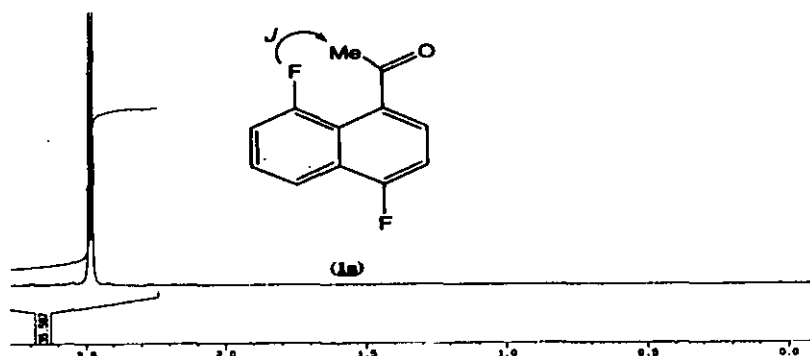
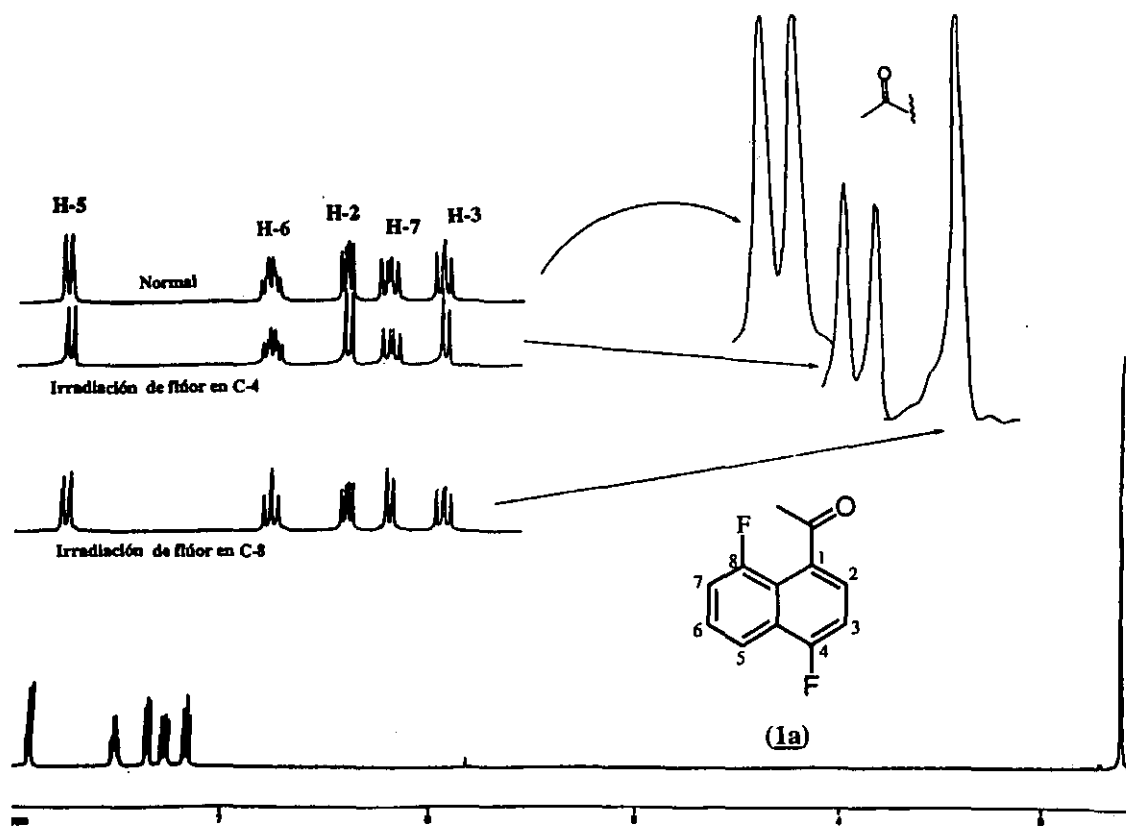


Figura 1.- Parte del espectro de <sup>1</sup>H-RMN de (**1a**) en benceno (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) a temperatura ambiente.



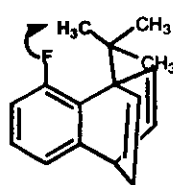
Se detectó por RMN ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) una señal doble para el metilo del grupo acetilo en dicho compuesto con una constante de acoplamiento de  $^5J(\text{F},\text{C}) = 8.99$  y  $^6J(\text{F},\text{H}) = 3.61$  Hz., lo cual era sugerente de un acoplamiento a través del espacio entre el metilo del grupo acetilo en C-1 y el flúor en la posición C-8. Esto se comprobó cuando se irradió la señal del flúor en C-8 y se observó su espectro de hidrógeno, mostrando una señal simple para el grupo metilo (ver Figura 2). Estudios posteriores de variaciones de disolvente y del efecto nuclear de Overhauser (NOE), confirmaron plenamente que el mecanismo de acoplamiento se transmite principalmente a través del espacio.



**Figura 2.-** Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de (1a), obtenidos por irradiación de los núcleos de flúor en C-4 y C-8.

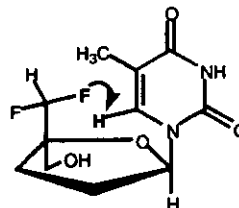
Aunque el acoplamiento flúor-carbono  $^nJ(\text{F},\text{C})$ , flúor-hidrógeno  $^nJ(\text{F},\text{H})$  y flúor-flúor  $^nJ(\text{F},\text{F})$  a través del espacio es un fenómeno bien documentado, es un tema sujeto todavía a intensas investigaciones teóricas y experimentales, dado que existen muchas preguntas por resolver, sobre todo acerca de la naturaleza del mecanismo de

acoplamiento<sup>2a,3,4,5</sup>. A continuación se muestran algunos ejemplos muy ilustrativos descritos en la literatura respecto a este fenómeno físico (ver Figura 3).



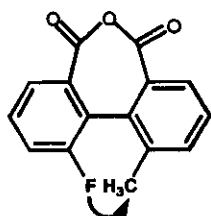
$${}^6J(\text{H},\text{F}) = 2.9 \text{ Hz}^{5c}$$

$${}^5J(\text{C},\text{F}) = 3.0 \text{ Hz}^{5c}$$



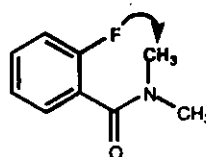
$${}^7J(\text{H},\text{F}) = 1.5 \text{ Hz}^{2a}$$

$${}^6J(\text{C},\text{F}) = 6.5 \text{ Hz}^{2c}$$



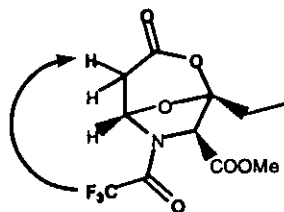
$${}^6J(\text{H},\text{F}) = 3.7 \text{ Hz}^{5c}$$

$${}^5J(\text{C},\text{F}) = 3.1 \text{ Hz}^{5c}$$



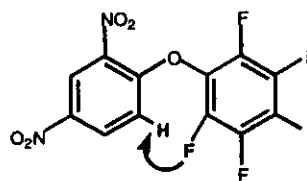
$${}^6J(\text{H},\text{F}) = 1.2 \text{ Hz}^{2b}$$

$${}^5J(\text{C},\text{F}) = 2.9 \text{ Hz}^{2b}$$



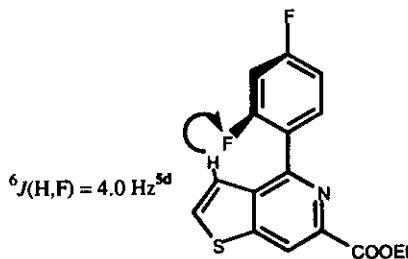
$${}^6J(\text{H},\text{F}) = 0.8 \text{ Hz}^{5c}$$

$${}^5J(\text{C},\text{F}) = 3.1 \text{ Hz}^{5c}$$



$${}^6J(\text{H},\text{F}) = 1.2 \text{ Hz}^{5c}$$

$${}^5J(\text{C},\text{F}) = 3.3 \text{ Hz}^{5c}$$



$${}^6J(\text{H},\text{F}) = 4.0 \text{ Hz}^{5d}$$

Figura 3.- Algunos ejemplos de acoplamientos a través del espacio en moléculas descritas.

En un análisis de los antecedentes acerca de este tópico, es fácil constatar que excepto los trabajos de D. J. Sardella et. al.<sup>5a</sup> y F. B. Mallory et. al.<sup>6a</sup>, no hay estudios sistemáticos que describan de qué forma se puede ver afectado el acoplamiento a través del espacio  ${}^nJ(F,H)$ , cuando se varía intencionalmente la densidad electrónica sobre los núcleos involucrados. Es decir, rara vez se ha estudiado la sensibilidad de esta constante de acoplamiento a diferentes patrones de sustitución, y en el caso de núcleos de C-F, no hay antecedente alguno de la dependencia de esta constante  ${}^nJ(F,C)$  a factores electrónicos.

Sin embargo, hay evidencias suficientes que nos pueden llevar a establecer algunas conclusiones importantes, tales como:

a) Se sabe que para que ocurran este tipo de interacciones a través del espacio, se requiere que la distancia entre los núcleos que se acoplan sea menor que la suma de sus radios de Van der Waals<sup>3,7a</sup> (ejem.  $<2.6 \text{ \AA}$ , para H-F).

b) La magnitud de dicha constante de acoplamiento decae exponencialmente a medida que se incrementa la distancia entre los núcleos en cuestión<sup>7b,7c</sup>.

Cabe señalar que una técnica crucial para el estudio de este tipo de interacciones es el efecto nuclear de Overhauser (NOE); ya que con el advenimiento de los espectrómetros de RMN por Transformadas de Fourier (FT-NMR), el uso de superconductores en los magnetos y el impresionante desarrollo de computadoras para el procesamiento de datos, han colocado a esta técnica, como una herramienta de rutina para el estudio conformacional de las moléculas orgánicas<sup>8</sup>.

Este trabajo de investigación tiene como objetivo la síntesis de una serie predefinida de 1-acetil-8-fluoronaftalenos y 1-formil-8-fluoronaftalenos sustituidos (Tablas 1 y 2), en los cuales se modifica la densidad electrónica sobre el grupo carbonilo y se estudia el comportamiento de la magnitud de las constantes de acoplamiento  ${}^nJ(F,C)$  y  ${}^nJ(F,H)$  a través del espacio, cuando se varía este parámetro. Además, se preparó una tercera serie de compuestos en los cuales se modificó de una manera sistemática y racional la distancia de los núcleos en cuestión, sin afectar la densidad electrónica sobre el grupo carbonilo. Esto último se pudo lograr variando los sustituyentes adecuadamente en las posiciones C-4 y C-5, lo cual nos motivó a realizar la síntesis de una serie de 1-acetil-8-fluoronaftalenos-4,5-disustituidos (Tabla 3).

El estudio por RMN de este tipo de interacciones en moléculas orgánicas, no sólo tiene importancia teórica y experimental para esta técnica espectroscópica; sino que desde el punto de vista farmacológico, estas interacciones pudiesen ser un reflejo de la conformación y del comportamiento fisiológico de dichas sustancias en los fluidos biológicos de los seres vivos.

## DISCUSION DE RESULTADOS

Este trabajo de investigación se dividió en tres secciones principales:

a) **La serie de 1-acetil-8-fluoronaftalenos 4-substituidos.** El objetivo de esta sección es la síntesis y el análisis por RMN de la magnitud de las constantes de acoplamiento  $^5J(F,C)$  y  $^6J(F,H)$ , cuando se varía sistemáticamente la naturaleza del sustituyente en C-4 ( con ello la densidad electrónica sobre el grupo carbonilo en la posición C-1) y la constante dieléctrica del disolvente.

b) **La serie de 1-acetil-8-fluoronaftalenos 4,5-disubstituidos.** El objetivo en este caso es la síntesis y el análisis por RMN de la magnitud de las constantes de acoplamiento  $^5J(F,C)$  y  $^6J(F,H)$  cuando se varía intencionalmente la distancia internuclear de los núcleos en cuestión sin afectar la densidad electrónica del grupo carbonilo.

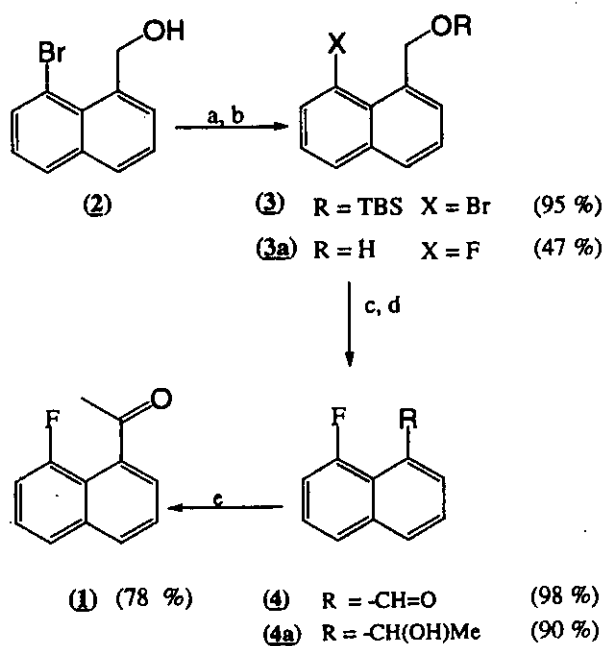
c) **La serie de 1-formil-8-fluoronaftalenos 4-substituidos.** El objetivo en esta serie es su síntesis y el análisis por RMN de la magnitud de las constantes de acoplamiento  $^4J(F,C)$  y  $^5J(F,H)$ , cuando se varía sistemáticamente la naturaleza del sustituyente en C-4 y con ello la densidad electrónica sobre el grupo carbonilo en la posición C-1.

**Sección a).- 1-Acetil-8-fluoronaftalenos 4-substituidos.** En una exhaustiva revisión de la bibliografía, se constató que sólo el 1-acetil-8-fluoronaftaleno<sup>3a,9</sup> (**1**) (G = -H, en C-4) había sido sintetizado; sin embargo, se descubrió una secuencia de síntesis más corta y eficiente (30 % de rendimiento global) que las ya descritas (ver esquema 1). Para los demás miembros de esta serie, se tuvo que diseñar una estrategia de síntesis.

La protección del grupo hidroxilo en el 1-bromo-8-hidroximetilnaftaleno (**2**) (Maybridge Chem. Co.) con t-butildimetilclorosilano (TBSCl), dio el correspondiente derivado sililado (**3**) en 95 % de rendimiento. La transmetalación del bromonaftaleno (**3**) con n-BuLi a -78 °C, la subsiguiente adición de una fuente electrofílica de flúor (N-fluorobencensulfonimida,

Aldrich Chem. Co.), así como la desprotección del grupo sililado, produjo el 8-fluoro-1-hidroximetilnaftaleno (**3a**) con un rendimiento del 47%. La oxidación del grupo hidroximetilo en (**3a**) bajo las condiciones de Swern, hizo posible la obtención del 8-fluoro-1-formilnaftaleno (**4**) en 98 % de rendimiento. La adición de MeLi a este formilnaftaleno dio el correspondiente hidroxiderivado (**4a**) (90 %). Finalmente la oxidación de (**4a**) usando las condiciones de Swern<sup>6b</sup> nos dio el 1-acetil-8-fluoronaftaleno (**1**) en 78 % de eficiencia. Comparando esta síntesis con las informadas por Adcock<sup>9b</sup> et. al. (6 % rend. total) y Gribble<sup>9a</sup> et. al. (13 % rend. global), es evidente que la descrita aquí es más conveniente.

Esquema 1



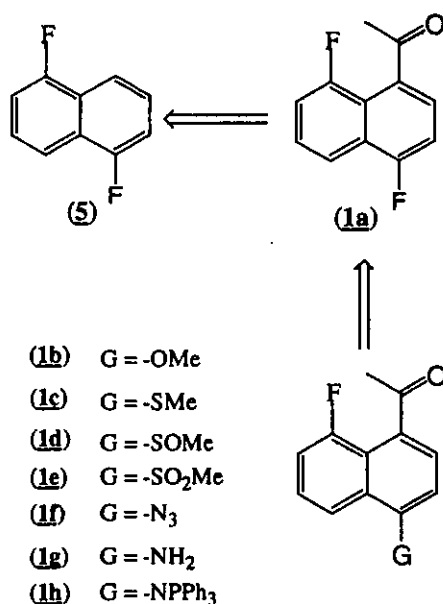
a) TBSCl, Et<sub>3</sub>N, 4-DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) 1.- nBuLi/THF, -78 °C. 2.- NFSI/THF, -78 °C-t.a. c) Oxid. de Swern. d) MeLi/THF, -78 °C. e) Oxid. de Swern.

Haciendo un análisis retrosintético para la preparación de los demás derivados de esta serie, se optó usar como intermediario crucial al 1-acetil-4,8-difluoronaftaleno (**1a**), compuesto que puede ser sujeto a reacciones de sustitución nucleofílica aromática (S<sub>N</sub>Ar) y

que mediante posteriores transformaciones nos daría los productos deseados (ver esquema 2).

El desplazamiento nucleofílico en sistemas aromáticos es una transformación química muy bien identificada en síntesis orgánica<sup>10</sup>, pero es de hacer notar que no ha sido tan explotada como su contra-parte la sustitución electrofílica aromática ( $S_EAr$ ) o sus equivalentes alifáticos  $S_N1$  y  $S_N2$ . La razón de esto pudiese ser el gran número de parámetros limitantes que tiene la  $S_NAr$ <sup>10</sup>, tales como; la presencia de un buen grupo saliente, asistencia de un grupo activador, la presencia de reacciones laterales etc. Sin embargo, para los propósitos de esta investigación fue una herramienta de síntesis que produjo resultados excelentes, obteniéndose en casi todos los casos rendimientos mayores del 90 %.

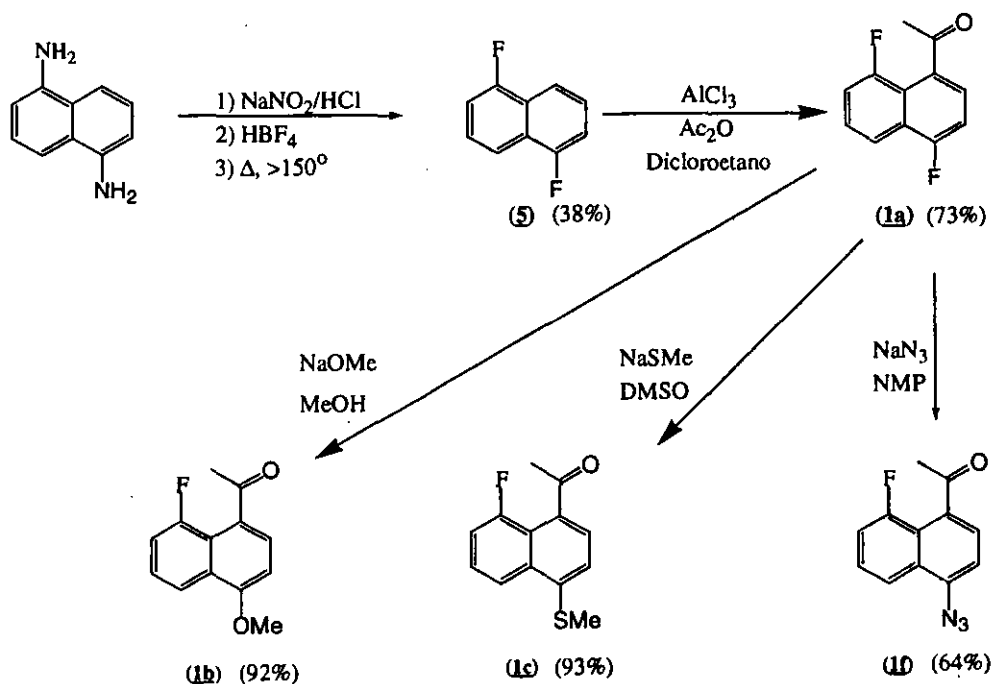
Esquema 2



La síntesis de (1a) se inició partiendo del 1,5-diaminonaftaleno (Aldrich Chem. Co.), que a través de una doble reacción de Schiemann dio el 1,5-difluoronaftaleno<sup>11</sup> (5), en 38 % de rendimiento (ver esquema 3). La acilación de Friedel-Crafts del compuesto (5) produjo selectivamente el compuesto acetilado en la posición C-1 (1a)(73 %). Como se propuso en el análisis retrosintético, esta sustancia fue la materia prima crucial para la preparación de los

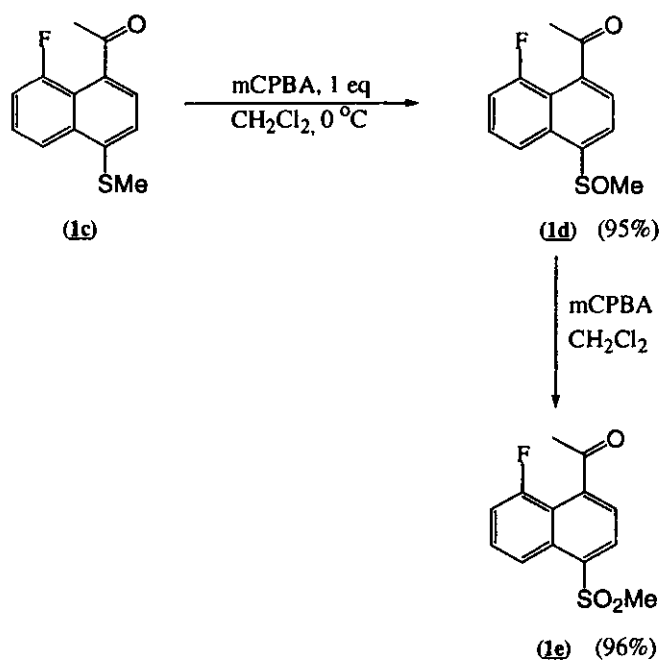
demás compuestos de esta serie. El desplazamiento nucleofílico del flúor en (**1a**) con MeONa, dio regioespecíficamente el correspondiente compuesto metoxilado en C-4 (**1b**) en 92 % de rendimiento. Del mismo modo el tratamiento de (**1a**) con MeSNa y bajo condiciones similares ( $S_NAr$ ), produjo exclusivamente el 1-acetil-8-flúor-4-tiometoxinaftaleno (**1c**)(93%). La oxidación de (**1c**) con un equivalente de ácido m-cloroperbenzoico (AmCPB) y a baja temperatura (0 °C) dio selectivamente el sulfóxido (**1d**) en 95 % de eficiencia. La misma reacción, pero con dos equivalentes de ácido mCPBA y a temperatura ambiente hizo posible la obtención del 4-metansulfonil derivado (**1e**)(96 %). El tratamiento de (**1a**) con NaN<sub>3</sub> y bajo las condiciones adecuadas ( $S_NAr$ ), dio el 4-azidonaftaleno (**1f**) en rendimiento aceptable (64%); aunque es de hacer notar que este derivado fue térmicamente inestable, siendo ésta tal vez la causa del relativamente bajo rendimiento. Esto se comprobó cuando se calentó (**1f**) a 160 °C, obteniéndose el 1-acetil-4-amino-8-fluoronaftaleno (**1g**) en 36 % de rendimiento. Alternativamente la hidrogenación catalítica de (**1f**) produjo (**1g**) en mucho mejor rendimiento (90 %). Finalmente, la reacción del azidonaftaleno (**1f**) con trifenilfosfina dio el aza-iluro (**1h**) en 87 % de rendimiento (ver esquemas 3, 4 y 5).

Esquema 3

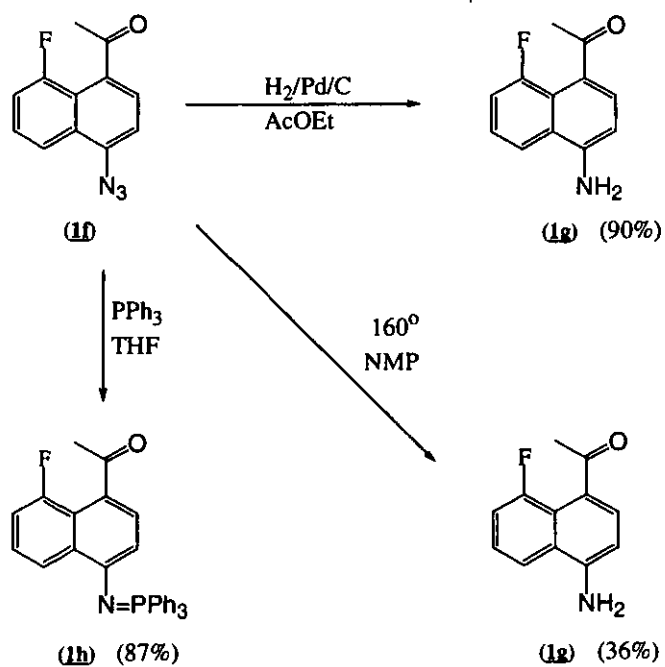




### Esquema 4

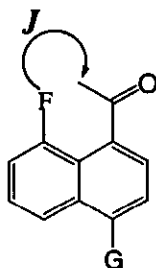


### Esquema 5



El análisis de los espectros de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN en esta serie de derivados fluorados, demostró una correlación lineal discreta entre la naturaleza del grupo sustituyente en C-4 ( $\sigma_{\text{para}}$  de Hammet) y las constantes de acoplamiento  $^5J(\text{F,C})$  y  $^6J(\text{F,H})$  (ver Tabla 1, Gráfica 1 y 2) [coeficiente de correlación, c.c. = 0.891 para  $^6J(\text{F,H})$  y 0.895 para  $^5J(\text{F,C})$ , respectivamente]. De estos datos experimentales se puede generalizar que grupos electrodonadores incrementan la magnitud de la constante de acoplamiento, mientras que grupos electroatrayentes la disminuyen. Considerando estos resultados experimentales y extrapolando los datos en las gráficas 1 y 2, se puede calcular un valor teórico de  $\sigma_{(\text{para})}$  de Hammet para el sustituyente en C-4 en (**1h**), donde  $G = -\text{N}=\text{PPh}_3$  [ $\sigma_{(\text{para})}^{\text{C}} = -0.99$  y  $\sigma_{(\text{para})}^{\text{H}} = -0.92$ ], resultado que es calculado por primera vez para sustituyentes de esta índole.

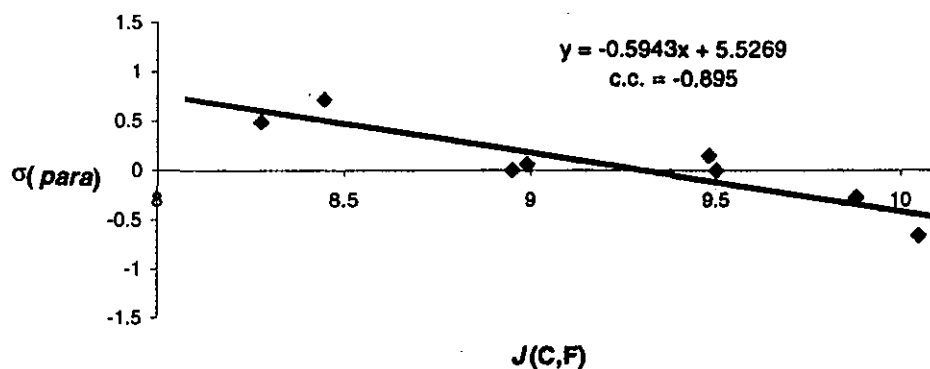
**Tabla 1.-** Magnitud (Hz) de la constante de acoplamiento en los compuestos (**1a**)-(**1i**)



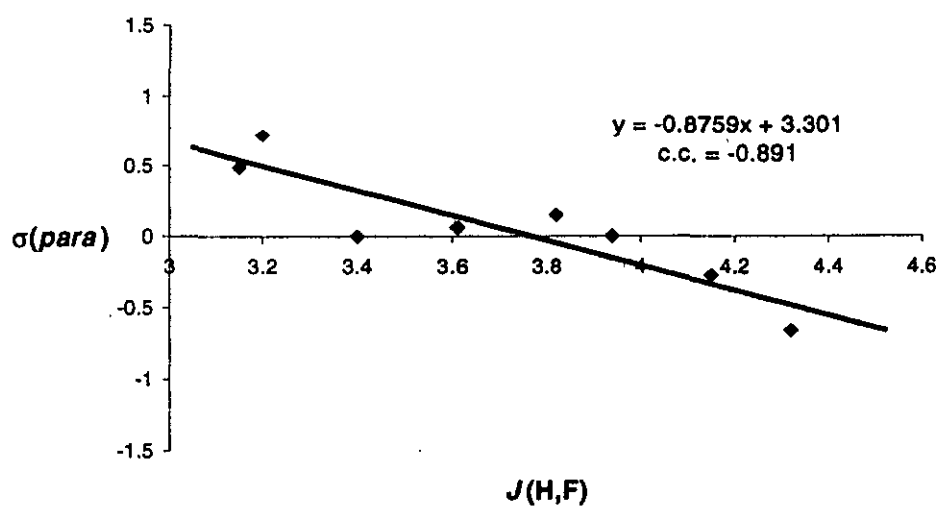
G	$\sigma^*$	$J(\text{C-F})$	$J(\text{H-F})$	NOE**(%)
( <b>1h</b> ) $-\text{N}=\text{PPh}_3$	-----	10.97	4.82	6.75
( <b>1g</b> ) $-\text{NH}_2$	-0.66	10.05	4.32	5.18
( <b>1b</b> ) $-\text{OCH}_3$	-0.27	9.88	4.15	5.21
( <b>1c</b> ) $-\text{SCH}_3$	0.00	9.50	3.94	4.48
( <b>1f</b> ) $-\text{N}_3$	+0.15	9.48	3.82	3.77
( <b>1a</b> ) $-\text{F}$	+0.06	8.99	3.61	8.18
( <b>1</b> ) $-\text{H}$	0.00	8.95	3.40	2.87
( <b>1d</b> ) $-\text{SOCH}_3$	+0.49	8.28	3.15	2.50
( <b>1e</b> ) $-\text{SO}_2\text{CH}_3$	+0.72	8.45	3.20	5.07

\*  $\sigma_{(\text{para})}$  de Hammet obtenida de la literatura<sup>12</sup>.

\*\* Valor observado en el espectro de flúor, irradiando los núcleos de hidrógeno en la señal del metilo y usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2-d_2$  como disolvente.



Gráfica 1.-  $\sigma_{\text{para}}$  de Hammet vs. constante de acoplamiento  ${}^5J(C,F)$

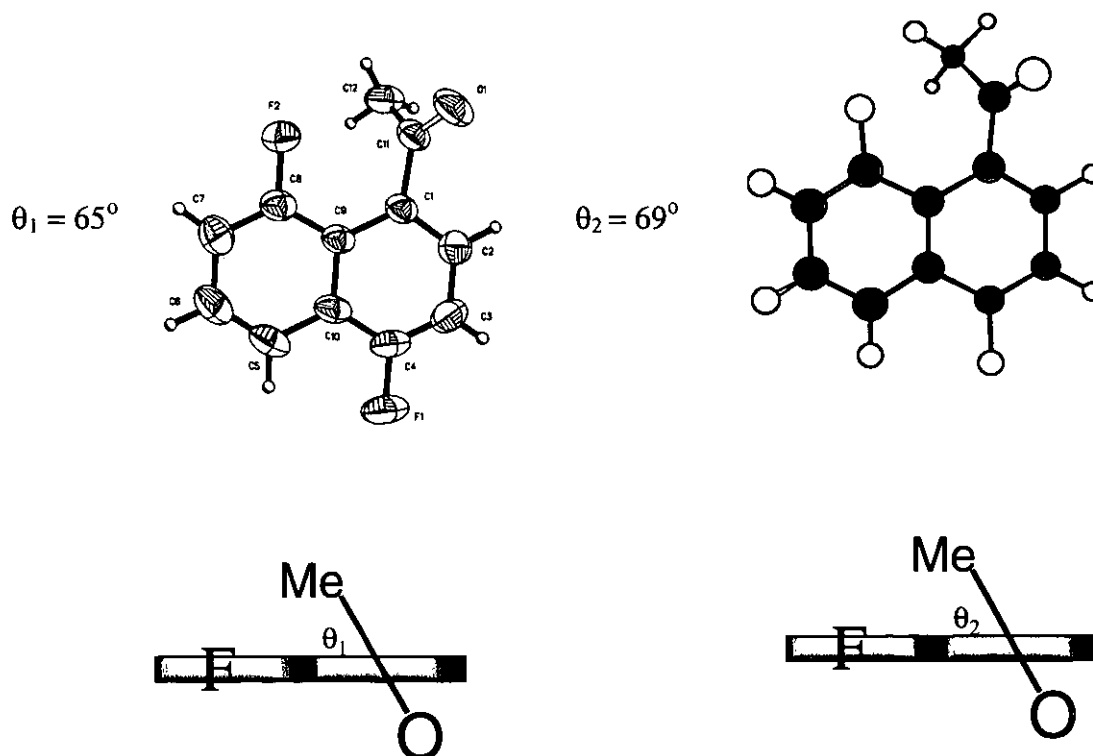


Gráfica 2.-  $\sigma_{\text{para}}$  de Hammet vs. constante de acoplamiento  ${}^6J(H,F)$

Los resultados de RMN así como los obtenidos por difracción de Rayos-X, están de acuerdo con los cálculos de modelaje molecular (MM2), que proponen como conformación de más baja energía, aquella en la cual el oxígeno del grupo carbonilo en C-1 está *anti* al

átomo de flúor en C-8 (ver figura 4), estableciéndose un ángulo dihédrico entre el plano del naftaleno y el del grupo carbonilo de  $\theta = 65^\circ$  (MM2) y de  $\theta = 69^\circ$  (Rayos-X). Esta conformación origina un acercamiento radial entre el metilo del acetilo en C-1 y el átomo de flúor en C-8 dando lugar con ello al acoplamiento por RMN a través del espacio.

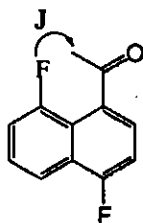
Aunque los estudios de difracción de Rayos-X son en fase sólida y este estudio de RMN es en fase líquida, es de esperar que la conformación mas poblada en solución, debe ser muy similar a la conformación de más baja energía de su estado sólido, siendo esta estructura la que determina las distancias internucleares de la molécula y por ende la magnitud de la constante de acoplamiento a través del espacio. Asumiendo este razonamiento, tiene sentido pensar que la repulsión electrostática entre el flúor y el oxígeno predetermina esta conformación, por lo que cualquier cambio en la densidad electrónica sobre el grupo carbonilo afectará directamente la magnitud de la constante de acoplamiento en esta serie de compuestos.



**Figura 4.** Izquierda, estructura por difracción de Rayos-X de (1a) y ángulo dihédrico experimental. Derecha, Conformación teórica de más baja energía de (1a)(cálculos de MM2) y ángulo dihédrico calculado.

Los planteamientos expuestos anteriormente se apoyan también en el estudio realizado cuando se varía el disolvente usado en el análisis de RMN en (1a) (ver tabla 2). Al analizar estos resultados se comprobó que los disolventes con una constante dieléctrica grande disminuyen la magnitud de las constantes de acoplamiento  $^5J(F,C)$  y  $^6J(F,H)$ , mientras que los disolventes de baja constante dieléctrica incrementan dicha magnitud. Se encontró una sorprendente correlación lineal entre las constantes de acoplamiento ( $J$ ) y la constante dieléctrica del disolvente [c.c. = 0.9205 para  $^6J(F,H)$  y c.c. = 0.959 para  $^5J(F,C)$ ](ver Gráficas 3 y 4). Estos resultados se justifican plenamente si se considera que los disolventes polares dispersan mejor la densidad electrónica que soporta el grupo carbonilo, disminuyendo con ello la repulsión electrostática entre el flúor y el oxígeno, con la concomitante disminución de la constante de acoplamiento. Cabe mencionar que la serie de disolventes usados fue elegida cuidadosamente, evitando disolventes próticos que pudiesen formar enlaces tipo puente de hidrógeno con el fragmento carbonílico, y por consecuencia dar resultados erróneos.

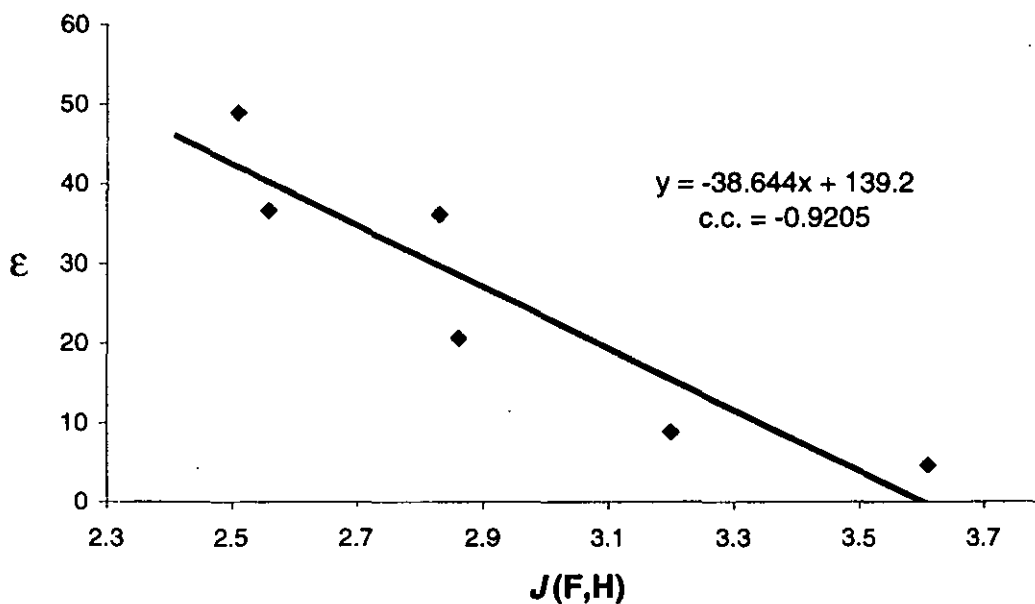
Tabla 2.- Efecto del disolvente sobre la constante de acoplamiento\* en (1a).



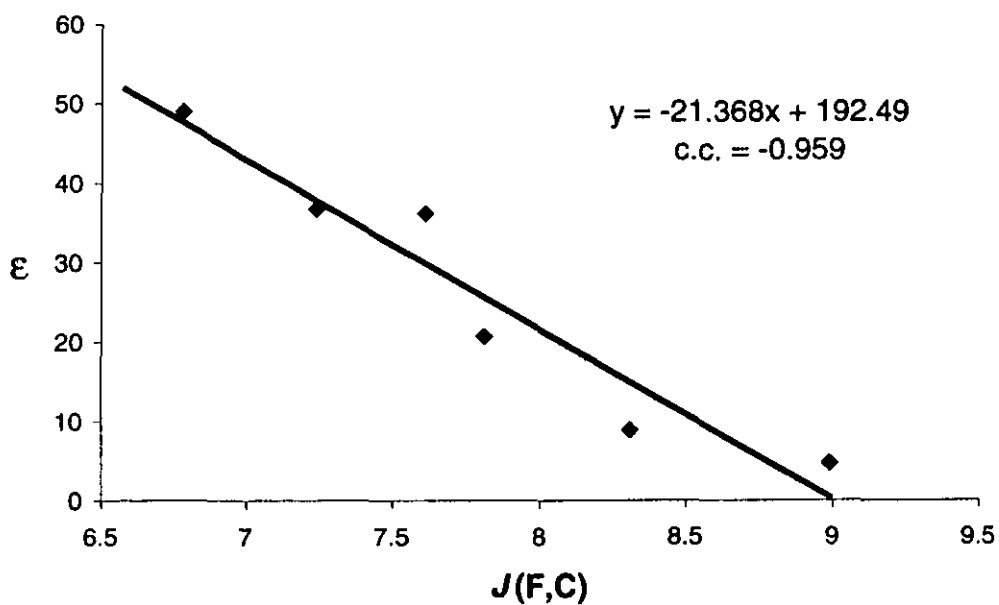
disolvente	$\epsilon^{**}$	$^6J(H-F)$	$^5J(C-F)$
DMSO- $d_6$	49.0	2.51	6.78
DMF- $d_7$	36.7	2.56	7.24
MeCN- $d_3$	36.2	2.83	7.61
Acetone- $d_6$	20.7	2.86	7.81
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> - $d_2$	8.9	3.20	8.31
CHCl <sub>3</sub> - $d_1$	4.7	3.61	8.99

\* Valores de  $J$  en Hz y experimentos realizados a temperatura ambiente.

\*\*  $\epsilon$  = Constante dieléctrica del disolvente<sup>13</sup>.

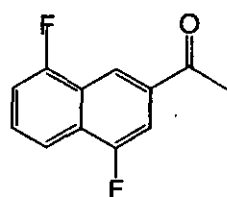


**Gráfica 3.-** Constante dielectrica del disolvente vs. constante de acoplamiento  ${}^6J(H,F)$

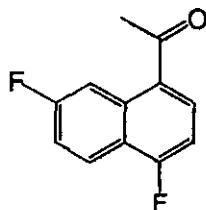


**Gráfica 4.-** Constante dielectrica del disolvente vs. constante de acoplamiento  ${}^5J(C,F)$

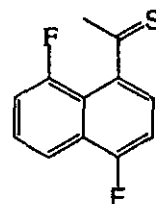
Otras evidencias importantes que nos ayudaron al entendimiento de la naturaleza de este mecanismo de acoplamiento, se encontraron cuando se substituyó el oxígeno por el azufre en el grupo carbonilo [tiocetona (**9**)] y se prepararon los fluoroacilnaftalenos (**1i**) y (**1j**).



(1i)



(1j)

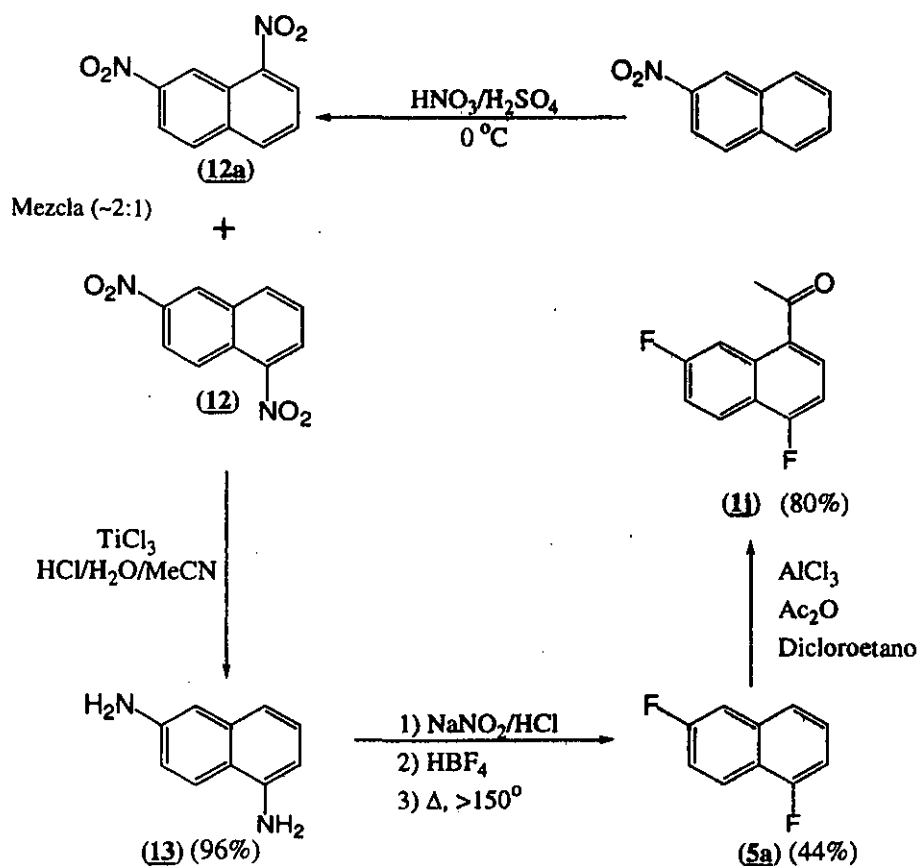


(9)

El tratamiento de (**1a**) con reactivo de Lawesson a la temperatura de reflujo en xileno dio la tiocetona (**9**) en 75 % de rendimiento. El compuesto (**1i**) se obtuvo como subproducto en la preparación de (**1a**) en 5 % de rendimiento. Para la preparación de (**1j**), se partió de 2-nitronaftaleno (ver Esquema 7), el cual por nitración ( $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ ) dio una mezcla (2:1) de productos de nitración en C-5 y C-8, los cuales se separaron por cromatografía en columna. El 1,6-dinitronaftaleno (**12**) así obtenido se redujo al diaminonaftaleno correspondiente (**13**) que mediante una doble reacción de Schiemann produjo el 1,6-difluoronaftaleno (**5a**) (44% de rendimiento). La acilación de (**5a**) produjo regioespecíficamente el 1-acetil-4,7-difluoronaftaleno (**1k**) en 80 % de eficiencia (ver Esquema 6).

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -NMR de (**9**) también mostraron un acoplamiento  $^5J(\text{F},\text{C})(J = 10.54 \text{ Hz})$  y  $^6J(\text{F},\text{H})(J = 3.32 \text{ Hz})$  entre el metilo y el flúor en C-8, demostrando con esto la cercanía internuclear entre estos átomos, lo que únicamente puede suceder si se adopta la conformación "anti". Por el contrario, cuando se sintetizaron los acetilfluoronaftalenos (**1i**) y (**1j**) [isómeros estructurales de (**1a**)] no se detectó acoplamiento a través del espacio entre el metilo y los núcleos de flúor de dichos naftalenos, comprobando con esto que el acoplamiento se manifiesta sólo si hay la proximidad espacial suficiente para favorecer esta interacción magnética.

### Esquema 6

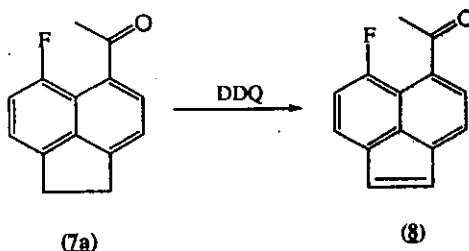
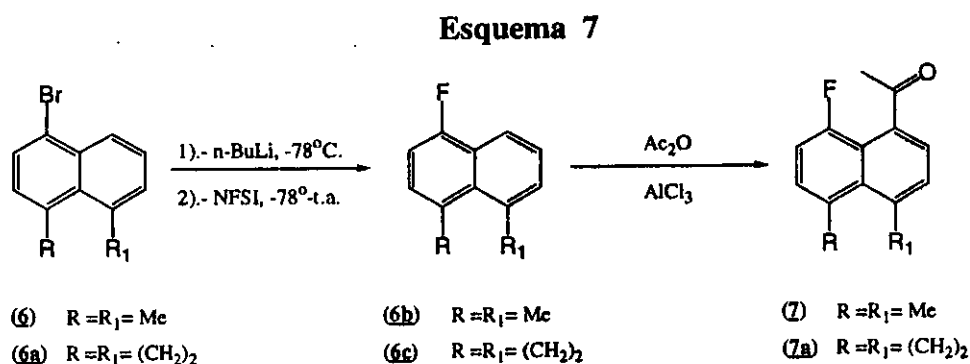


Sección b).- Síntesis y estudio por RMN de una serie de 1-acetil-8-fluoronaftalenos 4,5-disustituidos. El objetivo primordial en estos compuestos fue la preparación de análogos de (1), en los que se varió racionalmente la distancia internuclear entre el metilo del grupo acetilo en C-1 y el átomo de flúor en C-8, pero al mismo tiempo afectando en grado mínimo la densidad electrónica sobre dichos núcleos. Considerando estos factores se decidió sintetizar (7), (7a) y (8) (ver esquema 7). En una revisión de la literatura, se encontró que sólo el 5-acetil-6-fluoroacenafteno<sup>15</sup> (7a) había sido sintetizado con anterioridad, aunque, los datos experimentales para su preparación están descritos someramente, por lo tanto se diseñó una secuencia de síntesis para cada uno de estos compuestos.

La síntesis de (7) se inició usando como materia prima el 1,8-dimetilnaftaleno, compuesto que es accesible en forma comercial (Aldrich Chem. Co.). La sustitución



electrofflica con bromo ( $\text{Br}_2/\text{Fe}^0$ ) en este compuesto bajo las condiciones reportadas por Topsom et. al.<sup>14</sup>, dio el 1-bromo-4,5-dimetilnaftaleno (**6**) en 78% de rendimiento. La transmetalación del bromonaftaleno (**6**) con  $n\text{-BuLi}$  a  $-78^\circ\text{C}$  y la subsiguiente adición de  $N$ -fluorobencensulfonimida (NFSI)(Aldrich Chem. Co.) como fuente electrofflica de flúor, produjo el fluoronaftaleno (**6b**) (47 %). La acilación de Friedel-Crafts del compuesto (**6b**) produjo regioselectivamente el compuesto acetilado en la posición C-1 (**7**)(59 % de rendimiento) (ver esquema 7).

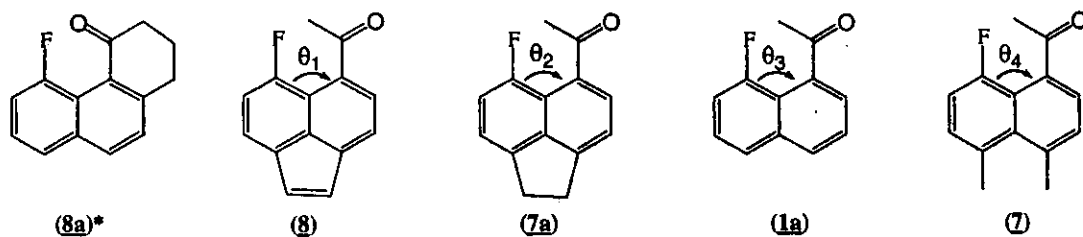


Para la preparación de los fluoroacetilacenaftenos (**7a**) y (**8**) se optó por usar el 5-bromoacenafteno (**6a**) como material inicial, compuesto que es disponible comercialmente (Aldrich Chem. Co.). La metalación y fluoración de este compuesto bajo la condiciones previamente descritas para la preparación de (**6b**), dio el 5-fluoroacenafteno<sup>15</sup> (**6c**) (53 %). La acilación de (**6c**) dio como producto mayoritario el compuesto acetilado en la posición C-5 (**7a**) en 39% de rendimiento, así como una mezcla inseparable de los productos de acilación en C-3 y C-8. El compuesto (**7a**) fue previamente descrito por Topsom et. al.<sup>15a,15b</sup>. Aunque su caracterización por espectroscopía de infrarrojo (IR) y su análisis elemental son

correctos, el procedimiento de preparación así como sus espectros de RMN son descritos pobremente. Finalmente, la oxidación de (**7a**) con DDQ a temperatura de reflujo en benceno dio el fluoroacetilacenaftileno (**8**) (45 %)(ver esquema 8).

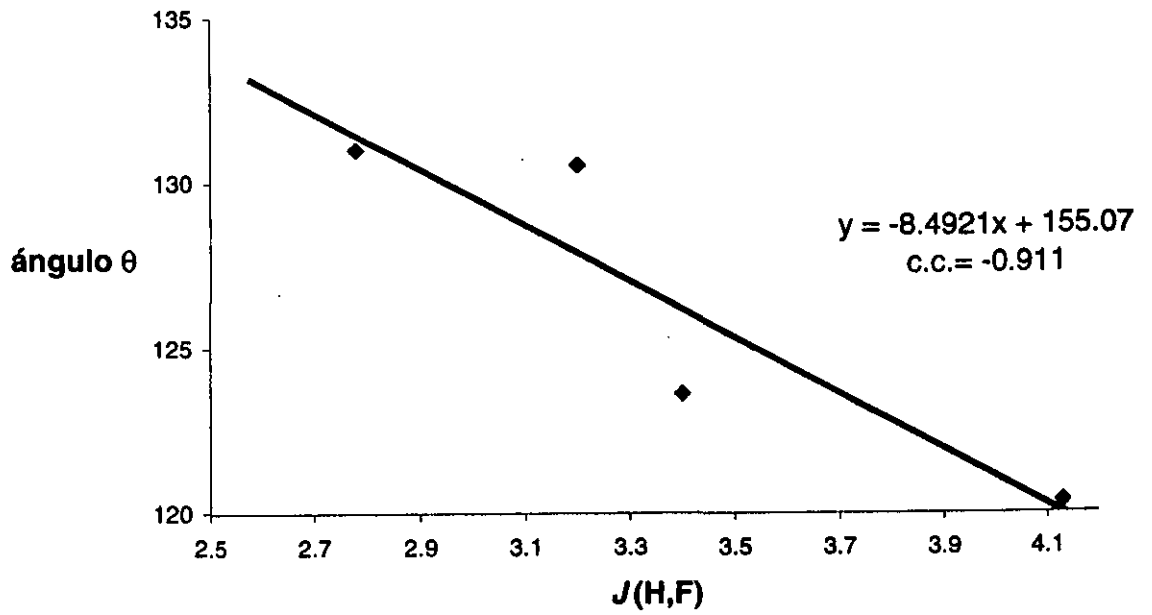
El análisis de los espectros de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN en esta serie de compuestos, demostró una correlación lineal entre el peri-ángulo  $\theta$  y las constantes de acoplamiento  $^5J(\text{F,C})$  y  $^6J(\text{F,H})$  (ver tabla 3) [coeficiente de correlación, c.c. = 0.91 para  $^6J(\text{F,H})$  y de 0.89 para  $^5J(\text{F,C})$ ]. Si consideramos que este ángulo es un reflejo directo de la distancia internuclear entre el flúor en C-8 y el metilo del grupo acetilo, esto nos lleva a establecer la dependencia directa que existe entre la constante de acoplamiento y la distancia radial entre los núcleos involucrados en este fenómeno magnético. Es de hacer notar que el compuesto (**8a**) no presenta acoplamiento alguno entre el flúor y el carbono e hidrógenos alfa al carbonilo, lo que se justifica ampliamente si se considera la lejanía existente entre estos núcleos, y que es producto de la "conformación anclada" en este compuesto en particular (ver tabla 3).

Tabla 3. Relación entre el peri-ángulo  $\theta$  (cálculos de MM2) y la constante de acoplamiento (Hz),  $^5J(\text{F,C})$ ,  $^6J(\text{F,H})$ , experimentos realizados en  $\text{CHCl}_3\text{-d}$  y a temperatura ambiente.

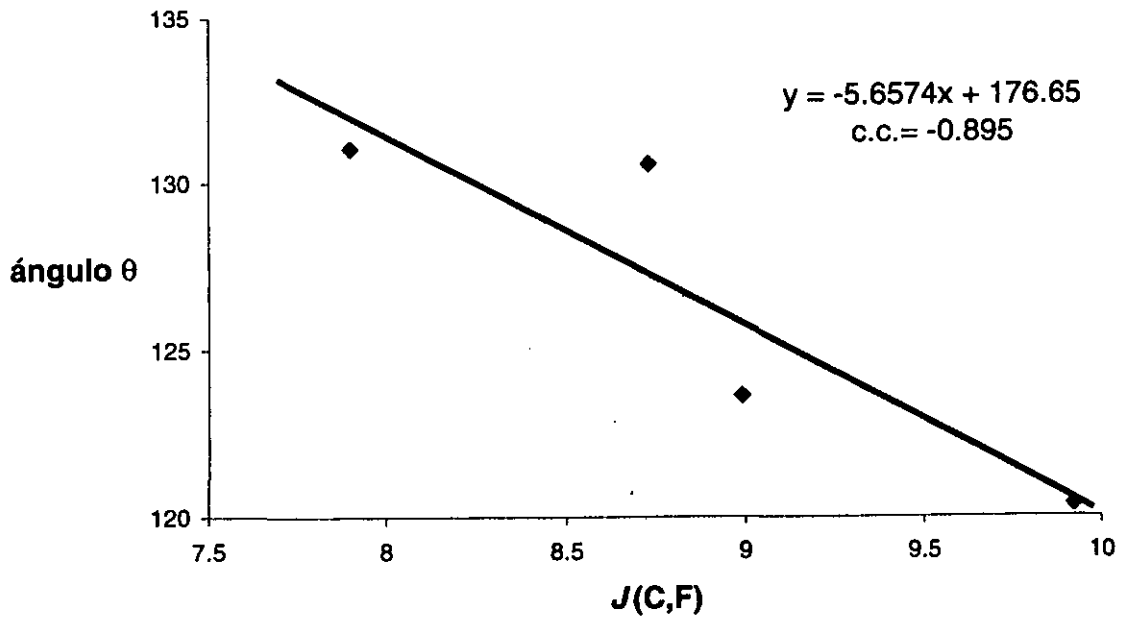


	$\theta$	$J(\text{C-F})(\text{Hz})$	$J(\text{H-F})(\text{Hz})$
( <b>8a</b> )	-----	0.00	0.00
( <b>8</b> )	131.02°	7.90	2.78
( <b>7a</b> )	130.55°	8.73	3.20
( <b>1a</b> )	123.62°	8.99	3.40
( <b>7</b> )	120.35°	9.92	4.13

\* Datos de RMN de la literatura<sup>16</sup>.



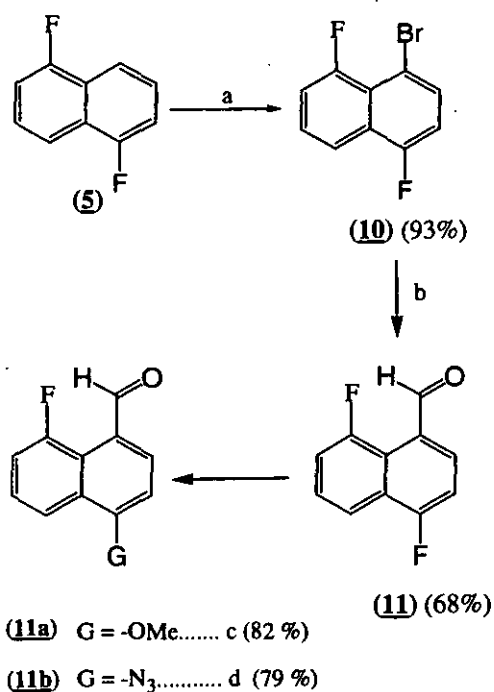
Gráfica 5.- Angulo-peri  $\theta$  vs. constante de acoplamiento  ${}^6J(H,F)$ .



Gráfica 6.- Angulo-peri  $\theta$  vs. constante de acoplamiento  ${}^5J(C,F)$ .

Sección c).- Síntesis y estudio por RMN de una serie de 1-formil-8-fluoronaftaleno 4-substituidos. El objetivo primordial en esta parte del trabajo fue la preparación de análogos formilados de **(1)**, compuestos que estructuralmente podrían emular el fragmento acetilado y por ende presentar acoplamiento  $^nJ(\text{F,C})$  y  $^nJ(\text{F,H})$  a través del espacio. Un análisis retrosintético para la preparación de estas sustancias, mostró que una vez más el 1,5-difluoronaftaleno **(5)** podría ser usado como materia prima (ver esquema 8). La halogenación de **(5)** con bromo (catalizada con  $\text{Fe}^0$ ) dio regioselectivamente el bromonaftaleno **(10)** en excelente rendimiento (93 %), el cual mediante una reacción de transmetalación con n-BuLi y el subsiguiente tratamiento con dimetilformamida (DMF) produjo el difluoroformilnaftaleno **(11)** (68%). Este compuesto a su vez fue usado como materia prima para la preparación de los demás miembros de esta serie. La reacción de **(11)** (bajo condiciones  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ ) con metóxido de sodio y azida de sodio dio los productos de sustitución nucleofílica **(11a)** y **(11b)** respectivamente (ver esquema 8).

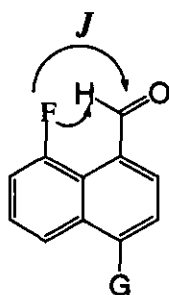
Esquema 8



a)  $\text{Br}_2/\text{Fe}^0$ ,  $\text{CCl}_4$ . b) 1.- n-BuLi,  $-78^\circ$ . 2.- DMF,  $-78^\circ$ . t.a.  
c) MeONa/MeOH. d)  $\text{NaN}_3$ , NMP.

El análisis de los espectros de RMN en esta serie de compuestos mostró fuertes acoplamientos  $^4J(\text{F,C})$  entre el grupo formilo en C-1 y el flúor en la posición C-8. Las magnitudes de estas constantes de acoplamiento fueron significativamente mayores que la de sus análogos acetilados, lo cual propone una interacción más substancial entre los núcleos que participan en este fenómeno magnético. Además, se comprobó que las magnitudes de las constantes de acoplamiento no se afectaron significativamente al variar el sustituyente en C-4 (ver Tabla 4).

**Tabla 4.-** Magnitud (Hz) de la constante de acoplamiento en los compuestos formilados en C-1.



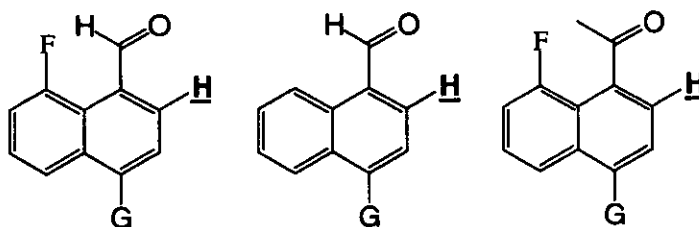
	<u>G</u>	$\sigma^*(\text{para})$	$^4J(\text{C,F})$	$^5J(\text{H,F})$
<b>(11a)</b>	-OCH <sub>3</sub>	-0.27	22.14	1.68
<b>(4)</b>	-H	0.00	20.50	2.71
<b>(11)</b>	-F	+0.06	21.67	2.26
<b>(11b)</b>	-N <sub>3</sub>	+0.15	22.33	2.43

\*  $\sigma(\text{para})$  de Hammett obtenida de la literatura<sup>12</sup>.

Es de hacer notar que en todos los compuestos de esta serie, el hidrógeno de la posición C-2 muestra un desplazamiento químico inusual a campos bajos (ver tabla 5). Por ejemplo, el compuesto **(4)** muestra un desplazamiento a campos bajos de casi 1 ppm comparado con **(1)** y de 0.5 ppm comparado con el 1-formilnaftaleno **(4a)**, lo cual hace pensar que el efecto desprotector producido por el grupo carbonilo es más marcado en esta substancia. Esto sólo se puede explicar si se propone mayor planaridad entre el plano del

grupo carbonilo y el plano del naftaleno, de tal manera que el cono paramagnético del carbonilo afecta más eficientemente al hidrógeno en C-2.

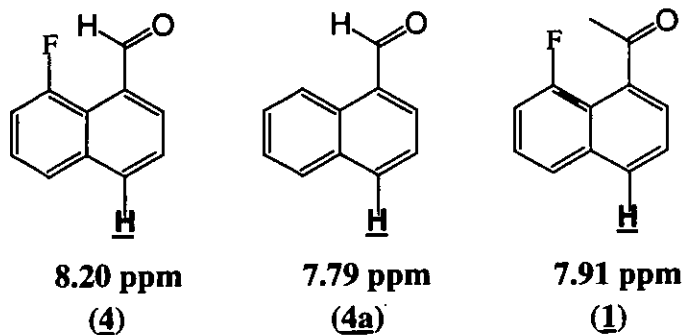
**Tabla 5.-** Desplazamiento químico en el espectro de RMN del hidrógeno en C-2.



<u>G</u>	<u>δ en ppm</u>	<u>δ en ppm</u>	<u>δ en ppm</u>
-H	8.24	7.94*	7.39
-F	8.28	7.97*	7.36
-OCH <sub>3</sub>	8.31	7.93*	7.39

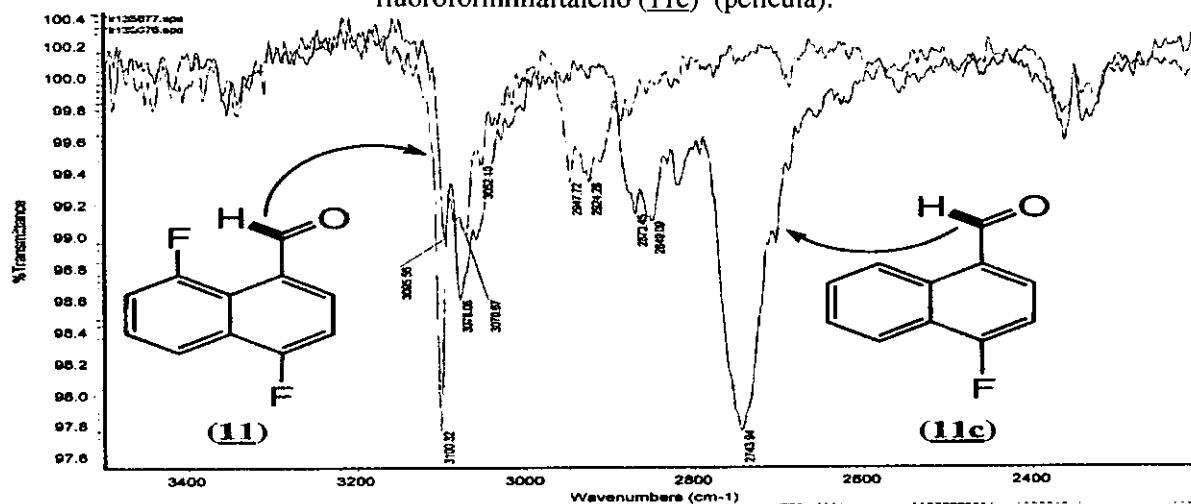
\* Desplazamientos químicos obtenidos de la literatura<sup>10b,17</sup>.

Además en el caso particular de **(4)** el hidrógeno en C-4 muestra un desplazamiento químico a campos bajos de casi 0.5 y 0.3 ppm. más que el 1-formilnaftaleno **(4a)** y el 1-acetil-8-fluoronaftaleno **(1)** respectivamente. Estos datos apoyan una vez más la teoría de la mayor planaridad en **(4)**, ya que es mas eficiente la desprotección de C-4 producida por resonancia con el grupo formilo.

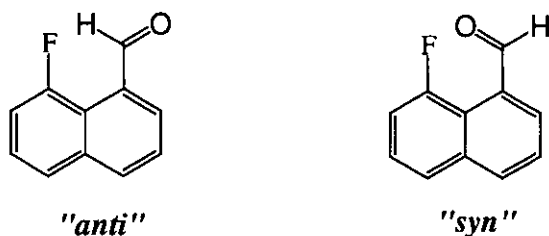


Es importante mencionar que cuando se analizaron los espectros de infrarrojo (IR) de esta serie de 8-fluoro-1-formilnaftalenos, se detectó que exhiben una absorción para el grupo formilo ArCO-H (frecuencia de estiramiento) diferente a sus análogos no fluorados en C-8, de  $180\text{ cm}^{-1}$  en promedio (ver Figura 5 y Apéndice 1). Cabe decir que esta diferencia en absorción se manifiesta a mayor frecuencia, siendo este fenómeno otro claro ejemplo del efecto "Pinchas"<sup>18</sup>.

**Figura 5.** Porción de los espectros de infrarrojo superpuestos del fluoriformilnaftaleno (11) y des-fluoriformilnaftaleno (11c) (película).



La poca sensibilidad de las constantes de acoplamiento  $^4J(F,C)$  y  $^5J(F,H)$  a factores de sustitución en C-4, así como todas las evidencias experimentales mencionadas previamente se justifican si se propone la existencia de un enlace tipo puente de hidrógeno entre el flúor en C-8 y el hidrógeno del grupo formilo (ver referencias 2, 3 y 17 para antecedentes acerca de este tópico en particular), generando con ello mayor planaridad. Este último fenómeno y la repulsión electrostática entre el átomo de flúor en C-8 y el oxígeno del carbonilo hacen sin lugar a duda más estable la conformación "anti" en esta serie de sustancias.



## CONCLUSIONES

I.- Fue factible la síntesis de los nuevos acilfluoronaftalenos **(1)**, **(1a)**, **(1b)**, **(1c)**, **(1d)**, **(1e)**, **(1f)**, **(1g)**, **(1h)**, **(1i)**, **(1j)**, **(4)**, **(7)**, **(7a)**, **(8)**, **(9)**, **(11)**, **(11a)** y **(11b)**, propuestos inicialmente para su estudio de RMN.

II.- En la serie de 1-acetil-8-fluoronaftalenos 4-substituidos:

- Se demostró por RMN la presencia de acoplamientos  $^5J(C,F)$  y  $^6J(H,F)$  entre el metilo del grupo acetilo en C-1 y el flúor en la posición C-8.
- Estas constantes de acoplamiento dependen de la naturaleza del sustituyente en C-4; grupos electrodonadores incrementan la magnitud de la constante de acoplamiento y grupos electroattractores la disminuyen.
- Las constantes de acoplamiento son sensibles a la polaridad del disolvente usado en el estudio de RMN; los disolventes de baja constante dieléctrica aumentan la magnitud de las constantes de acoplamiento, mientras que los disolventes de elevada constante dieléctrica las disminuyen. Se encontró una correlación lineal entre la constante de acoplamiento ( $J$ ) y la constante dieléctrica del disolvente ( $\epsilon$ ).
- Los estudios de difracción de rayos-X y modelaje molecular (MM2) indican que la conformación de más baja energía, es aquella en la cual el oxígeno del grupo carbonilo en C-1 esta *anti* al átomo de flúor en C-8, con un ángulo dihédrico entre los planos del naftaleno y del grupo carbonilo de aproximadamente  $65^\circ$ - $70^\circ$ .
- Se calculó el valor experimental de  $\sigma_{(para)}^C = -0.99$  y  $\sigma_{(para)}^H = -0.92$ , cuando se tiene el sustituyente  $G = -N=PPh_3$  en la posición C-4.

III.- En la serie de 1-acetil-8-fluoronaftalenos 4,5-disubstituidos se encontró:

- La presencia de acoplamientos  $^5J(C,F)$  y  $^6J(H,F)$  entre el metilo del grupo acetilo en C-1 y el flúor en la posición C-8.
- Que existe una dependencia directa con la distancia radial entre el átomo de flúor en C-8 y el metilo del acetilo en C-1. La magnitud de la constante de acoplamiento se incrementa a medida que aumenta la cercanía internuclear.



- c) Que la conformación preferida en esta serie de compuestos, es aquella en la cual el oxígeno del carbonilo esta “*anti*” al átomo de flúor en C-8.

IV.- En la serie de 1-formil-8-fluoronaftalenos 4-substituidos:

- a) Se demostró por RMN la presencia de fuertes acoplamiento  $^4J(C,F)$  entre el metilo del grupo formilo en C-1 y el flúor en la posición C-8.
- b) Se encontró que las constantes de acoplamiento no se afectan significativamente al variar la naturaleza del sustituyente en C-4.
- c) El análisis de sus espectros de RMN, IR y la poca sensibilidad a factores de sustitución proponen la existencia de un enlace tipo puente entre el flúor en C-8 y el hidrógeno del grupo formilo en C-1.

## PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de  $^1\text{H}$  NMR y  $^{13}\text{C}$  NMR fueron hechos en un espectrometro Bruker Avance DPX-300 NMR o en un Bruker AMX-300, operando a una frecuencia para hidrógeno ( $^1\text{H}$ ) de 300.13 MHz, para carbono ( $^{13}\text{C}$ ) de 75.43 MHz, y para flúor ( $^{19}\text{F}$ ) de 282.16 MHz. Los experimentos fueron hechos en solución de  $\text{CDCl}_3$  usando tetrametilsilano como referencia interna, a menos que se especifique lo contrario. Los estudios de difracción de rayos-X fueron hechos en instrumento Siemens P4/PC. Los espectros de masas fueron realizados en un espectrometro Finnigan-MAT 8230 o en un VG ZabSpec-QFPD. Los siguientes acrónimos son ampliamente usados: AcOEt = acetato de etilo, DMF = dimetilformamida, THF = tetrahidrofurano, NMP = 1-metil-2-pirrolidinona, DMSO = dimetilsulfóxido, DCE = 1,2-dicloroetano,  $\text{Et}_2\text{O}$  = dietiléter,  $\text{CFCl}_3$  = triclorofluorometano,  $\text{PhCF}_3$  =  $\alpha\alpha\alpha$ -trifluorotolueno, mCPBA = ac. m-cloroperbenzoico, y DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.

**1-Acetil-8-fluoronaftaleno (1).** A una solución de DMSO (266 mg, 0.24 mL, 3.4 mmol) en 40 mL de cloruro de metileno a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se le agregó cloruro de oxalilo (288 mg, 0.195 mL, 2.27 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos a la misma temperatura, posteriormente el alcohol (**4a**) (200 mg, 1.13 mmol) se agregó a la mezcla de reacción a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , y se agitó por 30 min. a  $-45\text{ }^\circ\text{C}$ . Después de ese tiempo se adicionó lentamente la trietilamina (574 mg, 0.791 mL, 5.67 mmol) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Se dejó subir la temperatura de la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó 30 min. más. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (50 mL), se extrajo con cloruro de metileno (3x50 mL) y posteriormente se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyentes una mezcla de hexano-AcOEt (90:10). El compuesto (**1**) se obtuvo como un aceite (78% de rendimiento); IR (película)  $1701\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.62 (d,  $J = 3.4\text{ Hz}$ , 1H,  $-\text{COCH}_3$ ), 7.23 (ddd,  $J = 11.9, 7.7, 1.0\text{ Hz}$ , 1H, H-7), 7.39 (dd,  $J = 7.0, 1.1\text{ Hz}$ , 1H, H-2), 7.43-7.54 (m, 2H, H-3, 6), 7.70 (aparente d,  $J = 8.25$ , 1H, H-4), 7.91 (dd,  $J = 8.3, 1.0\text{ Hz}$ , 1H, H-5);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) (ver Tabla 6);  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CFCl}_3$  como referencia externa)  $\delta$  -110.42; EM ( $m/z$ , % int rel) 188 ( $\text{M}^+$ )(34), 173 (100), 145 (65); Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FO}$  (188.20): C, 76.58; H, 4.82. Encontrado: C, 76.25; H, 4.81.

**1-Acetil-4,8-difluoronaftaleno (1a).** A una solución de 1,5-difluoronaftaleno (**5**) (1.64 g, 10 mmol) en DCE (50 mL) se agregó  $\text{AlCl}_3$  (2.66 g, 20 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . Después de 20 min. se agregó  $\text{Ac}_2\text{O}$  (1.02 g, 0.94 mL, 10 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó 30 min. y después se vertió sobre hielo de agua/HCl (10%) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x100 mL). La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporó. La mezcla cruda de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando la mezcla pentano- $\text{Et}_2\text{O}$  (90:10) como eluyente. El producto puro (**1a**) (1.5 g, 73% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco p.f. =  $46\text{-}47^\circ\text{C}$  (hexano); IR (película)  $1703\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (d,  $J = 3.61\text{ Hz}$ , 3H,  $-\text{COCH}_3$ ), 7.18 (dd,  $J = 9.9, 7.9$ , 1H, H-3), 7.28 (m, 1H, H-7), 7.36 (dd,  $J = 7.9, 5.2\text{ Hz}$ , 1H, H-2), 7.52 (ddd,  $J = 8.4, 7.7, 5.1\text{ Hz}$ , 1H, H-6), 7.92 (aparente d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H, H-5);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) (ver Tabla 6);  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CFCl}_3$  como referencia externa),  $\delta$  -109.42, -118.23; EM ( $m/z$ , % int rel) 206 ( $\text{M}^+$ )(32), 191 (100), 163 (54); Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_2\text{O}$  (206.19): C,69.90; H,3.91. Encontrado: C,70.11; H,3.90. Como subproducto de esta reacción se obtuvo el **3-Acetil-1,5-difluoronaftaleno (1i)** en un rendimiento de 5%;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.74 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ), 7.30 (dd,  $J = 10.4, 8.0\text{ Hz}$ , 1H, H-6), 7.61 (ddd,  $J = 8.4, 8.0, 5.2\text{ Hz}$ , 1H, H-7), 7.77 (dd,  $J = 11.2, 1.4\text{ Hz}$ , 1H, H-2), 7.91 (d aparente,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H, H-8), 8.05 (s ancho, 1H, H-4).

**1-Acetil-8-fluoro-4-metoxinaftaleno (1b).** Una solución de 1-Acetil-4,8-difluoronaftaleno (**1a**) (50 mg, 0.24 mmol) en  $\text{MeONa}$  (2 mL, 1 mmol, solución 0.5M en metanol) se calentó a reflujo por 8 hrs. La mezcla de reacción se vertió sobre HCl (sol. ac. 1N) y extraída con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL). Después de secar ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporar el disolvente el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-AcOEt, 90:10), para obtener el producto deseado (**1b**) como un aceite (48 mg, 92% rendimiento); IR (película)  $1695\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.58 (d,  $J = 4.15\text{ Hz}$ , 3H,  $-\text{COCH}_3$ ), 4.02 (s, 3H, OMe), 6.81 (d,  $J = 7.9$ , 1H, H-3), 7.25 (ddd,  $J = 12.1, 7.7, 1.1\text{ Hz}$ , 1H, H-7), 7.39 (d,  $J = 7.9$ , 1H, H-2), 7.45 (ddd,  $J = 8.0, 7.7, 5.3\text{ Hz}$ , 1H, H-6), 8.11 (dd,  $J = 8.0, 1.0\text{ Hz}$ , 1H, H-5);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) (ver Tabla 6);  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CFCl}_3$  como referencia externa)  $\delta$  -109.61; EM ( $m/z$ , % int rel) 218 ( $\text{M}^+$ )(35), 203 (100), 175 (20); Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FO}_2$  (218.22): C,71.55; H,5.08. Encontrado: C,71.41; H,4.86.

**1-Acetil-8-fluoro-4-tiometoxinaftaleno (1c).** A una solución de (1a) (50 mg, 0.24 mmol) en DMSO (1mL) se agregó tiometóxido de sodio (17 mg, 0.24 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hr. Después la reacción se diluyó con 20 mL de una mezcla de Et<sub>2</sub>O-hexano (50:50). La fase orgánica se lavó con agua (3x20ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación de los disolventes dio un sólido blanco (93% de rendimiento) (1c) p.f. = 72-73 °C (sublima a 60°C/0.4 mm Hg); IR (película) 1697 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.59 (d, J = 3.94 Hz, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 2.60 (s, 3H, -SMe), 7.27 (ddd, J = 11.9, 7.7, 0.9 Hz, 1H, H-7), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-3), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-2), 7.52 (ddd, J = 8.5, 7.7, 5.5 Hz, 1H, H-6), 8.09 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H, H-5); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) (ver Tabla 6); <sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>, CFCl<sub>3</sub> como referencia externa) δ -108.45 ; EM (m/z, % int rel) 234 (M<sup>+</sup>)(50), 219 (100); Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>FOS (234.29): C,66.64; H,4.73. Encontrado: C,66.57; H,4.68.

**1-Acetil-8-fluoro-4-metansulfinilnaftaleno (1d).** A una solución de (1c) (57 mg, 0.24 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) a 0°C se agregó mCPBA (50 mg al 80%, 0.24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min.. La reacción se lavó con solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10%)(20 mL). La fase orgánica se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio (20 mL) y se seco con sulfato de sodio. Después de evaporar el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt (100%). El producto puro (1d) (56 mg, 93 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco p.f. = 108-109 °C (t-butilmetiléter); IR (KBr) 1701, 1059 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.66 (d, J = 3.15 Hz, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 2.84 (s, 3H, -SOMe), 7.34 (ddd, J = 11.8, 7.7, 0.9 Hz, 1H, H-7), 7.58 (d, J = 7.4, 1H, H-2), 7.62 (m, 1H, H-6), 7.75 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H, H-5), 8.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H-3); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) (ver Tabla 6); <sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>, CFCl<sub>3</sub> como referencia externa) δ -106.56; EM (m/z, % int rel) 250 (M<sup>+</sup>)(100), 207(95); Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>2</sub>S (250.29): C,62.38; H,4.43. Encontrado: C,62.17; H,4.39.

**1-Acetil-8-fluoro-4-metansulfonilnaftaleno (1e).** A una solución de (1d) (47 mg, 0.18mmol) en cloruro de metileno (4 mL) se agregó mCPBA (40 mg al 80%, 0.18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 6 hrs a temperatura ambiente. La reacción se lavó con solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10%)(20 mL). La fase orgánica se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio (20 mL) y secada con sulfato de sodio. Después de evaporar, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice usando como eluyentes una mezcla de hexano:AcOEt (70:30), para obtener (**1e**)(48 mg, 96% de rendimiento) como un sólido blanco p.f. = 144-145 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>- t-butilmetiléter); IR (película) 1709, 1143, 1307 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.65 (d, J = 3.20 Hz, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 3.22 (s, 3H, -SO<sub>2</sub>Me), 7.40 (dd, J = 11.5, 7.8 Hz, 1H, H-7), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-2), 7.77 (ddd, J = 8.7, 8.1, 5.6 Hz, 1H, H-6), 8.41 (d, J = 7.5, Hz, 1H, H-3), 8.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-5); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) (ver Tabla 6); <sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>, PhCF<sub>3</sub> como referencia externa) δ -43.32; EM (*m/z*, % int rel) 266 (M<sup>+</sup>)(50), 251 (100), 144 (52); Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>3</sub>S (266.29): C,58.64; H,4.16. Encontrado: C,58.65; H,4.11.

**1-Acetil-8-fluoro-4-azidonaftaleno (1f).** A una solución de (**1a**) (50 mg, 0.24mmol) en NMP (1mL) fue adicionada azida de sodio (160 mg, 2.4 mmol). La reacción se agitó por 12 hrs a 100 °C. La reacción se vertió sobre agua (20mL) y el producto se extrajo con Et<sub>2</sub>O-hexano (1:1)(3x20 mL). La fase orgánica se lavó con agua (3x20 mL), se secó (sulfato de sodio) y evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando mezcla de hexano:AcOEt (70:30) como eluyente, para dar (**1f**)(35 mg, 64%) como un sólido blanco p.f. = 64-66 °C (t-butilmetiléter-hexano); IR (película) 2120, 1703 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.60 (d, J = 3.82 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-2), 7.27 (m, 1H, H-7), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-3), 7.48 (ddd, J = 8.5, 7.7, 5.3 Hz, 1H, H-6), 7.96 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H, H-5); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>)(ver Tabla 6); <sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>, CFC<sub>3</sub> como referencia externa) δ -109.30; EM (*m/z*, % int rel) 229 (M<sup>+</sup>)(55), 201 (100); Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>FON<sub>3</sub> (229.21): C,62.88; H,3.52; N,18.33. Encontrado: C,63.18; H,3.48, N,18.03.

**1-Acetil-8-fluoro-4-aminonaftaleno (1g).** Una mezcla de (**1f**) (50 mg, 0.21mmol), Pd/C 10% (50 mg), en AcOEt (5mL) se agitó bajo atmósfera de H<sub>2</sub> por 6 hrs. La suspensión fue filtrada sobre una capa de celita. El filtrado se evaporó bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente una mezcla de hexano:AcOEt (70:30). El producto puro (**1g**) (40 mg, 90% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco p.f. = 191-192° (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-hexano); IR (película) 3468, 3370, 1656 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.56 (d, J = 4.32 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 4.44 (s ancho, 3H, -NH<sub>2</sub>), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-3), 7.21 (ddd, J = 12.0, 7.7, 0.9 Hz, 1H, H-7), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-2), 7.41 (ddd, J = 8.4, 7.7, 5.3 Hz, 1H, H-6), 7.61 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H, H-5); <sup>13</sup>C RMN

(CDCl<sub>3</sub>) (ver Tabla 6); <sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>, CFCl<sub>3</sub> como referencia externa) δ -106.24; EM (*m/z*, % int rel) 203 (M<sup>+</sup>)(55), 188 (100); EMAR calculado para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>FNO (M<sup>+</sup>) 203.074642, encontrado 203.074574.

**1-Acetil-8-fluoro-4-[(trifenil-λ<sup>5</sup>-fosfonilidene)amino]naftaleno (1h).** A una solución de (1f) (229 mg, 1 mmol) en THF (20mL) se agregó la trifenilfosfina (262 mg, 1 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó por 12 hrs. Después de la evaporación del disolvente, el producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-AcOEt, 80:20) para dar el producto puro (1h) como una espuma (403 mg, 87% de rendimiento); IR 3443,1670, 1410 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.50 (d, J = 4.82 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>), 6.31 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H, H-3), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-2), 7.19 (ddd, J = 12.3, 7.6, 1.1 Hz, 1H, H-7), 7.37-7.59 (m, 10H, H-6, -PPh<sub>3</sub>), 7.77-7.85 (m, 6H, -PPh<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) (ver Tabla 6); <sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>, CFCl<sub>3</sub> como referencia externa) δ -109.7; EM (*m/z*, % int rel) 463 (M<sup>+</sup>)(100), 448 (80). Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>FNOP·1H<sub>2</sub>O (463.48): C,74.83; H,5.23; N,2.91. Encontrado: C,75.03; H,5.23, N,2.99.

**4-Acetil-1,6-difluoronaftaleno (1j):** La acilación se realizó siguiendo el mismo procedimiento descrito para la preparación de (1a) y usando como material de partida el difluoronaftaleno (5a)(164 mg, 1 mmol). El material crudo se purificó por cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> eluyendo con una mezcla de hexano:AcOEt (90:10), se obtuvo el producto (1j)(165 mg, 80 % de rendimiento): P.f. = 62-63°C (sublima, 40°C/20 mm Hg); IR (KBr) 1674, 1232 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.74 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>), 7.13 (dd, J = 9.7, 8.2 Hz, 1H, H-3), 7.38 (ddd, J = 9.2, 7.8, 2.5 Hz, 1H, H-6), 8.07 (dd, J = 8.2, 5.4 Hz, 1H, H-2), 8.16 (dd, J = 9.3, 5.9 Hz, 1H, H-5), 8.75 (ddd, J = 12.3, 2.3, 0.5 Hz, 1H, H-8); EM (*m/z*, % int rel) 207 (M+H)<sup>+</sup> (100). Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>O (206.19): C,69.90; H,3.91. Encontrado: C,69.97; H,3.86.

**1-Bromo-8-(t-butildimetilsililoxi)metilnaftaleno (3).** A una solución de 1-bromo-8-hidroximetilnaftaleno (237 mg, 1 mmol) (Maybridge Chem. Co.) en cloruro de metileno (10 mL) fue adicionado cloruro de t-butildimetilsilano (t-BDMSiCl) (181 mg, 1.2mmol), trietilamina (152 mg, 1.5 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP) (10 mg) a temperatura ambiente. La solución se agitó por 8 hrs., se lavó con agua (3x20 mL), y se extrajo con cloruro de metileno (3x20 mL). El disolvente se evaporó a presión reducida y el

producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente hexano (100%), para dar el producto **(3)** (336 mg, 95% de rendimiento) como un aceite p.e. = 118 °C/0.04mm Hg; IR (película) 2955, 1257, 1109, 775  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.06 (s, 6H, *t*-BDMSi), 0.89 (s, 9H, *t*-BDMSi), 5.71 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 7.21(dd,  $J = 8.2, 7.4$  Hz, 1H, H-3), 7.48 (dd,  $J = 8.2, 7.3$  Hz, 1H, H-6), 7.72 (aparente d,  $J = 8.2$ , Hz, 1H, H-5), 7.79 (dd,  $J = 8.2, 1.3$  Hz, 1H, H-4), 7.80 (dd,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, 1H, H-2), 7.97 (ddd,  $J = 7.3, 1.4, 1.4$  Hz, 1H, H-7); EM ( $m/z$ , % int rel) 352 ( $\text{M}^+ + 2$ ) (5), 350 ( $\text{M}^+$ ) (5), 295 (100), 219 (60), 140 (45); Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{BrOSi}$  (351.35): C,58.11; H,6.60. Encontrado: C,58.38; H,6.57.

**1-Fluoro-8-hidroximetilnaftaleno (3a)**. A una solución de **(3)** (350 mg, 1 mmol) en 20 mL de THF a  $-78$  °C se agregó goteando *n*-butillitio (1N, 1 mL, 1 mmol). La reacción se agitó por 30 min. a la misma temperatura, y lentamente se goteó una solución de *N*-fluorobencensulfonimida (315mg, 1mmol) en 20 mL de THF. La temperatura de la reacción se dejó subir a la ambiente y posteriormente se agitó 12 hrs a la misma temperatura. La reacción se vertió sobre agua (50 mL) y se extrajo con hexano (3x50 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y evaporó a presión reducida. El residuo fue diluído con 10 mL de una solución de ácido acético-THF- $\text{H}_2\text{O}$  (50:25:25) y se agitó 12 hrs a  $60$  °C. La solución se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 80:20,  $\text{SiO}_2$ ) para dar 82 mg (47% de rendimiento) de **(3a)** como un sólido blanco p.f. =  $78-80$  °C (sublima a  $60$  °C/0.5mmHg); IR (película) 3256, 806  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.29 (s ancho, 1H,  $-\text{OH}$ ), 5.18 (d,  $J = 3.3$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 7.17 (ddd,  $J = 13.8, 7.7, 1.2$  Hz, 1H, H-2), 7.39 (ddd,  $J = 8.1, 7.7, 5.2$  Hz, 1H, H-3), 7.46 (dd,  $J = 8.2, 7.1$  Hz, 1H, H-6), 7.59 (dd,  $J = 8.2, 1.1$  Hz, 1H, H-7), 7.65 (dd,  $J = 8.2, 1.1$  Hz, 1H, H-4), 7.78 (aparente d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H-5);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  65.22 ( $J = 13.6$  Hz), 111.37 ( $J = 23.6$  Hz), 121.19 ( $J = 14$  Hz), 124.92 ( $J = 3.8$  Hz), 125.62 ( $J = 9.3$  Hz), 126.47 ( $J = 1.7$  Hz), 126.54, 127.97 ( $J = 3.1$  Hz), 135.34 ( $J = 5.5$  Hz), 136.21 ( $J = 5.8$  Hz), 159.53 ( $J = 250.3$  Hz);  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{PhCF}_3$  como referencia externa)  $\delta$  -52.26; EM ( $m/z$ , % int rel) 176 ( $\text{M}^+$ ) (44), 147 (100), 159 (15); Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FO}$  (176.19): C,74.99; H,5.15. Encontrado: C,75.06; H,5.11.

**1-Formil-8-fluoronaftaleno (4)**. A una solución de DMSO (665 mg, 0.6 mL, 8.51 mmol) en 100 mL de cloruro de metileno se agregó cloruro de oxalilo (721mg, 0.48 mL,

5.67 mmol) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La reacción se agitó por 30 minutos a la misma temperatura, y el alcohol (**3a**) (500 mg, 2.86 mmol) se agregó a la mezcla de reacción a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se dejó subir la temperatura a  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó por 30 min. Después se goteó lentamente trietilamina (1.43 g, 1.97 mL, 14.19 mmol) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La temperatura de la mezcla de reacción se dejó subir a temperatura ambiente y se agitó otros 30 min. se vertió sobre agua (200 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3x100 mL). Se evaporó el disolvente y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente una mezcla de hexano-AcOEt (80:20) para obtenerse (**4**) como un sólido blanco (484 mg, 98% de rendimiento) p.f. =  $64\text{-}65\text{ }^{\circ}\text{C}$  (sublima a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}/1\text{mmHg}$ ); IR (película)  $1682\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (ddd,  $J = 13.3, 7.7, 1.1\text{ Hz}$ , 1H, H-7), 7.52 (ddd,  $J = 8.2, 7.5, 5\text{ Hz}$ , 1H, H-6), 7.62 (dd,  $J = 8.2, 7.3\text{ Hz}$ , 1H, H-3), 7.76 (dd,  $J = 8.2, 1.2\text{ Hz}$ , 1H, H-5), 8.10 (ddd,  $J = 8.2, 2.1, 1.3\text{ Hz}$ , 1H, H-4), 8.24 (dd,  $J = 7.3, 1.3\text{ Hz}$ , 1H, H-2), 11.00 (d,  $J = 2.7\text{ Hz}$ , 1H, CHO);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  112.76 ( $J = 22.6\text{ Hz}$ ), 121.12 ( $J = 15.9\text{ Hz}$ ), 124.93 ( $J = 3.5\text{ Hz}$ ), 125.84 ( $J = 1.5\text{ Hz}$ ), 126.07 ( $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 128.32, 131.95 ( $J = 7.7\text{ Hz}$ ), 133.64 ( $J = 2.7\text{ Hz}$ ), 135.44 ( $J = 6.6\text{ Hz}$ ), 158.97 ( $J = 252.4\text{ Hz}$ ), 192.50 ( $J = 20.5\text{ Hz}$ );  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{PhCF}_3$  como referencia externa)  $\delta$  -44.90; EM ( $m/z$ , % int rel) 174 ( $\text{M}^+$ )(8), 146 (100); Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FO}$  (174.05): C,75.86; H,4.05. Encontrado: C,75.80; H,3.97.

**1-Fluoro-8-(1-hidroxietil)naftaleno (4a)**. A una solución de (**4**) (250mg, 1.43 mmol) en THF (50 mL) fue goteado metillitio (0.98 mL, 1.58 mmol, 1.6M) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Al terminar la adición la temperatura se dejó subir a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó 30 min. La mezcla se vertió sobre agua (100 mL), el producto se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x100 mL) y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-AcOEt, 80:20). El alcohol (**4a**) se obtuvo como un sólido blanco p.f. =  $49\text{-}51\text{ }^{\circ}\text{C}$  (sublima a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}/0.7\text{mmHg}$ ) (248 mg, 90% de rendimiento); IR (película)  $3422\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.58 (dd,  $J = 6.3, 1.8\text{ Hz}$ , 3H, - $\text{CH}_3$ ), 2.15 (s ancho, 1H, -OH), 5.88 (q, 1H,  $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ), 7.15 (ddd,  $J = 14.3, 7.7, 1.2\text{ Hz}$ , 1H, H-2), 7.37 (ddd,  $J = 8.0, 8.0, 5.0\text{ Hz}$ , 1H, H-3), 7.49 (dd,  $J = 7.8, 7.3\text{ Hz}$ , 1H, H-6), 7.64 (dd,  $J = 8.0, 1.2\text{ Hz}$ , 1H, H-4), 7.74 (aparente d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H, H-7), 7.87 (d,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 1H, H-5);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.69 ( $J = 2.1\text{ Hz}$ ), 68.00 ( $J = 15.9\text{ Hz}$ ), 111.57 ( $J = 24.3\text{ Hz}$ ), 120.47 ( $J = 13.4\text{ Hz}$ ), 122.91, 125.05 ( $J = 3.8\text{ Hz}$ ), 125.37 ( $J = 9.3\text{ Hz}$ ), 126.50 ( $J = 1.7\text{ Hz}$ ), 127.43 ( $J = 2.9\text{ Hz}$ ), 136.12 ( $J = 5.9\text{ Hz}$ ), 141.57 ( $J = 6.7\text{ Hz}$ ), 159.24 ( $J = 251.5\text{ Hz}$ );  $^{19}\text{F}$



RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{PhCF}_3$  como referencia externa)  $\delta$  -48.38; EM ( $m/z$ , % int rel) 190 ( $\text{M}^+$ )(80), 175 (100), 147 (90); Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FO}$  (190.08): C,75.77; H,5.83. Encontrado: C,75.89; H,5.68.

**1,5-Difluoronaftaleno (5)**<sup>11</sup>. Este compuesto fue preparado según lo descrito por G. Schiemann et. al.<sup>11c</sup>. Se prepararon 3.21 g de producto (38% de rendimiento); p.f. = 67-68 °C (sublima a 40 °C/0.7mmHg); IR (película) 772, 920, 1404  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.19 (ddd,  $J = 10.3, 7.7, 0.8$  Hz, 2H, H-2,6), 7.43 (ddd,  $J = 8.6, 7.7, 4.7$  Hz, 2H, H-3,7), 7.86 (aparente d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H-4,8);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  110.54, 116.52, 126.13, 125.43, 158.58 ( $J = 251.9$  Hz);  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CFC}_3$  como referencia externa)  $\delta$  -125.99; EM ( $m/z$ , % int rel) 164 ( $\text{M}^+$ )(100); Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_2$  (164.15): C,73.17; H,3.68. Encontrado: C,73.34; H,3.61.

**1,6-Difluoronaftaleno (5a)**<sup>11b,11d</sup>. Se preparó de la misma forma que (5), usando como materia prima el diaminonaftaleno (13) (6.3 g, 27 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de  $\text{SiO}_2$  eluyendo con pentano. El difluoronaftaleno (5a) se obtuvo como un aceite y en un rendimiento del 44%. IR (película) 1645, 1435, 1219  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.09 (dd,  $J = 10.6, 7.6$  Hz, 1H, H-2), 7.31 (ddd,  $J = 11.3, 9.0, 2.4$  Hz, 1H, H-7), 7.39-7.49 (m, 2H, H-3,5), 7.56 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-4), 8.10 (dd,  $J = 9.0, 5.5$  Hz, 1H, H-8); EM ( $m/z$ , % int rel) 164 ( $\text{M}^+$ )(100). Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$  (182.16): C,72.37; H,3.76. Encontrado: C,72.56; H,3.56.

**1-Fluoro-4,5-dimetilnaftaleno (6b)**. Este compuesto se preparó usando 1-bromo-4,5-dimetilnaftaleno<sup>14</sup> (6) como materia prima y siguiendo el mismo procedimiento de fluoración usado para (3a). Se prepararon 323 mg del compuesto (6b) el cual se obtuvo como un sólido en 47% de rendimiento; p.f. = 78-79 °C (sublima a 45 °C/0.3mmHg); IR (película) 794, 1415, 2932  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.88 (s, 3H, -Me), 2.92 (s, 3H, -Me), 6.97 (dd,  $J = 9.9, 7.7$  Hz, 1H, H-2), 7.15 (dd,  $J = 7.8, 6.2$  Hz, 1H, H-3), 7.26-7.38 (m, 2H, H-6,7), 7.80 (aparente d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-8);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.56, 25.66, 108.31 ( $J = 19.7$  Hz), 119.51 ( $J = 8.6$  Hz), 125.29, 125.44 ( $J = 1.9$  Hz), 128.28 ( $J = 8.4$  Hz), 130.31, 131.15 ( $J = 4.4$  Hz), 133.96 ( $J = 3.2$  Hz), 135.60 ( $J = 2.7$  Hz), 157.86 ( $J = 248.4$  Hz);  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{PhCF}_3$  como referencia externa)  $\delta$  -61.37; EM ( $m/z$ , % int rel) 174 ( $\text{M}^+$ )(100), 159(80); Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}$  (174.21): C, 82.73; H,6.36. Encontrado: C,82.95; H,6.27.

**5-Fluoroacenafteno (6c)**<sup>15</sup>. Este compuesto se preparó usando 5-bromoacenafteno (**6a**) (Aldrich Chem. Co.) como materia prima y siguiendo el mismo procedimiento usado para la preparación de (**3a**). El compuesto (**6c**) se obtuvo como un sólido con 53% de rendimiento: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.31-3.45 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 7.04-7.16 (m, 2H, H-4, 3), 7.30 (aparente d, J = 6.9 Hz, 1H, H-8), 7.47 (dd, J = 8.2, 6.9 Hz, 1H, H-7), 7.72 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H, H-6).

**1-Acetil-8-fluoro-4,5-dimetilnaftaleno (7)**. Se prepararon 150 mg de este compuesto, el cual se obtuvo como un aceite en 59% de rendimiento. Se usó el mismo método descrito para la preparación de (**1a**) y usando (**6b**) como materia prima; IR (película) 1244, 1701, 2976 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.34 (d, J = 4.13 Hz, 3H, -COMe), 2.88 (s, 3H, -Me), 2.91 (s, 3H, -Me), 7.04 (dd, J = 11.3, 7.9 Hz, 1H, H-7), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-2), 7.21 (dd, J = 7.9, 6.9 Hz, 1H, H-6), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-3); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 25.78, 25.92, 31.33 (J = 14 Hz), 110.32 (J = 21.1 Hz), 121.16 (J = 14 Hz), 123.38, 129.51 (J = 8.7 Hz), 129.54 (J = 1.2 Hz), 131.96 (J = 4.1 Hz), 134.41 (J = 3.5 Hz), 136.62, 137.63 (J = 2.9 Hz), 156.92 (J = 248.4 Hz), 205.23 (J = 2.3 Hz); <sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>, CFC<sub>3</sub> como referencia externa) δ -47.24; EM (*m/z*, % int rel) 216 (M<sup>+</sup>)(60), 201 (100); Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>FO (216.25): C, 77.76; H, 6.06. Encontrado: C, 77.91; H, 5.98.

**5-Acetil-6-fluoroacenafteno (7a)**<sup>15a, 15b</sup>. Se prepararon 60 mg de esta sustancia, la cual se obtuvo como un aceite en 31% de rendimiento. Se usó el mismo método descrito para la preparación de (**1a**) y empleando como materia prima (**6c**): IR (película) 819, 841, 1693, 2924 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.63 (d, J = 3.2 Hz, 3H, -COMe), 3.33-3.43 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 7.13-7.28 (m, 3H, H-3, 7, 8), 7.49 (d, J = 7.23 Hz, 1H, H-4); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 31.36, 32.49 (J = 8.73 Hz), 32.63, 115.40 (J = 22.4 Hz), 119.16 (J = 17.2 Hz), 121 (J = 1.4 Hz), 121.59 (J = 7.8 Hz), 129.32, 134.76 (J = 3.8 Hz), 142.71 (J = 6.6 Hz), 143.47 (J = 3.5 Hz), 150.68 (J = 2.8 Hz), 157.02 (J = 250.4 Hz), 205.54; <sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>, PhCF<sub>3</sub> como referencia externa) δ -54.17; EM (*m/z*, % int rel) 214 (M<sup>+</sup>)(55), 199 (100); EMAR calculado para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>FO (M<sup>+</sup>) 214.079393, encontrado 214.079311. También se obtuvo una mezcla inseparable (1:1) de 3-acetil-5-fluoroacenafteno y 3-acetil-6-fluoroacenafteno en 48 % de rendimiento.

**5-Acetil-6-fluoroacenaftileno (8).** Una solución de (7a) (56 mg, 0.26 mmol) y DDQ (178 mg, 0.78 mmol) en benceno (10 mL) fue calentado a reflujo durante 24 hrs. Después de evaporar, el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de hexano-AcOEt (90:10). El producto puro (8) (26 mg, 45% de rendimiento) se obtuvo como un aceite: IR (película) 843, 1238, 1442, 1697, 3010  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.69 (d,  $J = 2.78$  Hz, 3H, -COMe), 6.99 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H, H-2), 7.07 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H, H-1), 7.17 (dd,  $J = 12.1, 7.5$  Hz, 1H, H-7) 7.55 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, H-3), 7.57 (dd,  $J = 7.5, 3.8$  Hz, 1H, H-8), 7.66 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H-4);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32.07 ( $J = 7.90$  Hz), 113.34 ( $J = 23.2$  Hz), 115.47 ( $J = 17.3$  Hz), 123.94, 125.54 ( $J = 8.6$  Hz), 127, 128.81 ( $J = 4.6$  Hz), 129.85 ( $J = 6.3$  Hz), 131.23, 135.91 ( $J = 4.0$  Hz), 137.36 ( $J = 2.8$  Hz), 141.61 ( $J = 2.1$  Hz), 159.35 ( $J = 260.9$  Hz), 203.64;  $^{19}\text{F}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CFCl}_3$  como referencia externa)  $\delta$  -109.8; EM ( $m/z$ , % int rel) 212 ( $\text{M}^+$ )(55), 197 (100), 169 (60); EMAR calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{FO}$  ( $\text{M}^+$ ) 212.063743. Encontrado 212.063549.

**1,5-Difluoro-4-tioacetilnaftaleno (9).** Una solución de (1a) (100 mg, 0.48 mmol) y reactivo de Lawesson (980 mg, 2.42 mmol) en xileno (50 mL) se calentó a reflujo durante 12 hrs.. El disolvente fue evaporado al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel usando como eluyente hexano (100%)(81 mg, 75% de rendimiento). El tioacetilo (9) se obtuvo como un sólido muy inestable de p.f. = 62-78  $^\circ\text{C}$ ; IR (KBr) 920, 1244, 1510  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.11 (d,  $J = 3.32$  Hz, 3H, -CSCH<sub>3</sub>), 7.16 (dd,  $J = 9.9, 7.9$ , 1H, H-3), 7.25-7.35 (m, 2H, H-2,7), 7.53 (ddd,  $J = 8.4, 8.0, 4.9$  Hz, 1H, H-6), 7.95 (aparente d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-5);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  43.36 ( $J = 10.5$  Hz), 109.5 ( $J = 20.5, 1.4$  Hz), 112.7 ( $J = 21.2$  Hz), 116.87 ( $J = 6, 4.2$  Hz), 119.79 ( $J = 14.7, 4.9$  Hz), 124.58 ( $J = 8.6$  Hz), 125.03 ( $J = 17.8, 4.9$  Hz), 126.76 ( $J = 8.8, 1.1$  Hz), 142.49 ( $J = 5$  Hz), 157.49 ( $J = 253.3, 4.6$  Hz), 158.44 ( $J = 255.2, 5.6$  Hz), 251.21; EM ( $m/z$ , % int rel) 222 ( $\text{M}^+$ )(95), 207 (90), 203 (80), 191 (100); EMAR calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_2\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ) 222.031479, Encontrado 222.031528.

**1-Bromo-4,8-difluoronaftaleno (10).** A una solución de (5) (328 mg, 2 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (20 mL) se agregó Bromo (318 mg, 0.102 mL, 2 mmol) y  $\text{Fe}^0$  como catalizador (5 mg). La mezcla de reacción se agitó por 16 hrs a temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL) y la fase orgánica fue separada, secada

(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y evaporada a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con hexano (100%). El compuesto puro (**10**) se obtuvo como un sólido (456 mg, 93% de rendimiento) p.f. = 88-90 °C (hexano) (sublima 80°/20mmHg); IR (película) 800, 1253, 1414, 3092 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.01 (dd, J = 9.7, 8.3 Hz, 1H, H-3), 7.29 (dd, J = 13.2, 8.0 Hz, 1H, H-7), 7.49 (ddd, J = 8.2, 8.0, 4.5 Hz, 1H, H-6), 7.69 (dd, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H, H-2), 7.91 (aparente d, J = 8.2 Hz, 1H, H-5); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 109.72 (J = 4.0, 1.9 Hz), 111.57 (J = 21.8, 1.2 Hz), 114.14 (J = 22.7 Hz), 117.82 (J = 6.4, 5.5 Hz), 123.78 (J = 10.9, 4.2 Hz), 127.60 (J = 17.9, 2.9 Hz), 127.75 (J = 8.5 Hz), 132.91 (J = 8.4 Hz), 158.50 (J = 253, 3.7 Hz), 158.52 (J = 256.8, 5.2 Hz); <sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>Cl como referencia externa) δ -112.75 (J = 3.2 Hz), -121.65 (J = 3.2 Hz); EM (m/z, % int rel) 244 (M<sup>+</sup>+2)(95), 242 (M<sup>+</sup>) (100), 163 (90); Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>BrF<sub>2</sub> (243.05): C,49.42; H,2.07. Encontrado: C,49.02; H,2.00.

**1-Formil-4,8-difluoronaftaleno (11).** A una solución de (**10**) (164 mg, 1 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C se goteo lentamente n-Butillitio (0.62 mL de soln. 1.6M en hexano, 1mmol). La mezcla de reacción se agitó 30 min. a la misma temperatura y se agregó DMF (0.154mL, 146mg, 2 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente e inmediatamente se vertió sobre HCl (soln. ac. al 10%, 100 mL). El producto crudo de reacción se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 mL) y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano-AcOEt (90:10). El producto puro (**11**) (88 mg, 68% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco p.f. = 117-119°C (sublima a 100°C/30 mm Hg); IR (película) 756, 1217, 1686, 3020 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (dd, J = 10.2, 8.2 Hz, 1H, H-3), 7.45 (ddd, J = 12.5, 7.7, 0.9 Hz, 1H, H-7), 7.59 (ddd, J = 8.3, 7.7, 4.9, 1H, H-6), 8.04 (d aparente, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H, H-5), 8.28 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 1H, H-2), 10.93 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H, -CHO); <sup>13</sup>C RMN (ver Tabla 7)(CDCl<sub>3</sub>) δ 110.50 (J = 20.6 Hz), 114.36 (J = 23.2 Hz), 117.92 (J = 6.7, 3.9 Hz), 123.25 (J = 17.2, 5.5 Hz), 125.79 (J = 17.4, 7.2 Hz), 127.00 (J = 8.7, 1.3 Hz), 128.69 (J = 8.1, 4.3 Hz), 129.91 (J = 10.2 Hz), 159.21 (J = 253, 4.8 Hz), 162.03 (J = 262.1, 4.7 Hz), 191.29 (J = 21.67 Hz); <sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>, PhCF<sub>3</sub> como referencia externa) δ -46.99 (J = 4.68 Hz), -47.46 (J = 4.68 Hz); EM (m/z, % int rel) 192 (M<sup>+</sup>)(85), 191 (100), 163 (70); Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub>O (192.16): C,68.75; H,3.15. Encontrado: C,68.59; H,3.04.

**1-Formil-8-fluoro-4-metoxinaftaleno (11a).** A una solución de (**11**) (90 mg, 0.46 mmol) en metanol (5 mL) se agregó MeONa (soln. 0.5M, 1.12 mL, 0.55 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 4 hrs. Después se vertió sobre HCl (soln. ac.10%, 20 mL) y el producto se extrajo con éter (3x10 mL). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), evaporó y purificó por cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub>, eluyendo con una mezcla de hexano:AcOEt (90:10). Se obtuvo (**11a**) (79 mg, 82 % de rendimiento) como un sólido p.f. = 106-108°C (sublima 90°C/25 mm Hg); IR (película) 3061, 1668, 1228 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.04 (s, 3H, -OMe), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-3), 7.37 (ddd, J = 13.3, 7.7, 1.2 Hz, 1H, H-7), 7.47 (ddd, J = 8.3, 7.7, 5.2 Hz, 1H, H-6), 8.18 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H, H-5), 8.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-2), 10.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H, -CHO); <sup>13</sup>C RMN (ver Tabla 7)(CDCl<sub>3</sub>) δ 56.11, 104.31, 113.90 (J = 22.6 Hz), 119.28 (J = 3.7 Hz), 122.79 (J = 16.5 Hz), 125.15 (J = 7.9 Hz), 125.57 (J = 8.8 Hz), 127.46 (J = 7.4 Hz), 130.77, 159.4 (J = 251.1 Hz), 160 (J = 3.9 Hz) 191.73 (J = 22.1 Hz); <sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>, PhCF<sub>3</sub> como referencia externa) δ -44.62; EM (m/z, % int rel) 204 (M<sup>+</sup>)(100), 203 (M<sup>+</sup>-1)(90), 175 (20); EMAR calculado para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>FO<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>); 204.058658, encontrado: 204.058983.

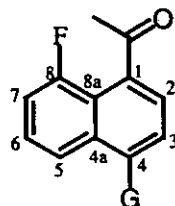
**1-Formil-4-azida-8-fluoronaftaleno (11b).** A una solución de (**11**) (42 mg, 0.2 mmol) en NMP (2mL) se agregó NaN<sub>3</sub> (142 mg, 2.1 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 hrs. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (20 mL) y el producto crudo se extrajo con hexano (5x10 mL). El disolvente fue removido al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano-AcOEt (90:10). Se obtuvo el producto (**11b**) (37 mg, 79 % de rendimiento) como un sólido p.f. = 99-100°C (sublima 70°C/30 mm Hg); IR (KBr) 2123, 1676, 1224 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-3), 7.41 (ddd, J = 13.2, 7.8, 1.1 Hz, 1H, H-7), 7.52 (ddd, J = 8.4, 7.8, 5.1 Hz, 1H, H-6), 8.06 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H, H-5), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-2), 10.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H, -CHO); <sup>13</sup>C RMN (ver Tabla 7)(CDCl<sub>3</sub>) δ 114.05, 114.31 (J = 22.6 Hz), 119.76 (J = 3.7 Hz), 122.66 (J = 17.2 Hz), 126.55 (J = 8.8 Hz), 128.14 (J = 7.1 Hz), 128.78 (J = 8.2 Hz), 129.08, 142.66 (J = 4.0 Hz), 159.20 (J = 252.3 Hz), 191.58 (J = 22.3 Hz); <sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>, PhCF<sub>3</sub> como referencia externa) δ -44.22; EM (m/z, % int rel)

215 ( $M^+$ )(25), 187 (45), 159 (70), 158 (100); EMAR calculado para  $C_{11}H_6N_3OF$  ( $M^+$ ); 215.049490, encontrado: 215.049385.

**1,7-Dinitronaftaleno (12a) y 1,6-Dinitronaftaleno (12).** A una solución de 2-nitronaftaleno (17.3g, 100 mmol) en ácido sulfúrico (8mL) se agregó ácido nítrico ( 6.25 mL, 100 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y después se vertió sobre agua (500 mL). El sólido fué filtrado y lavado con agua (3x100 mL). Este sólido se recristalizó de acetonitrilo y se obtuvo una mezcla de (12) y (12a) (~2:1, por RMN)(55% de rendimiento), posteriormente se separaron ambos dinitrados por cromatografía en columna de  $SiO_2$  eluyendo con una mezcla de hexano:AcOEt (90:10). Se obtuvieron los productos (12) (8g, 36 % de rendimiento) y (12a) (4 g, 18% de rendimiento). El dinitrado (12) como un sólido blanco p.f. = 164-167°C (acetonitrilo); IR (película) 1522, 1348  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.77 (t aparente, J = 8.1 Hz, 1H, H-3), 8.35 (d, J = 8.21Hz, 1H, H-4), 8.45-8.49 (m, 2H, H-2,7), 8.79 (d, J = 9.5 Hz, 1H, H-8), 8.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-5); EM ( $m/z$ , % int rel) 218 ( $M^+$ )(100); Calculado para  $C_{10}H_6N_2O_4$  (218.16): C,55.05; H,2.77; N,12.84. Encontrado: C,54.91; H,2.75; N,12.81. El dinitrado (12a) como un sólido blanco p.f. = 155-157°C (acetonitrilo); IR (KBr) 1523, 1342  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.81 (dd aparente, J = 7.7, 8.2 Hz, 1H, H-3), 8.14 (d aparente, J = 9.0 Hz, 1H, H-5), 8.27 (d aparente, J = 8.2 Hz, 1H, H-4), 8.40 (dd, J = 2.1, 9.0 Hz, 1H, H-6), 8.45 (dd, J = 1.0, 7.7 Hz, 1H, H-4), 9.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-8); EM ( $m/z$ , % int rel) 114 (100), 218 ( $M^+$ )(25); Calculado para  $C_{10}H_6N_2O_4$  (218.16): C,55.05; H,2.77; N,12.84. Encontrado: C,55.26; H,2.72; N,12.80.

**1,6-Diaminonaftaleno (13):** A una solución de (12) (3.6 g, 16.5 mmol) en acetonitrilo (300 mL) se agregó  $TiCl_3$  (139 mL, 265 mmol, soln.1.9 M en HCl acuoso al 10%) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 hrs, se filtró y el sólido se lavó con acetonitrilo (80 mL). Se obtuvieron 3.71 g de (13) (96 % de rendimiento) como la disal de amonio, la cual es un sólido inestable p.f. = 150 °C descompone; IR (KBr) 3435, 1516  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  RMN ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H-2), 7.36 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H, H-7), 7.41-7.46 (m, 1H, H-3), 7.55 (s ancho, 1H, H-5), 7.63 (d ancho, J = 7.8 Hz, 1H, H-4), 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H-8); EM ( $m/z$ , % int rel) 158 ( $M^+$ )(100).

Tabla 6.  $^{13}\text{C}$  desplazamientos químicos<sup>a</sup> ( $\delta$ ) y constantes de acoplamiento  $J(\text{C},\text{F})$ <sup>b</sup> de 1-acetil-8-fluoronaftalenos 4-substituidos a 25°C en  $\text{CDCl}_3$ .



(1)

- (1) G = -H  
 (1a) G = -F  
 (1b) G = -OMe  
 (1c) G = -SMe  
 (1d) G = -SOMe  
 (1e) G = -SO<sub>2</sub>Me  
 (1f) G = -N<sub>3</sub>  
 (1g) G = -NH<sub>2</sub>  
 (1h) G = -NPPH<sub>3</sub>

	C-1		C-2		C-3		C-4		C-4a		C-5		C-6		C-7		C-8		C-8a		Carbonilo		Me-		Otros	
	$\delta$	$J(\text{C},\text{F})$	$\delta$	$J(\text{C},\text{F})$	$\delta$	$J(\text{C},\text{F})$	$\delta$	$J(\text{C},\text{F})$	$\delta$	$J(\text{C},\text{F})$	$\delta$	$J(\text{C},\text{F})$	$\delta$	$J(\text{C},\text{F})$	$\delta$	$J(\text{C},\text{F})$	$\delta$	$J(\text{C},\text{F})$	$\delta$	$J(\text{C},\text{F})$	$\delta$	$J(\text{C},\text{F})$	$\delta$	$J(\text{C},\text{F})$	$\delta$	
(1)	137.91	*	124.4	*	126.45	*	129.79	2.93	135.65	4.4	124.84	3.84	126.94	8.75	111.89	21.32	158.24	252.26	119.69	14.98	205.4	*	31.78	8.95		
(1a)	134.32	6.71	125.22	9.07	110.29	20.66	159.65	255.7	126.08	17.94	117.73	5.88	127.74	7.65	113.29	21.34	158.21	252.47	121.58	16.51	204.25	*	31.81	8.99		
(1b)	131.27	*	127.19	1.45	104.86	1.00	158.01	4.33	128.77	5.72	119.98	3.82	127.24	6.95	113.77	21.3	159.16	250.72	122.10	16.32	205.57	*	32.47	9.88	-OMe, 57.19	
(1c)	134.35	*	124.83	*	121.83	*	139.10	3.40	132.75	4.82	120.53	3.83	126.62	8.94	111.95	21.35	158.03	251.93	119.63	15.28	204.28	*	31.18	9.50	-SMe, 15.56	
(1d)	141.77	1.88	125.06	*	124.15	1.34	145.13	2.56	131.75	4.34	119.49	4.16	129.85	8.98	113.93	21.21	159.69	254.71	121.06	15.07	205.21	*	32.75	8.28	-SOMe, 44.40	
(1e)	143.66	*	122.14	*	130.17	1.17	136.71	3.08	130.57	3.76	120.63	4.20	129.69	9.09	112.75	20.89	158.20	254.23	120.41	15.08	203.24	*	31.24	8.38	-SO <sub>2</sub> Me, 44.24	
(1f)	132.26	*	122.62	*	111.91	1.41	136.64	4.64	126.16	5.09	117.33	3.96	125.00	8.69	110.9	21.16	155.79	251.77	118.78	16.12	202.04	*	29.39	9.4		
(1g)	130.37	*	129.38	*	111.10	*	146.92	*	127.40	5.58	119.70	3.76	127.85	9.07	114.55	21.89	160.96	251.48	123.48	15.70	206.55	*	33.42	10.05		
(1h)	125.22	*	127.65	*	112.92	*	151.62	3.74	133.71	5.28	121.87	2.94	123.94	8.82	111.76	21.67	158.09	251.15	121.50	12.69	204.29	*	30.64	10.97		***

<sup>a</sup> Desplazamientos químicos en ppm usando como referencia interna TMS.

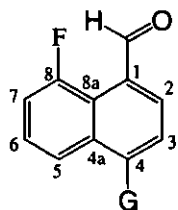
<sup>b</sup> Constante de acoplamiento en Hz.

\* No fue detectado ningún acoplamiento.

\*\*  $J(\text{C},\text{P})$  constante de acoplamiento.

\*\*\* Ver parte experimental para estas señales.

Tabla 7. Desplazamientos químicos<sup>a</sup> de <sup>13</sup>C (δ) y constantes de acoplamiento<sup>b</sup> J(C,F) de 1-formil-8-fluoronaftalenos 4-substituidos a 25°C in CDCl<sub>3</sub>.



(4) G = -H

(11) G = -F

(11a) G = -OMe

(11b) G = -N<sub>3</sub>

	C-1		C-2		C-3		C-4		C-4a		C-5		C-6		C-7		C-8		C-8a		-CH=O		otros
	δ	J(C,F)	δ	J(C,F)	δ	J(C,F)	δ	J(C,F)	δ	J(C,F)	δ	J(C,F)	δ	J(C,F)	δ	J(C,F)	δ	J(C,F)	δ	J(C,F)	δ	J(C,F)	δ
(4)	131.95	7.7	128.32	*	125.84	1.5	133.64	2.7	135.44	6.6	124.93	3.5	126.07	8.8	112.76	22.6	158.97	252.4	121.12	15.9	192.5	20.5	
(11)	128.69	8.1	129.91	10.2	110.5	20.6	162.03	262.1	125.79	17.4	117.73	6.3	127	8.7	114.36	23.2	159.21	253	123.75	17.2	191.29	21.5	
		4.3		*		*		4.7		7.2		3.9		1.3		*		4.8		5.5		*	
(11a)	125.15	7.9	130.77	*	104.31	*	160	3.9	127.46	7.4	119.28	3.7	125.57	8.8	113.9	22.6	159.4	251.13	122.79	16.5	191.73	22.1	-OMe, 56, 11
(11b)	128.14	7.1	129.08	*	114.65	*	142.66	4	128.78	8.2	119.76	3.7	122.55	8.8	114.31	22.6	159.2	259.3	122.66	17.2	191.58	22.3	

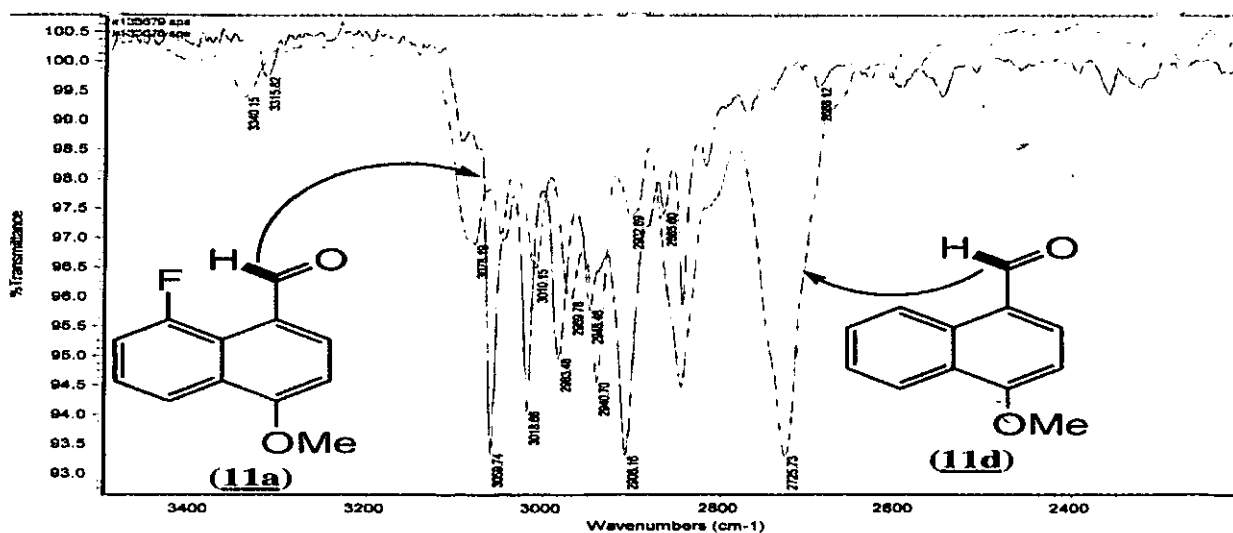
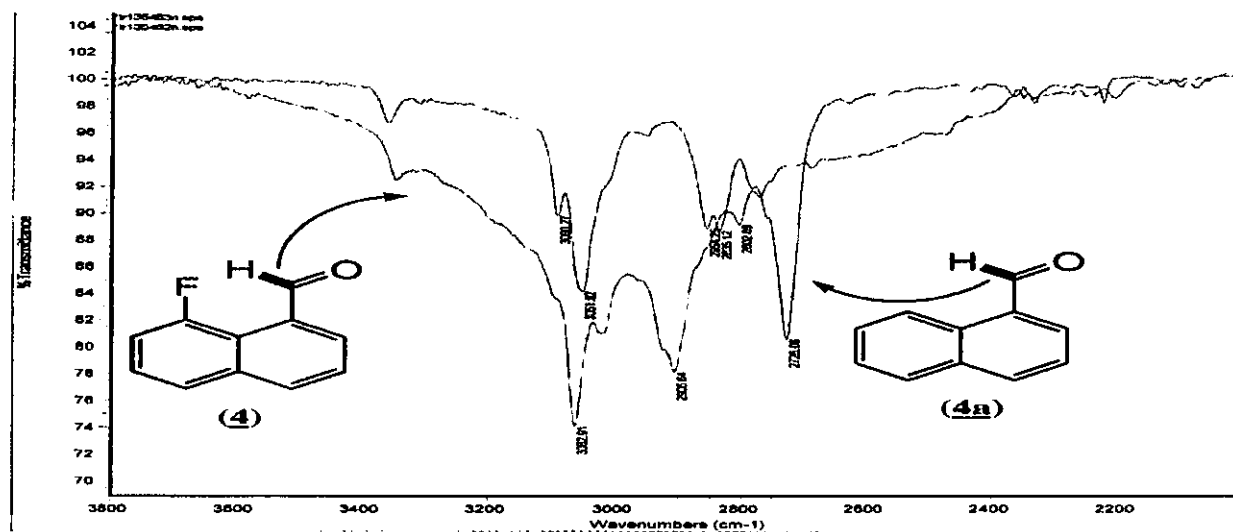
<sup>a</sup> Desplazamientos químicos en ppm, usando como referencia interna TMS.

<sup>b</sup> Constantes de acoplamiento en Hz.

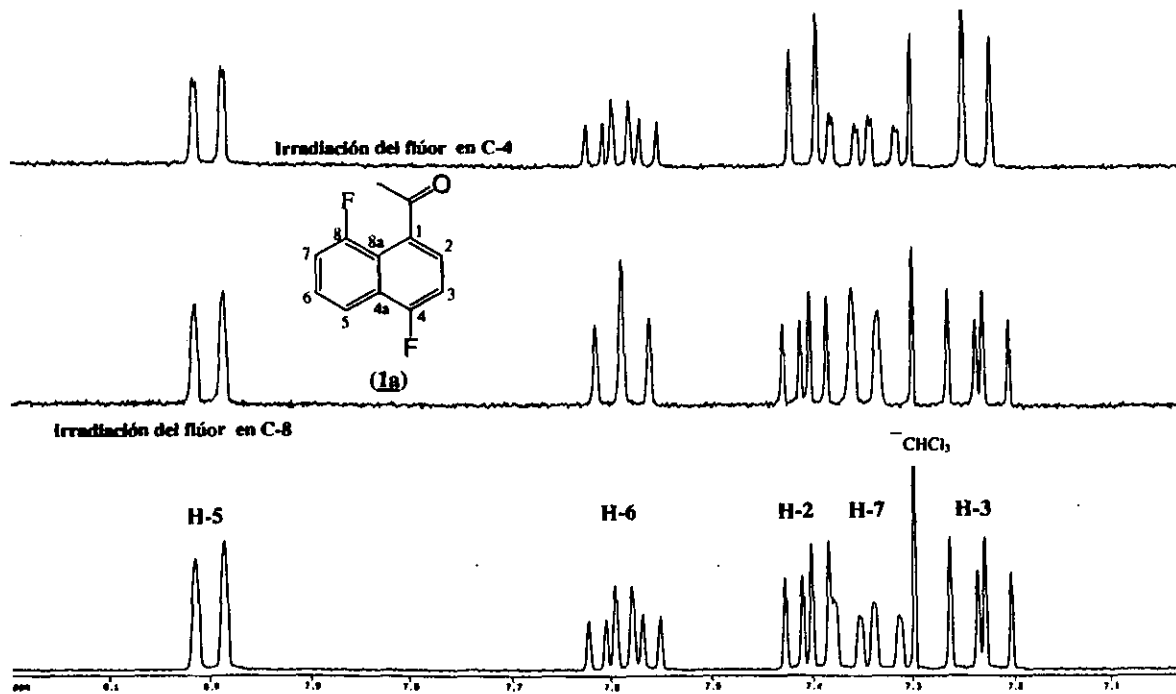
\* No fue detectado acoplamiento alguno.



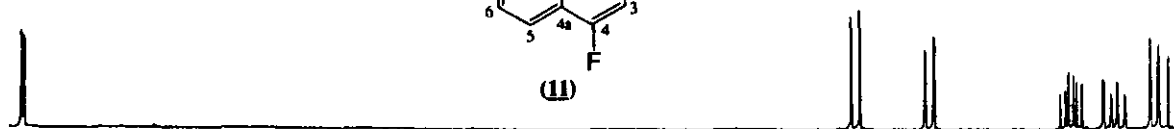
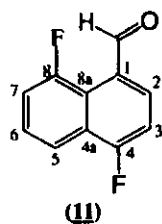
**Apéndice 1.** Parte de los espectros de infrarrojo superpuestos de los fluoroformilnaftalenos (**4**), (**11a**) y des-fluoroformilnaftaleno (**4a**), (**11d**) (película)



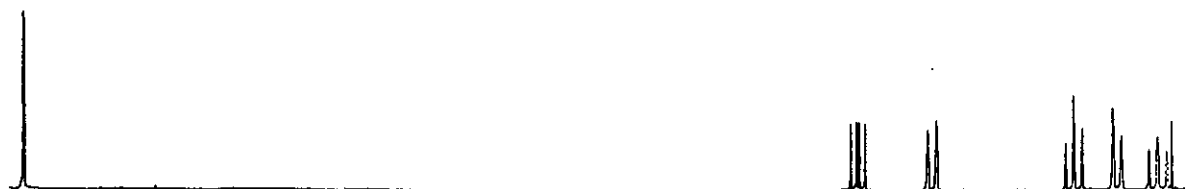
Apéndice 2. Espectros de RMN de (1a) por irradiación de flúor en C-4 y C-8 (CHCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>).



Apéndice 3. Espectros de RMN de (11) and (11c) por irradiación de flúor en C-4 y C-8 ( $\text{CHCl}_3\text{-d}_1$ ).

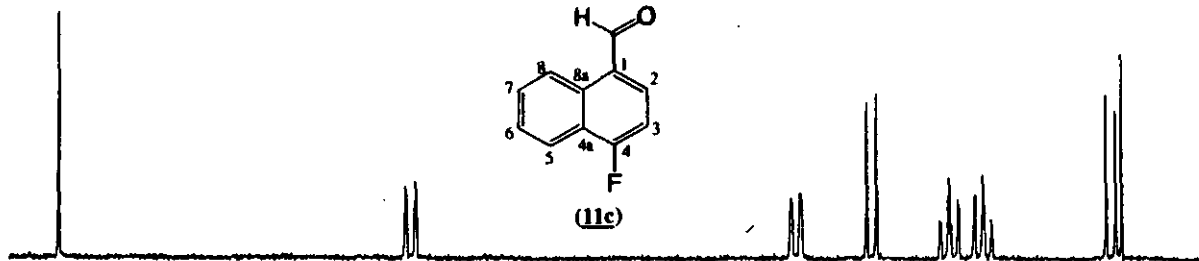
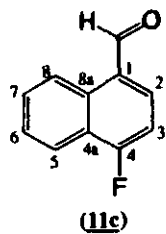
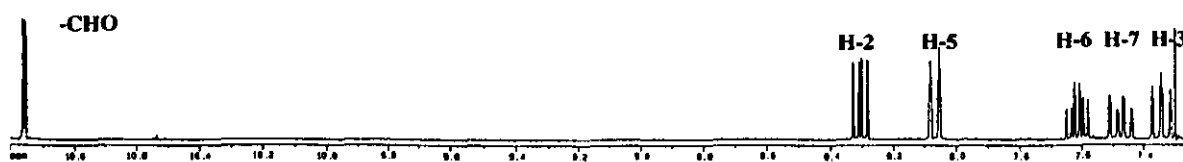


Irradiación del flúor en C-4

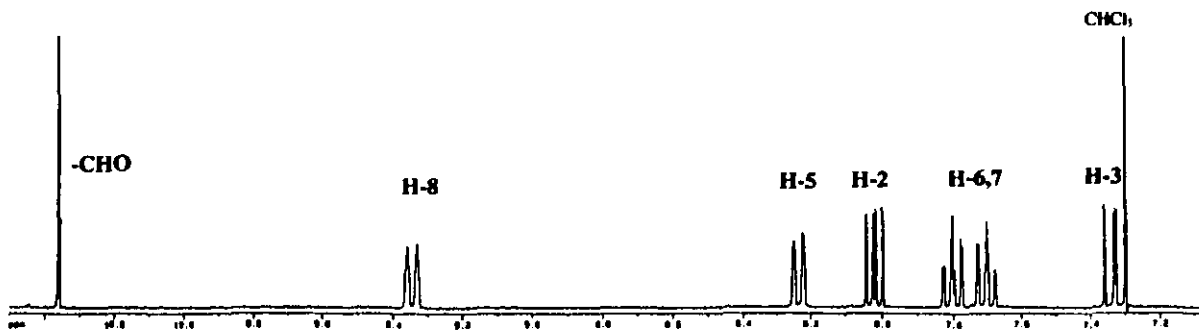


Irradiación del flúor en C-8

$\text{CHCl}_3$



Irradiación del flúor en C-4



$\text{CHCl}_3$

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- a) J. T. Welch y S. Eswarakrishnan, "Fluorine in Bioorganic Chemistry", John Wiley & Sons Inc., New York (1991); b) M. Hudlicky y A. E. Pavlath, "Chemistry of Organic Fluorine Compounds II", American Chemical Society, Washington, DC. (1995); c) G. A. Olah, R. D. Chambers y G. K. Surya Prakash, "Synthetic Fluorine Chemistry", John Wiley & Sons Inc., New York (1992).
- 2.- a) A. Mele, G. Salani, F. Viani y P. Bravo, *Magn. Reson. Chem.* **35**, 168-174 (1997); b) I. D. Rae, y J. A. Weigold. R. H. Contreras y R. B. Biekofsky, *Magn. Reson. Chem.* **31**, 836-40 (1993); c) S. Doddrell, E. Wenkert y P. V. Demarco, *J. Mol. Spectrosc.* **32**, 162 (1969); d) A. W. Baker y A.T. Shulgin, *Nature*, **206**, 712-13 (1965); e) T. Kobayashi y M. Hirota, *Chemistry Letters*, 975-79 (1972).
- 3.- a) W. Adcock, D.G. Matthews, y S.Q.A Rizvi, *Aust. J. Chem.*, **24**, 1829-38 (1971); b) W. Adcock, y S.Q.A Rizvi, *Aust. J. Chem.*, **26**, 2659-63(1973).
- 4.- a), I. D. Rae, A. Staffa, A. C. Diz, C. G. Giribet, M. C. Ruiz de Azua, Risvi, y R. H. Contreras *Aust. J. Chem.*, **40**, 1923-40(1987); b) I. D. Rae y J.A. Weigold. R. H. Contreras, G. Yamamoto, *Magn. Reson. Chem.*, **30**, 1047-50(1992).
- 5.- a) L. C. Hsee, y D. J. Sardella, *Magn. Reson. Chem.*, **28**, 688-92(1990) y referencias citadas en este artículo; b) G. W. Gribble, y E. R. Olson. J. H. Brown y H. Bushwellwer, *J. Org. Chem.*, **58**, 1631-34(1993); c) J. W. Lyga, R. N. Henrie, II, G. A. Meier, R.W. Creekmore, y R. M. Patera, *Magn. Reson. Chem.*, **31**, 323-28(1993); d) C.R. Jones, J. J. Parlow, y D.M. Schnur, *J. Heterocyclic Chem.*, **33**, 1835-38(1996); d) E. Diaz-Torres, R. Cruz-Almanza, L.D. Miranda, D. Corona, R. Lopez-Castañares, A. Fuentes, M.R. van Calsteren y K. Jankowski, *Spectrochimica Acta Part A*, **55**, 1035-1048(1999).
- 6.- a) F. B. Mallory, C. W. Mallory y W. M. Ricker, *J. Org. Chem.*, **50**, 457-461(1985); b) A. J. Mancuso, S. Huang y D. Swern, *J. Org. Chem.*, **43**, 2480-2 (1978).
- 7.- a) D. J. Sardella y E. Boger, *Magn. Reson. Chem.*, **27**, 13-20 (1989); b) M. A. Natiello y R. H. Contreras, *Chem. Phys. Lett.*, **104**, 568 (1984); c) R.H. Contreras, C. G. Giribet, M. A. Natiello, J. Perez, I. D. Rae y J. A. Weingold, *Aust. J. Chem.*, **38**, 1779-84 (1985).

- 8.- D. Neuhaus y M. P. Williamson, "The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis", VCH publishers, Inc., New York (1989).
- 9.- a) G. W. Gribble, D. J. Keavy y E. R. Olson. I. D. Rae y A. Staffa. T.E. Herr, M. B. Ferraro y R. H. Contreras, *Magn. Reson. Chem.*, 29, 422-32 (1979); b) W. Kitching, M. Bullpitt y D. Gartshore. W. Adcock y T.C. Khor. D. Doddrell. I. D. Rae, *J. Org. Chem.*, 42, 2411-18(1977).
- 10.- a) J. March, "Advanced Organic Chemistry", John Wiley & Sons Inc., New York, 641-76 (1992); b) G. E. Boswell y J. F. Licause, *J. Org. Chem.*, 69, 6592-94 (1995); c) J. P. Idoux, M. L. Madenwald, B. S. Garcia y D. Chu. J.T. Gupton, *J. Org. Chem.*, 50, 1876-78 (1985).
- 11.- a) A. G. Schultz y Z. Guo, *Tetrahedron Lett.*, 36, 659-62(1995); b) W. Adcock, J. Alste, S. Q. A. Rizvi y M. Aurangzeb, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 1701-11(1976); c) G. Schiemann, W. Gueffroy, y W. Winkelmueller, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 487, 270(1931); d) D. Doddrell. M. Barfield. W. Adcock y M. Aurangzeb. D. Jordan., *J. Chem. Soc. Perkin II*, 402-11 (1976).
- 12.- C. Hansch y A. Leo, en "Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology". John Wiley & Sons, New York, pag. 49-52(1979).
- 13.- A. J. Gordon y R. A. Ford, en "The Chemist's Companion". John Wiley & Sons, New York, pag. 3-13(1972).
- 14.- W.J. Mitchell, R.D. Topsom y J. Vaughan, *J. Chem. Soc.*, 2526-28(1962).
- 15.- a) L.W. Deady, P.M. Gray y R.D. Topsom, *J. Org. Chem.*, 37, 3335-38(1972); b) L.W. Deady, P.M. Gray y R.D. Topsom, *Appl. Spectrosc.*, 28, 6, 552-54(1974); c) M. J. S. Dewar y J. Michl, *Tetrahedron*, 26, 375-84(1970).
- 16.- F.B. Mallory, E.D. Luzik, Jr., C.W. Mallory y P.J. Carroll, *J. Org. Chem.*, 57, 366-70(1992).
- 17.- a) I. M. Downie, M. J. Earle, H. Heaney y K. F. Shuhaibar, *Tetrahedron*, 49, 4015-34(1993); b) F. M. Dean, G. El-Kass y L. Prakash, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 502-03(1985); c) J. T. Gupton y D. E. Polk, *Synth. Commun.*, 11, 571-78(1981).

18.- a) M. Pham, M. Gdaniec y T. Polonski, *J. Org. Chem.*, 63, 3731-34(1998); b) J. L. Adcock y H. Zhang, *J. Org. Chem.*, 60, 1999-2002(1995); c) S. Pinchas, *J. Phys. Chem.*, 67, 1862-65(1963).

ESTA TERCERA NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA