



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS DE α -FLUOROCETONAS MEDIANTE UN PROCESO TIPO HOOZ

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. PEDRO LÓPEZ MENDOZA

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

México D.F., Enero, 2016



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

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

SÍNTESIS DE α -FLUOROCETONAS MEDIANTE UN PROCESO TIPO HOOZ

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. PEDRO LÓPEZ MENDOZA



México D.F Enero 2016

Jurado asignado:

Presidente:	Dr. José Gustavo Ávila Zárraga
Vocal:	Dr. Erick Cuevas Yáñez
Vocal:	Dr. Marcos Hernández Rodríguez
Vocal:	Dr. Alfonso Sebastián Lira Rocha
Secretario:	Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina

Sitio donde se desarrolló el trabajo:

Instituto de Química, UNAM. Laboratorio 1-2, Departamento de Química Orgánica

Asesor

Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez

Sustentante

Q. Pedro López Mendoza

Este trabajo de investigación se presentó en los siguientes eventos científicos:

- Simposio Interno del Instituto de Química, que se llevó a cabo del 8 al 10 de junio de 2015.
- 50° Congreso Mexicano de Química y 34° Congreso Nacional de Educación Química, que se llevó a cabo en la ciudad de Querétaro del 7 al 10 de octubre de 2015.

A mis padres, Margarita Mendoza Domínguez
y Pedro López Montoya†, con todo mi amor.

AGRADECIMIENTOS

A mi *alma mater*, la Universidad Nacional Autónoma de México, que ha sido mi casa desde hace 10 años y en donde me he formado como científico y como ser humano.

A mi asesor, Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez, por permitirme ser parte de su equipo de investigación y por su ayuda durante la realización de este proyecto.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada durante mis estudios de Maestría (No. de becario **308233** y No. de CVU **592003**).

A los miembros de mi jurado: Dr. Gustavo Ávila Zárraga, Dr. Erick Cuevas Yáñez, Dr. Marcos Hernández Rodríguez, Dr. Alfonso Sebastián Lira Rocha y Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina, por sus valiosos comentarios y contribuciones a esta tesis.

A los técnicos académicos del Instituto de Química: Elizabeth Huerta Salazar, María de los Ángeles Peña González, Francisco Javier Pérez Flores, Luis Velasco Ibarra, Ruben Gaviño Ramírez, Carmen González García y María del Rocio Patiño Maya, por el soporte técnico.

Al Proyecto PAPIIT (DGAPA,UNAM) No. IN210413 (2013-2015) por el financiamiento.

A mis hermanos David López Mendoza y Alfredo López Mendoza por todo su apoyo.

A Ingrid Astrid Espinoza López, por brindarme su amistad, amor y por todo el apoyo que me ha brindado, gracias.

A Yoarhy Alejandro Amador, por su amistad y por su ayuda durante mis estudios de maestría.

Al M. en C. Mario Alfredo García Carrillo, por todas sus enseñanzas en el laboratorio.

A mis compañeros de laboratorio 1-2: Eduardo Hernández, Sergio Fonseca, Miguel Ángel Sánchez, David Contreras y Luis García.

ÍNDICE

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS	1
RESUMEN	4
1 INTRODUCCIÓN	5
2 ANTECEDENTES.....	7
2.1 Reacción de Hooz	7
2.1.1 Mecanismo de la reacción de Hooz	7
2.1.2 Uso de otros sustratos en la reacción de Hooz	9
2.1.3 Aplicaciones sintéticas de la reacción de Hooz	13
2.2 Síntesis de α-fluorocetonas	20
2.2.1 Síntesis de α-fluorocetonas mediante fuentes nucleofílicas de flúor	20
2.2.2 Síntesis de α-fluorocetonas mediante fuentes electrofílicas de flúor	22
3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	28
4 HIPÓTESIS	29
5 OBJETIVOS.....	30
5.1 Objetivo general	30
5.2 Objetivos particulares	30
6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	31
6.1 Desarrollo de la metodología	31
6.1.1 Experimentos iniciales e identificación del producto	31
6.1.2 Determinación de las condiciones óptimas de reacción	33
6.1.3 Síntesis de análogos	38
6.1.4 Mecanismo de reacción propuesto	40
6.2 Alcance de la metodología	41
7 CONCLUSIONES.....	44
8 PERSPECTIVA	45

9	PARTE EXPERIMENTAL	46
9.1	Información General.....	46
9.1.1	Disolventes	46
9.1.2	Reactivos.....	46
9.1.3	Materiales.....	46
9.1.4	Equipos.....	47
9.2	Procedimiento general para la síntesis de α -fluorocetonas.....	47
9.3	Procedimiento general para la síntesis de α -trifluorometilcetonas.....	9-48
9.4	Caracterización de los productos.....	49
10	REFERENCIAS.....	56
11	ANEXOS	59
11.1	Espectros	59
11.1.1	Espectros 2-fluoro-1-(4-metoxifenil)butan-1-ona (121).....	59
11.1.2	Espectros 1-(4-etilfenil)-2-fluorobutan-1-ona (123a).....	65
11.1.3	Espectros 2-fluoro-1-fenilbutan-1-ona (123d).....	71
11.1.4	Espectros 1-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-2-fluorobutan-1-ona (123h)	77
11.1.5	Espectros 1-(4-metoxifenil)-2-(trifluorometil)butan-1-ona (130).....	83

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

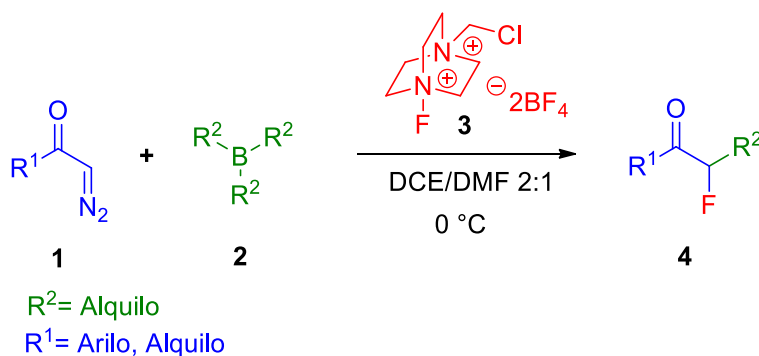
Å	Angstrom
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
a.r.	Abundancia relativa
RMN ¹¹B	Resonancia Magnética Nuclear de ¹¹ B
BF₃•OEt₂	Eterato de trifluoruro de boro
BnOH	Alcohol bencílico
c	Señal cuádruple
°C	Grado Celsius
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de ¹³ C
CaH₂	Hidruro de calcio
CAN	Nitrato de cerio y amonio
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CDCl₃	Cloroformo deuterado
cm⁻¹	Centímetros recíprocos
Cu(OTf)₂	Triflato de cobre(II)
δ	Desplazamiento químico
d	Señal doble
DART	Análisis Directo en Tiempo Real
DCE	1,2-dicloroetano
ddd	Señal doble de doble de doble
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida

DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectrometría de Masas
EMAR	Espectroscopía de Masas de Alta Resolución
Et₃N	Trietilamina
Et₂O	Éter dietílico
EtOH	Etanol
RMN ¹⁹F	Resonancia Magnética Nuclear de ¹⁹ F
h	Horas
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de ¹ H
Hz	Hertz
IBX	Ácido 2-iodoxibenzoico
IR	Espectroscopía de Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
KHMDS	<i>Bis</i> (trimetilsilil)amiduro de potasio
LDA	Diisopropilamiduro de litio
µm	Micrómetro
m	Señal múltiple
[M + 1]	Ión cuasimolecular
MeCN	Acetonitrilo
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
mmol	Milimol
NaHMDS	1,1,1,3,3,3-Hexametildisilazano de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida

NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NFOBS	<i>N</i> -fluoro- <i>o</i> -bencendisulfonamida
NFSI	<i>N</i> -fluorobencensulfonamida
nm	Nanómetro
PCC	Clorocromato de piridinio
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
PPT	Propilpiraziltriol
r.d.	Relación diastereomérica
s	Señal simple
SET	Transferencia de un electrón
S_N2	Sustitución nucleofílica bimolecular
t	Señal triple
t.a.	Temperatura ambiente
TEMPO	2,2,6,6-(tetrametilpiperidin-1-il)oxilo
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilicio

RESUMEN

Se reporta una metodología para la síntesis de α -fluorocetonas por medio de una reacción de Hooz de tres componentes: un organoborano, una α -diazocetona y Selectfluor[®]. La reacción procede bajo condiciones suaves de reacción obteniendo rendimientos que van de moderados a buenos.



Esquema 1. Esquema general de la reacción.

La metodología aquí presentada, resulta atractiva debido a la potencial actividad biológica que las moléculas organofluoradas pueden presentar. Adicionalmente, las α -fluorocetonas sintetizadas mediante esta metodología pueden servir como intermediarios en la síntesis de moléculas organofluoradas con diversidad estructural, ya que la estructura de la cetona final se puede diseñar a partir de las materias primas.

1 INTRODUCCIÓN

En años recientes, la síntesis de compuestos organofluorados ha tenido un auge muy importante, ya que éstos han sido ampliamente utilizados en Química farmacéutica,¹ Agroquímica² y Química de materiales.³ Prueba de esto es que aproximadamente el 20 % de los fármacos utilizados actualmente en la clínica poseen al menos un átomo de flúor en su estructura.^{1a}

Se sabe que la presencia de flúor en moléculas orgánicas provoca que estas aumenten su actividad biológica, debido a la alteración de algunas de sus propiedades fisicoquímicas como pKa, preferencia por ciertas conformaciones, el cambio en sus momentos dipolares, etc.⁴ Estos cambios se ven reflejados en el mejoramiento de algunas propiedades farmacológicas como la afinidad hacia algunas enzimas, lipofilidad, estabilidad metabólica y biodisponibilidad.^{1a}

Dentro del abanico de moléculas organofluoradas, se puede mencionar a las α -fluorocetonas, las cuales se han utilizado como inhibidores enzimáticos suicidas⁵ (Figura 1). Por todo lo anterior, es de suma importancia contar con métodos eficientes, versátiles y prácticos para la introducción directa de átomos de flúor en moléculas orgánicas.

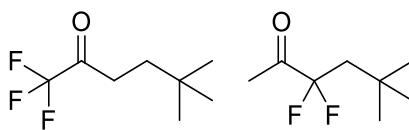
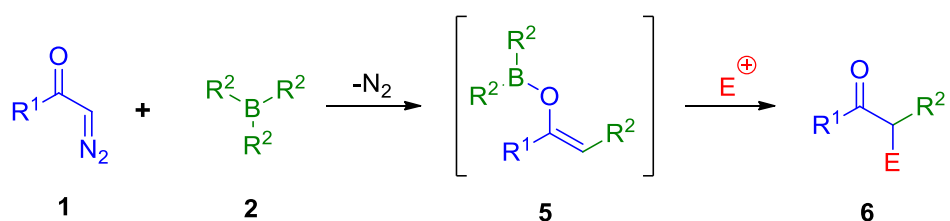


Fig.1. Inhibidores de la enzima acetilcolinaesterasa.^{5a}

En los últimos años, la investigación en síntesis de compuestos organofluorados se ha enfocado en el uso de nuevos agentes fluorantes electrofílicos como Selectfluor[®], *N*-fluoro-*o*-bencendisulfonamida, *N*-fluorobencensulfonamida, sales de *N*-fluoropiridinio, entre otros, que son fáciles de manejar y que evitan el uso de agentes fluorantes como F₂ gaseoso o HF en combinación con algún agente oxidante.

Por otro lado, el grupo diazo ha demostrado ser un grupo funcional muy versátil, ya que se puede utilizar en reacciones de cicloadición, ciclopropanación, inserción C-H, inserción X-H (X: N,S,O), formación de iluros, reacciones de expansión de anillos, reordenamiento de Wolf, entre otras.⁶

La reacción de Hooz, reportada en 1968⁷, originalmente involucraba el uso de diazoacetona y trialquilboranos para obtener α -alquilketonas. Esta reacción se ha utilizado como una herramienta útil para la formación de enlaces C-C y C-halógeno. En este proceso se aprovecha el enol de boro intermediario, el cual puede ser atrapado con algún electrófilo.



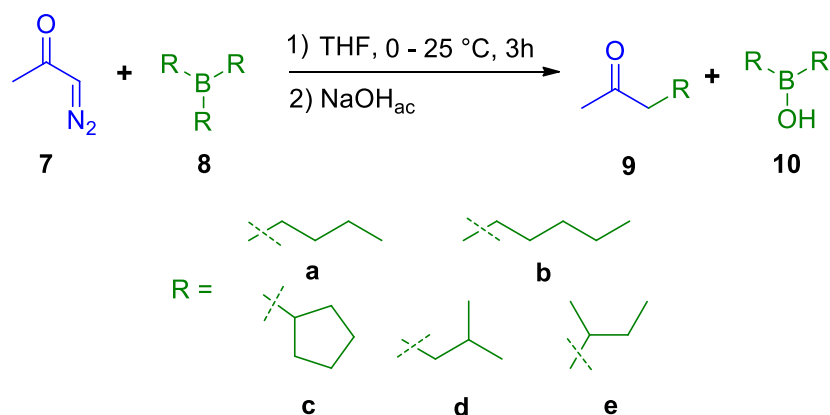
Esquema 2. Reacción entre un enol de boro y un electrófilo.

En este trabajo se utiliza Selectfluor[®] como electrófilo para atrapar el enol de boro y obtener como producto α -fluorocetonas.

2 ANTECEDENTES

2.1 Reacción de Hooz

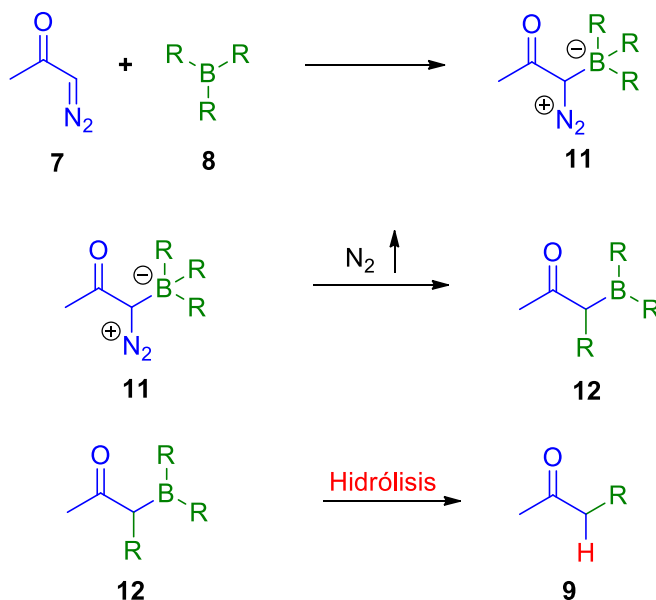
En 1968, Hooz y colaboradores⁷ describieron la síntesis de cetonas a partir de la reacción entre α -diazocetona y distintos trialquilboranos. Como puede observarse en el Esquema 2, las cetonas obtenidas mediante este método contienen un nuevo grupo alquilo proveniente del trialquilborano. En esta metodología, los trialquilboranos fueron preparados *in situ*, a partir del correspondiente alqueno, mediante una reacción de hidroborcación.



Esquema 2. Síntesis de α -alquilcetonas descrita por Hooz.

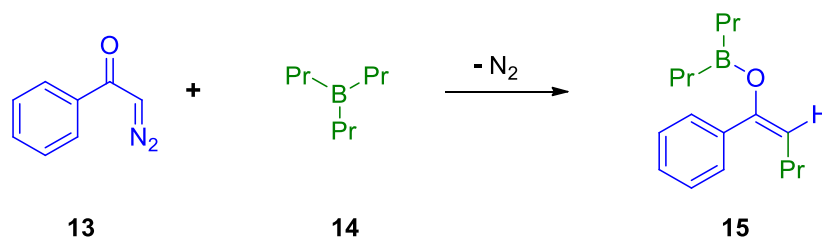
2.1.1 Mecanismo de la reacción de Hooz

El mecanismo de la reacción propuesto por Hooz se muestra en el Esquema 3. El primer paso involucra el ataque nucleofílico por parte de la diazocetona hacia el trialquilborano. Este ataque da lugar a la formación de la especie zwitteriónica **11**. En un segundo paso se lleva a cabo una migración 1,2 de uno de los grupos alquilo del borano, hacia el carbono alfa; dando lugar al desprendimiento de una molécula de nitrógeno y a la formación de un boril derivado **12**. Finalmente, el producto se forma después de someter la mezcla de reacción a una hidrólisis básica.



Esquema 3. Mecanismo propuesto por Hooz

Por su parte, Wojtkowski y Pasto⁸ analizaron la reacción entre diazoacetofenona y tripropilborano con el fin de elucidar el mecanismo de la reacción entre un diazocompuesto y un trialquilborano.



Esquema 4. Identificación del enol de boro.

Mediante experimentos de RMN ^{11}B y RMN 1H les fue posible identificar la especie **15** como intermediario de la reacción, al cual llamaron viniloxiborano. Sin embargo, en la literatura también se le refiere a esta especie como enol de boro, enol borinato o bien como enolato de boro. En este estudio no fue posible demostrar la formación

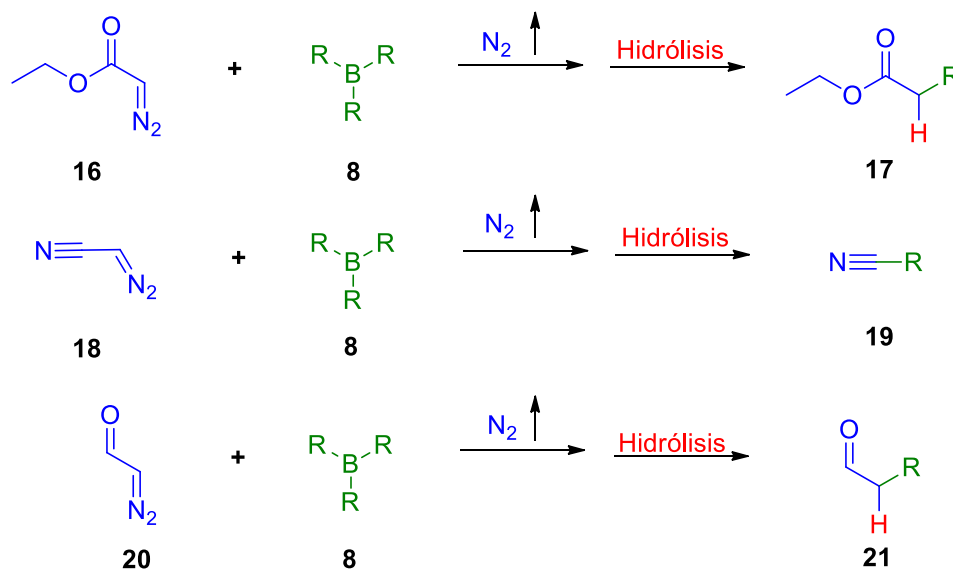
del boril derivado **12** descrito por Hooz, ya que de acuerdo a lo comunicado por Wojtkowski, probablemente esta especie es un producto cinético que se reordena rápidamente para formar el enol de boro.

La existencia del enol de boro como intermediario de la reacción, fue respaldada por Hooz y colaboradores,⁹ ya que al realizar un espectro de IR al crudo de la reacción entre diazoacetaldehído y tributilborano, previo al paso de hidrólisis, observaron una señal en 1670 cm⁻¹, correspondiente a la frecuencia de vibración de un éter de enol. Mientras que la banda en 1730 cm⁻¹ correspondiente a la frecuencia de vibración de un grupo carbonilo de aldehído no fue observada.

A partir de estos experimentos es que se conoce la forma en la que opera la reacción de Hooz.

2.1.2 Uso de otros sustratos en la reacción de Hooz

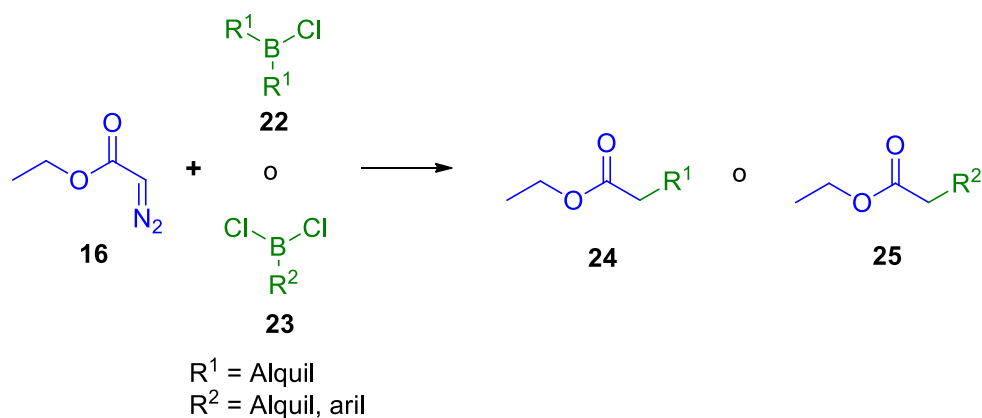
Una vez establecida la síntesis de cetonas, el mismo Hooz y su equipo de colaboradores, ampliaron el alcance de la reacción al utilizar distintos tipos de diazocompuestos, entre ellos, diazoacetato de etilo,¹⁰ diazoacetoneitrilo¹⁰ y diazoacetaldehído⁹ para obtener ésteres, nitrilos y aldehídos homologados, respectivamente.



Esquema 5. Síntesis de ésteres, nitrilos y aldehídos.

Al igual que en la síntesis de cetonas, los trialquilboranos utilizados por Hooz en la síntesis de ésteres, nitrilos y aldehídos, fueron sintetizados mediante una reacción de hidroboración del alqueno correspondiente. Como es conocido, esta reacción da lugar a la formación de dos regioisómeros,¹¹ por lo tanto, en algunos casos se observó la formación del producto de la migración del grupo alquilo secundario. De manera general, estas tres reacciones se llevan a cabo a temperaturas entre 0 y 25 °C en THF y los rendimientos se ven afectados cuando el grupo R del trialquilborano es más voluminoso.

En 1973, H. C. Brown utilizó dialquilcloroboranos¹² como una alternativa al uso de trialquilboranos. (Esquema 6). Como se mencionó anteriormente, cuando el grupo alquilo del borano es voluminoso la velocidad y el rendimiento de la reacción se ven disminuidos, sin embargo, con el uso de alquildicloroboranos se obtienen mejores resultados, ya que se aumentan los rendimientos y se reducen los tiempos de reacción. Probablemente, lo anterior se deba al mayor carácter electrofílico de los alquildicloroboranos, lo que favorece el ataque nucleofílico del diazocompuesto hacía el borano.



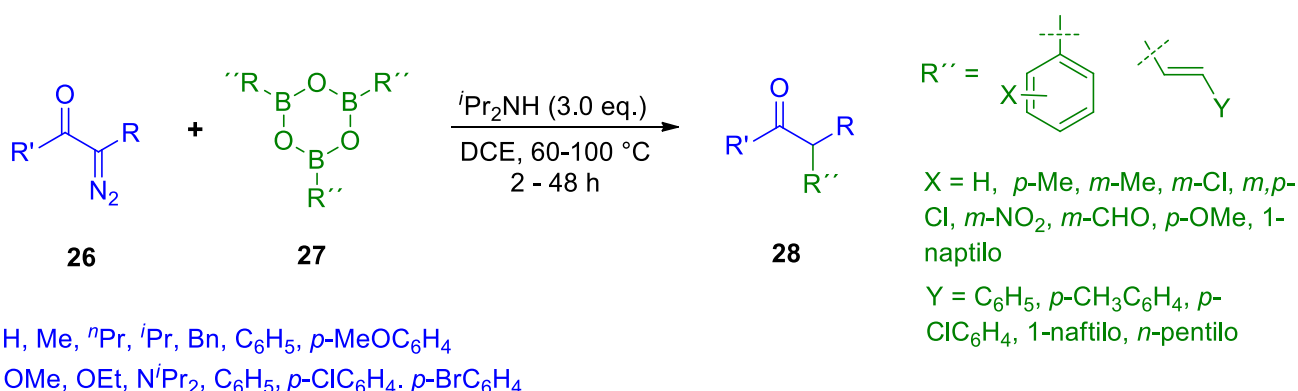
Esquema 6. Uso de dialquilcloroboranos, alquildicloroboranos y arildicloroboranos.

Por su parte, Hooz evaluó el comportamiento de distintos alquil y arildicloroboranos con diazoacetato de etilo,¹³ obteniendo mejores rendimientos al utilizar arildicloroboranos. Esto puede deberse a la mayor capacidad de migración de los

grupos fenilo con respecto a los alquilo. Sin embargo, con el uso de este tipo de boranos se obtiene como subproducto de la reacción el compuesto formado por la migración 1,2 de uno de los átomos de cloro.

Posteriormente, Brown y Salunkhe¹⁴ describieron la reacción entre alquenildicloroboranos con diazoacetato de etilo en éter a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ para obtener ésteres β,γ -insaturados.

En 2009, Wang¹⁵ y colaboradores reportaron la arilación y vinilación de compuestos α -diazocarbonílicos utilizando aril y vinilboroxinas (Esquema 7). La reacción se lleva a cabo en DCE y requiere de temperaturas de 60 a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, además del uso de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ como base (3.0 eq). De acuerdo a los autores, la base sirve para neutralizar los derivados de ácido borónico formados durante la reacción. Bajo estas condiciones de reacción se pueden utilizar distintos tipos de diazocompuestos como diazoésteres, diazocetonas y diazoamidas, terminales y no terminales. De manera general, los rendimientos se ven favorecidos cuando se tiene un grupo electroattractor en el anillo aromático de la boroxina y grupos electrodonadores en los diazocompuestos.

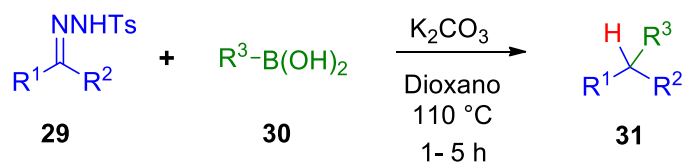


Esquema 7. Síntesis de α -aril y vinilcetonas por Wang.

En el mismo año, Barluenga y colaboradores¹⁶ describieron un acoplamiento entre ácidos borónicos y diazoalcanos generados *in situ* a partir de tosilhidrazonas.

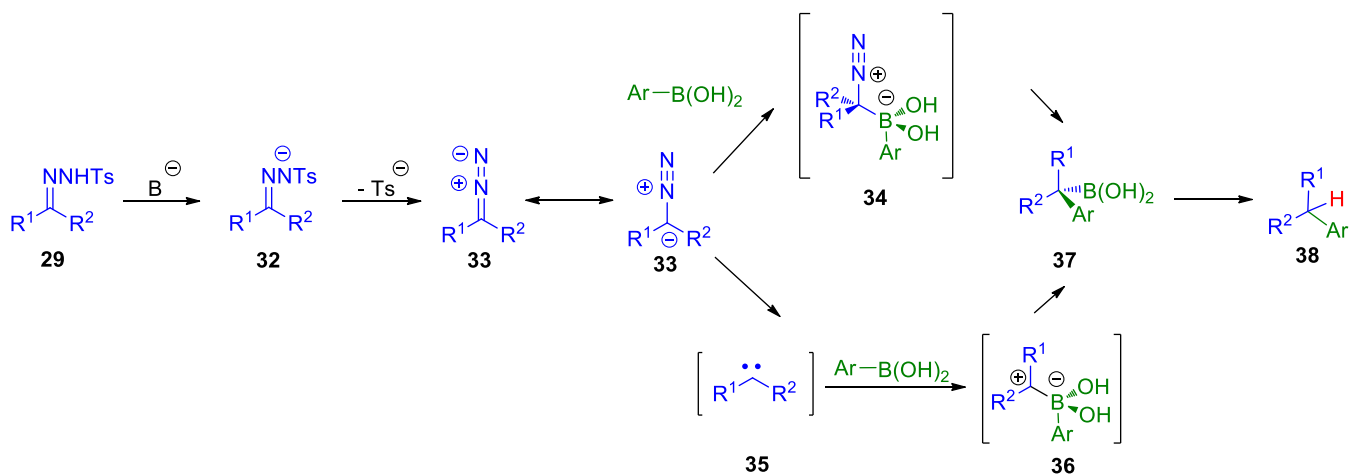
Los diazoalcanos utilizados fueron generados por medio del calentamiento de las tosilhidrazonas, provenientes de cetonas y aldehídos, en presencia de una base. En cuanto a los ácidos borónicos, se utilizaron ácidos aromáticos, alifáticos y alquénílicos. Los autores desarrollaron, además, un proceso *one pot*, partiendo de la cetona o del aldehído, formando la hidrazona *in situ*.

Las condiciones de reacción toleran diversos grupos funcionales presentes en los sustratos, por ejemplo, aldehídos, cetonas, aminas, nitrilos y halógenos, incluso la presencia de protones relativamente ácidos de indoles e imidazoles.



Esquema 8. Acoplamiento entre diazoalcanos y ácidos borónicos.

El mecanismo de la reacción propuesto por Barluenga se muestra en el Esquema 9. En este caso la reacción no procede mediante la formación de un enol de boro.



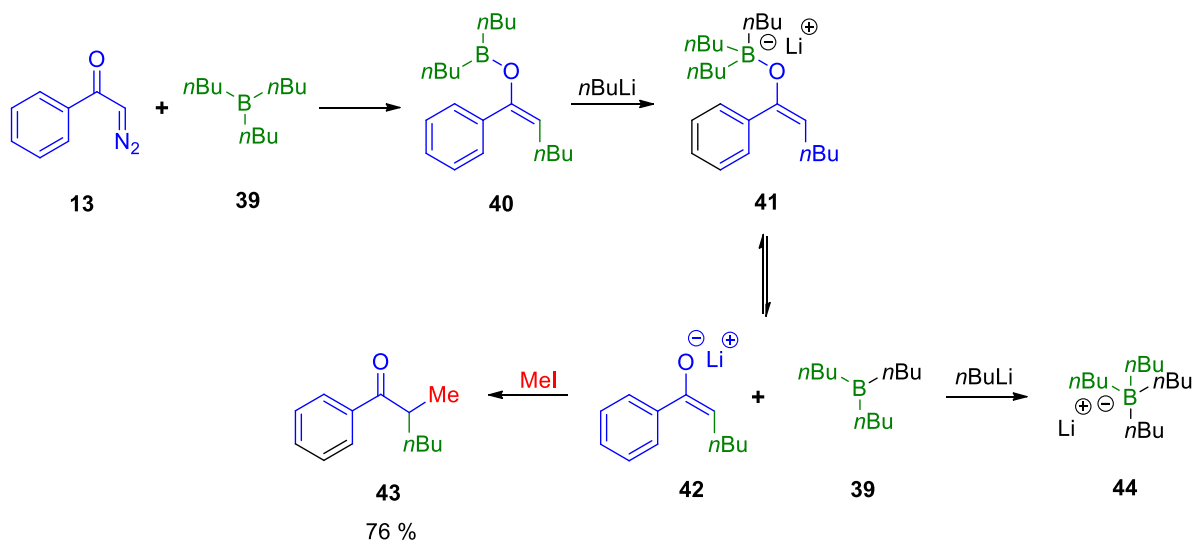
Esquema 9. Mecanismo de reacción propuesto por Barluenga.

2.1.3 Aplicaciones sintéticas de la reacción de Hooz

Una vez establecido el mecanismo de la reacción entre un compuesto α -diazocarbonílico y un alquilborano, los químicos orgánicos sintéticos comenzaron a aprovechar la naturaleza nucleofílica del enol de boro, el cual, puede ser “atrapado” sí en el medio de la reacción se encuentra presente algún electrófilo. El equipo de investigación de Wojtkowski¹⁷ fue el primero en aprovechar estos intermediarios, ya que pudieron llevar a cabo la alquilación de enoles de boro utilizando halogenuros de alquilo como electrófilos (Esquema 10).

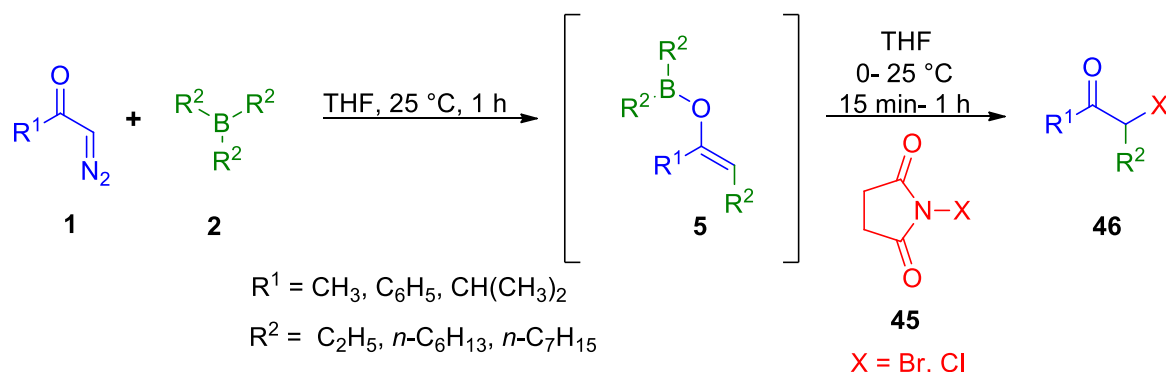
En esta reacción se adiciona $n\text{BuLi}$ para formar una especie tetracoordinada de boro, la cual se encuentra en equilibrio con un enolato de litio y tributilborano. Finalmente, el enolato de boro formado reacciona con el halogenuro de alquilo mediante una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ para formar una cetona dialquilada.

Aunque los sustratos utilizados en esta metodología se limitaron a unos cuantos, la reacción resulta interesante desde el punto de vista de que se evita la formación de regioisómeros y de polialquilaciones, un problema común en este tipo de reacciones.



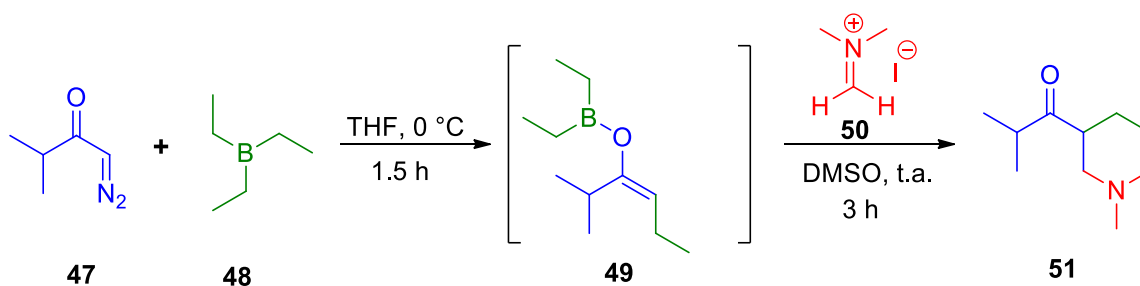
Esquema 10. Alquilación de enoles de boro.

Por su parte, el equipo de investigación de Hooz aprovechó la reacción al adicionar al sistema α -diazocompuesto/ R_3B varios electrófilos. Por ejemplo, utilizaron NBS y NCS para obtener α -bromocetonas y α -clorocetonas, respectivamente¹⁸ (Esquema 11). Al igual que la alquilación del enol de boro realizada por Wojtkowski, en este caso también se evita la formación de regioisómero y de productos de polihalogenación. Cabe resaltar que es necesario realizar la reacción bajo condiciones totalmente anhidras debido a la tendencia del enol de boro a hidrolizarse, de lo contrario puede haber una disminución en el rendimiento. Los tiempos de reacción van de 15 minutos cuando se utiliza NBS, a 1 hora cuando se utiliza NCS, mientras que los rendimientos son similares para ambos halógenos.



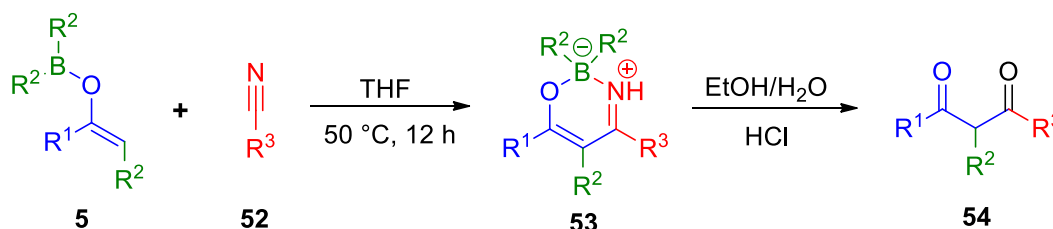
Esquema 11. Síntesis de α -bromocetonas y α -clorocetonas

El mismo grupo de investigación desarrolló una metodología para sintetizar compuestos β -aminocarbonílicos de manera regioespecífica, empleando yoduro de dimetilmetilenamonio (Sal de Eschenmoser (**50**)) como electrófilo.¹⁹



Esquema 12. Síntesis de bases de Mannich

Más adelante, en 1982, Hooz y colaboradores²⁰ reportaron la síntesis de β -dicetonas, empleando una reacción de entre enoles de boro y nitrilos. De nuevo, los enoles de boro son generados *in-situ* mediante el sistema α -diazocetona/ R_3B , los cuales reaccionan con los nitrilos correspondientes para dar lugar a la formación de la boroxazina **53**. Finalmente, la boroxazina se hidrolizada para formar la β -dicetona final (**54**) en excelentes rendimientos (Esquema 13).

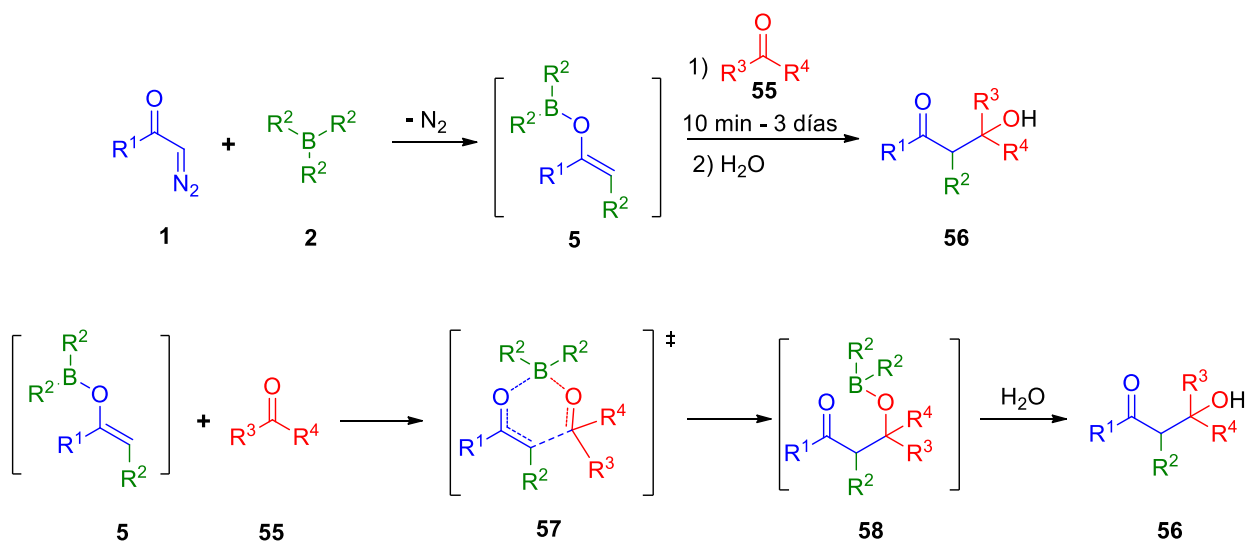


R^2 = Butilo, H, Ciclopentilo
 R^1 = Propilo, Pentilo, Ciclohexilo
 R^3 = Metilo, Etilo

Esquema 13. Síntesis de β -dicetonas empleando la reacción de Hooz.

Del mismo modo desarrollaron un método para la síntesis de ésteres propargílicos a partir de diazoacetato de etilo y trialquenilboranos.²¹ En esta metodología los boranos fueron generados *in-situ* a partir del correspondiente acetiluro de litio (formado a partir del alquino y *n*BuLi) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a -20 °C. Los ésteres propargílicos finales se obtuvieron en rendimientos del 63 al 93 %. En el mismo trabajo estos ésteres β,γ -acetilénicos se transformaron en los correspondientes γ -cetoésteres mediante la hidratación del alquino promovida por Hg^{2+} .

Por su parte, Mukaiyama y colaboradores estudiaron varios métodos para la formación de viniloxiboranos (enoles de boro) y su uso como intermediarios útiles en síntesis orgánica.²² Por ejemplo, reportaron la adición de enoles de boro formados a partir de α -diazocetonas al grupo carbonilo de aldehídos y cetonas para obtener compuestos β -hidroxicarbonílicos bajo condiciones suaves de reacción (Esquema 14).²³



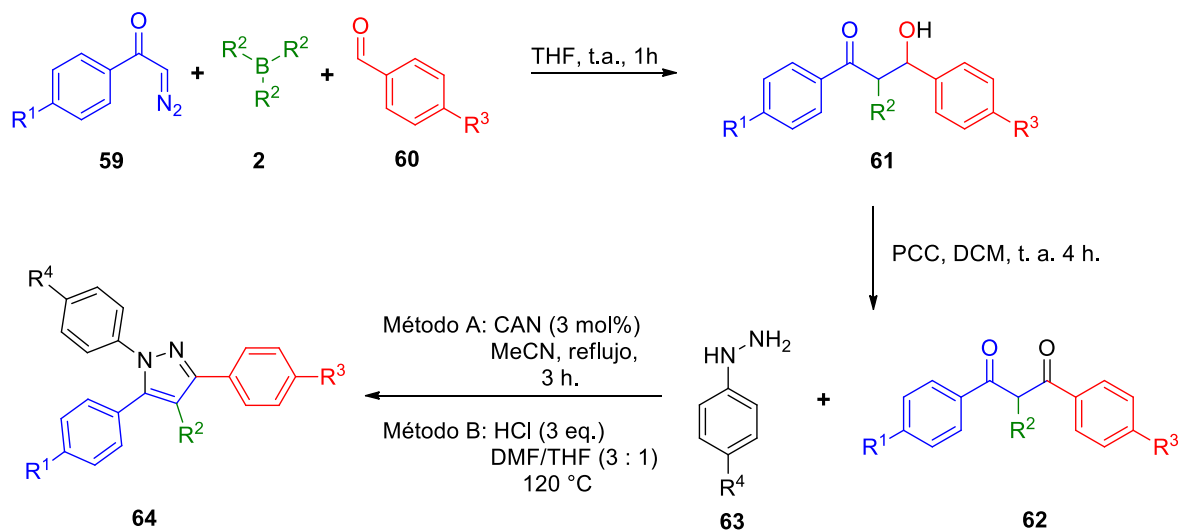
Esquema 14. Síntesis de compuestos β -hidroxicarbonílicos mediante la reacción de Hooz.

La reacción se lleva a cabo en THF a temperatura ambiente. La influencia que tienen los compuestos carbonílicos utilizados sobre el rendimiento y el tiempo de reacción es evidente, ya se obtienen mejores rendimientos en menor tiempo con aldehídos que con cetonas. En cuanto a los diazocompuestos, se obtienen mejores resultados con diazoacetofenona. Mecánicamente, los autores proponen la formación de un estado de transición hexacíclico, tal como se muestra en el Esquema 14, que da lugar a la formación del oxiborano **58**. Finalmente la hidrólisis de esta especie da forma el compuesto β -hidroxicarbonílico. También utilizaron diazoacetato de etilo y diazotioacetato de bencilo, para obtener β -hidroxiésteres²³ y β -hidroxitioésteres,²³ respectivamente.

Entre otras aplicaciones realizadas por Mukaiyama se encuentran la adición de enoles de boro a ésteres y amidas derivadas del ácido fórmico, así como la adición a nitrilos.²⁴

Recientemente, en nuestro grupo de investigación²⁵ se utilizó la reacción de Hooz como una herramienta para la síntesis de 1,3,5-triaril-4-alkilpirazoles y 1,3,4,5-tetraarilpirazoles en una secuencia de tres reacciones. La primera de ellas consiste en la formación de compuesto β -hidroxicarbonílico por medio de la reacción de una α -diazocetona, un borano y un aldehído. Posteriormente, el aldol es oxidado para

obtener la 1,3-dicetona, a partir de la cual se genera el correspondiente pirazol a través de una condensación con una hidrazina.



Esquema 15. Síntesis de 1,3,5-triaril-4-alkilpirazoles y 1,3,4,5-tetraarilpirazoles

Esta metodología se utilizó para sintetizar el compuesto PPT (Fig. 2), un modulador selectivo del receptor de estrógeno, el cual presenta un amplio rango de acción tanto agonista como antagonista en diferentes tejidos y órganos.

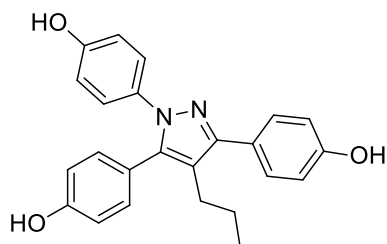
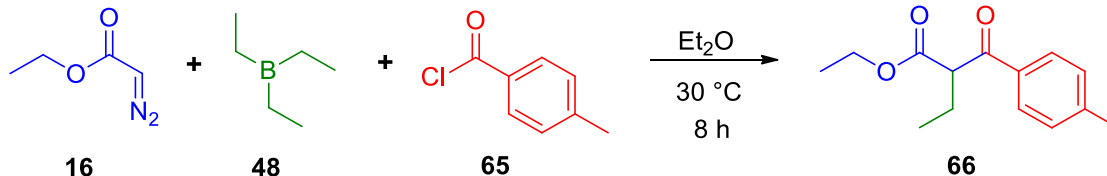


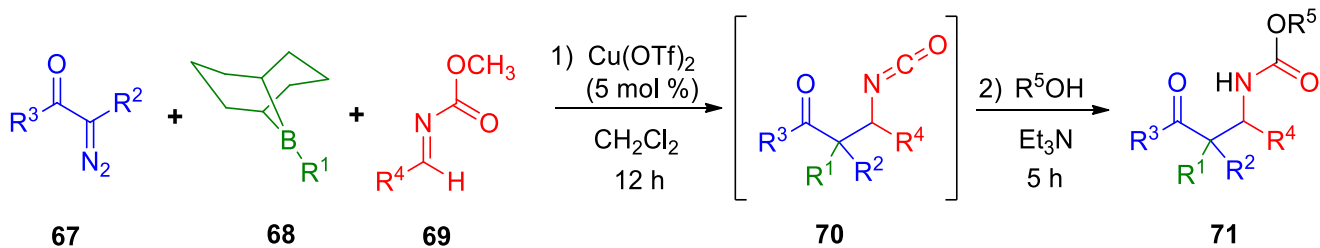
Fig. 2. Propilpirazoltriol (PPT)

También se han preparado β -cetoésteres mediante la reacción de cloruros de ácido y enoles de boro derivados de diazoésteres y boranos²⁶ (Esquema 16). En esta reacción se utilizaron varios alquilboranos como etil, pentil, ciclohexil, bencil y alilborano, así como trifenilborano.



Esquema 16. Síntesis de β -cetoésteres mediante la reacción de Hooz.

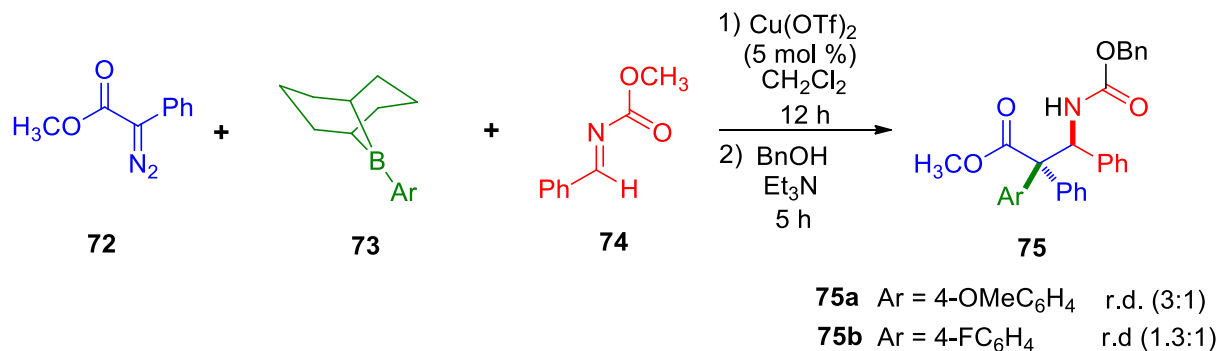
En 2011, Schaus y Luan²⁷ reportaron una reacción de condensación tipo Mannich entre diazoésteres, aril-9-BBN y carbamoilimas, catalizada por Cu (II). Como es de suponerse, la reacción comienza con la formación de un enol de boro, el cual ataca a la carbamoilimina para obtener, inesperadamente, un isocianato como producto principal. Cuando se adiciona al medio de reacción un alcohol, el isocianato puede ser transformado convenientemente en un carbamato.



Esquema 17. Síntesis de compuestos β -aminocarbonílicos utilizando la reacción de Hooz.

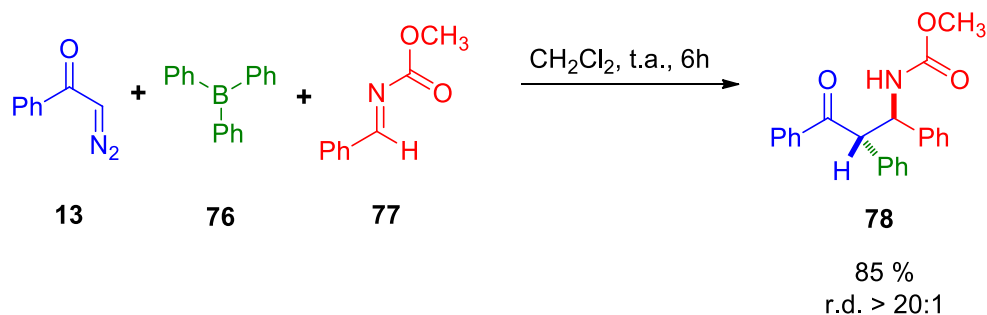
En algunos casos, la reacción procede de manera estereoselectiva, sin embargo, la diastereoselectividad observada es moderada hacia la formación del producto de la adición *syn*, a pesar de que se observó únicamente la formación del enol *E*, la cual se determinó mediante su aislamiento por medio de la obtención del correspondiente enol de silicio utilizando trimetilsililimidazol. Con base en la baja diastereoselectividad observada, los autores propusieron una adición hacia la imina que se lleva a cabo en varios pasos debido a la presencia de un ácido de Lewis, y

no mediante un estado de transición tipo silla. En el Esquema 18 se muestran algunos de los resultados obtenidos.



Esquema 18. Diastereoselectividad en función del sustituyente del borano.

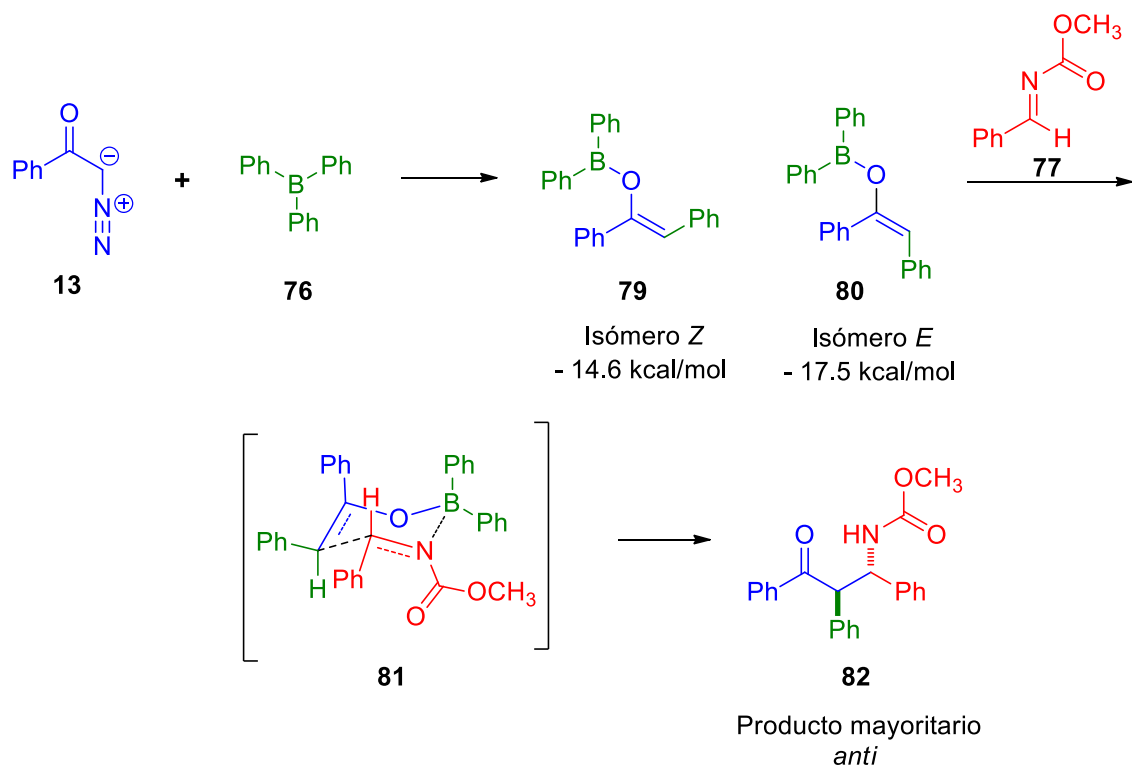
Recientemente, en 2014, Wang y colaboradores²⁸ reportaron una condensación diastereoselectiva tipo Mannich utilizando un sistema muy similar al manejado por Schaus y Luan, con la excepción de que se cambió la fuente de borano y se evitó el uso de un ácido de Lewis para catalizar la reacción. En todos los casos se reporta la formación del diastereómero *anti* en una relación diastereomérica 20:1



Esquema 19. Síntesis diastereoselectiva de compuestos β-aminocarbonylicos.

El mecanismo de esta reacción propuesto por los autores implica la formación del enol de boro *E*. Dicha afirmación se apoyó en los trabajos anteriores realizados por Hooz y Schaus, además, se respaldó mediante cálculos teóricos que demostraron

que el isómero *E* es más estable que el isómero *Z* por 2.9 kcal/mol. Finalmente, la adición a la imina procede por medio de un estado de transición de Zimmerman-Traxler para formar la β-cetoamina *anti*.



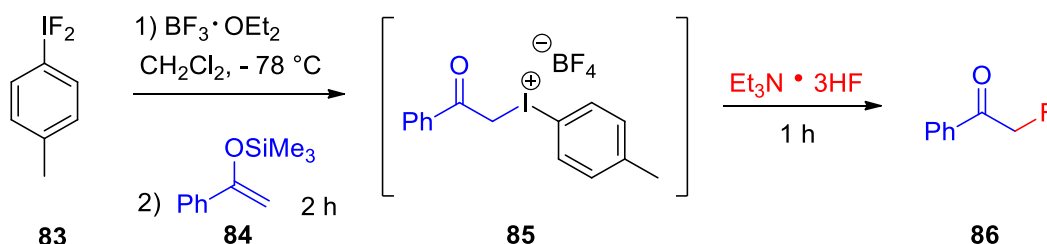
Esquema 20. Mecanismo de la reacción de formación de los compuestos β-aminocarbonílicos.

2.2 Síntesis de α-fluorocetonas

2.2.1 Síntesis de α-fluorocetonas mediante fuentes nucleofílicas de flúor

En 2005, Hara y colaboradores²⁹ reportaron la obtención de α-fluorocetonas mediante la fluoración del correspondiente silil enol éter. De acuerdo a los autores, el intermediario clave de la reacción es una sal de iodonio **85** formada a partir del silil enol éter, difluoruro de iodotolueno y eterato de trifluoruro de boro (Esquema 21). Esta sal, en presencia de una fuente de iones fluoruro produce la α-fluorocetona. El agente fluorante utilizado es un complejo de trietilamina con ácido fluorhídrico (Et₃N•2HF). Mediante esta metodología es posible llevar a cabo la

formación de metilcetonas, metilencetonas así como de algunas cetonas cíclicas monofluoradas. La principal desventaja de este proceso es el uso de ácido fluorhídrico, un compuesto altamente tóxico y corrosivo.

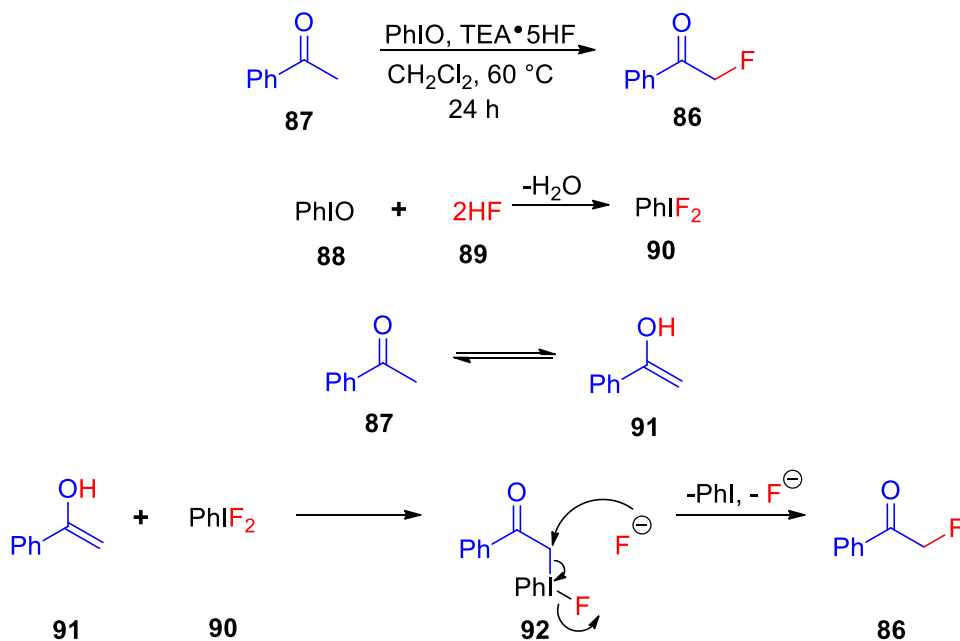


Esquema 21. Síntesis de α -fluorocetonas reportada por Hara y colaboradores.

La metodología fue utilizada en la síntesis de 2-fluorocolestan-3-ona (análogo fluorado del colesterol), con el fin de evaluar el mecanismo metabólico de estos análogos fluorados de esteroides.

Recientemente, Kitamura y colaboradores³⁰ reportaron una reacción de fluoración de derivados de acetofenona. La reacción es promovida por iodosilbenceno (un reactivo de iodo hipervalente) y como agente fluorante se utiliza un complejo de trietilamina y ácido fluorhídrico ($\text{Et}_3\text{N} \cdot 5\text{HF}$).

En el Esquema 22 se ejemplifica el mecanismo utilizando acetofenona como sustrato y iodosilbenceno como promotor de la reacción. El mecanismo inicia con la reacción entre el iodosilbenceno y el ácido fluorhídrico para formar difluoruro de iodobenceno. Por otro lado, la presencia de HF favorece la enolización de la cetona. El enol resultante reacciona con el difluoruro de iodobenceno generado *in situ*, para formar la α -(fenliodonio)acetofenona. Finalmente, el ataque nucleofílico del anión fluoruro, formado en el paso anterior, da como resultado la formación de la α -fluoroacetofenona **86**.



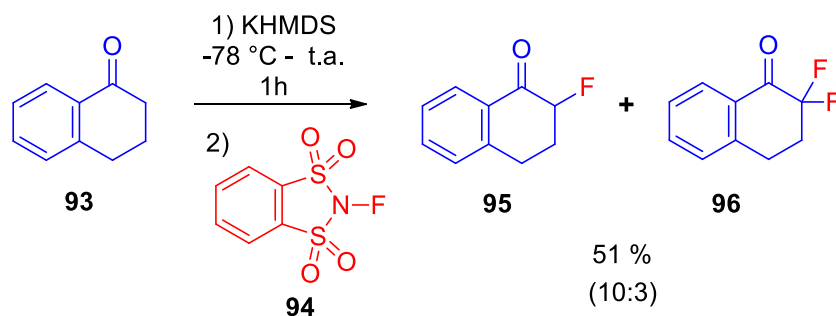
Esquema 22. Mecanismo de la reacción propuesto por Kitamura y colaboradores.

2.2.2 Síntesis de α -fluorocetonas mediante fuentes electrofílicas de flúor

Hace 20 años, Davis y colaboradores reportaron la síntesis de un reactivo utilizado como una fuente electrofílica de flúor. Dicho reactivo, conocido como *N*-fluoro-*o*-bencendisulfonamida (NFOBS) fue utilizado por el mismo Davis en la síntesis de diversos compuestos fluorados³¹.

Por ejemplo, se ha descrito la síntesis de α -fluorocetonas mediante la fluoración del respectivo enolato de litio, sodio o potasio con NFOBS. La reacción se lleva a cabo a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en CH_2Cl_2 y es necesario el uso de 1.2 equivalentes de NFOBS. Para formar los enolatos se utilizan distintas bases como LDA, NaHMDS y KHMDS, obteniéndose mejores rendimientos con los enolatos de litio y sodio.

La principal desventaja de esta metodología es la competencia entre la monofluoración y la difluoración por lo que es necesario un control estricto de las condiciones de reacción para dirigir la reacción hacia la formación de la cetona monofluorada (Esquema 23). Por otro lado, Davis y colaboradores solo utilizaron sustratos en los cuales es posible la formación de un solo enolato, sin embargo, al utilizar sustratos con dos posiciones alfa disponibles, es posible la formación de regioisómeros.



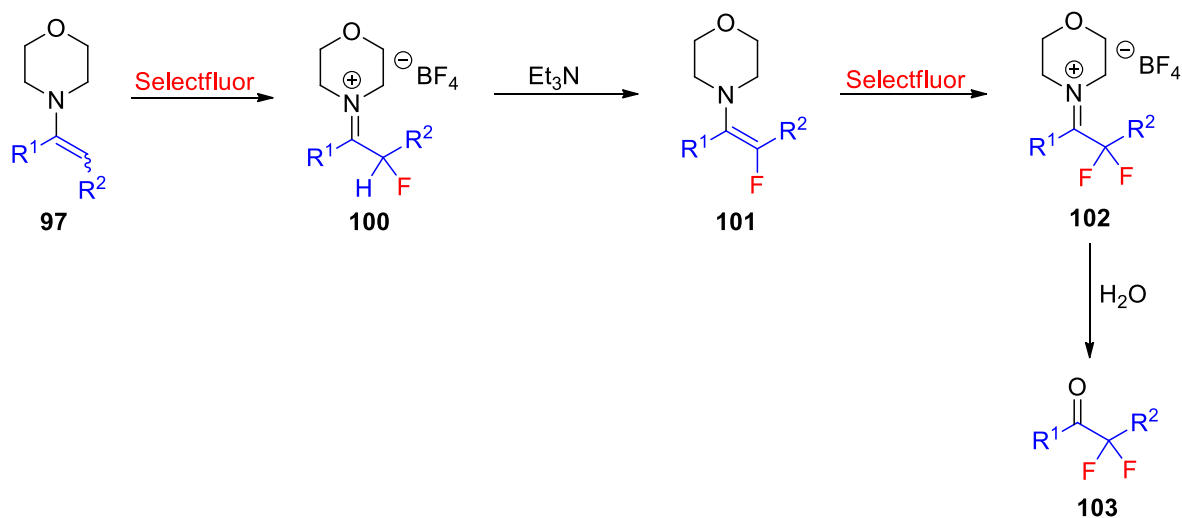
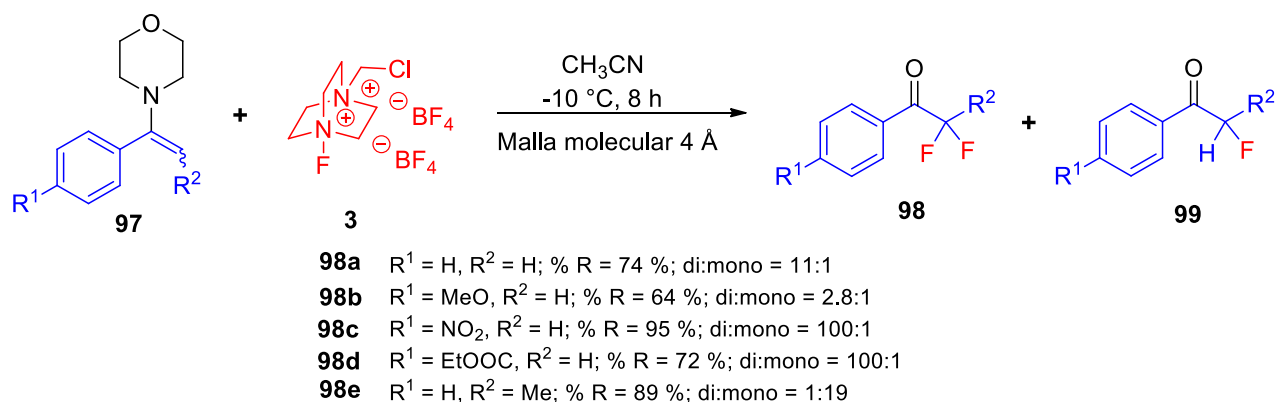
Esquema 23. Síntesis α -fluorocetonas reportada por Davis y colaboradores.

En el mismo trabajo se describió la fluoración de silil enol éteres utilizando NFOBS, obteniendo exclusivamente los productos de la monofluoración. En este caso la reacción procede a temperatura ambiente en CH_2Cl_2 .

En 2005, Shreeve y colaboradores³² reportaron la reacción entre enaminas (derivadas de acetofenona) y Selectfluor[®] para obtener α,α -difluorocetonas. El uso de trietilamina en cantidades estequiométricas es necesario para favorecer la formación del producto de la difluoración.

En el esquema 24 se representa el mecanismo propuesto por los autores. El primer paso es el ataque nucleofílico de la enamina hacia el Selectfluor[®] para formar una sal de iminio. Posteriormente, mediante la desprotonación de la sal de iminio por parte de la trietilamina se forma la enamina monofluorada **101**, el intermediario clave de la reacción. Una vez regenerada la enamina, esta puede reaccionar con un segundo equivalente de Selectfluor[®] para formar una sal de iminio difluorada **102**. Finalmente, la hidrólisis de la sal de iminio produce la α,α -difluorocetona **103**.

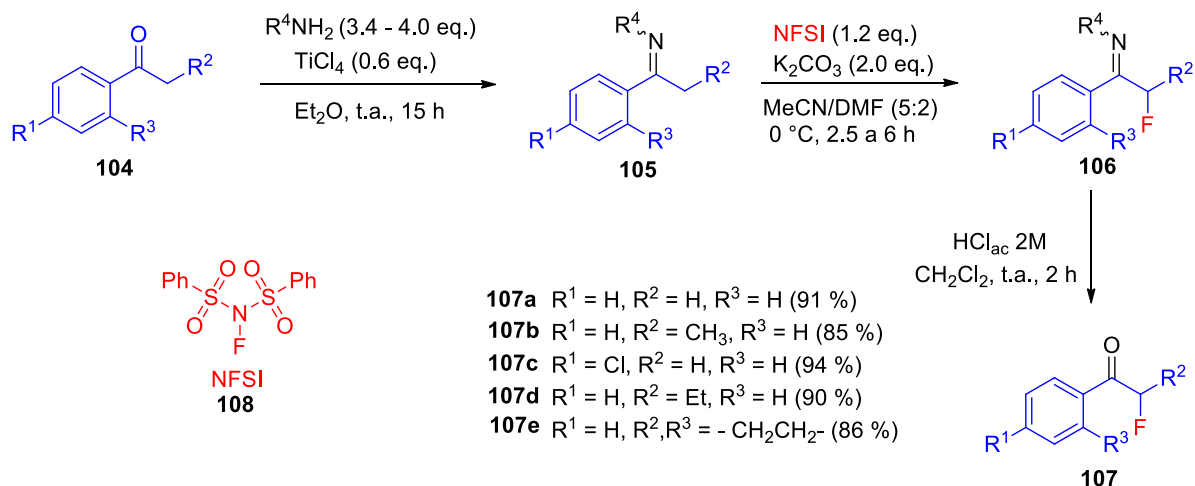
Aunque la reacción va dirigida hacia la obtención del producto difluorado, en algunos casos se forma el producto de la monofluoración. Sin embargo, como puede verse en el Esquema 24, la presencia de grupos electroattractores en R^1 da como resultado la formación únicamente del producto de la difluoración. Presumiblemente, el efecto electroattractor de estos grupos favorece la regeneración de la enamina que da pie a la difluorosustitución.



Esquema 24. Síntesis de α,α -difluorocetonas reportada por Shreeve y colaboradores.

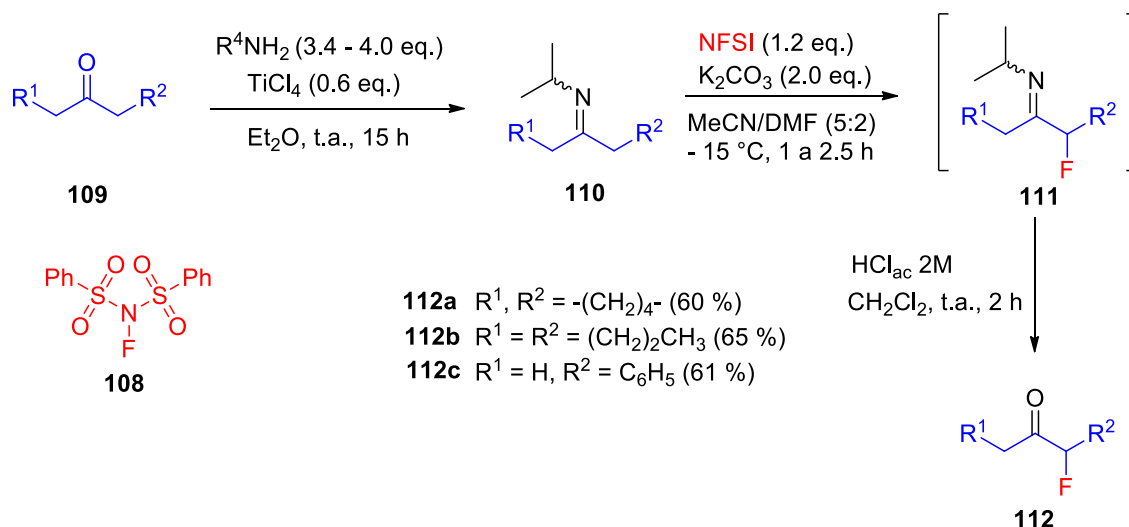
En 2006, De Kimpe y colaboradores³³ describieron un procedimiento para sintetizar α -fluoroiminas por medio de una fluoración electrofílica, utilizando *N*-fluorobencensulfonamina (NFSI) como agente fluorante. Esta metodología permite acceder a α -fluorocetonas después de la hidrólisis de la α -fluoroimina formada. Como se puede ver en el Esquema 25, para obtener la α -fluorocetona final es necesario llevar a cabo una secuencia de tres reacciones a partir de la cetona inicial.

Cabe mencionar que en ausencia de DMF como codisolvente se observa el producto de la difluoración, por lo tanto esta metodología puede ser aplicada a la síntesis de α,α -difluorocetonas de manera selectiva.



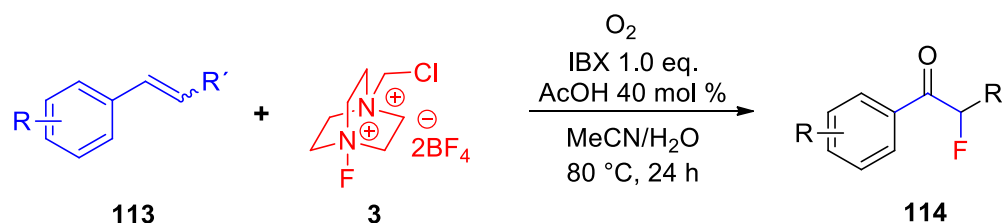
Esquema 25. Síntesis de α -fluorocetonas reportada por De Kimpe y colaboradores.

La misma metodología puede ser aplicada a iminas alifáticas en donde una doble fluoración en posición α y α' es posible. En este caso, los autores reportan que al bajar la temperatura a -15 °C se observa solo el producto de la monofluoración (Esquema 26).



Esquema 26. Síntesis de α -fluorocetonas alifáticas reportada por De Kimpe y colaboradores.

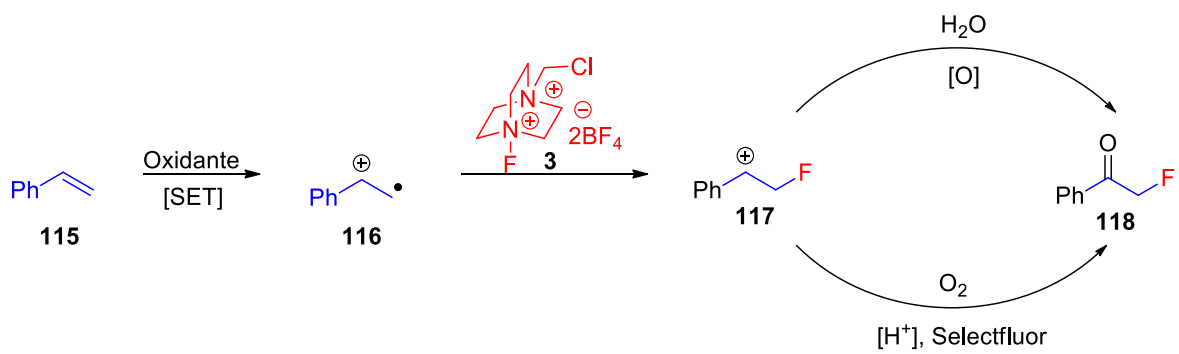
En 2014, Yang y colaboradores³⁴ desarrollaron una reacción de oxifluoración de alquenos, a partir de la cual se obtienen α -fluorocetonas. En este protocolo se utiliza Selectfluor[®] como agente fluorante y oxígeno molecular como cooxidante. Las condiciones de reacción toleran la presencia de diversos grupos funcionales, entre ellos halógenos. Además se puede utilizar alquenos terminales y no terminales (Esquema 27).



Esquema 27. Síntesis de α -fluorocetonas reportada por Yang y colaboradores.

Con el fin de determinar el mecanismo de reacción, los autores realizaron experimentos para verificar la formación de radicales libres, así como experimentos de marcaje isotópico para determinar la fuente donadora del átomo de oxígeno presente en el producto. Aunque los experimentos no son concluyentes, se pudo determinar la formación de radicales libres durante la reacción, ya que ésta se inhibió al adicionar TEMPO al medio de reacción. Adicionalmente, se determinó que existe una competencia entre el oxígeno molecular y el agua por la donación del átomo de oxígeno. Con base en estos experimentos, se muestra el probable mecanismo de la reacción en el Esquema 28.

Bajo las condiciones oxidantes se forma el radical catiónico bencílico por medio de la transferencia de un electrón (SET, por sus siglas en inglés). Posteriormente, este radical reacciona con el átomo de flúor del Selectfluor[®] para formar un α -fluorocatiión. El siguiente paso es la adición del agua al carbocatiión, finalmente un proceso de oxidación da lugar a la formación de la α -fluorocetona.



Esquema 28. Mecanismo de la reacción propuesto por Yang y colaboradores.

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

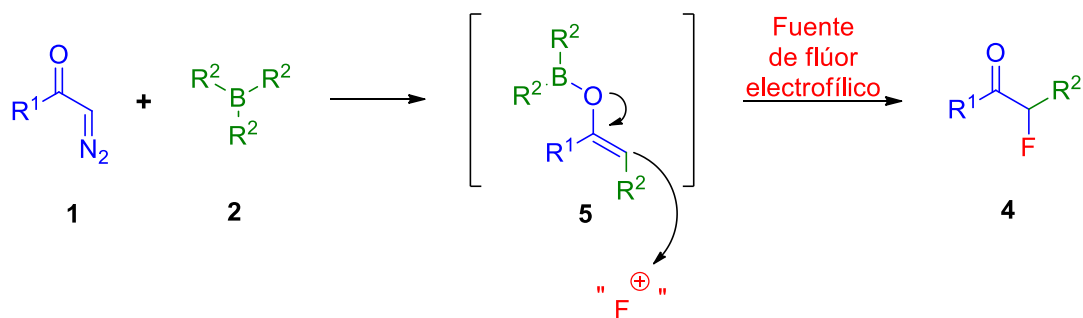
Dadas las propiedades biológicas importantes que despliegan las α -fluorocetonas, es importante el desarrollo de protocolos de síntesis que permitan la obtención de este tipo de moléculas de manera práctica.

Dentro de los métodos reportados en la literatura para la síntesis de α -fluorocetonas, se encuentran los que utilizan reactivos electrofílicos de flúor, los cuales reaccionan con enolatos, enaminas o silil enol éteres. Algunos de éstos protocolos implican el uso de bases fuertes, o bien implican más de un paso de reacción, en algunos casos las difluoraciones son reportadas o bien la formación de regioisómeros. Algo que tienen en común estas metodologías es que se parte de una cetona cuyo esqueleto se encuentra ya formado y es a este esqueleto al que se le adiciona el átomo de flúor.

En el presente trabajo se plantea el desarrollo de una metodología para la preparación de α -fluorocetonas utilizando una reacción entre un compuesto diazocarbonílico, un trialquilborano y un agente electrofílico de flúor, en un proceso tipo Hooz. Las ventajas que este protocolo ofrece son: que no utiliza condiciones básicas, no hay posibilidad de formar regioisómeros y productos de difluoración. Otra ventaja es que la estructura de la cetona final puede ser modificada con facilidad, ya que un fragmento proviene de la diazocetona, otro del borano y el tercero del agente fluorante.

4 HIPÓTESIS

Si se lleva a cabo la reacción de Hooz entre una α -diazocetona y un borano, y en el medio de reacción se adiciona un reactivo electrofílico de flúor, el enolato de boro que se forma como intermediario, puede reaccionar con este reactivo y formar α -fluorocetonas.



Esquema 29. Hipótesis

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

- Desarrollar una metodología para la síntesis de α -fluorocetonas mediante la reacción de tres componentes de Hooz, utilizando una α -diazocetona, un borano y una fuente electrofílica de flúor.

5.2 Objetivos particulares

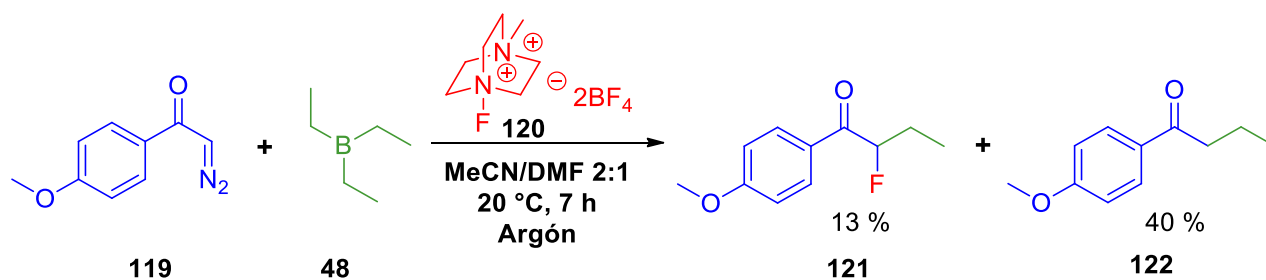
- Encontrar las condiciones óptimas de reacción (temperatura, disolvente, relación estequiométrica, agente fluorante) para la síntesis de las α -fluorocetonas.
- Sintetizar una serie de análogos variando la estructura de la diazocetona y del borano, utilizando las condiciones óptimas de reacción.
- Caracterizar todos los productos obtenidos mediante técnicas espectrométricas (EM) y espectroscópicas (RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{19}F e IR).

6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Desarrollo de la metodología

6.1.1 Experimentos iniciales e identificación del producto

Con base en los objetivos propuestos, se procedió a realizar el estudio de la reacción entre una α -diazocetona, un trialquilborano y un reactivo de flúor electrofílico. Para ello, se utilizó como reactivos modelo 4-metoxidiazoacetofenona **119** (0.5 mmol, 1.0 eq.), trietilborano **48** (0.5 mmol, 1.0 eq.) y el agente fluorante electrofílico **120** conocido como Selectflúor II[®] (0.5 mmol, 1.0 eq.).



Esquema 30. Experimento inicial

Inicialmente, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente utilizando MeCN como disolvente, la elección de éste se basó en trabajos previos que reportan su uso en reacciones que involucran el empleo de Selectfluor[®].³⁵ Sin embargo, debido a la baja solubilidad que presentó el Selectfluor II[®] en nuestro sistema, fue necesario utilizar DMF como codisolvente. Bajo estas condiciones fue posible aislar la cetona **121** en un 13 % de rendimiento. Adicionalmente, se aisló la cetona **122**, producto de la hidrólisis del enol de boro.

Inicialmente, la caracterización de ambas cetonas se realizó mediante RMN ^1H , por ejemplo, el espectro de RMN ^1H de la cetona **121** presentó una señal ddd en un desplazamiento químico de 5.44 ppm, correspondiente a H_a (Figura 3).

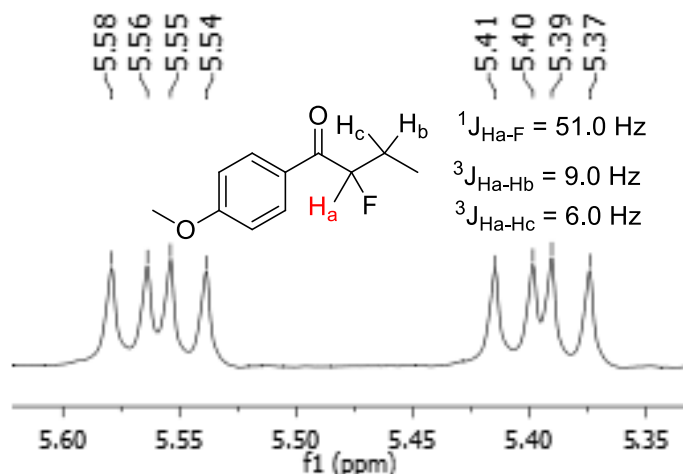


Fig 3. Señal de ^1H RMN de H_a .

Esta señal ddd obtenida para H_a , es producto del acoplamiento con el átomo de flúor así como con cada uno de los hidrógenos diasterotópicos vecinales (H_b y H_c). Estos acoplamientos fueron calculados y los valores obtenidos para las constantes de acoplamiento se muestran en la Figura 3. Como se puede observar, las constantes de acoplamiento de H_a con H_b y H_c son distintas, lo cual puede deberse a la diferencia entre los ángulos diedros que existe entre cada uno de éstos hidrógenos con H_a . Estos resultados fueron cotejados con los reportados en la literatura³⁰ y los valores fueron similares a los observados.

Así mismo, se realizó un experimento de RMN ^{19}F para corroborar la presencia de flúor en la molécula **121**. Como se puede observar en la Figura 4, el espectro de ^{19}F también presenta una señal ddd, con un desplazamiento químico de -185.41 ppm. Esta multiplicidad se debe al acoplamiento entre Flúor con H_a y con los dos hidrógenos diastereotópicos, H_b y H_c . Del mismo modo los valores obtenidos fueron corroborados con los reportados en la literatura³⁰.

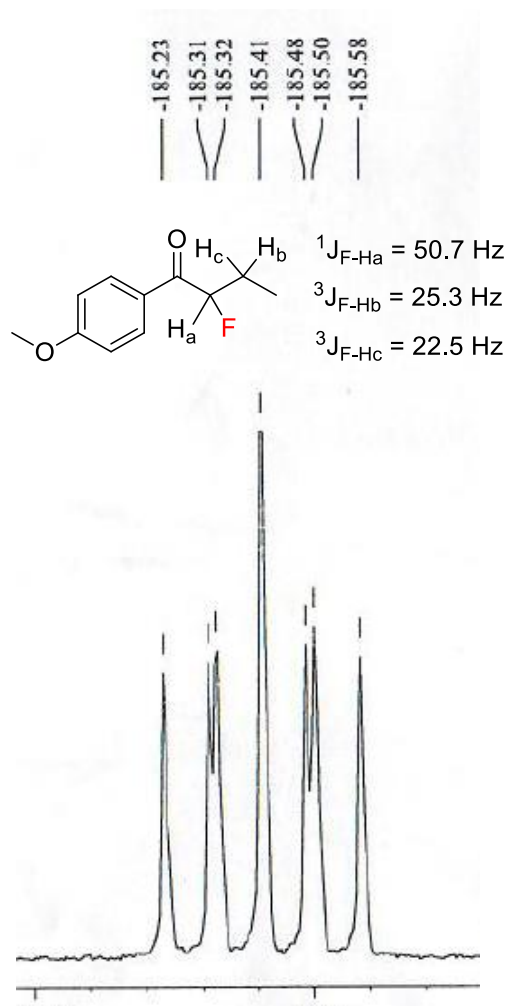


Fig. 4 Espectro de RMN ^{19}F del compuesto **121**.

Finalmente, experimentos de RMN ^{13}C y de espectrometría de masas permitieron la caracterización inequívoca de la cetona **121**.

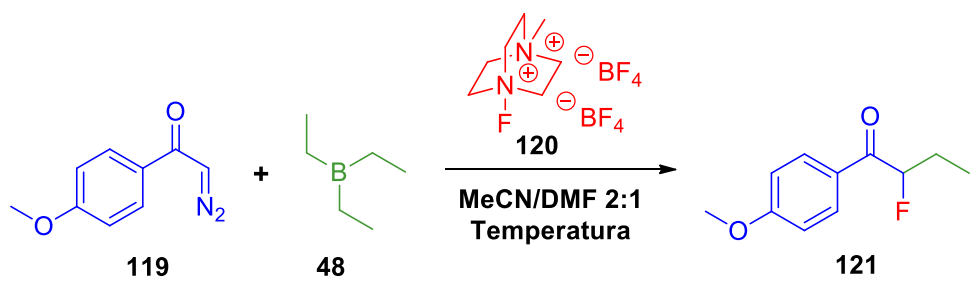
6.1.2 Determinación de las condiciones óptimas de reacción

Tras la obtención del producto esperado, se procedió a optimizar las condiciones de reacción. Para ello se evaluaron diversos parámetros como la temperatura, la relación estequiométrica, el disolvente y el agente fluorante.

6.1.2.1 Efecto de la temperatura

El primer parámetro a evaluar fue el efecto de la temperatura sobre el rendimiento. Para ello, se efectuó la reacción a distintas temperaturas, 85, 0 y -5 °C (Tabla 1). El mejor resultado se obtuvo cuando la transformación se llevó a cabo a 0 °C, obteniendo un rendimiento del 17 % de la cetona deseada.

Tabla 1. Efecto de la temperatura.



Exp.	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	86	4.5	8
2	0	5.0	17
3	-5	7.0	15

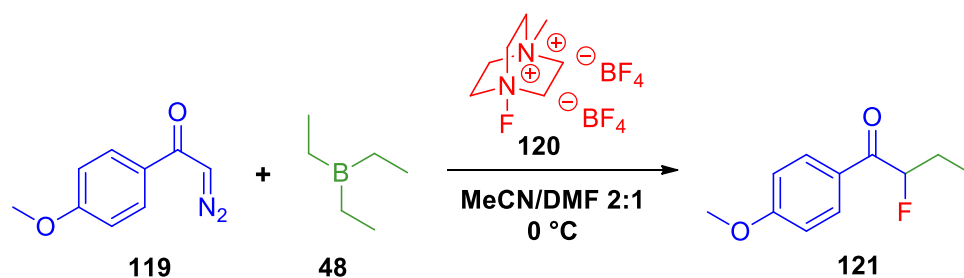
Condiciones de reacción: **119** (0.5 mmol, 1.0 eq.), **48** (0.75 mmol, 1.5 eq.) y **120** (0.5 mmol, 1.0 eq.) usando como disolventes MeCN (4.0 mL) y DMF (2.0 mL), bajo atmósfera de argón.

6.1.2.2 Efecto de la relación estequiométrica

El siguiente parámetro a evaluar fue la relación estequiométrica entre los reactivos. En este caso se observó que a medida que se aumentaban las cantidades de trietilborano **48** y Selectfluor® **120**, el rendimiento de la reacción aumentaba. Resaltan los experimentos 7 (**119**: 0.5 mmol, 1.0 eq.; **48**: 1.25, 2.5 eq.; **120**: 1.0 mmol, 2.0 eq.) y 8 (**119**: 0.5 mmol, 1.0 eq.; **48**: 1.25 mmol, 2.5 eq.; **120**: 1.25 mmol, 2.5 eq.) en los cuales se obtuvo un rendimiento de 40 y 41 %, respectivamente. Si bien el rendimiento obtenido en el experimento 8 es ligeramente mayor con respecto

al rendimiento del experimento 7, se eligieron las condiciones de este último debido a que requiere el uso de una menor cantidad de Selectfluor®. Adicionalmente, el tiempo de reacción del experimento 7 fue menor con respecto al experimento 8.

Tabla 2. Efecto de la relación estequiométrica



Exp.	Equivalentes 119	Equivalentes 48	Equivalentes 120	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
4	1.0	2.0	1.0	6	25 %
5	1.0	2.5	1.0	5	30 %
6	1.0	2.5	1.5	7	35 %
7	1.0	2.5	2.0	3.5	40 %
8	1.0	2.5	2.5	4.5	41 %
9 ^a	1.0	2.5	2.0	3	35 %

Condiciones de reacción: La reacción se llevó a cabo a 0 °C, utilizando como disolventes MeCN (4.0 mL) y DMF (2.0 mL), bajo atmósfera de argón. 1 eq. corresponde a 0.5 mmol. ^aSe utilizó malla molecular 4 Å.

Por otro lado, debido a la sensibilidad del enolato de boro a la presencia de humedad, se efectuó la reacción utilizando malla molecular 4 Å (experimento 9), adicionalmente al uso de disolventes secos en todas las reacciones. No obstante, el uso de malla molecular no significó un aumento en el rendimiento de la reacción si se compara con el experimento 7.

6.1.2.3 Efecto del agente fluorante.

Una vez que se tuvo la temperatura y la relación estequiométrica óptimas, se procedió a evaluar el efecto de los agentes fluorantes sobre el rendimiento de la

reacción. Para esto se utilizó *N*-fluorobencensulfonamina (NFSI) **108** y bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano **3** (Selectfluor®). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Efecto del agente fluorante

Exp.	Agente fluorante	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
10	 108	2.0	0
11	 3	2.5	43

Condiciones de reacción: **119** (0.5 mmol, 1.0 eq.), **48** (1.25 mmol, 2.5 eq.) y un agente fluorante (1.0 mmol, 2.0 eq.) usando como disolventes MeCN (4.0 mL) y DMF (2.0 mL), a 0 °C, bajo atmósfera de argón.

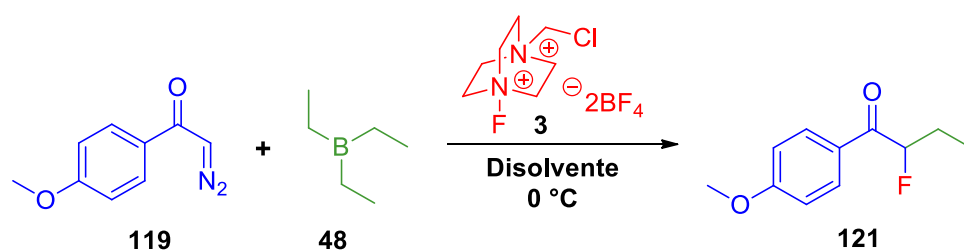
Desgraciadamente, al emplear **108** como sustituto del Selectfluor II® la reacción no procedió de forma exitosa, observándose únicamente la formación de la cetona **122**. Por el contrario, cuando se utilizó Selectfluor® **3**, se obtuvo la cetona **121** con un rendimiento del 43 %. Incluso, este rendimiento es mayor al obtenido utilizando Selectfluor II® **120**, por lo que se decidió utilizar Selectfluor® (**3**) como agente fluorante para la reacción. Una razón por la cual se obtuvo un mayor rendimiento con Selectfluor (**3**) que con selectfluor II® (**120**) se atribuye que el primero presentó una mayor solubilidad en la mezcla de disolventes utilizado. Por otro lado, uno de los factores que pudo haber generado la falta de reactividad de NFSI (**108**) frente al

enol de boro, es el impedimento estérico generado por los grupos cercanos al átomo de flúor, principalmente los átomos de oxígeno de la sulfonamida.

6.1.2.4 Efecto del disolvente

Finalmente, se evaluó el efecto del disolvente. Para esto, se realizó la reacción utilizando algunos disolventes usados comúnmente en síntesis orgánica.

Tabla 4. Efecto del disolvente



Exp.	Disolvente	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
12	Tolueno/DMF	8.0	55
13	DCM/DMF	3.0	43
14	DCE/DMF	3.0	70
15	THF/DMF	3.0	61
16	Éter etílico/DMF	2.5	47
17	DMF ^a	8.0	27

Condiciones de reacción: **119** (0.5 mmol, 1.0 eq.), **48** (1.25 mmol, 2.5 eq.) y **3** (1.0 mmol, 2.0 eq.) a 0 °C, bajo atmósfera de argón. Se usó una relación disolvente/DMF; 4.0 mL/2.0 mL. ^aSe usaron 4 mL de DMF.

Por ejemplo, se utilizó un disolvente de baja polaridad como el tolueno. Así mismo, se utilizaron disolventes de polaridad media como DCM y DCE, así como disolventes etéreos como THF y éter etílico. Cabe mencionar que todos estos disolventes fueron utilizados en una proporción 2:1 con DMF, disolvente que fue necesario utilizar para solubilizar al selectflúor **3**. Finalmente, se utilizó únicamente DMF como disolvente, obteniéndose el rendimiento más bajo registrado en la tabla 4. Como se puede observar en la Tabla 4, el uso de 1,2-dicloroetano en combinación con DMF proporcionó el mejor rendimiento (Exp. 14), por lo que se tomó esta mezcla de disolventes para las condiciones óptimas.

6.1.3 Síntesis de análogos

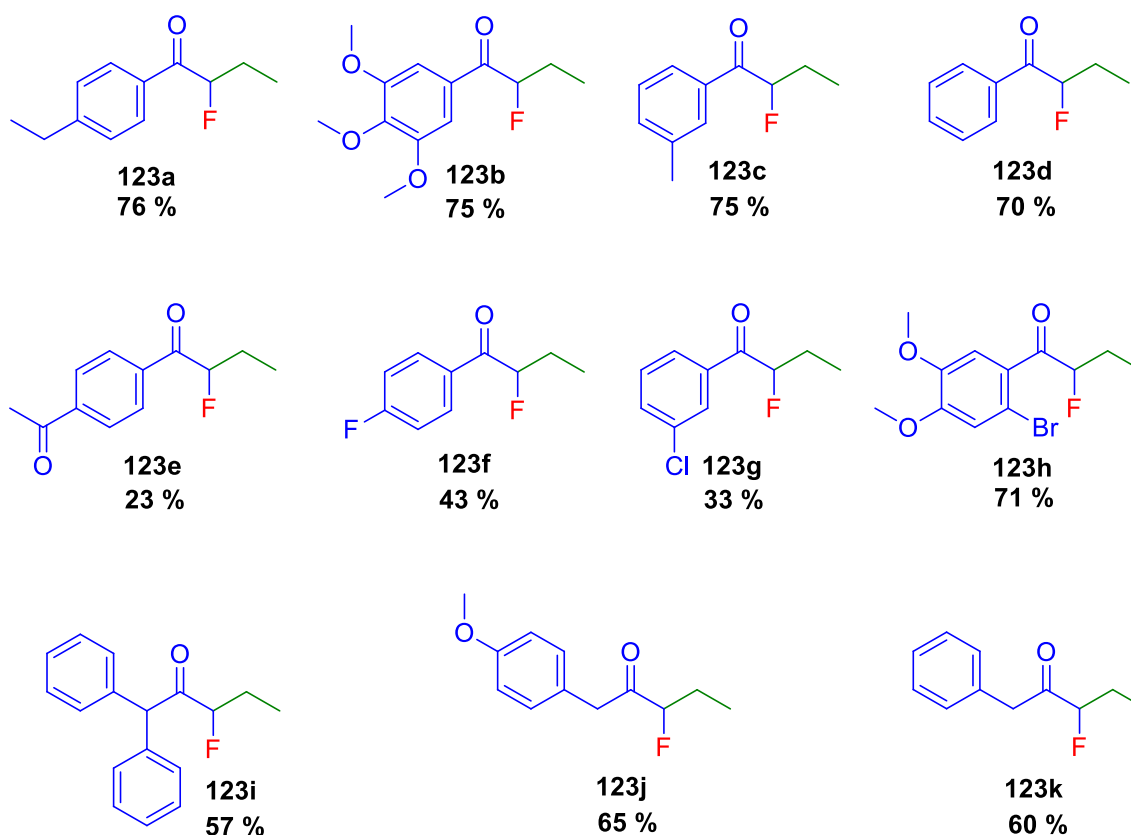
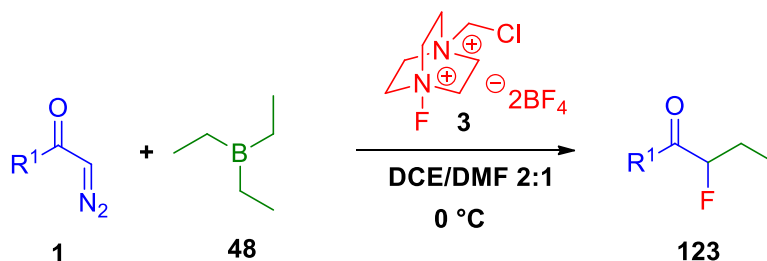
Una vez establecidas las condiciones de reacción, se procedió a evaluar el alcance de la metodología. Con base en esto se sintetizaron distintas α -fluorocetonas mediante la variación de los sustratos utilizados. En primer lugar se probó la reacción entre trietilborano con distintas α -diazocetonas. Para estos ensayos se utilizaron α -diazocetonas aromáticas con grupos electroattractores y electrodonadores en distintas posiciones del anillo aromático, así como α -diazocetonas alifáticas. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.

Como se puede apreciar en la Tabla 5, las condiciones de reacción toleran la presencia de varios grupos funcionales en los sustratos, principalmente halógenos (**123f**, **123g**, **123h**), grupos funcionales importantes, ya que pueden ser utilizados en reacciones posteriores de acoplamiento C-C.³⁶ Además, las condiciones de reacción toleran la presencia de grupos cetona (**123e**), que bajo otras metodologías que involucran condiciones básicas daría lugar a la formación de regioisómeros.³⁰⁻³³

Como se mencionó anteriormente, algunas síntesis de α -fluorocetonas implican el tratamiento de una cetona preformada con una base, para formar el correspondiente enolato, el cual reacciona con la fuente electrofílica de flúor. Esta técnica puede dar lugar a la formación de regioisómeros cuando en la molécula se encuentra más de una posición α disponible. Con base en lo anterior, cabe resaltar la formación de las α -fluorocetonas **123i**, **123j** y **123k**, las cuales no hubiera sido posible sintetizar a partir de los métodos antes mencionados debido a que presentan en su estructura hidrógenos más ácidos en una posición distinta en la que se llevó a cabo la sustitución.

De este modo la síntesis aquí reportada permite la síntesis de α -fluorocetonas de manera regioespecífica sin la necesidad de llevar a cabo controles cinéticos y termodinámicos.

Tabla 5. Síntesis de α -fluorocetonas



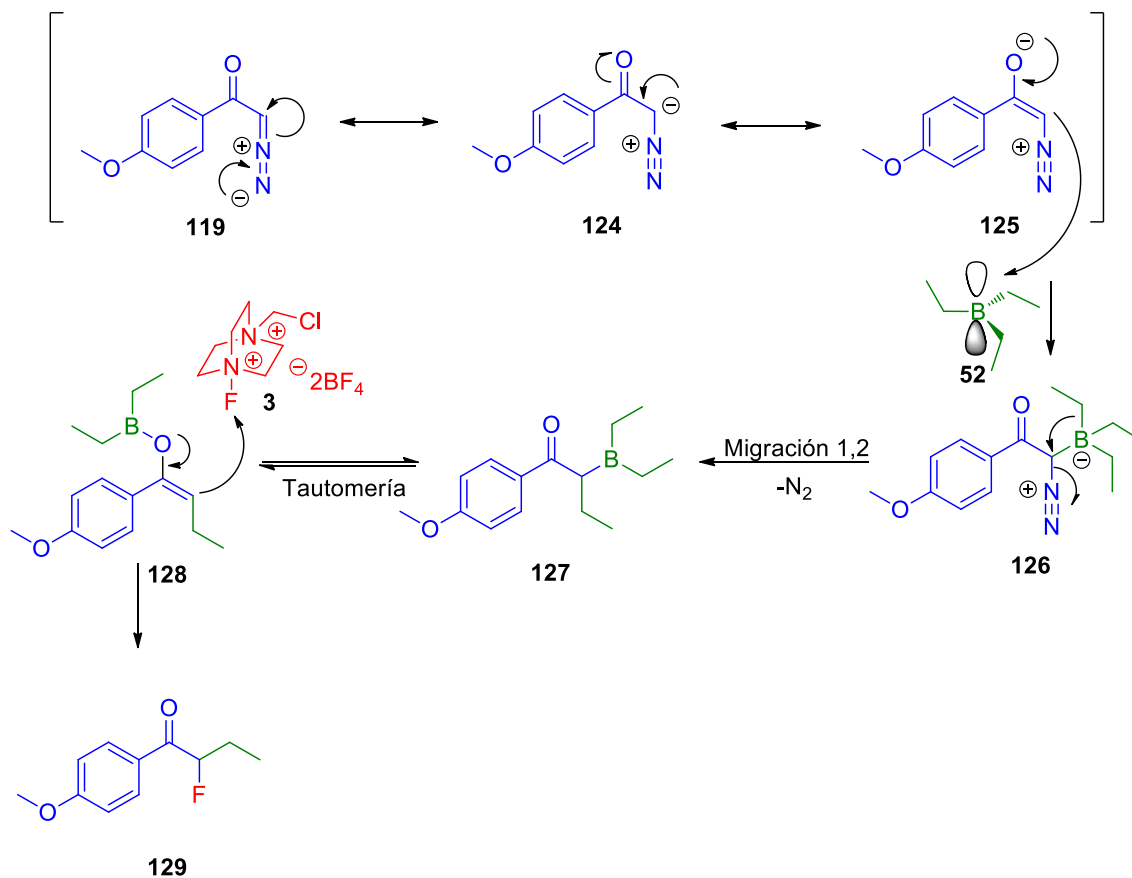
Condiciones de reacción: **1** (0.5 mmol, 1.0 eq.), **48** (1.25 mmol, 2.5 eq.) y **3** (1.0 mmol, 2.0 eq.) a 0 °C, bajo atmósfera de argón. Se utilizó como disolvente DCE (4.0 mL) y DMF (2.0 mL)

Como se muestra en la Tabla 5, los mejores rendimientos fueron obtenidos cuando se utilizaron α -diazocetonas aromáticas con grupos electrodonadores en el anillo (**123a**, **123b** y **123c**). Dicho resultado es consistente con el mecanismo propuesto por Pasto y Wojtkovsk⁸ⁱ, el cual implica como primer paso, un ataque nucleofílico por parte de la α -diazocetona hacia el borano. La presencia de grupos electrodonadores en el anillo aromático aumenta la densidad electrónica del diazocompuesto, favoreciendo el ataque hacia el orbital p vacío del átomo de boro.

Por el contrario, cuando existe un grupo electroattractor en el anillo aromático el rendimiento de la reacción se ve disminuido.

6.1.4 Mecanismo de reacción propuesto

Con base en lo reportado por Pasto y Wojtkowski⁸, el posible mecanismo que tiene lugar en la reacción se muestra en el Esquema 31. El primer paso del mecanismo es el ataque nucleofílico por parte de la α -diazocetona hacia el trietilborano para formar la especie **126**. Posteriormente, se da una migración 1,2 de uno de los grupos etilo provocando la pérdida una molécula de nitrógeno y generando la especie **127**. De acuerdo a Pasto y Wojtkoski⁸, esta especie es un intermediario cinético que se traspone para formar el enol de boro **128**.



Esquema 32. Mecanismo de reacción propuesto.

Finalmente, el enol de boro **128** lleva a cabo un ataque nucleofílico hacia el átomo de flúor del Selectfluor[®] para formar la cetona **129**. La propuesta de este último paso se encuentra basada en los trabajos de Differing³⁷ y Wong,³⁸ quienes argumentaron, con base en hechos experimentales, que la reacción de fluoración con selectfluor procede mediante un mecanismo S_N2.

En el trabajo reportado por Wong³⁸ también se determinó que la *N*-fluorobencensulfonamida reacciona mediante la transferencia de un electrón (SET). Este hecho refuerza la idea de que el ataque nucleofílico por parte del enol de boro hacia el Selectfluor[®] procede también mediante un mecanismo tipo S_N2, ya que cuando se utilizó *N*-fluorobencensulfonamida como agente fluorante no se obtuvo el producto deseado (Tabla 3, Exp. 10).

Es importante mencionar que existe un debate en cuanto al mecanismo de reacción de fluoración con Selectfluor[®],³⁹ ya que existen argumentos a favor del mecanismo S_N2^{37,38} así como a favor del mecanismo que involucra la transferencia de un electrón.⁴⁰

6.2 Alcance de la metodología

Con el fin de ampliar los alcances de la metodología se llevó a cabo la síntesis de α -trifluorometilcetonas bajo las condiciones óptimas de reacción utilizando agentes trifluorometilantes electrofílicos. Para ello se utilizaron dos distintos reactivos; el agente conocido como reactivo de Umemoto **131** y el reactivo de Togni II **132**.

Como puede verse en la Tabla 6, cuando se utilizó el reactivo de Umemoto para sintetizar la α -trifluorometilcetona **130**, no se obtuvo el producto, mientras que cuando se utilizó el reactivo de Togni el rendimiento obtenido fue del 25 %.

Con base en el mecanismo planteado en la sección anterior, en el que se postula que la fluoración del enol de boro procede mediante un mecanismo S_N2, se pueden explicar los bajos rendimientos obtenidos para la trifluorometilación, ya que se

encuentra reportado en la literatura que el reactivo de Umemoto reacciona preferentemente mediante un mecanismo tipo SET.^{41,42}

Tabla 6. Síntesis de α -trifluorometilcetonas

Exp.	Agente trifluorometilante	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
19	 131	6.0	0
20	 132	12.5	25

Condiciones de reacción: **119** (0.5 mmol, 1.0 eq.), **48** (1.25 mmol, 2.5 eq.) y **agente trifluorometilante** (1.0 mmol, 2.0 eq.) a 0 °C, bajo atmósfera de argón. Se utilizó como disolvente DCE (4.0 mL) y DMF (2.0 mL).

Por otro lado, Umemoto⁴³ sugiere que debido al impedimento estérico generado por los tres átomos de flúor, el ataque por parte del nucleófilo se lleva a cabo de manera lateral (*side-on attack*) (Figura 4). Dicho ataque no presenta una orientación favorable, lo cual puede verse reflejado en el bajo rendimiento obtenido.

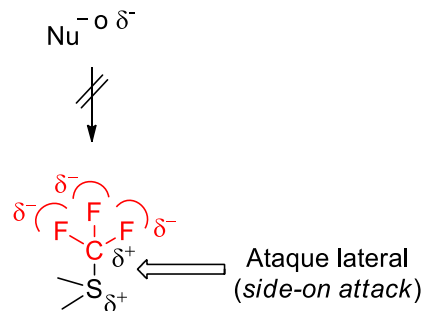


Fig.5 Ataque lateral hacia el reactivo de Umemoto.

Es importante hacer notar que la reacción de trifluorometilación se llevó a cabo utilizando las condiciones óptimas para la síntesis de α -fluorocetonas, por lo que habrán de buscarse las condiciones óptimas para llevar a cabo la síntesis de α -trifluorometilcetonas, con el fin de mejorar los rendimientos para su síntesis.

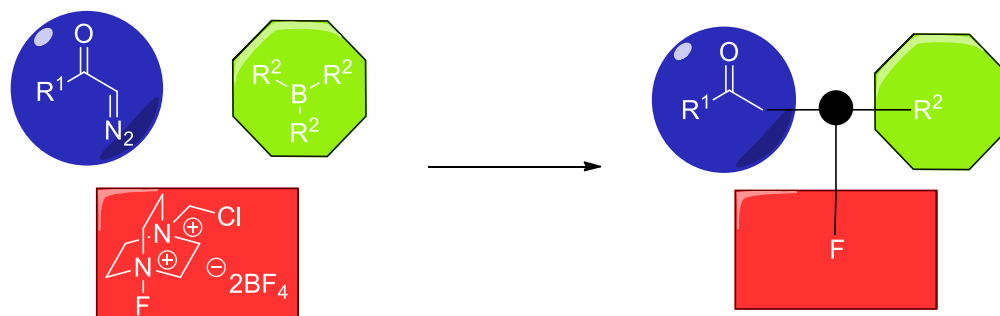
7 CONCLUSIONES

- Se desarrolló una metodología para la síntesis de α -fluorocetonas mediante un sistema de tres componentes: una α -diazocetona, un borano y selectflúor.
- Se encontraron las condiciones óptimas para llevar a cabo la síntesis de las α -fluorocetonas (temperatura, disolvente, relación estequiométrica y agente fluorante).
- Se sintetizó una serie de análogos variando la estructura de la α -diazocetona, no así del borano, donde solo se utilizó trietilborano.
- Todos los productos obtenidos fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas (RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{19}F e IR) y espectrométricas (EM).
- Se amplió el alcance de la metodología al utilizarla en la síntesis de α -trifluorometilcetonas.

8 PERSPECTIVA

La síntesis de α -fluorocetonas descrita en esta tesis, la cual se desarrolló mediante un sistema multicomponente (3 componentes), permite la síntesis convergente de α -fluorocetonas, ya que la cetona final se forma a partir de los fragmentos provenientes de la α -diazocetona, el borano y el agente fluorante.

La diversidad estructural de las α -fluorocetonas obtenidas mediante esta metodología se ampliará en la medida en que sea posible la síntesis y uso de boranos con diversidad estructural.



Esquema 32. Síntesis convergente de α -fluorometilcetonas

Por otro lado, el uso de este sistema permitirá la síntesis de α -trifluorometilcetonas al optimizarse las condiciones de reacción para la obtención de estas sustancias.

9 PARTE EXPERIMENTAL

9.1 Información General

9.1.1 Disolventes

Los disolventes utilizados en reacciones fueron purificados de acuerdo a lo reportado en la literatura³⁷. THF, tolueno y éter etílico se secaron con hilos de sodio, utilizando benzofenona como indicador y fueron destilados al momento de ser usados. DCM, DCE y MeCN se trataron con CaH₂ y fueron destilados al momento de ser utilizados. DMF se trató con CaH₂, fue destilada y almacenada sobre malla molecular. El hexano utilizado como fase móvil se destiló de NaOH. El AcOEt utilizado como fase móvil se destiló de CaCl₂. Para obtener los espectros de RMN ¹H, RMN ¹³C y RMN ¹⁹F se utilizó CDCl₃, marca Sigma-Aldrich.

9.1.2 Reactivos

Todas las α -diazocetonas fueron sintetizadas en el laboratorio con base en lo reportado en la literatura³⁸ y almacenadas bajo refrigeración hasta ser utilizadas. El trietilborano 1 M en hexanos (Sigma-Aldrich), el bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (Selectfluor[®], Sigma-Aldrich), el bis(tetrafluoroborato) de 1-fluoro-4-metil-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (Selectfluor[®] II, Sigma-Aldrich), la *N*-fluorobencensulfonamida 97 % (Sigma-Aldrich), la 1-trifluorometil-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (Reactivo de Togni, Sigma-Aldrich), el triflato de 5-(trifluorometil)dibenzotiofenio (reactivo de Umemoto, Sigma-Aldrich) fueron comprados y utilizados tal cual fueron recibidos.

9.1.3 Materiales

Se utilizaron cromatofolios de aluminio con una matriz de sílice (254 nm) e indicador fluorescente (Sigma-Aldrich) para monitorear las reacciones por cromatografía en capa fina. Para la purificación de los productos en columna flash se utilizó sílice grado técnico, tamaño de poro de 60 Å, tamaño de partícula 40-63 μ m (malla 230-400), como fase estacionaria.

9.1.4 Equipos

Los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN se obtuvieron a temperatura ambiente, en un espectrómetro marca JEOL modelo Eclipse-300 MHz. Los valores de desplazamiento químico (δ) se presentan en partes por millón (ppm) y son relativos a TMS (0.00 ppm) para ^1H y CDCl_3 (77.23 ppm) para ^{13}C . Las constantes de acoplamiento (J) se describen en Hz. Para definir la multiplicidad se utilizaron las abreviaturas: s = señal simple, d = señal doble, t = señal triple, c = señal cuádruple, ddd = señal doble de doble de doble y m = señal múltiple. Los espectros de ^{19}F RMN se obtuvieron a temperatura ambiente en un espectrómetro marca Bruker modelo Avance-300 MHz. Los valores de desplazamiento químico (δ) se presentan en partes por millón (ppm) y son relativos a C_6F_6 (-162.3 ppm). Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrómetro FT-NR Nicolet Magna 750, bajo la técnica de película y disolución (CHCl_3). Los espectros de masas de baja y alta resolución se obtuvieron en un espectrómetro JEOL JMS-AX505HA, bajo la técnica de DART. Las cromatoplasmas se revelaron en una cámara de UV marca Spectroline, modelo CX-20.

9.2 Procedimiento general para la síntesis de α -fluorocetonas

Se conectó un matraz de dos bocas (previamente secado en la estufa) a una línea doble por una de sus bocas con una llave de paso, mientras que en la otra se colocó un tapón de hule. Posteriormente, se calentó el matraz por 5 minutos con una pistola de aire caliente mientras la llave de vacío se encontraba abierta. Al terminar se rompió el vacío con argón. Con un flujo positivo de argón se adicionó el selectflúor (1.0 mmol, 2.0 eq.), una vez que se terminó la adición se tapó nuevamente el matraz. Se purgó para eliminar el aire que pudo haber entrado y se adicionaron 3.0 mL de DCE, seguido de 2.0 mL de DMF. Enseguida se colocó un baño de hielo y se adicionó el borano (1.25 mmol, 2.5 eq.) por medio de una jeringa. Se cerró la llave de paso y se conectó un globo con argón por el tapón de hule.

Una vez alcanzada la temperatura del baño de hielo se adicionó la α -diazocetona (0.5 mmol, 1.0 eq.) disuelta en 1.0 mL de DCE, goteando la disolución por aproximadamente un minuto.

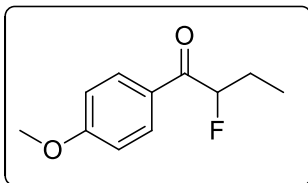
La reacción se monitoreó mediante CCF. Una vez que se consumió por completo la α -diazocetona, se eliminó el disolvente con el uso de un evaporador rotatorio. Finalmente, el crudo de reacción se adsorbió sobre SiO₂ y se purificó por cromatografía en columna.

9.3 Procedimiento general para la síntesis de α -trifluorometilcetonas

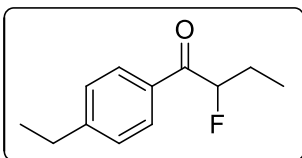
Se conectó un matraz de dos bocas (previamente secado en la estufa) a una línea doble por una de sus bocas con una llave de paso, mientras que en la otra se colocó un tapón de hule. Posteriormente, se calentó el matraz por 5 minutos con una pistola de aire caliente mientras la llave de vacío se encontraba abierta. Al terminar se rompió el vacío con argón. Con un flujo positivo de argón se adicionó el agente trifluorometilante (1.0 mmol, 2.0 eq.), una vez que se terminó la adición se tapó nuevamente el matraz. Se purgó para eliminar el aire que pudo haber entrado y se adicionaron 3.0 mL de DCE, seguido de 2.0 mL de DMF. Enseguida se colocó un baño de hielo y se adicionó el borano (1.25 mmol, 2.5 eq.) por medio de una jeringa. Se cerró la llave de paso y se conectó un globo con argón por el tapón de hule. Una vez alcanzada la temperatura del baño de hielo se adicionó la α -diazocetona (0.5 mmol, 1.0 eq.) disuelta en 1.0 mL de DCE, goteando la disolución por aproximadamente un minuto.

La reacción se monitoreó mediante CCF. Una vez que se consumió por completo la α -diazocetona, se eliminó el disolvente con el uso de un evaporador rotatorio. Finalmente, el crudo de reacción se adsorbió sobre SiO₂ y se purificó por cromatografía en columna.

9.4 Caracterización de los productos

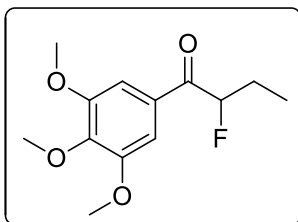


2-fluoro-1-(4-metoxifenil)butan-1-ona (121): Aceite amarillo pálido. Rendimiento: 70 %. El producto se purificó por cromatografía en columna con SiO₂, utilizando una mezcla hexano: AcOEt (95:5) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 1.07 (t, J = 9.0 Hz, 3H); 2.00 (m, 2H); 3.87 (s, 3H); 5.47 (ddd, J_a = 51.0 Hz, J_b = 9.0 Hz, J_c = 6.0 Hz, 1H); 6.94 (d, J = 9.0 Hz); 7.96 (d, J = 9.0 Hz). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 9.19 (d, J = 4.5 Hz, CH₃); 26.50 (d, J = 21.0 Hz, CH₂); 55.57 (OCH₃); 94.86 (d, J = 181.0 Hz, CH); 114.02 (CH_{ar}); 127.37 (d, J = 0.8 Hz, C_{ar}); 131.33 (d, J = 2.25 Hz, CH_{ar}); 164.07 (C_{ar}); 195.20 (d, J = 19.5 Hz, C=O). ¹⁹F RMN (282.12 MHz, CDCl₃, C₆F₆) δ [ppm] -185.41 (ddd, J_a = 50.7 Hz, J_b = 25.3 Hz, J_c = 22.5 Hz, 1F). EM: (DART, m/z, [], (a.r)) 197[M + 1](100); 135[M - CHFCH₂CH₃](8) EMAR (DART): Calculado para C₁₁H₁₄FO₂; calculada: 197.09778; observado: 197.09787; diferencia de masa (mmu): 0.09. IR: (Película, cm⁻¹) 2971-2842 (C-H, sp³); 1680 (C=O), 1026 (C-O); 835 (p-sustitución).

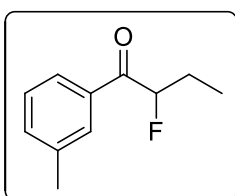


1-(4-etilfenil)-2-fluorobutan-1-ona (123a): Aceite amarillo pálido. Rendimiento: 76 %. El producto se purificó por cromatografía en columna con SiO₂, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (98:2) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 1.08 (t, J = 9.0 Hz, 3H); 1.26 (t, J = 9.0 Hz, 3H); 2.01 (m, 2H); 2.71 (c, J = 9.0 Hz, 2H); 5.50 (ddd, J_a = 51.0 Hz, J_b = 6.0 Hz, J_c = 3.0 Hz, 1H); 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H); 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 9.29 (d, J = 4.5 Hz, CH₃); 15.30 (CH₃); 26.39 (d, J = 21.7 Hz, CH₂); 29.17 (CH₂); 94.99 (d, J = 182.2 Hz, CH); 128.43 (CH_{ar}); 129.28 (CH_{ar}); 132.32 (C_{ar}); 151.04 (C_{ar}); 196.71 (d, J = 18.7 Hz, C=O). ¹⁹F RMN: (282.12 MHz, CDCl₃, C₆F₆) δ [ppm] -190.76 (ddd, J_a = 50.7 Hz, J_b = 28.2 Hz, J_c = 22.5 Hz, 1F). EM (DART): (m/z, [], (a.r)) 196[M + 1](100). EMAR (DART): Calculado para C₁₁H₁₃FO₂; calculada: 195.11852; observada: 195.11884; diferencia de masa (mmu): 0.32; (ppm): 1.65. IR: (Película, cm⁻¹) 2969-2878 (C-H, sp³); 1689 (C=O).

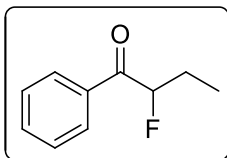
2-fluoro-1-(3,4,5-trimetoxifenil)butan-1-ona (123b): Aceite amarillo pálido.



Rendimiento: 75 %. El producto se purificó por cromatografía en columna con SiO₂, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (95:5) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 1.09 (t, J = 9.0 Hz, 3H); 2.03 (m, 2H); 3.93 (s, 6H); 3.94 (s, 3H); 4.45 (ddd, J_a = 42.0 Hz, J_b = 9.0 Hz, J_c = 6.0 Hz, 1H); 7.26 (s, 2H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 9.31 (d, J = 4.5 Hz, CH₃); 26.46 (d, J = 21.0 Hz, CH₂); 56.53 (OCH₃); 61.15 (OCH₃); 95.24 (d, J = 182.0 Hz, CH); 105.77; 106.83 (CH); 129.65; 153.30; 195.77 (d, J = 19.5 Hz, C=O). ¹⁹F RMN: (282.12 MHz, CDCl₃, C₆F₆) δ [ppm] -184.57 (ddd, J_a = 47.9 Hz, J_b = 25.3 Hz, J_c = 22.5 Hz, 1F). EM (DART): (m/z, [], (a.r)) 257[M + 1](100). EMAR (DART): Calculado para C₁₂H₁₈FO₄; calculada: 257.11891; observada: 257.11814; diferencia de masa (mmu): -0.77. IR: (Película, cm⁻¹) 2967-2839 (C-H, sp³); 1685 (C=O), 1121 (C-O).



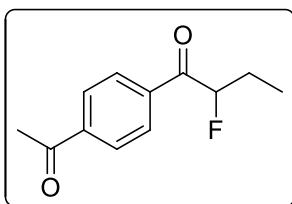
2-fluoro-1-(3-metilfenil)butan-1-ona (123c): Aceite amarillo pálido. Rendimiento: 75 %. El producto se purificó por cromatografía en columna con SiO₂, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (95:5) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 1.07 (t, J = 9.0 Hz, 3H); 2.01 (m, 2H); 2.41 (s, 3H); 5.52 (ddd, J_a = 51.0 Hz, J_b = 6.0 Hz, J_c = 3.0 Hz, 1H); 7.36 (m, 2H); 7.76 (m, 2H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 9.22 (d, J = 4.5 Hz, CH₃); 21.51 (CH₃); 26.29 (d, J = 21.7 Hz, CH₂); 94.82 (d, J = 181.5 Hz, CH); 126.16 (d, J = 3.7 Hz, CH_{ar}); 128.74 (CH_{ar}); 129.41 (d, J = 3.7 Hz, CH_{ar}); 134.68 (CH_{ar}); 138.79 (C_{ar}); 197.12 (d, J = 18.7 Hz, C=O). ¹⁹F RMN: (282.19 MHz, CDCl₃, C₆F₆). -191.09 (ddd, J_a = 50.7 Hz, J_b = 22.5 Hz, J_c = 22.5 Hz, 1F). EM (DART): (m/z, [], (a.r)) 181[M + 1](100). EMAR (DART): Calculado para C₁₁H₁₄FO; calculada: 181.10287; observada: 181.10237; diferencia de masa (mmu): -0.50; (ppm): -2.76. IR: (Película, cm⁻¹) 2973-2881 (C-H, sp³); 1694 (C=O); 785, 707 (*m*-sustitución).



2-fluoro-1-fenilbutan-1-ona (123d): Aceite amarillo pálido.

Rendimiento: 75 %. El producto se purificó por cromatografía en columna con SiO₂, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (95:5) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm]

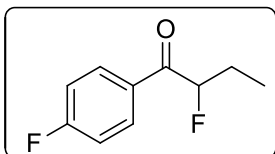
1.08 (t, J = 9.0 Hz, 3H); 2.02 (m, 2H); 5.51 (ddd, J_a = 48.0 Hz, J_b = 9.0 Hz, J_c = 6.0 Hz, 1H); 7.48 (m, 2H); 7.60 (m, 1H); 7.96 (m, 2H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 9.26 (d, J = 4.5 Hz, CH₃); 26.29 (d, J = 21.0 Hz, CH₂); 95.0 (d, J = 186.7, CH); 128.91 (CH_{ar}); 129.06 (d, J = 3.7, CH_{ar}); 133.90 (CH_{ar}); 134.63 (d, J = 2.5 Hz, C_{ar}); 197.02 (d, J = 19.5 Hz, C=O). ¹⁹F RMN: (282.19 MHz, CDCl₃, C₆F₆) δ [ppm] -186.82 (ddd, J_a = 50.7 Hz, J_b = 28.2 Hz, J_c = 22.5 Hz, 1F). EM (DART): (m/z, [], (a.r)) 167[M + 1](100). EMAR (DART): Calculado para C₁₀H₁₂FO; calculada: 167.08722; observada: 167.08736; diferencia de masa (mmu): 0.14. IR: (Película, cm⁻¹) 2957-2853 (C-H, sp³); 1722 (C=O), 700 (*mono*-sustitución).



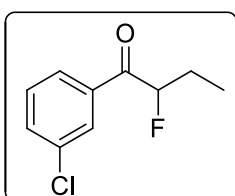
1-(4-acetilfenil)-2-fluorobutan-1-ona (123e): Aceite verdoso.

Rendimiento: 23 %. El producto se purificó por cromatografía en columna con SiO₂, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (95:5) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 1.09 (t, J = 9.0 Hz, 3H); 2.04 (m,

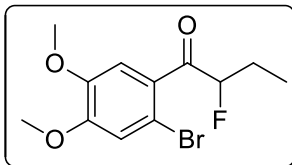
2H); 2.65 (s, 3H); 5.48 (ddd, J_a = 48.0 Hz, J_b = 9.0 Hz, J_c = 6.0 Hz, 1H); 8.05 (s, 4H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 9.22 (d, J = 4.5 Hz, CH₃); 25.97 (d, J = 21.0 Hz, CH₂); 27.08 (CH₃); 95.40 (d, J = 182.2 Hz, CH); 128.67 (CH_{ar}); 129.37 (d, J = 3.7 Hz, CH_{ar}); 137.93 (C_{ar}); 140.71 (C_{ar}); 196.88 (d, J = 20.2 Hz, C=O), 197.53 (C=O). ¹⁹F RMN: (282.12 MHz, CDCl₃, C₆F₆) δ [ppm] -186.20 (ddd, J_a = 47.9 Hz, J_b = 28.2 Hz, J_c = 22.5 Hz, 1F). EM (DART): (m/z, [], (a.r)) 209[M + 1](100). EMAR (DART): Calculado para C₁₂H₁₄FO₂; calculada: 209.09778; observada: 209.09810; diferencia de masa (mmu): 0.32. IR: (Película, cm⁻¹) 3003 (C-H, sp²); 2972-2850 (C-H, sp³); 1682 (C=O); 889-818 (*p*-sustitución).



2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona (123f): Aceite amarillo pálido. Rendimiento: 43 %. El producto se purificó por cromatografía en columna con SiO₂, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (95:5) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 1.09 (t, J = 9.0 Hz, 3H); 2.02 (m, 2H); 5.43 (ddd, J_a = 48.0 Hz, J_b = 9.0 Hz, J_c = 6.0 Hz, 1H); 7.30 (m, 2H); 7.47 (m, 1H); 7.71 (m, 1H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 9.23 (d, J = 4.5 Hz, CH₃); 26.20 (d, J = 21.0 Hz, CH₂); 95.33 (d, J = 183.0 Hz, CH); 116.13 (d, 4.5 Hz, CH_{ar}); 130.61 (d, J = 7.5 Hz, CH_{ar}); 136.59 (d, J = 6.7 Hz, C_{ar}); 162.95 (d, J = 246.0 Hz, C_{ar}). ¹⁹F RMN: (282.12 MHz, CDCl₃, C₆F₆) δ [ppm] -103.69 (m, 1F); -189.30 (ddd, J_a = 47.9 Hz, J_b = 25.3 Hz, J_c = 22.5 Hz, 1F). EM (DART): (m/z, [], (a.r)) 185[M + 1](100). EMAR (DART): Calculado para C₁₀H₁₁F₂O; calculada: 185.07780; observada: 185.07776; diferencia de masa (mmu): - 0.04; (ppm): -0.22. IR: (Película, cm⁻¹). 3077 (C-H, sp²); 2975-2882 (C-H, sp³); 1690 (C=O); 838 (*p*-sustitución).

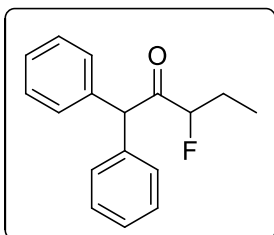


1-(3-clorofenil)-2-fluorobutan-1-ona (123g): Aceite amarillo pálido. Rendimiento: 33 %. El producto se purificó por cromatografía en columna con SiO₂, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (9:1) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 1.09 (t, J = 9.0 Hz, 3H); 2.01 (m, 2H); 5.43 (ddd, J_a = 51.0 Hz, J_b = 6.0 Hz, J_c = 3.0 Hz, 1H); 7.43 (m, 1H); 7.57 (m, 1H); 7.85 (m, 1H); 7.95 (m, 1H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 9.25 (d, J = 4.5 Hz, CH₃); 26.18 (d, J = 21.0 Hz, CH₂); 95.35 (d, J = 183.0, CH); 127.26 (d, J = 4.5 Hz, CH_{ar}); 129.24 (d, J = 5.2 Hz, CH_{ar}); 130.24 (CH); 133.85 (CH_{ar}); 135.28 (C_{ar}); 136.19 (d, J = 1.5 Hz, C_{ar}); 196.0 (d, J = 20.2, C=O). ¹⁹F RMN: (282.19 MHz, CDCl₃, C₆F₆) -190.05 (ddd, J_a = 47.9 Hz, J_b = 25.3 Hz, J_c = 22.5 Hz, 1F). EM (DART): (m/z, [], (a.r)) 201[M + 1](30). EMAR (DART): Calculado para C₁₀H₁₀ClFO; calculada: 201.04825; observada: 201.04804; diferencia de masa (mmu): - 0.20; (ppm): -1.01. IR: (Película, cm⁻¹). 3066 (C-H, sp²); 2961-2852 (C-H, sp³); 1689 (C=O); 789,738 (*m*-sustitución).



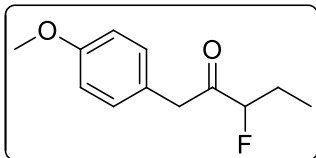
1-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-2-fluorobutan-1-ona (123h): Aceite amarillo pálido. Rendimiento: 71 %. El producto se purificó por cromatografía en columna con SiO₂, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (95:5) como eluyente.

¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 1.07 (t, J = 9.0 Hz, 3H); 1.97 (m, 2H); 3.89 (s, 3H); 3.92 (s, 3H); 5.59 (ddd, J_a = 48.0 Hz, J_b = 6.0 Hz, J_c = 3.0 Hz, 1H); 6.99 (s, 1H); 7.06 (s, 1H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 9.29 (d, J = 3.7 Hz, CH₃); 25.72 (d, J = 21.7 Hz, CH₂); 56.44 (OCH₃); 56.56 (OCH₃); 95.27 (d, J = 183.7 Hz, CH); 111.62 (C_{ar}); 112.62 (d, J = 3.7 Hz, CH_{ar}); 116.59 (CH_{ar}); 130.35 (C_{ar}); 148.43 (C_{ar}); 152.03 (C_{ar}); 199.61 (C=O). ¹⁹F RMN: (282.19 MHz, CDCl₃, C₆F₆) -190.78 (ddd, J_a = 50.7 Hz, J_b = 28.2 Hz, J_c = 22.5 Hz, 1F). EM (DART): (m/z, [], (a.r)) 305[M + 1](100); 307[M + 3](95); 243[M - C₃H₆F](20). EMAR (DART): Calculado para C₁₂H₁₅BrFO₃; calculada: 305.01886; observada: 305.01939; diferencia de masa (mmu): 0.53; (ppm): 1.74. IR: (Película, cm⁻¹) 3085 (C-H, sp²); 2972-2847 (C-H, sp²); 1710 (C=O); 1050 (C-O).

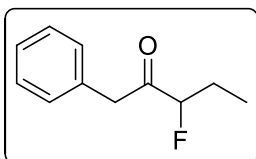


3-fluoro-1,1-difenilpentan-2-ona (123i): Aceite amarillo pálido. Rendimiento: 57 %. El producto se purificó por cromatografía en columna con SiO₂, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (95:5) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 0.96 (t, J = 9.0 Hz, 3H); 1.80 (m, 2H);

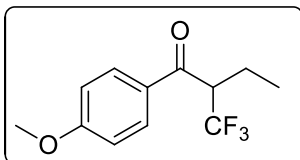
4.82 (ddd, J_a = 51.0 Hz, J_b = 6.0 Hz, J_c = 3.0 Hz, 1H); 7.31 (m, 10H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 9.26 (d, J = 3.7, CH₃); 25.89 (d, J = 21.0 Hz, CH₂); 58.73 (CH); 96.90 (d, J = 185.2, CH); 127.59 (CH_{ar}); 128.88 (CH_{ar}); 128.98 (CH_{ar}); 129.22 (CH_{ar}); 129.38 (CH_{ar}); 137.62 (C_{ar}); 207.39 (d, J = 23.2, C=O). ¹⁹F RMN: (282.19 MHz, CDCl₃, C₆F₆) δ [ppm] -191.47 (dddd, J_a = 53.6 Hz, J_b = 31.0 Hz, J_c = 22.5 Hz, J_d = 2.8 Hz, 1F). EM (DART): (m/z, [], (a.r)) 257[M + 1](100); 237 [M + 1 - F](65); 167[M + 1 - C(C₆H₅)₂](90). EMAR (DART): Calculado para C₁₇H₁₈FO; calculada: 257.134117; observada: 257.13405; diferencia de masa (mmu):- 0.12; (ppm): -0.47. IR: (Película, cm⁻¹) 3087-3029 (C-H, sp²); 2974-2853 (C-H, sp³); 1723 (C=O); 700, 745 (mono-sustitución).



3-fluoro-1-(4-metoxifenil)pentan-2-ona (123j): Aceite amarillo pálido. Rendimiento: 65 %. El producto se purificó por cromatografía en columna con SiO₂, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (95:5) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 0.99 (t, J = 9.0 Hz, 3H); 1.82 (m, 2H); 3.79 (s, 3H), 3.84 (m, 2H); 4.76 (ddd, J_a = 48.0 Hz, J_b = 9.0 Hz, J_c = 6.0 Hz, 1H); 6.87 (d, J = 10.1 Hz, 2H); 9.13 (d, J = 9.1 Hz, 2H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 9.09 (d, J = 3.7 Hz, CH₃); 25.74 (d, J = 21.0 Hz, CH₂); 44.54 (CH₂); 55.47 (OCH₃); 96.93 (d, J = 183.0 Hz, CH); 114.31 (CH_{ar}); 128.18 (d, J = 6.0 Hz, C_{ar}); 130.96 (CH_{ar}); 158.95 (C_{ar}); 207.75 (d, J = 24.7 Hz, C=O). ¹⁹F RMN: (282.19 MHz, CDCl₃, C₆F₆) -192.42 (m, 1F). EM (DART): (m/z, [], (a.r)) 211[M + 1](50); 191[M - F](100). EMAR (DART): Calculado para C₁₂H₁₆FO₂; calculada: 211.11343; observada: 211.11329; diferencia de masa (mmu): -0.14; (ppm): -0.66. IR: (Película, cm⁻¹) 3035 (C-H aromáticos); 2961-2850 (C-H, alifáticos); 1727 (C=O); 1034 (C-O); 829 (*p*-sustitución).



3-fluoro-1-fenilpentan-2-ona (123k): Aceite amarillo pálido. Rendimiento: 60 %. El producto se purificó por cromatografía en columna con SiO₂, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (95:5) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 0.99 (t, J = 9.0 Hz, 3H); 1.83 (m, 2H); 3.90 (m, 2H); 4.77 (ddd, J_a = 51.0 Hz, J_b = 6.0 Hz, J_c = 3.0 Hz, 1H); 7.29 (m, 5H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 9.03 (d, J = 3.7 Hz, CH₃); 25.67 (d, J = 21.0 Hz, CH₂); 45.36 (CH₂); 96.90 (d, J = 183.7 Hz, CH); 126.20 (d, J = 6.7 Hz, C_{ar}); 127.31 (CH_{ar}); 128.81 (CH_{ar}); 128.93 (CH_{ar}); 207.33 (d, J = 24.7 Hz, C=O).



1-(4-metoxifenil)-2-(trifluorometil)butan-1-ona (130):

Aceite amarillo pálido. Rendimiento: 25 %. El producto se purificó por cromatografía en columna con SiO₂, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (95:5) como eluyente. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 0.94 (t, J = 9.0 Hz, 3H); 2.01 (m, 2H); 3.89 (s, 3H); 4.06 (m, 1H); 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H); 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃, Si(CH₃)₄) δ [ppm] 11.81 (CH₃); 20.63 (CH₂); 50.63 (c, J = 24.7 Hz, CH); 55.81 (OCH₃); 114.31 (CH_{ar}); 125.35 (c, J = 279.0 Hz, CF₃); 130.34 (C_{ar}); 131.21 (CH_{ar}); 164.49 (C_{ar}); 192.26 (C=O). ¹⁹F RMN: (282.19 MHz, CDCl₃, C₆F₆) -66.27 (d, J = 8.4 Hz, 3F). EM (DART): (m/z, [], (a.r)) 247[M + 1](100). EMAR (DART): Calculado para C₁₂H₁₃F₃O₂; calculada: 247.09459; observada: 247.09467; diferencia de masa (mmu): 0.08; (ppm): 0.33. IR: (Película, cm⁻¹) 2975-2847 (C-H, alifáticos); 1679 (C=O); 1031 (C-O); 853,838 (p-sustitución).

10 REFERENCIAS

- [1] a) Purser, S.; Moore, R. P.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330. b) Ismail, F. D. M. *J. Fluorine. Chem.* **2002**, *118*, 27-33. c) Böhm, H. J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637-643. d) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881-1886.
- [2] Jeschke, P. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570-589.
- [3] Kirsch, P.; Bremer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4216-4235.
- [4] O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308-319.
- [5] a) Welch, J. T., *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 3123-3197. b) Hsu, Y.; Bucher, D.; Cao, J.; Li, S.; Yang, S.; Kootos, G.; Woods, V. L.; McCammon, J. A.; Dennis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1330-1337.
- [6] Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981-10080.
- [7] Linke, S. Hooz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5936-5937.
- [8] Pasto, D. J.; Wojtkowski, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *3*, 215-218.
- [9] Morrison, G. F.; Hooz, J. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 868-870.
- [10] Linke, S.; Hooz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6891-6892.
- [11] a) H. C. Brown, "Hydroboration," W. A. Benjamin, Inc., New York, N. Y., 1962.
- [12] Brown, H.C.; Midland, M. M.; Levy, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3662-3664.
- [13] Hooz, J.; Bridson, J. N.; Calzada, J. G.; Brown, H. C.; Midland, M. M.; Levy, A. B. *J. Org. Chem.* **1973**, *58*, 2574-2576.
- [14] Brown H. C.; Salunkhe A. M. *Synlett* **1991**, 684.
- [15] Peng, C.; Zhang, W.; Yan, G.; Wang, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1667-1670.
- [16] Barluenga, J.; Tomás-Gamasa, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 494-499.
- [17] Pasto, D.; Wojtkowsky, P. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1790-1972.
- [18] Hooz, J.; Bridson, J. N. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2387-2390.

- [19] Hooz, J.; Bridson, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 602-603.
- [20] Hooz, J.; Oudenes, J. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 189-194.
- [21] Hooz, J.; Layton, R. B. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 1105-1107.
- [22] Mukaiyama, T.; Inomata, K.; Muraki, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 967-968.
- [23] Mukaiyama, T.; Inomata, K.; Muraki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1807-1810.
- [24] Mukaiyama, T.; Inomata, K.; Muraki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 3200-3204.
- [25] Sanchez-Carmona, M. A.; Contreras-Cruz, D. A.; Miranda, L. D. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6506-6508
- [26] García, C. M. A. (2010). Síntesis de compuestos 1,3-dicarbonílicos empleando un proceso de multicomponentes entre un halogenuro de ácido, un compuesto diazocarbonílico y un trialquilborano (Tesis de Maestría). Posgrado en Ciencias Químicas, UNAM, México, D. F.
- [27] Luan, Y.; Schaus, S. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2510-2513.
- [28] Luan, Y.; Yu, J.; Zhang, X.; Schaus, S. E.; Wang, G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4694-4698.
- [29] Sato, S.; Yoshida, M.; Hara, S. *Synthesis* **2005**, *15*, 2602-2605.
- [30] Kitamura, T.; Muta, K.; Muta, K. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5842-5846.
- [31] Davis, F. A.; Han, W.; Murphy, C. K. *J. Org. Chem.* **1996**, *60*, 4730-4737.
- [32] Peng, W.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5760-5763.
- [33] Verniest, G.; Hende, E. V.; Surmont, R.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4767-4770.
- [34] Yang, Q.; Mao, L.; Yang, B.; Yang, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3460-3463.
- [35] a) Lal, G. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2791-2796. b) Dilman, A. D.; Belyakov, P. A.; Struchkova, M. I.; Arkhipov, D. E.; Korlyukov, A. A.; Tartakovsky, V. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5367-5370. c) Lin, R.; Ding, S.; Shi, Z.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4498-4501. d) Jin, Z.; Xu, B.; Hammond, G. B. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 1956-1959.
- [36] Cherney, A. H.; Kadunce, N. T.; Reisman, S. E. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9587-9652.

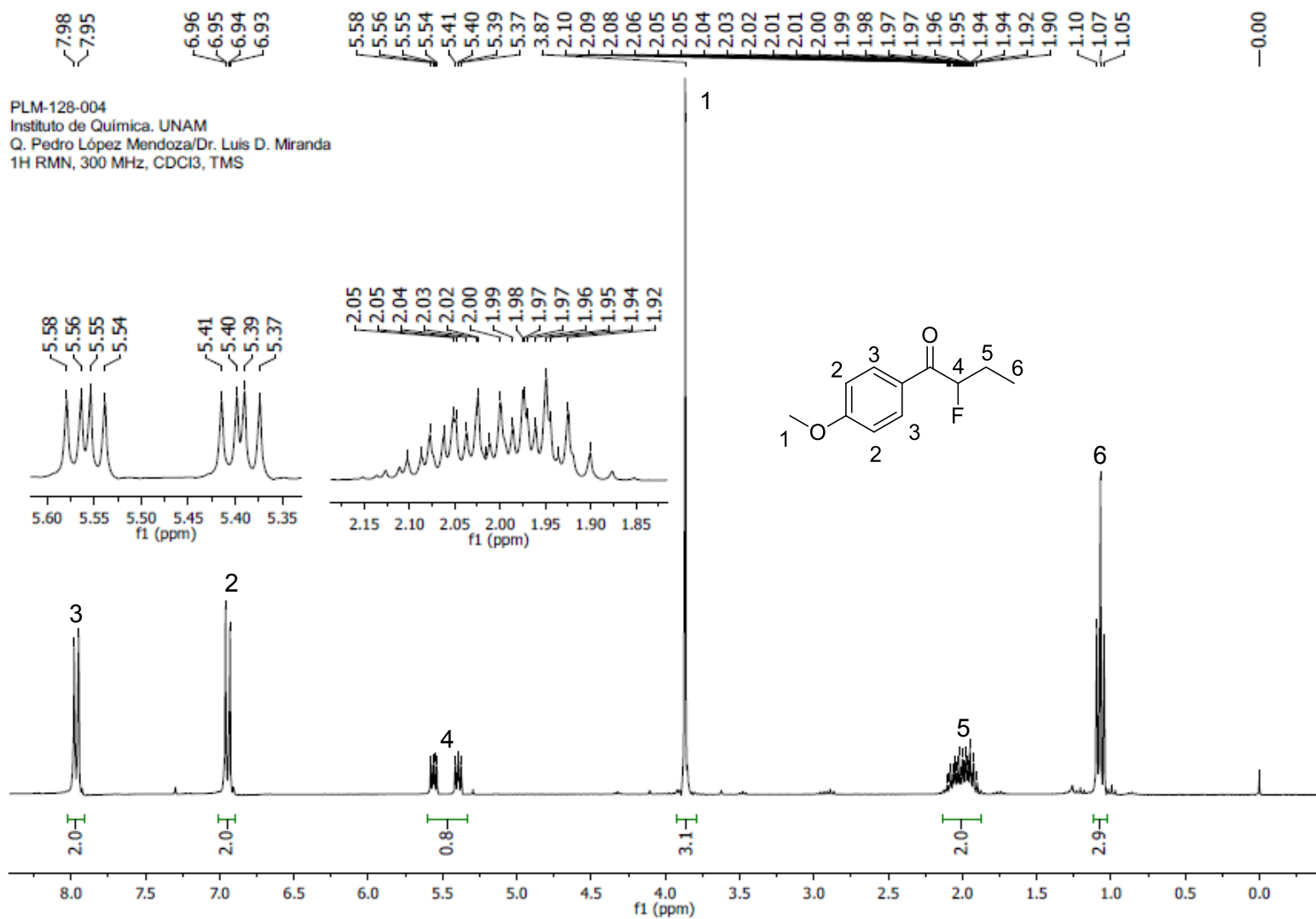
- [37] a) Differding, E.; Rüegg, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3815-3818. b) Differding, E.; Wehrli, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3819-3822.
- [38] Vincent, S. P.; Bunkart, M. D.; Tsai, C.-Y.; Zhang, Z.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5264-5279.
- [39] Nyffeler, P. T.; Durón, G. S.; Burkart, M. D.; Vincent, S. P.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 192-212.
- [40] Banks, R. E.; Sharif, I.; Pritchard, R. G. *Acta Crystallogr. Sect. C* **1993**, *49*, 492.
- [41] (a) Macé, Y.; Pradet, C.; Popkin, M.; Blazejewski, J. C.; Magnier, E. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5388-5391.
- [42] Wang, S.-M.; Han, J.-B.; Zhang, C.-P.; Qin, H.-L.; Xiao, J. C. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 7949-797.
- [43] a) Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156-2164. b) Ono, T.; Umemoto, T. *J. Fluorine Chem.* **1996**, *80*, 163-166.
- [44] Perrin, D. D.; *Purification of Laboratory Chemicals*: Second Edition; Armarego, W. L. F. **1989**.
- [45] Cuevas-Ya. ez, E.; García, M. A.; de la Mora, M. A.; Muchowski, J. M.; Cruz-Almanza, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4815-4817.

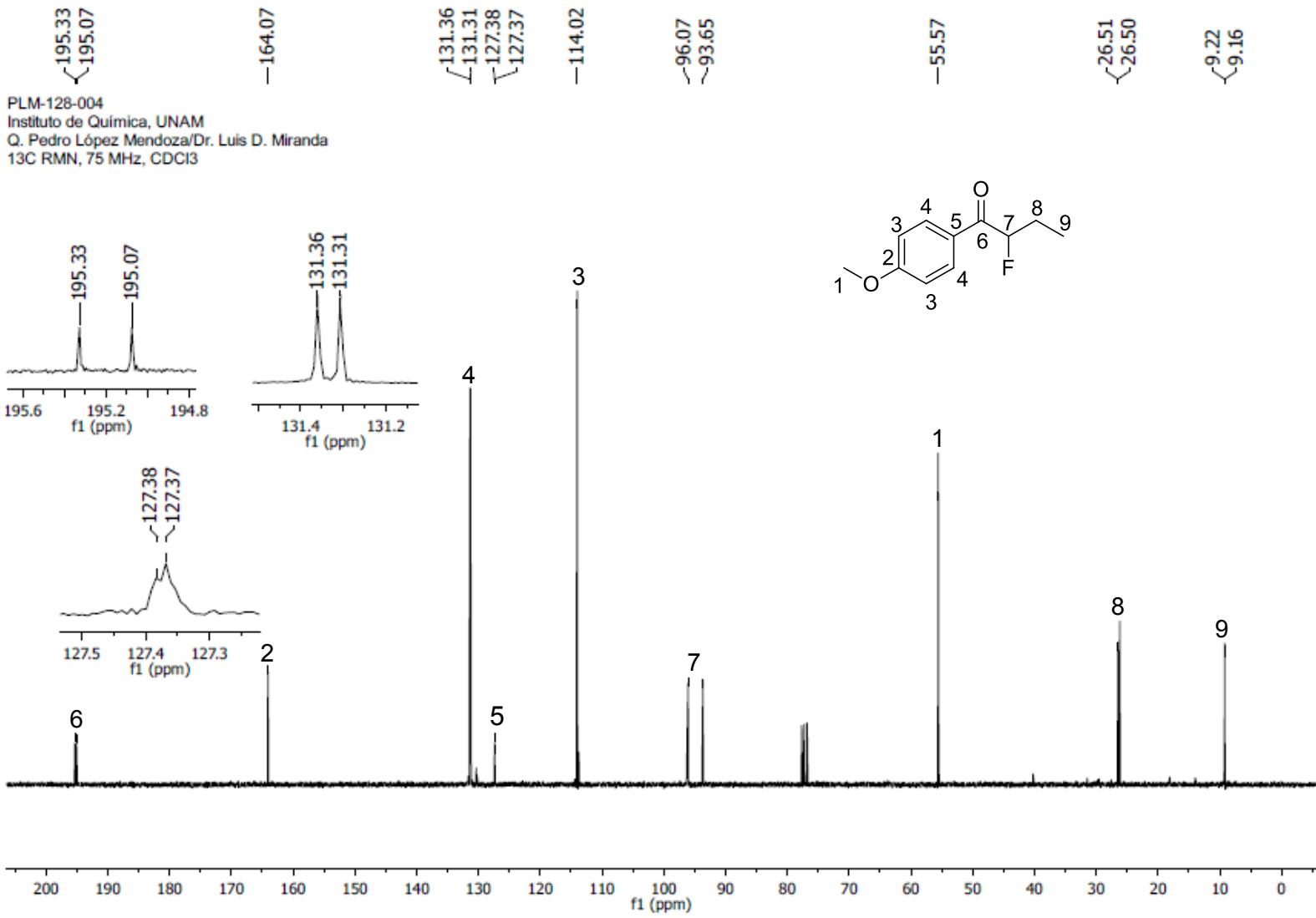
11 ANEXOS

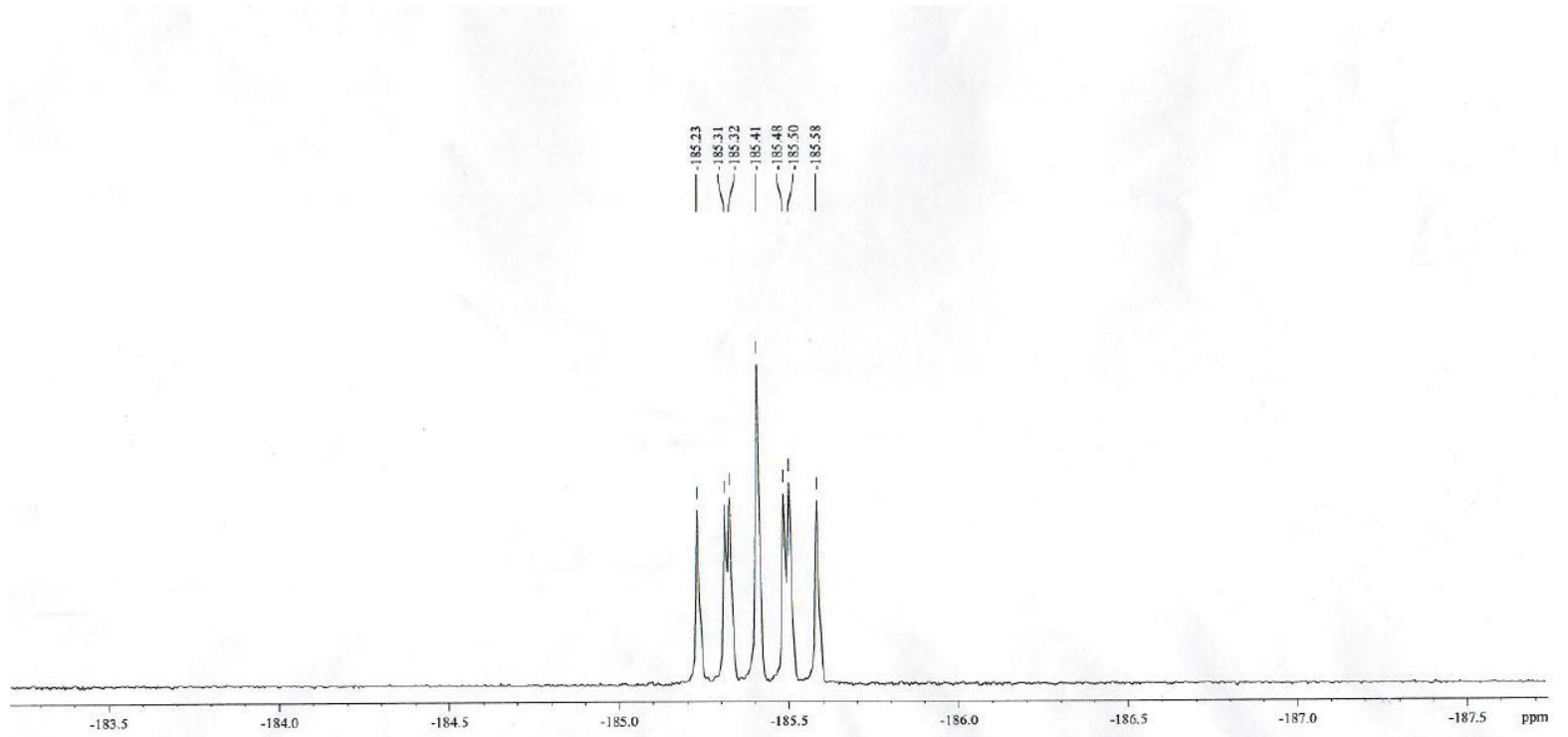
11.1 Espectros

En esta sección se muestran los espectros de algunos productos seleccionados.

11.1.1 Espectros 2-fluoro-1-(4-metoxifenil)butan-1-ona (121)





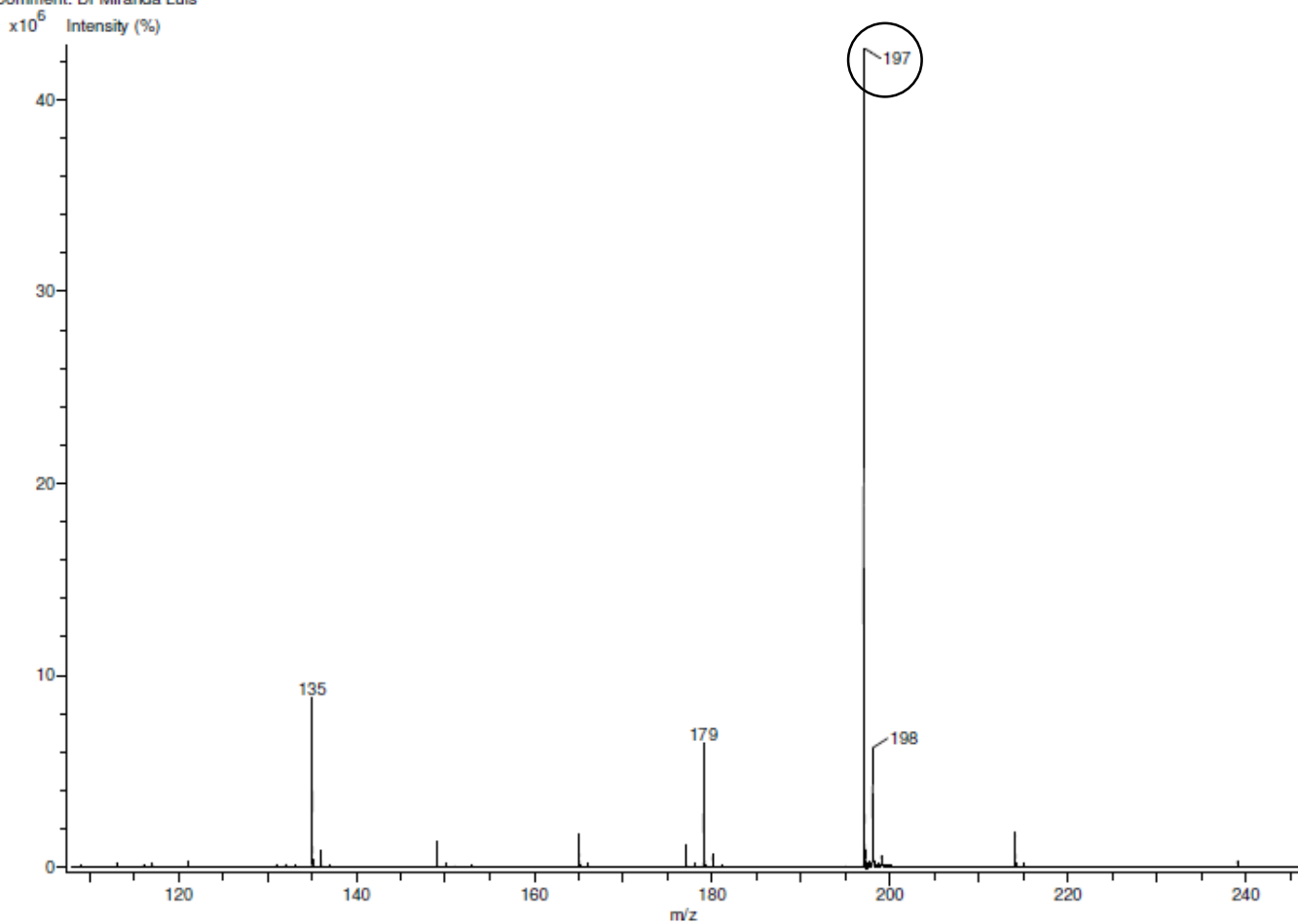


Espectro 3. Espectro de ^{19}F del compuesto **121**.

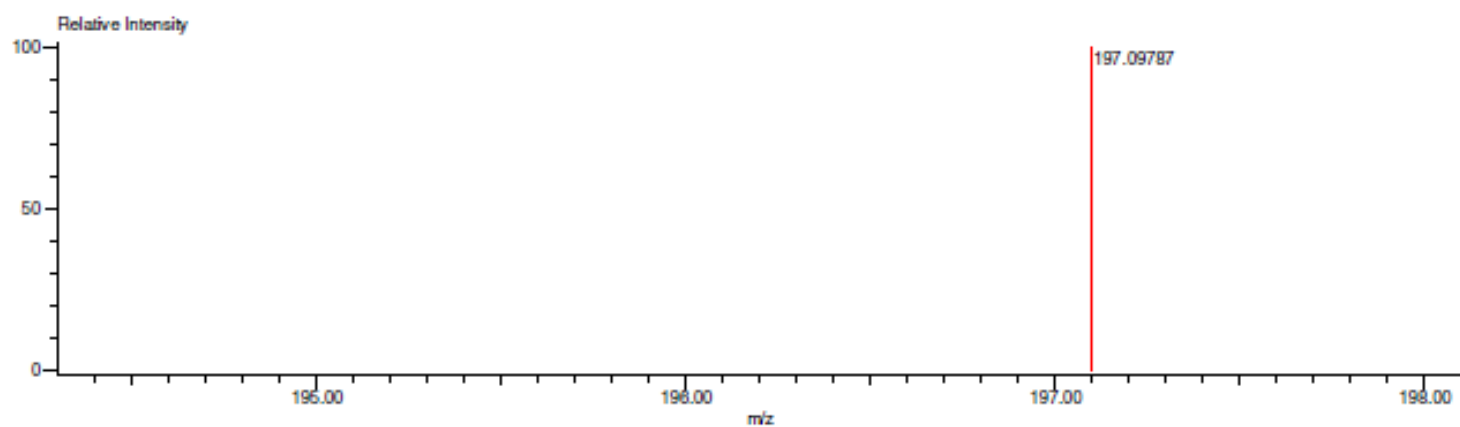
Experiment Title: -
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.28..0.29)
Comment: Dr Miranda Luis

Acq. Data Name: 707 PLM-128-004

Experiment Date/Time: 2/25/2015 11:01:29 AM

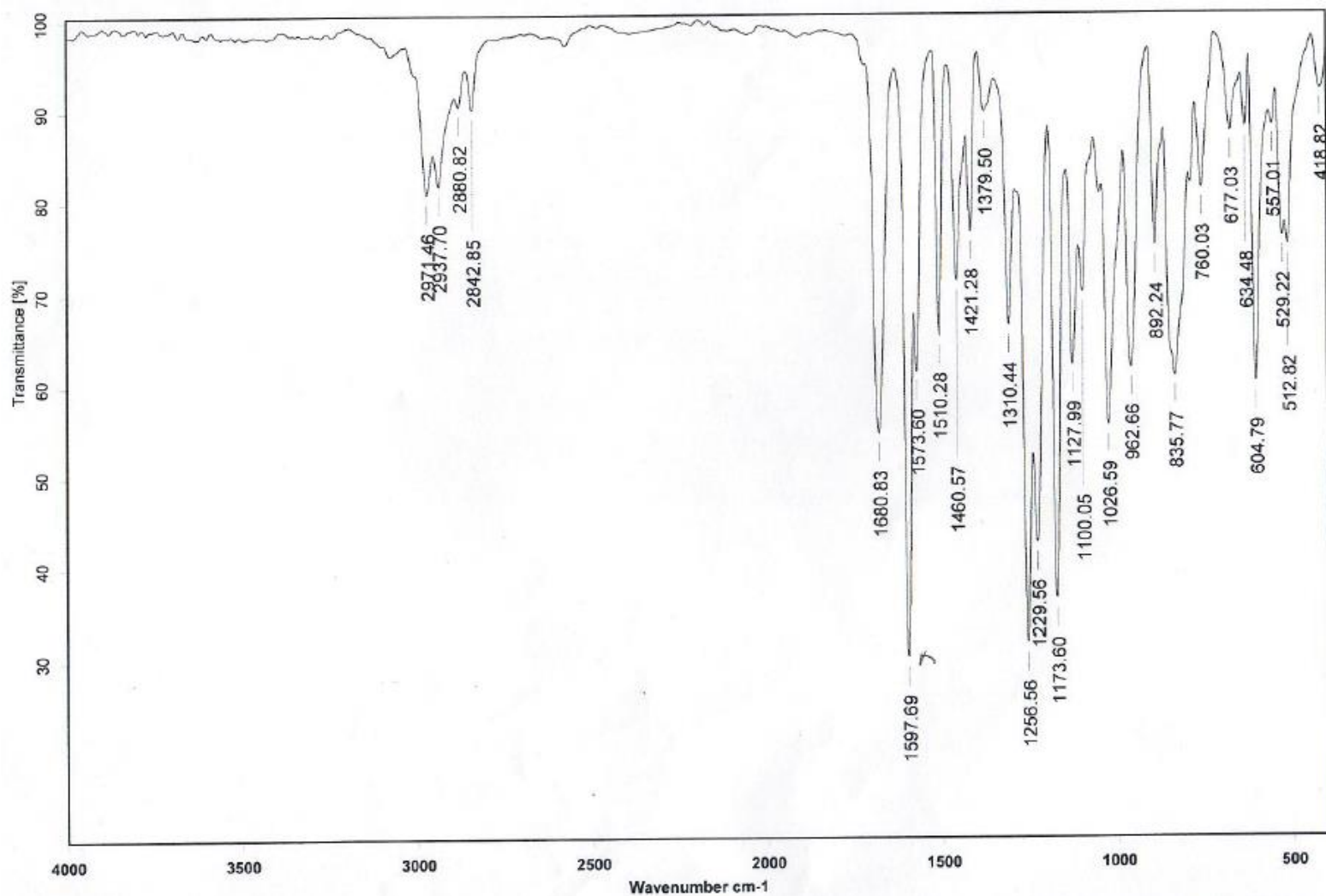


Espectro 4 . Espectro de masas del compuesto **121**.



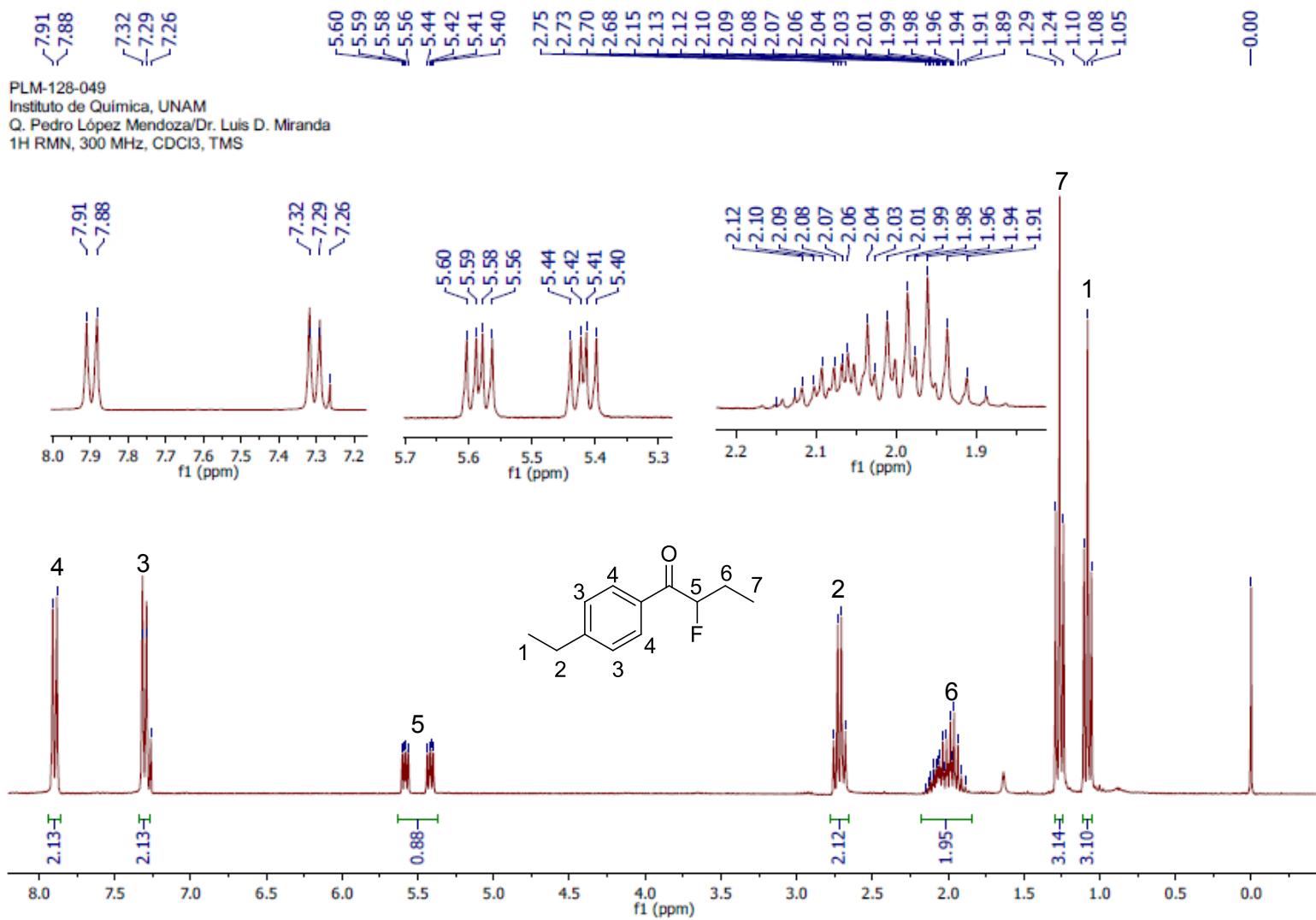
Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Possible Formula	Unsaturation Number
197.09787	977548.88	197.09778	0.09	$^{12}\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_1\text{O}_2$	4.5

Espectro 5. Espectro de masas exactas del compuesto **121**.



Espectro 6. Espectro de IR del compuesto 121.

11.1.2 Espectros 1-(4-etilfenil)-2-fluorobutan-1-ona (123a)



Espectro. Espectro de ¹H RMN del compuesto **123a**.

196.71
196.46

151.04

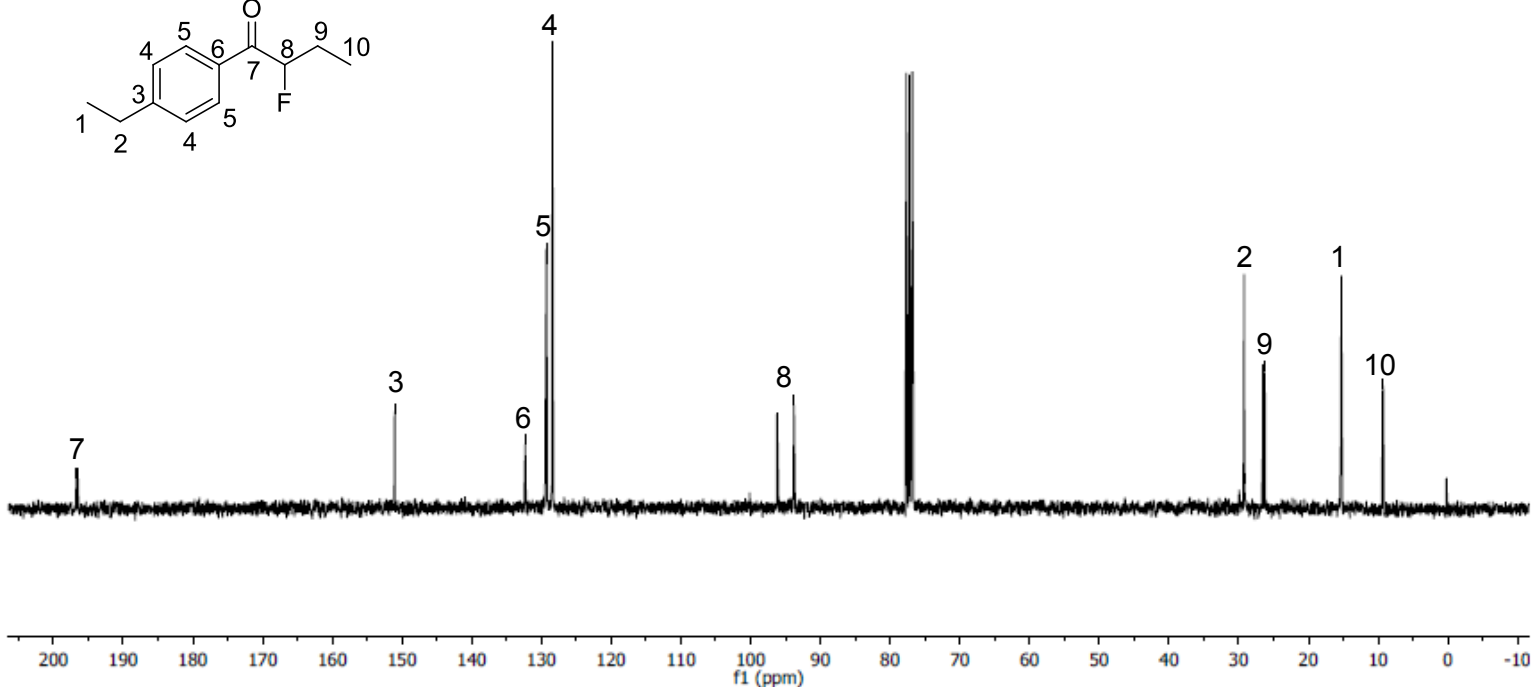
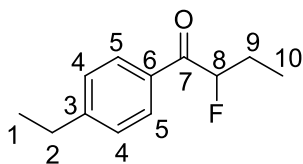
132.32
129.31
129.26
128.43

96.20
93.78

29.17
26.54
26.25

15.30
9.33
9.26

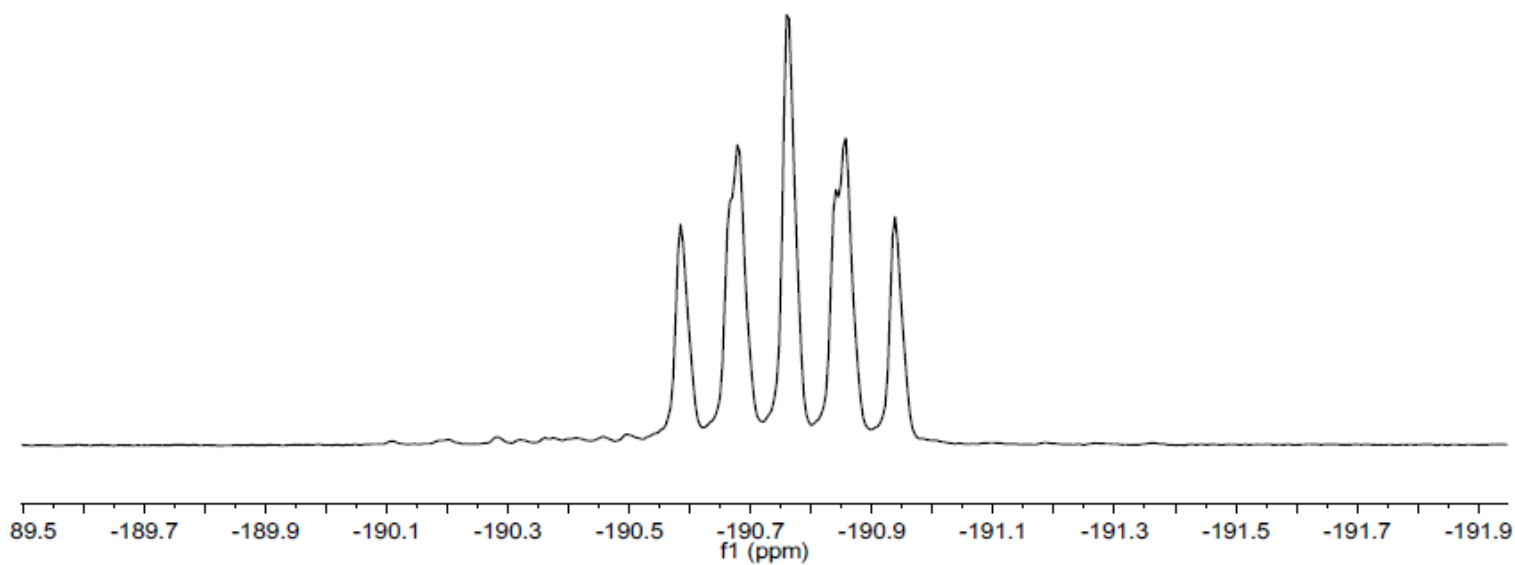
PLM-128-049
Instituto de Química, UNAM
Q, Pedro López Mendoza/Dr. Luis D. Miranda
13C RMN, 75 MHz, CDCl3



Espectro. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **123a**.

PLM-128-049
Q. Pedro López Mendoza, Dr. Luis D. Miranda
19F-RMN, 282.12 MHz, CDCl3

190.59
190.68
190.76
190.84
190.86
190.94

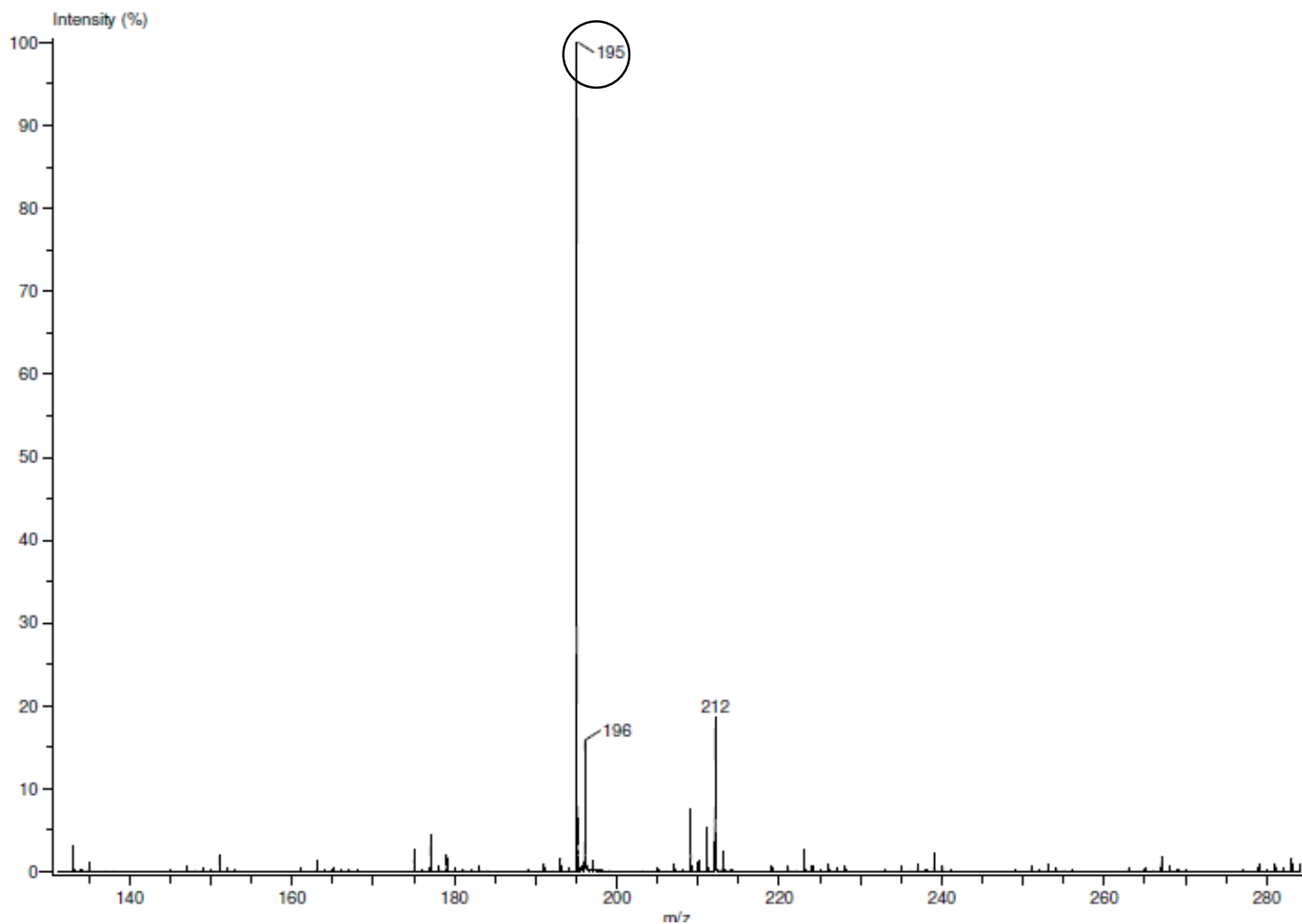


Espectro. Espectro de ¹⁹F RMN del compuesto **123a**.

Experiment Title: -
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.43..0.46)
Comment: Dr Miranda Luis

Acq. Data Name: 2481 PLM-128-049-R
MS Tune Method Name: DART+

Experiment Date/Time: 8/25/2015 12:10:57 PM

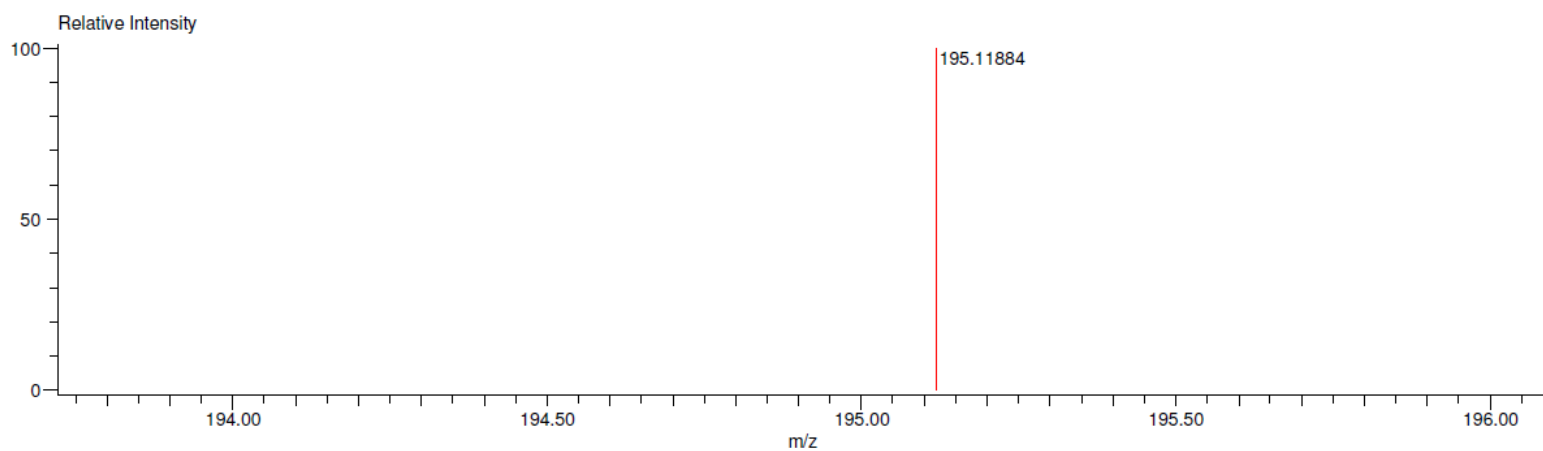


Espectro. Espectro de masas del compuesto **123a**.

Charge number:1
Element:¹²C:0 .. 56, ¹H:0 .. 120, ¹⁹F:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 1

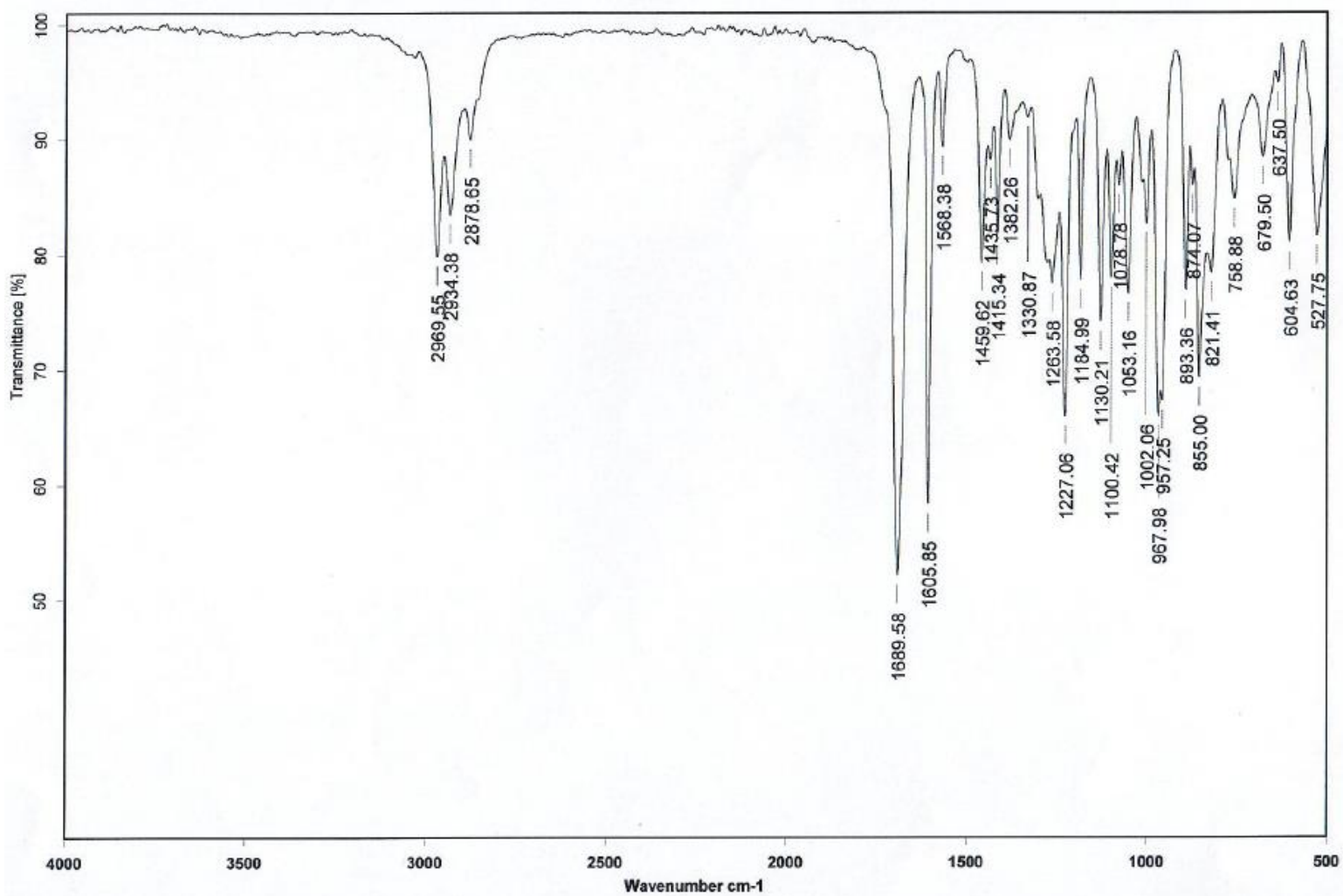
Tolerance:10.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 6.0 (Fraction:Both)



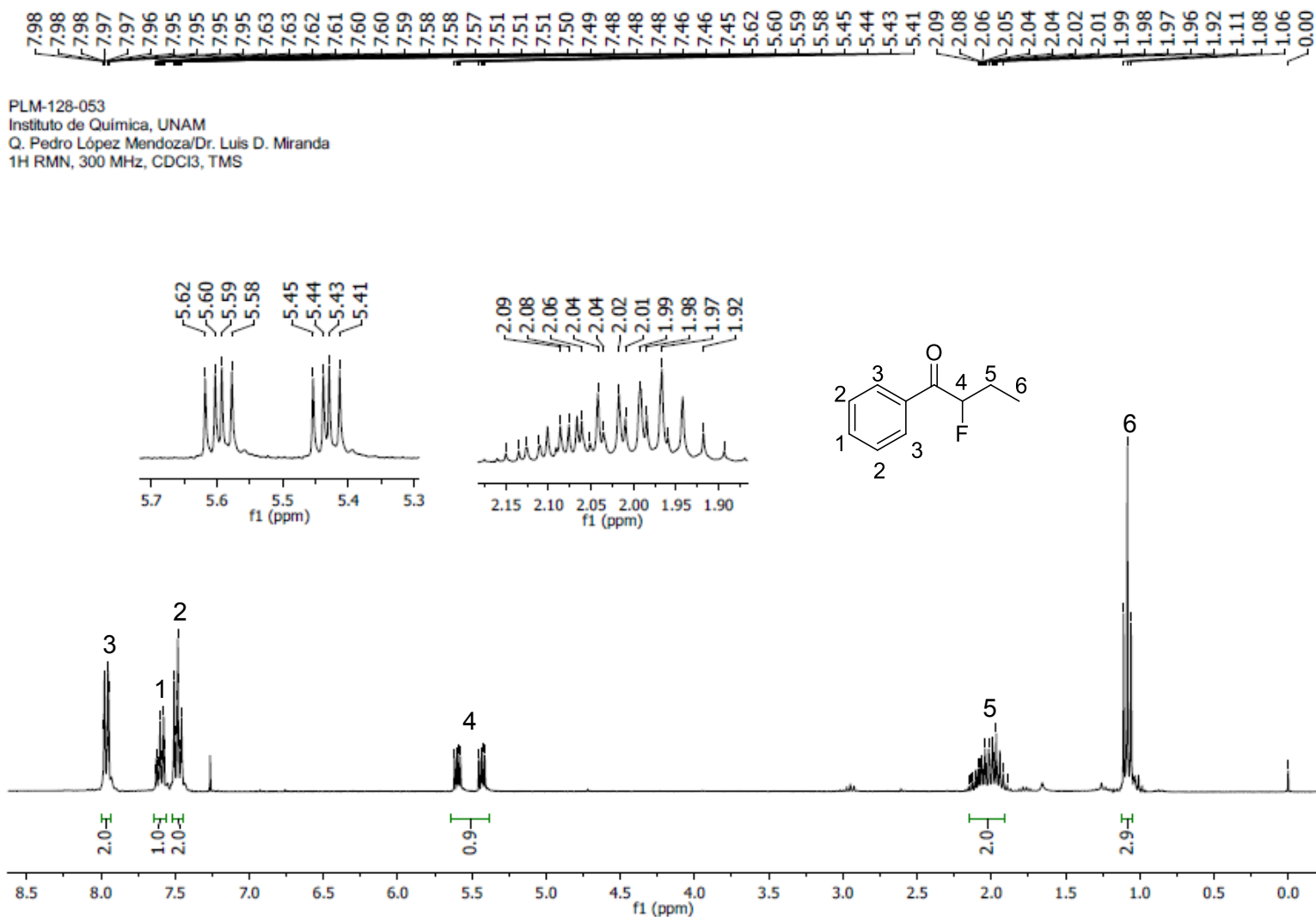
Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
195.11884	1820624.75	195.11852	0.32	1.65	¹² C ₁₂ ¹ H ₁₆ ¹⁹ F ₁ ¹⁶ O ₁	4.5

Espectro. Espectro de masas exactas del compuesto **123a**.

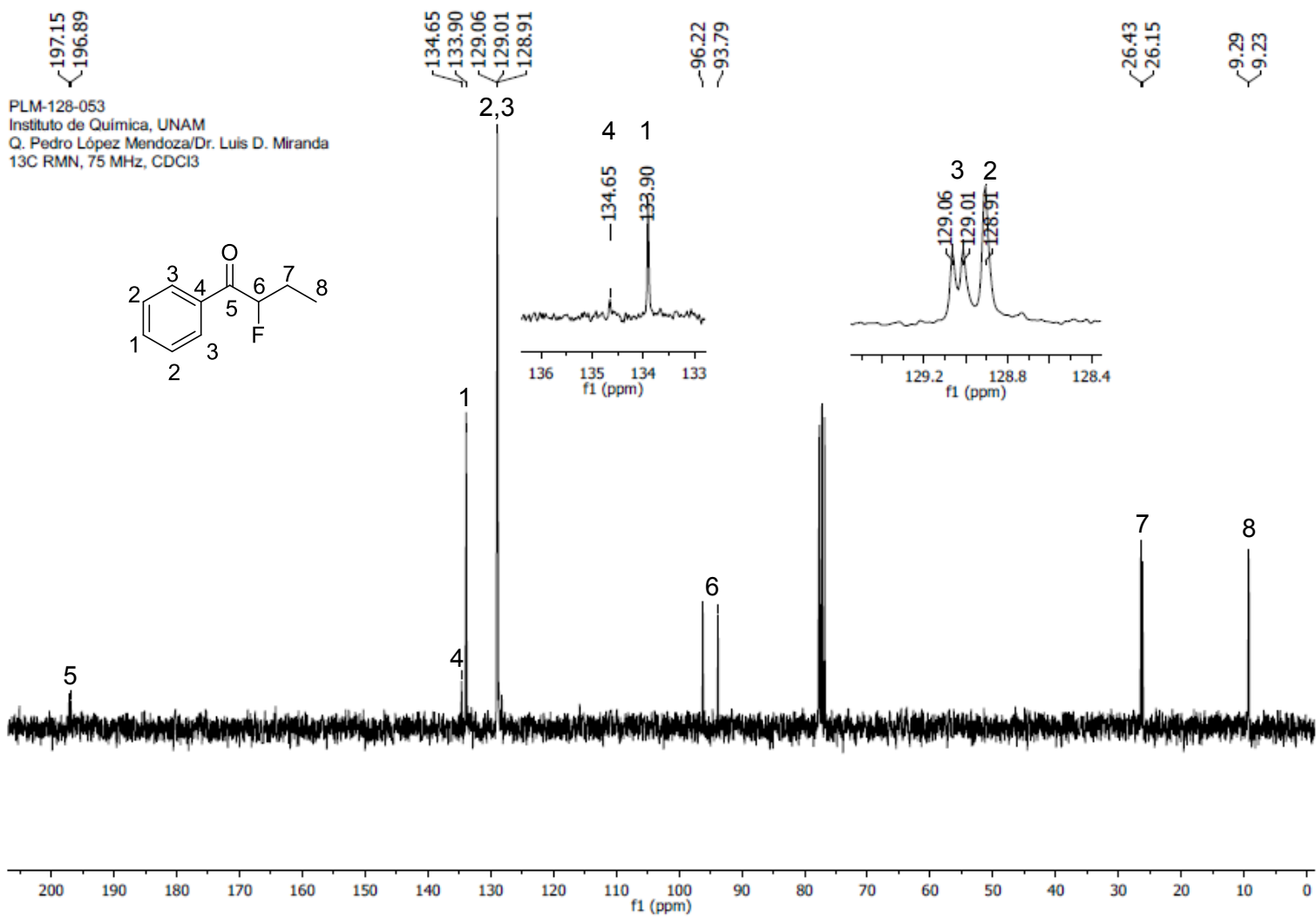


Espectro. Espectro de IR del compuesto 123a

11.1.3 Espectros 2-fluoro-1-fenilbutan-1-ona (123d)



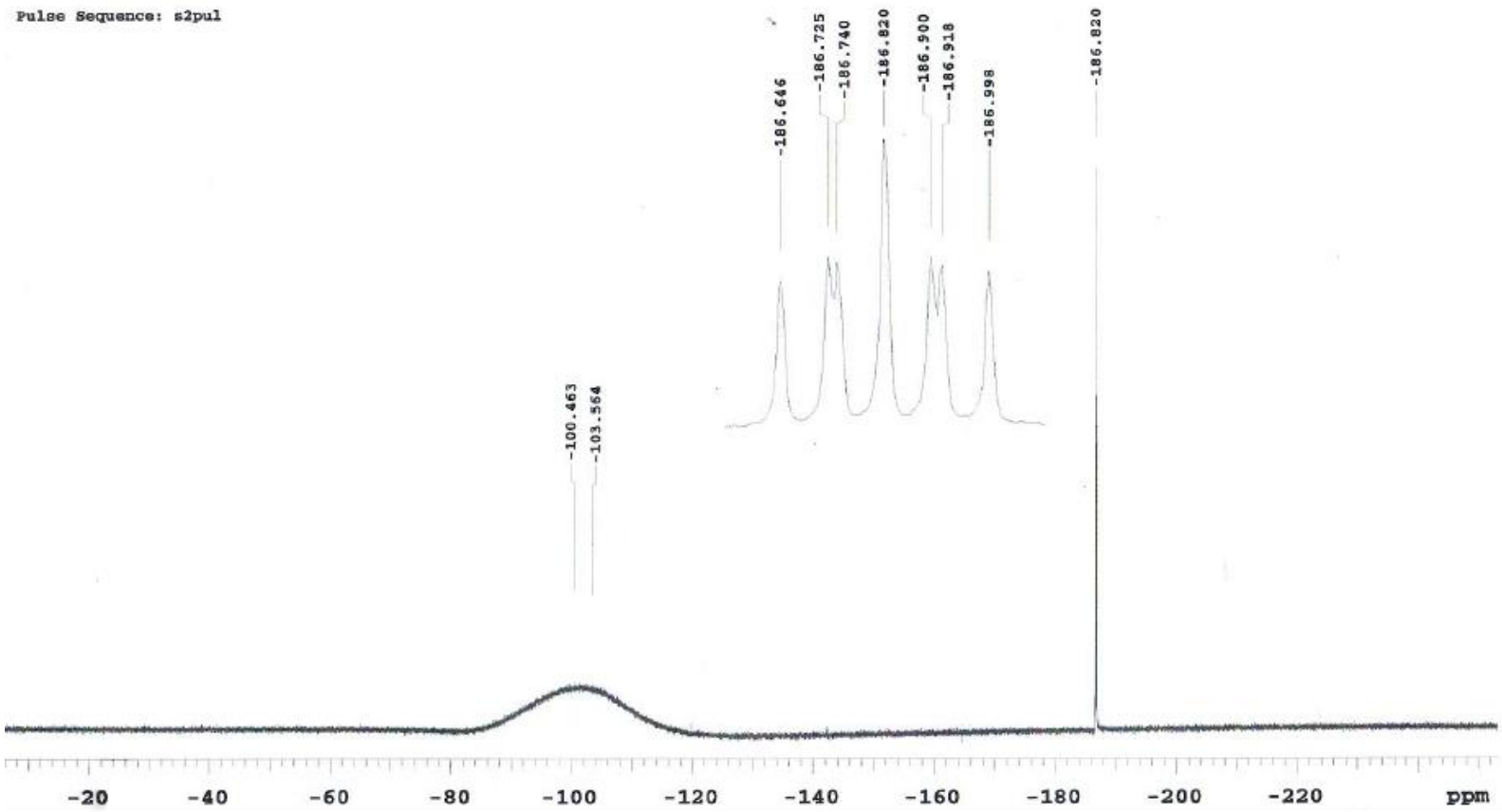
Espectro. Espectro de ¹H RMN del compuesto **123d**.



Espectro. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **123d**.

UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, apg
Dr. Luis D. Miranda / Pedro Lopez
Clave: PLM-128-053
Disolvente: CDCl3
Experimento: 19F
Unity 282.194MHz, Varian (D)
26-05-2015
No. Reg. 0953

Pulse Sequence: s2pul

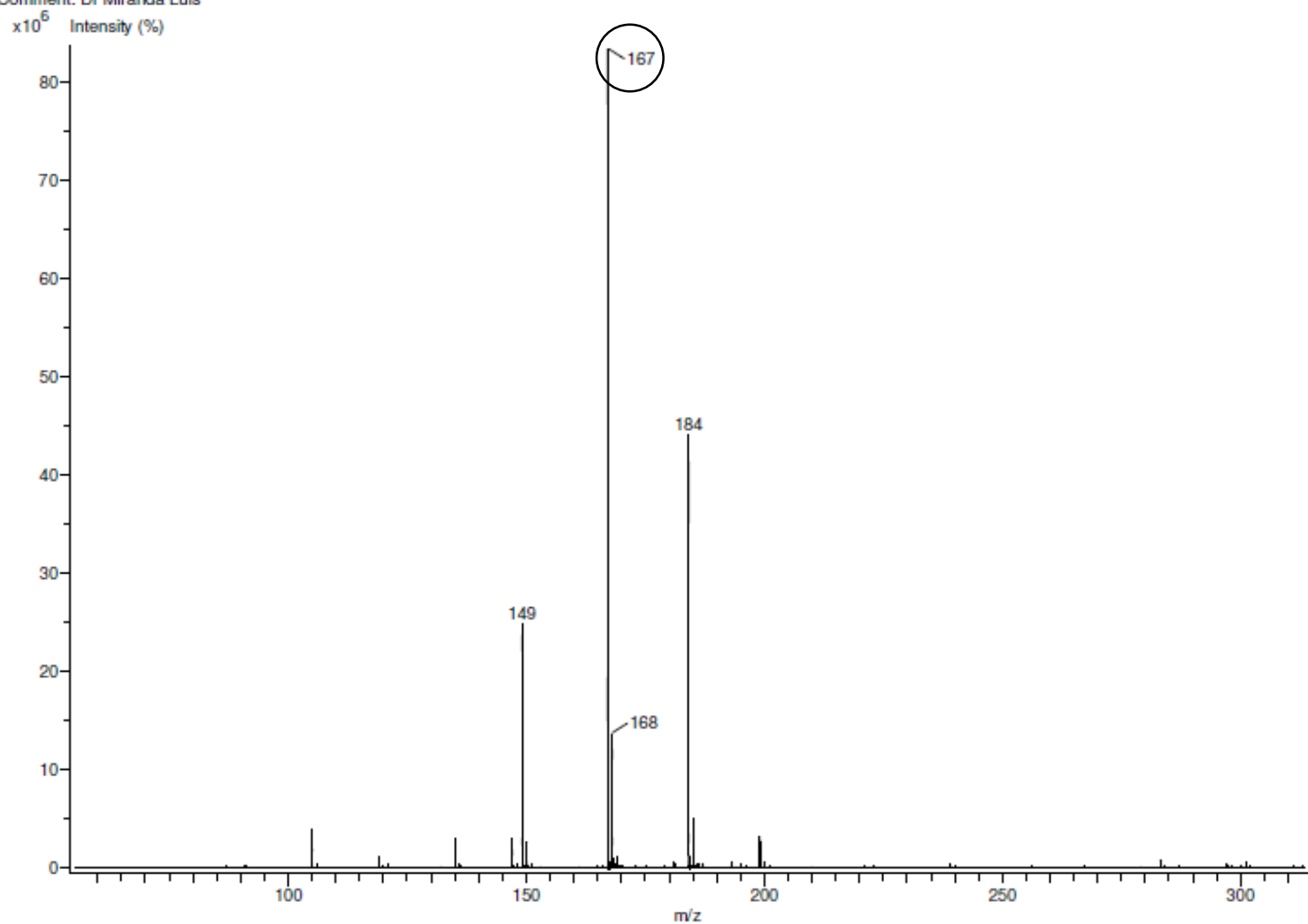


Espectro. Espectro de ^{19}F RMN del compuesto **123d**.

Experiment Title: -
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.16..0.17)
Comment: Dr Miranda Luis

Acq. Data Name: 1650 PLM-128-053
MS Tune Method Name: DART+

Experiment Date/Time: 5/25/2015 6:25:35 PM



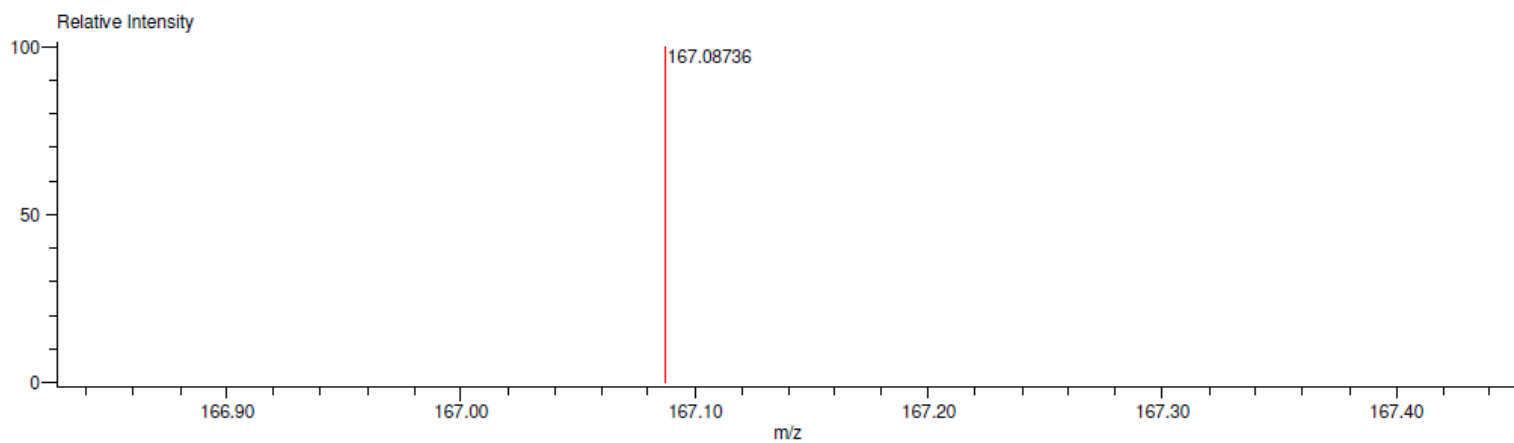
Espectro. Espectro de masas del compuesto **123d**.

Charge number:1

Tolerance:2.00(mmu)

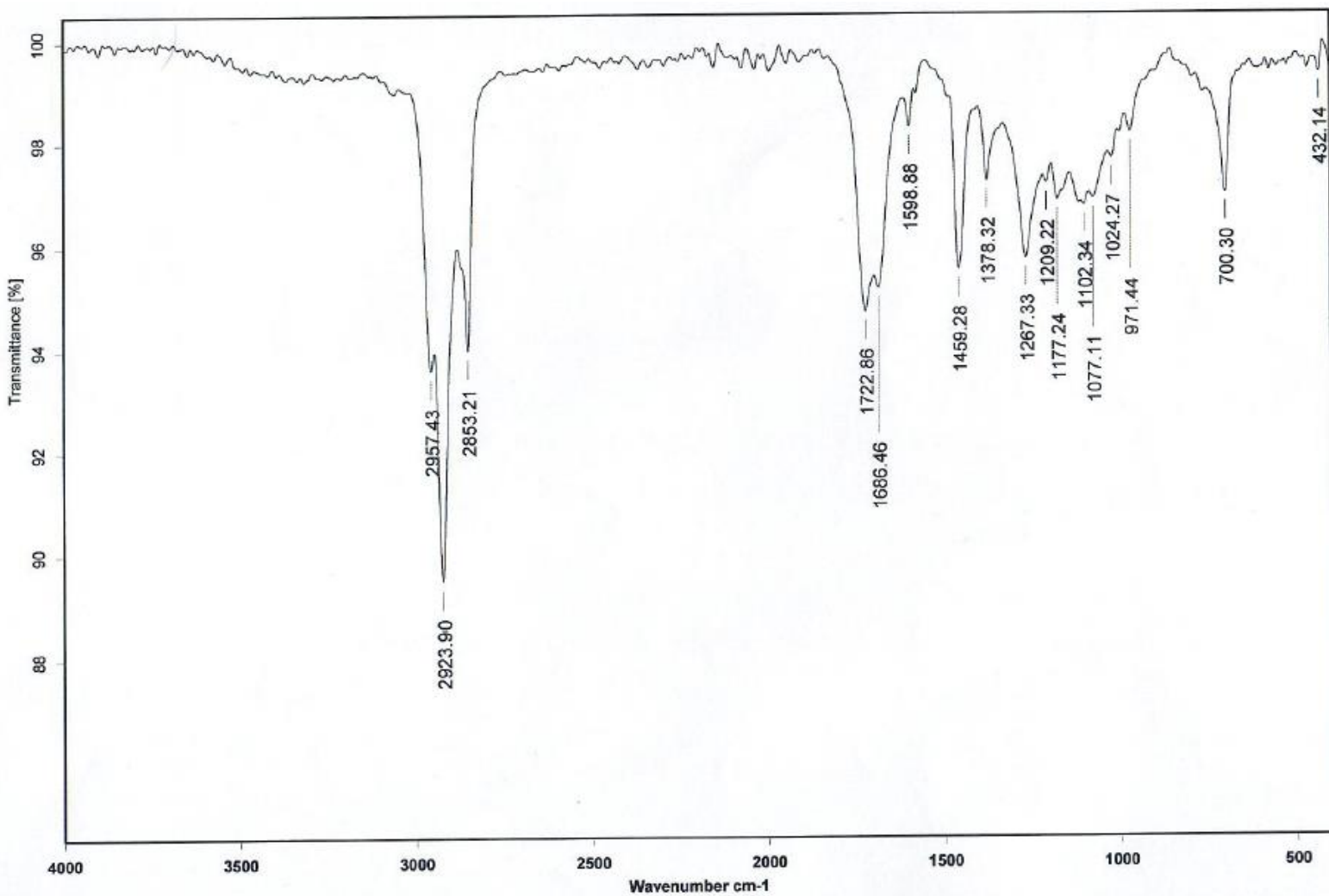
Unsaturation Number:0.0 .. 8.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 100, ¹H:0 .. 200, ¹⁹F:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 3



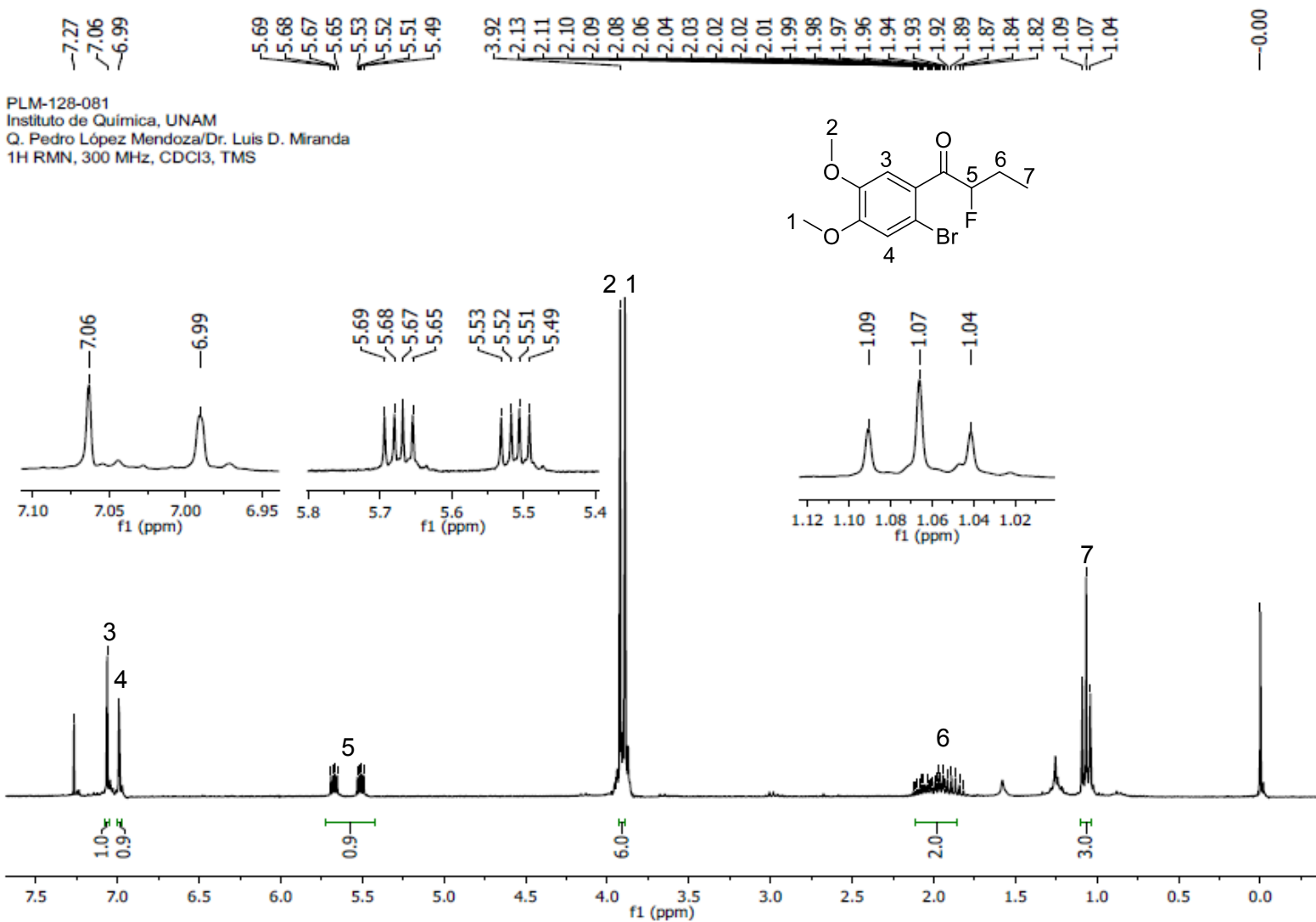
Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Possible Formula	Unsaturation Number
167.08736	450724.58	167.08722	0.14	¹² C ₁₀ ¹ H ₁₂ ¹⁹ F ₁ ¹⁶ O ₁	4.5

Espectro. Espectro de masas exactas del compuesto **123d**.



Espectro. Espectro de IR del compuesto **123d**.

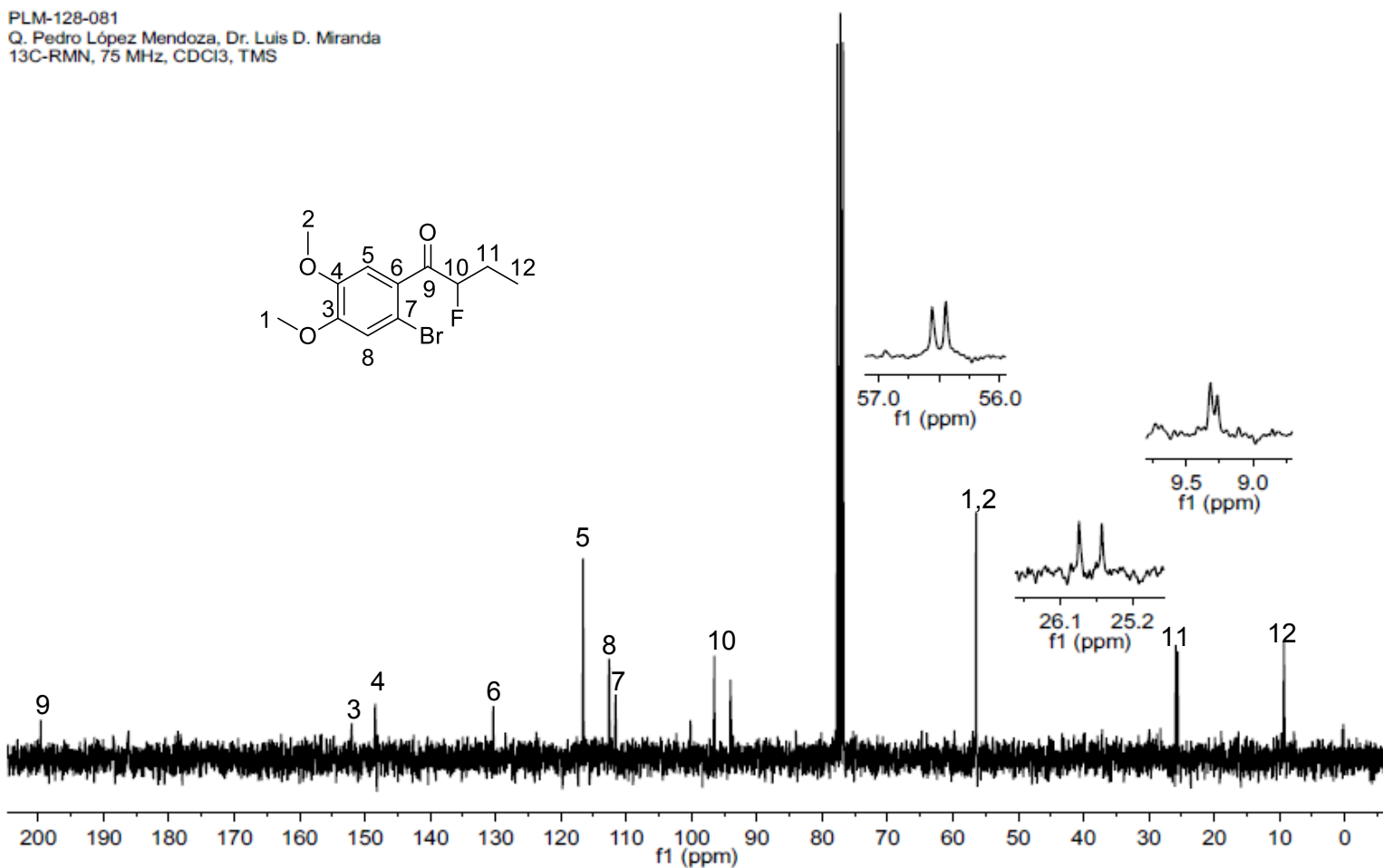
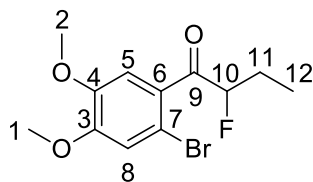
11.1.4 Espectros 1-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-2-fluorobutan-1-ona (123h)



Espectro. Espectro de ¹H RMN del compuesto **123h**.

-199.61
 -152.03
 -148.43
 -130.35
 -116.59
 -112.65
 -111.62
 -96.50
 -94.05
 56.56
 56.44
 25.87
 25.58
 9.32
 9.27

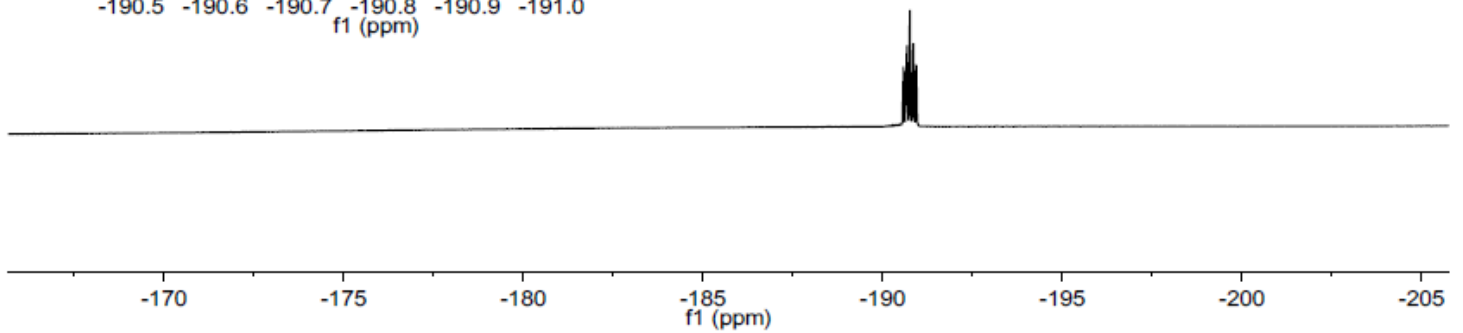
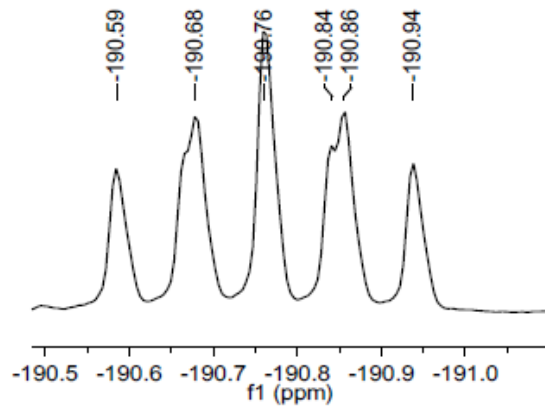
PLM-128-081
 Q. Pedro López Mendoza, Dr. Luis D. Miranda
 13C-RMN, 75 MHz, CDCl₃, TMS



Espectro. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **123h**.

PLM-128-049
Q. Pedro López Mendoza, Dr. Luis D. Miranda
19F-RMN, 282.12 MHz, CDCl₃

—190.76

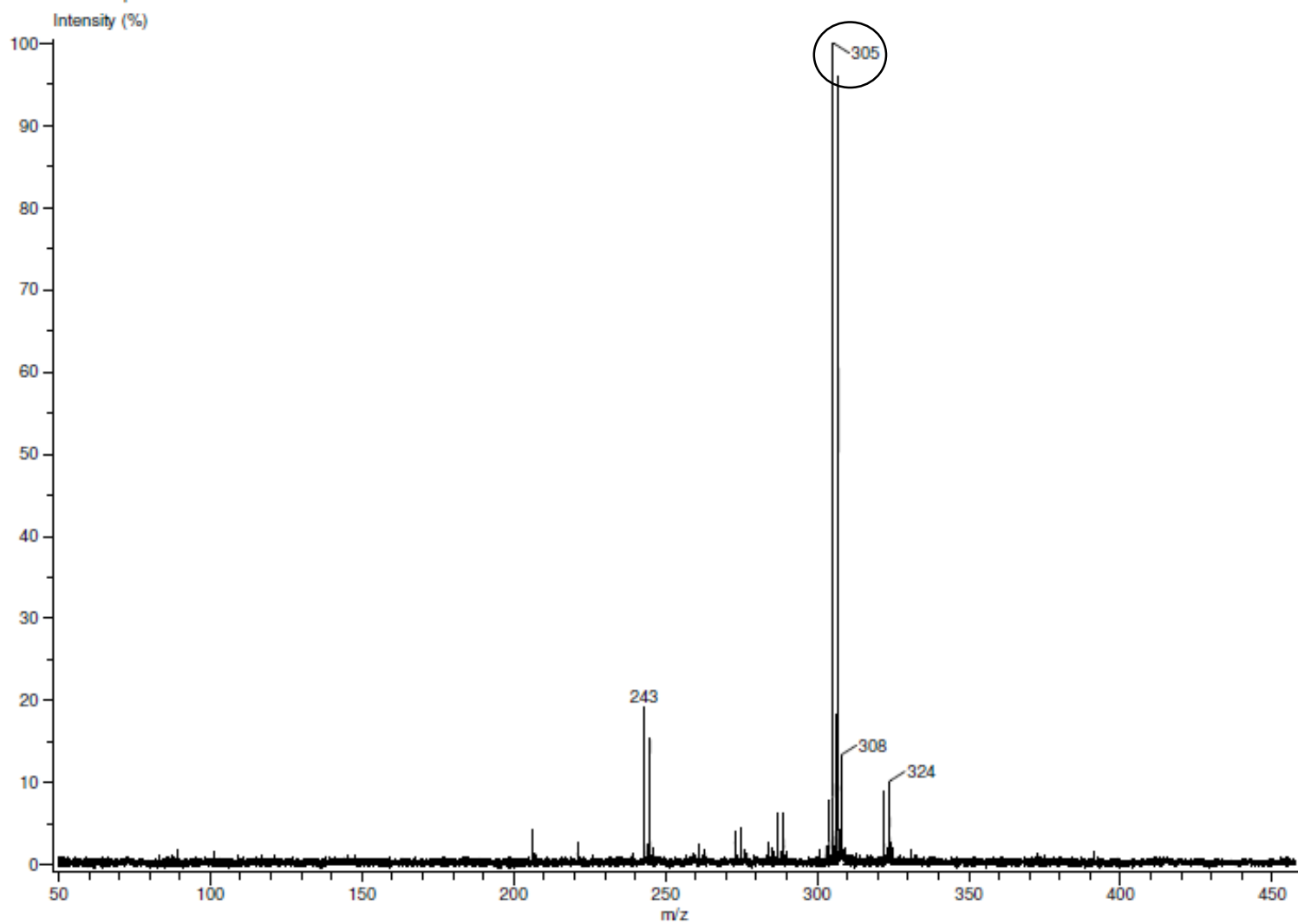


Espectro. Espectro de ¹⁹F del compuesto **123h**.

Experiment Date/Time: 9/17/2015 12:52:12 PM
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.26..0.28)
Dr Miranda Luis Operador: Carmen Garcia/Javier Perez

Acq. Data Name: 2861 PLM-128-081
MS Tune Method Name: DART+

Instrument Configuration: JMS-T100LC

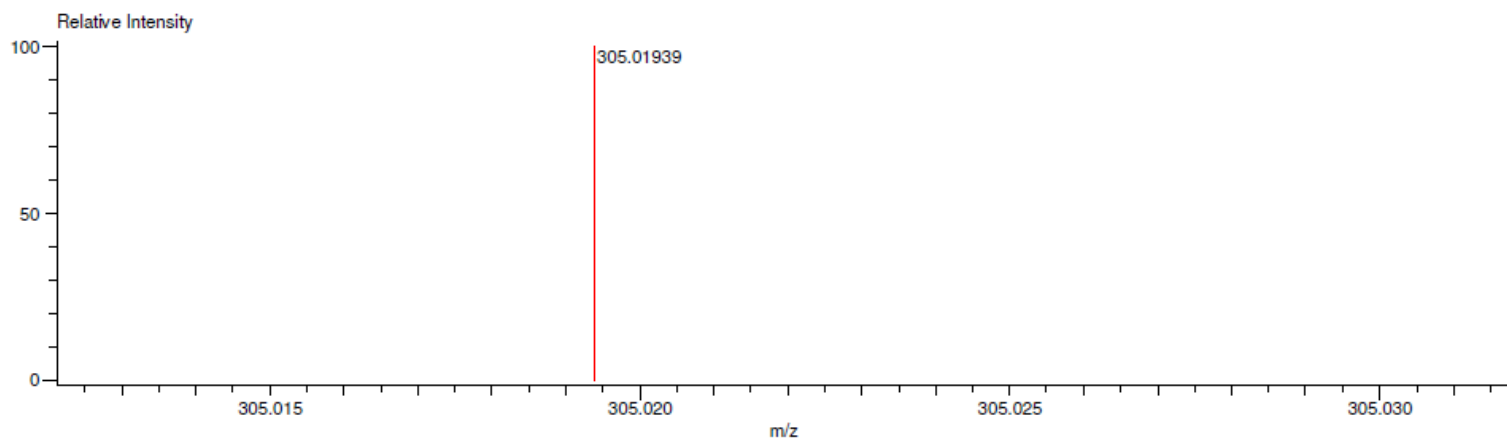


Espectro. Espectro de masas del compuesto **123h**.

Charge number:1
Element:¹²C:0 .. 100, ¹H:0 .. 200, ⁷⁹Br:0 .. 1, ¹⁹F:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 3

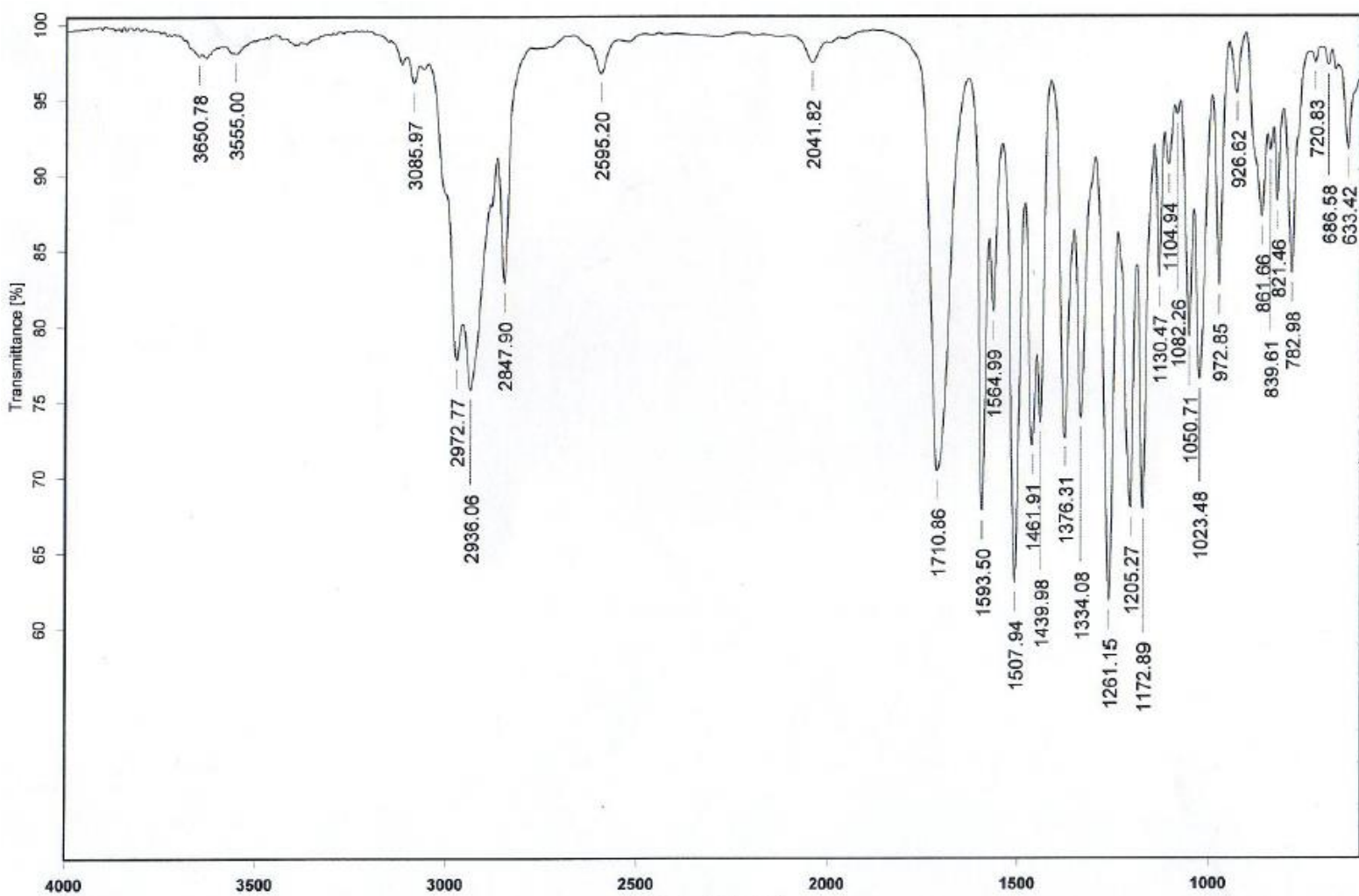
Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 5.0 (Fraction:Both)



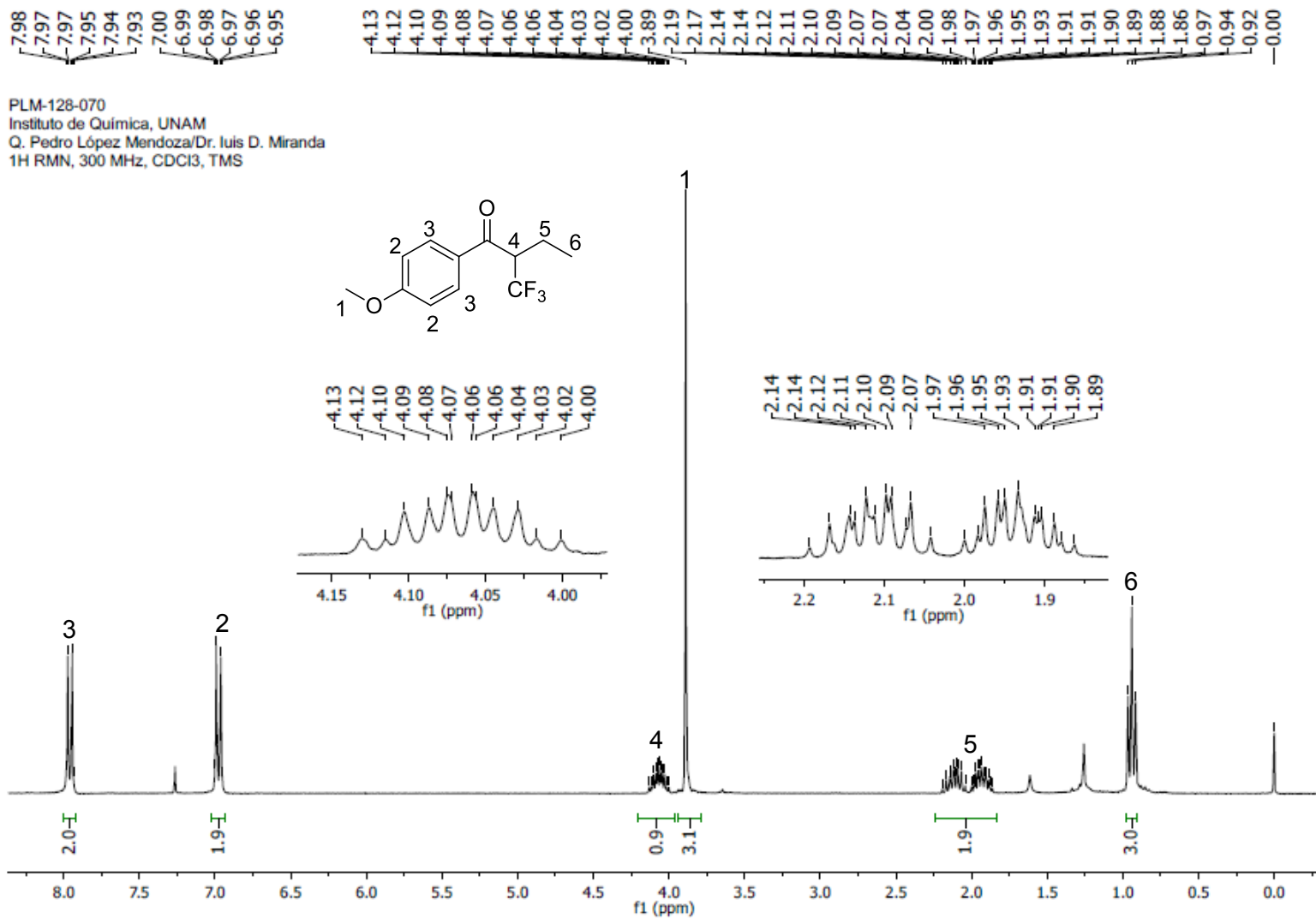
Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
305.01939	4551.00	305.01886	0.53	1.74	¹² C ₁₂ ¹ H ₁₅ ⁷⁹ Br ₁ ¹⁹ F ₁ ¹⁶ O ₃	4.5

Espectro. Espectro de masas exactas del compuesto **123h**.



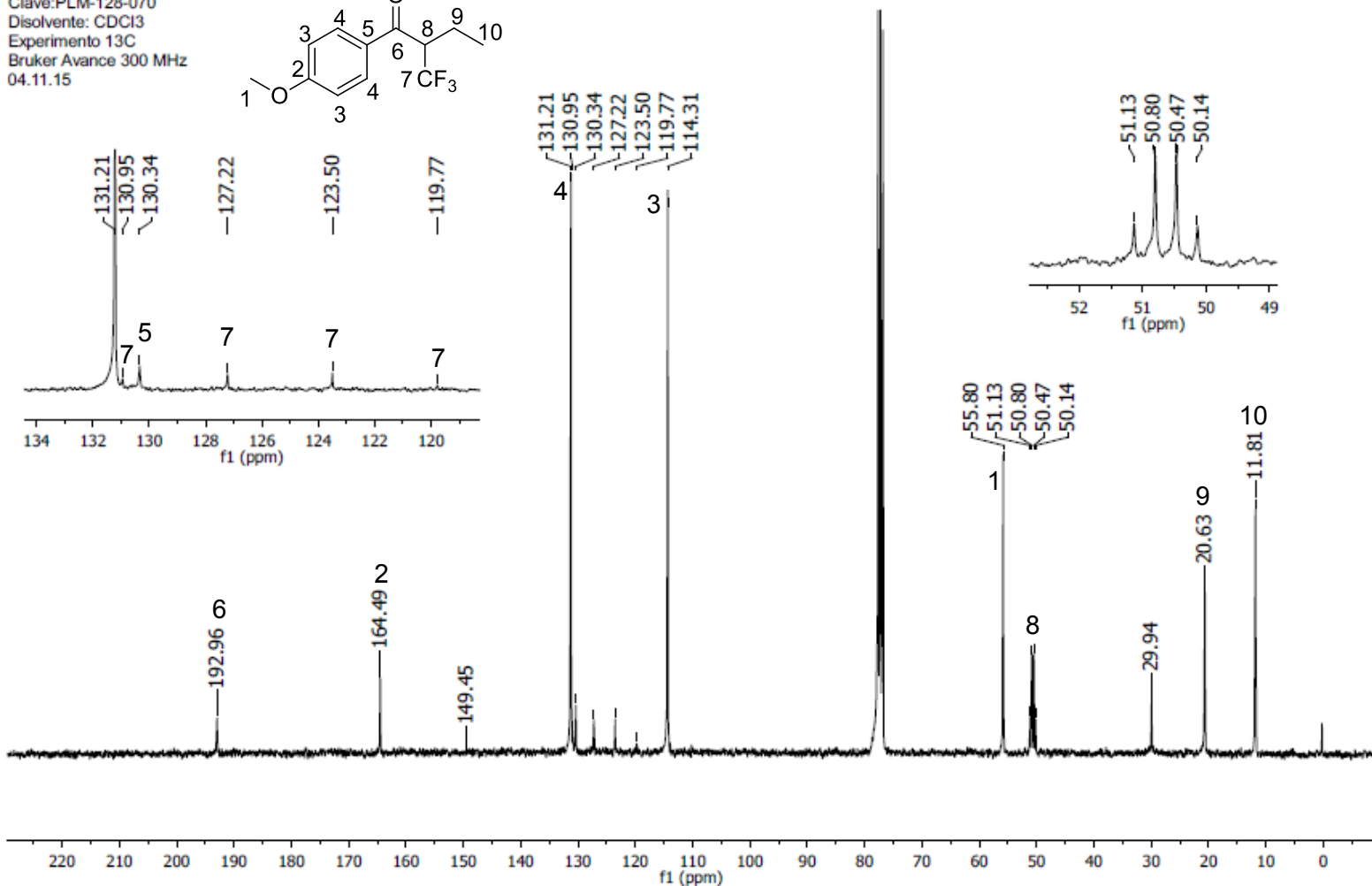
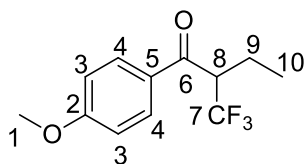
Espectro. Espectro de IR del compuesto **123h**.

11.1.5 Espectros 1-(4-metoxifenil)-2-(trifluorometil)butan-1-ona (130)



Espectro. Espectro de ¹H RMN del compuesto 130.

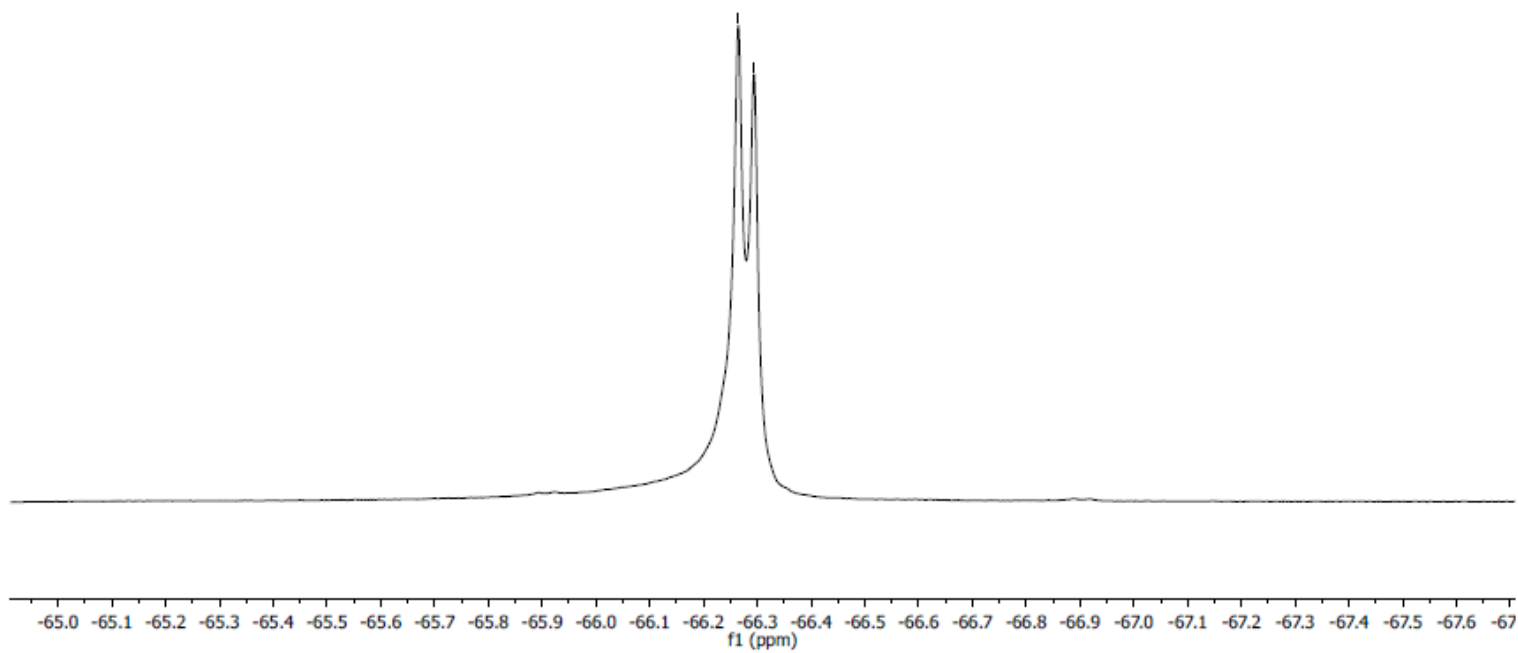
PLM-128-070/13C
 U.N.A.M. Instituto de Quimica
 Dr. Luis D. Miranda
 Clave: PLM-128-070
 Disolvente: CDCl₃
 Experimento 13C
 Bruker Avance 300 MHz
 04.11.15



Espectro. Espectro de ¹³C RMN del compuesto 130.

IQ.12.fid
Instituto de Química UNAM RG
Dr. L. Miranda - Pedro
Clave: PLM-128-070
No Registro 1985
Experimento: 19F (282.11 MHz)
Disolvente: CDCl3
Bruker-Avance (F) 300 MHz
06-11-2015

66.26
66.29

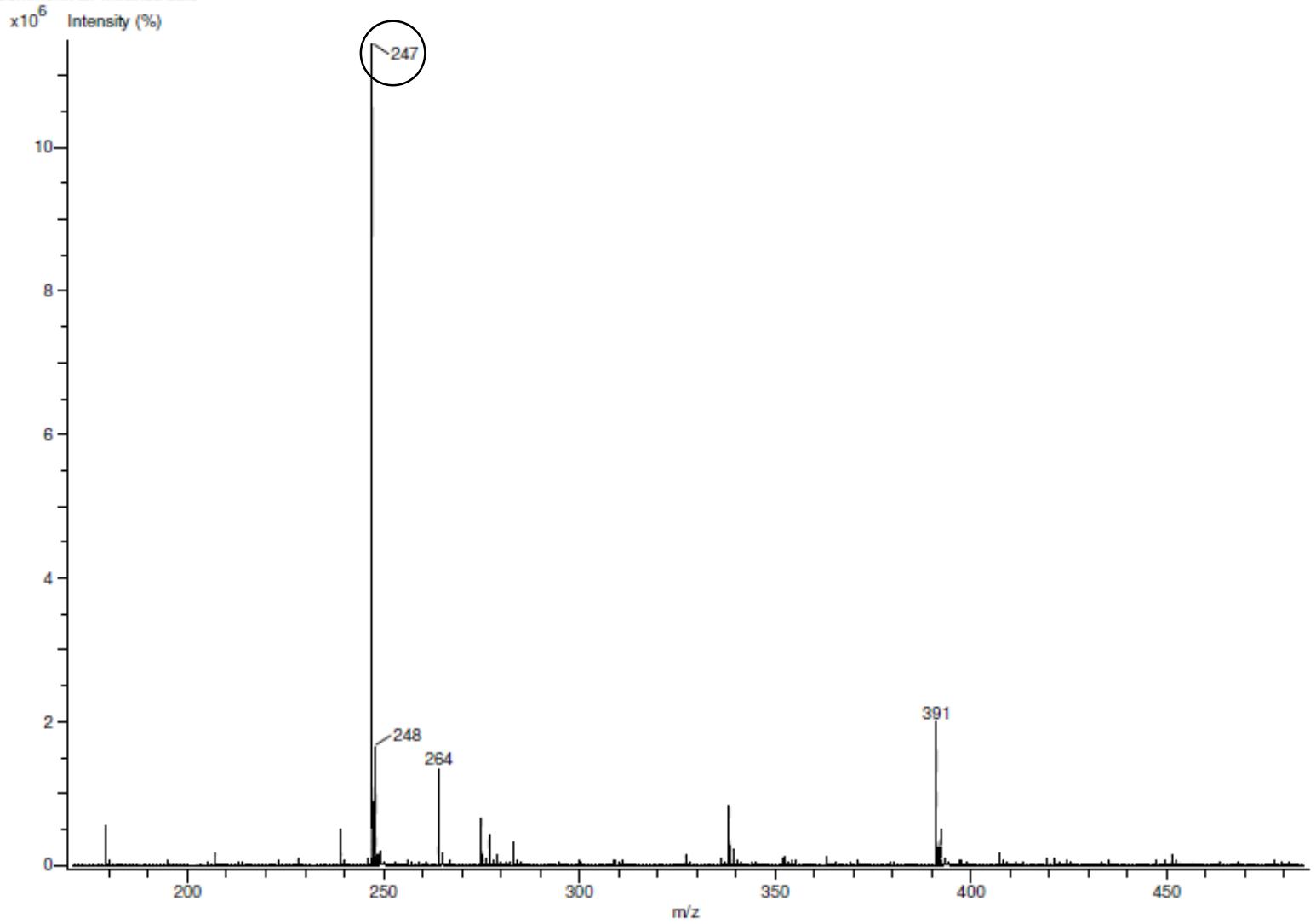


Espectro. Espectro de ^{19}F RMN del compuesto **130**.

Experiment Title: -
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.63..0.69)
Comment: Dr Miranda Luis

Acq. Data Name: 2213 PLM-128-070
MS Tune Method Name: DART+

Experiment Date/Time: 8/7/2015 9:46:05 AM

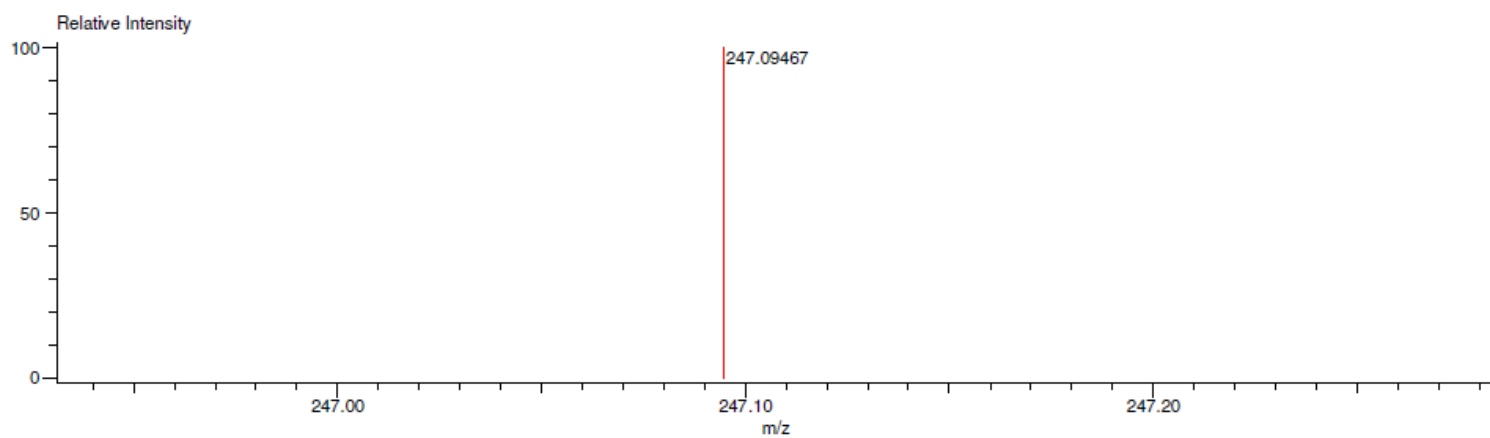


Espectro. Espectro de masas del compuesto **130**.

Charge number:1
Element:¹²C:0 .. 100, ¹H:0 .. 200, ³⁵Cl:0 .. 0, ¹⁹F:0 .. 3, ¹⁶O:0 .. 4

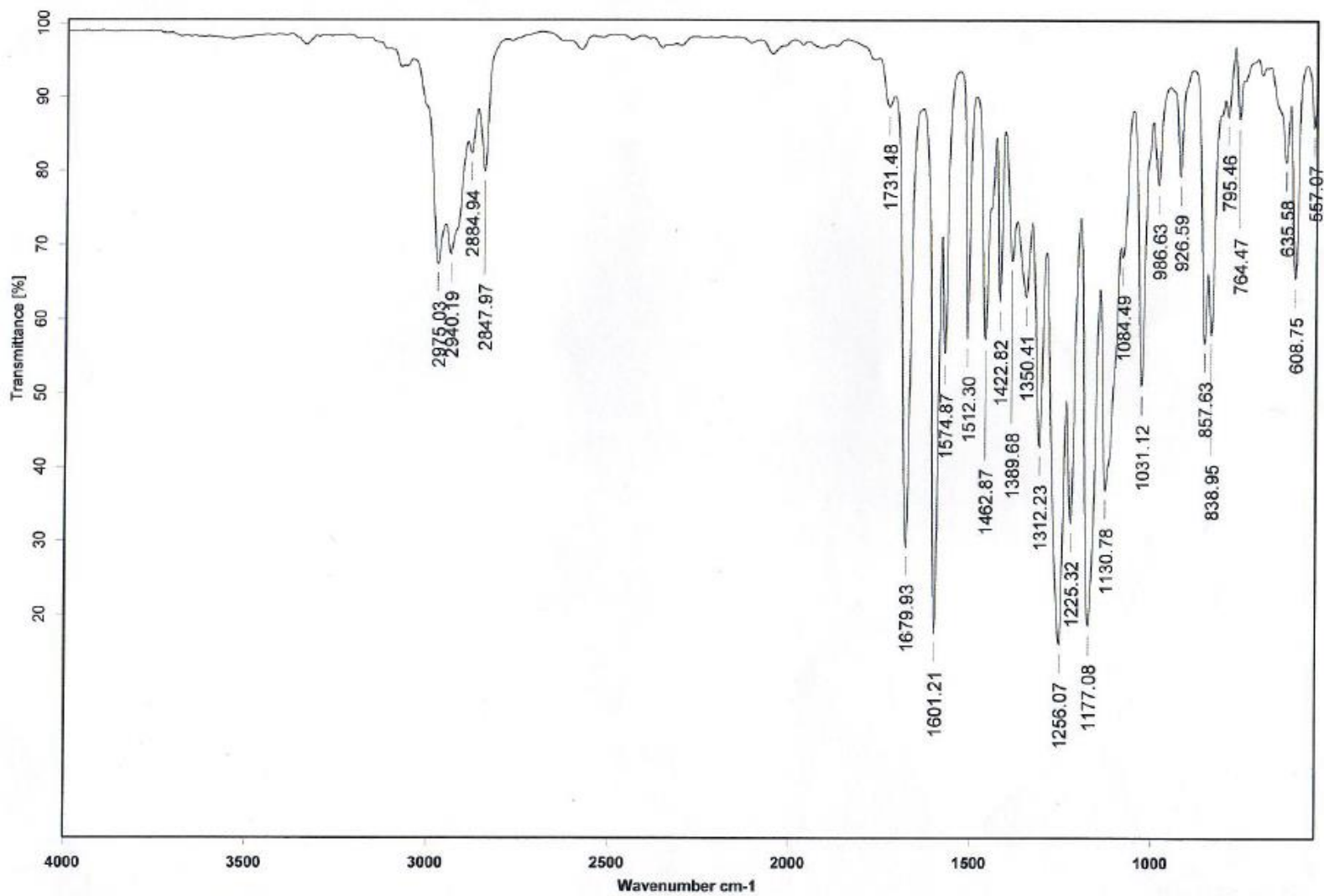
Tolerance:3.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 5.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
247.09467	360742.00	247.09459	0.08	0.33	¹² C ₁₂ ¹ H ₁₄ ¹⁹ F ₃ ¹⁶ O ₂	4.5

Espectro. Espectro de masas exactas del compuesto **130**.



Espectro. Espectro de IR del compuesto **130**.