



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“Obtención de α -bromocetonas a partir de metilarilcetonas”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

Químico Farmacéutico Biólogo

PRESENTA:

Itzel Santillán Iniesta

Asesor Académico:

Dr. en C. Q. B. Carlos González Romero

Asesor Adjunto:

M. en C. Q. Davir González Calderón



Toluca, Estado de México
Septiembre, 2016

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	7
RESUMEN	8
1. INTRODUCCIÓN	9
1.2. Reactividad relativa de los compuestos carbonílicos	10
1.3. Reactividad de los aldehídos y las cetonas	11
1.3.1. Acidez de un hidrógeno α	11
1.4. Tautomería ceto-enol	12
1.5. Halogenación del carbono α de cetonas.....	12
1.5.1. Mecanismo de la halogenación catalizada por ácido.....	13
1.5.2. Mecanismo de la halogenación activada por base.....	13
1.6. Empleo de compuestos carbonílicos α -halogenados en síntesis orgánicas.....	14
2. ANTECEDENTES	15
2.1. La importancia de las α -bromaciones en la síntesis orgánica.....	15
2.2. Empleo de nitrato cérico amoniacal en síntesis orgánicas.....	15
2.3. Síntesis de compuestos α -bromocarbonílicos: avances recientes.....	17
2.3.1. Síntesis de compuestos α -bromocarbonílicos usando agentes bromantes orgánicos (nbs):	17
2.3.2. Síntesis de compuestos α -bromocarbonílicos usando sales metálicas como agentes bromantes:	20
3. JUSTIFICACIÓN	22
4. OBJETIVOS	23
4.1. Objetivo general:.....	23
4.2. Objetivos específicos:	23
5. HIPÓTESIS	24
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	25
7. DESARROLLO EXPERIMENTAL	31
7.1. Materias primas y reactivos.....	31
7.2. Secado y purificación de los reactivos y disolventes utilizados.....	31

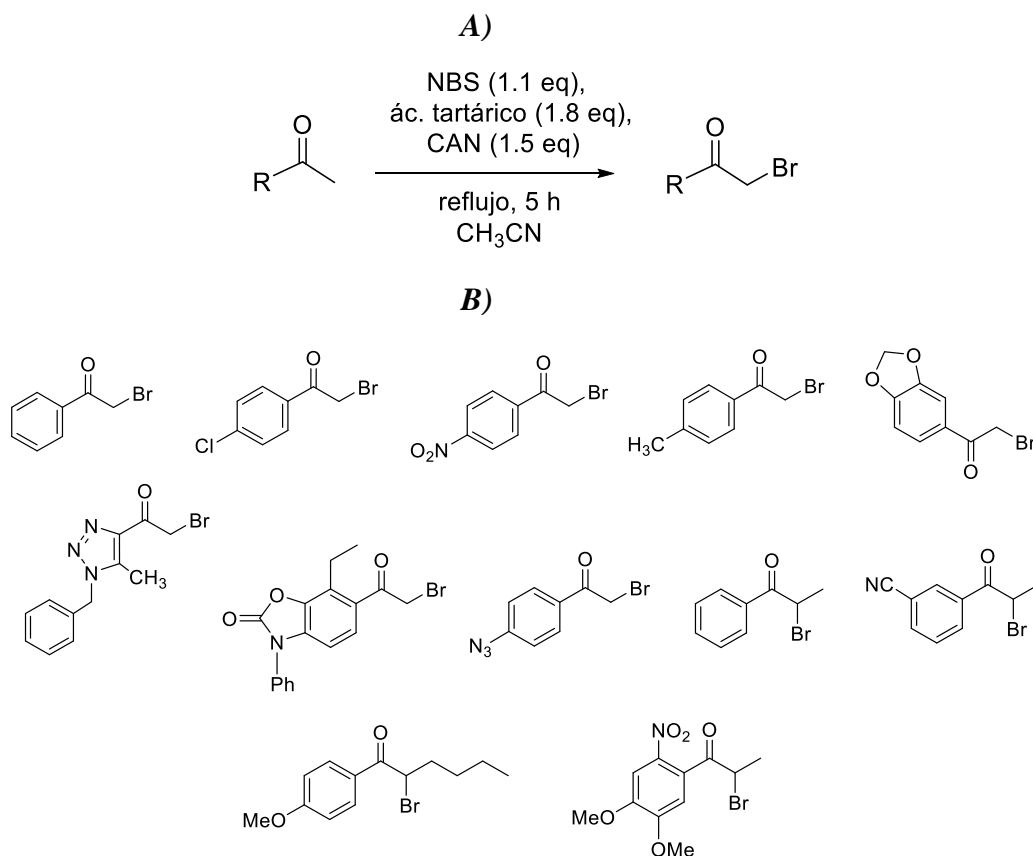
7.3. Identificación física, cromatográfica, espectroscópica y espectrométrica de los compuestos sintetizados, así como su purificación.....	31
7.4. Metodología general	32
8. CONCLUSIONES.....	46
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
10. ANEXOS	48

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AT	Ácido Tartárico
~	Alrededor de
J	Constante de Acoplamiento
Δ	Desplazamiento químico
DIPE	Diisopropil éter
eq	Equivalentes
R_f	Factor de Retención
°C	Grados Celsius
g	Gramo
R	Grupo alquilo
Ar	Grupo arilo
Hz	Hertz
h	Horas
MHz	Mega Hertz
mg	Miligramo
ml	Mililitro
mmol	Milimol
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
CAN	Nitrato Cérico Amoniacal
ppm	Partes por millón
p.f.	Punto de Fusión
x3	Repetir por triplicado
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
TA	Temperatura Ambiente

RESUMEN

Con el interés de proponer nuevas rutas para la obtención de α -bromocarbonilos, se desarrolló un método para la síntesis de dichos compuestos a partir de metilarilcetonas mediante una metodología fácil, bajo condiciones de reacción suaves incluyendo el uso concomitante de ácido tartárico, *N*-bromosuccinimida (NBS) y Nitrato Cérico Amoniacal (CAN) (*Esquema 01*).

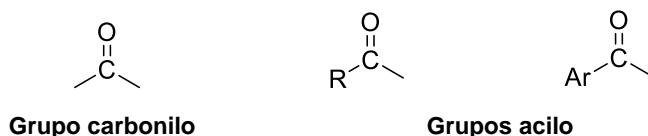


Esquema 01. A) Modelo de reacción. B) Compuestos α -bromocarbonilos sintetizados.

1.INTRODUCCIÓN

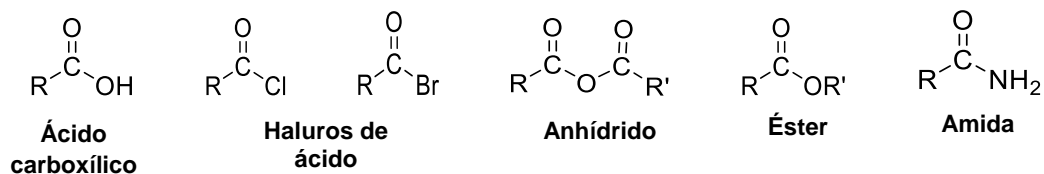
El grupo carbonilo, cuyo carbono se encuentra unido, a través de un doble enlace, con un oxígeno, tal vez sea el grupo funcional más importante. Los compuestos que tienen grupos carbonilo se llaman compuestos carbonílicos y son abundantes en la naturaleza.¹

Un grupo acilo consiste en un grupo carbonilo unido a un grupo alquilo (R) o a un grupo arilo (Ar). El grupo unido al grupo acilo afecta mucho la reactividad del compuesto carbonílico.²



Por lo tanto, se pueden dividir en dos clases determinadas por este grupo:

- Clase I: El grupo acilo está unido a un grupo que se *puede* reemplazar por otro grupo:



- Clase II: El grupo acilo está unido a un grupo que *no puede* sustituirse con facilidad por otro grupo (aldehídos y cetonas).

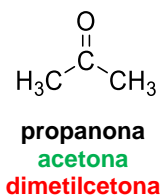


En un aldehído el carbono del grupo carbonilo está unido a un grupo alquilo o arilo y a un hidrógeno; por otro lado, en una cetona el carbono del grupo carbonilo está unido a dos grupos alquilo o arilo. Éstos tipos de compuestos no tienen grupo que pueda sustituirse por otro grupo porque los iones hidruro (H^-) y los carbaniones (R^-) son demasiado básicos para poder ser desplazados por nucleófilos bajo condiciones normales.

1.1. NOMENCLATURA DE LAS CETONAS³

El nombre sistemático de una cetona se obtiene cambiando la “o” final del nombre del hidrocarburo precursor de “ona”. La cadena se numera en la dirección que obtenga el número menor para el carbono del grupo carbonilo.

Sin embargo, en el caso de las cetonas cíclicas no es necesario un número porque se supone que el carbono del grupo carbonilo está en la posición 1. Con frecuencia se usan nombres derivados para las cetonas: los sustituyentes unidos al grupo carbonilo se ordenan alfabéticamente seguidos por la palabra “cetona”.



1.2. REACTIVIDAD RELATIVA DE LOS COMPUESTOS CARBONÍLICOS

La reactividad de los compuestos carbonílicos se debe a la polaridad del grupo, la cual resulta de que el oxígeno es más electronegativo que el carbono. En consecuencia el carbono del grupo carbonilo tiene una deficiencia de electrones (es un electrófilo) y se puede indicar con seguridad que será atacado por los nucleófilos.

Cuando un nucleófilo ataca al carbono carbonílico de un derivado de ácido carboxílico se rompe el enlace más débil de la molécula, el enlace π carbono-oxígeno, y se forma un compuesto intermediario. El compuesto intermediario se llama intermediario tetraédrico porque el carbono con hibridación sp^2 del sustrato se transforma en un carbono con hibridación sp^3 . En general, un compuesto que tiene un carbono con hibridación sp^3 unido a un oxígeno será inestable si el mismo carbono está unido a otro átomo electronegativo.³

Un aldehído tiene mayor carga positiva parcial en el carbono del grupo carbonilo que una cetona porque el hidrógeno necesita más electrones que un grupo alquilo; lo que quiere decir que un aldehído es más reactivo que una cetona frente al ataque nucleofílico.

Por otro lado, los factores estéricos contribuyen a la mayor reactividad de un aldehído: el carbono del carbonilo del aldehído es más accesible al ataque nucleofílico que el de una cetona porque el hidrógeno unido al carbono del carbonilo del aldehído es menor que el segundo grupo alquilo del carbono del carbonilo de la cetona.³

1.3. REACTIVIDAD DE LOS ALDEHÍDOS Y LAS CETONAS

Los grupos alquilo estabilizan al reactivo y desestabilizan al estado de transición, y determinan que las cetonas sean menos reactivas que los aldehídos.

Cuando un nucleófilo se adiciona al grupo carbonilo de un aldehído o una cetona se forma un compuesto tetraédrico (previamente descrito): si el nucleófilo es una base fuerte, el compuesto tetraédrico no tiene algún grupo que se pueda eliminar, por tanto ese es el producto final de la reacción (reacción de adición nucleofílica irreversible); si el nucleófilo es una base relativamente débil, el producto es también un compuesto tetraédrico, sin embargo es una reacción de adición nucleofílica reversible, ya que el compuesto tetraédrico puede eliminar a la base débil y volver a las materias de partida.

Un hidrógeno unido a un carbono adyacente a un carbono de un grupo carbonilo dispone de la suficiente acidez como para ser eliminado por una base fuerte. El carbono adyacente a un carbono de un grupo carbonilo se llama carbono α ; por lo tanto, los hidrógenos unidos a un carbono α se llaman, hidrógenos α .

1.3.1. ACIDEZ DE UN HIDRÓGENO α

El hidrógeno y el carbono tienen electronegatividades similares, lo que implica que ambos compartan casi por igual los electrones que los unen. En consecuencia, un hidrógeno unido a un carbono no suele ser ácido. Este concepto encierra validez especial para hidrógenos unidos a carbonos con hibridación sp^3 porque son éstos los que se parecen más al hidrógeno en electronegatividad. Sin embargo, un hidrógeno unido a un carbono con hibridación sp^3 adyacente a un carbono de un grupo carbonilo es mucho más ácido que los que están unidos a otros carbonos con hibridación sp^3 .

Un hidrógeno unido a un carbono adyacente a un grupo carbonilo, es mucho más ácido porque la base que se forma al eliminar un ion hidrógeno del carbono α es más estable que la que se forma cuando se elimina un ion hidrógeno de otros carbonos con hibridación sp^3 ; es decir, mientras más estable sea la base, su ácido conjugado es más fuerte.³

Cuando se elimina un ion hidrógeno de un carbono adyacente a un grupo carbonilo, se combinan dos factores para aumentar la estabilidad de la base que se forma:

1. Los electrones que permanecen después de eliminar el protón están deslocalizados, lo que aumenta su estabilidad.

2. Lo más importante: los electrones se deslocalizan sobre un átomo de oxígeno, un átomo que puede darles mejor cabida porque es más electronegativo que el carbono.

Si el carbono α se encuentra entre dos grupos carbonilo, aumenta todavía más la acidez de un hidrógeno α . Esto sucede porque los electrones que permanecen al eliminar el ion hidrógeno se pueden deslocalizar sobre los dos carbonilos.

1.4.TAUTOMERÍA CETO-ENOL

Una cetona existe en equilibrio con un enol tautómero; es decir, difieren en el lugar de un enlace doble y un hidrógeno. En la mayor parte de las cetonas, el tautómero enol es mucho menos estable que el tautómero ceto.

Por lo tanto la interconversión de los tautómeros ceto y enol se llama tautomería ceto-enólica, o interconversión ceto-enólica o enolización. Esta interconversión se puede catalizar con una base o un ácido.³

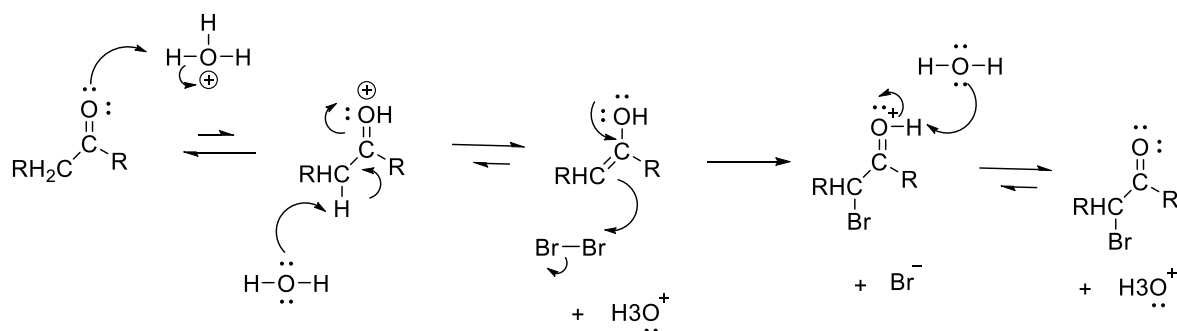
- ✓ Por base: la base extrae un ion hidrógeno del carbono α del tautómero ceto y forma un anión llamado anión-enolato (dos estructuras resonantes). La protonación en el oxígeno forma el tautómero enol si la protonación en el carbono α modifica el tautómero ceto.
- ✓ Por ácido: el oxígeno del grupo carbonilo del tautómero ceto es protonado y el agua extrae un ion hidrógeno del carbono α y forma el tautómero enol.

Un enol es más rico en electrones que un alqueno porque el átomo de oxígeno dona electrones por resonancia, por tanto, un enol es mejor nucleófilo que un alqueno.

1.5.HALOGENACIÓN DEL CARBONO α DE CETONAS

Cuando se agregan Br_2 , Cl_2 o I_2 a una disolución de una cetona, un halógeno sustituye a uno o más de los hidrógenos α del compuesto carbonílico.

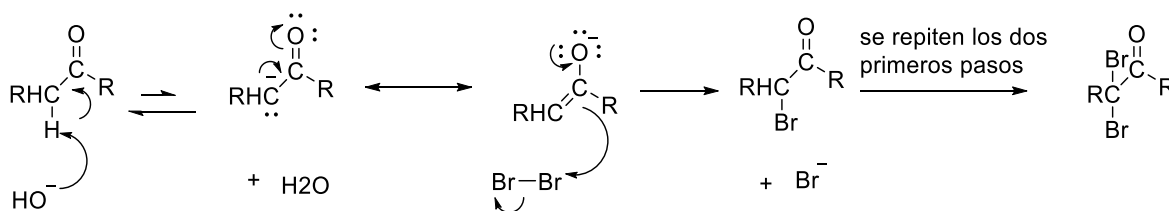
1.5.1. MECANISMO DE LA HALOGENACIÓN CATALIZADA POR ÁCIDO.



- Se protona el oxígeno del grupo carbonilo.
- El agua elimina un ion hidrógeno del carbono α y forma un enol.
- El enol reacciona con un halógeno electrofílico.

Cuando se adiciona un exceso de Br_2 , Cl_2 o I_2 a una disolución básica de una cetona, el halógeno sustituye a todos los hidrógenos α .

1.5.2. MECANISMO DE LA HALOGENACIÓN ACTIVADA POR BASE.



- La base (ion hidróxido) elimina un ion hidrógeno del carbono α .
- El ion enolato reacciona con el ion bromonio de la molécula de bromo, que es un electrófilo.

Estos dos pasos se repiten hasta que todos los hidrógenos α quedan sustituidos por el halógeno. Cada halogenación sucesiva es más rápida que la anterior porque el halógeno es un atractor de electrones, en este caso el bromo, aumenta la acidez de los hidrógenos α restantes. Esta es la razón por la que todos los hidrógenos α se sustituyen por bromo. Por otro lado, bajo condiciones ácidas, cada halogenación sucesiva es más lenta que la anterior porque el bromo, atractor de electrones, hace disminuir la basicidad del oxígeno del grupo carbonilo y con ello vuelve menos favorable la protonación del oxígeno del grupo carbonilo.

1.6. EMPLEO DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS α -HALOGENADOS EN SÍNTESIS ORGÁNICAS

Cuando una base extrae un ion hidrógeno de un carbono α en un aldehído o cetona, el carbono α se vuelve un nucleófilo, el cual reacciona con los electrófilos. Sin embargo, cuando la posición α está halogenada, el carbono α se vuelve un electrófilo, reacciona con los nucleófilos. Los compuestos carbonílicos α -bromados son útiles en síntesis orgánicas porque una vez que se introduce un bromo en la posición α de un compuesto carbonílico se puede preparar un compuesto carbonílico α, β -insaturado a través de una reacción de eliminación E2, con el recurso de una base fuerte y voluminosa para activar la eliminación frente a la sustitución.

2. ANTECEDENTES

2.1. LA IMPORTANCIA DE LAS α -BROMACIONES EN LA SÍNTESIS ORGÁNICA.

La α -bromación de compuestos carbonílicos es útil para la formación de nuevos enlaces C-C en varias transformaciones empleadas en síntesis orgánicas y farmacéuticas, los cuales pueden ser precursores de compuestos biológicamente activos como quinolinas, triazolotiadiazinas, triazoles, imidazoles, etc.

La α -monobromación de compuestos carbonílicos ha tenido constantes cambios, ya que durante la reacción una pequeña cantidad de producto polisustituido como impureza siempre acompaña al producto monosustituido, lo cual es una gran desventaja y problema al mismo tiempo, lo que se refleja notoriamente en los rendimientos que se ven disminuidos.

2.2. EMPLEO DE NITRATO CÉRICO AMONICAL EN SÍNTESIS ORGÁNICAS. CAN ha surgido recientemente como un reactivo versátil para la transferencia oxidativa de electrones; el abrumador número de informes sirven como testimonio de la utilidad sin igual de CAN en una variedad de transformaciones de importancia sintético.¹⁶

En 2004, Vijay N. *et. al.* reportó un número de reacciones novedosas para la formación de enlaces carbono-heteroátomo fáciles por la adición oxidativa de CAN. De los principales métodos desarrollados para la generación de radicales, procesos redox basado en transferencia de electrones merecen una mención especial los métodos químicos de oxidación que implican el uso de sales de alta-valencia; metales tales como Mn (III), Ce (IV), Cu (II), Ag (I), Co (III), V (V), y Fe (III).¹⁶

La disponibilidad de reactivos de Ce (IV) como oxidantes de un electrón, asume la importancia en este contexto. El primer informe sobre el uso de sales de Ce (IV) para la generación de radicales de carbono centrado se remonta al trabajo pionero de Heiba y Dessau en 1971, por la adición de acetona a 1-octeno mediada por acetato de cerio (IV) en acetato de etilo.

Entre otras cosas, su solubilidad en disolventes orgánicos tales como metanol y acetonitrilo, bajo toxicidad, facilidad de manejo, y reactividad profunda en el potencial de reducción de ~ 1.6 eV han contribuido a la aceptación general de CAN como una opción para las oxidaciones de un electrón.¹⁶

Por otro lado, las reacciones mediadas por CAN se pueden clasificar en términos generales en las siguientes categorías: reacciones que implican la formación de enlaces C-C, reacciones que implican la formación de enlaces C-Heteroátomo y transformaciones diversas.

La formación de enlaces carbono-heteroátomo asume gran importancia, especialmente desde el punto de vista heterocíclico. Recientemente, ha habido una oleada de actividad hacia el desarrollo de nuevos métodos para alcanzar este objetivo. La utilidad de CAN en la formación de enlaces carbono-heteroátomo, particularmente C-S, C-N, C-Se, C-Br, y C-I ha sido propuesta en gran medida. En su mayoría, estas reacciones implican la adición oxidativa del heteroátomo centrada en radicales, formado por la oxidación de aniones por CAN a alquenos o alquinos.¹⁶

A partir de ahora, los estudios en ciclaciones intramoleculares mediadas por CAN todavía están en sus primeras etapas, y parece ser un área digna de exploración. El uso de CAN en la formación de enlaces carbono-heteroátomo, tiene una influencia sobre la síntesis de heterociclos, aminoácidos, y desoxiazúcares. La simplicidad experimental y las condiciones suaves de reacción están entre las características más atractivas de éstas síntesis. Aunque gran parte de la química de CAN es fascinante, ha desenredado nuevas investigaciones que están seguros de poner de manifiesto reacciones aún más interesantes. Es una condición para que el trabajo futuro debería centrarse sobre todo en dos temas específicos: (i) que se realicen reacciones catalíticas y (ii) elaborar transformaciones asimétricas usando CAN o especies relacionadas. Es muy notable que, incluso en el uso estequiométrica, CAN está encontrando aceptación general para la síntesis a escala de laboratorio de una variedad de compuestos orgánicos, y se prevé el querer continuar encontrando aplicaciones en síntesis.

2.3.SÍNTESIS DE COMPUESTOS α -BROMOCARBONÍLICOS: AVANCES RECIENTES.

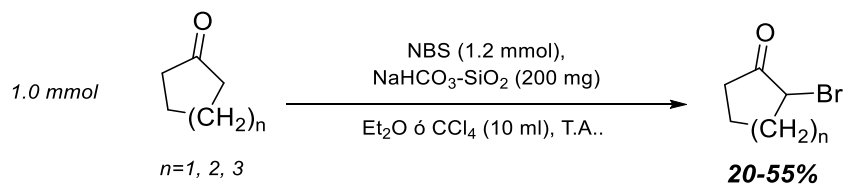
En 2014 Rajesh H. *et. al.*,¹ recopiló los métodos más recientes reportados durante el siglo XIX para la síntesis de compuestos α -halocarbonílicos.

Dentro de toda la diversidad que se puede encontrar como agentes bromantes, en este trabajo solo se tomarán en cuenta los de mayor frecuencia y/o las síntesis más novedosas que se tienen hasta el momento que utilizan NBS.

La *N*-bromosuccinimida ha ido ganado atractivo interesante en los últimos años debido a consideraciones económicas y del medio ambiente, además de ser de fácil acceso.⁴ Es un agente de bromación y oxidante que se utiliza como fuente de bromo en las reacciones de radicales (bromaciones alílicas) y varias adiciones electrofílicas. Por otro lado, el producto secundario succinimida es fácilmente recuperable como subproducto de la reacción.⁴

2.3.1. SÍNTESIS DE COMPUESTOS α -BROMOCARBONÍLICOS USANDO AGENTES BROMANTES ORGÁNICOS (NBS):

Rahman *et al.* en 2012, presentó un método de bromación selectiva, eficiente de β -cetoésteres cíclicos y cetonas acíclicas, mediante NBS catalizada por NaHCO_3 sobre sílica; este tipo de catalizadores son de gran demanda tanto en la investigación como en la industria. Este tipo de catalizadores deben sus propiedades a condiciones de preparación, tratamiento térmico, y la naturaleza del soporte (en este caso, sílice); este último tiene propiedades que dependen del método de preparación, concentración de los reactivos, precursor del mismo; todos estos parámetros afectan o se ven reflejados en el comportamiento del material catalítico en ciertas reacciones donde se encuentran (*Esquema 02*).⁶

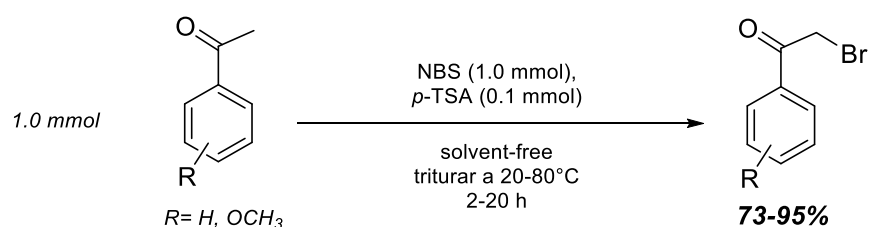


Esquema 02. Método desarrollado por Rahman *et al.* en 2012.

También es importante recordar que el ácido de Lewis Mg (ClO₄)₂ se emplea para promover la halogenación de compuestos 1,3-dicarbonilo.⁵

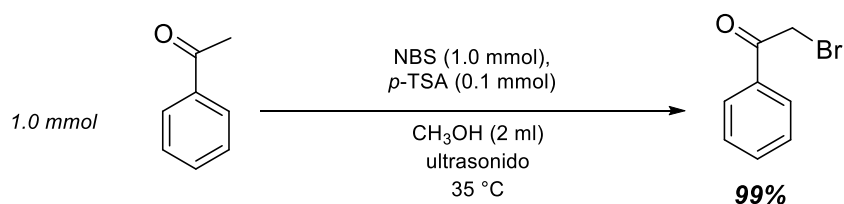
Los catalizadores sólidos tienen diversas ventajas en síntesis orgánica, tal como simplicidad de operación, compatibilidad con el medio ambiente, no toxicidad, reusabilidad y bajo costo.

Por otro lado, Pravst *et al.* en 2008 empleó NBS y ácido *p*-toluensulfónico en ausencia de disolvente. La homogenización de los componentes y NBS se llevó a cabo en un mortero de porcelana durante 5 minutos, el empleo de *p*-TSA fue clave para la mejora de los rendimientos de esta reacción, ya que en su presencia aumentó significativamente el rendimiento. Por otro lado, otros autores describen que esta propuesta tiene una amplia gama de aplicación en cuanto a varias arilcetonas sustituidas, cetonas cíclicas y 1,3-dicetonas donde se α -broman eficientemente (*Esquema 03*).⁷



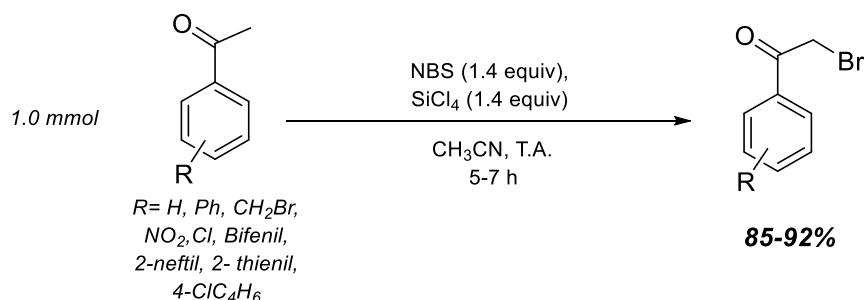
Esquema 03. Método desarrollado por Pravst *et al.* en 2008.

Otro reporte descrito por Adhikari *et al.* en 2002 demostró que la α -bromación de acetofenona mediante el empleo de NBS y *p*-TSA en presencia de ultrasonido en metanol a 35°C permitió mejorar el rendimiento del producto ya que en ausencia de éste la reacción no se completaba. Sin embargo, la reacción puede realizarse fotoquímicamente sin el uso de *p*-TSA; y por otro lado, y a comparación de otros disolventes, el metanol resultó ser el mejor para esta reacción (*Esquema 04*).⁸



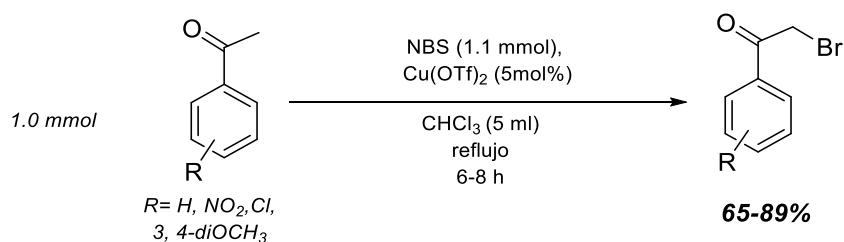
Esquema 04. Metodología desarrollada por Adhikari *et al.* en 2002.

Además, Salama *et al.* en 2011 describió un método en donde la combinación de NBS y tetraclorosilano fue usada en la preparación de compuestos α -bromocarbonílicos en acetonitrilo a temperatura ambiente, lo que elevó los rendimientos y demostró por otro lado tener una alta regioselectividad. El uso de tetraclorosilano, que es barato y disponible, amplió este procedimiento para ser utilizado tanto en α -cloraciones como en α -yodaciones (*Esquema 05*).⁹



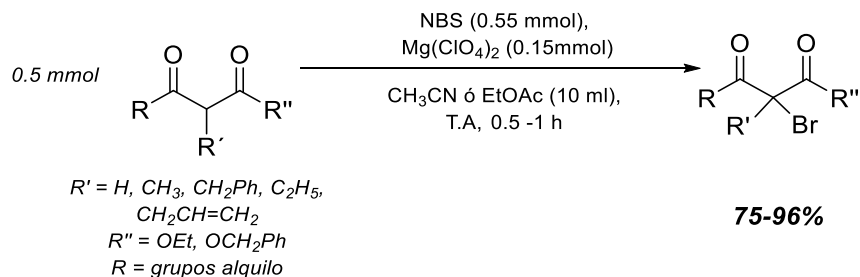
Esquema 05. Síntesis de Salama *et al.* en 2011.

Otro procedimiento fue descrito por Jagdale *et al.* en 2009 en donde sintetizó α -bromocetonas en altos rendimientos empleando NBS como agente bromante, como catalizador un ácido de Lewis como triflato de cobre (II) en cloroformo a reflujo. α -tetralona, 2-acetilnaftaleno, ciclohexanona y 2-metilciclohexanona bromadas fueron obtenidas eficientemente a través de este método (*Esquema 06*).¹⁰



Esquema 06. Reporte de Jagdale *et al.* en 2009.

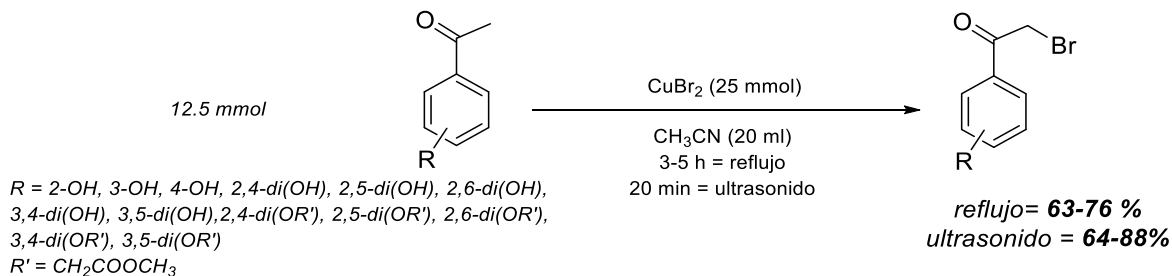
En 2002, Yang *et al.* descubrió una α -bromación quimioselectiva de compuestos 1,3-dicarbonílicos, empleando Mg(ClO₄)₂ junto con NBS en acetonitrilo a temperatura ambiente. Éste método es altamente selectivo porque de hecho la bromación ocurre únicamente en la posición α del grupo carbonilo en presencia de enlace olefínico y otros grupos funcionales sensibles (*Esquema 07*).⁵



Esquema 07. Metodología desarrollada por Yang *et al.* en 2002.

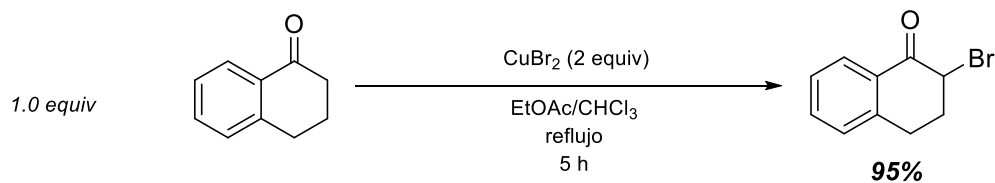
2.3.2. SÍNTESIS DE COMPUESTOS α -BROMOCARBONÍLICOS USANDO SALES METÁLICAS COMO AGENTES BROMANTES:

Entre los métodos que destacan, se encuentra el de Zbancioc *et al.* que reportó en 2010 que la síntesis de α -bromo acetofenonas utilizando bromuro de cobre (II) en cloroformo bajo irradiación de ultrasonido incrementó en gran medida el rendimiento a comparación de métodos convencionales (**Esquema 08**).¹¹



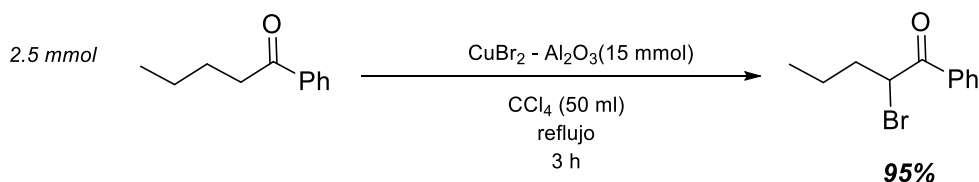
Esquema 08. Método descrito por Zbancioc *et al.* en 2010.

Además, en 1994, Fitzgerald *et al.* demostró la α -bromación de 3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona usando bromuro de cobre (II) en una mezcla de acetato de etilo y cloroformo en reflujo, la cual resultó ser exitosa (**Esquema 9**).¹²



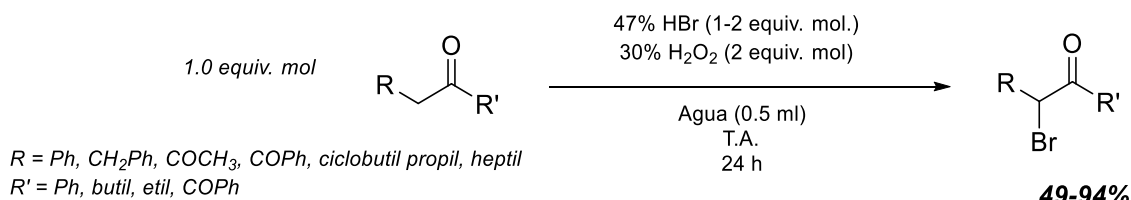
Esquema 09. Síntesis descrita por Fitzgerald *et al.* en 1994.

Otra síntesis de compuestos α -bromocarbonílicos es mediante el empleo de CuBr_2 soportado sobre alúmina en tetracloruro de carbono a reflujo por 3 horas, cuya experimentación fue llevada a cabo por Park *et al.* en 2007. Cabe destacar que en éste método se formó el producto monobromado (**Esquema 10**).¹³



Esquema 10. Reporte de Park *et al.* en 2007.

En 2007, Podgorsek *et al.* descubrió un método eficiente y altamente selectivo de α -bromación de 1,3-dicetonas, β -cetoésteres, cetonas cíclicas, aril y alquilcetonas por medio de ácido bromhídrico y peróxido de hidrógeno en agua (**Esquema 11**).¹² Este método es verde y limpio porque no utiliza un catalizador o algún otro solvente orgánico. En el presente método la dilución de disoluciones acuosas de H_2O_2 y HBr incrementó la selectividad hacia la bromación de arilcetonas. El agua en este caso es un excelente medio para α -bromaciones de compuestos carbonílicos y juega un papel importante en la activación de la cetona del anillo. El cloroformo fue estudiado como una alternativa al agua, sin embargo se obtuvieron muy bajos rendimientos.²



Esquema 11. Síntesis de Podgorsek *et al.* en 2007.

3.JUSTIFICACIÓN

- ✓ Los métodos actuales de α -bromaciones aún se encuentran altamente limitadas, la mayoría tiene desventajas que reducen los métodos disponibles para la obtención de α -bromocarbonilos; tiempos de reacción prolongados, baja selectividad de la reacción, uso de agentes químicos tóxicos, bajos rendimientos o procedimientos de purificación extensos. Es por ello, que nuevas innovaciones justifican optimizar métodos de producción selectiva de α -bromación de compuestos carbonílicos, con condiciones suaves de reacción, disminuir el tiempo de reacción, elevar los rendimientos y así obtener productos altamente puros.
- ✓ Los compuestos α -bromocarbonilos han demostrado ser intermediarios sintéticos altamente versátiles² por lo que el desarrollo de nuevas formas de síntesis, más económicas y fáciles representarían una mayor accesibilidad a este tipo de compuestos.

4.OBJETIVOS

4.1.OBJETIVO GENERAL:

- Llevar a cabo α -bromaciones de metilarilcetonas en presencia de *N*-bromosuccinimida (NBS), Ácido tartárico y Nitrato de Cerio Amoniacal (CAN).

4.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar/optimizar condiciones suaves de reacción (tiempos de reacción, estequiometría de los reactivos, temperaturas y disolventes) que permitan la obtención de productos con buenos rendimientos.
- Demostrar la reproducibilidad del protocolo optimizado en diferentes sustratos lo que permitirá determinar el efecto de distintos grupos funcionales en el anillo aromático.
- Identificar plenamente los compuestos sintetizados (α -bromocarbonilos) por técnicas tales como la Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno y de Carbono-13.

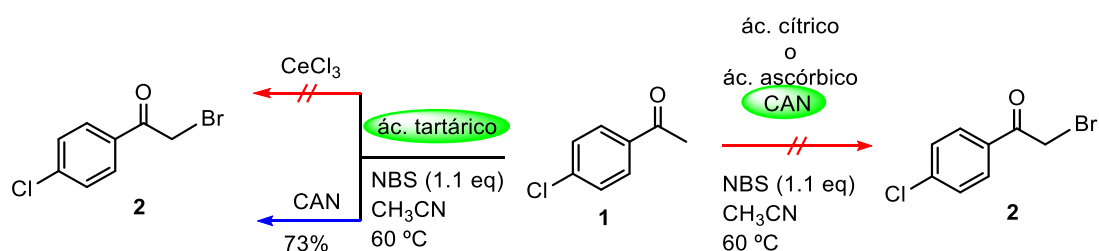
5.HIPÓTESIS

“En presencia de *N*-bromosuccinimida (NBS), Nitrato de Cerio Amoniacal (CAN) y Ácido tartárico, se obtendrán α -bromaciones de metilarilcetonas”

6.DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El estudio para la α -bromación de las metilarilcetonas comenzó con la optimización de las condiciones de reacción para la obtención de los mejores rendimientos; dicho estudio se llevó a cabo sobre la acetofenona **1** (*Esquema 13*).

Se comenzó con el uso de ácidos suaves como el ácido cítrico y ácido ascórbico (usado de forma concomitante con el CAN), los cuales no mostraron efectividad alguna.



Esquema 12. De manera contraria al CAN y ácido tartárico, el uso de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ así como de ácido cítrico y ácido ascórbico demostraron ser ineficientes para la reacción de α -bromación.

Como se puede observar, el uso concomitante de Nitrato Cérico Amoniacal (CAN)/Ácido tartárico (AT) fue necesaria para llevar a cabo exitosamente el proceso de bromación. En todos los casos se hizo uso de acetonitrilo grado reactivo (sin ser sometido a procesos de secado) como disolvente a reflujo continuo (60 °C) por 5 h utilizando 1.1 eq de *N*-bromosuccinimida (NBS) recién recristalizado como agente bromante. El uso de cantidades equivalentes de los reactivos (*experimentos 1–3*) llevó a la obtención del correspondiente producto monobromado **2** en bajos rendimientos, siempre recuperando el remanente de materia de partida **1**. Sorprendentemente, cuando se utilizó un exceso de CAN/AT (*experimentos 4 y 5*) se logró el aislamiento del producto monobromado en buenos rendimientos (83%) además del aislamiento del subproducto dibromado (10%) de manera inevitable. De esta manera, se adoptó al experimento 4 como las condiciones estándar a ser probada en otros sustratos para demostrar su reproducibilidad.

Ensayo	CAN (eq)	AT (eq)	Rendimiento (%) ^{a,b}	
			2	3
1	0.5	0.5	30	--
2	1.0	1.0	50	--
3	1.5	1.5	78	8
4	1.5	1.8	83	10
5	2.0	2.0	83	10
6	2.0	0	20	--
7	0	2.0	30	--

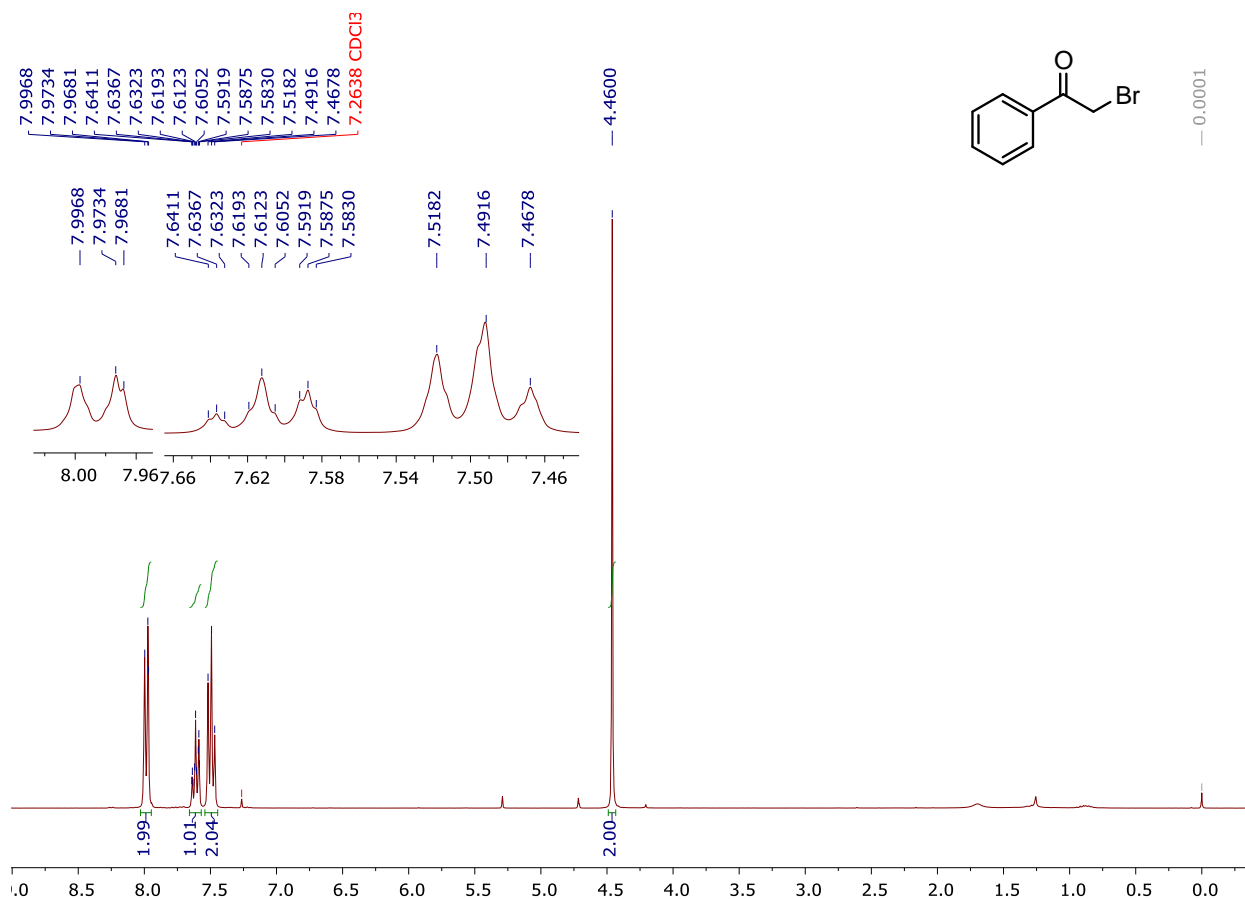
^a Los rendimientos se refieren a productos purificados por cromatografía en columna.

^b A excepción de los experimentos 4 y 5, donde hubo reacción total, las materias primas fueron recuperadas y aisladas.

Esquema 13. Estudio de optimización para la obtención de α -bromocetonas mediante el uso concomitante de Nitrato Cérico Amoniacal (CAN) y ácido tartárico (AT).

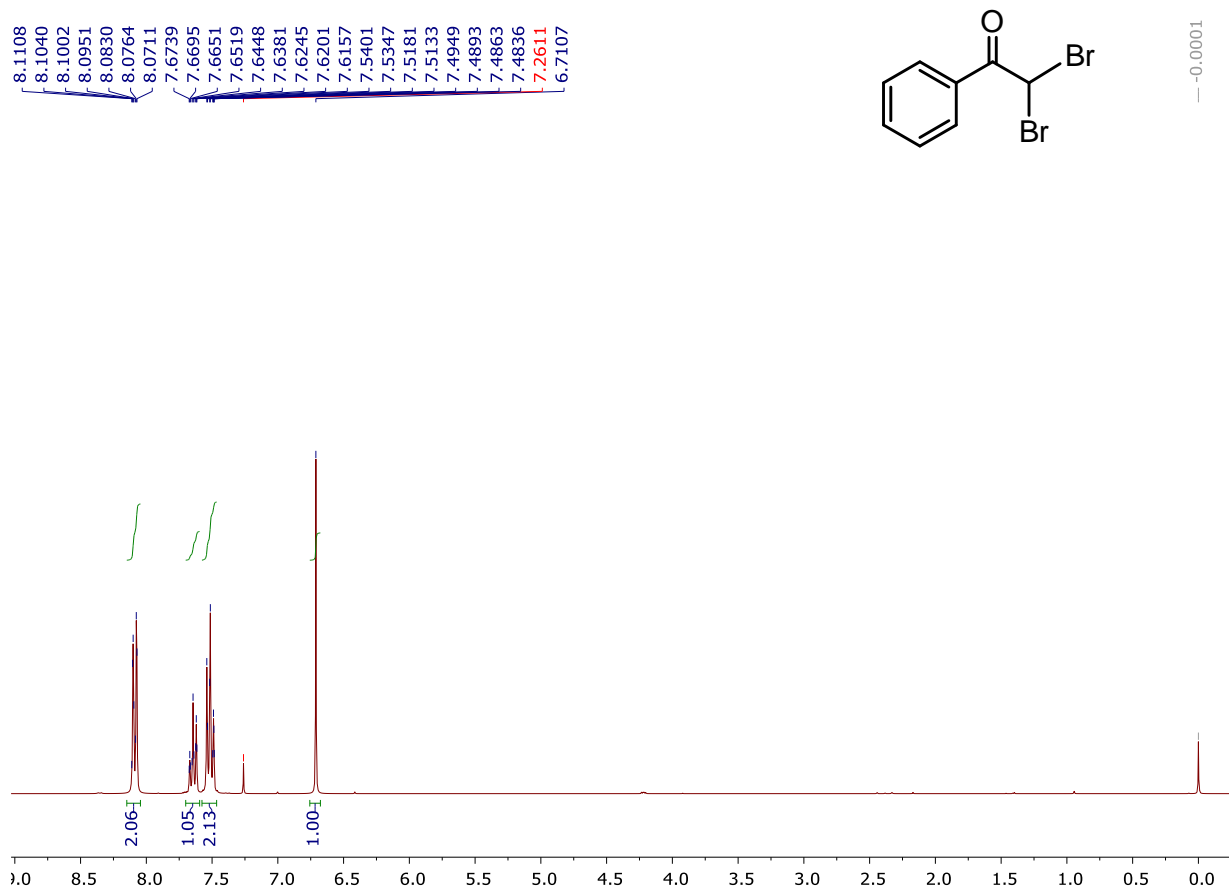
Después de observar la eficiencia del experimento 4 (**Esquema 13**), se decidió probar la eficiencia de otras sales de Cerio IV y III (**Esquema 12**); para esto, se sometieron a condiciones experimentales semejantes (1.5 eq de la sal de Cerio, 1.8 eq. de ácido tartárico) al 4-cloroacetofenona para tales fines (se evitó el uso de la acetofenona PhCOMe debido a que el producto halogenado PhCOCH₂Br es altamente lacrimógeno), mediante el uso de tricloruro de cerio heptahidratado (ejemplo de Ce^{III}) así como de Nitrato Cérico Amoniacal (CAN) (otro ejemplo de Ce^{IV}). Los resultados observados demostraron ineficiencia del Ce^{III} al obtener producto dibromado pero una insistencia en la efectividad de Ce^{IV} proporcionó 73% de rendimiento del producto exclusivamente monobromado.

Los compuestos aislados **2** y **3** (*Esquema 13*) fueron caracterizados por las correspondientes técnicas analíticas de Resonancia Magnética Nuclear. En el Esquema 14 se describe el correspondiente espectro de RMN ^1H observándose la señal simple característica en 4.46 ppm integrando para dos hidrógenos el cual corresponde a los hidrógenos del metileno alfa al carbonilo.



Esquema 14. Espectro de RMN ^1H para el compuesto **2**.

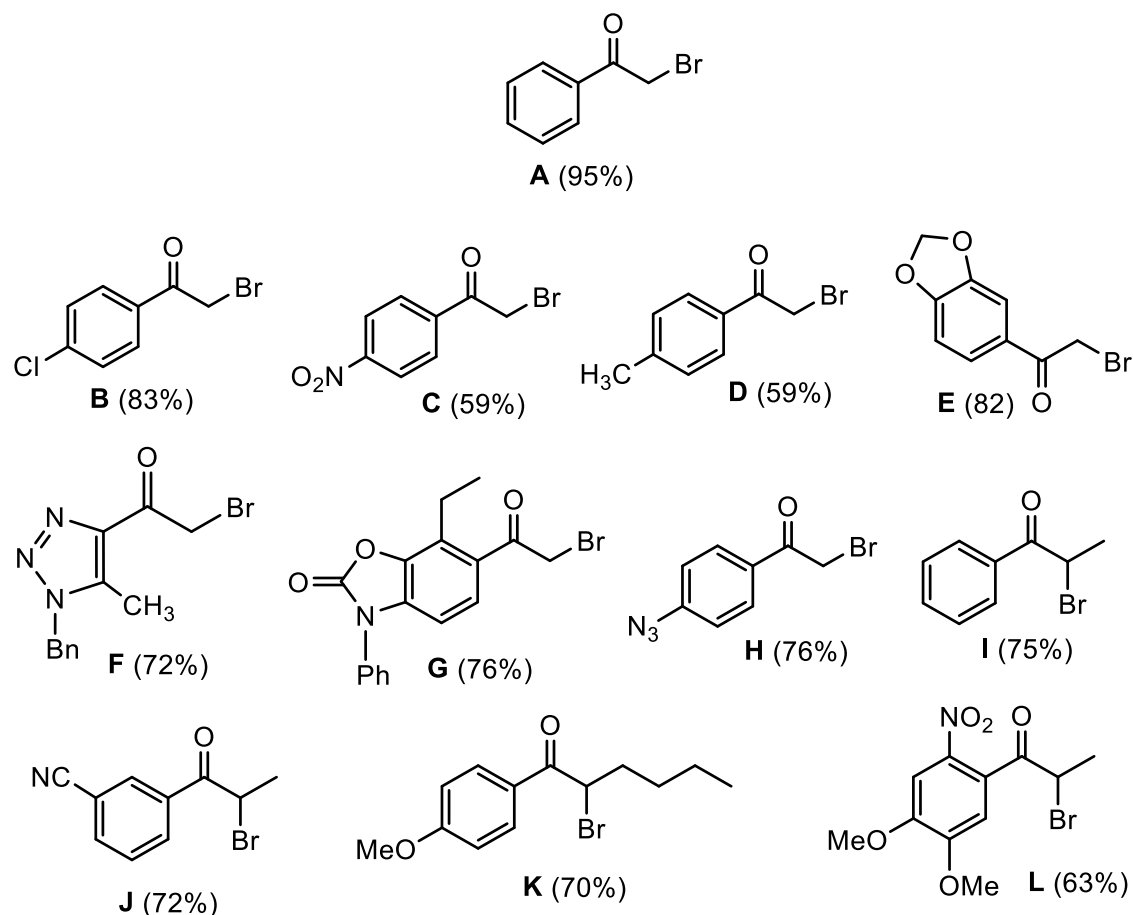
Por otro lado, en la Esquema 15 se aprecia el espectro de RMN ^1H correspondiente al subproducto **3** observándose una señal simple a campo bajo teniendo un desplazamiento químico en 6.71 ppm integrando para un hidrógeno el cual corresponde al grupo metino.



Esquema 15. Espectro de RMN ^1H correspondiente al compuesto dibromado.

Las condiciones óptimas de reacción fueron utilizadas sobre otros sustratos para demostrar su reproducibilidad (**Esquema 16**). En general, se observaron buenos rendimientos (59–95%) para un total de 12 sustratos que involucran tanto sustituyentes aromáticos (**A–D** y **H–L**) como sustituyentes heteroaromáticos (**F** y **G**). Para el primer caso, el efecto de grupos funcionales fuertemente electroattractores/desactivadores (e.g. compuesto **C**) o fuertemente electrodonadores/activadores (e.g. **E**) no demostró ser determinante en dichos rendimientos de reacción. Cada uno de los compuestos sintetizados fueron plenamente caracterizados por RMN ^1H y ^{13}C (los espectros correspondientes se pueden apreciar en los anexos). Sin embargo, señales características en común se destacan para estos compuestos. La integración para los dos hidrógenos del metileno para los compuestos **A–H** son observados como una señal simple en un intervalo característico de desplazamiento de 4.37–4.69 ppm (**Esquema 16**). En el caso de aquellos productos con un grupo metino (**I–L**) se puede ver un desdoblamiento de señal que integra para un hidrogeno en un

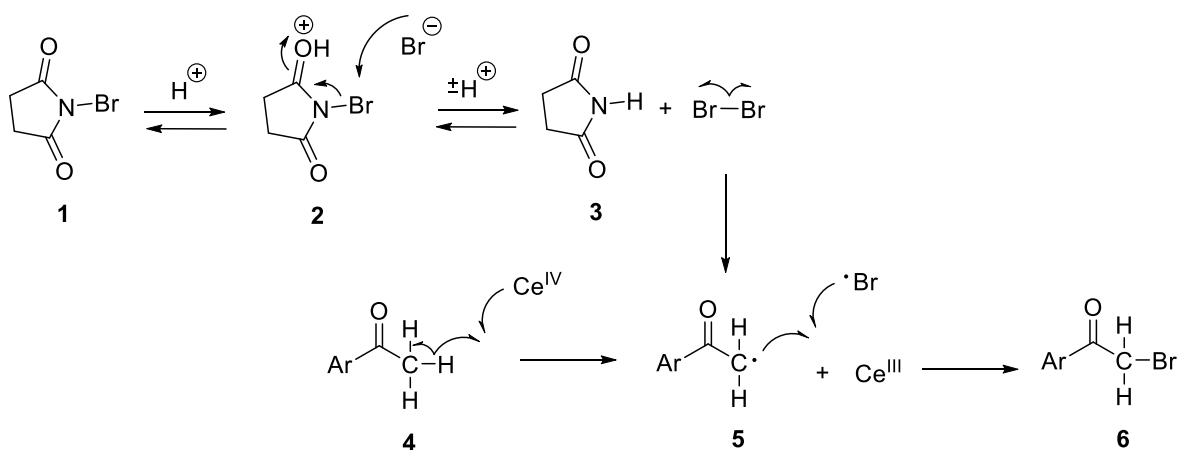
desplazamiento de 4.73–5.29 ppm. Por último, el grupo carbonilo puede ser observado en RMN ^{13}C en δ 186.59–195.93 ppm.



Comp	$\alpha\text{-CH}_2$ (δ ppm, ^1H)	$\alpha\text{-CH}$ (δ ppm, ^1H)	C=O (δ ppm, ^{13}C)	Rendimiento (%)
A	4.46	---	191.58	95
B	4.41	---	190.21	83
C	4.46	---	189.91	59
D	4.43	---	190.97	59
E	4.37	---	189.51	82
F	4.69	---	186.59	72
G	4.41	---	192.44	84
H	4.40	---	189.86	76
I	---	5.29	193.31	75
J	---	5.28	191.30	72
K	---	5.11	191.91	70
L	---	4.73	195.93	63

Esquema 16. Rendimientos y desplazamientos químicos (δ) característicos para todos los compuestos.

Aunque el mecanismo de reacción aquí descrito no pretende ser en ninguna manera definitivo, se describe sólo una *PROPUESTA*: primero sucede la protonación de *N*-bromosuccinimida **1** esto ocurre por la presencia del medio ácido, seguido por un ataque del ion bromonio **2** generando así la obtención de succinimida **3** y Br₂, a su vez se disocia en radicales, y es así como entra Ce^{IV} abstrayendo un electron para reducirse en Ce^{III} (este hecho podría explicar el viraje de color naranja→amarillo en todas las reacciones llevadas a cabo el cual coincide con las formas de oxidación del cerio¹), entonces deja un radical alquilo, el cual se une con un radical bromo obteniéndose la α-bromocetona (*Esquema 17*).



Esquema 17. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de α-bromocetonas a partir de metilarilcetonas mediante el uso de NBS, CAN y AT en acetonitrilo grado reactivo.

¹ Recuérdese que al inicio de esta sección se discutió la ineficiencia del Ce^{III} en la α-bromación de las cetonas, hecho que pudiera justificar aún más el presente mecanismo de reacción.

7.DESARROLLO EXPERIMENTAL

7.1.MATERIAS PRIMAS Y REACTIVOS.

Las metilarilcetonas, *N*-bromosuccinimida, Nitrato Cérico Amoniacal, ácido tartárico y acetonitrilo están disponibles y pueden ser adquiridos de Sigma-Aldrich. A excepción del NBS todos los reactivos fueron usados sin previo tratamiento, secado o purificación.

7.2.SECADO Y PURIFICACIÓN DE LOS REACTIVOS Y DISOLVENTES UTILIZADOS.

♣ *N-BROMOSUCCINIMIDA (NBS) [PM: 177.98 g/mol] : Método de cristalización*

Se colocan aproximadamente 800 ml agua en un vaso de precipitado de 2L a continuación se le agrega alrededor de 200 g de NBS y se calienta a ebullición hasta disolverse por completo, agitando constantemente para evitar salpicaduras; sucesivamente, se filtra en caliente y después se enfría a 0 °C. Una vez que haya cristalizado se filtran los cristales y se dejan secar de 3 a 4 horas en alto vacío, con el fin de eliminar cualquier rastro de humedad que de paso a su oxidación de nuevo. Es importante que una vez secos los cristales, con mucho cuidado se trasladen a un frasco ámbar completamente seco y sellar muy bien evitando la entrada de humedad al interior.

7.3.IDENTIFICACIÓN FÍSICA, CROMATOGRÁFICA, ESPECTROSCÓPICA Y ESPECTROMÉTRICA DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS, ASÍ COMO SU PURIFICACIÓN.

Los puntos de fusión de los compuestos obtenidos fueron determinados por medio de un aparato Fisher-Johns en grados Celsius y no están corregidos.

El desarrollo de las distintas reacciones fue controlado mediante cromatografía en capa fina, empleando cromatofolios de aluminio impregnadas con una capa de gel de sílice GF-254, tipo 60 con revelador para luz UV, para lo cual se utilizó una lámpara *UV GL-25 Mineralight*.

Los análisis espectroscópicos y espectrométricos de los productos, fueron desarrollados y determinados en el Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM (CCIQS).

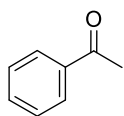
- ✓ Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN ^1H): Equipo *Varian UnityTM* a 500 MHz y equipo *BrukerTM* a 300 MHz.
- ✓ Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN ^{13}C): Equipos trabajando a 75.4 MHz de frecuencia, utilizando cloroformo (CDCl_3) y/o dimetilsulfóxido (DMSO-D_6) deuterado como disolventes y trimetilsilano como referencia interna.

Para identificar la multiplicidad de señales fueron empleadas las siguientes abreviaturas: s=señal simple, d=doblete, t=triplete, m=señal múltiple, dd=doble doblete, dt= doble triplete, a=ancho.

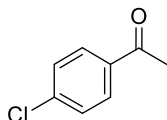
La purificación de los productos obtenidos fue realizada mediante cromatografía en columna, soportada en gel de sílice malla 230-400 ASTM (fase estacionaria) y sistema Hex-AcOEt (fase móvil) teniendo variaciones en las proporciones para cada uno de los casos.

7.4.METODOLOGÍA GENERAL

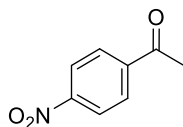
En un matraz redondo de dos bocas de 50 mL se disolvieron la metilarilcetona (1 eq) (*Esquema 18*) en ~4 ml de acetonitrilo. Posteriormente se agregaron 1.8 eq de ácido tartárico y 1.5 eq de nitrato cérico amoniacal (CAN). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y entonces se agregó 1.1 eq de *N*-bromosuccinimida (NBS) recristalizada. La reacción se mantuvo bajo estas condiciones por 5 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió para después filtrar. Se colocó el filtrado en un embudo de separación adicionando ~20 mL de salmuera lavando la fase acuosa con acetato de etilo (3x10). La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (Hexano/Acetato de Etilo como sistema de elución).



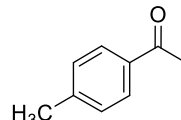
A



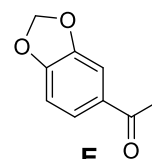
B



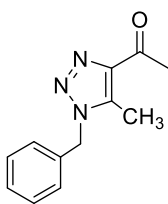
C



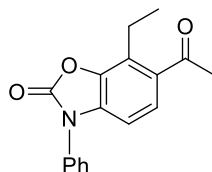
D



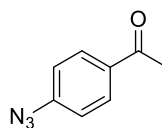
E



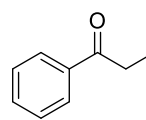
F



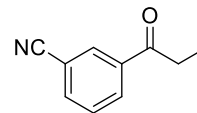
G



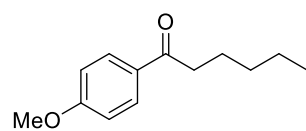
H



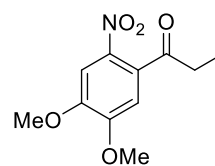
I



J



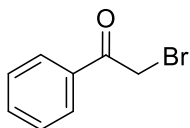
K



L

Esquema 18. Metilarilcetonas (Materias Primas)

Síntesis de α -Bromo acetofenona (2A)



Siguiendo la metodología general se hicieron reaccionar 0.833 mmol de α -bromoacetofenona, 225.02 mg de ácido tartárico, 163.07 mg de NBS y 684.95 mg de CAN. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex-AcOEt 9/1, obteniéndose 0.1565g (95%) de α -bromoacetofenona (**2A**) como cristales amarillentos.

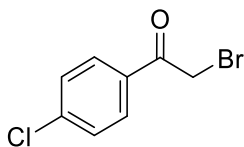
R_f = 0.45 (Hex-AcOEt 9/1)

p.f. = 41-43 °C

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.03–7.95 (m, 2 Ar-H), 7.66–7.57 (m, 1 Ar-H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 2 Ar-H), 4.46 (s, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 191.58 (C=O), 134.26 (C), 134.26 (C), 129.22 (2 CH), 129.17 (2 CH), 31.28 (CH_2) ppm.

Síntesis de α -Bromo-4-Cloroacetofenona (**2B**)



Siguiendo la metodología general se hicieron reaccionar 0.649 mmol de 2-Bromo-4-Cloroacetofenona, 175.41 mg de ácido tartárico, 127.11 mg de NBS y 533.92 mg de CAN. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex-AcOEt 9/1, obteniéndose 0.1249 g (83%) de 2-Bromo-4-Cloroacetofenona (**2B**) como cristales blancos.

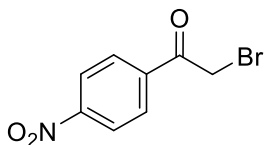
$R_f = 0.46$ (Hex-AcOEt 9/1)

p.f. = 96-97 °C

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.99\text{--}7.90$ (m, 2 Ar-H), $7.52\text{--}7.43$ (m, 2 Ar-H), 4.41 (s, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 190.21$ (C=O), 140.52 (C), 132.20 (C), 130.37 (2 CH), 129.23 (2 CH), 30.48 (CH_2) ppm.

Síntesis de α -Bromo-4-Nitroacetofenona (2C)



Siguiendo la metodología general se hicieron reaccionar 0.606 mmol de α -Bromo-4-Nitroacetofenona, 163.69 mg de ácido tartárico, 118.62 mg de NBS y 498.27 mg de CAN. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex-AcOEt 9/1, obteniéndose 0.0868 g (59%) de α -Bromo-4-Nitroacetofenona (**2C**) como cristales ligeramente amarillos.

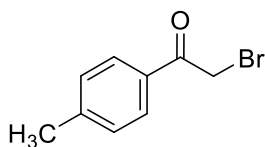
R_f = 0.17 (Hex-AcOEt 9/1)

p.f. = 98-99 °C

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.39–8.30 (m, 2 Ar-H), 8.20– 8.12 (m, 2 Ar-H), 4.46 (s, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 189.91 (C=O), 150.66 (C), 138.34 (C), 130.09 (2 CH), 124.05 (2 CH), 30.24 (CH_2) ppm.

Síntesis de α -Bromo-4-Metilacetofenona (**2D**)



Siguiendo la metodología general se hicieron reaccionar 0.746 mmol de α -Bromo-4-Metilacetofenona, 201.51 mg de ácido tartárico, 146.03 mg de NBS y 613.37 mg de CAN. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex-AcOEt 9/1, obteniéndose 0.0932 g (59%) de α -Bromo-4-Metilacetofenona (**2D**) como cristales blancos.

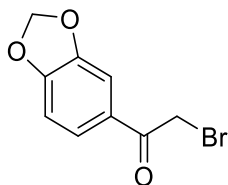
R_f = 0.63 (Hex-AcOEt 9/1)

p.f. = 42-44 °C

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.94–7.85 (m, 2 Ar-H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2 Ar-H), 4.43 (s, 2 H), 2.43 (s, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 190.97 (C=O), 145.04 (C), 131.44 (C), 129.56 (2 CH), 129.06 (2 CH), 30.99 (CH_2), 21.78 (CH_3) ppm.

Síntesis de α -Bromo-3,4-Metiléndioxiacetofenona (**2E**)



Seguindo la metodología general se hicieron reaccionar 0.610 mmol de α -Bromo-3,4-Metiléndioxiacetofenona, 164.68 mg de ácido tartárico, 119.34 mg de NBS y 501.28 de CAN. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex-AcOEt 9/1, obteniéndose 0.1208 g (82%) de α -Bromo-3,4-Metiléndioxiacetofenona (**2E**) como sólido rosa.

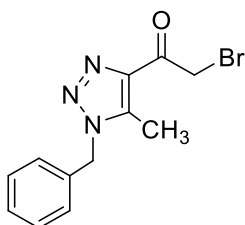
$R_f = 0.5$ (Hex-AcOEt 8/2)

p.f. = 90-92 °C

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.59$ (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1 Ar-H), 7.45 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 Ar-H), 6.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 Ar-H), 6.07 (d, $J = 1.0$ Hz, 2 H), 4.37 (s, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 189.51$ (C=O), 152.52 (C), 148.43 (C), 128.64 (C), 125.57 (CH), 108.55 (CH), 108.10 (CH), 102.09 (CH_2), 30.57 (CH_2) ppm.

Síntesis de 1-Bencil-4-(2-Bromo-1-oxoetil)-5-Metil-1,2,3-Triazol (2F)



Seguindo la metodología general se hicieron reaccionar 0.465 mmol de 1-Bencil-4-(2-Bromo-1-oxoetil)-5-Metil-1,2,3-Triazol, 125.59 mg de ácido tartárico, 91.01 mg de NBS y 382.29 mg de CAN. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex-AcOEt 9/1, obteniéndose 0.0979 g (72%) de 1-Bencil-4-(2-Bromo-1-oxoetil)-5-Metil-1,2,3-Triazol (**2F**) como aceite amarillento.

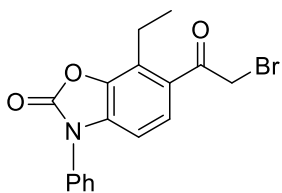
$R_f = 0.35$ (Hex-AcEOt 8/2)

0.45 (Hex-AcOEt 7/3)

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.39\text{--}7.30$ (m, 3 Ar-H), $7.24\text{--}7.14$ (m, 2 Ar-H), 5.54 (s, 2 H), 4.69 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 186.59$ (C=O), 141.39 (C), 138.38 (C), 133.63 (C), 129.16 (2 CH), 128.72 (CH), 127.31 (2 CH), 51.84 (CH_2), 32.73 (CH_2), 9.17 (CH_3) ppm.

Síntesis de 6-Bromoacetil-7-Etil-3-Fenilbenzo[d]-Oxazol-2(3H)-ona (2G)



Siguiendo la metodología general se hicieron reaccionar 0.356 mmol de 6-Bromoacetil-7-Etil-3-Fenilbenzo[d]-Oxazol-2(3H)-ona, 96.11 mg de ácido tartárico, 69.64 mg de NBS y 292.53 mg de CAN. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex-AcOEt 9/1, obteniéndose 0.1072 g (84%) de 6-Bromoacetil-7-Etil-3-Fenilbenzo[d]-Oxazol-2(3H)-ona (**2G**) como sólido amarillo.

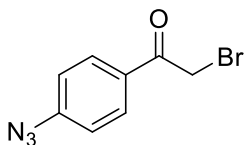
$R_f = 0.4$ (Hex-AcOEt 7/3)

p.f. = 99-102 °C

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.70\text{--}7.48$ (m, 7 Ar-H), 4.41 (s, 2 H), 3.09 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 1.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 192.44$ (C=O), 152.97 (C=O), 141.93 (C), 134.14 (C), 132.93 (C), 129.98 (2 CH), 129.27 (C), 128.87 (CH), 128.70 (C), 126.44 (CH), 125.11 (2 CH), 106.14 (CH), 33.09 (CH_2), 20.30 (CH_2), 14.46 (CH_3) ppm.

Síntesis de α -Bromo-4-Azidoacetofenona (**2H**)



Siguiendo la metodología general se hicieron reaccionar 0.621 mmol de α -Bromo-4-Azidoacetofenona, 167.74 mg de ácido tartárico, 121.56 mg de NBS y 510.58 mg de CAN. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex-AcOEt 9/1, obteniéndose 0.1127 g (76%) de α -Bromo-4-Azidoacetofenona (**2H**) como sólido ligeramente café.

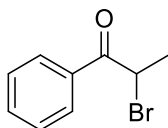
$R_f = 0.5$ (Hex-AcOEt 9/1)

p.f. = 57-59 °C

^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.05\text{--}7.96$ (m, 2 Ar-H), 7.17–7.08 (m, 2 Ar-H), 4.40 (s, 2 H) ppm.

^{13}C NMR: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 189.86$ (C=O), 145.82 (C), 130.98 (2 CH), 130.47 (C), 119.24 (2 CH), 30.43 (CH_2) ppm.

Síntesis de α -Bromopropiofenona (**2I**)



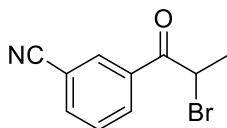
Siguiendo la metodología general se hicieron reaccionar 0.746 mmol de α -Bromopropiofenona, 201.51 mg de ácido tartárico, 146.03 mg de NBS y 613.37 mg de CAN. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex-AcOEt 9/1, obteniéndose 0.1185 g (75%) de α -Bromopropiofenona (**2I**) como líquido café.

$R_f = 0.5$ (Hex-DIPE 9/1)

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.07\text{--}7.96$ (m, 2 Ar-H), $7.62\text{--}7.52$ (m, 1 Ar-H), 7.46 (tt, $J = 6.7, 1.6$ Hz, 2 Ar-H), 5.29 (q, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 1.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 193.31$ (C=O), 134.01 (C), 133.68 (CH), 128.91 (2 CH), 128.75 (2 CH), 41.58 (CH), 20.15 (CH_3) ppm.

Síntesis de 3-(2-Bromo-1-oxopropanoil)-Benzonitrilo (2J)



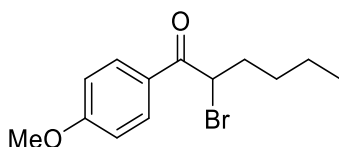
Siguiendo la metodología general se hicieron reaccionar 0.629 mmol de 3-(2-Bromo-1-oxopropanoil)-benzonitrilo, 169.84 mg de ácido tartárico, 123.08 mg de NBS y 516.97 mg de CAN. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex-AcOEt 9/1, obteniéndose 0.1072 g (72%) de 3-(2-Bromo-1-oxopropanoil)benzonitrilo (**2J**) como aceite amarillo.

$R_f = 0.35$ (Hex-DIPE 9/1)

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.34\text{--}8.22$ (m, 2 Ar-H), 7.88 (dt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1 Ar-H), 7.67 (td, $J = 7.9, 0.6$ Hz, 1 Ar-H), 5.28 (q, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 1.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 191.30$ (C=O), 136.38 (CH), 134.85 (C), 132.85 (CH), 132.53 (CH), 129.79 (CH), 117.77 (C \equiv N), 113.22 (C), 41.21 (CH₂), 19.74 (CH₃) ppm.

Síntesis de 2-Bromo-1-(4-Metoxifenil)-Hexan-1-ona (2K)



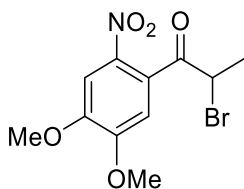
Siguiendo la metodología general se hicieron reaccionar 0.485 mmol de 2-Bromo-1-(4-Metoxifenil)-Hexan-1-ona, 131.06 mg de ácido tartárico, 94.98 mg de NBS y 398.94 mg de CAN. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex-AcOEt 9/1, obteniéndose 0.0964 g (70%) de 2-Bromo-1-(4-Metoxifenil)-Hexan-1-ona (**2K**) como aceite amarillo.

$R_f = 0.36$ (Hex-AcOEt 9/1)

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.06\text{--}7.94$ (m, 2 Ar-H), $7.02\text{--}6.90$ (m, 2 Ar-H), 5.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.30–2.02 (m, 2 H), 1.56–1.29 (m, 4 H), 0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 191.91$ (C=O), 163.94 (C), 131.20 (2 CH), 127.33 (C), 113.98 (2 CH), 55.53 (OMe), 47.29 (CH), 33.40 (CH_2), 29.69 (CH_2), 22.30 (CH_2), 13.89 (CH_3) ppm.

Síntesis de 2-Bromo-1-(4,5-Dimetoxi-2-Nitrofenil)-Propan-1-ona (2L)



Seguindo la metodología general se hicieron reaccionar 0.418 mmol de 2-Bromo-1-(4,5-Dimetoxi-2-Nitrofenil)-Propan-1-ona, 113.00 mg de ácido tartárico, 81.89 mg de NBS y 343.96 mg de CAN. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución Hex-AcOEt 7/3, obteniéndose 0.0834 g (63%) de 2-Bromo-1-(4,5-Dimetoxi-2-Nitrofenil)-Propan-1-ona (**2L**) como cristales amarillos.

$R_f = 0.56$ (Hex-AcOEt 7/3)

p.f. = 102-104 °C

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.67$ (s, 1 Ar-H), 6.97 (s, 1 Ar-H), 4.73 (q, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 4.01 (d, $J = 3.1$ Hz, 6 H), 2.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 195.93$ (C=O), 154.27 (C), 149.97 (C), 137.92 (C), 130.06 (C), 112.17 (CH), 106.40 (CH), 56.87 (OMe), 56.61 (OMe), 47.76 (CH), 20.23 (Me) ppm.

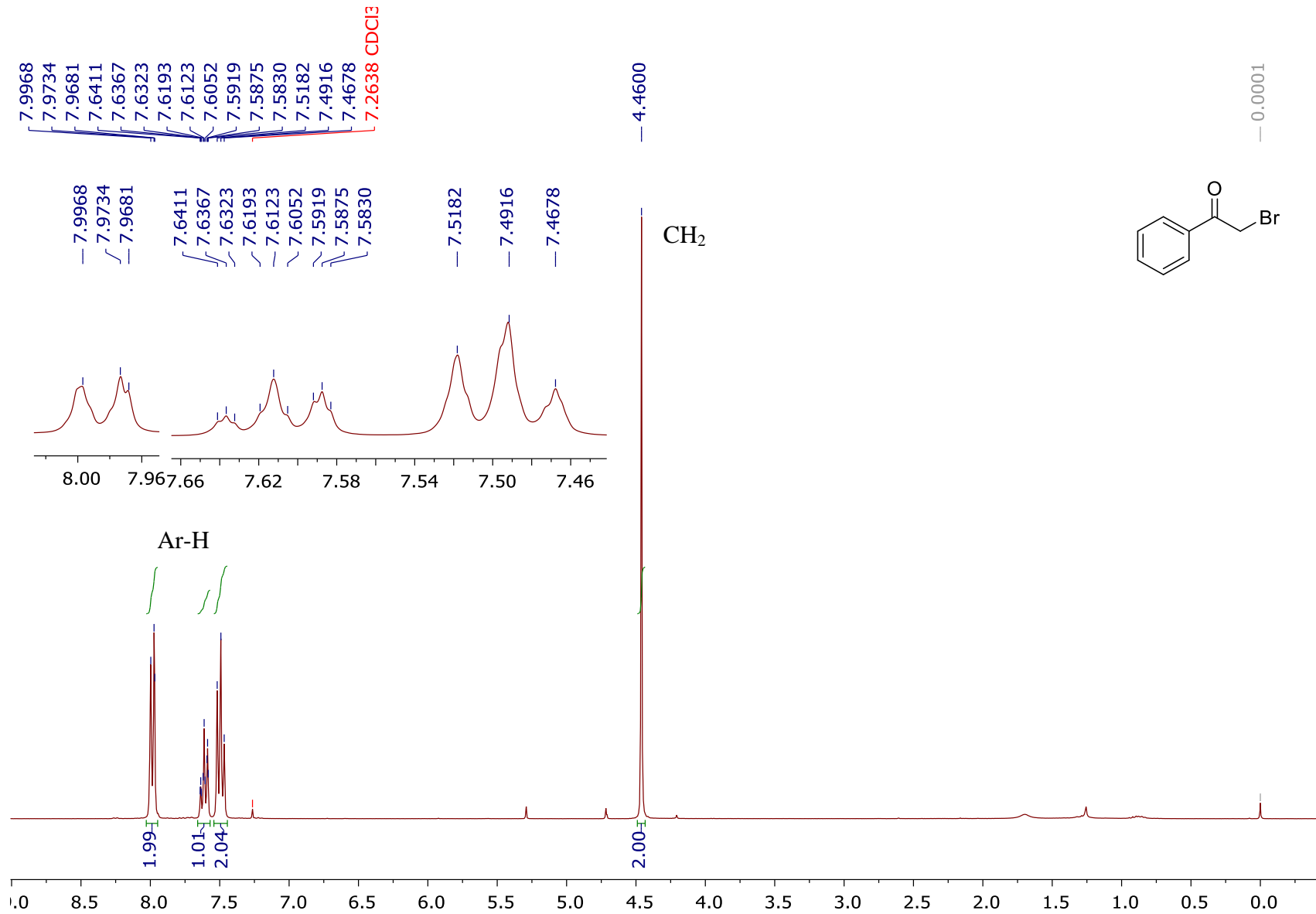
8.CONCLUSIONES

- ✓ Se comprobó que es un método factible, reproducible y económico para la síntesis de α -bromocetonas.
- ✓ Se caracterizó cada uno de los productos mediante RMN ^1H y RMN ^{13}C comprobando la efectividad del método desarrollado.
- ✓ Es un método sencillo que promueve la obtención de altos rendimientos.
- ✓ Se espera ser un método útil en nuevas rutas de síntesis orgánicas, así como una contribución a lo reportado ya en la Literatura.

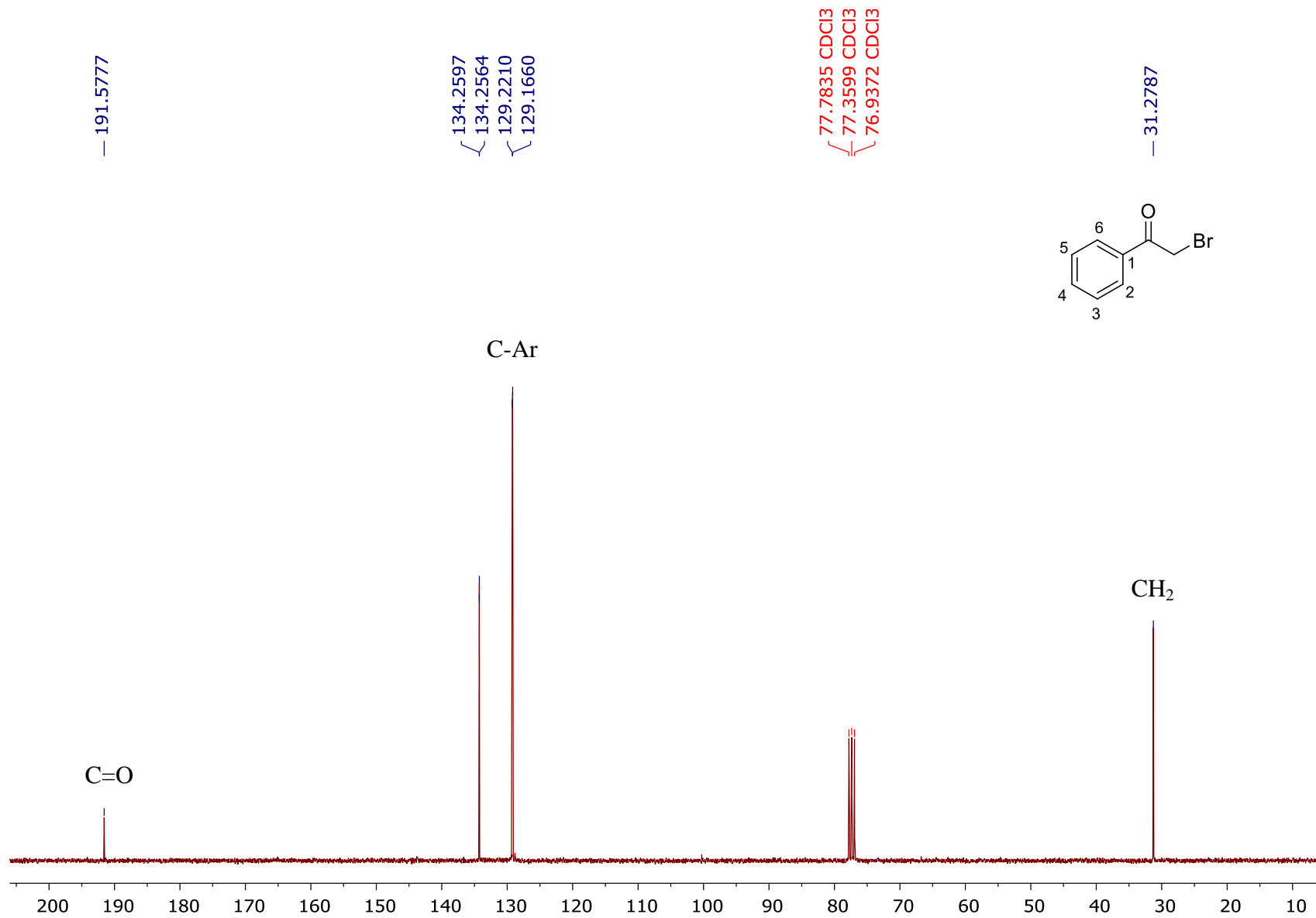
9.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rajesh, H. V.; Hitesh, D. P. *Tetrahedron* **2014**, 70, 3949.
2. Podgorsek, A.; Stavber, S.; Zupan, M.; Iskra, J. *Green Chem.* **2007**, 9, 1212.
3. Yurkanis Bruice, P. *Química Orgánica*. 5° Edición. Ed.Pearson Prentice Hall. México, **2008**.
4. Behrooz, M.; Samaneh, S. A. *J. Mex. Chem. Soc.* **2014**, 58, 76.
5. Yang, D.; Yi-Li, Yan; Lui, B. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7429.
6. Rahman, A.; Jonnalagadda, S. B. *Synthetic Communications.* **2012**, 42, 1091.
7. Pravst, I.; Zupan, M.; Stavber, S. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5191.
8. Adhikari, M.; Samant, S. *Ultrason. Sonochem.* **2002**, 9, 107.
9. Salama, T. A.; Novak, Z. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4026.
10. Jagdale, A. R.; Chouthaiwale, P. V.; Sudalai, A. *Indian J. Chem., Sect. B.* **2009**, 48, 1424.
11. Gheorghita, N. Z.; Zbancioc, A. M. V.; Mantu, D.; Miron, A.; Tanase, C.; Mangalagiu, I. I. *Rev.Roum. Chim.* **2010**, 55, 983.
12. Pellicciari, R.; Natalini, B.; Costantino, G.; Mahmoud, M. R.; Mattolli, L.; Sadeghpour, B. M.; Moroni, F.; Chiarugi, A.; Carpenedo, R. *J. Med. Chem.* **1994**, 34, 647.
13. Park, B. S.; Lee, H. M.; Cho, S. B. *Korean Chem. Soc.* **2007**, 28, 871.
14. (a) I. Bownik, P. Šebej, J. Literák, D. Heger, Z. Šimek, R. S. Givens, P. Klán, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 9713–9721 (b) H. V. Rajesh, D. P. Hitesh, *Tetrahedron* **2014**, 70, 3949–3961. (c) A. W. Erian, S. M. Sherif, H. M. Gaber, *Molecules* **2003**, 8, 793–865. (d) N. De Kimpe, R. Verhé, Synthesis and reactivity of α -halogenated ketones, in: α -Haloketones, α -Haloaldehydes and α -Haloimines, John Wiley & Sons, Inc., Chichester, UK. **1988**.
15. David E. Green, Mechanisms of Biological Oxidations, *Cambridge University Press*, UK, **2015**.
16. Nair V., Balagopal L., Rajan R., Mathew J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 21-30.

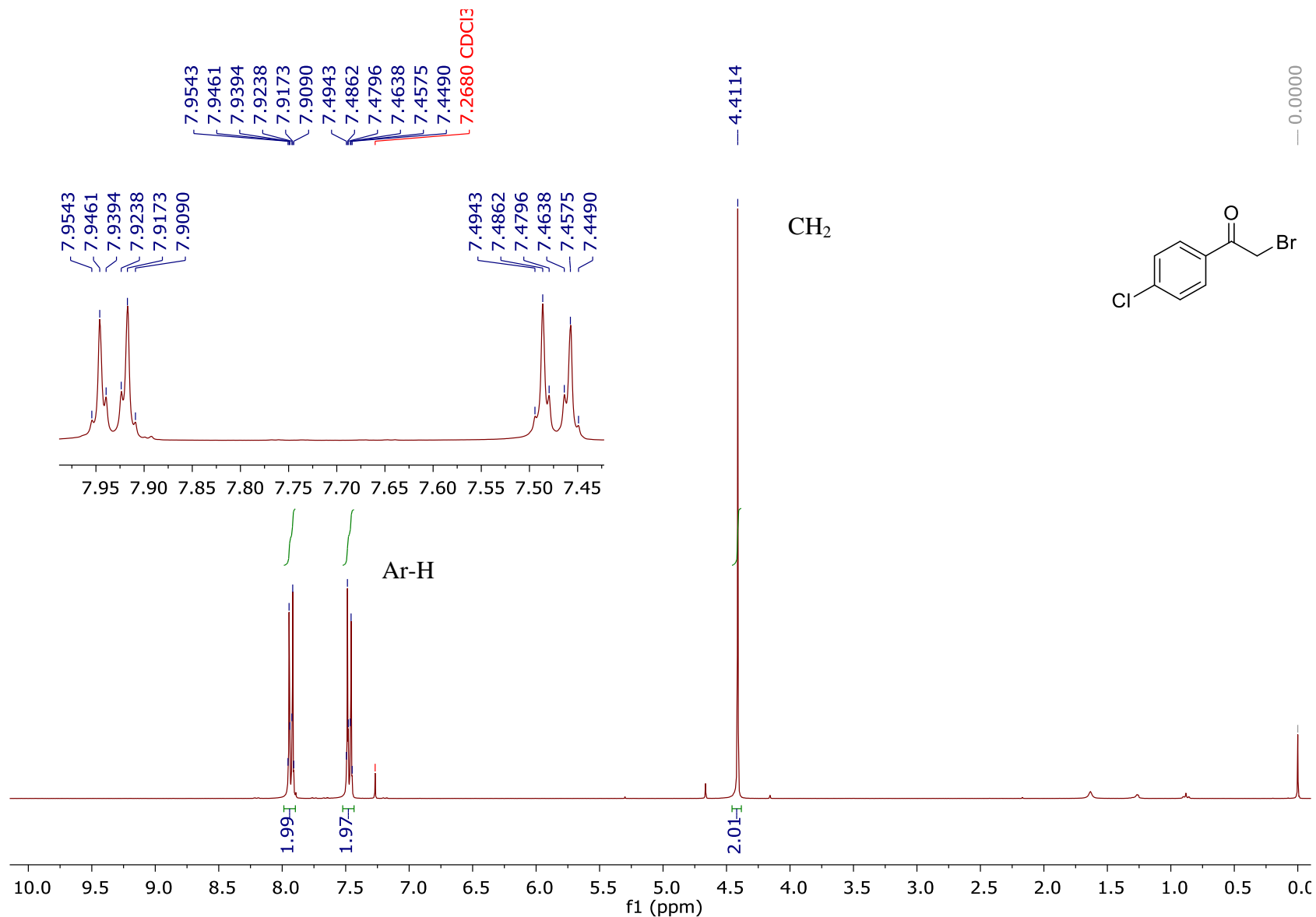
10.ANEXOS



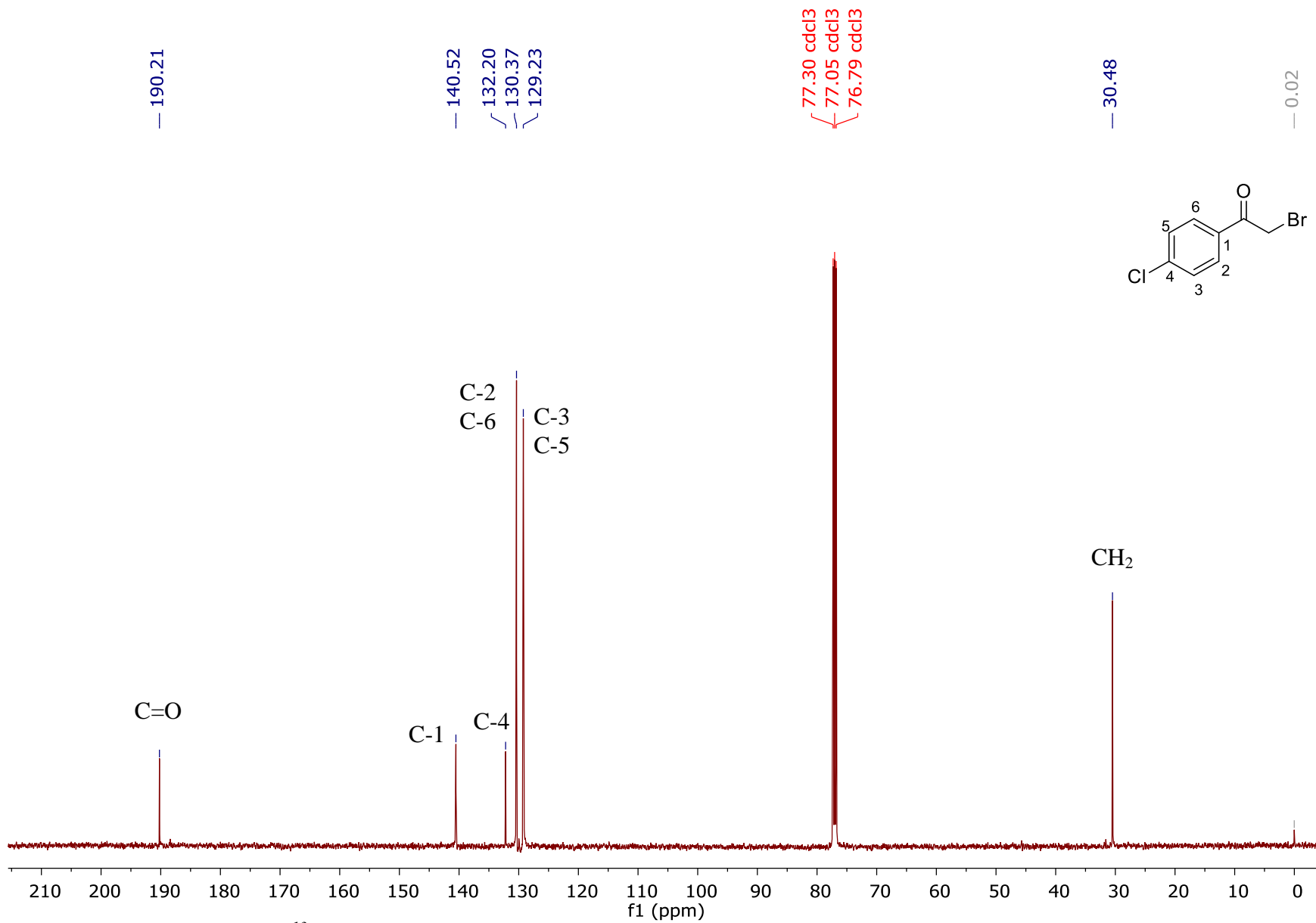
Anexo 1: Espectro de RMN-¹H de α -Bromoacetofenona (2A)



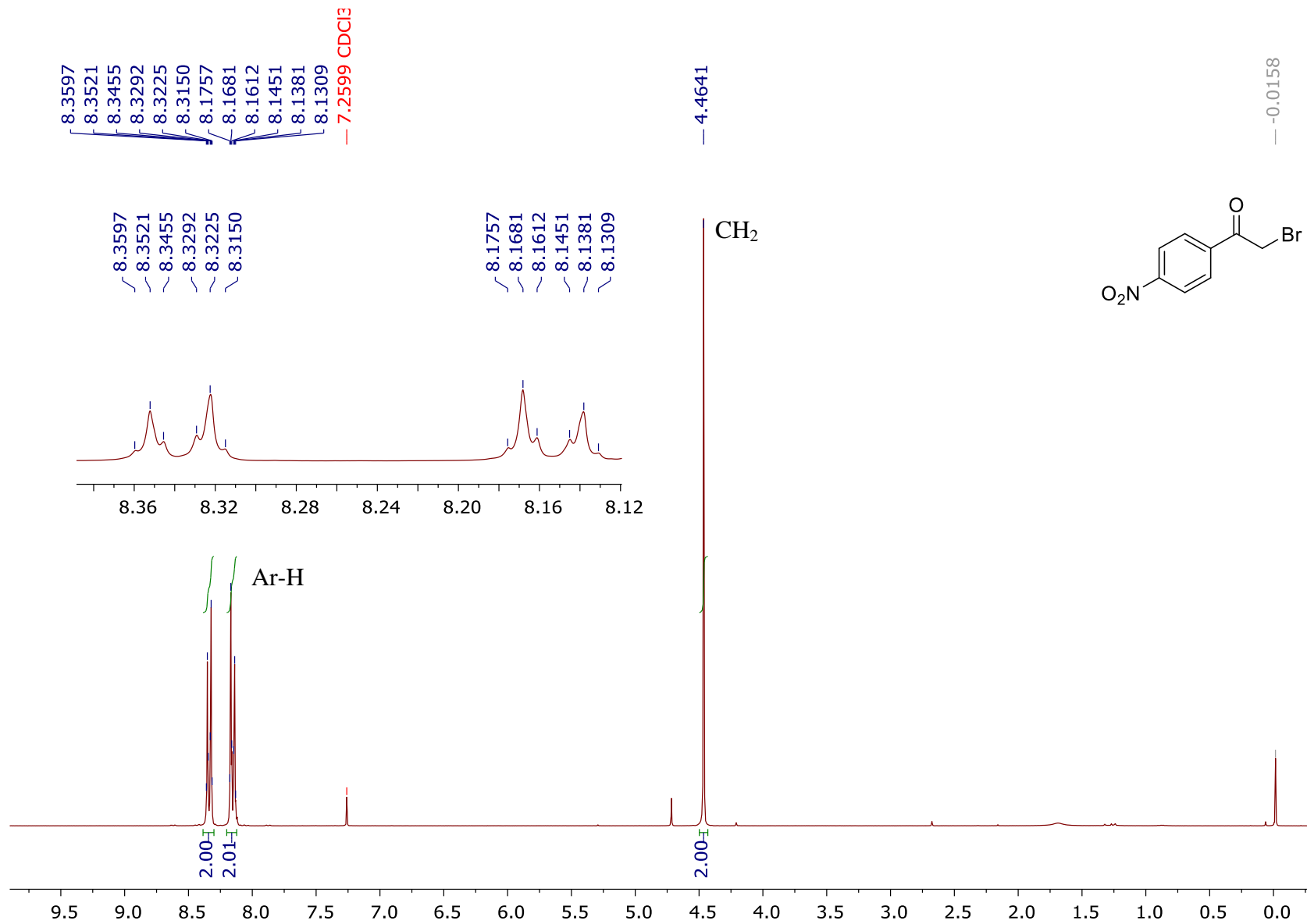
Anexo2: Espectro de RMN- ^{13}C de α -Bromoacetofenona (2A)



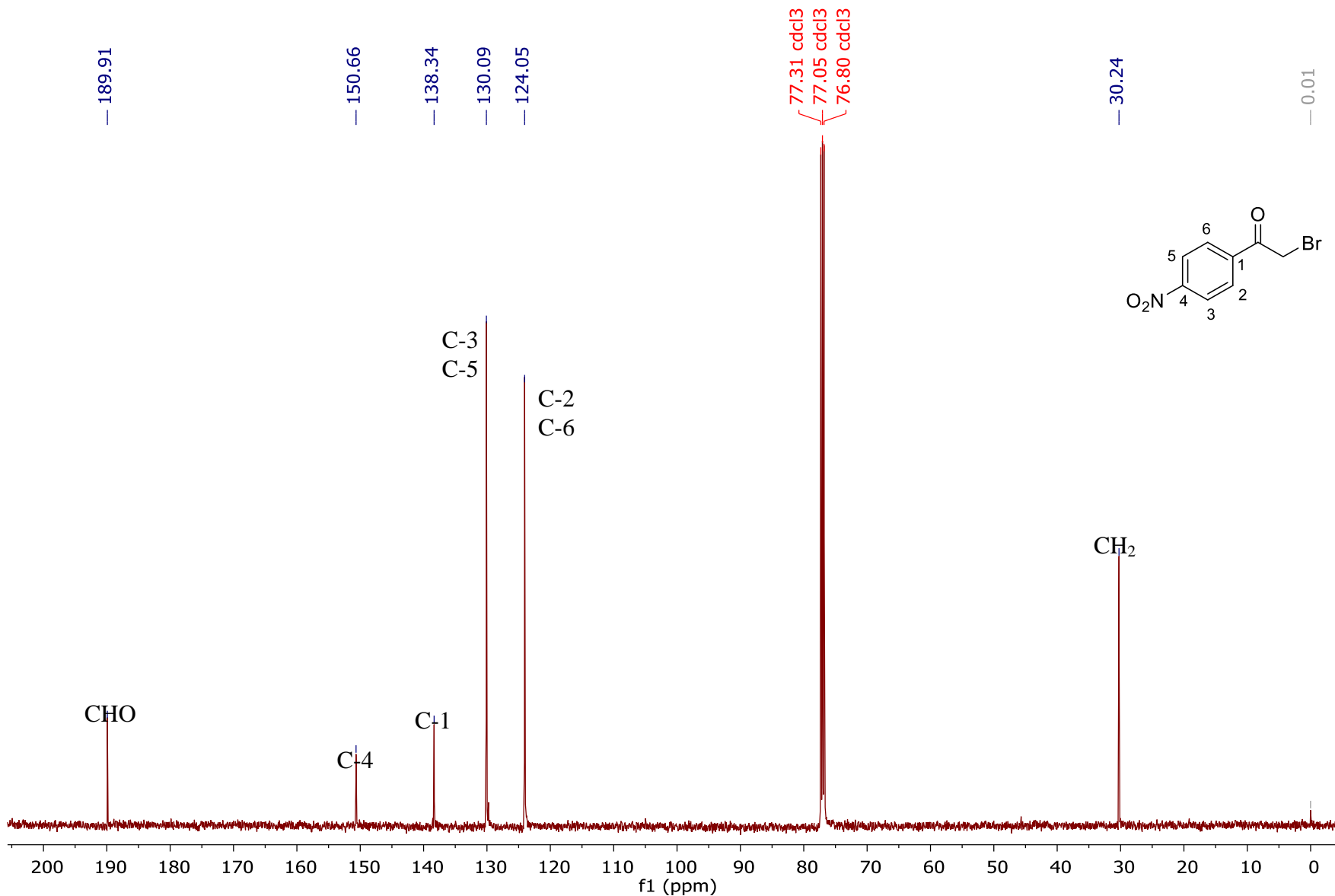
Anexo 3: Espectro de RMN-¹H de α -Bromo-4-Chloroacetofenona (2B)



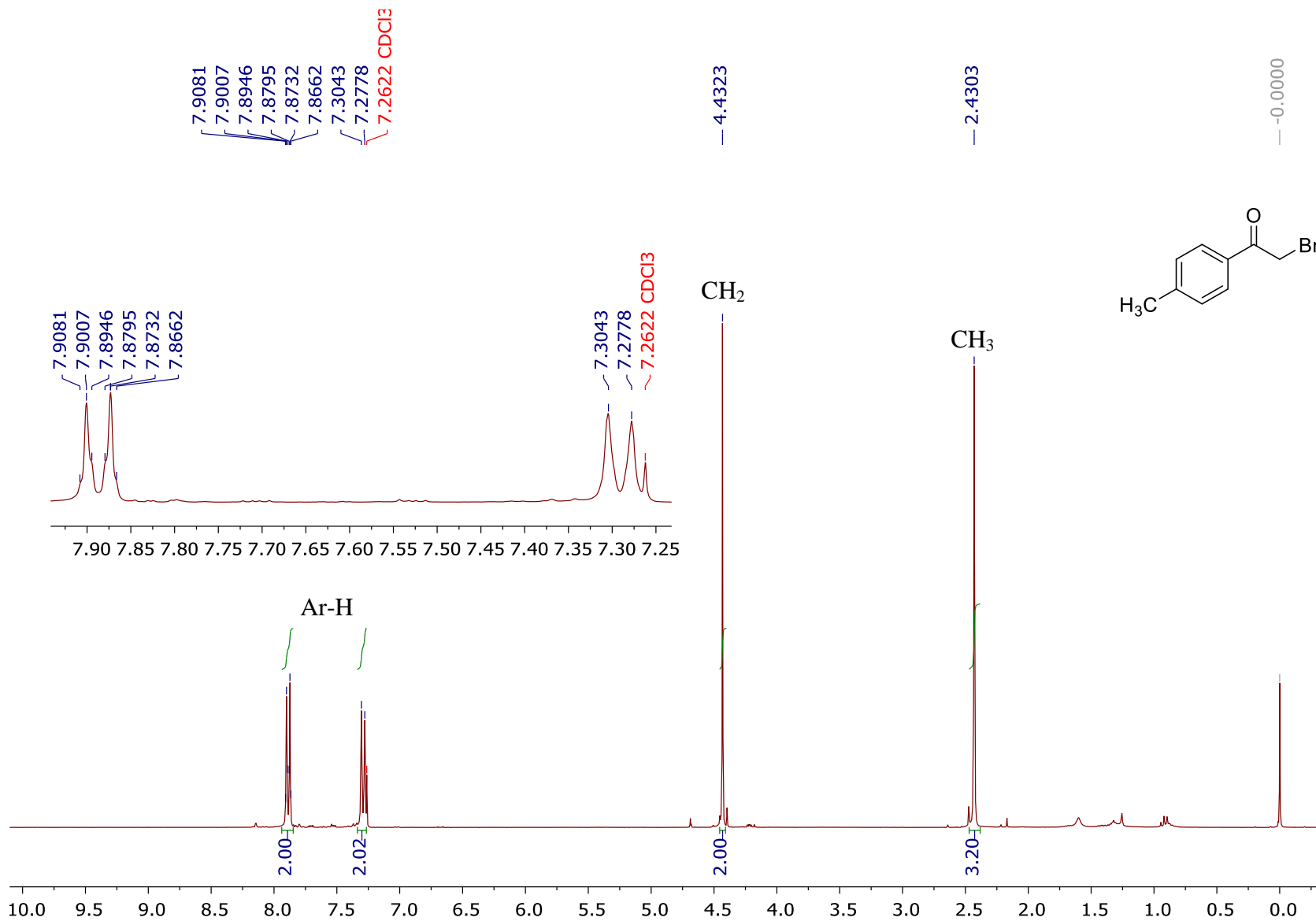
Anexo 4: Espectro de RMN-¹³C de α -Bromo-4-Cloroacetofenona (**2B**)



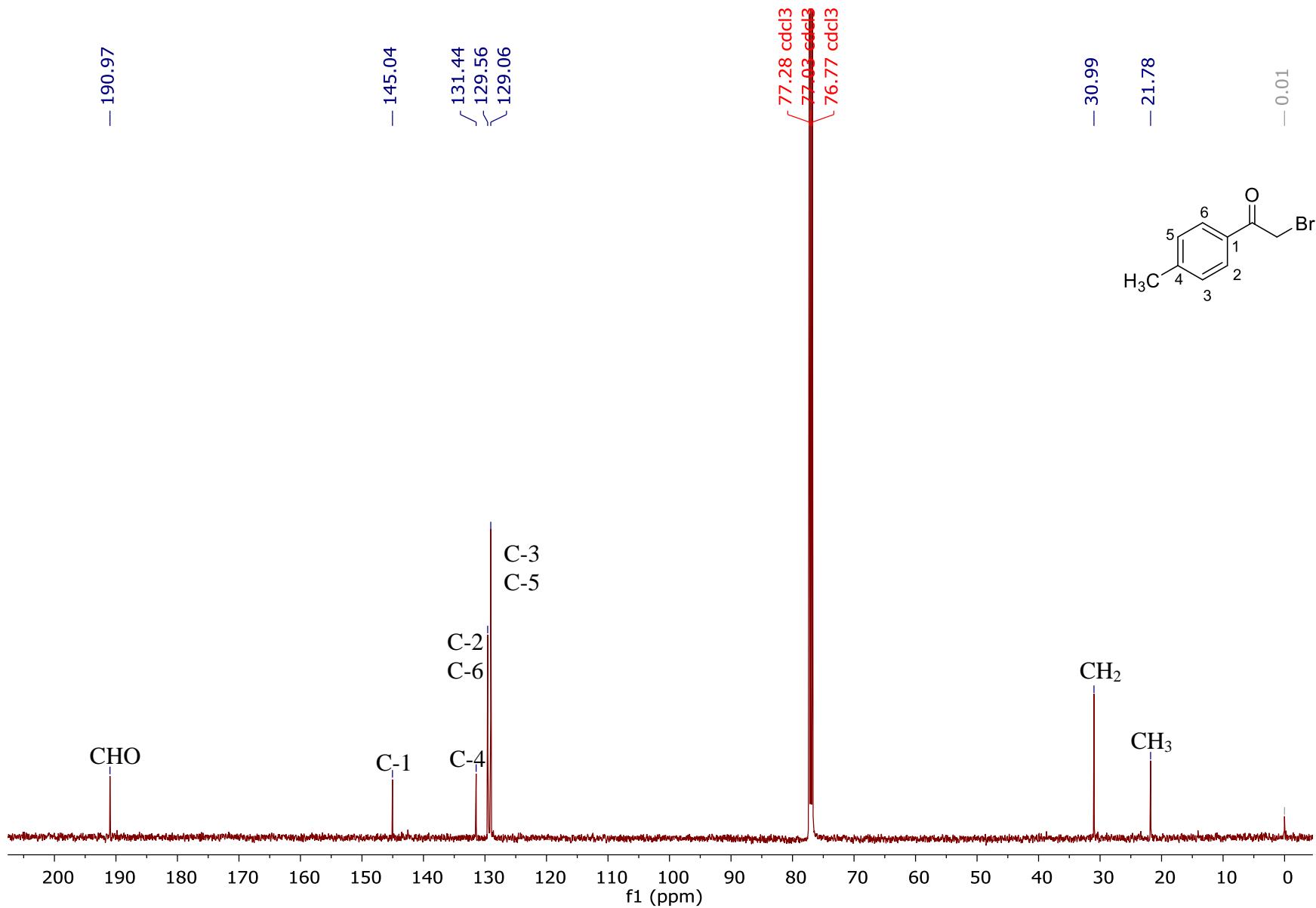
Anexo 5: Espectro de RMN-¹H de α -Bromo-4-Nitroacetofenona (2C)



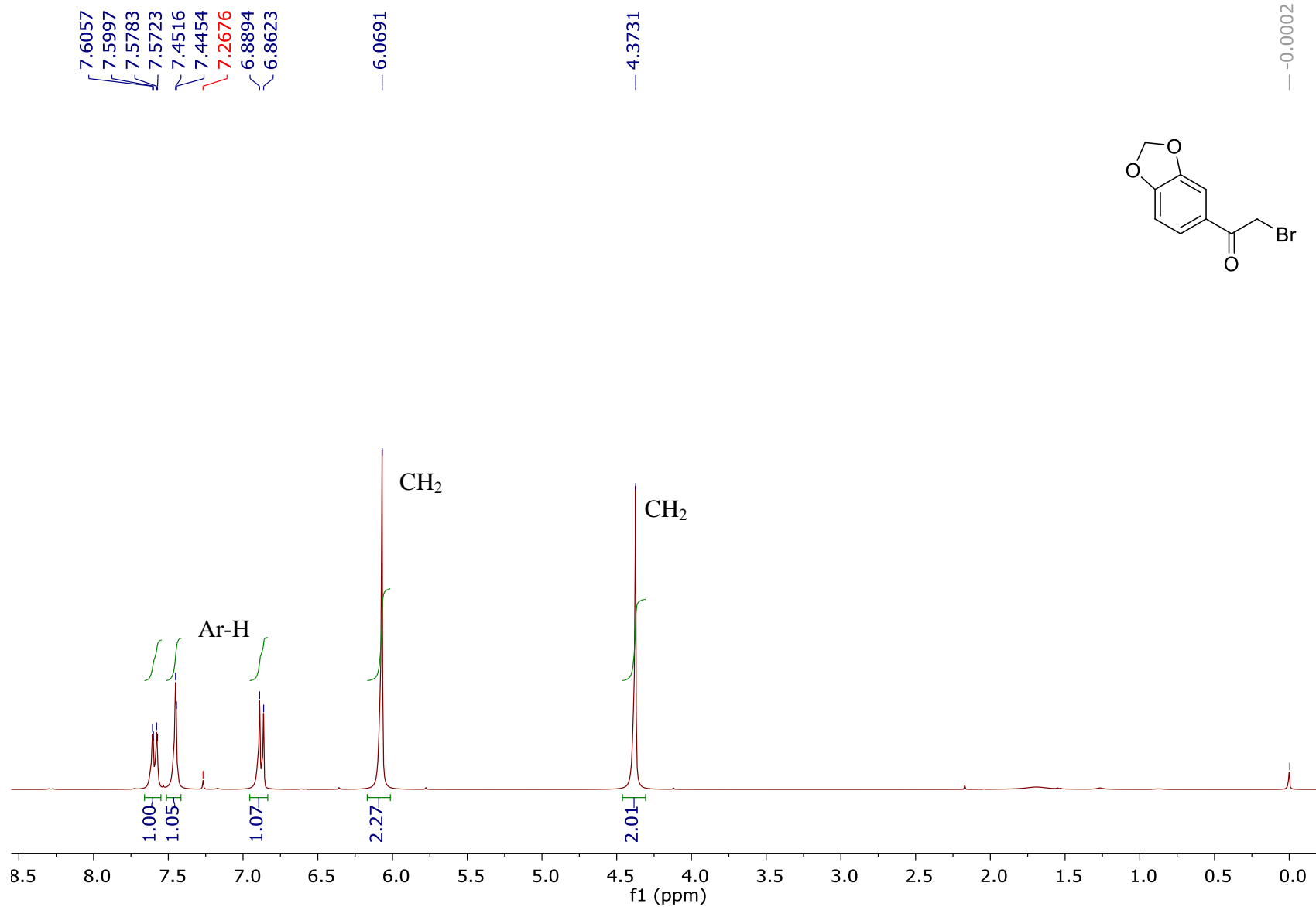
Anexo 6: Espectro de RMN-¹³C de α -Bromo-4-Nitroacetofenona (2C)



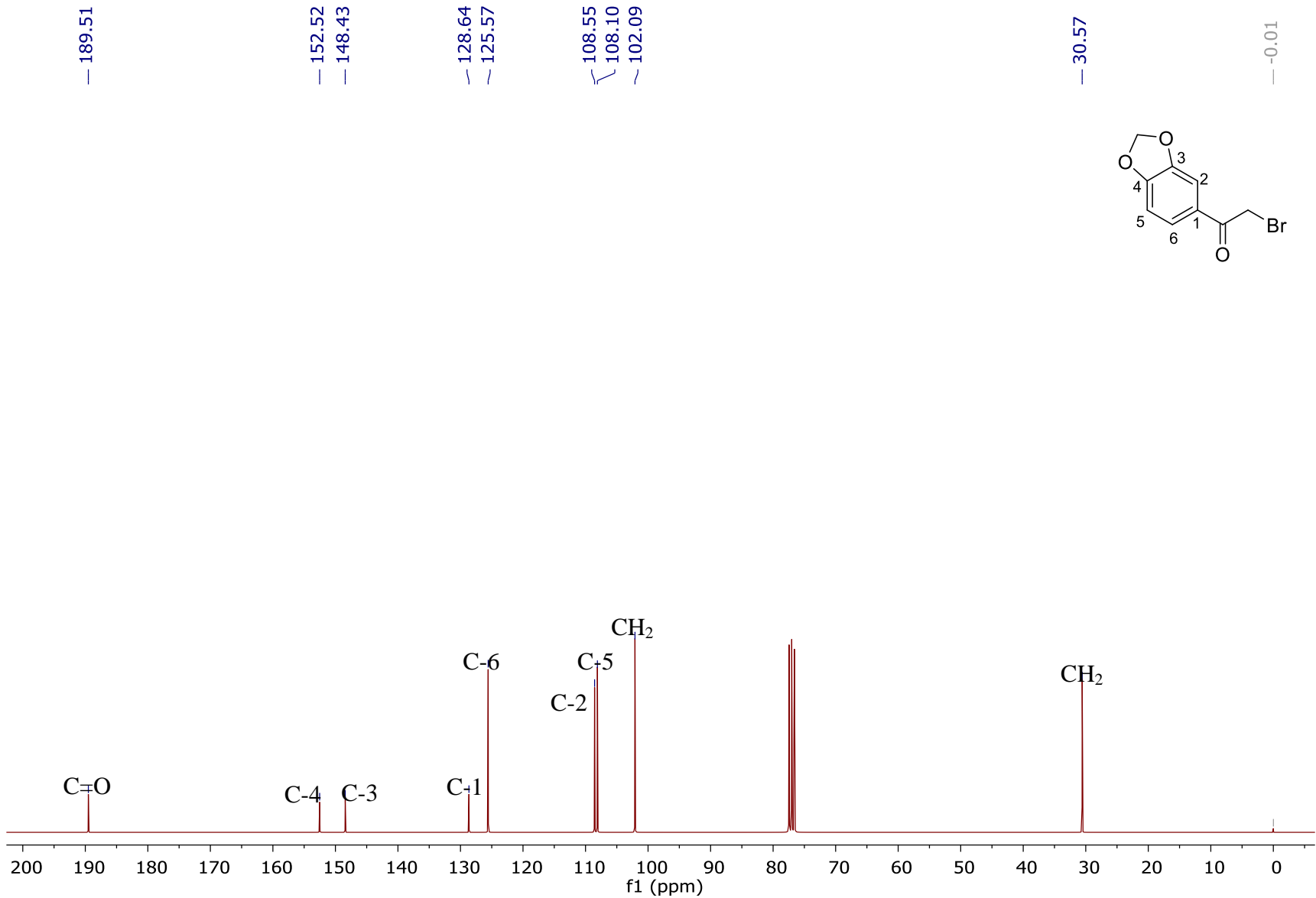
Anexo 7: Espectro de RMN-¹H de α -Bromo-4-Metilacetofenona (2D)



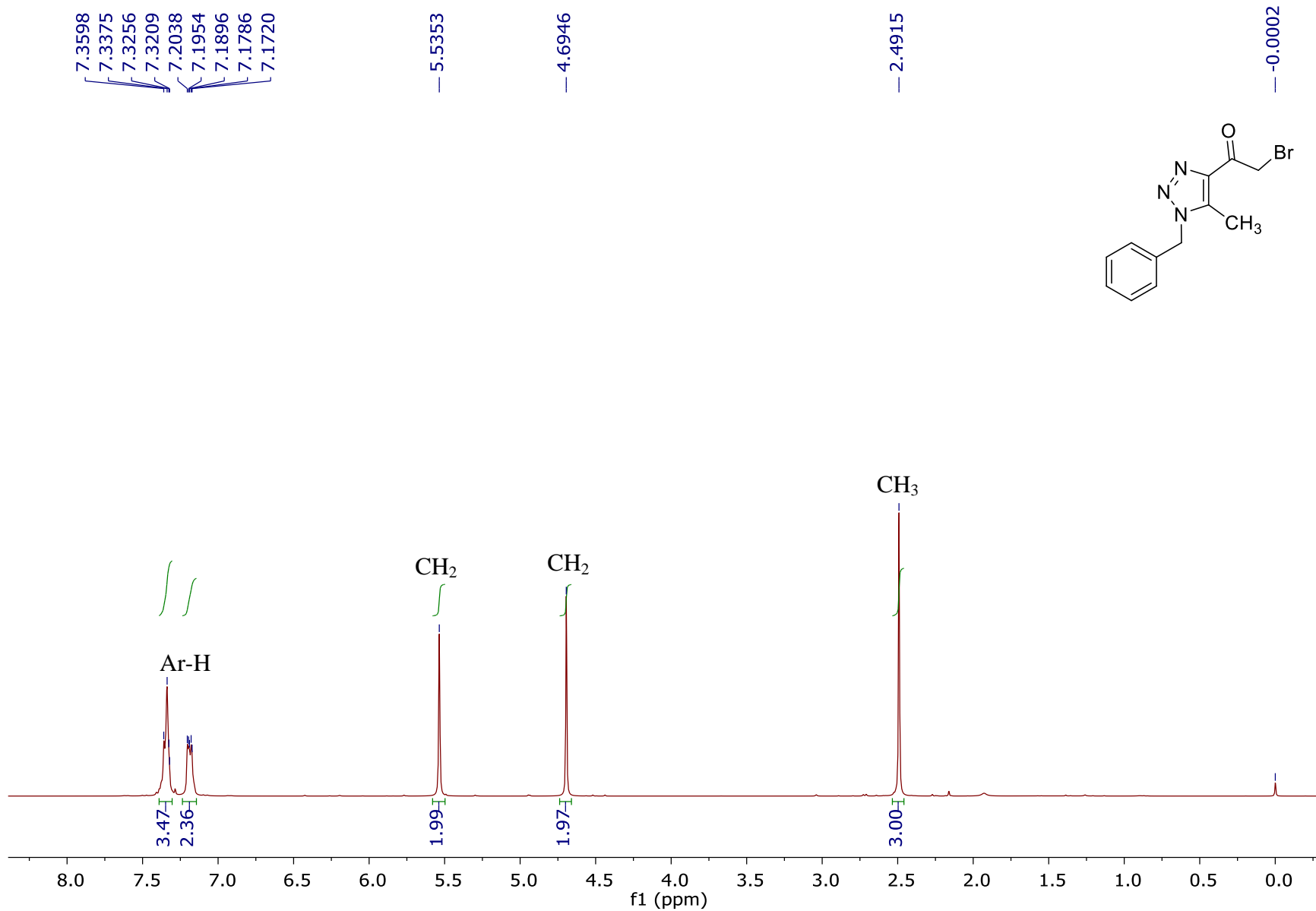
Anexo 8: Espectro de RMN-¹³C de α -Bromo-4-Metilacetofenona (2D)



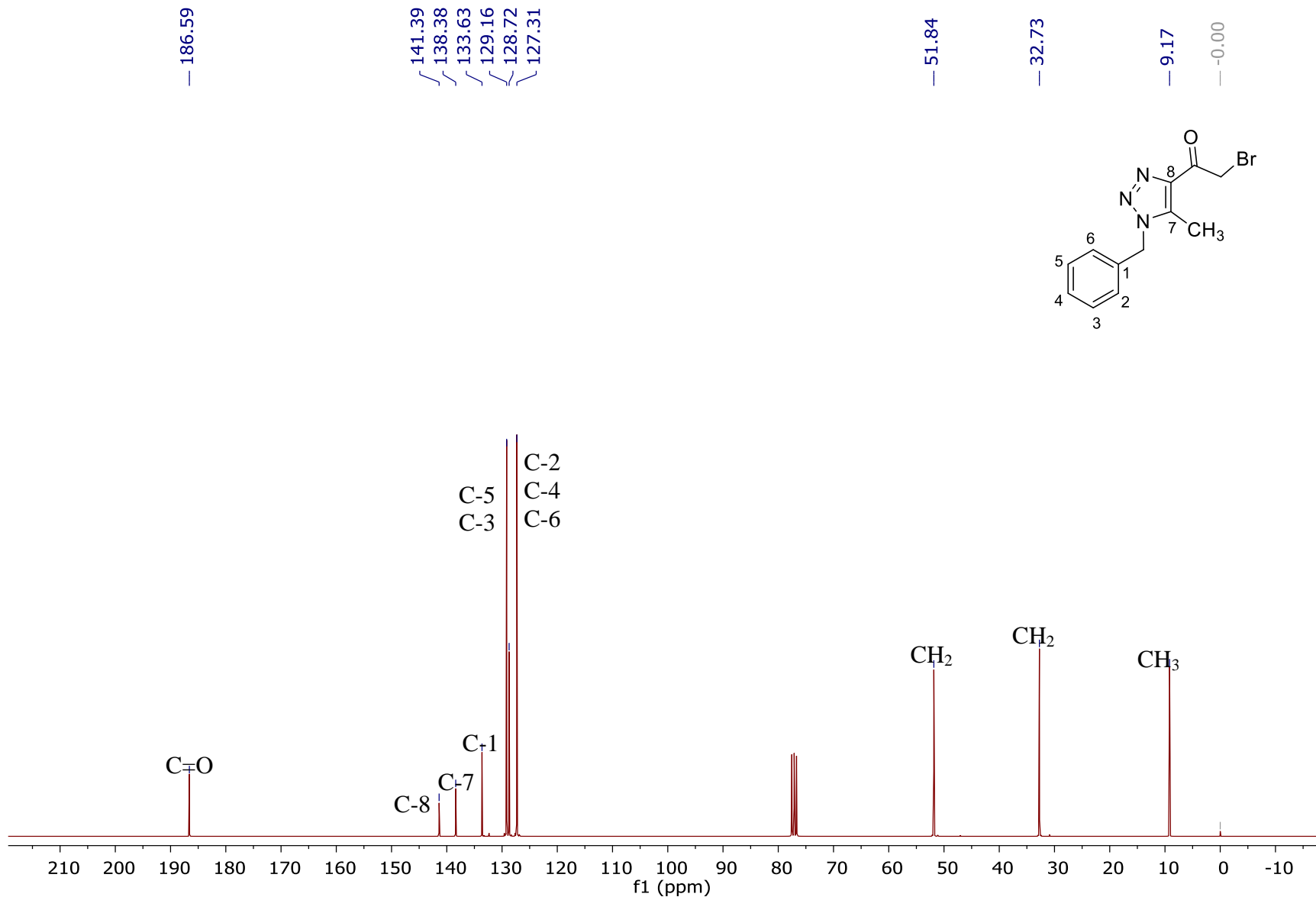
Anexo 9: Espectro de RMN-¹H de α -Bromo-3,4-Metiléndioxiacetofenona (**2E**)



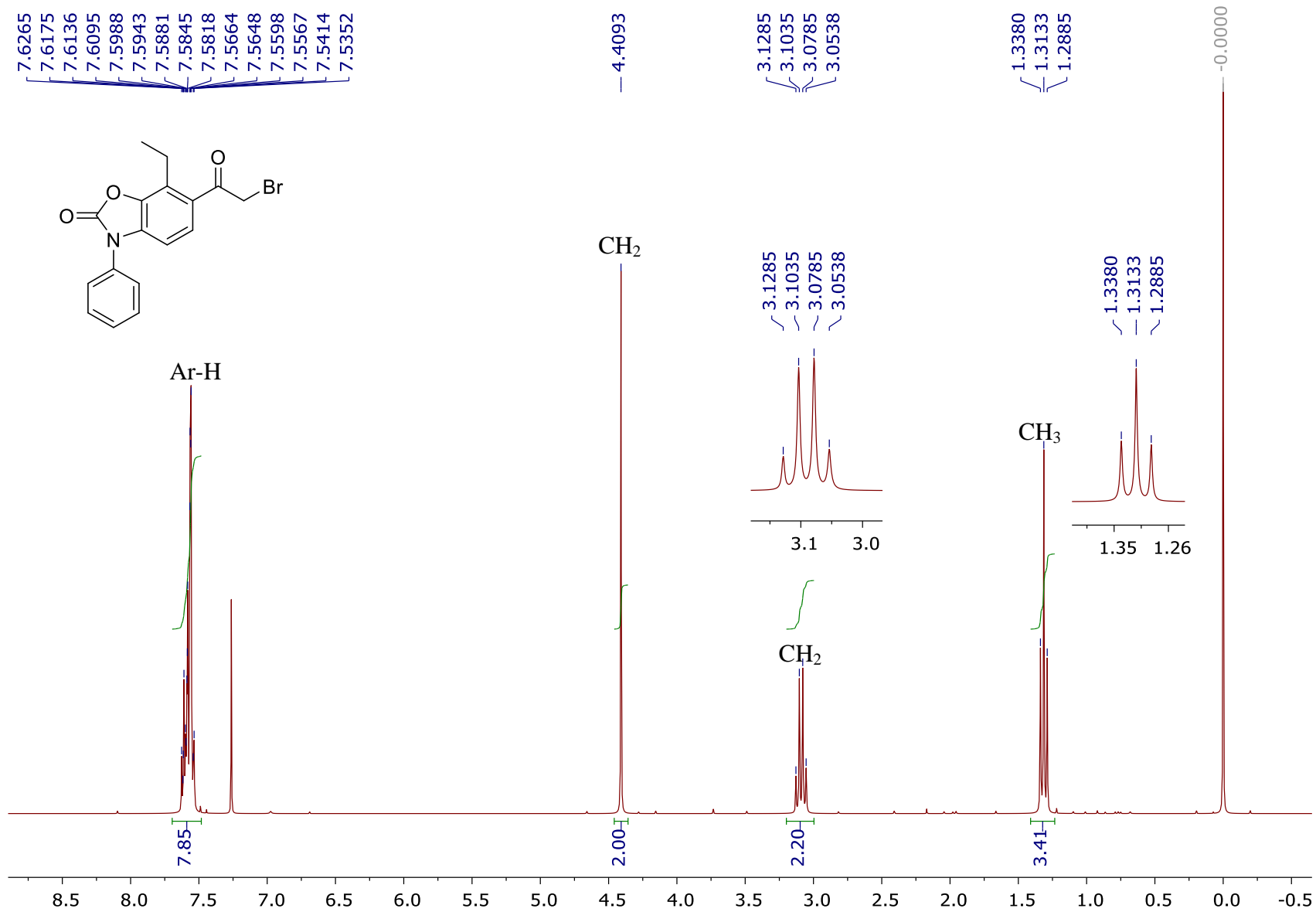
Anexo 10: Espectro de RMN-¹³C de α -Bromo-3,4-Metiléndioxiacetofenona (2E)



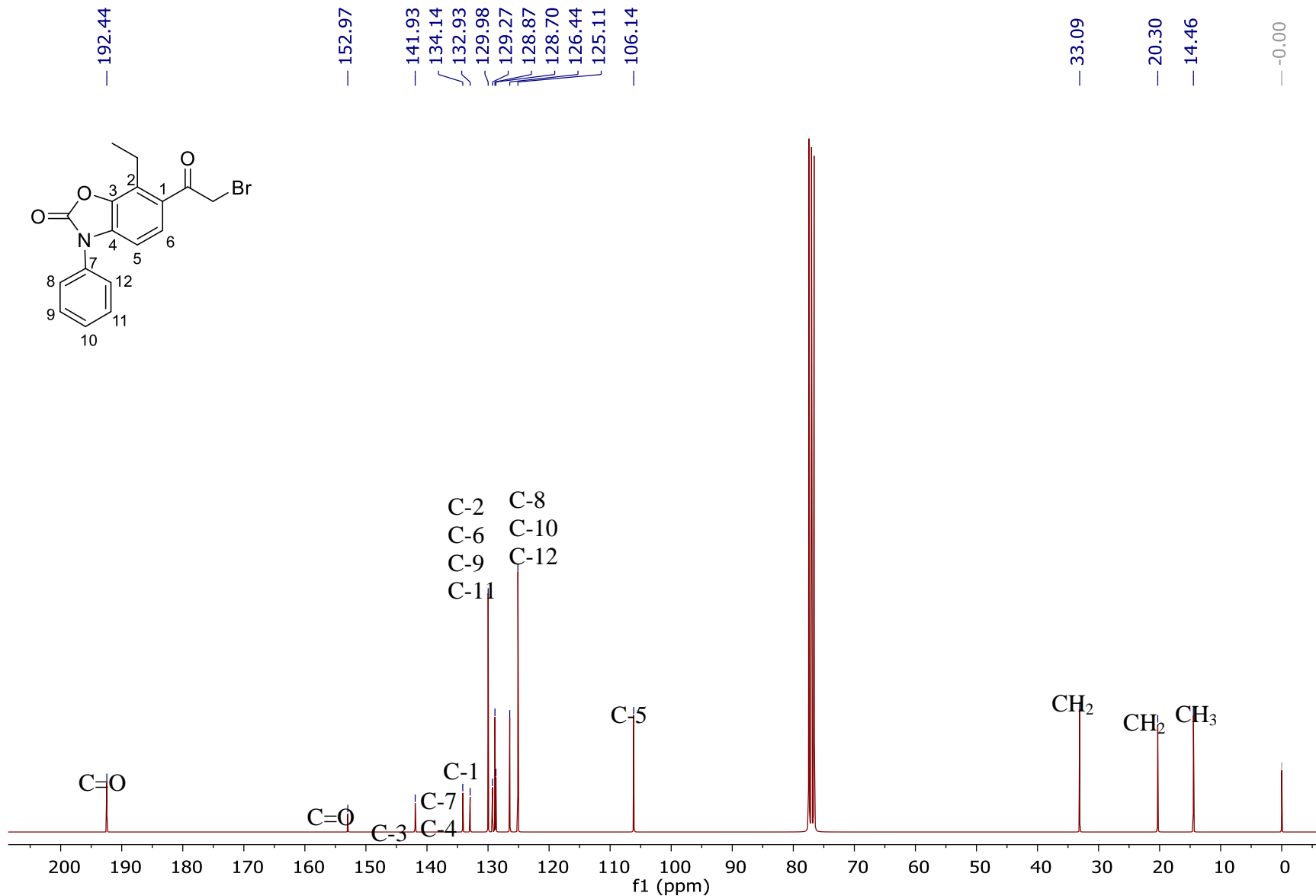
Anexo 11: Espectro de RMN-¹H de 1-bencil-4-(2-Bromo-1-oxoetil)-5-Metil-1,2,3-Triazol (2F)



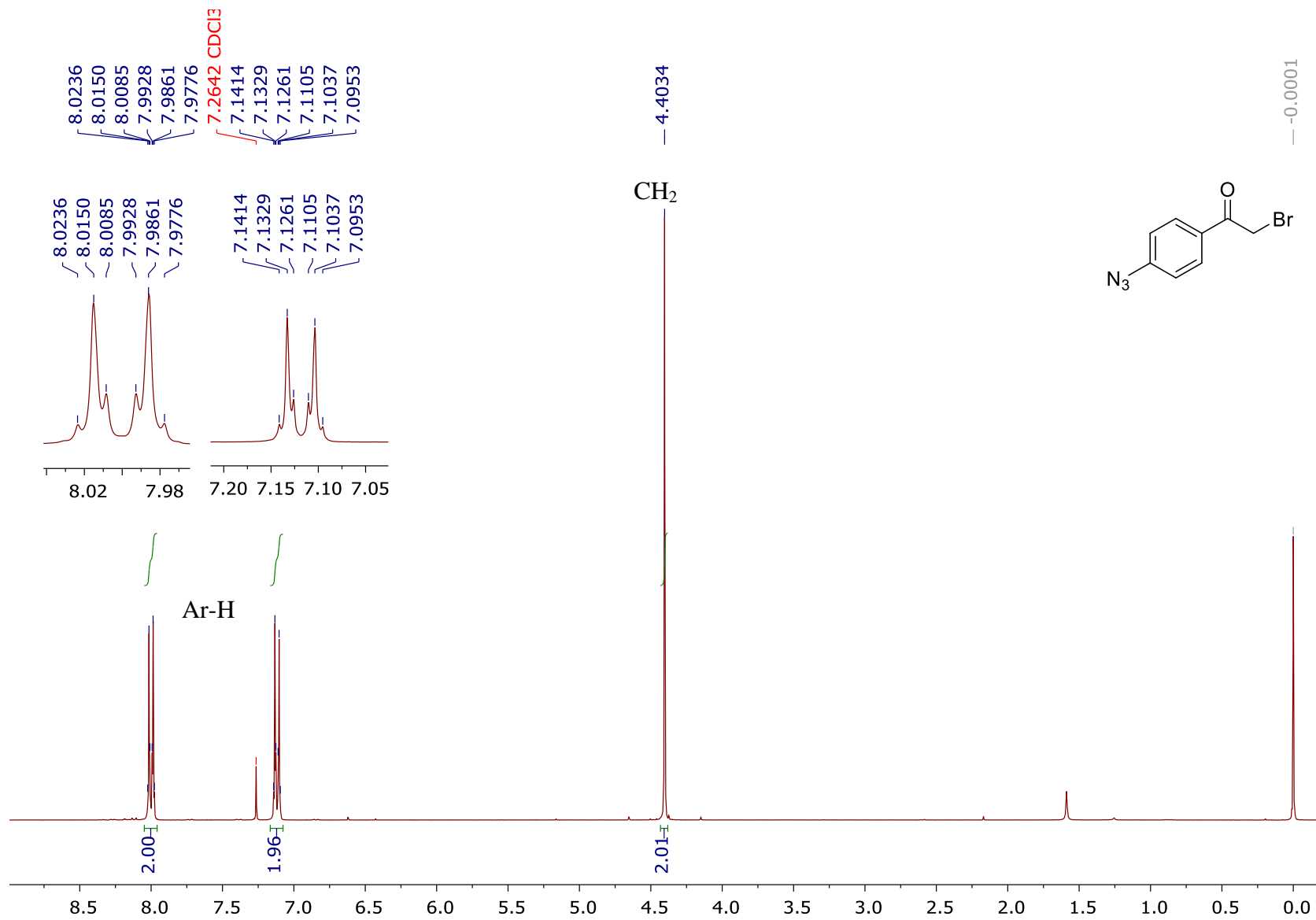
Anexo 10: Espectro de RMN- ^{13}C de 1-Bencil-4-(2-Bromo-1-oxoetil)-5-Metil-1,2,3-Triazol (2F)



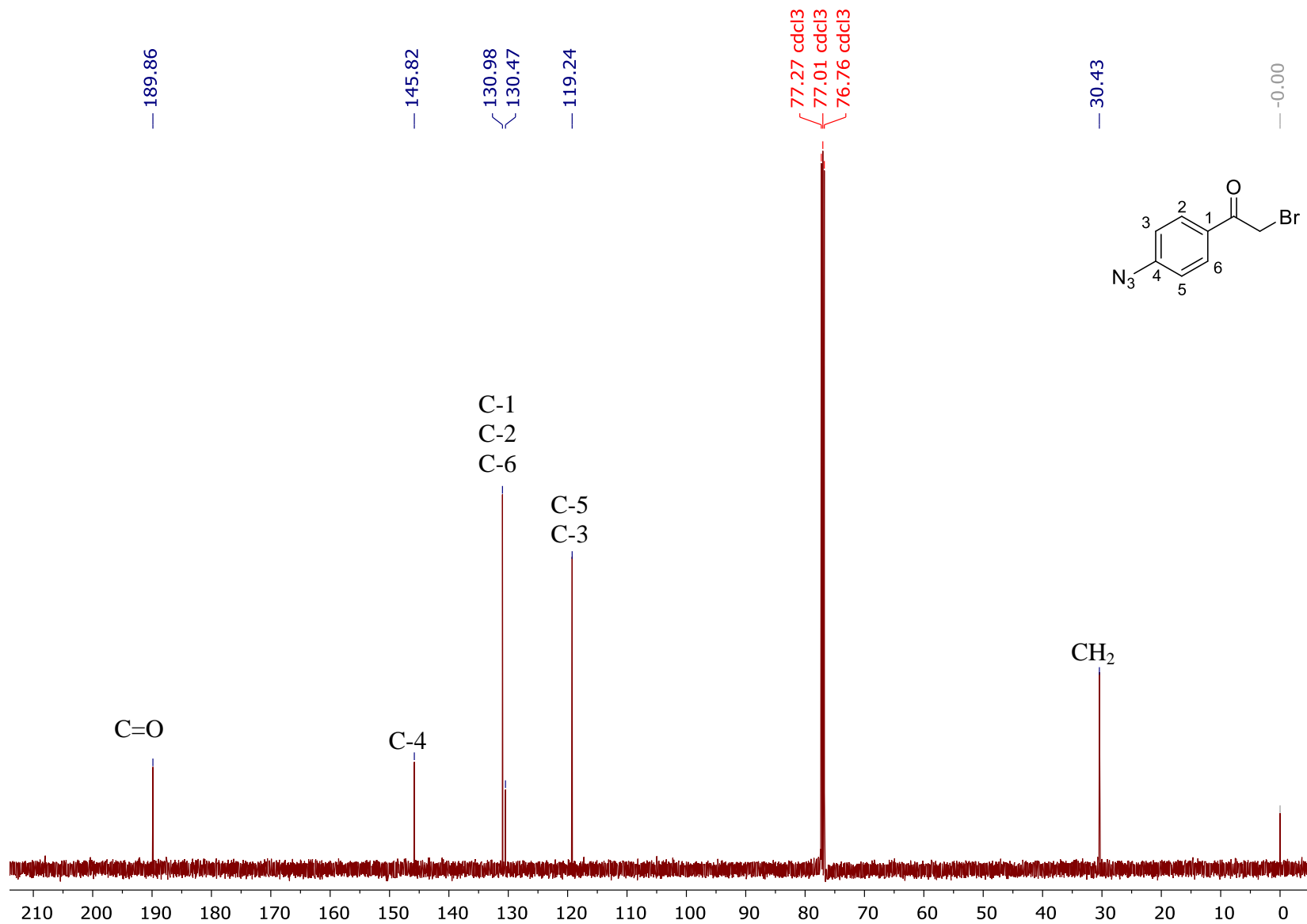
Anexo 13: Espectro de RMN-¹H de 6-Bromoacetil-7-Etil-3-Fenilbenzo-[d]-oxazol-2-(3H)-ona (2G)



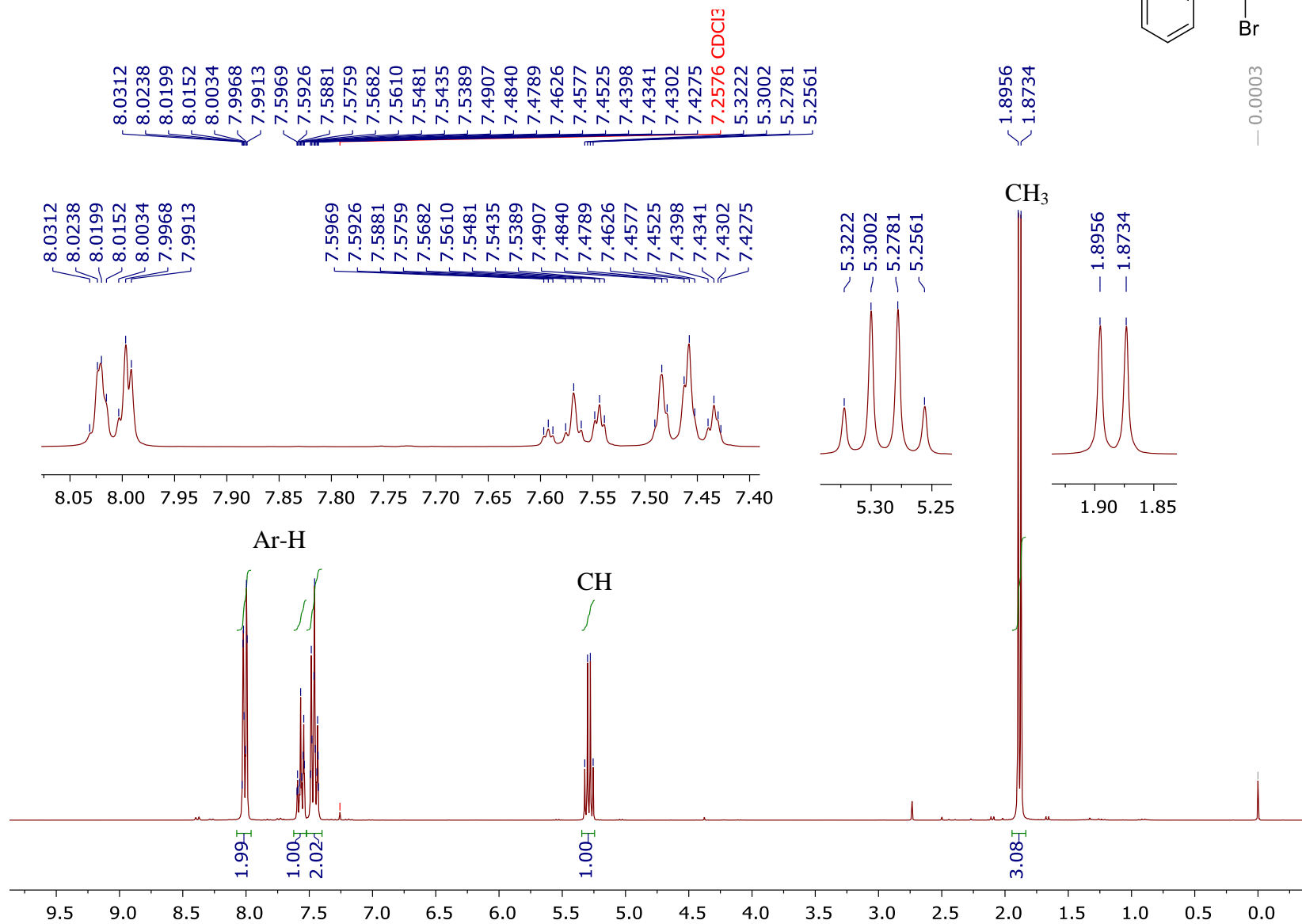
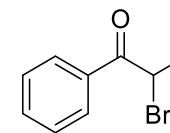
Anexo 14: Espectro de RMN- ^{13}C de 6-Bromoacetil-7-Etil-3-Fenilbenzo-[d]-oxazol-2-(3H)-ona (2G)



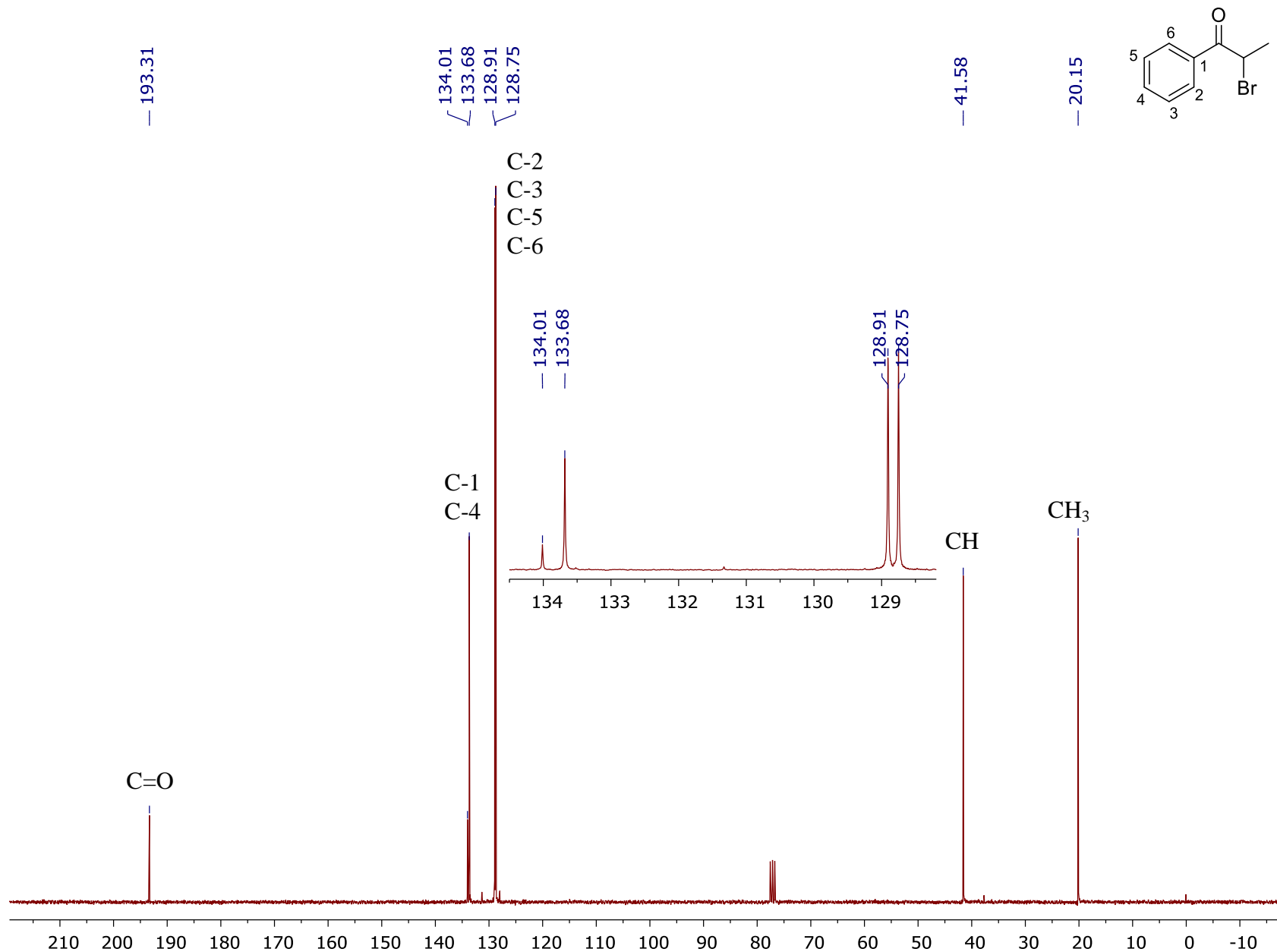
Anexo 15: Espectro de RMN-¹H de α-Bromo-4-Azidacetofenona (2H)



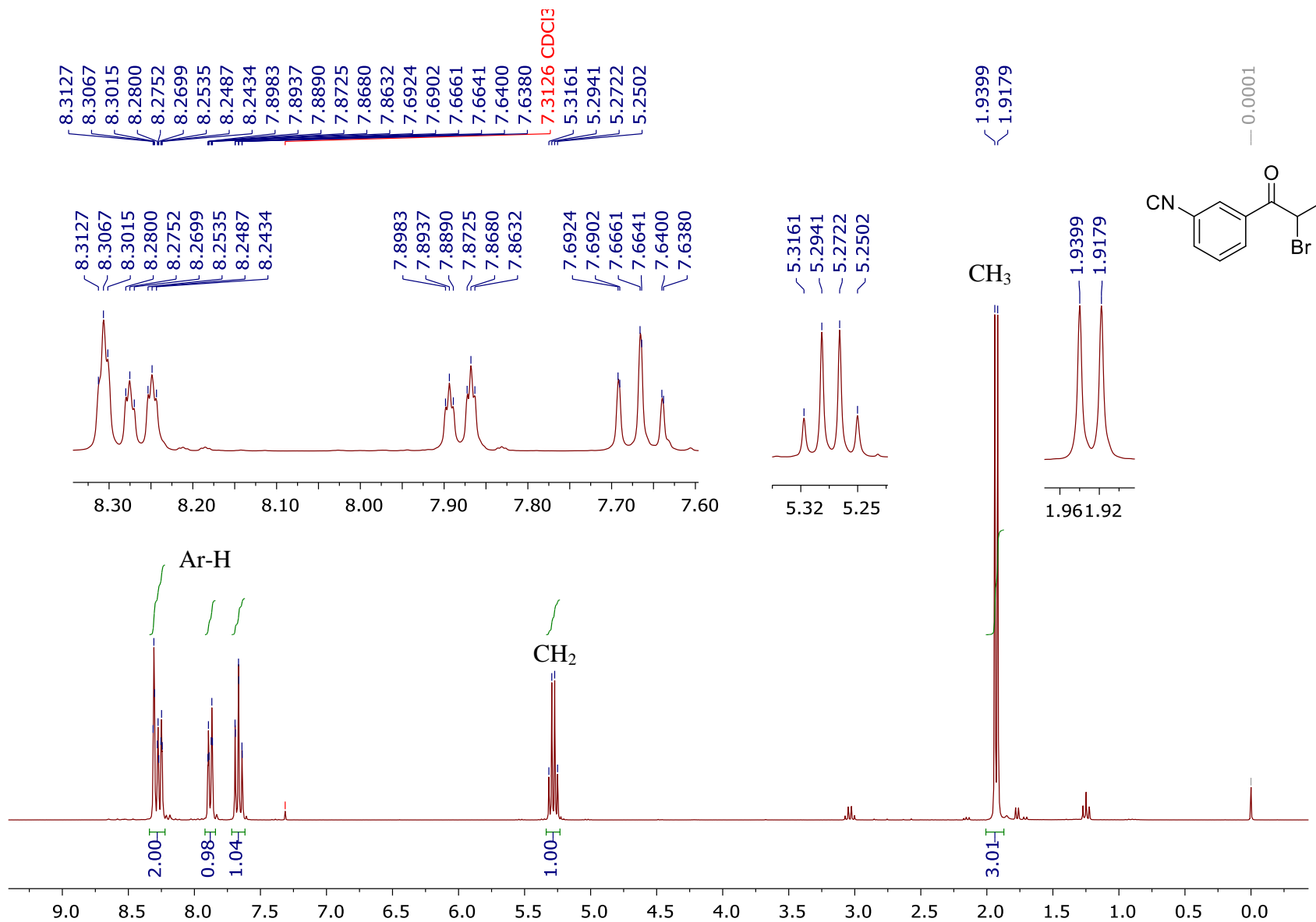
Anexo 16: Espectro de RMN-¹³C de α -Bromo-4-zidacetofenona (2H)



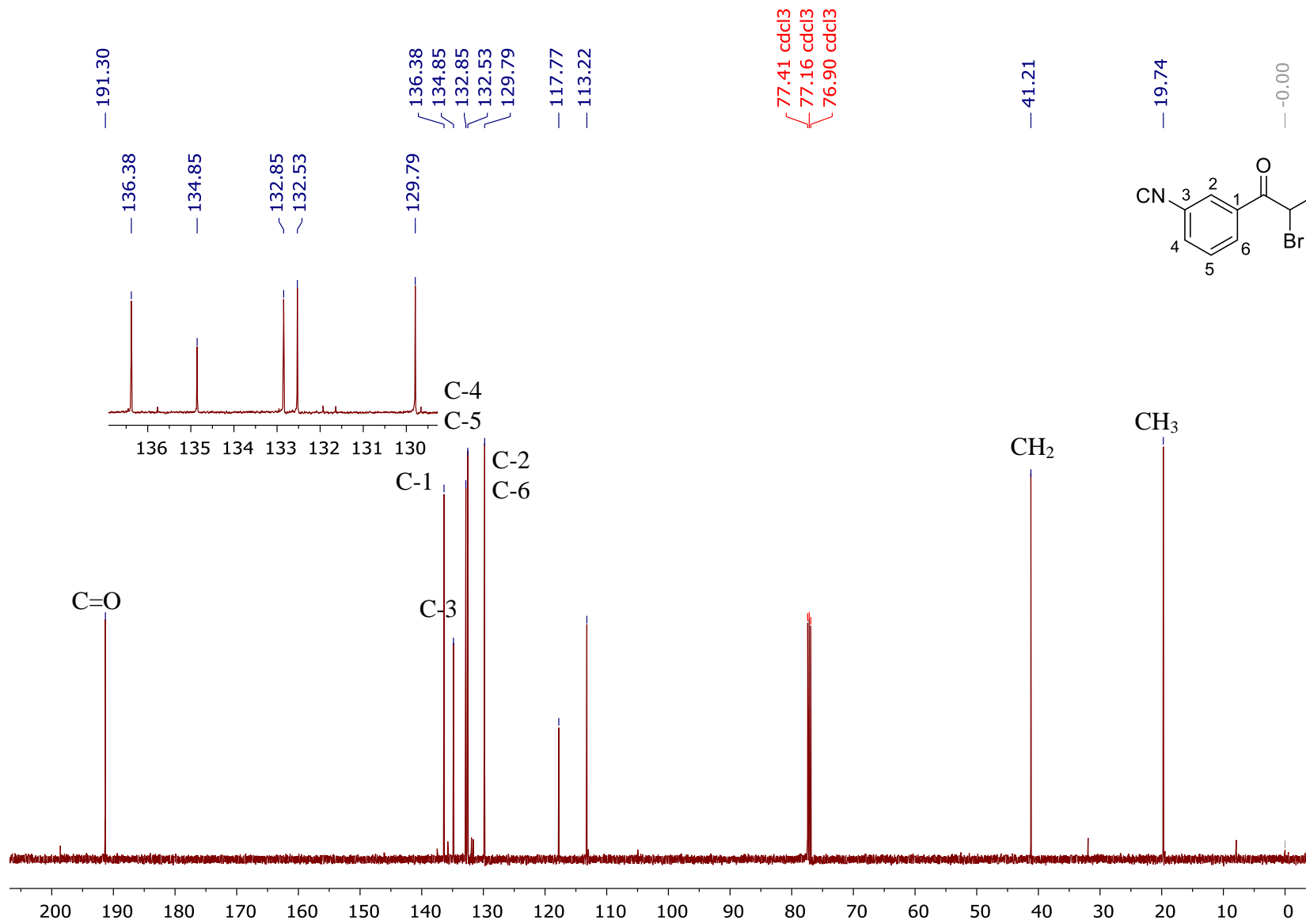
Anexo 17: Espectro de RMN-¹H de α -Bromopropiufenona (2I)



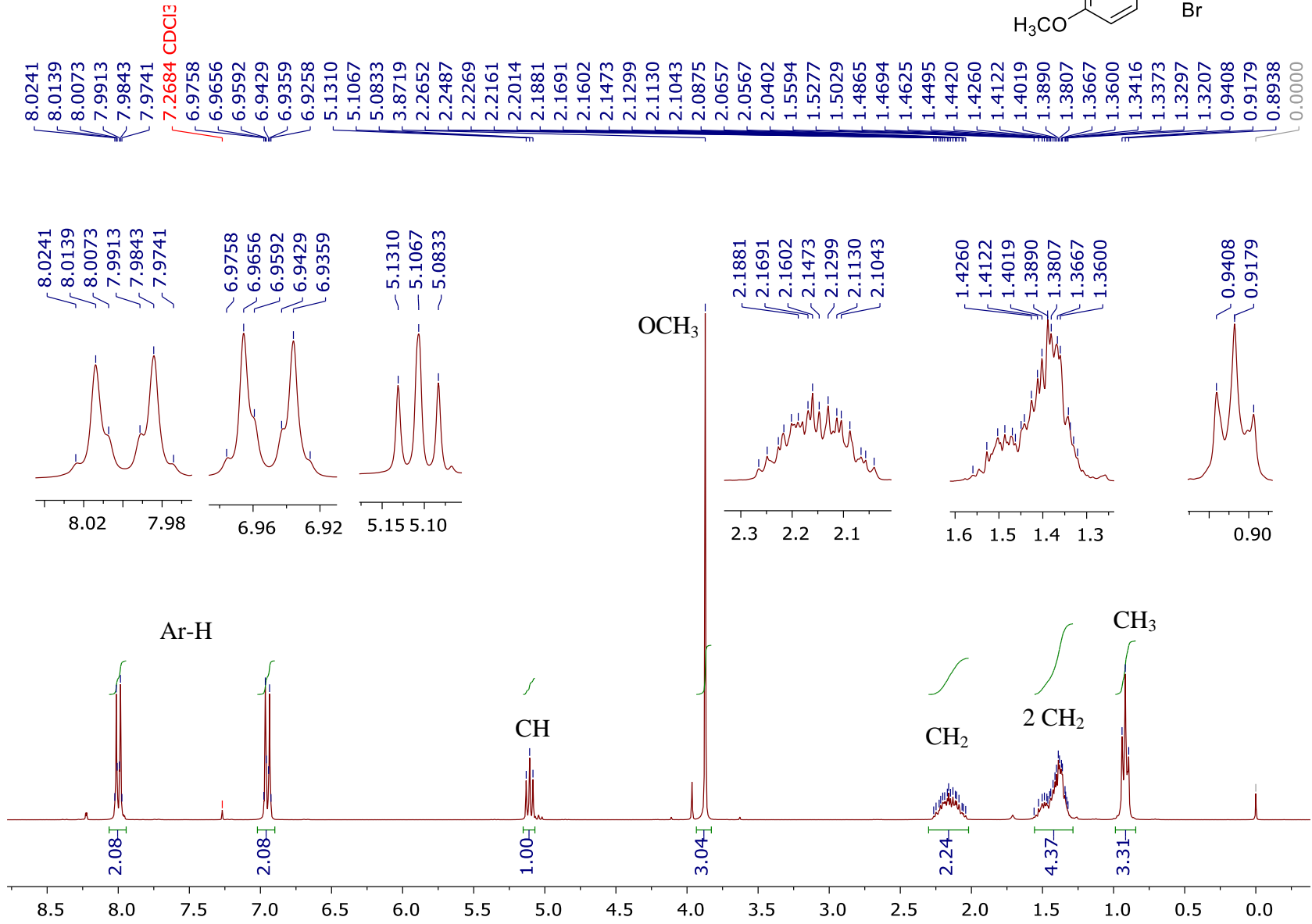
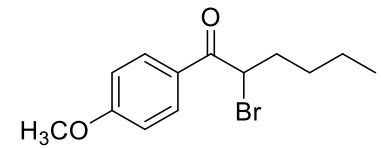
Anexo 18: Espectro de RMN- ^{13}C de α -Bromopropiofenona (2I)



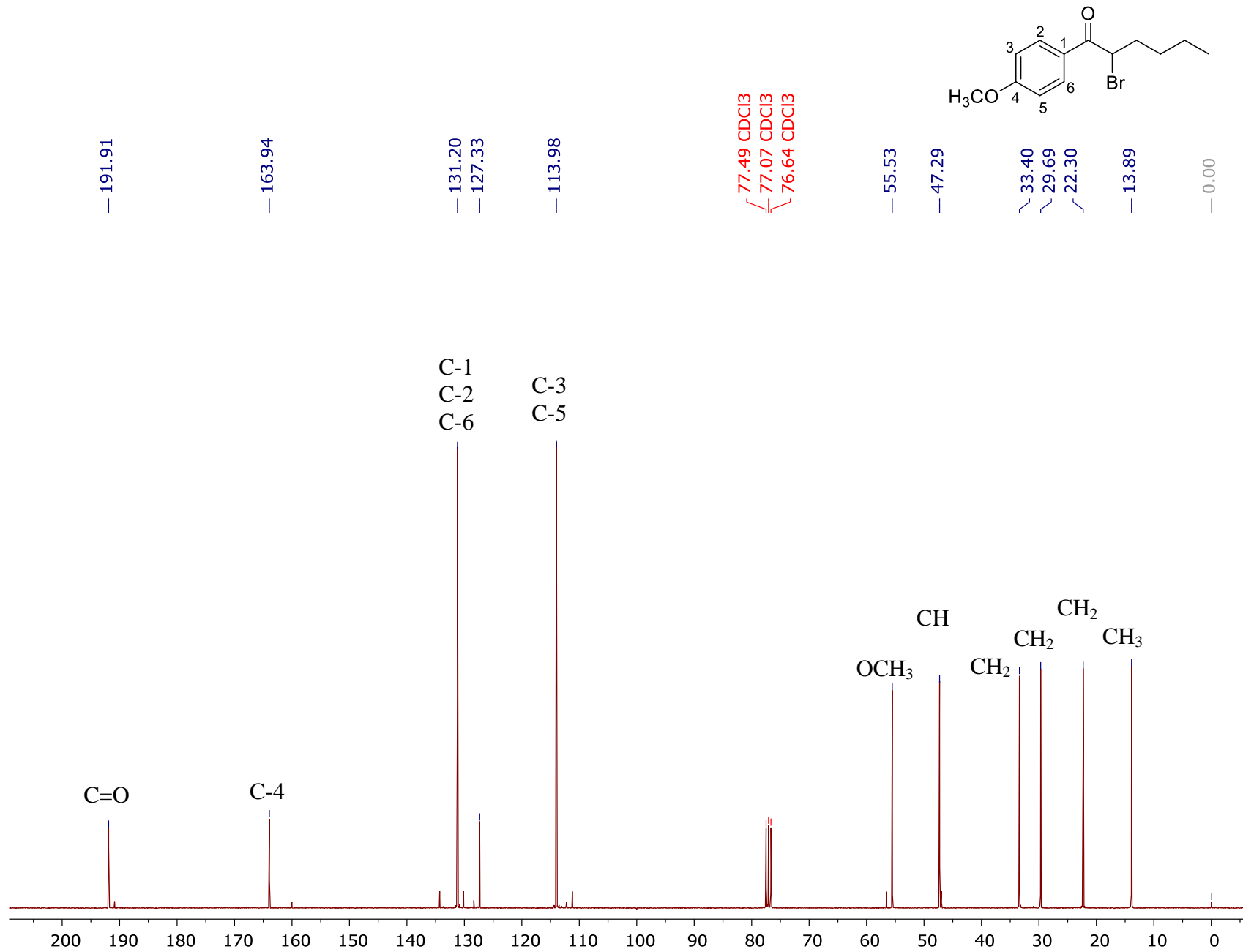
Anexo 19: Espectro de RMN-¹H de 3-(2-Bromo-1-oxopropanoil)-Benzonitrilo (2J)



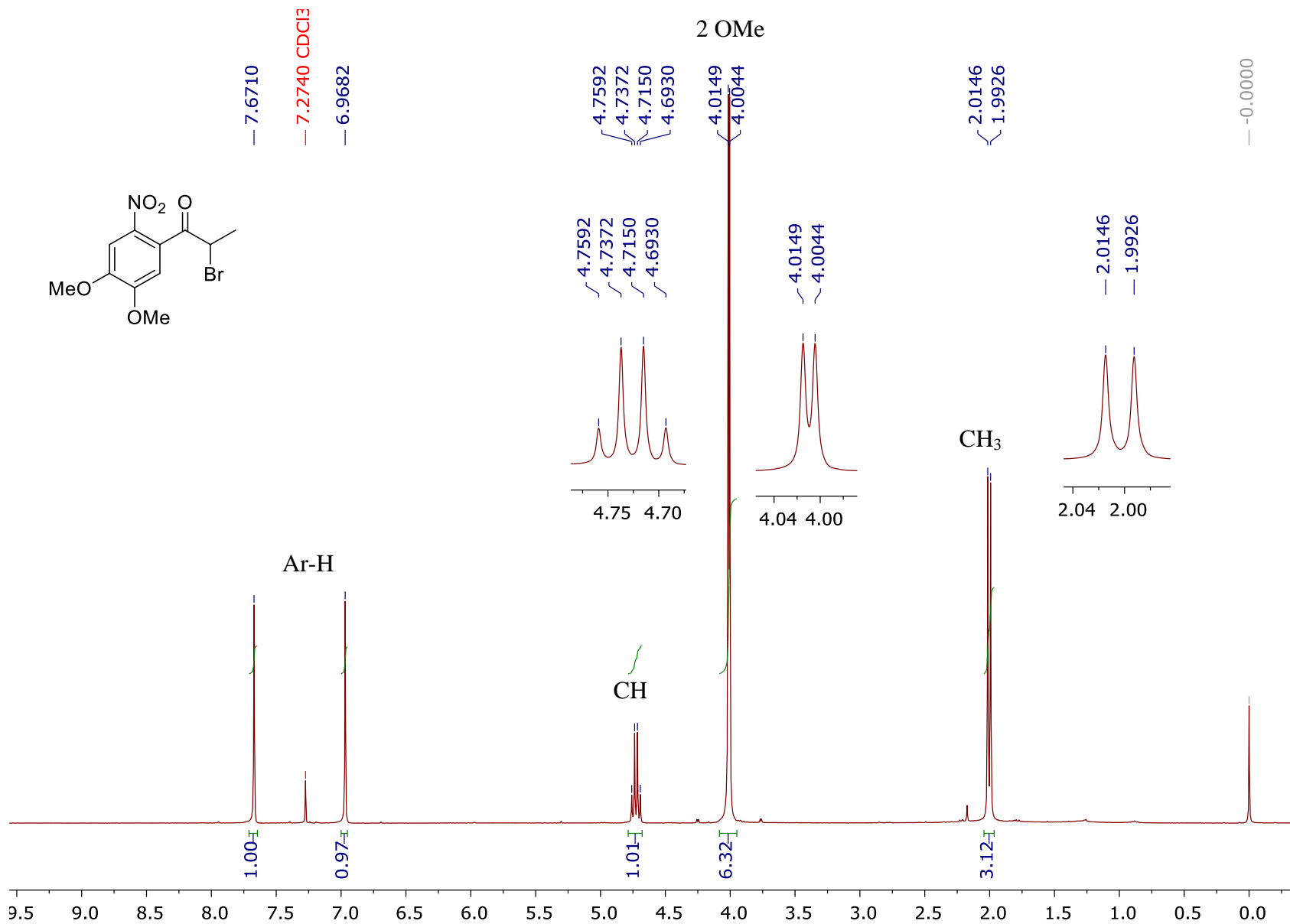
Anexo 20: Espectro de RMN- ^{13}C de 3-(2-Bromo-1-oxopropanoil)-Benzonitrilo (2J)



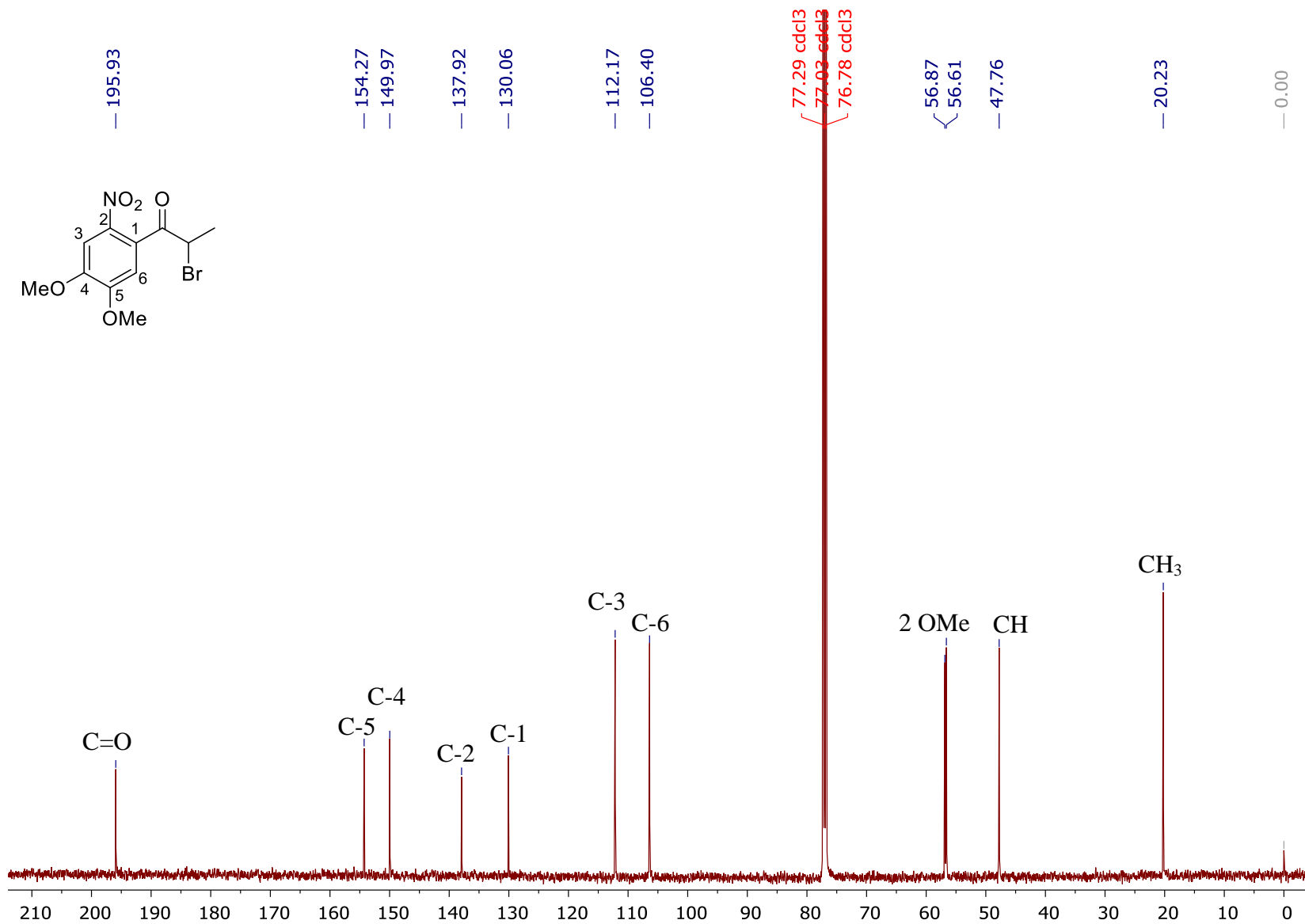
Anexo 21: Espectro de RMN-¹H de 2-Bromo-1-(4-Metoxifenil)-Hexan-1-ona (2K)



Anexo 22: Espectro de RMN-¹³C de 2-Bromo-1-(4-Metoxifenil)-Hexan-1-ona (2K)



Anexo 23: Espectro de RMN-¹H de 2-Bromo-1-(4,5-Dimetoxi-2-Nitrofenil)-Propan-1-ona (2L)



Anexo 24: Espectro de RMN-¹³C de 2-Bromo-1-(4,5-Dimetoxi-2-Nitrofenil)-Propan-1-ona (2L)

