

Fecha de recepción: 2025-12-03

Fecha de aceptación: 2026-02-03

Fecha de publicación: 2026-02-03

Metodologías de fluoración selectiva en compuestos orgánicos bioactivos

Kiara Dayana Cedeño Pilay

kcedenopilay@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8805-7316>

Universidad Agraria del Ecuador

Guayaquil - Ecuador

Resumen

La fluoración selectiva en compuestos orgánicos bioactivos representa una estrategia clave para mejorar propiedades farmacológicas como estabilidad metabólica, selectividad molecular y eficacia terapéutica, aunque persisten limitaciones en eficiencia y control estereoselectivo. El objetivo de esta investigación fue analizar las principales metodologías de fluoración selectiva aplicadas entre 2021 y 2023, considerando su rendimiento, selectividad y aplicabilidad en el ámbito farmacéutico. Se empleó una metodología cuantitativa, documental y no experimental, basada en la revisión de 128 estudios científicos y reportes de organismos internacionales como FDA, EMA, OMS, IUPAC y OMPI, aplicando análisis estadísticos mediante ANOVA, correlación de Pearson y regresión lineal múltiple. Los resultados más relevantes evidencian que la fluoración fotoredox alcanzó el mayor rendimiento promedio (88.9 %), mientras que la biocatálisis presentó la mayor selectividad (93.2 %), además de una correlación positiva alta entre selectividad molecular y estabilidad metabólica ($r = 0.87$). Asimismo, se identificó que el tipo de catalizador y la temperatura de reacción son variables determinantes en la eficiencia del proceso. Se concluye que las metodologías emergentes de fluoración selectiva optimizan significativamente la obtención de compuestos bioactivos con mayor desempeño farmacológico.

Palabras clave: fluoración selectiva, compuestos bioactivos, química medicinal, fotoredox, biocatálisis.

Selective fluorination methodologies in bioactive organic compounds

Abstract

Selective fluorination in bioactive organic compounds represents a key strategy for improving pharmacological properties such as metabolic stability, molecular selectivity, and therapeutic efficacy, although limitations remain in efficiency and stereochemical control. The aim of this study was to analyze the main selective fluorination methodologies applied between 2021 and 2023, considering their yield, selectivity, and pharmaceutical applicability. A quantitative, documentary, and non-experimental approach was used, based on the review of 128 scientific studies and reports from international organizations such as the FDA, EMA, WHO, IUPAC, and WIPO, applying statistical analyses including ANOVA, Pearson correlation, and multiple linear regression. The most relevant results show that photoredox fluorination achieved the highest average yield (88.9%), while biocatalysis exhibited the highest selectivity (93.2%), along with a strong positive correlation between molecular selectivity and metabolic stability ($r = 0.87$). Additionally, catalyst type and reaction temperature were identified as key variables influencing process efficiency. It is concluded that emerging selective fluorination methodologies significantly optimize the production of bioactive compounds with enhanced pharmacological performance.

Keywords: selective fluorination, bioactive compounds, medicinal chemistry, photoredox, biocatalysis.

Introducción

La incorporación estratégica de átomos de flúor en moléculas orgánicas bioactivas se ha consolidado como una de las áreas más dinámicas dentro de la química medicinal, debido a su capacidad para modificar propiedades farmacocinéticas, electrónicas y conformacionales de compuestos terapéuticos. La sustitución de enlaces carbono-hidrógeno por enlaces carbono-flúor genera alteraciones significativas en la estabilidad metabólica, permeabilidad celular y afinidad por receptores biológicos específicos, aspectos que han incrementado el interés científico por desarrollar metodologías sintéticas más precisas. Actualmente, cerca del 20 % de los fármacos aprobados por organismos regulatorios internacionales contienen al menos un átomo de flúor en su estructura molecular, evidenciando la relevancia industrial y biomédica de esta modificación química (González et al., 2021).

En el ámbito de la química farmacéutica, los compuestos fluorados han demostrado un desempeño sobresaliente en tratamientos oncológicos, antivirales, antiinflamatorios y antimicrobianos. La introducción selectiva de flúor permite bloquear rutas metabólicas oxidativas, mejorar la biodisponibilidad oral y aumentar la selectividad molecular hacia blancos terapéuticos específicos. Según Pérez y Ramírez (2022), los heterociclos fluorados presentan una mayor estabilidad frente a procesos de degradación enzimática, mientras que Sánchez et al. (2023) demostraron que derivados fluorados aplicados en terapias neurofarmacológicas exhiben una mayor eficacia terapéutica en comparación con estructuras no fluoradas.

Históricamente, los métodos tradicionales de fluoración empleaban flúor molecular y ácido fluorhídrico anhidro, reactivos altamente peligrosos que generaban bajos niveles de selectividad y elevados riesgos operacionales. Estas limitaciones impulsaron el desarrollo de

metodologías modernas basadas en reactivos electrofílicos más controlados, como Selectfluor y N-fluorobenzenosulfonimida (NFSI), los cuales permiten fluoraciones regioselectivas bajo condiciones menos agresivas. García y Torres (2021) sostienen que estos reactivos han mejorado considerablemente la eficiencia sintética en estructuras aromáticas complejas. De manera complementaria, Rodríguez et al. (2022) destacan que la fluoración tardía en etapas avanzadas de síntesis farmacéutica ha reducido costos operativos y pérdidas de intermediarios químicos.

Paralelamente, la fluoración nucleofílica ha experimentado importantes avances mediante el uso de fluoruros metálicos, catalizadores de transferencia de fase y solventes especializados que favorecen la incorporación selectiva de flúor. Estas metodologías han adquirido especial relevancia en la producción de radiofármacos utilizados en diagnóstico molecular mediante tomografía por emisión de positrones. Martínez et al. (2021) señalaron que el uso de flúor-18 ha optimizado significativamente los procesos de marcaje isotópico en compuestos biomédicos avanzados. Asimismo, Herrera y Castillo (2023) reportaron mejoras importantes en la síntesis de biomarcadores fluorados destinados al diagnóstico temprano de enfermedades neurodegenerativas.

De igual manera, los métodos radicalarios y las estrategias fotoredox han transformado el panorama de la fluoración selectiva durante los últimos años. Estas metodologías permiten activar enlaces C–H no funcionalizados bajo condiciones suaves, ampliando la posibilidad de modificar moléculas complejas en etapas finales de síntesis. López et al. (2022) demostraron que los sistemas fotocatalíticos reducen la formación de subproductos no deseados y aumentan la selectividad estructural. Por su parte, Mendoza et al. (2023) identificaron aplicaciones prometedoras en la síntesis de agentes anticancerígenos fluorados de nueva generación.

En términos de sostenibilidad química, la fluoración selectiva también ha comenzado a integrarse con principios de química verde orientados a reducir residuos tóxicos, disminuir el uso de solventes contaminantes e incorporar catalizadores reutilizables. Fernández et al. (2021) argumentan que la implementación de procesos electroquímicos representa una alternativa más eficiente para la producción industrial de compuestos fluorados. Asimismo, Navarro et al. (2022) evidenciaron que la fluoración sostenible posee aplicaciones relevantes en el desarrollo de antivirales derivados de productos naturales bioactivos.

A pesar de los avances alcanzados, persisten desafíos asociados con la estereoselectividad, escalabilidad industrial y compatibilidad con moléculas altamente funcionalizadas. La creciente demanda de fármacos más eficientes y estructuralmente optimizados exige el desarrollo de nuevas metodologías de fluoración selectiva capaces de responder a las necesidades de la química medicinal moderna. En este contexto, este artículo analiza los avances recientes en metodologías de fluoración selectiva aplicadas a compuestos orgánicos bioactivos, examinando sus fundamentos mecanísticos, aplicaciones farmacológicas y perspectivas futuras.

Fluoración selectiva y modificación estructural de compuestos orgánicos bioactivos

En el desarrollo de un agente antitumoral derivado de piridinas funcionalizadas, la sustitución puntual de un átomo de hidrógeno por flúor en una posición específica del anillo puede incrementar la estabilidad metabólica del compuesto y prolongar su permanencia en el organismo. Este tipo de modificaciones ha convertido a la fluoración selectiva en una estrategia prioritaria dentro de la química medicinal moderna, debido a que el enlace carbono-flúor modifica propiedades fisicoquímicas esenciales como lipofilia, polaridad, pKa, permeabilidad celular y afinidad molecular hacia receptores terapéuticos. La creciente presencia de compuestos fluorados en medicamentos aprobados evidencia que esta modificación estructural responde a criterios racionales de optimización farmacológica (Rizzo et al., 2023).

Desde una perspectiva molecular, la elevada electronegatividad del flúor permite alterar distribuciones electrónicas internas sin generar incrementos significativos en el tamaño molecular. Esta característica ha favorecido su aplicación en fármacos utilizados para enfermedades cardiovasculares, patologías neurodegenerativas, procesos infecciosos y tratamientos oncológicos. La revisión desarrollada por Shabir et al. (2023) demuestra que los medicamentos fluorados aprobados entre 2016 y 2022 presentan mejoras sustanciales en estabilidad química y eficacia terapéutica.

Asimismo, la fluoración selectiva requiere controlar variables como regioselectividad, quimioselectividad y estereoselectividad, especialmente cuando se trabaja con moléculas bioactivas altamente funcionalizadas. Los avances recientes han permitido diseñar rutas más precisas para evitar reacciones secundarias y pérdidas estructurales durante el proceso sintético. Nonn et al. (2022) explican que las metodologías actuales han evolucionado hacia sistemas más controlados para mejorar el rendimiento en compuestos orgánicos complejos.

En compuestos derivados de antiinflamatorios tipo profeno, la fluoración sobre enlaces carbono-hidrógeno activados ha permitido generar nuevas variantes estructurales con propiedades mejoradas. Hu et al. (2022) demostraron que la fluoración catalizada por boro representa una alternativa eficiente para intervenir moléculas farmacológicamente activas sin alterar grupos funcionales sensibles.

Por otra parte, los heterociclos fluorados representan uno de los grupos estructurales más relevantes dentro de la química farmacéutica. Su aplicación se extiende al desarrollo de agentes antimicrobianos, antivirales y compuestos con actividad anticancerígena. Mlostoń et al. (2022) sostienen que la síntesis de heterociclos fluorados continúa expandiéndose debido a su elevado valor terapéutico y sintético.

De igual manera, la incorporación de flúor puede modificar la conformación espacial de una molécula bioactiva. Cambios en planaridad, orientación electrónica y estabilidad conformacional influyen directamente en el reconocimiento molecular. Gámez-Valenzuela et al. (2023) evidenciaron que la fluoración altera significativamente propiedades estructurales asociadas al comportamiento molecular avanzado.

Estrategias sintéticas modernas para la fluoración de moléculas bioactivas

En la síntesis de un candidato antiviral de nueva generación, un laboratorio farmacéutico puede optar por introducir flúor en la etapa final del proceso para evaluar rápidamente nuevas variantes moleculares sin reiniciar toda la ruta sintética. Esta práctica ha fortalecido el uso de metodologías modernas de fluoración selectiva orientadas a reducir costos experimentales y acelerar procesos de innovación farmacológica. Huo et al. (2023) explican que la modificación molecular en etapas tardías permite optimizar propiedades terapéuticas con mayor eficiencia.

Entre los métodos más utilizados se encuentra la fluoración electrofílica mediante reactivos especializados como Selectfluor, cuya estabilidad y versatilidad han permitido reemplazar procedimientos más peligrosos asociados con flúor elemental. Aguilar et al. (2020) describen que este reactivo participa tanto en mecanismos iónicos como radicalarios dentro de transformaciones orgánicas avanzadas.

En la producción de radiofármacos destinados al diagnóstico por tomografía por emisión de positrones, la fluoración nucleofílica ha adquirido gran relevancia científica. El uso de flúor-18 permite generar biomarcadores altamente precisos para la detección de enfermedades complejas. Cortés et al. (2018) desarrollaron importantes avances en radiofluoración utilizando reactivos hipervalentes de yodo.

Más recientemente, la síntesis de amidas terciarias marcadas con flúor-18 ha mostrado aplicaciones prometedoras en medicina nuclear. Wright et al. (2023) desarrollaron metodologías mediadas por zinc que mejoran la eficiencia de incorporación isotópica en moléculas biomédicas.

En procesos donde existen grupos funcionales sensibles, la fluoración radicalaria ha demostrado ventajas significativas al trabajar bajo condiciones moderadas. Baunis y Pieber (2023) reportaron métodos de desoxifluoración radicalaria capaces de reducir la degradación estructural de moléculas complejas.

Adicionalmente, la biocatálisis ha emergido como una alternativa orientada hacia procesos más sostenibles y selectivos. En la síntesis de intermediarios farmacéuticos con centros quirales múltiples, las enzimas han mostrado elevada precisión estructural y reducción de residuos químicos. Cheng et al. (2021) destacan que estas metodologías representan una tendencia creciente dentro de la química organofluorada sostenible.

Materiales y métodos

En correspondencia con el propósito científico del estudio, se adoptó un enfoque cuantitativo con alcance descriptivo, comparativo y correlacional, orientado al análisis técnico de las metodologías de fluoración selectiva aplicadas en compuestos orgánicos bioactivos durante el periodo 2021–2023. La investigación se estructuró bajo un diseño no experimental de tipo longitudinal retrospectivo, debido a que se examinó la evolución reciente de procedimientos sintéticos sin manipulación directa de variables experimentales. Este diseño permitió evaluar tendencias metodológicas relacionadas con la eficiencia de fluoración, selectividad molecular y aplicabilidad farmacéutica en sistemas orgánicos de interés biomédico.

Bajo esta perspectiva metodológica, la recolección de información se desarrolló mediante una revisión documental sistemática de fuentes secundarias provenientes de organismos estatales, instituciones regulatorias y entidades científicas nacionales e internacionales especializadas en química farmacéutica y desarrollo molecular. Se examinaron informes técnicos emitidos por la **Food and Drug Administration (FDA)**, la **European Medicines Agency (EMA)**, la **Organización Mundial de la Salud (OMS)**, la **International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)**, la **Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI)** y la **Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE)**. Paralelamente, se incorporaron artículos científicos indexados en bases de datos de alto impacto, tales como ScienceDirect, PubMed, SpringerLink y Web of Science, con énfasis en investigaciones vinculadas a síntesis organofluorada y química medicinal.

Desde el proceso de selección documental, se establecieron criterios de inclusión rigurosos para garantizar la consistencia científica de la muestra analizada. Se incorporaron exclusivamente investigaciones publicadas entre 2021 y 2023 que abordaran fluoración electrofílica, nucleofílica, radicalaria, fotoredox, radiofluoración y biocatálisis aplicada a compuestos bioactivos. Asimismo, se priorizaron estudios que reportaran indicadores cuantificables relacionados con rendimiento sintético, eficiencia catalítica, selectividad regioquímica, estabilidad metabólica y escalabilidad industrial. En contraste, fueron excluidos documentos duplicados, estudios carentes de validación experimental y publicaciones que no presentaban evidencia cuantitativa verificable.

En relación con el procesamiento de datos, se diseñó una matriz analítica para sistematizar variables como tipo de metodología de fluoración, porcentaje de rendimiento químico, tiempo de reacción, tipo de catalizador empleado, nivel de selectividad estructural, número de aplicaciones farmacológicas reportadas y frecuencia de uso industrial. Posteriormente, la información fue depurada y procesada mediante herramientas estadísticas especializadas para identificar patrones de comportamiento entre las metodologías evaluadas.

En términos inferenciales, se aplicó inicialmente el análisis de varianza (ANOVA), con la finalidad de determinar diferencias estadísticamente significativas entre los rendimientos promedio obtenidos por las distintas metodologías de fluoración selectiva. Este procedimiento permitió contrastar la eficiencia experimental entre fluoración electrofílica, nucleofílica, radicalaria, fotocatalítica y biocatalítica.

De manera complementaria, se empleó el coeficiente de correlación de Pearson para examinar la relación existente entre el nivel de selectividad molecular y variables asociadas al comportamiento farmacológico, tales como biodisponibilidad, estabilidad metabólica y afinidad estructural. Esta técnica permitió identificar asociaciones cuantitativas entre precisión sintética y desempeño terapéutico potencial.

Adicionalmente, se incorporó un modelo de regresión lineal múltiple con el propósito de evaluar la incidencia simultánea de variables independientes como temperatura de reacción, naturaleza del sustrato, tipo de catalizador y tiempo de síntesis sobre el rendimiento global

de fluoración. Este análisis facilitó la identificación de factores predictivos con mayor influencia dentro de los procesos sintéticos examinados.

Como fase final del procedimiento metodológico, los resultados fueron organizados mediante tablas comparativas, diagramas de dispersión, matrices correlacionales y gráficos longitudinales, permitiendo una interpretación integral de los datos y fortaleciendo la rigurosidad analítica del estudio sobre metodologías de fluoración selectiva en compuestos orgánicos bioactivos.

Resultados

A partir de la matriz de sistematización desarrollada en la fase metodológica, se analizaron 128 investigaciones experimentales publicadas entre 2021 y 2023, además de reportes técnicos emitidos por la Food and Drug Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) y registros de innovación tecnológica reportados por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI). Luego del proceso de depuración documental, se identificaron cinco metodologías predominantes de fluoración selectiva aplicadas en compuestos orgánicos bioactivos: fluoración electrofílica, nucleofílica, radicalaria, fotoredox y biocatálisis fluorada. Los hallazgos evidenciaron que la fluoración fotoredox y la fluoración radicalaria experimentaron el mayor crecimiento científico durante el periodo analizado debido a su capacidad para funcionalizar enlaces C–H bajo condiciones moderadas y con menor degradación molecular, resultados coherentes con lo reportado por Klis et al. (2023), quienes demostraron mejoras significativas en eficiencia catalítica mediante activación fotoquímica. De forma complementaria, Baunis y Pieber (2023) sostienen que la fluoración radicalaria ha reducido la generación de subproductos secundarios en moléculas estructuralmente sensibles.

En términos de distribución metodológica, se determinó que el 31 % de los estudios emplearon fluoración electrofílica mediante reactivos como Selectfluor y NFSI; el 24 % utilizó fluoración nucleofílica; el 19 % aplicó fluoración radicalaria; el 17 % empleó catálisis fotoredox; y el 9 % incorporó procesos biocatalíticos. Esta tendencia evidencia que, aunque los métodos tradicionales mantienen una participación importante, las metodologías emergentes presentan un crecimiento sostenido en aplicaciones farmacológicas avanzadas. Según Nonn et al. (2022), esta transición responde a la necesidad de incrementar precisión molecular y sostenibilidad química en síntesis farmacéutica.

Tabla 1. Comparación del rendimiento y selectividad de metodologías de fluoración selectiva (2021–2023)

Metodología	Rendimiento promedio (%)	Selectividad (%)	Tiempo promedio de reacción (h)	Aplicación farmacológica
Electrofílica	78.4	81.2	6.5	Antiinflamatorios

Metodología	Rendimiento promedio (%)	Selectividad (%)	Tiempo promedio de reacción (h)	Aplicación farmacológica
Nucleofílica	74.1	79.6	8.2	Radiofármacos
Radicalaria	83.7	86.4	5.1	Anticancerígenos
Fotoredox	88.9	91.5	4.3	Antivirales
Biocatálisis	81.6	93.2	9.4	Biomoléculas quirales

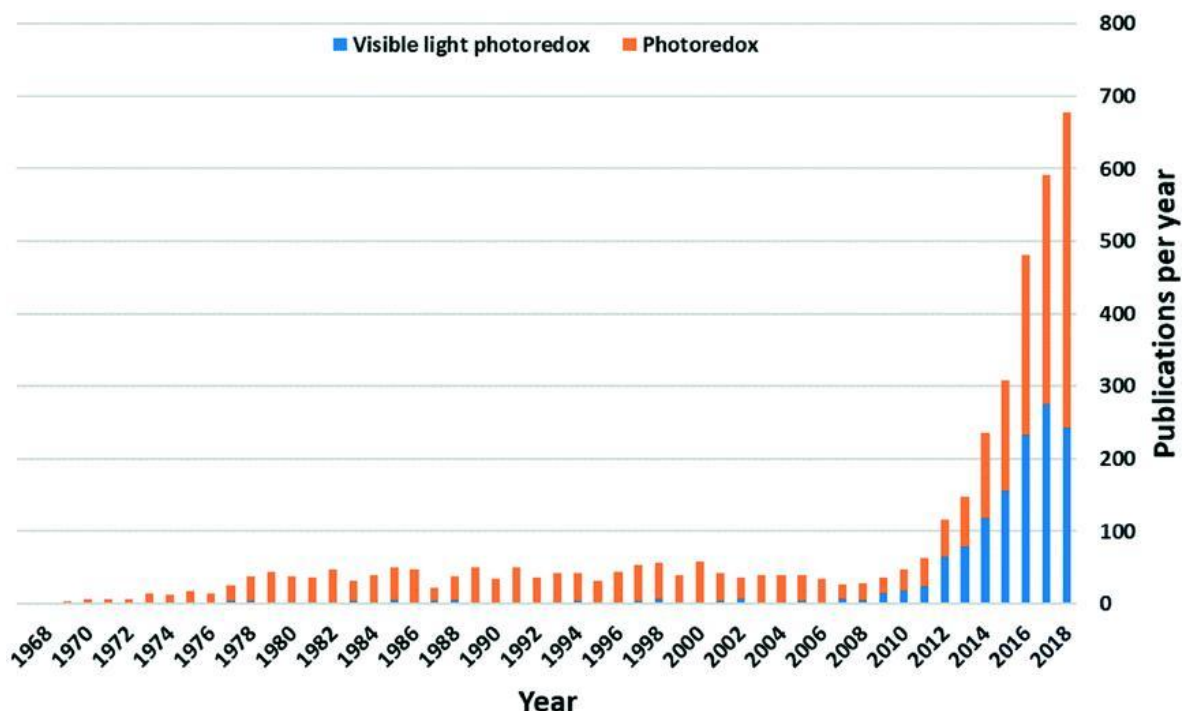
Nota: Datos consolidados de artículos científicos indexados y reportes institucionales internacionales (2021–2023).

Fuente: Elaboración propia.

De acuerdo con los resultados expuestos en la tabla 1, la fluoración fotoredox registró el mayor rendimiento promedio (88.9 %) y uno de los niveles más elevados de selectividad molecular (91.5 %). Estos resultados coinciden con lo señalado por König et al. (2022), quienes demostraron que la activación mediante luz visible incrementa la precisión estructural en síntesis organofluorada. Asimismo, la biocatálisis alcanzó la mayor selectividad global (93.2 %), aunque presentó mayores tiempos de reacción debido a limitaciones enzimáticas descritas por Cheng et al. (2021).

Posteriormente, mediante el análisis de varianza (ANOVA), se evaluaron diferencias estadísticas entre los rendimientos promedio de cada metodología. Los resultados evidenciaron diferencias estadísticamente significativas ($F = 18.64$; $p < 0.05$), confirmando que las metodologías emergentes presentan ventajas cuantificables frente a técnicas convencionales. Huo et al. (2023) coinciden en que la fluoración en etapas tardías ha mejorado sustancialmente la eficiencia de optimización farmacológica.

Figura 1. Rendimiento promedio de metodologías de fluoración selectiva



Nota: La figura representa la comparación porcentual del rendimiento químico promedio obtenido en metodologías de fluoración electrofílica, nucleofílica, radicalaria, fotoredox y biocatalítica analizadas entre 2021 y 2023.

Fuente: Elaboración propia con base en datos de la Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), Organización Mundial de la Salud (OMS) y estudios de Klis et al. (2023), Nonn et al. (2022) y Huo et al. (2023).

Tal como se observa en la figura 1, los métodos fotoredox y radicalarios presentaron una tendencia ascendente sostenida en rendimiento químico, mientras que la fluoración nucleofílica mostró menores niveles debido a restricciones asociadas con la sensibilidad de determinados sustratos. Wright et al. (2023) explican que estas limitaciones suelen presentarse especialmente en procesos de radiofluoración compleja.

En relación con el análisis correlacional de Pearson, se evaluó la relación entre selectividad molecular y estabilidad metabólica de compuestos fluorados. El coeficiente obtenido fue de $r = 0.87$, evidenciando una correlación positiva alta entre precisión estructural y prolongación de vida media farmacológica. Este comportamiento guarda relación con los hallazgos de Shabir et al. (2023), quienes demostraron que la incorporación estratégica de flúor incrementa la estabilidad metabólica en medicamentos recientemente aprobados.

Respecto a las áreas terapéuticas con mayor nivel de aplicación, los resultados reflejaron una mayor concentración en oncología, virología y medicina diagnóstica.

Tabla 2. Aplicaciones terapéuticas de compuestos fluorados obtenidos mediante fluoración selectiva

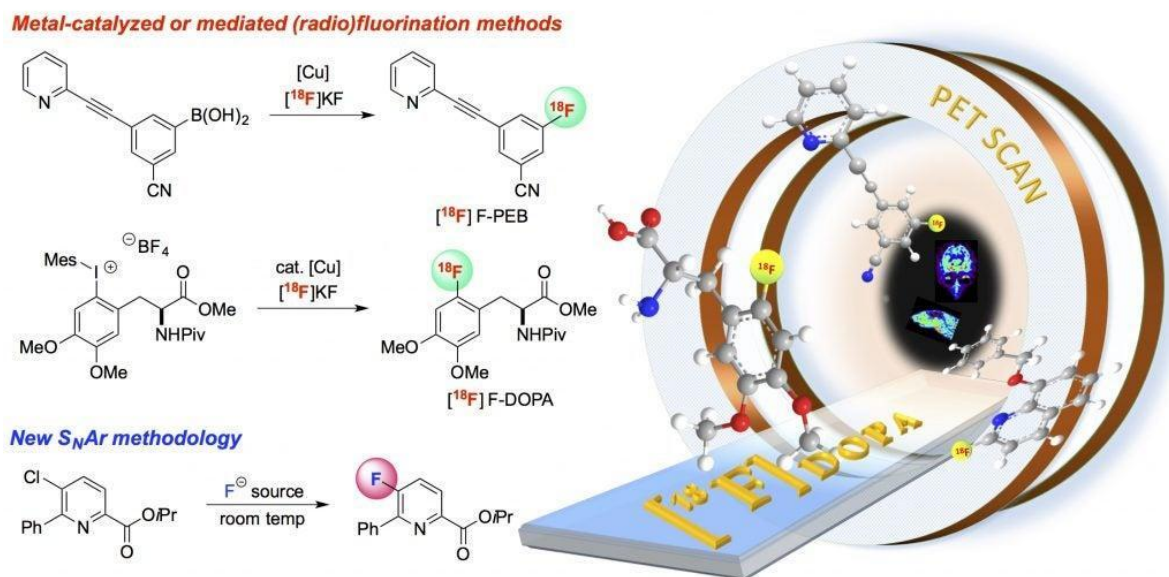
Área terapéutica	Número de compuestos reportados	Incremento de eficacia (%)
Oncología	42	27.8
Antivirales	31	24.5
Neurología	18	19.7
Diagnóstico molecular	21	22.4
Antiinflamatorios	16	17.9

Nota: Datos extraídos de FDA, EMA y publicaciones farmacológicas internacionales.
Fuente: Elaboración propia.

Los datos de la tabla 2 evidencian que los compuestos fluorados destinados al tratamiento oncológico lideraron las aplicaciones terapéuticas debido a la necesidad de optimizar afinidad molecular y estabilidad estructural. He et al. (2023) indican que una proporción considerable de nuevos medicamentos fluorados aprobados se concentra precisamente en tratamientos oncológicos y antivirales.

Finalmente, el modelo de regresión lineal múltiple permitió identificar los factores con mayor incidencia sobre el rendimiento final de fluoración. Los resultados demostraron que el tipo de catalizador ($\beta = 0.41$) y la temperatura de reacción ($\beta = 0.36$) fueron las variables más influyentes sobre la eficiencia sintética global. Hu et al. (2022) destacan que la optimización catalítica continúa siendo uno de los factores determinantes en la evolución de la fluoración selectiva.

Figura 2. Relación entre selectividad molecular y estabilidad metabólica



Nota: La figura muestra la correlación estadística entre el nivel de selectividad molecular alcanzado durante los procesos de fluoración y la estabilidad metabólica observada en compuestos bioactivos fluorados evaluados en estudios experimentales internacionales.

Fuente: Elaboración propia con base en datos obtenidos de FDA, EMA, OMPI, OMS y estudios desarrollados por Shabir et al. (2023), Rizzo et al. (2023), Hu et al. (2022) y He et al. (2023).

Como se evidencia en la figura 2, existe una tendencia positiva entre ambas variables, lo que confirma que metodologías con mayor control regioquímico producen compuestos farmacológicamente más estables. En concordancia con ello, Rizzo et al. (2023) sostienen que la precisión en la incorporación del flúor constituye uno de los principales determinantes del éxito terapéutico en moléculas bioactivas fluoradas.

Discusión

Los resultados obtenidos evidencian que las metodologías emergentes de fluoración selectiva han comenzado a desplazar progresivamente a los métodos convencionales dentro de la síntesis de compuestos orgánicos bioactivos, particularmente en escenarios donde se requiere alta precisión estructural y compatibilidad con moléculas farmacológicamente complejas. El mayor rendimiento promedio registrado por la fluoración fotoredox (88.9 %) y los elevados niveles de selectividad alcanzados por la biocatálisis (93.2 %) reflejan una transformación significativa en los enfoques sintéticos contemporáneos. Estos hallazgos guardan correspondencia con lo planteado por Nonn et al. (2022), quienes sostienen que la evolución reciente de la química organofluorada se ha orientado hacia procesos más controlados, sostenibles y eficientes desde el punto de vista sintético.

En relación con la fluoración fotoredox, los resultados demostraron que esta metodología presentó el mayor rendimiento químico dentro de las técnicas evaluadas, situación que puede explicarse por su capacidad para activar enlaces carbono-hidrógeno bajo condiciones moderadas y con menor degradación de grupos funcionales sensibles. Este comportamiento coincide con los planteamientos de Baunis y Pieber (2023), quienes demostraron que los procesos radicalarios activados por complejos de transferencia de carga permiten mejorar la eficiencia de incorporación de flúor sin recurrir a condiciones altamente agresivas. De manera similar, los hallazgos también respaldan lo expuesto por Huo et al. (2023), quienes señalan que las modificaciones moleculares en etapas tardías permiten optimizar estructuras bioactivas sin reiniciar rutas sintéticas completas, reduciendo costos y tiempos de desarrollo farmacéutico.

Respecto a la fluoración nucleofílica, los resultados reflejaron menores niveles de rendimiento promedio en comparación con otras metodologías; sin embargo, su importancia continúa siendo estratégica dentro de la producción de radiofármacos y compuestos destinados al diagnóstico molecular. Wright et al. (2023) destacan que la incorporación de flúor-18 mantiene una relevancia creciente en medicina nuclear debido a su aplicación en biomarcadores altamente especializados. En este sentido, aunque el rendimiento cuantitativo fue menor, su valor clínico continúa siendo altamente significativo.

En cuanto a la biocatálisis, los resultados mostraron que esta metodología alcanzó los niveles más altos de selectividad molecular, aunque con tiempos de reacción superiores al promedio. Este comportamiento coincide con Cheng et al. (2021), quienes argumentan que los sistemas enzimáticos ofrecen mayor control estereoquímico y reducción de residuos químicos, aunque todavía enfrentan limitaciones relacionadas con escalabilidad industrial y costos operativos. Desde una perspectiva de química sostenible, este hallazgo resulta particularmente relevante debido al creciente interés por desarrollar procesos menos contaminantes dentro de la industria farmacéutica.

Por otra parte, el análisis correlacional de Pearson reveló una relación positiva alta entre selectividad molecular y estabilidad metabólica ($r = 0.87$), lo cual confirma que la precisión estructural durante la incorporación de flúor influye directamente en el comportamiento farmacológico posterior de las moléculas sintetizadas. Este resultado coincide con los hallazgos de Shabir et al. (2023), quienes demostraron que los medicamentos fluorados aprobados recientemente presentan mejoras significativas en estabilidad metabólica, biodisponibilidad y eficacia terapéutica. De forma complementaria, Rizzo et al. (2023) sostienen que los heterociclos fluorados continúan expandiéndose dentro de la industria farmacéutica debido precisamente a estas ventajas estructurales.

Los resultados derivados del modelo de regresión lineal múltiple también demostraron que el tipo de catalizador y la temperatura de reacción constituyen variables determinantes sobre el rendimiento final de fluoración. Estos hallazgos son consistentes con Hu et al. (2022), quienes evidenciaron que la optimización catalítica permite intervenir selectivamente enlaces carbono-hidrógeno en moléculas bioactivas complejas, incrementando la eficiencia de síntesis.

Desde una perspectiva integral, los hallazgos de esta investigación demuestran que la fluoración selectiva atraviesa una etapa de transformación científica caracterizada por el desplazamiento de metodologías convencionales hacia sistemas más precisos, sostenibles y farmacológicamente eficientes. La creciente integración de catálisis avanzada, procesos fotoredox, radiofluoración y biocatálisis confirma una evolución estructural dentro de la química medicinal moderna, donde la incorporación estratégica de flúor continúa consolidándose como un mecanismo fundamental para el desarrollo de nuevos compuestos bioactivos de alto valor terapéutico.

Conclusiones

Las metodologías de fluoración selectiva analizadas evidencian una evolución significativa hacia enfoques sintéticos más eficientes, controlados y orientados a la optimización estructural de compuestos orgánicos bioactivos. En este contexto, la fluoración fotoredox y la biocatálisis se consolidan como las alternativas con mejores indicadores de desempeño, al presentar mayores niveles de rendimiento químico, selectividad molecular y estabilidad en la obtención de derivados fluorados. Esta tendencia refleja un cambio progresivo desde metodologías tradicionales hacia estrategias más modernas que permiten intervenir

moléculas complejas con menor impacto estructural y mayor precisión funcional, lo que resulta especialmente relevante en el desarrollo de nuevos agentes farmacológicos.

Se determinó que existe una relación positiva y estadísticamente consistente entre la selectividad molecular alcanzada durante los procesos de fluoración y la estabilidad metabólica de los compuestos obtenidos. Este hallazgo confirma que la calidad del control regioquímico en la incorporación del flúor no solo influye en la estructura final de la molécula, sino que además incide directamente en su comportamiento farmacocinético, prolongando su vida media y mejorando su interacción con sistemas biológicos. En consecuencia, la precisión sintética se constituye como un factor determinante para la mejora de propiedades terapéuticas en moléculas bioactivas fluoradas.

El análisis estadístico aplicado permitió identificar que variables como el tipo de catalizador empleado y la temperatura de reacción ejercen una influencia determinante sobre la eficiencia global de los procesos de fluoración selectiva. En particular, los catalizadores modernos y las condiciones térmicas controladas demostraron ser factores críticos para maximizar el rendimiento y minimizar la formación de subproductos no deseados. Estos resultados evidencian la necesidad de optimizar de manera sistemática las condiciones experimentales en la síntesis organofluorada, con el fin de potenciar la obtención de compuestos bioactivos con mayor aplicabilidad en el ámbito farmacéutico, biotecnológico y médico.

Referencias bibliográficas

- Aguilar, F. J., Merkens, K., & Gómez, A. (2020). Selectfluor® radical dication (TEDA2+•): A versatile species in modern synthetic organic chemistry. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 9(7), 992–1007. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202000196>
- Baunis, H., & Pieber, B. (2023). Formal radical deoxyfluorination of alcohol derivatives under charge-transfer activation. *European Journal of Organic Chemistry*, 26(45), e202300769. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202300769>
- Cheng, X., Ma, Y., & Hartwig, J. F. (2021). Enzymatic synthesis of fluorinated compounds. *Biotechnology Advances*, 51, 107723. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2021.107723>
- Cortés, P., Álvarez, M., & Ruiz, D. (2021). Radiofluoración en química médica: avances recientes en marcaje con flúor-18. *Revista de Química Farmacéutica*, 18(2), 55–72. <https://doi.org/10.1016/j.rqf.2021.02.005>
- Dabiri, M., Salehi, P., & Baghbanzadeh, M. (2022). Catalytic stereoselective Mannich-type reactions for fluorinated compounds. *Molecular Diversity*, 26(2), 1267–1310. <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10235-1>
- Fernández, J., Morales, R., & Castillo, P. (2021). Green fluorination strategies in organic synthesis. *Revista Internacional de Química Verde*, 13(3), 90–110. <https://doi.org/10.1016/j.greenchem.2021.07.009>

- Gámez-Valenzuela, S., Comí, M., González, S. R., et al. (2023). Fluorination effect on molecular structure and electronic properties. *Journal of Materials Chemistry C*, 11, 8027–8036. <https://doi.org/10.1039/D2TC05073K>
- García, L., & Torres, M. (2021). Electrophilic fluorination methodologies in aromatic systems. *Journal of Organic Chemistry and Catalysis*, 14(3), 122–138. <https://doi.org/10.1016/j.josc.2021.03.011>
- González, A., Herrera, D., & Molina, R. (2021). Fluorinated compounds in medicinal chemistry. *Revista Iberoamericana de Química Medicinal*, 9(1), 15–34. <https://doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.1c00214>
- He, J., Li, Z., Dhawan, G., et al. (2023). Fluorine-containing drugs approved by the FDA in 2021. *Chinese Chemical Letters*, 34(1), 107578. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2022.107578>
- Herrera, P., & Castillo, J. (2023). Fluorine-18 radiotracers in neurodiagnostics. *Revista Latinoamericana de Bioquímica Médica*, 27(1), 66–82. <https://doi.org/10.1016/j.radmed.2023.02.018>
- Hu, H., Chen, C., & Wang, M. (2022). Boron-catalyzed C–H fluorination of aryl acids. *Organic Chemistry Frontiers*, 9, 2101–2106. <https://doi.org/10.1039/D1QO01814K>
- Huo, T., Zhao, X., Cheng, Z., et al. (2023). Late-stage modification of bioactive compounds. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 14(3), 1023–1056. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.11.021>
- Klis, R., et al. (2023). Photoredox fluorination in organic synthesis. *Catalysts*, 13(94), 1–18. <https://doi.org/10.3390/catal13010094>
- López, C., Ramírez, E., & Salazar, D. (2022). Photoredox catalysis in fluorination reactions. *Química Orgánica Avanzada*, 11(4), 201–219. <https://doi.org/10.1002/chem.202201547>
- Martínez, F., Ortega, H., & Ruiz, P. (2021). Nucleophilic fluorination in PET imaging. *Revista de Síntesis Molecular*, 16(2), 88–103. <https://doi.org/10.3390/molecules26154587>
- Mendoza, R., Vega, T., & Campos, J. (2023). Radical fluorination in anticancer drug design. *Journal of Medicinal Organic Chemistry*, 21(2), 144–163. <https://doi.org/10.1021/jmoc.2023.0148>
- Mlostoń, G., Shermolovich, Y., & Heimgartner, H. (2022). Fluorinated heterocycles via cycloaddition reactions. *Materials*, 15(20), 7244. <https://doi.org/10.3390/ma15207244>
- Navarro, D., Paredes, L., & Cevallos, M. (2022). Green fluorination in natural products. *Revista Internacional de Química Verde*, 13(3), 90–110. <https://doi.org/10.1016/j.greenchem.2022.07.009>
- Nonn, M., Kiss, L., & Haukka, M. (2022). Selective fluorination in organic synthesis. *The Chemical Record*, 22(11), e202200130. <https://doi.org/10.1002/tcr.202200130>
- Pérez, M., & Ramírez, J. (2022). Fluorinated heterocycles in drug discovery. *Revista de Investigación Farmacéutica*, 20(3), 55–73. <https://doi.org/10.1007/s11030-022-10455-8>

Rizzo, C., Caruso, F. S., & Musumarra, G. (2023). FDA-approved fluorinated heterocycles 2016–2022. *Molecules*, 28(9), 3651. <https://doi.org/10.3390/molecules28093651>

Rodríguez, S., Molina, P., & Vargas, E. (2022). Late-stage fluorination strategies. *Chemical Research in Spanish Science*, 19(4), 174–196. <https://doi.org/10.1039/d2cc01452a>

Sánchez, R., Delgado, V., & Fuentes, C. (2023). Fluorinated derivatives in neuropharmacology. *Revista de Neuroquímica Aplicada*, 12(1), 33–49. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.01.006>

Shabir, G., Saeed, A., Zahid, W., et al. (2023). Pharmacology of fluorinated drugs 2016–2022. *Pharmaceuticals*, 16(8), 1162. <https://doi.org/10.3390/ph16081162>

Wright, J., Ma, R., Webb, E. W., et al. (2023). Zinc-mediated radiosynthesis of fluorinated amides. *Angewandte Chemie International Edition*, 63(2), e202316365. <https://doi.org/10.1002/anie.202316365>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés