

Áurea Luciana Gaspar Ferreira

NOVOS PROCESSOS DE FLUORAÇÃO EM QUÍMICA FARMACÊUTICA INDUSTRIAL

Dissertação de Mestrado em Química Farmacêutica Industrial, orientada pelo Professor Doutor Jorge António Ribeiro Salvador e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2013



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Dissertação apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para
obtenção do grau de Mestre em Química Farmacêutica Industrial

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao Professor Doutor Jorge António Ribeiro Salvador pelo apoio e disponibilidade demonstrados ao longo da realização deste trabalho.

Às funcionárias da Biblioteca das Ciências da Saúde, principalmente à Rita Guerreiro, à Sandra Lima e à Teresa Martins, pela disponibilização dos artigos científicos solicitados.

Ao meu marido Bruno pelo apoio e motivação constantes.

À minha família pela sua preciosa ajuda e por todo carinho demonstrado.

Às minhas amigas pelo carinho e compreensão manifestados.

RESUMO

O reconhecimento da importância da química organofluorada no âmbito da química medicinal tem sido evidente nas últimas décadas. As substâncias-ativas fluoradas disponíveis no mercado e prescritas na prática clínica, bem como o número crescente de publicações sobre este assunto podem, de facto, comprová-lo. A compreensão dos processos biológicos e o conhecimento dos efeitos do flúor na estrutura e na reatividade das moléculas têm desempenhado um papel muito importante para a utilização do flúor no desenvolvimento de novas moléculas biologicamente ativas. Devido à elevada eletronegatividade deste halogéneo, a introdução estratégica de flúor numa molécula altera geralmente as suas propriedades físico-químicas. Esta dissertação teve, assim, como objetivo a caracterização do *estado da arte* na química organofluorada, designadamente no contexto da química farmacêutica e medicinal, com destaque para os principais processos de fluoração com interesse a nível industrial. Assim, a formação de uma ligação C-F pode ser efetuada recorrendo aos métodos químicos ou aos métodos eletroquímicos. Dentro dos métodos químicos incluem-se o método de fluoração com compostos já fluorados (construção de blocos) e o método de fluoração direta, que envolve a substituição direta do hidrogénio pelo flúor. O último método foi o preferencialmente abordado neste trabalho e requer a utilização de reagentes de fluoração eletrofílicos ou nucleofílicos. Estes reagentes são ambos categorizados em diferentes classes de acordo com a sua natureza química. Na fluoração eletrofílica o flúor atua sobretudo como um eletrófilo ocorrendo transferência da espécie “F⁺” do reagente para um centro rico em eletrões (átomo de carbono do substrato que se pretende fluorar). Os reagentes F-TEDA-BF₄ e NFlTh (sais de N-Fluorquinúclídeo) foram desenvolvidos na década de 90 e encontram-se entre os melhores agentes de fluoração eletrofílica seletiva. São bastante estáveis e fáceis de utilizar na fluoração de diversas classes de compostos, tais como, aromáticos, esteróides, compostos carbonílicos, entre outros. Nas reações de fluoração nucleofílica o flúor atua como um nucleófilo ocorrendo transferência da espécie “F⁻” do reagente para o substrato eletrófilo. Destaca-se o reagente Trifluoreto de enxofre (dietilamina) (1975), que marcou uma nova era nos reagentes de fluoração e conduziu ao desenvolvimento de outros reagentes pertencentes à mesma classe, com reatividades semelhantes mas com melhores propriedades físico-químicas, como por exemplo, o Trifluoreto de enxofre bis(2-metoxietil)amina (1999), o Trifluoreto de enxofre 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilo (2010), os sais de aminodifluorsulfínio (2010), os derivados arílicos do pentafluoreto de enxofre (2010). Estes reagentes mostraram-se eficazes na fluoração de diversas classes de compostos, tais como, álcoois, compostos carbonílicos, epóxidos, ácidos

carboxílicos, entre outros. Tendo em consideração a importância da quiralidade em moléculas bioativas, foi efetuada uma abordagem sucinta a algumas das metodologias utilizadas na síntese enantiosseletiva de moléculas fluoradas. Verificou-se, deste modo, que o controlo de reagentes quirais N-F (sultamas quirais, sulfonamidas quirais, reagentes derivados alcalóides de Cinchona) está, por exemplo, a ser complementado pelo controlo de catalisadores organometálicos (complexos quirais modificados de Dicloro Titânio, de Paládio, entre outros).

O presente trabalho resultou de uma pesquisa bibliográfica efetuada entre 04/02/2012 e 30/06/2013, principalmente na base de dados científica *b-ON*, com os seguintes termos de pesquisa: *fluorine, role, medicinal chemistry, fluorination methods, electrophilic fluorination, nucleophilic fluorination e enantioselective fluorination*.

ABSTRACT

It is recognized that organofluorine chemistry has become a very important field in the medicinal chemistry context in the last decades. In fact, the fluorinated pharmaceuticals available on the market and prescribed in the clinical practice as well as the increasing number of publications about this subject may prove it. An understanding of biological processes together with a knowledge of the effects of fluorine on structure and reactivities of molecules have played important roles in guiding the use of fluorine in drug development. Due to the high electronegativity of this halogen, the strategic introduction of fluorine into a organic molecule usually changes its physicochemical properties. Thus, the aim of this thesis was the characterization of organofluorine chemistry *state of art*, particularly in pharmaceutical and medicinal context, with emphasis on the key fluorination processes for industry. There are two strategies for carbon-fluorine bond formation in organic synthesis: by chemical methods and electrochemical methods. Among the chemical methods, there are two different approaches: the fluorination with already fluorinated compounds (*building blocks*) and the direct fluorination method, which involves the direct substitution of hydrogen by fluorine. The latter was preferably covered in this work and requires the use of electrophilic or nucleophilic fluorinating agents. Both reagents are categorized in different classes according to their chemical nature. Transfer of “F⁺” to an electron-rich center (carbon atom of the substrate) is the fundamental process of electrophilic fluorination. The reagents F-TEDA-BF₄ and NFlTh (*N*-Fluoroquinuclidinium salts) were developed in the 1990 decade and are among the best selective electrophilic fluorinating agents. These reagents are quite stable and easy to use in the fluorination of various classes of compounds, such as aromatics, steroids, carbonyl compounds. In the reactions of nucleophilic fluorination, fluorine acts as a nucleophile, occurring transfer of the “F⁻” species to the electrophile substrate. Noteworthy is the (Diethylamino)sulfur trifluoride - DAST (1975), that initiated a new era in the nucleophilic fluorinating reagents and led to the development of other reagents belonging to the same class with similar reactivity but with better physicochemical properties, such as Bis(2-methoxyethyl)aminosulfur trifluoride (1999), 4-*tert*-Butyl-2,6-dimethylphenylsulfur trifluoride (2010), Aminodifluorosulfonium salts (2010), Arylsulfur pentafluorides (2010). These reagents were effective in the fluorination of various classes of compounds, such as, alcohols, carbonyl compounds, epoxides, carboxylic acids. It is known that chirality is also important in bioactive molecules and some methodologies used in enantioselective fluorination were briefly introduced. It was found that chiral *N*-F agent-controlled, using chiral sultams, chiral sulfonamides or chiral Cinchona alkaloids derivatives,

is being complemented by the control of organometallic catalysts (chiral dichloro titanium complexes, palladium complexes).

This review resulted from a literature search performed between 04/02/2012 and 30/06/2013, mainly in the scientific b-ON database with the following keywords: *fluorine, role, medicinal chemistry, fluorination methods, electrophilic fluorination, nucleophilic fluorination and enantioselective fluorination.*

ABREVIATURAS

Å – Angstrom (1×10^{-10} m)

ADN – Ácido desoxirribonucleico

BrF_3 – Trifluoreto de bromo

BTEA – Brometo de tetraetilamónio

CF_3SiMe_3 – Trimetil(trifluormetilo)silano

$(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{NF}$ – N-Fluorbis[trifluormetil]sulfonilo]imida

CFCl_3 – Fluor-triclorometano

CHCl_3 – Triclorometano ou clorofórmio

CsF – Fluoreto de céσιο

CH_2Cl_2 – Diclorometano

CH_3OH – Metanol

$[\text{C}_8\text{mim}][\text{PF}_6]$ – Hexafluorofosfato de 1-octil-3-metilimidazólio

DAST – Trifluoreto de enxofre (dietilamina)

DEEPHF – Dietiléter/poli(fluoreto de hidrogénio)

DFMBA – N,N-dietil- α,α -difluor-(*m*-metilbenzilo)amina

DMEPHF – Dimetiléter/poli(fluoreto de hidrogénio)

DMF – Dimetilformamida

DMSO – Dimetilsufóxido

ED_{50} – Dose eficaz a 50%

$[\text{EMIM}][\text{OTf}]$ – Trifluormetanossulfonato de 1-etil-3-metilimidazólio

5-FU – 5-Fluorouracilo

FDA – *Food and Drug Administration*

FTBA – Fluoreto de tetrabutílamónio

FTMA – Fluoreto de tetrametilamónio

F-TEDA- BF_4 – 1-clorometilo-4-fluor-1,4-diazonia biciclo[2.2.2]octano-bis(tetrafluorborato)

HF – Ácido fluorídrico

HFA – Ácido fluorídrico anidro

IC_{50} – Concentração inibitória a 50%

KF – Fluoreto de potássio

KHMDS – Hexametildissilazida de potássio

K_i – Constante inibitória

LDA – Diisopropilamida de lítio

LHMDS - Hexametildissilazida de lítio

LiF – Fluoreto de lítio

$\log D$ – Coeficiente de distribuição entre o octanol e a água

$\log P$ – Coeficiente de partição entre o octanol e a água

MeCN ou CH₃CN – Acetonitrilo

NaF – Fluoreto de sódio

NaHMDS – Hexametildissilazida de sódio

NBS – N-Bromosuccinida

NF₃O – Óxido de trifluoramina

NFOBS – N-fluor-o-benzenodissulfonimida

NFSI – N-Fluorbenzenossulfonimida

NFT_h – 1-Fluor-4-Hidróxi-1,4-diazonia biciclo[2.2.2]octano-bis(tetrafluorborato)

nM – Nanomolar (10⁻⁹ M)

$pK_a = -\log K_a = \frac{[[H_3O^+][A^-]]}{[AH]}$; o pK_a de um ácido é o pH no qual se encontra semi-dissociado

pm – Picómetro (1x 10⁻¹² m)

REA – Relações de estrutura-atividade

SF₄ – Tetrafluoreto de enxofre

SNC – Sistema nervoso central

t.a. – Temperatura ambiente

T_{1/2} – Tempo de semi-vida

TFEDMA – 1,1,2,2-Tetrafluoretil-N,N-dimetilamina

THF – Tetrahidrofurano

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura II.1.1 – Comercialização de medicamentos fluorados, de 1957 a 2006, adaptado de Hagmann [3].....	12
Figura II.2.1 – Estruturas de anestésicos voláteis [5].....	14
Figura II.3.1 – Estrutura da Fludrocortisona [1].....	16
Figura II.3.2 – Exemplos de anti-inflamatórios esteróides derivados da Fludrocortisona [8].....	16
Figura II.3.3 – Estrutura do Propionato de Fluticasona [1].....	17
Figura II.4.1 – Exemplos de anti-inflamatórios não esteróides fluorados [8].....	18
Figura II.4.2 – Estrutura do Celecoxib [1].....	18
Figura II.5.1 – Exemplos de antipsicóticos de primeira geração [8].....	19
Figura II.5.2 – Estrutura da Risperidona [1].....	20
Figura II.5.3 – Exemplos de inibidores seletivos da recaptção da serotonina [11].....	21
Figura II.6.1 – Estrutura da enzima HMG-CoA redutase [11].....	22
Figura II.6.2 – Exemplo de uma estatina tipo I e respetiva concentração inibitória [11].....	22
Figura II.6.3 – Exemplos de estatinas tipo II e respetivas concentrações inibitórias [11].....	23
Figura II.7.1 – Estrutura do Ácido Nalidíxico [8].....	24
Figura II.7.2 – Estrutura básica das 4-quinolonas.....	25
Figura II.7.3 – Estruturas da Enoxacina e da Naftiridina [18].....	25
Figura II.7.4 – Exemplos de fluorquinolonas [1,8].....	26
Figura II.8.1 – Moléculas fluoradas inibidoras da bomba de prótons [1].....	27
Figura II.9.1 – Estrutura de um anti-fúngico derivado do imidazol [11].....	28
Figura II.9.2 – Antifúngicos derivados do triazol [11].....	28
Figura II.10.1 – Estrutura de um anti-vírico não nucleósido [19].....	29
Figura II.11.1 – Exemplos de 5-fluorpirimidinas [20].....	30
Figura II.11.2 – Exemplos de inibidores da Topoisomerase [20].....	31
Figura II.11.3 – Exemplos de anti-andrógenos não esteróides fluorados [20].....	31
Figura II.11.4 – Estruturas do Paclitaxel e de um análogo fluorado [21].....	32
Figura III.3.1 – Estruturas do Metotrexato e do análogo fluorado [18].....	43
Figura III.3.2 – Tempos de semi-vida da Prostaciclina e dos análogos fluorados [19].....	45
Figura III.3.3 – Estruturas do Indinavir e dos análogos fluorados [19].....	47
Figura III.3.4 – Agentes adrenérgicos derivados da noraepinefrina (ou noradrenalina) [18].....	47
Figura III.4.1 – Derivados da dihidropirimidinona [23].....	49
Figura III.5.1 – Análogo fluorado da Vitamina D e respetiva forma ativa [23].....	50
Figura IV.2.1 – Fotografias do aparelho eletrolizador desenvolvido por Henry Moissan e do seu diploma de Prémio Nobel, adaptado de Tressaud [32].....	57
Figura IV.2.2 – Representação da variante da reação de Balz-Schiemann, sem isolamento do sal de diazónio [29].....	59
Figura V.3.1 – Reagente <i>N</i> -fluor- <i>N</i> -metilo- <i>p</i> -toluenossulfonamida [51].....	86
Figura V.3.2 – Exemplos de sais derivados do Triflato de <i>N</i> -Fluorpirídínio [58].....	92
Figura V.3.3 – Exemplos de outros sais de <i>N</i> -Fluorpirídínio [30].....	92
Figura V.3.4 – Estrutura do F-TEDA-BF ₄ ou Selectfluor [®] [60].....	94
Figura V.3.5 – Estrutura genérica dos compostos 1–alquilo-4-fluor-1,4-diazonia biciclo[2.2.2]octano-2X ⁻ [52]..	95
Figura V.3.6 – Estrutura do NFluor ou Accufluor [®] [69].....	100
Figura VI.2.1 – Estrutura do poli(vinilpiridínio)/polifluoreto de hidrogénio [29].....	106
Figura VI.3.1 – Estruturas de reagentes nucleofílicos derivados da DAST [78,80].....	112
Figura VI.3.2 – Estruturas dos reagentes nucleofílicos XtalFluor [®] [93].....	119
Figura VI.4.1 – Estruturas de reagentes α -fluoramidas.....	128
Figura VI.4.2 – Estrutura do reagente DFMBa [104].....	131
Figura VI.6.1 – Representação de diferentes fontes de flúor: (a) Flúor do FTBA ou de fluoretos metálicos (FM)/ éteres coroados – atua como uma base e um nucleófilo fortes. (b) Flúor hidratado em água: flúor inerte – não é básico nem nucleofílico [109].....	136
Figura VI.6.2 – Estruturas de reagentes de fluoreto de tetraalquilamónio [78].....	137
Figura VII.2.1 – Estrutura de sulfonamidas quirais <i>N</i> -F [121].....	147
Figura VII.2.2 – Estruturas do Selectfluor [®] e dos derivados alcalóides de Cinchona [118].....	148
Figura VII.2.3 – Estruturas dos reagentes combinados NF-DHQB.BF ₄ e NF-DHQDA.BF ₄ [118].....	149
Figura VII.2.4 – Estruturas dos reagentes combinados - derivado alcalóide de Cinchona e Selectfluor [®] [123]..	150
Figura VII.3.1 – Estruturas dos catalisadores complexos quirais de TiCl ₂ (TADDOLato) [124].....	150
Figura VII.3.2 – Estruturas de catalisadores complexos quirais de paládio [125].....	151

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema II.3.1 – Preparação de um 9 α -fluoresteróide por abertura do anel epóxido [8].....	15
Esquema II.6.1 – Desenvolvimento do Ezetimibe, um inibidor da absorção do colesterol [11].....	24
Esquema III.2.1 – Mecanismo de ação do 5-FU que conduz ao bloqueio da síntese da Timidina [19].....	39
Esquema IV.2.1 – Representação do <i>Processo de Swartz</i> [4].....	59
Esquema IV.2.2 – Processo de síntese do Freon [®] 12 [4].....	60
Esquema IV.2.3 – Reação de formação de 5'-FDA a partir de SAM e F ⁻ , catalizada pela enzima de fluoração 5'-FDAS [31].....	62
Esquema IV.3.1 – Síntese de uma α,α -difluormetilcetona arílica com recurso a um bloco de construção [35]...64	64
Esquema IV.3.2 – Exemplo da utilização do método de construção de blocos na síntese de moléculas orgânicas fluoradas [28].....	64
Esquema IV.3.3 – Preparação de monofluor- e difluor-cetonas usando o reagente eletrofílico Óxido de trifluoramina (NF ₃ O) [36].....	66
Esquema IV.3.4 – Trifluormetilação de uma α -cetoamida com o reagente nucleofílico Trimetil(trifluormetilo)silano (CF ₃ SiMe ₃ - reagente de <i>Ruppert-Prakash</i>), catalisada por Fluoreto de Tetrabutilamónio (FTBA) em THF [37].....	66
Esquema IV.3.5 – Reação de perfluoração eletroquímica [40].....	67
Esquema IV.3.6 – Preparação do reagente de Olah [41].....	68
Esquema IV.3.7 – Mecanismo genérico de uma reação de fluoração eletroquímica parcial de uma olefina [39].....	69
Esquema IV.3.8 – Fluoração eletroquímica parcial do estireno [39].....	69
Esquema IV.3.9 – Fluoração eletroquímica parcial do butadieno [39].....	69
Esquema IV.3.10 – Fluoração eletroquímica parcial de um éster α,β -insaturado [43].....	70
Esquema IV.3.11 – Fluoração eletroquímica parcial de álcoois com <i>n</i> -C ₄ F ₉ SO ₂ F-NR ₃ (HF) ₃ -NR ₃ [44].....	70
Esquema IV.3.12 – Fluoração eletroquímica seletiva da fenatrolina num líquido iónico [45,46].....	71
Esquema IV.3.13 – Fluoração eletroquímica seletiva do 4-fluorfenilacetoneitrilo num líquido iónico (reagente de Olah) [45,47].....	71
Esquema IV.3.14 – Fluoração eletroquímica seletiva na presença de um sistema de 2 líquidos iónicos [45]...72	72
Esquema IV.3.15 – Representação de alcanos cíclicos perfluorados [49].....	73
Esquema IV.3.16 – Reação de perfluoração de poliéteres parcialmente fluorados [48].....	74
Esquema IV.3.17 – Mecanismo genérico do ataque nucleofílico do substrato ao F ₂ [48].....	75
Esquema IV.3.18 – Síntese industrial do 5-fluorouracilo por fluoração seletiva direta [28].....	75
Esquema IV.3.19 – Fluoração seletiva direta de um esteróide [29].....	76
Esquema V.2.1 – Reação de fluoração eletrofílica com CF ₃ OF [30].....	82
Esquema V.2.2 – Reação de fluoração eletrofílica com AcOF [29].....	83
Esquema V.3.1 – Mecanismo genérico de fluoração eletrofílica recorrendo aos reagentes de sais de amónio quaternários [51].....	83
Esquema V.3.2 – Síntese do reagente <i>N</i> -Fluorbis(trifluormetil)sulfonilo]imida [51,53].....	85
Esquema V.3.3 – Síntese genérica das <i>N</i> -Fluor- <i>N</i> -alquilsulfonamidas [54].....	86
Esquema V.3.4 – Preparação do reagente <i>N</i> -Fluorobenzenossulfonimida (NFSI) [55].....	87
Esquema V.3.5 – Síntese do reagente <i>N</i> -fluor- <i>o</i> -benzenodissulfonimida (NFOBS) [56].....	88
Esquema V.3.6 – Síntese de sais derivados do 2-Sulfonato- <i>N</i> -Fluorpiridínio [57].....	90
Esquema V.3.7 – Reação de fluoração do Naftol com um sal derivado do 2-Sulfonato <i>N</i> -Fluorpiridínio- [57]91	91
Esquema V.3.8 – Síntese do Triflato de <i>N</i> -Fluorpiridínio [58].....	91
Esquema V.3.9 – Síntese de sais de <i>N,N'</i> -Difluorbipiridínio [59].....	93
Esquema V.3.10 – Síntese de sais de <i>N</i> -Fluorquinuclídínio [60].....	93
Esquema V.3.11 – Processo de síntese do F-TEDA-BF ₄ [60].....	94
Esquema V.3.12 – Síntese do Propionato de Fluticasona [1,62].....	96
Esquema V.3.13 – Fluoração do <i>p</i> -xileno com F-TEDA-BF ₄ [60].....	96
Esquema V.3.14 – Fluoração de um composto β -dicarbonílico com F-TEDA-BF ₄ [60].....	96
Esquema V.3.15 – Fluoração de um reagente de Grignard com F-TEDA-BF ₄ [60].....	97
Esquema V.3.16 – Fluoração de um alceno com F-TEDA-BF ₄ [60].....	97
Esquema V.3.17 – Fluoração de uma amina alifática com F-TEDA-BF ₄ [61].....	97
Esquema V.3.18 – Fluoração de um trifenilo-alceno com NFlth [69].....	100
Esquema V.3.19 – Síntese de uma α,α - difluorcetona por fluoração de um alceno com o Accufluor [®] ou com o Selectfluor [®] [52].....	101
Esquema V.3.20 – Síntese de 5-fluor-2,4-diariltiazol por fluoração com o Accufluor [®] ou com o Selectfluor [®] [73].....	102
Esquema VI.2.1 – Reação de fluoração de um análogo do ácido chiquímico com o Reagente de Olah [30].....	106
Esquema VI.2.2 – Síntese do composto 1,2,2-trifenilo-2-fluoretanona com o Reagente de Olah [76].....	107

Esquema VI.2.3 – Reação de fluoração de um epóxido (Bn = grupo benzil = C ₆ H ₅ CH ₂) [74].....	107
Esquema VI.3.1 – Reações de fluoração com SF ₄ : a) álcoois; b) ácidos carboxílicos; c) aldeídos; d) cetonas [77]	109
Esquema VI.3.2 – Mecanismo genérico de uma reação de fluoração de um álcool com SF ₄ [78]	110
Esquema VI.3.3 – Síntese do reagente Trifluoreto de enxofre (dietilamina) [30].....	110
Esquema VI.3.4 – Síntese do reagente Trifluoreto de enxofre bis(2-metoxietil)amina [29].....	112
Esquema VI.3.5 – Mecanismo simplificado de fluordesoxigenação de álcoois por reagentes de trifluoreto de enxofre dialquilamina [30].....	113
Esquema VI.3.6 – Métodos de síntese do Fluolead [®] e de outros derivados arílicos do trifluoreto de enxofre [90].....	116
Esquema VI.3.7 – Síntese do XtalFluor-E [®] a partir da N,N-Dietiltrimetilsililamina [93].....	119
Esquema VI.3.8 – Síntese do XtalFluor-E [®] a partir do reagente DAST, com recurso a ácidos fortes [93].....	119
Esquema VI.3.9 – Métodos de síntese dos derivados arílicos de clorotetrafluoreto de enxofre [96].....	124
Esquema VI.3.10 – Métodos de síntese de compostos arílicos bis- e tri-clorotetrafluoreto de enxofre [96]....	124
Esquema VI.3.11 – Conversão dos compostos ArSF ₄ Cl em compostos ArSF ₅ com ZnF ₂ [96]	125
Esquema VI.3.12 – Conversão do PhSF ₄ Cl em PhSF ₅ com ácido fluorídrico anidro [96]	125
Esquema VI.3.13 – Conversão do PhSF ₄ Cl em PhSF ₅ com o reagente HF-piridina [96].....	125
Esquema VI.3.14 – Conversão dos compostos ArSF ₄ Cl em compostos ArSF ₅ com SbF ₃ / SbF ₅ ou SbCl ₅ [96]..	126
Esquema VI.3.15 – Conversão dos compostos [Ar(SF ₄ Cl) _n , n=2,3] em compostos [Ar(SF ₅) _n , n=2,3] com SbF ₅ [96].....	126
Esquema VI.4.1 – Preparação do reagente TFEDMA [99].....	128
Esquema VI.5.1 – Reação de desoxifluoração do 4-fenil fenol com PhenoFluor [™] , em tolueno [107].....	133
Esquema VI.6.1 – Mecanismo da reação de eliminação de Hofmann em condições anidras [78]	137
Esquema VI.6.2 – Síntese de FTBA Anidro [111]	138
Esquema VI.6.3 – Síntese de 2-(3-fluorpropoxi)naftaleno com CsF, num álcool terciário [109].....	141
Esquema VII.2.1 – Síntese do reagente (-)- N-fluor-2,10-canforsultama [119]	146
Esquema VII.2.2 – Síntese do reagente (+)-N-fluor-2,10-(2-metilcanforsultama) [119].....	146
Esquema VII.2.3 – Síntese do enantiômero (-)-etil-1-fluor-oxociclopentanocarboxilato [119].....	146
Esquema VII.2.4 – Síntese do reagente (-)- N-fluor-2,10-(3,3-diclorocanforsultama) [120].....	147
Esquema VII.2.5 – Síntese do (S)- 2-fluor-2-metil-1-tetralona [120].....	147
Esquema VII.2.6 – Síntese do 2-fluor-2-benzilo-1-tetralona [121]	148
Esquema VII.2.7 – Síntese do (R)-2-benzilo-2-fluorindanona [118].....	149
Esquema VII.2.8 – Síntese do (S)-2-etil-2-ciano-2-fluor-p-tolilo acetato [118].....	149
Esquema VII.3.1 – Fluoração enantiosseletiva eletrofílica de um β-cetoéster catalisada por um complexo quiral TiCl ₂ (TADDOLato) [124].....	151
Esquema VII.3.2 – Fluoração enantiosseletiva eletrofílica de um β-cetoéster catalisada por um complexo quiral de paládio [125].....	152

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela II.1.1.1 – Medicamentos fluorados mais vendidos nos EUA em 2011 (Top 60)	33
Tabela III.3.1 – Efeito da introdução do flúor nos valores de pKa [19].....	41
Tabela III.3.2 – Valores de pKa de indóis de piperidina, de piperazina e de 4-fluoropiperidina [24].....	42
Tabela III.3.3 – Efeito da introdução do flúor na lipofilicidade (log P) [19].....	44
Tabela IV.3.1 – Dados termodinâmicos para o processo de fluoração do metano [49]	73
Tabela IV.3.2 – Efeito dos grupos dadores de elétrons (GDE) e dos grupos atratores de elétrons (GAE) na conversão e no rendimento das reações de fluoração direta de aromáticos [48, 50].....	77
Tabela V.3.1 – N-Fluorperfluoralquilsulfonimidas [53].....	85
Tabela V.3.2 – Reações de fluoração com NFSI [55].....	87
Tabela V.3.3 – Reações de fluoração de Enolatos e Carbaniões com NFOBS, em éter [56].....	89
Tabela V.3.4 – Reações de fluoração com F-TEDA-BF ₄	98
Tabela V.3.5 – Reações de fluoração com NFT _h	100
Tabela VI.2.1 – Reações de fluoração com DMEPHF (Me ₂ O.5HF) [75].....	108
Tabela VI.2.2 – Reações de bromofluoração de alcenos com DEEPHF (Et ₂ O.5HF) [75]	108
Tabela VI.3.1 – Reações de fluoração com o reagente DAST	111
Tabela VI.3.2 – Reações de fluoração com Deoxofluor [®]	113
Tabela VI.3.3 – Reações de fluoração com Fluolead [®]	116
Tabela VI.3.4 – Reações de fluoração com XtalFluor-E [®] e XtalFluor-M [®] [93]	120
Tabela VI.3.5 – Reações com XtalFluor-E [®]	122
Tabela VI.3.6 – Reações de fluoração com PhSF ₄ Cl [98].....	127

Tabela VI.4.1 – Reações de fluoração com TFEDMA.....	129
Tabela VI.4.2 – Reações de fluoração com DFMBBA	131
Tabela VI.5.1 – Reações de fluoração com PhenoFluor™	133
Tabela VI.6.1 – Reações de fluoração com FTBA Anidro	138
Tabela VI.6.2 – Reações de fluoração com Fluoreto de Potássio	139
Tabela VI.6.3 – Reações de fluoração com BrF ₃	142

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS	I
RESUMO	III
ABSTRACT	V
ABREVIATURAS	VII
ÍNDICE DE FIGURAS	IX
ÍNDICE DE ESQUEMAS	X
ÍNDICE DE TABELAS	XI
ÍNDICE GERAL	XIII
CAPÍTULO I	I
I. INTRODUÇÃO	3
I.1. OBJETIVO DO TRABALHO	3
I.2. A QUÍMICA DO FLÚOR NO CONTEXTO DA QUÍMICA MEDICINAL	4
I.3. ESTRUTURA DO TRABALHO	7
CAPÍTULO II	9
II. MOLÉCULAS FLUORADAS BIOLÓGICAMENTE ATIVAS	11
II.1. INTRODUÇÃO	11
II.2. ANESTÉSICOS GERAIS VOLÁTEIS (ANESTÉSICOS INALATÓRIOS)	13
II.3. ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTERÓIDES	15
II.4. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES (AINES)	17
II.5. MOLÉCULAS COM ATIVIDADE NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL	18
II.5.1 Antipsicóticos (neurolépticos).....	19
II.5.2 Antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS)	20
II.6. MOLÉCULAS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES (HIPERCOLESTEROLÉMIA)	21
II.6.1 Inibidores da enzima 3-Hidróxi-3-Metilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase)	22
II.6.2 Inibidores da absorção de colesterol.....	23

II.7. AGENTES ANTIBACTERIANOS: FLUORQUINOLONAS.....	24
II.8. AGENTES COM ATIVIDADE NO APARELHO DIGESTIVO	27
II.9. AGENTES ANTIFÚNGICOS	27
II.10. AGENTES ANTIVÍRICOS	29
II.11. AGENTES ANTI-TUMORAIS.....	29
II.11.1 Inibidores da Timidilato Sintetase (TS)	29
II.11.2 Inibidores da Topoisomerase	30
II.11.3 Anti-andrógenos.....	31
II.11.4 Análogos fluorados de anti-tumorais de origem natural	32
II.12. CONCLUSÃO	32
CAPÍTULO III	35
III. O PAPEL DO FLÚOR NA QUÍMICA FARMACÊUTICA E MEDICINAL.....	37
III.1. INTRODUÇÃO	37
III.2. SUBSTITUIÇÃO DO H PELO F: EXPLORAÇÃO DA REATIVIDADE ORTOGONAL	38
III.2.1 Reatividade ortogonal do F ⁺ vs H ⁺	38
III.2.2 Reatividade ortogonal do F ⁻ vs H ⁻	39
III.3. PERTURBAÇÕES ELETRÓNICAS INDUZIDAS PELO FLÚOR NAS FUNÇÕES ADJACENTES	40
III.3.1 Efeitos sobre os grupos carbonilo	40
III.3.2 Alteração do <i>pKa</i>	40
III.3.3 Modelação da lipofilicidade.....	43
III.3.4 Efeitos da introdução do flúor na estabilidade hidrolítica	45
III.3.5 Alteração da conformação das moléculas	45
III.3.6 Efeito de um dipolo forte	47
III.4. SUBSTITUIÇÕES ISOSTÉRICAS BASEADAS NA INTRODUÇÃO DE FLÚOR	48
III.4.1 CHF e CF ₂ como substituintes do O.....	48
III.4.2 CF ₂ como substituinte do OH.....	48
III.4.3 Orto-difluor aril como substituinte do NO ₂	48
III.5. MELHORIA DA ESTABILIDADE METABÓLICA.....	49
III.5.1 Substituição alifática C-F	50
III.5.2 Substituição aromática C-F.....	51
III.6. AUMENTO DA AFINIDADE DE LIGAÇÃO	51
III.7. CONCLUSÃO	51
CAPÍTULO IV	53
IV. INTRODUÇÃO AOS PROCESSOS DE FLUORAÇÃO	55
IV.1. INTRODUÇÃO	55

IV.2. O DESENVOLVIMENTO DA QUÍMICA ORGANOFLUORADA	56
IV.2.1 Conversão de Cl em F por utilização do reagente trifluoreto de antimônio (SbF ₃), por Frédéric Swarts (1892)	58
IV.2.2 Introdução seletiva do flúor em compostos aromáticos desenvolvida por Balz e Schiemann (1927)	59
IV.2.3 Invenção dos primeiros compostos fluorclorocarbonetos (CFC's), comercializados como Freons [®] por Thomas Midgley, Jr. (1928)	60
IV.2.4 Descoberta do politetrafluoretileno (PTFE, Teflon [®]) por Roy Plunkett (1938)	60
IV.2.5 O Projeto de Manhattan durante a II Guerra Mundial	60
IV.2.6 Publicação do modelo de Molina-Rowland sobre a destruição da camada de ozono por compostos clorofluorcarbonetos, CFC's (1974)	61
IV.2.7 Isolamento da primeira enzima de fluoração por O'Hagan (2003)	61
IV.3. SÍNTESE DE MOLÉCULAS FLUORADAS	62
IV.3.1 Métodos químicos	63
IV.3.1.1 Método de construção de blocos	63
IV.3.1.2 Fluoração direta	65
IV.3.2 Métodos eletroquímicos	66
IV.3.2.1 Perfluoração eletroquímica	67
IV.3.2.2 Fluoração eletroquímica parcial	68
IV.3.2.3 Fluoração eletroquímica em líquidos iônicos	70
IV.3.3 Perfluoração	72
IV.3.3.1 Fluoração direta com flúor elementar	73
IV.3.4 Fluoração Seletiva Direta (FSD)	75
IV.3.4.1 Substituição Eletrofílica Aromática	76
IV.4. CONCLUSÃO	77
CAPÍTULO V	79
V. FLUORAÇÃO ELETROFÍLICA	81
V.1. INTRODUÇÃO	81
V.2. REAGENTES ORGANOFLUORÓXI	82
V.3. REAGENTES N-F	83
V.3.1 Reagentes neutros (R ₂ NF)	84
V.3.1.1 N-Fluorperfluoralquilsulfonimidás [R _f SO ₂ N(F)SO ₂ R' _f]	84
V.3.1.2 N-Fluor-N-alquilsulfonamidás [RSO ₂ N(F)R']	86
V.3.1.3 N-Fluorbenzenossulfonimida [(PhSO ₂) ₂ NF]	87
V.3.1.4 N-Fluor-o-Benzenodissulfonimida [Ph(SO ₂) ₂ NF]	88
V.3.2 Reagentes de sais de amônio quaternários (R ₃ N ⁺ F A ⁻)	89
V.3.2.1 Sais de 2-Sulfonato- N-Fluorpiridíneo [[PiF] ⁺ SO ₃ ⁻]	90
V.3.2.2 Sais de Triflato de N-Fluorpiridíneo [[PiF] ⁺ OTf ⁻]	91
V.3.2.3 Outros Sais de N-Fluorpiridíneo	92
V.3.2.4 Sais de N,N'-Difluorbipiridíneo	92
V.3.2.5 Sais de N-Fluorquinuclídíneo: F-TEDA-BF ₄ (Selectfluor [®]) e derivados	93
V.3.2.6 Sais de N-Fluorquinuclídíneo: NFlTh ou Accufluor [®]	99
V.4. CONCLUSÃO	102
CAPÍTULO VI	103
VI. FLUORAÇÃO NUCLEOFÍLICA	105

VI.1. INTRODUÇÃO	105
VI.2. REAGENTES HF	105
VI.2.1 Reagente de Olah (PPHF) e derivados	105
VI.2.2 Complexos de Éteres Dialquilícos/Poli(flureto de Hidrogénio) ($R_2O/[HF]_n$)	107
VI.3. REAGENTES SF	109
VI.3.1 Tetrafluoreto de enxofre (SF_4).....	109
VI.3.2 Trifluoreto de enxofre (dietilamina) (<i>DAST</i> , Et_2NSF_3)	110
VI.3.3 Trifluoreto de enxofre bis(2-metoxietil)amina [Deoxofluor [®] , $(CH_3OCH_2CH_2)_2NFS_3$]	112
VI.3.4 Trifluoreto de enxofre 4- <i>terc</i> -butil-2,6-dimetilfenilo (Fluolead [®]).....	115
VI.3.5 Tetrafluorborato de Dietilaminodifluorsulfíno (XtalFluor-E [®]) e Tetrafluorborato de Morfolinodifluorsulfíno (XtalFluor-M [®]).....	118
VI.3.6 Derivados arílicos de Pentafluoreto de enxofre ($ArSF_5$)	123
VI.4. REAGENTES α-FLUORAMINAS	128
VI.4.1 1,1,2,2-Tetrafluoretil- <i>N,N</i> -dimetilamina (TFEDMA).....	128
VI.4.2 <i>N,N</i> -dietil- α,α -difluor-(<i>m</i> -metilbenzilo)amina (DFMBA).....	130
VI.5. REAGENTE PHENOFLUORTM ($C_{27}H_{36}F_2N_2$)	132
VI.6. FLUORETOS METÁLICOS E FLUORETOS DE TETRAALQUILAMÓNIO	135
VI.6.1 Fluoreto de Tetrabutilamónio Anidro (“Naked Fluoride”)	136
VI.6.2 Fluoreto de Potássio (KF).....	139
VI.6.3 Fluoreto de Césio (CsF)	141
VI.6.4 Trifluoreto de Bromo (BrF_3).....	141
VI.7. CONCLUSÃO	142
CAPÍTULO VII	143
VII. FLUORAÇÃO ENANTIOSSELETIVA	145
VII.1. INTRODUÇÃO	145
VII.2. CONTROLO DE REAGENTES QUIRAIS N-F	145
VII.2.1 Sultamas quirais	145
VII.2.2 Sulfonamidas quirais	147
VII.2.3 Reagentes derivados Alcalóides de Cinchona	148
VII.3. CONTROLO DE CATALISADORES	150
VII.3.1 Catalisadores organometálicos.....	150
VII.4. CONCLUSÃO	152
CAPÍTULO VIII	155
VIII. CONCLUSÕES	157
BIBLIOGRAFIA	161

CAPÍTULO I

I. INTRODUÇÃO

I.1. OBJETIVO DO TRABALHO

Hoje em dia encontram-se disponíveis no mercado farmacêutico várias moléculas biologicamente ativas, que possuem um ou mais átomos de flúor na sua estrutura. Estima-se aliás que cerca de 15 a 20% das substâncias-ativas prescritas na prática clínica comum sejam fluoradas [1].

O crescente interesse pela síntese e utilização dos compostos fluorados em formulações farmacêuticas está relacionado com a atividade biológica inerente a estes compostos. Por outro lado, a fluoração de compostos com atividade biológica já conhecida altera os processos de absorção, distribuição e interação com os recetores na medida em que contribui normalmente para uma melhoria da estabilidade metabólica desses compostos e permite modelar as suas propriedades físico-químicas, como a lipofilicidade ou a basicidade. A introdução de flúor num composto pode ainda exercer um efeito substancial na conformação da molécula e, nesse sentido, cada vez mais, o flúor é usado para melhorar a afinidade de ligação para a proteína alvo [2].

O *design* e o desenvolvimento de moléculas fluoradas aumentaram significativamente nas últimas décadas e foram acompanhados pelo desenvolvimento de novos reagentes e de novos processos de fluoração que têm permitido a introdução, cada vez mais seletiva, do flúor nas moléculas [3].

O objetivo desta dissertação é pois caracterizar o *estado da arte* na química organofluorada, designadamente no contexto da química farmacêutica e medicinal, com destaque para os principais processos de fluoração com interesse a nível industrial. De salientar que os processos relacionados com a trifluormetilação não foram incluídos no objeto de estudo desta dissertação. O presente trabalho resultou de uma pesquisa bibliográfica efetuada entre 04/02/2012 e 30/06/2013, principalmente na base de dados científica *b-ON*. Através desta base de dados foi possível encontrar diferentes publicações periódicas sobre este tema, com destaque para a *Elsevier Science Direct* (*Journal of Fluorine Chemistry*, *Tetrahedron*, *Tetrahedron Letters*), para o *Journal of Organic Chemistry* e para o *Journal of American Chemical Society*. A

revisão bibliográfica foi orientada sobretudo para a análise de artigos científicos publicados nas últimas duas décadas, relacionados com moléculas fluoradas biologicamente ativas, com as características físico-químicas dessas moléculas, com processos de fluoração eletrofílica, nucleofílica e fluoração enantiosseletiva. Os principais termos de pesquisa utilizados foram: *fluorine, role, medicinal chemistry, fluorination methods, electrophilic fluorination, nucleophilic fluorination e enantioselective fluorination*.

1.2. A QUÍMICA DO FLÚOR NO CONTEXTO DA QUÍMICA MEDICINAL

A Química do Flúor constitui efetivamente um campo da ciência de elevado interesse, não só pelos desafios que representa a nível de síntese mas sobretudo devido às relações únicas de estrutura-atividade (REA) observadas nos compostos que contêm flúor [4].

Embora o flúor seja um dos elementos mais comuns na crosta terrestre, a concentração de flúor na superfície da água é baixa (devido à elevada energia de solvatação do ião fluoreto na água) e os metabolitos naturais fluorados são muito raros [5]. Por esse motivo, desde o final da década de 1940 que alguns químicos orgânicos se direcionaram para o desenvolvimento de novos métodos que permitissem a introdução do flúor em compostos orgânicos. Refira-se que a maioria dos métodos utilizados para incorporar outros halogéneos em moléculas não são adequados à síntese de moléculas fluoradas [4].

Tendo em consideração que o flúor é o elemento mais eletronegativo, a sua introdução numa molécula pode alterar a distribuição eletrónica da mesma, o que, por sua vez, pode ter impacto nos valores de pK_a , na reatividade química e na estabilidade dos grupos funcionais vizinhos. O flúor pode reduzir o grau de basicidade dos compostos, conduzindo a uma melhor permeação da molécula através das membranas e portanto, pode contribuir para um aumento substancial da sua biodisponibilidade [2].

Pode ser necessário um grupo fortemente básico para a ligação ao alvo molecular, contudo tal pode afetar a biodisponibilidade devido à diminuição da capacidade desse grupo atravessar as biomembranas. Por esse motivo, é importante que exista um equilíbrio no grau de basicidade aquando do desenvolvimento de novas substâncias-ativas. Por outro lado, é também necessária uma elevada lipofilicidade de modo a permitir uma boa afinidade de ligação ao recetor [2].

A natureza singular do átomo de flúor, combinada com as propriedades físicas e químicas únicas dos compostos que contêm átomos de flúor na sua estrutura é responsável pela importância deste campo da ciência e pela sua constante reinvenção [4].

O que pode ser chamado de “Idade Moderna da química do flúor” surgiu após a II Guerra Mundial, um período de rápida expansão do conhecimento e da tecnologia relativa à química do flúor e que continua até hoje. Foi o início da era do desenho (*design*) e da síntese de compostos parcialmente fluorados [4].

Esta explosão na atividade de síntese de compostos fluorados refletiu-se com grande impacto no campo dos compostos fluorados biologicamente ativos. Para tal, contribuíram ainda os estudos pioneiros efetuados por Josef Fried e Emily Sabo em 1954 [6], demonstrando a importância dos substituintes fluorados na melhoria da eficácia dos medicamentos. De acordo com aqueles estudos, a substituição do átomo de hidrogénio na posição 9 α de compostos derivados da Cortisona e da Hidrocortisona por um átomo de flúor na mesma posição conduzia a um aumento significativo da atividade glucocorticóide destes compostos. Por outro lado, verificaram ainda que essa atividade era inversamente proporcional ao tamanho do átomo do halogéneo substituinte, concluindo-se desde então sobre a importância do átomo de flúor como elemento substituinte em moléculas já com atividade biológica.

É ainda importante destacar o trabalho desenvolvido por Heidelberger e seus colaboradores em 1957 [7], evidenciando através da síntese de pirimidinas fluoradas, como é o caso do 5 – Fluorouracilo (*5-FU*), que estes compostos apresentavam uma significativa atividade anti-tumoral.

Os exemplos apresentados e outros contribuíram para que no período compreendido entre 1952 e 1957, os compostos fluorados tivessem um grande destaque em pelo menos quatro áreas terapêuticas de elevado interesse medicinal: anestesia inalatória, agentes anti-inflamatórios, medicamentos para o sistema nervoso central (SNC) e medicamentos anti-tumorais. A combinação destes marcos e a dinâmica da farmacologia que conduziu às relações de estrutura-atividade, à modificação molecular no desenvolvimento de drogas e à descoberta de programas e de estudos subsequentes de interações fármaco-recetor, contribuíram para um avanço significativo no desenvolvimento de moléculas fluoradas com

atividade biológica. Para além de todos estes fatores poder-se-ão ainda acrescentar os seguintes [8]:

- A disponibilidade de novos reagentes químicos fluorados funcionalizados, obtidos pelo processo de fluoração de Simons, baseado em fluoração eletroquímica (Simons, 1949);
- Melhorias no manuseamento do flúor e do ácido fluorídrico (HF);
- O desenvolvimento artesanal de novos reagentes para a introdução seletiva do flúor nas moléculas orgânicas;
- Os avanços em aplicações médicas relacionados com a introdução de grupos substituintes trifluormetilo (CF₃) em aromáticos.

A química medicinal teve a sua origem na prodigiosa pesquisa de Paul Ehrlich, que depois de 606 experiências, identificou em 1910 uma entidade química para o tratamento de uma doença. Tratava-se de um composto à base de arsénio, Arsfenamina, comercializada com a marca *Salvarsan* (também conhecida como Ehrlich 606) e que se tornou a cura para a sífilis, uma doença infecciosa sexualmente transmissível, que abundava no mundo ocidental naquela época. Paul Ehrlich foi galardoado, em 1908, com o Prémio Nobel da Medicina, devido à descoberta daquele medicamento. Este bacteriologista alemão ficou ainda conhecido como o *Pai da Terapia Química*. O *Salvarsan* tornou-se o primeiro *blockbuster* a nível mundial e manteve-se como o medicamento mais eficaz para o tratamento da sífilis até o antibiótico Penicilina se tornar disponível em 1940 [8,9].

Na década de 1940, a química medicinal, apesar de se encontrar ainda num estágio muito infantil, estava prestes a perceber a importância do flúor. A ideia era incorporar o flúor nas moléculas com interesse do ponto de vista medicinal, surgindo nessa época os primeiros exemplos de modificação molecular no desenvolvimento de novos fármacos. Foi assim, que emergiu uma nova subdisciplina da química medicinal: *a bioquímica da ligação C – F*. Desde o início se compreendeu que os aspetos bioquímicos e medicinais estavam frequentemente interligados e nesse sentido tornava-se difícil uma divisão entre estas duas áreas [8].

Destaque ainda para os estudos pioneiros de Sir Rudolph Peters em 1952 [10], que descreveu o mecanismo de ação tóxica do acetato de flúor durante o ciclo de Krebs envolvendo o conceito de “síntese letal”.

I.3. ESTRUTURA DO TRABALHO

O presente trabalho encontra-se organizado em 8 capítulos e que são abaixo sucintamente descritos.

No capítulo I foi efetuada uma contextualização do tema da dissertação e definido o objetivo da mesma. Neste capítulo foi ainda realizada uma abordagem retrospectiva à química do flúor no contexto da química medicinal, com registo dos principais acontecimentos históricos.

No capítulo II é analisada a importância de moléculas fluoradas biologicamente ativas no contexto da prática clínica comum.

No capítulo III são discutidas as principais características físicas e químicas do flúor que lhe conferem propriedades tão importantes do ponto de vista da química medicinal.

No capítulo IV é efetuada uma introdução geral aos processos de fluoração.

Nos capítulos V e VI são analisados os métodos e os reagentes de fluoração eletrofílica e nucleofílica, respetivamente, e a evolução dos mesmos ao longo do tempo.

No capítulo VII é efetuada uma abordagem sumária à fluoração enantiosseletiva.

No capítulo VIII são apresentadas as conclusões resultantes da caracterização do *estado da arte* na química organofluorada.

CAPÍTULO II

II. MOLÉCULAS FLUORADAS BIOLÓGICAMENTE ATIVAS

II.I. INTRODUÇÃO

A segunda metade do século XIX trouxe imensos progressos no que diz respeito à compreensão do papel do flúor na química medicinal. Ora, a importância deste elemento químico é bastante reconhecida atualmente, basta ter em atenção o elevado número de substâncias-ativas fluoradas disponíveis no mercado.

Os candidatos a novas drogas com um ou mais átomos de flúor tornaram-se efetivamente muito comuns nas últimas décadas. A natureza especial do flúor confere uma série de propriedades às moléculas, incluindo interações mais fortes, maior estabilidade metabólica, alterações nas propriedades físico-químicas e reatividades seletivas [3].

O átomo de flúor possui elevada eletronegatividade e um pequeno raio atómico, conforme esperado tendo em conta a sua posição na tabela periódica. Foi, no entanto, a elevada eletronegatividade deste elemento e a falta de conhecimentos específicos e tecnológicos que travaram inicialmente o desenvolvimento dos compostos fluorados na química medicinal. Contudo, foram também estas características especiais do flúor que contribuiram posteriormente para o desenvolvimento significativo da atividade sintética de compostos fluorados. O reduzido tamanho do átomo de flúor permite a sua utilização como substituto do hidrogénio na ligação C-H. Existem, assim, numerosos exemplos da eficácia desta estratégia que confirmam a capacidade de vários compostos fluorados análogos serem reconhecidos pelos alvos moleculares como substratos naturais. A elevada eletronegatividade do flúor tem também sido utilizada de vários modos para desenvolver inibidores de enzimas ou para tornar as moléculas mais resistentes à degradação química [11].

O racional que está por detrás da substituição por flúor e a bioquímica da ligação C–F serão abordados de modo mais aprofundado no capítulo III. No presente capítulo serão apresentados alguns exemplos de moléculas fluoradas com atividade biológica disponíveis no mercado, incluindo os principais *blockbusters* e respetivas ações terapêuticas.

As primeiras moléculas fluoradas de sucesso com atividade biológica foram os esteróides fluorados, o primeiro foi a Fludrocortisona e o 5-Fluorouracilo, seguindo-se uma série de outras moléculas, com o lançamento de um a três candidatos por ano até 1980 [3].

De acordo com o gráfico da figura II.1.1, foi a partir de 1982 que o número de moléculas fluoradas começou a aumentar significativamente. Esse crescimento coincidiu também com o desenvolvimento da fluoração química seletiva, utilizando o reagente Trifluoreto de enxofre (dietilamina).

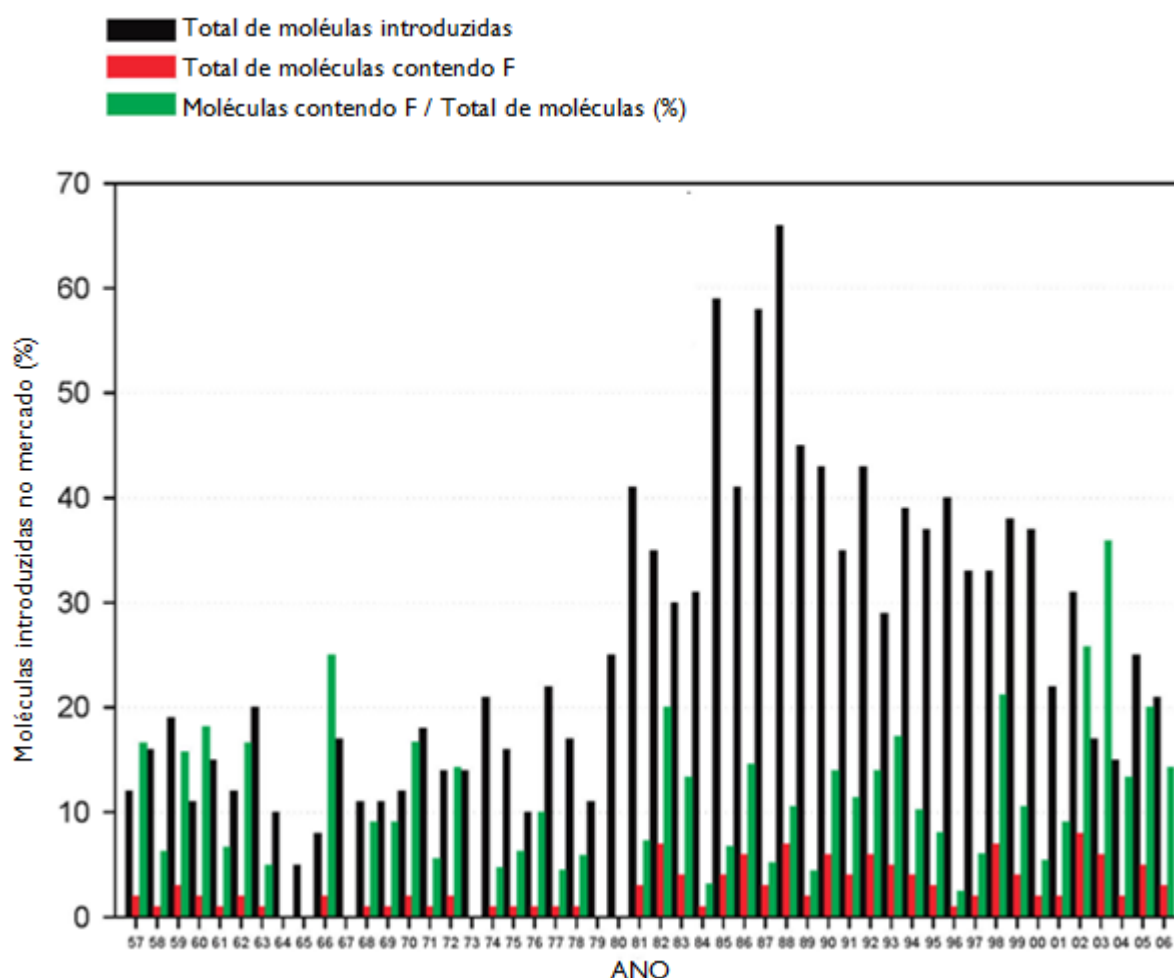


Figura II.1.1 – Comercialização de medicamentos fluorados, de 1957 a 2006, adaptado de Hagmann [3]

No período refletido na figura II.1.1, destaca-se 2002, como o ano em que foram lançadas para o mercado mais moléculas contendo flúor. O lançamento de substâncias fluoradas comparativamente com o lançamento total de substâncias registrou o máximo em 2003, com

um valor superior a 35%. Nos últimos 50 anos, o número de moléculas fluoradas representou cerca de 5 a 15% do total de moléculas novas introduzidas no mercado.

De acordo com Hagmann [3], em Junho de 2007 encontravam-se em ensaios clínicos de fase III, 44 moléculas fluoradas e 115 moléculas em ensaios clínicos de fase II.

II.2. ANESTÉSICOS GERAIS VOLÁTEIS (ANESTÉSICOS INALATÓRIOS)

A anestesiologia foi uma das áreas da clínica em que mais sobressaíram as moléculas fluoradas. A sua utilização permitiu pois eliminar os traumas hospitalares no que se refere à utilização de anestésicos. Começando com o óxido nitroso e, mais importante, o éter dietílico, no final do século XIX e início do século XX, foram vários os agentes utilizados como anestésicos até 1950 [4].

A necessidade de substituição do éter dietílico, principal anestésico inflamável usado durante 100 anos, tornou-se inevitável devido ao crescimento do número de incidentes com fogo resultantes da utilização de dispositivos eléctricos nas cirurgias. A lenta recuperação dos doentes e os efeitos secundários decorrentes da utilização do éter dietílico conduziram à pesquisa de outros anestésicos voláteis, de ação rápida, não tóxicos e não inflamáveis [8].

Com o desenvolvimento de novos métodos de fluoração, os compostos fluorados começaram a ser testados como possíveis anestésicos. As propriedades anestésicas de vários hidrocarbonetos fluorados foram relatadas por Benjamin Robbins em 1946 [12].

Na década de 1950 foram introduzidos na prática clínica três compostos fluorados: o Fluorxeno ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCH}=\text{CH}_2$, **1**) em 1951, o Halotano (CF_3CHClBr , **2**) em 1955 e o Metoxifluorano ($\text{CH}_3\text{OCF}_2\text{CHCl}_2$, **3**) em 1959. Apesar de terem sido testados outros éteres e outros hidrocarbonetos fluorados com propriedades anestésicas, nenhum foi comercializado com sucesso. O Halotano foi um sucesso imediato pois era potente e não inflamável. Este composto tornou-se especialmente útil para a indução de máscaras em crianças. Apesar destes benefícios, foram registados alguns problemas associados à utilização do Halotano: efeitos secundários a nível cardiovascular, a ocorrência de alguns casos de toxicidade hepática grave e grau elevado de metabolismo. Contudo, mesmo com esses riscos o Halotano tornou-se rapidamente o líder de mercado. O Fluorxeno apresentava ainda alguma inflamabilidade, provocando náuseas e vômitos no pós-operatório. O elevado

ponto de ebulição (102 °C) e a elevada solubilidade em lípidos do Metoxifluorano conduzia a longos períodos de recuperação e a alguma toxicidade renal provavelmente resultante do elevado grau de metabolismo [13].

No sentido de desenvolver outros anestésicos voláteis, pelo menos, tão bons como o Halotano (líder de mercado), foram efetuadas investigações exaustivas, durante várias décadas, e sintetizadas centenas de novos compostos fluorados. Desses compostos, quatro continuam atualmente a ser utilizados na prática clínica: o Enflurano (**4**), o Isoflurano (**5**), o Sevoflurano (**6**) e o Desflurano (**7**). A utilização de anestésicos como o Sevoflurano e o Desflurano revolucionou o campo da anestesiologia, na medida em que estes compostos fluorados apresentam baixos coeficientes de partição sangue-gás e baixos níveis de metabolismo, minimizando deste modo os efeitos secundários e o tempo de recuperação dos doentes [4]. O Sevoflurano (1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-(fluormetóxi)propano) apresenta um cheiro adocicado e é não-inflamável. Foi introduzido na prática clínica no Japão em 1990 [5]. Na figura III.2.1 encontram-se representadas as estruturas de alguns destes anestésicos.

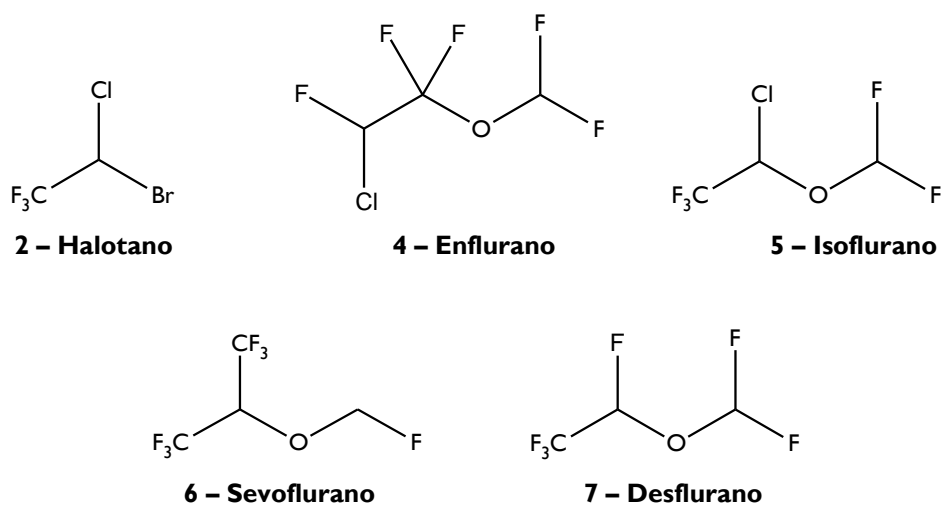


Figura II.2.1 – Estruturas de anestésicos voláteis [5]

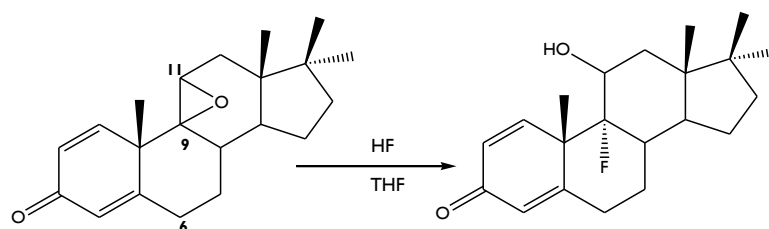
Para Terrel [13] a síntese de anestésicos deverá ser limitada, com algumas exceções, a compostos com quatro átomos de carbono. Além disso, os anestésicos não deverão ser inflamáveis, devendo controlar-se para tal o número de átomos de hidrogénio existentes. No entanto, alguns átomos de hidrogénio poderão ser substituídos por átomos de flúor ou cloro, mantendo assim algumas das propriedades anestésicas. Outro requisito importante inclui a estabilidade, especialmente à soda cáustica (NaOH). Nesse sentido, dever-se-á

eliminar a presença de grupos como o CH_2ClO^- , geralmente conhecido como instável às bases. Outro aspeto a considerar, é o facto do método de síntese utilizado poder ser aplicável a uma grande escala, pois o fabrico dos anestésicos é normalmente na ordem das toneladas, condicionando nesse sentido a disponibilidade das matérias-primas utilizadas. Terrel conclui ainda que os éteres que possuem um átomo de hidrogénio e pelo menos dois halogéneos diferentes para além do flúor, ou éteres que apresentem mais do que um átomo de hidrogénio, com pelo menos um átomo de bromo ou cloro, são os que apresentam potencialmente melhores propriedades anestésicas.

II.3. ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTERÓIDES

O desenvolvimento e o sucesso notável dos esteróides fluorados traduzem um dos avanços mais significativos na farmacoterapia. A incorporação de um ou dois átomos de flúor em núcleos esteróides, como agentes adrenocorticóides e progestativos ou ainda na terapia hormonal androgénica, tem sido de facto inestimável. De acordo com Filler e Saha [8], a principal aplicação resultante da incorporação do(s) átomo(s) de flúor nesses núcleos esteróides tem sido como medicamentos anti-inflamatórios.

Os investigadores Josef Fried e Emily F. Sabo [14] foram os pioneiros a preparar e a analisar compostos de 9α -flúor- 11β -hidróxi-corticóides, obtidos por abertura trans-diaxial do anel de epóxido, com ácido fluorídrico (Esquema II.3.1). Verificou-se que estes compostos apresentavam atividade anti-inflamatória superior às dos compostos 11β -hidróxi-corticóides.



Esquema II.3.1 – Preparação de um 9α -fluoresteróide por abertura do anel epóxido [8]

O desenvolvimento da Fludrocortisona (**8**) por Fried e Sabo [6] representou em termos históricos a primeira introdução de um átomo de flúor num medicamento.

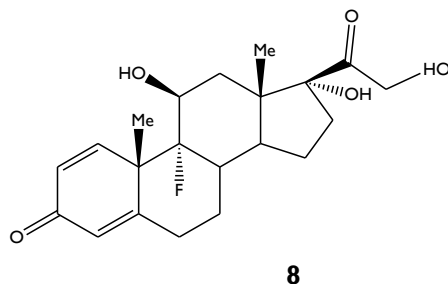


Figura II.3.1 – Estrutura da Fludrocortisona [1]

Após as investigações desenvolvidas por Fried e Sabo, foram sintetizados uma série de compostos esteróides 9α e 6α -fluorados, assim como, compostos esteróides 9α e 6α -difluorados. Assim, olefinas ativadas (éteres enólicos, ésteres e enaminas) reagem com agentes de fluoração eletrofílicos para formar esteróides fluorados nas posições 2-, 4-, 6-, 10-, 16- e 21-, assim como, compostos esteróides 9α e 6α -difluorados. Muitos desses compostos apresentavam atividade anti-inflamatória superior à da cortisona e do cortisol, e geralmente com muito menor retenção de sódio. Foi demonstrado que esses compostos eram especialmente eficazes no tratamento da artrite reumatóide, como por exemplo, a Triamcinolona (**9**) e a Dexametasona (**10**). As potencialidades tópicas dos corticosteróides são ampliadas quando a razão lípido/água aumenta e a presença do flúor aumenta essa razão. Por esse motivo, a Fluprednisolona (**11**) é considerada um agente anti-inflamatório tópico valioso [8].

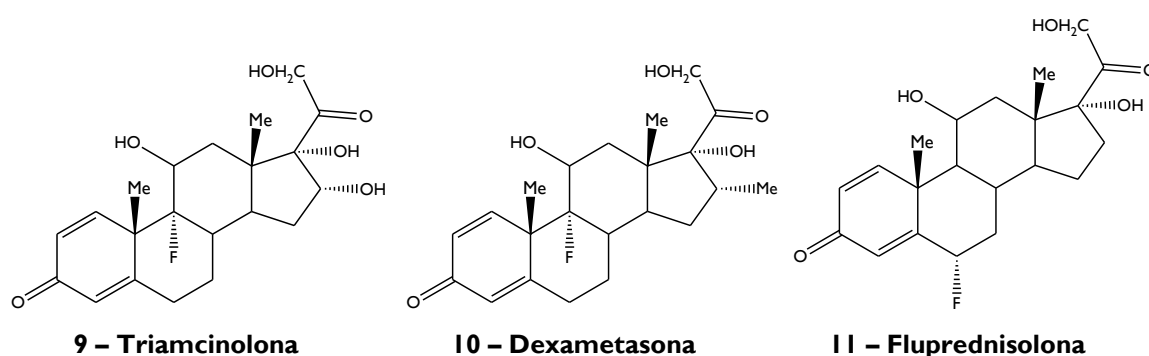
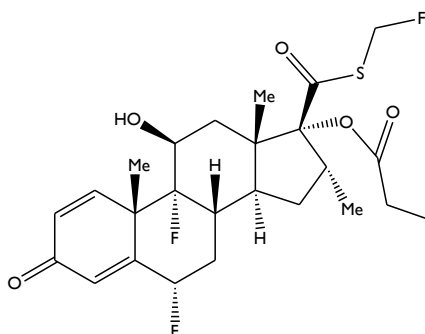


Figura II.3.2 – Exemplos de anti-inflamatórios esteróides derivados da Fludrocortisona [8]

Apesar dos progressos no desenvolvimento de novos anti-inflamatórios esteróides terem abrandado nos últimos anos, o Propionato de Fluticasona (Flonase[®]), introduzido em 1990, continua a ser um anti-inflamatório importante [8]. É pois considerado uma variante moderna da Fludrocortisona. O Propionato de Fluticasona (**12**) pode ser utilizado no

tratamento tópico das inflamações associadas a dermatoses e à psoríase. Contudo, a principal aplicação deste glucocorticosteróide é o tratamento da asma, sendo considerado o mais importante dos corticosteróides inalados. Do ponto de vista estrutural, trata-se de uma molécula complexa, possuindo três átomos de flúor separados. Dois desses átomos encontram-se localizados nos centros estereogênicos 9α e 6α do núcleo esteróide e o terceiro encontra-se incorporado numa cadeia substituinte pouco comum de fluormetilotioéster (posição 17) [1].



12

Figura II.3.3 – Estrutura do Propionato de Fluticasona [1]

Os esteróides adrenocorticóides encontram-se entre os medicamentos mais potentes prescritos e portanto necessitam de ser monitorizados cuidadosamente. Nesse sentido, estes medicamentos estão contraindicados para os doentes que sofrem de úlcera péptica, doenças cardíacas, infeções, psicoses, diabetes e glaucoma [8].

II.4. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES (AINEs)

De modo a contornar as limitações associadas aos esteróides adrenocorticóides, foi lançado um desafio no início da década de 1960: o desenvolvimento de anti-inflamatórios não esteróides, vulgarmente referenciados como AINEs. Neste contexto, foram identificados vários anti-inflamatórios não esteróides contendo flúor. Alguns desses compostos são semelhantes do ponto de vista estrutural à aspirina e ao ibuprofeno. Apesar de mais dispendiosos, os anti-inflamatórios fluorados apresentam outras vantagens, que incluem uma maior atividade, efeito analgésico prolongado e menor irritação gastrointestinal. Alguns exemplos de AINEs fluorados incluem: o Flufenisal (**13**), que é cerca de 4 a 5 vezes mais ativo que a aspirina; o Diflunisal (Dolobid[®], **14**), eficaz no tratamento da osteoartrite; o

Flurbiprofeno (Froben[®], **15**), um análogo do ibuprofeno, que alivia os sintomas da artrite inflamatória e degenerativa [8].

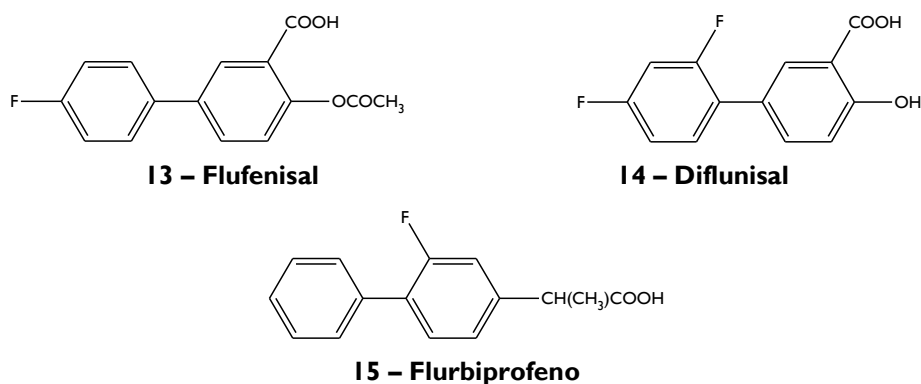


Figura II.4.1 – Exemplos de anti-inflamatórios não esteróides fluorados [8]

O Celecoxib (Celebrex[®], **16**) é um anti-inflamatório não esteróide usado no tratamento e redução da dor associada à artrite. Esta substância-ativa tem seletividade para a inibição da ciclo-oxigenase 2 (COX-2) e da ciclo-oxigenase 1 (COX-1), que determinam a resposta inflamatória nos seres humanos [15]. Recentemente, verificou-se que o Celecoxib também poderia desempenhar um papel importante no tratamento de alguns câncros [1].

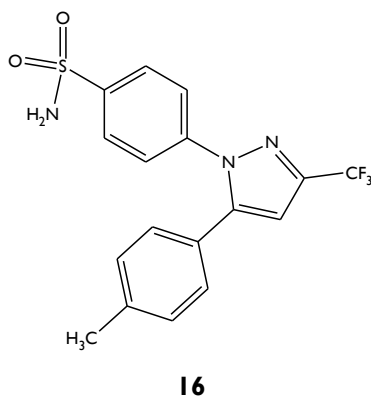


Figura II.4.2 – Estrutura do Celecoxib [1]

II.5. MOLÉCULAS COM ATIVIDADE NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Aqueles que se recordam de como era difícil lidar com as doenças mentais antes de 1950, admitem que houve uma transformação abismal desde essa época no que concerne ao tratamento destas doenças. De facto, o aumento do conhecimento sobre a chamada

“química do cérebro” e a introdução de uma variedade de fármacos, veio alterar completamente a abordagem terapêutica das doenças do sistema nervoso central, incluindo psicoses, ansiedade, depressão e distúrbios obsessivo-compulsivos [8].

O flúor tem também desempenhado neste campo um papel importante no desenvolvimento de agentes mais potentes e seletivos que atuam no sistema nervoso central. Algumas das propriedades benéficas que potenciam as substâncias-ativas fluoradas estão relacionadas com um aumento da permeabilidade (traduzido por uma maior velocidade de absorção e transporte) através da barreira hemato-encefálica, devido a alterações na lipofilicidade ou no pK_a [11].

II.5.1 Antipsicóticos (neuroléticos)

Na década de 1960, investigadores verificaram que a introdução de um átomo de flúor substituinte na posição *para* do anel benzénico contribuía para um aumento da atividade tranquilizante das moléculas. Tal, conduziu ao desenvolvimento de uma série de butirofenonas como agentes neuroléticos. Alguns exemplos desses agentes, que representam a primeira geração de antipsicóticos (*típicos*) incluem a Haloperidol butirofenona (**17**) e a Penfluridol diarilbutilamina (**18**). De acordo com os estudos efetuados, o grupo 4-fluorfenilo parece ser essencial para o aumento da potência destas moléculas [11].

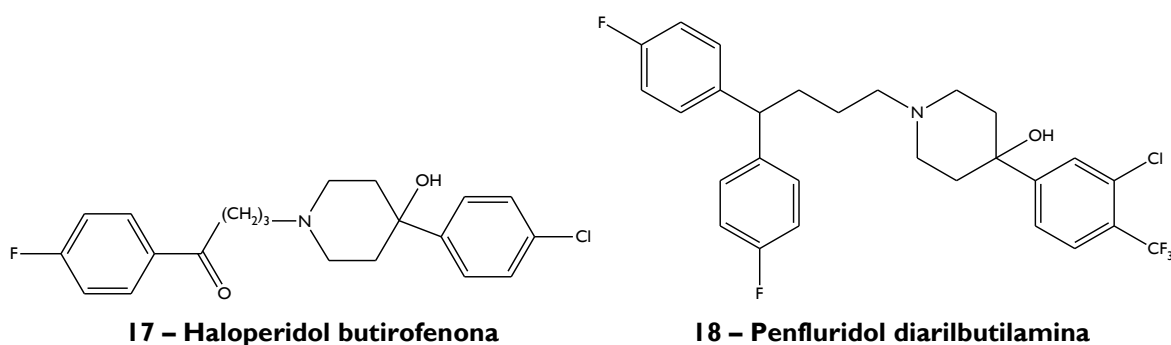
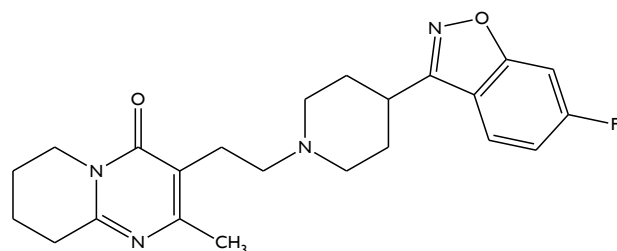


Figura II.5.1 – Exemplos de antipsicóticos de primeira geração [8]

A Risperidona (Risperdal[®], **19**) usada no tratamento de doentes psicóticos e predominantemente no tratamento da esquizofrenia é, por outro lado, considerada um neurolético de segunda geração (*atípicos*). É ainda utilizada no tratamento da depressão grave e maníaca e dos distúrbios relacionados com a doença bipolar. A Risperidona atravessa a

barreira hemato-encefálica competindo com o neurotransmissor dopamina [1]. Foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1993.



19

Figura II.5.2 – Estrutura da Risperidona [1]

A Risperidona reduz os sintomas positivos atuando no sistema dopaminérgico e reduz também os sintomas negativos atuando nos recetores serotoninérgicos e adrenérgicos [11].

II.5.2 Antidepressivos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS)

As bases fisiológicas das perturbações afetivas, incluindo, depressão, não se encontram claramente compreendidas. No entanto, existe uma abundante evidência clínica de que o aumento do neurotransmissor serotonina (5-hidroxitriptamina) tem valor terapêutico, tendo em conta as várias moléculas antidepressoras existentes com capacidade para aumentar esse neurotransmissor [11].

A Fluoxetina (Prozac[®], **20**) é um antidepressivo extremamente importante e foi aprovado pela FDA em 1987 para o tratamento da depressão. Em 1994, a Fluoxetina foi aprovada pela FDA também para o tratamento de perturbações obsessivo-compulsivas e de bulimia.

O Escitalopram (**23**) é também um inibidor seletivo da recaptção da serotonina muito importante utilizado no tratamento da depressão e da ansiedade. É uma forma enantiomérica pura, isómero (*S*) do Citalopram (**21**), comercializada, por exemplo, sob as marcas Cipralex[®] em alguns países europeus e Lexapro[®] nos Estados Unidos da América. A síntese do Escitalopram sucedeu após o fim da patente do Citalopram, composto racémico [1]. Foi demonstrado que o Escitalopram é dos ISRS disponíveis mais seletivos e é duas vezes mais

eficaz que o Citalopram racémico relativamente à ligação aos transportadores epinefrina e noraepinefrina e aos recetores de neurotransmissores [11].

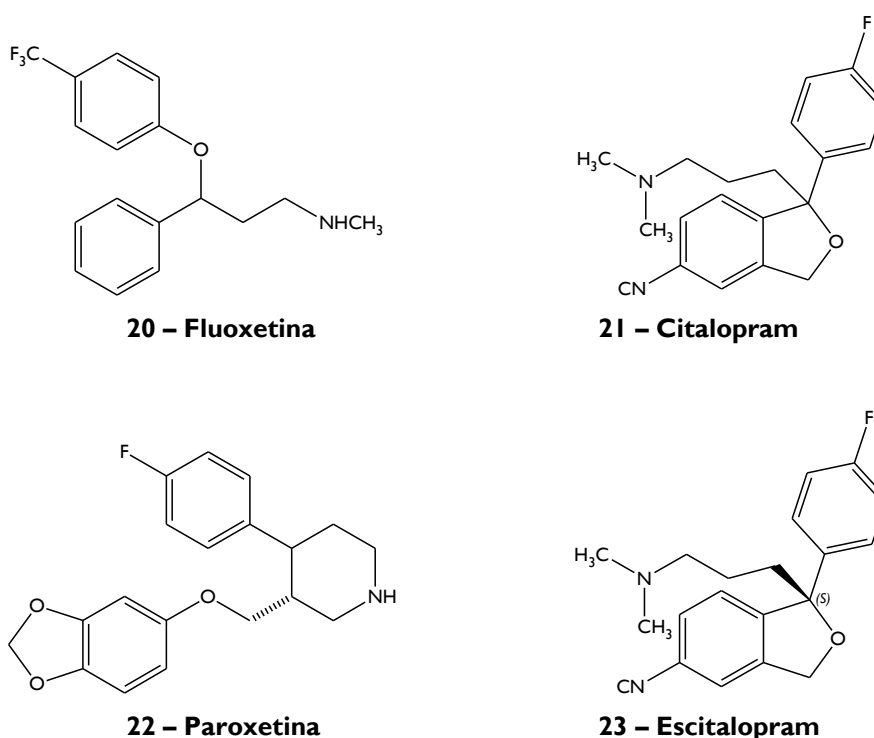


Figura II.5.3 – Exemplos de inibidores seletivos da recaptação da serotonina [11]

II.6. MOLÉCULAS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES (HIPERCOLESTEROLÉMIA)

A hipercolesterolemia (HC) está relacionada com alterações no metabolismo lipídico caracterizadas por elevados níveis de colesterol total (CT) e de lipoproteínas de colesterol de baixa-densidade no plasma. Estas últimas foram identificadas como sendo um fator relevante na doença cardíaca coronária. O colesterol que circula no organismo resulta da dieta do indivíduo ou de síntese endógena. Apesar das alterações no plano alimentar do indivíduo serem as recomendadas numa primeira fase, a inibição da síntese do colesterol e das lipoproteínas é a medida mais efetiva para a diminuição dos níveis destes fatores. Embora o mecanismo biossintético do colesterol total seja complexo e envolva várias enzimas, o passo limitante é regulado pela enzima HMG-CoA redutase [8].

II.6.1 Inibidores da enzima 3-Hidróxi-3-Metilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase)

Muitos dos estudos efetuados sobre inibidores da enzima HMG-CoA redutase (Figura II.6.1) conduziram à descoberta de uma classe de substâncias-ativas orais designadas *estatinas*. Por sua vez, esta classe pode ainda subdividir-se nas estatinas tipo I (por exemplo, a Compactina, **24**) e nas estatinas tipo II (por exemplo, Atorvastatina (**25**), Rosuvastatina (**28**)). A principal diferença entre estas duas subclasses é a presença de um grupo *para*-fluorfenilo nas estatinas de tipo II, que contribui: para uma maior resistência à degradação metabólica destas moléculas, menor probabilidade de interações com substâncias-ativas de outros medicamentos e consequentemente para uma maior potência. Nas figuras III.6.2 e III.6.3 encontram-se exemplos de estatinas tipo I e tipo II [11].

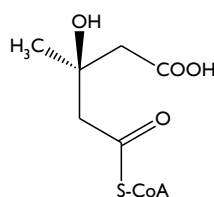
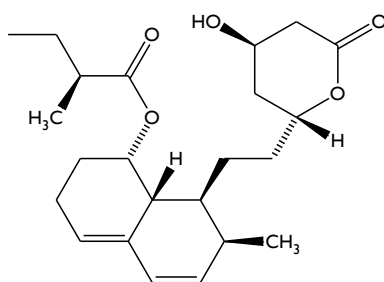


Figura II.6.1 – Estrutura da enzima HMG-CoA redutase [11]



24 – Compactina

$IC_{50} = 23 \text{ nM}$

Figura II.6.2 – Exemplo de uma estatina tipo I e respetiva concentração inibitória [11]

As estatinas tipo II representadas na figura II.6.3 apresentam em comum uma cadeia lateral com dois centros estereogénicos (3*R*,5*R*)-ácido-dihidroxicarboxílico, importante para a ligação à enzima HMG-CoA redutase, limitando a biossíntese de colesterol pelos seres humanos. A Atorvastatina e a Rosuvastatina encontram-se entre os fármacos mais vendidos a nível mundial [1].

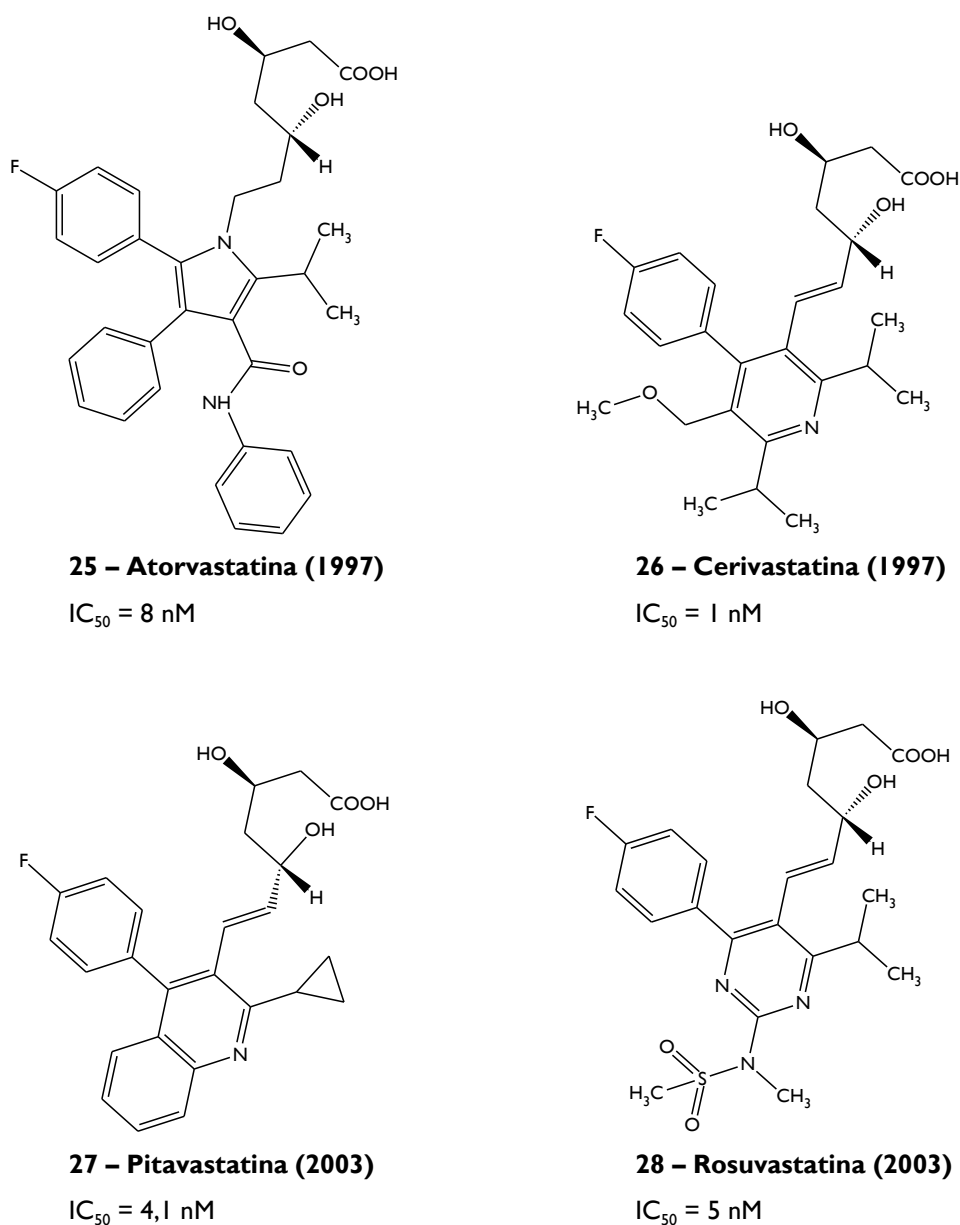
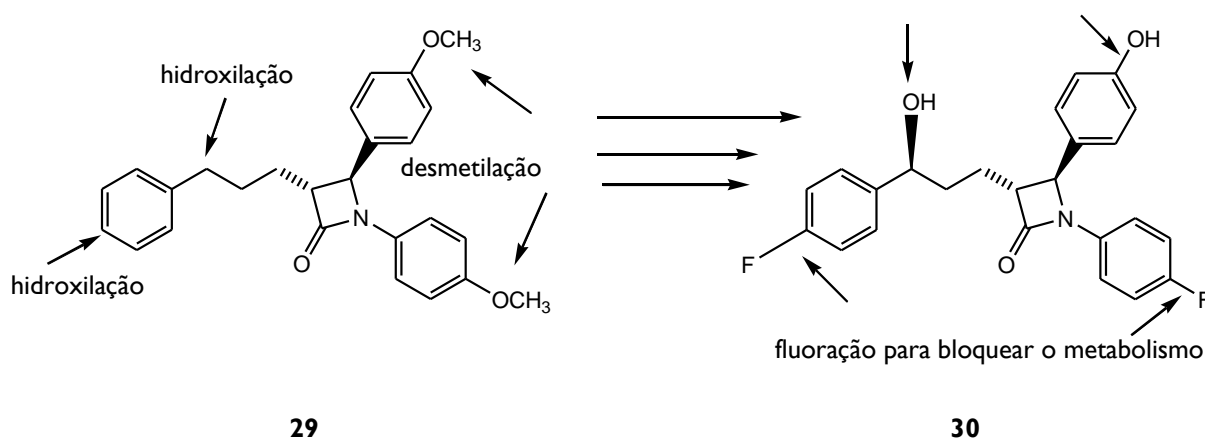


Figura II.6.3 – Exemplos de estatinas tipo II e respectivas concentrações inibitórias [11]

II.6.2 Inibidores da absorção de colesterol

O desenvolvimento de inibidores da absorção do colesterol intestinal proporcionou uma segunda abordagem no tratamento da hipercolesterolemia. A Azetidinona (**29**) surgiu num programa de desenvolvimento de inibidores da acil-colesterol aciltransferase CoA (ACAT) [16]. Embora este composto apresentasse inicialmente reduzida atividade ACAT, possuía alguma atividade na redução do colesterol *in vivo*. Apesar do alvo molecular ser desconhecido naquela altura, conseguiu-se um aumento da atividade ACAT da Azetidinona.

Para tal, os investigadores procederam à oxidação de locais específicos da molécula e à incorporação estratégica de flúor de modo a bloquear a oxidação metabólica indesejada noutros locais (Esquema II.6.1). Foi desta forma que foi obtido o Ezetimibe (**30**), uma molécula aprovada pela FDA em 2002, que bloqueia o transporte do colesterol intestinal. Por outro lado, verificou-se que o Ezetimibe provocava uma estimulação da enzima HMG-CoA redutase, diminuindo a eficácia global da molécula. Nesse sentido, optou-se por co-administrar aos doentes o Ezetimibe com estatinas, contribuindo desta forma para um abaixamento significativo do colesterol sérico [11].



Esquema II.6.1 – Desenvolvimento do Ezetimibe, um inibidor da absorção do colesterol [11]

II.7. AGENTES ANTIBACTERIANOS: FLUORQUINOLONAS

O Ácido Nalidíxico (**31**) é um antibacteriano sintético introduzido na década de 1960 e representa o protótipo da classe 4-quinolonas (Figura II.7.2). As modificações moleculares efetuadas ao ácido nalidíxico conduziram às fluorquinolonas no início de 1980 e a avanços significativos nos agentes antibacterianos [8].

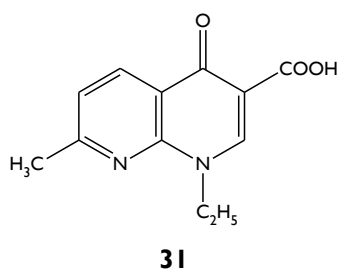


Figura II.7.1 – Estrutura do Ácido Nalidíxico [8]

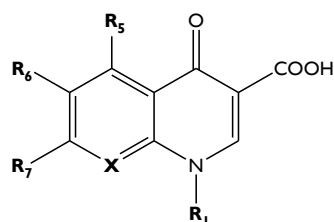


Figura II.7.2 – Estrutura básica das 4-quinolonas

A área da fluorquinolonas é provavelmente uma das áreas mais bem sucedidas da química fluorfarmacêutica. As fluorquinolonas possuem atividade num largo espectro de organismos aeróbios e anaeróbios. Nos últimos 25 anos, foram sintetizadas, avaliadas e comercializadas uma série de fluorquinolonas. A característica estrutural essencial desta classe de quinolonas é a presença de um átomo de flúor na posição C-6 e a existência, na posição C-7, de uma estrutura heterocíclica com um átomo de azoto [8].

As fluorquinolonas antibacterianas despertaram um grande interesse após a descoberta de que os átomos de flúor na posição C-6 aumentavam significativamente a atividade antibacteriana. Os investigadores Domagala *et al.* [17] sintetizaram uma série de quinolonas e descobriram que aquelas que apresentavam átomos de flúor eram as melhores inibidoras da ADN girase, uma topoisomerase bacteriana. A inibição desta enzima pode levar à morte de células bacterianas. Comparando a potência de moléculas fluoradas com a de derivados não fluorados, os investigadores verificaram que a introdução de um átomo de flúor na posição C -6 melhorava a ligação do complexo - girase cerca de 2 -17 vezes em várias espécies de bactérias. Por exemplo, a Enoxacina (**32**), uma fluorquinolona antibacteriana, apresentava cerca de 15 vezes mais atividade sobre a ADN girase do que o derivado não-fluorado, a Naftiridina (**33**) [18].

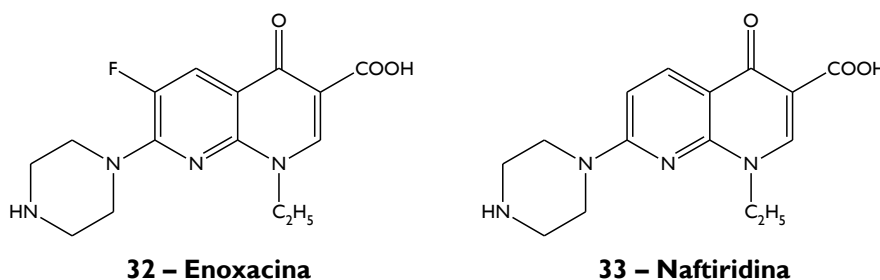


Figura II.7.3 – Estruturas da Enoxacina e da Naftiridina [18]

Além de aumentar a afinidade da ligação, a presença do flúor contribui para um aumento da penetração na célula, o que poderá dever-se a um aumento da lipofilicidade da molécula. A introdução do flúor na posição C-6 contribuiu ainda para um aumento significativo do espectro de atividade destes antibióticos [18].

Os antibióticos têm, efetivamente, uma grande influência na redução da morbidade e da mortalidade por infecções bacterianas nas últimas décadas. Por esse motivo, estão a ser desenvolvidos continuamente novos antibióticos de quinolonas e novas investigações mais aprofundadas sobre os locais de ligação da ADN girase. Além disso, continua a tentar-se identificar o principal papel do flúor no local ativo. Tudo isto, certamente contribuirá para o desenvolvimento de novos antibióticos com um espectro mais amplo de atividade, com menos efeitos adversos e que permitam ultrapassar os mecanismos de resistência bacteriana [18]. Na figura II.7.4 encontram-se exemplos de antibióticos da família das fluorquinolonas que se mantêm atualmente na prática clínica.

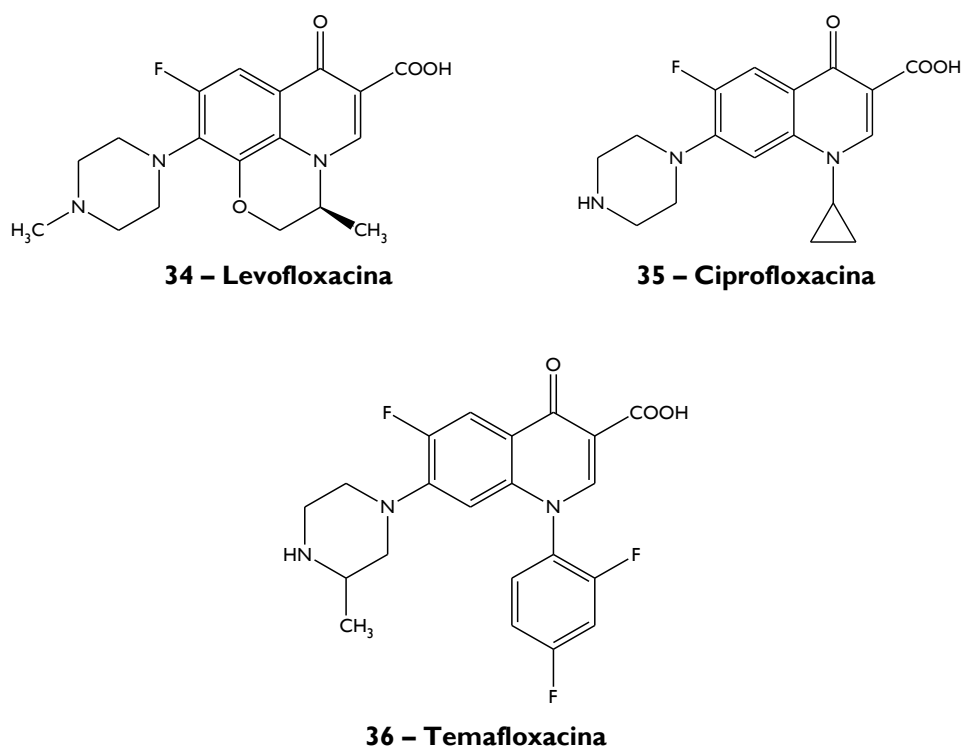


Figura II.7.4 – Exemplos de fluorquinolonas [1,8]

II.8. AGENTES COM ATIVIDADE NO APARELHO DIGESTIVO

O Lansoprazol (Prevacid[®], **37**) é um exemplo de uma molécula fluorada, muito bem sucedida a nível comercial, utilizada na regulação da secreção de ácido gástrico. É pois um representante importante dos inibidores da bomba de prótons (IBP). Outros fármacos que pertencem a este grupo incluem o omeprazol (**38**), o pantoprazol (**39**), entre outros (Figura II.8.1). Estas moléculas são usadas no tratamento da azia, de úlceras pépticas e outros distúrbios do aparelho digestivo [1].

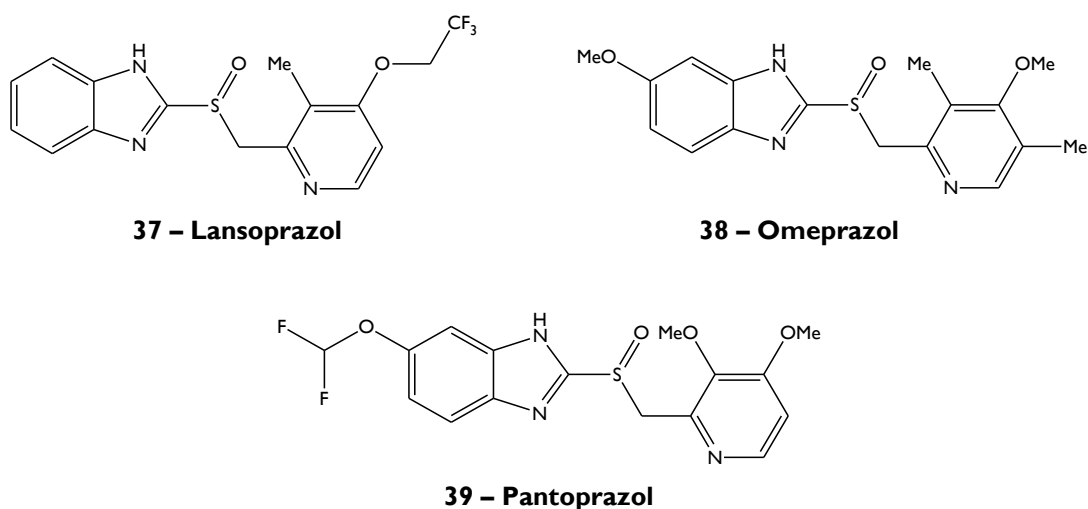


Figura II.8.1 – Moléculas fluoradas inibidoras da bomba de prótons [1]

II.9. AGENTES ANTIFÚNGICOS

Em 1978, a Pfizer Central Research, no Reino Unido, lançou um programa para desenvolver novas drogas para o tratamento de infeções fúngicas graves capazes de ultrapassar as limitações das moléculas então disponíveis. Apesar de ser já conhecida uma classe importante de agentes antifúngicos, os azóis, estes compostos apresentavam alguns problemas relacionados com o rápido metabolismo e com elevada lipofilicidade. Por iniciativa da Pfizer, foram então preparados uma série de derivados do imidazol, como por exemplo, o Cetoconazol (**40**) com atividade *in vivo* [11].

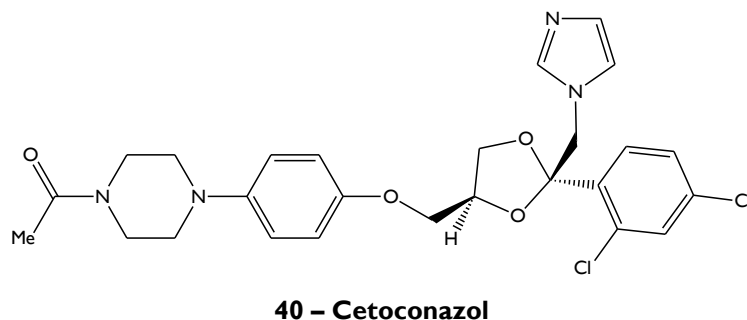


Figura II.9.1 – Estrutura de um anti-fúngico derivado do imidazol [11]

De modo a manter a resistência à atividade metabólica, o anel de imidazol foi substituído pelo anel triazol. Foram ainda introduzidas outras modificações estruturais que conduziram à preparação azóis substituídos com átomos de halogéneo nas posições 2 e/ou 4. Contudo, apenas o derivado 2,4-difluorado (Fluconazol) apresentou solubilidade em água. O Fluconazol (**41**) foi assim licenciado em 1988 para doentes com graves infeções fúngicas sistémicas. Posteriormente foram lançados para o mercado outros azóis antifúngicos, com mais atividade do que o Fluconazol, como por exemplo, o Voriconazol (2002, **42**) ou o Fosfluconazol (2004, **43**), cujas estruturas se encontram representadas na figura II.9.2 [8,11].

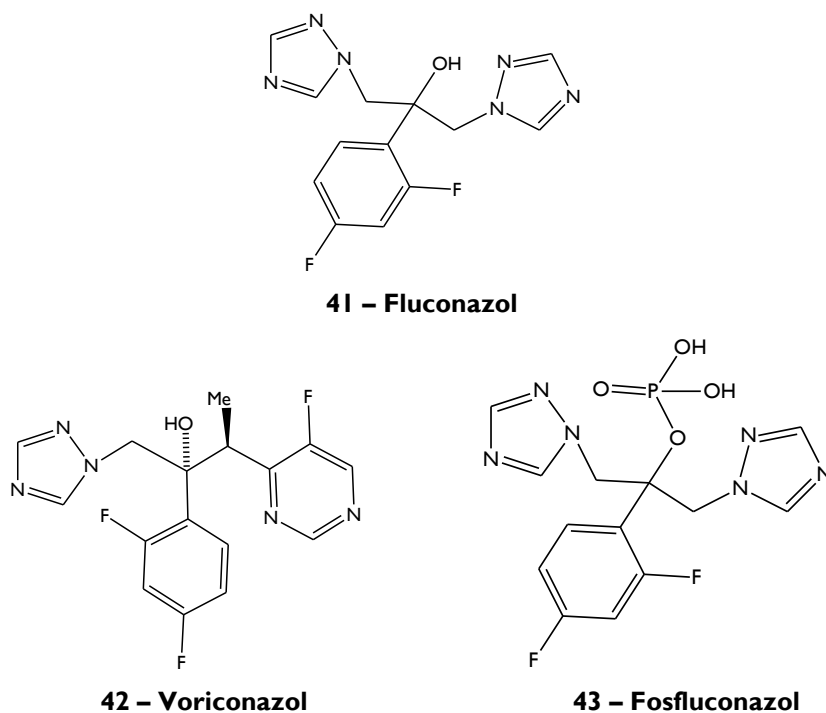
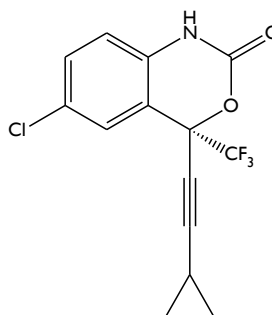


Figura II.9.2 – Antifúngicos derivados do triazol [11]

II.10. AGENTES ANTIVÍRICOS

O Efavirenz (Sustiva[®], **44**) é um exemplo de um inibidor não nucleósido da transcriptase reversa usado no tratamento de doentes com HIV. O Efavirenz possui um grupo trifluormetilo ligado a um centro estereogénico terciário num anel heteroalifático. Esta molécula atua ligando-se à enzima transcriptase reversa no local ativo, alterando a sua conformação e portanto inibindo-a. Estudos de relação estrutura-atividade evidenciaram ainda que a presença do grupo trifluormetilo melhora a potência do Efavirenz através da redução do *pKa* do carbamato cíclico, que se liga à proteína por uma ponte de hidrogénio. De modo a minimizar o desenvolvimento de resistências aos medicamentos, é recomendada a utilização de terapias combinadas contendo Efavirenz e dois nucleósidos inibidores [19].



44 - Efavirenz

Figura II.10.1 – Estrutura de um anti-vírico não nucleósido [19]

II.11. AGENTES ANTI-TUMORAIS

O desenvolvimento de moléculas orgânicas fluoradas também tem sido explorado no âmbito da quimioterapia. A terapêutica oncológica tem constituído a principal área de investigação da química farmacêutica e medicinal das últimas duas décadas. Nesse sentido, tornou-se disponível uma vasta gama de compostos fluorados antimitóticos/antitumorais para o tratamento de cancro [20].

II.11.1 Inibidores da Timidilato Sintetase (TS)

Tal como já foi referido anteriormente, Heidelberger e outros investigadores sintetizaram em 1957 [7] o 5-Fluorouracilo como um antimetabolito. A forma ativa desta molécula é a 5'-

fosfatouridina que é gerada *in vivo*. O 5-FU e os seus derivados são inibidores potentes da enzima timidilato sintetase (TS), associada ao desenvolvimento de vários tumores. As 5-fluorpirimidinas, como o 5-FU (**45**) ou a Floxuridina (*FdUrd*, **46**) continuam a ser os compostos fluorados antitumorais mais utilizados. Trata-se de pró-fármacos que são apenas convertidos no composto bioativo *in vivo*. Os níveis de toxicidade do 5-FU têm limitado, no entanto, a sua utilização no tratamento de vários câncros (pele, mama, cólon, reto, entre outros), sendo por esse motivo utilizado em terapias combinadas, por exemplo com agentes não fluorados. De modo a reduzir os efeitos secundários do 5-FU têm também sido desenvolvidos outros pró-fármacos derivados como por exemplo, o Ftorafur (*FTO*, **47**) ou a Galocitabina (**48**) [20].

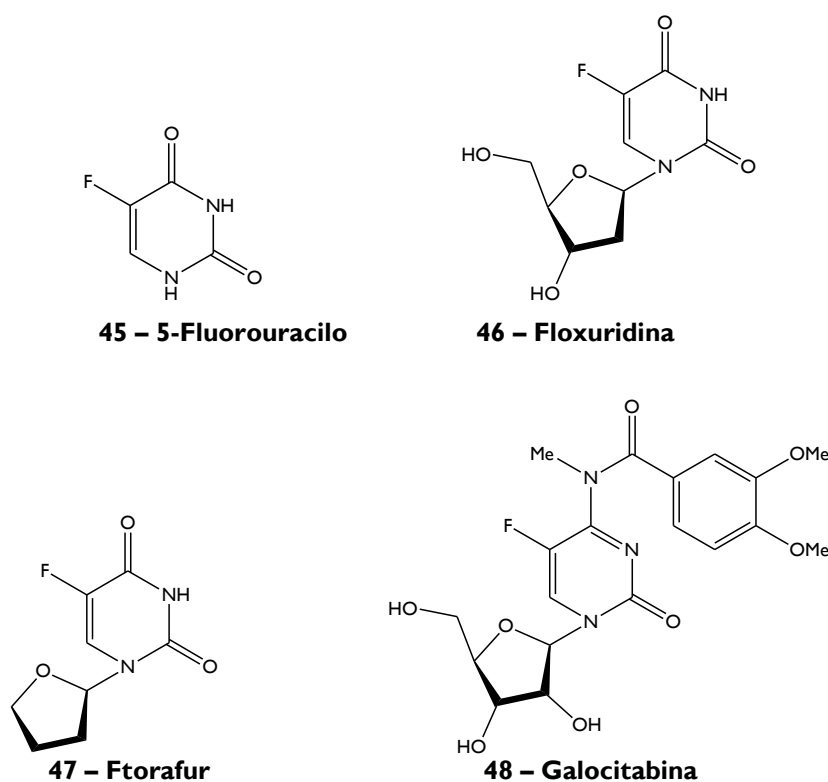


Figura II.11.1 – Exemplos de 5-fluorpirimidinas [20]

II.11.2 Inibidores da Topoisomerase

Os antimetabolitos fluorados da adenosina, como por exemplo, a Fludarabina (**49**) e a Clofarabina (**50**), são inibidores da ADN polimerase (Topoisomerase), tal como a Tezacitabina (**51**) e a Gemcitabina (Gemzar[®], **52**). Estes antimetabolitos são considerados agentes quimioterapêuticos importantes no tratamento de vários câncros. A Fludarabina foi

aprovada na Europa em 1994 para o tratamento clínico da leucemia linfóide crónica (LLC), sendo ainda utilizada no tratamento de alguns carcinomas mamários [20]. A Gemcitabina é um *gem*-difluordesoxinucleósido contendo um meio de citosina e foi inicialmente preparado como agente antiviral. No entanto, mostrou-se mais eficaz como antimetabolito para o tratamento de tumores sólidos, em particular do cancro do pulmão e do pâncreas [11].

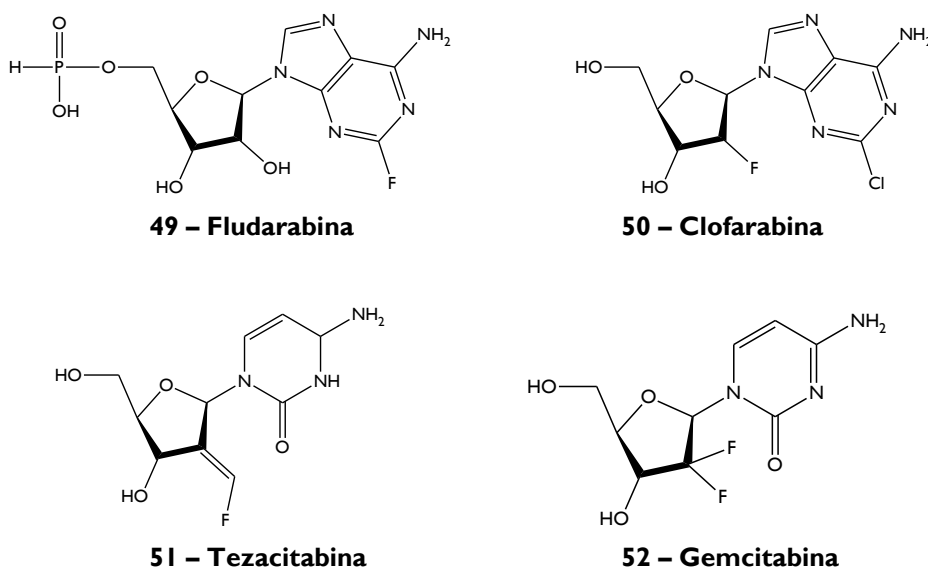


Figura II.11.2 – Exemplos de inibidores da Topoisomerase [20]

II.11.3 Anti-andrógenos

A pesquisa de anti-andrógenos não esteróides capazes de bloquear os efeitos farmacológicos da testosterona conduziu ao desenvolvimento de compostos fluorados tais como, a Nilutamida (**53**), a Flutamida (**54**) ou a Hidroxiflutamida (**55**). Estes compostos são amplamente utilizados no tratamento do cancro da próstata [20].

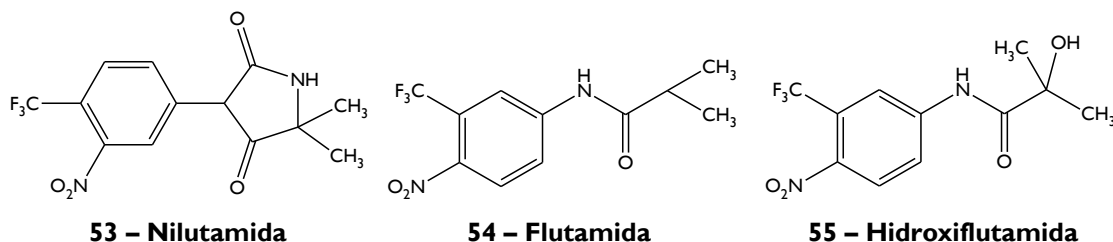


Figura II.11.3 – Exemplos de anti-andrógenos não esteróides fluorados [20]

II.11.4 Análogos fluorados de anti-tumorais de origem natural

A utilização de moléculas de origem natural no tratamento de doenças, designadamente, de tumores é uma prática muito comum. Por outro lado, as modificações sintéticas de moléculas orgânicas por incorporação estratégica de flúor têm sido objeto de muito esforço e estão a tornar-se cada vez mais frequentes. Nesse sentido, encontram-se em desenvolvimento análogos fluorados de moléculas atualmente utilizadas no tratamento de cancro (camptotecina, vincristina, vinblastina, epotilonas, entre outros). Na figura II.11.4 encontram-se representadas as estruturas do Paclitaxel (**56**) e de um análogo fluorado, o 2-(3-fluorbenzoílo)paclitaxel (**57**) [21].

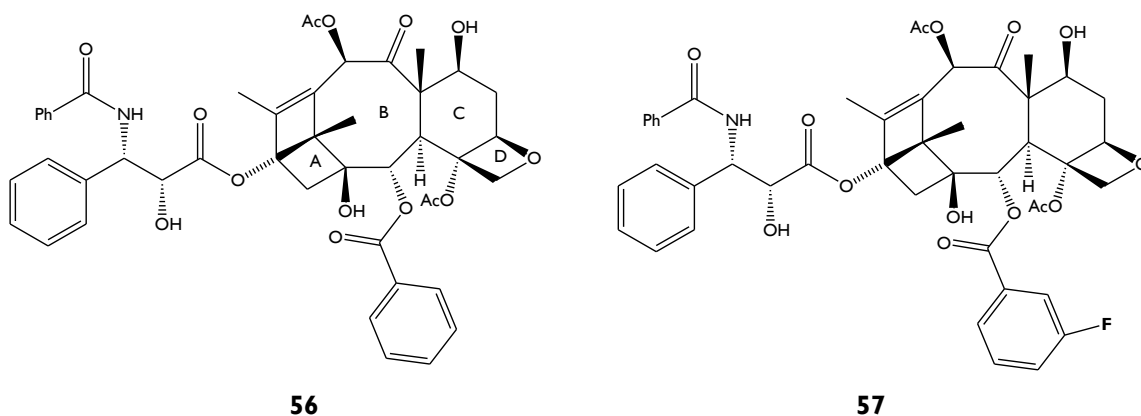


Figura II.11.4 – Estruturas do Paclitaxel e de um análogo fluorado [21]

As propriedades físico-químicas do flúor podem, de facto, contribuir para um aumento da potência destes agentes terapêuticos devido, por exemplo, a uma diminuição da degradação metabólica ou a uma modificação das ligações das moléculas aos alvos moleculares [21].

II.12. CONCLUSÃO

A discussão sobre algumas ações terapêuticas de moléculas orgânicas fluoradas permitiu confirmar que as mesmas desempenham um papel muito importante na preservação da qualidade de vida das pessoas, permitindo-lhes enfrentar algumas das principais doenças crónicas.

Para finalizar este capítulo, é apresentada uma tabela onde é possível situar no *ranking* dos medicamentos mais vendidos em 2011 nos EUA algumas das substâncias-ativas fluoradas já mencionadas.

Tabela II.11.1 – Medicamentos fluorados mais vendidos nos EUA em 2011 (Top 60)

Posição ocupada	Substância-ativa (Nome comercial)	Vendas (\$ x 10⁹)
1	Atorvastatina (Lipitor®)	7,43
3	Esomeprazol (Nexium®)	5,96
5	Propionato de Fluticasona + Salmeterol (Advair Diskus®)	4,49
8	Rosuvastatina (Crestor®)	4,27
18	Escitalopram (Lexapro®)	2,84
24	Sitagliptina (Januvia®)	2,04
29	Celecoxib (Celebrex®)	1,73
40	Ezetimibe (Zetia®)	1,30
53	Simvastatina e Ezetimibe (Vytorin®)	1,02

Fonte: <http://www.drugs.com/stats/top100/2011/sales>

CAPÍTULO III

III. O PAPEL DO FLÚOR NA QUÍMICA FARMACÊUTICA E MEDICINAL

III.I. INTRODUÇÃO

A análise do papel do flúor no âmbito da química medicinal revelou que a introdução de um único átomo de flúor ou de um grupo trifluormetilo localizados numa posição-chave de uma molécula biologicamente ativa pode conduzir a alterações significativas nas propriedades farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) e no efeito farmacológico dessa molécula [18,22].

Ora, a inclusão de átomos de flúor na pesquisa de novas drogas como forma de melhorar a sua atividade biológica e aumentar a sua estabilidade química e metabólica tem sido amplamente investigada. De acordo com Shah e Westwell [18], existem alguns fatores importantes a ser considerados aquando do *design* e síntese de novos compostos contendo flúor:

- O tamanho reduzido do átomo de flúor (raio de *Van der Waals* de 1,47 Å) que é comparável ao do átomo de Hidrogénio (raio de *Van der Waals* de 1,20 Å);
- A elevada capacidade do flúor para captar eletrões (muito eletronegativo);
- O facto da estabilidade da ligação C – F ser superior à estabilidade da ligação C – H;
- O facto de o flúor apresentar maior grau de lipofilicidade do que o hidrogénio.

Apesar do flúor ter um raio atómico ligeiramente superior ao do hidrogénio, vários estudos têm demonstrado que o flúor é capaz de mimetizar razoavelmente o comportamento daquele átomo. Deste modo, também se preveem perturbações estereoquímicas mínimas relativamente ao modo de ligação aos recetores ou às enzimas. Por outro lado, a introdução de um átomo de flúor altera significativamente as propriedades físico-químicas da molécula devido à sua elevada eletronegatividade e por esse motivo, a molécula fluorada pode induzir diferentes respostas biológicas [22].

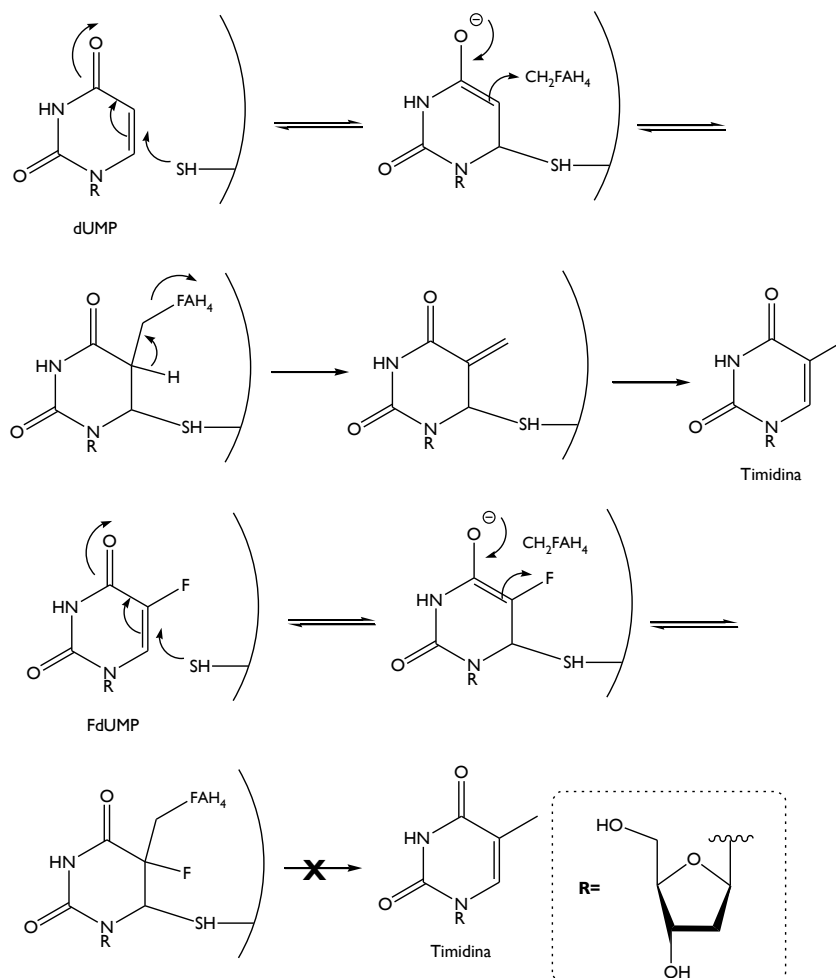
Neste capítulo serão analisadas sucintamente as principais estratégias que exploram a utilização do flúor no *design* de novas drogas, recorrendo a alguns exemplos que ilustram a aplicação destas estratégias.

III.2. SUBSTITUIÇÃO DO H PELO F: EXPLORAÇÃO DA REATIVIDADE ORTOGONAL

III.2.1 Reatividade ortogonal do F^+ vs H^+

Em contraste com a facilidade de remoção de prótons nos mecanismos de reação, a perda de um eletrão do flúor para formar o catião F^+ é energeticamente insustentável. Tendo em conta que a perda de um próton é necessária numa reação catalisada por uma enzima, a substituição do hidrogénio por flúor nessa posição pode conduzir ao bloqueio definitivo da reação [23].

O 5-Fluorouracilo é um excelente exemplo de uma substância-ativa desenvolvida com base na elevada eletronegatividade do flúor. O 5-FU é um pró-fármaco que é convertido *in vivo* no composto desoxi-uridina monofosfato (*F-dUMP*). Assim, a influência eletronegativa do flúor facilita a adição de um grupo SH da enzima timidilato sintetase à ligação dupla do 5-FU, originando um intermediário que forma um complexo ternário entre o substrato, a enzima e o cofator ácido metileno tetrahidrofólico (CH_2FAH_4). Aqui, a sequência de eventos é interrompida devido à incapacidade do catião F^+ (altamente energético) ser eliminado (ao contrário do que sucede com o H^+ do composto uracilo). Deste modo, é inibida a síntese da Timidina e conseqüentemente do ADN, de onde resulta a ação anti-tumoral do 5-FU [19,23]. No esquema III.2.1 é possível observar o mecanismo de ação do 5-FU.



Esquema III.2.1 – Mecanismo de ação do 5-FU que conduz ao bloqueio da síntese da Timidina [19]

III.2.2 Reatividade ortogonal do F^- vs H^-

Em contraste com a situação anterior, o ião F^- é um bom grupo abandonante pelo que existe uma estabilização do composto onde se encontra com a sua saída. Por outro lado, a perda de um ião H^- é altamente energética e portanto pouco provável. Com base na presença ou no desenvolvimento de uma carga formal negativa de um intermediário de uma reação catalisada por uma enzima, o flúor pode ser estrategicamente introduzido de modo a abandonar a molécula com essa carga, desviando o curso normal da reação. Tal como na situação anterior, a presença do flúor também pode facilitar a adição de um nucleófilo que possa criar essa carga, ou ainda aumentar a acidez da ligação C-H vizinha [23].

III.3. PERTURBAÇÕES ELETRÓNICAS INDUZIDAS PELO FLÚOR NAS FUNÇÕES ADJACENTES

Nas secções anteriores foram referidos exemplos em que a ligação C-F participa diretamente nos processos bioquímicos. No entanto, é importante esclarecer que os efeitos indutivos e de campo resultantes da presença do flúor também podem afetar a interação da enzima com o substrato nos locais ativos, a passagem das moléculas através das membranas biológicas e outras propriedades biológicas importantes, tais como o comportamento metabólico que será discutido adiante. Nesta secção serão analisados os efeitos indutivos do flúor na reatividade dos grupos adjacentes.

III.3.1 Efeitos sobre os grupos carbonilo

A presença de átomos de flúor adjacentes a um grupo carbonilo (C=O) contribui para um aumento significativo da natureza eletrofílica do átomo de carbono deste grupo. Tal aumenta a concentração da forma hidratada do grupo carbonilo e torna-o mais suscetível a ataque nucleofílico, por exemplo, por um nucleófilo do local ativo da enzima [23].

III.3.2 Alteração do pK_a

As alterações a nível do pK_a das moléculas com atividade biológica podem afetar fortemente a afinidade destas moléculas ao alvo molecular e as suas propriedades farmacocinéticas. Nesse sentido, a modelação do pK_a dessas moléculas pode ter impacto na biodisponibilidade (F - percentagem da dose que alcança o sistema circulatório) devido ao processo de absorção. Ao contrário dos medicamentos administrados por via intravenosa (biodisponibilidade de 100%), a biodisponibilidade dos medicamentos administrados por via oral decresce devido à fraca absorção ou ao metabolismo de primeira-passagem. Tendo em conta que o flúor é o elemento mais eletronegativo, a sua incorporação numa molécula tem um forte efeito sobre a acidez ou basicidade dos grupos funcionais próximos [19].

De acordo com os resultados da tabela III.3.1, a fluoração de ácidos carboxílicos e de álcoois resultou num aumento da acidez das ligações de hidrogénio e conseqüentemente numa diminuição dos respetivos valores de pK_a .

Tabela III.3.1 – Efeito da introdução do flúor nos valores de *pKa* [19]

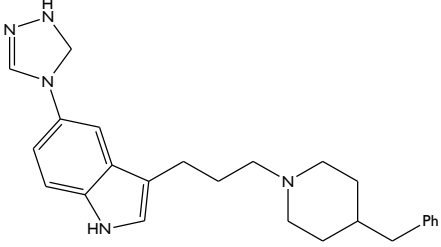
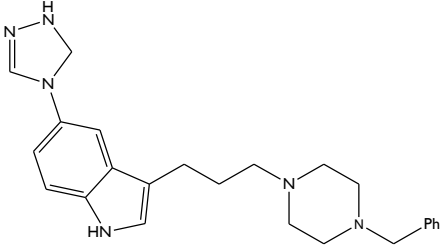
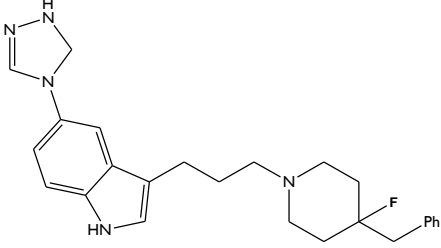
Ácido Carboxílico	<i>pKa</i>	Álcool	<i>pKa</i>
CH ₃ CO ₂ H	4,76	CH ₃ CH ₂ OH	15,9
CH ₂ FCO ₂ H	2,59	CF ₃ CH ₂ OH	12,4
CHF ₂ CO ₂ H	1,34	(CH ₃) ₃ COH	19,2
CF ₃ CO ₂ H	0,52	(CF ₃) ₃ COH	5,1

Tendo em consideração os efeitos secundários associados à molécula Sumatriptano utilizada no tratamento de enxaquecas, foram efetuados estudos de modo a obter ligandos aos recetores humanos de 5-HT_{1D} mais seletivos e que apresentassem melhores perfis farmacocinéticos. Nesse âmbito, van Niel *et al.* [24] testaram a introdução de átomos de flúor para reduzir o *pKa* das moléculas através da fluoração de indóis de 3-(3-(piperidina-1-il) propilo) e de 3-(3-(piperizina-1-il) propilo).

Dos estudos efetuados, verificou-se que o índole piperazinilo (**59**) era rapidamente absorvido por via oral e biodisponível, ao contrário do análogo piperidinilo (**58**). A explicação encontrada para tal, baseia-se no menor valor de *pKa* resultante do segundo átomo do azoto da piperazina. De modo a diminuir o *pKa* do índole piperidinilo, os investigadores introduziram um átomo de flúor na posição C-4 do anel da piperidina (Tabela III.3.2). Estudos de modelação molecular evidenciaram que a piperazina poderia ser substituída pela 4-fluorpiperidina pois ambas são semelhantes em termos de basicidade e distribuição de densidade eletrónica. A densidade eletrónica do substituinte 4-fluorpiperidina é semelhante à do par de eletrões isolado do segundo azoto da piperazina. Estudos efetuados demonstraram que o composto 4-fluorpiperidina (**60**), apesar de menos seletivo comparativamente com a piperidina e a piperazina, tem a vantagem de ser realmente absorvido e retido a nível sistémico após 2 horas [24].

Os investigadores van Niel *et al.* [24] concluíram assim que a redução do *pKa* após a introdução do átomo de flúor aumentava a absorção oral, conduzindo geralmente a uma maior biodisponibilidade.

Tabela III.3.2 – Valores de *pKa* de indóis de piperidina, de piperazina e de 4-fluorpiperidina [24]

Indol	<i>pKa</i>
 <p style="text-align: center;">58</p>	9,7
 <p style="text-align: center;">59</p>	8,2
 <p style="text-align: center;">60</p>	8,8

O flúor pode ainda ser utilizado para aumentar a acidez de alguns grupos, como se verificou com o Metotrexato (**61**), o que pode conduzir a uma diminuição da toxicidade. O metotrexato pode ser usado no tratamento da artrite reumatóide, mas pode causar efeitos adversos, relacionados com a acumulação de metabolitos de poli- γ -glutamato. O análogo γ -Fluormetotrexato (**62**) apresenta menor toxicidade do que o metotrexato devido à presença de um átomo de flúor eletronegativo que aumenta a acidez do grupo vizinho γ - carboxilo (menor *pKa*), reduzindo a poliglutamilação (Figura III.3.1) [18,22].

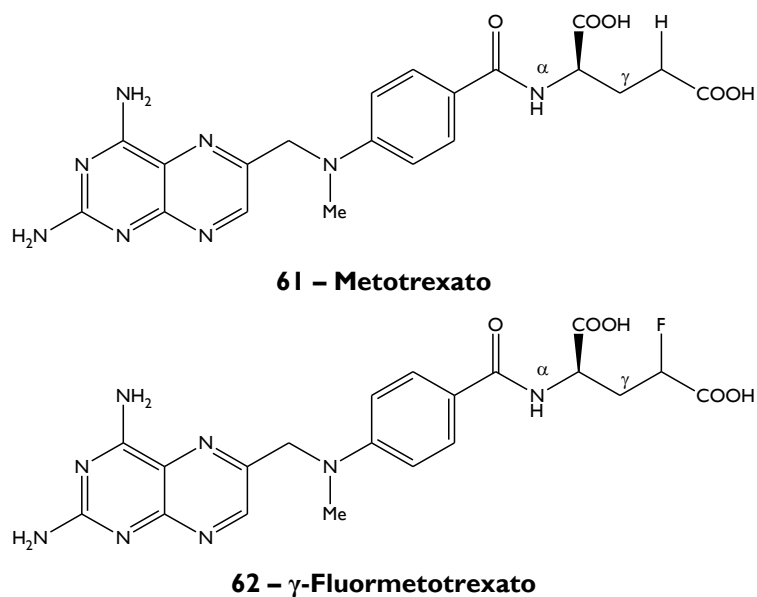


Figura III.3.1 – Estruturas do Metotrexato e do análogo fluorado [18]

III.3.3 Modelação da lipofilicidade

Para Böhm *et al.* [2] a lipofilicidade é um parâmetro-chave em química medicinal. Tipicamente, o ligando deverá conter grupos de lipofilicidade substancial para que o mesmo apresente uma boa afinidade de ligação para a proteína alvo. Contudo, uma elevada lipofilicidade conduz a uma baixa solubilidade e a uma série de outras propriedades indesejáveis da molécula. Portanto, o balanço correto entre a lipofilicidade necessária e a polaridade global mínima da molécula é considerado um dos maiores desafios encontrados pelos químicos medicinais.

Para um fármaco administrado por via oral, existem duas vias para ser absorvido e distribuído: o transporte ativo (um processo mediado e que exige o consumo de energia da Adenosina Trifosfato – ATP) e o transporte passivo (um processo que não consome energia). O transporte passivo é o mais comum e depende da permeabilidade das membranas celulares. Para uma molécula biologicamente ativa passar através dessas membranas a sua lipofilicidade deve ser tal que a permita passar para o núcleo lipídico não ficando presa no mesmo [19].

A lipofilicidade é expressa por um coeficiente de partição ($\log P$), entre o octanol e a água. Os compostos mais lipofílicos encontram-se mais distribuídos pela camada de octanol e os menos lipofílicos mais distribuídos pela camada de água. O coeficiente de distribuição ($\log D$)

é também utilizado para quantificar a lipofilia quando é necessário ter em consideração o grau de ionização das moléculas. O coeficiente logarítmico $\log D$ mede a distribuição da molécula entre o octanol e a água a um determinado pH, geralmente, 7,4. De acordo com as regras estabelecidas por Lipinski [26], as moléculas cujo $\log P$ é inferior a 5 terão maior probabilidade de serem absorvidas.

Segundo Park *et al.* [22] a presença de um átomo de flúor pode influenciar a lipofilicidade de uma molécula e, portanto afetar a sua passagem através das membranas e facilitar as suas interações hidrofóbicas com locais de ligação específicos, em recetores ou enzimas.

Contudo, Purser *et al.* [19] admitem que um erro frequentemente cometido por diversos autores é assumir que a fluoração aumenta sempre a lipofilicidade. Estes investigadores acrescentam, aliás, que a monofluoração ou a trifluormetilação de grupos alquilo saturados resulta num decréscimo da lipofilicidade devido às capacidades eletroatratoras do flúor, conforme evidenciado na tabela III.3.3.

Tabela III.3.3 – Efeito da introdução do flúor na lipofilicidade ($\log P$) [19]

Composto	$\log P$
CH_3CH_3	1,81
CH_3CHF_2	0,75
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	3,11
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{F}$	2,33

Por outro lado, a fluoração de aromáticos aumenta sempre a sua lipofilicidade, principalmente quando há substituição por um grupo CF_3 , pois este grupo é considerado um dos grupos substituintes mais lipofílicos [19,22].

Smart [25] acrescenta ainda que a perfluoração e a polifluoração aumentam a lipofilicidade das moléculas, bem como a fluoração adjacente a átomos com ligações π , com exceção de alguns compostos fluorados α -carbonílicos.

III.3.4 Efeitos da introdução do flúor na estabilidade hidrolítica

A estabilidade hidrolítica e conseqüentemente o aumento do tempo de semi-vida de algumas moléculas biologicamente ativas é conseguida muitas vezes através da diminuição do pK_a de grupos funcionais ácidos instáveis por introdução de flúor em átomos adjacentes. Uma aplicação desta estratégia pode ser verificada, por exemplo, no desenvolvimento de análogos estáveis fluorados da Prostaciclina (PGI_2 , **63**). Este inibidor da agregação de plaquetas contém um grupo enol-éter ácido instável que é responsável pelo curto tempo de semi-vida desta molécula. Assim, a introdução de um ou mais átomos de flúor no carbono adjacente contribui para uma redução da densidade eletrônica daquele grupo devido ao efeito eletroatrator do halogéneo, e conseqüentemente para uma maior estabilidade metabólica. Na figura III.3.2 encontram-se indicados os tempos de semi-vida ($T_{1/2}$) da Prostaciclina e dos seus análogos fluorados [19].

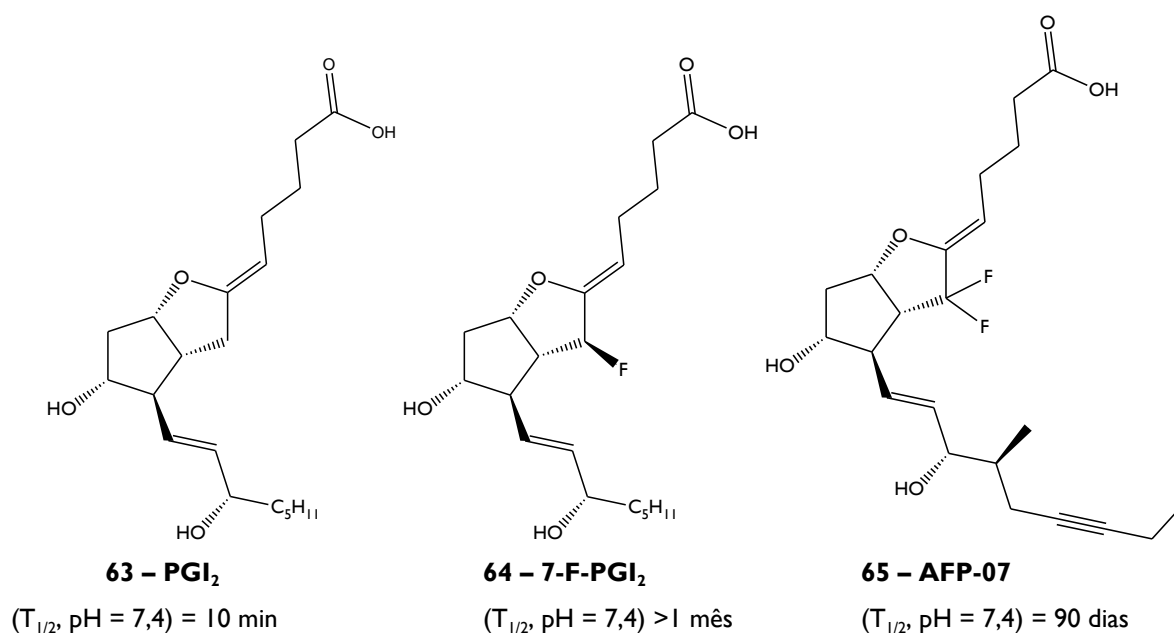


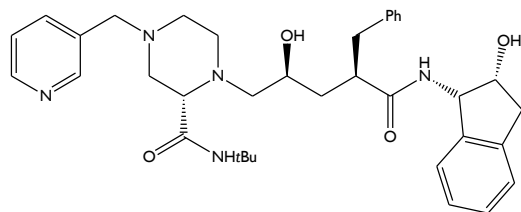
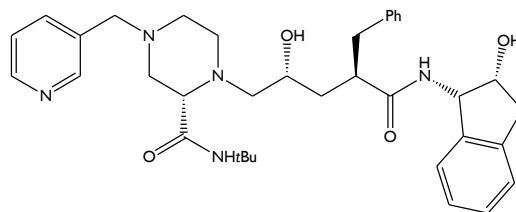
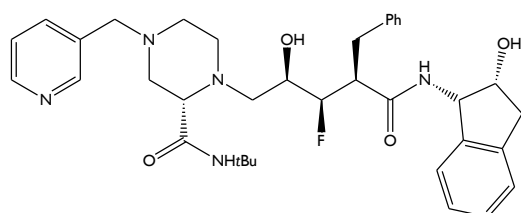
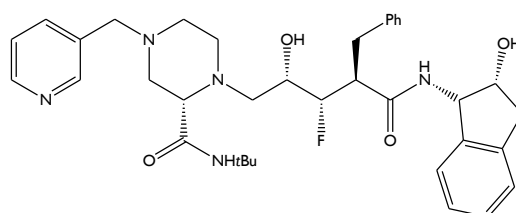
Figura III.3.2 – Tempos de semi-vida da Prostaciclina e dos análogos fluorados [19]

III.3.5 Alteração da conformação das moléculas

A introdução de um átomo de flúor numa molécula pode conduzir a alterações na sua conformação preferencial. Mais uma vez, este efeito pode ser explicado pelo tamanho e pela eletronegatividade do flúor.

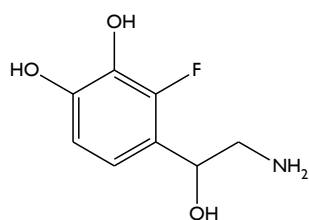
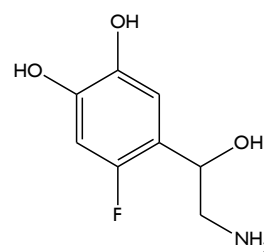
A substituição de um hidrogénio ou de um grupo hidroxilo (OH) por um átomo de flúor em moléculas biologicamente ativas é geralmente bem aceite. Tal sucede, porque o raio de *van der Waals* do flúor (1,47 Å) situa-se entre o raio do oxigénio (1,57 Å) e o raio do hidrogénio (1,20 Å). A substituição do OH pelo flúor conduz a um impedimento estereoquímico mínimo nos locais recetores. Por outro lado, a introdução de um grupo trifluormetilo numa molécula já pode impor uma mudança mais drástica, tendo em conta que o volume deste grupo é próximo do volume de um grupo etilo, apesar da forma ser semelhante. Estas variações estereoquímicas combinadas com a elevada eletronegatividade do flúor podem conduzir a alterações na conformação molecular preferencial após a introdução deste halogéneo. Por exemplo, o metoxibenzeno e o trifluormetoxibenzeno adotam conformações moleculares distintas. Apesar do metoxibenzeno adotar uma conformação planar, o trifluormetoxibenzeno apresenta o grupo OCF_3 fora do plano (ângulo diédrico para C-C-O-C até 90°). De salientar que as diferenças nas conformações preferenciais das moléculas também têm sido exploradas no *design* e no desenvolvimento de várias moléculas, influenciando a sua ligação aos alvos moleculares e conseqüentemente a sua atividade [19].

O desenvolvimento de análogos fluorados do Indinavir (**66**), um inibidor da protease HIV-1, permitiu relacionar o efeito da conformação preferencial das moléculas com a sua atividade e eficácia (Figura III.3.3). A determinação da constante inibitória ($K_i = 2,0 \text{ nM}$) do análogo fluorado *syn, syn* (**68**) evidenciou que este era tão eficaz como o Indinavir ($K_i = 1,9 \text{ nM}$). A conformação à *gauche* estabiliza a cadeia da fluorhidrina *syn, syn*, permitindo uma ótima ligação ao alvo molecular. Por outro lado, verificou-se que o análogo fluorado *syn, anti* (**69**) era 8 vezes mais potente que o parente C_{17} - *epi*-Indinavir (**67**), com K_i 's de 20 nM e de 160 nM, respetivamente. Os resultados de $\log P$ determinados permitiram concluir também que os análogos fluorados eram ligeiramente mais lipofílicos que a molécula de Indinavir, com exceção do estereoisómero *anti, anti* [19].


66 – Indinavir
 $K_i = 1,9 \text{ nM}$
 $\log P = 3,03$

67 – C₁₇- epi-Indinavir
 $K_i = 160 \text{ nM}$
 $\log P = 3,02$

68 – Análogo fluorado *syn, syn* do Indinavir
 $K_i = 2,0 \text{ nM}$
 $\log P = 3,23$

69 – Análogo fluorado *syn, anti* do Indinavir
 $K_i = 20 \text{ nM}$
 $\log P = 3,12$
Figura III.3.3 – Estruturas do Indinavir e dos análogos fluorados [19]

III.3.6 Efeito de um dipolo forte

A ligação C – F possui um forte dipolo que pode interagir com outros dipolos. DeBernardis *et al.* [27] descobriram que a especificidade adrenérgica dos compostos 2-fluornoraepinefrina (agonista α -adrenérgico, **70**) e 6-fluornoraepinefrina (agonista β -adrenérgico, **71**) estava associada também à sua conformação, resultante da repulsão eletroestática entre a cadeia lateral do grupo β -hidroxilo e o flúor ligado ao anel aromático (Figura III.3.4).


70 – 2-fluornoraepinefrina

71 – 6-fluornoraepinefrina
Figura III.3.4 – Agentes adrenérgicos derivados da noraepinefrina (ou noradrenalina) [18]

III.4. SUBSTITUIÇÕES ISOSTÉRICAS BASEADAS NA INTRODUÇÃO DE FLÚOR

III.4.1 CHF e CF₂ como substituintes do O

De acordo com Kirk [23], a substituição do oxigénio por um grupo metileno (CH₂) introduz nas moléculas alterações estereoquímicas pouco significativas, pelo que é frequente recorrer a esta estratégia no desenvolvimento de análogos nucleótidos mais estáveis hidroliticamente. A utilização do fluormetileno (CHF) e do difluormetileno (CF₂) em relação aos outros derivados halogenados mostrou-se vantajosa devido à maior eletronegatividade, aos fatores estereoquímicos e à maior estabilidade do flúor.

O grupo difluormetileno tem sido usado para mimetizar o efeito eletrónico e estereoquímico dos átomos de oxigénio instáveis nos ésteres fosfatados (R-CF₂-PO₃²⁻ vs R-O-PO₃²⁻). Este grupo tem sido ainda utilizado para desenhar inibidores de enzimas que hidrolisam ou se ligam aos ésteres fosfatados, como por exemplo, as proteínas tirosinas fosfatases (PTF). Estas proteínas catalisam a desfosforilação do resíduo de fosfotirosina em proteínas e estão envolvidas na regulação de uma variedade de processos celulares, incluindo proliferação e diferenciação celulares. Estas proteínas estão ainda associadas a uma série de estados de doenças e portanto os inibidores destas enzimas podem ter um papel como potenciais agentes terapêuticos [22].

III.4.2 CF₂ como substituinte do OH

Segundo Park *et al.* [22] a substituição isostérica do grupo hidroxilo (OH) é uma estratégia comum na química medicinal. Esta substituição baseia-se normalmente na premissa de que o flúor pode aceitar uma ligação de hidrogénio de forma semelhante ao oxigénio na função hidroxilo. O grupo CF₂ tem sido proposto como um isóstero razoável do grupo hidroxilo devido ao seu tamanho e distribuição eletrónica.

III.4.3 Orto-difluor aril como substituinte do NO₂

Estudos efetuados sobre o desenvolvimento de terapêuticas para a hiperplasia prostática benigna, demonstraram que a substituição de um grupo nitrofenilo, que apresenta potencial

toxicidade, por um grupo difluorfenilo na molécula de dihidropirimidinona conduzia a um composto análogo com afinidade semelhante para o recetor (mesma constante inibitória, K_i). Na figura III.4.1 encontram-se representados os dois derivados da dihidropirimidinona [23].

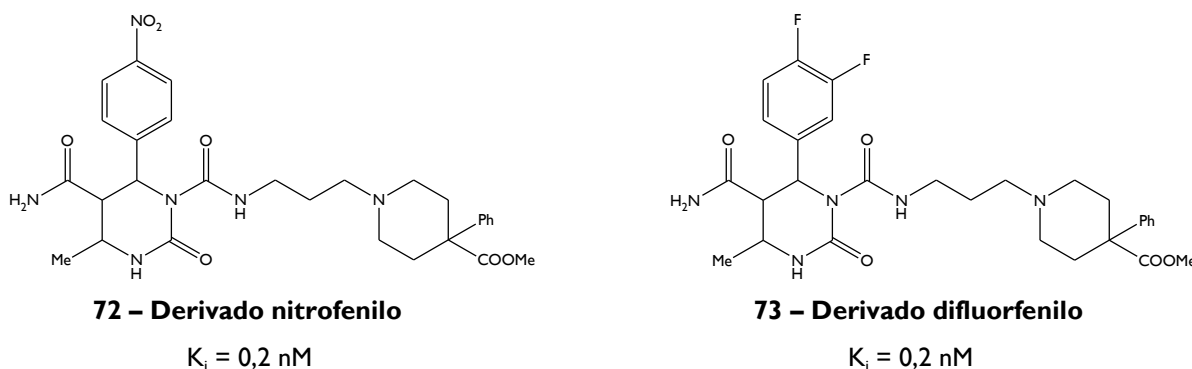


Figura III.4.1 – Derivados da dihidropirimidinona [23]

III.5. MELHORIA DA ESTABILIDADE METABÓLICA

Outro dos desafios enfrentados na descoberta de novas drogas está relacionado com a reduzida estabilidade metabólica das mesmas. Os compostos lipofílicos são susceptíveis à oxidação por enzimas do fígado, denominadas Citocromo P450. A estabilidade metabólica pode determinar a biodisponibilidade dos compostos e, portanto, a incorporação de flúor no local de degradação metabólica pode evitar o metabolismo oxidativo, uma vez que a ligação C-F (116 kcal/mol) é mais resistente a essa degradação do que a ligação C-H (99 kcal/mol). Além disso, a introdução de flúor em locais adjacentes ou distantes do local de degradação metabólica pode também afetar o metabolismo do fármaco devido a efeitos indutivos e/ou de ressonância ou a efeitos conformacionais e eletrostáticos [18].

De acordo com Shah e Westwell [18], a substituição em locais adjacentes do local de degradação metabólica pode aumentar ou diminuir o processo metabólico (biotransformação), dependendo das variáveis seguintes:

- (i) natureza do ataque metabólico: eletrofílico ou nucleofílico;
- (ii) predominância na reação de efeitos indutivos ou de ressonância do flúor.

Num sistema saturado, os efeitos indutivos do flúor conduzem normalmente a uma diminuição da suscetibilidade dos grupos adjacentes ao ataque metabólico por enzimas hepáticas Citocromo P450.

III.5.1 Substituição alifática C-F

Apesar da ligação C-F ser mais forte que do que a ligação C-H, parece que esta diferença não justifica totalmente a capacidade do flúor para bloquear o metabolismo oxidativo nos sistemas alifáticos saturados. A elevada energia da ligação e o calor de formação das ligações C-O e H-O comparativamente com a ligação F-O exclui essencialmente o ataque oxidativo ao flúor. Os efeitos de campo retardam a oxidação das ligações C-H adjacentes (e até à posição β) aos grupos CF_3 e aos grupos perfluorados [23].

Entre os vários exemplos disponíveis, o uso do grupo CF_3 para bloquear as reações de hidroxilação pode ser ilustrado com o desenvolvimento do composto Falecalcitriol (**74**), um análogo da vitamina D comercializado em 2001 para o tratamento do hipertiroidismo. A hidroxilação do C-24 constitui um mecanismo importante na desativação metabólica da $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D_3 (**75**), a forma ativa da vitamina D. Nesse sentido, a presença de grupos CF_3 no Falecalcitriol vai permitir o bloqueio dessa reação de hidroxilação, tornando este composto várias vezes mais potente que a $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D_3 (Figura III.5.1) [23].

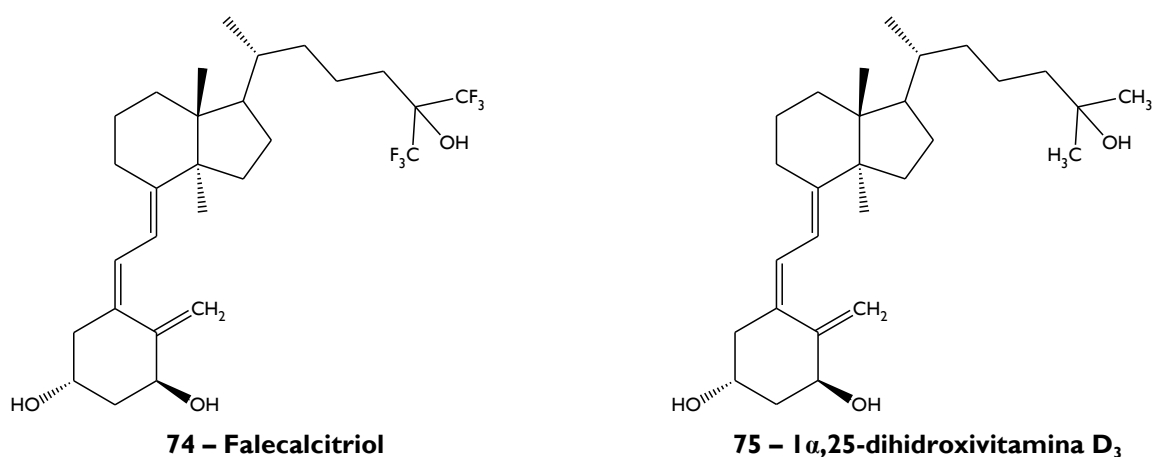


Figura III.5.1 – Análogo fluorado da Vitamina D e respetiva forma ativa [23]

III.5.2 Substituição aromática C-F

A introdução de flúor também pode retardar ou até mesmo bloquear a oxidação de um anel aromático. O Ezetimibe (**30**), inibidor da absorção do colesterol, já mencionado anteriormente, é de facto um bom exemplo de como o racional seguido para o desenvolvimento de novas moléculas conduziu à incorporação de um átomo de flúor num composto de forma a melhorar a sua estabilidade metabólica e a aumentar a sua potência *in vivo*. O Ezetimibe foi desenvolvido a partir da Azetidinona (Esquema II.6.1, **29**), suscetível de ataque metabólico em quatro locais primários, por desmetilação, hidroxilação e/ou oxidação. Estudos efetuados demonstraram um aumento de cerca de 50 vezes na atividade do Ezetimibe em hamsters ($ED_{50} = 0,04$ mg/kg) comparativamente aos resultados obtidos com a Azetidinona ($ED_{50} = 2,2$ mg/kg) [18].

III.6. AUMENTO DA AFINIDADE DE LIGAÇÃO

A substituição de átomos de hidrogénio por átomos de flúor é, de facto, um método comum utilizado na química medicinal como forma de aumentar a afinidade de ligação de um composto a uma proteína alvo. Tal pode ocorrer interação direta do flúor com a proteína ou indiretamente pela influência na polaridade de outros grupos do composto que interagem com essa proteína. A semelhança entre os núcleos de *van der Waals* do flúor e do hidrogénio e a semelhança entre os comprimentos das ligações C-F (138 pm) e C-H (109 pm) pode permitir a substituição seletiva do grupo C-H pelo grupo C-F numa molécula orgânica sem aumento significativo do tamanho global da molécula. Portanto, um composto fluorado deverá ser capaz de se ligar a uma proteína, no geral, no mesmo local de um composto não-fluorado [18].

III.7. CONCLUSÃO

Nos processos de *design* e síntese de moléculas como potenciais agentes terapêuticos, a introdução de flúor pode trazer efetivamente vantagens interessantes, conforme foi possível constatar ao longo deste capítulo. A compreensão dos processos biológicos a par do conhecimento dos efeitos do flúor sobre a estrutura e a reatividade nas moléculas desempenharam um papel muito importante na utilização deste halogéneo no desenvolvimento de novos fármacos. A análise da atividade biológica relacionada com a

alteração de interações de análogos fluorados forneceu informações adicionais e indicou estratégias importantes para a exploração das propriedades físico-químicas do flúor.

CAPÍTULO IV

IV. INTRODUÇÃO AOS PROCESSOS DE FLUORAÇÃO

IV.1. INTRODUÇÃO

O Flúor é descrito como o *super*-halogéneo por Banks e Tatlow [28], não por se tratar de um elemento raro mas por apresentar propriedades físico-químicas muito singulares.

Este halogéneo encontra-se na natureza apenas na forma do seu ião mononuclídico ${}^{19}_9\text{F}^-$. Trata-se do 13º elemento mais abundante na crosta terrestre, ocorrendo predominantemente sob a forma de fluoreto de cálcio (CaF_2) e criolite (Na_3AlF_6) [29].

Apesar da sua abundância relativa, as concentrações de flúor nas águas superficiais são baixas e os metabolitos fluorados são muito raros na natureza. Os compostos orgânicos naturais fluorados são na sua maioria “parentes” do ácido fluoracético ($\text{CH}_2\text{FCO}_2\text{H}$). O ião fluoreto é sem dúvida um nucleófilo poderoso no seu estado dessolvatado, mas é fortemente hidratado em água e eficazmente inerte. A baixa disponibilidade associada à falta de reatividade têm contribuído em grande parte para a exclusão do flúor nos mecanismos bioquímicos. O potencial de oxidação do flúor impede a existência de uma haloperoxidase (enzima) capaz de o incorporar metabolicamente nos compostos, ao contrário do que se verifica com os restantes halogéneos (cloro, bromo e iodo) [30,31].

O Flúor é o elemento mais eletronegativo de todos os elementos químicos (valores de eletronegatividade de Pauling: F – 4,0; O – 3,4; Cl – 3,2; C -2,6; H – 2,2). É indiscutivelmente o elemento mais reativo da tabela periódica, reagindo com quase todos os elementos, com exceção dos gases raros nobres, hélio, néon e árgon. É também o substituinte de menor tamanho, a seguir ao hidrogénio e aos respetivos isótopos. O Flúor forma com o átomo de carbono a ligação simples mais forte [28].

A elevada reatividade do flúor pode ser atribuída à combinação da ligação muito fraca F-F (154,8 KJ/mol) e das ligações muito fortes com a maioria dos elementos. De todos os tipos de ligação em química orgânica, a ligação C-F (485 KJ/mol) é a mais inerte e a mais resistente à degradação oxidativa [5].

Devido às suas suas propriedades físicas e químicas, os compostos organofluorados encontram-se em vastas aplicações tecnológicas, como por exemplo: fluidos de arrefecimento, materiais plásticos, substâncias-ativas para formulações farmacêuticas, elastómeros, revestimentos, óleos, pesticidas, entre outros. Essas propriedades incluem, entre outras, elevada estabilidade térmica e oxidativa, baixa constante dielétrica, baixa capacidade de absorção de humidade, baixa inflamabilidade, baixa energia de superfície, excelente biocompatibilidade e excelente resistência à maioria dos químicos [4,5].

Após esta breve nota introdutória sobre as características e funcionalidades do flúor, segue-se uma descrição sucinta das principais fases no desenvolvimento da química organofluorada.

IV.2. O DESENVOLVIMENTO DA QUÍMICA ORGANOFUORADA

A química do flúor parece ter nascido na última parte do século XIX, em 1886, com o isolamento do flúor na forma elementar, por Henri Moissan, um químico francês de 34 anos. Para tal, este químico, recorreu à electrólise de uma solução de fluoreto de hidrogénio e de potássio (KHF_2) em ácido fluorídrico (HF), sendo-lhe atribuído por este notável contributo o Nobel da Química em 1906 [32].

Moissan desenvolveu um eletrolisador de platina resistente ao gás corrosivo de flúor obtido, e baixou a temperatura de reação da solução electrolítica de $\text{HF} + \text{KHF}_2$ para limitar também a corrosão. O eletrolisador de platina apresentava forma de U e tinha nas suas extremidades rolhas de fluorite (CaF_2), conforme apresentado na figura IV.2.1. Os vapores de ácido fluorídrico eram então condensados na extremidade do aparelho a uma baixa temperatura [32].

Em 28 de Junho de 1886, foi identificado um produto gasoso no ânodo do eletrolisador, o flúor elementar (F_2) tinha sido finalmente isolado. Deste modo, foi solucionado um dos maiores desafios da química inorgânica. O gás amarelo-esverdeado obtido era altamente tóxico e era um agente oxidante poderoso, provocando as chamas aquando do contato com materiais orgânicos e reagindo violentamente com quase todos os outros elementos [29].

De salientar que a existência do flúor já era conhecida anteriormente, mas os esforços efetuados ao longo de cerca 74 anos para a sua obtenção haviam fracassado, inclusive alguns investigadores morreram como seqüência das experiências efetuadas.



Figura IV.2.1 – Fotografias do aparelho eletrolisador desenvolvido por Henry Moissan e do seu diploma de Prémio Nobel, adaptado de Tressaud [32]

Após o isolamento do flúor elementar por Moissan, seguiram-se outros acontecimentos marcantes na história da química do flúor [4,29]:

- Conversão de Cl em F por utilização do reagente trifluoreto de antimônio (SbF_3), por Frédéric Swarts (1892).
- Introdução seletiva do flúor em compostos aromáticos desenvolvida por Balz e Schiemann (1927).
- Invenção dos primeiros compostos clorofluorcarbonetos (CFC's), comercializados como Freons[®] por Thomas Midgley, Jr. (1928).
- Descoberta do politetrafluoretileno (PTFE, Teflon[®]) por Roy Plunkett (1938).
- Descoberta do método de perfluoração com fluoreto de cobalto (CoF_3) por Fowler (1947).
- Desenvolvimento do método de fluoração eletroquímica por Simons (1949).
- O trabalho pioneiro de Fried no âmbito da química medicinal fluorada (1954).

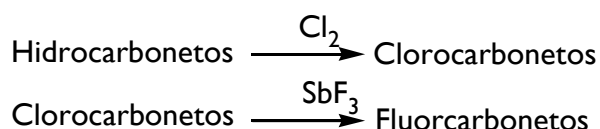
- Preparação do gás nobre, hexafluorplatinado de xénon (XePtF_6) por Neil Bartlett (1962).
- Publicação do modelo de Molina-Rowland sobre a destruição da camada de ozono por compostos clorofluorcarbonetos, CFC's, por Frank Sherwood Rowland e Mário J. Molina (1974).
- Descoberta de métodos de perfluoração direta (fluoração de "LaMar") por Richard J. Lagow e John L. Margrave (1979).
- Desenvolvimento de gases para processos de corrosão por plasma e fluidos de limpeza para a indústria de semicondutores (década de 1980).
- Retirada dos dos CFC's resultante do Protocolo de Montreal (1987).
- Desenvolvimento de cristais líquidos fluorados para monitores de cristais líquidos de matrizes ativas (*Active Matrix Liquid Crystal Displays, AM-LCD*) (década de 1990).
- Desenvolvimento de resistências óticas fluoradas para a construção de circuitos eletrónicos integrados por fotolitografia 157 nm (década de 2000).
- Isolamento da primeira enzima de fluoração, por O'Hagan (2003).

Alguns destes acontecimentos encontram-se de seguida mais detalhadamente descritos.

IV.2.1 Conversão de Cl em F por utilização do reagente trifluoreto de antimónio (SbF_3), por Frédéric Swarts (1892)

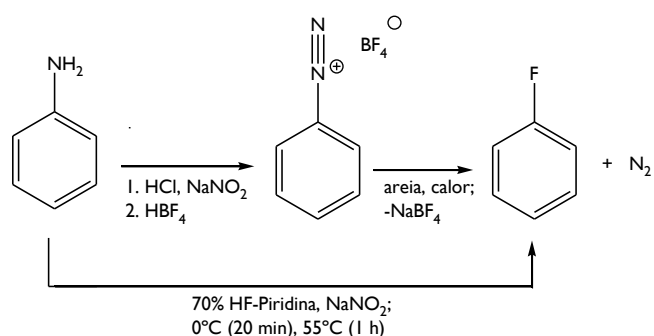
A origem da química organofluorada remonta à década de 1890 e ao químico belga Frédéric Swarts que criou uma nova subdisciplina na química fluorofarmacêutica. Este investigador contribuiu de uma forma excepcional para a evolução da química organofluorada através da reação de conversão de tricloreto de benzeno em trifluoreto de benzeno, utilizando apenas trifluoreto de antimónio (SbF_3), designado *Reagente de Swarts*. O *Processo de Swartz* pode ser traduzido sucintamente pelas reações representadas no esquema IV.2.1 [4,8].

Swarts preparou ainda vários compostos polihalogenados contendo flúor e estabeleceu as bases para a seguinte geração de investigadores.


Esquema IV.2.1 – Representação do *Processo de Swartz* [4]

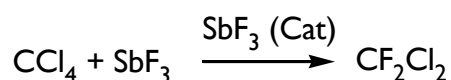
IV.2.2 Introdução seletiva do flúor em compostos aromáticos desenvolvida por Balz e Schiemann (1927)

A reação de Balz-Schiemann constituiu um dos primeiros métodos seletivos de introdução do flúor em posições específicas dos compostos aromáticos. O isolamento de sais de tetrafluorborato de arildiazônio (ArN_2BF_4), a secagem e o aquecimento a temperaturas até 120°C permite a obtenção do composto fluoraromático correspondente. Devido à perigosa natureza inflamável dos sais de diazônio isolados, a utilização da reação de Balz-Schiemann foi limitada à pequena escala. Para além do perigo, a reprodutibilidade do rendimento desta reação, altamente exotérmica, é também reduzida. Nesse sentido, surgiram outras variantes da reação de Balz-Schiemann mais úteis a uma escala superior. De modo a controlar o caráter explosivo do sal de diazônio, optou-se por não se isolar o mesmo, mas sim obtê-lo no local por tratamento com uma solução precursora de uma amina aromática em ácido fluorídrico ou numa solução com 70% de ácido fluorídrico- piridina (30% de piridina) com nitrito de sódio (NaNO_2) a $0\text{-}5^\circ\text{C}$. A solução resultante de sal de diazônio é consequentemente termolizada a $55\text{-}160^\circ$, conforme apresentado na figura IV.2.2 [29].


Figura IV.2.2 – Representação da variante da reação de Balz-Schiemann, sem isolamento do sal de diazônio [29]

IV.2.3 Invenção dos primeiros compostos fluorclorocarbonetos (CFC's), comercializados como Freons[®] por Thomas Midgley, Jr. (1928)

O exemplo mais notável da influência de Swarts foi a aplicação do diclorodifluormetano, CF_2Cl_2 , por Thomas Midgley, Jr., e de outros derivados como a promissora geração de refrigerantes, substituintes dos tóxicos amoníaco (NH_3) e dióxido de enxofre (SO_2). O processo de síntese do CF_2Cl_2 (Freon[®] 12) é descrito pela reação seguinte [4,8]:



Esquema IV.2.2 – Processo de síntese do Freon[®] 12 [4]

As características refrigerantes do Freon[®] 12 juntamente com as suas propriedades não-tóxicas e não-inflamáveis tornaram este composto uma descoberta científica revolucionária permitindo a sua utilização generalizada em frigoríficos e em aparelhos de ar-condicionado. A utilização de CFC's como refrigerantes constituiu de facto a primeira aplicação comercial dos compostos organofluorados [4]. Esses compostos eram produzidos e comercializados como Freons[®] numa parceria entre a Frigidaire (General Motors) e a DuPont [8].

IV.2.4 Descoberta do politetrafluoretileno (PTFE, Teflon[®]) por Roy Plunkett (1938)

A descoberta serendípica do politetrafluoretileno, PTFE (Teflon[®]) na DuPont, por Roy Plunkett, em 1938, disponibilizou também um produto notável usado no mundo inteiro e contribuiu para o desenvolvimento da indústria de polímeros fluorados. Esta descoberta juntamente com o relatório quase simultâneo da preparação do policlorotrifluoretileno (PCTFE), abriu as portas ao que é, provavelmente, a maior aplicação comercial da química organofluorada, os polímeros fluorados [5,8].

IV.2.5 O Projeto de Manhattan durante a II Guerra Mundial

Durante a II Guerra Mundial, o flúor foi usado para fins muito especiais: em 1940, a empresa alemã IG Farbenindustrie desenvolveu um projeto secreto do alto comando do Exército Alemão para o fabrico de um novo agente incendiário, o cloreto trifluorado [5].

A primeira produção à escala industrial de flúor foi necessária para a bomba atômica do Projeto de Manhattan também durante a II Guerra Mundial. O objetivo era a produção de hexafluoreto de urânio (UF_6) utilizado para separar os isótopos de Urânio, ^{235}U e ^{238}U . O urânio radioativo enriquecido foi utilizado para a construção das primeiras bombas atômicas que caíram sobre Hiroshima e Nagasaki em 1945. A refinação de urânio para produção de energia nuclear continua a ser uma das principais aplicações do flúor elementar [5].

IV.2.6 Publicação do modelo de Molina-Rowland sobre a destruição da camada de ozono por compostos clorofluorcarbonetos, CFC's (1974)

Os compostos organofluorados (Freons[®]) apresentam elevada estabilidade, pelo que foram considerados como produtos “ideais” durante mais de 40 anos. Por outro lado, a utilização exaustiva destes compostos causou graves danos ambientais, como a destruição da camada de ozono na estratosfera resultante de reações em cadeia induzidas pelo CF_2Cl_2 [4]. Esta hipótese, formulada por Molina e Rowland em 1974 [33], concedeu-lhes o Prémio Nobel da Química em 1995.

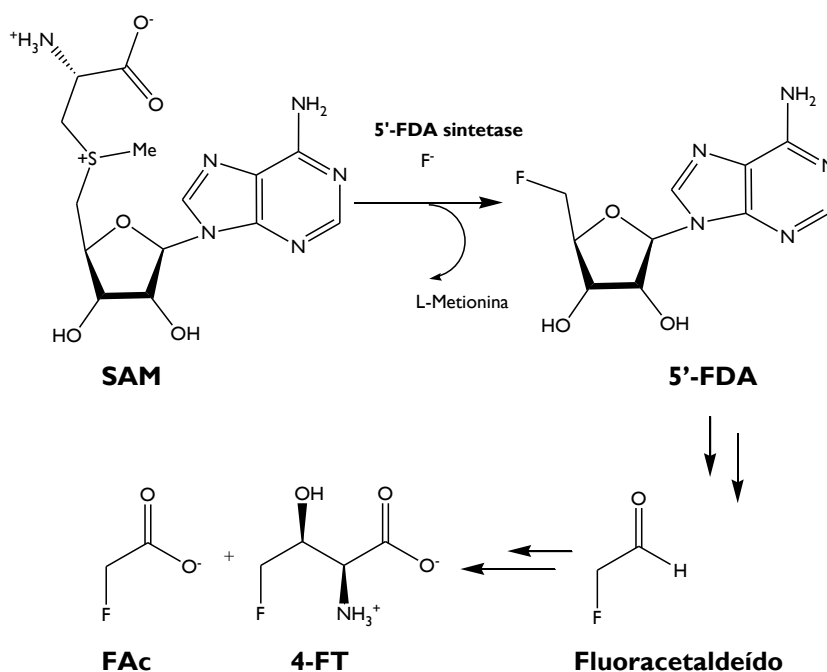
IV.2.7 Isolamento da primeira enzima de fluoração por O'Hagan (2003)

Na indústria são necessários reagentes de fluoração reativos que requerem tecnologias de processo especializadas e embora os catalisadores biológicos sejam muito procurados, apenas uma enzima capaz de incorporar flúor num composto orgânico foi descrita. Por outro lado, a escassez de produtos naturais contendo flúor tornou o isolamento dessa enzima um acontecimento ainda mais interessante e notável [31].

O'Hagan *et al.* [34] verificaram que durante o crescimento da bactéria *Streptomyces cattleya* na presença de iões fluoreto (F^-), esta segregava acetato de flúor (FAC) e 4-fluortreonina (4-FT), demonstrando a sua capacidade para biosintetizar metabolitos organofluorados. Esta bactéria possui uma enzima, a 5'-fluor-5'-desoxiadenosina sintetase (5'-FDAS), de elevada massa molecular relativa ($M_r = 32\ 000$). Os investigadores verificaram que a *Streptomyces cattleya* catalizava a formação de ligações C-F por reação do ião fluoreto (F^-) com o composto S-adenosilo-L-metionina (SAM), para formar os compostos 5'-fluor-5'-desoxiadenosina (5'-FDA) e L-metionina. O composto 5'-FDA é considerado o primeiro metabolito organofluorado. O facto dos substratos e dos produtos observados se

encontrarem ligados à enzima, permitiu aos autores propor um mecanismo de substituição nucleofílica para esta reação de fluoração biológica e que se encontra representada no esquema IV.2.3. Para além da descoberta, os autores procederam à purificação e caracterização da enzima de fluoração 5'-FDAS. Os investigadores descreveram ainda a estrutura tridimensional desta primeira enzima de fluoração.

O acetato de flúor é uma toxina e já foi identificado em mais de 40 espécies de plantas provenientes de todos os continentes, exceto na Antártica, contudo o seu mecanismo de fluoração biossintético ainda não se encontra bem identificado. Verificou-se ainda que a 4-fluortreonina apresentava atividade antibiótica [31,34].



Esquema IV.2.3 – Reação de formação de 5'-FDA a partir de SAM e F⁻, catalizada pela enzima de fluoração 5'-FDAS [31]

IV.3. SÍNTESE DE MOLÉCULAS FLUORADAS

Tendo em consideração a escassez dos compostos fluorados naturais e que o isolamento dos mesmos não conduz a posteriores utilizações, foi necessário desenvolver vias sintéticas para preparar a enorme variedade e quantidade (mais de um milhão) de compostos fluorados que existem atualmente. Por esse motivo aparece frequentemente na literatura

que a química organofluorada é um *ramo humano* (“man-made branch”) da química orgânica [5,28].

Quando se pretende sintetizar uma nova molécula fluorada pode recorrer-se a duas metodologias distintas: (1) métodos químicos ou (2) métodos eletroquímicos.

IV.3.1 Métodos químicos

Dentro dos métodos químicos é possível preparar compostos orgânicos parcialmente fluorados recorrendo também a duas abordagens diferentes e dependendo do tipo de molécula pretendida, pode ser utilizada uma ou ambas estratégias [28]:

- (i) Por inserção de uma matéria-prima ou de um grupo que já contenha uma ou mais ligações C-F (*building block method*);
- (ii) Criando novas ligações C-F numa determinada fase do processo recorrendo para tal a reagentes de fluoração (*fluorination method* ou *en route fluorination*).

O método de construção de blocos (*building block method*) permite sintetizar uma grande diversidade de compostos: monofluorados alquílicos, vinílicos ou arílicos, compostos difluorados (CF₂) alquílicos e vinílicos, compostos trifluormetilados (CF₃) alifáticos e aromáticos. No entanto, quando se pretende introduzir um único átomo de flúor numa molécula, recorre-se geralmente a reagentes de fluoração nucleofílicos ou eletrofílicos. De salientar que também é possível, através da utilização de reagentes de fluoração, incorporar em determinados compostos um grupo CF₂ [4].

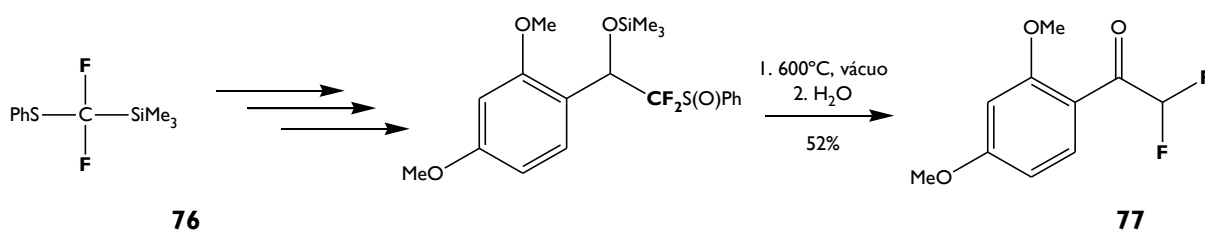
IV.3.1.1 Método de construção de blocos

O método de construção de blocos é considerado um método indireto, sendo preferencialmente utilizado pelos investigadores que não são peritos em química fluorada, pois evitam desta forma o manuseamento de químicos perigosos e de técnicas e equipamentos especiais [28].

De acordo com Dinoiu [5], o método de construção de blocos é uma metodologia eficaz para a preparação de moléculas complexas com base na conversão de compostos fluorados

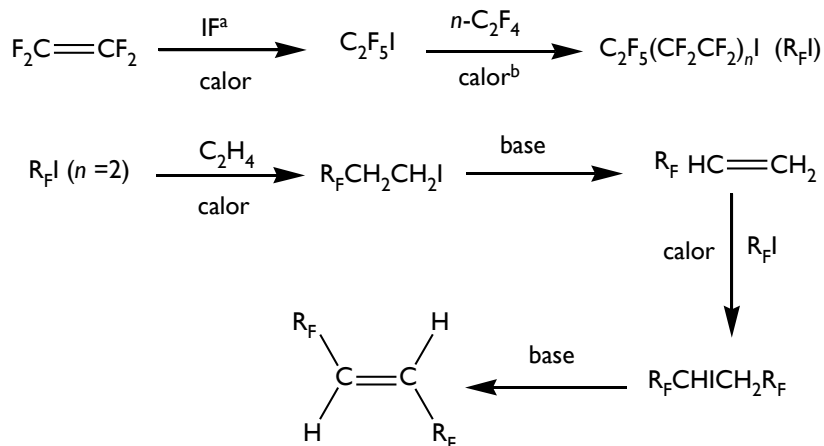
comercialmente disponíveis, tais como: CF_3COCF_3 , CF_3COMe , CF_3COEt , CF_3SiMe_3 , $\text{PhSCF}_2\text{SiMe}_3$, CF_2Br_2 , entre outros. Para este autor, as principais desvantagens deste método são: a limitação de compostos fluorados comercialmente disponíveis, a escassez de precursores monofluorados e o facto dos substratos fluorados serem dispendiosos.

No esquema IV.3.1 é apresentada a síntese abreviada de uma α,α -difluormetilcetona arílica com recurso a um bloco de construção contendo um grupo CF_2 , o α,α -Difluor- α -fenilsulfanilo- α -trimetilsililmetano ($\text{PhSCF}_2\text{SiMe}_3$, **76**) [35].



Esquema IV.3.1 – Síntese de uma α,α -difluormetilcetona arílica com recurso a um bloco de construção [35]

No esquema IV.3.2 é apresentado um exemplo genérico de preparação de compostos fluorados recorrendo ao método de construção de blocos.



^a – formado *in situ* a partir de $\text{I}_2 + 2\text{IF}_5$

^b – Normalmente na presença de um peróxido

Esquema IV.3.2 – Exemplo da utilização do método de construção de blocos na síntese de moléculas orgânicas fluoradas [28]

IV.3.1.2 Fluoração direta

A fluoração direta (*fluorination method* ou *en route fluorination*) consiste na substituição direta do hidrogénio pelo flúor e requer a utilização de reagentes de fluoração. Este método é utilizado normalmente quando se pretende introduzir um ou dois átomos de flúor numa molécula [5]. De acordo com Banks e Tatlow [28] dever-se-á optar, sempre que possível, por construir a(s) ligação(ões) C-F nas últimas etapas do processo de síntese. Desta forma, é possível minimizar as perdas de material fluorado através de reações secundárias.

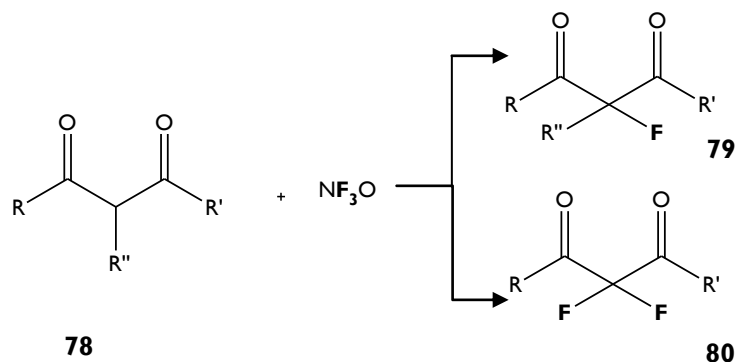
Os reagentes de fluoração também podem ser subdivididos em dois grupos: reagentes eletrofílicos e reagentes nucleofílicos.

Reagentes de fluoração eletrofílica: o flúor não tem capacidade para agir como um eletrófilo (F^+) por se tratar do elemento mais eletronegativo. Contudo, foi possível ultrapassar esta dificuldade pelos efeitos indutivos da carga eletroatratora do flúor ou pela presença de excelentes grupos abandonantes adjacentes ao flúor. O flúor elementar (F_2) é um exemplo de um reagente de fluoração eletrofílica [5].

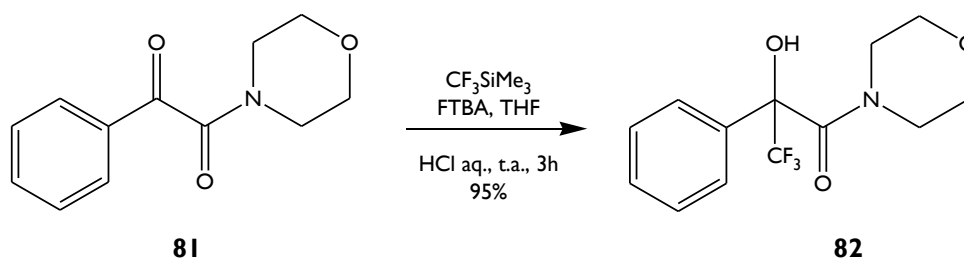
Reagentes de fluoração nucleofílica: apesar do ião fluoreto (F^-) ser um nucleófilo pobre e altamente tóxico, a utilização de reagentes de fluoração, tais como, o ácido fluorídrico (HF), o trifluoreto de bromo (BrF_3), o tetrafluoreto de enxofre (SF_4), os fluoretos alcalinos metálicos, entre outros, permitiu contornar estas limitações [5].

A fluoração eletrofílica e a fluoração nucleofílica serão discutidas mais detalhadamente nos capítulos V e VI, respetivamente.

Nos esquemas IV.3.3 e IV.3.4 são apresentados dois exemplos de síntese de compostos fluorados recorrendo a cada um destes grupos de reagentes de fluoração.



Esquema IV.3.3 – Preparação de monofluor- e difluor-cetonas usando o reagente eletrofílico Óxido de trifluoramina (NF_3O) [36]



Esquema IV.3.4 – Trifluorometilação de uma α -cetoamida com o reagente nucleofílico Trimetil(trifluorometilo)silano (CF_3SiMe_3 - reagente de *Ruppert-Prakash*), catalisada por Fluoreto de Tetrabutílamónio (FTBA) em THF [37].

IV.3.2 Métodos eletroquímicos

De acordo com Dinoiu [5], a metodologia de fluoração eletrolítica tem-se mostrado bastante atrativa e mais promissora do que os métodos químicos atrás descritos, sendo considerada uma nova ferramenta em síntese flúor-orgânica. Comparativamente com os métodos químicos, a fluoração eletrolítica apresenta as seguintes vantagens: (a) não são necessários reagentes perigosos ou tóxicos e são utilizados sais de fluoreto menos corrosivos; (b) a fluoração pode ser efetuada em equipamentos relativamente simples e em condições moderadas; (c) os processos de fluoração podem ser facilmente controlados por aplicação de um potencial, corrente e eletricidade; (d) pode ser considerado um tipo de química verde (*Green Chemistry*), onde é possível evitar poluição secundária porque a eletricidade é utilizada com um reagente oxidante.

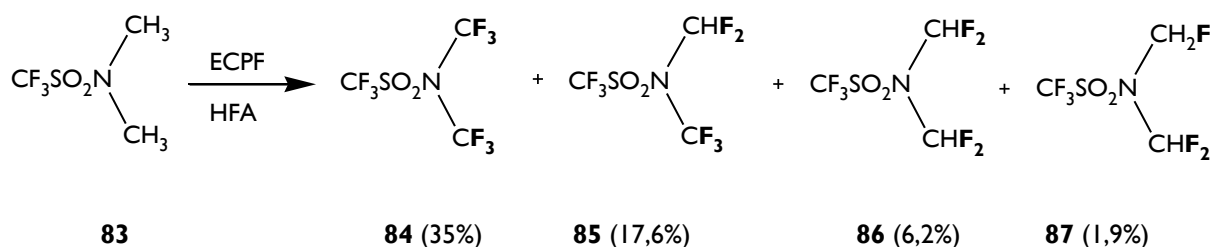
O desenvolvimento e a comercialização do processo de Simons em 1949 [38] deram um contributo significativo na área de fluoração eletroquímica de compostos orgânicos. Foi possível por esta via a síntese de compostos perfluorados (compostos nos quais os átomos de hidrogénio são todos substituídos por átomos de flúor).

Dentro da fluoração eletroquímica é possível distinguir duas áreas: (1) a Perfluoração eletroquímica (*Electrochemical Perfluorination, ECPF*) e a (2) Fluoração eletroquímica parcial (*Electrochemical Partial Fluorination, ECF*).

IV.3.2.1 Perfluoração eletroquímica

A Perfluoração eletroquímica permite a síntese de compostos perfluorados sem afetar alguns grupos funcionais. Trata-se de um processo análogo à fluoração completa com flúor, mas com melhores seletividades e rendimentos. Além disso, também não é necessário manusear o gás flúor, sendo possível em muitos casos manter a funcionalidade da molécula. Para a conversão das ligações C-H em ligações C-F é utilizado geralmente o reagente ácido fluorídrico anidro (HFA). Este reagente é no entanto uma substância extremamente perigosa devido ao seu baixo ponto de ebulição e elevada toxicidade, para além de conduzir a produtos de reação com baixos rendimentos e a produtos secundários fluorados [5,39].

No esquema IV.3.5 está representada uma reação de perfluoração eletroquímica da *N,N*-dimetiltrifluormetano sulfonamida (**83**) para dar o composto perfluorado *N,N*-bis(trifluorometilo) perfluorsulfonamida (**84**) e outros produtos secundários [40].

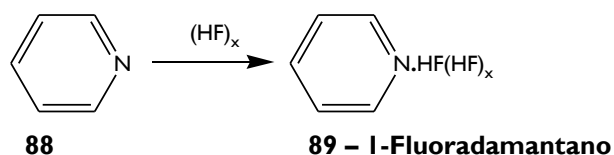


Esquema IV.3.5 – Reação de perfluoração eletroquímica [40]

IV.3.2.2 Fluoração eletroquímica parcial

A Fluoração eletroquímica parcial (ou fluoração eletroquímica seletiva) permite obter fluorações mais seletivas por introdução de um átomo de flúor ou de pequenos grupos fluorados em moléculas orgânicas. Ao contrário dos métodos químicos, mais perigosos e dispendiosos, a fluoração eletroquímica parcial é ideal para a fluoração direta pois os átomos de flúor podem ser introduzidos nas moléculas numa única etapa em condições seguras [39].

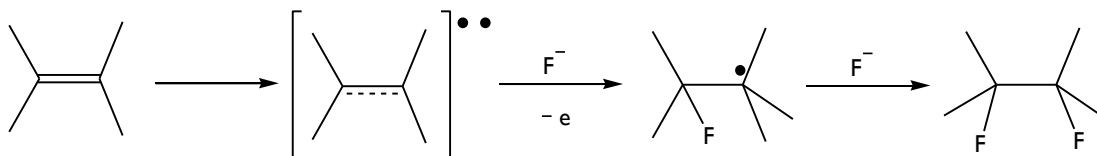
O maior acontecimento na fluoração eletroquímica parcial ocorreu em 1970, quando a trietilamina-3HF ($\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$) dissolvida em acetonitrilo foi utilizada como eletrólito na fluoração anódica do naftaleno. Verificou-se nessa altura que seria possível conduzir a monofluoração de compostos aromáticos neste meio. Desde então, têm sido descritas várias fluorações eletroquímicas parciais de compostos orgânicos. Em 1973, o investigador George Olah [41] reportou a utilização de um sal muito estável, o piridínio /poli(fluoreto de hidrogénio) (30% piridina – 70% HF), como um agente de fluoração não dispendioso para a hidrofluoração de alenos e alcinos, numa solução de tetrahidrofurano (THF). Este agente de fluoração, cuja síntese se encontra representada no esquema IV.3.6, ficou conhecido como o reagente de Olah.



Esquema IV.3.6 – Preparação do reagente de Olah [41]

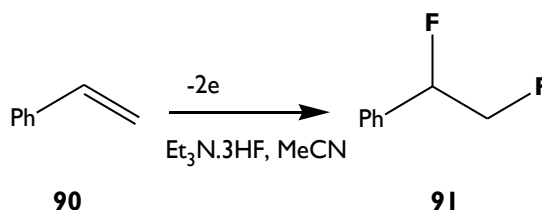
Devido ao perigo do HFA, nas últimas décadas este ácido tem sido combinado com bases orgânicas para formar fluoretos de sal, como o $\text{Et}_3\text{N}\cdot n\text{HF}$ ou o $\text{Et}_4\text{NF}\cdot n\text{HF}$ ($n=2-5$) e o $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$. Estes sais são usados como fontes de flúor e suporte de eletrólitos na fluoração eletroquímica parcial seletiva de compostos orgânicos [5,39].

No esquema IV.3.7 encontra-se representado o mecanismo genérico de uma reação de fluoração eletroquímica parcial de uma olefina.



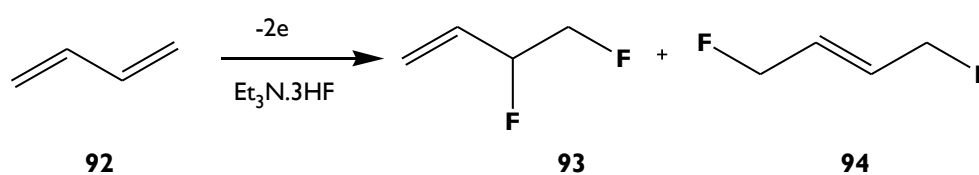
Esquema IV.3.7 – Mecanismo genérico de uma reação de fluoração eletroquímica parcial de uma olefina [39]

Segundo Dinoiu [39], a fluoração anódica de ligações duplas usando diferentes fontes de flúor e solventes eletrolíticos prossegue de acordo com a adição *cis*, originando assim os correspondentes compostos difluorados *vicinais*. No esquema IV.3.8 é exemplificada a eletrofluoração do estireno (**90**) com o reagente $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ como fonte de flúor e acetonitrilo (MeCN) como solvente eletrolítico, com a obtenção do composto *vic*-difluorado (**91**).



Esquema IV.3.8 – Fluoração eletroquímica parcial do estireno [39]

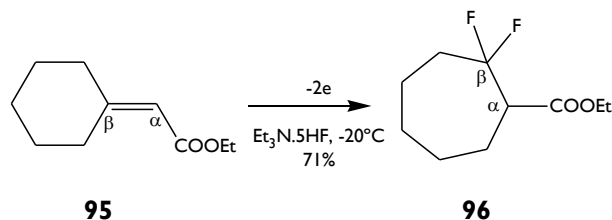
No caso da fluoração de um dieno conjugado, por exemplo o butadieno (**92**), obtém-se uma mistura (1:2) de 1,2 (**93**) e 1,4 adutos (**94**), conforme apresentado no esquema IV.3.9 [39].



Esquema IV.3.9 – Fluoração eletroquímica parcial do butadieno [39]

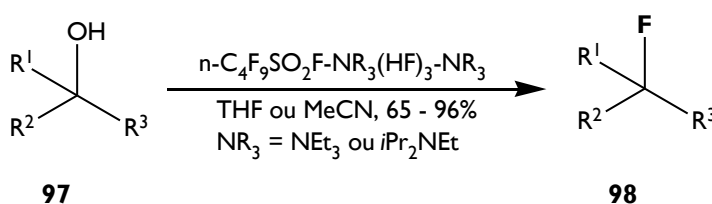
Um dos maiores problemas da fluoração eletroquímica parcial é a passivação anódica. Para a resolução deste problema, foram desenvolvidos outros eletrólitos, como por exemplo, $\text{Et}_4\text{N}\cdot 4\text{HF}$, $\text{Et}_3\text{N}\cdot 4\text{HF}$ e $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$. Verificou-se que o último é muito estável eletroquimicamente e é um excelente eletrólito para a fluoração eletroquímica de aldeídos e cetonas, permitindo obter os correspondentes fluoretos de acilo e fluoretos de alquilo com bons rendimentos. Por outro lado, o eletrólito $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$ não é adequado para a fluoração de compostos com baixo potencial de oxidação [39,42].

Hara *et al.* [43] descreveram a fluoração eletroquímica parcial de ésteres α,β -insaturados na presença do eletrólito $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$ com bons rendimentos (esquema IV.3.10). Nesta reação observa-se uma expansão do anel (grupo substituinte) e a deslocalização do mesmo, da posição β para a posição α do composto *gem*- β,β -difluoréster obtido.



Esquema IV.3.10 – Fluoração eletroquímica parcial de um éster α,β -insaturado [43]

Yin *et al.* [44] desenvolveram um agente de fluoração, o $n\text{-C}_4\text{F}_9\text{SO}_2\text{F-NR}_3(\text{HF})_3\text{-NR}_3$, capaz de converter álcoois primários, secundários e terciários, em THF ou MeCN, nos fluoretos correspondentes com elevados rendimentos (esquema IV.3.11). Estas reações de fluoração ocorrem em condições suaves e os reagentes são fáceis de manusear.



Esquema IV.3.11 – Fluoração eletroquímica parcial de álcoois com $n\text{-C}_4\text{F}_9\text{SO}_2\text{F-NR}_3(\text{HF})_3\text{-NR}_3$ [44]

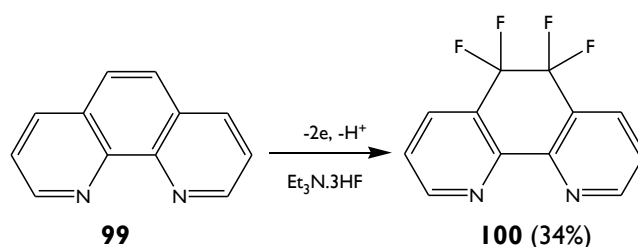
Para concluir, é importante referir que a seleção adequada do solvente eletrolítico, da fonte de flúor e do eletrólito de suporte é muito importante na otimização do processo de fluoração eletrolítica de compostos orgânicos [39].

IV.3.2.3 Fluoração eletroquímica em líquidos iônicos

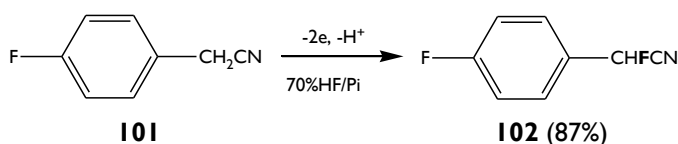
Apesar dos solventes orgânicos desempenharem funções importantes na fluoração eletroquímica, tais como, o controlo da temperatura e seletividade das reações, a maioria destes solventes são inflamáveis e nem sempre são considerados seguros no que diz respeito à saúde e ao ambiente. Nas últimas duas décadas foram então desenvolvidos os líquidos iônicos (LIs), sais fundidos à temperatura ambiente ou sais que apresentam um ponto de fusão inferior a 100°C . Estes sais são constituídos por um catião, habitualmente orgânico, e

por um anião orgânico ou inorgânico, e revelaram-se uma nova e promissora classe de solventes devido à sua boa condutividade, não inflamabilidade, estabilidade térmica, não volatilidade e possibilidade de reutilização. Além disso, a seleção adequada de catiões e aniões e dos meios apróticos permite a obtenção de um amplo espectro de reações eletroquímicas. Nesse sentido, quando são utilizados líquidos iônicos como meios eletrolíticos em reações eletroquímicas orgânicas, não serão necessários solventes orgânicos, evitando assim a passivação anódica e a acetoamidação [45].

Os líquidos iônicos têm sido utilizados por vários investigadores na fluoração eletroquímica de vários compostos orgânicos: benzeno, naftaleno, olefinas, furano, benzofurano, fenatrolina, entre outros. Nos esquemas seguintes encontram-se alguns exemplos da fluoração eletroquímica em líquidos iônicos.



Esquema IV.3.12 – Fluoração eletroquímica seletiva da fenatrolina num líquido iônico [45,46]

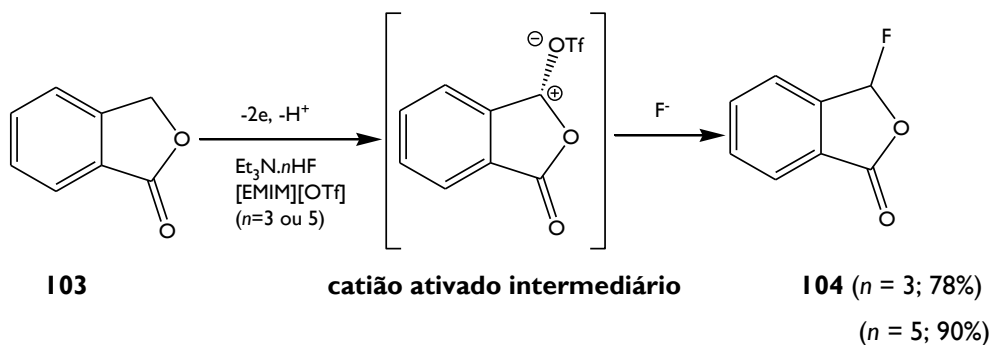


Esquema IV.3.13 – Fluoração eletroquímica seletiva do 4-fluorfenilacetonitrilo num líquido iônico (reagente de Olah) [45,47]

Estudos efetuados demonstraram que a reação de fluoração eletroquímica representada no esquema IV.3.13, mas com o solvente acetonitrilo apresentava um rendimento muito inferior, apenas 17% [45].

As limitações do reagente de Olah e do $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ conduziram ao desenvolvimento de outros líquidos iônicos mais estáveis anodicamente e portanto mais difíceis de oxidar, como por exemplo, os sais de flúor de fórmula genérica $\text{R}_4\text{NF}\cdot n\text{HF}$ ($n > 3.5$, $\text{R} = \text{Me}$, Et e $n\text{-Pr}$) ou o $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$. Estudos efetuados, demonstraram ainda que as reações de fluoração

eletroquímica num sistema com dois líquidos iónicos, por exemplo, $\text{Et}_3\text{N}\cdot n\text{HF}$ ($n = 3$ ou 5) e trifluormetanossulfonato¹ de 1-etil-3-metilimidazólio ([EMIM][OTf]), apresentavam elevados rendimentos (esquema IV.3.14).



Esquema IV.3.14 – Fluoração eletroquímica seletiva na presença de um sistema de 2 líquidos iónicos [45]

Segundo Fushigami e Inagi [45], a utilização de dois líquidos iónicos numa reação de fluoração eletroquímica aumenta a nucleofilicidade do F^- e aumenta a eletrofilicidade do catião intermediário, contribuindo para uma maior velocidade de reação e para um rendimento mais elevado.

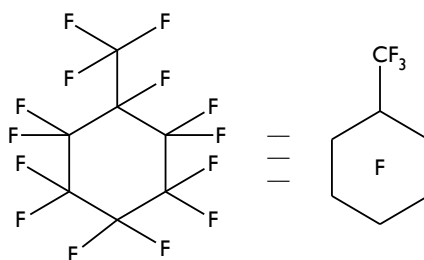
IV.3.3 Perfluoração

Embora a Perfluoração e a Fluoração Seletiva Direta se enquadrem nos métodos de fluoração químicos optou-se por efetuar a sua discussão em secções distintas.

A Perfluoração é a substituição exhaustiva ou completa de todos átomos de hidrogénio por flúor e ocorre por um mecanismo de reação radicalar [48].

Os perfluoralcenos são sistemas de fórmula empírica $\text{C}_n\text{F}_{2n+2}$ e os alcanos cíclicos perfluorados (C_nF_{2n}) são geralmente representados por um átomo de flúor no centro do anel, indicando que todos os átomos de carbono se encontram ligados a átomos de flúor (esquema IV.3.15) [49].

¹ Anião trifluormetanossulfonato - CF_3SO_3^- , vulgarmente designado por triflato e cuja abreviatura é $^- \text{OTf}$



Esquema IV.3.15 – Representação de alcanos cíclicos perfluorados [49]

A síntese de perfluoralcanos saturados consiste geralmente na substituição direta das ligações carbono-hidrogénio por ligações carbono-flúor recorrendo para tal a um agente de fluoração adequado, como por exemplo, o flúor elementar, o trifluoreto de cobalto (CoF_3) ou o ácido fluorídrico anidro (numa célula eletroquímica) [49].

IV.3.3.1 Fluoração direta com flúor elementar

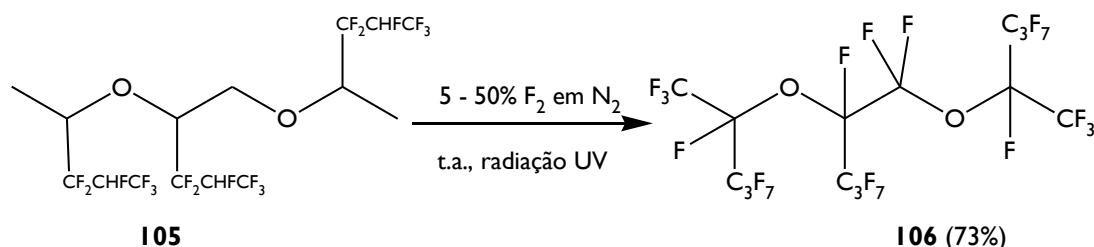
De acordo com Sandford [49], as reações entre os hidrocarbonetos e o flúor são processos altamente exotérmicos pois as energias das ligações formadas (C-F e H-F) são muito superiores à energia da ligação F-F dissociada. Por esse motivo, existe uma tendência para o flúor reagir por um processo radicalar, conforme representado na Tabela IV.3.1. Os hidrocarbonetos insaturados também podem ser transformados em perfluoralcanos pois a energia total libertada após a adição do flúor a uma ligação dupla carbono-carbono não é suficiente para quebrar as ligações simples carbono-carbono.

Tabela IV.3.1 – Dados termodinâmicos para o processo de fluoração do metano [49]

Iniciação	ΔH_{25} (KJ/mol)
$\text{F}_2 \longrightarrow 2\text{F}^\bullet$	157,7
<i>Iniciação alternativa</i>	
$\text{R-H} + \text{F}_2 \longrightarrow \text{R}^\bullet + \text{HF} + \text{F}^\bullet$	16,3
<i>Propagação</i>	
$\text{R-H} + \text{F}^\bullet \longrightarrow \text{R}^\bullet + \text{HF}$	-141,4
$\text{R} + \text{F}_2 \longrightarrow \text{R-F} + \text{F}^\bullet$	-289,1
<i>Reação global</i>	
$\text{R-H} + \text{F}_2 \longrightarrow \text{R-F} + \text{HF}$	-430,5

Devido à natureza altamente exotérmica do processo, a substituição de hidrogénios primários, secundários e terciários por reação com os átomos de flúor eletrofílicos não é tão seletiva como para outros radicais (por exemplo, o cloro). De facto, à medida que a ligação C-H se torna mais deficiente em eletrões devido à presença de átomos de flúor vizinhos, a perfluoração torna-se cada vez menos eficiente (CH_3 mais reativo do que $\text{CH}_2\text{F} > \text{CHF}_2$). À medida que o processo de substituição de átomos de hidrogénio por átomos de flúor vai prosseguindo, os hidrofluorcarbonetos fluorados vão-se tornando cada vez menos nucleofílicos e o seu potencial de oxidação decresce significativamente, dificultando a reação de perfluoração [49].

Por outro lado, os substratos parcialmente fluorados constituem excelentes matérias-primas para a perfluoração, pois aumentam a estabilidade do substrato (menor degradação), as reações tornam-se mais controladas, permitindo obter produtos perfluorados com rendimentos mais elevados. Além disso, os grupos fluorados tornam o substrato mais solúvel nos solventes fluorados vulgarmente usados nestas reações. Recorrendo a esta estratégia foi possível a perfluoração de uma ampla variedade de éteres e poliéteres com unidades de hexafluorpropilo, conforme é possível verificar no esquema IV.3.16 [48,49].

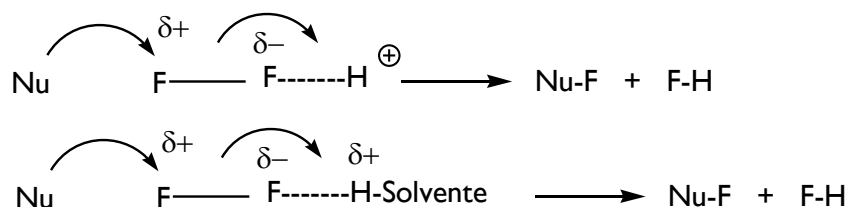


Esquema IV.3.16 – Reação de perfluoração de poliéteres parcialmente fluorados [48]

De modo a evitar a quebra da ligação carbono-carbono durante a reação de fluoração, é necessário existir um meio que permita dissipar rapidamente o calor de reação libertado pela substituição dos hidrogénios pelos átomos de flúor. Por esse motivo, o flúor elementar é geralmente diluído num gás inerte, como o azoto, e as reações de perfluoração são arrefecidas na fase inicial [49].

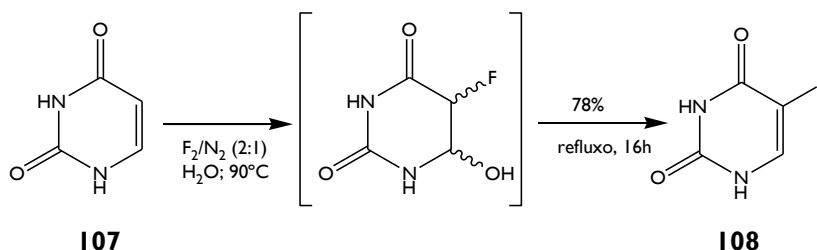
IV.3.4 Fluoração Seletiva Direta (FSD)

A Fluoração Seletiva Direta (FSD) é a substituição de um ou dois átomos de hidrogénio por flúor e realiza-se normalmente em condições que favorecem o ataque nucleofílico do substrato ao flúor electrofílico, limitando simultaneamente a competição com processos radiculares. Nesse sentido, a seleção dos meios reacionais para o desenvolvimento da FSD deve incluir solventes apróticos (não podem doar ligações de hidrogénio), com altas constantes dielétricas, como por exemplo, o acetonitrilo, ou ácidos protónicos fortes, como o ácido fórmico ou o ácido sulfúrico. Ambas classes de solventes criam um ambiente mais suscetível ao ataque nucleofílico do substrato ao flúor. A utilização destes solventes permitiu a realização eficaz da FSD de sistemas alifáticos, aromáticos e heterocíclicos (Esquema IV.3.17) [48].



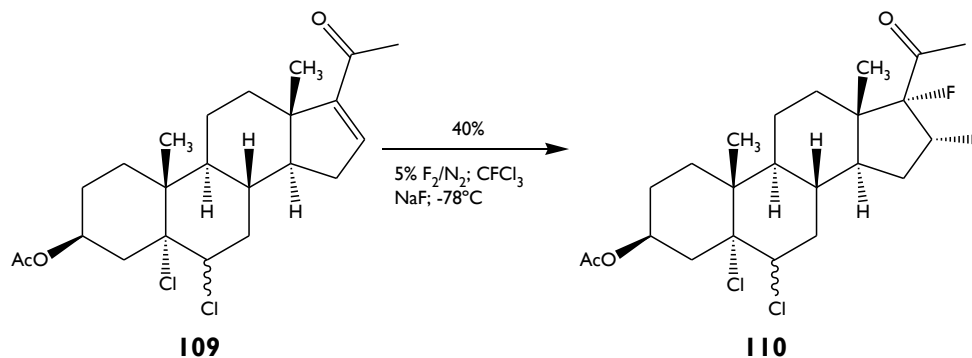
Esquema IV.3.17 – Mecanismo genérico do ataque nucleofílico do substrato ao F_2 [48]

Geralmente é difícil obter elevados rendimentos nas fluorações diretas de compostos orgânicos e a comprová-lo é a existência de poucos processos de fluoração com flúor à escala industrial. No entanto, um exemplo de sucesso é síntese do 5-fluorouracilo (Esquema IV.3.18) [29].



Esquema IV.3.18 – Síntese industrial do 5-fluorouracilo por fluoração seletiva direta [28]

No esquema IV.3.20 encontra-se representada a fluoração seletiva direta de uma ligação dupla de um esteróide [29].



Esquema IV.3.19 – Fluoração seletiva direta de um esteróide [29]

IV.3.4.1 Substituição Eletrofílica Aromática

Os ácidos protônicos (fórmico, sulfúrico, trifluormetanossulfônico ou tríflico e fluoreto de hidrogênio) têm-se mostrado eficazes na criação de ambientes favoráveis ao desenvolvimento da fluoração seletiva de sistemas aromáticos. Devido à polarização em meio ácido, o flúor torna-se mais suscetível ao ataque nucleofílico pelo sistema aromático, minimizando desta forma os mecanismos competitivos de reação radicalar [48].

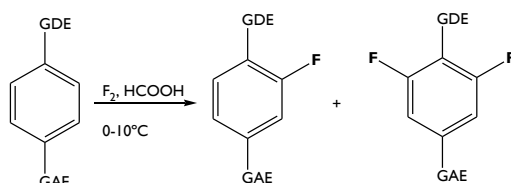
A fluoração de substratos aromáticos 1,4-dissubstituídos em meios de reação ácidos, em que apenas uma única posição é ativada para o ataque eletrofílico pela presença de grupos dadores de elétrons (por exemplo, OH, OMe, NHAc, Me) e grupos atratores de elétrons (por exemplo, NO₂, CN), situados na posição *para* uns relativamente aos outros, permite a síntese de uma ampla variedade de compostos monofluorados. No caso de serem também obtidos compostos aromáticos difluorados, é possível a separação dos mesmos por cromatografia em coluna ou por destilação. Contudo, se os dois grupos substituintes forem fortemente desativadores (por exemplo, NO₂, CN), será muito difícil conduzir a reação de substituição eletrofílica aromática nestas condições. Por outro lado, se ambos os grupos forem ativadores, serão obtidas misturas complexas de produtos [48,50].

Na tabela IV.3.2 é possível avaliar o efeito dos grupos dadores de elétrons (GDE) e dos grupos atratores de elétrons (GAE) na conversão e no rendimento das reações de fluoração direta de aromáticos 1,4-dissubstituídos.

Em geral, para os substratos desativados, é possível obter conversões e rendimentos de produtos fluorados mais elevados utilizando como meio reacional um ácido forte, por

exemplo, ácido sulfúrico concentrado. Contudo, os substratos aromáticos que possuem grupos que podem ser protonados nesse meio ácido (por exemplo, OH, OMe) são desativados para o ataque eletrofílico. Nessas condições, é mais favorável a fluoração em ácido fórmico. Resumindo, o meio reacional deverá ser sempre adaptado à estrutura do substrato [48].

Tabela IV.3.2 – Efeito dos grupos dadores de elétrons (GDE) e dos grupos atratores de elétrons (GAE) na conversão e no rendimento das reações de fluoração direta de aromáticos [48, 50]



GDE	GAE	Conversão (%)	Rendimento do aromático monofluorado (%)	Rendimento do aromático difluorado (%)
OH	NO ₂	75	70	8
OMe	NO ₂	100	50	20
NHAc	NO ₂	100	60	8
F	NO ₂	36	53	---
NHAc	CN	86	66	10
OH	CF ₃	100	12	22
OH	Br	90	22	4
OMe	CO ₂ Me	92	51	9

IV.4. CONCLUSÃO

Tendo em consideração que a etapa chave na preparação de compostos organofluorados é a síntese de uma ligação carbono-flúor, foram desenvolvidos ao longo do tempo dois métodos principais que permitem a formação dessa ligação: métodos químicos e métodos eletroquímicos. Dentro dos métodos químicos incluem-se o método de fluoração com compostos já fluorados (construção de blocos) e o método de fluoração direta, que envolve a substituição direta do hidrogênio pelo flúor e pressupõe a utilização de reagentes de fluoração eletrofílicos ou nucleofílicos como fonte de flúor. Apesar dos métodos eletroquímicos se enquadrarem na perspectiva da *Green Chemistry*, também requerem uma

fonte de flúor, geralmente ácido fluorídrico anidro ou um fluoreto de sal (reagente de Olah) e a aplicação de um potencial elétrico.

CAPÍTULO V

V. FLUORAÇÃO ELETROFÍLICA

V.1. INTRODUÇÃO

A abordagem geral aos processos de fluoração discutida no capítulo anterior permitiu verificar que se trata de uma temática com um grau de complexidade significativo. Nesse sentido, optou-se por analisar de modo mais aprofundado a fluoração eletrofílica e a fluoração nucleofílica em diferentes capítulos.

Na fluoração eletrofílica o flúor atua como eletrófilo, ocorrendo transferência de um ião “F⁺” para um centro rico em elétrons. Tendo em conta que as espécies “F⁺” não existem naturalmente, foi necessário desenvolver equivalentes de “F⁺” para implementar este método. Para tal, foi necessário recorrer ao flúor elementar e ao uso de reagentes [29].

De acordo com a configuração eletrónica do flúor [$1s^2 2s^2 2p^5$], este halogéneo apresenta uma elevada carga nuclear que atrai fortemente os elétrons circundantes. Pela regra do octeto [$1s^2 2s^2 2p^6$], é altamente favorável a formação de um ião F⁻ ou a formação de uma ligação covalente. A baixa energia da ligação F-F (157,7 KJ/mol), resultante da forte repulsão entre os elétrons desemparelhados das orbitais *p_z*, combinada com as altas energias das ligações formadas com outros elementos tornam as reações do flúor elementar com outros elementos ou compostos extremamente exotérmicas, como já foi referido no capítulo anterior. A elevada reatividade, a falta de seletividade, a toxicidade e o risco de reações de iniciação radicalar tornam a utilização do flúor elementar um verdadeiro desafio. O flúor elementar começou por ser o único reagente de fluoração eletrofílica disponível, sendo bastante útil principalmente para a preparação de fluorcarbonetos [30].

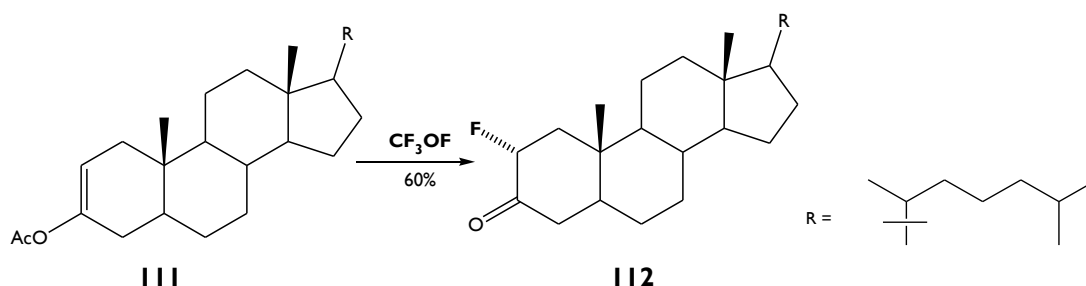
O controlo do flúor elementar foi conseguido pela primeira vez em 1960, através da sua diluição num gás inerte, como o azoto (N) ou o Argon (Ar). Estas misturas, agora comercialmente disponíveis, permitiram a expansão das reações de fluoração com flúor elementar [30].

V.2. REAGENTES ORGANOFLUORÓXI

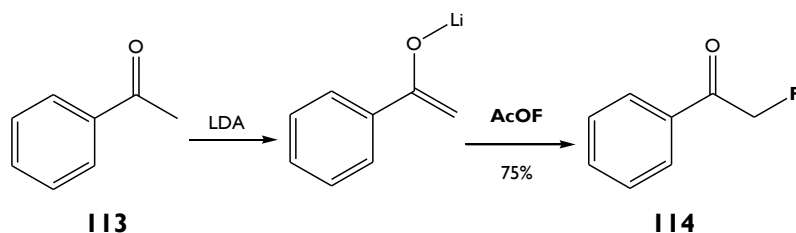
De modo a contornar as dificuldades associadas à fluoração direta com F_2 , foram desenvolvidos, há várias décadas atrás, uma série de reagentes eletrofílicos, como fontes alternativas de F^+ e que incluem: o fluoreto de perclorilo ($FCIO_3$), o difluoreto de xénon (XeF_2), o fluoroxitrifluormetano ou hipofluorito de trifluormetilo (CF_3OF), o óxido de trifluoramina (NF_3O), o fluoroxissulfato de céσιο ($CsSO_4F$) e vários hipofluoritos de acilo ($RC(O)OF$) e de perfluoracilo ($R_fC(O)OF$), designados por reagentes fluoróxi (*O-F*). Estes reagentes constituíram as primeiras fontes de F^+ [51].

Os reagentes $FCIO_3$, XeF_2 e os hipofluoritos são geralmente mais seletivos do que o F_2 , contudo apresentam algumas limitações que têm impedido a sua utilização generalizada. Apesar do $FCIO_3$ ter sido utilizado na fluoração à escala industrial de esteróides enolatos, tem a desvantagem de se tornar um perigoso agente oxidante na presença de compostos orgânicos. O XeF_2 é um reagente de fluoração importante a nível laboratorial, mas não é viável economicamente para utilização em larga escala. Os hipofluoritos são poderosos reagentes de fluoração e simultaneamente poderosos agentes oxidantes. Enquanto que o CF_3OF pode ser armazenado à temperatura ambiente, os hipofluoritos de acilo e de perfluoracilo são menos estáveis e são geralmente preparados *in situ* a partir de sais de acetato e flúor [51].

Nos esquemas V.2.1 e V.2.2 encontram-se exemplos de reações de fluoração eletrofílica com CF_3OF e com hipofluorito de acilo ($AcOF$), respetivamente.



Esquema V.2.1 – Reação de fluoração eletrofílica com CF_3OF [30]



Esquema V.2.2 – Reação de fluoração eletrofílica com AcOF [29]

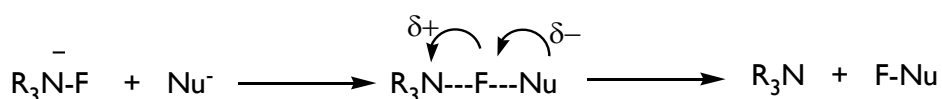
Para Dinoiu [5] as principais desvantagens dos reagentes organofluoróxi são o perigo associado ao manuseamento de alguns destes reagentes e a falta de régio e de estereosseletividade das reações de fluoração onde os mesmos são utilizados.

V.3. REAGENTES N-F

Na década de 1980 surgiram os reagentes fluoração eletrofílica N-F, mais seguros, mais fáceis de manusear e fontes mais seletivas de flúor eletrofílico. O desenvolvimento destes reagentes representou efetivamente um marco importante na fluoração eletrofílica [52].

Os reagentes N-F trouxeram de facto grandes progressos no que diz respeito à fluoração eletrofílica. A menor eletronegatividade do azoto comparativamente à do oxigénio e a maior intensidade da ligação N-F relativamente à ligação O-F foram fatores que contribuíram para uma diminuição da eletrofilicidade destes reagentes, tornando-os mais estáveis e mais convenientes para manipulação [30].

Os reagentes N-F podem ser divididos em dois grupos principais: os compostos neutros R_2NF e os sais de amónio quaternários $R_3N^+F^- A^-$, onde A^- é um anião não – nucleofílico. Os fragmentos organonitrogénio (R_2N^- e R_3N^+) são selecionados de modo a serem bons grupos abandonantes, promovendo assim a reatividade do flúor ligado aos nucleófilos, conforme representado no esquema V.3.1 [51].



Esquema V.3.1 – Mecanismo genérico de fluoração eletrofílica recorrendo aos reagentes de sais de amónio quaternários [51]

Os reagentes *N-F* são preparados a partir de matérias-primas pouco dispendiosas, geralmente por reação direta entre o F_2 (puro ou diluído) e os precursores de R_2NH e R_3N . Excepcionalmente, alguns destes reagentes são preparados por fluoração eletroquímica, fluoração por tetráfluoreto de cobalto ou por fluoração de transferência. Hoje em dia, alguns destes reagentes já se encontram comercialmente disponíveis [51].

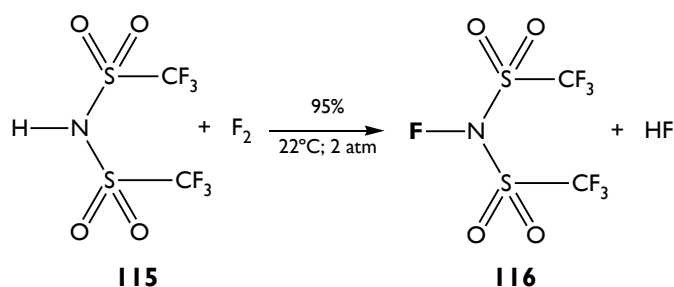
Os reagentes *N-F* conhecidos apresentam uma gama ampla de potencial oxidante e de fluoração para os substratos nucleófilos. Os sistemas que podem ser fluorados incluem: o benzeno e aromáticos ativados, carbaniões estabilizados, olefinas ativadas (alcenos com substituintes arílicos, éteres enólicos alquílicos e silílicos, acetatos enólicos e enaminas), alguns organometálicos e sulfuretos alifáticos. Apesar destes reagentes não serem tão reativos como o XeF_2 e alguns hipofluoritos, os reagentes *N-F* destacam-se pela sua facilidade de utilização e disponibilidade comercial, proporcionando aos químicos sintéticos uma ferramenta valiosa para uma introdução seletiva e eficaz do flúor em compostos orgânicos [51,52].

V.3.1 Reagentes neutros (R_2NF)

Os reagentes eletrofílicos *N-F* neutros apresentam uma vasta gama de propriedades físicas e químicas e também podem ser divididos em diferentes classes, algumas das quais descritas de seguida [51].

V.3.1.1 *N*-Fluorperfluoralquilsulfonimidas [$R_fSO_2N(F)SO_2R_f'$]

As *N*-Fluorperfluoralquilsulfonimidas foram desenvolvidas por DesMarteau e seus colaboradores em 1987 [53] e constituem uma das classes de reagentes *NF* mais potentes. Podem ser preparadas por fluoração do ácido correspondente com flúor elementar, conforme ilustrado no esquema V.3.2 para a síntese da *N*-Fluorbis(trifluormetil)sulfonilo]imida.



Esquema V.3.2 – Síntese do reagente *N*-Fluorbis[trifluormetil)sulfonilo]imida [51,53]

O reagente $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{NF}$ (**116**), é um líquido incolor volátil capaz de fluorar o benzeno mesmo à temperatura ambiente, no entanto já não se encontra comercialmente disponível [51].

Na tabela V.3.I encontram-se representadas outras *N*-Fluorperfluoralquilsulfonimidas preparadas por DesMarteau e seus colaboradores [53]. Para estes investigadores estes reagentes são estáveis por longos períodos de tempo a 22°C, devendo ser armazenados preferencialmente em plásticos feitos de um polímero fluorado.

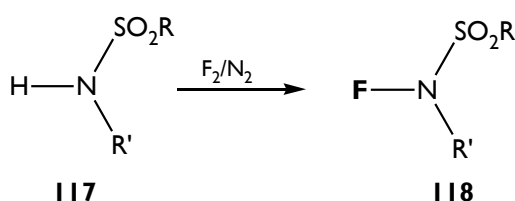
Tabela V.3.I – *N*-Fluorperfluoralquilsulfonimidas [53]

Reagente	Rendimento (%)	Ponto de fusão (°C)
$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N}(\text{F})\text{SO}_2\text{C}_4\text{F}_9$	96	-56
$\text{C}_4\text{F}_9\text{SO}_2\text{N}(\text{F})\text{SO}_2\text{C}_6\text{F}_{13}$	88	60
	77	59
	61	97

V.3.1.2 N-Fluor-N-alquilsulfonamidas [RSO₂N(F)R']

As N-Fluor-N-alquilsulfonamidas foram desenvolvidas por Barnette [54] também na década de 1980 e constituem uma classe de reagentes NF versáteis e eficazes, mas mais fracos do que as N-Fluorperfluoralquilsulfonimidias, pois apresentam apenas um grupo alquilo e um grupo sulfonilo [51].

Segundo Barnette [54], as N-Fluor-N-alquilsulfonamidas (**118**) são reagentes eficazes na fluoração seletiva, em condições suaves, de uma grande variedade de carbaniões (por exemplo, PhCH(COOEt)₂, Ph₂CHCOOH). Em geral, as fluorsulfonamidas são consideradas reagentes estáveis, cristalinos e fáceis de preparar por reação das N-alquilsulfonamidas (**117**) já disponíveis com flúor elementar diluído em nitrogênio, conforme representado no esquema V.3.3.



Esquema V.3.3 – Síntese genérica das N-Fluor-N-alquilsulfonamidas [54]

De acordo com Barnette [54], a fluoração de sulfonamidas de aminas ligadas a um substituinte alquilo primário permite obter rendimentos mais elevados do que a fluoração de sulfonamidas de aminas ligadas a um substituinte alquilo secundário ou terciário.

Na figura V.3.1 encontra-se representado um dos reagentes de Barnette, a N-Fluor-N-metilo-*p*-toluenossulfonamida [51].

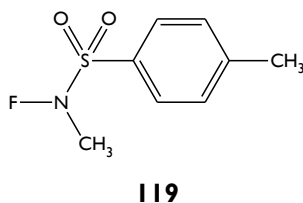
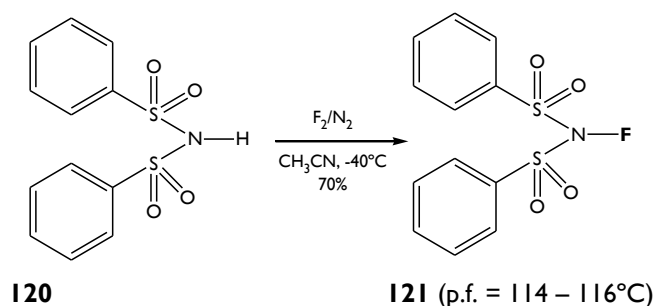


Figura V.3.1 – Reagente N-fluor-N-metilo-*p*-toluenossulfonamida [51]

V.3.1.3 N-Fluorobenzenossulfonimida [(PhSO₂)₂NF]

O reagente N-Fluorobenzenossulfonimida (NFSI, **121**) é um agente de fluoração estável e cristalino e foi preparado por Differding e Ofner em 1990 [55]. Este reagente pode ser preparado numa única etapa, a partir da fluoração da benzenossulfonimida (**120**), comercialmente disponível, conforme representado no esquema V.3.4. Este reagente, tornou-se bastante popular no início da década de 1990 e a sua reatividade situa-se entre a dos reagentes de Desmarteau mais poderosos e a das N-Fluor-N-alquilsulfonamidas menos reativas [51].



Esquema V.3.4 – Preparação do reagente N-Fluorobenzenossulfonimida (NFSI) [55]

O reagente NFSI permite a fluoração de nucleófilos neutros e carbaniónicos com bons rendimentos, variando entre compostos aromáticos ligeiramente ativados a compostos derivados de arilo- e vinil-lítio atamente reativos [55].

Na tabela V.3.2 são apresentados exemplos de reações de fluoração com a NFSI.

Tabela V.3.2 – Reações de fluoração com NFSI [55]

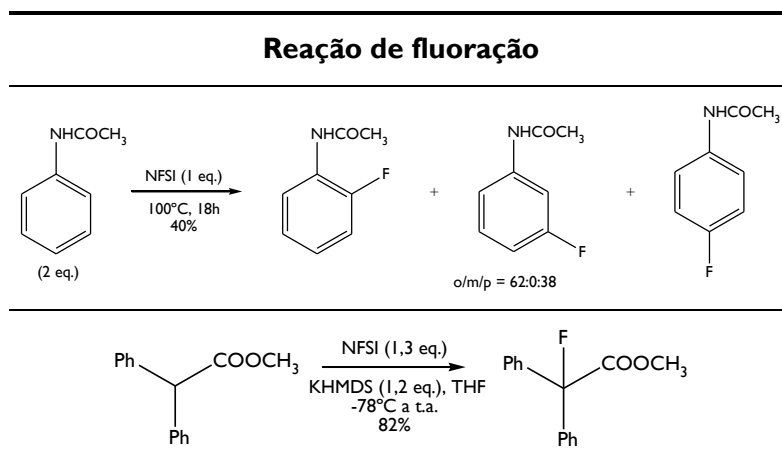
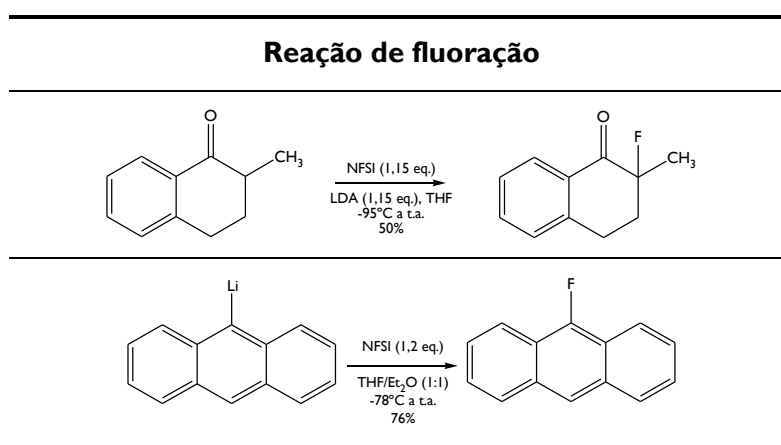
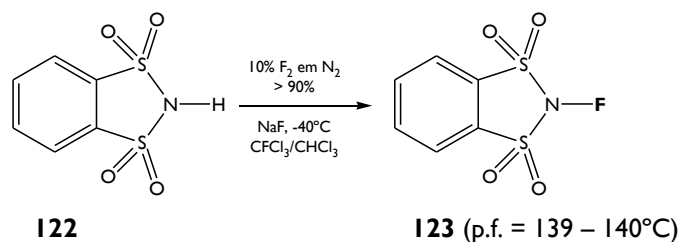


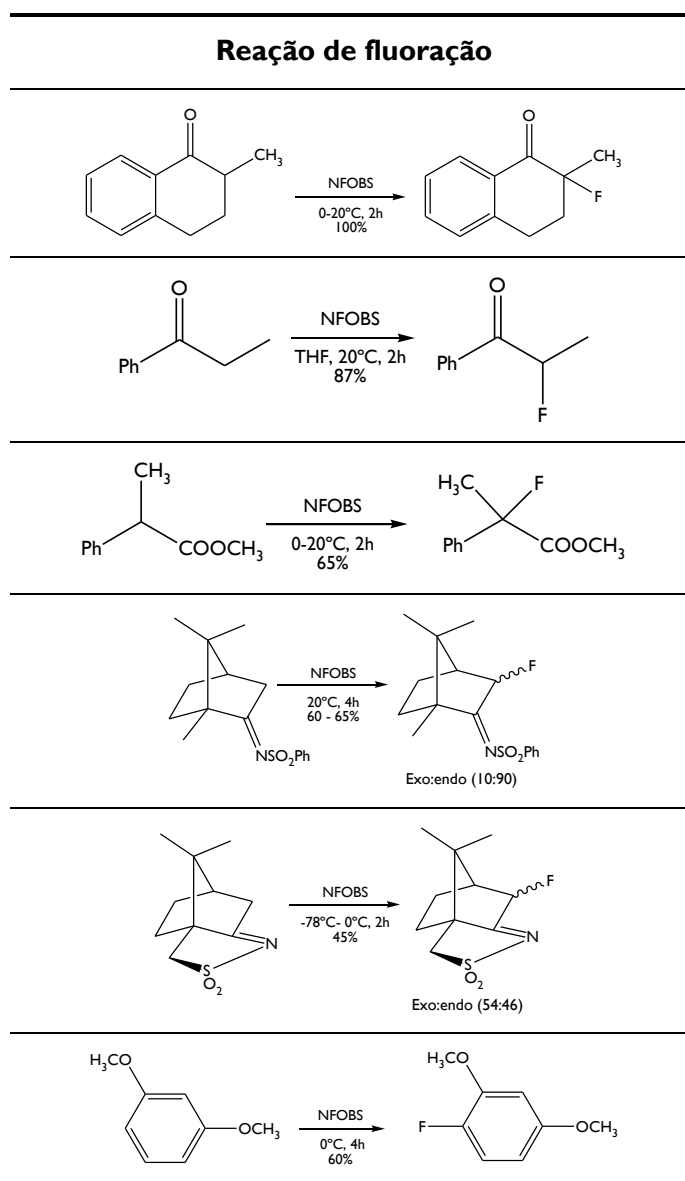
Tabela V.3.2 – Reações de fluoração com NFSI (cont.) [55]**V.3.1.4 N-Fluor-o-Benzenodissulfonimida [Ph(SO₂)₂NF]**

Davis e Han [56] sintetizaram o reagente *N*-fluor-*o*-benzenodissulfonimida (NFOBS, **123**) como uma alternativa às classes de reagentes existentes e que se tinham demonstrado ineficazes nas suas investigações (Esquema V.3.5). Trata-se de um sólido cristalino estável, podendo ser armazenado à temperatura ambiente, num recipiente de Pyrex e numa atmosfera inerte, durante 3-4 semanas, sem deterioração das suas propriedades.

**Esquema V.3.5** – Síntese do reagente *N*-fluor-*o*-benzenodissulfonimida (NFOBS) [56]

Para aqueles investigadores, o reagente *N*-fluor-*o*-benzenodissulfonimida é uma fonte de flúor eletrofílico facilmente sintetizada e muito eficaz na fluoração de enolatos (azaenolatos) e carbaniões, com bons rendimentos [56].

Na tabela V.3.3 encontram-se exemplos de algumas reações de fluoração com NFOBS.

Tabela V.3.3 – Reações de fluoração de Enolatos e Carbaniões com NFOBS, em éter [56]


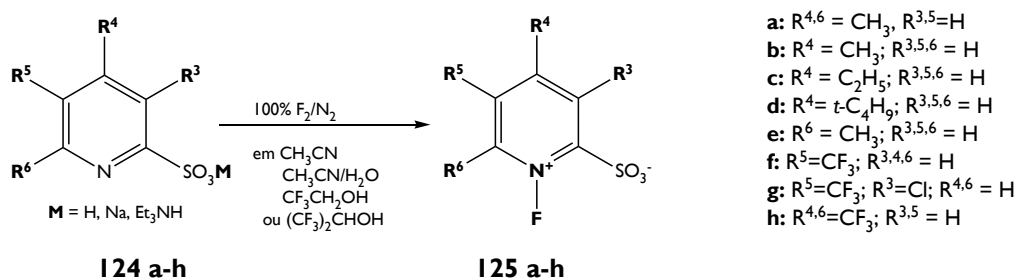
V.3.2 Reagentes de sais de amónio quaternários ($\text{R}_3\text{N}^+\text{F}^-$)

Os reagentes eletrofílicos NF de sais de amónio quaternários tornaram-se muitos populares entre os químicos sintéticos devido à disponibilidade comercial de vários reagentes específicos estáveis e de fácil manuseamento. Geralmente, estes compostos são reagentes eletrofílicos mais potentes que os reagentes neutros R_2NF , com a exceção do reagente $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{NF}$ (**116**) que supera em termos de potencial eletrofílico qualquer um dos reagentes quaternários disponíveis [51].

Os reagentes de sais de amônio quaternários são categorizados de acordo com as suas semelhanças estruturais e podem também ser preparados por diferentes métodos, por reação de um substrato adequado com flúor elementar puro ou diluído ou ainda por fluoração de transferência.

V.3.2.1 Sais de 2-Sulfonato- *N*-Fluorpirídínio $[[\text{PiF}]^+\text{SO}_3^-]$

Os sais de *N*-Fluorpirídínio representam uma classe importante dos reagentes de sais de amônio quaternários. O desenvolvimento destes reagentes foi explorado extensamente por Umemoto e seus colaboradores. Na tentativa de modificar o potencial de fluoração dos sais de *N*-Fluorpirídínio, estes investigadores prepararam uma série de reagentes de fluoração a partir de uma estrutura comum de 2-Sulfonato-*N*-Fluorpirídínio, conforme ilustrado no esquema V.3.6. [57].

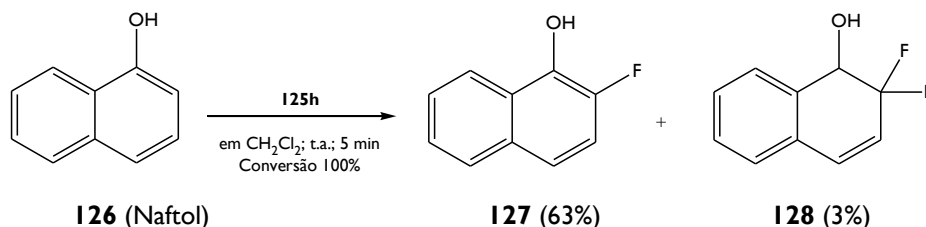


Esquema V.3.6 – Síntese de sais derivados do 2-Sulfonato-*N*-Fluorpirídínio [57]

De acordo com a regra estabelecida, um grupo alquilo dador de elétrons deverá contribuir para uma diminuição do potencial de fluoração dos reagentes de sulfonato de *N*-Fluorpirídínio. Por outro lado, um grupo substituinte atrator de elétrons, como por exemplo, o trifluormetilo, contribuirá para um aumento desse potencial. Resumindo, o potencial de fluoração eletrofílica destes reagentes aumenta com a diminuição da densidade eletrônica no núcleo N⁺-F e esta pode, por sua vez, ser controlada através da variação dos grupos substituintes do anel pirídínio [52,57].

O potencial de fluoração dos reagentes de 2-Sulfonato-*N*-Fluorpirídínio também varia paralelamente com o *pKa* das piridinas, sendo que o potencial de fluoração dos reagentes **I25 a-h** deverá aumentar na seguinte ordem: **I25a < I25b ≈ I25c ≈ I25d ≈ I25e < I25f < I25g < I25h** [52,57].

Os sais de *N*-Fluorpirídínio com maior potencial permitiram a fluoração de nucleófilos menos reativos, como os compostos aromáticos (Esquema V.3.7) e as olefinas, enquanto que os sais de *N*-Fluorpirídínio com menor potencial permitiram a fluoração de nucleófilos mais reativos, como os carbaniões e os compostos com heteroátomos [52,57].

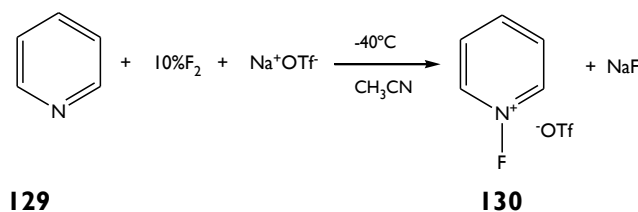


Esquema V.3.7 – Reação de fluoração do Naftol com um sal derivado do 2-Sulfonato *N*-Fluorpirídínio- [57]

Umamoto e Tomizawa [57] concluíram ainda que o anião 2-sulfonato atuava como um agente estabilizador, “fixando” o sistema *N*-Fluorpirídínio nas reações de fluoração. O anião sulfonato por protonação também é transformado num substituinte dador de elétrons (SO_3H), aumentando desta forma a capacidade global de fluoração do sistema. Os contra-íons, como o sulfonato, permitem ainda separar mais facilmente os produtos fluorados dos ácidos piridino-sulfônicos produzidos, pois são solúveis em fase aquosa.

V.3.2.2 Sais de Triflato de *N*-Fluorpirídínio [$[PiF]^+OTf^-$]

A síntese do Triflato de *N*-Fluorpirídínio (anião $^-OSO_2CF_3$, vulgarmente abreviado por ^-OTf), ilustrada no esquema V.3.8 foi também descrita por Umamoto e seus colaboradores [58].



Esquema V.3.8 – Síntese do Triflato de *N*-Fluorpirídínio [58]

Os derivados de Triflato de *N*-Fluorpirídínio (Figura V.3.2) são cristais estáveis, não higroscópicos e fáceis de manusear. São amplamente utilizados como reagentes de fluoração

seletivos de uma grande variedade de compostos orgânicos: aromáticos, carbaniões, éteres enólicos, cetoálcoois e outros substratos relacionados [58].

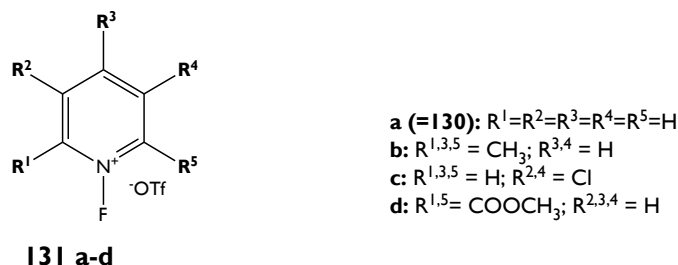


Figura V.3.2 – Exemplos de sais derivados do Triflato de *N*-Fluorpirídínio [58]

O potencial de fluoração eletrofílica dos sais de Triflato *N*-Fluorpirídínio também aumenta com a diminuição da densidade eletrônica no núcleo $N^+ -F$, que pode ser controlada através da variação dos grupos substituintes do anel pirídínio [30].

V.3.2.3 Outros Sais de *N*-Fluorpirídínio

Na figura V.3.3 encontra-se representada a estrutura de sais de *N*-Fluorpirídínio, ligados a outros contra-íões não-nucleofílicos (X^-).

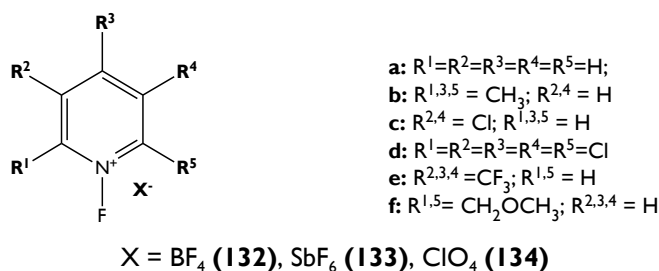
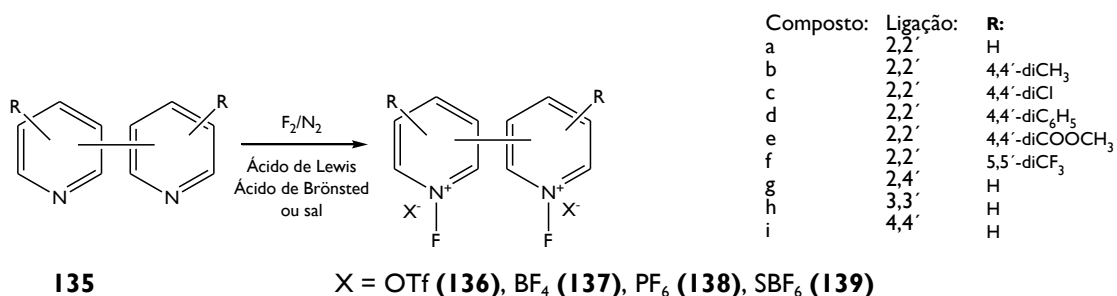


Figura V.3.3 – Exemplos de outros sais de *N*-Fluorpirídínio [30]

V.3.2.4 Sais de *N,N'*-Difluorbipirídínio

Perante a necessidade de reagentes eletrofílicos com maior conteúdo de flúor, Umemoto e seus colaboradores [59] prepararam diversos sais de *N,N'*-Difluorbipirídínio com elevados rendimentos, de acordo com a reação representada no esquema V.3.9. Estes investigadores verificaram que os sais de *N,N'*-Difluorbipirídínio não substituídos ou com grupos dadores

eletrões eram cristais estáveis não higroscópicos. Por outro lado, os sais de *N,N'*-Difluorbipirídínio com substituintes atratores de eletrões eram cristais sensíveis à humidade.

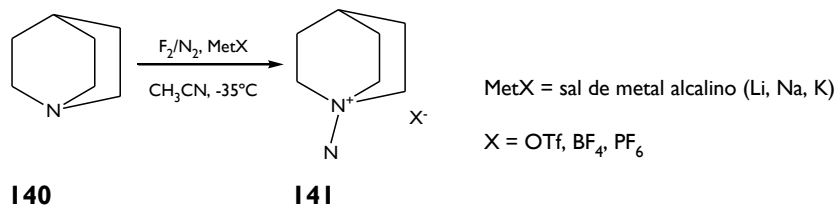


Esquema V.3.9 – Síntese de sais de *N,N'*-Difluorbipirídínio [59]

Os sais de *N,N'*-Difluorbipirídínio apresentavam uma elevada capacidade de fluoração devido ao efeito eletroatrator dos dois meios N-F. O reagente bis(tetrafluorborato *N,N'*-Difluor-2,2'-bipirídínio) (R=H), foi o aquele que apresentou maior potencial de fluoração, maior diversidade de aplicações (compostos β-dicarbonílicos, éteres enólicos conjugados, aromáticos ativados, entre outros) e o mais fácil de manusear e de produzir à escala industrial [52,59].

V.3.2.5 Sais de *N*-Fluorquinuclídínio: F-TEDA-BF₄ (Selectfluor[®]) e derivados

Os sais de *N*-Fluorquinuclídínio, cuja reação de síntese se encontra representada no esquema V.3.10, representam certamente a subclasse mais importante de reagentes de sais de amónio quaternários [60].



Esquema V.3.10 – Síntese de sais de *N*-Fluorquinuclídínio [60]

Banks [60] deu um contributo significativo no desenvolvimento de reagentes específicos pertencentes a esta classe de reagentes NF, como por exemplo, o 1-clorometilo-4-fluor-1,4-diazonia biciclo[2.2.2]octano-bis(tetrafluorborato), conhecido como F-TEDA-BF₄ ou

Selectfluor® (**142**). É considerado um dos melhores agentes de fluoração eletrofílica seletiva e é excepcionalmente estável, o que torna sua utilização bastante amigável em termos práticos. Ao contrário de outros reagentes de fluoração, como o fluoreto de perclorilo, o hipofluorito de trifluormetilo, o fluoroxissulfato de céσιο, o difluoreto de xénon ou o próprio flúor, o F-TEDA-BF₄ não é explosivo, é menos tóxico, é menos agressivo e menos dispendioso.

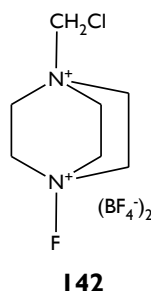
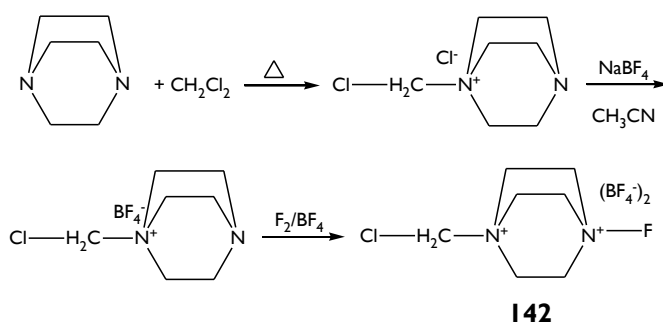


Figura V.3.4 – Estrutura do F-TEDA-BF₄ ou Selectfluor® [60]

O F-TEDA-BF₄ é um reagente sólido branco cristalino, praticamente não-higroscópico, com elevada temperatura de fusão (cerca de 190°C), produzido pela via de síntese apresentada no esquema V.3.11. Este reagente encontra-se disponível desde o final de 1993 e tem sido amplamente utilizado na fluoração de compostos orgânicos numa única etapa [60].



Esquema V.3.11 – Processo de síntese do F-TEDA-BF₄ [60]

O F-TEDA-BF₄ pertence à série de reagentes 1-alquilo-4-fluor-1,4-diazonia bicyclo[2.2.2]octano 2X⁺, cuja estrutura genérica se encontra representada na figura V.3.5. Esta série de reagentes sais dicatiônicos é bastante solúvel em água fria ou em ácido clorídrico diluído, permitindo as reações de fluoração nestes meios. Por outro lado, estes reagentes decompõem-se em hidróxido de sódio diluído e reagem rápida e

exotermicamente com o dimetilsulfóxido frio. Reagem ainda, lentamente por aquecimento com a dimetilformamida [60,61].

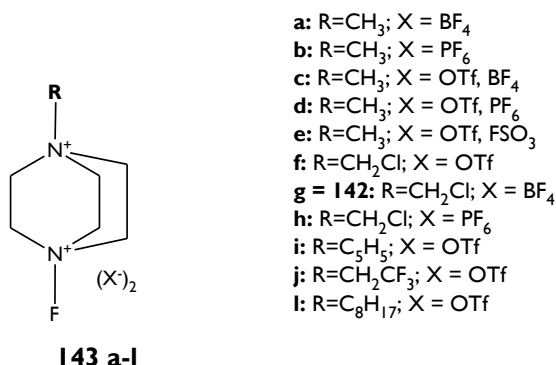
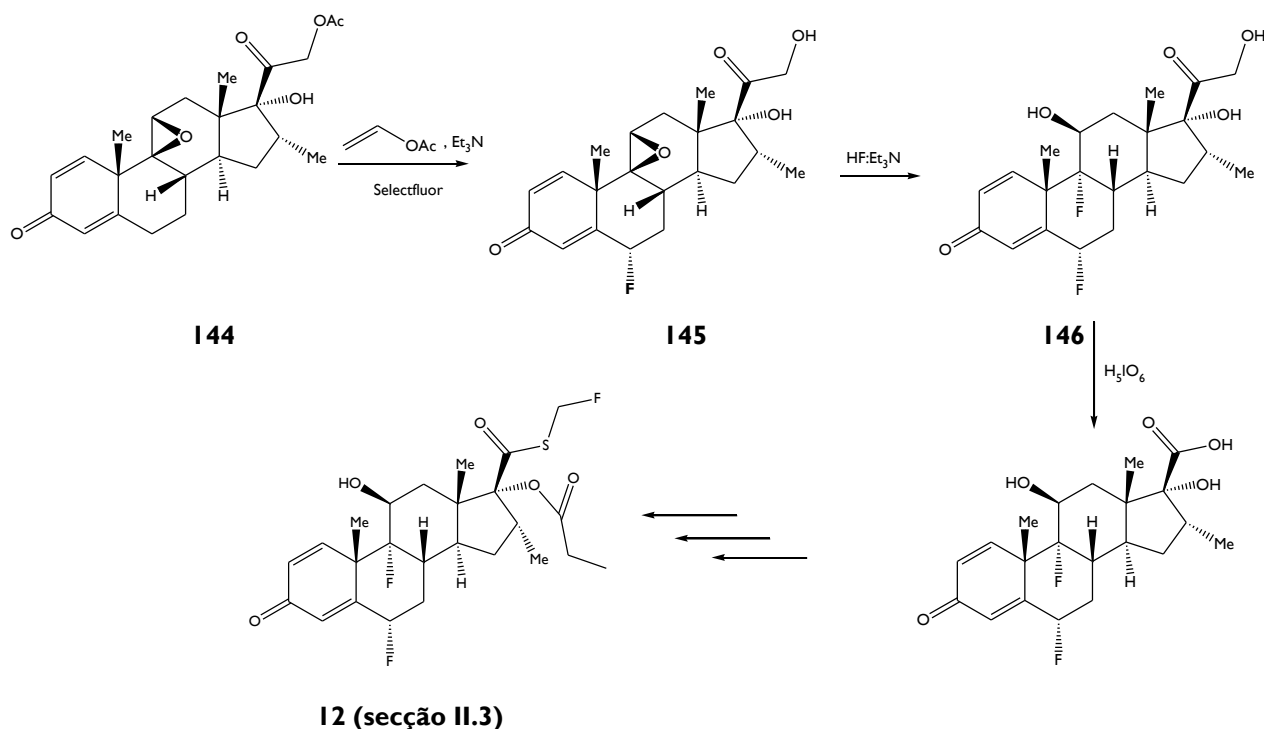


Figura V.3.5 – Estrutura genérica dos compostos 1-alkilo-4-fluor-1,4-diazonia bicyclo[2.2.2]octano-2X⁻ [52]

Os reagentes **143 a-l** são poderosas fontes de flúor eletrofílico, sendo a reatividade dos mesmos dependente do grupo R. A potência de fluoração aumenta com o poder eletroatrator daquele grupo (CH₃, C₂H₅, C₈H₁₇ < CH₂Cl < CH₃CF₃). De acordo com Taylor *et al.* [52] todos estes reagentes se mostraram eficazes na fluoração de enaminas, compostos β-dicarbonílicos e compostos aromáticos. Embora tenha apresentado um rendimento muito baixo, apenas o reagente **143j** teve capacidade de fluorar o benzeno.

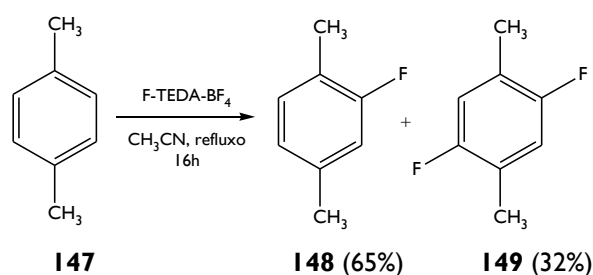
O reagente F-TEDA-BF₄ é de facto o mais popular desta série de reagentes e tem sido utilizado na fluoração variados compostos, como por exemplo, de esteróides.

No esquema V.3.12 (página seguinte) é ilustrada a síntese abreviada do Propionato de Fluticasona, um anti-inflamatório esteróide, com recurso ao Selectfluor[®]. De acordo com este esquema, apenas o primeiro átomo de flúor é introduzido no esteróide (**144**) utilizando o reagente de fluoração electrofílico Selectfluor[®], por reação com um acetato de vinilo enólico gerado *in situ*. A fluoração ocorre no carbono 6α para originar o esteróide epóxido (**145**). A abertura do anel epóxido com HF permite a introdução do segundo átomo de flúor no carbono 9α (**146**) [1].

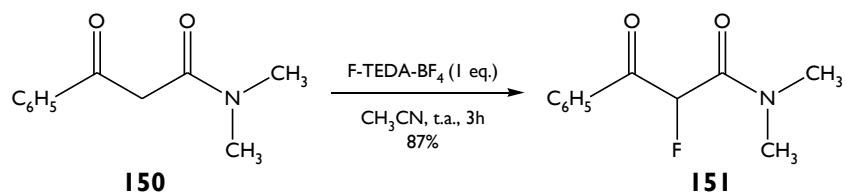


Esquema V.3.12 – Síntese do Propionato de Fluticasona [1,62]

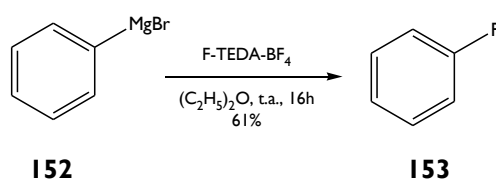
Banks [60] descreve a utilização do Selectfluor[®] na fluoração de outras classes de compostos orgânicos, como por exemplo: derivados do benzeno e de carbociclos aromáticos relacionados (esquema V.3.13), compostos β-dicarbonílicos (esquema V.3.14), reagentes de Grignard (esquema V.3.15), alcenos (esquema V.3.16), nucleósidos, alcinos, entre outros.



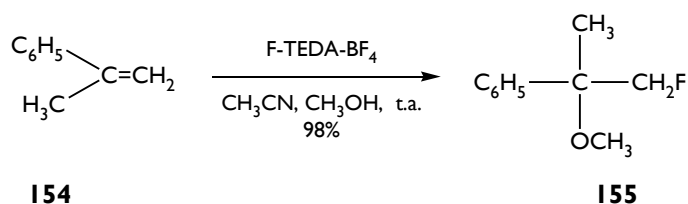
Esquema V.3.13 – Fluoração do *p*-xileno com F-TEDA-BF₄ [60]



Esquema V.3.14 – Fluoração de um composto β-dicarbonílico com F-TEDA-BF₄ [60]

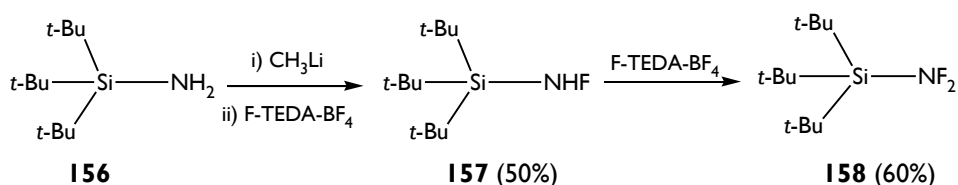


Esquema V.3.15 – Fluoração de um reagente de Grignard com F-TEDA-BF₄ [60]



Esquema V.3.16 – Fluoração de um alceno com F-TEDA-BF₄ [60]

Singh e Shreeve [61] efetuaram também um levantamento exaustivo das aplicações do reagente F-TEDA-BF₄, desde Janeiro de 1999 até Janeiro de 2003 e que incluem a fluoração de compostos aromáticos e derivados, compostos alifáticos e hidrocarbonetos, aminas alifáticas (esquema V.3.17), alcenos e derivados, entre outros.



Esquema V.3.17 – Fluoração de uma amina alifática com F-TEDA-BF₄ [61]

Na tabela V.3.4 (página seguinte) encontram-se outros exemplos mais recentes de reações de fluoração com F-TEDA-BF₄.

Tabela V.3.4 – Reações de fluoração com F-TEDA-BF₄

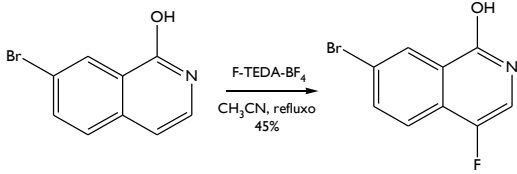
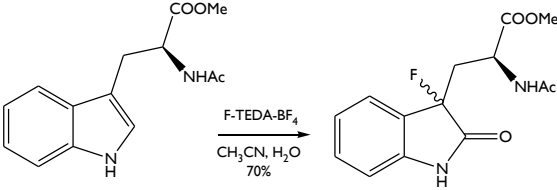
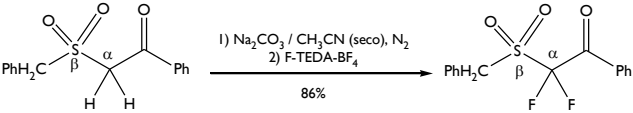
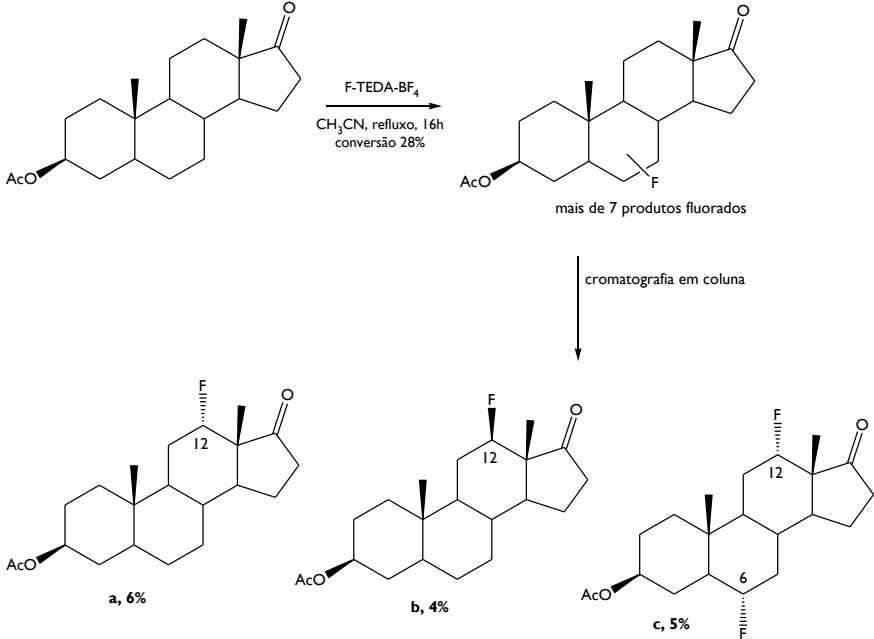
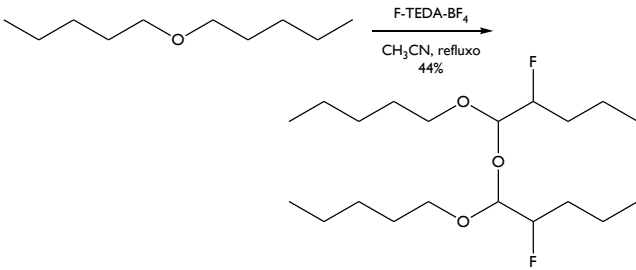
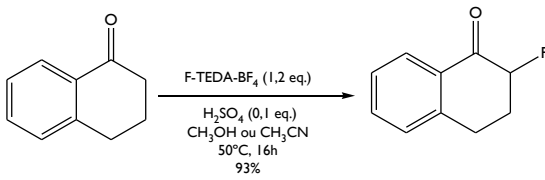
Reação de fluoração	Ref.
 <p>Síntese de 7-Bromo-4-fluor-1-hidroxiisoquinolina</p>	[63]
 <p>Síntese de 3-fluoroxindole</p>	[64]
 <p>Síntese de uma α,α-difluor-β-cetossulfona</p>	[65]
 <p>Fluoração da 3β-acetoxi-5α-androstano-17-ona</p>	[66]

Tabela V.3.4 – Reações de fluoração com F-TEDA-BF₄ (cont.)

Reação de fluoração	Ref.
 <p style="text-align: center;">Fluoração de um éter dialquílico</p>	[67]
 <p style="text-align: center;">Síntese de uma α-fluortetralona</p>	[68]

V.3.2.6 Sais de N-Fluorquinuclídiuo: NFT_h ou Accufluor[®]

Com o objetivo de continuar a desenvolver reagentes de fluoração eletrofílica menos tóxicos, não explosivos, menos dispendiosos e capazes de realizar uma fluorfuncionalização seletiva de uma gama ampla de compostos orgânicos, foi sintetizado em 1995 o reagente 1-Fluor-4-Hidróxi-1,4-diazonia biciclo[2.2.2]octano-bis(tetrafluorborato), conhecido como NFT_h ou Accufluor[®] (**159**). Trata-se de um reagente de fluoração eletrofílica com uma estrutura e reatividade bastante semelhantes à do Selectfluor[®], em que o grupo OH substitui o grupo CH₂Cl. Em condições normais, é um sólido branco cristalino, com fórmula química C₆H₁₃B₂F₉N₂O e peso molecular 321,79. A decomposição exotérmica deste reagente, comercialmente disponível, ocorre a temperaturas superiores a 120°C [69].

Na figura V.3.6 encontra-se representada a estrutura do reagente NFT_h ou Accufluor[®].

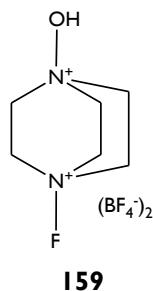
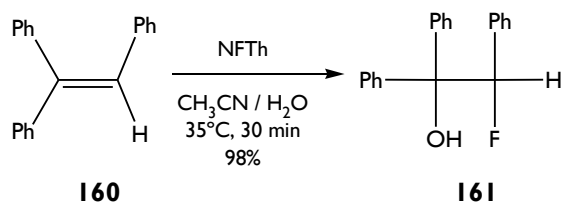


Figura V.3.6 – Estrutura do NFTTh ou Accufluor® [69]

Stojan e Zupan [69] descreveram a aplicação do reagente NFTTh na fluoração de vários alcenos com substituintes fenilo em diferentes condições reacionais: solventes (acetonitrilo:água; acetonitrilo:metanol; acetonitrilo:ácido acético), temperaturas (35 e 80°C) e tempos de reação (30 e 60 min). No esquema V.3.18 encontra-se um exemplo de uma dessas reações de fluoração.



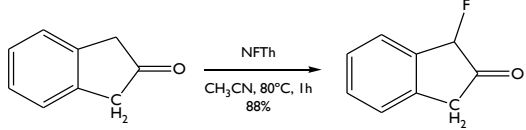
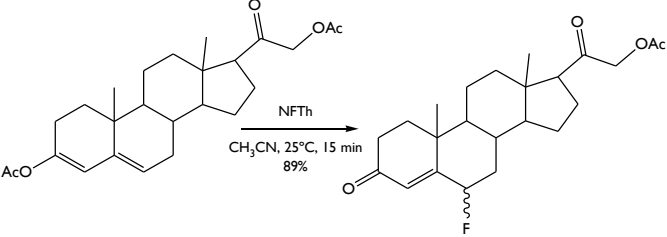
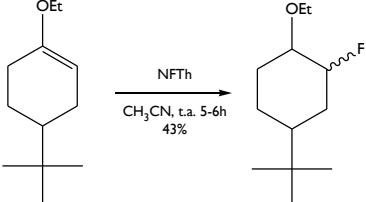
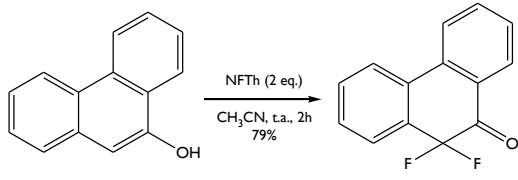
Esquema V.3.18 – Fluoração de um trifenilo-alceno com NFTTh [69]

Na literatura encontram-se exemplos de outros compostos orgânicos, utilizados como substratos para fluoração com NFTTh, como por exemplo, cetonas, aromáticos, esteróides, éteres enólicos, entre outros. Na tabela V.3.5 são apresentados alguns destes exemplos.

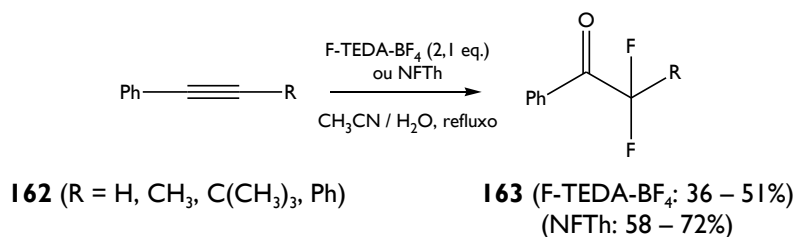
Tabela V.3.5 – Reações de fluoração com NFTTh

Reação de fluoração	Ref.
<p style="text-align: center;">Síntese de uma α-fluorcetona</p>	[70]

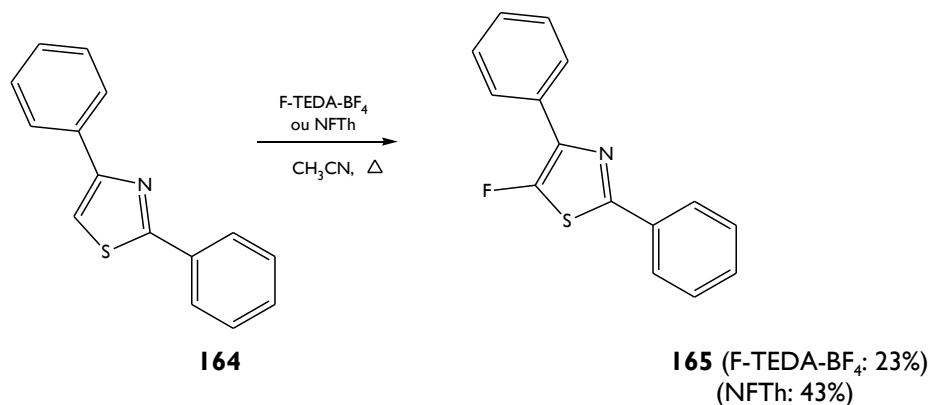
Tabela V.3.5 – Reações de fluoração com NFTh (cont.)

Reação de fluoração	Ref.
 <p>Síntese de uma α-fluorcetona</p>	[70]
 <p>Síntese de um 6-fluosteróide</p>	[71]
 <p>Fluoração de um etilo éter enólico</p>	[71]
 <p>Conversão do 9-fenantrol numa α,α-difluorcetona</p>	[72]

Para finalizar, são apresentadas nos esquemas seguintes reações de fluoração dos mesmos substratos com diferentes reagentes de fluoração: Accufluor[®] e Selectfluor[®].



Esquema V.3.19 – Síntese de uma α,α -difluorcetona por fluoração de um alcino com o Accufluor[®] ou com o Selectfluor[®] [52]



Esquema V.3.20 – Síntese de 5-fluor-2,4-diariltiazol por fluoração com o Accufluor® ou com o Selectfluor® [73]

Apesar das reações apresentadas nos esquemas V.3.19 e V.3.20 indicarem um maior rendimento nas fluorações com o reagente Accufluor®, não significa que tal se verifique com outros compostos orgânicos. Trata-se de apenas de exemplos que permitem comparar o potencial de fluoração dos dois reagentes.

V.4. CONCLUSÃO

A discussão efetuada neste capítulo permitiu compreender que os reagentes de fluoração eletrofílica desenvolvidos ao longo do tempo evoluíram no sentido de uma maior segurança, facilidade de manuseamento e eficácia de modo a poderem ser utilizados numa gama vasta de compostos orgânicos.

CAPÍTULO VI

VI. FLUORAÇÃO NUCLEOFÍLICA

VI.1. INTRODUÇÃO

Para Kirsch [29], a fluoração nucleofílica é provavelmente a técnica de fluoração mais importante para a introdução seletiva de um átomo de flúor num composto orgânico. Nas reações de fluoração nucleofílica o flúor atua como um nucleófilo ocorrendo transferência da espécie “F” do reagente para o substrato eletrófilo. O método é aplicável a uma gama significativa de substratos e têm sido desenvolvidos nesta área muitos reagentes ou sistemas de fluoração, alguns dos quais serão analisados no decurso deste capítulo.

O ião fluoreto é o anião mais pequeno e com a maior densidade de carga negativa e por isso atua sobretudo como aceitador de ligações de hidrogénio e não tanto como agente nucleofílico. Aliás, o comportamento do flúor como espécie nucleofílica é variável: dependendo do ambiente reacional, o flúor pode atuar como um nucleófilo fraco (quando se encontra solvatado em solventes próticos) ou pode atuar como um poderoso nucleófilo (quando se encontra dissolvido em solventes apróticos polares) [29,74].

VI.2. REAGENTES HF

VI.2.1 Reagente de Olah (PPHF) e derivados

Até há alguns anos atrás, o ácido fluorídrico anidro (HFA) era o agente de fluoração nucleofílica mais amplamente utilizado e o menos dispendioso. Contudo, devido à sua volatilidade (ponto de ebulição próximo de 19,5°C), elevada reatividade, poder de corrosão e toxicidade, são necessárias condições experimentais específicas para a sua utilização e manuseamento [29,75].

De modo a tornar o HFA menos tóxico, mais seguro e a facilitar o seu manuseamento, têm sido desenvolvidos outros reagentes modificados de ácido fluorídrico, como por exemplo: o piridínio/poli(fluoreto de hidrogénio), também conhecido como Reagente de Olah (PPHF; 30:70) e já apresentado anteriormente (Esquema IV.3.6), o poli(vinilpiridínio)/ poli(fluoreto de hidrogénio) (PVPHF, **166**) e uma série de outros complexos de amina/HF. O complexo

PPHF é um líquido fortemente ácido, estável até 55°C e menos tóxico do que o HFA por apresentar uma menor pressão de vapor. Trata-se de um agente de fluoração versátil, sendo utilizado numa grande variedade de reações. No entanto, o facto do complexo PVPHF ser sólido facilita o *work-up* e torna o seu manuseamento mais seguro [29,75].

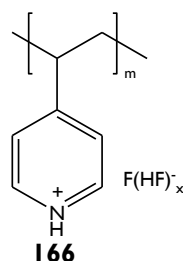
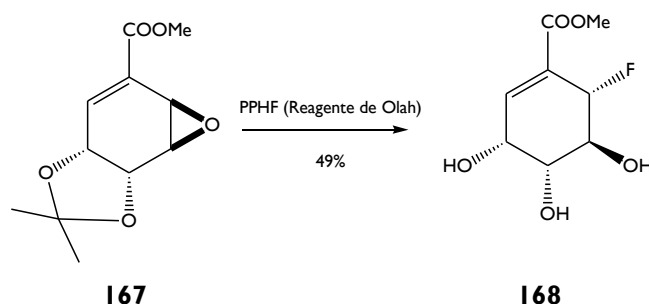


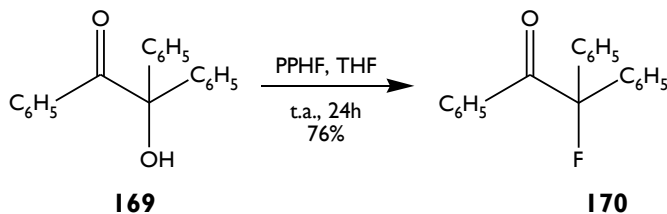
Figura VI.2.1 – Estrutura do poli(vinilpiridínio)/polifluoreto de hidrogénio [29]

Para além dos complexos PPHF e PVPHF, surgiram outros reagentes de HF, baseados no mesmo conceito de introdução de aceitadores de pontes de hidrogénio, como por exemplo: a trietilamina.3HF ($\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$), o catião $\text{Bu}_4\text{N}^+\cdot\text{H}_2\text{F}_3^-$, também amplamente utilizados nas reações de fluoração. Estes reagentes são ligeiramente básicos ou neutros e não são voláteis, podendo ser utilizados a temperaturas elevadas [29]. De acordo com Kirk [30], apesar da presença dos aceitadores de pontes de hidrogénio contribuir para uma estabilização dos reagentes de HF, reduz, por outro lado, a sua nucleofilicidade.

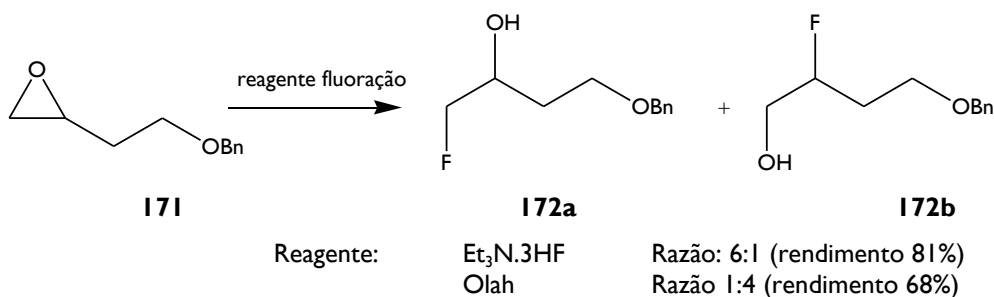
Nos esquemas seguintes são apresentados alguns exemplos de reações de fluoração com o reagente de Olah e com outros reagentes derivados.



Esquema VI.2.1 – Reação de fluoração de um análogo do ácido chiquímico com o Reagente de Olah [30]



Esquema VI.2.2 – Síntese do composto 1,2-trifenilo-2-fluoretanona com o Reagente de Olah [76]



Esquema VI.2.3 – Reaç\~{a}o de fluorac\~{a}o de um ep\~{o}xido (Bn = grupo benzil = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$) [74]

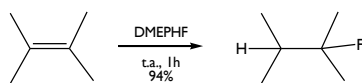
Relativamente \~{a} reaç\~{a}o representada no esquema VI.2.3, verifica-se que os dois reagentes t\~{e}m regioseletividades opostas. Por um lado, o prot\~{a}o H^+ do reagente de Olah abre o anel ep\~{o}xido e a neutralizaç\~{a}o por F^- ocorre no carboc\~{a}t\~{i}o secund\~{a}rio. Por outro, o F^- do reagente $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ ataca preferencialmente o carbono menos impedido estereoquimicamente, por uma reaç\~{a}o de substituiç\~{a}o nucleof\~{i}lica $\text{S}_{\text{N}}2$ [74].

VI.2.2 Complexos de \u00c9teres Dialquil\~{i}cos/Poli(floureto de Hidrog\~{e}nio) ($\text{R}_2\text{O}/[\text{HF}]_n$)

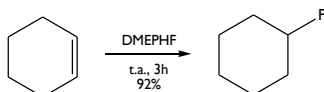
Para al\~{e}m dos reagentes modificados de HF, surgiram outras variantes mais ac\~{i}dicas, os complexos de \u00c9teres dialquil\~{i}cos/poli(floureto de hidrog\~{e}nio) ($\text{R}_2\text{O}/[\text{HF}]_n$, $\text{R} = \text{Me, Et, nPr}$). Estes reagentes de fluorac\~{a}o podem ser utilizados em reaç\~{o}es de hidrofluoraç\~{a}o e bromofluoraç\~{a}o de alcenos e na fluorac\~{a}o de \u00e1lcoois, conforme os exemplos representados nas tabelas VI.2.1 e VI.2.2 [75].

Tabela VI.2.1 – Reações de fluoração com DMEPHF (Me₂O.5HF) [75]

Reação de hidrofluoração de alcenos

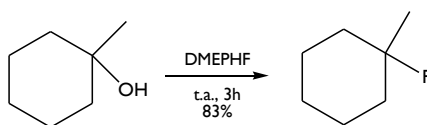


Fluoração do 2,3-dimetil-2-buteno

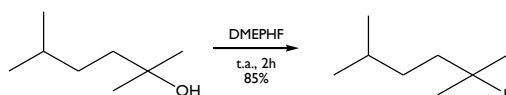


Fluoração do ciclohexeno

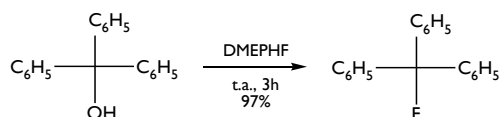
Reação de fluoração de álcoois



Fluoração do 1-metilciclohexanol (álcool secundário)



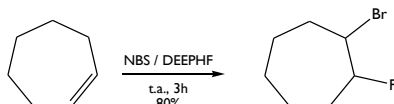
Fluoração do 2,5-dimetilhexa-2-ol (álcool terciário)



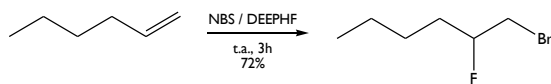
Fluoração do trifenilmetanol (álcool terciário)

Tabela VI.2.2 – Reações de bromofluoração de alcenos com DEEPHF (Et₂O.5HF) [75]

Reação de bromofluoração



Síntese do 1-bromo-2-fluorcicloheptano



Síntese do 1-bromo-2-fluorhexano

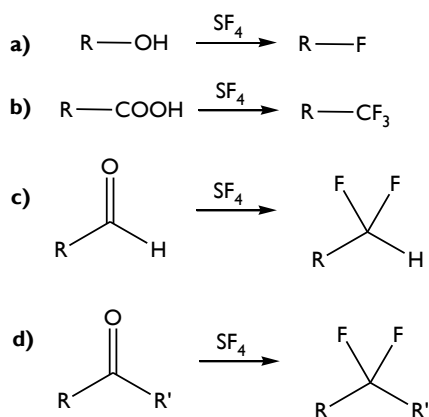
Bucsi *et al.* [75] verificaram que apesar destes complexos serem formados por componentes muito voláteis (grupos alquilo e HF), evidenciavam uma elevada estabilidade, facilidade de manuseamento e portanto eram reagentes importantes para as reações de fluoração analisadas.

VI.3. REAGENTES SF

VI.3.1 Tetrafluoreto de enxofre (SF₄)

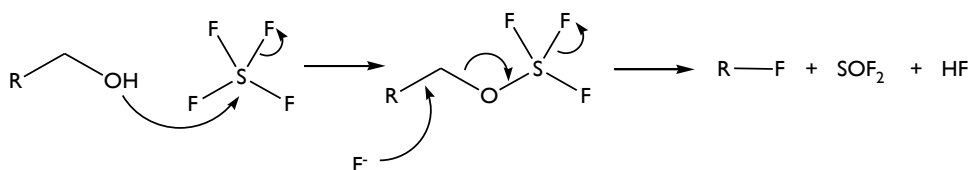
De acordo com Kirk [30], outra forma de aumentar a nucleofilicidade do flúor é emparelhando a base de Lewis F⁻ com ácidos de Lewis suaves. Deste racional resultaram diferentes reagentes nucleofílicos, tais como: fluoretos de metais de transição (Paládio, Estanho, Mercúrio), reagentes derivados do enxofre (SF₄, DAST, o Deoxofluor[®]), o BrF₃, entre outros.

O Tetrafluoreto de enxofre é um agente de fluoração nucleofílica clássico, capaz de substituir o oxigénio por flúor numa grande variedade de grupos funcionais (Esquema VI.3.1). Contudo, este agente de fluoração apresenta grandes desvantagens: é um gás altamente tóxico que é facilmente hidrolisado em HF. O manuseamento de SF₄ requer a utilização de condições específicas, por exemplo, de autoclaves construídos com materiais resistentes [77].



Esquema VI.3.1 – Reações de fluoração com SF₄: a) álcoois; b) ácidos carboxílicos; c) aldeídos; d) cetonas [77]

No esquema VI.3.2 é apresentado o mecanismo genérico de uma reação da fluoração de um álcool com Tetrafluoreto de enxofre [78].

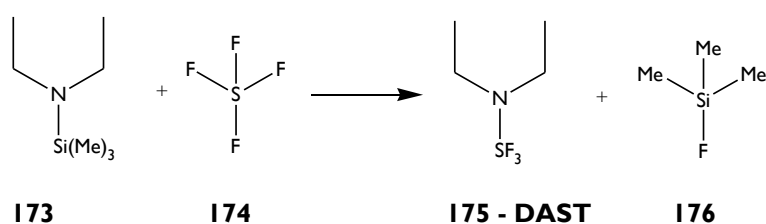


Esquema VI.3.2 – Mecanismo genérico de uma reação de fluoração de um álcool com SF₄ [78]

Devido às desvantagens atrás apresentadas, foram desenvolvidos outros reagentes de fluoração derivados do tetrafluoreto de enxofre, mais seguros e mais estáveis, como o DAST ou o Deoxofluor[®] descritos nas secções seguintes.

VI.3.2 Trifluoreto de enxofre (dietilamina) (DAST, Et₂NSF₃)

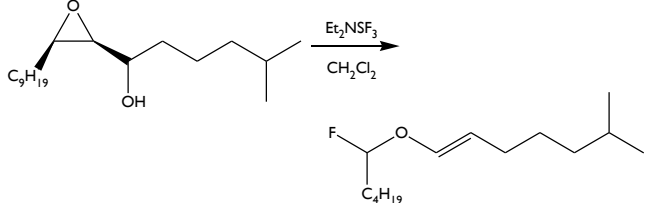
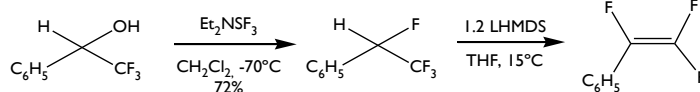
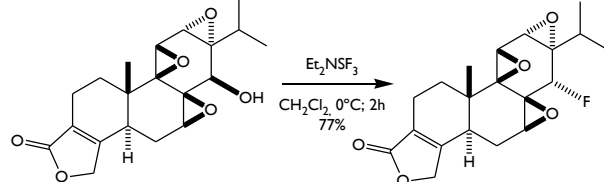
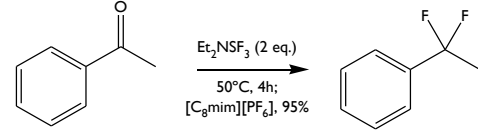
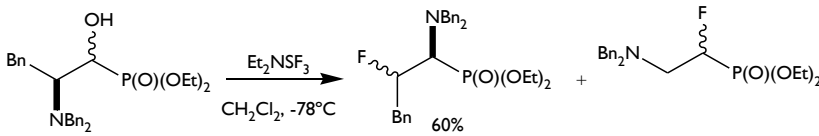
O Trifluoreto de enxofre (dietilamina) (**175**), vulgarmente designado pela sua abreviatura em inglês, *DAST* (*(diethylamino)sulfur trifluoride*) foi pela primeira vez sintetizado por Middleton em 1975 [79] e tem-se mostrado um reagente de fluoração extremamente valioso, devido à sua facilidade de utilização e versatilidade. Apesar de ser um líquido sensível à humidade, tem sido frequentemente utilizado na fluoração seletiva de hidratos de carbono, álcoois, cetonas, aldeídos, sulfuretos, epóxidos, tiéteres e cianohidrinás. A utilização deste reagente tem permitido ainda novas ciclizações orgânicas [80].



Esquema VI.3.3 – Síntese do reagente Trifluoreto de enxofre (dietilamina) [30]

Na tabela VI.3.1 encontram-se alguns exemplos de reações de fluoração com o reagente DAST.

Tabela VI.3.1 – Reações de fluoração com o reagente DAST

Reação de fluoração	Ref.
 <p data-bbox="446 571 973 616">Fluoração de um epóxido com abertura do anel</p>	[81]
 <p data-bbox="303 761 1117 840">Síntese do 1,2,2-trifluorestireno por reação do α-(trifluorometil)-feniletanol com DAST, seguida de uma desidrohalogenação com LHMDS</p>	[82]
 <p data-bbox="399 1075 1005 1120">Fluoração do triptolido (reação de fluordesoxigenação)</p>	[83]
 <p data-bbox="430 1310 989 1344"><i>gem</i>-Difluoração de uma cetona num líquido iónico</p>	[84]
 <p data-bbox="478 1534 925 1579">Síntese de um β-fluor-α-aminofosfonato</p>	[85]

Apesar do reagente DAST ser menos tóxico e menos volátil que o seu precursor, tetrafluoreto de enxofre, também pode explodir quando é aquecido rapidamente. Nesse sentido, a utilização deste reagente em grande-escala tem sido limitada, devido à sua conhecida instabilidade térmica. Estas limitações conduziram ao desenvolvimento de reagentes derivados da DAST mais estáveis termicamente e com reatividades semelhantes, como por exemplo: o trifluoreto de enxofre bis(2-metóxi)etila (Deoxofluor[®], **177**), o trifluoreto de enxofre 4-morfolina (MOST, **178**), o fluoreto de perfluor-1-butanossulfonilo (PBSF, **179**) [78,80,86].

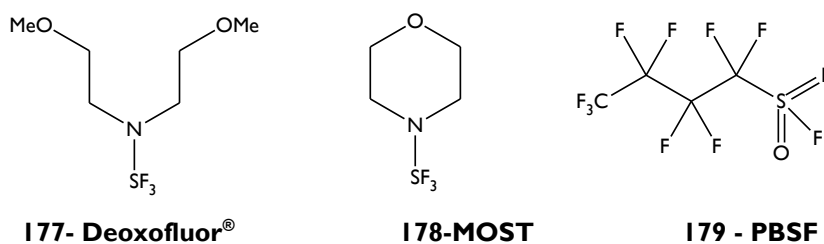
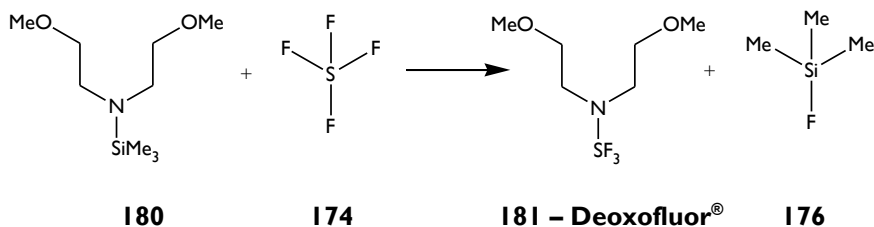


Figura VI.3.1 – Estruturas de reagentes nucleofílicos derivados da DAST [78,80]

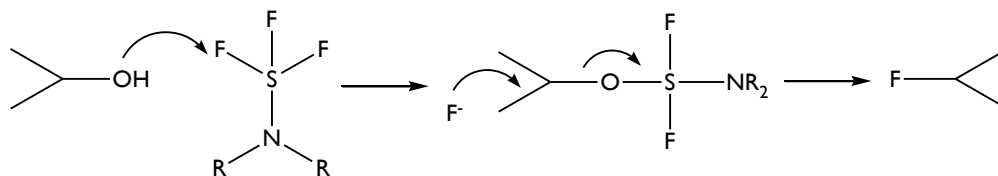
VI.3.3 Trifluoreto de enxofre bis(2-metoxietil)amina [Deoxofluor[®], (CH₃OCH₂CH₂)₂NFS₃]

O Trifluoreto de enxofre bis(2-metoxietil) (Deoxofluor[®]) é um reagente de fluoração nucleofílica líquido e foi sintetizado por Lal *et al.* [86] no final dos anos 90, por uma reação semelhante à utilizada para a preparação da DAST (esquema VI.2.4). O principal objetivo destes investigadores era desenvolver um reagente de fluoração mais estável do que o DAST de modo a poder ser utilizado numa ampla gama de reações de fluoração.



Esquema VI.3.4 – Síntese do reagente Trifluoreto de enxofre bis(2-metoxietil)amina [29]

À semelhança do que se verificou com o reagente DAST, a fluordesoxigenação de álcoois também constitui uma das aplicações importantes do Deoxofluor[®]. A deslocação do ião fluoreto devido ao ataque nucleofílico do grupo hidroxilo torna esta função um bom grupo abandonante. Este grupo é posteriormente substituído, por ataque nucleofílico, pelo ião fluoreto libertado. Este mecanismo reacional encontra-se representado de forma simplificada no esquema VI.3.5. O facto desta reação ocorrer geralmente com inversão da configuração permite controlar a estereoquímica do produto final [30].



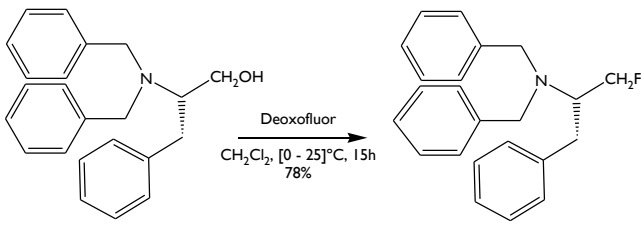
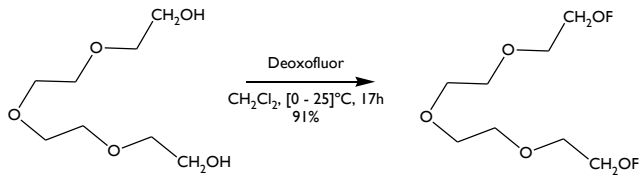
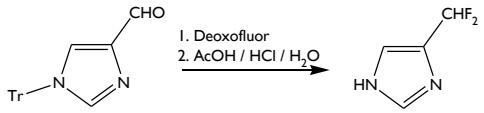
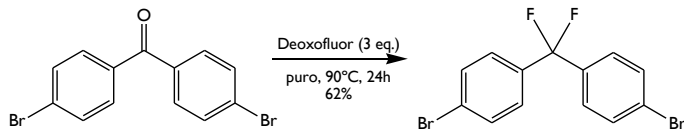
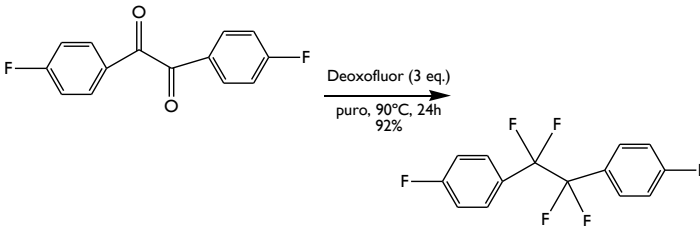
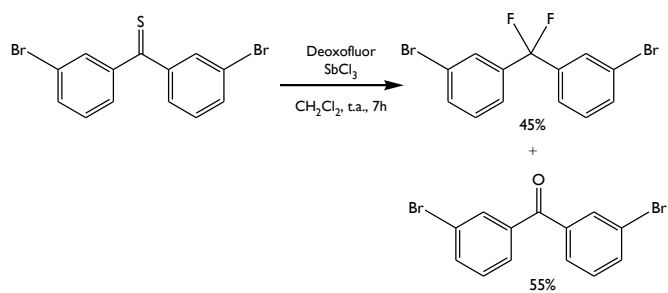
Esquema VI.3.5 – Mecanismo simplificado de fluordesoxigenação de álcoois por reagentes de trifluoreto de enxofre dialquilamina [30]

Para além das reações de conversão de álcoois em fluoretos de alquila, Lal *et al.* [86] descreveram ainda outras reações de fluoração com Deoxofluor[®], como por exemplo, conversão de aldeídos e cetonas em compostos *gem*-difluorados. Na tabela VI.3.2 encontram-se estes e outros exemplos de reações de fluoração com Deoxofluor[®].

Tabela VI.3.2 – Reações de fluoração com Deoxofluor[®]

Reação de fluoração	Ref.
<p>Fluoração de um álcool primário (reação de fluordesoxigenação)</p>	[86]
<p><i>gem</i>-Difluoração do benzaldeído</p>	[86]
<p><i>gem</i>-Difluoração da 4-<i>terc</i>-butil-ciclohexanona</p>	[86]
<p>Fluoração do ácido benzóico</p>	[86]

Tabela VI.3.2 – Reações de fluoração com Deoxofluor® (cont.)

Reação de fluoração	Ref.
 <p style="text-align: center;">Fluoração de um amino-álcool</p>	[87]
 <p style="text-align: center;">Di-fluoração de um diol acíclico</p>	[87]
 <p style="text-align: center;">Conversão de um carboxaldeído imidazole num difluorometileno imidazole</p>	[88]
 <p style="text-align: center;"><i>gem</i>-Difluoração de uma benzofenona</p>	[89]
 <p style="text-align: center;">Tetrafluoração de uma dicetona [1,2-bis(4-fluorfenil)etano-1,2-diona]</p>	[89]
 <p style="text-align: center;"><i>gem</i>-Difluoração de uma tiobenzofenona</p>	[89]

Os vários exemplos de reações de fluoração com Deoxofluor[®] demonstram que se trata efetivamente de um reagente bastante versátil.

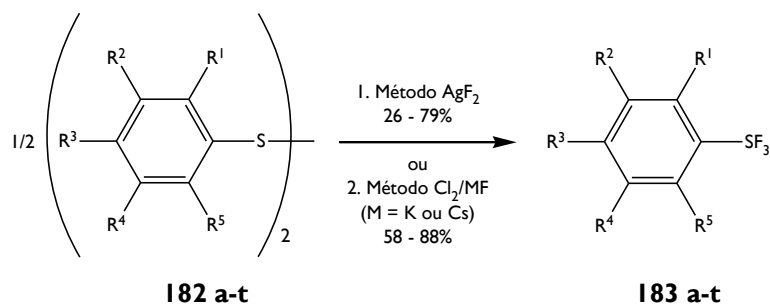
No entanto, para Umemoto *et al.* [90] a estabilidade do Deoxofluor[®] é semelhante à do reagente DAST. A temperatura a partir da qual estes dois reagentes começam a decompor-se é próxima de 140°C, sendo que o DAST se degrada mais rapidamente e em maior extensão (com maior libertação de calor). Nesse sentido, estes investigadores consideraram que continuava a ser necessário o desenvolvimento de outros reagentes de fluoração nucleofílica mais estáveis, seguros, reativos e seletivos, e que pudessem ser utilizados por químicos orgânicos não especializados em química do flúor.

VI.3.4 Trifluoreto de enxofre 4-*terc*-butil-2,6-dimetilfenilo (Fluolead[®])

O Trifluoreto de enxofre 4-*terc*-butil-2,6-dimetilfenilo (Fluolead[®]) foi desenvolvido por Umemoto, Singh e outros investigadores em 2010 [90]. Trata-se de um sólido cristalino muito estável termicamente e em contacto com a água, podendo ser utilizado numa gama mais abrangente de reações de fluoração como agente de fluordesoxigenação, comparativamente com o reagente DAST e os seus análogos.

Para Umemoto *et al.* [90], o Fluolead[®] e outros derivados arílicos do trifluoreto de enxofre (ArSF₃) apresentam vantagens significativas comparativamente aos derivados de amina trifluoreto de enxofre (R₂NSF₃). Em primeiro lugar, a ligação C-S (714 ± 1,2 KJ/mol) é mais forte do que a ligação N-S (464 ± 21 KJ/mol), o que contribui para uma maior estabilidade dos compostos ArSF₃. Em segundo lugar, os derivados ArSF₃ são mais facilmente ajustáveis, devido à possibilidade de modificação dos substituintes do anel arílico. Nesse sentido, a estabilidade e a reatividade dos derivados ArSF₃ também pode ser controlada através da utilização de diferentes substituintes no anel benzénico. A adição de substituintes dadores de eletrões contribui para uma maior reatividade ou potencial do reagente de fluoração.

No esquema VI.3.6 encontram-se os dois métodos utilizados por Umemoto *et al.* [90] na síntese do Fluolead[®] (**183k**) e de outros derivados arílicos do trifluoreto de enxofre (ArSF₃).



- a:** $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=H$;
b: $R^{1,2,4,5}=H$; $R^3=CH_3$
c: $R^{1,3}=CH_3$; $R^{2,4,5}=H$
 ...
g: $R^{1,2,4,5}=H$; $R^3=C(CH_3)_3$
h: $R^{1,2,4,5}=H$; $R^3=F$
i: $R^{1,2,4,5}=H$; $R^3=Cl$
j: $R^{1,4,5}=H$; $R^2=CH_3$; $R^3=Cl$
183k (Fluolead): $R^{1,5}=CH_3$; $R^{2,4}=H$; $R^3=C(CH_3)_3$
 ...
r: $R^{1,5}=CH_2OCH(CH_3)_2$; $R^{2,4}=H$; $R^3=C(CH_3)_3$
s: $R^{1,5}=CH_2OCH_2CF_3$; $R^{2,4}=H$; $R^3=C(CH_3)_3$
t: $R^{1,5}=CH_2OCH(CF_3)_2$; $R^{2,4}=H$; $R^3=C(CH_3)_3$

Esquema VI.3.6 – Métodos de síntese do Fluolead® e de outros derivados arílicos do trifluoreto de enxofre [90]

De entre as várias aplicações dos reagentes $ArSF_3$ salientam-se as reações de conversão direta de grupos carboxílicos em grupos CF_3 e desoxifluor-arilsulfinações estereosseletivas de dióis e de amino-álcoois. Na tabela VI.3.3 encontram-se estes e outros exemplos de reações de fluoração com o Fluolead® [90].

Tabela VI.3.3 – Reações de fluoração com Fluolead®

Reação de fluoração	Ref.
<p style="text-align: center;"> Fluoração do álcool benzílico (reação de fluordesoxigenação = reação de desidroxifluoração) </p>	[90]
<p style="text-align: center;"> Fluoração do O-decil S-metilo carbonoditioato </p>	[90]

Tabela VI.3.3 – Reações de fluoração com Fluolead® (cont.)

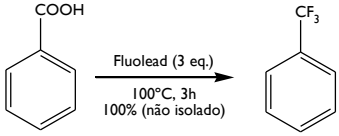
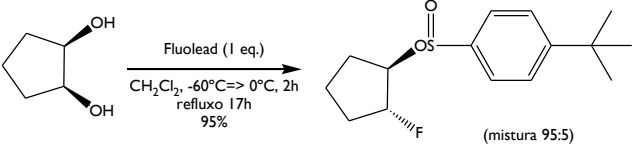
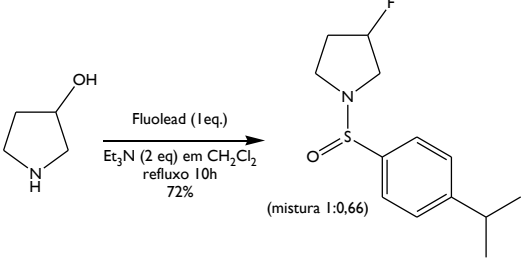
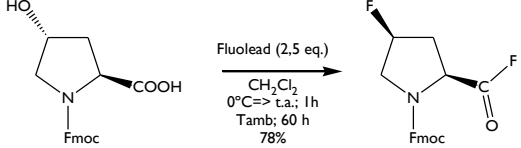
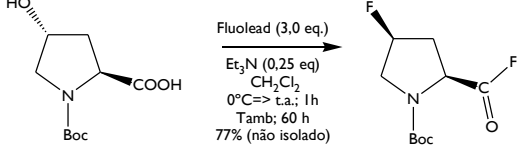
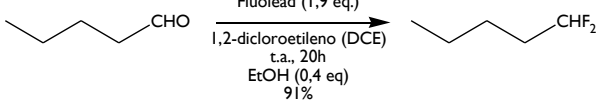
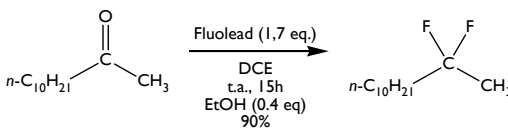
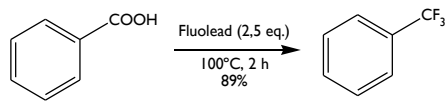
Reação de fluoração	Ref.
 <p style="text-align: center;">Trifluorometilação do ácido benzóico</p>	[90]
 <p style="text-align: center;">Desoxifluor-arilsulfinação estereosseletiva de um diol</p>	[90]
 <p style="text-align: center;">Desoxifluor-arilsulfinação estereosseletiva de um amino-álcool</p>	[90]
 <p style="text-align: center;">Síntese de uma 4-fluorpirrolidina-2-fluoreto carbonilo [Fmoc = 9-fluorenilmetiloxicarbonilo]</p>	[91]
 <p style="text-align: center;">Síntese de uma 4-fluorpirrolidina-2-fluoreto carbonilo [Boc = terc-butoxicarbonilo]</p>	[91]
 <p style="text-align: center;"><i>gem</i>-Difluoração do pentanal</p>	[92]

Tabela VI.3.3 – Reações de fluoração com Fluolead® (cont.)

Reação de fluoração	Ref.
 <p><i>gem</i>-Difluoração da dodecano-2-ona</p>	[92]
 <p>Trifluorometilação do ácido benzóico</p>	[92]

As reações de fluoração das várias funções apresentadas e os rendimentos obtidos demonstram que o Fluolead® é de facto um reagente versátil e eficaz. O elevado interesse por este reagente, contribuiu inclusivamente para que Xu *et al.* [92] desenvolvessem metodologias mais eficazes para a sua síntese.

VI.3.5 Tetrafluorborato de Dietilaminodifluorsulfúrio (XtalFluor-E®) e Tetrafluorborato de Morfolinodifluorsulfúrio (XtalFluor-M®)

Para L'Heureux *et al.* [93], o Tetrafluorborato de Dietilaminodifluorsulfúrio (XtalFluor-E®, **184**) e o Tetrafluorborato de Morfolinodifluorsulfúrio (XtalFluor-M®, **185**) são agentes de fluoração cristalinos mais fáceis de manusear e significativamente mais estáveis que o Deoxofluor®, a DAST e os seus análogos. Estes reagentes podem ser preparados de um modo mais seguro e mais eficiente em termos de custos, evitando a destilação exaustiva e perigosa de trifluoretos de enxofre alquil-amina. Ao contrário da DAST, do Deoxofluor® e do Fluolead®, os reagentes XtalFluor® não geram ácido fluorídrico livre, altamente corrosivo, podendo ser utilizados recipientes de vidro de borossilicato. Quando usados em conjunto com promotores, tais como, o Et₃N.3HF, o Et₃N.2HF ou o DBU (1,5-diazobicyclo[4.3.0]non-5-eno), os reagentes XtalFluor® convertem os álcoois em fluoretos de alquilo e os grupos carbonilo em *gem*-difluoretos. Os reagentes XtalFluor® são geralmente mais seletivos que a DAST e o Deoxofluor® e a sua utilização conduz à síntese de menos produtos secundários. Em suma, apresentam um melhor desempenho nas reações de fluoração.

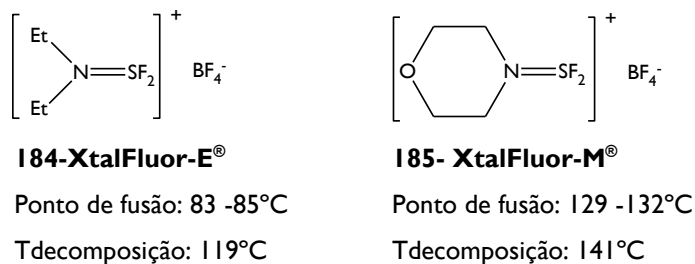
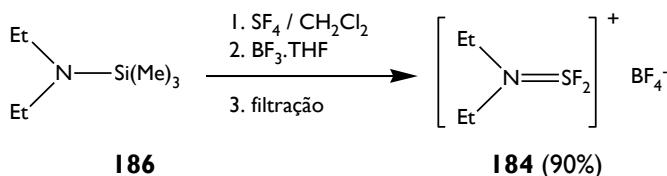
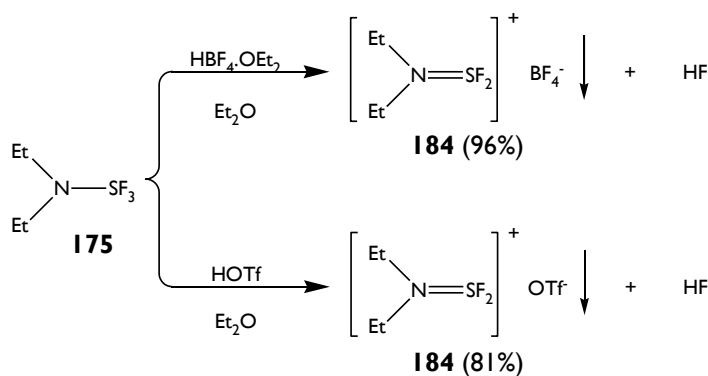


Figura VI.3.2 – Estruturas dos reagentes nucleofílicos XtalFluor[®] [93]

Nos esquemas VI.3.7 e VI.3.8 encontram-se representados diferentes métodos de síntese de XtalFluor-E[®] [93].



Esquema VI.3.7 – Síntese do XtalFluor-E[®] a partir da *N,N*-Dietiltrimetilsililamina [93]

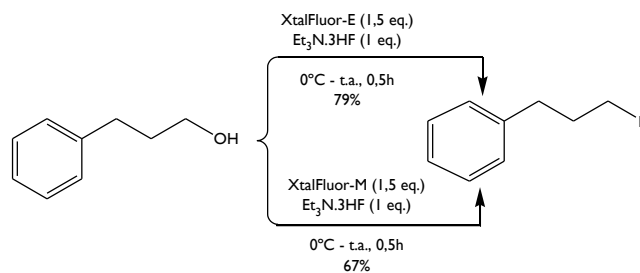


Esquema VI.3.8 – Síntese do XtalFluor-E[®] a partir do reagente DAST, com recurso a ácidos fortes [93]

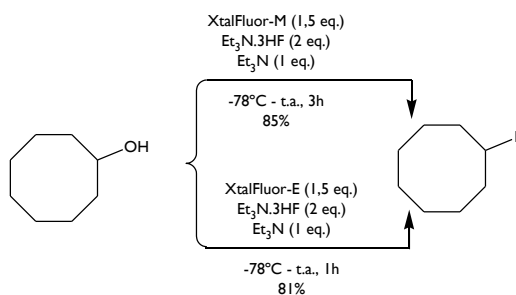
Na tabela VI.3.4 encontram-se exemplos de reações de fluoração com o XtalFluor-E[®] e XtalFluor-M[®] desenvolvidas por L'Heureux *et al.* [93].

Tabela VI.3.4 – Reações de fluoração com XtalFluor-E® e XtalFluor-M® [93]

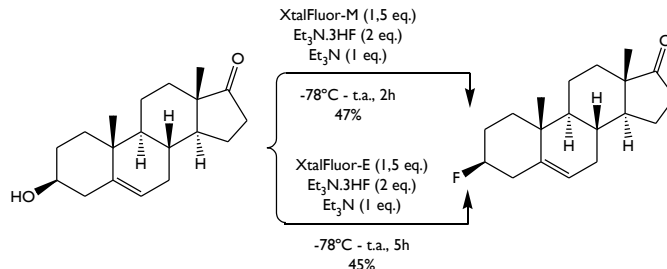
Reação de fluoração



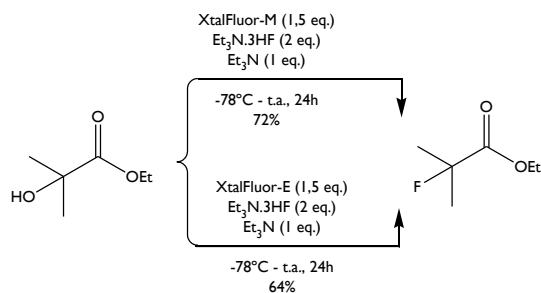
Fluordesoxigenação do álcool hidrocínamico (álcool primário)



Fluordesoxigenação do ciclooctanol (álcool secundário)



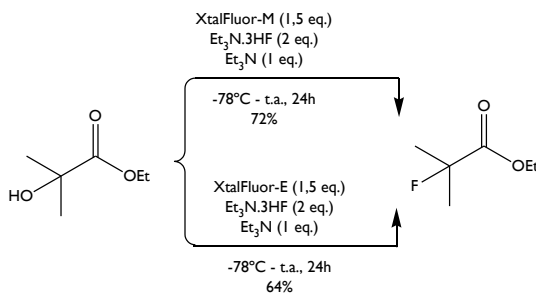
Fluoração do álcool alílico da androstenolona



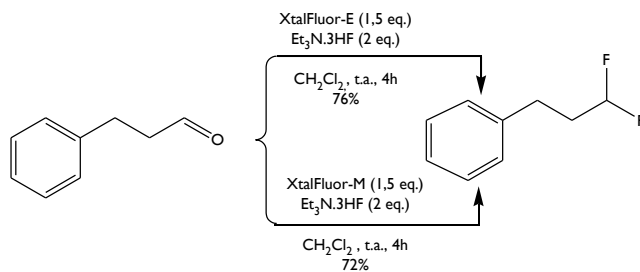
Fluoração quimiosseletiva de um álcool terciário

Tabela VI.3.4 – Reações de fluoração com XtalFluor-E® e XtalFluor-M® (cont.) [93]

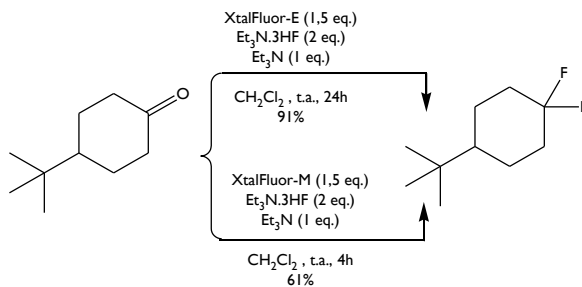
Reação de fluoração



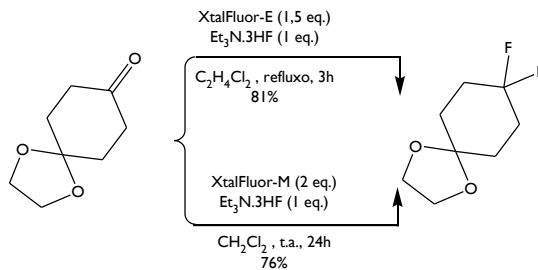
Fluoração quimiosseletiva de um álcool terciário



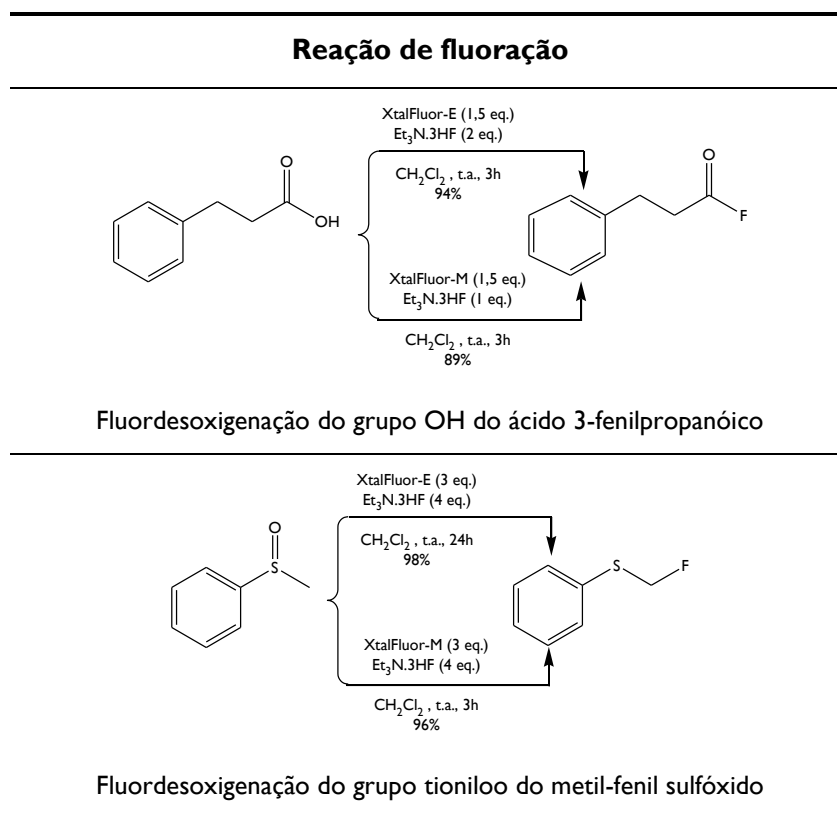
gem-Difluoração do 3-fenilpropanal



gem-Difluoração da 4-terc-butil-ciclohexanona



gem-Difluoração do grupo carbonilo do acetal

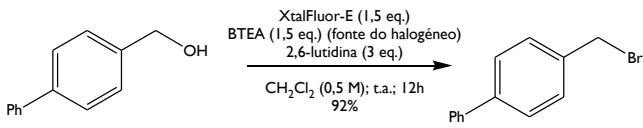
Tabela VI.3.4 – Reações de fluoração com XtalFluor-E® e XtalFluor-M® (cont.) [93]


Na tabela VI.3.5 encontram-se exemplos de reações com o XtalFluor-E® desenvolvidas por outros investigadores.

Tabela VI.3.5 – Reações com XtalFluor-E®

Reação de fluoração	Ref.
<p style="text-align: center;"> XtalFluor-E C₂H₄Cl₂; refluxo; 30 min 94% </p> <p style="text-align: center;">Conversão de um tioglicósido num glicósido fluorado (sem recurso a promotores)</p>	[94]
<p style="text-align: center;"> XtalFluor-E C₂H₄Cl₂; refluxo; 30 min 83% </p> <p style="text-align: center;">Conversão de um seleno-glicósido num glicósido fluorado (sem recurso a promotores)</p>	[94]

Tabela VI.3.5 – Reações com XtalFluor-E® (cont.)

Reação de fluoração	Ref.
 <p data-bbox="325 573 1091 607">Conversão de um álcool arílico num derivado bromado (não fluorado)</p>	[95]

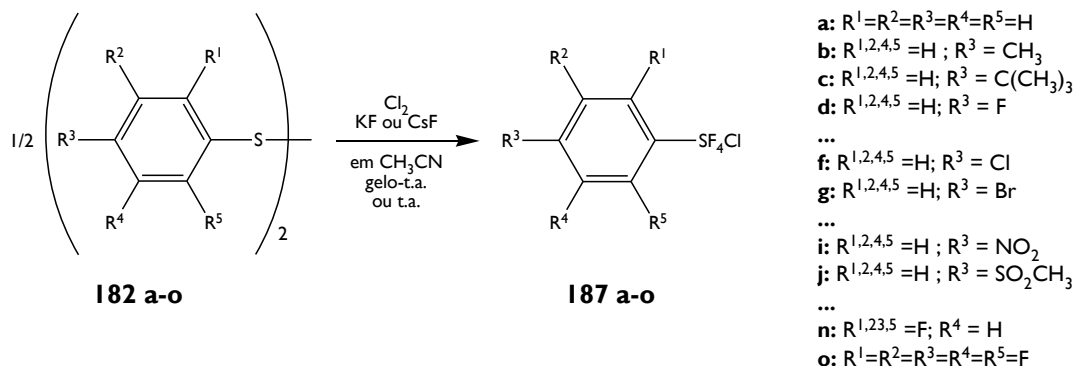
VI.3.6 Derivados arílicos de Pentafluoreto de enxofre (ArSF₅)

Para Umemoto *et al.* [96], o Pentafluorsulfanilo (SF₅) é considerado um “super grupo trifluormetilo” (CF₃). De acordo com este investigador, os derivados arílicos do pentafluoreto de enxofre são térmica e quimicamente estáveis. Estudos efetuados há mais de 5 décadas revelaram que o grupo SF₅ apresentava propriedades únicas. Trata-se de um grupo mais eletronegativo e mais lipofílico do que o grupo CF₃ e a elevada eletronegatividade conduz a uma elevada polaridade nas moléculas. De salientar, que não existe outro grupo funcional para além do SF₅ que apresente simultaneamente uma elevada eletronegatividade e uma elevada lipofilicidade. Além disso, o SF₅ tem uma elevada estabilidade hidrolítica igual ou superior à estabilidade do CF₃. Estas características tornam o SF₅ bastante atrativo em áreas como a química medicinal, a agroquímica, entre outras.

Apesar de terem sido desenvolvidos há já algumas décadas vários métodos de síntese de derivados arílicos de pentafluoreto de enxofre nenhum se revelou suficientemente eficaz, prático, seguro e viável economicamente para utilização, tanto a nível laboratorial como industrial. Ora, Umemoto *et al.* [97] descreveram recentemente e já patentearam, vários métodos não dispendiosos e extensamente aplicáveis à produção em grande escala de derivados arílicos de pentafluoreto de enxofre e seus homólogos. Segundo estes investigadores, estes novos reagentes poderão dar início a uma nova era da química do pentafluoreto de enxofre [96].

De facto, foi durante a investigação do Fluolead® que Umemoto e a sua equipa descobriram inesperadamente que se tinha formado um derivado arílico do clorotetrafluoreto de enxofre

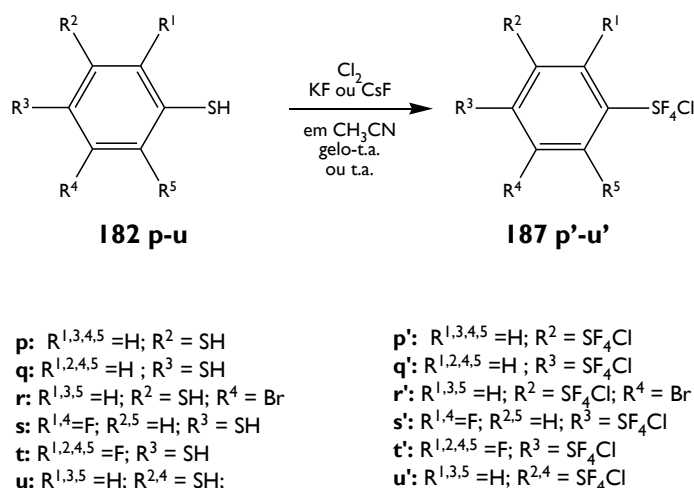
(ArSF_4Cl). A reação, representada no esquema VI.3.9, ocorre em acetonitrilo seco, num banho gelado até à temperatura ambiente [96].



Esquema VI.3.9 – Métodos de síntese dos derivados arílicos de clorotetrafluoreto de enxofre [96]

Os rendimentos dos derivados ArSF_4Cl isolados obtidos pela reação representada no esquema anterior, variaram entre 60% (produto **187i**) e 88% (produtos **187a** e **187f**).

Umemoto *et al.* [96] desenvolveram ainda um outro método para sintetizar compostos arílicos bis- e tri-clorotetrafluoreto de enxofre [$\text{Ar}(\text{SF}_4\text{Cl})_n$, $n=2,3$], usando tióis [$\text{Ar}(\text{SH})_n$, $n=2,3$], como matéria-prima (Esquema VI.3.10).

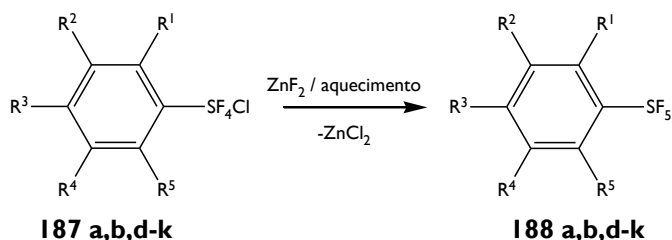


Esquema VI.3.10 – Métodos de síntese de compostos arílicos bis- e tri-clorotetrafluoreto de enxofre [96]

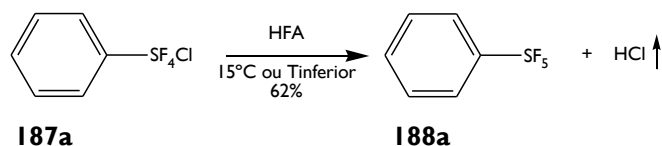
Os rendimentos dos compostos arílicos bis- e tri-clorotetrafluoreto de enxofre $[\text{Ar}(\text{SF}_4\text{Cl})_n]$, $n=2,3$ isolados, obtidos pela reação representada no esquema anterior, variaram entre 56% (produto **187p'**) e 79% (produto **187t'**) [96].

Os investigadores verificaram que os diferentes derivados arílicos de clorotetrafluoreto de enxofre obtidos apresentavam uma elevada estabilidade térmica [96].

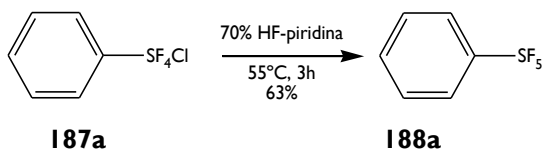
De modo a converter os derivados arílicos de clorotetrafluoreto de enxofre obtidos (**180**) em derivados arílicos de pentafluoreto de enxofre (ArSF_5), Umemoto *et al.* [96] fizeram reagir alguns produtos ArSF_4Cl com diferentes fontes de flúor, conforme representado nos esquemas seguintes.



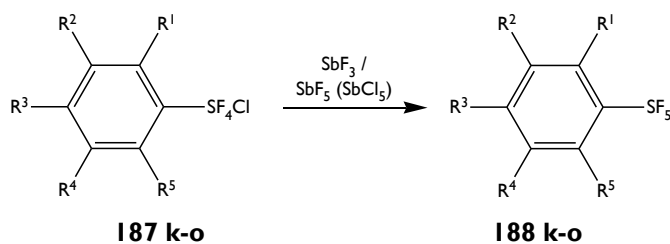
Esquema VI.3.11 – Conversão dos compostos ArSF_4Cl em compostos ArSF_5 com ZnF_2 [96]



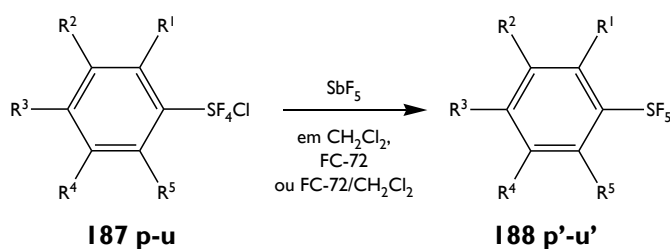
Esquema VI.3.12 – Conversão do PhSF_4Cl em PhSF_5 com ácido fluorídrico anidro [96]



Esquema VI.3.13 – Conversão do PhSF_4Cl em PhSF_5 com o reagente HF-piridina [96]



Esquema VI.3.14 – Conversão dos compostos ArSF_4Cl em compostos ArSF_5 com $\text{SbF}_3 / \text{SbF}_5$ ou SbCl_5 [96]



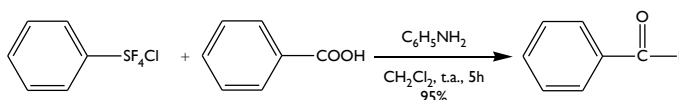
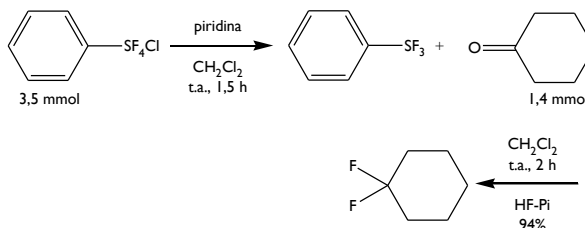
FC-72 – carboneto perfluorado com ponto de ebulição 56°C

Esquema VI.3.15 – Conversão dos compostos $[\text{Ar}(\text{SF}_4\text{Cl})_n, n=2,3]$ em compostos $[\text{Ar}(\text{SF}_5)_n, n=2,3]$ com SbF_5 [96]

Para Umemoto *et al.* [96] os métodos de preparação atrás descritos são viáveis do ponto de vista económico, podendo ser empregues na produção em grande escala de derivados arílicos SF_5 e dos seus homólogos superiores.

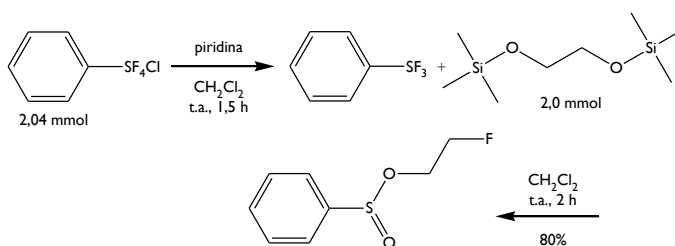
Umemoto e Sing [98] descrevem a importância dos anteriores intermediários arílicos de clorotetrafluoreto de enxofre $[\text{ArSF}_4\text{Cl}]$, **187**, como novos agentes de desóxi e desóxitio fluoração, em diferentes condições reacionais.

Na tabela VI.3.6 (página seguinte) encontram-se representadas algumas dessas reações com o composto PhSF_4Cl (**187a**).

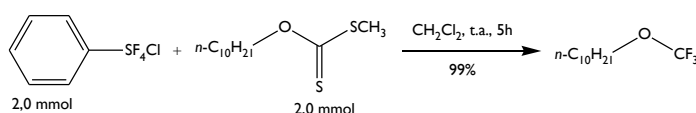
Tabela VI.3.6 – Reações de fluoração com PhSF₄Cl [98]
Reação de fluoração

Reação de desoxifluoração do ácido benzóico


Preparação *in situ* do PhSF₃ por redução do PhSF₄Cl com piridina.

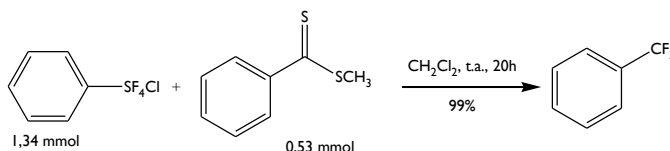
Formação do composto 1,1-diF-ciclohexano por reação do PhSF₃ com a ciclohexanona



Formação do composto 2-fluoretil fenil sulfinato por reação do PhSF₃ com o 1,2-Bis(trimetilsiloxi)etano



Preparação do 1-(trifluormetoxi) decano por fluoração do respectivo composto tiocarbônico (reação de desóxio-fluoração)



Preparação do 1-(trifluormetilo) benzeno por fluoração do respectivo composto tiocarbônico

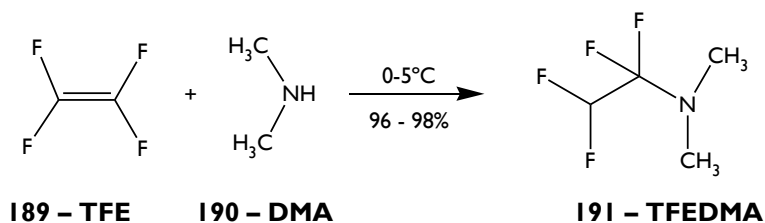
De acordo com os exemplos apresentados na tabela anterior não são necessários catalisadores para as reações de desoxio-fluoração de compostos tiocarbônicos com

PhSF₄Cl, contrariamente ao que se verificou atrás para o reagente Fluolead[®], em que se utilizava tricloreto de antimónio (SbCl₃) na preparação do composto 1-(triflormetóxi) decano.

VI.4. REAGENTES α -FLUORAMINAS

VI.4.1 1,1,2,2-Tetrafluoretil-*N,N*-dimetilamina (TFEDMA)

O reagente 1,1,2,2-Tetrafluoretil-*N,N*-dimetilamina (TFEDMA, **191**) foi preparado por Petrov *et al.* [99] por reação entre o tetrafluoretileno (TFE, **189**) e a dimetilamina (DMA, **190**), na ausência de solventes (esquema IV.4.1). Este reagente é principalmente utilizado nas reações de fluoração nucleofílica de álcoois.



Esquema VI.4.1 – Preparação do reagente TFEDMA [99]

O TFEDMA é considerado um reagente α -fluoramina (em inglês FAR – *fluoramino reagent*), tal como os seguintes reagentes: 2-cloro-1,1,2-trifluoretilo-*N,N*-dietilamina (ou reagente de Yarovenko, **192**) [100], 1,1,2,3,3,3-hexafluorpropilo-*N,N*-dietilamina (ou reagente Ishikawa, **193**) [101] e 2,2-Difluor-1,3-dimetilimidazolidina (DFI, **194**) [102].

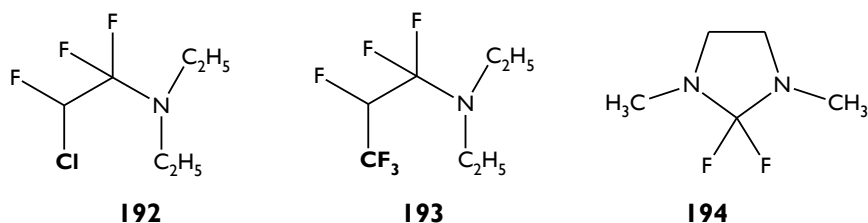


Figura VI.4.1 – Estruturas de reagentes α -fluoraminas

O TFEDMA é um líquido incolor e com baixo ponto de ebulição, 32°C. Apesar de ser considerado um reagente estável, é facilmente hidrolisado quando exposto à humidade do ar e reage violentamente com a água, produzindo *N,N*-dimetilamida de ácido fluoracético e HF.

Ao contrário dos reagentes de Yarovenko e de Ishikawa, à temperatura ambiente e na ausência de humidade, o TFEDMA possui um prazo de validade ilimitado, desde que armazenado em recipientes metálicos ou de Teflon[®]. Para além destas vantagens, as matérias-primas utilizadas na síntese do TFEDMA são menos dispendiosas do que as utilizadas na síntese dos reagentes de Yarovenko e de Ishikawa [99].

Na tabela VI.4.1 encontram-se exemplos de reações de fluoração com o TFEDMA.

Tabela VI.4.1 – Reações de fluoração com TFEDMA

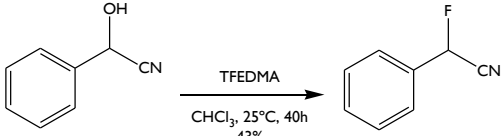
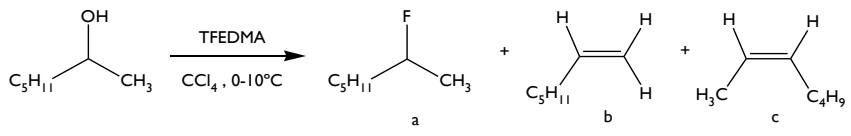
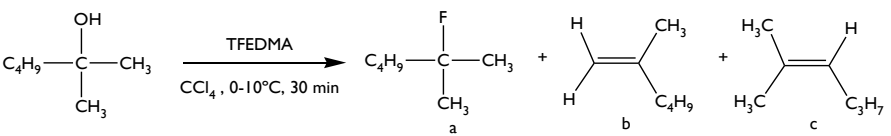
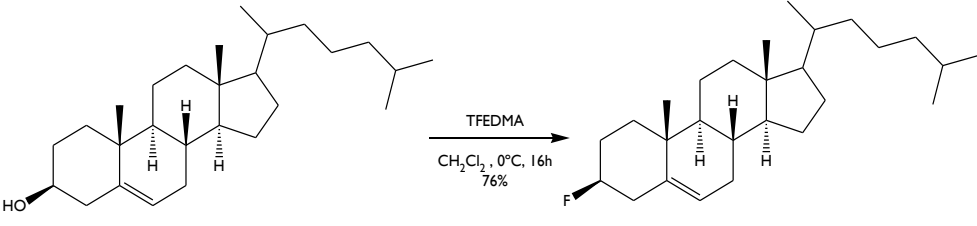
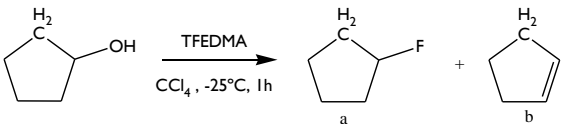
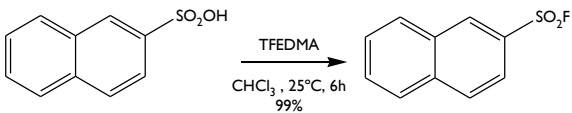
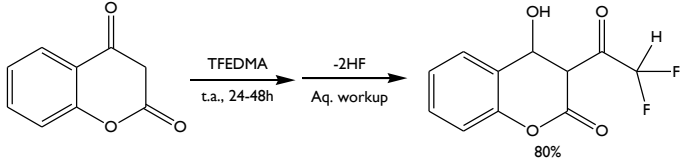
Reação de fluoração	Ref.
 <p>Reação de desoxifluoração de uma cianohidrina (álcool 1°)</p>	[99]
 <p>a:b:c = 66: 2: 33 (conversão: 100%)</p> <p>Reação de desoxifluoração do 2-heptanol (álcool 2°);</p>	[99]
 <p>a:b:c = 55: 15: 30 (conversão: 100%)</p> <p>Reação de desoxifluoração do 2-metilo-2-hexanol (álcool 3°)</p>	[99]
 <p>Reação de desoxifluoração do colesterol (esteróide)</p>	[99]
 <p>a:b: = 78: 22</p> <p>Reação de desoxifluoração do ciclopentanol (álcool cíclico)</p>	[99]

Tabela VI.4.1 – Reações com TFEDMA (cont.)

Reação de fluoração	Ref.
 <p data-bbox="347 533 975 564">Reação de desoxifluoração do ácido 2-naftaleno sulfônico</p>	[99]
 <p data-bbox="459 790 866 822">Fluoração de uma 1,3-dicetona cíclica</p>	[103]

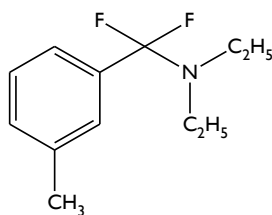
Os exemplos apresentados na tabela anterior demonstram que as reações com o TFEDMA ocorrem de um modo geral em condições suaves e em períodos não muito longos.

Os álcoois secundários e terciários são muito mais reativos com o TFEDMA do que os álcoois primários, obtendo-se outros produtos secundários para além do composto fluorado pretendido.

De acordo com Grieco *et al.* [103], as cetonas não reagem normalmente com os reagentes α -fluoramidas, como é o caso dos reagentes de Yarovenko ou de Ishikawa. Estes investigadores propuseram então novos mecanismos de reação entre o TFEDMA e as 1,3 - dicetonas lineares e cíclicas e que envolvem a adição de HF. Contudo, os produtos finais obtidos não correspondiam à substituição dos grupos carbonílicos por grupos gem-difluorados, contrariamente ao que tem sucedido com outros reagentes analisados no decurso desta discussão.

VI.4.2 *N,N*-dietil- α,α -difluor-(*m*-metilbenzilo)amina (DFMBA)

O reagente *N,N*-dietil- α,α -difluor-(*m*-metilbenzilo)amina (DFMBA, **195**) é uma α -fluoramina mais recente e com maior estabilidade térmica que o TFEDMA. Trata-se de um líquido incolor, que pode ser preparado a partir da amida correspondente [104].



195

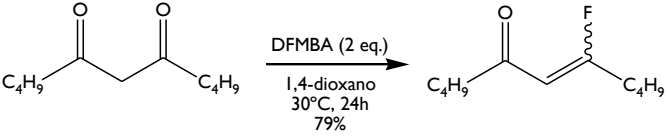
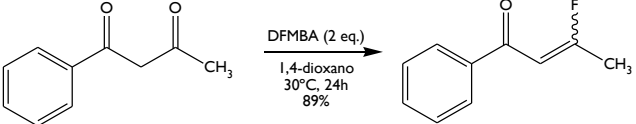
Figura VI.4.2 – Estrutura do reagente DFMB [104]

Na tabela VI.4.2 encontram-se exemplos de reações de fluoração com o DFMB.

Tabela VI.4.2 – Reações de fluoração com DFMB

Reação de fluoração	Ref.
<p>Reação de desoxifluoração do 2-fluordodecanol com recurso ao aquecimento em micro-ondas (M.O.)</p>	[104]
<p>Reação de desoxifluoração do (4-bromofenil)metanol</p>	[104]
<p>Reação de desoxifluoração de um nucleósido</p>	[104]
<p>Preparação de um di-fluoreto vicinal por fluoração de um epóxido</p>	[105]
<p>Preparação de um di-fluoreto vicinal por fluoração de um epóxido com uma função éster</p>	[105]

Tabela VI.4.2 – Reações de fluoração com DFMBAs (cont.)

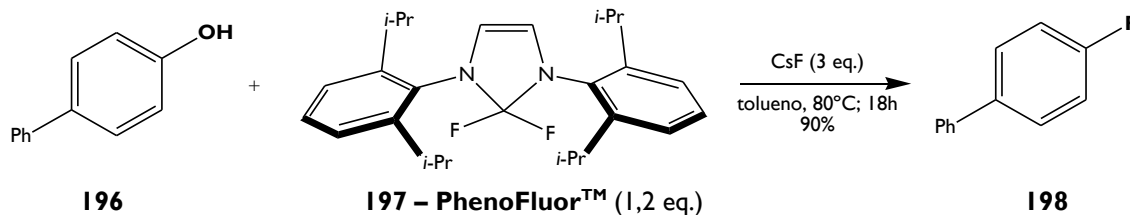
Reação de fluoração	Ref.
 <p data-bbox="416 562 874 591">mistura de estereoisómeros (E:Z = 73:27)</p> <p data-bbox="237 622 1051 696">Preparação de uma cetona β-fluor-α,β- insaturada por fluoração de uma β-dicetona</p>	[106]
 <p data-bbox="416 884 874 913">mistura de estereoisómeros (E:Z = 62:38)</p> <p data-bbox="237 945 1051 1019">Preparação de uma cetona β-fluor-α,β- insaturada por fluoração de uma β-dicetona</p>	[106]

Perante as diferentes reações apresentadas na tabela anterior, conclui-se que o reagente DFMBAs é uma α -fluoramina versátil, podendo ser utilizada inclusivamente na fluoração de funções carbonilo.

VI.5. REAGENTE PHENOFLUOR™ (C₂₇H₃₆F₂N₂)

O PhenoFluor™ [1,3-Bis(2,6-diisopropilfenilo)-2,2-difluor-2,3-dihidro-1H-imidazole, **197**] é um reagente de fluoração nucleofílica bastante recente mas que já se encontra em comercialização. Tendo em consideração que não foi possível enquadrá-lo em nenhuma das categorias de reagentes nucleofílicos mencionadas, será tratado numa secção particular.

O PhenoFluor™ foi desenvolvido por Tang *et al.* [107] com o principal objetivo de simplificar os processos de síntese dos fluoretos de arilo, através de reações de substituição nucleofílica S_N2 de fenóis substituídos, conforme representado no esquema VI.5.1.


Esquema VI.5.1 – Reação de desoxifluoração do 4-fenil fenol com PhenoFluor™, em tolueno [107]

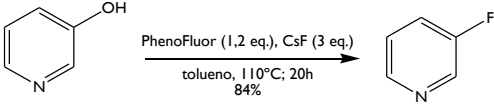
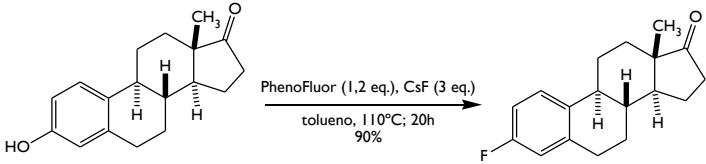
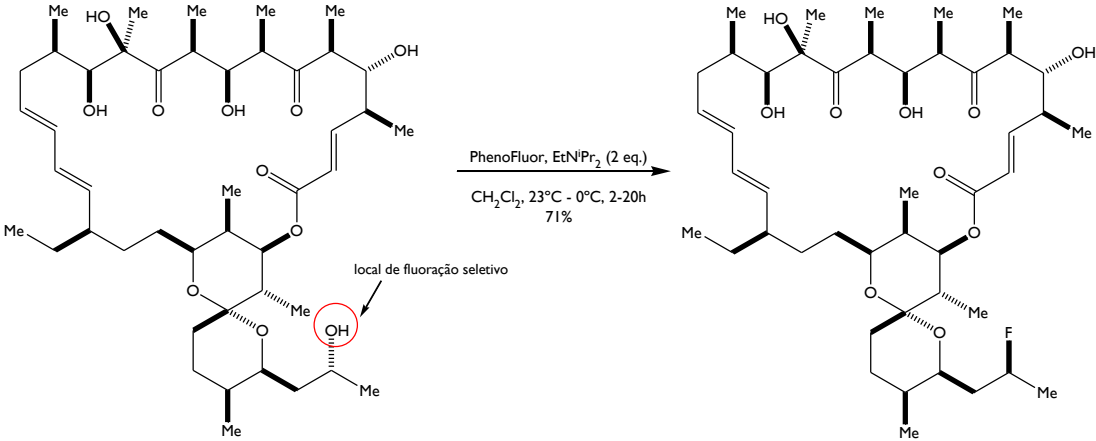
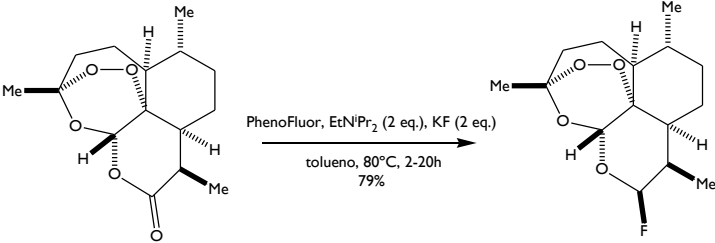
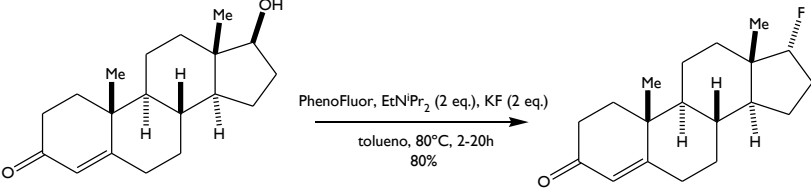
O PhenoFluor™ é um reagente sólido, não explosivo e pode ser manipulado ao ar, mas hidrolisa após armazenamento prolongado numa atmosfera húmida. De acordo com Tang *et al.* [107], este reagente pode ser armazenado numa solução de tolueno seca durante pelo menos dois meses sem decomposição aparente. Os estudos efetuados por estes investigadores evidenciaram que não era possível a síntese de fluoretos de arilo com PhenoFluor™ em acetonitrilo ou outros solventes próticos polares com rendimentos superiores a 10% [107].

Na tabela VI.5.1 encontram-se exemplos de reações de fluoração com PhenoFluor™.

Tabela VI.5.1 – Reações de fluoração com PhenoFluor™

Reação de fluoração	Ref.
<p style="text-align: center;"> Reação de desoxifluoração da 4-piridona </p>	[107]
<p style="text-align: center;"> Reação de desoxifluoração do 4-nitrofenol </p>	[107]
<p style="text-align: center;"> Reação de desoxifluoração do 4-(tiofeno-3-il)fenol </p>	[107]

Tabela VI.5.1 – Reações de fluoração com PhenoFluor™ (cont.)

Reação de fluoração	Ref.
 <p>PhenoFluor (1,2 eq.), CsF (3 eq.) tolueno, 110°C; 20h 84%</p> <p>Reação de desoxifluoração do 3-piridino-3-ol</p>	[107]
 <p>PhenoFluor (1,2 eq.), CsF (3 eq.) tolueno, 110°C; 20h 90%</p> <p>Reação de desoxifluoração de um esteróide</p>	[107]
 <p>PhenoFluor, EtNPr₂ (2 eq.) CH₂Cl₂, 23°C - 0°C, 2-20h 71%</p> <p>local de fluoração seletivo</p> <p>Reação de desoxifluoração quimiosseletiva de um carbinol secundário quiral da Oligomicina A, com inversão de configuração</p>	[108]
 <p>PhenoFluor, EtNPr₂ (2 eq.), KF (2 eq.) tolueno, 80°C, 2-20h 79%</p> <p>Reação de desoxifluoração da Artemisinina</p>	[108]
 <p>PhenoFluor, EtNPr₂ (2 eq.), KF (2 eq.) tolueno, 80°C, 2-20h 80%</p> <p>Reação de desoxifluoração da Testosterona</p>	[108]

Apesar do PhenoFluor™ ter sido inicialmente desenvolvido para a síntese de fluoretos de arilo, Sladojevich *et al.* [108] utilizaram-no para a fluoração de álcoois alifáticos, alguns deles bastante complexos do ponto de vista estrutural, como é o caso da Oligomicina A.

Ao contrário do que se verificou anteriormente com outros reagentes, a fluoração de grupos carbonílicos (cetonas e aldeídos) com PhenoFluor™ não origina compostos difluorados geminados, como foi possível constatar na reação de fluoração da Artemisinina [108].

Sladojevich *et al.* [108] consideram que a principal vantagem do PhenoFluor™ é o facto de ser um reagente seguro, não explosivo, estável (temperatura de decomposição de 213°C) e principalmente bastante quimiosseletivo. Para estes investigadores, a principal desvantagem do PhenoFluor™ é o seu elevado peso molecular (427 g/mol), pois conduz a elevados desperdícios em reações de grande-escala.

VI.6. FLUORETOS METÁLICOS E FLUORETOS DE TETRAALQUILAMÓNIO

Os fluoretos metálicos são muitas vezes considerados como uma das classes de agentes de fluoração mais antigas. A fluoração de uma molécula através do deslocamento nucleofílico de um grupo de saída com o ião fluoreto é uma maneira óbvia de para fazer uma ligação C-F. A maioria dos fluoretos metálicos é preparada com metais do Grupo I da tabela periódica, principalmente: lítio (Li), sódio (Na), potássio (K) e Césio (Cs) [77]. A reatividade nucleofílica destes fluoretos metálicos diminui na seguinte ordem: CsF > KF > NaF > LiF, devido ao aumento da energia de rede dos fluoretos com a diminuição do raio do catião (CsF – 177,7 kcal/mol; KF – 194,0 kcal/mol; NaF – 218,4 kcal/mol; LiF – 247,0 kcal/mol). De modo a evitar este problema, é frequente recorrer a éteres coroados (“Crown ethers”) (Figura VI.6.1a) ou a catalisadores de transferência de fase com catiões lipofílicos de grandes dimensões, como por exemplo, o Fluoreto de tetrabutílamónio, tornando as fluorações nucleofílicas mais eficientes [30,78].

Nas reações de substituição nucleofílica alifática de 2ª ordem (S_N2), o flúor é considerado enquanto grupo abandonante, o halogéneo mais inerte (ordem de nucleofilicidade: I > Br > Cl > F), devido à elevada força da ligação C-F e à elevada densidade de carga do ião fluoreto. Dependendo do ambiente circundante, o flúor pode atuar como um nucleófilo

extremamente pobre, quando se encontra solvatado em solventes próticos (por exemplo, polietilenoglicóis), ou como um nucleófilo muito poderoso em solventes polares apróticos (por exemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, sulfolano, *N*-metilpirrolidona) [29,77]. A elevada densidade de carga do flúor torna o anião não solvatado fortemente básico. Por outro lado, o flúor pode formar ligações de hidrogénio e a solvatação diminui drasticamente a sua nucleofilicidade pela formação de conchas de solvatação estáveis (Figura VO.6.1b) [78].

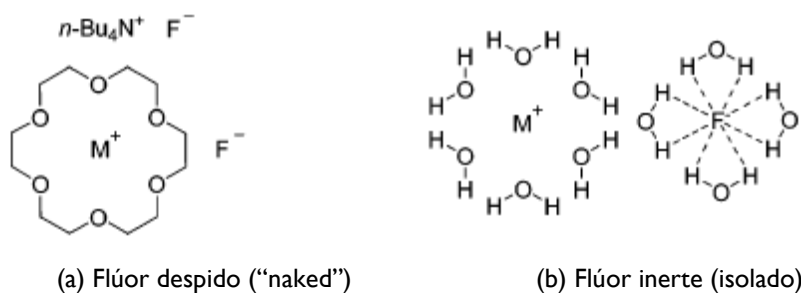


Figura VI.6.1 – Representação de diferentes fontes de flúor: (a) Flúor do FTBA ou de fluoretos metálicos (FM)/ éteres coroados – atua como uma base e um nucléofilo fortes. (b) Flúor hidratado em água: flúor inerte – não é básico nem nucleofílico [109]

A utilização de iões de tetraalquilamónio lipofílicos como contra-iões para o fluoreto, contribuem para uma deslocalização das cargas positivas em torno deste anião, reduzindo deste modo a força (da ligação) iónica e aumentando a solubilidade do flúor em solventes orgânicos e conseqüentemente a sua reatividade. Por outro lado, aumentando a força iónica, diminui a solubilidade e a nucleofilicidade do flúor em solventes orgânicos. Nesse sentido, a combinação da elevada basicidade e da força das ligações de hidrogénio tornam a utilização do flúor um desafio para as reações de substituição nucleofílicas [30,78].

VI.6.1 Fluoreto de Tetrabutílamónio Anidro (“Naked Fluoride”)

O Fluoreto de Tetrabutílamónio (FTBA, **199**) é um agente de fluoração comum que se encontra geralmente disponível na forma tri-hidratada. Apesar de vários investigadores, incluindo Albanese *et al.* [110] terem conseguido bons resultados em reações de fluoração de diferentes compostos com FTBA. n H₂O (0,5 < n < 10), a presença de água reduz geralmente a nucleofilicidade do fluoreto devido à formação de ligações de hidrogénio e é responsável por reações secundárias, tais como, a formação de álcool. Além disso, o processo de secagem da maioria dos fluoretos de amónio quaternários torna-se difícil devido à eliminação

de Hofmann que compete com o fluoreto, que atua como uma base forte em condições anidras (Esquema VI.6.1).

A eliminação de Hofmann pode ser contornada utilizando Fluoreto de Tetrametilamônio (FTMA, **200**) que não apresenta hidrogénios- β para eliminação e pode ser obtido como um sal anidro [78].

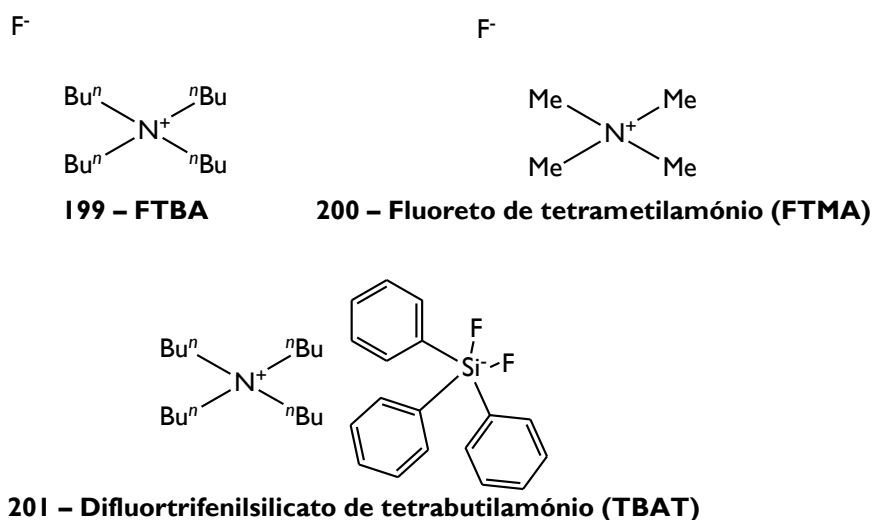
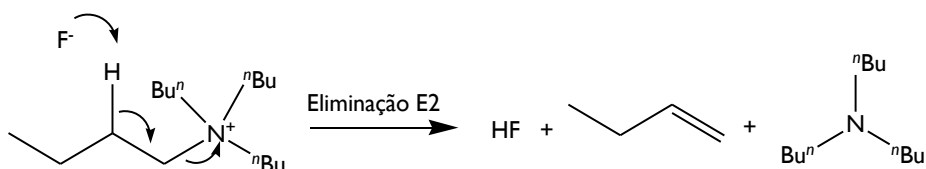
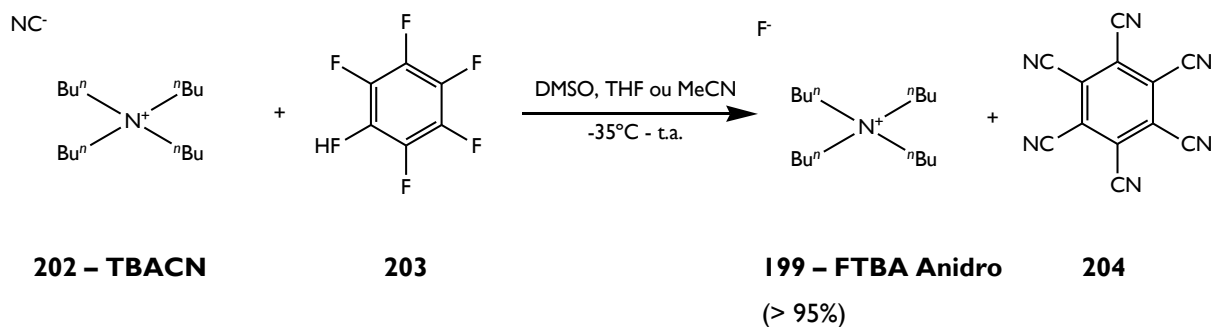


Figura VI.6.2 – Estruturas de reagentes de fluoreto de tetraalquilamônio [78]



Esquema VI.6.1 – Mecanismo da reação de eliminação de Hofmann em condições anidras [78]

Em 2005, Sun e DiMugno [111] descreveram a síntese de FTBA Anidro por reação entre o cianeto de tetrabutilamônio (TBACN, **202**) e o hexafluorbenzeno (**203**), em solventes polares apróticos (dimetilsulfóxido, tetrahydrofurano e acetonitrilo). O FTBA sintetizado por esta via é altamente nucleofílico devido à ausência de água (Esquema VI.6.2).



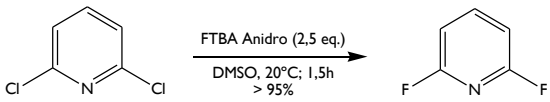
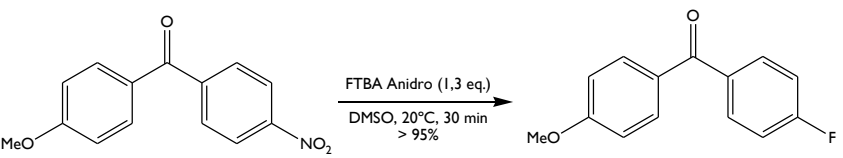
Esquema VI.6.2 – Síntese de FTBA Anidro [111]

Na tabela IV.6.1 encontram-se exemplos de reações de fluoração usando FTBA Anidro.

Tabela VI.6.1 – Reações de fluoração com FTBA Anidro

Reação de fluoração	Ref.
<p> $\text{H}_3\text{C}(\text{H}_2\text{C})_{17}-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ </p> <p> FTBA Anidro $t\text{-BuOH, } 80^\circ\text{C, 1h}$ 87% </p> <p> $\text{H}_3\text{C}(\text{H}_2\text{C})_{17}-\text{F}$ </p> <p> $\text{O}=\text{S}(=\text{O})-\text{OH}$; Ms - Mesilato </p> <p>Síntese do 1-(2-fluoretilo)naftaleno num solvente prótico não polar (<i>t</i>-butanol)</p>	[109]
<p> $\text{H}_3\text{C}(\text{H}_2\text{C})_{17}-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ </p> <p> FTBA Anidro $\text{THF, t.a., } < 5\text{min}$ 100% </p> <p> $\text{H}_3\text{C}(\text{H}_2\text{C})_{17}-\text{F}$ </p> <p>Preparação do 1-fluorooctadecano</p>	[111]
<p> $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{Cl}$ </p> <p> $\text{FTBA Anidro (1 eq.)}$ $\text{THF, t.a., } < 2\text{min}$ 100% </p> <p> $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{F}$ </p> <p>Preparação de fluoreto de benzoilo por uma reação de substituição nucleofílica aromática (método <i>Halex</i> - <i>Halogen Exchange</i>)</p>	[111]
<p> $\text{C}_6\text{H}_4(\text{Cl})-\text{CO}-\text{Cl}$ </p> <p> $\text{FTBA Anidro (1 eq.)}$ $\text{THF, t.a., } < 2\text{min}$ 100% </p> <p> $\text{C}_6\text{H}_4(\text{F})-\text{CO}-\text{F}$ </p> <p>Preparação de fluoreto de tosilo por uma reação de substituição nucleofílica aromática (método <i>Halex</i>)</p>	[111]

Tabela VI.6.1 – Reações de fluoração com FTBA Anidro (cont.)

Reação de fluoração	Ref.
 <p>Preparação da 2,6-difluorpiridina por uma reação de substituição nucleofílica aromática (<i>método Halex</i>)</p>	[112]
 <p>Preparação do (4-fluorfenil) (4-metoxifenilo) metanona por uma reação de de substituição nucleofílica aromática (fluordenitração)</p>	[112]

VI.6.2 Fluoreto de Potássio (KF)

O Fluoreto de Potássio (KF) é provavelmente o fluoreto metálico mais utilizado do Grupo I. Este reagente apresenta várias vantagens comparativamente com os restantes reagentes do mesmo grupo: tem um preço razoável, é bastante reativo e moderadamente higroscópico. O KF tem sido utilizado em processos de fluoração distintos com uma grande variedade de grupos abandonantes. Na maioria das sínteses onde é utilizado, o KF é seco cuidadosamente antes de ser utilizado [77]. Na tabela IV.6.2 encontram-se exemplos de reações de fluoração usando KF.

Tabela VI.6.2 – Reações de fluoração com Fluoreto de Potássio

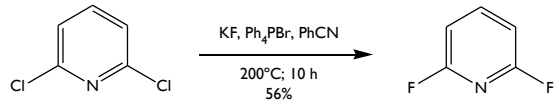
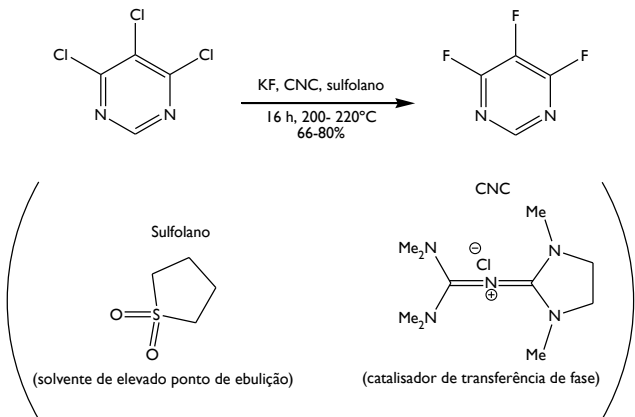
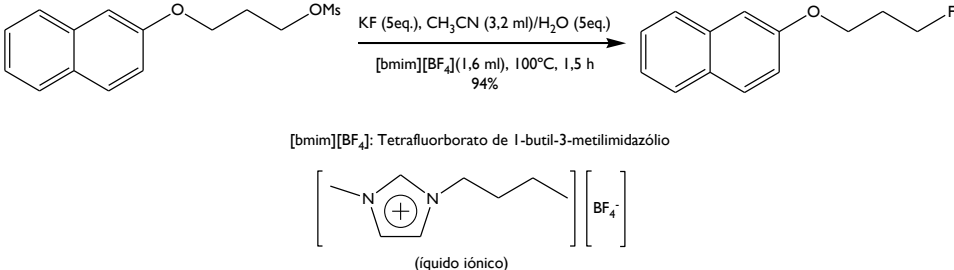
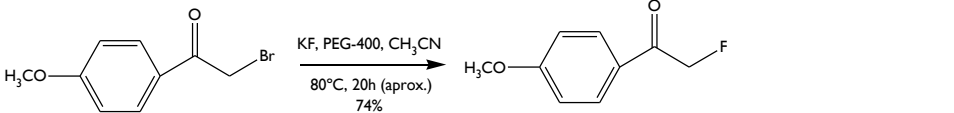
Reação de fluoração	Ref.
 <p>Preparação da 2,6-difluorpiridina por uma reação de substituição nucleofílica aromática (<i>método Halex</i>)</p>	[113]

Tabela VI.6.2 – Reações de fluoração com Fluoreto de Potássio (cont.)

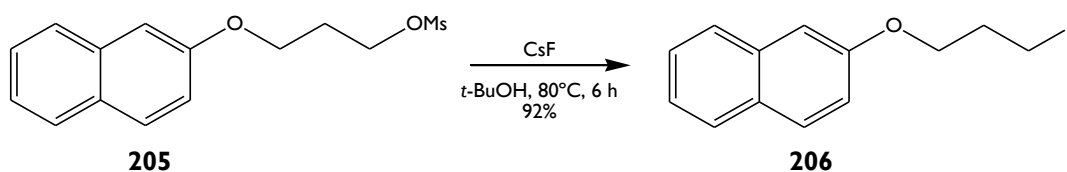
Reação de fluoração	Ref.
 <p>Preparação da 4,5,6-trifluorpirimidina por uma reação de substituição nucleofílica aromática (<i>método Halex</i>)</p>	[113]
 <p>Preparação do 2-(3-fluoropropoxi)naftaleno num líquido iónico, por uma reação de substituição nucleofílica alifática</p>	[114]
 <p>Preparação de uma α-fluoracetofenona por uma reação de substituição nucleofílica alifática</p>	[115]

Nas tabelas VI.6.1 e VI.6.2 está representada a síntese da 2,6-difluorpiridina com FTBA Anidro e com KF, respetivamente. A utilização do reagente FTBA Anidro permitiu obter o mesmo produto com um rendimento muito superior ($> 95\%$) e num tempo de reação bastante inferior, 1,5 horas, comparativamente com as 10h necessárias para a reação com o KF.

Para Kim *et al.* [114] a utilização de líquidos iônicos permitiu um aumento significativo da reatividade do KF, para além de reduzir a formação de produtos secundários, como alcenos, álcoois, ou ambos.

VI.6.3 Fluoreto de Césio (CsF)

O Fluoreto de Césio (CsF) também tem sido amplamente utilizado, mas geralmente apenas quando o KF não é suficientemente reativo, pois como foi visto atrás a energia de rede do CsF é inferior à do KF. Além disso, não é fácil o manuseamento deste fluoreto alcalino metálico, sendo também necessário proceder previamente a sua secagem. Trata-se de um reagente bastante higroscópico e dispendioso [77]. No esquema IV.6.3 encontra-se representada uma reação de fluoração com CsF.



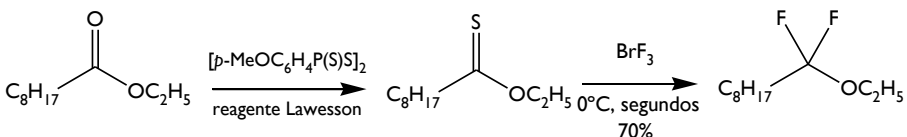
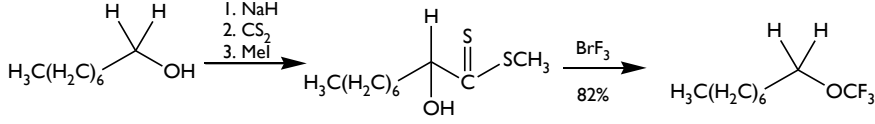
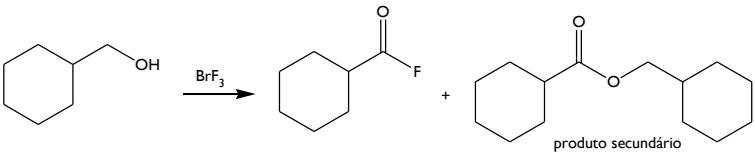
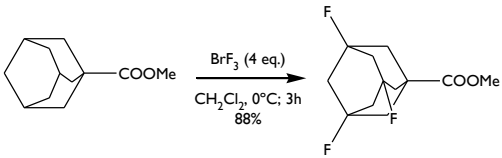
Esquema VI.6.3 – Síntese de 2-(3-fluoropropoxi)naftaleno com CsF, num álcool terciário [109]

VI.6.4 Trifluoreto de Bromo (BrF₃)

O Trifluoreto de Bromo (BrF₃) é um agente de fluoração nucleofílico que possui iões fluoretos não solvatados (“naked fluoride”) e portanto muito reativos, juntamente com um ião brometo fortemente eletrofílico e que atua como um ácido fraco. Este reagente encontra-se comercialmente disponível e reage de forma violenta e muitas vezes descontrolada com a água e com solventes hidroxílicos, mas pode ser utilizado de forma conveniente e segura em solventes halogenados. O BrF₃ é ainda um reagente corrosivo, pelo que deve ser manuseado em áreas bastante ventiladas [30, 116].

Na tabela VI.6.3 encontram-se exemplos de reações de fluoração com BrF₃.

Tabela VI.6.3 – Reações de fluoração com BrF₃

Reação de fluoração	Ref.
 <p>Síntese do éter 1,1-difluorooctileto por reação do BrF₃ com um tioéster</p>	[116]
 <p>Síntese do éter octiltrifluormetilo por reação do BrF₃ com um xantato (ortotioformato)</p>	[116]
 <p>Síntese de um fluoreto de acilo por reação do BrF₃ com um álcool primário</p>	[116]
 <p>Síntese do metilo 3,5,7-trifluoradamantano-1-carboxilato por reação do BrF₃ com o adamantano-1-carboxilato</p>	[117]

VI.7. CONCLUSÃO

Tal como os reagentes de eletrofílicos, os reagentes de fluoração nucleofílica também têm evoluído no sentido de uma maior segurança, estabilidade, facilidade de manuseamento e eficácia de modo a poderem ser utilizados numa gama vasta de compostos orgânicos. Por outro lado, estes reagentes de fluoração estão a ser desenvolvidos para reações cada vez mais específicas, como é o caso do PhenoFluor™ que apesar de ter sido concebido inicialmente para a fluoração de álcoois arílicos, já encontrou aplicação na fluoração de álcoois alifáticos.

CAPÍTULO VII

VII. FLUORAÇÃO ENANTIOSSELETIVA

VII.1. INTRODUÇÃO

A melhoria das propriedades físico-químicas dos compostos fluorados com atividade biológica tem contribuído para o desenvolvimento permanente de novos reagentes e de novas técnicas de fluoração que abrangem também a Fluoração Enantiosseletiva.

Os químicos orgânicos estão a direcionar a sua atenção para o desenvolvimento de metodologias para a síntese assimétrica de moléculas em que o flúor se encontra ligado a um carbono estereogénico. Tal traduz o reconhecimento da importância da quiralidade em moléculas bioativas.

A Fluoração Enantiosseletiva é considerada uma área bastante desafiante, pois implica quimiosseletividade e regioseletividade em simultâneo [30].

Neste capítulo será efetuada uma breve introdução aos principais processos de fluoração enantiosseletiva eletrofílica.

VII.2. CONTROLO DE REAGENTES QUIRAIS N-F

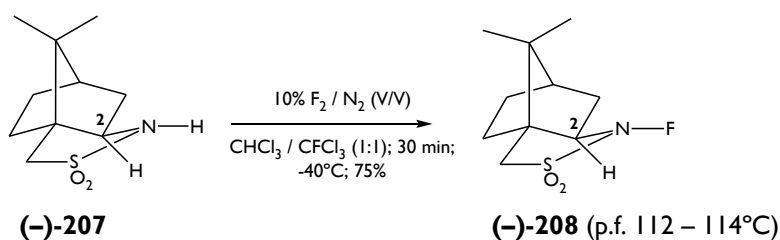
Um dos métodos utilizados para a introdução assimétrica de um átomo de flúor numa molécula envolve a utilização controlada de um agente de fluoração enantiosseletiva. Neste processo, o flúor é transferido direta e enantiosseletivamente para um anão aquiral (substrato) [118]. Existem diferentes reagentes N-F que atuam de acordo com este método de fluoração, como por exemplo, as Sultamas quirais ou as Sulfonamidas quirais.

VII.2.1 Sultamas quirais

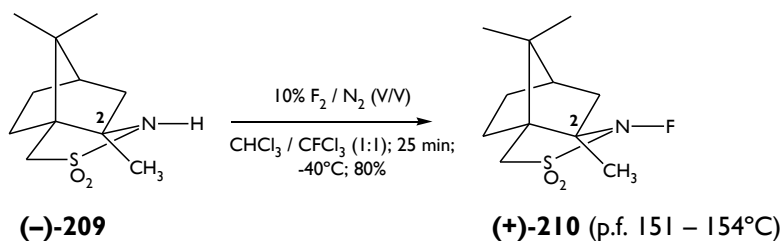
As investigações pioneiras efetuadas por Differding e Lang em 1988 [119] conduziram ao desenvolvimento das N-fluorcanforsultamas (Esquemas VII.2.1 e VII.2.2) como os primeiros reagentes quirais para fluoração enantiosseletiva. As N-fluorcanforsultamas (**208**, **210**) são

sólidos cristalinos, oticamente ativos, estáveis à temperatura ambiente por mais de um ano sem deterioração aparente [119].

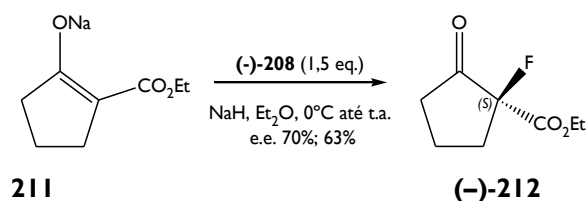
Differding e Lang utilizaram os reagentes sintetizados na fluoração enantiosseletiva de enolatos, conforme representado no esquema VII.2.2 [119].



Esquema VII.2.1 – Síntese do reagente (-)-N-fluor-2,10-canforsultama [119]



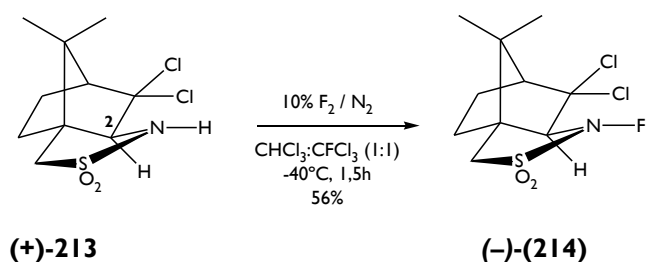
Esquema VII.2.2 – Síntese do reagente (+)-N-fluor-2,10-(2-metilcanforsultama) [119]



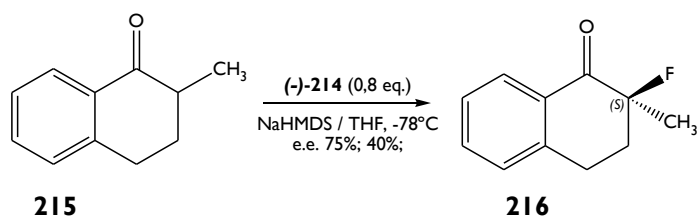
e.e. – excesso enantiomérico

Esquema VII.2.3 – Síntese do enantiômero (-)-etilo -1-fluor-oxociclopentanocarboxilato [119]

Davis *et al.* [120] deram continuidade às investigações iniciadas por Differding e Lang, sintetizando outras N-fluorcanforsultamas e utilizando-as na fluoração assimétrica eletrofílica de enolatos terciários, obtendo no global baixos rendimentos e baixos excessos enantioméricos (Esquema VII.2.3). A configuração absoluta dos enantiômeros fluorados foi determinada por cristalografia de raios-X.



Esquema VII.2.4 – Síntese do reagente (-)- *N*-fluor-2,10-(3,3-diclorocanforsultama) [120]



Esquema VII.2.5 – Síntese do (S)- 2-fluor-2-metil-1-tetralona [120]

Para Davis *et al.* [120] os compostos não racêmicos α -fluoro-carbônicos apresentam particular interesse pois são análogos fluorados do meio α -hidróxi-carbônico encontrado em vários compostos biologicamente ativos. Para além de apresentarem atividade biológica, os compostos α -fluoro-carbônicos são utilizados como inibidores de enzimas.

VII.2.2 Sulfonamidas quirais

Takeuchi *et al.* [121] sintetizaram no final da década de 90 várias sulfonamidas quirais destinadas à síntese enantiosseletiva. De entre os vários reagentes preparados destaca-se o *N*-fluor-3-ciclohexil-3-metil-2,3-dihidrobenzo[1,2-*d*]isotiazol 1,1-dióxido [(*R*)-CMIT-F, **217**], utilizado na fluoração de enolatos com bons rendimentos e excessos enantioméricos (Esquema VII.2.6).

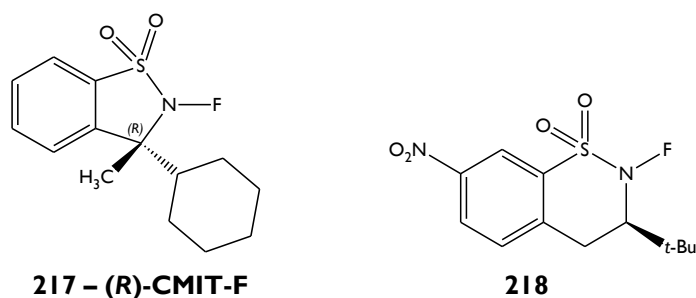
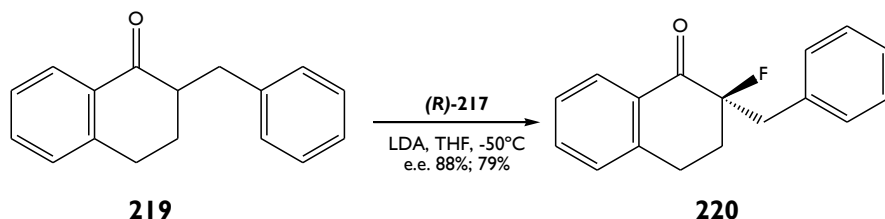


Figura VII.2.1 – Estrutura de sulfonamidas quirais *N*-F [121]



Esquema VII.2.6 – Síntese do 2-fluor-2-benzilo-1-tetralona [121]

De acordo com Shibata *et al.* [118], as Sultamas e as Sulfonamidas quirais não tiveram muito sucesso na prática devido ao baixo rendimento e baixa pureza ótica dos produtos fluorados obtidos. Além disso, estes reagentes não estão facilmente acessíveis pois a sua preparação requer procedimentos complexos e perigosos, devido à utilização de flúor molecular.

VII.2.3 Reagentes derivados Alcalóides de Cinchona

Para Ma e Cahard [122], um dos grandes avanços na fluoração enantiosseletiva eletrofílica foi a introdução de uma classe de reagentes derivados dos alcalóides de Chinchona, de origem natural.

Shibata *et al.* [118] desenvolveram novos reagentes quirais N-F combinando simultaneamente derivados dos alcalóides de Cinchona e Selectfluor[®] (**142**). Estes investigadores concluíram que a fluoração de carbaniões com Selectfluor[®] ocorria de forma altamente enantiosseletiva quando efetuada na presença de derivados alcalóides de Cinchona, como o 4-clorobenzoato dihidroquinina (DHQB, **221**) ou o acetato de dihidroquinidina (DHQDA, **222**).

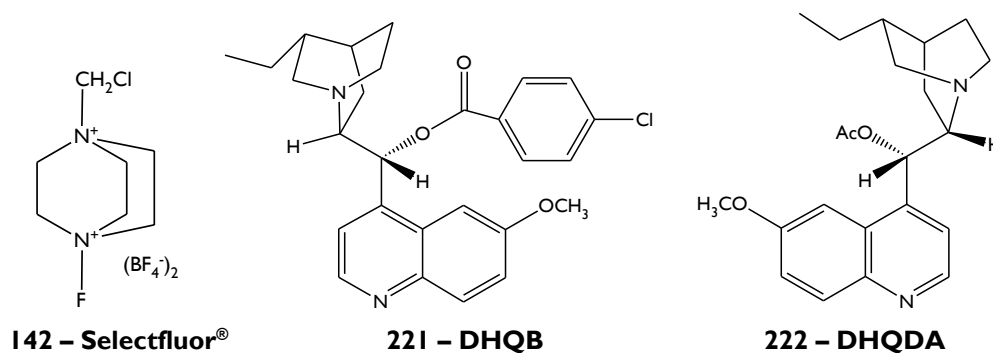


Figura VII.2.2 – Estruturas do Selectfluor[®] e dos derivados alcalóides de Cinchona [118]

Shibata *et al.* [118] preparam *in situ*, por uma reação em acetonitrilo, durante 1 hora, à temperatura ambiente, os seguintes reagentes combinados constituídos por um derivado alcalóide de Cinchona (auxiliar quiral) e Selectfluor®: o NF-DHQB.BF₄ (**223**) e o NF-DHQDA.BF₄ (**224**), (Figura VII.2.3).

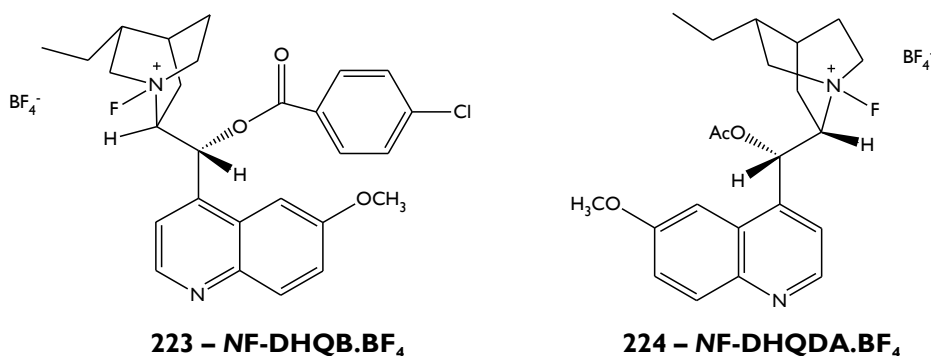
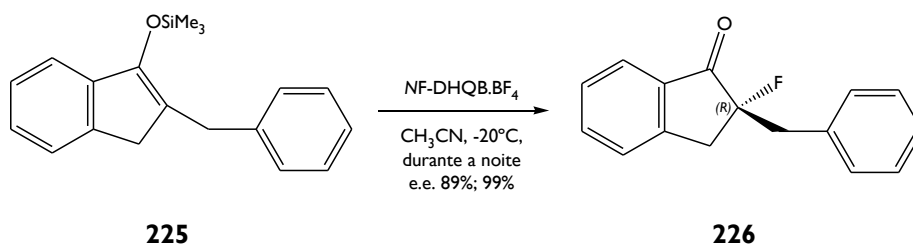
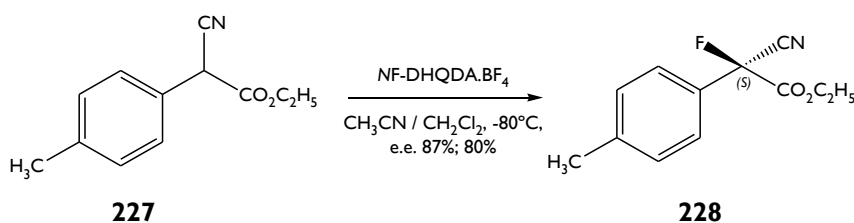


Figura VII.2.3 – Estruturas dos reagentes combinados NF-DHQB.BF₄ e NF-DHQDA.BF₄ [118]

Nos esquemas VII.2.7 e VII.2.8 encontram-se exemplos de reações de fluoração enantiosseletiva eletrofílica de compostos cíclicos e acíclicos, respetivamente, com estes reagentes combinados.



Esquema VII.2.7 – Síntese do (*R*)-2-benzilo-2-fluorindanona [118]



Esquema VII.2.8 – Síntese do (*S*)-2-etil-2-ciano-2-fluor-*p*-tolilo acetato [118]

Atendendo a que os derivados alcalóides de Cinchona constituem uma matéria-prima de origem natural e pouco dispendiosa, Cahard *et al.* [123] sintetizaram numa única etapa outros reagentes de fluoração enantiosseletiva eletrofílica, constituídos também por um

derivado alcalóide de Cinchona (auxiliar quiral) e Selectfluor®. Na figura VII.2.4 encontram-se representadas as estruturas destes reagentes $[N-F]^+$.

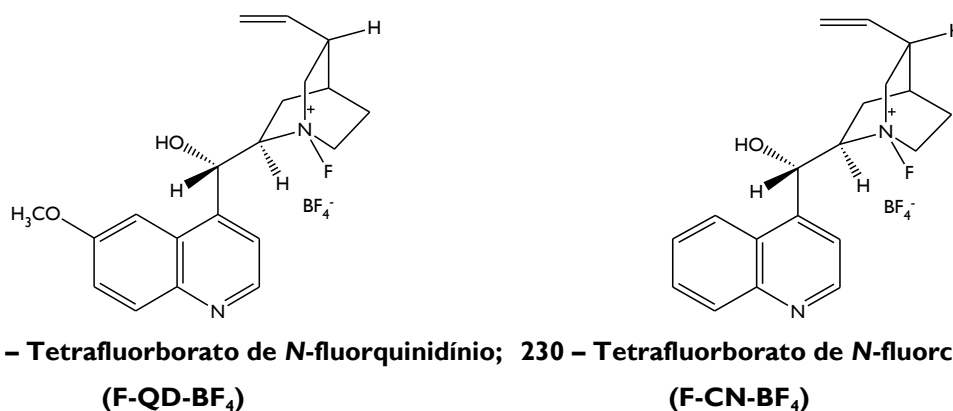
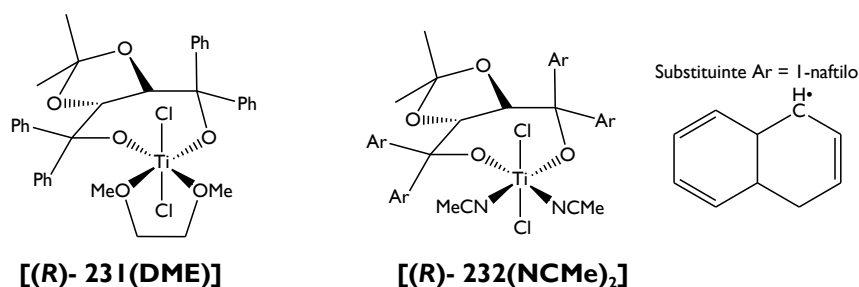


Figura VII.2.4 – Estruturas dos reagentes combinados - derivado alcalóide de Cinchona e Selectfluor® [123]

VII.3. CONTROLO DE CATALISADORES

VII.3.1 Catalisadores organometálicos

O primeiro exemplo de controlo de um catalisador numa reação de fluoração enantiosseletiva foi reportado por Hintermann e Togni em 2000 [124]. Estes investigadores utilizaram complexos quirais modificados de Dicloro Titânio, $[TiCl_2(TADDOLato)]$ (Figura VII.3.1) em reações de fluoração enantiosseletiva eletrofílica de β -cetoésteres (Esquema VII.3.1).

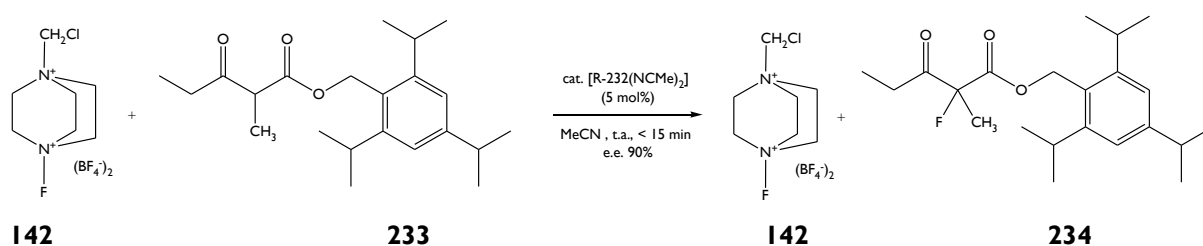


$[(R)- 231(DME)]$ = dicloro[4*R*,5*R*-2,2-dimetil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenilo-1,3-dioxolano-4,5-dimetanolato(2-)-*O,O'*]Titânio - Dimetoxietano

$[(R)- 232(NCMe)_2]$ = dicloro[4*R*,5*R*-2,2-dimetil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetra(1-naftilo)-1,3-dioxolano-4,5-dimetanolato(2-)-*O,O'*]Titânio -bis(acetonitrilo)

Figura VII.3.1 – Estruturas dos catalisadores complexos quirais de $TiCl_2(TADDOLato)$ [124]

Os catalisadores complexos $\text{TiCl}_2(\text{TADDOLato})$ atuam como ácidos de Lewis, ativando os β -cetoésteres. O mecanismo da reação de fluoração envolve a formação de um intermediário ceto-enólico e portanto, a ação do catalisador traduz-se numa aceleração do processo de enolização [124]. O volume estereoquímico do catalisador $\text{TiCl}_2(\text{TADDOLato})$ que complexa com o enolato, promove o ataque *si facial* deste ao Selectfluor[®] [30].



Esquema VII.3.1 – Fluoração enantiosseletiva eletrofílica de um β -cetoéster catalisada por um complexo quiral $\text{TiCl}_2(\text{TADDOLato})$ [124]

No seguimento dos estudos pioneiros de Hintermann e Togni, Sodeoka e seus investigadores [125] descreveram um outro processo de fluoração enantiosseletiva de vários β -cetoésteres utilizando complexos quirais de paládio (Figura VII.3.2).

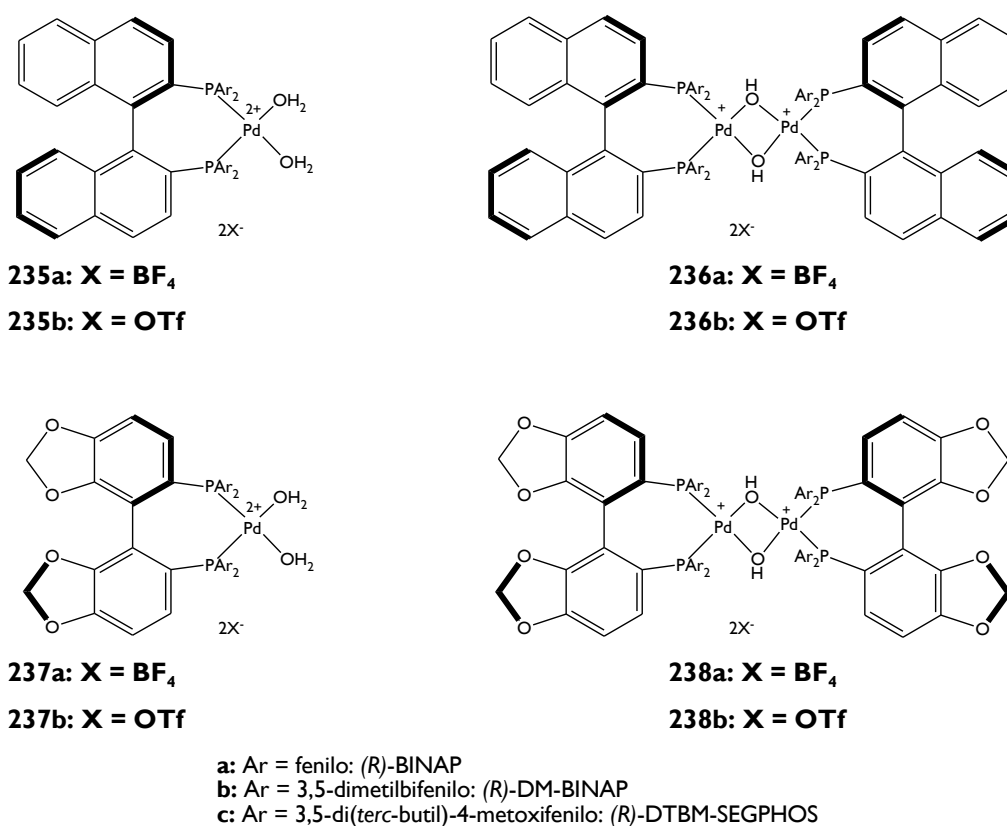
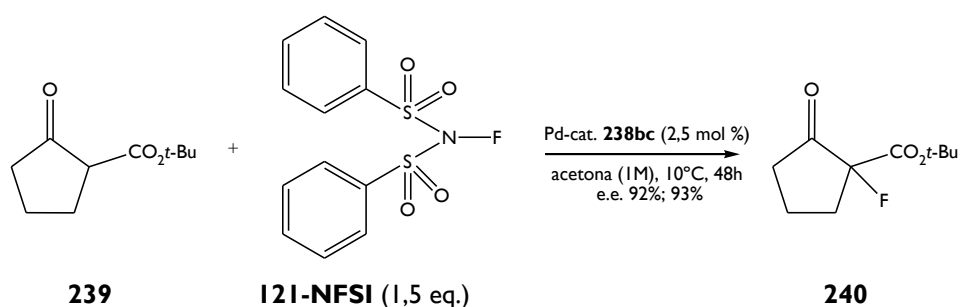


Figura VII.3.2 – Estruturas de catalisadores complexos quirais de paládio [125]

Sodeoka e seus investigadores [125] analisaram reações de fluoração do β -cetoéster *tert*-butil-2-oxo-ciclopentanocarboxilato (**239**) com diferentes catalisadores complexos quirais de paládio, em diferentes solventes e com diferentes reagentes de fluoração. No esquema VII.3.2 encontra-se representada a reação de fluoração do substrato mencionado com o reagente *N*-Fluorobenzenossulfonimida (NFSI, **121**), na presença do catalisador **238bc**, em acetona. Nestas condições de reação, os investigadores conseguiram os melhores resultados no que diz respeito a rendimentos e a excessos enantioméricos.



Esquema VII.3.2 – Fluoração enantiosseletiva eletrofílica de um β -cetoéster catalisada por um complexo quiral de paládio [125]

Relativamente ao mecanismo da reação anterior, foi proposto que o bloqueio de uma face do enolato, por interação estereoquímica do grupo éster com o catalisador, apresentava uma grande influência na direção da fluoração [30].

Para além dos complexos quirais de metais de transição, como o Titânio e o Paládio, foram desenvolvidos posteriormente complexos quirais de catalisadores com outros metais, como por exemplo, o cobre [126]. No entanto, esses complexos quirais não serão analisados nesta discussão.

VII.4. CONCLUSÃO

Após esta breve abordagem à fluoração enantiosseletiva é fácil perceber que se trata de uma outra área bastante importante da química organofluorada. De acordo com a análise sucinta efetuada neste capítulo, parece que o desenvolvimento das reações de fluoração enantiosseletiva continuará a contemplar simultaneamente reagentes de fluoração já conhecidos e de novos catalisadores (como combinações de outros metais e ligandos

quirais), que permitirão a introdução, cada vez mais seletiva, do flúor com elevados rendimentos e excessos enantioméricos.

CAPÍTULO VIII

VIII. CONCLUSÕES

De acordo com a análise efetuada no segundo capítulo conclui-se que os compostos fluorados têm um histórico memorável no âmbito da química medicinal. Estima-se aliás que cerca de 15 a 20% das substâncias-ativas prescritas na prática clínica comum sejam fluoradas. É possível encontrar moléculas fluoradas, por exemplo, nos seguintes grupos farmacoterapêuticos: anestésicos, anti-inflamatórios, antidepressivos, inibidores da absorção do colesterol, antibacterianos, anti-tumorais, entre outros.

A discussão desenvolvida ao longo do terceiro capítulo permitiu verificar que a compreensão dos processos biológicos e o conhecimento dos efeitos do flúor na estrutura e na reatividade das moléculas têm desempenhado realmente um papel muito importante para a utilização do flúor no desenvolvimento de novas moléculas biologicamente ativas. De notar que a introdução estratégica de flúor numa molécula altera geralmente as suas propriedades físico-químicas, devido à elevada eletronegatividade deste halogéneo, como por exemplo: o pK_a , a lipofilicidade ($\log P$), a conformação preferencial, a reatividade e estabilidade química dos grupos funcionais adjacentes ao átomo de flúor. Por esse motivo, a molécula fluorada pode induzir diferentes respostas biológicas. Alguns dos estudos efetuados e apresentados ao longo do trabalho, permitiram concluir que a inserção de flúor em locais específicos de algumas moléculas contribuiu para uma alteração do seu pK_a , o que se traduziu normalmente numa maior absorção oral dessas moléculas e consequentemente numa maior biodisponibilidade.

A estabilidade metabólica pode também determinar a biodisponibilidade e a atividade dos compostos. Nesse sentido, a incorporação de flúor no local de degradação metabólica pode evitar o metabolismo oxidativo, uma vez que a ligação C-F é mais resistente a essa degradação do que a ligação C-H. A substituição de átomos de hidrogénio por átomos de flúor é ainda utilizada como forma de aumentar a afinidade de ligação de um composto a uma proteína alvo. Tal pode ocorrer por interação direta do flúor com a proteína ou indiretamente pela influência na polaridade de outros grupos do composto que interagem com essa proteína.

O *design* e o desenvolvimento de análogos fluorados com melhores propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas incluem ainda a introdução de grupos substituintes fluorados, por exemplo, o CHF e o CF₂, como isósteros do oxigênio ou do grupo hidroxilo. Esta substituição baseia-se normalmente na premissa de que o flúor pode aceitar uma ligação de hidrogênio de forma semelhante ao oxigênio na função hidroxilo. O grupo CF₂ tem ainda sido proposto como um isótero razoável do grupo hidroxilo devido ao seu tamanho e distribuição eletrônica. Por todos estes fatores, os químicos medicinais continuam a explorar e a utilizar as propriedades do flúor no desenvolvimento de novas moléculas “lead” para aplicações e/ou fins terapêuticos.

De acordo com o levantamento dos acontecimentos históricos no início do quarto capítulo, a química do flúor nasceu em 1886, com o isolamento do flúor na forma elementar, por Henri Moissan. Por este notável contributo, este químico francês, recebeu o Nobel da Química em 1906. No entanto, foi após a II Guerra Mundial que se verificaram os maiores desenvolvimentos na química organofluorada.

Tendo em consideração a escassez de compostos naturais fluorados, foi necessário desenvolver vias sintéticas para preparar estes compostos, que podem ser divididas em dois grupos: métodos químicos e métodos eletroquímicos. Dentro dos métodos químicos incluem-se o método de fluoração com compostos já fluorados (construção de blocos) e o método de fluoração direta, que envolve a substituição direta do hidrogênio pelo flúor. O último método foi o preferencialmente abordado neste trabalho e requer a utilização de reagentes de fluoração eletrofílicos ou reagentes de fluoração nucleofílicos. Os métodos eletroquímicos requerem também uma fonte de flúor, geralmente ácido fluorídrico anidro ou um fluoreto de sal (reagente de Olah) e a aplicação de um potencial elétrico.

Na fluoração eletrofílica o flúor atua sobretudo como um eletrófilo ocorrendo transferência da espécie “F⁺” do reagente para um centro rico em eletrões (átomo de carbono do substrato que se pretende fluorar). De acordo com a discussão efetuada no quinto capítulo, a evolução dos reagentes de fluoração eletrofílicos teve (e continuará certamente) um percurso assinalável. Para além do flúor elementar, os reagentes organofluoróxi (O-F), como por exemplo, os hipofluoritos de acilo (RC(O)OF), constituíram as primeiras fontes de “F⁺”. Contudo, devido à sua reduzida estabilidade e elevada perigosidade, foram substituídos pelos reagentes N-F, mais seguros e mais fáceis de manusear. Os reagentes N-F são uma classe

complexa e extensa, podendo ser divididos em dois grupos principais: os compostos neutros R_2NF e os sais de amónio quaternários $R_3N^+F^- A^-$. De entre os compostos neutros R_2NF , destaque para o reagente *N*-Fluorbenzenossulfonimida (NFSI) pois continua atualmente a ser comercializado e a ser utilizado, por exemplo, na fluoração de aromáticos. De entre os reagentes eletrofílicos de sais de amónio quaternários, considerados geralmente mais potentes do que os reagentes neutros, destaque para os sais de *N*-Fluorquinuclídiu, e em particular para o Selectfluor[®] e para o Accufluor[®]. Estes reagentes foram desenvolvidos na década de 90 e encontram-se entre os melhores agentes de fluoração eletrofílica seletiva, sendo bastante estáveis e fáceis de utilizar na fluoração de diversas classes de compostos, como por exemplo: aromáticos, esteróides, compostos carbonílicos, entre outros.

Nas reações de fluoração nucleofílica o flúor atua como um nucleófilo ocorrendo transferência da espécie “F⁻” do reagente para o substrato eletrófilo. De acordo com a análise efetuada no capítulo VI, os reagentes de fluoração nucleofílica também se podem agrupar em diferentes categorias consoante a sua natureza química: reagentes HF (principalmente reagente de Olah e derivados), reagentes SF (derivados do tetrafluoreto de enxofre), α -Fluoraminas (TFEDMA, DFMBBA), fluoretos metálicos (CsF, KF, NaF, LiF, BrF₃) e fluoretos de tetraalquilamónio (FTBA, FTMA, TBAT). De entre as diferentes categorias citadas, destaque especial para um reagente SF, a DAST (1975), que marcou uma nova era nos reagentes de fluoração, permitindo conseqüentemente a síntese de um maior número de moléculas fluoradas. No entanto, o facto deste reagente ser um líquido sensível à humidade e apresentar alguma instabilidade térmica, conduziu ao desenvolvimento de outros reagentes pertencentes à mesma categoria, com reatividades semelhantes mas com melhores propriedades físico-químicas, como por exemplo, o Deoxofluor[®] (1999), o Fluolead[®] (2010), o XtalFluor-E[®] e o XtalFluor-M[®] (ambos de 2010), os derivados arílicos do pentafluoreto de enxofre (2010). Os reagentes SF mostraram-se eficazes na fluoração de diversas classes de compostos, como por exemplo: álcoois, compostos carbonílicos, epóxidos, ácidos carboxílicos, glicósidos, entre outros. De acordo com alguns autores, a fluoração nucleofílica é a técnica de fluoração mais importante para a introdução de um átomo de flúor num composto orgânico. A comprovar esta afirmação, salientem-se os desenvolvimentos recentes e aparentemente contínuos de novos reagentes de fluoração, ao contrário do que se verifica com os reagentes de fluoração eletrofílica.

Em virtude do reconhecimento da importância da quiralidade em moléculas bioativas, estão a ser desenvolvidas também novas metodologias para a síntese assimétrica de moléculas fluoradas. No capítulo VII foram apresentadas algumas das metodologias utilizadas também foram evoluindo ao longo do tempo. O controlo de reagentes quirais *N-F* (sultamas quirais, sulfonamidas quirais, reagentes derivados alcalóides de Cinchona) está, por exemplo, a ser complementado pelo controlo de catalisadores organometálicos (complexos quirais modificados de Dicloro Titânio, de Paládio, entre outros).

A discussão conduzida ao longo dos diferentes capítulos permitiu ainda concluir que o campo da fluoração é de facto muito vasto e bastante dinâmico, pois surgem continuamente publicações sobre novas metodologias de fluoração, tornando deste modo a química organofluorada um ramo cada vez mais extenso, complexo e com elevado interesse no domínio da Química Farmacêutica e Medicinal.

Embora no âmbito desta dissertação não tenha sido contemplada a realização de ensaios experimentais com nenhum dos reagentes de fluoração mencionados ao longo da mesma, perspectiva-se que o seu conteúdo, complementado com outras referências bibliográficas, possa servir de base para o planeamento e execução de reações de fluoração quer a nível laboratorial, quer a nível industrial.

BIBLIOGRAFIA

- [1] O'HAGAN, D. - Fluorine in health care: Organofluorine containing blockbuster drugs. *Journal of Fluorine Chemistry* (2010), 131, 1071-1081.
- [2] BÖHM, H.-J. et al. - Fluorine in Medicinal Chemistry. *ChemBioChem* (2004), 5, 637-643.
- [3] HAGMANN, W.K. - The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry* (2008), 51(15), 4359-4369.
- [4] DOLBIER JR., W. R. - Fluorine chemistry at the millennium. *Journal of Fluorine Chemistry* (2005), 126, 157-163.
- [5] DINOIU, V. - Fluorine Chemistry: Past, Present and Future. *Revue Romaine de Chimie* (2006), 51(12), 1141-1152.
- [6] FRIED, J., SABO, E. F. - "α-fluoro derivatives of cortisone and hydrocortisone. *J. Am. Chem. Soc.* (1954), 76, 1455-1456.
- [7] HEIDELBERGER, C. et al. - Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature* (1957), 179, 663-666.
- [8] FILLER, R., SAHA, R. - Fluorine in medicinal chemistry: a century of progress and a 60-year retrospective of selected highlights. *Future Med. Chem.* (2009), 1(5), 777-791.
- [9] Lloyd, N. C., Morgan, H. W., Nicholson, B. K., Ronimus, R. S., The Composition of Ehrlich's Salvarsan: Resolution of a Century-Old Debate, *Angew. Chem. Int.* (2005), 44, 941-944.
- [10] PETERS, R. A. - Croonian Lecture: Lethal synthesis. *Proceedings of the Royal Society of London Series B* (1952), 139 (895), 143.

[11] KIRK, K. L. - Fluorine in medicinal chemistry: Recent therapeutic applications of fluorinated small molecules. *Journal of Fluorine Chemistry* (2006), 127, 1013-1029.

[12] ROBBINS, B. H. - Preliminary Studies of the Anesthetic Activity of Fluorinated Hydrocarbons. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* (1946), 86, 197-204.

[13] TERRELL, R. C. - The Invention and Development of Enflurane, Isoflurane, Sevoflurane, and Desflurane. *Anesthesiology* (2008), 108(3), 531-533.

[14] FRIED, J., SABO, E. F. - Synthesis of 17 α -Hydroxycorticosterone and its 9 α -Halo derivatives from 11-Epi-17 α -Hydroxycorticosterone. *J. Am. Chem. Soc.* (1953) 75, 2273-2274.

[15] PENNING, T. D. *et al.* - Synthesis and Biological Evaluation of the 1,5-Diarylpyrazole Class of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Identification of 4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib). *Journal of Medicinal Chemistry* (1997), 40, 1347-1365.

[16] CLADER, J. W. - The Discovery of Ezetimibe: A View from Outside the Receptor. *Journal of Medicinal Chemistry* (2004), 47(1), 1-9.

[17] DOMAGALA, J. M. *et al.* - New structure-activity relationships of the quinolone antibacterials using the target enzyme. The development and application of a DNA gyrase assay. *Journal of Medicinal Chemistry* (1986), 29, 394-404.

[18] SHAH, P., WESTWELL, A. D. - The role of fluorine in medicinal chemistry. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* (2007), 22(5), 527-540.

[19] PURSER, S. *et al.* - Fluorine in medicinal chemistry. *Chem. Soc.Rev.* (2008), 37, 320-330.

[20] ISANBOR, C., O'HAGAN, D. - Fluorine in medicinal chemistry: A review of anti-cancer agents. *Journal of Fluorine Chemistry* (2006), 127, 303-319.

[21] THOMAS, C. J. - Fluorinated Natural Products with Clinical Significance. *Current Topics in Medicinal Chemistry* (2006), 6, 1529-1543.

[22] PARK, B. K, KITTERINGHAM, N. R., O'NEILL, P. M. - Metabolism of Fluorine-Containing Drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (2001), 41, 443-470.

[23] KIRK, K. L. - Selective Fluorination in Drug Design and Development: An Overview of Biochemical Rationales. *Current Topics in Medicinal Chemistry* (2006), 6, 1447-1456.

[24] VAN NIEL, M. B., et al. - Fluorination of 3-(3-(Piperidin-1-yl)propyl)indoles and 3-(3-(Piperazin-1-yl)propyl)indoles Gives Selective Human 5-HT_{1D} Receptor Ligands with Improved Pharmacokinetic Profiles. *Journal of Medicinal Chemistry* (1999), 42, 2087-2104.

[25] SMART, B. E. - Fluorine substituent effects (on bioactivity). *Journal of Fluorine Chemistry* (2001), 109, 3-11.

[26] LIPINSKI, C. A. et al. - Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Delivery Rev.* (1997), 23, 3-25.

[27] DE BERNARDIS, J. F. et al. - Conformationally defined adrenergic agents. I. Design and synthesis of novel α_2 selective adrenergic agents: Electrostatic repulsion based conformational prototypes. *Journal of Medicinal Chemistry* (1985), 28, 1398-1404.

[28] BANKS, R. E., SMART, B. E. TATLOW, J. C. - Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications. New York: Plenum Press, 1994. ISBN 0-306-44610-3. [Acedido a 01 de Setembro de 2013]. Disponível para pré-visualização limitada na Internet: http://books.google.pt/books/about/Organofluorine_Chemistry.html?id=TRMRDXHWX7EC&redir_esc=y.

[29] KIRSCH, P. - Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications. Weinheim: Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004. ISBN 3-527-30691-9. [Acedido a 01 de Setembro de 2013]. Disponível para pré-visualização limitada na Internet: <http://books.google.pt/books?id=aZoQP2YFsakC&pg=PA45&lpg=PA45&dq=balz->

[schmann+fluorination&source=bl&ots=mFod0WPzgD&sig=uZ04_xcTbRaQLmzcRQjFu4YDYFU&hl=pt-PT&sa=X&ei=Ih8LUJT0IenA0QWt-4zECg&#v=onepage&q=balz-schmann%20fluorination&f=false](https://www.researchgate.net/publication/312222222/schmann+fluorination&source=bl&ots=mFod0WPzgD&sig=uZ04_xcTbRaQLmzcRQjFu4YDYFU&hl=pt-PT&sa=X&ei=Ih8LUJT0IenA0QWt-4zECg&#v=onepage&q=balz-schmann%20fluorination&f=false).

[30] KIRK, K. L. - Fluorination in Medicinal Chemistry: Methods, Strategies, and Recent Developments. *Organic Process Research & Development* (2008), 12, 305-321.

[31] DONG, C. *et al.* - Crystal structure and mechanism of a bacterial fluorinating enzyme. *Nature* (2004), 427, 561-562.

[32] TRESSAUD, A. - Henri Moissan: Winner of the Nobel Prize for Chemistry 1906. *Angew. Chem. Int.* (2006) 45, 6792-6796.

[33] MOLINA, M. J., ROWLAND, F. S. - Stratospheric sink for chlorofluoromethanes: chlorine atom-catalysed destruction of ozone. *Nature* (1974), 249, 810-812.

[34] O'HAGAN, D. *et al.* - Biosynthesis of an organofluorine molecule. *Nature* (2002), 416, 279-280.

[35] BOONKITPATTARAKUL, K. *et al.* - α,α -Difluoro- α -phenylsulfanyl- α -trimethylsilyl methane as a difluoromethyl building block: A general strategy to α,α -difluoromethyl aryl ketones. *Journal of Fluorine Chemistry* (2011), 132, 987-990.

[36] GUPTA, O. D., SHREEVE, J. M. - Reactions of trifluoroamine oxide: a new method for selective fluorination of 1,3-diketones and β -ketoesters. *Tetrahedron Letters* (2003), 44, 2799-2801.

[37] SINGH, R. P., KIRCHMEIER, R. L., SHREEVE, J. M. - TBAF-Catalyzed Direct Nucleophilic Trifluoromethylation of α -Keto Amides with Trimethyl(trifluoromethyl)silane. *Journal of Organic Chemistry* (1999), 64(7), 2579-2581.

[38] SIMONS, J. H., HARLAND, W. J. - Production of Fluorocarbons III. From Hydrogen Fluoride-Soluble Organic Substances. *J. Electrochem. Soc.* (1949), 95(2), 55-59.

- [39] DINOIU, V. - Electrochemical Fluorination of Organic Compounds. *Revue Romaine de Chimie* (2007), 52(5), 453-466.
- [40] SARTORI, P., IGNAT'EV, N., DATSENKO, S. - Electrochemical synthesis of New *N,N*-bis(trifluormethyl) perfluoroalkanesulphonamides. *Journal of Fluorine Chemistry* (1995), 75, 157-161.
- [41] OLAH, G. A. *et al.* - Synthetic methods and reactions. 63. Pyridinium poly(hydrogen fluoride) (30% pyridine-70% hydrogen fluoride): a convenient reagent for organic fluorination reactions. *Journal of Organic Chemistry* (1979), 44(22), 3872-3881.
- [42] CHEN, S.-Q. *et al.* - Electrochemical fluorination of aliphatic aldehydes and cyclic ketones using Et₃N-5HF electrolyte. *Electrochimica Acta* (1997), 42(13-14), 1951-1960.
- [43] HARA, S. *et al.* - Electrochemically Induced Fluorinative Ring Expansion of Cycloalkylideneacetates. *Tetrahedron Letters* (1996), 37(47), 8511-8514.
- [44] YIN, J. *et al.* - Direct and Convenient Conversion of Alcohols to Fluorides. *Organic Letters* (2004), 6(9), 1465-1468.
- [45] FUCHIGAMI, T., INAGI, S. - Selective electrochemical fluorination of organic molecules and macromolecules in ionic liquids. *Chem. Commun.* (2011), 47, 10211-10223.
- [46] MEURS, J. H. H., EILENBERG, W. - Oxidative fluorination in amine-HF mixtures. *Tetrahedron* (1991), 47(4-5), 705-714.
- [47] LEE, S. M. *et al.* - Selective electrolytic fluorinations in 70% HF/30% pyridine. *Journal of Fluorine Chemistry* (1996), 77, 65-70.
- [48] SANDFORD, G. - Elemental fluorine in organic chemistry (1997 – 2006). *Journal of Fluorine Chemistry* (2007), 128, 90-104.
- [49] SANDFORD, G. - Perfluoroalkanes, *Tetrahedron* (2003), 59, 437-454.

[50] CHAMBERS, R. D. *et al.* - Elemental fluorine Part 12. Fluorination of 1,4-disubstituted aromatic compounds. *Journal of Fluorine Chemistry* (2000), 102, 169-173.

[51] LAL, G. S., PEZ, G. P., SYVRET, R. G. - Electrophilic NF Fluorinating Agents. *Chem. Rev.* (1996), 96, 1737-1755.

[52] TAYLOR, S. D., KOTORIS, C. C., HUM, G. - Recent Advances in Electrophilic Fluorination. *Tetrahedron* (1999), 55, 12431-12477.

[53] DESMARTEAU, D. D. *et al.* - N-Fluoroperfluoralkylsulfonimides. Remarkable New Fluorination Reagents. *J. Am. Chem. Soc.* (1987), 109, 7194-7196.

[54] BARNETTE, W. E. - N-Fluor-N-alkylsulfonamides: Useful Reagents for the Fluorination of Carbanions. *J. Am. Chem. Soc.* (1984), 106, 452-454.

[55] DIFFERDING, E., OFNER, H. - N-Fluorobenzenesulfonimide: A Practical Reagent for Electrophilic Fluorinations. *Synlett* (1991), 187-189.

[56] DAVIS, F. A., HAN, W. - N-Fluoro-O-Benzenedisulfonimide: A Useful New Fluorinating Agent. *Tetrahedron Letters* (1991), 32(13), 1631-1634.

[57] UMEMOTO, T., TOMIZAWA, G. - Highly Selective Fluorinating Agents: A Counteranion-Bound N-Fluoropyridinium Salt System. *Journal of Organic Chemistry* (1995), 60, 6563-6570.

[58] UMEMOTO, T., KAWADA, K., TOMITA, K. - N-fluoropyridinium triflate and its derivatives: Useful fluorinating agents. *Tetrahedron Letters* (1986), 27(37), 4465-4468.

[59] UMEMOTO, T. *et al.* - Synthesis, Properties, and Reactivity of N,N'-Difluorobipyridinium and Related Salts and Their Applications as Reactive and Easy-To-Handle Electrophilic Fluorinating Agents with High Effective Fluorine Content. *Journal of Organic Chemistry* (1998), 63, 3379-3385.

- [60] BANKS, R. E. - SelectfluorTM reagent F-TEDA-BF₄ in action: tamed fluorine at your service. *Journal of Fluorine Chemistry* (1998), 87, 1-17.
- [61] SINGH, R. P., SHREEVE, J. M. - Recent Highlights in Electrophilic Fluorination with 1-Chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane Bis(tetrafluoroborate). *Accounts of Chemical Research* (2004), 37(1), 31-44.
- [62] PHILLIPPS, G. H. *et al.* - Synthesis and Structure-Activity Relationships in a Series of Antiinflammatory Corticosteroid Analogs, Halomethyl Androstane-17.β.-carbothiates and -17.β.-carboselenoates. *Journal of Medicinal Chemistry* (1994), 37(22), 3717-3729.
- [63] PRICE, D. A. *et al.* - Selective fluorination of 1-hydroxyisoquinolines using SelectfluorTM. *Tetrahedron Letters* (2007), 48, 7371-7373.
- [64] FUJIWARA, T. *et al.* - Synthetic studies of 3-(3-fluorooxindol-3-yl)-L-alanine, *Journal of Fluorine Chemistry* (2008), 129, 829-835.
- [65] LOGHMANI-KHOUZANI, H. *et al.* - α-Fluorination of β-ketosulfones by SelectfluorTM F-TEDA-BF₄. *Tetrahedron* (2008), 7419-7425.
- [66] CHAMBERS, R. D. *et al.*, Elemental fluorine. Part 22. Fluorination of 3β-acetoxy-5α-androstan-17-one using fluorine and Selectfluor[®]. *Journal of Fluorine Chemistry* (2008), 129, 811-816.
- [67] CHAMBERS, R. D. *et al.* - Elemental fluorine. Part 24.[1]: Fluorination of ethers by fluorine and Selectfluor. *Journal of Fluorine Chemistry* (2010), 131, 933-936.
- [68] LIU, J. *et al.* - Effect of acid catalysis on the direct electrophilic fluorination of ketones, ketals and enamides using SelectfluorTM. *Tetrahedron Letters* (2012), 53(24), 2971-2975.
- [69] STAVBER, S., ZUPAN, M. - 1-Fluoro-4-hydroxy-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate) as a New, Effective Reagent for Selective Fluorofunctionalisation of Alkenes Under Mild Reaction Conditions. *Tetrahedron Letters* (1995), 36(37), 6769 -6772.

[70] STAVBER, S., ZUPAN, M. - High Yield Direct Fluorofunctionalisation of Ketones using Accufluor™ - NFluorinating Reagent[#]. *Tetrahedron Letters* (1996), 37(20), 3591-3594.

[71] POSS, A. J., SHIA, G. A. - 1-Fluoro-4-hydroxy-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane Bis(tetrafluoroborate): An Electrophilic Fluorinating Agent. *Tetrahedron Letters* (1999), 40(14), 2673-2676.

[72] STAVBER, S., ZUPAN, M. - Effective Synthesis of α,α -Difluoro ketones using Accufluor™ - NFluorinating Reagent. *Synlett* (1996), 7, 693-694.

[73] CAMPBELL, T. F., STEPHENS, C. E. - Nuclear fluorination of 2,4-diarylthiazoles with Accufluor[®]. *Journal of Fluorine Chemistry* (2006), 127, 1591-1594.

[74] LIU, P., SHARON, A., CHU, C. K. - Fluorinated nucleosides: Synthesis and biological implication. *Journal of Fluorine Chemistry* (2008), 129, 743-766.

[75] BUCSI, I. *et al.* - Stable Dialkyl Ether/Poly(Hydrogen Fluoride) Complexes: Dimethyl Ether/Poly(Hydrogen Fluoride), A New, Convenient, and Effective Fluorinating Agent. *J. Am. Chem. Soc.* (2002), 124(26), 7728-7736.

[76] KUMAR, A. *et al.* - EWG assisted nucleophilic fluorination using PPHF: a strategy for the synthesis of 1,2,2-triaryl-2-fluoroethanones. *Tetrahedron* (2011), 67, 8308-8313.

[77] MURRAY, C. B. - New methodology for nucleophilic fluorination. *Durham theses* (2003), Durham University. [Acedido a 26 de Abril de 2013]. Disponível na Internet: http://etheses.dur.ac.uk/3687/1/3687_1248.pdf?UKUDh:CyT.

[78] FURUYA, T., KUTTRUFF, C. A., RITTER, T. - Carbon-fluorine bond formation. *Current Opinion in Drug Discovery & Development* (2008), 11(6), 803-819.

[79] MIDDLETON, W. J. - New fluorinating reagents. Dialkylaminosulfur fluorides. *Journal of Organic Chemistry* (1975), 40(5), 574-578.

- [80] DINOIU, V. - Chemical Fluorination of Organic Compounds. *Revue Romaine de Chimie* (2007), 52(3), 219-234.
- [81] LAKSHMIPATHI, P., GRÉE, D., GRÉE, R. - A Facile C-C Bond Cleavage in the Epoxides and Its Use for the Synthesis of Oxygenated Heterocycles by a Ring Expansion Strategy. *Organic Letters* (2002), 4(3), 451-454.
- [82] ANILKUMAR, R., BURTON, D. J. - A highly efficient room temperature non-organometallic route for the synthesis of α,β,β -trifluorostyrenes by dehydrohalogenation. *Tetrahedron Letters* (2003), 44, 6661-6664.
- [83] AOYAGI, Y. *et al.* - Fluorination of triptolide and its analogues and their cytotoxicity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2008), 18, 2459-2463.
- [84] DAS, S. *et al.* - Ionic liquids as recyclable solvents for diethylaminosulfurtrifluoride (DAST) mediated fluorination of alcohols and carbonyl compounds. *Tetrahedron Letters* (2007), 48, 5305-5307.
- [85] KAZMIERCZAK, M., KORONIAK, H. - DAST mediated preparation of β -fluoro- α -aminophosphonates. *Journal of Fluorine Chemistry* (2012), 139, 23-27.
- [86] LAL, G. S. *et al.* - Bis(2-methoxyethyl)aminosulfur Trifluoride: A New Broad-Spectrum Deoxofluorinating Agent with Enhanced Thermal Stability. *Journal of Organic Chemistry* (1999), 64, 7048-7054.
- [87] SINGH, R. P., SHREEVE, J. M. - Nucleophilic fluorination of amino alcohols and diols using Deoxofluor. *Journal of Fluorine Chemistry* (2002), 116, 23-26.
- [88] DOLENSKY, B., KIRK, K. L., - Preparation of (Fluoromethyl)- and (Difluoromethyl)imidazoles. *Collect. Czech. Chem. Commun.* (2002), 67, 1335-1344.
- [89] CHANG, Y. *et al.* - Direct nucleophilic fluorination of carbonyl groups of benzophenones and benzils with Deoxofluor. *Tetrahedron* (2008), 64, 9837-9842.

[90] UMEMOTO, T. *et al.* - Discovery of 4-*tert*-Butyl-2,6-dimethylphenylsulfur Trifluoride as a Deoxofluorinating Agent with High Thermal Stability as Well as Unusual Resistance to Aqueous Hydrolysis, and Its Diverse Fluorination Capabilities Including Deoxofluoro-Arylsulfonylation with High Stereoselectivity. *J. Am. Chem. Soc.* (2010), 132, 18199-18205.

[91] SINGH, R. P., UMEMOTO, T. - 4-Fluoropyrrolidine-2-carbonyl Fluorides: Useful Synthons and Their Facile Preparation with 4-*tert*-Butyl-2,6-dimethylphenylsulfur Trifluoride. *Journal of Organic Chemistry* (2011), 76, 3113-3121.

[92] XU, W., MARTINEZ, H., DOLBIER JR., W. R. - Arylsulfur trifluorides: Improved method of synthesis and use as *in situ* deoxofluorination reagents. *Journal of Fluorine Chemistry* (2011), 132, 482-488.

[93] L'HEUREUX, A., *et al.* - Aminodifluorosulfonium Salts: Selective Fluorination Reagents with Enhanced Thermal Stability and Ease of Handling. *Journal of Organic Chemistry* (2010), 75, 3401-3411.

[94] TSEGAY, S., WILLIAMS, R. J., WILLIAMS, S. J. - Synthesis of glycosyl fluorides from thio-, seleno-, and telluroglycosides and glycosyl sulfoxides using aminodifluorosulfonium tetrafluoroborates. *Carbohydrate Research* (2012), 357, 16-22.

[95] POULIOT, M.-F. *et al.* - Halogenation of Primary Alcohols Using a Tetraethylammonium Halide/[Et₂NSF₂]BF₄ Combination. *Organic Letters* (2012), 14(21), 5428-5431.

[96] UMEMOTO, T., GARRICK, L. M., SAITO, N. - Discovery of practical production processes for arylsulfur pentafluorides and their higher homologues, bis- and tris(sulfur pentafluorides): Beginning of a new era of "super-trifluoromethyl" arene chemistry and its industry. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* (2012), 8, 461-471.

[97] a) U.S. Patent 7,592,491. Sept 22, 2009; b) U.S. Patent 7,851,646. Dec 14, 2010.

[98] UMEMOTO, T., SINGH, R. P. - Arylsulfur chlorotetrafluorides as useful fluorinating agents: Deoxo- and dethioxo-fluorinations. *Journal of Fluorine Chemistry* (2012), 140, 17-27.

- [99] PETROV, V. A., et al. - 1,1,2,2 - Tetrafluorethyl-*N,N*-dimethylamine: a new selective fluorinating agent. *Journal of Fluorine Chemistry* (2001), 109(1), 25-31.
- [100] YAROVENKO, N. N., RAKSHA, M. A. - Fluorination by means of α -fluorinated amines. *J. Gen. Chem. USSR* (engl. Tansl., 1959), 29, 2125.
- [101] TAKAOKA, A., IWAKIRI, H., ISHIKAWA, N. - *F*-Propene-Dialkylamine Reaction Products as Fluorinating Agents. *Bull. Chem. Soc. Jpn* (1979), 52(11), 3377-3380.
- [102] HAYASHI, H. et al. - 2,2-Difluoro-1,3-dimethylimidazolidine (DFI). A new fluorinating agent. *Chemical Communications* (2002), 15, 1618-1619.
- [103] GRIECO, L. M. et al. - Reactions of 1,1,2,2 - tetrafluorethyl-*N,N*-dimethylamine with linear and cyclic 1,3-diketones. *Journal of Fluorine Chemistry* (2011), 132, 1198-1206.
- [104] KOBAYASHI, S. et al. - Deoxyfluorination of alcohols using *N,N*-diethyl- α,α -difluoro-(*m*-methylbenzyl)amine. *Tetrahedron* (2004), 60, 6923-6930.
- [105] YU, H.-W. et al. - Direct conversion of epoxides to *vic*-difluorides. *Journal of Fluorine Chemistry* (2005), 126, 962-966.
- [106] SANO, K., FUKUHARA, T., HARA, S. - Regioselective synthesis of β -fluoro- α,β -unsaturated ketones by the reaction of β -diketones with DFMB. *Journal of Fluorine Chemistry* (2009), 130, 708-713.
- [107] TANG, P., WANG, W., RITTER, T. - Deoxyfluorination of Phenols. *J. Am. Chem. Soc.* (2011), 133, 11482-11484.
- [108] SLADOJEVICH, F. et al. - Late-Stage Deoxyfluorination of Alcohols with PhenoFluor. *J. Am. Chem. Soc.* (2013), 135, 2470-2473.
- [109] KIM, D. W., et al. - Facile Nucleophilic Fluorination Reactions Using *tert*-Alcohols as a Reaction Medium: Significantly Enhanced Reactivity of Alkali Metal Fluorides and Improved Selectivity. *Journal of Organic Chemistry* (2008), 73, 957-962.

[110] ALBANESE, D., LANDINI, D., PENSO, M. - Hydrated Tetrabutylammonium Fluoride as a Powerful Nucleophilic Fluorinating Agent. *Journal of Organic Chemistry* (1998), 63, 9587-9589.

[111] SUN, H., DIMAGNO, S. G. - Anhydrous Tetrabutylammonium Fluoride. *J. Am. Chem. Soc.* (2005), 127(7), 2050-2051.

[112] SUN, H., DIMAGNO, S. G. - Room-Temperature Nucleophilic Aromatic Fluorination: Experimental and Theoretical Studies. *Angew. Chem. Int. Ed.* (2006), 45(17), 2720-2725.

[113] FURUYA, T., KLEIN, J. E. M. N., RITTER, T. - Carbon-Fluorine Bond Formation for the Synthesis of Aryl Fluorides. *Synthesis* (2010), 11, 1804-1821.

[114] KIM, D. W., SONG, C. E., CHI, D. Y., - New Method of Fluorination Using Potassium Fluoride in Ionic Liquid: Significantly Enhanced Reactivity of Fluoride and Improved Selectivity. *J. Am. Chem. Soc.* (2002), 124, 10278-10279.

[115] CHEN, Z., *et al.* - One-pot α -nucleophilic fluorination of acetophenones in a deep eutectic solvent. *Journal of Fluorine Chemistry* (2010), 131, 340-344.

[116] ROZEN, S., - Attaching the Fluorine Atom to Organic Molecules Using BrF₃ and Other Reagents Directly Derived from F₂. *Accounts of Chemical Research* (2005), 38(10), 803-812.

[117] SHISHIMI, T., HARA, S. - Selective introduction of fluorine atoms to the tert-carbons of functionalized adamantanes by BrF₃. *Journal of Fluorine Chemistry* (2013), 145, 128-131.

[118] SHIBATA, N., SUZUKI, E., TAKEUCHI, Y. - A Fundamentally New Approach to Enantioselective Fluorination Based on Cinchona Alkaloid Derivatives/Selectfluor Combination. *J. Am. Chem. Soc.* (2000), 122(43), 10728-10729.

[119] DIFFERDING, E., LANG, R. W. - New fluorinating reagents – I. The first enantioselective fluorination reaction. *Tetrahedron Letters* (1988), 29(47), 6087-6090.

[120] DAVIS, F. A. *et al.* - Asymmetric Fluorination of Enolates with Nonracemic *N*-Fluoro-2,10-Camphorsultams. *Journal of Organic Chemistry* (1998), 63, 2273-2280.

[121] TAKEUCHI, Y. *et al.* - *N*-Fluoro-3-cyclohexyl-3-methyl-2,3-dihydrobenzo[1,2-*d*]isothiazole 1,1-Dioxide: An Efficient Agent for Electrophilic Asymmetric Fluorination of Enolates. *Journal of Organic Chemistry* (1999), 64, 5708-5711.

[122] MA, J.-A., CAHARD, D., - Asymmetric Fluorination, Trifluoromethylation, and Perfluoroalkylation Reactions. *Chemical Reviews* (2004), 104(12), 6119-6146.

[123] CAHARD, D. *et al.* - Design, Synthesis, and Evaluation of a Novel Class of Enantioselective Electrophilic Fluorinating Agents: *N*-Fluoro Ammonium Salts of cinchona Alkaloids (F-CA-BF₄). *Organic Letters* (2000), 2(23), 3699-3701.

[124] HINTERMANN, L., TOGNI, A. - Catalytic Enantioselective Fluorination of β -Ketoesters. *Angew. Chem. Int. Ed.* (2000), 39(23), 4359-4362.

[125] SODEOKA, M. *et al.* - An Efficient Enantioselective Fluorination of Various β -Ketoesters Catalysed by Chiral Palladium Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* (2002), 124(49), 14530-14531.

[126] MA, J.-A., CAHARD, D. - Copper(II) triflate-bis(oxazoline)-catalysed enantioselective electrophilic fluorination of β -ketoesters. *Tetrahedron: Asymmetry* (2004), 15, 1007-1011.

<http://www.slweb.org/ftcrfluorinatedpharm.html> (Index of Fluorinated Pharmaceuticals)

