UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL-REI
Departamento de Ciências Naturais
Campus Dom Bosco, Praça Dom Helvécio, 74 – Fábricas,
São João del-Rei – MG CEP 36301-160
Secretaria: Sala A-2.17 Tel.: (32) 3379-5143
E-mail: ppgmq@ufsj.edu.br

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM QUÍMICA DE MINAS GERAIS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL-REI

ANNELISE SOUZA MELO

FLUORAÇÃO NUCLEOFÍLICA DE UM BROMETO DE ALQUILA SOB CATÁLISE DE ÉTER-DE-COROA E UM DIOL VOLUMOSO OU ÁLCOOL HEXAFLUORADO

São João del- Rei

Fevereiro/2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL-REI
Departamento de Ciências Naturais
Campus Dom Bosco, Praça Dom Helvécio, 74 – Fábricas,
São João del-Rei – MG CEP 36301-160
Secretaria: Sala A-2.17 Tel.: (32) 3379-5143
E-mail: ppgmq@ufsj.edu.br

ANNELISE SOUZA MELO

FLUORAÇÃO NUCLEOFÍLICA DE UM BROMETODE ALQUILA SOB CATÁLISE DE ÉTER-DE-COROA E UM DIOL VOLUMOSO OU ÁLCOOL HEXAFLUORADO

Exame de Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais da Universidade Federal de São João del-Rei, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química. Orientador: Prof. Dr. Marcelo Siqueira Valle
Área de Concentração: Química Orgânica

São João del-Rei
Fevereiro/2024

Ficha catalográfica elaborada pela Divisão de Biblioteca (DIBIB)
e Núcleo de Tecnologia da Informação (NTINF) da UFSJ,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S528f

Souza Melo, Annelise.
FLUORAÇÃO NUCLEOFÍLICA DE UM BROMETO DE ALQUILA SOB CATÁLISE DE ÉTER-DE-COROA E UM DIOL VOLUMOSO OU ÁLCOOL HEXAFLUORADO / Annelise Souza Melo ; orientador Marcelo Siqueira Valle. -- São João del Rei, 2024.
73 p.

Dissertação (Mestrado - Química) -- Universidade Federal de São João del-Rei, 2024.

1. Síntese de Organofluorados. I. Siqueira Valle, Marcelo, orient. II. Título.

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL-REI
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM QUÍMICA DE MINAS GERAIS

HOMOLOGAÇÃO DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO Nº 16 / 2024 - PPGMQ-MG (13.31)

Nº do Protocolo: 23122.010856/2024-98

São João del-Rei-MG, 02 de abril de 2024.

A dissertação **"FLUORAÇÃO NUCLEOFÍLICA DE UM BROMETO DE ALQUILA SOB CATÁLISE DE ÉTER-DE-COROA E UM DIOL VOLUMOSO OU ÁLCOOL HEXAFLUORADO",** elaborada por **ANNELISE SOUZA MELO** e aprovada por todos os membros da banca examinadora, foi aceita pelo Programa de Pósgraduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais, da Universidade Federal de São João del-Rei como requisito parcial à obtenção do título de

MESTRE EM QUÍMICA

(Assinado digitalmente em 02/04/2024 19:04)
MARCELO SIQUEIRA VALLE
COORDENADOR DE CURSO
PPGMQ-MG (13.31)
Matrícula: 1222623

(Assinado digitalmente em 04/04/2024 00:31)
RAFAEL MAFRA DE PAULA DIAS
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
CEBIO (12.50)
Matrícula: 3125781

(Assinado digitalmente em 02/04/2024 17:20)
ANGELO HENRIQUE DE LIRA MACHADO
ASSINANTE EXTERNO
CPF: 788.802.461-00

Visualize o documento original em **https://sipac.ufsj.edu.br/public/documentos/index.jsp** informando seu número: **16**, ano: **2024**, tipo: **HOMOLOGAÇÃO DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**, data de emissão: **02/04/2024** e o código de verificação: **43f4ac1fcb**

Dedico este trabalho aos meus familiares.

AGRADECIMENTO

Inicialmente, agradeço à Deus por ter me guiado até aqui e realizar meu grande sonho de me tornar mestre. Agradeço também a minha mãe Alais, que viveu mais de perto cada detalhe desta formação, as angústias, os medos, os incentivos sem número, as vezes que levava e buscava sem medir esforços para eu conseguir este tão sonhado título. Ao meu pai Jair, por transmitir otimismo e sempre dizer que eu conseguiria e nunca desistir. Minha vó Nina, por todo auxílio desde a alfabetização, pelo investimento nos meus estudos e sempre frisar a importância de estudarmos. Meu irmão Jean, pela grande amizade e ajuda, quem tem um irmão assim tem um talismã. Ao Marcelo, pela orientação, confiança, paciência, inúmeros ensinamentos e risadas rendidas no período de orientação. Ao Josefredo, por todo apoio nos estudos teóricos, pelo artigo, dentre tantas contribuições que trouxe para o meu trabalho. Aos meus amigos de laboratório GPQO, em especial a Aline, que partilhamos tantos momentos de aflição mas tantas trocas, ensinamentos, risadas, nossas idas em JF e congressos e por suportar minhas dancinhas e cantarolas nas horas vagas. Aos meus amigos de estrada, Francielle, que partilhou meus momentos aflitos e luta como também de diversão, quando íamos no centro histórico depois do expediente olhar as lojinhas, as igrejas, tomar nosso milk-shake do Chiquinho. A Daiane, Fernanda, Flavinha, por tanta troca, apesar de sermos de áreas da química distintas, foram muitas trocas e lutas que vivemos juntas e momentos de risada também. Aos meus amigos caronas que partilharam as viagens diárias Barbacena à São João Del Rei. Ao Hugo, por me auxiliar nos primeiros passos no laboratório. A Eloah, Samuel, Rodrigo pelas inúmeras realizações de análise de RMN e auxílios na minha pesquisa. Ao Rafael Mafra pelos ensinamentos na disciplina Orgânica Avançada. Ao programa de pós-gradução PPGMQ e todos que de alguma forma contribuíram diretamente e indiretamente para essa minha formação, gratidão, gratidão e gratidão.

RESUMO

Palavras-Chave: Fluoração, Catálise e Substituição Nucleofílica.

As reações de Fluoração Nucleofílica tem ganhado notoriedade ao longo dos anos, isso se deve as grandes aplicações que a Química Orgânica do Flúor apresenta. Dentre estas, podemos citar a tomografia de emissão de pósitrons, mais conhecida como PET-oncológico, onde é injetado no sangue do paciente o F-18-FDG, um análogo da glicose que possui a capacidade de mapear células benignas e malignas. Na farmacologia, no ano de 2014 estimou-se que há mais de 200 fármacos fluorados no mercado e, atualmente, continua a surgir novos fármacos fluorados, de 15 a 20% por ano, pois estes apresentam diversas propriedades biológicas vantajosas derivadas da inserção elemento flúor. Entretanto, para as reações de fluoração nucleofílica ainda se utilizam reagentes tóxicos e frequentemente com baixa solubilidade em solventes orgânicos, além da competição existente entre as reações S_N2 e E2. Contudo, para solucionar estas intercorrências a respeito da solubilidade e seletividade, utilizou-se éteres-de-coroa juntamente com álcoois que auxiliaram na etapa de solubilização e ativação da reação S_N2. Nesta proposta de trabalho, foi investigado o emprego de brometos primários para a fluoração, utilizando um catalisador de transferência de fase como éteres-de-coroa juntamente com um álcool volumoso ou álcool fluorado, para obtenção de fluoretos primários de maneira seletiva e com bons rendimentos. Destaca-se o resultado utilizando 1 mmol de 3-bromopropoxibenzeno, com 1 mmol de éter-de-coroa juntamente com 3 mmol do álcool fluorado ($TBOHF_6$), onde foi alcançado 80% de conversão do produto fluorado (3-fluoropropoxibenzeno), demonstrando que é mais favorável a utilização de TBOHF6 do que BDMB.

ABSTRACT

Palavras-Chave: Fluorination, Catalysis e Nucleophilic Substitution

The Nucleophilic Fluorination reactions have gained notoriety over the years, due to great applications that Organic Fluorine Chemistry presents. Among these, we can mention positron emission tomografy, better known as (oncological PET), where F-18-FDG, a glucose analogue that has the ability to map benign and maglignant cells, is injected into the patient´s blood. In pharmacology, in 2014, it was estimated that there are more than 200 fluorinated drugs on the marked and, currently, new fluorinated drugs continue to emerge, at 15 to 20% per year, as they have several advantegeous biological properties derived from the insertion of fluorine element. However, for nucleophilic fluorination reactions, toxic reagents are still used and often have low solubility in organic solvents, in addition to the competition between S_N2 e E2. However, to resolve these issues regarding solubility and seletivity, crown ethers were used together with alcoohols that will assist in the solubilization stage and activation of the S_N2 reaction. In this work proposal, we wish to investigated the use of primary bromides for fluorination, using a phase transfer catalyst such crown ethers together with a bulkyl alcohol or fluorinated alcohol, to obtain primary fluorides selectively and with good yields. The result using 1 mmol of 3-bromopropoxybenzene, with 1 mmol of crown ether together with 3 mmol of fluorinated alcohol ($TBOHF_6$) stands out, where 80% conversion of the fluorinated product (3-fluoropropoxybenzene) was achieved, demonstrating that the use of TBOHF6 is more favorable than BDMB.

LISTA DE ABREVIAÇÕES E SÍMBOLOS

BDMB	1,4-bis-2-(hidroxi-2-propil)benzeno
BACCA	bis-terc-álcool-funcionalizado-coroa-6-calix[4]areno
BTC5A	bis-trietilenoglicol coroa-5-calix[4]areno
CFCs	cloroflurocarbonetos
Dba	dibenzilidenoacetona
DMAc	*N*,*N*-dimetilacetamida
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsufóxido
FDA	food and drugs administration
F-18-FDG	18-F-fluordeoxiglicose
$TBOHF_6$	hexafluoro-terc-butanol
HMPA	hexametilfosforamida
HFC	hidrogenofluorocarbonetos
i-PrOH	isopropanol
NMP	*N*-metilpirrolidona
TFE	tetrafluoroestileno
THF	tetraidrofurano
TCEbut	tioureia-éter
t-BuOH	*terc*-butanol
PET	tomografia de emissão de pósitrons
$CF_3SO_3^-$	trifluorometanosulfonato
UVA e UVB	ultravioleta A e ultravioleta B
HIV	vírus da imunodeficiência humana

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Exemplo genérico de substituição nucleofílica usando um haleto de alquila como substrato.....1
Esquema 2: Esquema adaptado do “Um mecanismo moderno” proposto por Edward D. Hughes e Sir Christopher Ingold em 1937[1] 2
Esquema 3: Esquema de mecanismo de substituição nucleofílica S_N2 2
Esquema 4: Esquema onde descreve a não ocorrência da reação devido a natureza do íon hidróxido.....8
Esquema 5: Esquema onde demonstra que a reação é possível devido a água ser base fraca 8
Esquema 6: Esquema que demonstra a competição entre as reações S_N2 e E2. 10
Esquema 7: Esquema com exemplos de fluorações nucleófilicas que são alvos de pesquisas recentes 12
Esquema 8: Reação de metátase simples proposta por Swarts 14
Esquema 9: Esquema de depleção de ozônio na estratosfera 17
Esquema 10: Reação de fluoração utilizando glicol como solvente [5].....19
Esquema 11: Síntese do primeiro éter-de-coroa[7].....24
Esquema 12: Reação de trietilenoglicol e dicloreto para obtenção do éter 18-coroa-6.....25
Esquema 13: Conversão de mesilatos de alquila em fluoretos de alquila utilizando KF como fonte de flúor utilizando tri e tetra-etilenoglicol como solvente em reações com modelo S_N2[21].....29
Esquema 14: Perfil de energia livre para o efeito de éter-de-coroa e do éter-de-coroa combinado com álcool volumoso para fluoração nucleofílica com KF.[24,26] 33
Esquema 15: Esquema reacional da reação de substituição nucleofílica com fluoreto com um brometo de alquila usando o KF, éter-de-coroa, álcool volumoso em acetonitrila. 35
Esquema 16: Perfil de energia livre para a solubilização de KF usando 18-coroa-6 e diferentes álcoois fluorados, utilizando acetonitrila como solvente.[25].....38
Esquema 17: Formação do produto de eliminação.....46
Esquema 18: Proposta de síntese para a obtenção do mesilato e brometo secundários. .52
Esquema 19: Esquema reacional para a obtenção de fluoreto secundário.....52
Esquema 20: mecanismo de formação do dba.....53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Moléculas de água solvatam o íon haleto pela formação de ligação de hidrogênio[1] 4
Figura 2: Solventes polares apróticos amplamente utilizados em reações S_N2 6
Figura 3: Íon sódio solvatado por solvente prótico no exemplo (a) e solvente aprótico no solvente (b). 6
Figura 4: Exemplos de bases fracas que são bons grupos de saída. 7
Figura 5: Moléculas derivadas de tetrahidrofurano e de dioxano utilizadas em anestesias inalatórias. 15
Figura 6: Compostos altamente fluorados com atividade biológica pronunciada 16
Figura 7: Compostos relevantes com baixo teor de Flúor 18
Figura 8: Compostos de interesse na fluoração nucleofílica. 21
Figura 9: Exemplo de fármacos fluorados. 21
Figura 10: Moléculas de F-18 utilizadas na tomografia de emissão de pósitrons 23
Figura 11: Estrutura química do éter 18-coroa-6. 25
Figura 12: Conceito de bis-terc-alcool funcionalizado coroa-6-calix[4]areno (BACCA) 27
Figura 13: Líquidos Iônicos. 29
Figura 14: Solubilização de KF para fluoração usando a combinação de éter-de-coroa e ligação de hidrogênio.[24,26] 31
Figura 15: Álcoois volumosos investigados por cálculos teóricos. 34
Figura 16: Otimização de estruturas de complexo de KF com 18-coroa-6 e álcool volumoso. 39
Figura 17: Espectro de RMN que representa 80% de conversão do 3-fluoropropoxibenzeno. 44
Figura 18: Espectro onde demonstra a região onde o produto de eliminação poderia ser visualizado. 45
Figura 19: Espectro de ^{13}C onde é possível visualizar a região do C-F no espectro. 46
Figura 20: Modelo microcinético de rendimento de fluoração, usando 0,25 mol.L^{-1} de 18-coroa-6 e brometo de alquila em 24 horas de tempo de reação. 49
Figura 21: Espectro de 6 mmol de TBOHF6 com apenas traços do fluoreto. 51
Figura 22: Supostos subprodutos referente ao experimento de hidrogenação. 53
Figura 23: Cromatografia de camada delgada da reação de redução da carbonila para obtenção de álcoois 54
Figura 24: Cromatografia de camada delgada para da reação de obtenção do brometo secundário 54

Figura 25: Espectro de RMN ^{1}H referente a entrada 1 da tabela 1, em $CDCl_3$. 61
Figura 26: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 1 da tabela 1, em $CDCl_3$. 61
Figura 27: Espectro de RMN de ^{1}H referente a entrada 2 da tabela 1, em $CDCl_3$. 62
Figura 28: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 2 da tabela 1, em $CDCl_3$. 62
Figura 29: Espectro de RMN de ^{1}H referente a entrada 3 da tabela 1, em $CDCl_3$. 63
Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 3 da tabela 1, em $CDCl_3$. 63
Figura 31: Espectro de RMN de ^{1}H referente a entrada 4 da tabela 1, em $CDCl_3$. 64
Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 4 da tabela 1, em $CDCl_3$. 64
Figura 33: Espectro de RMN de ^{1}H referente a entrada 5 da tabela 1, em $CDCl_3$. 65
Figura 34: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 5 da tabela 1, em $CDCl_3$. 65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tabelas com os pkas dos haletos de alquila 3
Tabela 2: Velocidades relativas da reação de vários nucleófilos com Iodometano em metanol 5
Tabela 3: Tabela com as respectivas condições e conversões da reação. O melhor resultado destacado em negrito. 43
Tabela 4: Comparativo dos rendimentos dos respectivos álcoois testados.....48

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1: Equação de equilíbrio.....36
Equação 2: Equação de solubilização 37
Equação 3: Lei cinética para reação utilizando BDMB.....47
Equação 4: Lei cinética de pseudo-primeira-ordem. 48
Equação 5: Modelos cinéticos para a utilização de um álcool volumoso TBOHF6.....48
Equação 6: Etapa de equilíbrio de solubilização e segunda etapa formação do produto fluorado[26] 49

Sumário

INTRODUÇÃO **1**

OBJETIVOS **34**

PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL **35**

CONCLUSÕES **55**

DADOS ESPECTROSCÓPICOS **55**

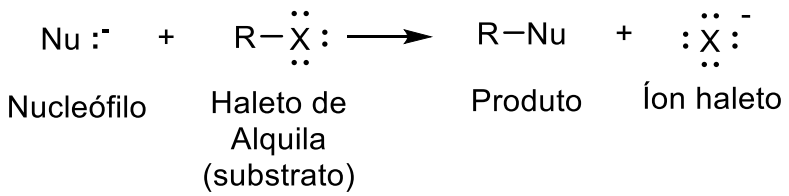
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS **56**

ANEXOS **60**

INTRODUÇÃO

Um Mecanismo para a Reação S_N2

As reações de substituição nucleofílica, de maneira genérica, ocorrem da seguinte forma: uma espécie com um par de eletróns não compartilhados, denominada nucleófilo, reage com um substrato, como por exemplo um haleto de alquila, pela substituição de um halogênio, chamado por grupo abandonador, ou grupo de saída. Portanto, ocorre uma reação de substituição, e o halogênio substituinte se afasta como íon haleto. Por este tipo de reação ser iniciada por um nucleófilo, ela é denominada de substituição nucleofílica (Esquema 1).[1]



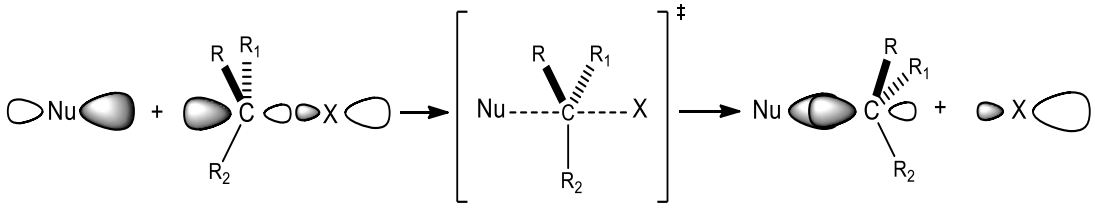
Esquema 1: Exemplo genérico de substituição nucleofílica usando um haleto de alquila como substrato.

Nas reações de substituição nucleofílica, considera-se que não apenas os haletos de alquila possuem a capacidade de agir como substratos, mas outros compostos também podem reagir da mesma maneira. Para uma substância ser reativa, é necessário que a mesma possua um bom grupo de saída. Por exemplo, nos haletos de alquila, o grupo de saída é o substituinte halogênio que se afasta como o íon haleto. Portanto, para ser um bom grupo abandonador, o substituinte deve ter a capacidade de se afastar como um íon ou uma molécula de base fraca e que a mesma seja estável.[1]

Em 1937 os cientistas Edward D. Hughes e Sir Christopher Ingold propuseram um mecanismo moderno para reações de substituição nucleofílica. Neste mecanimo, o nucleófilo ataca o carbono que está com o grupo de saída por trás, ou seja do lado oposto ao grupo de saída. Por conseguinte, o orbital que contém o par de eletróns do nucleófilo começa a se sobrepor com um orbital vazio

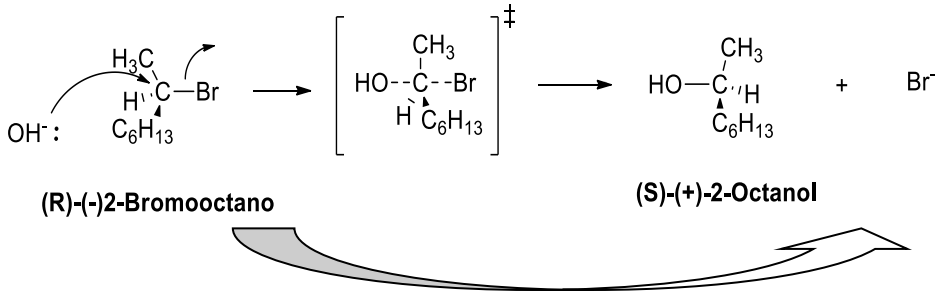
(antiligante) do átomo de carbono que carrega o grupo de saída. De acordo com a condução da reação, a ligação entre o nucleófilo e o átomo de carbono se fortalece e a ligação entre o átomo de carbono e o grupo de saída é enfraquecida.

Por consequente, o átomo de carbono tem sua configuração mudada, tornando-se uma configuração invertida e o grupo de saída é eliminado (Esquema 2). A formação da ligação entre o nucleófilo e o átomo de carbono guarnece a maior parte da energia necessária para romper uma ligação entre o átomo de carbono e o grupo de saída.[1] O mecanismo de Hughes e Ingold para reação S_N2 envolve apenas uma etapa, não apresentando intermediários.



Esquema 2: Esquema adaptado do "Um mecanismo moderno" proposto por Edward D. Hughes e Sir Christopher Ingold em 1937[1]

Dando continuidade, na reação haverá a formação de um estado de transição no qual é uma disposição que os átomos irão passar de forma rápida, onde o nucleófilo e o grupo de saída são parcialmente ligados ao átomo de carbono que sofre o ataque. Como este mecanismo depende tanto da concentração do nucleófilo quanto a concentração do substrato, a cinética observada corresponde a cinética de segunda ordem, a formação da ligação e o rompimento da ligação ocorrem de maneira simultânea em um único estado de transição, denominando a reação de S_N2 como concertada (Esquema 3).[1]



Esquema 3: Esquema de mecanismo de substituição nucleofílica S_N2

Neste mecanismo é possivel observar uma inversão de configuração do átomo de carbono que é alvo do ataque nucleofílico.

Efeito do Solvente sobre as Reações S_N2: Solventes Polares Próticos e Apróticos

Para discussão de Solventes Polares Próticos e Apróticos, destaca-se a importância de diferenciar a nucleofilicidade da basicidade. A nucleofilicidade é medida pela rapidez com que uma substância (um nucleófilo) é capaz de atacar um átomo deficiente de elétrons. Basicidade é a medida da facilidade com que uma substância (uma base) compartilha seu par de elétrons livre com o próton. Podemos considerar que, a nucleofilicidade pode não acompanhar a basicidade quando os átomos nucleofílicos não são iguais. Ao analisarmos a nucleofilicidade relativa dos compostos ou do íon dentro de mesmo grupo na tabela periódica, percebemos que nos solventes próticos tais como álcoois e a água, o nucleófilo com o átomo nucleofílico maior é melhor. A título de exemplo, os tiós (R-SH) são os nucleófilos mais fortes que os álcoois (ROH); os íons RS^- são melhores que os íons RO^-. Já os haletos de alquila, podemos descrever na seguinte ordem de força de nucleófilos: $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$. Esse efeito relaciona à força das interações entre o nucleófilo e a camada que o cerca de moléculas solventes. Podemos observar no Tabela 1 abaixo, que a família dos halogênios, a nucleofilicidade é ao contrário da basicidade. O mesmo é válido para solventes próticos, como por exemplo a água e álcoois.

Haletos de Hidrogênio	pka	Base Conjugada
HI	-10	I^-
HBr	-9	Br^-
HCl	-7	Cl^-
HF	3,2	F^-

Tabela 1: Tabelas com os pkas dos haletos de alquila

Podemos denominar moléculas como a água, álcool como solvente prótico, isso se deve por essas moléculas possuirem um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de um elemento fortemente eletronegativo (oxigênio) (Figura

1). Na Figura a seguir, representa como as moléculas dos solventes próticos se dispõem a fim de formar ligação de hidrogênio:

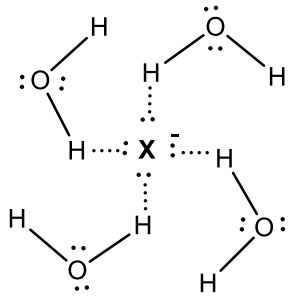


Figura 1: Moléculas de água solvatam o íon haleto pela formação de ligação de hidrogênio[1]

Podemos exemplificar, que um nucleófilo pequeno, como o íon fluoreto, apresenta carga mais concentrada, como consequência, é mais fortemente solvatado que um nucleófilo maior. As ligações de hidrogênio com um átomo pequeno são mais efetivas do que com um átomo maior. Para que um nucleófilo seja amplamente reativo haverá a necessidade de se livrar de algumas de suas moléculas solventes, pois é fundamental que o nucleófilo se aproxime do carbono que carrega o grupo de saída. Um íon grande, por conter suas ligações de hidrogênio com solvente mais fracas, será mais nucleofílico.[1]

A respeito da reatividade dos nucleófilos com grandes átomos nucleofílicos, exemplifica-se que a mesma, não está completamente relacionada à solvatação. Átomos maiores, por ter suas densidades eletrônicas mais facilmente distorcidas, ou seja são mais polarizáveis, portanto, um átomo nucleofílico maior pode doar um grau maior de densidade eletrônica ao substrato, do que um nucleófilo menor, que possuem seus eletróns mais presos.[1]

Posto que, haja uma relação nucleofilicidade e a basicidade, elas não possuem a mesma forma de serem medidas. Considerando que a basicidade pode ser expressa pelo pk_a, na qual é medida pela posição de um equilíbrio envolvendo uma base, que é uma espécie que possui a capacidade de doar par de elétrons, um protón e a base conjugada. No entanto, a nucleofilicidade é medida pelas velocidades relativas da reação, pela rapidez com que o doador de par de elétrons reage a um átomo, que geralmente é o de carbono, no qual carrega o grupo de saída. Na prática, podemos exemplificar com o íon hidróxido (OH^-) que é uma base forte em relação ao íon cianeto (CN^-), no equilíbrio, ele

possui uma afinidade maior para um próton, o pk_a de H_2O, assume um valor de aproximadamente 14, enquanto o pka do HCN é aproximadamente 10.

Conquanto, o íon cianeto é um nucleófilo mais forte, ele reage mais rapidamente com o carbono que suporta um grupo de saída do que o íon hidróxido. As nucleofilicidades relativas em solventes próticos são expressas da seguinte ordem[1]: $SH^- > CN^- > I^- > OH^- > N_3^- > Br^- > CH_3CO_2^- > Cl^- > F^- > H_2O$ (Tabela 2).

Podemos exemplificar na tabela abaixo, um exemplo dos valores das Velocidades Relativas de diversos nucleófilos com iodometano em metanol.

Nucleófilo	Velocidade Relativa
CH_3OH	1
NO_3^-	~32
F^-	500
$CH_3CO_2^-$	20,000
Cl^-	23,500
N_3^-	603,00
Br^-	617,00
CN^-	5,010,000
I^-	26,300,000
HS^-	100,000,000

Tabela 2: Velocidades relativas da reação de vários nucleófilos com iodometano em metanol

Solventes Polares Apróticos

Os solventes polares apróticos são aqueles cuja as moléculas, apresentam momento dipolar diferente de zero mas não possuem átomo de hidrogênio ligado a um átomo de elemento fortemente eletronegativo. Os solventes polares apróticos são preferencialmente utilizados nas reações S_N2, dentre os mais usados podemos citar de acordo com a Figura 2:[1]

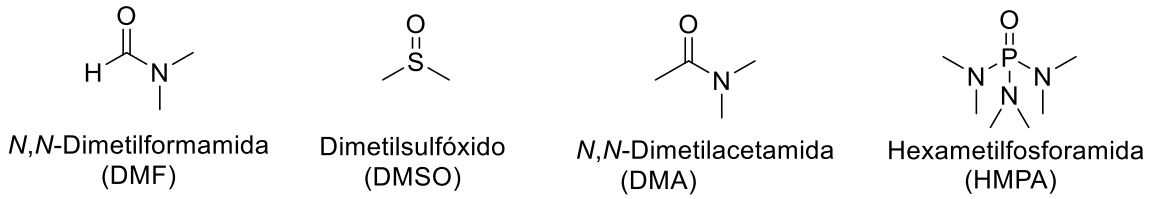


Figura 2: Solventes polares apróticos amplamente utilizados em reações S_N2

Estes exemplos citados possuem a capacidade de dissolver e solvatar os compostos iônicos muito bem. Quanto à solvatação, podemos considerar que a orientação ocorre de forma semelhante à dos solventes próticos, suas extremidades parcialmente negativas, se encontram em volta do cátion e doando pares de elétrons não compartilhados para orbitais vazios do cátion.

Abaixo na Figura 3, podemos representar, o íon sódio sendo solvatado pelas moléculas do solvente prótico, a água e o íon sódio solvatado por moléculas do solvente aprótico dimetil sufóxido, demonstrando a orientação de sua extremidade da mesma maneira nos dois solventes

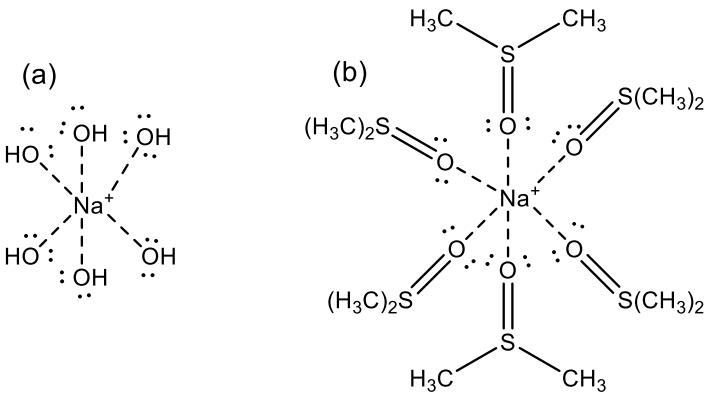


Figura 3: Íon sódio solvatado por solvente prótico no exemplo (a) e solvente aprótico no solvente (b).

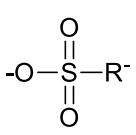
Os solventes apróticos não conseguem doar ligações de hidrogênio, seus centros positivos são bem blindados contra qualquer interação com os ânions, não possuem capacidade de solvatar ânions até certo ponto. Esses ânions denominados como nus, possuem alta reatividade tanto como base, quanto nucleófilos. Exemplificando, no DMSO, a ordem relativa da reatividade dos íons haleto é a mesma que suas basicidades: $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$. Já ocorre o oposto, se

tratando de sua força como nucleófilos nas soluções de álcool ou água: $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$. As velocidades das reações S_N2, em geral, aumentam muito quando ocorrem em solventes polares apróticos. O aumento de velocidade pode chegar a um milhão de vezes.[1]

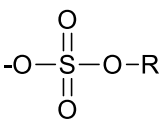
Natureza do Grupo de Saída

A natureza do grupo de saída está relacionada com a estabilidade destes grupos de saída. Os melhores grupos de saída são aqueles que se tornam os íons mais estáveis após se desprenderem. A maioria dos grupos de saída se desprendem como íon negativo, portanto, os que estabilizam uma carga negativa mais efetivamente, são melhores grupos de saída, como por exemplo as bases fracas. A estrutura do estado de transição consegue explicar muito bem qual a importância da estabilização da carga negativa.Tanto as reações S_N1, quanto as reações S_N2, o grupo de saída começa a adquirir uma carga negativa quando alcança o estado de transição.[1]

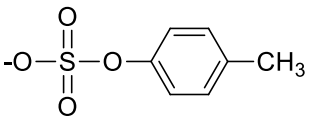
Podemos acatar que, a estabilização desta carga negativa em desenvolvimento, no grupo de saída, estabiliza o estado de transição, diminuindo sua energia livre, portanto, diminui a energia livre de ativação, como consequência aumenta a velocidade da reação. Considerando a tabela periódica na família dos halogênios, o íon iodeto é o melhor grupo de saída, de modo consequente, o íon fluoreto o pior grupo de saída: $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$ (Figura 4).A ordem da basicidade é oposta: $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$. Podemos citar outros exemplos como bons grupos retiradores de elétrons:



Íon alcanossulfonato



Íon sulfato de Alquila

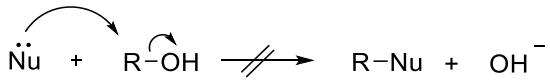


Íon p-toluenosulfonato

Figura 4: Exemplos de bases fracas que são bons grupos de saída.

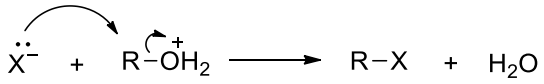
Os bons grupo de saída, são bases fracas porque são advindos de ácidos fortes. Outro exemplo de um ótimo grupo de saída é o íon

trifluorometanosulfonato ($CF_3SO_3^-$), comumente chamado de íon triflato, derivado do ácido CF_3SO_3H, caracterizado como ácido extremamente forte. Já os íons que são bases fortes, como o íon hidróxido, são raramente empregados como grupo de saída. Exemplificando, reação como esta descrita abaixo (Esquema 4), não ocorre devido a natureza do íon hidróxido que é uma base forte:



Esquema 4: Esquema onde descreve a não ocorrência da reação devido a natureza do íon hidróxido

Contudo, quando há a dissolução do álcool em um ácido forte, ele consegue reagir com o íon haleto. Como o ácido protona a hidroxila, o grupo de saída não requer mais ser o íon hidróxido, transformando em uma molécula de água, uma base muito mais fraca se compararmos com o íon hidróxido. A reação a seguir (Esquema 5) pode ocorrer devido a água ser uma base fraca e se tornar um bom grupo de saída[1]:



Esquema 5: Esquema onde demonstra que a reação é possível devido a água ser base fraca

A importância da Sintese Orgânica

Destaca-se a importância da síntese orgânica na química e a motivação para que ela seja efetuada. A síntese orgânica é processo de preparação de moléculas orgânicas a partir de precursores mais simples[1]. Os químicos podem utilizá-la como aliada na descoberta de novas moléculas com características estruturais que podem aumentar certos efeitos medicinais, como também, reduzir efeitos colaterias indesejáveis.

Uma síntese orgânica muito simples pode envolver uma reação química apenas, outras podem necessitar de várias, até 20 etapas ou mais. Normalmente, envolvem dois tipos de transformações: reações que convertem grupos funcionais de um para o outro e reações que criam novas ligações carbono-carbono. Considera-se a base da síntese orgânica as interconversões do grupo funcional e as etapas de formação de ligação carbono-carbono.

Reações S_N2 na síntese orgânica

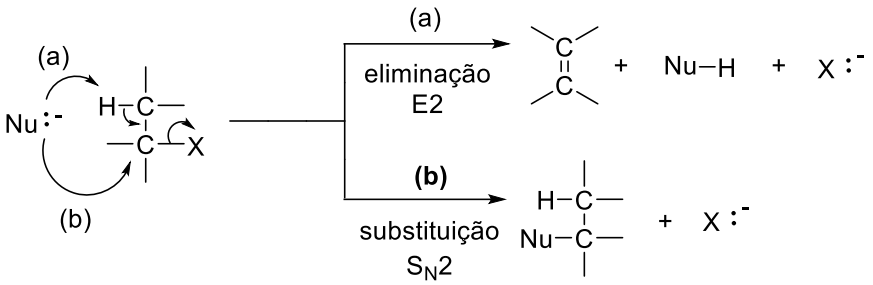
As reações S_N2 são muito úteis na síntese orgânica, pois através delas há a possibilidade de converter um grupo funcional em outro, um processo chamado de interconversão do grupo funcional. Em uma reação S_N2, por exemplo, o grupo funcional de uma haleto de metila, ou haleto primário ou secundário, pode ser transformado em um álcool, éter, tiol, tioéter, nitrila, éster e assim por diante. As ligações carbono-carbono podem ser formadas pela alquilação de ânions de alcinido, que também é uma reação importante S_N2.[1]

Competição entre reações S_N2 e E2

Tendo como base que os pares de elétrons não compartilhados são responsáveis pela reatividade de um nucleófilo ou bases, é notório que os nucleófilos são bases em potencial e todas as bases são nucleófilos em potencial. Assim, é justificável, o porquê da competição das reações de S_N2 e E2.[1]

Podemos destacar que as reações de eliminação possuem maior ocorrência através de um caminho E2, com a utilização de base forte ou por consequente uma alta concentração e de um nucleófilo forte, portanto, a reação de substituição por um caminho S_N2, muitas vezes, compete com a reação de eliminação.

A eliminação ocorre quando o nucleófilo (a base) ataca um átomo de hidrogênio β. Quando um nucleófilo ataca o carbono que carrega o grupo de saída, o resultado será uma substituição.[1] No Esquema 6, podemos visualizar a competição.



Esquema 6: Esquema que demonstra a competição entre as reações S_N2 e E2.

Com base na breve introdução a respeito da Substituição Nucleofílica, destaca-se a Fluoração Nucleofílica e a importância dos organofluorados para os diversos âmbitos da química.

O Elemento Químico Flúor

O elemento químico Flúor foi descoberto inicialmente por Georgius Agrícola no ano de 1529, o cientista primeiramente o denominou com o nome de Fluorita. Posteriormente, a substância foi identificada como fluoreto de cálcio (CaF_2). O nome Flúor tem origem no latim e significa “fluir”, este recebeu esse nome devido a fluorita, que era usada para separar metais do minério ao diminuir o seu ponto de fusão.[2]

Anos mais tarde, o flúor elementar (F_2) foi isolado através da eletrólise da mistura de bifluoreto de potássio (KHF_2) em ácido fluorídrico realizada por Henri Mossain, em 1886. Dentre as propriedades deste elemento podemos citar a elevada dureza química e a maior eletronegatividade dentre os elementos conhecidos, portanto destaca-se que a inserção do flúor em moléculas orgânicas possui inúmeras aplicações na pesquisa e na indústria.[2]

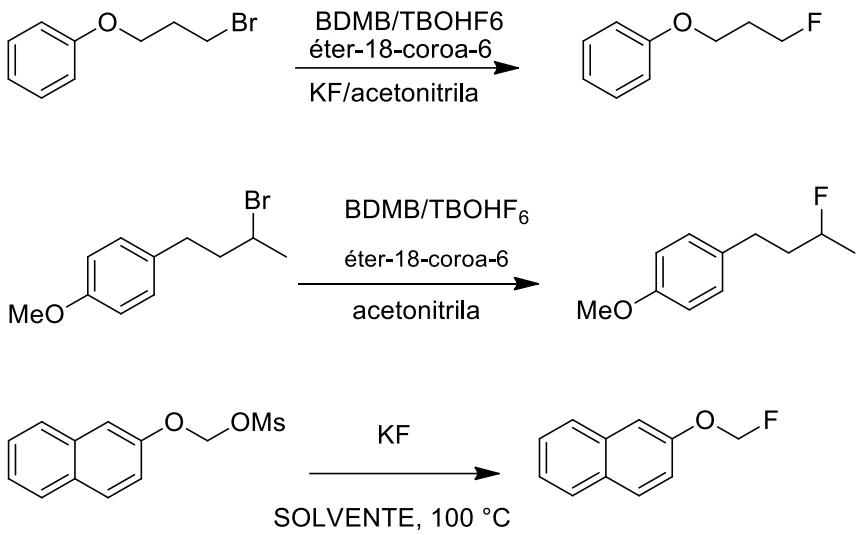
Fluoração

A inserção de flúor em um composto é denominado fluoração. Dentre suas características, podemos citar a capacidade de alterar demasiadamente as suas propriedades biológicas devido sua alta eletronegatividade e por ser um átomo

pequeno. Além disso, o elemento flúor, apresenta o menor raio atômico e alta carga nuclear com nove prótons, podendo aceitar perfeitamente um elétron, que preenche o orbital 2p, resultando em uma carga negativa estabilizada. Apresenta estado de oxidação (-1), em F_2 estado de oxidação (0), possuindo a habilidade de formar compostos com outros elementos, tanto nas ligações covalentes, quanto recebendo um elétron para produzir um íon fluoreto (F^-).[3] O maior destaque na área de fluoração é na área farmacológica, onde o flúor é habitualmente inserido no composto alvo a fim de melhorar a sua biodisponibilidade e aumentar o perfil de estabilidade metabólica. A área da fluoração expandiu com intuito de incorporar diversas estratégias para que o flúor pudesse ser inserido, inclusive em muitas reações importantes na química.[3]

Fluoração Nucleofílica

Nos métodos de fluoração nucleofílica, utiliza-se um nucleófilo que ataca um átomo que apresenta carga positiva ou parcialmente positiva. Dentre as fontes de fluoreto utilizadas podemos citar fluoreto de amônio, para o deslocamento de álcoois, adição aos aldeídos e cetonas e ácidos carboxílicos de forma altamente quimiosseletiva para síntese de moléculas pequenas, além da criação de compostos polifluorados para a síntese de materiais. As fontes de fluoreto advindas de metais alcalinos como KF, também são largamente utilizadas como fonte de fluoreto. As reações de fluoração nucleofílica são bastante utilizadas para a obtenção de compostos organofluorados.[4] Na literatura, destaca-se a obtenção de fluoretos através de Brometos e Mesilatos primários e secundários, como podemos analisar no (Esquema 7) a seguir:



Esquema 7: Esquema com exemplos de fluorações nucleófilicas que são alvos de pesquisas recentes

Os efeitos que a introdução de flúor conferem às moléculas orgânica são atribuídos a quatro pricipais características:[3]

1) O flúor é um elemento muito eletronegativo, o que torna um fator resultante para uma série de modificações das características eletrônicas do composto, modificando a reatividade dos grupos vizinhos;

2) A maior resistência da ligação carbono-flúor cerca de 485 KJ mol^{-1}, enquanto à ligação carbono-hidrogênio 413 KJ mol^{-1}, como consequência, haverá um aumento da estabilidade química e térmica da molécula. Uma aplicação que exemplica é que um fármaco pode percorrer o caminho biológico sem ser metabolizado;

3) Como o átomo de flúor possui raio de Van der Walls no valor de 1,35 Å não muito maior que o valor do hidrogênio 1,20 Å, a sua introdução causa efeito estérico mínimo, podendo mimetizar o H no sítio ativo;

4) A lipofilicidade das substâncias que possuem o átomo de flúor, em relação aos análogos não fluorados é normalmente aumentada, permitindo sua passagem através de membranas lipídicas.[3]

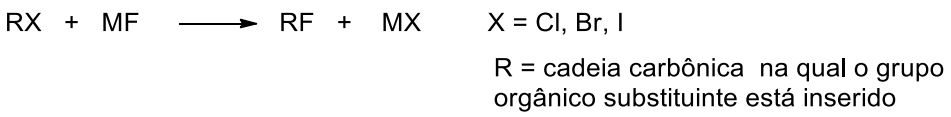
Compostos Organofluorados

Na literatura química, a obtenção de compostos organofluorados, realizando uma busca minuciosa, é possível verificar que os primeiros relatos da utilização dessas moléculas ocorreram em meados de 1835, pelos cientistas Dumas e Peligot, estes, aqueceram uma mistura de sulfato de dimetila com fluoreto de potássio e obtiveram um produto que foi identificado como fluoreto de metila (CH_3F). Outro cientista que foi pioneiro na área de organofluorados é o químico belga Frederic Swarts, que no período de 1890 à 1930 sistematizou a elaboração dos primeiros alcanos, alcenos e ácidos carboxílicos polifluorados.

Suas reações eram embasadas em metátase usando SbF_3Br_2 ou HgF. Em 1930, os cientistas, Midgley e Henne realizaram a síntese de alguns fluorocarbonos, que se mostraram refrigerantes, eficientes e lubrificantes de alta resistência térmica e química.[3,4]

Buscando no contexto histórico, desde o projeto Manhattan que era um programa cujo o objetivo era realizar e desenvolver pesquisa para produção de bombas atômicas na segunda guerra mundial, há registros de um aumento expressivo dos compostos fluorados.[3,4,5] Neste conflito, polímeros de tetrafluoroetileno foram utilizados como gaxetas e válvulas de planta de enriquecimento de ^{235}U, advindo do UF_6 altamente corrosivo. Esta ocorrência foi considerada um marco para o desenvolvimento da pesquisa dos organofluorados, o que possibilitou a primeira planta industrial para produção de flúor elementar, o que gerou uma enorme variedade de materiais para vários segmentos industriais.[3]

Destaca-se o estudo de Swarts que avançou na pesquisa de fluoração através das reações de metátase simples (Esquema 8), principalmente com SbF_3 e HgF_2 que levaram ao uso de CCl_2F_2 como um refrigerante inerte e de fácil acesso, substituindo reagentes como NH_3 e SO_2. Portanto, no decorrer do projeto Manhattan, através da manipulação do UF_6, altamente agressivo, foi possível reconhecer a utilização de compostos fluorados como materiais resistentes.[4] O pré requisito para este tipo síntese já havia sido implementado antes com a utilização de COF_3 como reagente para exaustiva fluoração de hidrocarbonetos e para descoberta de politetrafluoroetileno.[5]



Esquema 8: Reação de metátase simples proposta por Swarts

Outro aspecto interessante que contribuiu para o avanço das reações de fluoração, foi a importância dos compostos com baixo teor de flúor para a bioquímica. O estudo foi inicialmente baseado em pesquisas toxicológicas com ácido fluoroacético, com isso foi implementado um conceito de síntese letal, também foi implementado ofofo uso de flúor em ácidos nucléicos designados como citostáticos.[5]

Uso de Compostos Fluorados

As moléculas que contém fluoreto, estão presentes em diversos âmbitos no dia a dia. Na década de 80, já existiam compostos que são altamente fluoráveis, com muitas aplicações. É possível citar diversos exemplos, como em aerossóis e propelentes que possuem clorofluoroalcanos e ciclo alcanos que são muito utilizados por terem baixos pontos de ebulição e também por possuírem cadeia curta, por exemplo as moléculas CCl_2F_2, CF_2Cl-CF_2Cl_2, $CFCl_3$ e ciclo-C_4F_8, em extintores de incêndio onde são encontrados compostos como CF_3Br e CF_2ClBr que possuem fluoroalcanos contendo brometos, em anestésicos inalatórios que contém o halotano CF_3-CHClBr e compostos heterocíclicos de oxigênio como o derivado de tetrahidrofurano e o derivado de dioxano (Figura 5).[5]

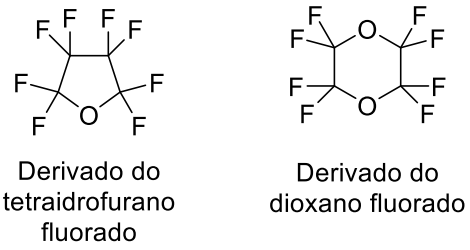


Figura 5: Moléculas derivadas de tetrahidrofurano e de dioxano utilizadas em anestesias inalatórias.

Em surfactantes, os exemplos típicos encontrados são os ácidos perfluoroalcanossulfônicos $RfSO_3H$ (Rf= C_7F_{15} para $C_{10}F_{21}$) e seus derivados. Devido à sua energia superficial ser extremamente baixa, a corrente perfluorada reduz a tensão superficial em sistemas aquosos em concentrações em quais compostos análogos não fluorados são praticamente ineficazes. Esses compostos são muito importantes na utilização de espumas extintoras de incêndio, como emulsificantes em reações de polimerização e como umectantes e agentes dispersantes.[5]

Alguns polímeros apresentam o fluoreto em sua estrutura, destaca-se politetrafluoroetileno, possui diversas características que contribuem para sua aplicação, dentre estas, alto ponto de fusão, baixa solubilidade na maioria dos solventes orgânicos e alta resistência química. Outros copolímeros também ganham destaque como tetrafluoroetileno (TFE) e perfluoropropileno que reduzem a tendência á cristalização, TFE e etileno possuem melhor resistência mecânica e o TFE e éteres alquilvinílicos perfluorinados possuem melhor resistência térmica.[5]

Atuam como substitutos do sangue, compostos como cicloalcanos perfluorados, aminas e heterociclos de oxigênio. As condições necessárias para que isso aconteça são: ter semelhança com o sangue normal no que diz a respeito de pressão osmótica, propriedades reológicas, transporte e troca de CO_2 e O_2, assim como a possibilidade de nova produção de eritrócitos e outros constituintes do sangue.[5]

Os compostos utilizados que foram mencionados, com diversas aplicações, são caracterizados pela necessidade primordial de apresentar alta inércia química. Esta condição é amplamente estabelecida para substâncias que

possuem ligações C-F, as quais demonstram uma notável ausência de interação química com sistemas biológicos, pricipalmente em compostos perhalogenados.

Em relação aos substitutos sanguíneos, essa falta de interação é vantajosa, pois implica em uma toxicidade extremamente reduzida, requisito indispensável. Por outro lado, as características estruturais comuns em anestésicos devem interagir, ainda que de forma limitada, com o organismo, a fim de desempenharem sua função, que consiste na substituição parcial dos átomos de hidrogênio por átomos de halogênio. A ação específica desses compostos está correlacionada com átomos de hidrogênio ligados ao carbono[4].

Historicamente, compostos com atividade biológica acentuada são encontrados em compostos com baixo teor de flúor. Todavia, existem exemplos que se comportam de forma contrária a esta regra, como a ureia substituída por perfluoroalquilsulfonil (fortemente hipocolesterolêmica e anorecticamente ativa), pirrol altamente substituído (forte ação fungicida e inseticida), benzimidazol (o mais forte desacoplador da cadeia respiratória) (Figura 6).[5]

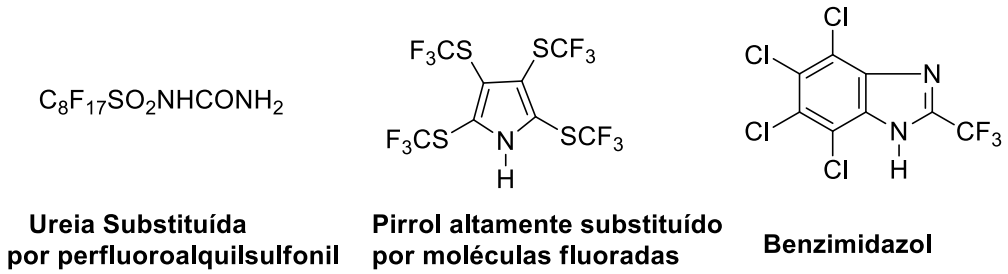
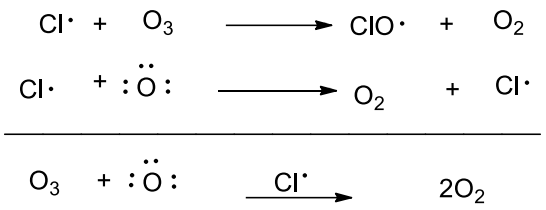


Figura 6: Compostos altamente fluorados com atividade biológica pronunciada

A utilização de certos tipos de organofluorados podem causar impactos ambientais, por exemplo, podemos destacar os compostos altamente fluorados que são pouco degradados, com meias-vidas ambientais longas e que podem acumular-se em níveis perigosos do organismo.[3]

Com o avanço tecnológico e industrial, em meados 1930, houve a expansão da utilização dos clorofluorocarbonetos (CFCs), em eletrodomésticos como refrigeradores, aparelhos de ar condicionado, como líquidos refrigerantes e como gases propelentes em aerossóis, perfumes, inseticidas. O uso demasiado deste composto, trouxe uma série de consequências negativas para a atmosfera terrestre. Apesar destes gases não apresentarem nenhuma reatividade na

troposfera, é na transição para estratosfera, na tropopausa, onde está situado a camada de ozônio, que os clorofluorocarbonetos reagem pertubando o ciclo do ozônio. Quimicamente, ocorre a reação de fotólise (Esquema 9), liberando radical cloro, que reage com o ozônio[3], causando destruição catalítica do mesmo, gerando buracos na camada de ozônio, estes, impedem a filtração de raios UVB (ultravioleta B) e UVC (ultravioleta C) pela atmosfera, possibilitando a passagem desta radiação na qual é prejudicial para vida humana, desencadeando doenças como por exemplo o câncer de pele.[4]



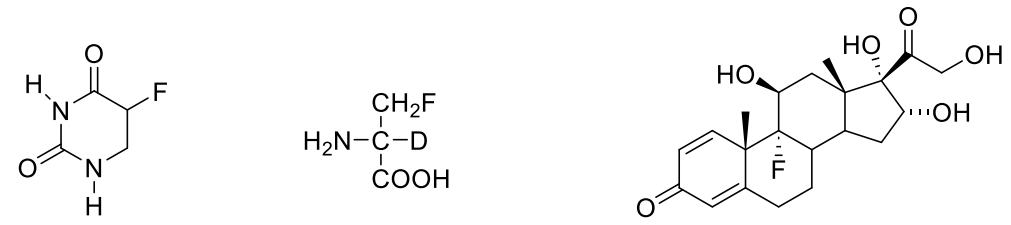
Esquema 9: Esquema de depleção de ozônio na estratosfera

Em virtude de os clofluorocarbonetos serem prejudiciais para o meio ambiente e possibilitarem a passagem de radiação que possui potencial para causar câncer de pele, houve uma conferência em 16 de setembro de 1987 com cerca de 150 líderes de estado, onde foi apresentado uma proposta que sugeria a redução do uso de clorofluorocarbonetos até que os mesmos fossem extintos.

A alternativa encontrada pelo Protocolo de Montreau, foi a substituição do clorofluorocarboneto por hidrogenofluorocarbonetos (HFC)[3]. O Protocolo de Montreau, entrou em vigor no dia 1 de janeiro de 1989, tendo sido revisado nos anos posteriores. Como consequência da alta aceitação e a consistência na redução da emissão destes compostos, um diplomata Kofi Atta Annan, que já ocupou cargos importantes como o de sétimo secretário-geral da Organização das Nações Unidas, foi laureado com prêmio Nobel da Paz em 2001, exaltou dizendo que : “ Talvez seja o mais bem sucedido acordo internacional de todos os tempos.”[4]

Compostos com Baixo Teor de Flúor e sua Relevância

Destacando a importância e a relevância da fluoração na bioquímica, especificamente quando retratamos de organismos vivos podemos considerar que uma interação específica de um composto fluorado com um organismo vivo só é possível quando nem todos os átomos de hidrogênio ligados por carbono forem substituídos por halogênios. Isto se designa, a consequência que um composto biologicamente ativo deve apresentar características semelhantes com as estruturas as quais irá interagir. Muitos fármacos que contêm flúor demonstram de fato, uma estreita analogia com os produtos naturais, podemos citar exemplos de nucleobases, esteroides e aminoácidos.[5] Salienta-se que estes, dão origem a chamada síntese letal. Um exemplo importante é o 5-fluorouacil que é um antimetabólito que atua como inibidor competitivo, é amplamente utilizado em tratamento de doenças como câncer de mama e linfoma de Hodgkin, já o 2-Deutério-3-fluoro-alanina (DFA) que pertence a um número de antibióticos ativos na parede celular possuindo uma atividade celular pronunciada contra praticamente todos os microorganismos conhecidos por ser patogênico no homem. Evidencia-se a triancinolona que é uma substância farmacologicamente ativa com corticosteroides fluorados, possui uma ação marcadamente mais forte que a cortisona no tratamento da artrite reumática (Figura 7).



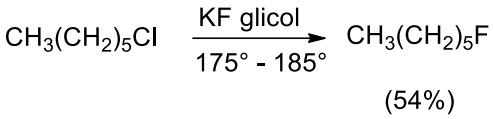
5-fluorouracil 2-Deuterio-3-Fluoro-d-alanina Triancinolona

Figura 7: Compostos relevantes com baixo teor de Flúor

Utilização de Fluoretos de Metais Alcalinos

Os fluoretos de metais alcalinos são largamente utilizados como fontes de fluoreto para empregar transferência nucleofílica de flúor. A odem de reatividade dos reagentes de metais alcalinos é dada por : CsF > RbF > KF >> NaF > LiF.[3,4] Dentre as fontes de flúor utilizadas que são derivados de metais alcalinos destaca-se o fluoreto de potássio, por ser um material de fácil obtenção e baixo custo, além de não ser tóxico. O fluoreto de potássio é muito mais reativo que o flureto de sódio e ao mesmo tempo é menos hidroscópico que fluoreto de césio, a medida que aumenta o raio do metal alcalino, a higroscopicidade também é elevada, em virtude da maior distância existente entre os íons, o que torna F^- mais instável. Devido a estas características apresentadas, corroboram para viabilidade da utilização de KF nas reações de fluoração nucleofílica.[3]

Buscando na literatura, em estudos de décadas anteriores realizados por Gerstenberger e Ha, utilizavam-se solventes hidroxilados como glicóis, expresso no Esquema 10.[4,5]



Esquema 10: Reação de fluoração utilizando glicol como solvente [5]

Todavia, a utilização de glicóis como solventes possui uma limitação, pois a forte solvatação por ligações de hidrogênio diminui nucleofilicidade do fluoreto. Atualmente, dominam na literatura o uso de solventes apróticos polares, assim como dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolana, N-metilpirrolidona (NMP) e dimetilacetamida (DMAc), devido ao fato das ligações de hidrogênio serem abreviadas e a nucleofilicidade do fluoreto é mantida.

Com o aumento do tamanho do átomo do metal alcalino, a energia reticular diminui, aumentando a higroscopicidade e a solubilidade em solventes apróticos apolares. Portanto, o fluoreto de potássio é pouco solúvel nestes solventes, por exemplo a solubilidade de KF em DMSO a 25 °C é 8 mg de fluoreto/100 mg de solvente e estas reações ocorrem de maneira heterogênea. Diversos métodos são empregados para aumentar a solubilidade do fluoreto de potássio, podemos

citar exemplos como complexo catiônico, catálise por transferência de fase, aumento da área superficial do reagente. Dos reagentes utilizados nas reações de fluoração, destaca-se os éteres-de-coroa, assim como 18-coroa-6, embora tóxicos e de alto valor de mercado, são importantes como complexos catiônicos nas reações de fluoração. Exemplificando, o complexo 18-coroa-6 em acetonitrila o cátion do metal alcalino é complexado pelos oxigênios do ligante, permitindo a transferência do fluoreto em solução. O fluoreto que não foi solvatado é denominado *naked fluoride*, em português fluoreto exposto. Este complexo também tem papel de agir como base ou nucleófilo.[3]

A catálise por transferência de fase é um meio que auxilia a transferência do fluoreto em solventes apróticos polares. O cátion do catalisador é solúvel no solvente orgânico e captura o fluoreto da superfície do sólido insolúvel (KF), facilitando a reação homogênea.[3]

Em sais de metais alcalinos, são preferencialmente utilizados solventes polares apróticos para o deslocamento nucleofílico, tais como acetonitrila e dimetilformamida (DMF), nestes solventes, a nucleofilicidade dos ânions é aumentada por solvatação seletiva do cátion, já nos solventes próticos, a nucleofilicidade do ânion é reduzida pela interação parcial com a carga positivas de solventes próticos.[6]

A Importância da Fluoração dos Compostos Orgânicos

A fluoração de compostos alifáticos vem apresentando avanços expressivos nos últimos 15 anos. Em 2014, na indústria farmacêutica, estimou-se cerca de 200 fármacos fluorados no mercado[7], atualmente, com diversos lançamentos anuais, acredita-se que o número de fármacos fluorados encontrados ultrapasse os valores estimados naquele ano. Esta estatística revela que 20% dos fármacos são fluorados.[8,9] Medicamentos utilizando moléculas fluoradas já podem ser encontradas em diversas classes de compostos como as estatinas, antiácidos, antidepressivos, antibióticos, anti- inflamatórios, antipsicóticos dentre outros. Mais recentemente, podemos destacar o crescimento na área de aromatizantes, fragrâncias e feromônios.[10] Tais aplicações da fluoração, vem despertando interesse de pesquisadores mundialmente. Em particular, podemos destacar métodos catalíticos, que

buscam aplicações utilizando a perspectivada química verde, os catalisadores são aprimorados para aumentar a disponibilidade do F^-, utilizando condições mais amenas para condução das reações, com fontes mais seguras e econômicas.[11] Dentre os fluoretos alifáticos podemos citar os fluoretos de alquila primários e secundários, nos quais estão sendo requisitados nas sínteses de fluoração recentemente (Figura 8). Estes compostos são considerados interessantes na área da fluoração, justamente pela dificuldade de encontrá-los na literatura, o que demonstra a importância destes para a pesquisa.

Fluoreto de alquila primário **Fluoreto de alquila secundário**

Figura 8: Compostos de interesse na fluoração nucleofílica.

O emprego da fluoração na área farmacêutica merece destaque com exemplos de fármacos aprovados pela FDA (*Food and Drugs Administration*) nos últimos anos (Figura 9): Belzutifan (R), utilizado no tratamento de carcinomas de células renais, e a Lenacapavir (R), empregado para tratar HIV em adultos que não tiveram sucesso com outros tratamentos disponíveis.[13,14]

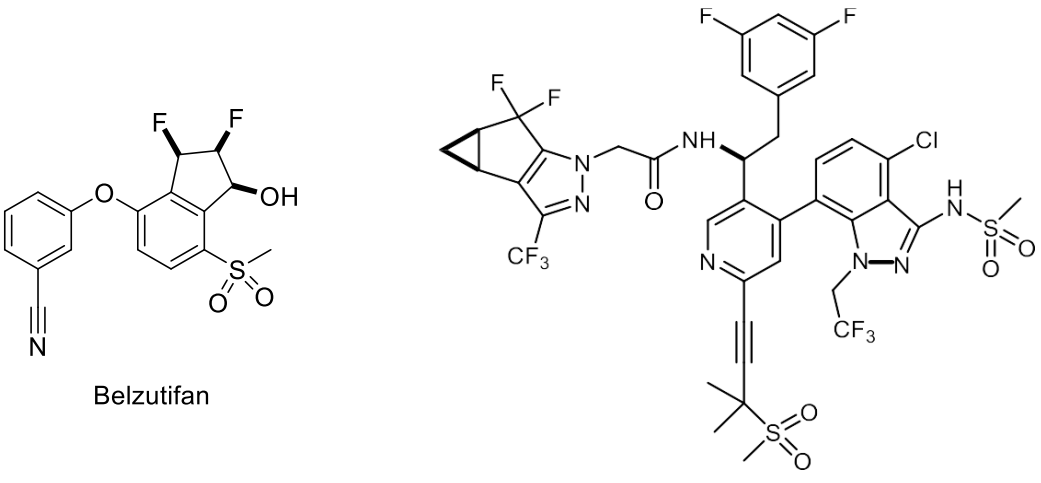
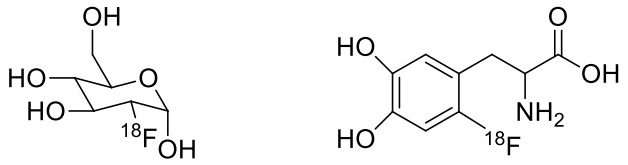


Figura 9: Exemplo de fármacos fluorados.

Podemos destacar a tomografia com emissão de pósitrons, mais conhecida como *positron emission tomography* (PET oncológico), onde é injetado no sangue do paciente o 18F-fluordeoxiglicose (F18-FDG), um análogo da glicose, onde é realizado o transporte para dentro das células pelo mesmo transportador, na membrana celular do açúcar, entretanto, dentro da célula ele não é totalmente metabolizado, mas é transformado em uma forma que é conservada (fixada) no interior da célula[13,14] e dentro desta, ocorre a fosforilação pela hexoquinase para ^{18}F-FDG-6-fosfato[14]. Adiante, ela não pode seguir no caminho metabólico da glicose, porém encontra-se retida dentro da célula, na proporção semelhante que a taxa glicolítica da mesma. Uma das principais características das células malígnas é o alto metabolismo da glicose, portanto esse recurso é capaz de detectar células com alto consumo de glicose e que contenham muitos transportadores de membrana, como acontece nas células dos tumores malignos.[13,14] Este exame tem a habilidade de distinguir as massas benignas de malignas, em órgãos como pulmão, cólon, mama, linfomas e outras neoplasias, e na detecção de metástases.[13] Já o PET cardíaco o FDG-F18 é utilizado na detecção de isquemias, fibroses, porém possui a desvantagem do alto custo em relação a outros exames que possuem a mesma função.[14]

Outra molécula fluorada destacada nos exames de tomografia com emissão de pósitrons é a fluorodopa 3,4-dihidroxi-6-[^{18}F]fluoro-L-fenilalanina (6-[^{18}F]FDOPA), um aminoácido neurotraçador muito utilizado nos PET cerebrais, auxiliando na detecção de doenças neuropsiquiátricas assim como Parkison, Esquizofrenia, distúrbios do movimento e malignidades cerebrais (Figura 10). Atualmente, o 6-(^{18}F-DOPA) exibiu resultados positivos em diagnósticos de outras doenças malignas, como tumores neuroendócrinos, feocromocitomas que são tumores secretores de hormônio ou tumores pancreáticos adenocarcinoma. Diversas aplicações clínicas deste traçador tem despertado interesse no desenvolvimento de novos métodos e aperfeiçoado para sua radiossíntese. O processo de fluoração nucleofílica utilizando o F-18 sem adição de portador tem ganhado notoriedade nos últimos anos, devido às altas atividades molares obtidas, quando comparadas com os demais métodos, todavia, os rendimentos radioquímicos tem se apresentado baixos, entre 17% à 30%. Este estudo gerou um avanço de diversos processos nucleofílicos sintéticos, com finalidade de

obtenção do produto com atividade molar, rendimento radioquímico e pureza enantiomérica adequada para estudos da tomogafia com emissão de pósitrons em humanos.[16] O F-18 tem muitas características desejáveis: mínimo efeito estérico, possui ligação ao carbono desejável, taxa de decaimento e propriedades adequedas (1/2 110 min), baixa energia de pósitrons e facilidade de produção.[15]



F-18-FDG **F-18DOPA**

Figura 10: Moléculas de F-18 utilizadas na tomografia de emissão de pósitrons

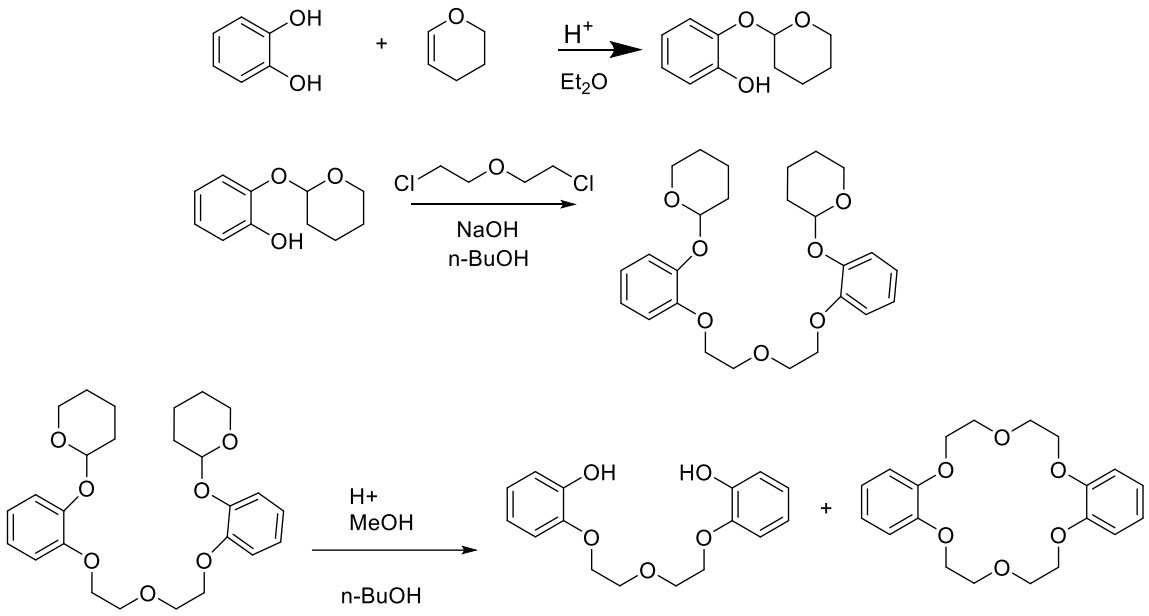
Para que haja um grande desenvolvimento de diferentes fármacos fluorados, é necessário um avanço em metodologias sintéticas de reações de fluoração. A grande motivação, especialmente em casos de fluorados alifáticos, é a utilização de reagentes baratos e largamente disponíveis, como fluoreto de potássio. A grande desvantagem da utilização deste é a baixa solubilidade em solventes polares próticos e a possível ocorrência de reações E2 paralelas.

Avanço da Fluoração ao Longo dos Anos

- **Início da Utilização do Éter-de-Coroa**

A descoberta do éter-de-coroa ocorreu em uma tentativa de síntese do bisfenol pelo cientista Pedersen, a reação do catecol ($C_6H_6O_2$) incompletamente protegido deu origem a um material fibroso branco no qual nomeou de dibenzo-18-coroa-6 (Esquema 11). O que justifica a origem do nome é o fato de dibenzo descrever a não substituição etil-enoxi, 18 é o número total de átomos na “coroa” do anel para o nome da classe e 6 é o número de heteroátomos na estrutura. A denominação “coroa” surge do aparecimento dos modelos moleculares de

preenchimento de espaço e da capacidade desses compostos coroar cátions por complexação.[17,18]



Esquema 11: Síntese do primeiro éter-de-coroa[7]

Os éteres-de-coroa, se ligam fortemente com determinados cátions, complexando-os. Os átomos de oxigênio se encontram em posições estratégicas para se coordenarem com o cátion no meio do anel, enquanto que o exterior do anel é hidrofóbico. Os cátions resultantes frequentemente formam sais que são solúveis em solventes não polares, contudo são importantes em catálise de transferência de fase. A seletividade do éter-de-coroa para um determinado cátion, varia de acordo com a complementaridade de tamanho da cavidade e do diâmetro do cátion. O 18-coroa-6 possui afinidade com os íons K^+, 15-coroa-5 tem afinidade com o Na^+, 12-coroa-4 tem afinidade com o Li^+. A afinidade do éter 18-coroa-6 contribui diretamente com sua toxicidade.

O éter 18-coroa-6 denomina-se hexaoxaciclooctadecano é muito utilizado devida a alta afinidade com o cátion K^+ (Figura 11).[16] Os éteres-de-coroa são caracterizados como poliéteres cíclicos, em suas estruturas estão presentes nos oligômeros de grupo de etilenoxi $(-CH_2CH_2O-)n$. São capazas de formar complexos com cátions sem que haja necessidade de ionização prévia.[17]

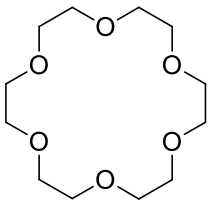
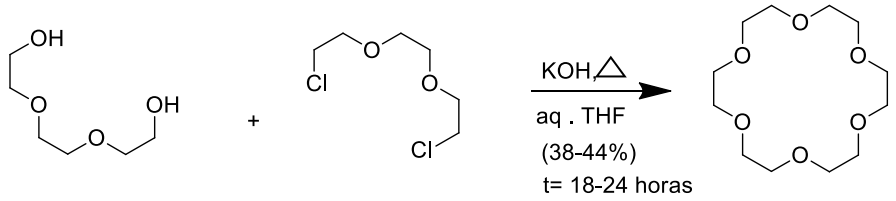


Figura 11: Estrutura química do éter 18-coroa-6.

O éter 18-coroa-6 é preparado por uma síntese modificada de éter de Williamson na presença de um cátion modelador (Esquema 12):



Esquema 12: Reação de trietilenoglicol e dicloreto para obtenção do éter 18-coroa-6.

O éter-de-coroa também pode ser preparado pela oligomerização de óxido de etileno. A purificação é realizada por destilação, onde é possível observar sua tendência ao super resfriamento. Outro método comum de purificação é a recristalização em acetonitrila quente. O material rigorosamente seco por ser feito dissolvendo o composto em THF seguido pela adição de NaK, dando origem a [K(18-coroa-6)]Na um sal alcalino.[14,17]

Pela análise cristalográfica realizada, revela-se uma molécula relativamente plana, mas onde os centros de oxigênios não estão orientados na geometria simétrica idealizada de 6 vezes geralmente mostrada. A molécula sofre mudanças conformacionais significativas após complexação.[17]

Dentre as vantagens da utilização do éter 18-coroa-6 podemos citar que o mesmo se liga a uma diversidade de cátions pequenos, utilizando todos os seis oxigênios como átomos doadores. Entretando, sua maior aplicação laboratorial é sua atuação como catalisador de transferência de fase. Sais que são normalmente insolúveis em solventes orgânicos, se tornam solúveis com a

utilização do éter 18-coroa-6.[17] Como exemplo, podemos citar o fluoreto de potássio (KF), muito utilizado nas reações de fluoração nucleofílica, onde o éter-de-coroa atua na contenção dos íons potássio e o flureto se torna livre para reagir. Contudo, várias reações de substituição nucleofílica são aceleradas pela presença do 18-coroa-6, que suprime o emparelhamento iônico, os ânions assim, se tornam nucleófilos nus. Outro exemplo no qual podemos citar é o permanganato de potássio que se dissolve em benzeno na presença de 18-coroa-6, denominado benzeno roxo, que pode ser usado para oxidação de compostos orgânicos.[17,18]

Outra aplicação importante ocorreu em 1983, o primeiro sal [Cs(18-coroa-6)2]$^{+.e^-}$ de eletrídeo foi examinado com cristalografia de raios-X. Este sal, altamente sensível ao ar e a umidade tem uma estrutura molecular sanduíche, onde o elétron está preso dentro das cavidades de rede quase esféricas. No entanto, a menor distância elétron-elétron é muito longa (8,68 Å) para tornar este material um condutor de eletricidade.[17]

Na década de setenta, os cientistas Liotta e Harris apresentaram que o éter 18-coroa-6 é capaz de solucionar e ativar o KF para reações de fluoração de haletos de alquila. Porém, na prática, já foi provado[19] que a utilização deste sem a presença de um álcool como co-catalisador, não possui bons rendimentos. Além de ocorrerem de forma lenta, estas reações formavam uma quantidade substancial de subproduto, como o de eliminação, o que não é desejável.[19]

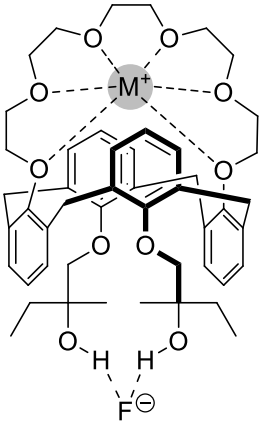
Os sais inorgânicos utilizados nas reações de fluoração nucleofílica se apresentam insolúveis em solventes orgânicos. Devido aos estudos realizados por Liotta e Harris, o íon fluoreto foi denominado“íon nu”, devido à forte interação entre o éter-de-coroa e o íon potássio, assim, o íon fluoreto se torna livre para reagir. No entanto, os estudos teóricos apontam que a interação do KF e o éter-de-coroa ocorre via pares de elétrons não-ligantes e o anel de éter-de-coroa desempenha um papel importante na seletividade de S_N2 e E2.[19]. Na última década os estudos relacionados a fluoração tinham intuito de encontrar catalisadores baseados em macrociclos para sais como o KF e CsF. Os éter-de-coroa atuam na catálise de transferência de fase, auxiliando na ativação e na solubilização destas reações, como por exemplo o éter 18-coroa-6 desempenha

papel importante quando se utiliza KF, auxiliando na solubilização e ativação da reação S_N2.[19]

O estudo realizado por Jadhav e colaboradores projetaram um novo modelo baseado na combinação de calix[4]areno com éter-de-coroa e um diol volumoso com capacidade de solubilizar o CsF em reações de fluoração nucleofílica. Este mesmo estudo relata que a utilização de pentaetilenoglicol para fluoração de mesilatos e haletos de alquila utilizando CsF demonstrou ser seletivo, formado apenas traços do produto de E2.[19]

Dentre os catalisadores de transferência de fases mais eficientes para ativação de KF o [2.2.2] Criptante vem se destacando. A reação de obtenção de 2-^{18}F-fluoro-2desoxi-Dglicose utilizando este catalisador, no tempo de 30 minutos demonstrou-se muito rápida, no entanto utilizando o reagente iododecano houve formação substancial de produto E2. Kim e colaboradores utilizou [2.2.2] Cripitante para fluoração de um mesilato de alquila primário com KF, a reação ocorreu de maneira rápida, todavia, formou-se 11% de produto E2. A vantagem deste catalisador em relação ao 18-coroa-6 é a etapa de solubilização.[19]

Kim e colaboradores desenvolveram um estudo a respeito do BAACA que é um catalisador que envolve macrociclos combinados com calix[4]areno e grupos hidroxilas, esta estrutura se demonstrou muito efetiva porém ela possui a restrição de ser utilizada apenas com CsF.[19] Podemos obersar este exemplo na figura abaixo (Figura 12):



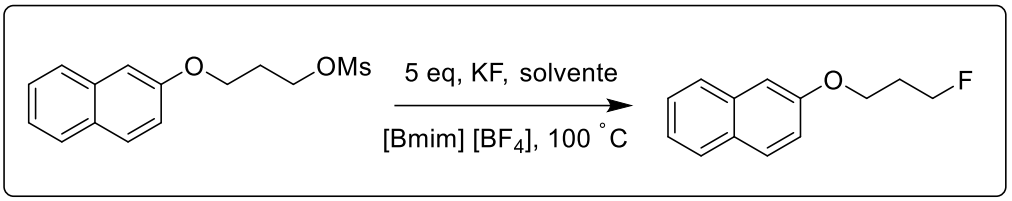
BACCA

Figura 12: Conceito de bis-terc-alcool funcionalizado coroa-6-calix[4]areno (BACCA)

- **Utilização de Álcoois como Co-catalisadores**

Após duas décadas da apresentação do éter-de-coroa, destaca-se o início de um novo paradigma que foi emergido para controle de reações S_N2, levando avanço na metodologia de fluoração nucleofílica por meio do uso da ligação de hidrogênio. Yonezawa e colaboradores, davam os primeiros passos a respeito dos estudos do efeito da ligação de hidrogênio na reatividade do flúor e focado em complexos de tetrabutilamônio com álcoois. Esta pesquisa inseriu um modelo de reação S_N2 que demonstrou que a taxa de fluoração de brometos de alquila ia aumentando de acordo com tamanho do doador de ligação de hidrogênio (*t*-BuOH >> *i*-PrOH > H_2O).[20] Portanto, quando o álcool interage com o flureto no éter-de-coroa, se este é volumoso como o *terc*-butanol, ele evitará que outros álcoois se agreguem. Todavia, a água apresenta o efeito contrário ao *terc*-butanol, pois ao utilizarmos a água em acetonitrila, formará agregados pois a molécula de água solvatará o fluoreto. Os álcoois volumosos possuem a capacidade de controlar o número de ligações de hidrogênio através dos seus substituintes. É ideal o monitoramento do número de ligações de hidrogênio para que o flureto não seja altamente solvatado, aumentando a barreira cinética da reação.

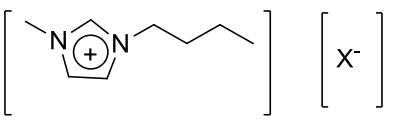
Após quase 10 anos o fluoreto de potássio foi empregado com sucesso como fonte de flúor atuando na conversão de mesilatos de alquila em fluoretos de alquila utilizando quantidades estequiométricas de líquido iônico ([bmim][BF_4]) em acetonitrila a temperaturas elevadas (100°C) (Esquema 13):



KNu	Solvente	Rendimento
KF	HO(CH2CH2O)2-3CH2CH2OH	92-93%
	MeO(CH2CH2O)2CH2CH2OMe	0%
	terc-butanol ou álcool *terc*-amílico	0%
KCl, KBr, KI KCN, KOAc, KSCN	HO(CH2CH2O)3CH2CH2OH	89%-99%

Esquema 13: Conversão de mesilatos de alquila em fluoretos de alquila utilizando KF como fonte de flúor utilizando tri e tetra-etilenoglicol como solvente em reações com modelo S_N2[21]

Como já mencionado[21], os líquidos iônicos como [bmim][X^-] demonstrado na Figura 13, são muito utilizados na síntese de fluoroalcanos a partir do mesilato de alquila ou haleto de alquila por uma reação de substituição nucleofílica utilizando KF. Este método apresentado é altamente eficiente e os líquidos iônicos desempenham um papel importante no aumento significativo da reatividade do KF, além de reduzir a formação de subproduto, por exemplo alcenos e álcoois.[21]



[bmim] [x] (X= BF_4,PF_6,SbF_6, OT_f, NTF_2)

Figura 13: Líquidos Iônicos.

Kim e co-autores destacam no estudo de 2019, o uso do catalisador de transferência de fase BTC5A (Figura 14a), que é um éter-de-coroa combinado com calix[4]areno com grupos hidroxilas, possuindo a capacidade de fluorar mesilatos de alquila em poucas horas utilizando o fluoreto de potássio como fonte de flúor.[22]

Os estudos teóricos têm se apresentado muito confiáveis auxiliando a parte experimental, podemos destacar a projeção de novos catalisadores de transferência de fase como o tiouréia éter-de-coroa[23,24] (TCEbut, Figura 14b) um composto meso, no qual também pode ser utilizado em sínteses de fluoração nucleofílica de mesilatos de alquila com KF.

Esses catalisadores derivados de éter-de-coroa, como BTC5A e TCEbut, que são capazes de realizar ligação de hidrogênio com o íon fluoreto, são muito relevantes para tais transformações envolvendo o KF como fonte de flúor[23]. No entanto, como estas estruturas são complexas, então foi discutido a utilização de espécies que fossem menos complexas envolvendo a interação entre éter-de-coroa e álcoois e que fossem altamente eficientes.[24,25] Em um primeiro momento, foi utilizado a combinação éter-de-coroa com quantidades estequiométricas de *t*-butanol, atingindo resultados satisfatórios acelerando a taxa de reação de fluoração nucleofílica utilizando KF.[24]

Em 2020, Pliego e sua equipe desenvolveram uma estratégia promissora para obtenção de fluoretos de alquila implementando a combinação éter 18-coroa-6 e um diol volumoso (BDMB= 1,4-bis-2-(hidroxi-2-propil)benzeno) (Figura 14c). As melhores condições deste estudo utilizou 3 mmol brometo de alquila, KF como fonte de flúor em solvente acetonitrila, obtendo rendimento de 46% em 24 horas de reação e apenas traços de produto de eliminação.[24]

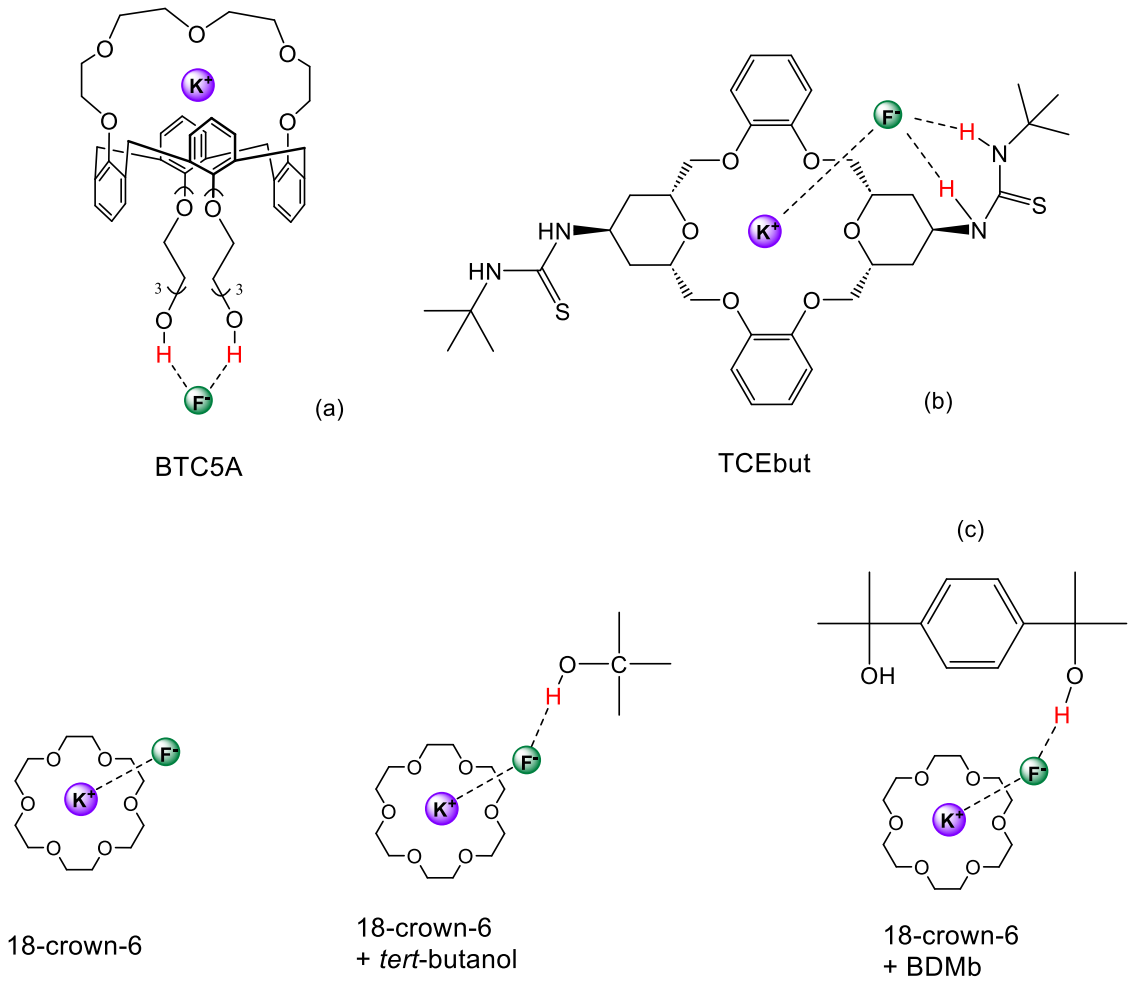


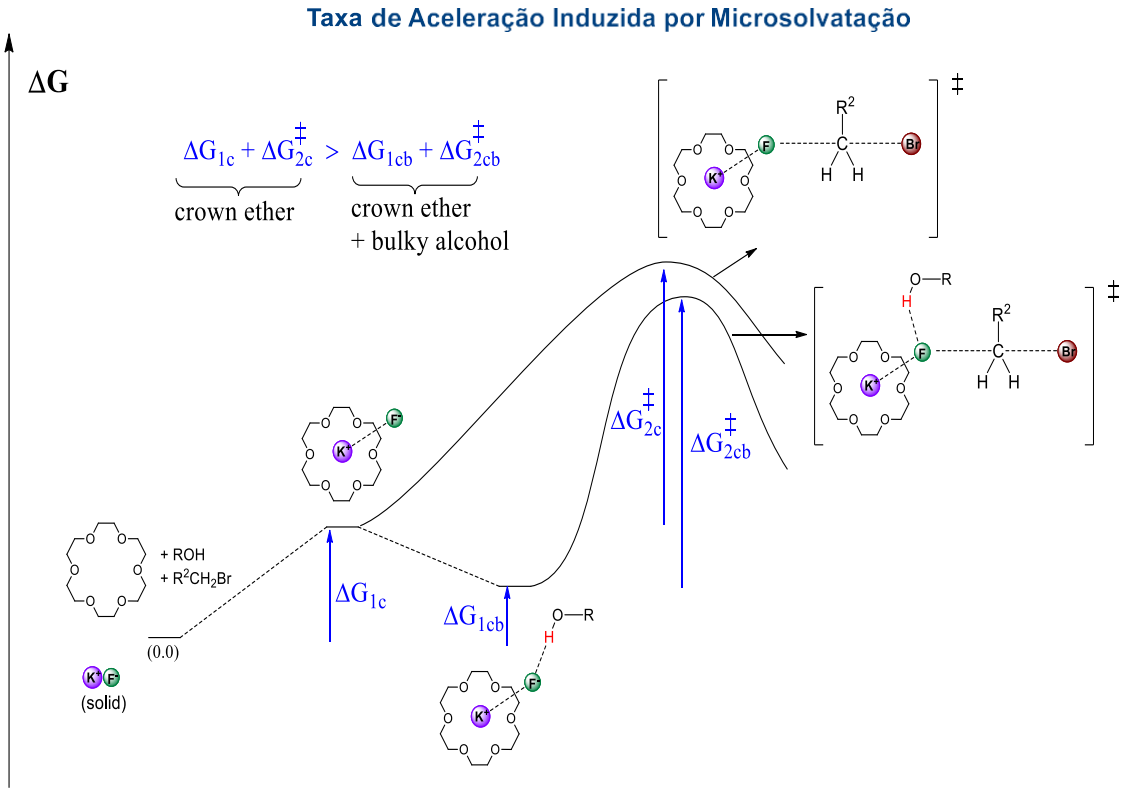
Figura 13: Solubilização de KF para fluoração usando a combinação de éter-de-coroa e ligação de hidrogênio.[24,26]

Os estudos teóricos auxiliam os estudos experimentais, portanto, a química teórica computacional auxilia a química orgânica sintética. Com base nesta abordagem, Pliego e colaboradores em 2023 demonstrou parâmetros que auxiliam o entendimento desta reação promovida por éter-de-coroa.[26] Considera-se duas etapas, uma de solubilização de KF e a outra de ativação da reação S_N2. No Esquema 14 é possível observar que o valor de ΔG1c representa a solubilização de KF e ΔG2c representa a ativação da reação S_N2. Contudo, é possível verificar uma pequena parcela de par de íons KF complexado com 18-coroa-6 que estão presentes na fase solução, demonstrando que a solubilidade de KF utilizando éter-de-coroa não foi completa e ΔG1C assume um valor positivo. Já na etapa de ativação da reação S_N2 representada por ΔG2C, a cinética é dada por $\Delta Gc = \Delta G1C + \Delta G2C$, assumindo um valor estimado de 30,1

kcal.mol^{-1}, em uma reação de fluoração, utilizando brometo de alquila primário em acetonitrila.[25]

Analisando no Esquema 14, quando é adicionado uma quantidade estequiométrica de *t*-butanol (TBOH), forma-se o complexo KF(18-coroa-6)(TBOH) aumentando a solubilidade de KF, assim ΔG1cb será menor que ΔG1c. No entanto, na etapa de ativação, o ΔG tem o valor aumentado, assim, o valor de ΔG2cb será maior que ΔG2c. Todavia, o ΔG geral dado por ΔGcb = ΔG1cb + ΔG2cb é diminuído devido a combinação éter-de-coroa e álcool volumoso. Neste experimento acima, os valores de ΔGcb quando utilizamos *t*-butanol e BDMB são 28,6 kcal.mol^{-1} e 28,1 kcal.mol^{-1} respectivamente.[26]

Pliego e seus colaboradores concluiram que através do Esquema 14, é possível elucidar como produzir um aumento na taxa de aceleração, utilizando um álcool com alta interação com o íon flúor, onde o valor de ΔG1cb é próximo de zero, produzindo um efeito máximo. No entanto, álcoois com interação maior podem sofrer o efeito oposto, uma vez que o complexo é totalmente solubilizado uma interação mais forte deve produzir um aumento no ΔG2cb**,** retardando reação. Por isso, usamos este modelo para escolher um álcool volumoso mais eficaz.[26]



Esquema 14: Perfil de energia livre para o efeito de éter-de-coroa e do éter-de-coroa combinado com álcool volumoso para fluoração nucleofílica com KF.[24,26]

Para projetarmos um álcool volumoso com alta interação com o íon fluoreto, pensamos em derivados de *t*-butanol, em razão do seu volume e com a utilização deste, a solubilização de KF é aumentada, pois há formação de complexo estável KF(18-coroa-6)(TBOH). É possível visualizar na Figura 15, onde foram ponderadas as estruturas de *t*-butanol (TBOH), 1,1,1-trifluoro-2-metil-2-propanol (TBOHF3), 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metil-2-propanol (TBOHF6), 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluorometil)-2-propanol (TBOHF9).[26] Esses álcoois foram investigados por meio de cálculos teóricos por colaboradores e os que apresentaram ΔG_{1cb} próximo de zero, foram testados experimentalmente.[26]

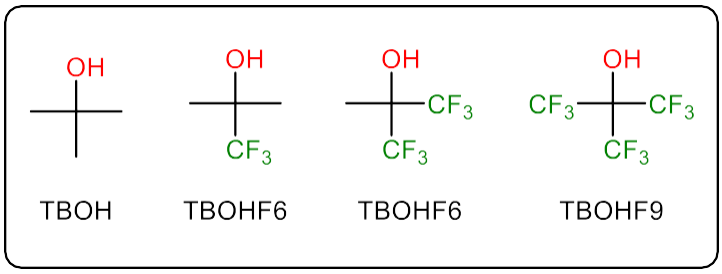


Figura 15: Álcoois volumosos investigados por cálculos teóricos.

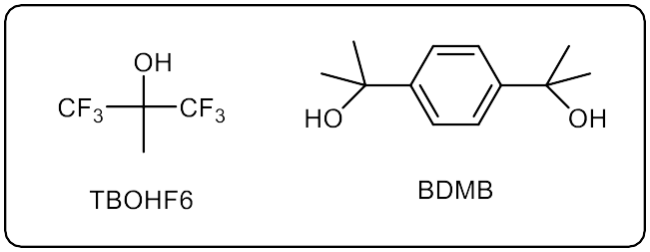
OBJETIVOS

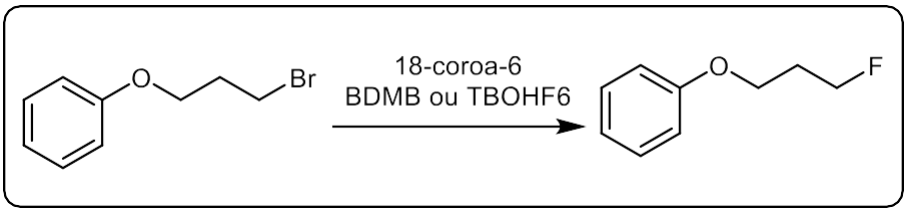
Objetivos Gerais

A síntese para obtenção de compostos fluorados demonstra relevância nos últimos 20 anos. Diversos avanços podem ser citadas, como a tomografia de emissão de pósitrons, na indústria farmacêutica com mais de 200 fármacos fluorados no mercado, agroquímicos, materiais de alta performance dentre outras aplicações, gerando um vasto interesse na química orgânica sintética. Na fluoração nucleofílica, dentre a gama de reagentes disponíveis no mercado, como fonte de flúor, considera-se viável a utilização de fluoreto de potássio, por ser mais reativo que fluoreto de sódio e menos higroscópico que fluoreto de césio. A estratégia para realização de uma fluoração alifática com fluoreto de potássio seria recorrer a uma catálise, via controle de forças intermoleculares. Em estudos recentes, foi possível demonstrar por meio de cálculos teóricos e de experimentos, que o uso combinado de éter-de-coroa com dióis volumosos leva a um ambiente nanoestruturado capaz de solubilizar e ativar a reação S_N2 envolvendo KF. Tendo como base este estudo, que foi uma prova de conceito, o objetivo deste trabalho é aplicar metodologias sintéticas, associando o estudo teórico ao experimental para reações de fluoração nucleofílica pesquisando a influência de um diol volumoso o BDMB e um álcool fluorado o TBOHF6 como descrito no Esquema 15.

Objetivos Específicos

- Analisar qual álcool é mais efetivo para fluoração, o BDMB ou $TBOHF_6$;
- Realizar comparação entre o estudo teórico e experimental;
- Realizar reações mais seletivas, com mínima formação de subproduto.





Esquema 15: Esquema reacional da reação de substituição nucleofílica com fluoreto com um brometo de alquila usando o KF, éter-de-coroa, álcool volumoso em acetonitrila.

PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Os experimentos foram conduzidos da seguinte forma: sistema de refluxo utilizando 1 mmol 3-bromopropoxibenzeno, 2 mmol fluoreto de potássio, 1 mmol de éter-de-coroa, juntamente com diol volumoso BDMB ou o álcool fluorado $TBOHF_6$, em um tempo entre 24 e 48 horas, de acordo com as condições descritas pela Tabela 1. Todos os reagentes citados são comerciais. No entanto, o reagente 3-bromopropoxibenzeno passou por um processo de cromatografia *flash*, pois havia impurezas presentes no reagente. Os experimentos foram realizados utilizando 4 mL de acetonitrila como solvente, exceto o último

experimento que foi realizado em tolueno. Para caracterização, destas moléculas fluoradas obtidas por meio desta síntese, os espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro de 600 MHz, usando clorofórmio deuterado como solvente e tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Todos os brutos reacionais passaram por processo de purificação utilizando cromatográfica *flash* para retirada de impurezas e do éter-de-coroa, minimizando as interferências para identificação do composto desejado. O eluente escolhido foi hexano e acetato de etila na proporção de 95:5, respectivamente. Em seguida, a mistura reacional foi levada para o rotaevaporador para a remoção do solvente, resultando em um óleo viscoso de cor levemente amarelado. O produto é uma mistura de 3-bromopropoxibenzeno e 3- fluoropropoxibenzeno.

Cálculos Teóricos

Os cálculos teóricos presentes neste trabalho foram realizados pelo Professor Josefredo Pliego e equipe e todos os cálculos foram feitos com o programa Orca 5 [24,26], onde foi possível obter o perfil de energia livre. Uma análise microcinética detalhada também foi feita para equações 5 usando o programa Kintecus.[26]

Pliego e colaboradores calcularam o perfil de energia livre para formação dos complexos quando se utiliza TBOH, TBOHF3, TBOHF6, TBOHF9 respectivamente, como está presente no Esquema 12.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Podemos noticiar, que a solubilização de KF por 18-coroa-6 possui uma energia livre positiva, cujo o valor é de 7,7 kcal.mol.[26] Essa energia livre, pode ser utilizada, estimando o valor de KF(18-coroa-6) em fase solução via equação de equilíbrio presente na Equação 1.[26]

$$\frac{[KF(18C6)]}{[18C6]} = e^{-\triangle G1C/RT} = 2{,}3 \times 10^{-6}$$

Equação 1: Equação de Equilíbrio.

Foi estimado o valor da [KF(18C6)] = de 5,7x10^{-7} mol L^{-1} em 25°C , tendo como base a concentração de 0,25 mol L^{-1} do 18-coroa-6.[26] Esta concentração é muito pequena e o complexo KF(18-coroa-6) forma dímeros na fase solução levando a um aumento substancial na solubilização de KF. A reatividade pode ser determinada pela concentração deste complexo. Podemos observar também que a baixa concentração de KF(18-coroa-6) é compatível com a baixa cinética para uma reação de fluoração nucleofílica de um brometo de alquila primário com 18-coroa-6 em solução em acetonitrila.[24,26]

Com a adição de *t*-butanol, o Δ**G1cb** foi calculado 6,0 kcal.mol^{-1}, aumentando a solubilização de KF. Na presença de algum álcool volumoso TBOHFn, a equação de solubilização torna-se (Equação 2):

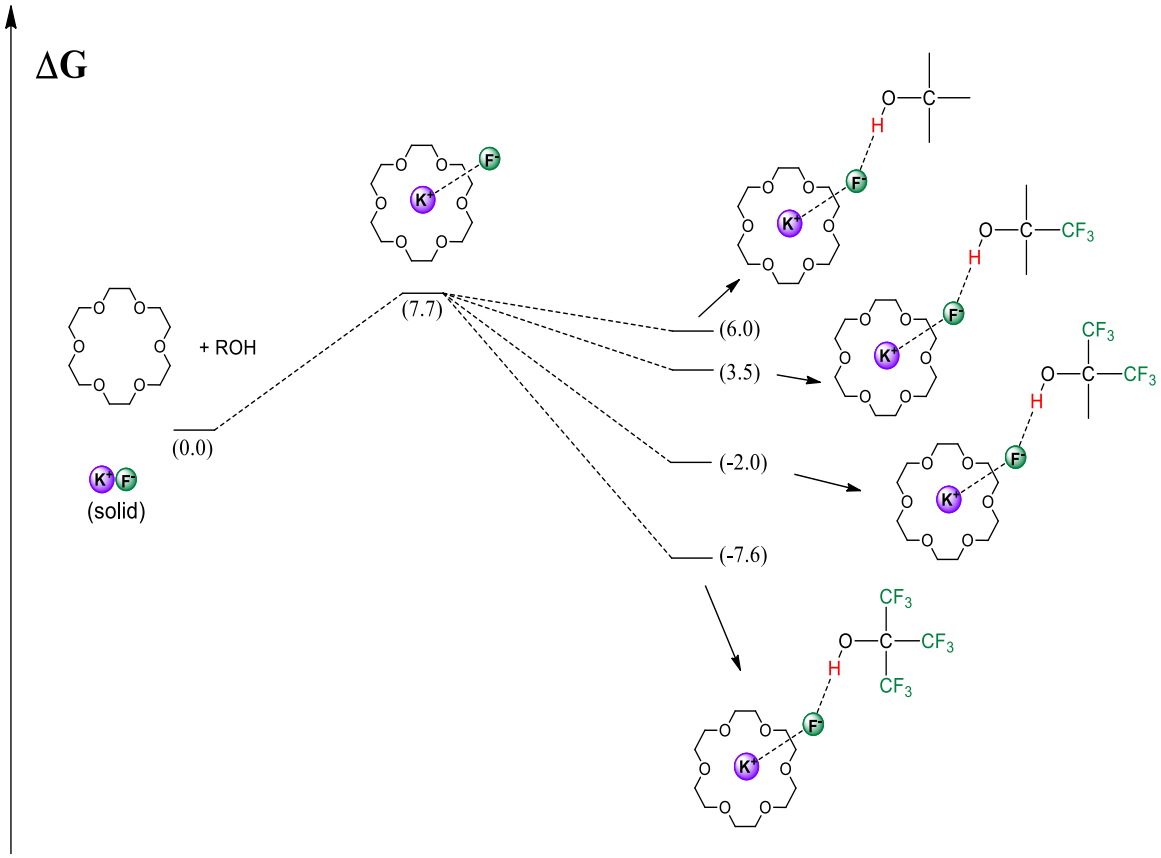
$$\frac{[KF(18C6)(TBOHFn)]}{[18C6][TBOHFn]} = e^{-\Delta G1cb/RT}$$

Equação 2: Equação de solubilização

Como consequência, a concentração de KF(18-coroa-6)(TBOHFn) depende da linearidade e da concentração do álcool TBOHFn. Isso auxilia na explicação da dependência linear experimentalmente observada da cinética na concentração de álcool volumoso.

Analisando o Esquema 16, podemos observar que, ao utilizarmos apenas éter-de-coroa, a energia livre é positiva, mas quando utilizamos o álcool trifluorado (TBOHF3), o ΔG1cb assume o valor de 3,5 kcal.mol^{-1}, sendo mais efetivo para uma reação S_N2 quando comparado ao *terc*-butanol que possui o valor de ΔG1cb= 6,0 kcal.mol^{-1}. Quando se utiliza o álcool hexafluorado, o resultado se apresenta mais promissor, com ΔG1cb = - 2 kcal.mol^{-1}**.** Já a utilização do álcool com nove átomos de flúor (TBOHF9),com o valor de ΔG1cb é de - 7 kcal.mol^{-1}, possui o efeito inverso, pois forma um complexo bem estável, com uma alta solubilização fazendo com que a interação com o íon fluoreto seja muito expressiva e provocando um aumento substancial de ΔG2cb. Baseado

nestes fundamentos, podemos considerar que o álcool hexafluorado (TBOHF6) é possivelmente o mais efetivo para produzir um maior efeito de taxa de aceleração nesta reação considerando que ΔG1cb é mais próximo de zero.



Esquema 16: Perfil de energia livre para a solubilização de KF usando 18-coroa-6 e diferentes álcoois fluorados, utilizando acetonitrila como solvente.[25]

Obedecendo a Equação 2, colaboradores calcularam o ΔG1cb para estimar a concentração do complexo KF(18-coroa-6)(TBOHF6). Considerando que a concentração inicial de [18C6] em acetonitrila é 0,25 mol.L^{-1} e a [TBOHF6] = 0,25 mol.L^{-1}. Para a solubilização do excesso de KF consideramos que o complexo [KF(18C6)(TBOH6)] tem a concentração de 0,17 mol.L^{-1}. Se a concentração total de TBOHF6 é aumentada para 0,75 mol L^{-1}, vai resultar que a [KF(18C6)(TBOHF6)] será de 0,23 mol.L^{-1}. Como podemos observar, por meio dos cálculos teóricos, é possível prever que o TBOHF6 tem um grande efeito na concentração do complexo de KF com o éter-de-coroa sem a ocorrência de

dimerização. Como consequência, espera-se um aumento considerável na reatividade, embora o complexo KF(18C6)(TBOHF6) deve ser menos reativo que KF(18C6).

Podemos observar na Figura 16 que, aumentando o número de átomos de flúor no álcool aumenta o comprimento da ligação O-H e diminui a distância F-H. Em situações quando se utiliza o TBOH e o TBOHF3, o hidrogênio do grupo hidroxila, permanece próximos ao átomo de oxigênio. No entanto, no caso de TBOHF6, as distâncias indicam que o hidrogênio está praticamente no meio entre os átomos de oxigênio e flúor, com R(O-H) = 1,174 Å e R(F-H) = 1,191Å. No exemplo da espécie de TBOHF9, o próton é transferido do álcool para o íon fluoreto, formando o HF ligado ao alcóxido correspondente. Assim, esta análise da estrutura também sugere que TBOHF9 não funcionaria para fluoração nucleofílica.[26]

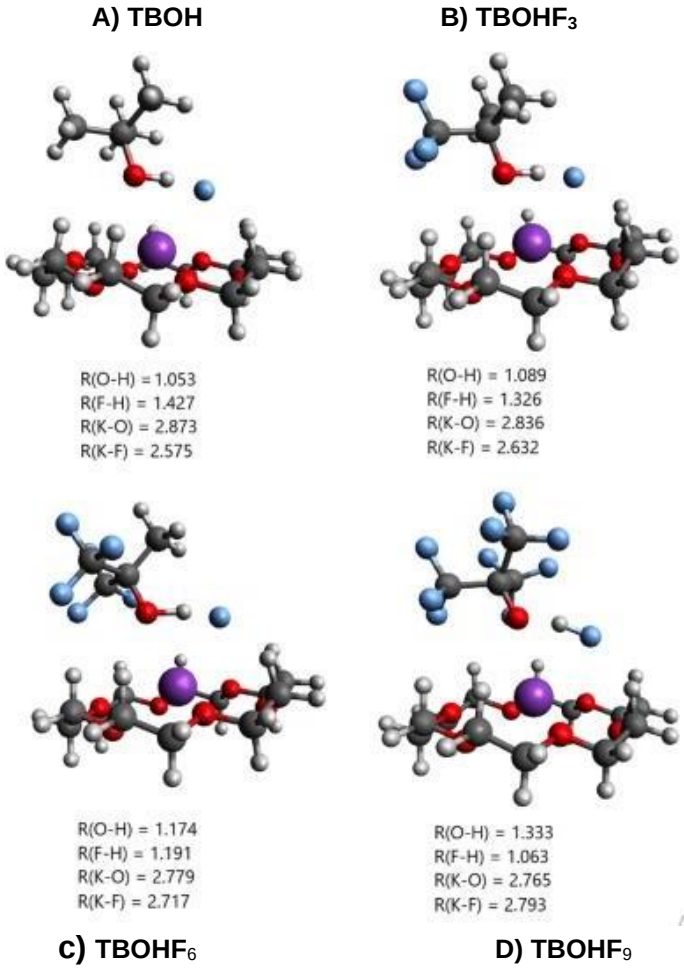


Figura 14: Otimização de estruturas de complexo de KF com 18-coroa-6 e álcool volumoso.

Baseado no presente modelo de reatividade e nos resultados da Figura 16, considerou-se mais pertinente a escolha do álcool hexafluorado (TBOHF6), combinado com 18-coroa-6 para confirmar este efeito de reatividade. Para comparação, nós também testamos o BDMB e incluímos nos resultados prévios.

Os experimentos foram conduzidos de acordo com o trabalho de Silva e seus colaboradores[24,25], onde foi utilizado, 3-bromopropoxibenzeno, uma molécula de baixo peso molecular, que possibilita a fácil identificação no RMN. Ademais, o íon brometo é uma base fraca, o que a torna consequentemente um melhor grupo de saída que o fluoreto. Como fonte de flúor foi escolhido o KF, éter-de-coroa juntamente com o BDMB, o diol volumoso, ou o álcool hexafluorado, como co-catalisadores e auxiliando na contenção dos íons potássio, utilizando acetonitrila ou tolueno que são solventes apróticos, preferencialmente utilizados em reações S_N2. Os experimentos foram feitos como descritos na Tabela 1, mudando o número de equivalentes do diol, utilizando tempo de reação entre 24 a 48 horas.

Na tabela 1, podemos encontrar os respectivos resultados de obtenção 3-fluoropropoxibenzeno. Os rendimentos das moléculas desejadas são calculados de acordo com a integração das áreas dos sinais dos espectros de RMN dos brutos reacionais.

O reagente 3-bromopropoxibenzeno é uma ótima escolha de material de partida em uma reação S_N2 para obtenção de fluoretos primários, fatores como o brometo ser um bom grupo de saída, a rápida identificação no espectro de RMN, a facilidade na realização da síntese sem a necessidade de diversos intermediários de reação, além de resultados recentes muito positivos, justifica a preferência por ele. Outros reagentes, como bromopropano seria inviável devido ao produto fluorado obtido ser um gás, o que se torna mais difícil de isolar o produto para caracterização.

Inicialmente, foi realizado novamente as mesmas condições de síntese já efetivadas pela nossa equipe anteriormente, com intuito de melhorar alguns fatores, como tempo de reação e número de equivalentes, para encontrar a melhor metodologia para obtenção de 3-fluoropropoxibenzeno. Em estudos anteriores realizados pela equipe [24,25], foram feitas algumas condições variando a quantidade de equivalentes do co-catalisador, o BDMB. De maneira sucinta, utilizando 1 mmol do diol volumoso, em 24 horas obteve 22% de rendimento, já

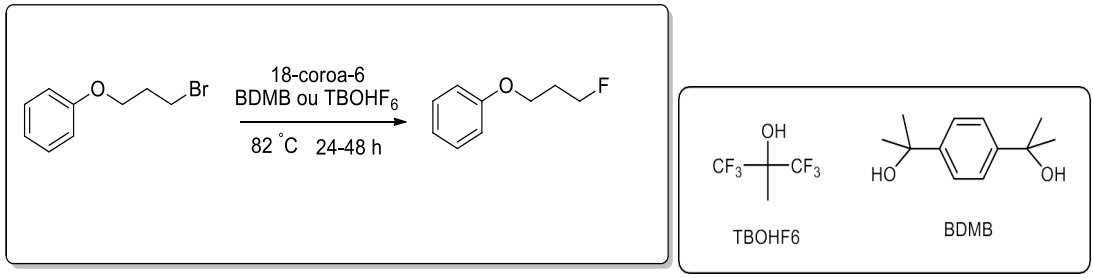
aumentando para 3 mmol do mesmo, obteve maisque o dobro do rendimento, com mínimo de produto de eliminação. Portanto, utilizou-se 1mmol 3-bromopropoxibenzeno, 2 mmol de KF, 3 mmol de BDMB, 1 mmol de éter-de-coroa, 4 mL de acetonitrila como solvente, em 25 horas. O rendimento obtido da conversão foi de 40% (entrada 1), sem produto de eliminação identificado no espectro, demonstrando ser um método seletivo. Comparando com estudo de Silva,[24,25] que obteve um rendimento de 46%, com 3% de produto de eliminação, podemos observar um rendimento aproximado com aquele estudo. Estas mesmas condições foram testadas no período de 48 horas com rendimento de 59% (entrada 2). Dobrando o número de equivalentes para 6 mmol em 24h, o rendimento foi de 58,3% (entrada 3), valor bem aproximado de 3 mmol em 48h.

Fazendo um comparativo entre 3 mmol em 24 horas e 6 mmol em 24 horas é possível verificar um aumento do rendimento da reação dobrando o número de equivalentes. Em pesquisas anteriores, através de estudos teóricos e experimentais, foi possível predizer que a utilização de BDMB, como co-catalisador, aumenta a taxa de reação 18 vezes do que se apenas utilizarmos o éter-de-coroa. A barreira energética de KF-18C6-BDMB é menor se comparada com KF-18C6, isso é atribuído ao diol volumoso que interage com o estado de transição. Isso pode ser explicado, pois o estado de transição de uma reação S_N2 interage fortemente com o diol e o íon fluoreto é complexado pelo éter-de-coroa. O uso do BDMB é indicado, pois dióis com hidroxilas distantes são capazes de interagir de uma forma mais eficaz com o grupo de entrada e de saída. Este trabalho complementa o estudo de Silva e colaboradores[24,25], pois como já é sabido, a velocidade da reação depende tanto da concentração do éter-de-coroa, quanto de BDMB. Nestes experimentos apresentados, foi comprovado que a lei cinética desta reação é respeitada, pois com aumento da concentração e tempo de reação, aumenta a cinética dela, formando mais produtos. O uso de BDMB formando o complexo KF-18C6-BDMB aumenta a solubilização do sal e a energia livre decresce, a formação de duas ligações de hidrogênio, com o íon fluoreto torna a solubilização mais favorável. Outro aspecto importante nestas reações é a alta seletividade observada na catálise KF-18C6-BDMB. Este estudo comprova o conceito da utilização de éter-de-coroa associado ao BDMB.

Pensando em uma escolha que levasse em conta o perfil da energia livre, a solublização de KF, além da estabilização do complexo KF(18-coroa-6)(álcool), o estudo utilizando o TBOHF6, se apresenta mais promissor do que a utilização de BDMB. Este novo sistema catalítico tem se mostrado muito efetivo, devido à forte interação deste álcool com o íon fluoreto, auxiliando tanto na etapa de solubilização e ativação.[26]

Como é possível observar na tabela 3, foi realizado os experimentos variando o número de equivalentes de TBOHF6, ao utilizar 1 mmol de TBOHF6, em 24 horas, é possível identificar um rendimento de 34% (entrada 4) e apenas traços de eliminação. Ao realizar o comparativo com 1 mmol de BDMB podemos observar um rendimento de apenas 22%.

Esse resultado se torna ainda mais expressivo quando aumentamos o número de equivalentes para 3 mmol em 24 horas com temperatura amena de 82 °C, obtendo 80% de 3-fluoro-propoxi-benzeno (entrada 5), tendo um resultado superior se utilizarmos BDMB, com rendimento de 46% nas mesmas condições. Os estudos cinéticos nos auxiliam na escolha do TBOHF6, a catálise via controle de forças intermoleculares se demonstrou efetiva, a interação ótima com o íon fluoreto e a etapa de solubilização tem uma condição ideal, levando a aceleração da reação S_N2 e com alta seletividade. As estruturas químicas dos produtos puderam ser comprovadas pelas análises de seus espectros de RMN, de acordo com as Figuras 17 e 18. Pesquisas recentes[24,25], já haviam utilizado tolueno como solvente nestas mesmas condições descritas acima, utilizando o diol volumoso (BDMB), obtendo resultados não satisfatórios, pois ele forma um complexo pouco reativo. Já a reação utilizando o TBOHF6 e tolueno como solvente, também não obteve resultados positivos, isso pode ser sugerido, devido a formação de complexos maiores KF(18C6)(TBOHF6)2, tornando o mesmo pouco reativo, apresentando apenas 2% de produto fluorado (entrada 6). Devido aos dados experimentais realizados testando outros solventes é possível observar que este Esquema de reação é viável a utiização de acetonitrila



Entrada	TBOHF6 BDMB	Tempo de Reação	Rendimento de Fluoração	Solvente
1	3 mmolBDMB	25 h	40%	acetonitrila
2	3 mmolBDMB	48 h	59%	acetonitrila
3	6 mmolBDMB	24 h	58%	acetonitrila
4	1 mmol TBOHF6	24 h	34%	acetonitrila
5	**3 mmol TBOHF6**	**24 h**	**80%**	**acetonitrila**
6	3 mmol TBOHF6	24 h	2%	tolueno

Tabela 3: Tabela com as respectivas condições e conversões da reação. O melhor resultado destacado em negrito.

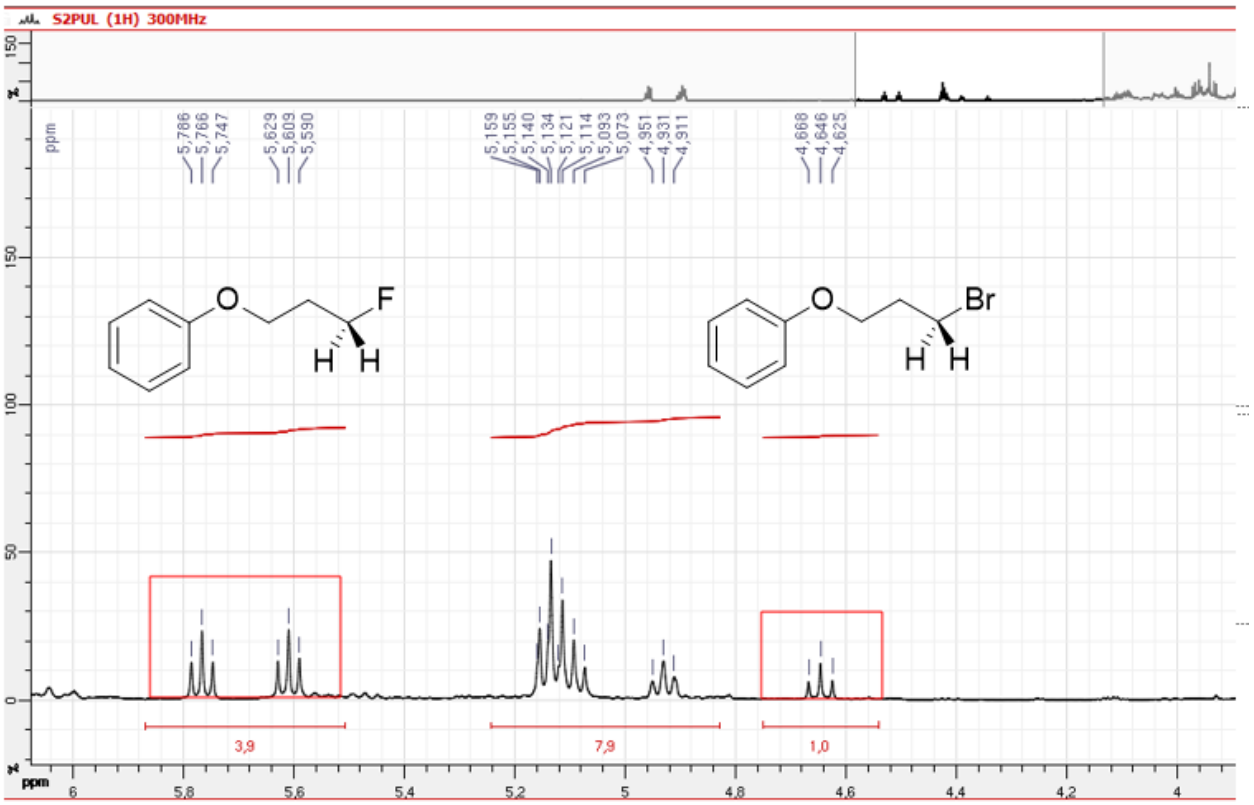


Figura 15: Espectro 300 MHz de RMN que representa 80% de conversão do 3-fluoropropoxibenzeno.

Como podemos observar na Figura 17, representada pelo espectro de RMN, na faixa de 5,5 ppm a 5,8 ppm é possível identificar a molécula de 3-fluoropropoxibenzeno com a conversão de 80%, onde é visível um duplo tripleto referente a esta molécula, isso se deve ao acoplamento do hidrogênio com o átomo de flúor. A ocorrência deste acoplamento é devido a este átomo possui número quântico de spin nuclar igual a ½, de tal maneira que pode acoplar com átomos vizinhos. O tripleto visualizado na região de 4,5 a 4,7 ppm é referente aos 20% da molécula 3-bromopropoxibenzeno.

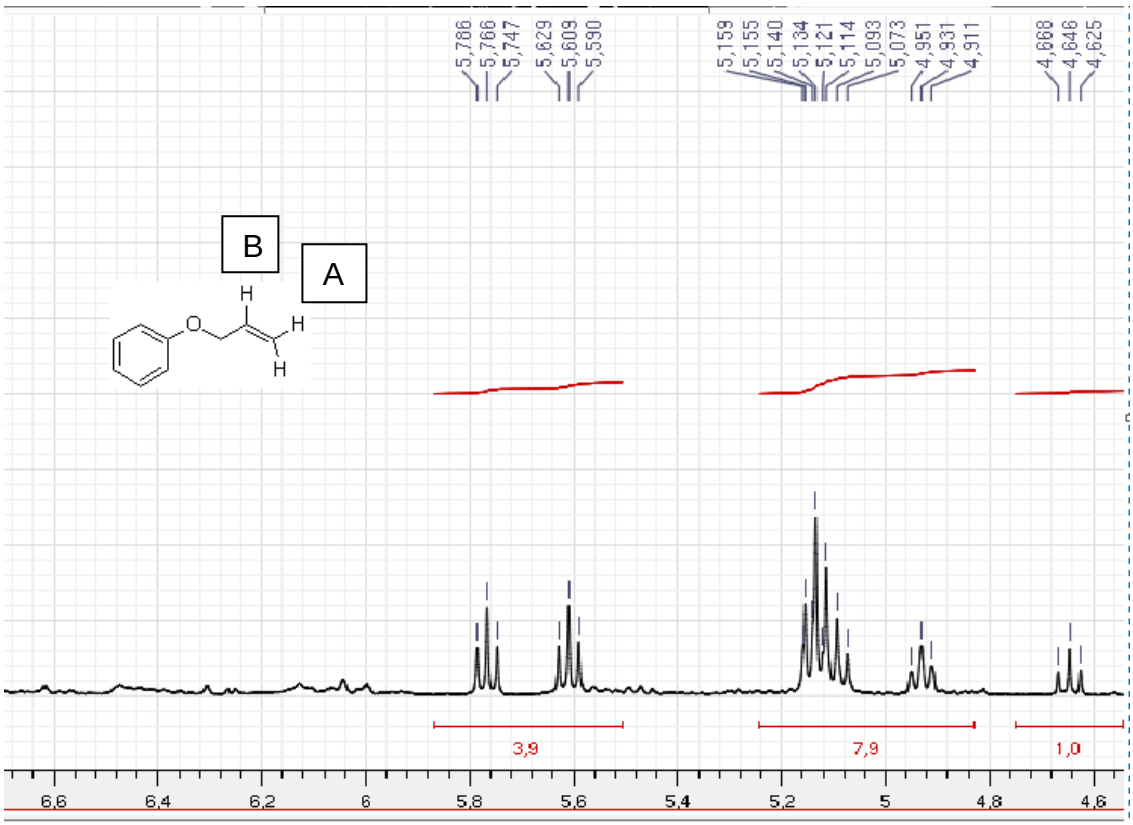


Figura 16: Espectro 300 MHz onde demonstra a região onde o produto de eliminação poderia ser visualizado.

Na Figura 18, onde é representado o espectro referente a região onde apareceria o produto de eliminação. Esperaria que em A apresentaria um dupleto e em B um quinteto, podemos observar que visualiza-se apenas traços, onde foi possível provar que esta síntese é seletiva.

Como podemos analisar na Figura 19, no espectro de ^{13}C em 80 ppm é possível visualizar os sinais referentes ao carbono ligado ao flúor, onde o J=161,7 Hz como já é esperado, já que as constantes de acoplamento observadas para C-F podem chegar a 290 Hz. No Esquema 17, é possível identificar produto esperado neste espectro:

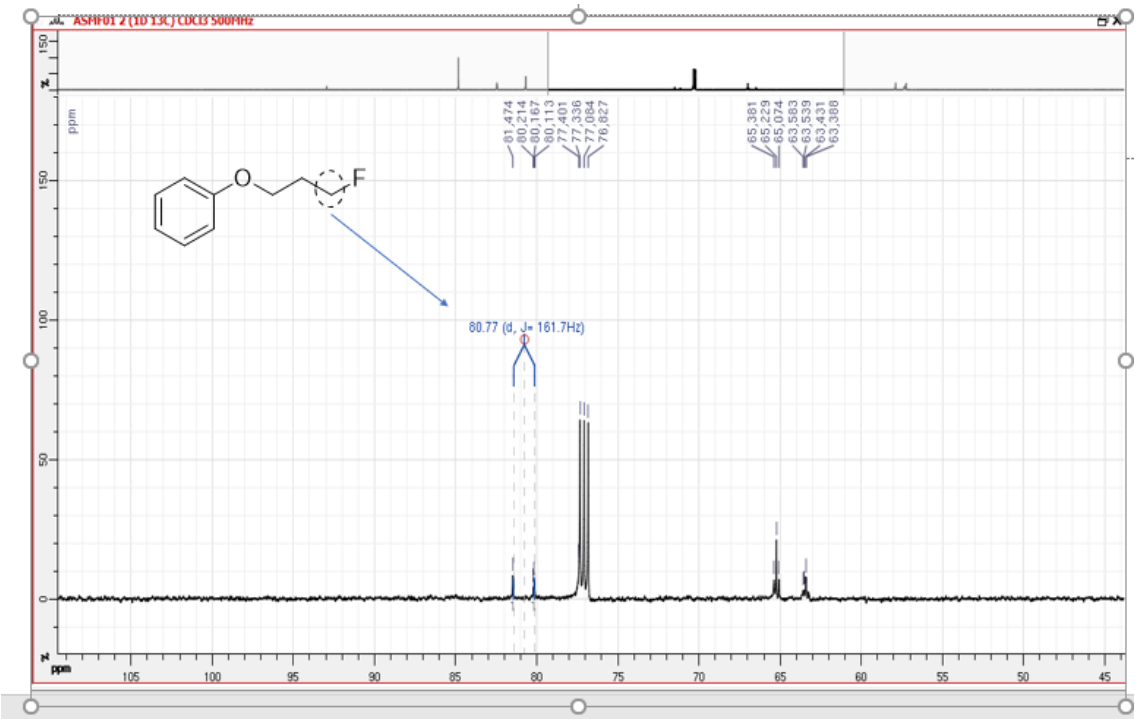
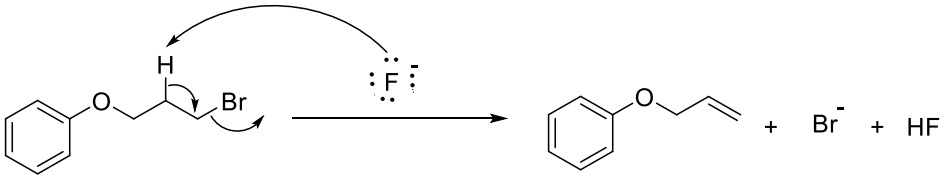


Figura 17: Espectro de ^{13}C onde é possível visualizar a região do C-F no espectro.



Esquema 17: Formação do produto de eliminação

Realizando um comparativo de todos os resultados obtidos até então, é possível demonstrar que o TBOHF6, é o álcool mais efetivo. Estudos utilizando a mesma síntese com brometos de alquila primários, KF e apenas éter-de-coroa, sem a presença de um álcool, podemos visualizar na Tabela 4, um rendimento muito baixo, de apenas 4,7%. Quando foi utilizado o *terc*-butanol, podemos analisar que o rendimento aumentou, mas também não foi de forma expressiva quanto se utiliza 1 mmol. Quando se adiciona uma quantidade estequiométrica

maior com 3 mmol, e este rendimento aumenta para quase 40% indo em acordo com a cinética da reação.

Se partimos de BDMB que possui uma interação com o íon fluoreto mais efetiva conseguimos observar um resultado mais promissor, principalmente se aumentarmos um número de equivalentes do álcool de 1 mmol que apresentou rendimento de 22%, para 3 mmol que ocorreu em rendimento de 46%, respeitando a lei cinética. A análise dessa reação levou a lei cinética descrita na Equação 3:

$$\frac{d[\,RBr\,]}{dt} = -\,(kc + kcd\,[\,BDMb])[18C6][RBr]$$

Equação 3: Lei cinética para reação utilizando BDMB

Os valores de kc estão relacionados ao 18-coroa-6 e kcd a reação éter-de-coroae diol volumoso (BDMB). As constantes foram atribuídas de kc = 2,2 x 10^{-6} L mol^{-1} s^{-1} kcd = 3,5 x 10^{-5} L^2. Com os experimentos realizados por Pliego e equipe, foi possível predizer se essa equação é uma boa representação para esse tipo de sistema.[26] Foi possível predizer que utilizando a lei cinética de pseudo-primeira-ordem, (na qual apresenta uma lei de velocidade de segunda ordem, porém se um dos reagentes apresentarem uma concentração muito elevada, tem-se um comportamento cinético observado de primeira ordem em relação a outro reagente),como mostrado a seguir na equação 4, para os experimentos de 3 mmol 48 horas e 6 mmol 24 horas de BDMB obteve um rendimentode 71% e 69% respectivamente. Exercendo um comparativo com os estudos experimentais, observamos um resultado muito positivo tendo em vista que se baseia em uma estimativa, obtendo rendimento de 59% e 67%, respectivamente.[26]

$$[RBr]_t = [RBr]_{0e}^{-kobs.t} \quad \text{com} \quad kobs = (kc + kcd\,[BDMB])[18C6]$$

Equação 4: Lei cinética de pseudo-primeira-ordem.

A utilização de TBOHF6, demonstra ser mais eficaz ainda que BDMB, isto se justifica, pela interação com íon fluoreto ainda mais efetiva. Utilizando 1 mmol de TBOHF6, possui rendimento de 34% e 3 mmol 80% de rendimento como mencionado na tabela 4. Com o aumento do número de equivalentes do álcool, o rendimento da reação com TBOHF6 é bem superior em condições relativamente suaves.

Álcool Volumoso	Rendimento 1-mmol	Rendimento 3-mmol
sem álcool volumoso	4,7%	-
***t*-butanol**	13,5%	39,9%
BDMB	22%	46%
HFTB	34%	80%

Tabela 4: Comparativo dos rendimentos dos respectivos álcoois testados.

Pensando em um modelo cinético para utilização de TBOHF6 podemos pensar de acordo com o modelo cinético descrito abaixo (Equação 5):

$$KF(s) + 18C6 + TBOHF6 \rightleftharpoons KF(18C6)(TBOHF6),\ K_{1cb}$$

$$KF(18C6)(TBOHF6) + RBr \longrightarrow KBr(s) + 18C6 + RF + TBOHF6,\ k_{2cb}$$

Equação 5: Modelos cinéticos para a utilização de um álcool volumoso TBOHF6

Podemos considerar duas etapas, inicialmente, a etapa de equilíbrio de solubilização**,** a segunda etapa a reação produzindo produto fluorado, RF e liberando o sal KBr. Este modelo leva às equações (Equação 6):

$$K_{1cb} = \frac{[MS3]}{[18C6]\,[TBOHF6]}$$

$$\frac{d[RBr]}{dt} = K_{2cb} = [MS3]\,[RBr]$$

Equação 6: Etapa de Equilíbrio de Solubilização e Segunda etapa formação do produto fluorado[26]

No modelo cinético, podemos considerar que MS3 corresponde ao complexo KF(18C6)(TBOHF6). Esse modelo tem sido usado para uma análise microcinética de 1mmol e 3 mmol de TBOHF6, para possibilitar os ajustes das constantes K_{1cb} e K_{2cb}. Estes resultados são apresentados na Figura 20.

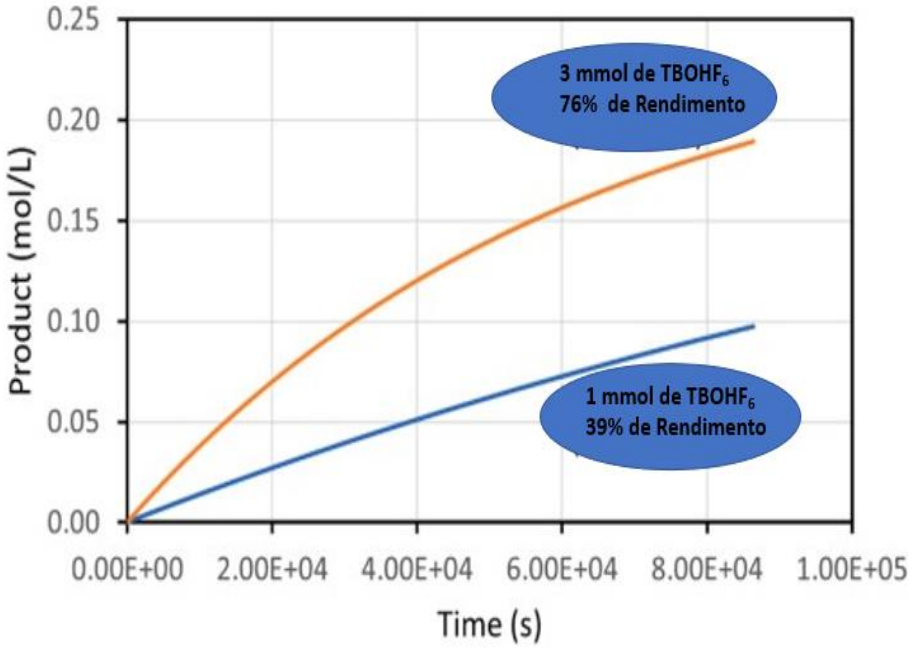


Figura 18: Modelo microcinético de rendimento de fluoração, usando 0,25 $mol.L^{-1}$ de 18-coroa-6 e brometo de alquila em 24 horas de tempo de reação.

Podemos considerar, que este modelo prediz um valor de 39% e 76% para o uso de 1 mmol e 3 mmol respectivamente. Comparando com os resultados obtidos experimentalmente obtivemos 33% para 1 mmol e 80% para 3 mmol,

mostrando que estes estudos são pertinentes. Através destes valores razoáveis encontrados por estudos cinéticos realizado por Pliego e equipe, as constantes ajustadas assumem o valor: K1cb= 0,10 L mol^{-1} e K2cb=9,6 x 10^{-4} L mol^{-1} s^{-1} Essas constantes correspondem ao ΔG1cb = 1,6 kcal.mol^{-1} e ΔG2cb= 25,8 kcal.mol^{-1}, resultando em uma barreira geral ΔG1cb + ΔG2cb = 27,4 kcal.mol^{-1}.[26]

Para comparação, a barreira geral de energia livre para combinação 18-coroa-6 e BDMB é 28,2 kcal.mol^{-1}. Vale ressaltar, que o ΔG1cb estimado experimentalmente possui o valor de 3,6 kcal.mol^{-1} acima do cálculo teórico neste trabalho. Sugere-se que este desvio, é devido ao modelo SDm que prevê energia livre de solvatação muito negativa de ânions em solventes apróticos, e as diferentes temperaturas usadas nos cálculos teóricos e nos experimentos.[27]

Com base nos nossos resultados, o presente estudo aponta que maior a taxa deaceleração pode ser obtida controlando as ligações de hidrogênio. Isso faz com que ocorra um novo direcionamento a respeito de sistemas de transferência de fase para eficiência e seletividade para reações de fluoração em brometos de alquila, utilizando o sal de KF.

Outros Experimentos Realizados

Em continuidade ao nosso estudo de obtenção de fluoretos de alquila primários, foi realizado o experimento utilizando 6 mmol de $TBOHF_6$, obtendo apenas traços do produto fluorado, como podemos visualizar na Figura 21 onde não visualizamos o duplo tripleto referente ao produto fluorado.

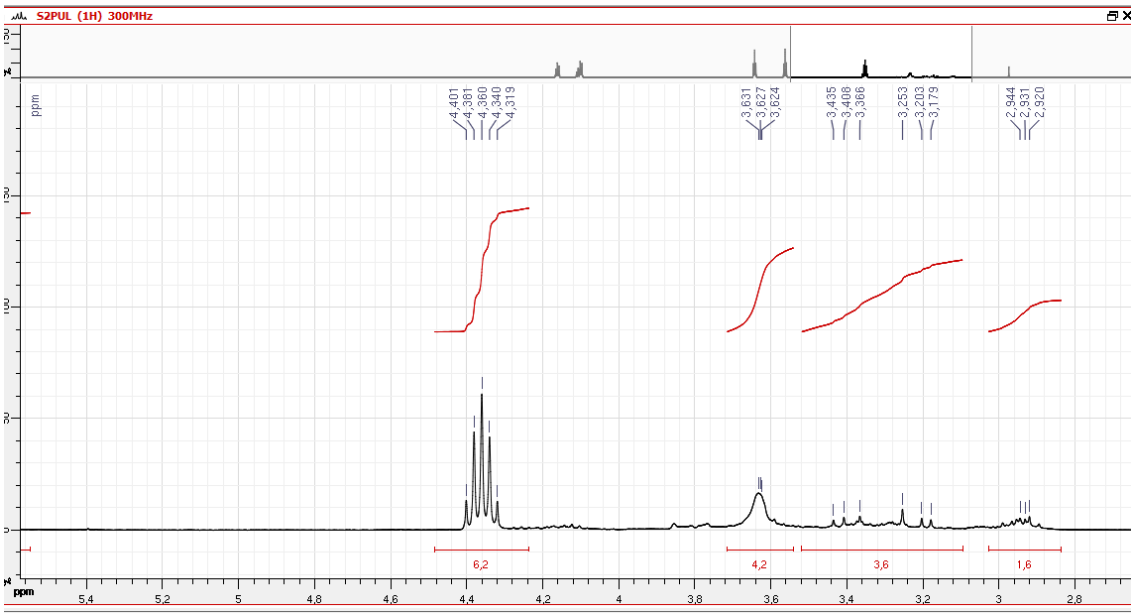
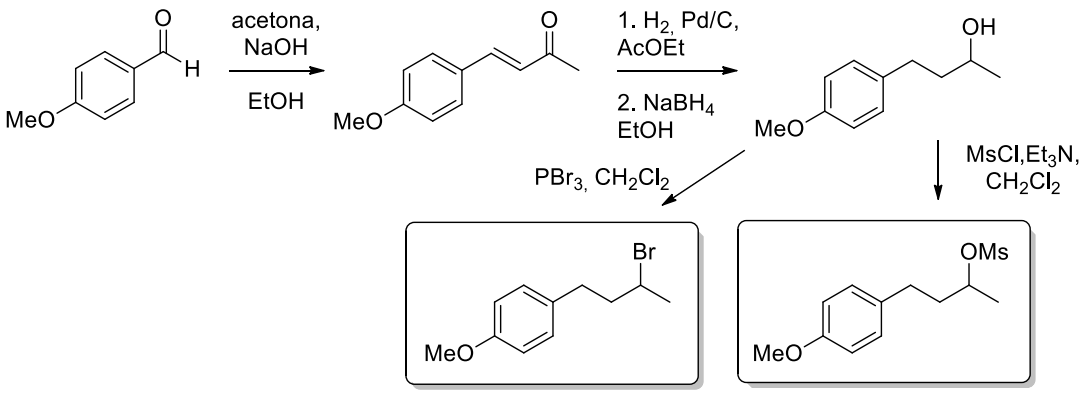


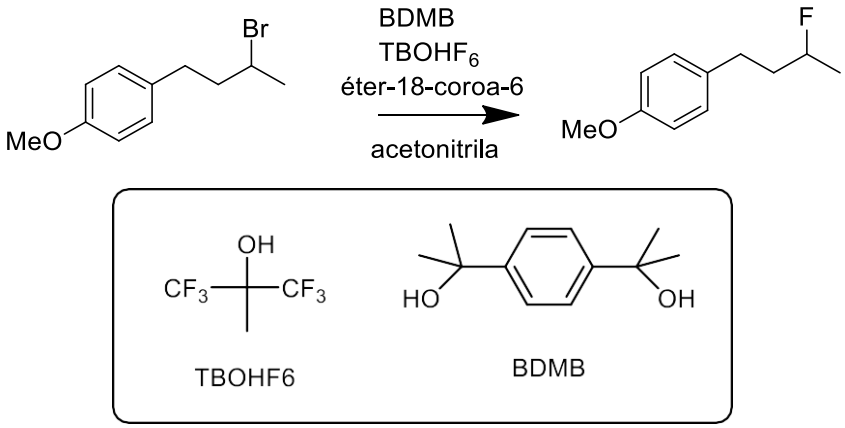
Figura 19: Espectro 300 MHz de 6 mmol de TBOHF6 com apenas traços do fluoreto.

Inicialmente, antes das sínteses de fluoretos primários, a proposta da pesquisa era obtenção de fluoretos secundários (Para obtenção deste, a rota sintética iniciaria com uma condensação aldólica, utilizando o reagente p-anisaldeído com acetona, dando origem a uma cetona α,β-insaturada, seguido de uma reação de hidrogenação utilizando Pd/C, em seguida, uma reação de redução a carbonila utilizando $NaBH_4$ em EtOH, produzindo um álcool secundário. Neste estágio, pensou-se em duas etapas: Obter o brometo secundário através de tribrometo de fósforo (PBr_3), em diclorometano. Obter mesilato secundário através de cloreto de mesila e trietilamina em diclorometano, como detalhado no Esquema 18:



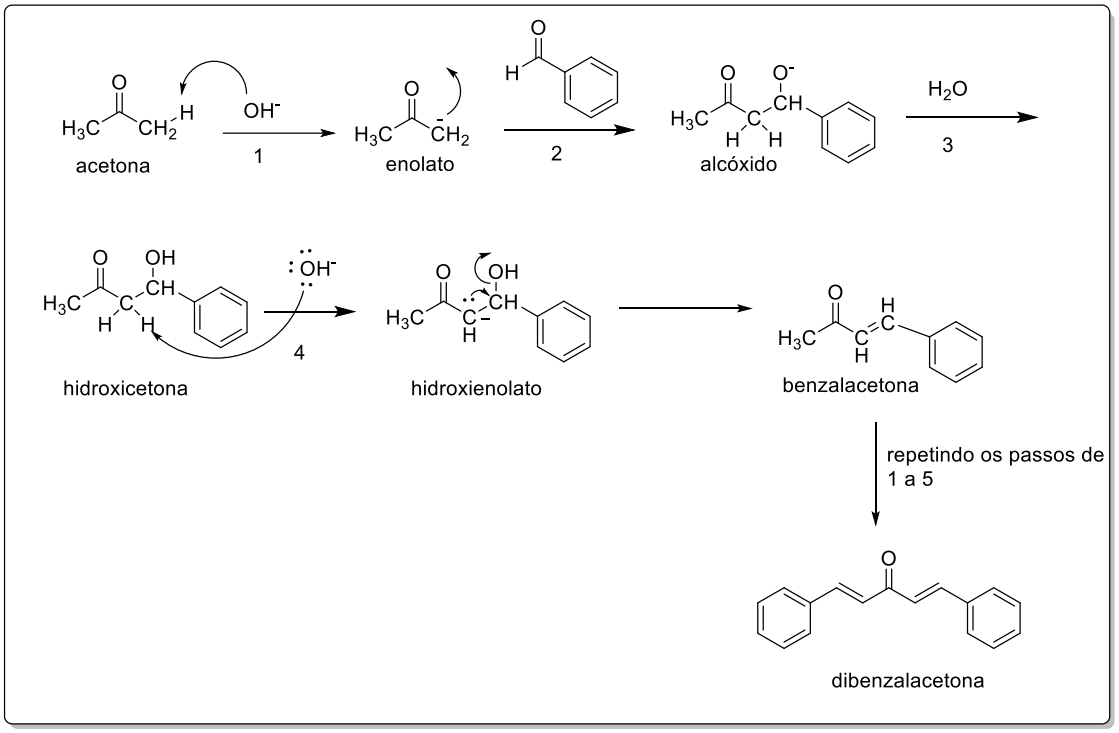
Esquema 18: Proposta de síntese para a obtenção do mesilato e brometo secundários.

Com a obtenção de brometos e mesilatos secundários, a proposta era sintetizar floretos secundários como demonstrado no Esquema 19:



Esquema 19: Esquema reacional para a obtenção de fluoreto secundário.

No entanto, utilizando diversas metodologias pesquisadas para condensação aldólica obteve-se também dibenzalacetonas popularmente denominado dba (1,5-difenil-(*E*,*E*)-penta-1,4-dien-3-ona) (Esquema 20), em grande quantidade, além dos *spots* da cetona α,β-insaturada e dba serem muito próximos o que impossibilitava a realização de cromatografia *flash.*



Esquema 20: mecanismo de formação do dba

Em novas tentativas, tentamos partir de dibenzalacetonas, já que que as metodologias estavam favorecendo este produto majoritariamente. Posteriormente, ao realizarmos a hidrogenação, havia formação de muito subprodutos, a hidrogenação completa, uma parcial e outro *spot* que possivelmente era do material de partida como podemos visualizar na Figura 22.

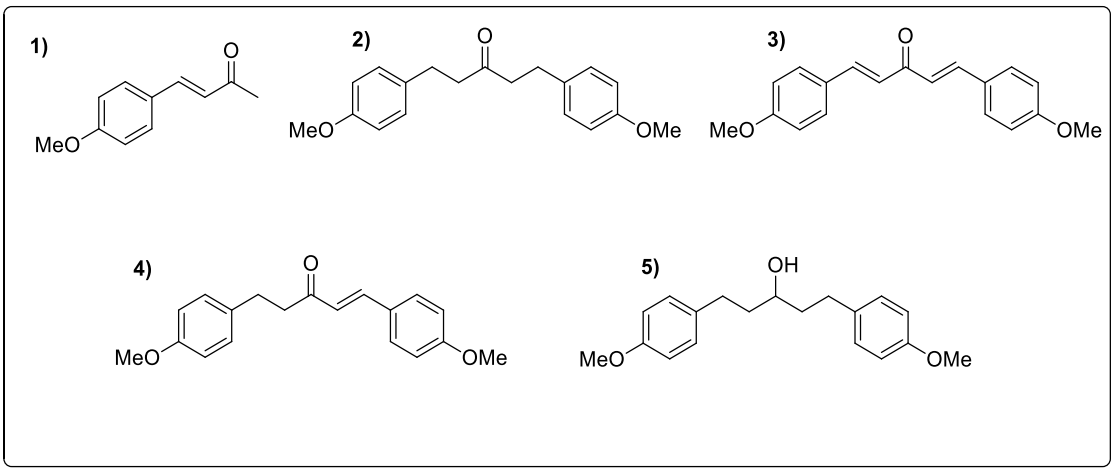


Figura 20: Supostos subprodutos referente ao experimento de hidrogenação.

Posteriormente foi feito cromatografia *flash* para isolar o composto de interesse. Após a obtenção do dba e a hidrogenação, foi realizada a terceira etapa que é a redução da carbonila para obtenção do álcool como descrito no Esquema 20. A princípio a reação havia dado certo como demonstrado na Figura 23, no entanto na etapa posterior, para obtenção do brometo a reação não obteve o mesmo, além de apresentar impurezas da etapa anterior que não havia apresentado na Figura 23 e bastante formação de subprodutos como pode ser observado na Figura 24. Devido as inúmeras tentativas e da rota sintética demandar muitas purificações utilizando cromatografia *flash*, decidimos realizar fluoração através de reagentes que já são comerciais e obter fluoretos de alquila primários.

Figura 21: Cromatografia de camada delgada da reação de redução da carbonila para obtenção de álcoois

Figura 22: Cromatografia de camada delgada para da reação de obtenção do brometo secundário

CONCLUSÕES

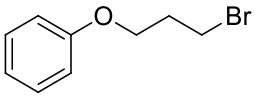
Foi possível observar, que a utilização de um álcool volumoso é muito importante para auxiliar na etapa de solubilização do KF, já que apenas utilizando éter-de-coroa como catalisador, o sal é apenas parcialmente solúvel comprometendo o rendimento dareação S_N2. Ressalta-se a utilização do solvente acetonitrila que demonstrou ser ideal para o nosso estudo, por ser um solvente polar aprótico contribuindo positivamente para um melhor resultado na nossa reação, tendo em vista que o solvente tolueno não apresentou um resultado favorável devido a formação de um complexo pouco reativo. A utilização de BDMB se demonstrou muito efetiva, dando continuidade à pesquisa da nossa equipe, onde foi possível visualizar que com o aumento do número de equivalentes e tempo de reação o rendimento aumentou, respeitando a lei cinética.

Foi utilizado um modelo de perfil de energia livre, e cálculos teóricos para o projeto racional de um novo sistema de transferência de fase para fluoração nucleofílica com KF. O novo sistema de transferência de fase para fluoração nucleofílica tem se demonstrado muito pertinente, utilizando a combinação de 18-coroa-6 com TBOHF6, em solução de acetonitrila levando a 80% de rendimento em 24 horas em temperatura amena de 82 °C, com apenas traços de produto de eliminação. Estes resultados indicam que uma adequada modulação da força de ligação de hidrogênio pode ser eficaz para produzir mais aceleração na reação de fluoração nucleofílica.

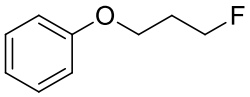
DADOS ESPECTROSCÓPICOS

Os espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro de 500 MHz (Bruker) da Universidade Federal de Juiz de Fora e Inova (300 MHz) da Universidade Federal de São Paulo e as amostras foram analisadas usando clorofórmio deuterado como solvente com padrão interno TMS. Os

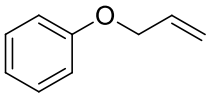
deslocamentos químicos estão descritos em parte por milhão. Todos os espectros estão presentes no anexo.



(3-Bromopropoxi)benzeno: RMN de ^{1}H em δ= 2,16 (H2, 2H, *quint*, *J*= 6,1 Hz), 3,68 (H3,2H,*t*, *J*=6,4 HZ,), 4,17 (H1, 2H, *t, J*=6,0 Hz), 7,01 (H2', 2H, *d*, *J*=8,5 Hz), 7,06 (H4',1H, *t*, *J*=7,3 Hz,), 7,39 (H3', 2H,*t*, *J*=7,3 Hz). RMN de ^{13}C: δ = 30,2 (C2) 32,5 (C3) 65,3 (C1), 114,6 (C2'), 121,0 (C4´), 129,6 (C3´), 158,8 (C1´).



(3-Fluoropropoxi)benzeno: RMN de ^{1}H em δ = 2,16 (H2, 2H, *dquint, J*= 6,0 Hz, *J*= 25,9 Hz), 4,10 (H1, 2H,*t*, *J*=6,0), 4,65 (H3´, 2H,d*t, J*= 6,0 Hz, *J*= 47,0 Hz,), 7,01 (H2´, 2H, *d, J*= *8,5* Hz), 7,06 (H4`,1H, *t*, *J*= *7,3* Hz), 7,39 (H3´, 2H*, t*, *J*= 7,3 Hz). RMN ^{13}C δ= 30,4 (C2',*d, J* = 20 Hz) 63,5 (C1) 80,8 (C3, *d*, *J* = 164,0 Hz), 114,6 (C2'), 121,0 (C4'), 129,6 (C3'), 158,8 (C1').



(aliloxi)benzeno: RMN de ^{1}H em δ= 4,57 (H1, 2H,*d, J* = 5,0 Hz), 5,3 (H3, 1H, *dd*, *J*= 1,5 Hz *J*= 1,5 Hz *J*= 10,5 Hz), 5,47 (H3,1H, *dd*, *J* = 1,5 Hz *J* = 17,0 Hz), 6,01 (H2, 1H, *dquint, J* = 5,3 Hz, *J* = 10,5 Hz *J* = 16,6 Hz) 7,01 (H'2, 2H, *d*, *J*= 8,5 Hz), 7,06 (H'4, 1H, *t*, *J* = 7,3 Hz), 7,39 (H'3, 2H, *t*, *J*= 7,3 Hz). RMN de ^{13}C δ= 68,8 (C1), 117,6 (C3), 114,6 (C2'), 121,0 (C4'), 129,6 (C3'), 133,5 (C2), 158,8 (C1').

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Solomons G, Fryhle C. Química Orgânica. 7° edição. Vol. 1. 645 p.

2- Castelo Branco FS, Silva BV, do Rio GV, Santana JM, Queiroz Júnior LHK, Pinto AC, Boechat N e Lião LM. Ressonância Magnética Nuclear de Substâncias Organofluoradas : Um desafio no Ensino de Espectroscopia. Quim Nova. 16 de maio de 2015;38:1237–46.

3- Boechat N, Pinto AC, Bastos MM. Métodos Seletivos de Fluoração de Moléculas Orgânicas. Quim Nova. 20 de julho de 2015;38:1323–38.

4- Lisboa FM. Fluoração Nucleofílica de compostos Orgânicos. 2017.

5- Methods of Fluorination in Organic Chemistry. Angew Chem Int Ed Eng. 1981;20:647–67.

6- Kim DW, Ahn DS, Oh YH, et.al. A New Class of SN2 Reactions Catalized by Protic Solvents: Facile Fluorination for Isotopic Labeling of Diagnostic Molecules. J Am Chem Soc. 23 de novembro de 2006;16394-7.

7- Silva SL. Desenvolvimento de Catálise de Transferência de Fase para a Fluoração Nucleofílica Utilizando Éteres-de-Coroa, Álcoois Volumosos e Dióis Baseado em Simulações Computacionais. 2020.

8- Lee JW, Oliveira MT, Jang HB, Lee S, Chi DY, Kim DW, et al. Hydrogen-bond promoted nucleophilic fluorination: concept, mechanism and applications in positron emission tomography. Chem Soc Rev. 22 de agosto de 2016; 45(17):4638–50.

9- Kim DW, Jeong HJ, Lim ST, Sohn MH, Katzenellenbogen JA, Chi DY. Facile nucleophilic fluorination reactions using *tert*-alcohols as a reaction medium: significantly enhanced reactivity of alkali metal fluorides and improved selectivity. J Org Chem. 1º defevereiro de 2008;73(3):957–62.

10- Lowe P, O'Hagan D. A role for fluorine in flavours, fragrances and pheromones. J Org Chem. 1º de novembro de 2019;109420.

11- Bryan MC, Dunn PJ, Entwistle D, Gallou F, Koenig SG, Hayler JD, et al. Key Green Chemistry research areas from a pharmaceutical manufacturers' perspective revisited. Green Chem. 12 de novembro de 2018;20(22):5082–103.

12- Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, Rathmell, et.al. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in Von Hippel-Lindau Disease. N Eng J Med. 25 de setembro de 2021;2036–46.

13- Paik J. Lenacapavir : First Approval. Springer Nature. 22 de outubro de 2022;1499–504.

14- Bailey DL, organizador. Positron emission tomography: basic sciences. New York: Springer; 2005. 382 p.

15- Dos Santos DC. Tomografia por Emissão de Pósitrons -PET em Câncer de Pulmão. 2010.

16- Neves ACB, Hrynchak I, Fonseca I, Alves VHP. Advances in the automated synthesis of 6-[18F] Fluoro-L-DOPA. Springer Open. 6 de novembro de 2021;1–19.

17- Pedersen CJ. The discovery of Crown Ethers (Noble Lecture). agosto de 1988;27:1021–7.

18- Lin WO, Brito Neto JTX. Agentes Complexantes, Podante, Coronante e Criptante Classificação e Nomenclatura. Quim Nova. 29 de janeiro de 1998;

19- Pliego JR. The role of intermolecular forces in ionic reactions: the solvent effect, ion-pairing, aggregates and structured environment. Org Biomol Chem. 11 de março de2021;19(9):1900–14.

20- Pupo G, Gouverneur V. Hydrogen Bonding Phase-Transfer Catalysis with Alkali Metal Fluorides and Beyond. J Am Chem Soc. 30 de março de 2022;144(12):5200–13.

21- Kim DW, Song CE, Chi DY. New Method of Fluorination Using Potassium Fluoride in Ionic Liquid: Significantly Enhanced Reactivity of Fluoride and Improved Selectivity. J Am Chem Soc. 1º de setembro de 2002;124(35):10278–9.

22- Han HJ, Lee SS, Kang SM, Kim Y, Park C, Yoo S, et al. The Effects of Structural Modifications of Bis-tert-alcohol-Functionalized Crown-Calix[4]arenes as Nucleophilic Fluorination Promotors and Relations with

Computational Predictions. EurJOC. 14 de fevereiro de 2020;2020(6):728–35.

23- Dalessandro EV, Pliego JR. Theoretical design of new macrocycles for nucleophilic fluorination with KF: thiourea-crown-ether is predicted to overcome [2.2.2]- cryptand. Mol Syst Des Eng. 2 de novembro de 2020;5(9):1513–23.

24- Silva SL, Valle MS, Pliego JR. Nucleophilic Fluorination with KF Catalyzed by 18-Crown-6 and Bulky Diols: A Theoretical and Experimental Study . J Org Chem. 23 de novembro 2020; 85, 23, 15457-15465.

25- Silva SL, Valle MS, Pliego JR. Micro-solvation and counter ion effects on ionic reactions: Activation of potassium fluoride with 18-crown-6 and tert-butanol in aprotic solvents. Journal of Molecular Liquids. 1º de dezembro de 2020;319:114211.

26- Melo AS, Valle MS, Pliego JR. Accelerating SN2 nucleophilic fluorination of primary alkyl bromide using an 18-crown-6 and fluorinated bulky alcohol phase transfersystem. Journal of Fluorine Chemistry. 1º de junho de 2023; 269, 110146.

27- Miguel ELM, Santos CIL, Silva CM, Pliego Jr. JR. How Accurate is the SMD Model for Predicting Free Energy Barriers for Nucleophilic Substitution Reactions in Polar Protic and Dipolar Aprotic Solvents? J Braz Chem Soc. novembro de 2016;27:2055–61.

ANEXOS

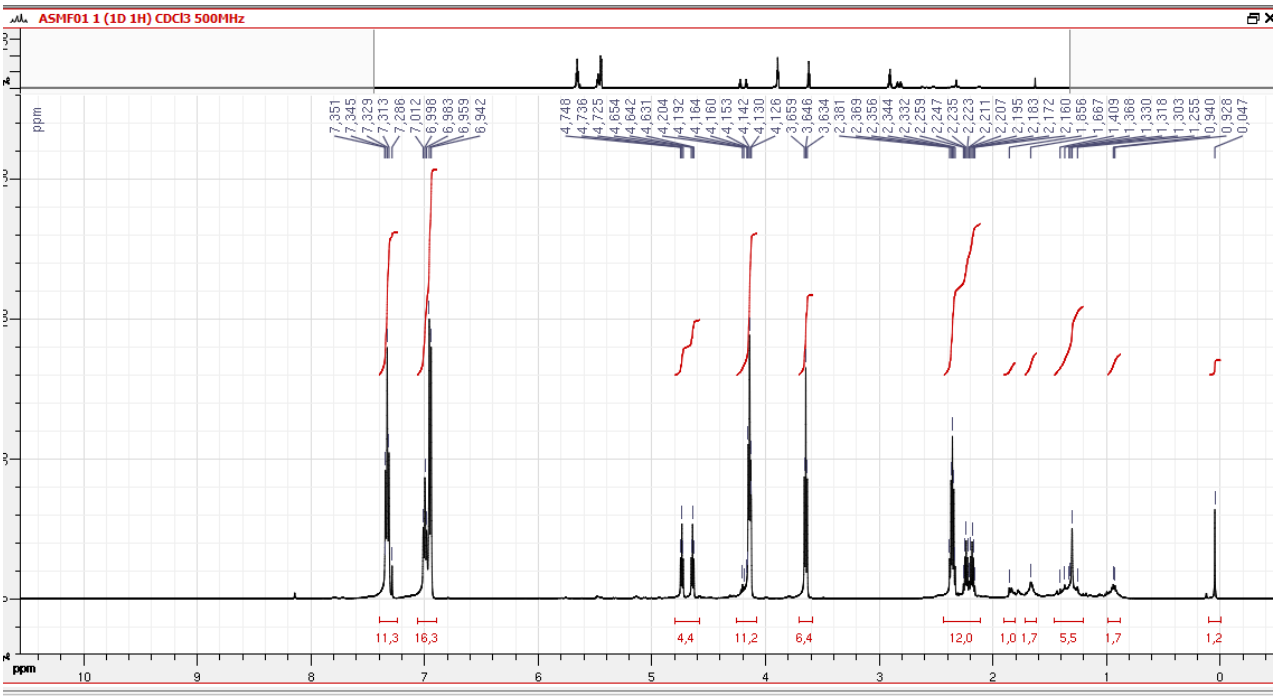


Figura 23: Espectro 500 MHz de RMN ^{1}H referente a entrada 1 da tabela 1, em $CDCl_3$.

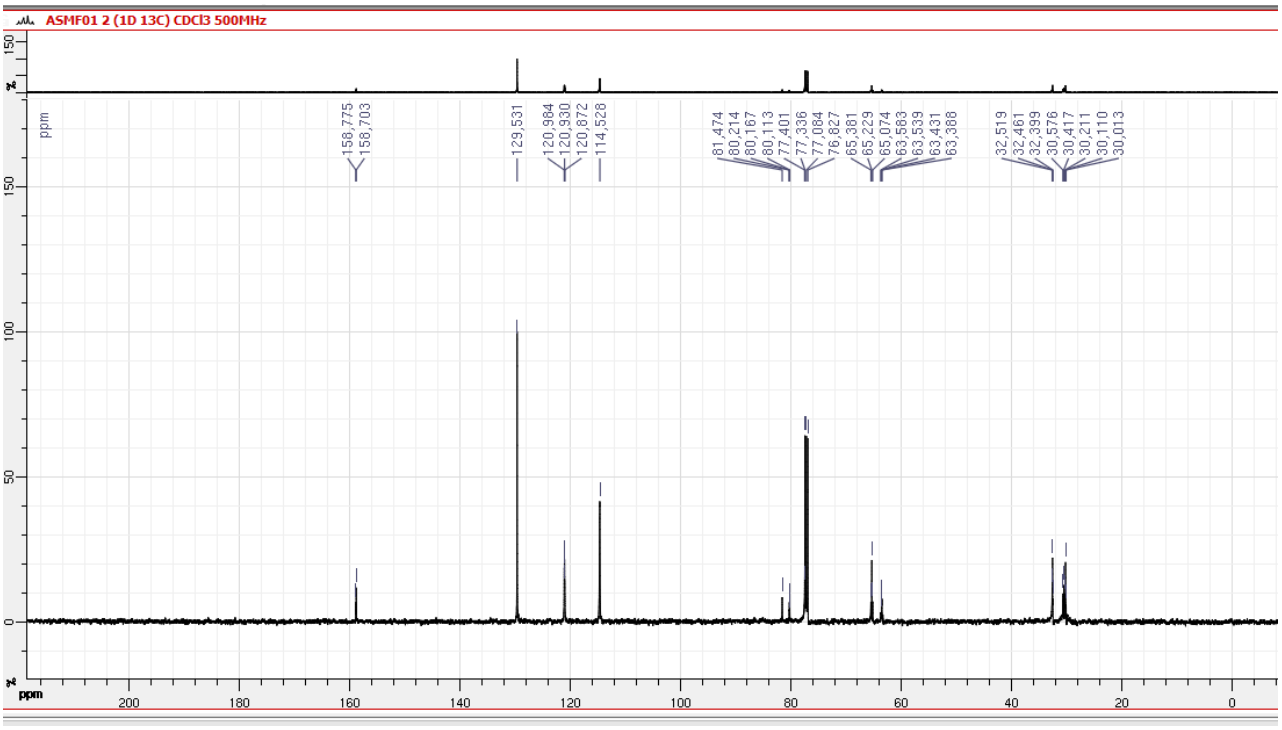


Figura 24: Espectro 500 MHz de RMN de ^{13}C referente a entrada 1 da tabela 1, em $CDCl_3$.

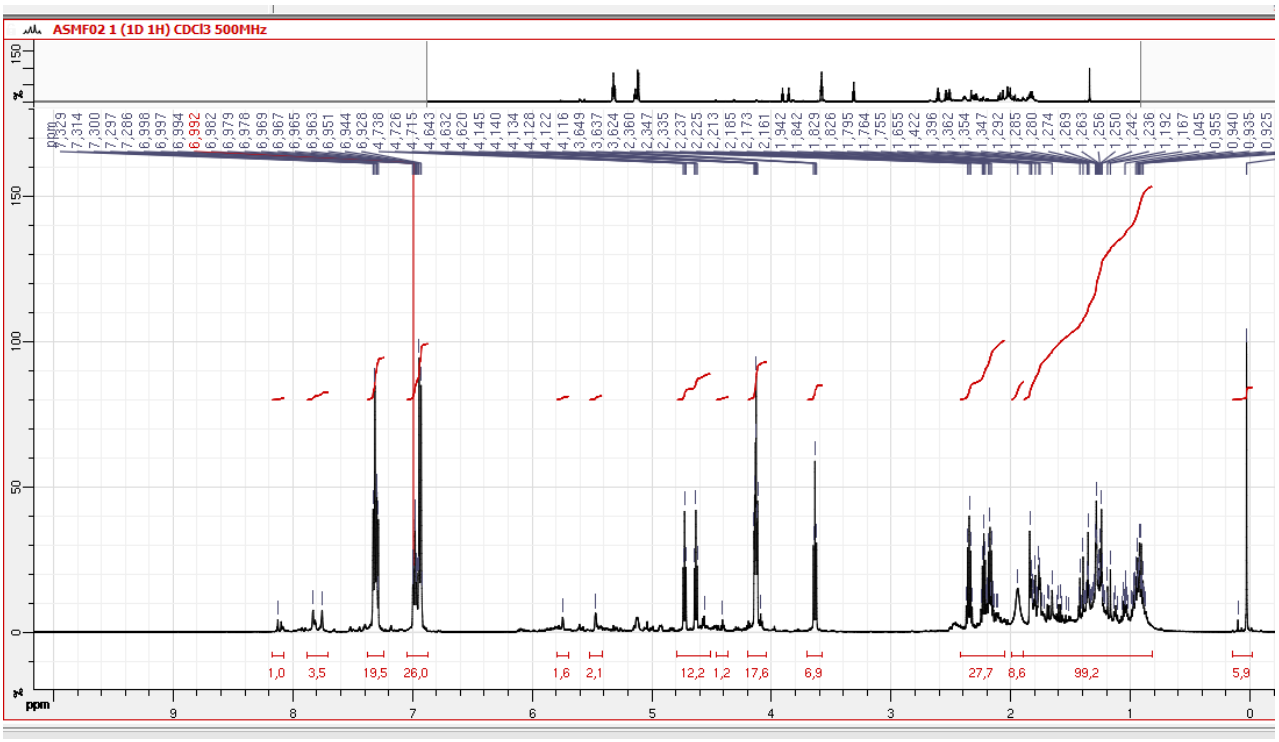


Figura 25: Espectro 500 MHz de RMN de ^{1}H referente a entrada 2 da tabela 1, em $CDCl_3$.

.

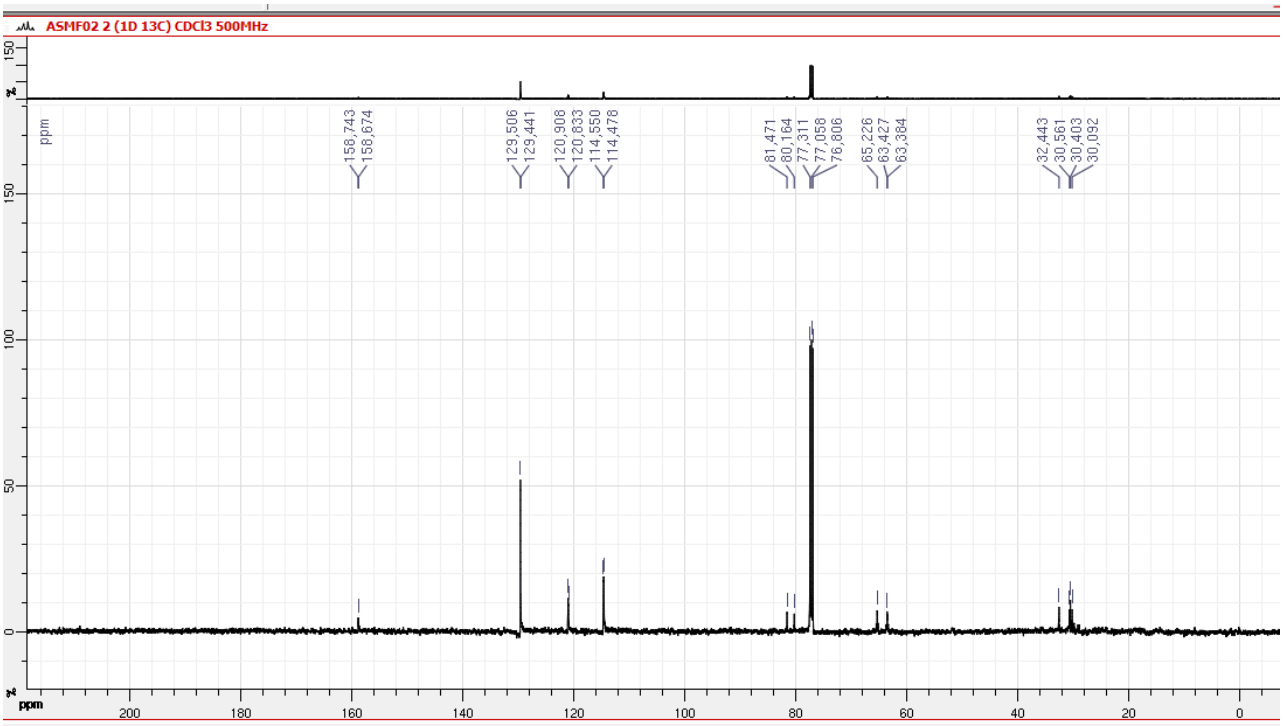


Figura 26: Espectro 500 MHz de RMN de ^{13}C referente a entrada 2 da tabela 1, em $CDCl_3$.

.

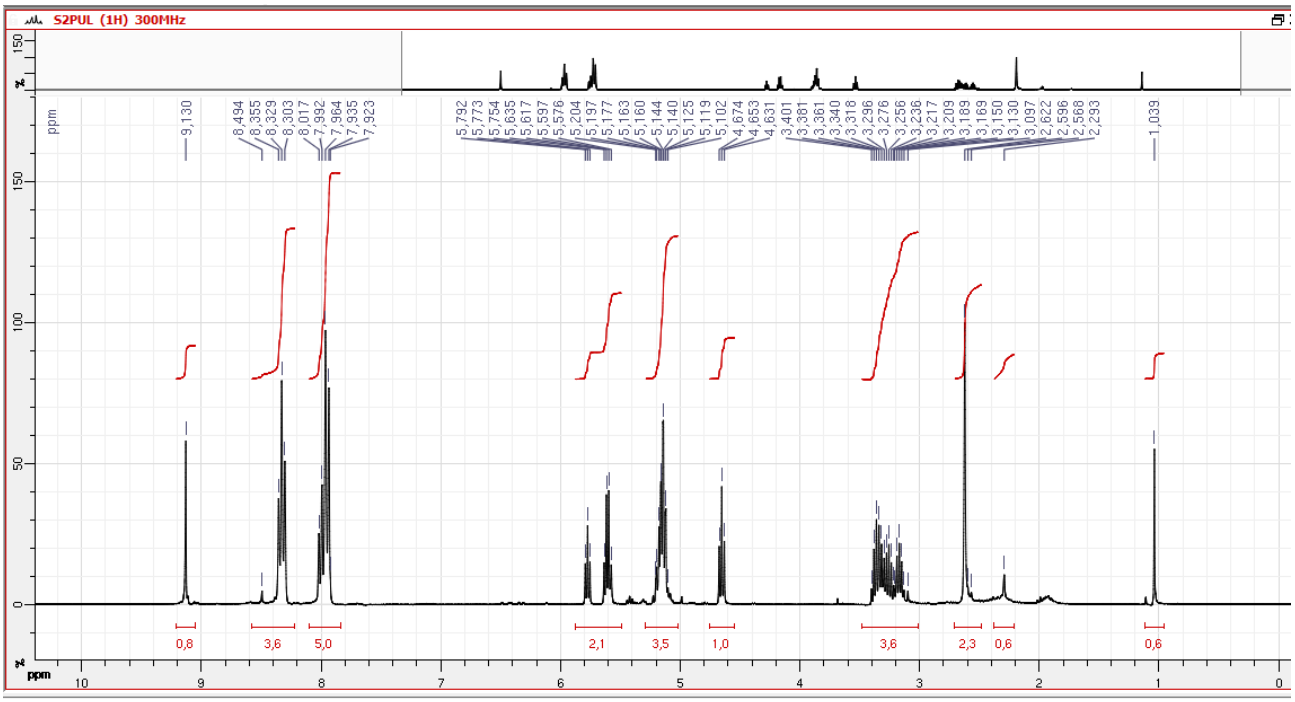


Figura 27: Espectro 300 MHz de RMN de ^{1}H referente a entrada 3 da tabela 1, em $CDCl_3$.

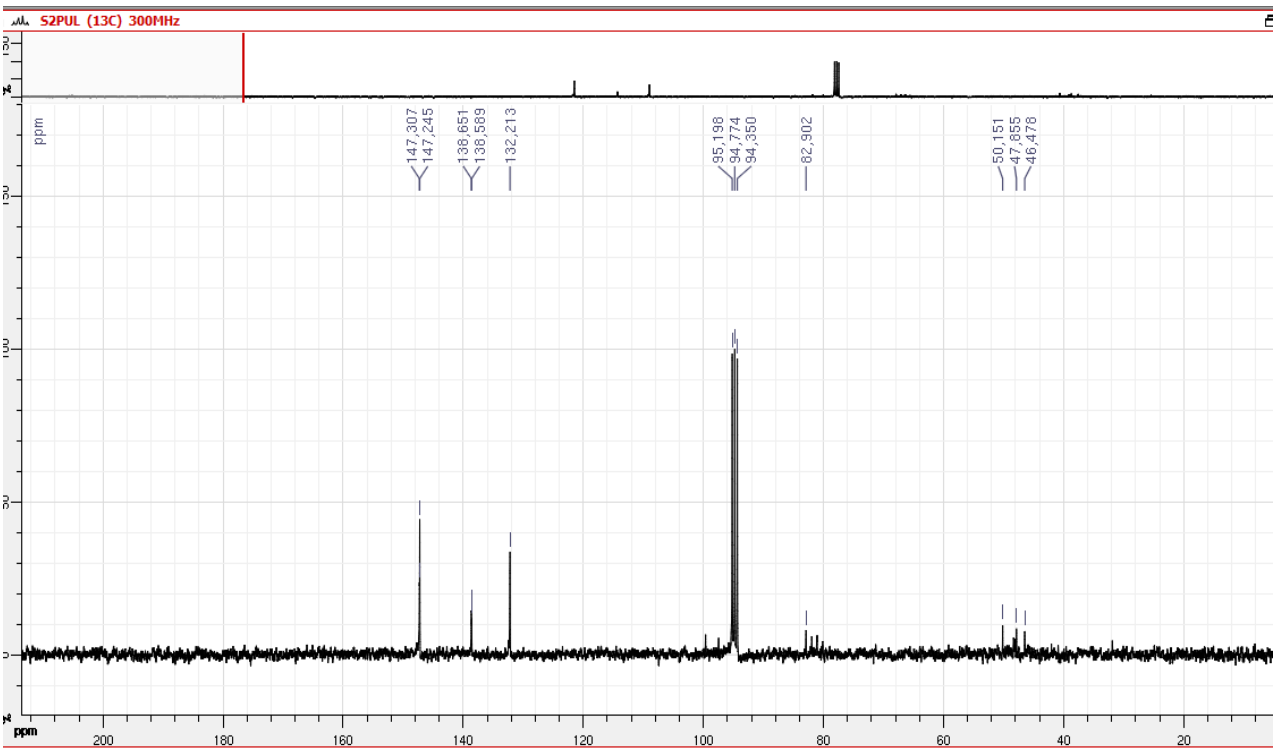


Figura 28: Espectro 300MHz de RMN de ^{13}C referente a entrada 3 da tabela 1, em $CDCl_3$.

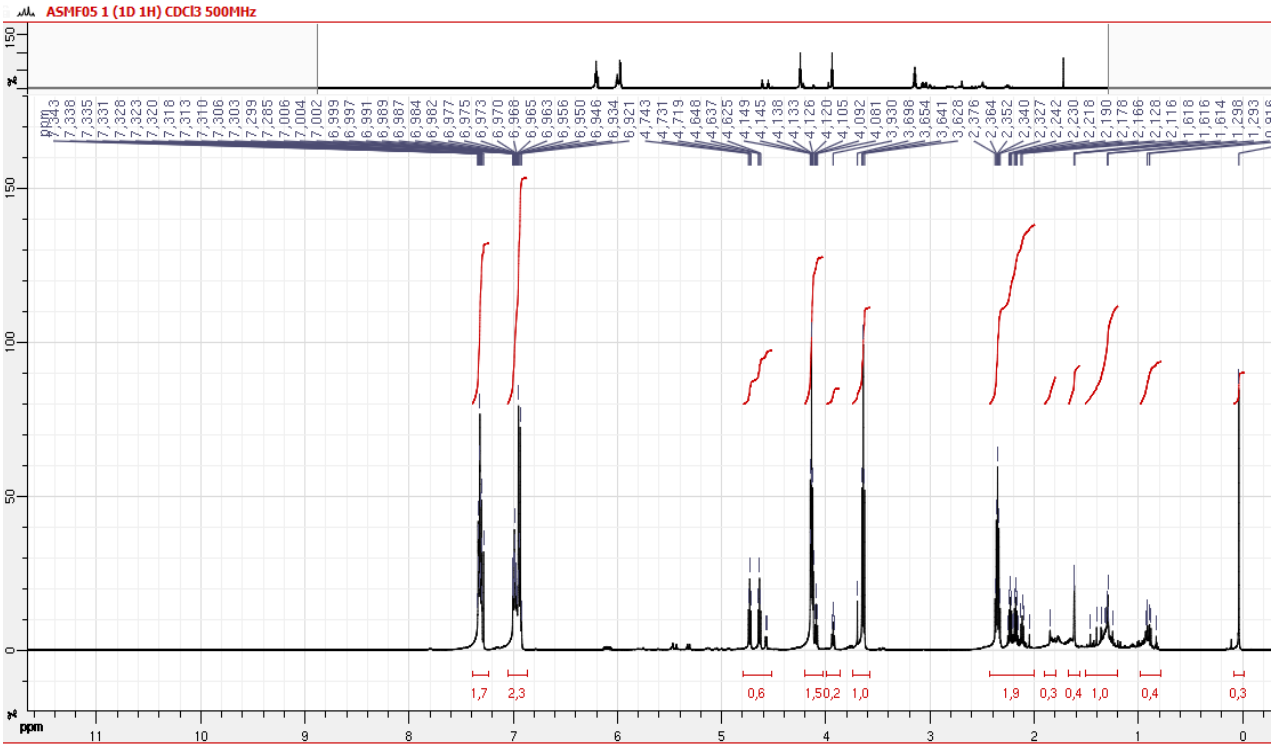


Figura 29: Espectro 500 MHz de RMN de ^{1}H referente a entrada 4 da tabela 1, em $CDCl_3$.

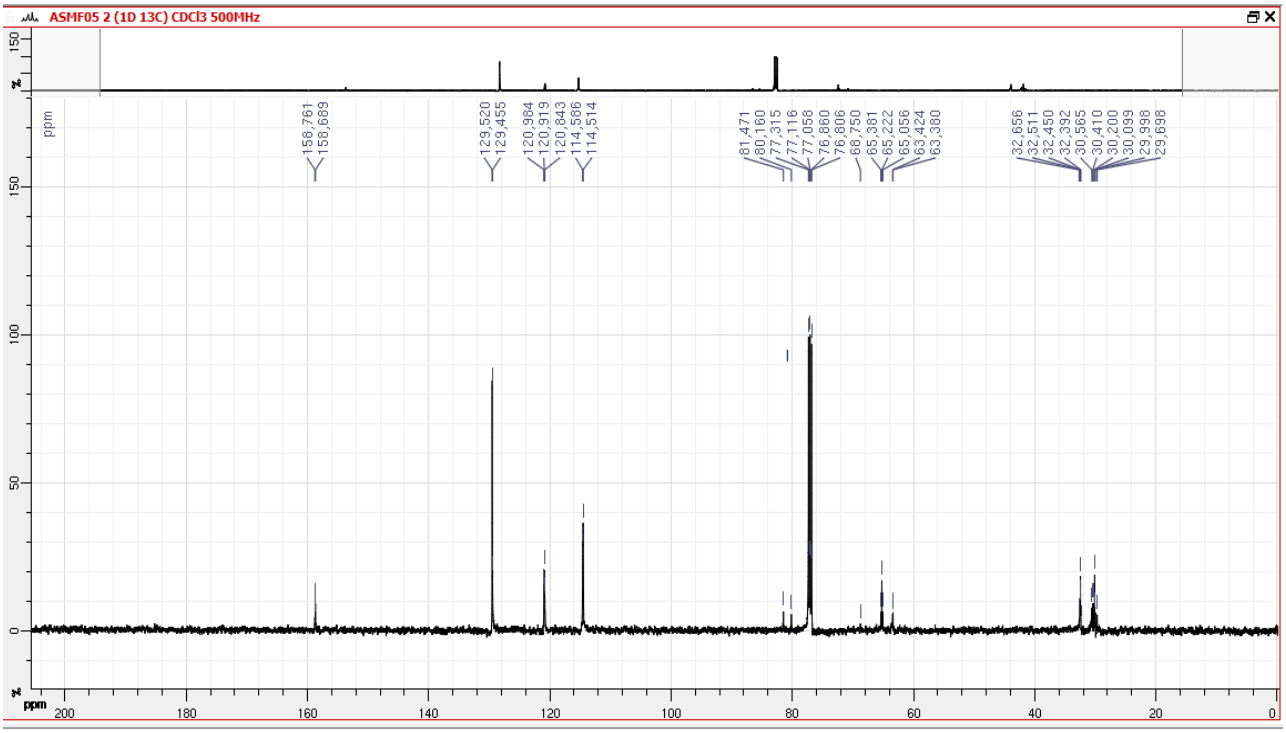


Figura 30: Espectro 500 MHz de RMN de ^{13}C referente a entrada 4 da tabela 1, em $CDCl_3$.

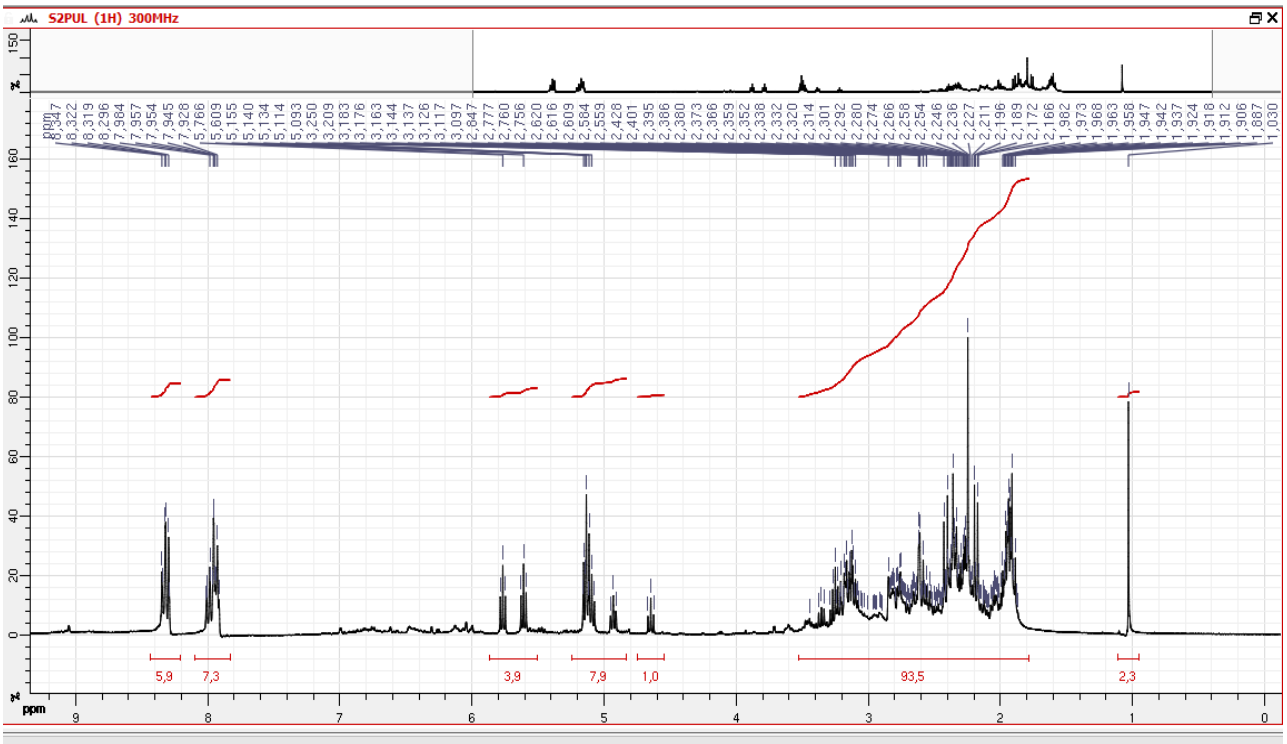


Figura 31: Espectro de RMN de ^{1}H referente a entrada 5 da tabela 1, em $CDCl_3$, 500 MHz.

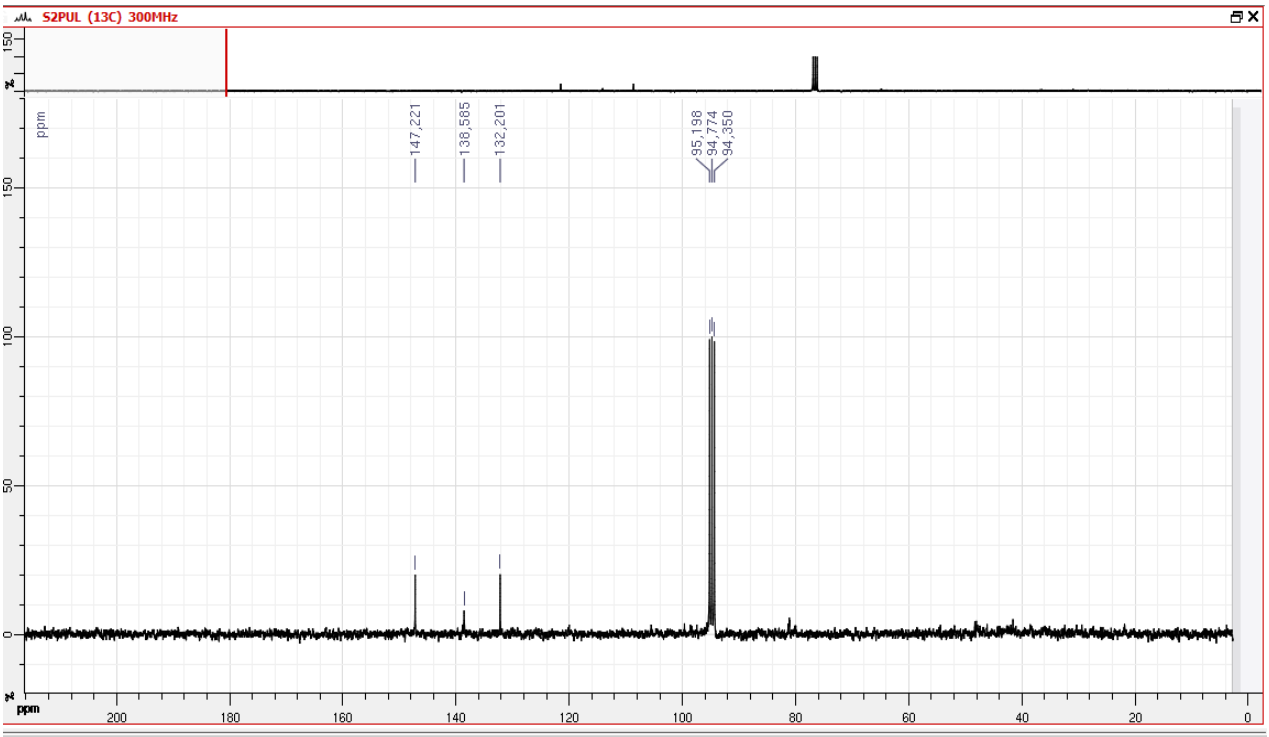


Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 5 da tabela 1, em $CDCl_3$, 500 MHz.

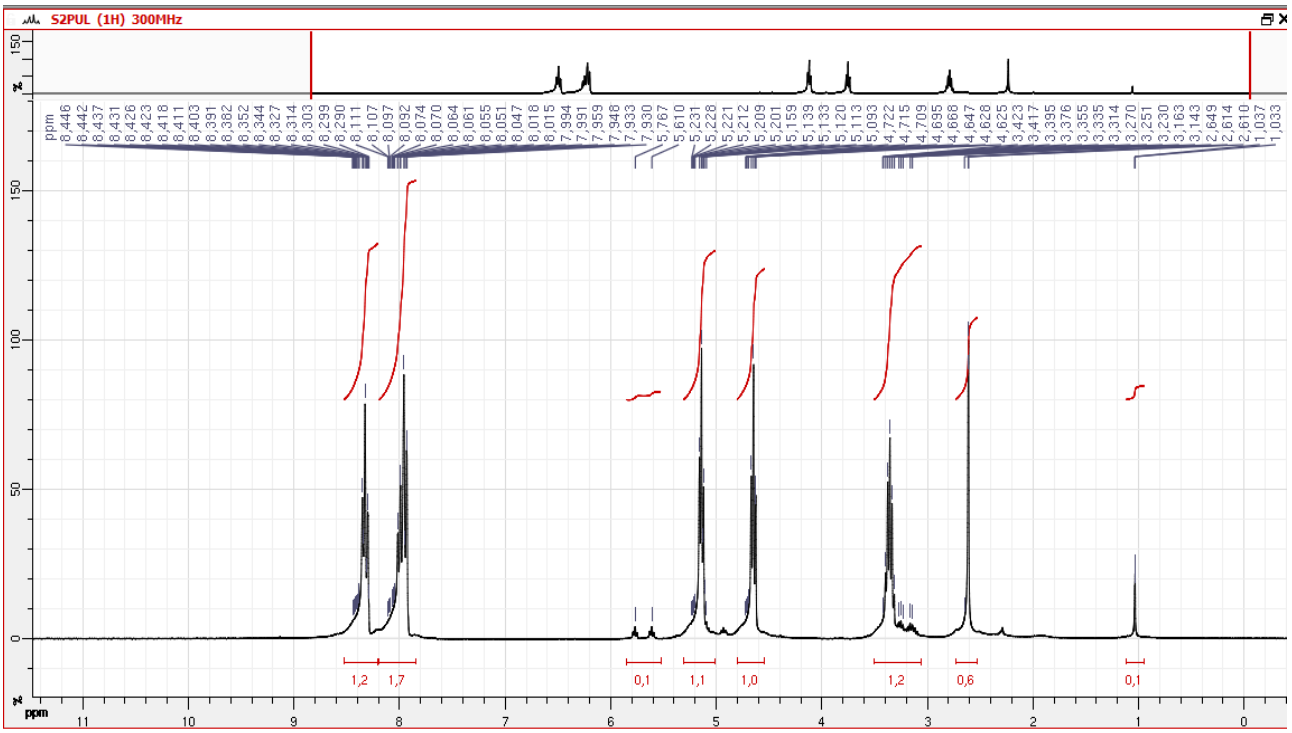


Figura 33: Espectro de RMN de ^{1}H referente a entrada 6 da tabela 1, em $CDCl_3$, 300 MHz.

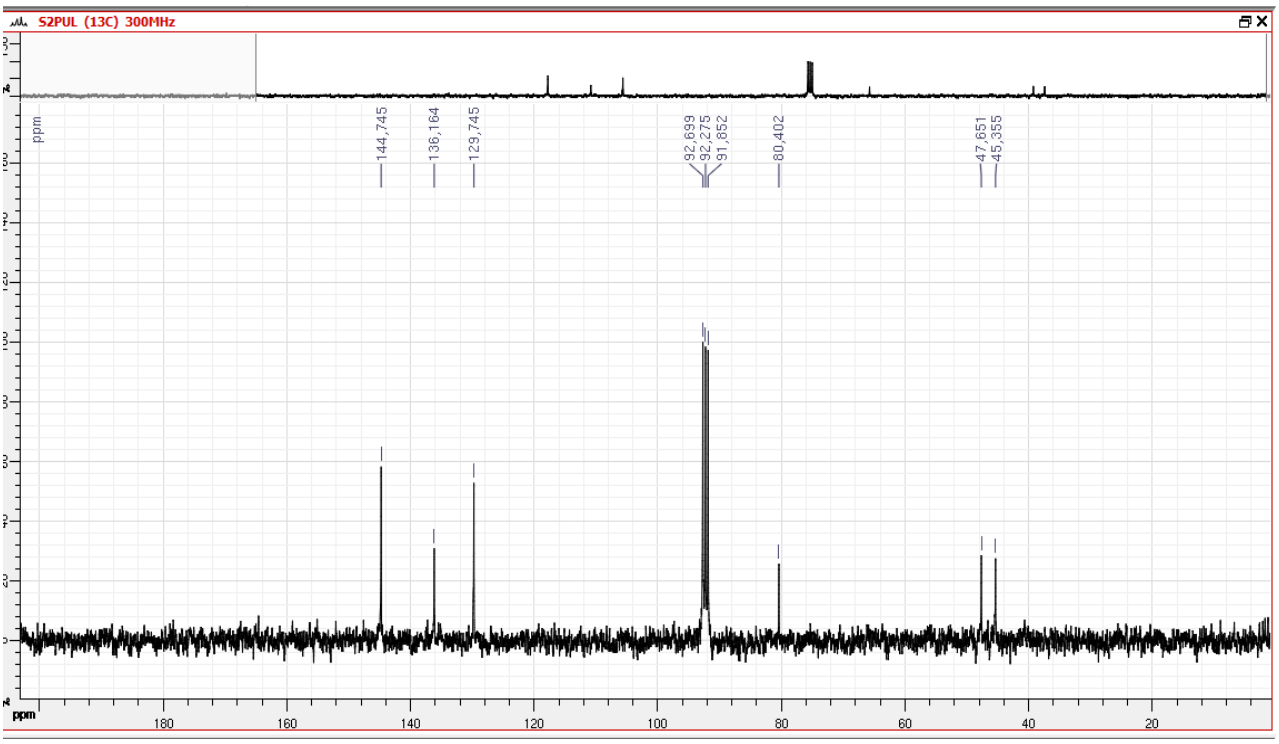


Figura 34: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 6 da tabela 1, em $CDCl_3$, 300 MHz.