

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL-REI

SAMUEL LUIZ SILVA

**DESENVOLVIMENTO DE CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE
FASE PARA FLUORAÇÃO NUCLEOFÍLICA UTILIZANDO
ÉTERES COROA, ÁLCOOIS VOLUMOSOS E DIÓIS BASEADO
EM SIMULAÇÕES COMPUTACIONAIS**

São João del-Rei

Junho de 2020



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@ufs.edu.br



**PROGRAMA
DE PÓS-GRADUAÇÃO
MULTICÊNTRICO
EM QUÍMICA
DE MINAS GERAIS**

SAMUEL LUIZ SILVA

**DESENVOLVIMENTO DE CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE
FASE PARA FLUORAÇÃO NUCLEOFÍLICA UTILIZANDO
ÉTERES COROA, ÁLCOOIS VOLUMOSOS E DIÓIS BASEADO
EM SIMULAÇÕES COMPUTACIONAIS.**

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

Junho de 2020

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)

S193d Silva, Samuel.
DESENVOLVIMENTO DE CATÁLISE DE TRANSFERÊNCIA DE
FASE PARA FLUORAÇÃO NUCLEOFÍLICA UTILIZANDO ÉTERES
COROA, ÁLCOOIS VOLUMOSOS E DIÓIS BASEADO EM
SIMULAÇÕES

COMPUTACIONAIS / Samuel Silva ; orientador Marcelo
Siqueira Valle. -- São João del-Rei, 2020.

94 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação
Multicêntrico em Química de Minas Gerais) -- Universidade
Federal de São João del-Rei, 2020.



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@ufs.edu.br



**PROGRAMA
DE PÓS-GRADUAÇÃO
MULTICÊNTRICO
EM QUÍMICA
DE MINAS GERAIS**

São João del-Rei, 03 de
julho de 2020

A dissertação “**Desenvolvimento de catálise de transferência de fase para fluoração nucleofílica utilizando éteres-de-coroa, álcoois volumosos e dióis baseado em simulações computacionais**”, elaborada por **Samuel Luiz Silva** e aprovada por todos os membros da Banca Examinadora, foi aceita pelo Programa de Pós-Graduação 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

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Marcelo Siqueira Valle –
UFSJ (Orientador)

Prof. Dr. Tiago Antônio da Silva
Brandão - UFMG

Prof. Dr. Rafael Mafra de Paula
Dias - UF



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@ufs.edu.br



**PROGRAMA
DE PÓS-GRADUAÇÃO
MULTICÊNTRICO
EM QUÍMICA
DE MINAS GERAIS**

Dedico este trabalho aos meus pais e a minha irmã.



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@ufs.edu.br



**PROGRAMA
DE PÓS-GRADUAÇÃO
MULTICÊNTRICO
EM QUÍMICA
DE MINAS GERAIS**

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, que sempre me incentivou a correr atrás do que eu quero e sempre querer aprender mais. Ao meu pai que, por vezes me mostrou que o trabalho engrandece o homem e que tudo que eu for fazer na vida tenho que fazer com vontade e dedicação, e que caso contrário é melhor não fazer... À minha irmã que sempre me ouve e me dá conselhos, mesmo eu sendo cabeça dura. À minha família, meus tios, tias e primos.

Aos meus amigos do prédio e de São João, os quais levo na memória como sendo aqueles que estiveram comigo nos grandes momentos da minha vida. A minha república, na qual passaram diversas pessoas, e cada uma teve sua contribuição na minha vida, e podem ter certeza de que não as esquecerei: Bel, Henrique, Samara, Daniel, entre outros. A Nath que chegou agora na minha vida e ocupa um espaço importante e me incentiva a trabalhar com amor. Ao Yago, em especial, que esteve comigo durante 8 anos, passando por bons e maus momentos, sempre agindo com calma e tranquilidade.

Aos meus amigos de Ouro Branco que, junto comigo, mostraram que somos capazes de chegar longe, basta querer. Ao grupo de pesquisa GPQO e todos aqueles que passaram pelo laboratório nesses anos em que estive lá. Aos professores que sempre estiveram à disposição para me auxiliar e me dar broncas quando necessário. Em especial o professor Marcelo Valle pelo tempo dedicado e confiança em mim depositada. Aos técnicos que me auxiliaram e sempre estiveram lá quando precisei, até mesmo para uma boa conversa.

Ao programa de pós-graduação PPGMQ e a todos os envolvidos neste trabalho.



RESUMO

A Química Orgânica do flúor tem ganhado notoriedade nos últimos anos devido às muitas propriedades que este elemento acrescenta a compostos orgânicos bioativos. Porém, ainda são utilizados reagentes complexos para as fluorações nucleofílicas no geral. A dificuldade em se obter compostos organofluorados a partir de fluoreto de potássio se deve em parte à competição entre reações de substituição nucleofílica e eliminação. O uso de álcoois volumosos e dióis em quantidades catalíticas é discutido e testado para aumento da seletividade e rendimento da reação. Neste trabalho de pesquisa foram desenvolvidos novos métodos de síntese, via estudo experimental, embasados por cálculos teóricos, para reações de fluoração nucleofílica, estudando a influência de álcoois volumosos em conjunto com catálise de transferência de fase. Experimentos mostram a eficácia de álcoois volumosos contendo duas hidroxilas quando associados ao éter coroa 18-coroa-6 utilizando tolueno e acetonitrila como solvente, com resultados de taxa de conversão superiores a 80% quando um tempo de reação de 72 horas é utilizado.

Palavras-chave: fluoração, catálise de transferência de fase, dióis volumosos.



ABSTRACT

The organic chemistry of fluorine has gained notoriety in recent years due to the many properties that this element adds to bioactive organic compounds. However, complex reagents are still used for nucleophilic fluorination in general. The difficulty in obtaining organofluorinated compounds from potassium fluoride is partly due to the competition between nucleophilic substitution reactions and elimination. The use of bulky alcohols and diols in catalytic quantities is discussed and tested to increase the selectivity and yield of the reaction. In this research work, new methods of synthesis were developed, via experimental study, based on theoretical calculations, for nucleophilic fluorination reactions, studying the influence of bulky alcohols together with phase transfer catalysis. Experiments show the efficacy of bulky alcohols containing two hydroxyls when combined with crown ether 18-crown-6 using toluene and acetonitrile as a solvent, with conversion rate results above 80% when a reaction time of 72 hours is used.

Keywords: fluorination, phase transfer catalysis, bulky diols.



Lista de abreviações e símbolos

AcOEt	Acetato de etila
AcOH	Ácido acético
Tf ₂ O	Anidrido trífico
CCD	Cromatografia em camada delgada
<i>d</i>	Dupleto
<i>dd</i>	Duplo dupleto
EtOH	Etanol
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Hex	Hexano
<i>m</i>	Multiplete
OMS	Organização Mundial da Saúde
ppm	Partes por milhão
<i>qd</i>	Quarteto de dupletos
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
<i>s</i>	Simpleto
<i>t</i>	Triplete



Lista de Esquemas

Esquema 1: Primeira Reação De Síntese De Organofluorados Reportada	9
Esquema 2: Primeira Reação De Substituição De Halogênio Por Flúor.....	9
Esquema 3: Síntese Do Primeiro Éter-De-Coroa	17
Esquema 4: Reações E Resultados Obtidos Utilizando Álcoois Volumosos Como Solventes Em Fluorações Nucleofílicas	20
Esquema 5: Intermediário Reacional Do Oligonucleotideo Ara-Fhna Utilizando A Metodologia De Síntese Com T-Buoh Como Solvente E Csf Como Fonte De Flúor	21
Esquema 6: Esquema Reacional Da Substituição Nucleofílica.	24
Esquema 7: Formação Do Produto De Eliminação 3-Fluoropropeno.....	36
Esquema 8: Mecanismo De Formação De Subprodutos	37



Lista de Figuras

Figura 1: os compostos organofluorados de ocorrência natural.....	5
Figura 2: exemplos de medicamentos organofluorados bem sucedidos.	8
Figura 3: Diagrama dos principais métodos de inserção de flúor em moléculas orgânicas.....	11
Figura 4: A fluorinase catalisa a reação entre o íon fluoreto e o co-fator adenosil-metioinina (SAM) para gerar 5'-fluoro-5'-desoxiadenosina (FDA) e l-metionina..	13
Figura 5: Hexaóxociclooctadecano, comercializado sob o nome de 18-coroa-6.	17
Figura 6: A solvatação seletiva do estado de transição de reações S _N 2 pelo 1,4-benzenodimetanol.....	22
Figura 7: Simulação computacional da estrutura da solução do KF(18-coroa-6) em tolueno e acetonitrila na presença de <i>tert</i> -butanol numa concentração próxima a usada nos experimentos.....	25
Figura 8: Diagrama de energia livre do complexo formado pelo fluoreto de potássio, <i>tert</i> -butanol e éter-de-coroa.	26
Figura 9: Estado de transição da fluoração do brometo de etila com KF(18-coroa-6) solvatado com 3 moléculas de <i>tert</i> -butanol.	27
Figura 10: Espectro do material de partida em sobreposição com o espectro do bruto reacional relativo ao experimento de número 12, mostrando os picos sobrepostos.	34
Figura 11: Espectro de hidrogênio da fluoração nucleofílica correspondente a entrada 12 da Tabela 2.	35
Figura 12: Subprodutos de eliminação formados, o (aliloxi)benzeno e o 3-fluoroprop-1-eno.	36
Figura 13: Espectro relativo a entrada 13 da Tabela 1 e a expansão dos sinais característicos de reações de eliminação.	37
Figura 14: Espectro de RMN de ¹ H do material de partida para comparação.	47
Figura 15: Espectro de RMN de ¹³ C do material de partida para comparação.	48
Figura 16: Espectro de RMN de ¹ H referente a entrada 1 da Tabela 1.	49
Figura 17: Espectro de RMN de ¹³ C referente a entrada 1 da Tabela 1.	50
Figura 18: Espectro de RMN de ¹ H referente a entrada 2 da Tabela 1.	51
Figura 19: Espectro de RMN de ¹³ C referente a entrada 2 da Tabela 1.	52
Figura 20: Espectro de RMN de ¹ H referente a entrada 3 da Tabela 1.	53
Figura 21: Espectro de RMN de ¹³ C referente a entrada 3 da Tabela 1.	54
Figura 22: Espectro de RMN de ¹ H referente a entrada 4 da Tabela 1.	55
Figura 23: Espectro de RMN de ¹³ C referente a entrada 4 da Tabela 1.	56
Figura 24: Espectro de RMN de ¹ H referente a entrada 5 da Tabela 1.	57
Figura 25: Espectro de RMN de ¹³ C referente a entrada 5 da Tabela 1.	58
Figura 26: Espectro de RMN de ¹ H referente a entrada 6 da Tabela 1.	59
Figura 27: Espectro de RMN de ¹³ C referente a entrada 6 da Tabela 1.	60
Figura 28: Espectro de RMN de ¹ H referente a entrada 7 da Tabela 1.	61



Figura 29: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 7 da Tabela 1.	62
Figura 30: Espectro de RMN de ^1H referente a entrada 8 da Tabela 1.	63
Figura 31: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 8 da Tabela 1.	64
Figura 32: Espectro de RMN de ^1H referente a entrada 9 da Tabela 1.	65
Figura 33: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 9 da Tabela 1.	66
Figura 34: Espectro de RMN de ^1H referente a entrada 10 da Tabela 1.	67
Figura 35: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 10 da Tabela 1.	68
Figura 36: Espectro de RMN de ^1H referente a entrada 11 da Tabela 2.	69
Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 11 da Tabela 2.	70
Figura 38: Espectro de RMN de ^1H referente a entrada 12 da Tabela 2.	71
Figura 39: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 12 da Tabela 2.	72
Figura 40: Espectro de RMN de ^1H referente a entrada 13 da Tabela 2.	73
Figura 41: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 13 da Tabela 2.	74
Figura 42: Espectro de RMN de ^1H referente a entrada 14 da Tabela 2.	75
Figura 43: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 14 da Tabela 2.	76
Figura 44: Espectro de RMN de ^1H referente a entrada 15 da Tabela 2.	77
Figura 45: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 15 da Tabela 2.	78
Figura 46: Espectro de RMN de ^1H referente a entrada 16 da Tabela 2.	79
Figura 47: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 16 da Tabela 2.	80
Figura 48: Espectro de RMN de ^1H referente a entrada 17 da Tabela 2.	81
Figura 49: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 17 da Tabela 2.	82



SUMÁRIO

Introdução.....	2
O Átomo de Flúor	2
Os Organofluorados	4
As Formas de Fluoração Existentes.....	8
Os Métodos Não-seletivos	11
A Perfluoração	11
Os Métodos Seletivos	12
A Transferência Eletrofílica de Flúor.....	12
Os Processos Enzimáticos de Fluoração	13
A Transferência Nucleofílica de Flúor.....	13
A Catálise de Transferência de Fase e Compostos Macrocíclicos	16
O Efeito do Solvente nas Reações de Substituição Nucleofílica de Haletos de Alquila Utilizando Fluoreto como Nucleófilo.	18
Proposta do trabalho	1
Objetivos.....	23
Calculos teóricos	24
Resultados e Discussão.....	28
Conclusões.....	38
Parte Experimental	39
Dados espectroscópicos	40
Bibliografia.....	42
Anexos.....	46



Proposta do trabalho

Ao longo do processo de construção de conhecimento em Química, observamos o aumento gradativo do desenvolvimento dos saberes teóricos e práticos. Esse desenvolvimento se dá a partir de conhecimentos já consolidados o que possibilita a elaboração de novos métodos, experimentações e estudos na área. No contexto das metodologias de fluoração, percebe-se que em seus estudos, conforme os trabalhos já mencionados, é possível obter informações a respeito do uso de álcoois volumosos, controle de ligações de hidrogênio, catálise de transferência de fase, controle do solvente. Diante da necessidade de desenvolvimento de novas metodologias que sejam aplicáveis, possam baratear os custos e reduzir o tempo de preparo de substâncias organofluoradas, é de interesse que trabalhos voltados para o desenvolvimento de metodologias de fluoração sejam realizados. A partir daí, levar para as discussões acadêmicas com o propósito de estimular a qualificação e aprimoramento de novos métodos em relação às práticas já existentes, explorando, dessa forma, seus limites e potencialidades, pois todo este processo requer a constante construção e reconstrução de conhecimentos. Em especial, no campo dos fármacos organofluorados, em que as moléculas podem apresentar grande complexidade e estereoquímica bem definida, metodologias que contemplem estas características se fazem necessárias. Melhorar o perfil farmacológico de substâncias, levando ao planejamento racional de fármacos com biodisponibilidade satisfatória, baixa toxicidade e de metabolismo adequado, características essas que podem ser alcançadas com a inserção de átomos de flúor em moléculas já existentes ou mesmo em novas moléculas que são desenvolvidas e estudadas exaustivamente todos os anos.

A proposta deste trabalho está baseada no desenvolvimento de um método em que sínteses e cálculos teóricos sejam testados e verificados experimentalmente. Este estudo de síntese deve definir qual é a melhor condição reacional, utilizando os substratos e reagentes e então permitir a expansão para a síntese de novas moléculas.



Para além deste contexto, sabe-se da necessidade e do crescimento vertiginoso das pesquisas e utilizações de moléculas organofluoradas, que se dão pelas diversas áreas da ciência e da indústria, o que torna útil o desenvolvimento e estudo das condições reacionais mais efetivas para tal finalidade. É importante ressaltar que, enquanto campo de pesquisa, estamos falando de pesquisa em ciência base, que corresponde a gerar conhecimentos úteis para o avanço da ciência sem aplicação prática prevista. A elaboração de trabalhos nessa perspectiva deve ser estimulada e concluída, mesmo que sem a sua aplicação imediata, mas para um posterior desenvolvimento de novos produtos, medicamentos, fármacos ou outra necessidade que possa vir a surgir.

INTRODUÇÃO

O Átomo de Flúor

O flúor é um elemento químico de número atômico 9 e massa molar de aproximadamente 19 gramas por mol. Seu nome é derivado do latim e tem relação com o verbo fluir, devido aos primeiros registros feitos por Georgius Agricola que utilizava a fluorita como um aditivo para reduzir o ponto de fusão de alguns minerais. O átomo de flúor é o elemento mais eletronegativo da tabela periódica. Este elemento apresenta alta reatividade na forma diatômica, o que torna seu estudo interessante. Ele se apresenta como gás, com fórmula F_2 de cor amarelo pálido. Se liquefeito, sua cor varia para um amarelo vivo. Na natureza não é encontrado puro, sendo em geral encontrado em minerais como fluorita, fluoroapatita e criolita. O processo de obtenção do flúor molecular utilizado atualmente é, basicamente, o mesmo desenvolvido pelo químico Henri Moissan, quando o isolou pela primeira vez em 1886. Trata-se da eletrólise do ácido fluorídrico. A principal diferença, no processo realizado por Moissan utilizou fluoreto de hidrogênio e potássio na produção, que atualmente foi substituído pelo fluoreto de potássio.^{1,2} Este é o único caminho para a produção industrial de quantidades comerciais de F_2 por meio de eletrólise de $KF \cdot 2HF$ (40,8% *m/m* de HF). As temperaturas típicas de operação estão entre 85 e 100 °C para manter o eletrólito em um



estado fundido. Durante a eletrólise, o HF é consumido e F₂ é formado. Para equilibrar a concentração de eletrólitos, HF é adicionado à célula continuamente ou em intervalos.³

Os primeiros registros de tentativas de isolar este elemento datam de 74 anos antes que Henri Moissan, em 1886, conseguisse o feito. De fato, a alta reatividade do flúor, associada à estabilidade dos compostos formados, impediram que ele fosse isolado na época de sua descoberta. Diversas dessas tentativas de se obter o flúor na sua forma pura resultaram em acidentes. Grandes nomes da química dos séculos XVIII, XIX e XX sofreram consequências na saúde em suas pesquisas sobre o elemento. Muitos tiveram sua vida encurtada por intoxicação pelos compostos de flúor ou por inalação e contaminação pelo ácido fluorídrico. Entre os nomes que se pode destacar estão Gay-Lussac e Humphry Davy, os quais relataram problemas pela inalação de pequenas quantidades de HF. Além disso, relatos apontam a morte de P. Louyet, de Bruxelas, e Jérôme Nicklès, da cidade de Nancy, em decorrência das pesquisas para isolar e produzir compostos fluorados. Mesmo Moissan teve complicações decorrentes das suas pesquisas e não se sabe se sua morte precoce, aos 54 anos, foi decorrente dos seus estudos com flúor. Quatro décadas após o isolamento do flúor molecular, Moissan foi premiado com o Nobel de química em 1906 pelos seus feitos – além de isolar o flúor molecular, o químico foi o responsável pela invenção e adoção do forno elétrico de arco pela ciência, que leva seu nome.^{1,4}

Os primeiros registros de uso do flúor em larga escala são da segunda guerra mundial, embora estudos de gases refrigerantes contendo flúor, patrocinados pela General Motors, já houvessem se desenvolvido desde os anos 20 daquele século.^{5,6} Durante o combate foram sintetizados gases inflamáveis para ataques aéreos e o projeto Manhattan utilizou grandes quantidades de flúor (na forma de hexafluoreto de urânio) para enriquecer urânio.⁵

Dentre as propriedades do flúor que o tornam tão interessante podemos destacar a sua afinidade eletrônica e a sua energia de ionização. O flúor é o mais eletronegativo dos elementos e já foram descobertos compostos formados com quase todos os elementos da tabela periódica (com exceção dos gases nobres mais leves: hélio, neônio



e argônio). Assim como os outros halogênios, o átomo de flúor apresenta afinidade eletrônica com valor alto, sendo apenas menor que o cloro. Esta diferença se deve principalmente ao seu pequeno raio atômico, o que dificulta a acomodação do elétron recebido.

A energia de ionização do flúor é a mais alta da tabela periódica, com exceção dos gases nobres. Mesmo entre os outros halogênios, este potencial se apresenta consideravelmente mais alto. Esta energia apresenta um valor muito alto pela dificuldade de remoção de um elétron da camada de valência, pois este se encontra muito próximo ao núcleo, tendo, portanto, uma forte interação.

A combinação destas propriedades únicas do flúor contribui para alguns dos fatores que o tornam interessante o estudo dos organofluorados. A ligação F-F apresenta uma energia de ligação muito baixa, pois os íons fluoreto têm um raio atômico pequeno e assim uma maior carga nuclear efetiva sentida pelos elétrons de valência. Deste modo a repulsão entre os dois núcleos impedem uma sobreposição maior das nuvens eletrônicas que formam as orbitais ligantes. Os elétrons nas orbitais antiligantes dos dois átomos exercem uma repulsão significativa entre si, o que também contribui para o afastamento dos dois átomos.

Os Organofluorados

Os organofluorados são moléculas que possuem átomos de flúor ligados a átomos de carbono. Na natureza, os organofluorados não são facilmente encontrados, mesmo o flúor sendo o décimo terceiro elemento mais abundante na crosta terrestre. Este se restringe a alguns seres vivos. De fato, há sete compostos organofluorados naturais descobertos e reportados, sendo que atualmente se estima que haja cerca de 130.000 compostos fluorados caracterizados estruturalmente. Quanto aos sintéticos, atualmente estes compostos são amplamente usados em diversos produtos e serviços da sociedade contemporânea. Os organofluorados, por exemplo, podem ser encontrados em gases refrigerantes, propelentes, cristais líquidos, polímeros, baterias, surfactantes, fármacos, entre outras dezenas de aplicações em maior ou menor escala.⁷ Moléculas

perfluoradas como politetrafluoroetileno (geralmente abreviado como PTFE e comercializado com o nome de *teflon*®) foram de fundamental importância no início do século XX e ainda hoje são utilizadas. Nos dias de hoje o desenvolvimento de organofluorados é um ramo importante na fabricação de telas de cristal líquido. A tecnologia de visores de OLED (Diodos Emissores de Luz Orgânicos – do inglês *Organic Light Emitting Diodes*) tem se desenvolvido e é utilizada em televisores, celulares, computadores, dispositivos vestíveis (*wearable tech*) e demais dispositivos.^{8,9}

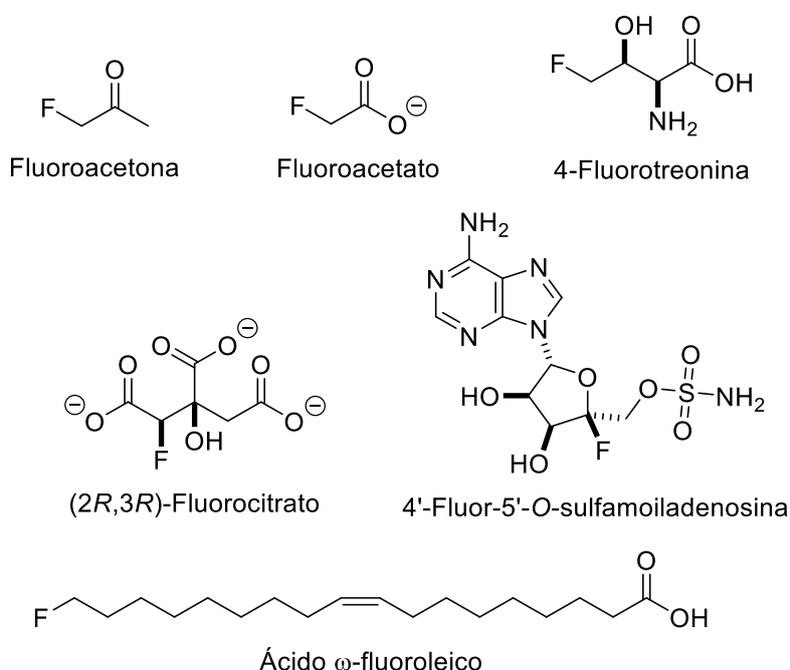


Figura 1: os compostos organofluorados de ocorrência natural.

A síntese de organofluorados é mais antiga que o isolamento do próprio flúor, mas ao seu uso industrial, com aplicações reais, tem seu maior desenvolvimento nos últimos 80 anos, com seu início marcado pela segunda guerra mundial.⁵

Já os fármacos contendo o átomo de flúor apresentam um impacto notável na indústria farmacêutica e de Química Medicinal. Desde o primeiro relato de um possível fármaco ainda em desenvolvimento contendo um átomo de flúor, em 1954, quando



Fried e Sabo mostraram que a introdução do flúor na posição 9α do cortisol, melhorou seu índice terapêutico como anti-inflamatório, até o último medicamento aprovado pela FDA em maio de 2020, houve um grande desenvolvimento na área medicinal. Nos últimos 50 anos, o número de fármacos contendo flúor cresceu de forma expressiva, sendo que durante a primeira década do século XXI e em 2014 já eram relatados cerca de 200 fármacos contendo pelo menos um átomo de flúor e foram aprovados para venda e distribuição no mundo, representando um aumento de 20% em relação aos medicamentos existentes no século XX.⁴ Pode-se esperar que este número aumente ainda mais, pois métodos de síntese utilizando átomos de flúor estão sendo desenvolvidos. Deve-se considerar as vantagens de moléculas fluoradas em compostos orgânicos, pois facilitam a absorção e ação de novos medicamentos no corpo humano.^{4,10,11} Além disso, a modificação molecular permite que fármacos já existentes possam ter alguns de seus átomos substituídos por átomos de flúor, aproveitando as características positivas da presença desse átomo e com isso melhorando as suas propriedades farmacológicas. Estima-se que cerca de 25% dos medicamentos atuais contenham átomos de flúor. Este número está aumentando de forma gradativa, consoante as pesquisas em formas de fluoração seletiva que estão sendo desenvolvidas nas últimas duas décadas. Os medicamentos contendo flúor já têm representantes nas estatinas, antiácidos, antidepressivos, antibióticos, anti-inflamatórios, antipsicóticos e outras classes.^{11,12}

Em 2018, 17 novos fármacos aprovados pela FDA são organofluorados. Destes, diversos exemplos são obtidos a partir de fluorações nucleofílicas em anéis aromáticos e em cadeias alifáticas, além de reações de perfluoração.¹³ Entre os novos fármacos aprovados pela FDA em 2019, é possível observar que 40% delas apresentam pelo menos um átomo de flúor em sua composição.¹⁴ Somente nos cinco primeiros meses de 2020 foram aprovados 8 fármacos contendo pelo menos um átomo de flúor.¹⁵

Este interesse da indústria farmacêutica e agroquímica nos organofluorados pode se dar por diversas explicações, como pelo fato do átomo de flúor apresentar um raio atômico semelhante ao átomo de hidrogênio, o que justifica a sua capacidade de



participar nos processos metabólicos dos seres vivos, pois não apresenta grande efeito estérico nas moléculas quando comparado as ligações C-H. Este efeito, chamado de efeito mimético é peça-chave no desenvolvimento de fármacos análogos aos já existentes com adição de um ou mais átomos de flúor.⁹ Além disso, a presença do átomo de flúor em uma posição específica em uma molécula pode aumentar sua estabilidade metabólica ou modular suas propriedades físico-químicas. Por exemplo, a introdução de substituintes F e CF₃ em moléculas geralmente melhora a lipofilicidade e suprime os processos de desintoxicação metabólica, aumentando o tempo de vida dos medicamentos no organismo. Outro fator que permite que os organofluorados tenham melhor êxito em sua ação farmacológica é que a presença do flúor pode aumentar a afinidade de ligação de uma molécula a uma proteína-alvo e, por uma combinação de fatores, interferir na ação enzimática.¹⁶

A química dos organofluorados é um ramo da química orgânica que foi desenvolvido de forma totalmente sintética, uma vez que os poucos compostos encontrados na natureza não são de interesse comercial ou não são economicamente viáveis de serem extraídos. Desta forma são conhecidos mais de um milhão de compostos contendo pelo menos um átomo de flúor ligado a um carbono e é de fundamental importância para o desenvolvimento expressivo do conhecimento a respeito da síntese e dos meios de produção deles, uma vez que este é o caminho mais viável.

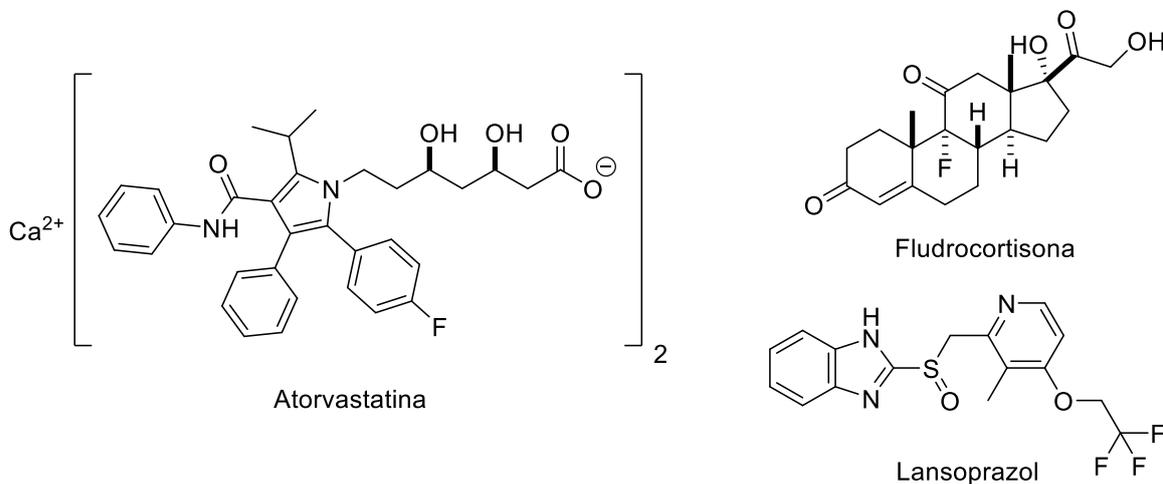


Figura 2: exemplos de medicamentos organofluorados bem sucedidos.

As Formas de Fluoração Existentes

A natureza da ligação entre os átomos de flúor e carbono é o que torna os organofluorados tão interessantes para a pesquisa e desenvolvimento de produtos. Pode se constatar que a adição de um átomo de flúor em moléculas orgânicas pode apresentar diversas vantagens e consequências ao analisar algumas propriedades do átomo de flúor. Devido a seu raio atômico relativamente pequeno, podemos substituir o átomo de hidrogênio por um átomo de flúor sem que a geometria da molécula seja profundamente alterada. Isso possibilita que haja a substituição de qualquer hidrogênio em uma molécula existente, formando assim um haleto análogo com conformação semelhante. Além disso, a energia necessária para a quebra da ligação entre os átomos de carbono e flúor é grande, sendo inclusive maior que a força de ligação entre o átomo de hidrogênio e o átomo de carbono. Sabendo dessas possibilidades de conversão de moléculas em compostos organofluorados, é de fundamental importância que se possa entendê-la e buscar novos mecanismos para que esta síntese seja realizada de forma eficaz, rápida e menos dispendiosa.¹

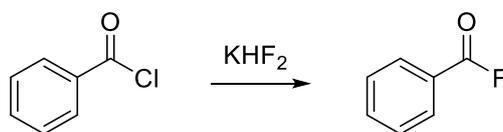
As primeiras reações envolvendo a química de moléculas que continham flúor são mais antigas que a própria reação na qual foi possível isolar o flúor. Em 1835, Dumas e Peligot reportaram um reação na qual, a partir do dimetilsulfato foi possível

obter o fluoreto de metila. Esta reação é a primeira reação de síntese de uma substância organofluorada.



Esquema 1: Primeira reação de síntese de organofluorados reportada

Borodin, renomado musicista e compositor russo, reportou, em 1862, a primeira síntese orgânica pela substituição de um átomo de halogênio por um átomo de flúor. Esta reação envolvia a substituição de um átomo de cloro por um átomo de flúor. Este tipo de reação, que atualmente é conhecida comumente como reação halex (do inglês, *halide exchange*), é atualmente o método mais comum de produção de organofluorados em larga escala.



Esquema 2: Primeira reação de substituição de halogênio por flúor

O processo era baseado na reação entre o cloreto de benzoíla e fluoreto de hidrogênio e potássio, gerando o fluoreto de benzoíla. Após estes trabalhos, muitos métodos foram desenvolvidos para reações que envolviam a adição de um átomo de flúor nas moléculas orgânicas, porém, somente em 1931 chega ao mercado o primeiro produto organofluorado feito em larga escala. Pesquisas realizadas a pedido da General Motors por Midgley e Henne conduziram para a fabricação de um gás inerte refrigerante (CCl_2F_2).

Os processos atuais de fluoração ainda são vistos como um desafio na síntese orgânica. É, em especial, difícil a fluoração seletiva, na qual um átomo de flúor é inserido em um local específico da molécula. Esta dificuldade aumenta ainda mais quando lidamos com moléculas grandes, como em diversos fármacos e polímeros



organofluorados. Estes processos são em grande parte custosos, tanto no sentido de recursos, quanto no tempo gasto para que estes sejam executados. Ao mesmo tempo tem se visto um crescimento vertiginoso de sínteses de moléculas contendo flúor nas mais variadas aplicações.¹²

Mesmo na natureza não existem muitas moléculas organofluoradas. A molécula orgânica mais comum é o ácido monofluoroacético, ou seu íon, monofluoroacetato. Este é extremamente tóxico para seres humanos e diversos animais. O ácido monofluoroacético foi isolado na primeira vez nas folhas e talos de *Dichapeltum chymosum*. Mais tarde foi também isolado de bactérias. Este composto também pode ser obtido de forma sintética e inclusive é atualmente utilizado como agente ativo de pesticidas.¹⁷ Podemos citar como fatores que dificultam a sua presença em substâncias orgânicas o fato do flúor ser um excelente nucleófilo em estado gasoso, porém é fortemente solvatado em meio aquoso, o que impede sua reatividade.

Em geral, pode se obter uma molécula organofluorada por dois métodos distintos: a inserção de um grupo que já contenha uma ou mais ligações C-F, conhecido como *building block method*, e a adição de um átomo de flúor pela criação de novas ligações C-F, método conhecido como fluoração direta. Dentro do método de fluoração direta é possível obter os organofluorados por diversos métodos distintos, podendo ser divididos em métodos seletivos ou não. A Figura 4 traz um diagrama no qual são descritos os métodos mais comuns de fluoração, dividindo-se em métodos de fluoração direta e pelo método *building block*, o qual não se faz foco deste estudo, portanto não será abordado.

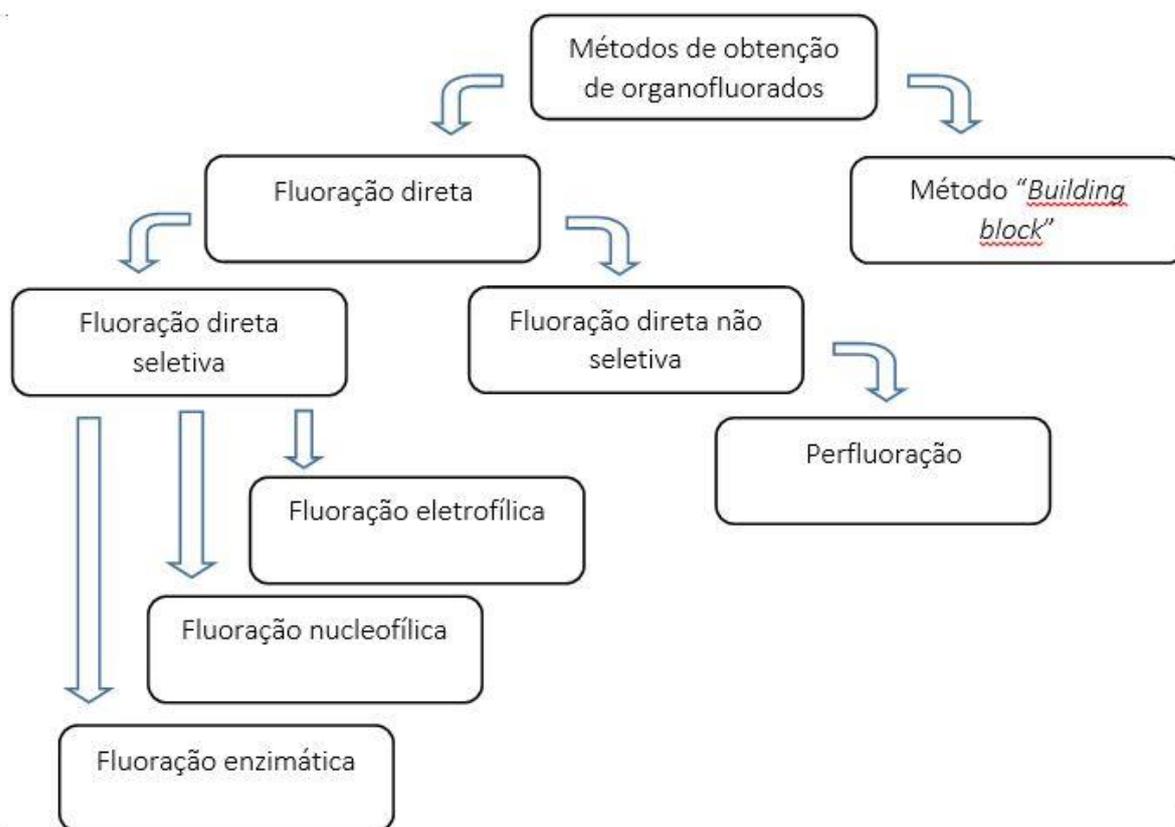


Figura 3: Diagrama dos principais métodos de inserção de flúor em moléculas orgânicas.

Os Métodos Não-seletivos

A Perfluoração

Entre os métodos não-seletivos, o método da perfluoração é utilizado para que todos, ou quase todos, os átomos de hidrogênio de uma molécula sejam substituídos por átomos de flúor. Este método é aquele para obtenção de organofluorados mais simples, no qual não exige seletividade e que, em geral, pode-se obter uma mistura de produtos de diferentes composições. Estas reações normalmente são promovidas por métodos eletroquímicos ou por fluoretos metálicos ativados e, na maioria das vezes, utilizam flúor molecular como fonte de átomos de flúor, o que contribui negativamente para problemas de segurança e dificuldades de controle da reação, sendo necessária uma atenção especial em termos de segurança.^{6,18}



Atualmente a perfluoração é utilizada nos mais diversos processos e compostos perfluorados, chamados comumente de PFCs e que são de interesse industrial devido a sua grande aplicabilidade. Podemos citar os polímeros perfluorados como o PTFE e seus derivados, retardantes de chama, materiais resistentes a manchas, óleos e água. A forma mais comum de síntese de perfluorados atualmente é a fluoração eletroquímica. Também é possível se obter compostos perfluorados em reações utilizando fluoretos de metais ativados ou mesmo a partir do F_2 , sendo este último método muito exotérmico e que necessita de grande controle da reação.

Os Métodos Seletivos

A Transferência Eletrofílica de Flúor

Neste processo o átomo de flúor adquire uma carga parcial positiva, o que torna esse tipo de reação menos comum. O flúor sendo um átomo altamente eletronegativo, não consegue se tornar um bom eletrófilo quando íon. Porém, na forma de gás diatômico, a ligação sigma fraca e a pequena diferença de energia entre os orbitais ligantes e antiligantes permite que a molécula de F_2 atue como eletrófilo em condições específicas. Além do F_2 , outras moléculas, geralmente contendo átomos de flúor e oxigênio, são utilizadas para fluoração eletrofílica tais como: $FCIO_3$, CF_3CO_2F , $CsSO_4F$, CF_3OF , CF_3CO_2F e NF_3O . Estas condições exigem que o átomo de flúor esteja conjugado com excelentes grupos abandonadores. Estas reações em geral são de difícil controle e manuseio, embora atualmente já se encontre em desenvolvimento diversos métodos que possibilitem este tipo de síntese.¹² Outro problema encontrado é que muitas vezes não é um processo regioseletivo – quando os átomos de flúor são colocados nas posições requeridas, ou seja, com a regioquímica correta - ou estereosseletivo – quando há a definição da configuração da molécula que será favorecida ao fim da reação - o que dificulta sua empregabilidade.¹⁹

Os Processos Enzimáticos de Fluoração

O uso do íon fluoreto ficou restringido em estudos na bioquímica até a década de 1980 por causa da baixa biodisponibilidade e a sua baixa reatividade em meio aquoso. Com a descoberta de uma enzima que pode formar ligações C-F na bactéria *Streptomyces cattleya* em 1986, abriu-se um precedente para estudos dessa nova via de produção de compostos. A enzima é a responsável pelo processo metabólico de produção de moléculas organofluoradas. Estas estão sendo utilizadas em processos bioquímicos para produção de moléculas fluoradas empregadas em tomografias por emissão de pósitrons.¹⁷

Foi observado que, na presença de íons fluoreto, esta bactéria secreta o fluoroacetato e a 4-fluorotreonina, demonstrando que se pode sintetizar metabólitos organofluorados. A partir de 2002 foram isoladas as enzimas fluorinase, e até o ano de 2017, cinco delas foram identificadas. Estas moléculas são de fundamental importância para entendimento e desenvolvimento de técnicas de síntese de organofluorados.

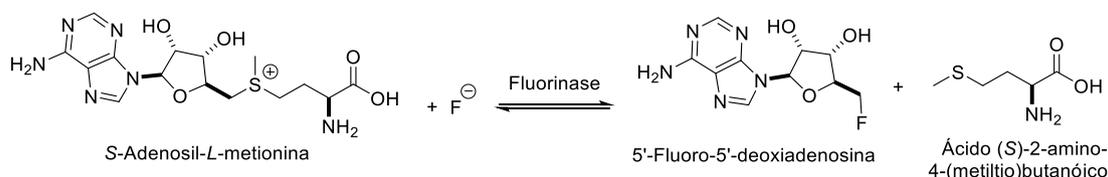


Figura 4: A fluorinase catalisa a reação entre o íon fluoreto e o co-fator adenosil-metioinina (SAM) para gerar 5'-fluoro-5'-desoxiadenosina (FDA) e l-metionina.

A Transferência Nucleofílica de Flúor

O método tradicional para formação de moléculas organofluoradas atualmente envolve reações de substituição nucleofílica em que se dá a troca de um átomo de haleto diferente de flúor por um íon fluoreto, derivado dos sais de metais alcalinos. Apesar deste método ser aplicado em larga escala, sabe-se que esta reação ainda é dispendiosa devido às condições reacionais severas exigidas. A baixa solubilidade dos sais em



solventes orgânicos e a baixa nucleofilicidade do fluoreto em solventes polares próticos são fatores que contribuem consideravelmente para dificultar este tipo de reação.

Nos últimos anos têm se utilizado uma abordagem na qual o emprego de reagentes comuns para auxiliar esta reação são catalisadores de transferência de fase e fluoretos de tetralquilamônios como fonte de flúor, porém, mesmo este método apresenta dificuldades. Fluorações utilizando os fluoretos de tetralquilamônio, por exemplo, apresentam baixa seletividade, gerando produtos de eliminação. Também é difícil gerar a sua forma anidra, o que envolve trabalhosas metodologias. Além disso, os catalisadores de transferência de fase exigem temperaturas elevadas do meio reacional. Sabendo destas dificuldades, daremos atenção especial aos fatores que influenciam este tipo de reação.^{1,8,18}

O fluoreto é considerado uma base forte em fase gasosa. Por exemplo, a energia livre de desprotonação do HF em fase gasosa é de 366 kcal/mol enquanto do álcool *tert*-butílico é de 368 kcal/mol, ou seja, os íons fluoreto e *tert*-butóxido têm praticamente a mesma basicidade intrínseca.²⁰ Conforme os íons fluoreto e *tert*-butóxido vão ficando mais solvatados, esta basicidade vai se diferenciando e o fluoreto se torna bem menos básico do que o *tert*-butóxido. Em reações de substituição nucleofílica, os fatores que indicam se esta reação vai ocorrer pelos métodos bimoleculares ou unimoleculares (S_N1 ou S_N2) são, em geral, os seguintes: estrutura da molécula, concentração do nucleófilo, solvente da reação e reatividade do nucleófilo.²¹

Considerando somente a interferência do solvente nestas reações, temos a abordagem clássica presente em livros de graduação que descreve que reações S_N1 só ocorrem em presença de solventes polares, pois a energia necessária para separar o íon e formar o carbocátion vem da solvatação em torno da molécula. A energia de uma única interação íon-dipolo é pequena, mas o efeito aditivo e todas as outras interações íon-dipolo envolvidas na estabilização de uma espécie carregada pelo solvente produzem a energia necessária para tal. Em substâncias neutras, o aumento da polaridade do solvente faz aumentar a velocidade de reação, porque estabiliza o estado de transição do

reagente neutro. A condição ideal para uma reação S_N1 , segundo a abordagem clássica, é de que haja um nucleófilo neutro em um solvente polar prótico.

A abordagem convencional classifica que em solventes próticos as reações do tipo S_N2 não costumam ser eficazes. Isto acontece porque solventes polares próticos solvatam nucleófilos quando realizam ligações de hidrogênio. Além disso, a carga parcial positiva dos solventes retarda a reação. Logo, estes solventes interagem mais fortemente com nucleófilos pela ligação íon-dipolo. Desta forma, o íon não fica facilmente disponível para o ataque ao carbono sp^3 .

O solventes polares apróticos não fazem ligações de hidrogênio, mas como possuem cargas parcialmente negativas geralmente na superfície da molécula podem solvatar cátions, deixando o ânion disponível para reagir.²¹

Falando especificamente de substituições nucleofílicas utilizando fluoretos, também chamadas de fluorações nucleofílicas, pode-se fazer algumas considerações: as reações S_N2 utilizando fluoretos poderiam ser conduzidas em solventes apolares, porém a baixa solubilidade destes contribui negativamente para que a reação ocorra. Desta forma, utiliza-se como solução para aumento da solubilidade os catalisadores de transferência de fase, como os poliéteres macrocíclicos, tais como os éteres-de-coroa. O uso destes catalisadores está baseado na sua capacidade de complexação específica com cátions, permitindo a solubilização de sais orgânicos e inorgânicos de metais alcalinos em solventes orgânicos apolares.²²

Em solventes polares apróticos, os sais de fluoreto apresentam uma certa solubilidade em casos particulares, como DMF e DMSO. Nestes solventes, o íon fluoreto se torna um melhor nucleófilo, porque estes solventes têm uma carga parcialmente negativa na superfície da molécula, o que permite que o contra íon seja solvatado e deixando o F^- disponível para reação. Porém, mesmo na maioria dos solventes polares apróticos, os sais de flúor apresentam baixa solubilidade. Sendo assim, a condição ideal para uma reação S_N2 convencional - um nucleófilo eletricamente carregado em um solvente polar aprótico - ainda não é o suficiente para

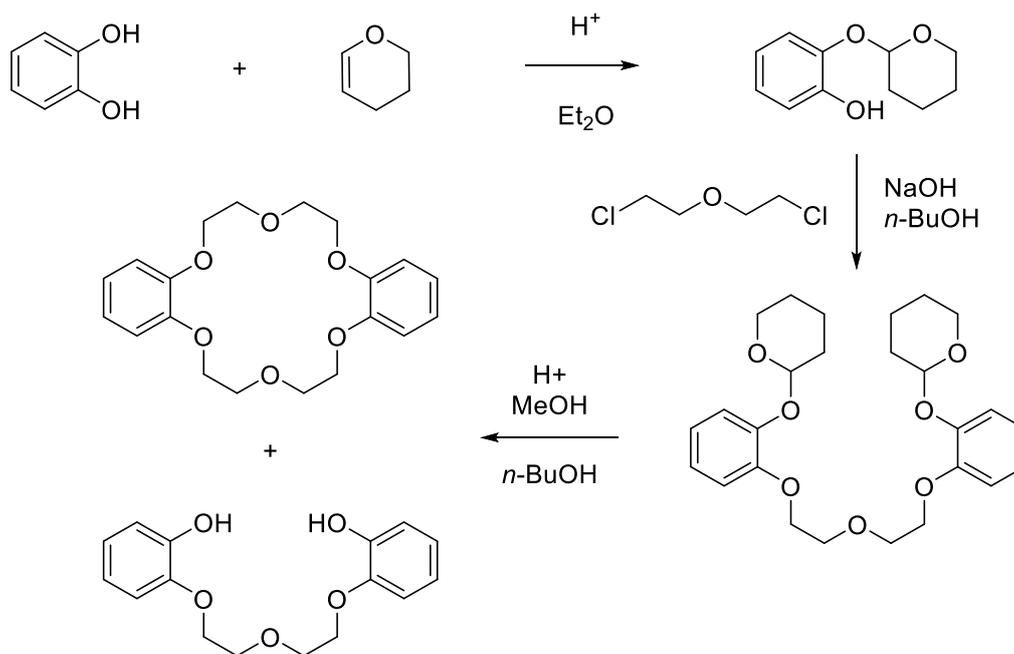
que esta reação ocorra em condições amenas devido a dificuldades de solubilidade. De fato, reações envolvendo sais de flúor com haletos secundários têm o caminho da reação de eliminação favorecido, sendo em média em uma taxa de 90% de produto de eliminação e 10% produto de substituição nucleofílica. Entre os métodos utilizados, a adição de água pode favorecer esta reação, porém com perdas na reatividade geral da mesma.^{21,22}

A Catálise de Transferência de Fase e Compostos Macrocíclicos

O emprego dos catalisadores de transferência de fase é definido com relação à sua função como sendo um “método utilizado para provocar ou acelerar a reação entre substâncias que constituem fases diferentes, pela atuação de um agente transferidor. Este agente ou catalisador forma um par iônico com a espécie química da fase aquosa ou sólida, que dessa forma é extraída para a fase orgânica, reagindo com o substrato ali presente.”^{23,24}

Como exemplo destes catalisadores, os éteres-de-coroa são compostos que tiveram um grande impacto na química a partir da década de 60. Estes compostos apresentam grande afinidade por íons de metais alcalinos, apresentando uma seletividade notória. Durante uma pesquisa com o objetivo de entender os fatores que governavam a atividade catalítica do vanádio na oxidação e polimerização, o químico C. J. Pedersen começou seus estudos na síntese dos éteres de coroa. Essa propriedade levou Pedersen a estudar a utilização desses compostos como uma espécie de catalisador de transferência de fase que promovesse a solubilização de sais inorgânicos, como por exemplo, em solventes orgânicos apolares, tornando possível uma série de reações com esses sais, que de maneira usual não ocorreriam.²³ A molécula de éter-de-coroa foi encontrada como sendo subproduto de uma reação na qual a síntese de um ligante bidentado era o objetivo. Seu primeiro éter-de-coroa sintetizado foi o 2,3,11,12-dibenzo-1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadeca-2,11-dieno, usualmente chamado de dibenzo-[18]-coroa-6 em uma metodologia que envolvia catecol e diidropirano em

uma síntese de três etapas (esquema 3). Pedersen conquistou o Nobel em 1987 pelas sínteses e estudos destes compostos altamente seletivos.²⁵



Esquema 3: Síntese do primeiro éter-de-coroa

Os éteres-de-coroa são poliéteres cíclicos nos quais suas estruturas se apresentam como oligômeros do grupo etilenoxi (-CH₂CH₂O-). Possuem a capacidade de formar complexos com cátions sem que seja necessária sua ionização prévia. O hexaoxaciclooctadecano, geralmente referido como éter 18-coroa-6, é em especial utilizado devido a sua afinidade com cátions K⁺ (Figura 5).^{26,27}

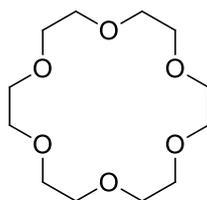


Figura 5: Hexaoxaciclooctadecano, comercializado sob o nome de 18-coroa-6.



Desta forma, o uso de um catalisador de transferência de fase é em geral indicado para as reações de fluoração nucleofílica, pois ele facilita a solubilização dos íons nos solventes para que a reação ocorra de forma adequada e tenha bons rendimentos. Além disso, um catalisador de transferência de fase é em geral indicado para as reações de fluoração nucleofílica, pois ela ocorre pelo método bimolecular. A forte interação do éter de coroa com o íon potássio alivia a forte interação eletrostática entre os íons fluoreto e potássio, fazendo com que o íon fluoreto se torne muito mais reativo. Ao mesmo tempo, o anel do éter dificulta a competição com reações E2.²⁸ Entretanto, é de suma importância que a fonte de fluoreto seja solubilizada no meio reacional.²² A baixa capacidade do éter de coroa de romper a energia de rede e solubilizar o KF que faz com que a reação de fluoração catalisada por éteres de coroa seja muito lenta²⁹

O Efeito do Solvente nas Reações de Substituição Nucleofílica de Haletos de Alquila Utilizando Fluoreto como Nucleófilo.

Nos últimos anos têm se surgido grande interesse sobre catálises sem a utilização de um catalisador não-orgânico/metálico. Neste tipo de reação, onde os catalisadores são moléculas orgânicas, as interações do tipo ligação de hidrogênio são de grande importância. Os catalisadores de transferência de fase, conforme já citado, são utilizados em muitos trabalhos para solubilização de sais de flúor. Por exemplo, o uso de éteres-de-coroa para solubilização de fluoreto de potássio em benzeno e acetonitrila foi descrito em 1974.²⁴

Como dito, o método mais comum de produção de um organofluorado é a substituição de um haleto ou um sulfonato por um íon flúor. A princípio, o uso de fluoretos de metais alcalinos seria uma escolha lógica e racional, porém as já citadas dificuldades como a alta energia de rede que impede a solubilidade dos fluoretos de metais alcalinos em solventes apolares e a alta solvatação do íon fluoreto quando em solventes polares próticos.

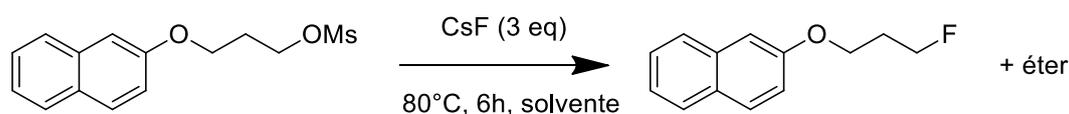


Apesar da abordagem clássica, que é amplamente propagada pelos livros-texto ainda utilizados como literatura obrigatória nos cursos de graduação, há uma mudança de paradigma crescente a respeito da utilização de solventes nas reações de substituição nucleofílica. Ao observar a natureza, é possível verificar que reações de substituição nucleofílica catalisadas por enzimas são realizadas em meio aquoso e às vezes aceleradas até 10^8 vezes em comparação com a reação não-catalisada.³⁰ A enzima fluorinase, presente na *Streptomyces cattleya*, utiliza de ligações de hidrogênio permitir que o flúor atue como nucleófilo não-solvatado para a conversão dos substratos em produtos fluorados.

Em 1994 foi relatado pela primeira vez o uso de um álcool como solvente para catalisar uma reação de fluoração. Neste estudo utilizou-se o fluoreto de *n*-tetrabutilamônio como fonte de fluoreto que havia sido previamente associado com uma série de álcoois volumosos. Utilizando diversos solventes associados foi possível observar a reatividade das fluorações usando álcoois como solvente, apesar de a literatura não fazer menções até então a solventes próticos como úteis nas reações de fluoração. Os resultados se mostraram promissores quando utilizado álcoois volumosos e estericamente impedidos. Este era o primeiro indício de que as ligações de hidrogênio podiam ser utilizadas como reguladoras em fluorações do tipo S_N2 em reações com solventes próticos.^{31,32}

Conforme foi dito, solventes polares apróticos são preferencialmente utilizados em sínteses S_N2 , pois o uso de solventes polares próticos diminui substancialmente a reatividade dos compostos por causa da solvatação que ocorre pelo solvente e sua carga parcial. Porém, em 2006 estudos introduziram novos modelos por estudar o efeito de álcoois terciários como meios reacionais para fluorações nucleofílicas.³³ Neste trabalho, os pesquisadores descreveram um novo método para fluoração utilizando condições relativamente amenas e empregando álcoois terciários de polaridade moderada como solvente. O artigo relatou um rendimento de formação de produtos de substituição nucleofílica em comparação com produtos de eliminação de até 92:7 utilizando fluoreto de céσιο (esquema 4). Este trabalho também mostrou a diferença de reatividade e

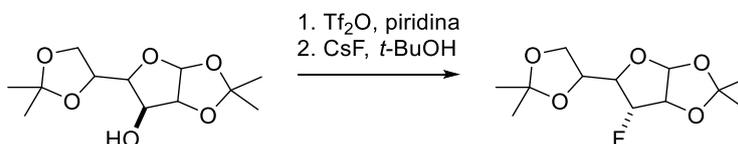
seletividade do uso de um álcool volumoso para o seu correspondente sem impedimento estérico, como pode ser visto pela comparação entre o *terc*-BuOH e o *n*-BuOH e a perda de seletividade das duas reações. É possível comparar também os resultados quando é utilizado acetonitrila como solvente, um solvente polar aprótico convencional, com uma formação do produto fluorado em apenas 7%.³⁴ A seletividade dos álcoois terciários pode ser explicada em parte pelo ambiente prótico dos álcoois que impediu a formação de reações colaterais, como eliminação. É importante frisar que o fluoreto de céσιο apresentou uma maior reatividade que o fluoreto de potássio. Isso pode ser explicado pelo aumento do tamanho do cátion e assim maior facilidade de separação dos íons. Nas mesmas condições reacionais, usando álcoois terciários e KF o rendimento obtido não foi satisfatório, sendo descrito apenas como traços.



Solvente	mesilato	fluoreto	éter
Álcool <i>terc</i> -amílico	-	93	5
<i>terc</i> -butanol	Traços	92	7
<i>n</i> -butanol	4	64	30
CH ₃ CN	91	7	-

Esquema 4: Reações e resultados obtidos utilizando álcoois volumosos como solventes em fluorações nucleofílicas

Esta reação já está sendo utilizada em sínteses de algumas moléculas de atividade biológica, conforme Figura 8.



Esquema 5: Intermediário reacional do oligonucleotídeo ARA-FHNA utilizando a metodologia de síntese com *tert*-BuOH como solvente e CsF como fonte de flúor

Em 2017, usando técnicas de dinâmica molecular, Pliego discute o efeito do *tert*-butanol como catalisador de reações de sais de flúor.^{33,35} Neste caso, a abordagem clássica do solvente polar prótico não se aplica a fluoração com CsF, pois nessa abordagem considera-se que os íons estão livres. Porém, o CsF encontra-se como par iônico no solvente *tert*-butanol.

Pliego e Piló-Veloso em 2007 mostraram que é possível acelerar reações S_N2 do tipo ânion-molécula utilizando ligações de hidrogênio. Os estudos teóricos mostraram que quando há duas ligações de hidrogênio entre o catalisador e o centro de carga do estado de transição S_N2 , este fato leva à aceleração e seletividade da taxa de conversão em relação a reação de eliminação.³⁶ Neste estudo, o 1,4-benzenodimetanol, um diol que possui duas hidroxilas em posições estratégicas, é utilizado para estes cálculos e os resultados teóricos indicaram um aumento na reatividade e quimiosseletividade da reação, mostrando que estes estudos teóricos podem levar ao desenvolvimento de novas metodologias em síntese. Na Figura 7 podemos observar a estabilização do estado de transição da molécula pelo referido álcool.³⁶

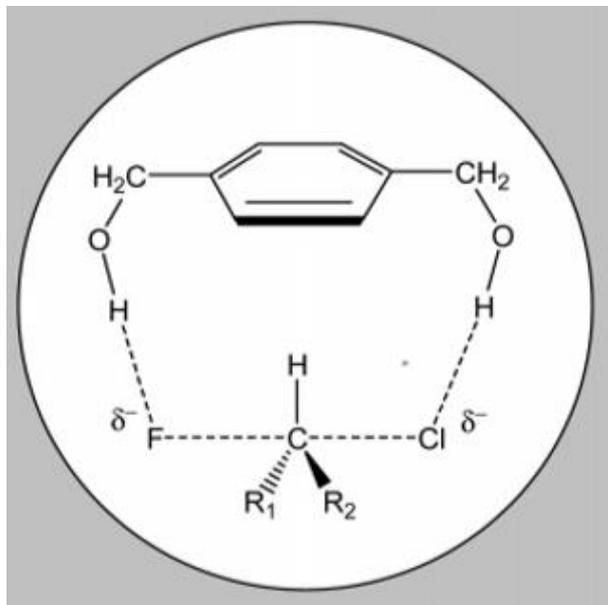


Figura 6: A solvatação seletiva do estado de transição de reações S_N2 pelo 1,4-benzenodimetanol.

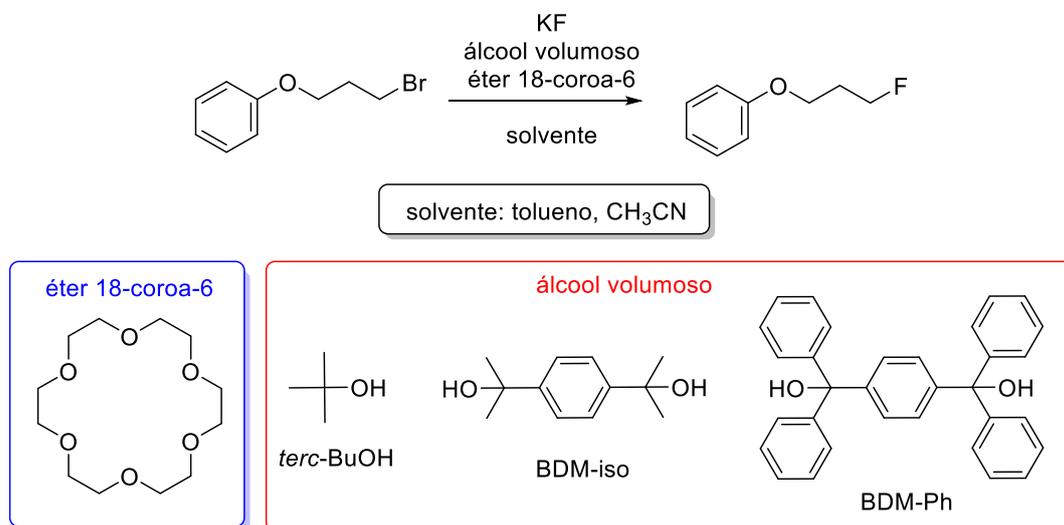
Em 2009, Pliego mostra por meio de estudos teóricos que dióis com hidroxilas estrategicamente posicionadas, em conjunto com o solvente, têm influência no comportamento geral da barreira de energia. Outros fatores que devem ser levados em conta são a formação de agregados e estados de transição não-estabilizados. Neste trabalho, as propriedades do diol 1,4-benzenodimetanol (referido como BDM) são estudadas e é possível observar como este álcool atua para se obter uma barreira de energia de ativação mais baixa. Esta barreira de ativação tem relação direta com a estabilização do estado de transição. Ainda neste trabalho é possível observar que dióis aromáticos podem catalisar melhor reações S_N2 em relação a moléculas que contém apenas um grupo hidroxila. O efeito do BDM é explicado pela dificuldade destes dióis de formarem muitas ligações de hidrogênio com o íon fluoreto, enquanto durante o estado de transição há um aumento desta estabilização. Como consequência, há uma diminuição da barreira de ativação e maior reatividade promovida pelos dióis.³⁷



OBJETIVOS

Neste trabalho de pesquisa, o objetivo visa:

- Desenvolver um novo método de síntese, via estudo experimental, embasados por cálculos teóricos, para reações de fluoração nucleofílicas, estudando a influência de álcoois volumosos e diferentes solventes nestas reações (Esquema 4).
- Utilizar de ferramentas computacionais e teóricas para cálculos de rendimento e a partir das mesmas definir caminhos a serem seguidos na síntese.
- Desenvolver e testar uma metodologia de síntese na qual seja possível produzir um fluoreto de alquila com bom rendimento a partir de um haleto em uma reação tipo halex.
- Minimizar a formação de produtos de reações laterais tais como produtos de eliminação. Entender quais os processos mecanísticos envolvidos em cada uma das reações e qual é o papel de cada um dos reagentes e catalizadores envolvidos na reação.
- Caracterizar os compostos obtidos por meio de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de hidrogênio e carbono 13.



Esquema 6: Esquema reacional da substituição nucleofílica.

PARTE EXPERIMENTAL

Cálculos Teóricos

Os cálculos teóricos foram feitos pelo grupo de pesquisas em Química Teórica e Computacional, liderado pelo Prof. Josefredo Pliego. Utilizou-se tanto cálculos de simulação por dinâmica molecular para entender a estrutura destas soluções, usando o programa GROMACS, como cálculos de estrutura eletrônica usando o programa ORCA para obter o perfil de energia livre.^{38,39}

Nas simulações de dinâmica molecular foi construída uma caixa cúbica com 188 moléculas de tolueno, 1 de KF, 1 de éter 18-coroa-6 (18C6) e 8 de *tert*-butanol (Figura 8). Os cálculos iniciaram com o complexo KF(18C6) e as 8 moléculas de *tert*-butanol colocadas aleatoriamente. Também foi feita simulação com acetonitrila como solvente (434 moléculas), usando uma caixa de dimensões similares e mesma composição dos reagentes. Na simulação em tolueno, após 1 nanossegundo, o íon fluoreto (F⁻) no complexo fica solvatado por 3 moléculas de *tert*-butanol. Isso facilita a solubilização e ao mesmo tempo impede formação de ligação de hidrogênio adicionais, pois o *tert*-

butanol é volumoso. No caso da acetonitrila como solvente, observa-se a complexação do KF(18-coroa-6) por apenas uma molécula de *terc*-butanol. Estes resultados são consistentes com a maior polaridade da acetonitrila, que impede uma maior agregação dos álcoois ao complexo KF(18-coroa-6).

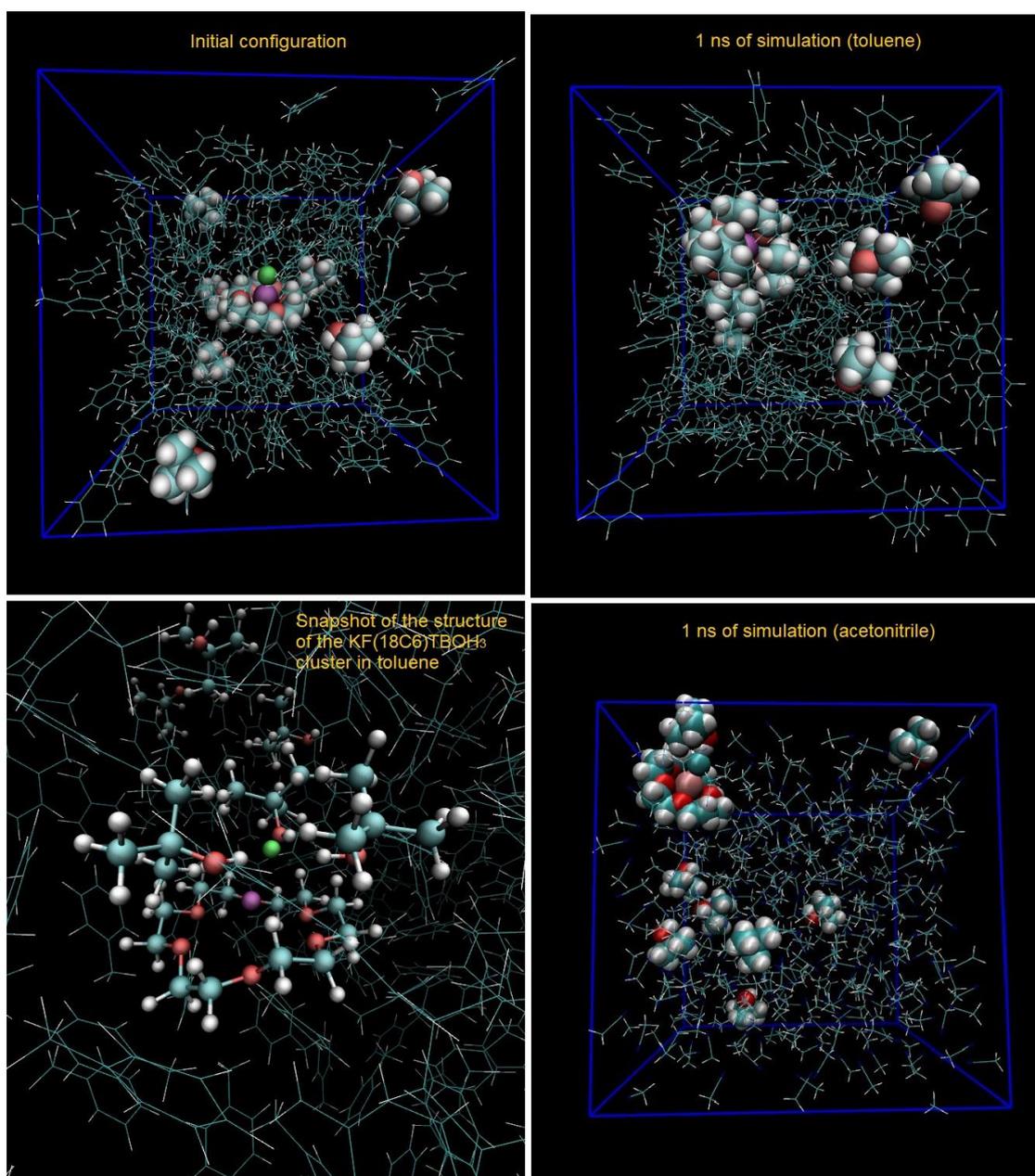


Figura 7: Simulação computacional da estrutura da solução do KF(18-coroa-6) em tolueno e acetonitrila na presença de *terc*-butanol numa concentração próxima a usada nos experimentos.

O ganho de solubilização pode ser visto no diagrama de energia livre de formação do complexo abaixo (unidades de kcal/mol) (Figura 9). Os cálculos indicam uma estabilização do KF(18-coroa-6) ao complexar com *tert*-butanol em ambos os solventes. Em acetonitrila, o diagrama sugere que o KF(18-coroa-6) fica solvatado por apenas uma molécula de *tert*-butanol, enquanto que em tolueno, três moléculas de *tert*-butanol solvatam o complexo. Isso pode indicar uma maior reatividade em acetonitrila pelo fato do íon fluoreto estar menos estabilizado por ligações de hidrogênio neste solvente. Entretanto, a solubilidade é outro fator que determina a reatividade.

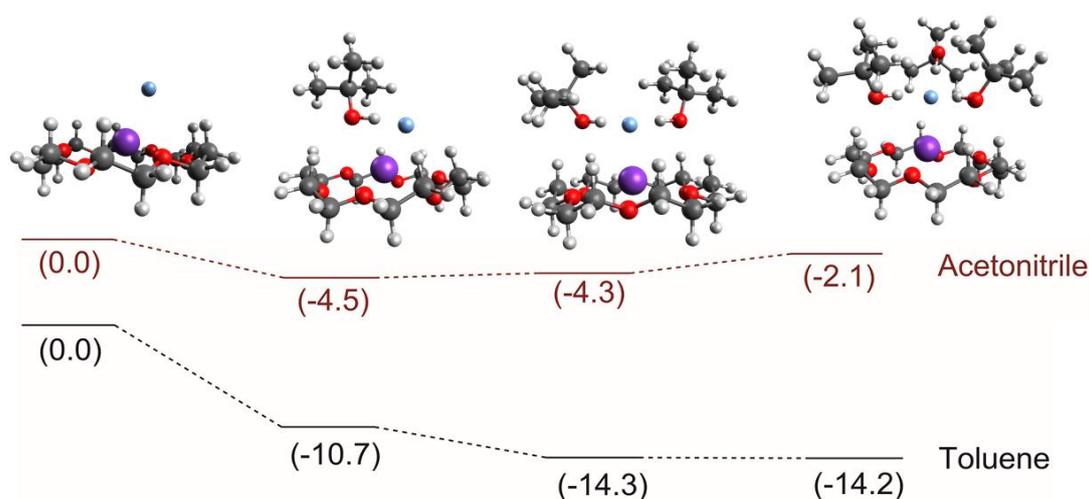


Figura 8: Diagrama de energia livre do complexo formado pelo fluoreto de potássio, *tert*-butanol e éter-de-coroa.

O estado de transição para a reação S_N2 com brometo de etila, usado como modelo, envolvendo $KF(18C6)(TBOH)_3$, está mostrado a seguir (Figura 10). Os resultados computacionais indicam que a adição de quantidades estequiométricas de *tert*-butanol na mistura reacional, tanto em tolueno, quanto em acetonitrila, levam a uma aceleração da cinética da reação, de forma que o *tert*-butanol atua como um co-catalisador.

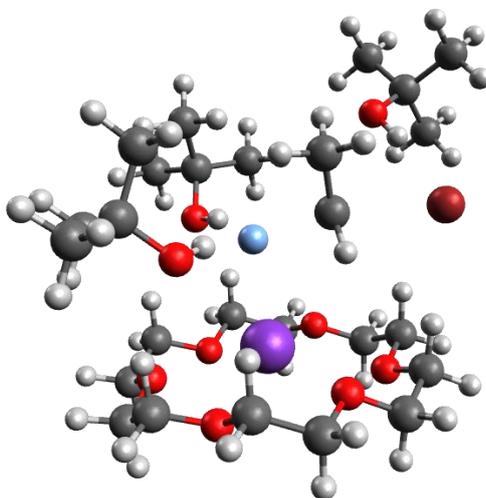


Figura 9: Estado de transição da fluoreção do brometo de etila com KF(18-coroa-6) solvatado com 3 moléculas de *tert*-butanol.

Experimental na Bancada

A parte experimental na bancada foi feita usando o seguinte procedimento: Foram refluxados o 3-bromopropoxibenzeno juntamente com o fluoreto de potássio em quantidades descritas e seguindo as condições reacionais descritas na Tabela 1. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro de 500 MHz usando clorofórmio deuterado como solvente. Os sinais químicos são descritos em parte por milhão. Os experimentos de 1 a 10 foram conduzidos utilizando tolueno como solvente. Já os experimentos de 11 a 17 utilizaram acetonitrila como solvente. Todos os experimentos foram feitos sob refluxo, com exceção dos experimentos 4-6 que foram conduzidos em atmosfera inerte (dentro da *glovebox*) durante a adição dos reagentes em sistema fechado sob atmosfera de nitrogênio durante o refluxo. Todos os experimentos foram purificados em coluna de sílica utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 95:5 para remoção de impurezas e dos co-catalisadores, e em seguida o solvente foi removido em rotaevaporador sob pressão reduzida. O produto



obtido é uma mistura do material de partida e dos produtos formados, na forma de um óleo amarelo-pálido viscoso.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo foi realizado a partir de experimentos em que os reagentes e as condições reacionais eram alteradas e os resultados foram comparados, os quais podem ser vistos nas Tabelas 1 e 2 a seguir. Nestas tabelas se encontram descritos tanto os rendimentos do produto da fluoração quanto dos produtos das reações secundárias. Nas tabelas também é possível observar as quantidades molares de cada um dos reagentes dos experimentos. Os cálculos de rendimento foram obtidos pelas integrações das áreas dos sinais dos espectros de RMN dos brutos reacionais.

O material de partida utilizado foi o 3-bromopropoxibenzeno, um brometo de alquila primário. Esta molécula foi escolhida por ser uma molécula pequena, com características estruturais que permitem rápida identificação por RMN. Além disso, sendo o íon brometo uma base mais fraca, é também mais estável e conseqüentemente um melhor grupo de saída que o fluoreto. Com base nos trabalhos anteriores relatados na literatura, as reações utilizando um haleto são as mais comuns para produção de fluoretos.

Em todas as reações deste trabalho, o fluoreto de potássio foi solubilizado com o auxílio do éter 18-coroa-6 como catalisador de transferência de fase. Nas reações com tolueno a solubilidade do KF não foi completa, mesmo com a adição do éter.

Como é o mesmo produto de interesse em todas as reações, alterando somente a quantidade de formação do mesmo e dos produtos de reações secundárias, serão discutidos apenas alguns espectros a fim de explicitar os sinais.

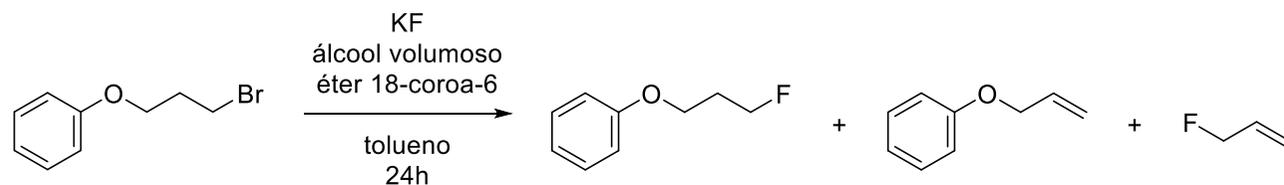


Tabela 1. Concentração dos materiais e resultados obtidos nos experimentos realizados com tolueno.

Exp.	Álcool volumoso	Conc. Alc. (eq)	KF (eq)	16C8 (eq)	Observação	(3-fluoropropoxi)benzeno (%)	(aliloxi)benzeno (%)	1-bromo-3-fluoropropano (%)
1	-	-	-	1		<1	<1	<1
2	<i>tert</i> -BuOH	3	1	1		11,1	1	<1
3	BDM- <i>iso</i>	1	1	1		13,7	1,2	1,2
4	-	-	-	1	<i>Glovebox</i>	<1	<1	<1
5	<i>tert</i> -BuOH	3	2	1	<i>Glovebox</i>	-	<1	<1
6	BDM- <i>iso</i>	1	2	1	<i>Glovebox</i>	8	<1	<1
7	-	-	-	1	Solvente seco	7	1,5	2
8	<i>t</i> -BuOH	3	2	1	Solvente seco	13,5	<1	5
9	BDM- <i>iso</i>	1	2	1	Solvente seco; tempo de reação: 1h	<1	<1	<1
10	BDM- <i>iso</i>	1	2	1	Solvente seco	11,5	<1	2,7

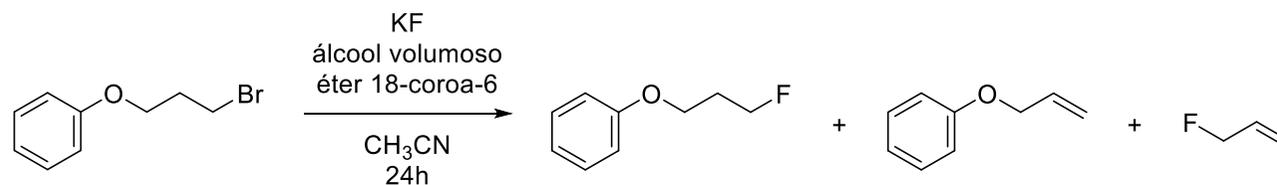


Tabela 2. Concentração dos materiais e resultados obtidos nos experimentos realizados com acetonitrila.

Exp.	Álcool volumoso	Conc. Álc. (eq)	KF (eq)	16C8 (eq)	Observação	(3-fluoropropoxi)benzeno (%)	(aliloxi)benzeno (%)	1-bromo-3-fluoropropano (%)
11	-	-	-	1		4	<1	<1
12	<i>tert</i> -BuOH	3	2	1		39	3	3
13	BDM-iso	1	2	1		22	<1	<1
14	<i>tert</i> -BuOH	1	2	1		15	<1	2,5
15	<i>tert</i> -BuOH	3	2	1	3 dias de agitação e refluxo	88	2	2
16	BDM-iso	3	2	1		47	4	6
17	BDM-Ph	1	2	1		20	2	<1



Nos experimentos 1 a 10, contidas na Tabela 1, utilizou-se o tolueno como solvente. Nestas foram analisadas diversas condições reacionais. A reação 1 mostra que, ao se utilizar tolueno como solvente, sem nenhum tipo de álcool, a reação de conversão do (3-bromopropoxi)benzeno em (3-fluoropropoxi)benzeno não apresenta resultados satisfatórios no período de 24 horas. No experimento 2, utilizando o *tert*-butanol como co-catalisador da reação, conforme baseado nos estudos teóricos de estabilização do estado de transição, observou-se um aumento na conversão do brometo de alquila inicial no produto de substituição nucleofílica, sendo que os produtos de eliminação foram observados em quantidades muito pequenas. Já no experimento 3 foi utilizado um álcool mais volumoso, o *p*-bis(2-hidroxiisopropil)benzeno (BDM-iso), o qual possui duas hidroxilas, sendo capaz de estabilizar mais o estado de transição, mesmo em quantidades estequiométricas, por isso utilizou-se a mesma quantidade de material de partida e álcool. Nesta reação, a quantidade de produto de substituição nucleofílica aumentou, porém houve também um aumento na formação do produto de eliminação.

Os experimentos 4 a 6 utilizaram quantidades semelhantes aos 1 a 3, porém nestas as reações foram executadas utilizando *glovebox* e reduzindo ao máximo a presença de umidade no meio reacional. O solvente foi seco em peneira molecular e o KF em dessecador com sílica. Além disso, houve um aumento da quantidade de fluoreto de potássio para dois equivalentes. Este aumento tem relação com a alta higroscopicidade do fluoreto de potássio, o que dificulta pesá-lo para se obter uma estequiometria correta quando utilizado quantidades tão pequenas (o trabalho foi feito utilizando 1 mmol de material de partida). Nestas condições foi observado de forma geral uma drástica diminuição na reatividade da reação. Esta pode ser explicada pela falta de formação da fase ômega, necessária para catálises de transferência de fase de sólidos-líquidos. Neste tipo de catálise em específico, é interessante que haja uma pequena quantidade de água no meio reacional para promover a reação. Embora cada reação tenha sua própria estequiometria, é interessante que haja entre 0,5 e 5,0% de água para que haja um aumento na taxa de transporte de massa através da interfase.⁴⁰



Nas reações realizadas em *glovebox* é possível ver que a reação utilizando o álcool volumoso BDM-iso foi a única das três a apresentar resultado melhor que traços de produto formado. Em comparação entre a reação com a presença de água atmosférica e as reações realizadas em *glovebox*, há um decréscimo do rendimento da reação, tanto na formação de produtos de eliminação, quanto na formação de subprodutos. As reações subsequentes foram realizadas com o intuito de se otimizar o processo. Nestas condições foram realizados procedimentos semelhantes, sempre com 2 equivalentes de KF e com solvente seco (sem *glovebox*) para que pudesse limitar a umidade do meio reacional com a água absorvida pelo fluoreto de potássio, um sal altamente higroscópico. Desta maneira foram obtidos os melhores resultados, comprovando que há uma grande influência da umidade, do álcool volumoso na seletividade e no rendimento da reação. As reações realizadas na presença de álcool (experimentos 8 e 10) tiveram um rendimento maior que a reação controle (experimento 7), sendo que no experimento 8, a presença de 3 equivalentes de *tert*-butanol levou a um rendimento do produto de substituição nucleofílica quase dobrado, mostrando a influência da estequiometria na reação. Destaca-se também o experimento 9 no qual o tempo de reação foi alterado para 1 hora. Nesta reação não foi possível observar a formação de nenhum produto em quantidades significativas. Nesta reação, porém, já é possível observar a seletividade da reação. O longo tempo necessário para a reação em refluxo de tolueno indica uma barreira de energia livre de ativação acima de 30 kcal/mol, conforme cálculos do grupo de pesquisa em química teórica.

Os experimentos 11 a 17, as reações foram conduzidas com acetonitrila, no lugar de tolueno (Tabela 2). Embora os cálculos utilizando acetonitrila estejam ainda sendo concluídos, foram feitos inicialmente o trabalho prático. Estes resultados apresentam maiores rendimentos do que aqueles obtidos com tolueno como solvente. Nos experimentos de 11 a 13 repetiu-se as condições reacionais dos experimentos 1 a 3, com exceção da alteração do solvente e da quantidade de fluoreto de potássio utilizado, que desta vez usou-se sempre dois equivalentes. Estes experimentos mostram que o emprego da acetonitrila como solvente, o KF se solubiliza de forma completa com auxílio do éter-de-coroa, quando comparado ao tolueno. No experimento 14, baseado no



bom rendimento do experimento 12, foi proposta uma reação na qual utilizasse condições similares, porém com uma concentração menor do *terc*-butanol. Neste experimento, a sua diminuição de 3 equivalentes para 1 provocou uma diminuição na formação do produto de substituição nucleofílica, o que comprova a relação direta entre a presença/concentração do álcool e sua ação como co-catalisador da reação. Por sua vez, o experimento 15 foi realizado utilizando um tempo maior, a saber 72h, e se obteve um rendimento de 75% para o produto desejado, um resultado bem interessante e com excelente seletividade, observando-se reações paralelas não maiores que 19%. Para o experimento 16 foi feito o teste de aumento do álcool BDM para a mesma concentração do *terc*-butanol utilizado no experimento 12. Nesta reação temos um rendimento de 47%, mostrando que um álcool volumoso com duas hidroxilas pode apresentar resultados ainda melhores se utilizado em condições iguais as utilizadas em reações com *terc*-butanol como co-catalisador. É importante destacar também que esta reação produziu uma quantidade maior de produtos laterais.

Por fim, o experimento 17 utilizou-se um novo álcool como co-catalisador, o 1,4-fenilenobis(difenilmetanol) (BDM-Ph). Este álcool foi utilizado nos estudos por ter em princípio menos suscetibilidade a formar agregados devido aos grupos ainda mais volumosos quando comparados ao BDM-iso. Esta reação, porém, apresentou resultados inferiores aos esperados, mas ainda superiores ao uso do *terc*-butanol. Cálculos computacionais preliminares sugerem que agregados moleculares com KF, éter 18-coroa-6 e dois destes dióis podem ser formados e parecem explicar por que o ganho de reatividade ficou abaixo do esperado. Importante se destacar que, mesmo com resultado inferior ao esperado para esta reação, a presença de um álcool volumoso leva a um rendimento maior que na reação sem a presença de co-catalisadores.

O produto de interesse e o material de partida apresentam estrutura semelhante, com apenas uma variação do haleto na ponta da cadeia. Isso permite que a análise por RMN da formação do composto seja feita a partir do sinal do ambiente químico na extremidade da molécula. Pela sobreposição do espectro do material de partida e do

produto formado é possível observar a formação de novos produtos, conforme Figura 11.

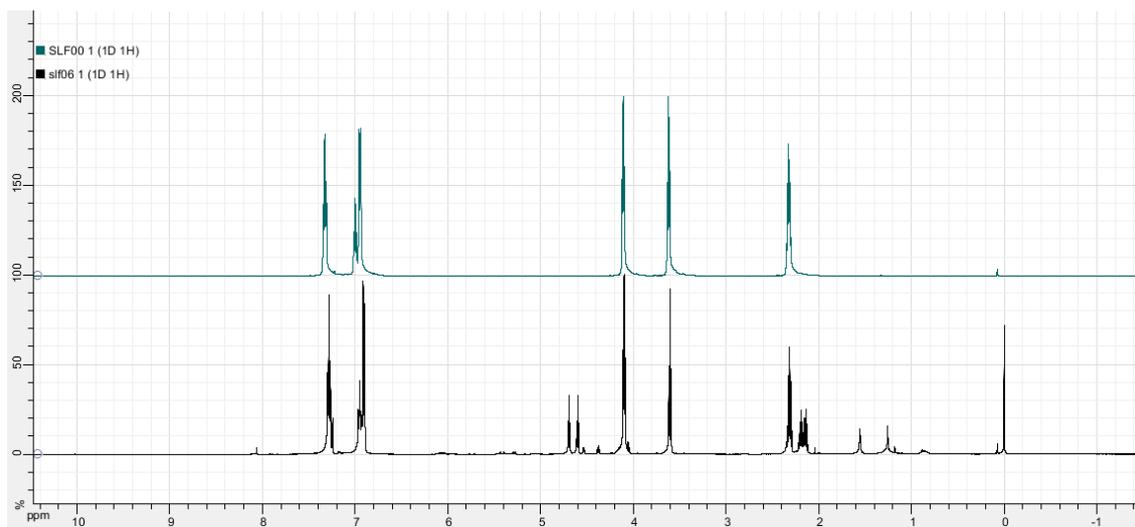


Figura 10: Espectro do material de partida em sobreposição com o espectro do bruto reacional relativo ao experimento de número 12, mostrando os picos sobrepostos.

Em geral, as moléculas que contém um ou mais átomos de flúor apresentam sinais de hidrogênio e carbono desdobrados, devido ao acoplamento destes núcleos. A Figura 12 corresponde ao espectro de hidrogênio relativo ao experimento 12 da Tabela 2. Neste espectro foi possível obter o produto de interesse em uma conversão de 39%. É possível observar também que 55% do material de partida não foi convertido e que houve a formação de produtos de eliminação e substituição. O produto de substituição nucleofílica pôde ser identificado no espectro de hidrogênio pelos sinais desdobrados relativos ao acoplamento entre os núcleos de ^{19}F e ^1H , que se caracterizam pelas constantes de acoplamento altas quando a distância entre os núcleos é pouca e há uma diminuição gradativa dessa constante conforme distanciamento destes átomos.

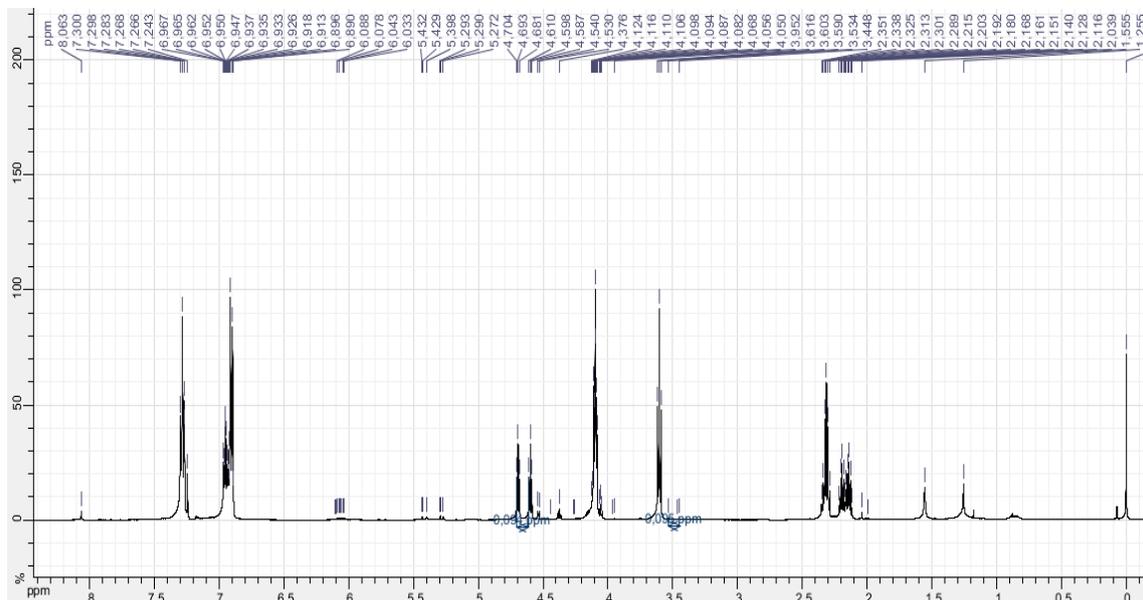


Figura 11: Espectro de hidrogênio da fluoração nucleofílica correspondente a entrada 12 da Tabela 2.

Os hidrogênios aromáticos tanto do produto de substituição nucleofílica quanto do material de partida se encontram com o mesmo deslocamento químico, sendo estes sobrepostos. Aparecem como um duplete integrado para 2 hidrogênios em $\delta = 6,9$ ppm, um tripleto integrado para 1 hidrogênio em $\delta = 7,06$ ppm e um tripleto integrado para 2 hidrogênios em $\delta = 7,39$ ppm. O sinal relativo ao hidrogênio mais próximo ao oxigênio também se encontra sobreposto ao sinal do mesmo hidrogênio do material de partida, em $\delta = 4,10$. Os sinais relativos aos hidrogênios do carbono mais próximo ao átomo de flúor são caracterizados pelo tripleto duplicado em $\delta = 4,65$ ppm com uma constante de acoplamento entre os dois tripletos de 47 Hz. Esta constante é característica de hidrogênios ligados ao carbono vizinho ao flúor. Também duplicado é o sinal do quinteto em $\delta = 2,16$ ppm. A constante de acoplamento é de 25 Hz, conforme sinais de acoplamento de hidrogênio-flúor a longa distância (4 ligações). Também é possível identificar os sinais em $\delta = 2,39$ e 3,68 ppm um quinteto e um tripleto, respectivamente, como sendo relativos ao material de partida.

Produtos de eliminação também podem ser observados nos espectros, conforme a expansão do espectro relativo ao experimento de número 13 da Tabela 2 (Figura 16).

Os dois principais subprodutos de eliminação observados são o (aliloxi)benzeno e o 3-fluoroprop-1-eno (Figura 13).

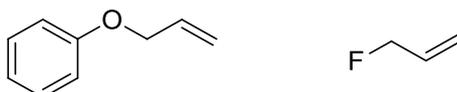
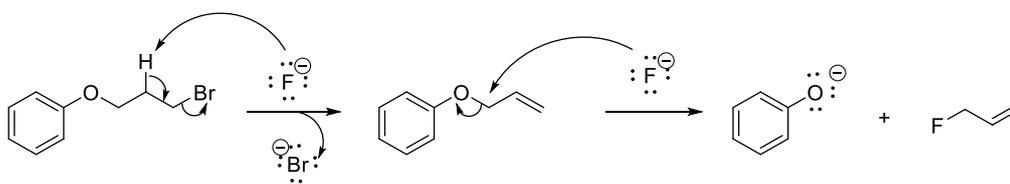


Figura 12: Subprodutos de eliminação formados, o (aliloxi)benzeno e o 3-fluoroprop-1-eno.

A formação do 3-fluoroprop-1-eno está relacionada ao grupo fenóxi ser um bom grupo abandonador, conforme Esquema 7. Os principais sinais que caracterizam estes produtos são o multiplete em 6,04 ppm no caso do fluorado e 6,01 ppm para a molécula que contém o anel aromático correspondente ao hidrogênio do carbono secundário *sp*². Os sinais relativos aos hidrogênios diasterotópicos *cis* e *trans* para a molécula de (aliloxi)benzeno podem ser observados em $\delta = 5,30$ ppm com constante de acoplamento de 10,5 Hz e em $\delta = 5,47$ ppm com constante de acoplamento de 17,0 Hz, comprovando assim a reação de eliminação. De forma semelhante, a molécula de 3-fluoroprop-1-eno também tem sinais de hidrogênios diasterotópicos em $\delta = 5,09$ ppm com constante de acoplamento de 17,0 Hz relativos aos acoplamentos *trans* hidrogênio-hidrogênio. O sinal do hidrogênio *cis* está mascarado pelo sinal do material formado majoritariamente.



Esquema 7: Formação do produto de eliminação 3-fluoropropeno.

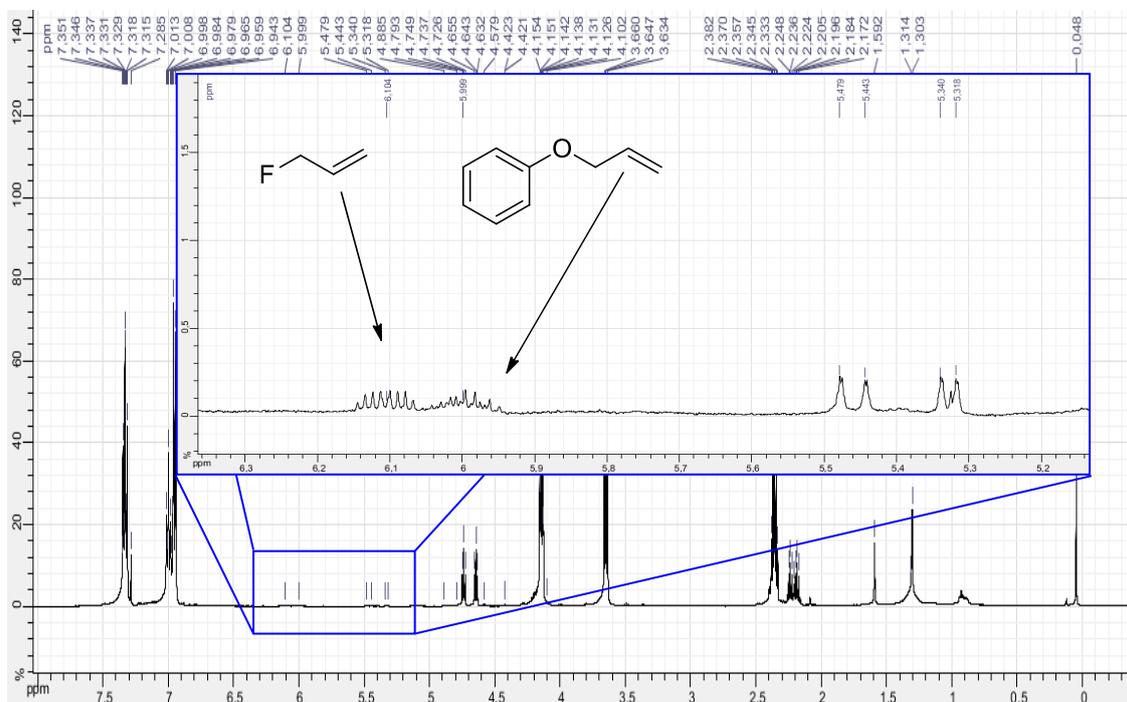
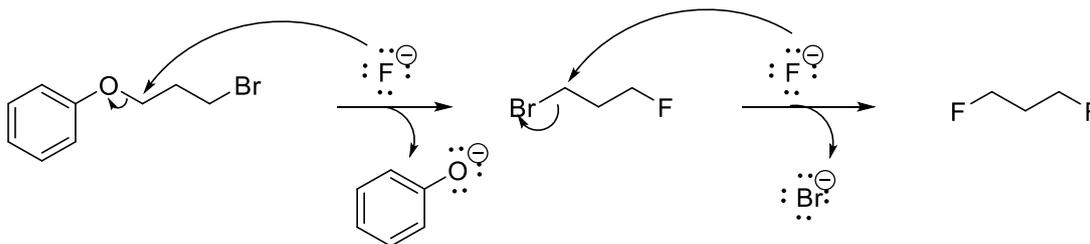


Figura 13: Espectro relativo a entrada 13 da Tabela 1 e a expansão dos sinais característicos de reações de eliminação.

Os cálculos de rendimento das reações de formação de produtos não desejados com sinais de integração menores que 1% da maior integração não foram descritos. Isto ocorre uma vez que o erro operacional impede que os resultados sejam confiáveis. Um tempo de aquisição mais longo permitiria um espectro com sinais de subprodutos mais claros permitindo assim resultados mais fidedignos dos valores de traços de substâncias. Porém, os produtos de substituição 1,3-difluoropropano, 1-bromo-3-fluoropropano também foram detectados em quantidades de traço em alguns espectros. Isto é possível pois, conforme foi dito, o grupo fenóxi é um bom abandonador.



Esquema 8: Mecanismo de formação de subprodutos.



CONCLUSÕES

Neste trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia na qual a utilização de um solvente, um éter-de-coroa e um álcool volumoso como co-catalisador permite que seja feito uma reação de substituição nucleofílica empregando fluoreto de potássio. De acordo com os objetivos propostos para este trabalho e análise dos resultados obtidos, foi possível concluir que a metodologia desenvolvida nesta dissertação se mostrou eficiente.

Dentre as metodologias testadas, a que utiliza a acetonitrila como solvente, o 18-coroa-6 como catalisador em conjunto com o diol (BDM-iso) foi a mais eficaz, pois apresenta bons rendimentos aliados com alta seletividade. Foi possível observar que a presença de acetonitrila, um solvente polar aprótico, contribuiu de forma positiva para uma melhora nos resultados da reação, em comparação com o tolueno que é um solvente apolar aprótico. O éter-de-coroa atua para solubilização completa do fluoreto de potássio em acetonitrila, pelo menos em nível macroscópico, e tanto o *terc*-butanol, quanto os dióis volumosos atuam como co-catalisadores quando usados em quantidades estequiométricas. Estes resultados são importantes, pois estabelecemos uma metodologia mais eficiente de fluoração nucleofílica do que o uso do éter de coroa apenas, a qual pode ser utilizada pela comunidade de químicos interessados em fluoração alifática.

O método proposto é seletivo para reações S_N2 , que pôde ser confirmado pelo baixo rendimento dos subprodutos de eliminação frente aos produtos de substituição nucleofílica. Esta contribuição é de relevância na área de fluoração.

As reações desenvolvidas neste trabalho permitiram que novos processos de fluoração fossem desenvolvidos, utilizando o éter-de-coroa como catalisador de transferência de fase e o fluoreto de potássio como fonte de flúor. Um álcool volumoso também foi utilizado para que este pudesse auxiliar na contenção dos íons potássio pelo catalisador. A escolha do solvente para realizar a reação também foi estudada. Após



todos os experimentos realizados, pode-se observar que o uso de um solvente polar aprótico promove a eficácia da reação de substituição nucleofílica.

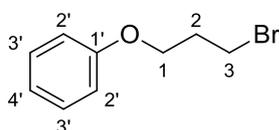
O trabalho foi feito em conjunto com o professor Josefredo Pliego com a utilização de ferramentas computacionais, que permitiram que houvesse um direcionamento nas reações experimentais e consequentemente uma economia no uso de reagentes e no tempo de desenvolvimento destes métodos. A química dos organofluorados, apesar de ser uma área nova, já mostra sua força e cada vez mais serão desenvolvidas rotas de produção com menores custos e eficazes.

PARTE EXPERIMENTAL

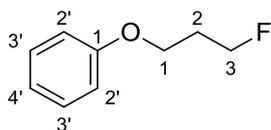
Em um balão de fundo redondo foram adicionados 3-bromopropoxibenzeno (158 μ L, 1,0 mmol, 1,0 equiv.), fluoreto de potássio (de 1,0 ou 2,0 equiv.), éter 18-coroa-6 (1,0 equiv.) álcool volumoso *terc*-butanol (*terc*-BuOH), *p*-bis(2-hidroxiisopropil)benzeno (BDM-iso) ou 1,4-fenilenobis(difenilmetanol) (BDM-Ph) (1 ou 3 equiv.) em tolueno ou acetonitrila (direto da garrafa ou seco com peneira molecular), montadas dentro de uma *glovebox* (para os experimentos 4-6) sob refluxo durante 24 h (com exceção do experimentos 9 e 15, que foram de 1 h e 36 h, respectivamente). Após o tempo reacional, as reações foram concentradas até a secura no rotaevaporador e o bruto reacional obtido foi novamente diluído em uma pequena quantidade de acetato de etila e aplicado em uma coluna de sílica *flash*, sendo eluído com uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 95:5 para remoção do fluoreto de potássio remanescente, do éter-de-coroa e dos co-catalisadores BDM-iso e BDM-Ph. Na sequência, a solução foi seca em um rotaevaporador e o material obtido, na forma de um óleo amarelo-pálido viscoso, foi analisado por RMN de ^1H e ^{13}C .

Dados espectroscópicos

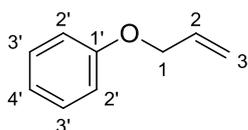
Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro de 500 MHz (Bruker) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) e as amostras foram analisadas usando clorofórmio deuterado como solvente com padrão interno de TMS. Os deslocamentos químicos são descritos em parte por milhão.



(3-bromopropoxi)benzeno: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 2,39 (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 (125 MHz, CDCl_3): δ 30,2 (C2) 32,5 (C3) 65,3 (C1), 114,6 (C2'), 121,0 (C4'), 129,6 (C3'), 158,8 (C1').



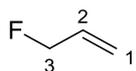
(3-fluoropropoxi)benzeno: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 2,16 (H2, 2H, *dquint*, $J = 6,0$ Hz, $J = 25,9$ Hz), 4,10 (H1, 2H, *t*, $J = 6,0$ Hz), 4,65 (H3, 2H, *dt*, $J = 6,0$ Hz, $J = 47,0$ Hz), 7,01 (H2', 2H, *d*, $J = 8,5$ Hz), 7,06 (H4', 1H, *t*, $J = 7,3$ Hz), 7,39 (H3', 2H, *t*, $J = 7,3$ Hz). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 30,4 (C2', *d*, $J = 20,0$ Hz), 63,5 (C1), 80,8 (C3, *d*, $J = 164,0$ Hz), 114,6 (C2'), 121,0 (C4'), 129,6 (C3'), 158,8 (C1').



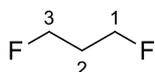
(aliloxi)benzeno: RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 4,57 (H1, 2H, *d*, $J = 5,0$ Hz), 5,3 (H3, 1H, *dd*, $J = 1,5$ Hz $J = 10,5$ Hz), 5,47 (H3, 1H, *dd*, $J = 1,5$ Hz $J = 17,0$ Hz), 6,01 (H2, 1H, *dquint*, $J = 5,3$ Hz, $J = 10,5$ Hz $J = 16,6$ Hz) 7,01 (H'2, 2H, *d*, $J = 8,5$ Hz), 7,06 (H'4, 1H, *t*, $J = 7,3$ Hz), 7,39 (H'3, 2H, *t*, $J = 7,3$ Hz). RMN de ^{13}C



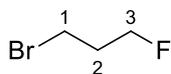
(125 MHz, CDCl₃): δ 68,8 (C1), 117,6 (C3), 114,6 (C2'), 121,0 (C4'), 129,6 (C3'), 133,5 (C2), 158,8 (C1').



3-fluoroprop-1-eno: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 4,76 (H3, 2H, dt, *J* = 5,3 Hz, *J* = 47,9 Hz), 5,26 (H1, 1H, *dd*, *J* = 1,5 Hz *J* = 10,5 Hz), 5,41 (H1, 1H, *dd*, *J* = 1,5 Hz, *J* = 17,3 Hz), 6,04 (H2, 1H, *dquint*, *J* = 5,3 Hz, *J* = 17,1 Hz). RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 91,6 (C3), 117,6 (C1), 133,5 (C2).



1,3-difluoropropano: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ *4,05 (H1, H3, 4H, *t*, *J* = 6,0 Hz, *J* = 47,8 Hz), 1,6* (H2, 1H). RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ *30,0 (C2), *79,6 (C1, C3).



1-bromo-3-fluoropropano: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ *2,00 (H2, 2H, *m*), 3,50 (H1, 2H, *t*, *J* = 6,3 Hz), *4,05 (H3, 2H, *dt*, *J* = 6,0 Hz *J* = 47,8 Hz). RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 29,8 (C1), *32,0 (C2), 82,8 (C3).

* Sinais sobrepostos



BIBLIOGRAFIA

1. Boechat, N., Pinto, A. da C. & Bastos, M. M. Métodos Seletivos de Fluoração de Moléculas Orgânicas. *Quim. Nova* **38**, 1323–1338 (2015).
2. Motta Alves Peixoto, E. Flúor. *Quim. Nov. na Esc.* **8**, 43 (1998).
3. Ignat'ev, N. V. *Electrochemical Fluorination: A Powerful Tool for the Preparation of Organofluorine Compounds. Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds: Progress in Fluorine Science* (Elsevier Inc., 2017). doi:10.1016/B978-0-12-803740-9.00004-4.
4. Wang, J. *et al.* Fluorine in pharmaceutical industry: Fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001-2011). *Chem. Rev.* **114**, 2432–2506 (2014).
5. Okazoe, T. Overview on the history of organofluorine chemistry from the viewpoint of material industry. *Proc. Japan Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* **85**, 276–289 (2009).
6. Dinoiu, V. Fluorine chemistry: Past, present and future. *Rev. Roum. Chim.* **51**, 1141–1152 (2006).
7. Lewandowski, G., Meissner, E. & Milchert, E. Special applications of fluorinated organic compounds. *J. Hazard. Mater.* **136**, 385–391 (2006).
8. Harsanyi, A. & Sandford, G. Organofluorine chemistry: Applications, sources and sustainability. *Green Chem.* **17**, 2081–2086 (2015).
9. Reddy, V. P. General Aspects of Organofluorine Compounds. *Organofluor. Compd. Biol. Med.* 1–27 (2015) doi:10.1016/b978-0-444-53748-5.00001-0.
10. Gribble, G. W. Natural organohalogens: A new frontier for medicinal agents? *J. Chem. Educ.* **81**, 1441–1449 (2004).



11. O'Hagan, D. Fluorine in health care: Organofluorine containing blockbuster drugs. *J. Fluor. Chem.* **131**, 1071–1081 (2010).
12. Ferreira, Á. L. G. Novos processos de fluoração em química farmacêutica industrial. (Universidade de Coimbra, 2013).
13. Mei, H. *et al.* Fluorine-Containing Drugs Approved by the FDA in 2018. *Chem. - A Eur. J.* **25**, 11797–11819 (2019).
14. Urquhart, L. FDA new drug approvals in Q1 2019. *Nature Reviews Drug Discovery* vol. 18 2019 (2019).
15. FDA. Novel Drug Approvals for 2020. *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* 1–36 https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2020%0Ahttps://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/200327s0011bl.pdf (2020).
16. Freitas, M. P., Bu, M., Hagan, D. O., Cormanich, R. A. & Tormena, F. Stereoelectronic Interactions and the One-Bond C – F Coupling Constant in Sevoflurane. (2012).
17. Schaffrath, C., Deng, H. & O'Hagan, D. Isolation and characterisation of 5'-fluorodeoxyadenosine synthase, a fluorination enzyme from *Streptomyces cattleya*. *FEBS Lett.* **547**, 111–114 (2003).
18. Dinoiu, V. Chemical fluorination of organic compounds. *Rev. Roum. Chim.* **52**, 219–234 (2007).
19. Liu, T. & Shen, Q. Progress in copper-mediated formation of trifluoromethylated arenes. *European J. Org. Chem.* 6679–6687 (2012) doi:10.1002/ejoc.201200648.
20. Pliego, J. R. & Riveros, J. M. Gibbs energy of solvation of organic ions in aqueous and dimethyl sulfoxide solutions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **4**, 1622–1627 (2002).



21. Bruice, P. Y. *Organic chemistry*. Pearson Education, Inc. (2016).
22. Solomons, G. & Fryhle, C. *Organic Chemistry 10th Ed*. Wiley (2009).
23. Lucchese, A. M. & Marzorati, L. Catálise de transferência de fase. *Quim. Nova* **23**, 641–652 (2000).
24. Liotta, C. L.; Harris, H. P. The Chemistry of “Naked” Anions. *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 2250–2252 (1974).
25. Pedersen, C. J. The Discovery of Crown Ethers (Noble Lecture). *Angewandte Chemie International Edition in English* vol. 27 1021–1027 (1988).
26. Wynn, D. A., Roth, M. M. & Pollard, B. D. The solubility of alkali-metal fluorides in non-aqueous solvents with and without crown ethers, as determined by flame emission spectrometry. *Talanta* **31**, 1036–1040 (1984).
27. Silva Jr, L. Modelagem e síntese de éteres-coroa contendo o grupo sulfóxido e seus complexos com íons lantanídeos. *Dep. Química Fundam.* (2006).
28. Pliego, J. R. & Riveros, J. M. New insights on reaction pathway selectivity promoted by crown ether phase-transfer catalysis: Model ab initio calculations of nucleophilic fluorination. *J. Mol. Catal. A Chem.* **363–364**, 489–494 (2012).
29. Pliego, J. R. Potassium fluoride activation for the nucleophilic fluorination reaction using 18-crown-6, [2.2.2]-cryptand, pentaethylene glycol and comparison with the new hydro-crown scaffold: A theoretical analysis. *Org. Biomol. Chem.* **16**, 3127–3137 (2018).
30. O’Hagan, D. & Deng, H. Enzymatic fluorination and biotechnological developments of the fluorinase. *Chem. Rev.* **115**, 634–649 (2015).
31. Lee, J. W. *et al.* Hydrogen-bond promoted nucleophilic fluorination: Concept, mechanism and applications in positron emission tomography. *Chem. Soc. Rev.* **45**, 4638–4650 (2016).



32. Engle, K. M. *et al.* Coordination diversity in hydrogen-bonded homoleptic fluoride-alcohol complexes modulates reactivity. *Chem. Sci.* **6**, 5293–5302 (2015).
33. Kim, D. W. *et al.* A new class of SN2 reactions catalyzed by protic solvents: Facile fluorination for isotopic labeling of diagnostic molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 16394–16397 (2006).
34. Ni, C. & Hu, J. The unique fluorine effects in organic reactions: Recent facts and insights into fluoroalkylations. *Chem. Soc. Rev.* **45**, 5441–5454 (2016).
35. Pliego, J. R. Molecular dynamics and cluster-continuum insights on bulk alcohols effects on SN2 reactions of potassium and cesium fluorides with alkyl halides. *J. Mol. Liq.* **237**, 157–163 (2017).
36. Pliego, J. R. & Piló-Veloso, D. Chemoselective nucleophilic fluorination induced by selective solvation of the SN2 transition state. *J. Phys. Chem. B* **111**, 1752–1758 (2007).
37. Pliego, J. R. First solvation shell effects on ionic chemical reactions: New insights for supramolecular catalysis. *J. Phys. Chem. B* **113**, 505–510 (2009).
38. Hess, B., Kutzner, C., Van Der Spoel, D. & Lindahl, E. GRGMACS 4: Algorithms for highly efficient, load-balanced, and scalable molecular simulation. *J. Chem. Theory Comput.* **4**, 435–447 (2008).
39. Neese, F. The ORCA program system. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2**, 73–78 (2012).
40. Albanese, D., Landini, D., Maia, A. & Penso, M. Key role of water for nucleophilic substitutions in phase-transfer-catalyzed processes: A mini-review. *Ind. Eng. Chem. Res.* **40**, 2396–2401 (2001).



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@ufs.edu.br



**PROGRAMA
DE PÓS-GRADUAÇÃO
MULTICÊNTRICO
EM QUÍMICA
DE MINAS GERAIS**

ANEXOS

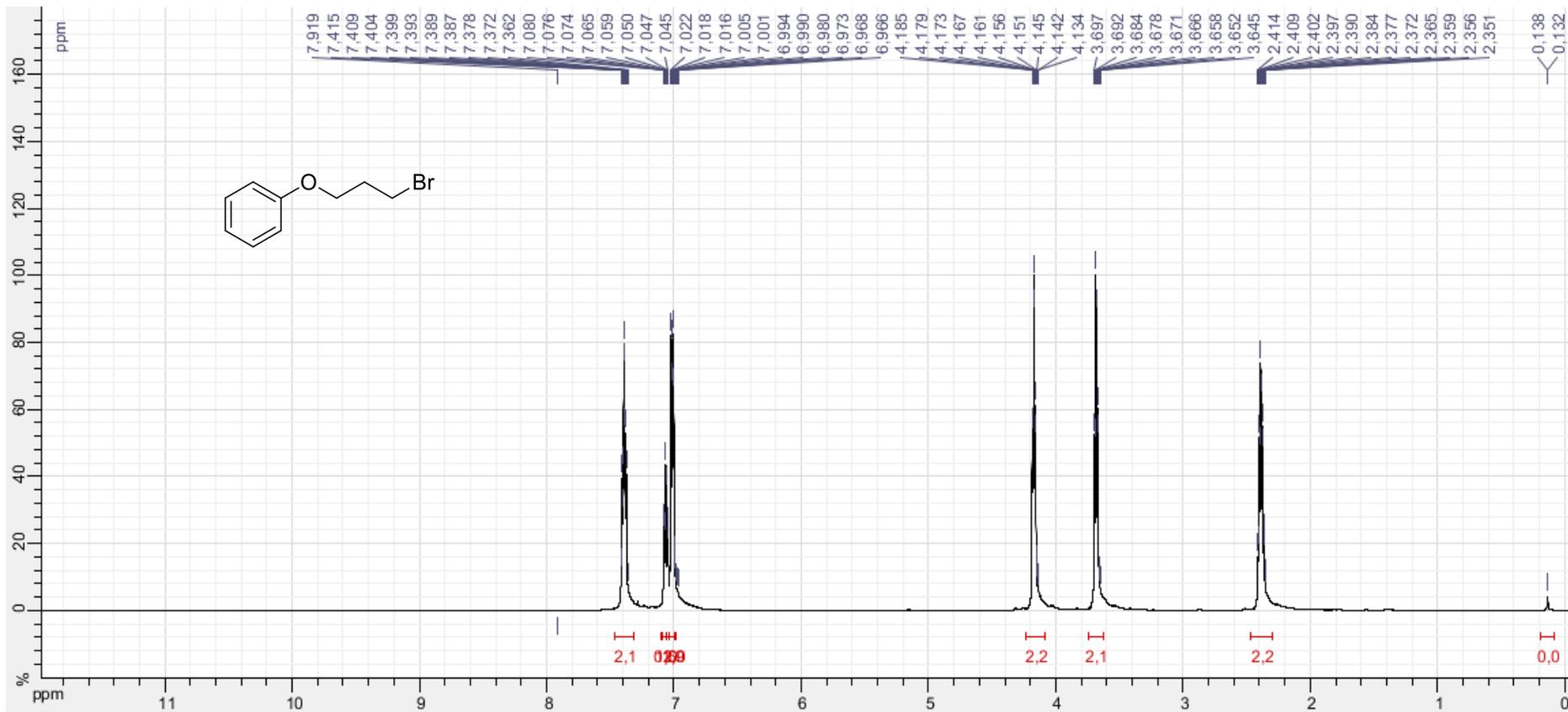


Figura 14: Espectro de RMN de ^1H do material de partida para comparação.

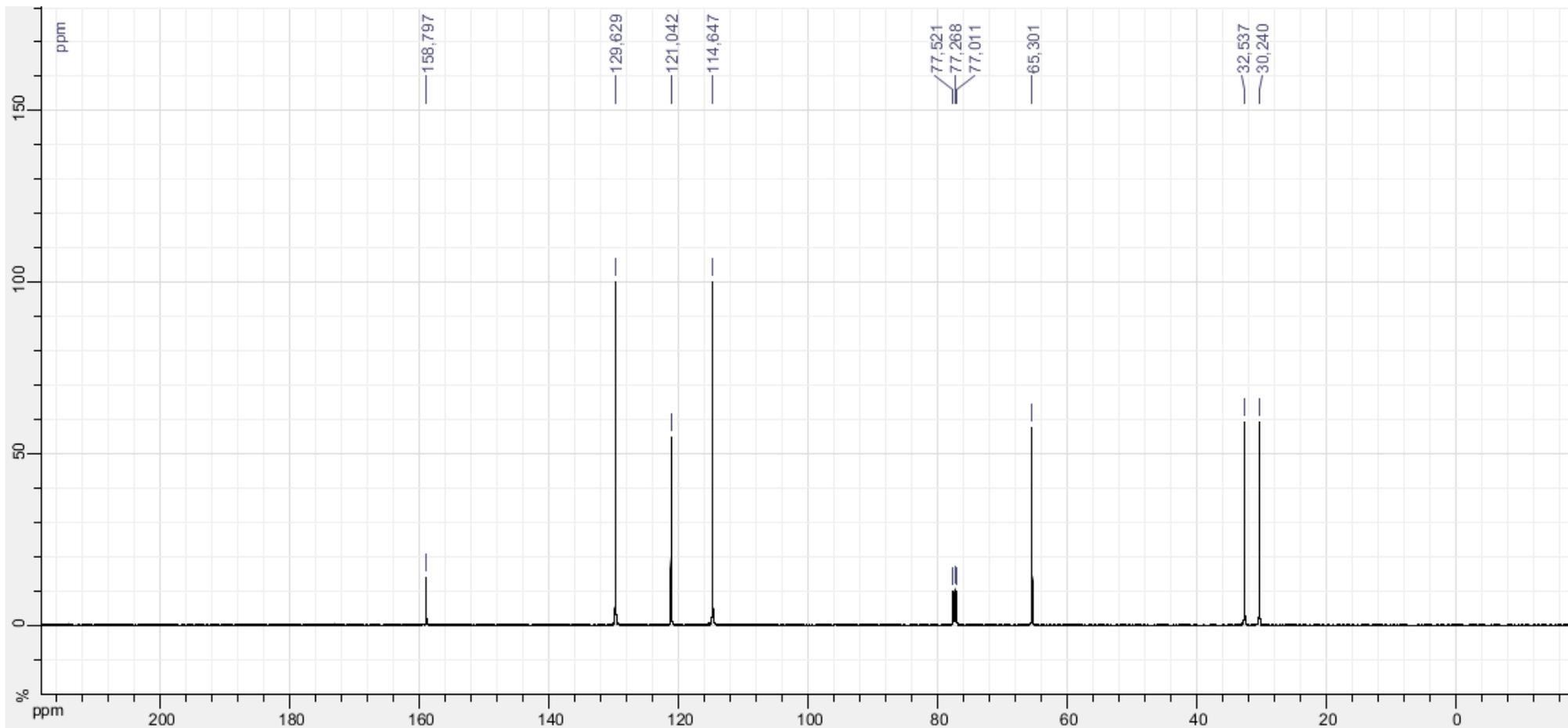


Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C do material de partida para comparação.

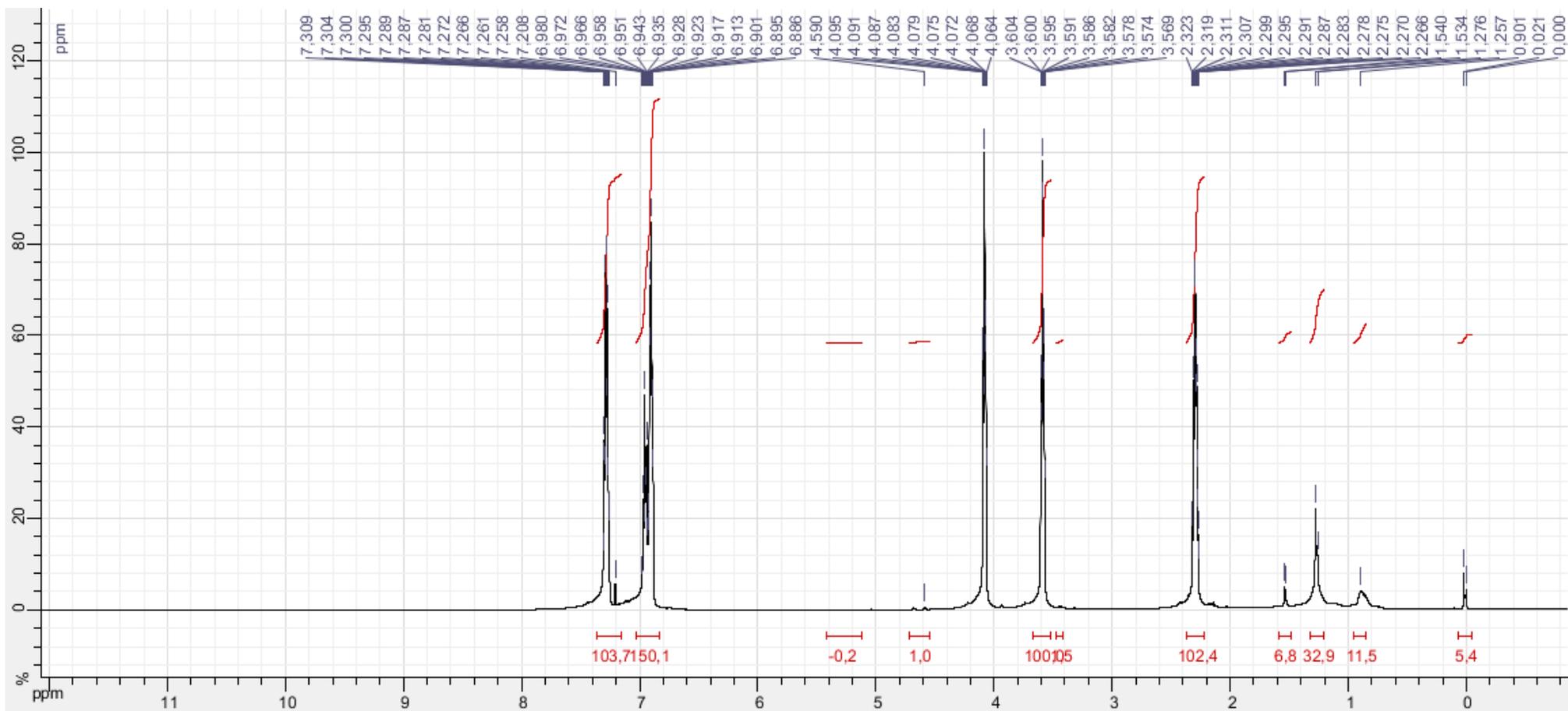


Figura 16: Espectro de RMN de ¹H referente a entrada 1 da Tabela 1.

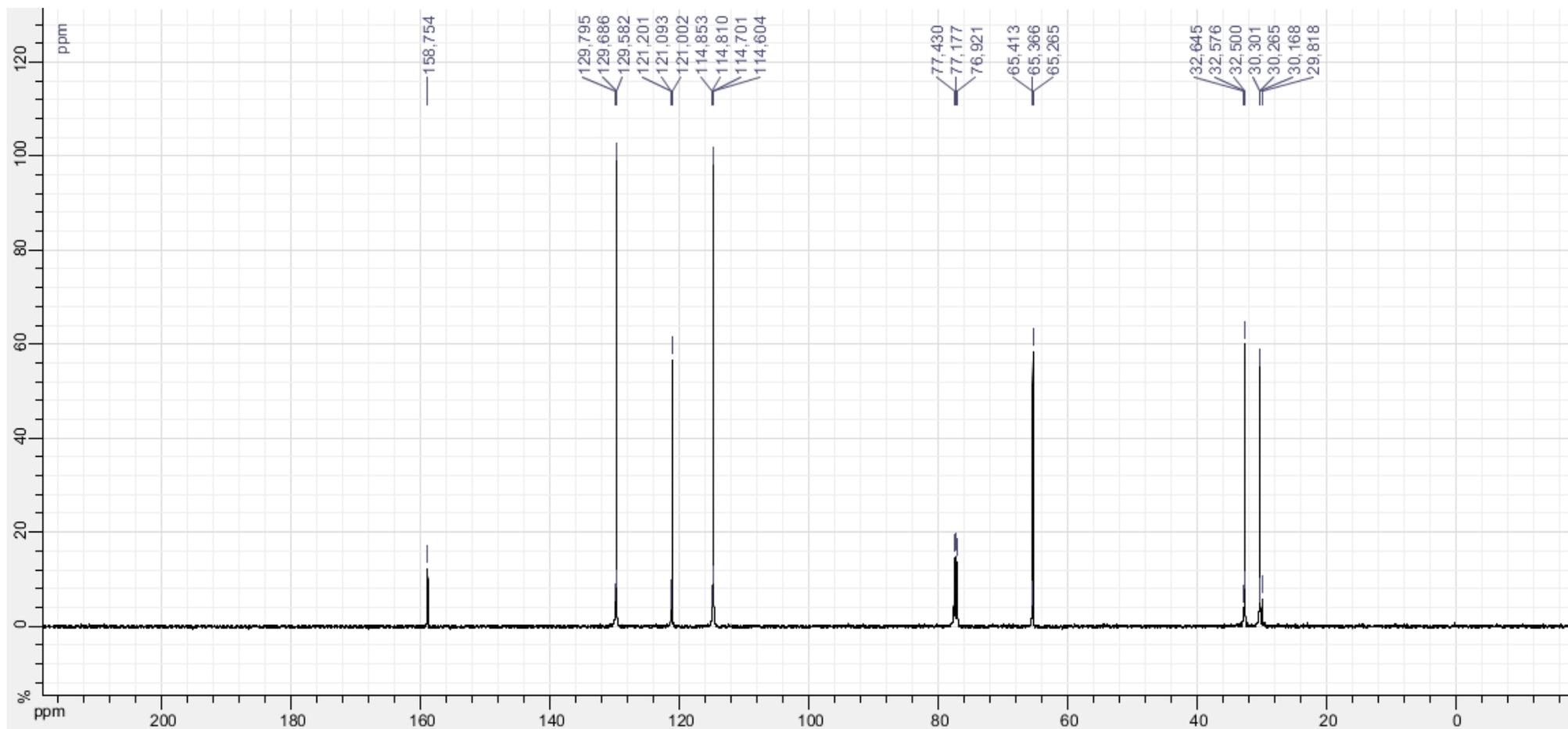


Figura 17: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 1 da Tabela 1.

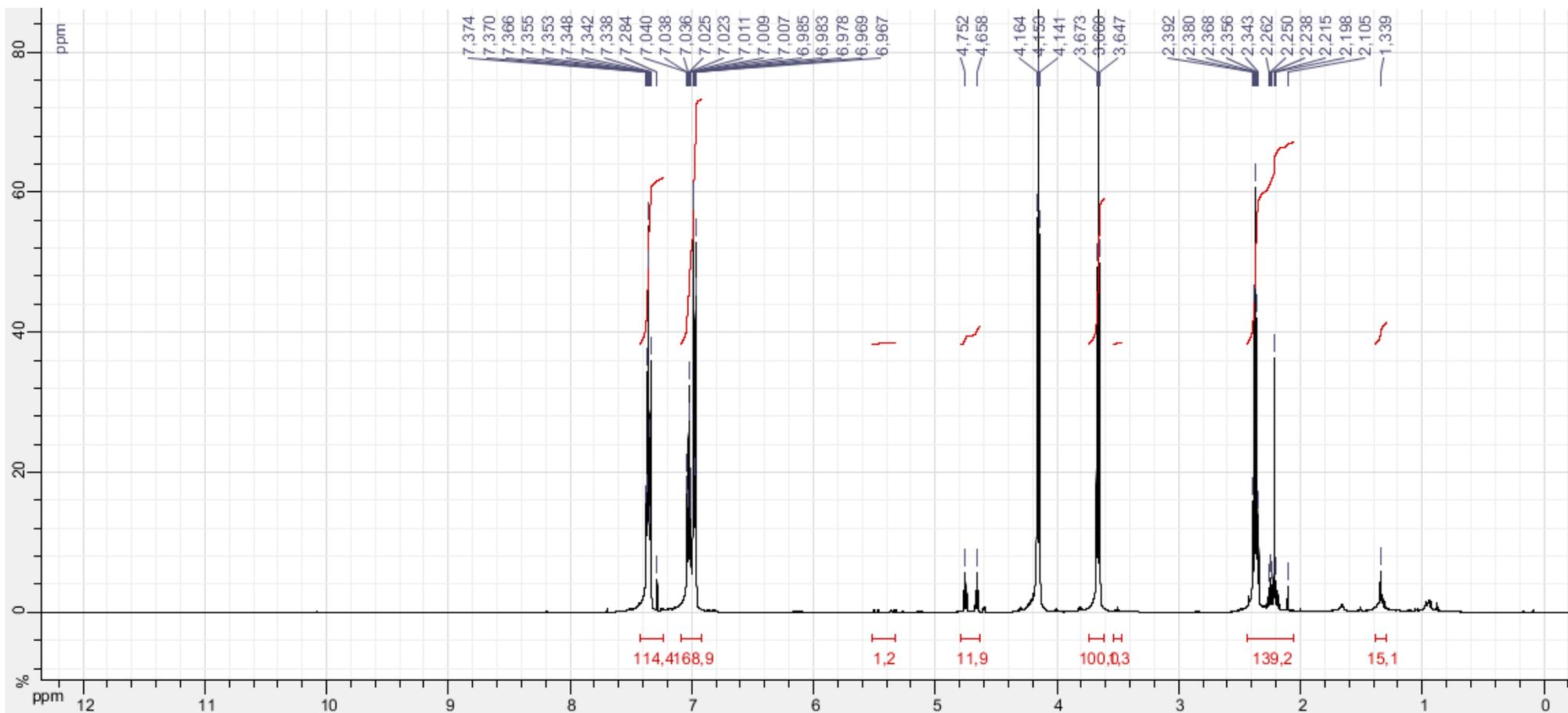


Figura 18: Espectro de RMN de ¹H referente a entrada 2 da Tabela 1.

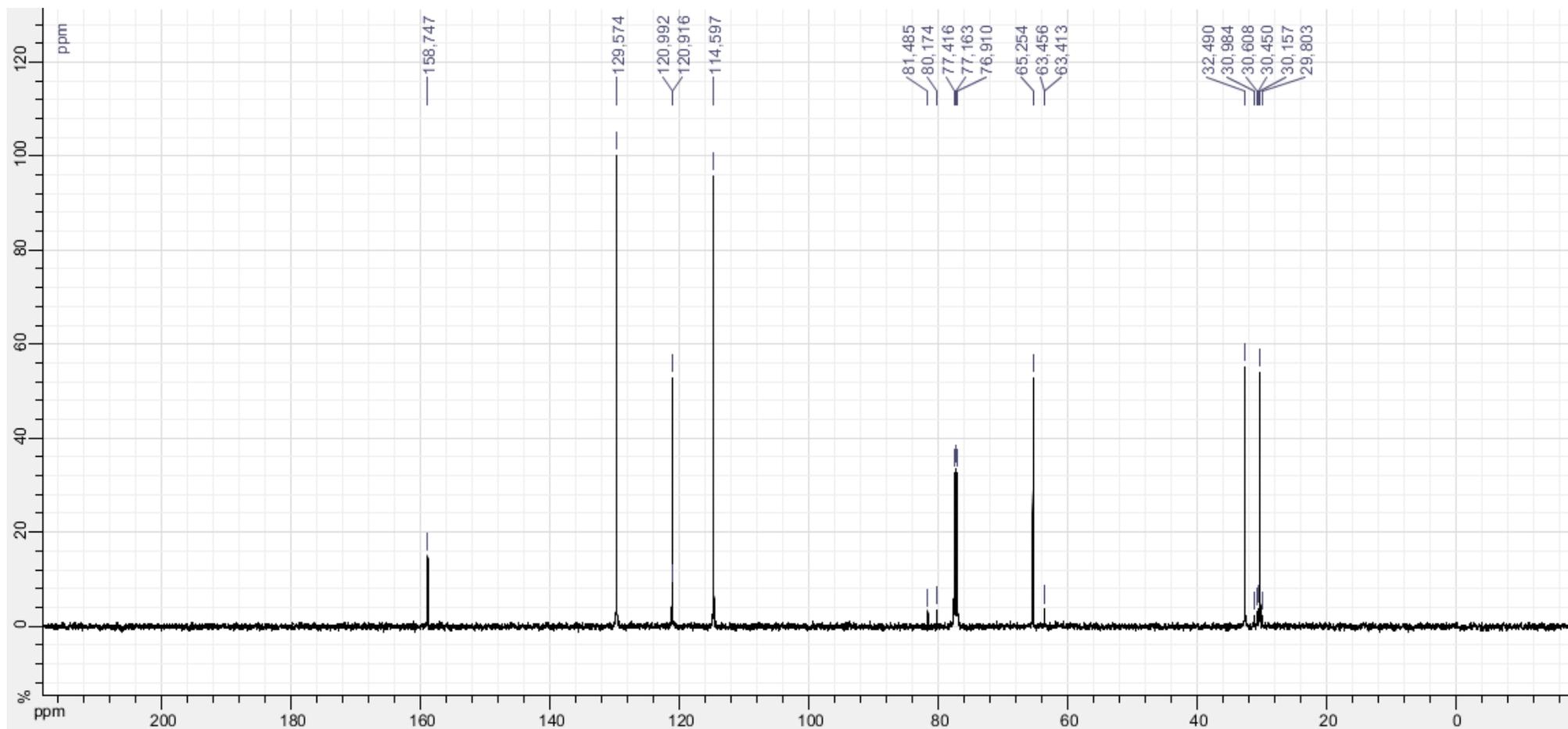


Figura 19: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 2 da Tabela 1.

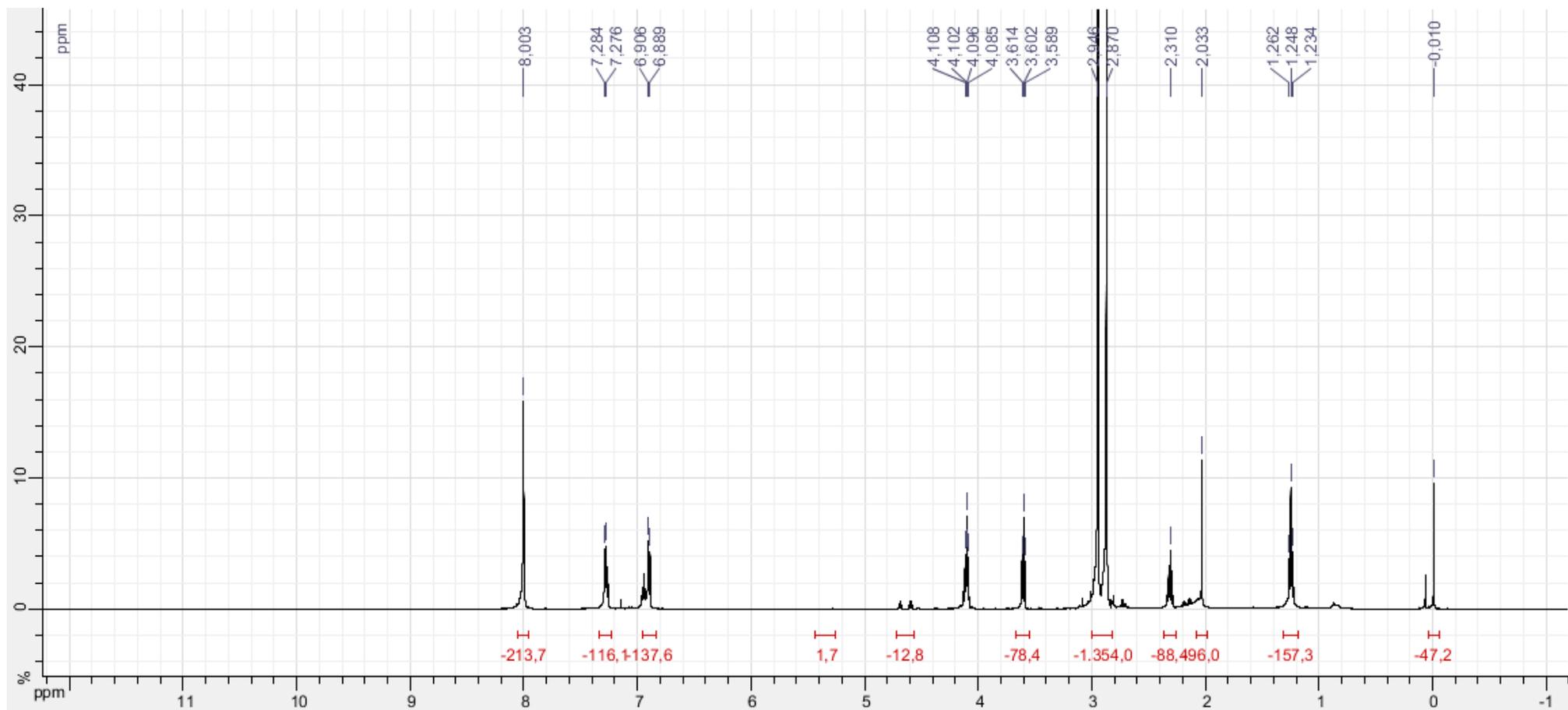


Figura 20: Espectro de RMN de ¹H referente a entrada 3 da Tabela 1.

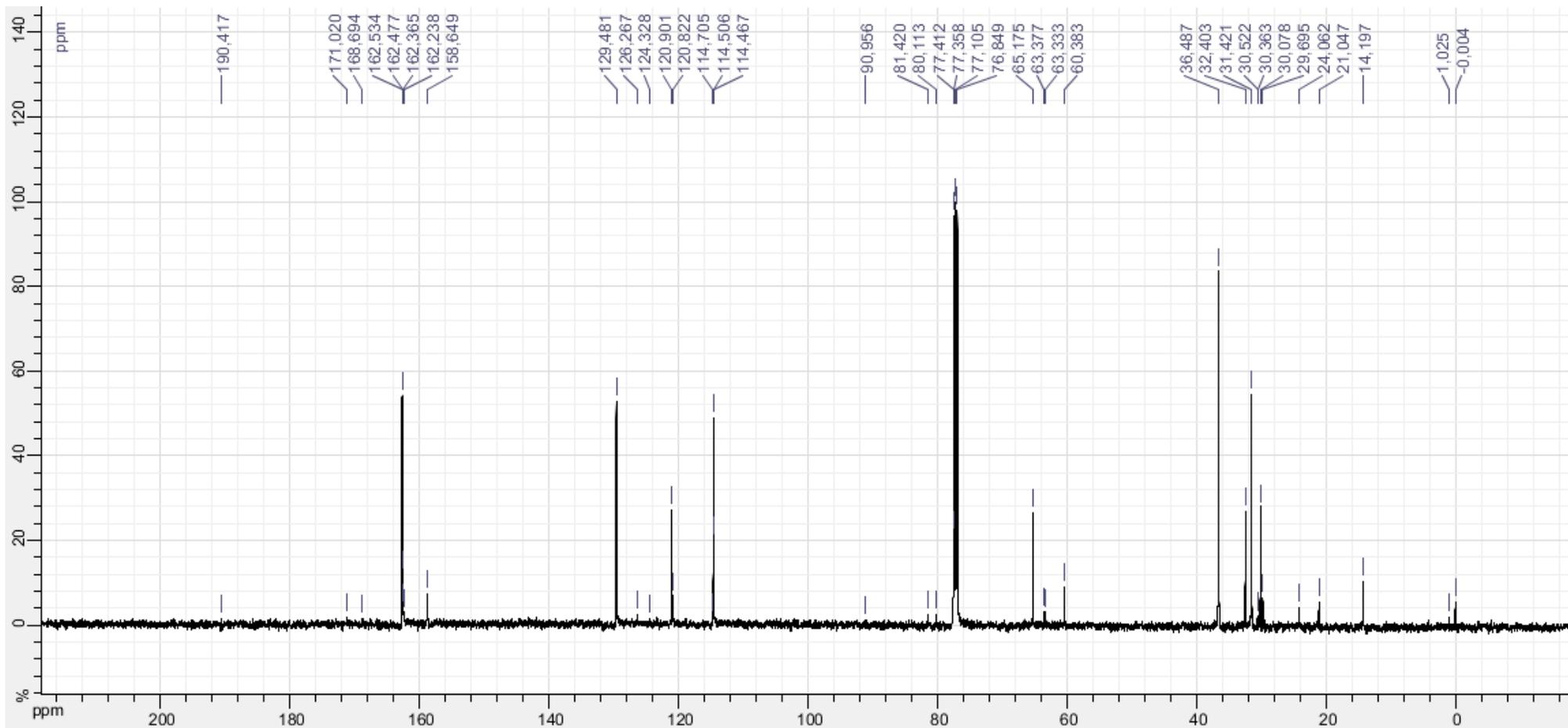


Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 3 da Tabela 1.

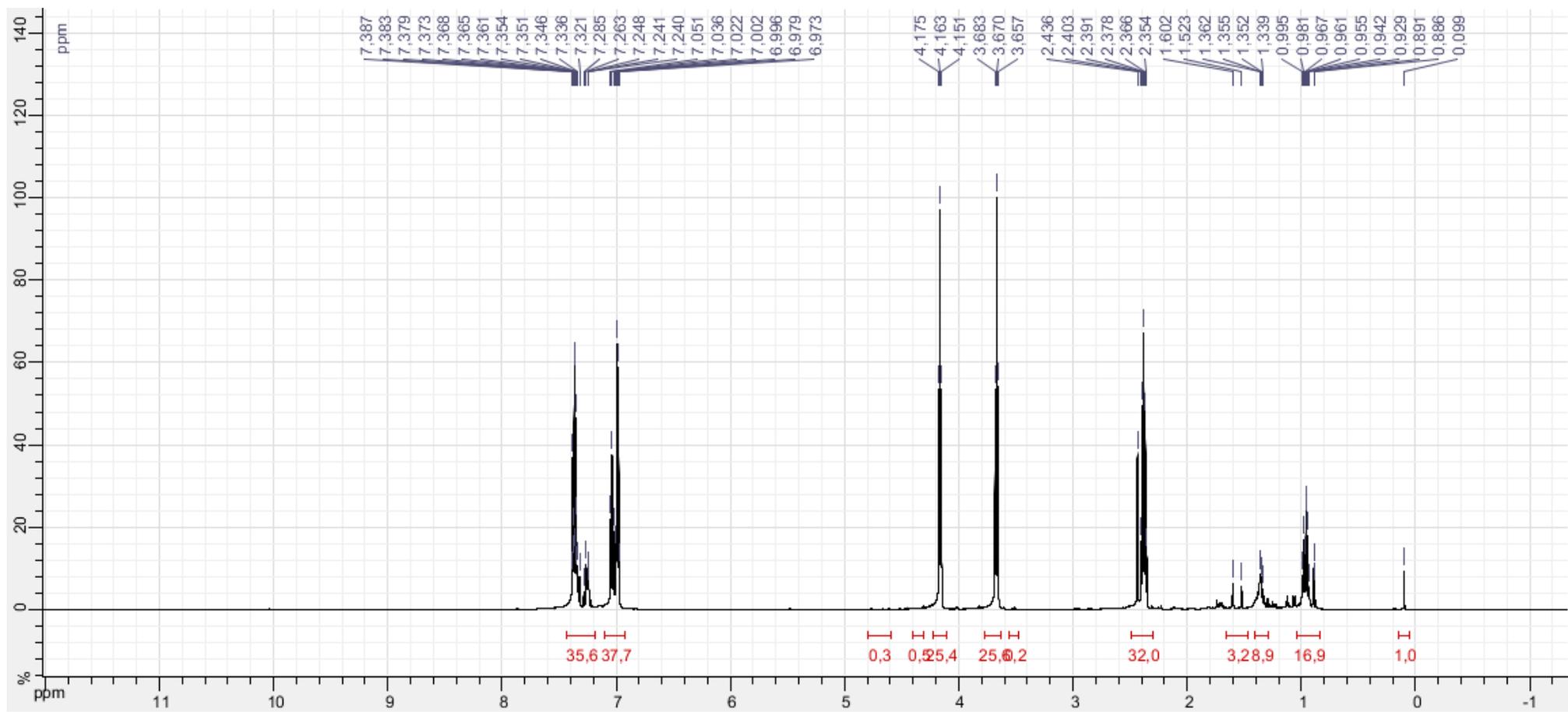


Figura 22: Espectro de RMN de ^1H referente a entrada 4 da Tabela 1.

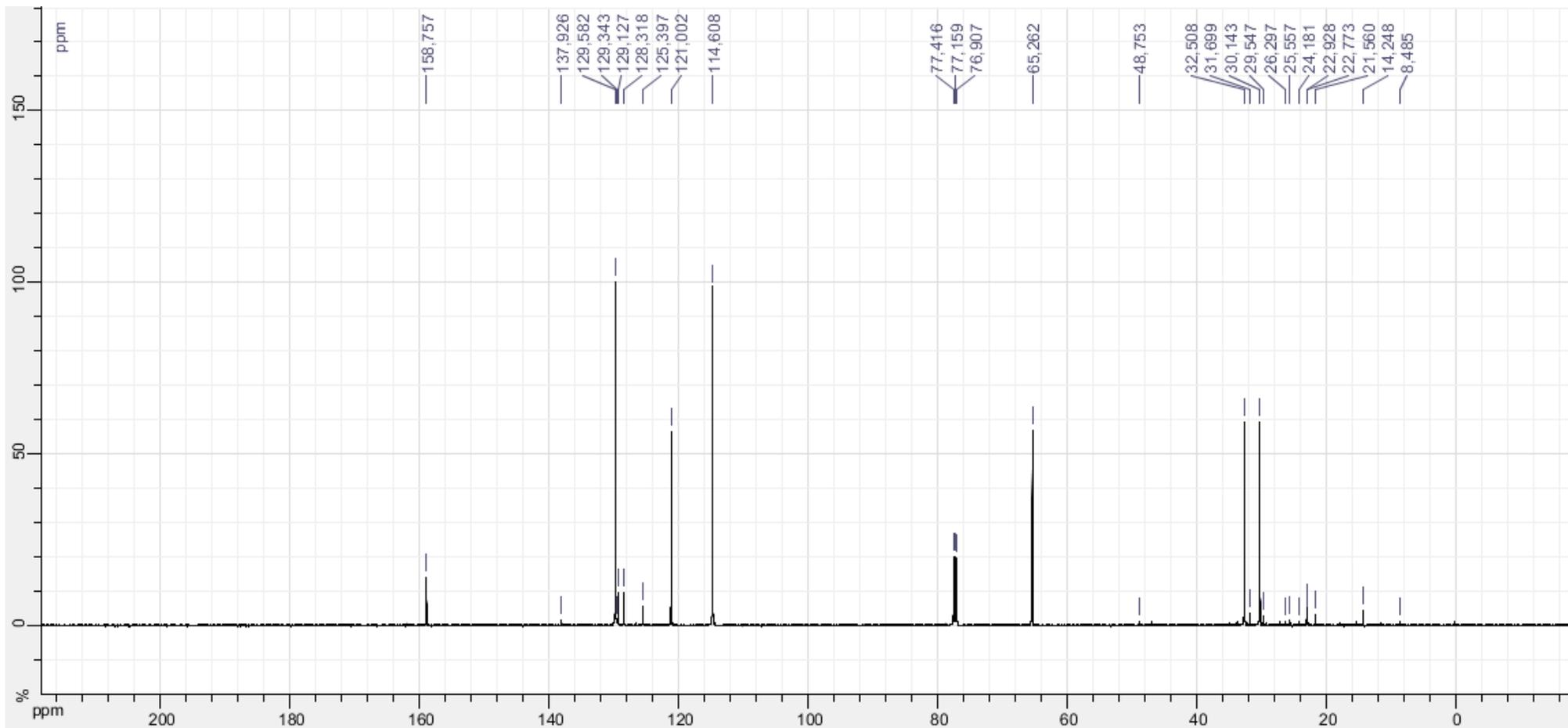


Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 4 da Tabela 1.

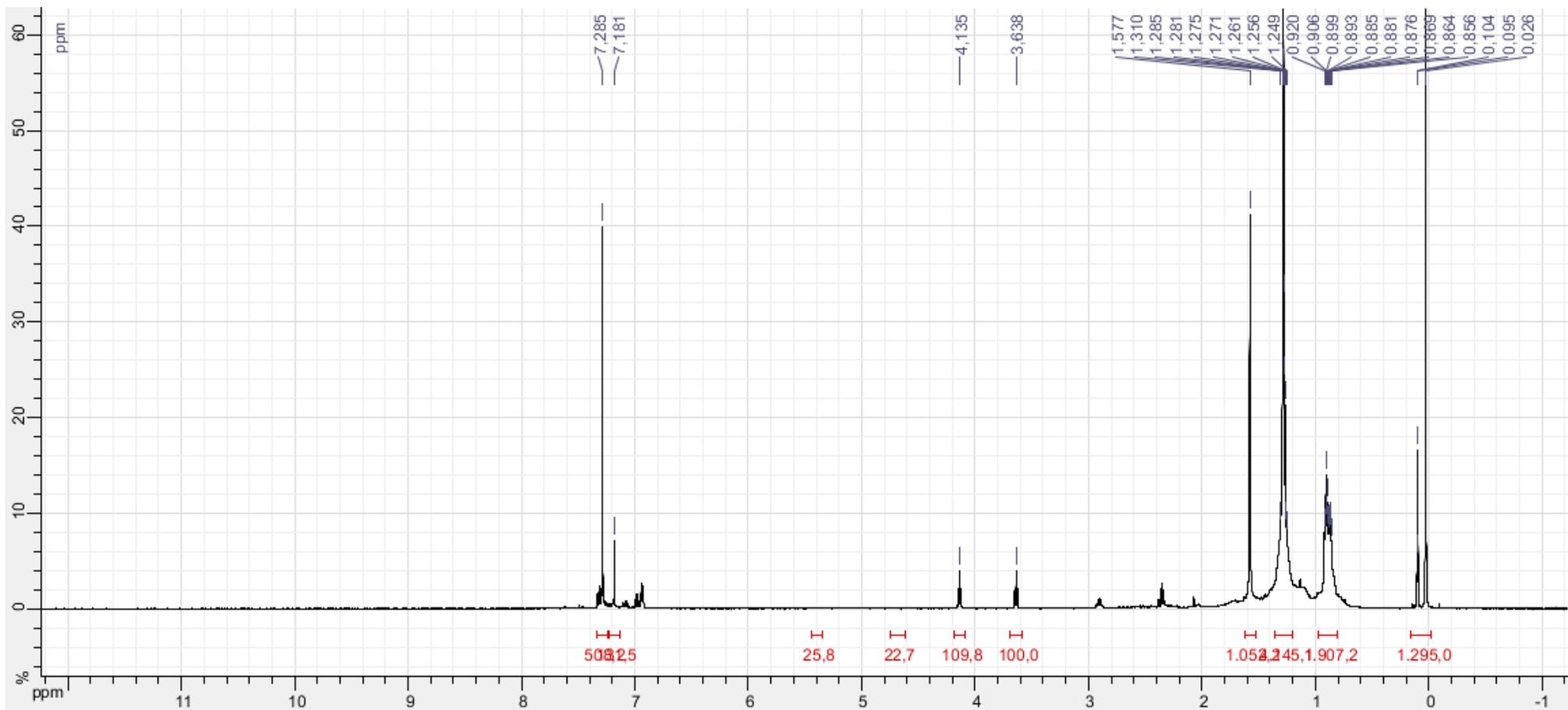


Figura 24: Espectro de RMN de ^1H referente a entrada 5 da Tabela 1.

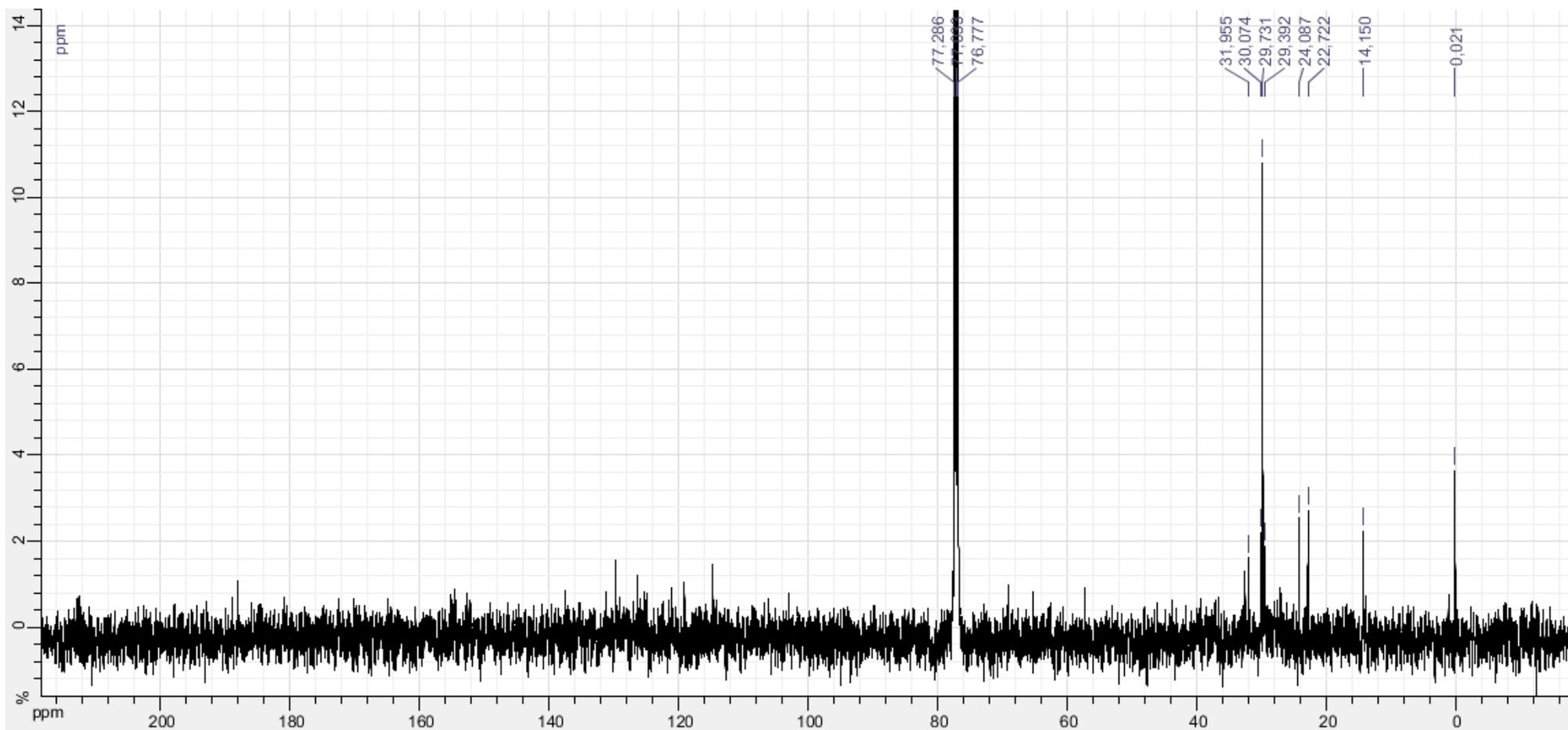


Figura 25: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 5 da Tabela 1.

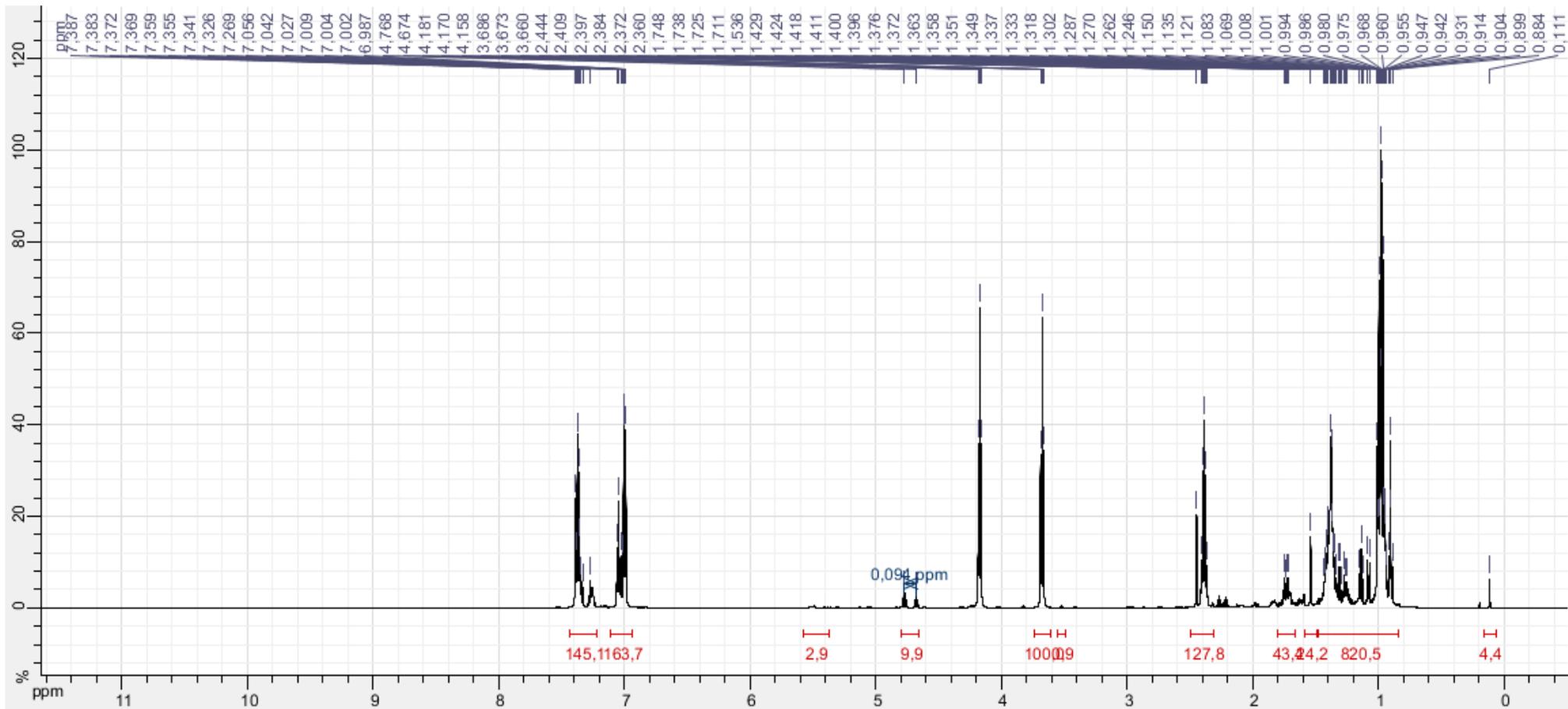


Figura 26: Espectro de RMN de ¹H referente a entrada 6 da Tabela 1.

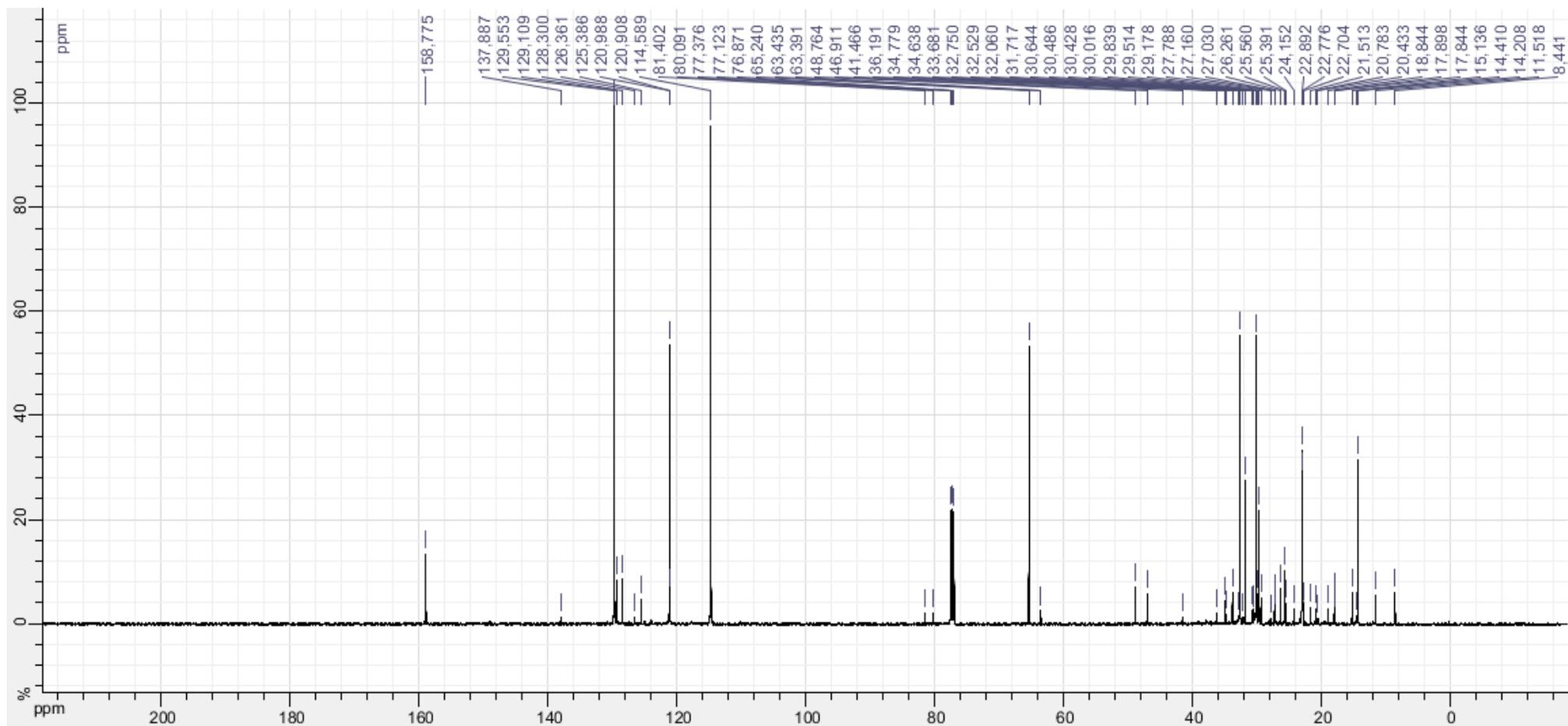


Figura 27: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 6 da Tabela 1.

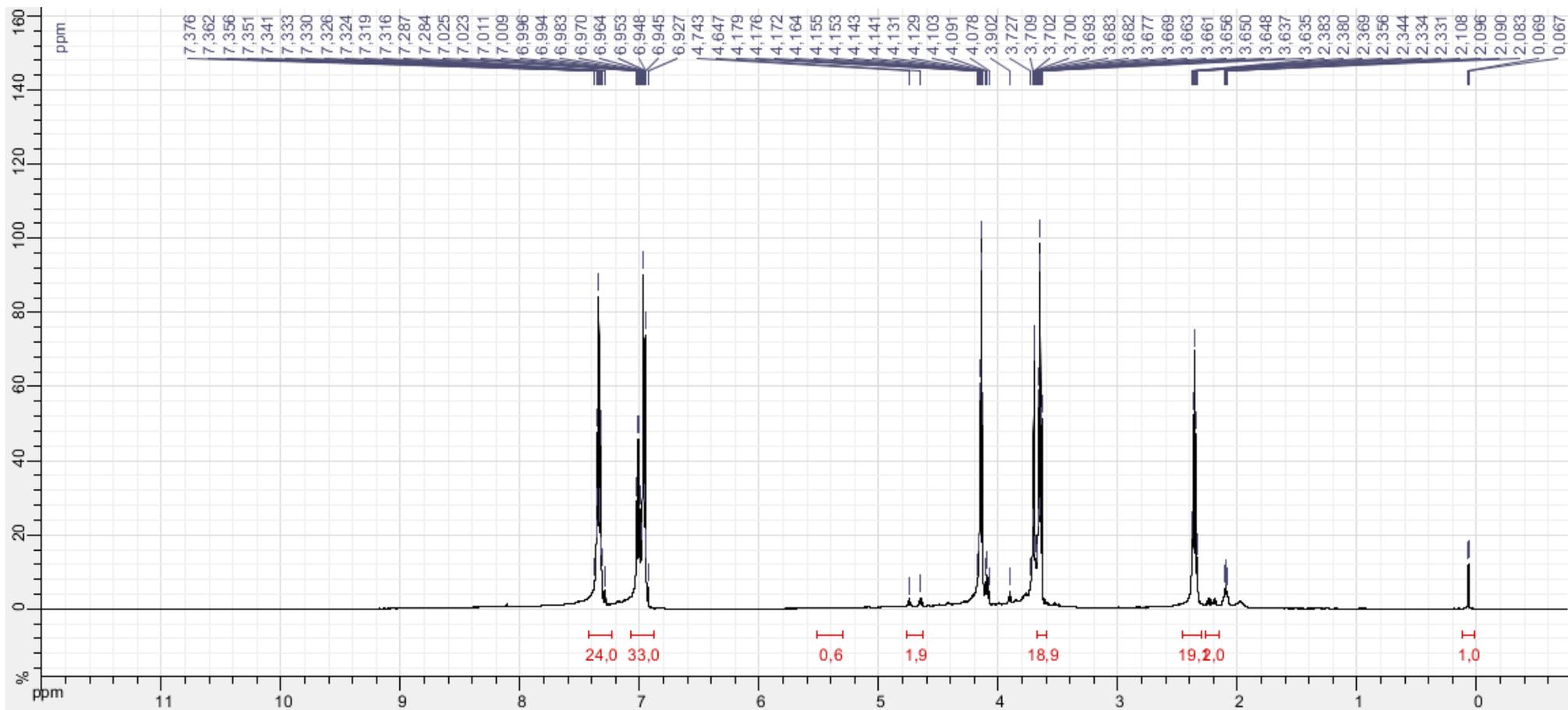


Figura 28: Espectro de RMN de ¹H referente a entrada 7 da Tabela 1.

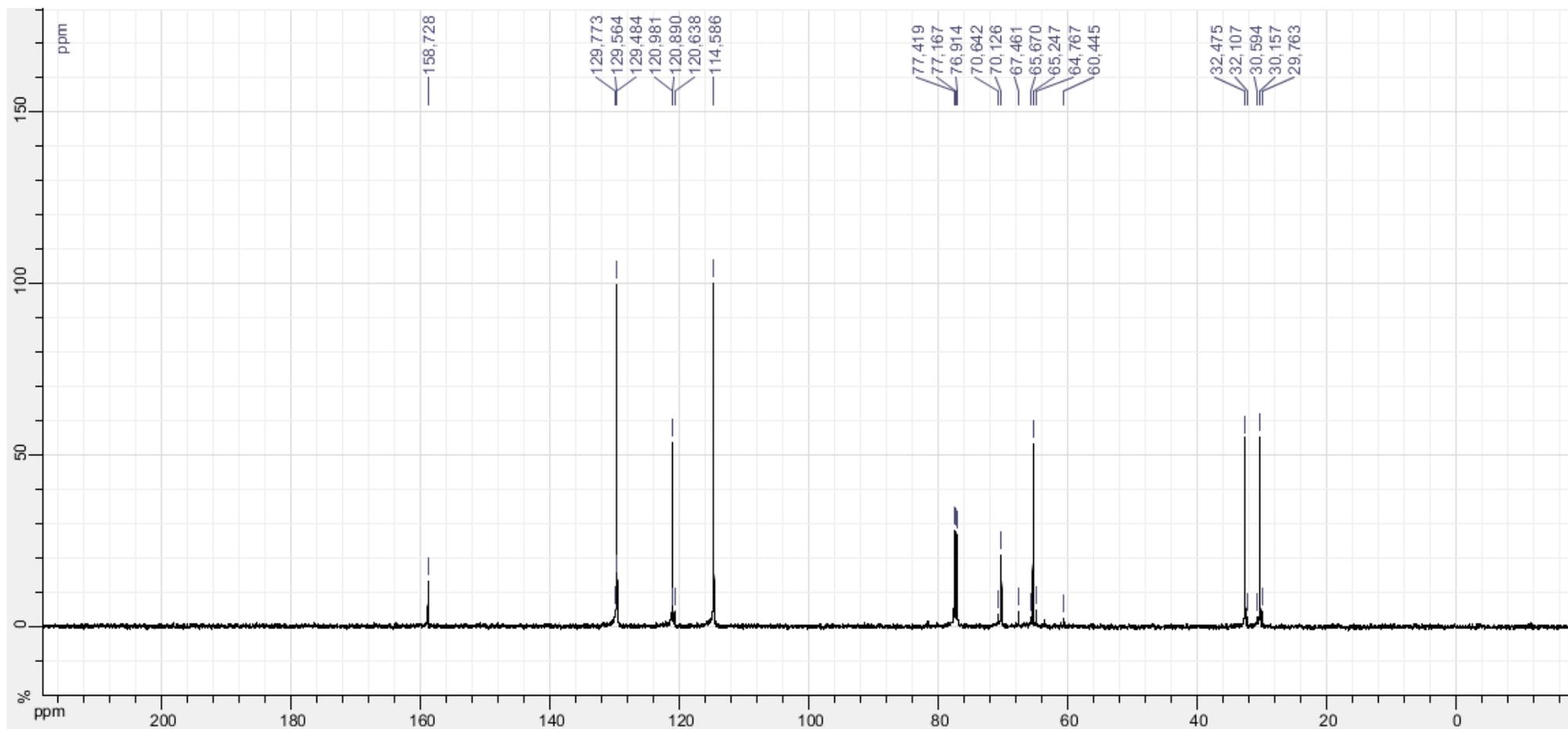


Figura 29: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 7 da Tabela 1.

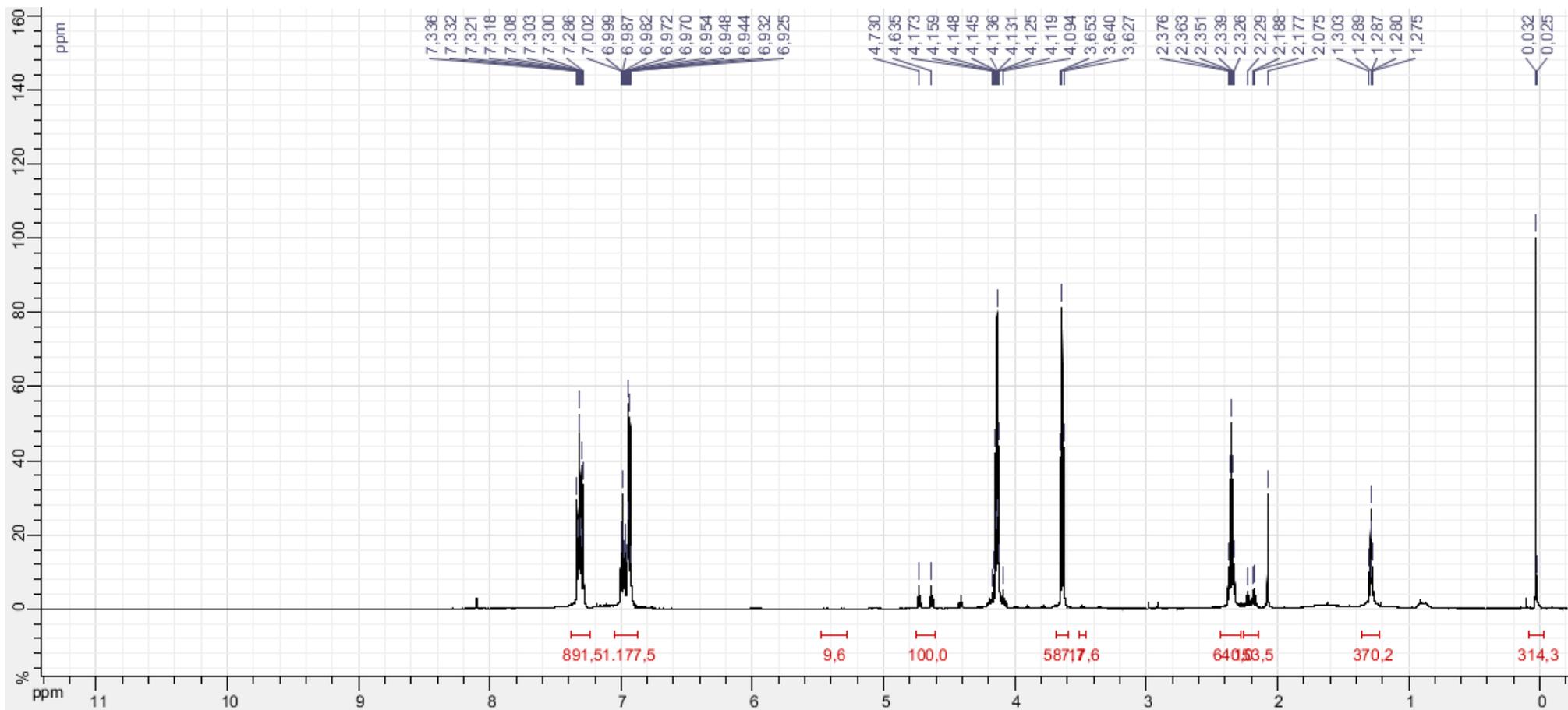


Figura 30: Espectro de RMN de ¹H referente a entrada 8 da Tabela 1.

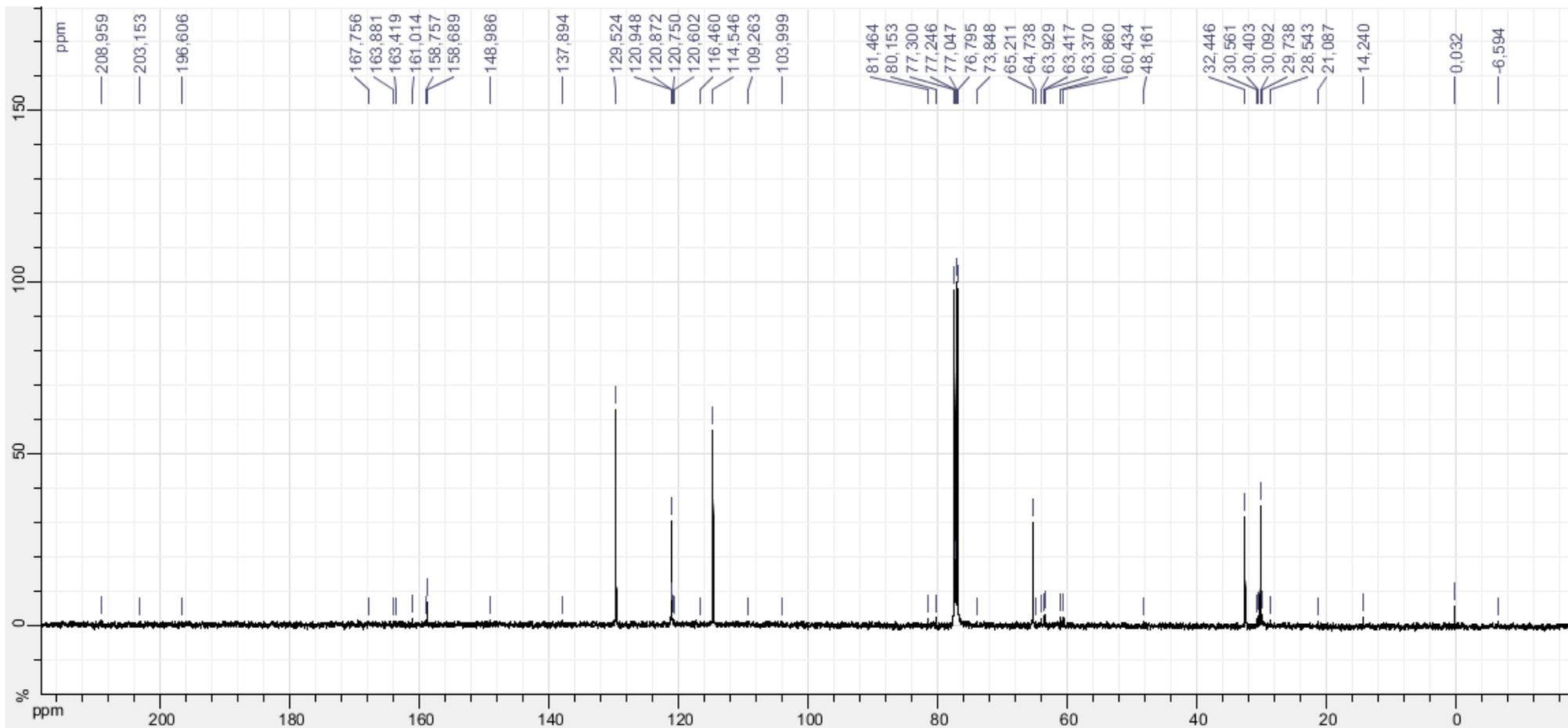


Figura 31: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 8 da Tabela 1.

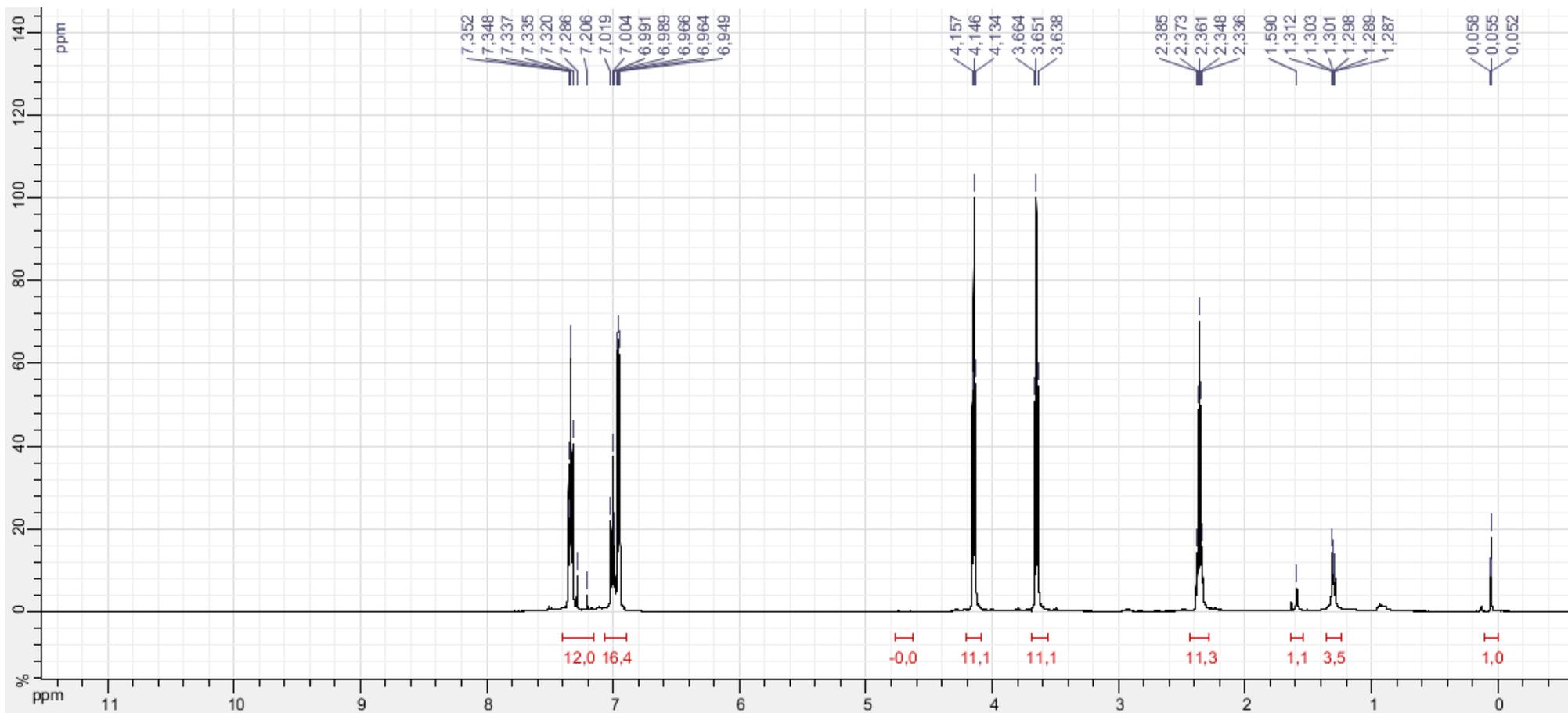


Figura 32: Espectro de RMN de ¹H referente a entrada 9 da Tabela 1.

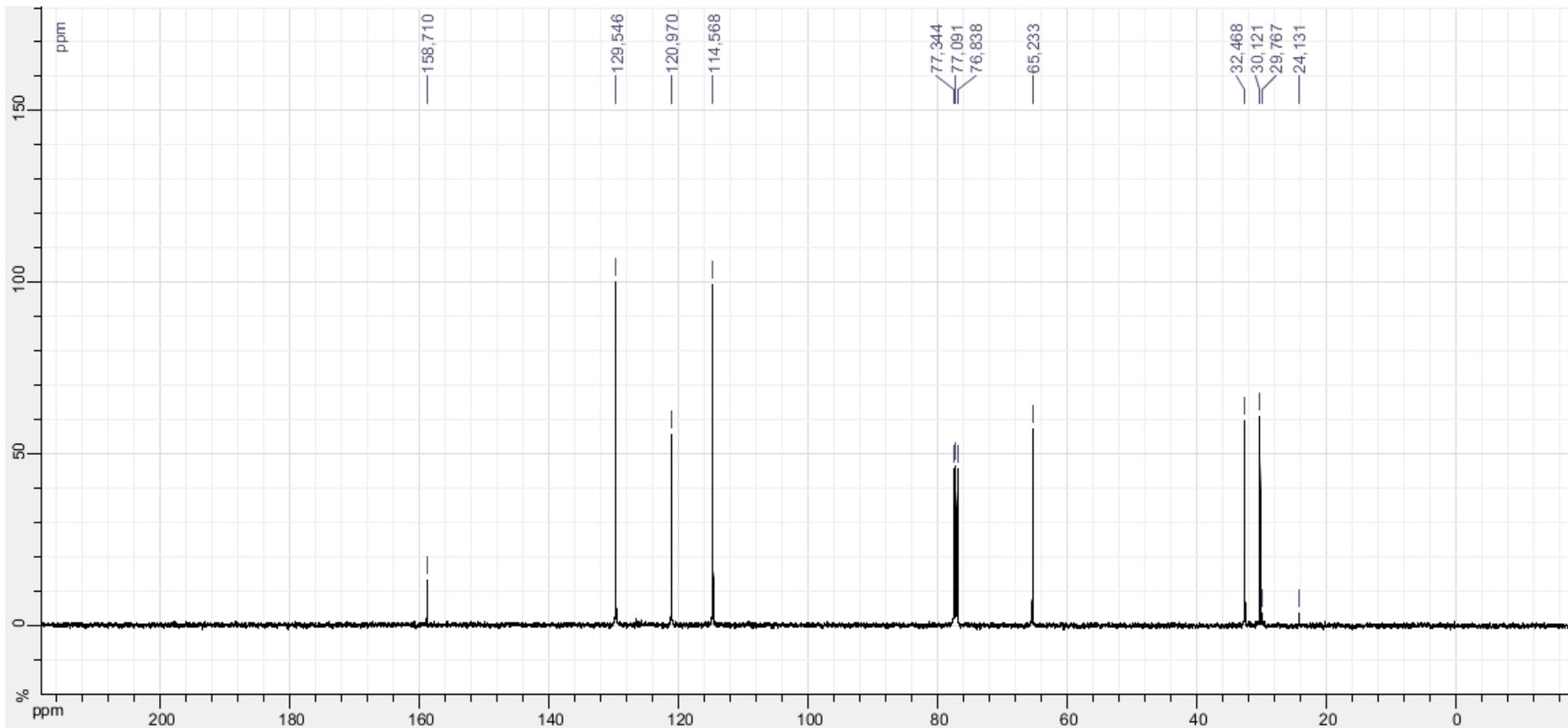


Figura 33: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 9 da Tabela 1.

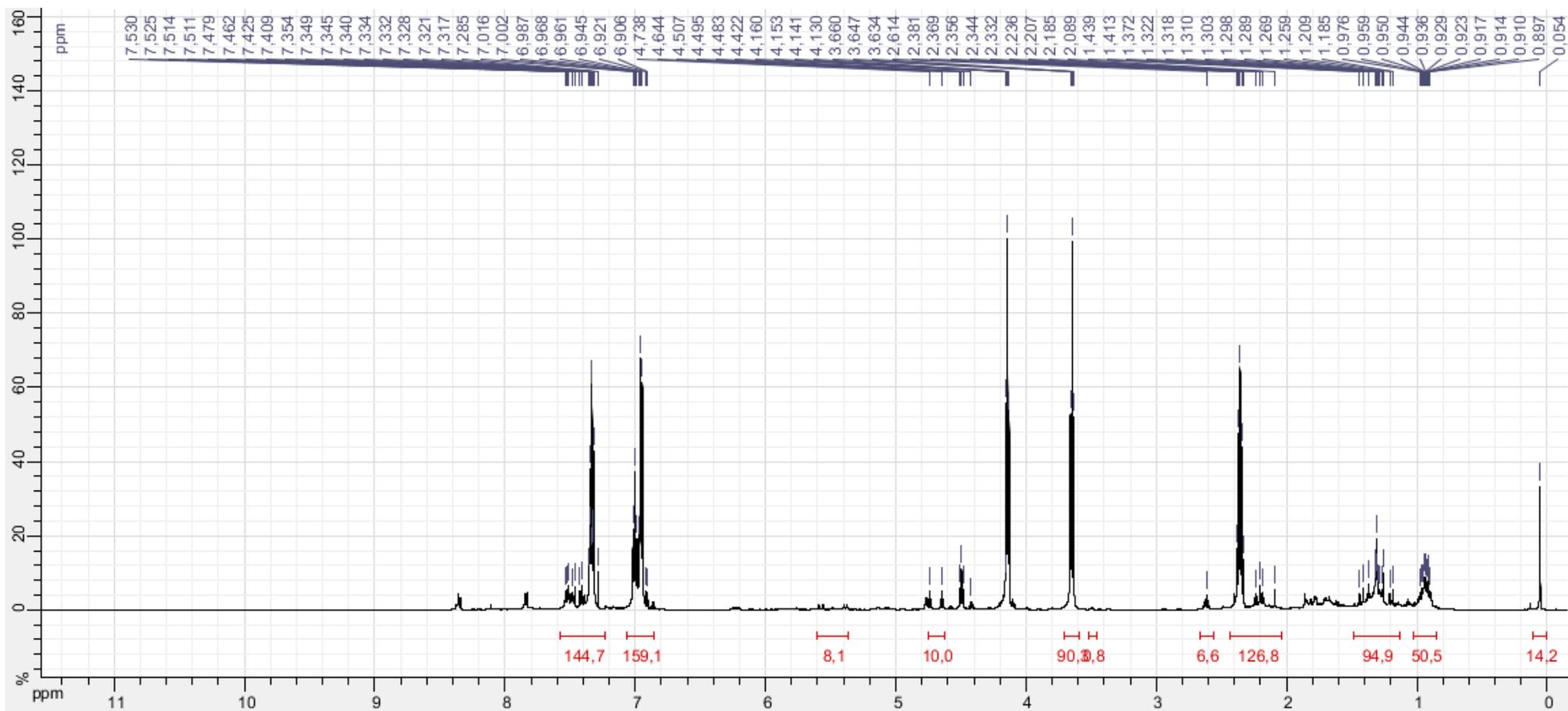


Figura 34: Espectro de RMN de ¹H referente a entrada 10 da Tabela 1.

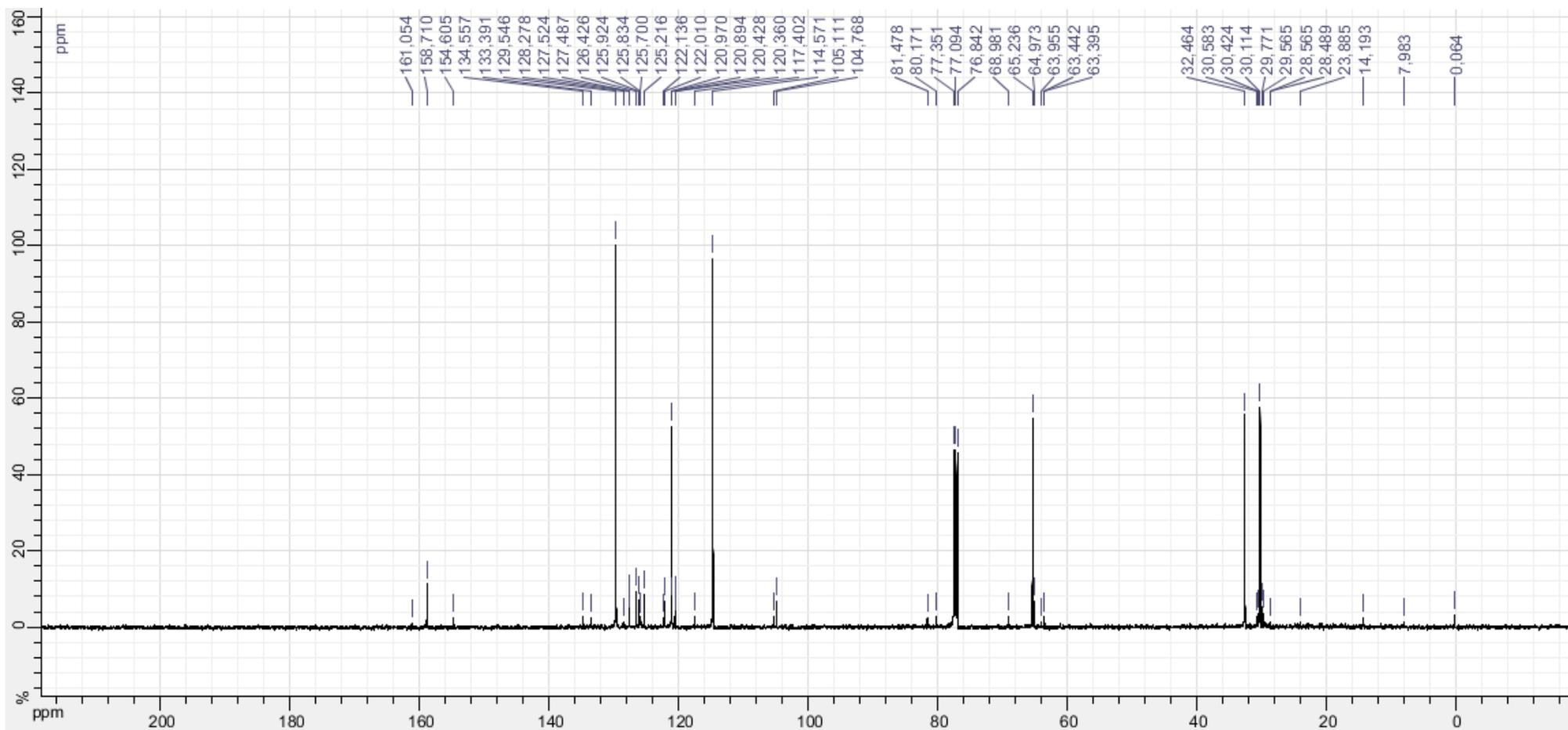


Figura 35: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 10 da Tabela 1.

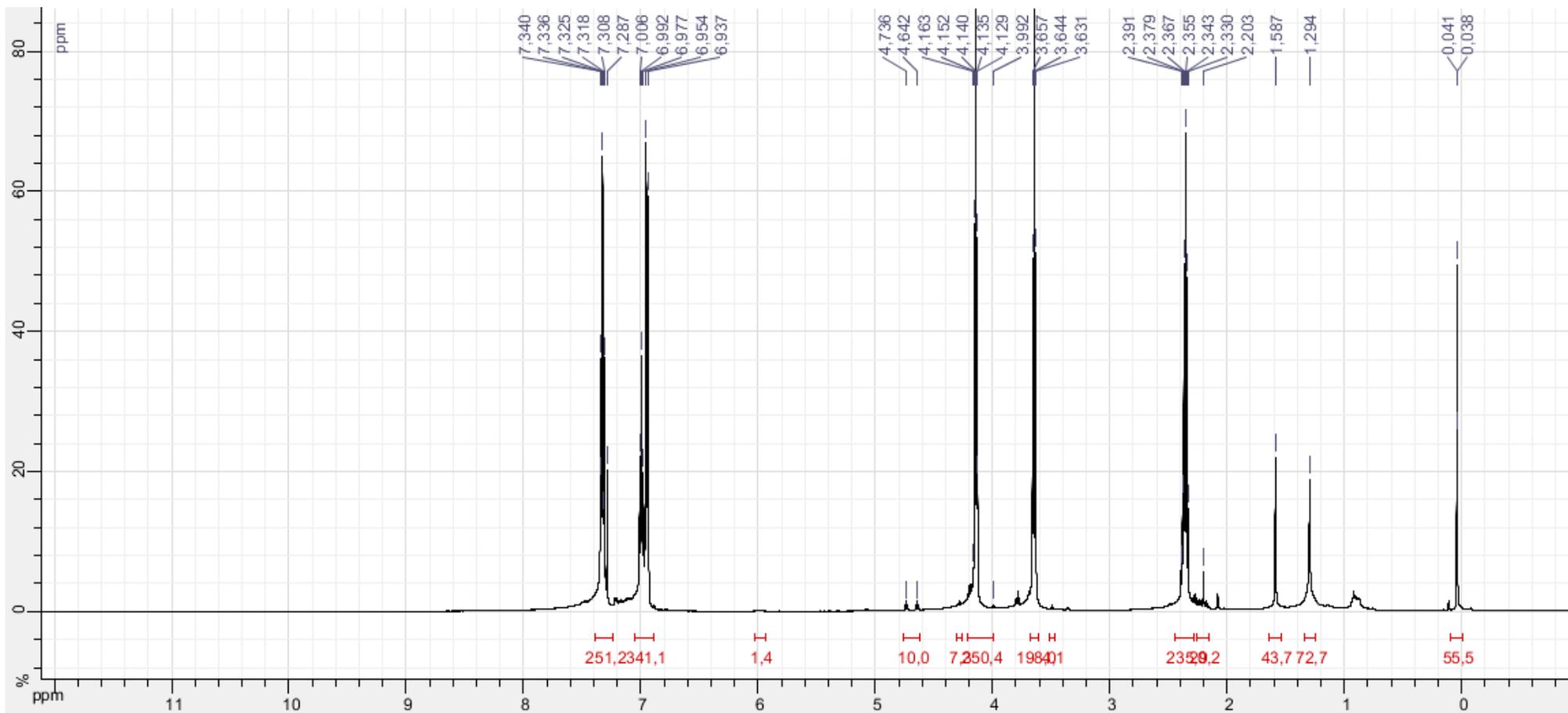


Figura 36: Espectro de RMN de ¹H referente a entrada 11 da Tabela 2.

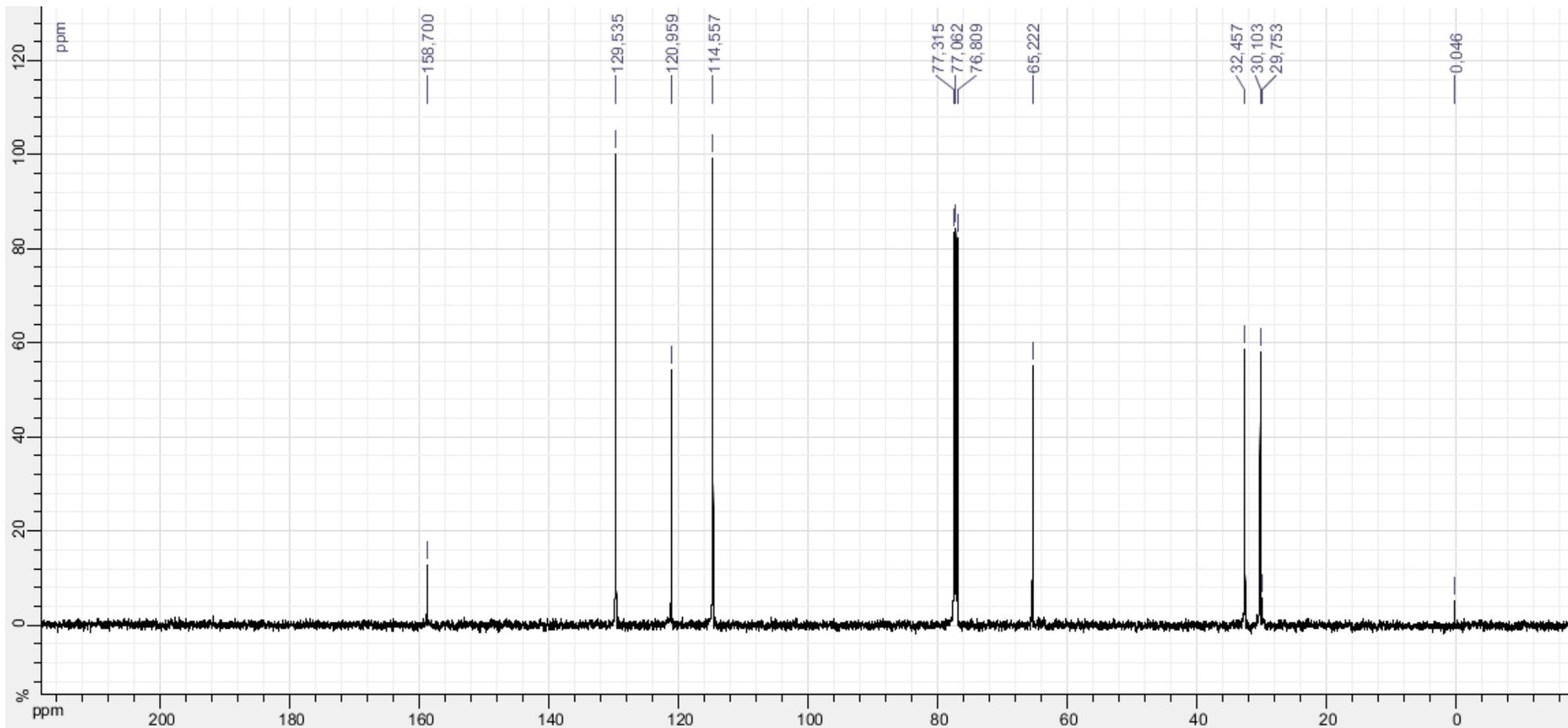


Figura 37: Espectro de RMN de ¹³C referente a entrada 11 da Tabela 2.

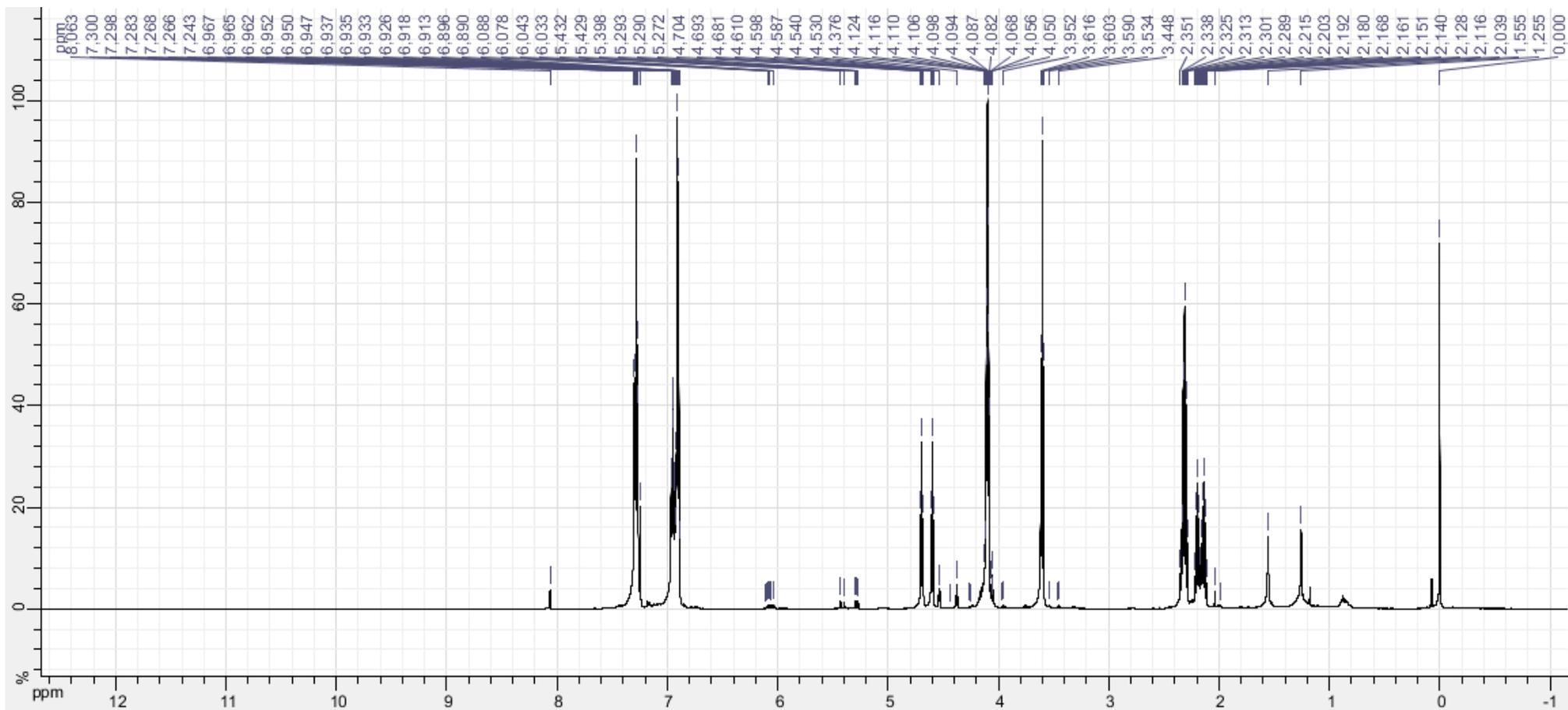


Figura 38: Espectro de RMN de ¹H referente a entrada 12 da Tabela 2.

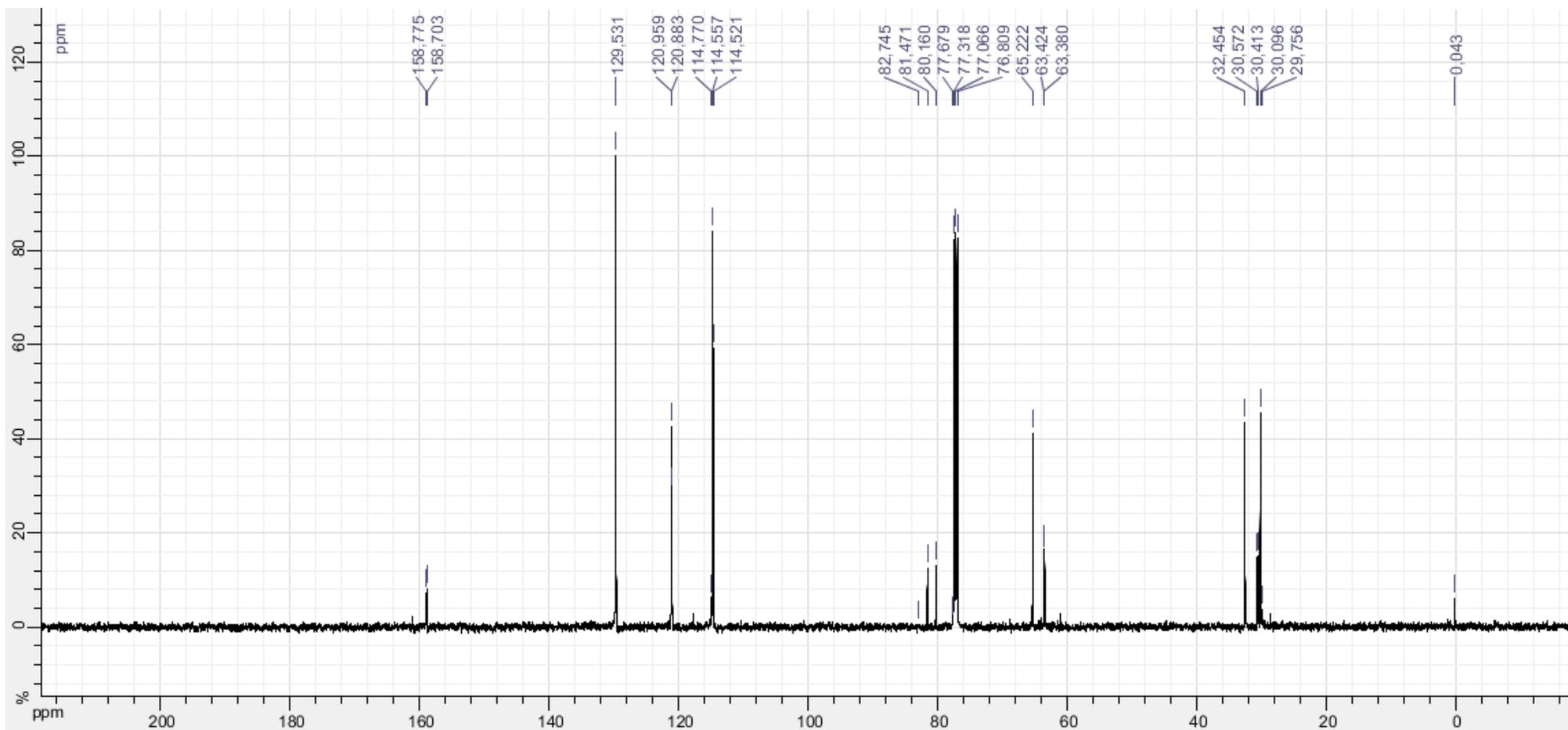


Figura 39: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 12 da Tabela 2.

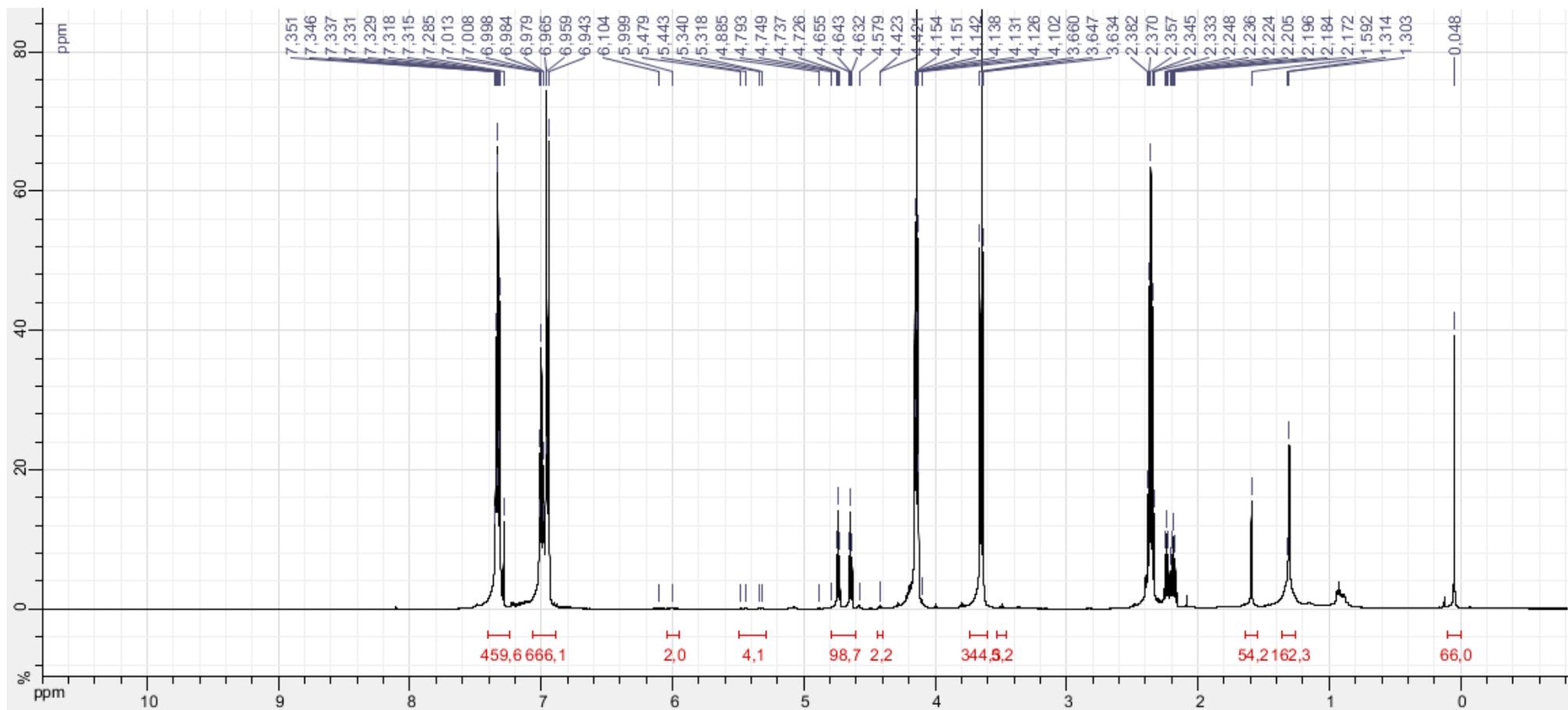


Figura 40: Espectro de RMN de ¹H referente a entrada 13 da Tabela 2.

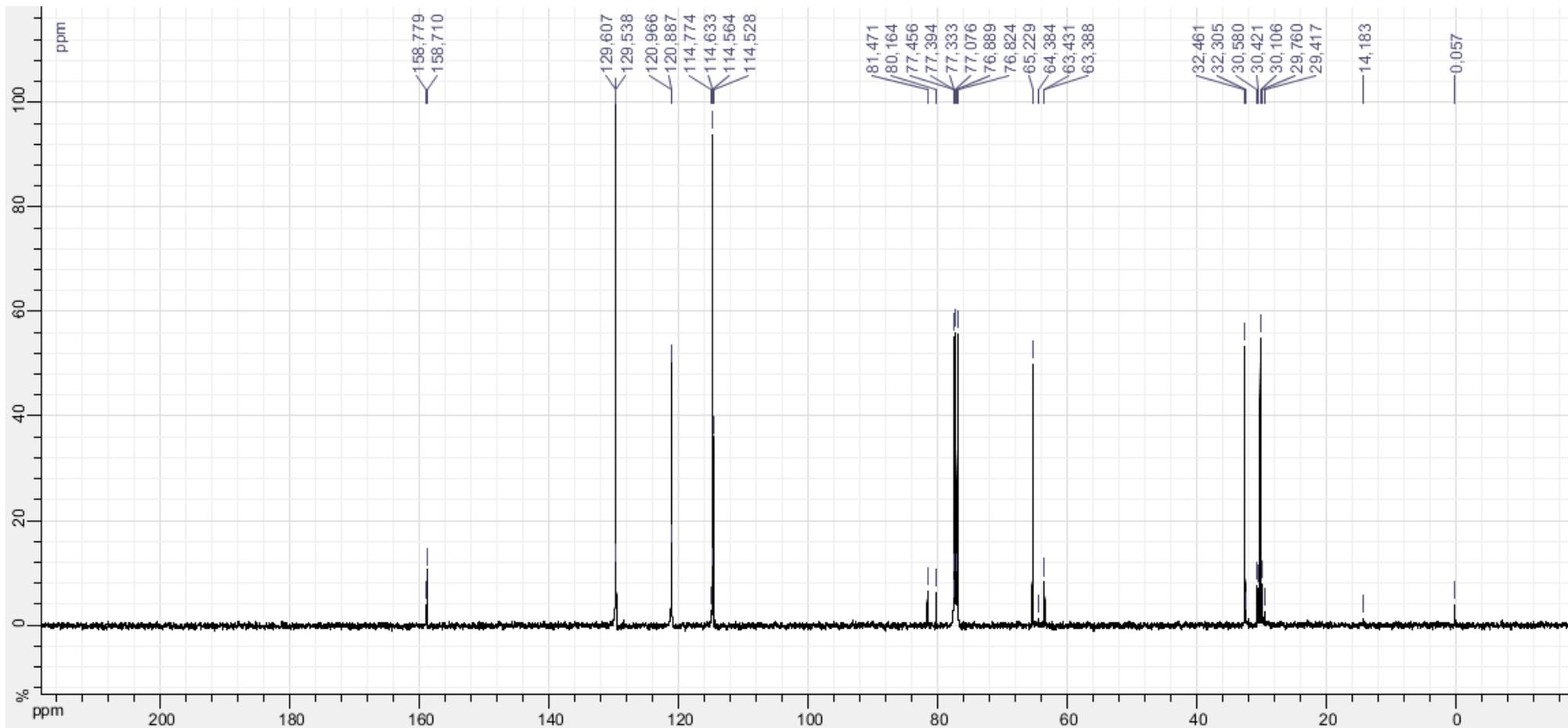


Figura 41: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 13 da Tabela 2.

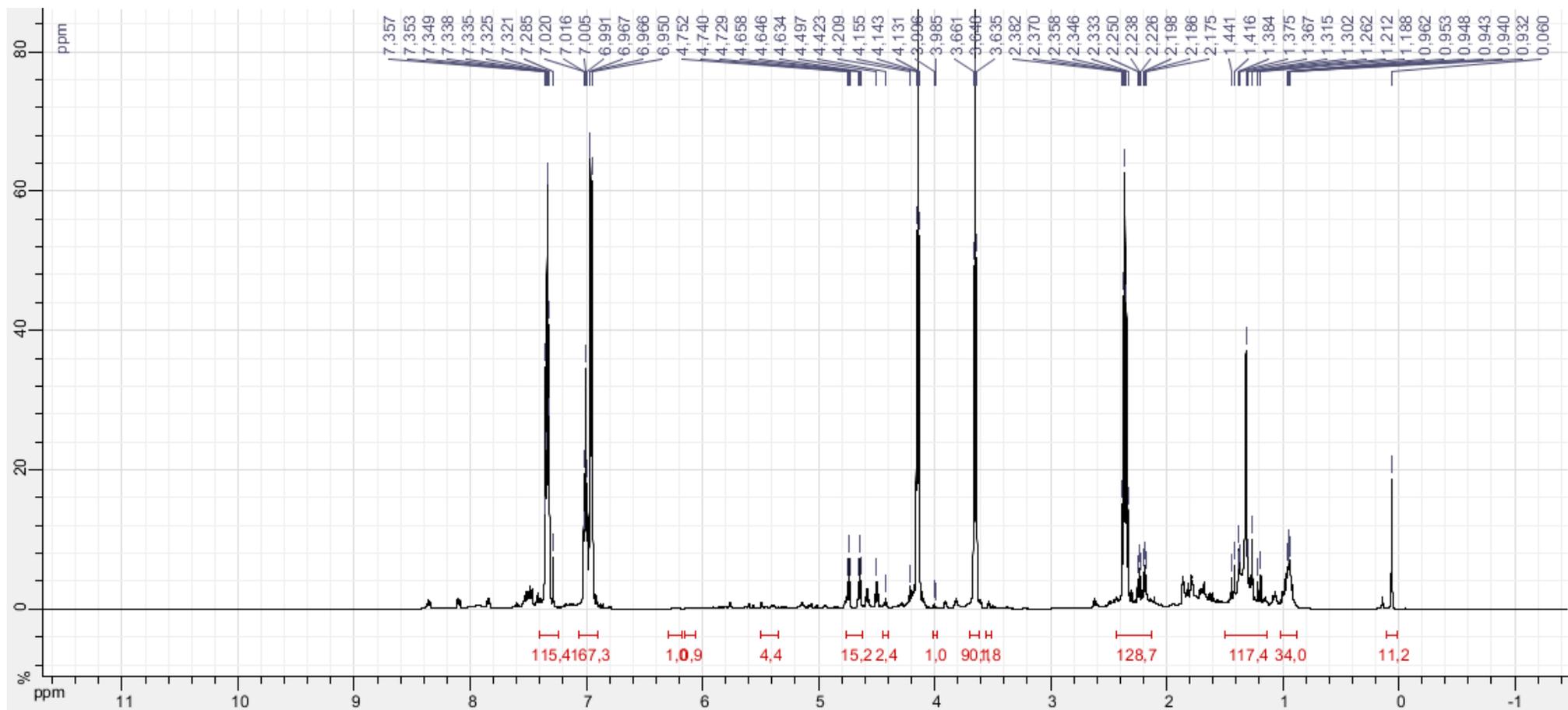


Figura 42: Espectro de RMN de ¹H referente a entrada 14 da Tabela 2.

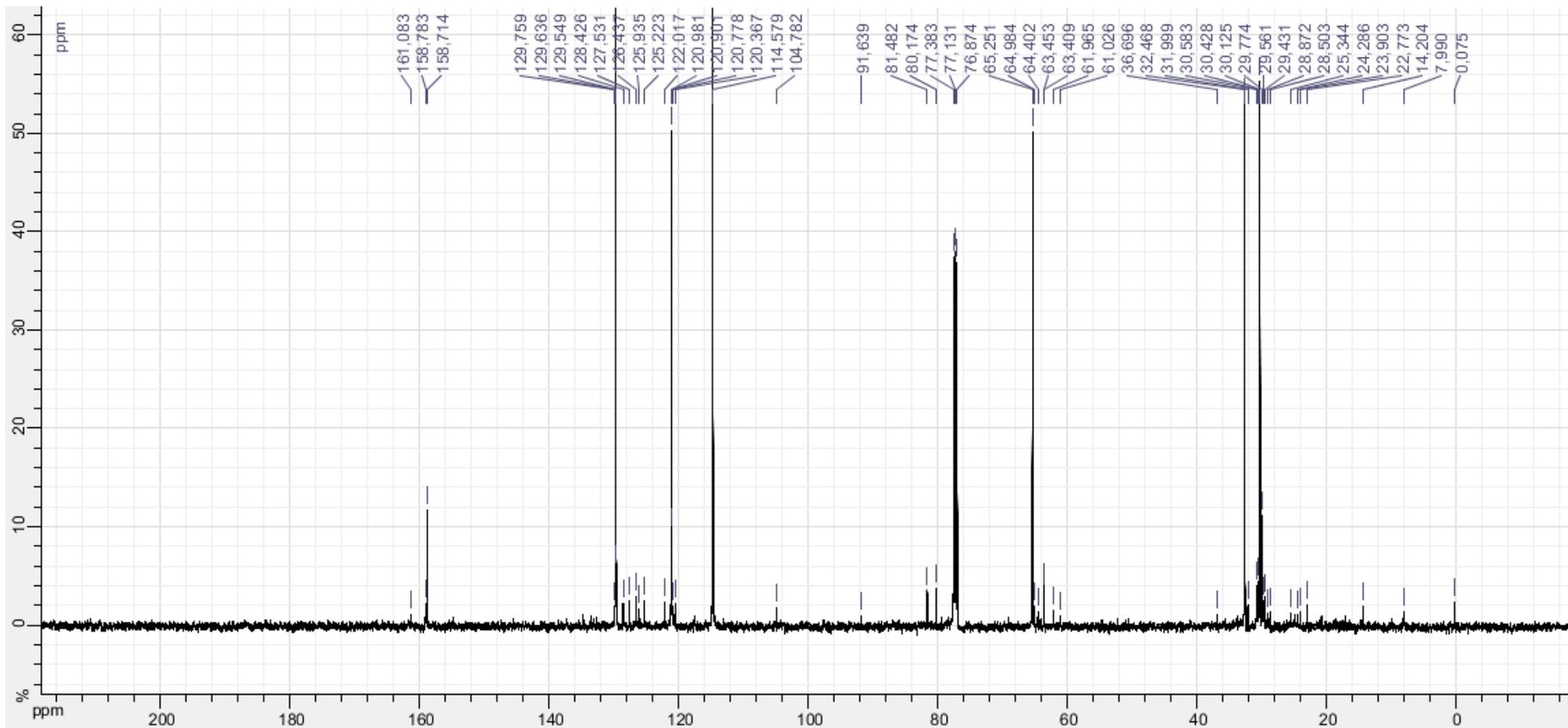


Figura 43: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 14 da Tabela 2.

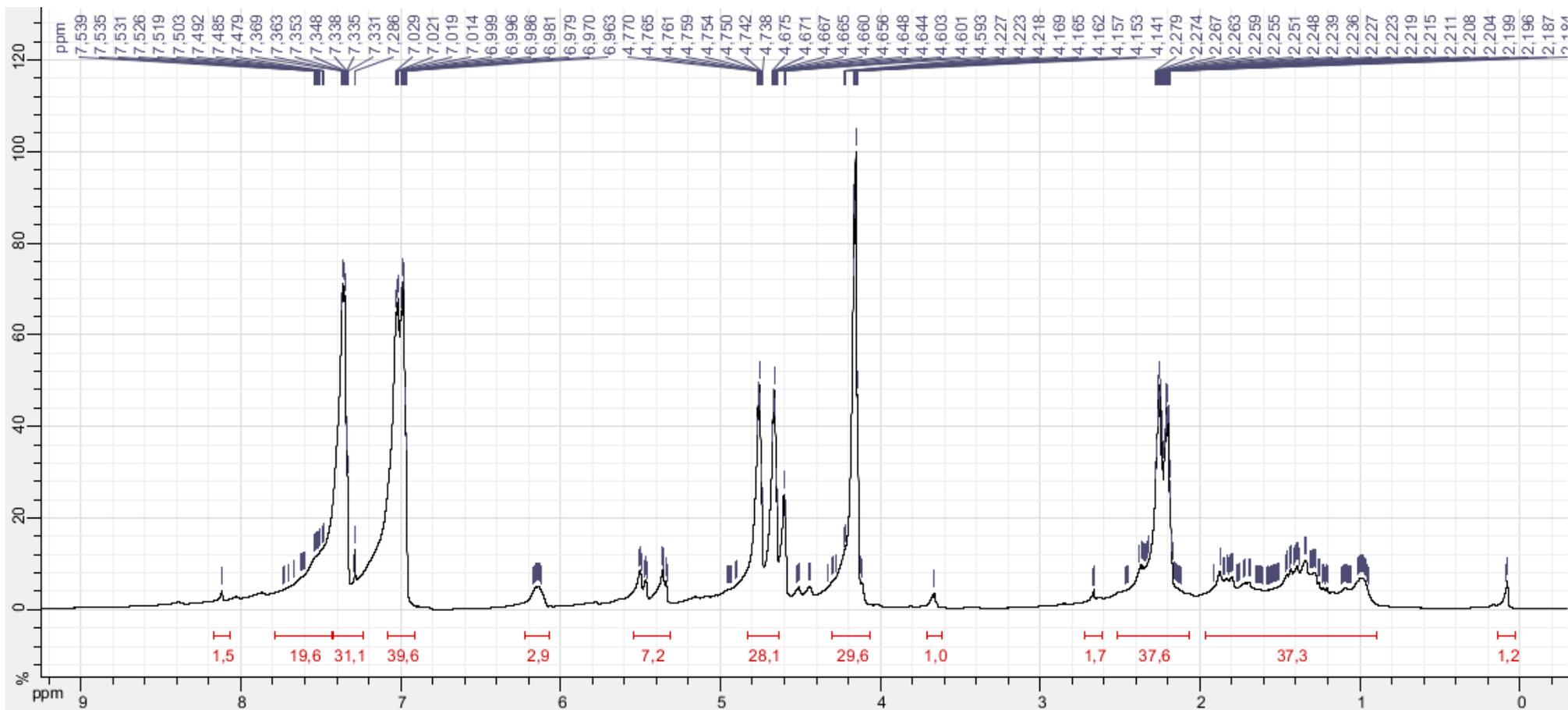


Figura 44: Espectro de RMN de ¹H referente a entrada 15 da Tabela 2.

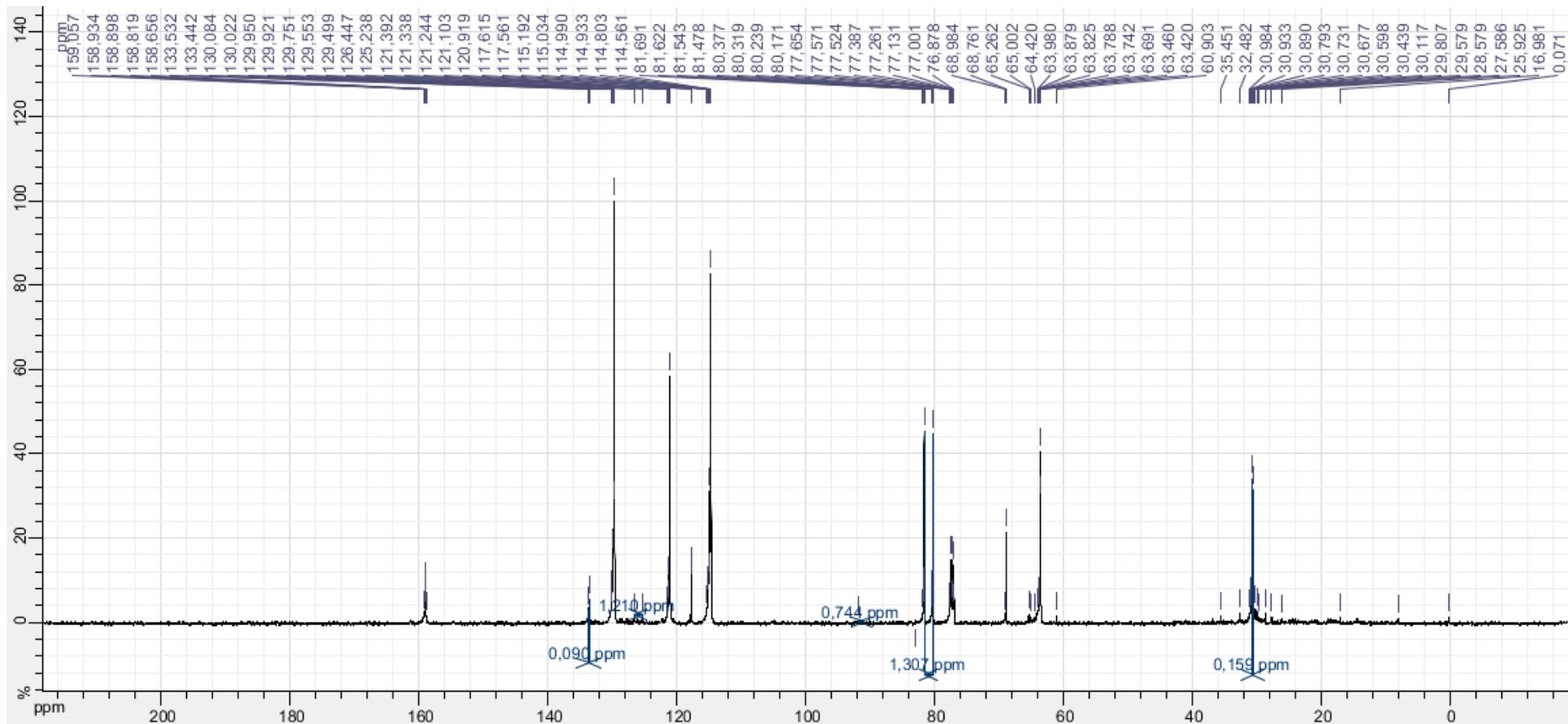


Figura 45: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 15 da Tabela 2.

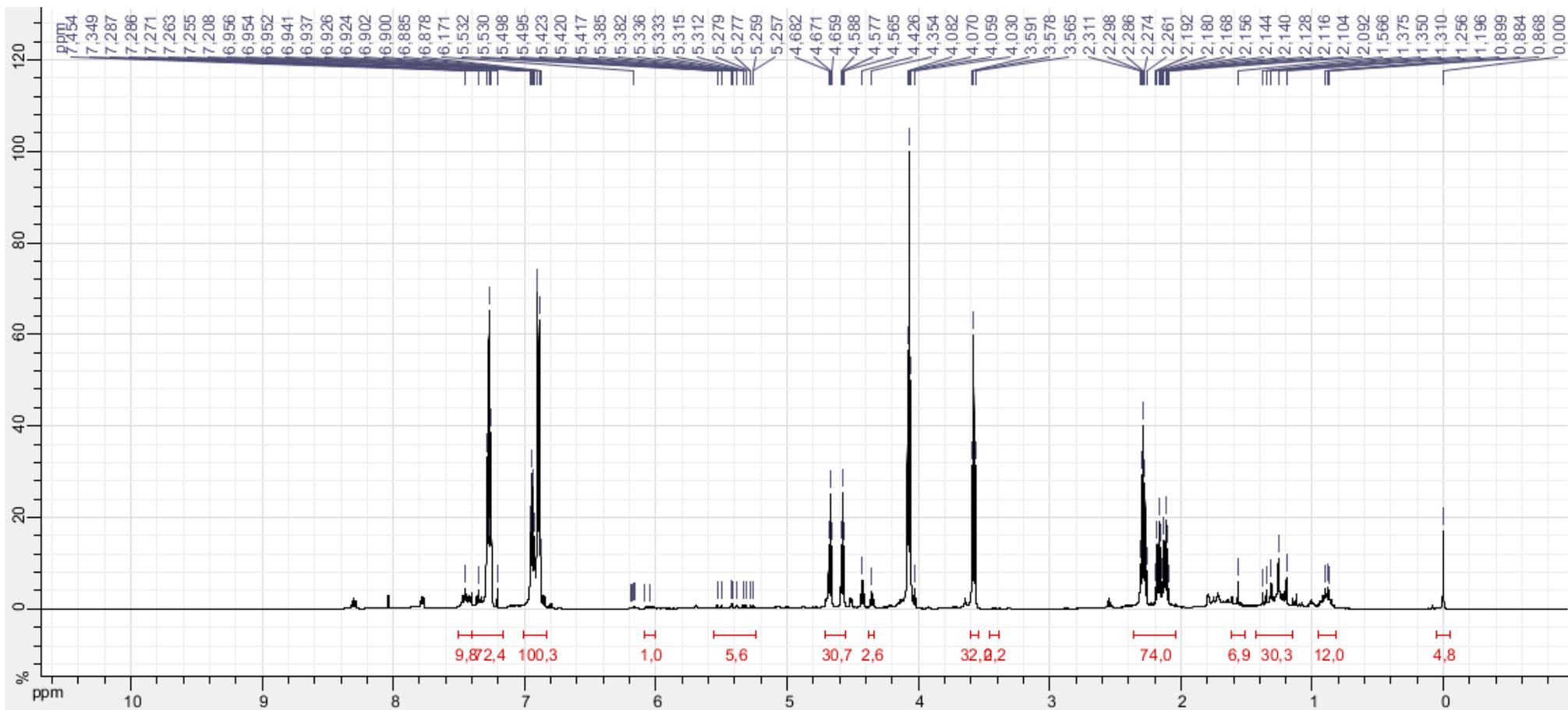


Figura 46: Espectro de RMN de ¹H referente a entrada 16 da Tabela 2.

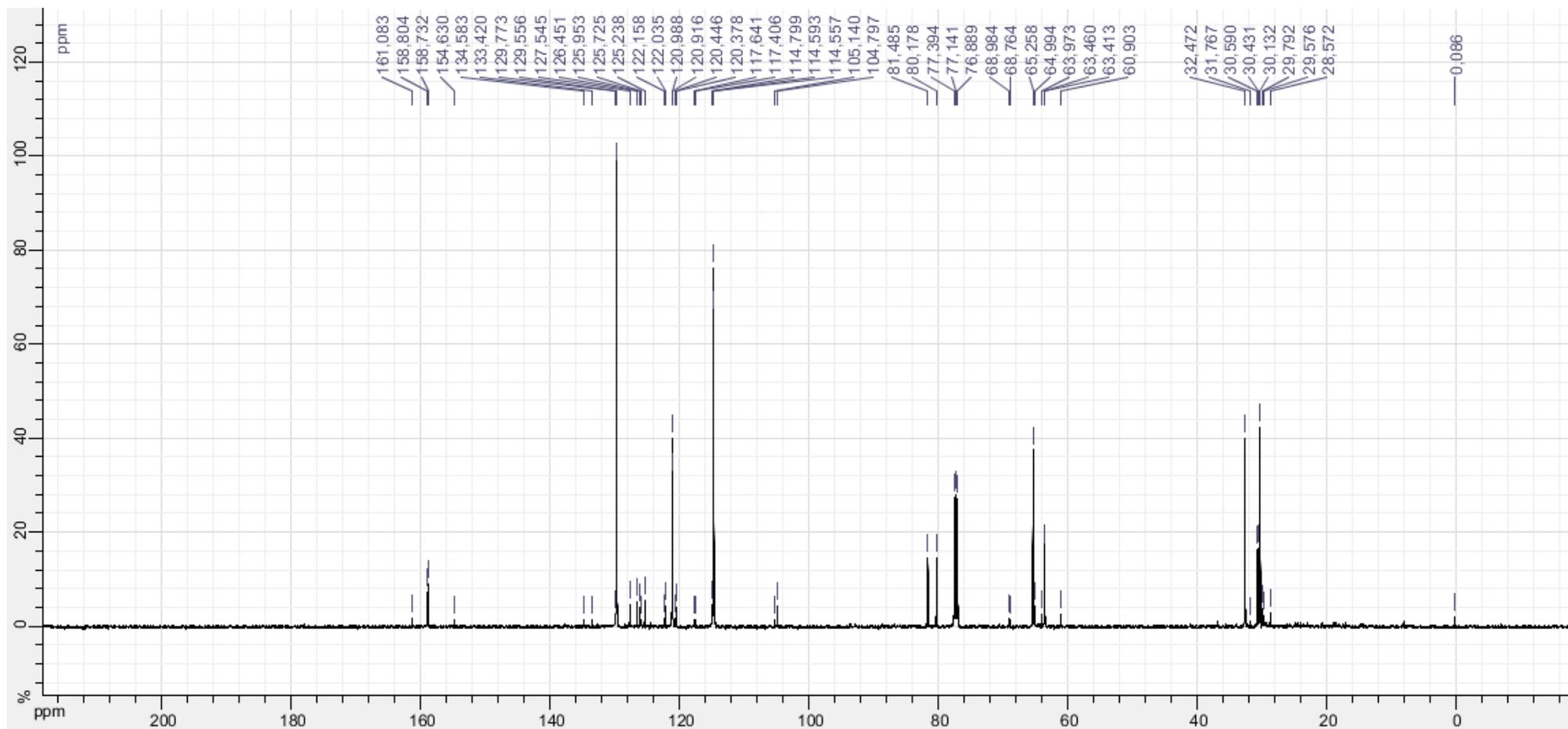


Figura 47: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 16 da Tabela 2.

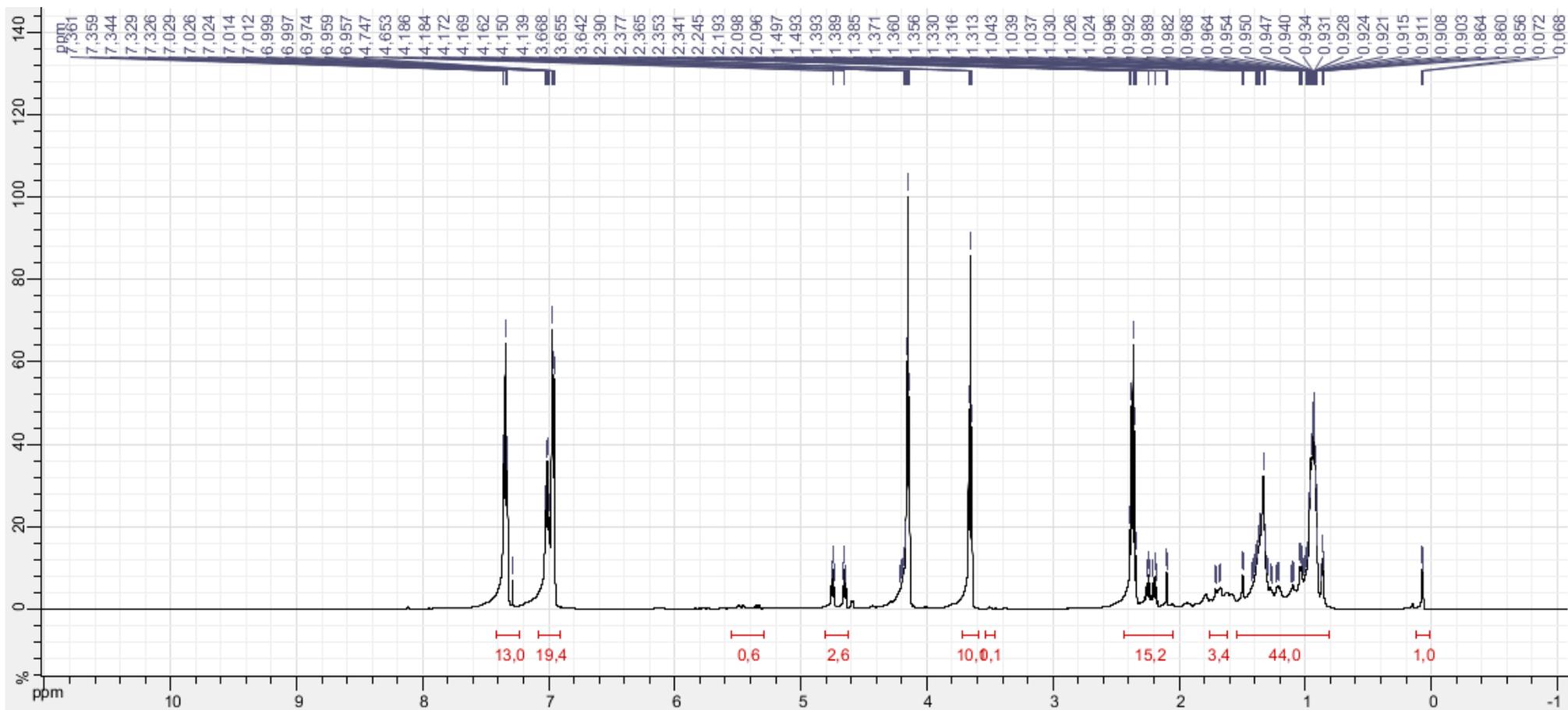


Figura 48: Espectro de RMN de ¹H referente a entrada 17 da Tabela 2.

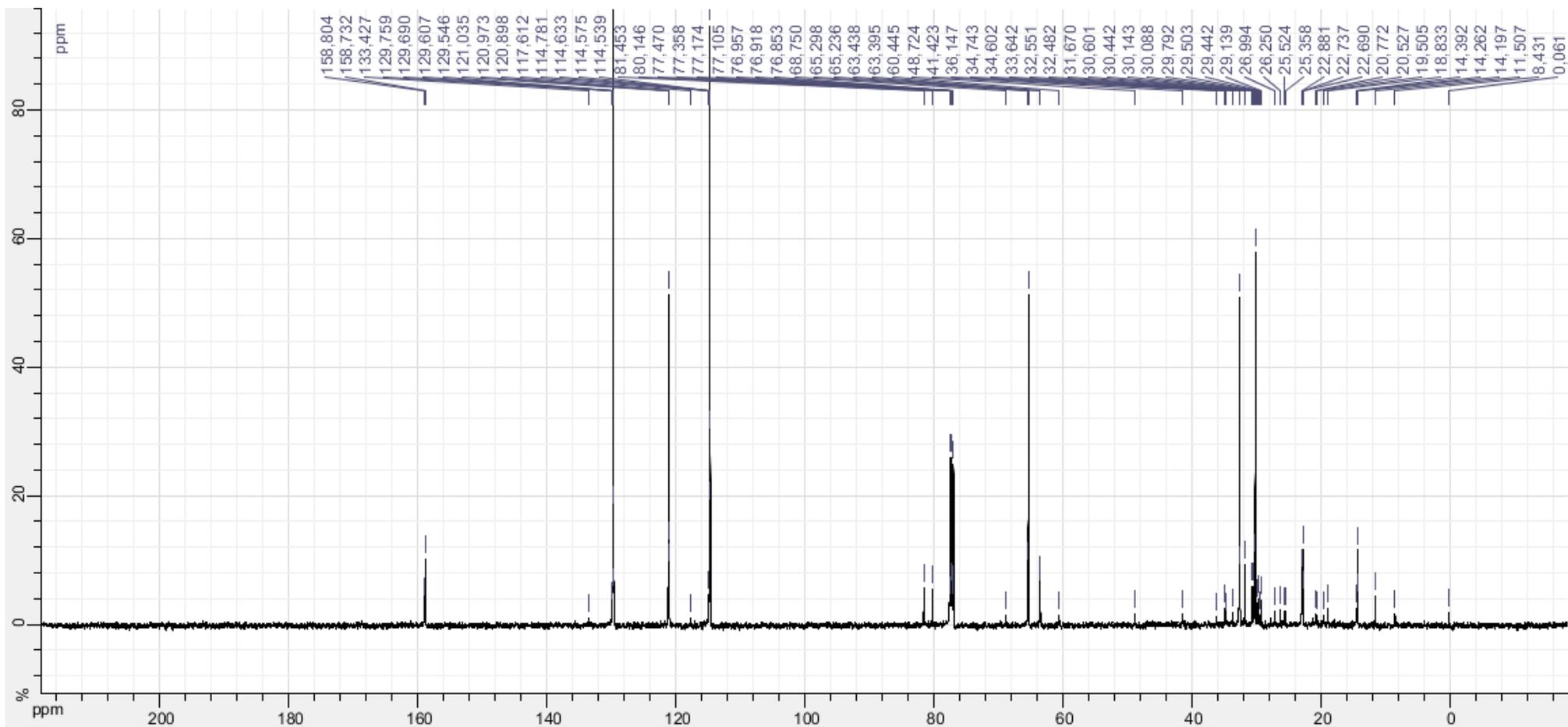


Figura 49: Espectro de RMN de ^{13}C referente a entrada 17 da Tabela 2.