

MÉTODOS SELETIVOS DE FLUORAÇÃO DE MOLÉCULAS ORGÂNICAS

Núbia Boechat^{a,*}, Angelo da Cunha Pinto^b e Mônica Macedo Bastos^a^aFundação Oswaldo Cruz, Farmanguinhos, Rua Sizenando Nabuco, 100, 21041-250 Manguinhos – RJ, Brasil^bUniversidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências Matemáticas e da Natureza, Instituto de Química, Avenida Athos da Silveira Ramos, 149, Cidade Universitária, 21941-909 Rio de Janeiro – RJ, Brasil

Recebido em 04/06/2015; aceito em 20/07/2015; publicado na web em 31/08/2015

SELECTIVE FLUORINATION METHODS OF ORGANIC MOLECULES. Presently, the world depends on a wide variety of new materials based on organofluorine compounds. These compounds can be used as surfactants, high resistance polymers, liquid crystals, agrochemicals, radiopharmaceuticals for positron emission tomography, and drugs. However, the selective formation of C–F bonds remains a challenge. This study reviews our knowledge of organofluorine compounds and describes conventional and modern selective fluorination methods for obtaining these compounds. Here, we highlight the most common fluorination reagents and describe the fluorination reactions. This review is organized by the type of fluorine transfer: nucleophilic, electrophilic, and enzymatic.

Keywords: fluorine chemistry; organofluorine; electrophilic fluorination; nucleophilic fluorination.

INTRODUÇÃO

Desde meados do século XX, os compostos orgânicos contendo flúor, conhecidos como organofluorados, têm grande destaque, devido a suas muitas aplicações industriais.¹⁻⁸ Os organofluorados são amplamente encontrados em produtos que fazem parte do cotidiano do mundo moderno, tais como, gases refrigerantes, extintores de incêndio, solventes, surfactantes, propelentes em aerossóis, bateria de lítio recarregável,^{6,7} polímeros de alta resistência química e térmica,¹⁻⁹ cristais líquidos,¹⁰ radiofármacos em tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês “positron emission tomography”),¹¹ agroquímicos¹² e, principalmente, em fármacos.¹³⁻¹⁶ Por exemplo, em 2011, 7 dos 35 novos medicamentos aprovados e 3 dos 10 mais vendidos no mundo eram organofluorados.¹⁷

Por esta importância, a química dos organofluorados é alvo de muitas revisões abrangentes, desde as mais clássicas e tradicionais¹⁸ às mais atuais.¹⁹⁻²² O principal objetivo desta revisão é abordar os principais métodos clássicos e modernos para a formação seletiva de ligações C-F.

O flúor é o mais eletronegativo dos elementos, pequeno se comparado aos outros halogênios e não é muito maior que o hidrogênio. Flúor (1s², 2s², 2p⁵) tem o menor raio atômico e alta carga nuclear com nove prótons. Assim, a remoção de um elétron de um átomo de flúor para gerar F⁺ é extremamente difícil, pois eles estão seguros pela carga nuclear. O átomo de flúor pode prontamente aceitar um elétron, que preenche o orbital 2p, resultando em uma carga negativa estabilizada pelo núcleo eletropositivo.²⁰ Assim, em contraste com os outros halogênios, o flúor caracteriza-se por um único estado de oxidação (-1), podendo formar compostos com outros elementos, tanto compartilhando um elétron em ligações covalentes, quanto recebendo um elétron para produzir um íon fluoreto (F⁻).

O flúor é monoisotópico (100% de abundância natural) e tem peso atômico de 18,99840. No entanto, outros cinco isótopos artificiais e radioativos são descritos. O isótopo ¹⁸F possui meia-vida de 109,7 minutos e tem sido largamente utilizado em tomografia por emissão de pósitrons (PET) em substâncias radiomarcadoras, sendo a fluorodesoxiglicose a mais utilizada.¹¹

O F₂ é um gás altamente tóxico e um dos mais reativos dos elementos químicos. Em condições apropriadas, ele reage combinando-se direta e violentamente com quase todos os elementos,¹ e esta alta reatividade é atribuída à repulsão entre os seus elétrons. Assim, é de se esperar não encontrar o flúor molecular na natureza. No entanto, ele é largamente disseminado na crosta terrestre, sob a forma de fluoretos, ocorrendo principalmente como CaF₂, conhecido como fluorita (o mineral puro) ou fluorspar, quando associado a outros minerais tais como SiO₂, CaCO₃, BaSO₄, PbS e ZnS. Outros minerais bem conhecidos, que contêm flúor, são a criolita (Na₂AlF₆), a fluorapatita (Ca₅(PO₄)₃F) e o topázio (Al₂SiO₄(F,OH)₂).¹⁻⁸ A reação entre a fluorita e o ácido sulfúrico fornece o ácido fluorídrico HF, que é um dos principais derivados manufaturados do flúor. Devido a sua alta volatilidade, grande afinidade pela água e alta ação corrosiva e tóxica, o ácido fluorídrico anidro (AHF) não é facilmente preparado, purificado ou manipulado.

O isolamento do flúor molecular se deu a partir da eletrólise do HF, feita por Henri Moissan em 1886, após 74 anos de esforços contínuos e acidentados trágicos, que envolveram vários cientistas.²³

COMPOSTOS ORGANOFUORADOS

O primeiro relato sobre a obtenção de compostos organofluorados é datado de 1835, quando Dumas e Peligot aqueceram uma mistura de sulfato de dimetila com fluoreto de potássio e obtiveram um produto que foi identificado como fluoreto de metila (CH₃F). No entanto, o químico belga Frederic Swarts é considerado o pioneiro na área de organofluorados, pois no período de 1890-1930 sistematizou a preparação dos primeiros alcanos, alcenos e ácidos carboxílicos polifluorados.²⁴ Suas reações eram baseadas em metátese usando SbF₃Br₂ ou HgF.

Em 1930, Midgley e Henne sintetizaram alguns fluorocarbonos, que se mostraram refrigerantes eficientes e lubrificantes de alta resistência térmica e química. Esta última propriedade foi valiosa durante a 2ª Guerra Mundial, quando no Projeto Manhattan²⁵ polímeros de tetrafluoroetileno foram utilizados como gaxetas e válvulas em plantas de enriquecimento de ²³⁵U, a partir do altamente corrosivo UF₆. Este fato foi sem dúvida um marco que promoveu o grande desenvolvimento na pesquisa dos compostos organofluorados. A

*e-mail: boechat@far.fiocruz.br

partir daí se instalou a primeira planta industrial para a produção de flúor elementar²⁶ e grandes avanços foram obtidos com a geração de enorme variedade de materiais para vários seguimentos industriais.

Os efeitos que a introdução de flúor conferem às moléculas orgânicas são atribuídos a quatro principais características: 1) Alta eletronegatividade do flúor, que resulta em significantes alterações das características eletrônicas do composto, modificando a reatividade dos grupos vizinhos; 2) A maior resistência da ligação carbono-flúor (485 KJ mol⁻¹), quando comparada à de carbono-hidrogênio (413 KJ mol⁻¹), que resulta em aumento da estabilidade química e térmica da molécula. Por exemplo, um fármaco pode percorrer o caminho biológico sem ser metabolizado; 3) Como o átomo de flúor possui o raio de van der Waals (1,35Å) não muito maior que o hidrogênio (1,20Å), a sua introdução causa pouco impacto estérico, podendo mimitizar o H no sítio ativo; 4) A lipofilicidade dos compostos contendo flúor, comparada a análogos não fluorados é normalmente aumentada, permitindo a sua passagem através das membranas lipídicas.

A ligação C-F é a base da química dos organofluorados e muitas revisões estão fundamentadas nela.^{6,26} A alta eletronegatividade do flúor confere maior polarização à ligação C-F fazendo com que ela tenha menor caráter covalente. Esta polarização também diminui a habilidade doadora do flúor, impedindo que ele se envolva em ressonância ou interações comoceptor de ligação de hidrogênio.²⁰

Embora na ligação C-F o carbono tenha uma expressiva densidade de carga positiva, capaz de atrair um nucleófilo, o F⁻ não é um bom grupo de saída na química orgânica, particularmente em reações de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2). Esta ligação é muito forte e o seu caráter iônico e a estabilização eletrostática são suficientes para resistir à polarização em direção ao fluoreto livre. No entanto, o F⁻ pode ser um excelente grupo de saída em reações de substituição nucleofílica aromática (S_NAr), nas quais um nucleófilo ataca um anel aromático deficiente de elétrons, ativado por um grupo eletroatrator em posição conjugada ao grupo de saída, formando o Complexo de Meisenheimer (Esquema 1). Neste, o sistema aromático é quebrado e a sua decomposição leva ao produto de substituição. A etapa determinante da velocidade destas reações é a adição do nucleófilo e, sendo assim, a facilidade em se quebrar a ligação C-F não afeta a velocidade.

Os fluoroaromáticos são importantes devido a suas aplicações como fármacos, agroquímicos, polímeros e cristais líquidos. Industrialmente, eles são preparados pelo processo clássico de Balz-Schiemann^{22,27} (diazotação de aminas seguida pela decomposição do tetrafluoroborato de diazônio, termicamente ou em presença de HF), por reações conhecidas como "halex"²⁸ (substituição de outros átomos de halogênio por um de flúor) ou ainda por fluoração direta com F₂. A troca por outros halogênios (halex) tem sido o método de escolha para a obtenção de organofluorados, pois, na maioria das vezes, envolve matérias primas cloradas ou bromadas de baixo custo e facilmente disponíveis. Além disto, outros grupos funcionais presentes na molécula são inertes. No entanto, a desvantagem deste método é que as matérias primas precisam ser devidamente funcionalizadas para que seja possível a troca dos halogênios.

Alguns problemas ambientais têm sido associados aos compostos

organofluorados.⁴ O principal deles é a destruição da camada de ozônio pelos gases refrigerantes clorofluorocarbonetos (CFC), que através de fotólise liberam radical cloro, que reage com o ozônio. Os CFCs foram banidos como resultado do Protocolo de Montreal, de 1987,²⁸ que exigiu alternativas tecnológicas para substituí-lo pelos hidrogeniofluorocarbonetos (HFC). Outro problema é a durabilidade dos compostos altamente fluorados, que são pouco degradados, com vidas ambientais longas e que podem acumular-se em níveis perigosos nos organismos.²⁹ No entanto, a química de flúor tem um papel importante nas tecnologias limpas, pois os organofluorados são de alta eficiência e, portanto, consumidos em menor dosagem. Isto tem como consequência a redução de utilização de materiais e energia ao longo da cadeia produtiva, levando à redução de transporte, consumo de matérias-primas, embalagem e formação de resíduos. Mesmo assim, existem sérios problemas associados a algumas produções industriais destes produtos. O reconhecimento destes problemas permite a criação de melhores produtos químicos, com menor impacto ambiental e alternativas mais limpas.⁴

Os organofluorados são relativamente raros na natureza,³⁰ sendo o mais comum o tóxico monofluoroacetato,³¹ que é ingrediente ativo de pesticidas e encontrado na *Dichapeltum chymosum* e em algumas outras bactérias.

OBTENÇÃO DOS ORGANOFLUORADOS

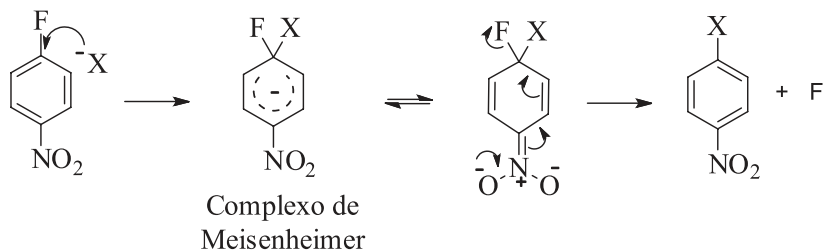
A obtenção dos organofluorados é principalmente baseada em métodos sintéticos e muitas revisões detalhadas estão disponíveis na literatura.^{18-22,32}

As fluorações de substratos orgânicos são convenientemente divididas em três grupos, de acordo com o produto obtido: perfluoração, trifluorometilação e fluoração seletiva. Nesta revisão serão apresentados apenas os processos de fluoração seletiva.

Fluorações diretas são aquelas que substituem hidrogênio por flúor. Elas são divididas em fluoração seletiva direta (SDF, do inglês *selective direct fluorination*) e perfluoração. A SDF converte uma ligação C-H específica de um substrato em uma ligação C-F.

São chamados compostos perfluorados aqueles em que todos os hidrogênios na molécula foram substituídos por átomos de flúor. Eles são denominados pelo prefixo perfluoro- ou pelo símbolo F-. Moléculas cíclicas e heterociclas perfluoradas são representadas pela letra F centrada no anel, enquanto os perfluoralquilas de cadeias abertas são representados por R_F ou R_F (Figura 1).

As reações para produzir compostos altamente fluorados, geralmente, envolvem fluorações oxidativas de sistemas insaturados ou a troca de outros halogênios e hidrogênios por flúor. São usados substratos baratos como hidrocarbonetos, mas as reações não são seletivas e, frequentemente, todos os hidrogênios da molécula são substituídos. As perfluorações são geralmente obtidas com F₂, com fluoretos metálicos ativados ou por eletroquímica.³³⁻³⁶ As fluorações diretas com F₂, se não forem controladas, são altamente exotérmicas e resultam, na maioria das vezes, em fogo, explosão e degradação dos hidrocarbonetos, gerando uma mistura de alcanos fluorados



Esquema 1. Reação de Substituição Nucleofílica Aromática tendo o fluoreto como grupo de saída

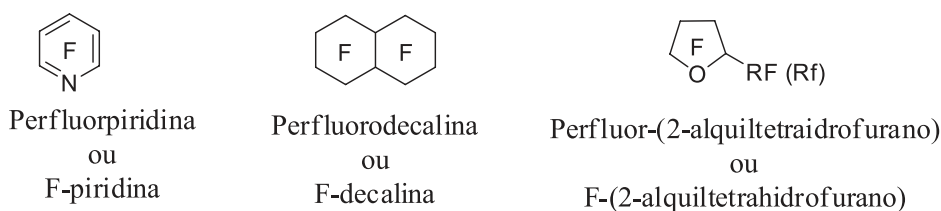


Figura 1. Exemplo de compostos perfluorados

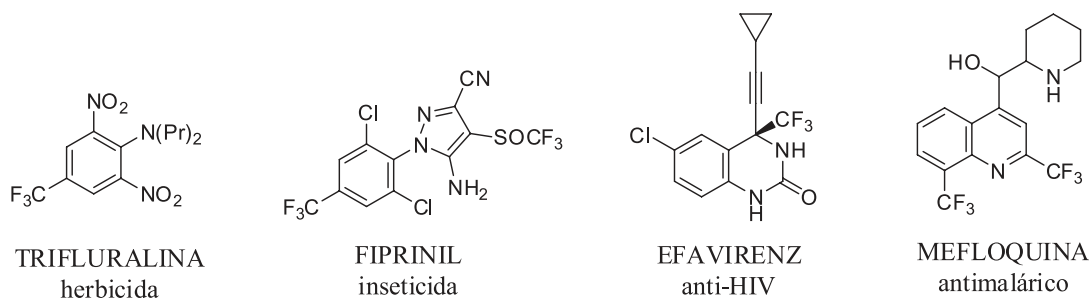


Figura 2. Exemplos de fármacos e agroquímicos trifluorometilados

gasosos, de baixo peso molecular. Contudo, a passagem de F_2 diluído em gás inerte (N_2 ou He), através do meio reacional contendo o composto orgânico em fase gasosa ou a baixa temperatura, tem levado à preparação de compostos perfluorados.^{13,33-36} A perfluoração é uma técnica importante para a obtenção de precursores sintéticos (*Building blocks*).³⁵

A trifluorometilação é o processo de perfluoração de um grupo metila e, em geral, é tratada em revisões independentes, devido à importância dos produtos trifluorometilados na indústria farmacêutica e agroquímica (Figura 2). Existem inúmeros métodos de obtenção de moléculas trifluorometiladas, e este assunto não será tratado nesta revisão.³⁷

FLUORAÇÃO SELETIVA

O maior desafio na química de organofluorados é a introdução de um átomo de flúor em um sítio específico da molécula, exigindo a escolha do melhor reagente e das condições a serem utilizadas. Esta etapa é governada por duas estratégias. Na primeira, o átomo de flúor pode ser incorporado logo no início da síntese, o que pode levar à alteração da reatividade dos intermediários nas etapas posteriores. Na segunda, a fluoração pode ser feita nas últimas etapas, podendo também causar transformações nos grupos funcionais já incorporados à molécula. Assim, embora haja um grande número de reagentes e processos, as fluorações específicas ainda são desafiadoras.

Para melhor entendimento deste problema recomenda-se a recente revisão de Liu¹⁵ e colaboradores que analisaram o perfil de 40 novos fármacos fluorados, introduzidos no mercado entre 2001 a 2011. Além da discussão do papel específico do flúor no desenvolvimento destas moléculas, eles também apresentam a síntese de cada composto, enfatizando os métodos de fluoração de cada um.

A introdução seletiva de átomos de flúor para a obtenção de organofluorados é melhor entendida pelo tipo de reação:

- Transferência nucleofílica de flúor
- Transferência eletrofílica de flúor
- Processos enzimáticos de fluoração

TRANSFERÊNCIA NUCLEOFÍLICA DE FLÚOR

Este método é de longe o mais largamente utilizado para produzir organofluorados. A estratégia básica envolve o deslocamento de um grupo de saída em uma reação de metátese, onde um reagente age

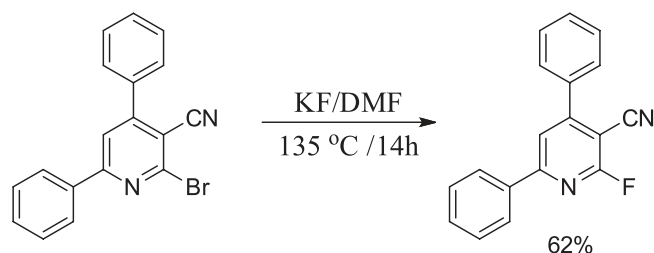
como uma fonte de fluoreto. As trocas mais comuns são as de outros halogênios por flúor (halex, do inglês *halogens exchange*), embora muitos outros grupos possam ser substituídos.

Um dos aspectos importantes desta transferência é o tipo de fonte de fluoreto a ser utilizada. Além da reatividade de cada substrato, para a correta escolha do agente de fluoração deve-se observar certas propriedades, tais como: reatividade, nucleofilicidade, solubilidade, higroscopicidade e estabilidade. Certamente, a dupla característica, nucleofílica e básica, do fluoreto é o maior desafio na busca de bons reagentes de fluoração, como será discutido a seguir.

Fluoretos de metais alcalinos

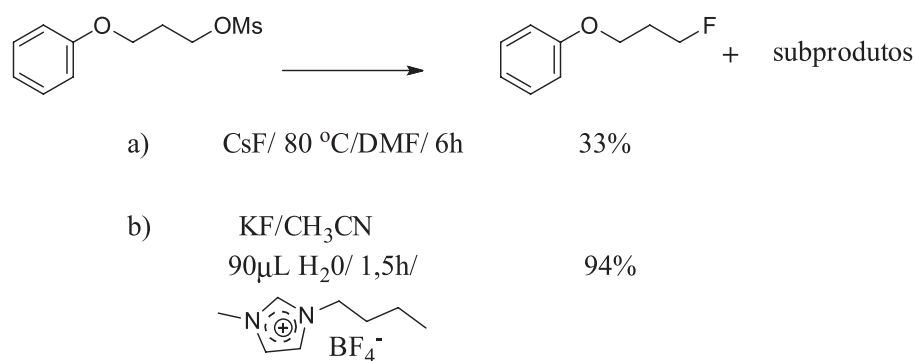
Os fluoretos de metais alcalinos, em diferentes solventes, são os mais empregados para esta transferência. O mais largamente utilizado é o fluoreto de potássio (KF), o qual é muito mais reativo que o fluoreto de sódio e mais barato e menos higroscópico que o fluoreto de cério. A ordem decrescente de reatividade destes sais é: $CsF > RbF > KF \gg NaF$.

Em trabalhos mais antigos são encontradas referências ao uso de solventes hidroxilados como glicóis,³⁸ mas a forte solvatação por ligações de hidrogênio diminui a nucleofilicidade do fluoreto.³³ Hoje, os solventes apróticos polares, tais como dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolana, N-metilpirrolidona (NMP) e dimetilacetamida (DMAc) dominam a literatura, pois as ligações de hidrogênio são minimizadas e a nucleofilicidade do fluoreto é mantida. No entanto, as transferências nucleofílicas são altamente dependentes de grupos ativadores no substrato (Esquema 2).

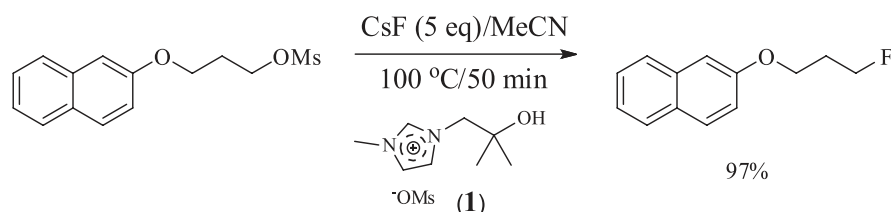


Esquema 2. Fluoração seletiva utilizando o KF como fonte de íon fluoreto

Com o aumento do tamanho do átomo do metal alcalino, a energia reticular é menor, aumentando a higroscopicidade e a solubilidade em



Esquema 3. Reações de substituição nucleofílica de mesitados com fluoretos metálicos em líquido iônico e álcool terciário



Esquema 4. Uso de líquido iônico, contendo álcool terciário em sua estrutura, em reações de fluoração com fluoreto metálico

solventes apróticos polares. Deste modo, a solubilidade do fluoreto de potássio, nestes solventes, é muito baixa (KF em DMSO a 25 °C contém 8 mg de fluoreto/100mg de solvente)³⁹ e as reações ocorrem em fase heterogênea. Vários métodos são empregados para aumentar a solubilidade do fluoreto de potássio tais como: complexos catiônicos, catálise por transferência de fase, aumento da área superficial do reagente. Éteres em coroa, tal como 18-crown-6, apesar de tóxicos e caros, são utilizados em fluorações como complexos catiônicos. No sistema KF-18-crown-6 em acetonitrila o cátion do metal alcalino é complexado pelos oxigênios do ligante, permitindo a transferência do fluoreto em solução. Este fluoreto não solvatado foi chamado de “*naked fluoride*” ou fluoreto exposto. Embora em alguns exemplos haja um aumento da atividade da fluoração, há evidências de que este complexo exista como um compacto par de íons, podendo agir como base ou nucleófilo.⁴⁰

A catálise por transferência de fase é uma outra alternativa para facilitar a transferência do fluoreto em solventes apróticos polares. O cátion do catalisador é solúvel no solvente orgânico e capta o fluoreto da superfície do sólido insolúvel (KF), facilitando a reação homogênea. Os mais utilizados são os sais de amônio quaternário e os sais de tetrafenilfosfônio (Ph₄P⁺Br⁻). Este último pode aumentar a velocidade inicial de reação em até 200 vezes.⁴¹

O aumento da área superficial também foi uma estratégia muito utilizada na tentativa de modificar a forma física do reagente, tornando a reação heterogênea do fluoreto mais efetiva. A utilização de KF *spray-dried*⁴² ou *freezer dried*⁴³ mostrou-se mais eficiente que o KF seco a altas temperaturas.

Outra técnica que tem sido bastante explorada para facilitar as reações de fluoração é o uso de líquidos iônicos.⁴⁴⁻⁴⁷ Devido à basicidade do íon fluoreto, as substituições nucleofílicas em cadeias alifáticas fornecem reações secundárias indesejáveis, como a eliminação ou β-hidroxilação (Esquema 3a). Este problema tem sido minimizado com o emprego de líquidos iônicos. Em 2002,⁴⁴ um método eficiente para a síntese de fluoroalcanos, a partir de mesitato ou halogenetos de alquila, através da reação de substituição nucleofílica, usando KF e líquidos iônicos (tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazólio - [bmim][BF₄]), foi descrito por Kin e colaboradores (Esquema 3b). Neste método, o uso de líquidos iônicos aumentou significativamente a reatividade do KF, reduzindo a formação dos subprodutos. Eles

também observaram que a adição de pequenas quantidades de água ao líquido iônico levava à redução da formação de subprodutos, tais como, alcenos ou álcoois. Esta percepção os levaram a utilizar álcoois terciários e primários nestas reações, pois a solvatação do ânion fluoreto diminui a sua basicidade e aumenta a nucleofilicidade⁴⁵ (Esquema 3c).

Em 2008, Chi⁴⁶ e colaboradores combinaram, em uma única molécula, um líquido iônico e um álcool terciário, o mesitato de hidróxi-2-metil-*n*-propil-3-*n*-butilimidazólio (1) e o usaram como solvente para a fluoração, obtendo produtos em excelentes rendimentos (Esquema 4).

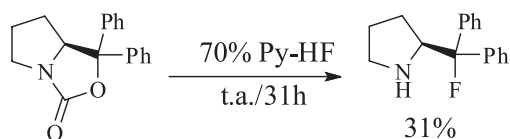
Fontes suavizadas de ácido fluorídrico

O HF anidro é difícil de ser manuseado, pois é tóxico, altamente corrosivo e possui baixo ponto de ebulição (19,5 °C). Além de requerer o uso de pressões reduzidas, ele reage trocando halogênios, saturando ligações duplas e triplas e levando a produtos de rearranjo e oligomerização. Apesar destes inconvenientes, o HF é uma fonte muito barata e disponível de fluoreto.

Uma considerável diminuição de sua agressividade e aumento da seletividade pode ser obtida através da associação de HF com bases orgânicas. O reagente se torna mais fácil de manusear, a acidez do meio é diminuída e a nucleofilicidade aumentada. O problema de rearranjo é reduzido e aumenta-se a facilidade de fluorações seletivas.

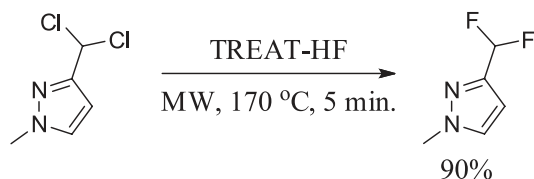
O Reagente de Olah,⁴⁸ que também é conhecido como PPHF (*pyridinium polyhydrogen fluoride*) ou Py-HF é o exemplo mais comum destas associações. O HF pode ser dissolvido em piridina em até 70% do seu peso, fornecendo uma solução estável, que a temperaturas de até 50 °C não desprende HF. O Py-HF (70% HF/30% piridina) parece conter uma pequena quantidade de HF livre em equilíbrio, que age como um reservatório de HF anidro em um meio líquido. A combinação de HF com bases orgânicas tem sido empregada em uma variedade de fluorações com bons resultados⁴⁹ (Esquema 5).

Outra base utilizada para suavizar o HF é a trietilamina, obtendo-se o trihidrofluoreto de trietilamina (TREAT-HF) ou Et₃N-HF. Este reagente é um líquido higroscópico com a meia-vida de um ano, que pode ser utilizado em reações de fluoração de uma variedade de compostos. Ele não causa corrosão em vidro e a sua nucleofilicidade



Esquema 5. Fluoração seletiva utilizando o reagente de Olah

é relativamente baixa, quando comparada com outras fontes de íon fluoreto. No entanto, ele é capaz de promover a substituição de grupos de saída ativados, sob condições forçadas. Este reagente foi utilizado com sucesso em reator de micro-ondas⁵⁰ (Esquema 6).

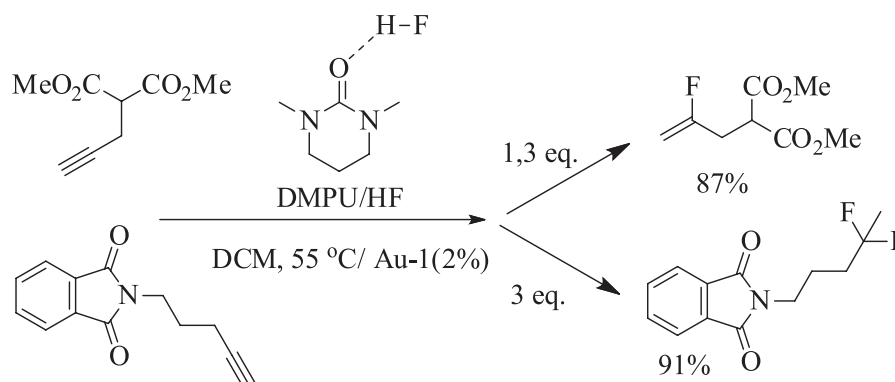


Esquema 6. Fluoração seletiva utilizando o TREAT-HF

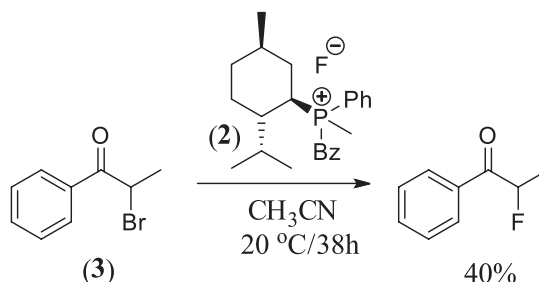
Embora os complexos Py-HF e Et₃N-HF sejam líquidos à temperatura ambiente e fáceis de serem manuseados, eles reduzem a acidez do sistema e, assim, podem interferir com catalisadores metálicos. Em 2014, Hammond e colaboradores desenvolveram um novo complexo 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona/HF (DMPU/HF),⁵¹ que é barato e disponível comercialmente. O DMPU é um bom aceptor de hidrogênio para formar complexo com HF, um nucleófilo fraco e não compete com o HF em reações nucleofílicas. O DMPU/HF é uma boa fonte de fluoreto, especialmente em reações de catálise com metais de transição. Eles utilizaram o DMPU/HF em reações regioseletivas de mono e difluoração de alquinos, catalisadas por ouro (Au-1) (Esquema 7).⁵¹

Fluoretos de fósforo

Os fluoretos derivados de fósforo tem se mostrado efetivos para



Esquema 7. Síntese de fluoroalqueno e gem-difluorometileno a partir de alquinos utilizando DMPU/HF



Esquema 8. Fluoração seletiva utilizando sal de fosfônio

a transferência nucleofílica de flúor. O difluoreto de hidrogênio (ou bifluoreto) de tetrafenilfosfônio, Ph₄P⁺HF₂⁻, é descrito como não reativo por possuir uma forte ligação de hidrogênio, porém, quando extremamente seco, apresenta excelente propriedade de fluoração.⁵²

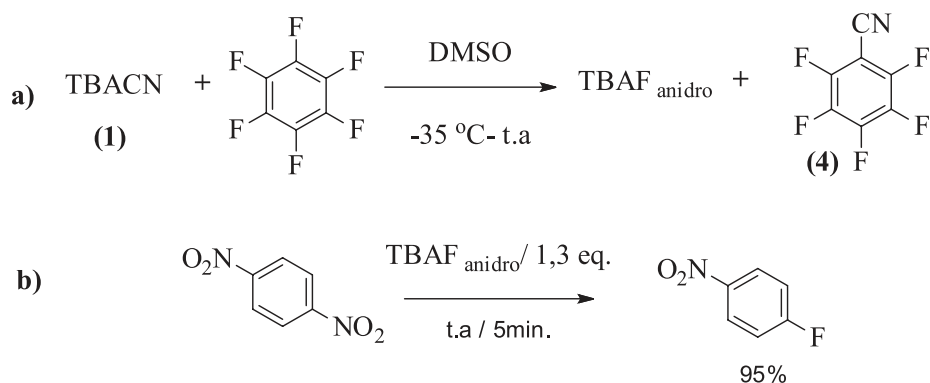
Beaumont e colaboradores descreveram a síntese de um sal quaternário de fósforo (2), que foi utilizado como fonte de íon fluoreto em reações de fluoração de α -bromo-cetonas (3) (Esquema 8).⁵³

Fluoreto de tetralquilamônio

A baixa solubilidade dos fluoretos metálicos tem levado à busca de outras fontes de íon fluoreto. Por exemplo, os fluoretos de tetralquilamônio têm sido utilizados com bons resultados. Entre eles destacam-se o fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) e o fluoreto de tetrametilamônio (TMAF). O TBAF é extremamente higroscópico e instável termicamente, podendo sofrer “Degradação de Hofmann” quando submetido à secagem. Esta degradação provoca uma eliminação E₂ na cadeia de carbonos, levando à formação de olefinas.⁵⁴ Contudo, quando cuidadosamente seco, pode ser obtido como um óleo contendo menos que um mol equivalente de água em relação ao fluoreto e pouco contaminado com produtos de decomposição.⁵⁴ Este óleo é solúvel em vários solventes (THF, por exemplo) e serve para fluorar substratos alifáticos⁵⁵ e aromáticos,⁵⁶ que sejam reativos a baixas temperaturas ou que reajam rapidamente à temperatura ambiente, pois possui baixa estabilidade. A desvantagem deste método é que o mol equivalente de água residual forma fortes ligações de hidrogênio com o fluoreto, o qual transfere densidade eletrônica para o oxigênio, formando um centro nucleofílico secundário, levando à formação de subprodutos hidroxilados ou fenólicos.

Em 2005, DiMaggio e Sun⁵⁷ obtiveram o TBAF anidro, altamente nucleofílico, através da substituição aromática nucleofílica com cianeto de hexafluorobenzeno (4), mostrado no Esquema 9a.⁵⁸ Este TBAF anidro foi utilizado como reagente de fluoração à temperatura ambiente para reações de halex e fluorodnitração (Esquema 9b).^{59,60}

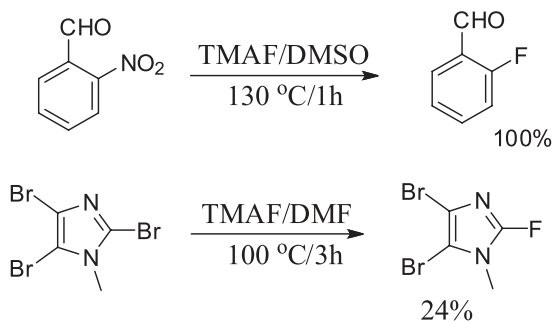
O TMAF não possui ligação C-C para sofrer a “Degradação de Hofmann”, porém, até 1990, não se acreditava obtê-lo na forma



Esquema 9. Obtenção de TBAF anidro e a sua utilização em reação de fluorodenitração

anidra. Porém, Christie e colaboradores desenvolveram uma trabalhosa metodologia para obtenção do TMAF anidro, na qual o hidróxido de tetralquilamônio foi tratado com HF, sob atmosfera de nitrogênio.⁶⁰ O TMAF é comercialmente disponível como um sal tetraidratado e foi seco a 100 °C, por 7 dias, sob alto vácuo, formando um sólido branco higroscópico. A higroscopicidade deste composto é significativamente menor que o TBAF.⁶¹⁻⁶⁴

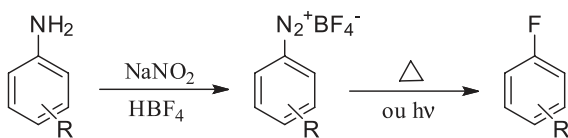
O TMAF anidro mostrou-se muito mais efetivo que o tradicional KF em reações de fluorodenitração⁶¹ e halex⁶⁵ (Esquema 10). A maior reatividade pode ser explicada pela maior solubilidade do cátion tetrametilamônio em uma série de solventes apróticos polares, onde não ocorrem ligações de hidrogênio, aumentando a nucleofilicidade do íon fluoreto.



Esquema 10. Reações de fluorodenitração e halex utilizando TMAF como fonte de fluoreto

Tetrafluoroboratos e trifluoreto de boro

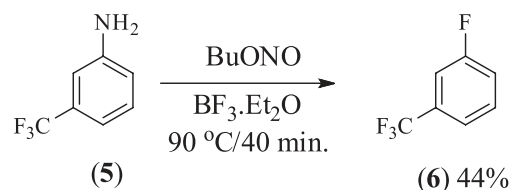
O processo de Balz-Schiemann¹⁷ é o mais clássico para obtenção de compostos aromáticos fluorados e foi descrito pela primeira vez em 1927.⁶⁶ Neste processo, a amina aromática é diazotada em presença de ácido tetrafluorobórico, formando o sal de diazônio, que após isolamento e decomposição forma o produto aromático fluorado (Esquema 11). A principal desvantagem deste processo é o isolamento de um sal de diazônio instável. Mesmo assim, ele é utilizado industrialmente, pois não requer outros grupos ativantes no anel.



Esquema 11. Processo de Balz-Schiemann para obtenção de compostos aromáticos fluorados

A preparação de *m*-fluoro-trifluorometilbenzeno (6) a partir de

m-amino-trifluorometilbenzeno (5) foi feita através de diazotação e clivagem do sal de diazônio *in situ*, usando-se BF₃.Et₂O como fonte de fluoreto⁶⁷ (Esquema 12).



Esquema 12. Processo de Balz-Schiemann aplicado por Laurent e colaboradores

O BF₃.OEt₂ tem sido muito utilizado como fonte de fluoreto em uma grande variedade nas reações de abertura de epóxidos e aziridinas, adicionando-se em arenos e alquenos, em clorofluoração, iodofluoração, nitrofluoração, hidroxifluoração, sulfenilfluoração de arenos e outras. Uma revisão completa sobre todos estes processos foi publicada recentemente por Davies e colaboradores.⁶⁸

O Esquema 13 apresenta um exemplo de obtenção de azabiciclos fluorados usando BF₃.OEt₂. Nesta reação, o BF₃ reage como ácido de Lewis e como fonte de fluoreto para aciclicização/fluoração.⁶⁹

Reagentes de fluoração nucleofílica contendo enxofre

Uma revisão completa sobre reagentes de fluoração contendo enxofre foi recentemente publicada e relata experimentos de 1958 a 2014.⁷⁰ A Figura 3 apresenta os principais reagentes nucleofílicos contendo enxofre.

Tetrafluoreto de enxofre (SF₄)

O SF₄ é tóxico e possui baixo ponto de ebulição (-40 °C), o que o torna difícil de manusear e, ainda, tem como solvente e catalisador o HF anidro. Mesmo assim este reagente é muito versátil, pois reage com compostos carbonílicos, haletos e álcoois, como mostra a figura abaixo^{71,72} (Esquema 14).

A substituição de um ou mais átomos de flúor do SF₄ por um grupo amino secundário fornece produtos mais estáveis, fáceis de manusear e de maior seletividade, ou seja, com menos reações laterais de eliminação e/ou rearranjo (Figura 3).

Derivados de SF₄

A literatura é dominada pelo Et₂N-SF₃, dietilamino trifluoreto de enxofre ou DAST, como é conhecido.^{73,74} O DAST é um reagente disponível comercialmente, um pouco menos reativo e muito mais

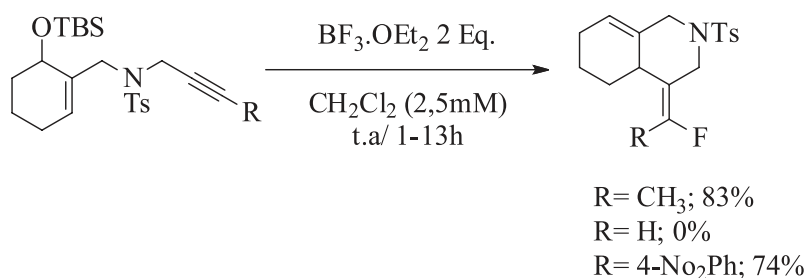
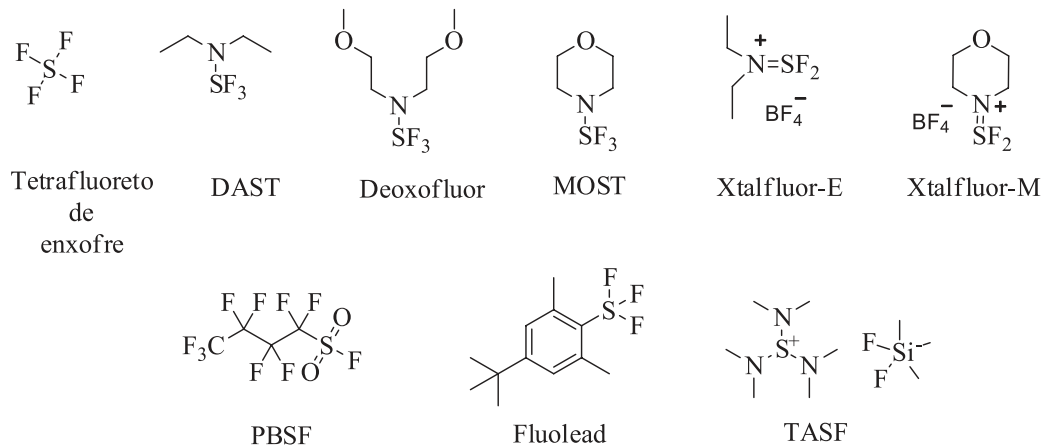
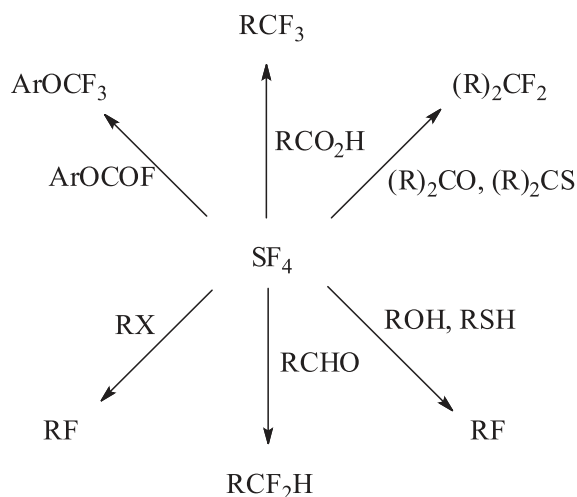
Esquema 13. Obtenção de azabiciclos fluorados usando $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 

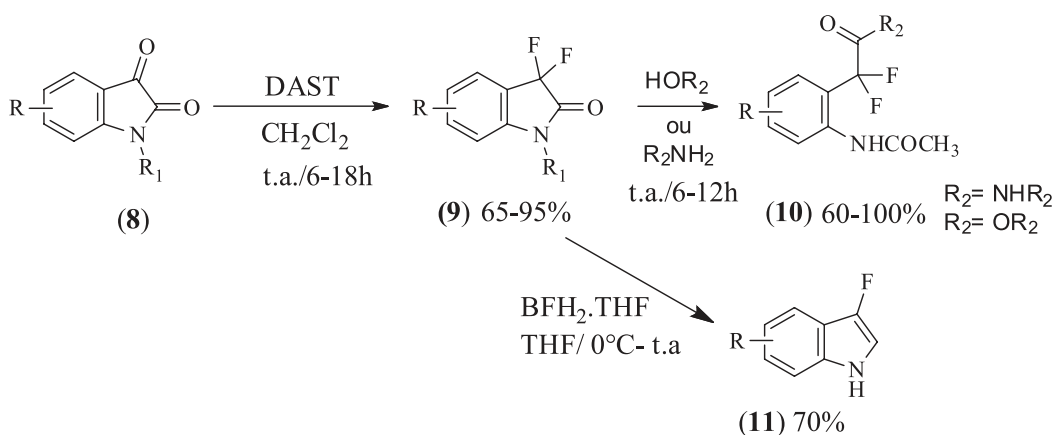
Figura 3. Os principais reagentes de fluoração nucleofílica contendo enxofre

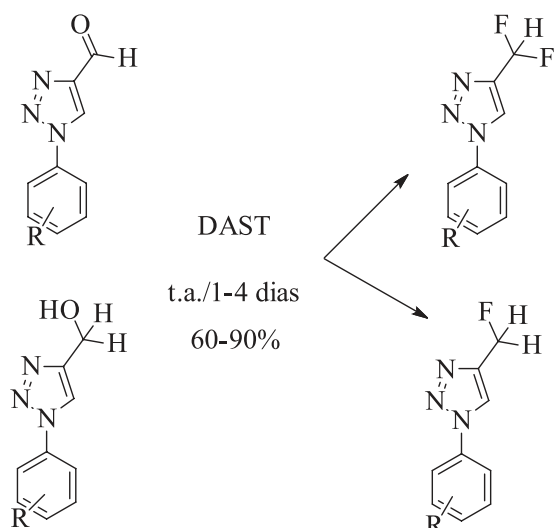
Esquema 14. Esquema geral de utilização do SF_4 em reações de fluoração

seletivo que SF_4 e tem sido largamente empregado na fluoração de carbonilas cetônicas e aldeídicas, para produzir análogos de vários produtos biologicamente ativos. Nós utilizamos o DAST na *gem*-difluoração de isatinas (**8**), obtendo 3,3-difluor-2-oxindóis (**9**), que são versáteis intermediários na síntese dos *gem*-difluoroacetamidas⁷⁵ (**10**) e 3-fluoroindóis⁷⁶ (**11**) (Esquema 15). Para a obtenção de derivados 1,2,3-triazóis com atividade anti-*Mycobacterium tuberculosis* o DAST foi empregado para a monofluoração de álcool e difluoração de aldeídos (Esquema 16).⁷⁷

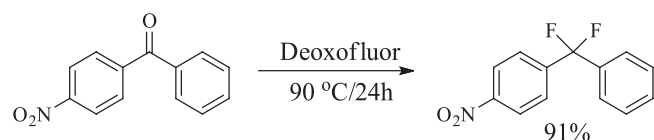
Na década de 90, Lal descreveu um outro derivado do DAST, o bismetoxietil trifluoreto de enxofre (Deoxofluor).⁷⁸ Ambos os reagentes são preparados através da reação do tetrafluoreto de enxofre com a amina sililada precursora. O Deoxofluor, comercialmente disponível, é termicamente mais estável que o DAST, o qual é limitado por não suportar temperaturas superiores a 90 °C.⁷⁹ Ele é utilizado em reações de fluoração de aldeídos e cetonas, álcoois, ácidos carboxílicos, entre outros⁸⁰ (Esquema 17).

Outros agentes de desoxifluoração foram desenvolvidos, todos

Esquema 15. Utilização do DAST na síntese dos *gem*-difluoroacetamida (**10**) e 3-fluoroindóis (**11**)



Esquema 16. Utilização do DAST na mono e difluoração de 1,2,3-triazóis

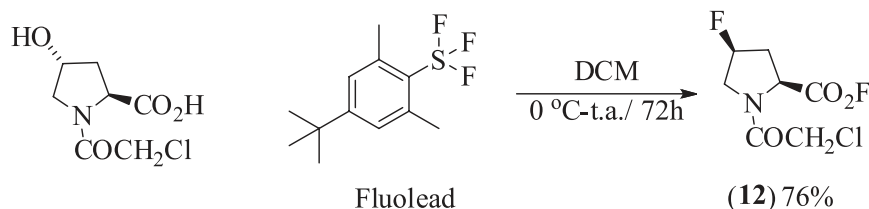


Esquema 17. Deoxofluor em reações de gem-difluoração de cetonas

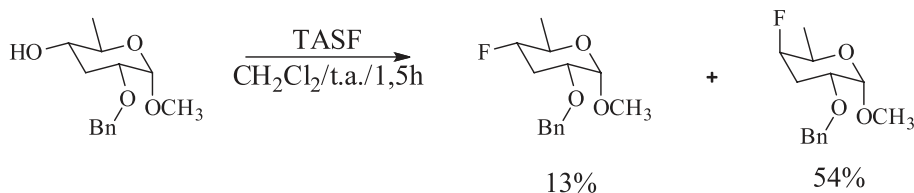
buscando obter maior estabilidade, tais como os sólidos morfolina trifluoreto de enxofre (MOST),⁸¹ Xtalfluor-E⁸² e Xtalfluor-M.

Fluoreto de perfluoro-1-butanossulfonila (PBSF)

Este é um reagente antigo,⁸³ que pode ser fabricado em grande escala, sendo de fácil manipulação. Mais recentemente, ele tem sido usado na substituição seletiva de hidroxilas de álcool para o composto



Esquema 19. O uso de Fluolead na preparação de 4-fluoropirrolidinas (7)



Esquema 20. Fluoração de carboidrato utilizando o TASF

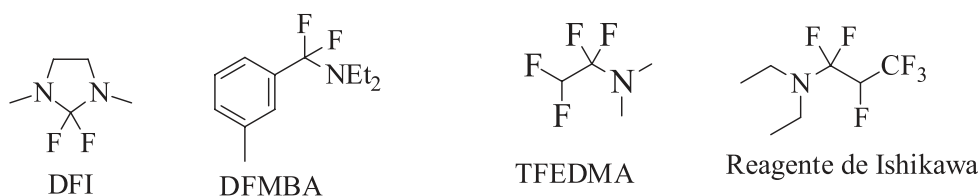
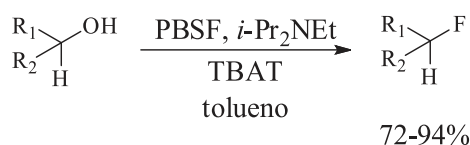


Figura 4. Principais reagentes de fluoração nucleofílica baseados nas α-fluoraminas



Esquema 18. Fluoração utilizando o PBSF+TBAF para obtenção de compostos monofluorados

monofluorado. Em 2009, Zhao e colaboradores utilizaram a combinação de PBSF e trifenildifluorosilicato de tetrabutilamonio (TBAF) como fonte de fluoreto e realizaram fluorações de álcoois primários e secundários em altos rendimentos⁸⁴ (Esquema 18).

4-*tert*-butil-2,6-dimetilfeniltrifluoreto de enxofre (Fluolead)

Este reagente contém a ligação C-S que é muito mais forte que a ligação N-S, dos derivados de SF₄, sendo mais estável que o DAST.⁸⁵ O Fluolead foi utilizado na preparação de 4-fluoropirrolidinas (**12**), usadas como *sintons* para síntese de inibidores de dipeptidil peptidase-IV (DDP-IV), para o tratamento de diabetes (Esquema 19).⁸⁶

Difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamônio)sulfônio (TASF)

O TASF tem sido descrito nas mais diversas aplicações, tais como clivagem da ligação Si-O e Si-C=O e na preparação de sais de sulfônio.⁸⁷ Ele também tem sido reportado como agente de fluoração nucleofílica para a introdução do flúor em moléculas orgânicas, através do deslocamento do halogênio e hidroxila.⁸⁷ Carboidratos fluorados foram obtidos através da fluoração nucleofílica em TASF, com bons rendimentos reacionais (Esquema 20).

α-Fluoraminas como agentes de fluoração

A Figura 4 apresenta os principais reagentes de fluoração nucleofílica baseados nas α-fluoraminas.

2,2-Difluór-1,3-dimetilimidazolidina (DFI)

O DFI é um agente de desoxifluoração, comercialmente disponível e fácil de manipular, que é utilizado para transformações de grupos funcionais contendo oxigênio para o fluoreto correspondente. O DFI pode ser preparado através da reação de halex do cloreto de 2-cloro-1,3-dimetilimidazólio (**13**), utilizando KF *spray-dried* como agente de fluoração⁸⁸ (Esquema 21).

O DFI é termicamente mais estável que o DAST e o Deoxofluor, iniciando o seu processo de decomposição a 150 °C. Ele pode ser utilizado na conversão de alcoóis primários, secundários e terciários a compostos monofluorados e aldeídos e cetonas a compostos *gem*-difluorados (**14**), com bons rendimentos reacionais⁸⁸ (Esquema 22).

N,N-dietil- α,α -difluór(*m*-metilbenzil)amina (DFMBA)

Em 2004, Hara e colaboradores reportaram a DFMBA, que tem alta estabilidade térmica e tem sido utilizada para desoxifluoração de dióis⁸⁹ em carboidratos⁹⁰ (Esquema 23).

1,1,2,2-tetrafluoretil-N,N-dimetilamina (TFEDMA)

O TFEDMA é um reagente seletivo para a fluoração nucleofílica de alcoóis primários. É termicamente estável e seu custo é relativamente baixo, e também pode ser utilizado na conversão de aldeídos e cetonas para compostos *gem*-difluorados, ácidos carboxílicos e sulfônicos para fluoretos de acila e sulfonila.⁹¹

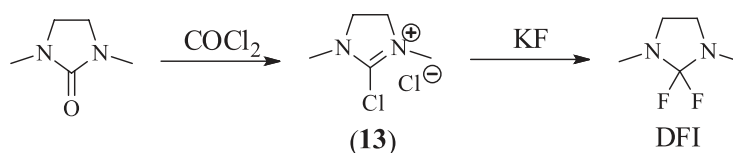
Utilizando-se este reagente, o colesterol (**15**) foi submetido à reação de fluoração com o TFEDMA, obtendo-se o produto fluorado (**16**) com bons rendimentos reacionais⁹¹ (Esquema 24).

Reagente de Ishikawa

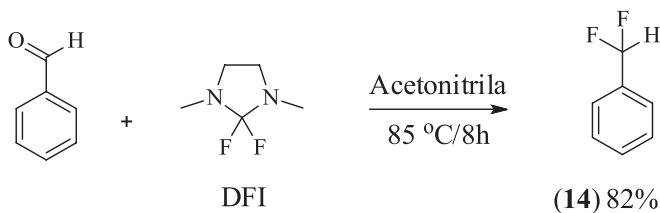
O reagente de Ishikawa (N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexafluoro-propilamina) é um agente de fluoração⁹² usado na conversão de alcoóis em fluoretos de alquila e ácidos carboxílicos em fluoretos de acila. Este reagente consiste em uma mistura de dietil-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropil) amina e dietil-(E)-pentafluoropropenilamina em uma variedade de proporções. O reagente de Ishikawa é uma alternativa em relação ao DAST e, no caso de alcoóis secundários e terciários, pode ocorrer a formação de subprodutos de reação de eliminação.⁹³ Este reagente foi utilizado para a produção de derivados fluoroprolina (**17**) opticamente ativos, com rendimento reacional de 89%⁹³ (Esquema 25).

Phenofluor

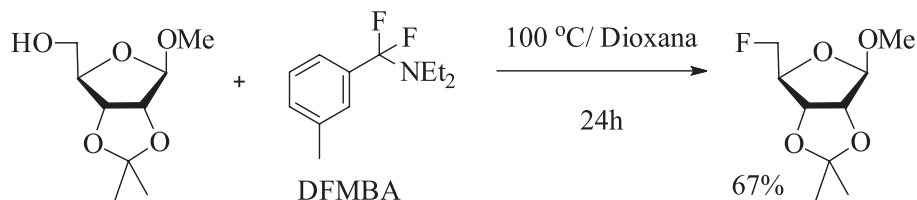
Em 2001, o 1,3-bis(2,6-di-isopropilfenil)-2,2-difluór-2,3-dihidro-1H-imidazol, denominado como Phenofluor, foi preparado a partir do cloreto de N,N-imidazólio-diaril-2-cloro,⁹⁴ por fluoração com CsF em CH₃CN. O Phenofluor é um sólido que pode ser manuseado em presença de ar, mas é hidrolisado em estocagem prolongada. Contudo, em tolueno seco ele não sofre decomposição por um período de dois meses. Ele foi utilizado como um novo reagente para desoxifluoração de uma série de fenóis.⁹⁵ O uso de Phenofluor forneceu 4-fluoranisol (**18**), em 82% de rendimento, utilizando tolueno em



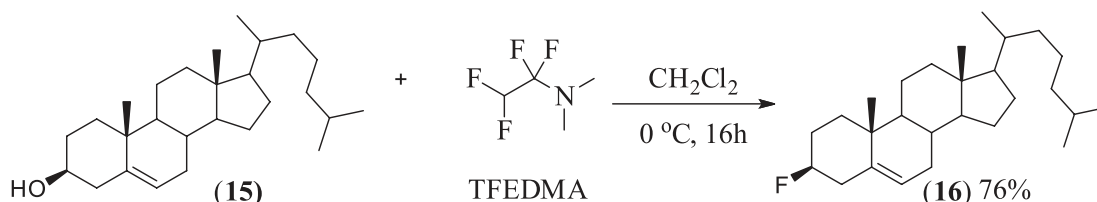
Esquema 21. Processo de preparação do DFI



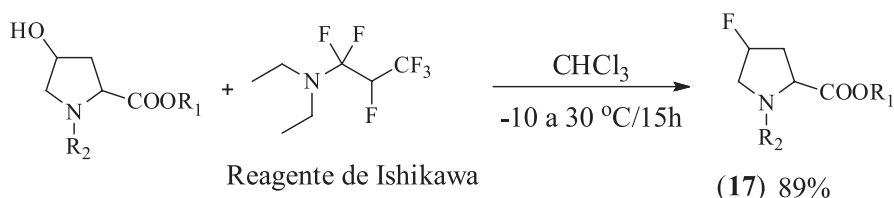
Esquema 22. Fluoração utilizando o DFI como reagente



Esquema 23. Fluoração utilizando o DFMBA como reagente de fluoração



Esquema 24. Fluoração utilizando o TFEDMA para obtenção de monofluorcompostos



Esquema 25. Fluoração utilizando o reagente de Ishikawa

presença de três equivalentes de CsF (Esquema 26). Os autores mostraram que o uso de DAST, Deoxifluor, DFI e Xtalfluor-E e M, como fonte de fluoreto, para a mesma reação, não forneceu o 4-fluoranisol.⁹⁵

Em 2014, os autores apresentaram um novo método de preparação de Phenofluor, utilizando tolueno e CsF.⁹⁶ A quantidade de tolueno e do CsF, o tamanho do mesh do CsF e a velocidade de agitação do meio reacional foram importantes para a eficiência da síntese do Phenofluor. Com isto, eles expandiram o seu uso para heteroaromáticos.

IF₅-piridina-HF

O IF₅ foi primeiramente relatado por Hara e colaboradores como um reagente para a introdução seletiva de átomos de flúor em substratos orgânicos. Porém, o IF₅ é muito reativo e instável ao ar, decompondo-se em HF.⁹⁷

Quando o IF₅ foi misturado com a piridina-HF, formou-se o IF₅-piridina-HF como um sólido estável. Embora a sua reatividade seja

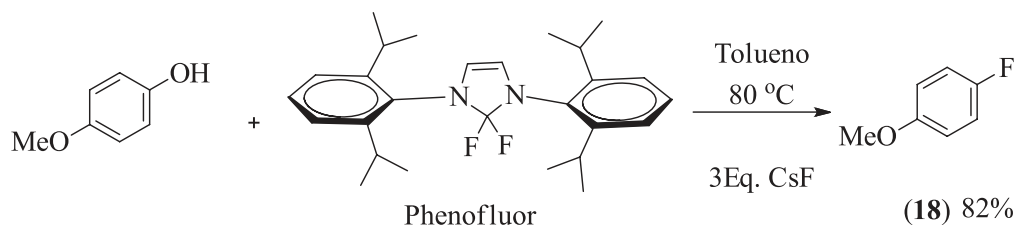
mais baixa do que a de IF₅, ele pode ser usado com segurança para introduzir um, dois ou três átomos de flúor em posição α a sulfetos, através de reações de fluorodessulfurilação benzílica de sulfetos, tioacetais, e 2-(metiltio)-1,3-ditiano derivados⁹⁸ (Esquema 27).

BrF₃-KHF₂

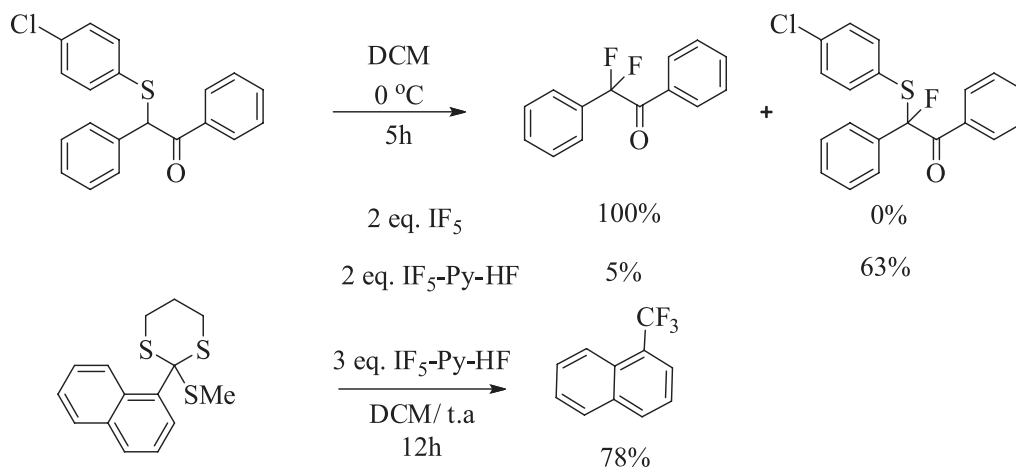
O BrF₃-KHF₂ também foi preparado por Hara e colaboradores como um sólido estável ao ar e preparado a partir BrF₃ com KHF₂. Este reagente também foi usado em fluorodessulfurilação de sulfetos benzílicos, ditioacetais e acetais, glicosídeos, e mostrou-se mais reativo que IF₅-piridina-HF⁹⁹ (Esquema 28).

Fluorações nucleofílicas mediadas por metais de transição

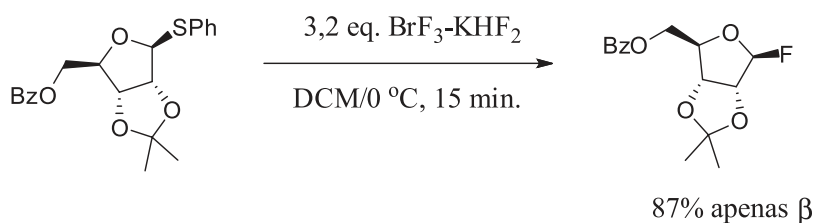
Os metais de transição de cobre, paládio e prata têm sido utilizados para formações de ligações carbono-flúor em anéis aromáticos.¹⁰⁰



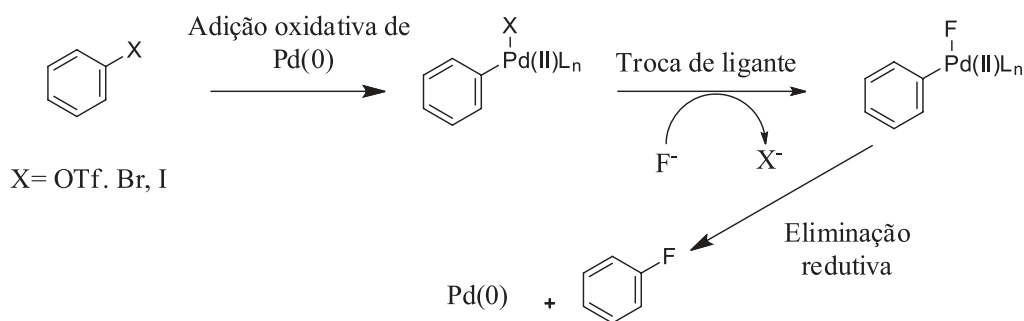
Esquema 26. Obtenção de *p*-fluoranisol por desoxifluoração com Phenofluor



Esquema 27. Fluorodessulfurilação utilizando IF₅-piridina-HF ou IF₅



Esquema 28. Fluorodessulfurilação de fenil-tioglicosídeo utilizando BrF₃-KHF₂



Esquema 29. Esquema geral de fluoração mediada por paládio

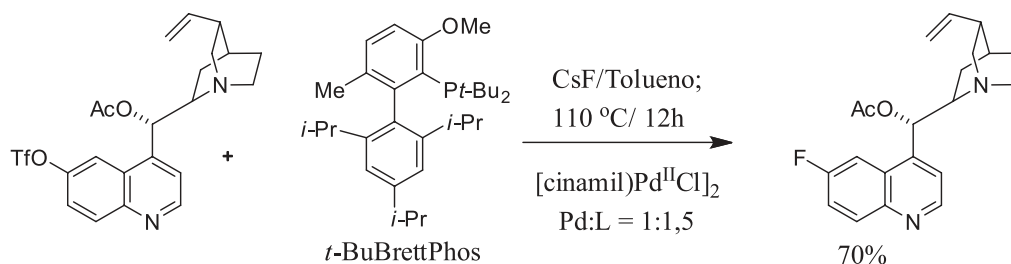
Nas fluorações nucleofílicas catalisadas por paládio, primeiro acontece a adição oxidativa do paládio(0) a um haleto de arila ou de triflato, formando o complexo de paládio(II) com o haleto. Em seguida, ocorre a troca entre os haletos no ligante, formando o complexo com o fluoreto, que então sofre a eliminação redutiva para formar a ligação C-F do fluoreto de arila¹⁰⁰ (Esquema 29).

Sendo o flúor o elemento mais eletronegativo, a ligação metal-flúor tem caráter mais iônico, tornando a eliminação redutiva mais lenta. Em 2008, houve o primeiro relato deste tipo de reação e, em 2009, Buchwald e colaboradores descreveram a eliminação redutiva a partir de um catalisador de paládio(II), utilizando um complexo volumoso contendo o ligante monodentado de fosfina, conhecido como *t*-BuBrettPhos^{100,101} (Esquema 30).

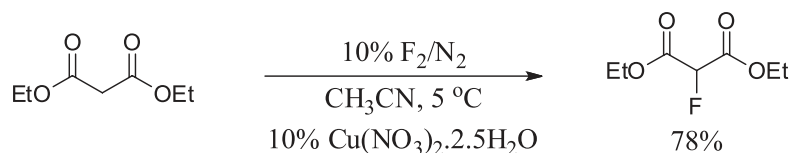
A literatura também apresenta catálise com cobre (Cu^I - Cu^{III})¹⁰² e diferentes complexos de rutênio e irídio.¹⁰³ A desvantagem destas reações é a limitação de uso de substratos com grupos funcionais que façam ligação de hidrogênio e também a necessidade de usar meio reacional anidro, o qual aumenta a basicidade do fluoreto.

TRANSFERÊNCIA ELETROFÍLICA DE FLÚOR

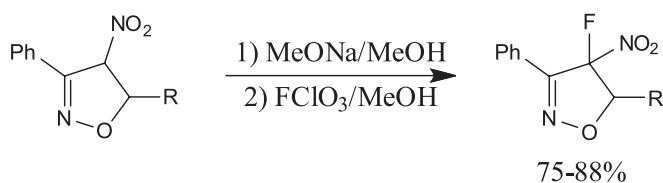
Existem algumas controvérsias sobre os reais mecanismos envolvidos nas transferências eletrofílicas e eletrofílicas-radicalares e muitos reagentes parecem se enquadrar bem em ambas as categorias.



Esquema 30. Reação de fluoração nucleofílica com catalisador de paládio e o complexo de Buchwald



Esquema 31. Fluoração seletiva direta (SDF) utilizando o flúor elementar



Esquema 32. Fluoração utilizando o fluoreto de perclorila

Flúor elementar (F₂)

Em condições apropriadas o F₂ age como um eletrófilo, enquanto os substratos são os nucleófilos para a direta substituição de hidrogênio por flúor. Para diminuir a alta reatividade do flúor e realizar uma SDF, este gás é diluído em nitrogênio ou argônio. Assim, o F₂ também tem sido usado para a produção de outros reagentes eletrofílicos de flúor.^{104,105}

Sandford descreveu a utilidade do F₂ em uma série de SDF para obter produtos com bons rendimentos reacionais¹⁰⁶ (Esquema 31).

O F₂ tem pouca utilização como reagente em síntese orgânica, devido a sua reatividade incontrolável e não seletiva. No entanto, recentemente, está sendo utilizado em reatores de fluxo contínuo de gás-líquido. Nesta técnica, a escolha do sistema de solventes apropriado e o controle da temperatura fazem com que o gás de flúor possa ser utilizado como agente de SDF para uma série de substâncias aromáticas, carbonílicas, ésteres e benzaldeídos.¹⁰⁷

Fluoreto de perclorila (FClO₃)

O átomo de flúor no fluoreto de perclorila possui uma carga positiva parcial, devido ao estado de oxidação (+7) do cloro. As fluorações com este reagente só ocorrem após a formação de um íon carbânion antes da etapa de fluoração¹⁰⁸ (Esquema 32). A altas tempe-

raturas ele sofre explosiva decomposição em contato com compostos orgânicos.³³

Reagentes F-O: CsSO₄F; CF₃OF e CH₃COOF

O fluorossilfato de céσιο, conhecido como CEFOX ou CFS, é obtido através da reação de F₂ em solução a 20% e uma solução de sulfato de céσιο, sob nitrogênio.¹⁰⁹ Este sal é razoavelmente estável, quando estocado em recipientes de polietileno, mas pode sofrer violenta decomposição se aquecido ou submetido a pressão mecânica. O CEFOX tem sido utilizado para florações de compostos aromáticos.^{110,111}

A utilização de fluoroxitrifluorometano ou hipofluorito de trifluorometano (CF₃OF) como agente eletrofílico de floração é mais restrita, pois este reagente é gasoso e reage com grupos eletrodoadores no anel aromático. Além disso, este reagente requer muitos cuidados na sua manipulação devido a sua alta toxicidade e reatividade.^{110,112}

O hipofluorito de acetila (CH₃COOF) é um reagente mais brando que o fluoroxitrifluorometano e serve para fluorar éteres aromáticos e anilinas.^{105,113}

Reagentes N-F

O maior problema com os agentes de floração eletrofílica é que estes compostos são frequentemente explosivos e de difícil

manuseio.¹¹⁴ Durante muitos anos os reagentes eletrofílicos de flúor eram menos comuns que os nucleofílicos, uma vez que o átomo de flúor nestas moléculas apresenta uma carga positiva parcial. Porém, novos agentes eletrofílicos de flúor têm sido baseados na classe de compostos N-F, que apresentam boa estabilidade e fácil manuseio. Alguns exemplos são mostrados a seguir (Figura 5).

A baixa eletronegatividade do nitrogênio, quando comparado ao oxigênio, bem como a força da ligação N-F, quando comparada à ligação O-F, são fatores que diminuem a eletrofílicidade destes reagentes. Vários reagentes comerciais já estão disponíveis e são bem mais seletivos que os outros agentes.

O desenvolvimento de sais de N-fluoropiridíneo como agente de floração eletrofílica originou-se de um exaustivo trabalho de Umemoto e colaboradores.¹¹⁵ O sucesso para aplicação destes reagentes em reações de floração foi a descoberta de um contra-íon não-nucleofílico que é essencial para sua estabilidade. Estes reagentes são amplamente utilizados para floração de anéis aromáticos, carbânions, éteres enólicos, etc. Um exemplo do uso deste reagente é a síntese da prostaglandina lactona¹¹⁶ (**19**) (Esquema 33).

O Selectfluor é o reagente N-F mais conhecido, pois é estável e versátil. Desenvolvido por Banks e colaboradores,¹¹⁷ está disponível comercialmente, sendo aplicado para uma série de reações de floração, incluindo grupos arila, nucleosídeos, esteróides, etc. É um sólido não-higroscópico, termicamente estável, solúvel em poucos solventes polares, tais como, acetonitrila, N,N-dimetilformamida

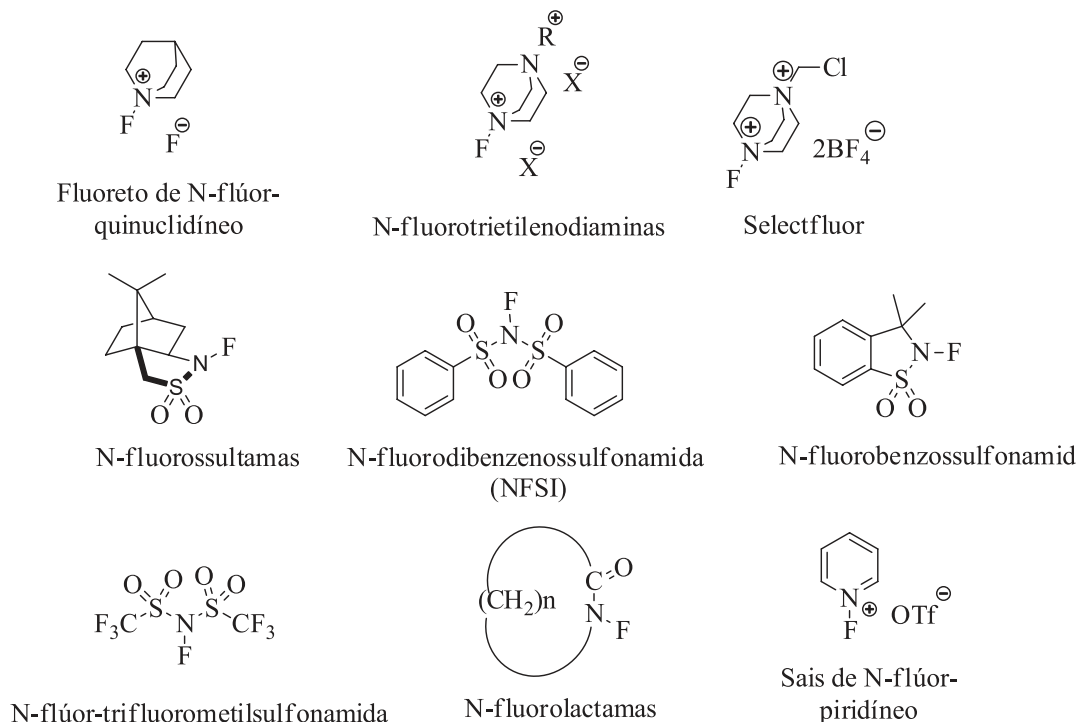
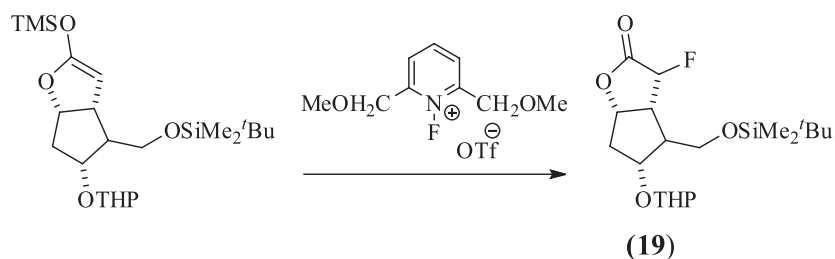
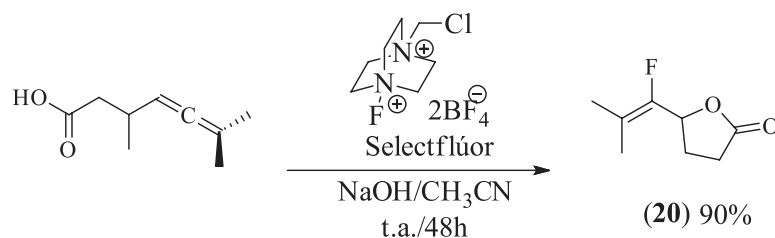


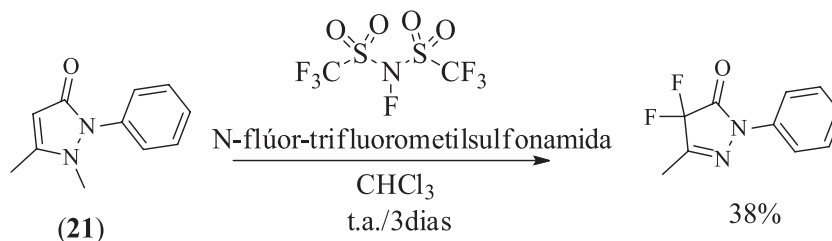
Figura 5. Exemplos de reagentes N-F



Esquema 33. Utilização do triflato de N-fluoropiridíneo em reações de floração



Esquema 34. Utilização do Selectfluor em reações de fluoração

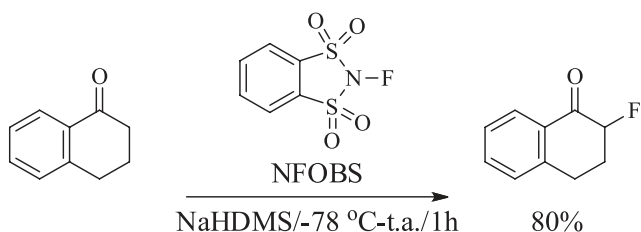


Esquema 35. Utilização do N-fluor-trifluorometilsulfonamida em reações de fluoração

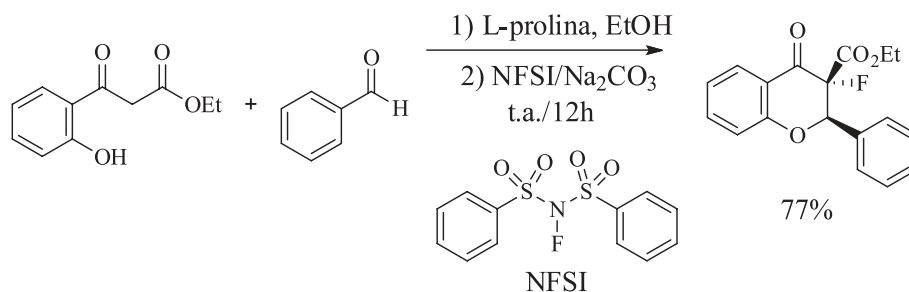
(DMF) e água,¹¹⁸ e por isto amplamente utilizado. Recentemente, Gang e colaboradores descreveram uma síntese eficiente de monofluor- γ -lactonas (**20**) em bons rendimentos reacionais via substituição eletrofílica, utilizando o Selectfluor como agente de fluoração¹¹⁹ (Esquema 34).

Em 1984, os derivados sulfonilas foram inicialmente descritos por Barnette como versáteis agentes de fluoração.¹²⁰ Geralmente são preparados a partir da reação das amidas correspondentes com F_2 , sob nitrogênio. DesMarteau e colaboradores descreveram a N-fluor-trifluorometilsulfonamida como o mais potente reagente de fluoração eletrofílica. A desvantagem deste reagente é a sua preparação, que ocorre através do uso do F_2 .¹²¹ O Esquema 35 apresenta a reação de 1,5-dimetil-2-phenil-1H-pyrazol-3(2H)-ona (**21**), utilizando este reagente como agente de fluoração.¹²²

Em 1995, Davis e Han descreveram a síntese de N-fluor-benzenodissulfonamida (NFOBS) como uma alternativa em relação ao triflato de N-fluoropiridíneo e ao N-fluor-N-alquilsulfonamidas (Esquema 36).¹²³ Ele é um reagente efetivo para a fluoração de uma série de enolatos. É um sólido branco cristalino com ponto de fusão de 139-141 °C, estável à temperatura ambiente por um ano quando estocado sob atmosfera inerte.



Esquema 36. Utilização do NFOBS em reações de fluoração



Esquema 37. Utilização do NFSI em reações de fluoração

Outro reagente derivado de sulfonila é o N-fluorbenzenosulfonimida (NFSI), descrito por Differding em 1991. Este reagente, comercialmente disponível, tem se tornado popular, sendo menos potente que os derivados alquilsulfonamidas.¹²⁴ É facilmente preparado, sendo o reagente de escolha para uma monofluoração eletrofílica seletiva de enolatos e carbânions. Uma série de flavononas fluoradas foram sintetizadas, em bons rendimentos e com excelente diastereoseletividade, utilizando o NFSI como agente de fluoração (Esquema 37).¹²⁵

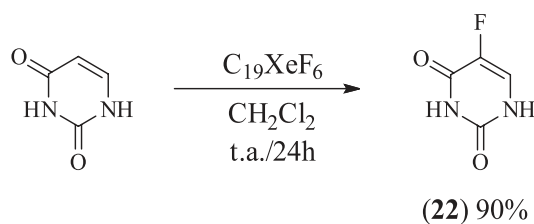
Recentemente, Nevado e colaboradores revisaram as reações de alqueno-aminofluoração mediadas por reagentes N-F.¹²⁶

Fluoretos de xenônio: XeF_2 e $\text{C}_{19}\text{XeF}_6$

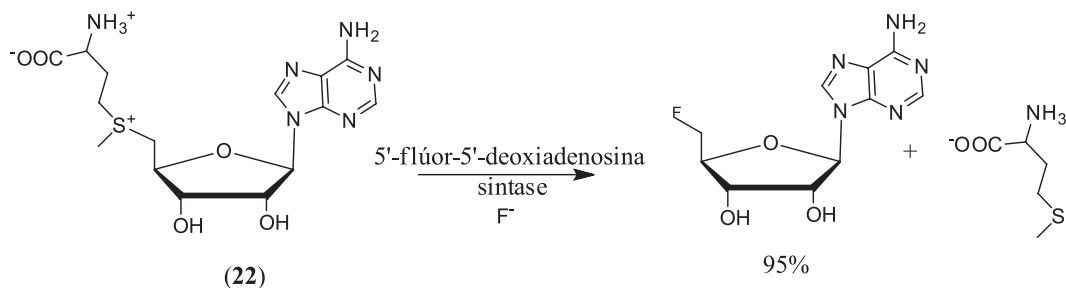
O difluoreto de xenônio pode reagir com substratos aromáticos, com ligações duplas, com enol acetatos, enol éteres e enol silileteres.^{127,128} O hexafluoreto de xenônio é muito reativo, mas pode ser suavizado, quando intercalado com grafite¹²⁹ para produzir $\text{C}_{19}\text{XeF}_6$. Este é estável em presença de ar e foi utilizado para produzir 5-fluorouracil (**22**), em 90% de rendimento, a partir de uracil¹²⁹ (Esquema 38).

PROCESSOS ENZIMÁTICOS DE FLUORAÇÃO

Em 1986, a bactéria *Streptomyces cattleia* foi descoberta como sendo a responsável pela biossíntese de metabólitos organofluorados, formando o tóxico fluoracetato e fluorotreonina.¹³⁰ Desde então, sabe-se que organismos podem expressar enzimas, que são capazes de formar uma ligação C-F. Apenas em 2002, foi isolada a primeira fluorinase, que catalisou uma reação de fluoração via biossintética.¹³¹ Anos depois, outras quatro fluorinases foram relatadas explorando-se o genoma de quatro cepas bacterianas diferentes.¹³²



Esquema 38. Utilização do $\text{C}_{19}\text{XeF}_6$ em reações de fluoração para obtenção 5-fluorouracil



Esquema 39. Fluoração de S-adenosil-L-metionina com fluorinase 5'-flúor-5'-deoxiadenosina (5'-FDA) sintase obtida de *Streptomyces cattleya* em presença de fluoreto

Estas enzimas estão envolvidas em metabolismos secundários, que liberam produtos naturais bioativos fluorados, quando as bactérias são cultivadas em meio contendo fluoreto. O Esquema 39 apresenta uma fluoração de S-adenosil-L-metionina (**22**) com a fluorinase 5'-flúor-5'-deoxiadenosina (5'-FDA) sintase, obtida de *Streptomyces cattleya*, em presença de fluoreto.

As fluorinases servem para preparar uma variedade de moléculas radiomarcadoras para PET, tais com os [^{18}F]-nucleosídeos, onde o flúor é introduzido nas últimas etapas da síntese.^{133,134} Diferentemente de um processo sintético comum, o ^{18}F precisa ser inserido nos últimos estágios da rota para que a sua meia vida curta seja melhor aproveitada. Estes processos estão em uma recente e abrangente revisão feita por O'Hagan e Deng.¹³⁵

CONCLUSÃO

Como pode ser visto, há uma enorme variedade de tradicionais e novos reagentes de fluorações nucleofílicas e eletrofílicas. A característica nucleofílica *versus* básica do fluoreto é, certamente, o maior desafio na busca de bons reagentes para estas transferências. Por consequência, as maiores dificuldades associadas à formação de ligações C-F são devidas à alta reatividade de F_2 , à alta electronegatividade do flúor e à alta basicidade do fluoreto.

Os reagentes eletrofílicos tradicionais (F_2 , FCIO_3 , XeF_2) são menos utilizados devido à dificuldade de manipulação segura. No entanto, os vários reagentes comerciais N-F têm se apresentado com versáteis alternativas.

As biotransformações com fluorinases despontam como futuras alternativas para obtenção de organofluorados bioativos, com grande potencial para a preparação de um ^{18}F -radioisótopo com uso em PET, os quais requerem processos de fluoração nas últimas etapas.

AGRADECIMENTOS

A autora principal agradece ao Prof. J. H. Clark por tê-la introduzido no mundo dos organofluorados e aos colegas e amigos da Universidade de York, Inglaterra. Ao Prof. A. da C. Pinto por ter dado apoio a esta empreitada. As autoras agradecem ao CNPq pela concessão de bolsa de produtividade e à Faperj e ao CNPq pelo apoio financeiro que custearam trabalhos citados nesta revisão.

REFERÊNCIAS

- Banks, R. E.; *Preparation, Properties and Industrial Application of the Fluorine Compounds*, Ellis Horwood Ltd.: Chichester, 1982.
- Banks, R. E.; *Organofluorine Chemicals and their Industrial Application*, Ellis Horwood Ltd.: Chichester, 1979.
- Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C.; *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Plenum Press: New York, 1994.
- Tressaud, A. A.; Em *Advances in Fluorine Chemistry Science, Fluorine and the Environment Agrochemicals, Archaeology, Green Chemistry & Water*, Elsevier: França, 2006, cap. 5;
- Tavener, S. J.; Clark, J. H.; *Friend or Foe? A Green Chemist's Perspective*, Elsevier: Amsterdam, 2006.
- Dolbier Jr., W. R.; *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 157.
- Zhang, H.; Feng, W.; Nie, J. Zhou, Z.; *J. Fluorine Chem.* **2015**, *174*, 49.
- Nakajima, T.; *J. Fluorine Chem.* **2013**, *149*, 104.
- Ebnesajjad, S.; Khaladkar, P. R.; *Fluoropolymers Applications in the Chemical Processing Industries*, William Andrew Inc, 2004. <http://www.sciencedirect.com/science/book/9780815515029>; Ameduri, B.; Boutevin, B.; *Well Architected Fluoropolymers: Synthesis, Properties and Applications*, Elsevier Science, 2004.
- Hird, M.; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 2070; Tschierske, C.; *Top. Curr. Chem.* **2012**, *318*, 1; Kirsch, P.; *J. Fluorine Chem.* **2015**, no prelo.
- Tressaud, A.; Haufe, G.; *Fluorine and Health: Molecular Imaging, Biomedical Materials and Pharmaceuticals*, Elsevier Science, 2008; Tredwell, M.; Gouverneur, V.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11426.
- Fujiwara, T.; O'Hagan, D.; *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 16; Tressaud, A. A. Em *Advances in Fluorine Chemistry Science*, Vol. 2, *Fluorine and the Environment Agrochemicals, Archaeology, Green Chemistry & Water*, Chapter 4; Theodoridis, G. *Fluorine-Containing Agrochemicals: An Overview of Recent Developments*, Elsevier, 2006; Jeschke, P.; *ChemBioChem.* **2004**, *5*, 571.
- Bohm, H-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Muller, K.; Obst-Sander, O.; Stahl, M.; *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637.
- Kirk, K. L.; *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013; Isanbor, C.; O'Hagan, D.; *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303; Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V.; *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320; O'Hagan, D.; *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1071.

15. Wang, J.; Sanchez-Rosello, M.; Aceña, J. L.; Del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H.; *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.
16. Zhu, W.; Wang, J.; Wang, S.; Gu, Z.; Aceña, J. L.; Izawa, K.; Liu, H.; Soloshonok, V. A.; *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 37; Kirk, K. L.; *Org. Process Res. Dev.*, **2008**, *12*, 305.
17. Ritter, S. K.; *Chem. Eng. News* **2012**, *90*, 10.
18. Clark, J. H.; *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 429; Banks, R. E.; *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 227; Liebman, J. F.; Greenberg, A.; Dolbier Jr., W. R.; *Fluorine Containing Molecules*, VCH Publ.; New York, 1988, cap. 11; Welch, J. T.; Eswarakrishnan, S.; *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, John Wiley & Sons: New York, 1991, cap. 1; Hewitt, C. D.; Silvester, M. J.; *Aldrichimica Acta*, **1988**, *21*, 3; Hudlicky, M.; *Chemistry of Organic Fluorine Compounds*, 2^a ed., Ellis Horwood Ltd: Chichester, 1976; Filler, R.; Kobayashi, Y.; Yagupolskii, Y. L.; *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biological Applications*, Elsevier: Amsterdam, 1993.
19. Chambers, R. D.; *Fluorine in Organic Chemistry*, Blackwell Publishing Ltd.: Oxford, 2004; Kirsch, P.; *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, Wiley-VCH: Weinheim, 2004; Uneyama, K.; *Organofluorine Chemistry*, Blackwell Publishing Ltd.: Oxford, 2006; Ojima, I.; *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, John Wiley & Sons: Chichester, 2009; Petrov, V. A.; *Fluorinated Heterocyclic Compounds: Synthesis, Chemistry, and Applications*, John Wiley & Sons Inc: New Jersey, 2009.
20. O'Hagan, D.; *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308.
21. Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214; Dinou, V.; *Revue Romaine de Chimie* **2007**, *52*, 219.
22. Campbell, M. G.; Ritter, T.; *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 612.
23. Flahaut, J.; Viel, C.; *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 27; Moissan, H.; *Le Fluor et Ses Compose*, Steinheil: Paris, 1900.
24. Kauffman, G. B.; *J. Chem. Educ.* **1955**, *32*, 301.
25. Goldwhite, H.; *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 109.
26. Takeru, F.; Kuttruff, C. A.; Ritter, T.; *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2008**, *11*, 803; Prakash, G.; Chacko, S.; *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2008**, *11*, 793; Wu, J.; *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4289; Hunter, L.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1; Campbell, M. G.; Ritter, T.; *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 474.
27. Suschitzky, H.; *Adv. Fluorine Chem.* **1965**, *4*, 1; Doyle, M. P.; Bryker, W. J.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1572; Rutherford, K. G.; Redmond, W.; Rigamonti, J.; *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 5149; Sellers, C.; Suschitzky, H.; *J. Chem. Soc. C* **1968**, 2317.
28. McCulloch, A.; *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 163; Banks, R. E.; *J. Fluorine Chem.* **1994**, *67*, 193.
29. Lindstrom, A. B.; Strynar, M. J.; Libelo, E. L.; *Environ. Sci. Technol.* **2011**, *45*, 7954.
30. Savarie, P. J.; *Proceedings of the Eleventh Vertebrate Pest Conference*, Lincoln: Estados Unidos, 1984.
31. Meyer, M.; O'Hagan, D.; *Chem. Brit.* **1992**, 785; Wilkinson, J. A.; *Chem. Rev.* **1992**, 505; Chan, K. K.; O'Hagan, D.; *Methods Enzymol.* **2012**, *516*, 219.
32. Tomashenko, O. A.; Grushin, V. V.; *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475; Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Dixon, D. D.; Collins, M. R.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1494; Zhu, W.; Wang, J.; Wang, S.; Gu, Z.; Aceña, J. L.; Izawa, K.; Liu, H.; Soloshonok, V. A.; *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 37; Furuya, T.; Kamlet, A. S.; Ritter, T.; *Nature* **2011**, *473*, 470; Liu, X.; Xu, C.; Wang, M.; Liu, Q.; *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 683; Xu, X. H.; Matsuzaki, K.; Shibata, N.; *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731.
33. Gerstenberg, M. R. C.; Haas, A.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 647.
34. Kazoe, T.; Murotani, E.; Watanabe, K.; Itoh, M.; Shirakawa, D.; Kawahara, K.; Kaneko, I.; Tatsumatsu, S.; *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1695; Boltalina, O. V.; Popov, A. A.; Kuvychko, I. V.; Shustova, N. B.; Strauss, S. H.; *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1051.
35. Okazoe, T.; *J. Fluorine Chem.* **2015**, *174*, 120.
36. Sequeira, C. A. C.; Santos, D. M. F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 387.
37. Zhu, W.; Wang, J.; Wang, S.; Gu, Z.; Aceña, J. L.; Izawa, K.; Liu, H.; Soloshonok, V. A.; *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 37; Lundgren, R. J.; Stradiotto, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9322; Besset, T.; Schneider, C.; Cahard, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5048; Roy, S.; Gregg, B. T.; Gribble, G. W.; Le, V. D.; Roy, S.; *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2161; Studer, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950; Liu, T.; Shen, Q.; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6679; Wu, X. F.; Neumann, H.; Beller, M.; *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1744; Liu, H.; Gu, Z.; Jiang, X.; *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 617; Liu, X.; Wu, X.; *Synlett* **2013**, 24, 1882; Xu, J.; Liu, X.; Fu, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 585; Xu, X. H.; Matsuzaki, K.; Shibata, N.; *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731.
38. Hoffman, F. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2596.
39. Cunico, R. F.; Dexheimer, E. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2868.
40. Liotta, C. L.; Harris, H. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2250.
41. Clark, J. H.; Macquarrie, D. J.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 111.
42. Ishikawa, N.; Kitazume, T.; Yamazaki, T.; Mochida, Y.; Tatsuno, T.; *Chem. Lett.* **1981**, 761.
43. Kimura, Y.; Suzuki, H.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 1271.
44. Kim, D. W.; Song, C. E.; ChiShinde, D. Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10278.
45. Kim, D. W.; Ahn, D. S.; Oh, Y. H.; Lee, S.; Kil, H. S.; Oh, S. J.; Lee, S. J.; Kim, J. S.; Ryu, J. S.; Moon, D. H.; Chi, D. Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 16394; Kim, D. W.; Jeong, H. J.; Lim, S. T.; Sohn, M. H.; Katzenellenbogen, J. A.; Chi, D. Y.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3957.
46. Lee, S. S.; Chi, B. S.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 733.
47. Pavlinac, J.; Zupan, M.; Laali, K. K.; Stavber, S.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5625.
48. Olah, G. A.; Mojima, M.; Kerekes, I.; *Synthesis* **1973**, 779; Olah, G. A.; Welch, J. T.; Vankar, Y. D.; Mojima, M.; Kerekes, I.; Olah, J. A.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3872.
49. O'Hagan, D.; Royer, F.; Tavasli, M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2033.
50. Kremsner, J. M.; Rack, M.; Pilger, C.; Kappe, C. O.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3665.
51. Okoromoba, O. E.; Han, J.; Hammond, G. B.; Xu, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14381.
52. Brown, S. J.; Clark, J. H.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, *21*, 1256.
53. Beaumont, A. J.; Kiely, C.; Rooney, A. D.; *J. Fluorine Chem.* **2001**, *108*, 47.
54. Sharma, R. K.; Fry, J. L.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2112.
55. Cox, D. P.; Terpinski, J.; Lawryniewicz, W.; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3216.
56. Clark, J. H.; Smith, D. K.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2233.
57. Sun, H.; DiMagno, S. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2050.
58. Sun, H.; DiMagno, S. G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2720.
59. Hu, Y. F.; Luo, J.; Lu, C. X.; *Chin. Chem. Lett.* **2010**, *21*, 151.
60. Christe, K. O.; Wilson, W. W.; Wilson, R. D.; Bau, R.; Feng, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7619.
61. Boechat, N.; Clark, J. H.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 921.
62. Beaumont, A. J.; Clark, J. H.; Boechat, N. A.; *J. Fluorine Chem.* **1993**, *63*, 25.
63. Clark, J. H.; Wails, D.; Jones, C. W.; Smith, H.; Boechat, N.; Mayer, L. M.; Mendonça, J. S.; *J. Chem. Res. Synop.* **1994**, *12*, 478.
64. Adams, D. J.; Clark, J. H.; *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 225.
65. Boechat, N.; Bastos, M. M.; Barbosa, J. P.; Pinto, A. C.; Kover, W. B.; Takeuchi, Y.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 417.
66. Balz, G.; Schiemann, G.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 1186.
67. Laurent, G.; Laurent, S. J.; *FR 2866023* **2005**. (CA 143:211709)

68. Cresswell, A. J.; Davies, S. G.; Roberts, M. P.; Thomson, J. E.; *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 566.
69. Yeh, M. C. P.; Liang, C. J.; Huang, T. L.; Hsu, H. J.; Tsau, Y. S.; *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5521.
70. Ni, C.; Hu, M.; Hu, J.; *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 765.
71. Smith, W. C.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 467.
72. Boswell, G. A.; Ripka, W. C.; Schriber, R. M.; Tullock, C. W.; *Org. React. New York*, **1974**, *21*, 3.
73. Middleton, W. J.; *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 574.
74. Hudlicky, M. *Org. React.* **1988**, *35*, 513.
75. Boechat, N.; Kover, W. B.; Bastos, M. M.; Pinto, A. C.; Maciel, L. C.; Mayer, L. M. U.; da Silva, F. S. Q.; Sá, P. M.; Mendonça, J. S.; Wardell, S. M. S. V.; Arruda, M. S. L.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 445.
76. Garden, S. J.; Torres, J. C.; Pinto, A. C.; Silva, F. S. Q.; Boechat, N.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1881.
77. Boechat, N.; Ferreira, V. F.; Ferreira, S. B.; Ferreira, M. L. G.; da Silva, F. C.; Bastos, M. M.; Costa, M. S.; Lourenco, M. C. S.; Pinto, A. C.; Krettli, A. U.; Aguiar, A. C.; Teixeira, B. M.; da Silva, N. V.; Martins, P. R. C.; Bezerra, F. A. F. M.; Camilo, A. L. S.; da Silva, G. P.; Costa, C. C. P.; *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5988.
78. Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonc, F. M.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1999**, 215.
79. Singh, R. P.; Shreeve, J. M.; *Synthesis* **2002**, *17*, 2561.
80. Chang, Y.; Tewari, A.; Adi, A.; Bae, C.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9837.
81. Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonc, F. M.; Cheng, H.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048.
82. L'Heureux, A.; Beaulieu, F.; Bennett, C.; Bill, D. R.; Clayton, S.; LaFlamme, F.; Mirmehrabi, M.; Tadayon, S.; Tovell, D.; Couturier, M.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3401.
83. Roesky, H. W.; *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1970**, *6*, 807.
84. Zhao, X.; Zhuang, W.; Fang, D.; Xue, X.; Zhou, J.; *Synlett* **2009**, *5*, 779.
85. Umemoto, T.; Singh, R. P.; Xu, Y.; Saito, N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18199.
86. Singh, R. P.; Umemoto, T.; *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3113.
87. Szarek, W. A.; Hay, G. W.; Doboszewski, B.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, *10*, 663; Morishima, N.; Mori, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1088.
88. Hayashi, H.; Sonoda, H.; Fukumura, K.; Nagata, T.; *Chem. Commun.* **2002**, 1618.
89. Yoneda, A.; Fukuhara, T.; Hara, S.; *Chem. Commun.* **2005**, 3589.
90. Kobayashi, S.; Yoneda, A.; Fukuhara, T.; Hara, S.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6923.
91. Petrov, V. A.; Swearingen, S.; Hong, W.; Petersen, W. C.; *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 25.
92. Takaoka, A.; Iwakiri, H.; Ishikawa, N.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 3377.
93. Kondo, N.; Watanabe, A.; Kanazaki, H.; Kawada, K.; *WO 2006/103986* **2006**. (CA 145:397782).
94. Mendoza, E. D.; Donnadiou, B.; Bertrand, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7264.
95. Tang, P.; Wang, W.; Ritter, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11482.
96. Fujimoto, T.; Becker, F.; Ritter, T.; *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1041.
97. Fukuhara, T.; Hara, S.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7393.
98. Hara, S.; Monoi, M.; Umemura, R.; Fuse, C.; *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10145.
99. Shishimi, T.; Hara, S. F.; *J. Fluorine Chem.* **2014**, *168*, 55.
100. Furuya, T.; Klein, J. E. M. N.; Ritter, T.; *Synthesis* **2010**, *11*, 1804.
101. Watson, D. A.; Su, M.; Teverovskiy, G.; Zhang, Y.; Garcia-Fortanet, J.; Kinzel, T.; Buchwald, S. L.; *Science* **2009**, *325*, 1661.
102. Casitas, A.; Canta, M.; Sola, M.; Costas, M.; Ribas, X.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19386.
103. Hollingworth, C.; Gouverneur, V.; *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2929.
104. Purrington, S. T.; Kagen, B. S.; Patrick, T. B.; *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 997.
105. Rozen, S.; *Advances in Organic Synthesis*, Vol. 2, Em *Electrophilic Fluorination with Elemental Fluorine and Reagents Derived from it*, Rahman, A. U.; Laali, K. K.; eds.; Bentah: Hilversum, 2006, cap. 1.
106. Sandford, G.; *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 2, 90.
107. McPake, C. B.; Sandford, G.; *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 844.
108. Schuetz, R. D.; Taft, D. D.; O'Brien, J. P.; Shea, J. L.; Mork, H. M.; *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1420.
109. Ip, D. P.; Arthur, C. D.; Winans, R. E.; Appelman, E. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1964.
110. Stavber S.; Zupan, M.; *J. Fluorine Chem.* **1981**, *17*, 597.
111. Zupan, M.; *J. Fluorine Chem.* **1991**, *54*, 212; Iskra, J.; Stavber, S.; Zupan, M.; *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2008**, *73*, 1671.
112. Bryce, M. R.; Chambers, R. D.; Mullins, S. T.; Parkin, A.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, *6*, 930.
113. Lerman, O.; Tor, Y.; Hebel, D.; Rozen, S.; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 806.
114. Umemoto, S. T.; Fukami, G.; Tomizawa, K.; Harasawa, K.; Kawada, K.; Tomita, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8563.
115. Umemoto, T.; Kawada, K.; Tomita, K.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4465; Umemoto, T.; Fukami, S.; Tomizawa, G.; Harasawa, K.; Kawada, K.; Tomia, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8563; Umemoto, T.; Tomizawa, G.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6563.
116. Kirk, K. L.; *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 305.
117. Banks, R. E.; *J. Fluorine Chem.* **1998**, *87*, 1.
118. Wong, C. H.; Nyffeler, P. T.; Durón, S. G.; Burkart, M. D.; Vincent, S. P.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 192.
119. Gang, Z.; Haifeng, C.; Zhuo, C.; Shizheng, Z.; *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 189.
120. Barnette, W. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 452.
121. DesMarteau, D. D.; Ying, W.; Xu, Z. Q.; Witz, M.; *J. Fluorine Chem.* **2000**, *102*, 135.
122. Davis, F. A.; Han, W.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1631.
123. Davis, F. A.; Han, W.; Murphy, C. K.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4730.
124. Differding, E.; Ofner, H.; *Synlett* **1991**, 187.
125. Haifeng, C.; Peng, L.; Zhuo, C.; Changwu, Z.; Gang, Z.; Shizheng, Z.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1400.
126. Kong, W.; Merino, E.; Nevado, C.; *Chimia* **2014**, *68*, 430.
127. Zajc, B.; Zupan, M.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1099.
128. Tamura, M.; Matsukawa, Y.; Quan, H.; Mizukado, J.; Sekiya, A.; *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 705.
129. Selig, H.; Rabinovitz, M.; Agranat, I.; Lin, C. H.; Ebert, L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1601.
130. Sanada, M.; Miyano, T.; Iwadare, S.; Williamson, J. M.; Arison, B. H.; Smith, J. L.; Douglas, A.W.; Liesch, J. M.; Inamine, E.; *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 259.
131. O'Hagan, D.; Schaffrath C.; Cobb, S. L.; Hamilton, J. T. G.; Murphy, C. D.; *Nature* **2002**, *416*, 279.
132. O'Hagan, D.; *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1479.
133. Deng, H.; Ma, L.; Bandaranayaka, N.; Qin, Z.; Mann, G.; Kyeremeh, K.; Yu, Y.; Shepherd, T.; Naismith, J. H.; O'Hagan, D.; *ChemBioChem* **2014**, *15*, 364.
134. Huang, S.; Ma, L.; Tong, M. H.; Yu, Y.; O'Hagan, D.; Deng, H.; *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4828.
135. O'Hagan, D.; Deng, H. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 634.