Revista Virtual de Química

ISSN 1984-6835

Artigo

Importância e métodos de preparação de substâncias contendo o grupo difluorometileno

Ferreira, S. B.*

Rev. Virtual Quim., **2009,** *1* (2), 160-169. Data de publicação na Web: 12 de Abril de 2009

www.uff.br/rvq

Importance and highlights in difluorination of organic compounds

Abstract: This mini-review aims to present the importance of replacement one or more fluorine atoms at C-O or C-H centers especially in the medicinal chemistry area. This bioisosteric change produces marked results and unexpected biological activity. In particular, the group difluoromethylene has been described as a bioisoster of the carbonyl function and has increased the biological activity of many compounds. The insertion of CF_2 group in organic molecules can be achieved through direct or indirect fluorination. In this paper will be described some positive examples of the introduction of the CF_2 group in medicinal chemistry and some methods used to insert it.

Keywords: difluoromethylene; bioisoster; difluorination

Resumo

Este artigo descreve a importância da substituição de um ou mais átomos de flúor em ligações C-O ou C-H especialmente na área de química medicinal. Esta modificação bioisostérica produz resultados marcantes e inesperados na atividade biológica. Em especial, o grupo difluorometileno tem sido descrito como um bioisóstero da função carbonila e tem aumentado a atividade biológica de muitas substâncias. A inserção do grupamento CF_2 em moléculas orgânicas pode ser realizada através da fluoração direta ou indireta. Nesta minirrevisão serão abordados alguns exemplos da introdução do grupo CF_2 e alguns métodos utilizados para a sua inserção em moléculas orgânicas.

palavras-chave: difluorometileno; bioisóstero; difluoração

*Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, 24020-150 Niterói , RJ, Brazil.
Email para correspondência: gqosabrina@yahoo.com.br

Volume 1, Número 2

Abril-Junho 2009

Revista Virtual de Química
ISSN 1984-6835

Importância e métodos de preparação de substâncias contendo o grupo difluorometileno

Sabrina B. Ferreira*

Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, 24020-150, Niterói, RJ, Brasil.

*ggosabrina@yahoo.com.br

Recebido em 11 de fevereiro de 2009

1. Introdução

2. Importância e aplicações do grupo difluorometileno

3. Métodos de preparação de substâncias contendo o grupamento difluorometileno

3.1. Exemplos de fluorações nucleofílicas

3.1.1. Fluoração de carbonilas aldeídicas e cetônicas
3.1.2. Fluoração de tioésteres
3.1.3. Fluoração de tiocetais
3.1.4. Fluoração de hidrazonas e oximas
3.1.5. Fluoração de gem-di-haletos
3.1.6. Fluoração de azirinas

3.2. Exemplos de fluorações eletrofílicas

3.2.1. Fluoração de enolatos
3.2.2. Fluoração de alcenos

4. Comentários finais

1. Introdução

O isolamento do elemento flúor ocorreu em 26 de junho de 1886 por Henri Moissan a partir da eletrólise do HF. Este foi um dos eventos de maior importância para a química de flúor, abrindo caminho para a descoberta de muitas novas famílias de substâncias.[1,2] O primeiro relato sobre a obtenção de uma substância organofluorada data de 1835, quando Dumas e Peligot aqueceram uma mistura de sulfato de dimetila com fluoreto de potássio e obtiveram um produto identificado como fluoreto de metila. No entanto, o químico belga Frederic Swarts é considerado o pioneiro nesta área, pois no período de 1890-1930 sistematizou a preparação dos primeiros alcanos, alcenos e ácidos carboxílicos polifluorados. Suas reações eram baseadas em metátese, usando SbF_3Br_2 ou HgF.[3] Porém, foi durante a Segunda Guerra Mundial que houve grande desenvolvimento na pesquisa de organofluorados, devido ao uso dos fluorocarbonos como gaxetas e válvulas em plantas de enriquecimento de U^{235}.[4] Desde então, substâncias organofluoradas são de grande interesse comercial. Estas substâncias encontram as mais

diversas aplicações como fármacos, polímeros, fixadores para corantes, isolantes térmicos, sangue artificial, gases refrigerantes, aerossóis, cristais líquidos, entre outras.[5] A química de flúor tem avançado tem avançado muito com o desenvolvimento de novas moléculas bioativas contendo um ou mais átomos de flúor para uso medicinal contra diversos agentes patógenos.

A inserção de um ou mais átomos de flúor em uma molécula-alvo pode modificar as propriedades químicas, a atividade biológica e a seletividade desta molécula frente ao hospedeiro e o agente infeccioso.[6,7] Este efeito pode ser atribuído a determinadas características do átomo de flúor como apresentadas na Tabela 1.[8]

Tabela 1. Propriedades e efeitos atribuídos à inserção de um ou mais átomos de flúor

Propriedades	Sistema fluorado	Sistema original	Comentários Gerais
Geometria molecular	R_{vdw} F = 1,35 Å*	R_{vdw} H = 1,10 Å	A introdução do átomo de flúor provoca mudanças significativas nas características químicas, sem perturbar a geometria molecular. Deste modo o substrato ativo e seu análogo fluorado são indistinguíveis, estericamente, para o sítio ativo da enzima.[9,10]
Estabilidade	C-F possui uma energia de ligação de 485 $kJ.mol^{-1}$	C-H possui uma energia de ligação de 413 $kJ.mol^{-1}$	Aumento da estabilidade química e térmica da molécula. Assim, os análogos fluorados podem percorrer os meios biológicos sem serem degradados.
Mimetismo	F CF_2H e CF_2 (eletronegatividade do F = 4,1)	OH C=O (eletronegatividade do O = 3,5)	Devido a alta eletronegatividade, o átomo de flúor pode ser usado para mimetizar ou substituir o oxigênio. O átomo de flúor substituindo o grupo hidroxila mostra exercer efeito polar da mesma magnitude do átomo de oxigênio. Em alguns casos, este pode atuar como base de Lewis na ligação hidrogênio, o que não ocorre com o grupo hidroxila. Os grupos CF_2H e CF_2 são ambos isopolares e isósteros comparados com o C-OH e C=O, respectivamente
Lipofilicidade	Maior	Menor	Este talvez seja um dos fatores mais importantes para o aumento da atividade biológica observada nestas substâncias, nos quais a velocidade de absorção *in vivo* envolve a passagem por membranas lipídicas.
Reatividade	Maior	Menor	A reatividade e a estabilidade dos grupos funcionais vizinhos são na maioria das vezes influenciadas pelo efeito indutivo retirador de elétrons do átomo de flúor. Por exemplo, a etilamina tem pK_a de 10,70 enquanto a 2,2,2-trifluoroetilamina tem um pK_a 5,7.

* R_{vdw} = raio de van de Walls

O planejamento de análogos de substâncias biologicamente ativas, substituindo-se uma ligação C-H por C-F, foi demonstrado por Heidelberg em 1956[11] através do desenvolvimento de pirimidinas fluoradas como a 5-fluorouracil (**1**), que foi obtida após a inserção de um átomo de flúor na molécula de uracila. Essa substância apresentou atividade citotóxica para diferentes tipos de linhagens de células cancerígenas (Figura 1). A atividade antitumoral do 5-fluorouracil (**1**) é atribuída a sua capacidade de inibir a timidilato sintase, a partir da incorporação ao nucleotídeo, inibindo assim a síntese de DNA. É considerado um exemplo de sucesso haja vista a sua inserção na terapêutica para o tratamento de diferentes tipos de câncer.

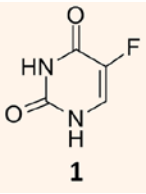


Figura 1. Fármaco 5-fluorouracil utilizado principalmente no câncer de cólon e pâncreas

A síntese de nucleosídeos fluorados é outro exemplo de sucesso na obtenção de substâncias biologicamente ativas. A inserção de um átomo de flúor na molécula de lamivudina (**3**, Epivir®), para produzir a etricitabina (**2**, Emtriva®), causa um aumento de até 10 vezes, da atividade antirretroviral *in vitro* (Figura 2).[12]

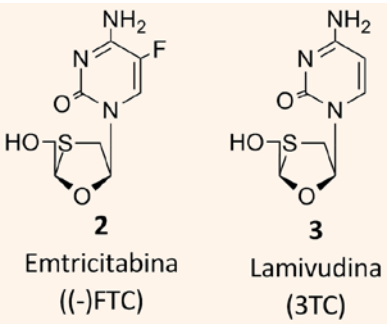


Figura 2. Emtricitabina e lamivudina utilizados na terapia anti-HIV

Uma parte substancial da literatura relativa à fluoração seletiva de substâncias orgânicas resultou durante os anos 80 e 90 em um aumento de interesse muito grande em substâncias orgânicas biologicamente ativas, e o reconhecimento do efeito profundo que a fluoração seletiva tem na atividade biológica. A maioria desses estudos foi focada na monofluoração.[13] Contudo, o grupamento *gem*-difluorometila, com o carbono do grupo CF_2 em ambos os níveis de hibridização sp^3 ou sp^2 é de singular importância e a introdução desta unidade em moléculas orgânicas vem aumentando muito nos últimos anos.

2. Importância e aplicações do grupo difluorometileno

Os grupos difluorometila e difluorometileno têm sido apontados como bioisósteros do grupo carbonila. A presença destes grupos pode tanto conferir como aumentar a atividade biológica a moléculas de produtos naturais.[14] Desta forma, diversos grupos de pesquisa têm se interessado pelas reações de fluoração de moléculas orgânicas.[15-17]

Existem vários exemplos da utilização bem sucedida dos grupamentos difluorometila ou difluorometileno e alguns mais significativos serão abordados a seguir.

A α-DL-difluorometil-ornitina (DFMO) (**4**) (Figura 3) é um exemplo bem sucedido da substituição do grupo metila pela difluorometila. A DFMO possui um amplo espectro de atividade biológica incluindo ação quimioterápica antineoplásica, contra a bactéria *Pneumocystis carini* (pneumonia) e parasitas como *Trypanossoma rhodesiense*[18] e *T. cruzi*[19] (causadores das doenças do sono e de Chagas, respectivamente). Nos últimos anos, tem-se relacionado a atividade antitumoral com a atividade antiprotozoária de algumas substâncias, provavelmente, devido a similaridades sob o aspecto metabólico.[20]

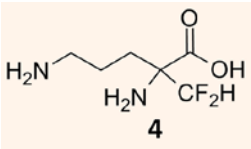


Figura 3. α-DL-difluorometil-ornitina

Um exemplo de inserção do grupo difluorometileno foi realizado por Fied e colaboradores no desenvolvimento de agonistas de tromboxana A_2 (**5**), sendo este grupo responsável pela determinação da conformação do anel e pela estabilidade do grupamento acetal vizinho (Figura 4).[21]

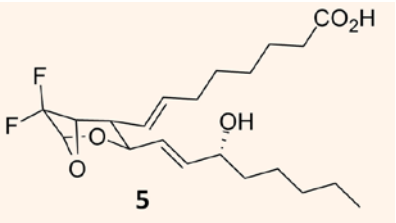


Figura 4. Agonista de tromboxana A_2 quimicamente estável

Outra importante aplicação da introdução do CF_2 é a sua valiosa atuação no bloqueio da oxidação metabólica. Esta abordagem tem fornecido substâncias estáveis e potentes, como o análogo da vitamina D_3 (**6**), no qual o C-24 é impedido de sofrer hidroxilação metabólica pela presença do substituinte difluorometileno, evitando assim a degradação da vitamina D_3 antes de ser absorvida pelo organismo (Figura 5).[22]

O grupo difluorometileno aumenta a atividade biológica de diversos produtos naturais empregados no combate a diferentes tipos de doenças, podendo-se citar os análogos do 1,3-*bis*-fosfoglicérico (**7** e **8**) (Figura 6).[23]

Ferreira e colaboradores em 2008 descreveram a síntese de novos derivados imidazólicos (**9**) e triazólicos (**10**) difluorados, que resultou em substâncias com atividade inibitória significativa da forma promastigota de *Leishmania amazonensis*. Foi demonstrado por estes autores que as substâncias imidazólicas e triazólicas contendo o grupo CF_2H são mais ativas que a pentamidina (**11**). Estes resultados confirmam a importância deste grupamento, tornando estas substâncias modelos estruturais para novos leishmanicidas (Figura 7).[24]

Um exemplo da influência do grupo difluorometileno na interação enzima-substrato e, consequentemente, na atividade biológica foi descrita por Silverman e Yuan.[25] Os autores relataram um aumento considerável da inibição da enzima GABA-aminotransferase quando se realiza a troca de dois átomos de cloro (**12**) por dois de flúor (**13**), indicando que o aumento de lipofilicidade do isóstero fluorado é importante para ligação da substância no sítio ativo da enzima (Figura 8).

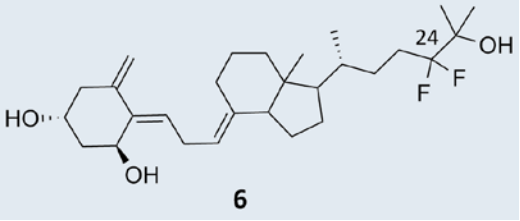


Figura 5. Análogo difluorometilado da vitamina D

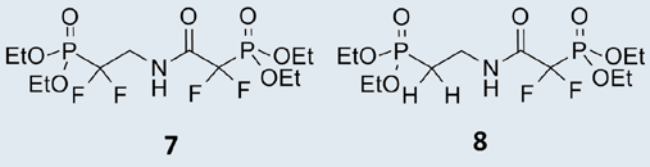


Figura 6. Análogos do ácido 1,3-*bis*(fosfoglicérico)

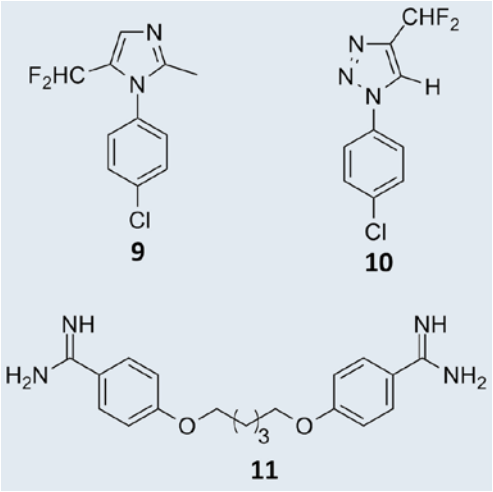


Figura 7. Derivados imidazólicos e triazólicos contendo o grupo difluorometila

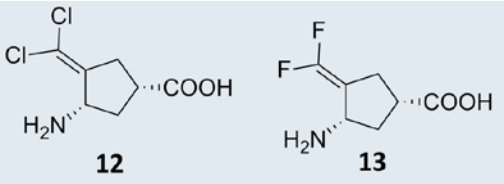


Figura 8. Inibidores de GABA-aminotransferases

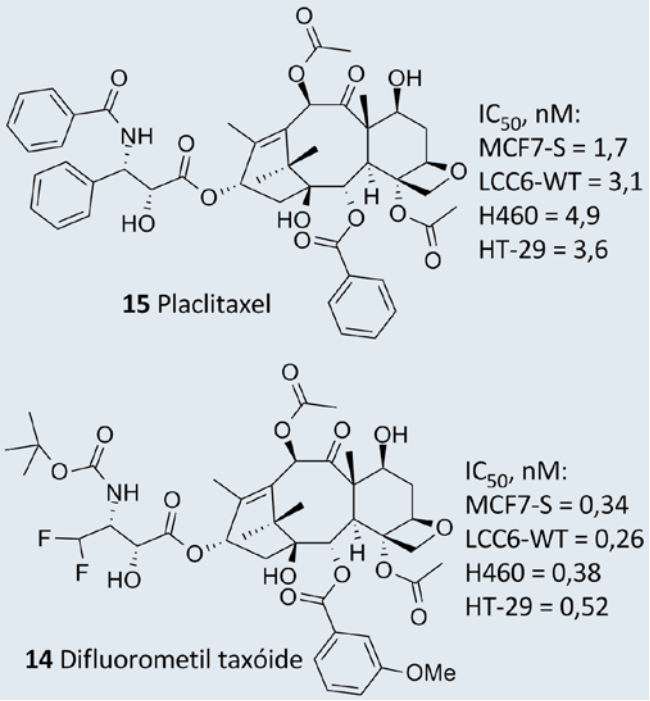


Figura 9. Estrutura do placlitaxel do difluorometil taxóide valores de IC_{50} para diferentes linhagens de células cancerígenas

Ojima e colaboradores[26] sintetizaram, em 2008, uma família de difluorometil-taxoides. Estes autores observaram que com a simples troca de um anel aromático pelo grupo difluorometila, as novas substâncias difluoradas (**14**) exibiram uma potência

vinte vezes maior que o fármaco paclitaxel (Taxol®) (**15**) contra linhagens de células cancerígenas de ovário (A121), de cólon (HT-29), de pulmão (A549) e de mama (MCF-7, LCC6-WT) (Figura 9).

Medebielle e colaboradores demonstraram em 2006[27] que a inserção de dois átomos de flúor (**16**) aumentou a lipofilicidade da molécula (**17**), e com isso aumentou a atividade frente à enzima transcriptase reversa do vírus HIV (Figura 10).

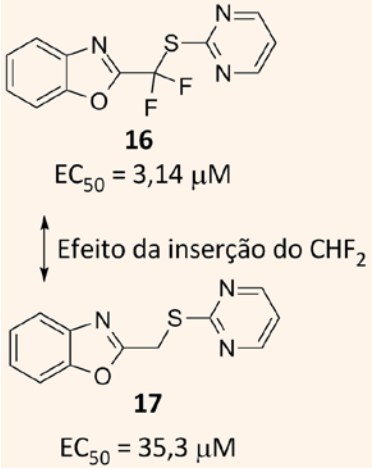


Figura 10. Benzoxazol contendo grupo difluorometileno e valores de EC_{50} frente ao vírus HIV

3. Métodos de preparação de substâncias contendo o grupamento difluorometileno

A preparação de moléculas substituídas com grupamento CF_2 pode ser realizada de duas formas. A primeira e mais utilizada envolve a *gem*-difluoração direta com reagentes de fluoração, e a segunda é realizada utilizando-se como material de partida substâncias que já contenham o grupo CF_2, num processo classificado como *gem*-difluoração indireta.

A difluoração direta pode ser dividida em:

- Fluoração nucleofílica:

Os reagentes nucleofílicos de flúor são amplamente utilizados para se produzir organofluorados. O mecanismo aceito para esta substituição envolve o ataque do fluoreto ao centro eletrofílico, onde está ligado um potencial grupo de saída, levando-se assim ao produto de substituição nucleofílica.

- Fluoração eletrofílica:

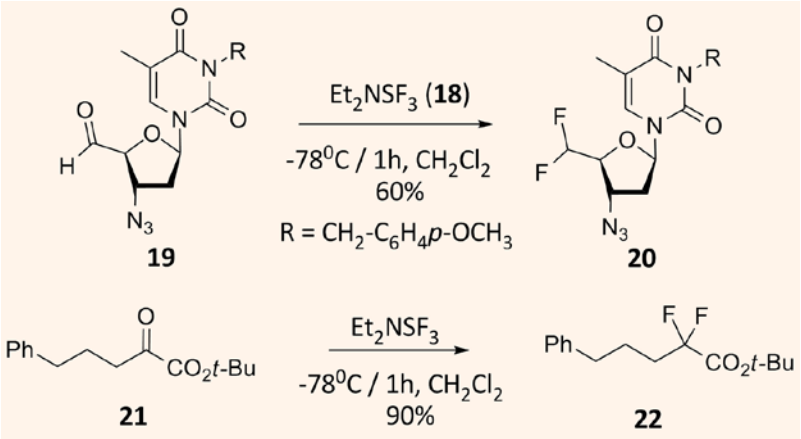
Durante alguns anos, estes reagentes foram menos comuns que os nucleofílicos, uma vez que o átomo de flúor aceita melhor uma carga negativa e nestes reagentes o flúor apresenta uma polarização. Pode-se observar na literatura, que apesar do grande número de pesquisas na área de fluoração eletrofílica, esta não é ainda predominante.

A seguir, serão mostrados alguns exemplos desses tipos de fluoração, destacando-se a grande variedade de substratos que podem ser aplicados para obtenção de substâncias difluoradas.

3.1. Exemplos de fluorações nucleofílicas

3.1.1. Fluoração de carbonilas aldeídicas e cetônicas

Uma das estratégias mais utilizadas para a obtenção de produtos difluorados, tem sido a transformação de aldeídos e cetonas com uma grande variedade de reagentes de fluoração. No entanto, o reagente mais utilizado é o dietilamino trifluoreto de enxofre (Et_2NSF_3) (**18**), comumente conhecido como DAST. Este reagente foi resultado de um trabalho pioneiro da indústria DuPont, realizado por Middleton *et al.*.[28] O DAST foi sintetizado pela substituição de um átomo de flúor do tetrafluoreto de enxofre (SF_4), um poderoso agente de fluoração, pela trietilamina. É mais fácil de manusear, tem maior seletividade e resulta em menor ocorrência de reações indesejáveis de eliminação e/ou rearranjo.

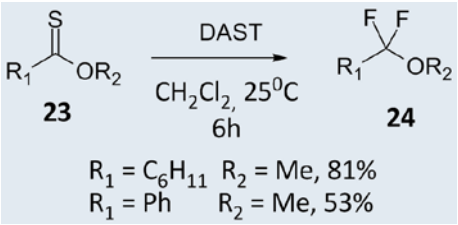


Esquema 1. Fluoração de carbonilas aldeídicas e cetônicas com DAST

O DAST é comercialmente disponível como um líquido que pode ser usado à temperatura ambiente, sendo instável acima de 70°C, podendo ser utilizado em equipamentos comuns de laboratório. As reações com DAST são realizadas em solventes apróticos ou de baixa nucleofilicidade. Os solventes mais empregados são: diclorometano, tetracloreto de carbono, clorofórmio, hexano, *iso*-octano, benzeno, tolueno, éter e diglima (Esquema 1).[29-30]

3.1.2. Fluoração de tioésteres

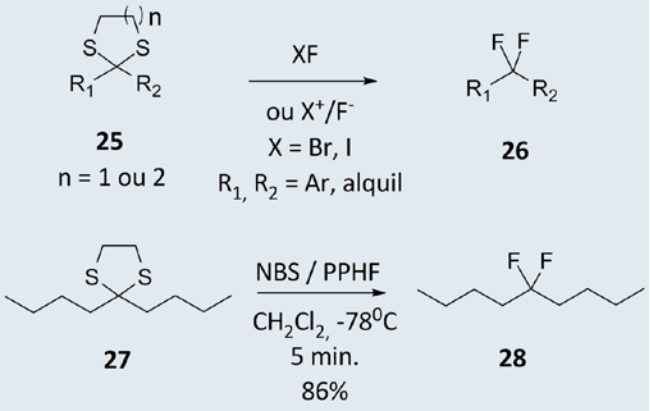
A obtenção de grupos difluorometilenos a partir de grupamentos ésteres utilizando-se o DAST como agente de fluoração, não é descrita na literatura. Isto se deve ao fato da baixa eletrofilicidade deste sistema carbonílico, que inibe a transferência nucleofílica do íon fluoreto. No entanto os tioésteres são mais eletrofílicos que os ésteres e podem sofrer fluorodessulfurização (substituição de um átomo de enxofre por dois de flúor) mais facilmente (Esquema 2).[31]



Esquema 2. Fluoração de tioésteres com DAST

3.1.3. Fluoração de tiocetais

Vários métodos são descritos para obtenção de substâncias difluorados a partir de tiocetais, sendo uma das mais utilizadas a geração *in situ* de BrF ou IF. No exemplo apresentado no esquema 3, a N-bromo-succinimida é usada como fonte de bromo e o PPHF (do inglês "piridinium polyhydrogen fluoride") como fonte de íon fluoreto.[32,33] O PPHF, também conhecido como reagente de Olah, é constituído de 70% de HF em 30% de piridina, e tem as seguintes vantagens: fácil manuseio, mais seletivo, reduz a acidez do meio reacional, aumenta a nucleofilicidade do íon fluoreto e diminui a probabilidade de rearranjos.

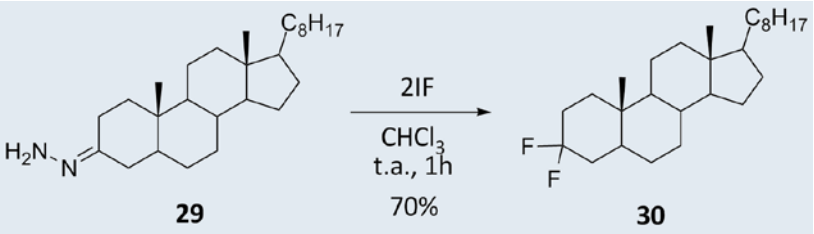


Esquema 3. Fluoração de tiocetais

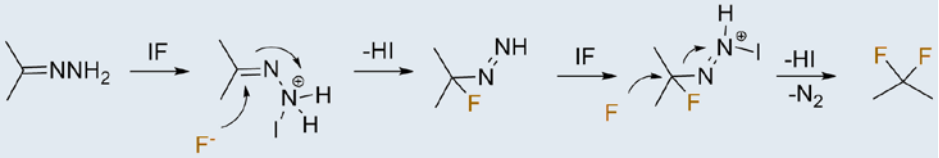
3.1.4. Fluoração de hidrazonas

As reações com IF em geral são utilizadas na halofluoração de alquenos, sendo o IF preparado *in situ* através da reação de F_2 com I_2 a -75°C em $CFCl_3$. Uma das vantagens deste reagente é o poder nucleofílico do íon fluoreto, que não é solvatado, pois o mesmo é gerado *in situ*. Este fato levou-o a ser utilizado em fluorações de hidrazonas (Esquema 4).[34]

O provável mecanismo dessa reação consiste no ataque eletrofílico do iodo ao nitrogênio terminal, para subsequente ataque nucleofílico do íon fluoreto (Esquema 5).



Esquema 4. Fluoração de hidrazonas

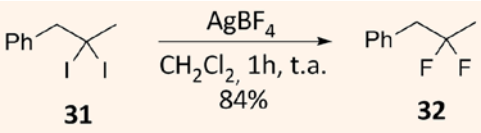


Esquema 5. Mecanismo proposto para fluoração de hidrazonas

3.1.5. Fluoração de gem-di-haletos

O fluoreto de prata é um bom agente de fluoração, devido a sua alta reatividade e baixa basicidade quando comparada com fluoretos de metais alcalinos como o fluoreto de potássio (KF). Esta última propriedade minimiza a eliminação sobre a substituição e, geralmente, fornece reações mais limpas que as reações que utilizam as tradicionais fontes de íon fluoreto. O principal uso deste reagente é em reações seletivas de troca de halogênios, conhecidas comumente como HALEX (do inglês "halogen exchange"). No entanto, sua desvantagem está no alto custo e na necessidade do uso de excesso do reagente, normalmente 2 equivalentes.

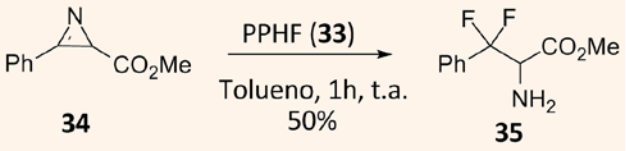
O fluoreto de prata (AgF), também tem sido usado em combinação com o trifluoreto de boro (BF_3) para formação de grupos difluorometilenos a partir de *gem*-iodetos (**31**) (Esquema 6).[35]



Esquema 6. Fluoração de *gem*-di-haletos

3.1.6. Fluoração de azirinas

Para obtenção de grupos difluorometilenos a partir da abertura de azirinas e aziridinas pode ser utilizado o reagente PPHF (**33**). O exemplo a seguir, mostra que a adição de fluoreto de hidrogênio a 1-azirinas (**34**) é uma rota útil para obtenção de β,β-difluoraminas (**35**), porém com baixos rendimentos (Esquema 7).[36]

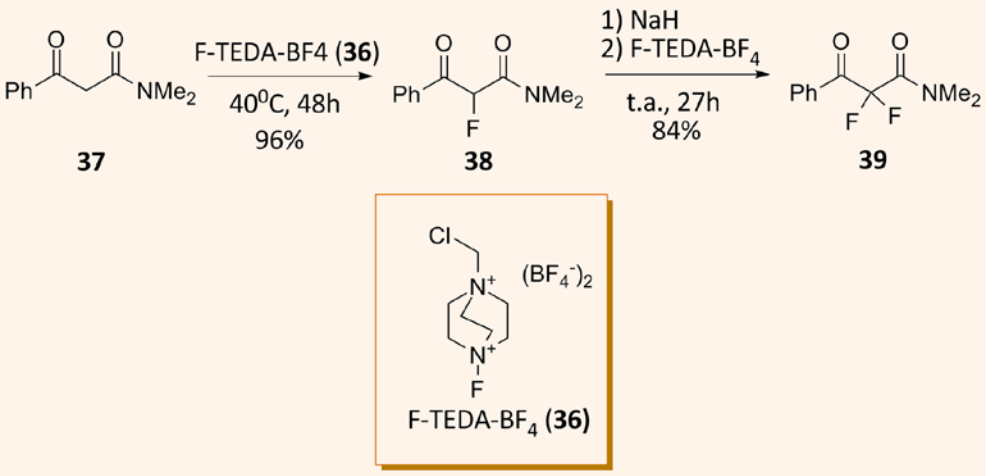


Esquema 7. Fluoração de azirinas

3.2. Exemplos de fluorações eletrofílicas

3.2.1. Fluoração de enolatos

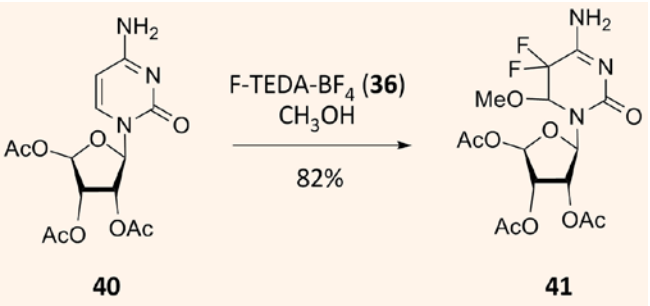
O reagente conhecido como Selectfluor (F-TEDA-BF_4, **36**) tem sido muito utilizado nas reações de *gem*-difluoração de substâncias contendo grupos metilênicos ativados. Banks e Lawrence relataram a difluoração em β-cetoestéres com o F-TEDA-BF_4, em excelentes rendimentos. Observa-se a necessidade da formação de um enolato de sódio do intermediário monofluorado para a ocorrência da segunda fluoração (Esquema 8).[37]



Esquema 8. Difluoração de grupo metileno ativado

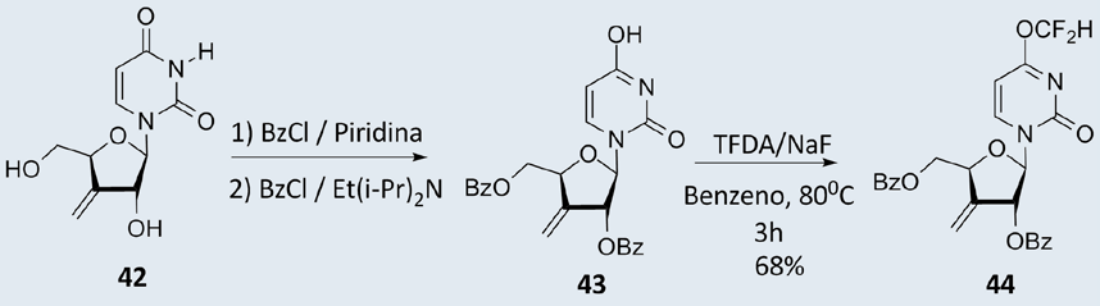
3.2.2. Fluoração de alcenos

O reagente F-TEDA-BF_4 (36) é descrito na literatura para difluorações eletrofílicas em bons rendimentos. O esquema 9 mostra a utilização deste reagente na formação de nucleosídeos difluorados em bom rendimento.[38]



Esquema 9. Difluoração de eletrofílica com SelectFluor

A difluoração indireta pode ser realizada através da utilização de sintons difluorometilênicos nucleofílicos ou eletrofílicos. A metodologia mais empregada neste tipo de fluoração é através da adição de difluorocarbenos a ligações duplas como demonstrado por Rapp e colaboradores[39] na síntese de nucleosídeos 4-*O*-difluorometilados através da inserção do difluorocarbeno, formado a partir do reagente trimetilsilil fluorossulfonildifluoroacetato (TFDA), no grupamento hidroxila presente no anel uracila enolizado (Esquema 10).



Esquema 10. Difluoração indireta com TFDA

4. Comentários Finais

Ao longo dos últimos anos a química de compostos fluorados vem contribuindo para a obtenção de novas substâncias bioativas ou na melhoria da atividade farmacológica de muitas outras. Neste artigo foi demonstrada a importância do grupo difluorometila principalmente na química medicinal e alguns dos principais métodos de obtenção de substâncias mono e difluoradas.

Agradecimentos

Gostaria de aproveitar a oportunidade para agradecer a Dra Núbia Boechat pela orientação durante a Iniciação Científica e no mestrado, que foi de grande importância para o início de minha carreira científica. Ao professor Dr. Warner Bruce Kover pela orientação durante o mestrado. Agradecer aos professores Dr. Vitor Francisco Ferreira (UFF) e Dr. Carlos Roland Kaiser (UFRJ) pela orientação durante o doutorado. E aos órgãos de fomento, CNPq, CAPES e FAPERJ pelas bolsas concedidas.

Referências Bibliográficas

[1] Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem*. **2006**, *127*, 1013. [CrossRef]

[2] Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C.; *Organofluorine Chemistry: Principles and Applications,* 1th ed., Plenum: New York, 1994.

[3] Bigelow, L. A. *Chem. Rev.* **1947**, *40*, 51. [CrossRef]

[4] Jaccaud, M.; Faron, R.; Devilliers, D.; Romano, R.; *"Fluorine" in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH: Weinheim, 2005.

[5] Kirsch, P.; *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications,* 1th ed., Wiley-VCH: Weinheim, 2004.

[6] Miethchen, R. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 895. [CrossRef]

[7] Liebman, J. F.; Greenberg, A.; Dolbier, W. R.; *Fluorine-Containing Molecules: structure, reactivity, synthesis and applications*, 1th ed., VHC: New York, 1988.

[8] Resnati, G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9385. [CrossRef]

[9] Ramachandran, P. V.; Teodorovic, A. V.; Brown, H. C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1725. [CrossRef]

[10] Bott, G.; Field, L. D.; Sternhell, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5618. [CrossRef]

[11] Heidelberger, C.; Chaudhuri, N. K.; Danneberg, P.; Mooren, D.; Greisbach, L.; Duschinsky, R.; Scnnitzer, R. J.; Pleaven, E.; Scheiner, J. *Nature* **1957**, *179*, 663. [CrossRef] [PubMed]

[12] Balzarini, J. *Pharm. Ther.* **2000**, *87*, 175. [CrossRef]

[13] Filler, R.; Kobayashi, Y.; Yagupolskii, L. M.; *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications,* Elsevier Science Publishers: Amsterdam, 1993.

[14] Murata, K.; Kaneko, S.; Kitazume, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2685. [CrossRef]

[15] Bildstein, S.; Ducep, J.; Jacobi, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8759. [CrossRef]

[16] Kitazume, T.; Shibano, H. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *82*, 185. [CrossRef]

[17] Burkerholder, C.; Dolbier Jr, W. R.; Médebielle, M.; Ait-Mohand, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3077. [CrossRef]

[18] Bouteille, B.; Marie-Daragon, A.; Chauvière, G.; Albuquerque, C.; Enanga, B.; Dardé, M.; Vallat, J.; Périe, J.; Dumas, M. *Acta Tropica* **1995**, *60*, 73. [CrossRef] [PubMed]

[19] Osipov, S. N.; Golubev, A. S.; Sewald, N.; Burger, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5965. [CrossRef]

[20] Werbovetz, K. A.; Bhattacharjee, A. K.; Brendle, J. J.; Scovill, J. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1741. [CrossRef]

[21] Witkowski, S.; Rao, Y. K.; Premchandran, R. H.; Halushka, P. V.; Fried, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8464. [CrossRef]

[22] Burke, T. R.; Smyth, M. S.; Otaka, A.; Nomizu, M.; Roller, P. P.; Wolf, G.; Caser, R.; Shoelson, S. E. *Biochemistry* **1994**, *33*, 6490. [CrossRef] [PubMed]

[23] Chambers, R. D.; Jaouhari, R.; O'hagan, D. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5101. [CrossRef]

[24] Ferreira, S. B.; Costa, M. S.; Boechat, N.; Bezerra, R. J. S.; Genestra, M. S. ; Canto-Cavalheiro, M. M.; Kover, W. B.; Ferreira, V. F. *Eur. J. Med. Chem*. **2007**, *42*, 1388. [CrossRef] [PubMed]

[25] Yuan, H.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2007**, *17*, 1651. [CrossRef] [PubMed]

[26] Kuznetsova, L. V.; Pepe, A.; Ungureanu, I. M.; Pera, P.; Bernacki, R. J.; Ojima, I. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 817. [CrossRef]

[27] Medebielle, M.; Ait-Mohand, S.; Burkhloder, C.; Dolbier, W. R.; Laumond, G.; Aubertin, A. M. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 535. [CrossRef]

[28] Middleton, W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574. [CrossRef]

[29] Ferreira, S. F. *Synlett* **2007**, 7, 1130. [CrossRef]

[30] Hertel, L. W.; Kroin, J. S.; Misner, J. W.; Tustin, J. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *53*, 2406. [CrossRef]

[31] Bunnelle, W.; Mckinnis, R.; Narayanan, B. A. *J. Org. Chem.* **1989**, *55*, 768. [CrossRef]

[32] Kiryanov, A. A.; Seed, A. J.; Sampson, P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5757. [CrossRef]

[33] Sondej, S. C.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3508. [CrossRef]

[34] Rozen, S.; Zamir, D. *J. Org. Chem*. **1991**, *56*, 4695. [CrossRef]

[35] Praly, J. P.; Descotes, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1405. [CrossRef]

[36] Wade, T.; Khéribet, R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5333. [CrossRef]

[37] Banks, R. E.; Lawrence, N. J.; Popplewell, A. L. *J. Chem. Soc., Chem.* Commun. **1994**, 343. [CrossRef]

[38] Lal, G. S.; Pastore, W.; Pesaresi, R. *J. Org.* Chem. **1995**, *60*, 7340. [CrossRef]

[39] Rapp, M.; Cai, X.; Xu, W.; Dolbier Jr., W. R.; Wnuka, S. F. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 321. [CrossRef]