

SOLVATOS DE ALCOHOL SÓLIDO DE FLUORUROS DE TETRAALQUILAMONIO Y MÉTODOS DE PRODUCCIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente tecnología se refiere generalmente a solvatos de alcohol sólidos de fluoruros de tetraalquilamonio, así como a métodos útiles para sintetizar dichos solvatos de alcohol sólidos, incluidos los solvatos de alcohol sólidos cristalinos que son estables a temperatura ambiente (es decir, alrededor de 23 °C).

RESUMEN DE LA INVENCION

[0002] En un aspecto, la presente tecnología proporciona un solvato de alcohol sólido de un fluoruro de tetra(alquil C₁-C₆)amonio y un alcohol C_x, donde x es 3, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. En cualquier realización de la presente, el fluoruro de tetra(alquil C₁-C₆)amonio puede ser un fluoruro de tetrabutilamonio. En cualquier realización de la presente, el solvato de alcohol sólido puede ser fluoruro de tetra-*n*-butilamonio tetra(alcohol *terc*-amílico). En cualquier realización de la presente, el solvato de alcohol sólido puede estar en forma cristalina. La presente tecnología también proporciona, en un aspecto, un hidrato de un solvato de alcohol sólido de un fluoruro de tetra(alquil C₁-C₆)amonio y un alcohol C_x, donde x es 3, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

[0003] En un aspecto, la presente tecnología proporciona un método que incluye combinar un fluoruro de amonio o un hidrato del mismo con un disolvente que comprende un alcohol para formar una mezcla; y aislar un solvato de alcohol sólido de la mezcla.

[0004] En otro aspecto, la presente tecnología proporciona un proceso que incluye combinar un hidrato de fluoruro de amonio con un disolvente que contiene un alcohol para formar una mezcla; y destilar la mezcla para obtener una segunda mezcla sustancialmente libre de agua.

[0005] Cabe señalar que todas las combinaciones de los conceptos anteriores y otros conceptos adicionales que se analizan con mayor detalle a continuación (siempre que dichos conceptos no sean mutuamente incompatibles) se consideran parte del objeto del presente

documento. En particular, todas las combinaciones de la materia reivindicada que aparecen al final de esta divulgación se consideran parte del objeto de la misma.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0006] La FIG. 1 proporciona una imagen del fluoruro de tetra-*n*-butilamonio tetra(alcohol *terc*-amílico) sólido a aproximadamente 23 °C mediante un microscopio Leica DVM6A (Objetivo: FOV 12.55; Distancia de trabajo: 33 mm; Magnificación máxima: 675:1; Tiempo de exposición: 30 ms; Resolución: 2MP (1600x1200); Zoom: 6.87x; Apertura numérica: 0.125; Intensidad de luz TL: 90; Intensidad RL: 30; Intensidad SLI: -10; Intensidad de luz CXI: 80; Intensidad de luz BLI: 90; Saturación de color: 24.31373; Movimiento: Z luego Lambda; Filtros: Ninguno).

[0007] La FIG. 2 proporciona una imagen tomada del fluoruro de tetra-*n*-butilamonio tetra(alcohol *terc*-amílico) sólido en aceite mineral a aproximadamente 23 °C mediante un microscopio Leica DVM6A (Objetivo: FOV 12.55; Distancia de trabajo: 33 mm; Magnificación máxima: 675:1; Tiempo de exposición: 30 ms; Resolución: 2MP (1600x1200); Zoom: 1.8x; Apertura numérica: 0.032; Intensidad de luz TL: 60; Intensidad RL: 30; Intensidad SLI: -10; Intensidad de luz CXI: 40; Intensidad de luz BLI: 60; Saturación de color: 24.31373; Movimiento: Z luego Lambda; Filtros: Ninguno).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0008] A continuación se describen diversas realizaciones. Cabe señalar que estas realizaciones específicas no pretenden ser una descripción exhaustiva ni limitar los aspectos más generales que se abordan en este documento. Un aspecto descrito en relación con una realización particular no se limita necesariamente a dicha realización y puede aplicarse a cualquier otra.

[0009] Tal como se utilizan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, los artículos singulares como «un», «una», «el», «la» y otros referentes similares en el contexto de la descripción de los elementos (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se interpretarán para abarcar tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que el contexto lo contradiga claramente.

La mención de rangos de valores en el presente documento tiene como único propósito servir como método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentre dentro del rango, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpora a la especificación como si se mencionara individualmente en el presente documento. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquier ejemplo o lenguaje ejemplar (por ejemplo, «tales como») proporcionado en el presente documento tiene como único propósito ilustrar mejor las realizaciones y no supone una limitación del alcance de las reivindicaciones, a menos que se indique lo contrario. Ningún lenguaje en la especificación debe interpretarse como una indicación de que algún elemento no reivindicado sea esencial.

[0010] En el presente documento, el término «aproximadamente» será comprendido por personas de habilidad ordinaria en la técnica y variará en cierta medida según el contexto en que se utilice. Si existen usos del término que no resulten claros para personas de habilidad ordinaria en la técnica, dado el contexto en que se utilice, «aproximadamente» significará hasta más o menos el 10 % del término en cuestión; por ejemplo, «aproximadamente 10 % en peso» se entendería como «entre el 9 % y el 11 % en peso». Debe entenderse que cuando «aproximadamente» precede a un término, este se interpretará como una indicación tanto del término en sí como del término sin la modificación de «aproximadamente»; por ejemplo, «aproximadamente 10 % en peso» indica tanto «entre el 9 % y el 11 % en peso» como «10 % en peso».

[0011] La frase “y/o” tal como se utiliza en la presente divulgación se entenderá como cualquiera de los miembros mencionados individualmente o una combinación de dos o más de ellos; por ejemplo, “A, B y/o C” significaría “A o B o C; A y B; A y C; B y C; o la combinación de A, B y C”.

[0012] En general, la referencia a un elemento determinado, como el hidrógeno o H, incluye todos sus isótopos. Por ejemplo, si un grupo R se define para incluir el hidrógeno o H, también incluye el deuterio y el tritio. Por lo tanto, los compuestos que contienen radioisótopos como el tritio, el C¹⁴, P³² y el S³⁵ se encuentran dentro del alcance de la

presente tecnología. Los procedimientos para insertar dichas etiquetas en los compuestos de la presente tecnología serán fácilmente comprensibles para los expertos en la materia, según la información aquí descrita.

[0013] En general, “sustituido” se refiere a un grupo orgánico como se define a continuación (p. ej., un grupo alquilo) en el que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno contenido en él son reemplazados por un enlace a átomos que no son de hidrógeno o de carbono. Los grupos sustituidos también incluyen grupos en los que uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno son reemplazados por uno o más enlaces, incluidos enlaces dobles o triples, a un heteroátomo. Por lo tanto, un grupo sustituido está sustituido con uno o más sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario. En algunas realizaciones, un grupo sustituido está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes. Ejemplos de grupos sustituyentes incluyen: halógenos (es decir, F, Cl, Br e I); hidroxilos; grupos alcoxi, alquenoxi, ariloxi, aralquiloxi, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterocicliloxi y heterociclilalcoxi; carbonilos (oxo); carboxilatos; ésteres; uretanos; oximas; hidroxilaminas; alcoxiaminas; aralcoxiaminas; tioles; sulfuros; sulfóxidos; sulfonas; sulfonilos; pentafluorosulfanilo (es decir, SF₅), sulfonamidas; aminas; N-óxidos; hidrazinas; hidrazidas; hidrazonas; azidas; amidas; ureas; amidinas; guanidinas; enaminas; imidas; isocianatos; isotiocianatos; cianatos; tiocianatos; iminas; grupos nitro; y nitrilos (es decir, CN).

[0014] Los grupos de anillos sustituidos, como los grupos cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo sustituidos, también incluyen anillos y sistemas de anillos en los que un enlace a un átomo de hidrógeno se reemplaza por un enlace a un átomo de carbono. Por lo tanto, los grupos cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo sustituidos también pueden estar sustituidos con grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos o no sustituidos, según se define a continuación.

[0015] Los grupos alquilo incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada con de 1 a 12 átomos de carbono, y típicamente de 1 a 10 carbonos o, en algunas realizaciones, de 1 a 8, de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser sustituidos o no sustituidos. Ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal incluyen grupos como metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen, pero no se limitan a, grupos isopropilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-

butilo, neopentilo, isopentilo y 2,2-dimetilpropilo. Los grupos alquilo sustituidos representativos pueden sustituirse una o más veces con sustituyentes como los enumerados anteriormente, e incluyen, entre otros, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), hidroxialquilo, tioalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxialquilo, carboxialquilo y similares.

[0016] Los grupos arilo son hidrocarburos aromáticos cíclicos que no contienen heteroátomos. Los grupos arilo aquí mencionados incluyen sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos. Los grupos arilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Así, los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, grupos fenilo, azuleno, heptaleno, bifenilo, fluoreno, fenantreno, antraceno, indenilo, indanilo, pentaleno y naftilo. En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen de 6 a 14 carbonos, y en otras de 6 a 12 o incluso de 6 a 10 átomos de carbono en las porciones de anillo de los grupos. En algunas realizaciones, los grupos arilo son fenilo o naftilo. La frase "grupos arilo" incluye grupos que contienen anillos fusionados, como sistemas de anillos aromáticos-alifáticos fusionados (p. ej., indanilo, tetrahidronaftilo, etc.). Los grupos arilo sustituidos representativos pueden ser monosustituidos (p. ej., tolilo) o estar sustituidos más de una vez. Por ejemplo, los grupos arilo monosustituidos incluyen, entre otros, los grupos fenilo o naftilo sustituidos en las posiciones 2, 3, 4, 5 o 6, que pueden estar sustituidos con sustituyentes como los mencionados anteriormente.

[0017] Los grupos heterocíclicos incluyen compuestos de anillo aromáticos (también denominados heteroarilos) y no aromáticos que contienen 3 o más miembros de anillo, de los cuales uno o más son heteroátomos como, pero no limitados a, N, O y S. Los grupos heterocíclicos pueden ser sustituidos o no sustituidos. En algunas realizaciones, el grupo heterocíclico contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos. En algunas realizaciones, los grupos heterocíclicos incluyen anillos mono-, bi- y tricíclicos con 3 a 16 miembros de anillo, mientras que otros grupos de este tipo tienen de 3 a 6, de 3 a 10, de 3 a 12 o de 3 a 14 miembros de anillo. Los grupos heterocíclicos abarcan sistemas de anillos aromáticos, parcialmente insaturados y saturados, como, por ejemplo, los grupos imidazolilo, imidazolinilo e imidazolidinilo. La expresión «grupo heterocíclico» incluye especies de anillos fusionados, entre las que se encuentran aquellas que comprenden grupos aromáticos y

no aromáticos fusionados, como por ejemplo, el benzotriazolilo, el 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo y el benzo[1,3]dioxolilo. La expresión también incluye sistemas de anillos policíclicos con puente que contienen un heteroátomo, como, entre otros, el quinuclidilo. Asimismo, la expresión incluye grupos heterocíclicos que tienen otros grupos, como grupos alquilo, oxo o halógeno, unidos a uno de los miembros del anillo, denominados «grupos heterocíclicos sustituidos». Los grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofurano, dioxolilo, furano, tiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, oxatiano, dioxilo, ditianilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, dihidropiridilo, dihidroditiinilo, dihidroditionilo, homopiperazinilo, quinuclidilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, azaindolilo (pirrolopiridilo), indazolilo, indolizinilo, benzotriazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo, benzoditiinilo, benzoxatiinilo, benzotiazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo (azabenzimidazolilo), triazolopiridilo, isoxazolopiridilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolizinilo, grupos quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tianaftilo, dihidrobenzotiazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobenzimidazolilo, tetrahidrobenzotriazolilo, tetrahidropirrolopiridilo, tetrahidropirazolopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, tetrahidrotriazolopiridilo y tetrahidroquinolinilo. Los grupos heterocíclicos sustituidos representativos pueden ser monosustituidos o sustituidos más de una vez, como, pero no limitados a, los grupos piridilo o morfolinilo, que son sustituidos en las posiciones 2, 3, 4, 5 o 6, o disustituidos con varios sustituyentes como los enumerados anteriormente.

[0018] Los grupos heteroarílicos son compuestos de anillo aromático que contienen 5 o más miembros del anillo, de los cuales uno o más son heteroátomos como, pero no limitados a, N, O y S. Los grupos heteroarílicos pueden ser sustituidos o no sustituidos. Los grupos heteroarílicos incluyen, pero no se limitan a, grupos como pirrolilo, pirazolilo,

triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, indolilo, azaindolilo (pirrolopiridinilo), indazolilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo (azabencimidazolilo), pirazolopiridinilo, triazolopiridinilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tianaftilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, Los grupos heteroarílicos incluyen compuestos de anillos fusionados en los que todos los anillos son aromáticos, como los grupos indolilo, y compuestos de anillos fusionados en los que solo uno de los anillos es aromático, como los grupos 2,3-dihidroindolilo. Los grupos heteroarílicos sustituidos representativos pueden estar sustituidos una o más veces con diversos sustituyentes, como los mencionados anteriormente.

[0019] El término “halógeno” o “halo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al bromo, cloro, flúor o yodo. En algunas realizaciones, el halógeno es flúor. En otras realizaciones, el halógeno es cloro o bromo.

[0020] Como comprenderá un experto en la materia, para todos los fines, especialmente en lo que respecta a la descripción escrita, todos los rangos aquí descritos abarcan también todos los subrangos posibles y sus combinaciones. Cualquier rango enumerado puede reconocerse fácilmente como suficientemente descriptivo y permite su subdivisión en al menos mitades, tercios, cuartos, quintos, décimos, etc., iguales. A modo de ejemplo no limitativo, cada rango aquí descrito puede subdividirse fácilmente en un tercio inferior, un tercio medio y un tercio superior, etc. Como también comprenderá un experto en la materia, expresiones como «hasta», «al menos», «mayor que», «menor que», etc., incluyen el número indicado y se refieren a rangos que posteriormente pueden subdividirse en subrangos, como se ha explicado anteriormente. Finalmente, como comprenderá un experto en la materia, un rango incluye a cada elemento individual. Así, por ejemplo, un grupo con 1 a 3 átomos se refiere a grupos con 1, 2 o 3 átomos. De manera similar, un grupo que tiene de 1 a 5 átomos se refiere a grupos que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 átomos, y así sucesivamente.

[0021] Como lo entiende un experto en la materia, el “peso molecular” (también conocido como “masa molar relativa”) es una magnitud adimensional, pero se convierte en masa molar multiplicándola por 1 gramo/mol o por 1 Da; por ejemplo, un compuesto con un

peso molecular promedio ponderado de 5000 tiene una masa molar promedio ponderada de 5000 g/mol y una masa molar promedio ponderada de 5000 Da.

[0022] En el presente documento, el término "sustancialmente libre de agua" se refiere a un producto o composición que contiene menos del 1 % en peso de agua.

La Presente Tecnología

[0023] El fluoruro de tetrametilamonio ((CH₃)₄NF; "TMAF") y el fluoruro de tetra-*n*-butilamonio ((CH₃CH₂CH₂CH₂)₄NF; "TBAF"; "*n*-Bu₄NF") se utilizan comúnmente como fuentes de iones fluoruro en disolventes orgánicos para la síntesis de compuestos orgánicos. Por ejemplo, el TBAF y el TMAF pueden utilizarse para eliminar grupos protectores de sililo y/o como base suave.

[0024] Se han descrito diferentes métodos para sintetizar TBAF y TMAF. Por ejemplo, el TBAF se puede preparar poniendo en contacto ácido fluorhídrico con una resina de intercambio iónico y, posteriormente, bromuro de tetra-*n*-butilamonio. De manera similar, el TMAF se puede preparar neutralizando hidróxido de tetrametilamonio con ácido fluorhídrico. Sin embargo, muchos de estos métodos de síntesis generan trazas de agua difíciles de eliminar, así como impurezas como HF₂⁻.

[0025] El TBAF y el TMAF anhidros son de interés porque el ion fluoruro es un aceptor de enlaces de hidrógeno más fuerte (es decir, una base de Brønsted-Lowry más fuerte) cuando no está asociado con moléculas de agua. Si bien se han establecido algunos métodos para sintetizar TBAF y TMAF anhidros, estos compuestos no solo son propensos a la degradación, sino que deben almacenarse en condiciones anhidras.

[0026] La presente tecnología aborda las deficiencias antes mencionadas y, además, ofrece ventajas adicionales. Así, en cierto modo, la presente tecnología proporciona un solvato de alcohol sólido de un fluoruro de tetra(alquil C₁-C₆)amonio y un alcohol C_x, donde *x* es 3, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. Una persona experta en la materia comprenderá fácilmente que un solvato de alcohol también puede denominarse «alcoholato». El alcohol C_x del solvato de alcohol sólido puede ser *n*-propanol, *iso*-propanol, *n*-pentanol, *iso*-pentanol, alcohol *terc*-amílico ((CH₃)₂C(OH)CH₂CH₃; 2-metilbutan-2-ol), neopentanol, *n*-hexanol, un hexanol

ramificado, *n*-heptanol, un heptanol ramificado, *n*-octanol, un octanol ramificado, *n*-nonanol, un nonanol ramificado, *n*-decanol, un decanol ramificado o una combinación de dos o más de ellos. El grupo alquilo C₁-C₆ del fluoruro de tetra(alquil C₁-C₆)amonio puede, en cualquier realización aquí descrita, ser, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, *terc*-amilo o neopentilo.

[0027] En cualquier realización aquí descrita, el fluoruro de tetra(C₁-C₆ alquil)amonio puede incluir fluoruro de tetrametilamonio, fluoruro de tetraetilamonio, fluoruro de tetrapropilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de tetrapentilamonio o una combinación de dos o más de los mismos. El fluoruro de amonio o su hidrato puede, en cualquier realización aquí descrita, incluir fluoruro de tetrametilamonio, fluoruro de tetraetilamonio, fluoruro de tetra-*n*-propilamonio, fluoruro de tetra-*iso*-propilamonio, fluoruro de tetra-*n*-butilamonio, fluoruro de tetra-*iso*-butilamonio, fluoruro de tetra-*terc*-butilamonio, fluoruro de tetra-*n*-pentilamonio, fluoruro de tetra-*iso*-pentilamonio, fluoruro de tetra-*terc*-amilamonio, fluoruro de tetraneopentiamonio o una combinación de dos o más de los mismos.

[0028] Por lo tanto, en cualquier realización aquí descrita, puede ser que el fluoruro de tetra(alquil C₁-C₆)amonio sea fluoruro de tetra-*n*-butilamonio. Por ejemplo, puede ser que el solvato de alcohol sólido sea fluoruro de tetra-*n*-butilamonio tetra(alcohol *terc*-amílico), también denominado "fluoruro de tetra-*n*-butilamonio tetrakis(alcoholato *terc*-amílico)". En cualquier realización descrita aquí, el solvato de alcohol sólido puede estar sustancialmente libre de agua y puede contener menos del 0,5 % en peso de agua, menos del 0,2 % en peso de agua, menos del 0,18 % en peso de agua, menos del 0,16 % en peso de agua, menos del 0,14 % en peso de agua, menos del 0,12 % en peso de agua, menos del 0,10 % en peso de agua, menos del 0,08 % en peso de agua, menos del 0,06 % en peso de agua, menos del 0,04 % en peso de agua, menos del 0,02 % en peso de agua, menos del 0,01 % en peso de agua o menos del 0,001 % en peso de agua. En cualquier realización descrita aquí, el solvato de alcohol sólido puede ser anhidro. Además, el solvato de alcohol sólido puede, en cualquiera de las modalidades aquí descritas, estar en forma cristalina (por ejemplo, fluoruro de tetra-*n*-butilamonio tetra(alcohol *terc*-amílico) cristalino).

[0029] En otro aspecto, la presente tecnología proporciona un método que incluye combinar un fluoruro de amonio o un hidrato del mismo con un disolvente (el disolvente incluye un alcohol) para formar una mezcla; y aislar un solvato de alcohol sólido de la mezcla. El fluoruro de amonio o su hidrato puede incluir fluoruro de tetra(alquil C₁-C₆)amonio y/o un hidrato de fluoruro de tetra(alquil C₁-C₆)amonio.

[0030] El fluoruro de amonio o su hidrato puede, en cualquier realización del método aquí descrito, incluir fluoruro de tetrametilamonio, un hidrato de fluoruro de tetrametilamonio, fluoruro de tetraetilamonio, un hidrato de fluoruro de tetraetilamonio, fluoruro de tetrapropilamonio, un hidrato de tetrapropilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio, un hidrato de fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de tetrapentilamonio, un hidrato de fluoruro de tetrapentilamonio, o una combinación de dos o más de los mismos. El fluoruro de amonio o su hidrato puede, en cualquier realización aquí descrita, incluir fluoruro de tetrametilamonio, un hidrato de fluoruro de tetrametilamonio, fluoruro de tetraetilamonio, un hidrato de fluoruro de tetraetilamonio, fluoruro de tetra-*n*-propilamonio, un hidrato de tetra-*n*-propilamonio, fluoruro de tetra-*iso*-propilamonio, un hidrato de fluoruro de tetra-*iso*-propilamonio, fluoruro de tetra-*n*-butilamonio, un hidrato de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio, fluoruro de tetra-*iso*-butilamonio, un hidrato de fluoruro de tetra-*iso*-butilamonio, fluoruro de tetra-*terc*-butilamonio, un hidrato de fluoruro de tetra-*terc*-butilamonio, fluoruro de tetra-*n*-pentilamonio, un hidrato de fluoruro de tetra-*n*-pentilamonio, fluoruro de tetra-*iso*-pentilamonio, un hidrato de fluoruro de tetra-*iso*-pentilamonio, fluoruro de tetra-*terc*-amilamonio, un hidrato de fluoruro de tetra-*terc*-amilamonio, fluoruro de tetraneopentiamonio, un hidrato de fluoruro de tetraneopentiamonio, o una combinación de dos o más de los mismos.

[0031] El alcohol, en cualquier realización del método aquí descrito, puede incluir metanol, etanol, *n*-propanol, *iso*-propanol, *n*-butanol, *iso*-butanol, *terc*-butanol, *n*-pentanol, *iso*-pentanol, alcohol *terc*-amílico ((CH₃)₂C(OH)CH₂CH₃; 2-metilbutan-2-ol), neopentanol, *n*-hexanol, un hexanol ramificado, *n*-heptanol, un heptanol ramificado, *n*-octanol, un octanol ramificado, *n*-nonanol, un nonanol ramificado, *n*-decanol, un decanol ramificado, o una combinación de dos o más de los mismos. En cualquier realización del método aquí descrito, el solvato de alcohol sólido puede ser fluoruro de tetra-*n*-butilamonio tetra(alcohol *terc*-

amílico), fluoruro de tetra-*n*-butilamonio tetra(alcohol *terc*-butílico) o fluoruro de tetrametilamonio alcohol *terc*-amílico.

[0032] En cualquier realización descrita aquí, el método puede incluir calentar la mezcla para obtener una mezcla caliente y aislar el solvato de alcohol sólido de la mezcla caliente. El calentamiento de la mezcla, según cualquier realización descrita aquí, puede incluir calentar durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 10 horas. Por lo tanto, en cualquier realización descrita aquí, calentar la mezcla puede incluir calentar durante aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, o cualquier rango que incluya y/o esté entre dos cualesquiera de estos valores (por ejemplo, calentar durante aproximadamente 3 horas a aproximadamente 9 horas; calentar desde aproximadamente 5 horas hasta aproximadamente 7 horas). En cualquier realización aquí descrita, calentar la mezcla puede incluir calentar para mantener la temperatura del disolvente antes de combinar el fluoruro de amonio o su hidrato y/o calentar a temperaturas superiores a unos 23 °C, como de unos 50 °C a unos 100 °C; por lo tanto, en cualquier realización aquí descrita, calentar la mezcla puede incluir calentar a una temperatura de unos 50 °C, unos 55 °C, unos 60 °C, unos 65 °C, unos 70 °C, unos 75 °C, unos 80 °C, unos 85 °C, unos 90 °C, unos 95 °C, unos 100 °C, o cualquier rango que incluya y/o esté entre dos cualesquiera de estos valores. Por ejemplo, la mezcla se puede calentar a una temperatura de entre 70 °C y 90 °C, o entre 80 °C y 85 °C.

[0033] La mezcla puede, en cualquier realización divulgada en el presente documento, incluir 1 equivalente molar del fluoruro de amonio o su hidrato (para un hidrato de fluoruro de amonio, el equivalente molar se basa en los equivalentes molares de fluoruro de amonio en el hidrato, no en los equivalentes molares del hidrato) y aproximadamente de 5 a aproximadamente 50 equivalentes molares del alcohol; por lo tanto, los equivalentes molares del alcohol pueden ser aproximadamente 5 equivalentes molares, aproximadamente 10 equivalentes molares, aproximadamente 15 equivalentes molares, aproximadamente 20 equivalentes molares, aproximadamente 25 equivalentes molares, aproximadamente 30 equivalentes molares, aproximadamente 35 equivalentes molares, aproximadamente 40

equivalentes molares, aproximadamente 45 equivalentes molares, aproximadamente 50 equivalentes molares, o cualquier rango que incluya y/o esté entre cualquiera de estos dos valores. Por ejemplo, en cualquiera de las modalidades aquí descritas, la mezcla puede incluir 1 equivalente molar del fluoruro de amonio o su hidrato y entre 10 y 15 equivalentes molares del alcohol.

[0034] La mezcla puede, en cualquier realización descrita aquí, incluir además un alcano C_5-C_{10} , un hidrocarburo aromático C_6-C_{10} o una combinación de ambos. Por ejemplo, la mezcla puede incluir además un heptano y/o benceno, tolueno o una combinación de ambos. En cualquier realización descrita aquí, dicho alcano C_5-C_{10} , hidrocarburo aromático C_6-C_{10} o una combinación de ambos puede incluirse en el disolvente antes de combinarse con el fluoruro de amonio o su hidrato, combinarse con el fluoruro de amonio o su hidrato antes de combinarse con el disolvente, simultáneamente al combinar el fluoruro de amonio o su hidrato con el disolvente, y/o posteriormente a la combinación del fluoruro de amonio o su hidrato con el disolvente, pero antes de aislar el solvato de alcohol sólido de la mezcla. En cualquier realización en la que la mezcla incluya un alcano C_5-C_{10} , un hidrocarburo aromático C_6-C_{10} o una combinación de los mismos, la mezcla puede incluir 1 equivalente molar del fluoruro de amonio o su hidrato (como se señaló anteriormente en esta divulgación, para un hidrato de fluoruro de amonio, el equivalente molar se basa en los equivalentes molares de fluoruro de amonio en el hidrato, no en los equivalentes molares del hidrato) y aproximadamente de 1 a aproximadamente 10 equivalentes molares del alcano C_3-C_{10} , el hidrocarburo aromático C_6-C_{10} o la combinación de los mismos; Por lo tanto, la mezcla puede incluir el alcano C_3-C_{10} , el hidrocarburo aromático C_6-C_{10} o la combinación de los mismos en una cantidad de aproximadamente 1 equivalente molar, aproximadamente 2 equivalentes molares, aproximadamente 3 equivalentes molares, aproximadamente 4 equivalentes molares, aproximadamente 5 equivalentes molares, aproximadamente 6 equivalentes molares, aproximadamente 7 equivalentes molares, aproximadamente 8 equivalentes molares, aproximadamente 9 equivalentes molares, aproximadamente 10 equivalentes molares o cualquier rango que incluya y/o esté entre dos cualesquiera de estos valores.

[0035] Como se ha divulgado anteriormente, el método incluye aislar el solvato de alcohol sólido de la mezcla. El aislamiento del solvato de alcohol sólido puede incluir, en

cualquier realización descrita aquí, destilar la mezcla para obtener el solvato de alcohol sólido; por ejemplo, destilar la mezcla para recoger un destilado en un aparato Dean-Stark. El aislamiento del solvato de alcohol sólido puede incluir, en cualquier realización descrita aquí, una presión absoluta de aproximadamente 50 mmHg a aproximadamente 500 mmHg; por lo tanto, en cualquier realización descrita aquí, la presión absoluta puede ser de aproximadamente 50 mmHg, aproximadamente 100 mmHg, aproximadamente 150 mmHg, aproximadamente 200 mmHg, aproximadamente 250 mmHg, aproximadamente 300 mmHg, aproximadamente 350 mmHg, aproximadamente 400 mmHg, aproximadamente 450 mmHg, aproximadamente 500 mmHg, o cualquier rango que incluya y/o esté entre cualquiera de estos valores.

[0036] El aislamiento del solvato de alcohol sólido puede, en cualquier realización aquí descrita, incluir el aislamiento de un solvato de alcohol sólido del fluoruro de amonio y el alcohol que esté sustancialmente libre de agua y/o el aislamiento de un solvato de alcohol sólido anhidro del fluoruro de amonio y el alcohol.

[0037] En otro aspecto, la presente tecnología también proporciona un hidrato de un solvato de alcohol sólido de cualquier aspecto y/o cualquier realización aquí descrita. Dichos hidratos pueden formarse durante la fabricación del solvato de alcohol sólido, o bien con el tiempo debido a la naturaleza higroscópica del mismo. La identificación y preparación de cualquier hidrato en particular está al alcance de un técnico común en química orgánica sintética.

[0038] En un aspecto, la presente tecnología proporciona un proceso que incluye combinar un hidrato de fluoruro de amonio con un disolvente (el disolvente incluye un alcohol) para formar una mezcla; y destilar la mezcla para obtener una segunda mezcla sustancialmente libre de agua. El alcohol, en cualquier realización del proceso aquí descrito, puede incluir metanol, etanol, *n*-propanol, *iso*-propanol, *n*-butanol, *iso*-butanol, *terc*-butanol, *n*-pentanol, *iso*-pentanol, alcohol *terc*-amílico ((CH₃)₂C(OH)CH₂CH₃; 2-metilbutan-2-ol), neopentanol, *n*-hexanol, un hexanol ramificado, *n*-heptanol, un heptanol ramificado, *n*-octanol, un octanol ramificado, *n*-nonanol, un nonanol ramificado, *n*-decanol, un decanol ramificado, o una combinación de dos o más de los mismos. En cualquier realización descrita aquí, la segunda mezcla puede incluir menos del 0,5 % en peso de agua, menos del 0,2 % en

peso de agua, menos del 0,18 % en peso de agua, menos del 0,16 % en peso de agua, menos del 0,14 % en peso de agua, menos del 0,12 % en peso de agua, menos del 0,10 % en peso de agua, menos del 0,08 % en peso de agua, menos del 0,06 % en peso de agua, menos del 0,04 % en peso de agua, menos del 0,02 % en peso de agua, menos del 0,01 % en peso de agua o menos del 0,001 % en peso de agua. En cualquier realización descrita aquí, la segunda mezcla puede ser anhidra.

[0039] La destilación de la mezcla puede, en cualquier realización del proceso, incluir la recolección de un destilado en un aparato Dean-Stark. En cualquier realización del proceso, la destilación de la mezcla puede incluir una presión absoluta de aproximadamente 50 mmHg a aproximadamente 500 mmHg; por lo tanto, en cualquier realización del proceso aquí descrita, la presión absoluta puede ser de aproximadamente 50 mmHg, aproximadamente 100 mmHg, aproximadamente 150 mmHg, aproximadamente 200 mmHg, aproximadamente 250 mmHg, aproximadamente 300 mmHg, aproximadamente 350 mmHg, aproximadamente 400 mmHg, aproximadamente 450 mmHg, aproximadamente 500 mmHg, o cualquier rango que incluya y/o esté entre cualquiera de estos valores.

[0040] El hidrato de fluoruro de amonio (“el hidrato”) puede ser un hidrato de fluoruro de tetra(alquil C₁-C₆)amonio. El hidrato de fluoruro de amonio puede, en cualquier realización divulgada en el presente documento del proceso, incluir un hidrato de fluoruro de tetrametilamonio, un hidrato de fluoruro de tetraetilamonio, un hidrato de tetrapropilamonio, un hidrato de fluoruro de tetrabutilamonio, un hidrato de fluoruro de tetrapentilamonio, o una combinación de dos o más de los mismos. El hidrato de fluoruro de amonio puede, en cualquier realización divulgada en el presente documento del proceso, incluir un hidrato de fluoruro de tetrametilamonio, un hidrato de fluoruro de tetraetilamonio, un hidrato de tetra-*n*-propilamonio, un hidrato de fluoruro de tetra-*iso*-propilamonio, un hidrato de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio, un hidrato de fluoruro de tetra-*iso*-butilamonio, un hidrato de fluoruro de tetra-*terc*-butilamonio, un hidrato de fluoruro de tetra-*n*-pentilamonio, un hidrato de fluoruro de tetra-*iso*-pentilamonio, un hidrato de fluoruro de tetra-*terc*-amilamonio, un hidrato de fluoruro de tetraneopentilamonio, o una combinación de dos o más de los mismos.

[0041] La destilación de la mezcla, en cualquier realización del proceso aquí descrito, puede incluir el calentamiento de la mezcla a una temperatura de aproximadamente 50 °C a

aproximadamente 100 °C. Por lo tanto, en cualquier realización del proceso aquí descrito, el calentamiento de la mezcla puede incluir el calentamiento a una temperatura de aproximadamente 50 °C, aproximadamente 55 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 65 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 75 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 85 °C, aproximadamente 90 °C, aproximadamente 95 °C, aproximadamente 100 °C, o cualquier rango que incluya y/o esté entre cualquiera de estos valores. Por ejemplo, en el proceso la mezcla puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 90 °C o de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 85 °C. El calentamiento de la mezcla, según cualquier realización del proceso aquí descrito, puede incluir un calentamiento de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 10 horas. Por lo tanto, en cualquier realización del proceso aquí descrito, el calentamiento de la mezcla puede incluir un calentamiento de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, o cualquier rango que incluya o esté entre dos cualesquiera de estos valores (por ejemplo, calentamiento de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 9 horas; calentamiento de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 7 horas).

[0042] La mezcla puede, en cualquier realización divulgada en el presente documento del proceso, incluir 1 equivalente molar de fluoruro de amonio (basado en los equivalentes molares de fluoruro de amonio en el hidrato, no en los equivalentes molares del hidrato) y aproximadamente de 5 a aproximadamente 50 equivalentes molares del alcohol; por lo tanto, los equivalentes molares del alcohol pueden ser aproximadamente 5 equivalentes molares, aproximadamente 10 equivalentes molares, aproximadamente 15 equivalentes molares, aproximadamente 20 equivalentes molares, aproximadamente 25 equivalentes molares, aproximadamente 30 equivalentes molares, aproximadamente 35 equivalentes molares, aproximadamente 40 equivalentes molares, aproximadamente 45 equivalentes molares, aproximadamente 50 equivalentes molares, o cualquier rango que incluya y/o esté entre cualquiera de estos valores. Por ejemplo, en cualquier realización divulgada en el presente documento del proceso, la mezcla puede incluir aproximadamente de 10 a aproximadamente 15 equivalentes molares del alcohol.

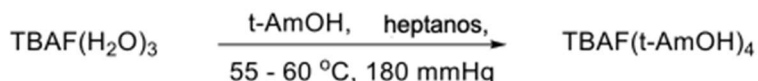
[0043] La mezcla puede, en cualquier realización del presente proceso, incluir además un alcano C₅-C₁₀, un hidrocarburo aromático C₆-C₁₀ o una combinación de ambos. Por ejemplo, la mezcla puede incluir además heptano y/o benceno, tolueno o una combinación de ambos. En cualquier realización del presente proceso, dicho alcano C₅-C₁₀, hidrocarburo aromático C₆-C₁₀ o una combinación de ambos puede incluirse en el disolvente antes de combinarse con el hidrato, combinarse con el hidrato antes de combinarse con el disolvente, simultáneamente al combinar el hidrato con el disolvente y/o posteriormente a la combinación del hidrato con el disolvente, pero antes de destilar la mezcla. En cualquier realización del proceso donde la mezcla incluya un alcano C₅-C₁₀, un hidrocarburo aromático C₆-C₁₀ o una combinación de los mismos, la mezcla puede incluir 1 equivalente molar de fluoruro de amonio (como se indicó anteriormente en esta divulgación, basado en equivalentes molares de fluoruro de amonio en el hidrato, no en equivalentes molares del hidrato) y aproximadamente de 1 a aproximadamente 10 equivalentes molares del alcano C₃-C₁₀ el hidrocarburo aromático C₆-C₁₀ o la combinación de los mismos. Por lo tanto, la mezcla puede incluir el alcano C₃-C₁₀, el hidrocarburo aromático C₆-C₁₀ o la combinación de los mismos en una cantidad de aproximadamente 1 equivalente molar, aproximadamente 2 equivalentes molares, aproximadamente 3 equivalentes molares, aproximadamente 4 equivalentes molares, aproximadamente 5 equivalentes molares, aproximadamente 6 equivalentes molares, aproximadamente 7 equivalentes molares, aproximadamente 8 equivalentes molares, aproximadamente 9 equivalentes molares, aproximadamente 10 equivalentes molares o cualquier rango que incluya y/o esté entre dos cualesquiera de estos valores.

[0044] La presente tecnología, descrita de forma general, se comprenderá más fácilmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden limitar la presente tecnología.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 – Preparación de TBAF(*t*-AmOH)₄

Esquema I – Generación de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio tetrakis(alcoholato *terc*-amílico)



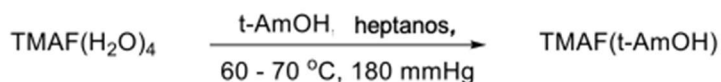
[0045] En un matraz de fondo redondo de 4 bocas con camisa de 250 mL equipado con un agitador de hélice, una entrada de nitrógeno, un termopar y un condensador de reflujo con una trampa Dean-Stark se cargaron fluoruro de tetra-*n*-butilamonio trihidratado (15,0 g, 1,0 equivalente), alcohol terc-amílico (62,9 g, 15,0 equivalentes) y heptanos (isómeros mixtos, 19,1 g, 4,0 equivalentes). La mezcla resultante agitada se calentó a reflujo a presión reducida (180 mmHg, 55 a 60 °C) durante 4 h y/o hasta que el contenido de agua de la mezcla de reacción disminuyó a menos del 0,2 % por titulación de Karl-Fischer. Posteriormente, se eliminaron todos los compuestos volátiles a presión reducida (15 mmHg, 40 °C) para obtener fluoruro de tetra-*n*-butilamonio tetrakis(alcoholato *terc*-amílico) (29,1 g, rendimiento >99 %) como un sólido blanco. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 3.46-3.41 (m, 8H), 1.72-1.63 (m, 8H), 1.54-1.40 (m, 16H), 1.20 (s, 12H), 1.19 (s, 12H), 1.02-0.98 (m, 12H), 0.94-0.89 (m, 12H) ppm. **RMN de ¹⁹F** (376 MHz, CDCl₃) δ -123.9 ppm.

[0046] Se encontró que el fluoruro de tetra-*n*-butilamonio tetrakis(alcoholato *terc*-amílico) era sólido y cristalino a 23 °C. A modo de ilustración, la FIG. 1 proporciona una imagen del fluoruro de tetra-*n*-butilamonio tetrakis(alcoholato *terc*-amílico) a 23 °C en aire ambiente a través de un microscopio Leica DVM6A (Objetivo: FOV 12,55; Distancia de trabajo: 33 mm; Aumento máximo: 675:1; Tiempo de exposición: 30 ms; Resolución: 2MP (1600x1200); Zoom: 6,87x; Apertura numérica: 0,125; Intensidad de luz TL: 90; Intensidad RL: 30; Intensidad SLI: -10; Intensidad de luz CXI: 80; Intensidad de luz BLI: 90; Saturación de color: 24,31373; Movimiento: Z y luego Lambda; Filtros: Ninguno). Asimismo, a modo de ilustración, la FIG. 2 proporciona una imagen tomada del fluoruro de tetra-*n*-butilamonio tetrakis(alcoholato *terc*-amílico) en aceite mineral a 23 °C mediante un microscopio Leica DVM6A (Objetivo: FOV 12,55; Distancia de trabajo: 33 mm; Aumento máximo: 675:1; Tiempo de exposición: 30 ms; Resolución: 2MP (1600x1200); Zoom: 1,8x; Apertura numérica: 0,032; Intensidad de luz TL: 60; Intensidad RL: 30; Intensidad SLI: -10; Intensidad de luz CXI: 40; Intensidad de luz BLI: 60; Saturación de color: 24,31373; Movimiento: Z y luego Lambda; Filtros: Ninguno). Se descubrió además que el fluoruro de tetra-*n*-butilamonio

tetrakis(alcoholato *terc*-amílico) sólido y cristalino permanecía estable en aire ambiente a 23 °C en un desecador durante más de 6 meses.

Ejemplo 2 – Preparación de una solución de TMAF sustancialmente libre de agua

Esquema II – Generación ejemplar de una solución de TMAF sustancialmente libre de agua.



[0047] Se equipó un matraz de fondo redondo de 100 mL con tres bocas, una entrada de nitrógeno, un termopar y un aparato Dean-Stark con un condensador de reflujo. Al matraz, a temperatura ambiente, se le añadieron 3,78 g (22,9 mmol, 1,0 equivalentes) de fluoruro de tetrametilamonio tetrahidratado, 69,9 g (34 equivalentes) de alcohol *terc*-amílico y 14,5 g (6 equivalentes) de heptanos. Se inició la agitación, se aplicó vacío para reducir la presión a 180 mmHg y se elevó la temperatura de la solución a 60-70 °C para el reflujo. Estas condiciones se mantuvieron durante 4 h para obtener una solución con un 0,08 % de agua según la titulación de Karl-Fischer. Se rompió el vacío con nitrógeno y la reacción se enfrió a temperatura ambiente bajo nitrógeno para obtener fluoruro de tetrametilamonio (2,13 g, 22,9 mmol, 100%, 5,32 % en peso) como una solución sustancialmente libre de agua en t-AmOH/heptanos. *Datos de caracterización de TMAF sustancialmente libre de agua en solución de t-AmOH/heptanos.* **RMN de ¹H** (400 MHz, MeOH-d₄) δ 3.10 (s, 12H), 1.40 (q, *J* = 7.56 Hz, 38.4H), 1.07 (s, 113.6H), 0.82 (t, *J* = 7.52 Hz, 55.0H) ppm. **RMN de ¹⁹F** (376 MHz, MeOH-d₄) δ -149.4 ppm.

Ejemplo 3 - Preparación de TMAF(t-AmOH)_n sólido

[0048] Porciones de la solución del Ejemplo 2 fueron sometidas a presión reducida (15 mmHg, 40 °C) para obtener TMAF(t-AmOH)_n como un sólido cristalino, donde n varió de 0,9 a 1,7 dependiendo de la cantidad de disolvente residual.

[0049] *Datos de caracterización de TMAF(t-AmOH)1.6 después de su aislamiento como sólido.* **RMN de ¹H** (400 MHz, MeOH-d₄) δ 3.11 (s, 12H), 1.40 (q, *J* = 8.02 Hz, 3.3H),

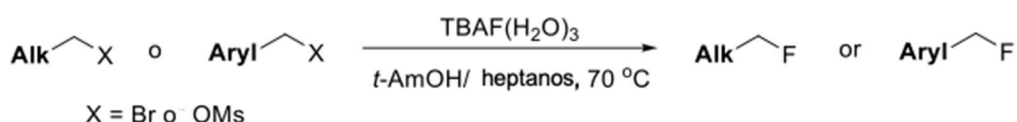
1.07 (s, 9.9H), 0.82 (t, $J = 7.72$ Hz, 4.8H) ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ -151.9 ppm.

Métodos Generales ejemplares A-E

[0050] Las reacciones de fluoración se realizaron de acuerdo con los Métodos Generales A-E que se describen a continuación. Los Ejemplos 4-9 que se muestran a continuación revelan un subconjunto de reacciones de fluoración particulares realizadas y los resultados de las mismas.

[0051] ***Método General A:** Fluoración utilizando una solución de TBAF preparada in situ sustancialmente libre de agua.*

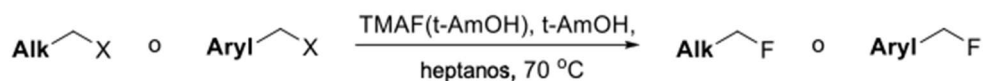
Esquema III



[0052] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 mL equipado con un agitador magnético, una entrada de nitrógeno, un termopar y un condensador de reflujo con una trampa Dean-Stark se cargaron fluoruro de tetra-n-butilamonio trihidratado (15,0 g, 1,2 equivalentes), alcohol terc-amílico (8,5 V) y heptanos (isómeros mixtos, 3 V). La mezcla resultante agitada se calentó a reflujo bajo presión reducida (180 mmHg, 55 a 60 °C) durante 4 h y/o hasta que el contenido de agua de la mezcla de reacción disminuyó a menos del 0,2% por titulación Karl-Fischer. Se liberó el vacío y se ajustó la temperatura a 65 a 75 °C. Se cargó el bromuro o mesilato (1,0 equivalente) y la mezcla se agitó a 65 a 75 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con agua (10 V) y se diluyó con heptanos (isómeros mixtos, 3 V). Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con heptanos (isómeros mixtos, 3 V). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 5 V), se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el fluoruro de alquilo.

[0053] *Método General B: Fluoración utilizando una solución de TMAF preparada in situ sustancialmente libre de agua.*

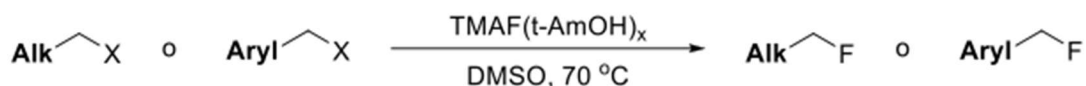
Esquema IV



[0054] En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado con nitrógeno que contenía la solución sustancialmente libre de agua de TMAF (1,2 a 1,5 equivalentes) en t-AmOH/heptanos (0,2 – 0,3 M) producida según el Ejemplo 2, se añadió el sustrato (1,0 equivalente) en una sola porción a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 70 °C y se monitorizó mediante RMN de ¹H para determinar la conversión.

[0055] *Método General C: Fluoración utilizando TMAF(t-AmOH) sólido*

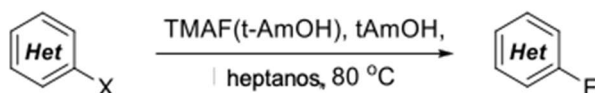
Esquema V – Reacción de TMAF(t-AmOH) en DMSO para proporcionar productos fluorados.



[0056] En un matraz de fondo redondo de 50 mL purgado con nitrógeno y equipado con una barra de agitación, se añadió el sustrato (1,0 equivalente), seguido de TMAF(t-AmOH)_n sólido (1,2 a 1,5 equivalentes de fluoruro; preparado según el Ejemplo 2), y luego DMSO anhidro (0,2-0,3 M). La reacción se calentó a 70 °C y se monitorizó mediante **RMN de ¹H** para determinar la conversión.

[0057] **Método General D:** Fluoración de haluros de arilo en solución de alcohol/heptanos

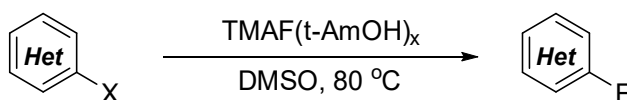
Esquema VI – Reacción de haluros de arilo y haluros de heteroarilo en t-AmOH/heptanos



[0058] En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado con nitrógeno que contenía una solución sustancialmente libre de agua de TMAF (1,2 a 1,5 equivalentes) en t-AmOH/heptanos (0,2-0,3 M) preparada según el Ejemplo 2, se añadió el sustrato (1,0 equivalente) en una sola porción a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 80 °C y se monitorizó mediante RMN de ^1H para determinar la conversión.

[0059] **Método General E:** Fluoración de haluros de arilo en DMSO

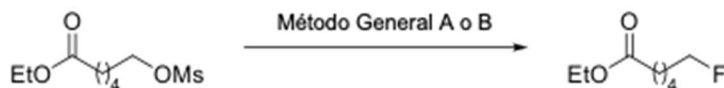
Esquema VII – Reacción de haluros de arilo y haluros de heteroarilo con TMAF(t-AmOH) en DMSO



[0060] En un matraz de fondo redondo de 50 mL purgado con nitrógeno y equipado con una barra de agitación, se añadió el haluro de arilo (1,0 equivalente), seguido de TMAF(t-AmOH)_n sólido (1,2 a 1,5 equivalentes de fluoruro; preparado según el Ejemplo 2), y luego DMSO anhidro (0,2-0,3 M). La reacción se calentó a 80 °C y se monitorizó mediante RMN de ^1H para determinar la conversión.

Ejemplo 4 – Síntesis de 6-fluorohexanoato de etilo

Esquema VIII – Reacción del 6-(metanosulfonilo)hexanoato de etilo utilizando el **Método General A** o el **Método General B** para obtener 6-fluorohexanoato de etilo.



[0061] Según el **Método General A**, el 6-(metanosulfonilo)hexanoato de etilo (2,00 g) se convirtió en 6-fluorohexanoato de etilo (1,14 g, rendimiento del 84 %, aceite incoloro).

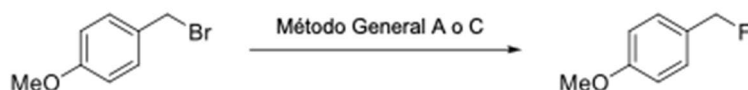
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,43 (dt, $J = 47,3, 6,1$ Hz, 2H), 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,78-1,64 (m, 4H), 1,48-1,41 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm.

RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -218,4 ppm.

[0062] Según el **Método General B**, a la solución sustancialmente libre de agua de TMAF (0,47 g, 5,1 mmol, 1,3 equivalentes) en t-AmOH/heptanos (15,66 g, 0,3 M) se añadió el mesilato de alquilo (0,90 g, 3,8 mmol, 1,0 equivalente) en una sola porción a temperatura ambiente. La solución se calentó a 70 °C durante 1 h. La reacción se enfrió y se analizó sin purificación adicional para obtener el producto fluorado (0,55 g, 3,4 mmol, 90,3 %, 3,1 % en peso) como una solución en t-AmOH/heptanos.

Ejemplo 5 – Síntesis de fluoruro de 4-metoxibencilo

Esquema IX – Reacción del bromuro de 4-metoxibencilo utilizando el **Método General A** o el **Método General C** para obtener fluoruro de 4-metoxibencilo.



[0063] Según el **Método General A**, el bromuro de 4-metoxibencilo (2,00 g) se convirtió en fluoruro de 4-metoxibencilo (1,09 g, rendimiento del 78 %, aceite incoloro).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,04-7,01 (m, 2H), 6,62-6,60 (d, $J = 7,95$ Hz, 2H) 4,99 (d, $J = 48,78$ Hz, 2H), 3,52 (s, 3H) ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, DMSO) δ -59,7 ppm.

[0064] Según el **Método General C**, en un matraz de fondo redondo bajo atmósfera de nitrógeno se añadió 4-(bromometil)anisol (1,11 g, 5,5 mmol, 1,0 equivalente), seguido de TMAF(t-AmOH)_{1.1} sólido (1,28 g, 6,7 mmol, 1,2 equivalentes) y DMSO (27,41 g, 0,2 M) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 70 °C durante 1 h. La reacción se enfrió y se analizó sin purificación adicional para obtener el producto fluorado (0,63 g, 4,5 mmol, 80,7 %, 1,8 % en peso) como una solución en DMSO.

Ejemplo 6 – Síntesis de 1-(fluorometil)-4-(trifluorometil)benceno

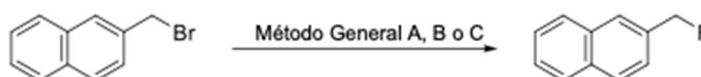
Esquema X – Reacción de 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno utilizando el **Método General C** para obtener 1-(fluorometil)-4-(trifluorometil)benceno.



[0065] Según el **Método General C**, en un matraz de fondo redondo bajo atmósfera de nitrógeno se añadió 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (0,92 g, 3,8 mmol, 1,0 equivalente) junto con TMAF(t-AmOH)_{1.1} sólido (0,92 g, 4,8 mmol, 1,3 equivalentes) y DMSO (23,05 g, 0,20 M) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 70 °C durante 1 h. La reacción se enfrió y se analizó sin purificación adicional para obtener el producto fluorado (0,62 g, 3,5 mmol, 90,3%, 2,5 % en peso) como una solución en DMSO. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO) δ 7,38 (d, J = 8,04 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,96 Hz, 2H), 5,19 (d, J = 47,18 Hz, 2H) ppm.

Ejemplo 7 – Síntesis de 2-(fluorometil)naftaleno

Esquema XI – Reacción de 2-(bromometil)naftaleno utilizando el **Método General A**, el **Método General B** o el **Método General C** para obtener 2-(fluorometil)naftaleno.



[0066] Según el **Método General A**, el 2-(bromometil)naftaleno (2,00 g) se convirtió en 2-(fluorometil)naftaleno (1,29 g, rendimiento del 89 %, sólido blanco). **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO) δ 7,92-7,87 (m, 4H), 7,56-7,51 (m, 3H), 5,58 (d, $J = 47,74$ Hz, 2H) ppm. **RMN de ^{19}F** (376 MHz, CDCl_3) δ -206,7 ppm.

[0067] Según el **Método General B**, a la solución sustancialmente libre de agua de TMAF (0,52 g, 5,6 mmol, 1,3 equivalentes) en t-AmOH/heptanos (15,36 g, 0,2 M) en el matraz de fondo redondo bajo nitrógeno se añadió 2-(bromometil)naftaleno (0,93 g, 4,2 mmol, 1,0 equivalente) en una sola porción a temperatura ambiente. La solución se calentó a 70 °C durante 1 h. Después de la reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con heptanos y luego se filtró para eliminar las sales. La reacción produjo 2-(fluorometil)naftaleno (0,56 g, 3,5 mmol, 84,2%, 54,2 % en peso en heptanos) como una solución en heptanos.

[0068] **[0069]** Según el **Método General C**, en un matraz de fondo redondo bajo atmósfera de nitrógeno se añadió 2-(bromometil)naftaleno (0,99 g, 4,5 mmol, 1,0 equivalente) junto con TMAF(t-AmOH)_{1.1} sólido (1,06 g, 5,5 mmol, 1,2 equivalentes) y DMSO anhidro (22,44 g, 0,2 M) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 70 °C durante 1 h. La reacción se enfrió y se analizó sin purificación adicional para obtener el producto fluorado (0,62 g, 3,9 mmol, 86,0%, 2,6 % en peso) como una solución en t-AmOH/heptanos.

Ejemplo 8 – Síntesis de 4-(2-fluoropirimidina-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

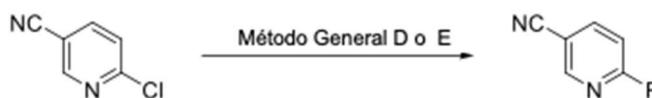
Esquema XII – Reacción del 4-(2-fluoropirimidina-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo utilizando el **Método General E** para proporcionar 4-(2-fluoropirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo 4-(2-fluoropirimidina-4-il)piperazina-1-carboxilato



[0069] Según el **Método General E**, al matraz de fondo redondo se añadió 4-(2-cloropirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,20 g, 0,7 mmol, 1,0 equivalente) seguido de TMAF(t-AmOH)_{1,6} (0,21 g, 0,9 mmol, 1,3 equivalentes) y DMSO anhidro (3,70 g, 0,2 M). La temperatura se elevó a 80 °C. Después de 0,5 h, la reacción se enfrió para obtener 4-(2-fluoropirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,18 g, 0,6 mmol, 97,3%, 4,4 % en peso) como una solución en DMSO. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (dd, 1H, J = 6.12, 2.60 Hz), 6.92 (dd, 1H, J = 6.04, 4.72 Hz), 3.75 (br s, 4H), 3.54-3.52 (m, 4H), 1.53 (s, 9H) ppm. **RMN de ¹⁹F** (376 MHz, DMSO) δ -45.6 ppm.

Ejemplo 9 – Síntesis de 6-fluoronicotinonitrilo

Esquema XIII – Reacción del 6-cloronicotinonitrilo utilizando el **Método General D o el Método General E** para obtener 6-fluoronicotinonitrilo.



[0070] Según el **Método General D**, a un matraz de fondo redondo de 50 mL purgado con nitrógeno que contenía la solución sustancialmente libre de agua de TMAF (0,24 g, 2,6 mmol, 1,8 equivalentes) en t-AmOH/heptanos (0,3 M) se añadió 6-cloronicotinonitrilo (0,20 g, 1,4 mmol, 1,0 equivalentes) en una sola porción a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 80 °C. Después de 2 h, la reacción se enfrió para obtener el producto (0,10 g, 0,8 mmol, 57,1%, 2,04 % en peso) como una solución en t-AmOH/heptanos.

[0071] Según el **Método General E**, en el matraz de fondo redondo se añadió 6-cloronicotinonitrilo (0,20 g, 1,4 mmol, 1,0 equivalentes) seguido de TMAF(t-AmOH)_{1,6} (0,45 g, 1,9 mmol, 1,3 equivalentes) y DMSO anhidro (5,30 g, 0,3 M). La temperatura se elevó a 80 °C. Después de 10 min, la reacción se enfrió para obtener 6-fluoronicotinonitrilo (0,13 g, 1,1 mmol, 75,2%, 2,18 % en peso) como una solución en DMSO. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (d, 1H, J = 2,32 Hz), 8,65-8,61 (m, 1H), 7,56 (dd, 1H, J = 8,60, 2,48 Hz) ppm. **RMN de ¹⁹F** (376 MHz, DMSO) δ -59,8 ppm.

[0072] Si bien se han ilustrado y descrito ciertas realizaciones, debe entenderse que se pueden realizar cambios y modificaciones en ellas de acuerdo con la habilidad ordinaria en la técnica sin apartarse de la tecnología en sus aspectos más amplios tal como se define en las siguientes reivindicaciones.

[0073] Las realizaciones descritas aquí a modo de ejemplo pueden practicarse adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones que no se divulguen específicamente en este documento. Así, por ejemplo, los términos «que comprende», «que incluye», «que contiene», etc., se interpretarán de forma amplia y sin limitación. Además, los términos y expresiones empleados en este documento se han utilizado como términos descriptivos y no limitativos, y no existe intención alguna de excluir equivalentes de las características mostradas y descritas o partes de las mismas, si bien se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la tecnología reivindicada. Asimismo, la frase «que consiste esencialmente en» se entenderá que incluye los elementos específicamente mencionados y aquellos elementos adicionales que no afecten materialmente las características básicas y novedosas de la tecnología reivindicada. La frase «que consiste en» excluye cualquier elemento no especificado. Finalmente, se entenderá que la divulgación de uno de los términos anteriores también divulga realizaciones que utilizan cualquiera de los otros dos términos o sus equivalentes.

[0074] La presente divulgación no se limita a las realizaciones particulares descritas en esta solicitud. Se pueden realizar numerosas modificaciones y variaciones sin apartarse de su espíritu y alcance, como resultará evidente para los expertos en la materia. Métodos y composiciones funcionalmente equivalentes dentro del alcance de la divulgación, además de los aquí enumerados, serán evidentes para los expertos en la materia a partir de las descripciones anteriores. Dichas modificaciones y variaciones están destinadas a quedar comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. La presente divulgación se limita únicamente a los términos de las reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de los equivalentes a los que dan derecho dichas reivindicaciones. Debe entenderse que esta divulgación no se limita a métodos, reactivos, compuestos, composiciones o sistemas biológicos particulares, que, por supuesto, pueden variar. Asimismo, debe

entenderse que la terminología utilizada en el presente documento tiene como único propósito describir realizaciones particulares y no pretende ser limitativa.

[0075] Además, cuando las características o aspectos de la divulgación se describen en términos de grupos de Markush, los expertos en la materia reconocerán que la divulgación también se describe en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush.

[0076] Como comprenderá un experto en la materia, para todos los fines, en particular en lo que respecta a la descripción escrita, todos los rangos aquí divulgados también abarcan todos y cada uno de los subrangos posibles y sus combinaciones. Cualquier rango enumerado puede reconocerse fácilmente como suficientemente descriptivo y permite que el mismo rango se divida en al menos mitades, tercios, cuartos, quintos, décimos, etc. iguales. Como ejemplo no limitativo, cada rango aquí tratado puede dividirse fácilmente en un tercio inferior, un tercio medio y un tercio superior, etc. Como también comprenderá un experto en la materia, todo lenguaje como "hasta", "al menos", "mayor que", "menor que", etc., incluye el número mencionado y se refiere a rangos que pueden dividirse posteriormente en subrangos como se ha explicado anteriormente. Finalmente, como comprenderá un experto en la materia, un rango incluye cada uno de sus miembros individuales.

[0077] Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes concedidas y demás documentos a los que se hace referencia en esta especificación se incorporan aquí por referencia como si cada publicación, solicitud de patente, patente concedida u otro documento se indicara específica e individualmente para su incorporación por referencia. Las definiciones contenidas en el texto incorporado por referencia se excluyen en la medida en que contradigan las definiciones de esta divulgación.

[0078] Otras realizaciones se establecen en las siguientes reivindicaciones.