(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 818 736**

(51) Int. CI.:

C07C 17/16 (2006.01)
C07C 25/13 (2006.01)
C07C 25/22 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.05.2017 PCT/US2017/030608**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.11.2017 WO17192564**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2017 E 17722969 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020 EP 3452437**

(54) Título: **Método de fluoración aromática**

(30) Prioridad:

02.05.2016 US 201662330311 P
15.07.2016 US 201662362721 P
19.08.2016 US 201662376967 P
14.10.2016 US 201662408270 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.04.2021

(73) Titular/es:

DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC (50.0%)
2040 Dow Center
Midland, MI 48674, US y
THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN (50.0%)

(72) Inventor/es:

SANFORD, MELANIE, S.;
BLAND, DOUGLAS;
HANLEY, PATRICK, S.;
CISMESIA, MEGAN, A. y
SCHIMLER, SYDONIE, D.

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de fluoración aromática

Referencia cruzada a aplicaciones relacionadas.

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad a la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Núm. 62/408,270, presentada el 14 de octubre de 2016, y a la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/376,967, presentada el 19 de agosto de 2016, y a la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/362,721, presentada el 15 de julio de 2016, y a la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/330,311, presentada el 2 de mayo de 2016.

Antecedentes.

Los compuestos aromáticos fluorados selectivamente que tienen un enlace carbono-flúor (C-F) son a menudo biológicamente activos y pueden usarse como componentes activos de muchos fármacos y productos agroquímicos. Una estrategia común para la formación de estos enlaces C-F es a través de la sustitución aromática nucleofílica reemplazando un enlace aril-X, en donde X es, por ejemplo, CI, Br o NO_2. Metodologías recientes han demostrado que pueden usarse fenoles y sus derivados, en donde X es, por ejemplo, OH o trifluorometanosulfonato, aunque se requieren reactivos costosos. El documento WO2012/142162 describe un método para la desoxifluoración de fenoles.

Se desea un método mejorado para fluorar compuestos aromáticos.

Resumen.

En un aspecto amplio, esta descripción proporciona un método para preparar fluoruros de arilo, comprendiendo el método formar una mezcla de reacción que comprende un fluorosulfonato de arilo y un reactivo de fluoración, opcionalmente en un sistema disolvente. Se deja que la reacción tenga lugar durante un período de tiempo, después del cual se puede aislar el producto deseado.

En otro aspecto amplio, esta descripción proporciona un método para preparar fluoruros de arilo, comprendiendo el método formar una mezcla de reacción que comprende una sal de ariloxilato y fluoruro de sulfurilo, opcionalmente en un sistema disolvente. Se permite que la mezcla de reacción resultante reaccione durante un período de tiempo, después del cual se puede aislar el producto deseado.

En otro aspecto más amplio, esta descripción proporciona un método para preparar fluoruros de arilo, comprendiendo el método formar una mezcla de reacción que comprende un compuesto hidroxilado de arilo de fórmula Ar-OH, en donde Ar representa un grupo arilo o heteroarilo, fluoruro de sulfurilo y un reactivo de fluoración, opcionalmente en un sistema disolvente. Se permite que la mezcla de reacción resultante reaccione durante un período de tiempo, después del cual se puede aislar el producto deseado.

De acuerdo con una primera realización, la presente descripción describe un método de fluoración que comprende proporcionar un disolvente a una mezcla de reacción o a un recipiente de reacción; proporcionar un fluorosulfonato de arilo a la mezcla o al recipiente de reacción; proporcionar un reactivo de fluoración a la mezcla o al recipiente de reacción; y hacer reaccionar el aril fluorosulfonato y el reactivo de fluoración para proporcionar una especie de arilo fluorado.

Según una segunda realización, la presente descripción describe un método de fluoración que comprende proporcionar un disolvente a una mezcla o recipiente de reacción; proporcionar una sal que comprende un catión y un ariloxilato a una mezcla o recipiente de reacción; proporcionar SO_2F_2 a la mezcla o recipiente de reacción; y hacer reaccionar el SO_2F_2 y la sal de amonio para proporcionar una especie de arilo fluorado.

Según una tercera realización, la presente descripción describe un método de fluoración que comprende proporcionar un disolvente a una mezcla de reacción o recipiente de reacción; proporcionar un compuesto que tiene la estructura Ar-OH a una mezcla o recipiente de reacción; en donde Ar es un grupo arilo o heteroarilo; proporcionar SO_2F_2 a la mezcla o recipiente de reacción; proporcionar un reactivo de fluoración a la mezcla o recipiente de reacción; y hacer reaccionar el SO_2F_2, el reactivo de fluoración y el compuesto que tiene la estructura Ar-OH para proporcionar una especie de arilo fluorado que tiene la estructura Ar-F.

Descripción detallada.

"Alquilo", como se usa en esta especificación, ya sea solo o como parte de otro grupo (por ejemplo, en dialquilamino), abarca grupos alifáticos de cadena lineal, cíclica y ramificada que tienen el número indicado de átomos de carbono. Si no se indica ningún número (por ejemplo, aril-alquil-), se contemplan 1-12 carbonos del alquilo. Los grupos alquilo preferidos incluyen, sin que sean limitantes, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y terc-octilo.

El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente con uno o más heteroátomos (nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo) que reemplazan uno o más átomos de carbono dentro del radical, por ejemplo, un éter o un tioéter.

Un grupo "arilo" se refiere a cualquier grupo funcional o sustituyente derivado de un anillo aromático. En un caso, arilo se refiere a un resto aromático que comprende uno o más anillos aromáticos. En un caso, el grupo arilo es un grupo arilo C_6-C_{18}. En un caso, el grupo arilo es un grupo arilo C_6-C_{10}. En un caso, el grupo arilo es un grupo arilo C_{10}-C_{18}. Los grupos arilo contienen 4n + 2 electrones pi, donde n es un número entero. El anillo de arilo puede fusionarse o unirse de otro modo a uno o más anillos de heteroarilo, anillos de hidrocarburo aromático o no aromático o anillos de heterocicloalquilo. Los arilos preferidos incluyen, sin ser limitantes, fenilo, naftilo, antracenilo y fluorenilo. A menos que se indique otra cosa, el grupo arilo está opcionalmente sustituido con 1 o más sustituyentes que son compatibles con las síntesis descritas en el presente documento. Dichos sustituyentes incluyen, pero no se limitan a ellos, grupos sulfonato, grupos que contienen boro, grupos alquilo, grupos nitro, halógenos, grupos ciano, ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, alqueno C_2-C_8 y otros grupos aromáticos. Otros sustituyentes son conocidos en la técnica.

"Heteroarilo" se refiere a cualquier grupo funcional o sustituyente derivado de un anillo aromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferiblemente, el grupo heteroarilo es un anillo de cinco o seis miembros. El anillo heteroarilo puede fusionarse o unirse de otro modo a uno o más anillos heteroarilo, anillos de hidrocarburo aromático o no aromático o anillos heterocicloalquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, triazinilo, imidazolilo, triazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo y tiazolilo. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son compatibles con las síntesis descritas en el presente documento. Dichos sustituyentes incluyen, pero no se limitan a ellos, grupos fluorosulfonato, grupos que contienen boro, grupos alquilo C_1-C_8, grupos nitro, halógenos, grupos ciano, ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, alqueno C_2-C_8 y otros grupos aromáticos. Otros sustituyentes son conocidos en la técnica.

Los "ésteres carboxílicos" se refieren a cualquier grupo funcional o sustituyente que tenga un componente de éster de ácido carboxílico y pueden incluir sustituyentes de cadena lineal, ramificada o ciclo alquilo, aromáticos o perfluoroalquilo.

"Alcoxi" se refiere a cualquier grupo funcional o sustituyente que tenga un componente éter y puede incluir sustituyentes de cadena lineal, ramificada o cicloalquilo, aromático, heteroaromático o perfluoroalquilo.

La presente descripción describe un método mejorado para fluorar compuestos aromáticos descritos por el Esquema de reacción I a continuación:

$$ArO^- M^+ + SO_2F_2 \rightarrow ArF \qquad \text{(Esquema I)}$$

El producto de la reacción en el Esquema I es un compuesto arilo fluorado, ArF.

En la realización representada por el Esquema I, se proporciona fluoruro de sulfurilo – SO_2F_2 – a un recipiente de reacción que opcionalmente contiene disolvente. El fluoruro de sulfurilo, que es un gas disponible comercialmente como fumigante, puede burbujearse en el disolvente.

Como se muestra en el Esquema I, se proporciona una sal al recipiente de reacción. Aunque el orden de la adición es irrelevante, la sal se añade típicamente después del fluoruro de sulfurilo para formar una mezcla de reacción. La sal comprende un catión-identificado como M -, y un ariloxilato,-preferiblemente fenolato-identificado como ArO. Se entiende que el fenolato se puede añadir a la mezcla de reacción en la forma de hidroxilo o la forma iónica y que la solución alcanzará un equilibrio entre las dos formas. El grupo Ar es un grupo arilo o heteroarilo, y alternativamente está sustituido adicionalmente. Los sustituyentes adecuados para la sustitución adicional del fenolato incluyen grupos alquilo, heteroalquilo, ciano, haluros, ésteres carboxílicos, grupos perfluoroalquilo o alcoxi.

El fluoruro de sulfurilo se usa típicamente en reacciones de acuerdo con el Esquema I en un exceso molar relacionado con la cantidad de ariloxilato. Las relaciones molares adecuadas de fluoruro de sulfurilo a ariloxilato son de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 10: 1, o 1: 1 a 2: 1, o 1: 1 a 5: 1, o 2: 1 a 5: 1, o 2: 1 a 3: 1.

El catión se selecciona de modo que sea adecuado para formar un reactivo de fluoración *in situ*. Los ejemplos de cationes adecuados incluyen tetraalquilamonios, sodio, potasio, cesio o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de tetraalquilamonios incluyen tetrametilamonio, tributilmetilamonio y tetrabutilamonio. En un caso, los tetraalquilamonios incluyen 4 sustituyentes alquilo, cada uno C_1-C_4.

En el Esquema I, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente. Alternativamente, cuando tanto el material de partida como el producto son líquidos, por ejemplo, a temperatura ambiente, la reacción puede llevarse a cabo en ausencia de un disolvente, es decir, puro, para simplificar el aislamiento y la purificación del producto.

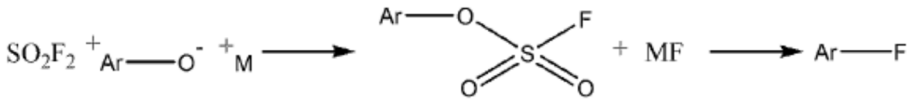
En las reacciones en las que se emplea el disolvente, dicho disolvente puede ser un disolvente aprótico polar. Los ejemplos de disolventes apróticos polares adecuados incluyen dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metil-2-pirrolidona, dimetilacetamida (DMA), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinona, diclorometano (DCM), acetonitrilo, acetato de etilo, triamida hexametilfosfórica (HMPT) y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente de alcoxi éter. Los ejemplos de disolventes de alcoxi éter adecuados incluyen tetrahidrofurano (THF), diglima y dimetoxietano (DME). Otros disolventes adecuados para la reacción son los disolventes de nitrilo. El benzonitrilo es un ejemplo de un disolvente de nitrilo adecuado. Otros disolventes útiles en la

reacción son los disolventes aromáticos, como por ejemplo el tolueno.

Las reacciones de fluoración representadas en el Equema 1 se llevaron a cabo opcionalmente en presencia de un reactivo de fluoración, MF, en donde M es como se definió anteriormente. El reactivo de fluoración se puede usar en una cantidad menor que un equivalente molar de la cantidad de ariloxilato.

La reacción representada en el Esquema I se realiza convenientemente a temperaturas de aproximadamente 0 ºC a 200 ºC, o de la temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 25 °C, a aproximadamente 100 °C. Aunque el progreso de la reacción se puede controlar a través de una variedad de técnicas, generalmente no es necesario hacerlo ya que las reacciones descritas por el Esquema I típicamente se completan en aproximadamente 12-36 horas, a menudo dentro de aproximadamente las 24 horas.

Sin vincularse a una teoría, se cree que la reacción del ariloxilato con fluoruro de sulfurilo como se representa en el Esquema I procede como se muestra en el Esquema II a continuación (en donde Ar y M son como se definieron anteriormente, y se observa que no es necesario que cada M que se muestra en este esquema sea el mismo compuesto):

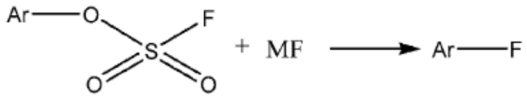


(Esquema II)

Como se puede observar, el fluoruro de sulfurilo reacciona con el ariloxilato para formar un fluorosulfonato de arilo. El fluorosulfonato se convierte entonces en un grupo lábil que permite que el flúor se una al grupo arilo en la posición del átomo de oxígeno original.

Preferentemente, la reacción se realiza en un entorno sustancialmente anhidro. A medida que aumenta la cantidad de agua en la reacción, disminuye el rendimiento del producto.

En otra realización, la reacción se realiza usando el fluorosufonato de arilo como material de partida, como se muestra en el Esquema de reacción III (en donde A y M son como se definieron anteriormente):



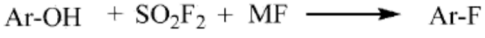
(Esquema III)

El fluorosulfonato de arilo que sirve como material de partida en el Esquema III se puede preparar como se describió anteriormente. En un caso, el fluorosulfonato de arilo puede prepararse a partir del correspondiente compuesto que tiene un grupo hidroxilo en vez del grupo -OSO_2F en una mezcla de reacción que comprende SO_2F_2 y una base, como se conoce en la técnica. Las reacciones del tipo representado en el Esquema III se pueden realizar en presencia de disolvente como se definió anteriormente. En el Esquema III, MF es un reactivo de fluoración, en donde M es como se definió anteriormente. Los reactivos de fluoración adecuados incluyen fluoruro de tetrametilamonio, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de litio, fluoruro de tetrabutilamonio o combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, la mezcla de reacción comprende también un grupo cloruro además del agente de fluoración, por ejemplo, una combinación de cloruro de tetrametilamonio y fluoruro de potasio. Típicamente, el reactivo de fluoración, por ejemplo, fluoruro de tetrametilamonio, es anhidro cuando se añade al recipiente de reacción.

Las reacciones de fluoración representadas en el Esquema III se llevan a cabo en presencia de un exceso molar de reactivo de fluoración, MF. Las relaciones molares adecuadas de reactivo de fluoración MF a aril fluorosulfonato son de aproximadamente 1,1: 1 a aproximadamente 10: 1, o de 2: 1 a 5: 1, o de 2: 1 a 3: 1.

Las reacciones representadas en el Esquema III se realizan convenientemente a temperaturas de aproximadamente 0 ºC a 200 ºC, o a temperatura ambiente, es decir, de aproximadamente 25 ºC a aproximadamente 100 ºC. Aunque el progreso de la reacción se puede controlar mediante una variedad de técnicas, generalmente no es necesario hacerlo, ya que las reacciones descritas por el Esquema III típicamente se completan en aproximadamente 12-36 horas, a menudo dentro de aproximadamente las 24 horas.

En otra realización, la reacción se realiza usando un material de partida que tiene la fórmula Ar-OH, donde A es arilo o heteroarilo, para preparar un compuesto que tiene la estructura Ar-F. En esta realización, se proporciona a la mezcla de reacción el compuesto que tiene la fórmula Ar-OH además de un disolvente, SO_2F_2, y un reactivo de fluoración, como se muestra a continuación en el Esquema IV.



Esquema IV

Los reactivos de fluoración adecuados MF incluyen fluoruro de tetrametilamonio, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de tetrabutilamonio o combinaciones de los mismos. Alternativamente, otros MF, SO_2F_2, y

Ar-OH pueden combinarse con una base de Lewis o Bronsted diferente para reducir la cantidad de reactivo de fluoración necesaria. En un caso, la mezcla de reacción comprende además una sal de cloruro o un compuesto de cloruro de amonio cuaternario además del agente de fluoración, por ejemplo, una combinación de cloruro de tetrametilamonio y fluoruro de potasio. El disolvente, si lo hay, es un disolvente aprótico polar, como se describe en este documento.

Las reacciones de fluoración representadas en el Esquema IV se llevan a cabo en presencia de un exceso molar de reactivo de fluoración, MF. Las relaciones molares adecuadas de reactivo de fluoración MF respecto a Ar-OH son de aproximadamente 1,1: 1 a aproximadamente 10: 1, o aproximadamente 2: 1 a 5: 1, o aproximadamente 2: 1 a 3: 1, o aproximadamente 3: 1 a 4: 1.

El fluoruro de sulfurilo se usa típicamente en reacciones de acuerdo con el Esquema IV en un exceso molar en relación con la cantidad de Ar-OH. Las relaciones molares adecuadas de fluoruro de sulfurilo respecto a Ar-OH son de aproximadamente 2: 1 a aproximadamente 10: 1, o de 2: 1 a 5: 1, o de 2: 1 a 3: 1.

Las reacciones representadas en el Esquema IV tienen lugar convenientemente a temperaturas de aproximadamente 0 ºC a 200 °C, o de la temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 25 °C, a aproximadamente 100 °C. Aunque el progreso de la reacción se puede controlar por medio de diversas técnicas, generalmente no es necesario hacerlo ya que las reacciones descritas por el Esquema IV generalmente se completan en aproximadamente 12-36 horas, a menudo dentro de aproximadamente las 24 horas.

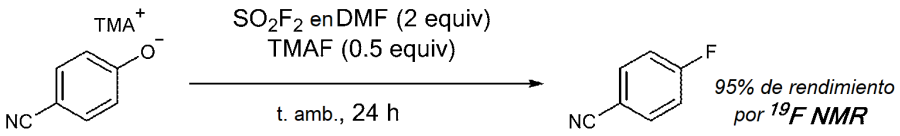
En un caso, la mezcla de reacción no contiene un catalizador. Uno de los beneficios del esquema de reacción descrito en el presente texto es que el esquema continúa sin el uso de un catalizador.

Los ejemplos que siguen son ilustrativos de realizaciones específicas de la invención, y diversos usos de las mismas.

La protección de ciertas funcionalidades reactivas mediante la introducción de grupos protectores apropiados puede ser necesaria para conseguir transformaciones dentro del alcance de esta descripción. En general, la naturaleza y la necesidad de tales grupos protectores, así como las condiciones necesarias para unir y eliminar tales grupos, serán evidentes para los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Se puede encontrar un informe fidedigno que describe las muchas alternativas disponibles para un profesional capacitado en "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica", T. W. Greene y P. G. M. Wuts, tercera edición, Wiley, Nueva York 1999. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente, utilizando métodos conocidos de la técnica. Los métodos para la eliminación de grupos protectores también se describen en el texto de Greene y Wuts.

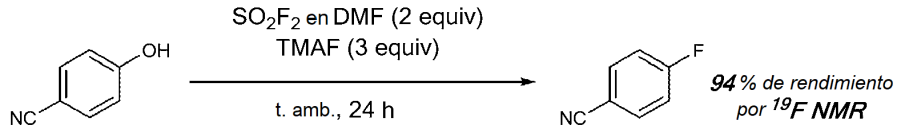
Ejemplos.

Ejemplo 1.



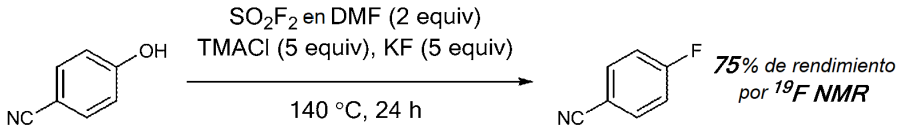
En una caja de guantes se añadieron a un vial 4-cianofenolato de tetrametilamonio (0,05 mmol, 1 equiv.), fluoruro de tetrametilamonio (0,03 mmol, 0,5 equiv.) y fluoruro de sulfurilo (solución en DMF 0,14 M, 0,10 mmol, 2 equiv., preparado borboteando fluoruro de sulfurilo gas a través de DMF). El vial se selló con una tapa forrada de teflón y se dejó agitando durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de 24 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se añadió un patrón interno (4-fluoroanisol). La mezcla de reacción cruda se analizó mediante espectroscopía de ^{19}F NMR.

Ejemplo 2.



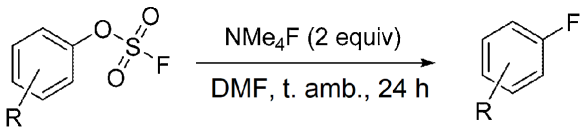
En una caja de guantes, se añadieron a un vial 4-cianofenol (0,05 mmol, 1 equiv), fluoruro de tetrametilamonio (0,15 mmol, 3 equiv) y fluoruro de sulfurilo (solución 0,14 M en DMF, 0,10 mmol, 2 equiv, preparado por borboteo de fluoruro de sulfurilo gas a través de DMF). El vial se selló con una tapa forrada de teflón y se dejó agitando durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de 24 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se añadió un patrón interno (4-fluoroanisol). La mezcla de reacción cruda se analizó por espectroscopía de ^{19}F NMR.

Ejemplo 3.



En una caja de guantes, se añadieron a un vial 4-cianofenol (0,05 mmol, 1 equiv), cloruro de tetrametilamonio (0,25 mmol, 5 equiv), fluoruro de potasio (0,25 mmol, 5 equiv) y fluoruro de sulfurilo (solución 0,14 M en DMF, 0,10 mmol, 2 equiv. preparados borboteando fluoruro de sulfurilo gaseoso a través de DMF). El vial se selló con un tapón forrado de teflón y se dejó agitando durante 24 horas a 140 °C. Después de 24 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se añadió un patrón interno (4-fluoroanisol). La mezcla de reacción cruda se analizó mediante espectroscopía de ^{19}F NMR.

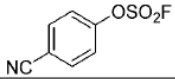
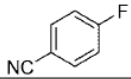
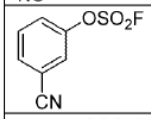
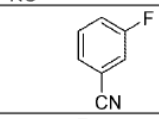
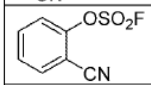
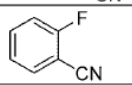
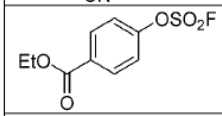
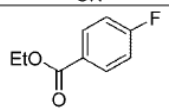
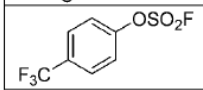
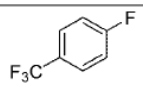
Ejemplo 4.

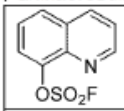
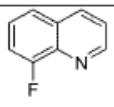
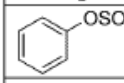
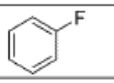
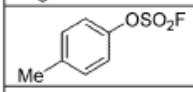
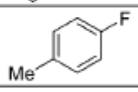
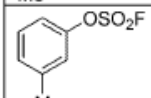
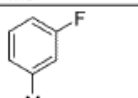
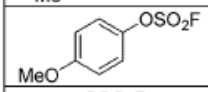
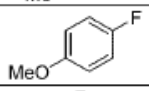
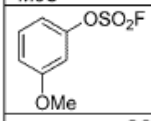
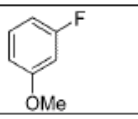
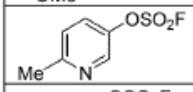
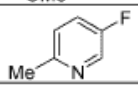
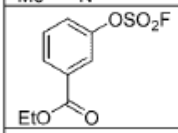
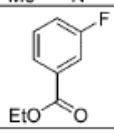
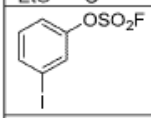
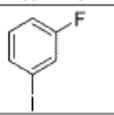
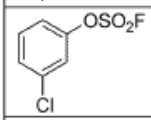
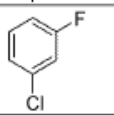
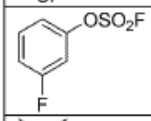
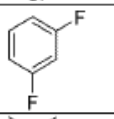
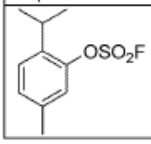
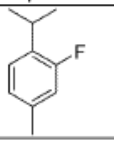


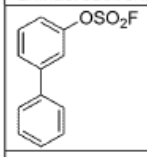
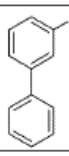
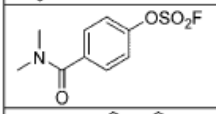
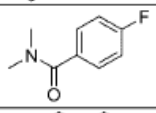
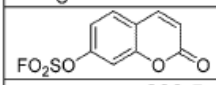
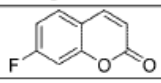
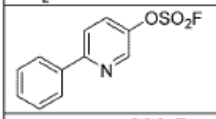
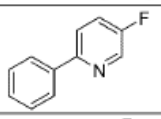
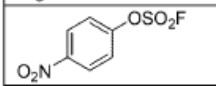
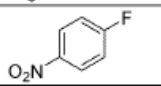
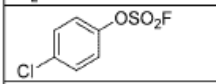
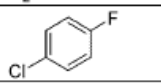
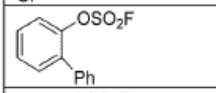
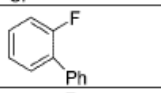
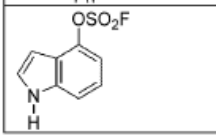
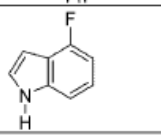
En una caja de guantes, se cargaron una serie de viales de 4 mL (con barra de agitación) con uno de los sustratos de arilfluorosulfonato identificados en la Tabla 1 (0,1 mmol, 1 equiv.) y fluoruro de tetrametilamonio anhidro (18,6 mg, 0,2 mmol, número de equivalentes indicado en la Tabla 1, referido aquí como "TMAF"). Se añadió DMF (0,5 mL) y cada vial se selló con un tapón revestido de teflón. Cada vial se retiró de la caja de guantes y se agitó a la temperatura indicada en la Tabla 1 (donde "RT" se refiere a temperatura ambiente). Después de 24 horas, cada vial se diluyó con diclorometano (2 mL) y se añadió un patrón interno (1,3,5-trifluorobenceno). La mezcla de reacción cruda se analizó mediante espectroscopía ^{19}F NMR y GCMS para confirmar los productos y rendimientos presentados en la Tabla 1.

"Ph" en las estructuras de la Tabla 1 representa fenilo.

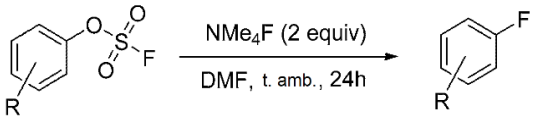
Tabla 1

Sustrato de arilfluorosulfona:o	Producto	Temperatura	equiv. TMFA	Rendimiento
		RT	2	81%
		RT	2	80%
		80 °C	2	51%
		RT	2	88%
		RT	2	67%

Sustrato de arilfluorosulfonato	Producto	Temperatura	equiv. TMFA	Rendimiento
		100 °C	2	62%
		100 °C	5	69%
		100 °C	5	33%
		100 °C	2	53%
		100 °C	5	6%
		100 °C	2	39%
		80 °C	2	57%
		80 °C	2	65%
		80 °C	2	80%
		80 °C	2	65%
		80 °C	2	75%
		100 °C	5	27%

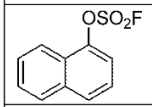
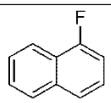
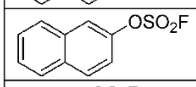
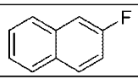
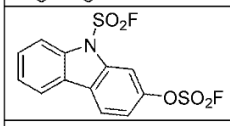
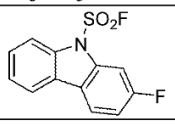
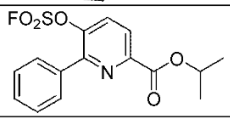
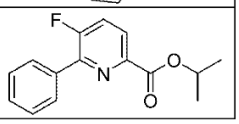
Sustrato de arilfluorosulfonato	Producto	Temperatura	equiv. TMFA	Rendimiento
		100 °C	2	69%
		60 °C	2	55%
		25 °C	2	65%
		100 °C	2	81%
		80 °C	2	55%
		25 °C	2	75%
		100 °C	2	95%
		25 °C	2	-

Ejemplo 5.

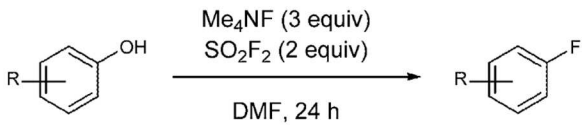


En una caja de guantes, se cargan una serie de viales de 4 mL (que contienen una barra de agitación) con uno de los sustratos de arilfluorosulfonato identificados en la Tabla 2 (0,1 mmol, 1 equiv.) y fluoruro de tetrametilamonio anhidro (18,6 mg, 0,2 mmol, 2 equiv). Se añade DMF (0,5 mL), y cada vial se sella con una tapa forrada de teflón. Cada vial se saca de la guantera y se agita a 80 °C durante 24 horas. Después de 24 horas, cada vial se diluye con diclorometano (2 mL) y se añade un patrón interno (1,3,5-trifluorobenceno).

Tabla 2

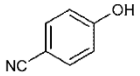
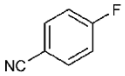
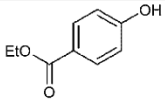
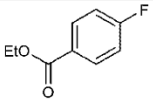
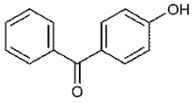
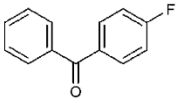
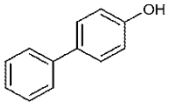
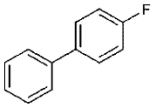
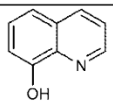
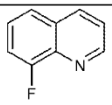
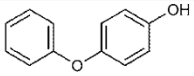
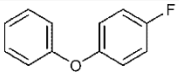
Sustrato de arilfluorosulfonato	Producto
	
	
	
	

Ejemplo 6.

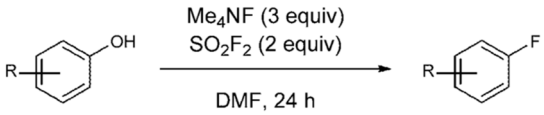


En una caja de guantes, se añadió un reactivo como se identifica en la Tabla 3 (1 equiv, 0,2 mmol) y TMAF (3 equiv, 0,6 mmol) a seis viales de 1 dracma con barra de agitación. Se añadió una solución 0,14 M de fluoruro de sulfurilo en DMF (2 equiv., 2,9 mL, 0,4 mmol) y cada vial se selló rápidamente. Cada vial se calentó a la temperatura indicada en la Tabla 3 durante 24 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente antes de diluirse con éter. La capa orgánica de cada mezcla de reacción se lavó cuatro veces con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía rápida (20: 1 pentano: éter). El rendimiento del producto para cada mezcla de reacción se indica en la Tabla 3.

Tabla 3

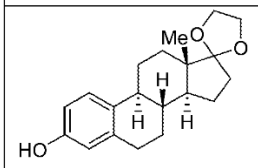
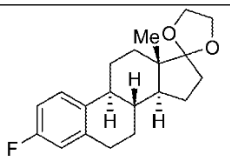
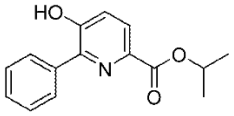
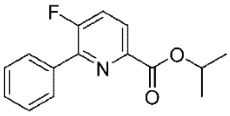
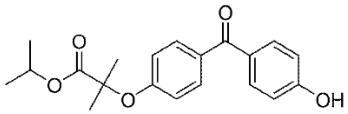
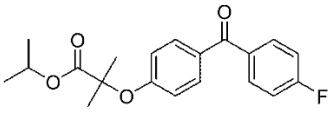
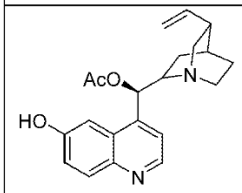
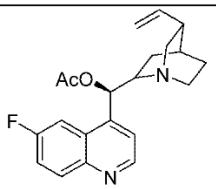
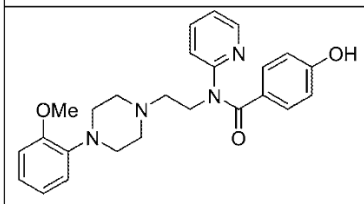
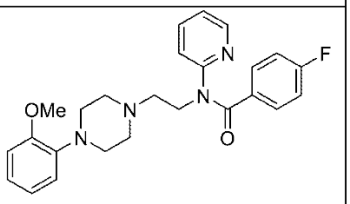
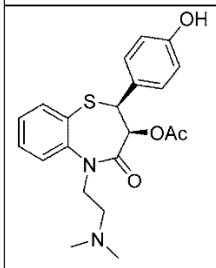
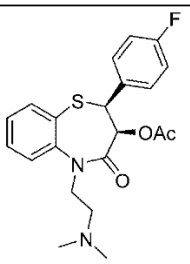
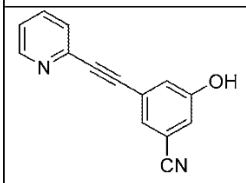
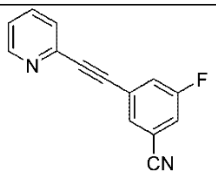
Vial	Reactivo	Temperatura	Rendimiento	Producto
1		Temperatura ambiente	56%	
2		Temperatura ambiente	81%	
3		Temperatura ambiente	90%	
4		100 °C	85%	
5		100 °C	53%	
6		100 °C	68%	

Ejemplo 7.



En una caja de guantes se añadió un reactivo como se identifica en la Tabla 4 (1 equiv, 0,2 mmol) y TMAF (3 equiv, 0,6 mmol) a seis viales de 1 dram con barra de agitación (donde "Me" es metilo y "Ac "es acetilo). Se añade una solución 0,14 M de fluoruro de sulfurilo en DMF (2 equiv, 2,9 mL, 0,4 mmol) y cada vial se sella rápidamente. Cada vial se calienta a 80 °C durante 24 horas, y luego se enfría a temperatura ambiente antes de diluirse con éter. La capa orgánica de cada mezcla de reacción se lava cuatro veces con agua, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra. El material bruto se purifica por cromatografía rápida (20: 1 pentano: éter).

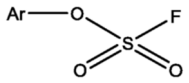
Tabla 4

Reactivo	Producto
	
	
	
	
	
	
	

REIVINDICACIONES:

1. Un método de fluoración que comprende:

proporcionar a una mezcla de reacción un fluorosulfonato de arilo que tiene la siguiente estructura:



donde A es arilo o heteroarilo;

proporcionar a la mezcla de reacción un reactivo de fluoración; y

hacer reaccionar el fluorosulfonato de arilo y el reactivo de fluoración para proporcionar una especie de arilo fluorado que tiene la siguiente estructura:

Ar —— F.

2. El método de fluoración según la reivindicación 1, en el que el disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en disolventes apróticos polares, disolventes de alcoxi éter, disolventes de nitrilo y disolventes aromáticos.

3. El método de fluoración según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el reactivo de fluoración se selecciona entre el grupo que consiste en fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de litio, fluoruro de tetrabutilamonio y fluoruro de tetrametilamonio.

4. Un método de fluoración que comprende:

proporcionar a una mezcla de reacción una sal que tiene la siguiente estructura:

$$Ar —— O^{-} \; {}^{+}M$$

en donde A es un arilo o un heteroarilo;

en donde M es un catión;

proporcionar SO_2F_2 a la mezcla de reacción;

hacer reaccionar el SO_2F_2 y la sal para proporcionar una especie de arilo fluorado que tiene la siguiente estructura:

Ar —— F.

5. El método de fluoración según la reivindicación 4, en el que el disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en disolventes apróticos polares, disolventes de alcoxi éter, disolventes de nitrilo y disolventes aromáticos.

6. El método de fluoración de una cualquiera de las reivindicaciones 4-5, en el que el catión se selecciona entre el grupo que consiste en sodio, potasio, cesio, tetrametilamonio y tetrabutilamonio.

7. Un método de fluoración que comprende:

proporcionar un compuesto que tiene la estructura Ar-OH a una mezcla de reacción;

en donde A es un arilo o un heteroarilo;

proporcionar a la mezcla de reacción SO_2F_2;

proporcionar a la mezcla de reacción un reactivo de fluoración;

hacer reaccionar el SO_2F_2, el reactivo de fluoración y el compuesto que tiene la estructura Ar-OH para proporcionar una especie de arilo fluorado que tiene la estructura Ar-F.

8. El método de fluoración según la reivindicación 7, en el que el reactivo de fluoración se selecciona entre el grupo que consiste en fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de tetrabutilamonio y fluoruro de tetrametilamonio.

9. El método de fluoración según una cualquiera de las reivindicaciones 7 o 8, en el que el disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en disolventes apróticos polares, disolventes de alcoxi éter, disolventes de nitrilo y disolventes aromáticos.

10. Un método según la reivindicación 1, que comprende además proporcionar un disolvente a la mezcla de reacción.

11. Un método según la reivindicación 4, que comprende además proporcionar un disolvente a la mezcla de reacción.

12. Un método según la reivindicación 7, que comprende además proporcionar un disolvente a la mezcla de reacción.