

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 085**

51 Int. Cl.:

C07C 29/128 (2006.01)

C07C 31/38 (2006.01)

C07C 67/10 (2006.01)

C07C 69/63 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2012 E 12735152 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2734493**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetanol**

30 Prioridad:

19.07.2011 EP 11174510

20.07.2011 US 201161509800 P

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

04.12.2015

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)

Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

MÜLLER, THOMAS, NORBERT;

LUI, NORBERT y

MOCZARSKI, STEFAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 553 085 T3

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

Procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetanol

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetanol partiendo de 2,2-difluoro-1-cloroetano(1-cloro-2,2-difluoroetano).

5 El 2,2-difluoroetanol es un intermedio importante en la síntesis de principios activos agroquímicos y farmacéuticos. Son conocidos distintos procedimientos para la preparación de alcoholes fluorados. Muchos de los procedimientos transcurren a través de hidrogenación catalítica o mediante el empleo de reductores.

10 Henne y col. describen, por ejemplo, en J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 1426-1428 la reducción de un cloruro de ácido difluoroacético formado *in situ* mediante hidruro de litio-aluminio, generándose difluoroetanol con un rendimiento del 69 %. El empleo estequiométrico de fuentes de hidruro caras es económicamente desventajoso.

Booth y col. describen en Tetrahedron 1990, 46, 2097-2110 la reducción de ácido difluoroacético con complejo de borano-dimetilsulfuro, obteniéndose difluoroetanol con un rendimiento del 55 %.

15 El documento EP-1 820 789 A1 describe la reducción de ácidos carboxílicos fluorados, halogenuros de ácido carboxílico o ésteres de ácido carboxílico con hidrógeno en presencia de un catalizador. El procedimiento descrito allí debe ser adecuado en particular para la preparación de difluoroetanol (CF₂HCH₂OH), partiéndose preferentemente de ésteres fluorados, en particular de éster de metilo o éster de etilo de ácido difluoroacético. La reacción tiene lugar a presión aumentada y como catalizador se usa iridio, rodio o rutenio sobre carbón. El documento describe que partiendo de éster de metilo de ácido difluoroacético mediante hidrogenación catalítica mediante el uso de un catalizador Rh/C a 4 MPa (40 bar) después de 18 horas se obtuvo el difluoroetanol deseado con un rendimiento del 74,4 %. En este procedimiento, por un lado, es desventajoso el uso de un catalizador de metal noble caro y, por otro lado, que la reacción se lleva a cabo a presión alta, lo que tiene como consecuencia que la reacción se tiene que llevar a cabo en aparatos especiales de alta presión.

20

25 El documento WO 2007/071841, que trata de la preparación de difluoroetanol, usa como material de partida para una hidrogenación catalítica (triple) un compuesto CF₂XC(O)X, refiriéndose Hal a Cl, Br o iodo (en particular cloruro de ácido clorodifluoroacético). Como catalizadores se usan en particular rutenio, rodio, paladio, osmio, iridio y platino que están aplicados sobre un soporte. A este respecto, el soporte debería poseer igualmente la función de un ácido de Lewis e incluir en particular iones aluminio (por ejemplo zeolitas o montmorillonita). La reacción puede tener lugar en la fase gas, entonces preferentemente a una temperatura de 200 a 300 °C y una presión de hidrógeno de preferentemente 0,1 a 0,5 MPa (1 a 5 bar). Del mismo modo, la reacción puede tener lugar en la fase líquida, entonces la temperatura de reacción se encuentra entre 40 y 70 °C. La presión de hidrógeno preferentemente está entre 1 y 2 MPa (10 y 20 bar). La reacción en la fase gas resulta ventajosa, debido a que proporciona mejores rendimientos de difluoroetanol y un mayor índice de conversión.

30

35 El documento WO 2009/040367 describe un procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetanol. Para esto, en una primera etapa se prepara el 1-bromo-2,2-difluoroetano partiendo de difluorovinilideno. En una segunda etapa se hace reaccionar el compuesto con un nucleófilo de oxígeno tal como, por ejemplo, sales de sodio o potasio de ácido acético o fórmico. Además, el documento WO 2009/040367 describe que el átomo de bromo en el 1-bromo-2,2-difluoroetano mediante reacción con magnesio, cinc, litio o cobre (en particular NaI o KI) se activa antes de la reacción con el nucleófilo de oxígeno.

40 En especial, el documento WO2009/040367 describe la preparación de difluoroetanol al hacerse reaccionar en la etapa 2 difluorobromoetano con acetato sódico (= sal sódica del ácido acético) en presencia de yoduro potásico, mediante calentamiento a 130 °C en DMF durante 18 h, seguido de una transesterificación catalizada por base en presencia de metanol. El acetato de difluoroetilo formado a este respecto en primer lugar se puede aislar en una etapa intermedia mediante destilación o hacerse reaccionar directamente hasta dar el difluoroetanol. Partiendo del difluorobromoetano empleado, los rendimientos se encuentran entre el 56,8 y 87 %. El procedimiento descrito en el presente documento es complejo y relativamente caro y requiere muchas etapas intermedias para llegar hasta el difluoroetanol deseado. Si se quiere llevar a cabo solo la etapa 2, se tiene que comprar el difluorobromoetano caro.

45

50 La publicación japonesa JP 62-273925A (=JP 1987-273925A) describe la preparación de 2,2-difluoroetanol partiendo de 1-cloro-2,2-difluoroetano con butirolactona en presencia de agua e hidróxido de potasio. La mezcla de reacción se calienta para esto a 200 °C en el autoclave durante 2,5 h, obteniéndose 2,2-difluoroetanol en un rendimiento solo del 48,6 % con una conversión del 86 % del difluorocloroetano.

55 Todos los procedimientos que se han mencionado anteriormente para la preparación de 2,2-difluoroetanol no son óptimos. Muchos de los procedimientos usan catalizadores caros y se tiene que trabajar a presión, lo que está asociado siempre con una gran complejidad a gran escala. Otros procedimientos (por ejemplo, en el documento WO 2009/040367) consisten en varias etapas de procedimiento, pasan a través del 1-bromo-difluoroetano caro, que además también se tiene que activar para una mejor reacción, o usan el 1-cloro-2,2-difluoroetano más barato, siendo el rendimiento y la selectividad obtenidos del 48,6 % con un 86 % de conversión del difluorocloroetano solo muy reducidos, lo que se debe al uso del 1-cloro-2,2-difluoroetano no reactivo.

Ahora, partiendo de los procedimientos conocidos se planteaba el objetivo de facilitar un procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetanol que fuese sencillo y económico, que usase como compuesto de partida un compuesto que se pudiese obtener en el mercado a un precio relativamente barato y con el que se obtuviese 2,2-difluoroetanol con un elevado rendimiento y una gran pureza. Al mismo tiempo es deseable facilitar un procedimiento que necesite una reducida cantidad de etapas de reacción y que trabaje en esencia sin coadyuvantes de reacción y, en caso de ser posible, que no se tenga que realizar en un recipiente a presión.

Ahora, los inventores han hallado sorprendentemente que el 1-cloro-2,2-difluoroetano se puede hacer reaccionar de forma sencilla en una reacción de sustitución nucleófila hasta dar un éster de difluoroetilo de ácido carboxílico que entonces continúa reaccionando mediante transesterificación catalizada por base en presencia de un alcohol hasta dar el 2,2-difluoroetano.

Sorprendentemente en la medida en la que en general es sabido que los cloruros de alquilo en reacciones de sustitución nucleófilas presentan una reactividad claramente menor que los correspondientes bromuros y yoduros de alquilo (March, *Advanced Organic Chemistry* 5ª Edición, capítulo 10, John Wiley & Sons, Nueva York 2001). Los reducidos rendimientos del documento JP 62-273925 demuestran esto.

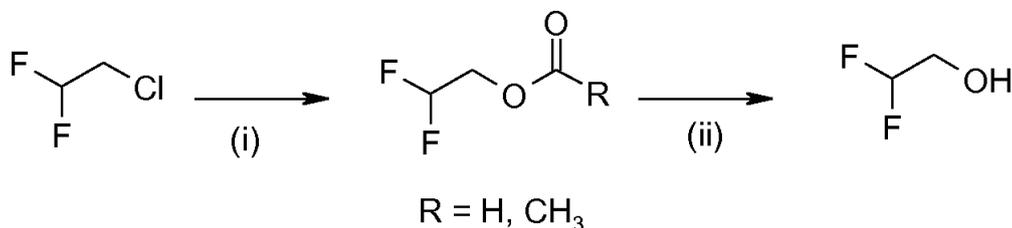
Sorprendentemente también en la medida en la que el procedimiento de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo en recipientes de reacción habituales, a pesar de que el 1-cloro-2,2-difluoroetano posee un punto de ebullición de solo 35 °C y, por tanto, es muy volátil. Para conseguir en caso de sustancias muy volátiles una velocidad de conversión suficientemente elevada, la reacción se tiene que llevar a cabo a temperaturas elevadas y a presión.

Por tanto, la solicitud se refiere a un procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetanol que comprende las siguientes etapas:

etapa (i): reacción de 1-cloro-2,2-difluoroetano con una sal de metal alcalino del ácido fórmico o del ácido acético en un disolvente adecuado hasta dar el correspondiente formiato de 2,2-difluoroetilo o acetato de 2,2-difluoroetilo, caracterizado porque el 1-cloro-2,2-difluoroetano se añade lentamente a una mezcla calentada a la temperatura de reacción deseada de disolvente y sal de metal alcalino del ácido fórmico o del ácido acético;

etapa (ii): transesterificación del formiato de 2,2-difluoroetilo o acetato de 2,2-difluoroetilo de la etapa (i) en presencia de un alcohol (preferentemente metanol) y dado el caso una base.

La reacción se puede representar del siguiente modo:



El uso de 1-cloro-2,2-difluoroetano tiene la ventaja de que es más económico que 1-bromo-2,2-difluoroetano y además en el mercado se puede obtener en mayores cantidades.

Gracias a lenta adición de 1-cloro-2,2-difluoroetano a la mezcla calentada de la sal de metal alcalino del ácido fórmico o del ácido acético y disolvente se consigue una reacción completa y sencilla hasta dar el producto deseado, sin que se tenga que trabajar a presión aumentada y sin que se tengan que emplear coadyuvantes de reacción (por ejemplo, catalizadores, aditivos). Al mismo tiempo, el tiempo de reacción es comparativamente corto. Esto tiene la ventaja de que la reacción se puede llevar a cabo de forma sencilla y económica y de que, además, es respetuosa con el medio ambiente, ya que no necesita agentes químicos auxiliares.

De acuerdo con la invención, por la expresión "adición lenta" se entiende la adición por porciones o gota a gota de 1-cloro-2,2-difluoroetano a lo largo de un periodo de tiempo más prolongado. La longitud del periodo de tiempo se mide por el tamaño de la preparación de reacción y, por tanto, la cantidad del 1-cloro-2,2-difluoroetano que se debe añadir y se puede establecer por el experto mediante procedimientos rutinarios. Es decisivo que el 1-cloro-2,2-difluoroetano añadido lentamente tenga suficiente tiempo para reaccionar con la sal de metal alcalino del ácido fórmico o del ácido acético. La duración de reacción de la etapa (i) en el procedimiento de acuerdo con la invención, por consiguiente, se selecciona de tal manera que se garantiza una reacción completa de 1-cloro-2,2-difluoroetano. La duración de la reacción se puede encontrar en el intervalo de 0,1 a 12 h. Preferentemente, el sistema de reacción se ajusta de tal manera que la duración de la reacción se encuentra en el intervalo de 0,25 a 5 h y, de forma particularmente preferente, en el intervalo de 0,5 a 2 o 3 h.

En la etapa (i) del procedimiento de acuerdo con la invención se emplea preferentemente acetato de sodio o potasio, o formiato de sodio o potasio, de forma particularmente preferente se usa acetato de potasio o formiato de potasio.

La sal de metal alcalino empleada en la etapa (i) del ácido fórmico o del ácido acético se usa en un exceso molar de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 veces, preferentemente en un exceso molar de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 veces y, de forma particularmente preferente, en un exceso molar de 1,1 a 1,5 veces, en relación con el 1-cloro-2,2-difluoroetano empleado.

5 El disolvente usado en el procedimiento de acuerdo la invención se emplea preferentemente en tal cantidad que la mezcla de reacción sigue pudiéndose agitar bien durante todo el procedimiento. Ventajosamente, en relación con el 2,2-difluoro-1-cloroetano empleado se usa de 1 a 50 veces la cantidad de disolvente (v/v), preferentemente de 2 a 40 veces la cantidad de disolvente (v/v), de forma particularmente preferente de 2 a 20 veces la cantidad de disolvente (v/v).

10 Son disolventes de acuerdo con la invención en la etapa (i) en particular disolventes orgánicos (en solitario o como mezcla con otros disolventes orgánicos) que tienen un punto de ebullición por encima de 70 °C y que son inertes en las condiciones de reacción. Son disolventes preferentes para el uso en la etapa (i) dimetilsulfóxido, tetrametilsulfóxido, dipropilsulfóxido, bencilmetsulfóxido, diisobutilsulfóxido, dibutilsulfóxido, diisoamilsulfóxido; *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-formamida, *N,N*-dimetil-formamida, *N,N*-dipropil-formamida, *N,N*-dibutil-formamida, *N*-metil-pirrolidona, *N*-metil-caprolactama y mezclas de los mismos, se prefieren en particular *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrametilsulfóxido y mezclas de los mismos, se prefiere muy en particular dimetilsulfóxido o *N*-metilpirrolidona y mezclas de los mismos.

La lenta adición en la etapa (i) del procedimiento de acuerdo con la invención se realiza a la temperatura de reacción deseada, entendiéndose por temperatura de reacción la temperatura interna. La temperatura de reacción se encuentra habitualmente en el intervalo de 70 °C a 200 °C, preferentemente en el intervalo de 80 °C a 160 °C, de forma particularmente preferente en el intervalo de 90 °C a 150 °C.

El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo fundamentalmente a presión normal. Pero como alternativa se puede llevar a cabo también en un recipiente de ensayo (autoclave) cerrado estable a presión. La presión durante la reacción (es decir, la presión propia) entonces depende de la temperatura de reacción usada, del disolvente usado y de la cantidad de reactantes usados. Si se desea un aumento de la presión, se puede llevar a cabo un aumento adicional de la presión mediante adición de un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

La etapa (i) en el procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo fundamentalmente en ausencia de un coadyuvante de reacción (por ejemplo, catalizadores o aditivos). Desde el punto de vista químico es posible añadir para la activación de 1-cloro-2,2-difluoroetano un coadyuvante de reacción / catalizador a la mezcla de sal de metal alcalino del ácido fórmico o del ácido acético y disolvente. Es concebible el empleo de yoduros y bromuros de metal alcalino (por ejemplo, yoduro de sodio, yoduro de potasio, bromuro de sodio o bromuro de potasio). Del mismo modo se pueden emplear sales de amonio cuaternario de la forma $NR_4^+X^-$, en la que R se refiere a alquilo C_{1-12} y X a Br o I (por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio así como bromuro de tricaprilmetilamonio). Las posibles concentraciones de los catalizadores se encuentran en el intervalo de 0,001 a 0,1 equivalentes en relación con el 1-cloro-2,2-difluoroetano empleado.

La transesterificación en la etapa (ii) está catalizada por base. La etapa (ii) se puede llevar a cabo con la mezcla de reacción de la etapa (i), es decir, sin aislamiento del formiato de 2,2-difluoroetilo o acetato de 2,2-difluoroetilo preparado en la etapa (i), no teniéndose que añadir entonces ninguna base a la mezcla de reacción, ya que ya está presente en la mezcla de reacción (por ejemplo, sal de metal alcalino del ácido fórmico o del ácido acético de la etapa (i)). Se prefiere usar en la etapa (ii) la mezcla de reacción de la etapa (i) sin otra etapa de aislamiento.

Evidentemente, en la etapa (ii) se puede usar también formiato de 2,2-difluoroetilo o acetato de 2,2-difluoroetilo aislado. Para esto, la mezcla de reacción obtenida en la etapa (i) se puede tratar y se puede aislar formiato de 2,2-difluoroetilo o acetato de 2,2-difluoroetilo. Estos ésteres además se pueden retirar mediante destilación. Si se aísla después de la etapa (i) el formiato de 2,2-difluoroetilo o acetato de 2,2-difluoroetilo obtenido en la etapa (i), en la etapa (ii) se tiene que añadir una base.

La etapa (ii) se realiza habitualmente en sustancia, es decir, sin adición de (otros) disolventes, sirviendo el alcohol usado en la etapa (ii) como disolvente.

La transesterificación se realiza al añadir a la mezcla de reacción de la etapa (i) o al éster aislado dado el caso la base y el alcohol. Sobre todo en el caso del empleo del éster aislado se prescinde de la adición de un disolvente. La mezcla obtenida de este modo se agita a temperatura ambiente o en condiciones de reflujo durante 0,5 a 2 h.

Los alcoholes que se pueden usar en la etapa (ii) que pueden servir al mismo tiempo como disolventes son metanol, butanol, isobutanol, pentanol y sus isómeros, hexanol y sus isómeros, preferentemente se usa metanol. El alcohol se emplea en un exceso de 1 a 40 veces, preferentemente un exceso de 1,5 a 10 veces y de forma particularmente preferente en un exceso de 2 a 5 veces.

55 Son ejemplos de las bases de acuerdo con la invención necesarias en la etapa (ii) hidróxidos de metal alcalino y metanolato de metal alcalino en forma sólida o como solución en metanol, carbonatos de metal alcalino, acetatos de metal alcalino, formiatos de metal alcalino y fosfatos de metal alcalino. Son bases preferentes metanolato de sodio,

hidróxido de sodio y acetato de potasio. La cantidad de base añadida asciende a de 0,001 a 0,1 equivalentes en relación con el formiato de 2,2-difluoroetilo o acetato de 2,2-difluoroetilo empleado.

El tratamiento (purificación) del 2,2-difluoroetanol se realiza mediante destilación.

- 5 La presente invención se explica con más detalle mediante los siguientes ejemplos, no habiéndose de interpretar los ejemplos de una forma que limite la invención.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1

Etapa (i): preparación de acetato de 2,2-difluoroetilo

- 10 En un matraz de tres bocas con agitador mecánico, embudo de goteo y refrigerador de hielo seco se disponen 148 g (1,475 mol) de acetato de potasio en 300 ml de dimetilsulfóxido y se calientan a 120 ° C. A continuación se añade gota a gota una mezcla de 100 g (0,983 mol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano en 100 ml de dimetilsulfóxido en el intervalo de una hora. La mezcla de reacción se continúa agitando durante 1,5 h a 120 °C y se enfría a temperatura ambiente. Un control de la reacción a través de cromatografía de gases muestra conversión completa del 2,2-difluoro-1-cloroetano. Después de la destilación se obtiene el acetato de 2,2-difluoroetilo deseado con un
15 rendimiento del 90,8 %.

RMN de ^1H (CDCl_3): 5,94 (tt, 1H, $J = 3,9$ Hz, 55,1 Hz), 4,27 (dt, 2H, $J = 4,0$ Hz, 13,7 Hz), 2,14 (s, 3H) RMN de ^{19}F (CDCl_3): -126,24 (td, $J = 13,7$ Hz, 55,1 Hz)

Etapa (ii): preparación de 2,2-difluoroetanol a partir de acetato de 2,2-difluoroetilo

- 20 En un matraz de tres bocas con agitador mecánico y refrigerador de reflujo se mezclan 112 g (889 mol) de acetato de 2,2-difluoroetilo con 100 g (3,11 mol) de metanol y se añaden 2,14 g (53 mmol) de hidróxido sódico sólido. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Un control de la reacción a través de cromatografía de gases muestra conversión completa del material de partida. Después de la destilación se obtiene el producto objetivo con un rendimiento del 74,4 %.

- 25 RMN de ^1H (CDCl_3): 5,85 (tt, 1H, $J = 3,9$ Hz, 55,8 Hz), 3,84 - 3,78 (m, 2H), 2,02 (a t, 1H, $J = 6,7$ Hz) RMN de ^{19}F (CDCl_3): -128,3 (td, $J = 14,4$ Hz, 55,8 Hz)

Ejemplo 2 – sin aislamiento de acetato de 2,2-difluoroetilo

- 30 Etapa (i): en un matraz de tres bocas con agitador mecánico, embudo de goteo y refrigerador de hielo seco se disponen 289,5 g (,295 mol) de acetato de potasio en 600 ml de dimetilsulfóxido y se calientan a 120 °C y a continuación se añade gota a gota una mezcla de 200 g (1,97 mol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano en 200 ml de dimetilsulfóxido en el intervalo de 30 minutos. La mezcla de reacción se continúa agitando durante 2 h y se refrigera a 60 °C. Un control de la reacción a través de cromatografía de gases muestra conversión completa del 2,2-difluoro-1-cloroetano.

Etapa (ii): en el intervalo de 20 minutos se añaden gota a gota 221 g (6,88 mol) de metanol y la mezcla de reacción a continuación se calienta durante 2 h a 90 °C.

- 35 Un control de reacción mediante cromatografía de gases mostró una conversión completa del acetato de 2,2-difluoroetilo. Después de la destilación se obtiene el 2,2-difluoroetanol con un rendimiento del 84,4 %.

RMN de ^1H (CDCl_3): 5,85 (tt, 1H, $J = 3,9$ Hz, 55,8 Hz), 3,84 - 3,78 (m, 2H), 2,02 (a t, 1H, $J = 6,7$ Hz) RMN de ^{19}F (CDCl_3): -128,3 (td, $J = 14,4$ Hz, 55,8 Hz)

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetanol que comprende las siguientes etapas:
etapa (i): reacción de 1-cloro-2,2-difluoroetano con una sal de metal alcalino del ácido fórmico o del ácido acético en un disolvente adecuado hasta dar el correspondiente formiato de 2,2-difluoroetilo o acetato de 2,2-difluoroetilo, **caracterizado porque** el 1-cloro-2,2-difluoroetano se añade lentamente a una mezcla calentada a la temperatura de reacción deseada de disolvente y sal de metal alcalino del ácido fórmico o del ácido acético;
etapa (ii): transesterificación del formiato de 2,2-difluoroetilo o acetato de 2,2-difluoroetilo de la etapa (i) en presencia de un alcohol y dado el caso de una base.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, estando seleccionado el disolvente adecuado de dimetilsulfóxido, tetrametilsulfóxido, dipropilsulfóxido, bencilmetilsulfóxido, diisobutilsulfóxido, dibutilsulfóxido, diisoamilsulfóxido; *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilformamida, *N,N*-dimetil-formamida, *N,N*-dipropil-formamida, *N,N*-dibutil-formamida, *N*-metil-pirrolidona, *N*-metil-caprolactama y mezclas de los mismos.
3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, encontrándose la temperatura de reacción en la etapa (i), en la que se añade el 1-cloro-2,2-difluoroetano, en el intervalo de 70 °C a 200 °C.
4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, entendiéndose por adición lenta una adición por porciones o gota a gota.
5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, retirándose el formiato de 2,2-difluoroetilo o el acetato de 2,2-difluoroetilo después de la etapa (i) mediante destilación de la mezcla de reacción y añadiéndose en la etapa (ii) una base.
6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, estando la base seleccionada de hidróxidos de metal alcalino, metanolatos de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino, acetatos de metal alcalino, formiatos de metal alcalino y fosfatos de metal alcalino.
7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, empleándose la mezcla de reacción de la etapa (i) sin purificación adicional o una etapa de aislamiento en la etapa (ii), no añadiéndose entonces ninguna base en la etapa (ii).