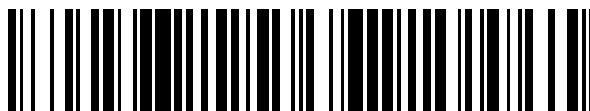


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 708**

51 Int. Cl.:

C07C 67/307 (2006.01)

C07C 51/363 (2006.01)

C07C 69/63 (2006.01)

C07C 53/21 (2006.01)

C07C 51/62 (2006.01)

C07C 53/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2012 PCT/US2012/044455**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2013 WO13003495**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2012 E 12733378 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 2723708**

54 Título: **Fluoración de ésteres de acrilato y derivados**

30 Prioridad:

27.06.2011 US 201161501567 P

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

06.05.2020

73 Titular/es:

**RELYPSA, INC. (100.0%)
100 Cardinal Way
Redwood City, CA 94063 , US**

72 Inventor/es:

MU, YONGQI

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

ES 2 758 708 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

Fluoración de ésteres de acrilato y derivados

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere en general a procesos para convertir un éster de acrilato o un derivado del mismo al difluoropropiónico correspondiente o un derivado del mismo. El proceso se efectúa, generalmente, utilizando gas de flúor en un solvente de hidrofluorocarbono.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

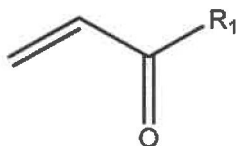
El potasio (K^+) es uno de los cationes intracelulares más abundantes. La homeostasis se mantiene predominantemente a través de la regulación de la excreción renal. Varias condiciones médicas, como la función renal disminuida, la enfermedad génitourinaria, el cáncer, la diabetes mellitus grave, la insuficiencia cardíaca congestiva y/o el tratamiento de estas condiciones pueden llevar o predisponer a los pacientes a la hipercalcemia. La hipercalcemia puede tratarse con varios polímeros de intercambio de cationes, incluyendo el ácido polifluoroacrílico (polyFAA), como se describe en los documentos WO 2005/097081, WO 2010/022381, WO 2010/022382 y WO 2010/022383.

20 El ácido polifluoroacrílico se puede preparar mediante la polimerización de ésteres de alfa-fluoroacrilato y sus derivados. Por ejemplo, el documento de los EE.UU. 5.072.030 se refiere a un proceso para la preparación de ácido difluoropropiónico y sus derivados mediante la fluoración de los ácidos acrílicos correspondientes o los derivados de ácidos acrílicos. Si bien hay varios procedimientos conocidos para la fabricación de ácido alfa-fluoroacrílico o monómeros de alfa-fluoroacrilato, muchas de estas vías de síntesis potenciales no son comercialmente razonables debido a la sobrefluoración o los costos de los materiales de partida. Ahora se ha descubierto que ciertas condiciones de proceso para la fluoración directa de un éster de acrilato o un derivado del mismo que utiliza gas de flúor, seguida de la eliminación del fluoruro de hidrógeno, proporciona el ácido alfa-fluoroacrílico o el monómero alfa-fluoroacrílico deseado de una manera comercialmente eficiente y costo efectiva.

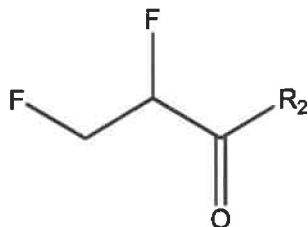
30 RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un proceso de fluoración de ésteres de acrilato o un derivado de los mismos para formar un ácido difluoropropiónico o un derivado del mismo, como se define en las reivindicaciones.

35 Uno de los muchos aspectos de la invención es un proceso para fluorar una unión doble que comprende formar una mezcla de reacción que comprende un solvente de hidrofluorocarbono, gas de flúor y un compuesto de la fórmula 1.



40 para formar un compuesto de la fórmula 2 en un rendimiento de al menos el 50 %

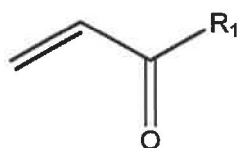


en el que R_1 es hidroxilo, alcoxi, cloro o $-OC(O)CH=CH_2$ y R_2 es hidroxilo, alcoxi, cloro o $-OC(O)CHFCH_2F$; y
45 en el que el solvente es un solvente de hidrofluorocarbono seleccionado de entre 2H,3H-decafluoropentano, eicosafluorononano, tetradecafluorohexano, tetradecafluoro-2-metilpentano, octadecafluorooctano, perfluoroheptano, 1,1,1,3,3-pentafluorobutano o una combinación de los mismos.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

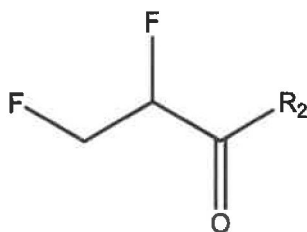
La fluoración puede ser difícil de controlar y puede resultar fácilmente en productos que están sobrefluorados. Por lo tanto, a fin de maximizar el rendimiento del producto deseado y minimizar las reacciones secundarias, se ha descubierto que el solvente, la temperatura de reacción y los aditivos son significativos. Se ha descubierto que la fluoración de una unión doble (por ejemplo, en compuestos como los ésteres de acrilato o sus derivados), seguida de la eliminación del fluoruro de hidrógeno es un proceso comercialmente viable para producir ésteres de alfa-fluorocrilatos.

10 El proceso de fluorar una unión doble comprende formar una mezcla de reacción que comprende un solvente de hidrofluorocarbono, un gas de flúor y un compuesto que comprende una unión doble. El compuesto que comprende una unión doble puede ser un compuesto de la fórmula 1.



Fórmula 1

15 en la que R₁ es hidroxilo, alcoxi, cloro o -OC(O)CH=CH₂. El proceso de fluoración produce el compuesto de la fórmula 2 como producto.



Fórmula 2

20 en la que R₂ es hidroxilo, alcoxi, cloro o -OC(O)CHFCH₂F.

R₁ y R₂ incluyen, entre otros, hidroxilo, alcoxi, como metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, n-pentoxi, iso-pentoxi, sec-pentoxi o tert-pentoxi, o cloro. Preferentemente, R₁ y R₂ son metoxi, R₁ y R₂ son hidroxilo o R₁ y R₂ son cloro.

La mezcla de reacción también comprende gas de flúor. El gas de flúor en general se utiliza en una mezcla con un gas inerte. Los ejemplos de dichos gases inertes son nitrógeno y helio. La mezcla de gas de flúor/inerte puede contener de 1 a 50 mol% de flúor; se prefiere alrededor del 20 a aproximadamente el 30 mol% de flúor.

30 La mezcla de reacción también comprende un solvente de hidrofluorocarbono. El solvente de hidrofluorocarbono se selecciona de entre 2H,3H-decafluoropentano, eicosafluorononano, tetradecafluorohexano, tetradecafluoro-2-metilpentano, octadecafluorooctano, perfluoroheptano, 1,1,1,3,3-pentafluorobutano o una combinación de los mismos. Preferentemente, el solvente comprende 2H,3H-decafluoropentano.

35 El punto de fusión de la mezcla de reacción es inferior a alrededor de -20 °C, preferentemente inferior a alrededor de -40 °C.

40 El punto de ebullición de la mezcla de reacción puede ser de más de alrededor del 30 °C. Cuando el solvente del hidrofluorocarbono presenta un punto de fusión superior a la temperatura de reacción deseada (por ejemplo, -40 o -20 °C), otro agente puede adicionarse a fin de reducir el punto de fusión de la mezcla de reacción hasta la temperatura deseada. Por ejemplo, el diclorometano o alcoholes tales como el metanol o el etanol y similares pueden adicionarse a la mezcla de reacción para reducir el punto de fusión de la mezcla de reacción.

45 También, la mezcla de reacción puede comprender adicionalmente un aditivo de fluoración. Este aditivo de fluoración puede comprender un alcohol, un ácido o una combinación de los mismos. Cuando el aditivo de fluoración comprende un alcohol, el alcohol comprende etanol, metanol, trifluoroetanol o una combinación de los mismos. Cuando el aditivo de fluoración comprende un ácido, el ácido comprende ácido tríflico, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido

fórmico, ácido acético o una combinación de los mismos.

Además, la mezcla de reacción puede comprender un depurador de fluoruro de hidrógeno (HF). El depurador de HF comprende fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de calcio, óxido de calcio, óxido de magnesio, óxido de aluminio o una combinación de los mismos. Preferentemente, el depurador de HF comprende fluoruro de sodio.

La velocidad de flujo de la introducción del flúor elemental puede ser de 0,2 a 8,3 mmol/min, dependiendo de la escala de reacción. La velocidad y el tiempo de reacción se seleccionan para maximizar la conversión de (i) el compuesto de la fórmula 1 al compuesto de la fórmula 2, mientras se minimizan las reacciones secundarias, particularmente las reacciones secundarias que producen compuestos sobrefluorados.

La mezcla de reacción puede contener al menos alrededor de 1 kg, al menos alrededor de 5 kg, al menos alrededor de 10 kg o más del compuesto de la fórmula 1.

La temperatura de reacción del proceso es de alrededor de -80 a aproximadamente -20 °C. Preferentemente, la temperatura de reacción es de alrededor de -80 a aproximadamente -60 °C.

El proceso de fluoración también puede efectuarse utilizando un reactor de fluoración continua. En general, un reactor adecuado incluirá un punto de entrada para el gas de flúor, así como también un aparato de control de temperatura. El reactor puede presentar un tamaño adecuado para la escala de reacción de fluoración continua iniciada. Un micro reactor adecuado se muestra en Chambers, R.C. Y col., "Microreactors for elemental fluorine," *Chem. Commun.*, **1999**, 883-884, y el diseño de dicho reactor no se considera fuera de la habilidad de una persona con una habilidad ordinaria en la materia. El reactor se puede hacer de un material que no reaccione con los ácidos, el gas de flúor y otros materiales corrosivos. Por ejemplo, pueden hacerse de acero inoxidable, Monel, Hasteloy y similares.

Al llevar a cabo el proceso descrito en esta invención utilizando un reactor de fluoración continua, un compuesto de la fórmula 1 (por ejemplo, acrilato de metilo) se disuelve en un solvente (por ejemplo, 2H,3H-decafluoropentano) en una concentración de alrededor del 2 a aproximadamente el 20 % en peso. Esta solución se bombea a través del reactor a una velocidad de infusión de alrededor de 0,2 mL/minuto a aproximadamente 2 mL/minuto. Cuando la reacción se está llevando a cabo, el reactor se coloca sobre una superficie que puede reducirse en temperatura, de modo tal que el reactor se encuentre a una temperatura desde alrededor de 25 hasta aproximadamente -80 °C. El proceso puede enfriarse hasta alrededor de -15 °C. Al mismo tiempo, el gas de flúor se pasa a través del reactor a una velocidad de flujo de gas desde alrededor de 0,2 hasta aproximadamente 2 mmol/minuto. El compuesto de la fórmula 1 y el gas de flúor se mezclan dentro del reactor, y el producto que contiene el compuesto de la fórmula 2 se recolecta en un frasco receptor que se encuentra a alrededor de 25 hasta aproximadamente -80 °C, preferentemente, a alrededor de -78 °C.

El gas de flúor puede diluirse antes de la adición al reactor de fluoración a alrededor del 1 % de gas de flúor en helio hasta aproximadamente el 20 % de gas de flúor en helio.

El tiempo de residencia de los reactantes en el reactor de fluoración continua puede ser desde alrededor de 1 milisegundo a alrededor de 30 minutos. El tiempo medio de residencia es preferentemente desde alrededor de 0,5 segundos a aproximadamente de 1 minuto, o más preferentemente desde alrededor de 1 segundo a aproximadamente 10 segundos.

Sin limitarse a la teoría, se cree que el reactor de fluoración continua proporciona un tiempo de contacto más breve entre el compuesto de la fórmula 1 y el gas de flúor y, por consiguiente, reduce la sobrefluoración de los compuestos de la fórmula 2 (por ejemplo, los productos de fluoración).

Una vez que la mezcla ha reaccionado en la medida posible para maximizar el contenido del ácido difluoropropiónico o sus derivados, se puede efectuar una reacción de esterificación o transesterificación. Cuando se forman los derivados de la fórmula 2 que presentan R₁ de hidroxilo o cloro, se efectúa una reacción de esterificación. Cuando se forman los derivados de la fórmula 2 que presentan R₁ de alcoxi, puede efectuarse una reacción de transesterificación. Cada una de las reacciones puede producir el difluoropropanoato de alquilo deseado al poner en contacto el compuesto de la fórmula 2 con alcohol y un catalizador. Por ejemplo, cuando se desea el metil difluoropropanoato, el metanol se utiliza como el alcohol.

El catalizador para la transesterificación puede ser un ácido o una base. Cuando el catalizador de la transesterificación es un ácido, puede ser un ácido de Bronsted o un ácido de Lewis. Los ácidos de Bronsted adecuados incluyen, entre otros, el ácido toluenosulfónico (TsOH), el ácido sulfúrico, el ácido hidroclicóico, el ácido fosfórico, el ácido acético, el ácido fórmico, el ácido triflicóico, el ácido trifluoroacético o sus combinaciones. Los ácidos de Lewis adecuados incluyen,

entre otros, tribromuro de boro, óxido de aluminio, tetraetóxido de titanio o sus combinaciones.

5 Cuando el catalizador para la transesterificación es una base, puede ser, por ejemplo, dimetilaminopiridina (DMAP), dietilhidroxiamina, trietilamina, N, N-diisopropiletilamina (base de Hunig), piridina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO) o una combinación de los mismos. Preferentemente, la base es dimetilaminopiridina.

10 Después de la reacción de esterificación o transesterificación, la mezcla de reacción puede contener 50, 55, 60 mol% o más de la fórmula 2 (en la que R₂ es metoxi) en base al número de moles de la fórmula 1 adicionada a la mezcla de reacción.

Al usar el reactor de fluoración continua, después de la reacción de esterificación o transesterificación, la mezcla de reacción puede contener 50, 55, 60 mol% o más de la fórmula 2 (en la que R₂ es metoxi) en base al número de moles de la fórmula 1 adicionada a la mezcla de reacción.

15 La conversión del ácido 2,3-difluoropropiónico o un derivado del mismo a un éster de α -fluoroacrilato o un derivado del mismo puede lograrse mediante la eliminación del HF mediante la adición de una base. Las bases ejemplares incluyen aminas orgánicas como las aminas terciarias (por ejemplo, dimetilaminilina, trimetilamina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU)), alcóxidos, alcalis o hidróxidos alcalinos-tierra o una combinación de los mismos.

Para la eliminación de HF, se utiliza una base estequiométricamente equivalente por mole de un compuesto de la Fórmula 2. Típicamente, para la eliminación de HF se utilizan equivalentes de base de 0,8 a 1,2.

25 La eliminación del HF puede llevarse a cabo, por ejemplo, a temperaturas de reacción desde alrededor de -78 hasta aproximadamente 180 °C; preferentemente desde alrededor de -20 hasta aproximadamente 55 °C. Como solventes para la eliminación de la reacción de HF pueden utilizarse éteres, hidrocarburos halogenados y solventes aromáticos.

30 A menos que se indique lo contrario, el término "alcoxi", como se usa en esta invención, solo o como parte de otro grupo, denota un radical -OX, en el que X es como se define en conexión con el término "alquilo". Los residuos alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, propoxi o 2-propoxi, n-, iso- o tert-butoxi.

35 El grupo alquilo, como se describe en esta invención, es un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal opcionalmente sustituido que contiene de uno a veinte átomos de carbono y, preferentemente, de uno a doce átomos de carbono, o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado opcionalmente sustituido que contiene de tres a veinte átomos de carbono y, preferentemente, de tres a ocho átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo sin sustituir incluyen metil, etil n-propil, i-propil, n-butil, i-butil, s-butil, t-butil, n-pentil, i-pentil, s-pentil, t-pentil.

40 El término "sustituido", como en "alquilo sustituido" significa que en el grupo en cuestión (es decir, el alquilo u otro grupo que siga al término), al menos un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono se reemplaza con uno o más grupos sustituyentes, por ejemplo, un hidroxilo (-OH), alquiltio, fosfina, amida (-CON(R_A)(R_B), en el que R_A y R_B son independientemente hidrógeno, alquilo o arilo), amino (-N(R_A)(R_B), en el que R_A y R_B son independientemente hidrógeno, alquilo o arilo), halo (fluoro, cloro, bromo o yodo), sililo, nitro (-NO₂), un éter (-OR_A en el que R_A es alquilo o arilo), un éster (-OC(O)R_A en el que R_A es alquilo o arilo), ceto (-C(O)R_A en el que R_A es alquilo o arilo), heterociclo.

45 Cuando el término "sustituido" introduce una lista de posibles grupos sustituidos, se pretende que el término se aplique a cada miembro de ese grupo.

EJEMPLOS

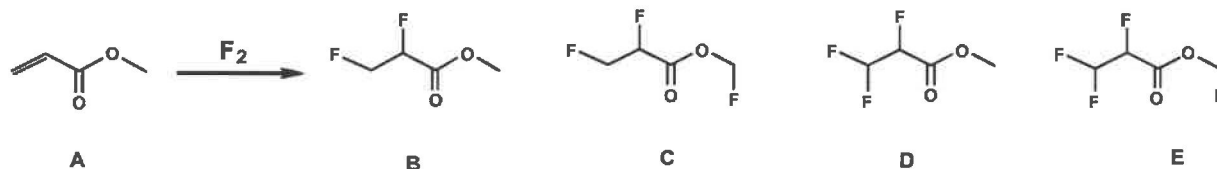
50 Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención.

Procedimiento general para la fluoración del acrilato de metilo. La línea de flúor establecida se describió en Organic Synthesis, Coll. Vol. 8, páginas 286-295 (1993), por Teruo Umemoto, Kyoichi Tomita y Kosuke Kawada. Todo el trabajo se realizó en una campana de extracción eficiente con un detector de gas de flúor en la campana. Un cilindro de 20 % de flúor premezclado en helio se obtuvo de Matheson Tri-gas, Inc. La reacción se monitoreó por GC/MS en una columna DB-5.

Ejemplo 1: Procedimiento general para la síntesis de metil 2,3-difluoropropanoato (B)

60 Un frasco de reacción de base redonda de 100 mL se cargó con acrilato de metilo y solvente. El sistema se purgó con helio. La reacción se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona. Una corriente lenta del 20 % de flúor en helio

se introdujo a la parte inferior del frasco bajo una agitación vigorosa. La velocidad del flujo se ajustó a 47,2 mL/min (0,39 mmol/min) y se mantuvo a esta velocidad, con la reacción a -78 °C durante 2 horas. Después, la reacción se purgó con helio y se calentó hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente. Para analizar la reacción se utilizó GC/MS. Al asumir el mismo factor de respuesta para cada compuesto, la mezcla de producto contenía 46,8 % en peso del producto deseado, metil 2,3-difluoropropanoato (B), junto con 4,5 % en peso de material de partida (A), 13,8 % en peso de metil 2,3,3-trifluoropropanoato (D), 11,7 % en peso de fluorometil 2,3,3-trifluoropropanoato (E) y 23,2 % en peso de fluorometil 2,3- difluoropropanoato (C).



10

Tabla 1. Condiciones experimentales utilizando diferentes solventes, temperaturas y concentraciones de flúor; (c) significa "comparación".

Experimento	Material de partida	Cantidad (mol)	Solvente		Temperatura (°C)	Conc. de F ₂	Equiv. de F ₂
1 (c)	A	0,033	acetonitrilo	50 mL	-15	20 %	1,8
2 (c)	A	0,022	acetonitrilo	50 mL	-40	20 %	2,3
3 (c)	A	0,022	Diclorometano	60 mL	-78	20 %	2,1
4	A	0,022	Pentafluorobutano	60 mL	-15	20 %	2,1
5	A	0,022	2H,3H-decafluoropentano	60 mL	-78	20 %	2,1
6	A	0,022	2H,3H-decafluoropentano	60 mL	-40	20 %	2,1
7	A	0,022	2H,3H-decafluoropentano	60 mL	-78	10 %	2,1

15 Tabla 2. Resultados de la utilización de diferentes solventes, temperaturas y concentraciones de flúor; (c) significa "comparación".

Experimento	Distribución de producto (% de área)				
	A	B	C	D	E
1 (c)	45,8	13,4			
2 (c)	63,1	11,8			

(continuación)

3 (c)	61,8	18,4			
4	12,9	27,1	4,2		
5	14,9	35,5	18,4	14,5	11,5
6	3,1	33,6	20	18,5	14,6
7	28,4	37,9	15	11,1	7,6

Tabla 3. Condiciones experimentales utilizando diferentes aditivos y combinaciones de solventes Todas las reacciones se realizaron a -78 °C utilizando 20 % de flúor en helio.

Experimento	Material de partida	Cantidad (mol)	Solvente		Equiv. de F2
8	A	0,022	2H,3H-decafluoropentano: etanol	50 mL: 0,1 mL	2,5
9	A	0,022	2H,3H-decafluoropentano: etanol	60 mL: 1 mL	2,5
10	A	0,022	2H,3H-decafluoropentano: CF ₃ SO ₃ H	50 mL: 0,5 mL	2,5
11	A	0,022	2H,3H-decafluoropentano: metanol	50 mL: 5 mL	2,5
12	A	0,022	2H,3H-decafluoropentano: diclorometano	30 mL: 30 mL	2,5
13	A	0,022	2H,3H-decafluoropentano: 2,2,2-trifluoroetanol	50 mL: 1 mL	2,5

5

Tabla 4. Resultados de diferentes aditivos y combinaciones de solventes

Experimento	Distribución de producto (% de área)				
	A	B	C	D	E
8	17,7	44,1	15,8	9,73	6,1

Tabla 5. Condiciones experimentales de los ejemplos 2-4

Todas las reacciones se realizaron a -78 °C utilizando 20 % de flúor en helio.

Experimento	Material de partida	Cantidad (mol)	Solvente		Equivalente de F ₂
14	F	0,029	2H,3H-decafluoropentano	50 mL	1,6
			NaF (2,44 g, 0,058 mol)		
15	J	0,025	2H,3H-decafluoropentano	60 mL	2,8
			NaF (2,1 g, 0,05 mol)		
16	K	0,0304	2H,3H-decafluoropentano	60 mL	2,3

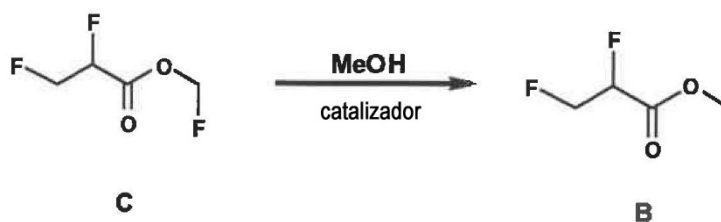
5

Tabla 6. Resultados del uso de diferentes materiales de partida

Experimento	Distribución de producto (% de área)			
	F	G	H	I
14				
	40,5	40	10,8	5,8
15	A	B	D	
	15,2	43,5	12,5	
16	K	L	M	
	38,2	24,3	10,7	

10 Ejemplo 5: Transesterificación

A una solución de 2 mL de mezcla de reacción de fluoración se adicionó metanol y un catalizador. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se analizó mediante GC/MS.



15

Tabla 7. Resultados para la transesterificación

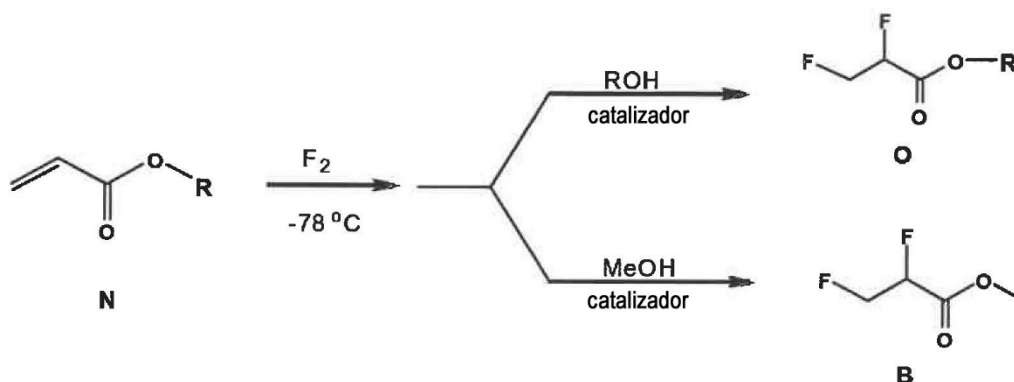
Experimento	Catalizador	Cantidad	Distribución de producto (% de área)				
			A	E	D	C	B
17			18,35	7,06	10,42	14,17	35,37

(continuación)

18	TsOH	5 mg	19,75	0,00	18,42	0,37	48,23
19	DMAP	10 mg	19,54	0,00	18,46	1,72	46,75
20	H ₂ SO ₄ (98 %)	50 µL	19,23	0,00	17,74	0,51	47,63

A una solución de 2 mL de mezcla de reacción de fluoración directa se adicionó ROH o metanol y un catalizador. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se analizó mediante GC/MS.

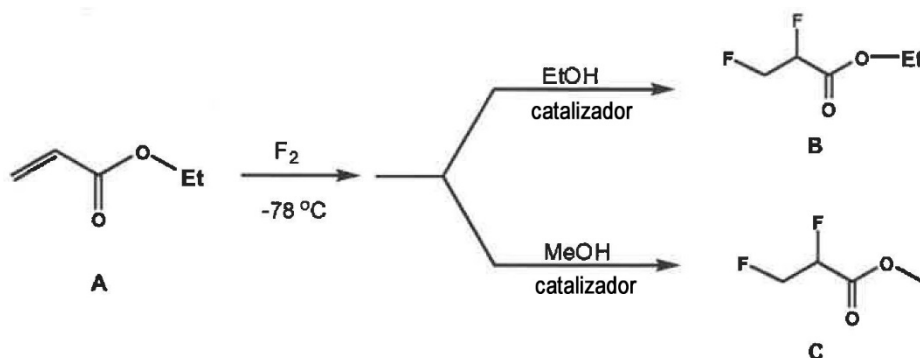
5



Experimento	R	ROH	Distribución de producto (% de área)		
			N	O	B
21	Et	EtOH	41,4	39	
		MeOH	36,3	9	43,9
22	n-Bu	n-BuOH	47,1	43,7	
		MeOH	38,3	7,6	28,2

Ejemplo 6: Síntesis de metil 2,3-difluoropropanoato

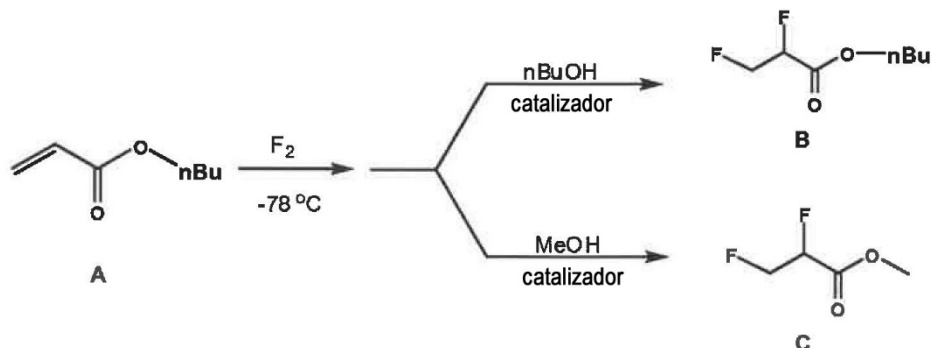
10



El acrilato de etil (2 mL) se mezcló con 50 mL de 2H,3H-decafluoropentano y se enfrió en un baño de isopropanol/hielo seco (-78 °C). La solución se trató con flúor (20 % en helio) a una velocidad de flujo de flúor de 0,1 pies cúbicos por hora (SCFH) durante 120 minutos. El éster de producto sobrefluorado se transesterificó mediante la adición de metanol o etanol y DMAP. La conversión fue de aproximadamente el 60 %. El éster de difluoro etilo y el

éster de difluoro metilo se observaron mediante Cromatografía de gases/Espectrometría de masas (GC/MS).

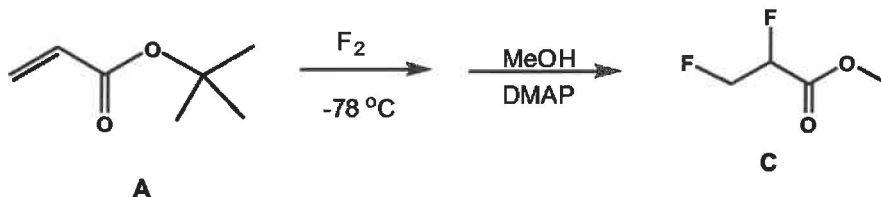
Ejemplo 7: Síntesis de n-butil 2,3-difluoropropanoato



5

El n-butil acrilato (2 mL) se mezcló con 50 mL de 2H,3H-decafluoropentano y se enfrió en un baño de isopropanol/hielo seco ($-78\text{ }^\circ\text{C}$). La solución se trató con flúor (20 % en helio) a una velocidad de flujo de flúor de 0,1 SCFH durante 120 minutos. El producto sobrefluorado se transesterificó mediante la adición de metanol y DMAP. La conversión fue de aproximadamente 40 %. Se detectó n-butil 2,3-difluoropropanoato mediante GC/MS.

Ejemplo 8: Síntesis de metil 2,3-difluoropropanoato vía t-butil 2,3-difluoropropanoato



15

El t-butil acrilato (2 mL) se mezcló con 50 mL de 2H,3H-decafluoropentano y se enfrió en un baño de isopropanol/hielo seco ($-78\text{ }^\circ\text{C}$). La solución se trató con flúor (20 % en helio) a una velocidad de flujo de flúor de 0,1 SCFH durante 120 minutos. El éster de producto sobrefluorado se transesterificó mediante la adición de metanol y DMAP. El análisis de Cromatografía de gases/Espectrometría de masas (GC/MS) mostró que el material de partida se consumió en su mayoría. La mezcla estaba menos limpia que el acrilato de metilo, pero se detectó el producto deseado (metil 2,3-difluoropropanoato).

Ejemplo 9: Proceso de fluoración continua

El proceso de fluoración continua se probó utilizando un micro reactor utilizando un diseño similar al de Chambers, R.C. y col., "Microreactors for elemental fluorine," *Chem. Commun.*, 1999, 883-884. La solución de acrilato de metilo se colocó en una jeringa de 20 mL, y la solución se bombeó lentamente dentro del reactor utilizando una bomba de jeringa a una velocidad de adición definida. El tubo para el gas de flúor se conectó a una configuración de tubo múltiple resistente a la corrosión por medio del gas de flúor. El tubo múltiple también permite una dilución adicional del gas de flúor con helio. El flúor se suministró como una mezcla del 20 % en helio. La corriente de salida desde el reactor se transfirió a un frasco de base redonda enfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ utilizando un baño de isopropanol/hielo seco. Había una salida desde el frasco de base redonda que transfería la atmósfera de reacción a través de un tubo que contiene Alúmina.

El acrilato de metilo (1 mL) se disolvió en 2H,3H-decafluoropentano (20 mL) y se bombeó lentamente a 0,7 mL/minuto a través del reactor. El reactor se colocó en una superficie fría con una temperatura de $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Simultáneamente, el gas de flúor se pasó a través del reactor a una velocidad de 0,78 mmol/minuto. Las dos corrientes se mezclaron dentro del reactor, reaccionaron y fueron recolectadas en un frasco receptor. A continuación, se las enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. El análisis de GC/MS mostró el producto deseado como los picos principales (7,6 y 7,9 min) como los ésteres de metilo y fluorometilo. La conversión del reactante fue de aproximadamente el 90 %.

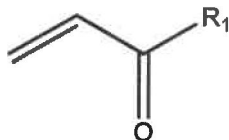
40

En vista de lo antedicho, se observará que varios objetos de la invención se logran y se alcanzan otros resultados ventajosos.

REIVINDICACIONES

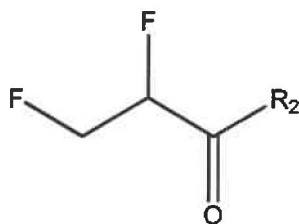
1. Un proceso para fluorar una unión doble que comprende:
formar una mezcla de reacción que comprende un solvente, un gas de flúor y un compuesto de la fórmula 1

5



en el que R₁ es hidroxilo, alcoxi, cloro o -OC(O)CH=CH₂ para formar un compuesto de la fórmula 2 en un rendimiento de al menos el 50 %

10



en el que R₂ es hidroxilo, alcoxi, cloro o -OC(O)CHFCH₂F; y

- 15 en el que el solvente es un solvente de hidrofluorocarbono seleccionado de entre 2H,3H-decafluoropentano, eicosafuorononano, tetradecafluorohexano, tetradecafluoro-2-metilpentano, octadecafluorooctano, perfluoroheptano, 1,1,1,3,3-pentafluorobutano o una combinación de los mismos.

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que R₁ es metoxi.

- 20 3. El proceso de la reivindicación 1, en el que R₁ es hidroxilo.

4. El proceso de la reivindicación 1, en el que R₁ es cloro.

5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R₂ es metoxi.

25

6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que el solvente de hidrofluorocarbono presenta un punto de fusión inferior a -20 °C y un punto de ebullición superior a 30 °C.

7. El proceso de la reivindicación 1, en el que el solvente de hidrofluorocarbono es 2H,3H-decafluoropentano.

30

8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que la mezcla de reacción presenta una temperatura de -80 a -20 °C.

- 35 9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que la mezcla de reacción además comprende un aditivo de fluoración y este último es un alcohol, un ácido o una combinación de los mismos.

10. El proceso de la reivindicación 9, en el que el aditivo de fluoración es el alcohol, y el alcohol comprende etanol, metanol, trifluoroetanol o una combinación de los mismos o el aditivo de fluoración es el ácido, y el ácido comprende ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido acético o una combinación de los mismos.

40

11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 donde el proceso es un proceso continuo y la velocidad de infusión del compuesto de la fórmula 1 es de 0,2 a 2 mL/minuto.

45

12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en el que la mezcla de reacción contiene al menos el 55 % de la fórmula 2 en base al número de moles de la fórmula 1 adicionado a la mezcla de reacción.