

44383C

REF: Case No. 15525

Int. Cl.:
Co7C 21 ABR. 1977

CONCEDIDA

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO. INC.

RESIDENCIA: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New

Jersey, Estados Unidos.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA C-FLUORACION
SUSTITUTIVA".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 535.878 del 23-12-74

1 Las aminas orgánicas, los aminoácidos, las poliamidas
y los polímeros vinílicos son fluorados por la acción del
flúor en fluoruro de hidrógeno líquido, conteniendo opcional-
mente trifluoruro de boro o pentafluoruro de antimonio, entre
5 unos -80 y +15°C y opcionalmente bajo irradiación luminosa.

Esta invención se refiere a la C-fluoración sustitutiva
de compuestos orgánicos con flúor en fase líquida o sólida.
En especial se refiere a la C-fluoración de aminas orgánicas,
aminoácidos, poliamidas y polímeros vinílicos, disueltos o
10 suspendidos en fluoruro de hidrógeno líquido anhidro o mez-
clas de fluoruro de hidrógeno líquido y trifluoruro de boro
o fluoruro de hidrógeno líquido y pentafluoruro de antimonio
con flúor, opcionalmente bajo radiación luminosa.

Más especialmente, se refiere a la fluoración de amino-
15 ácidos, especialmente D-alanina o su análogo 2-deutero, con
flúor en fluoruro de hidrógeno, una mezcla de fluoruro de hi-
drógeno y trifluoruro de boro o una mezcla de fluoruro de hi-
drógeno y pentafluoruro de antimonio, opcionalmente bajo ra-
diación luminosa.

20 Todavía más especialmente, se refiere a la C-fluoración
de D-alanina y su análogo 2-deutero en mezclas de fluoruro de
hidrógeno líquido/trifluoruro de boro, bajo irradiación lumi-
nosa.

25 Antes de esta invención, el alcance y la utilidad de los
métodos conocidos para la fluoración sustitutiva de compues-
tos orgánicos en el sentido de la siguiente ecuación:



era muy limitado. Los métodos más importantes existentes para
30 el tipo anterior de transformación eran: (1) fluoración elec-
trolítica en fluoruro de hidrógeno líquido, (2) reacción con

1 fluoruros metálicos oxidantes de alta valencia como trifluoruro de cobalto, (3) reacción con fluoruro de perclorilo, (4) fluoración con fluoroxiperfluoralcanos y (5) reacción con flúor.

5 Las principales limitaciones de los métodos (1) y (2) residen en que habitualmente producen mezclas de compuestos polifluorados incluso en el caso de substratos con estructuras sencillas. Con substratos más complejos, se producen con frecuencia extensas degradaciones y transposiciones del esqueleto carbonado, limitando así gravemente el rendimiento y la fiabilidad de cualquier producto individual. Por el contrario, el método (3), que utiliza fluoruro de perclorilo, permite una fluoración más selectiva y generalmente no produce degradación del substrato pero solamente es eficaz con substratos especialmente reactivos tales como los grupos metileno activados.

15 El método (4), fluoración con fluoroxiperfluoralcanos, tales como fluoroxitrifluormetano, cuando se realiza en frío en presencia de irradiación ultravioleta, constituye un útil procedimiento de fluoración pero tiene el inconveniente de emplear un agente fluorante bastante caro.

20 La reacción con flúor elemental, método (5), tal como se conoce en la técnica es de utilidad extraordinariamente limitada debido a la gran reactividad del flúor, transcurriendo habitualmente la fluoración de forma espontánea con rapidez explosiva, dando lugar a una polifluoración incontrolada y a la degradación del substrato.

25 Hay ejemplos de fluoración más controlada con flúor en la técnica anterior. Por ejemplo, Mercer y colaboradores, J.Phys.Chem., 63, 1468 (1959) describen la fluoración en fase

30

1 gaseosa de mezclas de hidrógeno-metano para dar principalmen-
te CH_3F y CH_2F_2 y algo de CHF_3 y CF_4 , cuya velocidad es ace-
lerada en un factor de 2,5 aproximadamente por irradiación
con una lámpara de mercurio de presión media. Coon y colapo-
5 radores, en J.Org.Chem., 33, 1387 (1968) describen la fluora-
ción en fluoruro de hidrógeno de polinitroanilinas no básicas
para dar N,N-difluoraminas y de anilinas básicas que produce
la descomposición de los materiales de partida. Tanner, en
Chimia 22, 176-184 (1968), describe experimentos de fluora-
10 ción sobre polietileno. Los ensayos se realizaron sobre lá-
minas sólidas de polietileno y para obtener algún grado de
éxito es necesario emplear flúor puro en lugar de flúor di-
luido con nitrógeno, una luz ultravioleta a alta presión y
temperatura elevada.

15 Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que la limi-
tada utilidad del flúor como agente fluorante puede ser con-
siderablemente ampliada efectuando la reacción de fluoración
en fluoruro de hidrógeno líquido anhidro o en mezclas de es-
te último con trifluoruro de boro o pentafluoruro de antimo-
20 nio.

El nuevo procedimiento de esta invención consiste en
disolver o suspender una amina, aminoácido, poliamida o po-
límico vínilico que ha de ser fluorado en fluoruro de hidró-
geno líquido o en una mezcla de fluoruro de hidrógeno líqui-
do y trifluoruro de boro o pentafluoruro de antimonio, prefe-
25 riblemente el primero, y hacer borbotear flúor a través de
la solución o suspensión durante un tiempo suficiente para
producir el grado deseado de fluoración.

30 La cantidad de trifluoruro de boro respecto a la de
fluoruro de hidrógeno puede estar comprendida entre 0 y el

1 punto de saturación. Análogamente, son útiles unas concen-
traciones de pentafluoruro de antimonio entre 0 y alrededor
del 50 % (en peso/peso), preferiblemente entre 0 y 10 %
(peso/peso).

5 Es satisfactoria cualquier temperatura entre unos
-80° y 15°C pero lo más conveniente es efectuar la reacción
alrededor de -78°C, que es la temperatura del baño de hielo
seco y acetona.

10 Puede emplearse flúor puro como reactivo en esta nue-
va fluoración pero debido a sus propiedades extraordinaria-
mente peligrosas, entre las que se encuentran su gran reac-
tividad, se prefiere utilizar una mezcla de flúor con un gas
raro como helio, neon, argon o similar, o nitrógeno hasta
alrededor de 80 % del flúor en volumen, preferiblemente mez-
clas conteniendo de 1 a 20 % de flúor en volumen.

15 La cantidad de flúor requerida depende del grado de
fluoración requerido y hasta cierto punto de la naturaleza
del substrato, pero habitualmente es suficiente un mol de
flúor o un ligero exceso para la monofluoración.

20 Mientras está siendo suministrado el flúor, la mezcla
de reacción debe ser agitada de alguna forma. La fluoración
bajo estas condiciones está suficientemente controlada para
requerir, en algunos casos, irradiación con luz de una lám-
para de mercurio de presión media para provocar la reacción
25 de manera que se obtengan velocidades de reacción satisfac-
torias. Pueden ser necesarios unos tiempos de reacción de
1 a 20 horas aproximadamente pero habitualmente están compren-
didos entre 2 y 6 horas.

30 Una vasiija de reacción adecuada es la construída a par-
tir de una barra de Kel-F[®] provista de una ventana transpa-

1 rente a la luz ultravioleta.

Una fuente conveniente de radiación luminosa es una lámpara de arco de mercurio-xenon Hanovia nº 9778-1, de 1000 W, estando montada la lámpara en un proyector Schoeffel
5 LH 15 1-N equipado con una lente condensadora de cuarzo y un filtro térmico (agua).

El nuevo procedimiento de esta invención proporciona una vía conveniente a diversas C-fluoraminas y a sus sales de adición de ácido útiles como agentes humectantes, amino-
10 ácidos fluorados y sus sales útiles como antibacterianos y monómeros de poliamida, poliamidas y polímeros vinílicos con propiedades mejoradas. De especial interés son la 3-flúor-D-alanina y la 3-flúor-2-deutero-D-alanina. Estos compuestos son conocidos agentes antibacterianos.

15 Las sales de adición de ácido comprendidas en esta invención son las preparadas a partir de los ácidos minerales comunes como fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o similares.

20 Los siguientes ejemplos son ilustrativos solamente y no pretenden limitar el alcance de esta invención a los substratos y condiciones particulares en ellos utilizados.

EJEMPLO 1

3-Flúor-D-alanina a partir de D-alanina

25 Se disuelven 0,377 g de D-alanina en 30 ml de fluoruro de hidrógeno líquido a -78°C . A través de esta solución se hace burbujear trifluoruro de boro gaseoso a -78°C mediante cuidadosa evaporación de 5 ml de trifluoruro de boro líquido. Se pasa una mezcla de flúor/helio (al 2 % de flúor en volumen) por la solución anterior a -78°C , durante 2 ho-
30 ras, mientras se ilumina con una fuente de luz ultravioleta

1 (alrededor de 5,2 miliátomos de flúor). Se deja calentar el
reactor a la temperatura ambiente y el disolvente se separa
haciendo borbotear nitrógeno a través de la mezcla. El análi-
sis en un analizador automático de aminoácidos Spinco indica
5 la presencia de 3-flúor-D-alanina junto con algo de material
de partida. El producto se separa por cromatografía en colum-
na sobre 200 ml de resina cambiadora de catión Dowex 50 x 8
(300-400 mallas) en la forma H^+ , por elución con 1 l de agua,
1,5 l de ácido clorhídrico 0,1N y después 1,2 l de ácido
10 clorhídrico 0,3N, recogién dose el efluente en fracciones de
15 ml. El producto 3-flúor-D-alanina es localizado por su
color con el reactivo ninhidrina en los Tubos núms. 50-61
obtenidos con el ácido clorhídrico 0,3N. Por evaporación a
vacío de estas fracciones se obtiene hidrocioruro de 3-flúor-
D-alanina que se recristaliza en una mezcla de agua-piridina-
isopropanol y se seca a vacío, p.f. 167-168°C (desc.).

$[\alpha]_D -9,1 \pm 1^\circ$ (c = 3, HCl acuoso 1M)

EJEMPLO 2

2-Deutero-3-flúor-D-alanina a partir de 2-deutero-D-alanina

20 La 2-deutero-D-alanina es fluorada exactamente por el
mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 y el producto tiene
un punto de fusión de 168-169°C (desc.); $[\alpha]_D -9,3 \pm 1^\circ$ (c = 3,
HCl acuoso 1M).

23 Se obtienen resultados similares a los de los Ejemplos
1 y 2 pero con un rendimiento algo menor efectuando la reac-
ción en ausencia de trifluoruro de boro.

EJEMPLO 3

2-Fluorputrescina a partir de putrescina

30 Se disuelven 8,05 g de putrescina en 100 ml de fluoruro
de hidrógeno líquido a -78°C y se hace pasar hasta saturación

1 trifluoruro de boro gaseoso. Se pasa por la mezcla de reacción,
durante un periodo de 6 horas, una mezcla de flúor/helio (20 %
de flúor en volumen) equivalente a 6 g de flúor, mientras se
irradia con luz ultravioleta, se agita y se enfría en un ba-
5 ño refrigerante de acetona y hielo seco. Se retira el baño re-
frigerante y se hace borbotear nitrógeno a través de la mez-
cla durante 14 horas para separar el disolvente. El residuo
se disuelve en ácido clorhídrico concentrado, se evapora a
sequedad a vacío, se redisuelve en 40 ml de agua y se aplica
10 a una columna de resina cambiadora de ion Dowex 50 (400 ml de
resina, 30-100 mallas, forma H⁺). La columna se lava con agua
y después se eluye con solución acuosa de ácido clorhídrico
4M. Se combinan las fracciones que dan ensayo positivo con la
15 ninhidrina y se evaporan a sequedad para dar dihidrocloruro
de 2-fluorputrescina crudo mezclado con algo de material de
partida en forma de hidrocloreuro. El producto se purifica más
por cromatografía sobre una resina cambiadora de catión Dowex
50 x 8 (1,6 l de resina en la forma H⁺, 200-400 mallas). La
20 columna se lava con 3 l de agua y después se desarrolla con
ácido clorhídrico acuoso 2,5M, recogándose fracciones de 25
ml de eluyente (caudal: 750 ml/hora). Por RMN protónica se
demuestra que el producto se encuentra en las fracciones 221-
280. Se combinan estas fracciones y se evaporan a sequedad a
vacío para dar dihidrocloruro de 2-fluorputrescina, p.f. 247-
25 249°C (desc.). Se recristaliza una muestra (300 mg) para aná-
lisis disolviéndola en 15 ml de metanol y agregando 30 ml de
isopropanol para dar 200 mg del nuevo compuesto, dihidrocloro-
ruro de 2-fluorputrescina, p.f. 251-253°C.

EJEMPLO 4

Fluorespermina a partir de espermina

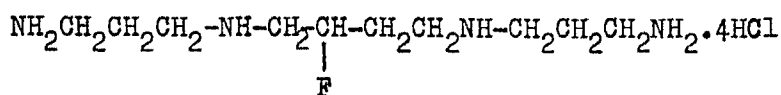
Una solución de 8,2 g de espermina en 100 ml de fluoruro de hidrógeno líquido se satura con trifluoruro de boro gaseoso a -78°C . Después, bajo irradiación luminosa, se hace pasar por la mezcla de reacción una mezcla de flúor/helio (al 20 % de flúor en volumen), durante 6,5 horas, mientras se agita y se enfría en un baño de acetona y hielo seco. Después de retirar el baño refrigerante, se evapora el disolvente borboteando a través del mismo una corriente de nitrógeno gaseoso. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico concentrado, se evapora a sequedad a vacío y se somete a una purificación preliminar en una columna de resina Dowex 50 como se ha descrito en el Ejemplo 3. La mezcla cruda obtenida de tetrahidrocloruro se separa sobre una columna de resina cambiadora de catión Dowex 50 x 8 (1,5 l de resina, 200-400 mallas, forma H^+) por elución con agua y después con ácido clorhídrico acuoso, recogién dose fracciones de 20 ml; caudal de eluyente: 1200 ml/hora.

<u>Fracciones</u>	<u>Fluato</u>
1-290	HCl 2,5M
291-530	HCl 3,0M
531-880	HCl 3,5M
881-1070	HCl 4,0M

Se evaporan a sequedad las fracciones 811-480 reunidas y por espectroscopía de resonancia magnética protónica se encuentra que contiene tetrahidrocloruro de difluorespermina.

El residuo de la evaporación de las fracciones 871-930 es tetrahidrocloruro de monofluorespermina de la siguiente estructura:

1



5

Este nuevo producto, tetrahidrocloruro de N,N'-bis(3-aminopropil)-1,4-diamino-2-fluorbutano (1 g) se cristaliza disolviéndolo en 10 ml de agua y añadiendo metanol hasta turbidez incipiente (40 ml) y enfriando durante la noche, p.f. >270°C.

EJEMPLO 5

4-Flúor-L-ornitina a partir de L-ornitina

10

15

20

25

30

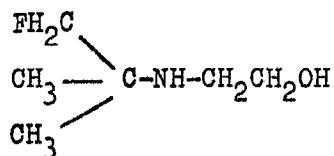
Se disuelven 16,85 g de hidrocloreuro de L-ornitina en 200 ml de fluoruro de hidrógeno líquido y el disolvente se evapora bajo una corriente de nitrógeno seco a la temperatura ambiente. El hidrofluoruro de L-ornitina residual se redissuelve en 200 ml de fluoruro de hidrógeno líquido y la solución se satura con trifluoruro de boro gaseoso a -78°C. Se hace borbotear una mezcla de flúor/helio (al 20 % de flúor en volumen) a través de la mezcla de reacción durante 20 horas (alrededor de 460 miliátomos de flúor) mientras se agita y se enfría en un baño de acetona y hielo seco y se irradia con luz ultravioleta. Se separa el disolvente bajo una corriente de nitrógeno gaseoso y el residuo se disuelve en agua y se evapora a sequedad a vacío. El residuo se redissuelve en agua y se purifica en una columna de resina cambiadora de ión IRA 120 (400 ml en la forma H⁺) por elución con 250 ml de agua seguidos de 2 l de ácido clorhídrico 3N. Por evaporación del efluente ácido se obtiene el dihidrocloreuro de 4-flúor-L-ornitina crudo. El producto crudo se purifica en una columna de resina cambiadora de catión Dowex 50 (1500 ml, 200-400 mallas, forma H⁺) por elución con agua, seguido de ácido clorhídrico 2M a un caudal de 500 ml/hora, recogiendo fracciones de 3ml.

1 Por evaporación de las fracciones 351-400 se obtienen 2 g del
nuevo dihidrocloruro de 4-flúor-L-ornitina que se transforma
por tratamiento con una cantidad estequiométrica de piridina
en isopropanol en monohidrocloruro de 4-flúor-L-ornitina,
5 p.f. 178-185°C (desc.).

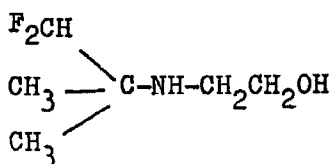
EJEMPLO 6

Fotofluoración de terc-butilaminoetanol

Se añaden 10 g de trifluoruro de boro gaseoso a una
mezcla de 2,47 g de terc-butilaminoetanol en 40 ml de fluoru-
10 ro de hidrógeno líquido a -78°C. Con enfriamiento y agitación
continuados, se introduce en la mezcla de reacción, a lo lar-
go de 3½ horas, mientras está siendo irradiada con luz ultra-
violeta, una mezcla de flúor/nitrógeno (al 20 % de flúor en
volumen) (0,1 átomos gramo de flúor). Se retira el baño re-
15 frigerante y el disolvente se evapora bajo una corriente de
nitrógeno gaseoso seco. El residuo se disuelve en agua, se
evapora a sequedad a vacío y de nuevo se disuelve en agua. La
solución se purifica en una columna de resina cambiadora de
20 cación Dowex 50 (200 ml, forma H⁺) por elución con 2 l de
agua, seguido de ácido clorhídrico 4M. El producto obtenido
por evaporación del eluyente es 3,1 g de un sólido incoloro
que representa una mezcla de los hidrocloruros del nuevo mono-
fluor y difluor-terc-butilaminoetanol de las siguientes es-
25 tructuras, determinadas por espectroscopía RMF:



N-[(1-fluormetil-1-metil)etil]etanolamina



5 N-[(1-difluorometil-1-metil)etil]etanolamina.

Otro experimento, realizado bajo condiciones similares pero sin irradiación luminosa, da un material de partida prácticamente inalterado.

EJEMPLO 7

Fluoración de ácido 2-aminobutírico

10 Se disuelven 1,03 g de ácido 2-aminobutírico en 50 ml de fluoruro de hidrógeno líquido y se introduce a lo largo de una hora una mezcla de flúor/helio gaseosos (al 20 % de flúor en volumen) (alrededor de 30 miliátomos de flúor), agitando y enfriando en una baño de acetona y hielo seco. Una muestra de la solución se analiza en el analizador automático de aminoácidos Spinco-Beckman para mostrar la presencia de ácido 3-flúor-2-aminobutírico (alrededor del 1 % de rendimiento) y del ácido 4-flúor-2-aminobutírico (alrededor del 3 % de rendimiento). En la mezcla de reacción residual se introduce la mezcla de flúor/helio durante una hora mientras se mantiene la temperatura a 0°C. El residuo obtenido después de evaporar el disolvente contiene ácido 3-flúor-2-aminobutírico (rendimiento: alrededor del 8 %) así como ácido 4-flúor-2-aminobutírico (rendimiento: alrededor del 30 %).

EJEMPLO 8

Fluoración de ácido 2-aminobutírico en fluoruro de hidrógeno líquido/pentafluoruro de antimonio

30 Se disuelven 1,03 g de ácido 2-aminobutírico en 50 ml de HF líquido mientras se enfría en un baño de acetona y hielo seco. Entonces se añaden 0,9 g de pentafluoruro de antimonio

1 nio y se pasa una corriente de flúor/helio empleada en dos
incrementos. Se pasa flúor/helio, conteniendo 30 átomos-mg
de flúor, enfriando con acetona y hielo seco, a lo largo de
5 mezcla de flúor/helio mientras se enfría en un baño de agua
de hielo (1 hora). El disolvente HF se separa haciendo pasar
una corriente de nitrógeno. El residuo se disuelve en agua y
se analiza en el analizador de aminoácidos Spinco-Beckman,
10 indicando un rendimiento del 31 % de ácido 4-flúor-2-aminobu-
tírico y un rendimiento del 7 % de ácido 3-flúor-2-aminobutí-
rico además de un 50 % de material de partida.

EJEMPLO 9

Fotofluoración de ácido poliacrílico

15 Se prepara una solución disolviendo 1,8 g de ácido po-
liacrílico en 40 ml de HF líquido y después, irradiando con
luz ultravioleta y agitando en un baño refrigerante de aceto-
na y hielo seco, se hace pasar durante hora y media una mez-
cla de flúor/helio (al 20 % en volumen de flúor) (aproximada-
mente 44 miliátomos de flúor). Se evapora el disolvente y la
20 masa incolora sólida residual se seca a vacío. El análisis
elemental indica que el producto contiene 13,4 % de flúor orgá-
nicamente combinado.

Un experimento similar realizado en la oscuridad da un
25 producto exento de flúor.

EJEMPLO 10

Fotofluoración de cloruro de polivinilo

30 Se suspenden 10 g (alrededor de 0,16 moles) de cloruro
de polivinilo (calidad cromatográfica de Polysciences, Inc.)
en 150 ml de HF líquido. Se pasa una corriente de una mezcla
de flúor/helio (al 20 % de flúor en volumen), mientras se agi-

1 ta magnéticamente y se irradia con una fuente de luz ultra-
violeta. La temperatura se mantiene a -78°C por inmersión del
reactor en un baño de acetona y hielo seco. En el periodo de
reacción de 18 horas se emplean alrededor de 19 g de flúor.
5 El disolvente HF se separa por evaporación favorecida por
una corriente de nitrógeno gaseoso. El residuo incoloro pul-
verulento se lava para liberarlo de HF refluyéndolo con 100ml
de etanol y después se seca a vacío a 64°C para dar un polí-
mero incoloro que contiene 14,25 % de F y 45,9 % de Cl.

10 EJEMPLO 11

Fluoración de policaprolactama

Se disuelven 5,0 g (44,5 milimoles) de policaprolacta-
ma (Zytel 211, marca de nylon) en 70 ml de fluoruro de hidró-
geno líquido. Se hace pasar una mezcla de helio/flúor (al
15 20 % en volumen de flúor) a lo largo de 3 horas, agitando y
enfriando en un baño de acetona y hielo seco (alrededor de
45 milimoles de flúor). El disolvente se separa por evapora-
ción en una corriente de nitrógeno y el residuo se tritura
con metanol para dar una suspensión de partículas de color
20 blanco nieve. El pH se lleva a 8 aproximadamente (piridina),
después se filtra, se lava con metanol y se seca a vacío para
dar 4,8 g de un polvo incoloro de policaprolactama fluorada
con un contenido en flúor del 2,6 %.

25 Se realiza un experimento similar con la diferencia de
que se agregan 10 g de BF_3 antes de la fluoración. El produc-
to contiene solamente trazas de flúor.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

30 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la C-fluoración sustitutiva

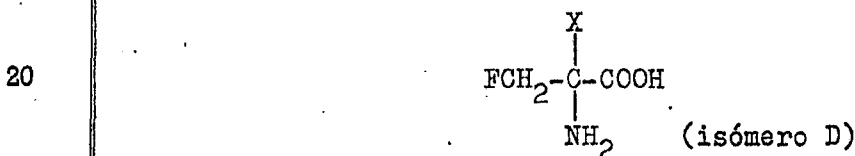
1 de un substrato orgánico seleccionado entre aminas, amino
ácidos, poliamidas y polímeros vinílicos, que consiste en
disolver o suspender el substrato en fluoruro de hidrógeno
líquido, que opcionalmente, puede contener trifluoruro de
5 boro o pentafluoruro de antimonio, entre -80 y 15°C, e in
troducir flúor en la mezcla de reacción, opcionalmente ba
jo irradiación luminosa.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, -
donde el flúor se introduce como mezcla con un gas raro o
10 nitrógeno.

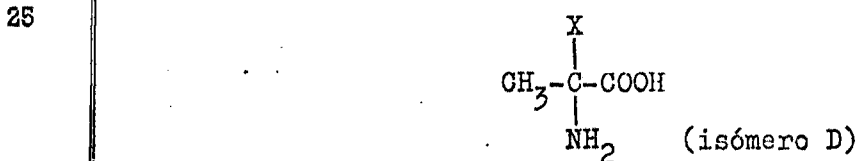
3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, -
donde el substrato es una amina o un aminoácido.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3,
donde el flúor se introduce como mezcla con un gas raro o
15 nitrógeno.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1 -
para la preparación de un substrato orgánico fluorado,
de fórmula:



o sales de adición de ácido del mismo, donde X es hidróge-
no o deuterio, cuyo procedimiento consiste en disolver un
compuesto de fórmula:



30 en fluoruro de hidrógeno líquido conteniendo trifluoruro
de boro u, opcionalmente, pentafluoruro de antimonio, en-
tre -80 y 15°C, e introducir flúor en la mezcla.

1 6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, -
donde el flúor se introduce como mezcla con un gas raro o
nitrógeno.

5 7. Un procedimiento según la Reivindicación 5, -
donde el disolvente es fluoruro de hidrógeno líquido que -
contiene trifluoruro de boro hasta el punto de saturación.

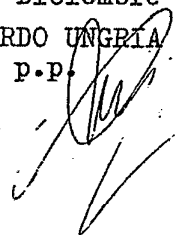
8. Un procedimiento según la Reivindicación 7, -
donde el flúor se introduce como mezcla con un gas raro o
nitrógeno conteniendo 1-20% de flúor.

10 9. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA C-FLUORACION SUSTITUTIVA.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de dieciseis pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 23 de Diciembre de 1.975

BERNARDO UNGRIA
P.P.



20

25

30