



OCT. 1971

403932

Int. Cl.: C07C 11 A61A

Nº 403.932

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue RAHWAY,
New Jersey, U.S.A.

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO DE RESOLUCION DE
UN RACEMATO DL DE 3-FLUOR-D, L-ALANINA

Prioridad: de las solicitudes de patente estadounidense
Nº 154.695 del 18 de junio 1.971; y
Nº 223.354 del 3 Febrero 1.972

POOR
QUALITY

403932



1 Esta invención se refiere en general a nuevas com-
posiciones antibacterianas y a procedimientos para su prepa-
ración. Más especialmente, se refiere a la nueva sustancia
estereoisomérica 3-flúor-D-alanina; a sus deuterioanálogos
5 tales como 2-deutero-3-flúor-D-alanina y 2,3,3-trideutero-
3-flúor-D-alanina; a sus derivados carboxilo-protegidos y
amino-protegidos; y a las sales de los compuestos citados
con ácidos y bases ópticamente activos; al procedimiento de
recuperación de 3-flúor-D-alanina y sus deuterio-análogos o
10 derivados protegidos de los mismos a partir de estas sales
ópticamente activas y al procedimiento de preparación de
3-flúor-D-alanina o sus deuterio-análogos a partir de uno de
sus derivados carboxilo-protegido o amino-protegido, por
reacción de dicho derivado protegido con un agente de esci-
15 sión tal como un agente hidrolizante o un agente hidrogenan-
te. La 3-flúor-D-alanina y sus deuterio-análogos son potentes
agentes antibacterianos y son valiosos para inhibir el cre-
cimiento de las bacterias patógenas de los tipos Gram-posi
tivo y Gram-negativo.

20 Estas nuevas sustancias estereoisoméricas son pre-
paradas convenientemente por síntesis asimétrica o por re-
solución de un derivado carboxilo-protegido o amino-protegi
do de la 3-flúor-DL-alanina.

25 Los grupos carboxilo-protectores normalmente emplea-
dos son las amidas y amidas sustituidas, sustituyentes és-

403932



1 ter, por ejemplo ésteres alquílicos como metílico, etílico
y terc-butílico, ésteres arílicos, ésteres aralquílicos co
mo bencílico, p-nitrobencílico y similares.

5 Los grupos amino-protectores normalmente empleados
son los sustituyentes del tipo acilo tales como formilo,
acetilo, benzoilo, ftaloilo, trifluoracetilo, l-mentoxiace-
tilo, toluensulfonilo, dibencilfosforilo, 2-nitrobenzosul-
fenilo, tritilsulfenilo, o-nitrofenoxiacetilo y similares,
sustituyentes protectores de uretano como benciloxicarbonilo
10 (carbobenzoxi), metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, p-me-
toxicarbobenzoxi; p-nitrocarbobenzoxi, terc-butiloxicarbo-
nilo, terc-amiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, 2-(p-
bifenilil)-2-propiloxicarbonilo, isonicotiniloxicarbonilo,
di-isopropilmetiloxicarbonilo y similares, sustituyentes
15 del tipo alquílico o aralquílico tales como bencilo, diben-
cilo, α -feniletilo (α -metilbencilo), trifenilmetilo, tri-
alquilsililo, trimetilsililo y similares.

20 Cuando los compuestos de 3-flúor-D-alanina son pre-
parados por resolución de un derivado (no una sal) de 3-
flúor-DL-alanina con un grupo ópticamente activo tal como
l-mentoxiacetilo, o por síntesis asimétrica como, por ejem-
plo, por reacción de fluoracetaldehído con una amina ópti-
camente activa como D- α -metilbencilamina, R(D)-fenilglicina,
l-amino(S)-2-[(R)-1-hidroxietyl]indolina y similares, o por
25 reacción de un ácido α -amino- β -fluoracrílico amino-protegi

403932



1 do, tal como ácido α -benzamido- β -fluoracrílico, con hidró-
geno o deuterio en presencia de un catalizador asimétrico,
o cuando los compuestos de 3-flúor-D-alanina se preparan
5 por una transposición asimétrica de un éster o nitrilo de
ácido 2-(azidocarbonil o aminocarbonil)-3-fluorpropiónico
o por preparación a partir de N-acil-3-flúor-D-alanina por
desacetilación enzimática selectiva del isómero L, finalmen-
te se obtiene un derivado amino-protegido y/o carboxilo-
protegido de 3-flúor-D-alanina, v.g. N-l-mentoxiacetil-3-
10 flúor-D-alanina, N-(D- α -metilbencil)-3-flúor-D-alanina,
N-(D- α -carboxibencil)-3-flúor-D-alanina, N-bencil-3-flúor-
D-alanina, éster metílico de N-carbonil-3-flúor-D-alanina,
N-etoxicarbonil-3-flúor-D-alanina, N-cloroacetil-3-flúor-
D-alanina y similares.

15 Cuando los compuestos de 3-flúor-D-alanina se pre-
paran por resolución de sales de una base ópticamente ac-
tiva con un derivado amino-protegido de 3-flúor-DL-alanina,
finalmente (después de acidular) se obtiene el correspon-
diente derivado amino-protegido de 3-flúor-D-alanina, tal
20 como N-carbobenzoxi-3-flúor-D-alanina, N,N-dibencil-3-flúor-
D-alanina y similares.

25 Cuando los compuestos de 3-flúor-D-alanina se pre-
paran por resolución de sales de un ácido ópticamente ac-
tivo con un derivado carboxilo-protegido de 3-flúor-DL-ala-
nina, se obtiene finalmente el correspondiente derivado

403932



1 carboxilo-protegido de 3-flúor-D-alanina, tal como (después
de resolución utilizando ácido tartárico, ácido canfor-10-
sulfúrico, ácido dibenzoil-d-tartárico y similares como
agente de resolución) el éster bencílico de 3-flúor-D-ala-
5 nina, D-2-amino-3-flúor-propionitrilo, D-2-amino-3-flúor-
propionamida y similares.

Estos derivados protegidos son todos ellos converti-
dos en el compuesto libre de 3-flúor-D-alanina por reacción
con un agente de escisión. Por ejemplo, en los siguientes
10 derivados amino-protegidos antes enumerados: N-l-mentoxi-
acetílico, N-benzoílico, N-carbonílico, N-etoxicarbonílico
y N-cloroacetílico, normalmente se prefiere utilizar como
agente de escisión un agente hidrolizante ácido como ácido
clorhídrico acuoso, ácido bromhídrico acuoso y similares;
15 los agentes hidrolizantes básicos son generalmente indesea-
bles ya que pueden reaccionar con el sustituyente 3-flúor.

En el caso de los otros derivados amino-protegidos
ya enumerados, a saber, N-(D- α -metilbencílico), N-(D- α -car-
boxibencílico), N-carbobenzoxi y N,N-dibencílico, se pre-
fiere emplear como agente de escisión un agente hidrogenan-
20 te como hidrógeno en presencia de un catalizador de pala-
dio sobre carbón o de hidróxido de paladio sobre carbón.
La hidrogenación se lleva a cabo convenientemente sobre
grupos cuya escisión es relativamente fácil, tales como car-
bobenzoxi, aproximadamente a la presión atmosférica y para
25

403932

26 OCT.



1 los grupos menos fácilmente escindibles, como N,N-dibencilo,
N-(D- α -metilbencilo), N-(D- α -carboxibencilo) y similares,
a una presión de hasta 40 psi (2,8 kg/cm²) cuando se emplea
hidróxido de paladio y de hasta 1000 psi (70 kg/cm²) cuando
5 se emplea paladio sobre carbón.

En el caso de los derivados carboxilo-protegidos an-
tes mencionados, por ejemplo el éster bencílico, la D-2-ami-
no-3-flúor-propionamida (y nitrilo), se prefiere emplear co-
mo agente de escisión un agente hidrolizante ácido acuoso,
10 tal como ácido clorhídrico acuoso y similares.

Esta invención también comprende, como otra realiza-
ción de la misma, la resolución de 3-flúor-DL-alanina, sus
deutero-análogos y sus derivados amino-protegidos, utilizan-
do bases ópticamente activas como D + L- α -fenetilamina,
15 quinina, brucina, quinidina, cinconina, L-lisina, cinconi-
dina, estriquina, morfina, L-mentilamina, L-arginina, d-2-
amino-1-hidroxihidrindeno, efedrina, abietilamina, anfeta-
mina, D + L-treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol,
D + L-treo-1-fenil-2-amino-1,3-propanodiol, D + L-N-dimetil-
20 α -fenetilamina, deshidroabietilamina, D + L-1-(1-naftil)-
etilamina, D + L-1-(2-naftil)etilamina, D + L-tirosinhidra-
zida, D + L- α -fenchilamina, D + L-treo-2,2-dimetil-4-fenil-
5-amino-1,3-dioxano, polímeros básicos ópticamente activos
como el compuesto de amonio cuaternario de dimetil-(1-fene-
25 til)-poliestireno-divinilbenceno, así como la resolución de

403932

26 OCT 19



1 3-flúor-DL-alanina, sus deuterio-análogos y sus derivados
carboxilo-protegidos, utilizando ácidos ópticamente acti-
vos como ácido d + l-canfor-10-sulfónico, ácido 3-bromocan-
for-8-sulfónico, ácido D + L-tartárico, ácido d + l-canfor-
5 10-sulfónico, ácido 3-bromocanfor-8-sulfónico, ácido D + L-
dibenzoiltartárico, ácido D + L-ditoluoiltartárico, ácido
D + L-tartranílico, ácido D + L-N-(1-feniletil)succinámico,
ácido D + L-N-(1-feniletil)ftalámico, N-acetilalanina,
N-acetil-leucina, ácido piroglutámico, ácido glutámico, áci-
do l-mentoxiacético, ácido mandélico, ácido málico, L-N-ace-
10 tildibromotirosina, D + L-N-acetil- α -metil-3,4-dimetoxife-
nilalanina, D + L-acetil- α -metil-3,4-metilendioxfenilala-
nina y similares.

15 Los siguientes ejemplos ilustran los métodos de pue-
ta en práctica de esta invención, pero debe entenderse que
estos ejemplos se incluyen con fines ilustrativos y no limi-
tativos.

EJEMPLO 1

20 A una solución de 20 g de 3-flúor-DL-alanina en
200 ml de agua y 56 ml de solución 2,5 N de hidróxido só-
dico se añaden, en cinco porciones iguales a intervalos de
15 minutos, 62,0 g de cloruro de carbobenzoxi, agitando
fuertemente y enfriando en un baño de hielo. Se continúa
agitando y enfriando durante 3 horas más. Durante la reac-
ción, el pH se mantiene entre 10 y 11 por adición de solu-
25

403932

OCT. 1972



1 ción acuosa 2,5 N de hidróxido sódico. La mezcla de reac-
ción se extrae con acetato de etilo y el extracto se des-
precia. La fase acuosa se ajusta a pH 2 con solución acuo-
sa diluída de ácido clorhídrico y la solución resultante
5 se extrae repetidas veces con acetato de etilo. Los extrac-
tos en acetato de etilo se secan sobre sulfato magnésico
anhidro y se evaporan a sequedad. La materia residual se
recristaliza en 400 ml de tetracloruro de carbono húmedo y
se seca para dar alrededor de 33 g de N-carbobenzoxi-3-
10 flúor-DL-alanina.

Una mezcla de 22,3 g de L-tirosinhidrazida y 24,1 g
de N-carbobenzoxi-3-flúor-DL-alanina se disuelve calentán-
dola en etanol acuoso al 50 % y la solución se evapora a
sequedad bajo presión reducida para dar una mezcla de sa-
les diastereoisómeras de L-tirosinhidrazida, que después
15 se separan por cristalización fraccionada en etanol.

La sal de L-tirosinhidrazida-N-carbobenzoxi-3-flúor-
D-alanina se suspende en solución acuosa diluída de ácido
clorhídrico y la suspensión se extrae repetidas veces con
acetato de etilo. El acetato de etilo se evapora para dar
20 N-carbobenzoxi-3-flúor-D-alanina.

En 50 ml de metanol se disuelve alrededor de 1 g
de N-carbobenzoxi-3-flúor-D-alanina y la solución resultan-
te se hace reaccionar con hidrógeno a la presión atmosfé-
rica, en presencia de 1 g de catalizador de paladio al 5 %
25

403932



1 en carbón. El catalizador se separa por filtración y el metanol se evapora del filtrado a vacío. La materia residual se recristaliza en agua para dar 3-flúor-D-alanina prácticamente pura.

5

EJEMPLO 2

A una solución rápidamente agitada de 20,4 g de 3-flúor-DL-alanina en 200 ml de agua y 56 ml de solución acuosa 2,5 N de hidróxido sódico se añaden gota a gota 28,0 g de cloruro de mentoxiacetilo levógiro. Se añade hidróxido sódico acuoso 2,5 N adicional para mantener el pH entre 10 y 11. La solución reaccionante se vierte después lentamente sobre solución acuosa diluída de ácido clorhídrico conteniendo hielo. La materia precipitada se recupera por filtración y los diastereoisómeros mezclados así obtenidos se separan por cristalización fraccionada en etanol acuoso.

15

El estereoisómero de N-l-mentoxiacetil-3-flúor-D-alanina así obtenido se calienta a reflujo en solución acuosa 6 N de ácido clorhídrico que contiene una pequeña cantidad de etanol para favorecer la solubilización. Después de calentar a reflujo durante 18 horas, la solución es parcialmente evaporada y extraída dos veces con éter. Después la solución acuosa es evaporada a sequedad separando con ello el exceso de ácido clorhídrico. El hidrocloreuro de 3-flúor-D-alanina residual se disuelve en la cantidad mínima de agua y se ajusta a pH 4,8 mediante adición de solución acuosa

25

403932



1 sa concentrada de hidróxido amónico. La mezcla resultante
se enfría a 0°C y se recupera por filtración 3-flúor-D-
alanina ópticamente pura.

5 Alternativamente, el hidrocioruro de 3-flúor-D-ala-
nina se disuelve en agua y la solución se hace pasar por
una resina cambiadora de catión fuertemente ácida (ciclo
H⁺), La columna se lava con agua para separar los iones
cloruro; después la columna se eluye con solución acuosa di-
10 luída de hidróxido amónico y el eluato se evapora con lo que
precipita 3-flúor-D-alanina que se recupera por filtración
y se seca.

EJEMPLO 3

15 Se calienta a 100°C una suspensión de 20,7 g de
3-flúor-DL-alanina en 200 ml de alcohol bencílico mientras
se hace burbujear cloruro de hidrógeno seco a través de la
mezcla. La mezcla de reacción se mantiene a 100°C hasta que
se obtiene una solución transparente. Después se evapora
el alcohol bencílico a presión reducida y el aceite resi-
dual se disuelve en 50 ml de agua y se añaden 200 ml de clo-
20 ruro de metileno. Se agrega carbonato sódico sólido agitan-
do hasta que desaparece la efervescencia. Se separa la capa
de cloruro de metileno y se lava con agua. Después la capa
de cloruro de metileno se evapora a vacío para dar el éster
bencílico de 3-flúor-DL-alanina en forma de aceite viscoso.

25 Se combinan alrededor de 10 g del éster bencílico

403932



1 de 3-flúor-DL-alanina, preparado en la forma antes descri-
ta, y 9,0 g de ácido dibenzoil-d-tartárico en 100 ml de
etanol y la mezcla se calienta suavemente para producir la
disolución. Después la solución se evapora a sequedad. La
5 materia residual se disuelve en una cantidad mínima de eta-
nol caliente y los diastereoisómeros mezclados se separan
por cristalización fraccionada.

La sal de ácido dibenzoil-d-tartárico del éster ben-
cílico de 3-flúor-D-alanina así obtenida se agrega a una so-
lución acuosa diluída de ácido clorhídrico y la mezcla re-
sultante se extrae cinco veces con porciones de 25 ml de
10 cloruro de metileno, extrayendo con ello el ácido diben-
zoil-d-tartárico de la solución acuosa ácida que contiene
el éster bencílico de hidroccloruro de 3-flúor-D-alanina. La
solución acuosa ácida se calienta después a ebullición du-
rante 5 horas, con lo que se hidroliza (escinde) el éster
15 bencílico. La solución reaccionante se enfría y después se
extrae con cloruro de metileno. A continuación la solución
acuosa se evapora a sequedad, separando con ello el exceso
de ácido clorhídrico; el hidroccloruro de 3-flúor-D-alanina
20 residual se disuelve en una cantidad mínima de agua, se
ajusta el pH a 4,8 por adición de solución acuosa concen-
trada de hidróxido amónico y la 3-flúor-D-alanina que pre-
cipita se recupera por filtración.

25 Alternativamente, después de haber extraído el áci-

403932

26 OCT 1971



1 do dibenzoil-d-tartárico, la solución acuosa ácida del éster bencílico de 3-flúor-D-alanina es hidrogenolizada empleando 1,0 g de catalizador de paladio al 10 % en carbón, para dar el hidrocioruro de 3-flúor-D-alanina que se convierte en el aminoácido libre 3-flúor-D-alanina por tratamiento con solución acuosa concentrada de hidróxido amónico como se ha descrito anteriormente.

EJEMPLO 4

10 Se añaden alrededor de 39,4 g de dibencilamina a una solución de 17,1 g de ácido 2-bromo-3-fluorpropiónico en 50 ml de isopropanol. La mezcla se deja en reposo a 25°C durante 5 horas y después se calienta a la temperatura de reflujo durante 3 horas más. El isopropanol se evapora a vacío y a la materia residual se añaden 200 ml de una solución acuosa al 10 % de carbonato sódico; la solución acuosa resultante se extrae cinco veces con 100 ml de éter cada vez. La capa acuosa se acidula después con ácido acético y se extrae dos veces con 50 ml de cloroformo cada vez. El cloroformo se evapora a vacío y la materia residual se cristaliza en ciclohexano para dar N,N-dibencil-3-flúor-DL-alanina.

20
25 Se combinan alrededor de 5,7 g de N,N-dibencil-3-flúor-DL-alanina y 4,24 g de D(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol en 150 ml de etanol acuoso al 50 %, caliente, para formar una mezcla de las sales diastereoiso-

403932

16 OCT 1971



1 méricas. Por cristalización fraccionada del etanol acuoso
se obtiene la sal de D(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-aminopro-
pano-1,3-diol de N,N-dibencil-3-flúor-D-alanina. La sal es
5 purificada por recristalización adicional en etanol acuoso
al 50 %.

Se tratan alrededor de 2 g de la sal de D(-)-treo-
1-p-nitrofenil-2-aminopropano-1,3-diol de N,N-dibencil-3-
flúor-D-alanina con 10 ml de solución acuosa al 10 % de car-
bonato sódico y el D(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-aminopropano-
10 1,3-diol que precipita se separa por filtración. El filtra-
do se acidula con ácido acético y la N,N-dibencil-3-flúor-
D-alanina se extrae en cloroformo; por evaporación del ex-
tracto en cloroformo se obtiene la N,N-dibencil-3-flúor-
D-alanina.

15 Una solución de 1,0 g de N,N-dibencil-3-flúor-D-
alanina en 10 ml de etanol y 10 ml de ácido clorhídrico
6 N se hidrogena a 40 psi (2,8 kg/cm²) utilizando 1,0 g de
catalizador de paladio al 10 % en carbón. Cuando cesa la
absorción de hidrógeno, se filtra el catalizador y el fil-
20 trado se evapora a sequedad para dar el hidrocloruro de
3-flúor-D-alanina. Esta sal se disuelve en agua y la solu-
ción acuosa se pasa a través de una resina cambiadora de
catión, fuertemente ácida (ciclo H⁺). La columna se lava
con agua para separar los iones cloruro y después se elu-
25 ye con solución acuosa diluída de hidróxido amónico. El

403932

26 OCT 1951



1 eluato resultante se evapora para separar el amoniaco y
la materia que precipita se recupera y seca para dar 3-
flúor-D-alanina.

EJEMPLO 5

5 A una solución de 2 g de 3-flúor-DL-alanina en
20 ml de agua y 5,6 ml de solución acuosa 2,5 N de hidró-
xido sódico se añaden, en 5 partes iguales y a intervalos
de 15 minutos, alrededor de 6 g de cloruro de carbobenzo-
xi, con intensa agitación y enfriando en un baño de hie-
lo; se continúa agitando y enfriando durante 3 horas más.
10 Durante la reacción, el pH se mantiene entre 10 y 11 por
adición de solución acuosa 2,5 N de hidróxido sódico. La
mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo y la fa-
se acuosa se ajusta a pH 2 con solución acuosa diluída de
ácido clorhídrico. La solución acuosa ácida se extrae des-
15 pués repetidas veces con acetato de etilo y estos extrac-
tos se combinan, se secan sobre sulfato magnésico anhidro
y se evaporan a sequedad. La materia residual es recrista-
lizada en 40 ml de tetracloruro de carbono húmedo y secada
para dar alrededor de 3 g de N-carbobenzoxi-3-flúor-DL-
20 alanina.

A una solución de 0,150 g de N-carbobenzoxi-3-flúor-
DL-alanina en 5 ml de acetato de etilo se añaden 0,094 g
de l- α -feniletilamina. La mezcla resultante se evapora a
sequedad, la materia residual se disuelve en 1 ml de aceta-
25

403932



1 to de etilo y la mezcla resultante se somete a cristaliza-
ción fraccionada para dar la sal de l- α -feniletilamina de
N-carbobenzoxi-3-flúor-D-alanina. Se disuelven en agua al-
rededor de 0,100 g de esta sal, la solución se acidula a
5 pH 2, la solución acidulada se extrae con acetato de etilo
y la solución en acetato de etilo se evapora a sequedad pa-
ra dar N-carbobenzoxi-3-flúor-D-alanina.

Se disuelven alrededor de 0,255 g de N-carbobenzoxi-
3-flúor-D-alanina en 10 ml de metanol y se añaden 0,3 g de
10 paladio al 5 % en carbón. Se hace burbujear hidrógeno ga-
seoso a través de la mezcla a la temperatura ambiente, du-
rante 12 horas. El catalizador se separa por filtración y
la solución filtrada se evapora a sequedad. La materia re-
sidual se recrystaliza en agua-isopropanol para dar 3-flúor-
15 D-alanina.

EJEMPLO 6

Se destilan lentamente alrededor de 12,4 g de fluor-
acetaldehído recién preparado sobre 24,3 g de D(+)- α -metil-
bencilamina que está enfriada en un baño de hielo y metanol.
20 Se añaden lentamente a la mezcla alrededor de 50 g de sul-
fato cálcico anhidro y la mezcla resultante se agita duran-
te la noche a la temperatura ambiente. Se agregan alrededor
de 200 ml de éter y el sulfato cálcico se separa por fil-
tración. El filtrado etéreo se evapora después a vacío, la
25 N-(D- α -metilbencil)- β -flúor-acetaldimina residual se di-

403932



1 suelve en etanol anhidro, la solución etanólica se enfría
a -10°C y se añaden alrededor de 7,9 ml de cianuro de hi-
drógeno. La mezcla resultante se agita a la temperatura am-
biente durante 16 horas aproximadamente y el etanol se eva-
5 pora a vacío para dar 2-(D- α -metilbencilamino)-3-fluor-D-
propionitrilo. Se añaden alrededor de 200 ml de solución
acuosa concentrada y fría de ácido clorhídrico al nitrilo
residual enfriado, la mezcla se agita durante la noche a la
temperatura ambiente, después se calienta a la temperatura
10 de reflujo durante 8 horas y finalmente la solución de
reacción se evapora a sequedad a vacío. El exceso de ácido
clorhídrico se separa de la materia residual añadiendo
100 ml de terc-butanol y evaporando a sequedad para dar el
hidrocloruro de N-(D- α -metilbencil)-3-flúor-D-alanina. Esta
15 última sal se disuelve en etanol absoluto, se filtra la so-
lución y se añaden 16 ml de óxido de propileno para liberar
el aminoácido de su hidrocloruro; la mezcla se deja en repo-
so a la temperatura ambiente durante la noche para comple-
tar la reacción y formar N-(D- α -metilbencil)-3-flúor-D-
20 alanina, que se recupera por filtración, se lava con etanol
y se recristaliza en etanol acuoso.

25 La N-(D- α -metilbencil)-3-flúor-D-alanina se disuelve
en etanol conteniendo 1 equivalente de cloruro de hidróge-
no y es hidrogenolizada a 40 psi ($2,8 \text{ kg/cm}^2$) con catali-
zador de hidróxido de paladio al 10 % en carbón, separando

403932



1 con ello el grupo α -metilbencilo; se filtra el catalizador
y el filtrado se evapora a sequedad para dar hidrocioruro
de 3-flúor-D-alanina. Este hidrocioruro residual se disuel
ve en una cantidad mínima de agua y el pH se ajusta a 4,8
5 con solución acuosa concentrada de hidróxido amónico. La
mezcla resultante se enfría a 0°C y se separa de la misma
por filtración 3-flúor-D-alanina ópticamente pura.

Alternativamente, el hidrocioruro de 3-flúor-D-ala-
nina se disuelve en agua y se hace pasar a través de una
10 resina cambiadora de catión, fuertemente ácida (ciclo H⁺).
La columna se lava con agua para separar los iones cloruro
y después se eluye con solución acuosa diluída de hidróxi-
do amónico. Por evaporación del eluato se forma un preci-
pitado que se recupera por filtración y se seca para dar la
15 3-flúor-D-alanina.

EJEMPLO 7

Una solución fría de 12,1 g de D- α -metilbencilamina
en 100 ml de etanol se añade lentamente a una solución de
5,3 g de ácido fluorpirúvico en 250 ml de etanol, mientras
20 se mantiene la solución resultante a 0°C. Se deja calentar
la solución a 25°C y se mantiene a esta temperatura duran-
te 1 hora. Después se hace reaccionar la solución que con-
tiene ácido 2-(D- α -metilbencilimino)-3-flúor-propiónico
con hidrógeno a 40 psi (2,8 kg/cm²), utilizando 5,0 g de
25 catalizador de paladio al 10 % en carbón, prosiguiéndose

403932



1 la hidrogenación hasta que cesa la absorción de hidrógeno;
el catalizador se separa por filtración y el filtrado se
evapora hasta la mitad de su volumen. Se añaden alrededor
de 100 ml de agua para formar una solución hidroetanólica
5 que contiene la N-(D- α -metilbencil)-3-flúor-D-alanina y el
grupo metilbencilo es hidrogenolizado a 40 psi (2,8 kg/cm²)
utilizando 5,0 g de catalizador de hidróxido de paladio al
10 % en carbón. Cuando cesa la absorción de hidrógeno, el
catalizador se separa por filtración, se evapora el filtra-
do a sequedad en vacío y la materia residual se recristali-
za en isopropanol al 50 % en agua y después en agua, para
10 dar 3-flúor-D-alanina prácticamente pura.

EJEMPLO 8

15 Una solución fría de 12,1 g de D- α -metilbencilamina
en 100 ml de etanol se añade lentamente a una solución de
5,3 g de ácido fluorpirúvico en 250 ml de etanol, mientras
se mantiene la solución resultante a 0°C. Se deja calentar
la solución a 25°C y se mantiene a esta temperatura durante
1 hora. Después la solución que contiene ácido 2-(D- α -metil-
20 bencilimino)-3-flúor-propiónico se hace reaccionar con deu-
terio a 40 psi (2,8 kg/cm²) utilizando 5,0 g de catalizador
de paladio al 10 % en carbón, prosiguiéndose la deuteración
hasta que cesa la absorción de deuterio; el catalizador se
separa por filtración y el filtrado se evapora hasta la mi-
25 tad de su volumen. Se añaden alrededor de 100 ml de agua

403932

26 OCT 1971



1 para formar una solución hidroetanólica que contiene la
N-(D- α -metilbencil)-2-deutero-3-flúor-D-alanina y el gru-
po metilbencilo es hidrogenolizado sobre un catalizador de
paladio sobre carbón. Cuando cesa la absorción de hidróge-
5 no, se separa el catalizador por filtración, el filtrado
se evapora a sequedad a vacío y la materia residual se re-
cristaliza en isopropanol al 50 % en agua y después en agua
para dar 2-deutero-3-flúor-D-alanina prácticamente pura.

EJEMPLO 9

10 Se disuelven alrededor de 0,1 milimoles de catali-
zador asimétrico de difosfina-rodio (preparado en la forma
descrita en Chem. Comm. 1971, pág. 481) en 50 ml de benceno-
etanol (1:2) y a la solución se añaden 11,0 g de ácido α -
benzamido- β -flúoracrílico. La mezcla se hace reaccionar con
15 hidrógeno a 100 psi (7 kg/cm²) y a una temperatura de 25°C.
La solución reaccionante se evapora a sequedad y la mate-
ria residual se disuelve en cloroformo. El extracto en clo-
roformo se lava con agua, se trata con carbón activo, se
filtra y evapora a sequedad para dar N-benzoil-3-flúor-D-
20 alanina. Se añade solución acuosa concentrada de ácido
clorhídrico y la mezcla se calienta a reflujo durante 8 ho-
ras, hidrolizándose con ello el sustituyente benzoilo. La
solución resultante se evapora a sequedad y la materia re-
sidual se disuelve en una cantidad mínima de agua. La solu-
25 ción acuosa se ajusta a pH 4,8 con solución acuosa concen-

403932

26 OCT 1971



1 trada de hidróxido amónico, se enfría y la materia preci-
pitada resultante se recupera por filtración para dar
3-flúor-D-alanina cruda que se agita con 5 volúmenes de
agua a 25°C durante 24 horas; por filtración se obtiene
5 3-flúor-D-alanina prácticamente pura.

EJEMPLO 10

10 Se disuelven alrededor de 0,1 milimoles de catali-
zador asimétrico de difosfina-rodio (preparado en la for-
ma descrita en Chem. Comm. 1971, pág. 481) en 50 ml de
benceno-etanol (1:2) y a la solución se añaden 11,0 g de
ácido α -benzamido- β -flúoracrílico. La mezcla se hace reac-
cionar con deuterio a 100 psi (7 kg/cm^2) y a una tempera-
tura de 25°C. La solución reaccionante se evapora a seque-
dad y la materia residual se disuelve en cloroformo. El ex-
tracto en cloroformo se lava con agua, se trata con carbón
15 activo, se filtra y evapora a sequedad para dar N-benzoil-
2,3-dideutero-3-flúor-D-alanina. Se añade solución acuosa
concentrada de ácido clorhídrico y la mezcla se calienta a
reflujo durante 8 horas, con lo que se hidroliza el susti-
tuyente benzoilo. La solución resultante se evapora a se-
20 quedad y la materia residual se disuelve en una cantidad
mínima de agua. La solución acuosa se ajusta a pH 4,8 con
solución acuosa concentrada de hidróxido amónico, se en-
fría y la materia precipitada resultante se recupera por
25 filtración para dar 2,3-dideutero-3-flúor-D-alanina cruda,

46 OCT.



403932

1 que se agita con 5 volúmenes de agua a 25°C durante 24 ho-
ras; por filtración se obtiene 2,3-dideutero-3-flúor-D-ala-
nina prácticamente pura.

EJEMPLO 11

5 Se añaden alrededor de 50 g de metilenmalonato de
dimetilo (es decir, éster metílico de ácido 2-metoxicarbo-
nilacrílico) a 200 ml de fluoruro de hidrógeno anhidro, a
una temperatura inferior a -20°C. Se evapora el fluoruro de
hidrógeno y se añaden 500 ml de éter. La solución etérea se
10 lava con agua de hielo, se seca y se filtra. El filtrado se
evapora a sequedad y el aceite residual se destila a vacío
para dar éster dimetílico de ácido 3-fluormetilmalónico
prácticamente puro (es decir, 2-metoxicarbonil-3-flúorpro-
pionato de metilo).

15 Se disuelven exactamente 16,4 g de este 2-metoxicar-
bonil-3-fluorpropionato de metilo en 100 ml de metanol y se
añaden 10 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido sódico
mientras se mantiene la temperatura a 0°C, formando con
ello una solución hidrometanólica que contiene la sal só-
dica de 2-carboxi-3-fluorpropionato de metilo. Esta solu-
20 ción se neutraliza con solución acuosa diluída de ácido
clorhídrico, se extrae con cloroformo y la solución en clo-
roformo se seca y después se evapora a vacío para dar
2-carboxi-3-fluorpropionato de metilo.

25 Se disuelven alrededor de 15 g de este compuesto

403932



1 en metanol-benceno, se añade la cantidad estequiométricamente equivalente de L- α -metilbencilamina y las sales diastereoisoméricas resultantes del 2-carboxi-3-fluorpropionato de metilo se separan por cristalización fraccionada. La sal de L- α -metilbencilamina de S-2-carboxi-3-fluorpropionato de metilo así obtenida se hace reaccionar en solución acuosa exactamente con 1 equivalente estequiométrico de ácido clorhídrico acuoso, la solución acuosa resultante se extrae con cloroformo y el extracto en cloroformo se seca y evapora a vacío para dar S-2-carboxi-3-fluorpropionato de metilo.

5
10
15
20
25
Se disuelven alrededor de 3,0 g de S-2-carboxi-3-fluorpropionato de metilo en 25 ml de acetona y la solución se trata a 0°C, primero con 2,02 g de trietilamina y después con un exceso de cloroformiato de etilo; a la mezcla resultante se añaden 10 ml de agua y la solución se agita a 0°C durante unos 30 minutos, formándose con ello una solución acetónica acuosa que contiene el correspondiente anhídrido mezclado con el éster carboetoxi de S-2-carboxi-3-fluorpropionato de metilo. A esta solución se añaden 1,3 g de azida sódica y la mezcla se agita durante 2 horas más a una temperatura de -5 a 0°C. La mezcla de reacción se vierte sobre solución acuosa saturada de cloruro sódico enfriada con hielo y la mezcla acuosa se extrae repetidas veces con éter. La solución etérea que

403932



1 contiene el S-2-azidocarbonil-3-fluorpropionato de meti-
lo se seca sobre sulfato sódico anhidro y se filtra y se
añaden 100 ml de dioxano; después se evapora el éter y la
solución dioxánica resultante se calienta con precaución
5 a ebullición (detrás de una barrera protectora) con lo que
la azida se descompone y transpone para formar S-2-isocia-
nato-3-fluorpropionato de metilo, es decir éster metílico
de N-carbonil-3-flúor-D-alanina.

10 A este isocianato se añaden 100 ml de agua y 50 ml
de solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico y la
mezcla se calienta a reflujo durante un periodo de 2 ho-
ras, en cuyas condiciones se hidrolizan los grupos isocia-
nato y éster metílico. La solución acuosa reaccionante se
evapora a vacío para dar hidrocioruro de 3-flúor-D-alanina
15 crudo (hidrocioruro de S-3-fluoralanina).

20 El hidrocioruro de 3-flúor-D-alanina se disuelve en
agua y la solución se pasa a través de una resina cambia-
dora de catión, fuertemente ácida (ciclo H^+). La columna
se lava con agua para separar los iones cloruro y después
se eluye con solución acuosa diluída de hidróxido amónico.
El eluato se evapora y la materia precipitada se recupera
por filtración, se seca y recristaliza en isopropanol
acuoso al 50 % para dar 3-flúor-D-alanina prácticamente
pura (S-3-fluoralanina).

25 Alternativamente, si el S-2-azidocarbonil-3-fluor-

403932

26 OCT. 1970



1 propionato de metilo se descompone en solución etanólica,
se forma el correspondiente etiluretano del éster metíli
co de 3-flúor-D-alanina (etiluretano de éster metílico de
S-3-fluoralanina). Este último se hace reaccionar des-
5 pués con solución acuosa de ácido clorhídrico para formar
hidrocloruro de 3-flúor-D-alanina que se convierte en la
3-flúor-D-alanina en la forma antes descrita.

Los compuestos ópticamente activos de este ejemplo
son algunas veces denominados "R" y "S" de acuerdo con
10 las IUPAC Tentative Rules for the Nomenclature of Organic
Chemistry; Section E Fundamental Stereochemistry, J. Org.
Chem. 35, págs. 2863-7 (1970).

Análogamente, el anhídrido mixto de éster carboeto-
xi de S-2-carboxi-3-fluorpropionato de metilo se hace
15 reaccionar con amoniaco (en lugar de azida sódica) forman-
do con ello S-2-amino-carbonil-3-fluorpropionato de meti-
lo, que después se hace reaccionar con hipobromito sódi-
co con lo que el grupo amido se transpone para dar, cuan-
do se emplea dioxano como disolvente, S-2-isocianato-3-
20 fluorpropionato de metilo y, cuando se emplea etanol como
disolvente, el correspondiente etiluretano de 3-flúor-D-
alanina, es decir N-etoxicarbonil-3-flúor-D-alanina.

Alternativamente y de acuerdo con el procedimiento
anterior, el ácido 2-cianoacrílico se hace reaccionar
25 con fluoruro de hidrógeno para formar 2-carboxi-3-fluor-

403932

26 OCT.



1 propionitrilo que se separa en sus estereoisómeros utili-
zando L- α -metilbencilamina como agente de resolución para
formar R-2-carboxi-3-fluorpropionitrilo, que se convierte
5 en el anhídrido mixto y este último se hace reaccionar con
azida sódica, como ya se ha descrito, para dar R-2-azido-
carbonil-3-fluorpropionitrilo. Este último se calienta pa-
ra descomponer la azida y formar S-2-isocianato-3-fluor-
propionitrilo que después se calienta a reflujo con solu-
10 ción acuosa de ácido clorhídrico (como en la hidrólisis
de S-2-isocianato-3-fluorpropionato de metilo), hidrolizán-
dose con ello los grupos isocianato y nitrilo para produ-
cir hidrocioruro de 3-flúor-D-alanina.

Alternativamente, los compuestos ópticamente acti-
vos de D-2-amino-3-fluorpropionitrilo se obtienen por re-
15 solución del correspondiente compuesto DL-2-amino-3-fluor-
propionitrilo. Por ejemplo, el DL-2-amino-3-fluor-propio-
nitrilo se resuelve utilizando un agente de resolución óp-
ticamente activo, como ácido tartárico, ácido canfor-10-
sulfónico y similares, formando con ello la sal ópticamen-
20 te activa de D-2-amino-3-fluor-propionitrilo que, por trata-
miento con amoníaco acuoso, se convierte en el D-2-amino-
3-fluorpropionitrilo libre que se extrae de la solución
acuosa con éter. El D-2-amino-3-fluor-propionitrilo se ha-
ce reaccionar después por debajo de 0°C con solución acuo-
25 sa de ácido clorhídrico reforzada (al 50 % de HCl) para

403932



1 formar D-2-amino-3-flúor-propionamida; esta última se ca-
lienta a reflujo con solución acuosa concentrada de ácido
clorhídrico para formar el hidrocioruro de 3-flúor-D-ala-
nina.

5 Pueden introducirse varios cambios y modificacio-
nes en la puesta en práctica de esta invención sin apar-
tarse de su espíritu y alcance. En cuanto que estos cam-
bios y modificaciones estén dentro de los límites de las
cláusulas del apéndice, deben ser considerados como parte
10 de la invención.

Habiendo descrito la invención, se considera como
una novedad y, por lo tanto, declaramos como de nuestra
propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

15 1.- Un procedimiento de resolución de un racemato
DL de 3-flúor-alanina o su deuterio-análogo en sus estereo-
isómeros individuales, caracterizado porque consiste en
formar una mezcla de las sales de los componentes L y D de di-
cho racemato, o de un derivado amino-protégido o carboxilo-
20 protégido de los citados componentes L y D, con una base
ópticamente activa o con un ácido ópticamente activo,
cristalizar fraccionadamente la citada mezcla de sales y
tratar respectivamente con un ácido fuerte o con una base
fuerte para liberar la 3-fluor-alanina en forma D o L,
25 separando finalmente el grupo protector, si así se desea,

403932



1 cuando este se encuentra presente.

5 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1 que consiste en formar una mezcla de las sales de 3-flúor-DL-alanina con una base ópticamente activa, cristalizar fraccionadamente dicha mezcla de sales para separar la sal de 3-flúor-D-alanina en forma prácticamente pura y tratar dicha sal con un ácido fuerte para liberar la 3-flúor-D alanina de dicha sal.

10 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en formar una mezcla de las sales de 3-flúor-DL-alanina con un ácido ópticamente activo, cristalizar fraccionadamente dicha mezcla de sales para separar la sal de 3-flúor-D-alanina en forma prácticamente pura y tratar dicha sal con una base fuerte para liberar la 3-flúor-D-alanina de dicha sal.

15 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en formar una mezcla de las sales de un derivado amino-prottegido de 3-flúor-DL-alanina o de su deuteró-análogo con un ácido ópticamente activo, separar fraccionadamente dicha mezcla de sales para obtener la correspondiente sal de 3-flúor-D-alanina amino-prottegida en forma prácticamente pura, hacer reaccionar la sal citada en último lugar con un ácido fuerte para liberar el correspondiente derivado de 3-flúor-D-alanina amino-prottegido de dicha sal y hacer
20
25 reaccionar dicho derivado con un agente de escisión para

403932



1 producir la 3-flúor-D-alanina o su deuterio-análogo.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
en el que la base ópticamente activa es 1-~~2~~-feniletilamina.

5 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
en el que el ácido ópticamente activo es ácido d-canfor-
10-sulfónico.

10 7.- Se reivindica por último como objeto que ha de
recaer la Patente de Invención que se solicita UN PROCEDI-
MIENTO DE RESOLUCION DE UN RACEMATO DL DE 3-FLUOR-D L-ALANINA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva que consta de veintiocho
páginas mecanografiadas.

15

Madrid, 16 de junio de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

20

25

