

431083

COMO DIVISIONAL DE LA PATENTE N° 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  
3-FLUOR-D-ALANINA

Prioridad: de las solicitudes de patentes  
estadounidenses N° 154.695 del  
18 de junio de 1.971; N° 223.354  
del 3 de febrero de 1.972

Int. Cl.: C07C//A61K



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-protectidos y  
amino-protectidos; 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 protectidos 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-protectido o amino-protectido, por  
reacción de dicho derivado protectido 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-protectido o amino-protecti-  
do de la 3-flúor-DL-alanina.

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



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-  
tulo, toluensulfonilo, dibencilfosforilo, 2-nitrobenzosul-  
fenilo, tritilsulfenilo, *o*-nitrofenoxiacetilo y similares,  
sustituyentes protectores de uretano como benciloxicarbonilo  
10 (carbобензоxi), metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, *p*-me-  
toxicarbобензоxi, *p*-nitrocarbобензоxi, *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,  $\alpha$ -feniletulo ( $\alpha$ -metilbencilo), trifenilmetulo, tri-  
alquilsilulo, trimetilsilulo 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*-mentoxiacetulo, o por síntesis asimétrica como, por ejem-  
plo, por reacción de fluoracetaldehido con una amina ópti-  
camente activa como D- $\alpha$ -metilbencilamina, R(D)-fenilglicina,  
*l*-amino(S)-2-[(R)-1-hidroxietyl]indolina y similares, o por  
25 reacción de un ácido  $\alpha$ -amino- $\beta$ -fluoracrílico amino-protegi



16

1 do, tal como ácido  $\alpha$ -benzamido- $\beta$ -fluoracrílico, con hidró-  
geno o deuterio en presencia de un catalizador asimétrico,  
o cuando los compuestos de 3-flúor-D-alanina se preparan  
por una transposición asimétrica de un éster o nitrilo de  
5 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-prottegido y/o carboxilo-  
prottegido de 3-flúor-D-alanina, v.g. N-1-mentoxiacetil-3-  
10 flúor-D-alanina, N-(D- $\alpha$ -metilbencil)-3-flúor-D-alanina,  
N-(D- $\alpha$ -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-prottegido de 3-flúor-DL-alanina,  
finalmente (después de acidular) se obtiene el correspon-  
diente derivado amino-prottegido 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-prottegido de 3-flúor-DL-ala-  
nina, se obtiene finalmente el correspondiente derivado



1 carboxilo-protégido 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-protégidos 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-protégidos  
ya enumerados, a saber, N-(D- $\alpha$ -metilbencílico), N-(D- $\alpha$ -car-  
boxibencílico), N-carbobenzoxi y N,N-dibencílico, se pre-  
20 fiere emplear como agente de escisión un agente hidrogenan-  
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-  
25 bobenzoxi, aproximadamente a la presión atmosférica y para



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

En el caso de los derivados carboxilo-protectados 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-protectados, utilizan-  
do bases ópticamente activas como D + L- $\alpha$ -fenetilamina,  
15 quinina, brucina, quinidina, cinconina, L-lisina, cinconi-  
dina, estricnina, morfina, l-mentilamina, L-arginina, d-2-  
amino-1-hidroxihidríndeno, 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  $\alpha$ -fenetilamina, deshidroabietilamina, D + L-1-(1-naftil)-  
etilamina, D + L-1-(2-naftil)etilamina, D + L-tirosinhidra-  
zida, D + L- $\alpha$ -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



1 3-flúor-DL-alanina, sus deutero-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- $\alpha$ -metil-3,4-dimetoxife-  
nilalanina, D + L-acetil- $\alpha$ -metil-3,4-metilendioxifenilala-  
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-  
25 ción, el pH se mantiene entre 10 y 11 por adición de solu-



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-  
15 les diastereoisómeras de L-tirosinhidrazida, que después  
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  
20 acetato de etilo. El acetato de etilo se evapora para dar  
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



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  
10 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  
15 por cristalización fraccionada en etanol acuoso.

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  
20 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  
25 agua y se ajusta a pH 4,8 mediante adición de solución acuosa



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 hidrocloreto 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<sup>+</sup>), La columna se lava con agua para separar los iones  
cloruro; después la columna se eluye con solución acuosa di-  
luída de hidróxido amónico y el eluato se evapora con lo que  
10 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



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-  
10 sultante se extrae cinco veces con porciones de 25 ml de  
cloruro de metileno, extrayendo con ello el ácido diben-  
zoil-d-tartárico de la solución acuosa ácida que contiene  
el éster bencílico de hidrocioruro de 3-flúor-D-alanina. La  
15 solución acuosa ácida se calienta después a ebullición du-  
rante 5 horas, con lo que se hidroliza (escinde) el éster  
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  
20 de ácido clorhídrico; el hidrocioruro de 3-flúor-D-alanina  
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-



1 do dibenzoil-d-tartárico, la solución acuosa ácida del éster  
bencílico de 3-flúor-D-alanina es hidrogenolizada em-  
pleando 1,0 g de catalizador de paladio al 10 % en carbón,  
5 para dar el hidrocioruro de 3-flúor-D-alanina que se con-  
vierte en el aminoácido libre 3-flúor-D-alanina por trata-  
miento con solución acuosa concentrada de hidróxido amóni-  
co como se ha descrito anteriormente.

#### EJEMPLO 4

Se añaden alrededor de 39,4 g de dibencilamina a  
10 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 solu-  
15 ción acuosa al 10 % de carbonato sódico; la solución acuo-  
sa resultante se extrae cinco veces con 100 ml de éter ca-  
da vez. La capa acuosa se acidula después con ácido acéti-  
co y se extrae dos veces con 50 ml de cloroformo cada vez.  
El cloroformo se evapora a vacío y la materia residual se  
20 cristaliza en ciclohexano para dar N,N-dibencil-3-flúor-  
DL-alanina.

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 %,   
25 caliente, para formar una mezcla de las sales diastereoiso-



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  
purificada por recristalización adicional en etanol acuoso  
5 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/cm<sup>2</sup>) 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-  
trado se evapora a sequedad para dar el hidrocloruro de  
20 3-flúor-D-alanina. Esta sal se disuelve en agua y la solu-  
ción acuosa se pasa a través de una resina cambiadora de  
cación, fuertemente ácida (ciclo H<sup>+</sup>). 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



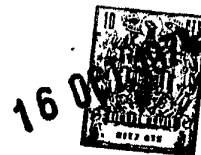
16

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-  
10 lo; se continúa agitando y enfriando durante 3 horas más.  
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  
15 ácido clorhídrico. La solución acuosa ácida se extrae des-  
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  
20 para dar alrededor de 3 g de N-carbobenzoxi-3-flúor-DL-  
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- $\alpha$ -feniletilamina. La mezcla resultante se evapora a  
25 sequedad, la materia residual se disuelve en 1 ml de aceta-



1 to de etilo y la mezcla resultante se somete a cristaliza-  
ción fraccionada para dar la sal de l- $\alpha$ -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(+)- $\alpha$ -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- $\alpha$ -metilbencil)- $\beta$ -flúor-acetaldimina residual se di-



1        suelve en etanol anhidro, la solución etanólica se enfría  
a  $-10^{\circ}\text{C}$  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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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



1 con ello el grupo  $\alpha$ -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<sup>+</sup>).  
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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -metilbencilimino)-3-flúor-propiónico  
con hidrógeno a 40 psi (2,8 kg/cm<sup>2</sup>), utilizando 5,0 g de  
25 catalizador de paladio al 10 % en carbón, prosiguiéndose



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- $\alpha$ -metilbencil)-3-flúor-D-alanina y el  
grupo metilbencilo es hidrogenolizado a 40 psi (2,8 kg/cm<sup>2</sup>)  
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-  
10 za en isopropanol al 50 % en agua y después en agua, para  
dar 3-flúor-D-alanina prácticamente pura.

#### EJEMPLO 8

15 Una solución fría de 12,1 g de D- $\alpha$ -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- $\alpha$ -metil-  
20 bencilimino)-3-flúor-propiónico se hace reaccionar con deu-  
terio a 40 psi (2,8 kg/cm<sup>2</sup>) 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



1 para formar una solución hidroetanólica que contiene la  
N-(D- $\alpha$ -metilbencil)-2-deutero-3-flúor-D-alanina y el gru-  
po metilbencílo es hidrogenolizado sobre un catalizador de  
5 paladio sobre carbón. Cuando cesa la absorción de hidróge-  
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  $\alpha$ -  
benzamido- $\beta$ -flúoracrílico. La mezcla se hace reaccionar con  
15 hidrógeno a 100 psi (7 kg/cm<sup>2</sup>) 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-



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  $\alpha$ -benzamido- $\beta$ -flúoracrílico. La mezcla se hace reac-  
cionar con deuterio a 100 psi (7 kg/cm<sup>2</sup>) 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-  
15 tracto en cloroformo se lava con agua, se trata con carbón  
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,



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



1 en metanol-benceno, se añade la cantidad estequiométri-  
camente equivalente de L- $\alpha$ -metilbencilamina y las sales  
diastereoisoméricas resultantes del 2-carboxi-3-fluorpro-  
5 pionato de metilo se separan por cristalización fracciona-  
da. La sal de L- $\alpha$ -metilbencilamina de S-2-carboxi-3-fluor-  
propionato de metilo así obtenida se hace reaccionar en  
solución acuosa exactamente con 1 equivalente estequiomé-  
trico de ácido clorhídrico acuoso, la solución acuosa re-  
sultante se extrae con cloroformo y el extracto en cloro-  
10 formo se seca y evapora a vacío para dar S-2-carboxi-3-  
fluorpropionato de metilo.

Se disuelven alrededor de 3,0 g de S-2-carboxi-3-  
fluorpropionato de metilo en 25 ml de acetona y la solu-  
ción se trata a 0°C, primero con 2,02 g de trietilamina y  
después con un exceso de cloroformiato de etilo; a la  
15 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 corres-  
pondiente anhídrido mezclado con el éster carboetoxi de  
20 S-2-carboxi-3-fluorpropionato de metilo. A esta solución  
se añaden 1,3 g de azida sódica y la mezcla se agita du-  
rante 2 horas más a una temperatura de -5 a 0°C. La mez-  
cla de reacción se vierte sobre solución acuosa saturada  
de cloruro sódico enfriada con hielo y la mezcla acuosa se  
25 extrae repetidas veces con éter. La solución etérea que



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 hidrocloreuro de 3-flúor-D-alanina  
15 crudo (hidrocloreuro de S-3-fluoralanina).

El hidrocloreuro 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  
20 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-



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 sódico  
con lo que el grupo amido se transpone para dar, cuando  
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-



1        propionitrilo que se separa en sus estereoisómeros utili-  
zando L- $\alpha$ -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-  
ción acuosa de ácido clorhídrico (como en la hidrólisis  
10        de S-2-isocianato-3-fluorpropionato de metilo), hidrolizán-  
dose con ello los grupos isocianato y nitrilo para produ-  
cir hidrocloreuro 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-  
te activa de D-2-amino-3-fluor-propionitrilo que, por trata-  
20        miento con amoniaco 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-  
sa de ácido clorhídrico reforzada (al 50 % de HCl) para  
25



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.

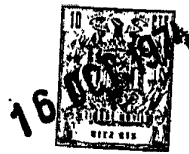
Habiendo descrito la invención, se considera como  
 una novedad y, por lo tanto, declaramos como de nuestra  
 propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

15 1.- Un procedimiento de resolución de 3-flúor-D-  
 alanina o su dentero-analogo, caracterizado porque se hace  
 reaccionar un derivado amino-protegido de 3-flúor-D-alanina  
 o sus dentero-análogos con un agente o hidrogenolizante para  
 producir dicha 3-flúor-D-alanina o su dentero-análogo.

20 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1,  
 en el que el derivado amino-protegido es un derivado  
 N-hidrocarbonado o N-hidrocarbonado sustituido de la 3-flúor-  
 D-alanina y dicho derivado amino-protegido se hace reaccionar  
 con un agente hidrogenolizante, formando con ello 3-flúor-D-  
 25 alanina.





1                   3.- Un procedimiento según la reivindicación 1,  
en el que se hace reaccionar N-carbobenzoxi-3-flúor-D-alanina  
con un agente hidrolizante hidrogenolizante, formando con ello  
3-flúor-D-alanina.

5                   4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en  
el que se hace reaccionar un derivado N-(bencílico), N,N-(diben-  
cílico), N-( $\alpha$ -metilbencílico) o N-( $\alpha$ -carboxibencílico) de  
3-flúor-D-alanina o sus deuterio-análogos con un agente hi-  
drogenolizante, formando con ello 3-flúor-D-alanina o su  
10                   deuterio-análogo.

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

15                   Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente Memoria descriptiva que consta de veintisiete pá-  
ginas mecanografiadas.

Madrid, 16 de Octubre 1.974

20                   BERNARDO UNGRIA

P.P.  
*[Handwritten signature]*

25

