



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO <b>448509</b>	(12) AI
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 3-6-76	

PATENTE DE INVENCION



(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 586.326			(32) FECHA 12-6-75	(33) PAIS Estados Unidos
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
(54) TITULO DE LA INVENCION MEJORAS EN EL PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS FLUORDESIL- DROXILADOS DE ALCOHOLES ORGANICOS.				
(71) SOLICITANTE (S) MERCK & CO., INC.				
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065 Estados Unidos				
(72) INVENTOR (ES) JANOS KOLLONITSCH, el cual ha cedido sus derechos a la compañía so- licitante.				
(73) TITULAR (ES)				
(74) REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU				



1

RESUMEN DE LA INVENCION

Compuestos orgánicos que contienen uno o más grupos hidroxilos alcohólicos se transforman en compuestos de flúor haciéndolos reaccionar con tetrafluoruro de azufre en una solución de fluoruro de hidrógeno líquido, a temperaturas comprendidas aproximadamente entre -80°C y +20°C. El método puede ser denominado descriptivamente "fluordeshidroxilación" debido a que representa la siguiente reacción:

5



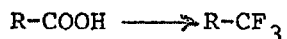
10

DESCRIPCION DE LA TECNICA ANTERIOR

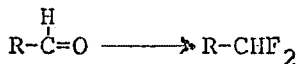
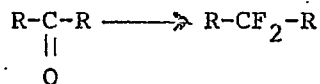
Una monografía recientemente publicada, Organic Reactions, vol. 21, John Wiley & Sons, 1974, contiene el artículo de Boswell y colaboradores, "Fluorination by Sulfur Tetrafluoride", págs. 1-124. Se discute la aplicabilidad del reactivo a la fluoración de alcoholes, págs. 12-13. Se señala que solamente los alcoholes muy ácidos (con un  $pK_a = 6,42$  o mayor) son substratos útiles para la transformación de un alcohol en el correspondiente derivado fluorado. Por el contrario, el  $SF_4$  ha sido utilizado extensamente durante la última década o más para efectuar las transformaciones de aldehidos, cetonas y ácidos carboxílicos en los correspondientes compuestos fluorados, por ejemplo:

15

20



25



(Véase el artículo citado, págs. 20-36). En las fluoraciones descritas en la bibliografía, se ha empleado en algunos casos  $SF_4$ , con un catalizador como  $HF$ ,  $HF_3$ ,  $AsF_3$ ,  $PF_5$  y  $TiF_4$ .

30



1 Un ejemplo de la reacción catalizada se encuentra en la pater-  
te estadounidense 3.211.723, donde esteroides que contienen  
un grupo cetona son fluorados empleando SF<sub>4</sub> y cantidades apro-  
ximadamente equivalentes de HF. En la bibliografía, como se  
5 ha dicho antes y en otras partes, se describen las reacciones  
como teniendo lugar a temperatura relativamente alta, es de-  
cir, entre la ambiente y 350°C. El reactivo SF<sub>4</sub> es habitual-  
mente introducido en la vasija de reacción a temperatura ba-  
ja (SF<sub>4</sub> es un gas a la temperatura ambiente), pero la reac-  
10 ción se lleva a cabo a temperatura más alta. El intervalo de  
temperaturas más frecuentemente empleado es el de 100-200°C;  
así, considerando el bajo punto de ebullición del SF<sub>4</sub> (-38°C),  
se emplea una vasija de reacción cerrada. El tiempo de reac-  
ción es de 5 a 10 horas por término medio.

15

COMPENDIO DE LA INVENCION

Se ha encontrado ahora que los compuestos orgánicos que  
contienen uno o más grupos hidroxilos alcohólicos se trans-  
forman en compuestos orgánicos fluorados: R-OH → RF por  
reacción de su solución en HF líquido con SF<sub>4</sub>. Un hecho sor-  
20 prendente de este nuevo procedimiento es la gran velocidad de  
reacción ("fluordeshidroxilación"), incluso cuando se emplean  
temperaturas muy bajas, v.g. entre -80°C y +20°C. Esta gran  
velocidad de reacción a baja temperatura, a su vez, permite  
que la reacción sea efectuada a la temperatura ambiente o  
25 más baja, es decir, en una región de temperaturas donde el  
SF<sub>4</sub> sea soluble, con la ventaja económica resultante de haber  
evitado los costosos autoclaves a alta presión.

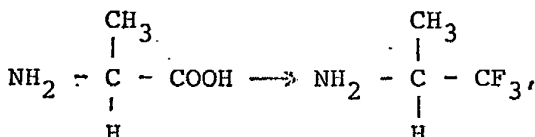
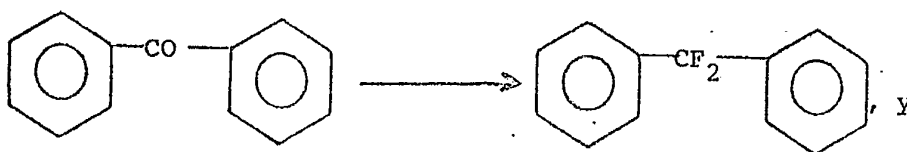
25

30

Otra característica importante de la "fluordeshidroxila-  
ción" es su desusada selectividad. En la técnica anterior,  
la reacción habitual de SF<sub>4</sub> con compuestos carbonílicos y car



1 boxílicos conduce a la fluoración, v.g. J.A.C.S. 82, 543 (1960),



10 Journal of Organic Chemistry, 27, págs. 1406-1409 (1962). Cuando se pone en práctica el procedimiento de esta solicitud, la "fluordeshidroxilación", estos grupos permanecen intactos como se demuestra sobre benzaldehído y  $\omega$ -aminoacetofenona. Esta inversión del orden habitual de reactividad es ilustrada por la reacción (descrita más tarde con detalle) de la serina en  $\text{HF-SF}_4$  a  $-80^\circ\text{C}$  para dar 3-flúor-D-alanina. El grupo carboxilo, que en la química "normal" del  $\text{SF}_4$  sería transformado en un grupo  $-\text{CF}_3$ , permanece intacto mientras que el grupo hidroxilo alcohólico normalmente no reactivo es transformado en un grupo flúor. Así, bajo las condiciones de esta invención, la reactividad y utilidad del  $\text{SF}_4$  es opuesta al comportamiento normalmente observado. Compárese, por ejemplo, la afirmación de Raasch, "The Chemistry of Sulfur Tetrafluoride IX, Reaction with Amino Acids in Hydrogen Fluoride", Journal of Organic Chemistry, 27, pág. 1406-1409 (1962) donde se demuestra que los aminoácidos son en general fluorados sobre sus grupos carboxilo incluso en los sistemas  $\text{SF}_4\text{-HF}$ .

25 Los compuestos que pueden ser fluordeshidroxilados con éxito en esta reacción son los alcoholes orgánicos que contienen por lo menos un grupo  $-\text{OH}$  unido a un grupo alifático, aromático, heteroalifático o heterocíclico. Sin limitar

30



1 el alcance de la invención, una lista de compuestos adecua-  
dos contiene L-efedrina, D-efedrina, terc-butilaminoetanol,  
D-serina, 2-deutero-D-serina, quinina, hexan-1-ol, 2-amino-  
5 1-feniletanol, piridoxamina, pirodoxina, hexafluor-2-fenil-  
isopropanol, colina, tiamina,  $\beta$ -hidroxihistamina, 4-hidroxi-  
piperidina, 4-metil-5-(2-hidroxietil)tiazol, treo-fenilserina,  
3-aminopropanol, otros alcoholes, aminoalcoholes o aminoáci-  
dos alifáticos, cicloalifáticos y heterocíclicos que contie-  
nen uno o más hidroxilos alcohólicos y otros compuestos simi-  
10 lares. La reacción tiene lugar tomando la sustancia reaccio-  
nante elegida, disolviéndola o mezclándola con un exceso mo-  
lar de HF líquido y después agregando por lo menos un equiva-  
lente o hasta 3 equivalentes molares de SF<sub>4</sub> líquido. Prefe-  
15 riblemente, la temperatura del HF y del SF<sub>4</sub> está comprendida  
entre -30°C y -80°C antes de cada adición. La mezcla de reac-  
ción se mantiene a la temperatura deseada dentro del interva-  
lo útil hasta que la reacción es completa, lo que ocurre den-  
tro de 0,5 a 48 horas. Como material de construcción de los  
reactores utilizados puede utilizarse Hastalloy, acero,  
20 KEL-F<sup>®</sup>, TEFLON<sup>®</sup> o cualquier otro material normalmente  
empleado para las reacciones en HF líquido.

El nuevo procedimiento de esta invención constituye  
una vía conveniente a una gran variedad de compuestos fluora-  
dos orgánicos. Se sabe que estos compuestos tienen una amplia  
25 gama de aplicaciones como, por ejemplo, disolventes, interme-  
diarios en las síntesis orgánicas, insecticidas, reguladores  
del crecimiento de las plantas, herbicidas, refrigerantes, lu-  
bricantes, productos farmacéuticos, etc.

30 Además, el producto hidrocioruro de cloruro de 3-(4-  
amino-2-metilpirimidil-5-metil)-4-metil-5-(2-fluoretil)tiazo-



1 lio, preparado en el Ejemplo 14 es un coccidiostato muy activo.

EJEMPLO 1

Fluordeshidroxilación de L-efedrina

5 Se disuelven 1,65 g (10 milimoles) de L-efedrina en 20 ml de fluoruro de hidrógeno líquido y después, enfriando en un baño de hielo seco y acetona, se hacen pasar por la solución agitada 2,1 g de SF<sub>4</sub> (aproximadamente 21 milimoles). Después de madurar durante la noche, se retira el baño refrigerante y se evapora el disolvente con una corriente de nitrógeno gaseoso. El residuo se disuelve en 10 ml de solución acuosa concentrada de HCl y se evapora a sequedad a vacío. Este tratamiento se repite cuatro veces para transformar las sales HF en sal HCl. El residuo está constituido, de acuerdo con el espectro RMP (en D<sub>2</sub>O/DCI) por los hidroclo-  
10 ruros de los dos compuestos siguientes:

eritro-fluordesoxi-L-efedrina y  
treo-fluor-desoxi-L-efedrina.

15 El rendimiento combinado de los dos compuestos anteriores es próximo al 100 % del teórico.

20 Por recristalización de la mezcla en isopropanol se obtiene uno de los diastereoisómeros en estado puro, p.f. 203-205° (desc.). Este nuevo compuesto fué totalmente caracterizado por análisis de C, H, N, F, Cl y espectro RMP.

25

EJEMPLO 2

Fluordeshidroxilación de D-efedrina

30 La D-efedrina, sometida a las mismas condiciones que en el Ejemplo 1, produce una mezcla de eritro-fluordeshidroxil-D-efedrina y treo-fluordesoxi-D-efedrina, en forma de sal hidroclo-  
drocloruro.



1

EJEMPLO 3

Fluordeshidroxilación de 2-(terc-butilamino)etanol

5

En 20 ml de HF líquido se fluordeshidroxilan 1,20 g (aproximadamente 10 milimoles) de 2-(terc-butilamino)etanol, empleando 1,2 ml (21 milimoles) de SF<sub>4</sub> (a -78°C). La solución se deja en reposo durante la noche mientras se enfría en un baño de acetona y hielo seco.

10

Después de retirar el baño refrigerante, se separa el HF mediante una corriente de nitrógeno gaseoso y el residuo (sal HF) se transforma en la sal HCl disolviéndolo en HCl concentrado y evaporando a vacío. Repitiendo esta operación tres veces, se obtiene el hidrocloruro de 1-flúor-2-(terc-butilamino)etano esencialmente puro. Cristalizado en acetonitrilo, funde a 214-215° (desc.). Este nuevo compuesto es totalmente caracterizado por espectro RMP y análisis de C, H, N, F y Cl.

15

EJEMPLO 4

Fluordeshidroxilación de D-serina

20

Se disuelven 1,05 g (10 milimoles) de D-serina en 20 ml de HF líquido, enfriado a -78°C aproximadamente (baño refrigerante de hielo seco y acetona) y después se hacen pasar en forma gaseosa 1,2 ml (21 milimoles) de SF<sub>4</sub>. Después de permanecer en reposo durante la noche mientras se enfría con hielo seco y acetona, se separa el disolvente haciendo pasar una corriente de nitrógeno.

25

30

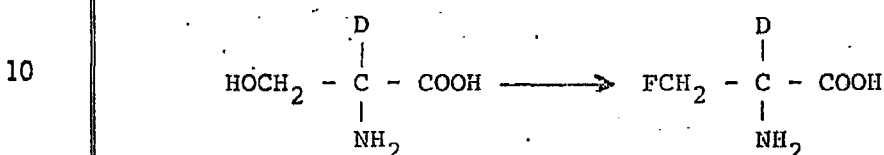
El residuo es la sal HF de 3-flúor-D-alanina esencialmente pura, junto con algo de material de partida inalterado. Esta mezcla salina se transforma en la sal HCl disolviéndola en 20 ml de solución acuosa concentrada de HCl y evaporando a vacío a sequedad. Este tratamiento se repite tres veces más,



1 se disuelve el residuo seco en agua, se añaden piridina e iso-  
 5 propanol (pH aproximadamente 3,5) y la 3-flúor-D-alanina cris-  
 talina se aísla por filtración. Para análisis, se recristali-  
 za en agua-isopropanol. El producto 3-flúor-D-alanina se ca-  
 racteriza por análisis de C, H, N y F, espectro RMP y rota-  
 ción óptica  $([\alpha]_D^{23} = -10,2^\circ \text{ en HCl acuoso 1M})$ .

EJEMPLO 5

Fluordeshidroxilación de 2-deutero-D-serina



15 El análogo 2-deuterado de la D-serina es fluordeshidro-  
 xilado en la forma antes descrita para dar 3-flúor-deuteroala-  
 nina. El producto se caracteriza por análisis de C, H, N y F  
 20 y espectro RMP. La D-serina-2-d de partida se obtiene some-  
 tiendo la D,L-serina-2-d {Walsh y colaboradores, Journal of  
 Biological Chemistry, 246, pág. 6857 (1971)} al método de re-  
 solución enzimática empleado originalmente para la resolu-  
 ción de D,L-serina {Greenstein y Winitz, Chemistry of Amino  
 25 Acids, vol. 3, págs. 2230-2232, Wiley, New York, New York,  
 (1961)}.

EJEMPLO 6

Fluordeshidroxilación de 2-hidroximetil-imidazol

25 Se disuelven 0,98 g (10 milimoles) de 2-hidroximetilimi-  
 dazol en 20 ml de HF líquido, después se hacen pasar 26 mili-  
 moles de SF<sub>4</sub> gaseoso y la solución se deja en reposo durante  
 la noche. Toda la operación se realiza mientras se enfría en  
 un baño de acetona y hielo seco. A la mañana siguiente se  
 30 agregan otros 18 milimoles de SF<sub>4</sub> y la solución se deja de  
 nuevo en reposo durante la noche (baño refrigerante de hielo



1 seco y acetona). Se separa el disolvente haciendo pasar nitró-  
2 geno gaseoso y la sal HF residual se transforma en la sal HCl  
3 por adición de 10 ml de solución acuosa concentrada de HCl y  
4 evaporando a sequedad a vacío. Este tratamiento se repite  
5 tres veces más para dejar un residuo de 2-fluormetilimidazol.  
6 HCl esencialmente puro. Para purificarlo, se trata con 15 ml  
7 de isopropanol caliente, se concentra el filtrado a sequedad  
8 a vacío y se recrystaliza en acetonitrilo para dar 2-fluorme-  
9 tilimidazol.HCl que es un compuesto nuevo. Se caracteriza por  
10 análisis de C, H, N, F y Cl y espectro RMP.

EJEMPLO 7

Fluordeshidroxilación de quinina

15 Se desuelven 6,5 g (20 milimoles) de quinina en 35 ml  
16 de HF anhidro mientras se enfría en un baño de hielo seco y  
17 acetona. Mientras se continúa enfriando y agitando, se hacen  
18 pasar 85 milimoles de SF<sub>4</sub> gaseoso (4,8 ml de SF<sub>4</sub> líquido a  
19 -78°C) y la solución se deja en reposo durante la noche en  
20 el baño refrigerante de hielo seco y acetona. Después de re-  
21 tirar el baño refrigerante, se separa el disolvente mediante  
22 una corriente de nitrógeno gaseoso, el residuo se disuelve en  
23 solución acuosa concentrada de HCl y se evapora a sequedad a  
24 vacío. El hidrocioruro así obtenido se disuelve en una mezcla  
25 de 20 ml de isopropanol y 5 ml de agua, la solución turbia se  
26 filtra con Celite y después con carbón activo (Darco G 60);  
27 se añaden al filtrado 8,85 g de ácido naftalen-1,5-disulfóni-  
28 co para dar la sal naftalendisulfonato de fluordesoxi-quinina  
29 cristalina, rendimiento: 11,4 g. Este nuevo producto fué to-  
30 talmente caracterizado por su espectro RMP y análisis de C, H,  
N, F y S.



1

EJEMPLO 8

Fluordeshidroxilación de hexan-1-ol

5

10

15

En un reactor de Kel-F, enfriado por inmersión en un baño de hielo seco y acetona, se cargan 50 ml de piridina; se añaden 100 ml de HF seguidos de 10,2 g (aproximadamente 100 milimoles) de hexan-1-ol. Se hacen pasar 142 milimoles de SF<sub>4</sub> gaseoso (8 ml a -78°C) y la mezcla se deja durante la noche a -78°C. La solución se vierte en un embudo de separación (Teflon<sup>®</sup>) y se deja caer lentamente sobre hielo machacado. Se extrae dos veces con 100 ml cada vez de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lava de nuevo con agua y se seca con sulfato magnésico. El disolvente se separa por destilación para dar una mezcla que contiene algo de material de partida que no ha reaccionado, 2-fluorhexano y 3-fluorhexano. Por destilación fraccionada (columna de banda espiral) se obtiene 2-fluorhexano y 3-fluorhexano. Se caracteriza por análisis de C, H y F y espectroscopía RMP y RMF<sup>19</sup>.

20

25

30

EJEMPLO 9

Fluordeshidroxilación de 2-amino-1-feniletanol

En un reactor de Kel-F a -78°C se prepara una mezcla de 20 ml de HF anhidro y 1,4 ml (25 milimoles) de SF<sub>4</sub>. Se emplea un baño de acetona y hielo seco. Mientras se continúa refrigerando, se añaden con agitación 1,37 g (10 milimoles) de 2-amino-1-feniletanol. Después de envejecer la mezcla de reacción durante 45 minutos a -78°C, se separa el disolvente mediante una corriente de nitrógeno gaseoso. Al jarabe residual se añade solución acuosa concentrada de HCl y se concentra a sequedad para dar un producto constituido por una mezcla de las sales HCl y HF de 2-amino-1-fenil-1-fluoretano, caracterizado por análisis de C, H, N, F y Cl y espectro RMP.



1

EJEMPLO 10

Fluordeshidroxilación de piridoxamina

Se disuelven 5,112 g (21,2 milimoles) de piridoxamina.2 HCl en 60 ml de HF líquido y se hacen pasar 46 milimoles de SF<sub>4</sub> (2,6 ml a -78°C) (baño de hielo seco y acetona). Después de envejecer durante la noche a -78°C, el disolvente se separa mediante una corriente de nitrógeno gaseoso, el residuo se disuelve en 100 ml de solución acuosa concentrada de HCl y se evapora a sequedad a vacío. Para completar la transformación de la sal HF en el hidrocloreto, se disuelve el residuo en agua y se pasa a través de una columna de resina Dowex 50 x 2 (forma H<sup>+</sup>); la columna se lava hasta eliminar el HF. Después se libera el producto por elución con solución acuosa de HCl 4M. Las fracciones de eluato que absorben la luz ultravioleta se combinan y evaporan a sequedad a vacío y el producto se recrystaliza en una mezcla de metanol y etanol. El producto cristalino, dihidrocloreto de 2-metil-3-hidroxi-4-aminometil-5-fluormetil-piridina (compuesto nuevo) no funde hasta 260°C; se caracteriza por análisis de C, H, N, F y Cl y espectro RMP.

5

10

15

20

25

EJEMPLO 11

Preparación de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-fluormetil-piridina

Se hacen pasar 41 milimoles de tetrafluoruro de azufre por 40 ml de HF líquido, enfriado en un baño de hielo seco y acetona y después se añaden, mientras se continúa enfriando, 4,18 g (20 milimoles) del acetónido de 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-hidroximetilpiridina. El baño de hielo seco y acetona no se repone con hielo seco y la mezcla se deja sobre el baño durante la noche. Después de expulsar el resto de HF

30



1 a la temperatura ambiente, se añade solución acuosa concentra  
da de HCl, se evapora a sequedad a vacío, el residuo se di-  
suelve de nuevo en 20 ml de solución acuosa de HCl 1M, se ca-  
5 lienta en un baño de vapor durante 15 minutos (para hidroliz-  
zar el acetónido), se trata con carbón activo y se evapora a  
sequedad, se disuelve de nuevo en agua y después se pasa a  
través de una columna de resina cambiadora de catión Dowex  
50 x 2, que se lava con agua para eliminar el F<sup>-</sup>.

10 El producto, 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-fluor-  
metil-piridina, se eluye con solución acuosa 4M de HCl y el  
eluato se evapora a sequedad a vacío. El residuo seco se re-  
cristaliza en etanol para dar la sal HCl, p.f. 170°C (desc.).  
El nuevo producto se caracteriza por análisis de C, H, N, F y  
Cl y espectro RMP.

15

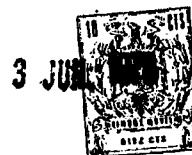
EJEMPLO 12

Fluordeshidroxilación de hexafluor-2-fenilisopropanol

20

En un reactor de Kel-F (baño de hielo seco y acetona)  
se condensan 2,15 g (108 milimoles) de fluoruro de hidrógeno  
y se añade una solución de 13,1 g (54 milimoles) de hexafluor-  
fenilisopropanol en 78 ml de triclorofluormetano (Freon-11)  
mientras el reactor se enfría en el baño de hielo seco y ace-  
tona. Se hacen pasar a través de la mezcla 108 milimoles de  
SF<sub>4</sub> gaseoso (6,1 ml a -78°C) mientras se continúa enfriando  
a -78°C. Después de envejecer durante la noche a -78°C, se se-  
25 para el disolvente, etc, haciendo pasar nitrógeno. Se agrega  
hielo machacado, se separa la capa de disolvente, se seca so-  
bre sulfato magnésico y se destila para dar 11,25 g de hepta-  
fluorisopropilbenceno.

30



1

EJEMPLO 13

Fluordeshidroxilación de colina

Se disuelven 1,32 g (10 milimoles) de cloruro de colina en 30 ml de HF a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se evapora el disolvente y el residuo se disuelve de nuevo en 30 ml de HF líquido y se pasan 17 milimoles de  $\text{SF}_4$  (1,0 ml de volumen líquido) mientras se continúa enfriando a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Después de envejecer durante la noche, se añaden otros 13 milimoles de  $\text{SF}_4$  y la solución se deja en reposo durante 4 horas. Se separa el disolvente por evaporación a la temperatura ambiente, se disuelve de nuevo el residuo en solución acuosa concentrada de HCl (aproximadamente 10 ml) y se evapora a sequedad a vacío; este tratamiento se repite cuatro veces más para dar un rendimiento cuantitativo del producto cloruro de (2-fluoretil)trimetilamonio. Para análisis se recristaliza en acetonitrilo-metanol, p.f.  $255-7^{\circ}\text{C}$  (desc.). Se caracteriza además por espectro RMP y análisis de C, H, N, F y Cl.

5

10

15

EJEMPLO 14

Fluordeshidroxilación de tiamina

20

25

30

Se disuelven 3,5 g (10,3 milimoles) de hidrocloreuro de tiamina en 30 ml de HF a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se evapora el disolvente (para separar el HCl) y el residuo se disuelve de nuevo en 60 ml de HF. Se hacen pasar 25 milimoles de  $\text{SF}_4$  y la solución se deja en reposo durante la noche. Las operaciones anteriores se realizan a  $-78^{\circ}\text{C}$  (baño de acetona y hielo seco). El disolvente se separa por evaporación a la temperatura ambiente, se disuelve el residuo en agua, se pasa por una columna de resina cambiadora de ion en la forma  $\text{H}^{\oplus}$  (Dowex 50 x 2) y se lava con agua. El producto se eluye con solución acuosa concentrada de HCl y el residuo es la sal HCl prácticamente pura.



1 hidrocloruro de cloruro de fluordexoxitiamina {hidrocloruro  
de cloruro de 3-(4-amino-2-metilpirimidil-5-metil)-4-metil-  
5-(2-fluoretíl) tiazolio}. El producto se caracteriza por es-  
pectro RMP y análisis de C, H, N, F y Cl. Este nuevo compues-  
5 to es un coccidiostato muy activo.

EJEMPLO 15

Fluordeshidroxilación de piridoxina

Se disuelven 1,025 g (5 milimoles) de hidrocloruro  
de piridoxina en 30 ml de HF líquido, se evapora el disolven-  
te y el residuo se disuelve de nuevo en 30 ml de HF. A -78°C,  
10 se pasan 2 ml de SF<sub>4</sub> (34 milimoles) y la mezcla se deja en  
reposo durante la noche a -78°C. Se evapora el disolvente, se  
disuelve el residuo en agua y se pasa a través de una columna  
de resina cambiadora de catión Dowex 50 x 4. La columna se  
15 lava con agua y el producto se eluye con solución acuosa con-  
centrada de HCl; el residuo del eluato es, con rendimiento  
casi cuantitativo, la sal HCl del producto, 2-metil-3-hidro-  
xi-4,5-bi-fluormetilpiridina.HCl, que se recristaliza y ca-  
racteriza por espectro RMP y análisis de C, H, N, F y Cl.

20

EJEMPLO 16

Fluordeshidroxilación de β-hidroxihistamina

25

Se disuelven 0,50 g (2 milimoles) de dihidrocloruro de  
β-hidroxihistamina en 15 ml de HF líquido, se expulsa el di-  
solvente con nitrógeno y el residuo se disuelve de nuevo en  
20 ml de HF. Se agrega SF<sub>4</sub> (volumen líquido 3 ml) a -78°C y  
la solución resultante se mantiene en un baño de hielo duran-  
te la noche. Se evapora el disolvente, el residuo se disuelve  
en agua y se pasa por una columna de resina cambiadora de ca-  
tión Dowex 50 x 2, se lava con agua y se eluye con solución  
30 acuosa de HCl 2,5M. El residuo evaporado es el producto prác-



1 típicamente puro (dihidrocloreto de 4-{2-amino-1-fluor(etil)imidazol) que se recristaliza en una mezcla de metanol y éter dietílico y se caracteriza por análisis de C, H, N, F y Cl y espectro RMP.

5

EJEMPLO 17

Fluordeshidroxilación de 4-hidroxipiperidina

Se disuelven 2,0 g (20 milimoles) de 4-hidroxipiperidina en 20 ml de HF líquido a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se hacen pasar 55 milimoles de  $\text{SF}_4$  (2 ml de volumen líquido) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se deja en reposo durante la noche, llegando gradualmente a la temperatura ambiente. El disolvente se separa por evaporación y el residuo se pasa por una columna de Dowex 50 x 2 en forma  $\text{H}^{\oplus}$ . La columna se lava con agua y se eluye con solución acuosa de HCl 4M. El eluato de HCl se evapora a sequedad a vacío y el residuo se recristaliza en una mezcla de acetonitrilo y acetato de etilo. El producto, hidrocloreto de 4-fluoropiperidina, funde a  $163-164^{\circ}\text{C}$  y se caracteriza por espectro RMP y análisis de C, H, N, F y Cl.

10

15

20

EJEMPLO 18

Fluordeshidroxilación de 4-metil-5-(2-hidroxietil)tiazol

Se disuelven 2,5 g (17,4 milimoles) de 4-metil-5-(2-hidroxietil)tiazol en 20 ml de HF líquido a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se hacen pasar 34,8 milimoles de  $\text{SF}_4$  (2 ml de volumen líquido a  $-78^{\circ}\text{C}$ ). Al cabo de 3 horas de reposo a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se evapora el disolvente y la solución acuosa del residuo se pasa por una columna cambiadora de catión de Dowex 50 x 2, ciclo  $\text{H}^{\oplus}$ . La columna se lava con agua y se eluye con solución acuosa de HCl 1M. Por evaporación de este eluato se obtiene el hidrocloreto del producto, hidrocloreto de 4-metil-5-(2-hidroxietil)tiazol. Para análisis, se purifica por sublimación a vacío y se recristali-

25

30



1 za en acetato de etilo-acetonitrilo, p.f. 106-110° y se caracteriza por análisis de C, H, N, F, S y Cl y espectro RMP.

EJEMPLO 19

Fluordeshidroxilación de treo-fenilserina

5 A una solución de 42 milimoles de SF<sub>4</sub> (2,5 ml a -78°C) en 40 ml de HF líquido, enfriada en un baño de hielo seco y acetona, se añaden con agitación 1,22 g (10 milimoles) de monohidrato de treo-fenilserina. Al cabo de 45 minutos de envejecimiento a -78°C, se evapora el disolvente y el residuo se trata con 15 ml de solución acuosa concentrada de HCl. Por evaporación del disolvente a vacío se obtiene el hidrocloreto de β-fluorfenilalanina con rendimiento cuantitativo. El aminoácido libre se libera disolviendo esta sal en 3 volúmenes de agua y agregando un equivalente de piridina. Se filtra la β-fluorfenilalanina cristalina, se lava con isopropanol y se seca. El producto es totalmente caracterizado por análisis de C, H, N y F y espectro RMP.

EJEMPLO 20

Fluordeshidroxilación de 3-aminopropanol

20 Se disuelven 0,8 ml de 3-aminopropanol en 25 ml de HF líquido a -78°C, se hacen pasar 2,5 ml de SF<sub>4</sub> y la solución se envejece durante la noche a -78°C. Por evaporación del disolvente se obtiene una mezcla de las sales HF de los productos antes indicados.

25 Se separa por elución cromatográfica en una columna de resina cambiadora de catión Dowex 50. Por elución con agua, solución acuosa de HCl 0,5M, solución acuosa de HCl 1M y después solución acuosa de HCl 1M, se recogen fracciones de 15 ml. Por evaporación de las fracciones núms. 60-69 se obtiene la sal hidrocloreto de 1-amino-2-fluorpropano mientras que de las

30



1 fracciones núms. 80-89, se obtiene la sal hidrocioruro de  
l-amino-3-fluorpropano. Los productos son totalmente carac-  
terizados por análisis de C, H, N, F y Cl y espectro RMP.

5 En resumen, la Patente de Invención que se soli-  
cita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

10 1. Mejoras en el procedimiento de preparación de  
derivados fluordeshidroxilados de alcoholes orgánicos utili-  
zando  $SF_4$  como agente de fluoración, caracterizadas por e-  
fectuar la reacción en HF líquido como disolvente, a una  
temperatura comprendida aproximadamente entre  $-80^{\circ}C$  y  $+20^{\circ}C$ ,  
hasta que la reacción es completa y recuperar el producto  
deseado.

15 2. Mejoras según la reivindicación 1, donde el al-  
cohol orgánico es D-serina y el derivado fluordeshidroxila-  
do en 3-fluor-D-alanina.

20 3. Mejoras según la Reivindicación 1, donde el al-  
cohol orgánico es D-serina-2-d y el derivado fluordeshidro-  
xilado es 3-fluor-D-alanina-2-d.

4. Mejoras según la reivindicación 1, donde el al-  
cohol orgánico es D,L-serina y el derivado fluordeshidroxila-  
do es 3-fluor-D,L-alanina.

25 5. Mejoras según la reivindicación 1, donde el al-  
cohol orgánico es D,L-serina-2-d y el derivado fluordeshidro-  
xilado es 3-fluor-D,L-alanina-2-d.

6. Mejoras según la reivindicación 1, donde el al-  
cohol orgánico es L-serina-2-d y el derivado fluordeshidro-  
xilado es 3-fluor-L-alanina-2-d.

30 7. Mejoras según la reivindicación 1, donde el al-  
cohol orgánico es L-serina y el derivado fluordeshidroxila-



1

do es 3-fluor-L-alanina.

5

8. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
MEJORAS EN EL PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS  
FLUORDESHIDROXILADOS DE ALCOHOLES ORGANICOS.

10

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

Madrid, 3 de Junio de 1976  
BERNARDO UNGREA  
p.p.

15

20

25

30