



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 101/10
C 07 B 23/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

622 772

<p>⑳ Gesuchsnummer: 14358/75</p> <p>㉒ Anmeldungsdatum: 06.11.1975</p> <p>③① Priorität(en): 08.11.1974 US 522185</p> <p>㉔ Patent erteilt: 30.04.1981</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 30.04.1981</p>	<p>⑦③ Inhaber: Merck & Co., Inc., Rahway/NJ (US)</p> <p>⑦② Erfinder: Ulf-Helge Dolling, Westfield/NJ (US) Edward Joseph John Grabowski, Westfield/NJ (US) Erwin Frederick Schoenewaldt, Watchung/NJ (US) Meyer Sletzinger, North Plainfield/NJ (US)</p> <p>⑦④ Vertreter: E. Blum & Co., Zürich</p>
--	--

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von 2-Deutero-3-fluor-DL-alanin.**

⑤⑦ 2-Deutero-3-fluor-DL-alanin oder ein Salz davon wird hergestellt, indem man ein Alkali- oder Erdalkalisalz von 3-Fluorbrenztraubensäure oder dessen Hydrat mit wässrigem Ammoniumhydroxid zu einem Salz von 2-Imino-3-fluorpropionsäurehydrat umsetzt. Dieses wird dann mit einem Alkalibordeuterid reduziert. Das erhaltene Produkt kann man in ein entsprechendes Salz überführen.

Die erhaltene Verbindung kann als Zwischenprodukt für die Herstellung von 2-Deutero-3-fluor-D-alanin verwendet werden, welches ein antibakterielles Mittel darstellt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Deutero-3-fluor-DL-alanin oder eines Salzes davon, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Alkali- oder Erdalkalisalz von 3-Fluorbrenztraubensäure oder dessen Hydrat mit wässrigem Ammoniumhydroxid zu einem Salz von 2-Imino-3-fluorpropionsäurehydrat umsetzt und anschliessend dieses Salz mit einem Alkalibordeuterid reduziert und das erhaltene Produkt gegebenenfalls in ein entsprechendes Salz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung mit dem Alkalibordeuterid in Gegenwart eines Katalysators, vorzugsweise Natrium- oder Lithiumchlorid durchführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsprodukt das Lithiumsalz von 3-Fluorbrenztraubensäure-Hydrat einsetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als Alkalibordeuterid das Natriumbordeuterid einsetzt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung mit wässrigem Ammoniak bei 37°C stattfindet.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Mischung, die durch Umsetzung eines Alkali- oder Erdalkalisalzes von 3-Fluorbrenztraubensäure oder dessen Hydrat mit wässrigem Ammoniak erhalten wurde, auf 10°C abkühlt, Alkalibordeuterid zur Mischung gibt, überschüssiges Ammoniak bei 10°C unter vermindertem Druck aus der Mischung entfernt und die dabei resultierende Lösung 10 Minuten lang bei 10°C hält.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das Alkalibordeuterid mit einem molaren Überschuss von 1-5 anwendet.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Deutero-3-fluor-DL-alanin oder eines Salzes davon. Diese Verbindungen sind wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung von 2-Deutero-3-fluor-D-alanin, dessen Salzen und Estern (wirksamen antibakteriellen Mitteln, welche das Wachstum von sowohl gram-positiven als auch gram-negativen pathogenen Bakterien hemmen) darstellen.

2-Deutero-3-fluor-DL-alanin war schon vor dem 8. November 1974 bekannt. Ein Verfahren zu dessen Herstellung wurde im japanischen Patent 38/6884 beschrieben, wobei, im Gegensatz zur vorliegenden Erfindung, Natriumborhydrid als Reduktionsmittel verwendet wird. In der japanischen Veröffentlichung wird eine α -Ketosäure als Ausgangsprodukt eingesetzt. Die Anwesenheit eines Fluorsubstituenten im vorliegenden erfindungsgemässen Verfahren erhöht die Reaktionsfähigkeit der Säure.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man ein Alkali- oder Erdalkalisalz von 3-Fluorbrenztraubensäure oder dessen Hydrat mit wässrigem Ammoniumhydroxid zu einem Salz von 2-Imino-3-fluorpropionsäurehydrat umsetzt und anschliessend dieses Salz mit einem Alkalibordeuterid reduziert und das erhaltene Produkt gegebenenfalls in ein entsprechendes Salz überführt.

Die Umsetzung erfolgt bevorzugt in der Weise, dass man zunächst ein Salz vom Fluorbrenztraubensäurehydrat, beispielsweise Lithium-2,2-dihydroxy-3-fluorpropionat, in wässrig-ammoniakalischer Lösung mit dem entstehenden, entsprechenden Salz von 2-Imino-3-fluorpropionsäurehydrat (z.B. Lithium- oder Natrium-2-hydroxy-2-amino-3-fluorpropionat) ins Gleichgewicht kommen lässt. Das Gleichgewichtsmengenverhältnis des gebildeten hydratisierten Imins zum hydratisier-

ten eingesetzten Pyruvat (d. h. dem 2,2-Dihydroxy-3-fluorpropionat) ist eine Funktion der Ammoniakkonzentration und beträgt in konzentriertem wässrigem Ammoniak (13 n) vorzugsweise etwa 95:5. Obwohl dies in der Regel nicht der bevorzugten Praxis entspricht, kann man auch geringere Konzentrationen des wässrigen Ammoniaks anwenden. Im Falle von 6,5 n wässrigem Ammoniumhydroxid beträgt das Gleichgewichtsmengenverhältnis beispielsweise etwa 90:10. Bei der Reduktion würde ein derartiges Gemisch zwangsläufig zu einer geringeren Ausbeute an der dem Gleichgewicht entsprechenden 2-Deutero-3-fluoralaninmenge und zu einem höheren Anteil des 2-Deutero-3-fluorlactat-Nebenprodukts führen. Die Gleichgewichtseinstellung bei 37°C stellt eine Reaktion der pseudo-ersten Ordnung mit einer Halbwertszeit von 15 min. dar; eine 90minütige Äquilibrierung bei 37°C entspricht der sechsfachen Halbwertszeit und ergibt ein effektives Mengenverhältnis des hydratisierten Imins zum hydratisierten Pyruvat von 95:5. Obwohl das hydratisierte 2-Imino-3-fluorpropionat aus der Ammoniaklösung nicht isoliert wird, lässt sich seine Gegenwart (in einer Reinheit von 95%) leicht durch Kernresonanzbestimmung (NMR) nachweisen.

Das hydratisierte Imin (das 2-Hydroxy-2-amino-3-fluorpropionat) steht selbst mit einem geringen Anteil des durch Wasserabspaltung gebildeten «2-Imins» (des 2-Imino-3-fluorpropionats) im Gleichgewicht; entsprechendes gilt für das hydratisierte Pyruvat (das 2,2-Dihydroxy-3-fluorpropionat) hinsichtlich einer geringen Menge von daraus durch Wasserabspaltung gebildeten «2-Keton» oder «Carbonylderivat» (d. h. dem Fluorpyruvat oder 2-Keto-3-fluorpropionat). Bei der Reduktion mit Alkalibordeuterid reagieren das «2-Imin» und «Carbonylderivat» (nicht die hydratisierten Formen). In dem Masse, mit welchem das «Imin» und «Carbonylderivat» reduziert werden, wandeln sich das hydratisierte Imin bzw. hydratisierte Carbonylderivat rasch in das Imin bzw. Carbonylderivat um. Überraschenderweise wurde festgestellt, dass sich das «2-Imin» mit Hilfe von Alkalibordeuteriden in wirksamer Weise zum «2-Amin» reduzieren lässt. Besonders überraschend ist, dass diese Reduktion in wässriger Lösung und sogar in Gegenwart von konzentriertem wässrigem Ammoniak durchgeführt werden kann.

Die gewünschte Reduktion der Imingruppe, welche zum 2-Deutero-3-fluoralanin führt, läuft ferner wesentlich langsamer als jene des Carbonylderivats zum 2-Deutero-3-fluorlactat ab. Daher verwendet man bei der anfänglichen Gleichgewichtsreaktion gewöhnlich konzentriertes wässriges NH_3 , um die höchstmöglichen Mengenverhältnisse hydratisiertes Imin/hydratisiertes Pyruvat (d. h. 95:5) zu erzielen, und führt die Reduktion – im Verhältnis zur Geschwindigkeit der umgekehrten Gleichgewichtsreaktion (hydratisiertes Imin zum hydratisierten Pyruvat) – so rasch wie möglich durch. Die umgekehrte Reaktion, nämlich jene des hydratisierten Imins zum hydratisierten Pyruvat, erfolgt zwangsläufig dann, wenn die Carbonylgruppe aufgrund ihrer rascheren Reduktion bevorzugt aus der Reaktionslösung verschwindet. Die erwähnte rasche Reduktion kann mit Hilfe eines hohen (bis zu 5fachen) Überschusses an Alkalibordeuterid erreicht werden.

Man arbeitet jedoch vorzugsweise mit einem lediglich geringen (d. h. 50%igen) Überschuss des teuren Bordeuterids; unter diesen Umständen wäre an sich mit einer Verringerung der Reduktionsgeschwindigkeit des Imins, Umkehr der Gleichgewichtsreaktion in einem stark ins Gewicht fallenden Ausmass und deutlich erhöhten Bildung des unerwünschten Nebenprodukts 2-Deutero-3-fluorlactat zu rechnen. Erfindungsgemäss wird nun vorzugsweise so vorgegangen, dass die unerwünschte, umgekehrte Gleichgewichtsreaktion trotz Verwendung eines lediglich 50%igen Bordeuteridüberschusses als Reduktionsmittel weitgehend ausgeschaltet wird. Man erreicht dies gewöhnlich, indem man das Bordeuterid der Gleichge-

wichtslösung einverleibt und das überschüssige Ammoniak daraus abdampft. Bei dem sich aufgrund der Tatsache, dass das überschüssige Ammoniak im wesentlichen entfernt wird, einstellenden geringeren pH-Wert erfolgt die Reduktion mittels Bordeuterid extrem rasch. Ein wichtiges Merkmal besteht darin, dass die Ammoniakabdampfung genügend rasch stattfinden soll, dass die dadurch stark beschleunigte Reduktion mittels Bordeuterid zu einer wirksamen Umwandlung des gesamten Imins in das Amin führt, bevor eine ins Gewicht fallende umgekehrte Gleichgewichtsreaktion des Hydratisierten Imins zum hydratisierten Pyruvat erfolgen kann (wie sie ansonsten bei der verringerten Ammoniakkonzentration stattfinden würde). Obwohl sich die vorgenannten Anforderungen mit Hilfe eines Entspannungs- bzw. Schnellverdampfers leicht bei Raumtemperatur oder darüber erfüllen lassen, wurde festgestellt, dass es bei diskontinuierlicher Arbeitsweise zweckmässig ist, das Gleichgewicht bei 95 Teilen hydratisiertem Imin und 5 Teilen hydratisiertem Pyruvat in konzentriertem wässrigem Ammoniak durch Abkühlen des Gemisches auf eine Temperatur von 10°C, bei welcher die Gleichgewichts-Halbwertszeit (die bei 37°C 15 Minuten beträgt) auf 5 Std. ansteigt, «einzufrieren». Anschliessend wird das Bordeuterid gewöhnlich in die kalte Lösung eingetragen. Obwohl die Reduktion des Imins mittels Bordeuterid im konzentrierten Ammoniak bei 10°C relativ langsam abläuft, kann die Reduktionsgeschwindigkeit (bei dieser niedrigen Temperatur und unter Anwendung eines geringen Bordeuteridüberschusses) durch Abdampfung des überschüssigen Ammoniaks stark erhöht werden (so dass die Reduktion des Imins zum Amin, d. h. zu 2-Deutero-3-fluor-DL-alanin, lediglich 10 Min. in Anspruch nimmt); die Ammoniakabdampfung wird in der Regel unter vermindertem Druck und Aufrechterhaltung der Temperatur von 10°C durchgeführt. Die Reaktion kann katalysiert und die Ausbeute an 2-Deutero-3-fluor-DL-alanin merklich erhöht werden, indem man dem der Reduktion unterworfenen Reaktionsgemisch Salze, z.B. Lithium- oder Natriumsalze, wie Lithium- oder Natriumchlorid, einverleibt.

Die bevorzugte erfindungsgemässe Ausführungsform, welche die vorgenannten Merkmale zu einer erfolgreichen Kombination vereinigt, besteht darin, dass man (a) ein Fluorbrenztraubensäuresalz, vorzugsweise ein Alkali- oder Erdalkalisalz (wie Kalziumfluorpyruvat, Natriumfluorpyruvat oder Lithiumfluorpyruvat-hydrat) in konzentriertem wässrigem Ammoniak einer Gleichgewichtsreaktion unterwirft (vorzugsweise bei einer Temperatur von 37°C, bei der innerhalb von 90 min. ein Mengenverhältnis hydratisiertes Imin/hydratisiertes Pyruvat von 95:5 erzielt wird), (b) ein Alkalibordeuterid, wie Natrium- oder Lithiumbordeuterid, zusetzt (nachdem das Gleichgewicht gegebenenfalls durch Abkühlen auf 10°C «eingefroren» wurde), (c) das überschüssige Ammoniak genügend rasch abdampft, dass das Imin aufgrund der beschleunigten Reduktion mittels Bordeuterid weitgehend in das Amin übergeführt wird, bevor die zum hydratisierten Pyruvat führende umgekehrte Gleichgewichtsreaktion in einem spürbaren Ausmass erfolgen kann.

Es ist besonders vorteilhaft, in der Stufe (a) das neue Lithiumfluorpyruvat-hydrat einzusetzen, da es im Gegensatz zu den übrigen Alkalifluorpyruvaten eine relativ geringe Wasserlöslichkeit aufweist und in reiner Form und mit hoher Ausbeute anfällt. Die Gleichgewichts-Halbwertszeit kann bei der bevorzugten Temperatur von 10°C auf 5 Std. erhöht werden, während die vollständige Reduktion des Imins zum Amin innerhalb von lediglich 10 min. erfolgt. Man kann die Reduktion gewünschtenfalls auch bei Raumtemperatur oder darüber ohne Abdampfung des überschüssigen Ammoniaks aus der konzentrierten wässrigen Ammoniaklösung durchführen, muss dann jedoch niedrigere Ausbeuten in Kauf nehmen. Man kann dem Reaktionsgemisch nach Bedarf Salze (wie Lithium- oder Natri-

umchlorid) einverleiben, welche die Reduktion katalysieren und die Ausbeute an 2-Deutero-3-fluor-DL-alanin erhöhen.

Nach der sogenannten reduzierenden Aminierung wird das Reaktionsgemisch gewöhnlich so lange im Vakuum eingedampft, bis Wasser übergeht. Auf diese Weise wird im wesentlichen das gesamte vorhandene Ammoniak entfernt, da restliche Ammoniumionen bei der Reinigung mit Hilfe einer Ionenaustauschersäule ausgetauscht werden. Die im wesentlichen ammoniakfreie Reaktionslösung wird dann mit einer wässrigen Mineralsäure (wie wässriger Salzsäure) angesäuert, wodurch der während der reduzierenden Aminierung gebildete Borkomplex von 2-Deutero-3-fluoralanin aufgespalten wird. Das angesäuerte Reaktionsgemisch, das von gegebenenfalls vorhandenen gefärbten Verunreinigungen zweckmässig durch Behandlung mit Aktivkohle (Holzkohle) befreit wird, wird hierauf z.B. durch eine Säule geleitet, welche ein mit Säure vorgewaschenes, stark saures Kationenaustauscherharz, wie «Dowex 50W-X4» oder «Dowex 50W-X8», enthält; das gewünschte 2-Deutero-3-fluoralanin wird dadurch von der als Nebenprodukt entstandenen Fluormilchsäure und den Metallkationen getrennt. «Dowex 50W-X4» ist ein stark saures Kationenaustauscherharz, welches aus einem sulfonierten Styrol/Divinylbenzol-Copolymeren mit 4% Divinylbenzoleinheiten besteht und eine Korngrösse von 297 bis 841 μ (20 bis 50 mesh nach der U. S.-Standard-Siebreihe) aufweist; «Dowex 50W-X8» entspricht «Dowex 50W-X4», ausser dass das sulfonierte Styrol/Divinylbenzol-Copolymere 8% Divinylbenzoleinheiten enthält. Die das 2-Deutero-3-fluoralanin in adsorbierter Form enthaltende Ionenaustauschersäule wird gewöhnlich so lange mit entionisiertem Wasser gewaschen, bis das Eluat nicht mehr sauer reagiert. Anschliessend kann man die Säule mit verdünntem wässrigem Ammoniak eluieren, wobei das an der Harzsäule adsorbierte 2-Deutero-3-fluoralanin durch Ammoniumionen verdrängt wird. Das Eluat wird hierauf in der Regel durch Eindampfen im Vakuum von jeglichem Ammoniak befreit. Anschliessend kann die gefärbte Lösung mit Aktivkohle entfärbt werden. Die entfärbte Lösung wird z.B. im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus einem wässrigen Alkohol (vorzugsweise wässrigem Isopropanol) zur Kristallisation gebracht. Dabei erhält man im wesentlichen reines 2-Deutero-3-fluoralanin.

Die nachstehenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne sie jedoch zu beschränken.

Beispiel 1

In etwa 150 ml konzentriertes wässriges Ammoniak werden unter gutem Rühren bei Raumtemperatur 18,35 g Lithiumfluorpyruvat-hydrat, welches in der nachstehend beschriebenen Weise hergestellt werden kann, eingetragen. Die erhaltene Suspension wird auf etwa 35 bis 37°C erwärmt, wobei die Feststoffe nahezu vollständig in Lösung gehen. Man hält die Lösung etwa 90 min. bei etwa 35 bis 37°C. Anschliessend wird die Lösung, welche dunkel gefärbt sein kann, auf etwa 10°C abgekühlt und bei dieser Temperatur mit 1,785 g Natriumbordeuterid versetzt. Dann wird das Ammoniak aus der Lösung im Vakuum unter Rühren abgedampft, wobei ein kräftiger Stickstoffstrom unter die Lösungsoberfläche eingeleitet wird. Man hält die Lösung etwa 1 Std. bei 10 bis 13°C, erwärmt sie dann allmählich innerhalb von 1 Std. auf etwa 25°C und hält sie etwa 90 min. bei 28 bis 33°C. Dann dampft man die Reaktionslösung im Vakuum bei 35°C so lange ein, bis Wasser übergeht und die Lösung im wesentlichen ammoniakfrei ist. Diese Lösung wird hierauf mit etwa 80 ml 2,5 n wässriger Salzsäure angesäuert und dann etwa 15 Min. mit etwa 2,5 g Aktivkohle (Holzkohle; Darco KB) gerührt und filtriert.

Das Filtrat wird langsam durch eine 850 ml eines mit Säure vorgewaschenen, stark sauren Kationenaustauscherharzes (Dowex 50W-X4) enthaltende Säule hindurchlaufen gelassen.

Anschliessend wäscht man die Säule so lange mit entionisiertem Wasser aus, bis das Eluat nicht mehr sauer reagiert; dazu sind etwa 4 l Wasser erforderlich. Danach wird die Säule mit 0,5 n wässrigem Ammoniak eluiert. Die einen positiven Ninhydrintest ergebenden Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum bei einer 30°C nicht überschreitenden Temperatur eingedampft, bis man etwa 400 ml ammoniakfreie Lösung erhält. Diese Lösung wird bei Raumtemperatur mit 2,5 g Aktivkohle (Darco KB) gerührt. Man filtriert die Aktivkohle ab, rührt das Filtrat mit weiteren 1,5 g Aktivkohle und filtriert die Aufschlammung neuerlich. Das dabei erhaltene Filtrat wird im Vakuum bei einer Temperatur von nicht mehr als 30°C zur Trockene eingedampft; dabei erhält man etwa 7,3 g Rohprodukt.

Man löst das Rohprodukt bei etwa 60°C in 33 ml H₂O, fügt etwa 27 ml (auf 60°C vorgewärmtes) Isopropanol hinzu, beimpft die wässrig-isopropanolische Lösung mit Kristallen von 2-Deutero-3-fluor-DL-alanin und kühlt das erhaltene Gemisch langsam zunächst auf Raumtemperatur und anschliessend auf etwa 0°C ab. Der Kristallbrei wird etwa 1 bis 2 Std. bei 0°C stengelassen und anschliessend filtriert. Man wäscht den kristallinen Filterrückstand zweimal mit jeweils 5 ml 90%igem wässrigem Isopropanol, anschliessend mit 5 ml-Portionen von Isopropanol und schliesslich mit Hexan. Die gewaschenen Kristalle werden im Vakuum bei 50 bis 60°C getrocknet; man erhält 5,6 g 2-Deutero-3-fluor-DL-alanin.

Beispiel 2

Ein Gemisch von 1,79 g (13 mMol) Lithiumfluorpyruvat-hydrat und 19,5 ml 6,5 n wässrigem Ammoniak wird 2 Std. unter Rühren bei 37°C gehalten, anschliessend auf 25°C abgekühlt und hierauf mit 600 mg (13,8 mMol) Lithiumchlorid und 231 mg (5,5 mMol) Natriumbordeuterid versetzt. Die erhaltene Lösung wird 2 Std. auf 37°C erwärmt.

Anschliessend befreit man das Reaktionsgemisch im Vakuum vom überschüssigen Ammoniak, säuert es mit 10 ml 2,5 n Salzsäure an und entfärbt die Lösung durch Behandlung mit 0,2 g Aktivkohle (Darco KB). Die entfärbte Lösung wird auf eine 100 ml eines in der H⁺-beladenen Form vorliegenden, stark sauren Kationenaustauscherharzes (Dowex 50W-X8) enthaltende Säule aufgegeben. Danach wäscht man die

Säule mit 500 ml destilliertem Wasser aus und eluiert das Produkt mit 0,5 n wässrigem Ammoniak. Die einen positiven Ninhydrintest ergebenden Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird bei 60°C in etwa 3,6 ml Wasser gelöst und durch Zugabe von 2,3 ml Isopropanol zur Kristallisation gebracht. Man lässt den erhaltenen Kristallbrei 1 Std. bei 0 bis 5°C stehen, filtriert und trocknet die erhaltenen weissen Kristalle im Vakuum. Man erhält 0,5 g im wesentlichen reines 2-Deutero-3-fluor-DL-alanin.

Das in Beispiel 1 und 2 als Ausgangsverbindung verwendete Lithiumfluorpyruvat-hydrat kann wie folgt hergestellt werden:

Ein Gemisch von 400 ml Diäthyläther und 240 ml 5 n wässriger Salzsäure wird auf -15 bis -20°C abgekühlt und unter gutem Rühren in einer Stickstoffatmosphäre mit etwa 138 g klumpenfreiem Äthyläthoxyfluoracetat-natriumsalz versetzt. Die Zugabe des Natriumsalzes wird gleichmässig vorgenommen, damit die Temperatur im genannten Bereich von etwa -15 bis -20°C gehalten wird. Nach der Zugabe wird das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und mit 240 ml Wasser verdünnt. Hierauf erhitzt man das wässrig-ätherische Gemisch bei Atmosphärendruck und destilliert den Äther ab, bis die Temperatur der wässrigen Lösung etwa 102 bis 105°C erreicht hat. Dann kocht man die wässrige Lösung etwa 4 Std. unter Rückfluss, kühlt sie auf Raumtemperatur ab, rührt sie mit etwa 6 g Aktivkohle (Darco G-60), filtriert durch mit Säure vorgewaschenes Kieselgut (Supercel) und wäscht die vom Filter zurückgehaltenen unlöslichen Anteile mit sehr wenig Wasser aus. Das Filtrat wird auf etwa 0 bis 5°C abgekühlt und durch Zugabe von festem Lithiumhydroxid-hydrat unter pH-Kontrolle neutralisiert, bis der pH-Wert schliesslich 6,0 bis 6,5 beträgt (es werden etwa 47 g LiOH · H₂O benötigt). Die neutralisierte Aufschlammung wird etwa 15 Std. bei etwa 0°C stengelassen. Danach wird der Niederschlag abfiltriert und mit sehr wenig kaltem Wasser, anschliessend zweimal mit jeweils 200 ml Methanol und schliesslich zweimal mit jeweils 200 ml Aceton ausgewaschen. Nach Lufttrocknung erhält man etwa 56 g Lithiumfluorpyruvat-hydrat.

Aufgrund der vorstehenden Ausführungen werden sich dem Fachmann die verschiedensten Abwandlungen und weiteren Ausführungsformen erschliessen, die ebenfalls innerhalb des erfindungsgemässen Rahmens liegen.