

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

90080

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07c 101/08

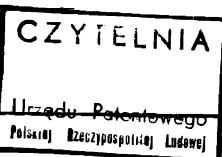
Zgłoszono: 15.06.72 (P. 156081)

Pierwszeństwo: 03.02.72 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Int. Cl.² C07C 101/08

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 15.10.1977



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Merck and Co. Inc.,
Rahway New Jersey (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania 3-fluoro-D-alaniny i jej pochodnych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego związku stereoizomerycznego 3-fluoro-D-alaniny, ewentualnie w postaci jej analogu deuterowego, takiego jak np. 2-deutero-3-fluoro-D-alanina i 2,3,3-trójdeutero-3-fluoro-D-alanina. 3-fluoro-D-alanina i jej analogi deuterowe są silnymi czynnikami przeciwbakteryjnymi, stosowanymi do hamowania wzrostu bakterii chorobotwórczych zarówno Gram-dodatnich jak i Gram-ujemnych.

Sposób według wynalazku polega na tym, że pochodną 3-fluoro-D-alaniny zabezpieczoną przy azocie grupami takimi jak acylowa, uretanowa, alkilowa lub aryloalkilowa, poddaje się reakcji z hydrolizującym lub hydrogenolizującym czynnikiem rozszczepiającym. Następuje przy tym odszczepienie grupy zabezpieczającej i otrzymuje się wolną 3-fluoro-D-alaninę.

Zwykle stosowane grupy zabezpieczające grupę karboksylową obejmują amidy i podstawione amidy, podstawniki estrowe, np. estry alkilowe, jak estry metylowy, etylowy i III-rzęd.-butylowy, estry aryłowe, estry aralkilowe, jak ester benzylowy, ester p-nitrobenzylowy itp.

Zwykle stosowane grupy zabezpieczające grupę aminową obejmują podstawniki typu acylowego jak formyl, acetyl, benzoil, ftaloil, trójfluoroacetyl, 1-mentoksyacetyl, toluenosulfonyl, dwubenzylfosforyl, 2-nitro-benzenosulfenyl, trójfenylometylosulfonyl, o-nitrofenoksyacetyl i podobne, uretanowe podstawniki zabezpieczające, jak benzyloksykarbonyl (karbobenzoksy), metyloksykarbonyl, etyloksykarbonyl, p-metoksykarbenzoksy, p-nitrokarbobenzoksy, III-rzęd.-butyloksykarbonyl, III-rzęd.-amylloksykarbonyl, adamantyloksykarbonyl, 2-/p-bi-fenylilo/-2-propyloksykarbonyl, izonikotyniloksykarbonyl, dwuizopropylometyloksykarbonyl itp., podstawniki alkilowe lub aralkilowe jak benzyl, dwubenzyl, alfa-fenylloetyl (alfa-metylobenzyl), trójfenylometyl, trójalkilosilil, trójmetylosilil itp.

Wybór substancji wyjściowej, mianowicie pochodnej 3-fluoro-D-alaniny z grupą zabezpieczającą zależy w głównej mierze od zastosowanego sposobu wytwarzania tych substancji wyjściowych. Tak więc, gdy pochodna 3-fluoro-D-alaniny wytwarza się przez rozdział pochodnej (lecz nie soli) 3-fluoro-DL-alaniny z ugrupowaniem optycznie czynnym, jak 1-mentoksyacetyl-, lub przez syntezę asymetryczną, jak np. przez reakcję fluoroaceta-

Idehydu z optycznie czynną aminą, jak D- α -metylobenzyloaminą, R/D/-fenyloglicyną, 1-amino-/S/-2-[/R/-1-hydroksyetylo]-indoliną itp., lub przez reakcję kwasu α -amino- β -fluoroakrylowego z zabezpieczoną grupą aminową, jak kwas α -benzamido- β -fluoroakrylowy z wodorem lub deuterem w obecności asymetrycznego katalizatora, lub gdy związki 3-fluoro-D-alaniny wytwarza się przez asymetryczne przegrupowanie estru lub nitrylu 2-azydokarbonylo- lub aminokarbonylo-/3-fluoropropionowego, lub przez wytworzenie z N-acylo-3-fluoro-D-alaniny za pomocą selektywnego enzymatycznego deacylowania izomeru L, to otrzymuje się ewentualnie pochodną 3-fluoro-D-alaniny z zabezpieczoną grupą aminową i/lub karboksylową, np. N-1-mentoksyacetylo-3-fluoro-D-alanina, N/D- α -metylobenzylo-/3-fluoro-D-alanina, N-benzylo-3-fluoro-D-alanina, ester metylowy N-karbonylo-3-fluoro-D-alaniny, N-etoksykarbonylo-3-fluoro-D-alanina, N-chloroacetylo-3-fluoro-D-alanina itp.

Gdy związki 3-fluoro-D-alaniny wytwarza się przez rozdział soli aktywnie czynnej zasady z pochodną 3-fluoro-DL-alaniny o zabezpieczonej grupie aminowej, to otrzymuje się w końcu (po zakwaszeniu) odpowiednią pochodną 3-fluoro-D-alaniny z zabezpieczoną grupą aminową, jak N-karbobenzoksy-3-fluoro-D-alanina, N,N-dwubenzylo-3-fluoro-D-alanina itp.

Gdy związki 3-fluoro-D-alaniny wytwarza się przez rozdział soli optycznie czynnego kwasu z pochodną 3-fluoro-DL-alaniny o zabezpieczonej grupie karboksylowej, to otrzymuje się w końcu odpowiednią pochodną 3-fluoro-D-alaniny z zabezpieczoną grupą karboksylową jak (po rozdzieleniu z zastosowaniem jako czynnika rozdziałającego kwasu winowego, kwasu kamforo-10-siarkowego, kwasu dwubenzoiło-d-winowego itp., ester benzylo-3-fluoro-D-alaniny, D-2-amino-3-fluoro-propionitryl, D-2-amino-3-fluoro-propionamid itp.

Sposobem według wynalazku powyższe pochodne z zabezpieczonymi grupami przekształca się wszystkie na wolny związek 3-fluoro-D-alaniny przez reakcję z czynnikiem odszczepiającym. Na przykład dla następujących pochodnych z zabezpieczoną grupą aminową wymienionych powyżej: N-1-metoksy-acetylo, N-benzoiło, N-karbonylo, N-etoksykarbonylo i N-chloroacetylo, zwykle korzystne jest stosowanie jako czynnika odszczepiającego, kwasowego czynnika hydrolizującego, jak wodny roztwór kwasu chlorowodorowego, wodny roztwór kwasu bromowodorowego i podobne, zasadowe czynniki hydrolizujące są na ogół niepożądane, ponieważ mogą reagować z podstawnikiem 3-fluorowym.

W przypadku innych pochodnych z zabezpieczoną grupą aminową wymienionych uprzednio, mianowicie, N/D- α -metylobenzylo/, N/D- α -karboksybenzylo/, N-karbobenzoksy, N,N-dwubenzylo, korzystne jest stosowanie jako czynnika rozszczepiającego czynnika hydrogenolizującego, jak wodór w obecności katalizatora: palladu na węglu, lub wodorotlenku palladu na węglu. Uwodornienie wygodnie przeprowadza się dla względnie łatwo odszczepialnych grup jak karbobenzoksy, pod ciśnieniem w przybliżeniu atmosferycznym dla mniej łatwo odszczepialnych grup, jak N,N-dwubenzyl, N/D- α -metylobenzyl/, N/D- α -karboksybenzyl/ itp., przy ciśnieniu do 2,8 kG/cm² przy stosowaniu wodorotlenku palladu i przy ciśnieniu do 70 kg/cm² przy stosowaniu palladu na węglu.

W przypadku wyżej wymienionych pochodnych z zabezpieczoną grupą karboksylową, jak na przykład estru benzylo-3-fluoro-D-alaniny, D-2-amino-3-fluoropropionamidu (i nitrylu), korzystne jest stosowanie jako czynnika rozszczepiającego, wodnego roztworu kwasowego czynnika hydrolizującego, jak wodny roztwór kwasu chlorowodorowego itp.

Rozdzielenie 3-fluoro-DL-alaniny, jej analogów deuterowych i ich pochodnych z zabezpieczoną grupą aminową, można przeprowadzić stosując optycznie czynne zasady, jak D + L- α -fenetyloamina, chinina, brucyna, chinidyna, cynchonina, L-lizyna, cynchonidyna, strychnina, morfina, 1-mentyloamina, L-argina, d-2-amino-1-hydroksyhydriden, efedryna, ebietyloamina, amfetamina, D + L-treo-1-p-nitrofenylo-2-amino-1,3-propanodiol, D + L-treo-1-fenylo-2-amino-1,3-propanodiol, D + L-N-dwumetylo- α -fenetyloamina, dehydroabietyloamina, D + L-1-/1-naftylo/etyloamina, D + L-1-/2-naftylo/etyloamina, D + L-tyrozynohydrazid, D + L- α -fenhyloamina, D + L-treo-2,2-dwumetylo-4-fenylo-5-amino-1,3-dioksan, optycznie aktywne polimery zasadowe jak czwartorzędowy związek amoniowy dwumetylo-/1-fenetylo/-polistyreno-*dwuwinylobenzenu*, jak też rozdzielenie 3-fluoro-DL-alaniny, jej analogów deuterowych i ich pochodnych z zabezpieczoną grupą karboksylową, stosując optycznie czynne kwasy, jak kwas D + L-kamforo-10-sulfonowy, kwas 3-bromokamforo-8-sulfonowy, kwas D + L-winowy, kwas D + L-dwubenzoiło-winowy, kwas D + L-dwutoluilo-winowy, kwas D + L-tartranilowy, kwas D + L-N-/1-feniloetylo/sukcynamowy, kwas D + L-N-/1-feniloetylo/-ftalamowy, N-acetylo-alanina, N-acetylo-1-sucyna, kwas piroglutaminowy, kwas glutaminowy, kwas 1-mentoksyoctowy, kwas migdałowy, kwas jabłkowy, L-N-acetylodwubromotyrozyna, D + L-N-acetylo- α -metylo-3,4-dwumetoksyfenylo-alanina, D + L-N-acetylo- α -metylo-3,4-metyleno-dwuoksyfenylo-alanina itp.

Następujące przykłady ilustrują wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do roztworu 20 g 3-fluoro-DL-alaniny w 200 ml wody i 56 ml 2,5 N roztworu wodorotlenku sodowego dodaje się w pięciu równych porcjach w odstępach 15 minutowych 62,0 g chlorku benzyloksykarbonylowego przy mocnym mieszaniu i chłodzeniu w łaźni lodowej. Mieszanie i chłodzenie prowadzi się

dalej jeszcze przez 3 godziny. W czasie reakcji utrzymuje się pH między 10 a 11 przez dodawanie 2,5 N roztworu wodnego wodorotlenku sodowego. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się octanem etylu i ekstrakt usuwa się. Fazę wodną nastawia się rozcieńczonym wodnym roztworem kwasu chlorowodorowego na pH 2 i powstały roztwór ekstrahuje parokrotnie octanem etylu. Ekstrakty octanu etylu suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje do suchości. Pozostały materiał przekrystalizowuje się z 400 ml wilgotnego czterochlorku węgla i suszy, otrzymując około 33 g N-karbobenzoksy-3-fluoro-DL-alaniny.

Przykład II. Do gwałtownie mieszanego roztworu 20,4 g 3-fluoro-DL-alaniny w 200 ml wody i 56 ml 2,5 N wodnego roztworu wodorotlenku sodowego dodaje się kroplami 28,0 g lewoskrętnego chlorku mentoksyacetylu. Dodatkowo dodaje się 2,5 N wodnego roztworu wodorotlenku sodowego dla utrzymania pH między 10 i 11. Roztwór reakcyjny przelewa się powoli do rozcieńczonego roztworu wodnego kwasu chlorowodorowego zawierającego lód. Strącony materiał oddziela się przez sączenie i otrzymaną w ten sposób mieszaninę diastereoizomerów oddziela się przez frakcjonowaną krystalizację z wodnego roztworu etanolu.

Otrzymany w ten sposób stereoizomer N-1-mentoksyacetylo-3-fluoro-D-alaniny ogrzewa się przy rosieniu w 6 N wodnym roztworze kwasu chlorowodorowego, zawierającego małą ilość etanolu w celu solubilizacji. Po gotowaniu przez 18 godzin, roztwór odparowuje się częściowo i dwukrotnie ekstrahuje eterem. Roztwór wodny odparowuje się do suchości, usuwając przy tym nadmiar kwasu chlorowodorowego. Pozostały chlorowodorek 3-fluoro-D-alaniny rozpuszcza się w najmniejszej ilości wody z dodatkiem stężonego roztworu wodnego wodorotlenku amonowego i nastawia się na pH 4,8. Otrzymaną mieszaninę oziębia się do 0°C i wydziela się przez odsączenie optycznie czystą 3-fluoro-D-alaninę.

Alternatywnie rozpuszcza się w wodzie chlorowodorek 3-fluoro-D-alaniny i roztwór przeprowadza się przez silnie kwaśną żywicę kationowymienną (cykl H⁺). Kolumnę przemywa się wodą dla usunięcia jonów chlorku, po czym kolumnę eluuje się rozcieńczonym wodnym roztworem wodorotlenku amonowego i eluat odparowuje się, przy czym strąca się 3-fluoro-D-alanina i zostaje wydzielona przez odsączenie i wysuszona.

Przykład III. Ogrzewa się do 100°C zawieszinę 20,7 g 3-fluoro-DL-alaniny w 200 ml alkoholu benzylowego, bełkocząc przez mieszaninę suchy chlorowodór. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje w 100°C aż do otrzymania przezroczystego roztworu. Następnie odparowuje się alkohol benzylowy pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostały olej rozpuszcza w 50 ml wody i dodaje się 200 ml chlorku metylenu. Następnie dodaje się stały węglan sodowy aż do ustania wydzielania się gazu. Warstwę chlorku metylenu oddziela się i przemywa wodą. Następnie warstwę chlorku metylenu odparowuje się w próżni, otrzymując ester benzylowy 3-fluoro-DL-alaniny pod postacią gęstego oleju.

Około 10 g estru benzylowego 3-fluoro-DL-alaniny, wytworzonego w wyżej opisany sposób, i 9,0 g kwasu dwubenzoiło-d-winowego miesza się z 100 ml etanolu i mieszaninę łagodnie podgrzewa się do otrzymania roztworu. Następnie roztwór odparowuje się do suchości. Pozostały materiał rozpuszcza się w najmniejszej ilości gorącego etanolu i mieszaninę diastereoizomerów rozdziela przez krystalizację frakcjonowaną.

Otrzymaną w ten sposób sól kwasu dwubenzoiło-d-winowego i estru benzylowego 3-fluoro-D-alaniny dodaje się do rozcieńczonego roztworu wodnego kwasu chlorowodorowego i otrzymaną mieszaninę ekstrahuje się pięciokrotnie porcjami po 25 ml chlorku metylenu, w ten sposób oddzielając kwas dwubenzoiło-d-winowy od kwaśnego wodnego roztworu zawierającego ester benzylowy chlorowodoru 3-fluoro-D-alaniny. Następnie kwaśny wodny roztwór ogrzewa się do wrzenia przez pięć godzin hydrolizując (odszczepiając) w ten sposób ester benzylowy. Roztwór reakcyjny chłodzi się, po czym ekstrahuje chlorkiem metylenu. Następnie roztwór wodny odparowuje się do suchości, usuwając w ten sposób nadmiar kwasu chlorowodorowego; pozostały chlorowodorek 3-fluoro-D-alaniny rozpuszcza się w minimalnej ilości wody, nastawia na pH 4,8 dodatkiem stężonego wodnego roztworu wodorotlenku amonowego i strąconą 3-fluoro-D-alaninę uzyskuje się przez odsączenie.

Alternatywnie, po ekstrakcji kwasu dwubenzoiło-d-winowego hydrogenolizuje się zakwaszony wodny roztwór estru benzylowego 3-fluoro-D-alaniny, stosując katalizator zawierający 10% palladu na węglu i otrzymując chlorowodorek 3-fluoro-D-alaniny, który działaniem stężonego roztworu wodnego wodorotlenku amonowego, jak opisano powyżej, przekształcony zostaje w 3-fluoro-D-alaninę w formie wolnego aminokwasu.

Przykład IV. Około 39,4 g dwubenzylaminy dodaje się do roztworu 17,1 g kwasu 2-bromo-3-fluoropropionowego w 50 ml izopropanolu. Mieszaninę pozostawia w spokoju przez 5 godzin przy 25°C, po czym ogrzewa się w temperaturze rosienia przez dodatkowe 3 godziny. Izopropanol odparowuje się w próżni, a do pozostałego materiału dodaje się 200 ml 10% roztworu wodnego węglanu sodowego; powstały roztwór wodny ekstrahuje się pięcioma porcjami eteru po 100 ml, następnie warstwę wodną zakwasza się kwasem octowym i ekstrahuje się dwiema porcjami chloroformu po 50 ml. Chloroform odparowuje się w próżni i pozostały materiał krystalizuje z cykloheksanu, otrzymując N,N-dwubenzyl-3-fluoro-DL-alaninę.

Około 5,7 g N,N-dwubenzyl-3-fluoro-DL-alaniny i 4,24 g D/-treo-1-p-nitrofenylo-2-aminopropanodiolu-1,3 łączy się w 150 ml gorącego 50% roztworu wodnego etanolu, tworząc mieszaninę soli diastereoizomerycz-

nych. Krystalizacja frakcjonowana z wodnego roztworu etanolu daje sól D/-treo-1-p-nitrofenylo-2-amino-propanodiolu-1,3 i N,N-dwubenzyl-3-fluoro-D-alaniny. Sól oczyszcza się przez dodatkowe przekrystalizowanie z 50% wodnego roztworu etanolu.

Około 2 g soli D/-treo-1-p-nitrofenylo-2-aminopropanodiolu-1,3 i N,N-dwubenzyl-3-fluoro-D-alaniny traktuje się 10 ml 10% roztworu wodnego węgla sodowego i strącony D/-treo-1-p-nitrofenylo-2-amino-propanodiol-1,3 oddziela się przez odsączenie. Przesącz zakwasza się kwasem octowym i ekstrahuje N,N-dwubenzyl-3-fluoro-D-alaninę chloroformem; odparowanie ekstraktu chloroformowego daje N,N-dwubenzyl-3-fluoro-D-alaninę.

Roztwór 1,0 g N,N-dwubenzyl-3-fluoro-D-alaniny w 10 ml etanolu i 10 ml 6 N kwasu chlorowodorowego uwodarnia się przy ciśnieniu $2,8 \text{ kg/cm}^2$ stosując 1,0 g katalizatora złożonego z 10% palladu na węglu. Z chwilą, gdy ustanie pobieranie wodoru, odsąca się katalizator i przesącz odparowuje do suchości, otrzymując sól chlorowodorową 3-fluoro-D-alaniny. Sól tę rozpuszcza się w wodzie i roztwór wodny przepuszcza przez silnie kwaśną żywicę kationowymienną (cykl H^+). Kolumnę przemywa wodą celem usunięcia jonów chlorku i następnie kolumnę eluuje się rozcieńczonym wodnym roztworem wodorotlenku amonowego. Powstały eluat odparowuje się celem usunięcia amoniaku i materiał, który się strącił, oddziela się i suszy, otrzymując 3-fluoro-D-alaninę.

Przykład V. Do roztworu 2 g 3-fluoro-DL-alaniny w 20 ml wody i 5,6 ml 2,5 N wodnego roztworu wodorotlenku sodowego dodaje się w pięciu Równych porcjach w odstępach 15 minut, około 6 g chlorku benzylotlenkowego przy mocnym mieszaniu i chłodzeniu w łaźni lodowej. Mieszanie i chłodzenie prowadzi się dalej jeszcze przez 3 godziny. W czasie reakcji utrzymuje się pH między 10 a 11 przez dodawanie 2,5 N roztworu wodnego wodorotlenku sodowego. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się octanem etylu i fazę wodną nastawia się na pH 2 rozcieńczonym wodnym roztworem kwasu chlorowodorowego. Wodny kwaśny roztwór ekstrahuje się następnie kilkakrotnie octanem etylu i ekstrakty te łączy się, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje do suchości. Pozostały materiał przekrystalizowuje z 40 ml wilgotnego czterochlorku węgla i suszy, otrzymując około 3 g N-karbobenzoksy-3-fluoro-DL-alaninę.

Do roztworu 0,150 g N-karbobenzoksy-3-fluoro-DL-alaniny w 5 ml octanu etylu dodaje się 0,094 g 1-alfa-fenylotetyloaminy. Powstałą mieszaninę odparowuje się do suchości, pozostały materiał rozpuszcza się w 1 ml octanu etylu i powstałą mieszaninę poddaje krystalizacji frakcjonowanej, otrzymując sól 1-alfa-fenylotetyloaminy i N-karbobenzoksy-3-fluoro-D-alaniny. Około 0,100 g tej soli rozpuszcza się w wodzie, roztwór zakwasza się do pH 2, zakwaszony roztwór ekstrahuje się octanem etylu i roztwór octanu etylu odparowuje się do suchości, otrzymując N-karbobenzoksy-3-fluoro-D-alaninę.

Około 0,255 g N-karbobenzoksy-3-fluoro-D-alaniny rozpuszcza się w 10 ml metanolu i dodaje 0,3 g 5% palladu na węglu. Gazowy wodór bętkoce się przez tę mieszaninę przy temperaturze pokojowej przez 12 godzin. Katalizator usuwa się przez odsączenie i przesączony roztwór odparowuje się do suchości. Pozostały materiał przekrystalizowuje się z mieszaniny woda-izopropanol, otrzymując 3-fluoro-D-alaninę.

Przykład VI. Około 12,4 g świeżo wytworzonego fluoroacetaldehydu powoli przedestylowuje się do 24,3 g D/+alfa-metylobenzylotaminy, którą chłodzi się w łaźni z lodu z metanolem. Około 50 g bezwodnego siarczana wapniowego dodaje się powoli do mieszaniny i powstałą mieszaninę miesza się przez noc w temperaturze pokojowej. Dodaje się około 200 ml eteru i oddziela się siarczan wapniowy przez odsączenie. Przesącz eterowy odparowuje się następnie w próżni, pozostałą N-/D-alfa-metylobenzyl-/beta-fluoro-acetaldiminę rozpuszcza w bezwodnym etanolu, roztwór etanolowy chłodzi się do -10°C i dodaje się około 7,9 ml cyjanowodoru. Powstałą mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej przez około 16 godzin i etanol odparowuje w próżni, otrzymując 2-/D-alfa-metylobenzylotamino-/3-fluoro-D-propionitryl. Około 200 ml zimnego stężonego roztworu wodnego kwasu chlorowodorowego dodaje się do oziębionego pozostałego nitrylu, mieszaninę miesza się przez noc w temperaturze pokojowej, po czym ogrzewa się w temperaturze rosienia przez 8 godzin i roztwór reakcyjny odparowuje do suchości w próżni. Nadmiar kwasu chlorowodorowego usuwa się z pozostałego materiału przez dodanie 100 ml III-rzęd. butanolu i odparowuje do suchości, otrzymując sól chlorowodorową N-/D-alfa-metylobenzyl-/3-fluoro-D-alaniny. Tę ostatnią sól rozpuszcza się w absolutnym etanolu, roztwór przesącza się i dodaje 16 ml tlenu propylenu, aby uwolnić aminokwas z jego soli chlorowodorowej, mieszaninę pozostawia się w spokoju przez noc w temperaturze pokojowej, aby zakończyć reakcję tworzenia się N-/D-alfa-metylobenzyl-/3-fluoro-D-alaniny, którą oddziela się przez sączenie, przemywa etanolem i przekrystalizowuje z wodnego roztworu etanolu.

N-/D-alfa-metylobenzyl-/3-fluoro-D-alaninę rozpuszcza się w etanolu zawierającym równoważnik chlorowodoru i hydrogenolizuje się przy $2,8 \text{ kg/cm}^2$ z katalizatorem złożonym z 10% wodorotlenku palladu na węglu, odszczepiając w ten sposób ugrupowanie alfa-metylobenzylowe, katalizator odsąca się i przesącz odparowuje do suchości, otrzymując chlorowodorek 3-fluoro-D-alaniny. Tę pozostałą sól chlorowodorową rozpuszcza się

w najmniejszej ilości wody i nastawia na pH 4,8 stężonym roztworem wodnym wodorotlenku amonowego. Otrzymaną mieszaninę chłodzi się do 0°C i wydziela się z niej przez odsączenie optycznie czystą 3-fluoro-D-alaninę.

Alternatywnie, sól chlorowodorową 3-fluoro-D-alaniny rozpuszcza się w wodzie i przeprowadza się przez silnie kwaśną żywicę kationowymienną (cykl H^+). Kolumnę przemywa się wodą celem usunięcia jonów chlorku i kolumnę eluuje się rozcieńczonym wodnym roztworem wodorotlenku amonowego. Przy odparowywaniu eluatu powstaje osad, który oddziela się przez sączenie i suszy, otrzymując 3-fluoro-D-alaninę.

Przykład VII. Zimny roztwór 12,1 g D-alfa-metylobenzylaminy w 100 ml etanolu dodaje się powoli do roztworu 5,3 g kwasu fluoropirogronowego w 250 ml etanolu, utrzymując powstały roztwór w temperaturze 0°C. Roztwór pozostawia się do ogrzania do 25°C i utrzymuje się w temperaturze 25°C przez 1 godzinę. Roztwór zawierający kwas 2-/D-alfa-metylobenzylimino/-3-fluoropropionowy poddaje się reakcji następnie z wodorem przy 2,8 kg/cm², stosując 5,0 g katalizatora zawierającego 10% palladu na węglu, uwodornienie prowadzi się aż do ustania pobrania, katalizator usuwa się przez odsączenie i przesącz odparowuje się do połowy objętości. Około 100 ml wody dodaje się dla utworzenia roztworu wodno-etanolowego zawierającego N-/D-alfa-metylobenzyl/-3-fluoro-D-alaninę i grupę metylobenzylową hydrogenolizuje się przy 2,8 kg/cm², stosując 5,0 g katalizatora zawierającego 10% wodorotlenku palladowego na węglu. Po ustaniu pobrania wodoru, katalizator usuwa się przez odsączenie i przesącz odparowuje się do suchości w próżni a pozostający materiał krystalizuje się z 50% roztworu wodnego izopropanolu, po czym z wody, otrzymując czystą 3-fluoro-D-alaninę.

Przykład VIII. Zimny roztwór 12,1 g D-alfa-metylobenzylaminy w 100 ml etanolu dodaje się powoli do roztworu 5,3 g kwasu fluoropirogronowego w 250 ml etanolu, utrzymując powstały roztwór w temperaturze 0°C. Roztwór pozostawia się do osiągnięcia temperatury 25°C i utrzymuje się w temperaturze 25°C przez 1 godzinę. Roztwór zawierający kwas 2-/D-alfa-metylo-benzylimino/-3-fluoro-propionowy poddaje się następnie reakcji z deuterem przy 2,8 kg/cm², stosując 5,0 g katalizatora zawierającego 10% palladu na węglu, reakcję deuterowania prowadzi się aż do ustania pobrania, katalizator usuwa przez odsączenie a przesącz odparowuje się do połowy objętości. Dodaje się około 100 ml wody tworząc roztwór wodno-etanolowy, zawierający N-/D-alfa-metylo-benzyl/-2-deutero-3-fluoro-D-alaninę, a grupę metylobenzylową hydrogenolizuje się na katalizatorze węglowym. Po ustaniu pobierania wodoru usuwa się katalizator przez odsączenie, przesącz odparowuje się do suchości w próżni a pozostały materiał przekrystalizowuje z 50% roztworu wodnego izopropanolu, a następnie z wody, otrzymując czystą 2-deutero-3-fluoro-D-alaninę.

Przykład IX. Około 0,1 mola katalizatora – asymetrycznego dwufosfiborodu (otrzymanego według opisu w Chem. Comm. 1971, 481) rozpuszcza się w 50 ml mieszaniny benzenu z etanolem w stosunku 1 : 2 i do roztworu tego dodaje się 11,0 g kwasu alfa-benzamido-beta-fluoroakrylowego. Mieszaninę poddaje się reakcji z wodorem pod ciśnieniem 7 kg/cm² i w temperaturze 25°C. Roztwór reakcyjny odparowuje się do suchości i pozostały materiał rozpuszcza się w chloroformie. Ekstrakt chloroformowy przemywa się wodą, traktuje węglem, i odparowuje do suchości, otrzymując N-benzoilo-3-fluoro-D-alaninę. Dodaje się stężonego roztworu wodnego kwasu chlorowodorowego i mieszaninę ogrzewa się przy rosieniu przez 8 godzin, hydrolizując w ten sposób podstawnik benzoilowy. Otrzymany roztwór odparowuje się do suchości i pozostały materiał rozpuszcza w najmniejszej ilości wody. Roztwór wodny nastawia na pH 4,8 stężonym roztworem wodnym wodorotlenku amonowego, oziębia się i powstały strącony materiał oddziela się przez odsączenie, otrzymując surową 3-fluoro-D-alaninę, którą miesza się z pięcioma objętościami wody w temperaturze 25°C przez 24 godziny. Po odsączeniu otrzymuje się czystą 3-fluoro-D-alaninę.

Przykład X. Około 0,1 mola katalizatora: asymetrycznego dwufosfiborodu (otrzymanego według opisu w Chem. Comm. 1971, 481) rozpuszcza się w 50 ml mieszaniny benzenu z etanolem w stosunku 1 : 2 i do roztworu tego dodaje się 11,0 g kwasu alfa-benzamido-beta-fluoroakrylowego. Mieszaninę poddaje się reakcji z deuterem przy ciśnieniu 7 kg/cm² i w temperaturze 25°C. Roztwór reakcyjny odparowuje się do suchości i powstały materiał rozpuszcza się w chloroformie. Ekstrakt chloroformowy przemywa się wodą, traktuje węglem, sączy, odparowuje do suchości, otrzymując N-benzoilo-2,3-dwudeutero-3-fluoro-D-alaninę. Dodaje się stężonego roztworu wodnego kwasu chlorowodorowego i mieszaninę ogrzewa się przy rosieniu przez 8 godzin, hydrolizując w ten sposób podstawnik benzoilowy. Otrzymany roztwór odparowuje się do suchości i pozostały materiał rozpuszcza się w najmniejszej ilości wody. Roztwór wodny nastawia się na pH 4,8 stężonym roztworem wodnym wodorotlenku amonowego, oziębia się i powstały strącony materiał oddziela się przez sączenie, otrzymując surową 2,3-dwudeutero-3-fluoro-D-alaninę, którą miesza się z pięcioma objętościami wody w temperaturze 25°C przez 24 godziny. Po odsączeniu otrzymuje się czystą 2,3-dwudeutero-3-fluoro-D-alaninę.

Przykład XI. Około 50 ml metyleno-malonianu dwumetylowego (to jest estru metylowego kwasu 2-metoksykarbonyloakrylowego) dodaje się do 200 ml bezwodnego fluorowodoru w temperaturze poniżej minus 20°C. Odparowuje się fluorowodór i dodaje się 500 ml eteru. Roztwór eterowy przemywa wodą z lodem, suszy

i sączy. Przesącz odparowuje się do suchości i pozostały olej destyluje się w próżni, otrzymując zasadniczo czysty ester dwumetylowy kwasu 3-fluorometylomalonowego (to jest 2-metoksykarbonylo-3-fluoropropionian metylu).

Dokładnie 16,4 g tego 2-metoksykarbonylo-3-fluoropropionianu metylu rozpuszcza się w 100 ml metanolu, dodaje się 10 ml 1 N roztworu wodnego wodorotlenku sodowego, utrzymując temperaturę 0°C, tworzy się w ten sposób roztwór wodno-metanolowy, zawierający sól sodową 2-karboksy-3-fluoropropionianu metylu. Roztwór ten zobojętnia się rozcieńczonym roztworem wodnym kwasu chlorowodorowego, ekstrahuje się chloroformem i roztwór chloroformowy suszy, a następnie odparowuje się w próżni, otrzymując 2-karboksy-3-fluoropropionian metylu.

Około 15 g tegoż rozpuszcza się w mieszaninie metanolu z benzenem, dodaje się stechiometryczny równoważnik L-alfa-metylobenzyloaminy i powstałe sole diastereoizomeryczne 2-karboksy-3-fluoropropionianu metylu oddziela się za pomocą krystalizacji frakcjonowanej. Otrzymaną w ten sposób sól L-alfa-metylobenzyloaminy S-2-karboksy-3-fluoropropionianu metylu poddaje się reakcji w roztworze wodnym z dokładnie stechiometrycznym równoważnikiem wodnego roztworu kwasu chlorowodorowego, otrzymany roztwór wodny ekstrahuje się chloroformem, ekstrakt chloroformowy suszy się i odparowuje w próżni, otrzymując S-2-karboksy-3-fluoropropionian metylu.

Około 3,0 g S-2-karboksy-3-fluoropropionianu metylu rozpuszcza się w 25 ml acetonu i roztwór traktuje się w temperaturze 0°C najpierw 2,02 g trójetiloaminy, a następnie nadmiarem chloromrówczanu etylu, do powstałej mieszaniny dodaje się 10 ml wody i roztwór miesza się przy 0°C przez około 30 minut, tworząc w ten sposób roztwór wodno-acetonowy zawierający odpowiedni ester karboetoksy mieszanego bezwodnika S-2-karboksy-3-fluoropropionianu metylu. Do tego roztworu dodaje się 1,3 g azydku sodowego i mieszaninę miesza się przez dalsze 2 godziny w temperaturze między -5° i 0°C. Mieszaninę reakcyjną wylewa się na oziębiony lodem nasycony roztwór wodny chlorku sodowego i mieszaninę wodną ekstrahuje się kilkakrotnie eterem. Roztwór eterowy zawierający S-2-azydokarbonylo-3-fluoropropionian metylu suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, przesącza się i dodaje 100 ml dioksanu, następnie eter odparowuje się i pozostały roztwór dioksanowy ogrzewa się ostrożnie do wrzenia (za przegrodą zabezpieczającą), przy czym rozkłada się azyd i przekształca się tworząc S-2-izocyjaniano-3-fluoropropionian metylu (to jest ester metylowy N-karbonylo-3-fluoro-D-alaniny).

Do tego izocyjanianu dodaje się 100 ml wody i 50 ml stężonego roztworu wodnego kwasu chlorowodorowego i mieszaninę ogrzewa się przy rosieniu przez okres 2 godzin, w których to warunkach następuje hydroliza obu ugrupowań: izocyjanianowego i metylowego. Wodny roztwór reakcyjny odparowuje się w próżni, otrzymując surowy chlorowodorek 3-fluoro-D-alaniny (chlorowodorek S-3-fluoroalaniny).

Sól chlorowodorową 3-fluoro-D-alaniny rozpuszcza się w wodzie i roztwór przeprowadza przez silnie kwaśną żywicę kationowymienną (cykl H⁺). Kolumnę przemywa się wodą dla usunięcia jonów chlorku i kolumnę eluuje rozcieńczonym wodnym roztworem wodorotlenku amonowego. Eluat odparowuje się i strącony materiał oddziela się przez sączenie, suszy i przekrystalizowuje się z 50% roztworem wodnym izopropanolu, otrzymuje się czystą 3-fluoro-D-alaninę (S-3-fluoroalaninę).

Alternatywnie, jeżeli S-2-azydokarbonylo-3-fluoropropionian metylu rozkłada się w roztworze etanolowym, to powstaje odpowiedni etylouretan estru metylowego 3-fluoro-D-alaniny (etylouretan estru metylowego S-3-fluoroalaniny). Ten ostatni poddaje się następnie reakcji z wodnym roztworem kwasu chlorowodorowego z utworzeniem chlorowodorku S-fluoro-D-alaniny, który przekształca się na 3-fluoro-D-alaninę, jak opisano powyżej.

Związki optycznie czynne w tym przykładzie są czasem oznaczane „R” i „S” zgodnie z próbnymi zasadami IUPAC nazewnictwa chemii organicznej, sekcja E podstawowa stereochemia, J.Org.Chem. 35, 2863-7 (1970).

Podobnie mieszany bezwodnik estru karboetoksy S-2-karboksy-3-fluoropropionianu metylu reaguje z amoniakiem (zamiast azydku sodu), tworząc przy tym S-2-amino-karbonylo-3-fluoropropionian metylu, który następnie przereagowuje z podbrominem sodowym, przy czym ugrupowanie amidowe przegrupowuje się, tworząc, jeżeli użyto dioksanu jako rozpuszczalnika, S-2-izocyjaniano-3-fluoropropionian metylu, a jeżeli użyto etanolu jako rozpuszczalnika, odpowiedni etylouretan 3-fluoro-D-alaniny, to jest N-etoksykarbonylo-3-fluoro-D-alaninę.

Alternatywnie i zgodnie z wyżej podanym sposobem kwas 2-cyanoakrylowy poddaje się reakcji z fluorowodorem z utworzeniem 2-karboksy-3-fluoro-propionitrylu, który rozdziela się na jego stereoisomery, stosując jako czynnik rozdzielczy L-alfa-metylo-benzyloaminę, z utworzeniem R-2-karboksy-3-fluoropropionitrylu, który przekształcony zostaje na mieszany bezwodnik i ten ostatni poddaje się reakcji z azydkiem sodu, jak opisano wyżej, z utworzeniem R-2-azydokarbonylo-3-fluoro-propionitrylu. Ten ostatni ogrzewa się rozkładając azyd i tworząc S-2-izocyjaniano-3-fluoropropionitryl, który następnie ogrzewa się przy rosieniu z wodnym roztworem kwasu chlorowodorowego (jak przy hydrolizie S-2-izocyjaniano-3-fluoro-propionianu metylu), hydrolizując przy tym zarówno ugrupowanie izocyjanianowe i nitrylowe z utworzeniem chlorowodorku-3-fluoro-D-alaniny.

Alternatywnie związki optycznie czynne D-2-amino-3-fluoropropionitrylu otrzymuje się przez rozdział odpowiedniego związku DL-2-amino-3-fluoropropionitrylowego. Na przykład DL-2-amino-3-fluoropropionitryl jako taki rozdziela się, stosując jako optycznie czynne czynniki rozdzielające kwas winowy, kwas kamforo-10-sulfonowy i podobne, tworząc w ten sposób optycznie czynną sól D-2-amino-3-fluoropropionitrylu, która potraktowana wodnym roztworem amoniaku przekształca się w wolny D-2-amino-beta-fluoro-propionitryl, który ekstrahuje się eterem z roztworu wodnego. Następnie D-2-amino-3-fluoro-propionitryl poddaje się reakcji w temperaturze poniżej 0°C ze wzmocnionym (50% HCl) roztworem kwasu chlorowodorowego z utworzeniem D-2-amino-3-fluoro-propionamidu, ten ostatni ogrzewa się ze stężonym roztworem wodnym kwasu chlorowodorowego przy rośnieniu z utworzeniem soli chlorowodorowej 3-fluoro-D-alaniny.

Można robić różne zmiany i modyfikacje w przeprowadzeniu niniejszego wynalazku, nie zmieniając jego istoty i zakresu. Jak dalece te zmiany i modyfikacje są w zasięgu załączonych zastrzeżeń, że należy je uważać za część niniejszego wynalazku.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 3-fluoro-D-alaniny, ewentualnie w postaci jej analogu deuterowego, z n a m i e n n y t y m, że pochodną 3-fluoro-D-alaniny zabezpieczoną przy azocie grupami takimi jak acylowa, uretanowa, alkilowa, lub aryloalkilowa poddaje się reakcji z hydrolizującym lub hydrogenolizującym czynnikiem rozszczepiającym, przy czym następuje odszczepienie grupy zabezpieczającej.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że przedstawioną przy azocie rodnikiem węglowodorowym, ewentualnie podstawionym pochodną 3-fluoro-D-alaniny poddaje się reakcji z czynnikiem rozszczepiającym.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że N-karbobenzoksy-3-fluoro-D-alaninę poddaje się reakcji z hydrolizującym lub hydrogenolizującym czynnikiem rozszczepiającym..

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że N-benzyl-, N,N-dwubenzyl-, N- α -metylobenzyl- lub N- α -karboksyllobenzyl- pochodną 3-fluoro-D-alaniny lub jej analogu deuterowego poddaje się reakcji z hydrogenolizującym czynnikiem rozszczepiającym.

5. Sposób według zastrz. 1 z n a m i e n n y t y m, że N-benzoilo-, N-chloroacetylo- lub N-1-mentoksyacetylo-pochodną 3-fluoro-D-alaniny lub jej analog deuterowy poddaje się reakcji z hydrolizującym czynnikiem rozszczepiającym.

6. Sposób wytwarzania 3-fluoro-D-alaniny, ewentualnie w postaci jej analogu deuterowego, z n a m i e n n y t y m, że pochodną 3-fluoro-D-alaniny zabezpieczoną przy grupie karboksylowej grupami takimi jak amidowa, ewentualnie podstawiona, estrowa lub nitrylowa poddaje się reakcji z hydrolizującym czynnikiem rozszczepiającym, przy czym następuje odszczepienie grupy zabezpieczającej.