



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.: C 07 C 99/00
C 07 C 101/10

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



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

620 194

⑳① Gesuchsnummer:	1930/76	⑦③ Inhaber:	Merck & Co., Inc., Rahway/NJ (US)
⑳② Anmeldungsdatum:	17.02.1976		
⑳③ Priorität(en):	24.02.1975 US 552474	⑦② Erfinder:	Donald Floyd Reinhold, North Plainfield/NJ (US)
⑳④ Patent erteilt:	14.11.1980		
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	14.11.1980	⑦④ Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich

⑤④ **Verfahren zur asymmetrischen Umwandlung von 2-Deutero-3-fluor-L-alanin in ihr D-Isomeres.**

⑤⑦ 2-Deutero-3-fluor-L-alanin wird in ihr D-Isomeres auf asymmetrische Weise umgewandelt. Dabei wird das L-Isomere in Lösung in einer wässrigen Halogenwasserstoffsäure mit Natriumnitrit zu der entsprechenden L-2-Deutero-2-halogen-3-fluorpropionsäure umgesetzt. Dann wird diese L-2-Deutero-2-halogen-3-fluorpropionsäure entweder mit Ammoniak oder mit Natriumazid unter Ersatz des 2-ständigen Halogensubstituenten durch eine 2-ständige Azidogruppe und anschliessende katalytische Hydrierung zu 2-Deutero-3-fluor-D-alanin umgesetzt.

Das 2-Deutero-3-fluor-L-alanin kann in pharmakologisch unbedenkliche Salze überführt werden.

Die erhaltene Verbindung kann zur Hemmung des Wachstums von gram-positiven und gram-negativen pathogenen Bakterien verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur asymmetrischen Umwandlung von 2-Deutero-3-fluor-L-alanin in das entsprechende D-Isomere, bzw. dessen pharmakologisch unbedenklichen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man das L-Isomere in Lösung in einer wässrigen Halogenwasserstoffsäure mit Natriumnitrit zu der entsprechenden L-2-Deutero-2-halogen-3-fluorpropionsäure umsetzt und diese L-2-Deutero-2-halogen-3-fluorpropionsäure mit Ammoniak umsetzt und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in die entsprechend pharmakologisch unbedenklichen Salze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als L-Isomeres 2-Deutero-3-fluor-L-alanin und als wässrige Halogenwasserstoffsäure wässrige Bromwasserstoffsäure verwendet und die als Zwischenprodukt entstehende L-2-Deutero-2-brom-2-fluorpropionsäure mit flüssigem Ammoniak zu 2-Deutero-3-fluor-D-alanin umsetzt.

3. Verfahren zur asymmetrischen Umwandlung von 2-Deutero-3-fluor-L-alanin in das entsprechende D-Isomere, bzw. dessen pharmakologisch unbedenklichen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man das L-Isomere in Lösung in einer wässrigen Halogenwasserstoffsäure mit Natriumnitrit zu der entsprechenden L-2-Deutero-2-halogen-3-fluorpropionsäure umsetzt und diese L-2-Deutero-2-halogen-3-fluorpropionsäure mit Natriumazid unter Ersatz des 2-ständigen Halogensubstituenten durch eine 2-ständige Azidogruppe und anschließende katalytische Hydrierung zu 2-Deutero-3-fluor-D-alanin umsetzt und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in die entsprechenden pharmakologisch unbedenklichen Salze überführt.

Die Erfindung betrifft Verfahren zur asymmetrischen Umwandlung von 2-Deutero-3-fluor-L-alanin in ihr D-Isomeres. Das D-Isomere kann in die entsprechend pharmakologisch unbedenklichen Salze überführt werden. Diese Verbindung und ihre Salze stellen stark antibakteriell wirksame Mittel dar, welche sich zur Hemmung des Wachstums von gram-positiven und gram-negativen pathogenen Bakterien eignen. Die erfindungsgemässen Verfahren zur Umwandlung von 2-Deutero-3-fluor-L-alanin in sein D-Isomeres sind neu.

In den folgenden Publikationen ist der nächstliegende Stand der Technik enthalten:

Japanisches Patent Nr. 39-30152

Yuan et al., Chem. Abstracts, Band 54 (1960)

Lettre et al., Chem. Abstracts, Band 18 (1968)

«Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen» (1966), Verlag Chemie GmbH, Weinheim-Bergstrasse, Seiten 48-50, Ernest L. Eliel

Belgisches Patent 770 880

Britisches Patent 1 367 674

Das eine erfindungsgemässe Verfahren zur asymmetrischen Umwandlung von 2-Deutero-3-fluor-L-alanin in das entsprechende D-Isomere ist dadurch gekennzeichnet, dass man das L-Isomere in Lösung in einer wässrigen Halogenwasserstoffsäure mit Natriumnitrit zu der entsprechenden L-2-Deutero-2-halogen-3-fluorpropionsäure umsetzt und diese L-2-Deutero-2-halogen-3-fluorpropionsäure mit Ammoniak umsetzt.

Beim zweiten erfindungsgemässen Verfahren stellt man, wie weiter oben beschrieben, die entsprechende L-2-Deutero-2-halogen-3-fluorpropionsäure her und setzt diese mit Natriumazid unter Ersatz des 2-ständigen Halogensubstituenten durch eine 2-ständige Azidogruppe und anschließende katalytische Hydrierung zu 2-Deutero-3-fluor-D-alanin um.

Die erfindungsgemässen Verfahren werden vorzugsweise folgendermassen durchgeführt:

2-Deutero-3-fluor-L-alanin wird in starker (6-normaler)

wässriger Bromwasserstoffsäure oder Chlorwasserstoffsäure gelöst, die Lösung wird teilweise mit Natriumnitrit versetzt, und die so erhaltene Lösung wird etwa 3 Stunden auf 0°C gehalten, wobei sich L-2-Brom-2-deutero-3-fluorpropionsäure bzw. L-2-Chlor-2-deutero-3-fluorpropionsäure bildet. Die 2-Halogen-2-deutero-3-fluorpropionsäure wird zweckmässig aus der sauren Reaktionslösung durch Extraktion mit einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, und Eindampfen des Extraktes im Vakuum gewonnen. Die hinterbleibende L-2-Halogen-2-deutero-3-fluorpropionsäure wird dann durch fraktionierte Vakuumdestillation gereinigt.

Die L-2-Brom-2-deutero-3-fluorpropionsäure oder ihr 2-Chloranaloges wird dann einerseits mit Ammoniak oder andererseits mit Natriumazid umgesetzt. Die Reaktion der L-2-Halogen-2-deutero-3-fluorpropionsäure im zuerst beschriebenen erfindungsgemässen Verfahren mit Ammoniak wird vorzugsweise in einem Druckgefäss unter Verwendung von flüssigem Ammoniak bei etwa Raumtemperatur durchgeführt; unter diesen Bedingungen ist die Reaktion gewöhnlich in etwa 5 Tagen beendet. Durch Abdampfen des Ammoniaks kann man 2-Deutero-3-fluor-D-alanin erhalten, welches zweckmässig durch Umkristallisieren aus einem Gemisch aus Isopropanol und Wasser gereinigt wird.

Die Umsetzung des zweiten erfindungsgemässen Verfahrens, nämlich des L-2-Chlor- oder L-2-Brom-Zwischenproduktes mit Natriumazid wird vorzugsweise durchgeführt, indem man die Reaktionsteilnehmer in Dimethylformamid mischt und das Reaktionsgemisch bei etwa Raumtemperatur rührt. Unter diesen Bedingungen ist die Reaktion in etwa einem Tag im wesentlichen beendet; die so erhaltene D-2-Azido-2-deutero-3-fluorpropionsäure wird dann katalytisch hydriert, wobei die 2-ständige Azidogruppe zur 2-ständigen Aminogruppe reduziert wird und sich 2-Deutero-3-fluor-D-alanin bildet. Dieses Verfahren ermöglicht die direkte Umwandlung des L-Isomeren von 2-Deutero-3-fluor-L-alanin in das D-Isomere.

Wie bereits erwähnt, ist 2-Deutero-3-fluor-D-alanin ein starkes und wertvolles antibakterielles Mittel, während das isomere 2-Deutero-3-fluor-L-alanin (obwohl es auch eine antibakterielle Wirkung aufweist) im allgemeinen als unerwünschtes Isomeres angesehen wird. Statt also das durch optische Zerlegung von 2-Deutero-3-fluor-DL-alanin gewonnene L-Isomere zu racemisieren und das dabei erhaltene DL-Gemisch weiter optisch zu zerlegen, kann das L-Isomere 2-Deutero-3-fluor-L-alanin direkt asymmetrisch in 2-Deutero-3-fluor-D-alanin übergeführt werden.

Beispiel 1

21,4 g 2-Deutero-3-fluor-L-alanin werden in 250 ml 6-normaler wässriger Bromwasserstoffsäure gelöst. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt und unter Innehaltung einer Temperatur von 0 bis 5°C in kleinen Anteilen mit 22 g Natriumnitrit versetzt. Nach beendetem Zusatz wird das Reaktionsgemisch noch 3 Stunden auf 0°C gehalten. Die Lösung wird mit Methylenchlorid extrahiert und der Extrakt über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Methylenchlorid wird im Vakuum abgedampft. Die hinterbleibende L-2-Brom-2-deutero-3-fluorpropionsäure wird durch fraktionierte Vakuumdestillation gereinigt.

3,0 g L-2-Brom-2-deutero-3-fluorpropionsäure werden in einer Stahlbombe mit 30 ml flüssigem Ammoniak versetzt. Die Bombe wird verschlossen und 5 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Ammoniak wird abgedampft und das rohe 2-Deutero-3-fluor-D-alanin durch Umkristallisieren aus 50-prozentigem Isopropanol in Wasser gereinigt.

Nach einer anderen Methode werden 2,0 g L-2-Brom-2-deutero-3-fluorpropionsäure in 20 ml Dimethylformamid

gelöst. Nach Zusatz von 1,0 g Natriumazid wird das Gemisch 24 Stunden bei 25°C gerührt. Dann wird das Gemisch in Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird mit 20 ml Äthanol versetzt und die Lösung der D-2-Azido-2-deutero-3-fluorpropionsäure in Gegenwart von 0,5 g 5-prozentigem Palladium auf Kohlenstoff mit Wasserstoff umgesetzt. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Man erhält rohes 2-Deutero-3-fluor-D-alanin, welches durch Umkristallisieren aus wässrigem Isopropanol gereinigt wird.

Beispiel 2

21,4 g 2-Deutero-3-fluor-L-alanin werden in 250 ml 6-normaler wässriger Salzsäure gelöst. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt und unter Innehaltung einer Temperatur von 0 bis 5°C in kleinen Anteilen mit 22 g Natriumnitrit versetzt. Nach beendetem Zusatz wird die Reaktionslösung noch 3 Stunden auf 0°C gehalten. Dann wird die Lösung mit Methylenchlorid

extrahiert, der Methylenchloridextrakt über Magnesiumsulfat getrocknet und das Methylenchlorid im Vakuum abgedampft. Die hinterbleibende L-2-Chlor-2-deutero-3-fluorpropionsäure wird durch fraktionierte Vakuumdestillation gereinigt.

5 3,0 g L-2-Chlor-2-deutero-3-fluorpropionsäure werden in einer Stahlbombe mit 30 ml flüssigem Ammoniak versetzt. Die Bombe wird verschlossen und 5 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Ammoniak wird abgedampft und das rohe 2-Deutero-3-fluor-D-alanin durch Umkristallisieren aus 50-prozentigem Isopropanol in Wasser gereinigt.

10 Nach einer anderen Methode werden 2,0 g L-2-Chlor-2-deutero-3-fluorpropionsäure in 20 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Zusatz von 1,0 g Natriumazid wird das Gemisch 15 24 Stunden bei 25°C gerührt. Dann wird das Gemisch in Wasser gegossen und die D-2-Azido-2-deutero-3-fluorpropionsäure katalytisch hydriert. Das Produkt wird durch Umkristallisieren aus 50-prozentigem wässrigem Isopropanol gereinigt; man erhält 2-Deutero-3-fluor-D-alanin.