



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: 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

619 685

⑳ Gesuchsnummer:	14590/75	㉗ Inhaber:	Merck & Co., Inc., Rahway/NJ (US)
㉑ Anmeldungsdatum:	11.11.1975	㉘ Erfinder:	Donald Floyd Reinhold, North Plainfield/NJ (US)
㉓ Priorität(en):	20.11.1974 US 525708	㉙ Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich
㉔ Patent erteilt:	15.10.1980		
㉕ Patentschrift veröffentlicht:	15.10.1980		

⑤④ Verfahren zur Herstellung von 3-Fluor-D-alanin oder 2-Deutero-3-fluor-D-alanin.

⑤⑦ Es werden 3-Fluor-D-alanin oder 2-Deutero-3-fluor-D-alanin hergestellt. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man Fluorbrenztraubensäure mit einem optisch aktiven D-Amin unter Bildung des entsprechenden N-substituierten D-Ketimins umsetzt. Das letztere wird mit einem Alkaliborhydrid oder Alkalibordeuterid unter Reduzierung des Ketimins und Bildung des entsprechenden N-substituierten 3-Fluor-D-alanins oder N-substituierten 2-Deutero-3-fluor-D-alanins behandelt. Dann unterwirft man die genannte N-substituierte Verbindung in Gegenwart eines Palladiumhydroxid-auf-Kohle-Hydrierungskatalysators durch Umsetzung mit Wasserstoff einer Hydrogenolyse des N-Substituenten, wobei man 3-Fluor-D-alanin oder 2-Deutero-3-fluor-D-alanin erhält.

Die erhaltenen Verbindungen können als antibakterielle Mittel verwendet werden.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 3-Fluor-D-alanin oder 2-Deutero-3-fluor-D-alanin, dadurch gekennzeichnet, dass man Fluorbrenztraubensäure mit einem optisch aktiven D-Amin unter Bildung des entsprechenden N-substituierten D-Ketimins umsetzt, letzteres mit einem Alkaliborhydrid oder Alkalibordeuterid unter Reduzierung des Ketimins und Bildung des entsprechenden N-substituierten 3-Fluor-D-alanins oder N-substituierten 2-Deutero-3-fluor-D-alanins umsetzt und die vorgenannte N-substituierte Verbindung in Gegenwart eines Palladiumhydroxid-auf-Kohle-Hydrierungskatalysators mit Wasserstoff umsetzt unter Hydrogenolyse des N-Substituenten unter Ausbildung des 3-Fluor-D-alanins oder 2-Deutero-3-fluor-D-alanins.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Fluorbrenztraubensäure mit einem optisch aktiven D-Amin umsetzt unter Bildung des entsprechenden N-substituierten D-Ketimins, dass man die letztere Verbindung mit einem Alkaliborhydrid umsetzt unter Reduzierung des Ketimins und Ausbildung des entsprechenden N-substituierten 3-Fluor-D-alanins, und dass man die vorgenannte N-substituierte Verbindung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Palladiumhydroxid-auf-Kohle-Hydrierungskatalysators umsetzt unter Hydrogenolyse des N-Substituenten und Ausbildung von 3-Fluor-D-alanin.

3. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Fluorbrenztraubensäure mit einem optisch aktiven D-Amin umsetzt unter Ausbildung des entsprechenden N-substituierten D-Ketimins, dass man die letztere Verbindung mit einem Alkalibordeuterid umsetzt unter Reduzierung des Ketimins und Ausbildung des entsprechenden N-substituierten 2-Deutero-3-fluor-D-alanins, und dass man die genannte N-substituierte Verbindung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Palladiumhydroxid-auf-Kohle-Hydrierungskatalysators umsetzt unter Hydrogenolyse des N-Substituenten und Bildung von 2-Deutero-3-fluor-D-alanin.

4. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Fluorbrenztraubensäure umgesetzt wird mit D- $\alpha$ -Methylbenzylamin unter Bildung von 2-(D- $\alpha$ -Methylbenzylimino)-3-fluorpropionsäure, dass letzteres umgesetzt wird mit Natriumborhydrid unter Ausbildung von N-(D- $\alpha$ -Methylbenzyl)-3-fluor-D-alanin, und dass dieses N-(D- $\alpha$ -Methylbenzyl)-derivat dann mit Wasserstoff in Gegenwart eines Palladiumhydroxid-auf-Kohle-Katalysators umgesetzt wird unter Hydrogenolyse des  $\alpha$ -Methylbenzylsubstituenten und Bildung von 3-Fluor-D-alanin.

5. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Fluorbrenztraubensäure umgesetzt wird mit D- $\alpha$ -Methylbenzylamin unter Bildung von 2-(D- $\alpha$ -Methylbenzylimino)-3-fluorpropionsäure, dass letzteres umgesetzt wird mit Natriumbordeuterid unter Bildung von N-(D- $\alpha$ -Methylbenzyl)-2-deutero-3-fluor-D-alanin und dass dieses N-(D- $\alpha$ -Methylbenzyl)-derivat mit Wasserstoff in Gegenwart eines Palladiumhydroxid-auf-Kohle-Katalysators umgesetzt wird unter Hydrogenolyse des  $\alpha$ -Methylbenzylsubstituenten und Bildung von 2-Deutero-3-fluor-D-alanin.

6. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Fluorbrenztraubensäure umgesetzt wird mit R(D)-Phenylglycin unter Bildung von 2-(D- $\alpha$ -Carboxybenzylimino)-3-fluorpropionsäure, dass letzteres mit Natriumborhydrid umgesetzt wird unter Bildung von N-(D- $\alpha$ -Carboxybenzyl)-3-fluor-D-alanin und dass dieses N-(D- $\alpha$ -Carboxybenzyl)-derivat mit Wasserstoff in Gegenwart eines Palladiumhydroxid-auf-Kohle-Katalysators umgesetzt wird unter Hydrogenolyse des  $\alpha$ -Carboxybenzylsubstituenten und Bildung von 3-Fluor-D-alanin.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Fluorbrenztraubensäure umgesetzt wird mit R(D)-Phe-

nylglycin unter Bildung von 2-(D- $\alpha$ -Carboxybenzylimino)-3-fluorpropionsäure, dass letztere mit Natriumbordeuterid unter Ausbildung von N-(D- $\alpha$ -Carboxybenzyl)-2-deutero-3-fluor-D-alanin umgesetzt wird und dass dieses N-(D- $\alpha$ -Carboxybenzyl)-derivat mit Wasserstoff in Gegenwart eines Palladiumhydroxid-auf-Kohle-Katalysators umgesetzt wird unter Hydrogenolyse des  $\alpha$ -Carboxybenzylsubstituenten und Bildung von 2-Deutero-3-fluor-D-alanin.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Fluorbrenztraubensäure mit dem optisch aktiven D-Amin 1-Amino-(S)-2-[(R)-1-hydroxyäthyl]-indolin umgesetzt wird.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Fluor-D-alanin oder 2-Deutero-3-fluor-D-alanin, welche wirksame antibakterielle Mittel sind, die sowohl das Wachstum von pathogenen Bakterien vom gram-positiven und gram-negativen Typ inhibieren. Das erfindungsgemässe Verfahren stellt eine asymmetrische Synthese dar.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man Fluorbrenztraubensäure mit einem optisch aktiven D-Amin unter Bildung des entsprechenden N-substituierten D-Ketimins umsetzt, letzteres mit einem Alkaliborhydrid oder Alkalibordeuterid unter Reduzierung des Ketimins und Bildung des entsprechenden N-substituierten 3-Fluor-D-alanins oder N-substituierten 2-Deutero-3-fluor-D-alanins umsetzt und die vorgenannte N-substituierte Verbindung in Gegenwart eines Palladiumhydroxid-auf-Kohle-Hydrierungskatalysators mit Wasserstoff umsetzt unter Hydrogenolyse des N-Substituenten unter Ausbildung des 3-Fluor-D-alanins oder 2-Deutero-3-fluor-D-alanins.

Ein bekanntes Verfahren zur Herstellung von Alanin, das sich jedoch vom vorliegenden Verfahren unterscheidet, ist in «Asymmetric Organic Reactions» (J. D. Morrison und H. S. Mosher) veröffentlicht von Prentice-Hall (1971), Seiten 305–310, beschrieben. In diesem Verfahren wird im Gegensatz zum vorliegenden erfindungsgemässen Verfahren eine katalytische Hydrierung verwendet. – Im japanischen Patent Nr. 38–6884 wird zur Reduktion, gleich wie im erfindungsgemässen Verfahren, ein Alkalimetallborhydrid verwendet, es werden aber Hydrogenaminosäuren hergestellt. Die Verwendung von Alkalibordeuterid als Reduktionsmittel ist nicht erwähnt.

Erfindungsgemäss wird also eine D-optisch aktive Aminverbindung, wie D- $\alpha$ -Methylbenzylamin, R(D)-Phenylglycin, 1-Amino-(S)-2-[(R)-1-hydroxyäthyl]-indolin u. dgl., mit Fluorbrenztraubensäure, vorzugsweise in Lösung eines niedrigen Alkanol, wie Äthanol, Isopropanol u. dgl., umgesetzt. Die Umsetzung wird vorzugsweise zunächst in der Kälte vorgenommen, dann lässt man gewöhnlich auf etwa Raumtemperatur erwärmen und unter diesen Bedingungen verläuft die Umsetzung praktisch vollständig in einer Stunde. Das erhaltene D-Ketimin, wie 2-(D- $\alpha$ -Methylbenzylimino)-3-fluorpropionsäure, 2-(D- $\alpha$ -Carboxybenzylimino)-3-fluorpropionsäure u. dgl., wird mit einem Alkaliborhydrid als Reduzierungsmittel umgesetzt, und zwar vorzugsweise in isopropanolischer Lösung bei 10 bis 25°C. Unter diesen Bedingungen kann die Reduktion des D-Ketimins im wesentlichen vollständig in etwa 3 Stunden verlaufen. Bei der anschliessenden Hydrogenolyse verwendet man vorzugsweise die erhaltene Lösung, welche das Reduktionsprodukt enthält, direkt, gewünschtenfalls nach einer Verdünnung mit Wasser.

In gleicher Weise kann das D-Ketimin mit einem Alkalibordeuterid umgesetzt werden unter Anwendung der vorgenannten Bedingungen für die Verwendung von Alkaliborhydrid. Die das reduzierte (deuterte) Produkt enthaltende Lösung

kann so wie sie ist, in der nachfolgenden Hydrogenolyse verwendet werden oder gewünschtenfalls kann das deuterierte Produkt isoliert werden, wobei man 2-Deutero-(D- $\alpha$ -methylbenzyl)-3-fluor-D-alanin, 2-Deutero-N-(D- $\alpha$ -carboxybenzyl)-3-fluor-D-alanin u. dgl. erhält.

Nach einer Ausführungsform der Erfindung wird eine Lösung dieses N-substituierten Derivates in Äthanol oder Isopropanol, gegebenenfalls verdünnt mit Wasser, mit Wasserstoff bei erhöhtem Druck, beispielsweise 2,8 kg/cm<sup>2</sup>, unter Verwendung eines Palladiumhydroxid-auf-Kohle-Hydrierungskatalysators, umgesetzt, wodurch der N-Substituent hydrogenolysiert wird. Wenn die Wasserstoffaufnahme aufhört, kann der Katalysator abfiltriert werden und das Filtrat wird gewöhnlich im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in der Regel aus wässrigem Isopropanol unter Bildung von 3-Fluor-D-alanin oder 2-Deutero-3-fluor-D-alanin umkristallisiert.

In den folgenden Beispielen wird die Erfindung beschrieben. Diese Beispiele sollen keinesfalls limitierend für die Erfindung aufgefasst werden.

#### Beispiel 1

Eine kalte Lösung aus 12,1 g D- $\alpha$ -Methylbenzylamin in 100 ml Isopropanol wird langsam zu einer Lösung von 5,3 g Fluorbrenztraubensäure in 250 ml Isopropanol gegeben, wobei man die entstehende Lösung bei 0°C hält. Man lässt die Lösung auf 25°C erwärmen und hält sie bei 25°C eine Stunde. Die das D- $\alpha$ -Methylbenzylaminsalz von 2-(D- $\alpha$ -Methylbenzyl-imino)-3-fluor-propionsäure enthaltende Lösung wird dann auf etwa 10°C gekühlt und dazu werden 0,66 g Natriumbordeuterid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei 25°C gerührt. Man gibt 100 ml Wasser dazu, wobei sich eine wässrige isopropanolische Lösung, welche das N-(D- $\alpha$ -Methylbenzyl)-2-deutero-3-fluor-D-alanin enthält, bildet und man stellt den pH auf 4,5 durch Zugabe von verdünnter wässriger Chlorwasserstoffsäure. Die Methylbenzylgruppe wird

dann bei einem Druck von 2,8 kg/cm<sup>2</sup> unter Verwendung von 5,0 g eines 10% Palladiumhydroxid-auf-Kohle-Katalysators hydrogenolysiert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird das Gemisch auf 70°C erhitzt und der Katalysator wird durch Filtrieren entfernt. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand wird umkristallisiert aus 50% Isopropanol-Wasser und dann aus Wasser, wobei man im wesentlichen reines 2-Deutero-3-fluor-D-alanin gewinnt.

#### Beispiel 2

Eine kalte Lösung aus 12,1 g D- $\alpha$ -Methylbenzylamin in 100 ml Isopropanol wird langsam zu einer Lösung von 5,3 g Fluorbrenztraubensäure in 250 ml Isopropanol gegeben, wobei man die erhaltene Lösung bei 0°C hält. Man lässt die Lösung auf 25°C erwärmen und hält sie bei 25°C eine Stunde. Die das D- $\alpha$ -Methylbenzylaminsalz von 2-(D- $\alpha$ -Methylbenzyl-imino)-3-fluor-propionsäure enthaltende Lösung wird dann auf etwa 10°C abgekühlt und 0,60 g Natriumborhydrid werden zugegeben. Man rührt die Mischung bei 25°C 3 Stunden. Etwa 100 ml Wasser werden zugegeben unter Bildung einer wässrig isopropanolischen Lösung, welche N-(D- $\alpha$ -Methylbenzyl)-3-fluor-D-alanin enthält und der pH wird auf 4,5 mit verdünnter wässriger Chlorwasserstoffsäure eingestellt. Die Methylbenzylgruppe wird dann bei 2,8 kg/cm<sup>2</sup> Druck unter Verwendung von 5,0 g eines 10% Palladiumhydroxid-auf-Kohle-Katalysators hydrogenolysiert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird die Mischung auf 70°C erhitzt und der Katalysator wird durch Filtrieren entfernt. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand wird aus 50% Isopropanol-Wasser umkristallisiert und dann aus Wasser, wobei man im wesentlichen das reine 3-Fluor-D-alanin erhält.

Bei der Umsetzung der Fluorbrenztraubensäure können anstelle von D- $\alpha$ -Methylbenzylamin andere optisch aktive Aminoverbindungen verwendet werden, wie R(D)-Phenylglycin oder 1-Amino-(S)-2-[ (R)-1-hydroxyäthyl]-indolin.