



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 26.III.1964 (P 104 139)

Pierwszeństwo: 2.I.1964 Stany Zjednoczone
Ameryki

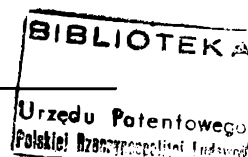
Opublikowano: 20.XII.1966

Kl. 12 q, 6/01

MKP C 07 c

101/100

UKD



Twórca wynalazku: Herman Lawrence Finkbeiner

Właściciel patentu: International General Electric Company Nowy Jork,
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania α -aminokwasów

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania α -aminokwasów na drodze hydrolizy 5-podstawionych hydantoin, które z kolei otrzymuje się przez alkilowanie kompleksów chelatowych 5-karboksyhydantoiny z metalami takimi, jak magnez, cynk i wapń.

Kwasy α -aminokarboksylowe, zwane również kwasami α -aminowymi, powstają w wyniku hydrolizy naturalnych protein stanowiących zasadniczy składnik pożywienia zwierzęcego. Wiele kwasów α -aminowych znalazło szerokie zastosowanie jako dodatki do pożywienia, w związku z czym prowadzi się badania możliwości ekonomicznego wytwarzania tych kwasów. Ze względu jednak na dużą różnorodność charakteru chemicznego różnych kwasów aminowych pożądanych jako dodatki pokarmowe, nie opracowano dotychczas jednolitej ekonomicznej metody syntetycznego wytwarzania różnych kwasów aminowych.

Jednym z najlepszych z dotychczas stosowanych sposobów wytwarzania kwasów α -aminowych jest hydroliza hydantoiny posiadającej w pozycji 5 podstawnik odpowiadający reszcie organicznej kwasu α -aminowego, związanej z atomem α -węgla kwasu α -aminowego. Wadą tej metody jest jednak brak prostego ogólnego sposobu wytwarzania różnorodnych 5-podstawionych hydantoin. Do wytwarzania niektórych z nich stosowano

2

nia reaktywnego aldehydu arylowego, który kondensując się z hydantoiną lub tiohydantoiną tworzy 5-aralkilidenopochodną, którą następnie trzeba zredukować czynnikiem redukującym, aby otrzymać 5-aralkilo-pochodną, którą hydrolizuje się do kwasu α -aminoaralkilokarboksylowego. Typową reakcją jest tu reakcja benzaldehydu z hydantoiną w obecności bezwodnika octowego i octanu sodowego, w wyniku której tworzy się 5-benzyldenohydantoina, którą w obecności fosforu czerwonego i jodowodoru redukuje się do 5-benzylohydantoiny, a tę z kolei hydrolizuje się w roztworze zasadowym do fenyloalaniny. Metoda ta jest ograniczona do wytwarzania aromatycznie podstawionych kwasów α -aminowych i jest zależna od dostępności odpowiedniego aromatycznego aldehydu potrzebnego do wytworzenia odpowiedniej pochodnej hydantoiny.

Druga metoda polega bądź na poddaniu aldehydu reakcji z amoniakiem lub chlorkiem amonowym, a następnie z cyjanowodorem lub cyjankiem potasu w celu wytworzenia α -aminonitrylu, bądź też na poddaniu związku addycyjnego aldehydu z kwaśnym siarczynem sodowym reakcji z cyjankiem potasu w celu wytworzenia cyjanohydryny. Zarówno α -aminonitryl jak i cyjanohydrynę poddaje się reakcji z węglanem amonowym lub mocznikiem w celu wytworzenia odpowiedniej 5-podstawionej hydantoiny, którą następnie hydrolizuje się w roztworze alkalicznym

do kwasu α -aminowego. Ta druga reakcja pozwala na zastosowanie większej liczby aldehydów niż pierwsza metoda, lecz mimo to jest wciąż zależna od dostępności potrzebnych aldehydów, żmudna w prowadzeniu i niebezpieczna ze względu na stosowanie bardzo trujących cyanków.

Stwierdzono, że atom węgla w pozycji 5 hydantoin zawierających grupę metylenową $-\text{CH}_2-$ w pozycji 5, można aktywować tak, że będzie reagował z dużo większą ilością czynników alkilujących niż w przypadku, gdy pozycja 5 nie jest aktywowana, wskutek czego wytwarzają się łatwo różnorodne 5-podstawione hydantoiny, które drogą hydrolizy tworzą różnorodne kwasy α -aminowe. Stwierdzono, że atom węgla w pozycji 5 hydantoin zawierających dwa atomy wodoru przy atomie węgla w pozycji 5 (czyli grupę metylenową), aktywuje się przez poddanie hydantoiny reakcji z alkilowęglańcem metalu, przy czym metalem tym jest magnez, wapń lub cynk. Węglańce te karboksylują pozycję 5 tworząc kompleksy odpowiedniej 5-karboksyhydantoiny z metalami. Kompleksy te łatwo reagują z czynnikami alkilującymi, takimi jak halogenki alkilowe, dwuhalogenki alkenowe, ketony, aldehydy, halogenki acylowe, bezwodniki acylowe, zasady Mannicha i tym podobne, tworząc 5-podstawione hydantoiny.

Jeżeli przy azocie w pozycji 3 występuje atom wodoru, czyli nie ma tam żadnego podstawnika organicznego, to grupa $-\text{NH}$ ma charakter kwasowy i reagując z zasadami tworzy sole. W przypadku gdy taką hydantoinę poddaje się reakcji z alkilowęglańcem magnezu, cynku lub wapnia, to trzeba użyć 2 mole alkilowęglańca metalu na każdy mol hydantoiny, ponieważ 1 mol tego węglanu reagując z grupą w pozycji 3 utworzy odpowiednią sól. W celu uniknięcia konieczności użycia tego dodatkowego mola alkilowęglańca metalu, poddaje się najpierw hydantoinę reakcji z czynnikiem zasadowym, na przykład z wodorotlenkiem metalu alkalicznego, alkanolanem metalu alkalicznego itd., w wyniku której tworzy się odpowiednią sól metalu alkalicznego przez połączenie z grupą kwasową w pozycji 3. W tej sytuacji tylko 1 mol alkilowęglańca metalu jest potrzebny do wytworzenia kompleksu 5-karboksyhydantoiny z metalem, jak to ma miejsce w przypadku, gdy pozycja 3 jest podstawiona grupą organiczną.

Poza tym, jeżeli hydantoina nie jest podstawiona grupą organiczną w pozycji 3, to czynnik alkilujący, jeśli jest nim halogenek alkilowy, reaguje z solą metalu oraz alkiluje pozycję 3 co najmniej tak łatwo jak pozycję 5 hydantoiny. A zatem, w celu zapewnienia całkowitego zalkilowania pozycji 5 hydantoina niepodstawionych grupą organiczną w pozycji 3, konieczne jest zastosowanie dwóch równoważników czynnika alkilującego, podczas gdy w przypadku kiedy pozycja 3 hydantoiny jest już podstawiona potrzebny jest tylko jeden równoważnik tego czynnika. Z niewyjaśnionego dotąd powodu, reakcja czynnika alkilującego z grupą w pozycji 3 1-podstawionej hydantoiny nie przebiega tak prosto i łatwo jak w przypadku, gdy pozycja 1 jest niepodstawiona. Natomiast reakcja czynnika alkilującego z kom-

pleksem 1,3-dwupodstawionej 5-karboksyhydantoiny z metalami przebiega równie łatwo jak wtedy, gdy pozycja 1 jest niepodstawiona. Stwierdzono dalej, że pozycję 1 alkiluje się łatwo, w razie potrzeby, po alkilowaniu pozycji 5, stosując dodatkowo równoważnik czynnika alkilującego użytego do alkilowania pozycji 5.

Do alkilowania pozycji 3, 5 i 1 stosować można ten sam lub inny czynnik alkilujący. Do alkilowania pozycji 1 stosuje się korzystnie czynniki chlorowcoalifatyczne lub arylochlorowcoalifatyczne. Te same czynniki wraz z halogenkami acylowymi i zasadami Mannicha stosuje się korzystnie do alkilowania pozycji 3. Jeżeli żądany kwas aminowy zawiera N-podstawnik w grupie α -aminowej, to należy zastosować bądź hydantoinę podstawioną w pozycji 1, bądź odpowiednią ilość czynnika alkilującego, wystarczającą do reagowania zarówno z pozycją 5 jak i pozycją 1. Jeżeli ten N-podstawnik w grupie α -aminowej tworzy pierścień cykliczny z atomem węgla, z którym związana jest ta grupa α -aminowa, to należy zastosować dwufunkcyjny czynnik alkilujący, czyli czynnik o dwóch alkilujących grupach w części, który alkiluje obie pozycje 5 i 1, tworząc mostek między tymi pozycjami.

Reakcje te ilustrują najlepiej poniższe równania, w których numerację pierścienia hydantoiny przedstawia wzór 1.

Tworzenie kompleksów 5-karboksyhydantoiny z metalami.

W równaniu według schematu 1 symbole R^1 i R^2 oznaczają jednowartościowe grupy organiczne, przy czym R^2 może również oznaczać atom wodoru, a R^3 oznacza rodnik alkilowy w alkilowęglańcu metalu. Usunięcie R^3OH przez destylację powoduje przesunięcie się reakcji na prawo.

W równaniu według schematu 2 symbole oznaczają: R^1 — atom wodoru, R^2 — jak wyżej, lecz korzystnie atom wodoru, M' oznacza metal alkaliczny, a R^3 — rodnik alkilowy alkoholu. Usunięcie R^3OH powoduje przesunięcie się reakcji na prawo.

Otrzymaną według schematu 2 sól metalu alkalicznego hydantoiny poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 2, przy czym tworzy się kompleks 5-karboksyhydantoiny z metalem według schematu 3, w którym R^2 , R^3 , M i M' mają znaczenie wyżej podane.

Jeżeli hydantoina nie zostanie przekształcona w sól metalu alkalicznego według schematu 2, to w reakcji należy użyć 2 mole alkilowęglańca metalu, przy czym tworzy się sól z metalem w pozycji 3 kompleksu według schematu 4, w którym R^3 i M mają znaczenie wyżej podane. Reakcje alkilowania kompleksów hydantoiny z metalami związkami chlorowco-alifatycznymi (X oznacza atom chloru, bromu lub jodu).

W równaniu według schematu 5 symbole R^1 , R^2 i R^4 oznaczają jednowartościowe grupy organiczne. Według tego schematu reakcja przebiega również, gdy R^2 oznacza atom wodoru i gdy nie stosuje się nadmiaru czynnika alkilującego.

W równaniu według schematu 6 symbole R^1 i R^4 oznaczają jednowartościowe grupy organiczne,

a R² oznacza atom wodoru. W tym przypadku stosuje się nadmiar czynnika alkilującego.

W równaniu według schematu 7 R¹ oznacza atom wodoru, przy czym hydantoinę przekształca się najpierw w sól metalu alkalicznego, R² i R⁴ mają znaczenie jak w równaniu według schematu 5, lecz korzystnie R² oznacza atom wodoru. W przypadku gdy R² oznacza wodór, to można go zastąpić przez R⁴ stosując nadmiar czynnika alkilującego jak w reakcji według schematu 6.

Reakcje alkilowania związkami edwuchlorowco-alifatycznymi (X oznacza atom chloru, bromu lub jodu).

W równaniu według schematu 8 symbole R¹ i R² oznaczają jednowartościowe grupy organiczne, a R⁵ oznacza dwuwartościową grupę organiczną, przy czym stosuje się 1 mol (2 równoważniki) czynnika alkilującego na 1 mol kompleksu hydantoinowego.

W równaniu według schematu 9 symbole R¹, R² i R⁵ mają znaczenie wyżej podane z tym, że na 1 mol czynnika alkilującego stosuje się 2 mole kompleksu hydantoinowego.

W równaniu według schematu 10 reakcja przebiega według schematu 8 z tym, że R² oznacza atom wodoru.

Po alkilowaniu, metaliczne sole hydantoin utworzone w powyższych reakcjach przeprowadza się najpierw korzystnie w odpowiednie hydantoiny drogą reakcji z wodnym roztworem kwasu tak, że wyosobnienie kwasu aminowego zostaje ułatwione przez oddzielenie soli metalu w tym stadium. Należy stosować tu taki kwas, który tworzy z metalem rozpuszczalną w wodzie sól tak, aby można było ją wmyć ze strąconej alkilowanej hydantoiny. Najdogodniejszym kwasem jest kwas solny, lecz można również stosować inne kwasy organiczne lub rozpuszczalne w wodzie kwasy karboksylowe, na przykład kwas octowy, kwas propionowy itp., o ile kwasy te nie tworzą nierozpuszczalnych soli metalu. Na przykład, kwas siarkowy może być stosowany w przypadku soli magnezowych i cynkowych, lecz nie w przypadku soli wapniowych alkilowanych hydantoin. Reakcja ta przekształca grupę $\begin{array}{c} | \\ -C=C \\ | \end{array}$ —OMX w powyższych produktach w grupę $\begin{array}{c} | \\ -CH-C=O \\ | \end{array}$. Można również hydrolizować sole hydantoiny do soli kwasu aminowego, a następnie w znany sposób usunąć jon metalu, na przykład za pomocą żywicy jonitowej w postaci wodorowej, drogą strącenia metalu jako soli nierozpuszczalnej itd., uzyskując wolny kwas aminowy.

Hydroliza hydantoin przy użyciu alkaliów prowadzi do powstania trzech ogólnych typów kwasów aminowych według poniższych równań:

W równaniu według schematu 11 symbole R¹, R² i R⁴ oznaczają jednowartościowe grupy organiczne, przy czym R² może oznaczać wodór.

W równaniu według schematu 12 symbol R¹ oznacza jednowartościową grupę organiczną.

W równaniu według schematu 13 symbole R¹, R², R⁵ mają znaczenie wyżej podane.

Równanie według schematu 14 przedstawia alkilowanie kompleksów hydantoiny z metalami

przy użyciu aldehydów i ketonów i następną hydrolizę powstałych produktów.

Równanie według schematu 15 przedstawia alkilowanie i hydrolizę przy użyciu zasad Mannicha.

Równanie według schematu 16 przedstawia alkilowanie i hydrolizę przy użyciu halogenków acylowych.

Z powyższego opisu i równań można wysnuć następujące wnioski.

Równania według schematów 2, 3 7, 11 wykazują, że atom azotu w pozycji 3 hydantoiny nie występuje na ogół w cząsteczce kwasu aminowego, lecz występuje w aminie utworzonej jako produkt uboczny w wyniku reakcji hydrolizy. Korzystne jest, aby R¹ oznaczał niższy rodnik alkilowy, czyli rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, na przykład metylowy, etylowy, propylowy, butylowy, pentylowy, heksylowy, cykloheksylowy, heptylowy, oktylowy, nonylowy, decylowy lub izomer tych rodników jak izobutylowy, drugorzędowy butylowy, 2,4-dwumetyloheksylowy, izooktylowy itp., niższy rodnik alkilowy podstawiony grupą fenylową lub naftyłową, w którym grupa ta może być również podstawiona jednym lub kilkoma niższymi rodnikami alkilowymi; rodnik aralkilowy np. benzylowy, fenyloetylowy, metylobenzylowy, dwumetylobenzylowy, etylobenzylowy, naftylometylowy itd., albo rodnik aryłowy np. fenyłowy, naftyłowy, toliłowy, ksylilowy, etylofenylowy itd. Oczywiście R¹ może oznaczać również rodnik alkilowy zawierający więcej niż 10 atomów węgla, np. do 30 atomów węgla, nie wpływając na przebieg reakcji ani na proces wytwarzania kwasu aminowego. Jak podano wyżej, 3-podstawione hydantoiny wytwarza się bądź bezpośrednio z izocyjanianu i glicyny, bądź drogą bezpośredniego alkilowania hydantoiny. Wytwarzając kompleks z metalem korzystnie jest wyjść od 3-podstawionej hydantoiny, ponieważ upraszcza to reakcję i wytwarzanie 5-podstawionych hydantoin, które następnie hydrolizuje się do kwasów α-aminowych.

Z powyższych rozważań i równań wynika również, że kiedy grupa aminowa w pozycji α kwasu aminowego jest grupą —NH₂, to R₂ we wzorze hydantoiny winien oznaczać atom wodoru. Z drugiej strony, w wielu przypadkach pożądane jest wytworzenie kwasów α-aminowych, w których grupa aminowa jest podstawiona pojedynczym podstawnikiem organicznym, w tym przypadku R² w powyższych równaniach winno oznaczać grupę organiczną, która ma być podstawiona przy azocie w grupie α-aminowej kwasu aminowego, bądź też należy alkilować pozycję 1 w celu wprowadzenia pożądanego podstawnika. Jeżeli taki podstawnik jest pożądanym, to oznacza on zasadniczo to samo co R¹, przy czym może również ewentualnie oznaczać to samo co R⁴ określony poniżej.

Z opisu i równań wynika poza tym, że kiedy R² oznacza wodór, a jako czynnik alkilujący stosuje się związek dwuchlorowco-alifatyczny, czynnik alkilujący może wytworzyć pierścień, którego członami stają się również azot i atomy α-wę-

głowie kwasu aminowego. Następuje to najczęściej wtedy, gdy czynnik alkilujący zawiera 2–5 atomów węgla, korzystnie 3–4 atomów węgla pomiędzy atomami chlorowcowymi; utworzony pierścień cykliczny jest więc pierścieniem 4–7, korzystnie 5–6 członowym. Kiedy czynnik alkilujący zawiera więcej niż 5 atomów węgla pomiędzy atomami chlorowcowymi, to łatwiej zachodzi reakcja według schematów 8 lub 9 niż reakcja cyklizacji według schematu 10.

Jak łatwo zauważyć, jeżeli chce się przeprowadzić reakcję alkilowania według schematu 8, to korzystne jest dodawanie kompleksu hydantoiny z metalami do czynnika alkilującego w celu zwiększenia wydajności produktu i zahamowania jakiegokolwiek reakcji według schematu 9. Jeżeli bowiem do kompleksu hydantoiny doda się czynnika alkilującego, to w pierwszym etapie reakcji kompleks ten będzie chwilowo występować w nadmiarze i spowoduje reakcję według schematu 9. Jeżeli przy przeprowadzaniu reakcji według schematu 9 powstanie pośrednio produkt otrzymywany w wyniku reakcji według schematu 8, to nie ma to znaczenia, ponieważ produkt reakcji według schematu 8 jest zdolny do dalszej reakcji z kompleksem hydantoiny z metalami i do utworzenia produktu reakcji według schematu 9.

Z powyższego wynika również, że typ podstawników R^4 i R^5 zależy całkowicie od rodzaju pożądanego kwasu α -aminowego. W powyższych ogólnych równaniach, gdy jako czynnik alkilujący stosuje się halogenek alkilowy lub dwuhalogenek alkilenowy, przy czym X oznacza wtedy atom chloru, bromu lub jodu, to R^4 i R^5 mogą oznaczać jakikolwiek rodnik alkilenowy lub alkilowy o 1–20 atomach węgla, na przykład od metylowego do eikozylowego czyli metylowy, etylowy, propylowy, butylowy, oktylowy, dodecylowy, heksadecylowy itp. lub izomery tych rodników, na przykład izopropylowy, t-butylowy, 2-metylo-4-etylooktylowy itp., oraz od rodnika metylenowego do eikozylenowego włącznie, czyli rodnik ten mogą stanowić rodniki dwuwartościowe odpowiadające powyższym rodnikom alkilowym, które mogą zawierać podstawniki takie jak aryl, chlorowcoaryl itd. Na przykład, R^4 może oznaczać rodnik benzylowy, chlorobenzylowy, bromobenzylowy, jodobenzylowy, dwuchlorobenzylowy, metylobenzylowy, trójmetylobenzylowy, etylobenzylowy, fenyletylowy, chlorofenyletylowy, naftylometylowy, bromonaftylometylowy itd., a R^5 może oznaczać rodnik arylenowy, na przykład ksylienylenowy (fenylenodwumetylenowy), fenylenodwumetylenowy, naftylodwumetylenowy, chlorofenylenodwumetylenowy itd.

Prowadząc reakcję według schematu 8 chlorowcoaralkilowy pozostały przy alifatycznym atomie węgla w R^5 można poddać dalszej reakcji np. z amoniakiem w celu wytworzenia grupy aminowej, z której w wyniku reakcji z cyjanianem amonowym otrzymuje się grupę ureidową; drogą hydrolizy wprowadza się grupę hydroksylową; w wyniku reakcji z alkalicznym roztworem siarkowodoru otrzymuje się grupę merkaptu itp. Halogenki alkilowe i dwuhalogenki alkilenowe włącznie z ha-

logenkami aralkilowymi, z dwuhalogenkami aralkilenowymi oraz rodnikami arylenowymi dwu-
podstawionymi rodnikami chlorowcoalkilowymi są zatem odpowiednimi czynnikami alkilującymi wtedy, gdy pożądaną jest uzyskanie kwasów α -aminowych, w których resztą organiczną związaną z atomem α -węgla, poza grupą aminową i karboksylową, jest rodnik alkilowy, chlorowcoalkilowy, aralkilowy, chlorowcoaralkilowy, alkilenowy, aralkilenowy, arylenodwualkilenowy, chlorowcoarylodwualkilenowy, chlorowcoalkiloaralkilowy, chlorowcoalkilochlorowcoaralkilowy itd. Poza tym do wytwarzania nienasyconych kwasów α -aminowych stosuje się halogenki alkilenowe i alkenylowe, na przykład halogenki alilu, halogenki propargilu itd. Przy wytwarzaniu β -hydroksy-podstawionych kwasów α -aminowych korzystnymi czynnikami alkilującymi są ketony i aldehydy alkilowe i aryłowe, zwłaszcza o 1–10 atomach węgla w rodniku alkilowym lub aryłowym, których przykłady podano wyżej.

Jeżeli pożądaną resztą przy atomie α -węgla kwasu α -aminowego jest grupa heterocykliczna, to korzystnymi czynnikami alkilującymi są zasady Mannicha związków heterocyklicznych i chlorowcometylowanych związków heterocyklicznych (które można uważać za heterocyklicznopodstawione halogenki metylu). Związki heterocykliczne zawierające aktywny atom wodoru łatwo reagują z formaldehydem i chlorowcowodorem tworząc chlorowcometylopochodną, a zasady Mannicha związków heterocyklicznych są znane jako produkt reakcji związku heterocyklicznego zawierającego reaktywny wodór w pierścieniu, formaldehydu i drugorzędowej aminy. Ponieważ drugorzędowa amina jako reszta zasady Mannicha zostaje odszczepiona jako produkt uboczny podczas reakcji alkilowania, aminą tą jest korzystnie amina, taka jak na przykład dwualkiloamina o niższej grupie alkilowej, na przykład dwumetyloamina itd.

Grupy kwasowe obecne jako podstawniki w czynniku alkilującym zmniejszają wydajność kwasu α -aminowego, powodują pewne odkarboksylowanie kompleksu 5-karboksyhydantoiny z metalami. Alkoholowe grupy hydroksylowe są słabo kwasowe. Bardziej kwasowe od nich są fenolowe grupy hydroksylowe, a najsilniejszy kwasowy charakter ma hydroksylowa grupa kwasu karboksylowego. Alkoholowe grupy hydroksylowe powodują zatem najmniejszy spadek wydajności wskutek odkarboksylowania, podczas gdy największy spadek powodują karboksylowe grupy hydroksylowe. W celu uzyskania maksymalnej wydajności produktu pożądaną jest więc oduaktywnienie tych grup hydroksylowych, czego dokonuje się łatwo drogą przekształcenia alkoholowych i fenolowych grup hydroksylowych w etery, natomiast fenolowe i karboksylowe grupy hydroksylowe można przekształcić w sole metali alkalicznych. Obie pochodne przekształca się następnie z powrotem w odpowiednie grupy hydroksylowe po etapie alkilowania, który powoduje odkarboksylowanie kompleksu 5-karboksyhydantoiny z metalami, albo po hydrolizie hydantoiny, w wyniku której otrzymuje

się kwas α -aminowy. Dzięki tej metodzie można stosować powyższe czynniki alkilujące, zawierające grupę hydroksylową i karboksylową w rodniku alkilowym lub arylovym.

Alkilowęglan magnezu, cynku lub wapnia wytwarza się w ten sposób, że metal w postaci pierwiastkowej poddaje się reakcji bezpośrednio z alkoholem, albo metal w postaci soli poddaje się reakcji z alkanolanem metalu alkalicznego. W tym drugim przypadku, metal alkaliczny reaguje z anionem soli wyjściowej tworząc sól, która strąca się z roztworu i można ją odsączyć lub pozostawić w mieszaninie reakcyjnej. W obu przypadkach produktem jest alkanolan magnezu, cynku lub wapnia. Alkanolany te łatwo reagują z dwutlenkiem węgla tworząc odpowiedni alkilowęglan metalu, w którym rodnikiem alkilowym jest rodnik alkilowy użytego alkoholu.

Jak wykazuje równanie według schematu 1, alkilowęglany metalu reagują z hydantoiną, przy czym reszta alkilowa węglanu ulega przekształceniu w alkohol, z którego pochodził alkanolan metalu. Ponieważ alkilowa grupa alkilowęglanu metalu nie pojawia się w kwasie α -aminowym, dobór alkoholu do wytwarzania alkilowęglanu metalu opiera się wyłącznie na względach ekonomicznych i na łatwości użycia. Dlatego też stosuje się przeważnie niższe alkohole alkilowe, na przykład alkohol metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, izobutylowy itd. Korzystnym alkoholem jest alkohol metylowy ze względu na jego charakter silniej kwasowy niż innych niższych alkoholi alkilowych i fakt, że alkohol ten łatwiej reaguje z metalami tworząc alkanolan metalu.

Pomimo, że z jednym molem alkanolanu metalu może reagować więcej niż jeden mol dwutlenku węgla, to reakcja taka wymaga stałego utrzymywania ciśnienia cząstkowego dwutlenku węgla w roztworze. Skoro tylko ciśnienie cząstkowe dwutlenku węgla obniży się, nadmiar dwutlenku węgla powoli uchodzi tak, że w normalnej atmosferze powietrza trwałym produktem alkanolanów magnezu, cynku i wapnia jest produkt reakcji jednego mola dwutlenku węgla z jednym molem alkanolanu metalu. Produkt taki jest trwały nawet w atmosferze azotu. Stosując alkilowęglany metali wytworzone z dwóch moli dwutlenku węgla na jeden mol alkanolanu metalu nie osiąga się żadnej korzyści, ponieważ nadmiar dwutlenku węgla należy usunąć przed utworzeniem się kompleksu 5-karboksyhydantoiny z metalami. Nadmiar dwutlenku węgla ponad jeden mol na jedn mol alkanolanu metalu nie służy więc żadnemu użytecznemu celowi. Alkilowęglany metali zawierające nadmiar dwutlenku węgla mogą być jednak stosowane w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku, jak opisano wyżej.

Te alkilowęglany metali reagują ze wszystkimi hydantoinami zawierającymi grupę $-CH_2-$ w pozycji 5, czyli z samą hydantoiną, 1-podstawionymi hydantoinami, 3-podstawionymi hydantoinami oraz 1, 3-dwupodstawionymi hydantoinami, tworząc odpowiedni kompleks odpowiedniej 5-karboksyhydantoiny z metalami. Reakcję tę prowadzi się w roztworze, przy czym jako rozpuszczalnik

stosuje się substancję rozpuszczającą hydantoinę i kompleks z metalami wytworzony jako produkt. Rozpuszczalniki hydroksylowe, takie jak alkohole, mają skłonność do reagowania z kompleksem hydantoiny z metalami przeszkadzając uzyskaniu optymalnej wydajności, tak jak to miało miejsce w przypadku grup hydroksylowych obecnych w czynniku alkilującym. W związku z tym korzystne jest stosowanie rozpuszczalników niereaktywnych, na przykład dwumetyloformamidu, czterowodorofuranu, sulfotlenku metylu itp.

Rozpuszczalniki te mogą być rozcieńczone substancją nie rozpuszczającą hydantoiny i jej kompleksu z metalami, na przykład węglowodorami takimi jak benzen, toluen, ksylen itd., o ile stosuje się taką ilość tej substancji, która nie spowoduje wytrącenia hydantoiny lub jej kompleksu z metalami w mieszaninie. Ponieważ alkanolan metalu wytwarza się w roztworze alkoholowym, korzystnie jest usunąć nadmiar alkoholu przed dodaniem do mieszaniny reakcyjnej alkilowęglanu metalu wytworzonego z alkanolanu ze względu na to, że reakcja hydantoin z alkilokompleksem metalicznym jest reakcją w równowadze, w wyniku której tworzy się alkohol i wobec tego przez usunięcie alkoholu uzyskuje się maksymalną wydajność kompleksu 5-karboksyhydantoiny z metalami. Dokonuje się tego łatwo stosując obniżone ciśnienie w zakresie temperatur: od temperatury otoczenia do 50°C.

W wyższych temperaturach alkanolan metalu przestaje być aktywny. Pozostałe ślady alkoholu usuwa się dopiero po dodaniu rozpuszczalnika, który ma służyć do rozpuszczenia hydantoiny. Rozpuszczalnik ten winien być tak dobrany, aby jego temperatura wrzenia była wyższa od temperatury wrzenia destylowanego alkoholu. W tym momencie dogodnie jest wprowadzić do mieszaniny dwutlenek węgla, ponieważ alkilowęglan metalu jest lepiej rozpuszczalny niż alkanolan metalu. Po nasyceniu roztworu dwutlenkiem węgla ogrzewa się roztwór do temperatury wyższej od temperatury wrzenia alkoholu, stosując w razie potrzeby obniżone ciśnienie, aż do całkowitego usunięcia alkoholu. Atmosferę dwutlenku węgla utrzymuje się podczas destylacji i podczas ochładzania, w celu uzyskania maksymalnej wydajności alkilowęglanu metalu. Ewentualny nadmiar dwutlenku węgla usuwa się z alkilowanej mieszaniny reakcyjnej suchym powietrzem lub azotem, co można zrobić po wprowadzeniu hydantoiny.

Ilość alkilowęglanu metalu w roztworze wytworzonym w powyższy sposób łatwo określa się dodając znaną objętość roztworu do nadmiaru mianowanego kwasu siarkowego, ogrzewając roztwór w celu wydzielenia dwutlenku węgla i następnie miareczkując mianowanym wodorotlenkiem sodowym. Alkilowęglan metalu wytworzony wyżej opisanym sposobem jest niezwykle trwałym roztworem, który można przechowywać w uszczelnionych butelkach bez dostrzegalnej zmiany reaktywności czy miana.

Hydantoinę mającą utworzyć kompleks z alkilowęglanem metalu rozpuszcza się w roztworze tego alkilowęglanu lub oddzielnie w innej części

rozpuszczalnika i roztwór ten wprowadza się do alkilowęglanu metalu. Jak wykazują powyższe równania, na każdy mol hydantoiny należy wziąć co najmniej jeden mol alkilowęglanu, jako że kompleks tworzy się w stosunku 1 mol alkilowęglanu na 1 mol hydantoiny.

Ze względu na to, że alkilowanie kompleksu hydantoiny z metalami odbywa się również w roztworze, nie ma konieczności wyosabniania tego kompleksu, ponieważ rozpuszczalniki stosowane przy wytwarzaniu kompleksu nadają się doskonale do reakcji alkilowania. Roztwory kompleksów z metalami stosuje się i przechowuje w dowolny sposób. Trzeba przy tym jednak pamiętać, że kompleksy te są silnie reaktywnymi związkami, reagującymi nawet z parą wodną w powietrzu. Korzystnie przechowuje się je zatem w uszczelnionych butelkach, o ile nie mają być użyte zaraz po wytworzeniu.

Jak wskazano wyżej, czynnik alkilujący stosowany do alkilowania pozycji 5 hydantoiny wybiera się w zależności od rodzaju kwasu α -aminowego, który ma być wytworzony i od którego zależy rodzaj podstawnika przy atomie α -węgla, różnego od grupy aminowej i karboksylowej danego kwasu α -aminowego. Poniższa tablica I podaje szeroki wachlarz znanych kwasów α -aminowych oraz typowe czynniki alkilujące, które stosuje się w celu wytworzenia żądanej 5-podstawionej hydantoiny i którą z kolei hydrolizuje się do danego kwasu α -aminowego. Gdy czynnik alkilujący jest halogenkiem, to X oznacza wtedy brom, chlor lub jod. Korzystnymi halogenkami są chlorki, ze względu na ich łatwą dostępność i ekonomiczne zastosowanie.

Tablica I

Żądany kwas aminowy	Podstawnik hydantoiny w pozycji 5	Czynnik alkilujący
Alanina (o wzorze 3)	CH_3-	CH_3X
Butyryna (o wzorze 4)	CH_2CH_2-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{X}$
Walina (o wzorze 5)	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	$(\text{CH}_3)_2\text{CHX}$
Norwalina (o wzorze 6)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$
Leucyna (o wzorze 7)	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-$	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2\text{X}$
Izoleucyna (o wzorze 8)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3$	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CHX}-\text{CH}_3$
Fenylalanina (o wzorze 9)	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{X}$
Prolina (o wzorze 10)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$\text{X}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{X}$
γ -metyloprolina (o wzorze 11)	$\text{CH}_3-\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-$	$\text{X}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{X}$
Ornityna (o wzorze 12)	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{X}$
Lizyna (o wzorze 13)	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{X}$
Kwas asparaginowy (o wzorze 14)	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-$	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{X}$ w postaci soli metalu alkalicznego
Kwas glutaminowy (o wzorze 15)	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{X}$ w postaci soli metalu alkalicznego

Żądany kwas aminowy	Podstawnik hydantoiny w pozycji 5	Czynnik alkilujący
Fenylseryna (dwa diastereoizomery) (o wzorze 16)	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{OH}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$
Metionina (o wzorze 17)	$\text{CH}_3-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$\text{CH}_3-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{X}$
Histydyna (o wzorze 18)	wzór 19	wzór 20 albo 21
Tryptofan (o wzorze 22)	wzór 23	wzór 24
Tyrozyna (o wzorze 25)	wzór 26	wzór 27 korzystnie w postaci eterowej pochodnej, np. o wzorze 28
Pierścień benzenowy może być chlorowany 1-4 atomami chlorowca, np. fluoru, chloru, bromu, jodu.		
Tyrosyna (o wzorze 29)	wzór 30	wzór 31
Tyrozyna i chlorocotyrozyno-pochodne wytworzone w podobny sposób		
Kwas α,α' -dwuamino-dekanodwukarboksylowy 1,10 (o wzorze 32)	$-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_2-$	$\text{X}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_2\text{X}$
Naftyloalanina (α - lub β -) (o wzorze 33)	wzór 34	wzór 35
4-pirydyloalanina (o wzorze 36)	wzór 37	wzór 38
3-tionafenyloalanina (o wzorze 39)	wzór 40	wzór 41
Tienyloalanina (o wzorze 42)	wzór 43	wzór 44

W celu łatwiejszego zrozumienia istoty wynalazku podaje się poniższe przykłady, które nie ograniczają zakresu wynalazku. Procenty oznaczają procenty wagowe, o ile nie zaznaczono inaczej. Ze względu na przejrzystość w poniższych przykładach omówiono oddzielnie poszczególne etapy otrzymywania α -aminokwasów.

Przykład I. Przykład ten ilustruje sposób wytwarzania alkilowęglanów magnezu, cynku i wapnia. Metylowęglan magnezu wytwarza się łatwo w sposób następujący: 8 litrów bezwodnego metanolu wprowadza się do 12-litrowej kolby zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, mieszało i przewód doprowadzający gaz. Do metanolu tego dodaje się kilka gramów magnezu i po rozpoczęciu reakcji dodaje się 480 g wiórek magnezowych w takim tempie, aby zachodziło stałe, lecz regulowane orosienie metanolu. Po przereagowaniu całego magnezu odpędza się nadmiar metanolu pod próżnią wodnego aspiratora. Następnie ogrzewa się mieszaninę za pomocą kąpeli wodnej w temperaturze 50°C i miesza się jak najdłużej, aby dopomóc usuwaniu metanolu. W celu ułatwienia ponownego rozpuszczenia się metanolu magnezowego, korzystnie jest pozostawić nieco metanolu w uzyskanej stałej masie. Gdy ciśnienie układu nie może być już dalej zmniejszane (około 20 mm), do kolby dodaje się dwumetyloformamid w ilości uzupełniającej całość do 10 litrów. Do mieszaniny reakcyjnej wprowadza się podczas mieszania przewodem dwutlenek węgla z taką szybkością, z jaką

jest wchłaniany. U wylotu systemu umieszcza się licznik pęcherzyków, aby utrzymywać dodatnie ciśnienie dwutlenku węgla.

Po rozpuszczeniu całego stałego metanolanu magnezowego, zastępuje się chłodnicę zwrotną krótką dzwonową kolumną frakcjonującą i stopniowo podwyższa temperaturę w celu oddestylowania pozostałego metanolu. Masę reakcyjną miesza się utrzymując powolny strumień dwutlenku węgla podczas destylowania, które przerywa się, gdy temperatura czoła kolumny osiągnie około 150°C. Następnie ochładza się mieszaninę do temperatury pokojowej w atmosferze dwutlenku węgla, aby zapewnić jej nasycenie.

Wytworzony w ten sposób roztwór metylowęgla magnezowego jest trwały i można go stosować w ciągu 7 miesięcy bez dostrzegalnego obniżenia efektywności. Stężenie molowe magnezu w roztworze wynosi około 2M. Dokładne stężenie określa się dodając znaną objętość roztworu do nadmiaru standartowego kwasu siarkowego, ogrzewając mieszaninę w celu wydzielienia dwutlenku węgla i miareczkując ją mianowanym wodorotlenkiem sodowym.

W podobny sposób wytwarza się metylowęgla wapniowy z tym, że zamiast metalicznego magnezu stosuje się 800 g metalicznego wapnia.

Natomiast metylowęgla cynkowy wytwarza się najprościej w sposób następujący:

25 ml 2M-metanolowego roztworu metanolanu sodowego i 25 ml 1M roztworu bezwodnego chlorku cynkowego w bezwodnym metanolu miesza się dokładnie, ponieważ reakcja jest egzotermiczna. Roztwór ten można odsączyć lub dekantować z osadu chlorku sodowego. Ponieważ jednak chlorek ten nie przeszkadza ani tworzeniu się metylowęgla cynkowego, ani tworzeniu się cynkowego kompleksu 5-karboksyhydantoiny, ani reakcji alkilowania, dogodniej jest pozostawić go w mieszaninie reakcyjnej, ponieważ rozpuści się on w fazie wodnej podczas zakwaszenia mieszaniny po alkilowaniu, oddzielając się w ten sposób od 5-podstawionej hydantoiny. W razie potrzeby chlorek sodowy odsącza się lub dekantuje z roztworu metylowęgla cynkowego.

Roztwór metanolanu cynkowego w alkoholu metylowym przekształca się w roztwór metanolanu cynkowego w 50 ml dwumetyloformamidu i poddaje się go reakcji z dwutlenkiem węgla otrzymując metylowęgla cynkowy w ten sam sposób jak opisano w przykładzie I w odniesieniu do przekształcania metanolanu magnezowego w metylowęgla magnezowy.

Przykład II. Przykład ten ilustruje sposób alkilowania hydantoiny w pozycji 3 w celu wytworzenia 3-podstawionej hydantoiny.

Roztwór 10 g hydantoiny i 4 g wodorotlenku sodowego w 100 ml 50% wodnego roztworu etanolu miesza się szybko dodając 13 g chlorku benzylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 18 godzin, po czym ochładza do temperatury pokojowej i wlewa do mieszaniny 200 g lodu i 200 ml wody. Po odsączeniu krystalicznego produktu i przekrystalizowaniu z benzenu uzyskuje się 15,8 g (wydajność 83%)

3-benzylhydantoiny o temperaturze topnienia 140°–141°C.

Zawiesinę 50 g hydantoiny w 1000 ml absolutnego etanolu ogrzewa się do całkowitego rozpuszczenia hydantoiny, po czym, mieszając, dodaje się powoli roztwór 30 g wodorotlenku potasowego w 250 ml etanolu. Po kilku minutach zaczyna się strącać potasowa sól hydantoiny. Po całkowitym jej strąceniu odsącza się tę sól, wymywa etanolem i suszy. Zawiesinę 42 g tej soli w 350 ml N, N-dwumetyloformamidu poddaje się reakcji z 80 g 1-bromodekanu, mieszając całość w ciągu nocy w temperaturze pokojowej i następnie ogrzewając ją w ciągu 2 godzin w temperaturze 75°C. Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej, odsącza się strącony bromek potasowy i pod zmniejszonym ciśnieniem usuwa dwumetyloformamid. W celu rozpuszczenia 3-decylohydantoiny dodaje się chloroform, a nierozpuszczony bromek potasowy odsącza z roztworu. Po odparowaniu chloroformu i przekrystalizowaniu produktu z etanolu, otrzymuje się 44,5 g 3-decylohydantoiny o temperaturze topnienia 95°–97°C.

Powtarzając powyższe czynności w skali 1/3 z zastosowaniem 1/3 równoważnikowej ilości bromku etylu zamiast bromku decylu otrzymuje się 6,5 g 3-etylohydantoiny o temperaturze topnienia 100°–102°C (teoretyczna temperatura 102°C).

Przykład III. Przykład ten ilustruje sposób wytwarzania 3-podstawionej hydantoiny z odpowiedniego izocyjanianu i glicyny oraz 1,3-dwupodstawionej hydantoiny z odpowiedniego izocyjanianu i kwasu α-aminowego.

Do roztworu 75 g glicyny i 68 g wodorotlenku potasowego w 400 ml wody dodaje się powoli w ciągu 4 godzin 132 g fenyloizocyjanianu. Po całkowitym odstaniu mieszaniny w temperaturze pokojowej, odsącza się strącony jako produkt uboczny dwufenylomocznik. Następnie zakwasza się przesącz w celu strącenia kwasu hydantoinowego, który odsącza się z roztworu i suszy na powietrzu. Kwas fenylohydantoinowy przekształca się w 3-fenylohydantoinę ogrzewając go w ciągu 1 godziny w temperaturze wrzenia z 200 ml wody i 200 ml stężonego kwasu solnego. Po ochłodzeniu roztworu i przekrystalizowaniu produktu z mieszaniny etanolu z wodą otrzymuje się 125 g (72%) 3-fenylohydantoiny o temperaturze topnienia 156°–158°C (temperatura teoretyczna 154°–155°C).

Powtarzając powyższe czynności w skali 0,1 i zastępując glicynę 0,1 równoważnikową ilością sarkozyny, otrzymuje się 17,3 g (91%) 1-metylo-3-fenylohydantoiny o temperaturze topnienia 109°–110°C (temperatura teoretyczna 108°–110°C).

Przykład IV. Przykład ten ilustruje sposób równoczesnego alkilowania obu pozycji 3 i 5 magnezowego kompleksu 5-karboksyhydantoiny, który wytwarza się przez rozpuszczenie 5 g hydantoiny w 50 ml 2M roztworu metylowęgla magnezowego wytworzonego według przykładu I. Roztwór ten ogrzewa się w ciągu 1,5 godziny w temperaturze 60°C w celu utworzenia soli magnezowej kompleksu 5-karboksyhydantoiny. Do roztworu tego wkrapla się 15,2 g chlorku benzylu, przy czym następuje gwałtowna reakcja. Następ-

nie ogrzewa się roztwór w ciągu 5 godzin w temperaturze 110°C i po ochłodzeniu go do temperatury pokojowej wylewa się mieszaninę reakcyjną do szybko mieszanej mieszaniny 25 ml stężonego kwasu solnego i 100 g lodu. Produkt krystalizuje szybko, lecz lepszą wydajność uzyskuje się pozostawiając mieszaninę reakcyjną przez noc w temperaturze 5°C w celu dopełnienia krystalizacji. Otrzymuje się 17,6 g (93%) 3,5-dwubenzylhydantoiny o temperaturze topnienia 145°–146°C. Procentowa analiza teoretyczna $C_{17}H_{16}N_2O_2$: C — 72,84; H — 5,75; N — 9,99. Stwierdzono: C — 72,5; H — 5,9; N — 10,0.

Powtarzając powyższe czynności, lecz z zastosowaniem równoważnikowej ilości 3-benzylhydantoiny wytworzonej według przykładu II i o połowę mniejszej ilości chlorku benzylu, otrzymuje się identyczny produkt z tym, że wydajność wzrasta do 99%.

Przykład V. Przykład ten ilustruje sposób wytwarzania kompleksów różnych 5-karboksyhydantoin z metalami. Gdy roztwór 5 g hydantoiny w 50 ml 2M metylowęgłanu magnezowego wytworzonego według przykładu I ogrzewa się do temperatury 50°C, to wydziela się dwutlenek węgla, a białe zabarwienie roztworu staje się jaśniejsze. Dwutlenek węgla wytwarza się dzięki kwasowemu wodorowi przy azocie w pozycji 3 hydantoiny reagującej z metylowęgłanem magnezowym tworząc w ten sposób sól magnezową, przy czym metylowęgłan magnezowy tworzy magnezowy kompleks 5-karboksyhydantoiny. Nadfioletowe widmo próbki tego roztworu rozcieńczonego tysiącrotnie metanolem wykazało nowy szczyt w paśmie 270 milimikronów przy minimalnym współczynniku ekstynkcji 1500. Rozcieńczenie metanolem było potrzebne do uzyskania roztworu, który nie absorbowałby per se w tym paśmie, oraz po to, aby można było osiągnąć wartość dającą się zmierzyć przy pomocy aparatu o tej skali. Na skutek opisanej powyżej znajdującej się w stanie równowagi reakcji metanolu z kompleksem metalowym, współczynnik ekstynkcji zmalał w ciągu 20 minut do około 500. Dodanie niewielkiej ilości kwasu solnego spowodowało całkowity zanik absorpcji w tym zakresie. W celu wykazania, że nowy szczyt powstał na skutek karboksylowania hydantoiny w pozycji 5, a nie w innej pozycji, zamiast hydantoiny zastosowano 5,5-dwumetylohydantoinę, która nie może ulegać karboksylowaniu w pozycji 5. W tym przypadku, nawet po 48 godzinach nie zauważono żadnej zmiany w widmie w nadfiolecie. Podobnie, 3-fenilo-5-metylohydantoina nie tworzy kompleksu z metylowęgłanem magnezowym.

Gdy hydantoinę zastąpiono 3-benzylhydantoiną, kompleks z metalami tworzył się łatwo, wykazując szczyt absorpcyjny w paśmie 278 milimikronów, przy minimalnym współczynniku ekstynkcji 14300. Takie same wyniki uzyskuje się zastępując hydantoinę 3-fenilohydantoiną. Natomiast kiedy hydantoinę zastąpi się 1-metylo-3-fenilohydantoiną, kompleks tworzy się łatwo, wykazując szczyt absorpcyjny w paśmie 275 milimikronów, przy minimalnym współczynniku ekstynkcji 3500. To lek-

kie przesunięcie następuje wskutek obecności grupy metylowej w pozycji 1.

Kiedy magnezowy kompleks 5-karboksyhydantoiny, wytworzony w opisany powyżej sposób, podda się reakcji z chlorkiem benzylu w stosunku 1:1, to pozycje 3 i 5 alkiluje się tym samym tempie, ponieważ przy powyżej opisanej reakcji produktami były 3,5-dwubenzylhydantoina i nieprereagowana hydantoina. 3,5-dwubenzylhydantoina jest tą samą substancją co produkt wytworzony według przykładu IV, gdzie wytworzono ją poddając reakcji 2 mole chlorku benzylu z magnezowym kompleksem 5-karboksyhydantoiny i 1 mol chlorku benzylu z 1 molem magnezowego kompleksu 3-benzyl-5-karboksyhydantoiny.

Podobnie, poddając reakcji 1 mol kompleksu 3-benzylhydantoiny z 1 molem jodku metylu, uzyskuje się 3-benzyl-5-metylohydantoinę, identyczną z substancją wytworzoną przez benzylowanie 5-metylohydantoiny chlorkiem benzylu. Jeżeli do alkilowania magnezowego kompleksu 3-fenilohydantoiny zastosuje się nadmiar jodku metylowego, to otrzymuje się 1,5-dwumetylo-3-fenilohydantoinę (wydajność 68%) odpowiadającą produktowi wytworzonemu (wydajność 64%) drogą reakcji jodku metylu z magnezowym kompleksem 1-metylo-3-fenilo-5-karboksyhydantoiny. Podobnie, poddając reakcji magnezowy kompleks 3-fenilo-5-karboksyhydantoiny z 1,3-dwubromopropanem otrzymuje się 1,5-trójmetyleno-3-fenilohydantoinę (wydajność 48%). Produkty powyższych reakcji potwierdzają fakt, że alkilowęgłany metali karboksylują hydantoinę w pozycji 5 i tworzą z karboksylowaną hydantoiną kompleks (lub chelat), w którym metal tworzy pierścień chelatowy z tą grupą karboksylową i tlenem przy węglu w pozycji 4.

Identyfikację kompleksów 5-karboksyhydantoin z metalami uzyskuje się także przez wyosobnienie 3-fenilo-5-karboetoksyhydantoiny z produktu reakcji 150 ml 2M roztworu metylowęgłanu magnezowego wytworzonego według przykładu I, z 17,6 g 3-fenilohydantoiny. Kompleks magnezowy strąca się przez wlewanie mieszaniny reakcyjnej do eteru po zdekantowaniu fazy ciekłej. Do stałego strąconego produktu dodaje się następnie etanolowy roztwór chlorowodoru, uprzednio oziębiony do temperatury —50°C. Mieszaninę tę pozostawia się do samorzutnego ocieplenia do temperatury pokojowej w ciągu 6 godzin. Większą część etanolu usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem a osad wprowadza się do wody. Wodny roztwór ekstrahuje się kilkakrotnie chloroformem, przy czym po każdej ekstrakcji oddziela się fazy chloroformowe. Następnie ekstrakty łączy się po usunięciu chloroformu i suszy w temperaturze pokojowej pod wysoką próżnią. Otrzymuje się 8,3 g (wydajność 35%) szklistego stałego produktu o temperaturze topnienia 108°–110°C. Widma w podczerwieni i jądrowy rezonans magnetyczny oraz analiza chemiczna potwierdzają, że produkt jest 3-fenilo-5-karboetoksyhydantoiną. Dla $C_{12}H_{12}N_2O_4$ wyliczono: C — 58,06; H — 4,87; N — 11,29; równoważnik neutralizacyjny — 248. Stwierdzono: C — 57,7;

H — 4,8; N — 11,4; równoważnik neutralizacyjny — 253.

Pozostały proton w pozycji 5 3-fenilo-5-karboetoksyhydantoiny jest wysoce kwasowy. Stwierdzona, że pK_a wynosi 7,75, czyli kwasowość jest około sześciu rzędów wielkości większa niż dwuetylomalonianu. Anion utworzony z estru i nadmiaru metanolanu magnezowego wykazuje szczyt absorpcyjny w paśmie 300 milimikronów, przy współczynniku ekstynkcji 21000.

Alkilowania 3-fenilo-5-karboetoksyhydantoiny dokonuje się przez rozpuszczenie próbki w nadmiarze metanolowego roztworu wodorotlenku sodowego i dodanie chlorku benzylu. Mieszaninę tę miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, po czym ogrzewa w ciągu 30 minut do temperatury wrzenia. Następnie dodaje się wodny roztwór kwasu solnego i ogrzewa uzyskaną mieszaninę w temperaturze wrzenia w ciągu 1 godziny w celu zhydrolizowania i odkarboksylowania estru. Po odpędzeniu rozpuszczalnika i przekrystalizowaniu stałego osadu z etanolu, otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia $166^{\circ}\text{--}168^{\circ}\text{C}$ (teoretyczna temperatura $170^{\circ}\text{--}172^{\circ}\text{C}$), którego widmo w podczerwieni jest identyczne z widmem oryginalnej próbki 3-fenilo-5-benzylhydantoiny wytworzonej z β -fenyloalaniny i fenyloizocyjanianu.

Ogrzewanie 3-fenilo-5-karboetoksyhydantoiny z benzylaminą i chlorkiem amonowym w temperaturze wrzenia powoduje przemieszczenie grupy etoksyłowej i otwarcie pierścienia hydantoiny, dzięki czemu otrzymuje się amid kwasu N²-fenyloureido-N,N'-dwubenzylmalonowego o temperaturze topnienia $237\text{--}239^{\circ}\text{C}$. Procentową analizę wyliczono dla $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$: C — 69,21; H — 5,81; N — 13,45. Stwierdzono: C — 69,5; H — 6,1; N — 12,8. Reakcje te w sposób decydujący potwierdza-

ją strukturę kompleksów chelatów 5-karboksyhydantoin z metalami.

Przykład VI. Określoną hydantoinę rozpuszczono w metylowęglenie magnezowym w stosunku 0,05 mola hydantoiny na 50 ml 2M roztworu metylowęgla magnezowego. Kompleks tworzy się drogą ogrzewania mieszaniny reakcyjnej w ciągu 1,5 godziny w atmosferze azotu lub innego gazu obojętnego w temperaturze 60°C , do mieszaniny następnie dodaje się 0,055 mola czynnika alkilującego. W większości przypadków dodaje się całą ilość tego czynnika jednorazowo. W przypadku jednak jodku metylu, chlorku benzylu i bromku α -fenyloetylu, czynnik ten wkrapla się ze względu na gwałtowność reakcji. W przypadku chlorku benzoilu należy dodawać go powoli do mieszaniny reakcyjnej oziębionej uprzednio do temperatury 5°C .

Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 5 godzin do temperatury 110°C , lub do temperatury wrzenia w przypadku stosowania czynnika o niskiej temperaturze wrzenia. W tym ostatnim przypadku, w miarę wchłaniania czynnika alkilującego, podnosi się stopniowo temperaturę do 110°C . Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej wprowadza się ją, energicznie mieszając, do 25 ml stężonego kwasu solnego i 100 g lodu. Produkt szybko wyosabnia się i krystalizuje, lecz lepszą wydajność uzyskuje się pozostawiając mieszaninę przez noc w temperaturze 5°C w celu dopełnienia krystalizacji. Krystaliczną hydantoinę odsącza się wtedy z mieszaniny reakcyjnej.

W tablicy II podano rodzaj stosowanej hydantoiny i czynnika alkilującego, otrzymany produkt i jego temperaturę topnienia oraz wydajność tego produktu. We wszystkich przypadkach, kiedy hydantoina nie jest znana, identyfikuje się ją za pomocą widm w podczerwieni, jądrowego rezonan-

Tablica II

Stosowana hydantoina	Czynnik alkilujący	Otrzymana hydantoina	Temperatura topnienia produktu $^{\circ}\text{C}$	Wydajność %
niepodstawiona	chlorek benzylu ^{a)}	3,5-dwubenzylu (czyli 3,5-dwubenzylhydantoina)	145—146	93
3-benzylu	chlorek benzylu	3,5-dwubenzylu	145—146	99
3-benzylu	jodek metylu	3-benzylu-5-metylo	112—114	63
3-benzylu	bromek α -fenyloetylowy	3 benzylu-5- α -fenyloetylo ^{b)}	140—143 168—172	56
3-fenilo	chlorek benzylu	3-fenilo-5-benzylu	170—172	90
3-fenilo	1-bromo-3-metylo-butan	3-fenilo-5-izoamylo	117—119	95
3-fenilo	bromek izobutylo	3-fenilo-5-izobutylo	126—127	66
3-fenilo	bromek β -fenyloetylu	3-fenilo-5- β -fenyloetylo	117—119	75
3-fenilo	jodek metylu ^{a)}	3-fenilo-1,5-dwumetylo	145—147	68
1-metylo-3-fenilo	jodek metylu	3-fenilo-1,5-dwumetylo	145—147	62
3-fenilo	bromek izopropylu	3-fenilo-5-izopropylu	123—125	40
3-fenilo	1,3-dwubromopropan	1,5-trójmetyleno-3-fenilo	117—119	48
3-fenilo	2,6-dwumetylo-5-chlorometyloanizol	3-fenilo-5-(3,5-dwumetylo-4-metoksybenzylu)	156—158	77

Stosowana hydantoina	Czynnik alkilujący	Otrzymana hydantoina	Temperatura topnienia produktu °C	Wydajność %
3-fenylo	benzaldehyd	3-fenylo-5- α -hydroksybenzylo	c	—
3-fenylo	heptaldehyd	3-fenylo-5- α -hydroksyheptylo	c	—
3-fenylo	etylochloromrów- czan d)	1,5-dwu-(karboetoksy)-3-fenylo a)	94—97	—
3-fenylo	siarczek chlorometylobenzylu	3-fenylo-5-benzylotiometylo	150—151	64
3-decylo	chlorek benzylu	3-decylo-5-benzylu	102—103	62
1-acetylo- 3-fenylo	1,4-dwubromobutan	1,5-czterometyleno-3-fenylo	159—160	94
3-fenylo	chlorek benzoilu	3-fenylo-5-benzoilo	198—200	53
3-fenylo	bezwodnik benzoesowy	3-fenylo-5-benzoilo	198—200	86

su magnetycznego lub drogą analizy chemicznej. W tablicy tej podano również wyniki procesów prowadzonych w przykładach IV i V.

- a) podwójna ilość czynnika alkilującego
- b) dwa diastereoizomery dzięki asymetrycznemu atomowi węgla. Po przekrystalizowaniu mieszaniny tych izomerów, izomer o niższej temperaturze topnienia rozpuszcza się w benzynie. Izomer o wyższej temperaturze topnienia jest rozpuszczalny w etanolu.
- c) Oba te związki są mieszaniną dwóch diastereoizomerów i dlatego nie można określić temperatury topnienia. Izomery te nie dają się łatwo wyosobnić przez selektywne ich rozpuszczenie. W celu uzyskania hydantoin o wyraźnie określonej temperaturze topnienia, odwadnia się je ogrzewając z wodnym roztworem kwasu siarkowego, otrzymując odpowiednio 3-fenylo-5-benzylidenohydantoinę o temperaturze topnienia 256°—257°C oraz 3-fenylo-5-heptylidenohydantoinę o temperaturze topnienia 125°—128°C, przy czym oba te związki nie są mieszaninami.
- d) Ten halogenek acylu jest tak reaktywny, że

alkilowanie obu pozycji 1 i 3 następuje nawet przy zastosowaniu tylko równomolowej ilości.

Przykład VII. Hydantoiny wymienione w tablicy III wytwarza się w następujący ogólny sposób.

W jednolitrowej kolbie trójszyjnej, wyposażonej w rurkę doprowadzającą gaz, termometr, mieszadło magnetyczne i rurkę odpowietrzającą, rozpuszcza się 44 g 3-fenylohydantoiny w 375 ml 2,1M metylowęglańu magnezowego. Roztwór ten ogrzewa się do temperatury 80°C i w ciągu 2 godzin utrzymuje się go pod powolnym strumieniem azotu, dzięki czemu tworzy się magnezowy kompleks 3-fenylo-5-karboksyhydantoiny. Po upływie tego czasu wprowadza się czynnik alkilujący i podnosi się temperaturę do 100°C, którą utrzymuje się w ciągu 5 godzin. Następnie ochładza się roztwór do temperatury pokojowej i wlewa do 600 g lodu i 150 ml stężonego kwasu solnego. Mieszaninę tę pozostawia się na 24 godziny w lodówce, po czym odsącza się strącony produkt. Ekstrahowanie przesącza chloroformem wykazuje, że cała ilość produktu straciła się, ponieważ nie otrzymuje się go więcej po odparowaniu chloroformu.

Tablica III

Czynnik alkilujący	Wytworzona hydantoina	Wydajność %	Temperatura topnienia °C
bromek izopropylu	3-fenylo-5-izopropylu	40	123—125
bromek izobutylu	3-fenylo-5-izobutylu	66	126—127
chlorek benzylu	3-fenylo-5-benzylu	98	170—172
gramina	3-fenylo-5-skatylu	55	173—175
1,3-dwubromopropan	3-fenylo-1,5-trójmetyleno	48	117—119
4-ftalimido-1-bromobutan	3-fenylo-5-(δ -ftalimidobutylu)	53	117—119
β -chloropropionian sodowy	3-fenylo-5-(β -karboksyetylu)	56	168—169

Przykład VI i VII ilustrują szeroki wachlarz 5-podstawionych hydantoin, które otrzymuje się łatwo przez poddanie reakcji jednego z wielu czynników alkilujących z magnezowym kompleksem 5-karboksyhydantoiny.

Przykład VIII. Przykład ten wykazuje, że do wytwarzania 5-podstawionych hydantoin można stosować poza kompleksami magnezowymi

również cynkowe i wapniowe kompleksy 5-karboksyhydantoin.

Całą ilość roztworu metylowęglańu cynkowego zawierającego chlorek sodowy według przykładu I poddaje się reakcji z 8,8 g 3-fenylohydantoiny w ciągu 2 godzin w temperaturze 90°C w atmosferze azotu w naczyniu wyposażonym w mieszadło, chłodnicę zwrotną, termometr i przewód do-

prowadzący gaz. W wyniku reakcji otrzymuje się cynkowy kompleks 3-fenilo-5-karboksyhydantoiny. Do roztworu tego dodaje się 6,3 g chlorku benzylu i kontynuuje się reakcję w ciągu dalszych 16 godzin w temperaturze 90°C, po czym wlewa się mieszaninę reakcyjną do 150 g lodu i 50 ml stężonego kwasu solnego w celu strącenia hydantoiny i rozpuszczenia chlorku sodowego pozostałego z procesu tworzenia się metanolanu cynkowego. Mieszaninę tę pozostawia się na kilka godzin w lodówce i po odsączeniu osadu otrzymuje się 10,5 g (85% wydajność) produktu stałego, który po przekrystalizowaniu go z metanolu topnieje w temperaturze 168°—169°C i którego widmo w podczerwieni jest identyczne z widmem oryginalnej próbki 3-fenilo-5-benzylhydantoiny.

Powtarzając powyższe czynności, lecz stosując 50 ml 2M metylowęglań wapniowego według przykładu I i ogrzewając mieszaninę w ciągu 2 godzin w temperaturze 100°C, po dodaniu chlorku benzylu otrzymuje się 11,5 g (96% wydajność) 3-fenilo-5-benzylhydantoiny.

Przykład IX. Przykład ten ilustruje sposób hydrolizowania powyższych 5-podstawionych hydantoin wytworzonych sposobem według wynalazku do odpowiednich kwasów α-aminowych. Hydantoinę oraz ośmiowodzian wodorotlenku barowego umieszcza się w autoklawie ciśnieniowym z nierdzewnej stali z miesadłem i wprowadza wodę w ilości wystarczającej do rozpuszczenia całego wodorotlenku barowego w podwyższonej temperaturze oraz do utworzenia łatwo mieszalnej masy. Ponieważ na każdy mol hydrolizowanej hydantoiny tworzy się jeden mol dwutlenku węgla, należy stosować co najmniej 1 mol wodorotlenku barowego na każdy mol hydantoiny, przy czym korzystnie jest zastosować nadmiar wodorotlenku barowego, który zapewnia maksymalną wydajność. Autoklaw zamyka się i w ciągu 2 godzin podnosi temperaturę do 150°C, po czym ochładza się go do 100°C, obniża ciśnienie i na gorąco odsącza z roztworu węglan barowy. Węglan ten wymywa się dokładnie wrzącą wodą i popłuczyny dodaje się do przesączu z hydrolizy. Ewentualne jony barowe pozostałe w roztworze strąca się dogodnie z mieszaniny reakcyjnej bądź przez wpuszczenie dwutlenku węgla, bądź, korzystnie, przez dodanie węglanu amonowego w nadmiarze w stosunku do jonów barowych, po czym roztwór ogrzewa się do wrzenia. Po odsączeniu dalszej ilości strąconego węglanu barowego, odparowuje się roztwór do stanu suchego, co powoduje rozkład nadmiaru węglanu amonowego i soli amonowej kwasu α-aminowego, która mogła się wytworzyć i pozostawia kwas α-aminowy jako stały produkt krystaliczny.

Aby zilustrować tę ogólną metodę, 61 g 3-fenilo-5-benzylhydantoiny wytworzonej według przykładu IX łączy się z 160 g ośmiowodzianu wodorotlenku barowego i 1500 ml wody w autoklawie z miesadłem, po czym ogrzewa się mieszaninę w ciągu 2 godzin do temperatury 150°C, a następnie ochładza do temperatury 100°C i odsącza. Odsączony z roztworu węglan barowy ogrzewa się do wrzenia z 200 ml wody i przesącz miesza z prze-

sączem z hydrolizy. Do tych połączonych przesączy dodaje się 35 g węglanu amonowego i całość ogrzewa się do wrzenia, po czym odsącza się z roztworu węglan barowy. Po odparowaniu roztworu do stanu suchego wyosabnia się dl-feniloalaninę (wydajność 97%) o temperaturze topnienia 275°—280°C. Temperatura ta oraz widma w podczerwieni są identyczne z temperaturą topnienia i widmem w podczerwieni dl-feniloalaniny.

Postępując w ten sam sposób hydrolizuje się hydantoiny z tablicy III w odpowiednie kwasy α-aminowe, przy czym uzyskuje się wyniki podane w tablicy IV.

Tablica IV

Stosowana hydantoina	Wytworzony kwas aminowy	Wydajność %
3-fenilo-5-izo-propyl	dl-walina	95
3-fenilo-5-izo-butylo	dl-leucyna	70
3-fenilo-5-ben-zylo	dl-feniloalanina	99
3,5-dwubenzyl	dl-feniloalanina	92
3-fenilo-5-ska-tylo	dl-tryptofan	97
3-fenilo-1,5-trój-metyleno	dl-prolina	94
3 fenilo-5-(δ-ftalimidobutylo)	dl-lizyna-chlorowodorek x)	85
3-fenilo-5-(β-karboksyetylo)	kwas dl-glutaminowy	54

x) Zastosowano jeden dodatkowy mol $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, który hydrolizuje grupę ftalimidową w grupę aminową równocześnie z hydrolizowaniem hydantoiny. Lizyna jest trwała jedynie w postaci stałej jako sól kwasu, na przykład jako chlorowodorek.

W ten sam sposób inne typowe 5-podstawione hydantoiny hydrolizuje się w kwasy α-aminowe podane w tablicy V.

Tablica V

Stosowana hydantoina	Wytworzony kwas aminowy
3,5-dwubenzyl	dl-feniloalanina
3-benzyl-5-metylo	dl-alanina
3-benzyl-5-α-feniloetylo	dl-α-fenilobutyryna
3-fenilo-5-benzyl	dl-feniloalanina
3-fenilo-5-izoamyl	kwas dl-α-amino-δ-metylokaprylowy
3-fenilo-5-izobutylo	dl-leucyna
3-fenilo-5-β-feniloetylo	dl-β-fenilobutyryna
3-fenilo-1,5-dwumetylo	dl-N-metyloalanina
3-fenilo-5-izopropylo	dl-walina
1,5-trójmetyleno-3-fenilo	dl-prolina

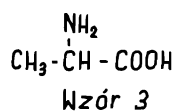
Stosowana hydantoina	Wytworzony kwas aminowy
3-fenilo-5-(3,5-dwumetylo-4-metoksy-benzylo)	dl-(3,5-dwumetylo-4-metoksyfenilo)-alanina nazywana również metyloeterem dl-3,5-dwumetylotyrozyny.
3-fenilo-5- α -hydroksybenzylo	dl- β -hydroksyfeniloalanina (mieszanina dwóch diastereoizomerów)
3-fenilo-5- α -hydroksyheptylo	kwas dl- α -amino- β -hydroksynonanowy (mieszanina dwóch diastereoizomerów)
1,5-dwu-(karboetoksy)-3-fenilo	kwas dl-aminomalonowy
3-fenilo-5-benzylotiometylo	dl-benzylotiotyryna nazywana również dl-S-benzylocysteiną feniloalanina
3-decylo-5-benzylo	kwas dl-pipekolinowy
1,5-czterometyleno-3-fenilo	
5,5'-oktametylenodwu-(3-fenilo-hydantoina)	kwas dl- α , α' -dwuaminodekanodwukarboksylowy 1,10 [kwas dl-oktametylenodwu-(α -aminooctowy)].

Zastrzeżenia patentowe

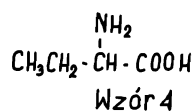
1. Sposób wytwarzania α -aminokwasów na drodze hydrolizy pochodnych hydantoiny, **znamienny tym**, że roztwór hydantoiny posiadającej dwa atomy wodoru przy pierścieniowym atomie węgla w pozycji 5, poddaje się reakcji z alkiloweglanem metalu takiego jak magnez, cynk lub wapń, po czym otrzymany kompleks 5-karboksyhydantoiny z metalem alkiluje się, uzyskaną mieszaninę reakcyjną zakwasza i wyosabnia 5-podstawioną hydantoinę, którą następnie poddaje się hydrolizie.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania waliny kompleks 5-karboksyhydantoiny posiadającej w pozycji 1 wodór przy atomie azotu, z metalem takim jak magnez, cynk lub wapń, alkiluje się halogenkiem izopropylowym, jak chlorkiem, bromkiem lub jodkiem izopropylowym, a utworzoną 5-izopropylhydantoinę hydrolizuje się.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania leucyny kompleks 5-karboksyhydantoiny posiadającej w pozycji 1 wodór przy atomie azotu, z metalem takim jak magnez, cynk lub wapń, alkiluje się halogenkiem izobutyloowym, jak chlorkiem, bromkiem lub jodkiem izobutyloowym, a utworzoną 5-izobutylohydantoinę hydrolizuje się.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania fenyloalaniny kompleks 5-karboksyhydantoiny posiadającej w pozycji 1 wodór przy atomie azotu, z metalem takim, jak magnez, cynk lub wapń, alkiluje się halogenkiem benzylowym jak chlorkiem, bromkiem lub jodkiem benzylowym, a utworzoną 5-benzylhydantoinę hydrolizuje się.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasu glutaminowego kompleks 5-karboksyhydantoiny posiadającej w pozycji 1 wodór przy atomie azotu, z metalem takim jak magnez, cynk lub wapń, alkiluje się solą metalu alkalicznego kwasu β -chlorowcopropionowego, w którym chlorowcem jest chlor, brom lub jod, a utworzoną sól metalu alkalicznego 5- β -karboksypopylohydantoiny hydrolizuje się.
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania proliny kompleks 5-karboksyhydantoiny posiadającej w pozycji 1 wodór przy atomie azotu, z metalem takim jak magnez, cynk lub wapń, alkiluje się 1,3-dwuchlorowcopropanem, w którym chlorowcem jest chlor, brom lub jod, a utworzoną 1,5-trójmetylenhydantoinę hydrolizuje się.
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania tryptofanu kompleks 5-karboksyhydantoiny posiadającej w pozycji 1 wodór przy atomie azotu, z metalem takim jak magnez, cynk lub wapń, alkiluje się graminą, a utworzoną 5-skatylhydantoinę hydrolizuje się.
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania lizyny kompleks 5-karboksyhydantoiny posiadającej w pozycji 1 wodór przy atomie azotu, z metalem takim jak magnez, cynk lub wapń, alkiluje się halogenkiem 4-ftalimidobutylowym jak chlorkiem, bromkiem lub jodkiem 4-ftalimidobutylowym, a utworzoną 5- α -ftalimidobutylohydantoinę hydrolizuje się.

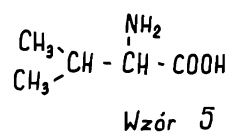
Alanina



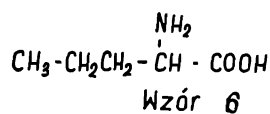
Butyryna



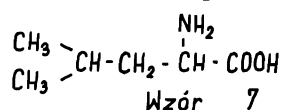
Walina



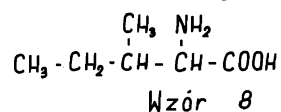
Norwalina



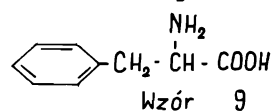
Leucyna



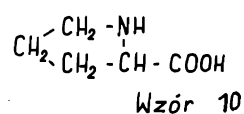
Izoleucyna



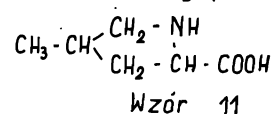
Fenylalanina



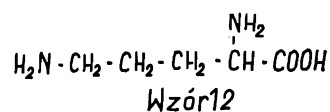
Prolina



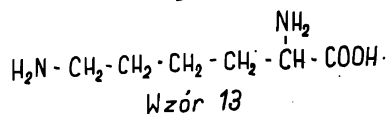
γ-metyloprolina



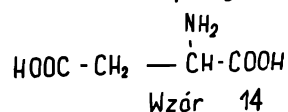
Ornityna



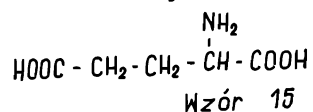
Lizyna



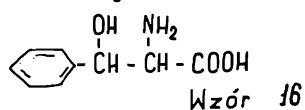
Kwas asparaginowy



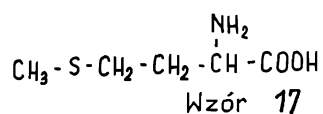
Kwas glutaminowy

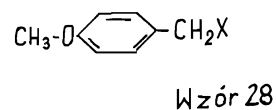
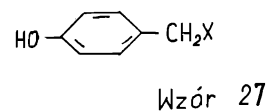
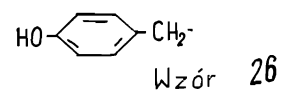
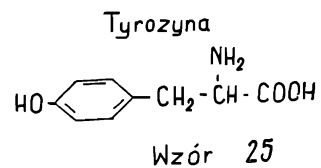
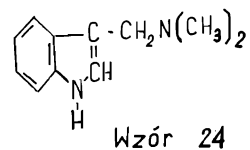
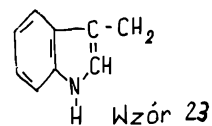
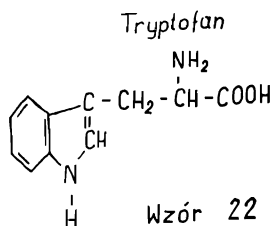
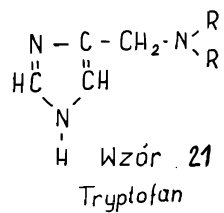
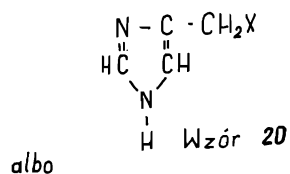
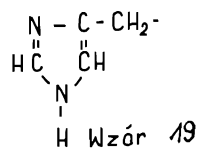
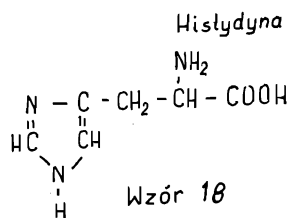


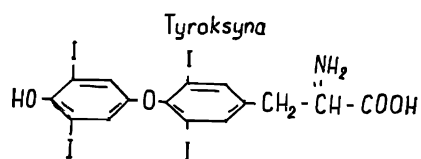
Fenylseryna (dwa diastereoizomery)



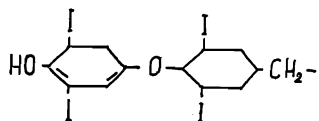
Metionina



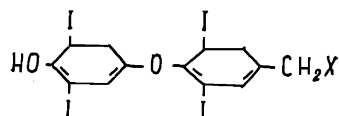




Wzór 29

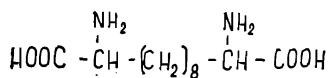


Wzór 30



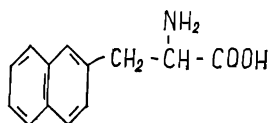
Wzór 31

Kwas α, ω -dwaaminodekanodwukarboksylowy 1,10

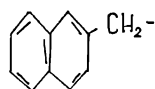


Wzór 32

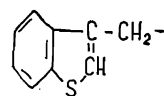
Naftyloalanina



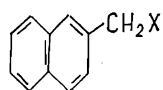
Wzór 33



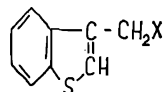
Wzór 34



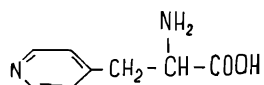
Wzór 40



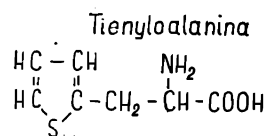
Wzór 35



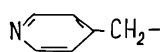
Wzór 41



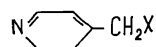
Wzór 36



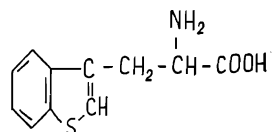
Wzór 42



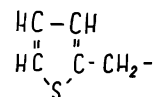
Wzór 37



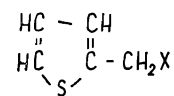
Wzór 38



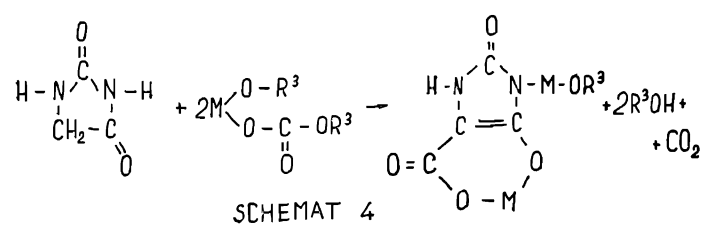
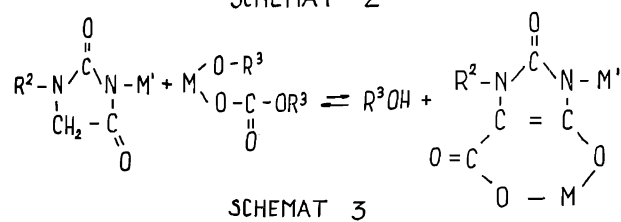
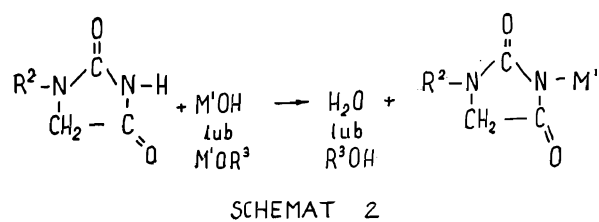
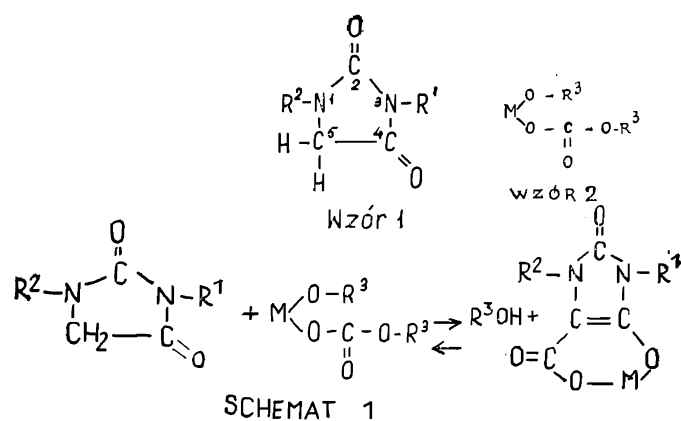
Wzór 39

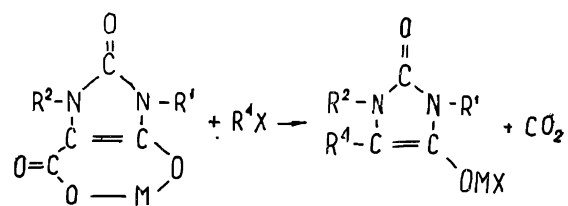


Wzór 43

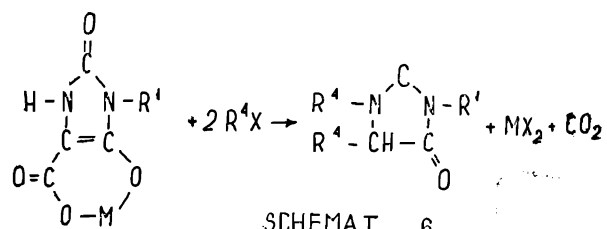


Wzór 44

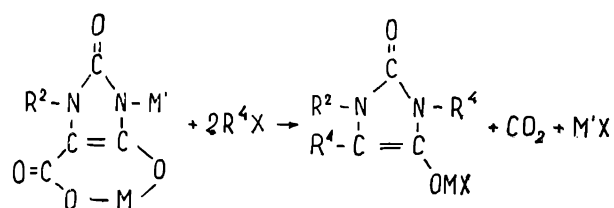




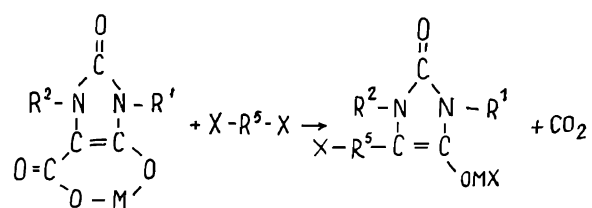
SCHEMAT 5



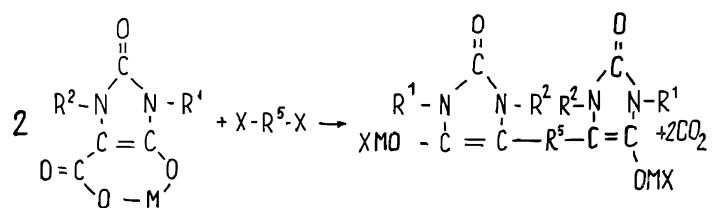
SCHEMAT 6



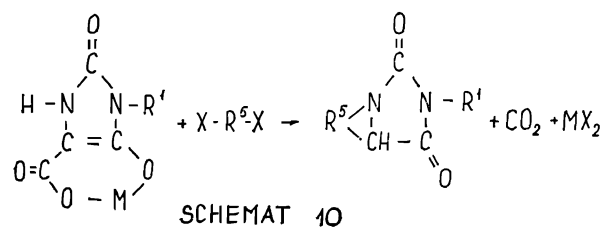
SCHEMAT 7



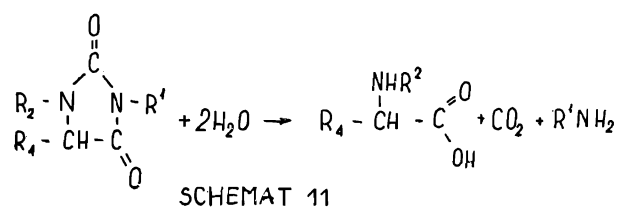
SCHEMAT 8



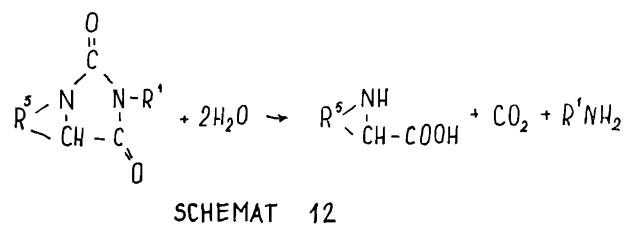
SCHEMAT 9



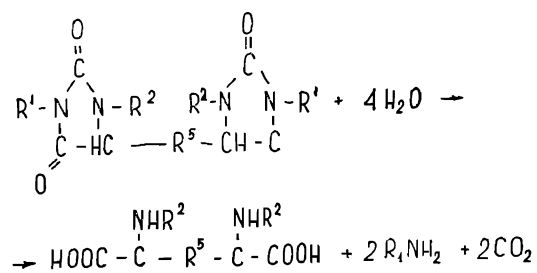
SCHEMAT 10



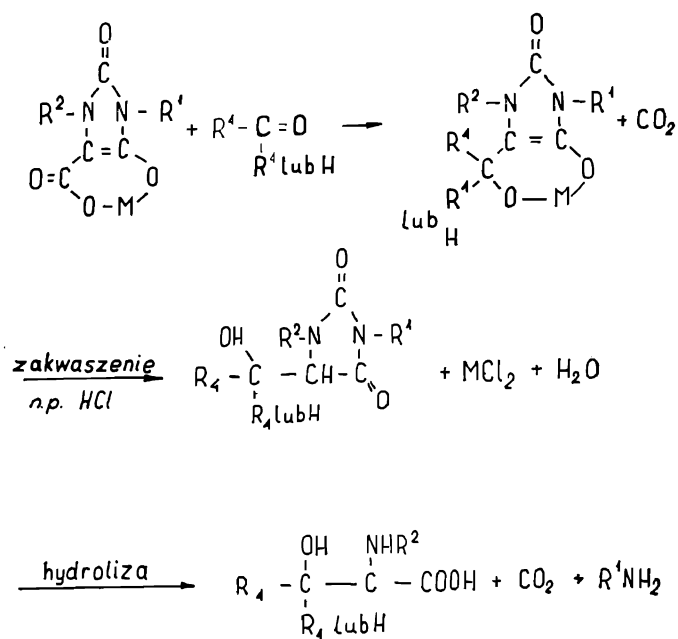
SCHEMAT 11



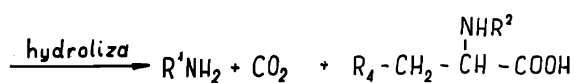
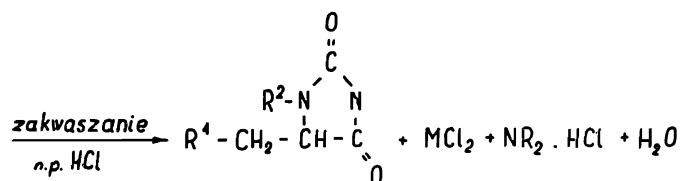
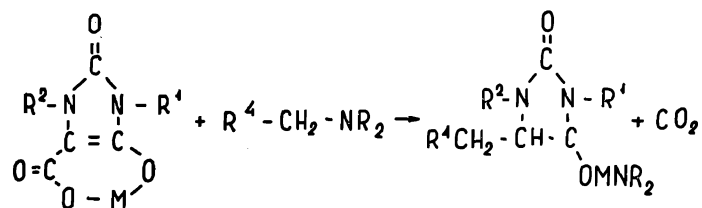
SCHEMAT 12



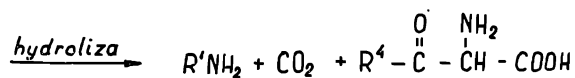
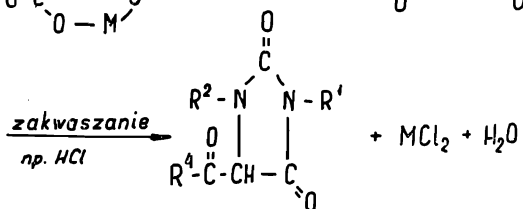
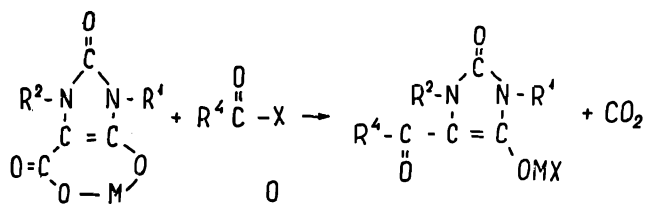
SCHEMAT 13



SCHEMAT 14



SCHEMAT 15



SCHEMAT 16

