

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(21) A bejelentés száma: 981/84
(22) A bejelentés napja: 1984. 03. 12.

(40) A közzététel napja: 1986. 10. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991. 11. 28. SZKV 91/ 11

(11) Lajstromszám:

204 026 B

(51) Int. Cl.⁵
C 07 C 227/24
C 07 C 229/36

(72) Feltalálók:

dr. Hosztafi Sándor 50%, Monostorpályi (HU)
dr. Timár Tibor 20%, Tiszavasvári (HU)
Salamon Zoltán 15%, Tiszavasvári (HU)
Fábián Istvánné 7,5%, Tiszavasvári (HU)
Nagy Istvánné 7,5%, Tiszavasvári (HU)

(73) Szabadalmaz:

ALKALOIDA Vegyészeti Gyár, Tiszavasvári
(HU)

(54) **Eljárás DL-béta-helyettesített fenil-aminosavak előállítására**

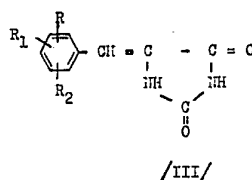
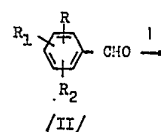
(57) KIVONAT

Eljárás (V) általános képletű DL-β-helyettesített fenil-aminosavak előállítására – ahol

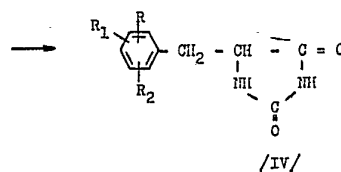
R, R¹ és R² jelentése hidrogénatom,
1–4 szénatomos alkilcsoport,
1–4 szénatomos alkoxycsoport,
nitrocsoport, valamint triszubsztituált származékok esetén R, R¹ és R² 3,4,5 és 2,4,5 helyzetben a metilén-csoportokhoz képest 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal helyettesített –

glicinből és karbamidból oly módon, hogy 1:5 mólárányú vizes oldatukat forralják, majd ezt követően, a glicinre vonatkoztatva 1:1 mólárányban kénsavat alkalmazva savas ciklizálást hajtanak végre és az így nyert hidantoin (II) általános képletű helyettesített benzaldehidszármazékokkal – ahol R, R¹ és R² jelentése a fenti – vizes oldatban 2 mólekvalens morfolin jelenlétében, 60–100 °C-on kondenzálják és az így nyert (III) általános képletű 5-(fenil)-metilén-hidantoin – ahol R, R¹ és R² jelentése a fenti – híg lúgos közegben a (III) általános képletű 5-(fenil)-metilén-hidantoin tömegére vonatkoztatott 0,1–0,5-szeres mennyiségű Raney-nikkel vagy 5–30 tömeg% mennyiségű palládiumszén-katalizátor alkalmazásával, normál nyomáson, 20–25 °C-on hidrogénezik, majd a kapott (IV) általános képletű 5-helyettesített (fenil)-metil-hidantoin – ahol R, R¹ és R² jelentése a fenti –

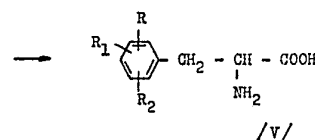
ismert módon (V) általános képletű DL-β-helyettesített aminosavvá – ahol R, R¹ és R² jelentése a tárgyi körben megadott – hidrolizálják.



redukció



hidrolízis



A leírás terjedelme: 8 oldal (ezen belül 1 ábra)

HU 204 026 B

Találmányunk (V) általános képletű DL- β - helyettesített fenil-aminosavak előállítására vonatkozik hidantoinból kiindulva. Az (I) képletű hidantoin iparilag megvalósítható előállítására számos módszer kínálkozik (E. Ware: Chem. Rev. 46. 403 1950). Glicin-etil-észter vagy glicin-nitril kálium-cianáttal reagáltatva, továbbá glicin-nitril vagy tejsav-nitril ammónium-karbonátos reakciójával hidantoin-sav-intermediereken keresztül savas ciklizálással hidantoin nyerhető. Glicin és karbamid ömlesztésekor is képződik hidantoin, míg nitro-karbammiddal vizes oldatban is megvalósítható a reakció. Számos aminosav (pl. a glicin) reakcióját tanulmányozták karbamiddal nátrium-hidroxidos vizes oldatban.

A hidantoinból kiinduló β -helyettesített fenil-aminosavak szintézisének első lépése a megfelelő (II) általános képletű aromás aldehid és az (I) képletű hidantoin kondenzációja (III) általános képletű 5-arilidén-hidantoinná. Kondenzálószerként jégacet (nátrium-acetát) vagy piridin oldószerben szekunder aminok dietilamin, piperidin) használhatók [E. Ware: Chem. Rev., 46. 403 (1950); G. Billek: Monatsh., 92. 352 (1961)].

A kondenzációs reakció vizes közegben is végbe megy etanol-amin (kolamin) jelenlétében a 2 861 079 sz. USA-beli szabadalmi leírás szerint.

A szintézis következő lépése a megfelelő (III) általános képletű 5-arilidén-hidantoin redukálása, amelynek során 5-helyettesített, (IV) általános képletű fenil-metil-hidantoin képződik. A redukció megvalósítható hidrogén-jodid/vörösfoszfórral, jégacetes hidrogén-jodiddal, valamint katalitikus hidrogénezéssel, E. Ware: Chem. Rev., 46. 403 (1950). A hidrogénezés során alkoholos közegben (metanolban vagy etanolban) katalizátorként használható palládiumszén vagy platina-oxid, M. L. Sethi és munkatársai: J. Pharm. Sci. 62. 1802 (1973), illetve Raney-nikkel metanolos oldatban, 720 att. nyomáson, 85 °C-on, 2 479 065 sz. USA-beli szabadalmi leírás, továbbá lúgos közegben, H. P. Ward: J. Am. Chem. Soc. 74. 4214 (1952).

A (IV) általános képletű, 5-helyettesített fenil-metil-hidantoin hidrolizálásával a megfelelő, (V) általános képletű DL- β -helyettesített fenil-aminosav állítható elő. A hidantoingyűrű hidrolizálatható savval. Alkalmazható 60 t%-os kénsav L. H. Goodson és munkatársai: J. Org. Chem., 25. 1920 (1960) és 57 t%-os hidrogén-jodid/vörösfoszfór [H. L. Wheeler, C. Hoffman: Am. Chem. J. 45. 568 (1911), C. A. 5. 2072].

Általában sokkal előnyösebb a lúgos hidrolízis. Használható bárium-hidroxid [H. L. Wheeler, C. Hoffman: Am. Chem. J., 45. 568 (1911), C. A. 5. 2072, R. Gaudri: Can. J. Research, 268. 773 (1948), H. Finkbeiner: J. Org. Chem., 30. 3414 (1965)] vagy nátrium-hidroxid [E. Pier-son és munkatársai: J. Am. Chem. Soc., 70. 1450 (1948), M. Matsui, M. Nishio: Agr. Biol. Chem. Tokyo, 28. 710 (1964), K. Okubo, Y. Izumi: Bull. Chem. Soc. Jap., 43. 1541 (1970), M. L. Sethi és munkatársai: J. Pharm. Sci., 62. 1802 (1973)] tömény vizes oldatban.

Számos 5-szubsztituált-hidantoin hidrolizálható autoklávban (180 °C, 1,5 óra) a megfelelő aminosavvá $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ oldatban (74 116 008 sz. japán leírás).

Közvetlenül L-aminosavak képződnek a megfelelő 5-szubsztituált-hidantoinok (racem) enzimatisz hidrolizálásakor [4 016 037 sz. USA-beli szabadalmi leírás, Japan, 77 18 837 sz. japán leírás. Japan, 78 34 990 sz. japán leírás, G. Marcel és munkatársai: Bull. Soc. Chem. Fr., 1-2, Pt. 291. (1980)]. Ipari szempontból a hidantoin előállítását glicin és karbamid reagáltatásával célszerű megoldani. Az ömlesztési módszer gyenge hozama és technikai nehézségei miatt nem jöhet számításba. Előnyös a reakciót vizes közegben lejátszani.

Arilidén-hidantoinok előállítása során egyértelműen előnyös vizes közegben, etanol-amin jelenlétében dolgozni.

Összehasonlítva a jégacet/nátrium-acetátos módszerrel, a hozam jobb, és a költségek alacsonyabbak.

Az 5-arilidén-hidantoinok telítésére egyértelműen a Raney-nikkel-katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezés tűnik legcélszerűbbnek, ugyanis ez a katalizátor a legolcsóbb, másrészt a hozamok is nagyobbak. A hidrogénezést célszerű híg nátrium-hidroxid-oldatban végezni, mivel ebben az esetben jobb az oldhatóság, mint alkoholokban.

A hidantoingyűrű felnyitására elterjedten alkalmazott bárium-hidroxidos hidrolizálásnak több hátránya van:

- a) a kiindulási anyag egy része változatlanul marad,
- b) az oldat báriumion-mentesítésekor a kénsavas savanyításakor keletkező finom eloszlású bárium-szulfát-csapadék adszorpció miatt jelentős termékvesztést okoz.

A nátrium-hidroxidos hidrolizáltatáskor bizonyos esetekben a reakció csak a megfelelő hidantoin-savat eredményezi.

A savas hidrolízis a gyengébb hozamok miatt eleve kizárható.

Találmányunk alapja az a felismerés, hogy (V) általános képletű DL- β -helyettesített fenil-aminosavakat – a képletben R, R¹ és R² jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxycsoport; nitrocsoporthoz képest 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal helyettesített glicinből és karbamidból állítunk elő oly módon, hogy 1:5 molarányú vizes oldatukat forraljuk, majd ezt követően a glicinre számítva 1:1 molarányban kénsavat alkalmazva savas ciklizálást hajtunk végre, és az így nyert hidantoint (II) általános képletű helyettesített benzaldehid származékokkal – ahol R, R¹ és R² jelentése a fenti – vizes oldatban 2 molekvivalens morfolin jelenlétében, 60–100 °C-on kondenzáljuk, és az így nyert (III) általános képletű 5-(fenil)-metilén-hidantoint – a képletben, R, R¹ és R² a fenti – híg lúgos közegben a (III) általános képletű 5-(fenil)-metilén-hidantoin tömegére vonatkoztatott 0,1–0,5-szeres mennyiségű Raney-nikkel vagy 5–30 tömeg% mennyiségű palládiumszén-katalizátor alkalmazásával, normál nyomáson 20–25 °C-on hidrogénezünk, majd a kapott (IV) általános képletű 5-(fenil)-metil-hidantoint – a képletben R, R¹ és R² jelentése a

fenti – ismert módon DL- β -helyettesített fenil-amino-savvá – ahol R, R¹ és R² jelentése a fenti – hidrolizáljuk.

Találmányunk szerinti eljárással az (I) képletű hidantoin 70–75%-os kitermeléssel előállítható glicin és főls karbamid vizes oldatának forralásakor (az intermedier-hidantoin-sav izolálása nélkül), és ezt követő savas ciklizációval. A reakció végén a termék kristályosan kiválik, közvetlenül felhasználható a következő lépésben. Az anyalúg bepárlása után visszamaradt kristályos anyag metanolos extrahálásával további termék nyerhető. Az (I) képletű hidantoin és a (II) általános képletű helyettesített benzaldehid ekvimoláris vizes oldatát főlslegben alkalmazott morfolin jelenlétében 4 órán át melegítve a (III) általános képletű 5-(fenil)-metilén-hidantoin savanyítás után 90%-os hozammal izolálható. Az anyalúg lúgosítása után morfolin desztillálással regenerálható, és újra felhasználható. Felismerésünk szerint a (III) általános képletű 5-(fenil)-metilén-hidantoin-származékok redukálása híg nátrium-hidroxid-oldatban, Raney-nikkel-katalizátorral, szobahőmérsékleten, atmoszferikus nyomáson könnyen és jó hozammal hajtható végre. A képződő 5-helyettesített (IV) általános képletű (fenil)-metil-hidantoinok 20 t%-os nátrium-hidroxid-oldatban jó hozammal a megfelelő, (V) általános képletű DL- β -helyettesített fenil-amino-savakká hidrolizálhatók; hidantoin-sav csak elenyésző mennyiségben képződik. Előnyös a hidrolízis során celloszolv használata, amely a hozamot növeli. A celloszolv a vizes oldatból desztillálással regenerálható. Tovább növelhető a kitermelés, ha a hidrolizátust autoklávban végezzük (140 °C), és a reakcióidő is csökken.

A találmányunk szerinti eljárás további előnye, hogy a megfelelő, (IV) általános képletű 5-helyettesített (fenil)-metil-hidantoinokat igen jó hozammal és megfelelő tisztaságban szolgáltatja; ezeket a vegyületeket enzimatikusan hidrolizálva közvetlenül L-amino-savak képződnek.

Találmányunkat a továbbiakban példákkal szemlélítjük anélkül, hogy oltalmi igényünket a példákra korlátoznánk.

A példákban szereplő vegyületek tisztaságát fizikai állandók alapján, és nagynyomású folyadékkromatográfiás (HPLC) módszerrel ellenőriztük. A közölt olvadáspont-értékek nem korrigáltak. A vegyületek szerkezetét esetenként IR-FT-NMR- és MS-spektrumok segítségével is igazoltuk.

Példák

1. Hidantoin (I)

75 g (1 M) glicint és 140 g (2,3 M) karbamidot feloldunk 120 ml vízben és az oldatot kevertetés közben 12 órát forraljuk. Ezt követően jeges-vizes hűtés és kevertetés közben 90 ml cc. kénsavat csepegtetünk be, majd 1 órán át forralunk. Visszahűtve 0–5 °C közé, a hidantoin kikristályosodik. Szűrjük, hideg vízzel mossuk. Az anyalúg bepárlásával még további termék nyerhető.

Kitermelés: 71 g (70%), op.: 223–6 °C

A nyers hidantoin a további reakcióhoz megfelelő tisztaságú. Átkristályosítható 10 rész jégecetből, az op.: 220–22 °C.

2. 5-benzilidén-hidantoin (III)

50 g (0,5 M) hidantoint és 55 g (52 ml; 0,52 M) benzaldehidet és 46 g (45 ml; 0,7 M) etanol-amint 500 ml vízben elegyítünk 70 °C-on. A hőfokot 90 °C-ra emeljük és 4 órát kevertetjük a reakcióelegyet. Az oldatot lehűtjük és cc. sósavval savanyítunk (pH=3–4). 1 óra állás után (10 °C) a terméket szűrjük és hideg vízzel mossuk. Szárítás után 84,5 g 5-benzilidén-hidantoint kapunk.

Kitermelés: 89%, op.: 220–22 °C

15 A termék a standard 5-benzilidén-hidantoinnal összehasonlítva (HPLC) 100%-os tisztaságú.

3. 5-(2-metoxi-benzilidén)-hidantoin (III)

50 g (0,5 M) hidantoint és 68,07 g (0,5 M) szalicilaldehid-metil-étert és 46 g (0,7 M) etanol-amint 500 ml vízben elegyítünk 70 °C-on. Az eljárás a továbbiakban megegyezik a 2. példa szerintivel.

Kitermelés: 90,5 g (83%), op.: 178 °C

4. 5-(4-metoxi-benzilidén)-hidantoin (III)

50 g (0,5 M) hidantoint és 68,07 g (0,5 M) anizs-aldehidet és 46 g (0,7 M) etanol-amint 500 ml vízben elegyítünk 70 °C-on. Az eljárás a továbbiakban megegyezik a 2. példa szerintivel.

30 Kitermelés: 92,7 g (85%), op.: 242–4 °C

5. 5-(3,4,5-trimetoxi-benzilidén)-hidantoin (III)

50 g (0,5 M) hidantoint és 98,1 g (0,5 M) 3,4,5-trimetoxi-benzaldehidet és 46 g (0,7 M) etanol-amint 500 ml vízben elegyítünk 70 °C-on. Az eljárás a továbbiakban megegyezik a 2. példa szerintivel.

35 Kitermelés: 121 g (87%), op.: 266–8 °C

6. 5-benzil-hidantoin (IV)

40 190 g (1 M) 5-benzilidén-hidantoint 2 liter normál nátrium-hidroxid-oldatban oldunk és 95 g nedvesen mért Raney-nikkelt adunk hozzá. 6–8 óra múlva a hidrogénfelvétel leáll (normál nyomáson rázatva). A katalizátort kiszűrjük, normál nátronlúggal mossuk. A szűrletet cc. sósavval pH=3-ra savanyítjuk. Fehér, kristályos anyag válik ki, kiszűrjük, hideg vízzel mossuk.

Kitermelés: 152 g (80%), op.: 187–9 °C

7. 5-benzil-hidantoin (IV)

50 190 g (1 M) 5-benzilidén-hidantoint 2 l normál nátrium-hidroxid-oldatban oldunk és 40 g 5 t%-os palládiumszenet adunk hozzá. Szobahőmérsékleten, normál nyomáson 4 órán át rázatva hidrogénezzük. Az eljárás további menete megegyezik a 6. példában közöltekkkel.

Kitermelés: 150,2 g (79%), op.: 187–9 °C

8. 5-(2-metoxi-benzil)-hidantoin (IV)

60 218,2 g (1 M) 5-(metoxi-benzilidén)-hidantoint 2 l normál nátrium-hidroxid-oldatban oldunk és 70 g ned-

vesen mért Raney-nikkelt adunk hozzá. Az eljárás további menete megegyezik a 6. példában közöltekkel.

Kitermelés: 174 g (79%), op.: 186 °C

9. 5-(4-metoxi-benzil)-hidantoin (IV)

218,2 g (1 M) 5-(4-metoxi-benzilidén)-hidantoint 2 l normál nátrium-hidroxid-oldatban oldunk és 50 g nedvesen mért Raney-nikkelt adunk hozzá. Az eljárás további menete megegyezik a 6. példában közöltekkel.

Kitermelés: 180,6 g (82%), op.: 174 °C

10. 5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-hidantoin (IV)

278,3 g (1 M) 5-(3,4,5-trimetoxi-benzilidén)-hidantoint 2 l normál nátrium-hidroxid-oldatban oldunk és 40 g nedvesen mért Raney-nikkelt adunk hozzá. Az eljárás a továbbiakban megegyezik a 6. példában közöltekkel.

Kitermelés: 218,6 g (78%) op.: 180–1 °C

11. DL-fenil-alanin (V)

95,1 g (0,5 M) 5-benzil-hidantoint feloldunk 87 g nátrium-hidroxid 400 ml vizes oldatában, majd 300 ml celloszolvt hozzáadása után 48 órát forraljuk. A vizet és a celloszolvot vákuumban (30 forr. 80 °C) lepárolunk és a szilárd maradékot kevés vízben feloldjuk és tömény sósavval savanyítunk (pH=2). Aktív szén kezeles után cc. ammóniaoldattal a pH-t 6-ra állítjuk. Néhány óra állás után (5 °C-on) a kivált terméket szűrjük, hideg vízzel és hideg etanollal mossuk. 63,4 g légszáraz terméket nyerünk.

Kitermelés: 77%, op.: 245–55 °C

A termék 97,9 t% tisztaságú (HPLC).

12. DL-fenil-alanin (V)

95,1 g (0,5 M) 5-benzil-hidantoint 350 ml 20 t%-os nátrium-hidroxid-oldattal forralunk 30 órát. Aktív szén derítés után cc. sósavval savanyítunk (pH=2). A levált csapadékot (hidantoin sav) kiszűrjük és a szűrletből leválasztjuk a fenil-alanint a 11. példában közöltek szerint. 59,5 g száraz terméket nyerünk.

Kitermelés: 72%

A termék 97,5 t% tisztaságú (HPLC).

13. DL-2-metoxi-fenil-alanin (V)

110,1 g (0,5 M) 5-(2-metoxi-benzil)-hidantoint feloldunk 90 g nátrium-hidroxid 400 ml vizes oldatában, majd 300 ml celloszolvt hozzáadása után 50 órát forraljuk. Az eljárás a továbbiakban megegyezik a 11. példában közöltekkel.

Kitermelés: 56,6 g (58%), op.: 205–8 °C

14. DL-4-metoxi-fenil-alanin (V)

110,1 g (0,5 M) 5-(4-metoxi-benzil)-hidantoint feloldunk 90 g nátrium-hidroxid 400 ml vizes oldatában, majd 300 ml celloszolvt hozzáadása után 50 órát forraljuk. Az eljárás a továbbiakban megegyezik a 11. példában közöltekkel.

Kitermelés: 68,3 g (70%), op.: 283–8 °C

15. DL-3,4,5-trimetoxi-fenil-alanin (V)

140,2 g (0,5 M) 5-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-hidantoint feloldunk 90 g nátrium-hidroxid 400 ml vizes oldatában, majd 250 ml celloszolvt hozzáadása után 48 órát forraljuk. Az eljárás a továbbiakban megegyezik a 11. példában közöltekkel.

Kitermelés: 94,1 g (65%) HCl-só, op.: 240–3 °C (HCl-só).

16. példa

5-benzilidén-hidantoin hidrogénezése 55 °C-on és 3 bar nyomáson

120 g (0,1 mól) 5-benzilidén-hidantoint hidrogénezünk a 6. példa szerint 55 °C-on. A benzil-hidantoint szűrővel izoláljuk (kb. 15,0 g). A folyadékkromatográfiás analízis szerint a termék nem homogén, 70% 5-benzil-hidantoint és 30% hidantoin savat tartalmaz.

Amennyiben a fenti nyersteget 10%-os sósavval forraljuk 1 órán át (1 g anyagra 10 ml 10%-os sósavat számítva) a hidantoin sav ciklizálható, és az oldat lehűtése után 97%-os hozammal 5-benzil-hidantoin válik ki.

További vegyületeket az olvadáspont, a kitermelési százalék és az előállítási példák sorszáma feltüntetésével az I. táblázatban adunk meg.

I. táblázat

Példa ssz.	Vegyület neve	Olvadáspont (°C)	Kitermelés (%)	Előállítási példa sorszáma
17.	5-(2,4-dimetoxi-benzilidén)- -hidantoin	287–288	73	4
18.	5-(2,4,5-trimetoxi- -benzilidén)-hidantoin	280–282	80	5
19.	5-(4-nitro-benzilidén)- -hidantoin	248–250	82	4
20.	5-(2-metil-benzilidén)- -hidantoin	244–245	65	3
21.	5-(3,4-dimetoxi-benzil)- -hidantoin	165	66	10

Példa ssz.	Vegyület neve	Olvadáspont (°C)	Kitermelés (%)	Előállítási példa sorszáma
22.	5-(2,4,5-trimetoxi-benzil)- -hidantoin	235	90	10
23.	5-(2-metil-benzil)-hidantoin	215	68	8
24.	2,4,5-trimetoxi-fenil-alanin	229–230	65	15
25.	3,4-dimetoxi-fenil-alanin	252–253	74	15
26.	4-nitro-fenil-alanin	240–243	78	14
27.	2-metil-fenil-alanin	255–257	61	13

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (V) általános képletű DL- β -helyettesített fenil-aminosavak előállítására – ahol

R, R¹ és R² jelentése hidrogénatom,

1–4 szénatomos alkilcsoport,

1–4 szénatomos alkoxycsoport,

nitrocsoporthoz képest 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal helyettesített –

glicinből és karbamidból, *azzal jellemezve*, hogy 1:5 molarányú vizes oldatukat forraljuk, majd ezt követően, a glicinre vonatkoztatva 1:1 molarányban kénsavat alkalmazva savas ciklizálást hajtunk végre és az így nyert hidantoin (II) általános képletű helyettesített benzaldehydszármazékokkal – ahol R, R¹ és R² jelentése a fenti – vizes oldatban, 2 mólekvalens morfolin jelenlétében, 60–100 °C-on kondenzáljuk és az így nyert (III) általános képletű 5-(fenil)-metilén-hidantoin – ahol R, R¹ és R² jelentése a fenti – híg lúgos közegben a (III) általá-

nos képletű 5-(fenil)-metilén-hidantoin tömegére vonatkoztatott 0,1–0,5-szeres mennyiségű Raney-nikkel vagy 5–30 tömegszázalék mennyiségű palládiumszen-katalizátor alkalmazásával, normál nyomáson, 20–25 °C-on hidrogénezzük, majd a kapott (IV) általános képletű 5-helyettesített (fenil)-metil-hidantoin – ahol R, R¹ és R² jelentése a fenti – ismert módon (V) általános képletű DL- β - helyettesített fenil-aminosavvá – ahol R, R¹ és R² jelentése a tárgyi körben megadott – hidrolizáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a glicin és karbamid molaránya 1:2,3.

25 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hidantoin és a (II) általános képletű helyettesített benzaldehyd – ahol R, R¹ és R² jelentése a fenti – reakcióját 90 °C-on végezzük.

30 4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hidrogénezéshez felhasznált Raney-nikkel-katalizátort az 5-(fenil)-metilén-hidantoin tömegére számítva 0,2-szeres mennyiségben vagy palládiumszen-katalizátort 15 tömegszázalék mennyiségben alkalmazzuk.

35

