СОЮЗ СОВЕТСКИХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1468409 A3

(51) 4 C 07 C 101/08

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ ПРИ ГКНТ СССР

ВСЕСОЮЗНАЯ ПАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ БИБЛИОТЕКА

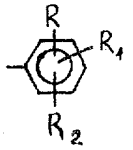
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 3865852/23-04
(22) 11.03.85
(31) 981/84
(32) 12.03.84
(33) HU
(46) 23.03.89. Бюл. № 11
(71) Алкалоида Ведьесети Дьяр (HU)
(72) Шандор Хостафи, Тибор Тимар, Золтан Шаламон, Илона Фабиан и Юлианна Надь (HU)
(53) 547.466.07(088.8)
(56) Патент США № 3637804, кл. 260-471а, опублик. 1972.
Chem. Rev. 46,403 (1950).

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ DL-β-АРИЛАМИНОКИСЛОТ

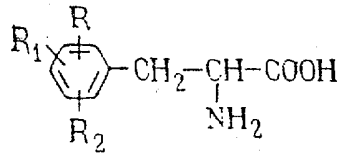
(57) Изобретение касается аминокислот, в частности способа получения DL-β-ариламинокислот общей формулы $X-CH_2-CH(NH_2)-C(O)OH$, где X - группа формулы



при R, R_1 и R_2 - водород или R и R_1 - водород, а R_2 - метоксил или R, R_1 и R_2 - метоксил, которые могут быть использованы в синтезе пептидов. Цель изобретения - упрощение процесса. Последний ведут: а) кипячением глицина с избытком мочевины в водной среде; б) циклизацией полученной смеси в кислой среде; в) конденсацией полученного гидантоина с альдегидом формулы X-CHO в присутствии избытка этаноламина или морфолина; г) каталитическим восстановлением образующегося 5-арилиденгидантоина в присутствии никеля Ренея или палладия на угле с последующим гидролизом полученного соединения, причем восстановление и гидролиз проводят в разбавленной щелочной среде. Способ позволяет упростить за счет проведения стадий а и б в гомогенном растворе без выделения промежуточного продукта, а также осуществлять гидрирование не в спиртовой среде, а в среде разбавленной щелочи.

1

Изобретение относится к усовершенствованному способу получения DL-β-ариламинокислот общей формулы



где R, R_1 и R_2 - водород, R и R_1 - водород, а R_2 - метоксигруппа или R, R_1 и R_2 - метоксил.

2

Цель изобретения - упрощение процесса.

Пример 1. Гидантоин. 75 г (1 моль) глицина и 140 г (2,3 моль) мочевины растворяют в 120 мл воды и полученный раствор кипятят в течение 12 ч при перемешивании. После этого к реакционной смеси при перемешивании и охлаждении ледяной водой добавляют по каплям 90 мл концентрированной серной кислоты, кипятят ее в те-

(19) SU (11) 1468409 A3

чение 1 ч и охлаждают до 0-5°С. Выпадающий кристаллический осадок гидантоина отфильтровывают и промывают холодной водой. Путем упаривания маточного раствора получают дополнительное количество продукта. Выход 71 г (70% от теоретического), т.пл. 223-226°С.

Полученный таким образом сырой гидантоин может быть без дополнительной очистки использован на следующей стадии синтеза. Перекристаллизованный из десятикратного количества ледяной уксусной кислоты продукт имеет т.пл. 220-222°С.

Пример 2. 5-Бензилиденгидантоин. 50 г (0,5 моль) гидантоина, 55 г (0,52 моль) бензальдегида и 46 г (0,7 моль) этаноламина смешивают с 500 мл воды при 70°С. Температуру реакционной смеси повышают до 90°С и перемешивают ее при этой температуре в течение 4 ч. Затем раствор охлаждают и подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH 3-4. Смесь оставляют стоять в течение 1 ч при 10°С и высушивают. В результате получают 84,5 г 5-бензилиденгидантоина. Выход 89%, т.пл. 220-222°С. Сравнение полученного продукта с аутентичным образцом 5-бензилиденгидантоина свидетельствует о 100%-ной чистоте.

Пример 3. 5-(2-Метоксибензилиден)гидантоин. 50 г (0,5 моль) метилового эфира салицилового альдегида и 46 г (0,7 моль) этаноламина смешивают с 500 мл воды при 70°С. Далее реакционную смесь обрабатывают аналогично примеру 2. Выход целевого продукта 90,6 г (83% от теоретического выхода), т.пл. 178°С.

Пример 4. 5-(4-Метоксибензилиден)гидантоин. 50 г (0,5 моль) гидантоина, 68,07 г (0,5 моль) 4-метоксибензальдегида и 46 г (0,7 моль) этаноламина смешивают с 500 мл воды при 70°С. Далее реакционную смесь обрабатывают аналогично примеру 2. В результате получают 92,7 г целевого соединения. Выход 85%, т.пл. 242-244°С.

Пример 5. 5-(3,4,5-Триметоксибензилиден)гидантоин. 50 г (0,5 моль) гидантоина, 98,1 г (0,5 моль) 3,4,5-триметоксибензальдегида и 46 г (0,7 моль) этаноламина смешивают с 500 мл воды при 70°С. Дальнейшую обработку реакционной смеси проводят аналогично примеру 2. В результате получают 121 г целевого соединения. Выход 87%, т.пл. 266-268°С.

Пример 6. 5-Бензилиденгидантоин. 50 г (0,5 моль) гидантоина, 46 г (0,7 моль) этаноламина и 55 г (0,52 моль) бензальдегида смешивают с 500 мл воды при 70°С. Вскоре получают гомогенный раствор и реакционную смесь перемешивают при 90°С в течение 4 ч. Приблизительно через 2 ч выпадают кристаллы 5-бензилиденгидантоина. После охлаждения (ниже 5°С) реакционную смесь оставляют стоять на несколько часов, а затем отфильтровывают. Продукт промывают холодной водой. Получают 85 г белого кристаллического 5-бензилиденгидантоина (90%), т.пл. 220-222°С.

Пример 7. 5-Бензилиденгидантоин. 50 г гидантоина, 55 г бензальдегида, 87 г (1,0 моль) морфолина подвергают взаимодействию в 500 мл воды согласно примеру 1. Получают 82-84 г (87-89%) 5-бензилиденгидантоина.

Пример 8. 5-(n-Метоксибензилиден)гидантоин. 10 г гидантоина (0,1 моль), 16,3 г (0,12 моль) анисового альдегида и 17,4 г (0,2 моль) морфолина смешивают при 70°С. После этого реакционную смесь медленно нагревают до 100°С в течение 8 ч. По окончании реакции раствор, который содержит выпавшие кристаллы, оставляют стоять в течение нескольких часов при 5°С, после чего его отфильтровывают и промывают холодной водой. Получают 17,0 г (78%) продукта, т.пл. 241-243°С.

Пример 9. 5-(n-Нитробензилиден)гидантоин. 10 г (0,1 моль) гидантоина добавляют 17,4 г (0,2 моль) морфолина, растворенного в 70 мл воды, и реакционную смесь нагревают до 70°С. К полученному таким образом раствору добавляют раствор 15,1 г (0,1 моль) n-нитробензальдегида в 100 мл этанола и перемешивают медленно на водяной бане. После охлаждения (5-10°С) желтый кристаллический продукт отфильтровывают и промывают холодной водой или спиртом. После высушивания получают 19,1 г (82%) 5-(n-нитробензилиденгидантоина), т.пл. 245-250°С.

Пример 10. 5-Бензилгидантоин. 190 г (1 моль) 5-бензилиденгидантоина растворяют в 2 л однонормального раствора гидроокиси натрия и добавляют к полученному раствору 95 г (влажный вес) никеля Ренея. Поглощение водорода прекращается через 6-8 ч. Смесь встряхивают при атмосферном давлении. Катализатор отфильтровывают и промывают однонормальным раствором гидроокиси натрия. Фильтрат подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH 3. Выпадающий в осадок белый кристаллический продукт отфильтровывают и промывают холодной водой. В результате получают 152 г целевого соединения. Выход 80%, т.пл. 187-189°С.

Пример 11. 5-Бензилгидантоин. 190 г (1 моль) 5-бензилиденгидантоина растворяют в 2 л однонормального раствора гидроокиси натрия и добавляют к полученному раствору 40 г 5%-ного палладиевого катализатора на угле. Гидрирование проводят в течение 4 ч, встряхивая реакционную смесь при комнатной температуре и атмосферном давлении. Далее реакционную смесь перерабатывают аналогично примеру 6. В результате получают 150,2 г целевого соединения. Выход 79%, т.пл. 187-189°С.

Пример 12. 5-(2-Метоксибензил)гидантоин. 218,2 г (1 моль) 5-(2-метоксибензилиден)гидантоина растворяют в 2 л однонормального раствора гидроокиси натрия и добавляют к полученному раствору 70 г никеля Ренея (влажный вес). Реакционную смесь обрабатывают аналогично примеру 6. В результате получают 174 г целевого соединения. Выход 79%, т.пл. 186°С.

Пример 13. 5-(4-Метоксибензил)гидантоин. 218,2 г (1 моль) 5-(4-метоксибензилиден)гидантоина растворяют в 2 л однонормального раствора гидроокиси натрия и добавляют к полученному раствору 50 г никеля Ренея (влажный вес). Реакционную смесь обрабатывают аналогично примеру 6. В результате получают 180,6 г целевого соединения. Выход 82%, т.пл. 174°С.

Пример 14. 5-(3,4-Триметоксибензил)гидантоин. 278,3 г (1 моль) 5-(3,4,5-триметоксибензилиден)гидантиона растворяют в 2 л однонормального раствора гидроокиси натрия и добавляют к полученному раствору 40 г никеля Ренея (влажный вес). Далее реакционную смесь обрабатывают аналогично примеру 6. В результате получают 218,6 г целевого соединения. Выход 78%, т.пл. 180-181°С.

Пример 15. DL-Фенилаланин. 95,1 г (0,5 моль) 5-бензилгидантоина растворяют в растворе 87 г гидроокиси натрия в 400 мл воды, добавляют к полученному раствору 300 мл целлозольва и перемешивают реакционную смесь в течение 48 ч. После этого воду и целлозольв отгоняют при пониженном давлении (30 мм рт.ст., 80°С), а твердый остаток растворяют в небольшом количестве воды и подкисляют полученный раствор концентрированной соляной кислотой до pH 2. Смесь обрабатывают активированным углем и с помощью концентрированного раствора гидроокиси аммония устанавливают ее pH равным 6. Затем смесь оставляют стоять в течение нескольких часов при 5°С. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают и промывают холодным этанолом. В результате получают 63,4 г целевого соединения (воздушно-сухого). Выход 77%, т.пл. 245-255°С. По данным жидкостной хроматографии высокого давления степень чистоты продукта равна 97,9%.

Пример 16. DL-Фенилаланин. 95,1 г (0,5 моль) 5-бензилгидантоина кипятят в течение 30 ч в 350 мл 20%-ного раствора гидроокиси натрия, после чего смесь осветляют активированным углем и подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH 2. Выпадающий осадок гидантоиновой кислоты отфильтровывают, а фенилаланин выделяют из фильтра аналогично примеру 11. В результате получают 59,5 г сухого целевого соединения. Выход 72%. По данным жидкостной хроматографии высокого давления степень чистоты полученного продукта равна 97,5%.

Пример 17. DL-2-Метоксифенилаланин. 110,0 г (0,5 моль) 5-(2-метоксибензил)гидантоина растворяют в растворе 90 г гидроокиси натрия в 400 мл воды. После добавления к полученному раствору 300 мл целлозольва реакционную смесь кипятят в течение 50 мин и далее обрабатывают аналогично примеру 11. В результате получают

56,6 г целевого соединения. Выход 58%, т.пл. 205-208°С.

Пример 18. DL-Метоксифенилаланин. 110,0 г (0,5 моль) 5-(4-метоксибензил)гидантоина растворяют в растворе 90 г гидроокиси натрия в 400 мл воды. После добавления к полученному раствору 300 мл целлозольва реакционную смесь кипятят в течение 50 ч и далее обрабатывают аналогично примеру 11. В результате получают 68,3 г целевого соединения. Выход 70%, т.пл. 283-288°С.

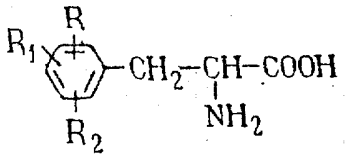
Пример 19. DL-3,4,5-Триметоксифенилаланин. 140,2 г (0,5 моль) 5-(3,4,5-триметоксибензил)гидантаоина растворяют в растворе 90 г гидроокиси натрия в 400 мл воды. После добавления к полученному раствору 250 мл целлозольва реакционную смесь кипятят в течение 48 ч и далее обрабатывают аналогично примеру 11. В результате получают 94,1 г целевого соединения. Выход (в виде хлористоводородной соли) 65%, т.пл. 240-243°С.

Предлагаемый способ позволяет получать целевые продукты более простым способом при сохранении высокого выхода и качества продуктов за счет того, что гидантоины получают кипячением глицина и мочевины без выделения промежуточно образующейся соли гидантоиновой кислоты. Реакцию осуществляют в гомогенном растворе.

Кроме того, гидрирование осуществляют при комнатной температуре и атмосферном давлении в среде разбавленной щелочи, что более просто.

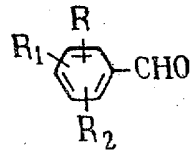
Формула изобретения

Способ получения DL-β-ариламинокислот общей формулы



где R, R_1 и R_2 - водород, R и R_1 - водород, а R_2 - метоксигруппа или R, R_1 и R_2 - метоксил,

включающий последовательно стадии циклизации взаимодействием глицина и мочевины в водной среде, в кислой среде, взаимодействия полученного гидантоина с ароматическим альдегидом общей формулы



в присутствии конденсирующего средства, каталитического восстановления образующегося 5-арилиденгидантоина в присутствии никеля Ренея или палладия на угле и гидролиза полученного соединения, отличающийся тем, что, с целью упрощения процесса, глицин кипятят с избытком мочевины и полученную смесь непосредственно циклизуют, в качестве конденсирующего агента на стадии обработки гидантоина ароматическим альдегидом используют избыток этаноламина или морфолина, а восстановление и гидролиз проводят в разбавленной щелочной среде.

Составитель Л. Иоффе
Редактор А. Мотыль Техред Л.Сердюкова Корректор Л.Патай

Заказ 1218/58 . Тираж 352 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул. Гагарина,101