

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

143 737

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 84 12 21 /P.251145/

Pierwszeństwo: 83 12 22 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 86 08 26

Opis patentowy opublikowano: 88 06 30

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.⁴ C07C 101/08

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Alkaloida Vegyészeti Gyár,
Tiszavasvári /Węgry/

SPOSÓB WYTWARZANIA POCHODNYCH FENYLOALANINY

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych fenyloalaniny o ogólnym wzorze 1.

W występujących opisie wzorach R oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, R² oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze -CO-R⁴, w którym R⁴ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, aralkilową lub aryłową, R⁵ oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze -CO-R⁴, w którym R⁴ ma wyżej podane znaczenie.

Fenyloalanina jest znanym, podstawowym aminokwasem. Ostatnio wzrosła jej ważność, ponieważ jest ona aktywnym składnikiem środka słodzącego znanego jako "aspartam" /metylo-L-aspartylo-L-fenyloalaninian/. W przemyśle, L-fenyloalaninę wytwarza się metodą fermentacyjną. Proces ten jest raczej kosztowny ponieważ pod koniec fermentacji produkt musi być wyodrębniony z dużej objętości wody zawierającej dużą ilość jonów nieorganicznych, a wyodrębnianie z wody jest raczej skomplikowane /europejskie zgłoszenie patentowe nr 85 959/. Wiadomo, że szereg klasycznych metod syntezy aminokwasów stosuje się do wytwarzania fenyloalaniny. Są to między innymi syntezy Streckera z zastosowaniem kosztownego fenyloacetaldehydu [Bull.Chem.Soc.Jap. 46 /1978/ 1865-66], synteza azolaktonowa Erlenmayer'a z N-acyloglicyny prowadzona w szeregu etapach z przeciętną wydajnością itp. [J.Org.Chem. 37; nr 18 /1972/ 2616/.

Niniejszy wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych fenyloalaniny o ogólnym wzorze 1, przez poddanie pochodnej fenyloseryny o ogólnym wzorze 2 albo jej soli z kwasem nieorganicznym lub organicznym reakcji z wodorem w obecności palladu na węglu, korzystnie 10% palladu na węglu w ilości 10-50% wagowych w odniesieniu do ciężaru wagowego substancji wyjściowej i w obecności protyycznego rozpuszczalnika oraz 1-5 moli kwasu mineralnego w przeliczeniu na 3-fenyloserynę i ewentualnie produkt poddaje się acylowaniu.

Jako protyyczny rozpuszczalnik stosuje się alkohol o 1-4 atomach węgla, wodę lub kwas karboksylowy o łańcuchu rozgałęzionym o 1-4 atomach węgla. Mieszanina wymienionych rozpuszczalników może być również użyta. Korzystnie, jako rozpuszczalnik stosuje się lodowaty kwas octowy.

Uwodornienie można prowadzić pod ciśnieniem 101325-1013250 Pa, korzystnie 303975-506625 Pa. Temperatura reakcji mieści się w zakresie 20-120°C, korzystnie 40-70°C. Korzystnie reakcję prowadzi się z co najmniej 3 molami kwasu mrówkowego w odniesieniu do fenyloseryny i po wydzieleniu katalizatora otrzymaną N-formylofenyloalaninę poddaje się reakcji z H₂O i kwasem mineralnym wytwarzając sól feniloalaniny.

Jako kwasy mineralne, korzystnie stosuje się kwas siarkowy lub solny.

W innym korzystnym wykonaniu sposobu według wynalazku żądany wodór wytwarza się in situ z substancji, które uwalniają wodór w warunkach reakcji na powierzchni katalizatora w mieszaninie reakcyjnej. Jako odpowiednie substancje w tym przypadku korzystnie stosuje się hydryzynę, kwas mrówkowy, cykloheksen lub cykloheksadien.

Jako protyczne rozpuszczalniki szczególnie korzystnie stosuje się kwasy karboksylowe. Jeżeli w produkcie końcowym grupa karboksylowa lub aminowa zawiera podstawnik różny od atomu wodoru wówczas jako substancję wyjściową można użyć odpowiadający N-podstawiony związek o ogólnym wzorze 2. W szczególnym przypadku jeżeli stosuje się ester fenyloseryny jako substancję wyjściową wówczas po uwodornieniu otrzymuje się ester feniloalaniny.

W celu wytworzenia N-acylowych pochodnych, acylowanie przeprowadza się zarówno przed jak i po uwodornieniu. Acylowanie przeprowadza się znanymi metodami, np. bezwodnikiem kwasu karboksylowego [J. Biol. Chem. 98 /1932/ strona 2957].

W celu wytworzenia pochodnych formylowych reakcję prowadzi się korzystnie z zastosowaniem kwasu mrówkowego jako środka uwodorniającego, a i tym samym środka acylującego.

W celu otrzymania N-formylofenyloalaniny o wzorze 3 wchodzącym w zakres związków o ogólnym wzorze 1 szczególnie korzystnie stosuje się kwas mrówkowy jako substancję uwalniającą wodór. Jeżeli jako substancję wyjściową stosuje się fenyloserynę o wzorze 4 i poddaje ją reakcji z kwasem mrówkowym, wówczas uwodornienie i formylowanie grupy aminowej można przeprowadzić w jednym etapie. W reakcji tej jako katalizator stosuje się 1-40%, korzystnie 10-20% wagowych 10% palladu na węglu drzewnym w przeliczeniu na ciężar wagowy substancji wyjściowej. Reakcję można prowadzić stosując 2-20 moli kwasu mrówkowego w odniesieniu do fenyloseryny, korzystnie w obecności lodowatego kwasu octowego. Jako rozpuszczalnik można stosować kwas mrówkowy w obecności wody lub pod jej nieobecność.

Przebieg reakcji z wodorem i substancją uwalniającą wodór przedstawiono na schematach 1 i 2.

Feniloalanina i jej pochodne mogą być otrzymane sposobem według wynalazku ekonomicznie, na dużą skalę i z dobrą jakością. Synteza przemysłowa może być przeprowadzona z dostępnej glicyny wytworzonej w syntezie na dużą skalę. Pochodne fenyloseryny o ogólnym wzorze 2, które służą jako substancja wyjściowa w uwodornieniu według wynalazku są znane i otrzymuje się je z glicyny.

Według korzystnego wykonania sposobu według wynalazku glicynę i benzaldehyd poddaje się reakcji w środowisku alaklicznym w układzie rozpuszczalnika stanowiącego dwie warstwy. Jedną z dwóch warstw stanowi organiczny rozpuszczalnik niemieszający się z wodą. Druga warstwa obejmuje rozpuszczalnik organiczny mieszający się z wodą i/lub wodę. Reakcja zachodzi w obecności katalizatora transferu faz.

Jako katalizator transferu faz stosuje się 0,01-1,0 równoważnika molowego czwartorzędowej soli amoniowej w przeliczeniu na glicynę. Reakcję prowadzi się w temperaturze 15-100°C, korzystnie 25-60°C. Otrzymaną w ten sposób alakliczną sól fenyloseryny można stosować w dalszej reakcji /np. dehydroksylowania/ bez wydzielenia. Jako rozpuszczalniki niemieszające się z wodą można stosować węglowodory aromatyczne, takie jak benzen lub toluen. Jako rozpuszczalniki organiczne mieszające się z wodą można stosować alkohol o 1-4 atomach węgla lub aceton.

Feniloalanina wytworzona sposobem według wynalazku może występować w optycznie czynnej postaci albo w postaci racemicznej. Jako substancję wyjściową można stosować jako odmianę eritro lub treo D-, L- lub DL-fenyloserynę. Jeżeli stosuje się odmianę DL wówczas sposobem według wynalazku wytwarza się racemiczną feniloalaninę. Następnie produkt rozdziela się znanymi metodami [J. Prakt. Chem. 9 /1959/ 1047].

Dalsze szczegóły wynalasku przedstawione w poniższych przykładach, które jednakże służą jako ilustracja a nie jego ograniczenie.

P r z y k ł a d I. Do mieszaniny 2000 ml lodowatego kwasu octowego, 135 ml 96% kwasu siarkowego i 20 ml wody dodaje się 50 g 10% palladu na węglu drzewnym jako katalizatorze. Mieszaninę miesza się intensywnie pod ciśnieniem atmosferycznym wodoru. Do w ten sposób uwodornionej mieszaniny dodaje się 100 g /0,552 mola/ wodzianu DL - treo - 3-fenyloseryny i mieszaninę reakcyjną miesza się nadal w temperaturze 20°C. Po zużyciu teoretycznej ilości wodoru /13,01/ katalizator oddziela się przez sączenie, przemyma 2 x 100 ml gorącego lodowatego kwasu octowego, po czym do połączonych filtratów dodaje się 308,3 g bezwodnego octanu sodu. Wytrąconą sól odsącza się, przemyma 2 x 100 ml gorącego lodowatego kwasu octowego i warstwę lodowatego kwasu octowego odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 30-40°C. Otrzymaną krystaliczną pozostałość rozpuszcza się w 800 ml metanolu i wartość pH doprowadza się do 4,5 przez dodanie stężonego wodnego roztworu amoniaku. Mieszaninę ochłodzi się i wytrącony produkt odsącza.
Wydażność: 68,6 g DL - 3 -fenyloalaniny /75,2%.

P r z y k ł a d II. Do mieszaniny 200 ml lodowatego kwasu octowego, 80 ml 96% kwasu siarkowego i 200 ml wody dodaje się 10 g 10% palladu na węglu drzewnym. Mieszaninę miesza się intensywnie w atmosferze wodoru w temperaturze 5-60°C w czasie 20 minut. Następnie dodaje się 100 g DL-fenyloseryny i mieszaninę uwodornia się w analogicznych warunkach w czasie 12 h. Katalizator odsącza się, przemyma dwukrotnie 50 ml gorącego lodowatego kwasu octowego i mieszaninę doprowadza się do wrzenia. Następnie do gorącego roztworu dodaje się 180,0 g bezwodnego chlorku wapnia małymi porcjami. Po dodaniu gorący roztwór sączy się i dalej postępuje się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Otrzymuje się 75,5 g DL-fenyloalaniny z wydażnością 82,7%.

P r z y k ł a d III. W 20 ml lodowatego kwasu octowego rozpuszcza się 2,20 g wodzianu DL-fenyloseryny, po czym dodaje 1,0 g palladu na węglu. Następnie wkrapla się 12,0 ml kwasu mrówkowego o czystości 98%. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 95°C w czasie 4 h, sączy i przesącza odparowuje, a pozostałość rekrytalizuje z acetonu. Otrzymuje się 2,07 g DL-N-formyloalaniny z wydażnością 86,7%. Czystość: 98%. Temperatura topnienia 168-170°C.

P r z y k ł a d IV. W 15 ml lodowatego kwasu octowego rozpuszcza się 2,1 g estru etylowego L-fenyloseryny, dodaje 0,80 g palladu na węglu drzewnym i wkrapla 20 ml hydrazyny. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 100°C w czasie 6 h, przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej. Otrzymuje się 1,3 g estru etylowego L-fenyloalaniny. Wydażność: 65,4%. Czystość: 95%. Analogicznie zamiast wodzianu hydrazyny można użyć cykloheksan lub cykloheksedien.

P r z y k ł a d V. W 60 ml lodowatego kwasu octowego rozpuszcza się 5,0 g N-acetylofenyloseryny i do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 2,0 g palladu na węglu drzewnym i 30 ml kwasu mrówkowego o czystości 98%. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze 80°C w czasie 3 h. Mieszaninę odsącza się. Przesącza odparowuje się, a pozostałość rekrytalizuje się z mieszaniny etanolu i wody. Otrzymuje się 4,44 g DL-N-acetylofenyloalaniny. Wydażność: 92,0%. Czystość: 96,0%. Temperatura topnienia 142-143°C.

P r z y k ł a d VI. W 80 ml lodowatego kwasu octowego rozpuszcza się 6,0 g L-N-formylofenyloseryny i dodaje 1,5 g palladu na węglu drzewnym oraz 35 ml kwasu mrówkowego o czystości 98%. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 100°C w czasie 4,5h i postępuje dalej w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie V. Po krystalizacji z kwasu mrówkowego otrzymuje się 5,59 g L-N-formylofenyloalaniny. Wydażność: 96%. Czystość: 95%. Temperatura topnienia: 169-170°C.
 $[\alpha]_D^{20} = +73^\circ /_0 = 1$, etanol/.

P r z y k ł a d VII. Ze 100 ml wody miesza się 30 g 10% palladu na węglu drzewnym jako katalizatorze, po czym dodaje 200,0 g wodzianu fenyloseryny w 1400 ml 85% kwasu mrówkowego w atmosferze azotu. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w czasie 4 h, sączy na gorące i katalizator przemyma się gorącym kwasem mrówkowym. Przesącza odparowuje się. Do otrzymanej substancji krystalicznej barwy białej dodaje się 30 ml 20% kwasu solnego i mieszaninę utrzymuje

muje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w czasie 1 h, chłodzi, miesza w temperaturze 0-5°C w czasie 2 h. Wytrąconą substancję krystaliczną odsącza się, przemycia 20% kwasem solnym i suszy. Wydajność: 92,9%.

Otrzymuje się 187,4 g chlorowodoru DL-3-feniloalaniny o temperaturze topnienia 239-240°C.

P r z y k ł a d VIII. W mieszaninie 540 ml lodowatego kwasu octowego i 90 ml 85% kwasu mrówkowego ogrzewa się w czasie 30 minut 30 g 10% palladu na węglu drzewnym jako katalizatorze, po czym w temperaturze 106-107°C w czasie 2 h wkrapla się roztwór 200 g wodzianu feniloseryny w 540 ml 85% kwasu mrówkowego i 360 ml lodowatego kwasu octowego. Następnie mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w czasie dalszych 2,5 h i postępuje w sposób analogiczny do opisanego powyżej. Otrzymuje się 192,3 g chlorowodoru DL-3-feniloalaniny z wydajnością 95,4%.

P r z y k ł a d IX. Miesza się razem 40 ml lodowatego kwasu octowego i 6 ml kwasu mrówkowego i w mieszaninie zawiesza się 2,3 g 10% palladu na węglu jako katalizatorze. Mieszaninę ogrzewa się podczas mieszania w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną /105-110°C/. W tej temperaturze wkrapla się roztwór 22,6 g soli amoniowej N-formylofeniloseryny w 100 ml lodowatego kwasu octowego i 16 ml kwasu mrówkowego w czasie 1 h i ogrzewa do wrzenia w czasie 1 h. Katalizator odsącza się na gorąco, mieszaninę przemycia się gorącym lodowatym kwasem mrówkowym. Przesącz odparowuje się na łożni wodnej pod zmniejszonym ciśnieniem do 30-32 g. Do otrzymanej substancji w postaci syropu dodaje się 30 ml 20% kwasu solnego. Roztwór utrzymuje się w stanie wrzenia w czasie 1 h i odparowuje na łożni wodnej pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość /28-32 g/ wprowadza się do 200 ml 90% metanolu i doprowadza wartość pH do 6,7 za pomocą wodnego roztworu amoniaku. Roztwór pozostawia się do odstania w ciągu nocy w zamrażalniku. Wytrącony produkt odsącza się, przemycia metanolem i suszy do stałego ciężaru wagowego. Otrzymuje się 15,5 g DL-3-feniloalaniny z wydajnością 84,6%. Czystość: 90%.

Odsączony katalizator można stosować w następnych reakcjach bez dalszej obróbki we wszystkich przykładach.

P r z y k ł a d X. W 5 ml wody zawiesza się 1,5 g 10% palladu na węglu drzewnym jako katalizatorze i dodaje roztwór 9,80 g estru metylowego L-feniloseryny i 3,5 g mrówczanu amonu w 75 ml 85% kwasu mrówkowego. Roztwór utrzymuje się w stanie wrzenia w czasie 3 h i sączy. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość w postaci syropu w ilości 17,4 g pozostawia się do odstania w temperaturze pokojowej w czasie 48 h w 200 ml metanolu w kwasie chlorowodorowym. Mieszaninę odparowuje się, a pozostałość rozciera się z eterem. Otrzymaną substancję krystaliczną sączy się i suszy. Otrzymuje się 8,62 g /80,1% chlorowodoru estru metylowego L-feniloalaniny o temperaturze topnienia 158-160°C. $[\alpha]_D^{25} = +32,2^\circ = 2$, etanol/.

P r z y k ł a d XI. W 1500 ml wody rozpuszcza się 80,0 g /2,0 mole/ wodorotlenku sodu i 75,0 g /1,0 mol/ glicyny w temperaturze 15°C. Następnie dodaje się 212,0 g /2,0 mole/ benzaldehydu i 10,0 g wodorotlenku trójetylobenzylamoniowego w 200 ml benzenu. Mieszaninę miesza się w czasie 2 h w temperaturze 50°C, chłodzi i dodaje 150 ml lodowatego kwasu octowego i rozdziela dwie warstwy. Z warstwy benzenowej odzyskuje się 105,0 g benzaldehydu. Warstwę wodną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem z otrzymaniem 590,0 g pozostałości. Do pozostałości dodaje się 1000,0 ml 100% kwasu mrówkowego i otrzymany jednorodny roztwór dodaje się do 20,0 g 10% palladu na węglu drzewnym zawieszonego w 1000 ml lodowatego kwasu octowego. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w czasie 3 h, katalizator odsącza się, a przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się 300 ml stężonego kwasu solnego. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w czasie 1 h, po czym chłodzi i miesza w czasie 2 h w temperaturze 0-5°C. Wytrącony chlorowodorek DL-3-feniloalaniny odsącza się, przemycia kwasem solnym 1:1 i suszy. Otrzymuje się 244,8 g produktu zawierającego 160,6 g chlorowodoru feniloalaniny /79,7% oraz 84,2 g chlorku sodu. Otrzymany produkt miesza się w 1000 ml absolutnego metanolu w temperaturze pokojowej /25°C/, a nierozpuszczalny chlorek sodu wydziela się przez sączenie. Przesącz doprowadza się do wartości pH = 6,5 za pomocą stężonego wodnego amoniaku i mieszaninę pozostawia się do odstania w ciągu nocy w czasie 0-5°C. Wytrącone kryształy odsącza się, przemycia 80% metanolem i suszy. Otrzymuje się 122,1 g /74% DL-3-feniloalaniny.

P r z y k ł a d XII. Katalizator stanowiący 10% palladu na węglu drzewnym w ilości 1,5 g pokrywa się 5 ml wody i dodaje roztwór 10,4 g N-acetylotreo-L-3-fenyloseryny i 3,5 g mrówczanu amonu w 70 ml kwasu mrówkowego. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w czasie 3 h, katalizator odsącza się i przemywa 5 ml stężonego kwasu solnego i chłodzi. Wytrąconą N-acetylo-3-fenylo-L-alaninę odsącza się i przemywa wodą. Otrzymuje się 8,1 g produktu z wydajnością 78%. Temperatura topnienia 169-171°C. $[\alpha]_D^{25} = +44,8 / c = 2$, etanol/.

Roztwór 14,3 g N-benzylloxy-treo-L^D-fenyloseryny $[\alpha]_D^{25} = -60,8 / c = 2$, etanol/, 3,5 g mrówczanu amonu, 35 ml lodowatego kwasu octowego i 32 ml 85% kwasu mrówkowego dodaje się do roztworu 3 g 10% palladu na węglu drzewnym w 10 ml lodowatego kwasu octowego i mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w czasie 5 h. Katalizator odsącza się, mieszaninę odparowuje, rozpuszcza w mieszaninie 200 ml metanolu i 800 ml wody podczas ogrzewania, dodaje mieszaninę 10 ml metanolu i 10 ml stężonego kwasu solnego i wytrąconą N-benzoylo-L-fenylalaninę odsącza się. Wydajność: 5,5 g, 41%, temperatura topnienia 134-136°C.

$\alpha_D = -15,8 / c = 2$, etanol/

$\alpha_D = -17,5 / c = 4$, 0,25 M roztwór wodorotlenku potasu/.

Poniższe przykłady dotyczą wytwarzania substancji wyjściowych.

P r z y k ł a d XIII. Wytwarzanie DL-treo-3-fenyloseryny.

W 50 ml wody rozpuszcza się 12,0 g /0,30 mola/ wodorotlenku sodu i dodaje 10,0 g /0,13 mola/ glicyny. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 25 ml benzenu i 1,2 g /0,005 mola/ chlorku trójetylobenzylamonowego i mieszaninę ogrzewa się do temperatury 50°C. Następnie dodaje się 28,35 g /0,28 mola/ benzaldehydu i mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 50°C w czasie 2 h, po czym chłodzi, zakwasza, przesącza i przemywa wodnym roztworem etanolu. Po osuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 100°C otrzymuje się 21,60 g DL-treo-3-fenyloseryny. Po osuszeniu produktu powietrzem w temperaturze 80°C otrzymuje się 23,8 g wodzianu DL-treo-fenyloseryny.

P r z y k ł a d XIV. Acetylowanie DL-treo-3-fenyloseryny.

W 11,2 g wodorotlenku i 80 ml wody rozpuszcza się 10,8 g fenyloseryny. W temperaturze 0°C dodaje się 16,8 ml /0,18 mola/ bezwodnika kwasu octowego. Po dodaniu mieszaninę miesza się w czasie 1 h w temperaturze 0°C, następnie 1 h w temperaturze pokojowej, po czym w temperaturze 0°C dodaje się 22,8 ml 36% wagowo kwasu solnego. Wytrącony produkt odsącza się i przemywa wodą. Otrzymuje się 11,2 g DL-treo-N-acetylo-3-fenyloseryny o temperaturze topnienia 150-152°C.

P r z y k ł a d XV. Formylowanie DL-treo-3-fenyloseryny.

W temperaturze 100°C miesza się 9,0 g /0,05 mola/ DL-treo-3-fenyloseryny i 8 ml formamidu w czasie 2 h. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się, a produkt wytrąca się 22 ml acetonu, odsącza i przemywa acetonem. Otrzymuje się 9,5 g /83,7%/ soli amonowej DL-treo-2-formyloamido-3-fenyloseryny o temperaturze topnienia 169-170°C.

Metoda analityczna analizowania pochodnych fenyloseryny, fenyloalaniny.

Urządzenie: chromatograf cieczowy wysokociśnieniowy typu Hewlett-Packard 10843

Kolumna: Hewlett-Packard RP-8 /5u, 200 x 4,6 mm/

Eluant: A: 0.004M H₃PO₄; 0.016 M KH₂PO₄, 20% CH₃OH

B: CH₃OH

Szybkość przepływu: 1 ml/min

Objętość wstrzykiwania: 10.0 μ l

Wykrywacz: UV detector, 215 nm

1 mg/ml /metanol-woda/

wzorzec zewnętrzny

Czas retencji: min.

1. Eluant: % B 0.0

fenyloseryna: 3,70

fenyloalanina: 5,0

2. Eluant: % B 20,0

N-formylofenyloseryna 4,0
N-formylofenyloalanina 6,0
N-acetylofenyloseryna 4,40
N-acetylofenyloalanina 7,60
ester metylowy fenylloseryny 3,70
ester metylowy fenylloalaniny 4,80

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób wytwarzania pochodnych fenylloalaniny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, R⁵ oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze -CO-R⁴, w którym R⁴ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, arylową lub aralkilową, z n a m i e n n y t y m, że pochodną fenylloseryny lub jej sól o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, R² oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze -CO-R⁴ ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z wodorem w obecności palladu na węglu korzystnie w postaci 10% palladu na węglu w ilości 10-50% wagowych w odniesieniu do ciężaru wagowego substancji wyjściowej i w obecności protycznego rozpuszczalnika oraz 1-5 moli kwasu mineralnego w przeliczeniu na 3-fenylloserynę i ewentualnie produkt poddaje się acylowaniu.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się przez wprowadzanie gazowego wodoru pod ciśnieniem 101325-1013250 Pa i w temperaturze 20-120°C w obecności 1-5 moli kwasu mineralnego i protycznego rozpuszczalnika.

3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, z n a m i e n n y t y m, że jako protyczny rozpuszczalnik stosuje się alkohol o 1-4 atomach węgla, kwas karboksylowy o łańcuchu rozgałęzionym o 1-4 atomach węgla, wodę lub ich mieszaniny, korzystnie lodowaty kwas octowy.

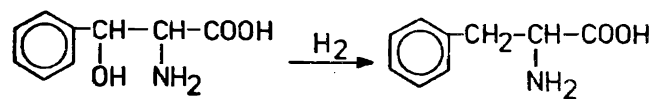
4. Sposób według zastrz. 1 albo 2, z n a m i e n n y t y m, że wodór wytwarza się w mieszaninie reakcyjnej z substancji uwalniającej wodór na powierzchni katalizatora.

5. Sposób według zastrz. 1 albo 2, z n a m i e n n y t y m, że jako substancję uwalniającą wodór stosuje się hydrazynę, cykloheksen lub cykloheksadien.

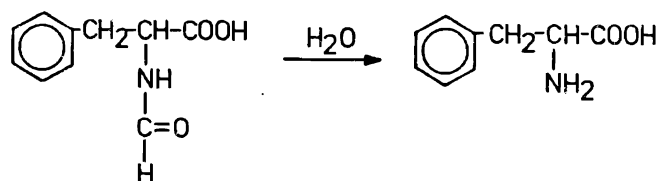
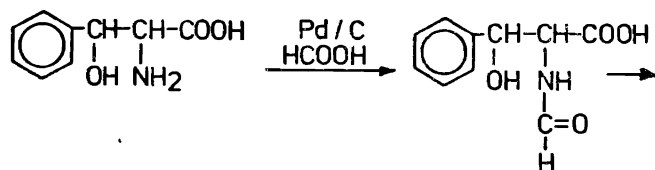
6. Sposób według zastrz. 1 albo 2, z n a m i e n n y t y m, że jako substancję uwalniającą wodór stosuje się kwas mrówkowy.

7. Sposób według zastrz. 1 albo 2, z n a m i e n n y t y m, że fenylloserynę o wzorze 4 poddaje się reakcji z 2-20 molami kwasu mrówkowego w odniesieniu do fenylloseryny w obecności 10% palladu na węglu drzewnym w ilości 40% wagowych, w odniesieniu do fenylloseryny, przy czym wytwarza się N-formylofenylo-alaninę o wzorze 3.

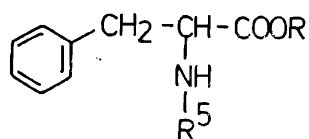
8. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że fenylloserynę lub jej sól poddaje się reakcji z co najmniej 3 molami kwasu mrówkowego w odniesieniu do fenylloseryny w obecności katalizatora stanowiącego pallad na węglu drzewnym i po wydzieleniu katalizatora otrzymaną N-formylofenyloalaninę poddaje się reakcji z wodą i kwasem mineralnym, przy czym wytwarza się sól fenylloalaniny z kwasem mineralnym.



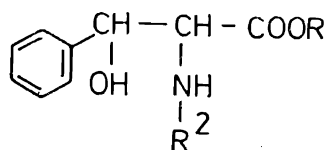
SCHEMAT 1



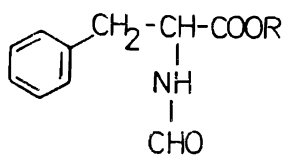
SCHEMAT 2



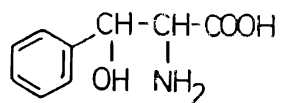
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4