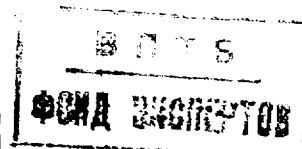




Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(11) 715018



(61) Дополнительный к патенту —

(22) Заявлено 07.10.77 (21) 2528006/23-04

(23) Приоритет — (32) 09.10.76

(31) Р 2645748.7
Р 2645692.8 (33) ФРГ

Опубликовано 05.02.80. Бюллетень №5

Дата опубликования описания 05.02.80

(51) М. Кл.²

С 07 С 149/247

(53) УДК 547.466.
07 (088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Фридрих Асингер (Австрия), Хериберт Офферманнс
и Пауль Шерберих (ФРГ)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Дегусса"
(ФРГ)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ DL-ЦИСТЕИНА

1

Изобретение относится к усовершенствованному способу получения DL-цистеина, который находит широкое применение в биологии, медицине и сельском хозяйстве.

Известен способ получения DL-цистеина путем присоединения производных тиола, таких, как тиоуксусная или тиобензойная кислота, к N-замещенным 2-аминоакриловым кислотам с последующим гидролизом образующегося N,S-диацетицистеина [1].

Недостатком этого способа является труднодоступность исходных N-замещенных 2-аминоакриловых кислот.

Известен также способ получения DL-цистеина через производные тиазолина. В этом случае из сложного эфира серина путем взаимодействия его с фенилтиоизоцианатом и последующей конденсации с тионилхлоридом получают 2-фенил-4-карбоксиметилтиазолин-2, который кислотным гидролизом переводят в DL-цистеин [2].

Однако сравнительно низкий выход целевого продукта (около 50% в расчете на исходный сложный эфир серина) и использование труднодоступного сложного эфира серина делают

2

этот способ непригодным для применения в промышленном масштабе.

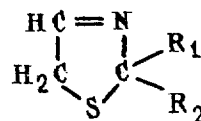
Целью изобретения является упрощение процесса, повышение выхода и качества целевого продукта.

Поставленная цель достигается тем, что замещенный в положении 2 тиазолин-3 обрабатывают цианистым водородом при температуре предпочтительно 10-50°C и полученный тиазолидин-4-карбонитрил подвергают гидролизу в присутствии минеральной кислоты, например серной, фосфорной или соляной.

Обычно используют 1,1-1,5 моля цианистого водорода на 1 моль тиазолина и 3-10 эквивалентов минеральной кислоты на 1 моль тиазолидин-4-карбонитрила.

Исходные замещенные в положении 2 тиазолины-3 общей формулы

20



где R₁ и R₂ — одинаковые или разные, водород, алкил или алкенил с 1-12, предпочтитель-

но с 1-4 атомами углерода, которые могут образовывать замкнутое кольцо, циклоалкил или циклоалкенил, содержащие предпочтительно до 6 атомов углерода, арил, ариланкил или алкиларил, содержащие предпочтительно 1-4 атома углерода в каждом из алкилов (R_1 и R_2 не могут оба представлять собой водород), могут быть легко получены известными приемами, например взаимодействием меркаптоацетальдегида с оксосоединениями и аммиаком или галогенацетальдегида с оксосоединениями, сульфидами металлов и аммиаком.

Цианистый водород применяют в газообразной или жидкой форме, в виде раствора в воде или органических растворителях или же его получают непосредственно из соединений, например из цианидов щелочных металлов, путем взаимодействия их с кислотами.

Чаще всего обработку цианистым водородом проводят в среде растворителя, например воды или инертных органических растворителей, таких, как спирты, сложные и простые эфиры, алифатические или ароматические, в случае необходимости галогенированные углеводороды. Температура реакции зависит от природы применяемых реагентов и растворителя. Наиболее предпочтительной является температура 10-50°C.

Тиазолидин-4-карбонитрил выделяют из реакционной смеси, например, охлаждением ее, отгонкой растворителя, соли реакцию проводят в среде растворителя, или же в виде соли, в частности в виде гидрохлорида. Для дальнейшего получения DL-цистеина можно применить и непосредственно реакционную смесь, содержащую тиазолидин-4-карбонитрил.

Гидролиз тиазолидин-4-карбонитрила проводят обычно в присутствии сильных кислот, например серной, фосфорной или галогеноводородной, предпочтительно 10-40%-ной соляной кислоты. Целесообразно использовать стехиометрические количества воды и минеральной кислоты по отношению к тиазолидин-4-карбонитрилу. Лучше всего на 1 моль тиазолидин-4-карбонитрила брать примерно 2-20 молей воды и 3-10 эквивалентов кислоты.

Температура, при которой проводят гидролиз, зависит от природы реагентов, участвующих в реакции, и соотношения между ними. Наиболее предпочтительно проводить реакцию при 50-110°C. Может оказаться целесообразным начинать реакцию при низкой температуре, а затем по мере протекания реакции повышать ее.

Давление можно варьировать в широких пределах, но лучше проводить гидролиз при атмосферном давлении. При использовании летучих веществ необходимо работать при повышенном давлении, соответствующем температуре, при которой проводится реакция.

Из образующейся реакционной смеси DL-цистеин может быть выделен различными способами в виде соли или свободного основания.

Например, отгонкой растворителя (в случае необходимости при пониженном давлении), экстракцией остатка, предпочтительно алифатическим спиртом, в частности метанолом, этанолом или пропан-2-олом, и упариванием экстракта (в случае необходимости при пониженном давлении) получают D,L-цистеин в виде соли минеральной кислоты. При нейтрализации экстракта основанием, например триэтиламином, из него можно выделить свободный DL-цистеин. При этом образуется D,L-цистеин такой высокой степени чистоты, что его можно непосредственно, без дополнительной очистки применять для любых целей.

Пример 1. Через смесь, состоящую из 103 г (0,7 моль) меркаптоацетальдегида и 116 г (2,0 моль) ацетона, пропускают до полного растворения альдегида и затем в течение еще 30 мин газообразный аммиак, поддерживая температуру 15-25°C. Получают две жидкие фазы, — более тяжелая из которых содержит 2,2-диметилтиазолин-3. Его отделяют перегонкой, т.кип. 40-42°C/16 мбар.

К раствору 115 г (1,0 моль) 2,2-диметилтиазолина-3 в 250 мл диэтилового эфира добавляют по каплям 30 г (1,1 моль) жидкого цианистого водорода. При добавлении и в течение последующих 60 мин поддерживают температуру 10-20°C. Затем при охлаждении до 5-10°C через смесь пропускают хлористый водород до тех пор, пока образующийся 2,2-диметилтиазолидин-4-карбонитрил не выпадает в осадок в виде гидрохлорида. Получают бесцветные кристаллы, т.пл. 125-128°C. Выход 170 г (95% тиазолин).

160 г (0,9 моль) гидрохлорида 2,2-диметилтиазолидин-4-карбонитрила смешивают с 500 мл концентрированной соляной кислоты, кипятят 12 ч с обратным холодильником без доступа кислорода воздуха (продувка азотом), обезцвечивают активированным углем и упаривают досуха при пониженном давлении. Остаток экстрагируют метанолом. К экстракту добавляют триэтиламин до pH 5,0. При этом D,L-цистеин выпадает в осадок. Выход 85 г (78% на исходный гидрохлорид), т.разл. 210-217°C, продукт не содержит примесей.

Пример 2. Смешивают раствор 67 г (1,2 моль) гидросульфида натрия в 100 мл воды с 87 г (1,5 моль) ацетона, добавляют по каплям 175 г 45%-ного водного раствора хлорацетальдегида (1,0 моль) и одновременно пропускают аммиак, поддерживая температуру 15-25°C. Подачу аммиака продолжают до тех пор, пока не прекратится выделение тепла за счет протекания реакции. Из реакционной

смеси выделяют образовавшийся 2,2-диметилтиазолин-3 в виде маслянистой жидкости, которую перегоняют. Т.кип. 40-45°C/16 мбар.

Далее проводят те же операции, что и в примере 1, но применяют 2,2-диметилтиазолин-3 в 200 мл метанола и реакционную смесь смешивают с 800 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь нагревают сначала в атмосфере азота до отгонки всего метанола, кипятят затем 12 ч с обратным холодильником и упаривают досуха при пониженном давлении. Остаток экстрагируют этанолом, к экстракту добавляют триэтиламин до pH 5,0. Выход 130 г (83% на 2,2-диметилтиазолин-3). Полученный D,L-цистеин, т.разл. 213-217°C, не содержит примесей.

Пример 3. К раствору 155 г (1,0 моль) 2,2-пентаметилентиазолина-3 в 300 мл диэтилового эфира добавляют по каплям 32 г (1,2 моль) жидкого цианистого водорода. При добавлении и в течение последующих 60 мин поддерживают температуру 10-20°C. Затем растворитель отгоняют. Выход 2,2-пентаметилентиазолидин-4-карбонитрила 180 г (99% на исходный тиазолин).

2,2-Пентаметилентиазолидин-4-карбонитрил смешивают с 600 мл концентрированной соляной кислоты, выдерживают 8 ч при 50-60°C и перемешивают, добавляют 600 мл воды и кипятят 4 ч с обратным холодильником без доступа кислорода воздуха (продувка азотом). Смесь упаривают досуха при пониженном давлении, остаток экстрагируют метанолом, добавляют триэтиламин до pH 5,0. При этом D,L-цистеин выпадает в осадок. Выход 95 г (78% на исходный 2,2-пентаметилентиазолин-3). Полученный D,L-цистеин, т.разл. 209-215°C, не содержит примесей.

Пример 4. Проводят те же операции, что и в примере 1, применяя 129 г (1,0 моль) 2-метил-2-этилтиазолина-3, 250 мл диэтилового эфира и 30 г (1,1 моль) цианистого водорода. Выход 2-метил-2-этилтиазолидин-4-карбонитрила 152 г (97% на исходный тиазолин).

78 г (0,5 моль) 2-метил-2-этилтиазолидин-4-карбонитрила смешивают с 400 мл метанола, насыщенного хлористым водородом, выдерживают при 40-50°C и перемешивают, разбавляют 500 мл 10%-ной соляной кислоты, нагревают до температуры, при которой метанол отгоняется, и кипятят 4 ч с обратным холодильником. Дальнейшую переработку реакционной смеси проводят, как в примере 3. Выход D,L-цистеина 49 г (80% на исходный тиазолин).

Пример 5. К раствору 115 г (1,0 моль) 2,2-диметилтиазолина-3 в 200 мл

метанола добавляют 150 г 20%-ного водного раствора цианистого водорода (1,1 моль). Реакцию проводят при 20-25°C. Добавляют 300 г 95%-ной серной кислоты, перемешивают 8 ч при 30-40°C, разбавляют 200 мл воды и выдерживают 6 ч при 100°C. К смеси добавляют гидроокись кальция до pH 5,0, сульфат кальция отфильтровывают и фильтрат упаривают досуха. Остаток перекристаллизовывают из метанола. Выход D,L-цистеина 42 г (68% на исходный тиазолин).

Пример 6. Процесс проводят, как в примере 3, но в качестве исходного соединения применяют 143 г (1,0 моль) 2,2-диэтилтиазолина-3. Выход D,L-цистеина 96 г (79% на исходный тиазолин).

Пример 7. Процесс проводят, как в примере 3, используя 101 г (1,0 моль) 2-метилтиазолина-3 в 200 мл этанола и 27 г (1,0 моль) цианистого водорода. Выход D,L-цистеина 85 г (70% на исходный тиазолин).

Пример 8. Проводят опыт, как в примере 3, но в качестве исходного соединения применяют 163 г (1,0 моль) 2-фенилтиазолина-3. Выход D,L-цистеина 77 г (64% на исходный тиазолин).

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

1. Способ получения D,L-цистеина из производных тиазолина с применением реакции гидролиза в присутствии минеральных кислот, отличающийся тем, что, с целью упрощения процесса и повышения выхода и качества целевого продукта, замещенный в положении 2 тиазолин-3 обрабатывают цианистым водородом при температуре предпочтительно 10-50°C и полученный тиазолидин-4-карбонитрил подвергают гидролизу.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что цианистый водород применяют в количестве 1,1-1,5 моля на 1 моль тиазолина.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что на 1 моль тиазолидин-4-карбонитрила берут 3-10 эквивалентов минеральной кислоты.

4. Способ по пп.1-3, отличающийся тем, что в качестве минеральной кислоты используют серную, фосфорную или соляную кислоту.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. H.Behringer Synthese der Cystins. Ber., 81, 326, 1948.

2. D.F. Elliott. Conversion of DL-serine into inactive cystine. Ber., 162, 658, 1948 (прототип).