

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

266 791

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 101/06
C 07 C 101/30

(21) PV 5215 - 88.K
(22) Přihlášeno 20 07 88

(40) Zveřejněno 11 04 89
(45) Vydáno 29 06 90

(75)

Autor vynálezu

MANDEL MARTIN ing. CSc.,
RAJŠNER MIROSLAV ing. CSc., PRAHA

(54)

Způsob výroby DL-fenylglycinu

(57) Řešení se týká způsobu výroby DL-fenylglycinu obecného vzorce I hydrolyzou hydantoinu obecného vzorce II v prostředí vodného roztoku hydroxidu alkalického kovu při hmotnostní koncentraci hydroxidu alkalického kovu 20 až 80 %, při teplotě 100 až 160 °C, za atmosférického tlaku, což je základním technicko-ekonomickým přínosem. Jako výchozí suroviny lze používat hydantoinu obecného vzorce II ve formě definované chemické substance nebo ve formě surového produktu, obsaženého v reakční směsi po uskutečnění Bucherer-Bergsovy reakce. DL-fenylglycin obecného vzorce I je důležitým meziproduktem výroby polosyntetických penicilinů a cefalosporinů typu ampicilinu nebo cefalexinu.

Vynález se týká způsobu výroby DL-fenylglycinu obecného vzorce I



kde R je atom vodíku nebo hydroxyskupina, významného meziproductu syntézy polosyntetických beta-laktamových antibiotik ampicilinu, cefalexinu a amoxycilinu, široce používaných při terapii infekčních onemocnění.

Důležitým způsobem přípravy DL-fenylglycinu obecného vzorce I je alkalická hydrolýza hydantoinu obecného vzorce II



kde R je totéž jako ve vzorci I. Při syntéze DL-fenylglycinu lze také postupovat tak, že se z benzaldehydu působením amonných solí a kyanidu alkalického kovu připraví alfa-amino-fenylacetonitril, který hydrolýzou poskytne DL-fenylglycin (čs. AO č. 138 625). Výhodnější způsob využívá jako meziproductu 5-fenylhydantoinu (vzorec II, R=H), který se připravuje tzv. Bucherer-Bergsovou reakcí z benzaldehydu, uhličitany nebo hydrogenuhličitany amonného a kyanidu alkalického kovu, resp. kyanovodíku (E. Ware: Chem. Rev. 46, 403, 1950). Hydrolýzou roztoku 5-fenylhydantoinu působením hydroxidu alkalického kovu, popřípadě hydroxidu barnatého, vznikne DL-fenylglycin (DOS č. 3 105 008).

Syntéza DL-4-hydroxyfenylglycinu (vzorec I, R=OH) vychází z fenolu, z něhož se reakcí s kyselinou glyoxylovou a amoniakem v alkalickém prostředí získá přímo žádaný produkt. Reakce probíhá asi se 40% výtěžkem. (USA pat. spis č. 4 175 206.) Syntézu DL-4-hydroxyfenylglycinu je možné také uskutečnit z 5-/4-hydroxyfenyl/hydantoinu (vzorec II, R=OH), obdobně jako při přípravě DL-fenylglycinu (výchozí surovinou je 4-hydroxybenzaldehyd).

Nevýhodou v literatuře popsaných způsobů je to, že je nutno hydrolýzu 5-fenylhydantoinu provádět za zvýšeného tlaku v uzavřené nádobě (autoklávu), obvykle účinkem 10% roztoku hydroxidu alkalického kovu, při teplotě 130 až 160 °C, kdy se dosahuje tlaků 0,3 až 2 MPa. Zařazení autoklávu do výrobní aparatury představuje zvýšení nákladů na zařízení, vyšší technickou náročnost, vyšší nároky na obsluhu a v případě velkovýroby kapacitní zúžení celého zařízení.

Nevýhody v literatuře uváděných postupů se podařilo odstranit vypracováním způsobu výroby DL-fenylglycinu obecného vzorce I alkalickou hydrolýzou 5-fenylhydantoinu obecného vzorce II při zvýšené teplotě podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se hydrolýza provádí za atmosférického tlaku, při teplotě 100 až 160 °C, v prostředí vodného roztoku hydroxidu alkalického kovu, zejména hydroxidu draselného, ve hmotnostní koncentraci 20 až 80 %.

S výhodou lze jako 5-fenylhydantoinu obecného vzorce II používat surového produktu, obsaženého v reakční směsi po reakci benzaldehydu nebo 4-hydroxybenzaldehydu s uhličitany nebo hydrogenuhličitany amonnými a kyanidem alkalického kovu nebo kyanovodíkem v prostředí vodného alkoholu, například ethanolu, po odpaření nejméně 40 % těkavých podílů.

Při provedení způsobem podle vynálezu jsou reakční podmínky uspořádány tak, že je dosaženo vysoké koncentrace reakčních komponent, podmiňující využitelnou rychlost hydrolyzy za atmosférického tlaku, bez použití tlakové nádoby. Účelný postup se volí podle zamýšleného vedení reakce. Například po Bucherer-Bergsově reakci se k reakční směsi, obsahující hydantoinu obecného vzorce II, přidává hydroxid nebo směs hydroxidů alkalického kovu, nejlépe hydroxid draselný, v množství 2 až 10 ekvivalentů, vztaženo na teoretické množství hydantoinu obecného vzorce II přítomného v reakční směsi a oddestiluje se takové množství těkavých podílů, tj. vody nebo směsi vody s alkanolem, například ethanolem, aby její teplota vystoupila na 105 až 160 °C a při této teplotě se udržuje za míchání po dobu 2 až 14 hodin, což je doba dostatečně dlouhá k tomu, aby hydrolyza proběhla co nejdále.

Pro uskutečnění hydrolyzy hydantoinu obecného vzorce II za atmosférického tlaku není podstatné, zda se část těkavých podílů z reakční směsi oddestilovává před a/nebo po přidání hydroxidu alkalického kovu.

Z technologického hlediska je způsob podle vynálezu zvláště výhodný tím, že umožňuje hydrolyzu hydantoinu obecného vzorce II za atmosférického tlaku, bez použití tlakové nádoby, což usnadňuje a urychluje manipulaci, zmenšuje nároky na obsluhu a zvyšuje kapacitu výrobního zařízení, které může být jednodušší. Výtěžky DL-fenylglycinu jsou srovnatelné s provedením při použití tlakové nádoby, kvalita vyhovuje pro další zpracování.

Bližší podrobnosti způsobu provedení podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklad 1

Z roztoku připraveného dvouhodinovým zahříváním směsi 1000 ml vody, 100 ml ethanolu, 144 g hydrogenuhličitanu amonného, 61,3 g kyanidu sodného a 132,7 g benzaldehydu na teplotu varu se za míchání oddestiluje 600 ml vody s ethanolem a přidá se 315 g hydroxidu sodného. Po oddestilování dalších 100 ml vody se reakční směs zahřívá 5 hodin na teplotu 140 až 143 °C. Po ochlazení na 100 °C se přidá 400 ml vody a roztok se zfiltruje s aktivním uhlím. Za chlazení a míchání se hodnota pH roztoku upraví konc. kyselinou solnou na 6 až 6,5. Vyloučený produkt se po hodině stání odsaje a promyje vodou a acetonem. Získá se 139,5 g (73,8 %) DL-fenylglycinu.

Příklad 2

K roztoku 30,7 g kyanidu sodného, 66,3 g benzaldehydu a 71 g hydrogenuhličitanu amonného ve směsi 300 ml vody a 50 ml ethanolu, zahřívá se 2 hodiny na 85 °C se přidá 174 g hydroxidu draselného. Z reakční směsi se oddestiluje 330 ml rozpouštědel a míchá se 2 hodiny při 136 až 141 °C. Potom se přidá 250 ml vody, roztok se zfiltruje s aktivním uhlím a pH se upraví přidáním konc. kyseliny solné na hodnotu 6 až 6,5. Vyloučený produkt se po hodině stání odsaje a promyje vodou a acetonem. Po vysušení se získá 66,8 g (69,6 %) DL-fenylglycinu.

Příklad 3

K suspenzi 12 g 5-/4-hydroxyfenyl/hydantoinu ve 27,2 ml vody se za míchání přidá 21,5 g hydroxidu draselného. Získaný roztok se zahřívá 12 hodin na 118 až 123 °C, po přidání 30 ml vody se zfiltruje s aktivním uhlím a pH se upraví přidáním koncentrované kyseliny solné na hodnotu 6,5 až 7. Vyloučený produkt se po hodině stání odsaje a promyje vodou a acetonem. Získá se 8,1 g (77,6 %) DL-4-hydroxyfenylglycinu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby DL-fenylglycinu obecného vzorce



kde R je atom vodíku nebo hydroxyskupina, alkalickou hydrolýzou 5-fenylhydantoinu obecného vzorce II



kde R značí totéž jako ve vzorci I, při zvýšené teplotě, vyznačující se tím, že se hydrolýza provádí za atmosférického tlaku, při teplotě 100 až 160 °C v prostředí vodného roztoku hydroxidu alkalického kovu, zejména hydroxidu draselného, ve hmotnostní koncentraci 20 až 80 %.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí 5-fenylhydantoin obecného vzorce II používá surový produkt, obsažený v reakční směsi po Bucherer-Bergsově reakci benzaldehydu nebo 4-hydroxybenzaldehydu s uhličitanem amonným nebo hydrogenuhlíčanem amonným a kyanidem alkalického kovu nebo kyanovodíkem.