(19) Republik Österreich Patentamt

(11) Nummer: AT 398 199 B

(12) # PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2355/92

(51) Int.Cl.[5] : C07D 233/76

(22) Anmeldetag: 27.11.1992

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 2.1994

(45) Ausgabetag: 25.10.1994

(56) Entgegenhaltungen:

EP-A2/A3 79021

(73) Patentinhaber:

CHEMIE LINZ GESELLSCHAFT M.B.H.
A-4021 LINZ, OBERÖSTERREICH (AT).

(72) Erfinder:

HENDEL WOLFRAM DR.
LEONDING, OBERÖSTERREICH (AT).
KLOIMSTEIN ENGELBERT ING.
EFERDING, OBERÖSTERREICH (AT).
FITZINGER KLAUS
LINZ, OBERÖSTERREICH (AT).
VIEHBÖCK ANTONIA
LINZ, OBERÖSTERREICH (AT).
HAIDINGER KURT
LINZ, OBERÖSTERREICH (AT).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ARYLHYDANTOINEN

(57) Verfahren zur Herstellung von 5-Arylhydantoinen durch Umsetzung von Allantoinsäurealkylester mit einer Arylverbindung in konzentrierter anorganischer Säure bei Temperaturen von Raumtemperatur bis 150 °C mit oder ohne einen Phasenvermittler.

AT 398 199 B

Arylhydantoine sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung enantiomerenreiner Arylaminosäuren, die beispielsweise in der Pharmazie Anwendung finden.

Verfahren zur Herstellung von Arylhydantoinen sind schon seit langem bekannt.

So kann beispielsweise gemäß E.K.Harvill et al., J.Org. Chem. 9, 26 (1944), 5-(4-Hydroxyphenyl)-hydantoin durch Umsetzung von p-Hydroxybenzaldehyd mit Kaliumcyanid und Ammoniumcarbonat in wäßriger, alkoholischer Lösung hergestellt werden. Cyanide sind aber toxisch und werden in technischen Prozessen nur eingesetzt, wenn es unumgänglich ist.

Aus GB-A-2 012 756 geht hervor, daß 5-Arylhydantoine durch Umsetzung von Harnstoff mit einer alpha-Aryl-alpha-Hydroxyessigsäure erhalten werden können.

Die alpha-Aryl-alpha-Hydroxysäure wird dabei durch Umsetzung von Glyoxylsäure mit einer Arylverbindung in wässrigem Medium in Gegenwart eines Alkalimetallhydroxides hergestellt, wobei aber schwer zu trennende Isomerengemische entstehen, sodaß diese Reaktion im allgemeinen nur mit geringen Ausbeuten gelingt.

In GB-A-20 53 206 ist die Herstellung von 5-Arylhydantoinen durch Umsetzung von Allantoin mit einem Arylderivat in einem heißen, sauren Medium geoffenbart. Für die Umsetzung muß aber zuerst einmal Allantoin hergestellt werden.

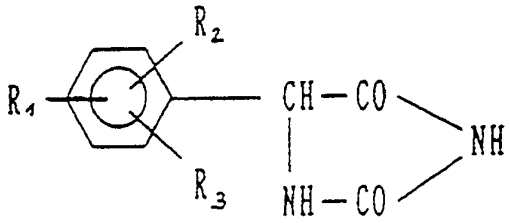
Nach GB-A-1 572 316 kann 5-(4-Hydroxyphenyl)-hydantoin aus einfachen Ausgangsstoffen, nämlich aus Glyoxylsäure, Harnstoff und Phenol in wäßriger, saurer Lösung hergestellt werden. Es hat sich aber herausgestellt, daß das Produkt dieser Reaktion relativ stark durch sein Isomeres 5-(2-Hydroxyphenyl)-hydantoin, das nur schlecht abgetrennt werden kann, verunreinigt ist.

Gemäß EP-A-0 474 112 werden zur Herstellung von 5-Arylhydantoinen mit guter Reinheit Glyoxylsäuremethylestermethylhemiacetal mit Harnstoff und einer Arylverbindung im Eintopfverfahren umgesetzt.

Die langen Reaktionszeiten von 20 Stunden und mehr sind aber für ein technisches Verfahren nicht tragbar.

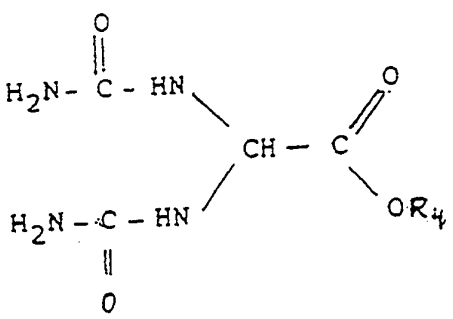
Unerwarteterweise wurde nun gefunden, daß man 5-Arylhydantoine in einer 2-Stufenreaktion ausgehend von einfachen, ungiftigen Ausgangsstoffen in hoher Reinheit erhält, wenn man in einer 1. Reaktionsstufe ein Glyoxylsäurealkylesteralkylhemiacetal mit Harnstoff zum Allantoinsäurealkylester umsetzt, diesen isoliert und anschließend in einer 2. Reaktionsstufe mit einer Arylverbindung reagieren läßt, wobei die Reaktionszeiten in beiden Stufen erstaunlicherweise sehr kurz sind.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von 5-Arylhydantoinen der allgemeinen Formel



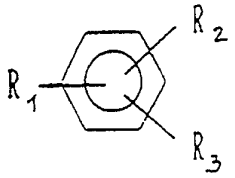
I

in der R_1, R_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff-, Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Halogen- oder acylierte Aminogruppen bedeuten, das dadurch gekennzeichnet ist, daß ein Allantoinsäurealkylester der allgemeinen Formel



II

in der R_4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen bedeutet, in konzentrierter, anorganischer Säure bei Temperaturen von Raumtemperatur bis 150 °C mit oder ohne einen Phasenvermittler mit einer Arylverbindung der allgemeinen Formel



III

in der R_1, R_2 und R_3 die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt wird.

In der allgemeinen Formel I bedeuten R_1, R_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Halogen- oder acylierte Aminogruppe. Unter Alkyl- oder Alkoxygruppen sind Gruppen mit 1 bis 6, bevorzugt mit 1 bis 3 C-Atomen, beispielsweise Methyl-, Ethyl-, Propyl-, iso-Propyl-, Hexylgruppen, unter Halogen Fluor, Chlor oder Brom zu verstehen. Acylierte Aminogruppen sind Aminogruppen, die durch Acylgruppen mit 1 bis 8 C-Atomen, bevorzugt durch die Acetylgruppe substituiert sind. Bevorzugt bedeutet R_1, R_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy-, Alkoxy- oder Halogengruppen. Ganz besonders bevorzugt bedeuten R_1 Wasserstoff und R_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy- oder Alkoxygruppen.

In der allgemeinen Formel II bedeutet R_4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen. Unter Alkylgruppe ist dabei eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe, beispielsweise eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, iso-Propyl, iso-Pentyl-, Hexylgruppe, bevorzugt eine Methyl-, Ethyl- oder iso-Propylgruppe zu verstehen.

Die Herstellung von Verbindungen der Formel II kann durch Umsetzung eines Glyoxylsäurealkylesteralkylhemiacetals mit Harnstoff in Gegenwart eines Alkylalkohols und einer Mineralsäure erfolgen. Die Herstellung des Allantoinsäuremethylesters aus Glyoxylsäuremethylestermethylhemiacetal und Harnstoff in Gegenwart anorganischer Säure und Methanol ist beispielsweise in EP-A-0 460 412 geoffenbart. Diese Reaktion ist im allgemeinen innerhalb weniger Stunden abgeschlossen.

In der allgemeinen Formel III haben R_1, R_2 und R_3 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung. Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel III sind Benzol, Phenol, Dihydroxybenzol, Anisol oder Gujacol.

Zur Durchführung der erfindungsgemäßen Reaktion werden die Verbindung der Formel II und die Verbindung der Formel III in einer anorganischen Säure vorgelegt.

Im allgemeinen werden pro Mol der Verbindung der Formel II 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 3 Mol der Verbindung der Formel III eingesetzt. Es kann aber in Einzelfällen von Vorteil sein, die Verbindung der Formel III im Unterschuß einzusetzen.

Als anorganische Säuren werden Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, oder Mischungen solcher Säuren eingesetzt. Die Säuremenge ist abhängig von der Art der Verbindung III, die in manchen Fällen in der Säure nur schwer löslich ist. Um die Löslichkeit der Verbindung III in der Säure zu erhöhen, wird gegebenenfalls ein Phasenvermittler, beispielsweise eine flüssige, organische Säure wie Essigsäure, Propionsäure, bevorsugt Essigsäure eingesetzt.

Die Reaktionsmischung wird bei Temperaturen von etwa Raumtemperatur bis 150 °C, bevorzugt bei Temperaturen von 60 bis 100 °C, besonders bevorzugt von 70 bis 90 °C, gerührt. Gegebenenfalls erfolgt die Reaktion unter Druck, wobei übliche Drücke von 0,3 bis 2MPa angewendet werden.

Dabei bildet sich das 5-Arylhydantoin der Formel I. Der Verlauf der Reaktion kann mit Hilfe üblicher Methoden, beispielsweise Gaschromatographie, Dünnschichtchromatographie, verfolgt werden. Die Reaktion läuft in erstaunlich kurzer Zeit ab und ist in manchen Fällen schon nach 2 Stunden beendet.

Die Position im Arylring der Formel III, in der der Allantoinsäurealkylester der Formel II reagiert, hängt von der Art der Substituenten R_1, R_2 und R_3 und deren jeweiligen Position im Arylring der Formel III ab. Bekanntlich bedingt die Art eines Substituenten in einem Arylring die Ladungsdichteverteilung im Molekül und die Position eines Substituenten im Arylring in weiterer Folge je nach Stärke des induktiven oder mesomeren Effektes jene Position, in der ein weiterer Substituent durch eine Reaktion eingeführt wird. Bei Substituenten im Arylring, die nicht Wasserstoff sind, hängt die Position des Reaktionszentrums im Arylring von der Stärke des jeweiligen induktiven oder mesomeren Effektes der einzelnen Substituenten ab. Es hat sich herausgestellt, daß im Falle, daß in der Formel III R_1 eine Hydroxygruppe und R_2 und R_3 Wasserstoff bedeuten, die Reaktion überwiegend in para-Stellung abläuft. In Einzelfällen, in denen die Position des Reaktionszentrums nicht mit Sicherheit vorhergesagt werden kann, genügt ein Vorversuch, nach dem das

warmem Wasser gewaschen und im feuchten Zustand in 375 ml Wasser aufgeschlämmt und 2 Stunden lang unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen, Filtrieren und Waschen mit Wasser wurde der Niederschlag bei 80 °C im Vakuum getrocknet.

Dabei wurden 79,7 g, das sind 63 % der Theorie, D,L-5-(4-Hydroxyphenyl)-hydantoin mit einer Reinheit von 99,4 % und einem Schmelzpunkt von 267 °C erhalten. Der Anteil des isomeren 5-(2-Hydroxyphenyl)-hydantoins betrug 0,2%. Bezogen auf Glyoxylsäuremethylestermethylhemiacetal betrug die Ausbeute über beide Reaktionsstufen A) und B) 55% der Theorie.

Die Isomerenreinheit der hergestellten Verbindung wurde mit Hilfe der Hochdruckflüssigkeitschromatographie bestimmt:

Datensystem: Hewlett-Packard Chemstation
Säule: Phenyl Bondapak 10 um, Fa. Waters
Temperatur: Raumtemperatur
Mobile Phase: Wasser - Acetonitril 88:12
Flußrate: 0,6 ml/min
Detektor: UV, 254 nm

Unter diesen Bedingungen betrugen die Retentionszeiten für 5-(4-Hydroxyphenyl)-hydantoin ca. 9 Min. und jene für das isomere 5-(2-Hydroxyphenyl)-hydantoin ca. 11 Min.

Beispiel 2

Eine Mischung aus 23,8 g Allantoinsäuremethylester (125 mMol), 50 g Benzol (0,64 Mol) und 50 g konzentrierter Schwefelsäure wurde zwei Stunden auf 80 °C erhitzt. Danach war die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit 50%iger Natronlauge auf pH 4 gestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde aus Wasser umkristallisiert.

Dabei wurden 10,5 g, das sind 47,7 % der Theorie, D,L-5-Phenylhydantoin mit einem Schmelzpunkt von 151 °C erhalten.

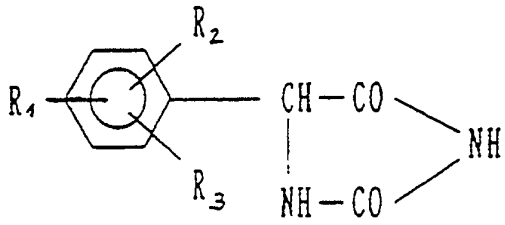
Beispiel 3

Eine Mischung aus 83,4 g Allantoinsäuremethylester (0,44 Mol), 146,45 g Brenzkatechin (1,33 Mol) und 250 ml HCl 36 % wurde unter kräftigem Rühren für 2,5 Stunden auf 80 °C erhitzt. Danach war die Reaktion beendet. Die klare Lösung wurde abgekühlt, wobei keine Kristallisation erfolgte. Die Reaktionslösung wurde durch Zugabe von 50%iger Natronlauge auf pH 4,4 gestellt und eingedampft, der verbleibende Rückstand mit Essigsäureethylester im Soxhlet-Extraktor erschöpfend extrahiert, die Essigsäureethylesterphase eingeengt und das Produkt kristallisiert.

Dabei wurden 61,8 g, das sind 67 % der Theorie, D,L-5-(3,4-Dihydroxy-phenyl)hydantoin mit einem Schmelzpunkt von 231 bis 233 °C erhalten.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 5-Arylhydantoinen der allgemeinen Formel



I

in der R_1, R_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff-, Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxy-, Halogen- oder acylierte Aminogruppen bedeuten, das **dadurch gekennzeichnet** ist, daß ein Allantoinsäurealkylester der allgemeinen Formel

hergestellte Produkt charakterisiert werden kann.

Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionsmischung abgekühlt. Dabei kann das 5-Arylhydantoin aus der Reaktionsmischung auskristallisieren und durch übliche Methoden wie Filtrieren, Zentrifugieren isoliert werden. Es hat sich unerwarteterweise herausgestellt, daß erfindungsgemäß hergestelltes 5-(4-Hydroxyphenyl)-hydantoin in größeren Kristallen auskristallisiert und daher besonders einfach und gut filtrierbar ist, wobei nach bisher bekannten Herstellungsverfahren 5-(4-Hydroxyphenyl)-hydantoin im allgemeinen sehr feinkristallin anfiel und deshalb Schwierigkeiten bei der Fest-flüssig Trennung auftraten.

Kristallisiert das 5-Arylhydantoin aus der Reaktionsmischung nicht aus, kann die Reaktionsmischung nach Neutralisieren und gegebenenfalls nach Eindampfen mit Hilfe geeigneter organischer Lösungsmittel extrahiert und das gebildete 5-Arylhydantoin auf diese Weise isoliert werden. Neutralisieren bedeutet Einstellen des pH-Wertes auf einen Wert, bei dem das gebildete 5-Arylhydantoin noch kein Salz bildet. Üblicherweise wird ein pH-Wert von 4 bis 6 eingestellt. Geeignete organische Lösungsmittel sind etwa Carbonsäureester, z. B. Essigsäureethyl- oder butylester, Ether, z. B. Methy-tert.butylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Ketone, z.B. Aceton, Methylethylketon, Diisobutylketon, Alkohole, z. B. Methanol, Ethanol, Isopropanol, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichloräthylen. Bevorzugt sind Carbonsäureeester, Ether oder Ketone, besonders bevorzugt Carbonsäureester.

Es hat sich gezeigt, daß die Reinheit des auf die beschriebene Art und Weise isolierten 5-(4-Hydroxyphenyl)-hydantoins im allgemeinen mehr als 99 % beträgt und daher ausreichend ist. Für spezielle Fälle kann die Reinheit des 5-(4-Hydroxyphenyl)-hydantoins durch Erhitzen in Wasser auf Rückfluß noch gesteigert werden. In anderen Fällen kann eine Reinigung durch extraktive oder chromatographische Methoden oder durch Umkristallisieren angeschlossen werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden pro Mol einer Verbindung der allgemeinen Formel II, in der R_4 eine Methylgruppe bedeutet etwa 2 bis 3 Mol einer Verbindung der Formel III, in der R_1, R_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy- oder Alkoxygruppen bedeuten, in konzentrierter Salzsäure oder Schwefelsäure vorgelegt und unter Rühren auf Temperaturen von 70 bis 90 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionsmischung abgekühlt. Fällt das Produkt kristallin an, wird abfiltriert, das abfiltrierte Produkt gegebenenfalls mit Wasser auf Rückfluß erhitzt, gekühlt und filtriert.

Fällt das Produkt nicht kristallin an, wird entweder die Reaktionsmischung durch Zugabe von Natronlauge auf einen pH-Wert zwischen 4 und 5 gestellt, eingedampft und der Rückstand mit einem Carbonsäureester extrahiert oder der Reaktionsmischung wird Wasser zugegeben und die wäßrige Mischung wird, gegebenenfalls nach Einstellen des pH-Wertes auf pH 4 bis 5 durch Zugabe von Natronlauge, mit einem organischen, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel extrahiert. Das organische Lösungsmittel wird gegebenenfalls nach Trocknen abgedampft und der Rückstand gegebenenfalls durch übliche Methoden, wie Umkristallisieren, Chromatographieren noch weiter gereinigt.

Bevorzugt wird in das Verfahren Allantoinsäuremethylester, der durch Umsetzung von Glyoxylsäuremethylestermethylhemiacetal und Harnstoff in Methanol in Gegenwart von Schwefelsäure hergestellt wurde, eingesetzt. Die Herstellung eines 5-Arylhydantoins der allgemeinen Formel I, ausgehend von Glyoxylsäurealkyesteralkylhemiacetal und Harnstoff, die in einer ersten Stufe gemäß der in EP-A-0 460 412 geoffenbarten Art und Weise zum Allantoinsäurealkylester der allgemeinen Formel II umgesetzt werden, Isolierung des Allantoinsäurealkylesters der allgemeinen Formel II und Umsetzung des isolierten Allantoinsäurealkylesters mit einer Arylverbindung der allgemeinen Formel III in konzentrierter, anorganischer Säure bei Temperaturen von Raumtemperatur bis 150 °C mit oder ohne Phasenvermittler, ist ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

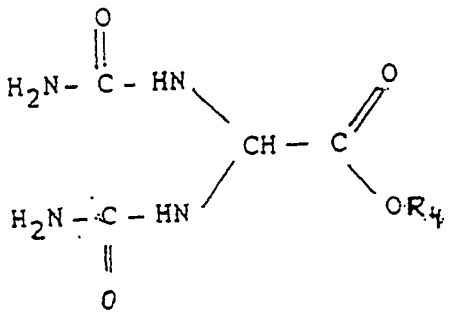
Auf die beschriebene Art und Weise werden 5-Arylhydantoine in kurzen Reaktionszeiten, guter Reinheit und befriedigenden Ausbeuten hergestellt. Das Verfahren stellt daher eine Bereicherung der Technik dar.

Beispiel 1

A) Eine Mischung aus 240 g Glyoxylsäuremethylestermethylhemiacetal (2,0 Mol), 400 g Harnstoff (6,66 Mol), 240 g Methanol und 100 g 8%iger, methanolischer Schwefelsäure wurde 5 Stunden unter Rühren auf Rückfluß erhitzt. Danach war die Reaktion beendet und die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, wobei ein farbloser Niederschlag ausfiel, der abfiltriert und nach Waschen mit Methanol bei 70 °C im Vakuum getrocknet wurde.

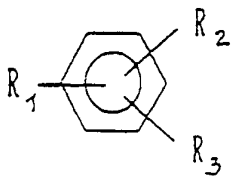
Dabei wurden 334,1 g, das sind 88 % der Theorie, Allantoinsäuremethylester erhalten.

B) 125,1 g Allantoinsäuremethylester (0,66 Mol), 187,5 g Phenol (1,99 Mol) und 225 ml HCl 36 % wurden 4 Stunden auf 83 °C erhitzt. Aus der zu Beginn klaren, farblosen Lösung begann nach ca. 15 bis 20 Minuten ein Niederschlag auszukristallisieren. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionsmischung auf 15 °C gekühlt und weitere 2 Stunden gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit



II

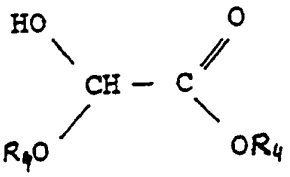
in der R_4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen bedeutet, in konzentrierter, anorganischer Säure bei Temperaturen von Raumtemperatur bis 150 °C mit oder ohne einen Phasenvermittler mit einer Arylverbindung der allgemeinen Formel



III

in der R_1, R_2 und R_3 die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß ein Allantoinsäurealkylester der allgemeinen Formel II nach Anspruch 1 durch Umsetzung von Glyoxylsäurealkylesteralkylhemiacetal der allgemeinen Formel



IV

in der R_4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, mit Harnstoff in einem Alkohol der allgemeinen Formel R_4OH in der R_4 die obgenannte Bedeutung hat, in Gegenwart katalytischer Mengen anorganischer Säure hergestellt, isoliert und in das Verfahren nach Anspruch 1 eingesetzt wird.

3. Verfahren nach einem der Anspüche 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet,** daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II oder der allgemeinen Formel IV, in der R_4 eine Methylgruppe bedeutet, eingesetzt wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet,** daß als anorganische Säure Salzsäure oder Schwefelsäure eingesetzt wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet,** daß die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III bei Temperaturen von 60 bis 100 °C erfolgt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet,** daß als Arylverbindung der allgemeinen Formel III eine Phenylgruppe, die durch eine oder mehrere Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituiert ist, eingesetzt wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet,** daß als Phasenvermittler Essigsäure eingesetzt wird.