



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 01.12.77 (P. 202573)

Pierwszeństwo: 03.12.76 Francja

Zgłoszenie ogłoszono: 17.07.78

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1981

Int. Cl.<sup>2</sup> C07C 99/10  
C07C 101/04  
C07C 103/18

**Twórcy wynalazku:** Monique Lasperas, Alain Rousset, Louis Mion, Robert Pascal, Auguste Commeyras, Jacques Taillades

**Uprawniony z patentu:** Agence Nationale de Valorisation de la Recherche (Anvar) Neuilly s. Seine (Francja)

### **Sposób wytwarzania $\alpha$ -aminokwasu**

**1**

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania  $\alpha$ -aminokwasu zwłaszcza alaniny metioniny lub fenyloalaniny przez katalityczną hydrolizę chemiczną  $\alpha$ -aminonitryli lub ich soli.

$\alpha$ -Aminokwasy mają poważne znaczenie przemysłowe. Niektóre z nich mogą być stosowane w medycynie lub weterynarii, jak również w żywieniu, na przykład w celu uzupełniania dawek żywieniowych. Inne z tych związków mogą również wchodzić jako składniki, na przykład do mydeł lub kosmetyków.

$\alpha$ -Aminokwasy otrzymywano dotychczas najczęściej tzw. metodą Bucherera-Berga. W metodzie tej uzielenie kwaśnego węglanu amonu na przejściowy  $\alpha$ -aminonitryl prowadziło do powstawania hydantoiny, którą następnie hydrolizowano w środowisku zasadowym w celu otrzymania soli  $\alpha$ -aminokwasu. Sposób ten był stosunkowo skuteczny, gdyż pozwalał na przekształcenie do 90% wyjściowego aldehydu w  $\alpha$ -aminokwas. Jednakże technologicznie był on uciążliwy, gdyż wymagał stosowania nadmiaru nie dozyskiwanego kwaśnego węglanu amonu a także ogrzewania prowadzonego w dwóch fazach — pierwszej przez dwie godziny w temperaturze rzędu 80—100°C dla wytworzenia hydantoiny i drugiej przez około sześć godzin w temperaturze 120—125°C dla przeprowadzenia hydrolizy. Ponadto w sposobie tym po-

**2**

wstawało 1,5 mola  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  o bardzo niewielkiej wartości ekonomicznej na 1 mol  $\alpha$ -aminokwasu.

Pomimo niedogodności tej metody, była ona do chwili obecnej dużo korzystniejsza od tzw. metody Streckera polegającej na bezpośredniej hydrolizie  $\alpha$ -aminonitrylu do  $\alpha$ -aminoamidu a następnie  $\alpha$ -aminokwasu, z uwagi na wydajności niższe od 80% uzyskiwane zazwyczaj przy przekształceniu wyjściowego aldehydu w  $\alpha$ -aminokwas.

Sposobem według wynalazku  $\alpha$ -aminokwasy, zwłaszcza alaninę, metioninę lub fenyloalaninę wytwarza się przez hydrolizę alkaliczną  $\alpha$ -aminonitrylu lub jednej z jego soli.  $\alpha$ -Aminonitryl o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę metylową, benzylową lub metylomerkaptoetylową, ewentualnie w postaci soli, poddaje się chemicznej katalitycznej hydrolizie przez reakcję w środowisku wodnym co najmniej jednego ketonu lub innego związku karbonylowego z powyższym  $\alpha$ -aminonitrylem w obecności jonów wodorotlenowych, przy czym keton wprowadza się do wodnego środowiska reakcji w ilości 0,1—2 moli, korzystnie 0,1—1 mola na mol  $\alpha$ -aminonitrylu. Jony wodorotlenowe wprowadza się bądź w niewielkiej ilości do wodnego środowiska reakcji, korzystnie w stosunku 0,1—0,3 mola wodorotlenku na mol wyjściowego  $\alpha$ -aminonitrylu a następnie wydziela się tak otrzymany odpowiedni  $\alpha$ -aminoamid, który przekształca się następnie w  $\alpha$ -aminokwas, bądź

jony wodorotlenowe wprowadza się do wodnego środowiska reakcji w takiej ilości, aby osiągnąć zasadniczo równomolowy stosunek wodorotlenku i wyjściowego  $\alpha$ -aminonitrylu w celu wytworzenia odpowiedniego wolnego  $\alpha$ -aminokwasu.

Minimalna zawartość wody w środowisku reakcyjnym wynosi 1 mol na mol  $\alpha$ -aminonitrylu. Pozwala to na odzyskiwanie związku karbonylowego.

Dodając  $\alpha$ -aminonitryl lub jedną z jego soli, taką jak np. chlorowodorek do wodnego roztworu zawierającego związek karbonylowy i jony wodorotlenowe otrzymuje się bardzo szybko i w sposób ilościowy, nawet w temperaturze pokojowej, odpowiedni  $\alpha$ -aminoamid z wyjściowego  $\alpha$ -aminonitrylu. Przy stosowaniu sposobu według wynalazku jony wodorotlenowe  $\text{OH}^-$  doprowadza się do mieszaniny reakcyjnej na przykład w postaci wodorotlenku metalu alkalicznego lub ziem alkalicznych lub też w postaci wodorotlenku amonu. Korzystnie wodne środowisko reakcji ogrzewa się do temperatury  $80^\circ\text{C}$ .

Jako związki karbonylowe nadające się do katalizowania hydrolizy  $\alpha$ -aminonitryli można stosować, ze względu na ich dobrą rozpuszczalność i lotność, przede wszystkim ketony o niskim ciężarze cząsteczkowym, takie jak aceton i jego homologi np. metyloetyloketon, dwuetyloketon, metyloizopropyloketon, etyloizopropyloketon oraz ich mieszaniny. Należy tu zaznaczyć, że brak rozpuszczalności może być skompensowany użyciem roztworów wodnoalkoholowych zawierających korzystnie etanol lub też przyłączeniem grupy hydrofilowej do cząsteczki związku karbonylowego. Jako związek karbonylowy stosuje się również mieszaninę co najmniej dwóch związków karbonylowych.

Przeprowadzone doświadczenia wykazały również, że z punktu widzenia katalitycznego aktywne są również aldehydy, lecz w środowisku zasadowym mają one tendencję do polimeryzowania i dlatego są mniej korzystne od ketonów. Zaobserwowano również, że związek karbonylowy wykazuje działanie katalityczne przy wszystkich stężeniach. Na przykład, doświadczalnie stwierdzono, że aceton już przy stężeniu 0,1 mola na litr przekształca ilościowo  $\alpha$ -aminometylomerkaptopropionitryl. W sposobie według wynalazku stosuje się 0,1—2 moli, a korzystnie 0,1—1 mola związku karbonylowego na mol wyjściowego  $\alpha$ -aminonitrylu. Należy tu zaznaczyć, że w przypadku  $\alpha$ -aminonitrylu źle rozpuszczalnego wyższe stężenie ketonu może polepszać jego rozpuszczalność i równocześnie ułatwiać reakcję hydrolizy. W podobnym przypadku reakcję można korzystnie prowadzić także w roztworze wodnoalkoholowym.

Jeżeli do środowiska reakcji, w którym znajduje się otrzymany  $\alpha$ -aminoamid, doda się wodorotlenek w ilości molowej równej lub niewiele wyższej od ilości wyjściowego  $\alpha$ -aminonitrylu, wówczas otrzyma się sól, na przykład sól alkaliczną  $\alpha$ -aminokwasu odpowiadającego wyjściowemu  $\alpha$ -aminonitrylowi. Dla ułatwienia drugiego etapu katalitycznej hydrolizy chemicznej według wynalazku korzystnie jest ogrzewać mieszaninę reakcyj-

na w temperaturze około  $80^\circ\text{C}$ , na przykład w ciągu około 1 godziny.

Po zobojętnieniu środowiska, na przykład kwasem siarkowym, wolny  $\alpha$ -aminokwas można oddzielić przez krystalizację lub dowolnym innym znanym sposobem. Wydajność wolnego  $\alpha$ -aminokwasu jest dokładnie ilościowa w stosunku do wyjściowego nitrylu. Należy tu zaznaczyć, że sposób według wynalazku prowadzi do  $\alpha$ -aminokwasów w postaci mieszanin racemicznych, które mogą być rozdzielone na izomery optyczne metodami klasycznymi dobrze znanymi. W tym szczególnym przypadku, na mol wolnego  $\alpha$ -aminokwasu tworzy się pół mola  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

Podczas ogrzewania niezbędnego dla ułatwienia i przyspieszenia reakcji hydrolizy  $\alpha$ -aminoamidu do  $\alpha$ -aminokwasu, użyty do katalizowania reakcji związek karbonylowy może oddestylowywać ze środowiska reakcji. Może on być odzyskany i użyty ponownie w późniejszych operacjach. Zaobserwowano także, że podczas tej reakcji tworzy się mol amoniaku, który również można zawrócić i użyć ponownie do wytworzenia nowej cząsteczki  $\alpha$ -aminonitrylu.

W etapie hydrolizy  $\alpha$ -aminonitrylu do odpowiedniego  $\alpha$ -aminoamidu katalizujący związek karbonylowy winien być przyłączony do jonów wodorotlenowych  $\text{OH}^-$ , które mogą być wprowadzone do środowiska ze związkiem karbonylowym, na przykład korzystnie w postaci wodorotlenku metalu alkalicznego takiego jak wodorotlenek sodu. Stężenie jonów wodorotlenowych potrzebnych do katalizy może się zmieniać i waha się od śladów do stężenia dużo wyższego od stężenia  $\alpha$ -aminonitrylu. Stężenie to wynosi zwłaszcza 0,1—0,3 mola na mol wyjściowego  $\alpha$ -aminonitrylu. Stwierdzono, że stężenie wodorotlenku alkalicznego dużo wyższe od stężenia  $\alpha$ -aminonitrylu powoduje wzrost szybkości na etapie hydrolizy  $\alpha$ -aminoamidu do  $\alpha$ -aminokwasu, lecz równocześnie prowadzi do powstania znacznie większych ilości siarczanu sodu w dalszym etapie.

Według wariantu sposobu  $\alpha$ -aminonitryl sporządza się in situ w mieszaninie reakcyjnej przeznaczanej do katalitycznej hydrolizy chemicznej. Można więc otrzymywać  $\alpha$ -aminokwasy z  $\alpha$ -aminonitryli sporządzonych in situ w roztworach wodnych lub w wodnoalkoholowych zawierających początkowo: bądź cyjanohydrynę i amoniak, bądź aldehyd, cyjanowodor i amoniak, bądź też aldehyd, cyjanek, na przykład cyjanek alkaliczny, amoniak i sól amonową.

Wykazano również, że w tym przypadku należało utworzyć w pierwszym etapie  $\alpha$ -aminonitryl, a w drugim etapie przekształcić go w  $\alpha$ -aminoamid stosując warunki katalityczne zdefiniowane poprzednio, zaś otrzymany  $\alpha$ -aminoamid hydrolizować ewentualnie w trzecim etapie do  $\alpha$ -aminokwasu, stosując warunki również podane poprzednio.

Niezależnie od składu wymienionych wyżej roztworów początkowych, warunki tworzenia się  $\alpha$ -aminonitryli są znane pod względem mechanistycznym i termodynamicznym. Analiza wyników ze-

stawionych w publikacji A. Commeyras i współprac., Informations Chimie, nr 158, str. 199—207 (1976), pozwoliła na stwierdzenie, że po osiągnięciu równowagi stopień przekształcenia do  $\alpha$ -aminonitrylu w stosunku do wyjściowego aldehydu lub cyjanohydryny zwiększa się ze wzrostem stężeń amoniaku w postaci zasadowej do stężeń wyjściowego aldehydu lub cyjanohydryny, i to dla pH wyższego od 11.

Na przykład, w przypadku aldehydu octowego, w temperaturze 35°C, przy równomolowym stosunku początkowym aldehydu do HCN i CN<sup>-</sup>, stopień przekształcenia do  $\alpha$ -aminopropionitrylu zmienia się w zależności od początkowego stężenia aldehydu wyrażonego w molach na litr i od początkowego stężenia amoniaku również wyrażonego w molach na litr, jako to wykazano w tablicy poniżej.

wanego jak wskazano poprzednio doda się związek karbonylowy, a zwłaszcza keton wybrany spośród ketonów wymienionych wyżej, przyłączony do wodorotlenku alkalicznego w stosunkach również podanych powyżej. Przemiana  $\alpha$ -aminonitrylu w  $\alpha$ -aminoamid jest bardzo szybka i guasi-ilościowa w stosunku do stężenia  $\alpha$ -aminonitrylu obecnego w mieszaninie w stanie równowagi.

Doświadczenia wykazały również, że doprowadzając w tak otrzymanym roztworze stężenie wodorotlenku alkalicznego do ilości równowagowej lub nieco wyższej (5—10%) od stężenia wyjściowego  $\alpha$ -aminonitrylu, i korzystnie ogrzewając tak otrzymaną mieszaninę reakcyjną, przekształci się ilościowo  $\alpha$ -aminoamid zawarty w roztworze w sól alkaliczną odpowiedniego  $\alpha$ -aminokwasu. Jak opisano wyżej, po zobojętnieniu, na przykład za pomocą kwasu siarkowego, otrzymuje się wolny  $\alpha$ -

Tablica

|                                                                           |                                                    |    |    |    |      |      |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----|----|----|------|------|
| dla stężenia początkowego CH <sub>3</sub> CHO i HCN równego 0,5 mola/litr | stężenie początkowe NH <sub>3</sub> w molach/litr  | 1  | 5  | 10 | 20   | 40   |
|                                                                           | stopień przemiany w $\alpha$ -aminopropionitryl, % | 73 | 94 | 97 | 98,5 | 99,2 |
| dla stężenia początkowego CH <sub>3</sub> CHO i HCN równego 1 mol/litr    | stężenie początkowe NH <sub>3</sub> w molach/litr  | 1  | 5  | 10 | 20   | 40   |
|                                                                           | stopień przemiany w $\alpha$ -aminopropionitryl, % | 56 | 88 | 94 | 97   | 98,4 |
| dla stężenia początkowego CH <sub>3</sub> CHO i HCN równego 2 mole/litr   | stężenie początkowe NH <sub>3</sub> w molach/litr  | 1  | 5  | 10 | 20   | 40   |
|                                                                           | stopień przemiany w $\alpha$ -aminopropionitryl, % | 37 | 78 | 88 | 94   | 97   |

W tych warunkach staje się jasne, że optimum dla tworzenia  $\alpha$ -aminonitrylu jest tylko optimum ekonomicznym, gdyż teoretycznie można osiągnąć ilościowe przekształcenie aldehydu w  $\alpha$ -aminonitryl.

Podczas prowadzenia badań stwierdzono, że w przypadku etapu wytwarzania  $\alpha$ -aminonitrylu użycie HCN lub CN<sup>-</sup> w nadmiarze 1—10% w stosunku do cyjanku zawartego w układzie równomolowym aldehyd-cyjanek stabilizowało roztwór otrzymanego  $\alpha$ -aminonitrylu.

Wykazano następnie, że  $\alpha$ -aminonitryl przekształca się katalitycznie w  $\alpha$ -aminoamid, gdy do roztworu  $\alpha$ -aminonitrylu sporządzonego i optymalizo-

-aminokwas, który odzyskuje się znanymi metodami.

Ilość molowa utworzonego siarczanu sodu jest nieco wyższa od połowy ilości molowej  $\alpha$ -aminokwasu. Podczas tego etapu tworzy się również ilość amoniaku równoważna ilości  $\alpha$ -aminoamidu zawartego w środowisku reakcji. Amoniak ten odzyskuje się i może być użyty ponownie. Keton katalizujący reakcję hydrolizy oddestylowuje w czasie tego etapu i również może być odzyskany a następnie zawrócony.

Stwierdzono również, że w pierwszej fazie katalitycznej przemiany  $\alpha$ -aminonitrylu do odpowiedniego  $\alpha$ -aminoamidu powstaje produkt przejściowy

Przykład XIV. Mieszaninę 0,65 g ( $5 \cdot 10^{-3}$  mola)  $\alpha$ -hydroksymetylmerkaptopropionitrylu w 5 ml 0,2 m roztworu  $\text{NH}_4\text{Cl}$  i 0,1 m  $\text{KCN}$  w  $\text{NH}_4\text{OH}$  (10 n) ogrzewano w temperaturze  $40^\circ\text{C}$  mieszając przez półtorej godziny w zamkniętej kolbie za pomocą mieszadła magnetycznego. Następnie dodano 0,43 g ( $5 \cdot 10^{-3}$  mola) aldehydu trójmetylooctowego i 0,65 ml 10 n  $\text{NaOH}$  i doprowadzono temperaturę mieszaniny do  $80^\circ\text{C}$  mieszając stale już przy otwartej kolbie przez 20 minut. Oznaczenie metioniny metodą NMR wykazało, że zawartość metioniny w roztworze odpowiada wydajności reakcji 84,5%.

Przykład XV. Postępowano tak jak w przykładzie XIV zastępując aldehyd trójmetylooctowy 0,29 g ( $5 \cdot 10^{-3}$  mola) aldehydu propionowego. Ogrzewano tylko w temperaturze  $80^\circ\text{C}$  przez 4 godziny uzyskując metioninę z wydajnością 77%.

Przykład XVI. Postępowano tak jak w przykładzie XV ale użyto 0,36 g ( $5 \cdot 10^{-3}$  mola) metyloetyloketonu. Ogrzewano w temperaturze  $80^\circ\text{C}$  przez 2 godziny uzyskując metioninę z wydajnością 81%.

Przykład XVII. Postępowano tak jak w przykładzie XV dodając jako pochodną karbonylową stanowiącą katalizator 0,60 g ( $5 \cdot 10^{-3}$  mola) acetonu w roztworze w 1 ml etanolu. Ogrzewano w temperaturze  $80^\circ\text{C}$  przez 2 godziny uzyskując metioninę z wydajnością 77%.

Przykład XVIII. Postępując tak jak w przykładzie XV w obecności 0,42 g ( $5 \cdot 10^{-3}$  mola) cyklopentanonu w roztworze w 1 ml etanolu uzyskano metioninę z wydajnością 79%.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania  $\alpha$ -aminokwasu zwłaszcza alaniny, metioniny lub fenyloalaniny przez hydrolizę alkaliczną  $\alpha$ -aminonitrylu lub jego soli, **znamienny tym**, że  $\alpha$ -aminonitryl o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę metylową, benzylową lub metylmerkaptetylową, ewentualnie w postaci soli, poddaje się chemicznej katalitycznej hydrolizie przez reakcję w środowisku wodnym co najmniej jednego związku karbonylowego zwłaszcza ketonu z  $\alpha$ -aminonitrylem w obecności jonów wodorotlenowych, przy czym keton wprowadza się do wodnego środowiska reakcji w ilości 0,1—2 moli, korzystnie 0,1—1 mola na mol  $\alpha$ -aminonitrylu i

w zależności od ilości wprowadzonych jonów wodorotlenowych otrzymuje się  $\alpha$ -aminokwas bądź w postaci wodnego kwasu, który oddziela się, bądź w postaci amidu, który w obecności dalszych ilości jonów wodorotlenowych przekształca się w  $\alpha$ -aminokwas.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jony wodorotlenowe wprowadza się do wodnego środowiska reakcji w zasadniczo równomolowej ilości w stosunku do wyjściowego  $\alpha$ -aminonitrylu dla otrzymania wolnego aminokwasu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jony wodorotlenowe wprowadza się do wodnego środowiska reakcji w ilości 0,1—0,3 mola na mol wyjściowego  $\alpha$ -aminonitrylu dla otrzymania  $\alpha$ -aminoamidu.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wodne środowisko reakcji ogrzewa się do temperatury  $80^\circ\text{C}$ .

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że dodaje się wodę w ilości co najmniej 1 mol na mol  $\alpha$ -aminonitrylu w wodnym środowisku reakcji.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako sól  $\alpha$ -aminonitrylu stosuje się chlorowodorek.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się roztwór wodny, który zawiera ponadto alkohol, korzystnie etanol.

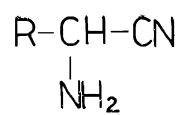
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek karbonylowy stosuje się aceton lub jego homologi zwłaszcza metyloetyloketon, dwuetyloketon, metyloizopropyloketon, etyloizopropyloketon i mieszaniny tych ketonów.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek karbonylowy stosuje się aldehyd.

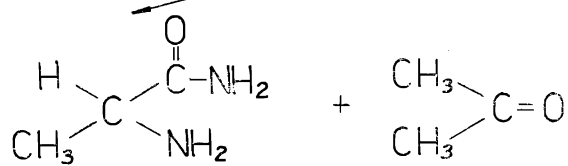
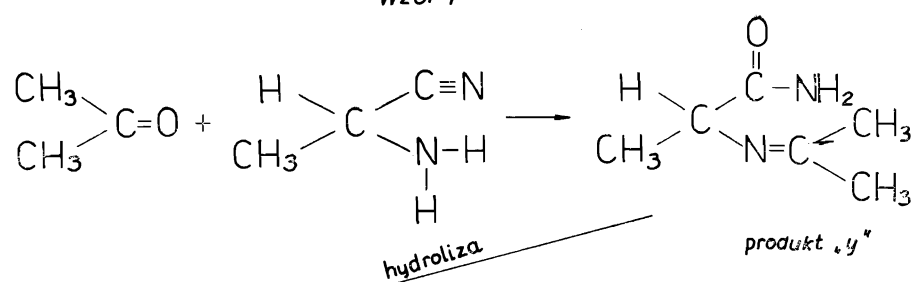
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek karbonylowy, który zawiera oprócz grupy ketonowej lub aldehydowej także funkcyjną grupę hydrofilową.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek karbonylowy stosuje się mieszaninę co najmniej dwóch związków karbonylowych.

12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jony wodorotlenowe wprowadza się do środowiska reakcji w postaci wodorotlenku metalu alkalicznego lub ziem alkalicznych lub wodorotlenku amonu.



Wzór 1



Schemat