(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.[6]
C07C 53/126

(11) 공개번호 특1998-032744
(43) 공개일자 1998년07월25일

(21) 출원번호 특1997-052171
(22) 출원일자 1997년10월10일
(30) 우선권주장 RM 96 A 00068 1996년10월10일 이탈리아(IT)
(71) 출원인 시그마타우인두스트리에파르마슈티케리우니테에스.피.에이. 외국법인
이탈리아 로마 00144, 비알레 샤케스페아레 47
(72) 발명자 산타니엘로모세
이탈리아 네투노 알엠 15-00048 비아 데 지알디니
바고리니카를로알베르토
이탈리아 로마 알엠 45-00141 비아몬테 파라오네
우타로아고스티노
이탈리아 가에타 엘티 7-04024 비아 니노 빅시오
폰타나실베리오
이탈리아 라티나스카로 엘티 04013 비아에피쿠로
(74) 대리인 허상훈

심사청구 : 없음

(54) 발프로산의 개선된 제조방법

요약

본 발명은 발프로산의 개선된 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 에틸 아세토아세테이트와 프로필 브로마이드를 디알킬화하는 반응 및 생성된 디알킬에스테르 화합물을 상전이촉매와 하이드로알콜성 조건하에서 상응하는 염으로 전환하는 반응을 일단계 반응으로 수행하고, 제조된 염은 pH 1 ~ 3에서 발프로산으로 전환하는 방법으로 구성된 에틸 아세토아세테이트로부터 발프로산을 제조하는 개선된 제조방법에 관한 것이다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

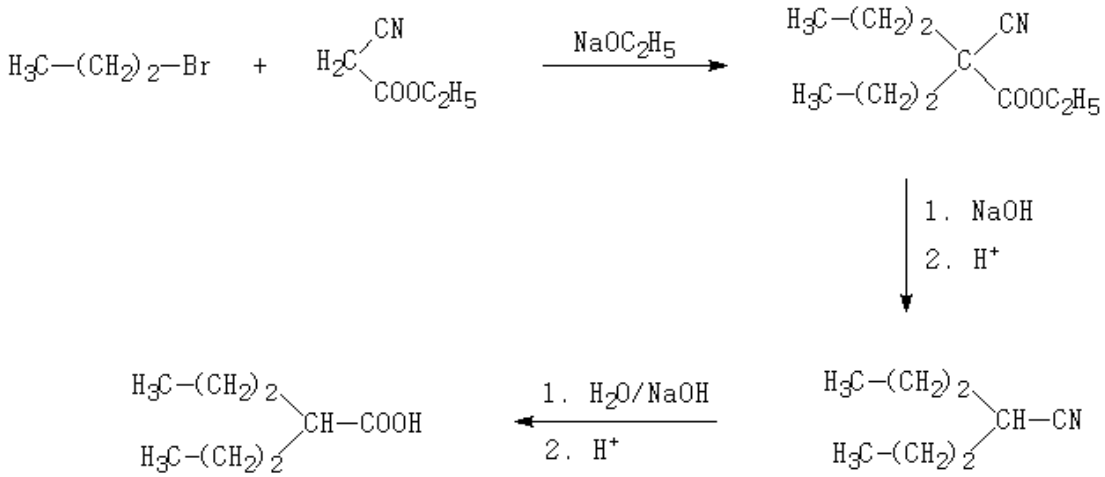
발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 발프로산의 개선된 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 에틸 아세토아세테이트와 프로필 브로마이드를 디알킬화하는 반응 및 생성된 디알킬에스테르 화합물을 상전이촉매와 하이드로알콜성 조건하에서 상응하는 염으로 전환하는 반응을 일단계 반응으로 수행하고, 제조된 염은 pH 1 ~ 3에서 발프로산으로 전환하는 방법으로 구성된 에틸 아세토아세테이트로부터 발프로산을 제조하는 개선된 제조방법에 관한 것이다.

발프로산(Valproic acid; 2-propylpentanoic acid; di-n-propylacetic acid) 및 이의 나트륨염과 마그네슘염은 오랜동안 간질 및 경련 치료용 약물로서 적용되어 왔다.

발프로산을 제조하기 위한 통상의 방법[Labaz's patents GB 1522450, GB 1529786 및 US 4,155,929]에서는 소듐 에톡사이드 존재하에서 프로필 브로마이드를 이용하여 에틸 시안아세테이트를 디알킬화반응시켜 에틸 α,α-디프로필 시안아세테이트를 얻고, 수득한 에틸 α,α-디프로필 시안아세테이트를 염기 분위기하에서 디프로필 아세토니트릴으로 전환한 다음, 이를 알칼리 가수분해하여 피발산을 얻고 있다. 이의 제조 과정을 구체화하면 다음 반응식 1과 같다.

반응식 1



그러나, 상기 종래 제조방법은 다음과 같은 단점이 있다:

(a) 소듐 에톡사이드는 특히 공업적인 대량생산에서 필연적으로 완전한 무수반응을 요구하고 복잡한 공해문제를 야기한다;

(b) 소듐 에톡사이드는 에틸 시안아세테이트의 디알킬화반응중에 완전히 소모된다;

(c) 에틸 α,α-디프로필 시안아세테이트의 탈카복시반응에서는 고온 및 장시간의 반응시간이 요구되는 등의 격력한 반응조건이 필요하다;

(d) 또한, 니트릴 유도체를 발프로산으로 전환하는 반응에서는 고온(약 200℃)및 장시간(6시간 이상)의 반응시간이 요구되는 등의 격력한 가수분해 반응조건이 필요하다.

상기에서 지적한 바와 같이 종래 제조방법은 반응물의 특성, 에너지 소모 그리고 반응을 수행함으로써 본질적으로 발생하게 되는 안정성과 오염문제에 관련된 장치 및 고도기술의 필요하므로 경제적으로 바람직하지 못하다.

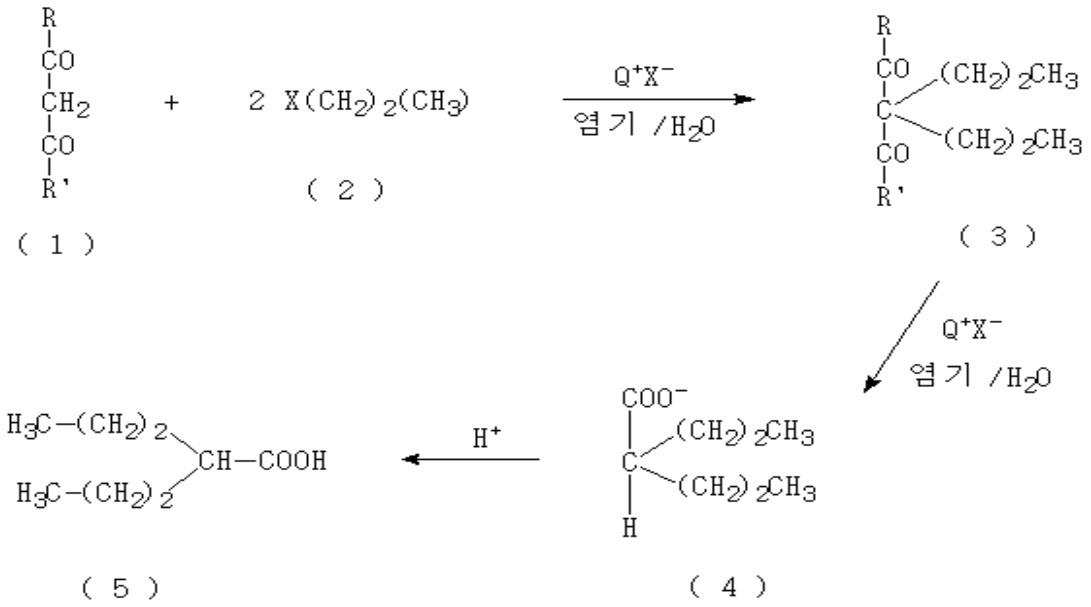
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명은 상기에서 지적한 바와 같은 종래 제조방법에서 나타나는 문제점을 완전히 극복한 개선된 발프로산의 제조방법을 제공하는데 그 목적이 있다. 특히 본 발명은 소듐 에톡사이드와 같은 알칼리 알콕사이드의 사용을 완전히 배제하는데 그 목적이 있다.

발명의 구성 및 작용

본 발명에 따른 발프로산의 개선된 제조과정은 다음 반응식 2와 같다:

반응식 2



상기 반응식 2에서:

R은 탄소원자수 2 ~ 5의 알콕시기를 나타내고;

R'는 탄소원자수 1 ~ 4의 알킬기를 나타내고;

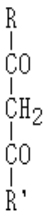
Q^+X^-는 상전이촉매를 나타내며, 이때 Q^+는 4차 암모늄염 또는 인산염이고, X^-는 특정 음이온 바람직하기로는 할로겐 음이온이다.

각 반응 단계별로 보다 상세히 설명하면 다음과 같다:

(a) 다음 화학식 1로 표시되는 베타-케토에스테르와 다음 화학식 2로 표시되는 프로필 할로겐 화합물의 디알킬화반응은 이상계(biphasic system)내에서 수행되며, 이상계는 (i) 염기(바람직하기로는 NaOH)와 상전이촉매 Q^+X^-(이때, Q^+는 4차 암모늄염 또는 인산염이고, X^-는 특정 음이온 바람직하기로는 할로겐 음이온)으로 구성된 수용액상, 그리고 (ii) 화학식 1로 표시되는 베타-케토에스테르와 화학식 2로 표시되는 프로필 할로겐 화합물로 구성된 유기상으로 구성된다.

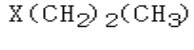
이때 화학식 1 : 화학식 2로 표시되는 화합물의 몰비가 1 : 5 내지 1 : 15, 바람직하기로는 1 : 10이고, 60 ~ 80℃(내부온도)에서 최소한 25시간 반응시킨 후, 과량의 화학식 2로 표시되는 화합물을 제거하면, 유기상(organic phase)으로 존재하는 이상반응(biphasic reaction) 혼합물은 다음 화학식 3으로 표시되는 디알킬-베타-케토에스테르로 전환된다.

화학식 1



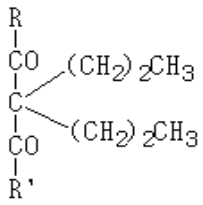
이때, R은 탄소원자수 2 ~ 5의 알콕시기를 나타내고; R'는 탄소원자수 1 ~ 4의 알킬기를 나타낸다.

화학식 2



이때, X는 염소, 브롬 또는 요오드를 나타내고, 바람직하기로는 브롬이다.

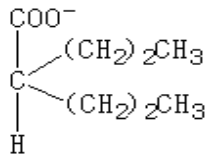
화학식 3



이때, R은 탄소원자수 2 ~ 5의 알콕시기를 나타내고; R'는 탄소원자수 1 ~ 4의 알킬기를 나타낸다.

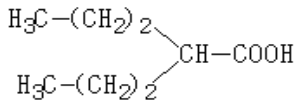
(b) 상기 (a)과정에서 얻은 화학식 3으로 표시되는 디알킬에스테르 화합물이 함유된 반응 혼합물은 알칼리(바람직하기로는 NaOH) 존재하에서 70 ~ 90℃(바람직하기로는 80℃) 온도에서 최소한 20시간 반응시켜 다음 화학식 4로 표시되는 염이 포함된 수용액상을 얻는다.

화학식 4



(c) 상기 (b)과정에서 얻은 화학식 4로 표시되는 염이 함유된 수용액상을 pH 1 ~ 3에서 산성화하여 다음 화학식 5로 표시되는 발프로산을 얻는다.

화학식 5



상기 화학식 1로 표시되는 베타-케토에스테르에 있어서, R은 바람직하기로는 탄소원자수 2 ~ 3의 알콕시기이고, R'는 탄소원자수 1 ~ 2의 알킬기인 경우이다. 보다 바람직하기로는 화학식 1로 표시되는 에스테르 화합물이 아세토아세트산 에틸 에스테르인 경우이다.

상기 화학식 2로 표시되는 프로필 할로겐 화합물에 있어서, 바람직하기로는 프로필 브로마이드인 경우이다.

상전이촉매(Q^+X^-)에 있어서, 바람직하기로는 Q^+가 4차 암모늄염 또는 인산염이고, X^-는 유기합성 분야에 종사하는 통상의 당업자에게 알려져 있는 특정 음이온이다. 예를들면, 상전이촉매(Q^+X^-)는 테트라부틸암모늄 브로마이드, 테트라부틸암모늄 바이설페이트, 벤질트리에틸암모늄 클로라이드, 벤질트리부틸암모늄 브로마이드, 테트라부틸포스포늄 브로마이드 및 벤질트리페닐포스포늄 클로라이드이다. 보다 바람직하기로는 상전이촉매(Q^+X^-)는 테트라부틸암모늄 브로마이드(TBABr)이다.

상기 (b)과정이 완료되면, 촉매는 재사용하는 것이 경제적으로 바람직하다. 반응물로부터 촉매를 회수하기 위해서는 유기용매 바람직하기로는 할로겐함유 용매 예를들면, 디클로로에탄, 클로로포름 또는 메틸렌 클로라이드를 사용하여 추출하고; 유기상을 농축하여 얻은 잔사는 유기용매 예를들면, 톨루엔 또는 에틸 아세테이트를 이용하여 침전시키고, 촉매 침전물을 여과하므로써 완벽하게 회수한다.

이와 같은 본 발명을 다음의 실시예에 의거하여 상세하게 설명하겠는 바, 본 발명이 실시예에 한정되는 것은 아니다.

실시예 1 : 아세토아세트산 에틸 에스테르로부터 발프로산의 제조

H_2O(30 ㎖)중에 NaOH(8g, 0.2 mol)가 함유되어 있는 수용액에 테트라부틸암모늄 브로마이드(TBABr; 19.33g, 0.06 mol)를 첨가하고 약 80℃ 온도에서 가열하여 완전히 녹였다. 60℃로 냉각한 다음, 프로필 브로마이드(61.5g, 0.5 mol)와 에틸 아세토아세테이트(6.5g, 0.05 mol)를 한꺼번에 첨가하였다. 이상계(biphasic system) 반응물은 71℃(내부온도)에서 39시간동안 격렬하게 반응시켰다.

반응 혼합물에 프로필 브로마이드(30.7g, 0.249 mol)와 H_2O(5 ㎖)중에 NaOH(2.28g, 0.057 mol)가 함유되어 있는 수용액을 첨가하고 상기와 동일한 반응조건하에서 계속해서 6시간 반응시켰다. 과량의 프로필

브로마이드는 증류하여 제거하였다. 그 결과 유기상중에 에틸-2,2-디프로필 아세토아세테이트가 포함되어 있는 이상(biphase) 반응혼합물을 얻었으며, 이는 다음 반응에 그대로 사용하였다.

에틸-2,2-디프로필 아세토아세테이트가 포함되어 있는 상기 혼합물에 H_2O(10 ㎖)중에 NaOH(8g, 0.2 mol)가 함유되어 있는 수용액을 첨가한 후, 약 80℃(내부온도)에서 20시간 반응시켰다. 반응후 혼합물은 물로 희석하였고, 촉매는 CH_2Cl_2로 추출하여 회수하였다. 유기상을 분리해낸 다음, 수용액상은 33% HCl을 사용하여 pH 1에서 산성화하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 그리고나서 무수 Na_2SO_4로 탈수하고 농축 건조하여 발프로산 3.1g을 얻었다.

또한, 유기상은 물로 3회 세척한 다음, 수층을 모아서 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상은 탈수하고 농축 건조하여 발프로산 0.9g을 얻었다.

촉매를 회수하기 위하여, 유기층(CH_2Cl_2)을 농축하고 에틸 아세테이트로 희석하여 흰색의 촉매 침전물을 침전시키고 이를 여과하여 회수하였다.

· G.C. 조건: (마지막 생성물) Rt=13.78

· G.C.: (칼럼 : nucol 0.53㎜×30m, 프로그램 온도(program temp.) 50℃ 3분동안 50℃/분으로 170℃까지 승온, 170℃에서 20분, 주입온도(inject temp.) 190℃, 검출온도(detector temp.) 190℃, 운반기체(carrier gas): 헬륨)

^{1}H-NMR($CDCl_3$) : δ 0.8(6H, t, $-CH_2\underline{CH_2}\underline{CH_3}$), 1.25(4H, m, $-CH_2\underline{CH_2}CH_3$), 1.5(4H, m, $-\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 2.25(1H, m, $-\underline{CH}(CH_2CH_2CH_3)_2$), 10.9(1H, s.b., $-COO\underline{H}$)

· 내부 표준에 대한 기체 크로마토그래피 역가(Gas chromatographic titre against inner standard) : 98%

발명의 효과

본 발명에 따른 제조방법이 종래 제조방법에 비교하여 진보성이 있고 실용성 및 경제성이 우수함은 유기합성 분야에 종사하는 통상의 당업자라면 쉽게 알 수 있다.

상기 화학식 3으로 표시되는 디알킬-베타-케토에스테르를 화학식 4로 표시되는 염으로 전환하는 반응 즉, 클라이센 역전환 반응(Claisen's inverse reaction)은 통상의 방법 예를들면 소듐 메톡사이드 또는 에톡사이드 그리고 메탄올 또는 에탄올의 존재하에서는 반응이 수행되지 않는다. 그러나, 본 발명에 따라 알칼리 알콕사이드와는 전혀 상이한 염기(예를들면 NaOH) 및 상전이촉매(예를들면, TBABr) 존재하에서는 완전한 전환반응이 수행된다. 특히 알칼리 알콕사이드와 같은 반응물질의 제거에 따른 본 발명의 주목할만한 우수성은 이미 상기에서 지적한 바 있다.

본 발명에 따른 클라이센 역전환 반응(Claisen's inverse reaction)은 화학식 3으로 표시되는 화합물의 가수분해 반응에 적합하기 때문에 이러한 역전환 반응과 가수분해 반응은 실제로 일단계 반응으로 수행된다.

특히, 본 발명에 따른 제조방법에서는 반응 중간체의 분리 과정없이 연속적으로 수행할 수도 있으며, 또한 본 발명에 포함되는 영역내에서 제조공정상의 다양한 변화도 가능하다.

(57) 청구의 범위

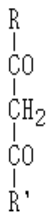
청구항 1

(a) 다음 화학식 1로 표시되는 베타-케토에스테르와 다음 화학식 2로 표시되는 프로필 할로겐 화합물을 1 : 5 내지 1 : 15 몰비 바람직하기로는 1 : 10 몰비로 사용하고 60 ~ 80℃(내부온도)에서 최소한 25시간동안 이상계(biphasic system) 반응시킨 후, 과량의 화학식 2로 표시되는 화합물을 제거하여, 유기상(organic phase)으로 존재하는 이상반응(biphasic reaction) 혼합물을 다음 화학식 3으로 표시되는 디알킬-베타-케토에스테르로 전환하는 과정으로서, 이때 이상계(biphasic system)는 (i) 염기(바람직하기로는 NaOH)와 상전이촉매 Q^+X^-(이때, Q^+는 4차 암모늄염 또는 인산염이고, X^-는 특정 음이온 바람직하기로는 할로겐 음이온)으로 구성된 수용액상, 그리고 (ii) 화학식 1로 표시되는 베타-케토에스테르와 화학식 2로 표시되는 프로필 할로겐 화합물로 구성된 유기상으로 구성되고;

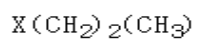
(b) 상기 (a)과정에서 얻은 화학식 3으로 표시되는 디알킬에스테르 화합물이 함유된 반응 혼합물은 알칼리(바람직하기로는 NaOH) 존재하에서 70 ~ 90℃(바람직하기로는 80℃)온도에서 최소한 20시간 반응시켜 다음 화학식 4로 표시되는 염이 포함된 수용액상을 얻는 과정;

(c) 상기 (b)과정에서 얻은 화학식 4로 표시되는 염이 함유된 수용액상을 pH 1 ~ 3에서 산성화하여 다음 화학식 5로 표시되는 발프로산을 제조하는 과정으로 구성된 것을 특징으로 하는 발프로산의 개선된 제조방법.

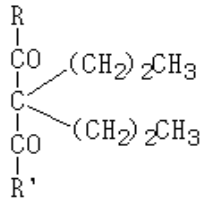
화학식 1



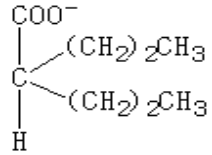
화학식 2



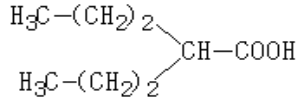
화학식 3



화학식 4



화학식 5



상기 화학식들에서: R은 탄소원자수 2 ~ 5의 알콕시기를 나타내고; R'는 탄소원자수 1 ~ 4의 알킬기를 나타내며, X는 염소, 브롬 또는 요오드(바람직하기로는 브롬)를 나타낸다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 에스테르 화합물은 R가 탄소원자수 2 ~ 3의 알콕시기이고, R'는 탄소원자수 1 ~ 2의 알킬기인 것을 특징으로 하는 발프로산의 개선된 제조방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 에스테르 화합물은 아세토아세트산 에틸 에스테르인 것을 특징으로 하는 발프로산의 개선된 제조방법.

청구항 4

제 1 항, 제 2 항 또는 제 3 항에 있어서, 상기 화학식 2로 표시되는 프로필 할로겐 화합물은 프로필 브로마이드인 것을 특징으로 하는 발프로산의 개선된 제조방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중에서 선택된 어느 한 항에 있어서, 상기 상전이촉매(Q^+X^-)는 테트라부틸암모늄 브로마이드, 테트라부틸암모늄 바이설페이트, 벤질트리에틸암모늄 클로라이드, 벤질트리부틸암모늄 브로마이드, 테트라부틸포스포늄 브로마이드 및 벤질트리페닐포스포늄 클로라이드 중에서 선택된 것을 특징으로 하는 발프로산의 개선된 제조방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 상기 상전이촉매(Q^+X^-)는 테트라부틸암모늄 브로마이드(TBABr)인 것을 특징으로 하는 발프로산의 개선된 제조방법.