(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3983350号
(P3983350)
(45)発行日　平成19年9月26日(2007.9.26)　(24)登録日　平成19年7月13日(2007.7.13)

(51)Int.Cl.　F I
C07C 51/09 (2006.01)　C07C 51/09
C07C 53/128 (2006.01)　C07C 53/128

請求項の数 6　(全 11 頁)

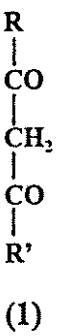
(21)出願番号　特願平9-277149
(22)出願日　平成9年10月9日(1997.10.9)
(65)公開番号　特開平10-130197
(43)公開日　平成10年5月19日(1998.5.19)
審査請求日　平成16年6月16日(2004.6.16)
(31)優先権主張番号　RM96A000688
(32)優先日　平成8年10月10日(1996.10.10)
(33)優先権主張国　イタリア(IT)

(73)特許権者　591043248
シグマ－タウ・インドゥストリエ・ファルマチェウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル・アチオニ
ＳＩＧＭＡ－ＴＡＵ　ＩＮＤＵＳＴＲＩＥ　ＦＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＨＥ　ＲＩＵＮＩＴＥ　ＳＯＣＩＥＴＡ　ＰＥＲ　ＡＺＩＯＮＩ
イタリアＯＯ１４４ローマ、ビアレ・シャケスペアレ４７番
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100072730
弁理士　小島　一晃

最終頁に続く

(54)【発明の名称】バルプロ酸の製造の改良方法

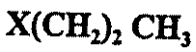
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）式（１）のβ－ケトエステルを
【化１】



(1)

（式中、Ｒは２－５炭素原子を有するアルコキシ基、Ｒ'は１－４炭素原子を有するアルキル基である）
式（２）のプロピルハロゲニドで

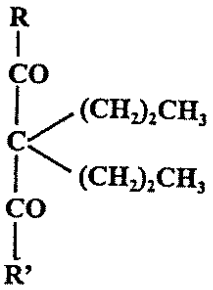
【化２】



(2)

（式中、Ｘは塩素、臭素またはヨウ素である）
ジアルキル化し、この反応は、
（ｉ）塩基および相間移動触媒Q^+X^-（Q^+は４級アンモニウムまたはホスホニウム、X^-は適当なアニオン）を含む水相および
（ii）β－ケトエステル（１）とプロピルハロゲニド（２）（（２）：（１）の分子比は５：１－１５：１）を含む有機相
からなる２相系を６０－８０℃（内部温度）で少なくとも２５時間、反応せしめ、過剰の（２）を除き、有機相がジアルキル－β－ケトエステル（３）を含有する２相反応混合物を得ることよりなり、

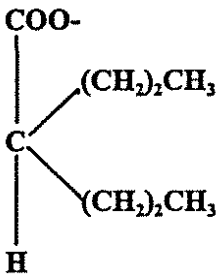
【化３】



(3)

（ｂ）ジアルキルエステル（３）含有の工程（ａ）で得た混合物をアルカリの存在下に７０－９０℃で、少なくとも２０時間、反応せしめて、塩（４）を含む水相を得て、

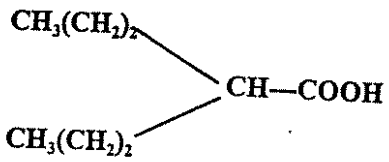
【化４】



(4)

（ｃ）工程（ｂ）の塩（４）を含む水相をｐＨ１－３の酸性にし、バロプロ酸（５）を得る

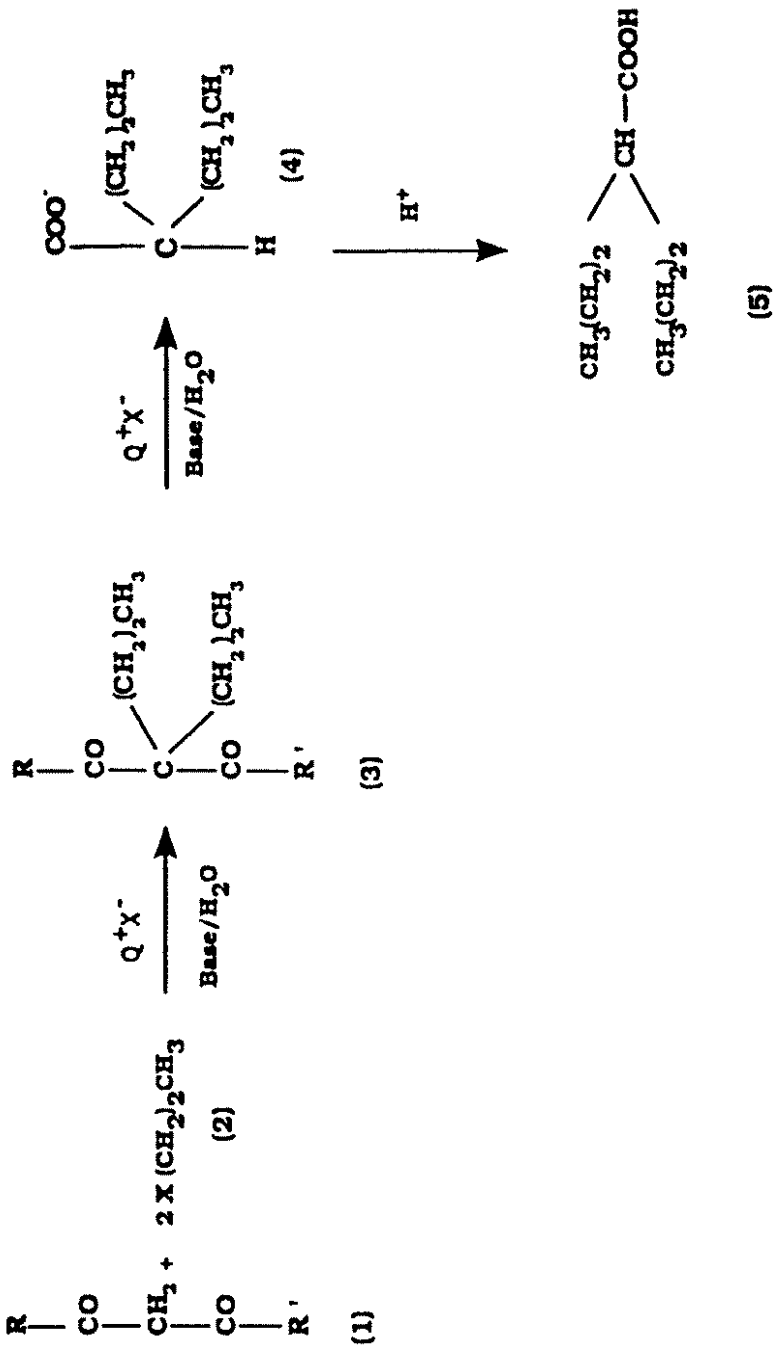
【化５】



(5)

工程を含む下記の反応式

【化６】



（式中、Ｒは２－５炭素原子を有するアルコキシ基、Ｒ'は１－４炭素原子を有するアルキル基、Q^+X^-は相間移動触媒を意味し、Q^+は４級アンモニウムまたはホスホニウム、そしてX^-は適当なアニオンである）によるバルプロ酸製造の改良方法。

【請求項２】

エステル（１）においてＲが２－３炭素原子を有するアルコキシ基、Ｒ'が１－２炭素原子を有するアルキル基である、請求項１の方法。

【請求項３】

エステル（１）がアセト酢酸のエチルエステルである、請求項２の方法。

【請求項４】

プロピルハロゲニド（２）がプロピルブロマイドである、請求項１、２または３のいずれかの方法。

【請求項５】

相間移動触媒Q^+X^-がテトラブチルアンモニウムブロマイド、テトラブチルアンモニウムビスルフェート、ベンジルトリエチルアンモニウムクロライド、ベンジルトリブチルアンモニウムブロマイド、テトラブチルホスホニウムブロマイドおよびベンジルトリフェニルホスホニウムクロライドよりなる群から選ばれる、請求項１、２、３または４のいずれかの方法。

【請求項６】

Q^+X^-がテトラブチルアンモニウムブロマイド（ＴＢＡＢｒ）である、請求項５の方法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、バルプロ酸の製造の改良方法に関する。

【０００２】

【従来の技術】

バルプロ酸（２－プロピルペンタン酸；ジ－ｎ－プロピル酢酸）およびそのナトリウムまたはマグネシウム塩は、抗てんかん剤および抗けいれん剤として長年用いられて来た。

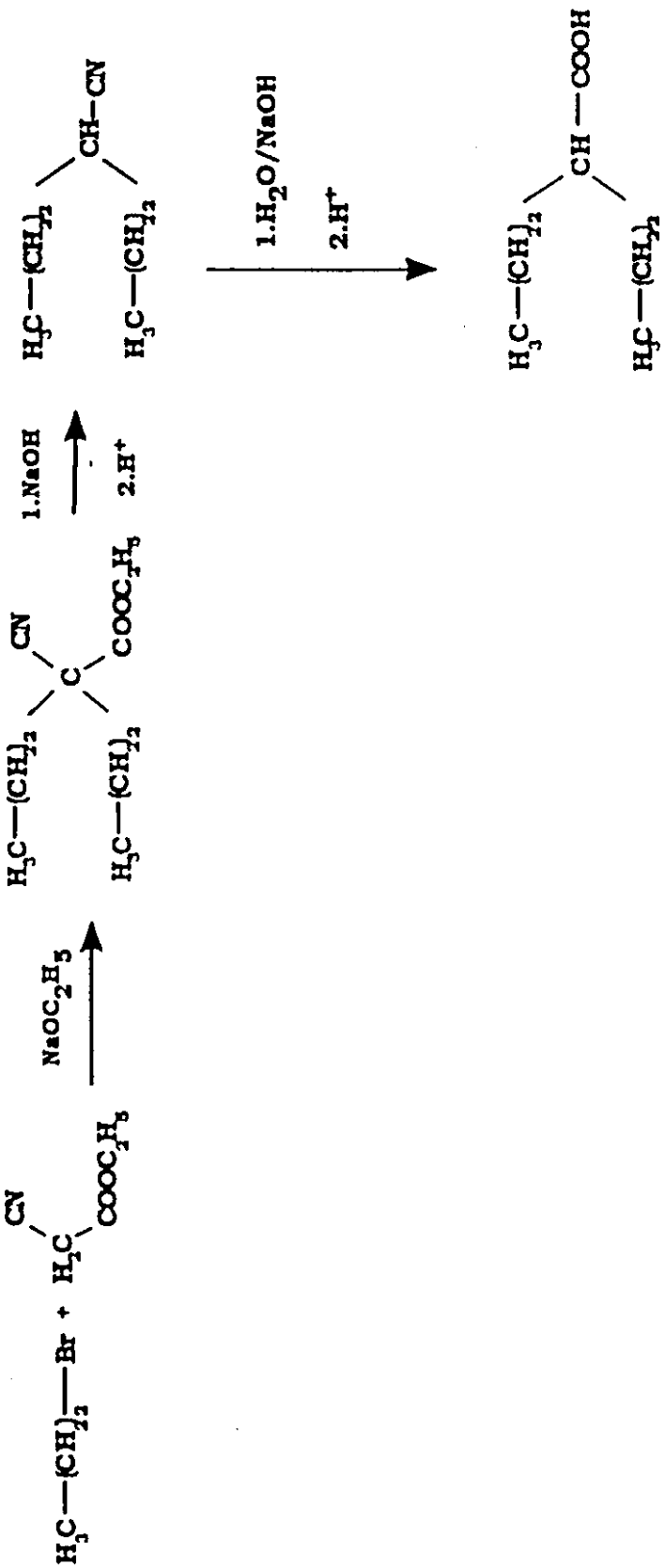
【０００３】

バルプロ酸の製造になお用いられている通常法（Ｌａｂａｚの英国特許１５２２４５０、英国特許１５２９７８６および米国特許４１５５９２９）は、エチルシアンアセテートをプロピルブロマイドでナトリウムエトキシドの存在下にジアルキル化して、エチルα,α－ジプロピルシアネートを得て、これを塩基状態でジプロピルアセトニトリルに転換し、これをアルカリ加水分解してバルプロ酸を得ることを基本とする。

【０００４】

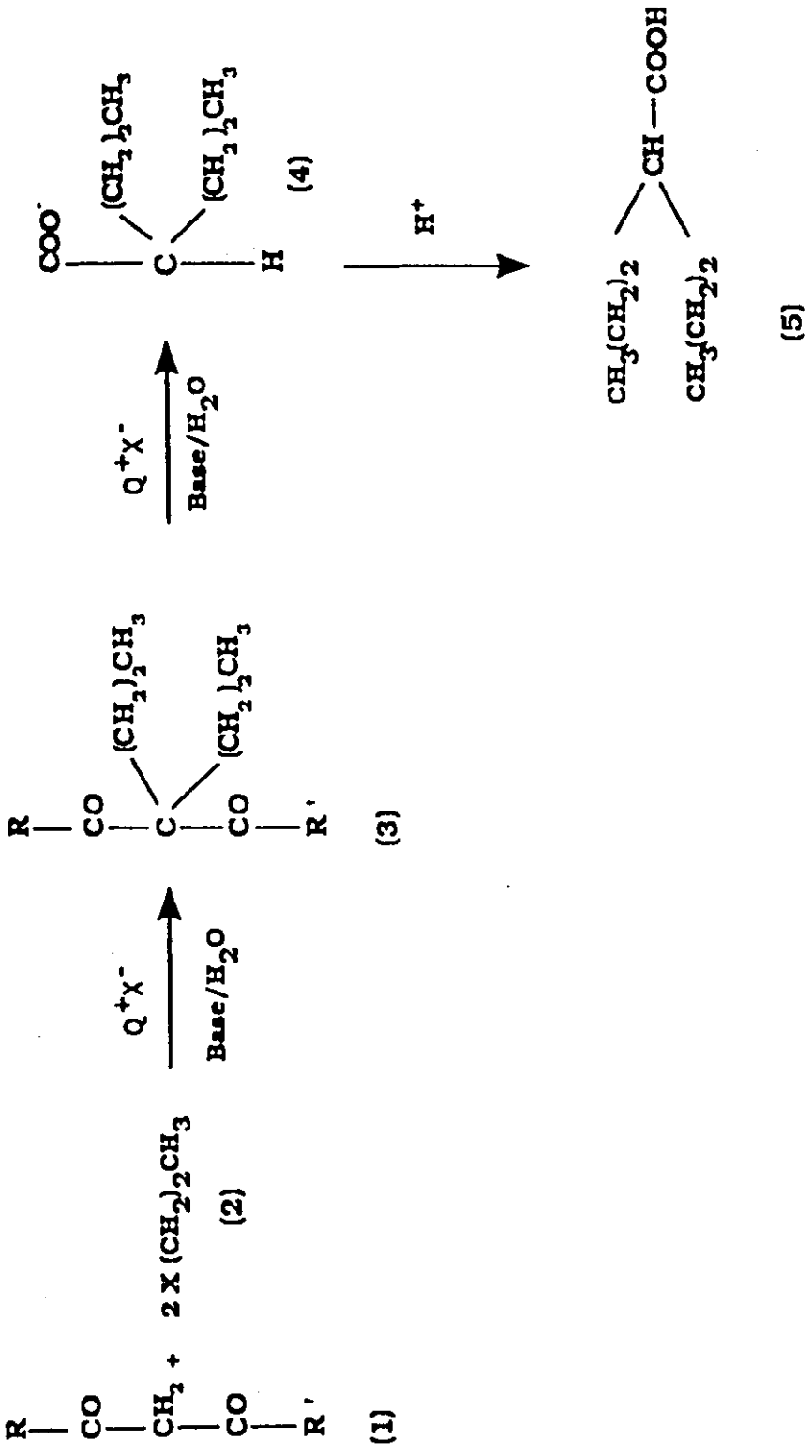
この方法の反応式は次の通りである。

【化７】



【０００５】
【発明が解決しようとする課題】
この通常法には下記に要約するように重大な欠点がある。
（ａ）ナトリウムエトキシドは、特に工業的規模において、実質的に無水の反応状態での使用を必要とし、複合的な環境汚染問題をもたらす。

（ｂ）ナトリウムエトキシドは、エチルシアンアセテートのジアルキル化の間に完全に使い切られる。
（ｃ）エチルα,α－ジプロピルシアンアセテートの脱カルボキシル化は、激しい操作条件、高い温度および長い反応時間を要する。
（ｄ）ニトリル誘導体のバルプロ酸への転換も、激しい加水分解条件、高い温度（約２００℃）および長い反応時間（６時間以上）が必要である。
【０００６】
上記した欠点の結果として、通常法は、反応物質の本質、エネルギー消費および安全性や汚染問題に対応する施設や技術を用いる必要性が該方法自体からもたらされるので、非常に費用がかかる。
【０００７】
【課題を解決するための手段】
これらのすべての欠点を克服するバルプロ酸製造の改良法を提供することが本発明の目的である。特に、アルカリ性アルコキシド、とりわけナトリウムエトキシドの使用を完全に回避した方法を提供することが本発明の目的である。本発明の改良方法の、それ以上の有利な点は、下記する詳細な説明から明らかになるであろう。
【０００８】
本発明のバルプロ酸を製造する改良法は、下記の反応式で示される。
【化８】



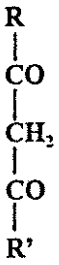
式中、Ｒは２－５炭素原子を有するアルコキシ基、Ｒ'は１－４炭素原子を有するアルキル基、Q^+X^-は相間移動触媒を意味し、Q^+は４級アンモニウムまたはホスホニウム、そしてX^-は適当なアニオン、好ましくはハロゲニドアニオンである。

【０００９】

この方法は下記の工程を含む。

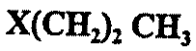
（ａ）式（１）のβ－ケトエステルを

【化９】



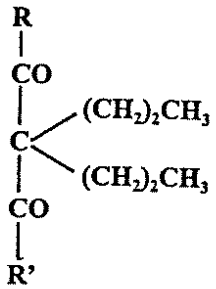
(1)

（式中、Ｒは２－５炭素原子を有するアルコキシ基、Ｒ'は１－４炭素原子を有するアルキル基である）
式（２）のプロピルハロゲニドで
【化１０】



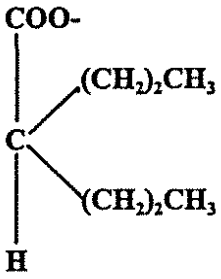
(2)

（式中、Ｘは塩素、臭素またはヨウ素、好ましくは臭素である）
ジアルキル化し、この反応は、
（ｉ）塩基、好ましくはＮａＯＨ,および相間移動触媒$Q^+ X^-$（Q^+は４級アンモニウムまたはホスホニウム、X^-は適当なアニオン、好ましくはハロゲニド）を含む水相および
（ii）β－ケトエステル（１）とプロピルハロゲニド（２）（（２）：（１）の分子比は５：１－１５：１、好ましくは１０：１）を含む有機相
からなる２相系を６０－８０℃（内部温度）で少なくとも２５時間、反応せしめ、過剰の（２）を除き、有機相がジアルキル－β－ケトエステル（３）を含有する２相反応混合物を得ることよりなり、
【化１１】



(3)

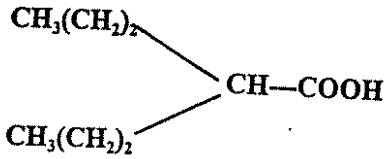
（ｂ）ジアルキルエステル（３）含有の工程（ａ）で得た混合物をアルカリ、好ましくはＮａＯＨの存在下に７０－９０℃で、好ましくは８０℃、少なくとも２０時間、反応せしめて、塩（４）を含む水相を得て、
【化１２】



(4)

（ｃ）工程（ｂ）の塩（４）を含む水相をｐＨ１－３の酸性にし、バロプロ酸（５）を得る。

【化１３】



(5)

【００１０】

β－ケトエステル（１）において、Ｒは好ましくは２－３炭素を有するアルコキシ基であり、Ｒ'は１－２炭素原子を有するアルキル基である。特に好ましいエステル（１）はアセト酢酸のエチルエステルである。

プロピルハロゲニド（２）は好ましくはプロピルブロマイドである。

【００１１】

適切な相間移動触媒Q^+X^-（Q^+は４級アンモニウムまたはホスホニウム、X^-は適当なアニオン）は、有機合成の平均的専門家には明らかであろう。適当なQ^+X^-触媒の例として、テトラブチルアンモニウムブロマイド、テトラブチルアンモニウムビスルフェート、ベンジルトリエチルアンモニウムクロライド、ベンジルトリブチルアンモニウムブロマイド、テトラブチルホスホニウムブロマイドおよびベンジルトリフェニルホスホニウムクロライドがある。

特に好ましいQ^+X^-触媒は、テトラブチルアンモニウムブロマイド（ＴＢＡＢｒ）である。

【００１２】

工程（ｂ）が完了したときに、再利用できる触媒を回収することが経済的な利点である。触媒の回収は、反応混合物を有機溶媒、好ましくはジクロロエタン、クロロホルムまたはメチレンクロライドなどのハロゲン含有溶媒で抽出し、得た有機相を濃縮し、トルエンまたはエチルアセテートなどの沈殿用有機溶媒で処理し、触媒からなる沈殿を得、濾過して完全に回収することで、達成される。

【００１３】

【実施例】

下記の非限定的実施例は、本発明方法によるバロプロ酸の製造を示す。

実施例：アセト酢酸のエチルエステルからバロプロ酸の製造

【００１４】

ＴＢＡＢｒ１９．３３ｇ（０．０６モル）をＮａＯＨ８ｇ（０．２モル）の水溶液３０ｍＬに加え、得た混合物を約８０℃で、完全に溶解するまで加熱した。

【００１５】
６０℃に冷やした後、混合物にプロピルブロマイド６１．５ｇ（０．５モル）およびエチルアセトアセテート６．５ｇ（０．０５モル）を同時に加えた。得た２相系を７１℃（内部温度）で３９時間激しく撹拌し続けた。
【００１６】
プロピルブロマイド３０．７ｇ（０．２４９モル）およびＮａＯＨ２．２８ｇ（０．０５７モル）の水溶液５ｍＬを加え、得た混合物をさらに６時間、上記の条件で反応せしめた。
【００１７】
過剰のプロピルブロマイドを留去して回収すると、有機相にエチル－２，２－ジプロピルアセトアセテートを含む２相反応混合物が得られ、これを直接つぎの反応に用いた。
【００１８】
エチル－２，２－ジプロピルアセテートにＮａＯＨ８ｇ（０．２モル）の水溶液１０ｍＬを加え、得た混合物を２０時間８０℃（内部温度）で反応するままにおいた。
【００１９】
この最終混合物を水で希釈し、触媒をCH_2Cl_2抽出で回収した。有機相から分離した後、水相を３３％ＨＣｌでｐＨ１の酸性にし、エチルアセテートで３回抽出した。次いで無水Na_2SO_4で脱水し、そして蒸発乾固するとバルプロ酸３．１ｇが得られた。
【００２０】
有機相を水で３回洗い、集めた水を酸性にし、エチルアセテートで抽出した。有機相を濃縮乾固すると、バルプロ酸０．９ｇが得られた。
【００２１】
触媒は、有機相（CH_2Cl_2）を濃縮し、エチルアセテートで希釈し、触媒を含有する白い沈殿の形成が見られ、これを濾取することにより、回収された。
【００２２】
ガスクロマトグラフィー　コントロール（最終物）　　Ｒｆ＝１３．７８
ガスクロマトグラフィー（カラム：ヌコル０．５３ｍｍＸ３０ｍ、プログラム温度５０℃３分間、５０℃／分、１７０℃まで、２０分１７０℃で、注入温度１９０℃、検出器温度１９０℃、担体ガス：ヘリウム）
H^1ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ０．８（６Ｈ,ｔ,－$CH_2CH_2CH_3$）；１．２５（４Ｈ,ｍ,－$CH_2CH_2CH_3$）；１．５（４Ｈ,ｍ,－$CH_2CH_2CH_3$）；２．２５（１Ｈ,ｍ,－Ｃ（$CH_2CH_2CH_3$）$_2$）；１０．９（１Ｈ,ｓ．ｂ．－ＣＯＯＨ）内標準に対するガスクロマトグラフィー力価＝９８％
【００２３】
通常法に対する本発明方法の新規性かつ進歩性および顕著な実際的かつ経済的利点は、有機化学の専門家、とくに工業的有機合成の専門家に明らかであろう。
【００２４】
ジアルキル－β－ケトエステル（３）の塩（４）への転換（クライゼン逆転反応）は、通常法すなわちナトリウムメトキシドまたはエトキシドおよびメタノールまたはエタノールの存在下では行われないが、塩基（例えばＮａＯＨ）および相間移動触媒（例えばＴＢＡＢｒ）の存在下で行われる。この触媒は、アルカリ性アルコキシドと異なり、実際的にすべて回収される。アルカリ性アルコキシドなどの反応物を除外していることによる顕著な利点については、すでに述べた。
【００２５】
本発明のクライゼン逆転反応は、それ自体を化合物（３）の加水分解反応に適合するように導き、両反応は実際的に単一工程で実施される。
【００２６】
さらに次のことは明らかである。本発明のすべての工程は、連続的操作すなわち反応中間体を分離せずに行われ得るが、実施する特定の工程に適した価に種々の操作条件を調整して、さらに簡単にすることができる。

フロントページの続き

(72)発明者 モセ・サンタニエロ
イタリア００００４８ネットゥーノ（ローマ）、ビア・デイ・ジャルディーニ１５番
(72)発明者 カルロ・アルベルト・バゴリーニ
イタリア００１４１ローマ、ビア・モンテ・ファラオーネ４５番
(72)発明者 アゴスティーノ・ウッタロ
イタリア０４０２４ガエタ（ロレート）、ビア・ニノ・ビキシオ７番
(72)発明者 シルベリオ・フォンタナ
イタリア０４０１３ラティーナ・スカロ（ロレート）、ビア・エピクロ

審査官 中野 孝一

(56)参考文献 特開昭６３－１２２６４６（ＪＰ，Ａ）
BLOOMER, J. L., Synthesis of an 11-deoxypretetramide derivative, Tetrahedron, １９８５年, Vol.41,No.16, p.3241-3252

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07C 1/00-409/44
CA(STN)
CASREACT(STN)
REGISTRY(STN)