República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0614165-0 A2**

BRPI0614165A2

(22) Data de Depósito: 03/07/2006
(43) Data da Publicação: 15/03/2011
(RPI 2097)

(51) Int.Cl.:
C07C 67/32
C07C 67/343
C07C 51/09
C07C 57/52
C07C 69/65

(54) Título: **PROCESSO PARA PREPARAR ÁCIDOS ALQUIL-5-HALOPENT-4-ENOCARBOXÍLICOS RACÊMICOS, OU ÉSTERES CARBOXÍLICOS**

(30) Prioridade Unionista: 25/07/2005 AT A 1240/2005

(73) Titular(es): DSM Fine Chemicals Austria NFG GMBH & CO KG

(72) Inventor(es): Christian Burger, Gerhard Steinbauer, Peter Pojarliev

(74) Procurador(es): FLÁVIA SALIM LOPES

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006006438 de 03/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/017018de 15/02/2007

(57) Resumo: PROCESSO PARA PREPARAR ACIDOS ALQUIL-5-HALOPENT-4-ENOCARBOXILICOS RACEMICOS, OU ÉSTERES CARBOXILICOS Um processo para preparar ácidos alquil-5-halopeflt-4 enocarboxílicos racêmicos e ésteres dos mesmos da fórmula(1), em que R é um radical C_1-C_6-alquil, R1 é H ou C_{1-4}- alquil e X é cloro, bromo ou iodo, que compreende a) reagir um alquilmalonato de dialquila de fórmula (II), em que R é definido acima e R_2 é um radical C_1-C_4-alquil, na presença de um alcóxido de metal de fórmula MOR_3, em que M pode ser Na, K ou Li, e R_3 é um radical C_1-C_4-alquil, e em um solvente orgânico, com l,3-dihalopropeno para dar o correspondente malonato alilado, então b) após a conversão total, adicionando um sal inorgânico e um álcool C_1-C_6 à mistura de reação, o aquecimento da mistura de reação da refluxo de temperatura, então c) isolar o éster racêmico desejado da fórmula (I), a partir da mistura de reação por extração ou destilação direta e d) se o ácido racêmico é o produto final desejado, hidrolisar a função éster.



PROCESSO PARA PREPARAR ÁCIDOS ALQUIL-5-HALOPENT-4-ENOCARBOXÍLICOS RACÊMICOS, OU ÉSTERES CARBOXÍLICOS

A presente invenção se refere a um processo de preparação de ácidos alquil-5-halopent-4-enocarboxílicos racêmicos ou seus ésteres.

Os ácidos alquil-5-halopent-4-enocarboxílicos e os seus ésteres são intermediários valiosos para preparação farmacêutica, por exemplo, para delta-amino-gama-hidroxi-omega-arilalcanocarboxamidas que tem propriedades inibidoras de renina e pode ser usado como antihipertensores em formulações farmacêuticas.

Um exemplo de uma preparação variante para ésteres de alquil-5-halopent-4-enocarboxílicos é descrito no WO 01/09079, segundo o qual os ésteres desejados são obtidos pela reação de ésteres isovaléricos com 1,3-dihalo-1-propeno na presença de uma superbase forte, por exemplo, diisopropilamida de lítio (LDA) e terc-butóxido de potássio (KOtBu), com um rendimento de 84% como o racemato.

Uma desvantagem significante deste processo é a utilização da superbase, como um resultado das baixas temperaturas de reação (-15°C) serem adicionalmente necessárias. Uma vez que LDA é preparado adicionalmente a partir do n-butillitio caro, o processo não pode ser empregado na escala industrial por razões econômicas.

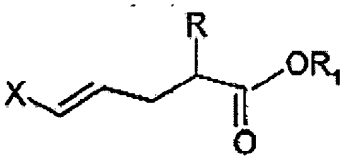
J. Agric. Food Chem., **32 (1)**, p. 85 - 92 revela, por exemplo, a preparação de diversos ácidos haloalquenocarboxílicos, por exemplo, ácidos 2-isopropil-5-cloropent-4-enocarboxílicos racêmicos, a partir do isopropilmalonato dialquil correspondente. O malonato é primeiramente alquilado com 1,3-dicloro-1-propeno na

presença de hidreto de sódio, o qual é seguido por uma dealcoxicarboxilação, e o éster é então hidrolisado ao ácido 2-isopropil-5-cloropent-4-enocarboxílico racêmico. Do ponto de vista econômico e operacional, uma desvantagem do uso em escala industrial é o uso de NaH como base na alquilação e DMSO como solvente na dealcoxicarboxilação.

De acordo com o WO 2004/052828, o processo de *J. Agric. Food Chem.*, **32 (1)**, 1, p. 85 - 92 é facilmente modificado em relação a alguns parâmetros do processo. Os ésteres correspondentes são obtidos em um rendimento de apenas 75% como o racemato.

Foi um objeto do presente invenção encontrar um processo para preparar os ácidos alquil-5-halopent-4-enocarboxílicos racêmicos e ésteres dos mesmos, o que possibilita a preparação dos compostos desejados com rendimentos mais elevados comparados com a técnica anterior, e um processo mais compatível ambientalmente e viável economicamente.

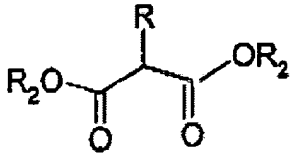
A presente invenção conseqüentemente fornece um processo para preparar ácidos alquil-5-halopent-4-enocarboxílicos racêmico e ésteres dos mesmos de fórmula (I)



(I)

em que R é um radical C_1-C_6-alquil, R_1 é H ou C_1-C_4-alquil e X é o cloro, bromo ou iodo, que compreende

a) reagir um dialquil alquilmalonato de fórmula (II)



em que R é como definido acima e R_2 é um radical C_1-C_4-alquil, na presença de um alcóxido de metal de fórmula MOR_3, no qual M pode ser Na, K ou Li e R_3 é um radical C_1-C_4-alquil, e em um solvente orgânico, com 1,3-dihalopropeno para dar o malonato alilato correspondente,então

b) após a conversão total, adicionar um sal inorgânico e um álcool C_1-C_6 à mistura de reação, aquecendo a mistura de reação a temperatura de refluxo, então

c) isolar o éster racêmico desejado de fórmula (I) pela extração ou destilação direta e

d) se o ácido racêmico é o produto final desejado, hidrolisar a função éster.

O processo, de acordo com a invenção prepara ácidos alquil-5-halopent-4-enocarboxílicos racêmicos ou ésteres dos mesmos de fórmula (I).

Na fórmula (I), R é um radical C_1-C_6-alquil, por exemplo, metil, etil, propil, isopropil, n-, iso- e terc-butil, pentil e hexil.

É dada preferência a radicais C_1-C_4-alquil, preferência específica a radical isopropil.

R_1 é H no caso dos ácidos carboxílicos, e é um radical C_1-C_4-alquil, preferencialmente um radical C_1-C_2-alquil e mais preferencialmente um radical metil no caso dos ésteres.

X é cloro, bromo ou iodo, preferencialmente cloro.

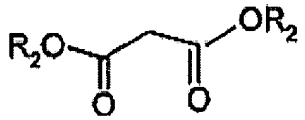
A preparação inventiva dos ácidos carboxílicos racêmicos ou ésteres dos mesmos de fórmula (I) prossegue em uma pluralidade de etapas.

Na primeira etapa a), um alquilmalonato de dialquil de fórmula (II) em que R é definido acima e R^2 é um radical

C_1-C_4-alquil que é reagido, ou seja alilado, com 1,3-dihalopropeno.

Os compostos da fórmula (II) podem ser preparados em conformidade com a técnica anterior, por exemplo, de acordo com o WO 2004/052828.

Os compostos da fórmula (II) são preferencialmente preparados pela reação de um correspondente malonato de dialquila da fórmula (III)



em que R^2 é definido acima como um haleto de alquila de fórmula R-X, onde X é bromo, cloro, iodo e R é definido acima em um solvente adequado, na presença de um alcóxido de metal de fórmula MOR_3 em que M pode ser Na, K ou Li e R_3 é um C_1-C_4-alquil radical.

O haleto é usado em uma quantidade de entre 0,8 a 1,5 equivalente molar, preferencialmente de 1,0 a 1,1 equivalente molar, com base no malonato da fórmula (III). A preferência particular é dada aos brometos.

O alcóxido de metal é também usado em uma quantidade de entre 0,8 a 1,5 equivalente molar, preferencialmente de 1,0 a 1,1 equivalente molar, com base no malonato da fórmula (III).

Os solventes adequados são solventes apróticos, por exemplo, os hidrocarbonetos aromáticos (tolueno, xileno, benzeno, etc), hidrocarbonetos alifáticos (hexano, heptano, etc), solventes polares apróticos, tais como amidas e sulfóxidos (DMF, DMA, NMP, DMSO, sulfolano, etc), éteres (THF, MTBE, etc.).

É dada preferência à utilização de DMF.

O composto da fórmula (II) foi então isolado por extração. O composto foi preferencialmente purificado por destilação por meio de uma coluna sob pressão reduzida.

1,3-Dihalopropeno é adicionado em uma quantidade de 0,8 a 1,5 equivalente molar, preferencialmente de 1,0 para 1,1 equivalente molar. É dada preferência à utilização de 1,3 - dicloropropeno.

A reação é realizada na presença de um alcóxido de metal de fórmula MOR_3 em que M pode ser Na, K ou Li e R_3 é um radical C_1-C_4-alquil, e em um solvente orgânico.

O alcóxido de metal é usado em uma quantidade de 0,6 a 1,3 equivalente molar, preferencialmente de 0,9 para 1,1 equivalente molar, com base no malonato de fórmula (II).

Os solventes adequados são solventes apróticos, por exemplo, os hidrocarbonetos aromáticos (tolueno, xileno, benzeno, etc), hidrocarbonetos alifáticos (hexano, heptano, etc), solventes polares apróticos, tais como amidas e sulfoxidas (DMF, DMA, NMP, DMSO, sulfolano, etc), éteres (THF, MTBE, etc), DMSO etc.

É dada preferência à utilização DMF.

A temperatura de reação para a etapa a) é de 40 a 200°C, preferencialmente de 60 a 90°C.

Após a conclusão da reação na etapa b) (dealcoxicarboxilação), um sal inorgânico foi adicionado, por exemplo LiCl, NaCl, $CaCl_2$, $MgCl_2$, NaBr, LiCN, NaCN, etc., preferencialmente LiCl ou $CaCl_2$, e um álcool C_1-C_6, preferencialmente um álcool C_1-C_4, mais preferencialmente metanol.

O sal inorgânico foi adicionado em uma quantidade de

0,1 a 1,5 equivalente molar, preferencialmente de 0,5 a 0,75 equivalente molar, com base no malonato alilado.

O álcool foi adicionado em uma quantidade de 0,5 a 3,0 equivalente molar, preferencialmente de 0,8 a 1,5 equivalente molar, com base no malonato alilado.

A mistura de reação foi então aquecida a uma temperatura de 130 a 180°C durante um certo tempo, preferencialmente a 140-145°C no caso de DMF como o solvente.

Posteriormente, o éster racêmico da fórmula (I) foi obtido por extração ou destilação direta.

Quando o ácido carboxílico adequado da fórmula (I) foi o produto final desejado, a função éster foi hidrolisada por métodos usuais, por exemplo, adicionando NaOH e água e posteriormente destilação do álcool formado. O ácido foi isolado por extração.

A partir dos malonatos de alquila correspondentes, o ácidos alquil-5-halopent-4-enocarboxílicos racêmicos e os seus ésteres são obtidos através do processo de acordo com a invenção em rendimentos mais elevados, em comparação com a técnica anterior até 98% da teoria.

É particularmente vantajoso que, em comparação com a técnica anterior, como resultado da adição de álcool, em vez de água, quantidades significativamente menores de sal são necessárias e não há evolução vigorosa do gás durante o dealcoxicarboxilação.

Os ácidos alquil-5-halopen-4-enecarboxílicos racêmicos e seus ésteres preparados de acordo com a invenção podem então ser separados em seus antipodes por métodos habituais (por exemplo enzimáticos ou resolução óptica clássica).

Exemplo 1

382 g (406 ml) do DMF foram inicialmente carregados em um Schmizzo e 137 g (141 ml) de 1,0 eq. NaOMe (solução 30% em metanol) foram acrescentados. Essa mistura foi então aquecida a 60°C (± 3°C) e 131 g (0,753 mol) de isopropilmalonato de dimetila foi doseado em uma hora. Posteriormente, uma mistura metanol/DMF (201 g) foi destilada sob pressão (30 KPa a 6 KPa) e uma temperatura de 60°C. Posteriormente, a 80°C (± 3°C), 86 g (79 ml, 0,779 mol, 1,03 eq.) de 1,3-dicloropropeno foi doseado em uma hora e a mistura de reação foi então aquecido a 80°C (± 3°C) para duas horas.

A mistura de reação foi aquecida a 140°C e uma solução de 25% de LiCl (0,6 eq.) em metanol (19 g de LiCl em 58 g de metanol) foi doseado dentro de duas horas, e a mistura de reação foi aquecida a 140-142°C para mais 6 horas, no decurso da qual uma porção do metanol foi destilada e aprox. 1,5 mol de gás (principalmente CH_3Cl e CO_2) formado. A quantidade máxima de gás na primeira meia hora foi de aprox. 6 litros.

Após a conclusão da reação, o solvente (DMF) e o excesso de metanol foram destilados substancialmente totalmente sob pressão reduzida. O restante foi misturado com 200 g de água, 89 g de HCl 34% e 200 g de MTBE, e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada 1x com 50 g de água e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Aprox. 140 g do produto foram obtidos, dos quais aprox. 125 g foram éster e 13 g o ácido correspondente.

Para preparar o ácido correspondente, o produto acima foi processado.

140 g do produto bruto foram suspendidos em 150 g de água e 70 g de NaOH 50% (1,15 eq.) foram acrescentados. A mistura de reação foi inicialmente carregada em uma autoclave e aquecida no max. a 300 KPa e uma temperatura de 100-110°C durante duas horas. Após a conclusão da reação, o metanol formado foi destilado fora através do topo. Posteriormente, a mistura foi ajustada para o pH 1,5 com H_2SO_4 (76%) e extraída 2x com 100 g de IPAT cada vez, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. 125-127 g do ácido (96% de teoria) foram obtidos como um líquido incolor.

Exemplo 2

O recipiente da reação foi carregado com dimetilformamida (406 ml, 382 g) e metóxido de sódio (140 ml, 136 g, 753 mmol, uma solução de 30% em metanol). A mistura de reação foi aquecida a 60°C. O isopropilmalonato de dimetila (127 ml, 131 g, 753 mmol) foi doseado dentro de trinta minutos, e metanol foi destilado a uma temperatura de 69-74° C e uma pressão de 33-5 KPa. *trans*-1,3-Dicloropropeno (70 ml, 84 g, 753 mmol) foi doseado a 80°C dentro de uma hora e a solução de reação foi agitada a 80°C durante noventa minutos.

$CaCl_2$ (83,5 g, 753 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecido a 140-145°C. Metanol foi doseado continuamente (um total de 30 ml, 24 g, 742 mmol), no decurso do qual a temperatura de reação foi mantida a aprox. 140-145°C. A suspensão foi agitada a esta temperatura durante 12 horas, no decurso da qual o gás (principalmente CH_3Cl e CO_2) formado. A quantidade máxima de gás na primeira meia hora foi de aprox. 6 litros.

Dimetilformamida (260 ml, 247 g) foi destilada a 70-80°C e uma pressão de (15-2,5 KPa). A suspensão resultante foi arrefecida a 55°C, e misturados com 250 g de água, 90 g de HCl (uma solução aquosa a 34%) e 190 g de MTBE. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com 100 g de água. A fase orgânica assim obtida foi trabalhada como segue:

A fase orgânica MTBE foi concentrada sob pressão reduzida. O restante do MTBE foi removido, adicionando 50 g de água e destilando uma mistura de MTBE/água.

Água (135 g) e solução de hidróxido de sódio (75 g, 49 ml, de uma solução aquosa de 50%) foram adicionados, e da solução de reação foi aquecida a uma pressão de max. 300 KPa e 105-110°C durante duas horas. Após a conclusão da reação, aprox. 60 ml de uma mistura MeOH/água foi destilada. Posteriormente, água (135 g) foi adicionada e ajustada para o pH 3,0-4,0 com H_2SO_4 (solução aquosa 76%). A solução foi misturada com acetato de isopropila a 25°C, e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com 30 g de água e o solvente foi removido sob pressão reduzida. 191 g de ácido racêmico foi obtido como um líquido acastanhado (92% da teoria).

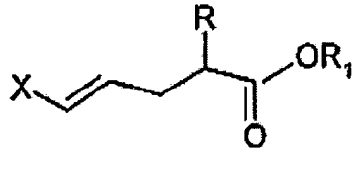
A fase orgânica MTBE foi extraída com água (25 g) e solução de hidróxido de sódio (10 g, solução aquosa 50%), e, em seguida, lavada com água (25 g). As fases aquosas combinadas continham 17 g de ácido *rac.* (13% de teoria) que pode ser esterificado com MeOH e quantidades catalíticas de H_2SO_4.

A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi destilada em 170-171°C e a pressão padrão.

113 g de éster rac. foi obtido como um líquido incolor (79% da teoria).

REIVINDICAÇÕES

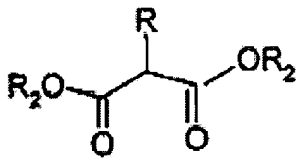
1. Processo para preparar os ácidos alquil-5-halopent-4-enecarboxílicos racêmicos e ésteres dos mesmos da fórmula (I)



(I)

em que R é um radical C_1-C_6-alquil, R_1 é H ou C_1-C_4-alquil e X é cloro, bromo ou iodo, **caracterizado** por compreender

a) reagir um alquilmalonato de dialquil da fórmula (II)



em que R é definido acima e R_2 é um radical C_1-C_4-alquil, na presença de um alcóxido de metal de fórmula MOR_3, no qual M pode ser Na, K ou Li, e R_3 é um radical C_1-C_4-alquil, e em um solvente orgânico, com 1,3-dihalopropeno para dar o malonato alilado correspondente, então

b) após a plena conversão, adicionando um sal inorgânico e um álcool C_1-C_6 à mistura de reação, o aquecimento da mistura de reação da temperatura de refluxo, então

c) isolar o éster racêmico desejado da fórmula (I) a partir da mistura de reação por extração ou destilação direta e

d) se o ácido racêmico for o produto final desejado, hidrolisar a função éster.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1,

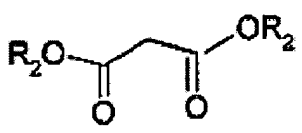
caracterizado pelo fato de que 1,3-dihalopropeno é utilizado na etapa a) em uma quantidade de 0,8 a 1,5 equivalente molar e do alcóxido de metal em uma quantidade de 0,6 a 1,3 equivalente molar, com base em cada caso no malonato da fórmula (II).

3. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que o 1,3-dihalopropeno utilizado é 1,3-dichloropropeno.

4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, **caracterizado** pelo fato de que o inorgânico sal utilizado na etapa b) é um sal do grupo de LiCl, $CaCl_2$, $MgCl_2$, NaCl, NaBr, LiCN ou NaCN, e o álcool utilizado é um C_1-C_4 álcool.

5. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4, **caracterizado** pelo fato de que o sal inorgânico é utilizado na etapa b) em uma quantidade de 0,1 para 1,5 equivalente molar e o álcool em uma quantidade de 1,0 a 3,0 equivalente molar, com base em cada caso no malonato alllado.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o alquilmalonato de dialquila da fórmula (II) é a primeira preparada pela reação de um malonato de dialquil correspondente da fórmula (III)



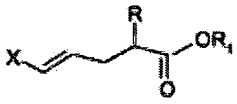
em que R_2 é definido acima com um haleto de alquil de fórmula R-X, onde X é bromo, cloro, iodo e R é definido acima de um solvente adequado na presença de um alcóxido de

metal de fórmula MOR_3 em que M pode ser Na, K ou Li e R_3 é um radical C_1-C_4-alquil.

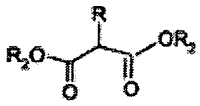
7. Processo, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que o haleto é usado em uma quantidade de 0,8 a 1,5 equivalente molar e o alcóxido de metal em uma quantidade de entre 0,8 a 1,5 equivalente molar, com base em cada caso no malonato da fórmula (III).

8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, **caracterizado** pelo fato de que o malonato de fórmula (II) é purificado por destilação por meio de uma coluna sob pressão reduzida antes da reação com o 1,3-dihalopropeno.

PI 0614165-0



(I)



(II)

PI 0614165-0

PROCESSO PARA PREPARAR ÁCIDOS ALQUIL-5-HALOPENT-4-ENOCARBOXÍLICOS RACÊMICOS, OU ÉSTERES CARBOXÍLICOS

Um processo para preparar ácidos alquil-5-halopent-4-enocarboxílicos racêmicos e ésteres dos mesmos da fórmula (I), em que R é um radical C_1-C_6-alquil, R_1 é H ou C_1-$_4$-alquil e X é cloro, bromo ou iodo, que compreende a) reagir um alquilmalonato de dialquila de fórmula (II), em que R é definido acima e R_2 é um radical C_1-C_4-alquil, na presença de um alcóxido de metal de fórmula MOR_3, em que M pode ser Na, K ou Li, e R_3 é um radical C_1-C_4-alquil, e em um solvente orgânico, com 1,3-dihalopropeno para dar o correspondente malonato alilado, então b) após a conversão total, adicionando um sal inorgânico e um álcool C_1-C_6 à mistura de reação, o aquecimento da mistura de reação da refluxo de temperatura, então c) isolar o éster racêmico desejado da fórmula (I), a partir da mistura de reação por extração ou destilação direta e d) se o ácido racêmico é o produto final desejado, hidrolisar a função éster.