(19) INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 835859 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07C053/138 A C07C051/02 B
C07C051/41 B C07C067/343 B
C07C069/716 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1997.10.03

(30) *Prioridade:* 1996.10.10 IT RM960688

(43) *Data de publicação do pedido:* 1998.04.15

(45) *Data e BPI da concessão:* 2000.05.03

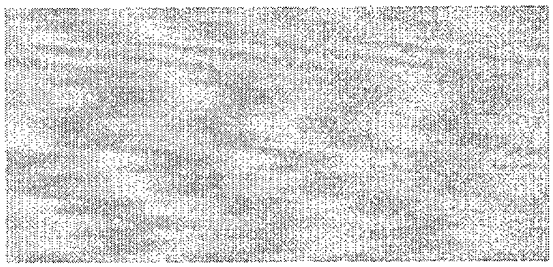
(73) *Titular(es):*
SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.P.A.
47, VIALE SHAKESPEARE I-00144 ROME IT

(72) *Inventor(es):*
MOSÈ SANTANIELLO IT
CARLO ALBERTO BAGOLINI IT
AGOSTINO UTTARO IT
SILVERIO FONTANA IT

(74) *Mandatário(s):*
JOSÉ LUÍS FAZENDA ARNAUT DUARTE
RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE ÁCIDO VALPRÓICO

(57) *Resumo:*



835859

DESCRIÇÃO

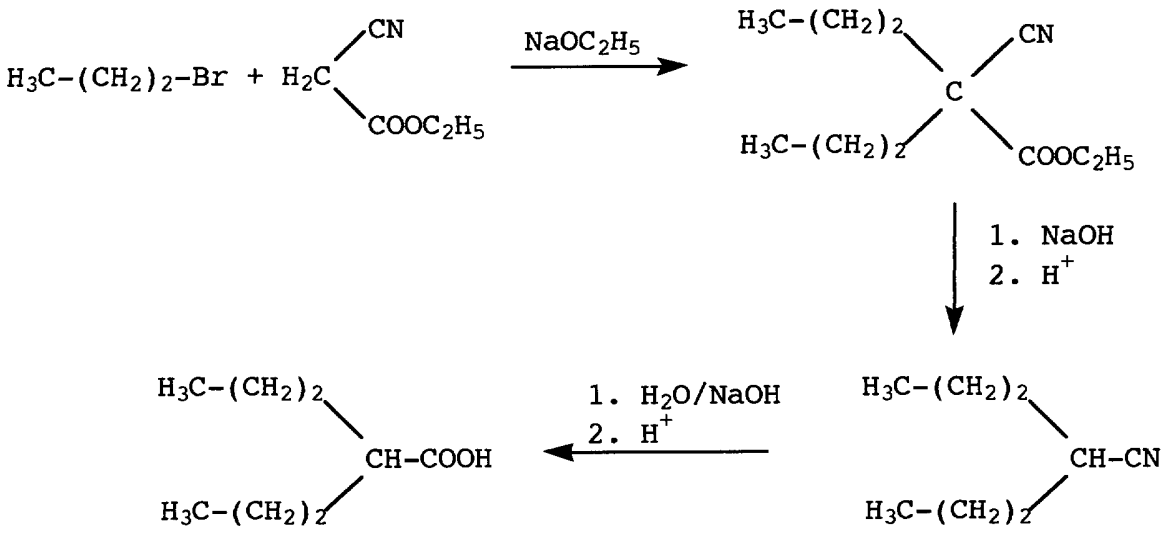
"PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE ÁCIDO VALPRÓICO"

A presente invenção refere-se a um processo melhorado para a preparação de ácido valpróico.

O ácido valpróico (ácido 2-propilpentanóico; ácido di-n-propilacético) e os seus sais de sódio e magnésio têm vindo a ser utilizados desde há muito em terapia como drogas anti-epilépticas e anti-convulsivas.

O processo convencional que ainda se utiliza para a preparação do ácido valpróico (ver as patentes de Labaz GB 1522450, GB 1529786 e EU 4155929) compreende substancialmente a dialquilação do cianacetato de etilo com brometo de propilo em presença de etóxido de sódio, obtendo-se assim cianacetato de etilo α,α-dipropilo o qual é convertido, em meio básico, em acetonitrilo de dipropilo que por hidrólise alcalina dá origem ao ácido valpróico.

O esquema de reacção deste processo é o seguinte:



O documento JP-A-63122646 descreve a preparação do ácido valpróico compreendendo (I) a obtenção do éster 2,2-dipropilacetoacético (EDPA) por reacção do éster acetoacético com haleto de propilo, (II) a obtenção do éster valpróico por desacetilação do EDPA com alcóxido alcalino alcoólico e (III) hidrólise do éster valpróico.

Estes processos convencionais apresentam sérios inconvenientes que podem ser resumidos da seguinte forma:

(a) o etóxido de sódio requer a utilização, particularmente à escala industrial, de um meio de reacção substancialmente anidro e dá origem a problemas de poluição complexos;

(b) o etóxido de sódio é completamente utilizado durante a dialquilação do cianacetato de etilo;

(c) o passo da descarboxilação do α,α-dipropilcianacetato requer condições de funcionamento drásticas, temperaturas elevadas e tempos de reacção prolongados;

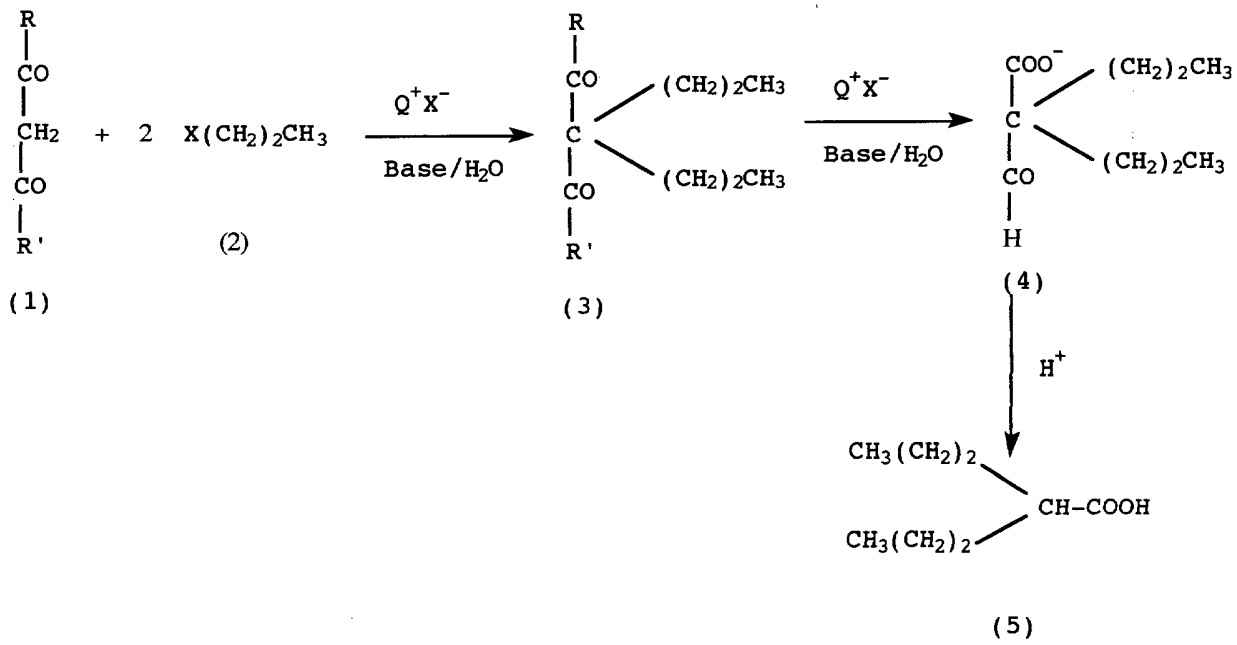
(d) também a conversão do derivado nitrilo a ácido valpróico requer condições de hidrólise drásticas, temperaturas elevadas (cerca de 200°C) e tempos de reacção prolongados (mais de seis horas).

Como consequência das desvantagens acima descritas, é notório que o processo convencional é bastante dispendioso devido à natureza dos reagentes, ao consumo de energia e à necessidade de utilizar equipamentos e tecnologias comensuráveis aos problemas de segurança e poluição inerentes ao próprio processo.

É um objectivo da presente invenção descrever um processo melhorado para a produção do ácido valpróico que ultrapasse todas as desvantagens descritas anteriormente. Em particular, é um objectivo da presente invenção descrever um processo em que a

utilização de alcóxidos alcalinos, e particularmente de etóxido de sódio, seja completamente evitada. Outras vantagens do processo melhorado de acordo com a presente invenção serão evidentes a partir da descrição detalhada que se segue.

O processo melhorado para a produção do ácido valpróico de acordo com a presente invenção é ilustrado no esquema de reacção seguinte:



em que: R é um grupo alcoxi com 2-5 átomos de carbono;

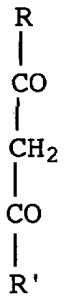
R' é um grupo alquilo com 1-4 átomos de carbono, e

Q^+X^- indica um catalisador de tranferência de fase em que Q^+ é amónio ou fosfónio quartenário e X^- é qualquer anião adequado, preferencialmente um anião halogeneto.

O processo compreende os passos seguintes:

(a) dialquilação de um beta-cetoester (1) de fórmula





(1)

em que: R é um grupo alcanoílo com 2-5 átomos de carbono; e

R' é um grupo alquilo com 1-4 átomos de carbono, com um halogeneto de propilo (2) de fórmula

$$X(CH_2)_2CH_3$$

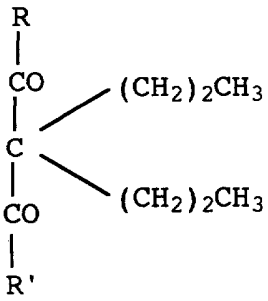
(2)

em que: X é cloro, bromo ou iodo, preferencialmente bromo,

por reacção de um sistema bifásico que consiste de

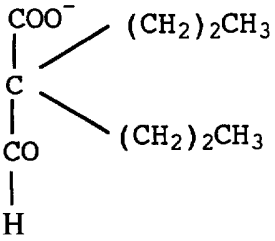
(i) uma fase aquosa compreendendo uma base, preferencialmente NaOH, e um catalisador de transferência de fase Q^+X^- em que Q^+ é amónio ou fosfónio quaternário e X^- é qualquer anião adequado, preferencialmente halogeneto, e

(ii) uma fase orgânica compreendendo o beta-cetoéster (1) e o halogeneto de propilo (2), em que a razão molar de (2):(1) é desde 5:1 a 15:1, preferencialmente 10:1, a 60-80°C (temp. interna) durante pelo menos 25 horas, obtendo-se assim, após a remoção de (2) em excesso, uma mistura de reacção bifásica cuja fase orgânica é compreendida pelo dialquil-beta-cetoéster (3)



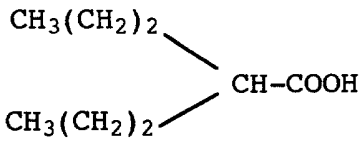
(3)

(b) reacção da mistura obtida no passo (a) que compreende o dialquiléster (3), em presença de uma base, preferencialmente NaOH, a 70-90°C, preferencialmente 80°C, durante pelo menos 20 horas, obtendo-se assim uma fase aquosa compreendendo o sal (4)



(4)

(c) acidificação da fase aquosa que compreende o sal (4) do passo (b) a pH 1-3, obtendo-se assim o ácido valpróico (5)



(5)

No beta-cetoéster (1), R é preferencialmente um grupo alcoxi com 2-3 átomos de carbono e R' é um grupo alquilo com 1-2 átomos de carbono. Um éster particularmente preferido (1) é o éster etílico do ácido acetoacético.

O halogeneto de propilo (2) é preferencialmente brometo de propilo.

Os catalisadores de transferência de fase adequados Q^+X^- em que Q^+ é amónio ou fosfónio quartenário e X^- é qualquer anião adequado serão evidentes para o perito especializado em síntese orgânica. Exemplos de catalisadores Q^+X^- adequados são: brometo de tetrabutilamónio, bissulfato de tetrabutilamónio, cloreto de benziltrietilamónio, brometo de benziltributilamónio, brometo de tetrabutilfosfónio e cloreto de benziltrifenilfosfónio.

Um catalisador Q^+X^- particularmente preferido é o brometo de tetrabutilamónio (BrTBA).

Quando o passo (b) está completo, é economicamente vantajoso recuperar o catalisador que pode assim ser reutilizado. A recuperação do catalisador obtém-se por extracção da mistura de reacção com um solvente orgânico, preferencialmente um solvente contendo halogéneo, tal como por exemplo, dicloroetano, clorofórmio ou cloreto de metileno; concentração da fase orgânica assim obtida a qual é retirada com um solvente orgânico precipitante, tal como por exemplo tolueno ou acetato de etilo, obtendo-se assim um precipitado que consiste no catalisador, o qual, após filtração, é completamente recuperado.

O seguinte exemplo não limitativo ilustra a preparação do ácido valpróico pelo processo de acordo com a presente invenção.

Exemplo: Preparação do ácido valpróico a partir do éster etílico do ácido acetoacético.

Adicionaram-se 19,33 g (0,06 moles) de BrTBA a uma solução de 8 g (0,2 moles) de NaOH em 30 mL H_2O e a mistura resultante foi aquecida a cerca de 80°C até dissolução completa.

Após arrefecimento a 60°C, adicionou-se contemporaneamente à mistura 61,5 g (0,5 moles) de brometo de propilo e 6,5 g (0,05 moles) de acetoacetato de etilo. O sistema bifásico resultante foi mantido sob agitação vigorosa durante 39 horas a 71°C (temp. interna).

Adicionou-se 30,7 g (0,249 moles) de brometo de propilo e uma solução de 2,28 g (0,057 moles) de NaOH em 5 mL H_2O e a mistura resultante foi deixada reagir nas condições acima descritas por mais seis horas.

O excesso de brometo de propilo foi retirado por destilação e recuperado, obtendo-se assim uma mistura de reacção bifásica cuja fase orgânica consiste de acetoacetato de etil-2,2-dipropilo, o qual foi utilizado directamente na reacção subsequente.

A esta mistura compreendendo o acetoacetato de etil-2,2-dipropilo, adicionou-se uma solução de 8 g (0,2 moles) de NaOH em 10 mL H_2O e a mistura resultante foi deixada reagir a 80°C (temp. interna) durante 20 horas.

Esta mistura final foi diluída com água e o catalisador foi recuperado por extracção com CH_2Cl_2. Após a separação da fase orgânica, a fase aquosa foi acidificada a pH 1 com 33% de HCl e extraída três vezes com acetato de etilo. Em seguida foi desidratada com Na_2SO_4 anidro e concentrada à secura para dar 3,1 g de ácido valpróico.

A fase orgânica foi lavada três vezes com água, em seguida as águas de lavagem foram acidificadas e extraídas com acetato de etilo. A fase orgânica foi desidratada e concentrada à secura para dar 0,9 g de ácido valpróico.

O catalisador foi recuperado por concentração da fase orgânica (CH_2Cl_2) e diluição com acetato de etilo obtendo-se assim a

formação de um precipitado branco que consistia no catalisador e que foi retirado por filtração.

Controlo C.G. (ponto final) Rt = 13,78

C.G.: (coluna: nucol 0,53 mm X 30 m, temp. programa 50°C durante 3 min. 50°C/min. até 170°C, 20 min. a 170°C, temp. injecção 190°C, temp. detector 190°C, gás de suporte: hélio)

H^1 RMN($CDCl_3$): δ 0,8(6H,t,$-CH_2CH_2\underline{CH_3}$); 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<u>H</u>)

Título da cromatografia gasosa contra o padrão interno = 98%.

Tanto os novos e não evidentes aspectos como as notáveis vantagens práticas e económicas possibilitadas pelo processo de acordo com a presente invenção em relação ao processo convencional serão agora óbvios para qualquer perito em síntese orgânica, particularmente para o perito em síntese orgânica industrial.

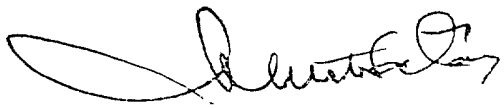
A conversão do dialquil-beta-cetoéster (3) no sal (4) (reacção inversa de Claisen) não é efectuada de acordo com o método convencional, ou seja, em presença de metóxido ou étóxido de sódio e metanol ou etanol, mas em presença de uma base (por exemplo, NaOH) e um catalisador de transferência de fase (por exemplo, BrTBA), o qual, ao invés do alcóxido alcalino, é na prática completamente recuperado. As notáveis vantagens que resultam da eliminação de reagentes tais como os alcóxidos alcalinos, foram já descritas.

A reacção inversa de Claison de acordo com a presente invenção, presta-se para "encaixar" com a reacção de hidrólise do composto (3), de modo a que as duas reacções são na prática efectuadas num só passo.

É ainda evidente que todo o processo de acordo com a presente invenção pode ser conduzido como uma sequência contínua de operações, ou seja, sem isolamento das reacções intermediárias, mas muito simplesmente por ajustamento das várias condições operacionais aos valores adequados para o passo específico a ser realizado.

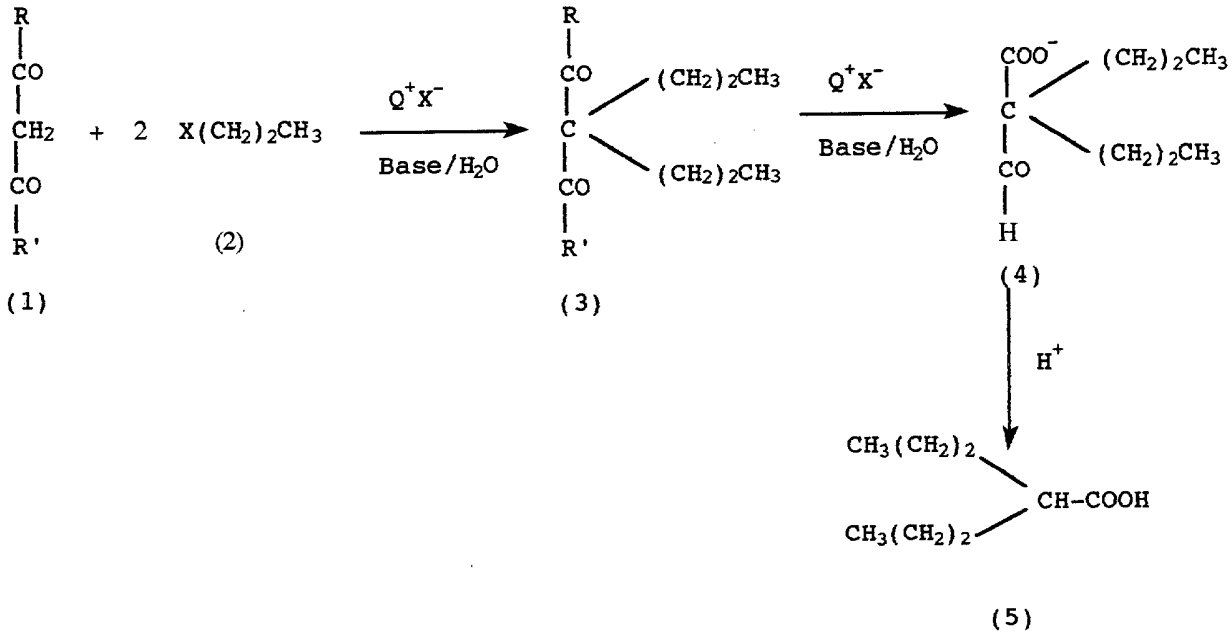
Lisboa, 23 de Junho de 2000

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a produção do ácido valpróico de acordo com o esquema de reacção seguinte:



em que: R é um grupo alcoxi com 2-5 átomos de carbono;

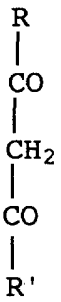
R' é um grupo alquilo com 1-4 átomos de carbono, e

Q^+X^- indica um catalisador de tranferência de fase em que Q^+ é amónio ou fosfónio quartenário e X^- é qualquer anião adequado, preferencialmente um anião halogeneto,

que compreende os passos seguintes:

(a) dialquilação de um beta-cetoester (1) de fórmula





(1)

em que: R é um grupo alcanoílo com 2-5 átomos de carbono; e

R' é um grupo alquilo com 1-4 átomos de carbono, com um halogeneto de propilo (2) de fórmula

$$X(CH_2)_2CH_3$$

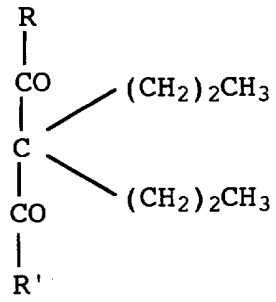
(2)

em que: X é cloro, bromo ou iodo, preferencialmente bromo,

por reacção de um sistema bifásico que consiste de

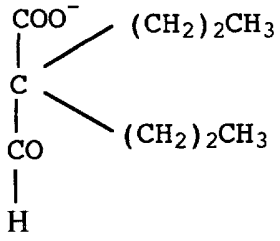
(i) uma fase aquosa compreendendo uma base, preferencialmente NaOH, e um catalisador de transferência de fase Q^+X^- em que Q^+ é amónio ou fosfónio quaternário e X^- é qualquer anião adequado, preferencialmente halogeneto, e

(ii) uma fase orgânica compreendendo o beta-cetoéster (1) e o halogeneto de propilo (2), em que a razão molar de (2):(1) é desde 5:1 a 15:1, preferencialmente 10:1, a 60-80°C (temp. interna) durante pelo menos 25 horas, obtendo-se assim, após a remoção de (2) em excesso, uma mistura de reacção bifásica cuja fase orgânica é compreendida pelo dialquil-beta-cetoéster (3)



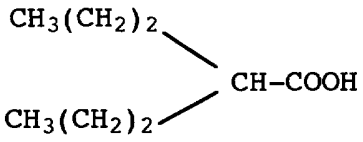
(3)

(b) reacção da mistura obtida no passo (a) que compreende o dialquiléster (3), em presença de uma base, preferencialmente NaOH, a 70-90°C, preferencialmente 80°C, durante pelo menos 20 horas, obtendo-se assim uma fase aquosa compreendendo o sal (4)



(4)

(c) acidificação da fase aquosa que compreende o sal (4) do passo (b) a pH 1-3, obtendo-se assim o ácido valpróico (5)



(5)

2. Processo de acordo com a reivindição 1, em que no éster (1) R é um grupo alcoxi com 2-3 átomos de carbono e R' é um grupo alquilo com 1-2 átomos de carbono.

3. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que o éster (1) é o éster etílico do ácido acetoacético.

4. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1, 2 ou 3, em que o halogeneto de propilo (2) é brometo de propilo.

5. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1, 2, 3 ou 4, em que o catalisador de transferência de fase Q^+X^- é seleccionado no grupo que compreende brometo de tetrabutilamónio, bissulfato de tetrabutilamónio, cloreto de benziltrietilamónio, brometo de benziltributilamónio, brometo de tetrabutilfosfónio e cloreto de benziltrifenilfosfónio.

6. Processo de acordo com a reivindicação 5, em que Q^+X^- é brometo de tetrabutilamónio (BrTBA).

Lisboa, 23 de Junho de 2000

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

