

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES 11 21 22

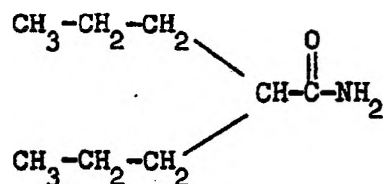
NUMERO	467128 A1
FECHA DE INVENCIÓN	20 FEB. 1978

5 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

90 PRIORIDADES:		
91 NUMERO	92 FECHA	93 PAIS
77.07586	15 de marzo de 1.977	Francia
94 FECHA DE PUBLICIDAD	95 CLASIFICACION INTERNACIONAL	96 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//A61K	
97 TITULO DE LA INVENCION		
Procedimiento para preparar di-n-propilacetamida.		
98 SOLICITANTE (S)		
LABAZ		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
avenue Pierre 1er de Serbie, 39 F - 75008 Paris, Francia.		
99 INVENTOR (ES)		
Michel CHIGNAC, Claude GRAIN, Charles FIGEROL.		
100 TITULAR (ES)		
101 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO.		

Esta invención se relaciona en general con un nuevo procedimiento para la preparación de un derivado de acetamida, en particular di-n-propilacetamida, de fórmula:



5 La di-n-propilacetamida es un producto conocido que tiene propiedades farmacológicas, tal y como se ilustra en B.S.M. (French Special Medicament Patent) No. 2,442 M, y en particular propiedades anticonvulsivas sobresalientes.

10 En la actualidad, la di-n-propilacetamida se utiliza ampliamente a escala corcial como un agente anti-epiléptico. Adicionalmente, ha dado lugar a una nueva clase de agentes neuropsicotrónicos, los agentes psicotrónicos o estabilizadores de la función cerebral. A este respecto, la di-n-propilacetamida es capaz de estabilizar los timios
15 sin excitación o sedación y de regular las funciones mentales perturbadas, tanto con respecto al comportamiento como a la mente.

 Uno de los métodos más convencionales y más ampliamente utilizados para la preparación de di-n-
20 propilacetamida consiste en tratar manolato de dietilo, bajo presión y en un medio metanólico, en primer lugar con metilato sódico y luego con cloruro de alilo, efectuán-
 dose cada una de estas dos reacciones de acuerdo con dos

métodos diferentes de operación.

El dialilmalonato de dietilo se saponifica entonces con hidróxido sódico y la sal resultante se acidifica para proporcionar ácido dialilmalónico, el cual se descarboxi-
5 la por calentamiento a ácido dialilacético, el cual se hidrogena a continuación sobre carbón paladiado para producir ácido di-n-propilacético.

Este último ácido se transforma entonces en su cloruro, el cual se trata luego con amoníaco para pro-
10 porcionar di-n-propilacetamida finalmente. Este proceso se caracteriza por la realización de un gran número de etapas, a partir del malonato, en total, de hecho, siete etapas, de las cuales la primera comprende dos fases. En adición, las condiciones operativas que han de ser respetadas dan
15 lugar a dificultades de naturaleza técnica, tal como calentamiento bajo presión durante la primera etapa, hidrogenación sobre un catalizador y preparación de un cloruro de acilo generalmente tóxico, lo cual crea muy frecuentemente problemas de seguridad para el personal relacionado
20 en la producción.

Adicionalmente, las reacciones secundarias pueden causar la formación de impurezas, por ejemplo 2-alilvalorolactona simultáneamente con ácido dialilmalónico, siendo necesario eliminar estas impurezas.

25 Todas estas desventajas tienen una influen

cia infavorable sobre el rendimiento y coste de producción del producto final.

Por consiguiente, es de una importancia primordial el hallazgo de un procedimiento para la preparación de di-n-propilacetamida que evite todas estas desventajas.

Hasta el presente, la síntesis de acetamida sustituida en la posición alfa por dos grupos propilo, a partir del correspondiente nitrilo, solamente ha sido estudiada en el caso en donde cada uno de los grupos propilo es un radical isopropilo. Los intentos para obtener diisopropilacetamida a partir de diisopropilacetoneitrilo han sido descritos por SAREL y colaboradores en J. Am. Chem. Soc., vol. 78, páginas 5416-5420 (1956) y por TSAI y colaboradores en J. Am. Chem. Soc., vol. 79, páginas 2530-2533 (1957).

De acuerdo con su método, SAREL y colaboradores preparan diisopropilacetamida hidrolizando diisopropilacetoneitrilo por medio de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 96 % (2,1 g de ácido diluido/g de nitrilo) durante 30 minutos, a la temperatura de 145-155°C.

Por su parte, TSAI y colaboradores preparan también diisopropilacetamida hidrolizando diisopropilacetoneitrilo durante 30 minutos, pero por medio de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 75 % (1,7 g de ácido

diluido/g de nitrilo) y a la temperatura de 140°C.

A la vista de la gran similitud en la estructura química entre la diisopropilacetamida y di-n-propilacetamida, se han llevado a cabo intentos para aplicar, a la preparación de este último compuesto, los procesos anteriormente indicados para la obtención de la diisopropilacetamida.

Utilizando las condiciones operativas exactas propuestas por TSAI y colaboradores, se ha preparado di-n-propilacetamida en bruto en un rendimiento de 86,1%, dando por valoración 81,3 % de producto puro, lo cual representa un rendimiento final del 69,9 % de di-n-propilacetamida pura. En adición, el producto en bruto contiene hasta 18,5 % de ácido di-n-propilacético como impureza. Por otro lado, y siguiendo las condiciones operativas descritas por SAREL y colaboradores en la referencia antes citada, se obtiene un rendimiento de absolutamente cero en di-n-propilacetamida, caramelizando el producto de la reacción de hidrólisis con un fuerte olor a dióxido de azufre durante la síntesis.

Se ha descubierto ahora, muy sorprendentemente, que es posible obtener di-n-propilacetamida hidrolizando di-n-propilacetoneitrilo con ácido sulfúrico acuoso, pero con rendimientos bastante superiores a los obtenidos por los procesos sugeridos por la técnica anterior, lle-

gando a ser estos rendimientos próximos al 90 % de producto puro e incluso 96 % después del recicló. De este modo, y de acuerdo con el proceso de la invención, se prepara di-n-propilacetamida hidrolizando di-n-propilacetoni-
5 trilo por medio de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 80 %, en la proporción de 2 a 2,5 g de ácido diluido/g de nitrilo, y a una temperatura entre 80 y 130°C.

Para la reacción de hidrólisis, la temperatura preferida será de 80 a 85°C, ya que la misma permite obtener rendimientos del 90 % en di-n-propilacetamida.
10

Similarmente, se recomienda una proporción de 2,5 g de ácido diluido/g de nitrilo y que la reacción se efectúe durante un periodo de 60 a 90 minutos.

El di-n-propilacetónitrilo utilizado inicialmente es un producto conocido habiendo sido citado, por ejemplo, en Z. Physiol. Chem. 282, páginas 137-142 (1947).
15

Se puede preparar, por ejemplo, a partir de un éster cianoacético tal como, por ejemplo, el éster de metilo o etilo, introduciendo, a una temperatura entre
20 45 y 55°C, n-propilato sódico en un medio de n-propanol, en un medio de reacción que contiene éster cianoacético y bromuro o yoduro de n-propilo, y manteniendo la temperatura a reflujo durante 3 horas aproximadamente. El
25 éster di-n-propilcianoacético así formado se saponifica

entonces con una solución al 10-20 % de hidróxido sódico o potásico a una temperatura entre 60 y 70°C, durante 3 horas, y a continuación la sal resultante se acidifica con un ácido fuerte tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico al 36 %, a
5 una temperatura un poco por debajo de 40°C, para obtener el ácido di-n-propilcianoacético en bruto, el cual se descarboxila calentando a una temperatura entre 140 y 190°C.

La fase de saponificación se puede realizar en presencia de un compuesto de amonio cuaternario, tal
10 como, por ejemplo, bromuro de trimetilcetilamonio.

Este método permite reducir el tiempo de hidrólisis de la función éster y evitar en un grado máximo la hidrólisis de la función nitrilo del éster di-n-propilcianoacético.

15 Siguiendo este procedimiento, es posible obtener di-n-propilacetónitrilo puro con un rendimiento de al menos 85 %, calculado sobre la base del éster cianoacético. El proceso anteriormente descrito para la preparación del di-n-propilacetónitrilo de partida, permite
20 además que este producto se obtenga con un grado mínimo de contaminación por valeronitrilo y etilpropilacetónitrilo. Estas impurezas son, de hecho, particularmente desventajosas y deben ser eliminadas.

Los ésteres cianoacéticos iniciales son
25 productos conocidos, habiendo sido publicados en J. Am.

Chem. Soc. 43, 205-208 (1921).

Los excelentes resultados conseguidos en la obtención de di-n-propilacetamida de acuerdo con el proceso de la invención, son de lo más sorprendentes, puesto que
5 los ensayos realizados ulteriormente en los cuales se mantiene al menos una de las condiciones operativas de la técnica anterior, han fallado a la hora de producir resultados similares a los obtenidos de acuerdo con el proceso de la invención.

10 De este modo, la hidrólisis del di-n-propil-acetonitrilo con ácido sulfúrico, se realiza de hecho de acuerdo con el procedimiento de reacción indicado a continuación, en el cual se hacen variar los siguientes parámetros:

- 15 - relación molar de ácido sulfúrico/nitrilo,
- concentración del ácido sulfúrico usado,
- tiempo de hidrólisis,
- temperatura de hidrólisis del nitrilo.

20 En un matraz esférico de 500 ml se introduce la cantidad de ácido sulfúrico con la dilución elegida para el ensayo. Mientras se agita, se añaden 125,2 g del di-n-propilacetonitrilo en unos 15 minutos y a una temperatura igual o inferior a 40°C. La hidrólisis se efectúa entonces bajo las condiciones seleccionadas para el ensayo:

- 25 - tiempo de subida en temperatura,

- temperatura de hidrólisis,
- tiempo durante el cual se mantiene la temperatura.

El matr az se enf a a temperatura ambiente y el medio de reacción se vierte progresivamente, mientras se enf a, en un matr az esférico de 2.0 l (conteniendo, con agitación, una cantidad suficiente de agua pura helada, para obtener ácido sulfúrico en una concentración de 16 % aproximadamente.

Durante esta operación la temperatura de la mezcla se limita a 25 C. La mezcla se filtra y los cristales se filtran con succión después de haberse durante 1 hora a una temperatura de 0 a -5 C.

Los cristales se enjuagan con un embudo Buchner por medio de dos fracciones, la primera de ellas de 125 g, de agua pura helada y a continuación la masa de producto húmedo se recibe en un matr az c nico de 1.000 ml que contiene 620 g de tolueno. La mezcla se lleva, mientras se agita, a la temperatura de punto de ebullición del aze tro de tolueno/agua (p.e. 84 C) hasta que presenta la disolución total.

La fase acuosa inferior se vierte, la capa orgánica se lava bajo reflujo durante 15-30 minutos, mientras se agita, y a continuación se añade 6,25 g de bicarbonato sódico con 125 g de agua helada y luego con tantas fracciones de 125 g de agua helada como

sean necesarias para separar los iones sulfato del efluente. La solución toluénica se trata luego bajo reflujo durante 30 minutos con 4,4 g de carbón activo, mientras se elimina el agua por medio de un sistema Dean-Stark. Se lleva a cabo la filtración, seguido por enjuagado, bajo calor, con 62 g de tolueno. El filtrado y el líquido de enjuagado se combinan en un segundo matrás esférico de 1.000 ml, efectuándose la cristalización por congelación y mientras se agita se filtra con succión después de mantener una temperatura entre -5 y -10°C durante 2 horas. El enjuagado se lleva a cabo sobre un embudo Buchner por medio de dos fracciones, cada una de ellas de 62 g de tolueno filtrado y helado. La filtración con succión se efectúa hasta un grado máximo, seguido por secado hasta peso constante en un horno ventilado a 50°C. De este modo, se obtiene una primera fracción de di-propilacetamida.

Por último, los licores madre toluénicos de las operaciones de filtración con succión y enjuagado se llevan a sequedad bajo presión reducida (50°C/20 mm Hg). De este modo, se obtiene un extracto seco formado de di-n-propilacetamida.

La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos de acuerdo con las condiciones operativas propuestas por la técnica anterior:

TABLA

Acido sulfúrico usado:			Condiciones con respecto a tiempo y temperatura				Rendimiento en di-n-propilacetamida pura
	Concentración (peso de ácido/peso de agua)	Relación en peso de ácido diluido/nitrilo	Tiempo de subida de temperatura	Temperatura reacción	Tiempo de retención	Peso de agua para dar 16% H_2SO_4	
221 g	75%	1,76	30 min.	145-150°C	20 min.	820 g	112,1 g (78,6 %)
265 g	96%	2,1	45 min.	145-155°C	30 min.	1325 g	0 (0 %)
312 g	80%	2,5	30 min.	145-150°C	20 min.	1250 g	104,3 g (72,8 %)
265 g	96%	2,1	30 min.	80-85°C	90 min.	1325 g	111,3 g (77,7 %)

Los ensayos comparativos realizados con el proceso de la invención proporcionan los siguientes resultados:

312 g	80%	2,5	30 min.	80-85°C	90 min.	1250 g	130 g (90,8 %)
312 g	80%	2,5	30 min.	120-130°C	60 min.	1250 g	123,1 g (86 %)

Los resultados de los diferentes ensayos indicados anteriormente demuestran la superioridad indudable del

proceso según la invención con respecto a los procesos sugeridos por la técnica anterior.

5 La gama de temperaturas propuesta dentro del alcance de esta invención es muy accesible y capaz de utilizarse a escala industrial.

El calentamiento a 120-130°C puede realizarse de hecho muy fácilmente mediante vapor de agua a la presión de 3 kg/cm², mientras que una temperatura de 145-155°C no se puede producir con dicha presión de vapor de agua, sino
10 que debe utilizarse vapor de agua a 10 kg/cm², lo cual es decididamente más costoso.

En conclusión, se ha encontrado que el proceso de la invención es mejor que los procesos convencionales anteriormente mencionados. Por ejemplo, el proceso
15 de la invención comprende solo cinco etapas, efectuándose cada una de ellas mediante un simple procedimiento operativo. Por otra parte, el proceso de la invención conduce solo a la formación de una cantidad mínima de impurezas las cuales pueden fácilmente eliminarse. Por último, el
20 proceso de la invención es particularmente barato: el precio coste de la di-n-propilacetamida preparada por el proceso de la invención es de 2 a 2,5 veces inferior al precio según los procedimientos convencionales.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran el proceso de la invención:
25

EJEMPLO 1

Preparación de di-n-propilacetamida

a) Acido di-n-propilcianoacético.

5 En primer lugar, se prepara una solución de n-propilato sódico a partir de 7,42 g (0,322 moles) de sodio y 180 ml de n-propanol anhidro, por calentamiento con suave reflujo hasta que se disuelve la totalidad del sodio.

10 En un matríz esférico de 500 ml, equipado con un embudo de suministro, un agitador mecánico, un termómetro y un condensador por encima del cual existe una trampa de cloruro de calcio, se introducen 16,95 g (0,141 moles) de cianoacetato de etilo y 40,69 g (0,33 moles) de bromuro de n-propilo. Esta mezcla se calienta a 45° y se añade entonces, lentamente y con agitación, la solución anteriormente preparada de n-propilato sódico, manteniéndose la temperatura del medio de reacción en 50-55°C por suave enfriamiento externo.

20 Una vez terminada la operación de introducción, la temperatura de la mezcla se lleva bajo reflujo en 30 minutos y se mantiene en este estado durante 3 horas. El n-propanol se destila luego y se detiene la destilación cuando la temperatura de la masa residual alcanza 115°C.

25 El éster en bruto así obtenido se trata luego con una solución de 7,5 g de hidróxido sódico en forma de escamas en 67,5 ml de agua. La mezcla se coloca en un ma-

tráz esférico de 250 ml equipado con un condensador y a continuación el medio de reacción se lleva lentamente a 60-70°C. Esta temperatura se mantiene durante 3 horas, seguido por enfriamiento a unos 50°C y eliminación bajo
5 una presión de 70 ml de Hg del etanol formado y del residuo de n-propanol. La solución así obtenida se enfría a 20°C y se acidifica, mientras se agita, por adición de 26,25 g de ácido clorhídrico al 36 %. Durante esta operación, la temperatura del medio de reacción se mantiene por debajo
10 de 40°C por enfriamiento. La agitación se mantiene durante 30 minutos y a continuación el medio se deja en reposo durante 30 minutos. La capa oleosa de ácido di-n-propilcianoacético se decanta y a continuación se extracta la fase acuosa con 35 ml de tolueno. El extracto toluénico se
15 añade al ácido di-n-propilcianoacético decantado, tras lo cual se lava la solución toluénica en un embudo de decantación con una solución de 1,5 g de cloruro sódico en 14 ml de agua. La fase toluénica se decanta y el tolueno se destila bajo presión reducida.

20 De este modo, se obtienen 25 g de ácido di-n-propilcianóacético en bruto.

b) Di-n-propilacetoneitrilo

En un matríz esférico de 10 ml, equipado con un termómetro y un condensador, se introducen 25 g de ácido di-
25 n-propilcianoacético en bruto obtenido según el método an-

tes descrito y la mezcla se calienta en un baño de aceite.

La descarboxilación comienza a una temperatura próxima a 140°C. La mezcla se lleva entonces a la temperatura de reflujo, es decir a la región de 160°C y luego a
5 190°C en dos horas. Esta temperatura se mantiene hasta que termina el desprendimiento de gas, lo cual dura dos horas. El di-n-propilacetonitrilo así formado se destila lentamente y la fracción que pasa entre 165 y 175°C se recoge. Se efectúa luego una segunda destilación.

10 De este modo, se recogen 14,7 g de di-n-propilacetonitrilo. P.e.: 170°C; rendimiento: 83 % con respecto al cianoacetato de etilo usado.

c) Di-n-propilacetamida

En un matríz esférico de 100 ml equipado con
15 un agitador mecánico, un condensador y un termómetro, se mezclan 10 g (0,08 moles) de di-n-propilacetonitrilo, obtenido por el método anteriormente descrito, y 25 g de ácido sulfúrico al 80 %. La mezcla se calienta a 80-82°C y se mantiene a esta temperatura durante 2 horas. El medio
20 de reacción se enfría a unos 15°C y se vierte en 100 ml de agua a una velocidad tal que la temperatura del medio no exceda de 25°C. Esto viene seguido por una refrigeración a 0-2°C aproximadamente y la mezcla se deja en reposo a esta temperatura durante 1 hora. Los cristales de di-n-
25 propilacetamida así formados se filtran con succión y se

lavan con 20 ml de agua. Los cristales se secan y de este modo se obtienen 10,98 g de di-n-propilacetamida en bruto, lo cual representa un rendimiento del 96 %.

5 La di-n-propilacetamida en bruto así obteni-
da se purifica disolviéndola bajo calor en tolueno y lavando
con una solución acuosa de bicarbonato sódico hasta que se
obtiene un pH próximo a 7 de la fase acuosa, tras lo cual
se lava con agua hasta que los iones sulfato han sido to-
talmente eliminados. La fase toluénica se enfría entonces
10 a 60°C y se añade a la misma carbón activo con fines deco-
lorantes. La solución toluénica se calienta durante 1 hora
bajo reflujo y se seca luego por destilación azeotrópica
del agua. El carbón activo se filtra y el filtrado se en-
fría a -10°C. El precipitado formado se filtra con succión
15 y se seca.

La purificación de la di-n-propilacetamida se
puede efectuar de modo similar en cloruro de metileno para
separar los iones sulfato. Este disolvente se elimina a
continuación, se recibe el residuo bajo calor en dicloro-
20 etano y la solución se decolora con carbón activo.

La di-n-propilacetamida cristaliza por enfria-
miento y los cristales obtenidos se filtran con succión.

De este modo, y según cualquiera de los métodos
de purificación empleados, se obtienen de 10,1 a 9,92 g de
25 di-n-propilacetamida, lo cual representan unos rendimientos

de 91,5 % y 90,5 % respectivamente.

Rendimiento de hidrólisis: 87 a 88 %, con respecto al di-n-propilacetonitrilo usado.

EJEMPLO 2

5 Preparación de di-n-propilacetamida

En un matr az esf erico de 500 ml, equipado con un agitador, un termómetro, un condensador de reflujo y un embudo de goteo, se introducen 312 g de ácido sulfúrico al 80% (2,5 g de ácido/g de nitrilo). Mientras se agita, y en
10 un periodo de 15 minutos a la temperatura aproximada de 40 C, se añaden 125,2 g de di-n-propilacetonitrilo. La temperatura del medio de reacción se eleva a 80-85 C en 30 minutos y se mantiene durante 90 minutos. El medio de reacción se enfría a temperatura ambiente y la mezcla se vier-
15 te progresivamente, mientras se enfría, en un matr az esf erico de 2.000 ml conteniendo 1.250 g de agua purificada helada, manteniéndose en agitación para obtener una dilución del ácido del 16 % aproximadamente. Durante esta operación, la temperatura de la mezcla se limita a 25 C. La mezcla se
20 enfría luego, tras lo cual los cristales formados se filtran con succión después de haberse mantenido durante 1 hora a una temperatura de 0 a -5 C. El enjuagado se efectúa en un embudo Buchner por medio de dos fracciones, cada una de ellas de 125 g, de agua purificada helada, y a continua-
25 ción la masa de producto húmedo se recibe en un matr az es-

férico de 1.000 ml que contiene 620 g de tolueno. La mezcla se lleva, mientras se agita, a la temperatura de reflujo del azeótropo tolueno/agua (p.e. 84°C) hasta la disolución completa. La fase acuosa inferior se decanta, la capa orgánica
5 se lava bajo reflujo, mientras se agita, durante 15-30 minutos y se efectúa luego la decantación con 125 g de agua purificada conteniendo 6,25 g de bicarbonato sódico y luego con tantas fracciones de 125 g de agua purificada como sea necesario para separar los iones sulfato del efluente. La
10 solución toluénica se trata entonces bajo reflujo durante 30 minutos con 4,4 g de carbón activo, mientras se elimina el agua por medio del sistema Dean-Stark. Se efectúa la filtración, seguido por un enjuagado en caliente con 62 g de tolueno. El filtrado y el líquido de enjuagado se combinan
15 en un segundo matrás esférico de 1.000 ml, efectuándose la cristalización mediante congelación, mientras se agita, tras lo cual se lleva a cabo la filtración con succión después de haberse mantenido durante 2 horas a una temperatura comprendida entre -5 y -10°C.

20 Se lleva a cabo un enjuagado en un embudo Buchner por medio de dos fracciones, cada una de ellas de 62 g, de tolueno filtrado y helado. La filtración con succión se efectúa hasta un grado máximo, seguido por secado a un peso constante en el horno ventilado a 50°C. De este modo,
25 se obtiene una primera fracción de 126 g de di-n-propilace-

tamida, lo que representa un rendimiento del 88 % con respecto al di-n-propilacetanitrilo usado.

5 Los licores madre toluénicos resultantes de las operaciones de filtración con succión y enjuagado se llevan hasta sequedad bajo presión reducida (50°C/20 mm de Hg). De este modo, se obtienen en forma cristalina 4 g de extracto seco formado de di-n-propilacetamida, lo cual representa un rendimiento adicional de 2,8 %. Usando este método, la di-n-propilacetamida se obtiene con un rendimiento 10 total de 90,8 % con respecto al di-n-propilacetanitrilo usado.

Reciclando los licores madre toluénicos, la di-n-propilacetamida pudo obtenerse en un rendimiento del 96%.

15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

6.- Procedimiento para preparar di-n-propil-acetamida, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5 Esta Memoria consta de 20 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 FEB. 1978

L A B A Z.

J. M. GÓMEZ ACEBO Y POMBO
p. p. Firmado: J. Suarez-Díaz

