2-异丙基戊酸的合成

魏正华
（上海青平药业有限公司，上海 201799）

摘要：为提高常用抗癫痫药丙戊酸钠的质量，合成了它的有关物质 2- 异丙基戊酸（**1**）。用氰乙酸甲酯（**2**）和溴丙烷在甲醇钠的甲醇溶液进行烷基化反应得到 2- 氰基戊酸甲酯（**3**）。**3** 和 2- 碘丙烷在甲醇钠的甲醇溶液中反应得到 2- 氰基 -2- 异丙基戊酸甲酯（**5**）。**5** 经硫酸水解、脱羧，再经氢氧化钠水解和硫酸酸化得到 **1**，总收率约 4%，纯度 98%。

关键词：丙戊酸钠；杂质；2-异丙基戊酸；合成工艺
中图分类号：O623.6；R914 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)05-0739-03
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.05.013

Synthesis of 2-Isopropyl Pentanoic Acid

WEI Zhenghua
(*Shanghai Qingping Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201799*)

ABSTRACT: To improve the quality of sodium valproate, a commonly used anti-epileptic drug, its related substance 2-isopropyl pentanoic acid (**1**) was synthesized. The compound methyl 2-cyano-valerate (**3**) was obtained by the reaction of methyl cyanoacetate (**2**) and bromopropane in methanol solution of sodium methoxide. And then, **3** was reacted with 2-iodopropane in methanol solution of sodium methoxide to synthesize methyl 2-cyano-2-isopropyl valenate (**5**). Followed by hydrolysis and decarboxylation, hydrolysis with sodium hydroxide and acidification with sulfuric acid, the title compound **1** was obtained with a total yield of 4% and the purity of 98%.

Key Words: sodium valproate; impurity; 2-isopropyl pentanoic acid; synthetic process

丙戊酸钠（sodium valproate），化学名为 2- 正丙基戊酸钠，是临床常用的抗癫痫药，对单纯性或复杂性发作、全身强直 - 阵挛性发作（generalized tonic-clonic seizure，GTC）、GTC 合并失神发作疗效较好[1]。

目前丙戊酸钠的工业合成路线主要有 2 条。①以丙二酸二乙酯经烷基化、水解、酸化、脱酸、酸碱中和、成盐得到，总收率 75%[2—3]。②用乙酰乙酸乙酯经烷基化、脱乙酰化、水解、酸化、酸碱中和、成盐得到，总收率 60%[4—5]。工艺中的烷基化反应都用到溴丙烷，可能存在杂质 2- 溴丙烷[6]，导致最终的丙戊酸钠成品可能存在 2- 异丙基戊酸（**1**）。《欧洲药典》9.0 版中规定需要控制丙戊酸钠原料药中的 **1**，所以需要制备 **1** 的质控对照品。

1 可用以下方法制得。①用异戊酸[7—8]或戊酸[9—10]通过烯醇化、烷基化得到 **1**，缺点主要是制备烯醇化合物需要用到二异丙基氨基锂，同时容易生成二烷基化取代副产物。②以正丙基丙二酸二乙酯为起始物料，通过烷基化、水解、脱酸得到 **1**[11]，缺点是起始物料不易获得。

本研究参考文献[12—13]的部分工艺，开发了图 1 所示的新路线合成 **1**。以常见的化学原料氰乙酸甲酯（**2**）和正溴丙烷为起始原料，以甲醇钠为碱进行烷基化反应得到 2- 氰基戊酸甲酯（**3**）。**3** 和 2- 碘丙烷的甲醇溶液以甲醇钠为碱进行烷基化反应得到 2- 氰基 -2- 异丙基戊酸甲酯（**5**）。**5** 经过硫酸水解、

收稿日期：2022-11-13
作者简介：魏正华（1985—），男，有机合成工程师，从事化学原料药合成工艺研究。
E-mail：wei123zheng@126.com

脱羧得到 2- 异丙基戊酸甲酯（**6**）和 **1** 的混合物，再通过碱水解、硫酸酸化得到 **1**。

由 **2** 制备 **3** 时，通过控制正溴丙烷和甲醇钠的用量可得到 **2**、**3**、2- 氰基 -2- 丙基戊酸甲酯（**4**）的混合物，气相色谱分析结果显示三者的占比依次为 8.8%、62.8%、22.3%，这步反应的难点是如何把 **3** 从混合物中分离出来且纯度必须达到 98% 以上。初始使用精馏塔直接精馏，由于这 3 个化合物沸点相差不大，得到的 **3** 纯度和收率较低。考虑到 **2** 容易形成烯醇化合物，在水中有一定的溶解性，而 **3** 较难形成烯醇化合物、**4** 不形成烯醇化合物，因此尝试用氢氧化钠的水溶液萃取，将 **2** 溶解在水相中、**3** 和 **4** 留在油相中，从而成功将 **2** 从混合物中去除掉（萃取后含量小于 0.5%），再通过精馏收集中间馏分，得到纯度 98.5%、收率 17% 的关键中间体 **3**。

由 **3** 制备 **5** 时，初始使用 2- 溴丙烷进行烷基化，但反应难以完成，改用 2- 碘丙烷则可大幅提高 **3** 的转化率。

由 **5** 制备 **1** 时，α 碳原子上酯基和氰基大多采用碱水解、酸化、高温脱羧、重氮化等反应进行 [14]，路线较长。并且，此过程中过量的亚硝酸钠会产生大量氮氧化合物，对设备造成腐蚀且污染环境。而本工艺采用硫酸水溶液，只需要通过一步反应就可直接将氰基水解为羧酸，并进行脱羧反应得到 **6** 和 **1** 的混合物，再经水解、酸化得到 **1**。

改进后的工艺总收率约 4%，**1** 纯度 98%。

实验部分

2- 氰基戊酸甲酯（3）

在反应瓶中加入 **2**（上海高鸣化工有限公司，99.7 %，720.00 g，7.27 mol）、甲醇（1 140.00 g）和正溴丙烷（上海高鸣化工有限公司，99.6 %，714.88 g，5.81 mol），升温至 50 ℃，搅拌下滴加 30% 甲醇钠的甲醇溶液（上海高鸣化工有限公司，784.80 g，4.36 mol），期间控温于 50 ～ 60 ℃，滴毕回流 1 h，常压蒸除甲醇，剩余固液混合物（约 1 268.00 g）中加入乙酸异丙酯（800 mL），打浆、过滤、除盐，得到的乙酸异丙酯相用 5% 氢氧化钠溶液（500 mL×6）洗涤，依次用 1% 硫酸（500 mL）和水（500 mL）洗涤，浓缩至干（360.00 g），使用精馏塔（2.5 cm×1.2 m×3 mm）精馏，收集 bp 60 ℃ /140 Pa 馏分，得无色透明液体 **3**（173.87g，17%），纯度 98.5%［GC 归一化法：色谱柱 FFAP-DB 柱（0.53 mm×30 m×0.5 μm）；载气 氮气；流速 1.2 mL/min；分流比 15 ∶ 1；检测器温度 220 ℃；进样口温度 220 ℃；柱温 以 60 ℃为起始温度，保持 5 min，再以 12 ℃ /min 升至 150 ℃，保持 15 min，以 10 ℃ /min 升至 200 ℃，保持 5 min，最后以 50 ℃ /min 降至 60 ℃；进样体积 1 μL；稀释剂 乙腈。保留时间 11.00 min］。^{1}H NMR（500 MHz, $CDCl_3$）δ: 0.99（t, *J*=5.0 Hz, 3H）, 1.49 ～ 1.60（m, 2H）, 1.91 ～ 1.96（m, 2H）, 3.57（t, *J*=5.0 Hz, 1H）, 3.82（s, 3H）；^{13}C NMR（125 MHz, $CDCl_3$）δ: 13.16, 20.06, 31.69, 37.12, 53.32, 77.18, 116.47, 166.72；QDa-LCMS（*m*/*z*）: 142.30［M+H］$^{+}$, 140.10［M－H］$^{-}$；IR（KBr）*ν*/（cm^{-1}）: 2 965, 2 938, 2 878, 2 744, 1 761, 1 467, 1 436, 1 328, 1 267。

2- 氰基 -2- 异丙基戊酸甲酯（5）

在反应瓶中加入 **3**（40.00 g，0.28 mol）、甲醇（60.00 g）、2- 碘丙烷（50.60 g，0.30 mol），控温于 40 ～ 50 ℃，滴加 30% 甲醇钠的甲醇溶液（56.00g，

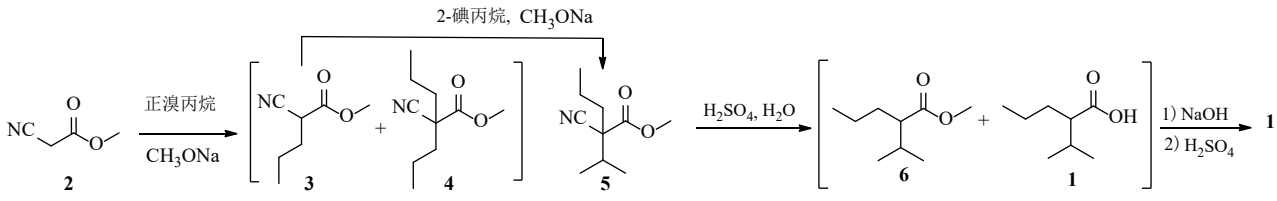


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

0.31 mol)，滴毕升温至回流反应 3 h，反应液减压浓缩至干，剩余物中加入乙酸异丙酯（150 mL）和水（100 mL），有机相于 50 ℃减压（0.1 MPa）浓缩，继续用油泵于 45 ℃减压抽 0.5 h，然后减压蒸馏收集 69 ℃ /40 Pa 馏分（文献[15]：58 ℃ /40 Pa），得浅黄色液体 **5**(34.38 g，67%)，直接投入下步反应。

2- 异丙基戊酸（1）

在反应瓶中加入水（32.00 g），缓慢加入浓硫酸（33.00 g，0.33 mol）和如上所得的 **5**(25.00 g，0.14 mol)，搅拌下升温至回流，缓慢分水至内温达到 150 ℃，保温反应 20 h。冷却，反应液中加入水（20 mL），分相，有机相用水（15 mL×3）洗涤，加入 15% 氢氧化钠溶液（31.00 g），升温至 60 ℃搅拌 5 h。降至室温，加入水（30.00 g），用二氯甲烷（10 mL×3）萃取，水相加入 98% 硫酸（7.82 g）调至 pH 1，分相，有机相用水（10 mL×3）萃取，于 60 ℃油泵减压浓缩至无馏出物，得浅黄色液体 **1**(7.00g，以 **5** 计收率 35%)，纯度 98%（GC 方法同化合物 **3**，保留时间 14.95 min，相对于丙戊酸钠的保留时间为 0.96)。bp 84 ℃ /30 Pa（文献[11]：bp 170 ℃ /5.5 kPa)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.92 (t, *J*=5 Hz, 3H), 0.96 ～ 0.98 (d, *J*=5 Hz, 6H), 1.25 ～ 1.33 (m, 1H), 1.35 ～ 1.42 (m, 1H), 1.44 ～ 1.51 (m, 1H), 1.56 ～ 1.64 (m, 1H), 1.85 ～ 1.92 (m, 1H), 2.12 ～ 2.16 (m, 1H), 11.48 (s, 1H)；^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 14.02, 20.04, 20.44, 20.96, 30.42, 31.5, 52.48, 182.77；QDa-LCMS (*m*/*z*): 145.30 $[M+H]^+$, 143.10 $[M-H]^-$；IR (KBr) *v*/(cm^{-1}): 3 034, 2 963, 2 939, 2 677, 1 760, 1 467, 1 418, 1 390, 1 373。

参考文献：

[1] 姜德春. 丙戊酸钠各种剂型的药代动力学[J]. 中国当代儿科杂志, 2001, **3**(4): 430-432.

[2] 张 晶. 丙戊酸钠的合成工艺: 中国, 105622390A [P]. 2016-06-01.

[3] 王兴路, 范兴山, 王飞龙, 等. 一种丙戊酸钠的合成工艺: 中国, 102241582A [P]. 2011-11-16.

[4] 周启群, 桑海婴, 欧加保, 等. 丙戊酸钠合成工艺改进[J]. 中国医药工业杂志, 1993, **24**(8): 347-348.

[5] NETTUNO M S, ROMAS C A B, GAETA A U, *et al*. Process for producing valproic acid: US, 5856569 [P]. 1999-01-05.

[6] 梅罗母 A, 坎普 A, 格林伯格 D, 等. 正丙基溴的制备方法: 中国, 1612849A [P]. 2005-05-04.

[7] SHIMSHONI J A, BIALER M, WLODARCZYK B, *et al*. Potent anticonvulsant urea derivatives of constitutional isomers of valproic acid [J]. *Med Chem*, 2007, **50**(25): 6419-6427.

[8] BIALER M, YAGEN B, SHIMSHONI J A, *et al*. Acyl-urea derivatives and uses thereof: US, 8846903 [P]. 2014-09-30.

[9] KAUFMANN D, BIALER M, SHIMSHONI J A, *et al*. Synthesis and evaluation of antiallodynic and anticonvulsant activity of novel amide and urea derivatives of valproic acid analogues [J]. *Med Chem*, 2009, **52**(22): 7236-7248.

[10] HEN N, BIALER M, WLODARCZYK B, *et al*. Syntheses and evaluation of anticonvulsant profile and teratogenicity of novel amide derivatives of branched aliphatic carboxylic acids with 4-aminobenzensulfonamide [J]. *Med Chem*, 2010, **53**(10): 4177-4186.

[11] BOJIC U, ELMAZAR M M, HAUCK R S, *et al*. Further branching of valproate-related carboxylic acids reduces the teratogenic activity, but not the anticonvulsant effect [J]. *Chem Res Toxicol*, 1996, **9**(5): 866-870.

[12] CHIGNAC M, GRAIN C, PIGEROL C, *et al*. Process for the preparation of acetic acid derivatives: US, 4127604 [P]. 1978-11-28.

[13] ZEILER A G. Process for production of lower alkanoic acids: US, 5344975 [P]. 1994-09-06.

[14] CHIGNAC M, GRAIN C, PIGEROL C. Process for preparing acetic acid derivatives: GB, 1529786 [P]. 1977-06-03.

[15] FRANZ N, KNABE J. Synthesis and configuration of chiral 5-dialkylated *N*-methyl-barbiturates (author's transl) [J]. *Arch Pharm*, 1976, **309**(3): 173-184.