



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 147521

(51) Int. cl.³ C 07 C 53/128, 51/06

(21) Patentsøknad nr. 771578

(22) Inngitt 04.05.77

(24) Løpedag 04.05.77

(41) Alment tilgjengelig fra 18.09.78

(44) Søknadsutlagt-utlegningsskrift-utgitts. 17.01.83.

(30) Prioritet begjært 15.03.77, Frankrike, 7707588.

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte for fremstilling av di-n-propyleddiksyre.

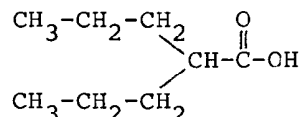
(71)(73) Søker/Patenthaver SANOFI,
40 Avenue George V,
75008 Paris,
Frankrike.

(72) Oppfinner MICHEL CHIGNAC, Sisteron,
CLAUDE GRAIN, Volonne,
CHARLES PIGEROL, Saint-Ouen,
Frankrike.

(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en ny fremgangsmåte for fremstilling av di-n-propyleddiksyre med formelen:



og dens ikke-toksiske alkali- og jordalkalimetallsalter.

Di-n-propyleddiksyre og dens alkali- og jordalkalimetallsalter er velkjente produkter som har farmakologiske egenskaper, som omtalt i B.S.M. (fransk spesiell-medikament-patent) nr. 2442 M. De har spesielt nevrotropiske egenskaper og mer spesielt ytterst verdifulle anti-konvulsive egenskaper.

I våre dager utgjør natrium-di-n-propylacetat, generelt kjent som natriumvalproat, et av de mest bemerkelsesverdige og mest omfattende kommersialiserte anti-epileptiske midler. Det blir også anvendt til behandling av karakter- og personlighets-forstyrrelser som er forbundet med epilepsi.

En av de mest konvensjonelle og mest omfattende anvendte metoder for fremstilling av di-n-propyleddiksyre og dens alkali-metallsalter består i å behandle dietylmalonat under trykk og i et metanolisk medium, først med natriummetylat og så med allylklorid, idet disse to operasjoner blir utført som to forskjellige prosesser.

Dietyldiallylmalonatet blir så forsåpet med natriumhydroksyd og det dannede salt blir surgjort for å gi diallylmalonsyre, hvilken blir dekarboksylert ved oppvarming til diallyleddiksyre, og denne blir derefter hydrogenert på palladisert karbon til di-n-propyleddiksyre.

Denne fremgangsmåte er karakterisert ved fem trinn, hvorav det første omfatter to faser. Videre forårsaker driftsforholdene, som det må tas hensyn til, vanskeligheter av teknisk art, så som oppvarming under trykk under det første trinn og hydrogenering med en katalysator.

Dessuten kan sekundære reaksjoner forårsake dannelse av forurensninger, f.eks. 2-allyl-valerolakton samtidig med diallyl-malonsyre, hvilke må elimineres.

Alle disse ulemper har en ufordelaktig innflytelse på utbyttet og fremstillingsomkostningene for det endelige produkt.

Det er derfor av meget stor betydning å finne en fremgangsmåte for fremstilling av di-n-propyleddiksyre og dens alkali- og jordalkalimetallsalter hvorved de ulemper som er angitt ovenfor unngås.

Syntesen av dialkyleddiksyrer, fra dialkylacetonitriler som er erholdt fra cyaneddiksyreestere, er beskrevet i litteraturen for visse spesielle dialkyleddiksyrer. F.eks. er fremstillingen av diisopropyleddiksyre ved hydrolyse av diisopropylacetonitril beskrevet av SAREL og medarbeidere i J. Am. Chem. Soc., 78, 5416-5420 (1956), og av TSAI og medarbeidere i J. Am. Chem. Soc., 79, 2530 (1957).

Disse fremgangsmåter er karakterisert ved en rekkefølge på fem eller seks helt adskilte trinn, ved å gå ut fra en ester av cyaneddiksyre, nemlig:

- en alkyleringsfase for å oppnå en diisopropyl-cyaneddiksyreester,
- en fase for å fraskille den monoalkylerte ester,
- en forsåpningsfase for diisopropyl-cyaneddiksyreesteren,
- en dekarboksylingsfase for diisopropyl-cyaneddiksyren som erholdes for å tilveiebringe diisopropyl-acetonitrilet,
- en fase for svovelsur hydrolyse til amidet fulgt av hydrolyse til diisopropyl-eddiksyre, med mellomliggende separasjon av amidet når det dreier seg om fremgangsmåten til SAREL og medarbeidere, og uten separering av amidet når det dreier seg om fremgangsmåten til TSAI og medarbeidere.

SAREL og medarbeidere fremstiller således diisopropyleddiksyre fra en cyaneddiksyreester ved å behandle en alkoholisk løsning av denne ester med natrium og bringe denne blanding til omsetning i flere timer med et overskudd av isopropyljodid. Det monoalkylerte produkt fraskilles ved hjelp av en 10%ig natriumhydroksyd-løsning og den på denne måte erholdte urensede dialkylester blir så behandlet med en 35%ig kaliumhydroksyd-løsning i 16 timer. Etter surgjøring blir den diisopropyl-cyaneddiksyren som erholdes, dekarboksylert ved destillasjon i nærvær av to ganger dens vekt med smeltet kaliumhydroksyd [MARSHALL - J. Am. Chem. Soc., 2754-2761 (1930)]. Det således erholdte diisopropylacetonitril blir så hydrolysert i nærvær av to ganger dets vekt med 96%ig svovelsyre i 75 minutter ved 140-155°C, og det urensede diisopropylacetamid blir så hydrolysert med to ganger dets vekt med 75%ig svovelsyre i 1 time ved

80-85°C i nærvær av pulverformig natriumnitritt (4,15 mol nitritt/mol amid).

Med hensyn til TASI og medarbeidere, så fremstiller dessuten disse forfattere diisopropyl-eddiksyre fra diisopropyl-acetonitril som er beholdt ved først å omsette etylcyanacetat med isopropyljodid under tilbakeløp i 3 timer i nærvær av natriumetylat i etanolisk medium og så igjen tilsette natriumetylat fulgt av isopropyljodid og oppvarme reaksjonsmediet én gang til under tilbakeløp i 3 timer. Etter en ytterligere tilsetning av natriumetylat fulgt av isopropyljodid, og igjen oppvarming i 2 timer under tilbakeløp, blir det resulterende diisopropylerte derivat vasket med en 15%ig kaliumhydroksydløsning og derefter hydrolysert ved hjelp av en alkoholisk løsning av 35%ig kaliumhydroksyd under tilbakeløp i 26 timer og diisopropylcyaneddiksyren blir oppvarmet ved 180-200°C i nærvær av kobberpulver [NEWMAN og medarbeidere, J. Am. Chem. Soc., 82, 873-875 (1960)]. Det beholdte diisopropyl-acetonitril blir så hydrolysert med 75%ig svovelsyre (1,7 g syre/g nitril) i 30 minutter ved 140°C, og det ikke isolerte amid blir behandlet med natriumnitritt (1,5 mol nitritt/mol nitril) ved en temperatur på 50-60°C i én time.

Med henblikk på den store likhet i kjemisk struktur mellom diisopropyleddiksyre og di-n-propyleddiksyre, er det ved fremstillingen av den sistnevnte forbindelse blitt gjort forsøk på å anvende fremgangsmåtene angitt ovenfor for fremstillingen av diisopropyl-eddiksyre.

Tester utført ved anvendelse av fremgangsmåten til SAREL og medarbeidere ga lave utbytter av ren di-n-propyl-eddiksyre, av en størrelsesorden på 20%, uten separering av di-n-propylacetamid-mellomproduktet. Når amid-mellomproduktet blir hydrolysert etter separasjon, som foreslått av SAREL og medarbeidere, er utbyttene av di-n-propyleddiksyre latterlig lave, idet de er lavere enn 10%.

Ved likeledes å anvende fremgangsmåten til TSAI og medarbeidere, ble det beholdt bare 38,5% ren di-n-propyleddiksyre fra cyaneddiksyreester-utgangsmaterialet.

Det kan konkluderes med at alle de forannevnte metoder anvendt for fremstilling av di-n-propyleddiksyre, i alt vesentlig er kjennetegnet ved sin kompleksitet og lange varighet, ved de beholdte forurensninger i de forskjellige trinn som nødvendig-

gjør fraskillelse av disse før etterfølgende trinn, og ved de dårlige utbytter av den endelige di-n-propyl-eddiksyre.

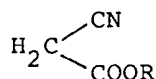
Det er følgelig vesentlig å finne en fremgangsmåte for fremstilling av di-n-propyleddiksyre som har følgende kvaliteter:

- enkelhet med hensyn til fremgangsmåte,
- kortere samlet tid,
- høyere utbytter,
- lavest mulig produksjonsomkostninger,

slik at det kan oppnås holdbare resultater i industriell målestokk.

I henhold til foreliggende oppfinnelse er det nå blitt oppdaget at det er mulig å oppnå di-n-propyleddiksyre og dens alkali- og jordalkalimetallsalter ved en slik fremgangsmåte som kan anvendes industrielt, ved å gå ut fra en cyaneddiksyreester.

I henhold til fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen blir således di-n-propyleddiksyre og dens alkali- og jordalkalimetallsalter fremstilt ved at natrium-n-propylat i n-propanol-medium i ett enkelt trinn settes til en blanding av en cyaneddiksyreester med den generelle formel:



II

hvor R betyr et alkyldradikal med fra 1 til 4 karbonatomer, og n-propylbromid eller -jodid, ved en temperatur på 45-55°C, idet alkyleringsreaksjonen foregår under tilbakeløp, den erholdte urensede ester forsåpes ved en temperatur mellom 30 og 70°C med en 10 til 20 vekt% løsning av natrium- eller kalium-hydroksyd, eventuelt i nærvær av et kvartært ammoniumsalt, og det således dannede salt surgjøres med en sterk syre for å gi den urensede di-n-propyl-cyaneddiksyre, som dekarboksyleres ved oppvarming ved en temperatur mellom 140 og 190°C til di-n-propylacetonitril, som hydrolyseres ved hjelp av en vandig løsning av 75 til 80 vekt%ig svovelsyre ved en temperatur på 80-140°C til et urensset di-n-propylacetamid som hydrolyseres ved hjelp av en vandig løsning av 75-80 vekt%ig svovelsyre ved en temperatur på 40-80°C i nærvær av natriumnitritt til di-n-propyleddiksyre som om ønskes omsettes med et alkalimetallhydroksyd eller jordalkalimetalloksyd til det tilsvarende salt.

Utgangsproduktene med formel II er enten kjente produkter som er publisert i J. Am. Chem. Soc., 43, 205-208 (1921), eller

produkter som kan fremstilles ved kjente metoder.

Alkylering av cyaneddiksyreesteren ved hjelp av et halogenid under tilbakeløp utføres fortrinnsvis i ca. 3 timer.

Forsåpning av den urensede di-n-propyl-cyaneddiksyreester blir fordelaktig utført ved en temperatur mellom 60 og 70°C i 3 timer ved hjelp av en 10 til 20 vekt%ig natrium- eller kaliumhydroksyd-løsning i forholdet 1,25 til 2 mol hydroksyd/mol ester.

Efterfølgende surgjøring kan f.eks. utføres med en 36vekt%ig saltsyreløsning ved en temperatur noe lavere enn 40°C.

Som nevnt kan forsåpningsfasen eventuelt foregå i nærvær av et kvartært ammoniumsalt, så som f.eks. trimetylcetyl-ammoniumbromid, benzyltrimetylammoniumklorid eller lauryltrimetyl-ammoniumbromid.

Konsentrasjonen av kvartært ammoniumsalt kan variere fra 0,005 til 0,1 mol/mol av di-n-propyl-cyaneddiksyreester.

Forsåpningstemperaturen og også den nødvendige tid for denne operasjon vil variere som en funksjon av den anvendte mengde med kvartært ammoniumsalt.

Med en konsentrasjon av kvartært ammoniumsalt på 0,1 mol/mol ester vil forsåpningen foregå i løpet av en periode på 3 timer ved 30°C, og med en konsentrasjon på 0,005 mol/mol ester blir operasjonen utført på 1 time ved 60-65°C.

Med hensyn til dekarboksyleringen, så vil denne bli utført på den urensede di-n-propyl-cyaneddiksyre ved en temperatur på fortrinnsvis mellom 175 og 190°C.

I henhold til en variant av denne siste operasjon, blir dekarboksyleringen av di-n-propyl-cyaneddiksyren utført kontinuerlig. Etter at temperaturen i den aktuelle syre er bragt på 185-190°C og dekarboksyleringsreaksjonen er startet, blir det foretatt en kontinuerlig overføring av di-n-propyl-cyaneddiksyre med samtidig fjernelse av den frigitte karbon-dioksyd-gass og det dannede di-n-propylacetonitril.

Med hensyn til hydrolysen av di-n-propylacetonitrilet, så blir denne fordelaktig utført ved hjelp av 80 vekt%ig svovelsyre i forholdet 3 til 5 g fortynnet syre/g nitril, f.eks. 3,75 g fortynnet syre/g nitril i løpet av en periode på 90 minutter ved 80-85°C, og ved tilsetning til det resulterende amid av en vandig løsning av natriumnitritt i forholdet 1,4 mol nitritt/mol di-n-propylacetonitril, idet omsetningen foregår i 2 timer ved 40-50°C. Det vil også være like fordelaktig å anvende en

75%ig svovelsyre-løsning i forholdet 1,7 g fortynnet syre/g nitril i 30 minutter ved 140°C, for å oppnå di-n-propylacetamid-mellomproduktet, hvilket blir hydrolysert i det samme svovelsyre-medium i nærvær av natriumnitritt i forholdet 1,4 til 1,5 mol nitritt/mol di-n-propylacetanitril i 1 time ved 50-60°C.

Det vil være fordelaktig å anvende en vandig løsning av natriumnitritt fremfor produktet i pulverform, hvilket industrielt medfører to ulemper: Først og fremst et problem med hensyn til sikkerhet på grunn av frigjørelse av nitrogenholdige damper og så et problem som består i en sterk lokal konsentrasjon av nitritt, hvilket er fordelaktig for dannelse av nitrogenholdige damper og en utilfredsstillende temperatur-regulering.

Følgelig unngås ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen disse ulemper som er karakteristiske for de respektive fremgangsmåter til SAREL og medarbeidere og TSAI og medarbeidere, ved hvilke det innføres natriumnitritt i pulverform i hydrolysemediet.

Alkalimetallsaltene av di-n-propyleddiksyren blir fremstilt ved å sette en løsning av et passende alkalimetallhydroksyd til en løsning av di-n-propyleddiksyre. Jordalkalimetallsaltene blir fremstilt ved omsetning av di-n-propyleddiksyre med et oksyd av et passende jordalkalimetall, så som eksemplifisert i US-patent 3.814.812.

Fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen gir ubestridelige fordeler sammenlignet med fremgangsmåtene foreslått for den kjente teknikk. For det første gis det ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen mulighet for å oppnå høye utbytter av di-n-propyleddiksyre og dens alkali- og jordalkalimetallsalter i ren form, idet utbyttene er minst 76% i forhold til den opprinnelige cyaneddiksyreester, mens det ved anvendelse av fremgangsmåtene i henhold til den kjente teknikk ikke har vært mulig å oppnå høyere utbytter enn 40% i forhold til den samme opprinnelige ester.

Dessuten er fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen avgjort enklere enn fremgangsmåtene til SAREL og medarbeidere og TSAI og medarbeidere, som er nevnt ovenfor. F.eks. tillater fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen at alkyleringen av cyaneddiksyreesteren kan utføres i en enkelt fase som omfatter en enkelt anvendelse av n-propyl-halogenidet og alkalimetall-n-propylatet, mens TSAI og medarbeidere innfører alkoholatet og halogenidet i tre forskjellige faser for hvert produkt.

Varigheten av alkylerings- og forsåpnings-fasene er også betraktelig når det dreier seg om de kjente fremgangsmåter: minst 8 timer for alkyleringsfasen i henhold til TSAI og medarbeidere og 26 timer for forsåpningsfasen i henhold til de samme forfattere.

I motsetning til dette tillates det ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen at de tilsvarende faser for alkylering og forsåpning kan utføres mye raskere enn ved hjelp av de kjente fremgangsmåter.

Med hensyn til forsåpningsfasen, så blir den tid som er nødvendig for denne operasjon fordelaktig redusert i nærvær av et kvartært ammoniumsalt, f.eks. trimetylceetyl-ammoniumbromid. Dette kvartære ammoniumsalt gir i tillegg den fordel å redusere faren for hydrolyse av nitril-funksjonen til di-n-propyl-cyaneddiksyreesteren.

Videre er det nødvendig ved dekarboksyleringsfasen til de kjente fremgangsmåter, i tillegg til en heving av temperaturen, å tilsette enten kaliumhydroksyd eller kobberpulver.

I henhold til oppfinnelsen blir dekarboksyleringsfasen ganske enkelt utført ved oppvarming av di-n-propyl-cyaneddiksyren.

Endelig blir hydrolysen av di-n-propylacetanitrilet utført i to trinn i henhold til SAREL og medarbeidere, og dette nødvendiggjør to forskjellige konsentrasjoner av svovelsyre og en mellomliggende separering av di-n-propylacetamidet, hvilket kan unngås ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen.

En annen ulempe som medfølger fremgangsmåtene foreslått for den kjente teknikk, og spesielt alkyleringsfasene som man støter på ved disse fremgangsmåter, ligger i gjenvinning av løsningsmidlet, reaktantene som ikke er omsatt og biproduktene dannet under omsetningen.

Denne gjenvinningsoperasjon, som er ganske vanskelig ved anvendelse av natriumetylal/etanol eller natriummetylal/metanol, er funnet å være lettere ved anvendelse av natrium-n-propylal/n-propanol-paret, da dette gir en større mulighet for separering ved destillasjon av det uomsatte n-propylhalogenid, av esteren dannet under omsetningen og av alkoholen frigitt ved transforestringen av cyaneddiksyreesteren med n-propanolen.

Alle disse ulemper som er til stede ved fremgangsmåtene foreslått for den kjente teknikk, øker mengden med materiale som må anvendes, forbruket av arbeidskraft og energi, og dette forårsaker stadig økende omkostninger.

Blant de ulemper som er angitt for de kjente fremgangsmåter er nærværet av skadelige forurensninger i de forskjellige trinn visselig ikke den minst betydelige.

Disse forurensninger som er til stede i hver fase under fremgangsmåten, kompliserer hver for seg en heldig utførelse av nevnte fremgangsmåte. Det er således nødvendig at de elimineres i hvert trinn, hvilket i betraktelig grad øker de intermediære arbeidsoperasjoner som alltid er kostbare i industriell målestokk.

For fremgangsmåtene foreslått for den kjente teknikk medfølger f.eks. eliminering av det monoalkylerte produkt etter alkyleringsfasen, og denne blir utført ved hjelp av 10%ig kaliumhydroksyd.

Den alkyleringsfase som man støter på innen omfanget av fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen, muliggjør at den intermediære rensing av di-n-propyl-cyaneddikesteren kan unngås, idet denne ester kan anvendes i urensset form.

Det har i virkeligheten blitt iaktatt at siden anvendelsen av alkyleringsreaktantene i henhold til oppfinnelsen vesentlig er basert på innføring av natrium-n-propylat/n-propanol i et medium dannet av esteren med formel II og n-propyl-halogenid, erholdes den spesielle fordel at man unngår i maksimal utstrekning dannelse av monopropyl-cyaneddiksyreester, hvilken dannelse er betraktelig større når n-propyl-halogenidet blir satt til blandingen av cyaneddiksyreester/natrium-n-propylat. Denne monopropyl-cyaneddiksyreester vil i virkeligheten derefter føre til dannelse av valeronitril, og så til valeriansyre, som er spesielt brysom på grunn av dens motbydelige lukt. Det er således viktig at denne valeriansyre blir eliminert fra den endelige di-n-propyleddiksyre.

Anvendelsen av alkyleringsreaktantene i henhold til oppfinnelsen tillater en meget vesentlig reduksjon av det intermediære innhold av valeronitril i di-n-propylacetonitrilet, idet dette innhold går fra ca. 3,6% i henhold til de kjente fremgangsmåter til bare 0,3% i henhold til fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen.

Det er videre blitt funnet at anvendelsen av natrium-n-propylat/n-propanol i henhold til oppfinnelsen er mye mer fordelaktig enn anvendelsen av natriumetylal/etanol eller av natriumetylal/metanol, som foreslått for fremgangsmåtene for den kjente teknikk.

Det har i virkeligheten blitt fastslått at innholdet av monopropylcyaneddiksyreester i den urensede di-n-propyl-cyaneddiksyreester, som etterpå fører til dannelse av valeronitril og valeriansyre, øker og kan endog variere fra 2 til 5% dersom til-

bakeløpstemperaturen i reaksjonsmediet er for lav under alkyleringsfasen, hvilket er tilfelle ved anvendelse av metanol og etanol.

Det har dessuten blitt funnet at anvendelsen av natriumetylal/etanol-paret kan forårsake dannelse av en ikke ubetydelig mengde med n-propyl-cyaneddiksyreester under alkyleringsfasen, i en mengde på ca. 1%.

Videre gir forsåpningen av den urensede di-n-propyl-cyaneddiksyreester i henhold til fremgangsmåtene foreslått for den kjente teknikk, det vil si ved hjelp av 35%ig kaliumhydroksyd i løpet av en periode på 16 til 26 timer, en urensed di-n-propyl-cyaneddiksyre som inneholder fra 18 til 34% av en forurensning, hvilken synes å være en di-n-propyl-formamido-eddiksyreester. Dette sistnevnte produkt fører ikke til di-n-propylacetonitrilmellomproduktet, men til di-n-propylacetamid. Siden di-n-propylacetonitrilet erholdt etter dekarboksyleringen av den tilsvarende cyaneddiksyre, utvinnes direkte ved destillasjon i henhold til oppfinnelsen, går det angjeldende di-n-propylacetamid tapt, og dette reduserer utbyttet av nitril og samtidig utbyttet av endelig di-n-propyleddiksyre.

Ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen unngår man også denne ulempe.

Fre de ovenfor angitte resultater er det klart at fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen representerer et klart fremskritt sammenlignet med de fremgangsmåter som er foreslått for den kjente teknikk.

Fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er likeledes funnet å være bedre enn den tidligere nevnte konvensjonelle fremgangsmåte. F.eks. innebærer hvert triunn av fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen én enkelt anvendelse av reaktantene, hvilket ikke er tilfelle med den angjeldende konvensjonelle fremgangsmåte. For det andre forårsaker fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen bare dannelse av en minimal mengde forurensninger som i alle tilfeller lett kan elimineres.

Endelig er fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen spesielt økonomisk: produksjonsomkostningene for di-n-propyl-eddiksyren og dens alkali- og jordalkalimetallsalter fremstilt ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen, er 2 til 2 1/2 ganger lavere enn i henhold til ved den konvensjonelle fremgangsmåte.

De følgende eksempler belyser fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen:

Eksempel 1Fremstilling av di-n-propyleddiksyrea) Di-n-propyl-cyaneddiksyre

Det ble først fremstilt en løsning av natrium-n-propylat fra 7,42 g (0,322 mol) natrium og 180 ml vannfri n-propanol, ved oppvarming under forsiktig tilbakesløp inntil alt natrium var oppløst.

I en rund kolbe på 500 ml, forsynt med en dråpetrakt, en mekanisk rører, et termometer og en kondensator hvorover det var anbragt en kalsiumkloridfelle, ble det innført 16,95 g (0,141 mol) etylcyanacetat og 40,69 g (0,33 mol) n-propyl-bromid. Denne blanding ble oppvarmet til 45°C og så, sakte og under omrøring, ble den tidligere fremstilte natrium-n-propylat-løsning satt til den, idet temperaturen i reaksjonsmediet ble holdt ved 50-55°C ved svak ytre kjøling. Ved slutten av denne innføring ble temperaturen i blandingen bragt til tilbakesløp på 30 minutter og ble holdt under tilbakesløp i 3 timer. Så ble n-propanolen destillert og destillasjonen ble stanset når temperaturen i den gjenværende masse var nådd 115°C.

Den på denne måte erholdte urensede ester ble så behandlet med en løsning av 7,5 g natriumhydroksyd i form av flak i 67,5 ml vann. Blandingen ble anbragt i en rund kolbe på 250 ml som var forsynt med en kondensator, og reaksjonsmediet ble så sakte bragt til en temperatur på 60-70°C. Denne temperatur ble opprettholdt i 3 timer, hvorefter mediet ble avkjølt til ca. 50°C og den dannede etanol og resten av n-propanolen ble eliminert under et trykk på 70 mm Hg. Den således erholdte løsning ble avkjølt til 20°C og den ble surgjort, mens den ble omrørt, ved tilsetning av 26,25 g av 36%ig saltsyre. Under denne operasjon ble temperaturen i reaksjonsmediet holdt under 40°C ved kjøling. Det ble fortsatt med røring i 30 minutter, og så ble mediet hensatt i 30 minutter. Det oljeaktige skikt av di-n-propyl-cyaneddiksyre ble dekantert og den vandige fase ble ekstrahert med 35 ml toluen. Toluen-ekstrakten ble satt til den dekanterte di-n-propyl-cyaneddiksyre og så ble toluen-løsningen vasket i en skilletrakt med en løsning av 1,5 g natriumklorid i 14 ml vann. Toluenefasen ble dekantert og så ble toluenet destillert under atmosfæretrykk.

Ved anvendelse av denne fremgangsmåte ble det erholdt 25 g urensset di-n-propyl-cyaneddiksyre.

b) Di-n-propylacetonitril

I en rund kolbe på 100 ml som var forsynt med et termometer og en kondensator, ble det innført 25 g urensset di-n-propyl-cyaneddiksyre, erholdt ved den ovenfor beskrevne fremgangsmåte, og blandingen ble oppvarmet på et oljebad.

Dekarboksyleringen begynte ved en temperatur nær 140°C . Blandingen ble så bragt til tilbakeløpstemperatur, det vil si til ca. 160°C og så til 190°C på 2 timer. Denne temperatur ble opprettholdt inntil frigivelse av gass opphørte, hvortil medgikk 2 timer. Det således dannede di-n-propylacetonitril ble så sakte destillert og den fraksjon som gikk over mellom 165 og 175°C ble oppsamlet. Det ble så utført en andre destillasjon.

Ved anvendelse av denne fremgangsmåte ble det oppsamlet 14,7 g di-n-propylacetonitril. K.p.: 170°C .
Utbytte: 83% med hensyn til det anvendte etylcyanacetat..

c) Di-n-propyleddiksyre

I en rund kolbe på 100 ml som var forsynt med en mekanisk rører, en dråpetrakt, et nitrogen-innløp, et termometer og en kondensator, ble det innført 40 g med 80%ig svovelsyre.

Ved hjelp av trakten ble det så sakte tilsatt 8 g (0,064 mol) di-n-propylacetonitril som var fremstilt ved den ovenfor beskrevne metode. Blandingens ble oppvarmet til $80-82^{\circ}\text{C}$ og holdt ved denne temperatur i 2 timer. Den ble så avkjølt til $50-52^{\circ}\text{C}$ og mens denne temperatur ble opprettholdt ved svak ytre kjøling, ble en løsning av 6,2 g (0,09 mol) natriumnitritt i 10 ml vann innført under kraftig røring og ved hjelp av trakten. Når innføringen var fullført ble blandingen avkjølt til 20°C under en svak nitrogenstrøm og 30 ml vann ble tilsatt gjennom trakten. Det ble opprettholdt røring i 30 minutter og så ble blandingen hensatt i 30 minutter for å skilles i en skilletrakt. Den organiske fase ble separert og den vandige fase ble ekstrahert med 10 ml toluen. Denne tolueniske fase ble satt til den erholdte urensede di-n-propyleddiksyre og den tolueniske løsning ble ekstrahert med en løsning av 2,8 g natriumhydroksyd i 25 ml vann. Etter dekantering ble den tolueniske fase eliminert og den alkaliske vandige fase ble surgjort ved tilsetning av 8 g

36%ig saltsyre. Etter dekantering ble den organiske fase oppsamlet og den vandige fase ble ekstrahert med toluen. De to organiske faser ble forenet og det ble utført tre suksessive vaskinger med 8 ml vann. Toluenet ble destillert ved atmosfæretrykk og det ble beholdt et residuum på 9 g, hvilket representerer et utbytte på 97% med urensset di-n-propyleddiksyre.

Rensingen av den således beholdte urensede syre ble utført ved destillasjon under redusert trykk, ved 105-108°C/5 mm Hg.

På denne måte ble det oppsamlet 8,55 g ren di-n-propyleddiksyre. Utbytte: 92,7% i forhold til det innførte di-n-propylacetonitril.

Andre tester på fremstillingen av di-n-propyleddiksyre ble utført i samsvar med fremgangsmåten i eksempel 1 ovenfor, men ved overholdelse av følgende driftsforhold:

- hydrolyse av 125,2 g (1 mol) di-n-propylacetonitril med 75%ig vandig svovelsyre i forholdet 1,7 g fortynnet syre/g di-n-propylacetonitril,
- temperatur ved hydrolysen av di-n-propylacetonitrilet til ikke-isolert urensset di-n-propylacetamid: 140°C,
- tid for hydrolyse av di-n-propylacetonitrilet til ikke-isolert urensset di-n-propylacetamid: 30 minutter,
- hydrolyse av det ikke-isolerte urensede di-n-propylacetamid i nærvær av 103,5 g (1,5 mol) natriumnitritt,
- hydrolysetemperatur for det ikke-isolerte urensede di-n-propylacetamid: 50-60°C,
- tid for hydrolyse av det ikke-isolerte urensede di-n-propylacetamid: 60 minutter.

En første test ga den rene di-n-propyleddiksyre med et utbytte på 93% og en andre test med et utbytte på 96%, begge beregnet på basis av det anvendte nitril.

Eksempel 2

Fremstilling av natrium-di-n-propylacetat

Først ble en urensset di-n-propyleddiksyre fremstilt fra 8 g di-n-propylacetonitril ved metoden beskrevet i eksempel 1.

Denne syre ble rensset ved tørring av løsningen i toluen ved azeotropisk destillasjon av vannet, og løsningen ble avkjølt

til 20°C. Denne løsning inneholdt 9 g (0,062 mol) di-n-propyl-
eddiksyre, bestemt ved syremålingstitrering.

Det ble så fremstilt en løsning av natriumhydroksyd
i metanol ved å oppløse 2,458 g (0,0614 mol) natriumhydroksyd
i tablettform i 13 g metanol, idet blandingen ble holdt lunken
ved avkjøling, og det ble så filtrert.

I en rund kolbe på 100 ml som var forsynt med en
mekanisk rører, et termometer, en dråpetrakt og en kondensator,
og som inneholdt den tidligere fremstilte løsning av di-n-
propyleddiksyre i toluen, ble under kraftig omrøring den så-
ledes erholdte løsning av natriumhydroksyd i metanol innført.
Det ble fortsatt med røring i 30 minutter etter at tilsetningen
var fullført, og reaksjonsmediet ble så avfarvet med aktivt
karbon. Det aktive karbon ble så frafiltrert, filteret ble
skyllet med en liten mengde toluen og metanolen og vannet
dannet ved nøytraliseringen ble destillert. Løsningen av
natrium-di-n-propylacetat i toluen ble avkjølt til 20°C og ble
holdt ved denne temperatur i 2 timer mens den ble omrørt.
Krystallene ble filtrert ut, vasket med en liten mengde aceton
og så tørret. På denne måte ble det erholdt 9,75 g natrium-
di-n-propylacetat, hvilket representerer et utbytte på 91,8%
med hensyn til det anvendte di-n-propylacetonitril.

Eksempel 3

Fremstilling av di-n-propyleddiksyre

a) Di-n-propyl-cyaneddiksyre

Det ble først fremstilt en løsning av natrium-
n-propylat fra 50 g (2 at.g + 10%) natrium og 804 g (1000 ml)
vannfri n-propanol ved oppvarming ved 50-55°C i 60-90 minutter.

I en 2 liters rund kolbe ble det innført 99,1 g (1 mol)
metylcyanacetat og 270,6 g (2,2 mol) n-propylbromid. Massen ble
bragt til en temperatur på 45-50°C mens den ble omrørt, og ved
denne temperatur ble regelmessig løsningen av natrium-n-propylat
i propanol innført. Denne operasjon varte fra 60 til 75 minutter.

Da innføringen var fullført ble blandingen bragt under
tilbakeløp i 3 timer. Så ble n-propanolen destillert inntil
temperaturen i den gjenværende masse var nådd 120-125°C. Den
erholdte urensede ester ble så behandlet med 500 g av en 10%ig
natriumhydroksyd-løsning og med 0,36 g cetyltrimetylammonium-

bromid. Blandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 1 time, den ble avkjølt til ca. 50°C og så ble de gjenværende alkoholer eliminert under redusert trykk (50 til 100 mm Hg). Den erholdte løsning ble avkjølt og så surgjort, uten å overskride 40°C, ved hjelp av 175 g 36%ig saltsyre. Blandingen ble holdt således i 30 minutter og så ble di-n-propyl-cyaneddiksyren dekantert. Det lavere vandige skikt ble ekstrahert med 250 g toluen. De to organiske faser ble forenet, så vasket en gang med 100 g rensset vann og løsningsmidlet ble så eliminert ved destillasjon under redusert trykk, for å oppnå 154,5 g med urensset di-n-propyl-cyaneddiksyre.

b) Di-n-propylacetonitril

Den ovenfor erholdte urensede di-n-propyl-cyaneddiksyre ble overført i en rund kolbe på 250 ml og ble progressivt bragt under tilbakeløp, ved eliminering av de siste spor av toluen ved hjelp av et Dean-Stark-system inntil det var nådd en temperatur i massen på 175-180°C. Dekarboksylering begynte ved ca. 140°C og omsetningen var praktisk talt fullført etter 1 time under tilbakeløp. Blandingen ble holdt under tilbakeløp i tilsammen 2 timer. Temperaturen i massen nådde 205-210°C de første minutter av tilbakeløpsbehandlingen og falt så igjen og ble stabil i området ved 185°C. Blandingen ble så destillert ved atmosfæretrykk.

På denne måte ble det oppsamlet 102,5 g di-n-propyl-acetonitril.

Utbytte av urensset produkt: 82% i forhold til metylcyanacetatet.
Utbytte av rent produkt: 80%.

I henhold til en modifisert fremgangsmåte ble di-n-propylacetonitril fremstilt på følgende måte:

I et emaljert kar på 50 liter ble det innført 30 kg di-n-propyl-cyaneddiksyre. Under omrøring ble reaksjonsmediet oppvarmet til tilbakeløp ved 185-190°C og denne temperatur ble opprettholdt i 15 minutter. Det derved dannede di-n-propyl-acetonitril ble så destillert mens 69,4 kg di-n-propyl-cyaneddiksyre ble innført på kontinuerlig måte. Innføringshastigheten ble regulert som en funksjon av destillasjonshastigheten for nitrilet, mens temperaturen i massen ble holdt ved 185-190°C.

Innføringen varte ca. 4 1/2 timer, hvorunder 40,9 kg urensset di-n-propyl-acetonitril ble oppsamlet. Destillasjonen

ble fortsatt ved gradvis heving av temperaturen i massen til 206°C og den ble så holdt ved dette nivå inntil slutten på operasjonen. Denne operasjon varte 6 timer, og under denne tid ble 16,350 kg, og så igjen 8,980 kg urensset di-n-propylacetonitril utvunnet. Apparaturen ble bragt under redusert trykk (ca. 100 mm Hg) og en ny fraksjon på 1,640 kg med di-n-propylacetonitril ble utvunnet.

På denne måte ble 67,87 kg urensset di-n-propylacetonitril erholdt.

c) Di-n-propyleddiksyre

I en rund kolbe ble det innført 469,5 g av en vandig 80%ig svovelsyre-løsning. Det ble så i 15 minutter tilsatt 125,2 g (1 mol) di-n-propylacetonitril og temperaturen ble hevet til 80°C i 90 minutter for å bevirke hydrolyse til amid. Kolben ble avkjølt til 50°C og 96,5 g (1,4 mol) natriumnitritt i 146 g vann ble innført ved denne temperatur i løpet av 2 timer. Temperaturen i reaksjonsmediet ble holdt ved $40-50^{\circ}\text{C}$ under denne operasjon, og så ble det avkjølt til $15-20^{\circ}\text{C}$.

De nitrogenholdige damper ble avgasset med en nitrogenstrøm og hydrolysen ble så utført med 330 g rensset vann uten å overskride en temperatur på $+30^{\circ}\text{C}$ i massen. Den urensede di-n-propyleddiksyre i den øvre fase ble dekantert og den vandige fase ekstrahert med 140 g (160 ml) toluen. De organiske faser ble forenet og syren ble ekstrahert i form av et natriumsalt ved hjelp av en løsning av 44 g natriumhydroksyd i 250 g rensset vann. Under omrøring ble det hele bragt på en temperatur på ca. 60°C i 15 minutter, den øvre tolueniske fase inneholdende forurensninger som var ute av stand til å danne et salt, ble eliminert ved dekantering og så ble den vandige fase av natriumdi-n-propylacetat surgjort ved progressiv tilsetning, ved romtemperatur, av 120 g med 36%ig saltsyre. Den avgjort sure pH-verdi ble undersøkt, den overflytende di-n-propyleddiksyre ble dekantert og den vandige fase ble ekstrahert med 140 g toluen. De to organiske faser ble forenet, de ble vasket inntil en $\text{pH} \approx 4$ med tre fraksjoner med rensset vann, hver på 50 g, og løsningen i toluen ble tørret ved azeotropi. Den således erholdte di-n-propyleddiksyre ble så rensset ved destillasjon under redusert trykk ved $105-108^{\circ}\text{C}/5$ mm Hg.

På denne måte ble ren di-n-propyleddiksyre erholdt med

et utbytte på 92,6%.

Eksempel 4

Fremstilling av natrium-di-n-propylacetat

290 g (ca. 1 mol syre) av en løsning i toluen av urensset di-n-propyleddiksyre erholdt i eksempel 3, ble anbragt i en 1000 ml's Erlenmeyer-kolbe. Fortynningen ble bragt til ca. 28% ved tilsetning av toluen og så ble en 16%ig løsning av natriumhydroksyd i metanol progressivt innført, under omrøring, i forholdet 39,2 g natriumhydroksyd til 210 g metanol. Reaksjonsblandingen ble behandlet ved romtemperatur i 30 minutter med 7,2 g aktivt karbon. Blandingen ble filtrert over sintret glass og skyllet med 40 g toluen og så med 20 g metanol. Filtratene ble forenet i en 1000 ml's rund kolbe og metanolen og vannet ble eliminert ved destillasjon ved atmosfæretrykk inntil det var nådd en temperatur på 108-110°C i toppen av kolonnen, mens det progressivt ble tilsatt 140 g toluen for å unngå overdreven fortykning.

På denne måte ble det erholdt et destillat med en vekt på ca. 670 g. Dette ble avkjølt til romtemperatur ved hjelp av et vannbad og ble sugefiltrert etter å ha vært holdt i 2 timer ved +15-20°C under nitrogenatmosfære, og det erholdte produkt ble suksessivt vasket med 15 g iset aceton og så med 15 g iset aceton inneholdende 0,28 g di-n-propyleddiksyre. Tørring til konstant vekt ble bevirket i en vakuumovn og under en svak nitrogenstrøm ved 50°C.

På denne måte ble natrium-di-n-propylacetat oppnådd med et utbytte på 99% i forhold til den innførte di-n-propyleddiksyre.

Andre tester utført på identisk måte førte til at natrium-di-n-propylacetat ble oppnådd med utbytter på henholdsvis 99,7 og 99,8%, beregnet på di-n-propyleddiksyren.

3. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, karakterisert ved at forsåpningen foregår med et forhold på 1,25 til 2 mol kalium- eller natrium-hydroksyd/mol urensset ester.
4. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, karakterisert ved at forsåpningen utføres i nærvær av trimetyl-cetyl-ammoniumbromid.
5. Fremgangsmåte i henhold til krav 1 og/eller 4, karakterisert ved at forsåpningen blir utført i nærvær av 0,005 til 0,1 mol kvartært ammoniumsalt/mol urensset ester.
6. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, karakterisert ved at surgjøringen blir utført ved hjelp av 36 vekt%ig saltsyre ved en temperatur som ikke overskrider 40°C.
7. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, karakterisert ved at dekarboksyleringen foregår ved en temperatur mellom 175 og 190°C.
8. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, karakterisert ved at dekarboksyleringen foregår ved overføring av di-n-propyl-cyaneddiksyren på kontinuerlig måte og med samtidig eliminering av det dannede di-n-propyl-acetonitril.
9. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, karakterisert ved at di-n-propylacetonitrilet hydrolyseres ved hjelp av 80 vekt%ig vandig svovelsyre, i forholdet 3 til 5 g fortynnet syre/g nitril, ved en temperatur på 80-85°C, og det således erholdte urensede di-n-propyl-acetamid hydrolyseres i det samme vandige svovelsyre-medium i nærvær av 1,4 mol natriumnitritt/mol nitril, ved en temperatur på 40-50°C.
10. Fremgangsmåte i henhold til krav 9, karakterisert ved at di-n-propylacetonitrilet hydrolyseres ved hjelp av 80 vekt%ig vandig svovelsyre i forholdet 3,75 g fortynnet syre/g nitril.

11. Fremgangsmåte i henhold til krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at di-n-propylacetonitrilet
hydrolyseres ved hjælp av 75 vekt% vandig svovelsyre i for-
holdet 1,7 g fortynnet syre/g nitril ved en temperatur på 140°C
og hvor det således erholdte urensede di-n-propylacetamid så
hydrolyseres i det samme vandige svovelsyre-medium i nærvær av
1,4 til 1,5 mol natriumnitritt/mol nitril ved en temperatur på
50-60°C.