



**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**  
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑪

**621 108**

⑳ Numéro de la demande: 5964/77

㉓ Titulaire(s):  
LABAZ, Paris (FR)

㉒ Date de dépôt: 12.05.1977

㉑ Priorité(s): 15.03.1977 FR 77 07588

㉒ Inventeur(s):  
Michel Chignac, Sisteron (FR)  
Claude Grain, Volonne (FR)  
Charles Pigerol, Saint-Ouen (FR)

㉔ Brevet délivré le: 15.01.1981

㉕ Fascicule du brevet  
publié le: 15.01.1981

㉔ Mandataire:  
E. Blum & Co., Zürich

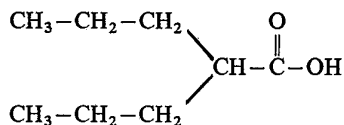
⑤④ **Procédé de préparation de l'acide di-n-propylacétique et de ses sels.**

⑤⑦ L'acide di-n-propylacétique est préparé par réaction d'un cyanoacétate  $\text{NC-CH}_2\text{-COOR}$  (R = alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_4$ ) avec le bromure ou iodure de n-propyle et le n-propylate de sodium en milieu n-propanol. L'ester de l'acide  $\alpha$ -cyano-di-n-propylacétique ainsi obtenu est saponifié, l'acide libre est décarboxylé, et l'on saponifie le groupe cyano en deux étapes, d'abord au-dessus de  $80^\circ\text{C}$  jusqu'à l'amide au moyen d'acide sulfurique de 75 à 80 %, et ensuite jusqu'à l'acide avec le même acide mais au-dessous de  $80^\circ\text{C}$ , en présence de  $\text{NaNO}_2$ .

L'acide ainsi obtenu peut être transformé en un de ses sels.

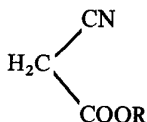
## REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation de l'acide di-n-propylacétique de formule:



et de ses sels non toxiques de métaux alcalins et alcalino-terreux, caractérisé en ce que:

— l'on ajoute, en une seule étape, du n-propylate de sodium en milieu n-propanol à un milieu réactionnel constitué d'un ester cyanacétique de formule générale:



dans laquelle R représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, et de bromure ou d'iodure de n-propyle, la réaction d'alkylation ayant lieu au reflux, on saponifie l'ester brut obtenu avec une solution d'hydroxyde de sodium ou de potassium de 10 à 20%, on acidifie le sel ainsi obtenu avec un acide fort, ce qui donne l'acide di-n-propylcyanacétique brut que l'on décarboxyle par chauffage à une température comprise entre 140 et 190°C, ce qui fournit le di-n-propylacétonitrile,

— on hydrolyse le di-n-propylacétonitrile obtenu au moyen d'une solution aqueuse d'acide sulfurique de 75 à 80% à une température de 80 à 140°C pour obtenir le di-n-propylacétamide brut que l'on hydrolyse au moyen d'une solution aqueuse d'acide sulfurique de 75 à 80% à une température de 40 à 80°C en présence de nitrite de sodium, ce qui fournit l'acide di-n-propylacétique que l'on fait réagir, si on le désire, avec un hydroxyde de métal alcalin ou un oxyde de métal alcalino-terreux pour obtenir le sel correspondant.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'ester cyanacétique est le cyanacétate de méthyle ou d'éthyle.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'addition de n-propylate de sodium s'effectue à la température de 45 à 55°C du milieu réactionnel.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la saponification a lieu à une température comprise entre 30 et 70°C.

5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on effectue la saponification à raison de 1,25 à 2 mol d'hydroxyde de potassium ou de sodium par mole d'ester brut.

6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on effectue la saponification en présence d'un sel d'ammonium quaternaire.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le sel d'ammonium quaternaire est le bromure de triméthylcétylammonium.

8. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'on effectue la saponification en présence de 0,005 à 0,1 mol de sel d'ammonium quaternaire par mole d'ester brut.

9. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'acidification a lieu au moyen d'acide chlorhydrique à 36% à une température ne dépassant pas 40°C.

10. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la décarboxylation a lieu à une température comprise entre 175 et 190°C.

11. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on effectue l'opération de décarboxylation en transvasant l'acide di-n-propylcyanacétique de façon continue et en éliminant simultanément le di-n-propylacétonitrile formé.

12. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on hydrolyse le di-n-propylacétonitrile au moyen d'acide sulfurique

aqueux à 80%, à raison de 3 à 5 g d'acide dilué par gramme de nitrile, à la température de 80 à 85°C, puis on hydrolyse le di-n-propylacétamide brut ainsi obtenu, dans le même milieu d'acide sulfurique aqueux, en présence de 1,4 mol de nitrite de sodium par mole de nitrile à la température de 40 à 50°C.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'on hydrolyse le di-n-propylacétonitrile au moyen d'acide sulfurique aqueux à 80% à raison de 3,75 g d'acide dilué par gramme de nitrile.

14. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on hydrolyse le di-n-propylacétonitrile au moyen d'acide sulfurique aqueux à 75% à raison de 1,7 g d'acide dilué par gramme de nitrile à la température de 140°C, puis on hydrolyse le di-n-propylacétamide brut ainsi obtenu, dans le même milieu d'acide sulfurique aqueux, en présence de 1,4 à 1,5 mol de nitrite de sodium par mole de nitrile à la température de 50 à 60°C.

15. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les sels non toxiques de métal alcalin sont les sels de lithium, de sodium ou de potassium.

16. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide di-n-propylacétique avec l'hydroxyde de lithium, de sodium ou de potassium pour obtenir les sels correspondants.

17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide di-n-propylacétique avec l'hydroxyde de sodium.

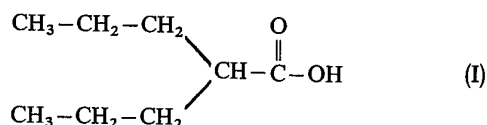
18. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que les sels non toxiques de métal alcalino-terreux sont les sels de calcium ou de magnésium.

19. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide di-n-propylacétique avec l'oxyde de calcium ou de magnésium pour obtenir les sels correspondants.

20. Acide di-n-propylacétique et ses sels non toxiques obtenus par le procédé selon la revendication 1.

21. Di-n-propylacétate de sodium selon la revendication 20, obtenu en application du procédé selon la revendication 17.

L'invention concerne un nouveau procédé pour la préparation de l'acide di-n-propylacétique de formule:



ainsi que de ses sels non toxiques de métaux alcalins et alcalino-terreux tels que ses sels de lithium, de sodium, de potassium, de calcium et de magnésium.

L'acide di-n-propylacétique et ses sels de métaux alcalins et alcalino-terreux sont des produits connus possédant des propriétés pharmacologiques, comme démontré dans le brevet BSM N° 2442 M. Ils présentent, notamment, des propriétés neurotropes et, plus particulièrement, des propriétés anticonvulsivantes extrêmement intéressantes.

A l'heure actuelle, le di-n-propylacétate de sodium, communément dénommé valproate de sodium, constitue un des agents antiépileptiques les plus remarquables et les plus largement commercialisés. Il est utilisé également pour le traitement de troubles du caractère ou de la personnalité liés à l'épilepsie.

Une des méthodes les plus classiques et les plus largement utilisées pour préparer l'acide di-n-propylacétique et ses sels de métaux consiste à traiter le malonate de diéthyle, sous pression et en milieu méthanolique, d'abord par du méthylate de sodium et ensuite par du chlorure d'allyle, ces deux opérations étant effectuées chacune selon deux mises en œuvre différentes.

Le diallylmalonate de diéthyle est alors saponifié par l'hydroxyde de sodium et le sel formé est acidifié pour donner l'acide diallylmalonique que l'on décarboxyle par chauffage en acide diallylacétique lui-même hydrogéné, par la suite, sur charbon palladié, en acide di-n-propylacétique.

Ce procédé se caractérise, d'abord, par cinq étapes dont la première comporte deux phases. D'autre part, les conditions opératoires à respecter engendrent des difficultés d'ordre technique, telles que chauffage sous pression lors de la première étape et hydrogénation sur catalyseur.

Par ailleurs, des réactions secondaires peuvent provoquer la formation d'impuretés, par exemple la formation d'allyl-2 valérolactone conjointement à l'obtention de l'acide diallylmalonique, impuretés qu'il est nécessaire d'éliminer.

Tous ces inconvénients influencent défavorablement le rendement et le prix de revient en produit final.

La recherche d'un procédé de préparation de l'acide di-n-propylacétique et de ses sels de métaux alcalins et alcalino-terreux capable de remédier aux désavantages cités ci-dessus reste donc d'un intérêt primordial.

La synthèse d'acides dialkylacétiques au départ de dialkylacétonitriles eux-mêmes obtenus à partir d'esters cyanacétiques a été décrite dans la littérature, dans le cas particulier de certains acides dialkylacétiques. Par exemple, la préparation de l'acide diisopropylacétique par hydrolyse du diisopropylacétonitrile a été décrite par Sarel et coll. dans «J. Am. Chem. Soc.» 78, 5416-5420 (1956) et par Tsai et coll. dans «J. Am. Chem. Soc.», 79, 2530 (1957).

Ces procédés se caractérisent par une succession de cinq ou six étapes bien distinctes au départ d'un ester d'acide cyanacétique à savoir:

- une phase d'alkylation pour obtenir un ester diisopropylcyanacétique,
- une phase d'élimination de l'ester monoalkylé,
- une phase de saponification de l'ester diisopropylcyanacétique,
- une phase de décarboxylation de l'acide diisopropylcyanacétique obtenu pour fournir le diisopropylacétonitrile,
- une phase d'hydrolyse sulfurique en amide suivie d'une hydrolyse en acide diisopropylacétique avec isolement intermédiaire de l'amide dans le cas du procédé de Sarel et coll. et sans isolement de l'amide dans le cas du procédé de Tsai et coll.

Ainsi Sarel et coll. préparent l'acide diisopropylacétique au départ d'un ester cyanacétique en traitant par le sodium une solution alcoolique de cet ester et en faisant réagir ce mélange pendant plusieurs heures avec un excès d'iodure d'isopropyle. Le produit monoalkylé est éliminé au moyen d'une solution d'hydroxyde de sodium à 10% et le dialkylester brut obtenu de cette façon est alors traité par une solution d'hydroxyde de potassium à 35% pendant 16 h. Après acidification, l'acide diisopropylcyanacétique obtenu est décarboxylé par distillation en présence de deux fois son poids d'hydroxyde de potassium fondu [Marshall dans «J. Am. Chem. Soc.», 2754-2761 (1930)]. Le diisopropylacétonitrile ainsi obtenu est alors hydrolysé en présence de deux fois son poids d'acide sulfurique à 96% à 140 à 155°C pendant 75 mn et le diisopropylacétamide brut est alors hydrolysé par deux fois son poids d'acide sulfurique à 75% pendant 1 h à 80 à 85°C en présence de nitrite de sodium en poudre (4,15 mol de nitrite par mole d'amide).

Quant à Tsai et coll., ces auteurs obtiennent l'acide diisopropylacétique également au départ du diisopropylacétonitrile obtenu, en faisant réagir une première fois au reflux, pendant 3 h, le cyanacétate d'éthyle avec l'iodure d'isopropyle en présence d'éthylate de sodium en milieu éthanolique, puis en renouvelant l'addition d'éthylate de sodium, puis d'iodure d'isopropyle, et en chauffant au reflux le milieu réactionnel de nouveau pendant 3 h. Après une addition supplémentaire d'éthylate de sodium, puis d'iodure d'isopropyle, et un chauffage supplémentaire de 2 h au reflux, le dérivé diisopropylé obtenu est alors lavé avec une solu-

tion d'hydroxyde de potassium à 15%, puis hydrolysé au moyen d'une solution alcoolique d'hydroxyde de potassium à 35% au reflux pendant 26 h et l'acide diisopropylcyanacétique est chauffé à 180 à 200°C en présence de poudre de cuivre [Newman et coll. dans «J. Am. Chem. Soc.», 82, 873-875 (1960)]. Le diisopropylacétonitrile obtenu est alors hydrolysé par l'acide sulfurique à 75% (1,7 g d'acide par gramme de nitrile) pendant 30 mn à 140°C et l'amide non isolé est traité par le nitrite de sodium (1,5 mol de nitrite par mole de nitrile) à une température de 50 à 60°C pendant 1 h.

Etant donné la grande similitude de structure chimique entre l'acide diisopropylacétique et l'acide di-n-propylacétique, on a tenté d'appliquer à la préparation de ce dernier composé les procédés cités ci-dessus pour la préparation de l'acide diisopropylacétique.

Des essais effectués selon la technique de Sarel et coll. se sont soldés par de faibles rendements en acide di-n-propylacétique pur de l'ordre de 20% sans isolation du di-n-propylacétamide intermédiaire. Lorsqu'on hydrolyse l'amide intermédiaire, après isolation, comme le préconisent Sarel et coll., les rendements en acide di-n-propylacétique sont dérisoires et inférieurs à 10%.

De même, en appliquant la technique de Tsai et coll., on n'a obtenu que 38,5% d'acide di-n-propylacétique pur à partir de l'ester cyanacétique de départ.

En conclusion, l'ensemble des méthodes précitées, appliquées à la préparation de l'acide di-n-propylacétique, se distinguent essentiellement par leur complexité et leur durée importante, par les impuretés obtenues aux différentes étapes nécessitant leur élimination pour les stades ultérieurs et par des rendements

pauvres en acide di-n-propylacétique final. Par conséquent, il est essentiel de trouver un procédé de préparation de l'acide di-n-propylacétique présentant les qualités suivantes:

- simplicité de mise en œuvre,
  - durée globale moins importante,
  - rendements plus élevés,
  - prix de revient aussi faible que possible,
- tel qu'il puisse être utilisé valablement à l'échelle industrielle.

On a maintenant découvert, suivant la présente invention, qu'il est possible d'obtenir l'acide di-n-propylacétique, et ses sels de métaux alcalins et alcalino-terreux, selon un tel procédé utilisable industriellement au départ d'un ester cyanacétique.

Ainsi, selon le procédé de l'invention, on prépare l'acide di-n-propylacétique, et ses sels non toxiques de métaux alcalins et alcalino-terreux, en faisant réagir, en une seule étape et en milieu n-propanol, un ester d'acide cyanacétique de formule générale:



dans laquelle R représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence méthyle ou éthyle, avec le bromure ou l'iodure de n-propyle en présence de n-propylate de sodium, puis en saponifiant l'ester brut obtenu et en acidifiant le sel, ainsi formé, par un acide fort tel que, par exemple, l'acide chlorhydrique pour obtenir l'acide di-n-propylcyanacétique brut que l'on décarboxyle par chauffage à une température comprise entre 140 et 190°C, ce qui fournit le di-n-propylacétonitrile. On hydrolyse alors le di-n-propylacétonitrile, ainsi obtenu, au moyen d'une solution aqueuse d'acide sulfurique de 75 à 80% à une température de 80 à 140°C pour obtenir le di-n-propylacétamide brut que l'on hydrolyse au moyen d'une solution aqueuse d'acide sulfurique de 75 à 80% à une température de 40 à 80°C en présence de nitrite de sodium, ce qui donne l'acide di-n-propylacétique que l'on fait réagir, si on le désire, avec un hydroxyde de métal alcalin ou un oxyde de métal alcalino-terreux pour obtenir le sel correspondant.

Les produits de départ de formule II sont soit des produits connus ayant été publiés dans «J. Am. Chem. Soc.», 43, 205-208 (1921), soit des produits pouvant être préparés par des méthodes connues.

En ce qui concerne la phase d'alkylation de l'ester cyanacétique au moyen d'un halogénure, la mise en œuvre des réactifs s'effectuera en ajoutant, à une température comprise entre 45 et 55° C, le n-propylate de sodium en milieu n-propanol à un milieu réactionnel comprenant l'ester cyanacétique et l'halogénure de n-propyle. La réaction d'alkylation est alors conduite au reflux durant 3 h.

La saponification de l'ester di-n-propylcyanacétique brut aura lieu, quant à elle, de façon avantageuse à une température comprise entre 60 et 70° C durant 3 h au moyen d'une solution d'hydroxyde de potassium ou de sodium de 10 à 20% à raison de 1,25 à 2 mol d'hydroxyde par mole d'ester.

L'acidification ultérieure pourra être effectuée, par exemple, avec une solution d'acide chlorhydrique à 36% à une température quelque peu inférieure à 40° C.

Suivant une variante, on effectue la phase de saponification en présence d'un ammonium quaternaire tel que, par exemple, le bromure de triméthylcétylammonium, le chlorure de benzyltriméthylammonium ou le bromure de lauryltriméthylammonium.

La concentration en ammonium quaternaire pourra varier de 0,005 à 0,1 mol par mole d'ester di-n-propylcyanacétique.

La température de saponification ainsi que le temps nécessaire à cette opération varieront en fonction de la quantité d'ammonium quaternaire mise en œuvre.

Pour une concentration en ammonium quaternaire de 0,1 mol par mole d'ester, la saponification aura lieu durant 3 h à 30° C et pour une concentration de 0,005 mol par mole d'ester, l'opération sera effectuée en 1 h à 60 à 65° C.

Quant à la phase de décarboxylation, celle-ci sera effectuée sur l'acide di-n-propylcyanacétique brut à une température comprise entre 140 et 190° C, de préférence entre 175 et 190° C.

Suivant une variante de cette dernière opération, on effectue la décarboxylation de l'acide di-n-propylcyanacétique en continu. Après avoir porté l'acide en question à une température de 185 à 190° C et démarré la réaction de décarboxylation, on effectue un transvasement continu d'acide di-n-propylcyanacétique avec élimination simultanée du gaz carbonique libéré et du di-n-propylacétonitrile formé.

En ce qui concerne l'hydrolyse du di-n-propylacétonitrile, celle-ci aura lieu avantageusement au moyen d'acide sulfurique à 80% à raison de 3 à 5 g d'acide dilué par gramme de nitrile, par exemple 3,75 g d'acide dilué par gramme de nitrile durant 90 mn à 80 à 85° C, ce qui fournit l'amide intermédiaire auquel on ajoute une solution aqueuse de nitrite de sodium à raison de 1,4 mol de nitrite par mole de di-n-propylacétonitrile, la réaction ayant lieu durant 2 h à 40 à 50° C. On pourra utiliser tout aussi avantageusement une solution aqueuse d'acide sulfurique à 75% à raison de 1,7 g d'acide dilué par gramme de nitrile durant 30 mn à 140° C, ce qui donne le di-n-propylacétamide intermédiaire qui est hydrolysé dans le même milieu sulfurique en présence de nitrite de sodium à raison de 1,4 à 1,5 mol de nitrite par mole de di-n-propylacétonitrile durant 1 h à 60° C.

On préférera utiliser une solution aqueuse de nitrite de sodium plutôt que le produit en poudre qui présente industriellement deux inconvénients: tout d'abord, un problème de sécurité du personnel, par suite du dégagement de vapeurs nitreuses et, ensuite, un problème de fortes concentrations locales en nitrite, favorables à la formation de vapeurs nitreuses et à un mauvais contrôle de la température.

Le procédé de l'invention évite, par conséquent, ces inconvénients, présentés par les procédés respectifs de Sarel et coll. et Tsai et coll. qui introduisent le nitrite de sodium sous forme de poudre dans le milieu d'hydrolyse.

Les sels de métal alcalin de l'acide di-n-propylacétique seront

préparés en ajoutant, à une solution de l'acide di-n-propylacétique, une solution de l'hydroxyde du métal alcalin approprié. Les sels de métal alcalino-terreux seront préparés en faisant réagir de l'acide di-n-propylacétique avec un oxyde du métal alcalino-terreux approprié, comme décrit dans le brevet français N° 2077918.

Le procédé de l'invention présente des avantages incontestables par rapport aux procédés suggérés par l'état de la technique. Tout d'abord, le procédé de l'invention offre la possibilité d'obtenir des rendements importants en acide di-n-propylacétique et en ses sels de métaux alcalins et alcalino-terreux sous forme pure, rendements d'au moins 76% par rapport à l'ester cyanacétique de départ, alors que, avec les procédés de l'état de la technique, on n'a pu obtenir de rendements supérieurs à 40% par rapport au même ester de départ.

De plus, le procédé de l'invention est nettement plus simple que ceux de Sarel et coll. ou Tsai et coll. cités ci-dessus. Par exemple, le procédé de l'invention permet d'effectuer l'alkylation de l'ester cyanacétique en une seule phase comprenant une seule mise en œuvre de l'halogénure de n-propyle et de n-propylate de métal alcalin, alors que Tsai et coll. introduisent l'alcoolate et l'halogénure en trois phases différentes pour chaque produit.

Les durées des phases d'alkylation et de saponification sont également considérables dans le cas des procédés connus: au moins 8 h pour la phase d'alkylation selon Tsai et coll. et 26 h pour la phase de saponification selon ces mêmes auteurs.

Le procédé de l'invention permet, au contraire, d'effectuer les phases correspondantes d'alkylation et de saponification beaucoup plus rapidement qu'au moyen des procédés connus.

En ce qui concerne la phase de saponification, la durée nécessaire à cette opération sera réduite, de façon avantageuse, en présence d'un ammonium quaternaire, par exemple le bromure de triméthylcétylammonium. Cet ammonium quaternaire présente, en outre, l'avantage de réduire le risque d'hydrolyse de la fonction nitrile de l'ester di-n-propylcyanacétique.

Par ailleurs, la phase de décarboxylation des procédés connus nécessite, outre une élévation de la température, l'ajout d'un produit supplémentaire soit de l'hydroxyde de potassium, soit de la poudre de cuivre.

Selon l'invention, la phase de décarboxylation a lieu simplement par chauffage de l'acide di-n-propylcyanacétique.

Finalement, l'hydrolyse du di-n-propylacétonitrile se fait en deux étapes, selon Sarel et coll., nécessitant deux concentrations différentes d'acide sulfurique et l'isolation intermédiaire du di-n-propylacétamide, ce qui peut être évité avec le procédé de l'invention.

Un autre désavantage présenté par les procédés suggérés par l'art antérieur, et plus spécialement par les phases d'alkylation envisagées dans ces procédés, se situe au niveau de la récupération du solvant, des réactifs n'ayant pas réagi et des sous-produits formés au cours de la réaction.

Cette récupération, assez difficile lors de l'utilisation d'éthylate de sodium/éthanol ou de méthylate de sodium/méthanol, se trouve facilitée par l'emploi du couple n-propylate de sodium/n-propanol, lequel permet une plus grande possibilité de séparation par distillation de l'halogénure de n-propyle non réagi, de l'éther formé au cours de la réaction et de l'alcool libéré par transestérification de l'ester cyanacétique par le n-propanol.

Tous ces inconvénients présentés par les procédés suggérés par l'art antérieur accroissent la quantité de matériel à utiliser, la main-d'œuvre et la dépense d'énergie provoquant une augmentation parallèle du prix de revient.

Parmi les désavantages présentés par les procédés connus, la présence d'impuretés gênantes aux différents stades n'est certainement pas la moins négligeable.

Ces impuretés, présentes à chaque phase du procédé, compliquent singulièrement la bonne marche de celui-ci. Il est donc nécessaire de les éliminer à chaque étape, ce qui accroît considé-

ablement les manipulations intermédiaires toujours coûteuses sur le plan industriel.

Par exemple, les procédés suggérés par l'art antérieur envisagent l'élimination, après la phase d'alkylation, du produit monoalkylé, et ce au moyen d'hydroxyde de potassium à 10%.

La phase d'alkylation envisagée dans le cadre du procédé de l'invention permet d'éviter la purification intermédiaire de l'ester di-n-propylcyanacétique, lequel peut être utilisé sous forme brute.

En effet, on a remarqué que la mise en œuvre des réactifs d'alkylation suivant l'invention, reposant essentiellement sur l'introduction de n-propylate de sodium/n-propanol dans un milieu formé par l'ester de formule II et l'halogénure de n-propyle, présente notamment l'avantage d'éviter au maximum la formation d'ester monopropylcyanacétique, qui est beaucoup plus importante lorsqu'on ajoute l'halogénure de n-propyle au mélange d'ester cyanacétique/n-propylate de sodium. En effet, cet ester monopropylcyanacétique va donner naissance par la suite au valéronitrile, puis à l'acide valérique particulièrement gênant, étant donné son odeur nauséabonde. Cet acide valérique devra donc être impérativement éliminé de l'acide di-n-propylacétique final.

La mise en œuvre des réactifs d'alkylation, selon l'invention, permet de réduire très sensiblement la teneur du di-n-propylacétonitrile intermédiaire en valéronitrile, cette teneur passant de 3,6% environ suivant les procédés connus à 0,3% seulement suivant le procédé de l'invention.

D'autre part, l'utilisation de n-propylate de sodium/n-propanol, selon l'invention, s'est révélée beaucoup plus avantageuse que celle d'éthylate de sodium/éthanol ou de méthylate de sodium/méthanol préconisée par les procédés de l'art antérieur.

On a, en fait, constaté que la teneur de l'ester di-n-propylcyanacétique brut en ester monopropylcyanacétique, lequel conduit par la suite au valéronitrile et à l'acide valérique, augmente et peut même varier de 2 à 5% si la température de reflux du milieu réactionnel est trop basse lors de la phase d'alkylation, ce qui est le cas avec le méthanol ou l'éthanol.

Par ailleurs, on a constaté que l'utilisation du couple éthylate de sodium/éthanol peut donner naissance à la formation d'une quantité non négligeable d'esteréthyl n-propylcyanacétique lors de la phase d'alkylation, de l'ordre de 1% environ.

D'autre part, la saponification de l'ester di-n-propylcyanacétique brut selon les procédés suggérés par l'art antérieur, c'est-à-dire au moyen d'hydroxyde de potassium à 35% durant 16 à 26 h, conduit à l'obtention d'un acide di-n-propylcyanacétique brut contenant de 18 à 34% d'une impureté qui semble être un ester di-n-propylformamidoacétique. Ce dernier produit ne conduit pas au di-n-propylacétonitrile intermédiaire, mais au di-n-propylacétamide. Comme le di-n-propylacétonitrile, obtenu suite à la décarboxylation de l'acide cyanacétique correspondant, est récupéré directement par distillation suivant l'invention, le di-n-propylacétamide en question est perdu, ce qui diminue le rendement en nitrile et, par la même occasion, en acide di-n-propylacétique final.

De nouveau, le procédé de l'invention évite cet inconvénient.

Il est clair, d'après l'ensemble des résultats énumérés ci-dessus, que le procédé de l'invention constitue un avantage incontestable sur les procédés suggérés par l'art antérieur.

De même, le procédé de l'invention se révèle supérieur au procédé classique, cité précédemment. Par exemple, chaque étape du procédé de l'invention est effectuée selon une seule mise en œuvre des réactifs, ce qui n'est pas le cas du procédé classique en question. D'autre part, le procédé de l'invention ne provoque la formation que d'un minimum d'impuretés, d'ailleurs faciles à éliminer.

Enfin, le procédé de l'invention est particulièrement peu onéreux: le prix de revient de l'acide di-n-propylacétique et de ses sels de métaux alcalins et alcalino-terreux préparés par le procédé

de l'invention est deux à deux fois et demie moindre que selon le procédé classique.

Les exemples, non limitatifs, suivants illustrent le procédé de l'invention:

#### Exemple 1:

##### Préparation de l'acide di-n-propylacétique

###### a) Acide di-n-propylcyanacétique

On prépare, tout d'abord, une solution de n-propylate de sodium à partir de 7,42 g (0,322 mol) de sodium et de 180 ml de n-propanol anhydre, en chauffant à léger reflux jusqu'à dissolution totale du sodium.

Dans un ballon de 500 ml, équipé d'une ampoule d'introduction, d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre et d'un réfrigérant surmonté d'une garde à chlorure de calcium, on introduit 16,95 g (0,141 mol) de cyanacétate d'éthyle et 40,69 g (0,33 mol) de bromure de n-propyle. On chauffe ce mélange à 45°C, puis on y ajoute, lentement et sous agitation, la solution de n-propylate de sodium, préparée précédemment, en maintenant la température du milieu réactionnel à 50 à 55°C par un léger refroidissement extérieur. A la fin de l'introduction, on porte la température du mélange au reflux en 30 mn et on l'y maintient pendant 3 h. On distille ensuite le n-propanol et on arrête la distillation lorsque la température de la masse résiduelle atteint 115°C.

L'ester brut obtenu de cette manière est alors traité par une solution de 7,5 g d'hydroxyde de sodium en écailles dans 67,5 ml d'eau. On place le mélange dans un ballon de 250 ml surmonté d'un réfrigérant, puis on porte lentement le milieu réactionnel à 60 à 70°C. On maintient cette température pendant 3 h, on refroidit ensuite vers 50°C et on élimine sous une pression de 70 mm Hg l'éthanol formé et le reste de n-propanol. On refroidit à 20°C la solution ainsi obtenue et on l'acidifie, sous agitation, par addition de 26,25 g d'acide chlorhydrique à 36%. On maintient, pendant cette opération, la température du milieu réactionnel inférieure à 40°C par refroidissement. On maintient l'agitation pendant 30 mn, puis on laisse au repos pendant 30 mn. On décante la couche huileuse d'acide di-n-propylcyanacétique, puis on extrait la phase aqueuse avec 35 ml de toluène. On ajoute l'extrait toluénique à l'acide di-n-propylcyanacétique décanté, puis on lave la solution toluénique, dans une ampoule à décantation, avec une solution de 1,5 g de chlorure de sodium dans 14 ml d'eau. On décante la phase toluénique, puis on distille le toluène sous pression atmosphérique.

De cette manière, on obtient 25 g d'acide di-n-propylcyanacétique brut.

###### b) Di-n-propylacétonitrile

Dans un ballon de 100 ml muni d'un thermomètre et d'un réfrigérant, on introduit 25 g d'acide di-n-propylcyanacétique brut obtenu selon la méthode décrite précédemment, et on chauffe le mélange au bain d'huile.

La décarboxylation commence à une température voisine de 140°C. On porte alors le mélange à la température du reflux, c'est-à-dire aux environs de 160°C, puis à 190°C en 2 h. On maintient cette température jusqu'à la fin du dégagement gazeux, ce qui nécessite 2 h. On distille ensuite lentement le di-n-propylacétonitrile ainsi formé et on recueille la fraction passant entre 165 et 175°C. On effectue alors une seconde distillation.

De cette manière, on recueille 14,7 g de di-n-propylacétonitrile. P.E.: 170°C.

Rendement: 83% par rapport au cyanacétate d'éthyle engagé.

###### c) Acide di-n-propylacétique

Dans un ballon de 100 ml muni d'un agitateur mécanique, d'une ampoule d'introduction, d'une arrivée d'azote, d'un thermomètre et d'un réfrigérant, on introduit 40 g d'acide sulfurique à 80%.

Au moyen de l'ampoule, on ajoute alors, lentement, 8 g (0,064 mol) de di-*n*-propylacétonitrile préparé selon la méthode décrite précédemment. On chauffe le mélange à 80 à 82°C et on le maintient pendant 2 h à cette température. On refroidit ensuite à 50° à 52°C et, en maintenant cette température par un léger refroidissement extérieur, on introduit, sous bonne agitation, au moyen de l'ampoule, une solution de 6,2 g (0,009 mol) de nitrite de sodium dans 10 ml d'eau. A la fin de l'introduction, on refroidit à 20°C sous un léger courant d'azote et on introduit, par l'ampoule, 30 ml d'eau. On maintient l'agitation du mélange pendant 30 mn, puis on laisse décanter pendant 30 mn dans une ampoule à décantation. On sépare la phase organique et on extrait la phase aqueuse avec 10 ml de toluène. On joint cette phase toluénique à l'acide di-*n*-propylacétique brut obtenu et on extrait la solution toluénique par une solution de 2,8 g d'hydroxyde de sodium dans 25 ml d'eau. Après décantation, on élimine la phase toluénique et on acidifie la phase aqueuse alcaline par addition de 8 g d'acide chlorhydrique à 36%. Après décantation, on recueille la phase organique et on extrait la phase aqueuse avec du toluène. On réunit les deux phases organiques et on effectue trois lavages successifs avec 8 ml d'eau. On distille le toluène à la pression atmosphérique et on obtient un résidu pesant 9 g représentant un rendement de 97% en acide di-*n*-propylacétique brut.

On effectue alors la purification de l'acide brut ainsi obtenu par distillation sous pression réduite à 105 à 108°C sous 5 mm Hg.

De cette manière, on recueille 8,55 g d'acide di-*n*-propylacétique pur.

Rendement: 92,7% par rapport au di-*n*-propylacétonitrile engagé.

D'autres essais de préparation de l'acide di-*n*-propylacétique ont été effectués suivant le procédé de l'exemple 1 ci-dessus, mais en respectant les conditions opératoires suivantes:

— hydrolyse de 125,2 g (1 mol) de di-*n*-propylacétonitrile par l'acide sulfurique aqueux à 75% à raison de 1,7 g d'acide dilué par gramme de di-*n*-propylacétonitrile,

— température d'hydrolyse du di-*n*-propylacétonitrile en di-*n*-propylacétamide brut non isolé: 140°C,

— durée de l'hydrolyse du di-*n*-propylacétonitrile en di-*n*-propylacétamide brut non isolé: 30 mn,

— hydrolyse du di-*n*-propylacétamide brut non isolé en présence de 103,5 g (1,5 mol) de nitrite de sodium,

— température d'hydrolyse du di-*n*-propylacétamide brut non isolé: 50 à 60°C,

— durée de l'hydrolyse du di-*n*-propylacétamide brut non isolé: 60 mn.

Un premier essai a fourni l'acide di-*n*-propylacétique pur avec un rendement de 93% et un second essai avec un rendement de 96%, ceux-ci calculés à partir du nitrile engagé.

#### Exemple 2:

##### Préparation du di-*n*-propylacétate de sodium

On prépare tout d'abord l'acide di-*n*-propylacétique brut à partir de 8 g de di-*n*-propylacétonitrile suivant la méthode décrite à l'exemple 1.

On purifie cet acide en séchant la solution toluénique par distillation azéotropique de l'eau, et on refroidit la solution à 20°C. Celle-ci renferme 9 g (0,062 mol) d'acide di-*n*-propylacétique déterminé par titrage acidimétrique.

On prépare ensuite une solution méthanolique d'hydroxyde de sodium en dissolvant 2,458 g (0,0614 mol) d'hydroxyde de sodium en pastilles dans 13 g de méthanol, tout en tiédissant le mélange, puis on filtre.

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre, d'une ampoule d'introduction et d'un réfrigérant renfermant la solution toluénique d'acide di-*n*-propylacétique

préparé précédemment, on introduit, sous bonne agitation, la solution méthanolique d'hydroxyde de sodium ainsi obtenue. On agite encore pendant 30 mn après la fin de l'addition, puis on décolore le milieu réactionnel par du charbon actif. On filtre ensuite le charbon actif, on rince le filtre avec un peu de toluène et on distille le méthanol et l'eau formée par la neutralisation. On refroidit la solution toluénique de di-*n*-propylacétate de sodium à 20°C et on la maintient sous agitation, à cette température pendant 2 h. On filtre les cristaux, on les lave avec un peu d'acétone, puis on les sèche. De cette manière, on obtient 9,75 g de di-*n*-propylacétate de sodium, ce qui représente un rendement de 91,8% par rapport au di-*n*-propylacétonitrile engagé.

#### Exemple 3:

##### Préparation de l'acide di-*n*-propylacétique

##### a) Acide di-*n*-propylcyanacétique

On prépare, tout d'abord, une solution de *n*-propylate de sodium à partir de 50 g (2 atomes-grammes + 10%) de sodium et de 804 g (100 ml) de *n*-propanol anhydre en chauffant à 50 à 55°C durant 60 à 90 mn.

Dans un ballon de 2 l, on introduit 99,1 g (1 mol) de cyanacétate de méthyle et 270,6 g (2,2 mol) de bromure de *n*-propyle.

Sous agitation, on amène la masse à 45 à 50°C et, à cette température, on introduit régulièrement la solution propanolique de *n*-propylate sodique. Cette opération dure de 60 à 75 mn.

A la fin de l'introduction, on porte le mélange au reflux pendant 3 h. On distille alors le *n*-propanol jusqu'à atteindre 120 à 125°C dans la masse résiduelle. L'ester brut obtenu est alors traité par 500 g d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10% et par 0,36 g de bromure de cetyltriméthylammonium. On porte le mélange au reflux durant 1 h, on refroidit vers 50°C, puis on élimine les alcools résiduels sous pression réduite (50 à 100 mm Hg). On refroidit la solution obtenue, puis on acidifie, sans dépasser 40°C, au moyen de 175 g d'acide chlorhydrique à 36%. On maintient le mélange de cette façon durant 30 mn, puis on décante l'acide di-*n*-propylcyanacétique. On extrait la couche aqueuse inférieure par 250 g de toluène. On réunit les deux phases organiques, on les lave une fois avec 100 g d'eau épurée et on élimine le solvant par distillation sous pression réduite pour obtenir 154,5 g d'acide di-*n*-propylcyanacétique brut.

##### b) Di-*n*-propylacétonitrile

On transfère dans un ballon de 250 ml l'acide di-*n*-propylcyanacétique brut obtenu précédemment, et on porte progressivement au reflux en éliminant les dernières traces de toluène par l'intermédiaire d'un système Dean-Stark jusqu'à obtention d'une température de masse de 175 à 180°C. La décarboxylation débute vers 140°C et la réaction est pratiquement totale après 1 h au reflux. On maintient le mélange durant un total de 2 h au reflux. La température de masse atteint 205 à 210°C dans les premières minutes du reflux pour redescendre et se stabiliser vers 185°C. On distille alors le mélange à pression atmosphérique.

De cette manière, on recueille 102,5 g de di-*n*-propylacétonitrile.

Rendement en produit brut: 82% par rapport au cyanacétate de méthyle.

Rendement en produit pur: 80%.

Suivant une variante, on prépare le di-*n*-propylacétonitrile de la façon suivante:

Dans un récipient émaillé de 50 l, on introduit 30 kg d'acide di-*n*-propylcyanacétique. Sous agitation, on chauffe à reflux à 185 à 190°C et on maintient comme tel durant 15 mn. On distille alors le di-*n*-propylacétonitrile formé, tout en introduisant en continu 69,4 kg d'acide di-*n*-propylcyanacétique. On règle la vitesse d'introduction en fonction de la vitesse de distillation du nitrile, tout en maintenant la température de la masse à 185 à 190°C.

L'introduction dure environ 4,5 h durant lesquelles on recueille 40,9 kg de di-n-propylacétonitrile brut. On poursuit la distillation en élevant peu à peu la température de la masse jusqu'à 206°C et jusqu'à la fin de l'opération. Cette opération dure 6 h durant lesquelles on recueille 16,350 kg, puis à nouveau 8,980 kg de di-n-propylacétonitrile brut. On place l'appareillage sous pression réduite (environ 100 mm Hg) et on recueille une nouvelle fraction de 1,640 kg de di-n-propylacétonitrile.

De cette manière, on a obtenu 67,87 kg de di-n-propylacétonitrile brut.

### c) Acide di-n-propylacétique

Dans un ballon, on introduit 469,5 g d'une solution aqueuse d'acide sulfurique à 80%. On ajoute alors 125,2 g (1 mol) de di-n-propylacétonitrile en 15 mn et on élève la température à 80°C durant 90 mn pour effectuer l'hydrolyse en amide. On refroidit à 50°C et on introduit, à cette température et en 2 h, 96,5 g (1,4 mol) de nitrite de sodium dans 146 g d'eau. On maintient la température du milieu réactionnel à 40°C à 50°C durant cette opération, puis on refroidit à 15 à 20°C.

On dégaze les vapeurs nitreuses par un courant d'azote, puis on hydrolyse avec 330 g d'eau épurée sans dépasser +30°C dans la masse. On décante l'acide di-n-propylacétique brut dans la phase supérieure et on extrait la phase aqueuse par 140 g (160 ml) de toluène. On réunit les phases organiques et on extrait l'acide sous forme de sel de sodium au moyen d'une solution de 44 g de soude dans 250 g d'eau épurée. Sous agitation, on porte l'ensemble à la température d'environ 60°C durant 15 mn, on élimine par décantation la phase toluénique supérieure contenant les impuretés non salifiables, puis on acidifie la phase aqueuse de di-n-propylacétate sodique par addition progressive, à température ambiante, de 120 g d'acide chlorhydrique à 36%. On vérifie le pH franchement acide, on décante l'acide di-n-propylacétique surnageant et on extrait la phase aqueuse par 140 g de toluène. On réunit les deux phases organiques, on les lave jusqu'à pH  $\simeq$  4 par trois fractions d'eau épurée, chacune de 50 g, et on sèche la

solution toluénique par azéotropie. L'acide di-n-propylacétique brut ainsi obtenu est alors purifié par distillation sous pression réduite à 105 à 108°C sous 5 mm Hg.

De cette manière, on obtient l'acide di-n-propylacétique pur avec un rendement de 92,6%.

### Exemple 4:

#### Préparation du di-n-propylacétate de sodium

Dans un flacon erlenmeyer de 1000 ml, on place 290 g (environ 1 mol d'acide) d'une solution toluénique d'acide di-n-propylacétique brut obtenu à l'exemple 3. On ramène la dilution à environ 28% par addition de toluène, puis on introduit, progressivement sous agitation, une solution d'hydroxyde de sodium à 16% dans le méthanol à raison de 39,2 g d'hydroxyde de sodium pour 210 g de méthanol. On traite le mélange réactionnel à température ambiante, pendant 30 mn, avec 7,2 g de charbon actif. On filtre sur verre fritté, on rince par 40 g de toluène, puis par 20 g de méthanol. On réunit les filtrats dans un ballon de 1000 ml et on élimine le méthanol et l'eau par distillation à pression atmosphérique jusqu'à atteindre 108°C à 110°C en tête de colonne, tout en ajoutant progressivement 140 g de toluène pour éviter un trop fort épaissement.

On obtient ainsi un distillat pesant environ 670 g. On refroidit à température ambiante au moyen d'un bain d'eau, on essore après 2 h de maintien à +15°C/+20°C, sous atmosphère d'azote, et on rince le produit obtenu successivement par 15 g d'acétone glacé, puis par 15 g d'acétone glacé contenant 0,28 g d'acide di-n-propylacétique. On sèche à poids constant en étuve à vide et sous léger courant d'azote à 50°C.

De cette manière, on obtient le di-n-propylacétate de sodium avec un rendement de 99% par rapport à l'acide di-n-propylacétique engagé.

Deux autres essais pratiqués de façon identique ont permis d'obtenir le di-n-propylacétate de sodium avec des rendements respectifs de 99,7 et 99,8% calculés à partir de l'acide di-n-propylacétique.