

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

5001.1978

ES	NUMERO	467890	A 1
	FECHA DE PRESENTACION	15 MAR. 1978	

PATENTE DE INVENCION

③① PRIORIDADES:		
③② NUMERO	③② FECHA	③③ PAIS
77.07588	15 de marzo de 1977	Francia
④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑥② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//A61K	
⑥④ TITULO DE LA INVENCION		
"Procedimiento para preparar ácido di-n-propilacético"		
⑦① SOLICITANTE (S)		
LABAZ		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Avenue Pierre ler de Serbie, 39, F - 75008 Paris, Francia.		
⑦② INVENTOR (ES)		
Michel Chignac, Claude Grain, Charles Pigerol.		
⑦③ TITULAR (ES)		
⑦④ REPRESENTANTE		
D. José Miguel Gomez-Acebo y Pombo.		

efectuándose estas dos operaciones según dos métodos diferentes de procedimiento.

5 El dialilmalonato de dietilo se saponifica entonces con hidróxido sódico y la sal formada se acidifica para dar ácido dialilmalónico, el cual se descarboxila por calentamiento para formar ácido dialil acético, el cual se hidrogena a continuación sobre carbón paladiado para formar ácido di-n-propilacético.

10 Este procedimiento se caracteriza por cinco etapas, de las cuales la primera comprende dos fases. En adición, las condiciones operativas que han sido utilizadas causan dificultades de naturaleza técnica, tal como el calentamiento bajo presión durante la primera etapa y la hidrogenación sobre un catalizador.

15 Adicionalmente, las reacciones secundarias pueden causar la formación de impurezas, por ejemplo, 2-alilvalerolactona concurrentemente con ácido dialilmalónico, cuyas impurezas deben ser eliminadas.

20 Todos estos inconvenientes tienen una influencia desfavorable sobre el rendimiento y precio de coste del producto final.

25 Por consiguiente, es de una importancia primordial el hallazgo de un procedimiento para preparar ácido di-n-propilacético y sus sales de metales alcalinos y metales alcalino terréos, que evite las desventajas anteriormente

indicadas.

La síntesis de ácidos dialquilacéticos, a partir de dialquilacetronitrilos, obtenidos a partir de ésteres cianoacéticos, ha sido descrita en la literatura en el caso particular de ciertos ácidos dialquilacéticos, por ejemplo, la preparación de ácido diisopropilacético por hidrólisis de diisopropilacetronitrilo, ha sido descrita por SAREL y colaboradores, en J. A. Chem. Soc. 78, 5416-5420 (1956) y por TSAI y colaboradores, en J. Am. Chem. Soc. 79, 2530 (1957).

Estos procedimientos se caracterizan por una sucesión de 5 ó 6 etapas muy distintas, partiendo de un éster de ácido cianoacético, especialmente:

- una fase de alquilación para obtener un éster diisopropil cianoacético,
- una fase para la eliminación del éster monoalquilado,
- una fase de saponificación del éster diisopropil cianoacético,
- una fase de descarboxilación del ácido diisopropil cianoacético que se obtiene, al objeto de proporcionar el diisopropil acetronitrilo,
- una fase de hidrólisis sulfúrica a la amida seguido por hidrólisis al ácido diisopropilacético con separación intermedia de la amida, en el caso del proceso SAREL y colaboradores, y sin separación de la amida en el caso del

proceso de TSAI y colaboradores.

De este modo, SAREL y colaboradores preparan ácido diisopropil acético a partir de un éster cianoacético por tratamiento de una solución alcohólica de este éster con
5 sódio y haciendo que esta mezcla reaccione durante varias horas con un exceso de yoduro de isopropilo. El producto monoalquilado se elimina por medio de una solución de hidróxido sódico al 10% y el éster de dialquilo en bruto ob
10 tenido de este modo se trata entonces con una solución de hidróxido potásico al 35% durante 16 horas. Después de la acidificación, el ácido diisopropilcianoacético obtenido se descarboxila por destilación en presencia de dos veces su peso de hidróxido potásico fundido [MARSHALL - J. Am. Chem. Soc., 2754-2761 (1930)]. El diisopropil acetoni
15 trilo así obtenido se hidroliza entonces en presencia de dos veces su peso de ácido sulfúrico al 96% a 140-155°C duran
te 75 minutos y la diisopropil acetamida en bruto se hidro
liza luego mediante dos veces su peso de ácido sulfúrico al 75% durante 1 hora a 80-85°C, en presencia de nitrito
20 sódico en polvo (4,15 moles de nitrito/mol de amida).

Con respecto a TSAI y colaboradores, estos autores preparan también ácido diisopropilacético a partir de diisopropil acetoni
trilo obtenido haciendo reaccionar prime
25 ramente cianoacetato de etilo con yoduro de isopropilo, bajo reflujo, durante 3 horas, en presencia de etilato só

dico, en medio etanólico, añadiendo entonces de nuevo etilato sódico seguido por yoduro de isopropilo y calentando el medio de reacción una vez más de nuevo bajo reflujo, durante 3 horas. Después de otra adición de etilato sódico, seguido por yoduro de isopropilo, y calentando nuevamente durante 2 horas bajo reflujo, el derivado diisopropilado resultante se lava con una solución de hidróxido potásico al 15% y a continuación se hidroliza por medio de una solución alcoholica de hidróxido potásico al 35%, bajo reflujo, durante 26 horas, y el ácido diisopropilcianoacético se calienta a 180-200°C en presencia de polvo de cobre [NEWMAN y colaboradores, J. Am. Chem. Soc., 82, 873-875 (1960)]. El diisopropilacetoneitrilo obtenido se hidroliza luego con ácido sulfúrico al 75% (1,7 g de ácido/g de nitrilo) durante 30 minutos a 140°C y la amida no aislada se trata con nitrito sódico (1,5 moles de nitrito/mol de nitrilo) a una temperatura de 50-60°C durante 1 hora.

A la vista de la gran similitud en la estructura química entre el ácido diisopropilacético y el ácido diisopropilacético, se han llevado a cabo intentos para aplicar, a la preparación de este último compuesto, del procedimiento anteriormente indicado para la preparación de ácido diisopropilacético.

Los ensayos realizados utilizando el procedimiento

de SAREL y colaboradores proporcionan bajos rendimientos de ácido di-n-propilacético puro del orden del 20%, sin separación de la di-n-propilacetamida intermedia. Cuando la amida intermedia se hidroliza después de la separación, tal y como proponen SAREL y colaboradores, los rendimientos en ácido di-n-propilacético son ridiculamente bajos, inferiores al 10%.

Similarmente, aplicando el procedimiento de TSAI y colaboradores, solamente se obtiene 38,5% de ácido di-n-propilacético puro a partir del éster cianacético de partida.

En conclusión, todos los métodos antes citados, aplicados a la preparación de ácido di-n-propilacético, están caracterizados esencialmente por su complejidad y larga duración y por las impurezas obtenidas en las diferentes etapas, que necesitan la eliminación de las mismas para las ulteriores etapas, y por los pobres rendimientos en ácido di-n-propilacético final.

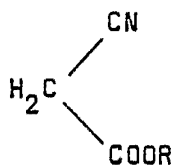
En consecuencia, es esencial encontrar un procedimiento para la preparación de ácido di-n-propilacético que tenga las siguientes cualidades:

- simplicidad con respecto al procedimiento,
- tiempos globales más cortos,
- rendimientos mayores,
- costo de producción más bajo posible,

de modo que se pueda emplear validamente a escala industrial.

5 De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto ahora que es posible obtener ácido di-n-propilacético y sus sales de metales alcalinos y metales alcalino terreos, mediante un procedimiento que puede utilizarse industrialmente, a partir de un éster cianoacético.

10 De este modo, y de acuerdo con el procedimiento de la invención, el ácido di-n-propilacético y sus sales de metales alcalinos y metales alcalino terreos, se preparan haciendo reaccionar, en una sola etapa y en un medio de n-propanol, un éster de ácido cianoacético de fórmula general:



II

15 en la que R es un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo o etilo, con bromuro o yoduro de n-propilo, en presencia de n-propilato sódico, tras lo cual se saponifica el éster ~~en bruto~~ así obtenido y se acidifica la sal así formada con un ácido fuerte, tal como, 20 por ejemplo, ácido clorhídrico, para obtener ácido di-n-propilcianoacético en bruto, el cual se descarboxila por

calentamiento a una temperatura entre 140 y 190°C, para proporcionar di-n-propilacetoneitrilo. El di-n-propilacetoneitrilo así obtenido se hidroliza luego por medio de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 75-80%, a una temperatura de 80 a 140°C, para obtener la di-n-propilacetamida en bruto, la cual se hidroliza por medio de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 75-80% a una temperatura de 40 a 80°C, en presencia de nitrito sódico, para dar el ácido di-n-propilacético, el cual se hace reaccionar, si así se desea, con un hidróxido de metal alcalino u óxido de metal alcalino terreo para proporcionar la correspondiente sal.

Los productos de partida de fórmula II son productos conocidos, que han sido publicados en J. Am. Chem. Soc., 43, 205-208 (1921), o son productos que pueden prepararse por métodos conocidos.

Con respecto a la fase de alquilación del éster cianoacético por medio de un haluro, el modo de empleo de los reactantes será tal que se añadirá el n-propilato sódico en el medio de n-propanol, a una temperatura entre 45 y 55°C, a un medio de reacción que comprende éster cianoacético y haluro de n-propilo. La reacción de alquilación se efectúa entonces bajo reflujo durante 3 horas.

La saponificación del éster di-n-propilcianoacético en bruto se efectuará convenientemente a una temperatura

entre 60 y 70°C, durante 3 horas, por medio de una solución de hidróxido sódico o potásico al 10-20%, en una proporción de 1,25 a 2 moles de hidróxido/mol de éster.

5 La ulterior acidificación se puede efectuar, por ejemplo, con una solución de ácido clorhídrico al 36% a una temperatura ligeramente inferior a 40°C.

10 Según una variante del procedimiento, la fase de saponificación puede tener lugar en presencia de una sal de amonio cuaternario, tal como, por ejemplo, bromuro de trimetilcetilamonio, cloruro de benciltrimetilamonio o bromuro de lauriltrimetilamonio.

La concentración de amonio cuaternario puede variar entre 0,005 moles a 0,1 moles/mol de éster di-n-propilcianoacético.

15 La temperatura de saponificación y también el tiempo necesario para esta operación, variarán en función de la cantidad de amonio cuaternario empleado.

20 Para una concentración de amonio cuaternario de 0,1 moles/mol de éster, la saponificación tendrá lugar en un periodo de 3 horas a 30°C, y para una concentración de 0,005 moles/mol de éster, la operación se efectuará en 1 hora a 60-65°C.

25 Con respecto a la fase de descarboxilación, está se efectuará sobre el ácido di-n-propilcianoacético en bruto a una temperatura entre 140 y 190°C, preferiblemente entre

175 y 190°C.

De acuerdo con una variante de esta última operación, la descarboxilación del ácido di-n-propilcianoacético se efectúa continuamente. Después de llevar el ácido en cuestión a una temperatura de 185-190°C e iniciarse la reacción de descarboxilación, se efectúa una transferencia continua de ácido di-n-propilcianoacético con eliminación simultánea del gas dióxido de carbono liberado y del di-n-propilacetonitrilo formado.

Con respecto a la hidrólisis del di-n-propilacetonitrilo está se realizará ventajosamente por medio de ácido sulfúrico al 80% en la proporción de 3 a 5 g de ácido diluido/g de nitrilo, por ejemplo 3,75 g de ácido diluido/g de nitrilo, en un periodo de 90 minutos, a 80-85°C, y añadiendo a la amida resultante una solución acuosa de nitrito sódico en la proporción de 1,4 moles de nitrito/mol de di-n-propilacetonitrilo, teniendo lugar la reacción durante 2 horas a 40-50°C.

Igualmente será casi tan ventajoso utilizar una solución acuosa de ácido sulfúrico al 75% en la proporción de 1,7 g de ácido diluido/g de nitrilo durante 30 minutos a 140°C, para obtener la di-n-propilacetamida intermedia, la cual se hidroliza en el mismo medio de ácido sulfúrico, en presencia de nitrito sódico, en la proporción de 1,4 a 1,5 moles de nitrito/mol de di-n-propilacetonitrilo, durante

te 1 hora, a 50-60°C.

5 Será preferible utilizar una solución acuosa de nitrito sódico en lugar del producto en forma de polvo, lo cual presenta dos desventajas industrialmente: en primer lugar, un problema con respecto a la seguridad teniendo en cuenta la liberación de vapores nitrosos y a continuación un problema de fuertes concentraciones locales de nitrito, que son favorables a la formación de vapores nitrosos y a un control insatisfactorio de la temperatura.

10 En consecuencia, el proceso de la invención evita estos inconvenientes, característicos de los respectivos procedimientos de SAREL y colaboradores y de TSAI y colaboradores, que introducen el nitrito sódico en forma de polvo en el medio de hidrólisis.

15 Las sales de metales alcalinos del ácido di-n-propilacético se prepararán añadiendo una solución del hidróxido de metal alcalino adecuado a una solución de ácido di-n-propilacético. Las sales de metales alcalino terreos se prepararán haciendo reaccionar ácido di-n-propilacético con un óxido del metal alcalino terreo adecuado, como se ejemplifica en la patente USA nº 3.814.812.

20 El proceso de la presente invención presenta indudables ventajas en comparación con los procesos sucedidos en la técnica anterior. En primer lugar, el proceso de la invención ofrece la posibilidad de obtener elevados rendi

25

mientos de ácido di-n-propilacético y de sus sales de metales alcalinos y metales alcalino terreos en forma pura, siendo los rendimientos de por lo menos 76% con respecto al éster cianoacético inicial, mientras que al utilizar los procesos según la técnica anterior, no ha sido posible obtener rendimientos superiores al 40% con respecto al mismo éster inicial.

En adición, el proceso de la invención es decididamente más simple que los procesos de SAREL y colaboradores y TSAI y colaboradores anteriormente mencionados. Por ejemplo, el proceso de la invención permite que la alquilación del éster cianoacético se efectúe en una sola etapa que comprende la simple utilización del haluro de n-propilo y del n-propilato de metal alcalino, mientras que TSAI y colaboradores introducen el alcoholato y el haluro en tres fases diferentes para cada producto.

Las duraciones de las fases de alquilación y saponificación son también considerables en el caso de los procedimientos conocidos: por lo menos 8 horas para la fase de alquilación según TSAI y colaboradores y 26 horas para la fase de saponificación según los mismos autores.

Por el contrario, el proceso de la invención permite que las correspondientes fases de alquilación y saponificación se efectúen mucho más rápidamente que por medio de los procesos conocidos.

Con respecto a la fase de saponificación, el tiempo necesario para esta operación se redujera ventajosamente en presencia de un compuesto de amonio cuaternario, por ejemplo bromuro de trimetilcetilamonio. Este amonio cuaternario ofrece además la ventaja de reducir el peligro de hidrolisis de la función nitrilo del éster di-n-propilcianoacético.

En adición, la fase de descarboxilación de los procesos conocidos necesita, al mismo tiempo que elevar la temperatura, añadir un producto suplementario, o bien hidróxido potásico o bien polvo de cobre.

Según la invención, la fase de descarboxilación se efectúa simplemente calentando el ácido di-n-propilcianoacético.

Por último, la hidrolisis del di-n-propilacetoni^{tr}ilo se efectúa en dos etapas según SAREL y colaboradores, necesitando dos concentraciones diferentes de ácido sulfúrico y la separación intermedia de la di-n-propilacetamida, lo cual se puede evitar con el proceso de la invención.

Otra desventaja presentada por los procesos sugeridos en la técnica anterior y más especialmente por las fases de alquilación aconsejadas en estos procesos, reside en la recuperación del disolvente, reactivos que no han reaccionado y subproductos formados durante esta reacción.

Esta operación de recuperación, que es evidentemente

difícil cuando se utiliza etilato sódico/etanol o metilato sódico/metanol, se facilita utilizando el par n-propilato sódico/n-propanol, lo cual ofrece una posibilidad mayor de separación por destilación del haluro de n-propilo sin reaccionar, del éter formado durante la reacción y del alcohol liberado por transesterificación del éster ciano acético por el n-propanol.

Todas estas desventajas presentadas por los procedimientos sugeridos en la técnica anterior, aumentan la cantidad de material que ha de ser utilizada, de trabajo y de consumo de energía, causando un aumento simultáneo en el precio de coste.

Entre las desventajas presentadas por los procedimientos conocidos, la presencia de impurezas perjudiciales en las diferentes etapas no es ciertamente la menos negligible. Estas impurezas, que están presentes en cada fase durante el proceso, complican de un modo singular el comportamiento o rendimiento de dicho procedimiento. De este modo, puede llegar a ser necesario eliminar las impurezas en cada etapa, lo cual aumenta considerablemente las operaciones de manipulación intermedias que siempre son costosas a escala industrial.

Por ejemplo, los procesos sugeridos por la técnica anterior aconsejan la eliminación del producto monoalquilado después de la fase de alquilación, efectuándose esto por me

dio de hidróxido potásico al 10%.

La fase de alquilación establecida dentro del alcance del proceso según la invención, permite evitar la purificación intermedia de éster di-n-propilcianoacético, cuyo éster se puede utilizar en forma bruta.

De hecho, se ha observado que, puesto que el empleo de los reactantes de alquilación según la invención está basado esencialmente en la introducción de n-propilato sódico/n-propanol en un medio formado por el éster de fórmula II y haluro de n-propilo se obtiene una ventaja particular al evitar, en un grado máximo, la formación de éster monopropilcianoacético, lo cual es mucho más considerable cuando el haluro de n-propilo se añade a la mezcla de éster cianoacético/n-propilato sódico. Este éster monopropilcianoacético conducirá de hecho, ulteriormente, a la formación de valeronitrilo y entonces a ácido valérico, lo cual es un inconveniente particular teniendo en cuenta su olor desagradable. Por lo tanto, es imperativo que este ácido valérico sea eliminado del ácido di-n-propilacético final.

El empleo de los reactantes de alquilación según la invención, permite una reducción muy sustancial en el contenido intermedio de valeronitrilo en el di-n-propilacetoneitrilo, pasando este contenido desde aproximadamente 3,6% según los procedimientos conocidos hasta solo 0,3% de acuerdo con el proceso de la invención.

Adicionalmente, el empleo de n-propilato sódico/n-propanol de acuerdo con la invención, ha resultado ser mucho más ventajoso que el empleo de etilato sódico/etanol o de metilato sódico/metanol, tal y como se propone en los procesos de la técnica anterior.

De hecho, se ha establecido que el contenido en éster monopropilcianoacético en el éster di-n-propilcianoacético en bruto, que conduce ulteriormente a la formación de valeril nitrilo y ácido valérico, aumenta y puede incluso variar de 2 a 5% en el caso de que la temperatura de reflujo del medio de reacción sea demasiado bajo en el momento de la fase de alquilación lo cual es el caso que se presenta al utilizar metanol y etanol.

En adición, se ha encontrado que el empleo del par metilato sódico/etanol puede dar lugar a la formación de una cantidad no inconsiderable de éster etílico de n-propilcianoacético en el momento de la fase de alquilación, en una cantidad del 1% aproximadamente.

Adicionalmente, la saponificación del éster di-n-propilcianoacético en bruto según los procesos sugeridos por la técnica anterior, es decir, por medio de hidróxido potásico al 35%, en un periodo de 16 a 26 horas, proporciona un ácido di-n-propilcianoacético en bruto que contiene de 18 a 34% de una impureza, que parece ser un éster di-n-propilformamidoacético. Este último producto no conduce al intermedio di-n-

-propilacetnitrilo, sino que conduce a di-n-propilacetamida. Puesto que el di-n-propilacetnitrilo, obtenido siguiendo la descarboxilación del correspondiente ácido cianoacético, se recupera directamente por destilación de acuerdo con la invención, la di-n-propilacetamida en cuestión se pierde, lo cual reduce el rendimiento en nitrilo y al mismo tiempo el rendimiento en ácido di-n-propilacético final.

De nuevo, el proceso de la invención evita esta desventaja.

A partir de los resultados establecidos anteriormente es evidente que el proceso de la invención representa una ventaja indudable en comparación con los procesos sugeridos por la técnica anterior.

Similarmente, se ha encontrado que el proceso de la invención es mejor que el proceso convencional anteriormente mencionado. Por ejemplo, cada etapa del proceso de la invención implica la simple utilización de los reactantes, lo cual no es el caso del proceso convencional en cuestión. En segundo lugar, el proceso de la invención solo causa la formación de una cantidad mínima de impurezas, las cuales son en cualquier caso fácilmente eliminadas.

Por último, el proceso de la invención es particularmente económico: el coste de producción del ácido di-n-propilacético y de sus sales de metales alcalinos y metales alcalinó terreos, tal y como se obtienen por el proceso de la

invención, es de 2 a 2,5 veces menor que el coste de acuerdo con el proceso convencional.

Los siguientes ejemplos, que no tienen carácter limitativo, ilustran el proceso de la invención.

5

EJEMPLO 1

Preparación de ácido di-n-propilacético

a) Acido di-n-propilcianoacético

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, calentando bajo suave reflujo hasta que se ha disuelto todo el sodio.

En un matraz esférico de 500 ml, equipado con un embudo de goteo, 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°C y luego, lentamente y con agitación se añade a la misma la solución de n-propilato sódico anteriormente preparada, manteniéndose la temperatura del medio de reacción en 50-55°C por suave enfriamiento externo. Al final de la operación de introducción, la temperatura de la mezcla se lleva a reflujo en 30 minutos y se mantiene bajo reflujo durante 3 horas. El n-propanol se destila luego y se detiene la destilación cuando la temperatura de la masa residual a alcanzado 115°C.

El éster en bruto obtenido de este modo 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 matraz 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, tras lo cual el medio se enfría a unos 50°C y el etanol formado y el resto del n-propanol se eliminan bajo una presión de 70 mm. de Hg. La solución así obtenida se enfría a 20°C y se acidifica, mientras se agita, añadiendo 26,25 g de ácido clorhídrico al 36%. Durante esta operación la temperatura del medio de reacción se mantiene por debajo de 40°C por enfriamiento. La agitación se continua durante 30 minutos y a continuación se deja reposar el medio durante 30 minutos. La capa oleosa de ácido di-n-propilcianoacético se decanta y la fase acuosa se extrae con 35 ml de tolueno. El extracto de tolueno se añade al ácido di-n-propilcianoacético decantado y a continuación se lava la solución de tolueno en un embudo de separación, con una solución de 1,5 g de cloruro sódico en 14 ml. de agua. La fase de tolueno se decanta y se destila entonces el tolueno bajo presión atmosférica.

Usando este procedimiento, se obtiene 25 g de ácido di-n-propilcianoacético en bruto.

b) Di-n-propilacetoneitrilo

25 En un matraz esférico de 100 ml equipado, con un termó

metro y un condensador, se introducen 25 g de ácido di-n-propilcianoacético en bruto, obtenido por el método antes descrito, y la mezcla se calienta en un baño de aceite.

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

Usando este procedimiento, se recogen 14,7 g de di-n-propilacet
nitrilo, p.e. 170°C; rendimiento: 83%, con respecto al cianoacetato de etilo usado.

15 c) Ácido di-n-propilacético

En un matraz esférico de 100 ml, equipado con un agitador mecánico, un embudo de goteo, una entrada de nitrógeno, un termómetro y un condensador, se introducen 40 g de ácido sulfúrico al 80%.

20 Por medio del embudo, se añaden luego lentamente 8 g (0,064 moles) de di-n-propilacet
nitrilo preparado por el método antes descrito. La mezcla se calienta a 80-82°C y se mantiene a esta temperatura durante 2 horas. Se enfría luego a 50-52°C y, mientras se mantiene ésta temperatura por suave
25 enfriamiento externo, se introduce una solución de 6,2 g (

(0,09 moles) de nitrito sódico en 100 ml de agua, bajo agitación vigorosa y por medio del embudo. Una vez terminada la operación de introducción, la mezcla se enfria a 20°C bajo una corriente suave de nitrógeno y se añaden 30 ml de agua a través del embudo. La agitación se mantiene durante 30 minutos y a continuación se deja decantar la mezcla durante 30 minutos en un embudo de separación. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 10 ml de tolueno. Esta fase toluénica se añade al ácido di-n-propilacético en bruto obtenido y la solución toluénica se extrae con una solución de 2,8 g de hidróxido sódico en 25 ml de agua. Después de la decantación, se elimina la fase toluénica y se acidifica la fase acuosa alcalina añadiendo 8 g de ácido clorhídrico al 36%. Después de la decantación, se recoge la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con tolueno. Las dos fases orgánicas se combinan y se llevan a cabo tres operaciones sucesivas de lavado con 8 ml de agua. El tolueno se destila a presión atmosférica y se obtiene un residuo que pesa 9 g, lo cual representa un rendimiento de 97% de ácido di-n-propilacético en bruto.

La purificación del ácido en bruto así obtenido se efectúa luego por destilación a presión reducida a 105-108°C/5 mm Hg.

De este modo, se recogen 8,55 g de ácido di-n-propilacético puro. Rendimiento: 92,7%, con respecto al di-n-pro-

pilacetonitrilo introducido.

De acuerdo con el proceso del ejemplo 1 anterior, se llevan a cabo otros ensayos relativos a la preparación de ácido di-n-propilacético, pero respetando las siguientes con
5 diciones operacionales:

- hidrolisis de 125,2 g (1 mol) de di-n-propilacetonitrilo con ácido sulfúrico acuoso al 75% en la proporción de 1,7 g de ácido diluido/g de di-n-propilacetonitrilo,
- temperatura de la hidrolisis del di-n-propilacetonitrilo
10 a di-n-propilacetamida en bruto no aislada: 140°C,
- tiempo para la hidrolisis del di-n-propilacetonitrilo a la di-n-propilacetamida en bruto no aislada: 30 minutos,
- hidrolisis de la di-n-propilacetamida en bruto no aislada en presencia de 103,5 g (1,5 moles) de nitrito sódico,
- 15 - temperatura de hidrolisis de la di-n-propilacetamida en bruto no aislada: 50-60°C,
- tiempo para la hidrolisis de la di-n-propilactamida en bruto no aislada: 60 minutos.

Un primer experimento produce ácido di-n-propilacético
20 puro con un rendimiento del 93% y un segundo experimento lo produce con un rendimiento del 96%, ambos calculados sobre la base del nitrilo usado.

EJEMPLO 2:

Preparación de di-n-propilacetato de sódio

25 En primer lugar, se prepara el ácido di-n-propilacéti

co en bruto a partir de 8 g de di-n-propilacetoneitrilo por el método descrito en el ejemplo 1.

5 Este ácido se purifica secando la solución en tolueno por destilación azeotrópica del agua y se enfría la solución a 20°C. Esta solución contiene 9 g (0,062 moles) de ácido di-n-propilacético, determinado por valoración acidimétrica.

10 Se prepara entonces una solución de hidróxido sódico en metanol disolviendo 2,458 g (0,0614 moles) de hidróxido sódico en forma de tabletas en 13 g de metanol, mientras se mantiene templada la mezcla mediante refrigeración, tras lo cual se filtra.

15 En un matraz esférico de 100 ml, equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un embudo de goteo y un condensador, conteniendo la solución anteriormente preparada de ácido di-n-propilacético en tolueno, se introduce, bajo fuerte agitación, la solución de hidróxido sódico en metanol así obtenida. La agitación se continúa durante 30 minutos después de terminar la operación de adición y a continuación se decolora el medio de reacción con carbón activo. El carbón 20 activo se filtra, se enjuaga el filtro con una pequeña cantidad de tolueno y el metanol y el agua formada por la neutralización se destilan. La solución de di-n-propilacetato de sodio en tolueno se enfría a 20°C y se mantiene a esta temperatura durante 2 horas, mientras se agita. Los cristales 25 se filtran, se lavan con una pequeña cantidad de acetona

y se seca a continuación.

De este modo, se obtienen 9,75 g de di-n-propilacetato de sódio, lo que representa un rendimiento del 91,8% con respecto al di-n-propilacetonitrilo usado.

5

EJEMPLO 3

Preparación de ácido di-n-propilacético

a) Acido di-n-propilcianoacético

10 En primer lugar, se prepara una solución de n-propilato de sódio a partir de 50 g (2 átomos- g + 10%) de sódio y 804 g (1000 ml) de n-propanol anhidro por calentamiento a 50-55°C durante 60-90 minutos.

15 En un matraz esférico de 2 litros, se introducen 99,1 g (1 mol) de cianoacetato de metilo y 270,6 g (2,2 moles) de bromuro de n-propilo. La masa se lleva a 45-50°C mientras se agita y a esta temperatura, se introduce regularmente la solución de n-propilato de sódio en propanol. Esta operación dura de 60 a 75 minutos.

20 Una vez terminada la operación de introducción, la mezcla se pone bajo reflujo durante 3 horas. El n-propanol se destila luego hasta que se alcanza una temperatura de 120-125°C en la masa residual. El éster en bruto obtenido se trata luego con 500 g de una solución acuosa de hidróxido de sódico al 10% y con 0,36 g de bromuro de cetil trimetilamonio. La mezcla se pone bajo reflujo durante 1 hora, se
25 enfria a unos 50°C y los alcoholes residuales se eliminan

bajo presión reducida (50 - 100 mm de Hg.). La solución obtenida se enfría y se acidifica, sin superar 40°C, por medio de 175 g de ácido clorhídrico al 36%. La mezcla se mantiene de este modo durante 30 minutos y a continuación se decanta el ácido di-n-propilcianoacético. La capa acuosa inferior se extracta con 250 g de tolueno. Las dos fases orgánicas se combinan, se lavan una vez con 100 g de agua purificada y el disolvente se elimina por destilación bajo presión reducida, para obtener 154,5 g de ácido di-n-propilcianoacético en bruto.

b) Di-n-propilacetónitrilo

El ácido di-n-propilcianoacético en bruto obtenido anteriormente se transfiere a un matraz esférico de 250 ml y se pone progresivamente bajo reflujo, con eliminación de las últimas trazas de tolueno mediante un sistema Dean-Stark hasta que se alcanza una temperatura de la masa de 175-180°C. La descarboxilación se inicia a unos 140°C y la reacción se termina prácticamente después de 1 hora bajo reflujo. La mezcla se mantiene bajo reflujo durante un tiempo total de 2 horas. La temperatura de la masa alcanza 205-210°C en los primeros minutos de la operación de reflujo y desciende de nuevo llegando a establecerse en la región de 185°C. La mezcla se destila entonces a presión atmosférica.

De este modo, se recogen 102,5 g de di-n-propilaceto

nitrilo. Rendimiento en producto en bruto: 82%, con respecto al cianoacetato de metilo. Rendimiento en producto puro: 80%.

Según un procedimiento modificado, el di-n-propilacetonitrilo se prepara del siguiente modo:

5 En un recipiente esmaltado, de 50 litros, se introducen 30 kg de ácido di-n-propilcianoacético. Mientras se agita, el medio de reacción se calienta a reflujo a 185-
- 190°C y esta temperatura se mantiene durante 15 minutos. El di-n-propilacetonitrilo así formado se destila entonces
10 mientras se introducen, de forma continua, 69,4 kg de ácido di-n-propilcianoacético. La velocidad de introducción se regula como una función de la velocidad de destilación del nitrilo, mientras que la temperatura de la masa se mantiene a 185-190°C.

15 La operación de introducción dura 4 horas y media - aproximadamente, en cuyo tiempo se recogen 40,9 kg de di-n-propilacetonitrilo en bruto. La destilación se continua elevando gradualmente la temperatura de la masa a 206°C y manteniendola en este nivel hasta el final de la operación.
20 Esta operación dura 6 horas, durante cuyo tiempo se recuperan 16,350 kg y de nuevo 8,980 kg de di-n-propilacetonitrilo en bruto. El aparato se pone bajo presión reducida (aproximadamente mm. de Hg.) y se recupera una nueva fracción de 1,640 kg de di-n-propilacetonitrilo.

25 De este modo, se obtienen 67,87 kg de di-n-propilacetonitrilo.

tonitrilo en bruto.

c) Acido di-n-propilacético

5 En un matraz esférico se introducen 469,5 g de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 80%. Se añaden entonces 125,2 g (1 mol) de di-n-propilacetoneitrilo en 15 minutos y la temperatura se eleva a 80°C durante 90 minutos, para llevar a cabo la hidrólisis a la amida. El matraz se enfria a 50°C y a ésta temperatura se introducen, en 2 horas, 96,5 g (1,4 moles) de nitrito sódico en 146 g de agua. 10 A temperatura del medio de reacción se mantiene a 40-50°C durante esta operación y se enfria luego a 15- 20°C.

15 Los vapores nitrosos se desgasifican mediante una corriente de nitrógeno y a continuación se lleva a cabo la hidrólisis con 330 g de agua purificada sin exceder una temperatura de 30°C en la masa. El ácido di-n-propilacético en bruto de la fase superior se decanta y la fase acuosa se extracta con 140 g (160 ml) de tolueno. Las fases orgánicas se combinan y el ácido se extracta en forma de una sal sódica por medio de una solución de 44 g de hidróxido 20 sódico en 250 g de agua purificada. Mientras se agita, el conjunto se lleva a unos 60°C durante 15 minutos, se elimina por decantación la fase toluenica superior que contiene impurezas incapaces de formar sales y a continuación se acidifica la fase acuosa de di-n-propilacetato de sodio por 25 adición progresiva, a temperatura ambiente, de 120 g de -

ácido clorhídrico al 36%. El valor pH decididamente ácido se comprueba, el ácido di-n-propilacético sobrenavante se decanta y la fase acuosa se extracta con 140 g de tolueno. Las dos fases orgánicas se combinan, se lavan a pH igual o superior a 4 con 3 fracciones de agua purificada, cada una de ellas de 50 g, y la solución de tolueno se seca por azeotropia. El ácido di-n-propilacético en bruto así obtenido se purifica entonces por destilación bajo presión reducida a 105 - 108°C/ 5 mm Hg.

Se este modo, se obtiene ácido di-n-propilacético puro con un rendimiento de 92,6%.

EJEMPLO 4

Preparación de di-n-propilacetato de sodio

En un matraz Erlenmeyer de 1000 ml se colocan 290 g (aproximadamente 1 mol de ácido) de una solución en tolueno de ácido di-n-propilacético en bruto obtenido en el ejemplo 3. La dilución se efectúa a un 28% aproximadamente por adición de tolueno y a continuación se introduce progresivamente una solución al 16% de hidróxido sódico en metanol, mientras se agita, en la proporción de 39,2 g de hidróxido sódico a 210 g de metanol. La mezcla de reacción se trata a temperatura ambiente durante 30 minutos con 7,2 g de carbón activo. La mezcla se filtra sobre cristal sintetizado y se enjuaga con 40 g de tolueno y a continuación con 20 g de metanol. Los filtrados se combinan en un matraz

esférico de 1000 ml y el metanol y el agua se elimina por destilación a presión atmosférica hasta que se alcanza una temperatura de 108-110°C en la parte superior de la columna, y mientras se añaden progresivamente 140 g de tolueno al objeto de evitar un espesado excesivo.

De este modo, se obtiene un destilado que pesa 670 g aproximadamente. Este se enfria a temperatura ambiente por medio de un baño de agua y se filtra con succión después de mantenerse durante 2 horas a -15-20°C, bajo una atmósfera de nitrógeno, y el producto obtenido se lava sucesivamente con 15 g de acetona helada y luego con 15 g de acetona helada conteniendo 0,28 g de ácido di-n-propilacético. El secado hasta peso constante se efectúa en un horno de vacío y bajo una suave corriente de nitrógeno a 50°C.

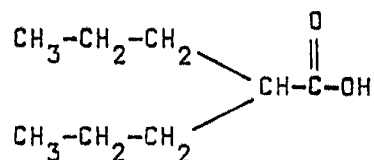
De este modo, se obtiene di-n-propilacetato de sodio en un rendimiento del 99% con respecto al ácido di-n-propilacético introducido.

Otros ensayos realizados de forma idéntica permiten la obtención de di-n-propilacetato de sodio en rendimientos de 99,7% y 99,8% respectivamente, calculados con respecto al ácido di-n-propilacético.

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

REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para preparar ácido di-n-propilacético de fórmula:



5 y sus sales de metales alcalinos y metales alcalino térreos, no tóxicas, caracterizado porque se hidroliza di-n-propilacetamida por medio de una solución acuosa de ácido sulfúrico al 75-80% a una temperatura de 40-80°C, en presencia de nitrito sódico, para proporcionar ácido di-n-propilacético, el
10 cual se hace reaccionar, si se desea, con un hidróxido de metal alcalino u óxido de metal alcalino térreo, para obtener la sal correspondiente.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el di-n-propilacetamida se hidroliza por medio de ácido sulfúrico acuoso al 80%, en la proporción de 3
15 a 5 g de ácido diluido/gramo de nitrilo, a una temperatura de 80-85°C, y la di-n-propilacetamida en bruto así obtenida se hidroliza en el mismo medio de ácido sulfúrico acuoso en presencia de 1,4 moles de nitrito sódico/mol de nitrilo, a
20 una temperatura de 40-50°C.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el di-n-propilacetamida se hidroliza por me

dio de ácido sulfúrico acuoso al 80% en la proporción de 3,75 g de ácido diluído/gramo de nitrilo.

5 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el di-n-propilacetónitrilo se hidroliza por medio de ácido sulfúrico acuoso al 75%, en la proporción de 1,7 g de ácido diluído/gramo de nitrilo, a la temperatura de 140°C y a continuación la di-n-propilacetamida en bruto así obtenida se hidroliza en el mismo medio de ácido sulfúrico acuoso, en presencia de 1,4 a 1,5 moles de nitrito sódico/mol de nitrilo a una temperatura de 50-60°C.

10 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque las sales no tóxicas de metales alcalinos son las sales de litio, sodio o potasio.

15 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque las sales no tóxicas de metales alcalino térreos son las sales de magnesio y calcio.

20 7ª.- Procedimiento para preparar ácido di-n-propilacético, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 32 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

15 MAR. 1978

LABAZ.

J. M. GÓMEZ ACEBO Y POMBO

pp. Firmador: J. Suarez Diaz