(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 536 766**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **83 18627**

(51) Int Cl³ : C 25 B 3/00.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) Date de dépôt : 23 novembre 1983.

(30) Priorité IT, 25 novembre 1982, n° 24432 A/82.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 22 du 1er juin 1984.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : *SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA.* — IT *et ORONZIO DE NORA SA.* — CH.

(72) Inventeur(s) : Paolo De Witt et Enrico Benedetto.

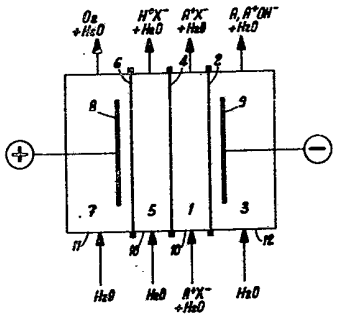
(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Regimbeau, Corre, Martin, Schrimpf, Warcoin, Ahner.

(54) Procédé et cellule électrolytiques pour la préparation de composés organiques.

(57) La présente invention concerne un procédé et cellule électrolytiques pour la préparation de composés organiques.

Elle comprend un compartiment anodique contenant une anode, un compartiment cathodique contenant une cathode et deux compartiments intermédiaires C^1 et C^2, le compartiment anodique étant séparé du compartiment C^1 par une membrane cationique, MC^1, le compartiment cathodique étant séparé du compartiment C^2 par une membrane cationique, MC^2, et les compartiments intermédiaires C^1 et C^2 étant séparés l'un de l'autre par une membrane anionique, MA, chaque compartiment intermédiaire étant également muni de moyens pour introduire les réactifs et de moyens pour recueillir les produits dudit compartiment intermédiaire, ainsi que de moyens pour relier l'anode et la cathode respectivement aux pôles positif et négatif d'une source électrique.



FR 2 536 766 - A1

La présente invention concerne un procédé électrolytique pour préparer des composés organiques et une cellule électrolytique spécialement conçue pour ce procédé.

De façon plus spécifique, l'invention concerne une cellule électrolytique et un procédé pour enlever l'ion halogénure ou autre anion d'un halogénure organique ou autre sel organique de formule générale A^+X^- , où A^+ est un cation organique et X^- est un ion halogénure ou un autre anion. En particulier, l'enlèvement de l'ion halogénure ou de l'autre anion peut faire intervenir la transformation du sel organique A^+X^- en la base libre correspondante, selon le schéma:

$$A^+X^- \longrightarrow A^+OH^- \quad .$$

Le cation organique A^+ peut également comprendre à la fois un groupe fonctionnel basique et un groupe fonctionnel acide; l'enlèvement de l'ion halogénure ou autre anion implique alors la transformation du sel organique A^+X^- en le sel interne correspondant, ou composé électriquement neutre , selon le schéma:

$$A^+X^- \longrightarrow A.$$

Un grand nombre de composés de ce genre sont des halohydrates ou des halogénures de bases azotées comme des composés d'azote tels que des bases d'ammonium quaternaire, des amines organiques, des amides, etc; bien que l'invention concerne en particulier l'enlèvement des halogénures ou halohydrates, on peut également l'appliquer pour l'enlèvement des anions, y compris les hydroanions et autres anions correspondants comme les chloracétates, chloropropionates, sulfonates, phosphates, borates, cyanures, thiocyanates, thiosulfates, isocyanates, sulfites, bisulfites, oxalates, etc.

En général, par exemple, selon la technique antérieure, on procède à l'enlèvement des ions halogénure des composés organiques qui les contiennent en effectuant une solution du flux d'halogénure organique à travers une colonne remplie d'une résine échangeuse d'ions. Cependant, l'application de la résine échangeuse d'ions comporte plusieurs inconvénients. En fait, afin de recueillir avec des rendements acceptables le composé désahlogénuré qui s'écoule des colonnes de résine, il est nécessaire de laver abondamment celles-ci, et ceci implique de produire une solution diluée du composé déshalogénuré, solution qu'il faut reconcentrer avant de lui faire subir les étapes suivantes du procédé. De plus, lorsqu'on utilise des résines, il est est nécessaire de les régénérer et de les laver, de manière à pouvoir les ré-utiliser. La régénération de la résine s'effectue au moyen de solutions alcalines qui, pour être réutilisées, doivent également être purifiées et reconcentrées (cf demande de brevet italien n° 21015 A/82 enregistrée le 30 avril 1982).
Un tel processus de régénération de la résine, de lavage des colonnes et de reconcentration des solutions effluentes affecte considérablement les coûts d'investissement et de fonctionnement, et son élimination donnerait un net avantage. Un autre inconvénient que peut présenter l'application de colonnes de résine échangeuse d'ions se manifeste lorsque le composé déshalogénuré tend à s'hydrolyser rapidement, c'est-à-dire sur une durée qui est inférieure ou égale à sa permanence dans la colonne.

Il se produit donc une dégradation hydrolytique partielle du composé déshalogénuré avant qu'on ait le temps de soumettre un tel composé à l'étape ultérieure de traitement ou de réaction. L'invention a donc pour objet de fournir un procédé et une cellule électroly-

tique pour ce procédé permettant d'enlever les ions halogénure des halogénures organiques qui les contiennent, en évitant ainsi pratiquement tous les inconvénients présents dans les procédés connus effectivement utilisés dans les mêmes buts, et en particulier les inconvénients causés par l'utilisation des colonnes de résine échangeuse d'ions.

L'invention évite ou réduit au minimum les inconvénients de la technique antérieure en fournissant un nouveau procédé, par lequel on utilise un procédé et un appareil très simples, pour produire un acide, de l'hydrogène et une solution contenant soit la base libre correspondante du cation organique, soit également, au cas où le cation organique particulier comprend à la fois un groupe fonctionnel basique et un groupe fonctionnel acide, une solution contenant le sel interne correspondant, à partir d'une solution du sel organique, d'eau et d'énergie électrique. Le procédé de l'invention comprend les étapes consistant à : conduire l'électrolyse du composé soumis à l'enlèvement d'un anion dans une cellule comprenant un compartiment anodique, contenant uen anode, un compartiment cathodique, contenant une cathode, et deux compartiments intermédiaires: un compartiment pré-anodique C^1 et un compartiment pré-cathodique C^2 , le compartiment anodique étant séparé du compartiment pré-anodique C^1 par une membrane cationique MC^1 , le compartiment cathodique étant séparé du compartiment pré-cathodique C^2 par une membrane cathodique MC^2, et les compartiments intermédiaires C^1 et C^2 étant séparés par une membrane anionique MA.

On introduit le composé à déshalogéner ou à traiter d'une autre manière pour enlever les anions dans le compartiment pré-cathodique C^2 généralement sous la forme d'une solution ou suspension dans l'eau

ou un autre solvant polaire. La solution dans le compartiment anodique est généralement une solution de soutien acide. On introduit dans le compartiment cathodique et le compartiment pré-anodique C^1 de l'eau ou un autre solvant polaire de manière que, au passage du courant électrique à travers la cellule, des ions hydrogène passent du compartiment anodique au compartiment C^1 à travers la membrane cationique MC^1 , les ions halogénure ou les ions analoques passent du compartiment C^2 au compartiment C^1 à travers la membrane anionique MA, et les cations organiques passent du compartiment C^2 au compartiment cathodique à travers la membrane cationique MC^2.

A l'anode les anions de la solution de soutien acide s'oxydent, l'ion hydrogène et l'ion halogénure ou l'ion analogue, par réaction, produisent l'acide correspondant dans le compartiment pré-anodique C^1 , et l'eau est réduite à la cathode, ce qui produit de l'hydrogène dans le compartiement cathodique. La solution acide est enlevée du compartiment pré-anodique C^1 et l'hydrogène et la solution contenant les cations organiques sous la forme d'une solution ou d'une suspension de la base libre ou du sel interne du corps organique sont recueillis à partir du compartiment cathodique.

La nature de la solution acide ou soutien d'acide dans le compartiment anodique peut varier, car cette solution ne prend pas une part directe dans le processus électrochimique de, par exemple, la déshalogénuration de l'halogénure organique. Il s'agit de préférence d'une solution aqueuse d'un hydroxy-acide organique ou inorganique, p. ex. l'acide sulfurique, l'acide phosphorique ou l'acide acétique, ou même d'une solution acide d'un sel composéed'un hydroxy-acide et de n'importe quel type de cation, comme par exemple le sulfate de fer, le

sulfate de cuivre ou l'acétate de sodium. En général lorsqu'on doit retirer un halogénure du composé organique, le compartiment anodique ne doit pas contenir d'halogénure à une concentration suffisamment élevée pour faire dégager l'halogène (p. ex. le chlore) à l'anode .
A l'anode il peut se produire le phénomène suivant: décharge d'oxygène de l'oxydation directe de l'eau de dilution, ou oxydation électrolytique de l'hydroxy-acide dans le peracide correspondant, ou du sel dans le per-sel correspondant. Ainsi, en introduisant dans le compartiment anodique de l'acide sulfurique et en employant une anode caractérisée par une faible surtension d'oxygène (inférieure ou égale à environ + 2,0 V à l'échelle d'hydrogène normale), p. ex. du titane revêtu d'un dépôt d'oxydes mixtes contenant un oxyde de métal noble, il se développe à l'anode de l'oxygène sous forme gazeuse, que l'on peut recueillir à partir du compartiment anodique. Naturellement, pour maintenir la concentration d'acide appropriée, il suffit dans ce cas de rétablir le niveau d'eau dans le compartiment anodique en ajoutant de l'eau déminéralisée.

Si on le désire, il est possible, en utilisant une anode ayant, par rapport à la décharge d'oxygène, une surtension suffisamment élevée (supérieure ou égale à 2,1 V à l'échelle d'hydrogène normale) pour favoriser l'oxydation électrolytique de l'hydroxy-acide dans le per-acide correspondant par rapport à la décharge d'oxygène à l'anode. Ainsi, avec une anode au plomb ou au platine et au moyen d'une solution d'acide sulfurique, il est possible d'oxyder l'acide sulfurique en acide per-sulfurique, et d'éliminer complètement le dégagement d'oxygène élémentaire à l'anode. Dans ce cas, on peut faire réagir la solution qui s'écoule du compartiment anodique, et qui contient de l'acide sulfurique et de

l'acide per-sulfurique, dans un réacteur externe avec de l'eau, où elle donne du peroxyde d'hydrogène, selon la réaction connue:

$$2H_2S_2O_8 + 4H_2O \longrightarrow 2H_2O_2 + 4H_2SO_4$$

et on peut donc alimenter à nouveau en acide sulfurique le compartiment anodique de la cellule. Il est également possible, d'un autre côté, d'exploiter la réaction anodique pour oxyder un sel en le per-sel correspondant. Ainsi, en introduisant dans le compartiment anodique du sulfate ferreux, on peut oxyder celui-ci en sulfate ferrique, et on peut recueillir la solution contenant l'effluent de sulfate ferrique à partir du compartiment anodique; dans ce cas il est également possible d'éliminer complètement le dégagement d'oxygène à l'anode.

De même , il est possible d'ajouter à l'eau que l'on a introduite dans le compartiment cathodique, aussi bien en solution qu'en suspension, des composés qui, bien qu'ils ne gênent pas la réduction d'eau à la cathode, servent à faire des complexes ou des sels avec les cations organiques, de manière à favoriser les étapes de traitement ultérieures.

Si l'on se réfère à la figure 1, qui présente de façon schématique la configuration de la cellule électrolytique et la manière de conduire le procédé ici envisagé, la cellule se compose d'un compartiment de séparation pré-anodique 1, avec, du côté cathodique, une membrane 2 de résine échangeuse de cations ou d'autres matières, perméable aux cations et apte à les transférer, mais généralement non substantiellement perméable à la traversée d'un flux d'électrolyte (membrane cationique), ladite membrane séparant ledit compartiment pré-cathodique 1 du compartiment cathodique 3, ainsi qu'une

membrane 4 de résine échangeuse d'anions ou d'autre matière, perméable aux anions et capable de les transférer (membrane anionique), qui sépare le compartiment pré-cathodique 1 du compartiment pré-anodique 5, où l'halogénure ou anion analogue se combine à nouveau pour produire l'acide correspondant. A son tour le compartiment pré-anodique 5 est maintenu séparé du compartiment anodique 7 par une membrane 6 de résine échangeuse de cations perméable aux cations (membrane cationique).

En règle générale toutes ces membranes sont imperméables ou pratiquement imperméables au flux d'électrolyte d'un de ses côtés à l'autre.

Dans la figure 1 sont également indiqués les points de charge et de récupération des réactifs et des produits.

Dans le compartiment anodique se trouve une anode 8, de préférence en métal comme p. ex. le titane, le tantale, le zirconium,l'hafnium ou leurs alliages, dont la surface est revêtue au moins en partie d'une pellicule non passivable et catalytique pour le dégagement d'oxygène à partir de solutions acides aqueuses ou pour l'oxydation de l'hydroxy-acide ou du sel en le per-acide ou per-sel correspondant. On peut également utiliser du graphite, du plomb et des matières consommables anodiques analogues mais, étant sujettes à une dissolution anodique, elles peuvent donner naissance à une contamination de la mambrane cathionique, en-dehors du fait qu'elles ne sont pas permanentes. Les anodes plus permanentes et/ou insolubles ont généralement une pellicule catalytique non passivable qui peut comprendre un métal noble métallique comme le platine, l'iridium, le rhodium ou leurs alliages, ou un mélange d'oxydes conducteurs de l'électricité, comprenant au moins un oxyde ou oxyde mixte d'un métal noble, comme le platine,

l'iridium, le ruthénium, le palladium et le rhodium. Dans le cas où l'on préfère chercher à favoriser le dégagement d'oxygène à l'anode par rapport à l'oxydation de l'acide en per-acide, il est particulièrement approprié d'utiliser un revêtement d'oxydes mixtes, comprenant au moins un oxyde de métal valve comme un oxyde de titane, de tantale ou de zirconium, et au moins un oxyde de métal noble comme un oxyde de ruthénium et d'iridium, obtenu par décomposition thermique de sels métalliques. En fait, une telle pellicule se caractérise par une faible surtension pour le dégagement d'oxygène.

Dans le compartiment cathodique se trouve une cathode 9 d'une matière résistant aux catholytes, et de préférence munie d'une surface ayant une faible surtension vis-à-vis de la décharge d'hydrogène à partir des solutions aqueuses. Les matières appropriées pour la cathode sont le monel, les "hastelloys", le nickel, l'acier inoxydable, le cuivre et l'argent. Dans le but de réduire le survoltage, la cathode peut être revêtue d'une couche de matière catalytique pour la décharge d'hydrogène, p. ex. les métaux nobles comme le platine, le ruthénium, l'iridium, le palladium, le rhodium, leurs alliages, leurs oxydes et le nickel de Raney. L'anode comme la cathode peuvent être faites d'une plaque solide, et servir convenablement de parois de fond des compartiments anodique et cathodique respectifs. Il est cependant plus intéressant de rendre l'anode comme la cathode poreuse, par exemple en écran ou en métal déployé, soudées à des conducteurs de courant appropriés, pour réduire ce qu'on appelle l'effet bulle, c'est-à-dire l'action de tamisage des bulles de gaz qui se forment à la surface des électrodes, et auxquelles on peut attribuer une remarquable chute ohmique. L'écran ou les

électrodes de métal déployé, outre qu'ils accroissent la surface effective et réduisent donc la cinétique aux électrodes, pour la même charge de courant, permettent un meilleur désengagement des bulles de gaz et, par conséquent, une réduction des charges de tension résistive au cours du traitement.

En outre, la façon la plus intéressante d'employer les électrodes poreuses consiste à la faire porter directement contre la surface des deux membranes cationiques qui délimitent les compartiments anodique et cathodique. Les membranes utilisées pour diviser la cellule électrolytique en les compartiments respectifs et pour diffuser sélectivement les ions sont de préférence montées dans la cellule sur des filets de soutien, (non présentés dans la figure) de matières inertes, comme p. ex. le polytétrafluoréthylène, les copolymères d'éthylène et de propylène fluorés, le polypropylène, l'amiante, le titane, le tantale, le niobium ou les métaux nobles. On peut également faire appel à des filets ou grilles de support, un tampon élastique, facilement perméable au flux d'électrolytes, composé d'une ou plusieurs couche(s) surimposée(s) de tissu fait de fils fins de la même matière que ci-dessus, à disposer dans les deux compartiments intermédiaires 1 et 5. Les deux tampons pouvant être comprimés de manière résiliante sont comprimés pendant la fermeture de la cellule et, grâce à leur élasticité, ils donnent une certaine force de réaction élastique qui tend à séparer les membranes, assurant ainsi le contact entre les membranes et l'anode 8 et la cathode 9, contre lesquelles, respectivement, la membrane 6 et la membrane 2 sont poussées par la pression élastique exercée par les deux tampons résilients.

Les membranes anioniques et cationiques utilisés appartiennent aux classes bien connues de polymères organiques, souvent originellement du type thermoplastique, contenant des groupes polaires de type anionique et de type cationique sous la forme de pellicules minces.

Les membranes sont capables de transférer des cations ou des anions, c'est-à-dire qu'elles sont perméables à certains types d'ions mais pratiquement moins perméables ou même imperméables à d'autres. Certains ions, apparemment grâce à un processus d'échanges ioniques avec les groupes polaires du polymère, sont capables de passer à travers la membrane, tandis que d'autres ions, de charge opposée, ne sont pas capables de le faire.

La préparation et la structure des membranes anioniques et cationiques sont décrites de manière exhaustive dans le chapitre intitulé "Membranes" (Encyclopedia of Polymer Science and Technology, publié par H. Wiley and Sons, New York, 1968, vol. 8,pp 620-638) dont le contenu correspondant est ici mentionné de façon expresse.

Outre ce qui précède, on peut considérer les membranes du commerce ci-dessous comme des spéciments de membranes préférées dans le mode de réalisation de l'invention:

Membranes anioniques:- AMFLON série 310, à base de polymère fluoré substitué par de l'ammonium quaternaire, produit par la Société American Machine and Foundry Co., Etats-Unis.

- Ionac MA 3148, MA 3236 et MA 3475, à base de polymère substitué par de l'ammonium quaternaire provenant

d'un chlorure de polyvinyle hétérogène produit par la Société Ritter-Pfaulder Corp., Permutit Division, Etats-Unis.

Membranes cationiques:-Ionac MC 3142, MC 3235 et MC 3470XL à base de polymère substitué par des polysulfates provenant de polysulfates hétérogènes provenant de chlorure de polyvinyle hétérogène, produit par la Société Ritter-Pfaulder Corp., Permutit Division, Etats-Unis;

-Nafion type XR, copolymère hydrolysé d'oléfine fluorée et d'un perfluor-fluoro-sulfonate-vinyl-éther, produit par la Société E.I. Du Pont de Nemours & Co. Inc., Etats-Unis.

Les cadres de fermeture 10 des compartiments intermédiaires, ainsi que les deux unités de tête (anodique 11 et cathodique 12) sont faits de matières classiques, comme p. ex. l'acier ou une autre matière mécaniquement résistante, revêtues à l'intérieur d'un mastic ou de caoutchoucs synthétiques , comme le néoprène, le chlorure de polyvinylidène,les polyesters, le polypropylène, le chlorure de polyvinyle, le polytétrafluoréthylène ou d'autres plastiques appropriés.

On peut utiliser des cadres de fermeture et des unités de tête de matières rigides différentes, comme p. ex. le chlorure de polyvinyle rigide, le chlorure de polyvinylidène, le polypropylène ou les résines phénol-formaldéhyde, au lieu d'acier enrobé, de préférence s'ils sont renforcés de fibres.

Les joints sont faits de matières tranditionnelles comme les catouchoucs naturels et synthétiques.

Les compartiments de la cellule sont habituellement séparés l'un de l'autre par des membranes planes; cependant, on peut utiliser d'autres formes, outre le parallélépidède, comme des formes cylindriques, en dents de scie ou en forme de doigt.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, pour traiter un halogénure organique,avant de commencer le processus d'électrolyse dans la cellule présentée dans la figure 1, on assure l'étape consistant à remplir le compartiment anodique 7 avec une solution aqueuse d'un hydroxy-acide, de préférence l'acide sulfurique, à une concentration allant de 0,05 N à 4 N, de préférence comprise entre 0,3 et 2 N, puis on remplit le compartiment pré-anodique 5 avec de l'eau déminéralisée ou avec une solution diluée d'un hydracide; on fait circuler une solution aqueuse de l'halogénure organique de formule générale A^+X^- dans le compartiment pré-cathodique 1, et on fait circuler de l'eau, ou une solution ou suspension acide aqueuse, dans le compartiment cathodique 3.

La polarisation appropriée de la cellule, c'est-à-dire l'application aux électrodes d'une différence de potentiel capable de faire passer un courant électrique à travers la cellule implique la migration de l'ion halogénure X^- à travers la membrane anionique 4 dans le compartiment pré-anodique 5, et, en même temps, la migration du cation organique A^+ à travers la membrane cationique 2 dans le compartiment cathodique 3; D'un autre côté, l'ion halogénure est empêché d'atteindre l'anode à cause de la présence de la membrane cationique 6. Le passage du courant provoque donc la décharge d'oxygène à l'anode, et la migration simultanée

d'ions H^+ à travers la membrane cationique 6 dans le compartiment pré-anodique 5, où l'hydracide correspondant est généré. La concentration d'hydracide dans le compartiment pré-anodique 5 est généralement maintenue constante par dilution avec de l'eau, et décharge de la solution d'acide à la concentration prédéterminée.

De même, la concentration d'anolyte est maintenue à la valeur préétablie par restitution de l'eau dissociée et de l'eau d'hydratation portée par l'ion H^+ à travers la membrane cationique 6. On a trouvé que, afin d'éviter les phénomènes de polarisation causés par les gradients de concentration aux surfaces opposées de la membrane cationique 6, il est préférable de maintenir les concentrations d'anolyte et d'hydracide dans le compartiment pré-anodique 5 à un niveau tel que la normalité équivalente des deux solutions est presque la même. Il est donc préférable de maintenir également la concentration d'hydracide dans le compartiment pré-anodique 5 à des normalités comprises entre 0,3 et 2 N. Ceci peut facilement s'obtenir en ajustant correctement la charge d'eau de dilution dans les compartiments anodique et pré-anodique.

La solution appauvrie d'halogénure organique s'écoulant du compartiment 1 peut être convenablement reconcentrée et remise à circuler dans la cellule.

A l'eau de la solution, ou à la suspension acide mise dans le compartiment cathodique, on peut ajouter des composés acides capables de réagir avec ou de promouvoir un acide interne du cation organique migrant dans le compartiment cationique. Un tel composé acide peut être à la fois en solution et/ou en suspension. Comme composés de ce genre typiques on peut citer l'acide camphrique, l'acide di-benzoyl-tartrique, l'acide N-acétyl-glutamique.

On conduit l'électrolyse en maintenant un potentiel électrique entre l'anode et la cathode suffisamment élevé pour provoquer l'électrolyse désirée, et on maintient la température de la cellule à un niveau supérieur à la température de congélation des solutions contenues dans la cellule, c'est-à-dire à environ 20°C, et généralement à un niveau inférieur à la température à laquelle pourrait se produire une dégradation du composé déshalogénuré, par exemple en-dessous d'environ 70°C.

On maintient normalement la densité de courant entre 500 A/m^2 et 3000 A/m^2, bien qu'on puisse faire appel à d'autres densités de courant, et on l'optimise généralement selon les cas particuliers, par une série d'expériences. On y procède dans le but d'obtenir le meilleur compromis entre les nécessites de la balance thermique et la nécessité ou la désirabilité de maintenir une basse tension cellulaire, afin de maintenir une efficacité énergétique globale élevée du processus électrolytique.

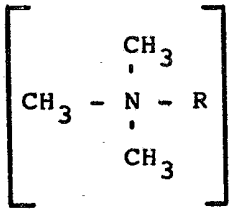
La distance inter-électrode totale peut atteindre 1 cm ou plus. En règle générale, si on maintient la largeur des compartiments intermédiaires à environ 5 mm, la distance entre les électrodes peut être avantageusement maintenue en-dessous de 15-20 mm. La distance entre les électrodes et la densité de courant étant telles qu'indiquées ci-dessus, la tension cellulaire peut être comprise entre 5 et 10 volt à des densités de courant relativement faibles, et entre 10 et 25 volt à des densités de courant plus élevées. Généralement, l'électrolyse est conduite à la pression atmosphérique, bien qu'elle puisse également être conduite à une pression plus faible ou plus élevée. La cellule électrolytique et le procédé de l'invention sont d'une applicabilité générale, c'est-à-dire qu'on peut les

appliquer avantageusement dans toutes les synthèses organiques au cours desquelles l'enlèvement d'ions halogénure ou d'anions analogues à partir d'intermédiaires ou de produits de départ halogénés s'effectuait (ou s'effectuerait) généralement en utilisant des résines échangeuses d'ions.

Ainsi les sels organiques de formule générale A^+X^- qui sont dissociés dans un solvant polaire comme l'eau peuvent être traités selon le procédé de l'invention pour enlever l'anion X^- et pour recueillir le cation organique sous la forme d'une base libre A^+OH^- ou sous la forme de son sel interne correspondant A^o.

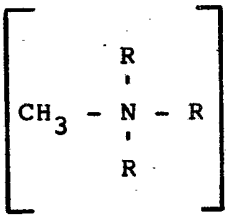
On peut citer quelques exemples de composés de ce type:

Monoalcoyl-triméthyl-quaternaires:



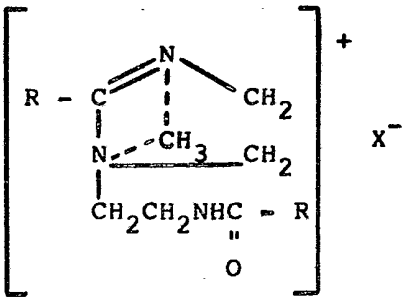
X = chlorure ou méthylsulfate
R = a) aliphatique, saturé ou insaturé, en C_{12} à C_{22}
b) allyl-
c) benzyl-

Monométhyl-trialcoyl-quaternaires



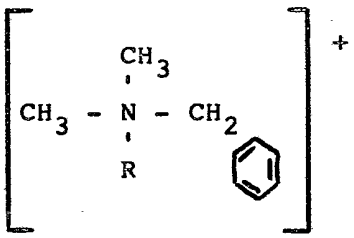
X = chlorure
R = alcoyle aliphatique, normal ou ramifié, en C_8 à C_{18}

Imidazolinium quaternaires



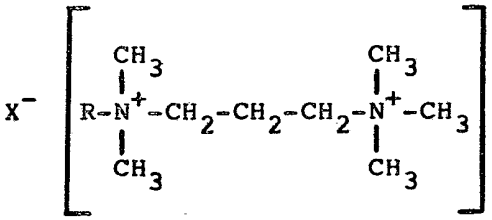
X = méthylsulfate $CH_3SO_4^-$
R = aliphatique, normal ou insaturé en C_{12} à C_{18}

Diméthyl-alcoyl-benzyl-quaternaires



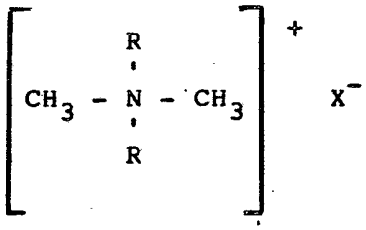
X = chlorure
R = aliphatique, normal, en C_{12} à C_{18}

Diquaternaires complexes



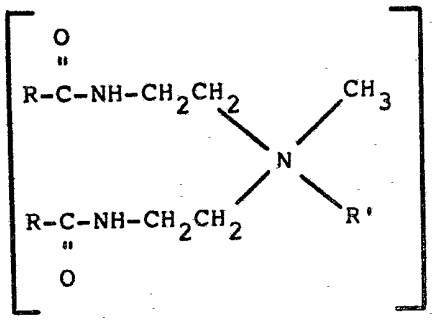
X = chlorure
R = aliphatique, saturé ou insaturé

Dialcoyl-diméthyl-quaternaires



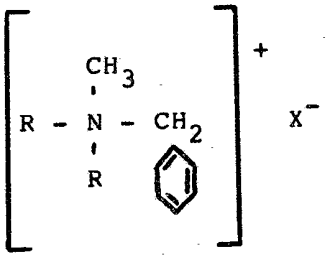
X = chlorure ou méthylsulfate
R = aliphatique, saturé ou insaturé, normal ou ramifié, en C_8 à C_{22}

Quaternaires à base diamidoamine



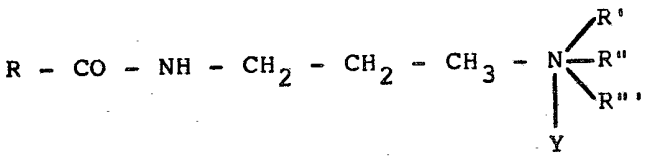
X = méthylsulfate
R = aliphatique, normal ou insaturé, en C_{12} à C_{18}
R^1 = 2-hydroxyéthyle
2-hydroxypropyle

Dialcoyl-méthyl-benzyl-quaternaires



X = chlorure
R = suif hydrogéné

Composés d'ammonium quaternaire représentés par la formule générale

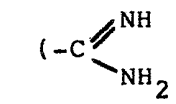


où R est un membre du groupe constitué par les radicaux aliphatiques et alicycliques contenant au moins 7 atomes de carbone; R' et R" sont des membres du groupe constitué par les radicaux alcoyle en C_1 à C_3 (compris), et les radicaux monohydroxyalcoyle en C_2 à C_8 (compris); R"' est un radical monohydroxyalcoyle en C_2 à C_3 (compris), et Y est l'anion d'un acide.

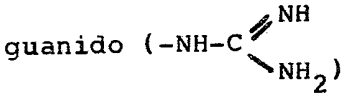
Comme exemples représentatifs de l'anion Y on peut citer les ions halogénure (c'est-à-dire qu'Y peut représenter un halogène, plus particulièrement un chlore, un brome, un fluor ou un iode), les ions sulfate, sulfonate, phosphate, borate, cyanure, carbonate, hydrocarbonate, thiocyanate, thisulfate, isocyanate, sulfite, bisulfite, nitrate, nitrite, oxalate, silicate, sulfure, cyanate, acétate et d'autres anions inorganiques courants.

Le sel organique peut comprendre une chaîne aliphatique d'au moins 8 atomes de carbone qui est liée à un groupe fonctionnel anionique et/ou cationique.

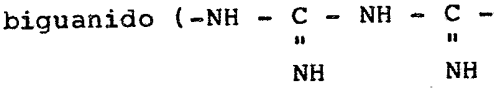
Le groupe fonctionnel cationique peut être représenté par un amino primaire ($-NH_2$), un amino secondaire ($>NH$), un amino tertiaire ($\geqslant N$), un ammonium quaternaire ($\geqslant N^+-$), un hydrazino ($-NH-NH_2$), un azonium ($-NH-NH^+\leqslant$), un guanyle



), un guanido



un biguanido



un amine-oxyde ($\geqslant N \geqslant O$) ,
un sulfonium ternaire ($\geqslant S^+$) ou
un phosphonium quaternaire ($\geqslant P^+-$) .

La fraction cationique organique A^+ du sel A^+X^- peut également inclure à fois les groupes fonctionnels cationiques et un groupe fonctionnel anionique, et peut ainsi être représentée comme suit:

$(F^+-Q-A_nH)X^-$ ou $(F^+-Q-A_nM)X^-$

où F^+ représente un groupement onium, A_n représente un substituant acide du type ci-dessus, Q représente un groupement organique bivalent contenant une chaîne aliphatique d'au moins 8 atomes de carbone, M représente un ammonium ou un métal alcalin, H est un hydrogène et X^- représente un anion comme par exemple un halogénure. Ces substances amphotères, quelquefois appelées ampholytes, contiennent à la fois des substituants cationiques et anioniques et peuvent former leur sel interne après enlèvement de l'anion X^-. En particulier on a trouvé que l'on obtient des résultats particulièrement intéressants dans la production de L(-)carnitine. L'invention sera maintenant précisée par référence à un mode de réalisation spécifique du procédé de l'invention tel qu'appliqué pour la préparation industrielle de L(-)carnitine, dont on connaît diverses applications thérapeutiques. On sait que la L(-)carnitine se prépare généralement en commençant par transformer une solution aqueuse de chlorure de D,L-carnitinamide en D,L-carnitinamide base. Cette déshalogénuration du chlorure de D,L-carnitinamide est nécessaire étant donné sa salification ultérieure avec l'acide D-camphrique dans le but d'obtenir une solution contenant le mélange de D-camphrate de D-carnitinamide, et de D-camphrate de L-carnitinamide. A partir de ce dernier on isole le D-camphrate du L-carnitinamide en le précipitant par cristallisation fractionnée avec un alcanol inférieur (1-5 atomes de carbone), et en le séparant par filtration du D-camphrate de D-carnitinamide, qui reste en solution. On met alors le D-camphrate de L-carnitinamide en suspension dans un alcanol, et on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux dans la suspension, et l'on obtient le chlorure de L-carnitinamide. A partir de ce dernier on obtient par

hydrolyse acide le chlorhydrate de L(-)carnitine, que l'on peut transformer en sel interne de L(-)carnitine. D'autres procédés pour produire la L(-)carnitine se fondent sur la réaction entre le D,L-carnitinenitrile et l'acide D-camphrique, ou entre le D,L-carnitinenitrile et l'acide L-acétylglutamique. Cependant, dans ces procédés, la première étape est également la transformation d'un halogénure (dans ce cas le chlorure de D,L-carnitinenitrile) en la base libre correspondante (D,L-carnitinecyanocarbone), transformation qui est nécessaire pour permettre la réaction ultérieure de salification avec l'acide D-camphrique ou l'acide L-acétyl-glutamique, respectivement.

Les exemples non limitatifs ci-dessous servent à préciser le procédé selon l'invention. La cellule utilisée pour les tests décrits par les exemples a la configuration présentée dans la figure 1, avec une surface d'électrodes de 0,3 m^2. L'anode 8 se compose d'une feuille aplatie de 1,5 mm d'épaisseur, faite de titane, revêtue d'un dépôt d'environ 20 g par m^2, consistant essentiellement en oxyde mixte d'iridium (60%) et de tantale (40%) obtenu par décomposition thermique dans un four d'un mélange de sels métalliques décomposables, produit par la Société Permelec SpA de Milan, sous la marque commerciale DSA(R) (anode dimensionnellement stable). La cathode 9 se compose d'une feuille aplatie de 1,5 mm d'épaisseur d'acier inoxydable AISI 316. Les deux membranes cationiques 2 et 6 sont toutes deux en Nafion (R) 324, produit par la Société E.I. Du Pont de Nemours & Co., Etats-Unis. La membrane anionique 4 est du type Ionac MA 3475, produit par la société Ritter-Pfaulder Corp., Permutit Division, Etats-Unis.

Les cadres et les deux unités de tête de la cellule sont faits de chlorure de polyvinyle rigide.

Exemple 1

On remplit le compartiment 1 de la cellule électrolytique schématiquement présentée dans le dessin avec une solution contenant 90 kg de chlorure de D,L-carnitinamide (chlorure de DL-(3-carboxyamide-2-hydroxypropyl)-triméthylammonium) dissous dans 450 litres (environ 20%) d'eau déminéralisée. Dans le compartiment cathodique 3 on fait circuler une suspension contenant 90 kg d'acide D-camphrique en suspension dans 100 litres d'eau déminéralisée. On introduit de l'acide sulfurique 0,7 N dans le compartiment anodique 7 et on introduit une solution d'acide chlorhydrique 0,5 N dans le compartiment pré-anodique 5. On ajoute alors de l'eau déminéralisée dans les compartiments anodique et pré-anodique, pour maintenir lesdites concentrations constantes pendant le fonctionnement de la cellule.

Les conditions de fonctionnement de la cellule sont les suivantes:

- température 50°C
- densité de courant 1000 A/m^2
- tension aux électrodes 15 à 22 V
- pH du catholyte 5 à 6.

L'ion DL-carnitinamide-ammonium quaternaire (DL-(3-carboxyamide-2-hydroxypropyl)-triméthyl-ammonium) passe à travers la membrane échangeuse de cations largement, sinon entièrement, par échange de cations, dans le compartiment cathodique, et donne un sel avec l'acide D-camphrique, ce qui donne comme résultat final une solution à environ 30% de D-camphrate de D,L-carnitinamide (environ 500 litres). L'hydrogène dégagé à la cathode est libéré dans l'atmosphère ainsi que l'oxygène dégagé à l'anode. On recueille de l'acide chlorhydrique à partir du compartiment 5 de la

cellule grâce à une décharge en ajoutant de l'eau de dilution dans le compartiment. On sèche la solution de D-camphrate de D,L-carnitinamide. On absorbe le résidu avec environ 900 litres d'isobutyl-alcool, en chauffant à 60°C. Lorsque toute la masse est diluée, on la refroidit à 30°C. On filtre le produit cristallisé. On obtient 80 kg de D-camphrate de L-carnitinamide, avec $[\alpha]_D^{20}$ compris entre +7 et +8. On dissout le produit ainsi obtenu dans 160 litres d'eau déminéralisée, puis on acidifie à pH 3,5 avec de l'acide chlorhydrique concentré (37%). On filtre l'acide D-camphrique précipité et on concentre la solution à sec. On ajoute au résidu 26 litres d'acide chlorhydrique à 37% en poids. On chauffe l'ensemble pendant 7 h à 70°C, puis on refroidit à 5°C, et on filtre le chlorure d'ammonium précipité. On traite la solution contenant le chlorure de L-carnitine comme dans l'exemple 5.

Exemple 2

On remplit le compartiment 1 de la cellule électrolytique avec une solution contenant 90 kg de chlorure de D,L-carnitinenitrile (chlorure de DL-(3-cyano-2-hydroxypropyl)-triméthylammonium) dissous dans 450 litres d'eau déminéralisée (20%). On fait circuler une suspension contenant 90 kg d'acide N-acétyl-L-glutamique dans 100 litres d'eau déminéralisée dans le compartiment cathodique 3. Les autres conditions de travail sont identiques à celles mentionnées dans l'exemple 1, sauf pour la tension aux électrodes, qui va de 14 à 18 Volt. L'ion D,L-carnitinenitrile-ammonium quaternaire (D,L-3-cyano-2-hydroxypropyl)triméthyl-ammonium) passe dans le compartiment cathodique, donne un sel avec l'acide N-acétyl-L-glutamique, donnant comme résultat final une solution à 30% de D,L-carnitine-

nitrile-N-acétyl-L-glutamate. On sèche la solution à 30% de D,L-carnitinenitrile-N-acétyl-L-glutamate (environ 600 litres). On absorbe le résidu avec 300 litres d'alcool méthylique, et on chauffe à 60°C jusqu'à dissolution totale, puis on refroidit à 0-5°C. Environ 75 kg de D-carnitinenitrile-N-acétyl-L-glutamate se cristallisent, et on les filtre.

On acidifie la solution filtrée avec de l'acide chlorhydrique gazeux jusqu'à pH 2. On amène ensuite à 20°C et on filtre le produit précipité. On obtient 25 kg de chlorure de L-carnitinenitrile avec $[\alpha]_D = -24,5$. On peut hydrolyser ce produit avec de l'acide chlorhydrique concentré, pour obtenir le chlorure de L-carnitine, que l'on peut transformer en sel interne comme il est dit dans l'exemple 5.

Exemple 3

On remplit le compartiment 1 de la cellule électrolytique avec une solution contenant 90 kg de chlorure de D,L-carnitinenitrile (D,L-(3-cyano-2-hydroxypropyl)-triméthylamino-chlorure) dissous dans 450 litres d'eau déminéralisée (20%). Dans le compartiment cathodique 3 on fait circuler une suspension contenant 50 kg d'acide D-camphrique (50% de la quantité théorique) dans 100 litres d'eau déminéralisée. Les autres conditions de travail de la cellule sont identiques à celles décrites dans l'exemple 1, sauf pour la valeur du pH du catholyte. L'ion D,L-carnitinenitrile ammonium quaternaire (D,L-3-cyano-2-hydroxypropyl)-triméthylammonium) passe dans le compartiment cathodique, donne un sel avec l'acide D-camphrique, ce qui donne comme résultat final une solution à 32% de D-camphrate de D,L-carnitinenitrile à pH 11,2, car la dose d'acide D-camphrique est maintenue volontairement à 50% de

la quantité stoechiométrique. On traite la solution (environ 600 litres) sortant de la cellule avec 87 litres de peroxyde d'hydrogène à 40% p/v (130 vol.) et on laisse réagir pendant 1 h. On ajoute alors 50 kg d'acide D-camphrique. On clarifie la solution par filtration, et on sèche. Ensuite on absorbe avec environ 900 litres d'alcool isobutylique en chauffant à 60°C. Lorsque la masse est complètement dissoute, on la refroidit à 30°C et on précipite le filtrat. On obtient environ 80 kg de D-camphrate de L-carnitinamide ayant un $[\alpha]_D$ compris entre +7 et +8. On prend alors les mesures appropriées pour obtenir le sel interne de la L-carnitine, comme il est dit dans les exemples 1 et 5.

Exemple 4

On fait circuler une solution contenant 66 kg de chlorure de L-carnitinamide (chlorure de L-(3-carboxyamide-2-hydroxypropyl)-triméthylammonium) dans le compartiment 1 de la cellule électrolytique décrite ci-dessus, dans 200 litres d'eau déminéralisée. On fait circuler de l'eau déminéralisée dans le compartiment cathodique 3. Les autres conditions de travail de la cellule sont les mêmes que celles décrites dans l'exemple 1, sauf pour le pH du catholyte, qui, dans ce cas, est d'environ 12,5. Dans le compartiment cathodique passe l'ion L-carnitinamide-ammonium quaternaire (L-(3-carboxyamide-2-hydroxypropyl)-triméthylammonium), l'ion chlorure passe dans le compartiment 5, formant de l'acide chlorhydrique. De l'oxygène se forme à l'anode, et l'ion hydrogène se décharge à la cathode, formant de l'hydrogène moléculaire. On chauffe la solution dans le compartiment cathodique à une température comprise entre 40°C et 60°C, et on la maintient en circulation pendant environ 40 h aux

conditions de pH indiquées ci-dessus. Dans ces conditions, tout le L-carnitinamide base est transformé en sel interne de L-carnitine. On concentre sous vide à 60° la solution contenant ce produit jusqu'à ce que la plus grande partie de l'eau soit éliminée puis, par addition d'alcool isobutylique, on obtient un produit cristallin blanc, que l'on filtre, que l'on lave avec de l'alcool isobutylique et qu'on sèche sous vide dans une atmosphère de N_3 déshumidifié (produit assez déliquescent). On obtient 44 kg de produit (rendement 80%); selon les caractéristiques du sel interne de L-carnitine.

Exemple 5

On remplit le compartiment 1 de la cellule électrolytique décrite ci-dessus avec une solution contenant 84 kg de chlorure de L-carnitine (chlorure de L-(3-carboxy-2-hydroxypropyl)-triméthylammonium) dissous dans 180 litres d'eau déminéralisée. On remplit le compartiment cathodique d'eau déminéralisée. Les autres conditions de travail de la cellule sont identiques à celles décrites dans l'exemple 1, sauf pour le pH du catholyte, qui reste compris entre 6,5 et 7,5, sans addition au catholyte lui-même de solutions acides. Dans le compartiment cathodique passe l'ion ammonium quaternaire (L-carnitine), tandis que dans le compartiment 5 passe l'ion chlore, formant de l'acide chlorhydrique. De l'oxygène se forme à l'anode, tandis que l'ion hydrogène se décharge à la cathode avec formation d'hydrogène moléculaire. A partir du compartiment cathodique on obtient une solution concentrée (environ 30%) de sel interne de L-carnitine, que l'on concentre plus avant sous vide à 60°C. On précipite alors le sel interne de L-carnitine et

on le cristallise à partir de l'alcool isobutylique, comme il a déjà été dit dans l'exemple 4. On obtient 62,7 kg (rendement 89%) d'un produit microcristallin blanc, en accord avec les caractéristiques du sel interne de L-carnitine.

REVENDICATIONS

1. Procédé pour enlever un anion d'un composé organique comprenant au moins un groupe fonctionnel cationique et contenant un anion comme impureté ou en combinaison avec lui et qui en est dissociable dans un solvant polaire dans lequel on effectue ledit enlèvement dans une cellule électrolytique divisée en un compartiment pré-cathodique où une solution du composé organique à traiter est disposée et qui est séparé du compartiment cathodique qui contient une cathode par un diaphragme échangeur de cations, un compartiment pré-anodique séparé du compartiment anodique, qui contient une anode, par un diaphragme échangeur de cations, et le compartiment pré-anodique séparé du compartiment pré-cathodique par un diaphragme échangeur d'anions; on dispose un électrolyte acide dans le compartiment anodique et de l'eau dans le compartiment pré-anodique, on fait passer un courant d'électrolyse à travers la cellule ce qui fait migrer l'anion du compartiment pré-cathodique à travers la membrane échangeuse d'anions dans le compartiment pré-anodique pour se combiner avec l'ion hydrogène migrant du compartiment de l'anode à travers la membrane échangeuse de cations dans le compartiment pré-anodique pour former l'acide correspondant, et l'on fait migrer le cation organique du compartiment pré-cathodique à travers la membrane échangeuse de cations dans le compartiment cathodique, où l'on obtient une solution contenant le cation organique.

2. Procédé de la revendication 1 où le composé organique contient un groupe fonctionnel cationique et se combine avec un ion hydroxyle pour former sa base libre dans la solution cathodique.

3. Procédé de la revendication 1 où le composé organique contient à la fois un groupe fonctionnel cationique et un groupe fonctionnel anionique et forme son sel interne dans la solution cathodique.

4. Procédé de la revendication 1 où l'anion est un chlore et l'acide chlorhydrique est formé dans le compartiment pré-anodique et l'eau de dilution est introduite dans le compartiment pré-anodique.

5. Procédé de la revendication 4 où l'acide dans le compartiment anodique est d'un anion différent d'un ion halogénure.

6. Procédé de la revendication 1 où l'électrolyte acide dans le compartiment anodique est une solution aqueuse d'acide sulfurique, de l'oxygène se forme à l'anode et l'eau de dilution est introduite dans le compartiment anodique.

7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que, pour assurer la déshalogénation d'un halohydrate d'amine organique, on conduit une électrolyse dans une cellule ayant une paire d'électrodes opposées respectivement disposées dans un compartiment anodique et dans un compartiment cathodique, lesquels compartiments sont séparés de deux compartiments centraux, un compartiment pré-anodique et un compartiment pré-cathodique, par des membranes échangeuses de cations, et les deux compartiments centraux sont séparés par une membrane échangeuse d'anions, on fait passer l'halohydrate d'amine organique à travers le compartiment pré-cathodique et on maintient un potentiel électrolytique entre les électrodes pour provoquer la migration de l'ion halogénure à travers la membrane échangeuse

d'anions vers le compartiment pré-anodique et de l'ion amine organique à travers la membrane échangeuse de cations vers le compartiment cathodique.

8. Procédé de la revendication 7 où l'on recueille un halohydrate et on le retire du compartiment pré-anodique.

9. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que, pour former un sel d'ammonium quaternaire, on fait migrer un ion organique ammonium quaternaire à travers une membrane échangeuse de cations insérée dans une cellule électrolytique multi-compartiments d'un côté à l'autre de ladite membrane, on maintient un acide organique réactif dudit autre côté de la membrane et on fait réagir ledit acide organique avec ledit ion organique ammonium quaternaire.

10. Procédé de la revendication 9 où l'on produit ladite migration en maintenant un potentiel électrique sur les côtés opposés de ladite membrane pour faire migrer vers la cathode l'ion organique ammonium quaternaire.

11. Cellule électrolytique caractérisée en ce qu'elle comprend un compartiment anodique contenant une anode, un compartiment cathodique contenant une cathode et deux compartiments intermédiaires C^1 et C^2, le compartiment anodique étant séparé du compartiment C^1 par une membrane cationique, MC^1, le compartiment cathodique étant séparé du compartiment C^2 par une membrane cationique, MC^2, et les compartiments intermédiaires C^1 et C^2 étant séparés l'un de l'autre par une membrane anionique, MA, chaque compartiment intermédiaire étant également muni de moyens pour introduire les réactifs et de moyens pour recueillir les produits dudit compartiment

intermédiaire, ainsi que de moyens pour relier l'anode et la cathode respectivement aux pôles positif et négatif d'une source électrique.

2536766

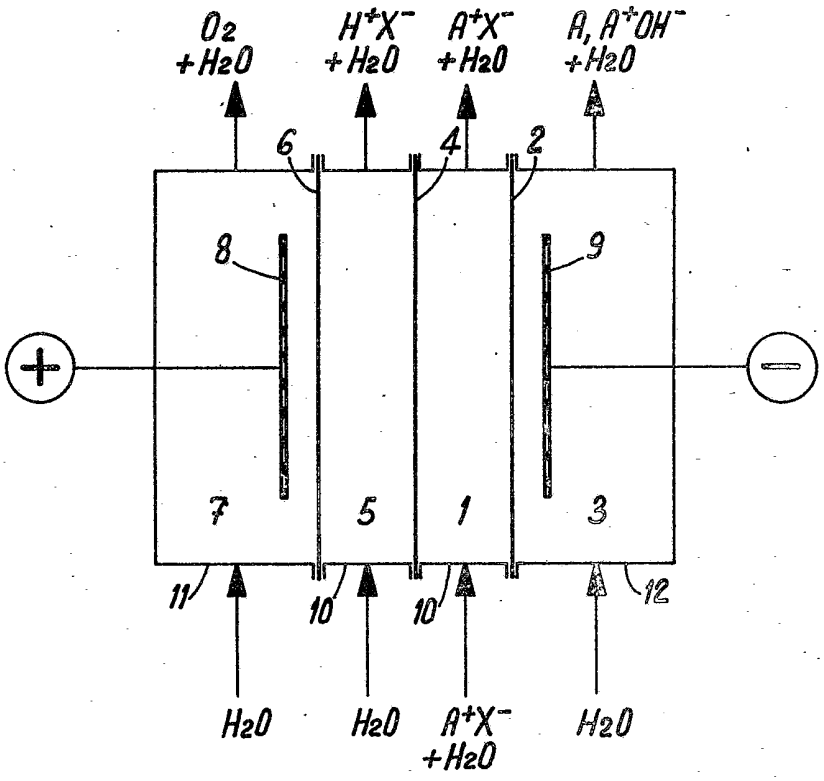


FIGURE 1