

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 242389 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **433112**

(22) Data zgłoszenia: **2020.03.02**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2021.09.06 BUP 23/2021**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2023.02.20 WUP 08/2023**

(51) MKP:

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 255/42 (2006.01)

B01J 27/24 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:
POLITECHNIKA ŚLĄSKA, Gliwice, PL

(72) Twórca(-y) wynalazku:
ALINA BRZĘCZEK-SZAFRAN, Katowice, PL
ANNA CHRÓBOK, Zbrosławice, PL
MAGDALENA GWÓŹDŹ, Olszyny, PL

(74) Pełnomocnik:
Katarzyna Borkowy, Gliwice, PL

(54) Tytuł:

Sposób otrzymywania produktów reakcji Knoevenagla

PL 242389 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania produktów reakcji Knoevenagla w układzie ciągłym. Produkty reakcji kondensacji Knoevenagla są głównie stosowane jako bloki budulcowe w syntezie związków z sektora fine chemicals, w tym farmaceutyków, kosmetyków, polimerów czy produktów przemysłu spożywczego.

Reakcja kondensacji Knoevenagla jest przykładem reakcji tworzenia wiązania C-C pomiędzy grupą karbonylową (aldehydem bądź ketonem) a związkiem posiadającym aktywną grupę metylenową (np. malononitrylem, cyjanooctanem etylu) z wytworzeniem α,β -nienasyconego produktu. Katalizatorami reakcji kondensacji Knoevenagla są najczęściej zasady takie jak 1° lub 2° rzędowe aminy, amoniak, mocznik, pirydyna, piperidyna, aminokwasy czy zasadowe ciecze jonowe tworzące wraz z reagentami reakcji najczęściej układ homogeniczny. Pomimo szerokiej gamy katalizatorów reakcji Knoevenagla, większość katalizatorów opisanych w literaturze, w procesie kondensacji Knoevenagla generuje trudności związane z wydzieleniem ich z mieszaniny reakcyjnej i ponownym zawróceniem do kolejnego cyklu reakcyjnego.

Opisane w literaturze N-domieszkowane materiały węglowe, które posiadają zasadowy charakter, stanowią heterogeniczny katalizator reakcji kondensacji, który można w łatwy sposób rozdzielić od reagentów i ponownie użyć w procesie. Takie systemy katalityczne są przedmiotem kilkunastu publikacji (S. Fujita, A. Katagiri, H. Watanabe, S. Asano, H. Yoshida, M. Arai, ChemCatChem 2015, 7, 2965; N. D. Shcherban, P. Mäki-Arvela, A. Aho, S. A. Sergiienko, P. S. Yaremov, K. Eränen, D. Yu. Murzin, Catal. Sci. Technol., 2018, 8, 2928).

Przedmiotem literatury patentowej są sposoby wytwarzania N-domieszkowanych materiałów węglowych stanowiących heterogeniczny katalizator reakcji kondensacji.

Z chińskiego opisu patentowego CN107824211A znany jest sposób otrzymywania N-domieszkowanego materiału węglowego (C_3N_4) z wykorzystaniem melaminy, dicyjanoamidu lub mocznika jako źródła azotu i węgla, poddając je kalcynacji w temperaturze od 500 do 600°C. Zastosowanie otrzymanych w ten sposób katalizatorów w reakcji kondensacji Knoevenagla umożliwia uzyskanie wysokich wydajności reakcji >90% w czasie od 1 do 4 godzin, w temperaturze od 30 do 70°C.

Z innego chińskiego opisu patentowego CN110280291A znane są metody otrzymywania N-domieszkowanych materiałów węglowych z wykorzystaniem chitozanu jako źródła azotu i węgla wobec którego produktu karbonizacji, β -nienasycone produkty reakcji kondensacji można otrzymać z wydajnością sięgającą 85% w krótkim czasie 10 min. Wcześniejsze sposoby wytwarzania N-domieszkowanych materiałów węglowych obejmowały kontaktowanie materiału pozbawionego domieszki z gazowym amoniakiem co przedstawiono w japońskim opisie patentowym JP2010083789 lub wodą amoniakalną w opisie chińskim CN104084230A. Ponadto znane są metody otrzymywania N-domieszkowanych materiałów węglowych modyfikowanych metalami przejściowymi, które dodatkowo zwiększają aktywność katalityczną N-domieszkowanych materiałów węglowych.

Z chińskiego opisu patentowego CN110252380A znany jest sposób otrzymywania zasadowego katalizatora heterogenicznego poprzez karbonizację mieszaniny melaminy, chitozanu bądź cyjanoamidu i soli metalu: Fe, Co, Ni i Cu w temperaturze 350°C, 600°C bądź 900°C, który w reakcji kondensacji umożliwia otrzymanie produktu z 99% wydajnością w krótkim czasie 3 min.

Ponadto znane są metody otrzymywania materiałów węglowych domieszkowanych azotem i borem przedstawione w chińskim opisie; patentowym CN108371953A i japońskim opisie patentowym JP2015104708A, gdzie powyższe materiały węglowe katalizowały reakcję kondensacji Knoevenagla z wydajnościami sięgającymi 97%. We wszystkich wyżej wymienionych patentach reakcję kondensacji prowadzono w reaktorach okresowych. W literaturze patentowej brak jest doniesień na temat zastosowania N-domieszkowanych materiałów węglowych do wytwarzania produktów reakcji kondensacji Knoevenagla w sposób ciągły.

Stwierdzono nieoczekiwanie podczas prowadzonych prac badawczych, że zasadowy N-domieszkowany katalizator węglowy podczas prowadzenia procesu kondensacji Knoevenagla w systemie ciągłym, wykazuje bardzo wysoką aktywność oraz nie obserwuje się spadku jego aktywności po co najmniej 100 h prowadzenia procesu.

Sposób otrzymywania produktów reakcji Knoevenagla polega na tym, że w sposób ciągły z szybkością przepływu od 15 μ l do 134 μ l reagentów na minutę równocześnie podaje się w stosunku 1:1 roztwór aldehydu w rozpuszczalniku organicznym o stężeniu od 0,2 do 0,7 mol/dm³ oraz roztwór związku z aktywną grupą metylenową w rozpuszczalniku organicznym o stężeniu od 0,2 do 0,7,

mol/dm³, następnie mieszaninę podaje się na reaktor wypełniony złożem katalitycznym, ogrzany do temperatury 25–75°C, gdzie reagenty kontaktują się z katalizatorem w czasie 5–45 minut, po czym z mieszaniny nie będącej w kontakcie ze złożem katalitycznym, oddestylowuje się rozpuszczalnik organiczny, który zawraca się do procesu kondensacji.

Korzystnie w sposobie według wynalazku jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się etanol, acetonitryl lub dimetyloformamid.

Korzystnie w sposobie według wynalazku jako aldehyd stosuje się związek o wzorze ogólnym C_nH_{2n+1}CHO, benzaldehyd, p-metylobenzaldehyd, p-metoksybenzaldehyd, p-cyanobenzaldehyd, p-chlorobenzaldehyd, p-hydroksybenzaldehyd, o-chlorobenzaldehyd, 2,4-dichlorobenzaldehyd, furfural, aldehyd cynamonowy, wanilina, furfural.

Korzystnie w sposobie według wynalazku jako związek z aktywną grupą metylenową, w acetonitrylu stosuje się malononitryl, cyjanooctan etylu.

Korzystnie w sposobie według wynalazku jako złożo katalityczne stosuje się N-domieszkowany materiał węglowy otrzymany poprzez pirolizę mieszaniny glukozy, cieczy jonowej [Emim][NCN] i krzemionki (LUDOX® HS-40) w stosunku od 1:1:1 do 1:15:20, korzystnie 1:5:15, w temperaturze od 500°C do 800°C w czasie co najmniej 1 h, korzystnie 2 h w atmosferze gazu inertnego: azotu, argonu lub helu, w temperaturze od 250°C do 900°C, z szybkością grzania co najmniej 1°C/min., następnie schładza do temperatury pokojowej, po czym otrzymany materiał węglowy łączy się z NH₄HF₂, całość miesza się w czasie do 48 h, po czym znanymi metodami materiał separuje się, przemywa wodą do uzyskania stałego pH oraz suszy w temperaturze od 80 do 200°C.

Korzystnie w sposobie według wynalazku złożo katalityczne stanowi 250 mg na 0,2 do 0,7 mol/dm³ reagentów.

Zaletą rozwiązania według wynalazku jest zastosowanie układu ciągłego oraz łagodnych warunków reakcji w temperaturze od 25°C do 70°C oraz etanolu jako rozpuszczalnika do otrzymywania produktów reakcji Knoevenagla w zrównoważony sposób, eliminując toksyczne reagenty oraz liczbę jednostek operacyjnych. Prowadząc proces sposobem ciągłym uzyskuje się duże wydajności produktu, eliminując przerwy produkcyjne, obecne w sposobie periodycznym, związane z załadowaniem i rozładowaniem reaktora.

Sposób ciągły, w przeciwieństwie do periodycznego, charakteryzuje wysoka stałość parametrów reakcji, jest łatwiejszy do kontrolowania i zautomatyzowania.

Prowadzenie procesu w sposób ciągły z użyciem N-domieszkowanego materiału węglowego, pozwala na otrzymanie produktu z wydajnością do 95%, bez konieczności oddzielania katalizatora od mieszaniny poreakcyjnej.

Przedmiot wynalazku objaśniono na przykładach wykonania.

Przykład 1

Metoda syntezy N-domieszkowanego materiału węglowego

W kolbie o pojemności 250 ml rozpuszcza się 5 g glukozy w 25 g cieczy jonowej [Emim][NCN], po czym dodaje się 75 g krzemionki (LUDOX® HS-40, 40%). Całość miesza się w łaźni ultradźwiękowej przez 2 godziny. Po odparowaniu wody pod zmniejszonym ciśnieniem 20 mbar i temperaturze 50°C, mieszaninę karbonizuje się w atmosferze argonu¹ przez 2 h w temperaturze 500°C, stosując szybkość grzania równą 10°/min. Po ochłodzeniu do temperatury 25°C otrzymany materiał węglowy łączy się z 1,5 L 4M NH₄HF₂ i całość miesza się w temperaturze 25°C przez 24 h. Osad sączy się, przemywa wodą do uzyskania stałego pH oraz suszy w temperaturze 100°C.

Przykład 2

Metoda syntezy 2-benzolidenomalononitrylu

Do reaktora kolumnowego o średnicy wewnętrznej 10 mm i wysokości 100 mm wypełnionego 250 mg katalizatora, gdzie objętość złoża wynosi 0,67 ml dozuje się w sposób ciągły z szybkością przepływu 15 µl na minutę roztwór benzaldehydu (4,7 g) w etanolu (100 ml) i malononitrylu (2,9 g) w etanolu (100 ml). Stosując ciśnienie w układzie 2 bar i nagrzanie reaktora do 75°C, produkt odbiera się z 95% wydajnością. Czas przebywania substratów w reaktorze wynosi 45 minut.

Przykład 3

Metoda syntezy 2-cyano-3-fenyloakrylanu etylu

Do reaktora kolumnowego o średnicy wewnętrznej 10 mm i wysokości 100 mm wypełnionego 250 mg katalizatora, gdzie objętość złoża wynosi 0,67 ml dozuje się w sposób ciągły z szybkością przepływu 22,5 µl na minutę roztwór benzaldehydu (7,5 g) w etanolu (100 ml) i cyjanooctanu etylu (8,0 g) w etanolu

(100 ml). Stosując ciśnienie w układzie 2 bar i nagrzanie reaktora do 70°C, produkt odbiera się z 60% wydajnością. Czas przebywania substratów w reaktorze wynosi 30 minut.

Przykład 4

Metoda syntezy 2-(4-chlorobenzylideno)malononitrylu

Do reaktora kolumnowego o średnicy wewnętrznej 10 mm i wysokości 100 mm wypełnionego 250 mg katalizatora dozuje się w sposób ciągły z szybkością przepływu 45 μl na minutę roztwór p-chlorobenzaldehydu (3,0 g) w acetonitrylu (100 ml) i malononitrylu (1,4 g) w acetonitrylu (100 ml). Stosując ciśnienie w układzie 2 bar i temperaturę 25°C w reaktorze, produkt odbiera się z 65% wydajnością. Czas przebywania substratów w reaktorze wynosi 15 minut.

Przykład 5

Metoda syntezy 2-heptylidenomalononitrylu

Do reaktora kolumnowego o średnicy wewnętrznej 10 mm i wysokości 100 mm wypełnionego 250 mg katalizatora dozuje się w sposób ciągły z szybkością przepływu 15 μl na minutę roztwór heptanal (5,1 g) w etanolu (100 ml) i malononitrylu (2,9 g) w etanolu (100 ml). Stosując ciśnienie w układzie 2 bar i nagrzanie reaktora do 70°C, produkt odbiera się z 80% wydajnością. Czas przebywania substratów w reaktorze wynosi 45 minut.

Proces otrzymywania produktów reakcji kondensacji Knoevenagla w sposób ciągły można skalować z uwzględnieniem parametrów określonych w zastrzeżeniach patentowych.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania produktów reakcji kondensacji Knoevenagla **znamienny tym**, że w sposób ciągły z szybkością przepływu od 15 μl do 134 μl reagentów na minutę równocześnie podaje się w stosunku 1:1 roztwór aldehydu w rozpuszczalniku organicznym o stężeniu od 0,2 do 0,7 mol/dm³ oraz roztwór związku z aktywną grupą metylenową w rozpuszczalniku organicznym o stężeniu od 0,2 do 0,7 mol/dm³, następnie mieszaninę podaje się na reaktor wypełniony złożem katalitycznym, ogrzany do temperatury 25–75°C, gdzie reagenty kontaktują się z katalizatorem w czasie 5–45 minut, po czym z mieszaniny nie będącej w kontakcie ze złożem katalitycznym, oddestylowuje się rozpuszczalnik organiczny, który zawraca się do procesu kondensacji.
2. Sposób otrzymywania produktów reakcji według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się etanol, acetonitryl lub dimetyloformamid.
3. Sposób otrzymywania produktów reakcji według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako aldehyd stosuje się związek o wzorze ogólnym C_nH_{2n+1}CHO, benzaldehyd, p-metylobenzaldehyd, p-metoksybenzaldehyd, p-cyjanobenzaldehyd, p-chlorobenzaldehyd, p-hydroksybenzaldehyd, o-chlorobenzaldehyd, 2,4-dichlorobenzaldehyd, furfural, aldehyd cynamonowy, wanilina, furfural.
4. Sposób otrzymywania produktów reakcji według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek z aktywną grupą metylenową stosuje się malononitryl, cyjanooctan etylu.
5. Sposób otrzymywania produktów reakcji według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako złożo katalityczne stosuje się N-domieszkowany materiał węglowy otrzymany poprzez pirolizę mieszaniny glukozy, cieczy jonowej [Emim][NCN] i krzemionki (LUDOX® HS-40) w stosunku od 1:1:1 do 1:15:20, korzystnie 1:5:15, w temperaturze od 500°C do 800°C w czasie co najmniej 1 h, korzystnie 2 h w atmosferze gazu inertnego: azotu, argonu lub helu, w temperaturze od 250°C do 900°C, z szybkością grzania co najmniej 1°C/min., następnie schładza do temperatury pokojowej, po czym otrzymany materiał węglowy łączy się z NH₄HF₂, całość miesza się w czasie do 48 h, po czym znanymi metodami materiał separuje się, przemywa wodą do uzyskania stałego pH oraz suszy w temperaturze od 80°C do 200°C.
6. Sposób otrzymywania produktów reakcji według zastrz. 1, **znamienny tym**, że złożo katalityczne stanowi 250 mg na 0,2 do 0,7 mol/dm³ reagentów.