



REGISTRO DE LA
PROPIEDAD INDUSTRIAL

ESPAÑA

11 N.º de publicación: ES 2 021 910

21 Número de solicitud: 8904192

51 Int. Cl.⁵: B01J 21/16

12

PATENTE DE INVENCION

A6

22 Fecha de presentación: **12.12.89**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **16.11.91**

45 Fecha de publicación del folleto de patente:
16.11.91

73 Titular/es:
**Consejo Superior De Investigaciones
Científicas
Serrano, 117
28006 Madrid, ES**

72 Inventor/es: **Corma, A.;**
Martín, R.M. y
Pérez Pariente, J.

74 Agente: **No consta.**

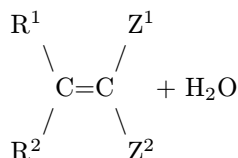
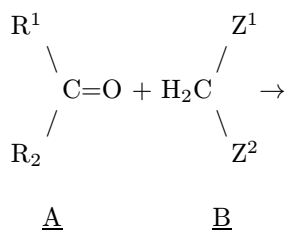
54 Título: **Procedimiento de aplicación de sepiolitas básicas como catalizadores en reacciones de condensación de Knoevenagel.**

57 Resumen:
El procedimiento de invención se refiere a la aplicación de sepiolistas básicas como catalizadores en reacción de condensación de Knoevenagel. Las sepiolistas empleadas se obtienen mediante modificación de la sepiolita natural con iones alcalinos o alcalinotérreos. Estos catalizadores poseen una elevada área superficial y un elevado volumen de poro.

DESCRIPCION

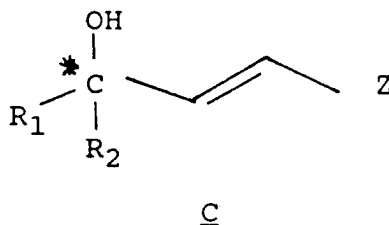
Existen muchos procesos industriales catalizados por bases en medios homogéneos, tales como isomerización, oligomerización, adición, alquilación, ciclación, oxidación, hidrogenación y deshidrogenación (H. Pines y W.M. Stalick, "Base-Catalyzed Reactions of Hydrocarbons and Related Compounds", Academic Press, N.Y., 1977).

Dentro de ese grupo de reacciones se encuentra la condensación de Knoevenagel. Esta es una reacción típicamente catalizada por bases, que consiste en la condensación de un compuesto carbonílico A con un compuesto B con grupos metileno activados por uno o dos sustituyentes atractores de electrones, en la que se forma un doble enlace C=C, según el siguiente esquema:



en donde los sustituyentes R¹ y R² pueden ser iguales o distintos, y son, generalmente, grupos alifáticos, aromáticos, o átomos de hidrógeno. Los grupos Z¹ y Z² del compuesto B, pueden ser iguales ó distintos, y corresponden generalmente a grupos CN, CO₂R, CO₂H, CONH₂, COR, ó aromáticos. Esta reacción permite la obtención de ácidos, ésteres y nitrilos insaturados, heterociclos y anillos aromáticos (H. Mouren, Bull. Soc. Chim. Fr. (V), 13 (1946) 106). La reacción de Knoevenagel conduce también a la preparación de compuestos intermedios en la síntesis de fármacos, tales como nifedipina y nitrendipina, que son antihipertensivos y calcioantagonistas.

Moléculas polifuncionales del tipo C, ópticamente activas y ampliamente utilizadas como bloques de construcción de compuestos naturales, pueden obtenerse por condensación de Knoevenagel (T. Ono, T. Tamaoka, Y. Yuasa, T. Matsuda, J. Nokami, S. Wakabayashi, J. Am. Chem. Soc., 106 (1984) 7890; H.J. Gais, Angew. Chem. Int. Ed., 23 (1984) 143; R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, A. Restelli, Gazz. Chim. Ital., 115 (1985) 637).



Z = grupo atractor de electrones

Esta reacción se lleva a cabo generalmente, en medios homogéneos mediante el empleo de amoníaco y sales de amonio, ó aminas primarias ó secundarias, y sus sales (G. Jones, "Organic Reactions", Vol. 15, p. 204, Wiley, N.Y. (1967)). También se han utilizado resinas de intercambio aniónico (W. Richardhein, J. Melvin, J. Org. Chem. 26 (1961); T.R.E. Kressman, Ind. Chemist., 36 (1960) 3; K.N. Trivedi, J. Sci. and Ind. Research. (India), 1813 (1959) 308), fluoruro potásico y fluoruro de cesio (I. Rand, J.V. Swisher, C.J. Cronin, J. Org. Chem., 27 (1962) 3505; L. Rand, D. Haiderkewych, R.J. Dolinski, J. Org. Chem., 31 (1966) 1272), y Ticyl y base (P. Mastagli, C. Gnanadickam, Comp. Rend., 254 (1962) 1295; W. Lehner, Tetrahedron, 30 (1974) 301). No obstante, los procesos en medio homogéneo presentan algunas limitaciones importantes, como son la corrosión del reactor y la dificultad de separación del catalizador de los productos de reacción. Para evitar estos problemas se han realizado estudios empleando catalizadores sólidos. Así, se han usado óxidos de lantano y cerio soportados sobre el gel de sílice (T. Snapp, A. Blood, U.S. 3701798, 31 Oct. 1972), óxidos de magnesio (H. Moison, F. Texier-Boulet, A. Foucaud, Tetrahedron, 43 (1987) 543), óxido de aluminio (J. Muzart, Synthesis, 60 (1982); F. Texier-Boulet, A. Foucaud, Tetrahedron Letters, 23 (1982) 4927), xonotlita sola ó con t-butóxido potásico (S. Chalais, P. Laszlo, A. Mathy, Tetrahedron Letters, 26 (1985) 4453), zeolitas (G.A. Taylor, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, (1981) 3132) y grupo amino inmovilizados sobre gel de sílice (E. Angeletti, C. Canepa, G. Martinetti, P. Venturello, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, (1989) 105).

La presente invención se refiere al empleo de sepiolitas naturales ó modificadas como catalizadores de reacciones de condensación de Knoevenagel. Las propiedades básicas de las sepiolitas se pueden modificar mediante tratamientos adecuados que permiten el intercambio de los iones de la sepiolita natural por otros cationes mono ó divalentes. Estos tratamientos se encuentran reivindicados en la Patente Española n° 527.756 y U.S. Pat. 4,542,002.

La reacción de condensación de Knoevenagel se lleva a cabo de forma continua ó discontinua, en fase líquida ó gas, a una temperatura comprendida entre 20 y 300°C, preferentemente entre 40 y 200°C, y a una presión comprendida entre 1 y 50 atmósferas. El catalizador sólido y los reactivos están en contacto durante un tiempo que depende de las condiciones de operación y de los reactivos utilizados, y puede variar entre 0.3 segundos y

10 horas, preferentemente entre 1 minuto y 5 horas. La cantidad de catalizador utilizada, en el caso de llevar a cabo la reacción en un reactor discontinuo, puede variar entre el 0.1 y el 20% del peso total de reactantes empleados, aunque un rango del 0,5% al 10% es preferido.

Los catalizadores empleados con el proceso que aquí se reivindica son sepiolitas y derivados de sepiolita, que es un silicato magnésico de morfología fibrosa. Las características que ha de cumplir un catalizador para su empleo en reacciones de condensación de Knoevenagel son: un área superficial elevada y una distribución de tamaño de poro adecuada, y una elevada concentración de centros básicos de fortaleza adecuada. El intercambio de la sepiolita natural con cationes monovalentes como por ejemplo Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+ , Tl^+ , Ag^+ , NH_4^+ , según los procedimientos reivindicados en la Patente Española n° 527.756 y U.S. Pat. 4,542,002, permite la obtención de materiales de área superficial $> 100 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, y volumen de poro superior a $0.5 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$. Estos materiales poseen centros básicos cuya fortaleza expresada como H_o y determinada mediante indicadores Hamett, de acuerdo a procedimientos bien conocidos y descritos en la literatura (K. Tanabe, "Solid Acids and Bases", Academic Press, N.Y., 1970) es superior a +7.1, siendo el H_o de una parte de los centros, superior a +18.4, empleando 4-nitroanilina como indicador. La cantidad total de centros básicos de las sepiolitas modificadas, varía entre 0.01 y $2 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$, aunque la mayor parte de las sepiolitas modificadas empleadas como catalizadores en la reacción de Knoevenagel, poseen una cantidad de centros básicos comprendida entre 0.05 y $1 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$.

Las sepiolitas intercambiadas con iones monovalentes permiten llevar a cabo la reacción de condensación de Knoevenagel con una selectividad superior al 95% para conversiones superiores al 80%. Cabe destacar que, con este tipo de catalizadores, se obtienen selectividades superiores que con catalizadores clásicos como por ejemplo piperidina.

A continuación se exponen diversos ejemplos del empleo de sepiolitas intercambiadas con iones monovalentes en la reacción de condensación de Knoevenagel.

Ejemplo 1

El catalizador utilizado en este ejemplo es una sepiolita intercambiada con iones Na preparada según el método descrito en la Patente Española n° 527.756. Este material posee un contenido en Na de $0.21 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$.

El procedimiento experimental fué el siguiente: 0.031 g de catalizador se añaden a una mezcla de 14 mmol de benzaldehído y 14 mmol de cianoacetato de etilo, mantenida en agitación a una temperatura de 90°C . Se obtuvo una conversión del 57% y una selectividad del 100% al producto de condensación al cabo de 2 horas de reacción.

Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra el efecto de la temperatura sobre la actividad de la sepiolita intercambiada con sodio, descrita en el ejemplo anterior. Los reactantes y el procedimiento experimental empleado son los mismos que en el ejemplo 1. Los

resultados obtenidos a un tiempo de reacción de 2 horas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Temperatura reacción ($^\circ\text{C}$)	Conversión (%)	Selectividad (%)
50	15	100
70	25	100
90	57	100

Ejemplo 3

En este ejemplo se muestra el efecto del catión de intercambio introducido en la sepiolita mediante el procedimiento descrito en la Patente Española n° 527.756 y U.S. Pat. 4,542,002. Los reactivos y el procedimiento experimental son los mismos que los descritos en el ejemplo 1. La reacción se llevó a cabo a 90°C y en la Tabla 2 se muestran los resultados obtenidos al cabo de 2 horas de reacción.

Tabla 2

Cat.	Conversión (%)	Selectividad (%)
Sep-Li	28	100
Sep-Na	57	100
Sep-K	58	100
Sep-Cs	68	100

Ejemplo 4

Este ejemplo muestra el efecto de los sustituyentes Z^1 y Z^2 del compuesto con grupos metileno activos sobre la conversión obtenida en la reacción de condensación de esos compuestos con benzaldehído.

Benzaldehído (9.4 mmoles) y acetoacetato de etilo (9.4 mmoles) se introducen en un matraz de 50 ml. calefactado y provisto de agitación. Una vez alcanzada la temperatura de reacción, se introducen 0.022 g de sepiolita, intercambiada con Cesio. Al cabo de 2 horas de reacción a 165°C , se obtiene una conversión del 80% con una selectividad del 100% al producto de condensación de Knoevenagel.

Ejemplo 5

Este ejemplo, ilustra el efecto de sustitución de un radical CH_3CO por un grupo CO_2Et del compuesto con grupos metileno activos en la reacción de condensación de Knoevenagel con benzaldehído. Los resultados obtenidos al cabo de 8 horas, se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Cat. : Sepiolita-Cs
g. Cat.: 0.095
Benzaldehído: 3.5 mmoles
Malonato de dietilo: 3.5 mmoles

Temp. ($^\circ\text{C}$)	Conversión (%)	Selectividad (%)
130	10.5	100
170	20	100

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de aplicación de sepiolitas básicas como catalizadores en reacciones de condensación de Knoevenagel **caracterizado** porque en el proceso de condensación de moléculas que poseen grupos carbonilo ($R^1R^2C=O$) con moléculas con grupo metileno activos ($Z^1Z^2CH_2$), se emplea sepiolitas básicas.

2. Un procedimiento según reivindicación 1 **caracterizado** porque se lleva a cabo en las siguientes condiciones experimentales: temperatura entre 20 y 300°C, presión entre 1 y 50 atmósferas, relación catalizador/reactantes entre 0.001 y 0.20.

3. Un procedimiento según reivindicación 1 **caracterizado** porque los grupos R^1 y R^2 del compuesto carbonílico pueden ser iguales o distintos, y puede consistir en radicales alifáticos, aromáticos o hidrógeno.

4. Un procedimiento según reivindicación 1 **caracterizado** porque los grupos Z^1 y Z^2 del compuesto con grupos metileno activado pueden ser iguales o distintos, y pueden consistir en radicales CN, CO_2X^1 , COX^2 , o aromáticos, y en donde X^1 y X^2 pueden ser grupos de alifáticos, aromáticos, amino o hidrógeno.

5. Un procedimiento según reivindicación 1 **caracterizado** porque los catalizadores utilizados son sepiolitas básicas cuyo valor de H_0 es mayor o igual a +7.

6. Un procedimiento según reivindicación 1 **caracterizado** porque se utilizan como catalizadores sepiolitas conteniendo metales alcalinos y/o alcalinotérreos o sus óxidos.

7. Un procedimiento según reivindicación 1 **caracterizado** porque la cantidad de centros básicos de los catalizadores está comprendida entre 0.01 y 2 mmol.g⁻¹, preferentemente entre 0.05 y 1.0 mmol.g⁻¹.

8. Un procedimiento según reivindicación 1 **caracterizado** porque es catalizado por las sepiolitas reivindicadas en 5 y 6, en el que los catalizadores son sepiolitas intercambiadas por iones monovalentes o divalentes.

9. Un procedimiento según reivindicación 1 **caracterizado** porque las sepiolitas reivindicadas en 8, poseen un contenido de iones monovalentes comprendido entre 0.1 y 3.0 meq.g⁻¹, preferentemente entre 0.5 y 2.0 meq.g⁻¹.

10. Un procedimiento según reivindicación 1 **caracterizado** porque se lleva a cabo en reactor continuo o discontinuo, y en fase líquida o gas.

30

35

40

45

50

55

60

65