

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :
MA 54775 B1

(51) Cl. internationale :
**B01J 21/00; B01J 21/063;
B01J 27/14; B01J 21/06**

(43) Date de publication :
30.11.2023

(21) N° Dépôt :
54775

(22) Date de Dépôt :
29.10.2021

(71) Demandeur(s) :
Université Ibn Tofail, Campus Universitaire B.P 242, 14000 Kénitra (MA)

(72) Inventeur(s) :
**EL AADAD Halima ; BENZEKRI Zakaria ; CHAHINE Abdelkrim ; JERMOUMI
Touriya ; RAIR Driss ; BOUKHRISS Said**

(74) Mandataire :
BELHARCHA FATIMA EZZAHRA

(54) Titre : **Utilisation d'un catalyseur solide hétérogène pour la réaction de Knoevenagel**

(57) Abrégé : L'invention concerne un catalyseur hétérogène solide sous forme d'un film pour la réaction de Knoevenagel comprenant : le polystyrène, le triméthyle phosphate et le dioxyde de titane. Ledit catalyseur est utilisé à faible quantité pour catalyser efficacement la réaction de Knoevenagel à la température ambiante tout en récupérant des hauts rendements (96 %). Également, le film catalyseur conserve ses propriétés catalytiques jusqu'à cinq fois d'utilisation en gardant des rendements assez importants (80-90 %).

Abrégé :

L'invention concerne un catalyseur hétérogène solide sous forme d'un film pour la réaction de Knoevenagel comprenant : le polystyrène, le triméthyle phosphate et le dioxyde de titane. Ledit catalyseur est utilisé à faible quantité pour catalyser efficacement la réaction de Knoevenagel à la température ambiante tout en récupérant des hauts rendements (96 %). Également, le film catalyseur conserve ses propriétés catalytiques jusqu'à cinq fois d'utilisation en gardant des rendements assez importants (80-90 %).

Mots clés :

Catalyseur hétérogène, film catalyseur, triméthyle phosphate, polystyrène, dioxyde de titane, réaction de Knoevenagel.

Description

Domaine technique

La présente invention concerne une nouvelle utilisation d'un catalyseur hétérogène solide pour la réaction de condensation de Knoevenagel.

État de la technique antérieure

La condensation de Knoevenagel est une réaction entre des composés carbonyles avec un composé de méthylène actif (Appaturi, J. N., Ratti, R., Phoon, B. L., Batagarawa, S. M., Din, I. U., Selvaraj, M., & Ramalingam, R. J. (2021). A review of the recent progress on heterogeneous catalysts for Knoevenagel condensation. Dalton Transactions, 50(13), 4445-4469). C'est une réaction importante en synthèse organique qui non seulement forme une double liaison carbone-carbone "C=C", mais elle est également appliquée dans l'industrie de la chimie fine pour synthétiser les médicaments, les parfums, les aromatiques et les prépolymères. (Zhang, L., Wang, H., Shen, W., Qin, Z., Wang, J., & Fan, W. (2016). Controlled synthesis of graphitic carbon nitride and its catalytic properties in Knoevenagel condensations. Journal of Catalysis, 344, 293-302) (Heravi, M. M., Janati, F., & Zadsirjan, V. (2020). Applications of Knoevenagel condensation reaction in the total synthesis of natural products. Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly, 151(4), 439-482).

Les catalyseurs utilisés dans la réaction de Knoevenagel peuvent généralement être divisés en deux catégories : catalyseurs homogènes et hétérogènes. De nombreux catalyseurs homogènes tels que l'ammoniac, les sels d'ammonium, les amines primaires et secondaires et l'éthylènediamine sont utilisés pour cette réaction et ont présenté une excellente activité catalytique. Même si leur efficacité catalytique soit très élevée, malheureusement ces catalyseurs sont difficiles à séparer du produit et à récupérer et affecte également la pureté du produit, ce qui entraîne un gaspillage des ressources, une pollution de l'environnement et surtout limite leur application (Huang, L. S., Lai, Y. H., Yang, C., & Xu, D. Z. (2019), Iron-catalyzed one-pot oxidation/Knoevenagel condensation reaction using air as an oxidant. Applied Organometallic Chemistry, 33(6), e4910.) (He, H., Zhu, Q. Q., Sun, F., & Zhu, G. (2018). Two 3D metal-organic frameworks based on CoII and ZnII clusters for Knoevenagel condensation reaction and highly selective luminescence sensing. Crystal Growth & Design, 18(9), 5573-5581).

Pour surmonter ces problèmes, le développement de nouveaux catalyseurs hétérogènes ont reçu une grande attention telle que les zéolites nitrure SBA-15 (Min, H. K., Cha, S. H., & Hong, S. B. (2013). Nitrided ITQ-2 as an efficient Knoevenagel condensation catalyst. *Chemical Communications*, 49(11), 1115-1117), MOFs (Dhakshinamoorthy, A., Asiri, A. M., Alvaro, M., & Garcia, H. (2018). Metal organic frameworks as catalysts in solvent-free or ionic liquid assisted conditions. *Green Chemistry*, 20(1), 86-107) et SiO₂@LDH (Shirotori, M., Nishimura, S., & Ebitani, K. (2017). Fine-crystallized LDHs prepared with SiO₂ spheres as highly active solid base catalysts. *Journal of Materials Chemistry A*, 5(15), 6947-6957). Cependant, ce type de catalyseurs présente aussi de nombreux problèmes tels que : l'utilisation de solvants organiques hautement toxiques, un temps de réaction long, et un rendement faible. Par conséquent, pour obtenir une activité catalytique plus élevée, il est souvent nécessaire d'augmenter la température ou le temps de la réaction, ce qui entraînerait un nouveau problème de consommation d'énergie.

Généralement, il est rapporté que différents types de catalyseurs utilisés pour la réaction de Knoevenagel souffrent de plusieurs inconvénients tels que : l'utilisation d'une quantité importante du catalyseur, temps de réaction long, des rendements faibles, et surtout la non-réutilisation du catalyseur pour plusieurs cycles.

Cependant, le brevet chinois portant le numéro CN111195528A décrit le procédé de préparation du catalyseur bifonctionnel en émulsion de Pickering qui nécessite une température de séchage sous vide entre 50-80 °C et une durée de préparation de 6-12 heures. La condensation de Knoevenagel est réalisée en présence de 20 mg de ce catalyseur, à une température de 40 °C, et un temps de réaction de 1 h.

Selon l'invention CN104084230A, la réaction de condensation de Knoevenagel entre le benzaldéhyde et le malononitrile en présence d'oxyde de graphène modifié à l'ammoniac comme catalyseur a atteint un rendement de 80.5 %, à une température de 40 °C après un temps de réaction de 4 heures. La réaction est effectuée en utilisant l'acétonitrile (5 ml) comme solvant non écologique, en présence d'une quantité importante du catalyseur de 0,1 g.

Dans le brevet sous le numéro MA39651B1, les inventeurs ont utilisé un film catalyseur hétérogène solide à base de polystyrène et de phosphate pour la réaction de condensation de Knoevenagel. Ce catalyseur est utilisé avec une masse de 0.018 g, à la température ambiante avec un rendement de 84 %. Le film catalyseur est réutilisé jusqu'à 5 fois avec toutefois une diminution du rendement qui atteint 44 % signifiant que les propriétés catalytiques du catalyseur ne sont pas stables.

Par conséquent, l'utilisation d'un catalyseur hétérogène efficace pour la condensation de Knoevenagel dans des conditions plus écologiques avec une récupération et une réutilisation simple du catalyseur, ayant des avantages économiques importants et respectueux de l'environnement reste un défi majeur pour les chimistes et l'industrie chimique.

Notre invention concerne un catalyseur hétérogène solide sous forme d'un film fournissant des solutions aux problèmes cités ci-dessus pour la réaction de Knoevenagel comprenant : le polystyrène, le triméthyle phosphate et le dioxyde de titane.

Exposé de l'invention

La présente invention propose une utilisation d'un film catalyseur hétérogène comprenant : le polystyrène, le triméthyle phosphate et le dioxyde de titane pour la réaction de condensation de Knoevenagel entre le malononitrile et les aldéhydes aromatiques à la température ambiante.

Le procédé de préparation des films catalyseurs (T₁, T₂ et T₃) comprend trois rapports molaires de triméthyle phosphate et de polystyrène avec une dispersion de nanoparticules de dioxyde de titane (Tableau 1). Le film catalyseur hétérogène est synthétisé par la voie de chimie douce en utilisant la méthode de dépôt "Doctor Blade" sur des substrats en verre selon les travaux d'invention numéro 54006.

L'utilisation des films catalyseurs pour la réaction de Knoevenagel objet de ladite invention, est effectuée par la condensation de malononitrile (1 mmole) et de benzaldéhyde (1 mmole) dans l'éthanol (3 ml) à la température ambiante (Figure 1). D'après les résultats obtenus, nous constatons qu'en absence de catalyseur le produit **3a** est obtenu durant 60 min avec un très faible rendement de 8 % (Tableau 2, Entrée 1). Par contre, en présence des films catalyseurs la réaction mène au produit désiré **3a** avec un rendement qui varie de 77 à 96 % (Tableau 2, Entrée 2-4). Le film catalyseur T₃ est celui ayant le rendement le plus élevé (96 %) (Tableau 2, Entrée 4), ce qui montre l'intérêt de l'ajout du phosphate et la dispersion de titane dans la matrice polystyrène. Afin trouver les conditions optimales de la condensation de Knoevenagel, nous avons étudié l'influence de certains paramètres qui contrôlent la réaction, à savoir : le solvant de la réaction et la masse du catalyseur utilisée.

Effet de solvant en présence du catalyseur T₃ :

Le choix d'un solvant convenable reste un paramètre important pour une réaction chimique. Par conséquent, l'effet de différents solvants sur la réaction de condensation de Knoevenagel est étudié en présence de 0.01g du catalyseur dans 3 ml de solvant à la température ambiante et

les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 3. D'après les résultats trouvés, nous constatons que l'éthanol est le meilleur solvant pour cette réaction (Entrée 1).

En respectant les conditions de la chimie verte, nous avons adopté un solvant plus écologique (éthanol) pour la réaction de Knoevenagel en présence du film catalyseur T₃.

Effet de la masse du film catalyseur T₃ :

Pour déterminer la masse optimale du catalyseur T₃, la réaction de Knoevenagel est étudiée en présence de masses variées (1 à 10 mg) du catalyseur dans 3 ml d'éthanol, toujours à la température ambiante. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 4. D'après ce Tableau, les meilleurs rendements trouvés sont de 90 à 96 % pour des masses qui varient de 0,005 à 0,008 g de film catalyseur. En effet, nous avons choisi 0,005 g de film catalyseur comme une masse optimale pour cette réaction (Tableau 4, Entrée 5). Le composé 3a est obtenu avec un excellent rendement (90 %).

Étude de la réutilisation de film catalyseur T₃ pour la réaction de Knoevenagel :

L'une des critères les plus importantes pour l'industrie chimique est l'étude de la réutilisation du catalyseur. La récupération et la réutilisation du film catalyseur T₃ sont effectuées dans les conditions optimales (0.005 g de catalyseur T₃, 3 ml EtOH, à température ambiante) de la présente réaction. Après la fin de la réaction, le catalyseur est récupéré par simple filtration, lavé deux fois avec l'éthanol pour éliminer les traces des produits organiques. Ensuite, le catalyseur T₃ est réutilisé directement dans un nouvel usage dans les mêmes conditions. Les résultats obtenus sont illustrés dans le Tableau 5. Ces résultats montrent que le film catalyseur T₃ peut être récupéré et réutilisé dans les réactions ultérieures jusqu'à la cinquième fois (5 cycles) avec une légère perte d'activité catalytique (90-80 %) au contraire de certains catalyseurs dont l'activité catalytique diminue fortement avec le nombre de réutilisation. Ainsi, ce processus pourrait être intéressant pour la synthèse à grande échelle.

Généralisation de la synthèse des alcènes (5a-d) en présence de catalyseur T₃ :

Après avoir prouvé que le film T₃ est un excellent catalyseur hétérogène pour la synthèse de composé 3a dans des conditions optimales et pour confirmer que ces conditions sont valables également pour la synthèse d'autres alcènes (3a-d), nous avons réalisé la condensation d'une variété d'aldéhydes aromatiques (1) avec le malononitrile (2) (Figure 2).

D'après les résultats du Tableau 6, les composés 3a-d sont obtenus avec des excellents rendements, jusqu'à 96 % dans un temps de réaction de 5 min. Apparemment, la condensation de Knoevenagel n'est pas significativement affectée par la nature de substituant lié au

groupement aryle de l'aldéhyde. Ces résultats montrent l'efficacité du film catalyseur T₃ pour la condensation de Knoevenagel des différents aldéhydes aromatiques à la température ambiante en utilisant une masse de catalyseur de 0.005 g qui reste très faible par rapport à d'autres catalyseurs.

Revendications

1. Utilisation d'un catalyseur solide hétérogène pour la réaction de condensation de Knoevenagel, comprenant le polystyrène, le triméthyle phosphate et le dioxyde de titane.
2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle la teneur en masse de TiO₂ est comprise entre 2,8-3,9 %, de polystyrène est comprise entre 14,3-39,2 % et de triméthyle phosphate est comprise entre 56,9-82,9 %.
3. Procédé de réaction de condensation de Knoevenagel utilisant le catalyseur selon les revendications 1 et 2, dans lequel les réactifs utilisés comprenant le malononitrile et l'aldéhyde aromatique.
4. Procédé de réaction de condensation de Knoevenagel utilisant le catalyseur selon la revendication 3, dans lequel l'aldéhyde aromatique est choisi parmi le benzaldéhyde, le parachlorobenzaldéhyde, le paraméthylbenzaldéhyde et le paranitrobenzaldéhyde.
5. Procédé de réaction de condensation de Knoevenagel utilisant le catalyseur selon les revendications 1 à 4, dans lequel le solvant est choisi parmi l'Éthanol, le Méthanol, le Butanol et l'Isopropanol.
6. Procédé de réaction de condensation de Knoevenagel utilisant le catalyseur selon les revendications 1 à 5, dans lequel le temps de la réaction est compris entre 5 à 60 min.
7. Procédé de réaction de condensation de Knoevenagel utilisant le catalyseur selon les revendications 1 à 6, dans lequel la masse du catalyseur est comprise entre 0.005 à 0.008 g.
8. Procédé de réaction de condensation de Knoevenagel utilisant le catalyseur selon les revendications 1 à 7, dans lequel le rendement atteint 96 %.
9. Procédé de réaction de condensation de Knoevenagel utilisant le catalyseur selon les revendications 1 à 8, dans lequel le catalyseur est réutilisable jusqu'à cinq fois successives avec une légère perte de l'activité catalytique.

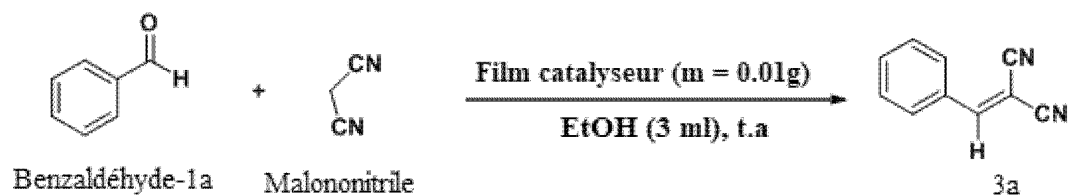
Liste des figures :

Figure 1 Réaction de condensation Knoevenagel en présence des films catalyseurs (T₁, T₂ et T₃)

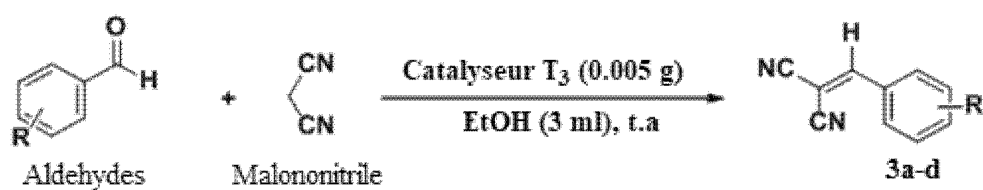


Figure 2 Synthèse des d'alcènes (3a-d) catalysés par le film catalyseur T₃

Liste des tableaux :**Tableau 1 Synthèse des films catalyseurs avec différents rapports molaires**

Les films catalyseurs	Rapports molaires (P/Ps)	Polystyrène (Ps) (g)	Triméthyle phosphate (P) (ml)	TiO ₂ (g)
Ps-P-TiO ₂ (T ₁)	1,2	1	1	0.1
Ps-P-TiO ₂ (T ₂)	2,4	1	2	0.15
Ps-P-TiO ₂ (T ₃)	4,8	1	4	0.2

Tableau 2 Test catalytique des films catalyseurs sur la réaction de Knoevenagel

Entrée	Catalyseur	Temps (min) ^b	Rdt (%) ^a
1	Sans Catalyseur	60	8
2	T ₁	60	77
3	T ₂	60	92
4	T ₃	60	96

^aRendement isolé^bTemps reporté en min (par TLC)**Tableau 3 Étude de l'effet de solvant sur la réaction de Knoevenagel**

Entrée	Solvant (3ml)	Temps (min) ^b	Rdt (%) ^a
1	EtOH	60	96
2	MeOH	60	91
3	Butanol	60	76
4	Isopropanol	60	73
5	Sans solvant	60	47

^aRendement isolé.^bTemps reporté en min (par TLC).**Tableau 4 Effet de la masse du catalyseur sur la réaction de Knoevenagel**

Entrée	T ₃ (g)	Temps (min) ^b	Rdts (%) ^a
1	0.001	60	79
2	0.002	60	81
3	0.003	60	85
4	0.004	60	87
5	0.005	60	90
6	0.006	60	93
7	0.007	60	95
8	0.008	60	96
9	0.009	60	96
10	0.01	60	96

^aRendement isolé^bTemps reporté en min (par TLC)

Tableau 5 Étude de la réutilisation du catalyseur T₃ dans la condensation de Knoevenagel 3a

Produit	Nombre de cycle				
	1	2	3	4	5
3a	90	90	88	84	80

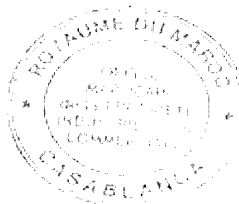
^aRendement isolé.Tableau 6 Synthèse des d'alcènes (3a-d) en présence du Film catalyseur T₃

Produit	Ar	Temps (min)	Rdt (%) ^a	Point de fusion °C	
				Trouvé	Littérature
3a	C ₆ H ₅	60	90	80-81	80-81
3b	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	5	92	160-162	158-159
3c	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	10	94	118-119	118-119
3d	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	5	96	118-119	118-119

^aRendement isolé.

**RAPPORT DE RECHERCHE DEFINITIF AVEC OPINION SUR
LA BREVETABILITE**

*Établi conformément à l'article 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée
par la loi 23-13*

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 54775	Date de dépôt : 29/10/2021 ;
Déposant : Université Ibn Tofail	
Intitulé de l'invention : Utilisation d'un catalyseur solide hétérogène pour la réaction de Knoevenagel	
Classement de l'objet de la demande :	
CIB : B01J21/00, B01J21/06, B01J27/14	
CPC : B 01J 21/063	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Remarques de clarté <input type="checkbox"/> Cadre 4 : Observations à propos de revendications modifiées qui s'étendent au-delà du contenu de la demande telle qu'initialement déposée <input type="checkbox"/> Cadre 5 : Défaut d'unité d'invention <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications exclues de la brevetabilité <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
Examineur: Abdelfettah EL KADIRI	Date d'établissement du rapport : 03/11/2023
Téléphone: (+212) 5 22 58 64 14	

Partie 1 : Considérations générales**Cadre 1 : base du présent rapport**

Les pièces suivantes servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Demande telle qu'initialement déposée
- Demande modifiée suite à la notification du rapport de recherche préliminaire :
 - Revendications
1-9
- Observations à l'appui des revendications maintenues
- Observations des tiers suite à la publication de la demande
- Réponses du déposant aux observations des tiers
- Nouveaux documents constituant des antériorités :
 - Suite à la recherche complémentaire (Couvrant les documents de l'état de la technique qui n'étaient pas disponibles à la date de la recherche préliminaire)
 - Suite à la recherche additionnelle (couvrant les éléments n'ayant pas fait l'objet de la recherche préliminaire)
- Observations à l'encontre de la décision de rejet

Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité

Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté	Revendications 1-9 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive	Revendications 1-9 Revendications aucune	Oui Non
Application Industrielle	Revendications 1-9 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants:

D1 : MA39651B1

D2 : CN107629153A (B)

1. Nouveauté

Aucun document de l'état de l'art ne divulgue les mêmes caractéristiques techniques des revendications 1-9. Ainsi l'objet des revendications 1-9 est nouveau conformément à l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive

Le document D1, considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1, divulgue un catalyseur à base de polystyrène et de phosphate de triméthyle, utilisé pour la réaction de condensation Knoevenagel.

L'objet de la revendication 1 diffère de D1 en ce que le catalyseur selon la demande comprend en outre le dioxyde de titane.

Le problème à résoudre peut être considéré comme la fourniture d'un catalyseur amélioré par rapport à celui de D1 pour une réaction Knoevenagel.

En l'absence de tests comparatifs dans la demande entre le catalyseur de la demande et celui de D1. Le problème peut être reformulé comme la fourniture d'un catalyseur alternatif pour son utilisation pour la réaction de condensation Knoevenagel.

Le document D2 divulgue un catalyseur pour la polymérisation d'oléfines, qui peut comprendre : un composé de titane, un composé de phosphate qui peut être le phosphate de triméthyle (revendication 5), un stabilisant de dispersion de polymère qui peut être le polystyrène sulfonates. D2 est silencieux sur une éventuelle utilisation du catalyseur pour la réaction de condensation Knoevenagel.

La solution proposée par la présente demande est considérée comme inventive, étant donné que l'homme de métier ne trouve aucune incitation dans D1-D2 à ajouter le dioxyde de titane dans la composition du catalyseur de D1 pour son utilisation pour la réaction de condensation Knoevenagel, et ce sans l'exercice d'une activité inventive.

L'objet de la revendication 1 implique une activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

L'objet des revendications 2-9 implique une activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Application industrielle

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.