

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

ES

| | |
|----|-----------------------|
| 11 | NUMERO |
| 21 | 478.476 |
| 22 | FECHA DE PRESENTACION |
| | 9 de Marzo-1.979 |

AI

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

| | | | | | |
|----|--------------|----|----------|----|--------------|
| 30 | PRIORIDADES: | 32 | FECHA | 33 | PAIS |
| 31 | NUMERO | | | | |
| | 9815/78 | | 13-3-78 | | Gran Bretaña |
| | 40249/78 | | 12-10-78 | | " " |

| | | | | | |
|----|---------------------|----|-----------------------------|----|-----------------------------------|
| 47 | FECHA DE PUBLICIDAD | 61 | CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 | PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | | | e07c 45/20 | | |

| | |
|----|---|
| 64 | TITULO DE LA INVENCION |
| | "PROCEDIMIENTO PARA REDUCIR UN HALURO DE ACIDO CARBOXILICO AL ALDEHIDO CORRESPONDIENTE" |

| | | |
|----|---|--------------|
| 71 | SOLICITANTE (S) | (K 1433 SPA) |
| | SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ B.V. | |

| |
|---|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE |
| Carel van Bylandtlaan, 30, La Haya, Holanda |

| | |
|----|---|
| 72 | INVENTOR (ES) |
| | Ian David Entwistle y Robert Alexander Walker Johnstone |

| | |
|----|--------------|
| 73 | TITULAR (ES) |
| | |

| | | |
|----|---------------------------------|-------------|
| 74 | REPRESENTANTE | (P.-71.248) |
| | DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ | |

MCS/.

La presente invención se refiere a un procedimiento para reducir haluros de ácido carboxílico o aldehidos, y a los aldehidos así preparados.

5 Un procedimiento ampliamente usado para la reducción catalítica de cloruros de ácido carboxílico a los correspondientes aldehidos es la reducción de Rosenmund. En este procedimiento, los cloruros de ácido carboxílico se hidrogenan usando un catalizador adecuado, usando paladio al 5% sobre sulfato de bario, envenenado
10 con una mezcla de quinoleína y azufre para evitar más reducción al alcohol. Este procedimiento tiene la desventaja económica de que se requiere equipo a presión. Una desventaja adicional es que se reducen algunos otros grupos funcionales distintos del grupo cloruro de ácido: por ejemplo, los grupos nitro se reducen a grupos amino.
15

La mayoría de los agentes reductores de hidruro reducen los haluros de ácido carboxílico a los alcoholes correspondientes. Sin embargo, a temperaturas muy bajas, por ejemplo -80°C a -70°C , el hidruro de litio y tri-
20 butoxialuminio y el borohidruro sódico se pueden usar para reducir los haluros de ácido a los correspondientes aldehidos. Ciertos agentes reductores, de hidruro complejo, se pueden usar para la reducción de cloruros de ácido específicos a aldehidos; por ejemplo, el trimetoxiboro
25 hidruro sódico reduce a la mayoría de los cloruros de ácido al correspondiente alcohol, pero reduce al cloruro de ácido triacetilsiquímico al correspondiente aldehido.

30 Los autores del presente invento han hallado ahora un método para reducir haluros de ácido carboxílico para dar el correspondiente aldehido, evitando la

necesidad de usar reacciones de hidrogenación catalítica y la necesidad de usar las muy bajas temperaturas requeridas por los agentes reductores conocidos.

5 La presente invención proporciona un procedimiento para reducir un haluro de ácido carboxílico al correspondiente aldehído, que comprende hacer reaccionar el haluro de ácido con borohidruro de cadmio como agente reductor.

10 El agente reductor se usa adecuadamente en forma de una solución que se puede obtener convenientemente mezclando una solución o suspensión de una sal de cadmio con una solución o suspensión de borohidruro sódico, y el término "borohidruro de cadmio" se emplea en sentido amplio, para indicar la presencia de iones cadmio e iones borohidruro en relaciones molares de sustancialmente 1:2. La invención, por tanto, proporciona también un procedimiento para reducir un haluro de ácido carboxílico al correspondiente aldehído, que comprende hacer reaccionar el haluro de ácido con una solución de borohidruro de cadmio en un disolvente polar inerte. Convenientemente, esta solución se puede producir in situ.

15 Preferiblemente, el haluro de ácido es un bromuro de ácido o un cloruro de ácido.

25 El agente reductor se forma adecuadamente mezclando una sal de cadmio, convenientemente un haluro de cadmio, con un borohidruro de metal alcalino, en un disolvente polar inerte, y la propia solución resultante se usa convenientemente en el procedimiento de la invención, directamente.

30 El borohidruro de metal alcalino puede ser

borohidruro de litio, sódico o potásico, preferiblemente es borohidruro potásico o sódico. El más preferido es el borohidruro sódico.

5 El haluro de cadmio puede ser fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro de cadmio, y ventajosamente es cloruro de cadmio o bromuro de cadmio. El más preferido es el cloruro de cadmio.

10 El disolvente polar inerte debe ser capaz de disolver al menos pequeñas cantidades de los reaccionantes, aunque no se requiere una solubilidad completa del borohidruro de metal alcalino y la sal de cadmio. Los borohidruros de metal alcalino y los haluros de cadmio son relativamente insolubles en muchos disolventes comunes, y por tanto el disolvente polar inerte elegido puede comprender una mezcla de disolventes. Son particularmente
15 ventajosas las mezclas disolventes de acetonitrilo con un co-disolvente tal como diglimes, hexametilfosforamida o especialmente dimetilformamida. No es esencial tomar medidas especiales para secar el disolvente, dado que la
20 preparación del agente reductor y la subsiguiente reacción con un haluro de ácido carboxílico transcurrirán en presencia de trazas de agua.

25 Si el haluro de ácido carboxílico es un líquido, el procedimiento de reducción de la invención se puede efectuar mezclando directamente el haluro de ácido carboxílico con la solución del agente reductor antes descrito. Sea o no sea líquido el haluro de ácido carboxílico, el procedimiento de la invención se efectúa convenientemente mezclando la solución del agente reductor antes descrito con una solución del haluro de ácido carboxílico
30 en el mismo disolvente que el de la solución del agente

reductor, o bien, cuando ese disolvente es una mezcla, en uno o más de los disolventes presentes en la mezcla.

5 Para preparar el agente reductor se puede usar un exceso de cualquiera del hidruro de metal alcalino o sal de cadmio, aunque se prefiere usar un exceso, tal como un exceso 5 a 10% molar, de la sal de cadmio, en vez de un exceso de hidruro de metal alcalino, dado que la presencia de exceso de hidruro de metal alcalino en el procedimiento de la invención tiende a afectar el curso de la reducción, y tiende a favorecer un aumento de la formación del alcohol subproducto, a expensas del rendimiento de aldehído.

10 Cuando se efectúa la reducción, el agente reductor se usa adecuadamente en ligero exceso molar respecto al haluro de ácido carboxílico, por ejemplo en exceso 5 a 10% molar.

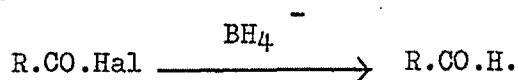
15 El procedimiento de reducción de la invención tiene la ventaja de que, a diferencia de muchas reducciones con hidruro, no se requieren temperaturas extremadamente bajas. El procedimiento de la invención se puede efectuar, por ejemplo, a una temperatura comprendida entre -35°C y 0°C , temperatura a la que se obtienen rendimientos satisfactorios.

20 Otra ventaja del uso del procedimiento de reducción de la invención es que parece ser relativamente selectivo en su acción. Por ejemplo, no se reducen los grupos éster, grupos ciano, grupos nitro, átomos de halógeno ni dobles enlaces carbono-carbono. Además, no se requiere costoso equipo a presión.

25 La selectividad del procedimiento de reducción para sustituyentes halógeno distintos de aquellos del gru-

po carboxihaluro del haluro de ácido carboxílico es particularmente digna de nota. Se ha hallado que incluso los halógenos relativamente reactivos, p. ej. bromo y cloro, sustituyentes en grupos haloalcohilo y arilhaloalcohilo no están afectados por las condiciones de reacción del procedimiento de la invención.

El procedimiento de la invención se puede usar para la reducción de haluros de ácido aromático, cicloalifático o alifático. La reacción se puede representar por la ecuación:



R puede representar, por ejemplo, un grupo arilo o aralcohilo, por ejemplo un grupo fenilo o bencilo; un grupo alcohilo, alquenilo o alquinilo, que tiene adecuadamente hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo un grupo octilo o un grupo 1-propenilo; o un grupo cicloalcohilo, que tiene adecuadamente de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo un grupo ciclopropilo o ciclohexilo. Cualquiera de los grupos anteriores puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo un anillo de arilo o cicloalcohilo puede estar sustituido con uno o más grupos alcohilo, alcoxi, ciano, nitro o alcoxicarbonilo, o átomos de halógeno, y un grupo alcohilo, alquenilo o alquinilo puede estar sustituido con grupos alcoxi, ciano o alcoxicarbonilo, o átomos de halógeno.

El procedimiento de la invención se puede aplicar con utilidad en la preparación de aldehidos que contienen grupos ciclopropilo. Algunos de tales aldehidos son útiles en la síntesis de moléculas con actividad biológica.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1 - Preparación de solución de borohidruro de cadmio.

Se recristalizó cloruro de cadmio en dimetilformamida; se cree que este sólido tiene la fórmula empírica $\text{CdCl}_2 \cdot 1,5 \text{DMF}$. Se añadió 1 mol de este complejo a una mezcla 1:1 de acetonitrilo y dimetilformamida, y se añadieron 2 moles de NaBH_4 . La solución resultante contenía aproximadamente 0,14 milimoles de borohidruro de cadmio por mililitro de solución. La solución a granel se almacenó bien a 0°C , separándose lentamente un sólido blanco. Se ha mostrado que este sólido blanco no es cloruro sódico, sugiriendo que el agente reductor, de borohidruro de cadmio, no está presente como $\text{Cd}(\text{BH}_4)_2$ por sí mismo, sino que puede estar presente en un complejo tal como $\text{Na}_2\text{CdCl}_2(\text{BH}_4)_2$. Sin embargo, esta es una teoría tentativa, que no está aún probada.

Ejemplos 2 -7

Estos ejemplos ilustran los rendimientos perfeccionados obtenidos en la reducción de una gama de cloruros de ácido carboxílico, a los aldehídos correspondientes, usando borohidruro de cadmio como agente reductor.

Una solución de NaBH_4 (0,76 g) en dimetilformamida (5 ml) y acetonitrilo (60 ml) se añadió durante 10 minutos a una suspensión agitada de 4,6 g (25 milimoles) de CdCl_2 en acetonitrilo (25 ml), a 0°C . La mezcla se agitó durante otros 10 minutos de 0 a 3°C , y luego se enfrió a -35°C . Se añadió durante un cuarto de hora una solución de 20 milimoles de cloruro de ácido en 20 ml de acetonitrilo. Tras agitar durante otros 10 minutos, se dejó subir la temperatura hasta la temperatura ambiente, y la

mezcla se vertió sobre HCl 2N (50 ml) y hielo (50 g).

El aldehído producido se aisló en forma de su hidrazona, añadiendo una solución saturada de 2,4-dinitrofenilhidrazina (200 ml) a la solución acidificada. Tras calentar sobre un baño de vapor de agua, el precipitado amarillo/naranja de la 2,4-dinitrofenilhidrazina del aldehído se separó por filtración.

Los resultados para diversos materiales de partida se relacionan en la tabla siguiente, que también relaciona, para comparación, los resultados obtenidos usando borohidruro sódico solo (es decir, sin adición de CdCl_2) bajo las mismas condiciones de reacción. Los resultados de la comparación muestran que, en general, los rendimientos obtenidos usando borohidruro de cadmio son aproximadamente el doble de los rendimientos obtenidos usando borohidruro sódico.

5

10

15

20

25

30

| | | 2,4-dinitrofenilhidrazona del aldehído resultante | | | |
|----|---------|---|---|-----------|--|
| | | Usando $\text{Cd}(\text{BH}_4)_2$ | Usando NaBH_4 (solo para comparación) | | |
| 5 | Ejemplō | Cloruro de ácido de partida | % de rendimiento (calculado sobre el cloruro de ácido de partida) | p.f. (°C) | % de rendimiento (calculado sobre el cloruro de partida) |
| 10 | 2 | | 62 | 176-177 | 32 |
| | 3 | | 50 | 157-159 | 23 |
| 15 | 4 | | 24 | 165-166 | 7,5 |
| 20 | 5 | | 74 | 124-128 | 43,6 |
| | 6 | | 61 | | 25 |
| 25 | 7 | | 81 | 185-187 | 40,5 |

Ejemplos 8-21

Estos ejemplos ilustran los rendimientos obtenidos en la reducción con borohidruro de cadmio, de una gama de cloruros de ácido aromáticos y alifáticos, conteniendo muchos de ellos sustituyentes sensibles a otros agentes reductores.

Se disolvieron 76 mg (2 milimoles) de NaBH_4 en 10 ml de acetonitrilo y 0,35 ml de hexametilfosforamida. Se añadieron 370 mg de cloruro de cadmio recristalizado en dimetilformamida; esta cantidad correspondía a 1 milimol, suponiendo una fórmula molecular de $\text{CaCl}_2 \cdot 2,5\text{DMF}$. La mezcla de reacción se enfrió de -10°C a -5°C , y se añadieron rápidamente 2 milimoles de cloruro de ácido en 2-3 ml de acetonitrilo, y la solución se agitó bien durante 5 minutos. Se añadió HCl diluído para descomponer el exceso de agente reductor. Se añadió exceso de solución de 2,4-dinitrofenilhidrazina, y la mezcla de reacción se calentó en un baño de agua durante unos pocos minutos, para completar la reacción. La 2,4-dinitrofenilhidrazona precipitada se filtró, se lavó y se secó; en muchos casos se obtuvo una pureza satisfactoria sin recristalización. Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

25

30

22.03.9

| | | 2,4-dinitrofenilhidrazona del aldehído resultante | | |
|---------|---|---|-----------------------------------|---|
| Ejemplo | Cloruro de ácido de partida | % de rendimiento (calculado sobre el cloruro de ácido de partida) | p.f. (°C) [†] | p.f. de la bibliografía (°C) [†] |
| 5 | 8 Cloruro de benzoílo | 76 | 241-242 | 237 (ácido acético) |
| | 9 Cloruro de 4-metilbenzoílo | 89 | 238-240 | 233-234 |
| | 10 Cloruro de 4-clorobenzoílo | 74 | 272 | 270-271 (etanol) |
| | 11 Cloruro de 4-nitrobenzoílo | 71 | 317-318 | 320 (xileno) |
| | 12 Cloruro de 4-metoxibenzoílo | 63 | 251-252 | 253-254 (ácido acético) |
| 10 | 13 Cloruro de 4-cianobenzoílo | 67 | 307-308 (ácido acético) | 295-298 (ácido acético) |
| | 14 Cloruro de 2-metilbenzoílo | 60 | 190-192 | 190-193 |
| | 15 Cloruro de 2-bromobenzoílo | 62 | 199-200 | 203(xileno) |
| 15 | 16 Cloruro de 2-metoxycarbonyl-benzoílo | 52 | 242-243 (xileno) | - |
| | 17 Cloruro de trans-cinnamoílo | 71 | 253-254 | 255(ácido acético) |
| 20 | 18 Cloruro de fenilacetilo | 58 | 115-117 (etanol/benceno) | 125-126 (etanol/benceno) |
| | 19 Cloruro de octanoílo | 56 | 103 (etanol) | 106 |
| | 20 Cloruro de crotonilo | 54 | 182-184 (acetato de etilo/etanol) | 184-185 |
| 25 | 21 Cloruro de pivaloílo | 32 | 209-210 (acetato de etilo/etanol) | 210 |

† El disolvente usado para recristalización de la 2,4-dinitrofenilhidrazina, si se efectuó la recristalización, se muestra entre paréntesis.

Ejemplos 22-24

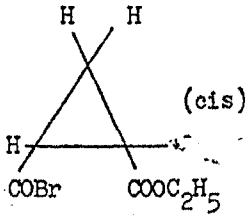
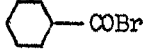
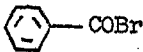
5 Se redujeron bromuros de ácido carboxílico a los correspondientes aldehidos, por el método siguiente. Una solución de borohidruro sódico (0,76 g) en dimetilformamida (5 ml) y acetonitrilo (60 ml) se añadió durante 10 minutos a una suspensión agitada de cloruro de cadmio (4,6 g, 25 milimoles) en acetonitrilo (25 ml), a 0°C. La mezcla se agitó otros 10 minutos de 0 a 3°C, y luego se enfrió a -35°C. Una solución del bromuro de ácido carboxílico (20 milimoles) en acetonitrilo se añadió durante un cuarto de hora. Tras agitar durante otros 10 minutos, se dejó subir la temperatura hasta la temperatura ambiente, y la mezcla se vertió sobre HCl 2N (50 ml) y hielo (50 g).

10
15
20 El aldehido producido se aisló en forma de su hidrazona, añadiendo una solución saturada de 2,4-dinitrofenilhidrazina (200 ml) a la solución acidificada. Tras calentar en un baño de vapor de agua, el precipitado amarillo/naranja de la 2,4-dinitrofenilhidrazona se separó por filtración.

25 Los resultados obtenidos se dan en la tabla siguiente.

30

22.03.9

| Ejem- plo | Bromuro de ácido de partida | 2,4 dinitrofenilhidrazina del aldehido resultante | | |
|--------------|--|--|----------|---------|
| | | % de rendimiento (basado en el bromuro de áci- do de partida) | p.f.(°C) | |
| 5 | | | | |
| 22 |  <p>(cis)</p> | 45 | 158-159 | |
| 10 | 23 |  | 10 | 165-166 |
| | 24 |  | 80 | 241-242 |

15

20

25

30

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
5 tente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para reducir un haluro de ácido carboxílico al aldehído correspondiente, caracterizado porque el haluro de ácido se hace reaccionar con borohidruro de cadmio como agente reductor.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el borohidruro de cadmio está presente en forma de una solución en un disolvente polar inerte.

15 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque la solución de borohidruro de cadmio se prepara in situ.

20 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª o 3ª, caracterizado porque la solución se forma mezclando una sal de cadmio con un borohidruro de metal alcalino, en un disolvente polar inerte.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque la sal de cadmio es un haluro de cadmio, y el borohidruro es borohidruro sódico.

25 6ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2ª a 5ª, caracterizado porque el disolvente polar inerte es una mezcla de acetonitrilo con diglimer, hexametilfosforamida o dimetilformamida.

30 7ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la re-

ducción se efectúa a una temperatura comprendida entre -35°C y 0°C.

8a.- Procedimiento para reducir un haluro de ácido carboxílico al aldehído correspondiente.

5

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 28. MAR 1979

10

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder,

15

20

25

30