

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 725**

21 Número de solicitud: 201001413

51 Int. Cl.:
C07C 319/20 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación: **04.11.2010**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2012**

Fecha de la concesión: **01.10.2012**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **11.10.2012**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
11.10.2012

73 Titular/es:
**UNIVERSIDAD DE BURGOS
HOSPITAL DEL REY S/N
09001 BURGOS, ES**

72 Inventor/es:
**SANZ Díez, ROBERTO;
FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, MANUEL ÁNGEL;
RUBIO PRESA, RUBÉN;
GARCÍA GARCÍA, PATRICIA;
GARCÍA BARTOLOMÉ, NURIA;
ARNÁIZ GARCÍA, FRANCISCO JAVIER y
PEDROSA SÁEZ, MARÍA REMEDIOS**

74 Agente/Representante:
No consta

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA REDUCCIÓN CATALÍTICA DE SULFÓXIDOS ORGÁNICOS.**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a un procedimiento para la reducción catalítica de compuestos orgánicos que incluyen un grupo funcional sulfóxido a compuestos tipo sulfuro que incluyen un grupo funcional tioéter mediante la utilización de pinacol (2,3-dimetil-2,3-butanodiol) como agente reductor en presencia de un catalizador de molibdeno (VI), en un medio libre de disolventes orgánicos, bajo presión atmosférica y a una temperatura entre 70-90° C, generando como únicos subproductos agua y acetona.

ES 2 381 725 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 40.2.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos.

5 Objeto de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la reducción catalítica de compuestos orgánicos que incluyen un grupo funcional sulfóxido, esto es compuestos de fórmula general $R^1-S(=O)-R^2$, siendo R^1 y R^2 grupos orgánicos, a compuestos orgánicos de tipo sulfuro, R^1-S-R^2 , incluyendo un grupo funcional tioéter.

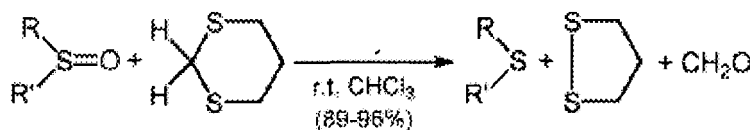
Más concretamente, la invención se refiere a un procedimiento para la reducción catalítica de compuestos orgánicos que incluyen un grupo funcional sulfóxido a compuestos tipo sulfuro que incluyen un grupo funcional tioéter mediante la utilización de pinacol (2,3-dimetil-2,3-butanodiol) como agente reductor en presencia de un catalizador de molibdeno, en un medio libre de disolventes orgánicos, bajo presión atmosférica y a una temperatura entre 70-90°C.

Antecedentes de la invención

La reducción de sulfóxidos a sus correspondientes sulfuros constituye una importante reacción de gran utilidad tanto en reacciones bioquímicas como en reacciones de síntesis orgánica.

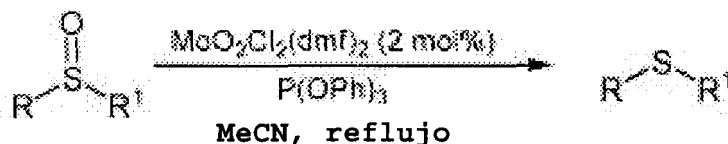
En general, para la reducción de sulfóxidos a sulfuros se han venido utilizando compuestos que contienen azufre, tales como tioles, sulfuro de hidrógeno, ácidos tales como ácidos carboditiónicos o ácidos tiofosfónicos o tiofosfóricos, cloruros tales como cloruro de sulfonylo o de sulfinilo, disulfuros, azufre elemental (S_8) y cloruro de tionilo. Sin embargo, estos métodos presentan ciertas desventajas, haciendo necesario el desarrollo de nuevos métodos de reducción con compuestos que contienen azufre.

Uno de estos nuevos métodos es, por ejemplo, la desoxigenación de sulfóxidos en presencia de 1,3-ditiano utilizando como catalizador N-bromosuccinimida (NBS), 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-ciclohexanodiona (TABCO) o Br_2 como fuente electrofílica de bromo a temperatura ambiente (r.t.).



Catalizadores = NBS, TABCO, Br_2 (20-30 mol%)

Es también conocida la reducción de sulfóxidos, bajo condiciones homogéneas, con compuestos de fósforo, tales como fosfinas, fosfatos, fosfolanos cíclicos, haluros de fósforo, etc. Por ejemplo, la reducción de sulfóxidos en presencia de fosfitos catalizada por bis(dimetilformamido)dichlorodioxomolibdeno (VI)



y también la reducción con $PPh_3/TiCl_4$ permite obtener los sulfuros correspondientes bajo condiciones suaves.

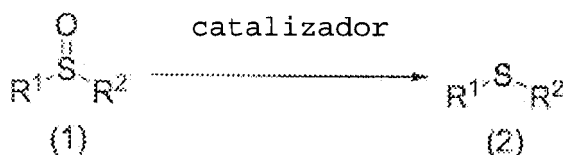
Estos y otros procesos de reducción de sulfóxidos orgánicos a sulfuros pueden encontrarse, por ejemplo, en Firouzbadi, Habib y Jamalian, Arezu (2008), "Reduction of oxygenated organosulfur compounds", Journal of Sulfur Chemistry, 29: 1, 53-97.

La patente EP 0259882, "Process for the reduction of organic sulfur compounds", se refiere a un procedimiento para la reducción de compuestos orgánicos de azufre, tales como ácidos sulfónicos, haluros de sulfonylo, sulfonatos, sulfóxidos y/o disulfonas, donde el compuesto en fase líquida o gaseosa se hace reaccionar con un hidrocarburo en presencia de un 1 a un 50% en peso de carbono elemental, con respecto al hidrocarburo, a una temperatura de 100°C a 500°C.

La ES 2156184 (EP 0738729), "Procedimiento de reducción selectiva de sulfóxidos de cefalosporina", describe un procedimiento para la reducción selectiva de sulfóxidos de cefalosporina de compuestos de 3-hidroxi-cephem y 3-metilen-cephem mediante un tratamiento con un agente de cloración en presencia de un aceptor de protones o base y de un disolvente esencialmente anhidro, inertes al agente de cloración, a una temperatura de entre -65°C y +50°C.

Entre las desventajas de muchos de estos métodos conocidos de la técnica anterior para la reducción de sulfóxidos a sulfuros se encuentran unas condiciones de reacción que resultan incompatibles con la presencia de grupos funcionales sensibles en la molécula. Igualmente, muchos de estos métodos conocidos dan lugar a subproductos difícilmente separables del producto final, que hacen necesarias tediosas y costosas etapas de purificación para obtener el producto puro. Muchos de los subproductos, reductores y disolventes empleados en las reacciones según los métodos anteriores son tóxicos y medioambientalmente problemáticos.

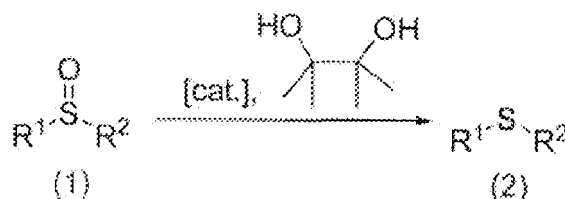
El objeto de la presente invención es, por tanto, proporcionar un procedimiento para la reducción catalítica de compuestos orgánicos que incluyen un grupo funcional sulfóxido, esto es compuestos de fórmula general (1), siendo R¹ y R² grupos orgánicos, a compuestos orgánicos de tipo sulfuro (2), R¹-S-R², incluyendo un grupo funcional tioéter que no presente las desventajas de los procedimientos anteriormente mencionados.



Así, el procedimiento para la reducción de sulfóxidos de la presente invención se basa en la utilización de pinacol, como agente reductor, un compuesto fácilmente accesible y manejable; genera subproductos fácilmente separables y medioambientalmente inocuos y permite la obtención de sulfuros de elevada pureza con un alto rendimiento sin necesidad de costosos procedimientos de separación cromatográficos. El procedimiento de la invención tiene además la ventaja de no necesitar una atmósfera inerte ni disolventes orgánicos para llevar a cabo la reacción de reducción.

Descripción de la invención

A la vista de lo anteriormente enunciado, la presente invención se refiere a un procedimiento para la reducción catalítica de compuestos orgánicos de fórmula (1) que incluyen un grupo funcional sulfóxido a compuestos tipo sulfuro, de fórmula (2), que incluyen un grupo funcional tioéter, mediante la utilización de pinacol (2,3-dimetil-2,3-butanodiol) como agente reductor, utilizando como catalizador de reacción un catalizador de molibdeno (VI),



donde:

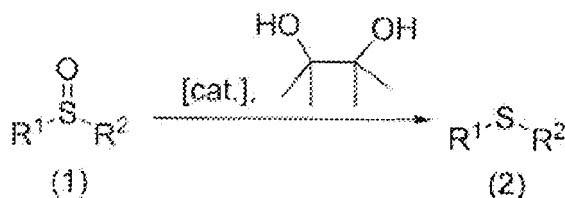
R¹ representa un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo arilo sustituido o no sustituido;

R² representa un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo arilo sustituido o no sustituido; y

[cat.] representa un catalizador de Mo (VI).

Exposición detallada de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la reducción catalítica de compuestos orgánicos que incluyen un grupo funcional sulfóxido de fórmula (1) a compuestos tipo sulfuro que incluyen un grupo funcional tioéter (2) mediante la utilización de pinacol (2,3-dimetil-2,3-butanodiol) como agente reductor, utilizando como catalizador de reacción un catalizador de molibdeno (VI),



donde

R¹ en la fórmula (1) y (2) representa un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo arilo sustituido o no sustituido;

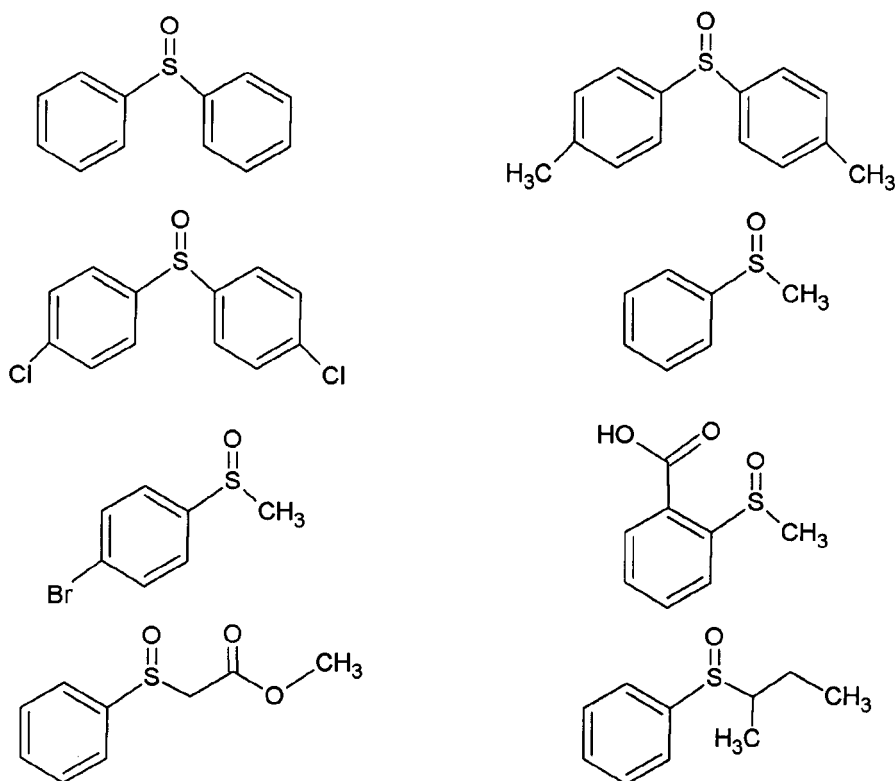
R² en la fórmula (1) y (2) representa un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo arilo sustituido o no sustituido; y

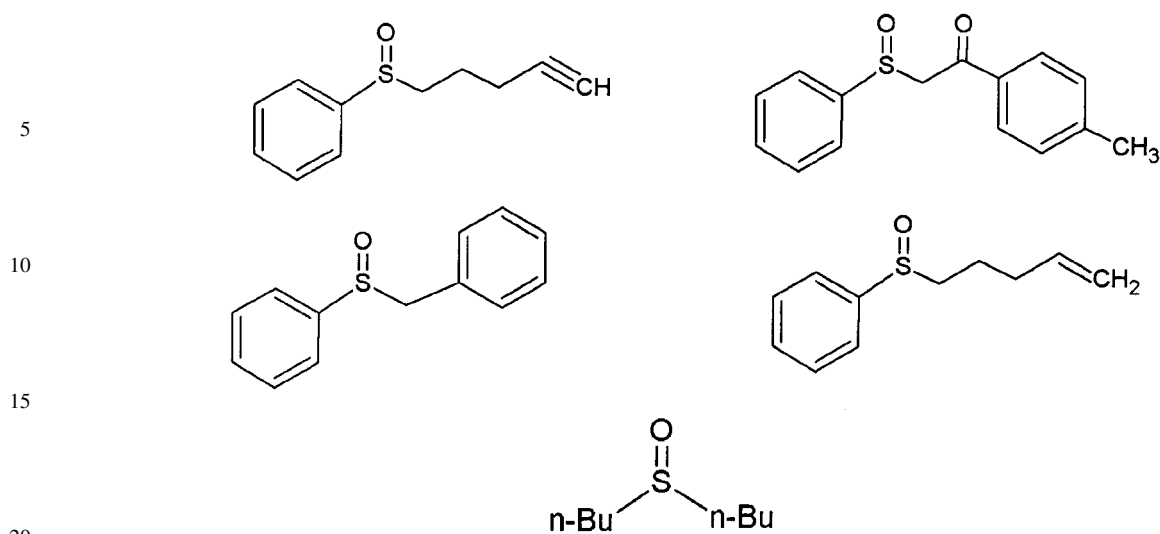
[cat.] representa un catalizador de Mo (VI)

desarrollándose la reacción a presión atmosférica, a una temperatura de entre 70°C y 90°C y en un medio libre de disolventes orgánicos.

Preferentemente R¹ y R² se seleccionan, independientemente uno de otro, de entre grupos alquilo saturados tales como grupos metilo, etilo, butilo, 1-metilpropilo, sustituidos o no sustituidos; grupos alquilo monoinsaturados alqueno o alquino tales como 4-pentenilo o 4-pentinilo, sustituidos o no sustituidos; grupos arilo tales como fenilo no sustituido o sustituido; grupos carbonilo sustituidos o no sustituidos, o grupos éster sustituidos o no sustituidos.

Preferentemente, los compuestos de fórmula (1) se seleccionan de entre los siguientes compuestos:





25 En una realización preferente del procedimiento de la invención, el catalizador de Mo (VI) utilizado para la reducción de sulfóxidos es bis-(dimetilformamido)diclorodioxomolibdeno, $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$, donde dmf = dimetilformamida.

Los únicos subproductos de la reacción obtenidos según el procedimiento de la invención, procedentes de la oxidación del pinacol, son agua y acetona, lo que permite obtener el sulfuro de forma pura tras una simple extracción.

30 La cantidad de catalizador utilizada en el procedimiento de la invención se encuentra en un rango del 0,5 al 3 mol%, mientras que la cantidad de pinacol utilizada en el procedimiento de la invención oscila entre 1 y 4 equivalentes.

Los productos obtenidos a partir de la aplicación del procedimiento de la invención tienen una alta pureza y el rendimiento del proceso es excelente, variando éste entre aproximadamente el 80% y aproximadamente el 90%.

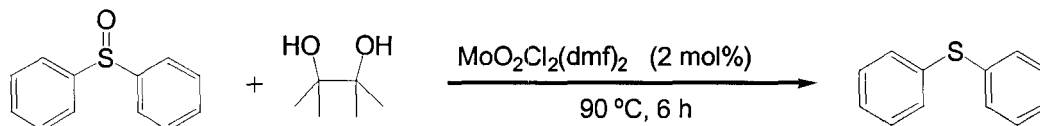
35 El pinacol utilizado como agente reductor en el presente procedimiento es un reactivo fácilmente accesible y seguro desde el punto de vista de su manejo, lo cual permite llevar a cabo el procedimiento de la invención sin necesidad de importantes sistemas de protección ni de inversiones en cuanto a seguridad se refiere, ya que los subproductos obtenidos son acetona y agua.

Ejemplos

45 El procedimiento de reducción para la reducción catalítica de compuestos orgánicos que incluyen un grupo funcional sulfóxido de fórmula (1) a compuestos tipo sulfuro que incluyen un grupo funcional tioéter (2) mediante la utilización de pinacol (2,3-dimetil-2,3-butanodiol) como agente reductor, utilizando como catalizador de reacción bis-(dimetilformamido)-diclorodioxomolibdeno (VI) ($\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$) de la invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, los cuales no son limitativos del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

Reducción de difenilsulfóxido a difenilsulfuro



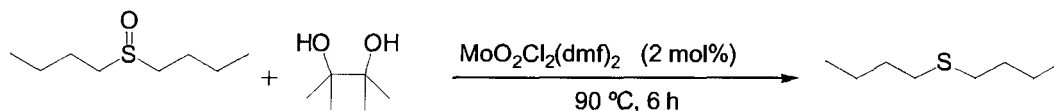
65 Una mezcla de 473 mg de pinacol (2 equivalentes), 405 mg de difenilsulfóxido y 14 mg de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (2 mol%) se calienta a 90°C durante 6 h. A continuación, el crudo de reacción se disuelve en 40 ml de dietil éter y la disolución resultante se lava con una disolución acuosa de NaOH 0,5 M (3 x 20 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida. Se obtienen 332 mg de difenilsulfuro (rendimiento: 89%) cuyos datos espectroscópicos se recogen a continuación:

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7.42-7.25 (m, 4H, ArH), 7.38-7.34 (m, 4H, ArH), 7.33-7.26 (m, 3H, ArH).

^{13}C -RMN (75,4 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 135.8 (2 x C), 131.1 (4 x CH), 129.3 (4 x CH), 127.1 (2 x CH).

Ejemplo 2

Reducción de dibutilsulfóxido a dibutilsulfuro



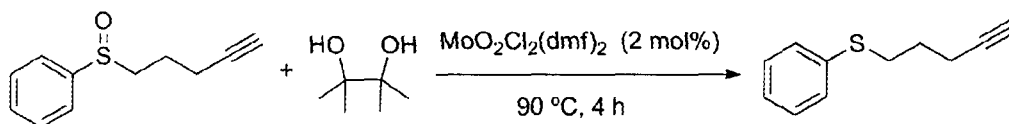
Una mezcla de 473 mg de pinacol (2 equivalentes), 325 mg de dibutilsulfóxido y 14 mg de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (2 mol%) se calienta a 90°C durante 6 h. A continuación, el crudo de reacción se disuelve en 40 ml de dietil éter y la disolución resultante se lava agua (3 x 20 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida. Se obtienen 231 mg de dibutilsulfuro (rendimiento: 79%) cuyos datos espectroscópicos se recogen a continuación:

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 2.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H, 2 x SCH_2), 1.60-1.51 (m, 4H, 2 x SCH_2CH_2), 1.44-1.34 (m, 4H, 2 x CH_2CH_3), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, 2 x CH_3).

^{13}C -RMN (75,4 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 31.8 (2 x CH_2), 31.7 (2 x CH_2), 22.0 (2 x CH_2), 13.6 (2 x CH_3)

Ejemplo 3

Reducción de ácido fenil pent-4-in-1-il sulfóxido a fenil pent-4-in-1-il sulfuro



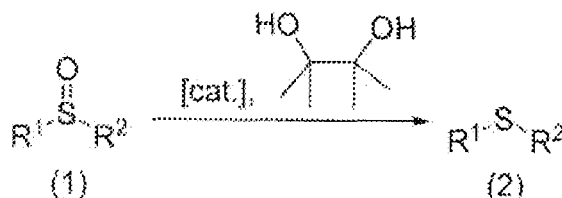
Una mezcla de 473 mg de pinacol (2 equivalentes), 385 mg de ácido fenil pent-4-in-1-il sulfóxido y 14 mg de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (2 mol%) se calienta a 90°C durante 4 h. A continuación, el crudo de reacción se disuelve en 40 ml de dietil éter y la disolución resultante se lava con una disolución acuosa de NaOH 0,5 M (3 x 20 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se eliminan los disolventes a presión reducida. Se obtienen 321 mg de fenil pent-4-in-1-il sulfuro (rendimiento: 91%) cuyos datos espectroscópicos se recogen a continuación:

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7.41-7.29 (m, 4H, ArH), 7.25-7.18 (m, 1H, ArH), 3.07 (at, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_2$), 2.38 (td, $J = 6.9$ y 2.7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.03 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 1.88 (aq, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$).

^{13}C -RMN (75,4 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 136.1 (C), 129.2 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 126.0 (CH), 83.3 (C), 69.2 (CH), 32.3 (CH_2), 27.7 (CH_2), 17.4 (CH_2).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos de fórmula (1) a compuestos sulfuro orgánicos de fórmula (2), que incluyen un grupo funcional tioéter, **caracterizado** porque la reacción de reducción se lleva a cabo mediante la utilización de pinacol, 2,3-dimetil-2,3-butanodiol, como agente reductor, utilizando como catalizador de reacción un catalizador de molibdeno (VI)



donde:

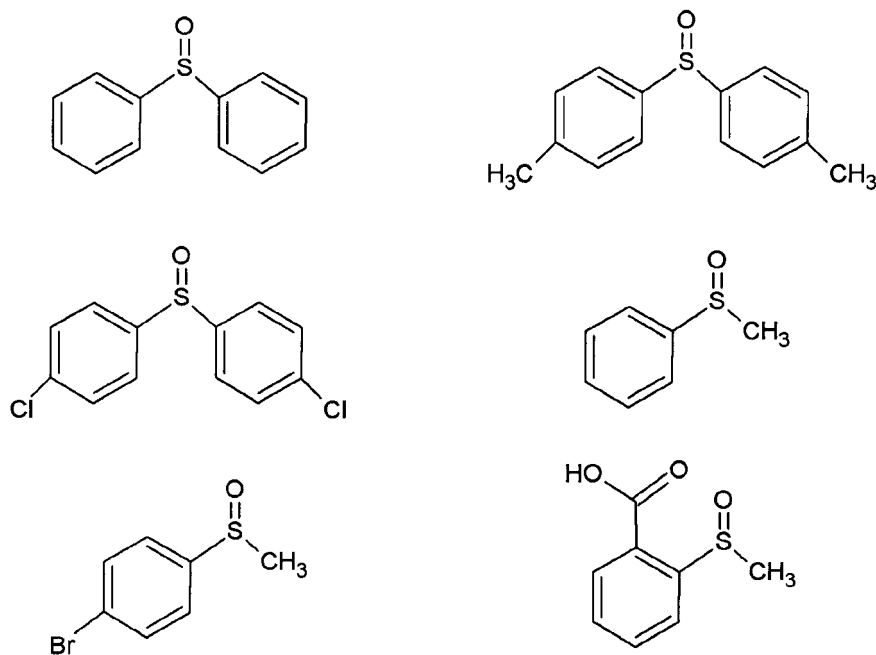
R^1 representa un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo arilo sustituido o no sustituido;

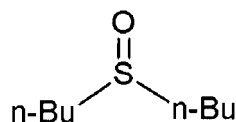
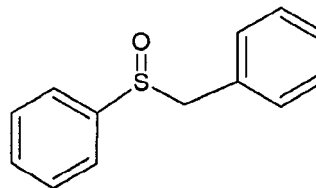
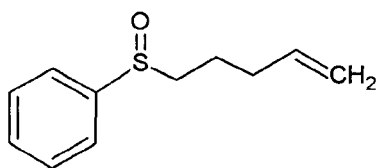
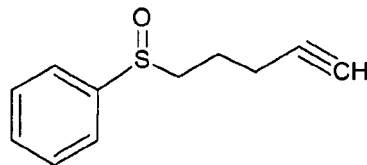
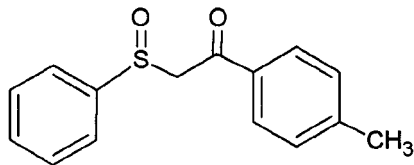
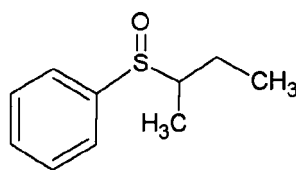
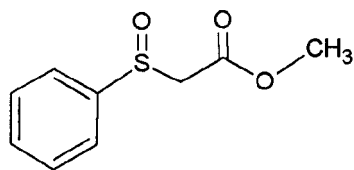
R^2 representa un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; o un grupo arilo sustituido o no sustituido; y

[cat.] representa un catalizador de Mo (VI).

2. Procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente uno de otro, de entre grupos metilo, etilo, butilo, 1-metilpropilo, sustituidos o no sustituidos; 4-pentenilo o 4-pentinilo, sustituidos o no sustituidos; fenilo no sustituido o sustituido; carbonilo sustituido o no sustituido o éster sustituido o no sustituido.

3. Procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos según la reivindicación 1, **caracterizado** porque los compuestos de fórmula (1) se seleccionan de entre:





4. Procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el catalizador de Mo (VI) empleado en la reacción de reducción es bis(dicloroformamido)-diclorodioxomolibdeno, MoO₂Cl₂(dmf)₂, donde dmf dimetilformamida.

5. Procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la reacción de reducción se lleva a cabo a presión atmosférica.

6. Procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la reacción de reducción se lleva a cabo a una temperatura de entre 70°C y 90°C.

7. Procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la reacción de reducción se lleva a cabo en un medio libre de disolventes orgánicos.

8. Procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la cantidad de catalizador utilizada en la reacción de reducción se encuentra en un rango de 0,5 a 3 mol%.

9. Procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la cantidad de pinacol utilizada en la reacción de reducción es de 1 a 4 equivalentes.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201001413

②② Fecha de presentación de la solicitud: 04.11.2010

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **C07C319/20** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	B WOO YOO et al., Bulletin of Korean Chemical Society 2007, vol 28, número 2, páginas 171-172. "A facile and efficient deoxygenation of sulfoxides with Mo(CO) ₆ ", esquema 1, tabla1.	1-9
A	A FERNANDES et al., Tetrahedron 2006, volumen 62, páginas 9650-9654. "A novel method for the reduction of sulfoxides and pyridine N-oxides with the system silane / MoO ₂ Cl ₂ ", esquema 1, tabla 2.	1-9
A	WO 2004016569 A1 (EISAI) 26.02.2004	1-9

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
06.06.2011

Examinador
M. P. Fernández Fernández

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 06.06.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-9	SI
	Reivindicaciones		NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	1-9	SI
	Reivindicaciones		NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	B WOO YOO et al, Bulletin of Korean Chemical Society 2007, vol 28, número 2, páginas 171-172. "A facile and efficient deoxygenation of sulfoxides with Mo(CO) ₆ ", esquema 1, tabla 1.	2007
D02	A FERNANDES et al, Tetrahedron 2006, volumen 62, páginas 9650-9654. "A novel method for the reduction of sulfoxides and pyridine N-oxides with the system silane / MoO ₂ Cl ₂ ", esquema 1, tabla 2.	2006

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a un procedimiento para la reducción catalítica de compuestos orgánicos con un grupo funcional sulfóxido, compuestos de fórmula (1) de la reivindicación 1, a compuestos orgánicos sulfuro de fórmula (2). El procedimiento se basa en la utilización de pinacol como agente reductor y un catalizador de molibdeno (VI); en la reivindicación 3 se especifican varios tipos de sulfóxidos orgánicos susceptibles de reducción con este procedimiento.

El documento D1 divulga la desoxigenación de sulfóxidos a sulfuros utilizando hexacarbonil molibdeno, Mo(CO)₆, a reflujo en etanol, ver esquema (1) y tabla 1 de D1. Este procedimiento se diferencia del descrito en la solicitud en que no se utiliza otro reactivo (ver párrafo 10 del apartado referencias página 172), en el descrito en la solicitud se usa pinacol y el complejo MoO₂Cl₂(dmf)₂ como catalizador.

El documento D2 divulga un método para la reducción de sulfóxidos utilizando un silano, tal como fenilsilano, y MoO₂Cl₂ como catalizador, ver esquema 1 página 9650 y tabla 2 de D2.

Ninguno de estos dos métodos utiliza pinacol como reactivo para la reducción de sulfóxidos a sulfuros ni sugiere la posible utilidad de este reactivo, luego el procedimiento de la solicitud es nuevo e inventivo respecto a lo divulgado en D1 y D2.

Consecuentemente, las reivindicaciones 1-9 de la solicitud cumplen los requerimientos de novedad y actividad inventiva a que se refieren los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.