

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 245**

21 Número de solicitud: 201400381

51 Int. Cl.:

C07C 319/14 (2006.01)

B01J 23/28 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación:

13.05.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

17.11.2015

Fecha de la concesión:

25.02.2016

45 Fecha de publicación de la concesión:

03.03.2016

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE BURGOS (100.0%)
C/ Hospital del Rey s/n
09001 Burgos (Burgos) ES**

72 Inventor/es:

**SANZ DíEZ, Roberto;
FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, Manuel Ángel;
GARCÍA BARTOLOMÉ, Nuria;
GARCÍA GARCÍA, Patricia;
ARNÁIZ GARCÍA, Francisco Javier y
PEDROSA SÁEZ, María Remedios**

54 Título: **Procedimiento para la reducción de sulfóxidos empleando un tiol soportado como agente reductor**

57 Resumen:

La presente invención se refiere al uso de gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo como agente reductor para la reducción catalítica de compuestos orgánicos que incluyen un grupo funcional sulfóxido a compuestos tipo sulfuro en presencia de un catalizador de molibdeno (VI), en un disolvente orgánico o en un medio libre de disolventes orgánicos, bajo presión atmosférica y a una temperatura entre 130-190°C o, alternativamente, por irradiación en un horno microondas monomodo a una potencia máxima de 270 W y a una temperatura comprendida entre 130°C y 140°C.

ES 2 551 245 B2

**PROCEDIMIENTO PARA LA REDUCCIÓN DE SULFÓXIDOS EMPLEANDO UN
TIOL SOPORTADO COMO AGENTE REDUCTOR**

DESCRIPCIÓN

5

OBJETO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento para la reducción de sulfóxidos orgánicos.

10

Más concretamente, la 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 , empleando gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo como agente reductor y un complejo de molibdeno como catalizador.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20

La reducción de sulfóxidos a sus correspondientes sulfuros constituye una importante reacción de gran utilidad en síntesis orgánica. Algunos procesos de reducción de sulfóxidos orgánicos a sulfuros pueden encontrarse, por ejemplo, en "Reduction of oxygenated organosulfur compounds", *J. Sulfur Chem.*, 2008, 29, 53-97.

25

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 sulfonilo, 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.

30

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-cepham 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.

Sin embargo, estos métodos previos presentan ciertas desventajas, haciendo necesario el desarrollo de nuevos métodos de reducción de sulfóxidos. 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 reductores y subproductos, en las reacciones según los métodos anteriores son tóxicos, medioambientalmente problemáticos y/o de elevado coste.

Por otro lado, el gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo se ha empleado fundamentalmente para la eliminación de metales de aguas residuales, como en "A new class of hybrid mesoporous materials with functionalized organic monolayers for selective adsorption of heavy metal ions", *Chem. Commun.* 2000, 1145–1146; o de medios de reacción, como en "Methods for removal of residual catalyst from polymers prepared by ring opening metathesis", *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* 2010, 5752–5757; como soporte para catalizadores en "Palladium-supported ionic liquid catalyst (Pd-SH-SILC) immobilized on mercaptopropyl silica gel as a chemoselective, reusable and heterogeneous catalyst for catalytic hydrogenation", *Green Chem.* 2011, 13, 1133–1137; o en "Heterogeneous organocatalysis for the asymmetric desymetrization of meso-cyclic anhydrides using silica gel-supported bis-cinchona alkaloids" *Tetrahedron* 2004, 60, 12051–12057; o como precursor de ácidos sulfónicos soportados "Sulfonic acid functionalized silica: A remarkably efficient heterogeneous reusable catalyst for α -monobromination of carbonyl compounds using *N*-bromosuccinimide", *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2006, 253, 107–111. Sin embargo, el gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo no ha sido utilizado

hasta el momento como agente reductor.

El objeto de la presente invención es, por tanto, proporcionar un nuevo 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, empleando un reductor soportado como es el gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo, que no presenta las desventajas de los procedimientos de reducción anteriormente mencionados.

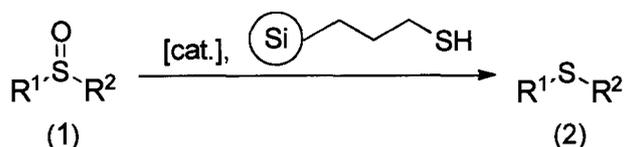
Así, el procedimiento para la reducción de sulfóxidos de la presente invención emplea gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo, un compuesto muy fácilmente accesible y manejable, como agente reductor. Además, al tratarse de un reactivo soportado no libera subproductos al medio de reacción y puede eliminarse del mismo mediante una simple filtración, permitiendo 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 para llevar a cabo la reacción de reducción.

20

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

A la vista de lo anteriormente enunciado la presente invención se refiere a un nuevo procedimiento reductor de moléculas orgánicas. En concreto, se describe un procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos de fórmula (1) a compuestos sulfuro de fórmula (2), donde la reacción de reducción se lleva a cabo en presencia de gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo como agente reductor, y en presencia de un catalizador de molibdeno (VI),

25



30

donde:

R¹ representa un grupo alquilo lineal o ramificado, sustituido o no

sustituido; o un grupo arilo sustituido o no sustituido;

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

5

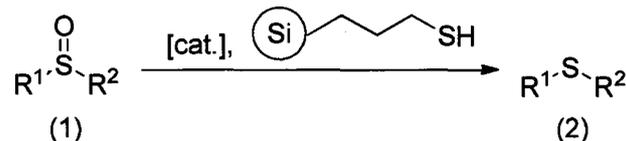
[cat.] representa un catalizador de Mo (VI).

EXPOSICIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10

La presente invención se refiere a un procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos de fórmula (1) a compuestos sulfuro orgánicos de fórmula (2), donde la reacción de reducción se lleva a cabo en presencia de gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo como agente reductor, y en presencia de un catalizador de molibdeno (VI),

15



donde:

20

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

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

25

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

El procedimiento de la invención se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente orgánico, de manera que el procedimiento se simplifica.

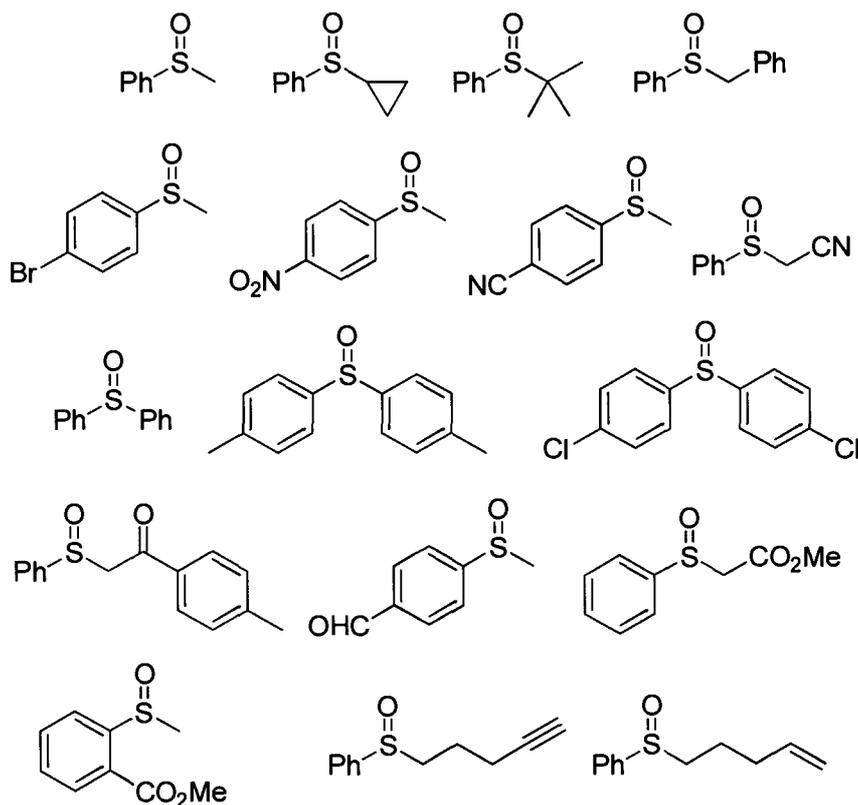
30

El procedimiento de la invención se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente orgánico. En una materialización preferente el disolvente orgánico es mesitileno. En otra materialización preferente el disolvente orgánico es tolueno.

Preferentemente el procedimiento se lleva a cabo a presión atmosférica y a una temperatura de entre 130 °C y 190 °C. En otra materialización preferente el procedimiento se lleva a cabo por irradiación en un horno microondas monomodo a una potencia máxima de 270 W y a una temperatura comprendida entre 130 °C y 140 °C.

Preferentemente R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente uno de otro, de entre grupos alquilo tales como grupos metilo, ciclopropilo, tert-butilo o bencilo, sustituidos o no sustituidos y grupos arilo tales como fenilo no sustituido o sustituido.

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



15

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

Preferentemente la cantidad del catalizador está comprendida en un rango entre 2 mol % al 5 mol %.

5 Preferentemente la cantidad de gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo está comprendida en un rango entre 1,1 equivalentes y 2 equivalentes.

10 Los productos obtenidos a partir de la aplicación del procedimiento de la invención se aíslan con elevada pureza tras una simple filtración y el rendimiento del proceso es excelente, variando éste entre aproximadamente el 81% y aproximadamente el 95%.

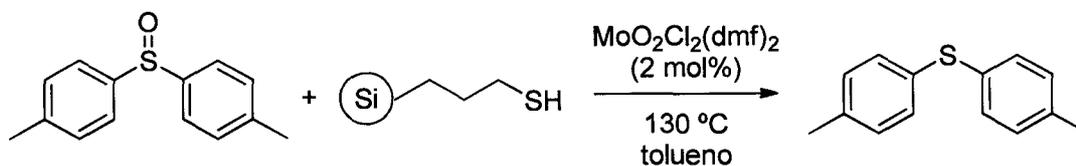
EJEMPLOS

15

El procedimiento para la reducción catalítica de compuestos orgánicos que incluyen un grupo funcional sulfóxido de fórmula (1) a compuestos tipo sulfuro (2) mediante la utilización de gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo como agente reductor, utilizando como catalizador de reacción bis-(dimetilformamida) 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:

25 **Reducción de di(*p*-tolil)sulfóxido a di(*p*-tolil)sulfuro a 130 °C**



30 Una mezcla de 914 mg de gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo (1.2 mmol/g, 1.1 equivalentes), 230 mg de di(*p*-tolil)sulfóxido y 7 mg de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (2 mol%) en tolueno (1 mL) se calentó a 130 °C durante 7 h. A continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró para eliminar el

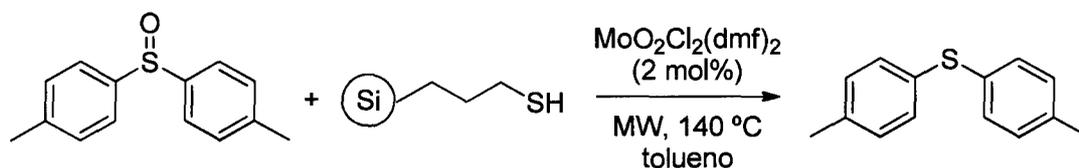
gel de sílice funcionalizado, lavando con 10 mL de dietil éter. Se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se obtuvieron 191 mg de di(*p*-tolil)sulfuro (rendimiento: 89%) cuyos datos espectroscópicos se recogen a continuación:

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7.27–7.23 (m, 4H, ArH), 7.14–7.10 (m, 2H, ArH), 2.34 (s, 6H, 2 × CH₃).

¹³C-RMN (75,4 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 137.0 (2 × C), 132.7 (2 × C), 131.2 (4 × CH), 130.0 (4 × CH), 21.2 (2 × CH₃).

Ejemplo 2:

Reducción de di(*p*-tolil)sulfóxido a di(*p*-tolil)sulfuro bajo radiación microondas



15

Una mezcla de 914 mg de gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo (1.2 mmol/g, 1.1 equivalentes), 230 mg de di(*p*-tolil)sulfóxido y 7 mg de MoO₂Cl₂(dmf)₂ (2 mol%) en tolueno (1 mL) se irradió durante 10 minutos a 140 °C (temperatura determinada por un sensor IR situado debajo de la cavidad de reacción) y a una potencia máxima de 270 W en un horno microondas monomodo CEM Discover S-Class. A continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró para eliminar el gel de sílice funcionalizado, lavando con 10 mL de dietil éter. Se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se obtuvieron 203 mg de di(*p*-tolil)sulfuro (rendimiento: 95%) cuyos datos espectroscópicos se recogen a continuación:

25

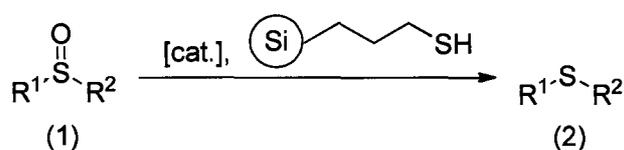
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7.27–7.23 (m, 4H, ArH), 7.14–7.10 (m, 2H, ArH), 2.34 (s, 6H, 2 × CH₃).

¹³C-RMN (75,4 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 137.0 (2 × C), 132.7 (2 × C), 131.2 (4 × CH), 130.0 (4 × CH), 21.2 (2 × CH₃).

30

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos de fórmula (1) a compuestos sulfuro orgánicos de fórmula (2), donde la reacción de
 5 reducción se lleva a cabo en presencia de gel de sílice funcionalizada con 2-mercaptopropilo como agente reductor, y en presencia de un catalizador de molibdeno (VI) ,



10 donde:

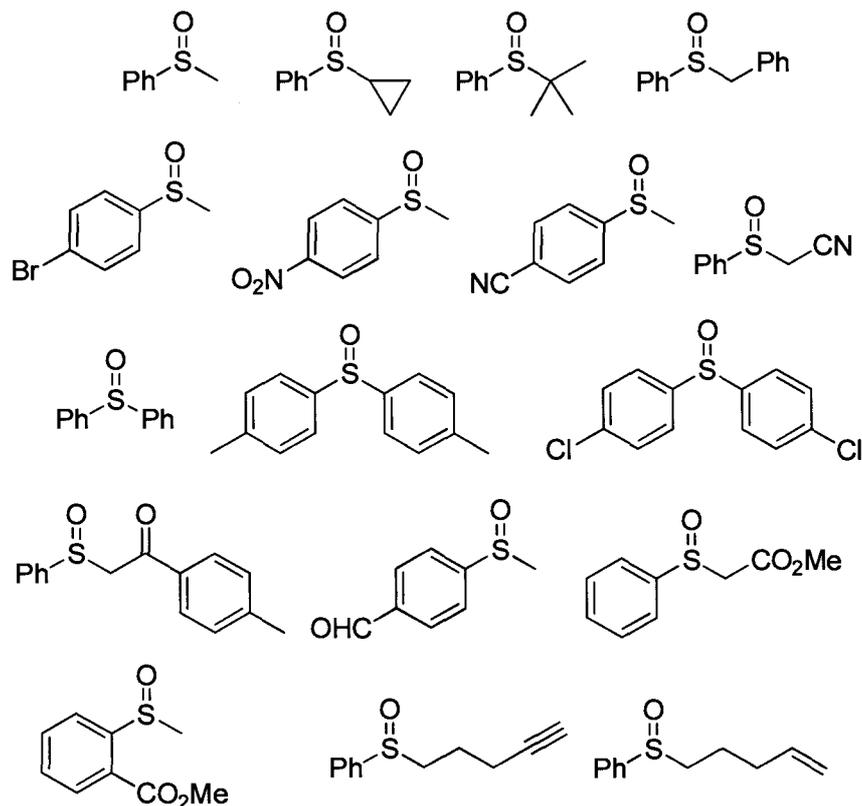
R^1 representa un grupo alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; o un grupo arilo sustituido o no sustituido;

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

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

20 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, ciclopropilo, tert-butilo o bencilo, sustituidos o no sustituidos y grupos arilo tales como fenilo no sustituido o sustituido.

25 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) es bis-
 5 (dimetilformamida) diclorodioxomolibdeno (VI), 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
 10 presión atmosférica y a una temperatura comprendida entre 130 °C y 190 °C.
- 6.- Procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de reducción se lleva a cabo por
 irradiación en un horno microondas monomodo a una potencia máxima de 270 W y
 15 a una temperatura comprendida entre 130 °C y 140 °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 presencia de un disolvente orgánico.

- 8.- Procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos según la reivindicación 7, caracterizado porque el disolvente orgánico es mesitileno
- 5 9.- Procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos según la reivindicación 7, caracterizado porque el disolvente orgánico es tolueno.
- 10.- Procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad del catalizador está comprendida en un rango entre 2 mol % a 5 mol %.
- 10 11.- Procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo está comprendida en un rango entre 1,1 a 2 equivalentes.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201400381

②② Fecha de presentación de la solicitud: 13.05.2014

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **C07C319/14** (2006.01)
B01J23/28 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2428621 A1 (UNIVERSIDAD DE BURGOS) 08.11.2013, todo el documento.	1-11
A	ES 2381725 A1 (UNIVERSIDAD DE BURGOS) 31.05.2012, todo el documento.	1-11
A	WO 2004016569 A1 (EISAI CO) 26.02.2004	1-11

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
30.01.2015

Examinador
M.P. Fernández Fernández

Página
1/4

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

C07C, B01J

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

INVENES, EPODOC

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 30.01.2015

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-11	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-11	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	ES 2428621 A1 (UNIVERSIDAD DE BURGOS)	08.11.2013
D02	ES 2381725 A1 (UNIVERSIDAD DE BURGOS)	31.05.2012

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

El objeto de la solicitud (reivindicaciones 1-11) es un procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos a sulfuros utilizando gel de sílice funcionalizada con 2-mercaptopropilo y en presencia de un catalizador de molibdeno (VI) por irradiación en un horno microondas en un disolvente orgánico.

El documento D1 divulga un procedimiento para la reducción de sulfóxidos orgánicos a sulfuros con glicerol como agente reductor y en presencia de un catalizador de Mo(VI).

El documento D2 divulga un procedimiento para la reducción de compuestos orgánicos con un grupo funcional sulfóxido a sulfuros utilizando pinacol como reductor y un catalizador de Mo(VI).

Ninguno de los documentos divulga la utilización de gel de sílice funcionalizada con 2-mercaptopropilo como reductor, luego la invención se considera nueva; por otra parte se considera inventiva pues un técnico en la materia no podría deducir a partir de los reductores utilizados en el estado de la técnica la conveniencia de este agente reductor sin disponer de datos experimentales, tales como rendimiento, tiempo de reacción...

En consecuencia se considera que las reivindicaciones 1-11 de la solicitud cumplen las condiciones de novedad y actividad inventiva, según lo previsto en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.