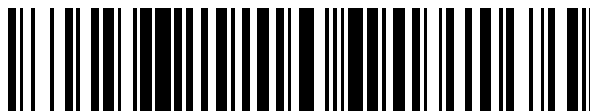


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 621**

21 Número de solicitud: 201200455

51 Int. Cl.:

C07C 319/20 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación:

03.05.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

08.11.2013

Fecha de la concesión:

17.06.2014

45 Fecha de publicación de la concesión:

25.06.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

54 Título: **Procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos**

57 Resumen:

La presente invención se refiere al uso del glicerol como agente reductor para la reducción catalítica de compuestos orgánicos que incluyen un grupo funcional sulfóxido a compuestos tipo sulfuro que incluyen un grupo funcional tioéter 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 170-200°C o, alternativamente, por irradiación en un horno microondas monomodo a una potencia máxima de 270 W y a una temperatura comprendida entre 220°C y 240°C.

ES 2 428 621 B2

**PROCEDIMIENTO PARA LA REDUCCIÓN CATALÍTICA DE SULFÓXIDOS
ORGÁNICOS**

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 , incluyendo un grupo funcional tioéter en presencia de glicerol.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El glicerol, un compuesto biodegradable que no resulta tóxico ni irritante, se genera en grandes cantidades como subproducto del proceso de fabricación de biodiesel. Actualmente, debido al incremento de la demanda de biodiesel, el mercado global está encontrándose con un excedente masivo de glicerol y, por tanto, hay un creciente interés en el desarrollo de nuevas aplicaciones industriales que permitan el aprovechamiento de este subproducto. Algunos ejemplos de conversión del glicerol en productos de alto valor añadido se recogen en "Chemoselective catalytic conversion of glycerol as a biorenewable source to valuable commodity chemicals", *Chem. Soc. Rev.* 2008, 37, 527-549. Una patente reciente, por ejemplo, describe su uso en la producción de dióxido de cloro (US 2011/0176989). El uso del glicerol como disolvente sostenible se ha revisado recientemente en "Glycerol and derived solvents: new sustainable reaction media for organic synthesis", *Chem. Commun.* 2011, 47, 6208-6227.

20
25
30

Por otro lado, 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.

5 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
10 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
15 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.

20 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
25 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, medioambientalmente
30 problemáticos y/o de elevado coste.

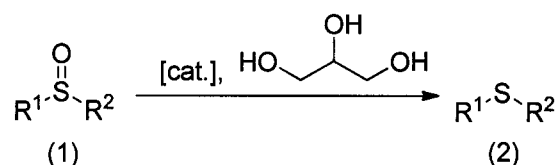
 El objeto de la presente invención es, por tanto, proporcionar un nuevo procedimiento para la reducción catalítica de compuestos orgánicos que incluyen un grupo funcional sulfóxido, esto es compuestos de fórmula general (1), siendo R¹
35 y R² grupos orgánicos, a compuestos orgánicos de tipo sulfuro (2), R¹-S-R²,

incluyendo un grupo funcional tioéter, en presencia de glicerol que no presente las desventajas de los procedimientos anteriormente mencionados.

Así, el procedimiento para la reducción de sulfóxidos de la presente invención da uso al glicerol, un compuesto muy fácilmente accesible y manejable, como agente reductor. Además, 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 para llevar a cabo la reacción de reducción.

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 orgánicos de fórmula (1) a compuestos sulfuro orgánicos de fórmula (2), que comprenden un grupo funcional tioéter; donde la reacción de reducción se lleva a cabo en presencia de glicerol como agente reductor, y en presencia de un catalizador de molibdeno (VI),



donde:

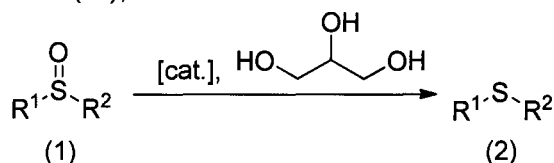
R^1 representa un grupo alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; o un grupo arilo sustituido o no sustituido;

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

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

EXPOSICIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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), que comprenden un grupo funcional tioéter; donde la reacción de reducción se lleva a cabo en presencia de glicerol como agente reductor, y en presencia de un catalizador de molibdeno (VI),



10 donde:

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;

15 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

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

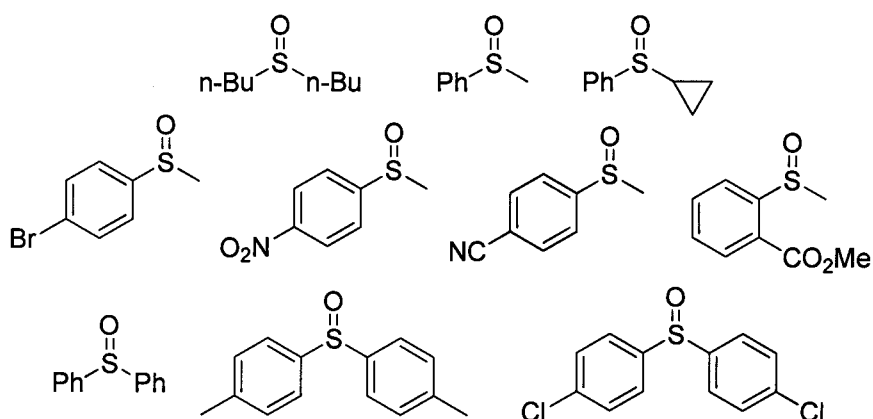
20 El procedimiento de la invención se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente orgánico, de manera que el procedimiento se simplifica.

25 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 N-metilpirrolidona. Preferentemente el procedimiento se lleva a cabo a presión atmosférica y a una temperatura de entre 170 °C y 200 °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
30 entre 220 °C y 240 °C. En una materialización particular la temperatura es de 230 °C.

Preferentemente R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente uno de otro,

de entre grupos alquilo saturados tales como grupos metilo, butilo, ciclopropilo, sustituidos o no sustituidos y grupos arilo tales como fenilo no sustituido o sustituido.

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



- 10 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

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

Preferentemente la cantidad del glicerol está comprendida en un rango entre 1,2 equivalentes y 50 equivalentes.

- 20 Los productos obtenidos a partir de la aplicación del procedimiento de la invención se aíslan con elevada pureza tras una simple extracción y el rendimiento del proceso es excelente, variando éste entre aproximadamente el 80% y aproximadamente el 95%.

- 25 El glicerol utilizado como agente reductor en el presente procedimiento es un reactivo totalmente seguro desde el punto de vista de su manejo, lo cual permite llevar a cabo el procedimiento de la invención sin necesidad de

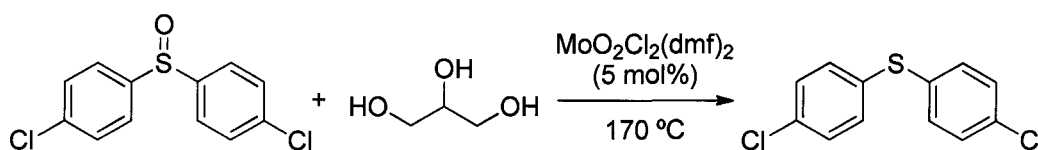
importantes sistemas de protección ni de inversiones en cuanto a seguridad se refiere.

EJEMPLOS

5

El 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 glicerol 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 presente invención.

Ejemplo 1:
Reducción de di(4-clorofenil)sulfóxido a di(4-clorofenil)sulfuro a 170 °C



Una mezcla de 921 mg de glicerol (10 equivalentes), 271 mg de di(4-clorofenil)sulfóxido y 17 mg de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (5 mol%) se calentó a 170 °C durante 9 h. A continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió 20 ml de dietil éter y 20 ml de agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con dietil éter (2 x 20ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se obtuvieron 240 mg de di(4-clorofenil)sulfuro (rendimiento: 94%) cuyos datos espectroscópicos se recogen a continuación:

25

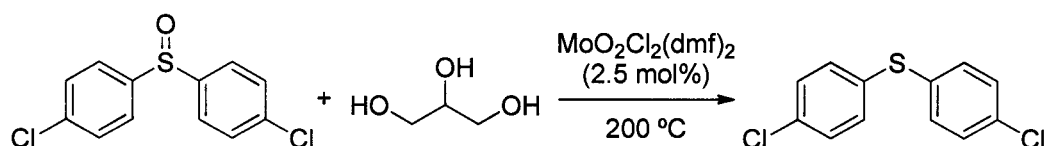
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7.707.24 (m, 8H, ArH).

^{13}C -RMN (75,4 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 134.0 (2 x C), 133.5 (2 x C), 132.4 (4 x CH), 129.6 (4 x CH).

30

Ejemplo 2:**Reducción de di(4-clorofenil)sulfóxido a di(4-clorofenil)sulfuro a 200 °C**

5

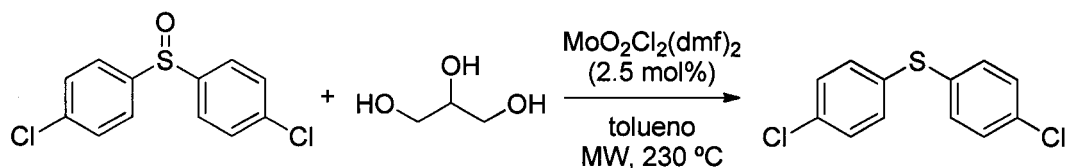


Una mezcla de 921 mg de glicerol (10 equivalentes), 271 mg de di(4-clorofenil)sulfóxido y 9 mg de MoO₂Cl₂(dmf)₂ (2.5 mol%) se calentó a 200 °C durante 4 h. A continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió 20 ml de dietil éter y 20 ml de agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con dietil éter (2 x 20ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se obtuvieron 232 mg de di(4-clorofenil)sulfuro (rendimiento: 91%) cuyos datos espectroscópicos coinciden con los recogidos en el ejemplo 1.

15

Ejemplo 3:**Reducción de di(4-clorofenil)sulfóxido a di(4-clorofenil)sulfuro bajo radiación microondas**

20



Una mezcla de 111 mg de glicerol (1.2 equivalentes), 271 mg de di(4-clorofenil)sulfóxido y 9 mg de MoO₂Cl₂(dmf)₂ (2.5 mol%) en 1 mL de tolueno se irradió durante 5 minutos a 230 °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 añadió 20 ml de dietil éter y 20 ml de agua. Se

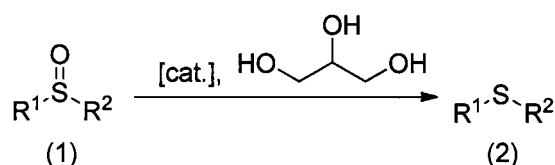
25

separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con dietil éter (2 x 20ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se obtuvieron 237 mg de di(4-clorofenil)sulfuro (rendimiento: 93%) cuyos datos espectroscópicos coinciden con los recogidos en el ejemplo 1.

5

REIVINDICACIONES

- 1.- Procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos de fórmula (1) a compuestos sulfuro orgánicos de fórmula (2), que comprenden un grupo funcional tioéter; donde la reacción de reducción se lleva a cabo en presencia de glicerol como agente reductor, y en presencia de un catalizador de molibdeno (VI),



10 donde:

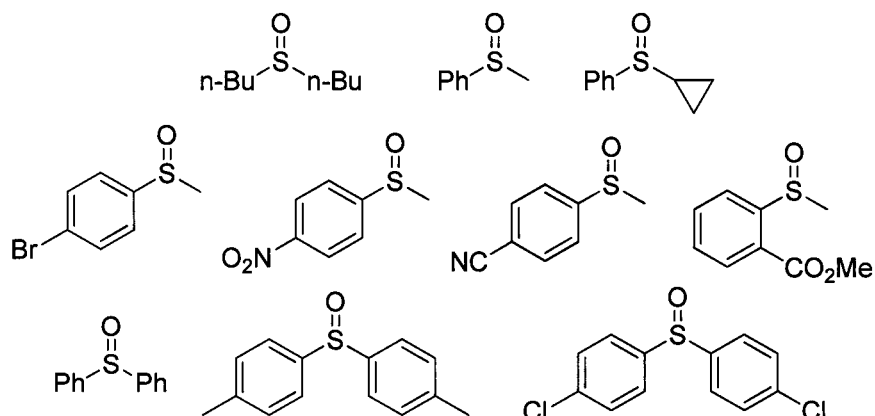
R^1 representa un grupo alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; o un grupo arilo sustituido o no sustituido;

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, butilo, ciclopropilo, sustituidos o no sustituidos y grupos 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), $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$, 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 170 °C y 200 °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
 15 irradiación en un horno microondas monomodo a una potencia máxima de 270 W y a una temperatura comprendida entre 220 °C y 240 °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
 20 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
- 9.- Procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos según la
 25 reivindicación 7, caracterizado porque el disolvente orgánico es N-metilpirrolidona.

- 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 2,5 mol % a 5 mol %.
- 5 11.- Procedimiento para la reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad de glicerol está comprendida en un rango entre 1,2 a 50 equivalentes.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ②① N.º solicitud: 201200455
②② Fecha de presentación de la solicitud: 03.05.2012
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **C07C319/20** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	N. GARCIA et al., "Pinacol as a new green reducing agent: Molybdenum-catalyzed chemoselective reduction of sulfoxides and nitroaromatics", <i>Advanced Synthesis & Catalysis</i> , 2012 [accesible en línea 19.01.2012], vol. 354, nº 2-3, páginas 321-327.	1-11
A	B. WOO YOO et al., "A facile and efficient deoxygenation of sulfoxides with Mo(CO) ₆ ", <i>Bulletin Korean of Chemical Society</i> , 2007, vol. 28, nº 2, páginas 171-172.	1-11
A	I. CABRITA et al., "Reduction of sulfoxides catalyzed by oxo-complexes", <i>Tetrahedron Letters</i> , 2010, vol. 51, páginas 6132-6135.	1-11
A	P. M. REIS et al., "Hydrogen activation by high-valent oxo-molybdenum(VI) and rhenium(VII) and (V) compounds", <i>Dalton Transactions</i> , 2008, vol. 13, páginas 1727-1733.	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
21.03.2013

Examinador
E. Dávila Muro

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, TXT, NLP, XPESP, CAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 21.03.2013

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	N. GARCIA et al., Adv. Synth. & Catal., 2012, vol. 354, nº 2-3, páginas 321-327.	
D02	B. WOO YOO et al., Bull. Kor. Chem. Soc., 2007, vol. 28, nº 2, páginas 171-172.	
D03	I. CABRITA et al., Tetrahed. Lett., 2010, vol. 51, páginas 6132-6135.	
D04	P. M. REIS et al., Dalton Trans., 2008, vol. 13, páginas 1727-1733.	

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 invención se refiere a un procedimiento para la reducción catalítica de compuestos orgánicos sulfóxido de fórmula (1) a compuestos orgánicos sulfuro de fórmula (2) de forma que la reducción se lleva a cabo en presencia de glicerol como agente reductor y un catalizador de molibdeno(VI), de acuerdo con la reivindicación independiente 1 de la invención. En la reivindicación dependiente 3 se mencionan varios tipos de sulfóxidos orgánicos susceptibles de reducción por este procedimiento, y en la reivindicación dependiente 4 se especifica que el catalizador utilizado es $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{DMF})_2$.

El documento D01 divulga la reducción selectiva de compuestos sulfóxidos y nitroaromáticos utilizando pinacol como agente reductor y el complejo $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{DMF})_2$ como catalizador del proceso. Este procedimiento se diferencia del descrito en la solicitud en que no se utiliza glicerol sino pinacol como reductor.

El documento D02 divulga la desoxigenación en condiciones suaves de sulfóxidos a sulfuros utilizando como catalizador un complejo $\text{Mo}(\text{CO})_6$ a reflujo en etanol, que actúa como reductor (ver Tabla1).

El documento D03 divulga la reducción de arilsulfóxidos con PhSiH_3 (fenilsilano) o HBcat (catecolborano) como reductores en presencia de un catalizador oxo-complejo de tipo HReO_4 , $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$, WO_2Cl_2 y $\text{VO}(\text{acac})_2$ (ver Tabla 1).

El documento D04 divulga la reducción de sulfóxidos a sulfuros, y también la hidrogenación selectiva de alquinos a alquenos, utilizando H_2 como reductor y un oxo-complejo de Mo(VI) o Re(V,VII) como catalizador, en particular los complejos MoO_2Cl_2 , $\text{MoO}_2(\text{S}_2\text{CNEt}_2)_2$, $\text{ReIO}_2(\text{PPh}_3)_2$ y $\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2$ (ver página 1729-1730, Esquema 2, Tabla 2).

Ninguno de estos métodos utiliza glicerol como agente reductor para llevar a cabo la reducción de sulfóxidos a sulfuros, ni tampoco sugiere la posibilidad de utilizar este reactivo, por lo que el procedimiento de la solicitud se considera nuevo e inventivo respecto a lo divulgado en D01-D04.

En consecuencia, el objeto de la invención recogido en las reivindicaciones 1-11 se considera que cumple los requisitos de novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 LP 11/1986.