

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 839**

21 Número de solicitud: 202330200

51 Int. Cl.:

C07C 319/20 (2006.01)

C07C 321/30 (2006.01)

C07C 321/12 (2006.01)

C07B 31/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

10.03.2023

43 Fecha de publicación de la solicitud:

10.10.2024

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE BURGOS (100.0%)

C/ Hospital del Rey s/n

09001 Burgos (Burgos) ES

72 Inventor/es:

HERNÁNDEZ RUIZ, Raquel;

SANZ DÍEZ, Roberto J. y

SUÁREZ PANTIGA, Samuel V.

54 Título: **Procedimiento de reducción de sulfóxidos orgánicos empleando monoterpenos cíclicos como agentes reductores**

57 Resumen:

Procedimiento de reducción de sulfóxidos orgánicos empleando monoterpenos cíclicos como agentes reductores.

La invención proporciona un procedimiento de reducción catalítica de compuestos orgánicos que incluyen un grupo funcional sulfóxido, $R^1-S(=O)-R^2$, de fórmula general (1), a compuestos orgánicos de tipo sulfuro, R^1-S-R^2 , de fórmula general (2), que contienen un grupo funcional tioéter, empleando monoterpenos cíclicos aislados o mezclas de monoterpenos cíclicos procedentes de biomasa como agentes reductores.

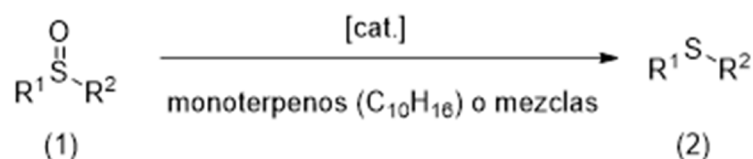
ES 2 981 839 A1

DESCRIPCIÓN

**Procedimiento de reducción de sulfóxidos orgánicos empleando monoterpenos
cíclicos como agentes reductores**

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento de reducción de sulfóxidos orgánicos empleando monoterpenos cíclicos como agentes reductores.

Más concretamente, la invención proporciona un procedimiento para la reducción catalítica de compuestos orgánicos que incluyen un grupo funcional sulfóxido, $R^1-S(=O)-R^2$, de fórmula general (1), a compuestos orgánicos de tipo sulfuro, R^1-S-R^2 , de fórmula general
 10 (2), que contienen un grupo funcional tioéter, empleando monoterpenos cíclicos aislados o mezclas de monoterpenos cíclicos procedentes de la biomasa, de fórmula molecular $C_{10}H_{16}$, como agentes reductores:



donde

- 15 R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente entre sí, de un grupo alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, o de un grupo arilo, sustituido o no sustituido, y [cat] es un catalizador de dioxomolibdeno(VI).

La reducción de sulfóxidos a sus correspondientes sulfuros constituye una importante reacción de gran utilidad tanto en reacciones de síntesis orgánica como en reacciones
 20 bioquímicas. En general, para la reducción de sulfóxidos a sulfuros tradicionalmente se emplean compuestos que contienen azufre, tales como tioles, sulfuro de hidrógeno, ácidos tales como ácidos carboditiónicos, tiofosfónicos o tiofosfóricos, cloruros como cloruro de sulfonilo o de sulfinilo, disulfuros, azufre elemental (S_8) y cloruro de tionilo.

Sin embargo, estos métodos presentan ciertas desventajas, por lo que resulta de elevado
 25 interés 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 Br₂ como fuente electrofílica de bromo a temperatura ambiente (TA).

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 5 bis(dimetilformamido)diclorodioxomolibdeno(VI) y también la reducción con PPh₃/TiCl₄ permite obtener los sulfuros correspondientes bajo condiciones suaves.

Estos y otros procesos de reducción de sulfóxidos orgánicos a sulfuros pueden encontrarse, por ejemplo, en Firouzabadi, Habib y Jamalain, Arezu (2008), "Reduction of 10 oxygenated organosulfur compounds", Journal of Sulfur Chemistry, 29: 1, 53-97; o en Shiri, Lofti y Kazemi, Mosstafa (2017), "Deoxygenation of sulfoxides", Research on Chemical Intermediates, 43: 11, 6007-6041.

Por ejemplo, en el documento EP 0259882, "Process for the reduction of organic sulfur compounds", se describe un procedimiento para la reducción de compuestos orgánicos de 15 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.

Entre las desventajas de muchos de estos métodos conocidos de la técnica anterior para 20 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 25 disolventes empleados en las reacciones según los métodos anteriores son tóxicos y medioambientalmente problemáticos.

Los terpenos son hidrocarburos naturales producidos por una amplia variedad de plantas y animales, que se clasifican en base a las unidades de isopreno que los forman, cada una de las cuales posee cinco átomos de carbono. Más concretamente, los monoterpenos son 30 una clase de terpenos de fórmula molecular C₁₀H₁₆ formados por dos unidades de isopreno y pueden ser acíclicos, monocíclicos o incluso bicíclicos. Los monoterpenos son uno de los principales constituyentes de los aceites esenciales de numerosas plantas, especialmente

de coníferas y cítricos y representan un interesante recurso alternativo y procedente de la biomasa para la producción de bio-combustibles, polímeros y productos químicos.

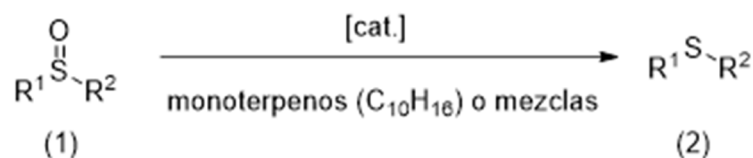
En el caso de la presente invención, los monoterpenos cíclicos (tanto monocíclicos como bicíclicos) resultan un excelente reactivo sostenible y procedente de la biomasa para la
5 reducción de sulfóxidos y además se encuentran disponibles en grandes cantidades y a precios bajos.

Igualmente, el sulfato de trementina crudo (CST por sus siglas en inglés) es producido en cantidades de 260.000 toneladas anuales como subproducto de desecho en la industria del papel y es rico en los monoterpenos α -pineno, β -pineno y 3-careno.

10 Del mismo modo, el aceite de cítricos, rico en limoneno, es producido en cantidades de 30000 toneladas anuales como subproducto procedente de las cáscaras en la industria de zumos cítricos.

Así, un objeto de la invención es proporcionar un procedimiento de reducción catalítica de compuestos orgánicos que incluyen un grupo funcional sulfóxido, de fórmula general (1), a
15 compuestos orgánicos de tipo sulfuro, de fórmula general (2), que contienen un grupo funcional tioéter, que no presente las desventajas de los procedimientos anteriormente mencionados y que además emplee como agente reductor estequiométrico un producto natural procedente de la biomasa, medioambientalmente benigno y sostenible.

Este objeto se consigue mediante un procedimiento de reducción catalítica de compuestos
20 orgánicos que incluyen un grupo funcional sulfóxido, $R^1-S(=O)-R^2$, de fórmula general (1), a compuestos orgánicos de tipo sulfuro, R^1-S-R^2 , de fórmula general (2), que contienen un grupo funcional tioéter, empleando monoterpenos cíclicos aislados o mezclas de monoterpenos cíclicos procedentes de biomasa:



25 donde

R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente entre sí, de un grupo alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, o de un grupo arilo, sustituido o no sustituido, y

[cat] es un catalizador de dioxomolibdeno(VI).

En una realización, el agente reductor se selecciona de γ -terpineno puro (1-isopropil-4-metil-1,4-ciclohexadieno).

En otra realización, el agente reductor se selecciona de mezclas de monoterpenos cíclicos procedentes de aceite de limón natural.

- 5 En otra realización, el agente reductor se selecciona de mezclas de monoterpenos cíclicos procedentes de sulfato de trementina crudo.

Aún en otra realización de la invención, el agente reductor se selecciona de cualquier combinación de uno o más de γ -terpineno puro, mezclas de monoterpenos cíclicos procedentes de aceite de limón natural y/o mezclas de monoterpenos cíclicos procedentes
10 de sulfato de trementina crudo.

Así, el procedimiento de la invención proporciona por tanto ventajas desde el punto de vista económico y medioambiental.

A este respecto, la utilización de monoterpenos cíclicos puros o mezclas de monoterpenos cíclicos como agentes reductores, fácilmente accesibles y manejables, genera
15 subproductos fácilmente separables y permite la obtención de sulfuros de elevada pureza con un alto rendimiento y con un único y sencillo paso de purificación. 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.

En una forma de realización de la invención, la reacción descrita se lleva a cabo bajo
20 presión atmosférica y a una temperatura de 160 °C.

Preferentemente, el catalizador de molibdeno (VI) se selecciona de entre bis-(dimetilformamida)diclorodioxomolibdeno(VI), $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$, bis-(dimetilsulfóxido)-diclorodioxomolibdeno(VI), $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$, en cantidades de un 5 mol%.

Los únicos subproductos de la reacción obtenidos según el procedimiento de la invención
25 son agua y *p*-cimeno, lo que permite obtener el sulfuro de forma pura tras filtración a través de gel de sílice.

Los sulfuros obtenidos a partir del procedimiento de la invención tienen una alta pureza, con un rendimiento de entre aproximadamente el 75% y aproximadamente el 95%.

Este nuevo procedimiento destaca por utilizar agentes reductores sostenibles, procedentes
30 de la biomasa, fácilmente accesibles, seguros desde el punto de vista de su manejo, no

tóxicos, 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. Además, los subproductos generados son igualmente no tóxicos y fácilmente separables de los sulfuros sintetizados por filtración a través de gel de sílice.

5 Ejemplos

A continuación se describe más detalladamente la invención en base a ejemplos de realización de la misma.

Ejemplo 1: Reducción de difenil sulfóxido

Una mezcla de 202,3 mg de difenil sulfóxido (1 mmol), 2,0 ml sulfato de trementina crudo
 10 (o alternativamente, 2,0 ml de γ -terpineno o 2,0 ml de aceite de cítricos) y 17,3 mg de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (5 mol%) se calentó a 160 °C en un vial de reacción de 10 ml con tapa, durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo, se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró a través de gel de sílice utilizando una mezcla hexano:acetato de etilo 20:1 como eluyente. Se obtuvieron 166,8 mg de difenil sulfuro (rendimiento: 90%, pureza
 15 >95%).

Datos espectroscópicos:

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7,30–7,47 (m, 10H).

^{13}C -RMN (75,4 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 127,1 (2 x CH), 129,3 (4 x CH), 131,1 (4 x CH), 135,9 (2 x C).

20 Ejemplo 2: Reducción de 4-bromofenil metil sulfóxido

Una mezcla de 109,6 mg de 4-bromofenil metil sulfóxido (0,5 mmol), 1,0 ml de sulfato de trementina crudo (o alternativamente, 1,0 ml de γ -terpineno o 1,0 ml de aceite de cítricos) y 8,6 mg de $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$ (5 mol%) se calentó a una temperatura de 160 °C, en un vial de reacción de 10 ml con tapa, durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo, se dejó enfriar la
 25 mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró a través de gel de sílice utilizando una mezcla hexano:acetato de etilo 10:1 como eluyente. Se obtuvieron 86,4 mg de 4-bromotioanisol (rendimiento: 85%, pureza >95%).

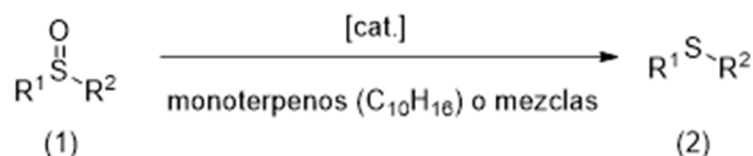
Datos espectroscópicos:

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 2,46 (s, 3H), 7,07–7,14 (m, 2H), 7,36–7,42 (m, 2H).

^{13}C -RMN (75,4 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 16,0 (CH_3), 118,7 (C), 128,2 (2 x CH), 131,9 (2 x CH), 137,8 (C).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos, $R^1-S(=O)-R^2$, de fórmula general (1), a compuestos orgánicos de tipo sulfuro, R^1-S-R^2 , de fórmula general (2), que contienen un grupo funcional tioéter, empleando monoterpenos cíclicos aislados o mezclas de monoterpenos cíclicos procedentes de biomasa como agentes reductores:



donde

R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente entre sí, de un grupo alquilo lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, o de un grupo arilo, sustituido o no sustituido, y

- 10 [cat] es un catalizador de dioxomolibdeno(VI).

2. Procedimiento de reducción catalítica de sulfóxidos orgánicos de fórmula general (1) a compuestos orgánicos de tipo sulfuro de fórmula general (2) según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo bajo presión atmosférica a 160°C.

3. Procedimiento de reducción de sulfóxidos orgánicos de fórmula general (1) a compuestos orgánicos de tipo sulfuro de fórmula general (2) según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador de molibdeno (VI) se selecciona de entre bis-(dimetilformamida)diclorodioxomolibdeno(VI), $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmf})_2$, bis-(dimetilsulfóxido)-diclorodioxomolibdeno(VI), $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dmsO})_2$.

4. Procedimiento de reducción de sulfóxidos orgánicos de fórmula general (1) a compuestos orgánicos de tipo sulfuro de fórmula general (2) según la reivindicación 1, caracterizado porque los monoterpenos cíclicos aislados o mezclas de monoterpenos cíclicos procedentes de biomasa se seleccionan de entre γ -terpineno, monoterpenos cíclicos procedentes de aceite de limón natural, monoterpenos cíclicos procedentes de sulfato de trementina crudo o de una combinación de los mismos.



- ②① N.º solicitud: 202330200
②② Fecha de presentación de la solicitud: 10.03.2023
②③ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	GARCÍA, N. et al. "Pinacol as a New Green Reducing Agent: Molybdenum-Catalyzed Chemoselective Reduction of Sulfoxides and Nitroaromatics". Advances in Synthesis and Catalysis 2012, Volumen 354, Números 2-3, páginas 321-327. [Disponible en línea el 19.01.2012]. DOI: 10.1002/adsc.201100877. ISSN: 1615-4169; 1615-4150 (en línea). [Recuperado el 31.01.2024]. Recuperado de: < https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/adsc.201100877 >. Ver página 321, resumen; página 322, tabla 1; página 323, tabla 2; página 324, esquema 1.	1-4
A	SANZ, R. et al. "Selective Deoxygenation of Sulfoxides to Sulfides with Phosphites Catalyzed by Dichlorodioxomolybdenum(VI)". Synthesis 2004, Número 10, páginas 1629-1632. [Disponible en línea el 16.06.2004]. DOI: 10.1055/s-2004-829104. ISSN: 1464-5416; 0040-4020 (en línea). [Recuperado el 31.01.2024]. Recuperado de: < https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2004-829104 >. Ver página 1629, resumen y esquema 1; página 1630, tablas 1 y 2; página 1631, esquema 3.	1-4
A	FERNADES, A.C. & ROMÃO, C.C. "Reduction of sulfoxides with boranes catalyzed by MoO ₂ Cl ₂ ". Tetrahedron Letters 2007, Volumen 48, Número 52, páginas 9176-9179. [Disponible en línea el 25.10.2007]. DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.10.106. ISSN: 0040-4039; 1873-3581 (en línea). [Recuperado el 01.02.2024]. Recuperado de: < https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403907021132 >. Ver página 9176, resumen; página 9177, tabla 1; página 9178, tabla 2.	1-4
A	FERNADES, A.C. & ROMÃO, C.C. "A novel method for the reduction of sulfoxides and pyridine N-oxides with the system silane/MoO ₂ Cl ₂ ". Tetrahedron 2006, Volumen 62, Número 41, páginas 9650-9654. [Disponible en línea el 17.08.2006]. DOI: 10.1016/j.tet.2006.07.077. ISSN: 1464-5416; 0040-4020 (en línea). [Recuperado el 01.02.2024]. Recuperado de: < https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402006012166 >. Ver página 9650, resumen, página 9651, tablas 1 y 2; página 9652, tabla 3.	1-4

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
06.02.2024

Examinador
G. Esteban García

Página
1/3



- 21 N.º solicitud: 202330200
22 Fecha de presentación de la solicitud: 10.03.2023
32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	FOJA, R. et al. "Reduced Molecular Flavins as Single-Electron Reductants after Photoexcitation". Journal of the American Chemical Society 2022, Volumen 144, Número 11, páginas 4721-4726. Disponible en línea el 08.03.2022]. DOI: 10.1021/jacs.1c13285. ISSN: 0002-7863; 1520-5126 (en línea). [Recuperado el 02.02.2024]. Recuperado de: < https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.1c13285 >. Ver página 4721, resumen; página 4723, tabla 1 y figura 4; página 4724, figura 6.	1-4
A	HERNÁNDEZ-RUIZ, R. & SANZ, R. "Dichlorodioxomolybdenum(VI) Complexes: Useful and Readily Available Catalysts in Organic Synthesis". Synthesis 2018, Volumen 50, Número 20, páginas 4019-4036. [Disponible en línea el 05.09.2018]. DOI: 10.1055/s-0037-1610236. ISSN: 1464-5416; 0040-4020 (en línea). [Recuperado el 31.01.2024]. Recuperado de: < https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1610236 >. Ver páginas 4022, esquema 3; página 4025, esquema 11; página 4026, esquemas 15 y 16; página 4027, esquema 17; página 4028, esquema 19; página 4034, apartado 5, conclusiones.	1-4
A	SHIRI, A. & KAZEMI, M. "Deoxygenation of sulfoxides". Research on Chemical Intermediates 2017, Volumen 43, Número 11, páginas 6007-6041. [Disponible en línea el 12.06.2017]. DOI: 10.1007/s11164-017-2976-6. ISSN: 0922-6168; 1568-5675 (en línea). [Recuperado el 31.01.2024]. Recuperado de: < https://www.researchgate.net/publication/317974158_Deoxygenation_of_sulfoxides >. Ver página 5, esquemas 2, 3; página 6, esquema 6; página 7, tabla 1 y esquema 7; página 8, esquema 9; página 9, esquema 10.	1-4
A	JP 2011225485 A (KANEKA CORP.) 10.11.2011, (resumen) [en línea]. [Recuperado el 02.02.2024]. Recuperado de: EPODOC/EPO Database.	1-4

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
06.02.2024

Examinador
G. Esteban García

Página
2/3

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C319/20 (2006.01)**C07C321/30** (2006.01)**C07C321/12** (2006.01)**C07B31/00** (2006.01)

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

C07C, C07B

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, TXTE, BIOSIS, EMBASE, XPESP, NPL, CASREACT, CAPLUS, NCBI (PUBMED), GOOGLE SCHOLAR