



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 326 110**

② Número de solicitud: 200703331

⑤ Int. Cl.:
C07C 315/02 (2006.01)
B01J 23/652 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **14.12.2007**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **30.09.2009**

Fecha de la concesión: **13.06.2010**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **05.07.2010**

⑰ Fecha de publicación del folleto de la patente:
05.07.2010

⑲ Titular/es: **Universidad de Burgos
c/ Hospital del Rey, s/n
09001 Burgos, ES**

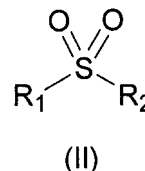
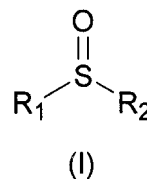
⑳ Inventor/es:
**Pedrosa Sáez, María de los Remedios;
Sanz Díez, Roberto;
Escribano Cabeza, Jaime;
Aguado Bernal, Rafael y
Arnáiz García, Francisco Javier**

㉑ Agente: **No consta**

㉒ Título: **Procedimiento de oxidación aeróbica de un grupo sulfóxido a sulfona.**

㉓ Resumen:

Procedimiento de oxidación aeróbica de un grupo sulfóxido a sulfona. La presente invención consiste en un nuevo procedimiento general para la oxidación de un grupo sulfóxido a un grupo sulfona; y en particular, a un procedimiento para la oxidación de sulfóxidos comunes de fórmula (I), en la que R₁ y R₂ pueden ser grupos alquilo o arilo, a sulfonas, para obtener derivados de fórmula (II) con alto grado de pureza y buen rendimiento. El procedimiento se basa en la oxidación del sulfóxido con aire en presencia de un compuesto de molibdeno como catalizador, preferentemente bis(acetilacetato) de dioxomolibdeno(VI) o los derivados dinucleares procedentes de su hidrólisis parcial.



ES 2 326 110 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

ES 2 326 110 B1

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de oxidación aeróbica de un grupo sulfóxido a sulfona.

5 Sector

La presente invención se encuadra dentro del sector de la química orgánica, concretamente dentro del campo de aplicación de preparación de sulfonas por formación de grupos sulfona o sulfóxido por oxidación de sulfuros, o por formación de grupos sulfona por oxidación de sulfóxidos. Clasificación Internacional C07C 315/02.

10 Estado de la técnica

Esta invención se refiere a un método general de síntesis de sulfonas. Se conocen varios procesos sintéticos de sulfonas, que implican la oxidación de un grupo tioéter con peróxido de hidrógeno y ocasionalmente con peróxidos orgánicos e hidroperóxidos.

En la patente EP-1466897 se describe la síntesis de sulfóxidos y sulfonas biológicamente activos a partir de la oxidación estequiométrica de los sulfuros o sulfóxidos correspondientes utilizando como oxidante ácido ϵ -phtalimidoperhexanoico.

Las patentes WO/2005118476, WO/2003099719 y WO/200230821 describen la preparación de tres zeolitas microporosas que se usan como catalizadores para la conversión de distintos compuestos orgánicos entre los que se encuentra la oxidación de tioéteres hasta sulfonas con un hidroperóxido.

WO/2004076469 describe la síntesis de un complejo de oxorrenio que se usa como catalizador para oxidar sulfuros a sulfonas con peróxido de hidrógeno.

WO/2002904486 se refiere a un proceso de desulfuración de una mezcla de hidrocarburos, en la que oxidan los tioéteres presentes hasta la sulfona correspondiente, con peróxido de hidrógeno y un silicato metálico como catalizador.

WO/2002236794 describe la oxidación enzimática de sulfuros para la producción de sulfonas como intermedios farmacéuticos. Esta oxidación se lleva a cabo en presencia de peróxido de hidrógeno generado electroquímicamente, lo que evita la inactivación del enzima.

WO/20070775214 describe un procedimiento para la síntesis de sulfonas a partir de sulfuros por reacción con peróxido de hidrógeno, preparado "*in situ*" por reacción de oxígeno e hidrógeno, en presencia de un catalizador.

WO/2006002690 describe la síntesis de 4,4'-diaminodifenilsulfona para el tratamiento de la lepra, a partir del 4-nitro-4'-aminodifenilsulfuro que sufre una oxidación con peróxido de hidrógeno en presencia de una sal de wolframio hasta 4-nitro-4'-aminodifenilsulfona, la cual se hidrogena catalíticamente para dar la aminosulfona deseada.

CN1546468 describe un método para preparar sulfonas por oxidación catalítica del tioéter correspondiente usando como catalizador el óxido mixto de manganeso, cobre y hierro, $MnFe(1,8)Cu(0,15)O_4$, en tolueno y como oxidante el oxígeno atmosférico, a una temperatura de 60-100°C.

La patente US-6916938 describe un procedimiento de síntesis para preparar sulfonas y sulfóxidos, en el que un tioéter reacciona con peróxido de hidrógeno en presencia de un óxido metálico formado a su vez por reacción de peróxido de hidrógeno con wolframio, molibdeno o compuestos conteniendo estos metales.

Del estado de la técnica se desprende que el oxidante más utilizado es peróxido de hidrógeno, los catalizadores que se utilizan suelen ser óxidos metálicos y la síntesis de sulfonas se realiza normalmente partiendo del tioéter correspondiente. En la patente CN1546468 se utiliza como oxidante oxígeno atmosférico; sin embargo, la temperatura necesaria para la oxidación varía entre 60 y 100°C, y el disolvente utilizado es tolueno.

Por lo tanto existe la necesidad de desarrollar un procedimiento mejorado para la síntesis de sulfonas por oxidación de sulfóxidos.

60 Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento general en el que se describe una reacción genérica de oxidación de un sulfóxido de fórmula (I) hasta sulfona de fórmula (II), en los que R_1 y R_2 pueden ser radicales alquílicos o arílicos, en presencia de un catalizador [cat.], preferentemente $[MoO_2(acac)_2]$ o $[Mo_2O_5(acac)_2L_2]$ ($L=H_2O, DMSO, DMF, OPPh_3$), utilizando aire como oxidante.

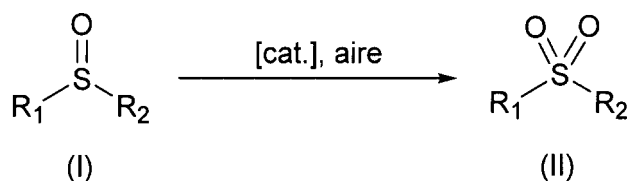
65

ES 2 326 110 B1



10 El procedimiento general que se recoge en el Esquema 1, consiste en la oxidación del sulfóxido hasta sulfona con
aire, en presencia de un compuesto de molibdeno como catalizador, que preferentemente es bis(acetilacetonato) de
dioxomolibdeno (VI) o los derivados dinucleares procedentes de su hidrólisis parcial en presencia de dimetilsulfóxido,
15 dimetilformamida u óxido de trifenilfosfina. La cantidad de catalizador utilizada para la síntesis de sulfonas varía
entre un 1% y un 10% molar respecto a la cantidad de sulfóxido utilizado. La presión a la que se llevan a cabo las
síntesis es la presión atmosférica, y la temperatura de reacción varía entre 15 y 50°C. El disolvente utilizado en este
procedimiento de síntesis es un éter de bajo peso molecular. El oxidante es el oxígeno del aire. Los productos se
obtienen con rendimientos excelentes y no se detectan otros productos secundarios en la reacción.

20 Esquema 1



30 Este nuevo procedimiento ha demostrado ser más eficaz que los diversos procedimientos descritos para este pro-
ceso. Además, el aire destaca por ser el agente oxidante más barato, accesible, fácil de manipular y seguro.

35 El procedimiento de la presente invención muestra una serie de ventajas sobre los procedimientos anteriores como
son las siguientes:

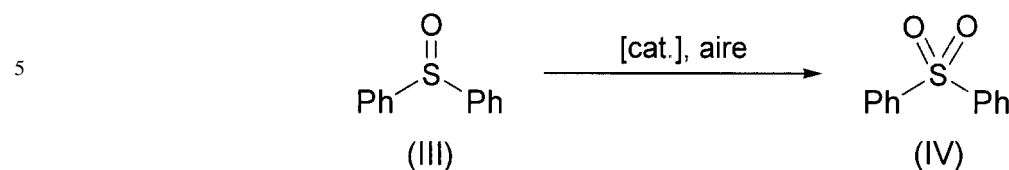
- 40 - el complejo bis(acetilacetonato) de dioxomolibdeno (VI) es uno de los catalizadores utilizados, y es comercial-
mente asequible,
- todos los catalizadores utilizados son fácilmente sintetizables,
- 45 - los catalizadores de molibdeno son menos tóxicos que los comúnmente utilizados,
- los catalizadores son resistentes a la degradación en las condiciones de reacción,
- las condiciones de presión y temperatura son fácilmente accesibles,
- el oxidante es limpio, accesible y seguro,
- 50 - no se detectan cantidades significativas de otros productos,
- el producto oxidado puede aislarse con facilidad,
- 55 - el procedimiento es eficiente, sencillo, barato y medioambientalmente más beneficioso que los descritos hasta
la fecha.

Breve descripción de los dibujos

60 La presente invención consiste en un nuevo procedimiento general, según Esquema 1, para la oxidación de un
grupo sulfóxido a un grupo sulfona, y en particular a la oxidación de un grupo sulfóxido de un compuesto de fórmula
(I) tal como se ha definido anteriormente, a un derivado de fórmula (II).

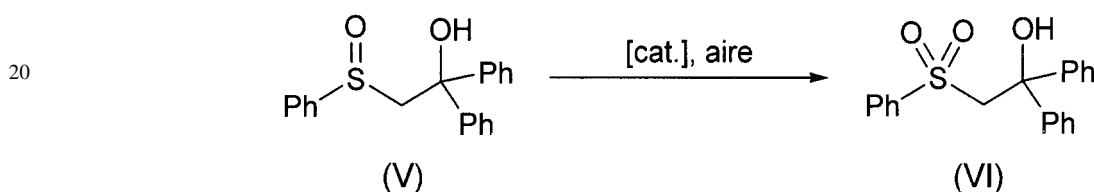
65 El Esquema 2 recoge el ejemplo número 1 de síntesis de difenilsulfona, en concreto la oxidación de difenilsulfóxido
de fórmula (III) hasta difenilsulfona de fórmula (IV) en presencia de un catalizador [cat], preferentemente [MoO₂
(acac)₂] o [Mo₂O₅(acac)₂L₂] (L=H₂O, DMSO, DMF, OPPh₃), utilizando aire como oxidante.

Esquema 2



10 El Esquema 3 recoge el ejemplo número 2 de síntesis de 2-fenilsulfonil-1,1-difeniletanol, en concreto la oxidación de 2-fenilsulfonil-1,1-difeniletanol de fórmula (V) hasta 2-fenilsulfonil-1,1-difeniletanol de fórmula (VI) en presencia de un catalizador [cat], preferentemente $[\text{MoO}_2(\text{acac})_2]$ o $[\text{Mo}_2\text{O}_5(\text{acac})_2\text{L}_2]$ ($\text{L}=\text{H}_2\text{O}$, DMSO, DMF, OPPh_3), utilizando aire como oxidante.

Esquema 3



25

Modo de realización de la invención

Preámbulo

30 El catalizador es un compuesto de dioxomolibdeno (VI), preferentemente bis(acetilacetonato) de dioxomolibdeno (VI) o los derivados dinucleares procedentes de su hidrólisis parcial en presencia de dimetilsulfóxido, dimetilformamida u óxido de trifenilfosfina.

35 La cantidad de catalizador utilizada preferentemente está entre 1% y 10%, más preferentemente es un 5% molar con respecto al sulfóxido de fórmula (I).

El disolvente utilizado para la reacción de oxidación es un éter de bajo peso molecular, preferentemente tetrahydrofurano.

40 La temperatura de reacción oscila entre 15 y 50°C; en una realización preferente oscila entre 40 y 45°C.

Descripción de un ejemplo de realización

45 Los siguientes ejemplos, que tienen como objeto ilustrar una realización de la invención, no se deben entender como limitativos del alcance de la misma.

Ejemplo 1

Difenilsulfona

50 Se disuelven 1 g de difenilsulfóxido y 0,08 g de bis(acetilacetonato) de dioxomolibdeno en 50 ml de tetrahydrofurano. La disolución se mantiene al aire con agitación a 45°C durante 24 horas. Se elimina el disolvente a vacío y se añaden 3 ml de dietileter al residuo sólido, agitándose la mezcla durante 5 minutos. Se separa la disolución resultante por filtración y se trata con 15 ml de hexano de forma que precipita la sulfona formada. Este sólido se filtra y se seca. Se obtienen 1,03 g de difenilsulfona (rendimiento: 96%).

Ejemplo 2

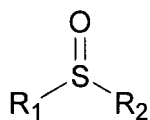
2-fenilsulfonil-1,1-difeniletanol

60 Se disuelve 1 g de 2-fenilsulfonil-1,1-difeniletanol y 0,05 g de bis(acetilacetonato) de dioxomolibdeno en 30 ml de tetrahydrofurano. La disolución se mantiene al aire con agitación a 45°C durante 24 horas. Se elimina el disolvente a vacío y se añaden 3 ml de dietileter al residuo sólido, agitándose la mezcla durante 5 minutos. Se separa la disolución resultante por filtración y se trata con 15 ml de hexano de forma que precipita la sulfona formada. El sólido se filtra y se seca. Se obtienen 1,00 g de 2-fenilsulfonil-1,1-difeniletanol (rendimiento: 95%).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de oxidación aeróbica de un grupo sulfóxido a sulfona **caracterizado** porque comprende llevar a cabo la oxidación del sulfóxido con aire y un catalizador que consiste en un complejo de molibdeno.

2. Procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque el producto que se oxida es un sulfóxido de fórmula (I).



(I)

en la que R₁ y R₂ pueden ser grupos alquilo o arilo.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2 **caracterizado** porque el complejo de molibdeno es bis(acetilacetato) de dioxomolibdeno o sus derivados dinucleares [Mo₂O₅(acac)₂(H₂O)₂], [Mo₂O₅(acac)₂(dmsO)₂], [Mo₂O₅(acac)₂(dmf)₂] y [Mo₂O₅(acac)₂(OPPh₃)₂].

4. Procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque se usa una proporción de complejo de molibdeno frente a sulfóxido que oscila entre 1% y 10% molar respecto al sulfóxido.

5. Procedimiento según la reivindicación 4 **caracterizado** porque la proporción de complejo de molibdeno que se usa es un 5% molar respecto al sulfóxido.

6. Procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque el oxidante que se utiliza es aire a presión atmosférica.

7. Procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque la temperatura de reacción oscila entre 15 y 50°C.

8. Procedimiento según la reivindicación 7 **caracterizado** porque la temperatura de reacción oscila 40 y 45°C.

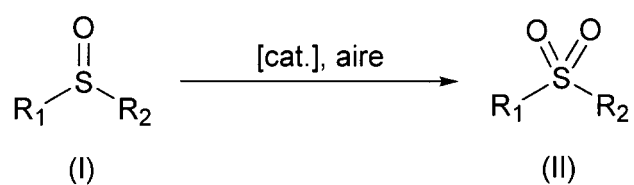
9. Procedimiento según la reivindicación 1 **caracterizado** porque se usa un éter de bajo peso molecular como disolvente.

10. Procedimiento según la reivindicación 9 **caracterizado** porque el éter de bajo peso molecular es tetrahidrofurano.

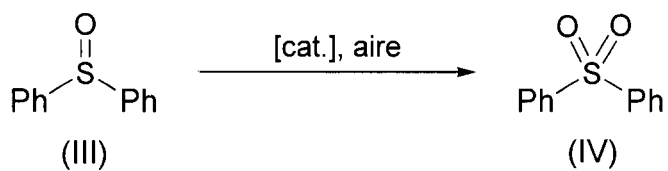
11. Procedimiento de preparación de difenilsulfona **caracterizado** porque su síntesis se realiza por oxidación del sulfóxido precursor según el procedimiento de cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Procedimiento de preparación de 2-fenilsulfonil-1,1-difeniletanol **caracterizado** porque su síntesis se realiza por oxidación del sulfóxido precursor según el procedimiento de cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

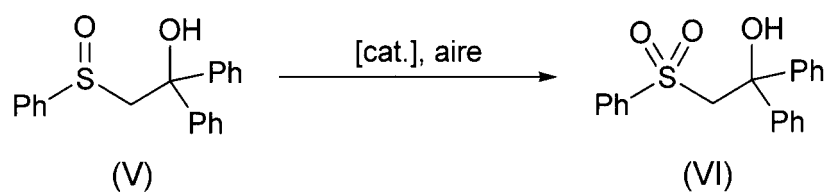
Esquema 1



Esquema 2



Esquema 3





OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 326 110

② Nº de solicitud: 200703331

③ Fecha de presentación de la solicitud: 14.12.2007

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: **C07C 315/02** (2006.01)
B01J 23/652 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	SENSATO, F. et al. "Why Do Peroxomolybdenum Complexes Chemoselectively Oxidize the Sulfur Centers of Unsaturated Sulfides and Sulfoxides? A DFT Analysis". European Journal of Organic Chemistry, 2005, Vol. 11, páginas 2406-2415. Ver página 2407, columna 1, párrafos 3 y 5; página 2408, columna 2, párrafo 1; página 2410, columna 1, párrafo 2.	1,2,6,11, 12
X	BATIGALHIA, F. et al. "Selective and mild oxidation of sulfides to sulfoxides by oxodiperoxo molybdenum complexes adsorbed onto silica gel". Tetrahedron, 2001, Vol. 57, páginas 9669-9676. Ver página 9669, resumen; página 9672, apartado 3; página 9673, apartado 4.2.4.	1,2,6,11, 12
A	US 3449439 A (KUHNNEN, L. et al.) 10.06.1969, columna 1, líneas 52-66; columna 4, ejemplo 4.	1-12
A	BASAK, A. et al. "Catalytic enantioselective oxidation of sulfides and disulfides by a chiral complex of bis-hydroxamic acid and molybdenum". Tetrahedron Asymmetry, 2006, Vol.17, páginas 508-511. Ver página 510, columna 1, párrafo 1, esquema 2.	1-12

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

15.09.2009

Examinador

N. Martín Laso

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, WPI, TXT, NPL, XPESP, CAS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 15.09.2009

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	3-5,7-12	SÍ
	Reivindicaciones	1,2,6	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	3-5,7-10	SÍ
	Reivindicaciones	1,2,6,11,12	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 ha sido publicada.

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	European Journal of Organic Chemistry, 2005, Vol. 11, páginas 2406-2405.	2005
D02	Tetrahedron, 2001, Vol. 57, páginas 9669-9676.	2001

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 de oxidación aeróbica de grupos sulfóxidos a sulfona con un compuesto de Molibdeno como catalizador.

El documento D01 divulga un procedimiento de oxidación de sulfóxidos (en particular sulfóxidos insaturados y dimetilsulfóxido) a sus correspondientes sulfonas, utilizando un complejo de molibdeno $[\text{MoO}_2(\text{O})_2\text{OPH}_3]$ como oxidante. La reacción se realiza en condiciones aeróbicas utilizando cloroformo, diclorometano o acetonitrilo como disolventes (página 2407, columna 1, párrafos 3 y 5; página 2408, columna 2, párrafo 1; página 2410, columna 1, párrafo 2).

El documento D02 divulga un procedimiento de oxidación de sulfuros alifáticos y aromáticos a sus correspondientes sulfonas utilizando un complejo de molibdeno $[\text{MoO}(\text{O}_2)_2(\text{Opyr})(\text{H}_2\text{O})]$ como oxidante. La reacción se realiza a -10°C en una mezcla metanol-acetonitrilo como disolvente y utilizando una cantidad estequiométrica del complejo de molibdeno (página 9669, resumen; página 9672, conclusiones; página 9673, apartado 4.2.4.).

Las características de las reivindicaciones 1, 2 y 6 son conocidas de los documentos D01 y D02, por lo tanto carecen de novedad a la luz de dichos documentos considerados por separado (Art. 6.1 LP11/1986).

En relación a las reivindicaciones 11 y 12 referentes a dos de los productos obtenidos por el procedimiento de la invención, no se ha encontrado en el estado de la técnica ningún documento que divulgue explícitamente esta característica. Sin embargo, se considera que sería evidente para un experto en la materia la obtención de las sulfonas definidas en las reivindicaciones 11 y 12 al llevar a cabo el procedimiento descrito en los documentos D01 o D02 sobre los sulfóxidos precursores correspondientes.

En consecuencia, el objeto de las reivindicaciones 11 y 12 no presenta actividad inventiva a la luz de lo divulgado en el estado de la técnica (Art. 8.1 LP11/1986).

Sin embargo, no se ha encontrado en el estado de la técnica ningún documento, que solo o en combinación, divulguen o dirijan al experto en la materia hacia un procedimiento de oxidación de sulfóxidos a sulfonas que se realice con aire, en presencia de un catalizador de bis(acetilacetato) de dioxomolibdeno o sus derivados dinucleares (reivindicación 3), en ausencia de otros oxidantes y en las condiciones recogidas en las reivindicaciones 4,5 y 7-10 de la solicitud.

Por lo tanto, las características definidas en las reivindicaciones 3-5 y 7-10 son nuevas y poseen actividad inventiva (Art. 6.1 y 8.1 LP11/1986).