

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

1449933

19 ES	21 NÚMERO	20 A1
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	19-7-1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.496  
2.36421 CASE  
5669

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
608.452	28-8-75	E.U.A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	Co7D	

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR GAMMA-PIRONAS"

71 SOLICITANTE (S)

PFIZER INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América

72 INVENTOR (ES)

Paul Douglas Weeks y Robert Pierow Allingham

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

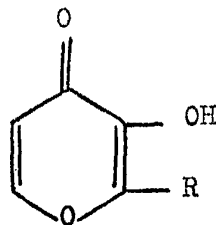
**BAD ORIGINAL**

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar gamma-pironas, por ejemplo maltol. El maltol es una substancia natural encontrada en la corteza de alerces blancos jóvenes, agujas de pino y achicoria. La producción comercial anterior se efectuaba de la destilación de tractora de la madera. La síntesis del maltol a partir de 3-hidroxi-2-(1-piperidilmetil)-1,4-pirona se dió a conocer Spielman y Freifelder en J. Am. Chem. Soc. 69, 2908 (1947). Schenck y Spielman, J. Am. Chem. Soc. 67, 2276 (1945), obtuvieron el maltol mediante hidrólisis alcalina de las sales streptomina. Chawla y McGonigal, J. Org. Chem. 39, 3281 (1974), y Lichtenthaler y Heidel, Angew. Chem. 81, 999 (1969) dieron a conocer la síntesis del maltol de los derivados de carbohidrato protegidos.

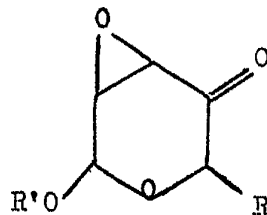
Las síntesis de las gamma-pironas tales como ácido piromecónico, maltol, maltol de etilo y otras 2-substituido-3-hidroxi-gamma-pironas se describen en las Patentes Norteamericanas Números 3,130,204, 3,133,089, 3,140,239, 3,159,652, 3,376,317, 3,468,915, 3,440,183 y 3,446,629.

El maltol y el maltol de etilo acentúa el sabor y el aroma de una cierta variedad de productos alimenticios. Además, estos materiales se usan como ingredientes en perfumes y sencias. Los ácidos  $\alpha$ -alquenilpiromecónicos dados a conocer en la Patente Norteamericana Número 3,644,635 y los ácidos 2,arilmetilpiromecónico descritos en la Patente Norteamericana Número 3,365,469 inhiben el crecimiento de bacterias y hongos y son útiles como agentes para acentuar el sabor y el aroma en alimentos y bebidas y agentes para acentuar el aroma en perfumes.

De conformidad con la presente invención se proporciona un procedimiento para preparar las gamma-pironas de la fórmula:



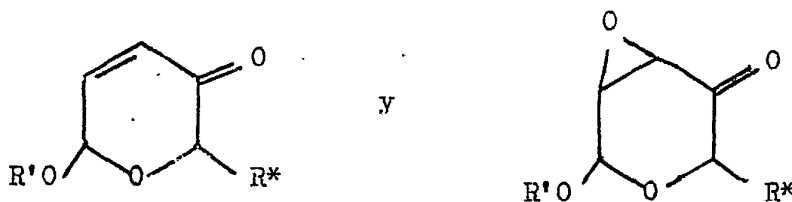
en donde R es hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo inferior de 2 a 6 átomos de carbono, fenilo o bencilo en donde un compuesto de la fórmula



en donde R es como se ha definido en lo que antecede y R' es

alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, se pone en contacto con un ácido para formar la gamma-pirona deseada.

De los aspectos adicionales se proporciona los compuestos novedosos de las fórmulas



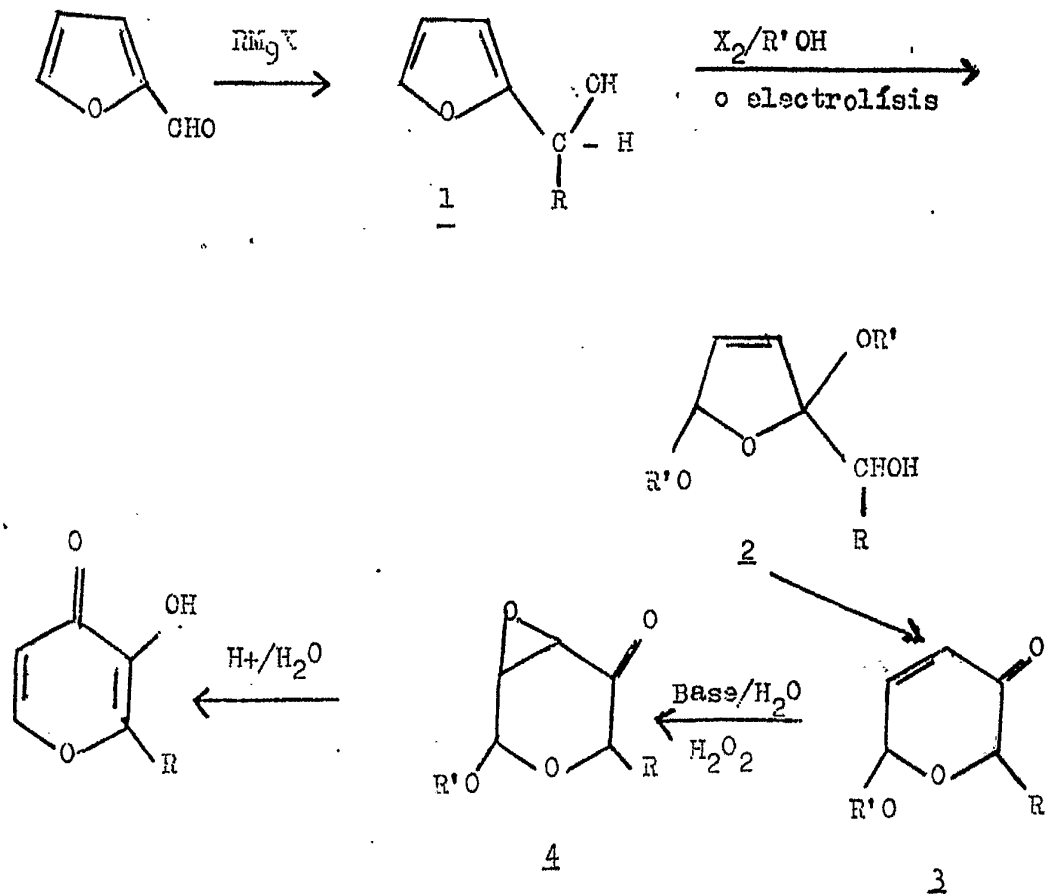
en donde R\* es etilo y R' es alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono.

Esta invención permite la preparación de 2-substituido-3-hidroxi-gamma-pironas utilizando el furfural como el material de partida. El furfural es una materia prima económica que se prepara industrialmente de pentosanos que están contenidos en pajas y salvados de cereales.

Tal y como se usa a través de la especificación y las cláusulas, el término "alquilo inferior" y la porción de alquilo inferior del alcoxi que abarca radicales de alquilo y de cadena tanto recta como ramificada que contienen de uno a seis átomos de carbono; el término "alqueno inferior" abarca grupos de alqueno de cadena recta y ramificada que contienen de dos a seis átomos de carbono; el término "arilo" representa un hidrocarburo aromático monocíclico de seis a ocho átomos de carbono; y el término "aralquilo" abarca grupos de alquilo inferior en donde el arilo tal y como se define en lo que antecede, se substituye por un átomo de hi-

drógeno.

Las reacciones involucradas en la presente invención cuando se comienzan de furfural se señalan de la siguiente manera:



Intermedios:  $R' =$  alquilo de  $C_1$  a  $C_6$

$R =$  hidrógeno, alilo, arilo, alquenoilo, aralquilo

Producto Final (5) :  $R =$  hidrógeno, alquilo, alquenoilo, arilo, aralquilo

$R=H$ , ácido piromecónico

R=CH<sub>3</sub>, maltol

R=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, maltol de etilo

La reacción del furfural con el reactivo Grignard apropiada se describe en Chemical Abstracts 44, 1092d (1949).

La preparación del intermedio 2 (R = H) mediante electrólisis en metanol se describe en la Patente Norteamericana Número 2,714,576 y Acta. Chem. Scand. 6, 545 (1952). La síntesis que emplea bromo en metanol se da a conocer en Ann. 516, 231 (1935). El concepto general de usar cloro en un solvente alcohólico es también bien conocido (por ejemplo, véase la Patente Británica Número 595,041). Se ha encontrado durante el procedimiento de esta invención que la reacción del intermedio 1 con cloro en un solvente alcohólico a temperatura de entre -70° y 50°C. proporciona una conversión nítida para el intermedio 2 deseado con el subproducto de HCl neutralizándose mediante una base tal como amoníaco, carbonato de sodio o cualesquiera de las otras bases de metal alcalino. Aún cuando la literatura anterior que involucra esta reacción rinda hasta cerca del 50 por ciento, el procedimiento de la presente invención da por resultado rendimientos en exceso del 90 por ciento.

El intermedio 2 (R = CH<sub>3</sub>) se describe en Acta. Chem. Scand. 9, 17 (1955); y Tetrahedron 27, 1973 (1971). El intermedio 2 (R= CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) es un compuesto nuevo que puede elaborarse mediante los métodos ya descritos.

El tratamiento del intermedio 2 con un ácido orgánico fuerte es novedoso y produce el derivado de 6-alcoxi deseado 3 directamente en alto rendimiento y para la formación del derivado del hidroxilo correspondiente que es muy inestable para las reacciones adicionales. El intermedio 2 se pone en contacto con un ácido que de preferencia es esencialmente anhidro, aún cuando la presencia de un solvente prótico tal como un alcohol o una cantidad pequeña de agua es en realidad benéfica. Después de este tratamiento, el producto en un estado de pureza apropiado para convertirse en el intermedio 3, se separa del medio ácido mediante técnicas de extracción convencionales. Aún cuando se prefieren los ácidos fórmicos y trifluoacético, cualquier ácido con un pKa de aproximadamente 4 o menor convertirá el intermedio 2 en el intermedio 3 deseado. Otros ácidos orgánicos apropiados incluyen ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido cítrico, ácido oxálico y ácido cloroacético; los ácidos minerales apropiados incluyen el ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y ácido fosfórico. Las resinas ácidas tales como Amberlite GC-120 y Dowex 50W pueden emplearse asimismo.

La epoxidación del intermedio 3 en la cetona de epóxido 4 es un procedimiento nuevo y novedoso. El intermedio 3 se disuelve en un solvente apropiado tal como agua o un alcohol tal como alcohol isopropílico o metanol. Una base tal como bicarbonato de sodio o hidróxido de sodio se añade

seguido por la adición de  $H_2O_2$  (30 por ciento). El intermedio 4 deseado puede separarse mediante técnicas de extracción convencionales que es apropiado para el reacomodo en la pirona 5 deseada sin purificación adicional.

Los reacomodos finales de las cetonas de epóxido 4 en gamma-pironas 5 son novedosos y producen buen rendimiento igual a pureza. El intermedio 4 se hace reaccionar en un medio ácido, y el aislamiento subsecuente de la gamma-pirona 5 deseada se efectúa mediante técnicas convencionales de cristalización o de extracción. La gamma-pirona pura puede recristalizarse con un solvente apropiado tal como isopropanol, metanol o agua. Aún cuando el ácido mineral acuoso tal como el ácido sulfúrico o clorhídrico es el método más conveniente para convertir el intermedio 4 en el producto 5, la gamma-pirona deseada puede producirse mediante ácidos de Lewis, tales como etarato de trifloruro de boro, cloruro de zinc y tetracloruro de estaño; mediante resinas de iones ácidas tales como Amberlite GC-120 o Dowex 50W<sub>2</sub> mediante ácidos orgánicos fuertes, tales como ácido p-toluensulfónico o ácido fórmico.

Los compuestos relacionados con intermedio 3 ( $R = CH_2OH$  ó  $R = CH_2O$ -Alquílic) pueden prepararse a partir de fuentes de carbohidrato tal y como se describe en Accounts of Chemical Research 8, 192 (1975). Mediante el procedimiento de la presente invención estos compuestos pueden convertirse en el intermedio 4 y el producto 5 en donde  $R = CH_2CH$  ó

CH<sub>2</sub>O-Alquilo. El producto 2 (R = CH<sub>2</sub>OH ó CH<sub>2</sub>O-Alquilo) puede convertirse en el maltol tal como se ha descrito en la Patente Norteamericana Número 3,130,204 o Angew. Chem. 81, 998 (1969).

Los siguientes ejemplos son ilustrativos del procedimiento de la invención:

#### EJEMPLO 1

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos equipado con una barra agitadora magnética, un embudo de adición con camisa, un termómetro y un condensador de hielo seco se introdujeron 22.4 gramos (0.2 moles) del intermedio 1 (R = CH<sub>3</sub>), 100 mililitros de metanol y 21.1 gramos (0.2 moles) de carbonato de sodio, y esta mezcla se enfrió hasta temperatura de 0°C. usando un baño de hielo y acetona. A esta solución rápidamente agitada se añadió luego por gotas una suspensión fría (-30°) de cloro (11.0 mililitros, 0.24 moles) en metanol. La adición de cloro se controló para mantener la temperatura de reacción a menos de 40°C. La adición requirió aproximadamente 2 horas. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de baño de hielo durante 30 minutos, y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La suspensión espesa resultante se filtró, el metanol se removió al vacío, el residuo se absorbió en benceno y se hizo pasar a través de un tapón de alúmina como el fil-

tro final. La remoción del benceno proporcionó 31.9 gramos (91 por ciento) de la dimetoxi dihidrofurano 2 deseado (R = CH<sub>3</sub>, R' = CH<sub>3</sub>). Este material puede usarse sin purificación adicional o puede destilarse, de temperatura de ebullición de 76° a 78°/5 milímetros  $\bar{\angle}$  104 a 107°/10-11 milímetros, Acta Chem. Scand. 9, 17 (1955) $\bar{\angle}$ .

Análisis:

Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>: C, 55.22 H, 8.11

Encontrado: C, 55.34 H, 8.04

EJEMPLO 2

Se repitió el método del Ejemplo 1 con el intermedio 1 (R = H) para rendir el intermedio 2 (R = H, R' = CH<sub>3</sub>), temperatura de ebullición de 80° a 82°/5 milímetros  $\bar{\angle}$  71°/1.0 milímetros Tetrahedron 27, 1973 (1971) $\bar{\angle}$ .

EJEMPLO 3

Se repitió el método del Ejemplo 1 con el intermedio 1 (R = H) para rendir el intermedio 2 (R = H, R' = CH<sub>3</sub>) de temperatura de ebullición de 102°/10 milímetros.

Análisis:

Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>: C, 57.50 H, 8.58

Encontrado: C, 57.39 H, 8.59

EJEMPLO 4

Se repitió el método del Ejemplo 1 usando el intermedio 1 (R = CH<sub>3</sub>) reemplazando el metanol con isopropanol 2  $\left[ R = CH_3, R' = CH(CH_3)_2 \right]$ , temperatura de ebullición de 62° a 64°/0.05 milímetros.

EJEMPLO 5

Puede repetirse el método del Ejemplo 1 usando bromo en vez de cloro usando el intermedio 1 para rendir el intermedio 2 cuando R es hidrógeno, metilo, etilo, hexilo, fenilo, vinilo, 1-butenilo, alilo y 1-hexenilo; y R' es metilo, etilo, isopropilo y hexilo.

EJEMPLO 6

En un recipiente de electrólisis de vidrio pequeño que tiene ánodo de carbono-cátodo de níquel se colocaron 50 mililitros de metanol, 0.5 mililitros de ácido sulfúrico concentrado y 1.12 gramos (0.01 mol) del intermedio 2 (R = CH<sub>3</sub>, R' = CH<sub>3</sub>) y la solución se enfrió a temperatura de -20°C. Se llevó

a cabo una electrólisis usando un instrumento Modelo 373 de la Princeton Applied Research Corporation potencioestado/galvanostato ajustado para suministrar una corriente constante de 0.6 amperios. Después de un período de tiempo de reacción de 30 minutos, la mezcla de reacción se vació en agua y el producto 3 ( $R = CH_3$ ,  $R' = CH_3$ ) se aisló mediante un procedimiento de extracción con cloroformo. Este procedimiento es semejante a aquel descrito en la Patente Norteamericana Número 2,714,576, con el ácido sulfúrico reemplazando el bromuro de amonio como el electrólito.

#### EJEMPLO 7

Puede repetirse el método del Ejemplo 6 con el intermedio 2 para rendir el intermedio 3 en donde R es hidrógeno, etilo, hexilo, fenilo, bencilo, vinilo, alilo, 1-butenilo y 1-hexenilo y R' es etilo, isopropilo y hexilo.

#### EJEMPLO 8

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de capacidad de 2 litros equipado con un agitador magnético, embudo de goteo y un termómetro se introdujeron 400 mililitros de ácido fórmico y 20 mililitros de metanol. A esta solución se añadió una solución de intermedio 2 ( $R = CH_3$ ,  $R' = CH_3$ ) 104.4 gramos,

0.6 moles en 40 mililitros de metanol. La adición por gotas requirió un período de 15 minutos. La mezcla de reacción se vació en un litro de agua y se extrajo 3 veces con porciones de 500 mililitros de cloroformo. Las lavadas de cloroformo combinadas se lavaron con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y con salmuera. La solución de cloroformo se evaporó hasta un rendimiento del producto crudo de 7.6 gramos (89 por ciento) del intermedio 3 ( $R = CH_3$ ,  $R' = CH_3$ ) como un producto de color pardo claro. El material crudo puede usarse tal como está o destilarse a presión de 2 milímetros, temperatura de  $50^\circ$  a  $52^\circ C$ .  $\sqrt{82-85^\circ/-30}$  milímetros, Tetrahedron 27, 1973 (1971)7.

#### EJEMPLO 9

Se repitió el método del Ejemplo 8 con el intermedio 2 análogo ( $R = H$ ,  $R' = CH_3$ ) para rendir el intermedio 3 ( $R = H$ ,  $R' = CH_3$ ), de temperatura de ebullición de  $60^\circ$  a  $66^\circ/14$  milímetros  $\sqrt{76-81^\circ/23}$  milímetros, Tetrahedron 27, 1973 (1971)7.

#### EJEMPLO 10

Se repitió el método del Ejemplo 8 con el intermedio 2 ( $R = CH_2CH_3$ ,  $R' = CH_3$ ) para rendir el intermedio 3 ( $R =$

$\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{R}' = \text{CH}_3$ ) para rendir el intermedio 3 ( $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{R}' = \text{CH}_3$ ), de temperatura de ebullición de  $79^\circ$  a  $80^\circ/14$  milímetros.

#### EJEMPLO 11

Puede repetirse el método del Ejemplo 8 con el intermedio 2 para rendir el intermedio 3 en donde R es hexilo, fenilo, bencilo, vinilo; alilo, 1-butenilo y 1-hexenilo; y R' es isopropilo y hexilo.

#### EJEMPLO 12

Puede repetirse el método del Ejemplo 8 con resultados comparables reemplazando el ácido fórmico por un ácido orgánico que se selecciona del grupo que consiste de ácido cítrico, ácido oxálico, ácido cloroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido metansulfónico y ácido trifluoroacético.

#### EJEMPLO 13

En un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con un embudo de adición, un termómetro de baja temperatura y una barra de agitación se preparó una solución de 5.0 gramos

(0.029 moles) del intermedio 2 ( $R = CH_3$ ,  $R' = CH_3$ ) en éter de dietilo (10 mililitros) y la solución se enfrió a temperatura de  $-40^{\circ}C$ . A esta solución se añadieron luego por gotas 1.6 mililitros de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla de color negro se agitó durante 5 minutos a temperatura de  $-40^{\circ}C$ , se vació en agua y el intermedio 3 desecado ( $R = CH_3$ ,  $R' = CH_3$ ) se aisló mediante el método del Ejemplo 8.

Pueden obtenerse esencialmente los mismos resultados reemplazando el ácido sulfúrico por los ácidos clorhídricos o fosfórico.

#### EJEMPLO 14

En un matraz seco se añadieron 1.05 gramos (0.0074 moles) del intermedio 3 ( $R = CH_3$ ,  $R' = CH_3O$ ) disueltos en 20 mililitros de alcohol isopropílico y el matraz se enfrió a temperatura de  $0^{\circ}C$ . Luego se añadió 0.5 gramos (0.0059 moles) de bicarbonato de sodio y 2.0 mililitros (0.023 moles) de peróxido de hidrógeno al 30 por ciento y la mezcla de reacción continuó agitándose a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se vació en 100 mililitros de agua y el agua se extrajo con cloroformo seguido por concentración para rendir aceite que podía destilarse a temperatura de  $70^{\circ}$  a  $90^{\circ}/3$  milímetros. Una muestra analítica se purificó me-

diente cromatografía de gas

Análisis:

Calculado para  $C_7H_{10}O_4$ : C, 53.16 H, 6.37

Encontrado: C, 52.90 H, 6.27

#### EJEMPLO 15

Se repitió el método del Ejemplo 14 con el intermedio 3 (R = H, R' = CH<sub>3</sub>) para rendir el intermedio 4 (R = H, R' = CH<sub>3</sub>).

Análisis:

Calculado para  $C_6H_8O_4$ : C, 50.00 H, 5.59

Encontrado: C, 50.09 H, 5.81

#### EJEMPLO 16

Se repitió el método del Ejemplo 14 con el intermedio 3 (R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R' = CH<sub>3</sub>) para rendir el intermedio 4 (R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R' = CH<sub>3</sub>).

Análisis:

Calculado para  $C_8H_{12}O_4$ : C, 55.81 H, 7.02

Encontrado: C, 55.95 H, 7.04

#### EJEMPLO 17

Puede repetirse el método del Ejemplo 14 con el intermedio 3 para rendir el intermedio 4 en donde R es hexilo, fenilo, bencilo, vinilo, alilo, 1-butenilo y 1-hexenilo; y R' es isopropilo y hexilo.

#### EJEMPLO 18

En un matraz de capacidad de 75 mililitros se añadieron 2.84 gramos (0.02 moles) del intermedio 3 ( $R = CH_3$ ,  $R' = CH_3$ ), 10 mililitros de agua y 10 mililitros de isopropanol. La solución se enfrió a temperatura de  $0^\circ$  a  $5^\circ C.$  y el pH se ajustó a un valor de 7.0 a 9.0 con NaOH de concentración 1 N. Inego se añadieron por gotas 2.1 mililitros de peróxido de hidrógeno al 30 por ciento con el NaOH también añadiéndose tal como fue necesario para mantener un pH constante. El enfriamiento fue necesario para mantener la temperatura del recipiente a menos de  $10^\circ C.$  Después de la adición de peróxido, la mezcla de reacción se agitó a temperatura de  $8^\circ$  a  $10^\circ C.$  durante más o menos una hora, se vació en agua y la solución se extrajo con cloroformo. La remoción del solvente rindió 2.99 gramos (94.5 por ciento) del intermedio 4 ( $R = CH_3$ ,  $R' = CH_3$ ) como un aceite cristalino. La temperatura de reacción a más de  $15^\circ C.$  y un valor de pH de más de 9.5 o menor de 6.5 dan por resultado rendimientos más bajos del intermedio 4.

Se obtuvieron esencialmente los mismos resultados reemplazando el isopropanol por agua.

EJEMPLO 19

En un matraz con un condensador se añadieron 3.7 gramos (0.023 moles) del intermedio 4 (R = CH<sub>3</sub>, R' = CH<sub>3</sub>) y 50 mililitros de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> de 2M. Después de calentarse esta solución de 2 fases durante 1.5 horas a temperatura de reflujo, la mezcla de reacción se enfrió y se ajustó hasta un pH de 2.2 con NaOH de concentración 6 N se extrajo 3 veces con volúmenes de 100 mililitros de cloroformo y el extracto del solvente combinado se concentró para rendir el producto 5 (R = CH<sub>3</sub>, maltol.)

EJEMPLO 20

Puede repetirse el método del Ejemplo 19 con el intermedio 4 en donde R es hidrógeno, etilo, hexilo, fenilo, bencilo, alilo, vinilo, 1-butenilo y 1-hexenilo; y R' es metilo, etilo, isopropilo y hexilo para rendir el producto 5 en donde R es hidrógeno, etilo, hexilo, fenilo, bencilo, alilo, vinilo, 1-butenilo y 1-hexenilo.

EJEMPLO 21

A una botella de presión Wheaton de capacidad de 250 centímetros cúbicos, se añadieron 3.16 gramos (0.02 moles)

del intermedio 4 ( $R = CH_3$ ,  $R' = CH_3$ ) y 50 centímetros cúbicos de  $H_2SO_4$  de 2 M. El recipiente se selló y se calentó a temperatura de  $140^\circ$  a  $160^\circ$  durante 1 a 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se trató tal como en el Ejemplo 19 para rendir el maltol ( $R = CH_3$ ).

#### EJEMPLO 22

Puede repetirse el método de los Ejemplos 19 y 20 con resultados comparables, reemplazando el ácido sulfúrico por ácido clorhídrico, Dowex 50W y Amberlite GC-120.

#### EJEMPLO 23

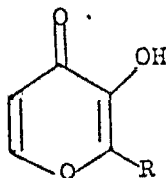
En un matraz pequeño se añadieron 1.58 gramos (0.01 mol) del intermedio 4 ( $R = CH_3$ ,  $R' = CH_3$ ) y 25 mililitros de benceno seguido por 3.7 mililitros de eterato de trifluoruro de boro. Después de agitarse durante 24 horas a temperatura de  $25^\circ C$ ., el solvente se removió, el residuo se extrajo con cloroformo, y el cloroformo se removió para rendir el maltol ( $R = CH_3$ ).

Se obtuvieron esencialmente los mismos resultados cuando el eterato de trifluoruro de boro se reemplazó por ácido p-toluensulfónico, ácido fórmico, cloruro de zinc o tetracloruro de estaño.

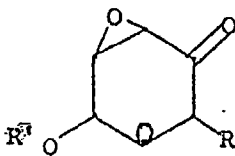
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar gamma-pironas de la fórmula



en donde R es hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, alquenido inferior de 2 a 6 átomos de carbono, fenilo o bencilo, caracterizado porque un compuesto de la fórmula



en donde R se ha definido en lo que antecede y R' es alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, se pone en contacto con un ácido para formar la gamma-pirona deseada.

2ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado en que el ácido se selec-

1 ciona de ácido sulfúrico, eteato de trifluoruro de boro,  
cloruro de zinc, tetracloruro de estaño, ácido p-toluensul-  
fónico, y ácido fórmico.

5 3ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR GAMMA-PIRO-  
NAS.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
tecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinte hojas escritas a  
máquina por una sola cara.

10

Madrid, 01. AGO. 1977

P.A.

Fernando de Elizaburu

Por Poder

15

20

25

30