



ESPAÑA

Concedido el Registro de Patentes  
con los datos que figuran en la presente descripción y con el tenor de la Memoria adjunta.

NUMERO	459994
FECHA DE PRESENTACION	22.6.77

A1

20 OCT 1978

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
710.901 721.885	2.8.76 9.9.76	EE.UU. EE.UU.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D   A61K, A23L	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA GAMMA-PIRONA"		
71 SOLICITANTE (S)		
PFIZER INC.		(2 39473 CASE 5781 A)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América		
72 INVENTOR (ES)		
Thomas Mott Brennan, Daniel Patrick Brannegan, Paul Douglas Weeks y Donald Ernest Kuhla		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 66.195)

Esta invención se relaciona con la preparación de gamma-pironas y particularmente con la preparación de gamma-pironas mediante la hidrólisis de ciertos compuestos intermedios, algunos de los cuales son novedosos, cuyos intermedios se preparan a partir de alcoholes de furfurilo apropiados mediante su uso de oxidantes que contienen halógeno. La invención está también relacionada con un procedimiento de un solo recipiente para preparar gamma-pironas a partir de alcoholes de furfurilo. La invención está asimismo relacionada con los intermedios de 4-halo-dihidropirano novedosos y la preparación de los mismos.

La maltol (2-metil-3-hidroxi-4H-piran-4-ona) es una sustancia natural que se encuentra en los alerces jóvenes, la pinocha y la achicoria. La producción comercial anterior era de la destilación destructiva de la madera. La síntesis del maltol de 3-hidroxi-2-(1-piperidilmetil)-1,4-pirona se dió a conocer por Spielman y Freifelder en J. Am. Chem. Soc., 69, 2908 (1947). Schenck y Spielman, J. Am. Chem. Soc., 67, 2276 (1945), obtuvieron maltol mediante hidrólisis alcalina de sales de estreptomina. Chawla y McGonigal, J. Org. Chem., 39, 3281 (1974) y Lichtenthaler y Heidel, Angew, Chem., 81,

998 (1969), dieron a conocer la síntesis del maltol de los derivados de carbohidrato protegidos. Shono y Matsumura, Tetrahedron Letters Número 17, 1363 (1976), describieron una síntesis de cinco pasos de maltol a partir de alcohol de metilfurfurilo.

El aislamiento de la 6-metil-2-etil-3-hidroxi-4H-piran-4-ona como uno de los componentes de aroma dulce característicos en la melaza final de refinación se dio a conocer por Hiroshi Ito in Agr., Biol. Chem., 40 (5), 827-832 (1976). Este compuesto se sintetizó anteriormente mediante el procedimiento descrito en la Especificación de la Patente Norteamericana Número 3,468,915.

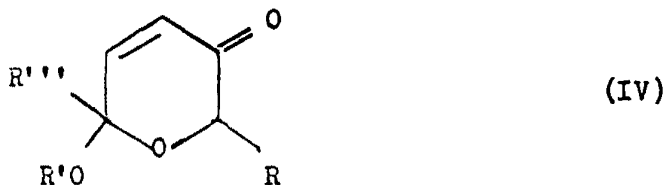
La síntesis de gamma-pironas tales como ácido piromecónico, maltol, maltol de etilo y otras 2-substituido-3-hidroxi-gamma-pironas se describen en las Patentes Norteamericanas Números 3,130,204; 3,133,089; 3,140,239; 3,159,652; 3,365,469; 3,376,317; 3,468,915; 3,440,183; y 3,446,629.

El maltol y el maltol de etilo acentúan el sabor y el aroma de una variedad de productos alimenticios. Además, estos compuestos se usan como ingredientes en perfumes y esencias. Los ácidos 2-alquenilpiromecónicos dados a conocer en la Patente Norteamericana Número 3,644,635 y los ácidos 2-arilmetilpiromecónicos descritos en la Patente Norteamericana Número 3,365,469 inhiben el crecimiento de bacterias y hongos y son útiles como sustancias para acentuar el sabor y el aroma en los alimentos y las bebidas y sustancias para acentuar el



El ácido que se requiere para la hidrólisis puede añadirse a la mezcla de reacción, v. gr., disolviendo el compuesto intermedio de la fórmula (II) o de la fórmula (V) en un ácido inorgánico u orgánico acuoso, antes del calentamiento; o de manera alternativa, el ácido puede generarse in situ durante la preparación del intermedio, tal y como se describirá a continuación.

El compuesto intermedio de la fórmula (II) anteriormente citada, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula:

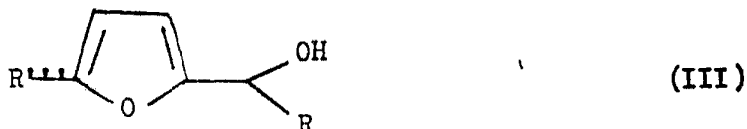


en donde R, R' y R'' son como se ha definido en lo que antecede, en un solvente a temperatura de  $-50^{\circ}$  a  $50^{\circ}\text{C.}$ , de preferencia a temperatura ambiente en por lo menos un equivalente de un oxidante que contiene halógeno que se selecciona de cloro, bromo, cloruro de bromo, ácido hipocloroso, ácido hipobromoso o mezclas de los mismos, hasta que se completa esencialmente la reacción.

Los ejemplos de los solventes apropiados para esta reacción son agua, un alcohol o diol de 1 a 4 átomos de carbono, de preferencia metanol, un éter de 2 a 10 átomos de carbono, de preferencia tetrahidrofurano o éter de isopropilo,

una cetona de bajo peso molecular, de preferencia acetona, un nitrilo de bajo peso molecular, un éster o una amida.

El compuesto intermedio de la fórmula (IV) anterior puede prepararse haciendo reaccionar un alcohol de furfurilo de la fórmula:



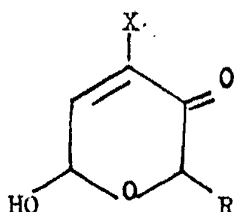
en donde R y R''' son como se define en lo que antecede, en una solución acuosa con por lo menos un equivalente de un oxidante que contiene halógeno que se selecciona de cloro, bromo, cloruro de bromo, ácido hipocloroso, ácido hipobromoso, o mezclas de los mismos, a una temperatura de -50° a 50°C., de preferencia temperatura ambiente, hasta que la reacción se haya completado esencialmente. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un co-solvente que apropiadamente puede ser uno de los solventes anteriormente mencionados, para la preparación del compuesto intermedio de la fórmula (II).

Si se desea, el compuesto intermedio de 4-halo-dihidropirano de la fórmula (II) puede prepararse directamente de un alcohol de furfurilo apropiado de la fórmula (III) haciendo reaccionar el último en un solvente a temperatura de -50° a 50°C. con por lo menos dos equivalentes de uno de los oxidantes

que contienen halógeno anteriormente mencionados hasta que la reacción se complete esencialmente.

En cada una de las reacciones anteriormente descritas, el oxidante que contiene halógeno preferido es cloruro de cloro o de bromo.

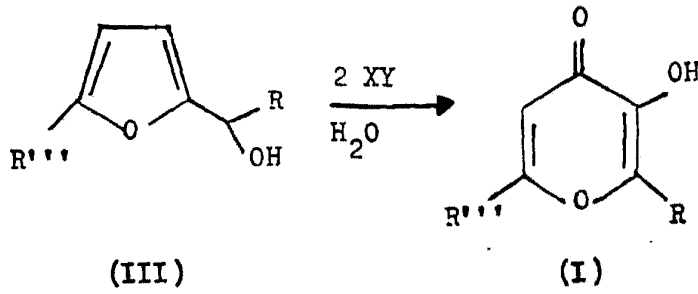
El compuesto intermedio de la fórmula (V) puede prepararse deshidratando un compuesto de la fórmula :



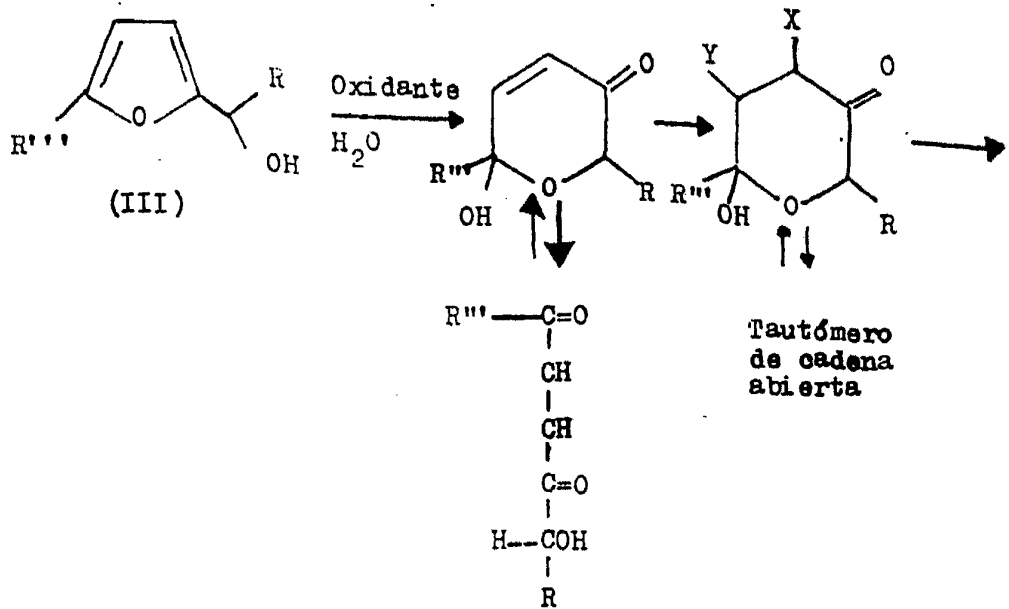
(II'')

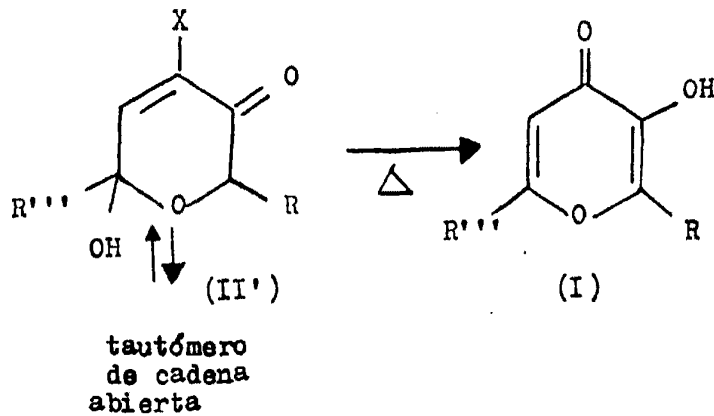
La presente invención además proporciona una síntesis novedosa y fácil de las gamma-pironas de la fórmula (I) anterior, particularmente la moltol (2-metil-3-hidroxi-4H-piran-4-on) y los compuestos relacionados, mediante un procedimiento de un solo recipiente a partir de alcohol de furfurilo de la fórmula (III) anteriormente citada.

De conformidad con este procedimiento de un solo recipiente, un alcohol de furfurilo en un medio acuoso se hace reaccionar con dos equivalentes de un oxidante que contiene halógeno y la mezcla de reacción luego se calienta para hidrolizar el intermedio resultante. El procedimiento de un solo recipiente puede representarse mediante la siguiente ecuación:



en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o bencilo; R''' es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; e XY es Cl<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub>, ClBr, HOCl, HOBr o mezclas de los mismos. La vía para la reacción completa se muestra en la siguiente gráfica:





Lefebvre y sus co-investigadores, en J. Med. Chem., 16, 1084 (1973) demostraron que los alcoholes de furfurilo podrían convertirse directamente en 6-hidroxi-2H-piran-3-(6H) onas cuando se emplea un oxidante de perácido tal como ácido peracético o ácido m-cloroperbenzoico. El primer paso del trabajo de Lefebvre usa un perácido en un solvente orgánico y probablemente conduce a un derivado de 6-acetoxi o 6-m-clorobenzoiloxipirano que se hidroliza en el compuesto de 6-hidroxi durante el tratamiento acuoso. No se usa agua en el primer paso de la reacción, y de hecho sería perjudicial. En cualquier caso, el procedimiento de Lefebvre y sus co-investigadores no pueden conducir directamente a la conversión de un alcohol de furfurilo en una gamma-pirona.

Es crítico en lo que se refiere al procedimiento para la preparación de los intermedios de la presente invención el uso de una solución acuosa de un oxidante que contiene halógeno. Un alcohol de furfurilo puede oxidarse nítidamente en una 6-

hidroxi-2H-pirina-3(6H)-ona usando un equivalente de un oxidante que contiene halógeno en agua o en agua/co-solvente orgánico. Es sorprendente e inesperado encontrar que la 6-hidroxi-2H-piran-3-(6H)-onas pueden convertirse en gamma-pironas. Una 6-hidroxi-2H-piran-3-(6H)-ona puede considerarse como un hemiacetal de un aldehído y en esta capacidad podía esperarse que experimente reacciones secundarias indeseadas numerosas tales como la oxidación excesiva o condensaciones de tipo aldol. Empleando dos equivalentes de un oxidante que contiene halógeno en agua o en agua y un co-solvente orgánico, la reacción avanza uniformemente a partir de un alcohol de furfurilo en una gamma-pirona. Este procedimiento de un solo recipiente novedoso ofrece las ventajas de emplear  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{BrCl}$ ,  $\text{HOCl}$ ,  $\text{HOBr}$  de bajo costo, o mezclas de los mismos, como el oxidante que contiene halógeno. El aislamiento de la gamma-pirona deseada se simplifica grandemente, puesto que el solvente, el oxidante y el ácido mineral del subproducto todos son volátiles y pueden removerse al vacío para proporcionar la gamma-pirona cruda directamente en un alto rendimiento mediante concentración.

El procedimiento de un solo recipiente se hace funcionar disolviendo un alcohol de furfurilo en agua o agua y un co-solvente. El cosolvente puede ser miscible en agua o inmisible en agua y puede seleccionarse de una amplia escala de solventes, tales como alcoholes de  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_4$  o dioles, por ejemplo, metanol; ésteres de  $\text{C}_2$  a  $\text{C}_{10}$ , por ejemplo, tetrahidro-

furano o éter de isopropilo; cetonas de bajo peso molecular, por ejemplo acetona; nitrilos de bajo peso molecular; ésteres de bajo peso molecular y amidas de bajo peso molecular. Los co-solventes preferidos son los alcanoles de  $C_1$  a  $C_4$  y los ésteres de  $C_2$  a  $C_{10}$ , con el metanol siendo el preferido en los solventes debido al costo. La solución se mantiene a temperatura de  $-50^\circ$  a  $50^\circ C.$  de preferencia  $-10^\circ$  a  $10^\circ C.$  A esta solución se carga un alcohol de furfurilo deseados, mientras que se añade simultáneamente un oxidante que contiene halógeno (dos equivalentes) a la mezcla de reacción. La temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a  $-50^\circ$  a  $50^\circ C.$  de preferencia a  $-10^\circ$  a  $10^\circ C.$  durante la adición del halógeno. Si se emplea un co-solvente de baja temperatura de ebullición, se remueve mediante destilación después de que se completan todas las adiciones. La mezcla de reacción luego se calienta a temperatura a la cual la hidrólisis continua a un régimen razonable, por ejemplo de  $70^\circ$  a  $160^\circ C.$  La temperatura de hidrólisis generalmente empleada es de  $100^\circ$  a  $110^\circ C.$  El calentamiento se continúa hasta se haya completado esencialmente la hidrólisis del intermedio de 4-halo-dihidropirano formado, usualmente de 1 a 2 horas). El ácido necesario para catalizar esta hidrólisis final se genera in situ mediante pérdida de ácido de los intermedios formados durante la reacción. Puede agregarse ácido adicional si se desea.

El oxidante que contiene halógeno se selecciona de cloro, bromo, cloruro de bromo, ácido hipocloroso o ácido

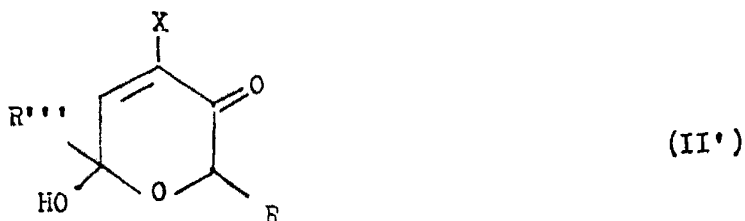
hipobromoso o mezclas de los mismos. El cloruro de bromo es un gas comercialmente obtenible. Puede prepararse in situ mediante la adición de cloro a una solución de bromo de sodio o de potasio o mediante la adición de bromo a una solución de cloruro de sodio o de potasio. El ácido hipocloroso e hipobromoso convenientemente puede generar in situ mediante la adición de ácido acuoso (HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ó HBr) a una solución de un hipohalito de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, v. gr., NaOCl, KOCl ó Ca(OCl)<sub>2</sub>. Los oxidantes contienen halógeno preferidos basados en factores de costo son el cloro y el cloruro de bromo, preparados in situ.

Como se ha descrito en lo que antecede, la 6-hidroxi-2H-piran-3(6H)-ona intermedia de la fórmula (IV) se puede preparar haciendo reaccionar el alcohol de furfurilo apropiado con un equivalente de un oxidante que contiene halógeno. El intermedio aislado se convierte fácilmente en la gamma-pirona deseada haciéndose reaccionar con un equivalente adicional de un oxidante de halógeno, hidrolizando las 4-halo-6-hidroxi-2H-piran-3(6H)-ona formada de la fórmula (II) tal y como se ha descrito anteriormente.

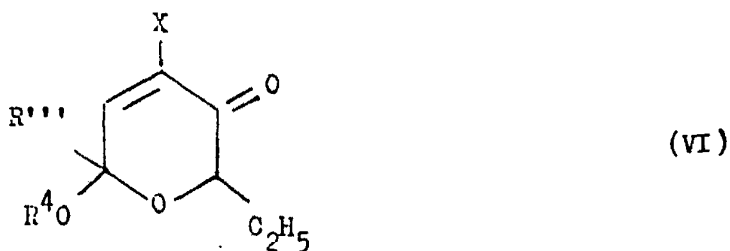
Alternativamente, puede hacerse reaccionar un alcohol de furfurilo en una solución acuosa con un co-solvente opcional a temperatura de -10° a 10°C. con dos equivalentes de un oxidante que contiene halógeno. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 30 minutos, el pH de la mezcla de reacción se

ajusta a un valor de 2 con una base fuerte y la mezcla de reacción se extrae con un solvente tal como acetato de etilo. La remoción del solvente rinde la 4-halo-6-hidroxi-2H-piran-3(6H)-ona de la fórmula (II') que puede hidrolizarse hasta formar la gamma-pirona deseada. El 4-halo-dihidropirano puede deshidratarse calentándose al vacío para rendir la 6,6'-oxibis[4-halo-2H-piran-3-(6H)-ona]. Este dímero rinde la gamma-pirona deseada, durante la hidrólisis, con ácido añadido, si se desea.

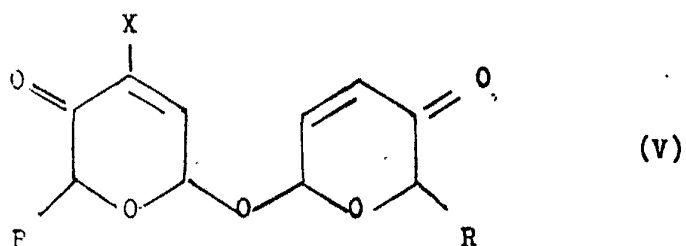
Ciertos de los compuestos intermedios de 4-halo-dihidropirano y los compuestos intermedios de 6,6'-oxibis [4-halo-2H-piran-3-(6H)-ona] son compuestos novedosos y correspondientemente la presente invención proporciona también un compuesto de la fórmula:



un compuesto de la fórmula:

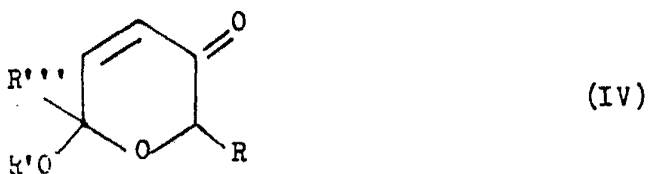


y un compuesto de la fórmula:



en donde R, R<sup>'''</sup> y X son como se ha definido en lo que antecede y R<sup>4</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o -COR<sup>''</sup> en donde R<sup>''</sup> es metilo etilo o fenilo.

Las gamma-pironas de la fórmula (I) pueden también prepararse haciéndose reaccionar en una solución acuosa acídica por lo menos un equivalente de un oxidante que contiene halógeno con un compuesto de la fórmula:



en donde R, R' y R<sup>'''</sup> son como se ha definido en lo que antecede.

Una 6-alcoxi-2H-piran-3(6H)-ona puede prepararse mediante el método descrito en Tetrahedron Letters Número 17, 1363-1364 (1976). Un alcohol de furfurilo se alcoxila anódicamente en el 2-(1-hidroxiálquilo)-2,5-dialcoxi-dihidrofurano.

El tratamiento con un ácido orgánico fuerte produce el compuesto de 6-alcoxi deseado. Puede prepararse un compuesto de 6-acilo mediante tratamiento convencional del compuesto de 6-hidroxi con el anhídrido apropiado, en presencia de piridina.

La 6-acilo o 6-alcoxi-2H-piran-3(6H)-ona se disuelve en un solvente que se selecciona de ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoacético, solventes halogenados, éteres, alcoholes o dioles de  $C_1$  a  $C_4$ , o cetonas de bajo peso molecular, nitrilos, ésteres o amidas. El solvente preferido es el ácido acético, el ácido fórmico o el metanol. Un equivalente del oxidante que contiene halógeno que se selecciona de cloro, bromo, cloruro de bromo, ácido hipocloroso, ácido hipobromoso, o mezclas de los mismos, se añade a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calienta a temperatura de  $70^\circ$  a  $160^\circ C$ . por lo general de  $100^\circ$  a  $110^\circ C$ . hasta que se haya completado esencialmente la conversión en la gamma-pirona deseada (de aproximadamente 1 a 3 horas). La gamma-pirona puede obtenerse de la mezcla de reacción neutralizada enfriada al dejarse reposar o extrayendo la mezcla de reacción con un solvente tal como cloroformo, que rinde la gamma-pirona después de la concentración.

Con ácidos orgánicos y otros solventes -próticos tales como el ácido fórmico, ácido acético, otros ácidos orgánicos y alcoholes que se han secado vigorosamente, no se agrega agua adicional en la reacción anteriormente descrita. Sin em-

bargo, con los solventes no próticos es necesaria el agua y se añade para la conversión del intermedio de 4-halo-6-substituido-2H-piran-3-(5H)-ona en la pirona. Cuando se emplea un solvente de baja temperatura de ebullición en la reacción se remueve mediante destilación justamente antes de que la mezcla de reacción se caliente a temperatura de 100° a 110°C. para la conversión hidrolítica del intermedio de 4-halo-dihidropirano en la gamma-pirona.

Si se desea, el 4-halo-dihidropirano puede prepararse y aislarse llevando a cabo la halogenación a una temperatura de -20° a 20°C. de preferencia de 5° a 10°C. en presencia de una base orgánica tal como trietilamida. Después de aproximadamente 30 minutos, la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente, se filtra para remover el hidrocioruro de trietilamida y el solvente se remueve al vacío para rendir el 4-halo-dihidropirano. Este compuesto se hidroliza rápidamente en la gamma-pirona calentándose durante aproximadamente una hora en una solución acuosa, con ácido anhídrido si se desea, de preferencia a temperatura dentro de la escala de 70° a 160°C., y de manera especialmente preferida a temperatura de 100° a 110°C.

Este procedimiento en donde la 6-acilo o 6-alcoxi-2H-piran-3(6H)-ona se hace reaccionar en un solvente orgánico con un equivalente de un oxidante que contiene halógeno y el intermedio de 4-halo-dihidropirano calentado hasta que se haya completado esencialmente la conversión en la gamma-pirona deseada,

difiere del procedimiento de pasos múltiples descrito por Shono y Matsumura en Tetrahedro Letters 17, 1363 (1976) en donde la 6-alcoxi-2H-piran-3(6H)-ona se trata con una solución metanólica de peróxido de hidrógeno con una solución de hidróxido de sodio para rendir una cetona epóxido. La cetona epóxido aislada luego se somete a reflujo en agua con la resina de intercambio de iones "Dowex" 50 para rendir la gamma-pirona deseada.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de las gamma-pironas de conformidad con el procedimiento de la invención y la preparación de varios compuestos intermedios.

En los Ejemplos, en donde los datos espectrales se proporcionan, se dan a conocer los datos de desplazamiento químicos de resonancia magnética nuclear mediante simbolismo de literatura convencional y todos los desplazamientos expresan como unidades  $\delta$  de tetrametilsilano:

- s = singulete
- d = doblete
- t = triplete
- c = cuartete
- m = multiplete
- br = amplio.

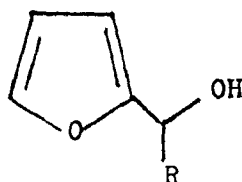
#### Ejemplo 1

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos equipado

con una barra agitadora magnética, un tubo de entrada de gas, un termómetro y un embudo adicional, se añadieron 20 mililitros de tetrahidrofurano y 50 mililitros de agua. La solución se enfrió a temperatura de 0° a 10°C. El embudo de adición se cargó con una solución de 1(2-furil)-1-etanol (0.089 moles) en 20 mililitros de tetrahidrofurano, y este se añadió por gotas al matraz de reacción agitado mientras que se añadía cloro (0.30 moles) a través del tubo de entrada de gas. El régimen de adición fue de manera tal que todo el alcohol se añadió en los primeros 1.3 a 1.5 equivalentes de cloro (aproximadamente 30 minutos) mientras que la temperatura se mantenía a menos de 10°C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura de reflujo y el tetrahidrofurano se removió mediante destilación. Cuando la mezcla de reacción llegó a temperatura de aproximadamente 105°C. se añadió un condensador y el reflujo se continuó durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción luego se filtró en caliente, se enfrió, el pH se ajustó a un valor de 2.2 y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura de 5°C. La cristalización y filtración rindieron 3.43 g ramos de 3-hidroxi-2-metil-gamma-pirona (maltol).cruda. El producto filtrado acuoso se extrajo con cloroformo para obtener una segunda cosecha de 2.58 gramos de maltol. La destilación de los sólidos combinados y la recristalización de metanol proporcionaron 5.5 gramos (49 por ciento) de maltol blanco puro, de temperatura de fusión de 159.5° a 160.5°C.

Ejemplo 2

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 bajo varias condiciones tal y como se muestra en el Cuadro I, con alcoholes de furfurilo de la fórmula



Cuadro 1. Procedimiento de un solo recipiente usando cloro como el oxidante

R	Cosolvente	Temperatura (°C.) de oxidación	Temperatura (°C.) de hidrólisis	Rendimiento (porcentaje)
CH <sub>3</sub>	metanol	10	100	45
CH <sub>3</sub>	metanol	5	110	56
CH <sub>3</sub>	metanol	-5	104	60
CH <sub>3</sub>	metanol	-10	104	77
CH <sub>3</sub>	metanol	-20	106	62-67
CH <sub>3</sub>	THF	10	105	49
CH <sub>3</sub>	acetona	-5	110	36
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN	-5	110	29
CH <sub>3</sub>	Et OAc	0	110	26
CH <sub>3</sub>	ninguno	10	110	17-30

Cuadro 1 (continuación)

R	Cosolvente	Temperatura (°C.) de oxidación	Temperatura (°C.) de hidrólisis	Rendimiento (porcentaje)
CH <sub>3</sub>	benceno	10	110	26
CH <sub>3</sub>	cetona de metil- isobutilo	5	110	44
CH <sub>3</sub>	alcohol isopro- pílico	0	110	49
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	metanol	5	110	49
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	metanol	-10	110	58
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	THF	10°	110	47
H	metanol	-10°	110	57
CH <sub>3</sub>	metanol	-30°	110	50

THF = tetrahidrofurano

EtOAc = acetato de et\_ilo

Ejemplo 3

Se repitió el método del Ejemplo 2 con resultados comparables empleando cada uno de los siguientes co-solventes:

etanol

n-propanol

iso-butanol

n-butanol  
t-butanol  
dioxano  
éster de etilo  
éster de isopropilo  
dimetoxietano  
2-metoxietanol  
2-etoxietanol  
etilenglicol?

Ejemplo 4

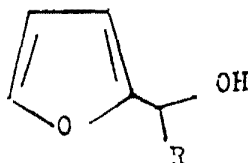
En un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con una barra de agitación, un tubo de entrada de gas y un embudo de adición se añadieron 20 mililitros de tetrahydrofurano, 50 mililitros de agua y bromuro de sodio (0.20 moles). La solución se enfrió a temperatura de 0° a 20°C. El embudo de adición se cargó con una solución de 1(2-furil)-1-etanol (0.18 moles) en 20 mililitros de tetrahydrofurano y esta se añadió por gotas al matraz de reacción rápidamente agitado mientras que se añadía cloro gaseoso (0.40 moles) a través del tubo de entrada de gas. El régimen de la adición de alcohol era de manera tal que se mantuvo a un color amarillo-anaranjado. La temperatura se mantuvo a menos de 20°C. con enfriamiento en un baño de hielo. Después de que el alcohol y el cloro se habían

añadido al matraz de reacción, la temperatura se elevó hasta la temperatura de reflujo para destilar el tetrahidrofurano. SE usó el procedimiento de aislamiento del Ejemplo 1 para aislar 12.47 gramos de maltol puro (rendimiento del 55 por ciento).

Se obtuvieron esencialmente los mismos resultados substituyendo bromuro de potasio por bromuro de sodio.

#### Ejemplo 5

Se repitió el método del Ejemplo 4 bajo condiciones variables que se muestran en el Cuadro 2 con los alcoholes de furfurilo de la fórmula



Cuadro 2. El procedimiento de un solo recipiente usando BrCl como el oxidante, generado mediante la adición de cloro in situ al NaBr.

R	Cosolvente	Temperatura (°C.) de oxidación	Temperatura (°C.) de hidrólisis	Rendimiento (porcentaje)
CH <sub>3</sub>	THF ,	20°	104	55
CH <sub>3</sub>	THF	27°	110	54
CH <sub>3</sub>	THF	15°	110	52
CH <sub>3</sub>	éster de isopropilo	25	110	46
CH <sub>3</sub>	éster de etilo	20	110	43
CH <sub>3</sub>	acetona	15	105	47
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OH	15	110	32
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	THF	16	113	47
H	THF	20	109	48

THF = tetrahidrofurano

#### Ejemplo 6

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos equipado con una barra de agitación magnética, un tubo de entrada, un termómetro y un embudo de adición se añadieron 50 mililitros de tetrahidrofurano y 50 mililitros de agua. Esta solución se enfrió luego a temperatura de 0°C. y se añadió lentamente cloro (0.10 moles) al matraz de reacción mientras que el 1(2-furil)-1-etanol (0.09 moles) se añadió por gotas. La temperatura de la mezcla de reacción no se dejó que excediera de 10°C. Se añadió luego bromo (0.10 moles) y la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo. Después del procedimiento de aislamiento

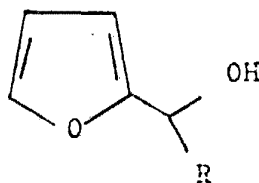
del Ejemplo 1, se obtuvo un rendimiento de 5.7 gramos de maltol.

### Ejemplo 7

En un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos equipado con un termómetro, un condensador y dos embudos de adición se cargaron 50 mililitros de tetrahidrofurano y 50 mililitros de agua y la solución se enfrió a temperatura de 10°C. A esta solución bien agitada se añadieron juntos los dos embudos de adición bromo (0.20 moles) y 1(2-furil)-1-etanol (0.09 moles). La temperatura de la mezcla se mantuvo a 15°C. a través de la adición doble. La mezcla de reacción se calentó luego a temperatura de 75°C. durante 10 horas. El maltol se aisló mediante el procedimiento del Ejemplo 1, (rendimiento del 53 por ciento).

### Ejemplo 8

Se repitió el método del Ejemplo 7 bajo condiciones variables que se muestran en el Cuadro 3 con los alcoholes de furfurilo de la fórmula



Cuadro 3

R	Cosolvente	Temperatura (°C.) de oxidación	Temperatura (°C.) de hidrólisis	Rendimiento (porcentaje)
CH <sub>3</sub>	THF	15°	75	53
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OH	5°	105	47
CH <sub>3</sub>	ninguno	15°	100	30
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	THF	25	105	47
H	THF	15°	100	45
CH <sub>3</sub> m	THF	50°	100	20

Ejemplo 9

Se preparó una solución de hipoclorito de sodio de 2.8 M haciendo pasar gas de cloro (42.6 gramos) hacia una solución de 48 gramos de hidróxido de sodio en 150 mililitros de agua a temperatura de 0°C. Se preparó una solución de 1(2-furil)-1-sterol (0.05 moles) en 15 mililitros de tetrahidrofurano y 15 mililitros de agua en un matraz de 3 cuellos y se enfria a temperatura de 5°C. Mientras que se mantenía un pH de 1.0 a 0.8 con HCl de concentración 6 N, se añadieron por gotas de matraz de reacción 21.7 mililitros de la solución de hipoclorito a través de un período de aproximadamente 33 minutos, mientras que la temperatura se mantenía a menos de 5°C. Se añadió

luego una porción de 15 mililitros de ácido clorhídrico concentrado a la mezcla de reacción que luego se calentó para remover el tetrahidrofurano mediante destilación. Se continua el calentamiento durante una hora adicional. El maltol se aisló tal como se describe en el Ejemplo 1.

Se obtienen esencialmente los mismos resultados cuando se usa hipobromito de sodio e vez de hipoclorito de sodio.

#### Ejemplo 10

A una solución de 1(2-furil)-1-etanol (0.05 moles) en 15 mililitros de tetrahidrofurano y 15 mililitros de agua a temperatura de 5°C. se añadieron 21.7 mililitros de una solución de hipoclorito de sodio de 2.8 M. Se añadió cloro (0.05 moles) al matraz de reacción a través de un tubo de entrada de gas mientras que la temperatura se mantenía a menos de 5°C. La mezcla de reacción se calentó luego a la temperatura de reflujo y el tetrahidrofurano se removió mediante destilación. El calentamiento se continuo durante una hora adicional. La mezcla de reacción se enfrió y el maltol se aisló mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

#### Ejemplo 11

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos se cargó una solución de 50 mililitros de agua y 20 mililitros de tetrahidrofurano y la solución se enfrió a temperatura de 0°C. Un embudo de adición se cargó con una solución de 1(2-furil)-1-etanol (0.89 moles) en 25 mililitros de tetrahidrofurano y esta solución se añadió por gotas al matraz de reacción mientras que se añadió BrCl (0.30 moles) a través de un tubo de entrada de gas. El régimen de adición fue de manera tal que todo el alcohol de furfurilo se añadió en los primeros 1.3 a 1.5 equivalentes de BrCl mientras que la temperatura se mantenía a menos de 30°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo y tetrahidrofurano se removió mediante destilación. Cuando la temperatura llegó a 105° C. se fijó un condensador y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el maltol se aisló mediante el procedimiento del Ejemplo 1.

#### Ejemplo 12

Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos se equipó con una barra magnética, un termómetro y dos embudos de adición se cargaron 25 mililitros de tetrahidrofurano y 50 mililitros de agua. A esta solución se añadió 1(2-furil)-1-etanol (0.89 moles) en 25 mililitros de tetrahidrofurano mientras que se añaa-

día por gotas bromo, (0.16 moles) mientras que la temperatura se mantenía a menos de 15°C. Después de que se completaron las adiciones, se añadió cloro (0.10 moles) a través de un tubo de entrada de gas y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo. El maltol se aisló de la solución enfriada mediante el procedimiento del Ejemplo 1.

### Ejemplo 13

#### 6-hidroxi-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona

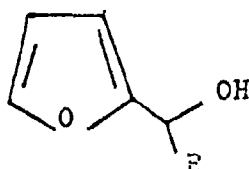
A una solución de 25 gramos de 1(2-furil)-1-etanol en 125 mililitros de tetrahidrofurano y 125 mililitros de agua a temperatura de 5°C. se añadió un equivalente de bromo. La temperatura se mantuvo a 5° a 10°C. a través de la adición. La solución se ajustó a un pH de 2.1 y se extrajo con acetato de etilo (3 veces 50 mililitros). El extracto de acetato de etilo se secó y se evaporó para proporcionar un aceite de color amarillo. El aceite se cromatografió sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo y acetato de etilo (3:1) para proporcionar 4.8 gramos de un aceite cristalino que tal y como se muestra mediante los datos espectrales era idéntico a la 6-hidroxi-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona preparada a partir de la 6-metoxi-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona mediante hidrólisis de ácido  $\square$  Tetrahydro-27, 1973 (1971)  $\square$ .

Espectro Infrarrojo (CHCl<sub>3</sub>) 3700, 3300, 1700 cm<sup>-1</sup>

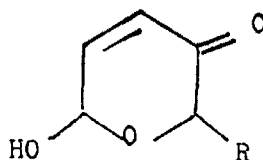
Espectro de Resonancia Magnética Nuclear ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ):  
6.8-7.1 (1H, d de d); 6.0-6.2 (1H, d),  
5.6 (1H, br. s, intercambios con  $\text{D}_2\text{O}$ ); 5.4-5.5 (1H, d);  
4.8-5.0 (1H, c); 1.3-1.6 (3H, t).

Ejemplo 14

Se repitió el método del Ejemplo 13 con un alcohol  
de furfurilo de la fórmula



para rendir un compuesto de la fórmula



en donde R es hidrógeno o etilo.

Compuesto de etilo: Espectro Infrarrojo ( $\text{CHCl}_3$ ) 3600,  
3340, 1706  $\text{cm}^{-1}$

Compuesto de hidrógeno: Espectro Infrarrojo ( $\text{CHCl}_3$ )  
3565, 3300, 1703  $\text{cm}^{-1}$

Ejemplo 15

4-bromo-6-hidroxi-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona

A una solución de 25 gramos de 1(2-furil)-1-etanol en 125 mililitros de tetrahidrofurano y 125 mililitros de agua a temperatura de 0° a 5°C. se añadieron por gotas 2.2 equivalentes de bromo. A través de la adición la temperatura se mantuvo de 5° a 10°C. Después de la adición de bromo, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y el pH se ajustó a un valor de 2.1 con una solución de NaOH de concentración 2 N. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 veces 100 mililitros). Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se llevaron hasta sequedad. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice y se eluyó con cloroformo-acetato de etilo (95:5). El producto era un aceite anaranjado que se re-cromatógrafió en gel de sílice y se eluyó con cloroformo y acetato de etilo (95:5).

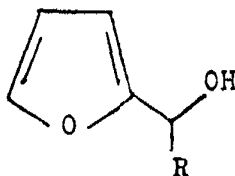
Resonancia Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>, δ) 7.3

(1H, d); 5.6 (1H, d); 4.7-5.0 (1H, c);

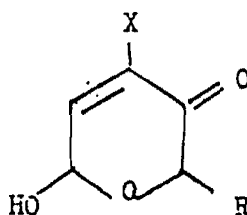
1.1-1.5 (3H, m).

Ejemplo 16

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 15 con un alcohol de furilo de la fórmula:



para rendir un compuesto de la fórmula



en donde R es hidrógeno o etilo.

Compuesto de etilo 4-bromo-6-hidroxi-2-etil-2H-piran-3(6H)-ona Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 7.4 (1H, d); 4.6-4.9 (1H, m); 1.8-2.2 (2H, m); 1.0-1.3 (3H, t).

Compuesto de hidrógeno 4-bromo-6-hidroxi-2H-piran-3(6H)-ona Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 7.4 (1H, d); 5.5 (1H, d); 4.6 (2H, d de d).

### Ejemplo 17

Se preparó una solución de 4-bromo-6-hidroxi-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona disolviendo un compuesto ya sea en un ácido

orgánico acuoso o un ácido inorgánico acuoso. La solución luego se calentó a temperatura de reflujo, se enfrió a temperatura ambiente, el pH se ajustó a un valor de 2.1 con NaOH de concentración 6 N y la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La concentración rindió el maltol. Los ácidos, el tiempo de reacción y los rendimientos y el maltol son los siguientes:

<u>Acido</u>	<u>Concentración (porcentaje)</u>	<u>Tiempo de Reacción (Horas)</u>	<u>Rendimiento (porcentaje)</u>
HCl	32	2	68
HCl	32	5	52
HCl	18	5	35
HCl	25	3	49
HBr	18	5	24
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	35	2	26
H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	35	2	29
CH <sub>3</sub> COOH	35	?	69
CF <sub>3</sub> COOH	neta	3	36
HNO <sub>3</sub>	35	3	0.4
CF <sub>3</sub> COOH	neta	3	70
CH <sub>3</sub> COOH	neta	3	77
HCOOH	neta	3	24
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	35	5	48

Alternativamente, pueden usarse solventes orgánicos

tales como benceno y tolueno, junto con materiales acídicos tales como ácido *p*-toluensulfónico y "Amberlite" IR-120,

Ejemplo 18

Se repitió el método del Ejemplo 15, empleando cloro en vez de bromo y los alcoholes de furfurilo apropiados para producir los siguientes compuestos:

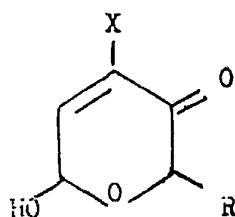
Metilo: 4-cloro-6-hidroxi-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona, Espectro de Resonancia Magnética Nuclear ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ): 7.1 (1H, d); 5.8(1H, d); 4.6-5.0 (1H, m); 4.4 (1H, br. s.); 1.2-1.5 (3H, m).

Etilo: 4-cloro-6-hidroxi-2-etil-2H-piran-3(6H)-ona, Espectro de Resonancia Magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ): 7.0-7.1 (1H, d); 5.6-5.0 (2H, m); 4.4-5.0 (1H, m); 1.6-2.1 (2H, m); 0.9-1.1 (3H, t).

Hidrógeno: 4-cloro-6-hidroxi-2H-piran-3(6H)-ona Espectro de Resonancia Magnética Nuclear: ( $\text{CDCl}_3, \delta$ ): 7.1-7.2 (1H, d); 5.6 (1H, d); 4.4-4.9 (2H, d de d) ( $\text{D}_2\text{O}$  añadido).

Ejemplo 19

Se repitió el método del Ejemplo 15 para rendir un compuesto de la fórmula



en donde R es propilo, butilo, fenilo o bencilo; X es bromo o cloro.

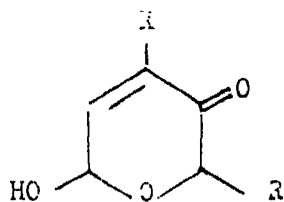
#### Ejemplo 20

La 4-bromo-3-hidroxi-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona se calentó al vacío durante 16 horas a temperatura de 40°C.

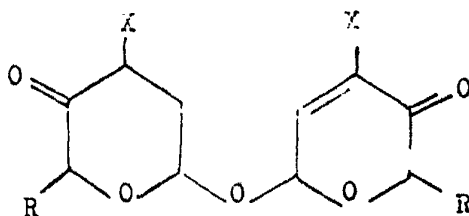
El sólido aceitoso resultante se cristalizó de alcohol isopropílico para rendir la 6,6'-oxibis [4-bromo-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona], de temperatura de fusión de 125°C.

#### Ejemplo 21

Se repitió el método del Ejemplo 20 comenzando con un compuesto de la fórmula



Para rendir un compuesto de la fórmula



en donde R es hidrógeno, etilo, propilo, butilo, fenilo o bencilo;

X es bromo o cloro.

<u>R</u>	<u>X</u>	<u>Temperatura de fusión(°C.)</u>
CH <sub>3</sub>	Cl	177° a 179°
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	132° a 135°

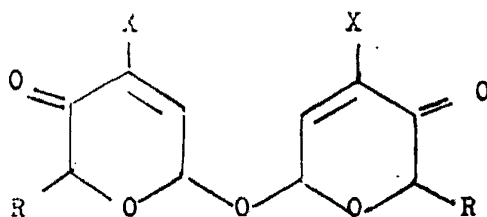
Ejemplo 22

Una solución de 4-bromo-6-hidroxi-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona (0.0025 moles) en 20 mililitros de ácido fosfórico al 35 por ciento se sometió a reflujo durante aproximadamente

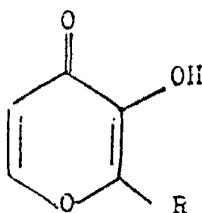
5 horas. El maltol (34 por ciento) se aisló mediante el procedimiento del Ejemplo 1.

Ejemplo 23

Un compuesto de la fórmula



en donde R es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo o bencilo; y X es bromo o cloro, se trató mediante el método del Ejemplo 22 para rendir un compuesto de la fórmula



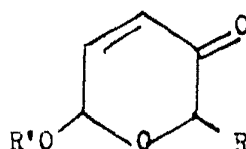
en donde R es como se ha definido en lo que antecede.

Ejemplo 24

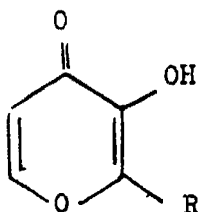
Una solución de 6-metoxi-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona (0.01 mol) en 20 mililitros de ácido acético se trató con cloro gaseoso (0.01 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó luego a temperatura de reflujo durante aproximadamente una hora, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 20 mililitros de agua, y el pH se ajustó a una solución de NaOH al 50 por ciento hasta un valor de 7.0 y la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. El extracto de cloroformo se concentró para rendir maltol que se recristalizó de metanol para proporcionar un producto puro (56 por ciento), de temperatura de fusión de 159.5° a 160.5°C.

Ejemplo 25

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 24 a partir de un compuesto de la fórmula



en donde R es hidrógeno, alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, fenilo o bencilo, R' es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, o -COR'' en donde R'' es metilo, etilo o fenilo para rendir una gamma-pirona de la fórmula



en donde R es hidrógeno, alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, fenilo o bencilo.

#### Ejemplo 26

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 24, con resultados comparables reemplazando el ácido acético por cada uno de los siguientes solventes:

ácido fórmico  
metanol  
etanol  
tetrahidrofurano  
benceno  
etilenglicol  
ácido trifluoacético  
acetona  
acetonitrilo

#### Ejemplo 27

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 24 con resultados comparables reemplazando el cloro por bromo, hipoclorito

o hipobromito de sodio o potasio, cloruro de bromo gaseoso o cloruro de bromo preparado in situ, mediante la adición de cloro a una solución que contiene bromuro de sodio o bromo a una solución de cloruro de sodio.

Ejemplo 28

4-cloro-6-metoxi-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona

A una solución de 6-metoxi-2-metil-2H-piran-3-(6H)-ona (0.05 moles) en 70 mililitros de diclorometano a temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$ . se añadió cloro (0.05 moles) a través de un tubo de entrada de gas. Después de esta adición, se añadió lentamente trietilamina (0.05 moles) mientras que la temperatura se mantenía a  $-10^{\circ}\text{C}$ . Después de 30 minutos de agitación la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se filtró para remover el hidrocioruro de trietilamina y el solvente se removió al vacío. La redisolución del producto crudo en éter-benceno y la filtración removieron los últimos vestigios del hidrocioruro de trietilamina. La remoción del solvente proporcionó la 4-cloro-6-metoxi-2-metil-2H-3(6H)-ona (rendimiento del 99 por ciento). El análisis de Resonancia Magnética Nuclear de las señales a 5.05 a 5.25 demostró claramente dos dobletes en una relación de 3 a 1 que corresponden al protón en C-6 de los dos isómeros posibles del compuesto. Ambas formas ópticas del isómero trans habían sintetizado de

un precursor de ca\_rbonhidrato mediante Paulsen, Eberstein y Koebernick, Tetrahedron Letters 4377 (1974).

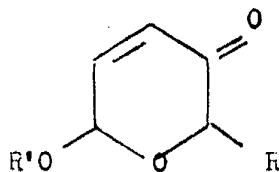
Ejemplo 29

4-bromo-6-metoxi-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona

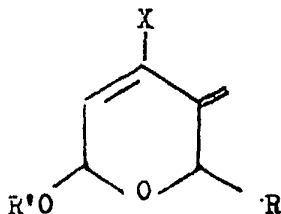
Se repitió el procedimiento del Ejemplo 28 reemplazando cloro con bromo para obtener la 4-bromo-6-metoxi-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona en un rendimiento de 93 por ciento. Las dos formas ópticas del isómero trans se habían sintetizado por Paulsen y sus co-investigadores, Tetrahedron Letters 4377 (1974).

Ejemplo 30

Se repitieron el procedimiento de los Ejemplos 28 y 29, respectivamente, comenzando con un compuesto de la fórmula:



en donde R es hidrógeno, alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, fenilo o bencilo; y R' es alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, para rendir un compuesto de la fórmula



en donde R y R' son como se ha definido en lo que antecede;  
y X es cloro o bromo.

#### Ejemplo 31

##### 4-bromo-6-acetil-2H-piran-3(6H)-ona

Una solución de diclorometano de la 6-acetil-2H-piran-3(6H)-ona, que se preparó mediante el método descrito en Tetrahedron 27, 1973 (1971), se bromó mediante el procedimiento del Ejemplo 6 para rendir 4-bromo-6-acetil-2H-piran-3(6H)-ona a temperatura de fusión de 78° a 80°C. El espectro de masa del compuesto mostró crestas originales esperadas a las 234 y 236 unidades de masa.

#### Ejemplo 32

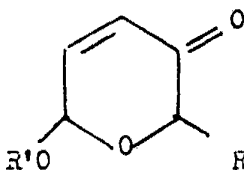
##### 4-bromo-6-acetil-2-metil-2H-3(6H)-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 31 con 6-acetil-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona para rendir la 4-bromo-6-acetil-2-metil-2H-3(6H)-ona que mostró masas originales de

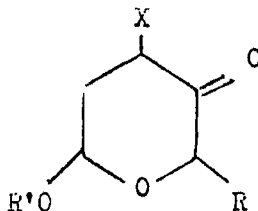
249.96 y 247.96 mediante espectroscopia de masa y el siguiente espectro de resonancia magnética nuclear: ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.3(1H, d); 6.4(1H, d de d); 4.7 (1H, Q); 2.2 (3H, S); 1.4 (3H, S).

Ejemplo 33

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 28, empleando cloro en vez de bromo y comenzando con un compuesto de la fórmula:



en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o bencilo, R' es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o -COR'' en donde R' es metilo, etilo o fenilo para rendir un compuesto de la fórmula



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

es cloro.

Ejemplo 34

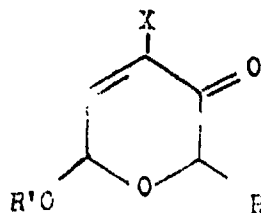
En un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación de un condensador se añadieron 4-cloro-5-metoxi-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona y ácido acético y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante una hora. Se obtuvo maltol (65 por ciento) al enfriarse.

Ejemplo 35

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 con resultados comparables usando ácido fórmico en vez de ácido acético.

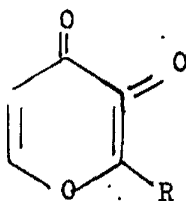
Ejemplo 36

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 34 comenzando con un compuesto de la fórmula



en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

fenilo o bencilo; R' es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o -COR" en donde R" es metilo, etilo, o fenilo; y X es bromo o cloro para rendir un compuesto de la fórmula



en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o bencilo.

#### Ejemplo 37

##### 6-metil-2-etil-3-hidroxi-4H-piran-4-ona

En un matraz de fondo redondo de tres cuellos se añadieron 28 mililitros de metanol y 38 mililitros de agua. La solución se enfrió a temperatura de  $-15^{\circ}\text{C}$ . y se añadieron simultáneamente 0.156 moles de 5-metil-2-(2-hidroxi-propil) furano (J. Org. Chem., 26, 1673, 1960) y 0.416 moles de cloro. Durante la adición la temperatura se mantuvo entre  $-16^{\circ}$  y  $-8^{\circ}\text{C}$ . Cuando se completó la adición, la solución se calentó a temperatura de  $80^{\circ}\text{C}$ . y se sometió a reflujo durante aproximadamente 3 horas. Al enfriarse a temperatura ambiente, el pH se ajustó a un valor de 2.1 y la mezcla se extrajo con cloroformo

(3 veces 100 mililitros). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución orgánica se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color oscuro espeso. El sólido se recristalizó dos veces de metanol para proporcionar 8.06 gramos (rendimiento del 30 por ciento) de un sólido blanco. La sublimación rindió el producto puro, de temperatura de fusión de 157° a 159°C.

#### Análisis

Calculado para  $C_8H_{10}O_3$ : C, 62.33; H, 6.54

Encontrado: C, 62.05; H, 6.44

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) 6- $CH_3$ , 2.33 (3H, s); 2- $CH_3$ , 1.30 (3H, t); 2- $CH_2$ -, 2.75 (2H, cuartete), 5H, 6.23 (1H, s).

#### Ejemplo 38

##### 2,6-dimetil-3-hidroxi-4H-pirran-4-ona

En un matraz de fondo redondo de tres cuellos se añadieron 28 mililitros de agua y 32 mililitros de metanol y la mezcla se enfrió a temperatura de -15°C. La solución se trató con 0.167 moles de 5-metil-2-(alfa-hidroxi-etil)furano (J. Org. Chem., 26, 1573, 1960) y 0.416 moles de cloro, simultáneamente. La temperatura se mantuvo a -15° hasta -10°C. durante la adición. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente a través de

30 minutos y se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. La solución enfriada se ajustó a un pH de 2.1 y se extrajo con cloroformo (3 veces 100 mililitros). Los extractos de cloroformo se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo, un aceite de color oscuro, se cromatografió sobre gel de sílice desarrollado con cloruro de metileno/acetato de etilo (95:5). El producto, aislado mediante evaporación se recristalizó de metanol como un sólido de color canela (rendimiento del 25 por ciento). La sublimación rindió cristales blancos, de temperatura de fusión de 161° a 163°C.

Análisis

Calculado para  $C_7H_8O_2$ : C, 59.99; H, 5.75

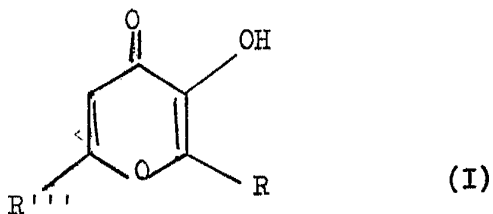
Encontrado: C, 59.83; H, 5.82

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear ( $CDCl_3, \delta$ ); 6- $CH_3$ , 2.33 (3H, s); 2- $CH_3$ , 2.26 (3H, s); 5-H, 6.10 (1H, s).

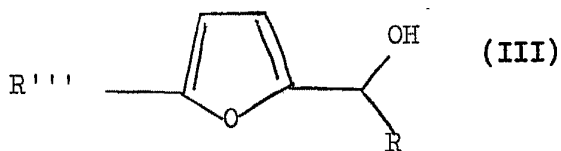
1 REIVINDICACIONES

5 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:

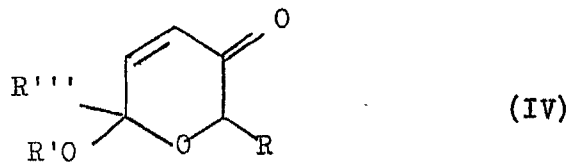
10 1ª.- Un procedimiento para preparar una gamma-pirona de la fórmula:



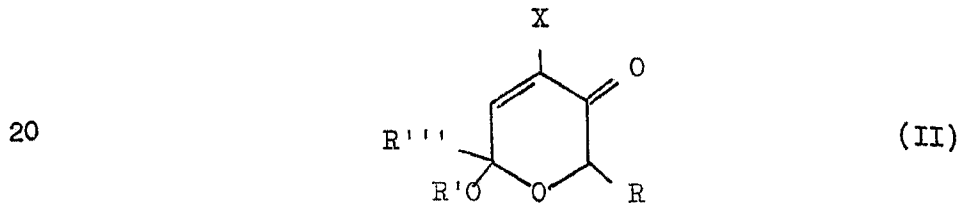
20 que comprende hacer reaccionar un alcohol de furfurilo de la fórmula:



1 sea (a), en una solución acuosa, con al menos un equivalen-  
te de un oxidante que contiene halógeno seleccionado de en-  
tre cloro, bromo, cloruro de bromo, ácido hipocloroso, ácido  
5 hipobromoso o una mezcla de los mismos, a una temperatura  
de -50° a 50°C, para formar un compuesto intermedio de la  
fórmula:



y luego hacer reaccionar el compuesto intermedio de la fór-  
mula IV en un disolvente, a una temperatura de -50° a 50°C,  
con al menos un equivalente de un oxidante que contiene  
15 halógeno, tal como se define antes, para formar un compues-  
to intermedio de 4-halo-dihidropirano de la fórmula:

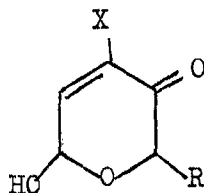


sea (b), en un disolvente a una temperatura de -50° a 50°C,  
con al menos dos equivalentes de un oxidante que contiene  
25 halógeno, tal como se define antes, para formar directamente

1 un compuesto de 4-halo-dihidropirano de la fórmula (II), en  
donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  
fenilo o bencilo, R' es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos  
de carbono o -COR", en donde R" es metilo, etilo o fenilo,  
5 R"' es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y  
X es cloro o bromo, y subsiguientemente calentar en una  
solución acuosa acídica, hasta que se complete substancial  
mente la hidrólisis, el 4-halo-dihidropirano intermedio  
de la fórmula (II) producido en la etapa (a) o (b) ante-  
rior.  
10

2ª.- Un procedimiento de conformidad con la  
reivindicación 1ª, caracterizado porque un 4-halo-dihidro-  
pirano intermedio producido por la etapa (a) o (b) y que  
tiene la fórmula:

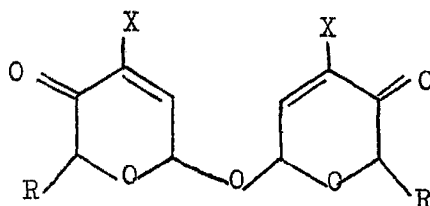
15



20

se deshidrata primero para proporcionar una 6,6'-oxibis[4-  
-halo-2H-piran-3(6H)-ona] intermedia de la fórmula (V):

25



(V)

1 y el compuesto intermedio resultante de la fórmula (V) se  
calienta en una solución acuosa acídica hasta que se com-  
pleta substancialmente la hidrólisis.

5 3ª.- Un procedimiento de conformidad con las  
reivindicaciones 1ª o 2ª, caracterizado en que el ácido  
requerido para la hidrólisis se proporciona disolviendo  
el compuesto de la fórmula (II) ó (IV), según sea el caso,  
en un ácido acuoso inorgánico u orgánico, antes del calen-  
tamiento.

10 4ª.- Un procedimiento de conformidad con  
cualesquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracteri-  
zado en que la temperatura a la cual se lleva a cabo la  
hidrólisis queda dentro de la escala de 70° a 160°C.

15 5ª.- Un procedimiento de conformidad con  
cualesquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracteri-  
zado en que la gamma-pirona es 2-metil-3-hidroxi-4H-piran-  
-4-ona ó 2-etil-3-hidroxi-4H-piran-4-ona.

20 6ª.- Un procedimiento de conformidad con  
cualesquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracteri-  
zado en que la gamma-pirona es 6-metil-2-etil-3-hidroxi-  
-4H-piran-4-ona ó 2,6-dimetil-3-hidroxi-4H-piran-4-ona.

25 7ª.- Un procedimiento de conformidad con la  
reivindicación 1ª, caracterizado en que el solvente en la  
etapa (a) o (b) es agua, un alcanol o diol de 1 a 4 áto-  
mos de carbono, un éter de 2 a 10 átomos de carbono, una

1 cetona de bajo peso molecular, nitrilo, éster o amida.

8ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 7ª, caracterizado en que el solvente es metanol, tetrahidrofurano, éter de isopropilo o acetona.

5 9ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado en que la reacción para producir el intermedio de fórmula (IV) en la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de un co-solvente que es un alcanol o diol de 1 a 4 átomos de carbono, un éter de 2  
10 a 10 átomos de carbono, una cetona de bajo peso molecular, nitrilo, éster o amida.

10ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 9ª, caracterizado en que el co-solvente es metanol, tetrahidrofurano, éter de isopropilo o acetona.

15 11ª.- Un procedimiento de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado en que el oxidante que contiene halógeno es cloro o cloruro de bromo.

20 12ª.- Un procedimiento de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado en que el ácido requerido para la hidrólisis subsecuente del compuesto de la fórmula (II) se genera in situ mediante la pérdida de ácido a partir de los intermedios formados durante la reacción con el oxidante que contiene  
25 halógeno.

1                    13ª.- Un procedimiento de conformidad con la  
reivindicación 1ª, caracterizado en que el compuesto in-  
termedio de la fórmula (IV) producido en la etapa (a) es  
5                    6-metoxi-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona, la solución es ácido  
acético acuoso, el oxidante es cloro gaseoso y el producto  
resultante es la 2-metil-3-hidroxi-4H-piran-4-ona.

14ª.- Un procedimiento para preparar una gamma-  
-pirona.

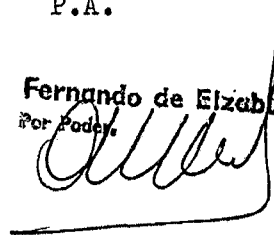
10                    Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
tecede y para los fines que se han especificado.

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

15                    Madrid, 13. JUN. 1978

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Per. Podoy.



20

25