



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO 464.045	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 11-11-1977	

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO 741.348	12-11-1976	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UNA GAMMA-PIRONA"
--

71 SOLICITANTE (ES) PFIZER INC. (240971 CASE 5829)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, EE.UU.

72 INVENTOR (ES) THOMAS MOTT BRENNAN, DANIEL PATRICK BRANNEGAN, PAUL DOUGLAS WEEKS y DONALD ERNEST KUHLA
--

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-67.320)

5 JUL 1978

UNE A-4 MOD. 3106

jga

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. LICENSESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

POOR
QUALITY

Esta invención se refiere a la preparación de gamma-pironas útiles tales como el maltol (3-hidroxi-2-metil-4H-pirano 4-ona) y compuestos relacionados, y en particular está relacionada con un procedimiento para la preparación de gamma-pironas a partir de furanos 3-sustituídos.

El maltol es una sustancia que se presenta en forma natural, encontrada en la corteza de los árboles jóvenes de lárice, puntas de pino y achicoria. La producción comercial inicial fue a partir de la destilación destructora de la madera. La síntesis de maltol a partir de 3-hidroxi-2-(1-piperidilmetil)-1,4-pirona fue reportada 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 estreptomicina. Chawla y McGonigal,

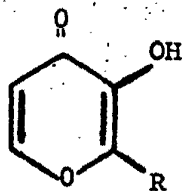
J. Org. Chem. 39, 3281 (1974), y Lichtenthaler y Haidel, Angew. Chem. 81, 999 (1969), reportaron la síntesis de maltol a partir de derivados de carbohidrato protegidos. Las síntesis de las gamma-pironas, tales como el ácido piromecónico, el maltol, el etilmaltol y otras 3-hidroxi-gamma-pironas 2-substituidas, se describen en las Patentes de los Estados Unidos 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.

La síntesis de etapas múltiples con base en los alcoholes furfurílicos y que requieren la preparación de cetonas epoxi intermediarias, ha sido reportada por Shono y Matsumura, Tetrahedron Letters No. 17, 1363 (1976), Torii y otros, Chemistry Letters, No. 5,495 (1976), y dicha síntesis se describe en la Patente Belga No. 843,953.

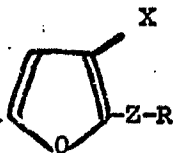
El maltol y el etilmaltol mejoran el sabor y el aroma de una variedad de productos alimenticios. Además, estos materiales se utilizan como ingredientes en perfumes y esencias. Los ácidos 2-alquini-piromecónicos reportados en la Patente de los Estados Unidos 3,644,635 y los ácidos 2-arilmetil-piromecónicos descritos en la patente de los Estados Unidos 3,365,469 inhiben el desarrollo de las bacterias y los hongos y son útiles como mejoradores del sabor y el aroma en las comidas y bebidas y mejoradoras del aroma en los perfumes.

De conformidad con la presente invención, se provee

un procedimiento para la producción de una gamma-pirona de la fórmula



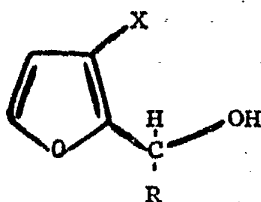
en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o bencilo; caracterizado porque se oxida un furano - sustituido de la fórmula:



en donde X es cloro, bromo, yodo o alcoxi de 1 a 4 átomos de

carbono y Z es $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ o $\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-$, empleando por lo menos un equivalente de cloro, bromo, ácido hipocloroso e hipobromoso, o mezclas de los mismos, en presencia opcionalmente de un alcohol de la fórmula R'OH, en donde R' es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o empleando por lo menos un equivalente de un perácido o peróxido y, si Z es $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, reduciendo el grupo carbonilo a CHOH e hidrolizando después el producto así formado con ácido, opcionalmente se lleva a cabo la primera etapa en ausencia de un alcohol de la fórmula R'OH, formando dicho ácido in situ, mediante calentamiento.

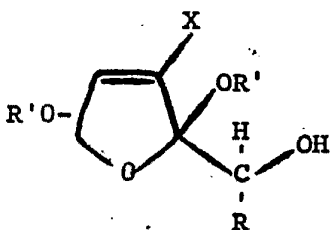
La presente invención se refiere a la preparación de gama-pironas útiles tales como maltol (2-metil-3-hidroxi-4H-piran-4-ona) y compuestos relacionados. Se provee un procedimiento novedoso para la preparación de dichos compuestos, que comprende poner en contacto alcohol furfurílico 3-substituido de la fórmula



en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o bencilo, y X es cloro, bromo, yodo o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, con por lo menos un equivalente de un óxido antes de halógeno, perácido o peróxido, y calentando para hidrolizar el intermediario de dihidropirano 4-substituido a la gamma-pirona deseada. El procedimiento puede adaptarse para preparar y aislar el intermediario de 6-hidroxi-piran-3-onas 4-substituidas, mediante el contacto de un alcohol furfurílico 3-substituido con un oxidante del tipo descrito anteriormente, a temperaturas inferiores a 25°C., de manera que no existe una reacción secundaria substancial a la gamma-pirona correspondiente. Las 6-hidroxi-piran-3-onas 4-substituidas aisladas, se convierten fácilmente a las gammapironas correspondientes, mediante hidrólisis en presencia de un ácido.

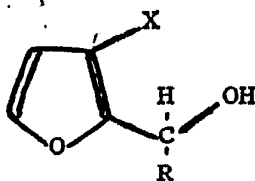
Las gamma-pironas se preparan también a partir de -

compuestos relacionados novedosos de la fórmula:

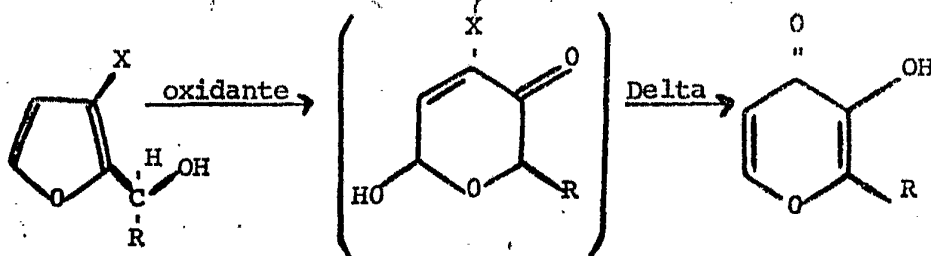


en donde R y X son como se describió anteriormente, y R' es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Las gamma-pironas se preparan mediante el contacto de estos compuestos con un ácido hasta que la conversión a la gama-pirona correspondiente es substancialmente completa. Las 6-alcoxi-piran-3-onas 4-sustituidas intermediarias, pueden prepararse y aislarse mediante el contacto de los alcoholes 2,5-dialcoxifurfurílicos 3-sustituidos en solución no acuosa, con un ácido, a una temperatura inferior a aproximadamente 25°C., de manera que no existe una conversión substancial a la gama-pirona correspondiente. Las Gamma-pironas pueden prepararse a partir de las 6-alcoxi-piran-3-onas 4-sustituidas mediante hidrólisis, en presencia de un ácido.

La presente invención se refiere a la preparación de gama-pironas útiles a partir de alcoholes furfurílicos 3-sustituidos. Específicamente, los alcoholes 3-halógeno-furfurílicos y los alcoholes 3-alcoxi-furfurílicos de la fórmula



en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, - fenilo o bencilo, y X es cloro, bromo, yodo o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, se convierten fácilmente mediante un procedimiento de un recipiente a gamma-pironas, poniendo en contacto el alcohol furfurílico 3-sustituido apropiado en solución acuosa, con por lo menos un equivalente de un oxidante - seleccionado de unhalógeno, un perácido o un peróxido. La mezcla de reacción se calienta entonces para hidrolizar la 6-hidroxi-piran-3-ona 4-sustituida final, formada, a la gamma-pirona deseada. El esquema de reacción del procedimiento de un recipiente es:



en donde R y X son como se describió anteriormente.

Los materiales de partida de alcohol furfurílico 3-sustituidos, pueden prepararse mediante métodos conocidos, - por ejemplo, mediante reacción de un reactivo de Grignard con un furfural 3-sustituido, que puede prepararse mediante los métodos descritos en la literatura. Por ejemplo, ver Bull. -

Soc. Chim. Francia, 1971, 990; C. R. Acad. Sci. París, Ser. C. 264, 413 (1967), Chem. Abs., 67, 326625; Nippon Kagaku Zasshi, 79, 1366 (1958), Chem. Abs, 54, 24633 g. Los alcoholes furfúricos 3-sustituídos pueden prepararse haciendo reaccionar furanos 3-sustituídos con anhídridos de ácido, tales como anhídrido acético o propiónico, para dar el compuesto 2-acílico, reduciendo después el carbonilo con borohidruro de sodio.

Para la síntesis del maltol, puede prepararse el alcohol furfúrico 3-halógeno o 3-alcoxi-sustituído, a partir de isomaltol (2-acetil-3-hidroxi-furano) que se deriva fácilmente de la lactosa. El sustituyente 3-hidroxi se convierte a halógeno- o alcoxilo mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante reacción con PCl_5 , para dar el compuesto 3-cloro, y con un sulfato de dialquilo en solución básica para dar los compuestos alcoxilo. El grupo carbonilo del sustituyente 2-acetilo, se reduce entonces a hidroxilo mediante el empleo de un agente de reducción efectivo tal como borohidruro de sodio.

Los oxidantes preferidos del presente procedimiento de un recipiente, son los halógenos, por los cuales se quiere dar a entender el cloro, el bromo, el cloro-bromo, el ácido hipocloroso, el ácido hipobromoso, y mezclas de los mismos. De éstos, el cloro y el cloro-bromo se prefieren por razones de costo el cloro y el cloro-bromo preparados in situ mediante la adición de cloro a una solución de bromuro de sodio o de

potasio. Sin embargo, pueden utilizarse otros oxidantes en el presente procedimiento, particularmente perácidos tales como ácido peracético y ácido m-cloroperbenzónico, y peróxidos tales como peróxido de hidrógeno o peróxido de t-butilo. Se utilizaron los perácidos en solventes orgánicos por Lefebvre y otros en J. Med. Chem. 16, 1084 (1973) para oxidar los alcoholes furfurílicos insustituídos a 6-hidroxi-2H-piran-3(6H)onas. En el presente procedimiento, se forma una 4-halógeno o 4-alcoxi-6-hidroxi-2H-piran-3(6H)onas como un intermediario, y se ha encontrado que de conformidad con la presente invención, la gamma-pirona deseada es fácilmente obtenible mediante hidrólisis subsecuente de este compuesto.

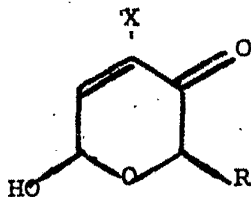
El procedimiento de un recipiente de la presente invención, se conduce en agua o en agua con un co-solvente orgánico. El co-solvente puede ser miscible con el agua o inmisible con el agua, puede seleccionarse de una amplia variedad de solventes. Son preferidos como co-solventes los alcoholes y alcanodiolos de 1-4 átomos de carbono, los ésteres dialquílico y cicloalquílico de 2 a 10 átomos de carbono, y las dialquílicetonas de 3 a 10 átomos de carbono. De estos tipos de solventes, son solventes específicamente preferidos, el metanol, el tetrahidrofurano, el éter isopropílico y la acetona. Sin embargo, pueden utilizarse otros solventes, incluyendo los ésteres alquílicos inferiores de 3 a 10 átomos de carbono.

no y los alquilnitrilos y amidas de 2 a 4 átomos de carbono.

En el presente procedimiento de un recipiente, se agrega lentamente un equivalente de un antioxidante seleccionado de un halógeno, un perácido o un peróxido, según se describió anteriormente, a una solución del alcohol 3-halógeno- o 3-alcoxi-furfurílico en agua, o agua y un co-solvente orgánico. Alternativamente, el oxidante y el alcohol furfurílico 3-sustituido, se agregan gota a gota, simultáneamente al agua o al solvente orgánico-agua. La solución se agita bien a través de toda la adición de los reactivos, y la temperatura se mantiene entre aproximadamente -50°C . y 50°C ., preferiblemente entre aproximadamente -10°C . y 10°C . Después de que se completa la adición de los reactivos, los co-solventes de bajo punto de ebullición, si se emplean, pueden opcionalmente separarse mediante destilación. La solución se calienta entonces para efectuar la hidrólisis del intermediario de 6-hidroxi-dihidropirano 4 sustituido formado. La solución se calienta a una temperatura a la cual la velocidad de la hidrólisis prosigue a un régimen razonable, generalmente de aproximadamente 70°C . a 160°C ., preferiblemente de 90°C . a 110°C . Los alcoholes 3-alcoxi-furfurílicos y los intermediarios formados a partir de los mismos, son más reactivos que los compuestos 3-halogenados correspondientes, y requieren de temperaturas inferiores para efectuar la reacción final de hidrólisis. De

hecho, pueden emplearse temperaturas entre aproximadamente 25°C. y 160°C. para los compuestos 3-alcoxílicos. La solución se calienta hasta conversión del 6-hidroxi-dihidropirano 4-substituido intermediario, es substancialmente completa, en general de aproximadamente 1 a 3 horas. El ácido necesario para catalizar esta hidrólisis final puede generarse in situ en el procedimiento de un recipiente, mediante calentamiento, o puede agregarse ácido.

Si se desea, el procedimiento de un recipiente puede adaptarse para preparar y aislar la 4-halógeno o 4-alcoxi-6-hidroxi-piran-3-ona intermediaria de la fórmula



en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o bencilo y X es cloro, bromo, yodo o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, mediante el empleo de condiciones, en donde no se efectúa la hidrólisis final. De esta manera, se pone en contacto un alcohol 3-halógeno- o 3-alcoxi-furfurílico en agua, o un co-solvente orgánico-agua del tipo descrito anteriormente, con por lo menos un equivalente de un oxidante seleccionado de halógeno, un peróxido o un perácido. La temperatura debe mantenerse entre aproximadamente -50°C

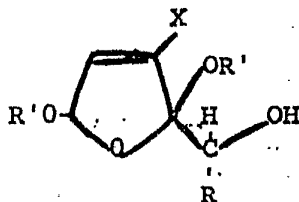
y 25°C., preferiblemente de -10°C. a 10°C., de manera que no ocurra substancialmente una reacción secundaria a la gamma-pirona correspondiente; a estas temperaturas, la velocidad de reacción de hidrólisis es baja. Las 4-alcoxi-6-hidroxi-piran-3-onas son más reactivas que los compuestos 4-halogenados correspondientes, hacia la hidrólisis secundaria a gamma-pironas, y deben emplearse tiempos de reacción relativamente cortos, por ejemplo de 5 a 30 minutos, a temperaturas que se aproximan a 25°C., para permitir rendimientos adecuados del intermediario deseado. Como se entenderá, el tiempo de reacción requerido será una función de la temperatura empleada.

Las 6-hidroxi-piran-3-onas 4-substituidas formadas, deben separarse del medio de reacción ácido para evitar la hidrólisis a las gamma-pironas correspondientes. Esto puede efectuarse mediante extracción con un solvente orgánico adecuado tal como cloroformo, cloruro de metileno, benceno o éter dietílico. Muchos otros solventes orgánicos son útiles para este propósito.

Las 4-halógeno- y 4-alcoxi-6-hidroxi-piran-3-onas preparadas como se describió anteriormente, se convierten fácilmente a las gamma-pironas mediante contacto con ácido, hasta que la conversión es substancialmente completa. La temperatura se selecciona de manera que la velocidad de la hidrólisis prosigue a un régimen razonable, preferiblemente a aproximadamente

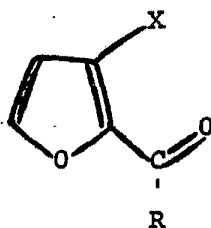
70°C. a 160°C., para los compuestos 4-halogenados, y de aproximadamente 25°C. a 160°C. para los compuestos de 4-alcoxi. El término "contacto con ácido" utilizado en la especificación y las cláusulas de la misma, se pretende que incluya tanto el ácido agregado a la mezcla de reacción como el ácido general in situ mediante calentamiento, efectuando ambos la conversión de seada a las gamma-pironas correspondientes.

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, las gamma-pironas útiles pueden prepararse a partir de derivados fácilmente preparados, novedosos, de los alcoholes furfurílico 3-substituido de la fórmula



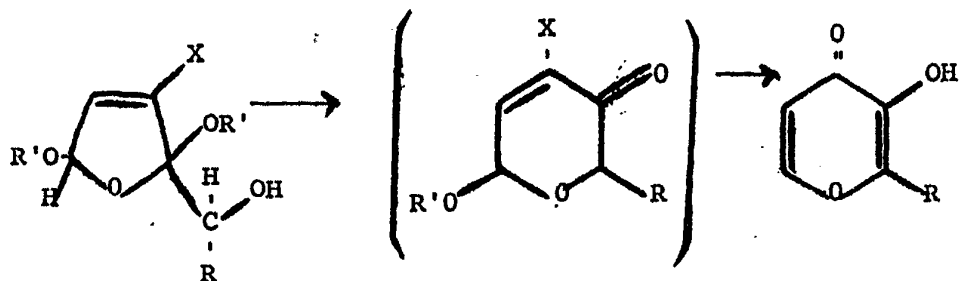
En donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o bencilo, R' es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y X es cloruro, bromuro, yoduro o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono. Estos compuestos se preparan fácilmente de los alcoholes furfurílicos 3-substituidos, mediante contacto con un oxidante de halógeno en presencia de un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono. Aunque esta reacción es conocida para los alcoholes furfurílicos insubstituidos, Achmatowicz y otros,

Tetrahedron, 27, 1973 (1971); 32, 1051 (1976), los alcoholes 2,5-dialcoxi-furfurílicos 3-substituidos son novedosos. Los alcoholes 3-halógeno o 3-alcoxi-2,5-dialcoxi-furfurílicos pueden también prepararse de los compuestos de la fórmula



en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o bencilo y X es cloruro, bromuro, yoduro o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono. Después de hacer reaccionar con halógeno en solución alcohólica (R'OH) para dar el análogo 2,5-dialcoxi, el grupo carbonilo se convierte a hidroxilo por los medios conocidos en la técnica, tales como reducción con borohidruro de sodio. Para la preparación de maltol, el isomaltol es un material de partida conveniente para este procedimiento.

Los alcoholes 3-halógeno- o 3-alcoxi-2,5-dialcoxi-furfurílicos, pueden convertirse fácilmente en forma directa a las gamma-pironas correspondientes de conformidad con la reacción:

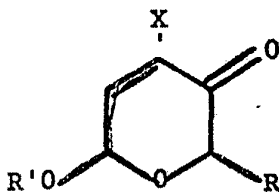


en donde R, R' y X son como se describió previamente. Para efectuar la conversión directamente a las gamma-pironas, el alcohol 2,5-dialcoxi-furfurílico 3-substituido, se pone en contacto con ácido en solución ya sea acuosa o no acuosa. La solución se mantiene a una temperatura tal que el régimen de conversión a la gamma-pirona deseada, tiene lugar a una velocidad razonable. De esta manera, los compuestos 3-halogenados se calientan a entre aproximadamente 70°C. y 160°C., preferiblemente de 90°C. a 110°C., siendo el tiempo de reacción para una conversión substancialmente completa, de aproximadamente 1 a 3 horas. Los compuestos 3-alcoxi son más reactivos y pueden convertirse a una velocidad razonable, a temperaturas inferiores de aproximadamente 25°C. a 160°C., pero preferiblemente de 90°C. a 110°C.

El ácido utilizado para efectuar esta conversión a la gamma-pirona deseada puede ser un ácido ya sea orgánico o inorgánico, con un pKa de aproximadamente 5 o inferior. Los ácidos adecuados que son fácilmente disponibles, incluyen, pero no están limitados a, el ácido clorhídrico, el ácido -

bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fórmico y el ácido p-toluensulfónico. Las resinas de intercambio de iones ácidas son también útiles en esta reacción.

El procedimiento descrito anteriormente puede adaptarse para preparar los compuestos intermedarios de la fórmula



en donde R, R' y X son como se describió previamente mediante el contacto del alcohol 3-halógeno- o 3-alcoxi-2,5-dialcoxifurfurílico, con un ácido, bajo condiciones en donde substancialmente no ocurre una reacción secundaria a la gamma-pirona correspondiente. De esta manera, el alcohol 3-halógeno- o 3-alcoxi-2,5-dialcoxifurfurílico, se pone en contacto en solución no acuosa con un ácido, a una temperatura entre aproximadamente -50°C. y 25°C., preferiblemente de -10°C. a 10°C. La reacción puede conducirse adecuadamente en un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metanol, pero pueden utilizarse otros solventes no acuosos. Los compuestos 3-alcoxi- son más reactivos que los compuestos 3-halógeno, y se emplean tiempos de reacción más cortos para obtener rendimientos adecuados del intermediario deseado, mientras que se disminuye a un mínimo la reacción secundaria a la gamma-pirona correspondien-

te. Por ejemplo, a temperaturas que se aproximan a 25°C., pueden ser apropiados tiempos de reacción tan cortos como 5 minutos. El tiempo de reacción empleado, por supuesto variará con la temperatura de la reacción y la concentración del ácido empleado. Las 6-alcoxi-piran-3-onas 4-substituidas deseadas, - deben separarse entonces del medio de reacción ácido para evitar la hidrólisis a la gamma-pirona correspondiente. Esto - puede efectuarse mediante extracción con un solvente orgánico adecuado tal como cloroformo, cloruro de metileno, benceno o éter dietílico. Pueden utilizarse para este propósito, muchos otros solventes orgánicos.

El intermediario de 4-halógeno- o 4-alcoxi-, preparado como se describió anteriormente, puede convertirse fácilmente a la gamma-pirona correspondiente, calentando en presencia de un ácido, hasta que la conversión es substancialmente completa. La solución se mantiene a una temperatura tal, que el régimen de conversión tiene lugar a una velocidad razonable. Para los compuestos de 4-halógeno, se emplea una temperatura de aproximadamente 70°C. a 160°C., generalmente de 90°C. a 110°C., completándose substancialmente la reacción entonces en de 1 a 3 horas. Los compuestos de 4-alcoxi- son más reactivos, y pueden emplearse temperaturas en la escala de aproximadamente 25°C. a 160°C., preferiblemente de 90°C. a 110°C., siendo los tiempos de reacción más cortos que para los compuestos de 3-

halógeno, dependiendo de la temperatura.

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos. Debe entenderse, sin embargo, que la invención no está limitada a los detalles específicos de estos ejemplos.

Ejemplo 1

Puede prepararse éter isomaltol-0-metílico mediante el método de J. E. Hodge y E. C. Nelson, *Cereal Chemistry*, 38, 207 (1961). Un procedimiento más conveniente es el siguiente: A una solución bien agitada de isomaltol (65.0 g., 0.50 moles) en 300 ml. de solución al 10% de KOH, se agregaron 63 g. (0.5 moles) de sulfato de dimetilo. La temperatura durante la adición se mantuvo a 25°C. La reacción se enfrió entonces a 0°. El sólido que se formó, se filtró y se lavó con agua enfriada con hielo, para producir 17.8 g. del producto de la primera cosecha. El filtrado acuoso se extrajo con cloroformo, y el cloroformo se concentró para producir 7.2 g. de producto adicional, p.f. 103-104°C.

Se enfrió éter isomaltol-0-metílico (4.04 g., 0.029 moles) en 100 ml. de metanol, a 0°, y se agregó NaBH_4 (2.2 g. 0.058 moles) lentamente, en varias porciones. La extracción del producto con cloroformo y concentración produjo 2.0 g. de 2-(1-hidroxietil)-3-metoxi-furano, RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$, delta) 7.02 (1H, d, J - 2Hz), 6.18 (1H, d, J - 2Hz), 4.30 (1H, q, J = 7Hz), 3.62 (3H, s).

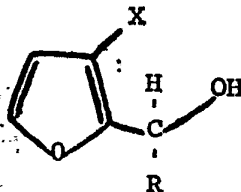
Se agregó 2-(1-hidroxietil)-3-metoxifurano (0.350 g. 2.5 mmoles) en 4 ml. de metanol y 1 ml. de agua, a una solución de 2 ml. de metanol y se agregaron 5 ml. de agua como gas cloro (2.5 mmoles) a la reacción bien agitada. La temperatura de la reacción se mantuvo por debajo de -10°C . en todo momento. - Después de la adición, la reacción se calentó a 90°C . durante 3 horas. Después de enfriamiento, la reacción se ajustó a un pH de 2.2 con solución al 50% de NaOH, la reacción se extrajo con cloroformo, y el cloroformo se concentró para producir maltol.

Ejemplo 2

El 2-(1-hidroxietil)-3-metoxi-furano puede convertirse a maltol repitiendo el método de un recipiente, empleando las condiciones del ejemplo 1, pero reemplazando el oxidante de cloro con un equivalente de cada uno de los siguientes oxidantes: bromo, cloro-bromo, ácido hipocloroso, ácido hipobromoso, ácido peracético, ácido m-cloroperbenzónico y peróxido de hidrógeno.

Ejemplo 3

Las gamma-pironas pueden formarse a partir de compuestos de la fórmula



en donde R = hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso propilo, n-butilo, fenilo o bencilo y X es metoxilo, etoxilo, propoxilo o butoxilo, repitiendo el procedimiento de un recipiente descrito en el ejemplo 1, mediante el contacto del alcohol furfurílico 3-sustituido, con por lo menos un equivalente de oxidante de cloro, o mediante el empleo de otros oxidantes descritos en el ejemplo 2.

Ejemplo 4

Se disolvió 2-acetil-3-bromofurano (1.6 g., 8.5 mmoles), hecho mediante el método de YA. L. Goldfarb, M. A. Marakathina y L. I. Belen'kii, Chem. of Heterocyclic Compounds, USSR, 6, 132 (1970) en 15 ml. de etanol y NaBH_4 (0.096 g. 26 mmoles) se agregó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1.5 horas, se aisló 3-bromo-2-(1-hidroxi-etil)-furano (1.60 g.) como un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía con gel de sílice, para producir 0.94 g. (58%) del producto puro, resonancia magnética nuclear (CDCl_3 , delta) 7.33 (1H, d, J = 2Hz), 6.4 (1H, d, J = 2Hz), 6.13 (1H, q), 2.33 (1H, d), 1.57 (3H, d, J = 7Hz).

A una muestra de 2-(1-hidroxi-etil)-3-bromo-furano (0.54 g. 2.8 mmoles) en 15 ml. de agua y 15 ml. de metanol a 0°C

se agregaron 0.25 g. (3.0 mmoles) de bromo. Después de dejar que la reacción llégue a la temperatura ambiente, la reacción se trató con 3 ml. de HCl concentrado y se calentó a 96°C. durante 2 horas, separando bastante del metanol. Después de enfriamiento, el metanol se aisló mediante el método del ejemplo 1.

Ejemplo 5

Se agregó gota a gota isomaltol (6.3 g., 0.05 moles) en 60 ml. de CH_2Cl_2 , durante 10 minutos, a una solución de PCl_5 (10.4 g., 0.05 moles) en 125 ml. de CH_2Cl_2 a 4°C. Después de agitación a 4-5°C. durante 1 hora, la reacción se dejó llegar a temperatura ambiente, se vertió en 350 ml. de agua y se separó la capa de CH_2Cl_2 . La capa acuosa se extrajo entonces con CH_2Cl_2 , las capas de CH_2Cl_2 se combinaron y después se concentraron para producir un aceite oscuro, 7.0 g. El 2-acetil-3-cloro-furano puro se obtuvo mediante cromatografía a partir de gel de sílice, resonancia magnética nuclear (CDCl_3 , delta), 7.5 (1H, d, J = 2Hz), 6.56 (1H, d, J = 2Hz), 2.53 (3H, s).

Análisis calculado para $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{Cl}$: C, 49.85; H, 3.49.
Encontrado: C, 49.50; H, 3.46.

Se enfrió 2-acetil-3-cloro-furano (1.0 g., 7 mmoles) en 30 ml. de metanol, a 10°C., y se agregaron en una porción 0.065 g. (1.7 mmoles) de NaBH_4 . Después de agitar durante 30

minutos a 25°C., la solución se trató con 15 ml. de agua, y se enfrió a 5°C. Al 2-(1-hidroxietil)-3-cloro-furano, formado, se agregaron 1.1 g. (7 mmoles) de bromo, gota a gota, con enfriamiento. Después de que la adición fue completa, la reacción se calentó a 95°C. durante 2 horas, destilando una porción del metanol. La reacción se enfrió entonces y se aisló el maltol mediante el método del ejemplo 1.

Ejemplo 6

El 2-(1-hidroxietil)-3-cloro-furano puede convertirse al maltol, repitiendo el método del ejemplo 5, pero reemplazando el co-solvente de metanol, con cada uno de los siguientes co-solventes: tetrahidrofurano, acetona, éter isopropílico, acetato de etilo, etanol, n-propanol, dioxano, éter dietílico y etilenglicol.

Ejemplo 7

El 2-(1-hidroxietil)-3-metoxi-furano preparado como en el ejemplo 1, puede convertirse a la 2-metil-4-metoxi-6-hidroxi-2H-piran(6H)-3-ona intermediaria, omitiendo la hidrólisis y el calentamiento finales. A una solución acuosa de metanol de 2-(1-hidroxietil)-3-metoxifurano, se agrega un equivalente de gas cloro, mientras se agita la solución a -10°C. La 2-metil-4-metoxi-6-hidroxi-2H-piran(6H)-3-ona formada, se aísla mediante extracción con cloroformo y concentración.

Ejemplo 8

La 2-metil-4-metoxi-6-hidroxi-2H-piran(6H)-3ona formada mediante el método del ejemplo 7, puede convertirse al maltol, calentando en solución 2 normal de ácido clorhídrico a 90°C., durante 3 horas. El maltol se aísla mediante extracción con cloroformo y concentración.

Ejemplo 9

A una solución de éter isomaltol-0-metilico (10.0 g. 0.072 moles), preparada como en el ejemplo 1, en 70 ml. de metanol, se agregaron 17.0 g. (0.16 moles) de NaHCO₃, y la mezcla se enfrió a -30°C. A esta solución bien agitada, se agregó una solución de 12.8 g. (0.08 moles) de bromuro en 10 ml. de metanol. La temperatura de la reacción se mantuvo entre -30°C y 0° con enfriamiento. Después del período de adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se filtró entonces y se concentró para producir 13.4 g. de un aceite amarillo, el cual se destiló a 79-83°C/ .75 mm. de Hg. para producir 10.09 g. (75%) de 2-acetil-2,3,5-trimetoxi-2,5-dihidrofurano, resonancia magnética nuclear (CDCl₃, delta) 5.6 (1H, d, J - 2Hz), 5.1 (1H, d, J - 2Hz), 3.7 (3H, s), 3.5 (3H, s) 3.37 (3H, s), 2.3 (3H, s). Puede utilizarse cloro para reemplazar al bromo en esta preparación, sin ningún efecto significativo en el rendimiento del producto.

Se disolvió 2-acetil-2,3,5-trimetoxi-2,5-dihidrofurano (9.22 g., 0.049 moles) en 100 ml. de metanol, y se enfrió a 0°C. Se agregó NaBH₄ sólido (4.0 g., 0.105 moles) en porciones, durante 1 hora, manteniendo una temperatura inferior a -15°C. La reacción se dejó entonces calentar a temperatura ambiente, y se agregaron 20 ml. de NH₄Cl acuoso saturado. La extracción del producto crudo con cloroformo y concentración produjo 9.3 g. de 2-(1-hidroxietil)-2,3,5-trimetoxi-2,5-dihidrofurano (100%), como un aceite transparente, resonancia magnética nuclear (CDCl₃ + D₂O, delta) 5.5 (1H, m), 5.03 (1H, M), 3.8 (4H, m), 3.58 (3H, s), 3.3 (3H, s), 11.10 (3H, t).

Se agregó 2-(1-hidroxietil)-2,3,5-trimetoxi-2,5-dihidrofurano (2.82 g., 0.015 moles) en 2 ml. de metanol, a 15 ml. de ácido fórmico, durante 5 minutos. A la solución bien agitada, se agregaron después 20 ml. de agua, y la reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriamiento, la reacción se extrajo con cloroformo y el cloroformo se concentró para producir 1.5 g. de maltol, que se recristalizó en metanol, para producir el sólido blanco, puro, p.f. 159-160°C. Pueden utilizarse ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido paratoluensulfónico, y resinas de intercambio de iones ácidas, en lugar del ácido fórmico, en este ejemplo.

Ejemplo 10

Se agitó 2-(1-hidroxietil)-2,3,5-trimetoxi-2,5-di-

hidrofurano (2.30 g., 0.012 moles), a temperatura ambiente, durante 4 horas, en 50 ml. de H_2SO_4 1 normal. El aislamiento, como se describió en el ejemplo 9, arrojó un análisis de 67% de rendimiento de maltol puro.

Ejemplo 11

Se agregó 2-(1-hidroxietil)-2,3,5-trimetoxi-2,5-dihidrofurano (8.4 g., 0.045 moles) en 3 ml. de metanol, a 25 ml. de ácido fórmico y 1.2 ml. de metanol. Después de agitación durante 5 minutos, la reacción se vertió en 75 ml. de agua, y se extrajo con cloroformo. La concentración de la capa cloroformica produjo un aceite café que solidificó en toda la noche. La recristalización en hexano-éter produjo 4,6-dimetoxi-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona, como agujas blancas, p.f. 73-74.5 °C., resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$, delta) 5.75 (1H, d, J = 4Hz), 5.3 (1H, d, J = 4Hz), 4.62 (1H, q, J = 7Hz), 3.68 (3H, s), 3.52 (3H, s), 1.2 (3H, t, J = 7Hz).

Ejemplo 12

Se agregó 4,6-dimetoxi-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona (0.65 g., 3.8 moles) a 10 ml. de una solución 2 molar de H_2SO_4 . Después de 40 minutos, el pH de la reacción se ajustó a 2.2 con NaOH 6 normal y maltol (74%) aislado como se describió en el ejemplo 9.

Ejemplo 13

Puede prepararse 2-(1-hidroxietil)-3-bromo-2,5-dime

toxi-furano haciendo reaccionar una solución de metanol de 2-(1-hidroxi-etil)-3-bromo-furano, preparada como se muestra en el ejemplo 4, con un equivalente de bromo, mientras se agita la solución a -10°C . El compuesto deseado se aísla mediante extracción con cloroformo y concentración.

El 2-(1-hidroxietil)-3-bromo-2,5-dimetilfurano, puede convertirse a maltol mediante la adición de una solución de metanol de este compuesto a ácido fórmico, y calentando a reflujo durante una hora. El maltol se aísla mediante extracción con cloroformo y concentración.

Ejemplo 14

Puede prepararse 2-metil-4-bromo-6-metoxi-2H-piran(6H)-3-ona mediante la adición de una solución de metanol de 2-(1-hidroxi-etil)-3-bromo-2,5-dimetoxi-furano a ácido fórmico, a una temperatura de 0°C . Después de aproximadamente 1 hora, se aísla 2-metil-4-bromo-6-metoxi-2H-piran(6H)-3-ona mediante extracción con cloroformo y concentración.

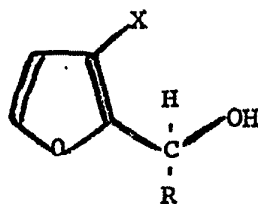
Ejemplo 15

La 2-metil-4-bromo-6-metoxi-2H-piran(6H)-3-ona preparada como en el ejemplo 14, puede convertirse a maltol, agrega

gando una solución de metanol del compuesto a ácido sulfúrico 2 normal, y poniendo a reflujo durante 2 horas. El maltol se aísla mediante extracción con cloroformo y concentración.

Ejemplo 16

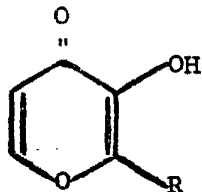
Puede repetirse el método del ejemplo 13, empleando, como materiales de partida, alcoholes furfurílicos de la fórmula



en donde R es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo y bencilo y X es cloruro, bromuro, yoduro, metoxilo, etoxilo, propoxilo y butoxilo. Los alcoholes furfurílicos se ponen en contacto con oxidante de bromo, en presencia de metanol, etanol, propanol o butanol a -10°C ., y posteriormente, las soluciones se calientan a 90°C ., en presencia de ácido fórmico para producir las gamma-pironas deseadas.

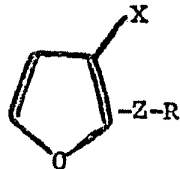
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la producción de una gamma-pirona de la fórmula:



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

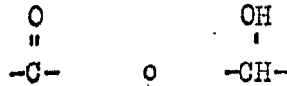
caracterizado porque se oxida un furano substituido de la fórmula:



en donde X es cloro, bromo, yodo o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y Z es

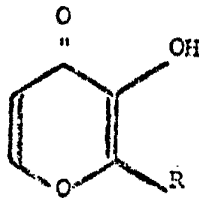
~~A~~

1



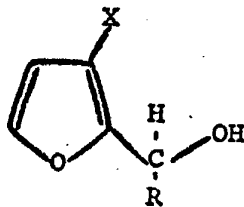
empleando por lo menos un equivalente de cloro, bromo, ácido hipocloroso, ácido hipobromoso o mezclas de los mismos, en presencia opcional de un alcohol de la fórmula R'OH en donde R' es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o empleando por lo menos un equivalente de un perácido o peróxido y si Z es $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$ reduciendo el grupo carbonilo a CHOH y después de hidrolizando el producto así formado con ácido, opcionalmente, si la primera etapa se llevó a cabo en ausencia de un alcohol de la fórmula R'CH, formando dicho ácido in situ, mediante calentamiento.

2ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, para preparar una gamma-pirona de la fórmula:



20

en donde R es como se definió en la reivindicación 1ª, caracterizado por poner en contacto un alcohol furfurílico 3-substituido de la fórmula:



25

~~30~~
15117

1 en donde R y X son como se definió en la cláusula 1, en
solución acuosa, con por lo menos un equivalente de clo-
ro, bromo, ácido hipocloroso, ácido hipobromoso o mezclas
de los mismos, un perácido o un peróxido, como oxidante,
y calentando la 6-hidroxi-2H-piran-3(6H)ona 4-substituida
5 formada, hasta que se completa substancialmente la hidró-
lisis.

3ª.- Un procedimiento de conformidad con la rei-
vindicación 2ª, caracterizado porque dicho alcohol furfu-
rílico 3-substituido se pone en contacto con un oxidante
10 de halógeno.

4ª.- Un procedimiento de conformidad con cualquier
ra de las reivindicaciones 2ª y 3ª, caracterizado porque
la hidrólisis se conduce a una temperatura entre 70°C. y
160°C.

5ª.- Un procedimiento de conformidad con cualquier
ra de las reivindicaciones 2ª a 4ª, caracterizado porque
dicha solución acuosa contiene un cosolvente seleccionado
de alcoholes y alcanodiolos de 1 a 4 -átomos de carbono,
éteres dialquílico y cicloalquílico de 2 a 10 átomos de
20 carbono, dialquilcetonas de 3 a 10 átomos de carbono, és-
teres alquílicos de 3 a 10 átomos de carbono y alquilni-
trilos y amidas de 2 a 4 átomos de carbono.

6ª.- Un procedimiento de conformidad con la rei-
vindicación 5ª, caracterizado porque dicho alcohol es me-
25 tanol.

7ª.- Un procedimiento de conformidad con la rei-
vindicación 5ª, caracterizado porque dicho éster es tetra-
hidrofurano.

8ª.- Un procedimiento de conformidad con la rei-

vindicación 5ª, caracterizado porque dicho éter es éter isopropílico.

5 9ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 5ª, caracterizado porque dicha cetona es acetona.

10ª.- Un procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se emplea cloro como oxidante.

10 11ª.- Un procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 9ª, caracterizado porque dicho oxidante de halógeno es cloro-bromo.

15 12ª.- Un procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicha gamma-pirona es 2-metil-3-hidroxi-4H-piran-4-ona.

13ª.- Un procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicha gamma-pirona es 2-etil-3-hidroxi-4H-piran-4-ona.

20 14ª.- Un procedimiento para la producción de una gamma-pirona.

Tal y cómo se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 19 DIC. 1977

P. A. Alberto de Ezaguirre
Por Poder,

~~3~~