

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES 21 22	11 NUMERO 470.743	10 A1
	FECHA DE PRESENTACION 13-6-1978	

20 DIC. 1978.

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 710.901 721.885	32 FECHA 2-8-1976 9-9-1976	33 PAIS EE.UU. "
--	----------------------------------	------------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C 07 D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA Div.No.459.994
------------------------	--	--

52 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 4-HALO-DIHIIDROPIRANO"
--

71 SOLICITANTE (S) PFIZER INC.	(242 599 Case 5781-A-D1)
-----------------------------------	-----------------------------

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 FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ	(P.-69.261)
--	-------------

jga

**POOR  
QUALITY**

1 La presente solicitud es una divisional de la solicitud de patente nº 459.994 presentada el 22 de junio de 1977.

5 Esta invención se refiere a la preparación de nuevos compuestos intermedios de 4-halo-dihidro-pirano, utilizables para la preparación de gamma-pironas. Más en particular, la invención se refiere a la preparación de compuestos intermedios, a partir de alcoholes furfurílicos apropiados, mediante el uso de oxidantes que contienen halógeno.

10 El maltol (2-metil-3-hidroxi-4H-piran-4-ona) es una sustancia natural, que se encuentra en la corteza de los alerces jóvenes, en las agujas de pino y en la achicoria. La producción industrial antigua se hacía por destilación destructiva de la madera. Sobre la síntesis del maltol a partir de la 3-hidroxi-2-(1-piperidilmetil)-1,4-pirona, informaron 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 estreptomycin. Chawla y McGonigal, J. Org. Chem, 39, 3281 (1974) y Lichtenthaler y Heidel, Angew. Chem. 81, 998 (1969), informaron sobre la síntesis del maltol a partir de derivados de hidratos de carbono protegidos. Shono y Matsumura, Tetrahedron Letters Nº 17, 1363 (1976); describieron una síntesis del maltol, en cinco etapas, partiendo del alcohol metilfurfurílico.

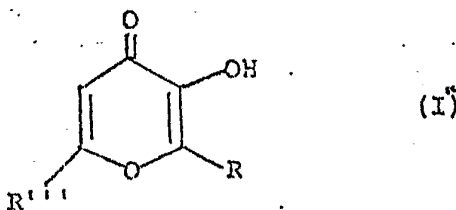
25 Sobre el aislamiento de la 6-metil-2-etil-3-hidroxi-4H-piran-4-ona como uno de los componentes característicos del sabor dulce de las melazas finales de las instalaciones del refinado, informó Hiroshi Ito en Agr. Biol. Chem. 40 (5), 827-832 (1976). Este compuesto fue sintetizado an-

1 teriormente por el procedimiento descrito en la memoria  
de patente de los Estados Unidos número 3.468.915.

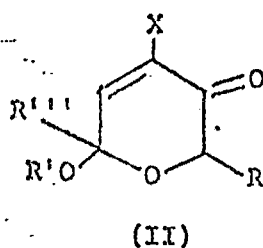
5 Las síntesis de las gamma-pironas, tales como el  
ácido piromecónico, el maltol, el etilmaltol y otras 3-hi-  
droxi-gamma-pironas substituídas en la posición 2 se des-  
criben en las patentes de Estados Unidos números 3.130.204;  
3.133.089; 3.140.239; 3.159.652; 3.365.469; 3.376.317;  
3.468.915; 3.440.183; y 3.446.629.

10 El maltol y el etilmaltol acrecientan el sabor y  
el aroma de una diversidad de productos alimenticios. Ade-  
más, estos compuestos se utilizan como ingredientes en per-  
fumes y esencias. Los ácidos 2-alquencilpiromecónicos sobre  
los que se informa en la patente de Estados Unidos 3.644.635  
15 y los ácidos 2-arilmetilpiromecónicos descritos en la paten-  
te de Estados Unidos número 3.365.469, inhiben el desarro-  
llo de las bacterias y hongos, y son útiles como acrecenta-  
dores del sabor y del aroma en alimentos y bebidas, y como  
acrecentadores del aroma en perfumes.

20 La solicitud de patente número 459994 describe un  
procedimiento para preparar una gamma-pirona de la fórmula



25 que comprende calentar en solución acuosa ácida, preferible-  
mente a una temperatura dentro del margen de 70 a 160°C,  
hasta que se completa substancialmente la hidrólisis, un  
4-halo-dihidropirano de la fórmula (II)



10

en la que R es hidrógeno, alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o bencilo, R' es hidrógeno, alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono o -COR'', donde R'' es metilo, etilo o fenilo, R''' es hidrógeno o alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, y X es cloro o bromo.

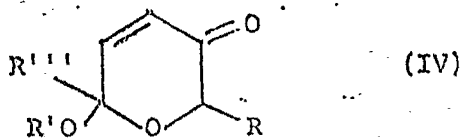
15

El ácido necesario para la hidrólisis puede añadirse a la mezcla de reacción, por ejemplo, disolviendo el compuesto intermedio de la fórmula (II) en un ácido acuoso, inorgánico u orgánico, antes de calentar; o, alternativa-

mente, el ácido puede ser generado in situ durante la preparación de los compuestos intermedios, como se describe en lo que sigue.

20

El compuesto intermedio de la fórmula (II) anterior puede prepararse por reacción de un compuesto de la fórmula



25

en la que R, R' y R'' son como se han definido arriba, en un disolvente, a una temperatura de -50 a +50°C, preferiblemente a la temperatura ambiente, con por lo menos un equivalente de un oxidante que contiene halógeno, seleccionado de entre cloro, bromo, cloruro de bromo, ácido hi-

30

1    pocloroso, ácido hipobromoso o mezclas de los mismos, has-  
ta que la reacción es sustancialmente completa.

5    Ejemplos de disolventes adecuados para esta reac-  
ción son el agua, un alcohol o diol de 1 a 4 átomos de car-  
bono, preferiblemente metanol, un éter de 2 a 10 átomos de  
carbono, preferiblemente tetrahidrofurano o éter isopropi-  
lico, una cetona de bajo peso molecular, preferiblemente  
acetona, un nitrilo, éster o amida de bajo peso molecular.

10    El compuesto intermedio de la fórmula (IV) ante-  
rior puede prepararse por reacción de un alcohol furfuri-  
lico de la fórmula:



20    en la que R y R'' son como se han definido arriba, en so-  
lución acuosa con por lo menos un equivalente de un oxidan-  
te que contiene halógeno, seleccionado de entre cloro, bro-  
mo, cloruro de bromo, ácido hipocloroso, ácido hipobromoso,  
o mezclas de los mismos, a una temperatura de -50 a +50°C,  
preferiblemente a la temperatura ambiente, hasta que la  
reacción es sustancialmente completa. La reacción puede  
25    conducirse en presencia de un disolvente coadyuvante, el  
cual puede ser adecuadamente uno de los disolventes previa-  
mente mencionados para la preparación del compuesto inter-  
medio de la fórmula (II).

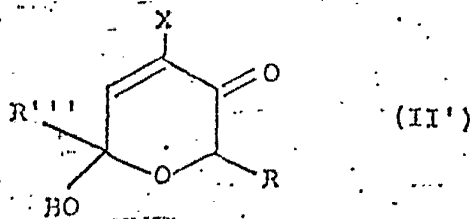
30    Si se desea, el compuesto intermedio 4-halo-dihid-  
ropirano de la fórmula (II), puede prepararse directamen-  
te a partir de un alcohol furfuralico apropiado de fórmu-

1 la (III), por reacción de este último en un disolvente, a  
 una temperatura de -50 a +50°C, con por lo menos dos equi-  
 valentes de uno de los oxidantes que contienen halógeno an-  
 teriormente mencionados, hasta que la reacción es sustan-  
 5 cialmente completa.

En cada una de las reacciones anteriormente descri-  
 tas, el oxidante que contiene halógeno, preferido, es clo-  
 ro o cloruro de bromo.

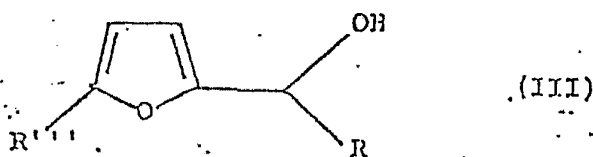
10 Ciertos de los compuestos intermedios 4-halo-dihidropirano, identificados por la fórmula (II') siguiente, son nuevos y, por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula

15



20 en la que R es hidrógeno, alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o bencilo; R''' es hidrógeno o alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, y X es cloro o bromo, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

25



30 en la que R y R''' son como se han definido arriba, en un

1 disolvente, a una temperatura de  $-50$  a  $+50^{\circ}\text{C}$ , con por lo  
menos dos equivalentes de un oxidante que contiene halóge-  
no seleccionado de entre cloro, bromo, cloruro de bromo, áci-  
do hipocloroso, ácido hipobromoso o mezclas de los mismos,  
5 hasta que la reacción es sustancialmente completa.

El oxidante que contiene halógeno está selecciona-  
do de entre cloro, bromo, cloruro de bromo, ácido hipoclo-  
roso o ácido hipobromoso, o mezclas de los mismos. El clo-  
ruro de bromo es un gas que puede adquirirse en el comer-  
cio. Puede prepararse in situ mediante la adición de cloro  
10 a una solución de bromuro sódico o potásico o mediante la  
adición de bromo a una solución de cloruro sódico o potási-  
co. El ácido hipocloroso y el ácido hipobromoso pueden ser  
generados convenientemente in situ, mediante la adición de  
15 ácido acuoso ( $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ó  $\text{HBr}$ ) a una solución de un hipo-  
halogenito de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por  
ejemplo,  $\text{NaOCl}$ ,  $\text{KOCl}$  ó  $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ . Los oxidantes que contie-  
nen halógeno preferidos, en relación con los factores de  
coste, son el cloro y el cloruro de bromo preparados in si-  
20 tu.

En la realización del procedimiento de la inven-  
ción, el disolvente preferido es el agua, un alcohol o un  
diol de 1 a 4 átomos de carbono, un éter de 2 a 10 átomos de  
carbono, o una cetona, nitrilo, éster o amida, de bajo pe-  
so molecular.  
25

En una realización preferida, se hace reaccionar  
un alcohol furfúrico en solución acuosa, con un disolven-  
te coadyuvante opcional, a  $-10$  a  $10^{\circ}\text{C}$ , con dos equivalentes  
de un oxidante que contiene halógeno. Después de agitar a  
30 la temperatura ambiente durante 30 minutos, se ajusta el pH

1 de la reacción a 2, con una base fuerte, y se extrae la  
mezcla de reacción con un disolvente, como acetato de etilo, la separación del disolvente proporciona la deseada 4-halo-6-hidroxi-2H-piran-3(6H)-ona de la fórmula (II').

5 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos intermedios 4-halodihidropirano, de acuerdo con el procedimiento de la invención.

10 En los ejemplos en los que se dan datos espectrales, los datos de desplazamiento químico RMN se presentan mediante los símbolos de la bibliografía convencionales, y todos los desplazamientos se expresan como unidades  $\delta$  del tetrametilsilano.

s = singlete

d = doblete

15 t = triplete

q = cuartete

m = multiplete

br = ancho

Ejemplo 1

20 4-bromo-6-hidroxi-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona.

25 A una solución de 25 g de 1(2-furil)-1-etanol en 125 ml de tetrahidrofurano y 125 ml de agua a 0-5°C, se añadieron, gota a gota, 2,2 equivalentes de bromo. Durante toda la adición se mantuvo la temperatura a 5-10°C. Después de la adición del bromo, se agitó la solución a la temperatura ambiente durante 30 minutos y se ajustó el pH a 2,1 con solución de NaOH 2 N. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos en acetato de etilo se reunieron, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se llevaron a sequedad. El re-

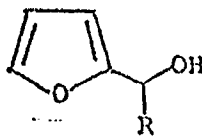
1 siduo se cromatografió sobre gel de sílice y se eluyó con  
 2 cloroformo-acetato de etilo (95:5). El producto era un  
 3 aceite naranja, que se volvió a cromatografiar sobre gel  
 4 de sílice y se eluyó con cloroformo-acetato de etilo (95:5).

5 RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 7,3 (1H, d); 5,6 (1H, d); 4,7-5,0  
 (1H, q); 1,1-1,5 (3H, m).

### Ejemplo 2

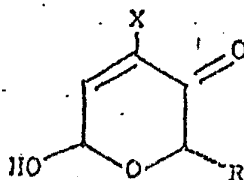
Se repitió el método del Ejemplo 1 con un alco-  
 hol furfúrico de la fórmula

10



para dar un compuesto de la fórmula

15



20 en la que R es hidrógeno o etilo.

Compuesto con etilo : 4-bromo-6-hidroxi-2-etil-2H-  
 -piran-3(6H)-ona, RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 7,4 (1H, d); 4,6-4,9 (3H,  
 m); 1,8-2,2 (2H, m); 1,0-1,3 (3H, t).

25

Compuesto con hidrógeno : 4-bromo-6-hidroxi-2H-  
 -piran-3(6H)-ona, RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 7,4 (1H, d); 5,5 (1H, d);  
 4,6 (2H, d del d).

### Ejemplo 3

Se repitió el método del Ejemplo 1, empleando clo-  
 ro en lugar de bromo, y los alcoholes furfúricos apropia-  
 dos, para producir los siguientes compuestos:

30

240778

1

Metilo: 4-cloro-6-hidroxi-2-metil-2H-piran-3(6H)-  
-ona, RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 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).

5

Etilo : 4-cloro-6-hidroxi-2-etil-2H-piran-3(6H)-  
-ona, RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 7,0-7,1 (1H, d); 5,6-  
-6,0 (2H, m); 4,4-5,0 (1H, m); 1,6-2,1 (2H,  
m); 0,9-1,1 (3H, t).

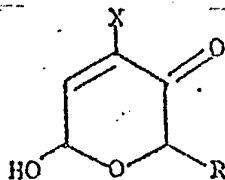
10

Hidrógeno: 4-cloro-6-hidroxi-2H-piran-3(6H)-ona,  
RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ); 7,1-7,2 (1H, d); 5,6  
(1H, d); 4,4-4,9 (2H, d del d) ( $\text{D}_2\text{O}$  aña-  
dido).

Ejemplo 4

15

Se repitió el método del Ejemplo 1, para dar un  
compuesto de la fórmula



20

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

25

30

240778

1

REIVINDICACIONES

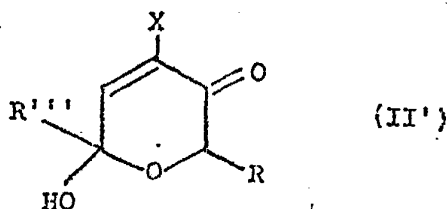
5

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 derivados de 4-halo-dihidropirano de la fórmula:

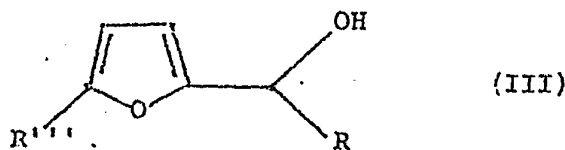
15



20

en la que R es hidrógeno, alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o bencilo, R''' es hidrógeno o alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, y X es cloro o bromo, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

25



30

240778

en la que R y R''' son como se han definido arriba, en un disolvente, a una temperatura de -50 a +50°C, con por lo menos dos equivalentes de un oxidante que contiene halógeno, seleccionado de entre cloro, bromo, cloruro de bromo,

1 ácido hipocloroso, ácido hipobromoso o mezclas de los mis-  
mos, hasta que la reacción es sustancialmente completa.

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-  
cación 1ª, caracterizado porque el disolvente es agua, un  
5 alcohol o diol de 1 a 4 átomos de carbono, un éter de 2 a  
10 átomos de carbono, o una cetona, nitrilo, éster o ami-  
da, de bajo peso molecular.

3ª.- Un procedimiento para preparar derivados de  
4-halo-dihidropirano.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-  
cede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ONCE hojas escritas a má-  
quina por una sola cara.

Madrid, 01.AGO.1978

15

P.A.  
Fernando de Elizaburu  
Por ~~haber~~

20

25

30

240778

VAL