

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

11	NUMERO
21	470.744
22	FECHA DE PRESENTACION
	13-Junio-1.978

10 ES

10 A1

20 DIC. 1978

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	710.901		2-8-76		E.U.A-
	721.885		9-9-76		"

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C 0 7 D		459.994

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

71	SOLICITANTE (S)
	PFIZER INC (242 600 Case 5781-A -D2)

	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
	DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-69.262)

MCS/.

1 La presente solicitud es una divisional de la solicitud de patente número 459.994, presentada el 22 de junio de 1977.

5 Esta invención se refiere a la preparación de compuestos intermedios 4-halo-dihidropirano, utilizables para la preparación de gamma-pironas. Más en particular, la invención se refiere a la preparación de compuestos intermedios a partir de los apropiados dihidropiranos sustituidos en la posición 6, 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 anterior se hacía por destilación destructiva de la madera. Sobre la síntesis del maltol a partir de 3-hidroxi-2-(1-piperidilmetil)-1,4-pirona informaron Spielman y Freifelder en J. Am. Chem. Soc., 69 15 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 20 partir de derivados de hidratos de carbono protegidos. Shono y Matsumura, Tetrahedron Letters N° 17, 1363 (1976), describieron una síntesis del maltol, en cinco etapas, partiendo de alcohol metilfurfurílico.

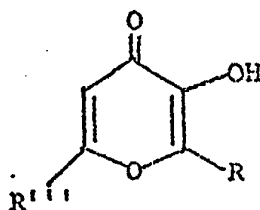
25 Sobre el aislamiento de la 6-metil-2-etil-3-hidroxi-4H-piran-4-ona como uno de los componentes característicos del sabor dulce de las melazas finales de las instalaciones de refinado, informó Hiroshi Ito en Agr. Biol. Chem., 30

1 40 (5), 827-832 (1976). Este compuesto fue sintetizado previamente mediante el procedimiento descrito en la memoria de patente de 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-hidroxi-gamma-pironas sustituidas en la posición 2, se describen 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. Además, estos compuestos se utilizan como ingredientes en perfumes y esencias. Los ácidos 2-alquenilpiromecónicos sobre los que se informa en la patente de Estados Unidos número 15 3.644.635, y los ácidos 2-arilmetilpiromecónicos descritos en la patente de Estados Unidos número 3.365.469 inhiben el desarrollo de bacterias y hongos y son útiles como acrecentadores de los sabores y aromas en los alimentos y en las bebidas, y como acrecentadores de los aromas en perfumes.

20 La solicitud de patente número 459.994 describe un procedimiento para preparar una gamma-pirona de la fórmula



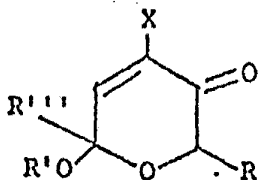
25

que comprende calentar, en solución acuosa ácida, preferiblemente a una temperatura dentro del margen de 70 a 160°C, hasta que la hidrólisis es sustancialmente completa, un

30

240778

1 4-halo-dihidropirano de la fórmula (II) :

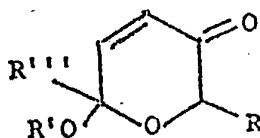


5 (II)

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 ó -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.

10 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-  
15 mente, el ácido puede ser generado in situ durante la preparación de los compuestos intermedios como se describe en lo que sigue.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto intermedio de la fórmula (II) anterior, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



25 (IV)

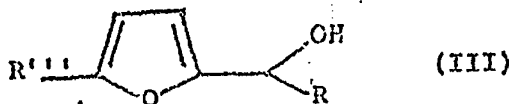
en la que R, R' y R''' son como se han definido arriba, en un disolvente, a una temperatura de -50 a +50°C, preferiblemente a la temperatura ambiente, con por lo menos un

1 equivalente de un oxidante que contiene halógeno, seleccionado de entre cloro, bromo, cloruro de bromo, ácido hipocloroso, ácido hipobromoso o mezclas de los mismos, hasta que la reacción es sustancialmente completa.

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

10 El compuesto intermedio de la fórmula (IV) anterior puede ser preparado por reacción de un alcohol furfúrico de la fórmula:

15



en la que R y R'' son como se han definido arriba, en solución acuosa, con por lo menos un equivalente de un oxidante que contiene halógeno seleccionado de entre cloro, bromo, cloruro de bromo, ácido hipocloroso, ácido hipobromoso o mezcla 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 ser conducida en presencia de un disolvente coadyuvante, el cual puede ser, adecuadamente, uno de los disolventes previamente mencionados para la preparación del compuesto intermedio de la fórmula (II).

25 Si se desea, el compuesto intermedio 4-halo-dihidropirano de la fórmula (II) puede prepararse directamente

30

240778

1 a partir de un alcohol furfúrico apropiado de la fórmula  
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-  
5 teriormente mencionados, hasta que la reacción es sustan-  
cialmente completa.

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

10 El oxidante que contiene halógeno se selecciona  
de entre cloro, bromo, cloruro de bromo, ácido hipocloroso  
o ácido hipobromoso o mezclas de los mismos. El cloruro de  
bromo es un gas asequible en el comercio. Puede ser prepara-  
do in situ mediante la adición de cloro a una solución  
15 de bromuro sódico o potásico o mediante la adición de bro-  
mo a una solución de cloruro sódico o potásico. Los ácidos  
hipocloroso e hipobromoso pueden ser generados convenien-  
temente in situ, mediante la adición de ácido acuoso (HCl,  
H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ó HBr) a una solución de un hipohalogenito de metal  
20 alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo, NaOCl,  
KOCl ó Ca(OCl)<sub>2</sub>. Los oxidantes que contienen halógeno pre-  
feridos, con relación a los factores de coste, son el clo-  
ro y el cloruro de bromo preparados in situ.

25 Un 6-alcoxi-2H-piran-3(6H)-ona de la fórmula (IV)  
anterior puede ser preparado por el método descrito en Te-  
trahedron Letters Nº 17, 1363-1364 (1976). Un alcohol fur-  
fúrico se alcoxila anódicamente para dar el 2-(1-hidro-  
xialcohol)-2,5-dialcoxi-dihidrofurano. El tratamiento con  
un ácido orgánico fuerte produce el deseado compuesto 6-  
30 -alcoxilado. Puede prepararse un compuesto 6-acilado me-

1       diante tratamiento convencional del compuesto 6-hidroxila-  
do con el anhídrido apropiado, en presencia de piridina.

5       En una realización de la invención, se disuelve  
una 6-acilo- ó 6-alcoxi-2H-piran-3(6H)-ona en un disolven-  
te seleccionado de entre agua, éteres, alcoholes o dioles  
de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, o cetonas, nitrilos, ésteres o amidas de bajo  
peso molecular. El disolvente preferido es metanol. Se aña-  
de un equivalente de un oxidante que contiene halógeno, se-  
leccionado de entre cloro, bromo, cloruro de bromo, ácido  
10       hipocloroso, ácido hipobromoso o mezclas de los mismos, y  
se prepara y aísla el 4-halo-dihidropirano, conduciendo la  
halogenación a una temperatura de -20 a 20°C, preferible-  
mente de 5 a 10°C, en presencia de una base orgánica, tal  
como trietilamida. Después de unos 30 minutos, se deja ca-  
15       lentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambien-  
te, se filtra para separar el clorhidrato de trietilamida y  
se separa el disolvente bajo vacío, para dar el 4-halo-di-  
hidropirano.

20       Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de  
los compuestos intermedios 4-halo-6-sustituido-dihidropi-  
rano, de acuerdo con el procedimiento de la invención.

25       En los ejemplos en los que se dan datos espectra-  
les, los datos de desplazamiento químico RMN se presentan  
mediante los símbolos de la bibliografía convencionales y  
todos los desplazamientos se expresan como unidades  $\delta$  de  
tetrametilsilano:

s = singulete; d = doblete; q = cuartete.

EJEMPLO 1

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

30  
240778

A una solución de 6-metoxi-2-metil-2H-piran-3(6H)-

1 -ona (0,05 moles) en 70 ml de diclorometano a  $-10^{\circ}\text{C}$ , se  
añadió cloro (0,05 moles) a través de un tubo de entrada  
de gas. Después de esta adición, se añadió lentamente tri-  
etilamina (0,05 moles) mientras se mantenía la temperatura  
5 a  $-10^{\circ}\text{C}$ . Al cabo de 30 minutos de agitar la mezcla de reac-  
ción, se dejó que se calentara hasta la temperatura ambien-  
te, se filtró para separar clorhidrato de trietilamina, y  
se separó el disolvente bajo vacío. Volviendo a disolver el  
producto crudo en éter-benceno y filtrando, se separaron  
10 las últimas trazas de clorhidrato de trietilamina. La se-  
paración del disolvente dió 4-cloro-6-metoxi-2-metil-2H-pi-  
ran-3(6H)-ona (rendimiento, 99%). El análisis RMN de las  
señales a 5,05-5,25, mostraba claramente dos dobletes en  
una relación de 3 a 1, correspondientes al protón en C-6  
15 de los dos posibles isómeros del compuesto. Ambas formas  
ópticas del isómero trans habían sido sintetizadas a par-  
tir de un precursor de hidrato de carbono por Paulsen, Ebers-  
tein y Koebernick, Tetrahedron Letters 4377 (1974).

#### Ejemplo 2

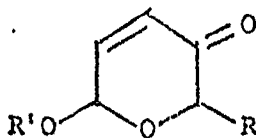
20 4-bromo-6-metoxi-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona.

Se repitió el método del Ejemplo 1, reemplazando el  
cloro por bromo, para obtener la 4-bromo-6-metoxi-2-metil-  
-2H-piran-3(6H)-ona con un 93% de rendimiento. Las dos for-  
mas ópticas del isómero trans habían sido sintetizadas por  
25 Paulsen y colaboradores, Tetrahedron Letters 4377 (1974).

#### Ejemplo 3

Se repitió el método de los ejemplos 1 y 2 respec-  
tivamente, partiendo de un compuesto de la fórmula:

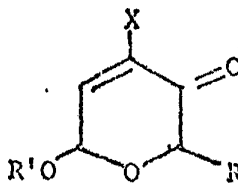
1



5

en la que R es hidrógeno, alcoholo de 2 a 4 átomos de carbono, fenilo o bencilo; y R' es alcoholo de 2 a 4 átomos de carbono, para dar un compuesto de la fórmula

10



15

en la que R y R' son como se han definido arriba; y X es cloro o bromo.

#### EJEMPLO 4

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

20

Una solución en diclorometano de 6-acetil-2H-piran-3(6H)-ona, preparada por el método descrito en Tetrahedron 27, 1973 (1971), fue bromada mediante el procedimiento del Ejemplo 6, para dar 4-bromo-6-acetil-2H-piran-3(6H)-ona, punto de fusión 73 a 80°C. El espectro de masas del compuesto mostraba los máximos relacionados esperados, a 234 y 236 unidades de masa.

25

#### EJEMPLO 5

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

30  
240778

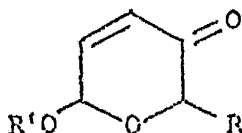
Se repitió el método del Ejemplo 4, con 6-acetil-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona, para dar 4-bromo-6-acetil-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona, que mostraba masas relacionadas de 249,96 y 257,96 por espectroscopía de masas, y el si-

1 siguiente espectro RMN:

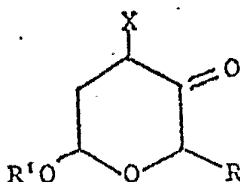
( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7,3 (1H, d); 6,4 (1H, d del d); 4,7 (1H, q);  
2,2 (3H, s); 1,4 (3H, s).

EJEMPLO 6

5 Se repitió el método del Ejemplo 1, empleando clo-  
ro en lugar de bromo y partiendo de un compuesto de la fór-  
mula



en la que R es hidrógeno, alcoholo de 1 a 4 átomos de car-  
bono, fenilo o bencilo, R' es alcoholo de 1 a 4 átomos de  
15 carbono o  $-\text{COR}''$ , donde R'' es metilo, etilo o fenilo, para  
dar un compuesto de la fórmula



en la que R y R' son como se han definido arriba, y X es  
cloro.

25

1

REIVINDICACIONES

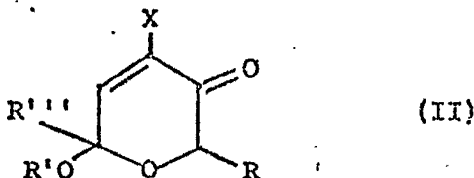
5

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

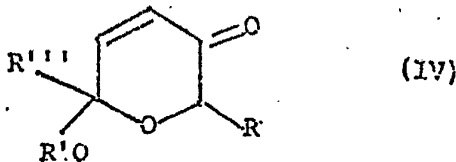
15



20

en la que R es hidrógeno, alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o bencilo, R' es hidrógeno, alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono ó -COR'', en la que R'' es metilo, etilo o fenilo, 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, R' y R''' son como se han definido arriba, en un disolvente, a una temperatura de -50 a 50°C, con por lo

240778

1 menos un equivalente de un oxidante que contiene halógeno, seleccionado de entre cloro, bromo, cloruro de bromo, ácido hipocloroso, ácido hipobromoso o mezclas de los mismos, hasta que la reacción es sustancialmente completa.

5 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el disolvente es agua, un 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 amida de bajo peso molecular.

10 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª o 2ª, caracterizado porque R es etilo y R' es alcoholilo de 1 a 4 átomos de carbono ó -COR'', donde R'' es metilo, etilo o fenilo y R''' y X son como se han definido en la reivindicación 1ª.

15 4ª.- Un procedimiento para preparar derivados de 4-halo-dihidropirano.

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

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

Madrid, 31 JUL 1978

P.A.

Fernando de Elzaburu  
Por todo



25

30

240778

VAL