

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES 11 21 22	NUMERO 470.745	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 EEE.UU. "		
47 FECHA DE PUBLICIDAD			51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D			62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA Div.No.459.994		
64 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 6,6'-OXIBIS-PIRONA HALO-SUSTITUIDA"								
71 SOLICITANTE (S) PFIZER INC. (242601 Case 5781A-D3)								
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.-69.263)								

jga

POOR QUALITY

1 Esta solicitud es una divisional de la solicitud de patente número 459.994, presentada el 22 de junio de 1.977.

5 Esta invención se refiere a la preparación de nuevos derivados de 6,6'-oxibis-halo-sustituido-pirona, utilizables como compuestos intermedios para la preparación de gamma-pironas.

10 La preparación de gamma-pironas mediante hidrólisis de los compuestos intermedios de esta invención, se describe y reivindica en la solicitud de patente número 459.994.

15 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 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 estreptomina. 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 número 17, 1363 (1976), describieron una síntesis del maltol, en cinco etapas, partiendo de alcohol metilfurfúrico.

20

25

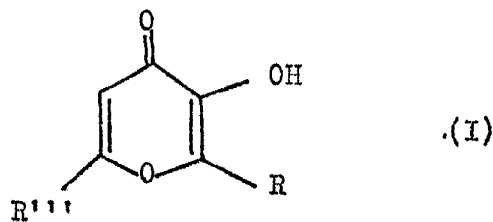
30 Sobre el aislamiento de la 6-metil-2-etil-3-hidroxi-4H-piran-4-ona como uno de los componentes característicos del sabor dulce de las melazas finales de las instala-

1 ciones de refinado, informó Hiroshi Ito en Agr. Biol. Chem.,  
2 40 (5), 827-832 (1976). Este compuesto fue sintetizado an-  
3 teriormente por el procedimiento descrito en la memoria de  
4 patente de Estados Unidos número 3.468.915.

5 Las síntesis de las gamma-pironas, tales como el  
6 ácido piromecónico, el maltol, el etilmaltol y otras 3-hi-  
7 droxi-gamma-pironas sustituidas en la posición 2, se des-  
8 criben en las patentes de Estados Unidos números 3.130.204;  
9 3.133.089; 3.140.239; 3.159.652; 3.365.469; 3.376.317;  
10 3.468.915; 3.440.183; y 3.446.629.

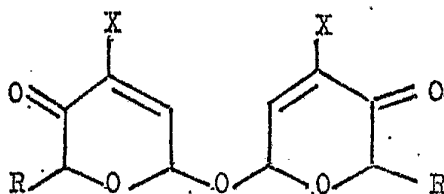
11 El maltol y el etilmaltol acrecientan el sabor y  
12 el aroma de una diversidad de productos alimenticios. Ade-  
13 más, estos compuestos se utilizan como ingredientes en per-  
14 fumes y esencias. Los ácidos 2-alquenilpiromecónicos sobre  
15 los que se informa en la patente de Estados Unidos número  
16 3.644.635, y los ácidos 2-arilmetilpiromecónicos descri-  
17 tos en la patente de Estados Unidos número 3.365.469, in-  
18 hibien el desarrollo de bacterias y hongos y son útiles co-  
19 mo acrecentadores del sabor y del aroma en alimentos y be-  
20 bidas, y como acrecentadores del aroma en los perfumes.

21 La solicitud de patente española número 459994  
22 describe un procedimiento para preparar una gamma-pirona de  
23 la fórmula



26 que comprende calentar en solución acuosa ácida, preferi-  
27 blemente a una temperatura dentro del margen de 70 a 160°C,  
28

1 hasta que la hidrólisis es substancialmente completa, una  
 2 6,6'-oxibis[4-halo-2H-piran-3(6H)-ona] de la fórmula (V):

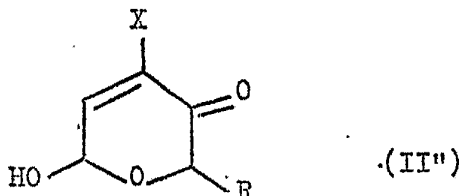


(V)

10 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.

15 El ácido necesario para la hidrólisis puede añadirse a la mezcla de reacción, por ejemplo, disolviendo el compuesto intermedio de la fórmula (V) en un ácido acuoso, inorgánico u orgánico, antes de calentar; o, alternativamente, el ácido puede ser generado in situ, durante la preparación del compuesto intermedio, como se describe en lo que sigue.

20 De acuerdo con la presente invención, se propone un procedimiento para preparar un nuevo compuesto intermedio de la fórmula (V) anterior, caracterizado por que se deshidrata un compuesto de la fórmula:



en la que R y X son como se han definido arriba.

La deshidratación se conduce preferiblemente, calentando el compuesto de la fórmula II'' a una temperatura

1 de 40°C, durante 16 horas.

Como se ha descrito en la solicitud de patente número 459.994, el compuesto de partida de la fórmula (II") puede prepararse por reacción de un alcohol furfurílico en  
5 solución acuosa, con un disolvente coadyuvante opcional, de -10°C a 10°C, con dos equivalentes de un oxidante que contiene halógeno. El oxidante que contiene halógeno preferido es cloro o cloruro de bromo. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 30 minutos, se ajusta el pH de  
10 la mezcla de reacción a 2, con una base fuerte, y se extrae la mezcla de reacción con un disolvente, tal como acetato de etilo. La separación del disolvente proporciona la 4-halo-6-hidroxi-2H-piran-3(6H)-ona de la fórmula (II"), que puede ser deshidratada por calentamiento bajo vacío, para  
15 dar la 6,6'-oxibis[4-halo-2H-piran-3(6H)-ona].

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los nuevos compuestos intermedios, de acuerdo con el procedimiento de la invención.

En los datos espectrales dados en el Ejemplo 1(a),  
20 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.

d = doblete; q = cuartete; m = multiplete.

25

#### EJEMPLO 1

(a) preparación de 4-bromo-6-hidroxi-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona.  
(compuesto de partida)

30

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

240778

1 toda la adición se mantuvo la temperatura a 5-10°C. Des-  
 pués de la adición de bromo, se agitó la solución a la tem-  
 peratura ambiente durante 30 minutos, y se ajustó el pH a  
 2,1 con solución de NaOH 2 N. La mezcla de reacción se  
 5 extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos en  
 acetato de etilo se reunieron, se secaron sobre sulfato mag-  
 nésico, se filtraron y se llevaron hasta sequedad. El resi-  
 duo se cromatografió sobre gel de sílice y se eluyó con clo-  
 roformo-acetato de etilo (95:5). El producto era un aceite  
 10 naranja, que se volvió a cromatografiar sobre gel de síli-  
 ce y se eluyó con cloroformo-acetato de etilo (95:5).

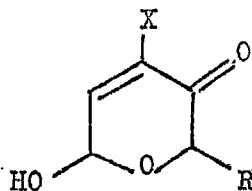
RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ) 7,3 (1H, d); 5,6 (1H, d); 4,7-5,0  
 (1H, q); 1,1-1,5 (3H, m).

(b) Preparación del producto final

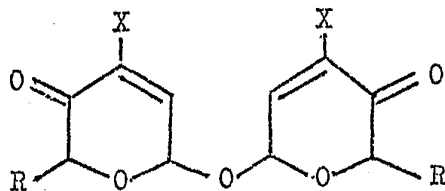
15 La 4-bromo-6-hidroxi-2-metil-2H-piran-3-(6H)-ona  
 se calentó bajo vacío durante 16 horas a 40°C. El sólido  
 oleoso resultante se cristalizó en alcohol isopropílico pa-  
 ra dar 6,6'-oxibis[4-bromo-2-metil-2H-piran-3(6H)-ona], pun-  
 to de fusión 125°C.

20 EJEMPLO 2

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



para dar un compuesto de la fórmula



5

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

10

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

15

20

25

30

240778

1

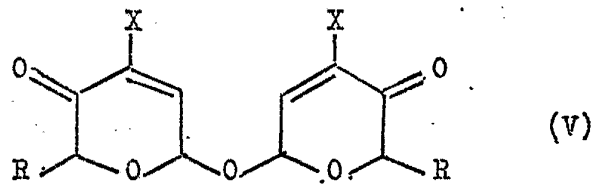
REIVINDICACIONES

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

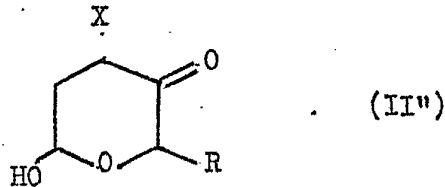
1ª.- Un procedimiento para preparar derivados de 6,6'-oxibis-pirona halo-sustituida de la fórmula:



15

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

20



25

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque la deshidratación se lleva a cabo, calentando el compuesto de la fórmula (II'') a una temperatura de 40°C, durante 16 horas.

30

240778

1

3a.- Un procedimiento para preparar derivados de  
6,6'-oxibis-pirona halo-sustituída.

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

5

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

Madrid, 01. AGO. 1978

P.A.

10

**Fernando de Elizaburu**  
Por Poder.

15

20

25

30  
240778  
VAL