



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	A 1
	21	453.741	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		27-11-76	

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.535

49142/75 LSB/EJL/BP

30 PRIORIDADES:	31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
	49142/75 Provisional	29-11-75	Gran Bretaña
	32007/76 " "	31-7-76	" "
	44318/76 " "	26-10-76	" "
	49142/75 Completa	18-11-76	" "

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7C	

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE PIROGALOL"

71 SOLICITANTE (S)
FISONS LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Fison House, 9 Grosvenor Street, Londres, Inglaterra

72 INVENTOR (ES)
John Frederick Harris, Barriè James Magill, Brian John Needham
J. John Miller

73 TITULAR (ES)

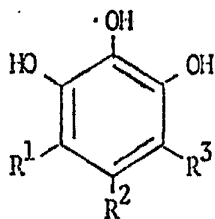
74 REPRESENTANTE
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

P.- 64.535

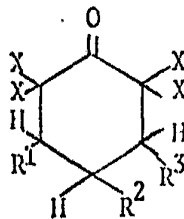
1 La presente invención se refiere a un procedi-
miento para preparar pirogalol; 1,2,3-trihidroxibenceno, y
ciertos derivados del mismo.

5 El pirogalol o sus derivados tienen diversos
usos, por ejemplo como reveladores fotográficos, en la tin-
ción de cuero y lana, en el análisis de metales pesados, y
como intermedios, p.ej. en la producción del insecticida
metilcarbamato de 2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-ilo. Actual-
mente todo el pirogalol disponible en el comercio se prepa-
10 ra por descarboxilación de ácido gálico, obtenido de fuen-
tes vegetales relativamente raras. Análogamente, los deri-
vados de pirogalol son caros y difíciles de obtener. Los
autores de la presente invención han descubierto ahora un
procedimiento muy perfeccionado para preparar pirogalol y
15 ciertos derivados del mismo, procedimiento que evita tales
fuentes vegetales raras y sintetiza fácilmente el produc-
to.

Por tanto, la invención proporciona un proce-
dimiento para preparar un compuesto de pirogalol de fórmu-
20 la:



25 donde R¹, R² y R³ son iguales o diferentes, y cada uno re-
presenta un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol de 1-6
átomos de carbono, o una sal del mismo,
el cual procedimiento comprende hidrolizar un compuesto de
30 2,2,6,6-tetrahalociclohexanona de fórmula:



II

donde cada X es igual, y representa un átomo de cloro o bromo; y

R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido antes.

El procedimiento permite sintetizar el compuesto de pirogalol o sal del mismo con rendimientos muy altos, y en estado de gran pureza.

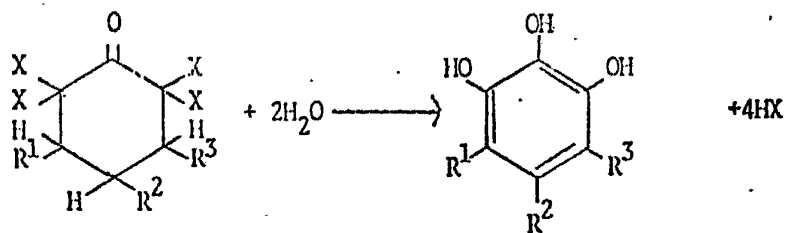
El compuesto de pirogalol forma sales debido a sus grupos OH fenólicos. El compuesto de pirogalol producido por la presente invención puede estar en forma de sus sales. Las sales incluyen particularmente las sales de metal alcalino, p. ej. sódicas o potásicas, especialmente sódicas, y se pueden preparar a partir del propio compuesto de pirogalol de maneras usuales, p.ej. por reacción con alcóxidos de metal alcalino. El propio compuesto de pirogalol se puede preparar a partir de sus sales de maneras usuales, p.ej. por reacción con ácido, por ejemplo ácido clorhídrico.

Usualmente, en la presente hidrólisis se forma el propio compuesto de pirogalol, más que una sal del mismo, y el compuesto de pirogalol se puede convertir en sal del mismo si se desea, aunque esto no se prefiere.

Preferiblemente X representa un átomo de cloro. El grupo alcohol que puede representar R^1 , R^2 ó R^3 puede ser, por ejemplo, metilo, etilo o, preferiblemente, t-but

1 tilo. La hidrólisis tiene particular interés cuando al me-
 nos dos de R^1 , R^2 y R^3 , preferiblemente al menos R^1 y R^3 ,
 representan cada uno un átomo de hidrógeno. Así, en una -
 realización concreta R^1 y R^3 representan, cada uno, un áto-
 5 mo de hidrógeno, y R^2 representa t-butilo. Sin embargo, lo
 más preferido es que cada uno de R^1 , R^2 y R^3 representen un
 átomo de hidrógeno, de manera que el compuesto de pirogalol
 o sal del mismo sea el propio pirogalol o una sal del mis-
 mo.

10 La hidrólisis se puede considerar globalmente



20 La hidrólisis se puede efectuar directa o in-
 directamente. La hidrólisis directa es la reacción del pro-
 pio compuesto de tetrahalociclohexanona con agua. La hidró-
 lisis indirecta es la reacción del compuesto de tetrahalo-
 ciclohexanona para formar un derivado que se hace reaccionar
 con agua en una etapa separada. La hidrólisis indirecta se
 puede efectuar, por ejemplo, haciendo reaccionar el compues-
 to de tetrahalociclohexanona con un alcóxido (p.ej. deriva-
 25 do de un alcohol de 1-4 átomos de carbono) metálico (p.ej.
 sódico, potásico, cálcico o de aluminio), preferiblemente
 metóxido sódico, seguido por hidrólisis con ácido, por ejem-
 plo con ácido clorhídrico. Sin embargo, la hidrólisis di-
 recta permite efectuar la reacción global en un número menor
 30 de etapas, y es preferida.

1 El rendimiento en la hidrólisis directa se
puede perfeccionar teatralmente empleando un catalizador.
Los autores de la presente invención han hallado que una am
5 plia gama de materiales actúa como catalizador en este sen-
tido. Se puede usar como catalizador una base o un anión.
El anión está incluido dentro de algunas definiciones de
base, pero en la presente memoria descriptiva se prefiere
diferenciar entre ellos. La base puede ser, por ejemplo,
morfolina, trietanolamina, ciclohexilamina, di-n-butilamina
10 o 2-(dietilamino)etanol, o una resina intercambiadora de -
aniones.

Sin embargo, el catalizador es preferiblemen-
te un anión. Entre los aniones adecuados se incluyen (A)
la parte aniónica de una resina intercambiadora de cationes
15 (p.ej. una resina intercambiadora de cationes de ácido car-
boxílico) en la forma de hidrógeno o sal (p.ej. la forma só-
dica, potásica, cálcica o amónica), p.ej. Amberlite IRC 50
en la forma de hidrógeno o sódica, o, preferiblemente, (B)
un anión de otra sal (denominada aquí sal simple para dife-
20 renciarla de la sal de resina intercambiadora de iones), p.
ej. citrato, dihidrogenocitrato, hidrogenocitrato, acetato,
monocloroacetato, hidrogenomalato, malato, hidrogenoftalato,
hidrogenoisoftalato, hidrogenotartrato, tartrato, oxalato
($^{-}OOC\text{COO}^{-}$), o-nitrobenzoato, benzoato, lactato, propionato,
25 glicolato, malonato ($^{-}OOC\text{CH}_2\text{COO}^{-}$), formiato, salicilato -
($\text{HOC}_6\text{H}_4\text{COO}^{-}$), hidrogenoadipato, adipato, hidrogenofosfato,
dihidrogenofosfato, picolinato, furoato, dihidrogenopirofos-
fato, hidrogenosuccinato, sulfamato, hidrogenofosfito, gluco-
nato, borato ($\text{H}_2\text{BO}_3^{-}$) o fluoruro.

30 El anión de una sal simple se emplea preferi-

1 blemente en forma de una sal simple, más que del ácido. El
catalizador aniónico puede estar en forma de una sal metálica,
amónica o de amina, soluble en agua, o una mezcla de -
5 ellas. La sal de amina puede ser de una amina primaria, se-
cundaria o terciaria. La amina puede ser alifática, aromá-
tica o heterocíclica, o una amina que contenga una mezcla
de tales sustituyentes en el átomo de nitrógeno amínico.
Generalmente se prefiere usar la sal sódica, potásica, amó-
nica o de morfolina. La sal se puede mezclar como tal, o
10 se puede generar in situ, p.ej. haciendo reaccionar con un
álcali el ácido del que se deriva la sal. Por ejemplo, la
resina intercambiadora de cationes en forma de sal se puede
generar in situ disponiendo la resina en la forma de hidró-
geno y teniendo un álcali presente. Alternativamente, la
15 sal se puede formar in situ empleando un éster, tal como
oxalato de metilo, en presencia de un álcali.

20 Sales simples específicas que son catalizadores incluyen el citrato trisódico, citrato de mono-morfoli-
na, citrato de di-morfolina, dihidrogenocitrato sódico, hi-
drogenocitrato disódico, acetato sódico, cloroacetato sódico,
hidrogenomalato sódico, malato disódico, hidrogenoftalato
sódico, hidrogenoftalato potásico, hidrogenoftalato amó-
nico, hidrogenoisoftalato sódico, hidrogenotartrato sódico,
tartrato disódico, oxalato disódico, o-nitrobenzoato sódico,
25 co, benzoato sódico, lactato sódico, propionato sódico, gli-
colato sódico, malonato disódico, formiato sódico, salicila-
to monosódico, hidrogenoadipato sódico, adipato disódico,
hidrogenofosfato disódico, dihidrogenofosfato sódico, pico-
linato sódico, furoato sódico, dihidrogenopirofosfato disó-
30 dico, hidrogenosuccinato sódico, sulfamato sódico, hidroge

1 nofosfito sódico, gluconato sódico, borato monosódico y -
fluoruro potásico.

5 En el caso de una sal de un ácido polivalen
te se puede emplear una sal mixta, p.ej. una sal sódico po
tásica.

10 El catalizador aniónico es preferiblemente
un anión de un ácido carboxílico. El ácido carboxílico pue
de ser un ácido carboxílico alifático, aromático, heretocí
clico o alicíclico. El ácido carboxílico puede contener -
15 uno o más grupos carboxilo. Cuando hay más de un grupo car
boxilo preferiblemente se neutraliza uno, pero los otros
pueden estarlo o no estarlo. Cuando hay más de un grupo
carboxilo se puede emplear una sal mixta, p.ej. una sal só
dico potásica. El ácido carboxílico contiene preferiblemen
20 te solo átomos de carbono, hidrógeno y oxígeno. Se prefie
ren especialmente por conveniencia, disponibilidad y el al
to rendimiento que producen: (a) un ácido alcanico de ca
dena recta de 1-6 átomos de carbono, el cual ácido alcanoi
co está opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegi
25 dos entre grupos carboxilo e hidroxilo, o (b) ácido benzoi
co sustituido con uno o más grupos elegidos entre grupos -
carboxilo e hidroxilo.

25 El pKa del ácido cuya anión se puede emplear
está usualmente comprendido entre 2,0-6,5, preferiblemente
2,8-5,7.

 Son sales específicas particularmente prefe
ridas el acetato sódico, hidrogenocitrato disódico, hidroge
noftalato sódico o hidrogenoadipato sódico.

 Se puede emplear una mezcla de catalizadores.

30 La hidrólisis directa tiene lugar a un pH de

1 al menos 2. Para que el rendimiento sea máximo, el pH es
preferiblemente 2,8-6,0. La hidrólisis produce ácido ha-
lohídrico HX, que puede reducir el pH por debajo de esos
límites inferiores. Para que el rendimiento sea óptimo se
5 prefiere mantener el pH por encima de esos límites inferio-
res durante la hidrólisis. Esto se puede hacer empleando
catalizador en forma de sal según sea apropiado, p.ej. co-
mo sal sódica, para elevar el pH por encima del que sería
de lo contrario, o mezclando álcali. El álcali puede ser
10 cualquier álcali conveniente, tal como hidróxido, carbonato
o bicarbonato de metal alcalino, p. ej. carbonato sódico,
pero preferiblemente hidróxido sódico. Preferiblemente, el
pH se mantiene a 2,8-6,0 durante toda la hidrólisis.

Aunque los autores no se limitan a esta
15 teoría, parece que cuando se usa un anión como catalizador
la hidrólisis se puede considerar en términos de un anión
catalizador que desplaza a cada átomo X de halógeno del com-
puesto de 2,2,6,6-tetrahalociclohexanona de fórmula II, -
siendo luego desplazado cada anión catalizador, a su vez,
20 por un ión HO^- del agua, teniendo lugar una redistribución
que tiene como resultado el compuesto de pirogalol de fór-
mula I. Se puede ver que esto es análogo a la hidrólisis
indirecta antes mencionada, en la que el compuesto de tetra-
halociclohexano se hace reaccionar con un alcóxido metálico,
25 y el producto se hidroliza con ácido; allí un ión alcóxido
es el anión para desplazar a cada átomo X, y el desplaza-
miento del ión alcóxido tiene lugar en una etapa separada.

Cuando se usa un anión como catalizador,
y el anión es el de una sal simple, la cantidad de cataliza-
30 dor es preferiblemente al menos 4 aniones por molécula de

1 tetrahalociclohexanona. Generalmente se obtiene mejores
rendimientos usando 6-10 de los aniones catalizadores, en
vez de usar 4 de los aniones catalizadores, por molécula de
tetrahalociclohexanona. Generalmente no se obtiene mejor
5 rendimiento usando 16 de los aniones catalizadores que usan
do 8 de los aniones catalizadores, por molécula de tetraha-
lociclohexanona.

10 Cuando se usa un anión como catalizador,
y el anión es el de una resina intercambiadora de cationes,
la cantidad de catalizador es preferiblemente al menos 4
equivalentes, especialmente 6-10 equivalentes, de anión por
mol de tetrahalociclohexanona, no obteniéndose generalmente
mejor rendimiento por uso de 16 en vez de 8 equivalentes
de anión por mol de tetrahalociclohexanona.

15 Cuando se usa una base como catalizador
se cree, aunque los autores no se limitan a esta teoría,
que un equivalente de base reacciona con un equivalente de
ácido halohídrico producido en la hidrólisis. Cuando se -
usa una base como catalizador, la cantidad de catalizador
20 es preferiblemente al menos 4 equivalentes de base por mol
de tetrahalociclohexanona.

25 Cuando se usa la hidrólisis directa se -
puede emplear un líquido orgánico, p.ej. metanol o etanol,
en la mezcla de reacción, para dar un sistema que tiene ini-
cialmente una fase en vez de dos fases.

30 La presente hidrólisis se efectúa preferi-
blemente en solución. Se ha de emplear al menos la canti-
dad teórica de agua para efectuar la hidrólisis, y cuando
se emplea hidrólisis directa el disolvente es preferiblemen-
te agua en exceso respecto a la requerida para la hidrólisis.

1 Cuando se emplea hidrólisis directa, preferiblemente la totalidad de cualquier catalizador está en solución.

5 Cuando se emplea la vía del alcóxido antes mencionada, la reacción con el alcóxido se efectúa generalmente en presencia, como disolvente, del alcohol del que se deriva el alcóxido, y la subsiguiente hidrólisis con ácido se puede efectuar en presencia, como disolvente, de agua en exceso respecto a la requerida para la hidrólisis.

10 Preferiblemente, la hidrólisis emplea 0,3 ml - 1 litro de agua por gramo de compuesto de tetrahalociclohexanona.

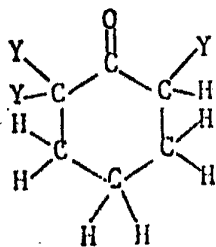
15 La hidrólisis se puede efectuar, por ejemplo, a una temperatura de 0-250°C, p.ej. 0-120°C. La mezcla de reacción se calienta usualmente. En una realización preferida, particularmente cuando se emplea hidrólisis directa, la temperatura es 60-140°C. Preferiblemente, la hidrólisis directa se efectúa a reflujo.

20 La hidrólisis se puede efectuar bajo una presión que esté por encima, a, o por debajo de la presión atmosférica. La presión puede ser, por ejemplo, 0,1-15 atmósferas, convenientemente la presión atmosférica.

25 El compuesto de pirogalol y sus sales absorben oxígeno cuando están calientes, y las sales absorben oxígeno incluso a temperatura ambiente. Por tanto, se debe evitar un calentamiento excesivo de ellos, y en algunos casos puede ser deseable efectuar la hidrólisis bajo una atmósfera inerte, p.ej. una atmósfera de nitrógeno o dióxido de carbono.

30 El producto se puede aislar y purificar de maneras usuales.

1 El material de partida de fórmula II en el
anterior procedimiento se puede preparar de manera conoci-
das, o de maneras conocidas para compuestos análogos.
5 Cuando es 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona ó 2,2,6,6-tetra-
bromociclohexanona, se puede preparar clorando o bromando
ciclohexanona. Alternativamente, la 2,2,6,6-tetracloro-
ciclohexanona se puede preparar clorando ciclohexanol.
Sin embargo, la 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona o 2,2,6,6-
10 -tetrabromociclohexanona se prepara preferiblemente por
un procedimiento que es nuevo por sí mismo, y que también
proporciona per se la presente invención. Dicho procedi-
miento es un procedimiento para preparar 2,2,6,6-tetracloro-
ciclohexanona ó 2,2,6,6-tetrabromociclohexanona, que
comprende hacer reaccionar en fase líquida, en el caso de
15 la producción de 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona, cloro,
o en el caso de la producción de 2,2,6,6-tetrabromociclo-
hexanona, bromo, con un compuesto de ciclohexanona de fó-
mula:



III

25 donde cada Y es igual o diferente, y representa, en el
caso de la producción de 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona,
un átomo de hidrógeno o cloro, y en el caso de la produc-
ción de 2,2,6,6-tetrabromociclohexanona, un átomo de hi-
30 drógeno o bromo, en presencia como catalizador de tri-

1 butilfosfina o una de sus sales.

Los compuestos de fórmula III empleados como materiales de partida en el anterior procedimiento son compuestos conocidos, o se pueden preparar por métodos bien conocidos por los expertos en la síntesis química orgánica para la preparación de compuestos análogos.

Este catalizador para la producción de 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona o 2,2,6,6-tetrabromociclohexanona permite que la reacción se efectúe convenientemente y con gran rendimiento. El catalizador es particularmente útil cuando el producto deseado se ha de hidrolizar luego a pirogalol.

Se ha de emplear una cantidad catalítica del catalizador. Generalmente, el peso de catalizador es al menos 0,1%, preferiblemente de 0,5 a 12%, del peso del compuesto de ciclohexanona.

El procedimiento tiene particular interés para la producción de 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona, de manera que el halógeno implicado es cloro más que bromo, e Y representa un átomo de hidrógeno o cloro más que un átomo de hidrógeno o bromo.

El compuesto de ciclohexanona es preferiblemente la propia ciclohexanona, aunque se puede emplear un compuesto halogenado intermedio. Por ejemplo, para producir 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona se puede partir de 2,2,6,6-triclorociclohexanona.

La reacción se efectúa preferiblemente en

1 presencia de un disolvente. Disolventes adecuados incluyen
los hidrocarburos clorados saturados (p.ej. hidrocarburos
alifáticos que contienen 1 o 2 átomos de carbono y 2-4 áto-
mos de cloro, tal como tetracloruro de carbono, dicloruro
5 de metileno o tetracloroetanos), hidrocarburos saturados -
(p.ej. aquellos que contienen 5-10 átomos de carbono, tales
como pentano, hexano, ciclohexano, octano o decano) o áci-
dos carboxílicos saturados (p.ej. ácidos carboxílicos alifá-
ticos saturados que contienen 2-5 átomos de carbono, tales
10 como ácido acético, ácido propiónico o ácido butanoico). En
la producción de 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona se puede
emplear como disolvente 2,2,6-triclorociclohexanona. Sin em-
bargo, preferiblemente, el disolvente es el producto desea-
do fundido, p.ej. la propia 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona.
15 Se puede emplear una mezcla de disolventes, pero esto no se
prefiere.

En un modo de funcionamiento preferido, el
halógeno y el compuesto de ciclohexanona se introducen en
una zona de reacción que contiene un disolvente y el cata-
20 lizador.

La reacción se efectúa usualmente a una tem-
peratura comprendida entre 60-160°C, preferiblemente 75-110°C,
p.ej. 80-110°C. La temperatura de reacción es preferi-
blemente por debajo del punto de ebullición del disolvente,
25 si se emplea un disolvente. Cuando se emplea como disolven-
te 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona fundida, la temperatura
de reacción es su punto de fusión, según esté alterado por
los otros materiales presentes. El punto de fusión de la
2,2,6,6-tetraclorociclohexanona pura es 82-83°C.

30 La reacción se efectúa preferiblemente bajo

1 condiciones sustancialmente anhidras, es decir, estando pre-
sente menos de 1%, preferiblemente menos de 0,5%, en peso
de agua, basado en el peso del compuesto de ciclohexanona.

5 La cantidad global de cloro o bromo empleada
es normalmente la suficiente para convertir todo el compues-
to de ciclohexanona en el producto deseado. Cuando la reac-
ción se efectúa alimentando el halógeno y compuesto de ci-
clohexanona a una zona de reacción que contiene un disolven-
te y el catalizador, se prefiere, para minimizar las reac-
10 ciones secundarias, que la cantidad de halógeno en contacto
con la ciclohexanona en la zona de reacción sea en todo mo-
mento al menos la cantidad estequiométrica requerida para
convertir el compuesto de ciclohexanona presente en el pro-
ducto deseado. Por ejemplo, partiendo de ciclohexanona, se
15 alimentan preferiblemente al menos 4 moles de halógeno por
mol de ciclohexanona alimentada; deseablemente se alimentan
4-6 moles de halógeno mientras se alimenta cada mol de ci-
clohexanona.

20 De nuevo, cuando la reacción se efectúa ali-
mentando el halógeno y el compuesto de ciclohexanona a una
zona de reacción que contiene un disolvente y el cataliza-
dor, la velocidad de alimentación horaria del compuesto de
ciclohexanona en la zona, usualmente, no es en ningún mo-
mento mayor que 1/2, p.ej. mayor que 1/3, del peso del di-
25 solvente en ese momento. Si se parte de un peso W concreto
de disolvente, la velocidad de alimentación horaria inicial
de compuesto de ciclohexanona puede ser, por tanto, W/2.
Si la reacción transcurre produciendo el producto deseado
para que actúe como disolvente adicional, el peso total de
30 disolvente aumenta, y por tanto se puede aumentar la veloci-

1 dad de alimentación horaria de compuesto de ciclohexanona, manteniéndola aún a no más de 1/2 del peso de disolvente. Sin embargo, convenientemente, se emplea una velocidad de alimentación constante.

5 Para asegurar la máxima conversión al producto deseado (particularmente 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona), se prefiere continuar con la alimentación de halógeno después del final de la alimentación del compuesto de ciclohexanona. Preferiblemente, la alimentación de halógeno se
10 continúa hasta que el peso de 2,2,6-trihalociclohexanona - (particularmente 2,2,6-triclorociclohexanona) sea menos que 5%, especialmente menos que 1%, del peso total de 2,2,6-trihalociclohexanona y 2,2,6,6-tetrahalociclohexanona. Se prefiere continuar la alimentación de halógeno durante al me-
15 nos 1/4 de hora, por ejemplo de 1/4 a 3 horas, p.ej. durante 1/2 a 3 horas, tras el final de la alimentación del compuesto de ciclohexanona.

El producto deseado se puede separar de maneras usuales.

20 La invención se ilustra por los siguientes ejemplos, en los que las partes y los tantos por ciento son en peso.

Ejemplo 1

25 Una mezcla de 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona (100 partes) y agua (532 partes) se calentó a 60°C, y se añadió gota a gota morfolina (149 partes) durante un período de 14 min. La mezcla se mantuvo a 60°C durante otros 4 min, y luego se enfrió y filtró. El filtrado se acidificó por adición de 21 partes de solución concentrada de ácido
30 clorhídrico, y luego se sometió continuamente a extracción

1 con éter. Tras secar sobre $MgSO_4$, el extracto se evaporó, dando 21 partes de alquitrán, del que se mostró que contenía 6 partes (rendimiento del 11,2%) de pirogalol, por CGL (cromatografía gas líquido) tras acetilación.

5 Ejemplo 2

Bajo atmósfera protectora de nitrógeno se mezclaron 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona (100 partes), acetato sódico (424 partes) y agua (1.059 partes), y la mezcla se trató a reflujo durante 10 minutos. Luego se enfrió la
10 mezcla a $50^{\circ}C$, momento en que se añadió bicarbonato sódico (318 partes), dando una fuerte formación de espuma. Luego se sometió la mezcla continuamente a extracción con éter, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó, dando un residuo (39 partes). El residuo se trituró con
15 cloroformo (39 partes), dando tras filtración y secado al aire 15,2 partes de pirogalol (rendimiento 28,5%), como sólido canela, p.f. $130,5-133,5^{\circ}C$.

Ejemplo 3

Bajo una capa de nitrógeno se mezclaron 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona (100 partes), oxalato disódico
20 (456 partes) y agua (1.064 partes), y la mezcla se trató a reflujo durante dos horas. Luego se sometió la mezcla - continuamente a extracción con éter, y se secó sobre sulfato sódico. Tras filtrar, el extracto se evaporó, dando
25 52,2 partes de residuo del que se muestra que contiene pirogalol (24,5 partes, rendimiento 46%), por CGL tras conversión al triacetato.

Ejemplo 4

Se añadió 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona
30 (2,36 g, 0,01 M) a 35 ml de una solución agitada de metóxido

1 sódico al 27% (0,17 M), bajo nitrógeno, a 24°C. La tempera-
tura de la mezcla se elevó y se mantuvo a 45°C por enfriamien-
to exterior. Cuando hubo terminado el efecto exotérmico, la
mezcla se enfrió en hielo y se añadieron ácido clorhídrico
5 concentrado (17 ml) y agua (28 ml). El metanol se destiló
de la mezcla de reacción bajo nitrógeno, y la solución acuosa
resultante se sometió continuamente a extracción con éter.
El extracto en éter se secó ($MgSO_4$) y el éter se eliminó ba-
jo vacío, dando un residuo (0,85 g) cuyo análisis daba 18%
10 de pirogalol. Esto representa un rendimiento de pirogalol
del 12,2%.

Ejemplo 5

Se añadió 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona -
(4,72 g, 0,02 M) a una solución de hidrogenocitrato disódico
15 (0,16 M) preparada añadiendo con enfriamiento hidróxido
sódico (12,8 g) a una solución de ácido cítrico monohidrata-
do (33,6 g) en agua (50 ml). La mezcla se agitó y se calen-
tó a reflujo. Se tomaron muestras de la mezcla de reacción
a intervalos, y se analizaron para determinar el cloruro li-
20 bre hasta que las muestras mostraron que la reacción era com-
pleta. El tiempo total de reflujo fué 4 horas. La mezcla
de reacción se sometió continuamente a extracción con éter.
El extracto en éter se secó ($MgSO_4$), se filtró y el éter se
eliminó, dando un residuo (2,74 g) cuyo análisis daba 77,5%
25 de pirogalol. El rendimiento de pirogalol es 84,4%.

Ejemplo 6

Se añadió 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona -
(4,72 g, 0,02 M) a una mezcla de ácido ftálico (26,5 g, 0,16
M) en agua (74 ml) a la que se había añadido hidróxido sódico
30 (6,4 g, 0,16 M). La mezcla se calentó a reflujo durante

1 1-1/2 horas. Se añadió solución de hidróxido sódico (5 ml
de 5N) durante 5 minutos, y la mezcla se calentó a reflujo
durante otras 2-1/2 horas. Se analizó una muestra para de-
terminar el cloruro libre, y esto indicó que la reacción -
5 era completa. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (13
ml) a 90°C. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C y se eli-
minó el ácido ftálico por filtración. El pH del filtrado
se ajustó a 3,5, y se sometió continuamente a extracción con
éter. El extracto en éter se secó (Na_2SO_4), se filtró, y
10 el éter se eliminó, dando producto crudo (3,04 g) que conte-
nía 2,02 g de pirogalol. Esto representa un rendimiento de
pirogalol del 80%.

Ejemplo 7

15 Se disolvió ácido acético glacial (9,6 g, 0,16
M) en agua destilada, y el pH se ajustó a 4,7 con solución
de hidróxido sódico 10N. El volumen de la solución se ajus-
tó a 55 ml por dilución con agua destilada. Se añadió 2,2,
6,6-tetraclorociclohexanona (4,72 g, 0,02 M), y la mezcla
se calentó a reflujo. El pH de la mezcla de reacción se -
20 mantuvo a 4,7 por adición de solución de hidróxido sódico 5N.
Se tomaron muestras intermitentemente y se analizaron para
determinar el cloruro libre, para determinar el fin de la
reacción. La solución acuosa resultante se sometió conti-
nuamente a extracción con éter. El extracto en éter se se-
25 có (Na_2SO_4), se filtró, y se eliminó el éter, dando produc-
to crudo (3,5 g) que contenía 1,46 g de pirogalol. El ren-
dimiento de pirogalol fué 58%.

Ejemplo 8

30 Se suspendió en agua destilada (50 ml) resi-
na intercambiadora de iones Amberlite IRC en forma sódica

1 (16,8 g, seca). Se añadió 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona
(4,72 g, 0,02 M) y la mezcla se calentó a reflujo durante
1-1/2 horas, en el cual tiempo el pH cayó de 6,2 a 1,7. Se
ajustó el pH a 3,8 y se continuó el reflujo durante otras 4
5 horas, durante las cuales el pH se mantuvo entre 2 y 4 por
adición de solución de hidróxido sódico 5N. El análisis de
cloruros indicó un 92% de terminación de la hidrólisis. La
resina se separó por filtración y la mezcla de reacción se
sometió continuamente a extracción con éter. El extracto en
10 éter se secó, se filtró, y se eliminó el éter, dejando un
aceite marrón (1,2 g). El análisis de éste dió 19,6% de pi-
rogalol, lo que representa un rendimiento de pirogalol del
9,3%.

Ejemplo 9

15 Se añadió 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona -
(4,72 g, 0,02 M) a agua destilada (50 ml), y el pH se ajustó
a 5,0 con solución de hidróxido sódico 5N. La mezcla se agi-
tó y se calentó a reflujo, y el pH se mantuvo a 5,0 por adi-
ción de solución de hidróxido sódico. Se tomaron muestras
20 de la mezcla a intervalos, y se analizaron para determinar
el cloruro libre hasta que la reacción fué completa. La mez-
cla de reacción se sometió a extracción con éter, y el ex-
tracto en éter se secó ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$), se filtró y se separó el
éter por destilación, dando un aceite marrón (1,3 g). Este
25 contenía 0,03 g de pirogalol, lo que representa un rendimien-
to del 1,2%.

Ejemplo 10

Siguiendo el Ejemplo 9, pero manteniendo el
pH a 3,0, se obtuvo un rendimiento de pirogalol del 3,7%.

30

1 Ejemplo 11

Siguiendo el Ejemplo 5, pero usando 0,02 moles de 2,2,6,6-tetrabromociclohexanona en vez de la tetraclorociclohexanona, se obtuvo un rendimiento de pirogalol del 44%.

5 Ejemplos 12-52

Una suspensión de 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona (4,72 g, 0,02 M) se calentó a reflujo con una solución/suspensión acuosa del compuesto catalítico relacionado a continuación (0,16 M; en el caso de la Amberlite IRC 50 se emplearon 16,0 g de resina seca) en 50 ml de agua. Se tomaron muestras de la mezcla a intervalos, y se analizaron para determinar el cloruro libre, para determinar el punto final de la reacción. Luego se filtró la mezcla de reacción acuosa, si era necesario, y se sometió continuamente a extracción con éter. El extracto etéreo se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se eliminó el éter, dando pirogalol crudo. Este se analizó para determinar el rendimiento.

20	Ejemplo	Compuesto catalítico	Rendimiento de pirogalol, %
	12	Citrato trisódico	25,5
	13	Dihidrogenocitrato sódico	31,0
14	14	Cloroacetato sódico	31,0
25	15	Hidrogenomalato sódico	71,0
	16	Malato disódico	52,0
	17	Hidrogenoftalato potásico	75,0
	18	Hidrogenoftalato amónico	52,0
	19	Hidrogenoisoftalato sódico	59,8
30	20	Hidrogenotartrato sódico	58,0

	Ejemplo	Compuesto catalítico	Rendimiento de pirogalol %
	21	Tartrato disódico	60,5
	22	Oxalato disódico	44,0
	23	<u>o</u> -nitrobenzoato sódico	35,1
5	24	Benzoato sódico	49,5
	25	Lactato sódico	68,5
	26	Propionato sódico	42,9
	27	Glicolato sódico	57,0
	28	Malonato disódico	27,0
10	29	Formiato sódico	20,8
	30	Salicilato sódico	29,0
	31	Hidrogenoadipato sódico	82,0
	32	Adipato disódico	46,0
	33	Amberlite IRC 50, forma H ⁺	17,0
15	34	Hidrogenofosfato disódico	22,6
	35	Dihidrogenofosfato sódico	32,5
	36	Borato monosódico	7,0
	37	Fluoruro potásico	16,0
	38	Acido etilendiamintetraacéti co, sal disódica	49,0
20	39	Hidrogenofumarato sódico	53
	40	Fumarato disódico	58
	41	Hidrogeno-1,2,3,6-tetrahidrofta lato sódico	62
	42	Hidrogenomaleato sódico	34
25	43	Pivalato sódico	11
	44	Oxalato dipotásico	71
	45	Picolinato sódico	6
	46	Furoato sódico	19
30	47	Dihidrogenopirofosfato disódico	47

1	Ejemplo	Compuesto catalítico	Rendimiento de pirogalol, %
	48	Hidrogenosuccinato sódico	76
	49	Sulfamato sódico	13
5	50	Hidrogenofosfito sódico	18
	51	Oxalato de dimetilo	25
	52	Gluconato sódico	67

Ejemplo 53

10 Se añadió 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona -
 (4,72 g, 0,02 M) a una solución de citrato de morfolina pre-
 parada añadiendo morfolina (24,6 ml, 0,283 moles), con en-
 friamiento, a una solución de ácido cítrico monohidratado -
 (33,6 g, 0,16 M) en agua (50 ml). La mezcla se agitó y se
 15 calentó a reflujo. Se tomaron muestras de la mezcla de -
 reacción a intervalos, y se analizaron para determinar el
 cloruro libre hasta que las muestras mostraron que la reac-
 ción era completa. El tiempo total de reflujo era 3 horas.
 La mezcla de reacción se sometió continuamente a extracción
 20 con éter. El extracto en éter se secó ($MgSO_4$), se filtró,
 y se eliminó el éter, dando un residuo (5,4 g) cuyo análisis
 dió 33,6% de pirogalol. El rendimiento de pirogalol es
 71,9%.

Ejemplo 54

25 Se añadió 2,2,6,6-tetracloro-4-metilciclohexa-
 nona (5,0 g, 0,02 M) a una solución de hidrogenoftalato só-
 dico (30,1 g, 0,16 M) en 50 ml de agua. La mezcla se calen-
 tó a reflujo y se tomaron muestras a intervalos, para deter-
 minación del cloruro libre. Cuando la reacción se completó
 30 se enfrió la mezcla, se filtró, se sometió a extracción con

1 éter, y se eliminó el éter, dando un producto crudo, 3,8 g, que contenía 1,2,3-trihidroxi-5-metilbenceno (metil pirogalol) (1,26 g). Esto representa un rendimiento del 45%.

5 Ejemplo 55

Se cargaron 45 g de 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona (TCCH) y 5 g de tributilfosfina en un matraz de 500 ml provisto de un agitador mecánico, un termómetro, un condensador de agua y un tubo de entrada de cloro que tenía una salida sinterizada al fondo del matraz. Se calentó el matraz y el fundido, a 85-90°C, fué barrido con nitrógeno durante 10 minutos. A 95-105°C, se cargaron continuamente en el matraz, durante 6,7 horas, 276 g de cloro y 66 g de ciclohexanona. La proporción molar entre cloro y ciclohexanona se mantuvo a 5,8 durante toda la adición. Luego se añadió continuamente cloro a la misma velocidad que antes, durante 1-1/2 horas, mientras se mantenía la misma temperatura. Se añadieron 375 ml de n-hexano a la mezcla de reacción, que luego se calentó, dando una solución transparente.

El enfriamiento de la solución a 5°C precipitó cristales de TCCH que, tras filtración y secado, contenían 137,0 g (rendimiento 86,5%) de TCCH recientemente formado (es decir, TCCH por encima del cargado inicialmente en el matraz). El análisis mostró que el TCCH resultante tenía una pureza del 99%.

25 Ejemplo 56

30 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona pura (TCCH, 4,72 g, 0,02 moles), acetato sódico (26,24 g, 0,32 moles), ácido acético glacial (9,6 g, 0,16 moles) y agua (55 mls,

1 3,06 moles) se mezclaron y calentaron a 100°C durante 5
horas en un matraz equipado con un agitador, un condensador,
un termómetro y un electrodo de pH. La relación de
5 aniones de catalizador a moléculas de TCCH era así de
16 : 1. Durante este tiempo el pH cambió de un valor
inicial de 5,03 a un valor de 4,89 y la determinación
de cloruros indicó una reacción completa de los grupos de
cloro.

10 La extracción del producto de reacción con
éter y la evaporación del extracto en éter dió un sólido
pardo, 3,25 g, que contenía 56,7% de pirogalol, represen-
tando 1,843 g (75,3% del rendimiento teórico).

Ejemplo 57

15 Como el ejemplo 56, pero con acetato sódico
(16,4 g, 0,2 moles), ácido acético (16,8 g, 0,28 moles)
y agua (50 mls, 2,78 moles). La relación de aniones de
catalizador a moléculas de TCCH era así de 10 : 1. El
pH cayó de 5,03 a 4,38 y el rendimiento de pirogalol fue
de 82,5% del teórico, como 3,79 g de producto puro al
20 55%.

Ejemplo 58

25 Como el ejemplo 56 pero con acetato sódico
(13,12 g, 0,16 moles), ácido acético (9,6 g, 0,16 moles)
y agua (40 mls, 2,22 moles) la relación de aniones de ca-
talizador a moléculas de TCCH era así de 8 : 1. El pH
cayó de 4,98 a 4,22. El rendimiento de pirogalol fue de
77,2% del teórico, como 3,44 g de producto puro al 56,2%.

Ejemplo 59

30 Se suspendió ácido adípico (70,2 g, 0,48 moles)
en agua destilada (100 mls) y se añadieron gránulos de -

1 hidróxido sódico (16,0 g, 0,40 M). A la solución de hi-
drógeno-adipato sódico a 96° C se añadió TCCH (9,44 g,
0,04 M). La relación de aniones de catalizador a molé-
5 a reflujo durante 4 horas. Una determinación de cloru-
ros mostró entonces que la reacción estaba completa en
un 96,5%. La mezcla de reacción se acidificó a pH 0,7
con 25 mls de ácido clorhídrico concentrado, se enfrió
10 a 5°C, se filtró y se lavó la torta de filtro con una
pequeña cantidad de agua destilada. Las lavaduras y el
filtrado combinado se ajustaron a pH 4,0 con NaOH 5 N y
el material acuoso total se extrajo con 6 x 210 ml de
éter. Las soluciones en éter resultantes se combinaron
y secaron (sobre Na_2SO_4) y se eliminó el éter bajo va-
15 cío para dar un producto crudo, 6,12 g, que contenía
4,03 g de pirogalol. (Rendimiento = 80%).

Ejemplo 60

Una reacción realizada como en el ejemplo
59, pero con (12,8 g, 0,32 M) de gránulos de hidróxido
20 sódico (siendo así de 8:1 la relación de aniones de ca-
talizador a moléculas de TCCH) dio un rendimiento de
pirogalol del 75,6%.

Ejemplo 61

Una reacción realizada como en el ejemplo
25 59, pero con (19,2 g, 0,48 M) de gránulos de hidróxido
sódico (siendo así de 12 : 1 la relación aniones de ca-
talizador a moléculas de TCCH) dio un rendimiento de
pirogalol del 74,6%.

Ejemplo 62

30 Se añadió ácido cítrico (84,0 g, 0,40 moles)

1 a 100 mls de agua y se añadieron gránulos de hidróxido
sódico (25,6 g, 0,64 M). Después de la adición del hi-
dróxido sódico la temperatura era de 47°C, y se añadió
5 TCCH (9,44 g, 0,04 M). La relación de aniones de cata-
lizador a moléculas de TCCH era así de 8 : 1. Se calentó
la mezcla a 100°C durante 6 horas y se enfrió luego y se
extrajo con 6 x 17 mls de éter. Las soluciones en éter
resultantes se combinaron y secaron sobre sulfato sódico
anhidro, antes de filtrar y separar el éter bajo vacío,
10 para dar un producto crudo (5,45 g) que contenía 4,36 g
de pirogalol. (Rendimiento = 86,5%).

15

20

25

30



1

REIVINDICACIONES

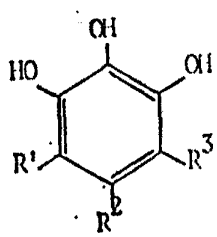
5

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.- Procedimiento para preparar un compuesto de pirogalol de fórmula:

15

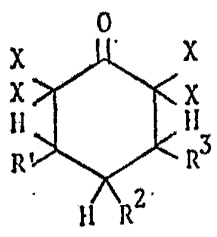


I

20

donde R¹, R² y R³ son iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo de 1-6 átomos de carbono, o una sal del mismo, el cual procedimiento está caracterizado por hidrolizar un compuesto de 2,2,6,6-tetrahalociclohexanona, de fórmula:

25



II

30

donde cada X es igual, y representa un átomo de cloro o bromo, y R¹, R² y R³ son como se han definido antes.

1 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque X representa un átomo de cloro.

5 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones
1ª o 2ª, caracterizado porque el compuesto de fórmula II
es 2,2,6,6-tetraclorociclohexanona.

 4ª.- Procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la
hidrólisis es hidrólisis directa.

10 5ª.- Procedimiento según la reivindicación
4ª, caracterizado por efectuar la hidrólisis en presen-
cia de un catalizador que es una base.

 6ª.- Procedimiento según la reivindicación
4ª, caracterizado por efectuar la hidrólisis en presencia
de un catalizador que es un anión.

15 7ª.- Procedimiento según la reivindicación
6ª, caracterizado porque el catalizador es la parte anió-
nica de una resina intercambiadora de cationes, en forma
de hidrógeno o de sal.

20 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 6ª,
caracterizado porque el catalizador es un anión de una
sal simple.

25 9ª.- Procedimiento según la reivindicación
8ª, caracterizado por emplear el catalizador en forma de
acetato sódico, hidrogenocitrato disódico, hidrogenoftala-
to sódico o hidrogenoadipato sódico.

 10ª.- Procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones 4ª-9ª, caracterizado por mantener el pH
a 2,8-6,0 durante toda la hidrólisis.

30 11ª.- Procedimiento para preparar un compues-
to de pirogalol.

1

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

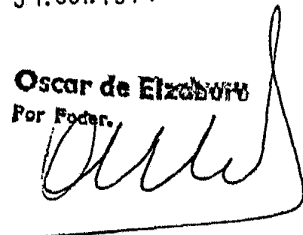
Esta Memoria consta de veintinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 31.OCT.1977

P.A.

Oscar de Elizabert
Por Poder.



10

15

20

25

30