

27068*



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE MORFOLINONAS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza),

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de morfolinonas que están substituídas en el nitrógeno cíclico por un radical orgánico saturado que contiene un grupo bis-(carboximetil)-amino esterificado, así como al empleo de estas morfolinonas como formadores de complejos para metales.

5.

Se han descrito ya compuestos con propiedades para formar complejos metálicos compuestos que se disuelven bien en agua o en disolventes orgánicos pero no en ambos tipos de disolventes a la vez.

10.



o el ácido bromacético, en medio acuoso alcalino. La esterificación de los ácidos poliacéticos obtenidos con el alcohol monovalente se efectúa por calentamiento en presencia de un catalizador de esterificación apropiado, como por ejemplo un ácido halogenhídrico, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico. Alcoholes apropiados son, ante todo, los alcoholes inferiores, en particular el etanol.

5. En las fórmulas I y II, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 significan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical alifático, y dos R vecinos juntos significan también un anillo yuxtacondensado, mientras X significa un radical orgánico saturado divalente cuya cadena directamente enlazadora de los átomos de N pueden contener también oxígeno, azufre o aminonitrógeno, en cuyo caso los heteroátomos están unidos por sendas cadenas de 2 átomos de carbono por lo menos.

10. R_5 es, en la fórmula II, un radical alkilo o aralkilo.

De preferencia, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son todos ellos hidrógeno, y R_5 es un radical de alkilo inferior, en particular el radical etilo. Cuando dos R vecinos juntos significan un anillo yuxtacondensado, se trata en tal caso sobre todo de un anillo ciclohexánico. X representa de preferencia un radical orgánico saturado divalente cuya cadena directamente enlazadora de los átomos de N contiene oxígeno, azufre o aminonitrógeno, en cuyo caso los heteroátomos están unidos por sendas cadenas de 2 átomos de carbono. X significa

20. pues, por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

25. Ejemplos de compuestos de la fórmula I empleables según este invento son:

30.



274688

- la N-beta-hidroxi-etil-etilendiamina,
 - el éter o el tioéter de N-beta-hidroxi-etil-bis-(beta-amino-etilo),
 - la N-beta-hidroxi-etil-aminoetil-N-beta-aminoetil-metilamina,
 - 5. - el éter de etilenglicol-O-beta-aminoetil-O'-(beta-hidroxi-etil-amino-etilo),
 - la N-beta-hidroxi-etil-aminoetil-N'-aminoetil-etilendiamina,
 - la N-beta-hidroxi-propil-etilendiamina o
 - la N-(2-hidroxi-ciclohexil)-etilendiamina.
10. Los compuestos de la fórmula general I se obtienen, por ejemplo, por adición de 1 mol de óxido de alquileo a 1 mol de amina diprimaria correspondiente a la fórmula $H_2N-X-NH_2$ o por condensación de 1 mol de una alquilen-halogenhidrina con 1 mol de una amina diprimaria de dicha índole.
15. Los compuestos de la fórmula general II a que se refiere este invento son líquidos oleosos, débilmente amarillentos, o bien sustancias sólidas que, a causa de su solubilidad en agua y en disolventes orgánicos como los alcoholes, las cetonas alifáticas, los éteres, los hidrocarburos a aromáticos y los hidrocarburos clorados, tienen múltiples aplicaciones. Así, por ejemplo se pueden decolorar con su ayuda soluciones orgánicas o acuosas teñidas por metales como el hierro o el cobre.
20. Un campo muy importante de aplicación de estos compuestos consiste en extraer de un organismo metales indeseables, en forma de compuestos complejos, estables, solubles en agua y eliminables.
25. Sabido es que un organismo sufre graves perjuicios para la salud cuando se contamina con sustancias radiactivas, como por ejemplo los productos de escisión de núcleos atómicos pesados, por ejemplo Ce^{144} , Pr^{144} ,
- 30.



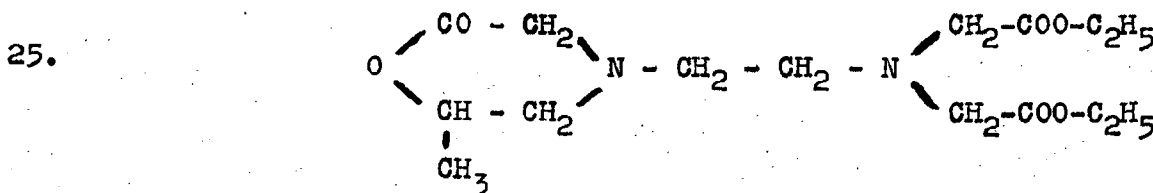
270688

Eu¹⁵⁴, Ho¹⁶⁶, Tm¹⁷⁰ o Y⁹⁰, o son isótopos radiactivos pesados que se presentan en la técnica atómica de los reactores, por ejemplo U²³³, Pu²³⁹ o Am²⁴¹.

- Se ha comprobado que se pueden evitar en gran medida estos perjuicios si se introduce en la circulación del organismo un compuesto de la fórmula general II. Los compuestos de este invento se inyectan por vía intravenosa, intraperitoneal o intramuscular al organismo contaminado por la radiactividad, para mayor conveniencia en forma de soluciones acuosas estériles de 0,1% a 5% que, para mayor ventaja, contienen también glucosa o cloruro sódico, o bien se administran por vía peroral. A causa de su capacidad de formar con los metales compuestos complejos estables y solubles en agua, estos productos provocan en el organismo contaminado por la radiactividad una rápida expulsión de las sustancias radiactivas.

Los ejemplos que siguen tienen por objeto ilustrar el invento. En ellos, las partes significan, en tanto no se indique otra cosa, partes en peso. Las temperaturas están registradas en grados Celsius. Las partes en peso se refieren a los volúmenes como los kilogramos a los litros.

E J E M P L O 1.



30. A 2,71 partes de ácido monocloroacético en 7 partes de agua se instilan con buena refrigeración una

270688

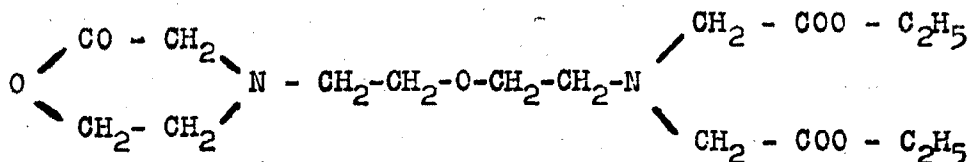


- solución de 1,14 partes de hidróxido sódico en 3 partes de agua, de modo que la temperatura no sobrepase nunca los 10°. A esta solución se añade 1 parte de N-beta-hidroxi-propil-etilendiamina y se calienta la mezcla reaccional a 70°. Luego se añade a la mezcla reaccional lejía sódica al 30% en medida tal que la mezcla dé siempre reacción alcalina a la timolftaleína. Cuando ya no se consume más lejía sódica, se calienta la solución durante 4 horas a 70° y seguidamente se evapora hasta sequedad la mezcla reaccional, que se ha ajustado a acidez congo con ácido clorhídrico. El producto, que contiene la N-beta-hidroxi-propil-N,N',N'-tris-carboximetiletilendiamina, se esterifica de manera usual, por ejemplo mediante calentamiento con etanol absoluto, saturado con ácido clorhídrico. El agua que se origina en la esterificación se elimina por destilación azeotrópica mediante benceno. Luego se filtra el cloruro sódico no disuelto y se evapora el disolvente. El residuo, que contiene el clorhidrato de morfolina, se recoge en 1 parte de etanol absoluto y se determina la concentración de iones de cloro de esta solución. Para liberar la morfolina, se añaden por cada parte de iones de cloruro 2,85 partes de trietilamina, y se separa por filtración el clorhidrato de trietilamina, que se precipita lentamente. El filtrado se libera del disolvente y el residuo oleoso se fracciona en alto vacío. La morfolinona, de la composición indicada arriba, es un aceite pardo amarillento, que hierve a 206-208° con presión de 0,006 mm de Hg. La sustancia es soluble en agua hasta el 5%, con reacción neutra, a temperatura ambiente y se disuelve bien en benceno y cloroformo.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

270808



E J E M P L O 2.



5. A 2,16 partes de ácido monocloroacético en 5,5 partes de agua se instila con buena refrigeración una solución de 0.91 partes de hidróxido sódico en 2,5 partes de agua, de manera que la temperatura no sobrepase nunca los 10°. A esta solución se añade 1 parte de éter N-beta-hidroxi-
 10. etil-bis-(beta-aminoetílico) y se la calienta a 70°. Luego se añade lejía sódica al 30% a la mezcla reaccional, de modo que dé siempre reacción manifiestamente alcalina a la timolftaleína. Cuando ya no se consume más lejía, se calienta la solución durante 4 horas a 70°, se la ajusta luego a acidez congo con ácido clorhídrico y se evapora la mezcla reaccional hasta sequedad. La esterificación del éter de
 15. N-beta-hidroxi-etil-N,N',N'-tris-carboximetil-bis-(beta-aminoetilo) que se halla en el residuo y el acabado del éster que se origina se efectúa como en el ejemplo 1. La morfolinona de la composición arriba indicada es un aceite pardo amarillento: punto de ebullición, 211-213°/0,005. Esta substancia es soluble hasta el 10% en agua, a temperatura ambiente, con reacción neutra y se disuelve también bien
 20. en el benceno y el cloroformo.

El éter N-beta-hidroxi-etil-bis-(beta-aminoetílico) empleado como material de partida se prepara por instilación lenta de 2-cloroetanol en un gran exceso de solución hirvien-

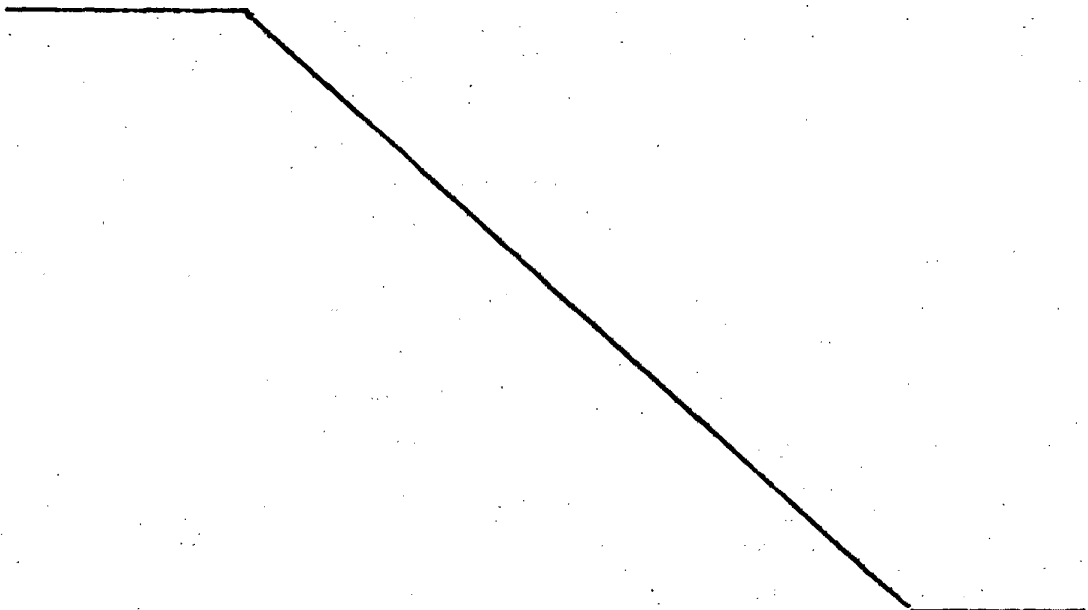


ba indicada en forma de aceite amarillo de punto de ebullición 138-141°/0,01. Esta morfolinona se disuelve en agua hasta el 5%, con reacción neutra, y tiene también buena solubilidad en el benceno y en el cloroformo.

5. El tioéter N-beta-hidroxietil-bis-(beta-aminoetilico) empleado como material de partida se prepara por ins-tilación lenta de 2-cloroetanol a un gran exceso de solu-ción hirviente de tioéter bis-(beta-aminoetilico) al 30%. El tioéter N-beta-hidroxietil-bis-(beta-aminoetilico) hier-ve a 168-170°/1-2.

10. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo en la descripción. Podrá, pues, construirse con los medios y aparatos más ade-cuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.
- 15.

= . =



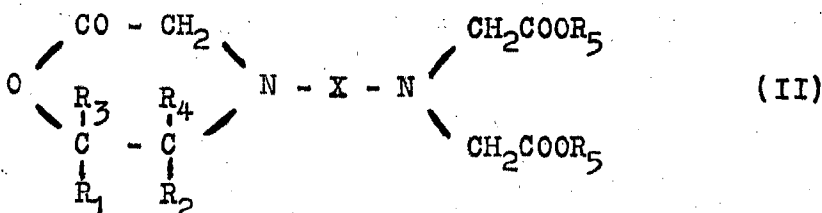


270688

N O T A

Hecha la descripción del presente invento, lo que se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las patentes suizas núm. 10 761/60 del 23 de Septiembre de 1.960 y núm. 9 671/61, del 18 de Agosto de 1.961, existiendo en ambas unidad de invención:

1. Procedimiento para la preparación de morfolinonas, de la fórmula general II



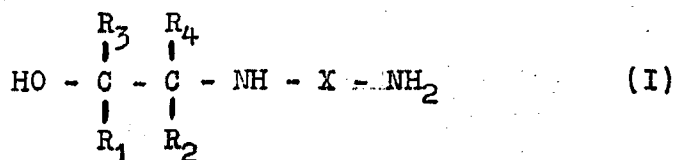
en la que

10. R_1, R_2, R_3 y R_4 significan cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical alifático, así como dos R vecinos juntos significan también un anillo yuxtacocondensado,
- R_5 significa un radical alkilo o aralkilo, y
15. X significa un radical orgánico saturado divalente cuya cadena directamente enlazadora de los átomos de N puede contener también oxígeno, azufre o aminonitrógeno, en cuyo caso los heteroátomos están unidos por sendas cadenas de 2 átomos
20. de carbono por lo menos,

270688



caracterizado por el hecho de que se carboximetilan a fondo los átomos de nitrógeno de un compuesto amino de la fórmula general I



5. en la que R_1, R_2, R_3, R_4 y X tienen el significado indicado antes, y el ácido poliacético obtenido se hace reaccionar con un alcohol monovalente de la fórmula general IA



en la que R_5 tiene el significado indicado antes, para formar un éster de la fórmula general II.

10. 2. Procedimiento para la preparación de morfolinonas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de once hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 22 de Septiembre de 1.961

J.R. GEIGY, A.G.

p. a. JAIME ISERN MIRALLES
P. P.

tr: sb
mp.