

271248



271248

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS  
POLIAMINOPOLIACETICOS ALICICLICOS QUELANTES Y SUS QUELATOS  
METALICOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G.,  
domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos ácidos poliamf-  
nopoliacéticos alicíclicos y sus quelatos metálicos, en  
particular ácidos triamino-pentaacéticos alicíclicos, que  
actúan en forma secuestradora y por tanto son utilizables  
5. como agentes quelantes.

Sabido es que los compuestos orgánicos de ni-  
trógeno que presentan más de un radical acidoacético unido  
a un átomo básico de nitrógeno poseen la propiedad de  
evitar la precipitación de sales alcalinotérreas y de sales  
10. de metales pesados o de volver a disolver las precipitaciones



271248

formadas por estos metales.

Los ácidos poliaminopolicarboxílicos sintéticos de esta índole hasta ahora conocidos son el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), el ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) y el ácido ciclohexildiaminotetraacético (CDTA).

5.

Numerosas y variadas con las posibilidades de aplicación práctica de estos ácidos, Industrialmente se emplean para la preparación de caucho sintético, jabón y detergentes sintéticos y además para el acabado de géneros textiles y refinación de productos alimenticios.

10.

Sus quelatos de hierro son útiles en agricultura para tratar la carencia de hierro en ciertas plantas de cultivo. También tienen acción medicinal en los estados de envenenamiento derivados de metales radiactivos u otros metales tóxicos. En la literatura profesional y científica se describen también numerosos otros empleos de estos ácidos y de sus quelatos metálicos.

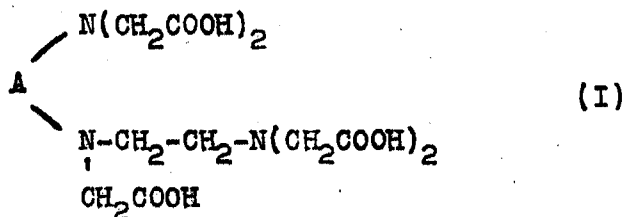
15.

Sorprendentemente se ha descubierto ahora que ciertos ácidos triaminopentaacéticos alicíclicos poseen extraordinarias propiedades para la formación de complejos.

20.

Estos nuevos N,N',N'',N''',N''''-pentacarboximetil-N-(beta-aminoetil)-1,2-diaminocicloalcanos corresponden a la fórmula general I

25.



en la que A significa un anillo cicloalcánico bisustituido

30.



271248

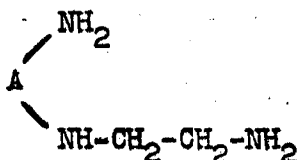
en 1,2, o sea un anillo alicíclico que lleva los sustituyentes indicados en posición orto unos respecto a otros.

Se prefieren los compuestos que presentan un anillo ciclopentílico y en particular los que presentan un anillo ciclohexílico.

5.

El objeto de la solicitud que aquí se presenta es un procedimiento para la preparación de ácidos triaminopentaacéticos alicíclicos y de sus compuestos metálicos complejos, caracterizado por el hecho de que se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general

10.



15.

con cinco veces la cantidad molar de un compuesto que introduce el radical de ácido acético  $\text{-CH}_2\text{-COOH}$ , eventualmente en forma degradada; se libera por hidrólisis en el compuesto así obtenido el grupo de ácido, eventualmente presente en forma degradada, y, si se desea, el ácido poliaminopoliácético obtenido, de la fórmula general I, se hace reaccionar con iones metálicos coordinativamente polivalentes.

20.

En concepto de compuestos introductores del radical de ácido acético entran en consideración los ácidos monohalogenacéticos, como el ácido monocloroacético o el ácido monobromo-acético, sus sales, ésteres, amidas y nitrilos, y además la formaldehidocianhidrina (nitrilo de ácido glicólico) o respectivamente las mezclas de cianuros alcalinos y formaldehído o de ácido cianhídrico con formaldehído. La cantidad necesaria para ello se acomoda

25.

30.



271248

- al número de átomos de hidrógeno unidos a los átomos de nitrógeno básicos y es cuando menos de 5 moles. La transformación de los grupos carboxilo, eventualmente modificados, en grupos carboxilo libres se efectúa por hidrólisis ácida o, de preferencia, por hidrólisis alcalina.
- 5.
- En particular se carboximetilan compuestos de la fórmula general II, antes definida, en solución acuoso-alcalina con sales solubles en agua de ácidos halogenacéticos, o sea por ejemplo con las sales alcalinometálicas de ácido cloroacético o bromoacético, con lo que puede liberarse de la sal correspondiente el ácido poliaminopoliácético libre de la fórmula general I.
- 10.
- Una modificación de este procedimiento consiste en cianmetilar a fondo los átomos de nitrógeno de los compuestos amino de la fórmula general II y saponificar en la misma operación o consecutivamente los grupos ciano en los compuestos cianmetilo así obtenidos. La cianmetilación se lleva a cabo ventajosamente con ácido cianhídrico y formaldehído o bien con nitrilo de ácido glicólico en solución acuosa, para lo cual pueden emplearse, por ejemplo, el ácido cianhídrico libre o sus sales en presencia de ácidos minerales fuertes. Los compuestos cianmetilo que así se originan pueden hidrolizarse por ejemplo por calentamiento en solución ácidoacuosa o alcalinoacuosa. La cianmetilación de las aminas de la fórmula general II con nitrilo de ácido glicólico puede efectuarse también, sin embargo, en medio acuoso fuertemente alcalino, en cuyo caso se originan las sales de los ácidos poliacéticos de la fórmula I, que a su vez, si se desea, pueden transformarse de manera ordinaria en los ácidos libres.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



5. Los N-(beta-aminoetil)-1,2-diaminocicloalcanos que sirven de materiales de partida para la preparación de los nuevos compuestos se obtienen por reacción de ácido 2-aminocicloalcansulfúrico (mono-(2-amino-cicloalkil-(1))-éster del ácido sulfúrico) con etilendiamina. También se pueden preparar por reacción de cicloalkilen-1,2-diamina con etilenimina o con cloruro de beta-amino-etilo.

10. Los nuevos ácidos pentaacéticos son polvos blancos cuyas sales alcalinas se disuelven extraordinariamente bien en el agua. Como antes se ha señalado, pueden emplearse como quelantes y en calidad de tales sus posibilidades de empleo son muy variadas. Se ha descubierto, por ejemplo, que el ácido ciclohexiltri-amino-pentaacético que da el hierro tan bien como el CDTA y mejor que el DTPA y el EDTA. En 15. forma compleja con el hierro, este compuesto puede emplearse como hematínico, para aportar hierro al organismo, con lo que se aumenta el contenido hemoglobínico de la sangre. En esta forma compleja puede utilizarse también como agente contra la enfermedad de ciertas plantas de cultivo que se 20. conoce con el nombre de "clorosis de hierro".

Se ha descubierto además que este compuesto, relativamente atóxico, en forma de ácido libre o de complejo cálcico elimina eficazmente del organismo los metales radiactivos, como el Pu, el Y y el Sr, y además metales pesados 25. tóxicos, tierras raras, lo mismo que Cu, Fe, Pb, etc. En consecuencia se le puede emplear como contraveneno en los envenenamientos metálicos.

Los compuestos a que se refiere este invento pueden emplearse también, de preferencia en forma de sales 30. acuosolubles con un catión monovalente, por ejemplo en forma de sales alcalinas y en particular de sal sódica, como agentes auxiliares para teñir géneros textiles, para la



271248

preparación de jabones y detergentes sintéticos y en particular también como estabilizadores para el ácido ascórbico en los zumos de frutas. Se puede utilizar además como productos intermedios en la síntesis de ablandadores. Así, por reacción por ejemplo de los grupos de ácido con alcoholes o aminas, pueden prepararse los ésteres o las amidas correspondientes.

5.

Los ejemplos que siguen, a los cuales sin embargo no se limita este invento, dan detalles de la preparación de los nuevos compuestos. En estos ejemplos, las partes significan partes en peso, y las temperaturas están registradas en grados Celsius.

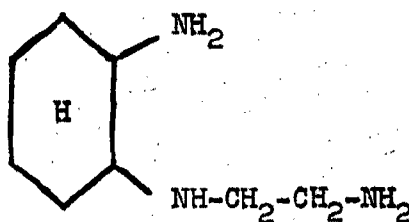
10.

EJEMPLO 1.

N,N',N'',N''',N''''-pentacarboximetil-N-(beta-aminoetil)-1,2-diaminociclohexano.

15.

a) N-(beta-aminoetil)-1,2-diaminociclohexano



20.

390 partes de ácido 2-aminociclohexilsulfúrico (mono-(2-amino-ciclohexil-(1))-éster del ácido sulfúrico), 860 partes de etilendiamina al 86,5% y 100 partes de agua se calientan a 180° durante 2 horas en una autoclave de acero inoxidable. Tan pronto como se alcanza la mencionada temperatura, se enfría la autoclave con su contenido hasta la temperatura ambiente, se diluye la mezcla reaccional con

30.



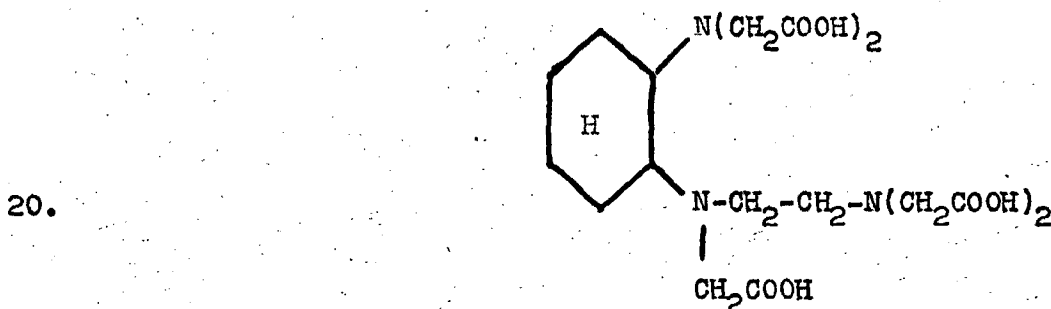
271243

5. 1000 partes de agua y se alcaliniza con 320 partes de hidróxido sódico al 50%. El sulfato sódico que se ha separado por cristalización se filtra y el filtrado se destila a presión reducida. La fracción que pasa a 0,5 mm de Hg y 78-79° contiene 240 partes de N-(beta-aminoetil)-1,2-diaminociclohexano.

10. Por tratamiento de una solución acuosa de la amina con ácido clorhídrico o ácido sulfúrico y evaporación consecutiva hasta sequedad, se obtienen las sales correspondientes en forma cristalina.

Si en este ejemplo se emplea ácido 2-aminociclopentilsulfúrico, se obtiene el N-(beta-aminoetil)-1,2-diaminociclopentano.

15. b) N,N',N'',N''',N''''-pentacarboximetil-N-(beta-aminoetil)-1,2-diamino-ciclohexano.



25. En un vaso de precipitados provisto de agitador, baño calefactor y refrigerador, electrodos indicadores de pH y termómetro se depositan 39,2 partes de N-(beta-aminoetil)-1,2-diaminociclohexano, 200 partes de agua y 204 partes de sal sódica del ácido cloroacético. En el curso de 4 horas se añaden 140 partes de hidróxido sódico al



271248

50%, al mismo tiempo que se mantiene la temperatura entre 45° y 70° y el pH entre 12 y 13. Terminada la reacción, la solución contiene 96 partes de la sal pentasódica del N,N',N'',N''',N''''-pentacarboximetil-N-(beta-aminoetil)-1,2-diaminociclohexano.

5.

Para las aplicaciones en las que no estorba la presencia de cloruro sódico y otras impurezas, esta solución de la sal sódica puede servir inmediatamente de agente quelante. En los otros casos es conveniente emplear el agente quelante como ácido libre. El ácido puede liberarse por el procedimiento de cambio de iones que sigue:

10.

583 partes de una solución acuosa de la sal antes mencionada del agente quelante se tratan con 170 partes de ácido clorhídrico al 37%. El cloruro sódico que se ha hecho precipitar por destilación de 100 partes de agua se separa por filtración y el filtrado parcialmente desalado se deposita en una columna cambiadora de iones cargada con Dowex-50 (una resina de poliestireno sulfonado).

15.

Para eliminar el ácido clorhídrico, se lava la columna con agua. La elución del agente quelante se efectúa con amoníaco 0,2 M. El eluato se concentra hasta 360 partes bajo presión reducida. Este residuo se trata con 110 partes de  $Pb(OAc)_2 \cdot 3H_2O$  en 300 partes de agua y se calienta a presión reducida hasta la eliminación completa del agua y del ácido acético. El residuo sólido se recoge en 500 partes de agua caliente, se enfría, se separa por filtración, se lava finalmente con una pequeña cantidad de agua fría y se suspende de nuevo en 500 partes de agua. La suspensión se satura con ácido sulfhídrico, se separa por filtración el sulfuro de plomo precipitado y se concentra

20.

25.

30.



271248

el filtrado bajo presión reducida hasta 100 partes. El residuo se disuelve en 500 partes de metanol. La solución metanólica se vierte en 1800 partes de isopropanol absoluto y entonces se separa el N,N',N',N'',N'''-pentacarboximetil-N-(beta-aminoetil)-1,2-diaminociclohexano.

5.

Si en este ejemplo se emplea N-(beta-aminoetil)-1,2-diamino-ciclopentano, se obtiene el N,N',N',N'',N'''-pentacarboximetil-N-(beta-aminometil)-1,2-diaminociclopentano.

EJEMPLO 2.

10.

Preparación de quelatos de hierro

El III-quelato de hierro se prepara tratando con 2,70 partes de hexahidrato de III-cloruro de hierro 4,47 partes de N,N',N',N'',N'''-pentacarboximetil-N-(beta-aminoetil)-1,2-diaminociclohexano en 10 partes de agua. Para la neutralización se añaden 2 partes de hidróxido sódico. Por concentración en vacío se obtiene un polvo seco.

15.

En lugar del III-cloruro de hierro pueden emplearse también otras sales de hierro, como por ejemplo el III-nitrato de hierro, el III-sulfato de hierro, etc.

20.

El hidróxido de hierro recién precipitado da lugar a un quelato de hierro que está exento de sales impurificadas.

25.

El II-quelato de hierro se obtiene con II-sulfato de hierro. Para evitar la oxidación del II-quelato de hierro y la consiguiente conversión en III-quelato de hierro, se trabaja en tal caso en atmósfera exenta de oxígeno.

EJEMPLO 3.

Preparación del quelato de calcio

El quelato de calcio se prepara haciendo reaccionar 1,00 partes de carbonato cálcico con 4,47 partes de

30.

271248



5. N,N',N'',N''',N''''-pentacarboximetil-N-(beta-aminoetil)-1,2-diaminociclohexano en 10 partes de agua. Después de la disolución del carbonato cálcico, se neutraliza la solución con 2 partes de hidróxido sódico. La solución se concentra hasta sequedad bajo presión reducida y proporciona así la sal sódica del quelato cálcico en forma de polvo blanco. En lugar del carbonato cálcico pueden emplearse también otros compuestos cálcicos, como por ejemplo el cloruro cálcico, el nitrato cálcico, etc.
10. Los mismos quelatos pueden prepararse también a base de los compuestos ciclopentánicos a que se refiere este invento. Los complejos de quelato solubles en agua de los compuestos de este invento no solamente pueden formarse, como se ha dicho antes, con calcio y hierro. Para el mismo fin son aptos también otros metales divalentes y de mayor valencia. Ejemplos de metales divalentes son las bases alcalinotérreas, el bario, el calcio, el estroncio y además el magnesio, los metales del grupo férrico hierro, níquel y cobalto, así como el cobre, el zinc, el manganeso y muchos otros metales divalentes.
15. Entre los metales de mayor valencia son aptos para la formación de quelatos solubles en agua, además del hierro, el cobalto y el manganeso, de 3 valencias o más, también los metales que se presentan solamente trivalentes o de mayor valencia, como por ejemplo el aluminio y otros metales de esta misma clase.
20. Para la formación de quelatos son aptos fundamentalmente todos los metales, a condición de que se presenten con 2 o más valencias. Los complejos metálicos especiales antes mencionados son sin excepción solubles en agua.
25. Para la formación de quelatos son aptos fundamentalmente todos los metales, a condición de que se presenten con 2 o más valencias. Los complejos metálicos especiales antes mencionados son sin excepción solubles en agua.
30. Para la formación de quelatos son aptos fundamentalmente todos los metales, a condición de que se presenten con 2 o más valencias. Los complejos metálicos especiales antes mencionados son sin excepción solubles en agua.



271248

E J E M P L O 4.

Sal pentasódica del N,N',N',N'',N''-pentacarboximetil-N-  
-(beta-aminoetil)-1,2-diamino-ciclohexano

5. 48,1 partes de nitrilo de ácido glicólico (al 71%) se añaden gota a gota a una mezcla agitada de 15,7 partes de N-(beta-aminoetil)-1,2-diaminociclohexano, 52 partes de solución de NaOH al 50% y 40 partes de agua, en el curso de 2 1/2 horas y a temperatura de 100 a 107°, para lo cual se sumerge bajo la superficie de la mezcla reaccional el
10. tubo del embudo de goteo, estirado hasta formar un capilar. El embudo de goteo posee un tubo compensador de la presión y la reacción se efectúa en atmósfera de nitrógeno. Terminada la adición, se calienta la mezcla reaccional a 100-105° durante 5 1/2 horas para eliminar el amoníaco formado durante la reacción, y por adición de agua se mantiene a nivel constante el contenido del matraz. De esta manera se obtiene 204 partes de solución reaccional. Su titulación para determinar la actividad quelante da un contenido de
15. 34,8 partes de sal pentasódica de N,N',N',N'',N''-pentacarboximetil-N-(beta-aminoetil)-1,2-diaminociclohexano.
- 20.

El ácido libre puede obtenerse precediendo según el ejemplo 1.

E J E M P L O 5.

Sal pentasódica del N,N',N',N'',N''-pentacarboximetil-N-  
-(beta-aminoetil)-1,2-diamino-ciclohexano

25. Una mezcla, enfriada por hielo, de 45,5 partes de solución de formaldehído al 36,3%, que contiene 0,1 a 0,2 partes de ácido sulfúrico 6-n, y 16,7 partes de ácido cianhídrico líquido al 97% se instila, de manera análoga a la que se ha descrito en el ejemplo 4, en el curso de
- 30.



271248

2 1/2 horas y a temperatura de 100 a 109°, a una mezcla agitada de 15,7 partes de N-(beta-aminoetil)-1,2-diamino-ciclohexano, 52 partes de solución de NaOH al 50% y 50 partes de agua, efectuando la reacción bajo atmósfera de nitrógeno.

5. Terminada la adición, se calienta la mezcla reaccional a 100-105° durante 25 minutos y a continuación se añaden 2,13 partes de formaldehído al 36,3%.

10. Para completar la reacción, se calienta la mezcla a 100-105° durante 45 minutos más, durante cuyo tiempo se mantiene constante el volumen de la solución reaccional mediante la adición de agua. De esta manera se obtienen 175 partes de solución reaccional. Su titulación para determinar la actividad quelante da un contenido de 40,2 partes de la sal pentasódica de N,N',N'',N''',N''''-pentacarboximetil-N-(beta-aminometil)-1,2-diaminodiclohexano.

15. El ácido libre puede obtenerse procediendo según el ejemplo 1.

E J E M P L O 6.

20. Sal pentasódica de N,N',N'',N''',N''''-pentacarboximetil-N-(beta-aminoetil)-1,2-diamino-ciclohexano

25. 15,7 partes de N-(beta-aminoetil)-1,2-diamino-ciclohexano se añaden gota a gota y con agitación a una mezcla, enfriada por hielo, de 16,7 partes de ácido cianhídrico líquido al 97%, 1,98 partes de ácido clorhídrico al 37% y 51,7 partes de formaldehído al 36,3%. La temperatura se remonta entonces de 17° a 35°, y con ayuda de un baño de hielo se la mantiene a 34-36° durante la ulterior adición, que se termina al cabo de 40 minutos. Terminada la adición, se calienta la mezcla a 45° durante 1/2 hora, agitando, y luego, prosiguiendo la agitación constante, se la deja en-

30.



271248

friar durante 1/2 hora a temperatura ambiente y se la deja reposar durante la noche, también a temperatura ambiente.

La solución acuosa se separa por decantación del aceite amarillo precipitado y éste se lava con agua por dos veces. Se obtienen así 34,5 partes de nitrilo oleoso.

5.

De él se añaden 30 partes, en porciones, a una solución de 48 partes de lejía sódica al 50% en 60 partes de agua, agitando y a temperatura de 80 a 95°. Esta adición dura una hora, durante cuyo tiempo se mejora la solubilidad del nitrilo por medio de la adición de butanol terciario. A continuación se hierve en reflujo la mezcla reaccional a 77-79° durante 1 1/2 horas y luego, bajo una débil corriente de nitrógeno para eliminar el amoníaco y el butanol terciario, se la calienta a 100-105° durante una

10.

hora. Durante este tiempo se mantiene constante el volumen por medio de la adición de agua. Se obtienen así 182 partes de solución reaccional, cuya titulación da un contenido de 32,7 partes de sal pentasódica de N,N',N'',N''',N''''-penta-carboximetil-N-(beta-aminoetil)-1,2-diaminociclohexano.

15.

El ácido libre puede obtenerse en forma análoga a la del ejemplo 1.

20.

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, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

25.

271248

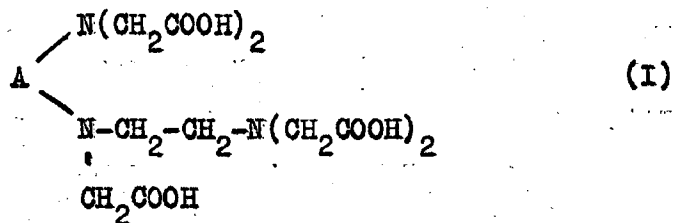


N O T A

Descrito el objeto se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de patente estadounidense N° 62 845 del 17 de octubre de 1.960.

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos poliaminopoliácéticos alicíclicos quelantes y sus quelatos metálicos, que comprende la preparación de nuevos ácidos poliaminopoliácéticos alicíclicos de la fórmula general

10.

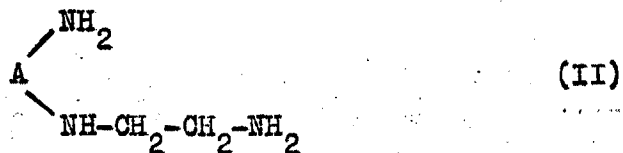


15.

en la que A significa un anillo cicloalcánico bisustituido en 1,2,

y de sus compuestos metálicos complejos, caracterizado por el hecho de que se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II

20.



25.

en la que A tiene el significado expresado antes, con cinco veces la cantidad molar de un compuesto que introduce el radical de ácido acético  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ , eventualmente en forma degradada; en el compuesto así obtenido se

271248



libera por hidrólisis el grupo de ácido, que eventualmente se halla en forma degradada, y el ácido poliaminopoliacético de la fórmula general I que se obtiene se hace reaccionar, si se desea, con iones metálicos polivalentes coordinativos.

5.                   2. Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos poliaminopoliacéticos alicíclicos quelantes y sus quelatos metálicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 15 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10.

Madrid, a 16 de octubre de 1961

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JARNE ISERN MIRALLES

C.P.