

374620

374620

(Como divisional de la solicitud de patente nº.
359.191)

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE C-07 A-01
SUBCLASE E N

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: NASSER ISRAILY

RESIDENCIA: 8 Browne Street, BROOKLINE,

Massachusetts, ESTADOS UNIDOS.-

ENUNCIADO: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE

2-(O-HIDROXIFENIL)-2-HIDROXIALQUIL-
GLICINA"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 675.322 del 16-10-67.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

1 Los agentes de quelatación son conocidos en la técnica y se ha establecido su utilidad para muchas aplicaciones comerciales. El agente de quelatación más ampliamente
5 utilizado es el ácido etilendiaminotetraacético (al que nos referiremos en adelante como EDTA). Es conocido el uso de los quelatos metálicos de EDTA así como de otros agentes de quelatación para la corrección de las deficiencias de meta-
10 les que se producen en las plantas, árboles frutales y mamíferos. Por ejemplo, el quelato de hierro de EDTA ha sido utilizado para tratar las deficiencias de hierro que se producen en los cítricos cultivados en un suelo ácido. No obstante, se sabe que este quelato es inestable en solución neutra y débilmente alcalina, produciéndose la descomposición para
15 dar hidróxido férrico y una sal soluble de EDTA. Por consiguiente, el quelato no puede ser utilizado con mucho éxito en la corrección de las deficiencias metálicas que se producen en las plantas cultivadas en un terreno alcalino.

Más recientemente se han sugerido también para la nu-
20 trición vegetal los quelatos de hierro de ácido hidróxi-etilendiaminotriacético y ciertos ácidos etilen-bis-(α -imino-ortohidroxifenilacéticos). Estos quelatos son algo más eficaces que los quelatos de EDTA pero no poseen la estabilidad deseada en un amplio intervalo de pH.

DESCRIPCION DEL INVENTO

25 El presente invento proporciona nuevos agentes de quelatación capaces de formar complejos con los iones metálicos, especialmente iones férrico, para formar ligandos que son es-
30 tables en un amplio intervalo de pH y por lo tanto son adecuados para la corrección de las deficiencias metálicas que

1 bida en parte a la estructura de octadentato del ligando
formado con 1 mol del agente de quelatación correspondiente
a la fórmula I y 2 moles del agente de quelatación corres-
pondiente a la fórmula II.

5 DESCRIPCION DETALLADA DEL INVENTO

El procedimiento para la formación de los compuestos
correspondientes a la fórmula I implica la condensación de
1 mol aproximadamente de una alquilendiamina con alrededor
de 2 moles de un precursor de o-hidroxibenzaldehído que con-
tenga los sutituyentes deseados en el anillo bencénico para
10 formar la correspondiente disaliciliden-alquilen-di-imina
con eliminación de 2 moles de agua por mol de alquilendiami-
na. El producto se trata a continuación con cianuro de hidró-
geno en presencia de ácido para dar el N,N'-alquilen-bis[2-
15 (o-hidroxifenil)] glicinonitrilo. El nitrilo se trata con 1
mol como mínimo de un óxido de alquilen en medio ácido, pre-
feriblemente a una temperatura comprendida entre 40 y 50°C,
para formar N,N'-alquilen-bis[2-(o-hidroxifenil)]-2-hidroxi-
alquilglicina. Este compuesto puede ser hidrolizado en medio
20 ácido o básico. Por ejemplo, en medio ácido, la hidrólisis
se realiza preferiblemente por contacto con un ácido fuerte,
por ejemplo ácido clorhídrico concentrado o una mezcla de
ácidos clorhídrico y sulfúrico, a temperaturas elevadas, pre-
feriblemente 40-45°C, para formar una mezcla del dihidroclo-
25 ruro del diácido, monoácido-monoamida y diamida, y después
se pone en contacto con un ácido débil a temperatura más ele-
vada, preferiblemente 80-90°C, para formar N,N'-alquilen-
bis[2-(o-hidroxifenil)]-2-hidroxi-alquilglicina. La hidróli-
sis puede llevarse a cabo en un medio débilmente básico por
30 contacto con una base débil a temperatura elevada, preferi-

1 blemente 50-60°C, para formar el carboxilato sódico. A con-
tinuación se ajusta el pH por debajo de 7,0, preferiblemente
alrededor de 3 a 5, para formar el ácido libre. Se prefiere
la hidrólisis en medio básico porque proporciona un mayor
5 rendimiento del producto, disminuyendo con ello el precio de
coste global.

El proceso para la formación de compuestos correspon-
dientes a la fórmula estructural II es similar al proceso
para la formación de compuestos de fórmula estructural I, con
10 la excepción de que se hace reaccionar con el precursor de
o-hidroxibenzaldehído una alcanolmonoamina y la relación de
monoamina a aldehído es aproximadamente 1:1. A continuación
el producto se trata con cianuro de hidrógeno para formar
[2-(o-hidroxifenil)]-2-hidroxiálquilglicinonitrilo. El nitrilo
15 lo puede ser hidrolizado, preferiblemente en medio ácido, pa-
ra formar el ácido libre. Si el nitrilo se hace reaccionar
con un óxido de alquileo en medio ácido, preferiblemente a
una temperatura comprendida entre 40° y 50°C, antes de la hi-
drólisis, el [2-(o-hidroxifenil)]-bis-2-hidroxiálquilglicino-
20 nitrilo que se forma puede ser hidrolizado en medio ácido o
básico para formar el ácido libre.

Los siguientes ejemplos ilustran el proceso de forma-
ción de los compuestos de este invento y la formación de que-
latos a partir de los mismos.

25

EJEMPLO 1

Preparación de N,N'-etilen-bis[2-(o-hidroxifenil)]-2-hidroxi-
etilglicina (EHPHEG)

30

A. A lo largo de un periodo de 1 hora, se añade gra-
dualmente 1 mol de etilendiamina a 2 moles de salicilaldehído
disueltos en 2 litros de dicloruro de etileno y la mezcla se

1 condensa para separar 2 moles de agua por destilación azeo-
trópica. Después de enfriar la mezcla a la temperatura am-
biente se añaden 2,5 moles de cianuro de hidrógeno líquido,
mientras se agita constantemente manteniendo una temperatu-
5 ra comprendida entre 25° y 30°C, durante 2 horas. Se obtiene
etilen-bis-(α -imino-orto-hidroxifenilacetoni-trilo).

El dinitrilo de color amarillo se filtra y se lava
con dicloruro de etileno. Este compuesto se disuelve en
1000 cc de metanol y 1 ml de ácido clorhídrico y después se
10 añaden 2,5 moles de óxido de etileno. Se continúa agitando
durante 5 horas y la mezcla se mantiene a la temperatura
ambiente (25°-30°C) durante toda la noche. Se separa el me-
tanol y el compuesto de color dorado oscuro, es decir N,N'-
etilen-bis-[2-(o-hidroxifenil)]-2-hidroxi-etilglicinonitrilo
15 queda aislado. El nitrilo también se prepara a partir de
etilen-bis-(α -imino-orto-hidroxifenilacetoni-trilo) y 2-clo-
roetanol en un medio básico.

B. Para eliminar la operación de recuperación de eti-
len-bis-(α -imino-orto-hidroxifenilacetoni-trilo) del diclo-
20 ruro de etileno, puede emplearse como disolvente metanol. En
esta realización, se añade gradualmente 1 mol de etilendi-
amina, en el transcurso de 1 hora, a 2 moles de salicilaldehido
disueltos en 1 litro de metanol, con agitación. La tempera-
tura se mantiene por debajo de 50°C. La mezcla se calienta
25 a reflujo durante 2 horas y después se enfría a 20°C. A con-
tinuación se añaden a la mezcla de reacción 10 ml de ácido
acético glacial y después 95 ml (2,5 moles) de cianuro de
hidrógeno. Se prosigue la agitación durante algunas horas,
durante cuyo tiempo la solución se vuelve amarilla. Transcu-
30 rrido este periodo, se añaden 5 ml de ácido clorhídrico con-

1 centrado seguido de la adición de 3 moles (132 g) de óxido
de etileno a lo largo de un periodo de 20 minutos. Después
se calienta la mezcla a 45-50°C y se mantiene a esa tempe-
ratura durante 3 horas, durante las cuales la solución cam-
5 bia su color de amarillo a naranja. Se separa el metanol y
se recupera el N,N'-etilen-bis[2-(o-hidroxifenil)]-2-hidro-
xietilglicinonitrilo (EHPHEG).

Análisis para $C_{22}H_{26}N_4O_4$:

Calculado: N, 13,65

10 Encontrado: N, 12,98

Hidrólisis del dinitrilo. Para la hidrólisis del di-
nitrilo se emplean dos métodos: (a) en medio ácido y (b) en
medio básico.

(a-1) Se mezclan 51 g de N,N'-etilen-bis[2-(o-hidro-
15 xifenil)]-2-hidroxietilglicinonitrilo con 200 ml de ácido
clorhídrico concentrado (4 N) y se calienta a 90-100°C. Agi-
tando continuamente, el dinitrilo se disuelve en 1 hora. La
mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas. Después de
enfriar, se ajusta el pH con NaOH hasta 0,5 aproximadamente
20 para separar el dihidrocloruro de etilen-bis[2-(o-hidroxife-
nil)]-2-hidroxietilglicina. Después se ajusta de nuevo el
pH entre 3,8 y 4,0 aproximadamente para precipitar el ácido
libre.

(a-2) El rendimiento de ácido libre puede aumentarse
25 mediante una hidrólisis en dos etapas, primero con ácido
clorhídrico concentrado (37-42 %) y después con ácido clor-
hídrico de menor concentración. Se introducen alrededor de
200 ml de HCl concentrado en un matraz de 2 litros provis-
to de agitador, condensador de reflujo y termómetro. Se aña-
30 den en pequeñas porciones, con agitación, 51 g de N,N'-eti-

1 len-bis [2-(o-hidroxifenil)]-2-hidroxi-etilglicinonitrilo. La
temperatura se mantiene por debajo de 30°C durante la adición
del dinitrilo y se aumenta a 40-45°C y se mantiene a esta
última temperatura durante unas 5 horas. La mayor parte del
5. dinitrilo se disuelve durante los primeros minutos de cale-
facción. Se enfría la solución y se separa una mezcla de di-
hidrocloruro de N,N'-etilen-bis [2-(o-hidroxifenil)]-2-hidro-
xi-etilglicina del diácido, la monoamida-monácido y la diami-
da. Se añaden a la mezcla de reacción alrededor de 500 cc
10 de agua destilada y después se calienta a 80°C y se mantiene
a esta temperatura durante 12 a 16 horas. Después de enfriar
se filtra la solución y se añade NaOH al 50 % para ajustar
el pH entre 3,5 y 4,0 aproximadamente y separar etilen-bis
[2-(o-hidroxifenil)]-2-hidroxi-etilenglicina. Después de fil-
15 trar se evapora el filtrado a sequedad y el sólido se extrae
con metanol. Se evapora el extracto para recuperar la etilen-
-bis [2-(o-hidroxifenil)]-2-etilenglicina restante.

(b) Se disuelven 10 g de hidróxido sódico en 100 ml
de agua y después se añaden a la solución 51 g de dinitrilo.
20 La mezcla se calienta a reflujo entre 60° y 90°C durante 20
a 24 horas. Se enfría la solución a la temperatura ambiente
y se ajusta el pH a 10 aproximadamente con ácido clorhídri-
co concentrado. Se obtiene la sal tetrasódica de N,N'-eti-
len-bis [2-(o-hidroxifenil)]-2-hidroxi-etilglicina. Después
25 se ajusta el pH con ácido clorhídrico a 4 aproximadamente y
precipita el ácido libre. La concentración de hidróxido só-
dico puede aumentarse si se emplea una temperatura de reflu-
jo más baja.

El ácido libre anterior es ligeramente soluble en
30 agua y las sales disódica y tetrasódica son muy solubles. Es

1 tas sales disódica y tetrasódica se forman disolviendo una
parte del ácido libre en 2 o 4 partes, respectivamente, de
una sal de metal alcalino, por ejemplo el hidróxido, para
convertir el ácido libre en las sales alcalinas. Después de
5 evaporar la solución a sequedad, se recupera la sal disódica o tetrasódica.

EJEMPLO 2

Preparación de los quelatos de hierro de N,N'-etilen-bis[2-(o-hidroxifenil)]-2-hidroxiethylglicina

10 (A) Procedimiento del quelato férrico:

Se prepara una solución formada por 44,4 g (0,10 moles) del ácido libre EHPHEG del Ejemplo 1 en 200 ml de agua. Sobre esta solución se añaden 40,4 g (0,10 moles) de nitrato férrico. La solución se vuelve de color púrpura. A continuación se añaden 12 g (0,30 moles) de NaOH y se separa el quelato (EHPHEG) férrico monohidrógeno. El quelato se separa de la solución por filtración y se seca en una estufa de vacío a 50°C. A continuación se mezclan 26,05 g (0,05 moles) del quelato con 100 ml de agua, seguido de la adición de 2 g de NaOH para formar una solución de color rojo intenso. Se evapora esta última y el residuo se disuelve en metanol. Se filtra la mezcla, se separa el metanol y se recupera el quelato (EHPHEG) férrico monosódico. Este quelato es muy soluble en agua y metanol.

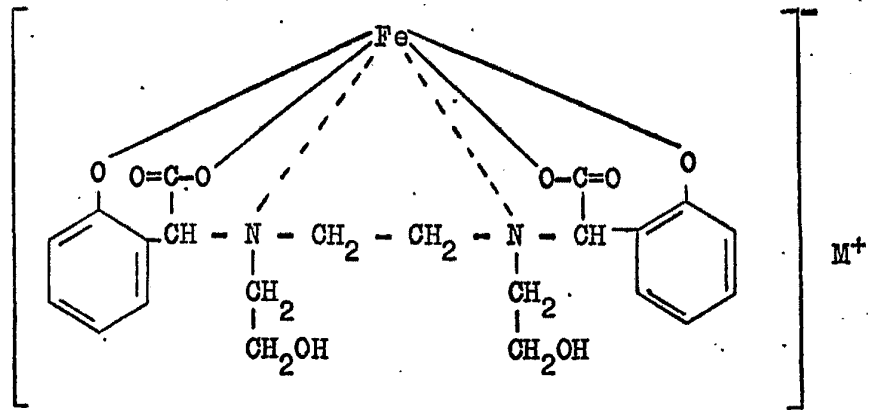
25 Análisis para $C_{22}H_{24}N_2O_8NaFe$:

Calculado: N, 5,15

Encontrado: N, 5,39

El hidróxido sódico puede sustituirse por hidróxido potásico o hidróxido amónico para formar el correspondiente
30 quelato (EHPHEG) férrico monopotásico o monoamónico.

1 El quelato férrico formado más arriba tendría la siguiente estructura:



donde M es H, Na, K o NH₄.

15 El estudio de las curvas de valoración potenciométrica y del espectro de absorción del complejo anterior indica que a pH alto (por ejemplo superior a 7) uno de los grupos se despega y es sustituido por un grupo hidroxietilo. Esta es una de las razones por las que los quelatos de hierro de este invento son estables en un amplio intervalo de pH.

(B) Quelato férrico, procedimiento alternativo:

20 Se prepara una solución de color negro rojizo formada por 40,4 g de nitrato férrico y 41 g de N,N'-etilen-bis [2-(o-hidroxifenil)]-2-hidroxietilglicinonitrilo disueltos en 200 ml de agua. El pH de la solución se ajusta entre 3,5 y 4,0 con NaOH al 20 %. La mezcla se calienta repetidamente a 45-50°C durante algunos minutos, se enfría y se ajusta con NaOH hasta que se han empleado 2 partes de NaOH. La solución se vuelve de color rojo oscuro. Se añaden 2 partes más de NaOH. Después se evapora la solución a sequedad y el residuo se extrae con metanol. Se filtra el extracto, se separa el metanol y se recupera el quelato férrico monosódico de EHPHEG.

25

30

1 (C) Procedimiento del quelato ferroso:

Se prepara una solución formada por 27,8 g de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,10 moles) y 44,8 g (0,10 moles) del ácido libre EHPHEG en 200 ml de agua. La mezcla se calienta a 60-70°C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. A continuación se añaden 8 g de NaOH y se separa el quelato ferroso dihidrógeno de EHPHEG.

5 Siguiendo el procedimiento anterior, se mezclan 26,10 g (0,05 moles) de $\text{H}_2[\text{Fe}](\text{EHPHEG})$ con 100 ml de agua y 4 g (0,10 moles) de NaOH. Después de evaporar se recupera el que-
10 lato ferroso disódico de EHPHEG por el procedimiento del Ejemplo 2a.

Cuando se sustituye el hidróxido sódico por hidróxi-
do potásico o hidróxido amónico se forma el quelato ferroso
15 dipotásico o diamónico de EHPHEG, respectivamente.

EJEMPLO 3

La etilendiamina del Ejemplo 1 se puede sustituir por
propilendiamina 1,2 o 1,3 para formar los compuestos de pro-
pilendiamina análogos por el mismo procedimiento.

20 EJEMPLO 4

El salicilaldehído del Ejemplo 1 se puede sustituir
por 2-hidroxi-5-metilbenzaldehído. Se condensan etilendiami-
na y 2-hidroxi-5-metilbenzaldehído en una relación molar de
1:2 respectivamente. Se enfría la mezcla y después se trata
25 con 2,5 moles de cianuro de hidrógeno líquido. Se separa el
dinitrilo por filtración y se lava varias veces con dicloru-
ro de etileno y después se saca. Este compuesto se disuelve
en 1 litro de metanol y 1 ml de ácido clorhídrico y después
se agregan 2,5 moles de óxido de etileno. Después de separar
30 el exceso de metanol, el nuevo compuesto se mezcla con ácido

1 clorhídrico concentrado y se calienta 90-100°C como en el
Ejemplo 1. Se obtiene N,N'-etilen-bis[2-(o-hidroxi-5-metil-
fenil)]-2-hidroxi-etilglicina:

EJEMPLO 5

5 En los ejemplos dados puede sustituirse la etilen-
diamina por dietilentriamina. El procedimiento es el segui-
do en el Ejemplo 1, con la excepción de que se emplean 3,5
moles de óxido de etileno en lugar de 2,5 moles para prepa-
rar el dietilentriamino-tri-2-hidroxi-etil-bis-(ácido o-hi-
droxifenilacético).

EJEMPLO 6

10 Preparación de [2-(o-hidroxifenil)]-2-hidroxi-etilglicina de

nominada HPHG

15 A lo largo de un periodo de 1 hora se añade gradual-
mente 1 mol de etanolamina a 1 mol de salicilaldehído disuel-
to en 500 ml de dicloruro de etileno. Se condensa la mezcla
y se obtiene N-(2-hidroxi-etil)-2-hidroxibencilamina. Este
compuesto se mezcla con 1,25 moles aproximadamente de cianu-
ro de hidrógeno líquido. Después de agitar continuamente du-
rante 4 horas, se obtiene una suspensión de un sólido amari-
llo en el medio de reacción, a saber [2-(o-hidroxifenil)]-2-
hidroxi-etilglicinonitrilo.

20 Hidrólisis del nitrilo. Se emplean dos métodos: (a)
en ácido clorhídrico diluido y (b) en ácido clorhídrico con-
centrado seguido de ácido clorhídrico diluido.

25 (a) Se forma el hidrocioruro de [2-(o-hidroxifenil)]-
2-hidroxi-etilglicina mezclando 96 g del nitrilo con 200 ml
de ácido clorhídrico concentrado (4 N), con agitación, mien-
tras se mantiene la temperatura entre 90° y 100°C durante
30 24 horas. Después de enfriar, el pH se ajusta con NaOH hasta

1 0,5 aproximadamente. Se separa la sal de monohidrocloruro y el pH se ajusta entre 3,5 y 4,0 para precipitar el ácido libre (HPHG).

8 (b) Se añaden lentamente alrededor de 96 g de [2-(o-hidroxifenil)]-2-hidroxi-etilglicina a 200 ml de ácido clorhídrico concentrado, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. Después se eleva la temperatura hasta 45°C y se mantiene en dicho valor durante unas 6 horas. Después de enfriar se separa una mezcla del hidrocloruro de [2-(o-hidroxifenil)]-2-hidroxi-etilglicina, monoácido y monoamida. Se forma una solución de 50 g de la mezcla de monoácido y monoamida, 20 ml de ácido clorhídrico concentrado y 200 ml de agua. La mezcla se calienta durante 24 horas, se enfría y se ajusta el pH a 0,5 aproximadamente con NaOH al 20 % para separar la sal de monohidrocloruro. Después se ajusta el pH entre 3,8 y 4,0 para precipitar el ácido libre HPHG. Este se lava con agua y se seca al aire.

15 El HPHG se combina con las sales de hierro para dar dos tipos de quelatos: $(\text{HPHG})\text{Fe} \cdot (\text{H}_2\text{O})_3\text{X}_m$ y $(\text{HPHG})_2\text{FeM}_n$ donde X puede ser $-\text{NO}_3$, $-\text{Cl}$ y $-\text{SO}_4$, M puede ser hidrógeno, sodio, potasio y amonio, n vale 2 cuando se emplean sales ferrosas y 1 cuando se emplean sales férricas y m es 1 cuando se emplean sales ferrosas y 0 cuando se emplean sales férricas.

25

EJEMPLO 7

Se disuelven 48 g del [2-(o-hidroxifenil)]-2-hidroxi-etilglicinonitrilo en 500 ml de metanol y 100 ml de ácido clorhídrico y después se añaden 0,75 moles de óxido de etileno. Al cabo de 5 horas se separa el exceso de metanol y se obtiene [2-(o-hidroxifenil)]-bis-2-hidroxi-etilglicinoni-

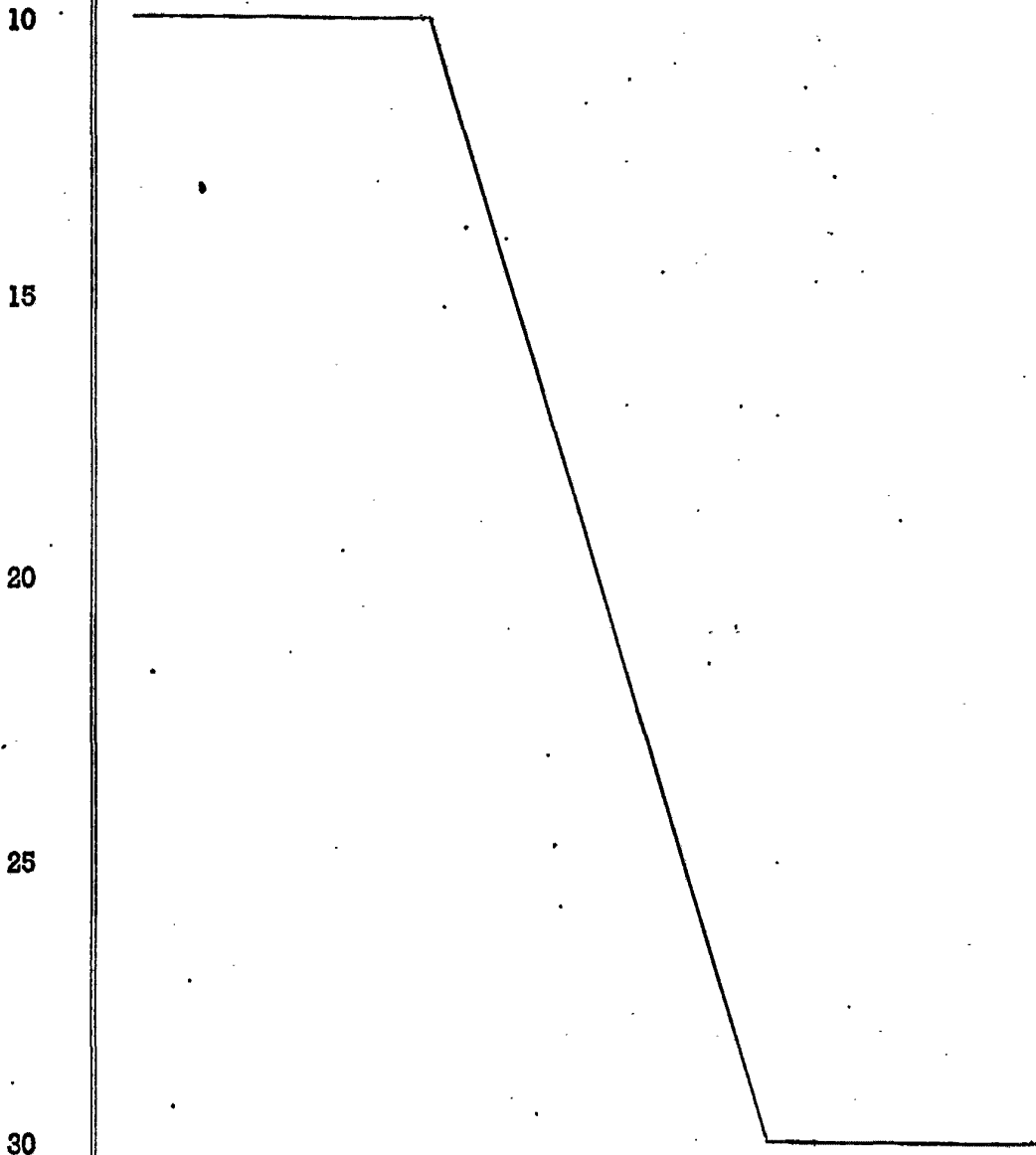
30

1 trilo. El nitrilo seco se hidroliza como en el Ejemplo 6 anterior con ácido clorhídrico concentrado para dar [2-(o-hidroxifenil)]-bis-2-hidroxietilglicina.

EJEMPLO 8

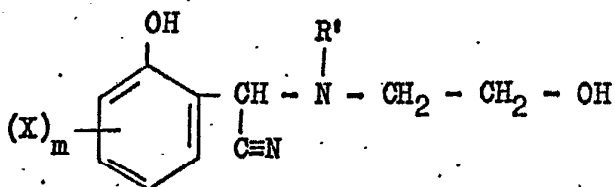
5 Se repite el procedimiento del Ejemplo 6 sustituyendo el salicilaldehído por 2-hidroxi-5-metilbenzaldehído para formar [2-(o-hidroxi-5-metilfenil)]-2-hidroxietilglicina.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:



- REIVINDICACIONES -

1
5
1. Un método para la preparación de [2-(o-hidroxifenil)]-2-hidroxiálquilglicina que consiste en hidrolizar un compuesto de fórmula



20
25
30

donde R' está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo y alcohol de hasta 13 átomos de carbono; X está seleccionado entre el grupo formado por alquilo y alcoxilo de hasta 13 átomos de carbono, hidroxilo, cloro y bromo; y m es un número entero comprendido entre 0 y el número de átomos de hidrógeno reemplazables del núcleo de benceno.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita : "UN METODO PARA LA PREPARACION DE [2-(O-HIDROXIFENIL)]-2-HIDROXIALQUILGLICINA".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de quince páginas mecanografiadas.

Madrid, 16 de Diciembre 1.969

BERNARDO UNGRIA

p.p.