

381758

1er. CERTIFICADO DE ADICION

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE <u>07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>C</u>	<u>B</u>

O.Z. 455.



*Memoria Descriptiva* **381758**

*sobre:*

Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 300.823, concedida el 19 de junio de 1964, por: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS BIS-ALCANOLAMINICOS.-

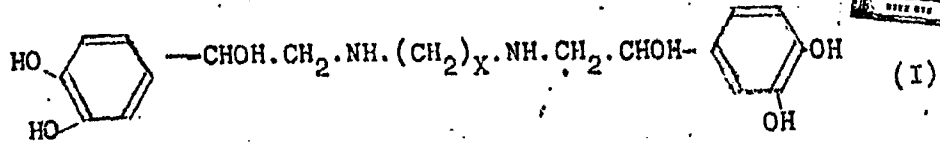
-----

*Solicitante:* OSTERRICHISCHE STICKSTOFFWERKE AKTIENGESELLSCHAFT,  
entidad austriaca, residente en St. Peter 224,  
Linz-Donau 2, Austria.

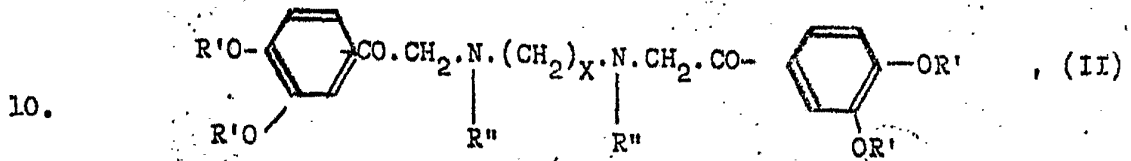
-----

El objeto de la patente principal nº 300.823 es un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de bis-alcanolamina de fórmula general

381758



5. en la que X significa un número entero de 4 a 12 y de sus sales, que se caracteriza porque derivados de bis-alcanolamina de fórmula general



15. en la que R' y R'', que pueden tener significados iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un resto hidrogenolíticamente dissociable, tal como el resto bencilo o un resto acilo y X tiene la definición de arriba, se reducen al bisalcohol, los restos R' y R'' en caso dado aún existentes con un significado distinto a hidrógeno se disocian por hidrogenólisis o saponificación o bien reesterificación, y los productos obtenidos según el presente procedimiento se transforman, en caso deseado, en sales.

20.

Los productos del presente procedimiento se caracterizan por una eficacia broncolítica buena y efecto prolongado.

25. Con método especialmente preferente para la realización de esta reducción se indicó la hidrogenación catalítica de los compuestos de fórmula II, especialmente empleando paladio sobre carbón como catalizador.

30. En la realización práctica del procedimiento se demostró, sin embargo, que la pureza de los

381758



compuestos de fórmula I no es satisfactoria. Ante todo en el control cromatográfico se pudieron observar productos secundarios que son debidos o bien a una reducción incompleta de las sustancias de partida o bien a una reducción muy amplia, de manera que un átomo de oxígeno se deshidrogena totalmente.

Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que es posible conseguir una reacción unitaria de la reducción de los compuestos de fórmula II a las bialcanolaminas, sin la formación de estos productos secundarios inoportunos, si la reducción se efectúa con hidruros complejos del boro, trabajándose, contrario a la realización hasta ahora usual de la reducción, con tales borohidruros y bajo unas condiciones bajo las cuales se produce una descomposición apreciable del borohidruro. Bajo estas condiciones se pueden obtener los compuestos de fórmula I en forma totalmente pura y en un rendimiento casi cuantitativo. El objeto de la presente invención es, por lo tanto, un procedimiento según la patente principal nº 300.823 que se caracteriza porque la reducción de los derivados libres de bis-alcanolaminas de fórmula II, o de sus sales, en medio acuoso, se efectúa con hidruros complejos del boro presentes en exceso, sin adición de, o en presencia de menos de aquella cantidad de hidróxido alcalino que es necesaria para la liberación de la base y/o para la saturación de los grupos hidroxilo fenólicos. Los restos R' y R" aún existentes, que tienen un significado distinto a hidrógeno, se disocian a continuación como se indica en el procedimiento de la patente principal, por hidrogenólisis o saponificación o bien reesterificación y los productos del procedimiento se transforman en caso deseado en

sales.

- Las condiciones necesarias para una reducción eficaz, bajo las cuales se descomponen los borohidruros complejos, se pueden lograr haciendo reaccionar las sales de los derivados de bis-alcanonamina de fórmula II en suspensión acuosa con el borohidruro complejo, descomponiéndose parcialmente el borohidruro por la reacción ácida producida por la hidrólisis de la sal y la acidez de la de los grupos OH fenólicos. Como de esta manera se extrae de la reacción una parte del borohidruro, se deberá emplear convenientemente el borohidruro en un exceso correspondiente que, al trabajar con las suspensiones acuosas de la sal, cuando R' significa hidrógeno, debe ascender convenientemente a 4 - 5 equivalentes del borohidruro complejo por mol de derivado de bis-alcanolamina. Bajo estas condiciones está terminada la reacción a temperatura ambiente después de 15 a 30 minutos. Esta variante del procedimiento tiene sin embargo la desventaja de que, debido a la turbulenta reacción, es de difícil dominio, especialmente cuando se trabaja con grandes cantidades.

- Según una forma de ejecución preferente del procedimiento de la presente invención es posible regular mejor la reacción, especialmente cuando se trata de cantidades grandes. Esto se debe porque se ha encontrado que se logra un desarrollo satisfactorio de la reducción si la descomposición del borohidruro complejo se encuentra en un 20 % aproximadamente de la cantidad empleada o por encima. Esta exigencia queda también cumplida si una parte de las funciones ácidas de la molécula se neutraliza mediante adición de lejía alcalina.



381758

- Si se parte de la sal de la bisalcanolamina de fórmula II, en la que R' es igual a H, entonces ya mediante la adición de 1 mol de lejía se puede disminuir la velocidad de reacción de manera que también grandes cantidades se pueden mantener fácilmente bajo control. La cantidad de lejía adicional no deberá sobrepasar entonces 3 moles cuando se parte de sales de bisalcanonamina de fórmula II en las cuales R' = H; si se emplea la base libre de fórmula II, en la que R' significa hidrógeno, entonces se encuentra el límite de la adición tolerable de hidróxido alcalino en aproximadamente 1 mol por mol de derivado de bis-alcanonamina. La menor velocidad de reacción que esto implica se puede, si se desea, compensar mediante un moderado aumento de la temperatura hasta un máximo de 70°C, preferentemente hasta 50°C. Según la medida de la cantidad de hidróxido alcalino agregado dentro de los límites indicados, se puede reducir la cantidad de borohidruro necesaria y de esta manera hacer el procedimiento más económico. Así se necesitan, por ejemplo, en la reducción de las sales de bisalcanonamina de fórmula II, en las cuales R' significa hidrógeno, bajo presencia de 3 moles de hidróxido alcalino como máximo 3 equivalentes de borohidruro.
- Como borohidruros complejos son adecuados, además del borohidruro sódico o potásico, también aquellos de bases orgánicas, tales como el borohidruro tetrametilamónico.
- Para la realización práctica del procedimiento se suspende priméramente en agua el derivado de bisalcanonamina de fórmula II ó su sal, en caso dado se agrega la cantidad de lejía necesaria y la solución acuosa del borohidruro complejo se agrega rápidamente bajo agitación. El hidrógeno que se libera por la descomposición del hidruro expulsa el aire del
5.                    5.  
10.                   10.  
15.                   15.  
20.                   20.  
25.                   25.  
30.                   30.

38 1758

14



sistema de aparatos y sirve como gas protector, de manera que son innecesarias atmósferas de gas protector especiales siempre que no se necesiten tiempos de reacción demasiado largos.

5. La elaboración resulta especialmente ventajosa si la mezcla de reacción, terminada la reacción, se acidifica a un pH de aproximadamente 3 y el derivado de bisulcanonamina se obtiene como sal. La forma más favorable es un aislamiento a través de una sal de difícil solubilidad en agua, tal como, por ejemplo, el sulfato o el 4',4'-diamino-estilben-2,2'-disulfonato que se puede precipitar mediante adición de los ácidos correspondientes o una sal de más fácil solubilidad de estos ácidos, tal como, por ejemplo, sulfato sódico, a la mezcla de reacción. Estas sales de difícil solución se pueden transformar, después de su aislamiento, en forma usual en otras sales o liberar las bases de ellas. Si aún hay restos hidrogenolíticamente o hidrolíticamente disociables en los átomos de oxígeno fenólicos o en los átomos de nitrógeno, entonces estos se disocian en la forma usual.
10. Las sustancias de fórmula I así obtenidas son ya, como productos en bruto, incoloras y cromatográficamente totalmente unitarias. No precisan de ulterior limpieza, lo que se puede considerar como una ventaja especial del procedimiento de la presente invención.
15. Los puntos de fusión de los compuestos de fórmula I son poco característicos debido a la descomposición que se presenta, la comprobación de la pureza se realizó por esta razón mediante cromatografía de capa delgada.
20. Las partes indicadas en los ejemplos son partes en peso.
25. en peso.
- 30.

381758 14



Ejemplo 1

- 50,0 partes de N,N'-bis- $\gamma$ -2-(3',4'-dihidroxi-fenil)-2-oxoetil- $\gamma$ -hexametildiamin-sulfaminato (0,082 moles) se suspenden en 750 partes de H<sub>2</sub>O, se agregan 245,5 partes en volúmen de NaOH 1 n (0,245 moles) bajo H<sub>2</sub> como gas protector, se adiciona una solución de 5 partes de NaBH<sub>4</sub> (al 93 %) (0,246 equivalentes) en 250 partes de H<sub>2</sub>O y se agita durante 7 días a temperatura ambiente. Terminada la reacción se ajusta la solución clara, teñida de amarillo, bajo CO<sub>2</sub> lentamente con HCl 4-n a un pH de 2 - 3 y se mezcla con 0,05 partes de sal sódica de ácido etilendiamintetraacético y 2,5 partes de carbón animal. Después de agitar lentamente durante 30 minutos se separa por filtración. Se obtiene un filtrado claro e incoloro del que, mediante adición de una solución de 23,5 partes de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en 100 partes de H<sub>2</sub>O se precipita el sulfato. Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente se aspira el cristalizado precipitado, se lava con agua y se seca. Se obtienen 41,3 partes de N,N'-bis- $\gamma$ -2-(3',4'-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil- $\gamma$ -hexametildiamin-sulfato con un micro-punto de fusión a partir de 205° bajo descomposición y un contenido de agua de un 2,9 %. Calculado sobre la sustancia en seco corresponde este rendimiento a un 94,3 % de la teoría.

Cromatografía de capa delgada:

25. Soporte: Celulosa de Machery y Nagel 300; 0,3 mm  
cantidad aplicada: 50  $\mu$ g
- Mezcla de agente: Butanol-acetona- -agua = 60:30:10:15:30  
CHCl<sub>3</sub>-AcOH-SO<sub>2</sub>  
(partes en volúmen)  
a 25°C
30. Revelado: a) Observación UV a  
366  $\mu$ m

381758



b) Acido fosforomolibdénico acuoso  
al 2% NaHCO<sub>3</sub>

Resultado: DC - unitario  $R_f = 0,44$

Ejemplo 2

5. 2,0 partes de N,N'-bis- $\int$ 2-(3',4'-dihidroxi-  
-fenil)-2-oxo-etil $\int$ -hexametildiamin-sulfaminato (0,0033  
moles) se suspenden bajo H<sub>2</sub> como gas protector en 30 partes  
de H<sub>2</sub>O y se mezcla con 8,2 cc de NaOH l-n (0,0082 moles) y  
a continuación con 0,2 partes de NaBH<sub>4</sub> (al 93 %) (0,0098  
10. equivalentes). La mezcla de reacción se calienta bajo agita-  
ción a 50°-55°C, terminándose la reacción después de 6 horas.  
Para destruir los compuestos complejos se ajusta con 1,4 cc  
de HCl l-n el pH a 2,8, se agrega una solución de 1 partes de  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en poca agua y el cristalizado precipitado se separa  
15. por succión. Rendimiento en sulfato de N,N'-bis- $\int$ 2-(3',4'-  
dihidroxi-fenil)-2hidroxietil $\int$ -hexametildiamina; 1,65 par-  
tes, lo que corresponde a un 95,5 % de la teoría (calculado  
sobre la sustancia en seco).

20. Contenido en H<sub>2</sub>O: 1,6 %; Micropunto de fusión  
a partir de 205°C bajo descomposición.

El cromatograma de capa delgada realizado co-  
mo en el ejemplo 1 demuestra que la sustancia es unitaria.

Ejemplo 3

25. 173 partes de sulfaminato de N,N'-bis- $\int$ 2-  
(3',4'-dihidroxi-fenil)-2-oxo-etil $\int$ -hexametildiamina  
(0,283 moles) se suspenden en 2300 partes de agua y bajo agi-  
tación se mezcla con 284 cc de NaOH l-n (0,284 moles) así co-  
mo con una solución de 28,7 partes de NaBH<sub>4</sub> (al 93 %) 1,4 equi-  
valentes) en 300 partes de agua y se agita a una temperatura  
30. de 28° durante 3,5 horas. Después de 1,5 horas se había di-

381758



- suelto la sustancia de partida. Después de la elaboración (realizada como descrito en el ejemplo 1) se obtienen 145,9 partes de sulfato de N,N'-bis- $\int$ 2-(3',4'-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi- $\int$ -hexametildiamina con un contenido de agua de un 3,9 %. Este rendimiento corresponde a un 95,4 % de la teoría, calculado para la sustancia anhidra. La comprobación de pureza por cromatografía se realizó como se ha descrito en el ejemplo 1.
- 5.

Ejemplo 4

10. 5,0 partes de sulfamato de N,N'-bis- $\int$ 2-(3',4'-dihidroxi-fenil)-2-oxoetil  $\int$ -hexametilendiamina (0,0082 moles) se suspenden en 125 partes de H<sub>2</sub>O y agitando intensamente se mezclan con una solución de 0,8 partes de NaBH<sub>4</sub> (al 97 %) (0,041 equivalentes) en 25 partes de H<sub>2</sub>O. La temperatura de la mezcla de reacción asciende aquí a 30°C. Ya después de pocos minutos se disuelve el producto de partida, la reacción ha terminado después de 30 minutos. La mezcla de reacción se acidifica ahora bajo CO<sub>2</sub> con 23 cc de HCl 1-n y se mezcla con una solución de 2,5 partes de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en 10 partes de agua. El sulfato de N,N'-bis- $\int$ 2-(3',4'-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi- $\int$ -hexametildiamina cristalizado, de difícil solución, se aspira después de 1 hora, se lava con agua y se seca.
- 15.
- 20.

- Rendimiento: 4,2 partes, lo que corresponde a un 96,2 % de la teoría (calculado sobre la materia en seco) contenido en H<sub>2</sub>O: 2,6 %.
- 25.

El cromatograma de capa delgada realizado como en el ejemplo 1 demuestra que es unitario.

Ejemplo 5

30. 0,58 partes de borohidruro tetrametilamónico

381758

- (0,013 equivalentes) se disuelven en 50 partes de agua. Después se agregan, bajo buena agitación, 2,0 partes de sulfamato de N,N'-bis- $\lceil$ 2-(3',4'-dihidroxi-fenil)-2-oxoetil $\rceil$ -hexametildiamina (0,0033 moles) y se agita en total durante 30 minutos. La solución clara se ajusta bajo adición de HCl 1-n a un pH entre 2 - 3, se mezcla con una solución de 1 parte de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en poca agua y el cristalizado precipitado se aspira después de una hora. Rendimiento: 1,65 partes de sulfato de N,N'-bis- $\lceil$ 2-(3',4'-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil $\rceil$ -hexametildiamina, lo que corresponde a un 95,3 % de la teoría (calculado como sustancia seca). Contenido en H<sub>2</sub>O: 1,7 %. En el cromatograma de capa delgada realizada según el ejemplo 1 es unitario.

Ejemplo 6

15. Trabajando en forma análoga al ejemplo 5 se obtienen, empleando 0,36 % partes de borohidruro de potasio (0,013 equivalentes) por 2 partes de sulfamato de N,N'-bis- $\lceil$ 2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-oxoetil $\rceil$ -hexametildiamina, 1,7 partes de sulfato de N,N'-bis-2(3',4'-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil-hexametildiamina con un contenido en H<sub>2</sub>O de 3,0%. Esta cantidad corresponde a un 97 % del rendimiento teóricamente posible (calculado en sustancia seca). En el cromatograma de capa delgada es unitario.

Ejemplo 7

25. 2,2 partes de dihidrocloruro de N,N'-bis- $\lceil$ 2-(3',4'-dihidroxi-fenil)-2-oxo-etil $\rceil$ -tetrametildiamina (0,0047 moles) se suspenden en 25 partes de agua y agitando bien se mezcla con una solución de 0,5 partes de NaBH<sub>4</sub> (al 93 %) (0,025 equivalentes) en 5 partes de agua. Después de una reacción de 45 minutos se ajustó mediante

38 1758



adición de 14 cc de HCl l-n a un pH de 3 y después se goteó lentamente bajo agitación una solución de 3,5 partes de ácido 4,4'-diamino-estilben-2,2'-disulfónico en 19 cc de NaOH l-n y se siguió agitando durante 30 minutos. El cristalizado precipitado se aspiró, se lavó con agua y se secó.

5.

Rendimiento: 3,3 partes de N,N'-bis- $\int$ 2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etil  $\int$ -tetrametilendiamin-4,4'-diamino-estilben-2,2'-disulfonato, lo que corresponde al rendimiento teórico. La sustancia no funde hasta los 350°C.

10.

Para su transformación en el hidrocloreuro se suspenden 2,5 partes del diaminoestilbendisulfonato de N,N'-bis- $\int$ 2-(3',4'-dihidroxifenil)-2-hidroxi-etil  $\int$ -tetrametilendiamina en 100 partes de agua caliente, se agregan 7,3 cc de HCl l-n y se agita durante 15 minutos. Después de enfriar se aspira el ácido 4,4'-diamino-estilben-2,2'-disulfónico (1,2 partes) y el filtrado se concentra por evaporación en vacío. El residuo se mezcla con 100 cc de isopropanol y el cristalizado precipitado se aspira después de algún tiempo.

15.

Rendimiento: 1,4 partes de hidrocloreuro, lo que corresponde a un 91,85 % de la teoría. Después de la recristalización en metanol-isopropanol posee la sustancia un micropunto de fusión de 193 - 196°C bajo descomposición.

20.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Austria con fecha y número siguientes:

25.

30.

*h.g.*

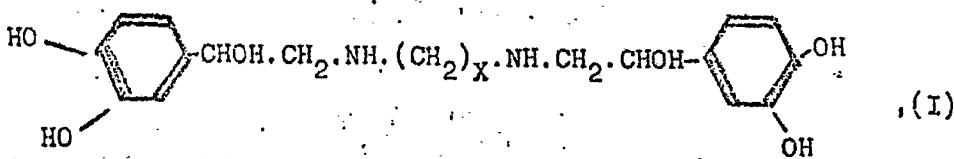
381758



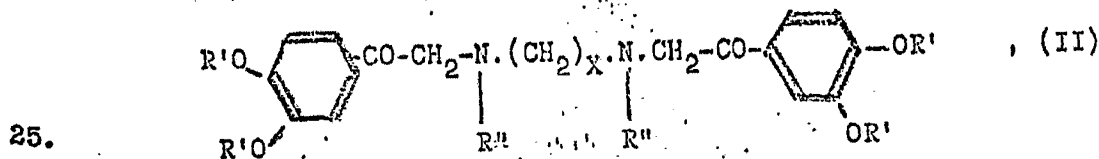
15 de julio de 1969, nº A 6777/69; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor. Siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita ler Certificado de Adición en España sobre: Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 300.823, concedida el 19 de junio de 1964, por: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS BIS-ALCANOLAMINICOS; caracterizándose por lo siguiente:

5. 10. 1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 300.823, concedida el 19 de junio de 1964, por: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS BIS-ALCANOLAMINICOS, de fórmula general

15. HO HO CHOHO.CH2.NH.(CH2)X.NH.CH2.CHOHO HO OH , (I)



20. en la que X significa un número entero de 4 a 12 y sus sales, por reducción al bisalcohol de derivados de bisalcanonamina de fórmula general



30. en la que R' y R'', que pueden tener significados iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno, un resto hidrogenolíticamente dissociable, tal como el resto bencilo o un resto acilo y X tiene la definición de arriba,

*fy.*

381758



- 5, ulterior disociación de restos R' y R'' aún existentes con un significado distinto a hidrógeno por hidrogenólisis o saponificación o bien reesterificación y en caso dado transformación de los productos del procedimiento en sales, caracterizadas porque la reducción de los derivados bis-alcanonamónicos libres de fórmula II, o de sus sales, se efectúa en medio acuoso con un exceso de hidruros complejos del boro, sin adición o en presencia de menos de aquella cantidad de hidróxidos alcalinos que es necesaria para la liberación de la base y/o para la saturación de los grupos hidroxilo fenólicos.
- 10.
- 2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque las sales de los derivados de bisalcanonamina de fórmula II, en la que R' significa hidrógeno, se reducen, bajo ausencia de hidróxidos alcalinos, con
15. 4 - 3 equivalentes de borohidruro complejo por mol de derivado de bisalcanonamina.
- 3.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque las sales de los derivados de bisalcanonamina de fórmula II, en las que R' significa hidrógeno, se reducen, en presencia de un máximo de 3 moles de hidróxidos alcalinos por mol de derivado de bisalcanonamina, con un máximo de 3 equivalentes de borohidruro complejo.
- 20.
- 4.- Mejoras según la reivindicación 3, caracterizadas porque se trabaja a una temperatura más elevada de 70°C como máximo.
- 25.
- 5.- Mejoras según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque los derivados de bisalcanonamina de fórmula I se precipitan de la mezcla de reacción acuosa después de ajustar el pH a aproximadamente 3 mediante
- 30.
- Jepi*

381758

14



adición del ácido correspondiente o de una sal fácilmente soluble del mismo, como sales de difícil solución y se aislan.

5. 5.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque los compuestos de fórmula I se aislan como sulfato o como 4,4'-diamino-estilben-2,2'-disulfonato.

10. 6.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 300.823, concedida el 19 de junio de 1964, por: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS BIS-ALCANOLAMINICOS; tal y como queda descrito sustancialmente en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

14 JUL. 1970

ÖSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE AKTIENGESELLSCHAFT

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY  
a. n. Firmador F. Hernández Rute

*Jep.*