

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 880**

51 Int. Cl.:

C07C 227/04 (2006.01)

C07C 229/14 (2006.01)

C07C 229/38 (2006.01)

C07C 249/02 (2006.01)

C07C 251/24 (2006.01)

C07C 213/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2007 E 07465006 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2039679**

54 Título: **Un proceso para la preparación de ácido N,N'-bis(2-hidroxibencil)etilenodiamino-N,N'-diacético y sus derivados**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.11.2015

73 Titular/es:

**PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCYJNO-
CONSULTINGOWE ADOB SP. Z O.O. SP. K.
(100.0%)
ul. Kołodzieja 11
61-070 Poznań, PL**

72 Inventor/es:

**NAWROCKI, ADAM;
OLSZEWSKI, RADOSŁAW;
STEFANIAK, FILIP y
MROZEK-NIECKO, ANIKA**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 551 880 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Un proceso para la preparación de ácido N,N'-bis(2-hidroxibencil)etilenodiamino-N,N'-diacético y sus derivados

5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de ácido N,N'-bis(2-hidroxibencil)etilenodiamino-N,N'-diacético y sus derivados sustituidos en el anillo fenilo, así como sus sales.

10 El ácido N,N'-bis(2-hidroxibencil)etilenodiamino-N,N'-diacético, también conocido con el nombre de HBED, y sus derivados sustituidos en posición para con respecto al grupo hidroxifenólico, son bien conocidos por su capacidad de quelarse con los grupos III y IV de iones metálicos en soluciones acuosas. Pueden ser usados como agentes quelantes para micronutrientes en preparaciones fertilizantes para plantas, como micronutrientes de hierro, cinc, cobre y manganeso. Por tanto, existe una necesidad de su producción industrial a gran escala.

15 Uno de los métodos conocidos para la preparación de HBED se describe en el documento US 3.632.637 y comprende la reacción de N,N'-etilenodiamino-diacetato de disodio con bromuro o cloruro de o-acetoxibencilo y seguidamente una hidrólisis alcalina para separar el grupo protector acetoxi. La preparación de bromuro de o-acetoxibencilo es compleja y requiere dos etapas de reacción: reacción de alcohol o-hidroxibencílico con anhídrido acético para formar acetato de o-acetoxibencilo y seguidamente bromación con HBr. Adicionalmente, como se describió posteriormente por Martell et al in Can. J. Chem., vol. 63(3), 449-456, 1986, ese procedimiento adolecía de la formación de un subproducto polímero resinoso, que parecía estar favorecido por el tratamiento con ácido o base y a veces se formaba espontáneamente durante la recristalización del material. Otra desventaja de este método es que el N,N'-etilenodiamino-diacetato de disodio no está fácilmente disponible y debe ser preparado en la reacción de carboximetilación de etilenodiamina que implica el uso de cianuros (NaCN) y CH₂O.

25 Martell et al in Can. J. Chem., vol. 63(3), 449-456, 1986 exponen dos propuestas para la síntesis de HBED y derivados. La primera propuesta, que es adecuada para la síntesis de HBED, implica la conversión de N,N'-bis(2-hidroxibencil)etilenodiamina en la amida a través de reacción con formaldehído y HCN seguida de hidrólisis. Una desventaja de esta propuesta es el uso de HCN y la dificultad de hidrolizar la diamina, que requiere el uso de catalizadores metálicos muy sensibles al pH. La segunda propuesta, que es adecuada para la síntesis de derivados HBED sustituidos en para respecto al grupo hidroxifenólico, incluye la reacción de ácido N,N'-etilenodiaminodiacético con fenoles sustituidos en para y formaldehído y se encontró que era muy sensible al pH. Otra desventaja de esta segunda propuesta es también la necesidad de la síntesis del ácido N,N'-etilenodiaminodiacético de partida.

35 Otra propuesta sintética para la preparación de HBED se describe en el documento WO 01/46114 y comprende la reacción de N,N'-bis(2-hidroxibencil)etilenodiamina con haloacetato de terc-butilo y seguidamente la hidrólisis del éster di-terc-butílico de ácido N,N'-bis(2-hidroxibencil)etilenodiamino-N,N'-diacético con un ácido débil como ácido fórmico. El método estaba específicamente diseñado para obtener HBED puro, que podía ser fácilmente convertido a continuación en una sal mono-catiónica diana mediante se evita la formación de dihidrocloruros intermedios y su neutralización en cloruro de sodio. Sin embargo, la reacción de N,N'-bis(2-hidroxibencil)etilenodiamina con bromoacetato de t-butilo se realiza en disolvente de MSO y requiere un tiempo muy largo. La hidrólisis con ácido fórmico también requiere mucho tiempo y tarda 5 días, siendo muy bajo el rendimiento de la hidrólisis. Además, el bromoacetato de t-butilo es caro y no está fácilmente disponible a escala industrial.

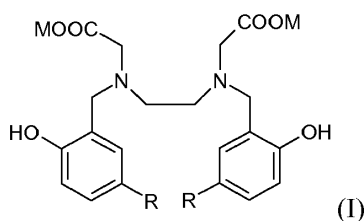
45 Una propuesta sintética para la preparación de derivados de HBED sustituidos en posición para con respecto al grupo OHfenólico es conocida a partir de los documentos US 2.967.196 y US 3.038.793 y comprende hacer reaccionar formaldehído con N,N'-etileno-diamino-diacetato de disodio para formar el derivado de dimetilol que se puede condensar en posición orto respecto al grupo OH fenólico con fenoles para-sustituidos. Una desventaja de este método es que debe ser preparado en primer lugar N,N'-dietilenodiaminodiacetato de disodio en la reacción de carboximetilación de etilenodiamina que implica el uso NaCN y CH₂O. Esta propuesta falla cuando es aplicada a la preparación de HBED debido a la formación de subproductos debida a la posibilidad de la reacción del grupo metilol con fenol en posiciones tanto orto como para respecto al grupo OHfenólico y la formación de una mezcla compleja de compuestos.

55 El objeto de la presente invención es proporcionar un proceso sintético, que es aplicable tanto al HBED en sí mm como sus derivados sustituidos en posición para con respecto al grupo OHfenólico y que podría llevarse a cabo en el mismo sistema de reacción y bajo condiciones similares en el caso tanto de HBED como de sus derivados.

60 Es también un objeto de la presente invención proporcionar un proceso sintético que tenga un número pequeño de etapas y que emplee reactivos que estén fácilmente disponibles o sean fáciles de sintetizar a gran escala, así como operaciones e instalaciones industriales estándar y sencillas. Es también el objeto de la invención eliminar la necesidad de usar cianuros tóxicos.

De acuerdo con la invención se proporciona un proceso para la preparación de ácido N,N'-bis(2-hidroxibencil)etilenodiamino-N,N'-diacético y sus derivados de fórmula general I:

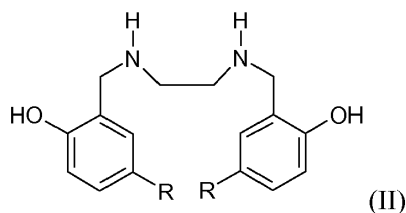
65



en la cual los dos R tienen el mismo significado y se seleccionan entre H, alquilo C₁-C₄, CH₂OH, SO₃M, y COOM; y todos los M tienen el mismo significado y representan un átomo de hidrógeno, Na, K o NH₄;

5 que comprende:

- aminación reductora de ácido glioxílico con un compuesto salan de fórmula (II)



10 en la que R tiene el mismo significado anteriormente definido para la fórmula (I), en presencia de un aceptor de protones de amina, para obtener el compuesto de fórmula (I), en la que M son átomos de hidrógeno y

15 - si se desea, convertirlo adicionalmente en el compuesto de fórmula (I) en la que M representa Na, K o NH₄ mediante tratamiento con una correspondiente base.

La expresión grupo alquilo C₁-C₄ en las fórmulas anteriores abarca un grupo alquilo C₁-C₄ tanto lineal como ramificado, como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo o terc-butilo.

20 Los compuestos más preferidos preparados mediante el proceso de la invención son compuestos de fórmula (I) en la que R son átomos de hidrógenos o grupos metilo.

25 La relación en moles de compuesto salan: ácido glioxílico: amina está en el intervalo de 1:2:2 a 1:4:5, preferentemente 1:3:3,5.

30 Cualquier exceso de reactivos usados en la aminación reductora en el proceso de la invención puede ser fácilmente recuperado del medio de reacción después de la reacción y ser usados en la siguiente tanda de la aminación reductora. El único subproducto inorgánico en el proceso es una sal, contrariamente a los procesos conocidos de la técnica anterior.

La aminación reductora para la presente invención se lleva a cabo mediante hidrogenación catalítica (reacción con hidrógeno) en presencia de un catalizador de hidrogenación.

35 Para la hidrogenación catalítica, el compuesto salan de partida de fórmula (I) puede ser disuelta en un disolvente polar, seleccionado entre un alcohol C₁-C₃ o sus mezclas o en una mezcla de alcohol C₁-C₃/agua que contiene 30 a 60% del alcohol. El disolvente preferido puede ser metanol, etanol en una mezcla con agua y metanol, como esencia metilada industrial. Seguidamente la solución de ácido glioxílico y amina en el mm disolvente se introduce en la solución del compuesto salan. La relación en moles de ácido glioxílico a amina es de aproximadamente 1:1 o se puede usar un exceso de amina.

40 La aminación reductora se puede llevar a cabo también en un medio acuoso aceptor de protones de amina. En este caso, la reacción se realiza en un medio heterogéneo, en el que se disuelve la mezcla de ácido glioxílico y amina en la fase acuosa y el compuesto salan y el catalizador permanecen sin disolver.

45 El catalizador de hidrogenación se puede seleccionar entre catalizadores convencionales que incluyen catalizadores basados en metales nobles o de transición como paladio, platino, rodio, níquel, osmio y rutenio. Estos catalizadores pueden ser usados en una forma unida a un soporte, siendo los soportes de carbono o carbón los más comúnmente usados. Los más preferidos son níquel Raney (Ra-Ni) y paladio o platino en carbón (Pd/C, Pt/C). La hidrogenación se lleva a cabo mezclando los reactivos en un disolvente en la atmósfera de gas hidrógeno. La elección de un disolvente, la temperatura de la reacción y la presión de hidrógeno depende del catalizador específico empleado. La hidrogenación se puede llevar a cabo bajo una presión baja de hidrógeno de aproximadamente 1 a 4 atm y una

temperatura relativamente baja (normalmente cuando se usan catalizadores nobles como platino) o bajo una presión media o baja como 30 a 50 atm (cuando se usan Ra-Ni o Rh/C). Los catalizadores preferidos son Pd/C o Ra-Ni, preferentemente en la cantidad de 1 a 5% en peso con respecto al compuesto salan de partida.

- 5 La hidrogenación se puede llevar a cabo de 30 a 70 °C, preferentemente a aproximadamente 50 °C, hasta que cesa la absorción de hidrógeno. El tiempo de reacción es habitualmente de 4 a 48 h.

10 El ácido glioxílico puede ser usado en cualquier forma conveniente y disponible en el comercio, preferentemente como ácido libre o su hidrato, como el monohidrato o sus mezclas. Puede ser usado en forma de sal, como hidrato de sal de sodio, como monohidrato. Preferentemente, se usa monohidrato de ácido glioxílico cuando la aminación reductor se lleva a cabo en un medio alcohólico. Se usa una solución acuosa al 50% preferentemente cuando la reacción se lleva a cabo en agua. Cuando la reacción se lleva a cabo en un disolvente alcohólico, el ácido glioxílico puede estar presente también al menos en parte en una forma de su acetal o hemiacetal. El uso de éster de ácido glioxílico está también contemplado por la invención. Mediante "ácido glioxílico", cualquier forma del mm descrita con anterioridad o sus mezclas se entiende que está de acuerdo con la invención.

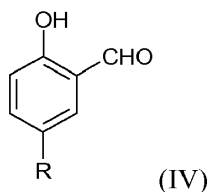
20 El aceptor de protones de amina es un compuesto de amina capaz de unirse a protones en un medio de reacción, lo más preferentemente una amina terciaria simple como trietilamina o tributilamina. La amina sirve también como agente bloqueante para el grupo carboxílico en el ácido glioxílico.

25 El compuesto de fórmula (I) en la que los M son H es aislado en una forma de ácido libre o su monohidrocloruro después de la separación del catalizador de hidrogenación mediante filtración a presión y post evaporación de un disolvente del filtrado. El producto en una forma de monohidrocloruro puede ser cristalizado en agua después de una acidificación a pH = 1,5 a 2,5 con ácido clorhídrico. La conversión del compuesto de fórmula (I) en la que los M son H en su sal, es decir, el compuesto de fórmula (I) en la que M representa Na, K o NH₄ se lleva a cabo mediante tratamiento con una correspondiente base a pH 10-12,5, preferentemente 11,5. Estas bases correspondientes son preferentemente hidróxidos de sodio, potasio o amonio. Después de la alcalinización, se obtiene 10 a 35% (en peso) de soluciones acuosas del compuesto de fórmula (I) en la que M es NH₄, preferentemente 20% en peso.

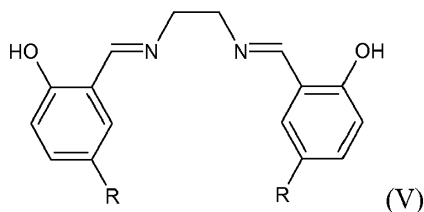
30 Los compuestos salan de partida del compuesto de fórmula (II) pueden ser preparados de dos formas.

35 Según una propuesta, el compuesto salan de partida de fórmula (II) puede ser preparado mediante condensación de etilendiamina con 2 equivalentes molares de salicil-aldehído o un correspondiente derivado de salicil-aldehído sustituido con un sustituyente R en posición para con respecto al grupo hidróxido y seguidamente reducción del compuesto salan así obtenido (base de Schiff). Según la segunda propuesta, el compuesto salan de partida de fórmula (II) puede ser preparado mediante reacción de etilendiamina, una fuente de formaldehído y fenol o fenol sustituido con un sustituyente R en posición para (condensación de Mannich directa). La segunda propuesta es aplicable lo más preferentemente cuando R es alquilo C₁-C₄.

40 Por lo tanto, en una variante de la invención, el proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I) en la que R son como se describió anteriormente comprende preparar un compuesto salan de fórmula (II) mediante reacción de etilendiamina con 2 equivalentes molares de un compuesto de fórmula (IV)



45 en la que R es como se definió para la fórmula (I) anterior, para obtener un correspondiente compuesto de fórmula (V) en la que R son como se describieron para la fórmula (I)



50 y seguidamente la reducción del compuesto de fórmula (V) para obtener el compuesto de fórmula (II).

Los compuestos de fórmula (IV), es decir, el salicil-aldehído y sus derivados sustituidos con un sustituyente R en

posición para con respecto al grupo hidroxilo, son bien conocidos y son materiales fácilmente disponibles en el comercio.

5 La reacción de etilendiamina con el compuesto de fórmula (IV) se puede llevar a cabo de una manera conocida en un disolvente adecuado, como alcoholes inferiores o sus mezclas a una temperatura ambiente.

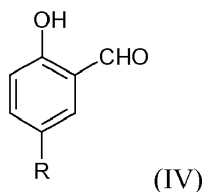
10 La reducción del compuesto de fórmula (V) para obtener el compuesto de fórmula (II) se puede llevar a cabo generalmente usando cualesquiera métodos de reducción conocidos en la técnica. Uno de estos métodos es la reducción con hidruros de metales alcalinos complejos, como borohidruros, preferentemente bromohidruro de sodio e hidruro de litio-aluminio. El método preferido de reducción es una hidrogenación catalítica usando los métodos y catalizadores anteriormente descritos para la reacción de aminación reductora de ácido glioxílico.

15 Lo más preferentemente, la reducción del compuesto de fórmula (V) se puede llevar a cabo mediante hidrogenación catalítica usando hidrógeno en presencia de un catalizador, como un catalizador de paladio o níquel, como Pd/C o Ra-Ni. Cuando la reducción se lleva a cabo mediante hidrogenación catalítica, el compuesto intermedio de fórmula (II) sin su aislamiento del medio de reacción se puede hacer reaccionar durante con ácido glioxílico en la aminación reductora en el mismo entorno de hidrogenación.

20 Los rendimientos de la reacción de etilendiamina con el compuesto de fórmula (IV) y la reducción del compuesto intermedio de fórmula (V) son en principio cuantitativos. Una ventaja adicional es que la reducción del compuesto intermedio de fórmula (V) para formar el compuesto de fórmula (II) y la posterior aminación reductora de ácido glioxílico con el compuesto de fórmula (II) se puede llevar a cabo bajo las mismas condiciones y en la misma instalación y usando las mismas operaciones, lo que simplifica el proceso en su conjunto y rebaja sus costes.

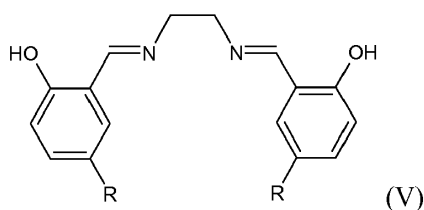
25 Una realización de la invención por lo tanto es un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I) en la que los R son como se describieron anteriormente, que comprende:

a) reacción de etilendiamina con 2 equivalentes molares de un compuesto de fórmula (IV)



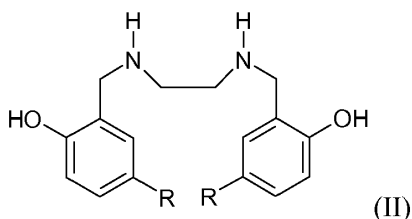
en la que los R son como se describieron para la fórmula (I) anterior,

35 para obtener un correspondiente compuesto de fórmula (V) en los que los R son como se describieron para la fórmula (I)



40 b) reducción del compuesto de fórmula (V) para obtener el compuesto de fórmula (II) en la que los R son como se describieron anteriormente;

c) aminación reductora de ácido glioxílico con un compuesto salan de fórmula general (II)



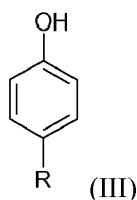
en la que los R tienen los mismo significados anteriormente definidos para la fórmula (I), en presencia de un aceptor de protones de amina, para obtener el compuesto de fórmula (I), en la que los M son átomos de hidrógenos, y

d) si se desea, convertir adicionalmente el compuesto de fórmula (I) en la que los M son átomos de hidrógeno en un compuesto de fórmula (I) en la que los M representan Na, K, NH₄ mediante tratamiento con una correspondiente base.

5 Preferentemente, en la realización anterior, la reducción en la etapa b) y la aminación reductora en la etapa c) se llevan a cabo en el mm recipiente de reacción, sin aislamiento del compuesto intermedio de fórmula (V).

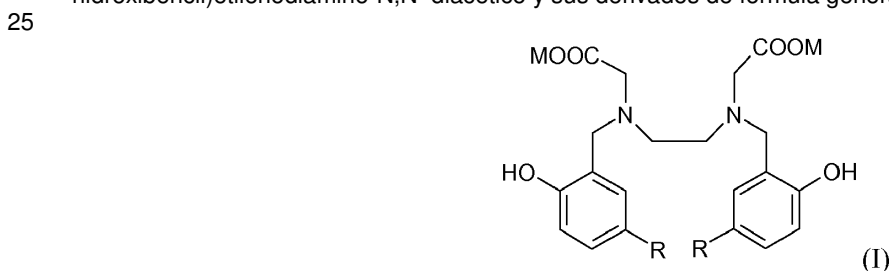
10 También preferentemente, todas las etapas a) a c) se pueden llevar a cabo en el mm recipiente de reacción, sin aislamiento de compuestos intermedios de fórmula (II) y (V). También preferentemente, tanto la reducción en la etapa b) como la aminación reductora en la etapa c) se llevan a cabo mediante hidrogenación con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación en un alcohol C₁-C₃ o sus mezclas o en una mezcla de alcohol C₁-C₃/agua. Los catalizadores de hidrogenación preferidos son Ra-Ni y Pd/C.

15 En una segunda variante de la invención, un proceso para preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que R es alquilo C₁-C₄ comprende preparar un compuesto salan de partida de fórmula (II) en la que R es alquilo C₁-C₄ mediante reacción de etilendiamina, una fuente de formaldehído y un compuesto de fenol de fórmula (III)



20 en la que R es alquilo C₁-C₄, a una relación en moles de etilendiamina: formaldehído: compuesto de fenol de 1:2:2.

Una realización de la invención es por lo tanto un proceso para la preparación de ácido N,N'-bis(2-hidroxibencil)etilendiamino-N,N'-diacético y sus derivados de fórmula general (I):



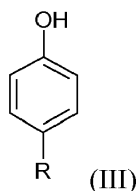
en la cual:

30 los dos R tienen el mismo significado y se seleccionan entre alquilo C₁-C₄; y

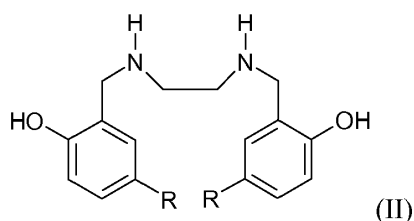
todos los M tienen el mismo significado y representan un átomo de hidrógeno, Na, K o NH₄;

que comprende:

35 a) reacción de etilendiamina, una fuente de formaldehído y el compuesto fenólico de fórmula (III)



40 en la que R es alquilo C₁-C₄, en una relación en moles de etilendiamina: formaldehído: compuesto de fenol de fórmula (III) de aproximadamente 1:2:2, para obtener el compuesto salan de fórmula general (II)



en la que R tiene el mismo significado que el definido para la fórmula (I), y

5 b) aminación reductora de ácido glioxílico con el compuesto salan de fórmula (II) en presencia de un aceptor de protones de amina, para obtener el compuesto de fórmula (I), en la que los M son átomos de hidrógeno, y

c) si se desea, convertirlo adicionalmente en un compuesto de fórmula (I) en la que M representa Na, K o NH₄ mediante tratamiento con una correspondiente base.

10

Los compuestos de fenol de fórmula (III) son conocidos y están disponibles en el comercio.

La fuente de formaldehído puede cualquier fuente de formaldehído convencional y disponible en el comercio como una solución acuosa de formaldehído, paraformaldehído, trioxano o heparametilenotetraamina HMTP (urotropina).
 15 La fuente de formaldehído preferida es una solución acuosa de formaldehído al 35-40%, habitualmente distribuida en forma de una solución acuosa saturada con una concentración de formaldehído de aproximadamente 37%, estabilizada con metanol al 10-15% (formalina o formol).

20

Las fuentes de formaldehído más preferidas son una solución acuosa de formaldehído al 37% y paraformaldehído.

La reacción de etilendiamina, la fuente de formaldehído y el compuesto de fenol de fórmula (III) (condensación de Mannich directa) se puede llevar a cabo en una mezcla de agua-alcohol a la temperatura de reflujo. El producto de fórmula (II) puede ser separado de la mezcla de reacción en forma de su hidrocloreuro o mediante evaporación de un disolvente. El rendimiento de la condensación de Mannich es de 80 a 95%.

25

Los ejemplos que siguen ilustran la invención.

Ejemplo 1

30 Método general para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que R es alquilo C₁-C₄, usando compuestos de salan preparados mediante condensación Mannich directa

A un matraz de 250 ml equipado con un agitador mecánico y condensador de reflujo se introducen 100 ml de un disolvente y 0,1 mol de etilendiamina para obtener una solución. A la solución se le añaden por partes 0,2 moles paraformaldehído/solución acuosa de formaldehído al 37% y 0,2 a 0,4 ml de ácido clorhídrico al 37%. La mezcla
 35 obtenida se calienta durante 0,5 h a 50-60 °C hasta una homogeneidad completa y seguidamente se añade una solución al 50% del compuesto de fenol de fórmula (III) en el mismo disolvente a la velocidad de 0,1 mol/h. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 a 30 h.

40 El compuesto de salan de fórmula (II) así obtenido puede ser separado mediante cristalización:

- en una forma de monohidrocloreuro de salan después de una acidificación de la mezcla de reacción a pH 0,5-2,0 con ácido clorhídrico concentrado, o

45 - en la forma de un salan después de la evaporación del disolvente y cristalización en etil-éter de 5 a 10 °C.

La aminación reductora se puede realizar en un medio de reacción cerrado, como un autoclave calentado equipado con un agitador mecánico. El compuesto de salan y la mezcla que contiene ácido glioxílico, una amina y un disolvente se introduce en el autoclave. Después de completar la adición de la cantidad total de compuesto de salan,
 50 la mezcla de reacción contiene los reactantes salan: ácido glioxílico: amina a la relación en moles en el intervalo de 1:2:2 a 1:4:5. La concentración total de reactantes en la mezcla de reacción está en el intervalo de 2 a 10% en peso.

Seguidamente se añade un catalizador a la mezcla de reacción, que es preferentemente Ni-Raney o Pd/C en la cantidad de 1 a 5% en peso con respecto al compuesto salan.

55

El aire se retira del sistema de reacción usando el flujo de un gas inerte, preferentemente argón, y el autoclave se presuriza con gas hidrógeno.

La aminación reductora se lleva a cabo durante 4 a 48 h a la presión de hidrógeno de 2 a 50 atm.

El producto se aísla mediante filtración del catalizador, evaporación del disolvente y cristalización del producto en agua después de acidificar a un pH de 1,5 a 2,5.

- 5 El rendimiento global después de la cristalización está en el intervalo de 30 a 85%, dependiendo del tipo de compuesto de fenol de fórmula (III) usado en la reacción. Las estructuras de los productos se confirman por medio de un análisis ^1H NMR y sus purezas por medio de HPLC y análisis elemental.

Ejemplo 2

10

Trihidrato de monohidrocloruro de ácido N,N'-bis(2-hidroxi-5-metilbencil)etilenodiamino-N,N'-diacético

2.1. N,N'-bis(2-hidroxi-5-metilbencil)etilenodiamina (compuesto salan)

- 15 Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 1 se introdujeron etilenodiamina (6,0 g, 0,1 mol), solución acuosa de formaldehído al 37% (14,9 ml, 0,2 moles), p-cresol (21,6 g, 0,2 moles) y etanol (150 ml) como disolvente en el sistema de reacción para formar una mezcla de reacción homogénea. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 12 h. El progreso de la reacción se verificó por medio de análisis TLC con etanol: sistema de desarrollo de cloroformo (9:2). Cuando se confirmó la compleción de la reacción se añadieron gota a gota 9,2 ml (0,11 mol) de
- 20 ácido clorhídrico al 37% para obtener un pH = 2,5. Después de 6 h de cristalización a temperatura ambiente se obtuvo un sólido blanco, que se filtró y se lavó tres veces con etanol. El rendimiento del producto en bruto obtenido fue de 24,6 g (82%). El producto en bruto seguidamente se cristalizó en una mezcla de etanol: agua, se filtró y se lavó etanol (50 ml). El producto aislado se secó en un secador a vacío a 50 °C durante 3 h. El rendimiento de la cristalización fue de 70%.

25

La estructura de la N,N'-bis(2-hidroxi-5-metilbencil)etilenodiamina así obtenida se confirmó por medio de ^1H RMN. Un análisis por HPLC mostró la pureza a un nivel de 96%. ^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,26-6,72 (m, 8H, ArH), 3,95 (s, 4H, NCH_2CH_2), 2,82 (s, 4H, ArCH_2N), 2,24 (s, 6H, CH_3Ar).

2.2. Trihidrato de monohidrocloruro de ácido N,N'-bis(2-hidroxi-5-metilbencil)etilenodiamino-N,N'-diacético

- El compuesto salan obtenido como se describió anteriormente en el apartado 2.1 (3 g, 0,01 mol) se transfirió cuantitativamente a un autoclave que contenía metanol (100 ml), Pd/C (0,05 g) y la mezcla de monohidrato de ácido glioxílico (2,8 g, 0,03 moles) con trietilamina (4,0 g, 0,04 moles) en metanol (40 ml) se añadió para obtener una
- 35 relación en moles final de 1:3:4 (salan: ácido glioxílico: trietilamina). El aire restante sobre la mezcla de reacción se separó usando el flujo de una corriente de argón.

- El sistema de reacción se calentó a 50 °C y se introdujo hidrógeno a una presión de 5 atm. La aminación reductora se llevó a cabo con agitación a 50 °C durante 20 h. Cuando se completó la reacción, el catalizador se filtró bajo vacío y el disolvente se evaporó por medio de un evaporador a vacío rotatorio. El sólido obtenido se disolvió en agua y se acidificó con ácido clorhídrico al 10% hasta pH = 2,0. La cristalización se llevó a cabo seguidamente a 8 °C durante
- 40 16 h.

- Se aislaron 3,8 g del producto (rendimiento de 83%). El producto en bruto seguidamente se cristalizó a temperatura ambiente en etanol al 85%. Se obtuvieron 2,8 g del producto después de la cristalización. La estructura del producto de ácido N,N'-bis(2-hidroxi-5-metilbencil)etilenodiamino-N,N'-diacético·HCl·3H₂O se confirmó por medio de ^1H RMN y su pureza por medio de análisis elemental.

- ^1H RMN (DMSO) δ : 7,03-6,86 (m, 8H, ArH), 4,01 (s, 4H, HOOCCH_2N), 3,64 (s, 4H, ArCH_2N), 3,21 (s, 4H, NCH_2CH_2), 2,14 (s, 6H, CH_3Ar)
- 50

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$:

C 52,12, H 6,96, N 5,53, encontrado: C 52,02, H 7,01, N 5,49

55

Ejemplo 3

Trihidrato de monohidrocloruro de ácido N,N'-bis(2-hidroxi-5-propilbencil)etilenodiamino-N,N'-diacético

3.1. N,N'-bis(2-hidroxi-5-propilbencil)etilenodiamina (compuesto salan)

- 60 Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 1, en un sistema de reacción equipado con un condensador a reflujo y un dispositivo de separación Dean-Stark, se introdujeron etilenodiamina (6,0 g, 0,1 mol), solución acuosa de formaldehído al 37% (14,9 ml, 0,2 moles), 4-propilfenol (27,2 g, 0,2 moles), tolueno (200 ml) como disolvente y ácido clorhídrico al 37% (0,3 ml) para formar una mezcla de reacción homogénea. La mezcla de
- 65 reacción se calentó a 90-95 °C durante 4 h. El progreso del consumo de los reactantes se verificó midiendo la

cantidad de agua formada en la reacción y recogida en el separador Dean-Stark. Cuando la reacción se detuvo, la mezcla se calentó durante 2 h adicionales a 110-112 °C. Seguidamente el disolvente se evaporó de la mezcla de reacción y un aceite espeso obtenido se lavó dos veces con hexano a temperatura de reflujo. Se obtuvieron 26,4 g del producto en bruto en forma de un aceite espeso con un rendimiento de 74%. El producto en bruto se disolvió
 5 seguidamente en 150 ml de etanol y se acidificó con 9,2 ml (0,11 moles) de ácido clorhídrico al 37% a pH = 2,0. El sólido blanco que precipitó se filtró bajo vacío y seguidamente se cristalizó en un sistema de etanol-agua y se filtró y se lavó con 50 ml de etanol. El producto se secó a vacío durante 3 h a 50 °C. El rendimiento de cristalización fue de 63%. La estructura del producto de N,N'-bis(2-hidroxi-5-propilbencil)etilenodiamina así obtenido se confirmó por medio de ¹H RMN. Un análisis por HPLC mostró la pureza a un nivel 97%.

10 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,26-6,72 (m, 8H, ArH), 3,95 (s, 4H, NCH₂CH₂), 2,82 (s, 4H, ArCH₂N), 2,45 (s, 6H, CH₂Ar), 1,61 (q, 4H, CH₂CH₂Ar), 0,92 (t, 6H, CH₃)

15 3.2. Trihidrato de hidrocloreuro de ácido N,N'-bis(2-hidroxi-5-propilbencil)etilenodiamino-N,N'-diacético

El compuesto salan obtenido como se describió en el apartado 3.1. anterior (3 g, 0,01 moles) se transfirió cualitativamente a un autoclave que contenía metanol (100 ml), Pd/C (0,15 g) y se añadió la mezcla de monohidrato de ácido glioxílico (2,8 g, 0,03 moles) con trietilamina (4,0 g, 0,04 moles) en metanol (50 ml). El aire que permanecía sobre la mezcla de reacción se separó usando el flujo de argón.

20 EL sistema de reacción se calentó a 50 °C y se introdujo gas hidrógeno a una presión de 4 atm. La reacción de aminación reductora se llevó a cabo a 50 °C durante 20 h. Cuando la reacción se completó, el catalizador se filtró bajo vacío y el disolvente se evaporó por medio de un evaporador a vacío rotatorio. El residuo sólido obtenido se disolvió en agua y se acidificó con ácido clorhídrico al 10% hasta un pH = 2,0. Seguidamente se llevó a cabo la cristalización a 8 °C durante 16 h.

25 Se aislaron 2,6 g del producto con un rendimiento de 45%. El producto sólido en bruto se cristalizó seguidamente en el sistema de etanol: agua. Se obtuvieron 1,8 g del producto sólido. La identidad del producto ácido N,N'-bis(2-hidroxi-5-propilbencil)etilenodiamino-N,N'-diacético ·HCl·3H₂O se confirmó por medio de ¹H RNM y la pureza por medio de un análisis elemental.

30 ¹H NMR (DMSO) δ: 7,03-6,86 (m, 8H, ArH), 4,01 (s, 4H, HOOCCH₂N), 3,64 (s, 4H, ArCH₂N), 3,21 (s, 4H, NCH₂CH₂), 2,54 (t, 6H, CH₂Ar), 1,58 (q, 4H, CH₂CH₂Ar), 0,98 (t, 6H, CH₃)

35 Análisis elemental: calculado para C₂₆H₃₆N₂O₆·HCl·3H₂O: C 55,46, H 7,70, N 4,98, encontrado: C 55,42, H 7,79, N 4,99.

Ejemplo 4

40 Trihidrato de monohidrocloreuro de ácido N,N'-bis(2-hidroxi-metilbencil)etilenodiamino-N,N'-diacético

Seguendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 1, se añadieron etilenodiamina (0,1 moles) y solución acuosa de formaldehído al 37% (0,2 moles) al autoclave. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C hasta que se hizo homogénea. Seguidamente se añadió gota a gota p-cresol (0,2 moles) a 50 °C y la mezcla de reacción pura (sin disolvente añadido) se calentó a 90-95 °C durante 16 h. La conversión de los reactantes se verificó por medio de análisis TLC con sistema de desarrollo de etanol: cloroformo (9:2). Cuando se confirmó la compleción de la reacción se separó por decantación agua de la mezcla de reacción y el aceite así obtenido se lavó dos veces con hexano y tres veces con agua a la temperatura de reflujo. El disolvente restante se separó en el evaporador rotatorio. El producto en bruto se obtuvo con un rendimiento de 66% y seguidamente se disolvió en etil-éter y se dejó para la cristalización. El sólido blanco así obtenido se filtró bajo vacío y se lavó con 60 ml de etanol, seguidamente se secó en un secador a vacío durante 2 h a 40 °C. Posteriormente se cristalizó en etil-éter con rendimiento de 83%.

55 La estructura del producto de N,N'-bis(2-hidroxi-5-metilbencil)etilenodiamina así obtenido se confirmó por medio de ¹H RMN. Un análisis por HPLC mostró un nivel de pureza de 98%.

Se llevó a cabo una aminación reductora durante 36 h siguiendo el procedimiento anteriormente descrito en el ejemplo 2.1 anterior proporcionando el producto con un rendimiento aislado de 90%. El mono-hidrocloreuro de ácido N,N'-bis(2-hidroxi-metilbencil)etilenodiamino-N,N'-diacético obtenido después de la cristalización en el sistema de etanol: agua tiene una pureza mediante HPLC de un nivel de 96%.

Ejemplo 5

65 Procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula (I) usando compuestos salan de fórmula (II) preparados mediante la reducción de compuestos salan de fórmula (V)

A. Preparación de un compuesto salan

A un matraz de 250 ml de fondo redondeado equipado con un agitador mecánico y un condensador a reflujo se introdujeron 100 ml de un disolvente y 0,1 mol de etilendiamina para obtener una solución. A la solución se añadieron por partes 0,2 moles de salicil-aldehído o su derivado de fórmula (IV). La mezcla obtenida se calentó durante 1 h a 50-60 °C. A medida que progresa la reacción precipita un compuesto salen producido en forma de un sólido cristalino fino.

B. Reducción de un compuesto salen

Cuando la reacción se completa, la mezcla que contiene el compuesto salen se transfiere a un autoclave calentado con un agitador mecánico y se añade un catalizador de hidrogenación en una cantidad de 1 a 5% en peso con respecto al compuesto salen. El aire se separa del sistema de reacción haciendo pasar un flujo de gas inerte (preferentemente argón), el autoclave se presuriza con gas hidrógeno y se seguidamente se lleva a cabo la hidrogenación a 40-60 °C a una presión de hidrógeno de 2-20 atm durante 4 a 25 h hasta que cesa la absorción de hidrógeno en el sistema.

C. Aminación reductora con ácido glioxílico

El compuesto salen preparado como anteriormente y la mezcla de ácido glioxílico/amina se añaden a un autoclave en cantidades tales que se obtenga una relación en moles final de salen: ácido glioxílico: amina en el intervalo de 1:2:2 a 1:4:5. La concentración final de reactivos en la mezcla de reacción está en el intervalo de 2 a 20% en peso.

Seguidamente se añade a la mezcla de reacción un catalizador heterogéneo, preferentemente Ni-Raney o Pd/C en una cantidad de 1 a 5% en peso con respecto al compuesto salen.

El aire se retira del sistema de reacción mediante evacuación y haciendo pasar un flujo de gas inerte (preferentemente argón). La aminación reductora se lleva a cabo durante 4 a 48 h a una presión de hidrógeno de 2 a 50 atm.

El producto se aísla mediante filtración del catalizador, evaporación del disolvente y cristalización del producto en agua después de acidificar a un pH de 1,5 a 2,5.

Si Tanto la preparación del compuesto salen como en su reducción se llevan a cabo en agua, el compuesto salen producido se separa directamente de la mezcla de reacción mediante acidificación con un ácido mineral, preferentemente con ácido clorhídrico.

Las estructuras de los productos se confirman por medio de análisis ¹H RMN y sus purezas por medio de HPLC y análisis elemental.

Ejemplo 6

Trihidrato de monohidrocloruro de ácido N,N'-bis(2-hidroxibencil)etilenodiamino-N,N'-diacético

Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente en el ejemplo 5, se añaden etilendiamina (6,0 g, 0,1 mol), salicil-aldehído (24,4 g, 0,2 moles) y metanol (120 ml) a un autoclave. La mezcla de reacción se calienta a 50 °C durante 3 h. El progreso de la reacción se verificó por medio de análisis TLC con un sistema de desarrollo de etanol: cloroformo (9:2). Cuando se confirmó la compleción de la reacción, se aisló una muestra de compuesto salen para realizar el análisis ¹H RMN y confirmar la estructura del producto obtenido.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 13,2 (s, 2H, OH), 8,35 (s, 2H, ArCHN), 7,32-6,83 (m, 8H, ArH), 3,93 (s, 4H, NCH₂CH₂)

Seguidamente se introdujeron 0,2 g del Pd/C en el autoclave, el aire se retiró y se llevó a cabo la reacción a 50 °C en una atmósfera de gas hidrógeno bajo una presión de 5 atm durante 3 h. Cuando cesó la absorción de hidrógeno, se introdujo la mezcla de monohidrato de ácido glioxílico (27,6 g, 0,3 moles) y trietilamina (40,4 g, 0,4 moles) en metanol (100 ml) en el compuesto salen.

El sistema de reacción se calentó a 50 °C y se introdujo hidrógeno bajo una presión de 10 atm. La aminación reductora se llevó a cabo durante 15 h, seguidamente el catalizador se filtró y el disolvente se evaporó por medio de un evaporador a vacío rotatorio. El sólido obtenido (62 g) se disolvió en agua y se acidificó con ácido clorhídrico al 10% hasta pH = 2,0. Se llevó a cabo una cristalización durante 12 h a 8 °C.

Se separaron 37 g del producto trihidrato de monohidrocloruro de ácido N,N'-bis(2-hidroxibencil)etilenodiamino-N,N'-diacético con un rendimiento global de 78% con respecto a la etilendiamina de partida. El producto en bruto se recristalizó en etanol al 85%. La estructura del producto se confirmó por medio de ¹H RMN y su pureza por medio de análisis elemental.

^1H NMR (DMSO) δ : 7,23-6,78 (m, 8H, ArH), 4,06 (s, 4H, HOOCCH₂N), 3,65 (s, 4H, ArCH₂N), 3,22 (s, 4H, NCH₂CH₂)

Análisis elemental: calculado para: C₂₀H₂₄N₂O₆·HCl·3H₂O: C 50,16, H 6,52, N 5,85, encontrado: C 50,15, H 6,58, N 5,81

5

Ejemplo 7

Trihidrato de monohidrocloruro de ácido N,N'-bis(2-hidroxibencil)etilenodiamino-N,N'-diacético

10 Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 5 se añadieron etilenodiamina (6 g, 0,1 mol), salicilaldehído (24,4 g, 0,2 moles) y agua (100 ml) al autoclave. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 5 h. El progreso de la reacción se verificó por medio de análisis TLC con un sistema de desarrollo de etanol: cloroformo (9:2). Cuando se confirmó la compleción de la reacción, se aisló la muestra de un producto para realizar el análisis ^1H RMN y confirmar la estructura del producto salen obtenido (análisis congruente con los datos presentados en el ejemplo 6).

15

Seguidamente se introdujeron en el autoclave 0,1 g del Pd/C, se separó el aire, el autoclave se presurizó con hidrógeno y se llevó a cabo la reacción a 45-50 °C bajo una presión de hidrógeno de 6 atm durante 14 h. Cuando cesó la absorción de hidrógeno, se introdujeron en el sistema metanol (180 ml) y la mezcla de monohidrato de ácido glioxílico (27,8 g, 0,3 moles) y trietilamina (40,5 g, 0,4 moles).

20

El sistema de reacción se calentó a 50 °C y se introdujo hidrógeno bajo una presión de 10 atm. La aminación reductora se llevó a cabo durante 15 h, seguidamente, el catalizador se filtró y el disolvente se evaporó por medio de un evaporador a vacío rotatorio. El sólido obtenido se disolvió en agua y se acidificó con ácido clorhídrico al 10% a pH = 2,0. Se llevó a cabo una cristalización durante 10 h a 8 °C.

25

Se separaron 35,5 g del producto trihidrato de hidrocloruro de ácido N,N'-bis(2-hidroxibencil)etilenodiamino-N,N'-diacético con un rendimiento global de 84% con respecto a la etilenodiamina de partida. El producto en bruto se recristalizó en etanol al 85%. La estructura del producto se confirmó por medio de ^1H RMN y su pureza por medio de microanálisis elemental.

30

Ejemplo 8

Trihidrato de monohidrocloruro de ácido N,N'-bis(5-carboxi-2-hidroxibencil)etilenodiamino-N,N'-diacético

35

El producto anterior se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 5 y usando ácido 3-formil-4-hidroxibenzoico como material de partida para la preparación del compuesto salen. Se llevó a cabo la condensación de ácido 3-formil-4-hidroxibenzoico con etilenodiamina y la reducción del compuesto salen resultante hasta el compuesto salen en isopropanol con un rendimiento total de 62%.

40

El compuesto salan se aisló de la mezcla de reacción y se llevó a cabo una aminación reductora en agua usando solución acuosa al 50% de ácido glioxílico y tributilamina a la relación en moles de compuesto salan: ácido glioxílico: tributilamina igual a 1:2,5:3. La aminación reductora se llevó a cabo durante 35 h a 45 atm de presión de hidrógeno en presencia de 1,5% en peso de un catalizador Ra-Ni con respecto al compuesto salan. El rendimiento de trihidrato de hidrocloruro de ácido N,N'-bis(5-carboxi-2-hidroxibencil)etilenodiamino-N,N'-diacético fue de 37%.

45

La estructura del producto se confirmó por medio de ^1H RMN y su pureza por medio de microanálisis elemental.

^1H NMR (DMSO) δ : 7,52-6,64 (m, 8H, ArH), 4,11 (s, 4H, HOOCCH₂N), 3,59 (s, 4H, ArCH₂N), 3,18 (s, 4H, NCH₂CH₂).

50

Análisis elemental: calculado para C₂₂H₂₄N₂O₁₀·HCl·3H₂O: C 46,61, H 5,51, N 4,94, encontrado: C 46,65, H 5,58, N 4,89.

Ejemplo 9

55

Trihidrato de monohidrocloruro de ácido N,N'-bis(2-hidroxil-5-metilbencil)etilenodiamino-N,N'-diacético

El producto anterior se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 5 y usando 5-metilsalicilaldehído como material de partida para la preparación del compuesto salen. La condensación de 5-metilsalicilaldehído con etilenodiamina y la reducción del compuesto salen resultante al compuesto salan se llevaron a cabo en etanol con un rendimiento total de 92%.

60

El producto salan se aisló de la mezcla de reacción y se llevó a cabo una aminación reductora en agua usando solución acuosa al 50% de ácido glioxílico y tributilamina a una relación en moles de compuesto salan/ácido glioxílico/tributilamina igual a 1:3:3. La aminación reductora se llevó a cabo durante 48 h a 45 atm de presión de hidrógeno en presencia de 1,5 % en peso de un catalizador Ra-Ni con respecto al compuesto salan. El rendimiento

65

de producto de trihidrato de hidrocloreto de ácido N,N'-bis(2-hidroxi-5-metilbencil)etilenodiamino-N,N'-diacético fue de 75%.

La estructura del producto se confirmó por medio de ^1H RMN y su pureza por medio de microanálisis elemental.

^1H NMR (DMSO) δ : 7,03-6,86 (m, 8H, ArH), 4,01 (s, 4H, HOOCCH₂N), 3,64 (s, 4H, ArCH₂N), 3,21 (s, 4H, NCH₂CH₂), 2,14 (s, 6H, CH₃Ar)

Análisis elemental: calculado para C₂₂H₂₈N₂O₆·HCl·3H₂O: C 52,12, H 6,96, N 5,53, encontrado: C 52,02, H 7,01, N 5,49

Ejemplo 10

Sal de sodio de ácido N,N'-bis(2-hidroxi-5-metilbencil)etilenodiamino-N,N'-diacético

En un vaso de 50 ml equipado con un agitador mecánico se introdujeron 3 g (0,006 moles) de trihidrato de monohidrocloreto de ácido N,N'-bis(2-hidroxi-5-metilbencil)etilenodiamino-N,N'-diacético preparado en el ejemplo anterior y 2,45 ml de agua desionizada. Se añadió gota a gota 1 ml (0,018 moles) de una solución acuosa de NaOH al 50%. Después de agitar durante 10 minutos, se obtuvo una solución acuosa al 10% de sal de sodio de ácido N,N'-bis(2-hidroxi-5-metilbencil)etilenodiamino-N,N'-diacético que tenía un pH = 11,5.

Ejemplo 11

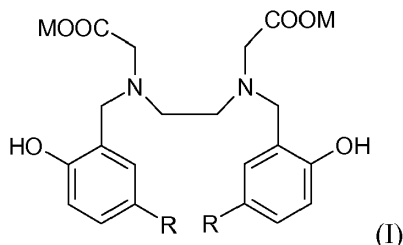
Sal de potasio de ácido N,N'-bis(2-hidroxibencil)etilenodiamino-N,N'-diacético

En un vaso de 50 ml equipado con agitador mecánico se introdujeron 2,5 g (0,0057 moles) de trihidrato de monohidrocloreto de ácido N,N'-bis(2-hidroxibencil)etilenodiamino-N,N'-diacético preparado en el ejemplo 6 anterior y 24,5 ml de agua desionizada. Seguidamente se añadieron gota a gota 1,72 ml (0,0171 moles) de una solución acuosa de NaOH al 40%. Después de agitar durante 10 minutos se obtuvo una solución acuosa al 8% de sal de sodio de ácido N,N'-bis(2-hidroxibencil)etilenodiamino-N,N'-diacético, pH = 12,2.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de ácido N,N'-bis(2-hidroxi-bencil)etilenodiamino-N,N'-diacético y sus derivados de fórmula general (I)

5



en la cual:

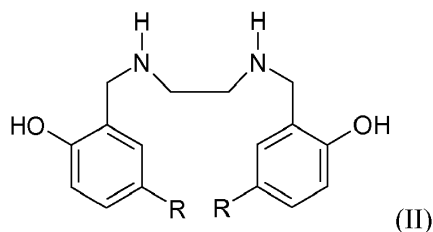
10 los dos R tienen el mismo significado y se seleccionan entre H, alquilo C₁-C₄, CH₂OH, SO₃M, y COOM; y

todos los M tienen el mismo significado y representan un átomo de hidrógeno, Na, K o NH₄;

que comprende:

15

- aminación reductora de ácido glioxílico con un compuesto salan de fórmula general (II)

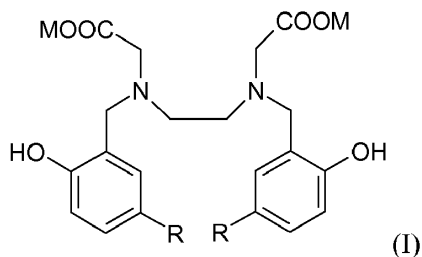


20 en la que los R tienen el mismo significado definido para la fórmula (I), mediante hidrogenación con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación y un compuesto aceptor de protones de amina capaz unirse a protones en un medio de reacción, en un alcohol C₁-C₃ o sus mezclas, una mezcla de alcohol C₁-C₃/agua o en un medio acuoso aceptor de protones de amina,

25 para obtener el compuesto de fórmula (I) en la que los M son átomos de hidrógeno, y

- si se desea, convertirlo adicionalmente en un compuesto de fórmula (I), en la que los M representan Na, K o NH₄ mediante un tratamiento con una base correspondiente.

30 2. Un proceso para la preparación de ácido N,N'-bis(2-hidroxi-bencil)etilenodiamino-N,N'-diacético y sus derivados de fórmula general (I):



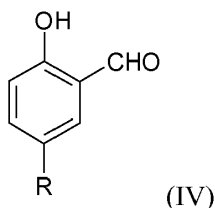
35 en la cual:

los dos R tienen el mismo significado y se seleccionan entre H, alquilo C₁-C₄, CH₂OH, SO₃M, y COOM; y

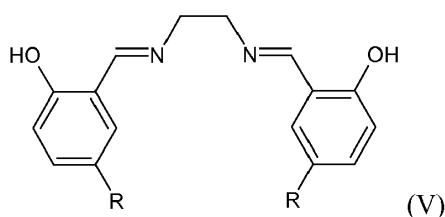
todos los M tienen el mismo significado y representan un átomo de hidrógeno, Na, K o NH₄;

que comprende:

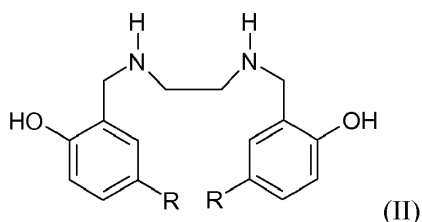
- 5 a) reacción de etilendiamina con 2 equivalentes molares de un compuesto de fórmula (IV)



en la que R es como se definió para la fórmula (I), para obtener un correspondiente compuesto salen de fórmula (V)



- 10 b) reducción del compuesto salen de fórmula (V) para obtener un compuesto de fórmula (II)



- 15 en la que los R tienen los significados definidos para la fórmula (I),

- 20 c) aminación reductora de ácido glioxílico con el compuesto de fórmula (II) mediante hidrogenación con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación y un compuesto aceptor de protones de amina capaz de unirse a protones en un medio de reacción, en un alcohol C₁-C₃ o sus mezclas, o una mezcla de alcohol C₁-C₃/agua o en un medio acuoso aceptor de protones de amina,

para obtener el compuesto de fórmula (I) en la que los M son átomos de hidrógenos, y

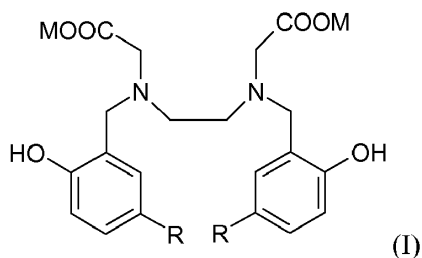
- 25 d) si se desea, convertirlo adicionalmente en un compuesto de fórmula (I) en la que los M representan Na, K o NH₄ mediante tratamiento con una correspondiente base.

- 30 3. El proceso de la reivindicación 2, en la que la reducción en la etapa b) se lleva a cabo mediante hidrogenación con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación y un compuesto aceptor de protones de amina capaz de unirse a protones en un medio de reacción, en un alcohol C₁-C₃ o sus mezclas, una mezcla de alcohol C₁-C₃/agua o en un medio acuoso aceptor de protones de amina.

- 35 4. El proceso de la reivindicación 3, en el que dicha reducción en la etapa b) y aminación reductora de la etapa c) se llevan a cabo en el mismo recipiente de reacción, sin aislamiento del compuesto intermedio de fórmula (II).

5. El proceso de la reivindicación 3, en el que todas las etapas a) a c) se llevan a cabo en el mismo recipiente de reacción, sin aislamiento de los compuestos intermedios de fórmulas (V) y (II).

- 40 6. Un proceso para la preparación de derivados de ácido N,N'-bis(2-hidroxibencil)etilendiamino-N,N'-diacético de fórmula general (I):

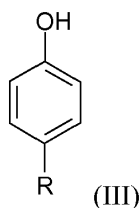


en la cual

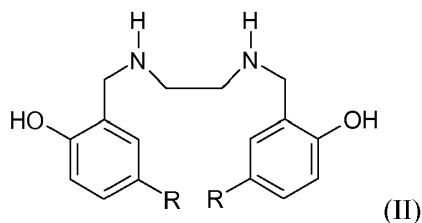
- 5 los dos R tienen el mismo significado y se seleccionan entre alquilo C₁-C₄; y todos los M tienen el mismo significado y representan un átomo de hidrógeno, Na, K o NH₄; que comprende:

10

a) reacción de etilendiamina, una fuente de formaldehído y un compuesto de fenol de fórmula (III)



- 15 en la que R es un alquilo C₁-C₄ en una relación en moles de etilendiamina:formaldehído:compuesto de fenol 1:2:2, para obtener un compuesto salan de fórmula general (II)



- 20 en la que los R tienen el mismo significado anteriormente definido para la fórmula (I), y

- b) aminación reductora de ácido glioxílico con el compuesto salan de fórmula (II) mediante hidrogenación con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación y un compuesto aceptor de protones de amina capaz de unirse a protones en medio de reacción, en un alcohol C₁-C₃ o sus mezclas, una mezcla de alcohol C₁-C₃/agua o en un medio acuoso aceptor de protones de amina,

25

para obtener el compuesto de fórmula (I) en la que los M son átomos de hidrógeno, y

- c) si se desea, convertirlo adicionalmente en un compuesto de fórmula (I), en la que M representa Na, K o NH₄ mediante tratamiento con una correspondiente base.

30

7. El proceso de la reivindicación 6, en el que dicha fuente de formaldehído se selecciona entre una solución acuosa de formaldehído y paraformaldehído.

- 35 8. El proceso de la reivindicación 7, en el que dicha fuente de formaldehído es una solución acuosa de formaldehído.

9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la relación en moles de compuesto de fórmula (II):ácido glioxílico:amina está en el intervalo de 1:2:2 a 1:4:5.

- 40 10. El proceso de la reivindicación 9, en el que dicha relación en moles es 1:3:3,5.

11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el aceptor de protones de amina es trietilamina.
- 5 12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que dicho catalizador de hidrogenación es níquel, paladio o platino en un soporte sólido.
13. El proceso de la reivindicación 12, en el que dicho catalizador de hidrogenación es Ra-Ni o Pd/C.
- 10 14. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R representa CH₃.
15. El proceso de la reivindicación 1, en el que R representa H.