



206178

206178

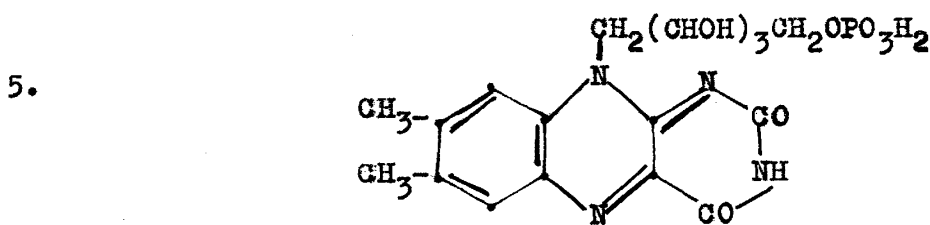
PATENTE  
DE  
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL ESTER LACTOFLAVIN-5'-FOSFORICO", a favor de la firma suiza, F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., Société Anonyme, de Basilea (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a la preparación del éster lactoflavin-5'-fosfórico, el cual es importante como co-fermento, pudiendo ser representado por la siguiente fórmula



10.

15.

Como se ha establecido, el compuestos antes citado, puede ser preparado de la siguiente manera: la lactoflavina es fosforilada por la acción del ácido metafosfórico, el producto bruto de ésteres polifosfóricos es hidrolizado, y la mezcla de éster lactoflavin-5'-fosfórico, éster difosfórico de lactoflavina, y de lactoflavina que se precipita, es separada por cristalización y por formación de sal. Resulta ventajoso, introducir la lactoflavina en el ácido metafosfórico

206178



y calentarla durante alrededor de 10 a 15 minutos a 60°C. La mezcla de ésteres polifosfóricos de lactoflavina, obtenida según esta reacción de fosforilación, es hidrolizada con un ácido mineral diluido. Entonces se forma una mezcla de poco de lactoflavina, de éster lactoflavin-5'-fosfórico, y de éster polifosfórico de lactoflavina (esencialmente de éster difosfórico) que puede ser separada, por cristalización fraccionada en el agua, en una parte difícilmente soluble, y en una parte fácilmente soluble. En esta última está contenido el éster difosfórico de lactoflavina. La fracción cristalizada difícilmente soluble es tratada con bicarbonato sódico, en cuyo caso el éster lactoflavin-5'-fosfórico pasa a solución, en tanto que la lactoflavina permanece no disuelta.

El éster lactoflavin-5'-fosfórico, así obtenido, constituye un compuesto que sólo se disuelve poco en agua caliente y que cristaliza bajo forma de agujas. Su sal cálcica se disuelve poco en agua; la sal magnésica resulta bastante soluble en agua y las sales sódica y potásica son muy fácilmente solubles.

E J E M P L O:

1 g de lactoflavina, finamente pulverizada, es incorporado a ácido metafosfórico, obtenido por calentamiento de 7 c.c de ácido ortofosfórico a un 85 por ciento, y la mezcla es calentada durante 10 a 15 minutos a 60°C. Después del enfriamiento, es recogida la masa en 5-6 c.c de agua, siendo centrifugada para obtener un precipitado que es constituido esencialmente por lactoflavina inalterada. La solución clara es vertida en 50 c.c. de etanol absoluto, después de lo cual se forma un precipitado amarillo y coposo de ésteres polifosfóricos de lactoflavina; este precipitado es centrifugado y lavado en alcohol y éter. Rendimiento: 1,3 g.

206178



5. Este producto bruto higroscópico es disuelto en 100 c.c de ácido clorhídrico normal, la solución es calentada durante 10 minutos a 100°C., después de lo cual es concentrada por evaporación en el vacío a sequedad, el residuo es amasado con 30 c.c de etanol absoluto, la parte no disuelta es centrifugada y lavada con alcohol y éter. Rendimiento: 900 mg de un precipitado no higroscópico que, como se puede comprobar por cromatografía sobre papel, está constituido por un poco de lactoflavina, un poco de éster difosfórico de lactoflavina, y, principalmente, por éster lactoflavin-5'-fosfórico.

10. Este producto bruto (900 mg) es disuelto en 20 c.c. de agua. De esta solución se separa por cristalización, en 24 horas una mezcla de lactoflavina y éster de lactoflavin-5'-fosfórico(500 mg), mientras que el éster difosfórico de lactoflavina permanece disuelto en el líquido. Si este precipitado todavía contuviese un poco de éster difosfórico, sería necesario someterlo a una nueva cristalización en el agua.

20. El precipitado que está constituido por lactoflavina y por éster de lactoflavin-5'-fosfórico, es suspendido seguidamente en 20 c.c de agua, siendo neutralizado exactamente con una solución de bicarbonato sódico. El éster de lactoflavin-5'-fosfórico se disuelve así bajo forma de una sal sódica, en tanto que la lactoflavina queda no disuelta. Después de incorporación de una pequeña cantidad de negro animal, se separa el precipitado insoluble, acidificando ligeramente el filtrato claro con ácido clorhídrico, y se concentra en el vacío. Después de que la solución haya quedado en reposo durante unos cuantos instantes, se separa de la misma, por cristalización, el éster lactoflavin-5'-fosfórico, prácticamente puro. Los cristales están constituidos por pequeños paquetes

25.

30.

206178<sup>7</sup>



de agujas. Después del secado en el vacío a 70°C., contiene el compuesto 3 moléculas de agua.

5. La invención, dentro de su esencialidad, podrá ser llevada a la práctica en otras variantes de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las que alcanzará igualmente la protección que se recaba; por que dar todo é llo comprendido dentro del espíritu del invento.

N O T A

10. Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que esta solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente suiza nº 74.585, depositada con fecha 10 de diciembre de 1951, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

15. 1ª.- Procedimiento para la preparación de éster lacto flavin-5'-fosfórico, caracterizado por el hecho de que la lactoflavina es fosforilada por la acción de ácido metafosfórico, que el producto bruto de ésteres polifosfóricos es hidrolizado, y que la mezcla de éster lactoflavin-5'-fosfórico, de éster difosfórico de lactoflavina, y de lactoflavina, que de é llos resulta, es separada por cristalización y por formación de sal.

20. 2ª.- Procedimiento para la preparación de éster lacto flavin-5'fosfórico.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de cinco hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 7 de noviembre de 1952.

JAIMESERN MIRALLÉS