

AÑO 1959

Expediente núm.



248741

24 874 1

# REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

**PATENTE DE INVENCION**

**MEMORIA DESCRIPTIVA**

*que se acompaña a la solicitud de*

una **PATENTE DE INVENCION** por **VEINTE** años, en España

*a favor de*

INVENTA A.G. FÜR FORSCHUNG UND PATENTVERWERTUNG, de nacionalidad  
suiza domiciliado en Talacker 16, Zurich,  
~~suiza~~ Suiza. ~~1959~~

*por:*

UN PROCEDIMIENTO PARA LA RACEMIZACION DE AMINOACIDOS  
OPTICAMENTE ACTIVOS"

Nº 14441

Agente Sr. ELZABURU

248741



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de INVENTA A.G. FÜR FORSCHUNG UND PATENTVERWERTUNG,  
entidad suiza, establecida en Talacker 16, Zurich, Suiza,  
por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA RACEMIZACION DE AMINOACIDOS OPTICA-  
MENTE ACTIVOS".

Los aminoácidos, en particular los aminoácidos esencia-  
les, tales como por ejemplo, lisina y metionina, tienen mo-  
dernamente importancia como adiciones para alimentos y forra-  
jes. Estos aminoácidos pueden ser preparados sintéticamente  
5 por varios procedimientos, y se obtienen sus racematos, es  
decir, una mezcla equimolecular de la forma D y L.

Para la alimentación humana y animal sólo son utiliza-  
bles los aminoácidos L. Los aminoácidos D no son asimilados  
por el cuerpo, o incluso son nocivos.

10 De los racematos preparados sintéticamente, es decir,



29A

248741

5

10

de los aminoácidos D, L se puede separar por varios procedimientos conocidos de la forma L, por ejemplo por formación de sales con formadores de sales ópticamente activos. Por razones económicas no se desecha la forma D residual, sino que la misma es transformada en la forma L, al menos parcialmente. Esto se hace por racemización de la forma D. Con racemización completa se obtiene de un mol de aminoácido D, una mezcla de medio mol de aminoácido D y de aminoácido L, de donde se vuelve a separar la forma L y se racemiza de nuevo el medio mol restante de aminoácido D. El proceso se repite tantas veces hasta que una parte suficiente de la forma D se haya convertido en la forma L.

15

20

Es conocida la práctica de racemizar aminoácido ópticamente activo, por ejemplo lisina, por calentamiento con ácido clorhídrico o ácido fosfórico. Según sea la duración del calentamiento, la racemización es más o menos completa. El ácido fosfórico es relativamente caro, y el ácido clorhídrico es sumamente corrosivo, principalmente como gas húmedo a elevada temperatura. En el calentamiento de aminoácidos fosfórico o clorhídrico se sufren también considerables pérdidas, puesto que hasta el 30% del aminoácido se descompone y se pierde.

25

Pero se descubrió que los aminoácidos ópticamente activos se pueden racemizar fácilmente y con buen rendimiento si se les calienta con ácido sulfúrico a temperaturas de 150 a 200°C. El empleo de ácido sulfúrico proporciona mayores rendimientos, es decir menores pérdidas por descomposición, que el empleo de ácido fosfórico o clorhídrico, y el ácido sulfúrico es además el más barato de los ácidos inorgánicos.

30

De preferencia se sigue el procedimiento de disolver el aminoácido ópticamente activo, o su sal, en una mezcla de



248741

aproximadamente 50% en peso, de agua y 50% en peso de ácido sulfúrico concentrado, calentar esta solución hasta 160 a 180°C, en cuyo caso el agua se evapora parcialmente, y seguir hirviendo bajo reflujo durante 1 - 4 horas a esta temperatura. El grado de racemización depende del tiempo de reacción, de la temperatura y de la concentración del ácido sulfúrico. No es necesario que la racemización sea completa, puesto que la forma L deseada se separa, como es sabido, de la mezcla reaccionante, y la forma D se puede volver a racemizar juntamente con aminoácido D nuevo. Si por molde aminoácido se emplean aproximadamente 2-6 moles de ácido sulfúrico, entonces convienen tiempos de reacción de unas 1 - 4 horas a temperaturas de 150 a 200°C, de preferencia 160-180°C.

La obtención del aminoácido racemizado a partir de la mezcla reaccionante tiene lugar ventajosamente enfriando la mezcla, diluyéndola con agua y dejándola fluir a través de un cambiador de cationes en la forma  $H^+$ . El aminoácido es adsorbido por el cambiador, pudiendo luego ser desorbido con amoníaco acuoso. Después de haber agregado al eluato tanto ácido clorhídrico que se forme el monohidrocloruro, se diluye con alcohol y se precipita así el monoclorhidrato.

El procedimiento de racemización sugerido por el invento está particularmente indicado para D-lisina, la cual se carga como tal, o también como monoclorhidrato o monoclorosulfato. Según el invento, se puede racemizar también la L-lisina, si bien esto carece técnicamente de sentido, ya que para fines fisiológicos se utiliza la lisina L pura.

#### Ejemplos

1. 146,0 g (0,8 mol) de monoclorhidrato de D-lisina se

248741



disuelven en una mezcla de 330 g de ácido sulfúrico al 95% (3,2 mol) y 330 de agua. Se calienta la solución hasta 160°C con lo que se evapora la mayor parte de agua, y se hierve durante 2 horas bajo reflujo. Después del enfriamiento se recoge la mezcla reaccionante en 1,5 - 2 litros de agua, se la decolora con carbón activo y, a través de un cambiador catiónico, se la deja fluir en la forma  $H^+$  (Dowex 50). La lisina adsorbida se disuelve con amoníaco acuoso concentrado, se concentra la solución al vacío y se la mezcla con la cantidad de ácido clorhídrico calculada para la formación del monoclórhidrato. El monoclórhidrato resultante precipita por adición de etanol. Las pérdidas de lisina por descomposición son del 10%.

La rotación  $(\alpha)_D^{22}$  asciende a  $-4,15$ , ( $C = 0,2 \text{ g/cm}^3$ ) es decir, la mezcla contiene 72,5% de monoclórhidrato de D-lisina y 27,5% de L+.

2. 146,0 g (0,8 mol) de monoclórhidrato de D lisina son tratados lo mismo que en el ejemplo 1, si bien durante 3 horas a 170°C. Las pérdidas por descomposición ascienden a 10,5%, el giro  $(\alpha)_D^{22}$  es  $-0,42^\circ$  ( $C = 0,2 \text{ g/cm}^3$  en agua). Se obtiene una mezcla de 52,3% de monoclórhidrato de D lisina y 47,7% L+.

3. 146,0 g de monoclórhidrato de D lisina se disuelven en 495 g de agua y 495 g de ácido sulfúrico al 95%. Se calienta la solución durante 2 horas hasta 175°C y, después del enfriamiento, se procede lo mismo que en el ejemplo 1. Las pérdidas por descomposición son del 20%, el giro  $(\alpha)_D^{22}$   $-1,17^\circ$  ( $C = 0,2 \text{ g/cm}^3$  en agua). Se obtiene una mezcla de 56,5% de monoclórhidrato de D lisina y 43,7% de L+.

4. 146 g de monoclórhidrato de D lisina se disuelven en

248.741

2845



una mezcla de 330 g de ácido sulfúrico al 95% y 330 g de agua. Se calienta la solución durante una hora hasta 180°C. Después del enfriamiento se obtiene la lisina en la forma descrita como monoclórhidrato. Las pérdidas por descomposición son del 10%, el giro  $(\alpha)_D^{22}$  es  $-1,15^\circ$  ( $C = 0,2 \text{ g/cm}^3$  en agua). Se obtiene una mezcla de 56,2% de monoclórhidrato de D lisina y 43,8% L +.

5. 146,0 g de monoclórhidrato de D lisina se tratan exactamente lo mismo que en el ejemplo 4. El tiempo de reacción es, sin embargo, de 2 horas. Las pérdidas vuelven a ser del 10%, el giro es  $-0,22^\circ$  ( $C = 0,2 \text{ g/cm}^3$  en agua). La mezcla resultante se compone de 51,1 % de monoclórhidrato de D lisina y 48,9% de L +.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Suiza, el 20 de Mayo de 1.958, bajo el Número 59.712, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para la racemización de aminoácidos ópticamente activos, caracterizado porque los aminoácidos se calientan con ácido sulfúrico hasta 150 a 200°C.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los aminoácidos o sus sales se disuelven en una mezcla de 50% en peso de agua y 50% en peso de ácido sulfúrico



248741  
concentrado, esta solución se calienta hasta 160 a 180°C  
con evaporación simultánea parcial del agua, y luego se  
la sigue hirviendo a esta temperatura, bajo reflujo, duran-  
te 1 - 4 horas.

5           3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2,  
caracterizado porque se racemiza la D-lisina.

4.- Un procedimiento para la racemización de amino-  
ácidos ópticamente activos.

10           Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede,  
y para los fines que se han especificado.

La presente Memoria consta de seis hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 ABR. 1959

P. A.  
*[Handwritten signature]*