



IMP. SUPLENIMIENTO DE PATENTE

254954
Núm. de. 22/A.

254954

Memoria Descriptiva

sobre:

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal
nº 252.213, presentada el 22 de octubre de 1959, por:
"Procedimiento para la preparación de carboxina".

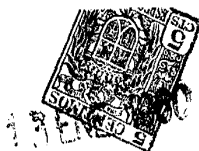
=====

Solicitante: SOCIÉTÉ DES MICROKISTES SAAS, entidad belga,
residente en 108 Avenue Louise, Bruselas, Bélgica.

=====

En la solicitud de patente alemana nº 9 60379
I/7b/12, se describe un procedimiento para la preparación
de cloruro de carboxina, en el que se introduce el cloruro
acetilato de γ -acetilamino- β -hidroxibutirato, con
1, 2, 3 veces su peso de ácido clorhídrico acuoso concen-

254954



5. tado, a una temperatura no superior a 50°C. y 60°C; al elevarse a óxido y cualquiera otro, que a una
10. pueden formarse durante la reacción la hidrólisis, se separan por filtración, la solución de hidrólisis se evapora a una temperatura no superior a 60°C. y el cloruro de ceritina deseado, se separa de los cristales resultantes tratando estos con alcohol isopropílico, alcohol isopropílico acuoso o alcohol etílico acuoso, eliminando el agente de disolución lavando los cristales obtenidos con acetona, y secando.

15. Se describe también en la solicitud de patente citada, una variación de este procedimiento, en la que los cristales que quedan después de la evaporación de la solución de hidrólisis, pueden recogerse primero en alcohol isopropílico, filtrarse, y los cristales restantes recogerse en ácido clorhídrico acuoso concentrado, filtrarse y evaporar el filtrado a una temperatura no superior a 60°C. tratándolo a continuación con alcohol isopropílico, alcohol isopropílico acuoso o alcohol etílico acuoso, como se describe.

20. Se ha comprobado ya que el cloruro de ceritina deseado puede separarse de la solución de hidrólisis, sin evaporación previa de ésta, empleando alcohol isopropílico y acetona, o acetona sola.

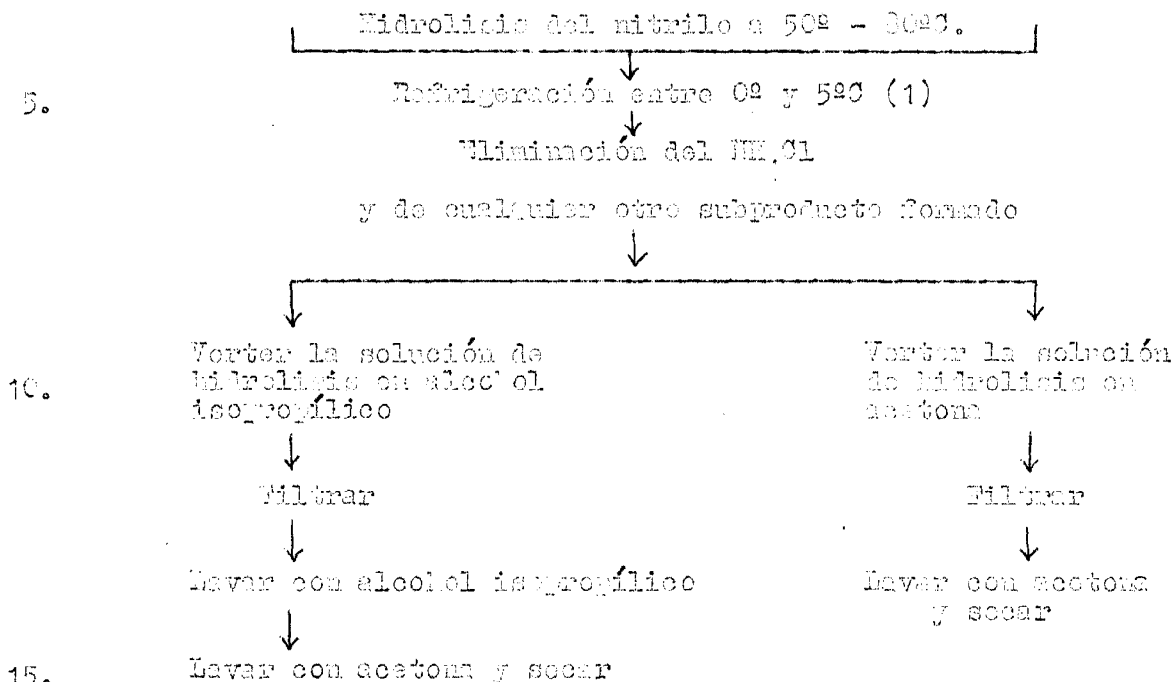
25. Este procedimiento de separación ofrece las ventajas de reducir el número y la duración de las operaciones de separación y purificación, así como de la construcción reducida de los aparatos empleados.

30. El procedimiento completo de preparación de cloruro de ceritina es el que la sustancia deseada se



254854

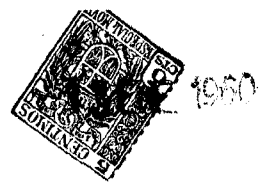
seguna de la solución de hidrólisis de acuerdo con el procedimiento simplificado y reivindicado, puede representarse del modo siguiente:



(1) El medio de hidrólisis, HCl acuoso concentrado, puede saturarse con HCl gaseoso después de la refrigeración.

20. El procedimiento de separación y purificación de acuerdo con el invento reivindicado, puede describirse en general como sigue:

25. La solución electrolítica de hidrólisis obtenida después de la eliminación de la mayor parte del NH_4Cl y demás impurezas que puedan haberse formado durante la hidrólisis se purifica primero, si es preciso, con un agente de adsorción. El elemento de electrolisis puede a continuación separarse y purificarse por cualquiera de los procedimientos siguientes:



- 5. (I) La solución clorídrica clara de hidrólisis se vierte en alcohol isopropílico frío, enfriándose con preferencia la suspensión así formada. Luego se filtra y el precipitado se lava con alcohol isopropílico, luego con acetona, y finalmente se seca.
- 10. (II) La solución clorídrica clara de hidrólisis, se vierte en acetona fría, y se enfría con preferencia la suspensión así formada, que luego se filtra y el precipitado se lava con acetona y se seca.

Los ejemplos siguientes sirven para aclarar el procedimiento de preparación de cloruro de carnitina de acuerdo con el invento reivindicado. No se trata desde luego de que este invento se limite a las condiciones indicadas en estos ejemplos.

EJEMPLO 1.

De acuerdo con una relación de hidrólisis de 2 litros de HCl/1 kg. de clorometilato se colocan los productos siguientes en una cerrada de reacción Grignard de 100 litros, esmaltada:

30 kg. de clorometilato de γ -diacetilamino- β -hidroxibutironitrilo

60 litros de HCl concentrado 38% (Densidad 1,19, o sea 71,4 kg).

Para expresar la reacción la solución se calienta lentamente cuidando de no rebasar los 75°C. La solución caliente se mantiene luego a 75°C. durante 6 horas, desprendiéndose el HCl gaseoso que se retiene en absorbentes de agua (volumen de la masa de reacción = 85 litros).

La solución se enfría a continuación alrededor



de 60°C. haciendo circular salmuera, y los cristales de NH_4Cl se filtran por centrifugación o por medio de un filtro Mutsche (volumen del filtrado alrededor de 70 litros). El filtrado se purifica si es considerablemente coloreado, con carbón activo, después de lo cual se vierte, con agitación suave, en una vasija resistente al ácido, que contenga

- 5. 100 litros (145,5 kg.) de alcohol isopropílico
- 10. 250 litros)

La suspensión se enfría entre 10 y 20°C.

Después de completarse la precipitación, el precipitado se separa por filtración a través de un filtro Mutsche y se lava primero con alcohol isopropílico y luego con acetona, y se seca de 70 a 75°C.

Peso en seco, alrededor de 21,5 kg, o sea, 65% del teórico.

Análisis molecular:

Caunitina	99.5%
Olefinas (expresadas en términos de betaina crotonica)	1.0%
NH_4Cl	< 0.1%
Materias volátiles	0.4%

EXPERIMENTO 2.

De acuerdo con una relación de hidrólisis de 1,5 litros de $HCl/1 kg.$ de cloracetilato de γ -diacetil-amino- β -hidroxibutiramitrilo, las cifras para 30 kg. de cloracetilato son:

27.



204354

	HCl concentrado, 33%	45 l.
	Volumen en hidrólisis	73 l.
	Volumen después de eliminar el NH ₄ Cl.	58 l.
	Alcohol isopropílico.	150 l.
5.	Volumen de la suspensión alcohólica	205 l.
	Rendimiento: 24 kg o sea 72,3% del teórico.	

El procedimiento empleado es exactamente el mismo que se ha descrito en el ejemplo 1.

análisis molecular:

10.	Carnitina.	98,4%
	Olofinas (expresadas en términos de betafina erectónica)	1,3%
	NH ₄ Cl.	0,4%
	Impurezas volátiles	0,5%

15. Ejemplo 3.

De acuerdo con una relación de hidrólisis de 1,5 litros de HCl por 1 kg. de clorometilato de γ - β -hidroxilato- β -hidroxilato- β -hidroxilato, se hidroliza 50 kg de clorometilato durante 3 horas a 75°C. en 30 litros de

20. HCl concentrado al 33% para dar una solución alcohólica que, después de enfriarse de 65°C a 5°C. se centrifuga para eliminar el NH₄Cl y cualquier otra impureza que puedan haberse formado. El filtrado, está considerablemente coloreado, se trata con carbón vegetal activado, se

25. filtra y luego se vierte en acetona fría; la suspensión así formada se enfría a unos 20°C. Las cifras que expresan el rendimiento con respecto al producto obtenido después

de enfriar, centrifugar y secar a 70°C - 80°C., así como el grado de pureza del producto, varían de acuerdo con la cantidad de acetona empleada. Estas cifras figuran a

30.



continuación.

254854

Litros de acetona en un litro de oleo volatilato	Peso del producto seco final	% de cloruro de oxalidina	% de olefinas expresado en términos de betúna crústica	H ₂ O ₂	Materia volátiles	Rendimiento bruto
40	23.4 K.	95.1	1.4	2.0	0.5 %	64.5 %
20	22.7 K.	95.7	1.2	2.3	0.4 %	62.1 %
10	21.8 K.	95.5	1.0	1.9	0.5 %	70.9 %
8	21.7 K.	95.4	1.2	1.7	0.4 %	70.5 %
6	20.9 K.	95.3	1.1	1.6	0.5 %	75.5 %
4	19.0 K.	95.9	1.1	1.7	0.3 %	63.75%

NOTA

- Describa sucintamente la realización 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, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita 1ra. Certificación de Adición en España por: "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 252.813, presentada el 22 de octubre de 1956, por: "Procedimiento para la preparación de oxalidina"; caracterizándose dichas mejoras por lo siguiente:
- 1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 252.813, presentada el 22 de octubre de 1956, por "Procedimiento para la preparación de oxalidina", caracterizándose por la solución de



254954

5. Hidrolisis obtenida haciendo reaccionar γ -hidroxibutirato- β -hidroxiisobutironitrilo con 1 a 2,5 veces su peso de hidrato clorhidrico a una temperatura comprendida entre 50 $^{\circ}$ y 60 $^{\circ}$ C. y eliminando el cloruro de hidrogeno y cualquier otra impureza que pueda haberse formado, se trata con alcohol isopropilico y acetona, o con acetona sola, y se seca.

10. 2 $^{\circ}$.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal n $^{\circ}$ 252.313, presentada el 22 de octubre de 1959, por: "Procedimiento para la preparacion de carvutina", segun lo especificado en la reivindicacion 12, caracterizadas porque la solucion de hidrolisis se vierte en alcohol isopropilico, la suspension obtenida se filtra, y los cristales resultantes se lavan con alcohol isopropilico, a continuacion con acetona, y se secan.

15. 3 $^{\circ}$.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal n $^{\circ}$ 252.313, presentada el 22 de octubre de 1959, por: "Procedimiento para la preparacion de carvutina", segun lo especificado en la reivindicacion 12, caracterizadas porque la solucion de hidrolisis se vierte en acetona, la suspension obtenida se filtra, y los cristales resultantes se lavan con acetona y se secan.

20. 4 $^{\circ}$.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal n $^{\circ}$ 252.313, presentada el 22 de octubre de 1959, por: "Procedimiento para la preparacion de carvutina"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de ocho hojas escritas a maquina por una sola cara.

13 ENE. 1960
 SOCIEDAD DE INVESTIGACIONES QUIMICAS
 J. GOMEZ ACEBO Y MOSES
 S. de C. V.