



289989

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

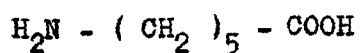
por "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDO 6-AMINOHEXANOICO", a favor de la razón social española LABORATORIO MARTIN CUATRECASAS, S.A., domiciliado en Barcelona, calle Vizcaya nº 417-419.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

INTRODUCCION

El objeto del presente invento es la preparación de ácido 6-aminohexanoico, compuesto orgánico del grupo de los aminoácidos, cuya fórmula semidesarrollada puede presentarse como:



Este aminoácido no-esencial presenta interés por sus propiedades hemostáticas, lo que permite utilizarlo



en terapéutica humana y veterinaria.

PARTE TEORICA

289989

El fundamento del método se basa en la hidrólisis de la correspondiente amida cíclica, a saber, la hexahidro-2H-azepin-2-ona. La velocidad de la reacción hidrolítica se aumenta de un modo acusado catalizándola con un compuesto fácilmente dador de protones, tal como el ácido sulfúrico. Además, operando de este modo se logra que la reacción sea completa, ya que a medida que la amida cíclica se hidroliza, desaparece del sistema reaccionante en forma del correspondiente sulfato del aminoácido, haciendo que el equilibrio de hidrólisis esté completamente desplazado hacia la formación del ácido 6-aminohexanoico.

Del sulfato de 5-carboxipentilamonio se libera el aminoácido puro, eliminando los iones sulfato en forma de sulfato de bario, compuesto inorgánico altamente insoluble.

De la solución acuosa resultante, se precipita el ácido 6-aminohexanoico con una mezcla de i-propanol-éter, en la proporción 2:1, ya que en dichos disolventes el aminoácido es muy insoluble.

PARTE EXPERIMENTAL.

En un matraz de fondo redondo, de 10 litros de capacidad, se disuelven 1.132 gramos (= 10 moles) de hexahidro-2H-azepin-2-ona en 5 litros de agua destilada. Se añaden 588 gramos (= 6 moles) de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se refluje durante SIETE horas.

Una vez fría la solución incolora y trans-

289989



parente que resulta, se le agregan en una sola porción 1.893 gramos (= 6 moles) de hidróxido de bario octahidratado, agitando continuamente hasta que todo el hidróxido de bario se ha disuelto. El calor de neutralización ayuda a que la citada base se disuelva con más rapidez. Al mismo tiempo se produce un voluminoso precipitado blanco de sulfato de bario.

La mezcla se deja abandonada un día a la temperatura ambiente, agitándola manual y esporádicamente. Pasado este tiempo se determina su pH. Si éste es neutro o alcalino, se añade más ácido sulfúrico hasta pH = 4-5.

Se filtra y el precipitado de sulfato de bario se lava en el mismo embudo de filtración, con 1 litro de agua destilada.

La solución, junto con las aguas de lavado, se pasa a un concentrador de vacío y se elimina el agua hasta que su volumen es de 1 - 1,5 litros. A continuación la solución acuosa, incolora y transparente, de ácido 6-aminohexanoico se vierte gota a gota y con agitación, sobre una mezcla enfriada con hielo de 10 litros de i-propanol y 5 litros de éter etílico. El ácido 6-aminohexanoico se separa inmediatamente en forma de sólido completamente blanco y cristalino. Finalizada la adición, se continúa agitando durante otra hora. Por fin, la mezcla se abandona en el refrigerador.

El ácido 6-aminohexanoico formado se recoge en un embudo de Büchner, se lava con 200 ml. de éter etílico absoluto y se seca al aire. Para expulsar completamente todas las trazas de disolventes se seca luego durante 6 horas en una estufa, procurando que la temperatura no pase



289989

de 80°C.

El rendimiento en ácido 6-aminohexanoico que funde entre 202-204°C (determinado en un microscopio Reichert, tipo Kofler) es de 1.276 gramos, lo que representa un rendimiento del 97%.

5.

Su espectro de absorción infrarrojo, determinado como una dispersión en una pastilla de bromuro potásico, coincide exactamente con el publicado en la literatura química.

10.

El ácido 6-aminohexanoico obtenido por este método cumple todos los ensayos cualitativos de identificación de los aminoácidos alifáticos y puede valorarse por los métodos standard.

15.

El invento, dentro de su especialidad, puede ser desarrollado en otras formas de realización que difieran en mínimos detalles de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

20.



N O T A

289989

Hecha la descripción del presente invento, se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones.

5. 1. Un procedimiento de preparación de ácido 6-aminohexanoico, caracterizado esencialmente por el hecho de someter la hexahidro-2H-azepin-2-ona, amida cíclica de dicho ácido, a un proceso de hidrólisis, procediendo a aumentar la velocidad de la reacción hidrolítica catalizándola con un compuesto fácilmente dador de protones, tal como el ácido sulfúrico, operando hasta lograr que la reacción sea completa por el hecho de que la amida cíclica a medida que se hidroliza desaparece del sistema reaccionante en forma del correspondiente sulfato del aminoácido, haciendo que el equilibrio de hidrólisis esté completamente desplazado hacia la formación de ácido 6-aminohexanoico; porque como característica comprende entonces la eliminación de los iones sulfato, en forma de sulfato de bario altamente insoluble y porque se precipita en la solución acuosa resultante, el ácido 6-aminohexanoico, mediante la adición, agitando, de una mezcla de i-propanol-éter, en la proporción de 2:1, separándose entonces el ácido 6-aminohexanoico en forma de sólido completamente blanco y cristalino y una vez finalizada la adición, se continua agitando durante una hora y por último se abandona el resultado en el refrigerador, el ácido 6-aminohexanoico recogido funde entre 202-204°C.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

289989



2. Un procedimiento de preparación de ácido 6-amino-hexanoico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de seis hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

5.

Madrid, a 13 de julio de 1963.

LABORATORIO MARTIN CUATRECASAS, S.A.

P. a.

JAIKE ISERN BIRALLES
P. P.