

433.206

3. A  
G.P.

PATENTE DE INVENCION

=====  
Ref: B 1873 E.

Int. Cl.: C07C 101/20 // B61K 7/00

## Memoria Descriptiva

sobre:

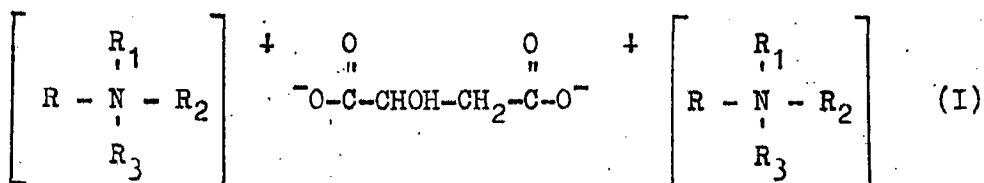
Procedimiento para preparar sales de amonio cuaternario del ácido málico.

=====

*Solicitante:* ANVAR, Agence Nationale de Valorisation de la Recherche, entidad francesa, residente en 13, rue Madeleine-Michelis - 92522 NEUILLY sur Seine, Francia.

=====

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para preparar nuevas sales de amonio cuaternario del ácido málico que responden a la fórmula siguiente:



5

en la que: R es un radical hidrocarbonado alifático monovalente, saturado o insaturado, que contiene de 8 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 12 a 18 átomos de carbono, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> pueden ser idénticos o diferentes y representar cada uno un radical alquilo inferior que tenga como máximo 4 átomos de carbono o un radical arilo.

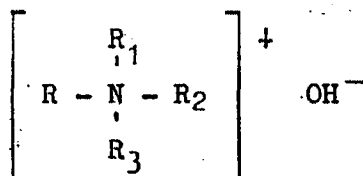
10

Mas particularmente, R es el radical laurilo, miristilo, cetilo u oleilo, y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> designan cada uno el radical metilo, etilo, propilo, isopropilo o fenilo, bencilo,

15

El procedimiento de la invención para preparar las sales de amonio cuaternario del ácido málico, comprende hacer reaccionar ácido málico con el hidróxido correspondiente de la sal de amonio cuaternario:

20



en medio acuoso, en presencia de etanol de isopropanol.

25

El hidróxido correspondiente de la sal de amonio cuaternario puede prepararse in situ por reacción del halogenuro correspondiente de la sal de amonio cuaternario, bien con un exceso de hidróxido de plata, preferentemente recién preparado.

30

Las nuevas sales de amonio cuaternario del ácido málico según la invención son útiles principalmente en cosmetología

gía. Se sabe que el ácido málico es uno de los factores fundamentales del metabolismo celular y a este título presenta un gran interés en cosmética, particularmente para la confección de cremas de protección.

5 Sin embargo, no se puede utilizar el ácido málico en estado libre o al estado neutralizado sin ciertas precauciones, ya que interviene como electrolito y disminuye la estabilidad de las emulsiones, puede conducir a la ruptura de estas emulsiones. En efecto, al aumentar la conductibilidad eléctrica de la fase acuosa de la emulsión, se produce una 10 disminución de las cargas electrostáticas de las partículas de la fase grasa en suspensión produciendo una disminución de las fuerzas de repulsión que pueden llegar a ser inferiores a las fuerzas de atracción de Van der Waals y llegarse inevitablemente a la ruptura de la emulsión. 15

Por otra parte, el poder de penetración intercelular del ácido málico, que es soluble en agua e insoluble en aceites, es relativamente pequeño.

20 Con objeto de remediar estos inconvenientes, se ha propuesto utilizar ésteres liposolubles del ácido málico en lugar del citado ácido para obtener una penetración intercelular mejor del ión málico. Sin embargo, estos ésteres tienen tendencia a hidrolizarse en solución acuosa, lo que perjudica la estabilidad de las emulsiones cosméticas. Por otra 25 parte, no son ni tensio-activos, ni bactericidas, ni anti-fúngicos.

Las sales de amonio cuaternario del ácido málico según la invención son particularmente interesantes para el cuidado de la piel en general y en cosmetología en particular por las 30 razones siguientes:

- Aportan el ión málico necesario para el proceso energético del metabolismo celular.

- Este ión málico penetra rápidamente en la piel por el sebo merced al ión lipofilo del amonio cuaternario al cual está polarmente enlazado.

- Estos productos son, por su anión hidrófilo y su catión lipófilo, tensio-activos notables; resultando:

- una gran facilidad de aplicación en la superficie de la piel, y por lo tanto una penetración intercelular mejor;

- un aumento de la estabilidad de las cremas en las que están incorporados, por disminución de la tensión inter-facial grasa-agua y disminución del volumen de las gotículas de emulsión.

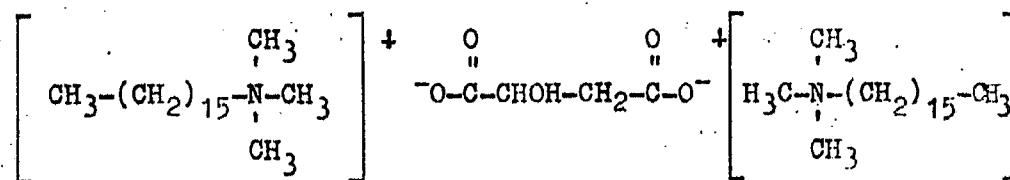
- Estos productos son, en tanto que compuestos de amonio cuaternario, fuertemente bactericidas y fungicidas. Por lo tanto son auto-conservadores eficaces.

Por otra parte, al ser estos productos hidrosolubles, pueden utilizarse en soluciones acuosas, en lociones capilares, por ejemplo.

La invención se ilustra por los ejemplos siguientes no limitativos.

EJEMPLO 1

MALATO DE CETILTRIMETILAMONIO



Se disuelven 600 g de nitrato de plata en 2,5 litros de agua purificada, añadiéndose 400 g de lejía de sosa (d = 1,33) y se agita 30 mn al abrigo de la luz. Se filtra, se la

va el precipitado de hidróxido de plata con agua y se agrega en 3,65 kg de una solución acuosa al 25 % de cloruro de cetiltrimetilamonio.

5 Se agita 16 horas al abrigo de la luz, tras lo cual se añaden 20 litros de etanol absoluto, se agita 2 mn, a continuación se filtra para eliminar el cloruro de plata formado y el exceso de hidróxido de plata y se lava con 300 ml de etanol absoluto.

10 Se agregan en las aguas madres 50 g de carbón activo, se agita 15 mn, se filtra y se lava con 200 ml de etanol absoluto.

Se agregan al hidróxido de cetiltrimetilamonio obtenido 191 g de ácido málico y se agita hasta disolución total.

15 El pH de una dilución acuosa al 1/5 debe ser próximo a 6.

Se concentra por destilación del etanol a aproximadamente 3 litros, a continuación se evapora a sequedad bajo vacío (60°C, 15 mm de Hg).

20 Se obtiene el malato de cetiltrimetilamonio bajo la forma de una masa blanca de consistencia cerosa, soluble en agua y en alcoholes, insoluble en éter de petróleo, benceno y ciclohexano.

Fórmula bruta:  $C_{42}H_{88}O_3N_2$

Masa molecular: 701,25

25 Composición: ión cetiltrimetilamonio: 81,17 %  
ión málico : 18,83 %

En este ejemplo, se ha utilizado el hidróxido de plata recién preparado para aumentar la reactividad.

30 Se ha añadido etanol absoluto para romper las espumas que harían imposible la concentración; se puede reemplazar el

etanol por cantidades menores (aproximadamente 1 litro) de isopropanol.

Eventualmente, se puede pasar el hidróxido de plata utilizando intercambiadores de aniones del tipo poliestireno con amonio cuaternario (Amberlite I R A 400, por ejemplo) para fijar el cloro.

En estas condiciones, los volúmenes son mayores y correlativamente el consumo en alcohol más elevado.

Igualmente se puede partir del bromuro de cetiltrimetilamonio en lugar del cloruro, utilizando un procedimiento semejante.

Con vistas a su empleo en cosmetología, el malato de cetiltrimetilamonio se presenta en solución acuosa al 25 % en peso.

Esta solución es límpida, incolora a amarillo claro, prácticamente inodora, de sabor muy amargo y produce abundante espuma por agitación.

El pH de la solución es próximo a 6.

#### Reacciones de identificación -

1.- Por adición de nitrato de calcio, se forma un gel viscoso: en un tubo de ensayo que contiene 1 ml de solución al 25 % de malato se añaden 5 ml de agua, 1 ml de una solución acuosa al 30 % de nitrato de calcio y se agita.

Se forma un gel viscoso.

2.- Se lleva el ensayo precedente a franca ebullición. Se desarrolla un olor rancio característico de los alcoholes grasos.

Se separa el alcohol cobrenadante: P.f. 49°C.

3.- En presencia de reactivos al iodobismutito de potasio, se obtiene un precipitado y una coloración anaranjada.

en un tubo de ensayo que contiene 1 ml de solución al 25 % de malato, se añaden 5 ml de agua y algunas gotas del reactivo al iodobismutito de potasio (R).

En un matraz aforado de 1000 ml se introducen sucesivamente:

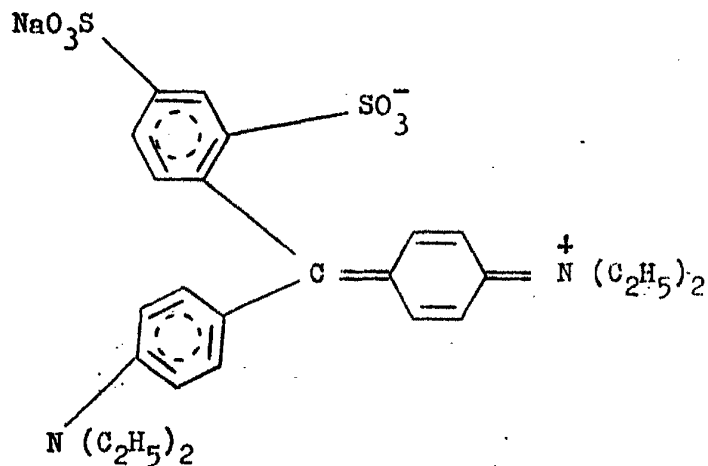
- 20,8 g de bismuto finamente pulverizado
- 38,1 g de iodo
- 200 g de ioduro potásico (R)
- 600 ml de agua

Se agita hasta disolución total (aproximadamente 30 mn) y se completa el volumen a 1000 ml con agua.

Aparece un precipitado y una coloración anaranjada.

4.- En presencia de azul VS (CI 42045) se obtienen soluciones cuyo color azul es extractible por disolventes orgánicos: en un tubo de ensayo que contiene 5 ml de una dilución acuosa al 1/1000 de la solución al 25 % de malato de cetiltrimetilamonio, se añaden:

- 5 ml de una solución acuosa a 0,2 mg/ml de azul V S (El azul V S (CI 42045) es la sal sódica del  $\alpha$ -[p-(dimetilamino)fenil]-disulfobencilideno-2,4]-4 ciclohexadieno-2,5-ilideno-1] dietilamonio



- 1 ml de ácido clorhídrico (R) 0,05 N

- 10 ml de la mezcla en columnen

- benceno 65

- butanol secundario 35

Se agita y se deja decantar.

La fase solvente superior se colorea de azul turquesa mientras que no aparece practicamente coloración en un testigo que no contiene malato de cetiltrimetilamonio.

5.- Por adición de cloruro férrico, se obtiene una coloración amarilla: en un tubo de ensayo que contiene 1 ml de solución al 25 % de malato, se añaden 5 ml de agua y 2 gotas de una solución acuosa del cloruro férrico al 26 % (R).

Aparece una coloración amarilla.

6.- Por adición del reactivo sulfonaftólico, se obtiene una coloración verde-amarilla, después amarilla que vira al anaranjado por dilución acuosa: en un tubo de ensayo que contiene 1 ml de solución al 25 % de malato, se añaden 2 ml de reactivo sulfonaftólico (1 g de beta naftol en 100 g de ácido sulfúrico concentrado (R)) y se calienta lentamente.

Aparece una coloración verde-amarilla, después amarilla virando a anaranjado por dilución con agua.

Se pueden valorar las soluciones de malato de cetiltrimetilamonio por potenciometría en medio acético anhidro como sigue:

En un matraz de 100 ml se pone aproximadamente 1 g de solución de malato pesada con 0,1 mg aproximadamente, se añaden 80 ml de ácido acético anhidro (R) y se concentra a la presión atmosférica hasta aproximadamente 40 ml para eliminar el agua por azeotropía.

Se valora en potenciometría con ácido clorhídrico 0,1N

en medio acético anhidro.

$$\text{Contenido \%} = \frac{M \times N \times V}{P \times n} \times 100$$

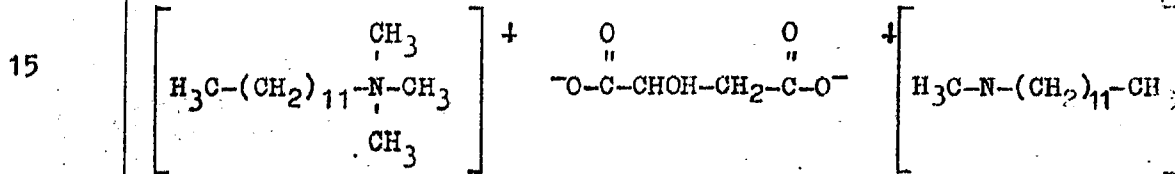
con

- 5 N: normalidad del ácido perclórico: 0,1
- V: volumen en ml del ácido perclórico utilizado
- M: masa molecular del malato de cetiltrimetilamonio: 701,25
- P: muestra de ensayo en mg
- n: valencia del malato de cetiltrimetilamonio 2

$$10 \quad \text{Contenido \%} = \frac{V}{P} \times 3.506,25$$

EJEMPLO 2

MALATO DE LAURILTRIMETILAMONIO



20 Se procede como se ha descrito en el ejemplo 1, pero se emplean 227,6 g de ácido málico y 3576 g de una solución acuosa al 25 % de cloruro de lauriltrimetilamonio.

Se obtiene el malato de lauriltrimetilamonio en forma de una masa blanca de consistencia cerosa, jabonosa, blanda, soluble en agua, metanol y etanol.

Fórmula bruta:  $\text{C}_{34}\text{H}_{72}\text{O}_5\text{N}_2$

25 Masa molecular: 589,25

Composición: ión lauriltrimetilamonio 77,60 %

ión málico 22,40 %

El malato de lauriltrimetilamonio se presenta en solución acuosa al 25 % en peso.

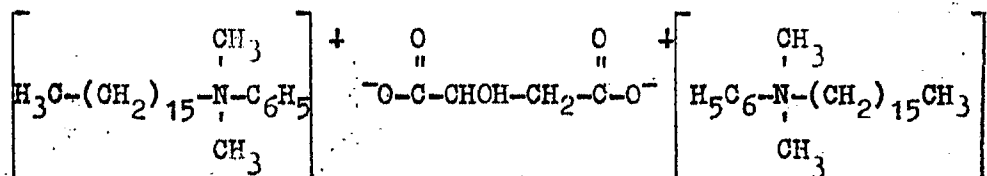
30 Esta solución es límpida, incolora a amarillo claro,

practicamente inodora, de sabor muy amargo y que da abundante espuma por agitación. El pH de la solución es próximo a 6.

Las reacciones de identificación son las mismas que para el producto del ejemplo 1, con la excepción de la reacción 2 donde el alcohol sobrenadante separado tiene un punto de fusión de 24°C.

EJEMPLO 3

MALATO DE CETILDIMETILBENCILAMONIO



Se procede como se ha descrito en el ejemplo 1, pero empleando 162,5 g de ácido málico y 3696 g de solución acuosa al 25 % de cloruro de cetildimetilbencilamonio.

Se obtiene el malato de cetildimetilbencilamonio en forma de un polvo blanco de consistencia cerea, soluble en agua y alcoholes.

Fórmula bruta:  $\text{C}_{52}\text{H}_{92}\text{O}_5\text{N}_2$

Masa molecular: 825,25

Composición: ión cetildimetilbencilamonio 84,0 %

ión málico 16,0 %

El malato de cetildimetilbencilamonio se presenta en solución acuosa al 25 % en peso. Esta solución es límpida, incolora a amarillo claro, practicamente inodora, de sabor muy amargo y que da abundante espuma por agitación. El pH de la solución es próximo a 6.

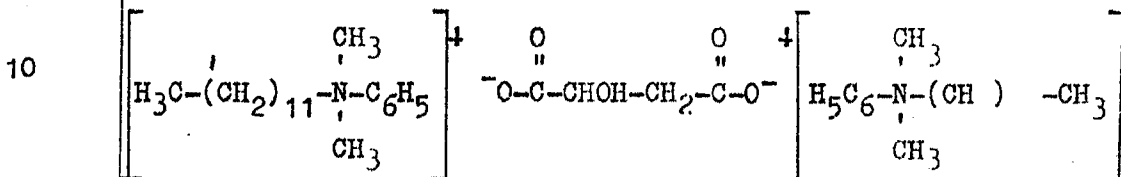
Las reacciones de identificación son las mismas que pa-

re el producto del ejemplo 1, a las cuales se ha adicionado la reacción siguiente:

5 En una solución acuosa de malato de cetildimetilbencilamonio, se sumerge un papel reactivo al iodomercurato de azul de metileno, se observa un desplazamiento del anión iodomercurato y la coloración azul se difunde en la solución.

EJEMPLO 4

MALATO DE LAURILDIMETILBENCILAMONIO



15 Se procede como se ha descrito en el ejemplo 1, pero empleando 188 g de ácido málico y 3646 g de solución acuosa al 25 % de cloruro de lauril dimetilbencilamonio.

Se obtiene el malato de laurildimetilbencilamonio en forma de una masa blanca de consistencia cerea, soluble en agua y alcoholes.

20 Fórmula bruta: C<sub>44</sub>H<sub>76</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>

Masa molecular: 713,25

Composición: ión laurildimetilbencilamonio 18,52 %

ión málico 81,48 %

25 El malato de cloruro de laurildimetilbencilamonio se presenta en solución acuosa al 25 % en peso. Esta solución es límpida, incolora a amarilla clara, practicamente inodora, de sabor muy amargo y que da abundante espuma por agitación. El pH de la solución es próximo a 6.

30 Las reacciones de identificación son las mismas que para el producto del ejemplo 2, a las cuales se ha añadido la

reacción siguiente:

En una solución acuosa de malato de laurildimetilben-  
cilamonio se sumerge un papel reactivo al iodo-mercuro de  
azul de metileno. Se observa un desplazamiento del anión  
5 iodo-mercuro y la coloración azul se difunde en la solución.

La utilización de las sales de amonio cuaternario del  
ácido málico según la invención en cosmetología se ilustra a  
continuación. En las composiciones cosméticas dadas a títu-  
lo de ejemplos no limitativos, el contenido medio en sales de  
10 amonio cuaternario del ácido málico es de 0,5 a 3 % aproxima-  
damente en peso.

<u>Fórmula para crema protectora</u>	<u>Partes en peso</u>
- Malato de cetiltrimetilamonio (solución acuosa al 25 %)	40
15 - Fito-hormonas	2
Cuerpo graso natural o sintético:	
- Aceite de aguacate	80
- Mono y diglicéridos del ácido palmítico	60
- Mono y diglicéridos del ácido esteárico	60
20 - Miristato de isopropilo	20
- Octil-2 dodecanol	130
- Monoestearato de glicerol	5
Tensioactivos no iónicos:	
- Poliglicoléter de alcohol cetílico	5
25 - Poliglicoléter de alcohol estearílico	5
- Poliglicoléter de alcohol oléico	10
Estabilizante: dietanolamina undecilénica	2
- Perfume	3
- Agua bi-destilada	<u>578</u>
	1.000

	<u>Fórmula para loción capilar</u>	<u>Partes en peso</u>
	- Malato de cetiltrimetilamonio (solución acuosa al 25 %)	80
	- Pentanol	2
5	- Perfume	q.s.
	- Colorante	q.s.
	- Agua destilada q.s. para	1 litro
	<u>Fórmula para loción capilar</u>	<u>Partes en peso</u>
10	- Malato de lauriltrimetilamonio (solución acuosa al 25 %)	80
	- Pentanol	2
	- Perfume	q.s.
	- Colorante	q.s.
	- Agua destilada q.s. para	1 litro
15	<u>Fórmula para crema hidratante</u>	<u>Partes en peso</u>
	- Malato de cetildimetilbencilamonio (solución acuosa al 25 %)	20
	- Proteínas hidratantes	10
	Cuerpo graso natural o sintético	
20	- Ivorina	20
	- Aceite de almendras dulces	60
	- Diglicérido de ácido esteárico	120
	- Miristato de isopropilo	20
	- Alcohol n-decílico	130
25	Tensioactivos no iónicos	
	-Poliglicoléter de alcohol oleico	10
	-Poliglicoléter de alcohol cetílico	10
	-Poliglicoléter de alcohol estearílico	10
	Estabilizante: dietanolamida undecilénica	2

	<u>Partes en peso</u>
- Agua purificada	586
- Perfume	<u>2</u>
	1.000

5	<u>Fórmula para champú tratante</u>	<u>Partes en peso</u>
	- Malato de Laurildimetilbencilamonio (solución acuosa al 25 %)	20
	- Laurilsulfato de trietanolamina (solución al 40 %)	500
10	- Dietanolamida del ácido láurico	200
	- Perfume	2
	- Agua purificada y colorante	<u>278</u>
		1.000

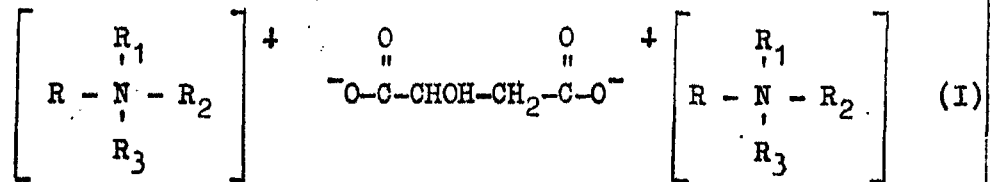
- N O T A -

15            Descrita suficientemente la naturaleza 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. También se hace constar

20            que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Francia, con fecha 21 de diciembre de 1973, bajo el número 73.45986, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo

25            que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR SALES DE AMONIO CUATERNARIO DEL ACIDO MALICO; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para preparar sales de amonio cuaternario del ácido málico, que responden a la fórmula siguiente:



5

10

15

en la que R es un radical hidrocarbonado alifático monovalente, saturado o insaturado, que contiene de 8 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 12 a 18 átomos de carbono; y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> pueden ser idénticos o diferentes y representar cada uno un radical alquilo inferior o un radical arilo; caracterizado porque se ponen en contacto, en las condiciones reaccionales apropiadas, el ácido málico con el hidróxido correspondiente de la sal de amonio cuaternario, en medio acuoso, en presencia de etanol o de isopropanol, y a continuación se recupera la sal formada.

2º.- Procedimiento para preparar sales de amonio cuaternario del ácido málico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20

Esta Memoria consta de 15 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 20 DIC. 1974

ANVAR, Agence Nationale de Valorisation de la Recherche.

L. GOMEZ AGUDO Y INSAUSTI  
p. p. Firmador L. Gomez Agudo y Insausti

