

441581

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España, sus territorios y plazas de soberanía, a favor de:

GEMA, S.A.

entidad española, domiciliada en Barcelona, calle Balmes, n.º. 348, relativa a:

"METODO PARA LA PREPARACION DE CLOMUMOS DE ACIDO"

\*\*\*\*\*

Inventor: D. Antonio Luis PALOMO COLL.

POOR  
QUALITY

Int. No. COFF

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se contrae, conforme se indica en su o-  
nunciado, a un método para la preparación de cloruros de ácido,  
especialmente para ser utilizados en los procesos de acilación  
5. en la preparación de amidas, hidracidas, ésteres, etc. - - - - -

Se ha podido comprobar que la transformación entre un éster  
trimetilsilílico y el cloruro de tionilo o el fosgeno, procede  
de acuerdo a la estequiometría de la siguiente reacción: - - - - -

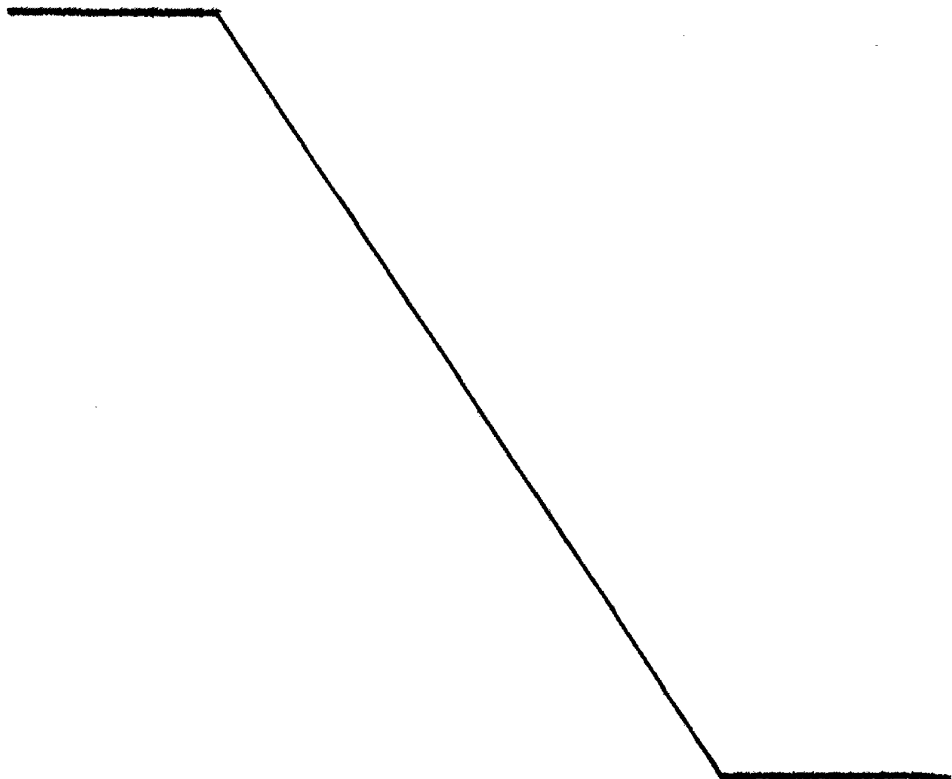


10. donde X representa un átomo de azufre o carbono, y además, puede  
ser controlada de manera específica, experimentando la transfor-  
mación indicada, sólo el grupo sili-éster, en presencia de un  
sulfonilester-trimetilsilílico. - - - - -

15. De acuerdo al esquema anterior, es posible mediante desti-  
lación regulada, recuperar el trimetilclorosilano y en el caso  
de utilizar bromuro de tionilo o fluoruro de tionilo, se obtiene  
el correspondiente halógeno-silano, resultando así el bromuro o  
fluoruro de ácido. En la tabla 1, se consignan los resultados  
20. que se logran con una serie de ácidos, de acuerdo a la reacción,  
anteriormente establecida. - - - - -

5. Esta circunstancia hace que el proceso sea económico, por cuanto estos halogenosilanos pueden ser reciclados para obtener éteres trimetilsilílicos, ya sea directamente a través del halogenosilano o indirectamente mediante la preparación de otros reactivos sililantes como por ejemplo el TMSO, descrito en la Patente española nº 411.867. - - - - -

10. Numerosos antecedentes se han descrito en la literatura, en relación a la dificultad para preparar algunos de ácidos, como es el caso de la descarboxilación y degradación que experimentan los ácidos fenilmalónicos, sus carboxiéteres y carboxiamidas, las cuales se evitan con el nuevo procedimiento. - - - - -



ACIDO (1 cmol)	REACTIVO DE SILILACION (x)	REACTIVO HALOGENANTE (ml)	HALURO FORMADO	% TEORICO
3,5 dinitrobenzoico	BSA	OSBr <sub>2</sub> (1)	Bromuro	98,7
2,6 dimetoxibenzoico	TEA/TMCS	OSCl <sub>2</sub> (1)	Cloruro	99,8
5-clorosalicílico	BSF	OSCl <sub>2</sub> (1)	Cloruro	93,7
Fenilmalónico	TMSO	OSCl <sub>2</sub> (2)	Dicloruro	99,7
3,4,5 trimetoxibenzoico	HMDS	OSBr <sub>2</sub> (1)	Bromuro	96,4
2,6 diclorobenzoico	TEA/TMCS	OSBr <sub>2</sub> (1)	Bromuro	95,6
Maleílico	TMSDEA/TMSO	OSCl <sub>2</sub> (1)	Cloruro	99,2
Diethylaminoacético	BSU	OSCl <sub>2</sub> (1)	Cloruro	93,4
Tienil-2-malónico	TMSO	OSF <sub>2</sub> (2)	Difluoruro	99,6
Benéfico	TMSDEA/TMSO	OSCl <sub>2</sub> (1)	Cloruro	98,9
O-Tolúico	TEA/TMCS	OSCl <sub>2</sub> (1)	Cloruro	97,2
Fumárico	TMSO	OSCl <sub>2</sub> (2)	Dicloruro	98,9
Láurico	TMSO	OSCl <sub>2</sub> (1)	Cloruro	99,8
Undecilénico	TMSO	OSCl <sub>2</sub> (1)	Cloruro	99,5
Oleico	TMSO	OSCl <sub>2</sub> (1)	Cloruro	98,5
Succínico	TMSO	OSCl <sub>2</sub> (2)	Dicloruro	99,2
Succínico	TMSO	OSCl <sub>2</sub> (1)	Mono-cloruro	88,7
Tienilacético	TEA/TMCS	OSCl <sub>2</sub> (1)	Cloruro	99,3

(x) Las siglas utilizadas, son las usuales para estos reactivos. La técnica experimental corresponde a la de los ejemplos ilustrativos.

Con los compuestos sulfo-carboxílicos y previa formación de ésteres bis-trimetilsilílicos, mediante cloruro de tionilo, se logra la obtención del cloruro de ácido en la función carboxilo, ventaja que permite la preparación de derivados con la función sulfónica libre, caso de los ácidos alfa-sulfonilacéticos, sulfobenzóicos, sulfofurvoicos y sulfocalcicos, a partir de los cuales es ahora posible, con una tecnología sencilla, obtener nuevas combinaciones del grupo sulfónico, que resulta después fácilmente desbloqueado. - - - - -

5.

10.

Los ácidos icoxanoil y quinolincarboxílicos, también son rápidamente convertidos en sus cloruros. De manera similar al glicirrético, cólico y cromano-2-carboxílico, este último no produce la formación de compuestos clorados en el núcleo que se originan por la acción directa del cloruro de tionilo, hecho conocido por los expertos en esta materia (G.P. Ellis y G. Barker; Progress in Medicinal Chemistry, Butter Worths, London 1972, Vol. 9, (1) pág. 65). - - - - -

15.

20.

También presentan importantes dificultades que afectan a la pureza y rendimiento de los cloruros de ácido de los compuestos ciano-carboxílicos, debido al cloruro de hidrógeno que se libera, además de las conocidas descarboxilaciones. Así, por ejemplo con el ácido cianacético el rendimiento máximo es del 54%, prescribiéndose su uso inmediato, pues aun conservado a baja temperatura experimenta alteración (A. Weissberger y H.D. Porter; J.Am.Chem.Soc., 65, 52 (1943)). - - - - -

25.

En relación a los alfa-nitroácidos, la descarboxilación es tan rápida que no se han podido preparar sus cloruros, en cambio, a través de la estabilización como sililésteres y acción del cloruro de ticnilo, resultan soluciones dispuestas para su uso. - - - - -

5.

Las importantes dificultades que revelan un numeroso grupo de ácidos, para su conversión en cloruros, es conocida de los expertos en esta técnica, y que también se ha consignado en trabajos relacionados con la activación de aminoácidos de interés en síntesis peptídica. - - - - -

10.

De los posibles ésteres silílicos, son preferidos los trimetilsilílicos, por resultar los reactivos de sililación más económicos, que derivan del grupo trimetilsililo, aunque también pueden ser utilizados aquéllos que provienen de alquilos de bajo peso molecular y fenilos. Entre los agentes halogenantes, además del cloruro de carbonilo se selecciona de entre los haluros de ticnilo, el cloruro por ser un producto comercial de bajo coste y fácil adquisición en los mercados, de preferencia a los fluoruros y bromuros de ticnilo. - - - - -

15.

En los diferentes cloruros que se describen a título de ejemplo, de algunos se preparan derivados y otros se identifican por su espectro IR, reflejando la banda típica de elevada intensidad en la región de los  $1740-1780 \text{ cm}^{-1}$ . La solución en tetracloruro de carbono revela dos registros en los derivados del benzoico. - - - - -

20.

25.

5. Conocida es la importancia de los cloruros de ácido, para la preparación de derivados, entre los que destacan las penicilinas y cefalosporinas, constituyendo un hecho importante de esta invención que el proceso descrito conduce a soluciones de cloruros de ácido, que pueden ser utilizadas directamente, sin recurrir al aislamiento previo. De manera similar, con los aminoácidos, pero en este caso suelen producirse suspensiones, directamente utilizables en los procesos de acilación. - - - -

10. Es sabido que numerosos ácidos no reaccionan en condiciones suaves con los haluros de tionilo y cloruro de carbonilo en proporciones casi estequiométricas. También que ningún éster de ácido carboxílico puede formar un haluro de ácido con los haluros de tionilo; por consiguiente, los resultados descritos en la presente invención deben ser considerados como sorprendentes y de gran valor en la moderna tecnología de los procesos de acilación, que de manera relevante encuentran aplicación en síntesis de antibióticos del grupo de las penicilinas y cefalosporinas, como también en el campo de las sulfamidas (hipoglucémicas y quimioterápicas) y depresores del grupo de las benzazepinonas, entre otros muchos ejemplos que podrían ser citados.

15.

20.

25. Para facilitar la comprensión de las precedentes ideas, se describe seguidamente una serie de ejemplos de realización de la presente invención, los cuales, dado su carácter meramente ilustrativo, deberán ser considerados como desprovistos de todo alcance limitativo respecto a la protección legal que se solicita. - - - - -

EJEMPLO I

5. A 1 mmol (1,901 g) de ácido cromano-2-carboxílico o ácido 4-oxo-4H-1-benzopiperidin-2-carboxílico, en cloruro de metileno (10 ml), se adiciona n-etilpiperidina y THSO (2 ml); después de agitar a temperatura ambiente durante 15 m, se adiciona cloruro de tionilo (1 ml) y se calienta 15 min. a 45°C, resultando una solución del correspondiente cloruro de ácido, con rendimiento virtualmente cuantitativo. - - - - -

EJEMPLO II

10. Siguiendo el ejemplo anterior y substituyendo el ácido cromano-2-carboxílico por ácido desoxifílico (3,920 g) resulta una solución del correspondiente cloruro de ácido. - - - - -

EJEMPLO III

15. A la suspensión de 1 mmol (4,085 g) de ácido cólico en cloruro de metileno (15 ml) y 1 mmol de trietilamina (TEA) se adiciona THSO (2,2 ml); después de 10 minutos, se añade de una vez cloruro de tionilo (1 ml) y se agita a temperatura de 20°C, durante 60 minutos, resultando una solución del correspondiente cloruro de ácido. - - - - -

20. EJEMPLO IV

Siguiendo el ejemplo anterior y substituyendo el ácido cólico por 1 mmol de ácido glicirrético (4,706 g), resulta una solución del correspondiente cloruro de ácido, con excelente rendimiento. - - - - -

EJEMPLO V

5. Una suspensión de 1 cmol (3,452 g), de ácido alfa-(2,65 dinitrobenzoilamino)-fenilacético, en benceno (10 ml) con n-etilpiperidina (0,15 ml) y TMSO (2,2 ml), resulta una solución de éster silfílico, a la que se adiciona cloruro de tionilo (1 ml); después de agitar durante 30 minutos a 20° rinde primero el cloruro de ácido, que se cicla a la correspondiente oxazolona con rendimiento 98,5% del teórico. - - - -

EJEMPLO VI

10. A 1 cmol (3,404 g) de éster trimetilsilfílico de N-(2-metilamino-5-cloro-alfa-fenilbenciliden) glicina-N-óxido, en cloruro de metileno, se adiciona bromuro de tionilo (0,7 ml) a temperatura ambiente durante 15 minutos, resultando el correspondiente bromuro, que prolongando la agitación otros 15 minutos, se produce la ciclación, rindiendo 7-cloro-5-fenil-1,3 dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona-N-óxido, con rendimiento casi cuantitativo. - - - - -

EJEMPLO VII

20. Siguiendo el ejemplo anterior y substituyendo el derivado de glicina por éster trimetilsilfílico de N-[2-(o-trifluorometil fenilamino)-5-cloro-alfa-metilbenciliden] glicina, resulta el correspondiente bromuro de ácido que prolongando la agitación, se produce la ciclación rindiendo el derivado de la 1,4 benzodiazepin-2-ona, con rendimiento similar. - - - - -

EJEMPLO VIII

5. Al éster trimetilsilílico de N (malonil)-4-nitro-2-fenilamino-enilina (3,874 g) en cloruro de metileno (10 ml) con cloruro de ticonilo, agitando a temperatura ambiente, añade el cloruro de ácido que prolongando la agitación se cicla a 1,5 benzodiazepin-4-ona, con rendimiento virtualmente cuantitativo.

EJEMPLO IX

10. A 0,02 mol (8,00 g) de sal monosódica de alfa-carboxi-bencilpenicilina en cloruro de metileno (40 ml) y a -5° se adiciona THSO (5 ml) y trietilamina (0,3 ml) manteniendo la agitación durante 30 minutos. Luego se adiciona cloruro de ticonilo (2 ml) agitando a la misma temperatura durante 120 minutos resultando una solución de alfa-clorocarboxil-bencilpenicilina. Adicionando 5-indanol y después de 4 horas de agitación, se extrae con agua a pH 2, lava la fase orgánica, seca y adiciona 2-etilhexanoato sódico hasta pH = 6,5. Por dilución con isopropanol, y después de reposar 48 horas a 5°, se filtra y lava rindiendo 9,06 g (87,5%) de alfa-carboxi-indanil-bencilpenicilina. - - - - -

20. EJEMPLO X

Siguiendo con el ejemplo anterior, añade alfa-clorocarboxil-bencilpenicilina, y substituyendo el 5-indanol por fenol, resulta alfa-carboxifenil-bencilpenicilina. - - - - -

EJEMPLO XI

- A una solución de diéster trimetilsilico del ácido fenilmalónico preparado con 0,1 mol del ácido (18,0 g) y bisililacetamida en clorobenceno (100 ml), se adiciona cloruro de tionilo (10 ml) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente (20°) durante 60 minutos. Seguidamente se destila a presión ordinaria, recogiendo trimetilclorosilano (13,0 ml) y la solución resultante rinde alfa-clorocarbonil-fenil-acetato de trimetilsililo. A continuación se adiciona fenol (15,0 g) y se tiene en agitación a 45° durante 8 horas; luego se trata con agua y solución de bicarbonato sódico hasta  $\text{ph} = 7$ . Los líquidos acuosos, decantados y con ácido clorhídrico hasta  $\text{ph} = 5$ , precipita el monoéster fenílico del ácido fenilmalónico con rendimiento del 95% y  $F = 105-110$  (d) que re- cristalizado del benceno-n-hexano, presenta  $F. 116-118$  (d). - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO XII

- La suspensión de 0,1 mol (25,6 g) de monoéster fenílico del ácido fenilmalónico en benceno (100 ml), con  $\text{MSO}$ , y trietilamina (0,01 mol) resulta la solución del éster trimetilsilico, y un precipitado de 2-oxazolidinona, que se separa por filtración. A continuación se adiciona cloruro de tionilo (10 ml) y después de calentar 15 m a 40° se destila a la misma temperatura y presión reducida recogiendo trimetilclorosilano (12,5 ml) y resultando una solución de alfa-clorocarbonil-fenil acetato de fenilo con rendimiento prácticamente cuantitativo.
- 20.
- 25.

Esta solución adicionada sobre otra de 0,1 mol de ácido 6-amino-penicilánico en cloruro de metileno y en forma de sal de trietilamina rinde alfa-carboxifenil-bencilpenicilina, que se aísla con los procedimientos usuales, como sal sódica. - - - - -

5. EJEMPLO XIII

Una solución de ácido alfa-sulfofenilacético, 1 cmol (2,161 g libre de éster de solvatación), 1,2-dimetoxietano (15 ml), con TMSO (4,4 ml) y trietilamina catalizador (unas gotas), es agitada produciendo una solución de éster difícilico.

10. La 2-oxazolidinona precipitada, se filtra y se adiciona a los líquidos, cloruro de tianilo (1 ml) luego se calienta 15 minutos a 45°; resultando una solución de cloruro del ácido alfa-trimetilsilil-sulfonil-fenil-acético, con rendimiento virtualmente cuantitativo. Por destilación a presión reducida de la solución
15. anterior, se aísla trimetilclorosilano. - - - - -

EJEMPLO XIV

Siguiendo el ejemplo anterior, y substituyendo el ácido alfa-sulfofenilacético por un cmol (2,161 g) de ácido p-sulfofenilacético y el 1,2 dimetoxietano, por 1,2 dicloroetano, resulta una solución de cloruro de ácido p-trimetilsililsulfonil-fenilacético, con similar rendimiento. - - - - -

20.

EJEMPLO XV

Una suspensión de ácido 4-cloro-5-sulfosalicílico, 1 cmol (2,526 g) en tolueno (15 ml), calentando primero con

5. trimetilsilil dietilamina (1 cmol) y luego con HMDS (2 cmol) a reflujo, rinde el compuesto trimetilsilil derivado en las tres funciones. Seguidamente se adiciona cloruro de tionilo (1 ml) y calienta a 45° durante 15 minutos, resultando una solución del correspondiente cloruro de ácido, con rendimiento prácticamente cuantitativo. - - - - -

EJEMPLO XVI

10. Siguiendo al ejemplo anterior, y substituyendo el ácido 4-cloro-5-sulfosalicílico, por ácido sulfosalicílico (con agua de cristalización) y el tolueno, por acetnitrilo, resulta una solución del correspondiente cloruro de ácido. - -

EJEMPLO XVII

15. Siguiendo al ejemplo XV y substituyendo el ácido 4-cloro-5-sulfosalicílico por 1 cmol (1,921 g de ácido 5-sulfo-2-furico) y el cloruro de tionilo por cloruro de carbonilo, rinde una solución del correspondiente cloruro de ácido. - - - - -

EJEMPLO XVIII

20. Una suspensión de 1 cmol (1,670 g) de ácido 8-quinolin-carboxílico en tetracoloruro de carbono (16 ml), con TMSQ (2,2 ml) y trietilamina (0,02 ml), en agitación a temperatura ambiente, produce una solución de éster trimetilsilílico. Se filtra la 2-consolidinona precipitada y a la solución se adiciona cloruro de tionilo (1 ml); a continuación se calienta a 45° durante 20 minutos, resultando una solución del correspondiente cloruro de ácido con rendimiento casi cuantitativo.-
- 25.

EJEMPLO XIX

5. Siguiendo el ejemplo anterior, y sustituyendo el ácido 8-quinolin-carboxílico, por ácido 5-metil-isoxanzolil-2-carboxílico, resulta una solución del correspondiente cloruro del ácido con rendimiento similar. - - - - -

EJEMPLO XX

10. A 0,1 mol (8,50 g) de ácido cinnacético en cloruro de metileno (150 ml) con THSO (20 ml) y trietilamina (1,4 ml), agitando a temperatura ambiente, resulta una solución de éster trimetilsilílico. Enfriando, se pasa una corriente de cloruro de carbonilo, en agitación durante 60 minutos. Resulta una solución del correspondiente cloruro de ácido, conteniendo 2-oxazolidinona y trimetilclorosilano. Se destila el solvente a presión reducida recogién dose junto con el cloro trimetilsilano, y al residuo se adiciona benceno y n-heptano, se filtra, rindiendo 15. una solución del cloruro de ácido con rendimiento cuantitativo.

EJEMPLO XXI

20. Siguiendo el ejemplo anterior, y substituyendo el ácido cinnacético por ácido alfa-cinnofenilacético, resulta una solución del correspondiente cloruro de ácido, con rendimiento similar. - - - - -

EJEMPLO XXII

25. A la solución de éster trimetilsilílico del ácido nitroacético, preparada con un mol de ácido (1,050 g) en cloruro de metileno (10 ml), con THSO (2,1 ml) y trietilamina (0,01 ml)

se adiciona cloruro de tionilo (1 ml) y calienta 15 minutos a 40-45° resulta una solución del correspondiente cloruro de ácido con rendimiento cuantitativo. - - - - -

EJEMPLO XXIII

5. Siguiendo el ejemplo anterior y substituyendo el ácido nitroacético por sal sódica del ácido alfa-nitrofenil-acético (2,251 g) y el BMSO por trimetilclorosilano resulta una solución del éster silílico y un precipitado de cloruro sódico. La solución filtrada y tratada con cloruro de tionilo, rinde el correspondiente cloruro de ácido con excelente rendimiento.
- 10.

EJEMPLO XXIV

15. Siguiendo el ejemplo XI y substituyendo el fenol por p-clorofenol, se aisla con rendimiento similar el hemiester fenilmalonato de p-clorofenilo con  $F = 118-122$  (d); recristalizado al benceno,  $F = 1225-1248$  (d). - - - - -

EJEMPLO XXV

20. Siguiendo el ejemplo XI y substituyendo el fenol por 5-indanol, se aisla con rendimiento similar el hemiester fenilmalonato de 5-indanilo que se purifica por recristalización en la proporción de 4,5 g en 10 ml de benceno, enfría, filtra y lava con benceno y n-heptano, rindiendo 3,67 g con  $F = 105-7$  (d) (algún reblandecimiento a 95°). - - - - -

EJEMPLO XXVI

Siguiendo el ejemplo XI y substituyendo el ácido fenil-

malónico por ácido tienilmalónico se aísla con rendimiento similar el hemiester tienilmalonato de fenilo, con P-90-932 (d).

EJEMPLO XXVII

5. Siguiendo el ejemplo XI y substituyendo el ácido fenilmalónico por ácido furilmalónico, y el fenol por etanol, se aísla con rendimiento similar el hemiester furilmalonato de etilo, aceite insoluble en agua y soluble en cloruro de metileno. Por calentamiento se descompone, dando 2-furilacetato de etilo. - - - - -
- 10.

EJEMPLO XXVIII

Siguiendo el ejemplo XI y substituyendo el fenol por 2-hidroxinaftaleno, se aísla con rendimiento similar el hemiester fenilmalonato de 2-naftilo, con P= 130-1332. - - - - -

15. Ejemplo XXIX

A 1 onol de prostaglandina, con función carboxilo, en cloruro de metileno (10 ml), con cantidad catalítica de dietilamina, se adiciona TMSO, agita durante 15 minutos. La solución de éster trimetilsilílico, se calienta a presión reducida evaporando la amina; luego, se añade 1 ml de cloruro de tionilo y agita a temperatura ambiente durante 45 minutos, resultando una solución del cloruro de ácido. Esta solución tratada con alcoholes, aminas e hidracinas, rinda respectivamente ésteres, amidas e hidracidas, que se aíslan por evaporación del disolvente.

20.

5. Describas convenientemente las características de la invención, se hace constar que en la misma se podrán introducir cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ello no se modifique su esencialidad, que es la que se resume y concreta en las reivindicaciones que siguen. - - - - -

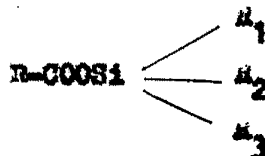
N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

10.

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Método para la preparación de cloruros de ácido, caracterizado por utilizar un éster silílico de la siguiente fórmula general:



15.

donde R representa un grupo alifático, aromático, alcanoaromático o heterocíclico que puede soportar sustituyentes, y  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\mu_3$  son alquiles de bajo peso molecular o fenilos, que se hacen reaccionar con cloruro de tionilo o cloruro de carbonilo, en un solvente inerte a temperaturas comprendidas entre -15 y 50°, para obtener un compuesto de la fórmula general:

20.



donde R tiene la significación dada anteriormente. - - - -

5. 2.- Método para la preparación de cloruros de ácido, según la reivindicación primera, caracterizado por hacer reaccionar un ácido con un reactivo sililante, del grupo del trimetilclorosilano, hexametildisilazano, bis-trimetilsililacetamida, bis-sililurea, 3-tripropilsililclorosilano, butildietilclorosilano, trifenilclorosilano, sililfosforimidas y bis-sililformamida, para obtener un compuesto de la fórmula general siguiente:



15. donde  $\mu$ ,  $\mu_1$ ,  $\mu_2$  y  $\mu_3$  tienen la significación dada anteriormente, pudiendo R soportar los substituyentes metilo, metoxi, nitro, amino, ciano, carboxi, carboxiésteres, carbonilo, halógeno, hidróxilo, tiol, sulfónico y sulfonamido, que se hace reaccionar con cloruro de tionilo o cloruro de carbonilo, para obtener un compuesto de la fórmula general: - - - - -



donde  $\mu$  tiene la significación dada anteriormente. - - - - -

20. 3.- Método para la preparación de cloruros de ácido según la reivindicación primera, caracterizado por conducir la reacción entre un éster silílico y cloruro de tionilo o cloruro de carbonilo en un medio inerte, seleccionado del

grupo de solventes que comprende cloruro de metileno, acetoni-  
trilo, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,2-dimetoxietano, benceno,  
tolueno, xileno, clorobenceno, tetrahidrofurano, dioxano, ti-  
cloretileno, tetracloruro de carbono, para obtener un cloruro  
de ácido. - - - - -

5.

4.- "METODO PARA LA PURIFICACION DE CLORUROS DE ACIDO". - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la pre-  
sente memoria que consta de dieciocho hojas, foliadas y meca-  
nografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, - 8 OCT. 1975

P. A. M. CURELL SUÑOL

