



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.³: C 07 H

7/02

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

641 472

⑮① Numéro de la demande: 10631/79

⑦③ Titulaire(s):
Pfizer Inc., New York/NY (US)

⑮② Date de dépôt: 29.11.1979

⑮③ Priorité(s): 01.12.1978 US 965626
26.03.1979 US 024284⑦② Inventeur(s):
Glenn Colton Andrews, Waterford/CT (US)

⑮④ Brevet délivré le: 29.02.1984

⑮⑤ Fascicule du brevet
publié le: 29.02.1984⑦④ Mandataire:
E. Blum & Co., Zürich**⑤④ Procédé de production d'acide 2-cétogulonique, de ses esters alkyliques et de ses sels.**

⑤⑦ L'invention concerne un procédé de préparation d'acide 2-cétogulonique.

Le procédé de l'invention consiste à réduire en acide 2-cétogulonique l'acide 2,5-dicétogluconique, ses esters alkyliques ou ses sels par l'action d'un aminoborane.

L'acide 2-cétogulonique est un composé intermédiaire pour la production de l'acide ascorbique.

REVENDICATIONS

1. Procédé de production d'un 2-cétogulonate, caractérisé en ce qu'il consiste à réduire un 2,5-dicétogluconate avec un aminoborane choisi entre des aminoboranes de formule $R_1R_2HN \cdot BH_3$ et le pyridinoborane en solution à un pH de 2 à 7 et à une température de -20 à $70^\circ C$, R_1 et R_2 étant choisis chacun entre l'hydrogène et des radicaux alkyle en C_1 à C_4 et le 2,5-dicétogluconate étant choisi entre l'acide 2,5-dicétogluconique, un ester n-alkylique dudit acide dont le groupe alkyle comprend 1 à 4 atomes de carbone, et un sel dudit acide ayant un ion complémentaire choisi entre un métal alcalin, un métal alcalino-terreux, l'ion ammonium et un ion tétraalkylammonium ayant 1 à 4 atomes de carbone dans chaque groupe alkyle.

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'aminoborane répond à la formule $R_1R_2HN \cdot BH_3$.

3. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que R_1 et R_2 représentent chacun un atome d'hydrogène.

4. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que R_1 et R_2 représentent chacun un groupe méthyle.

5. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que R_1 est un groupe tertibutyle et R_2 est un atome d'hydrogène.

6. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'aminoborane est le pyridinoborane.

7. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que la réduction est conduite en solution aqueuse à un pH de 4 à 6 et à une température de 0 à $25^\circ C$.

8. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que le 2,5-dicétogluconate est le 2,5-dicétogluconate de sodium, le 2,5-dicétogluconate de calcium ou le 2,5-dicétogluconate de méthyle, que l'on utilise en quantité de 5 à 20% en poids de ladite solution.

9. Procédé suivant la revendication 8, caractérisé en ce que la quantité utilisée d'aminoborane se situe entre 0,30 et 0,4 mol.

10. Procédé suivant la revendication 9, caractérisé en ce que la solution aqueuse contient un cosolvant choisi entre un alcanol ayant 1 à 4 atomes de carbone et un alcanediol ayant 2 à 4 atomes de carbone.

La présente invention concerne un procédé de production d'acide 2-cétogulonique, de ses esters alkyliques et de ses sels par la réduction sélective de l'acide 2,5-dicétogluconique, de ses esters alkyliques ou de ses sels. L'acide 2-cétogulonique est utile comme composé intermédiaire pour la production de l'acide ascorbique.

La réduction totale de l'acide 2,5-dicétogluconique avec un excès de borohydrure de sodium a été rapportée comme partie d'une analyse structurale de l'acide [voir «Agr. Biol. Chem.», 28, 819 (1964), «J. Biol. Chem.», 204, 34 (1953) et Antoine Van Leeuwenhoeck, 37, 185 (1971)]. La réduction catalytique de l'acide 2,5-dicétogluconique à l'hydrogène en présence d'un catalyseur consistant en nickel de Raney donne une faible rendement en un mélange d'acide 2-cétogluconique et d'acide 2-cétogulonique, l'acide 2-cétogluconique étant le produit dominant [«Agr. Biol. Chem.», 28, 819 (1964)]. Le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4159990 décrit un procédé de réduction d'un 2,5-dicétogluconate avec un équivalent d'un borohydrure de métal alcalin pour former un mélange d'acide 2-cétogulonique et d'acide 2-cétogluconique.

On vient de découvrir qu'un 2,5-dicétogluconate peut être réduit avec une plus grande régiosélectivité et une plus grande stéréosélectivité, en donnant ainsi de plus grands rendements en l'acide 2-cétogulonique désiré, destiné à être converti ensuite en acide ascorbique, par l'utilisation d'un agent réducteur de type aminoborane à un pH compris entre environ 2 et 7. Ainsi, par exemple, on peut obtenir, par ce procédé, des rendements en acide 2-cétogulonique et en acide 2-cétogluconique de 94% ou plus, le mélange de produits renfermant environ 96% de l'acide 2-cétogulonique désiré. Ces rende-

ments élevés peuvent être obtenus sans que la réaction de réduction nécessite d'être conduite en présence d'un agent complexant le bore, comme cela est nécessaire pour obtenir des rendements optimaux dans la réduction à l'aide d'un borohydrure de métal alcalin. On a également découvert que l'acide 2-cétogulonique formé par ce procédé n'est pas exposé à une plus grande réduction, c'est-à-dire à une réduction du groupe 2-céto, à une vitesse raisonnable même en présence d'un excès d'agent réducteur du type aminoborane. Toutefois, le groupe 2-céto de l'acide 2-cétogulonique est rapidement réduit par un borohydrure de métal alcalin, et il en résulte des rendements insuffisants en acide 2-cétogulonique lorsque cet acide est formé par la réduction par un borohydrure de métal alcalin d'un 2,5-dicétogluconate, et l'impossibilité d'utiliser un excès de borohydrure de métal alcalin pour accroître les vitesses de réduction et les taux de transformation du 2,5-dicétogluconate de départ. En outre, le 2,5-dicétogluconate est très stable dans les conditions acides utilisées dans la réduction par l'action d'un aminoborane selon l'invention.

La présente invention concerne un procédé de production d'un 2-cétogulonate, procédé qui consiste à réduire un 2,5-dicétogluconate avec un aminoborane de formule $R_1R_2HN \cdot BH_3$ ou avec un pyridinoborane en solution à un pH d'environ 2 à 7 à une température d'environ -20 à $70^\circ C$, R_1 et R_2 étant choisis chacun entre l'hydrogène et un radical alkyle en C_1 à C_4 et le 2,5-dicétogluconate étant choisi entre l'acide 2,5-dicétogluconique, un ester n-alkylique dudit acide, dans lequel le groupe alkyle comprend 1 à 4 atomes de carbone, et un sel dudit acide ayant un ion complémentaire choisi entre un métal alcalin, un métal alcalino-terreux, un ion ammonium et un ion tétraalkylammonium dont chaque radical alkyle comprend 1 à 4 atomes de carbone.

Des exemples appréciés d'agents réducteurs du type aminoborane de formule $R_1R_2HN \cdot BH_3$ comprennent l'ammoniborane, le méthylaminoborane, le diméthylaminoborane et le tertibutylaminoborane. Le pyridinoborane est également un aminoborane apprécié.

La réaction est de préférence conduite à des températures de 0 à $25^\circ C$, de préférence à un pH de 4 à 6. Des 2,5-dicétogluconates avantageux à utiliser comme composants de départ comprennent l'acide 2,5-dicétogluconique, le 2,5-dicétogluconate de sodium, le 2,5-dicétogluconate de calcium et le 2,5-dicétogluconate de méthyle.

Le procédé de l'invention permet la réduction régiosélective et stéréosélective d'un 2,5-dicétogluconate avec un aminoborane. Le produit réactionnel est principalement un 2-cétogulonate, avec formation d'un 2-cétogluconate en faibles quantités seulement, à savoir 2 à 12%. Le produit de réaction est donc avantageux à utiliser pour la préparation de l'acide ascorbique par les moyens connus dans la pratique, par exemple par lactonisation catalysée par une base des esters alkyliques inférieurs de l'acide 2-cétogulonique. Le cas échéant, les petites quantités d'acide 2-cétogulonique présentes dans le produit réactionnel peuvent être converties en acide érythorbique par des procédés similaires, soit séparément, soit en même temps que la transformation du 2-cétogulonate en acide ascorbique.

Le 2,5-dicétogluconate utilisé comme substance de départ dans le procédé de la présente invention peut être l'acide 2,5-dicétogluconique ou des sels de cet acide. Des sels convenables comprennent les sels ayant pour ions complémentaires un métal alcalin, un métal alcalino-terreux, un ion ammonium ou un ion tétraalkylammonium dont les radicaux alkyles comprennent 1 à 4 atomes de carbone. Il est également avantageux d'utiliser comme substances de départ pour le procédé de la présente invention les esters alkyliques normaux de l'acide 2,5-dicétogluconique dont le groupe alkyle comprend 1 à 4 atomes de carbone. Les termes 2,5-dicétogluconate, 2-cétogulonate et 2-cétogluconate utilisés dans le présent mémoire comprennent les acides libres et leurs esters alkyliques et leurs sels convenables, comme défini ci-dessus. L'acide 2,5-dicétogluconique et ses sels peuvent être produits par tous moyens connus dans la pratique. Généralement, le 2,5-dicétogluconate est produit sous la forme du sel de calcium en solution aqueuse par fermentation, en utilisant des

procédés bien connus dans l'industrie de la fermentation, et on peut les utiliser directement sous cette forme comme substance de départ pour le procédé de l'invention. Le 2,5-dicétogluconate peut aussi être produit par fermentation en présence d'autres ions tels que le sodium, et le 2,5-dicétogluconate de sodium résultant peut, de même, être utilisé directement dans le procédé de l'invention. Dans une variante du procédé, le 2,5-dicétogluconate est préparé de la manière classique sous la forme du 2,5-dicétogluconate de calcium et converti en le composé désiré par addition d'un sel capable de précipiter le calcium en laissant le 2,5-dicétogluconate en solution avec l'ion complémentaire désiré. Ainsi, par exemple, le 2,5-dicétogluconate de sodium ou d'ammonium peut être produit par addition de carbonate de sodium ou respectivement de carbonate d'ammonium à une solution de 2,5-dicétogluconate de calcium produit par fermentation. Le calcium est précipité sous la forme de carbonate de calcium en laissant le 2,5-dicétogluconate en solution avec les ions complémentaires sodium ou ammonium. L'acide libre peut aussi être neutralisé avec un hydroxyde ou un autre sel convenable. Le cas échéant, le 2,5-dicétogluconate peut être isolé, purifié et redissous.

Les esters alkyls normaux de l'acide 2,5-dicétogluconique dont le radical alkyle comprend 1 à 4 atomes de carbone peuvent être préparés par chauffage d'une solution d'acide 2,5-dicétogluconique ou d'un sel convenable de cet acide dans l'alcool normal convenablement choisi, à 50-100° C, en présence d'une quantité catalytique d'un acide fort tel que l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide paratoluènesulfonique ou un acide similaire concentré, pour former le 5,5-dialkylacétal de 2,5-dicétogluconate alkyls correspondant. Des sels d'acide 2,5-dicétogluconique qui conviennent à la préparation des esters par ce procédé comprennent les sels de métaux alcalins, de métaux alcalino-terreux, d'ammonium et de tétraalkylammonium, chaque radical alkyle de l'ion tétraalkylammonium ayant 1 à 4 atomes de carbone. L'acétal est ensuite hydrolysé avec un acide aqueux à une température d'environ -10 à 30° C pour former l'ester alkyls désiré de l'acide 2,5-dicétogluconique. Des acides convenables comprennent l'acide chlorhydrique aqueux, l'acide trifluoracétique, l'acide sulfurique, des résines échangeuses d'ions acide sulfonique, etc.

Lorsqu'un 2,5-dicétogluconate de métal alcalin est utilisé comme matière de départ dans le procédé de réduction par un aminoborane de l'invention, le sel de sodium est préférable. Un 2,5-dicétogluconate alcalino-terreux apprécié est le sel de calcium. Lorsqu'on utilise des sels de tétraalkylammonium, on donne la préférence au sel de tétraméthylammonium. Un ester alkyls avantageux à utiliser comme composant de départ est le 2,5-dicétogluconate de méthyle.

La réduction du 2,5-dicétogluconate est effectuée par contact d'une solution du 2,5-dicétogluconate avec une quantité efficace d'un aminoborane de formule $R_1R_2HN \cdot BH_3$ dans laquelle R_1 et R_2 ont les définitions données ci-dessus, ou avec le pyridinoborane. De préférence, on conduit la réaction dans une solution aqueuse contenant éventuellement des cosolvants organiques qui comprennent, à titre non limitatif, des alcools ayant 1 à 4 atomes de carbone, des alcanediols ayant 2 à 4 atomes de carbone, etc. Le méthanol constitue un cosolvant apprécié. La concentration du 2,5-dicétogluconate n'est pas déterminante, mais elle se situe de préférence entre environ 5 et 20% en poids. La concentration du 2,5-dicétogluconate formé par fermentation se situe généralement dans cette plage, et on dispose ainsi d'une solution aqueuse de la matière de départ avantageuse à utiliser dans le procédé de l'invention. Lorsqu'on utilise un ester alkyls comme matière de départ, on peut conduire la réaction dans des solvants anhydres tels que des alcools, notamment le méthanol. En tout cas, il n'est pas nécessaire que la totalité du 2,5-dicétogluconate soit dissoute dans le solvant, à condition qu'une partie appréciable de la matière de départ soit en solution.

Les aminoboranes avantageux à utiliser comme agents réducteurs dans le procédé de l'invention sont bien connus dans la pratique et sont en général disponibles dans le commerce [voir, par exemple, C. F. Lane, «Aldrichimica», 651 (1973)]. Le cas échéant, on peut les préparer par des procédés connus, par exemple par réac-

tion du diborane avec une amine convenablement choisie de formule R_1R_2NH pour former l'aminoborane $R_1R_2HN \cdot BH_3$, la réaction étant en général conduite à des températures de l'ordre de 0° C ou moins.

La quantité d'aminoborane que l'on utilise dans la réaction de réduction conditionne la quantité de 2,5-dicétogluconate de départ présente dans le mélange réactionnel que l'on convertit en produit réactionnel désiré. De préférence, on utilise une quantité suffisante d'aminoborane pour transformer la totalité du 2,5-dicétogluconate de départ présent dans le mélange réactionnel, attendu que l'on obtient ainsi les rendements optimaux en 2-cétogulonate désiré qui convient à la transformation subséquente en acide ascorbique. Toutefois, le cas échéant, on peut utiliser de plus faibles quantités d'aminoborane réducteur pour obtenir de plus faibles concentrations, c'est-à-dire pour ne réduire qu'une partie du 2,5-dicétogluconate présent dans le mélange réactionnel. Le 2,5-dicétogluconate qui n'a pas réagi peut ensuite être recyclé et soumis à d'autres réactions de réduction. On entend couvrir par la présente invention non seulement les procédés ci-dessus, mais aussi d'autres procédés pour la conduite de la réduction, qui sont évidents pour l'homme de l'art, par exemple, à titre non limitatif, la conduite de la réduction en discontinu ou en continu.

Il y a lieu de remarquer que 1 mol d'un aminoborane contient 3 Eq d'ion hydruure. En conséquence, des rendements élevés en le 2-cétogulonate désiré peuvent être obtenus en utilisant environ 0,30 à environ 0,40 mol, et de préférence environ 0,33 mol, d'un aminoborane par mole de 2,5-dicétogluconate présent au départ dans le mélange réactionnel. Toutefois, attendu que le groupe 2-céto du 2-cétogulonate obtenu comme produit n'est que très lentement réduit par l'excès d'aminoborane réducteur, notamment lorsque R_1 et R_2 représentent tous deux autre chose qu'un atome d'hydrogène, de plus grandes vitesses de réduction du groupe 5-céto peuvent être obtenues, le cas échéant, par l'utilisation de quantités relativement plus grandes d'agent réducteur, par exemple jusqu'à environ 2 à 3 mol d'aminoborane par mole de 2,5-dicétogluconate, et l'utilisation d'un tel excès assure la conversion totale du 2,5-dicétogluconate de départ contenu dans le mélange réactionnel. L'aminoborane réducteur peut être ajouté à la solution du 2,5-dicétogluconate soit en un seul lot au début de la réaction, soit par portions au cours de la réaction, et on peut l'ajouter soit sous la forme solide, soit sous la forme d'une solution.

Au cours de la réduction du 2,5-dicétogluconate avec l'aminoborane, le pH de la solution doit être maintenu à une valeur d'environ 2 à 7 et, de préférence, entre environ 4 et 6. Pour maintenir le pH dans la plage ci-dessus, on peut ajouter au mélange réactionnel un acide tel qu'un acide minéral, par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, etc., ou un acide organique tel qu'un acide alkylcarboxylique inférieur, par exemple un acide alkylcarboxylique à groupe alkyle en C_1 à C_6 . Le pH d'une solution aqueuse de 2,5-dicétogluconate de sodium ou de calcium produit par fermentation est habituellement inférieur à 5 et une telle solution peut donc être utilisée avantageusement dans le procédé de réduction de l'invention.

La durée nécessaire à l'accomplissement de la réduction dépend de la température et des quantités utilisées de réactifs. Toutefois, les durées de réaction sont en général relativement courtes, la réaction étant sensiblement terminée en des périodes d'environ 15 min à environ 3 h. Lorsque la réduction sélective est achevée, tout 2,5-dicétogluconate qui n'a pas réagi peut être recyclé en vue d'une réaction ultérieure, ou bien on peut le séparer efficacement du mélange réactionnel par chauffage avec un acide ou une base, suivi d'une filtration.

Le 2-cétogulonate formé dans le procédé ci-dessus peut être isolé, avec de moindres quantités de 2-cétogluconate, par filtration du mélange réactionnel, en ajoutant le pH du filtrat à une valeur d'environ 1,5 à 2 par addition d'un acide tel que l'acide sulfurique concentré et en séparant par filtration, puis en jetant tout précipité qui s'est formé. On peut recueillir le produit désiré en éliminant l'eau ou le

cosolvant hydro-organique, par exemple par lyophilisation ou chauffage sous pression réduite. Le rapport de l'acide 2-cétogulonique à l'acide 2-cétogluconique dans le mélange peut être déterminé par chromatographie en phase gazeuse et liquide des esters méthyliques pertriméthylsilylés en utilisant une colonne OV-210 (Ohio Valley Specialty Co.) d'environ 1,5 m à 135° C. Toutefois, on peut utiliser d'autres méthodes d'analyse, par exemple la chromatographie en phase liquide ou la chromatographie sur couche mince. L'acide 2-cétogulonique formé dans le procédé de réduction de l'invention peut être aisément converti en acide ascorbique par des moyens connus dans la pratique. Les petites quantités de 2-cétogluconate contenues dans le mélange réactionnel peuvent être séparées, par exemple par chromatographie, et le 2-cétogulonate peut être converti en acide ascorbique. Toutefois, le mélange de 2-cétogulonate et de petites quantités de 2-cétogluconate peut être utilisé directement dans la réaction subséquente, le 2-cétogluconate étant converti en acide érythorbique qui peut être séparé de l'acide ascorbique formé. Ainsi, par exemple, le mélange des 2-cétoacides peut être converti en esters méthyliques, par chauffage au reflux dans le méthanol en présence d'un catalyseur acide tel que l'acide chlorhydrique ou d'une résine échangeuse d'ions sulfoniques pendant environ 3 à 24 h. D'autres esters peuvent être formés de cette manière, lorsqu'on utilise l'alcool correspondant. Les esters sont formés directement lorsqu'un ester alkylque d'acide 2,5-dicétogluconique constitue la substance de départ pour la réduction sélective. Le mélange d'esters méthyliques peut être séparé et il est ensuite chauffé au reflux dans du méthanol en présence d'une base telle que le bicarbonate de sodium, dans une atmosphère inerte. Lors du refroidissement, de l'ascorbate et de l'érythorbate de sodium se séparent par précipitation. Les sels bruts sont recueillis par filtration, mélangés avec de l'eau et désionisés avec une résine d'échange cationique telle que la résine Dowex 50 (Dow Chemical Co.). L'eau est éliminée et les acides ascorbique et érythorbique sont recristallisés dans un mélange de méthanol et d'eau en donnant de l'acide ascorbique contenant de petites quantités d'acide érythorbique. Le cas échéant, de l'acide ascorbique peut être obtenu par recristallisation, par exemple dans une solution de méthanol et d'eau à 4:1. D'autres solvants ou cosolvants convenables peuvent être utilisés le cas échéant. Les esters méthyliques de l'acide 2-cétogulonique et de l'acide 2-cétogluconique peuvent être éventuellement séparés et convertis respectivement en acide ascorbique et en acide érythorbique dans les mêmes conditions que décrit ci-dessus à propos du mélange d'esters. L'acide ascorbique peut aussi être préparé sélectivement à partir de 2-cétogulonate contenant de petites quantités de 2-cétogluconate, obtenu par le procédé de réduction de l'invention par chauffage dans un solvant organique convenable tel que le benzène, le toluène, le xylène, etc., à une température d'environ 50 à 130° C, de préférence 60 à 90° C, en présence d'un acide choisi entre l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique et des résines échangeuses d'ions sulfoniques, bien qu'on puisse utiliser d'autres acides similaires. L'acide chlorhydrique constitue un acide apprécié. Après chauffage pendant une période d'environ 3 à 12 h selon la réaction que l'on utilise, la lactonisation du 2-cétogulonate en acide ascorbique est sensiblement terminée. Dans ce procédé, de l'acide érythorbique n'est pas produit à partir des petites quantités de 2-cétogluconate présentes, et ce procédé constitue donc un procédé simple de formation sélective d'acide ascorbique à partir du produit de la réaction de réduction à l'aminoborane selon l'invention.

La présente invention est illustrée par les exemples suivants, donnés toutefois à titre non limitatif.

Exemple 1

On ajoute 4,6 g (1,07 mol) de complexe de borane et de diméthylamine à 100 ml d'une solution aqueuse à 15% (en poids/volume)

d'acide 2,5-dicétogluconique à une température de 6 à 8° C et à un pH de 3,0. Au bout de 1 h, l'analyse chromatographique en phase liquide à haute performance (résine Aminex A-21 sous la forme formiate, tampon au formiate d'ammonium de pH 5,0) indique que la réduction a eu lieu complètement, puis 30 ml d'acétone sont ajoutés et la solution est versée lentement dans une suspension de 150 ml de résine échangeuse d'ions Dowex 50 (forme hydrogène). Lorsque le dégagement d'hydrogène a cessé, la résine est enlevée par filtration, le solvant est chassé à l'évaporateur rotatif et le résidu est placé dans 200 ml de méthanol anhydre. On ajoute un catalyseur consistant en résine d'échange ionique Amberlyst 15 (20 ml, forme hydrogène) et on chasse par distillation à la pression atmosphérique l'azéotrope méthanol/triméthylborate, avec estérification concomitante de l'acide 2-cétogulonique. La solution méthanolique est filtrée et réduite à un volume de 30 ml, puis la cristallisation a lieu, permettant l'isolement de 6,9 g de 2-cétogulonate de méthyle (point de fusion 152-154° C; la littérature indique 153-154° C). La liqueur mère est évaporée sous vide en une substance solide contenant 3,5 g de 2-cétogulonate de méthyle et de 2-cétogluconate de méthyle dans un rapport de 77:23 (d'après l'analyse par chromatographie en phase gazeuse et liquide des esters méthyliques persilylés sur colonne OV-210 de 1,5 m à 135° C), ce qui correspond à une stéréosélectivité de réduction globale acide 2-cétogulonique:acide 2-cétogluconique de 92:8.

Exemple 2

On répète le mode opératoire de l'exemple 1 en maintenant le pH à 3,5 par addition d'acide chlorhydrique 6N. L'analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance (résine d'échange ionique Dowex 50 sous la forme calcium tampon au chlorure de calcium 0,01M, pH 8) après 3 h à 0° C révèle la présence de 2-cétogulonate et de 2-cétogluconate dans un rapport de 94:6. On traite le mélange réactionnel de la manière décrite dans l'exemple 1, ce qui donne, après estérification, un mélange à 96:4 (d'après l'analyse par chromatographie en phase gazeuse et liquide) de 2-cétogulonate de méthyle et de 2-cétogluconate de méthyle.

Exemples 3 à 23

La réduction du 2,5-dicétogluconate de sodium a été effectuée avec divers aminoboranes, dans différentes conditions de température et de pH, par le mode opératoire suivant: on ajoute l'aminoborane solide en une seule portion à une solution sous agitation de 10,5% en poids/volume de 2,5-dicétogluconate de sodium à la température et au pH indiqués. On suit les réactions, pour apprécier leur degré d'achèvement, par l'analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance (résine Aminex 25 sous la forme formiate, tampon au formiate d'ammonium, pH 5,3), et on détermine les rendements par analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance en utilisant un étalon interne fondé sur les équivalents en hydrure. Les rapports des acides 2-cétogulonique et 2-cétogluconique dans les exemples 3 à 20 ont été déterminés par conversion de la manière décrite dans l'exemple 1 en esters méthyliques correspondants et par l'analyse par chromatographie en phase gazeuse et liquide de leurs esters méthyliques pertriméthylsilylés correspondants (colonne OV-210 de 1,5 m à 135° C). Les rapports de l'acide 2-cétogulonique à l'acide 2-cétogluconique dans les exemples 21 à 23 ont été déterminés par conversion en acides ascorbique et érythorbique et analyse de leurs esters méthyliques pertriméthylsilylés correspondants par chromatographie en phase gazeuse et liquide de la manière décrite ci-dessus.

Les résultats obtenus sont récapitulés ci-après.

(Voir page suivante)

Exemple N°	Aminoborane	Température (°C)	pH	Temps (h)	Rapport des corps réactionnels ^a	Rendement (%)	Rapport des 2-cétoacides ^b
3	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BN}_3$	0	5,0	1	0,33	59	—
4	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	0,5	0,33	76	—
5	$(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	1,0	0,33	61	—
6	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	0,5	0,33	76	88:12
7	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\cdot\text{BH}_3$	30	5,0	—	0,33	70	—
8	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\cdot\text{BH}_3$	70	5,0	—	0,33	59	—
9	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	1	0,33	59	—
10	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	—	0,33	62	86:14
11	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	1	0,28	94	—
12	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	3,9	0,75	0,28	84	92:8
13	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	2,0	2,0	1,00	—	90:10
14	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	3,0	2,0	1,00	—	87:13
15	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	4,0	2,0	1,00	—	87:13
16	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	2,0	1,00	—	87:13
17	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	2,0	0,50	—	86:14
18	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	2,0	0,33	—	86:14
19	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	2,0	1,00	—	88:12
20	$(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	2,0	1,00	—	88:12
21	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	5,5	0,33	79	92:8
22	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	2,5	0,33	83	92:8
23	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$	0	5,0	1,5	0,33	84	89:11

^a Rapport des corps réactionnels = moles d'aminoborane/moles de 2,5-dicétogluconate.

^b Rapport des 2-cétoacides = nombre de moles de 2-cétogulonate:nombre de moles de 2-cétogluconate.