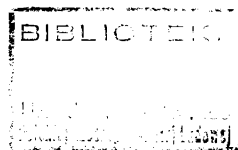


Warszawa, 12 października 1935 r.

URZĄD PATENTOWY



2

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 21971.

Kl. 12 o, 15.

F. Hoffmann - La Roche & Co. Aktiengesellschaft
(Bazylea, Szwajcaria).

Sposób wytwarzania kwasu 2-keto-l-gulonowego.

Zgłoszono 2 października 1934 r.

Udzielono 22 sierpnia 1935 r.

Pierwszeństwo: 25 października 1933 r. (Szwajcaria).

Z kwasów 2-ketoheksanowych znane są dotąd tylko dwa przedstawiciele, mianowicie kwas 2-keto-d-glukonowy i kwas 2-keto-d-galaktonowy. Tylko pierwszy z nich został dokładnie zbadany. Opisane już zostały dwie rozmaite drogi wytwarzania tych ciał. Pierwsza dotyczy utleniania heksozonów wodą bromową (Biochemische Zeitschrift, tom 207, 1929, str. 217 i 230). Wadą tej metody jest mała dostępność materiałów wyjściowych. Druga droga jest opisana przy wytwarzaniu kwasu 2-keto-d-glukonowego przez H. Ohle (Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 63, 1930, str. 843). Wychodzi on z fruktozy, która zostaje utleniona do postaci związku β -dwuacetonowego, przyczem reszty ace-

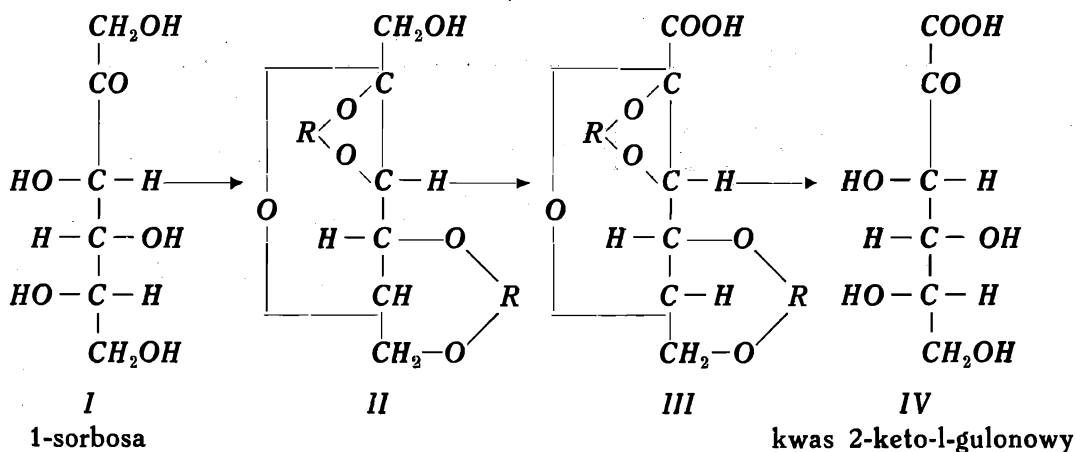
tonowe znów zostają odszczerpione. Jest rzeczą jasną, że droga ta nie może być stosowana do otrzymywania innych przedstawicieli kwasów 2-ketoheksanowych, ponieważ, po pierwsze, nie egzystują metody otrzymywania wszystkich potrzebnych tutaj ketocukrów, powtóre, nie można przewidzieć, przy cukrach o określonym układzie przestrzennym grup hydroksylowych, czy mogą one wejść w odpowiedni sposób w reakcję z acetonem. Nie można było się zatem spodziewać, że uda się wytworzenie kwasu 2-ketoheksanowego o budowie kwasu 2-keto-l-gulonowego, który przedstawia ważny produkt pośredni do otrzymywania kwasu l-askorbinowego.

Sposób wytwarzania kwasu 2-keto-l-

gulonowego polega na tem, że przeprowa-
dza się *l*-sorbose przy pomocy połączeń
karbonylowych, jak aldehydu mrówkowe-
go, acetonu, ketonu metyloetylowego, benz-
aldehydu i podobnych, w odpowiednie po-
chodne dwumetylenoeteru, traktuje je w
roztworze alkalicznym środkami utleniają-
cemi, zdolnemi do utlenienia grupy CH_2OH
na grupę karboksylową, jak np. nadman-

ganianami, żelazocjankami i podobnemi, i
kwas dwumetylenoetero-2-keto-*l*-gulonowy,
wydzielony z otrzymanych roztworów przez
dodanie silnego kwasu, ogrzewa się z wo-
dą lub rozcieńczonemi kwasami w celu od-
dzielenia od związków karbonylowych.

Sposób ten jest przedstawiony zapomo-
cą następujących wzorów, w których *R*
oznacza resztę metylenową.



W niniejszym sposobie mogą być wpro-
wadzone zmiany w różnych kierunkach.
Nie jest konieczne, na przykład, wydzie-
lanie wszystkich wyżej wymienionych pro-
duktów pośrednich. Można przerabiać roz-
twór, otrzymany przez alkaliczne utlenie-
nie dwumetylenoetero-*l*-sorbosy, bez wy-
dzielania soli na wolny kwas dwumetyleno-
etero-2-keto-*l*-gulonowy. Również wydzie-
lenie tego kwasu nie jest konieczne, o ile
roztwór surowej lub czystej soli zada się
silnym kwasem w ilości, potrzebnej przy-
najmniej do wydzielenia kwasu dwumety-
lenoetero-ketonowego, i tak dojdzie się
do wolnego kwasu 2-keto-*l*-gulonowego.
Wreszcie, chcąc otrzymać ester, można też
ominać oddzielanie wolnego kwasu 2-keto-
l-gulonowego. Można np. kwas dwuaceto-
no-2-keto-*l*-gulonowy lub jedną z jego soli
rozpuścić w alkoholu z dodatkiem przy-
najmniej 1 mola wody (najlepiej nie wię-
cej niż 3 moli wody) względnie namoczyć

i pozostawić w temperaturze pokojowej lub
podwyższonej z dodatkiem gazowego kwa-
su solnego, kwasu siarkowego lub podob-
nego tak długo, aż nastąpi przegrupowanie.
Przy użyciu wolnego kwasu dwuacetonke-
tonowego wystarczy już bardzo mały doda-
tek chlorowodoru gazowego; o ile się sto-
suje sól, trzeba dodać przynajmniej tyle
kwasu, ile potrzeba do związania wydzie-
lającej się zasady. Analogicznie można prze-
rabiać inne pochodne dwumetylenoeteru
kwasu 2-keto-*l*-gulonowego, przyczem przy
tych pochodnych, które wyprowadzają się
od aldehydów, dodanie wody nie jest ko-
nieczne do rozszczepienia.

Kwas 2-keto-*l*-gulonowy jest kwasem
silnym i posiada postać bezbarwnych kry-
ształów, topiących się w 171° zredukowa-
nych z rozkładem, $(\alpha)_D^{18} = -48^\circ$ ($c=1,0$
w wodzie). Roztwór Fehlinga redukuje się
silnie przy gotowaniu z tym kwasem. Jest

to pierwszy z kwasów 2-ketohexonowych, który można było otrzymać w postaci kryształicznej. Może być on w normalny sposób przeprowadzony w sole, a także i w estry. Estryfikacja może być uskuteczni-
 ana w rozmaity sposób, np. przez ogrzewanie wolnego kwasu z dużym nadmiarem alkoholu bez innych dodatków, przyczem można podstawienie wykonać w aparacie, pracującym sposobem ciągłym, w którym z wrzącego roztworu składników para alkoholu, zawierającego wodę, zostaje oddestylowana i po skropleniu i odwodnieniu odpowiednim środkiem suszącym wprowadzona znowu do naczynia reakcyjnego. Dodatek węglowodanów, stosowanych do tego celu, np. benzenu, może przyspieszyć przebieg. Tak samo przyspieszająco działa dodatek kwasów mineralnych, kwasów toluenosulfonowych i podobnych. Otrzymuje się dalej ester z ilościową wydajnością przez działanie odpowiednich węglowodanów diazoparafinowych, jak diazoalkanów, np. diazometanu, na roztwór kwasów w odpowiednim alkoholu, jak również soli kwasu z haloidkami alkyłowemi, siarczanami alkyłowemi i siarczynami alkyłowemi. Ester metylowy kwasu 2-keto-*l*-gulonowego posiada postać bezbarwnych kryształów o punkcie topnienia od 155° do 157° i

$$(\alpha) \frac{18}{D} = -25^{\circ} \quad (c=1,0 \text{ w metanolu}).$$

Ester etylowy wykazuje $(\alpha) \frac{20}{D} = -14,5^{\circ}$ ($c=0,63$ w alkoholu absolutnym).

Przykład I. 1 kg *l*-sorbosy, otrzymanej z sorbitu przez utlenienie przy pomocy bakterij Xylinum, rozmoczony w 20 l acetonu, zadaje się ostrożnie 800 cm³ stężonego kwasu siarkowego i silnie miesza w przeciągu 24 godzin. Po upływie tego czasu cukier przechodzi do roztworu. Jasnożółty roztwór zubożętnia się w zwykły sposób amonjakiem gazowym, bezwodną sodą lub potażem i podobnymi środkami lub alkalizuje lekko, dobrze suszy i po odsączeniu destyluje ace-

ton. Pozostałość destyluje się w próżni przy 0,5 mm i w około 140° jako bardzo lepki olej bezbarwny. Wyżej wrzący odgon zawiera przedewszystkiem związek jednoacetonowy i daje przez ponowne acetonowanie nowe ilości dwuacetonosorbosy. Na zimno ścina się on szklisto. Dwuacetonol-sorbosa, przekrystalizowana z benzyny, tworzy bezbarwne kryształy o punkcie topnienia 77° ÷ 78°, $(\alpha) \frac{18,5}{D} = -18,1^{\circ}$ ($c=1,38$ w acetonie). Jest łatwo rozpuszczalna w organicznych rozpuszczalnikach, z wyjątkiem eteru naftowego i benzyny, jak również i w wodzie. Wydajność wynosi 1 do 1,2 kg.

1 kg dwuacetonol-sorbosy, rozmoczony w 10 l wody, w której przedtem rozpuszczono 0,45 kg wodorotlenku potasu, i możliwie w niej rozpuszczony, zadaje się, mieszając, w ciągu 2 godzin roztworem 0,86 kg nadmanganianu potasu w 20 l wody, przyczem utrzymuje się temperaturę 30°. Wreszcie miesza się jeszcze 4 godziny i dodaje tyle alkoholu, by znikło zabarwienie. Wytrącony dwutlenek manganu oddziela się przez sączenie i do czystego roztworu wprowadza się dwutlenek węgla tak długo, aż zniknie wolna zasada, poczem suszy w próżni. O ile chce się otrzymać czystą sól potasową, wygotowuje się osad z alkoholem absolutnym, aż przestanie on wchłaniać cokolwiek. Z przesączonego roztworu przy chłodzeniu i po dłuższem stanie krystalizuje sól w długich igłach. Dalsze ilości otrzymuje się przez stężenie ługu pokrystalicznego, ewentualnie po dodaniu eteru. Wydajność wynosi 1 do 1,1 kg. Sól topi się dopiero powyżej 300° z rozkładem i wykazuje $(\alpha) \frac{18}{D} = -13,8^{\circ}$ ($c=1,08$ w wodzie). O ile chce się przerobić surową sól, zawierającą węglany, to wystarczy wymyć ją tylko eterem, ażeby usunąć małe ilości niezmienionej dwuacetonosorbosy.

1 kg soli potasowej rozpuszcza się w 2 l wody, zadaje około $\frac{1}{2}$ kg drobnego lodu i podczas silnego mieszania $\frac{1}{2}$ l 35%-owego kwasu solnego, $\frac{1}{2}$ l wody i $\frac{1}{2}$ kg drobnego lodu. Kwas wypada w postaci błyszczących kryształów. Następnie po krótkim staniu w zimnie odsysa się, dobrze wyciska i przemywa trzykrotnie niezbędną ilością wody lodowej. Z ługu pokrystalicznego i wody po przemywaniu można odzyskać resztę przez szybkie wyklócenie z eterem lub estrem kwasu octowego, możliwie w obecności drobnego lodu. Wydajność około 0,8 kg. Kryształy nie wykazują wyraźnego punktu topnienia; zawierają one 1 mol wody krystalizacyjnej, która przy ogrzewaniu częściowo ulatnia się i częściowo wywołuje oddzielenie acetonu. Topią się w temperaturze $75^{\circ} - 77^{\circ}$ na mętny stop, który się klaruje dopiero około 95° . Również przy suszeniu w próżni (pod bardzo małym ciśnieniem) w temperaturze pokojowej stają się szybko lepkiem i zlepiają się w ciągliwą masę. Na powietrzu lub w zamkniętych rurkach zdają się być dłużej trwałe. Ciało to jest silnym kwasem, niebieszczy kongo. Roztwór Fehlinga nie redukuje się, jednak redukuje się, o ile roztwór wodny substancji najpierw zostanie ogrzany, a dopiero potem dodany zostanie doń roztwór Fehlinga.

800 g związku dwuacetonowego rozpuszcza się w 5 – 10 l wody, ogrzewa do wrzenia i następnie podgrzewa na wrzącej łaźni wodnej, aż odszczępienie acetonu zostanie ukończone, na co potrzebne jest około 30 – 40 minut czasu. Następnie odparowuje się w próżni na gęsty syrop, który bardzo szybko krystalizuje przy mieszanii. Po całkowitem wykrystalizowaniu rozcieta się z acetonem, odsysa i przemywa acetonem. Z ługu pokrystalicznego otrzymuje się przez odparowanie w próżni powtórna małą krystalizację. Wydajność około 520 g.

Przykład II. 1 kg sproszkowanej l-sor-

bosy, 5 kg trójoksymetylenu i mieszaninę 3,5 kg kwasu siarkowego i 3,5 kg wody rozciera się razem i ogrzewa do 80° . Po ostygnięciu roztwór zadaje się lodem i dolewa w nadmiarze roztworu stężonego potażu, ochłodzonego w lodzie. Stałe sole odsysa się, przemywa małą ilością roztworu potażu i dużą ilością chloroformu, a ciekłą część wyklóca z chloroformem. Roztwór, wysuszony siarczanem sodu, uwalnia się od chloroformu przez destylację, a osad destyluje w próżni (pod bardzo małym ciśnieniem). Główna ilość dwuformal-l-sorbosy przechodzi przy destylacji pod ciśnieniem 0,2 mm, po przejściu małej ilości przedgonu, krzepnącego krystalicznie, w temperaturze 132° i szybko krzepnie. W celu oczyszczenia związek ten zostaje przekrystalizowany dwukrotnie przez rozpuszczenie w gorącym benzenie i poddanie po zupełnym ostudzeniu działaniu tej samej ilości suchego eteru. Dwuformal-l-sorbosa tworzy bezbarwne kryształy, które topią się w temperaturze $77^{\circ} - 78^{\circ}$. $(\alpha) \frac{20}{D} = -45,7^{\circ}$ ($c = 1,97$ w wodzie). Jest ona łatwo rozpuszczalna w wodzie, a w eterze, benzenie rozpuszcza się znacznie trudniej, niż związek dwuacetonowy. W benzynie trudno się rozpuszcza, bardzo łatwo w chloroformie.

2,5 kg dwuformal-l-sorbosy rozpuszcza się w 30 l wody, zawierającej 1,35 kg wodorotlenku potasu, i zadaje roztworem 2,6 kg nadmanganianu potasu w 60 l wody, przyczem przez studzenie unika się podwyższenia temperatury powyżej 30° . Następnie miesza się w przeciągu 4 godzin aż do odbarwienia. Roztwór, wolny od dwutlenku manganu, nasycza się dwutlenkiem węgla, odparowuje w próżni do suchości i wygotowuje osad z alkoholem absolutnym. Z przesączonego i stężonego roztworu w razie dodania eteru absolutnego wypada higroskopijny proszek, który się przemywa eterem, rozpuszcza w wodzie z dodatkiem

lodu, zadaje stężonym kwasem solnym aż do silnej reakcji na kongo i wyklóca wielokrotnie z estrem kwasu octowego. Wysuszone wyciągi dają po odparowaniu krystaliczny osad, który krystalizuje się ponownie z toluenu. Kwas dwuformal-2-keto-*l*-gulonowy topi się w $129^{\circ} - 130^{\circ}$, (α)

$$\frac{18}{D} = -43,25^{\circ} \text{ (c=1,04 w wodzie). Kwas}$$

dwuformal-2-keto-*l*-gulonowy jest znacznie trwalszy, niż inne pochodne dwumetylenowe kwasu 2-keto-*l*-gulonowego; może on być dłuższy czas gotowany w wodnych albo alkoholowych rozcieńczonych roztworach kwasów mineralnych i nie zmienia się. W celu przeprowadzenia w kwas 2-keto-*l*-gulonowy według wskazówek sposobu, opisanego w przykładzie I, potrzebne jest dłuższe gotowanie z rozcieńczonymi kwasami.

Przykład III. 1 kg *l*-sorbosy, 22 g ketonu metyloetylowego i 0,8 l stężonego kwasu siarkowego miesza się w ciągu 20 godzin. Nieprzemienioną *l*-sorbosę odsącza się i roztwór przerabia tak, jak przy otrzymywania związku dwuacetonowego (porównać przykład I). Dwumetyloetyloketono-*l*-sorbosa krystalizuje w delikatnych igłach, które topią się w $96^{\circ} - 99^{\circ}$, (α)

$$\frac{20}{D} = -16,6^{\circ} \text{ (c=1,145 w ketonie metyloetylowym).}$$

Dwumetyloetyloketono-*l*-sorbosa rozpuszcza się trudniej w wodzie, niż związek dwuacetonowy, choć rozpuszczalności są podobne.

1,1 kg dwumetyloetyloketono-*l*-sorbosy rozpuszcza się w 2 l pirydyny, odpornej na nadmanganian, dodaje mieszaninę 0,4 kg wodorotlenku potasu i 10 l wody i do tego roztwór 0,75 kg nadmanganianu potasu w 14 l wody, poczem miesza 20 godzin. Przeróbka jest taka sama, jak przy związku dwuacetonowym w przykładzie I. Kwas dwu- (metyloetyloketono) - 2 - keto - *l* - gu-

lonowy otrzymuje się w blaszkach, które zawierają mol wody krystalizacyjnej i topią się z rozkładem w temperaturze około $95^{\circ} - 100^{\circ}$. W celu otrzymania kwasu 2-keto-*l*-gulonowego postępuje się podobnie, jak przy kwasie dwuacetonu-2-keto-*l*-gulonowym.

Przykład IV. 2 kg drobnosproszkowanej *l*-sorbosy zalewa się 50 kg aldehydu benzoowego, wprowadza 0,5 kg gazowego kwasu solnego i miesza mieszaninę w ciągu nocy, przyczem prawie wszystek cukier przechodzi do roztworu. Ciemną mieszaninę rozpuszcza się w eterze, przemywa wielokrotnie rozcieńczonym roztworem sody, suszy siarczanem sodu i uwalnia od eteru przez odparowanie, a od benzaldehydu przez odparowanie w próżni (pod bardzo małym ciśnieniem). Otrzymaną surową dwubenzalo-*l*-sorbosę rozpuszcza się w oczyszczonej pirydynie, zadaje wodnym roztworem wodorotlenku potasu i nadmanganianu potasu i wyklóca. Dwutlenek manganu odsysa się, przemywa wodą i ekstrahuje eterem. Wodne alkaliczne wyciągi wyklóca się z eterem, a roztwory eterowe łączy się z wyciągami po usunięciu dwutlenku manganu. Surowy kwas dwubenzalo-2-keto-*l*-gulonowy wytrąca się z oczyszczonych alkalicznych roztworów przez dodanie kwasu mineralnego i oczyszcza przez wielokrotną krystalizację z wrzącego toluenu. Kwas ten tworzy długie bezbarwne igły o punkcie topienia $202^{\circ} - 204^{\circ}$.

Z kwasu dwubenzalo-2-keto-*l*-gulonowego otrzymuje się kwas 2-keto-*l*-gulonowy przez godzinne gotowanie z 10 częściami alkoholu i 10 częściami n/5 wodnego kwasu solnego pod chłodnicą zwrotną.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania kwasu 2-keto-*l*-gulonowego, znamienny tem, że *l*-sorbosę przeprowadza się przy pomocy związków karbonylowych, jak aldehydu mrówkowego,

acetonu, ketonu metyloetylowego lub aldehydu benzoesowego, w pochodne dwumetylenoeterowe, które traktuje się w alkalicznym roztworze środkami utleniającymi, zdolnymi do utlenienia grupy CH_2OH na $COOH$, i z otrzymanych kwasów dwumetylenoetero-2-keto-*l*-gulonowych odszczepia

się związek karbonylowy przez ogrzewanie z wodą lub rozcieńczonemi kwasami.

F. Hoffmann - La Roche & Co.

Aktiengesellschaft.

Zastępca: Inż. Cz. Raczyński,

rzecznik patentowy.