

URZĄD PATENTOWY



C07d 5/06 2

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 21437.

Kl. 12 o, 15.

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

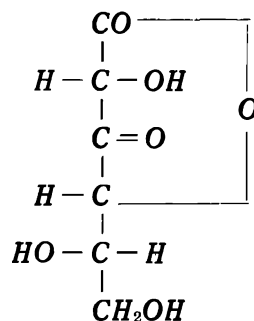
Sposób wytwarzania 3-ketonokwasów szeregu cukrowego względnie ich bezwodników.

Zgłoszono 20 marca 1934 r.

Udzielono 26 kwietnia 1935 r.

Pierwszeństwo: 10 kwietnia 1933 r. (Szwajcaria).

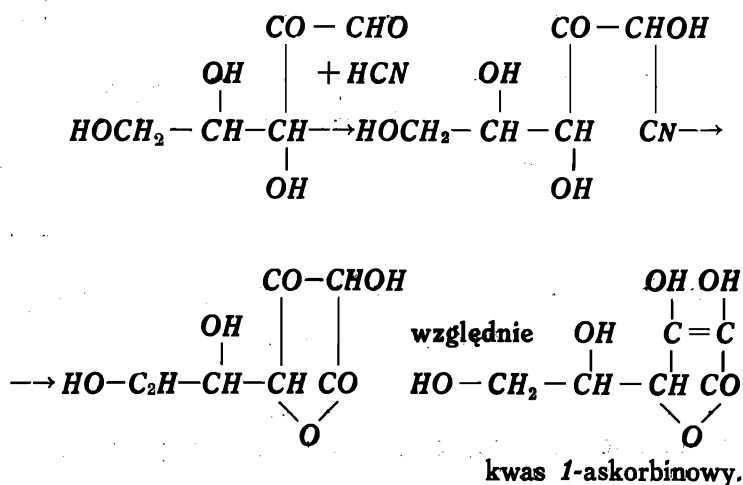
Przedstawiciele 3-ketonokwasów szeregu cukrowego były do niedawna zupełnie nieznane. Dopiero w ostatnim czasie różni badacze udowodnili (Zeitschrift f. physiologische Chemie, 215, 1933, str. 215; Journ. Soc. Chem. Ind. 52, 1933, str. 221, Nature 131, 1933, str. 617), że kwas „askorbinowy“, otrzymany z różnych zwierzęcych i roślinnych materiałów przez Szent-Györgyi'ego (Biochemical Journal 22, 1928, str. 1387) i uznany przezeń jako właściwy czynnik (witamina C), działający przeciwskorbutowo (Nature 130, 1932, str. 576), posiada budowę bezwodnika kwasu 3-keto-1-threo-heksowego, o wzorze:



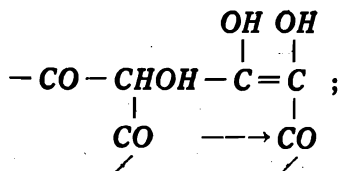
Stwierdzono, że przez traktowanie osadów, dających się otrzymać w znany sposób przez utlenienie cukrów, kwasem cyjanowodorowym lub jego solami dochodzi się do produktów, które przechodzą przy zmy-

dlaczego w 3-ketonokwasach najbliższych wyższych cukrów względnie w ich bezwodniki (laktony). Dotąd nie wiadomo, w którym stadium reakcji zachodzi odwodnienie, ale w stosunku do wyniku końcowego nie ma to wielkiego znaczenia. Według obecnego stanu badań, należy jako najlepszy układ wzoru kwasu askorbinowego uważać pierścień γ -laktonowy (Nature 131, 1933, str. 617; Journ. Vet. Akad. Arkiv. f. Kemi Band 11,

1933, str. 14; Zeitschrift f. phys. Chemie 218, 1933 str. 280; Helv. Chim. Acta 16, 1933, str. 1019). Można przypuszczać, przez analogję, że również wszystkie niższe lub wyższe homologi posiadają taki sam pierścień, o ile krystalizują jako bezwodniki. Przyjmując postać laktonu za słuszną, można przedstawić syntezę np. kwasu askorbinowego z 1-ksylonu, jak następuje:



Dotąd nie jest rzeczą rozstrzygniętą, czy w innych przypadkach powstają też γ -laktony, jak wspomniano wyżej. Wspólną cechą wszystkich tych bezwodników 3-ketonokwasów, wyprowadzających się od cukrów, jest silna zdolność redukowania, pochodząca od wspólnej prawej połowy cząsteczki, wykazującej tautomerję ketono-enolową według następującego wzoru:



Stalej, krystalicznej fazie należy zatem przypisać strukturę endiolową.

Ciała te odbarwiają 2,6-dwuchlorofeno-

lo-indofenol w roztworze obojętnym i kwaśnym, a również kwaśny roztwór jodu. Z kwaśnych roztworów soli srebra i złota wytrącają one metal, mogą być zatem użyte jako odczynniki na te metale szlachetne.

Przyłączanie kwasu cyjanowodorowego może być uskuteczniane w rozmaity sposób. Można np. działać na oson, rozpuszczony w wodzie, alkoholu lub innym rozpuszczalniku, kwasem cyjanowodorowym, użytym w ilości równoważnej lub też w nadmiarze, przez dłuższy czas w zwykłej lub podwyższonej temperaturze. W celu skrócenia czasu trwania reakcji i uzupełnienia jej mogą być dodane katalizatory. Jako takie czynne są organiczne i nieorganiczne związki o odczynie zasadowym, jak wodorotlenek potasu, soda, cyjanek potasu, siarczyny sodu, amonjak, dwuetyloamina, piperydyna i t. d. Można

też zastosować oson pod postacią soli lub luźnego związku z innymi ciałami; to samo dotyczy i kwasu cyjanowodorowego. Oson może być zastosowany bezpośrednio jako sól ołowiu, otrzymana według Emil'a Fischer'a (Ber. d. Deutschen Chem. Ges. 22, 1889, str. 87), lub miesza się oson z małym nadmiarem roztworu dwusiarczynu sodu i dodaje do tego roztworu nadmiar cyjanku potasu w roztworze wodnym. Reakcja w krótkim czasie dobiega do końca.

Zmydlenie otrzymanego produktu zapomocą silnych kwasów w roztworze wodnym przeprowadza się, pozostawiając mieszaninę na dłużej w temperaturze pokojowej, lub szybciej przez ogrzanie, przyczem nie należy ogrzewać powyżej 100°, wtedy bowiem zachodzi łatwo silny rozkład. Ponieważ ciała, powstające jako produkty przyłączenia cyjanowodoru, są bardzo czułe na utlenienie, należy je chronić od dostępu powietrza i innych wpływów utleniających.

Przykład I. 100 g surowego *d*-ksylosonu rozpuszcza się w 1500 g 3%-owego wodnego kwasu cyjanowodorowego, dodaje 10 g silnego amoniaku i pozostawia w temperaturze pokojowej na 24 godziny, po odpędzeniu powietrza dwutlenkiem węgla. Po zakwaszeniu kwasem solnym i odparowaniu w próżni rozpuszcza się pozostałość w 600 g 7,5%-owego kwasu solnego i ogrzewa do temperatury 50° w atmosferze dwutlenku węgla w przeciągu 1 ÷ 2 dni. Następnie roztwór odparowuje się w próżni do suchości i pozostałość wyciąga mocnym alkoholem, przyczem chlorek amonu i inne substancje nieorganiczne, (pochodzące z surowego ksylosonu) pozostają nierozpuszczone. Inne zanieczyszczenia mogą być usunięte przez dodanie eteru, wolnego od nadtlenu. Odsączony klarowny roztwór daje wszystkie reakcje kwasu askorbinowego, skręca jednak płaszczyznę spolaryzowanego światła na lewo. Produkt oczyszcza się przez frakcjonowane wytrącanie alkoholowym roztworem octanu ołowiu. Najpierw wypadają

częściowo zanieczyszczenia, później całkowicie kwas *d*-askorbinowy jako sól ołowiu. Sól tę, oddzieloną i wymytą alkoholem, rozkłada się siarkowodorem. Otrzymany kwas w ilości około 30 ÷ 50 g, odpowiednio do czystości użytego ksylosonu, może być przekrystalizowany z ½ części gorącej wody lub alkoholu. Kryształy posiadają skład $C_6H_8O_6$, wykazują punkt topnienia około 189°C przy rozkładzie i wszystkie znane własności naturalnego kwasu askorbinowego, tylko optyczne skręcanie jest odwrócone mianowicie — 49° ($c = 1$ w metanolu). Również mniej czynne jest to ciało biologicznie, niż odmiana *l*. Do oczyszczania może służyć też związek acetonowy, otrzymany w znany sposób (Nature 130, 1932, str. 847), który przy ogrzewaniu z wodą odszczepia aceton i po odparowaniu do suchości pozostawia zupełnie czysty kwas.

Przykład II. 100 g 1-ksylosonu rozpuszcza się w 5 litrach wody destylowanej, z której powietrze usuwa się zapomocą azotu, dodaje roztwór 60 g cyjanku potasu w 1 litrze wody, pozbawionej powietrza, i mieszaninę pozostawia się w temperaturze 15°C na ¼ godziny. Następnie dodaje się stężonego kwasu solnego aż do reakcji kwaśnej na kongo (około 110 cm³ stężonego kwasu solnego), odparowuje w próżni w temperaturze kąpieli 40°C do objętości 300 cm³, i wypłukuje osad do kolby szklanej o pojemności 1 litra wodą, nasyconą dwutlenkiem węgla, aż do uzyskania objętości 800 cm³ cieczy. Do roztworu tego dodaje się i miesza 200 cm³ stężonego kwasu solnego, wypiera powietrze dwutlenkiem węgla i ogrzewa dobrze zamkniętą kolbę 24 ÷ 30 godzin do temperatury 48° ÷ 50°.

Roztwór uwalnia się od małych ilości ciemnej wydzieliny przez odsączenie i odparowuje w próżni w temperaturze 35° ÷ 40°C do suchości. Pozostałość rozpuszcza się w alkoholu absolutnym i odsącza od soli nieorganicznych, przemycając alkoholem. Otrzymuje się 1 litr roztworu. Sole pozo-

stały nieczyste. Z roztworu alkoholowego inne zanieczyszczenia mogą być wytrącone przez dodanie eteru, wolnego od nadtlenu. Przytem jednak wytrąca się zawsze za pierwszym razem trochę substancji czynnej, należy więc powtórzyć wytrącenie osadu rozpuszczonego w alkoholu. Przez odparowanie odsączonego roztworu w próżni w temperaturze 40°C otrzymuje się syrop, który po zaszczepleniu kwasem askorbinowym natychmiast zaczyna krystalizować, a niezaszczeplony — dopiero po dłuższym staniu. Krystalizację przyspiesza się przez częste poruszanie, wreszcie pozostawia się produkt na kilka godzin w temperaturze około 0°, odsysa, przemywa małą ilością alkoholu absolutnego; następnie alkoholem butylowym i suszy w próżni. Z ługu pokryształacyjnego można odzyskać dalsze ilości substancji, jeśli rozcieńczy się go małą ilością alkoholu i zada dużą ilością alkoholowego roztworu octanu ołowiu aż do ukończenia wytrącania osadu. Wytrąconą jasnożółtą sól ołowiu przemywa się po odwirowaniu alkoholem, przeprowadza w zawiesinę w destylowanej wodzie, rozkłada siarkowodorem i roztwór, odsączony od wytrąconego siarczku ołowiu, odparowuje w próżni w temperaturze 40°C do konsystencji syropu. Syrop ten poddaje się ponownej krystalizacji. Łączna wydajność sięga około 40 g odpowiednio do jakości użytego 1-ksylosonu. O ile produkt nie byłby zupełnie czysty, można np. przekrystalizować go z 1/2 części wody. Otrzymane bezbarwne płatki krystaliczne wykazują wszystkie własności naturalnego kwasu askorbinowego, a więc punkt topnienia 189°C z rozkładem, $(\alpha)_D^{20} = +49^\circ$ ($c=1$ w metanolu). Również pośrednie porównanie kwasów, jak też niektórych pochodnych, wskazuje na całkowitą tożsamość, wreszcie doświadczenia biologiczne ze świnkami morskimi wykazują pełnowartościową witaminę C.

Przykład III. 100 g d- glukosonu rozpuszcza się w 8 litrach wody, pozbawionej

powietrza, zadaje roztworem 50 g cyjanku potasu w 2 litrach wody bez powietrza i pozostawia na 1/2 godziny w atmosferze tlenu węgla w temperaturze pokojowej. Następnie zakwasza się słabo kwasem siarkowym, aż papierek kongo zaniebieszczy się nieco, i odparowuje w próżni do objętości 1 litra. Po zadaniu 200 cm³ stężonego kwasu solnego ogrzewa się przez 30 godzin w temperaturze 48° ÷ 50°C, doprowadza około 100 g węglanu baru w celu usunięcia kwasu, po ukończeniu podstawienia odsącza i klarowny roztwór suszy w próżni w możliwie niskiej temperaturze. Suchą pozostałość wyciąga się suchym etanolem, aż zostaną tylko sole nieorganiczne, i roztwór uwalnia od innych zanieczyszczeń przez dodanie dużej ilości eteru, wolnego od nadtlenu. Wreszcie po odparowaniu w próżni otrzymuje się najczęściej natychmiast krystalizujący lakton kwasu 3-ketono-d-arabinoheptonowego. W celu oczyszczenia można go przekrystalizować z 1/2 części wody. Otrzymane czyste białe kryształy zawierają wtedy 1 mol wody krystalizacyjnej, łatwo uchodzącej przy ogrzewaniu w próżni. Kryształy topią się nieostro w temperaturze około 96°C, wydzielając gaz; powyżej temperatury 100°C zachodzi zazwyczaj samorzutne ponowne krzepnięcie; w temperaturze około 190° bezwodny związek C₇H₁₀O₇ topi się, rozkładając się. Optyczne skręcanie związku bezwodnego wynosi $(\alpha)_D^{14.5} = -16,8^\circ$ ($c = 1,8$ w n/100 wodnym kwasie solnym). Wydajność 50 ÷ 70 g.

Przykład IV. 10 g 1-arabinosonu rozpuszcza się w 1 litrze wody, zawierającej 7,5 g dwusiarczynu sodu i wolnej od tlenu. Do tego roztworu dodaje się roztwór 12 g cyjanku potasu w małej ilości wody. Podstawienie kończy się po upływie 10 minut, jak wykazuje miareczkowanie. Zmydlenie i przeróbka może nastąpić podobnie, jak w przykładach I i III, przyczem wkońcu przeprowadza się frakcjonowane strącanie z roztworu alkoholowego zapomocą octanu o-

łowi, i czynne frakcje rozkłada siarkowodorem. W celu oczyszczenia krystalizuje się z $\frac{1}{2}$ części wody gorącej. Wydajność 2 g. Kryształy posiadają skład $C_6H_8O_8$, są zatem bezwodne, wykazują punkt topnienia około $169^\circ C$ z rozkładem, skręcanie $(\alpha)_D^{16,5} = +21,5^\circ$ ($c = 0,93$ w metanolu) względnie $+17^\circ$ ($c = 1,82$ w n/100 wodnym kwasie solnym). Produkt może być uznany za lakton kwasu 1-erytro-3-ketonoheksonowego.

Przykład V. W podobny sposób z 10 g d-galaktonu można otrzymać 4 ÷ 6 g laktonu kwasu d-lykso-3-ketonoheksonowego. Z $\frac{1}{2}$ części wody tworzą się większe kryształy o wzorze $C_7H_{12}O_8$, a więc zawierające 1 mol wody krystalizacyjnej, która dość trudno zostaje oddana. Substancja uwodniona topi się nieostro w temperaturze około $94^\circ C$, wydzielając parę i stopniowo rozkładając się. Bezwodna substancja topi się w temperaturze $134^\circ \div 135^\circ$. $(\alpha)_D^{14,5}$ związku bezwodnego = $-5,8^\circ$ ($c = 2,17^\circ$ w n/100 wodnym kwasie solnym).

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania 3-ketonokwasów szeregu cukrowego względnie ich bezwodników, znamienny tem, że osony, wytworzone z odpowiednio niższych cukrów, traktuje się kwasem cyjanowodorowym i zmydla powstające związki.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tem, że przyłączanie kwasu cyjanowodorowego przeprowadza się w obecności małych ilości ciał o odczynie zasadowym, stosowanych w charakterze katalizatorów.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tem, że użyte w reakcji osony lub kwas cyjanowodorowy, ewentualnie oba te składniki, stosuje się pod postacią soli lub luźnych związków z innymi ciałami.

F. Hoffmann - La Roche & Co.

Aktiengesellschaft.

Zastępca: Inż. Cz. Raczyński,
rzecznik patentowy.