

Warszawa, 21 grudnia 1935 r.

URZĄD PATENTOWY

607d 5/12



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 22321.

Kl. 12 o, 11.

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

Sposób wytwarzania kwasu l-askorbinowego.

Zgłoszono 2 października 1934 r.

Udzielono 26 października 1935 r.

Pierwszeństwo: 25 października 1933 r. dla zastrz. 1; 9 grudnia 1933 r. dla zastrz. 2 (Szwajcaria).

Ważny ze względów fizjologicznych kwas l-askorbinowy został otrzymany niedawno syntetycznie z l-ksylosonu (= l-lyksosonu) przez działanie kwasu pruskiego i następne kwaśne zmydlenie. Okazał się on identycznym także i pod względem biologicznym, jako czynna witamina C, z ciałami, spotykanymi w naturze (*Helvetica Chimica Acta* 16, 1933, str. 1019).

Ten sposób posiada zaletę bardzo szerokiego zakresu zastosowania; dawał on dotąd we wszystkich próbowanych przypadkach odpowiednie 3 - ketonokwasy względnie ich bezwodniki. Przy przygotowywaniu specjalnem kwasu l-askorbinowego sposób ten posiada wadę, że potrzebny

związek wyjściowy, l-ksyloson, możliwy jest do otrzymania tylko na drodze trudnej i kosztownej. Przy poszukiwaniu lepszej metody znaleziono inną drogę, która wprawdzie nie jest tak ogólna i nie daje się zastosować do wszystkich możliwych izomerów i homologów, lecz jest ograniczona do zupełnie określonego związku wyjściowego; pozwala jednak na otrzymywanie ważnego kwasu l-askorbinowego w sposób znacznie tańszy.

Sposób otrzymywania według wynalazku niniejszego kwasu l-askorbinowego polega na tem, że kwas 2-keto-l-gulonowy, ewentualnie po uprzednim zestryfikowaniu, enolizuje się zasadami nieorganiczne-

mi lub organicznymi, poczem traktuje się kwasami w celu uwolnienia kwasu *l*-askorbinowego. Korzystnie jest przytem przy zastosowaniu ketonokwasu w postaci zestryfikowanej używać możliwie dokładnie 1 mola alkaliów, najlepiej w rozpuszczalnikach bezwodnych.

To samo przegrupowanie kwasu 2-keto-*l*-gulonowego odbywa się także przy kwaśnej reakcji w temperaturze około 60°C i wyższych z prędkością szybko wzrastającą. Ogrzewanie kwasu 2-keto-*l*-gulonowego może być uskuteczniane bez innych dodatków lub po znacznem rozcieńczeniu stałymi lub ciekłymi środkami rozpuszczającymi. Dalej mogą być wprowadzone też dodatki, działające katalitycznie, np. organiczne lub nieorganiczne kwasy lub sole.

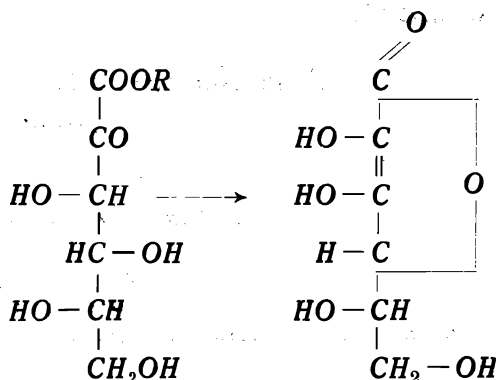
Ponieważ kwas *l*-askorbinowy źle znosi długotrwałe ogrzewanie, zaleca się przy technicznym przeprowadzaniu przegrupowania w kwaśnym roztworze przerwać traktowanie po przemianie jednej części kwasu 2-keto-*l*-gulonowego, oddzielić w odpowiedni sposób powstały w ten sposób kwas askorbinowy w celu ochrony go przed rozkładem, a zpowrotem otrzymany kwas 2-keto-*l*-gulonowy poddać temu samemu zabiegowi.

Zamiast kwasu 2-keto-*l*-gulonowego mogą być użyte wszystkie związki, które pod działaniem kwasów dają kwasy 2-keto-*l*-gulonowe, np. sole, estry, pochodne metylenoeterowe kwasu 2-keto-*l*-gulonowego.

Podobny sposób jest znany z literatury jako przypadek szczególny. Dotyczy on przegrupowania estru metylowego kwasu 2-keto-*d*-glukonowego zapomocą środków alkalicznych w lakton kwasu 3-keto-*d*-glukonowego (Zeitschrift für angewandte Chemie 46, 1933, str. 399; Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, 66, 1933, str. 1054). Nie można było jednak przewidzieć, że analogiczna reakcja daje się przeprowadzić także z kwasem 2-keto-*l*-gulonowym i jego pochodnymi, ponieważ dotąd

znany był tylko jeden wyżej wspomniany przypadek szczególny, z którego nie można było przewidzieć zachowania się innych dotychczas nieznanych przedstawicieli kwasów 2-ketoheksanowych. Dopiero znalezienie sposobu wytwarzania kwasu 2-keto-*l*-gulonowego udostępniło taki materiał wyjściowy; możliwość przegrupowania nie była jednak przez to określona, ponieważ nie można było przewidzieć, jak będzie się zachowywał nowy kwas w stosunku do środków alkalicznych i kwaśnych, w szczególności, czy jest on trwały jako wolny kwas lub jako lakton i czy może tworzyć wogóle trwałe estry.

W następujących wzorach *R* oznacza wodór, katjon lub alkyl.



Kwas *l*-askorbinowy tworzy bezbarwne kryształy, topiące się przy rozkładzie w temperaturze 190°C. Punkt topnienia jest różny, w zależności od sposobu ogrzewania; w rurekach opróżnionych jest on jeszcze o kilka stopni wyższy. $[\alpha]_D = +49^\circ$ w metanolu ($c = 1$). W wodzie znaleziono nieco wahające się wartości, jak przy naturalnych kwasach askorbinowych, co może być usunięte przez dodanie śladów kwasu solnego. Skręcanie właściwie wynosi wtedy $+24^\circ$ ($c = 1$). Związek syntetyczny odpowiada w zupełności we wszystkich własnościach naturalnemu kwasowi askorbinowemu, posiada też zdolność leczenia skorbutu, względnie zapobiegania skorbutowi.

Przykład I. 50 części estru metylowego

kwasu 2-keto-*l*-gulonowego rozpuszcza się na gorąco w 2000 części bezwodnego metanolu i po odpędzeniu powietrza zapomocą azotu lub innego gazu obojętnego dodaje się gorącego roztworu 5,7 części sodu w około 200 częściach metanolu przy energicznym wstrząsaniu lub mieszaniu. Powstaje przytem biały, najwyżej słabo żółty osad. Przemiana kończy się po kilku minutach. Następnie zakwasza się czystym kwasem solnym wolnym od żelaza. Roztwór powinien teraz reagować kwaśno na kongo i próbka, rozcieńczona wodą, zadaną małą ilością stężonego roztworu, powinna dawać przy miareczkowaniu roztworem jodu wartość, która, przeliczona na całą ilość, powinna odpowiadać 40 częściom kwasu askorbinowego ($1 \text{ cm}^3 \text{ n}/10 \text{ roztworu jodu} = 8,8 \text{ mg kwasu askorbinowego}$).

Metanol destyluje się w małej próżni, a roztwór pozostały odparowuje się w próżni do suchości. W celu oddzielenia od soli kuchennej wyciąga się osad alkoholem absolutnym, odsacza chlorek sodu i odparowuje odsączony roztwór w próżni do konsystencji syropu, który bardzo szybko krystalizuje samorzutnie lub po mieszaniu. Po dłuższym staniu produkt rozciera się z acetonem, odsysa i przemywa acetonem. Z ługu pokryształizacyjnego mogą być otrzymane jeszcze większe ilości przez odparowanie syropu i t. d., jak wyżej. Wydajność wynosi łącznie około 35 części produktu surowego o barwie czysto białej. Jest on zazwyczaj zanieczyszczony małemi ilościami soli kuchennej i wykazuje trochę za niski punkt topnienia. W celu oczyszczenia krystalizuje się go z małej ilości wody, alkoholu lub metanolu, stężając roztwór, a powoli pojawiające się kryształy przemywa się wreszcie acetonem.

Przykład II. 30 części wodzianu kwasu 2-acetono-2-keto-*l*-gulonowego ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$) ogrzewa się ze 150 częściami wodnego 0,2-normalnego kwasu solnego 3 godziny do temperatury 100° , przyczem w

ciągu pierwszej $\frac{1}{2}$ godziny ulatnia się aceton. Słabo żółty roztwór odparowuje się w próżni do konsystencji syropu i, o ile krystalizacja nie zachodzi, zaszczepia śladem czystego kwasu 2-keto-*l*-gulonowego. Po krótkim staniu zwilża się acetonem, odsysa i przemywa małą ilością alkoholu i następnie acetonem. Otrzymuje się 14 części kwasu 2-keto-*l*-gulonowego, który nie powinien reagować z kwaśnym roztworem jodu, w przeciwnym razie musi być jeszcze raz przekryształizowany.

Ługi pokryształizacyjne stęża się w próżni do konsystencji syropu, zaszczepia małą ilością kwasu askorbinowego, powstałą zawiesinę kryształów zwilża się acetonem i odsysa. Wydajność wynosi 3 części kwasu askorbinowego.

Pozostałe ługi pokryształizacyjne dają przy dalszej przeróbce dodatkowo pewne małe ilości kwasu *l*-askorbinowego i kwasu 2-keto-*l*-gulonowego.

Otrzymane 14 części kwasu 2-keto-*l*-gulonowego ogrzewa się na nowo z 5-o krotną ilością 0,2-normalnego kwasu solnego w ciągu 3 godzin do 100°C . Prowadząc przeróbkę, jak wyżej opisano, otrzymuje się 2,1 części kwasu *l*-askorbinowego i 9,5 części kwasu 2-keto-*l*-gulonowego.

Z uwzględnieniem każdorazowego ponownego odzyskania kwasu 2-keto-*l*-gulonowego wydajność kwasu *l*-askorbinowego wynosi, przy przegrupowaniu w powyższy sposób, około 60% teoretycznej.

Przykład III. 200 części estru metylowego kwasu 2-keto-*l*-gulonowego rozpuszcza się w 2000 części wody, zadaje około 200 częściami czystego węglanu wapnia i ogrzewa w słabym prądzie dwutlenku węgla 2 godziny do 80°C . Nerozpuszczony węglan wapnia oddziela się w atmosferze dwutlenku węgla przez sączenie, wytrąca z roztworu wapń przez dokładne strącenie wodnym kwasem szczawiowym, do czego potrzeba około 100 części kryształicznego kwasu szczawiowego, który rozpuszcza się

w około 100 częściach wody. Roztwór, uwolniony przez sączenie od szesawianu wapnia, suszy się w próżni, przyeżem wykrystalizowuje surowy kwas l-askorbinowy. Kwas ten rozpuszcza się we wrzącym alkoholu bezwodnym, odsącza od zanieczyszczeń i wydziela jako czysty po stężeniu czystego roztworu i ochłodzeniu. Ług pokryształiczny z pierwszej krystalizacji daje jeszcze małą drugą porcję, względnie trzecią. Łączna wydajność wynosi 125 ± 135 części, co odpowiada około $75 \pm 80\%$ wydajności teoretycznej.

Przykład IV. 100 części estru metylowego kwasu 2-keto-l-gulonowego rozpuszcza się w 1000 częściach alkoholu bezwodnego, zadaje 30 częściami suchej trójetiloaminy i ogrzewa 30 minut do 80° bez dostępu powietrza i dwutlenku węgla. Po ostudzeniu dodaje się 30 części octu lodowatego i letniego, nasyconego alkoholowego roztworu octanu ołowiu, aż ustanie dalsze wytrącanie osadu. Białobiaławy osad odwirowuje się, przemycwa alkoholem, rozcieńcza wodą, nasyconą uprzednio dwutlenkiem węgla, i rozkłada przez wprowadzenie siarkowodoru, aż wszystkie jasne cząstki zanikną. Po odsączeniu siarczku ołowiu suszy się bezbarwny roztwór w próżni, przyeżem powstaje bardzo czysty kwas askorbinowy, który przekrystalizowuje się jeszcze raz z alkoholem. Przy zużyciu poprzednio pozostałego alkoholowego ługu pokryształacyjnego otrzymuje się 65 części czystego kwasu l-askorbinowego, a więc około 77% wydajności teoretycznej.

Przykład V. 100 części kwasu 2-keto-l-gulonowego rozpuszcza się w 500 części bezwodnego alkoholu, zadaje 75 częściami estru etylowego kwasu orto-mnórkowego i wprowadza 1 część suchego chlorowodoru. Mieszaninę pozostawia się z początku w temperaturze pokojowej w przeciągu kilku godzin, następnie ogrzewa do 60° przez 3 godziny i potem odparowuje w próżni całkowicie do konsystencji syropu, który przez

dłuższe suszenie w próżni zostaje uwolniony od kwasu solnego. Syrop rozpuszcza się w 1000 częściach wody, wygotowanej z azotem, i po dodaniu 150 części pirydyny ogrzewa w atmosferze azotu 2 godziny do 80° , poczem suszy w próżni. Ponieważ pozostały syrop z powodu dużej zawartości pirydyny jeszcze nie krystalizuje, dodaje się jeszcze raz wody, ponownie destyluje w próżni i powtarza ten zabieg jeszcze raz. Wkrótce zachodzi krystalizacja, zwłaszcza przy zaszczepleniu kwasem askorbinowym; kwas ten rozcieńcza się małą ilością alkoholu bezwodnego, sączy i przerabia dalej z ługiem pokryształicznym w podobny sposób. Otrzymuje się zwykle około 20 części kwasu l-askorbinowego, odrazu czystego. Oczyszczenie od soli ołowiu może być uskutecznione, jak w przykładzie IV, i daje wtedy wydajność około 30 części. Ługi pokryształiczne, pozostałe po bezpośredniej krystalizacji, mogą być także przerobione zapomocą soli ołowiu.

Przykład VI. 100 części kwasu 2-keto-l-gulonowego ogrzewa się w atmosferze dwutlenku węgla 2 godziny do 100° z 500 częściami wody. Roztwór odparowuje się w próżni do gęstości syropu i zaszczepla małą ilością kwasu 2-keto-l-gulonowego, przyeżem następuje szybka krystalizacja. Kryształy odsysa się i przemycwa małą ilością acetonu. Ług pokryształacyjny odparowuje się w próżni do konsystencji syropu, zaszczepla małą ilością kwasu askorbinowego, krystalizuje, kryształy odsysa i przemycwa niewielką ilością acetonu. Ten zabieg powtarza się jeszcze raz z pozostałymi ługami pokryształacyjnymi. Z ostatniego ługu pokryształacyjnego można odzyskać przy pomocy soli ołowiu jeszcze trochę kwasu askorbinowego, jak opisano w przykładzie IV. Odrzyskuje się w ten sposób bezpośrednio przeciętnie 82,5 części czystego kwasu 2-keto-l-gulonowego i około 8 części czystego kwasu askorbinowego. Pierwszy z nich służy do nowej przeróbki;

biorąc pod uwagę ilości odzyskiwane, wydajność, liczona na czysty kwas askorbiny, wynosi około 50% teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania kwasu *l*-askorbinowego, znamienny tem, że kwas 2-keto-*l*-gulonowy, ewentualnie po uprzednim zestrzyfikowaniu, traktuje się środkami alkalicznymi i po częściowym lub całkowitem przegrupowaniu usuwa się zasady przez zo-

bojętnienie kwasami lub przez destylację.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tem, że kwas 2-keto-*l*-gulonowy lub jego pochodne, łatwo rozkładające się pod działaniem kwasu, ogrzewa się ostrożnie w środowisku kwaśnym.

F. Hoffmann-La Roche & Co.

Aktiengesellschaft.

Zastępca: Inż. Cz. Raczyński,
rzecznik patentowy.