

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ò N

a favor de la razón social: F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co, Societé Anonyme, domiciliada en BASILEA (Suiza), por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DEL ACIDO L-ASCORBICO (VITAMINA C)".-

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

5 El acido l-ascórbico cuya importancia fisiológica es bien conocida ha sido recientemente sintetizado por la acción del acido cianhídrico sobre la l-xilosona (=l-Lixosona) y su saponificación subsiguiente en medio acido. Se ha comprobado que este acido es idéntico al acido natural y que desde el punto de vista biológico tiene la misma actividad que la vitamina C (Helv. Chim. Acta 16, 1933, p. 1019).

Este primer procedimiento ofrece la ventaja de posi-

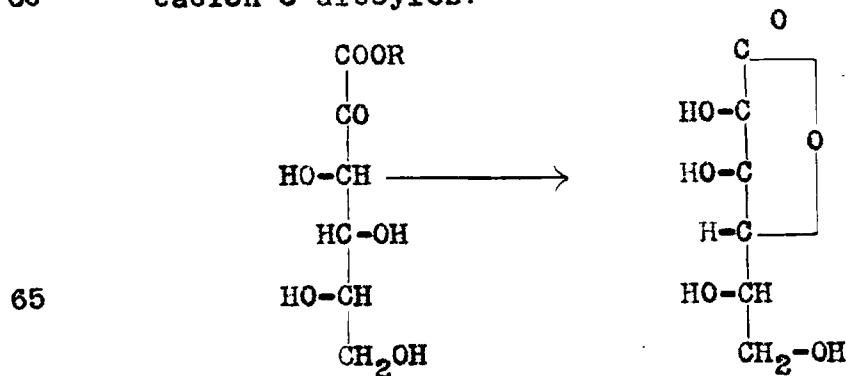
bilidades de empleo muy generales, y hasta la fecha, en todos
10 los casos estudiados, permitió obtener los acidos 3-cetónicos
correspondientes, respectivamente sus anhídridos. En cuanto es-
pecialmente a la obtención del acido 1-ascorbico, adolece, en
cambio del inconveniente de que el producto de partida neces-
ario, o sea la 1-xilosona es de una obtención muy difícil y cos-
15 tosa. Buscando un método técnicamente mejor utilizable, se ha
descubierto un nuevo camino, que por su naturaleza no es tan
generalmente aplicable a todos los isómeros y homólogos posi-
bles sino limitado tan solo a un material de partida bien de-
finido pero que permite obtener el acido 1-ascorbico de un mo-
20 do substancialmente mas económico.

El procedimiento para la preparación del acido 1-as-
córbito consiste en tratar el acido 2-ceto-1-gulónico, even-
tualmente previamente eterificado, con bases inorgánicas ú or-
gánicas, y finalmente por acidos fuertes, con el fin de librar
25 el acido 1-ascorbico. Si se emplea un acido cetónico eterifica-
do, es necesario utilizar tan exactamente como sea posible 1
mol. de alcalí disuelto en un disolvente de preferencia anhi-
dro. Al emplearse acidos libres es conveniente utilizar mas
de 1 mol., ya que este se necesita primero para la normal for-
30 mación de sal.

Un procedimiento similar es conocido como un caso es-
pecial de la literatura. Se refiere a la transposición estereo-
química del eter sal metílico del acido 2-ceto-d-glucónico por
un alcalí en la lactona del acido 3-ceto-d-glucónico (*Zeitschrift*
35 *für angewandte Chemie* 46, 1933, p.399; *Berichte der Deutschen*
Chemischen Gesellschaft 66, 1933, p.1054). Sin embargo lo que
no se podía prever es que una reacción análoga pudiera efectuar-
se también en el acido 2-ceto-1-gulónico y sus derivados o es-

40 teres, ya que hasta ahora solo el caso excepcional mencionado
 en lo que precede era conocido y no se podía sin mas sacar
 las conclusiones sobre representantes todavia desconocidos
 hasta ahora de los acidos 2-ceto-hexónicos. En particular no
 se conocia todavia ningún representante de esta clase de cuer
 45 pos con una configuración estereoquímica que hubiese podido
 permitir entrever una transformación en acido l-ascorbico.
 Y no es sino el descubrimiento de un procedimiento de prepa
 ración del acido 2-ceto-1-gulónico que ha permitido utilizar
 lo como materia de partida; sin embargo hasta este momento
 no se sabia todavia nada de la posibilidad de una tal trans
 50 formación ya que no se podia prever de que forma el nuevo
 acido se comportaria en ambiente alcalino, y en particular
 también si seria estable como acido libre o como lactona, y
 finalmente si seria capaz de formar eteres sales estables.
 La aplicación del procedimiento a este caso excepcional con
 55 duce al tan importante acido l-ascorbico cuyas propiedades
 específicamente fisiológicas no son propias de los demás po
 sibles isómeros, o lo son tan solo en un grado considerable
 mente mas reducido.

60 En las fórmulas siguientes R representa un hidrógeno,
 cación o alcoyles:



EJEMPLO 1.-

500 g de eter sal metílico del ácido 2-ceto-1-gulónico se disuelven en caliente en 20 litros de metanol anhidro y después de haber expulsado el aire por azoe ú otros gases indiferentes se agrega la solución caliente de 57 g de sodio en aproximadamente 2 litros de metanol, agitando o removiendo vivamente. Se produce un precipitado blanco, o a lo sumo ligeramente amarillento. La reacción se opera en pocos minutos. Se adicionan ahora primero unos 2 litros de agua cocida con nitrógeno y después de un corto reposo, un exceso de ácido clorhídrico completamente puro, y exento de hierro (que contiene 300 ccm de ácido clorhídrico de 37%). La solución debe ser entonces fuertemente acida al congo y una muestra diluida con agua y adicionada de un poco de solución de almidón, debe dar por titración con la solución de yodo un valor que, calculado sobre la masa total, corresponde aproximadamente a 400 g de ácido ascórbico (1 ccm n/10 de solución de yodo = 8,8 mg de ácido ascórbico).

El metanol es destilado bajo presión débilmente reducida y la solución remanente después de adicionar un poco de agua es durante breves instantes cocida, o mejor mantenida unos 30 minutos a 75°, es secada en vacío. Se extrae el alcohol absoluto para separar cloruro de sodio y la solución librada del sodio por filtración es evaporada en el vacío hasta la consistencia de una masa jarabosa que cristaliza pronto espontáneamente o al ser removida. Después de un tiempo de reposo prolongado se la tritura con acetona, se filtra con bomba y se lava con acetona. Se pueden recuperar todavía cantidades considerables a partir de aguas-madres,

evaporandolas hasta la consistencia jarabosa y repitiendo las operaciones descritas en lo que precede. Rendimiento total de unos 350 g de producto bruto que tiene un aspecto blanco puro. Este cuerpo contiene todavia trazas de cloruro de sodio y presenta un punto de fusión todavia demasiado bajo. Se le purifica por recristalización en un poco de agua, de alcohol o de metanol evaporando luego las soluciones y lavando finalmente con acetona los cristales que se han depositado lentamente. Estos cristales son incoloros y tienen un punto de fusión de unos 190° con descomposición (con alguna diferencia según el modo de calentar, y en tubitos evacuados todavia en unos grados mas elevado).

$\alpha /_D = + 49^\circ$ en metanol (c = 1). En agua se encuentran, igual como en caso de acidos ascórbicos naturales, valores ligeramente oscilantes, lo cual puede evitarse adicionando trazas de acido clorhídrico. El giro especial es entonces de + 24° (c = 1). El producto concuerda en cada aspecto con el acido ascórbico natural, teniendo en particular la propiedad de proteger contra el escórbutu o curarlo respectivamente.

115 EJEMPLO 2.-

200 partes de eter sal metílico del acido 2-ceto-1-gulónico se disuelven en 2000 partes de agua, adicionandose luego 200 partes de carbonato de calcio puro y calentando durante dos horas a 80° en una débil corriente de acido carbónico. El carbonato de calcio no disuelto es eliminado por filtración en una atmósfera de acido carbónico, precipitándose luego el calcio por una solución acuosa en cantidad exacta de acido oxálico. Esta operación requiere aproximadamente 100 partes de acido oxálico cristalizado, disueltas en aproximadamente 100 partes de agua. Se elimina el oxalato de calcio de

135939

esta solución por filtración, luego se seca todo en el vacío. El ácido l-ascórbico bruto queda en estado cristalizado. Se vuelve a tomar por alcohol hirviente anhidro. Se separan las impurezas del mismo por filtración y por concentración de la solución límpida dicho ácido precipita por refrigeración. Las aguas-madres de la primera cristalización dan todavía una segunda pequeña cantidad y hasta una tercera porción. El rendimiento en total es de 125 a 135 partes, lo que corresponde aproximadamente a un 75-80% de la teoría.

130

EJEMPLO 3.-

135

100 partes de éter sal metílico del ácido 2-ceto-l-gulónico se disuelven en 1000 partes de alcohol anhidro, adicionadas de 50 partes de trietilamina anhidra y calentadas a 80° durante 30 minutos resguardadas del aire y del ácido carbónico. Después del enfriamiento, se agregan 30 partes de ácido acético glacial y luego una solución tibia, saturada de acetato de plomo alcohólico hasta que ya no se produzca ninguna nueva precipitación. El precipitado blanco-amarillento es centrifugado, lavado al alcohol, repartido en el agua previamente saturada de ácido carbónico, descompuesto por una corriente de hidrógeno sulfurado hasta que todas las partes claras hayan desaparecido. Después de la filtración del sulfuro de plomo, se seca en vacío la solución incolora obtenida; el residuo es el ácido ascórbico en estado de gran pureza. Se le recristaliza todavía otra vez en el alcohol. Tomando igualmente cantidades obtenidas de las aguas-madres alcohólicas, se obtiene un total de 65 partes de ácido l-ascórbico puro, o sea un 77% de la teoría.

140

145

150

EJEMPLO 4.-

155

100 partes de ácido 2-ceto-l-gulónico se disuelven en

500 partes de alcohol anhidro, adicionadas de 75 partes de ester sal etílico del ácido orto-fórnico, luego se hace pasar una parte de ácido clorhídrico gaseoso seco. La mezcla se deja reposar durante unas horas a la temperatura usual, calentando luego durante tres horas a 60° y evaporando en vacío hasta una consistencia jarabosa. Este líquido es desembarazado del ácido clorhídrico por destilación prolongada en vacío. Esta masa se disuelve en 1000 partes de agua hervida haciendo pasar una corriente de azoe y después de agregar 150 partes de piridina, se calienta durante dos horas a 80° en una atmósfera de azoe; se evapora hasta la sequedad en el vacío. En el caso en que la masa jarabosa restante no cristalizase debido a un contenido muy elevado de piridina, se vuelve a añadir otra vez agua, se destila luego en el vacío y se repite todavía una vez este tratamiento. Se produce rápidamente una cristalización, particularmente si se inocula con ácido ascórbico. Este último es separado por filtración después de haber diluido con un poco de alcohol anhidro. A continuación las aguas-madres son tratadas como en lo que precede. Por regla general se obtienen aproximadamente 20 partes de ácido l-ascórbico puro. También puede muy bien emplearse el procedimiento de purificación, pasando por la sal de plomo como en el ejemplo 4. Se obtiene entonces un rendimiento inmediato de unas 50 partes. También pueden tratarse las aguas-madres que quedan después de la cristalización inmediata por medio de una sal de plomo.

N O T A

Es objeto de esta patente de invención que se solicita "Procedimiento para la obtención del ácido l-ascórbico (vitamina C)", que se caracteriza y define por las reivindicaciones siguientes que constituyen su novedad y sobre las cuales ha de recaer la propiedad y explotación exclusiva:-

185

1.- Procedimiento para la obtención del ácido l-ascórbico, c a r a c t e r i z a d o, por que el ácido 2-ceto-1-gulónico, eventualmente después de una previa esterificación, es tratado primero por medios alcalinos adecuados para la enolización (Enolisierung) y luego con ácidos fuertes.

190

2.- Procedimiento según la reivindicación anterior, c a r a c t e r i z a d o, por que se emplean sales del ácido ceto-1-gulónico.

195

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, c a r a c t e r i z a d o, por que se emplea el éster del ácido ceto-1-gulónico.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 á 3, c a r a c t e r i z a d o, por que el éster del ácido 2-ceto-1-gulónico es tratado en lo posible exactamente con 1 mol, de alcalí en medios disolventes preferentemente anhidros.

200

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 á 4, c a r a c t e r i z a d o, por que como medios alcalinos se emplean alcoholatos.

205

6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 á 5, c a r a c t e r i z a d o, por que como medio alcalino se emplea alcali-amido.

7.- Procedimiento para la obtención del ácido l-ascórbico (vitamina C).-

210

La presente memoria consta de nueve hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.-

Madrid, a 23 de Octubre de 1934.-

JAIME ISERN MIRALLES
P. P.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Jaime Isern Miralles', written in a cursive style with a large initial 'J' and a long horizontal flourish at the end.