



## C E R T I F I C A D O

D E

## A D I C I O N

a la patente número 135.939, a favor de la razón social:  
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie, Societé Anonyme, domiciliada  
en Basilea (Suiza), por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PA-  
TENTE PRINCIPAL".-

= . =

## MEMORIA DESCRIPTIVA

El acido l-ascórbico cuya importancia fisiológica es bien conocida ha sido recientemente sintetizado por la acción del acido cianhídrico sobre 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 posibilidades de empleo muy generales, y hasta la fecha, en todos los casos estudiados, permitió obtener los acidos



3-cetónicos correspondientes, respectivamente sus anhídridos. En cuanto especialmente a la obtención del ácido l-ascórbico, adolece, en cambio del inconveniente de que el producto de partida necesario, o sea la l-xilosona es de una obtención muy difícil y costosa. 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 posibles sino limitado tan solo a un material de partida bien definido pero que permite obtener el ácido l-ascórbico de un modo substancialmente más económico.

Según este nuevo método el ácido l-ascórbico se prepara tratando el ácido 2-ceto-l-gulónico, eventualmente después de previa esterificación, primero con medios alcalinos apropiados para la enolización (Enolisierung) y luego con ácidos fuertes.

Se ha comprobado ahora que esta misma transformación se efectúa también con la reacción ácida a partir de temperaturas de unos 60°C con una velocidad rápidamente creciente. El calentamiento del ácido 2-ceto-l-gulónico puede efectuarse sin nueva adición o después de previa dilución con medios de dilución sólidos o líquidos. Además, pueden agregarse también adiciones de actividad catalítica, por ejemplo ácidos orgánicos o inorgánicos, sales y similares.

Puesto que el ácido l-ascórbico soporta mal un calentamiento demasiado prolongado, es conveniente, en la ejecución técnica de la transposición interrumpir el tratamiento después de la transformación de una parte del ácido 2-ceto-l-gulónico, separar de un modo apropiado el ácido ascórbico obtenido para evitar su descomposición y



repetir el mismo procedimiento con el ácido 2-ceto-1-gulónico recuperado.

45 En vez del ácido 2-ceto-1-gulónico pueden emplearse todos los compuestos que en reacción con ácidos rinden el ácido 2-ceto-1-gulónico, tales como por ejemplo, sales, éster y derivados de éter metilénico del ácido 2-ceto-1-gulónico.

EJEMPLO 1.-

50 30 partes de hidrato del ácido diacetón -2-ceto-1-gulónico se calientan durante 3 horas a 100° con 150 partes de ácido clorhídrico 0,2-normal acuoso, desprendiéndose acetona durante la primera media hora. La solución ligeramente amarillenta se destila en vacío hasta la consistencia jarabosa, y, de no producirse cristalización se inoculan trazas de ácido 2-ceto-1-gulónico puro. Después de un breve reposo se humedece con acetona, se seca con bomba, se lava con un poco de alcohol y luego con acetona. Se obtienen 14 partes de ácido 2-ceto-1-gulónico que debe ser inactivo sobre la solución de yodo acida, ya que de otra forma se impone una nueva recristalización.

60 Las aguas-madres se destilan en vacío hasta convertirse en jarabe, se inocula un poco de ácido ascórbico, la masa de cristales obtenida se humedece con acetona y se seca con bomba. El rendimiento es de 3 partes del ácido ascórbico.

65 Las aguas-madres restantes, al ser todavía tratadas, rinden todavía pequeñas cantidades de ácido 1-ascórbico y ácido 2-ceto-1-gulónico.

Las 14 partes de ácido 2-ceto-1-gulónico obtenidas son de nuevo calentadas durante tres horas a 100° con la cantidad quintuple del ácido clorhídrico 0,2-normal. Al proseguir el tra

1 3 6 1 1 1



70 tamiento como en lo que precede, se obtienen 2,1 partes del  
ácido L-ascórbico y 9,5 partes de ácido 2-ceto-1-gulónico.

Teniendo en cuenta el ácido 2-ceto-1-gulónico que  
en cada caso se recupera, el rendimiento en ácido L-ascórbico  
en la transposición efectuada de este modo es aproximada-  
75 mente de un 60% de la teoría.

EJEMPLO 2.-

100 partes de ácido 2-ceto-1-gulónico se disuelven  
en 500 partes de agua y se calientan durante 2 horas a 100°  
en una atmósfera de ácido carbónico. La solución se evapora  
80 en el vacío hasta una consistencia jarabosa, inoculándose  
luego un poco de ácido 2-ceto-1-gulónico. Los cristales se  
separan por filtración, lavándose luego con un poco de acetona.  
Las aguas-madres se evaporan en el vacío hasta una consis-  
tencia jarabosa, se inoculan con un poco de ácido ascórbico,  
85 se dejan cristalizar, y luego, después de haber filtrado  
los cristales, se lavan con un poco de acetona. Se repite  
la operación otra vez con las aguas-madres restantes. En  
las últimas aguas-madres se puede recuperar todavía un poco  
de ácido ascórbico pasando por la sal de plomo, según se  
90 describe en el ejemplo 3 de la patente principal. En total,  
se obtiene una sola vez en promedio 82,5 partes de áci-  
do 2-ceto-1-gulónico puro y aproximadamente 8 partes de áci-  
do ascórbico puro. El primero es utilizado para una nueva  
fabricación. Si se toman en consideración las partes recupe-  
95 radas, el rendimiento total en ácido ascórbico puro corres-  
ponde aproximadamente a un 50% de la teoría.

136114



N O T A

Por el presente certificado de adición a la patente número 135.939 se reivindica:-

100

1.- Mejoras introducidas en el procedimiento para la obtención del ácido l-ascórbico, c a r a c t e r i z a d a s, por que el ácido 2-ceto-1-gulónico o sus derivados fácilmente separables con ácidos se calientan con reacción ácida.

105

2.- Mejoras según la reivindicación 1, c a r a c t e r i z a d a s, por que la reacción se opera en presencia de medios de dilución.

3.- Mejoras según la reivindicación 1, c a r a c t e r i z a d a s, por que a la masa de reacción se agregan materias que reaccionan ácidamente.

110

4.- Mejoras según la reivindicación 1 y siguientes, c a r a c t e r i z a d a s, por que la reacción, después de la formación de una cantidad relativamente pequeña de ácido ascórbico, es interrumpida, y después de separar el ácido ascórbico, el ácido 2-ceto-1-gulónico recuperado es sometido de nuevo a la transformación.

115

5.- Mejoras en el objeto de la patente principal.

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

Madrid 10 Noviembre de 1934.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be a cursive name, possibly "J. M. ...".