

178304



P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

178304

por "PERFECCIONAMIENTOS EN LOS METODOS DE SINTESIS QUIMICAS",
a favor de la razón social suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie.,
S.A., domiciliada en Basilea (Suiza).-

- . -

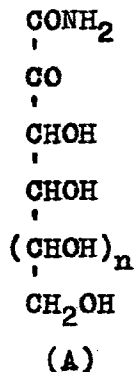
MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a la síntesis de ácidos "sacarosónicos", por ejemplo, ácido ascórbico. Los ácidos de esta clase tienen utilidad, vg., como agentes antiescorbúticos y anti-oxidantes. Esta invención se refiere asimismo a la preparación de sales de amonio de dichos ácidos.

5.

En la solicitud de patente depositada en esta misma fecha, a favor de la propia peticionaria, con el enunciado: "Perfeccionamientos en la obtención y preparación de compuestos químicos", se ha descubierto y reivindicado la preparación de amidas de la fórmula general

10.



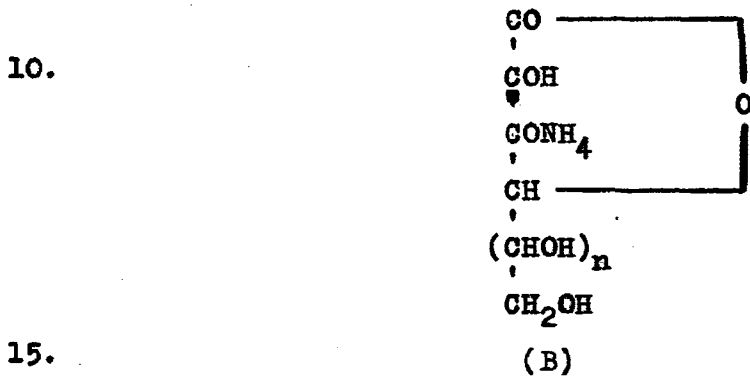
15.

178304



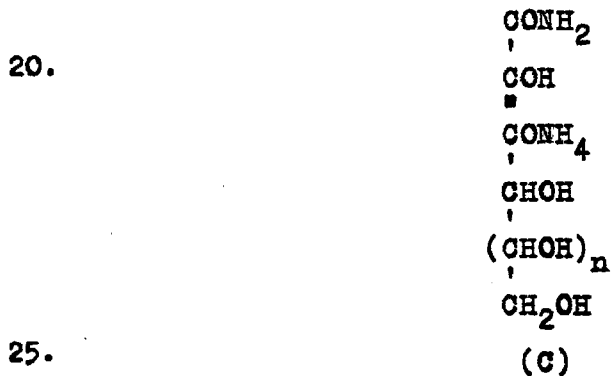
y sales de amonio de ellas, en las que n representa cero ó un bajo número entero positivo.

Hemos encontrado ahora que estas amidas, y sus sales de amonio, pueden ser convertidas en sales de amonio de los correspondientes ácidos "sacarosónicos". El tratamiento de la amida (A) con amoniaco anhidro produce una sal de amonio de ella, la cual se vuelve a poner en condiciones para formar una lactona de la fórmula general



la cual a su vez puede ser convertida en ácido "sacarosónico" libre.

La sal de amonio de la amida tiene por fórmula:



Esta sal es transformada en sal de amonio de la fórmula (B), por pérdida de amoniaco.

La síntesis es realizada bajo condiciones alcalinas relativamente fuertes, siendo el pH tan alto como 9 á 10.

30.

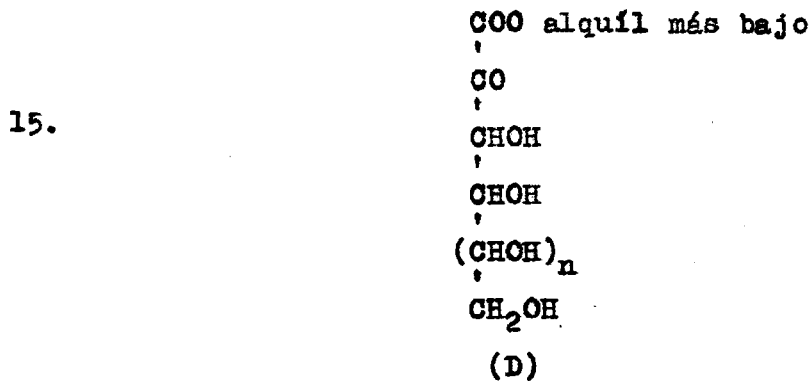
178304



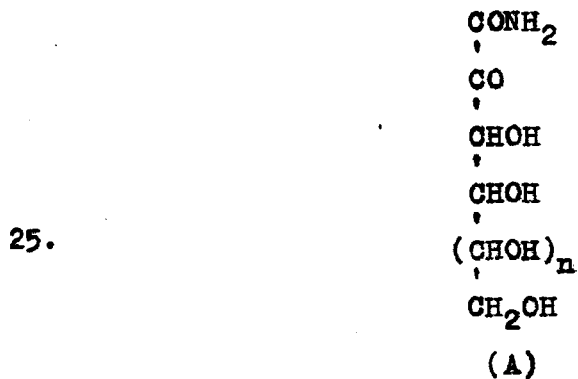
5. El procedimiento general de lactonización para convertir, por ejemplo, ácido 2-queto-1-gulónico en ácido ascórbico, es conocido en la profesión. Tal lactonización ha sido llevada a cabo por calentamiento del ácido libre en solución neutra, ácida o alcalina, o por calentamiento de los ésteres del queto-ácido con alcósidos de sodio, acetato de sodio, carbonato de calcio, o similares. En la patente americana Nº 2.160.621, son mostrados un número de agentes alcalinos convertidores. En esta patente, la reacción es realizada bajo condiciones neutras y acuosas.

10.

Hemos encontrado que los alquilésteres más bajos de ácidos de la siguiente fórmula general:



20. así como amidas de la fórmula siguiente:



30. o sales de amonio de estas amidas, pueden ser convertidas en sales de ácido "sacarosónico". La sal de amonio (B), la cual es



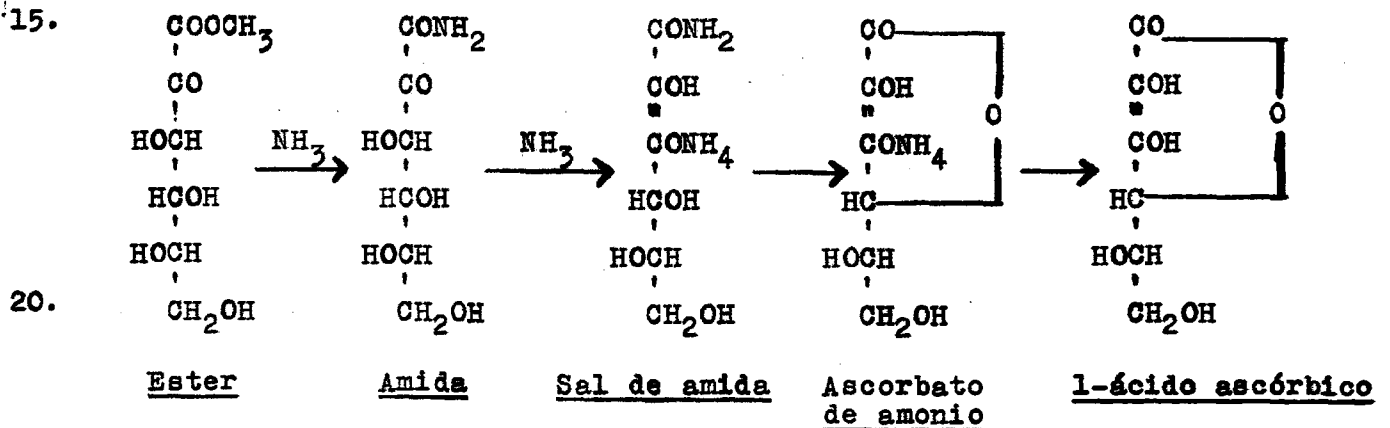
178304

formada, puede ser tratada con un ácido, tal como un ácido mineral, con lo cual el ácido "sacarosónico" libre es libertado.

El ácido fosfórico es particularmente útil. Si un éster (D) es empleado en lugar de una amida la reacción implica una

5. formación intermedia de amidas (A) y (C), cuyas amidas no necesitan ser aisladas. Sin embargo, si se desea, las amidas (A) y (C) pueden ser separadas y tratadas para realizar la conversión de este invento.

10. Un ejemplo ilustrativo abarca el tratamiento del éster del ácido 2-queto-1-gulónico. Este éster de partida puede ser empleado, o como material aislado o como un intermediario en la práctica de la mezcla de reacción, conforme ésta es preparada de la manera conocida. La conversión, usando éster metílico del ácido 2-queto-1-gulónico es representada como sigue:



La significación del invento puede ser puesta de manifiesto mediante los siguientes ejemplos ilustrados, los cuales pueden servir como una guía para los expertos en la

25. profesión, para realizar las nuevas síntesis de este invento. Se verá claramente que los ésteres pueden ser tratados en condición aislada o en forma no aislada. La última modalidad es de valor particular, desde un punto de vista comercial. Se

30. apreciará que la proporción de reactantes, tiempos de reacción,



178304

temperatura de reacción, y similares, puede ser variada; y que, los procedimientos complementarios, tales como purificación y similares, pueden ser realizados en cualquier forma deseable o conveniente. Estas y otras variantes y modificaciones serán evidentes para los expertos en la profesión, guiados por la luz de estos principios aquí descubiertos.

5.

EJEMPLO 1.- Preparación del ascorbato de amonio desde un éster.

Se colocaron 208 gramos de éster metílico del ácido 2-queto-1-gulónico en un frasco de 3 litros de fondo circular, dotado con un batidor de cierre de mercurio y un condensador de reflujo. Se agregaron al frasco 1248 gramos de alcohol metílico y el contenido fué agitado con calentamiento, en un baño de agua caliente, hasta que empezó el reflujo. Un vigoroso chorro de amoníaco anhidro (aproximadamente de 25 litros por hora), fué pasado a través de la solución agitada, mediante un tubo que bajaba desde la boca del frasco al fondo del mismo.

10.

15.

La solución se mantuvo clara durante 35 minutos, después se precipitó un denso depósito de ascorbato de amonio. La reacción continuó hasta un tiempo total de dos horas, contadas desde el principio de la adición del amoníaco. La mezcla fué enfriada a 10°C, durante 30 minutos y filtrada. El ascorbato de amonio sólido/secado en un desecador de vacío.

20.

EJEMPLO 2.- Preparación del ascorbato de amonio desde un éster.

Se colocan 104 gramos de éster metílico del ácido 2-queto-1-gulónico en un frasco de 2 litros, de fondo circular dotado con batidor de cierre de mercurio y un condensador de reflujo. Se agregaron 624 gramos de alcohol metílico al frasco, y la solución fué calentada en baño de agua caliente, agitándola hasta empezar el reflujo. Un lento chorro de amoníaco anhidro fué pasado a través de la solución (aproximadamente 5 litros

25.

30.



178304

- por hora) mediante un tubo de boca extendido hasta el fondo del frasco de reacción. A los 30 minutos, análisis de muestras acidificadas, mostraron que sólo estaba formado un 5,6 % del ácido ascórbico teórico. Después, habiendo continuado la
5. reacción por 120 minutos, la solución era aún de un amarillo claro, pero los análisis de muestras acidificadas mostraron que la valuación de yodina para el ácido ascórbico pasaba del 61 % de lo teórico. Cuando transcurrió un tiempo total de 125 minutos, se depositó un denso depósito de ascorbato de amonio ligeramente coloreado de amarillo. Entonces se forzó
10. la cantidad de la corriente de amoníaco, haciéndola subir rápidamente hasta 20 litros por hora aproximadamente, y se continuó la reacción durante 35 minutos más. El frasco fué entonces taponado y permitida su colocación en un refrigerador
15. durante la noche. El ascorbato de amonio sólido fué filtrado aparte y secado en un desecador de vacío.

EJEMPLO 3.- Isoascorbato de sodio desde un éster.-

- Se colocaron 52 gramos del éster metílico del ácido
20. 2-queto-d-glucónico en 312 gramos de alcohol metílico anhidro dentro de un frasco de litro, de fondo circular, provisto con un batidor, condensador y tubo de gas desde la boca del frasco hasta el fondo del líquido. El frasco se calentó en baño de agua hasta que el alcohol empezó a refluir; entonces se hizo
25. pasar, a través de la mezcla de reacción, un potente chorro de amoníaco anhidro a la presión atmosférica. En 15 minutos todo el éster quedó disuelto, dando una solución de color amarillo. Se continuó la reacción hasta que no hubo posterior incremento en yodina consumida, según muestra extraída con pipeta del frasco de reacción. Esto supuso unos 45 minutos más.
30. El pH de la solución en este momento, fué de 9,7. Se destiló

178304



aparte el metanol en vacío, con objeto de separar el exceso de amoníaco. El residuo fué redissuelto en 400 cc³ de alcohol metílico. Se disolvieron 8 gramos de hidróxido de sodio en 30 cc³ de agua, y se agitó dentro de la solución alcohólica.

5. Se enfrió durante la noche en el refrigerador, y se obtuvieron 39 gramos de isoascorbato de sodio coloreado en tinte canela.

EJEMPLO 4.- La conversión de la amida del 2-queto-1-gulónico en ascorbato de amonio.-

10. 52 gramos de amida del ácido 2-queto-1-gulónico fueron preparados desde el éster metílico del ácido 2-queto-1-gulónico, y se disolvieron en 312 gramos de alcohol metílico dando una solución coloreada con un ligero tono pajizo. Esta solución se colocó en un frasco de litro, de fondo circular, dotado con batidor taponado de mercurio y un condensador de reflujo, 15. calentándolo a la temperatura de reflujo mediante un baño de agua caliente. Un vigoroso chorro de amoníaco anhidro se hizo pasar a través de la agitada mezcla (20 litros/hora). En 10 minutos, un denso precipitado blanco de ascorbato de amonio, fué depositado. Continuó la reacción durante 15 minutos 20. más; después se enfrió a 10°C., y se filtró. El residuo de ascorbato de amonio fué secado.

Pueden ser preparadas amidas típicas de partida, por ejemplo, en la forma siguiente:

EJEMPLO A.- La preparación de la amida del 2-queto-1-gulónico.

25. Se disolvieron 62,5 gramos del éster butílico del ácido 2-queto-1-gulónico en 375 gramos de alcohol butílico anhidro. La solución se colocó en un frasco de fondo circular, provisto de un eficaz batidor, y se enfrió a 10° C., por medio de un baño de agua helada. Durante 90 minutos se hizo pasar, a través 30. de la solución, y a la presión atmosférica, amoníaco anhidro



a razón de 7 litros por hora. De la solución precipitó un producto ligeramente amarillento, el cual se filtró aparte por succión, lavándosele en éter etílico anhidro y secándolo en desecador de vacío. El producto era muy soluble en alcohol metílico o en agua. Era higroscópico y fundía de 86° a 88°C. El producto era la amida del ácido 2-queto-1-gulónico.

EJEMPLO B.- La preparación de la amida del 2-queto-1-gulónico.

Se disuelven 52 gramos de éster metílico del ácido 2-queto-1-gulónico en 1040 gramos de alcohol etílico anhidro, agitando la solución en baño de vapor. Colocada en frasco de 2 litros, provisto de eficaz batidor, fué rodeada con un baño de agua para conservarla a 35°C. Esta temperatura fué necesaria para preservar el éster metílico de cristalización separada de la solución y contaminación de la amida. Durante 90 minutos se hizo pasar, a través de la agitada solución, un chorro de amoníaco anhidro, a razón de 7 litros por hora. Entonces, la mezcla en reacción fué rodeada con un baño de agua helada y agitada durante 30 minutos más, para forzar la precipitación de la amida. La parte sólida fué filtrada por succión, lavada en éter etílico anhidro y secada en desecador por vacío. Enfriándolo así filtrado en un refrigerador, durante la noche, se obtuvo un producto adicional de la amida. El producto era la amida del ácido 2-queto-1-gulónico.

La sal de amonio del ácido "sacarosónico", por ejemplo, el ascorbato de amonio, puede ser convertida en ácido libre por el empleo del ácido fosfórico. Así, por cada 6,5 gramos de ácido ascórbico a obtener teóricamente, se emplean 100 cc³ de un alcohol alifático más bajo (tal como metanol), en el cual está en suspensión el ascorbato de amonio. Esta suspensión es tratada con un exceso de un 5 % de ácido fosfórico (85 % sp. gramo 1.71) a la temperatura ambiente (21° C.). El fosfato de

178304



amonio se precipita aparte, mientras que el ácido ascórbico permanece en solución. El exceso de ácido fosfórico es retirado mediante la agitación dentro de la mezcla de una cantidad teóricamente calculada de carbonato de calcio, antes de ser filtrado aparte el fosfato de amonio. La solución filtrada es destilada entonces, para secarse en vacío, con lo que se obtiene el ácido ascórbico como una materia cristalina blanca. El ácido ascórbico puede ser recristalizado, si se desea, para obtenerlo en forma de más pureza.

10. Un ejemplo de conversión del ascorbato de amonio es descrita a continuación:

EJEMPLO C.- Preparación del ácido ascórbico.

Se suspendieron 95,6 gramos de ascorbato de amonio, el cual tenía una pureza de 97,8 % representando 85 gramos (0,5 M), en 1308 gramos de alcohol metílico. A esto se agregó, agiténdolo, 35,5 cc³ de ácido fosfórico (85 %, sp. gramos 1.71). La temperatura de la solución era de 21° C. La mezcla se agitó durante 10 minutos, entonces se agregaron 5.0 gramos de carbonato de calcio y 2.0 gramos de carbón clarificador en el orden en que se citan, y se continuó agitando durante 5 minutos más.

Se filtró la solución por succión y se colocó en un frasco de destilación de 2 litros. El residuo orgánico que quedó sobre el filtro fué enjuagado con 100 cc³ de alcohol metílico, que fué calentado a 40°C., y esto fué entonces agregado al primer filtrado. El filtrado fué destilado a secar en vacío de 20 mm. de mercurio. Se obtuvo ácido ascórbico en forma sólida blanca cristalina.

Como es natural, queda sobreentendido que la protección que se recaba para la invención, no queda limitada a los ejem-

178304

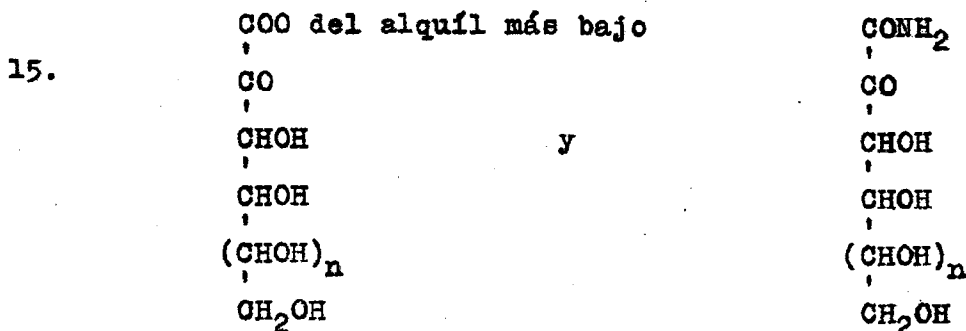


plos de ejecución práctica indicados en la descripción, pues la protección se extiende a todas aquellas formas equivalentes de ejecución basadas en la solución lograda por el invento.

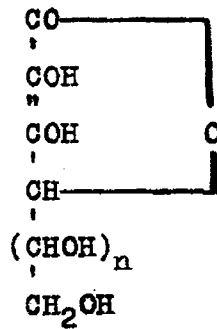
NOTA

5. Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que esta solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente N° 671.902, depositada en los EE.UU de América, en fecha 23 de Mayo de 1946, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

10. 1ª.- Perfeccionamientos en los métodos de síntesis químicas, caracterizados por el hecho de que en el procedimiento de síntesis de ácidos "sacarosónicos" y sus sales, queda comprendido el tratamiento de un compuesto elegido del grupo constituido por aquellos que tienen la siguiente fórmula general:



20. con amonio bajo condiciones anhidras y alcalinas, para producir un compuesto elegido, del grupo constituido por aquellos que tienen la siguiente fórmula general, y sus sales:



5.

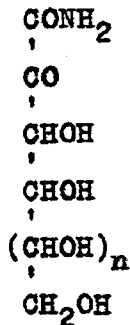
en la que n es un elemento elegido del grupo consistente en cero y en un bajo número entero positivo.

10.

2^a.- Perfeccionamientos en los métodos de síntesis químicas, caracterizados, según la reivindicación 1^a, en que se forma una sal de amonio de la amida, como un intermediario.

3^a.- Perfeccionamientos en los métodos de síntesis químicas, según la reivindicación 1^a, en los que se comprende el tratamiento de una amida de la fórmula general:

15.



20.

por el amoníaco bajo condiciones anhidras y alcalinas, siendo n un elemento del grupo consistente en cero y un bajo número entero positivo.

25.

4^a.- Perfeccionamientos en los métodos de síntesis químicas, según la reivindicación 1^a, en los que el procedimiento se realiza en presencia de un alcohol alifático más bajo, y en el cual se forma una sal de amonio de la amida, como un intermediario.

30.

5^a.- Perfeccionamientos en los métodos de síntesis químicas, según la reivindicación 1^a, en los que el procedimien-

178304



to comprende el tratamiento de una amida de la fórmula general:

5.



por el amonio bajo condiciones anhidras y alcalinas y en presencia de un alcohol alifático más bajo, siendo n un elemento del grupo consistente en cero y en un bajo número entero positivo.

10.

6*.- Perfeccionamientos en los métodos de síntesis químicas, según la reivindicación 1*, en los que se trata una sal de la fórmula general:

15.



20.

para producir la correspondiente sal de amonio del ácido "sacrosónico".

25.

7*.- Perfeccionamientos en los métodos de síntesis químicas, según la reivindicación 1*, caracterizado por el hecho de que n representa uno.

8*.- Perfeccionamientos en los métodos de síntesis químicas, según la reivindicación 1*, en los que se emplea el éster metílico del ácido 2-queto-1-gulónico.

30.

9*.- Perfeccionamientos en los métodos de síntesis



178304

químicas, según la reivindicación 1ª, en los que se emplea el éster metílico del ácido 2-oxeto-1-gulónico, y en el cual el procedimiento es realizado en presencia de un más bajo alcohol alifático.

- 5. 10ª.- Perfeccionamientos en los métodos de síntesis químicas, en los que se comprende la conversión de una sal de una amida de la fórmula general:



- 15. a un miembro del grupo constituido por los ácidos "sacarosónicos" y sus sales, siendo n un elemento elegido del grupo consistente en cero y un bajo número entero positivo.

- 20. 11ª.- Perfeccionamientos en los métodos de síntesis químicas, según la reivindicación 1ª, en los que se produce una sal del ácido "sacarosónico", y es convertida en ácido libre por tratamiento con ácido fosfórico.

12ª.- Perfeccionamientos en los métodos de síntesis químicas, caracterizado por comprender el tratamiento de las sales de los ácidos "sacarosónicos", con el ácido fosfórico.

- 25. 12ª.- Perfeccionamientos en los métodos de síntesis químicas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de trece hojas, foliadas y escritas por una cara.

Barcelona, para Madrid, a 21 de Mayo de 1947.-

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie., S.A.
p.a. HOFFMANN HERN

[Handwritten signature]