

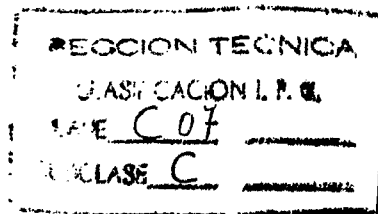
363 15 11

P.- 40.658

OZ-9/P-1475



Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de POLITECHNIKA SLASKA

entidad / ~~de~~ nacionalidad polaca

con domicilio en Konarskiego 23, W.Pstrowskiego, Gliwice,
Polonia.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE VITAMINA C"
(Clase Internacional C07c)



La invención tiene por objeto, especialmente,
un procedimiento para obtener ácidos ascórbicos, es decir
Vitamina C, a partir de ácidos o de ésteres de ácidos 2-
-ceto-héxónicos, o a partir de sus derivados catálicos o
5 acatálicos. Bajo la denominación de ácidos 2-ceto-hexóni-
cos se entiende, en la presente Memoria, el ácido 2-ceto-
-L-gulónico, el ácido 2-ceto-L-idónico, así como el ácido
2-ceto-D-glucónico. Las reacciones químicas que se desa-
rrollan consisten en una lactonización y una enolización,
10 precedidas, eventualmente, por una hidrólisis.

Se conocen ya procedimientos de fabricación de
diversos isómeros del ácido L-ascórbico, es decir de Vita-
mina C, a partir de ácidos o de ésteres de ácidos 2-ceto-
-hexónicos, o a partir de sus derivados cetálicos o acetá-
15 licos, mediante el calentamiento directo de soluciones de
las materias primas citadas anteriormente con soluciones
de ácidos fuertes, como, por ejemplo, soluciones de ácido
clorhídrico. Otros procedimientos conocidos de fabrica-
ción de ácidos ascórbicos a partir de ácidos 2-cetohexóni-
20 cos o de sus derivados cetálicos o acetaálicos, consisten
en someterles, previamente, a una esterificación cataliza-
da por ácidos, seguida de una lactonización o de una anoli-
zación, catalizada por bases. Dentro del esquema del pro-
cedimiento de obtención de ácidos ascórbicos en dos fases
25 se conoce la utilización de resinas cambiadoras de catio-
nes, en forma ácida, como catalizadores de la reacción de
esterificación. Por otra parte, se conoce la utilización
de resinas cambiadoras de aniones como factores básicos
que provocan la reacción de lactonización y de enolización
30 de ésteres de ácidos 2-ceto-hexónicos.



Los procedimientos conocidos de obtención de ácidos ascórbicos, se caracterizan por un grado importante de impurificación de las soluciones obtenidas después de la reacción, lo que conduce a una disminución de rendimiento en producto, y exige mucha mano de obra.

El procedimiento, según la Invención, no presenta estos inconvenientes. Permite obtener, después de la reacción, soluciones relativamente puras, ya que no exige la introducción en la solución, de reactivos químicos solubles suplementarias, no requiere mucha mano de obra y contiene, por sí mismo, posibilidades de una automatización integral; no provoca, apenas, la formación de productos derivados o productos de descomposición, lo que hace que se caracterice por un buen rendimiento en producto.

El procedimiento de obtención de ácidos ascórbicos según la Invención, consiste en calentar, en una etapa, ácidos 2-ceto-hexónicos o sus ésteres, o bien sus derivados acetálicos o cetálicos en solución acuosa o en solución en un disolvente orgánico, en presencia de una resina cambiadora de cationes en forma ácida o salina, o bien en presencia de una mezcla de estas dos formas.

Como resina cambiadora de cationes, resulta ventajoso utilizar cambiadores de cationes, monoácidos, por ejemplo resinas del tipo de poliestireno sulfonado, de nombres comerciales bien conocidos: Wofatit KPS, Zarolit 225, Dowex-50 y otras. Estas resinas pueden utilizarse en forma ácida, igualmente denominada forma hidrógeno, o en forma salina, igualmente denominada forma metálica. En el segundo caso es ventajoso que la resina cambiadora de iones se encuentre saturada de cationes de metales alcalinos, es decir, de



litio, sodio, potasio, rubidio o de cesio, separadamente o en mezcla. Igualmente resulta ventajoso utilizar una forma mixta, salina-ácida, donde la cantidad de forma ácida puede estar comprendida entre el 5% y el 95%, aproximadamente.

5

Si bien el ácido ascórbico es el componente de todas las soluciones obtenidas después de la reacción, por el procedimiento según la Invención, no es, sin embargo, el único componente. Estas soluciones contienen, igualmente, una parte de materia prima que no ha reaccionado. La forma química de esta parte de materia prima orgánica, depende del género de disolvente utilizado y de las particularidades de la forma de actuar. Esto repercute sobre el medio de extracción ulterior del ácido ascórbico contenido en la mezcla obtenida de la reacción, que consiste en una cristalización fraccionada, provocada o bien por evaporación y concentración de la solución, o bien por enfriamiento o por precipitación con ayuda de otro disolvente. En el caso en que se utiliza agua como disolvente, además del ácido ascórbico se encuentra en la solución obtenida después de la reacción, ácido 2-ceto-hexónico. Lo mismo ocurre en el caso en que se utilicen disolventes orgánicos que no provoquen esterificación. Por el contrario, en el caso en que se utilicen alcoholes como medio de reacción, pueden obtenerse ésteres como sub-productos, que intervienen en la composición de la solución obtenida después de la reacción. Tomando ésto en consideración, se puede, por consiguiente, regular la composición de las mezclas obtenidas después de la reacción, lo que tiene un verdadero significado en el curso de la separación de los componentes ob-

10

15

20

25

30



tenidos después de la reacción. De esta forma se puede extraer, por ejemplo, de una mezcla de ácido ascórbico y de ácido 2-ceto-L-gulónico, este último ácido en primer lugar. De una mezcla de ácido L-ascórbico y de éster etílico del ácido 2-ceto-L-gulónico, cristaliza en primer lugar el primero de los componentes.

Si el propósito es conseguir en la mezcla obtenida después de la reacción, junto con el ácido ascórbico, un éster de ácido 2-ceto-hexónico, resulta ventajoso efectuar el proceso en un medio alcohólico, en presencia de una resina cambiadora de cationes en forma ácida, completamente deshidratada con anterioridad. Cuando se utilizan, como materia prima, derivados acetálicos o cetálicos de ácidos 2-ceto-hexónicos, resulta ventajoso, al principio, llevar a cabo el procedimiento en presencia de una resina hidratada, para permitir la hidrólisis de los grupos acetálicos a cetálicos, y a continuación efectuar la reacción en presencia de una resina deshidratada, en condiciones anhidras.

Por ejemplo, se pueden deshidratar las resinas cambiadoras de cationes, secándolas con ayuda de tamices moleculares de Zeolitas 3A, 4A, 5A, 13 X y otras.

Ejemplo I.- En un matraz de fondo redondo de 2000 ml. provisto de agitador, se introducen 600 ml. de la resina catiónica denominada Zerolit 225, en forma potásica, y a continuación se añade un litro de una solución del ácido diacetona-2-ceto-L-gulónico, al 20%. Después de poner el contenido del matraz bajo atmósfera de nitrógeno se calienta la mezcla, agitando constantemente, a una temperatura ligeramente más baja que la temperatura de ebullición, durante siete horas. Después de este tiempo de calentamiento



to, la solución reaccionante contenía, aproximadamente, 78% de ácido L-ascórbico, en relación a la suma de los ácidos presentes. Después de eliminar la resina por filtración y lavarla con agua hasta ausencia de reacción ácida, se concentra la solución reaccionante por destilación del agua, a una temperatura de unos 60°C, es decir, a presión reducida, hasta consistencia siruposa. El jarabe así obtenido se inocula con cristales de ácido 2-ceto-L-gulónico y se mantiene en frigorífico durante varios días con objeto de provocar la cristalización completa del ácido 2-ceto-L-gulónico. Después de decantar por centrifugación este producto, y lavarle con alcohol metílico, las aguas madres se inoculan a continuación con cristales de ácido L-ascórbico y se dejan durante varios días con objeto de que cristalice.

La masa cristalina, casi cuajada, se tritura, se centrifuga el producto obtenido y se lava con alcohol metílico. Se obtienen de esta manera 70 g. de ácido L-ascórbico, -es decir, 60%, aproximadamente, del rendimiento teórico, cuyo punto de fusión está comprendido entre 186-188°C.

Con objeto de aumentar el rendimiento de esta operación, se reúnen todas las soluciones procedentes del lavado de los cristales y se elimina el alcohol metílico que contienen, por evaporación. El residuo se mezcla a continuación con el ácido 2-ceto-L-gulónico cristalino, previamente regenerado, se disuelve todo ello en 400 ml. de agua y se mezcla con la resina catiónica en forma potásica, utilizada anteriormente, y se repiten las operaciones de calentamiento, evaporación y cristalización, que dan



como resultado otros 23 gramos de ácido ascórbico que tiene una temperatura de fusión comprendida entre 184 y 187°C. De esta forma se obtiene ácido L-ascórbico, es decir vitamina C, con un rendimiento del 80%, aproximadamente, del valor teórico.

5

Ejemplo II.- Según un método discontinuo, se procede de la forma siguiente: Se introduce en un matraz de fondo redondo de 250 ml., 50 ml. de alcohol butílico terciario y se disuelven 4 g. de ácido 2-ceto-L-gulónico. Se introducen a continuación 30 g. de la resina catiónica de poliestireno-sulfonado denominada Wofatit KPS en forma hidrógeno. La resina catiónica se deshidrata previamente en otro recipiente con ayuda de un tamiz molecular inorgánico del tipo Zeolitas 5A. La mezcla reaccionante se calienta seguidamente en baño de agua durante seis horas y después de esta operación la solución se enfría ligeramente y se elimina, mediante centrifugación, la resina cambiadora de cationes. La solución limpia, casi incolora, se evapora a un volumen reducido, y después de enfriamiento se obtienen, por cristalización, unos 3,3 g. de ácido L-ascórbico, ligeramente amarillento.

10

15

20

Ejemplo III.- Según un procedimiento continuo, se procede de la manera siguiente: En una columna de vidrio de 10mm. de diámetro y 500 mm. de altura, provista de una camisa calefactora destinada a mantener una temperatura constante de 80°C, se coloca un cambiador de cationes, el denominado Zerolit 225, en forma hidrógeno, previamente secado con ayuda de un tamiz molecular 4A, y a continuación se hacen pasar por la columna, gradualmente, 10 g. de ácido 2-ceto-L-gulónico disueltos en 100 ml. de

25

30



dioxano, a una velocidad tal, que la solución atraviese la columna en una hora. El afluyente, limpio y casi incoloro, se recoge y evapora hasta un volumen reducido, a una temperatura de 40°C, sin acceso de aire, y los cristales que se forman por enfriamiento se separan por filtración, obteniéndose de esta forma 8,2 g. de ácido ascórbico.

El ácido ascórbico obtenido puede utilizarse en farmacología directamente o mediante una recristalización complementaria, después de disolución en agua.

Ejemplo IV.- Se disuelven 20 g. de ácido diacetona-2-ceto-L-gulónico en 200 ml. de alcohol etílico que contiene 0,5 % de agua. Se calienta esta solución hasta unos 80°C y a continuación se inyecta, gradualmente, en una columna calentada hasta 75°C, que tiene 15 mm. de diámetro y 300 mm. de altura, llena de una resina cambiadora de cationes secada al aire (Zerolit 225), a una velocidad tal, que cada partícula de solución está en contacto con la resina durante unos 15 minutos.

El efluente de esta primera columna se introduce, seguidamente, en una segunda columna calentada a 75°C, que tiene 25 mm. de diámetro y 1000 mm. de altura, rellena de Zerolit 225 deshidratada, y se regula la velocidad de flujo de la solución de manera que cada partícula de solución permanece en contacto con la resina durante dos horas. Se recoge el efluente y se elimina el disolvente por destilación, hasta obtener un volumen de 40 ml. A continuación se somete la solución a cristalización por enfriamiento, lo que da por resultado la obtención de unos 10 g. de ácido L-ascórbico, que corresponde al 90% del rendimiento teórico. El producto obtenido tenía una tempera-



tura de fusión comprendida entre 184 y 185°C. La primera columna tenía aptitud, todavía, sin necesidad de modificación, para recibir una segunda carga; por el contrario, el contenido de la segunda columna debió someterse a una deshidratación prolongada antes de la inyección de una nueva porción de materia prima en solución.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Polonia con fechas 1 de Febrero de 1.968 y 23 de Noviembre de 1.968, bajo los números. P.125.013, P.125.015 y P.130.205 se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de Vitamina C a partir de ácidos 2-ceto-hexónicos o de sus derivados cetálicos o acetálicos, o bien a partir de sus ésteres, que se caracteriza por calentar las soluciones de las materias primas citadas, con resinas cambiadoras de cationes, en forma ácida o salina, o en forma de mezcla ácida



y salina, extraer el producto de reacción mediante cristalización fraccionada, y someter otra vez a la reacción la materia prima que no ha reaccionado contenida en las aguas madres.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, que se caracteriza por deshidratar previamente las resinas cambiadoras de cationes utilizadas, en el caso en que se utilicen ácidos 2-ceto-hexónicos o sus ésteres como materia prima, y como disolvente un disolvente orgánico.

10 3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, que se caracteriza por efectuar la reacción al principio, en presencia de una resina hidratada y, a continuación, en presencia de una resina anhidra, en el caso en que se utilicen como materias primas, derivados acetálicos o cetónicos de ácidos 2-ceto-hexónicos.

15 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, que se caracteriza por que las resinas cambiadoras de cationes utilizadas, contienen cationes de metales alcalinos.

20 5.- Procedimiento para la preparación de vitamina C.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

25

30



La presente Memoria consta de 11 hojas escritas
a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

1 MAR 1969

P. A.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'A. A.', written in a cursive style.

25.2.69
L.Q.G