

KAISERLICHES



PATENTAMT.

## PATENTSCHRIFT

— № 129255 —

KLASSE 12 o.

AUSGEGEBEN DEN 4. MÄRZ 1902.

CHEMISCHE FABRIK AUF ACTIEN (VORM. E. SCHERING) IN BERLIN.

## Verfahren zur Darstellung von Methylencitronensäure.

Patentirt im Deutschen Reiche vom 3. April 1901 ab.

Vorliegende Erfindung betrifft die Darstellung einer Methylencitronensäure, die vermöge ihrer Eigenschaften therapeutische Verwendung finden soll.

Tollens und Henneberg (vergl. Liebig's Annalen 292, 31 ff.) haben Methylenderivate von mehrwerthigen Säuren der Zuckergruppe erhalten, in denen das Methyl an die Stelle von Hydroxylwasserstoffen getreten ist. Nur bei der Milchsäure tritt, analog der vorliegenden Methylencitronensäure, bei der Einwirkung von Formaldehyd auch die Carboxylgruppe in die Reaction ein, doch ist das Reactionsproduct ein Ester (Methylenlactat), während bei der Einwirkung von Formaldehyd auf Citronensäure eine zweibasische Estersäure resultirt. Das Methylenlactat erhält man auch nur in sehr schlechter Ausbeute und muß es erst durch fractionirte Destillation im Vacuum isoliren; bei der Einwirkung von Formaldehyd auf Citronensäure geht der Proceß sofort quantitativ vor sich, und man hat nur nöthig, das Reactionsproduct in Wasser zu lösen, um sofort bei der Krystallisation ein ganz reines Product zu erhalten. Ferner ist das Methylenlactat außerordentlich leicht zersetzlich und spaltet Formaldehyd so rapid ab, daß es infolge der dadurch bedingten Reizwirkung therapeutisch unverwendbar ist. Thatsächlich ist es auch wegen seiner Toxicität therapeutisch nicht verwendet worden. Methylencitronensäure dagegen ist völlig ungiftig.

Zur Darstellung der Methylencitronensäure verfährt man beispielsweise wie folgt:

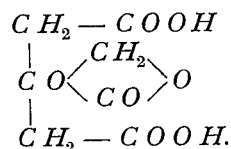
21 kg Citronensäure werden mit 4 kg Para-

formaldehyd auf 140 bis 160° so lange erhitzt, bis die Anfangs entstehende klare Lösung sich zu trüben beginnt und Krystalle ausscheidet. Man läßt das Reactionsproduct dann allmählich bis auf ca. 100° abkühlen, löst es in 25 bis 30 kg Wasser und filtrirt. Die in der Kälte abgeschiedenen Krystalle werden abgesaugt, gewaschen und getrocknet.

Man kann, wenn auch weniger vortheilhaft, so verfahren, daß man auf Citronensäure in Gegenwart eines Condensationsmittels, wie z. B. Salzsäure oder Schwefelsäure, Formaldehydlösung einwirken läßt.

Die Methylencitronensäure hat einen Schmelzpunkt von 208°. Sie ist ziemlich schwer in kaltem, leicht in heißem Wasser löslich. Gegen Säuren ist die wässrige Lösung ziemlich beständig, empfindlicher ist die Verbindung gegen kohlen-säure und kaustische Alkalien.

Es kommt ihr folgende Constitution zu:



Die Bindung erfolgt wahrscheinlich in dieser Weise, da nur eine Hydroxylgruppe in der Säure vorhanden ist und an demselben Kohlenstoffatom eine Carboxylgruppe sitzt. Benachbarte Carboxylgruppen sind nicht vorhanden; sie sind vielmehr durch CH<sub>2</sub>-Gruppen getrennt, und daß diese nicht reagieren, wurde durch Versuche mit anderen zweibasischen

organischen Säuren, z. B. Malonsäure und Bernsteinsäure, erwiesen.

Die Analyse lieferte folgende Zahlen: 0,1998 g der Substanz ergaben 0,0729 g Wasser und 0,3029 g Kohlensäure.

Berechnet für  $C_7 H_8 O_7$ : 41,18 pCt. C,  
3,92 pCt. H.

Gefunden: 41,34 pCt. C,  
4,05 pCt. H.

Aus der Methylencitronensäure lassen sich therapeutisch werthvolle Salze darstellen, wie

z. B. das Silbersalz, Quecksilbersalz, Magnesiumsalz, Hexamethylentetraminsalz. Das letztere ist leicht löslich in Wasser im Gegensatz zur Methylencitronensäure.

#### PATENT-ANSPRUCH:

Verfahren zur Darstellung von Methylencitronensäure, darin bestehend, dass man gewöhnlichen oder polymeren Formaldehyd auf Citronensäure mit oder ohne Condensationsmittel einwirken lässt.