



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 199 378

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 17 05 77
(21) PV 3228-77

(32)(31)(33) Právo přednosti od 29 10 76
/WP C 07 d/195 517/
Německá demokratická republika

(40) Zveřejněno 31 10 79
(45) Vydáno 01 11 82

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³ C 07 D 233/88

(75)
Autor vynálezu

OHME ROLAND dr., SCHIMKE INGOLF a RUSCHE JOCHEN dr., BERLÍN (NDR)

(54) Způsob výroby allantoinu

1

Vynález se týká způsobu výroby allantoinu. Allantoin se používá jako prostředek regenerující buňky v medicíně a kosmetice.

Pro syntetickou výrobu allantoinu jsou známy následující způsoby:

- 1) Oxidace kyseliny močové kyslíčnickem olovnatým, peroxidem vodíku nebo manganistanem (Org. Synth. 13, 1/1933// a oxidace glykolurilu peroxidem vodíku / J. prakt. Chem. 113, 92 / 1926 //; US patent.spis 2 802 011 / 1956 //.
- 2) Reakce kyseliny mosaxolové nebo kyseliny alloxanové s močovinou při zvýšené teplotě.
- 3) Reakce kyseliny glyoxylové nebo odpadních louhů, obsahujících kyselinu glyoxylovou, s močovinou v přítomnosti anorganických kyselin nebo organických sulfokyselin /DOS 1 939 924 / 1971 //.
- 4) Reakce esterů kyseliny glyoxylové nebo acetalesterů kyseliny glyoxylové s močovinou v kyselém prostředí /US patent 2 158 090 / 1937 //.

Způsoby jmenované sub 1 a sub 2 mají ten nedostatek, že se jako výchozí produkty musí používat drahé a v technickém měřítku nezískatelné sloučeniny. Způsob uvedený sub 3 vyžaduje buď použití čistých 10 až 30 %ních roztoků kyseliny glyoxylové, což je při pro-

vádění v technickém měřítku relativně nákladné, nebo při použití odpadních louhů, obsahujících kyselinu glyoxylovou, vyžaduje tento způsob nákladné čisticí operace a operace, sloužící pro zkoncentrování, aby se dosáhlo pro lékařské a kosmetické použití stupně čistoty.

Způsob uvedený sub 4/ předpokládá pro výrobu acetalů kyseliny glyoxylové použití alkoholátů alkalických kovů a je jako vícestupňový způsob syntézy nákladný a zdlouhavý.

Cílem vynálezu je vyvinout způsob výroby allantoinu bez nedostatků známých způsobů, který vychází z nových, levných a v technickém měřítku přístupných surovin a je proveditelný způsobem v jediné nádobě, bez izolace meziproductů a bez mezizapojených koncentračních a čisticích operací.

Tento cíl se dosáhne tím, že se podle vynálezu glyoxal zpracovává při 40 až 60 °C při současném katalytickém působení rozpustných kobaltových solí a kyseliny dusité, kyselinou dusičnanou, potom se přidá amonná sůl silné anorganické kyseliny, načež se chladí, filtruje a takto získaný filtrát se nechá zreagovat s močovinou. Místo kombinace kyseliny dusité s kyselinou dusičnanou se mohou používat se stejným úspěchem kysličníky dusíku nebo kysličníky dusíku ve směsi se vzduchem.

Glyoxal se může používat jako technický roztok glyoxalu, jako polymerní glyoxal nebo jako 2,3-dichlor-1,4-dioxan. Je výhodné používat na 1 mol glyoxalu $3 \cdot 10^{-5}$ až $6 \cdot 10^{-4}$ molu ve vodě rozpustné kobaltové soli, jako například dusičnanu kobaltu, síranu kobaltu, octanu kobaltu nebo chloridu kobaltu.

Kyselina dusitá se používá zejména ve formě svých solí. Používá se $4 \cdot 10^{-3}$ až $8 \cdot 10^{-3}$ molu dusitanu, například dusitanu sodného na 1 mol glyoxalu. Je výhodné předložit dusitan sodný, přidat 2/5 celkového množství roztoku glyoxalu a zbytek 3/5 glyoxalu rozpustit v kyselině dusičné / 1 mol na 1 mol glyoxalu / a potom přikapat. Tímto způsobem se dosáhne maximální konstantnosti koncentrace katalyzátoru. Jako oxidační činidla slouží dále kysličníky dusíku, jako kysličník dusičitý nebo kysličník dusnatý ve směsi se vzduchem, přičemž výhodné je používat kysličník dusičitý. Přitom se používá na 1 mol glyoxalu 1 mol kysličníku dusičitého.

Jako amonné sole silných anorganických kyselin se přidávají například síran amonný, dusičnan amonný, chlorid amonný nebo fosforečnan amonný v množstvích 0,04 až 0,2 molu na 1 mol glyoxalu. Roztok, který po ukončené oxidaci se po zfiltrování doplní 2 až 6 moly močoviny na 1 mol glyoxalu a zahřívá se 5 až 10 hodin na 40 až 90 °C s výhodou 60 až 80 °C. Při ochlazení na 30 °C se vysráží allantoin a odsaje se. Získají se výtěžky odpovídající asi 40 % theorie.

Příklad provedení

Příklad 1

13,14 kg 40%ního roztoku glyoxalu / $d = 1,270 \text{ g/cm}^3$ se smíchají s roztokem 0,5 l koncentrované kyseliny sírové ve 3 l vody. Přidá se 1,8 g dusičnanu kobaltnatého $\text{Co/NO}_3/2 \cdot 6 \text{ H}_2\text{O}$, zahřívá se na 50 až 60 °C, za míchání se doplní 20 g dusitanu sodného a počne se pomalu přikapávat směs 6 l koncentrované kyseliny dusičné ($d = 1,40 \text{ g/cm}^3$), 4,2 l vody a 30 g dusitanu sodného. Za chlazení a míchání se přikapává tak, aby se teplota mohla udržovat mezi 40 až 60 °C (doba přikapávání 4 až 6 hodin). Po 30 minutovém doreagování se vnese 2,4 kg síranu amonného a několik hodin se chladí na 6 až 10 °C. Po filtraci se filtrát doplní 14,5 kg močoviny a zahřívá se za stálého míchání 10 hodin na 70 °C. Po ochlazení na 30 °C se vyloučený allantoin odsaje a promyje studenou vodou.

Výtěžek 6,3 kg (44 % teorie);

t.t. 233 až 235 °C (z vody).

Příklad 2

1,97 kg 40 %ního roztoku glyoxalu ($d = 1,27 \text{ g/cm}^3$) se smísí s roztokem 75 ml kyseliny sírové ve 450 ml vody. Přidá se 0,27 g dusičnanu kobaltnatého a zahřeje se na 45 až 50 °C. Potom se zavádí 1 mol kysličníku dusičitého na 1 mol glyoxalu během 4 hodin za chlazení tak, aby se teplota mohla udržovat mezi 45 až 50 °C. Po 30ti minutách doreagování se vnese 400 g síranu amonného a chladí se několik hodin na 5 až 10 °C. Po filtraci se filtrát doplní 2,2 kg močoviny a zahřívá se za stálého míchání 10 hodin na 70 °C.

Po ochlazení na 30 °C se vyloučený allantoin odsaje, promyje se studenou vodou. Při ochlazení matečného louhu na 5 °C se dodatečně ještě vyloučí trochu allantoinu.

Výtěžek 900 g (42 % teorie);

t.t. 234 až 235 °C (z vody).

Příklad 3

1,97 kg 40%ního roztoku glyoxalu ($d = 1,27 \text{ g/cm}^3$) se smíchají s roztokem 75 ml koncentrované kyseliny sírové ve 450 ml vody. Přidá se 0,27 g dusičnanu kobaltnatého $\text{Co(NO}_3)_2 \cdot 6 \text{ H}_2\text{O}$ a zahřívá se na 45 až 50 °C. Potom se zavádí 1 mol kysličníku dusnatého NO na 1 mol glyoxalu a vzduchu v přebytku po dobu 4 hodin tak, aby se teplota mohla udržet mezi 45 až 50 °C. Po 30ti minutách doreagování se vnese 400 g síranu amonného a chladí se několik hodin na 5 až 10 °C. Po filtraci se doplní filtrát 2,2 kg močoviny a zahřívá se za stálého míchání 10 hodin na 70 °C.

Po ochlazení na 30 °C se vyloučený allantoin odsaje a promyje studenou vodou. Výtěžek se ještě o něco zvýší allantoinem, krystalujícím při ochlazení matečného louhu na 50 °C.

Výtěžek 43 % teorie.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby allantoinu, vyznačující se tím, že se glyoxal při 40 až 60 °C zpracovává za současného katalytického působení rozpustných kobaltových solí a kyseliny dusité kyselinou dusičnou, potom se přidá amonná sůl silné anorganické kyseliny, načež se ochladí, filtruje a takto získaný filtrát se nechá zreagovat s močovinou.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se na 1 mol glyoxalu použije $3 \cdot 10^{-5}$ až $6 \cdot 10^{-4}$ molu ve vodě rozpustné kobaltové soli.
3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že kyselina dusitá použije ve formě svých solí v množstvích $4 \cdot 10^{-3}$ až $8 \cdot 10^{-3}$ molu dusitanu na 1 mol glyoxalu.
4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že použije 0,04 až 0,2 molu amonné soli na 1 mol glyoxalu.
5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se použije 2 až 6 molů močoviny na 1 mol glyoxalu a roztok se zahřívá 5 až 10 hodin na 50 až 80 °C.
6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se místo kyseliny dusité a kyseliny dusičné použijí kysličníky dusíku nebo kysličníky dusíku ve směsi se vzduchem, vždy 1 mol na 1 mol glyoxalu.