



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 233/88

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

630 078

⑳ Gesuchsnummer: 13079/77

㉒ Anmeldungsdatum: 27.10.1977

③① Priorität(en): 29.10.1976 DD 195517

㉔ Patent erteilt: 28.05.1982

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 28.05.1982

⑦③ Inhaber:
Akademie der Wissenschaften der DDR, Berlin
(DD)

⑦② Erfinder:
Dr. Roland Ohme, Berlin (DD)
Ingolf Schimke, Berlin (DD)
Dr. Jochen Rusche, Berlin (DD)

⑦④ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von Allantoin.**

⑤⑦ Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Allantoin, wobei Glyoxal bei 40 bis 60 °C unter der katalytischen Wirkung von Kobaltsalzen und salpetriger Säure mit Salpetersäure oder von Kobaltsalzen und in Gegenwart von Wasser und Luft salpetrige Säure bzw. Salpetersäure bildende Oxide des Stickstoffs behandelt wird, danach das Ammoniumsalz einer starken Mineralsäure zugesetzt, anschliessend gekühlt, filtriert und das Filtrat mit Harnstoff umgesetzt wird. Als zellregenerierendes Mittel findet Allantoin in der Medizin und Kosmetik Anwendung.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Allantoin, dadurch gekennzeichnet, dass Glyoxal bei 40 bis 60°C unter der gleichzeitigen katalytischen Wirkung von löslichen Kobaltsalzen und salpetriger Säure mit Salpetersäure oder von löslichen Kobaltsalzen und in Gegenwart von Wasser und Luft salpetrige Säure bzw. Salpetersäure bildenden Oxiden des Stickstoffes behandelt, danach das Ammoniumsalz einer starken Mineralsäure zugesetzt, anschliessend gekühlt, filtriert und das Filtrat, das Glyoxylsäure enthält, mit Harnstoff umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass pro Mol Glyoxal $3 \cdot 10^{-5}$ bis $6 \cdot 10^{-4}$ Mol eines wasserlöslichen Kobaltsalzes eingesetzt werden.

3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die salpetrige Säure in Form ihrer Salze in Mengen von $4 \cdot 10^{-3}$ bis $8 \cdot 10^{-3}$ Mol eines Nitrits pro Mol Glyoxal eingesetzt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass 0,04 bis 0,2 Mol Ammoniumsalz pro Mol Glyoxal eingesetzt werden.

5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass 2 bis 6 Mol Harnstoff pro Mol Glyoxal eingesetzt werden und die Lösung 5 bis 10 Stunden auf 50 bis 80°C erwärmt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass anstelle von salpetriger Säure und Salpetersäure Stickstoffdioxid oder Stickoxid, jeweils 1 Mol pro Mol Glyoxal, im Gemisch mit Luft eingesetzt werden.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Allantoin. Allantoin wird als zellregenerierendes Mittel in der Medizin und der Kosmetik verwendet.

Zur synthetischen Herstellung des Allantoins sind die folgenden Verfahren bekannt:

(1) Oxydation von Harnsäure mit Bleidioxid, Wasserstoffperoxid oder Permanganaten [Org. Synth. 13, 1 (1933)] und Oxydation von Glycoluril mit Wasserstoffperoxid [J. prakt. Chem. 113, 92 (1926), US-PS 2 802 011 (1956)];

(2) Umsetzung von Mesoxalsäure oder Alloxensäure mit Harnstoff bei höherer Temperatur;

(3) Umsetzung von Glyoxylsäure oder glyoxylsäurehaltigen Ablaugen mit Harnstoff in Gegenwart von Mineralsäuren oder organischen Sulfosäuren [DT-OS 1 939 924 (1971)];

(4) Umsetzung von Glyoxylsäureestern oder Glyoxylsäureacetalen mit Harnstoff in saurem Medium [US-PS 2 158 090 (1937)].

Die unter (1) und (2) genannten Verfahren haben den Nachteil, dass als Ausgangsprodukte teure, in technischen Mengen nicht verfügbare Verbindungen eingesetzt werden müssen.

Das unter (3) genannte Verfahren erfordert entweder den Einsatz reiner 10 bis 30%iger Lösungen von Glyoxylsäure, was bei der Durchführung im technischen Masstab relativ aufwendig ist, oder bei Verwendung von glyoxylsäurehaltigen Ablaugen aufwendige Reinigungs- und Konzentrationsoperationen, um die für die medizinische oder kosmetische Verwendung erforderlichen Reinheitsgrade zu erreichen. Das unter (4) genannte Verfahren setzt für die Her-

stellung der Glyoxylsäureesteracetale die Verwendung von Alkalialkoholaten voraus und ist als mehrstufiges Syntheseverfahren aufwendig und umständlich.

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung von Allantoin ohne die Mängel der bekannten Verfahren zu entwickeln, das von neuen, wohlfeilen und in technischem Masstab zugänglichen Rohstoffen ausgeht und im Eintopfverfahren ohne Isolierung von Zwischenprodukten und ohne zwischengeschaltete Konzentrations- und Reinigungsoperationen durchführbar ist.

Dieses Ziel wird erreicht, indem man erfindungsgemäss Glyoxal bei 40 bis 60°C unter der gleichzeitigen katalytischen Wirkung von löslichen Kobaltsalzen und salpetriger Säure mit Salpetersäure behandelt, danach das Ammoniumsalz einer starken Mineralsäure zusetzt, anschliessend kühlt, filtriert und das so erhaltene Filtrat mit Harnstoff umsetzt.

Anstelle der Kombination salpetrige Säure-Salpetersäure als Oxydationsmittel können mit gleichem Erfolg Stickoxide wie Stickstoffdioxid oder Stickstoffoxide im Gemisch mit Luft verwendet werden.

Das Glyoxal kann als technische Glyoxallösung, als polymeres Glyoxal oder als 2,3-dichlor-1,4-dioxan eingesetzt werden. Es ist zweckmässig, pro Mol Glyoxal $3 \cdot 10^{-5}$ bis $6 \cdot 10^{-4}$ Mol wasserlösliches Kobaltsalz, wie z.B. Kobaltnitrat, -sulfat, -acetat oder -chlorid, zu verwenden.

Die salpetrige Säure wird insbesondere in Form ihrer Salze eingesetzt. Man verwendet $4 \cdot 10^{-3}$ bis $8 \cdot 10^{-3}$ Mol eines Nitrits, z.B. Natriumnitrit, pro Mol Glyoxal. Es ist vorteilhaft, das Natriumnitrit vorzulegen, $\frac{2}{3}$ der Gesamtmenge der Glyoxallösung zuzusetzen und die restlichen $\frac{1}{3}$ in der Salpetersäure (1 Mol pro Mol Glyoxal) zu lösen und dann zuzutropfen. Auf diese Weise erzielt man eine weitgehende Konstanz der Katalysatorkonzentration. Die Verwendung von Oxiden des Stickstoffs als Oxydationsmittel anstelle der Kombination salpetrige Säure-Salpetersäure ist für alle die Oxide möglich, welche bei Gegenwart von Wasser, d.h. beim Einleiten in eine wässrige Lösung, salpetrige Säure bzw. Salpetersäure bilden. Dies sind insbesondere Stickstoffdioxid und Stickoxid im Gemisch mit Luft.

Beim Einsatz von Stickoxiden werden pro Mol Glyoxal 1 Mol Stickstoffdioxid oder Stickstoffoxide im Gemisch mit Luft verwendet.

Überraschenderweise bewirkt der Einsatz von Stickoxiden ohne Verwendung von salpetriger Säure als Katalysator ein problemloses Anspringen der Reaktion. Ausserdem ist durch die gleichmässige Dosierung des Oxydationsmittels eine kontinuierliche Reaktion innerhalb der Temperaturgrenzen gewährleistet.

Als Ammoniumsalze starker Mineralsäuren werden z.B. Ammoniumsulfat, -nitrat, -chlorid oder -phosphat in Mengen von 0,04 bis 0,2 Mol pro Mol Glyoxal hinzugefügt. Die Lösung, die nach beendeter Oxydation Glyoxylsäurehydrat enthält, wird nach dem Filtrieren mit 2 bis 8 Mol Harnstoff pro Mol Glyoxal versetzt und 5 bis 10 Stunden auf 40 bis 90°C, vorzugsweise 60 bis 80°C, erwärmt. Beim Abkühlen auf 30°C fällt das Allantoin aus und wird abgesaugt. Man erhält Ausbeuten von etwa 40% der Theorie.

Beispiel 1

13,14 kg 40%ige Glyoxallösung ($d = 1,270 \text{ g/cm}^3$) werden mit einer Lösung von 0,5 l konzentrierter Schwefelsäure in 3 l Wasser verrührt. Man gibt 1,8 g $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ zu, erwärmt auf 50 bis 60°C, versetzt unter Rühren mit 20 g Natriumnitrit und beginnt mit dem langsamen Zutropfen eines Gemisches von 6 l konzentrierter Salpetersäure ($d = 1,40 \text{ g/cm}^3$), 4,2 l Wasser und 30 g Natriumnitrit. Unter Kühlen und Rühren wird so zugetropft, dass die Temperatur zwischen 40 bis 60°C gehalten werden kann (Zutropfzeit 4 bis 6 Stunden). Nach 30

Minuten Nachreaktionszeit trägt man 2,4 kg Ammoniumsulfat ein und kühlt einige Stunden auf 6 bis 10°C ab. Nach Filtration versetzt man das Filtrat mit 14,5 kg Harnstoff und erwärmt unter ständigem Rühren 10 Stunden auf 70°C.

Nach Abkühlen auf 30°C wird das ausgefallene Allantoin abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen.

Ausbeute: 6,3 kg (41% d.Th.);

Smp.: 233 bis 235°C (aus Wasser).

Beispiel 2

1,97 kg 40%ige Glyoxallösung ($d = 1,27 \text{ g/cm}^3$) werden mit einer Lösung von 79 ml konzentrierter Schwefelsäure in 450 ml Wasser verrührt. Man gibt 0,27 g $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6 \text{ H}_2\text{O}$ hinzu und erwärmt auf 45 bis 50°C. Anschliessend wird 1 Mol NO_2 pro Mol Glyoxal innerhalb von 4 Stunden unter Kühlen so eingeleitet, dass die Temperatur zwischen 45 bis 50°C gehalten werden kann. Nach 30 Minuten Nachreaktionszeit trägt man 400 g Ammoniumsulfat ein und kühlt einige Stunden auf 5 bis 10°C. Nach Filtration versetzt man das Filtrat mit 2,2 kg Harnstoff und erwärmt unter ständigem Rühren 10 Stunden auf 70°C.

Nach Abkühlen auf 30°C wird das ausgefallene Allantoin abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen. Beim

Abkühlen der Mutterlauge auf 5°C fällt noch etwas Allantoin aus.

Ausbeute: 900 g (42% d.Th.);

Smp.: 234 bis 235°C (aus Wasser).

Beispiel 3

1,97 kg 40%ige Glyoxallösung ($d = 1,27 \text{ g/cm}^3$) werden mit einer Lösung von 76 ml mit konzentrierter Schwefelsäure in 450 ml Wasser verrührt. Man gibt 0,27 g $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6 \text{ H}_2\text{O}$ hinzu und erwärmt auf 45 bis 50°C. Anschliessend wird 1 Mol NO pro Mol Glyoxal und Luft im Überschuss innerhalb von 4 Stunden unter Kühlen so eingeleitet, dass die Temperatur zwischen 45 bis 50°C gehalten werden kann. Nach 30 Minuten Nachreaktionszeit trägt man 400 g Ammoniumsulfat ein und kühlt einige Stunden auf 5 bis 10°C. Nach Filtration versetzt man das Filtrat mit 2,2 kg Harnstoff und erwärmt unter ständigem Rühren 10 Stunden auf 70°C. Nach Abkühlen auf 30°C wird das ausgefallene Allantoin abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen. Die Ausbeute wird durch das beim Abkühlen der Mutterlauge auf 5°C auskristallisierende Allantoin noch etwas erhöht. Ausbeute: 43% d.Th.