

## **СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ВЕЩЕСТВ И МАТЕРИАЛОВ**

УДК 547.783

DOI: 10.17223/24135542/5/4

**В.П. Тугульдурова, О.В. Татаренко, В.А. Протазова, В.С. Мальков**

*Национальный исследовательский Томский государственный университет  
(г. Томск, Россия)*

### **Исследование закономерностей синтеза аллантаина**

Работа выполнена при финансовой поддержке  
Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере,  
программа «УМНИК». Договор № 7728 ГУ2/2015.

*Оптимизирован способ получения аллантаина путем гетероциклизации глиоксалевой кислоты с мочевиной в присутствии ортофосфорной кислоты. Полученный продукт идентифицирован с привлечением ИК- и ЯМР-спектроскопии, а также сравнением с аутентичным образцом аллантаина. Изучено влияние основных параметров процесса (температура синтеза, время синтеза, молярные соотношения реагентов) на выход целевого продукта.*

**Ключевые слова:** аллантаин; глиоксалевая кислота; мочевина; синтез; гетероциклизация; косметология; фармацевтика.

### **Введение**

Аллантаин (2,5-Диоксо-4-имидазолидинилмочевина) применяется в составе современных косметических продуктов и фармацевтических препаратов для лечения кожных заболеваний [1–6]. Также данный азагетероцикл используется в сельском хозяйстве в качестве регулятора роста растений, входит в состав удобрений и ветеринарных дезинфицирующих средств [7, 8].

На сегодняшний день синтез аллантаина основан на реакции гетероциклизации глиоксалевой кислоты и ее производных с мочевиной в присутствии катализаторов, как правило, кислотного типа: минеральные кислоты [9], катионообменные смолы [10], твердые кислоты [11], ионные жидкости [12], нанесенные катализаторы и цеолиты [13, 14]. Для вышеприведенных методов получения аллантаина характерны образование токсичных отходов, наличие примесей твердых катализаторов в целевом продукте и часто низкое его качество. Предложенные в патентах [15, 16] способы получения аллантаина более выгодны с позиции его выхода, но требуют использования малодоступных реагентов – эфиров глиоксалевой кислоты.

Несмотря на широкий спектр применения аллантаина, его производство в России отсутствует. Следовательно, разработка удобного способа полу-

чения аллантаина, отвечающего фармацевтическим стандартам, является одной из актуальных проблем.

В связи с вышесказанным целью настоящей работы является разработка способа получения аллантаина, отвечающего промышленным требованиям потенциального производителя.

### **Экспериментальная часть**

*Методика синтеза аллантаина.* Трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную термометром и дефлегматором, погружают в масляную баню на магнитной мешалке. В колбу сносят 46,5 г (0,31 моль) 50%-ного раствора глиоксалево́й кислоты, затем порциями добавляют 75,4 г (1,31 моль) карбамида. При внесении около  $\frac{1}{2}$  количества карбамида реакционная смесь саморазогревается до температуры  $\sim 40^\circ\text{C}$ . Затем при этой температуре в реакционную массу вносят 10,6 г (0,1 моль) 87% ортофосфорной кислоты. После окончания прибавления ортофосфорной кислоты температуру полученной смеси поднимают до  $65^\circ\text{C}$  и выдерживают при данной температуре в течение 24 ч. По окончании выдерживания реакционной массы смесь охлаждают до  $15^\circ\text{C}$ , полученный осадок фильтруют, промывают дистиллированной водой, перекристаллизовывают из воды и сушат в вакуумном сушильном шкафу при комнатной температуре до содержания влаги менее 0,5%. Получают 32,2 г (67%) белого кристаллического аллантаина.

Температура плавления полученного продукта  $225^\circ\text{C}$  (с разложением).

Результаты ИК-спектрометрического анализа: ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3436 ( $\text{NH}_2$ ), 3068 ( $\text{NH}_2$ ), 3192 (NH), 2947 (CH), 1780 (C=O), 1719 (C=O), 1667 (C=O); ( $\delta$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1602 ( $\text{NH}_2$ ), 1430 (NH).

Результаты ЯМР-спектроскопии:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ : 8,05 (1H, s), 6,94 (1H, d), 5,83 (2H, s), 5,24(1H,d);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ : 173,79 (C=O), 157,70 (C=O), 157,06 (C=O), 62,61 (C-четв.).

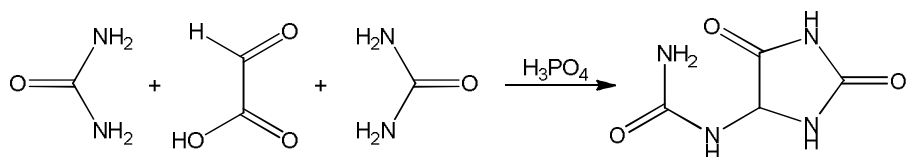
*Определение температуры плавления.* Температуру плавления определяли на приборе BUCHI Melting Point M-560.

*ИК-спектроскопия.* Идентификацию проводили методом ИК-спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения. Исследования образцов проводились в основной области поглощения (4000 до  $400\text{ cm}^{-1}$ ) на ИК Фурье-спектрометре Nicolet 6700 (Thermo Scientific, USA). Полученные спектры интерпретировали с помощью пакета программного обеспечения OMNIC и сравнением с литературными данными и аутентичным образцом аллантаина.

*ЯМР-спектроскопия.* ЯМР спектр полученного продукта регистрировали на ЯМР Фурье-спектрометре Bruker AVANCE AV300 (300 МГц) при температуре  $25^\circ\text{C}$ . Химические сдвиги ( $\delta$ , м.д.) измерены относительно сигнала ТМС, растворитель  $\text{DMSO-d}_6$ .

## Результаты и их обсуждение

Разработанный метод получения аллантаина базируется на реакции гетероциклизации глиоксальной кислоты с мочевиной в присутствии ортофосфорной кислоты согласно схеме



Применение в данном процессе ортофосфорной кислоты привлекательно перед другими кислотами прежде всего тем, что она позволяет избежать протекания побочных процессов, что характерно для использования сильных кислот [9], а также не выступает загрязняющей минорной компонентой, что свойственно для твердых катализаторов [10, 11, 13, 14].

С целью изучения препаративных возможностей этой реакции (схема) мы исследовали влияние температуры, времени протекания реакции и мольных соотношений реагентов на выход целевого продукта – аллантаина.

Как видно из данных рис. 1, при температурном интервале 50–70°C выход аллантаина находится на одном уровне и достигает максимального значения при  $T=65^{\circ}\text{C}$  (67%). Дальнейшее увеличение температуры синтеза приводит к резкому снижению выхода целевого продукта, что, вероятно, связано с интенсификацией процессов образования побочных продуктов. Проведение данной реакции при температурах ниже 50°C нецелесообразно из-за образования в этих условиях трудноперемешиваемой реакционной массы.

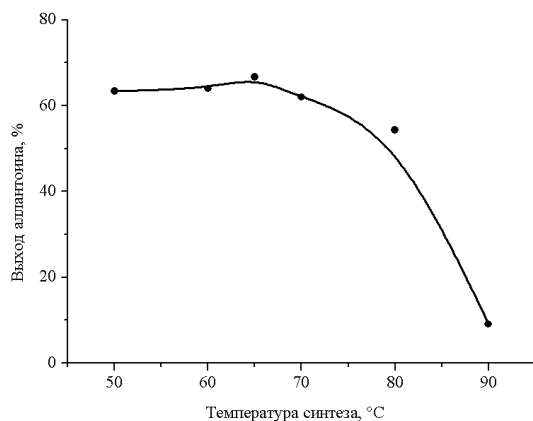


Рис. 1. Влияние температуры синтеза на выход аллантаина

На рис. 2 представлено влияние времени проведения синтеза на выход аллантаина, из которого следует, что максимальный выход целевого продукта (67%) в этих условиях располагается во временном интервале 18–24 ч. Дальнейшее увеличение времени выдержки приводит к снижению выхода, что может быть связано со смещением равновесия в сторону образования исходных реагентов и частичным растворением аллантаина в реакционной среде. Строго говоря, аллантаин начинает накапливаться в системе после 6 ч проведения процесса, но его выход ниже – 61% (рис. 2).

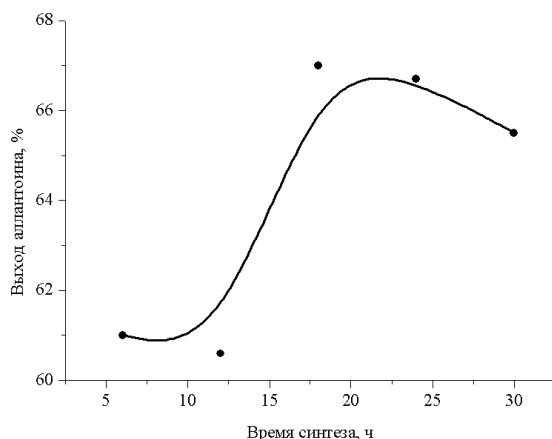


Рис. 2. Влияние времени проведения синтеза на выход аллантаина

В ходе дальнейших исследований мы провели ряд экспериментов по выявлению влияния стехиометрических соотношений глиоксалевой кислоты и карбамида на выход аллантаина (рис. 3).

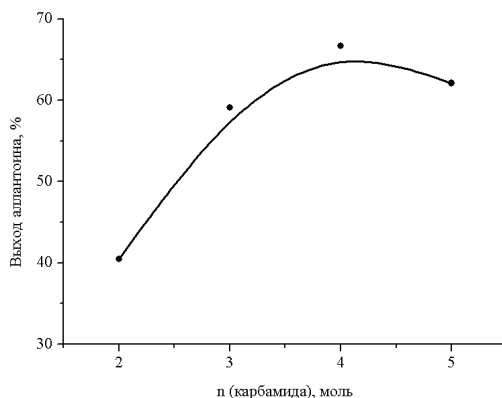


Рис. 3. Влияние мольного соотношения глиоксалевой кислоты и карбамида на выход аллантаина

Так, мы установили, что при эквимольных соотношениях реагентов 1:2 выход целевого продукта не превышает 41%, тогда как применение избытка карбамида приводит к резкому увеличению выхода аллантаина (рис. 3). Наблюдаемый экспериментальный факт, очевидно, связан со смещением равновесия реакции в сторону образования продуктов реакции за счет увеличения концентрации исходных реагентов в реакционной смеси. Увеличение соотношения глиоксалевого кислоты:карбамид свыше 1:4 не приводит к дальнейшему повышению выхода аллантаина.

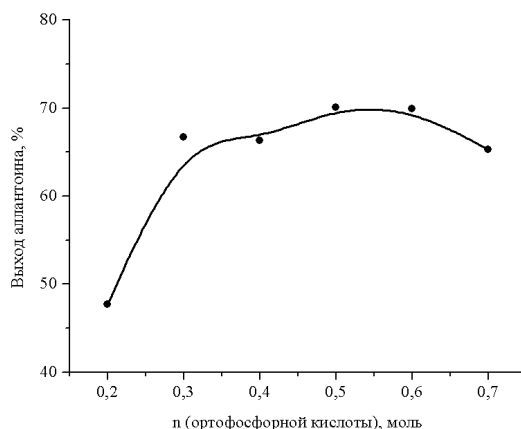


Рис. 4. Влияние мольного соотношения глиоксалевого кислоты и ортофосфорной кислоты на выход аллантаина

Мы отдельно изучили влияние количества катализатора (ортофосфорной кислоты) на выход целевого продукта (рис. 4). Видно, что наибольший выход аллантаина достигается при молярном соотношении реагентов глиоксалевого кислоты:ортофосфорная кислота 1:0,3 и не меняется при дальнейшем увеличении количества катализатора реакции.

### **Заключение**

Таким образом, в данной работе приведены результаты разработки нового метода получения аллантаина, которые могут лечь в основу его промышленного способа производства. Изучено влияние температуры, времени синтеза и мольных соотношений реагентов на выход целевого продукта, что позволило выявить наилучшие параметры проведения данного процесса.

Состав и структура синтезированного аллантаина доказаны с привлечением данных ИК- и ЯМР-спектроскопии и сравнением с аутентичным образцом аллантаина.

*Литература*

1. Patent EP 2425831 SCCA-1 production inhibitor having a carboxamide derivative and/or a salt thereof as an active ingredient / Kaneko M., Hiruma T., Suetsugu M., Katagiri C., Iida T., Onodera T. 07.03.2012.
2. Becker L.C., Bergfeld W.F., Belsito D.V., Klaassen C.D., Marks J.G., Shank R.C., Slaga T.J., Snyder P.W., Andersen A.F. Final report of the safety assessment of allantoin and its related complexes // *Int. J. Toxicol.* 2010. Vol. 29. P. 84S–97S.
3. Thornfeldt C. Cosmeceuticals containing herbs: fact, fiction, and future // *Dermatol. Surg.* 2005. Vol. 31. P. 873–880.
4. Xu B., Sung C., Han B. Crystal structure characterization of natural allantoin from edible lichen *Umbilicaria esculenta* // *Crystals* 2011. Vol. 1. P. 128–135.
5. Патент РФ 2162318 Крем косметический / Чигарина К.М., Алавердиев И.М., Алавердиева С.И., Андреева Е.В., Клейн Е.И., Сапожникова Т.И. 27.01.2001.
6. Патент РФ 2178290 Защитно-профилактический крем / Перламутров Ю.Н. 20.01.2002.
7. Patent DE 4137544 Antimicrobial composition for antiseptic and disinfectant for skin – comprises compounds yielding oxygen and chlorine, ammonium compound, surfactant, aluminum chloride carbamide, urea, allantoin, panthenol and lactic acid / Kramer A. 13.05.1993.
8. Fox L.K., Gradle C., Dee A. Short communication: disinfectant containing a complex of skin conditioners // *J. Dairy Sci.* 2006. Vol. 89. P. 2539–2541.
9. Patent DE 1939924 Production of allantoin of high purity in aqueous medium / Mesch W., Grosskinsky O., Loesh N. 18.02.1971.
10. Patent CN 1765888 Allantoin synthesis process / Sufang W., Limin J. 03.05.2006.
11. Patent CN 101347739 Solid acid catalyst and reaction technique for synthesis of allantoin / Ling S., Qi L., Sheng C., Haijun L. 21.01.2009.
12. Patent CN 102617476 Method for synthesizing allantoin / Yongmei P., Wenjing H. 01.08.2012.
13. Carlos C., Fraile J.M., Garcia J.I., Lazaro B., Mayoral J.A., Pallares A. Heterogeneous catalysis in the synthesis and reactivity of allantoin // *Green Chem.* 2003. I. 2. P. 275–277.
14. Liu L., He A., Li X. Synthesis of Allantoin Catalyzed by  $\text{SO}_4^{2-}/\text{La}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2\text{-ZrO}_2$  // *Asian J. Chem.* 2012. Vol. 24. P. 2298–2300.
15. Patent JP 5059014 Production of allantoin / Kiyonobu O., Ichiro M., Komori S. 09.03.1993.
16. Patent US 5196545 Process for the preparation of allantoin / Fitzinger K., Schermanz K. 23.03.1992.

**Авторский коллектив:**

**Тугульдурова Вера Петровна**, мл. науч. сотр. лаборатории органического синтеза Томского государственного университета (г. Томск, Россия). E-mail: tuguldurova91@mail.ru

**Татаренко Ольга Владимировна**, лаборант лаборатории органического синтеза Томского государственного университета (г. Томск, Россия). E-mail: tatarenko094@mail.ru

**Протазова Виктория Александровна**, студент химического факультета Томского государственного университета (г. Томск, Россия). E-mail: protazovavika@mail.ru

**Мальков Виктор Сергеевич**, канд. хим. наук, заведующий лабораторией органического синтеза Томского государственного университета (г. Томск, Россия). E-mail: malkov.vics@gmail.com

V.P. Tuguldurova, O.V. Tatarenko, V.A. Protazova, V.S. Malkov

*Tomsk State University (Tomsk, Russia)*

### **Investigation of the allantoin synthesis regularities**

*Allantoin is heterocyclic compound which is used in the modern cosmetic compositions and pharmaceutical products. The basic method of its production is the condensation of glyoxylic acid and its derivatives with urea in the presence of acidic catalysts.*

*In this paper, the method of allantoin synthesis by heterocyclization of glyoxylic acid and urea in the presence of phosphoric acid was proposed. This method allows obtaining pharmaceutical grade product with a high yield. Using of medium-strength acid as a catalyst reduces the possible negative impact on the environment compared to the strong acids which are used as similar catalysts.*

*The synthesis consists of the following steps: the reaction mixture preparation, reaction mixture exposition, product isolation and purification. The resulting product was identified by IR, NMR spectroscopy and comparison with a commercial sample of allantoin.*

*The influence of synthetic parameters on the product yield was studied. Allantoin yield remains at the same level in the temperature range 50-70 °C and reaches a maximum at T = 65 °C (67%). Further increasing of process temperature leads to the hard reduction of the main product yield. The variation of synthesis time allowed us to determine the necessary exposure time of reaction mixture (24 hours) in order to achieve maximum yield (67%).*

*The influence of the reagents ratio on the allantoin yield was investigated. Using an excess of urea with respect to the glyoxylic acid (1:4) is necessary to increase the yield. Maximum yield is achieved by using a glyoxylic acid:phosphoric acid ratio 1:0.3. Further increasing the reaction catalyst amount mostly doesn't change allantoin yield.*

**Keywords:** *allantoin; glyoxylic acid; urea; synthesis; heterocyclization; cosmetics; pharmacy.*

### **References**

1. Kaneko M., Hiruma T., Suetsugu M., Katagiri C., Iida T., Onodera T. *SCCA-I production inhibitor having a carboxamide derivative and/or a salt thereof as an active ingredient*. Patent EP 242583107.03.2012.
2. Becker L.C., Bergfeld W.F., Belsito D.V., Klaassen C.D., Marks J.G., Shank R.C., Slaga T.J., Snyder P.W., Andersen A.F. Final report of the safety assessment of allantoin and its related complexes. *Int. J. Toxicol.* 2010;29:84S–97S.
3. Thornfeldt C. Cosmeceuticals containing herbs: fact, fiction, and future. *Dermatol. Surg.* 2005;31:873–880.
4. Xu B., Sung C., Han B. Crystal structure characterization of natural allantoin from edible lichen *Umbilicaria esculenta*. *Crystals*. 2011;1:128–135.
5. Chigarina K.M., Alaverdiev I.M., Alaverdieva S.I., Andreeva E.V., Kleyn E.I., Sapozhnikova T.I. *Krem kosmeticheskij*. Patent RU 2162318. 27.01.2001.
6. Perlamutrov Yu.N. *Zashchitno-profilakticheskij krem*. Patent RU 2178290. 20.01.2002.
7. Kramer A. *Antimicrobial composition for antiseptic and disinfectant for skin – comprises compounds yielding oxygen and chlorine, ammonium compound, surfactant, aluminum chloride carbamide, urea, allantoin, panthenol and lactic acid*. Patent DE 4137544. 13.05.1993.
8. Fox LK., Gradle C., Dee A. Short communication: disinfectant containing a complex of skin conditioners. *J. Dairy Sci.* 2006;89:2539–2541.

9. Mesch W., Grosskinsky O., Loesh N. *Production of allantoin of high purity in aqueous medium*. Patent DE 1939924. 18.02.1971.
10. Sufang W., Limin J. *Allantoin synthesis process*. Patent CN 1765888. 03.05.2006.
11. Ling S., Qi L., Sheng C., Haijun L. *Solid acid catalyst and reaction technique for synthesis of allantoin*. Patent CN 101347739. 21.01.2009.
12. Yongmei P., Wenjing H. *Method for synthesizing allantoin*. Patent CN 102617476. 01.08.2012.
13. Carlos C., Fraile J.M., Garcia J.I., Lazaro B., Mayoral J.A., Pallares A. Heterogeneous catalysis in the synthesis and reactivity of allantoin. *Green Chem.* 2003;2:275–277.
14. Liu L., He A., Li X. Synthesis of Allantoin Catalyzed by  $\text{SO}_4^{2-}/\text{La}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2\text{-ZrO}_2$ . *Asian J. Chem.* 2012;24:2298–2300.
15. Kiyonobu O., Ichiro M., Komori S. *Production of allantoin*. Patent JP 5059014. 09.03.1993.
16. Fitzinger K., Schermanz K. *Process for the preparation of allantoin*. Patent US 5196545. 23.03.1992.

**Information about authors:**

**Tuguldurova Vera P.**, junior research fellow of organic synthesis laboratory of Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: tuguldurova91@mail.ru

**Tatarenko Olga V.**, laboratorian of laboratory of organic synthesis of Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: tatarenkoo94@mail.ru

**Protazova Viktoria A.**, student of chemical faculty of Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: protazovavika@mail.ru

**Malkov Victor S.**, candidate of chemical science, head of organic synthesis laboratory of Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: malkov.vics@gmail.com