



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 13.VII.1963 (P 102 146)

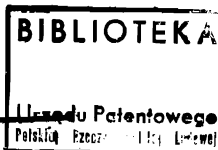
Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 28.IX.1965

Kl. 12 q, 6/02

MKP C 07 c 101/60

UKD



Współtwórcy wynalazku: dr Józef Mayer, mgr Bolesław Mielowski
Właściciel patentu: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „POLFA”,
Przedsiębiorstwo Państwowe, Kraków (Polska)

**Sposób wytwarzania kwasu N — [etoksy —
bifenylilokarbonylo] — metylo-p-aminobenzoowego**

1

Jak wynika z opublikowanych ostatnio prac naukowych, dotyczących poszukiwań czynnych środków przeciwwirusowych, dużą grupę związków czynnych stanowią pochodne glioksali aromatycznych, przy czym okazało się, że związki te z małymi wyjątkami są czynne w teście na jajach.

Miedzy innymi związkiem takim jest kwas N-[etoksybifenylilokarbonylo]-metylo-p-aminobenzoowy, który jest czynnym lekiem w stosunku do wirusa grupy A-PR-8, żółtaczki zakaźnej M.H.V. oraz działa skutecznie w przypadkach opryszczki herpes simplex, herpes soster, półpaśca i ospy wietrznej.

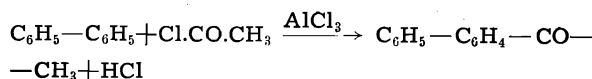
Sposób wytwarzania kwasu N-[etoksy-bifenylilokarbonylo]-metylo-p-aminobenzoowego nie był dotąd nigdzie opublikowany jak również brak jest w literaturze naukowej danych dotyczących właściwości fizycznych i chemicznych tego związku.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu N-[etoksy-bifenylilokarbonylo]-metylo-p-aminobenzoowego przez utlenienie bifenylilometyloketonu dwutlenkiem selenu do wodzianu bifenyliloglioksalu i następnie kondensację otrzymanego wodzianu z kwasem p-aminobenzoowym.

Według wynalazku jako produkt wyjściowy stosuje się bifenylilometyloketon otrzymany metodą Friedla — Crafts'a (opisaną w B.I.O.S. nr 1153) przez działanie na dwufenyl chlorkiem acetyl w stosunku 1:1 w obecności bezwodnego chlorku

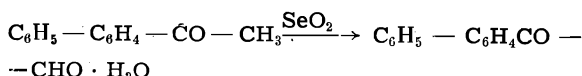
2

glinu w roztworze nitrobenzenu, według następującego schematu:

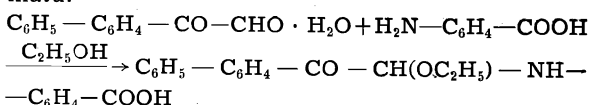


Bifenylilometyloketon utlenia się do wodzianu bifenyliloglioksalu za pomocą dwutlenku selenu w stosunku 1:1 w roztworze dioksanu zawierającym wodę. Reakcję prowadzi się w temperaturze wrzącej łaźni wodnej w ciągu 5 godzin.

Schemat reakcji przedstawia się następująco:



W następnej fazie procesu wodzian bifenyliloglioksalu kondensuje się z kwasem p-aminobenzoowym w stosunku 1:1 w roztworze alkoholu absolutnego. Reakcję prowadzi się w ciągu 4 godzin w temperaturze 60°C, według następującego schematu:



Surcwy kwas N-[etoksy-bifenylilokarbonylo]-metylo-p-aminobenzoowy otrzymany z wydajnością 90% teorii oczyszcza się przez krystalizację z wodnego acetonu (2 części objętościowe acetonu i 1 część objętościowa wody). Proces przebiega z wydajnością 75,9% wydajności teoretycznej w stosunku do wodzianu 4 — fenyloglioksalu.

Przykład. W kolbie z trzema szyjkami o pojemności 1 litra zaopatrzonej w termometr, chłodnicę zwrotną, wkraplacz i mieszadło z zamknięciem rtęciowym, umieszcza się 139 g bezwodnego chlorku glinu oraz 380 ml osuszonego nitrobenzenu, miesza aż do rozpuszczenia chlorku glinu, po czym dodaje 150 g suchego dwufenylu, miesza w dalszym ciągu aż do uzyskania klarownego roztworu i chłodzi mieszaninę do temperatury 16°C. W tej temperaturze wkrapla się w ciągu 1 godziny 79 g chlorku acetylu rozpuszczonego w 150 ml suchego nitrobenzenu.

Po wdropleniu całej ilości chlorku acetylu utrzymuje się mieszaninę w ciągu 2 godzin w temperaturze 33°C, po czym ochładza do temperatury pokojowej i mieszając wlewa do oziębionej solanką mieszaniny, złożonej z 370 ml wody, 32 ml stężonego kwasu solnego i 750 ml nitrobenzenu.

Mieszaninę przenosi się do rozdzielacza, oddziela warstwę nitrobenzenową i wymywa ją przez dwukrotne wytrząsanie z wodą (aż do reakcji obojętnej). Warstwę wodną ekstrahuje się 250 ml nitrobenzenu i otrzymany ekstrakt nitrobenzenowy wymywa wodą do reakcji obojętnej.

Połączone roztwory nitrobenzenowe poddaje się destylacji z parą wodną i pozostałość po odpędzeniu nitrobenzenu rozpuszcza przez ogrzewanie do wrzenia z 1500 ml absolutnego etanolu.

Otrzymany roztwór oczyszcza się za pomocą ogrzewania z 5 g węgla aktywnego, po czym odsącza węgiel, a przesącz ochładza do temperatury około 5°C.

Wykryształizowany osad odsącza się, przemycia zimnym etanolem i suszy w temperaturze 80°C.

W ten sposób otrzymuje się pierwszy rzut w ilości 134 g o temperaturze topnienia 122—123°C. Ługi pokrystaliczne zagęszcza się w próżni do objętości około 0,5 litra, chłodzi do temperatury 5°C, wykryształizowany osad odsącza, przemycia zimnym etanolem i suszy w temperaturze 80°C. W ten sposób otrzymuje się drugi rzut w ilości 127 g, o temperaturze topnienia 118—120°C. Łącznie otrzymuje się 146,7 g bifenylilometyloketonu, co wynosi 76,9% wydajności teoretycznej w stosunku do dwufenylu. Związek krystalizuje w postaci zbitych płytek, rozpuszczających się dobrze w benzenie i nierozpuszczalnych w wodzie.

W kolbie z trzema szyjkami o pojemności 2 litrów, zaopatrzonej w mieszadło z zamknięciem rtęciowym, chłodnicę zwrotną i termometr, umieszcza się 83,14 g dwutlenku selenu, 283 ml dioksanu i 28,8 ml wody destylowanej. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 60°C i po rozpuszczeniu dwutlenku selenu dolewa się roztwór otrzymany przez rozpuszczenie 146,7 g bifenylilometyloketonu w 702 ml ciepłego dioksanu. Mieszaninę ogrzewa się na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 5 godzin, ochładza do temperatury pokojowej, odsącza wydzielony selen i przemycia około 50 ml dioksanu.

Przesącz zagęszcza się w próżni do 1/4 objętości, po czym dolewa się zwolna cienkim strumieniem przy energicznym mieszaniu około 500 ml gorącej destylowanej wody i ogrzewa do wrzenia. Następnie mieszaninę chłodzi się do temperatury pokojowej około 20°C, osad odsącza się i przemycia

wodą destylowaną, po czym suszy na powietrzu. Surowy, jeszcze lekko wilgotny produkt rozpuszcza się na gorąco w 3695 ml uwodnionego acetonu (na 2 objętości acetonu 1 objętość wody), roztwór oczyszcza przez ogrzewanie z 5 g węgla aktywnego, odsącza węgiel, a przesącz ochładza do temperatury 5°C. Wykryształizowany osad odsącza się i suszy na powietrzu.

Otrzymuje się pierwszy rzut w ilości 129,3 g o temperaturze topnienia 127—128°C. Z przesączu po pierwszym rzucie wykryształizowuje po pewnym czasie (na drugi dzień) następna porcja kryształów, którą odsącza się i suszy na powietrzu. W ten sposób otrzymuje się drugi rzut w ilości 10,7 g, o temperaturze 127—130°C topnienia.

Łącznie otrzymuje się 140 g hydratu 4-bifenylilogliksalu, co wynosi 82,2% wydajności teoretycznej w stosunku do bifenylilometyloketonu. Związek krystalizuje w postaci drobnych igiełek zbitych w pęczki, o temperaturze 127—130°C.

W kolbie z trzema szyjkami pojemności 4 litrów zaopatrzonej w mieszadło z zamknięciem rtęciowym, chłodnicę zwrotną i termometr, umieszcza się 140 g hydratu 4-bifenylilogliksalu i 2403 ml alkoholu absolutnego (etanolu) po czym mieszając ogrzewa się do temperatury 60°C. Skoro osad rozpuści się dodaje się 84 g kwasu p-aminobenzoowego, przy czym dodany kwas w pierwszym momencie rozpuszcza się tworząc klarowny roztwór, lecz po kilku minutach wytrąca się ponownie osad. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej i sący.

Osad przemycia się zimnym etanolem i suszy w temperaturze 60°C. Otrzymany osad rozpuszcza się na gorąco w 5790 ml uwodnionego acetonu, roztwór oczyszcza przez ogrzewanie z 5 g węgla aktywnego, po kilku minutach odsącza węgiel na gorąco, a przesącz ochładza do temperatury 5°C i po wykryształizowaniu odsącza wydzielony osad, przemycia zimnym etanolem i suszy w temperaturze 70—80°C. Otrzymuje się pierwszy rzut w ilości 149,6 g, o temperaturze topnienia 171—173°C. Ługi pokrystaliczne zagęszcza się w próżni do połowy pierwotnej objętości, ochładza do temperatury 5°C i po wykryształizowaniu sący, osad przemycia zimnym etanolem i suszy w temperaturze 70—80°C. Otrzymuje się drugi rzut związku w ilości 25,1 g o temperaturze topnienia 172—173°C.

Łącznie otrzymuje się 174,7 g kwasu N-[etoksy-bifenylilokarbonylo]-metylo-p-aminobenzoowego, co wynosi 75,9% wydajności teoretycznej w stosunku do hydratu 4 — fenylilogliksalu.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania kwasu N-[etoksy-bifenylilokarbonylo]-metylo-p-aminobenzoowego, **znamięny tym**, że bifenylilometyloketon utlenia się dwutlenkiem selenu w stosunku 1:1 w obecności rozpuszczalnika w postaci wodnego roztworu dioksanu w temperaturze wrzącej łaźni wodnej w ciągu 5 godzin, uzyskany wodzian 4 — bifenylilogliksalu kondensuje się z kwasem p-aminobenzoowym w stosunku 1:1 w roztworze absolutnego etanolu w temperaturze 60°C w ciągu 4 godzin, po czym otrzymany surowy kwas N-[etoksy-

-bifenyliłokarbonylo] - metylo-p-aminobenzoesowy
oczyszcza się przez krystalizację z wodnego roztwo-
ru acetonu (2 objętości acetonu i 1 objętość wody)

przemywa 99⁰/₁₀₀ — owym etanolem i suszy w tem-
peraturze 70—80^o C.