



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

237711

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 475/04
//C 07 D 475/08
A 61 K 31/505

(22) Přihlášeno 03 01 83
(21) PV 15-83

(40) Zveřejněno 16 01 85

(45) Vydáno 15 04 87

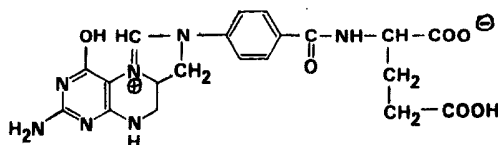
(75)
Autor vynálezu

PÍCHA FRANTIŠEK RNDr., BRNO, BĚLUŠA JINDŘICH ing., DOLNÍ LOUČKY,
HRUŠKOVÁ VĚRA RNDr., BRNO

(54) Způsob výroby kyseliny 5,10-methenyl-5,6,7,8-tetrahydrolistové

Předmětem vynálezu je způsob výroby kyseliny 5,10-metenyl-5,6,7,8-tetrahydrolistové, která je prekurzorem leukovorinu, používaného v lékařství jako antidotum cytostatika metotrexátu nebo při léčení poruch metabolismu kyseliny listové. Nevýhody současných postupů odstraňuje způsob výroby kyseliny 5,10-metenyl-5,6,7,8-tetrahydrolistové redukcí kyseliny listové vodíkem na hydrogenačním katalyzátoru ve vodném prostředí a následnou formylací vzniklé kyseliny 5,6,7,8-tetrahydrolistové kyselinou mravenčí, přičemž se formylace provádí v inerteční atmosféře, např. pod dusíkem, přímo v reakční směsi po redukcii, přičemž se vzniklá směs udržuje při teplotě 20 až 100 °C po dobu 0,1 až 8 hodin a potom se kyselina 5,10-metenyl-5,6,7,8-tetrahydrolistová izoluje.

Vynález se týká způsobu výroby kyseliny 5,10-metenyl-5,6,7,8-tetrahydrolistové /anhydroleukovorinu/ vzorce



Anhydroleukovorin je prekurzorem pro leukovorin, který se používá v lékařství jako antidotum cytostatika metotrexátu nebo při léčení poruch metabolismu kyseliny listové.

Podle známých postupů se anhydroleukovorin připravuje redukcí kyseliny listové na kyselinu 5,6,7,8-tetrahydrolistovou. Kyselina 5,6,7,8-tetrahydrolistová se formuluje kyselinou mravenčí za vzniku anhydroleukovorinu /May M. et al.: J. Am. Chem. Soc. 73, 3 067 /1951//. Redukce kyseliny listové se nejčastěji provádí vodíkem na Adamsově katalyzátoru v kyselině octové nebo její směsi s etylenglykolem. Vzniklá kyselina 5,6,7,8-tetrahydrolistová se po odstranění katalyzátoru izoluje oddestilováním rozpouštědla nebo vysrážením nepolárních organických rozpouštědel, např. éterem nebo etylacetátem.

Oba uvedené postupy izolace předpokládají dokonale inertní atmosféru a dokonale odstranění kyseliny octové, která mnohonásobně zvyšuje i tak extrémní citlivost kyseliny 5,6,7,8-tetrahydrolistové k oxidaci vzdušným kyslíkem. Z těchto důvodů je popisovaný způsob zcela nevhodný pro průmyslovou výrobu. Poněkud výhodnějším prostředím pro provedení redukce je voda, která odstraňuje nevýhody kyseliny octové. Izolace kyseliny 5,6,7,8-tetrahydrolistové z vodného prostředí po odstranění katalyzátoru se provede úpravou pH na 3,5.

Za těchto podmínek je kyselina 5,6,7,8-tetrahydrolistová ještě dosti rozpustná, což vede k značnému snížení výtěžku. Kyselina 5,6,7,8-tetrahydrolistová je i za těchto podmínek velmi citlivá k oxidaci vzdušným kyslíkem. Proto ani tento způsob výroby není pro průmyslové využití vhodný.

Výše uvedené nevýhody odstraňuje způsob výroby kyseliny 5,10-metenyl-5,6,7,8-tetrahydrolistové redukcí kyseliny listové vodíkem na hydrogenačním katalyzátoru ve vodném prostředí a následnou formylací vzniklé kyseliny 5,6,7,8-tetrahydrolistové kyselinou mravenčí tím, že se formylace provádí v inertní atmosféře, např. pod dusíkem přímo v reakční směsi po redukcí, přičemž se vzniklá směs udržuje při teplotě 20 až 100 °C po dobu 0,1 až 8 hodin a potom se kyselina 5,10-metenyl-5,6,7,8-tetrahydrolistová izoluje.

Hlavní výhodou tohoto postupu je, že odstraňuje velmi náročnou, v provozních podmínkách prakticky neuskutečnitelnou manipulaci s velice nestálou kyselinou 5,6,7,8-tetrahydrolistovou a umožňuje tak relativně snadno přípravu anhydroleukovorinu i v podmínkách průmyslové výroby. Takto připravený anhydroleukovorin je stabilní vůči atmosférickým podmínkám a má vysokou čistotu ve srovnání s anhydroleukovorinem připravovaným z izolované kyseliny 5,6,7,8-tetrahydrolistové, která v důsledku vysoké citlivosti ke vzdušné oxidaci má horší kvalitu. Takovýto prekurzor není vhodný k výrobě leukovorinu, neboť nečistoty, které s sebou přináší, se od leukovorinu velmi obtížně oddělují. Je nutné použít chromatografické čištění, což je pro průmyslovou výrobu nepříjemné a vede ke snížení kapacity výroby a ke zvýšení ceny výrobku.

Způsob podle vynálezu ilustrují dále uvedené příklady:

P ř í k l a d 1

Do nerezového autoklávu o obsahu 1 litr se předloží roztok 100 g kyseliny listové ve směsi 17,2 g hydroxidu sodného a 400 ml vody, přidají se 2 g kysličníku platičitého a směs se hydrogenuje za teploty 30 až 35 °C a tlaku vodíku 0,7 až 0,5 MPa. Poté se přidá 200 ml kyseliny mravenčí a pod mírným přetlakem dusíku se reakční směs zahřívá 3 hodiny na 70 °C. Katalyzátor se za horka odfiltruje a filtrát se zředí vodou na celkový objem 3 000 ml.

Vzniklá suspenze se ochladí na 10 °C a vyloučený anhydroleukovorin se oddělí filtrací. Surový produkt se promyje vodou a acetonem. Po vysušení se anhydroleukovorin suspenduje ve směsi 700 ml vody a 35 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, zfiltruje a vlhká sraženina se rozpustí ve směsi 200 ml kyseliny mravenčí a 600 ml vody a zfiltruje s aktivním uhlím. K filtrátu se přidává vodný roztok hydroxidu sodného až do dosažení hodnoty pH 3,5 tak, aby teplota směsi se pohybovala okolo 30 °C.

Po ochlazení na 5 °C se vyloučený anhydroleukovorin separuje filtrací. Promyje se vodou a acetonem a suší se do konstantní hmotnosti při teplotě do 40 °C.

Výtěžek je 60 g žlutozeleného práškovitého anhydroleukovorinu o čistotě min. 95 % a teplotě tání 240 až 250 °C /za rozkladu/.

P ř í k l a d 2

Do nerezového autoklávu o obsahu 1 litr se předloží roztok 100 g kyseliny listové ve směsi 17,2 g hydroxidu sodného a 400 ml vody, přidá se 1,5 g kysličníku platičitého a směs se hydrogenuje za teploty místnosti a tlaku vodíku 0,5 až 0,3 MPa. Po skončení hydrogenace se přidá pod dusíkem 400 ml kyseliny mravenčí a pod mírným přetlakem dusíku se reakční směs zahřívá 0,1 hodiny na 100 °C. Pak se směs ochladí na teplotu místnosti a odfiltruje se katalyzátor. Filtrát se nalije na 1 000 g šupinkového ledu a vodným roztokem hydroxidu sodného se upraví pH na hodnotu 3,5.

Teplota při úpravě pH nemá přestoupit 20 °C. Poté se vzniklá suspenze ochladí na 5 °C a vyloučený anhydroleukovorin se oddělí filtrací. Surový produkt se promyje vodou a acetonem. Dále se postupuje stejně jako v příkladu 1.

Výtěžek je 58 g žlutozeleného práškovitého anhydroleukovorinu o čistotě min. 93 % a teplotě tání 235 až 250 °C /za rozkladu/.

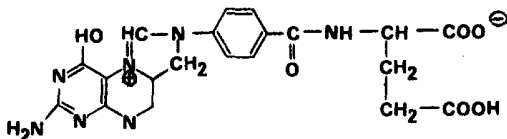
P ř í k l a d 3

Do nerezového autoklávu o obsahu 1 litr se předloží roztok 100 g kyseliny listové ve směsi 17,2 g hydroxidu sodného a 400 ml vody, přidají se 2 g kysličníku platičitého a směs se hydrogenuje za teploty místnosti a tlaku vodíku 0,7 až 0,5 MPa. Po skončení hydrogenace se přidá pod dusíkem 450 ml kyseliny mravenčí a pod mírným přetlakem se reakční směs míchá 8 hodin při teplotě 20 °C. Potom se odfiltruje katalyzátor a dále se postupuje stejně jako v příkladu 2.

Výtěžek je 60 g žlutozeleného práškovitého anhydroleukovorinu o čistotě min. 90 % a teplotě tání 235 až 245 °C /za rozkladu/.

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby kyseliny 5,10-metenyl-5,6,7,8-tetrahydrolistové vzorce



redukcí kyseliny listové vodíkem na hydrogenačním katalyzátoru ve vodném prostředí a následnou formylací vzniklé kyseliny 5,6,7,8-tetrahydrolistové kyselinou mravenčí, vyznačený tím, že se formylace provádí v inertní atmosféře, například pod dusíkem, přímo v reakční směsi po redukcí, přičemž se vzniklá směs udržuje při teplotě 20 až 100 °C po dobu 0,1 až 8 hodin a potom se kyselina 5,10-metenyl-5,6,7,8-tetrahydrolistová izoluje.