

亚叶酸钙合成工艺改进

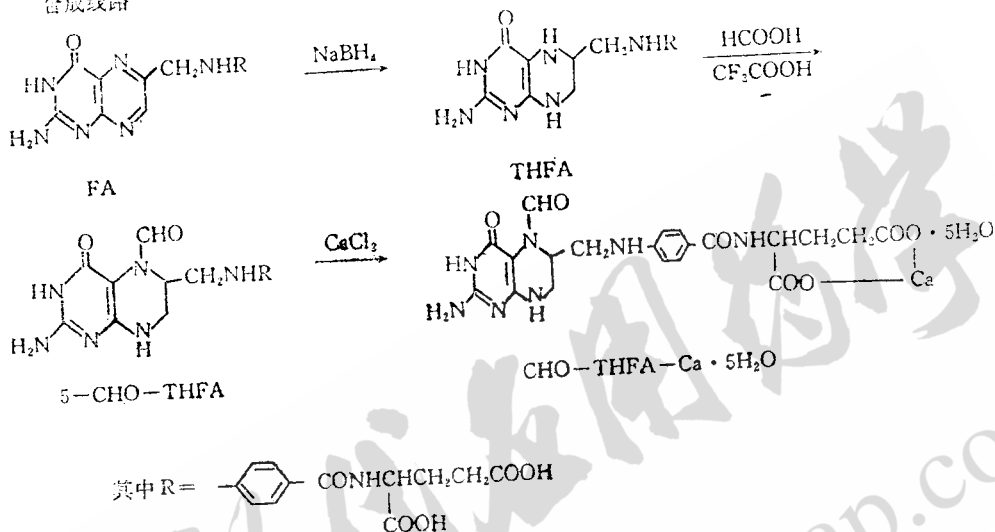
刘 炜 (浙江医院, 杭州 310013)

亚叶酸钙(Calcium Folate)即5-甲酰四氢叶酸钙(5-CHO-THFA-Ca·5H₂O), 是国内外正在开发的一个抗巨幼红细胞性贫血等有潜在力的新型药物, 原生产线路大多采用硼氢化钾将叶酸(FA)还原为四氢叶酸(THFA)后, 在二甲亚砜中以新鲜配制的甲乙酐甲酰化后, 经转化而得。其中原料需酸化精制, 甲乙酐亦须既时配制, 要求苛刻。故产品成本高, 收率低^[1]。

为降低本品, 提高收率, 我们查阅了大量的国内外报道, 其合成方法大致有以下几点: (1)以叶

酸为原料, 以氧化铂催化氢化后直接用无水甲酸甲酰化法^[2,3,4], (2)以叶酸为原料, 用保险粉与硼氢化钠二次还原后直接酰化^[5], (3)用硼氢化钾将叶酸还原后, 酰化, 成盐后制备。^[1]方法(1)由于氧化铂昂贵且危险, 故成本高, 方法(2)因需二步还原较费时间, 方法(3)的不足之处是收率较低, 我们尝试用较廉价的硼氢化钠取代硼氢化钾作为还原剂, 不仅使反应条件更为温和, 且收率提高, 产品质量符合标准^[6]。

合成线路



实验部分

将叶酸(17g, 0.0385 mol)加入 380 ml 水中, 缓慢加入 50% 氢氧化钠(3.7 ml)搅拌至溶解, 分批加入硼氢化钠(17 g, 0.449 mol)和水(5 ml)的溶液, 加完后继续反应 0.5 小时, 然后加入 20 ml 浓盐酸并搅拌, 过滤, 滤饼用蒸馏水洗涤, 抽干, 得湿品 THFA。加入无水甲酸-三氟乙酸混合物, 搅拌至溶解, 室温放置 14 h, 减压浓缩, 加入 0.5 N 盐酸(350 ml), 再减压蒸除~30 ml, 室温放置 18 h, 过滤, 滤饼用 0.01 N 盐酸冲洗, 滤干。

将上述滤干物加入 300 ml 沸水中, 缓慢加入 3.7 N 氢氧化钠, 搅拌至完全溶解, 回流 11 h, 其间不断以 1 N 氢氧化钠调节至 pH 6—7, 放置 8 小时后, 将 pH 调至 7~8, 加入含氯化钙 6 g 的水溶液 12 ml, 搅拌 1 h, 溶液用无水乙醇(300 ml)稀释, 冷却至 5 °C 以下, 过滤, 滤饼用无水乙醇洗

涤, 真空干燥, 得产品 9.27 g, 得率约 40%, mp, 241—250 °C(文献 240—250 °C)^[7]

参考文献

- 1 黄信, 杨雅琴. 5-甲酰四氢叶酸钙合成的改进. 医药工业, 1986, 17(10), 433
- 2 May, M; Bardos, T. J.; Barger, F. L., et al J Am Chem Soc 1951, 73, 3067
- 3 Temple, C. G. Jr.; Elliott, R. D.; Rose, J. D., et al J Med Chem 1979, 22, 731
- 4 Roth, B.; Hultquist, M. E.; Fahrenbach, M. J., et al J Am Chem Soc 1952, 74, 3247
- 5 Khalifa, E.; Ganguly, A. N.; Bieri, J. H., et al Helv Chim Acta 1980, 63, 2554
- 6 中华人民共和国药典. 1995 版二部 206.
- 7 Aldrich, Aldrich Chemical Company, inc, wisconsin 1990 656

收稿日期: 1997—02—27