

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07B 63/00

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98805030.7

[45] 授权公告日 2002 年 10 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1092624C

[22] 申请日 1998.5.4 [21] 申请号 98805030.7

[30] 优先权

[32] 1997.5.13 [33] IT [31] MI97A001108

[86] 国际申请 PCT/EP98/02628 1998.5.4

[87] 国际公布 WO98/51646 英 1998.11.19

[85] 进入国家阶段日期 1999.11.12

[73] 专利权人 萨宝集团公司

地址 意大利维琴察

[72] 发明人 M·维拉 V·坎纳塔 A·罗西

P·阿勒格里尼

[56] 参考文献

JPO2009890A 1990.3.15 C07F7/22

审查员 罗 玲

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事  
务所

代理人 杜京英

权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 0 页

[54] 发明名称 去除重金属的方法

[57] 摘要

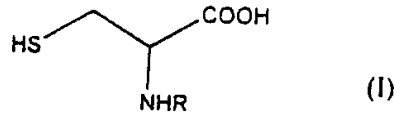
本发明公开了一种利用半胱氨酸或 N-酰基半胱氨酸从有机化合物中去除重金属的方法。经过本发明方法处理,可从所得溶液中分离出重金属(如:钯)含量较低的有机化合物,该方法适用于制备具有药理学活性的化合物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4



## 权利要求书

1. 一种从有机化合物中去除重金属的方法，其特征在于，用式 (I) 所



示的半胱氨酸衍生物来处理该有机化合物在与水不混溶的溶剂中的溶液，

其中

R 是氢原子、直链或支链的  $C_1-C_6$  酰基或苯甲酰基。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中所述化合物 I 与所述重金属的摩尔比为 1:1 至 100:1。

3. 根据权利要求 2 的方法，其中所述的摩尔比为 5:1 到 15:1。

4. 根据权利要求 1 的方法，其中使用的是 N-乙酰基半胱氨酸。

5. 根据权利要求 1 的方法，其中使用的是式 I 所示的化合物的水溶液。

6. 根据权利要求 5 的方法，其中所述水溶液的重量百分比浓度在 5% 和 70% w/w 之间。

7. 根据权利要求 1 的方法，其中所述溶剂选自甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯苯、1,2-二氯苯和脂肪烃，并可任选与质子惰性的偶极溶剂结合使用。

8. 根据权利要求 1 的方法，还包括用碱性水溶液进行处理。

9. 根据权利要求 8 的方法，其中所述的碱性水溶液为氨的水溶液。

10. 根据权利要求 1 的方法，其中该有机化合物在与水不混溶的溶剂中的溶液先用 N-乙酰基半胱氨酸的水溶液进行处理，而后再用氨的水溶液进行处理。

11. 根据权利要求 10 的方法，用于去除钡。

# 说明书

## 去除重金属的方法

本发明涉及一种利用半胱氨酸或 N-酰基半胱氨酸从有机化合物中去除重金属的方法，进一步说，它涉及一种从有机化合物在与水不混溶的溶剂中形成的溶液中去除重金属的方法。

在工业合成方法中，重金属广泛应用于制备不同领域中所使用的化合物，其中钯和镍的应用尤为普遍。

由于重金属很容易形成络合物，因此它们在应用中的一个非常普遍的缺点就是经常会在有机化合物中残留一定的量。

这导致了化合物纯度的降低，因而需要将这些重金属从化合物中除去。

当含有大量重金属的化合物是具有药理学活性的化合物或是制备具有药理学活性化合物的中间产物时，重金属的去除就尤为重要。

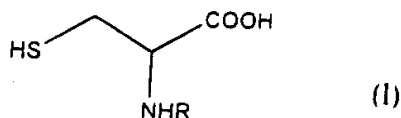
对于药用化合物来说，重金属的含量必须特别低，这不仅是化合物纯度的要求，显然也是治疗安全的要求。

对于化学药品工业中的重金属杂质，尤其是钯，Maryanoff C. A. 等人在《化学与工业 (Chemistry & Industry)》(Dekker) 1988, 33 有机反应的催化 (Catal. Org. React.) 359-79 一书的第十八章“有机化学家看催化：普遍问题及可能的解决方法”中对这个问题进行了阐述。

例如，作者以化合物 McN-5691 的合成为例，报道了去除高含量钯的几种尝试 (第 374 页表 III)，结果并不理想。这个问题只有通过彻底改变合成方案才能得到解决 (第 376 页图 14)。

我们现在已经发现，用半胱氨酸或 N-酰基半胱氨酸处理有机化合物溶液可以简单而有效地将其中一定量的重金属去除。

因此，本发明的目标是一种从有机化合物中去除重金属的方法，其特征在于，用下式所示的半胱氨酸衍生物处理有机化合物在与水不混溶的



溶剂中的溶液。

其中

R是氢原子，直链或支链的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>酰基或苯甲酰基。

本发明方法的目标是便于工业应用并能有效去除重金属，尤其是钯。

式I的化合物是已知的，或者可以用简单的已知方法制备，具体的例子包括半胱氨酸、N-乙酰基半胱氨酸、N-苯甲酰基半胱氨酸、N-新戊酰基半胱氨酸和N-丙酰基半胱氨酸。

本发明方法中优选使用半胱氨酸或N-乙酰基半胱氨酸(NAC)，尤其优选使用N-乙酰基半胱氨酸。

式I的半胱氨酸衍生物的用量根据欲去除的重金属的量来确定，但至少应与重金属的摩尔量相等。一般来说，化合物I与重金属的摩尔比为1:1至100:1。

化合物I:重金属的摩尔比的优选为5:1至15:1。

含有重金属杂质的有机化合物必须溶于与水不混溶的溶剂或溶剂混合物中，该溶剂混合物中应至少有一种溶剂是与水不混溶的。

合适的有机溶剂或溶剂混合物的选择仅取决于欲纯化的化合物的溶解特性。

这些溶剂的实施例有甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯苯、1,2-二氯苯以及脂肪烃如己烷等，可任选与质子惰性的偶极溶剂如二甲亚砜、四氢呋喃和乙腈等结合使用。

式I所示的化合物可以以粉末的形式使用，但更优选溶于水中，以水溶液的形式使用。

当以粉末的形式使用时，去除重金属是通过过滤来进行的。

当以水溶液的形式使用时，水溶液中式I所示的化合物的重量百分比浓度通常介于5%和70% w/w之间。

从实用性的观点来讲，优选使用浓溶液，其重量百分比浓度优选介于20%和60% w/w之间。

可以单独制备式I所示化合物的水溶液，这样就可以用这种水溶液洗涤含有该有机化合物的溶液以去除重金属。

也可以将适量的式 I 所示的化合物和必要量的水分别加入到待纯化的有机化合物的溶液中。

当有机化合物溶解在含水的溶剂混合物中时，去除处理非常简单，直接向该有机化合物溶液中加入适量的式 I 所示的化合物就可以了。

通过相分离，重金属可能与式 I 所示的化合物络合而留在水相中，有机化合物则留在有机相的溶液中。

处理时间是可变的，通常随着处理时间的延长，所去除的重金属的量会有所增加。

同样，处理时间以及化合物 I 的摩尔比保持不变时，处理温度升高会增加所去除的重金属的量。

依照本发明的方法，去除重金属的处理一般是在室温和混合物的回流温度之间进行，优选 20℃ 到 60℃。

依据本发明的方法的目标，可以通过一次或多次处理达到对重金属的处理要求（所希望达到的低含量），这取决于重金属的初始含量。

而且，我们已经发现，依据本发明的方法，用碱性水溶液来进行最终的洗涤可以进一步提高重金属的去除效果。

合适的碱性溶液包括氨的水溶液，胺如三乙胺的水溶液，以及无机碱如钠或钾的碳酸盐、碳酸氢盐及氢氧化物的水溶液。

优选使用 30% 的氨水溶液，在用化合物 I 的水溶液处理之后、相分离之前，直接加入这种溶液。

如上文所述，本发明方法的目标是去除若干种重金属，如锡、钯和其它金属，这些重金属常被用作试剂，它们会与有机化合物络合而残留下来成为杂质。

本发明方法的优选实施方案是去除钯。

实际上，钯在有机合成方法中被广泛应用，尤其是用作催化剂。

要全面了解钯的用途，可以参考例如 Jiro Tsuji 的《钯试剂与钯催化剂》，John Wiley & Sons (1995)。

如上文所述，钯也是重金属，经常残留在有机化合物中，成为很难去除的杂质。

这种用 N-乙酰基半胱氨酸水溶液来去除钯的优选方法是通用的并且对多种有机化合物都是非常适用的。

例如，杂芳基苯丙氨酸是通过苯丙氨酸衍生物和杂芳基卤化锌偶联制备的，反应中使用以钯(0)为基础的催化剂(国际专利申请号 PCT/EP97/07024 和 PCT/EP98/00126, 本申请人分别于 1997 年 12 月 12 日和 1998 年 1 月 12 日提交)。经证明，本发明方法在去除杂芳基苯丙氨酸中高含量的钯时特别有效。

在合成二氟苯水杨酸和合成 5,8-二氢-2,4-二甲基-8-[(2'-(1H-四唑-5-基)[1,1'-联苯]-4-基]甲基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(6H)-酮时，中间产物中会有钯杂质存在。经证明，本发明方法在去除这些钯杂质时同样很有效。上面两种有机物是分别根据欧洲专利申请 0 494 419 (Zambon Group S. p. A.) 与专利申请 WO 96/40684 (American Home Products Corporation) 中介绍的方法，用以钯(0)为基础的催化剂进行偶联反应制备的。

本发明方法更优选的实施方案如下：

将含有钯的有机化合物溶液加热到 20 - 60℃，然后加入 N-乙酰基半胱氨酸的水溶液。

几小时以后，将该混合物冷却到室温，搅拌下加入 30% 的氨水溶液并继续搅拌几分钟。

进行相分离，将纯化后的化合物从有机相中分离出来。

为了更好地阐述本发明，现在给出以下实施例。

钯在有机化合物中的残留量用原子吸收方法来确定，结果相对于有机化合物以 ppm 表示。

#### 实施例 1

向四氢呋喃(18.2 ml)，甲苯(18.2 ml)和镁(1.76 g; 0.0724 摩尔)的混合物中加入溴乙烷(1.33 g, 0.0122 摩尔)，温度升高到 60℃。将混合物冷却到 35℃，并在 1.5 小时内加入 2-溴噻唑(10 g, 0.061 摩尔)。

将该混合物继续搅拌 1 小时，冷却后加入到无水氯化锌(16.4 g; 0.12 摩尔)在四氢呋喃(36.4 ml)的悬浮液中，同时保持温度在 40℃ 以下。

将该混合物继续搅拌 1 小时，然后加热到 50℃，依次加入 N-(叔丁氧羰基)-4-碘-L-苯丙氨酸甲酯(19.1 g; 0.047 摩尔)、醋酸钇(0.15 g; 0.67 毫摩尔)和三苯膦(0.36 g; 1.37 毫摩尔)。

将所得混合物继续搅拌 1.5 小时，将该悬浮液冷却到 30℃后倒入水(45 ml)、甲苯(30 ml)和 2N 的盐酸(10 ml)中。

进行相分离，将有机相(含 3400 ppm 的钇)用水(20 ml)洗涤，然后加入 N-乙酰基半胱氨酸(5 g)与水(20 ml)的溶液。将该悬浮液在 50℃下搅拌 1 小时。

在 25℃下冷却后，加入 28% 的氨水(25 ml)。进行相分离(钇的残留量为 800 ppm)。

重复用 N-乙酰基半胱氨酸和氨水洗涤。

有机相在真空下处理得到残留物。残留物中钇的含量为 550 ppm。

### 实施例 2

将四氢呋喃(11 ml)，甲苯(5 ml)和锌(1.56 g, 0.0238 摩尔)的混合物加热回流，并在约 1.5 小时内加入 2-溴噻唑(3.6 g, 0.022 摩尔)。

将混合物回流搅拌 1 小时，并在 50℃下冷却，依次加入 N-甲酰基-4-碘-L-苯丙氨酸甲酯(5.8 g; 0.0174 摩尔)、醋酸钇(0.035 g; 0.15 毫摩尔)和三苯膦(0.092 g; 0.35 毫摩尔)。

将所得混合物继续搅拌 1 小时，将该悬浮液在 30℃下冷却后，倒入水(10 ml)中。加入醋酸(0.5 ml)，进行相分离。

有机相在真空下处理得到残留物，残留物(含有 3290 ppm 的钇)溶于二氯甲烷(25 ml)中。加入 N-乙酰半胱氨酸(0.8 g)在水(1.8 ml)中的溶液。将所得悬浮液在 30℃下搅拌 1 小时。

冷却到 25℃后，加入 28% 的氨水(3 ml)和水(10 ml)。进行相分离，并重复用 N-乙酰基半胱氨酸和氨水洗涤(钇的残留量为 1100 ppm)。再用 N-乙酰半胱氨酸洗涤重复一次，有机相在真空下处理得到残留物。残留物中钇的含量为 360 ppm。

### 实施例 3

在一个带外夹套、温度计、回流冷凝器和机械搅拌器的 250 毫升反应

器中，在氮气氛下加入 8-[2'-(3-叔丁基-2H-四唑-5-基)-联苯基-4-基甲基]-2,4-二甲基-5,8-二氢-6H-吡啶并[2,3-d]-嘧啶-7-酮 (20.0g; 0.0428 摩尔; 钯的含量=777ppm) 结晶和甲苯 (87.1 g)。

将得到的溶液在搅拌下加热到 40℃。加入由 N-乙酰基半胱氨酸 (1.2 g; 7.36 毫摩尔) 与水 (10.0 g) 制备的溶液。

24 小时以后，将该反应混合物冷却到室温，并加入 30% 的氨水 (4.0 g)。

在相分离之前，将混合物搅拌 30 分钟。

钯在甲苯相中的含量为: Pd < 16 ppm。

#### 实施例 4

用半胱氨酸代替 N-乙酰基半胱氨酸重复实施例 3 的步骤。

钯的含量从初始时的 777ppm 降为 31 ppm。

#### 实施例 5

在一个带有外夹套、底阀门、温度计、回流冷凝器以及机械搅拌器的 2 升的反应器中，在室温和氮气氛下加入 8-[2'-(3-叔丁基-2H-四唑-5-基)-联苯-4-基甲基]-2,4-二甲基-5,8-二氢-6H-吡啶并[2,3-d]-嘧啶-7-酮 (20.0 g; 0.0428 摩尔; Pd 含量=777 ppm) 在甲苯和四氢呋喃混合物中的浓度为 18% 的有机溶液 (1240 g; 相当于 0.477 摩尔的有机化合物; 钯的含量为 3700 ppm)。

将内部温度升高到 60℃，搅拌下加入 N-乙酰基半胱氨酸 (15.7 g; 0.0962 摩尔) 和水 (8.0g)。

将混合物在 60℃ 下继续搅拌 8 小时，而后冷却到 35-40℃，再加入水 (48.7 g) 和 30% 的氨水 (56.7 g; 0.99 摩尔)。

将所得混合物在 40℃ 下搅拌 30 分钟，然后停止搅拌，静置 15 分钟。

在 40℃ 下进行相分离，直接评估钯在有机溶液中的浓度 (390 ppm)。

#### 实施例 6

在一个 250 毫升的无水反应器中，在氮气氛下加入镁屑 (9.9 g; 0.406 摩尔)、四氢呋喃 (60g) 和甲苯 (60g)。

将所得混合物在 70℃ 下加热，然后依次加入 4-溴苯甲醚 (7.5 g; 0.04



摩尔)和 1,2-二溴乙烷(0.3 g; 0.0016 摩尔)。

15 分钟后, 内部温度升高到 83℃, 可以观察到在反应混合物中有气体析出, 并且溶液呈绿色。

而后再慢慢加入另外的 4-溴苯甲醚(67.4 g; 共 0.36 摩尔), 将温度保持在 70 到 75℃ 之间。加入完毕后, 将反应混合物在 74℃ 下搅拌 5 小时。最后将含有该格氏(Grignard)化合物的溶液过滤。

在此期间, 在一个 500ml 的反应器中, 在氮气保护下加入 2,4-二氟-溴苯(73.4 g; 0.380 摩尔)、醋酸钯(0.256 g; 0.00114 摩尔)以及三苯膦(1.2 g; 0.00457 摩尔)。

将反应混合物加热到 90℃ 并在 4 小时内搅拌条件下将含有该格氏化合物的溶液滴加到其中。

在滴加过程中, 反应器内部温度保持在 107℃ 以下。

滴加完毕后, 将反应混合物在 95℃ 下继续搅拌 5 小时, 然后冷却到 85℃, 在蒸馏掉四氢呋喃的同时加入水(80 g)。

在相分离之前, 将反应混合物用 37% 的盐酸(4.1g)酸化。

为了进行对比, 在用甲苯(100.0 g)稀释后, 将有机相(152 g)分成两份, 每份 125g; 一份用 N-乙酰基半胱氨酸(1.12 g)和水(0.60 g)在 60℃ 下处理 8 小时, 另一份用水(0.60 g)在 60℃ 处理 8 小时。

最后, 将两份不同的混合物在 40℃ 下冷却并用 15% 的氨水(8 g)洗涤。

用 N-乙酰基半胱氨酸处理的有机溶液中钯的含量为 50ppm(初始浓度的 3.5%), 而对比溶液中钯的含量为 965ppm(初始浓度的 68.9%)。