



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101997900595679
Data Deposito	13/05/1997
Data Pubblicazione	13/11/1998

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	01	G		

Titolo

PROCESSO PER LA RIMOZIONE DI METALLI PESANTI

MI 97 A 110 B

- 2 -

"Processo per la rimozione di metalli pesanti"

13 MAG. 1997

Descrizione

La presente invenzione riguarda un metodo per la rimozione di metalli pesanti da composti organici mediante trattamento con cisteina o N-acilcisteina e, più in particolare, riguarda un metodo per la rimozione dei metalli pesanti da soluzioni di composti organici in solventi non miscibili con acqua.

I metalli pesanti, più comunemente palladio e nichel, vengono ampiamente utilizzati in processi industriali di sintesi per la preparazione di composti utili in diversi campi applicativi.

A causa della facilità di formazione di complessi, un inconveniente molto comune legato all'utilizzo di questi metalli pesanti è che essi rimangono spesso presenti in quantità rilevanti nei composti organici.

Ciò comporta una diminuzione della purezza del composto e la conseguente necessità di rimuovere i metalli pesanti dal composto stesso.

La necessità di rimuovere i metalli pesanti riveste una particolare importanza quando il composto contenente un'elevata quantità di metalli è un composto farmacologicamente attivo o un intermedio per la preparazione di un composto farmacologicamente attivo.

In questo caso infatti il contenuto di metalli pesanti deve essere particolarmente basso non solo per motivi di purezza del composto ma anche per ovvii motivi di sicurezza terapeutica.

L'importanza del problema dell'impurezza di metalli pesanti, in particolare di palladio, nell'industria chimico-farmaceutica è ben evidenziata da Maryanoff C.A. et al. nel capitolo 18 intitolato "Catalysis from the Perspective of an Organic Chemist: Common Problems and Possible Solutions" pubblicato nel libro

Chemistry & Industry (Dekker) 1988, 33(Catal. Org. React.) 359-79.

Citando come esempio la sintesi del composto noto come McN-5691, gli Autori riportano i diversi tentativi effettuati per rimuovere l'elevato contenuto di palladio (tabella III a pag. 374). I risultati sono stati negativi ed il problema è stato risolto solo con la completa modifica dello schema sintetico (fig. 14 a pag. 376).

Abbiamo ora trovato che è possibile rimuovere efficacemente quantità anche rilevanti di metalli pesanti da composti organici trattando soluzioni di questi composti organici con cisteina o N-acilcisteina.

Costituisce pertanto oggetto della presente invenzione un metodo per la rimozione di metalli pesanti da composti organici caratterizzato dal fatto che una soluzione del composto organico in un solvente immiscibile con acqua viene trattata con cisteina o N-acilcisteina.

Il metodo oggetto della presente invenzione è di facile realizzazione industriale e consente di rimuovere efficacemente i metalli pesanti ed in particolare il palladio.

Preferibilmente, nel metodo della presente invenzione viene utilizzata cisteina o N-acetilcisteina (NAC), ancor più preferibilmente N-acetilcisteina.

La quantità di cisteina o di N-acilcisteina utilizzata dipende dalla quantità di metallo pesante da rimuovere ma è almeno equimolare rispetto al metallo pesante.

Generalmente si opera utilizzando una quantità molare di cisteina o di N-acilcisteina compresa tra 1:1 e 100:1 rispetto al contenuto di metallo pesante.

Preferibilmente si utilizza un rapporto molare cisteina (o N-acilcisteina):metallo pesante compreso tra 5:1 e 15:1.

Il composto organico contenente l'impurezza di metallo pesante deve essere disciolto in un solvente immiscibile con acqua o in una miscela di solventi di cui almeno uno è immiscibile con acqua.

La scelta dell'opportuno solvente organico o della miscela di solventi dipende esclusivamente dalle caratteristiche di solubilità del composto da purificare.

Esempi di tali solventi sono toluene, xilene, cloruro di metilene, clorobenzene, 1,2-diclorobenzene e idrocarburi alifatici quali esono, eventualmente in miscela con solventi dipolari aprotici quali dimetilsolfossido, tetraidrofurano e acetonitrile.

La cisteina e la N-acilcisteina possono essere utilizzate come tali cioè in forma solida. In tal caso la rimozione dei metalli pesanti viene effettuata per filtrazione.

Preferibilmente, la cisteina e la N-acilcisteina vengono utilizzate in soluzione acquosa.

La concentrazione della soluzione acquosa di cisteina o di N-acilcisteina è generalmente compresa tra il 5% ed il 70% p/p.

Da un punto di vista pratico si preferisce utilizzare soluzioni concentrate, preferibilmente concentrazioni comprese tra 20% e 60% p/p.

La soluzione acquosa di cisteina o di N-acilcisteina può essere preparata a parte effettuando quindi il trattamento di rimozione dei metalli pesanti per lavaggio della soluzione contenente il composto organico con la soluzione acquosa di cisteina o di N-acilcisteina.

In alternativa, si può aggiungere alla soluzione del composto organico da purificare l'opportuna quantità di cisteina o di N-acilcisteina sotto forma solida e la necessaria quantità di acqua.

Qualora il composto organico sia disciolto in una miscela di acqua e di uno o più solventi organici, si può effettuare il trattamento di rimozione semplicemente aggiungendo l'opportuna quantità di cisteina o di N-acilcisteina direttamente alla soluzione del composto organico.

Per separazione delle fasi, il metallo pesante rimane nella fase acquosa,

verosimilmente sotto forma di complesso con la cisteina o la N-acilcisteina, mentre il composto organico rimane in soluzione nella fase organica.

Il trattamento può essere effettuato per tempi più o meno lunghi; generalmente si osserva un aumento della quantità di metallo pesante rimosso con l'aumentare del tempo di trattamento.

Allo stesso modo a parità di tempo di trattamento e di rapporto molare di cisteina (o di N-acilcisteina) si osserva un aumento della quantità di metallo pesante rimosso con l'aumentare della temperatura di trattamento.

Generalmente il metodo di rimozione dei metalli pesanti secondo la presente invenzione viene effettuato ad una temperatura compresa tra il valore ambiente e la temperatura di riflusso della miscela, preferibilmente tra 20°C e 60°C.

Dipendentemente dal loro contenuto iniziale è possibile rimuovere i metalli pesanti al di sotto dei limiti desiderati con uno o più trattamenti secondo il metodo oggetto della presente invenzione.

Abbiamo inoltre trovato che l'efficacia del trattamento di rimozione dei metalli pesanti secondo il processo oggetto della presente invenzione può essere ulteriormente aumentata effettuando un lavaggio finale con una soluzione acquosa basica.

Soluzioni basiche adatte sono soluzioni acquose di ammoniaca o di ammine, quali trietilammina, e soluzioni acquose di basi inorganiche quali carbonati, bicarbonati e idrossidi di sodio o di potassio.

Preferibilmente viene utilizzata una soluzione acquosa di ammoniaca al 30% che viene direttamente aggiunta al termine del trattamento con la soluzione acquosa di cisteina o di N-acilcisteina, prima cioè della separazione delle fasi.

Come già sottolineato, il metodo oggetto della presente invenzione è utile per la

rimozione di diversi metalli pesanti che vengono comunemente usati come reattivi quali ad esempi stagno, palladio ed altri metalli che possono essere comunque trattenuti come impurezze sotto forma di complessi con composti organici.

Il metodo oggetto della presente invenzione trova una sua applicazione preferita nella rimozione del palladio.

Il palladio infatti viene ampiamente utilizzato nei processi di sintesi organica specialmente come catalizzatore.

Per un riferimento generale all'uso del palladio si veda, ad esempio, Jiro Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, John Wiley & Sons (1995).

Come già sottolineato, il palladio è anche il metallo pesante che più frequentemente rimane come impurezza di difficile rimozione in composti organici.

Il metodo preferito di rimozione del palladio per trattamento con una soluzione acquosa di N-acetilcisteina è estremamente versatile ed applicabile a svariati composti organici.

Ad esempio, il metodo oggetto della presente invenzione si è dimostrato particolarmente efficace nella rimozione di elevate quantità di palladio presenti in eteroarilfenilalanine preparate per coupling tra un derivato della fenilalanina ed un eteroaril-zinco alogenuro in presenza di un catalizzatore a base di palladio(0) (domande di brevetto italiano no. MI96A002738 e no. MI97A00081 depositate rispettivamente il 24 Dicembre 1996 e il 17 Gennaio 1997 a nome della stessa Richiedente).

Il metodo oggetto della presente invenzione si è dimostrato altrettanto efficace nella rimozione del palladio, presente come impurezza, da intermedi per la sintesi del diflunisal e da intermedi per la sintesi del 5,8-diidro-2,4-dimetil-8-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]pirido[2,3-d]pirimidin-7(6H)-one preparati per

reazione di coupling in presenza di catalizzatori a base di palladio(0) secondo i processi descritti rispettivamente nella domanda di brevetto europeo 0 494 419 (Zambon Group S.p.a.) e nella domanda di brevetto WO 96/40684 (American Home Products Corporation).

Una forma particolarmente preferita di attuazione del metodo oggetto della presente invenzione è la seguente.

Una soluzione del composto organico contenente palladio viene scaldata ad una temperatura compresa tra 20 e 60°C e si aggiunge una soluzione acquosa di N-acetilcisteina.

Dopo alcune ore si raffredda la miscela a temperatura ambiente e si aggiunge una soluzione di ammoniaca al 30% mantenendo sotto agitazione per alcuni minuti.

Si separano le fasi e dalla fase organica viene isolato il composto purificato.

Allo scopo di meglio illustrare la presente invenzione vengono ora forniti i seguenti esempi.

Per la determinazione del palladio residuo è stato utilizzato il metodo dell'assorbimento atomico calcolando il contenuto di palladio come ppm rispetto al composto organico.

Esempio 1

Ad una miscela costituita da tetraidrofurano (18,2 ml), toluene (18,2 ml) e magnesio (1,76 g; 0,0724 moli) si aggiunge bromoetano (1,33 g; 0,0122 moli). La temperatura sale fino a 60°C e la miscela viene raffreddata a 35°C e addizionata in circa 1,5 ore con 2-bromotiazolo (10 g; 0,061 moli).

La miscela viene mantenuta sotto agitazione per 1 ora, raffreddata ed addizionata ad una sospensione costituita da zinco cloruro anidro (16,4 g; 0,12 moli) in THF (36,4 ml), mantenendo la temperatura inferiore a 40°C.

Si mantiene la miscela sotto agitazione per 1 ora, quindi si scalda a 50°C e si aggiunge N-(tert-butossicarbonil)-4-iodo-L-fenilalanina metil estere (19,1 g; 0,047 moli) e di seguito palladio acetato (0,15 g; 0,67 mmoli) e trifenilfosfina (0,36 g; 1,37 mmoli).

Si mantiene sotto agitazione la miscela per 1,5 ore, si raffredda la sospensione a 30°C e si versa in acqua (45 ml), toluene (30 ml) ed acido cloridrico 2N (10 ml).

Si separano le fasi e la fase organica (contenente 3400 ppm di palladio) viene lavata con acqua (20 ml) ed addizionata con una soluzione costituita da N-acetilcisteina (5 g) ed acqua (20 ml). Si mantiene la sospensione sotto agitazione a 50°C per 1 ora.

Dopo raffreddamento a 25°C, si aggiunge ammoniaca 28% (25 ml). Si separano le fasi (il contenuto residuo di palladio è 800 ppm).

Si ripete il lavaggio con N-acetilcisteina ed ammoniaca.

La fase organica viene portata a residuo sotto vuoto. Il contenuto di palladio nel residuo è 550 ppm.

Esempio 2

Una miscela costituita da tetraidrofurano (11 ml), toluene (5 ml) e zinco (1,56 g; 0,0238 moli) viene scaldata a riflusso e addizionata in circa 1,5 ore con 2-bromotiazolo (3,6 g; 0,022 moli).

La miscela viene mantenuta sotto agitazione a riflusso per 1 ora e raffreddata a 50°C. Si aggiunge N-formil-4-iodo-L-fenilalanina metil estere (5,8 g; 0,0174 moli) e di seguito palladio acetato (0,035 g; 0,15 mmoli) e trifenilfosfina (0,092 g; 0,35 mmoli).

Si mantiene sotto agitazione la miscela per 1 ora, si raffredda la sospensione a 30°C e si versa in acqua (10 ml). Si aggiunge acido acetico (0,5 ml) e si separano

le fasi.

La fase organica viene portata a residuo sotto vuoto e il residuo (contenente 3290 ppm di palladio) viene ripreso con cloruro di metilene (25 ml). Si aggiunge una soluzione costituita da N-acetilcisteina (0,8 g) ed acqua (1,8 ml). Si mantiene la sospensione sotto agitazione a 30°C per 1 ora.

Dopo raffreddamento a 25°C, si aggiunge ammoniaca 28% (3 ml) e acqua (10 ml). Si separano le fasi e si ripete il lavaggio con N-acetilcisteina ed ammoniaca (il contenuto di palladio è 1100 ppm). Viene ripetuto un terzo lavaggio con N-acetilcisteina e la fase organica viene portata a residuo sotto vuoto. Il contenuto di palladio nel residuo è 360 ppm.

Esempio 3

In un reattore da 250 cc dotato di camicia esterna, termometro, refrigerante a bolle ed agitatore meccanico, mantenuto in atmosfera di azoto, si caricano 8-[2'(2(1)-tert-butyl-2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-2,4-dimetil-5,8-diidro-6H-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-one cristallizzato (20,0 g; 0,0428 moli; contenuto di Pd=777 ppm) e toluene (87,1 g).

La soluzione risultante viene portata a 40°C sotto agitazione. Si aggiunge una soluzione preparata con N-acetilcisteina (1,2 g; 7,36 mmoli) ed acqua (10,0 g).

Dopo 24 ore si raffredda la miscela di reazione a temperatura ambiente e si aggiunge ammoniaca al 30% (4,0 g).

Si mantiene la miscela sotto agitazione per 30 minuti prima di separare le fasi.

Si determina il contenuto di Pd nella fase toluenica con il seguente risultato: Pd < 16ppm.

Esempio 4

In un reattore da 2 l, dotato di camicia esterna, valvola sul fondo, termometro,

refrigerante a bolle ed agitatore meccanico, si carica a temperatura ambiente ed in atmosfera di azoto una soluzione organica contenente 8-[2'(2(1)-tert-butyl-2H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-2,4-dimetil-5,8-diidro-6H-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-one al 18% in una miscela di toluene e tetraidrofurano (1240 g pari a 0,477 moli di composto organico; contenuto di Pd 3700 ppm).

Si porta la temperatura interna a 60°C e, sotto agitazione, si caricano acqua (8,0 g) e N-acetilcisteina (15,7 g; 0,0962 moli).

Si mantiene la miscela sotto agitazione a 60°C per 8 ore, quindi si raffredda a 35-40°C e si caricano acqua (48,7 g) ed ammoniaca al 30% (56,7 g; 0,99 moli).

Si mantiene la miscela a 40°C per 30 minuti sotto agitazione, quindi l'agitazione viene interrotta e la miscela mantenuta in stasi per 15 minuti.

Operando a 40°C si separano le fasi ed si determina il contenuto di palladio direttamente dalla soluzione organica (390 ppm).

Esempio 5

In un reattore da 250 cc anidrificato si caricano sotto flusso di azoto magnesio in trucioli (9,9 g; 0,406 moli), tetraidrofurano (60 g) e toluene (60 g).

Si scalda la miscela a 70°C e si aggiungono nell'ordine 4-bromoanisolo (7,5 g; 0,04 moli) e 1,2-dibromoetano (0,3 g; 0,0016 moli).

Dopo 15 minuti si osserva innalzamento della temperatura interna a 83°C, svolgimento di gas e sviluppo di una colorazione verde della miscela di reazione.

Quindi si aggiunge lentamente ulteriore 4-bromoanisolo (67,4 g; totale 0,36 moli) mantenendo la temperatura fra 70 e 75°C. A fine aggiunta si mantiene la miscela di reazione sotto agitazione a 74°C per 5 ore. Trascorso tale periodo si filtra la soluzione contenente il composto di Grignard.

Nel frattempo, in un reattore da 500 ml si caricano sotto flusso di azoto 2,4-

difluoro-bromobenzene (73,4 g; 0,380 moli), palladio acetato (0,256 g; 0,00114 moli) e trifenilfosfina (1,2 g; 0,00457 moli).

Dopo riscaldamento a 90°C e mantenendo la miscela di reazione sotto agitazione si aggiunge in 4 ore per gocciolamento la soluzione contenente il composto di Grignard.

Durante l'aggiunta si mantiene la temperatura interna sotto i 107°C.

Terminato il gocciolamento si lascia la miscela di reazione sotto agitazione a 95°C per altre 5 ore, quindi si raffredda a 85°C, e si aggiunge acqua (80 g) distillando contemporaneamente il tetraidrofurano.

Si acidifica la miscela di reazione con acido cloridrico al 37% (4,1 g) prima di procedere alla separazione delle fasi.

Si divide la fase organica (152 g), dopo diluizione con toluene (100,0 g), in due porzioni da 125 g ciascuna; una porzione viene sottoposta al trattamento con NAC (1,12 g) ed acqua (0,60 g) a 60°C per 8 ore mentre l'altra porzione viene trattata con acqua (0,60 g) a 60°C per 8 ore in modo da fornire i dati di riferimento.

Al termine del trattamento, le due prove vengono raffreddate a 40°C e lavate con ammoniacca al 15% (8 g).

La soluzione organica trattata con NAC ha un contenuto di palladio pari a 50 ppm (3,5% del contenuto iniziale) mentre la soluzione di riferimento ha un contenuto di palladio pari a 965 ppm (68,9% del contenuto iniziale).

Rivendicazioni

- 1) Un metodo per la rimozione di metalli pesanti da composti organici caratterizzato dal fatto che una soluzione del composto organico in un solvente immiscibile con acqua viene trattata con cisteina o N-acilcisteina.
- 2) Un metodo secondo la rivendicazione 1 in cui la quantità molare di cisteina o di N-acilcisteina è compresa tra 1:1 e 100:1 rispetto al contenuto di metallo pesante.
- 3) Un metodo secondo la rivendicazione 2 in cui il rapporto molare è compreso tra 5:1 e 15:1.
- 4) Un metodo secondo la rivendicazione 1 in cui viene utilizzata N-acetilcisteina.
- 5) Un metodo secondo la rivendicazione 1 in cui la cisteina o la N-acilcisteina è in soluzione acquosa.
- 6) Un metodo secondo la rivendicazione 1 in cui il solvente è scelto tra toluene, xilene, cloruro di metilene, clorobenzene, 1,2-diclorobenzene e idrocarburi alifatici eventualmente in miscela con solventi dipolari aprotici.
- 7) Un metodo secondo la rivendicazione 5 in cui la concentrazione della soluzione acquosa è compresa tra 5% e 70% p/p.
- 8) Un metodo secondo la rivendicazione 1 che comprende l'ulteriore trattamento con una soluzione acquosa basica.
- 9) Un metodo secondo la rivendicazione 8 in cui la soluzione acquosa basica è una soluzione acquosa di ammoniaca.
- 10) Un metodo per la rimozione di metalli pesanti da composti organici caratterizzato dal fatto che una soluzione del composto organico in un solvente immiscibile con acqua è trattata dapprima con una soluzione acquosa di N-acetilcisteina e successivamente con una soluzione acquosa di ammoniaca.

11) Un metodo secondo la rivendicazione 10 per la rimozione del palladio.

Alessandra Longoni
N. iscriz. Albo 492 BM

