

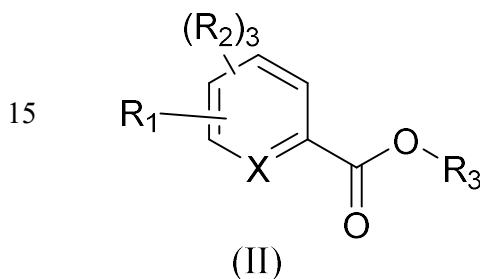
RECUPERACIÓN Y/O REUTILIZACIÓN DE CATALIZADOR DE PALADIO LUEGO DE UN ACOPLAMIENTO DE SUZUKI

Antecedentes

Las reacciones de acoplamiento de Suzuki son conocidas y el uso de catalizadores de paladio en reacciones de acoplamiento de Suzuki está bien caracterizado. Sin embargo, los catalizadores de paladio usados en los acoplamientos de Suzuki generalmente no se pueden recuperar fácilmente de los productos de reacción. Por lo tanto, si bien el uso de paladio como catalizador en acoplamientos de Suzuki está bien caracterizado y es altamente eficaz, el costo de los catalizadores de paladio es frecuentemente una porción desproporcional de los costos de las materias primas.

Compendio

Se describen métodos para reciclar paladio en una reacción de acoplamiento de Suzuki. En estos métodos, un primer acoplamiento de Suzuki de un compuesto de Fórmula (II)



en donde

20 R_1 es halógeno;

R_2 es H, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, formilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilsulfinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio,
 5 NR_6R_7 o $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_8$;

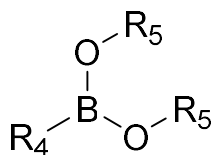
R_3 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{10}$;

R_6 , R_7 y R_8 son H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y

$X = \text{CR}_9$ o N, en donde R_9 es H, halógeno, NR_6R_7 o $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_8$,

y un compuesto de Fórmula (III)

10



(III)

en donde

15

R_4 es un fenilo insustituido o sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, formilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilsulfinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio, $-\text{NR}_6\text{R}_7$ o $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_8$ o un heteroarilo insustituido o sustituido con 1 al número
 20 máximo de sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, formilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfinilo

C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio, -NR₆R₇ o NHC(O)R₈;

R₅ es H, alquilo C₁-C₄ o cuando los carbonos en dos R₅ se toman juntos para formar un anillo saturado como —O(C(R₁₀)₂)_pO—, en donde *p* es 2 o 3 y

5 R₁₀ es H o alquilo C₁-C₄,

se lleva a cabo. La reacción de acoplamiento de Suzuki usa un catalizador de paladio en presencia de un ligando y una base de amina para formar un producto de reacción de un primer acoplamiento de Suzuki. Luego el catalizador de paladio se recupera sustancialmente del producto de reacción del primer acoplamiento de Suzuki. Luego el catalizador de paladio
10 recuperado se usa en una segunda reacción de acoplamiento de Suzuki.

También se describen métodos para recuperar paladio en una reacción de acoplamiento de Suzuki. En estos métodos, se lleva a cabo un acoplamiento de Suzuki de un compuesto de Fórmula (II) y un compuesto de Fórmula (III). La reacción de acoplamiento de Suzuki usa un catalizador de paladio en presencia de un ligando y una base de amina para formar un
15 producto de reacción de acoplamiento de Suzuki. Luego el catalizador de paladio se aísla del producto de reacción de acoplamiento de Suzuki en un aislado de catalizador de paladio. Luego el catalizador de paladio se recupera sustancialmente del aislado de catalizador de paladio.

Breve descripción de las figuras

20 La Figura 1 muestra un diagrama de bloques del método de recuperación de paladio de la presente invención.

La Figura 2 muestra un diagrama de bloques de una modalidad de los métodos de recuperación de paladio de la presente invención.

La Figura 3 muestra la concentración de paladio (Pd) (en partes por millón (ppm) en una base de peso seco) y la concentración de ácido 4,5-dicloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolínico (4,5-DCPA) (en porcentaje molar (% molar)) en el licor de lavado en función de la relación de acetonitrilo (ACN)–agua (en una base de volumen por volumen (v/v)).

La Figura 4 muestra la concentración de Pd (ppm) en una base en peso seco y la concentración de sal de trietilamina (TEA) (% molar) en función de la relación de lavado.

La Figura 5 muestra la concentración de Pd (ppm) en el producto de 4,5-DCPA seco.

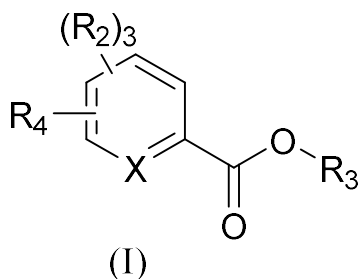
La Figura 6 muestra la concentración de TEA (% molar) respecto del producto de 4,5-DCPA seco.

Descripción detallada

En la presente se proporcionan métodos para reciclar paladio en una reacción de acoplamiento de Suzuki. En estos métodos, un primer acoplamiento de Suzuki se lleva a cabo en el Paso 1 y el catalizador de paladio se recupera luego del producto de reacción del primer acoplamiento de Suzuki en el Paso 2. El catalizador de paladio recuperado se usa en una segunda reacción de acoplamiento de Suzuki en el Paso 3. La Figura 1 muestra los Pasos 1 a 3. El paladio se puede recuperar en el sitio y reutilizarse inmediatamente o el material que contiene paladio se puede recoger y el paladio recuperarse después (p. ej., por una empresa de recuperación). Típicamente, más de 70% del catalizador de paladio se recupera y el paladio recuperado es catalíticamente activo.

Acoplamiento de Suzuki

Las reacciones de acoplamiento de Suzuki son conocidas por los expertos en la técnica. Como se describe en la presente, una molécula descrita por la Fórmula (I) es el producto de un acoplamiento de Suzuki:



5 en donde

R_2 es H, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, formilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilsulfinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio,
 10 NR_6R_7 o NHC(O)R_8 ;

R_3 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{10}$;

R_4 es un fenilo insustituido o sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, formilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilsulfinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio, $-\text{NR}_6\text{R}_7$ o NHC(O)R_8 o un heteroarilo insustituido o sustituido con 1 al número máximo de sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, formilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilsulfinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio, $-\text{NR}_6\text{R}_7$ o NHC(O)R_8 ;;
 15
 20

R_6 , R_7 y R_8 son H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y

$X = CR_9 \text{ o } N$, en donde R_9 es H, halógeno, NR_6R_7 o $NHC(O)R_8$.

A menos que se limite específicamente de otro modo, los términos “alquilo”, “alquenilo” y “alquinilo”, así como términos derivados como “alcoxi”, “acilo”, “alquiltio”, “arilalquilo”, “heteroarilalquilo” y “alquilsulfonilo”, como se usa en la presente, incluyen dentro de su
5 alcance restos de cadena, de cadena recta y cíclicos. Por lo tanto, los grupos alquilo típicos son metilo, etilo, 1-metiletilo, propilo, 1,1-dimetiletilo y ciclopropilo. A menos que se establezca específicamente otra cosa, cada uno puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, de modo no taxativo, de halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, acilo C_1-C_6 , formilo, ciano, ariloxi o arilo, siempre
10 que los sustituyentes sean estéricamente compatibles y que se satisfagan las reglas de unión química y energía de las cadenas. El término “haloalquilo” y “haloalquenilo” incluye grupos alquilo y alquenilo sustituidos con de uno a la máxima cantidad posible de átomos de halógeno, incluyendo todas las combinaciones de halógenos. Los términos “alquenilo” y “alquinilo” pretenden incluir uno o más enlaces no saturados.

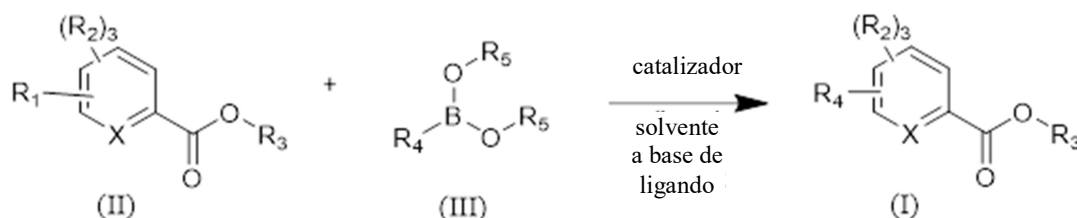
15 El término “arilo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo fenilo, indanilo o naftilo. El término “heteroarilo”, como se usa en la presente, se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos, viz., N O o S; estos anillos heteroaromáticos pueden fusionarse con otros sistemas aromáticos. Estos anillos heteroaromáticos incluyen, de modo no taxativo, estructuras de anillo furanilo, tienilo,
20 pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazilo, pirimidilo, pirazinilo y triazinilo. Los sustituyentes arilo o heteroarilo pueden estar insustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, nitro ciano, ariloxi, formilo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 halogenado, alcoxi C_1-C_6 halogenado, acilo C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 ,
25 alquilsulfonilo C_1-C_6 , arilo, alquilo $C_1-C_6OC(O)$, alquilo $C_1-C_6 NHC(O)$, $C(O)OH$, alquilo $C_1-C_6C(O)O$, $C(O)NH_2$, alquilo $C_1-C_6 C(O)NH$ o $C_1-C_6 C(O)N(\text{alquilo})_2$, siempre que los

sustituyentes sean estéricamente compatibles y que se satisfagan las reglas de unión química y energía de las cadenas.

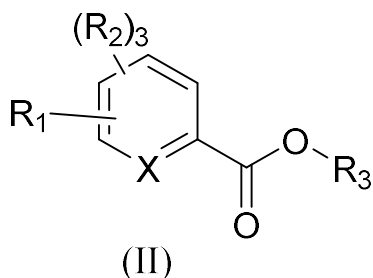
El término “arilalquilo,” como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con fenilo con un total de 7 a 11 átomos de carbono, como bencilo ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2-metilnaftilo ($-\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$) y 1- o 2-fenetilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$). El grupo fenilo puede en sí mismo estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno, nitro, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ halogenado, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ halogenado, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6$ o donde dos sustituyentes adyacentes se toman juntos como $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$ donde $n=1$ o 2 , siempre que los sustituyentes sean estéricamente compatibles y que se satisfagan las reglas de unión química y energía de las cadenas.

A menos que se limite específicamente de otro modo, el término halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

En las reacciones de acoplamiento de Suzuki descritas en la presente, un compuesto de Fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula (III) para formar un compuesto de Fórmula (I) como se muestra generalmente en la presente:



El compuesto de la Fórmula (II) es



5

en donde

R_1 es halógeno;

R_2 es H, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, formilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfínilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilsulfínilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio, NR_6R_7 o NHC(O)R_8 ;

10

R_3 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{10}$;

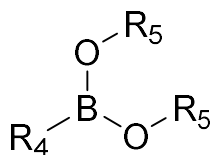
R_6 , R_7 y R_8 son H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

15 $X = \text{CR}_9$ o N, en donde R_9 es H, halógeno, NR_6R_7 o NHC(O)R_8 .

Opcionalmente, cuando X es N, R_1 puede estar en el carbono *ortho* respecto de N. R_1 se describe como halógeno; sin embargo, los halógenos de acoplamiento de Suzuki más comunes son Cl, Br e I y R_1 puede estar limitado a Cl, Br y/o I dependiendo del tipo de acoplamiento de Suzuki empleado. Ejemplos de compuestos de Fórmula (II) incluyen ácido 5,6-dicloropicolínico; ácido 4-bromobenzoico; 5,6-dicloropicolinato de metilo; 5,6-dicloropicolinato de bencilo; ácido 3,4,5,6-tetracloropicolínico; 3,4,5,6-tetracloropicolinato de metilo; 3,4,5,6-tetracloropicolinato de bencilo; ácido 4-amino-3,5,6-tricloropicolínico; 4-amino-3,5,6-tricloropicolinato de metilo y 4-amino-3,5,6-tricloropicolinato de bencilo.

20

El compuesto de Fórmula (II) es



(III)

5 en donde

R_4 es un fenilo insustituido o sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, formilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilsulfinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio, $-\text{NR}_6\text{R}_7$ o $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_8$ o un heteroarilo insustituido o sustituido con 1 al número máximo de sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, formilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilsulfinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio, $-\text{NR}_6\text{R}_7$ o $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_8$;

R_5 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o cuando los carbonos en dos R_5 se toman juntos para formar un anillo saturado como $-\text{O}(\text{C}(\text{R}_{10})_2)_p\text{O}-$, en donde p es 2 o 3 y

R_{10} es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

20 Ejemplos de compuestos de Fórmula (III) incluyen ácido (2-fluoro-3-metoxifenil)borónico; ácido fenilborónico; ácido (4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)borónico; ácido furan-2-borónico; éster pinacol cíclico de ácido furan-2-borónico y ácido 4-clorofenilborónico.

Ejemplos específicos de R₄ como se describe en la presente también se describen en las solicitudes internacionales n.º WO/2014/151005, WO/2014/151008 y WO/2014/151009 que se incorporan en la presente mediante referencia.

Un “catalizador de paladio” como se usa en la presente es un catalizador de metal de transición de paladio, como diacetato de paladio o dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). El catalizador de paladio descrito en la presente puede prepararse *in situ* a partir de ligandos y sales de metal, como acetato de paladio y trifenilfosfina. Los ligandos adicionales útiles con los métodos descritos en la presente incluyen ligandos bidentados como 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno (dtbpf) y 1,2-bis(difenilfosfinometil)benceno y ligandos monodentados como (4-dimetil-aminofenil)fosfina (AmPhos), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (XPhos) y tri-*o*-tolilfosfina (TOTP). Estos catalizadores *in situ* pueden prepararse por reacción previa de un ligando y sal de metal, seguido de la adición a la mezcla de reacción o por una adición separada del ligando y sal de metal directamente a la mezcla de reacción.

Típicamente, las reacciones de acoplamiento de Suzuki se llevan a cabo en ausencia de oxígeno usando un gas inerte, como nitrógeno o argón. Las técnicas usadas para excluir oxígeno de las mezclas de reacción de acoplamiento, como rociado con gas inerte, son conocidas por los expertos en la técnica. Ejemplos de estas técnicas se describen en *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*, 2ª ed.; Shriver, D. F., Drezzon, M. A., Eds.; Wiley-Interscience, 1986. Las cantidades subestequiométricas de un catalizador se utilizan típicamente de alrededor de 0.0001 equivalentes a 0.1 equivalentes. Cantidades adicionales de ligando se pueden agregar opcionalmente para aumentar la estabilidad y actividad del catalizador. Además, aditivos como bases de amina secundaria o terciaria (como trietilamina, dietilamina, piridina, base de Hunig, diisopropilamina y aminas aromáticas) y bases inorgánicas (como Cs₂CO₃, Na₂SO₄, Na₂B₄O₇ y Na₂CO₃, K₂CO₃, KF, CsF, K₂HPO₄,

K_3PO_4 y NaF) pueden agregarse a la reacción de acoplamiento. La reacción de acoplamiento generalmente requiere de alrededor de 1 a alrededor de 5 equivalentes de tal aditivo, de 1 a 4.5 equivalentes de tal aditivo, de 1 a 4 equivalentes de tal aditivo, de 1 a 3.5 equivalentes de tal aditivo, de 1 a 3 equivalentes de tal aditivo, de 1 a 2.5 equivalentes de tal aditivo, de 1 a 2 equivalentes de tal aditivo, de 2 a 5 equivalentes de tal aditivo, de 2 a 4.5 equivalentes de tal aditivo, de 2 a 4 equivalentes de tal aditivo, de 2 a 3.5 equivalentes de tal aditivo, de 2 a 3 equivalentes de tal aditivo, de 3 a 5 equivalentes de tal aditivo, de 3 a 4.5 equivalentes de tal aditivo o de 3 a 4 equivalentes de tal aditivo. Opcionalmente se puede agregar agua a la reacción de acoplamiento para aumentar la solubilidad de los aditivos. La

reacción de acoplamiento generalmente requiere de 1 a alrededor de 3 equivalentes del compuesto de Fórmula (III), en algunas modalidades, de 1 a 1.5 equivalentes. En algunas modalidades, pueden utilizarse cantidades subestequiométricas de ácido borónico, p. ej., mayor o igual que 0.85, mayor o igual que 0.9, mayor o igual que 0.91, mayor o igual que 0.92, mayor o igual que 0.93, mayor o igual que 0.94, mayor o igual que 0.95, mayor o igual que 0.96, mayor o igual que 0.97, mayor o igual que 0.98 o mayor o igual que 0.90 equivalentes del compuesto de Fórmula (III). La reacción se lleva a cabo en un solvente o mezcla de solventes, como acetona, acetonitrilo, dimetil sulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), dioxano, tetrahidrofurano (THF), *t*-butil éter de metilo (MTBE), xilenos, tolueno, metilisobutil cetona (MIBK), metanol, etanol, isopropanol, butanol o *t*-amil alcohol (p. ej., la

reacción se puede llevar a cabo en una mezcla de acetonitrilo y agua). La temperatura a la que se lleva a cabo la reacción no es crítica pero generalmente es de alrededor de 25 °C a alrededor de 150 °C y, en algunas modalidades, de alrededor de 50 °C a alrededor de 125 °C. Una reacción típica generalmente requiere de alrededor de 0.5 a alrededor de 24 horas. Típicamente no se requiere ningún orden particular de adición de reactivos. Las condiciones de reacción se pueden controlar por la adición controlada (p. ej., continua) de uno o más reactivos. En una modalidad, el compuesto de Fórmula (III) se agrega a los otros reactivos

durante varias horas y la mezcla se deja reaccionar por varios horas más después de la adición final del compuesto de Fórmula (III).

Recuperación de paladio

Luego de completar la reacción de acoplamiento de Suzuki, se recupera paladio en el Paso

5 2. Una característica de los métodos descritos en la presente, es que el catalizador de paladio permanece soluble por un intervalo muy amplio de pH, es decir, pH 0.1 a 14, por lo que el paladio permanece soluble y se puede retirar del producto de reacción de acoplamiento de Suzuki durante el proceso de aislar el producto. El pH por el cual el paladio puede permanecer soluble puede variar de pH 0.1 a 13, pH 0.1 a 12, pH 0.1 a 11, pH 0.1 a 10, pH 0.5 a 14, pH 0.5 a 13, pH 0.5 a 12, pH 0.5 a 11, pH 0.5 a 10, pH 1 a 14, pH 1 a 13, pH 1 a 12, pH 1 a 11, pH 1 a 10, pH 2 a 14, pH 2 a 13, pH 2 a 11, pH 2 a 12 o pH 2 a 10.

10

Un método de recuperación del catalizador de paladio a partir de una reacción de acoplamiento de Suzuki de un compuesto de Fórmula (II) y un compuesto de Fórmula (III) se muestra en la Figura 2. En la Figura 2, un primer acoplamiento de Suzuki 200 se lleva a

15 cabo como se describe anteriormente y el producto del primer acoplamiento de Suzuki 230 se aísla de la mezcla de reacción. El primer paso para aislar el producto de acoplamiento de Suzuki y recuperar el catalizador de paladio es acidificar 210 la mezcla de reacción. El ácido se usa para neutralizar la base libre (p. ej., trietilamina) y separar el producto de acoplamiento de Suzuki de complejos entre la base y el producto de acoplamiento. Los

20 ácidos útiles con los métodos descritos en la presente serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen, de modo no taxativo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y ácido fórmico. El intervalo de pH logrado durante el paso de acidificación puede variar de pH 0.1 a pH 4 y puede calibrarse para proporcionar la separación más eficaz del producto de acoplamiento de Suzuki desde los complejos de producto y base (si estos complejos están presentes) sin

25 degradar el producto de acoplamiento de Suzuki 230. Una vez que el producto de

acoplamiento de Suzuki se separa de los complejos de base, el producto de acoplamiento se precipitará de la solución. La temperatura de la mezcla de producto puede elevarse durante la acidificación 210 para ayudar a la separación de los complejos de producto y base (p. ej., 40–65 °C). El paso de acidificación 210 se mantiene hasta que el producto de reacción de acoplamiento de Suzuki se separa de los complejos de producto y base. Una vez que la reacción de acidificación separa los complejos de producto y base, el producto de acoplamiento de Suzuki puede precipitarse de la solución. Para ayudar a la precipitación, la temperatura de la mezcla puede reducirse para reducir la solubilidad del producto de acoplamiento de Suzuki 230. En este momento en el esfuerzo de recuperación de paladio, el catalizador de paladio se distribuye a través de la mezcla de reacción (licor madre) y también se mezcla con el producto de acoplamiento de Suzuki precipitado.

El siguiente paso 220 es filtrar la mezcla de reacción para separar el producto de acoplamiento de Suzuki precipitado 230 del licor madre y lavar el producto de acoplamiento de Suzuki 230 para retirar cualquier catalizador de paladio. El licor madre separado se coloca en un recipiente de recuperación de paladio y el producto de acoplamiento de Suzuki precipitado 230 se lava con una mezcla de un solvente aprótico miscible y agua (p. ej., se puede usar una mezcla de acetonitrilo y agua). La relación de solvente aprótico miscible a agua utilizada para lavar el producto de acoplamiento de Suzuki precipitado 230 puede equilibrarse para minimizar la disolución del producto a la vez que se maximiza la remoción del paladio. La relación dependerá de las propiedades de solubilidad del producto de acoplamiento de Suzuki precipitado 230 y el catalizador de paladio. Los ejemplos de relaciones de volumen a volumen de solvente aprótico miscible a agua incluyen, de modo no taxativo, 95/5, 90/10, 85/15, 80/20, 75/25, 70/30, 65/35, 60/40, 55/45, 50/50, 45/55, 40/60, 35/65, 30/70, 25/75, 20/80, 15/85, 10/90 y 5/95. Un ejemplo adicional de una mezcla útil de solvente aprótico miscible a agua es una mezcla 50/50 volumen a volumen de acetonitrilo/agua. Los lavados del producto de acoplamiento de Suzuki precipitado se

agregan al recipiente de recuperación de paladio y el producto de acoplamiento de Suzuki se puede secar. Luego de lavar y opcionalmente secar 222, el producto de acoplamiento de Suzuki 230 se aísla de la mezcla de reacción y está listo para purificarse adicionalmente o utilizarse en la forma deseada.

- 5 La recuperación del catalizador de paladio continúa en el recipiente de recuperación de paladio ajustando el pH para comenzar una separación de fases 240 de los lavados y el licor madre combinados. Se agrega una base (acuosa o sólida) a la mezcla de licor madre y lavado, lo que neutraliza cualquier complejo de base de amina restante y ácido bórico que se generó durante el paso de acidificación 210. Las bases útiles con los métodos descritos
- 10 en la presente serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen, de modo no taxativo, hidróxido de amonio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Se agrega suficiente base acuosa para elevar el pH de manera que se creen dos fases líquidas, una fase acuosa 260 que contiene principalmente agua y sales inorgánicas y una capa rica en orgánicos 250. El intervalo de pH al que se produce esta separación de fases
- 15 frecuentemente se encuentra está entre pH 7–14, pero puede ser un pH menor. En algunas modalidades, el pH puede ser mayor o igual que 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, 10.0, 10.5, 11.0, 11.5, 12.0, 12.5 o 13.0. El intervalo de pH al que se produce esta separación de fases también puede ser pH 1–7, pH 1–6, pH 1–5, pH 1–4, pH 1–3, pH 1–2, pH 2–7, pH 3–7, pH 4–7, pH 5–7, pH 2–6, pH 3–5, pH 6–14, 6–13,
- 20 pH 6–12, pH 6–11, pH 6–10, pH 6–9, pH 6–8, pH 6–7, pH 7–14, 7–13, pH 7–12, pH 7–11, pH 8–10, pH 7–9, pH 7–8, pH 8–14, 8–13, pH 8–12, pH 8–11, pH 8–10, pH 8–9, pH 9–14, pH 9–13, pH 9–12, pH 9–11, pH 9–10, pH 10–14, pH 10–13, pH 10–12 o pH 10–11. Es posible que la separación de fases se pueda producir sin ajustar el pH agregando la base, sin embargo, la división de paladio en la capa rica en orgánicos tiende a aumentar a
- 25 mayores niveles de pH. Por ejemplo, si se introduce suficiente agua al recipiente de recuperación de paladio mediante los lavados de producto de acoplamiento de Suzuki

precipitado 230, la separación de fases podría comenzar a producirse pero, como se especifica, la división de paladio en la capa rica en orgánicos no puede maximizarse y elevar el pH agregando la base puede ser beneficioso para la recuperación de paladio. La temperatura se puede controlar, es decir, reducirse para ayudar a la separación de fases o elevarse para permitir la migración de solutos entre fases, según sea necesario (es decir, un poco de agua puede dividir la capa rica en orgánicos o los orgánicos en la capa acuosa). La capa acuosa 260 generalmente no contiene ningún reactivo útil y se descarta pero podría procesarse adicionalmente para recuperar solvente o reactivos según se desee. La capa rica en orgánicos 250 contiene la mayoría sustancial del catalizador de paladio usado en la reacción de acoplamiento de Suzuki. La capa rica en orgánicos puede contener más que 60%, más que 65%, más que 70%, más que 75%, más que 80%, más que 85%, más que 86%, más que 87%, más que 88%, más que 89%, más que 90%, más que 91%, más que 92%, más que 93%, más que 94%, más que 95%, más que 96%, más que 97%, más que 98%, más que 99% de la cantidad original de catalizador de paladio usado en la reacción de acoplamiento de Suzuki. Como se usa en la presente, el término “recuperar sustancialmente” significa recuperar la mayoría del catalizador de paladio usado en la reacción de acoplamiento de Suzuki, es decir, recuperar más que 60%, más que 75%, más que 70%, más que 75%, más que 80%, más que 85%, más que 86%, más que 87%, más que 88%, más que 89%, más que 90%, más que 91%, más que 92%, más que 93%, más que 94%, más que 95%, más que 96%, más que 97%, más que 98%, más que 99% de la cantidad original de catalizador de paladio usado en la reacción de acoplamiento de Suzuki.

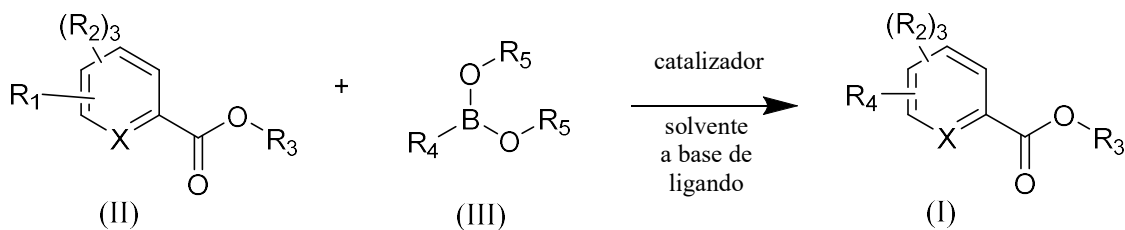
Además del catalizador de paladio, la capa rica en orgánicos contiene solventes y reactivos utilizados en la reacción de acoplamiento de Suzuki y esto podría agregarse directamente a una segunda reacción de acoplamiento de Suzuki. De manera alternativa, el paladio se podría recuperar y reconstituir en un catalizador útil. La capa rica en orgánicos se puede usar directamente en una reacción de acoplamiento de Suzuki con reactivos similares o

enviarse a un proveedor de servicio de recuperación de paladio para aislar el paladio. Cuando la capa rica en orgánicos se agrega directamente a una segunda reacción de acoplamiento de Suzuki, el catalizador de paladio sigue siendo activo pero las velocidades catalíticas se pueden reducir (otros ligandos también pueden estar presentes en la capa rica en orgánicos y estarían disponibles para hacer reacción). Las velocidades catalíticas del catalizador de paladio reciclado pueden ser mayores que 40%, mayores que 45%, mayores que 50%, mayores que 55%, mayores que 60%, mayores que 65%, mayores que 70%, mayores que 75%, mayores que 80%, mayores que 85%, mayores que 90% o mayores que 95%. Los métodos descritos en la presente se han enmarcado respecto de una primera reacción de acoplamiento de Suzuki y una segunda reacción de acoplamiento de Suzuki, sin embargo, se pretende que los métodos de recuperación de paladio se puedan aplicar igualmente al paladio usado en la segunda reacción de acoplamiento de Suzuki, que podría reciclarse en una tercera reacción de acoplamiento de Suzuki. El paladio se puede recuperar usando los métodos descritos en la presente y se puede usar indefinidamente en posteriores reacciones. De hecho, con altos niveles de recuperación de paladio, muchas reacciones de acoplamiento de Suzuki podrían llevarse a cabo usando el mismo paladio que se recicla usando los métodos descritos en la presente luego de cada reacción.

Hay opciones adicionales disponibles durante la recuperación del catalizador de paladio y el aislamiento del producto de acoplamiento de Suzuki. Una opción, cuando R_3 no es H, es llevar a cabo un paso de hidrólisis 201 antes de la acidificación 210. Otra opción es filtrar 202 la mezcla de reacción antes del paso de acidificación 210 para retirar cualquier subproducto sólido que se haya formado durante la reacción de acoplamiento de Suzuki (estos métodos de filtración serán evidentes para los expertos en la técnica). El paso de hidrólisis 201 puede llevarse a cabo antes del paso de filtración 202. Otra opción disponible durante la recuperación del catalizador de paladio y el aislamiento del producto de acoplamiento de Suzuki es retirar 204 la base que no está en complejo de la mezcla de

reacción antes del paso de acidificación 210 para simplificar el procesamiento de la mezcla de reacción (es decir, el paso de acidificación 210 no necesitará tanto ácido si hay menores cantidades de base presentes para neutralizar). La destilación es un método para retirar la base de amina 204 antes del paso de acidificación 210, pero otros métodos serán evidentes para los expertos en la técnica. Otra opción es procesar la capa rica en orgánicos luego de la recuperación 250 para separar los componentes de reacción de acoplamiento de Suzuki como la base de amina (p. ej., trietilamina) y solvente (p. ej., acetonitrilo) para generar una fase que contiene paladio más concentrada. La destilación de la fase rica en orgánicos es una opción en la que las bases de amina y los solventes se pueden separar a la vez que se deja una fase rica en paladio concentrada adicional. Las bases de amina recuperada y los solventes pueden opcionalmente reutilizarse en otras reacciones de acoplamiento de Suzuki o en otros pasos (p. ej. el acetonitrilo recuperado podría reutilizarse en el paso de lavado posterior a la acidificación). La fase rica en paladio concentrada podría procesarse internamente, enviarse a un proveedor de servicio de recuperación de paladio o reciclarse directamente a una segunda reacción de acoplamiento de Suzuki. Las opciones adicionales para recuperar paladio incluirían agregar un sustrato sólido orgánico (p. ej., negro de carbono, tierra diatomea u otro material que puede retirarse durante la recuperación de paladio) a la fase rica en paladio o fase rica en orgánicos para adsorber el paladio en la superficie del material de sustrato sólido orgánico y retirar el sustrato sólido del resto de la fase rica en paladio o fase rica en orgánicos, p. ej., mediante filtración, luego recuperando el paladio del sustrato sólido. Otra opción es agregar agua a la fase rica en orgánicos y aislar el paladio como un sólido.

La recuperación de paladio de las reacciones de acoplamiento de Suzuki del siguiente esquema general se describe en la presente:



5

La Tabla 1 contiene ejemplos de posibles compuestos de Fórmulas (II) y (III), catalizadores, ligandos, bases y solventes que se pueden combinar en el esquema de reacción anterior. Algunas de las combinaciones sugeridas en la Tabla 1 se usan en los procedimientos experimentales descritos a continuación.

10 **Tabla 1: Ejemplos de componentes opcionales de acoplamiento de Suzuki**

Compuesto de Fórmula (II)	Compuesto de Fórmula (III)	Catalizador y ligando	Base	Solventes
ácido 5,6-dicloropicolínico	ácido (2-fluoro-3-metoxifenil)-borónico	Pd(OAc) ₂ y trifenilfosfina	dietilamina	ACN
ácido 4-bromobenzoico	ácido fenilborónico	Pd(OAc) ₂ y dppf	trietilamina	THF
5,6-dicloropicolinato de metilo	éster pinacol cíclico de ácido furan-2-borónico	Pd(OAc) ₂ y dppp	piridina	Acetona
5,6-dicloropicolinato de bencilo	ácido 4-clorofenilborónico	Pd(OAc) ₂ y 1,2-bis(difenilfosfino-metil)benceno	carbonato de cesio	DMSO
ácido 3,4,5,6-tetracloro-picolínico		Pd(OAc) ₂ y XPhos	Base de Hunig	Dioxano
3,4,5,6-tetracloro-picolinato de metilo		Pd(OAc) ₂ y AmPhos		DMF

20

5	3,4,5,6-tetracloro- picolinato de bencilo		Pd(OAc) ₂ y SPhos		MIBK
	ácido 4-amino- 3,5,6- tricloropicolínico		(dtbpf)PdCl ₂		Metanol
	4-amino-3,5,6- tricloropicolinato de metilo		(AmPhos) ₂ PdCl ₂		
	4-amino-3,5,6- tricloropicolinato de bencilo				
10	ácido 5,6- dicloropicolínico	ácido furan-2- borónico	Pd(OAc) ₂ trifenilfosfina y	triethylamina	ACN-agua
	ácido 5,6- dicloropicolínico	ácido (4-cloro- 2-fluoro-3- metoxifenil)- borónico	Pd(OAc) ₂ y dppf	triethylamina	ACN-agua
	ácido 4,5,6- tricloropicolínico	ácido (4-cloro- 2-fluoro-3- metoxifenil)- borónico	Pd(OAc) ₂ trifenilfosfina y	triethylamina	ACN-agua

Las composiciones y métodos descritos y los siguientes ejemplos son a efectos ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones. Otras modificaciones, usos o combinaciones respecto de las composiciones y métodos descritos en la presente serán evidentes para un experto en la técnica sin alejarse del espíritu y alcance de la materia reivindicada.

Ejemplos

Ejemplo 1: Eficacia del lavado con acetonitrilo-agua

Una suspensión de producto de ácido 4,5-dicloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolínico (4,5-DCPA) acidificado (pH=0.5, temperatura ~10 °C, manteniendo la temperatura durante ~ 6 horas (h)) se dividió en múltiples lotes y cada lote se lavó en una centrífuga con volúmenes de 3 lechos de diferentes concentraciones de mezclas de acetonitrilo (ACN)–agua. La concentración de paladio (Pd) en un producto de 4,5-DCPA seco y la concentración de 4,5-DCPA en los licores madres y lavado se registraron (Figura 3). Las mayores concentraciones de ACN resultan en una menor concentración de Pd en un producto de 4,5-DCPA seco. Sin embargo, esto también reduce el rendimiento del producto de 4,5-DCPA aislado debido a mayores pérdidas de solubilidad en licores madres y lavado.

Por lo tanto, puede usarse una concentración óptima dependiendo de la necesidad deseada.

Dos lotes de producto de 4,5-DCPA (pH=0.5, temperatura 10–15 °C, mantenido a baja temperatura durante 30 minutos (min) y ~ 6 h) se filtraron y lavaron con volúmenes de múltiples lechos de 50/50 volumen por volumen (v/v) de ACN–agua (como se muestra en la Figura 4). En un volumen de lecho único, el contenido de ACN fue ~ 0.58 de relación de masa a ácido 4,5,6-tricloropicolínico (4,5,6-TCPA), mientras que el agua fue ~ 0.75 de relación de masa a 4,5,6-TCPA. Las concentraciones de Pd y TEA en el producto de 4,5-DCPA seco se midieron luego de cada lavado (Figura 4). Cada relación de lavado corresponde a un volumen de un lecho de 50/50 (v/v) de ACN-agua. En función de los datos recopilados, el procedimiento de lavado se optimizó y la cantidad de lavados se redujo a volúmenes de 3 lechos de lavado con ACN-agua seguido de lavados con agua según fuera necesario para aumentar el pH de la torta húmeda. Las concentraciones de Pd se muestran como diamantes y triángulos en la Figura 4. Las concentraciones de TEA se muestran como cuadrados y círculos en la Figura 4. El Lote 1 (filtración luego de mantener la suspensión durante ~30 min a 15 °C) se muestra como una línea sólida en la Figura 4 y el Lote 2 (filtración luego de mantener la suspensión ~ 6 h a 10–15 °C) se muestra como una línea punteada en la Figura 4.

Ejemplo 2: Eficacia del lavado con acetonitrilo-agua

La suspensión de producto de ácido 4,5-dicloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolínico (4,5-DCPA) acidificada (pH= 2.7, temperatura 5 °C, manteniendo la temperatura durante ~6 h) se filtró en tres porciones (menor concentración de ácido y mayor pH que el Ejemplo 1) (véase Figuras 5 y 6). Una porción de la mezcla de precipitación es un tercio de un lote. Cada porción se lavó con volúmenes de tres lechos de 50/50 (v/v) de ACN-agua. En un volumen de lecho único, el contenido de ACN fue ~ 0.58 de relación de masa a 4,5,6-TCPA, mientras que el agua fue ~ 0.75 de relación de masa a 4,5,6-TCPA. El contenido total de ACN fue ~ 1.75 de relación de masa a 4,5,6-TCPA, mientras que el agua fue ~ 2.24 de relación de masa a 4,5,6-TCPA. Luego cada porción se lavó con un volumen de lecho único de agua (que corresponde a 1.33 de relación de masa a 4,5,6-TCPA). La variación en las concentraciones de paladio (Pd) y trietilamina (TEA) en producto seco con cada lavado se registró (Figuras 5 y 6) y fue similar al Ejemplo 1. La mayoría del Pd y TEA se retira de la torta al final del segundo lavado con ACN-agua de volumen de lecho resultando en ~100 ppm de Pd y < 0.1 mol% de TEA en el producto (Figuras 5 y 6). La mayoría del Pd del paso de acoplamiento de Suzuki está por lo tanto en los licores madres y la corriente de lavado. Si todo el Pd estuviera en el producto seco, la concentración de Pd sería ~ 5000 ppm. Luego del segundo y tercer lavado, el producto de 4,5-DCPA seco contenía <5% del Pd total cargado en el reactor.

Ejemplo 3: Adición de base a pH 12 con concentración a solución homogénea

Una corriente de licor madre y lavado combinados (430.85 g, 360 ppm de Pd) del aislamiento de 4,5-DCPA se neutralizó y luego se hizo básica (pH 12) con una solución de hidróxido de sodio (NaOH, 50 por ciento en peso (% en peso) en agua; 43.23 g). La mezcla se separó en dos fases. La fase rica en orgánicos superior (312.11 g, 480 ppm de Pd) se retuvo y la fase acuosa inferior (157.07 g, <1 ppm de Pd) se descartó. Luego la fase rica en

orgánicos superior se destiló en un evaporador giratorio hasta que se desarrollaron sólidos. Los sólidos recogidos se volvieron a agregar a la mezcla hasta que se obtuvo una solución homogénea. La mezcla resultante fue de 1260 ppm de Pd, resultando en 99% de recuperación.

5 *Ejemplo 4: Adición de base a pH 12 con concentración a sólido*

Una corriente de licor madre y lavado combinados (217.8 g, 230 ppm de Pd) del aislamiento de 4,5-DCPA se neutralizó y luego se hizo básica (pH 12) con NaOH (21.33 g) a temperatura ambiente. La mezcla se mantuvo en un horno a 55 °C durante alrededor de 3 h. La mezcla se separó en dos fases con una pequeña capa interfacial en la interfaz. La masa
10 de la fase acuosa fue 79.05 g. La capa interfacial se recogió por separado. Se observaron sólidos en la parte inferior de la capa rica en orgánicos luego de enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron (2.3 g) y la fase rica en orgánicos (157.0 g) se transfirió a un evaporador giratorio y se destiló a alrededor de 26.1 g restantes. Durante el proceso de concentración, comenzaron a formarse sólidos. Se agregó agua (40.0 g) a la fase rica en
15 orgánicos concentrada y los sólidos se recogieron mediante filtración. Los sólidos (3.53 g) contenían 1.32 % en peso de Pd, resultando en 92.8% de recuperación de la corriente de licores madres originales.

Ejemplo 5: Neutralización a pH 7

Una corriente de licor madre y lavado combinados (771.6 g, 400 ppm de Pd) del aislamiento
20 de 4,5-DCPA se neutralizó (pH 8) con 61.3 g de NH₄OH acuoso al 28 % en peso. Se obtuvo una solución turbia. Luego de permitir que la solución se asentara a temperatura ambiente, la mezcla se separó en dos fases. Se analizaron la capa rica en orgánicos superior y la fase acuosa inferior. La capa rica en orgánicos superior (367.11g, 650 ppm de Pd, de color amarillo) se concentró y la capa acuosa transparente inferior se descartó (463.02 g, 50 ppm

de Pd). La capa rica en orgánicos superior se concentró hasta 41% de su masa inicial, 151.9 g y 1510 ppm de Pd, resultando en una recuperación del 91% de la capa rica en orgánicos superior a la capa concentrada o una recuperación total de paladio de 74%.

Ejemplo 6: Neutralización a pH 7

- 5 Una corriente de licor madre y lavado combinados (100 mL) del aislamiento de 4,5-DCPA se neutralizó (pH 7) con NaOH acuoso al 50 % en peso. Se obtuvo una solución transparente. Tras enfriar la solución en un baño de hielo, la mezcla se separó en dos fases. Se analizaron las capas superior e inferior

Los resultados se proporcionan a continuación. Todos los valores están en % en peso a
10 menos que se indique otra cosa.

La capa rica en orgánicos contenía 67–68% de ACN; 1.5% de TEA; 1.4% de 2-cloro-5-fluoroanisol; 0.15% de 4,5,6-TCPA; 0.6% de 4,5-DCPA y ~1000–1100 ppm de Pd, lo que corresponde a una recuperación de paladio de aproximadamente 90%.

La capa acuosa contenía 20–21% de ACN; 3% de TEA; 0% de 2-cloro-5-fluoroanisol; 0.05%
15 de 4,5,6-TCPA; 0.06% de 4,5-DCPA y ~10 ppm de Pd.

Ejemplo 7: Reciclaje de catalizador sin ligando adicional

Un matraz de fondo redondo de 250 mL equipado con un agitador superior, rociador de nitrógeno y control de temperatura se cargó con 4,5,6-TCPA (7.99 g, 0.033 mol). La capa rica en orgánicos de una solución de licor madre neutralizada (1.5 mol% de Pd, 98 g de una
20 solución de 1100 ppm de Pd) se agregó al matraz. Se preparó una solución de ACN (94 mL), agua (36 mL) y TEA (14.5 mL) y se agregó al matraz de fondo redondo de 250 mL. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 30 minutos (min). Se agregó ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)borónico (7.33 g, 0.036 mol) y la mezcla se roció con nitrógeno durante 30 minutos, luego se colocó en un lecho de nitrógeno y se calentó durante 18 horas (h) a 65 °C.

La evolución de la reacción se controló por cromatografía líquida (LC). Se produjo 4,5-DCPA en un rendimiento en maceta de 57%. El saldo restante del material fue 4,5,6-TCPA.

Ejemplo 8: Reciclaje de catalizador con ligando extra

Un matraz de fondo redondo de 250 mL equipado con un agitador superior, rociador de
5 nitrógeno y control de temperatura se cargó con 4,5,6-TCPA (10.03 g, 0.041 mol). La capa
rica en orgánicos de una solución de licor madre neutralizada (1.5 mol% de Pd, 120 g de
una solución de 1100 ppm de Pd) se agregó al matraz. Se preparó una solución de ACN (92
mL), agua (44 mL) y TEA (15.9 mL) y luego se agregó al matraz de fondo redondo de 250
mL. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 30 min. Se agregó trifenilfosfina (0.32 g) para
10 compensar el saldo de ligando que se supone que se perdió durante el procesamiento. Se
agregó ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)borónico (9.13 g, 0.045 mol) y la mezcla se roció
con nitrógeno durante 30 minutos, luego se colocó en un lecho de nitrógeno y se calentó
hasta 65 °C durante 18 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante LC. Se produjo
4,5-DCPA en un rendimiento en maceta de 16%. El material restante fue 4,5,6-TCPA no
15 convertido.

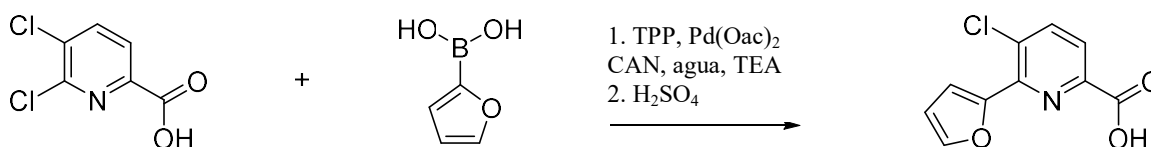
*Ejemplo 9: Reciclaje de catalizador de sólidos obtenido de licores madre sin ligando
adicional y adición constante de ácido borónico*

Una corriente de lavado de licor madre combinada generada como se describe en el
Ejemplo 1 (730 g) se neutralizó y luego se hizo básica (pH 8) con hidróxido de amonio
20 acuoso al 29% (NH₄OH; 69.43 g). La mezcla se separó en dos capas; la capa rica en
orgánicos superior se mantuvo y la capa incolora inferior se descartó. La capa rica en
orgánicos superior se concentró hasta que se formaron sólidos amarillos. Los sólidos se
aislaron por filtración y se lavaron con agua. Se encontró que los sólidos contenían 1.97 %
en peso de Pd. Se encontró que otros componentes de los sólidos eran 35 % en peso de

4,5-DCPA, 9 % en peso del isómero de 4,5,-DCPA, 6 % en peso de 4,5,6-TCPA, 2 % en peso de ácido 5-cloro-4,6-bis(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolínico y 3 % de área de 4,4'-dicloro-2,2'-difluoro-3,3'-dimetoxi-1,1'-bifenilo.

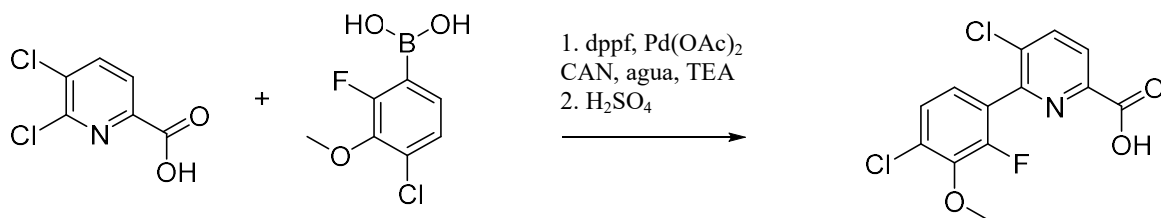
Un matraz de fondo redondo de 250 mL equipado con un agitador superior, rociador de nitrógeno y control de temperatura se cargó con 4,5,6-TCPA (10.21 g, 0.041 mol). Se preparó una solución de ACN (94 mL), agua (36 mL) y TEA (14.5 mL) y luego una porción de la solución (105 mL) se agregó al matraz de fondo redondo de 250 mL que contiene el 4,5,6-TCPA. Los sólidos se disolvieron y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 30 min. Los sólidos de paladio recuperados anteriormente (3.05 g, que corresponde a 1.4 % molar de carga de Pd) se agregaron a la solución rociada en el matraz de fondo redondo de 250 mL y la mezcla se roció otros 5 min más. Por separado, se preparó una solución de ácido (4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)borónico (9.12 g, 0.045 mol) en la solución de ACN/agua/TEA restante (40 mL) y se roció con nitrógeno durante 30 min. La solución de ácido borónico se cargó luego en una bomba de jeringa para una adición constante durante 6 h. La mezcla de reacción se colocó en un lecho con nitrógeno y se calentó hasta 65 °C durante 18 h. La evolución de la reacción se monitoreó mediante LC. El 4,5-DCPA se produjo en un rendimiento en maceta del 74%, con 4% del isómero de 4,5,-DCPA, 6% de ácido 5-cloro-4,6-bis(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolínico. El material restante fue 16% de 4,5,6-TCPA no convertido.

Ejemplo 10: Recuperación de catalizador después del acoplamiento de ácido 5,6-dicloropicolínico y ácido furan-2-borónico



A un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con un agitador magnético, condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno se agregó ácido 5,6-dicloropicolínico (5.00 g, 23.1 mmol), TEA (8.2 g, 81.0 mmol), ACN (39.5 g) y agua (15.1 g). La solución se roció durante 30 min con nitrógeno (1 mL/min). Después de rociar, se agregó trifenilfosfina (TPP; 0.18 g, 0.686 mmol) y acetato de paladio(II) (0.078 g, 0.347 mmol) a la solución. Se agregó ácido furan-2-borónico (3.3 g, 28.9 mmol) en una porción y se inició el calentamiento. La mezcla de reacción se calentó hasta 55 °C y se tomaron muestras y analizaron por cromatografía líquida. No había ácido borónico restante después de dos horas y se detuvo el calentamiento. La mezcla de reacción se dejó enfriar durante la noche y luego se calentó hasta 45 °C. Una vez a esa temperatura, se agregó ácido sulfúrico al 50% (7.1 g). No se observó precipitación por lo que la mezcla se enfrió. Luego de 30 min a < 5 °C, no se observaron sólidos y se agregó agua (25.7 g). Se formó un precipitado que se dejó enfriar durante 1 h y se aisló por filtración. El matraz se enjuagó con licor madre frío para aislar todo el producto. Luego la torta húmeda se enjuagó con una solución fría de ACN-agua (8.75 g y 11.25 g, respectivamente). El contenido de paladio se analizó en la torta húmeda, lavado y licores madre, con 81% del paladio en el licor madre y lavado y 19% en la torta húmeda. Se recuperó 99% del paladio total agregado.

Ejemplo 11: Recuperación de catalizador después del acoplamiento de ácido 5,6-dicloropicolínico y ácido (4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)borónico



A un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con un agitador magnético, condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno se agregó ácido 5,6-dicloropicolínico (5.00 g, 23.1 mmol), TEA (8.3 g, 81.0 mmol), ACN (39.9 g) y agua (15.3 g). La solución se
5 roció durante 30 min con nitrógeno (1 mL/min). Luego de rociar, se agregaron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf; 0.19 g, 0.343 mmol) y acetato de paladio(II) (0.08 g, 0.356 mmol) a la solución. Se agregó ácido (4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)borónico 5.4 g, 26.9 mmol) en una porción y se inició el calentamiento. La mezcla de reacción se calentó hasta 55 °C y se tomaron muestras y analizaron periódicamente por cromatografía líquida. No
10 había ácido borónico restante después de 22 horas y se detuvo el calentamiento. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta 45 °C. Una vez a esa temperatura, se agregó ácido sulfúrico al 50% (7.2 g). No se observó precipitación por lo que la mezcla se enfrió. Se formó un precipitado que se aisló por filtración. El matraz se enjuagó con licor madre frío para aislar todo el producto. Luego la torta húmeda se enjuagó con una solución fría de ACN-
15 agua (8.75 g y 11.25 g, respectivamente). El contenido de paladio se analizó en la torta húmeda, lavado y licores madre, con 96% del paladio en el licor madre y lavado y 4% en la torta húmeda. Se recuperó 98% del paladio total agregado.

La presente invención no está limitada en su alcance por las modalidades descritas en la
20 presente memoria, cuyo fin es servir como ilustraciones de algunos aspectos de la invención y cualquier modalidad que sea funcionalmente equivalente está dentro del alcance de la presente invención. Varias modificaciones de los métodos además de las mostradas y descritas en la presente memoria resultarán evidentes para los expertos en la técnica y están destinadas a estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además,
25 aunque solo se describen específicamente en las modalidades anteriores determinadas

combinaciones representativas de los pasos del método descritos en la presente, otras combinaciones de los componentes de la composición y los del método serán evidentes para los expertos en la técnica y también están destinadas a estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, una combinación de los pasos del método puede

5 mencionarse explícitamente en la presente; sin embargo, se incluyen otras combinaciones de pasos del método, aunque no se establezcan explícitamente. La expresión “que comprende” y sus variaciones, según se usan en la presente, se usan como sinónimos de la expresión “que incluye” y sus variaciones y son expresiones abiertas, no limitativas.