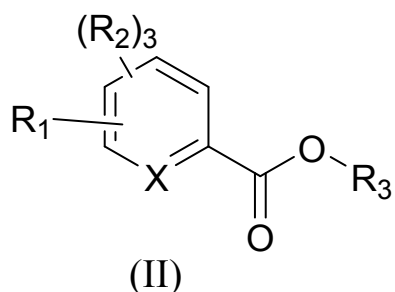


REIVINDICACIONES

1. Un método para reciclar paladio en una reacción de acoplamiento de Suzuki que comprende:

A) llevar a cabo un primer acoplamiento de Suzuki de un compuesto de Fórmula (II)



en donde

R_1 es halógeno;

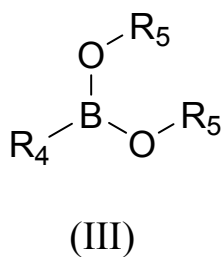
R_2 es H, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, formilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquenilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, 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, 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_6 , R_7 y R_8 son H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y

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

y un compuesto de Fórmula (III)



en donde

R₄ es un fenilo insustituido o sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, -CN, -NO₂, formilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₁-C₆, haloalquinilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio, -NR₆R₇ o NHC(O)R₈ o un heteroarilo insustituido o sustituido con 1 al número máximo de sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, -CN, -NO₂, formilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₁-C₆, haloalquinilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, 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

R₁₀ es H o alquilo C₁-C₄,

usar un catalizador de paladio en presencia de un ligando y una base para formar un producto de reacción de un primer acoplamiento de Suzuki;

B) recuperar sustancialmente el catalizador de paladio del producto de reacción del primer acoplamiento de Suzuki; y

C) realizar un segundo acoplamiento de Suzuki de un compuesto de Fórmula (II) y un compuesto de Fórmula (III) usando el catalizador de paladio recuperado.

2. El método de la reivindicación 1, en donde más del 70% del catalizador de paladio usado en la primera reacción de acoplamiento de Suzuki se recupera.

3. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el catalizador de paladio se forma a partir de acetato de paladio o cloruro de paladio.

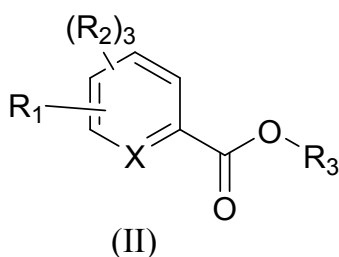
4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el ácido borónico sustituido es ácido (4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)borónico.

5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R_3 es H.
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el compuesto de Fórmula (II) está clorado.
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el compuesto de Fórmula (II) es ácido 4,5,6-tricloropicolínico o ácido 5,6-dicloropicolínico.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el ligando es trifenilfosfina o dppf.
9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la reacción de acoplamiento de Suzuki se hace en un sistema de solvente que comprende un solvente aprótico polar miscible y agua.
10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el solvente aprótico polar miscible es acetonitrilo.
11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la base es trietilamina.
12. El método de la reivindicación 1, en donde R_3 es alquilo C_1-C_4 o arilalquilo C_7-C_{10} y el producto del paso A) se hidroliza antes de realizar el paso B).
13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el paladio se recupera con otros solventes y reactivos de la primera reacción de acoplamiento de Suzuki y la combinación de paladio con los otros solventes y reactivos de la primera reacción de acoplamiento de Suzuki se agrega a la segunda reacción de acoplamiento de Suzuki.
14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde algunos solventes se retiran antes de la adición de la segunda reacción de acoplamiento de Suzuki.
15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el paladio se aísla de los otros solventes y reactivos antes de la adición de la segunda reacción de acoplamiento de Suzuki.

16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde un ácido se agrega al producto de reacción del primer acoplamiento de Suzuki para formar un licor madre y un precipitado.
17. El método de la reivindicación 16, en donde el producto de reacción del primer acoplamiento de Suzuki contiene uno o más solventes y una porción de uno o más solventes se retira del producto de reacción del primer acoplamiento de Suzuki antes de la adición de ácido.
18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16-17, en donde el ácido es ácido sulfúrico.
19. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16-18, en donde el precipitado se lava para retirar el catalizador de paladio y formar un lavado de precipitado.
20. El método de la reivindicación 19, en donde el precipitado se lava con una mezcla de solvente aprótico polar miscible y agua.
21. El método de la reivindicación 19, en donde el licor madre y el lavado de precipitado se combinan y la mezcla combinada forma una solución de fases separadas que comprende una capa rica en orgánicos y una capa acuosa.
22. El método de la reivindicación 21, en donde al licor madre y lavado de precipitado combinados se les ajusta el pH para ayudar a la separación de fases.
23. El método de la reivindicación 22, en donde el pH se ajusta usando una base.
24. El método de la reivindicación 23, en donde la base es uno o más de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.
25. El método de la reivindicación 21, en donde la capa rica en orgánicos contiene catalizador de paladio y la capa rica en orgánicos se agrega al segundo acoplamiento de Suzuki para proporcionar el catalizador de paladio recuperado.
26. El método de la reivindicación 25, que comprende además agregar catalizador de paladio adicional al segundo acoplamiento de Suzuki además del catalizador de paladio recuperado.

27. El método de la reivindicación 21, en donde la solución con fases separadas neutralizada se calienta a más de 30 °C para ayudar a la acumulación de paladio en la capa rica en orgánicos.
28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde el paladio permanece soluble durante la recuperación del catalizador de paladio.
29. El método de la reivindicación 28, en donde el catalizador de paladio permanece soluble entre pH 0.1 y pH 12.
30. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde el paladio se aísla en una fase sólida cuando se recupera y la fase sólida se agrega a la segunda reacción de acoplamiento de Suzuki.
31. El método de la reivindicación 21, en donde la capa rica en orgánicos se separa y los orgánicos volátiles se destilan de la capa rica en orgánicos y el catalizador de paladio se contiene en restos de destilación.
32. El método de la reivindicación 31, en donde los restos de destilación se agregan al segundo acoplamiento de Suzuki para proporcionar paladio recuperado.
33. Un método para recuperar paladio usado en una reacción de acoplamiento de Suzuki que comprende:

A) llevar a cabo un acoplamiento de Suzuki de un compuesto de Fórmula (II)



en donde

R_1 es halógeno;

R_2 es H, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, formilo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo C_1-C_6 , alquinilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalquenilo C_1-

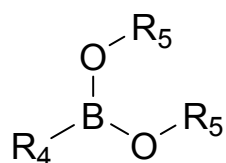
C₆, haloalquinilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio, NR₆R₇ o NHC(O)R₈;

R₃ es H, alquilo C₁-C₄ o arilalquilo C₇-C₁₀;

R₆, R₇ y R₈ son H o alquilo C₁-C₄ y

X = CR₉o N, en donde R₉ es H, halógeno, NR₆R₇ o NHC(O)R₈,

y un compuesto de Fórmula (III)



(III)

en donde

R₄ es un fenilo insustituido o sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, -CN, -NO₂, formilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₁-C₆, haloalquinilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio, -NR₆R₇ o NHC(O)R₈ o un heteroarilo insustituido o sustituido con 1 al número máximo de sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, -CN, -NO₂, formilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₁-C₆, haloalquinilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, 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

R₁₀ es H o alquilo C₁-C₄,

usar un catalizador de paladio en presencia de un ligando y una base de amina para formar un producto de reacción de acoplamiento de Suzuki;

B) aislar el catalizador de paladio del producto de reacción de acoplamiento de Suzuki en un aislado de catalizador de paladio; y

C) recuperar sustancialmente el catalizador de paladio del aislado de catalizador de paladio.

34. El método de la reivindicación 33, en donde más del 70% del catalizador de paladio usado en la primera reacción de acoplamiento de Suzuki se recupera.

35. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33-34, en donde el aislado de catalizador de paladio se forma agregando un ácido al producto de la reacción de acoplamiento de Suzuki para formar un licor madre y un precipitado.

36. El método de la reivindicación 35, en donde el ácido es ácido sulfúrico.

37. El método de cualquiera de las reivindicaciones 35-36, en donde el precipitado se lava para retirar el catalizador de paladio y formar un lavado de precipitado.

38. El método de la reivindicación 37, en donde el precipitado se lava con una mezcla de solvente y agua.

39. El método de la reivindicación 38, en donde el solvente es un solvente aprótico polar miscible.

40. El método de cualquiera de las reivindicaciones 37-40, en donde el licor madre y el lavado de precipitado se combinan y la mezcla combinada forma una solución de fases separadas que comprende una capa rica en orgánicos y una capa acuosa.

41. El método de la reivindicación 40, en donde al licor madre y lavado de precipitado combinados se les ajusta el pH para ayudar a la separación de fases.

42. El método de la reivindicación 41, en donde el pH se ajusta usando una base.

43. El método de la reivindicación 42, en donde la base es uno o más de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

44. El método de cualquiera de las reivindicaciones 40-43, en donde el catalizador de paladio está concentrado en la capa rica en orgánicos.
45. El método de cualquiera de las reivindicaciones 40-44, en donde el catalizador de paladio se extrae de la capa rica en orgánicos con acetato de etilo.
46. El método de cualquiera de las reivindicaciones 40-44, en donde el catalizador de paladio se extrae de la capa rica en orgánicos adsorbiéndolo en un sustrato orgánico.
47. El método de la reivindicación 46, en donde el sustrato orgánico es carbono activado.
48. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33-48, en donde el aislado de catalizador de paladio está en una fase sólida cuando se aísla.