



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201718503 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：105115960

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 05 月 23 日

(51)Int. Cl.：

C07D213/79 (2006.01)

C07D213/803(2006.01)

C07D405/04 (2006.01)

B01J31/22 (2006.01)

B01J31/24 (2006.01)

B01J38/00 (2006.01)

A01N43/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/05/22

美國

62/165,502

(71)申請人：陶氏農業科學公司 (美國) DOW AGROSCIENCES LLC (US)

美國

(72)發明人：畢斯瓦斯 珊吉伯 BISWAS, SANJIB (US)；恰克拉巴爾提 里塔姆

CHAKRABARTI, REETAM (US)；赫夫曼 勞拉 M HUFFMAN, LAURA M.

(US)；稜 羅納德 B LENG, RONALD B. (US)；休特曼 亞伯拉罕 D

SCHUITMAN, ABRAHAM D. (US)；史派爾斯 卡倫 SPIERS, KARIN (US)；史托

特麥爾 艾倫 L STOTTLEMYER, ALAN L. (US)；伊普 傑佛瑞 B EPP, JEFFREY

B. (US)

(74)代理人：惲軼群；劉法正

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：48 項 圖式數：6 共 46 頁

(54)名稱

於鈴木偶合 (SUZUKI COUPLING) 後回收及／或再利用鈀催化劑之技術

RECOVERY AND/OR REUSE OF PALLADIUM CATALYST AFTER A SUZUKI COUPLING

(57)摘要

描述用於偶合二種分子之鈴木偶合反應之後，回收及／或再利用鈀催化劑之方法。

Methods for the recovery and/or reuse of palladium catalyst after a Suzuki coupling reaction in which two molecules are coupled are described.

指定代表圖：

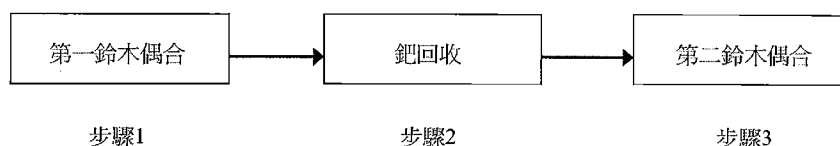


圖1

發明摘要

※ 申請案號：105115960

※ 申請日：105.05.23

※ I P C 分類：

C07D213/79(2006.01)
C07D213/803(2006.01)
C07D405/04(2006.01)
B01J31/22(2006.01)
B01J31/24(2006.01)
B01J38/00(2006.01)
A01N43/00(2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

於鈴木偶合(SUZUKI COUPLING)後回收及/或再利用鈀催化劑之技術
RECOVERY AND/OR REUSE OF PALLADIUM CATALYST AFTER A
SUZUKI COUPLING

【中文】

描述用於偶合二種分子之鈴木偶合反應之後，回收及/或再利用鈀催化劑之方法。

【英文】

Methods for the recovery and/or reuse of palladium catalyst after a Suzuki coupling reaction in which two molecules are coupled are described.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

於鈴木偶合(SUZUKI COUPLING)後回收及/或再利用鈀催化劑之技術

RECOVERY AND/OR REUSE OF PALLADIUM CATALYST
AFTER A SUZUKI COUPLING

【技術領域】

[0001]本發明係有關於於鈴木偶合(SUZUKI COUPLING)後回收及/或再利用鈀催化劑之技術。

【先前技術】

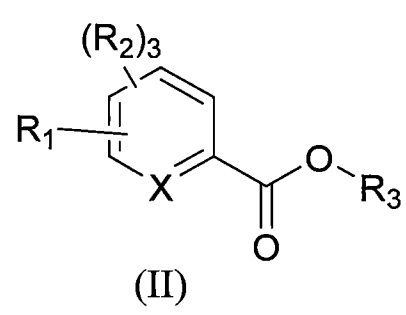
發明背景

[0002]鈴木偶合反應為眾所周知的，並且鈴木偶合反應內使用鈀催化劑為顯著的特徵。然而，於鈴木偶合內使用的鈀催化劑一般而言不容易從反應產物回收。因而，雖然使用鈀作為鈴木偶合的催化劑為顯著的特徵並且效率很高，但是鈀催化劑的成本通常為原料成本中不成比例的部分。

【發明內容】

發明概要

[0003]描述用於鈴木偶合反應中循環鈀之方法。於此等方法中，使式(II)化合物與式(III)化合物執行一第一鈴木偶合。



其中

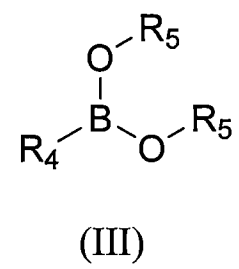
R₁為鹵素；

R₂為H、鹵素、-CN、-NO₂、甲醯基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烯基、C₁-C₆鹵炔基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆烷基亞磺醯基、C₁-C₆烷基磺醯基、C₁-C₆鹵烷基硫基、C₁-C₆鹵烷基亞磺醯基、C₁-C₆鹵烷基磺醯基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基硫基、雜芳基硫基、NR₆R₇，或NHC(O)R₈；

R₃為H、C₁-C₄烷基，或是C₇-C₁₀芳基烷基；

R₆、R₇及R₈為H或C₁-C₄烷基；以及

X=CR₉或是N，其中R₉為H、鹵素、NR₆R₇，或是NHC(O)R₈，



其中

R₄為未經取代的或是以獨立地選自於下列之1-4個取代基所取代的苯基：F、Cl、-CN、-NO₂、甲醯基、C₁-C₆烷基、

C₃-C₆環烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烯基、C₁-C₆鹵炔基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆烷基亞磺醯基、C₁-C₆烷基磺醯基、C₁-C₆鹵烷基硫基、C₁-C₆鹵烷基亞磺醯基、C₁-C₆鹵烷基磺醯基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基硫基、雜芳基硫基、-NR₆R₇，或NHC(O)R₈，或是未經取代的或是以獨立地選自於下列之1至最大數目的取代基所取代的一雜芳基：F、Cl、-CN、-NO₂、甲醯基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烯基、C₁-C₆鹵炔基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆烷基亞磺醯基、C₁-C₆烷基磺醯基、C₁-C₆鹵烷基硫基、C₁-C₆鹵烷基亞磺醯基、C₁-C₆鹵烷基磺醯基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基硫基、雜芳基硫基、-NR₆R₇，或NHC(O)R₈；

R₅為H、C₁-C₄烷基，或者二個R₅上的碳一起形成一飽和環—O(C(R₁₀)₂)_pO—，其中p為2或3；以及

R₁₀為H或C₁-C₄烷基，

鈴木偶合反應使用一種鈀催化劑，於一配位基及一胺鹼類存在下進行，以形成一第一鈴木偶合反應產物。繼而從該第一鈴木偶合反應產物實質回收該鈀催化劑。該回收的鈀催化劑接而使用於第二鈴木偶合反應。

[0004]亦描述用於回收(reclaiming)鈴木偶合反應中的鈀之方法。於此等方法中，執行式(II)化合物與式(III)化合物之鈴木偶合。鈴木偶合反應使用一種鈀催化劑，於一配位基及一胺鹼類存在下進行，以形成一鈴木偶合反應產物。

繼而從該鈴木偶合反應產物單離該鈀催化劑成為鈀催化劑單離物。從該鈀催化劑單離物實質回收該鈀催化劑。

【圖式簡單說明】

[0005] 圖1顯示本發明的鈀回收方法之方塊圖。

[0006] 圖2顯示本發明的鈀回收方法之一具體例的方塊圖。

[0007] 圖3顯示以乙腈(ACN)-水比率為基礎(以體積/體積(v/v)為基礎)之洗滌液內，鈀(Pd)濃度(以乾重為基礎之百萬分點(ppm)計)及4,5-二氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基) 2-吡啶甲酸(4,5-DCPA)濃度(以莫耳百分比(mol%)計)。

[0008] 圖4顯示以洗液比率為基礎，以乾重為基礎之Pd濃度(ppm)及三乙胺(TEA)鹽類濃度(mol%)。

[0009] 圖5顯示乾燥的4,5-DCPA產物內之Pd濃度(ppm)。

[0010] 圖6顯示相對於乾燥的4,5-DCPA產物之(TEA)濃度(mol%)。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

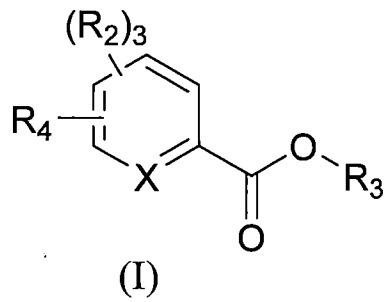
[0011] 本文提供用於鈴木偶合反應中循環鈀之方法。於此等方法中，步驟1中執行第一鈴木偶合，以及繼而於步驟2中，從該第一鈴木偶合之反應產物回收該鈀催化劑。步驟3中該回收的鈀催化劑使用於第二鈴木偶合反應。圖1顯示步驟1至3。可以就地回收鈀且立即再利用，或是可以收集含鈀材料催化劑且之後再回收該鈀(譬如，透過回收公司)。

典型地，超過70%的鈀催化劑被回收且回收的鈀為催化活性的。

[0012]

鈴木偶合

鈴木偶合反應為熟習此項技術者熟知的。如本文所述，式(I)化合物所描述的分子為鈴木偶合之產物：



其中

R_2 為H、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、甲醯基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烯基、 C_1 - C_6 鹵炔基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 烷基硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、 C_1 - C_6 鹵烷基硫基、 C_1 - C_6 鹵烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 鹵烷基磺醯基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基硫基、雜芳基硫基、 NR_6R_7 ，或 $NHC(O)R_8$ ；

R_3 為H、 C_1 - C_4 烷基，或是 C_7 - C_{10} 芳基烷基；

R_4 為未經取代的或是以獨立地選自於下列之1-4個取代基所取代的苯基： F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、甲醯基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烯基、 C_1 - C_6 鹵炔基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 烷基硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、 C_1 - C_6

鹵烷基硫基、C₁-C₆鹵烷基亞磺醯基、C₁-C₆鹵烷基磺醯基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基硫基、雜芳基硫基、-NR₆R₇，或NHC(O)R₈，或是未經取代的或是以獨立地選自於下列之1至最大數目的取代基所取代的一雜芳基：F、Cl、-CN、-NO₂、甲醯基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烯基、C₁-C₆鹵炔基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆烷基亞磺醯基、C₁-C₆烷基磺醯基、C₁-C₆鹵烷基硫基、C₁-C₆鹵烷基亞磺醯基、C₁-C₆鹵烷基磺醯基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基硫基、雜芳基硫基、-NR₆R₇，或NHC(O)R₈；

R₆、R₇及R₈為H或C₁-C₄烷基；以及

X=CR₉或是N，其中R₉為H、鹵素、NR₆R₇，或是NHC(O)R₈。

[0013]除非另外明確限制，否則本文使用的術語「烷基」、「烯基」、「炔基」，以及衍生術語「烷氧基」、「醯基」、「烷基硫基」、「芳基烷基」、「雜芳基烷基」、「烷基磺醯基」包括直鏈、支鏈及環狀部分(moieties)於其等的範疇內。因而，典型的烷基基團為甲基、乙基、1-甲基乙基、丙基、1,1-二甲基乙基，以及環丙基。除非另外明確指明，否則各者可以為未經取代的或是以一或多個選自但不限於下列之取代基所取代：鹵素、烷基、烯基、炔基、羥基、烷氧基、烷基硫基、C₁-C₆醯基、甲醯基、氰基、芳基氧基，或是芳基，但有條件是取代基為空間上可相容的並且滿足化學鍵結規則和應變能。術語「鹵烷基」及「鹵烯基」包括以一

個至最大可能數目的鹵原子所取代的烷基及烯基基團，包括全部鹵素之組合。術語「烯基」及「炔基」意欲包括一個或多個不飽和鍵。

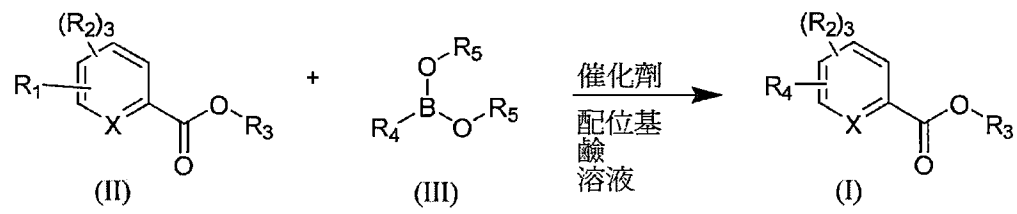
[0014] 本文使用的術語「芳基」係指苯基、氫茛基或是萘基基團。本文使用的術語「雜芳基」係指一種含有一個或多個雜原子，即N、O或S，的5-或6-員芳香族環；此等雜芳香族環可以與其他的芳香族系統稠合。此等雜芳香族環包括，但不限於呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、吡啶基、噻吩基(pyridazyl)、嘧啶基、吡嗪基、三吡嗪基環結構。芳基或雜芳基取代基可以是未經取代的或是被選自下列之一個或更多個取代基所取代：鹵素、羥基、硝基、氰基、芳基氧基、甲醯基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、鹵化C₁-C₆烷基、鹵化C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆醯基、C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆烷基亞磺醯基、C₁-C₆烷基磺醯基、醯基、C₁-C₆OC(O)烷基、C₁-C₆ NHC(O)烷基、C(O)OH、C₁-C₆C(O)O烷基、C(O)NH₂、C₁-C₆ C(O)NH烷基，或是C₁-C₆ C(O)N(烷基)₂，但有條件是取代基為空間上可相容的並且滿足化學鍵結規則和應變能。

[0015] 本文使用的術語「芳基烷基」係指一個苯基取代的烷基基團，該烷基基團具有7至11個碳原子總數，例如苄基(-CH₂C₆H₅)、2-甲基萘基(-CH₂C₁₀H₇)，及1-或2-苯乙基(-CH₂CH₂C₆H₅或-CH(CH₃)C₆H₅)。苯基自身可以為未經取代的或是以一或多個獨立選自於下列之取代基所取代：鹵素、

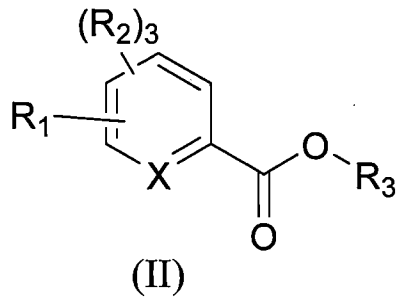
硝基、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵化C₁-C₆烷基、鹵化C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基硫基、C(O)O C₁-C₆烷基，或是二個相鄰的取代基一起成為-O(CH₂)_nO-，其中n=1或2，但有條件是取代基為空間上可相容的並且滿足化學鍵結規則和應變能。

[0016]除非另外明確限制，否則術語「鹵素」包括氟、氯、溴，及碘。

[0017]於本文所述之鈴木偶合反應中，式(II)化合物係與式(III)化合物反應以形成一式(I)化合物，如同一般如下所示：



[0018]式(II)化合物為



其中

R₁為鹵素；

R₂為H、鹵素、-CN、-NO₂、甲醯基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烯基、C₁-C₆鹵炔基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆烷

基硫基、C₁-C₆烷基亞磺醯基、C₁-C₆烷基磺醯基、C₁-C₆鹵
烷基硫基、C₁-C₆鹵烷基亞磺醯基、C₁-C₆鹵烷基磺醯基、芳
基氧基、雜芳基氧基、芳基硫基、雜芳基硫基、NR₆R₇，或
NHC(O)R₈；

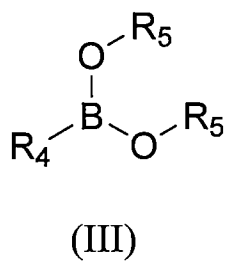
R₃為H、C₁-C₄烷基，或是C₇-C₁₀芳基烷基；

R₆、R₇及R₈為H或C₁-C₄烷基；

X=CR₉或是N，其中R₉為H、鹵素、NR₆R₇，或是
NHC(O)R₈。

[0019]選擇性地，當X為N，R₁可以為N鄰位的碳。提到
R₁是鹵素；然而，最常見的鈴木偶合鹵素為Cl、Br，及I，
以及R₁可以限制為Cl、Br，及/或I，取決於使用的鈴木偶合
類型。式(II)化合物之實例包括5,6-二氯 2-吡啶甲酸；4-溴
苯甲酸；甲基 5,6-二氯甲吡啶酯；苯甲基 5,6-二氯甲吡啶
酯；3,4,5,6-四氯 2-吡啶甲酸；甲基 3,4,5,6-四氯甲吡啶酯；
苯甲基 3,4,5,6-四氯甲吡啶酯；4-胺基-3,5,6-三氯 2-吡啶甲
酸；甲基 4-胺基-3,5,6-三氯甲吡啶酯；以及苯甲基 4-胺基
-3,5,6-三氯甲吡啶酯。

[0020]式(III)化合物為



其中

R₄為未經取代的或是以獨立地選自於下列之1-4個取代

基所取代的苯基：F、Cl、-CN、-NO₂、甲醯基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烯基、C₁-C₆鹵炔基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆烷基亞磺醯基、C₁-C₆烷基磺醯基、C₁-C₆鹵烷基硫基、C₁-C₆鹵烷基亞磺醯基、C₁-C₆鹵烷基磺醯基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基硫基、雜芳基硫基、-NR₆R₇，或NHC(O)R₈，或是未經取代的或是以獨立地選自於下列之1至最大數目的取代基所取代的一雜芳基：F、Cl、-CN、-NO₂、甲醯基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烯基、C₁-C₆鹵炔基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆烷基亞磺醯基、C₁-C₆烷基磺醯基、C₁-C₆鹵烷基硫基、C₁-C₆鹵烷基亞磺醯基、C₁-C₆鹵烷基磺醯基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基硫基、雜芳基硫基、-NR₆R₇，或NHC(O)R₈；

R₅為H、C₁-C₄烷基，或者二個R₅上的碳一起形成一飽和環—O(C(R₁₀)₂)_pO—，其中p為2或3；以及

R₁₀為H或C₁-C₄烷基。

[0021] 式(III)化合物之實例包括(2-氟-3-甲氧基苯基)硼酸；苯硼酸；(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)硼酸；呋喃-2-硼酸；呋喃-2-硼酸品納可環酯(boronic acid pinacol cyclic ester)；以及4-氯苯基硼酸。

[0022] 如本文所述之R₄的特定實例亦描述於國際申請案WO/2014/151005、WO/2014/151008以及WO/2014/151009之內，其等係併入本文以作為參考資料。

[0023]如使用於本文中，術語「鈀催化劑」為一種鈀過渡金屬催化劑，例如醋酸鈀(palladium diacetate)或是雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)。本文所述之鈀催化劑可以從金屬鹽類及配位基在原位上製備，例如醋酸鈀(II)(palladium acetate)及三苯基膦。可用於本文所述之方法中額外的配位基包括雙牙配位基，例如1,3-雙(二苯基膦)丙烷(dppp)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(dppf)、1,1'-雙(二(三級丁基)膦)二茂鐵(dtbpf)，及1,2-雙(二苯基膦甲基)苯，以及單牙配位基，例如(4-二甲基-胺苯基)膦(AmPhos)、2-二環己基膦-2',6'-二甲氧基聯苯基(SPhos)、2-二環己基膦-2',4',6'-三異丙基聯苯基(XPhos)及三-鄰甲苯膦(TOTP)。此等原位催化劑之製備可以藉由金屬鹽類及配位基之先前反應，接著添加反應混合物，或是透過單獨直接添加金屬鹽類及配位基至反應混合物來進行。

[0024]典型地，鈴木偶合反應係於缺乏氧之下、使用惰性氣體，例如氮或氬來進行。由偶合反應混合物排除氧所使用的技術，例如噴灑惰性氣體，為熟習此項技術者熟知的。此等技術之實例係描述於 *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*, 2nd ed.; Shriver, D. F., Drezdson, M. A., Eds.; Wiley-Interscience, 1986之內。使用次化學計量的量之催化劑，典型地從大約0.0001當量至0.1當量。可以選擇性地添加額外量的配位基，以增加催化劑的安定性與活性。此外，添加劑例如，二級或三級胺鹼類(例如，三乙胺、二乙胺、吡啶、二異丙基乙胺(Hunig's base)、二異丙

胺，及芳族胺)，以及無機鹽類(例如， Cs_2CO_3 、 Na_2SO_4 、 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 與 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 KF 、 CsF 、 K_2HPO_4 、 K_3PO_4 及 NaF)可以添加至偶合反應。偶合反應一般而言需要從大約1至大約5當量的此等添加劑，從1至4.5當量的此等添加劑，從1至4當量的此等添加劑，從1至3.5當量的此等添加劑，從1至3當量的此等添加劑，從1至2.5當量的此等添加劑，從1至2當量的此等添加劑，從2至5當量的此等添加劑，從2至4.5當量的此等添加劑，從2至4當量的此等添加劑，從2至3.5當量的此等添加劑，從2至3當量的此等添加劑，從3至5當量的此等添加劑，從3至4.5當量的此等添加劑，或是從3至4當量的此等添加劑。可以選擇性地添加水至偶合反應，以增加添加劑的安定性。偶合反應一般而言需要從1至大約3當量的式(III)化合物，在一些具體例中，需要從1至大約1.5當量。在一些具體例中，可以使用次化學計量的量之硼酸，舉例而言大於或等於0.85，大於或等於0.9，大於或等於0.91，大於或等於0.92，大於或等於0.93，大於或等於0.94，大於或等於0.95，大於或等於0.96，大於或等於0.97，大於或等於0.98，或是大於或等於0.90當量的式(III)化合物。

反應係於溶劑或溶劑混合物內進行，例如丙酮、乙腈、二甲基亞砜(DMSO)、二甲基甲醯胺(DMF)、二噁烷、四氫呋喃(THF)、甲基第三丁基醚(MTBE)、二甲苯、甲苯、甲基異丁基酮(MIBK)、甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇，或是三級戊醇(例如，反應可以於乙腈及水的混合物內進行)。進行反應的溫度不是關鍵性的，但是通常是在大約25 °C至大約

150 °C，以及在一些具體例中，大約50 °C至大約125 °C。典型的反應一般而言需要大約0.5至大約24小時。典型要求之反應物的添加沒有特定的順序。反應條件可以透過控制一個或多個反應物之添加(譬如連續性)來控制。在一具體例中，式(III)化合物係於數小時的期間添加至其他的反應物，以及於式(III)化合物之最終添加之後，允許混合物反應歷時再幾個小時。

鈀回收

[0025]於鈴木偶合反應完成之後，於步驟2中回收鈀。本文所述之方法的一個特徵，在於鈀催化劑於非常寬廣的pH範圍保持為可溶性的，亦即，pH 0.1至14，是以鈀保持為可溶性的，且可以於單離產物的製程期間從鈴木偶合反應產物移除。鈀可以保持為可溶性之pH可以落在以下範圍內：pH 0.1至13、pH 0.1至12、pH 0.1至11、pH 0.1至10、pH 0.5至14、pH 0.5至13、pH 0.5至12、pH 0.5至11、pH 0.5至10、pH 1至14、pH 1至13、pH 1至12、pH 1至11、pH 1至10、pH 2至14、pH 2至13、pH 2至11、pH 2至12，或是pH 2至10。

[0026]一種從式(II)化合物與式(III)化合物之鈴木偶合反應回收鈀催化劑的方法係顯示於圖2內。於圖2之內，如上所述地執行一第一鈴木偶合200，以及從反應混合物單離該第一鈴木偶合產物230。單離該鈴木偶合產物及回收該鈀催化劑之第一步驟是要酸化210該反應混合物。使用酸類來中和游離鹼(譬如，三乙胺)，以及從偶合產物與鹼類之錯合

物分離鈴木偶合產物。可用於本文所述之方法中的酸類，對於熟習此項技術者會是顯而易見的且包括但不限於，硫酸、鹽酸，以及甲酸。酸化步驟期間達成的pH範圍可以落在pH 0.1至pH 4的範圍內，以及可以校正來提供鈴木偶合產物與產物-鹼錯合物(設若此等錯合物存在)最有效的分離而不會降解該鈴木偶合產物230。一旦該鈴木偶合產物與鹼錯合物分離，偶合產物會由溶液沈澱。可以提升酸化210的期間產物混合物的溫度，以幫助援助產物-鹼錯合物之分離(譬如，40-65 °C)。酸化210步驟被維持至該鈴木偶合反應產物與產物-鹼錯合物分離為止。一旦酸化反應已經使產物-鹼錯合物分離，則該鈴木偶合產物可以從溶液沈澱出。爲了協助沈澱，可以使混合物的溫度降低，以使該鈴木偶合產物230的溶解度降低。在這鈀回收工作的時候，鈀催化劑係分布於反應混合物(母液)各處，且亦與沈澱的鈴木偶合產物混合。

[0027] 下一個步驟220是要過濾反應混合物以使該沈澱的鈴木偶合產物230與母液分離，以及清洗該鈴木偶合產物230以移除任何的鈀催化劑。將分離的母液放置於鈀回收容器內，以及用可混溶的非質子溶劑與水之混合物(譬如，可以使用乙腈-水混合物)來清洗該沈澱的鈴木偶合產物230。用於清洗該沈澱的鈴木偶合產物230之可混溶的非質子溶劑對水的比率可以予以平衡，以使產物溶解減到最小同時使鈀之移除增加至最大。該比率係取決於該沈澱的鈴木偶合產物230及鈀催化劑之溶解性質。可混溶的非質子溶劑對

水的體積對體積的比率之實例包括但不限於，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，以及5/95。可用之可混溶的非質子溶劑對水混合物的另外的實例是50/50體積對體積的乙腈/水之混合物。將該沈澱的鈴木偶合產物的洗滌液添加至鈰回收容器，以及使該鈴木偶合產物乾燥。於清洗與選擇性地乾燥222之後，該鈴木偶合產物230係從反應混合物單離且隨時可以進一步純化或是以希望的方式使用。

[0028] 鈰催化劑之回收於鈰回收容器內繼續，其係透過調整pH以開始組合的母液及洗滌液之相分離240。將一種鹼類(含水的或固態)添加至母液及洗滌液的混合物，其使酸化步驟210期間產生的任何剩餘的胺鹼錯合物及硼酸中和。可用於本文所述之方法中之鹼類，對於熟習此項技術者會是顯而易見的且包括但不限於，氫氧化銨、氫氧化鈉，以及氫氧化鉀。添加足夠的含水鹼類以提升pH使能創造出兩種液相，一主要含水及無機鹽的水相260以及一富有機物層250。發生此相分離之pH範圍通常在pH 7-14的範圍，但可以於較低的pH。在一些具體例中，pH可以大於或等於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，或是13.0。發生此相分離之pH範圍也可以是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、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，或是pH 10-11。然而，不藉由添加鹼類來調整pH是可能發生相分離的，於較高的pH位準鈀分配至富有機物層內傾向於增高。舉例而言，設若經由該沈澱的鈴木偶合產物230洗滌液而導入足夠的水至鈀回收容器內，會開始發生相分離，但是如同所述鈀分配至富有機物層內可能不最大化，且藉由添加鹼類來提升pH對鈀回收是有益的。可以視需要來控制溫度，亦即，降低以協助相分離或提升至溶質能夠於相之間遷移(亦即，一些水可分配至富有機物層或者有機物分配至水層)。水層260一般而言不含有任何的有用的試劑且被丟棄，但是可按希望予以進一步加工以回收溶劑或試劑。該富有機物層250含有鈴木偶合反應內使用的鈀催化劑之實質多數。該富有機物層可含有大於60%、大於65%、大於70%、大於75%、大於80%、大於85%、大於86%、大於87%、大於88%、大於89%、大於90%、大於91%、大於92%、大於93%、大於94%、大於95%、大於96%、大於97%、大於98%、大於99%之該鈴木偶合反應內使用的鈀催化劑之原始量。如使用於本文中，術語「實質回收」係指回收該鈴木偶合反應內使用的鈀催化劑之多數，亦即，回收大於60%、大於75%、大於70%、大於75%、大於80%、大於85%、大於86%、大於87%、大於88%、大於89%、大

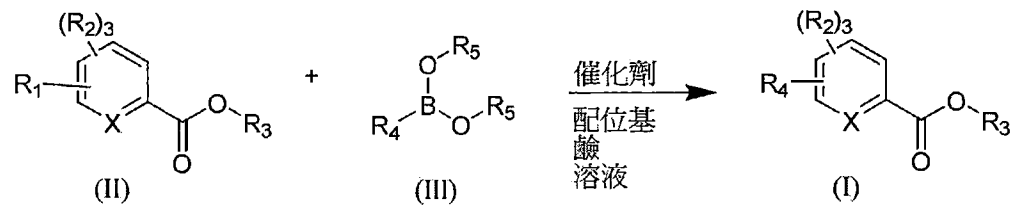
於90%、大於91%、大於92%、大於93%、大於94%、大於95%、大於96%、大於97%、大於98%、大於99%之該鈴木偶合反應內使用的鈀催化劑之原始量。

[0029]除了鈀催化劑，該富有機物層含有該鈴木偶合反應內使用的溶劑及反應物，以及因此可直接添加至第二鈴木偶合反應。任擇地，鈀可以回收且重組成有用的催化劑。該富有機物層可以與類似的試劑一起直接地使用於鈴木偶合反應，或是送到鈀回收服務提供者以單離鈀。當該富有機物層直接地添加至第二鈴木偶合反應時，鈀催化劑仍然是有活性的，但是催化速率可能會下降(該富有機物層內亦可以存在其他的配位基且將可用於反應)。循環的鈀催化劑之催化速率可能大於40%、大於45%、大於50%、大於55%、大於60%、大於65%、大於70%、大於75%、大於80%、大於85%、大於90%，或是大於95%。在此討論的方法業已構成第一鈴木偶合反應及第二鈴木偶合反應，然而，意圖是於鈀回收方法能相等地應用於該第二鈴木偶合反應中使用的鈀，該第二鈴木偶合反應中使用的鈀能循環至第三鈴木偶合反應中。鈀可以使用本文所述之方法來回收，以及無限地使用於隨後的反應中。事實上，由於高的鈀回收位準，能使用於各反應之後使用本文所述之方法予以循環之相同的鈀，來執行許多鈴木偶合之應。

[0030]在鈀催化劑回收及鈴木偶合產物單離的整個期間，可利用額外的選擇。一種選擇，當 R_3 不是H時，係要於酸化210之前，執行一種水解步驟201。另一種選擇係於酸

化步驟210之前要過濾202該反應混合物，俾以移除在鈴木偶合反應的整個期間形成的任何固體副產物(此方法對於熟習此項技術者會是顯而易見的)。水解步驟201可以於過濾步驟202之前完成。在鈀催化劑回收及鈴木偶合產物單離的整個期間，可利用之另外的選擇係要於酸化210步驟之前，從該反應混合物移除204非錯合的鹼類，俾以簡化反應混合物之後處理(workup) (亦即，酸化210步驟將不需要太多的酸，設若要中和的鹼存在較少的量)。蒸餾為於酸化210步驟之前移除胺鹼類204的一種方法，但是其他的方法對於熟習此項技術者會是顯而易見的。一種另外的選擇是於回收250之後加工該富有機物層，以使鈴木偶合反應的組分，例如胺鹼類(譬如，三乙胺)，與溶劑(譬如乙腈)分離，以產生更濃縮的含鈀相。富有機物相之蒸餾為一種選擇，其中胺鹼類及溶劑可以分離，同時留下進一步濃縮的含鈀相。回收的胺鹼類及溶劑可以選擇性地再利用於另外的鈴木偶合反應中或是於其他的步驟中(譬如，回收的乙腈可以再利用於酸化後的清洗步驟)。濃縮的含鈀相可以內部加工、送到鈀回收服務提供者，或是直接地循環至第二鈴木偶合反應。回收鈀之額外的選擇包括添加一種有機固體基材(譬如，碳黑、矽藻土，或是可以在鈀回收的期間移除之其他的材料)至富鈀相或是富有機物相，來吸附鈀至有機固體基材材料的表面上，以及舉例而言藉由過濾而從剩餘的富鈀相或富有機物相移除固體基材，然後從固體基材回收鈀。一種另外的選擇是添加水至富有機物相，以及單離鈀為固體。

[0031]從鈴木偶合反應回收鈰的下列總體方案係說明於此：



[0032]表1含有可能的式(II)與(III)化合物、催化劑、配位基、鹼類及溶劑之實例，其等可以組合於以上的反應方案內。表1內暗示的一些組合係使用於以下所述的實驗程序中。

表1：鈴木偶合的選擇性組分之實例

式(II)化合物	式(III)化合物	催化劑及配位基	鹼	溶劑
5,6-二氯 2-吡啶甲酸	(2-氟-3-甲氧基苯基)-硼酸	Pd(OAc) ₂ 及 三苯基膦	二乙胺	ACN
4-溴苯甲酸	苯硼酸	Pd(OAc) ₂ 及 dppf	三乙胺	THF
甲基 5,6-二氯甲吡啶酯	呋喃-2-硼酸品納可環酯	Pd(OAc) ₂ 及 dppp	吡啶	丙酮
苯甲基 5,6-二氯甲吡啶酯	4-氯苯基硼酸	Pd(OAc) ₂ 及 1,2-雙(二苯基膦-甲基)苯	碳酸鉍	DMSO
3,4,5,6-四氯-2-吡啶甲酸		Pd(OAc) ₂ 及 XPhos	二異丙基乙胺	二噁烷
甲基 3,4,5,6-四氯-甲吡啶酯		Pd(OAc) ₂ 及 AmPhos		DMF
苯甲基 3,4,5,6-四氯-甲吡啶酯		Pd(OAc) ₂ 及 SPhos		MIBK
4-胺基-3,5,6-三氯 2-吡啶甲酸		(dtbpf)PdCl ₂		甲醇
甲基 4-胺基-3,5,6-三氯甲吡啶酯		(AmPhos) ₂ PdCl ₂		
苯甲基 4-胺基-3,5,6-三氯甲吡啶酯				
5,6-二氯 2-吡啶甲酸	呋喃-2-硼酸	Pd(OAc) ₂ 及 三苯基膦	三乙胺	ACN-水
5,6-二氯 2-吡啶甲酸	(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-硼酸	Pd(OAc) ₂ 及 dppf	三乙胺	ACN-水
4,5,6-三氯 2-吡啶甲酸	(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-硼酸	Pd(OAc) ₂ 及 三苯基膦	三乙胺	ACN-水

[0033]所述的組成物及方法以及下列的實例係用於說明的目的，且不打算限制申請專利範圍之範疇。在不背離所請之主題的精神與範疇之下，關於本文所述之組成物及方法之其他的修飾、用途，或是組合對於熟習此項技術者會是顯而易見的。

實施例

實施例1：乙腈-水洗滌之效應

[0034]將酸化的4,5-二氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-2-吡啶甲酸(4,5-DCPA)產物漿體(pH=0.5，溫度~10 °C，保持溫度歷時~ 6小時(h))劃分成多個批次，以及各批次係於離心機內、用3床體積不同濃度的乙腈(ACN)-水的混合物來清洗。記錄乾燥的4,5-DCPA產物內之鈀(Pd)濃度以及母液及洗液內的4,5-DCPA濃度(圖3)。較高的ACN濃度導致乾燥的4,5-DCPA產物內較低的Pd濃度。然而，此亦會減低單離的4,5-DCPA產物的產量，由於母液及洗液內較高的溶解度損失。因此，可以使用最佳的濃度，取決於期望的需求。

[0035]二批次的4,5-DCPA產物(pH=0.5，溫度10-15 °C，保持於低溫歷時30分鐘(min)及~ 6 h)予以過濾，以及用多倍床體積的50/50 體積/體積(v/v) ACN-水來清洗(如同顯示於圖4內)。於單一床體積方面，ACN含量對4,5,6-三氯-2-吡啶甲酸(4,5,6-TCPA)為~ 0.58質量比，而水對4,5,6-TCPA為~ 0.75質量比。於各次清洗之後，測量乾燥的4,5-DCPA產物內之Pd與TEA濃度(圖4)。各次清洗比率對應於一床體積的50/50 (v/v)ACN-水。根據收集到的資料，將清洗程序最佳

化，以及清洗的次數降低到3床體積的ACN-水洗液，接著視需要用水清洗，來增加濕濾餅的pH。Pd濃度係顯示為圖4內的菱形與三角形。TEA濃度係顯示為圖4內的正方形與圓形。第1批次(於漿體保持於15 °C 歷時~30 min之後過濾)係顯示為圖4內的實線，以及第2批次(於漿體保持10-15 °C ~ 6 h之後，過濾)係顯示為圖4內的虛線。

實施例2：乙腈-水洗滌之效應

[0036]酸化的4,5-二氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基) 2-吡啶甲酸(4,5-DCPA)產物漿體(pH=2.7，溫度5 °C，保持溫度歷時~ 6 h)，以三個部分予以過濾(比實施例1低的酸濃度及更高的pH)(見圖5及6)。一個沈澱混合物部分為一批次的三分之一。各部分係用3床體積的50/50(v/v) ACN-水來清洗。於單一床體積方面，ACN含量對4,5,6-TCPA為~ 0.58質量比，而水對4,5,6-TCPA為~ 0.75質量比。總ACN含量對4,5,6-TCPA為~ 1.75質量比，而水對4,5,6-TCPA為~ 2.24質量比。各部分繼而用單一床體積的水(對應於對4,5,6-TCPA為1.33質量比)來清洗。記錄各次清洗之乾燥的產物內之鈀(Pd)與三乙胺(TEA)濃度之變異(圖5及6)，並且與實施例1是相似的。多數的Pd與TEA係於第2床體積的ACN-水洗液結束時從濾餅移除，導致產物內~100 ppm Pd與< 0.1 mol% TEA(圖5及6)。多數來自鈴木偶合步驟的Pd因而處於母液及洗液流內。設若所有的Pd處於乾燥的產物內，則Pd的濃度會是~ 5000 ppm。於第2及第3次清洗之後，4,5-DCPA乾燥的產物含有裝載至反應器內的總Pd之<5%。

實施例3：添加鹼至pH 12且濃縮成均相溶液

[0037]來自 4,5-DCPA 單離之組合的母液及洗液流 (430.85 g, 360 ppm Pd)係用氫氧化鈉(NaOH, 50重量百分比(wt%))溶液配於水; 43.23 g)予以中和, 然後使成為鹼性 (pH 12)。使混合物分離成二相。保留頂部富有機物相(312.11 g, 480 ppm Pd), 以及丟棄底部水相(157.07 g, <1 ppm Pd)。該頂部富有機物相繼而於旋轉蒸發器上予以蒸餾至發展出固體為止。將收集的溶劑添加回該混合物, 至獲得均相溶液為止。生成的混合物為1260 ppm Pd, 導致99%的回收。

實施例4：添加鹼至pH 12且濃縮成固體

[0038]來自 4,5-DCPA 單離之組合的母液及洗液流 (217.8 g, 230 ppm Pd)係用NaOH(21.33 g)予以中和, 然後於室溫下使成為鹼性(pH 12)。將混合物保持於55 °C烘箱內歷時大約3 h。使混合物分離成二相, 且於介面處有小小的界面層。水相的質量為79.05 g。分開地收集界面層。於室溫冷卻之後, 在富有機物相的底部觀察到固體。將固體過濾(2.3 g), 以及將富有機物相(157.0 g)轉移至一種旋轉蒸發器且予以蒸餾至大約26.1 g剩餘物。在濃縮製程的整個期間, 開始形成固體。將水(40.0 g)添加至濃縮富有機物相, 以及經由過濾來收集固體。該固體(3.53 g)含有1.32 wt% Pd, 導致從母液流回收92.8%。

實施例5：中和至pH 7

[0039]來自 4,5-DCPA 單離之組合的母液及洗液流 (771.6 g, 400 ppm Pd)係用61.3 g的28 wt%含水NH₄OH予以

中和(pH 8)。獲得混濁的溶液。一旦讓該溶液安放於室溫下，混合物便分離成二相。頂部富有機物層及底部水相二者均予以分析。使該頂部富有機物層(367.11 g，650 ppm Pd，顏色為黃色)濃縮的，以及丟棄底部、澄清的水層(463.02 g，50 ppm Pd)。該頂部富有機物層濃縮至其之起始的質量41%，151.9 g及1510 ppm Pd，導致從該頂部富有機物層回收91%至濃縮層，或是74%之整體的鈀回收。

實施例6：中和至pH 7

[0040]來自4,5-DCPA單離之組合的母液及洗液流(100 mL)係用50 wt%含水NaOH予以中和(pH 7)。獲得澄清的溶液。一旦於冰浴內冷卻該溶液，混合物便分離成二相。頂部及底部層二者均予以分析。

[0041]結果提供如下。除非另外提及，否則所有的數值均以wt%計。

[0042]富有機物層含有67-68% ACN；1.5% TEA；1.4% 2-氯-5-氟苯甲醚；0.15% 4,5,6-TCPA；0.6% 4,5-DCPA；以及~1000-1100 ppm Pd，相應於大概90%鈀回收。

[0043]水層含有20-21% ACN；3% TEA；0% 2-氯-5-氟苯甲醚；0.05% 4,5,6-TCPA；0.06% 4,5-DCPA；以及~10 ppm Pd。

實施例7：無額外的配位基之催化劑循環

[0044]將4,5,6-TCPA (7.99 g，0.033 mol)裝入一種安裝有頂部攪拌器、氮噴灑，以及溫度控制之250 mL-圓底燒瓶。將來自經中和的母液溶液(1.5 mol% Pd，98 g的1100 ppm Pd

溶液)之富有機物層添加至該燒瓶。製備一種ACN(94 mL)、水(36 mL)，和TEA(14.5 mL)的溶液，以及添加至該250 mL-圓底燒瓶。用氮沖洗混合物歷時30分鐘(min)。添加4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)硼酸(7.33 g，0.036 mol)，以及用氮來噴灑混合物歷時30 min，繼而用氮氣填充且於65 °C加熱歷時18小時。透過液相層析術(LC)來監測反應進程。生產57%罐內產量之4,5-DCPA。剩餘差額的材料為4,5,6-TCPA。

實施例8：有額外的配位基之催化劑循環

[0045]將4,5,6-TCPA (10.03 g，0.041 mol)裝入一種安裝有頂部攪拌器、氮噴灑，以及溫度控制之250 mL-圓底燒瓶。將來自經中和的母液溶液(1.5 mol% Pd，120 g的1100 ppm Pd溶液)之富有機物層添加至該燒瓶。製備一種ACN(92 mL)、水(44 mL)，和TEA(15.9 mL)的溶液，繼而添加至該250 mL-圓底燒瓶。用氮沖洗混合物歷時30 min。添加三苯基膦(0.32 g)以彌補在後處理(workup)的整個期間假定會損失的配位基之差額。添加4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)硼酸(9.13 g，0.045 mol)，以及用氮噴灑混合物歷時30 min，繼而用氮氣填充且於65 °C加熱歷時18 h。透過LC來監測反應進程。以16%罐內產量生產4,5-DCPA。剩餘的材料為未轉化的4,5,6-TCPA。

實施例9：獲得自母液的固體、伴隨無額外的配位基且恒定的添加硼酸之催化劑循環

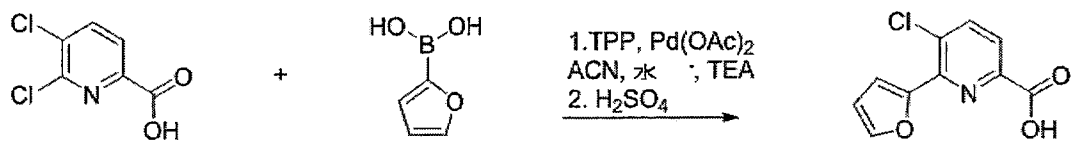
[0046]如同實施例1所產生的組合母液洗液流(730 g)係予以中和，然後用29%含水氫氧化銨(NH₄OH；69.43 g)使

成爲鹼性(pH 8)。使該混合物分離成兩層；保存頂部富有機物層，以及丟棄底部、無色的水層。使該頂部富有機物層濃縮至形成黃色的固體爲止。固體係藉由過濾來單離，以及用水清洗。發現固體含有1.97 wt%的Pd。發現固體之其他的組分爲35 wt%的4,5-DCPA、9 wt%的4,5,-DCPA異構物、6 wt%的4,5,6-TCPA、2 wt%的5-氯-4,6-雙(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基) 2-吡啶甲酸，以及3面積%的4,4'-二氯-2,2'-二氟-3,3'-二甲氧基-1,1'-聯苯基。

[0047]將4,5,6-TCPA(10.21 g, 0.041 mol)裝入一種安裝有頂部攪拌器、氮噴灑，以及溫度控制之250 mL-圓底燒瓶。製備一種ACN(94 mL)、水(36 mL)和TEA(14.5 mL)的溶液，然後將一部分溶液(105 mL)添加至含有4,5,6-TCPA之250 mL-圓底燒瓶。使固體溶解，以及用氮沖洗混合物歷時30 min。將以上回收的鈀固體(3.05 g，相應於1.4 mol% Pd的裝料)添加至250 mL-圓底燒瓶內的噴灑溶液，以及該混合物係予以噴灑額外的5 min.。分別地，製備一種(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)硼酸(9.12 g, 0.045 mol)的溶液於剩餘的(40 mL)ACN/水/TEA溶液內，以及用氮噴灑歷時30 min。繼而將硼酸溶液裝載至注射泵用於恒定的添加持續6 h。反應混合物係用氮氣填充且於65 °C加熱歷時18小時。透過LC來監測反應進程。以74%罐內產量生產4,5-DCPA，伴隨4% 的4,5,-DCPA異構物、6%的5-氯-4,6-雙(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基) 2-吡啶甲酸。剩餘的材料爲16 %未轉化的4,5,6-TCPA。

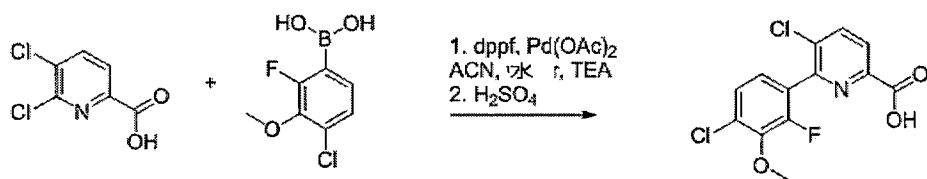
實施例10：5,6-二氯 2-吡啶甲酸及呋喃-2-硼酸的偶合後之

催化劑回收



[0048]將5,6-二氯 2-吡啶甲酸(5.00 g, 23.1 mmol)、TEA (8.2 g, 81.0 mmol)、ACN(39.5 g)及水(15.1 g)，添加至一種裝備有磁性攪拌子、回流冷凝器及氮入口之100 mL圓底燒瓶。用氮來噴灑溶液歷時30 min (1 mL/min)。於噴灑之後，將三苯基膦(TPP; 0.18 g, 0.686 mmol)與醋酸鈰(II) (0.078 g, 0.347 mmol)添加至溶液。將呋喃-2-硼酸(3.3 g, 28.9 mmol)添加於一個部分，以及開始加熱。使反應混合物加熱至55 °C，以及取樣並透過液相層析術來分析。於二小時之後，沒有剩餘硼酸，並且停止加熱。讓反應混合物冷卻過夜，然後加熱至45 °C。一旦到溫度，便添加50%硫酸(7.1 g)。沒有觀察到沈澱，所以使混合物冷卻。於< 5 °C 30 min之後，沒有觀察到固體，並且添加水(25.7 g)。形成沈澱物，讓沈澱物冷卻1 h，並且透過過濾來單離。用冷的母液來沖洗燒瓶以單離全部的產物。繼而用冷的ACN-水溶液(分別為8.75 g及11.25 g)來沖洗濕濾餅。分析濕濾餅、洗液及母液內的鈰含量，81%的鈰於母液及洗液內，以及19%於濕濾餅內。添加的總鈰之99%被回收。

實施例11：5,6-二氯 2-吡啶甲酸及(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)硼酸的偶合後之催化劑回收



[0049] 將5,6-二氯 2-吡啶甲酸(5.00 g, 23.1 mmol)、TEA(8.3 g, 81.0 mmol)、ACN(39.9 g)及水(15.3 g), 添加至一種裝備有磁性攪拌子、回流冷凝器及氮入口之100 mL圓底燒瓶。用氮(1 mL/min)來噴灑溶液歷時30 min。於噴灑之後, 將1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(dppf; 0.19 g, 0.343 mmol)與醋酸鈀(II) (0.08 g, 0.356 mmol)添加至溶液。將(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)硼酸5.4g, 26.9 mmol)添加於一個部分, 以及開始加熱。使反應混合物加熱至55 °C, 以及取樣並週期性地透過液相層析術來分析。於22小時之後, 沒有剩餘的硼酸, 並且停止加熱。讓反應混合物冷卻至45 °C。一旦到溫度, 便添加50%硫酸(7.2 g)。沒有觀察到沈澱, 所以使混合物冷卻。形成沈澱物, 透過過濾來單離沈澱物。用冷的母液來沖洗燒瓶以單離全部的產物。繼而用冷的ACN-水溶液(分別為8.75 g及11.25 g)來沖洗濕濾餅。分析濕濾餅、洗液及母液內的鈀含量, 96%的鈀於母液及洗液內, 以及4%於濕濾餅內。添加的總鈀之98%被回收。

[0050] 本發明不受限於本文所揭示之具體例的範疇, 本文所揭示之具體例係打算作為本發明的一些態樣的說明, 並且任何功能上均等的具體例均落在本發明的範疇內。本文顯示及說明的該等以外之方法的各種修飾, 對於熟習此

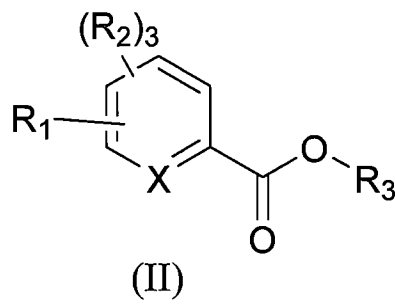
項技術者會是顯而易見的，且意欲落在所附申請專利範圍的範疇內。再者，縱然於以上的具體例中僅特別討論本文揭示的某些代表性組成物和方法步驟，但是其他的組成物組分和方法步驟之組合，對於熟習此項技術者會是顯而易見的，且也意欲落在所附申請專利範圍的範疇內。因而，方法步驟之組合可能於此明白地提及；然而，其他的方法步驟之組合也被含括，即使沒有明白陳述。當使用於本文中，術語「包含(comprising)」及其變形，與術語「包括(including)」及其變形為同義詞性質的使用，以及為開放式、非限制性術語。

【符號說明】

200...步驟	222...步驟
201...步驟	230...步驟
202...步驟	240...步驟
204...步驟	250...步驟
210...步驟	260...步驟
220...步驟	270...步驟

申請專利範圍

1. 一種用於在鈴木偶合反應中循環鈀之方法，其包含：
- A) 執行一式(II)的化合物與一式(III)化合物的一第一鈴木偶合，



式(II)中

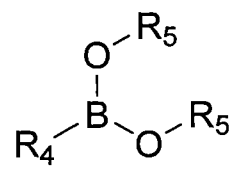
R_1 為鹵素；

R_2 為H、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、甲醯基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烯基、 C_1 - C_6 鹵炔基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 烷基硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、 C_1 - C_6 鹵烷基硫基、 C_1 - C_6 鹵烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 鹵烷基磺醯基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基硫基、雜芳基硫基、 NR_6R_7 ，或 $NHC(O)R_8$ ；

R_3 為H、 C_1 - C_4 烷基，或是 C_7 - C_{10} 芳基烷基；

R_6 、 R_7 及 R_8 為H或 C_1 - C_4 烷基；以及

$X=CR_9$ 或是N，其中 R_9 為H、鹵素、 NR_6R_7 ，或是 $NHC(O)R_8$ ，



(III)

式(III)中

R₄為未經取代的或是以獨立地選自於下列之1-4個取代基所取代的苯基：F、Cl、-CN、-NO₂、甲醯基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烯基、C₁-C₆鹵炔基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆烷基亞磺醯基、C₁-C₆烷基磺醯基、C₁-C₆鹵烷基硫基、C₁-C₆鹵烷基亞磺醯基、C₁-C₆鹵烷基磺醯基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基硫基、雜芳基硫基、-NR₆R₇，或NHC(O)R₈，或是未經取代的或是以獨立地選自於下列之1至最大數目的取代基所取代的一雜芳基：F、Cl、-CN、-NO₂、甲醯基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烯基、C₁-C₆鹵炔基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆烷基亞磺醯基、C₁-C₆烷基磺醯基、C₁-C₆鹵烷基硫基、C₁-C₆鹵烷基亞磺醯基、C₁-C₆鹵烷基磺醯基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基硫基、雜芳基硫基、-NR₆R₇，或NHC(O)R₈；

R₅為H、C₁-C₄烷基，或者二個R₅上的碳一起形成一飽和環—O(C(R₁₀)₂)_pO—，其中p為2或3；以及

R₁₀為H或C₁-C₄烷基，

於一配位基及一鹼類存在下使用鈀催化劑來進行，以形成一第一鈴木偶合反應產物；

B) 從該第一鈴木偶合反應產物實質回收該鈀催化劑；以及

C) 使用該回收的鈀催化劑，來執行一式(II)化合物與一式(III)化合物之第二鈴木偶合。

2. 如請求項1之方法，其中該第一鈴木偶合反應中使用的該鈀催化劑之超過70%被回收。
3. 如請求項1或2之方法，其中該鈀催化劑係由醋酸鈀(II)(palladium acetate)或氯化鈀所形成。
4. 如請求項1-3中任一項之方法，其中該經取代的硼酸為(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)硼酸。
5. 如請求項1-4中任一項之方法，其中R₃為H。
6. 如請求項1-5中任一項之方法，其中該式(II)化合物為氯化的。
7. 如請求項1-6中任一項之方法，其中該式(II)化合物為4,5,6-三氯 2-吡啶甲酸(4,5,6-trichloropicolinic acid)或是5,6-二氯 2-吡啶甲酸。
8. 如請求項1-7中任一項之方法，其中該配位基為三苯基膦或是1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(dppf)。
9. 如請求項1-8中任一項之方法，其中該鈴木偶合反應係於一溶劑系統內完成，該溶劑系統包含可混溶的極性非質子溶劑及水。
10. 如請求項1-9中任一項之方法，其中該可混溶的極性非

質子溶劑為乙腈。

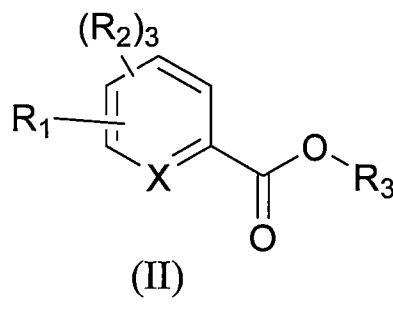
11. 如請求項1-11中任一項之方法，其中該鹼類為三乙胺。
12. 如請求項1之方法，其中 R_3 為 C_1 - C_4 烷基或是 C_7 - C_{10} 芳基烷基，以及步驟A)的產物係於執行步驟B)之前被水解。
13. 如請求項1-12中任一項之方法，其中該鈀係與其他溶劑及反應物從該第一鈴木偶合反應回收，以及源自該第一鈴木偶合反應之鈀與該其他溶劑及反應物的組合係被添加至該第二鈴木偶合反應。
14. 如請求項1-13中任一項之方法，其中一些溶劑係於添加至該第二鈴木偶合反應之前被移除。
15. 如請求項1-14中任一項之方法，其中該鈀係於添加至該第二鈴木偶合反應之前，與該其他溶劑及反應物單離。
16. 如請求項1-15中任一項之方法，其中添加一酸類至該第一鈴木偶合反應產物，以形成母液與沈澱物。
17. 如請求項16之方法，其中該第一鈴木偶合反應產物含有一或多個溶劑，以及該一或多個溶劑的一部分係於酸類添加之前，從該第一鈴木偶合反應產物移除。
18. 如請求項16或17之方法，其中該酸類為硫酸。
19. 如請求項16-18中任一項之方法，其中該沈澱物係被清洗以移除該鈀催化劑，以及形成沈澱物洗液。
20. 如請求項19之方法，其中該沈澱物係用可混溶的極性非質子溶劑及水的混合物予以清洗。
21. 如請求項19之方法，其中該母液與該沈澱物洗液係被組合，以及該組合的混合物形成相分離的溶液，該相分離

的溶液包含富有機物層及水層。

22. 如請求項21之方法，其中該組合的母液與沈澱物洗液之pH係被調整來協助相分離。
23. 如請求項22之方法，其中該pH係使用鹼類予以調整。
24. 如請求項23之方法，其中該鹼類為氫氧化銨、氫氧化鈉，或是氫氧化鉀中的一者或多者。
25. 如請求項21之方法，其中該富有機物層包含鈀催化劑，以及添加該富有機物層至該第二鈴木偶合，以提供該回收的鈀催化劑。
26. 如請求項25之方法，其進一步包含，除了該回收的鈀催化劑，還添加額外的鈀催化劑至該第二鈴木偶合。
27. 如請求項21之方法，其中該經中和的相分離溶液係加熱至大於30°C以協助鈀累積於該富有機物層。
28. 如請求項1-27中任一項之方法，其中該鈀在鈀催化劑回收的整個期間保持為可溶的。
29. 如請求項28之方法，其中該鈀催化劑於介於pH 0.1和pH 12之間保持為可溶的。
30. 如請求項1-29中任一項之方法，其中該鈀於回收時係以固相單離，以及該固相係添加至該第二鈴木偶合反應。
31. 如請求項21之方法，其中該富有機物層係被分離，且揮發性有機物係從該富有機物層被蒸餾，以及蒸餾剩餘物內含有該鈀催化劑。
32. 如請求項31之方法，其中該蒸餾剩餘物係被添加至該第二鈴木偶合以提供回收的鈀。

33. 一種用於回收(reclaiming)鈴木偶合反應中使用的鈀之方法，其包含：

A) 執行一式(II)的化合物與一式(III)化合物的一第一鈴木偶合，



式(II)中

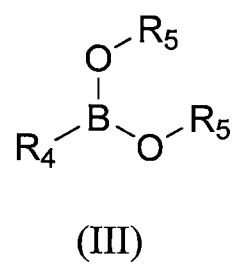
R_1 為鹵素；

R_2 為H、鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、甲醯基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烯基、 C_1 - C_6 鹵炔基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 C_1 - C_6 烷基硫基、 C_1 - C_6 烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、 C_1 - C_6 鹵烷基硫基、 C_1 - C_6 鹵烷基亞磺醯基、 C_1 - C_6 鹵烷基磺醯基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基硫基、雜芳基硫基、 NR_6R_7 ，或 $NHC(O)R_8$ ；

R_3 為H、 C_1 - C_4 烷基，或是 C_7 - C_{10} 芳基烷基；

R_6 、 R_7 及 R_8 為H或 C_1 - C_4 烷基；以及

$X=CR_9$ 或是N，其中 R_9 為H、鹵素、 NR_6R_7 ，或是 $NHC(O)R_8$ ，



式(III)中

R₄為未經取代的或是以獨立地選自於下列之1-4個取代基所取代的苯基：F、Cl、-CN、-NO₂、甲醯基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烯基、C₁-C₆鹵炔基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆烷基亞磺醯基、C₁-C₆烷基磺醯基、C₁-C₆鹵烷基硫基、C₁-C₆鹵烷基亞磺醯基、C₁-C₆鹵烷基磺醯基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基硫基、雜芳基硫基、-NR₆R₇，或NHC(O)R₈，或是未經取代的或是以獨立地選自於下列之1至最大數目的取代基所取代的一雜芳基：F、Cl、-CN、-NO₂、甲醯基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烯基、C₁-C₆鹵炔基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆烷基亞磺醯基、C₁-C₆烷基磺醯基、C₁-C₆鹵烷基硫基、C₁-C₆鹵烷基亞磺醯基、C₁-C₆鹵烷基磺醯基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基硫基、雜芳基硫基、-NR₆R₇，或NHC(O)R₈；

R₅為H、C₁-C₄烷基，或者二個R₅上的碳一起形成一飽和環—O(C(R₁₀)₂)_pO—，其中p為2或3；以及

R₁₀為H或C₁-C₄烷基，

於一配位基及一胺鹼類存在下使用鈀催化劑來進行，以形成鈴木偶合反應產物；

B) 從該鈴木偶合反應產物單離該鈀催化劑成為鈀催化劑單離物；以及

C) 從該鈀催化劑單離物實質回收該鈀催化劑。

34. 如請求項33之方法，其中該第一鈴木偶合反應中使用的該鈀催化劑之超過70%被回收。
35. 如請求項33或34之方法，其中該鈀催化劑單離物之形成係藉由添加一酸類至該鈴木偶合反應產物，以形成母液與沈澱物。
36. 如請求項35之方法，其中該酸類為硫酸。
37. 如請求項35或36之方法，其中該沈澱物係被清洗以移除該鈀催化劑，以及形成沈澱物洗液。
38. 如請求項37之方法，其中該沈澱物係用溶劑及水的混合物予以清洗。
39. 如請求項38之方法，其中該溶劑為可混溶的極性非質子溶劑。
40. 如請求項37-40中任一項之方法，其中該母液與該沈澱物洗液係被組合，以及該組合的混合物形成相分離的溶液，該相分離的溶液包含富有機物層及水層。
41. 如請求項40之方法，其中該組合的母液與沈澱物洗液之pH係被調整來協助相分離。
42. 如請求項41之方法，其中該pH係使用鹼類予以調整。
43. 如請求項42之方法，其中該鹼類為氫氧化銨、氫氧化鈉，

或是氫氧化鉀中的一者或多者。

44. 如請求項40-43中任一項之方法，其中該鈀催化劑係濃縮於該富有機物層內。
45. 如請求項40-44中任一項之方法，其中該鈀催化劑係用乙酸乙酯從該富有機物層被萃取出來。
46. 如請求項40-44中任一項之方法，其中該鈀催化劑係藉由吸附至有機基材而從該富有機物層被萃取出來。
47. 如請求項46之方法，其中該有機基材為活性碳。
48. 如請求項33-48中任一項之方法，其中該鈀催化劑單離物於單離時係呈固相。

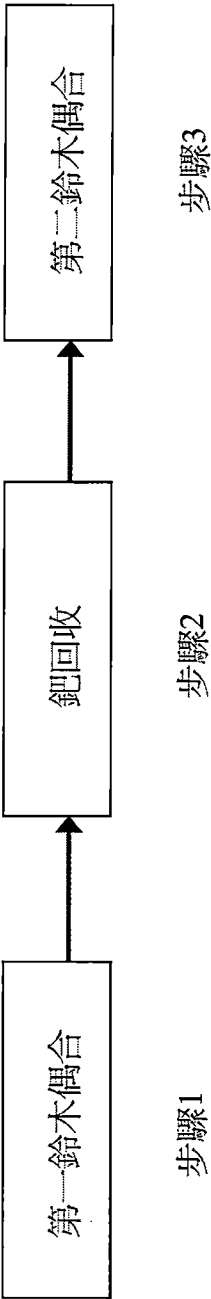


圖1

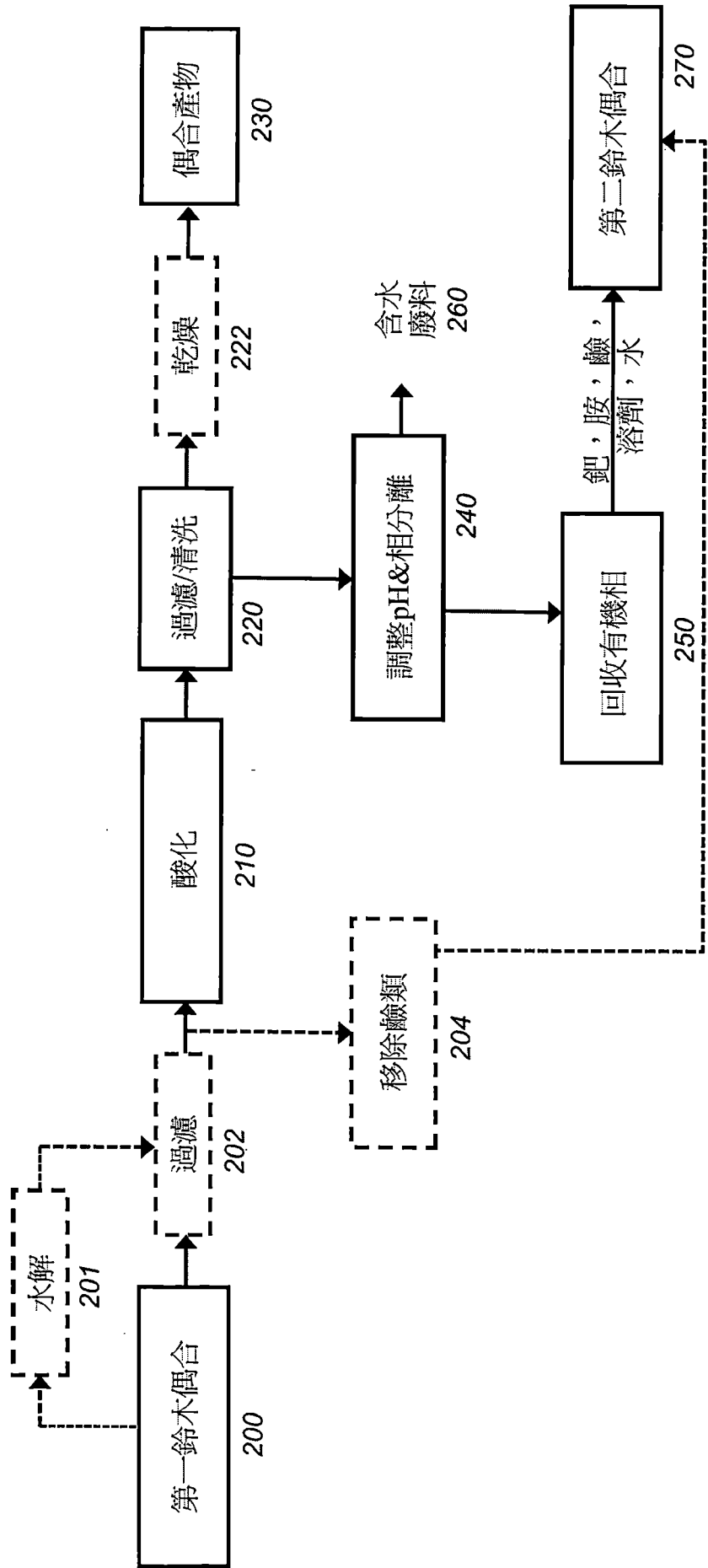


圖2

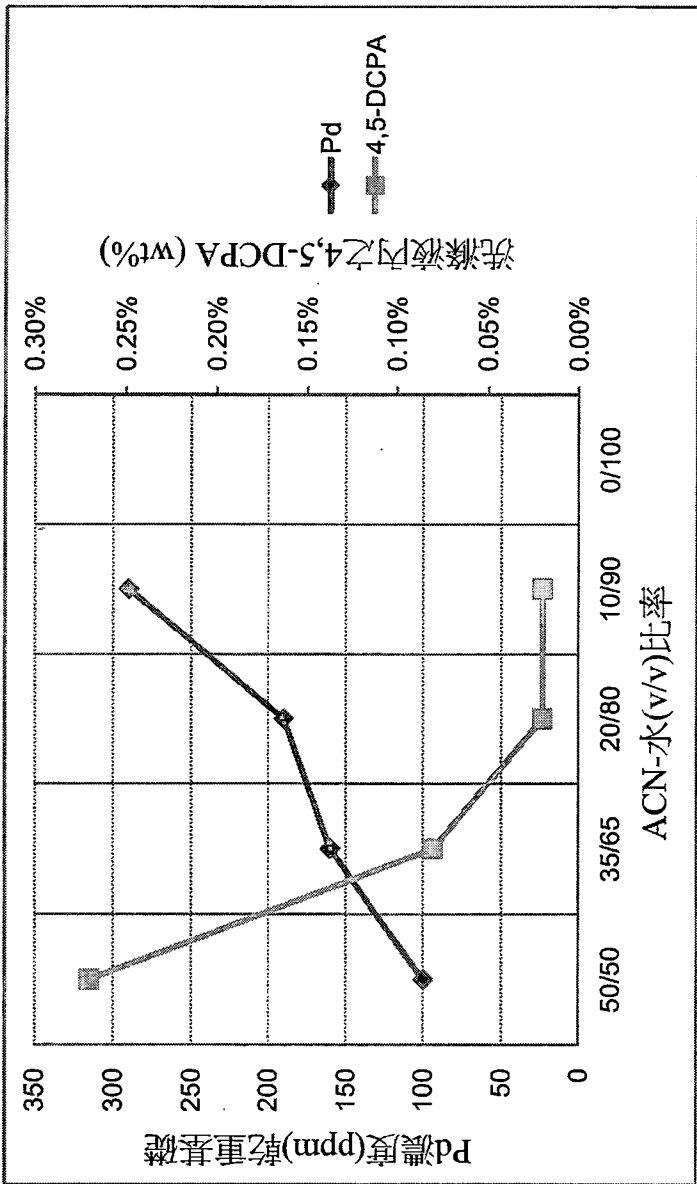


圖3

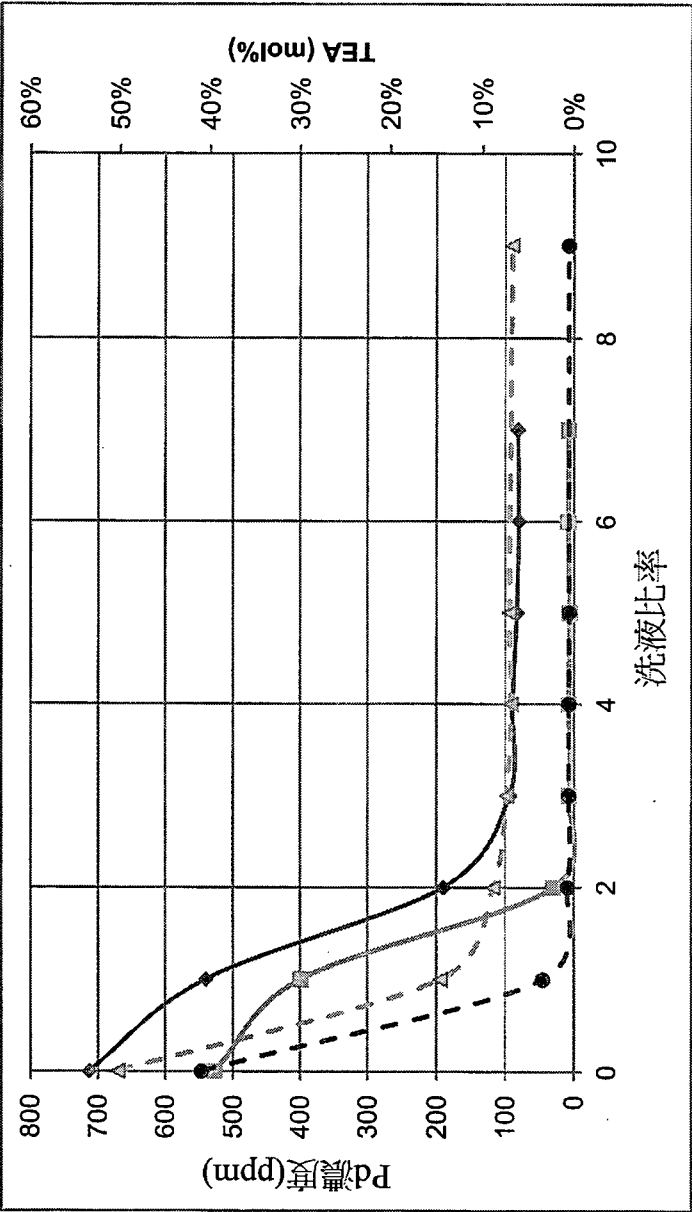


圖4

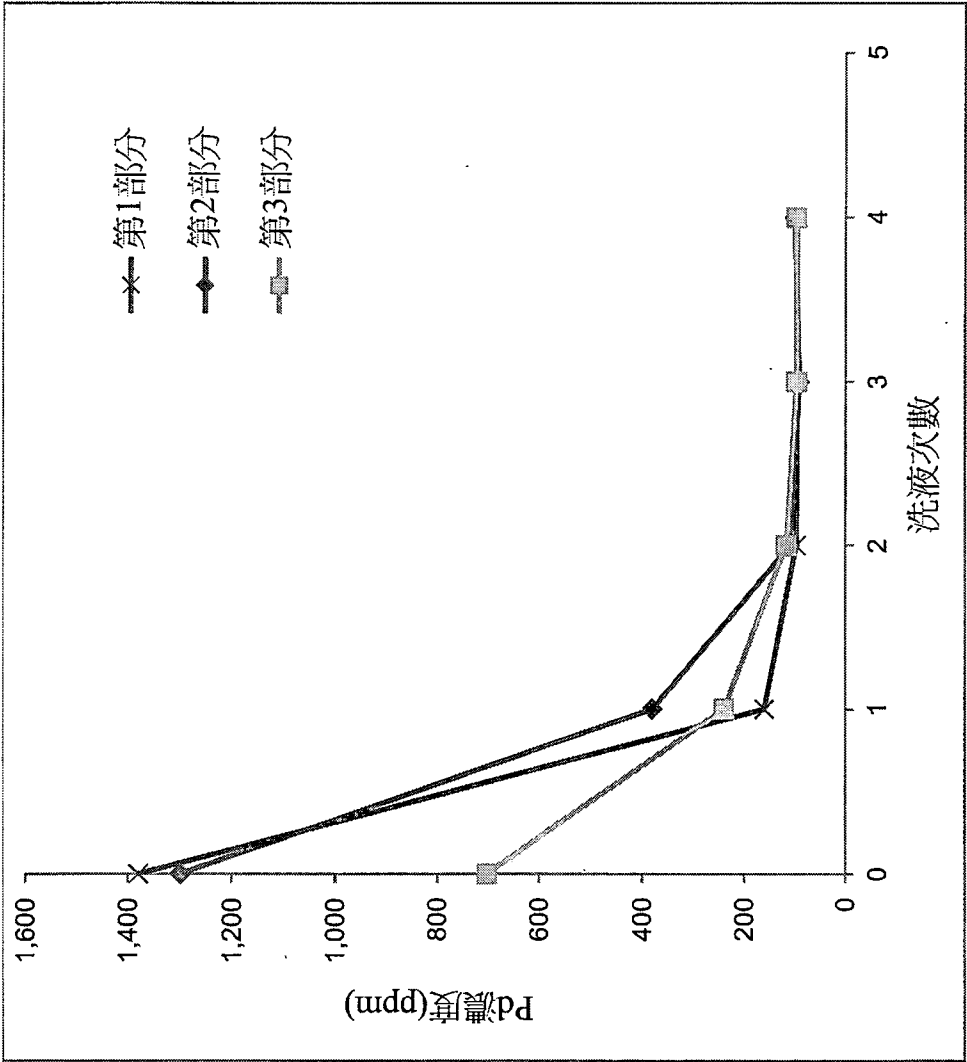


圖5

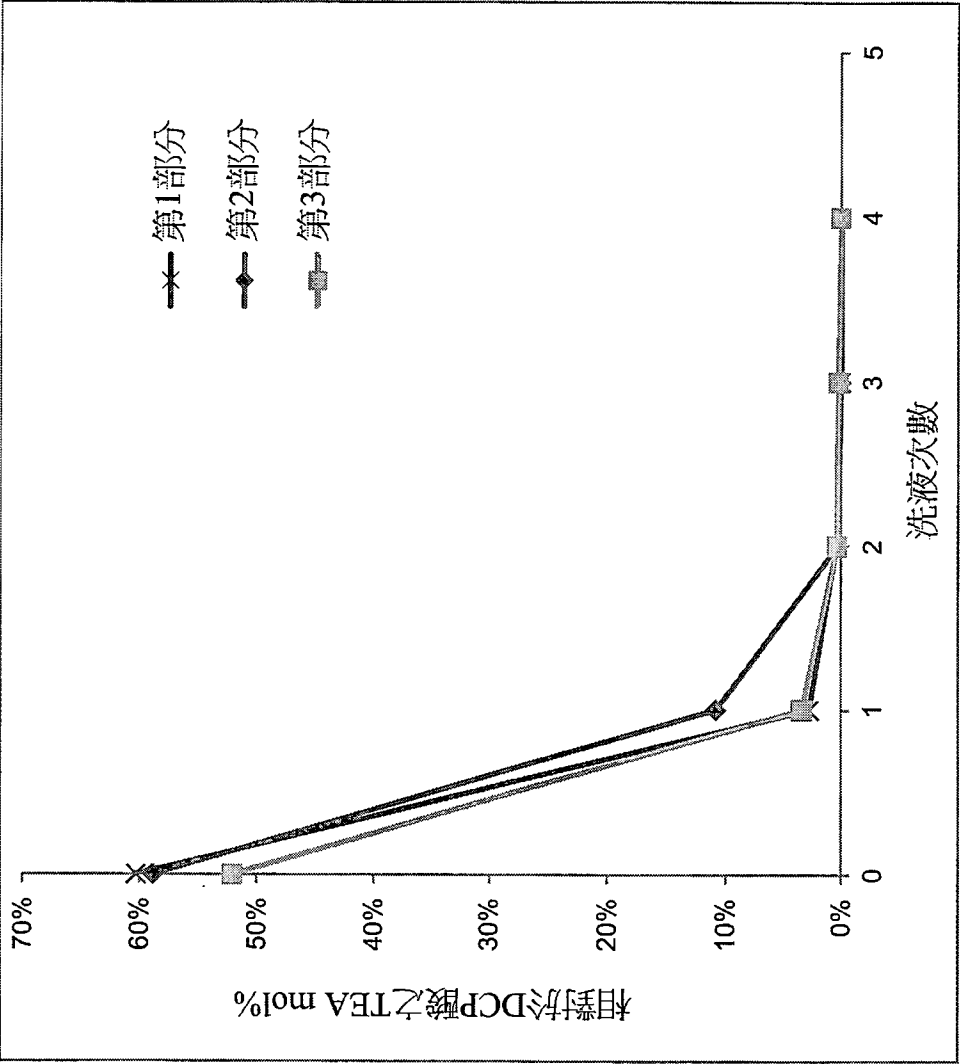


圖6