(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0011050
(43) 공개일자 2018년01월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B01J 31/22 (2006.01) *B01J 31/24* (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
B01J 31/2295 (2013.01)
B01J 31/2404 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7025293
(22) 출원일자(국제) 2016년05월20일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년09월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/033429
(87) 국제공개번호 WO 2016/191245
국제공개일자 2016년12월01일
(30) 우선권주장
62/165,502 2015년05월22일 미국(US)

(71) 출원인
다우 아그로사이언시즈 엘엘씨
미국 인디아나주 46268-1054 인디아나폴리스 자이언스빌 로드 9330
(72) 발명자
비스와스 산집
미국 77854 텍사스주 피어랜드 비즈니스 센터 드라이브 아파트먼트 729 2400
차크라바르티 리탐
미국 48674 미시간주 미들랜드 1710 빌딩 워싱턴 스트리트
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 류현경

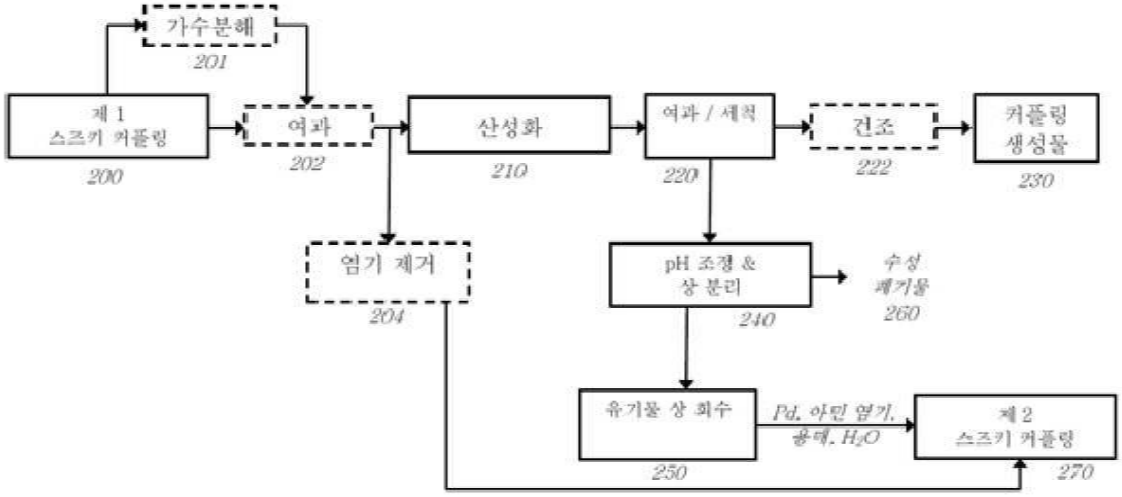
전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 **스즈키 커플링 후 팔라듐 촉매의 회수 및/또는 재사용**

(57) 요 약

두 개의 분자가 커플링되는 스즈키 커플링 반응 후 팔라듐 촉매를 회수 및/또는 재사용하는 방법이 기재되어 있다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류
C07D 213/803 (2013.01)
C07D 405/04 (2013.01)
B01J 2231/4227 (2013.01)
B01J 2531/824 (2013.01)
(72) 발명자
허프만 로렌 엠
미국 48674 미시간주 미들랜드 1710 빌딩 워싱턴 스트리트
렝 로날드 비
미국 48674 미시간주 미들랜드 다우 센터 2030
슈이트만 아브라함 디
미국 48674 미시간주 미들랜드 1710 빌딩 워싱턴 스트리트
스피어스 카린
미국 48674 미시간주 미들랜드 1710 빌딩 워싱턴 스트리트
스탓트레마이어 알란 엘
미국 48674 미시간주 미들랜드 1710 빌딩 워싱턴 스트리트
에프 제프리 비
미국 46268 인디애나주 인디애나폴리스 자이언스빌 로드 9330

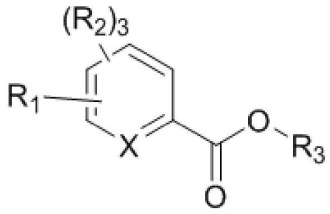
명 세 서

청구범위

청구항 1

스즈키 커플링 반응에서 팔라듐을 재순환시키는 방법으로,

A) 식 (II)의 화합물



(II)

(여기서

R_1는 할로겐이고;

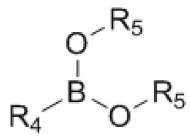
R_2는 H, 할로겐, -CN, $-NO_2$, 포르밀, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알키닐, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 할로알킬티오, C_1-C_6 할로알킬술피닐, C_1-C_6 할로알킬술포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, NR_6R_7, 또는 $NHC(O)R_8$이고;

R_3은 H, C_1-C_4 알킬, 또는 C_7-C_{10} 아릴알킬이고;

R_6, R_7 및 R_8은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고; 그리고

X = CR_9 또는 N, 여기서 R_9는 H, 할로겐, NR_6R_7, 또는 $NHC(O)R_8$임),

및 식 (III)의 화합물



(III)

(여기서

R_4는 미치환되거나 또는 F, Cl, -CN, $-NO_2$, 포르밀, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알키닐, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 할로알킬티오, C_1-C_6 할로알킬술피닐, C_1-C_6 할로알킬술포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, $-NR_6R_7$, 또는 $NHC(O)R_8$로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 치환된 페닐 또는 미치환되거나 또는 F, Cl, -CN, $-NO_2$, 포르밀, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알키닐, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 할로알킬티오, C_1-C_6 할로알킬술피닐, C_1-C_6 할로알킬술포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, $-NR_6R_7$, 또는 $NHC(O)R_8$로부터 독립적으로 선택된

1개 내지 최대 수의 치환체로 치환된 헤테로아릴이고;

R_5는 H, C_1-C_4 알킬이며, 또는 2개의 R_5 상의 탄소들이 함께 취해져서 -O($C(R_{10})_2$)$_p$O-로서 포화된 고리를 형성하는 경우, 여기서 *p*는 2 또는 3이고; 그리고

R_{10}은 H 또는 C_1-C_4 알킬임),

의 제1 스즈키 커플링을 리간드 및 염기의 존재 하에 팔라듐 촉매를 사용하여 수행해서 제1 스즈키 커플링 반응 생성물을 형성하는 단계;

B) 상기 팔라듐 촉매를 상기 제1 스즈키 커플링 반응 생성물로부터 실질적으로 회수하는 단계; 그리고

C) 식 (II)의 화합물 및 식 (III)의 화합물의 제2 스즈키 커플링을 상기 회수된 팔라듐 촉매를 사용하여 수행하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1 스즈키 커플링 반응에 사용된 팔라듐 촉매 중 70% 보다 많은 양이 회수되는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 팔라듐 촉매는 팔라듐 아세테이트 또는 팔라듐 염화물로 형성되는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치환된 보론산은 (4-클로로-2-플루오로-3-메톡시페닐)보론산인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R_3는 H인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (II)의 화합물은 염소화되어 있는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (II)의 화합물은 4,5,6-트리클로로피콜린산 또는 5,6-디클로로피콜린산인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리간드는 트리페닐포스핀 또는 dppf인, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 스즈키 커플링 반응은 혼화성 극성 비양성자성 용매 및 물을 포함하는 용매 시스템에서 수행되는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혼화성 극성 비양성자성 용매는 아세토니트릴인, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염기는 트리에틸아민인, 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, R_3은 C_1-C_4 알킬 또는 C_7-C_{10} 아릴알킬이고 단계 A)의 생성물은 단계 B)를 수행하기 전에 가수분해되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 팔라듐은 다른 용매 및 상기 제1 스즈키 커플링 반응으로부터의 반응물과 함께 회수되고, 팔라듐과 상기 다른 용매 및 상기 제1 스즈키 커플링 반응으로부터의 반응물의 조합이 상기 제2 스즈키 커플링 반응에 첨가되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 몇몇 용매는 상기 제2 스즈키 커플링 반응에 첨가하기 전에 제거되는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 팔라듐은 상기 제2 스즈키 커플링 반응에 첨가하기 전에 상기 다른 용매 및 반응물로부터 분리되는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 산이 상기 제1 스즈키 커플링 반응 생성물에 첨가되어서 모액 및 침전물을 형성하는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 제1 스즈키 커플링 반응 생성물은 하나 이상의 용매를 함유하고, 상기 하나 이상의 용매의 일부분은 산 첨가 전에 상기 제1 스즈키 커플링 반응 생성물로부터 제거되는, 방법.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 산은 황산인, 방법.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 침전물은 세척되어서 상기 팔라듐 촉매를 제거하고 침전물 세척액을 형성하는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 침전물은 혼화성 극성 비양성자성 용매 및 물 혼합물로 세척되는, 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 모액 및 상기 침전물 세척액은 조합되고 상기 조합된 혼합물은 유기물-풍부 층 및 수성 층을 포함하는 상 분리된 용액을 형성하는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 조합된 모액 및 침전물 세척액은 pH 조정되어서 상기 상 분리를 보조하는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 pH는 염기를 사용하여 조정되는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 염기는 수산화암모늄, 수산화 나트륨 또는 수산화칼륨 중 하나 이상인, 방법.

청구항 25

제21항에 있어서, 상기 유기물-풍부 층은 팔라듐 촉매를 함유하고 상기 유기물-풍부 층은 상기 제2 스즈키 커플링에 첨가되어서 상기 회수된 팔라듐 촉매를 제공하는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 추가적인 팔라듐 촉매를 상기 회수된 팔라듐 촉매에 더하여 상기 제2 스즈키 커플링에 첨가하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 27

제21항에 있어서, 상기 중화된 상 분리된 용액은 30℃ 넘게 가열되어서 상기 유기물-풍부 층 내의 팔라듐 축적을 보조하는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 팔라듐은 팔라듐 촉매 회수 동안 가용성이 유지되는, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 팔라듐 촉매는 pH 0.1 내지 pH 12에서 가용성이 유지되는, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 팔라듐은 회수될 때 고체 상으로 분리되고 상기 고체 상은 상기 제2 스즈키 커플링 반응에 첨가되는, 방법.

청구항 31

제21항에 있어서, 상기 유기물-풍부 층은 분리되고 휘발성 유기물은 상기 유기물-풍부 층으로부터 증류되고 상기 팔라듐 촉매는 증류 잔존물에 함유되는, 방법.

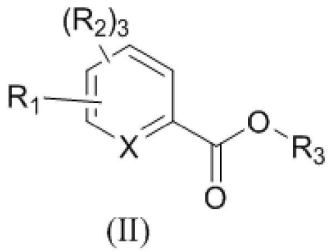
청구항 32

제31항에 있어서, 상기 증류 잔존물은 상기 제2 스즈키 커플링에 첨가되어서 회수된 팔라듐을 제공하는, 방법.

청구항 33

스즈키 커플링 반응에서 팔라듐을 재생시키는 방법으로,

A) 식 (II)의 화합물



(II)

(여기서

R_1는 할로겐이고;

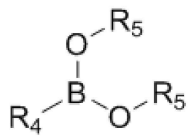
R_2는 H, 할로겐, -CN, $-NO_2$, 포르밀, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알키닐, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 할로알킬티오, C_1-C_6 할로알킬술피닐, C_1-C_6 할로알킬술포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, NR_6R_7, 또는 $NHC(O)R_8$이고;

R_3은 H, C_1-C_4 알킬, 또는 C_7-C_{10} 아릴알킬이고;

R_6, R_7 및 R_8은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고; 그리고

X = CR_9 또는 N, 여기서 R_9는 H, 할로겐, NR_6R_7, 또는 $NHC(O)R_8$임),

및 식 (III)의 화합물



(III)

(여기서

R_4는 미치환되거나 또는 F, Cl, -CN, $-NO_2$, 포르밀, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알키닐, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 할로알킬티오, C_1-C_6 할로알킬술피닐, C_1-C_6 할로알킬술포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, $-NR_6R_7$, 또는 $NHC(O)R_8$로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 치환된 페닐 또는 미치환되거나 또는 F, Cl, -CN, $-NO_2$, 포르밀, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알키닐, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 할로알킬티오, C_1-C_6 할로알킬술피닐, C_1-C_6 할로알킬술포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, $-NR_6R_7$, 또는 $NHC(O)R_8$로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 최대 수의 치환체로 치환된 헤테로아릴이고;

R_5는 H, C_1-C_4 알킬이며, 또는 2개의 R_5 상의 탄소들이 함께 취해져서 $-O(C(R_{10})_2)_pO-$로서 포화된 고리를 형성하는 경우, 여기서 p는 2 또는 3이고; 그리고

R_{10}은 H 또는 C_1-C_4 알킬임),

의 스즈키 커플링을 리간드 및 염기의 존재 하에 팔라듐 촉매를 사용하여 수행해서 스즈키 커플링 반응 생성물을 형성하는 단계;

B) 상기 팔라듐 촉매를 상기 스즈키 커플링 반응 생성물로부터 팔라듐 촉매 분리물로 분리하는 단계; 그리고

C) 상기 팔라듐 촉매 분리물로부터 상기 팔라듐 촉매를 실질적으로 재생시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 제1 스즈키 커플링 반응에 사용된 팔라듐 촉매 중 70% 보다 많은 양이 회수되는, 방법.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, 상기 팔라듐 촉매 분리물은 산을 상기 스즈키 커플링 반응 생성물에 첨가해서 모액 및 침전물을 형성하여 형성되는, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 산은 황산인, 방법.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 침전물은 세척되어서 상기 팔라듐 촉매를 제거하고 침전물 세척액을 형성하는, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 침전물은 용매 및 물 혼합물로 세척되는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 용매는 혼화성 극성 비양성자성 용매인, 방법.

청구항 40

제37항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 모액 및 상기 침전물 세척액은 조합되고 상기 조합된 혼합물은 유기물-풍부 층 및 수성 층을 포함하는 상 분리된 용액을 형성하는, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 조합된 모액 및 침전물 세척액은 pH 조정되어서 상기 상 분리를 보조하는, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 pH는 염기를 사용하여 조정되는, 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 염기는 수산화암모늄, 수산화 나트륨 또는 수산화칼륨 중 하나 이상인, 방법.

청구항 44

제40항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 팔라듐 촉매는 상기 유기물-풍부 층에 농축되는, 방법.

청구항 45

제40항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 팔라듐 촉매는 에틸 아세테이트로 상기 유기물-풍부 층으로부터 추출되는, 방법.

청구항 46

제40항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 팔라듐 촉매는 유기물 기재 상에 흡착시킴으로써 상기 유기물-풍부 층으로부터 추출되는, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 유기물 기재는 활성탄인, 방법.

청구항 48

제33항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 팔라듐 촉매 분리물은 분리될 때 고체 상으로 되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

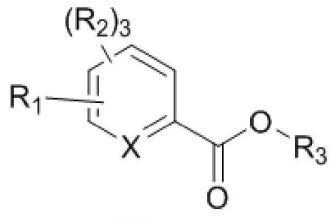
[0001] 본 발명은 스즈키 커플링 후 팔라듐 촉매의 회수 및/또는 재사용에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 스즈키 커플링(suzuki coupling) 반응은 주지되어 있으며 스즈키 커플링 반응에 팔라듐 촉매를 사용하는 것이 잘 특성화되어 있다. 그러나, 스즈키 커플링에 사용되는 팔라듐 촉매는 일반적으로 반응 생성물로부터 용이하게 회수할 수 없다. 따라서, 스즈키 커플링에서 촉매로서의 팔라듐의 사용은 잘 특성화되어 있고 고효율이지만, 팔라듐 촉매의 비용은 종종 원재료 비용의 균형이 맞지 않는 부분이다.

발명의 내용

[0003] 스즈키 커플링 반응에서 팔라듐을 재순환시키는 방법이 기재되어 있다. 이 방법에서, 식 (II)의 화합물



(II)

[0004]

[0005] (여기서

[0006] R_1는 할로겐이고;

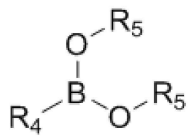
[0007] R_2는 H, 할로겐, -CN, $-NO_2$, 포르밀, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알키닐, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 할로알킬티오, C_1-C_6 할로알킬술피닐, C_1-C_6 할로알킬술포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, NR_6R_7, 또는 $NHC(O)R_8$이고;

[0008] R_3은 H, C_1-C_4 알킬, 또는 C_7-C_{10} 아릴알킬이고;

[0009] R_6, R_7 및 R_8은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고; 그리고

[0010] X = CR_9 또는 N, 여기서 R_9는 H, 할로겐, NR_6R_7, 또는 $NHC(O)R_8$임),

[0011] 및 식 (III)의 화합물



(III)

[0012]

[0013] (여기서

[0014] R_4는 미치환되거나 또는 F, Cl, -CN, $-NO_2$, 포르밀, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알키닐, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 할로알킬티오, C_1-C_6 할로알킬술피닐, C_1-C_6 할로알킬술포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, $-NR_6R_7$, 또는 $NHC(O)R_8$로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 치환된 페닐 또는 미치환되거나 또는 F, Cl, -CN, $-NO_2$, 포르밀, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알키닐, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 할로알킬티오, C_1-C_6 할로알킬술피닐, C_1-C_6 할로알킬술포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, $-NR_6R_7$, 또는 $NHC(O)R_8$로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 최대 수의 치환체로 치환된 헤테로아릴이고;

[0015] R_5는 H, C_1-C_4 알킬이며, 또는 2개의 R_5 상의 탄소들이 함께 취해져서 $-O(C(R_{10})_2)_pO-$로서 포화된 고리를 형성하는 경우, 여기서 p는 2 또는 3이고; 그리고

[0016] R_{10}은 H 또는 C_1-C_4 알킬임),

[0017] 의 제1 스즈키 커플링이 수행된다. 스즈키 커플링 반응은 리간드 및 아민 염기의 존재 하에 팔라듐 촉매를 사용하여 제1 스즈키 커플링 반응 생성물을 형성한다. 이어서, 팔라듐 촉매는 상기 제1 스즈키 커플링 반응 생성물로부터 실질적으로 회수된다. 이어서, 상기 회수된 팔라듐 촉매가 제2 스즈키 커플링 반응에 사용된다.

[0018] 또한 스즈키 커플링 반응에서 팔라듐을 재생시키는 방법이 기재되어 있다. 이 방법에서, 식 (II)의 화합물 및 식 (III)의 화합물의 스즈키 커플링이 수행된다. 스즈키 커플링 반응은 리간드 및 아민 염기의 존재 하에 팔라듐 촉매를 사용하여 스즈키 커플링 반응 생성물을 형성한다. 이어서, 팔라듐 촉매는 스즈키 커플링 반응 생성물로부터 팔라듐 촉매 분리물로 분리된다. 이어서, 팔라듐 촉매는 팔라듐 촉매 분리물로부터 실질적으로 재생된다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 본 발명의 팔라듐 회수 방법의 블록도를 도시한다.

도 2는 본 발명의 팔라듐 회수 방법의 일 실시예의 블록도를 도시한다.

도 3은 아세토니트릴 (ACN)-물 비 기준 (부피당 부피(v / v) 기준) 팔라듐 (Pd) 농도 (건조 중량 기준 백만 분율(ppm)) 및 세척액 중의 4,5-디클로로-6-(4-클로로-2-플루오로-3-메톡시페닐)피콜린산 (4,5-DCPA) 농도 (몰%(mol%))를 도시한다.

도 4는 건조 중량 기준 Pd 농도 (ppm) 및 세척액 비 기준 트리에틸아민 (TEA) 염 농도 (mol%)를 도시한다.

도 5는 건조된 4,5-DCPA 생성물 중의 Pd 농도 (ppm)를 도시한다.

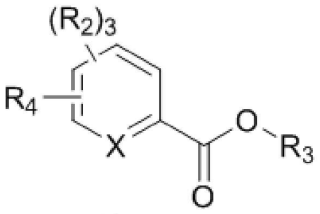
도 6은 건조된 4,5-DCPA 생성물에 대한 TEA 농도 (mol%)를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 스즈키 커플링 반응에서 팔라듐을 재순환시키는 방법이 본원에서 제공된다. 이 방법에서, 제1 스즈키 커플링은 단계 1에서 수행되고, 이어서 팔라듐 촉매는 단계 2에서 제1 스즈키 커플링의 반응 생성물로부터 회수된다. 회수된 팔라듐 촉매는 단계 3에서 제2 스즈키 커플링 반응에 사용된다. 도 1은 단계 1 내지 3을 도시한다. 팔라듐은 현장에서 회수되어 즉시 재사용될 수 있거나 팔라듐-함유 물질은 수집될 수 있고 팔라듐은 나중에 재생될 수 있다 (예, 재생 회사). 통상적으로, 팔라듐 촉매 중 70% 보다 많은 양이 회수되고 회수된 팔라듐은 촉매 활성이 있다.

[0021] ***스즈키 커플링***

[0022] 스즈키 커플링 반응은 당업자에게 주지되어 있다. 본원에 기술된 바와 같이, 식 (I)에 의해 기재된 분자는 스즈키 커플링의 생성물이고:



(I)

[0023]

[0024] 여기서

[0025] R_2는 H, 할로겐, -CN, $-NO_2$, 포르밀, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알키닐, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 할로알킬티오, C_1-C_6 할로알킬술피닐, C_1-C_6 할로알킬술포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, NR_6R_7, 또는 $NHC(O)R_8$이고;

[0026] R_3은 H, C_1-C_4 알킬, 또는 C_7-C_{10} 아릴알킬이고;

[0027] R_4는 미치환되거나 또는 F, Cl, -CN, $-NO_2$, 포르밀, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알키닐, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 할로알킬티오, C_1-C_6 할로알킬술피닐, C_1-C_6 할로알킬술포닐, 아릴옥시, 헤테

로아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, $-NR_6R_7$, 또는 $NHC(O)R_8$로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 치환된 페닐 또는 미치환되거나 또는 F, Cl, -CN, $-NO_2$, 포르밀, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알키닐, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 할로알킬티오, C_1-C_6 할로알킬술피닐, C_1-C_6 할로알킬술포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, NR_6R_7, 또는 $NHC(O)R_8$로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 최대 수의 치환체로 치환된 헤테로아릴이고;;

[0028] R_6, R_7 및 R_8은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고; 그리고

[0029] X = CR_9 또는 N, 여기서 R_9는 H, 할로겐, NR_6R_7, 또는 $NHC(O)R_8$이다.

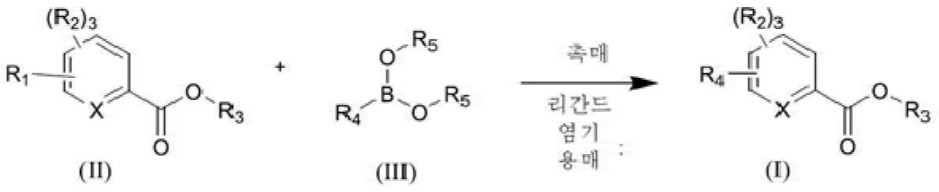
[0030] 달리 구체적으로 제한되지 않는 한, 용어 "알킬", "알케닐" 및 “알키닐”, 뿐만 아니라 유도체 용어, 예컨대 "알콕시", "아실", "알킬티오", "아릴알킬", "헤테로아릴알킬" 및 "알킬술포닐"은 본원에서 사용되는 바와 같이, 그 범위 내에서 직쇄, 측쇄 및 시클릭 잔기를 포함한다. 따라서, 통상적인 알킬기는 메틸, 에틸, 1-메틸에틸, 프로필, 1,1-디메틸에틸 및 시클로프로필이다. 달리 구체적으로 제한되지 않는 한, 각각은 미치환되거나 또는 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, C_1-C_6 아실, 포르밀, 시아노, 아릴옥시 또는 아릴로부터 선택되지만 이들에만 제한되지 않는 하나 이상의 치환체로 치환될 수도 있는데, 이 치환체들이 입체적으로 상용가능하고 화학 결합 및 변형 에너지의 규칙을 만족하는 경우에 그러하다. 용어 "할로알킬" 및 "할로알케닐"은 하나 내지 가능한 최대 수의 할로겐 원자로 치환된 알킬 및 알케닐기를 포함하며, 모든 할로겐 조합이 포함된다. 용어 "알케닐" 및 "알키닐"은 하나 이상의 불포화 결합을 포함하는 것으로 의도된다.

[0031] 본원에서 사용된 용어 "아릴"은 페닐, 인다닐 또는 나프틸기를 지칭한다. 본원에서 사용된 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상의 헤테로 원자, 즉 N, O 또는 S를 함유하는 5- 또는 6-원 방향족 고리를 의미하고; 이들 헤테로방향족 고리는 다른 방향족 시스템에 융합될 수도 있다. 이러한 헤테로방향족 고리는 퓨라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리딜, 피리다질, 피리미딜, 피라지닐 및 트리아지닐 고리 구조를 포함하지만, 이들에만 제한되지 않는다. 아릴 또는 헤테로아릴 치환체는 미치환되거나 또는 할로겐, 하이드록시, 니트로, 시아노, 아릴옥시, 포르밀, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, 할로겐화 C_1-C_6 알킬, 할로겐화 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 아실, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, 아릴, C_1-C_6OC(O)알킬, C_1-C_6 NHC(O)알킬, C(O)OH, C_1-C_6C(O)O알킬, $C(O)NH_2$, C_1-C_6 C(O)NH알킬, 또는 C_1-C_6 $C(O)N(알킬)_2$로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수도 있는데, 이 치환체들이 입체적으로 상용가능하고 화학 결합 및 변형 에너지의 규칙을 만족하는 경우에 그러하다.

[0032] 본원에서 사용된 용어 "아릴알킬"은 총 7개 내지 11개의 탄소 원자를 갖는 페닐 치환 알킬기, 예컨대 벤질 ($-CH_2C_6H_5$), 2-메틸나프틸 ($-CH_2C_{10}H_7$) 및 1- 또는 2-펜에틸 ($-CH_2CH_2C_6H_5$ 또는 $-CH(CH_3)C_6H_5$)을 지칭한다. 페닐기는 그 자체로 미치환되거나 또는 할로겐, 니트로, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로겐화 C_1-C_6 알킬, 할로겐화 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬티오, $C(O)OC_1$-C_6알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수도 있으며, 또는 2개의 인접한 치환체들이 $-O(CH_2)_nO-$로서 함께 취해지는 경우, 여기서 n=1 또는 2이며; 이 치환체들이 입체적으로 상용가능하고 화학 결합 및 변형 에너지의 규칙을 만족하는 경우에 그러하다.

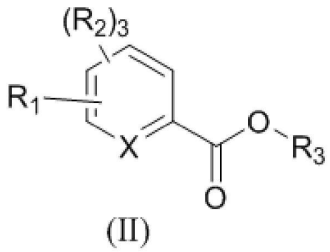
[0033] 달리 구체적으로 제한되지 않는 한, 용어 할로겐은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.

[0034] 본원에 기재된 스즈키 커플링 반응에서, 식 (II)의 화합물을 식 (III)의 화합물과 반응시켜 여기에 일반적으로 나타낸 바와 같이 식 (I)의 화합물을 형성한다:



[0035] .

[0036] 식 (II)의 화합물은



(II)

[0037]

[0038] 여기서

[0039] R_1는 할로겐이고;

[0040] R_2는 H, 할로겐, -CN, $-NO_2$, 포르밀, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알키닐, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 할로알킬티오, C_1-C_6 할로알킬술피닐, C_1-C_6 할로알킬술포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, NR_6R_7, 또는 $NHC(O)R_8$이고;

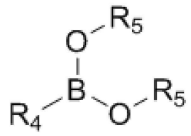
[0041] R_3은 H, C_1-C_4 알킬, 또는 C_7-C_{10} 아릴알킬이고;

[0042] R_6, R_7 및 R_8은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0043] X = CR_9 또는 N, 여기서 R_9는 H, 할로겐, NR_6R_7, 또는 $NHC(O)R_8$이다.

[0044] 선택적으로, X가 N인 경우, R_1은 N에 오르토인 탄소 위에 있을 수도 있다. R_1은 할로겐인 것에 유의하지만; 그러나 가장 일반적인 스즈키 커플링 할로겐은 Cl, Br, I이며, R_1은 사용된 스즈키 커플링의 유형에 따라 Cl, Br 및/또는 I로 제한될 수도 있다. 식 (II)의 화합물의 예는 5,6-디클로로피콜린산; 4-브로모벤조산; 메틸 5,6-디클로로피콜리네이트; 벤질 5,6-디클로로피콜리네이트; 3,4,5,6-테트라클로로피콜린산; 메틸 3,4,5,6-테트라클로로피콜리네이트; 벤질 3,4,5,6-테트라클로로피콜리네이트; 4-아미노-3,5,6-트리클로로피콜린산; 메틸 4-아미노-3,5,6-트리클로로피콜리네이트; 및 벤질 4-아미노-3,5,6-트리클로로피콜리네이트를 포함한다.

[0045] 식 (III)의 화합물은



(III)

[0046]

[0047] 여기서

[0048] R_4는 미치환되거나 또는 F, Cl, -CN, $-NO_2$, 포르밀, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알키닐, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 할로알킬티오, C_1-C_6 할로알킬술피닐, C_1-C_6 할로알킬술포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, $-NR_6R_7$, 또는 $NHC(O)R_8$로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 치환된 페닐 또는 미치환되거나 또는 F, Cl, -CN, $-NO_2$, 포르밀, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알케닐, C_1-C_6 할로알키닐, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 할로알킬티오, C_1-C_6 할로알킬술피닐, C_1-C_6 할로알킬술포닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, $-NR_6R_7$, 또는 $NHC(O)R_8$로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 최대 수의 치환체로 치환된 헤테로아릴이고;

[0049] R_5는 H, C_1-C_4 알킬이며, 또는 2개의 R_5 상의 탄소들이 함께 취해져서 $-O(C(R_{10})_2)_pO-$로서 포화된 고리를 형성하는 경우, 여기서 p는 2 또는 3이고; 그리고

[0050] R_{10}은 H 또는 C_1-C_4 알킬이다.

[0051] 식 (III)의 화합물의 예는 (2-플루오로-3-메톡시페닐)보론산; 페닐보론산; (4-클로로-2-플루오로-3-메톡시페닐)보론산; 퓨란-2-보론산; 퓨란-2-보론산 피나콜 시클릭 에스테르; 및 4-클로로페닐 보론산을 포함한다.

[0052] 본원에 기재된 R_4의 구체적인 예는 본원에 참고로 인용된 국제출원 WO/2014/151005, WO/2014/151008 및 WO/2014/151009에 기재되어 있다.

[0053] 본원에서 사용되는 "팔라듐 촉매"는 팔라듐 전이 금속 촉매, 예컨대 팔라듐 디아세테이트 또는 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드이다. 본원에 기재된 팔라듐 촉매는 금속염 및 리간드, 예컨대 팔라듐 아세테이트 및 트리페닐포스핀으로부터 *원 위치*에서 제조될 수 있다. 본원에 기재된 방법에 유용한 추가적인 리간드는 두자리 리간드, 예컨대 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판 (dppp), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (dppf), 1,1'-비스(디-*tert*-부틸포스피노)페로센 (d*t*bpf) 및 1,2-비스(디페닐포스피노메틸)벤젠 및 한자리 리간드, 예컨대 (4-디메틸-아미노페닐)포스핀 (AmPhos), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐 (SPhos), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (XPhos) 및 트리-*o*-톨릴포스핀 (TOTP)을 포함한다. 이들 *원 위치* 촉매는 금속염과 리간드의 사전 반응 후, 반응 혼합물에의 첨가, 또는 금속염과 리간드의 반응 혼합물에의 직접 첨가에 의해 제조될 수 있다.

[0054] 일반적으로, 스즈키 커플링 반응은 질소 또는 아르곤과 같은 불활성 기체를 사용하여 산소의 부재 하에 수행된다. 불활성 기체로 살포하는 것과 같이, 커플링 반응 혼합물로부터 산소를 배제시키는데 사용되는 기술은 당업자에게 주지되어 있다. 그러한 기술의 예는 *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds,* 2nd ed.; Shriver, D. F., Drezdzon, M. A., Eds.; Wiley-Interscience, 1986에 기재되어 있다. 반화학량론 양의 촉매, 통상적으로 약 0.0001 당량 내지 0.1 당량이 사용된다. 추가적인 양의 리간드가 선택적으로 첨가되어 촉매 안정성 및 활성을 증가시킬 수도 있다. 또한, 이차 또는 삼차 아민 염기 (예컨대 트리에틸아민, 디에틸아민, 피리딘, Hunig's 염기, 디이소프로필아민 및 방향족 아민) 및 무기 염기 (예컨대 Cs_2CO_3, Na_2SO_4, $Na_2B_4O_7$ 및 Na_2CO_3, K_2CO_3, KF, CsF, K_2HPO_4, K_3PO_4 및 NaF) 같은 첨가제를 커플링 반응에 첨가할 수 있다. 커플링 반응은 일반적으로 약 1 내지 약 5 당량의 이러한 첨가제, 약 1 내지 약 4.5 당량의 이러한 첨가제, 약 1 내지 약 4 당량의 이러한 첨가제, 약 1 내지 약 3.5 당량의 이러한 첨가제, 약 1 내지 약 3 당량의 이러한 첨가제, 약 1 내지 약 2.5 당량의 이러한 첨가제, 약 1 내지 약 2 당량의 이러한 첨가제, 약 2 내지 약 5 당량의 이러한 첨가제, 약 2 내지 약 4.5 당량의 이러한 첨가제, 약 2 내지 약 4 당량의 이러한 첨가제, 약 2 내지 약 3.5 당량의 이러한 첨가제, 약 2 내지 약 3 당량의 이러한 첨가제, 약 3 내지 약 5 당량의 이러한 첨가제, 약 3 내지 약 4.5 당량의 이러한 첨가제, 또는 약 3 내지 약 4 당량의 이러한 첨가제를 필요로 한다. 선택적으로 물을 커플링 반응에 첨가해서 첨가제의 용해도를 증가시킬 수도 있다. 커플링 반응은 일반적으로 1 내지 약 3 당량의 식 (III)의 화합물, 일부 실시예에서는 1 내지 1.5 당량을 필요로 한다. 일부 실시예에서, 반화학량론 양의 보론산, 예를 들어 0.85 이상, 0.9 이상, 0.91 이상, 0.92 이상, 0.93 이상, 0.94 이상, 0.95 이상, 0.96 이상, 0.97 이상, 0.98 이상, 또는 0.90 이상 당량의 식 (III)의 화합물이 사용될 수도 있다. 반응은 용매 또는 용매 혼합물, 예컨대 아세톤, 아세토니트릴, 디메틸 술폭시드 (DMSO), 디메틸포름아미드 (DMF), 디옥산, 테트라히드로퓨란 (THF), 메틸 *t*-부틸 에테르 (MTBE), 크실렌, 톨루엔, 메틸이소부틸 케톤 (MIBK), 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올 또는 *t*-아밀 알코올 (예, 아세토니트릴과 물의 혼합물에서 반응을 수행할 수도 있음). 반응이 수행되는 온도는 중요하지 않지만, 보통 약 25℃ 내지 약 150℃, 일부 실시예에서는 약 50℃ 내지 약 125℃이다. 통상적인 반응은 일반적으로 약 0.5 내지 약 24 시간을 필요로 한다. 반응물 첨가의 특정한 순서는 일반적으로 요구되지 않는다. 반응 조건은 하나 이상의 반응물의 제어된 (예, 연속적인) 첨가에 의해 제어될 수 있다. 일 실시예에서, 식 (III)의 화합물을 수 시간에 걸쳐 다른 반응물에 첨가하고, 혼합물을 식 (III)의 화합물의 최종 첨가 후 추가로 수 시간 더 반응하게 한다.

[0055] ***팔라듐 회수***

[0056] 스즈키 커플링 반응이 완료된 후, 단계 2에서 팔라듐이 회수된다. 본 발명에 기술된 방법의 한 가지 특징은, 팔라듐 촉매가 매우 넓은 pH 범위, 즉 pH 0.1 내지 14에 걸쳐 가용성을 유지하므로, 팔라듐은 가용성을 유지하고, 생성물을 분리하는 공정 중에 스즈키 커플링 반응 생성물로부터 제거될 수 있다는 것이다. 팔라듐이 가용성을

유지할 수있는 pH는 pH 0.1 내지 pH 13, pH 0.1 내지 pH 12, pH 0.1 내지 pH 11, pH 0.1 내지 pH 10, pH 0.5 내지 pH 14, pH 0.5 내지 pH 13, pH 0.5 내지 pH 12, pH 0.5 내지 pH 11, pH 0.5 내지 pH 10, pH 1 내지 pH 14, pH 1 내지 pH 13, pH 1 내지 pH 12, pH 1 내지 pH 11, pH 1 내지 pH 10, pH 2 내지 pH 14, pH 2 내지 pH 13, pH 2 내지 pH 11, pH 2 내지 pH 12, 또는 pH 2 내지 pH 10 범위일 수 있다.

[0057] 식 (II)의 화합물과 식 (III)의 화합물의 스즈키 커플링 반응으로부터의 팔라듐 촉매의 회수 방법 중 하나를 도 2에 나타내었다. 도 2에서, 제1 스즈키 커플링(200)은 전술한 바와 같이 수행되고 제1 스즈키 커플링 생성물(230)은 반응 혼합물로부터 분리된다. 스즈키 커플링 생성물을 분리하고 팔라듐 촉매를 회수하는 첫 번째 단계는 반응 혼합물을 산성화하는 것이다(210). 산은 유리 염기(예: 트리에틸아민)를 중화하고 커플링 생성물과 염기 사이의 착체로부터 스즈키 커플링 생성물을 분리하는데 사용된다. 본 발명에 기술된 방법에 유용한 산은 당업자에게 명백할 것이며, 황산, 염산 및 포름산을 포함하며, 이에 제한되지 않는다. 산성화 단계 동안 달성된 pH 범위는 pH 0.1 내지 pH 4 범위일 수 있고, 스즈키 커플링 생성물(230)을 분해하지 않고 생성물-염기 착체(이러한 착체가 존재하는 경우)로부터 스즈키 커플링 생성물의 가장 효율적인 분리를 제공하도록 보정될 수 있다. 일단 스즈키 커플링 생성물이 염기 착체로부터 분리되면, 커플링 생성물은 용액으로부터 침전될 것이다. 산성화(210) 동안 생성 혼합물의 온도를 상승시켜 생성물-염기 착체의 분리를 보조할 수 있다 (예: 40-65℃). 산성화 단계(210)는 스즈키 커플링 반응 생성물이 생성물-염기 착체로부터 분리될 때까지 유지된다. 일단 산성화 반응이 생성물-염기 착체를 분리하면 스즈키 커플링 생성물은 용액으로부터 침전될 수 있다. 침전을 보조하기 위해, 혼합물의 온도를 낮추어 스즈키 커플링 생성물(230)의 용해도를 낮출 수 있다. 팔라듐 회수 노력을 하는 이 시점에서, 팔라듐 촉매는 반응 혼합물(모액) 전체에 분포되고 또한 침전된 스즈키 커플링 생성물과 혼합된다.

[0058] 다음 단계(220)는 반응 혼합물을 여과하여 침전된 스즈키 커플링 생성물(230)을 모액으로부터 분리하고 스즈키 커플링 생성물(230)을 세척하여 임의의 팔라듐 촉매를 제거하는 것이다. 분리된 모액을 팔라듐 회수 용기에 넣고 침전된 스즈키 커플링 생성물(230)을 혼화성 비양성자성 용매 및 물의 혼합물(예: 아세토 니트릴-물 혼합물을 사용할 수 있음)로 세척한다. 침전된 스즈키 커플링 생성물(230)을 세척하는데 사용되는 혼화성 비양성자성 용매 대 물의 비율은 팔라듐의 제거를 최대화하면서 생성물의 용해를 최소화하도록 균형을 이룰 수 있다. 상기 비는 침전된 스즈키 커플링 생성물(230) 및 팔라듐 촉매의 용해도 특성에 의존할 것이다. 혼화성 비양성자성 용매 대 물의 부피 대 부피비의 예는, 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, 및 5/95를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 유용한 혼화성 비양성자성 용매 대 물 혼합물의 또 다른 예는 아세토니트릴/물의 50/50 부피 대 부피 혼합물이다. 침전된 스즈키 커플링 생성물의 세척액을 팔라듐 회수 용기에 첨가하고 스즈키 커플링 생성물을 건조시킬 수 있다. 세척 및 선택적 건조(222) 후, 스즈키 커플링 생성물(230)은 반응 혼합물로부터 분리되고 의도된 방식으로 추가 정제되거나 사용될 준비가 된다.

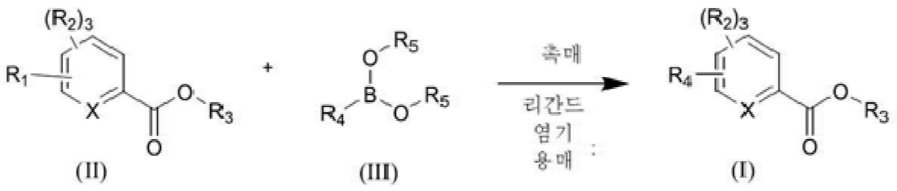
[0059] 팔라듐 촉매의 회수는 팔라듐 회수 용기에서 pH를 조절하여 조합된 모액 및 세척액의 상-분리(240)를 개시함으로써 계속된다. 모액 및 세척액 혼합물에 염기(수성 또는 고체)를 첨가하여, 산성화 단계(210) 동안 생성된 임의의 잔류 아민 염기 착체 및 보론산을 중화시킨다. 본 발명에 기술된 방법에서 유용한 염기는 당업자에게 명백할 것이며, 수산화암모늄, 수산화 나트륨 및 수산화칼륨을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 충분한 수성 염기가 첨가되어 2개의 액상이 생성되도록 pH를 상승시키고, 주로 물 및 무기 염을 함유하는 수성 상(260) 및 유기물-풍부 층(250)을 생성시킨다. 이러한 상 분리가 일어나는 pH 범위는 종종 pH 7-14의 범위이지만 더 낮은 pH일 수 있다. 일부 실시예에서, pH는 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, 또는 13.0 이상일 수 있다. 이러한 상 분리가 일어나는 pH 범위는 또한 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, 또는 pH 10-11일 수 있다. 염기를 첨가하여 pH를 조정하지 않고 상 분리가 일어날 수 있지만, 유기물-풍부 층으로 팔라듐을 분배하는 것은 더 높은 pH 수준에서 증가하는 경향이 있다. 예를 들어, 침전된 스즈키 커플링 생성물(230) 세척을 통해 팔라듐 회수 용기에 충분한 물이 도입되면, 상 분리가 일어나기 시작할 수 있지만, 상기한 바와 같이 유기물-풍부 층으로의 팔라듐 분배는 최대화되지 않을 수 있으며, 염기를 첨가하여 pH를 높이는 것은 팔라듐 회수에 도움이 될 수 있다. 온도는, 필요에 따라, 상 분리를 보조하기 위해 낮추거나, 또는 상 사이에 용질 이동을 가능하도록 상승시킬 수 있다(즉, 물 일부가 유기물-풍부 층으로 또는 유기물이 수성 층으로 분배될 수 있음). 수성 층(260)은 일반적으로 임의의 유용한 시약을 함유하지 않고 버려지지만, 원하는 대로 용매 또는 시약을 회수하기 위해 추가로 처리될 수 있다. 유기물-풍부 층(250)은 스즈키 커플링 반응에서 사용되는 팔라듐 촉매의 실질적인 대부분을 함유한

다. 유기물-풍부 층은 스즈키 커플링 반응에 사용된 팔라듐 촉매의 원래 양의 60% 초과, 65% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 86% 초과, 87% 초과, 88% 초과, 89% 초과, 90% 초과, 91% 초과, 92% 초과, 93% 초과, 94% 초과, 95% 초과, 96% 초과, 97% 초과, 98% 초과, 99 % 초과를 포함할 수 있다. 본 발명에서 사용된 용어 "실질적으로 회수"는 스즈키 커플링 반응에 사용된 팔라듐 촉매의 대부분을 회수하는 것, 즉, 스즈키 커플링 반응에 사용된 팔라듐 촉매의 원래 양의 60% 초과, 75% 초과, 70% 초과, 75 % 초과, 80 % 초과, 85 % 초과, 86 % 초과, 87 % 초과, 88 % 초과, 89 % 초과, 90 % 초과, 91 % 초과, 92 % 초과, 93 % 초과, 94 % 이상, 95 % 초과, 96 % 초과, 97 % 초과, 98 % 초과, 99 % 초과를 회수하는 것을 의미한다.

[0060] 팔라듐 촉매 이외에, 유기물-풍부 층은 스즈키 커플링 반응에 사용된 용매 및 반응물을 함유하고, 따라서 제2 스즈키 커플링 반응에 직접 첨가될 수 있다. 대안으로, 팔라듐은 회수되어 유용한 촉매로 재구성될 수 있다. 유기물-풍부 층은 유사한 시약과 함께 스즈키 커플링 반응에 직접 사용될 수 있거나 팔라듐 재활용 서비스 제공자에게 보내져 팔라듐을 분리할 수 있다. 유기물 풍부-층이 제2 스즈키 커플링 반응에 직접 첨가되는 경우, 팔라듐 촉매는 여전히 활성이지만 촉매 속도는 감소될 수 있다(다른 리간드가 또한 유기물-풍부 층에 존재할 수 있고 반응할 수 있음) . 재활용된 팔라듐 촉매의 촉매 속도는 40% 초과, 45% 초과, 50% 초과, 55% 초과, 60% 초과, 65% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과 또는 95% 초과일 수 있다. 본 발명에서 논의된 방법은 제1 스즈키 커플링 반응 및 제 2 스즈키 커플링 반응과 관련하여 설명되지만, 팔라듐 회수 방법은 제2 스즈키 커플링 반응에서 사용되는 팔라듐에도 동등하게 적용될 수 있고, 세 번째 스즈키 커플링 반응으로 재활용될 수 있다. 팔라듐은 본 발명에 기술된 방법을 사용하여 회수될 수 있고 후속 반응에서 무기한으로 사용될 수 있다. 실제로, 높은 팔라듐 회수 수준에서, 많은 스즈키 커플링 반응은 각 반응 후에 본 발명에서 기술된 방법을 사용하여 재활용되는 동일한 팔라듐을 사용하여 수행될 수 있다.

[0061] 팔라듐 촉매 회수 및 스즈키 커플링 생성물 분리 동안 추가 옵션을 사용할 수 있다. 한 가지 옵션은, R_3이 H가 아닌 경우, 산성화(210) 이전에 가수분해 단계(201)를 수행하는 것이다. 또 하나의 옵션은 스즈키 커플링 반응 동안 형성되는 임의의 고형 부산물을 제거하기 위해 산성화 단계(210) 전에 반응 혼합물을 여과하는 것이다(202)(이러한 여과 방법은 당업자에게 명백할 것이다). 가수분해 단계(201)는 여과 단계(202) 전에 수행될 수 있다. 팔라듐 촉매 회수 및 스즈키 커플링 생성물 분리 동안 이용 가능한 추가 옵션은 반응 혼합물의 후처리(workup)를 단순화하기 위해 산성화 단계(210) 전에 반응 혼합물로부터 비 착화된 염기를 제거하는 것이다(204)(즉, 더 적은 양의 염기가 존재하여 중화될 경우 산성화 단계(210)는 많은 양의 산을 요구하지 않은 것임). 증류는 산성화 단계(210) 이전에 아민 염기를 제거하는(204) 하나의 방법이지만, 또 다른 방법은 당업자에게 명백할 것이다. 추가 옵션은 회수(250) 후에 유기물-풍부 층을 처리하여 아민 염기(예: 트리에틸아민) 및 용매(예: 아세토니트릴)와 같은 스즈키 커플링 반응 성분들을 분리하여 보다 농축된 팔라듐-함유 상을 생성하는 것이다. 유기물-풍부 상을 증류하는 것은 아민 염기 및 용매가 더 농축된 팔라듐-풍부 상을 남기면서 분리될 수 있는 하나의 선택이다. 회수된 아민 염기 및 용매는 추가의 스즈키 커플링 반응 또는 다른 단계에서 임의로 재사용될 수 있다(예를 들어, 회수된 아세토니트릴이 산성화 후 세척 단계에서 재사용될 수 있음). 농축된 팔라듐-풍부 상은 내부적으로 처리되거나, 팔라듐 재활용 서비스 제공 업체로 보내거나, 제2 스즈키 커플링 반응으로 직접 재활용될 수 있다. 팔라듐을 회수하기 위한 추가 옵션은 팔라듐-풍부 상 또는 유기물-풍부 상에 유기물 고체 기재(예: 카본 블랙, 규조토 또는 팔라듐 재활용시 제거될 수 있는 기타 물질)을 첨가하여 팔라듐을 유기물 고체 기재의 표면에 흡착시키고, 예를 들어 여과에 의해, 잔류 팔라듐-풍부 상 또는 유기물-풍부 상으로부터 고체 기재를 제거한 다음, 고체 기재로부터 팔라듐을 재생시키는 단계를 포함한다. 추가 옵션은 유기물-풍부 상에 물을 첨가하고 팔라듐을 고형물로 분리하는 것이다.

[0062] 하기 일반 반응식의 스즈키 커플링 반응으로부터의 팔라듐 회수가 본 발명에 기재되어 있다:



[0063]

[0064] 표 1은 상기 반응식에서 결합될 수 있는 식 (II) 및 (III)의 가능한 화합물, 촉매, 리간드, 염기 및 용매의 예를 포함한다. 표 1에 제시된 조합 중 일부는 아래에 설명된 실험 과정에서 사용된다.

표 1

[0065] **스즈키 커플링 선택사항 성분의 예**

식 (II)의 화합물	식 (III)의 화합물	촉매 및 리간드	염기	용매
5,6-디클로로피콜린산	(2-플루오로-3-메톡시페닐)보론산	$Pd(OAc)_2$ 및 트리페닐포스핀	디에틸아민	ACN
4-브로모벤조산	페닐보론산	$Pd(OAc)_2$ 및 dppf	트리에틸아민	THF
메틸 5,6-디클로로피콜리네이트	퓨란-2-보론산 피나콜 시클릭 에스테르	$Pd(OAc)_2$ 및 dppp	피리딘	아세톤
벤질 5,6-디클로로피콜리네이트	4-클로로페닐 보론산	$Pd(OAc)_2$ 및 1,2-비스(디페닐포스피노-메틸)벤젠	탄산 세슘	DMSO
3,4,5,6-테트라클로로피콜린산		$Pd(OAc)_2$ 및 XPhos	Hunig's 염기	디옥산
메틸 3,4,5,6-테트라클로로피콜리네이트		$Pd(OAc)_2$ 및 AmPhos		DMF
벤질 3,4,5,6-테트라클로로피콜리네이트		$Pd(OAc)_2$ 및 SPhos		MIBK
4-아미노-3,5,6-트리클로로피콜린산		(d*t*bpf)$PdCl_2$		메탄올
메틸 4-아미노-3,5,6-트리클로로피콜리네이트		$(AmPhos)_2PdCl_2$		
벤질 4-아미노-3,5,6-트리클로로피콜리네이트				
5,6-디클로로피콜린산	퓨란-2-보론산	$Pd(OAc)_2$ 및 트리페닐포스핀	트리에틸아민	ACN-물
5,6-디클로로피콜린산	(4-클로로-2-플루오로-3-메톡시페닐)보론산	$Pd(OAc)_2$ 및 dppf	트리에틸아민	ACN-물
4,5,6-트리클로로피콜린산	(4-클로로-2-플루오로-3-메톡시페닐)보론산	$Pd(OAc)_2$ 및 트리페닐포스핀	트리에틸아민	ACN-물

[0066] 기재된 조성물 및 방법 및 하기의 예들은 설명하기 위한 것이며 청구항의 범위를 제한하려는 것은 아니다. 본원에 기재된 조성물 및 방법에 대한 다른 변형, 사용 또는 조합은 청구된 주제의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 당업자에게 명백할 것이다.

[0067] 실시예

[0068] *실시예 1: 아세토니트릴-물 세척의 효능*

[0069] 산성화된 4,5-디클로로-6-(4-클로로-2-플루오로-3-메톡시페닐)피콜린산(4,5-DCPA) 생성물 슬러리(pH=0.5, 온도 ~10 ℃, ~6 시간(h) 동안 온도에서 유지)을 다수의 배치(batch)로 분할하고 각 배치를 상이한 농도의 아세토니트릴(ACN)-물 혼합물의 3 상 부피(bed volume)를 이용하여 원심분리기에서 세척하였다. 건조된 4,5-DCPA 생성물에서의 팔라듐(Pd) 농도 및 모액 및 세척액에서의 4,5-DCPA의 농도를 기록 하였다(도 3). 보다 높은 ACN 농도는 건조된 4,5-DCPA 생성물에서 더 낮은 Pd 농도를 산출한다. 그러나, 이것은 또한 모액 및 세척액에서 더 높은 용해도 손실로 인해 분리된 4,5-DCPA 생성물의 수율을 낮춘다. 따라서, 원하는 필요에 따라 최적의 농도를 사용할 수 있다.

[0070] 4,5-DCPA 생성물의 2개 배치의(pH = 0.5, 온도 10-15 ℃, 저온에서 30분(min) 및 ~6 시간 동안 유지)을 여과하고 50/50 부피/부피(v/v) ACN-물의 다중 상(bed) 부피를 이용하여 세척하였다(도 4에 도시 된 바와 같음). 단일 상(bed)-부피에서, ACN 함량은 4,5,6-트리클로로피콜린산(4,5,6-TCPA)에 대하여 ~0.58 질량비인 반면, 물은 4,5,6-TCPA에 대하여 ~0.75 질량비였다. 건조된 4,5-DCPA 생성물의 Pd 및 TEA 농도를 각 세척 후에 측정하였다(도 4). 각 세척 비율은 50/50(v/v) ACN-물의 1-상(bed) 부피에 해당한다. 수집된 데이터를 바탕으로, 세척 절차를 최적화하고 세척 횟수를 ACN-물 세척의 3 상 부피로 줄이고 이어서 습식 케이크의 pH를 증가시키는 데 필요한 물 세척을 실시했다. Pd 농도는 도 4에서 다이아몬드와 삼각형으로 표시된다. TEA 농도는 도 4에서 사각형과 원으로 표시된다. 배치 1(15℃에서 ~30 분 동안 슬러리를 유지한 후 여과)은 도 4에 실선으로 표시되고 배치 2(10-15℃에서 ~6 시간 동안 슬러리를 유지한 후 여과)는 도 4에서 점선으로 표시된다.

[0071] *실시예 2: 아세토니트릴-물 세척의 효능*

[0072] 산성화된 4,5-디클로로-6-(4-클로로-2-플루오로-3-메톡시페닐)피콜린산(4,5-DCPA) 생성물 슬러리(pH=2.7, 온도 5℃, ~6 시간(h) 동안 온도에서 유지)을 3 부분으로 여과하였다(실시예 1보다 더 낮은 산 농도 및 더 높은 pH). 하나의 침전 혼합물 부분은 배치의 3 분의 1이다. 각 부분을 50/50(v/v) ACN-물의 3 상(bed) 부피로 세척하였다. 단일 상(bed)-부피에서, ACN 함량은 4,5,6-TCPA에 대해 ~0.58 질량비인 반면에, 물은 4,5,6-TCPA에 대해 ~0.75 질량비였다. 총 ACN 함량은 4,5,6-TCPA에 대하여 ~1.75 질량비인 반면에, 물은 4,5,6-TCPA에 대하여 ~2.24 질량비이다. 이어서, 각 부분을 단일 상(bed) 부피의 물 (4,5,6-TCPA에 대해 1.33 질량비에 상응함)로 세척 하였다. 각 세척으로 건조된 생성물에서의 팔라듐(Pd) 및 트리에틸아민(TEA) 농도의 변화를 기록하였고(도 5 및 도 6), 이는 실시예 1과 유사하였다. Pd 및 TEA의 대부분은 생성물에서 ~100 ppm Pd 및 <0.1 mol % TEA를 산출하는 제 2 상(bed) 부피 ACN-물 세척의 마지막에 케이크로부터 제거된다(도 5 및 도 6). 따라서 스즈키 커플링 단계로부터의 대부분의 Pd는 모액 및 세척 스트림에 존재한다. 모든 Pd가 건조된 생성물에 있다면, Pd의 농도는 ~5000ppm이 될 것이다. 두 번째 및 세 번째 세척 후, 4,5-DCPA 건조 생성물은 반응기에 장입된 총 Pd의 5 % 미만을 함유하였다.

[0073] *실시예 3: pH 12까지 염기를 첨가하고 균질한 용액으로 농축시킴*

[0074] 4,5-DCPA의 분리액으로부터의 조합된 모액 및 세척 스트림(430.85g, 360 ppm Pd)을 중화시키고 이어서 수산화나트륨(NaOH, 50 중량%(wt %) 수용액; 43.23g)을 이용하여 염기성(pH 12)으로 만들었다. 혼합물은 2개의 상(phase)으로 분리된다. 상부 유기물-풍부 상(312.11g, 480 ppm Pd)을 보유하고, 하부 수성 상(157.07g, <1 ppm Pd)을 버렸다. 이어서 상부의 유기물-풍부 상을 고형물이 생성될 때까지 회전 증발기에서 증류시켰다. 균질한 용액이 얻어질 때까지 수집된 용매를 혼합물에 다시 첨가하였다. 최종 혼합물은 1260 ppm Pd이었고, 99%가 회수되었다.

[0075] *실시예 4: pH 12까지 염기를 첨가하고 고형물로 농축시킴*

[0076] 4,5-DCPA의 분리액으로부터의 조합된 모액 및 세척 스트림(217.8g, 230ppm Pd)을 중화시키고 이어서 실온에서 NaOH(21.33g)로 염기성(pH 12)으로 만들었다. 혼합물을 약 3 시간 동안 55℃의 오븐에서 보관하였다. 혼합물을 계면에서 작은 계면층을 갖는 2개의 상으로 분리하였다. 수성 상의 질량은 79.05g이었다. 계면층은 별도로 수집하였다. 실온으로 냉각시킨 후 유기물-풍부 층의 하부에 고형물이 관찰되었다. 고형물을 여과하고(2.3g), 유기물-풍부 상(157.0g)을 회전 증발기로 옮기고 증류하여 약 26.1g이 남았다. 농축 과정에서 고형물이 형성되기 시작했다. 물(40.0 g)을 농축된 유기물-풍부 상에 첨가하고, 여과시켜 고형물을 수집하였다. 고형물(3.53g)은 1.32 wt% Pd를 함유하고 모액 스트림으로부터 92.8%의 회수율을 나타냈다.

[0077] *실시예 5: pH 7로 중화시킴*

[0078] 4,5-DCPA의 분리액으로부터의 조합된 모액 및 세척 스트림(771.6g, 400ppm Pd)을 28 wt% NH_4OH 수용액 61.3g으로 중화시켰다(pH 8). 흐린 용액이 얻어졌다. 용액을 실온에서 안정화 시키자, 혼합물은 2개의 상으로 분리되었다. 상부 유기물-풍부 층 및 하부 수성 상 모두를 분석하였다. 상부 유기물-풍부 층(367.11g, 650ppm Pd, 황색)을 농축시키고, 하부의 투명한 수성 층을 버렸다(463.02g, 50ppm Pd). 상부 유기물-풍부 층은 초기 질량의 41%, 151.9g 및 1510 ppm의 Pd로 농축되어, 상부 유기물-풍부 층에서 농축된 층으로 91% 회수되거나, 74 %의 팔라듐의 전체 회수율을 보였다.

[0079] *실시예 6: pH 7로 중화시킴*

[0080] 4,5-DCPA의 분리액으로부터 조합된 모액 및 세척 스트림(100 mL)을 50 wt% NaOH 수용액으로 중화시켰다 (pH 7). 투명한 용액이 얻어졌다. 용액을 얼음 욕에서 냉각시킨 후, 혼합물을 2개의 상으로 분리시켰다. 상부 층 및 하부 층 모두를 분석하였다

[0081] 결과는 아래와 같다. 별도의 표시가 없는 한 모든 값은 wt%로 표시된다.

[0082] 유기물-풍부 층은 67-68% ACN; 1.5% TEA; 1.4% 2-클로로-5-플루오로아니솔; 0.15% 4,5,6-TCPA; 0.6% 4,5-DCPA; 및 ~1000-1100 ppm Pd를 포함하며, 이는 약 90 % 팔라듐 회수에 상응한다.

[0083] 수성 층은 20-21% ACN; 3 % TEA; 0 % 2-클로로-5-플루오로아니솔; 0.05% 4,5,6-TCPA; 0.06% 4,5-DCPA; 및 ~10 ppm Pd를 포함한다.

[0084] *실시예 7: 추가 리간드가 없는 촉매 재활용*

[0085] 오버헤드 교반, 질소 살포 및 온도 조절 장치가 구비된 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 4,5,6-TCPA(7.99g, 0.033 mol)를 채웠다. 중화된 모액 용액(1.5 mol% Pd, 1100ppm Pd 용액 98g)으로부터의 유기물-풍부 층을 플라스크에 첨가 하였다. ACN(94 mL), 물(36 mL) 및 TEA(14.5 mL)의 용액을 제조하고 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 혼합물을 30분(min) 동안 질소로 퍼징하였다. 4-클로로-2-플루오로-3-메톡시페닐)보론산(7.33g, 0.036 mol)을 첨가하고, 혼합물을 질소로 30 분간 살포한 다음, 질소로 채우고, 65℃에서 18 시간(h) 동안 가열하였다. 반응 진행을 액체 크로마토그래피(LC)로 모니터링하였다. 4,5-DCPA는 냄비 수율(in-pot yield) 57%로 생성되었다. 재료의 잔여물은 4,5,6-TCPA였다.

[0086] *실시예 8: 여분의 리간드를 이용한 촉매 재활용*

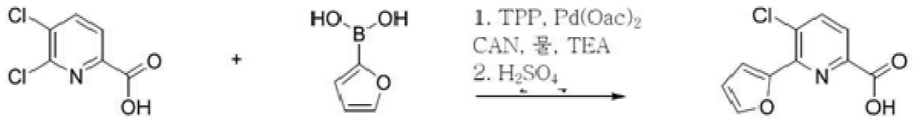
[0087] 오버헤드 교반, 질소 살포 및 온도 조절 장치가 구비된 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 4,5,6-TCPA(10.03g, 0.041 mol)를 채웠다. 중화된 모액 용액(1.5 mol% Pd, 1100ppm Pd 용액 120g)으로부터의 유기물-풍부 층을 플라스크에 첨가 하였다. 이어서 ACN(92 mL), 물(44 mL) 및 TEA(15.9 mL)의 용액을 제조하고 이어서 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다 혼합물을 질소로 30분 동안 퍼징하였다. 트리페닐포스핀(0.32 g)을 첨가하여 후처리(workup) 동안 손실로 추정되는 리간드의 균형(balance)을 보충하였다. 4-클로로-2-플루오로-3-메톡시페닐)보론산(9.13 g, 0.045 mol)을 첨가하고, 혼합물을 질소로 30분 동안 살포한 다음, 질소로 채우고 18 시간 동안 65℃로 가열 하였다. 반응 진행을 LC로 모니터링하였다. 4,5-DCPA는 냄비 수율(in-pot yield) 16%로 생성되었다. 잔여 물질은 4,5,6-TCPA로 전환되지 않았다.

[0088] *실시예 9: 추가 리간드 없이 보론산이 일정하게 첨가된 모액으로부터 얻어진 고형물의 촉매 재활용*

[0089] 실시예 1에서와 같이 생성된 조합된 모액 세척 스트림(730g)을 중화시키고 이어서 29% 수산화 암모늄 수용액(NH4OH; 69.43g)으로 염기성(pH 8)으로 만들었다. 혼합물은 2개의 층으로 분리되었다; 상부의 유기물-풍부 층은 유지되고 하부의 무색의 층은 버려졌다. 상부 유기물-풍부 층을 황색 고형물이 형성될 때까지 농축시켰다. 고형물을 여과로 분리하고 물로 세척하였다. 고형물은 1.97 wt% Pd를 함유하는 것으로 밝혀졌다. 고형물의 다른 성분은 4,5-DCPA 35 wt%, 4,5-DCPA의 이성질체 9 wt%, 4,5,6-TCPA 6 wt%, 5-클로로-4,6-비스(4-클로로-2-플루오로-3-메톡시페닐)피콜린산 2 wt%, 및 4,4'-디클로로-2,2'-디플루오로-3,3'-디메톡시-1,1'-비페닐 3 면적%로 밝혀졌다.

[0090] 오버 헤드 교반, 질소 살포 및 온도 조절 장치가 구비된 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 4,5,6-TCPA(10.21 g, 0.041 mol)를 채웠다. ACN(94 mL), 물(36 mL) 및 TEA(14.5 mL)의 용액을 제조한 다음, 용액의 일부(105 mL)를 4,5,6-TCPA를 함유하는 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 고형물을 용해시키고, 혼합물을 질소로 30분 동안 퍼징 하였다. 상기 재생된 팔라듐 고형물(3.05 g, 1.4 mol% Pd 적재에 상응함)을 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 살포된 용액에 첨가하고, 혼합물을 추가로 5 분간 살포 하였다. 별도로, 나머지(40 mL) ACN/물/TEA 용액에서 (4-클로로-2-플루오로-3-메톡시페닐)보론산(9.12 g, 0.045 mol)의 용액을 제조하고 30분 동안 질소로 살포하였다. 이어서 보론산 용액을 주사기 펌프에 적재하여 6 시간에 걸쳐 일정하게 첨가하였다. 반응 혼합물에 질소를 채우고 18 시간 동안 65℃로 가열하였다. 반응 진행을 LC로 모니터링하였다. 4,5-DCPA는 4,5-DCPA의 이성질체 4 %, 5-클로로-4,6-비스(4-클로로-2-플루오로-3-메톡시페닐)피콜린산 6%와 함께, 냄비 수율(in-pot yield) 74%로 생성되었다. 잔여 물질은 16 %가 4,5,6-TCPA로 전환되지 않았다.

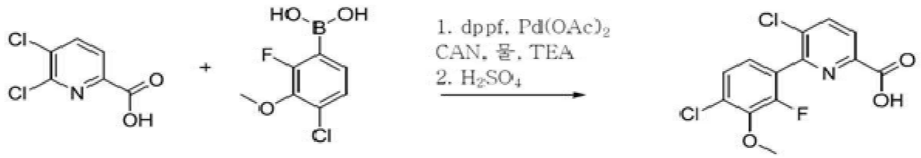
[0091] *실시예 10: 5,6-디클로로피콜린산과 퓨란-2-보론산의 커플링 후 촉매 회수*

[0092] 

[0093] 자기 교반기, 환류 콘덴서 및 질소 주입구가 구비된 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 5,6-디클로로피콜린산(5.00g, 23.1 mmol), TEA (8.2g, 81.0 mmol), ACN (39.5g) 및 물 (15.1g)을 첨가하였다. 상기 용액을 질소로 30분 동안 살포하였다(1 mL/분). 살포 후, 용액에 트리페닐포스핀(TPP; 0.18g, 0.686 mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트(0.078g, 0.347 mmol)를 첨가하였다. 퓨란-2-보론산(3.3g, 28.9 mmol)을 한 번에 첨가하고, 가열을 개시하였다. 반응 혼합물을 55℃로 가열하고 샘플링하고 액체 크로마토그래피로 분석하였다. 2 시간 후에는 보론산이 남아 있지 않았고 가열이 중단되었다. 반응 혼합물을 밤새 냉각시킨 다음 45℃로 가열 하였다. 온도가 되면, 50 % 황산(7.1g)을 첨가하였다. 침전이 관찰되지 않았기 때문에, 혼합물을 냉각시켰다. <5 ℃에서 30분 후, 고형물이 관찰되지 않았고 물(25.7g)이 첨가되었다. 형성된 침전물을 1 시간 동안 냉각시키고 여과에 의해 분리

시켰다 플라스크를 차가운 모액으로 헹구어 모든 생성물을 분리하였다. 이어서 습식 케이크를 차가운 ACN-수용액(각각 8.75g 및 11.25g)으로 헹구었다. 팔라듐 함량은 습식 케이크, 세척액 및 모액에서 분석되었으며, 모액 및 세척액에서 팔라듐 81% 및 습식 케이크에서 19%였다. 첨가된 총 팔라듐의 99%가 회수되었다.

[0094] *실시예 11: 5,6-디클로로피콜린산과 (4-클로로-2-플루오로-3-메톡시페닐)보론산의 커플링 후 촉매 회수*



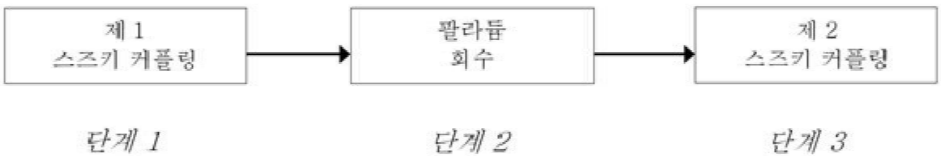
[0095]

[0096] 자기 교반기, 환류 콘덴서 및 질소 주입구가 구비된 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 5,6-디클로로피콜린산(5.00g, 23.1 mmol), TEA(8.3g, 81.0 mmol), ACN (39.9g) 및 물(15.3g)을 첨가하였다. 상기 용액을 질소로 30분 동안 살포하였다 (1 mL/분). 살포 후, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(dppf; 0.19 g, 0.343 mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트(0.08 g, 0.356 mmol)을 용액에 첨가하였다. (4-클로로-2-플루오로-3-메톡시페닐)보론산(5.4g, 26.9 mmol)을 한 번에 첨가하고 가열을 개시하였다. 반응 혼합물을 55℃로 가열하고, 액체크로마토그래피로 주기적으로 샘플링하고 분석하였다. 22 시간 후에는 보론산이 남아 있지 않았고 가열이 중단되었다. 반응 혼합물을 45℃로 냉각시켰다. 일단 온도가 되면, 50% 황산(7.2g)을 첨가하였다. 침전이 관찰되지 않았기 때문에, 혼합물을 냉각시켰다. 침전물이 형성되었고, 이를 여과하여 분리하였다. 플라스크를 차가운 모액으로 헹구어 모든 생성물을 분리하였다. 이어서 습식 케이크를 차가운 ACN-수용액(각각 8.75g 및 11.25g)으로 헹구었다. 팔라듐 함량은 습식 케이크, 세척액 및 모액에서 분석되었으며, 모액 및 세척액에서 팔라듐 96% 및 습식 케이크에서 4%였다. 첨가된 총 팔라듐의 98%가 회수되었다.

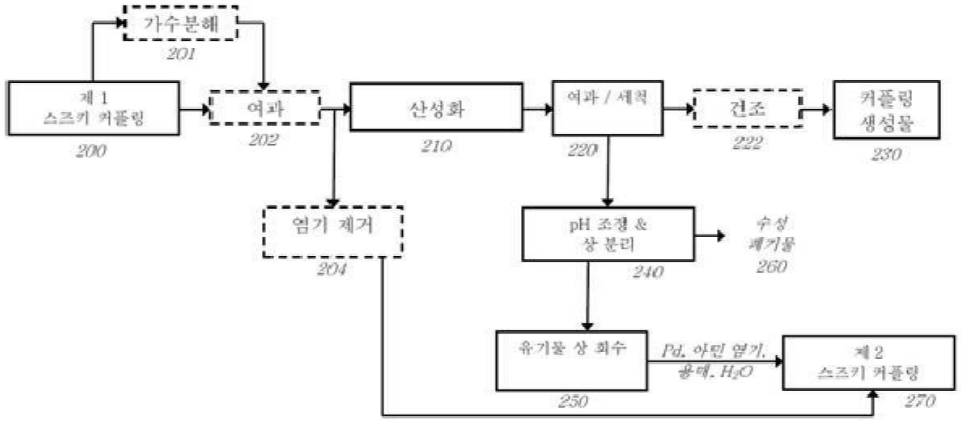
[0097] 본 발명은 본 발명의 몇몇 측면의 예시로서 의도되는 본원에 개시된 실시예들에 의해 그 범위가 제한되지 않으며 기능적으로 동등한 임의의 실시예들이 본 발명의 범위 내에 있다. 본원에 도시되고 기재된 것들 이외의 방법의 다양한 변형이 당업자에게 자명해질 것이며 첨부된 청구범위의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다. 또한, 본원에 개시된 방법 단계들의 단지 소정의 대표적인 조합들 만이 상기 실시예들에서 구체적으로 논의되었지만, 조성물 성분들 및 방법 단계들의 다른 조합은 당업자에게 자명할 것이며, 역시 첨부된 청구범위의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다. 따라서, 방법 단계들의 조합이 본원에서 명시적으로 언급될 수도 있지만; 명시적으로 언급하지 않았더라도 방법 단계들의 다른 조합이 포함된다. 본원에서 사용된 용어 "포함하는(comprising)" 및 그 변형은 용어 "포함하는(including)" 및 그 변형과 동의어로 사용되며 개방적이고 비-한정적인 용어이다.

도면

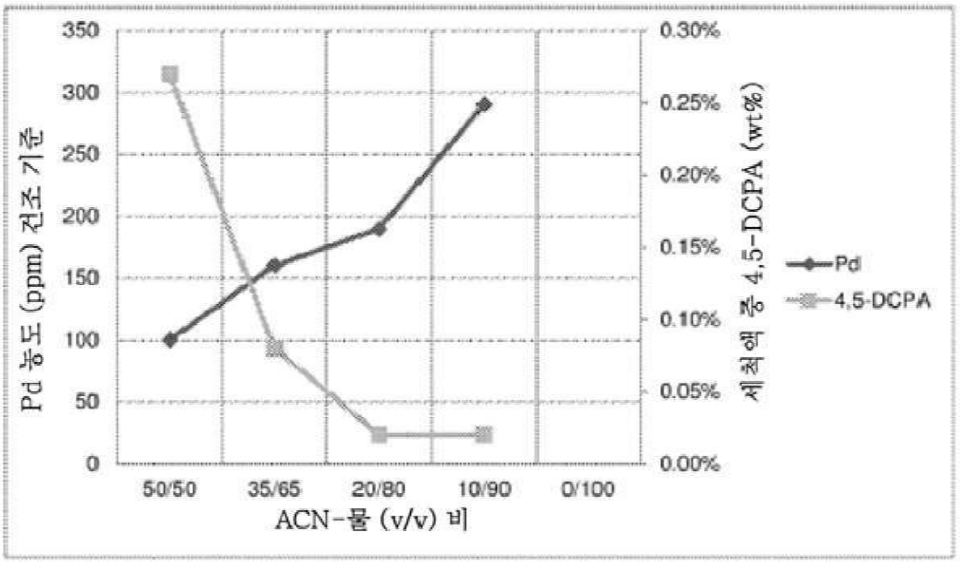
도면1



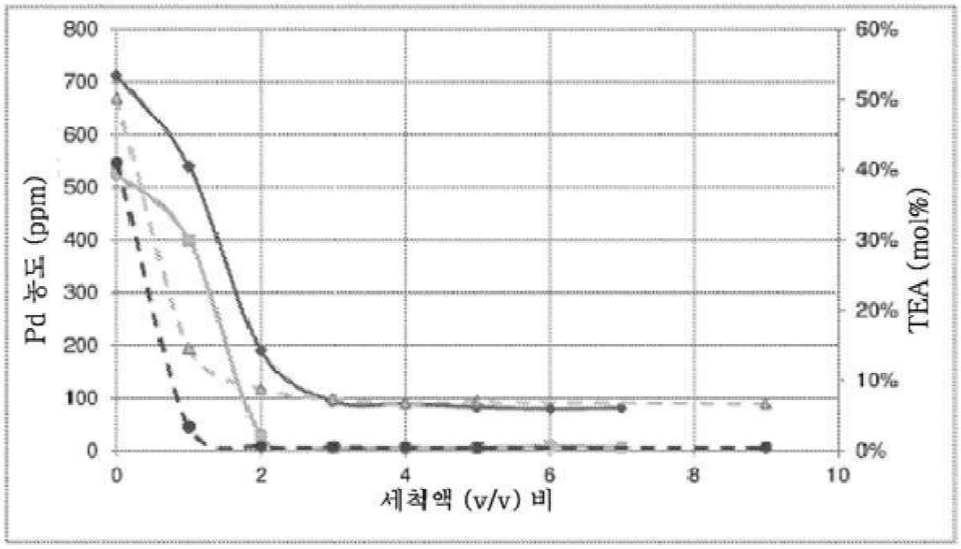
도면2


가수분해
201
제 1
스즈키 커플링
200
여과
202
산성화
210
여과 / 세척
220
건조
222
커플링
생성물
230
염기 제거
204
pH 조정 &
상 분리
240
수성
폐기물
260
유기물 상 회수
250
Pd, 아민 염기,
용매, H2O
제 2
스즈키 커플링
270

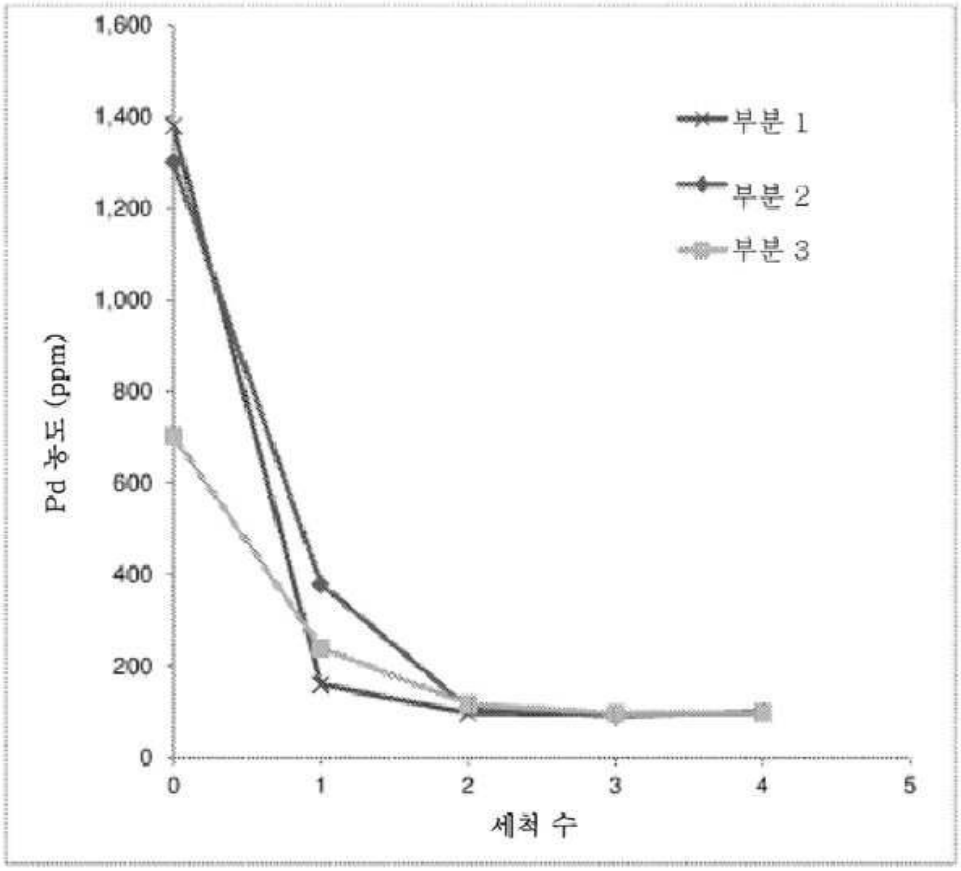
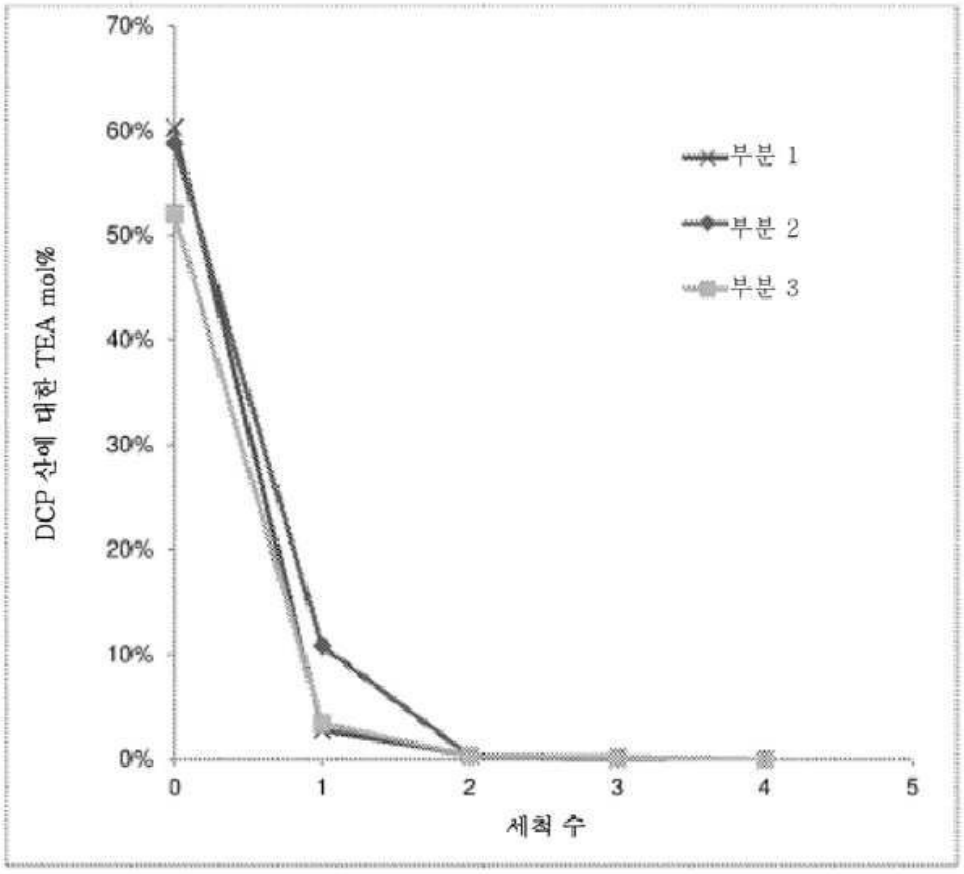
도면3


Pd 농도 (ppm) 건조 기준
350
300
250
200
150
100
50
0
0.30%
0.25%
0.20%
0.15%
0.10%
0.05%
0.00%
세척액 중 4,5-DCPA (wt%)
Pd
4,5-DCPA
50/50
35/65
20/80
10/90
0/100
ACN-물 (v/v) 비

도면4


Pd 농도 (ppm)
TEA (mol%)
세척액 (v/v) 비
800
700
600
500
400
300
200
100
0
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
0
2
4
6
8
10

도면5


Pd 농도 (ppm)
세척 수
부분 1
부분 2
부분 3
1,600
1,400
1,200
1,000
800
600
400
200
0
0
1
2
3
4
5

도면6