

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-516843

(P2018-516843A)

(43) 公表日 平成30年6月28日(2018.6.28)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 213/79 (2006.01)	C07D 213/79	4C055
C07C 53/10 (2006.01)	C07C 53/10	4C063
C07C 51/64 (2006.01)	C07C 51/64	4H006
C07D 405/04 (2006.01)	C07D 405/04	4H039
C07B 61/00 (2006.01)	C07B 61/00 300	4H050

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-547544 (P2017-547544)	(71) 出願人	501035309 ダウ アグロサイエンシズ エルエルシ ー
(86) (22) 出願日	平成28年5月20日 (2016.5.20)		アメリカ合衆国 インディアナ州 462 68, インディアナポリス, ジオナス ヴィレ ロード, 9330
(85) 翻訳文提出日	平成29年11月1日 (2017.11.1)	(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(86) 國際出願番号	PCT/US2016/033429	(74) 代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(87) 國際公開番号	W02016/191245	(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(87) 國際公開日	平成28年12月1日 (2016.12.1)	(74) 代理人	100126354 弁理士 藤田 尚
(31) 優先権主張番号	62/165,502		
(32) 優先日	平成27年5月22日 (2015.5.22)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 Suzukiカップリング後のパラジウムの回収及び／または再利用

## (57) 【要約】

2つの分子を結合させる Suzukiカップリング反応の後にパラジウム触媒を回収及び／または再利用する方法が記載される。

## 【選択図】

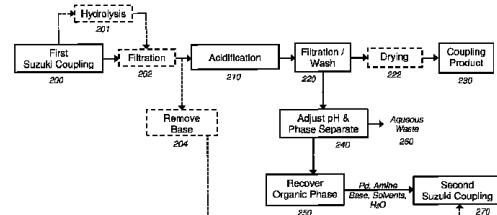


Fig. 2

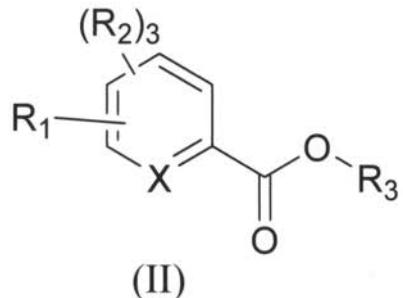
## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

Suzukiカップリング反応においてパラジウムを再利用する方法であって、

A) 式(II)の化合物

## 【化1】



10

[式中、

R<sub>1</sub>はハロゲンであり；

R<sub>2</sub>はH、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、ホルミル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルスルホニル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、またはNHC(O)R<sub>8</sub>であり；

20

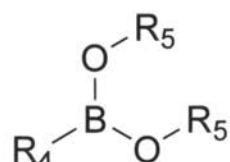
R<sub>3</sub>はH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、またはC<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>アリールアルキルであり；

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は、HまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり；かつ

X=CR<sub>9</sub>またはNであり、R<sub>9</sub>はH、ハロゲン、NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、またはNHC(O)R<sub>8</sub>である]、

及び式(III)の化合物

## 【化2】



30

(III)

[式中、

R<sub>4</sub>は、非置換フェニルまたはF、C<sub>1</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、ホルミル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルスルホニル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、またはNHC(O)R<sub>8</sub>から独立して選択される1~4個の置換基で置換されたフェニル、あるいは非置換ヘテロアリールまたはF、C<sub>1</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、ホルミル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル]、

40

50

アルキルスルホニル、 $C_1 - C_6$  ハロアルキルチオ、 $C_1 - C_6$  ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 - C_6$  ハロアルキルスルホニル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、 $-NR_6R_7$ 、または $NHC(O)R_8$  から独立して選択される 1 ~ 最大数の置換基で置換されたヘテロアリールであり；

$R_5$  は H、 $C_1 - C_4$  アルキルであり、またはその場合 2 つの  $R_5$  上の炭素が一緒にになり  
 $-O(C(R_{10})_2)_pO-$ 、[式中、 $p$  は 2 若しくは 3 であり；かつ

$R_{10}$  は H または  $C_1 - C_4$  アルキル、である] のような飽和環を形成する]、

の第 1 の Suzuki カップリング反応を配位子及び塩基の存在下でパラジウム触媒を使用して行い、第 1 の Suzuki カップリング反応生成物を形成すること；

B) 実質的に第 1 の Suzuki カップリング反応生成物から、パラジウム触媒を回収すること；かつ

C) 回収パラジウム触媒を使用して、式(I I)の化合物と式(I I I)の化合物の第 2 の Suzuki カップリングを行うことを含む前記方法。

#### 【請求項 2】

前記第 1 の Suzuki カップリング反応で使用したパラジウム触媒の 70 % 超が回収される、請求項 1 に記載の方法。

#### 【請求項 3】

前記パラジウム触媒は酢酸パラジウムまたは塩化パラジウムから形成される、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 4】

前記置換ボロン酸は(4 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル)ボロン酸である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 5】

$R_3$  は H である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 6】

式(I I)の化合物は塩素化されている、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 7】

式(I I)の化合物は 4 , 5 , 6 - トリクロロピコリン酸または 5 , 6 - ジクロルピコリン酸である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 8】

前記配位子はトリフェニルホスフィンまたは d p p f である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 9】

前記 Suzuki カップリング反応は混和性極性非プロトン溶媒及び水を含む溶媒系で行われる、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 10】

前記混和性極性非プロトン溶媒はアセトニトリルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 11】

前記塩基はトリエチルアミンである、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 12】

$R_3$  は  $C_1 - C_4$  アルキルまたは  $C_7 - C_{10}$  アリールアルキルであり、かつ段階 A ) の生成物は段階 B ) を行う前に加水分解される、請求項 1 に記載の方法。

#### 【請求項 13】

前記パラジウムは、他の溶媒及び第 1 の Suzuki カップリング反応由来の反応物を用いて回収され、他の溶媒及び第 1 の Suzuki カップリング反応由来の反応物とパラジウムの組み合わせが第 2 の Suzuki カップリング反応に加えられる、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 14】

一部の溶媒が第 2 の Suzuki カップリング反応への添加の前に除去される、請求項

10

20

30

40

50

1～13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

前記パラジウムは、第2のSuzukiカップリング反応への添加の前に他の溶媒及び反応物から単離される、請求項1～14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項16】

酸が第1のSuzukiカップリング反応生成物に加えられて母液及び沈殿物を形成する、請求項1～15のいずれか1項に記載の方法。

【請求項17】

第1のSuzukiカップリング反応生成物は、1つ以上の溶媒を含み、1つ以上の溶媒の一部が酸添加の前に第1のSuzukiカップリング反応生成物から除去される、請求項16に記載の方法。  
10

【請求項18】

前記酸は硫酸である、請求項16～17のいずれか1項に記載の方法。

【請求項19】

前記沈殿物が洗浄されてパラジウム触媒が除去され、沈殿物洗浄液を形成する、請求項16～18のいずれか1項に記載の方法。

【請求項20】

前記沈殿物が混和性極性非プロトン溶媒と水の混合液で洗浄される、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

母液及び沈殿物洗浄液は1つにまとめられ、まとめられた混合液が有機物豊富層及び水層を含む相分離溶液を形成する、請求項19に記載の方法。

【請求項22】

前記の1つにまとめた母液と沈殿物洗浄液はpH調節されて相分離を促進する、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

前記pHは塩基を使用して調節される、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

前記塩基は1つ以上の水酸化アンモニウム、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムである、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

前記有機物豊富層はパラジウム触媒を含み、かつ前記有機物豊富層が第2のSuzukiカップリングに加えられて回収パラジウム触媒を提供する、請求項21に記載の方法。

【請求項26】

前記回収パラジウム触媒に加えて第2のSuzukiカップリングへの追加的なパラジウム触媒の添加を更に含む、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

前記の中和された相分離溶液が30℃超に加熱されて有機物飽和層でのパラジウム蓄積を補助する、請求項21に記載の方法。

【請求項28】

前記パラジウムがパラジウム触媒回収中に溶解したままとなる、請求項1～27のいずれか1項に記載の方法。

【請求項29】

前記パラジウムがpH0.1～1.2で溶解したままとなる、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

前記パラジウムが回収されたときに固相で単離され、その固相が第2のSuzukiカップリング反応に添加される、請求項1～29のいずれか1項に記載の方法。

【請求項31】

有機物豊富層が分離され、揮発性有機物が有機物豊富層から蒸留され、かつパラジウム触媒が蒸留残存物中に含まれる、請求項21に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 3 2】

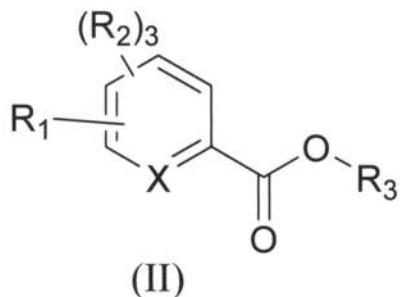
前記蒸留残存物が第 2 の Suzuki カップリングに加えられて回収パラジウム触媒を提供する、請求項 3 1 に記載の方法。

## 【請求項 3 3】

Suzuki カップリング反応で使用されるパラジウムの再生方法であって、

A) 式(II)の化合物

## 【化 3】



10

[式中、

R<sub>1</sub> はハロゲンであり；

R<sub>2</sub> は、H、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、ホルミル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキルスルホニル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> またはNHCOOR<sub>8</sub> であり；

R<sub>3</sub> は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、またはC<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> アリールアルキルであり；

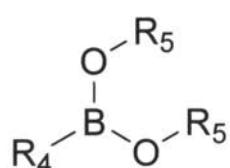
R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 及びR<sub>8</sub> はH または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルであり；かつ

X = CR<sub>9</sub> またはN であり、R<sub>9</sub> はH、ハロゲン、NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、またはNHCOOR<sub>8</sub> である]、

及び式(II)の化合物

20

## 【化 4】



30

(III)

30

[式中、

R<sub>4</sub> は非置換フェニルまたはF、C<sub>1</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、ホルミル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキルスルホニル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、またはNHCOOR<sub>8</sub> から独立して選択される1-4の置換基で置換されたフェニル、あるいは非置換ヘテロアリールまたはF、C<sub>1</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、ホルミル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub>-

40

50

$C_6$  ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  ハロアルケニル、 $C_1 - C_6$  ハロアルキニル、 $C_1 - C_6$  ハロアルコキシ、 $C_1 - C_6$  アルキルチオ、 $C_1 - C_6$  アルキルスルフィニル、 $C_1 - C_6$  アルキルスルホニル、 $C_1 - C_6$  ハロアルキルチオ、 $C_1 - C_6$  ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 - C_6$  ハロアルキルスルホニル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、 $-NR_6R_7$ 、または $NHC(O)R_8$  から独立して選択される 1 ~ 最大数の置換基で置換されたヘテロアリールであり；

$R_5$  は H、 $C_1 - C_4$  アルキルであり、または 2 つの  $R_5$  上の炭素が一緒になり  $-O(C(R_{10})_2)_pO-$ 、[ 式中、 $p$  は 2 若しくは 3 であり；かつ

$R_{10}$  は H または  $C_1 - C_4$  アルキル、である] のような飽和環を形成する]、

Suzuki カップリング反応を配位子及びアミンの存在下でパラジウム触媒を使用して行い、Suzuki カップリング反応生成物を形成すること；

B) Suzuki カップリング反応生成物からパラジウム触媒単離物中にパラジウム触媒を分離すること；かつ

C) パラジウム触媒分離物からパラジウム触媒を実質的に再生することを含む前記方法。

#### 【請求項 3 4】

第 1 の Suzuki カップリング反応で使用したパラジウム触媒の 70 % 超が回収される、請求項 3 3 に記載の方法。

#### 【請求項 3 5】

前記パラジウム触媒単離物は、Suzuki カップリング反応生成物に酸を加えることによって形成され、母液と沈殿物を形成する、請求項 3 3 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 3 6】

前記酸は硫酸である、請求項 3 5 に記載の方法。

#### 【請求項 3 7】

前記沈殿物が洗浄されてパラジウム触媒が除去され、沈殿物洗浄液を形成する、請求項 3 5 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 3 8】

前記沈殿物が溶媒と水の混合液で洗浄される、請求項 3 7 に記載の方法。

#### 【請求項 3 9】

前記溶媒は混和性極性非プロトン溶媒である、請求項 3 8 に記載の方法。

#### 【請求項 4 0】

前記母液及び沈殿物洗浄液は 1 つにまとめられ、まとめられた混合液が有機物豊富層及び水層を含む相分離溶液を形成する、請求項 3 7 ~ 4 0 に記載の方法。

#### 【請求項 4 1】

前記の 1 つにまとめた母液と沈殿物洗浄液が pH 調節されて相分離を補助する、請求項 4 0 に記載の方法。

#### 【請求項 4 2】

前記 pH は塩基を使用して調節される、請求項 4 1 に記載の方法。

#### 【請求項 4 3】

前記塩基は 1 つ以上の水酸化アンモニウム、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムである、請求項 4 2 に記載の方法。

#### 【請求項 4 4】

前記パラジウム触媒が有機物豊富層で濃縮される、請求項 4 0 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 4 5】

前記パラジウム触媒が有機物豊富層から酢酸エチルで抽出される、請求項 4 0 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 4 6】

前記パラジウム触媒は、有機基質上に吸着することによって有機物豊富層から抽出され

10

20

30

40

50

る、請求項 40～44 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 47】

前記有機基質が活性炭である、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

前記パラジウム触媒単離物は、単離されるときに固相である、請求項 33～48 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

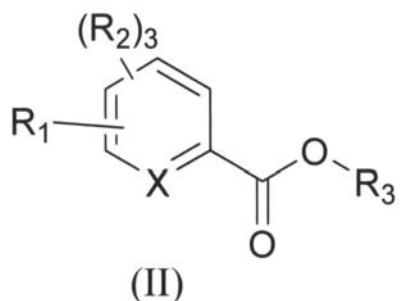
Suzukiカップリング反応は公知であり、Suzukiカップリング反応でのパラジウム触媒の使用は十分に特徴化されている。しかし、Suzukiカップリングで使用されるパラジウム触媒は一般に反応生成物から容易に回収できない。従って、Suzukiカップリングでの触媒としてのパラジウムの使用は十分に特徴化され、また非常に効率的であるが、パラジウム触媒の原価はしばしば原料費の不相応な部分である。10

【発明の概要】

【0002】

Suzukiカップリング反応でパラジウムを再利用する方法を記載する。これらの方  
法では、式(II)の化合物

【化1】



【0003】

[式中、

R<sub>1</sub> はハロゲンであり；

R<sub>2</sub> はH、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、ホルミル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルスルホニル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、またはNHC(O)R<sub>8</sub>であり；

R<sub>3</sub> はH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、またはC<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>アリールアルキルであり；

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 及びR<sub>8</sub> はH または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり；かつ

X = CR<sub>9</sub> またはN であって、R<sub>9</sub> はH、ハロゲン、NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、またはNHC(O)R<sub>8</sub> である]、

及び式(III)の化合物

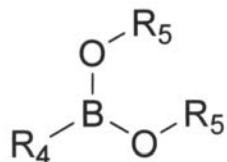
10

20

30

40

【化2】



(III)

【0004】

10

[式中、

$\text{R}_4$  非置換フェニルまたは  $\text{F}$ 、 $\text{C}_1$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、ホルミル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_3-\text{C}_6$  シクロアルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルケニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルコキシ、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  ハロアルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  ハロアルケニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  ハロアルキニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  ハロアルコキシ、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキルチオ、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキルスルフィニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキルスルホニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  ハロアルキルチオ、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  ハロアルキルスルフィニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  ハロアルキルスルホニル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、または  $\text{NHC(O)R}_8$  から独立して選択された1~4置換基で置換されたフェニル、あるいは非置換ヘテロアリールまたは  $\text{F}$ 、 $\text{C}_1$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、ホルミル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_3-\text{C}_6$  シクロアルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルケニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルコキシ、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  ハロアルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  ハロアルケニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  ハロアルキニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  ハロアルコキシ、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキルチオ、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキルスルフィニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキルスルホニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  ハロアルキルチオ、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  ハロアルキルスルフィニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  ハロアルキルスルホニル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、または  $\text{NHC(O)R}_8$  から独立して選択される1~最大数の置換基で置換されたヘテロアリールであり；

$\text{R}_5$  は  $\text{H}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  アルキルであり、またはその場合、2つの $\text{R}_5$  上の炭素が一緒になり $-\text{O}(\text{C}(\text{R}_{10})_2)_p\text{O}$  [式中、 $p$  は2若しくは3であり；かつ

$\text{R}_{10}$  は  $\text{H}$  または  $\text{C}_1-\text{C}_4$  アルキル、である] のような飽和環を形成する]、

の第1の Suzukiカップリング反応を行う。Suzukiカップリング反応は配位子及びアミン塩基の存在下でパラジウム触媒を使用し、第1の Suzukiカップリング反応生成物を形成する。次いで、パラジウム触媒が第1の Suzukiカップリング反応生成物から実質的に回収される。次いで、回収したパラジウム触媒は第2の Suzukiカップリング反応で使用される。

【0005】

また、Suzukiカップリング反応でのパラジウム再生方法も記載する。これらの方法では、式(I I)の化合物と式(I I I)の化合物の Suzukiカップリングが行われる。Suzukiカップリング反応は配位子とアミン塩基の存在下でパラジウム触媒を使用し、Suzukiカップリング反応生成物を形成する。次いで、パラジウム触媒が Suzukiカップリング反応生成物からパラジウム触媒単離物中に分離される。次いで、パラジウム触媒がパラジウム触媒単離物から実質的に再生される。

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1】図1は本発明のパラジウム回収方法のブロック図を示す。

【図2】図2は本発明のパラジウム回収方法の1つの実施形態のブロック図を示す。

【図3】図3はアセトニトリル(ACN)-水比(体積/体積比(v/v)ベース)に基づく洗浄液中のパラジウム(Pd)濃度(乾燥重量に基づく百万分率(ppm))及び4,5-ジクロロ-6-(4-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)ピコリン酸(4,5-DCPA)濃度(モルパーセント(mol %))を示す。

10

20

30

40

50

【図4】図4は洗浄比に基づく乾燥重量ベースのPd濃度(ppm)及びトリエチルアミン(TEA)塩濃度(mol%)を示す。

【図5】図5は乾燥4,5-DCPA生成物のPd濃度(ppm)を示す。

【図6】図6は乾燥4,5-DCPA生成物に対するTEA濃度(mol%)を示す。

### 【発明を実施するための形態】

〔 0 0 0 7 〕

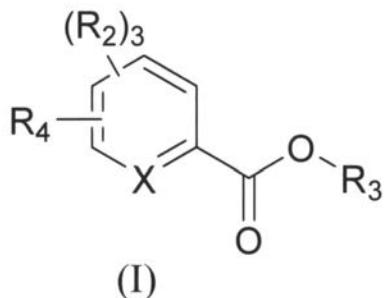
Suzukiカップリング反応でパラジウムを再利用する方法を本明細書で提供する。これらの方法では、段階1で第1のSuzukiカップリングを行い、次に段階2で第1のSuzukiカップリングの反応生成物からパラジウム触媒を回収する。回収したパラジウム触媒は段階3の第2のSuzukiカップリング反応で使用される。図1は段階1～3を示す。パラジウムは、現場で回収して直ぐに再利用できるし、またはパラジウム含有物質を収集し、後でパラジウムを再生（例えば、再生会社によって）できる。一般的には、パラジウム触媒の70%超が回収され、回収したパラジウムは触媒的に活性である。

[ 0 0 0 8 ]

Suzuki カップリング

Suzukiカップリング反応は当業者に公知である。本明細書に記載したように、式(I)によって記載された分子はSuzukiカップリング反応の生成物である。

【化 3】



【 0 0 0 9 】

「式中、

$R_2$  は H、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、ホルミル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルスルホニル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、またはNHC(O)R<sub>8</sub>であり；

R<sub>3</sub> は H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、または C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> アリールアルキルであり；

$R_4$  は非置換フェニルまたは F、C<sub>1</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、ホルミル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルスルホニル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、またはNHC(O)R<sub>8</sub>から独立して選択される1~4個の置換基で置換されたフェニル、あるいは非置換ヘテロアリールまたはF、C<sub>1</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、ホルミル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキルスルホニル

、 $C_1-C_6$ ハロアルキルスルホニル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、またはNHC(O)R<sub>8</sub>から独立して選択される1～最大数の置換基で置換されたヘテロアリールであり；；

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり；かつ

X=CR<sub>9</sub>またはNであり、R<sub>9</sub>はH、ハロゲン、NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、またはNHC(O)R<sub>8</sub>である]。

#### 【0010】

特に制限がない限り、本明細書で使用されるとき、「アルキル」、「アルケニル」及び「アルキニル」という用語、ならびに「アルコキシ」、「アシル」、「アルキルチオ」、「アリールアルキル」、「ヘテロアリールアルキル」及び「アルキルスルホニル」という用語は、それらの範囲内の直鎖、分岐鎖及び環状部分を含む。したがって、代表的なアルキル基はメチル、エチル、1-メチルエチル、プロピル、1,1-ジメチルエチル及びシクロプロピルである。特に断りがない限り、それぞれは非置換または、限定はされないがハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシル、ホルミル、シアノ、アリールオキシ、またはアリールから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、但し置換基が立体配置的に両立し、化学結合及び歪エネルギー則を満足することを条件とする。「ハロアルキル」及び「ハロアルケニル」という用語は、1～最大可能数のハロゲン原子で置換されたアルキル及びアルケニル基を含み、全てのハロゲンの組み合わせが含まれる。「アルケニル」及び「アルキニル」という用語は1つ以上の不飽和結合を含むことが意図される。

10

20

30

#### 【0011】

本明細書で使用されるとき、「アリール」という用語はフェニル、インダニルまたはナフチル基を指す。本明細書で使用されるとき、「ヘテロアリール」という用語は、1つ以上のヘテロ原子、すなわちN、OまたはSを含む5-若しくは6-員の芳香族環を指し、これらの芳香族複素環は他の芳香族系と縮合することができる。そのような芳香族複素環としては、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジル、ピリミジル、ピラジニル及びトリアジニル環構造を挙げることができるが、これらに限定されない。アリールまたはヘテロアリール置換基は、非置換またはハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アリールオキシ、ホルミル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>O C(O)アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>NHC(O)アルキル、C(O)OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>C(O)Oアルキル、C(O)NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>C(O)NHアルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>C(O)N(アルキル)<sub>2</sub>から選択される1つ以上の置換基で置換されてもよく、但し置換基が立体配置的に両立し、化学結合及び歪エネルギー則を満足することを条件とする。

40

#### 【0012】

本明細書で使用されるとき、「アリールアルキル」という用語は、例えば、ベンジル(-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)、2-メチルナフチル(-CH<sub>2</sub>C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>)及び1-または2-フェネチル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>または-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)等の合計7～11個の炭素原子を有するフェニル置換アルキル基を指す。フェニル基はそれ自身非置換またはハロゲン、ニトロ、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロゲン化C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、C(O)O C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換されてもよく、あるいはその場合は2つの隣接する置換基が-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-[式中、n=1または2]のように結合されるが、但し、置換基が立体配置的に両立し、化学結合及び歪エネルギー則を満足することを条件とする。

40

#### 【0013】

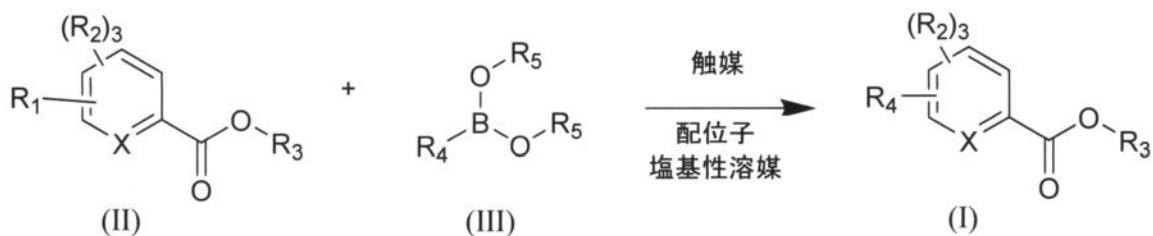
特に制限がない限り、ハロゲンという用語はフッ素、塩素、臭素及びヨウ素を含む。

50

## 【0014】

本明細書で記載した Suzukiカップリング反応では、式(II)の化合物は式(I)の化合物と反応し、一般にここに示した式(I)の化合物を形成する。

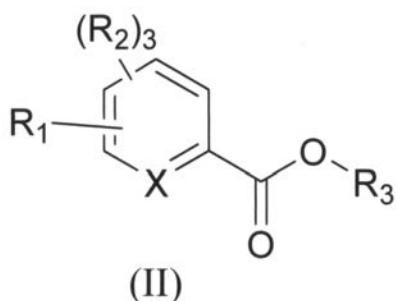
## 【化4】



## 【0015】

式(II)の化合物は式(I)である。

## 【化5】



[式中、

$\text{R}_1$  はハロゲンであり；  
 $\text{R}_2$  は H、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、ホルミル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキルスルホニル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、またはNHC(O)R<sub>8</sub> であり；

$\text{R}_3$  は H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、またはC<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> アリールアルキルであり；

$\text{R}_6$ 、 $\text{R}_7$  及び $\text{R}_8$  は、H または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルであり；

X = CR<sub>9</sub> または N であり、R<sub>9</sub> は H、ハロゲン、NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、またはNHC(O)R<sub>8</sub> である]。

任意選択で、XがNのとき、R<sub>1</sub>はNに対しオルト位にある炭素上にあってもよい。R<sub>1</sub>はハロゲンであることが留意される。しかし、最も一般的な SuzukiカップリングハロゲンはCl、Br 及び I であり、またR<sub>1</sub>は採用された Suzukiカップリングのタイプに従ってCl、Br 及び / またはIに限定されてもよい。式(II)の化合物の例としては、5,6-ジクロルピコリン酸；4-プロモ安息香酸；5,6-ジクロロピコリン酸メチル；5,6-ジクロロピコリン酸ベンジル；3,4,5,6-テトラクロロピコリン酸；3,4,5,6-テトラクロロピコリン酸メチル；3,4,5,6-テトラクロロピコリン酸ベンジル；4-アミノ-3,5,6-トリクロロピコリン酸；4-アミノ-3,5,6-トリクロロピコリン酸メチル；及び4-アミノ-3,5,6-トリクロロピコリン酸ベンジルが挙げられる。

## 【0016】

10

20

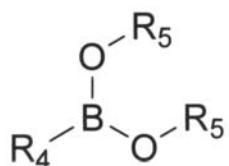
30

40

50

式(ⅠⅠⅠ)の化合物は式(ⅠⅠⅠ)である。

【化6】



(III)

10

[式中、

$\text{R}_4$  は非置換フェニルまたは  $\text{F}$ 、 $\text{C}_1$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、ホルミル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$  シクロアルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルケニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  ハロアルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  ハロアルケニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  ハロアルキニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  ハロアルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキルチオ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキルスルフィニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキルスルホニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  ハロアルキルチオ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  ハロアルキルスルフィニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  ハロアルキルスルホニル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、または  $\text{NHC(O)R}_8$  から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換されたフェニル、あるいは非置換ヘテロアリールまたは  $\text{F}$ 、 $\text{C}_1$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、ホルミル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキル、 $\text{C}_3\text{-C}_6$  シクロアルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルケニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  ハロアルキル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  ハロアルケニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  ハロアルキニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  ハロアルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキルチオ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキルスルフィニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルキルスルホニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  ハロアルキルチオ、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  ハロアルキルスルフィニル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  ハロアルキルスルホニル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、または  $\text{NHC(O)R}_8$  から独立して選択される 1 ~ 最大数の置換基で置換されたヘテロアリールであり；

$\text{R}_5$  は  $\text{H}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  アルキルであり、またはその場合 2 つの  $\text{R}_5$  上の炭素が一緒になって、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}_{10})_2)_p\text{O}$  - [式中、 $p$  は 2 または 3 であり、かつ

$\text{R}_{10}$  は  $\text{H}$  または  $\text{C}_1\text{-C}_4$  アルキルである] のような飽和環を形成する]、

式(ⅠⅠⅠ)の化合物の例としては、(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)ボロン酸；フェニルボロン酸；(4-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)ボロン酸；フラン-2-ボロン酸；フラン-2-ボロン酸ピナコール環状エステル；及び 4-クロロフェニルボロン酸が挙げられる。

【0017】

本明細書に記載した  $\text{R}_4$  の具体例は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる国際出願第 WO / 2014 / 151005、WO / 2014 / 151008 及び WO / 2014 / 151009 にも記載されている。

【0018】

本明細書で使用される「パラジウム触媒」は、パラジウムジアセタートまたはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライド等のパラジウム遷移金属触媒である。本明細書に記載したパラジウム触媒は、in-situ でパラジウムアセタート及びトリフェニルホスフィン等の金属塩及び配位子から調製することができる。本明細書に記載した方法に有用な追加的配位子としては、二座配位子、例えば 1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン( $\text{dppp}$ )、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン( $\text{dpfp}$ )、1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン( $\text{dtbpf}$ )、及び 1,2-ビス(ジフェニルホスフィノメチル)ベンゼンならびに单座配位子、例えば(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン( $\text{AMPPhos}$ )、2-ジシクロヘキシリホスフィノ-2,6-ジメトキシビフェニル( $\text{SPPhos}$ )、2-ジシクロヘキシリホスフィノ-2,4,6-トリイソプロピルビフェニル( $\text{XPhos}$ )及

40

50

びトリ-*o*-トリルホスフィン(TOTP)を挙げることができる。これらのin-situ触媒は、金属塩と配位子を予め反応させた後に反応混合物に添加するか、または反応混合物に金属塩と配位子を別々に直接添加することによって調製することができる。

#### 【0019】

一般的に、Suzukiカップリング反応は窒素またはアルゴン等のイナートガスを使用して酸素の存在下で行われる。例えばイナートガスによるスパージングのようなカップリング反応混合物から酸素を排除するために用いられる技術は当業者に公知である。そのような技術の例は、The Manipulation of Air-Sensitive Compounds, 2nd ed.; Shriner, d. f., Dreizdzon, m. a., Eds.; Wiley-Interscience, 1986に記載されている。触媒の準化学量論的な量が一般的に約0.0001~0.1当量で使用される。触媒安定性及び活性を増加させるために配位子の追加量を任意選択で加えてよい。加えて、第二級または第三級アミン塩基(例えば、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、ヒューニッヒ塩基、ジイソプロピルアミン及び芳香族アミン)及び無機塩基(例えばCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>及びNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、KF、CsF、K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>ならびにNaF)等の添加剤をカップリング反応に加えることができる。カップリング反応は、一般に約1~約5当量のそのような添加剤、1~4.5当量のそのような添加剤、1~4当量のそのような添加剤、1~3.5当量のそのような添加剤、1~3当量のそのような添加剤、1~2.5当量のそのような添加剤、1~2当量のそのような添加剤、2~5当量のそのような添加剤、2~4.5当量のそのような添加剤、2~4当量のそのような添加剤、2~3.5当量のそのような添加剤、2~3当量のそのような添加剤、3~5当量のそのような添加剤、3~4.5当量のそのような添加剤、または3~4当量のそのような添加剤が必要である。添加剤の溶解度を増加させるために水を任意選択でカップリング反応に加えてよい。カップリング反応は、一般に1~約3当量の式(III)の化合物が必要であり、いくつかの実施形態では1~1.5当量が必要である。いくつかの実施形態において、準化学量論的な量のボロン酸、例えば0.85以上、0.9以上、0.91以上、0.92以上、0.93以上、0.94以上、0.95以上、0.96以上、0.97以上、0.98以上または0.90当量以上の式(III)の化合物を使用することができる。反応は、例えばアセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)、メチル*t*-ブチルエーテル(MTB E)、キシレン、トルエン、メチルイソブチルケトン(MIBK)、メタノール、エタノール、イソブロパノール、ブタノール、または*t*-アミルアルコール等の1溶媒または混合溶媒中で行われる(例えば、反応はアセトニトリルと水の混合物で行ってよい)。反応が行われる温度は重要ではなく、通常、約25~約150であり、いくつかの実施形態では約50~約125である。一般的な反応は通常、約0.5~約24時間を要する。反応物の特定の添加順序は一般的に要件とされない。反応条件は1つ以上の反応物の制御(例えば、連続的)添加によって管理することができる。1つの実施形態において、式(III)の化合物を数時間にわたって他の反応物に加え、式(III)の化合物の最終添加の後、その混合液をさらに数時間反応させることができる。

#### 【0020】

##### パラジウム回収

Suzukiカップリング反応が完了した後、段階2でパラジウムを回収する。本明細書に記載した方法の1つの特徴はパラジウム触媒が非常に広いpH範囲、すなわちpH0.1~1.4にわたり溶解したままとなることである。そのためパラジウムが溶解したままであり、製品の単離段階の間にSuzukiカップリング反応生成物から除去することができる。パラジウムが溶解したまとなり得るpH範囲は、pH0.1~1.3、pH0.1~1.2、pH0.1~1.1、pH0.1~1.0、pH0.5~1.4、pH0.5~1.3、pH0.5~1.2、pH0.5~1.1、pH0.5~1.0、pH1~1.4、pH1~1.3、pH1~1.2、pH1~1.1、pH1~1.0、pH2~1.4、pH2~1.3、pH2

~ 11、pH 2 ~ 12、または pH 2 ~ 10 とすることができます。

【0021】

式(I I)の化合物と式(I I I)の化合物の Suzukiカップリング反応からのパラジウム触媒の1つの回収方法を図2に示す。図2では第1の Suzukiカップリング200が上述のように行われ、第1の Suzukiカップリング生成物230が反応混合物から単離される。Suzukiカップリング生成物の単離及びパラジウム触媒の回収の第一段階は反応混合物の酸性化210である。酸を使用して、遊離塩基(例えばトリエチルアミン)を中和し、カップリング生成物と塩基との錯体から Suzukiカップリング生成物を分離する。本明細書に記載した方法に有用な酸としては、当業者に自明であり、限定されないが硫酸、塩酸及びギ酸が挙げられる。酸性化段階において達するpH範囲をpH 0.1 ~ pH 4の範囲とし、調整することで Suzukiカップリング生成物230の劣化を起こさずに生成物 塩基錯体(仮にそのような錯体が存在する場合)から Suzukiカップリング生成物の最も効率的な分離を提供することができる。一旦、Suzukiカップリング生成物が塩基錯体から分離されると、カップリング生成物は溶液から沈殿するであろう。生成混合物の温度は塩基錯体の分離促進を助けるために酸性化210の間で上昇させることができる(例えば、40 ~ 65など)。酸性化210段階は、Suzukiカップリング反応生成物が生成物 塩基錯体から分離されるまで維持される。一旦、酸性化反応が生成物 塩基錯体を分離すると、Suzukiカップリング生成物が溶液から沈殿する場合がある。沈殿を補助するため、混合物の温度を低下させて Suzukiカップリング生成物230の溶解度を減少させることができる。パラジウム回収作業のこの時点では、パラジウム触媒が反応混合物(母液)全体に分散し、沈殿した Suzukiカップリング生成物とも混合している。

10

20

30

40

【0022】

次段階220は、反応混合物をろ過して沈殿した Suzukiカップリング生成物230を母液から分離し、Suzukiカップリング生成物230を洗浄してパラジウム触媒を除去することである。分離した母液をパラジウム回収容器に入れ、沈殿した Suzukiカップリング生成物230を混和性非プロトン溶媒と水の混合液(例えば、アセトニトリル-水混合液が使用できる)で洗浄する。パラジウムの除去を最大化すると同時に製品の溶解を最小化するために、沈殿した Suzukiカップリング生成物230の洗浄に使用する混和性非プロトン溶媒対水の比率のバランスをとることができる。その比率は、沈殿 Suzukiカップリング生成物230とパラジウム触媒の溶解特性に依存するであろう。混和性非プロトン溶媒対水の体積対体積比の例としては、限定はされないが、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及び5/95を挙げることができる。有用な混和性非プロトン溶媒対水混合液の更なる例は、アセトニトリル/水の50/50体積対体積混合液である。沈殿 Suzukiカップリング生成物の洗液をパラジウム回収容器に加えて、Suzukiカップリング生成物を乾燥させ得る。洗浄及び任意選択で乾燥222の後、Suzukiカップリング生成物230を反応混合物から単離し、容易に更に精製または意図した方法で使用される。

pHを調節することによってパラジウム触媒の回収はパラジウム回収容器で継続し、1つにまとめた母液と洗液の相分離240を開始させる。塩基(水性または固体)を母液と洗液の混合液に加えて、酸性化段階210中に残留アミン塩基錯体とホウ酸を中和する。本明細書に記載した方法に有用な塩基としては、当業者に自明であり、限定されないが水酸化アンモニウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムが挙げられる。十分な塩基水溶液を加えて、主に水及び無機塩を含有する水相260と有機物豊富層250の2つの液相が作られるようにpHを上昇させる。そのような相分離が起こるpH範囲はしばしばpH 7 ~ 14であるがより低いpHとすることができます。いくつかの実施形態において、pHは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である。

50

5、11.0、11.5、12.0、12.5、または13.0以上とすることができます。また、そのような相分離が起こるpH範囲は、pH1-7、pH1-6、pH1-5、pH1-4、pH1-3、pH1-2、pH2-7、pH3-7、pH4-7、pH5-7、pH2-6、pH3-5、pH6-14、6-13、pH6-12、pH6-11、pH6-10、pH6-9、pH6-8、pH6-7、pH7-14、7-13、pH7-12、pH7-11、pH8-10、pH7-9、pH7-8、pH8-14、8-13、pH8-12、pH8-11、pH8-10、pH8-9、pH9-14、pH9-13、pH9-12、pH9-11、pH9-10、pH10-14、pH10-13、pH10-12、またはpH10-11とすることもできる。塩基の添加によるpHの調節なしに相分離を起こす場合もあり得るが、有機物豊富層に分配されるパラジウムがより高pHレベルで増加する傾向がある。例えば、もし十分な水が沈殿したSuzukiカップリング生成物230洗液を介してパラジウム回収容器に導入されると相分離が起き始める可能性があるが、前述の通り有機物豊富層に分配されるパラジウムが最大化されない可能性があり、塩基を添加することによってpHを上げることがパラジウム回収に有益な場合がある。温度は調節が可能であり、すなわち相分離を補助するために下げたり、または必要に応じて相間の溶質移動（すなわち、いくらかの水が有機物豊富層に分配される、または有機物が水層に分配される可能性がある）を可能にするために上げることができる。水層260は一般になんら有用な試薬が含まれず、廃棄されるが、必要に応じて溶媒と試薬を回収するために更に処理することができる。有機物豊富層250はSuzukiカップリング反応に使用される実質的大部分のパラジウム触媒を含有する。有機層はSuzukiカップリング反応で使用されるパラジウム触媒の初期量の60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、86%超、87%超、88%超、89%超、90%超、91%超、92%超、93%超、94%超、95%超、96%超、97%超、98%超、99%超の量を含むことができる。本明細書で使用されるとき、「実質的に回収する」という用語は、Suzukiカップリング反応で使用されるパラジウム触媒の大部分、すなわちSuzukiカップリング反応で使用されるパラジウム触媒の初期量の60%超、75%超、70%超、75%超、80%超、85%超、86%超、87%超、88%超、89%超、90%超、91%超、92%超、93%超、94%超、95%超、96%超、97%超、98%超、99%超の量を回収することを意味する。

## 【0023】

パラジウム触媒に加えて、有機物豊富層はSuzukiカップリング反応で使用された溶媒及び反応物を含み、それは第2のSuzukiカップリング反応に直接加えることができる。あるいは、パラジウムを回収し、有用な触媒に再構成することが可能である。有機豊富層は類似試薬によるSuzukiカップリング反応に直接使用、またはパラジウムを単離するためにパラジウム再生サービス提供者に送ることができる。有機豊富層が第2のSuzukiカップリング反応に直接加えられる場合、パラジウム触媒はまだ活性だが触媒反応速度は低下する可能性がある（また、他の配位子も有機物豊富層に存在し、反応に利用可能であろう）。再生パラジウム触媒の触媒反応速度は40%超、45%超、50%超、55%超、60%超、65%超、70%超、75%超、80%超、85%超、90%超、または95%超となり得る。本明細書で論じた方法は第1のSuzukiカップリング反応及び第2のSuzukiカップリング反応に関して構成されているが、パラジウム回収方法は第2のSuzukiカップリング反応に使用されるパラジウムにも同様に適用することができ、第3のSuzukiカップリング反応に再利用することも可能である。パラジウムは、本明細書に記載した方法を用いて回収することができ、またその後の反応で無制限に使用することができる。実際に、高パラジウム回収レベルで、各反応の後に本明細書に記載した方法を使用して再利用される同じパラジウムを使用し、多くのSuzukiカップリング反応が行われ得る。

## 【0024】

パラジウム触媒回収及びSuzukiカップリング生成物単離の間で追加的選択肢が利用できる。1つの選択肢は、R<sub>3</sub>がHでないときに酸性化210の前に加水分解段階20

10

20

30

40

50

1を行うことである。別の選択肢は、Suzukiカップリング反応中に生成される固体副生成物を除去するために酸性化段階210の前に反応混合物をろ過202することである（そのようなろ過方法は当業者に自明であろう）。加水分解段階201はろ過段階202の前に行うことができる。パラジウム触媒回収中及びSuzukiカップリング生成物単離中に利用できる更なる選択肢は、反応混合物の後処理を単純化するために酸性化210段階の前に反応混合物から204非錯体化塩基を除去することである（すなわち、中和される塩基量の存在が少ない場合、酸性化210段階は多くの酸を必要としないであろう）。蒸留は酸性化210段階の前にアミン塩基204を除去する1つの方法であるが、他の方法は当業者に自明であろう。更なる選択肢は、アミン塩基（例えば、トリエチルアミン）及び溶媒（例えば、アセトニトリル）等のSuzukiカップリング反応成分を分離するために回収250の後に有機豊富層を処理し、より濃縮されたパラジウム含有相を生成させることである。有機豊富相の蒸留は、アミン塩基及び溶媒を、更に濃縮されたパラジウム豊富相を残しながら分離できる1つの選択肢である。回収したアミン塩基及び溶媒は、任意選択で更なるSuzukiカップリング反応または他の段階（例えば、回収アセトニトリルは酸性化後の洗浄段階で再使用され得る）で再使用することができる。濃縮したパラジウム豊富相は内部的に処理するか、パラジウム再生サービス提供者に送るか、あるいは第2のSuzukiカップリング反応に直接再利用することができる。パラジウムを回収するための追加的選択肢としては、有機固体基質の表面でパラジウムを吸着するため、パラジウム豊富相または有機物豊富相に有機固体基質（例えば、カーボンブラック、珪藻土、またはパラジウム再生中に除去可能な他の物質）を加えること、及び残留パラジウム豊富相または有機物豊富相から固体基質を除去すること、例えば、ろ過、次いで固体基質からパラジウムを再生することが挙げられる。更なる選択肢は有機物豊富相に水を加え、固形物としてパラジウムを単離することである。

## 【0025】

次の一般的スキームのSuzukiカップリング反応からのパラジウム回収を本明細書に記載する。：

## 【化7】

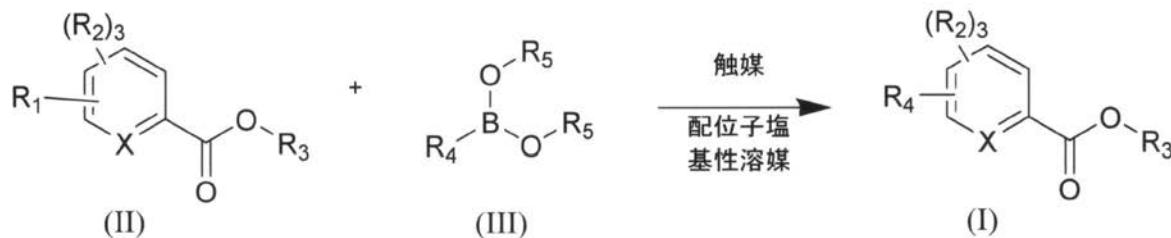


表1は上記の反応スキームで組み合わせ得る式(II)及び(III)の可能な化合物、触媒、配位子、塩基及び溶媒を含む。表1で提案したいくつかの組み合わせが以下に記載した実験手順で使用される。

表1：Suzukiカップリング任意選択構成要素の例

10

20

30

40

【表1】

式(III)の化合物	式(III)の化合物	触媒及び配位子	塩基	溶媒
5, 6-ジクロルピコリン酸	(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ボロン酸	Pd (OAc) <sub>2</sub> 及びトリフェニルホスフィン	ジエチルアミン	ACN
4-ブロモ安息香酸	フェニルホウ酸	Pd (OAc) <sub>2</sub> 及びdpbf	トリエチルアミン	THF
5, 6-ジクロロピコリン酸メチル	フラン-2-ボロン酸ピナコール環状エステル	Pd (OAc) <sub>2</sub> 及びdpbp	ビリジン	アセトン
5, 6-ジクロロピコリン酸ベンジル	4-クロロフェニルボロン酸	Pd (OAc) <sub>2</sub> 及び1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノメチル)ベンゼン	炭酸セシウム	DMSO
3, 4, 5, 6-テトラクロロ-ピコリン酸		Pd (OAc) <sub>2</sub> 及びXPhos	ヒューニッヒ塩基	ジオキサン
3, 4, 5, 6-テトラクロロ-ピコリン酸メチル		Pd (OAc) <sub>2</sub> 及びAmPhos		DMF
3, 4, 5, 6-テトラクロロ-ピコリン酸ベンジル		Pd (OAc) <sub>2</sub> 及びSPhos		MIBK
4-アミノ-3, 5, 6-トリクロロピコリン酸		(dtbpf)PdCl <sub>2</sub>		メタノール
4-アミノ-3, 5, 6-トリクロロピコリン酸メチル		(AmPhos) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>		
4-アミノ-3, 5, 6-トリクロロピコリン酸ベンジル				
5, 6-ジクロルピコリン酸	フラン-2-ボロン酸	Pd (OAc) <sub>2</sub> 及びトリフェニルホスフィン	トリエチルアミン	ACN-水
5, 6-ジクロルピコリン酸	(4-クロロ-2-フルオロー-3-メトキシフェニル)-ボロン酸	Pd (OAc) <sub>2</sub> 及びdpbf	トリエチルアミン	ACN-水
4, 5, 6-トリクロロピコリン酸	(4-クロロ-2-フルオロー-3-メトキシフェニル)-ボロン酸	Pd (OAc) <sub>2</sub> 及びトリフェニルホスフィン	トリエチルアミン	ACN-水

10

20

30

40

【0026】

記載した組成物及び方法ならびに以下の例は説明を目的としたものであり、特許請求の範囲を制限することを意図していない。本明細書に記載した組成物及び方法に関する他の

50

改変、使用または組み合わせは当業者に自明であり、請求項に記載された対象の精神と範囲から逸脱するものではない。

### 【実施例】

#### 【0027】

##### 実施例1：アセトニトリル-水洗浄の有効性

酸性化4,5-ジクロロ-6-(4-クロロ-2-フロロ-3-メトキシフェニル)ピコリン酸(4,5-DCPA)生成物スラリー(pH=0.5、温度約10、約6時間(h)温度を保持)を複数の回分に分割し、各回分を異なる濃度のアセトニトリル(ACN)-水混合液の3床容積(BV)を用いて遠心分離機で洗浄した。乾燥4,5-DCPA生成物のパラジウム(Pd)濃度ならびに母液及び洗浄液の4,5-DCPA濃度を記録した(図3)。ACN濃度が高くなると乾燥4,5-DCPA生成物のPd濃度がより低下する。しかし、これは、母液及び洗浄液中の溶解損失がより大きくなるため単離される4,5-DCPA生成物の収率も低下する。したがって、所望の必要性に従って最適濃度を使用することができる。

10

#### 【0028】

2回分の4,5-DCPA生成物(pH=0.5、温度10-15、低温で30分及び約6時間温度を保持)をろ過し、50/50体積/体積(v/v)比ACN-水の複数床容積で洗浄した(図4に示す)。単回床容積では、ACN含量は4,5,6-トリクロロピコリン酸(4,5,6-TCPA)に対し約0.58の質量比であったが、水は4,5,6-TCPAに対し約0.75質量比であった。乾燥4,5-DCPA生成物のPd及びTEA濃度を各洗浄の後に測定した(図4)。各洗浄比は50/50(v/v)ACN水の1床容積に相当する。収集したデータに基づいて洗浄手順を最適化し、洗浄回数をACN-水洗浄の3床容積まで減らした後、ウェットケーキのpHを上げるために必要な水洗を繰り返し行った。Pd濃度は図4にひし形及び三角形で示されている。TEA濃度は図4に正方形と円で示されている。回分1(15で約30分間スラリーを保持した後にろ過)は図4に実線として示されている。また、回分2(10-15で約6時間スラリーを保持した後にろ過)が図4に破線で示されている。

20

#### 【0029】

##### 実施例2：アセトニトリル-水洗浄の有効性

酸性化4,5-ジクロロ-6-(4-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)ピコリン酸(4,5-DCPA)生成物スラリー(pH=2.7、温度5、約6時間温度を保持)を3つの部分(実施例1より低酸濃度と高pH)に分けてろ過した(図5及び6を参照)。1つの沈殿混合物部分は1回分の1/3である。各部分を50/50(v/v)ACN-水の3床容積で洗浄した。単回床容積ではACN含量は4,5,6-TCPAに対し約0.58質量比であるが、水は4,5,6-TCPAに対し約0.75質量比であった。総ACN含量は4,5,6-TCPAに対し約1.75質量比であったが、水は4,5,6-TCPAに対し約2.24質量比であった。次いで、各部分を单一床容積の水(4,5,6-TCPAに対し1.33質量比に相当)で洗浄した。各洗浄に対して乾燥生成物のパラジウム(Pd)及びトリエチルアミン(TEA)濃度の変化を記録(図5及び6)し、実施例1と類似した。大部分のPd及びTEAが、2回目の床容積ACN-水洗浄の最終でケーキから除去され、約100ppmのPdと0.1mol%未満のTEAの生成物が得られた(図5及び6を参照)。従って、Suzukiカップリング段階からの大部分のPdは母液と洗浄水流に存在する。仮に全Pdが乾燥生成物中に存在すればPd濃度は約5000ppmとなるであろう。2回目と3回目の洗浄後、4,5-DCPA乾燥生成物は反応器に負荷した全Pdの5%未満を含有した。

30

40

#### 【0030】

##### 実施例3：塩基を添加してpH12とし、濃縮して均一溶液を得る

4,5-DCPAの単離からの洗浄流(430.85g、360ppm Pd)と母液を1つにまとめた液を中和し、次いで水酸化ナトリウム(NaOH、50重量パーセント(wt%)水溶液；43.23g)で塩基性(pH12)にした。混合液が二相に分離し

50

た。上部の有機物豊富相(312.11g、480ppm Pd)を保持し、底部の水相(157.07g、1ppm未満Pd)を廃棄した。次いで、上部の有機物豊富相をロータリーエバポレーターで固形物が成長するまで留去した。収集した溶媒は、均一溶液が得られるまで混合液に戻した。得られた混合液はPdが1260ppm、回収率が99%であった。

#### 【0031】

実施例4：塩基を添加してpH12とし、濃縮して固形物を得る

4,5-DCPAの単離からの洗浄流(217.8g、230ppm Pd)と母液を1つにまとめた液を中和し、次いで室温でNaOH(21.33g)を用いて塩基性(pH12)にした。混合液を約3時間オープンで55℃に保った。混合液が2相に分離し、界面に小さな界面層が生じた。水相の質量は79.05gであった。界面層を別々に収集した。室温まで冷却した後、固形物が底部の有機物豊富層で観察された。固形物をろ過(2.3g)し、有機物豊富層(157.0g)をロータリーエバポレーターに移し、約26.1gまで蒸留した。濃縮過程で固形物が形成し始めた。濃縮した有機物豊富相に水(40.0g)を加えて、固形物をろ過によって収集した。固形物(3.53g)は1.32重量%のPdを含み、母液流からの回収率は92.8%であった。

10

#### 【0032】

実施例5：pH7に中和

4,5-DCPAの単離からの洗浄流(771.6g、400ppm Pd)と母液を1つにまとめた液を61.3gの28重量%水性NH<sub>4</sub>OHで中和(pH8)した。濁った溶液が得られた。溶液を室温で沈澱させると同時に混合液が2相に分離した。上部有機物豊富層及び底部水層の両方を分析した。上部の有機物豊富相(367.11g、650ppm Pd、黄色)を濃縮し、底部の澄明水相(463.02g、50ppm Pd)を廃棄した。上部の有機物豊富層を濃縮し、初期重量の41%の151.9g、Pdは1510ppmになった結果、上部有機物豊富層から濃縮層への回収率が91%、パラジウムのオーバーオール回収率が74%であった。

20

#### 【0033】

実施例6：pH7に中和

母液と4,5-DCPAの単離からの洗浄流(100mL)を1つにまとめた液を50重量%の水性NaOHで中和(pH7)した。澄明な溶液が得られた。氷浴で溶液を冷却させると、混合液が2相に分離した。上部層と底部層の両方を分析した。

30

結果を下記に示す。全ての値は特に明記しない限り重量%である。

有機物豊富層は、67.68%のACN、1.5%のTEA、1.4%の2-クロロ-5-フルオロアニソール、0.15%の4,5,6-TCPA、0.6%の4,5-DCPA、及び、およそ90%のパラジウム回収率に相当する約1000-1100ppmのPdを含んだ。

水層は、20-21%のACN、3%のTEA、0%の2-クロロ-5-フルオロアニソール、0.05%の4,5,6-TCPA、0.06%の4,5-DCPA、及び約10ppmのPdを含んだ。

40

#### 【0034】

実施例7：追加的配位子を用いない触媒再利用

オーバヘッド攪拌、窒素スパージャー及び温度制御を備えた250mL-丸底フラスコに4,5,6-TCPA(7.99g、0.033モル)を投入した。中和した母液溶液(1.5モル%Pd、98gの1100ppm Pd溶液)からの有機物豊富層をフラスコに加えた。ACN(94mL)、水(36mL)、及びTEA(14.5mL)の溶液を調製し、250mL-丸底フラスコに加えた。混合物を30分間窒素でバージした。4-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)ボロン酸(7.33g、0.036モル)を加え、混合液を窒素で30分間スパーージし、次いで窒素を封入して65℃で18時間加熱した。反応進行を液体クロマトグラフィー(LC)で監視した。4,5-DCPAが57%のインポット(in-pot)収率で生成された。残りの物質収支は4,5,6-TC

50

P A であった。

【 0 0 3 5 】

実施例 8 : 余剰配位子を用いた触媒再利用

オーバヘッド攪拌、窒素スパージャー及び温度制御を備えた 250 mL - 丸底フラスコに 4 , 5 , 6 - T C P A ( 10 . 0 3 g , 0 . 0 4 1 モル ) を投入した。中和母液溶液 ( 1 . 5 モル % P d 、 120 g の 1100 ppm P d 溶液 ) からの有機物豊富層をフラスコに加えた。 A C N ( 92 mL ) 、水 ( 44 mL ) 、及び T E A ( 15 . 9 mL ) の溶液を調製し、次いで 250 mL - 丸底フラスコに加えた。混合物を 30 分間窒素でバージした。後処理中に消失したと推定される配位子の残部をトリフェニルホスフィン ( 0 . 3 2 g ) で補充した。( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル ) ボロン酸 ( 9 . 1 3 g 、 0 . 0 4 5 モル ) を加え、混合液を窒素で 30 分間スパージし、次いで窒素を封入して 18 時間 65 に加熱した。反応進行を L C で監視した。 4 , 5 - D C P A が 16 % のインポット ( i n - p o t ) 収率で生成された。残りの物質は未変換の 4 , 5 , 6 - T C P A であった。

【 0 0 3 6 】

実施例 9 : 配位子の追加及びボロン酸の定常的追加がない母液から得られた固体物の触媒再利用

実施例 1 ( 730 g ) と同様に生じた母液洗浄流を 1 つにまとめて中和し、次いで 29 % 水性水酸化アンモニウム ( N H 4 O H ; 69 . 4 3 g ) で塩基性 ( p H 8 ) にした。混合液が 2 層に分離した。上部有機物豊富層を保持し、底部の無色層を廃棄した。上部有機物豊富層を黄色の固体物が形成されるまで濃縮した。固体物をろ過によって単離し、水洗した。固体物は 1 . 9 7 重量 % P d を含むことがわかった。固体物の他成分は 35 重量 % の 4 , 5 - D C P A 、 9 重量 % の 4 , 5 - D C P A 異性体、 6 重量 % の 4 , 5 , 6 - T C P A 、 2 重量 % の 5 - クロロ - 4 , 6 - ビス ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル ) ピコリン酸、及び 3 面積 % の 4 , 4 - ジクロロ - 2 , 2 - ジフルオロ - 3 , 3 - ジメトキシ - 1 , 1 - ビフェニルであることがわかった。

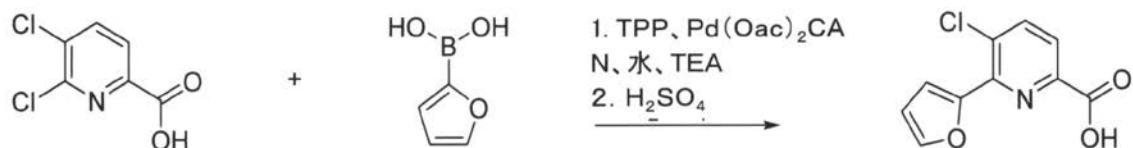
【 0 0 3 7 】

オーバヘッド攪拌、窒素スパージャー及び温度制御を備えた 250 mL - 丸底フラスコに 4 , 5 , 6 - T C P A ( 10 . 2 1 g 、 0 . 0 4 1 モル ) を投入した。 A C N ( 94 mL ) 、水 ( 36 mL ) 及び T E A ( 14 . 5 mL ) の溶液を調製し、次いで溶液の 1 部 ( 105 mL ) を 4 , 5 , 6 - T C P A が入っている 250 mL - 丸底フラスコに加えた。固体物が溶解し、その混合物を 30 分間窒素バージした。上記の再生パラジウム固体 ( 3 . 0 5 g 、 1 . 4 m o l 1 % P d 担持量に相当 ) を 250 mL - 丸底フラスコのスパージした溶液に加え、混合液を更に 5 分間スパージした。これとは別に、 ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル ) ボロン酸 ( 9 . 1 2 g 、 0 . 0 4 5 モル ) 溶液を、残り ( 40 mL ) の A C N / 水 / T E A 溶液で調製し、 30 分間窒素でスパージした。次いで、ボロン酸溶液を 6 時間にわたる定常添加のためシリングポンプに充填した。反応混合液を窒素封入し、 18 時間 65 に加熱した。反応進行を L C で監視した。 4 , 5 - D C P A がインポット収率 74 % で生成し、 4 % の 4 , 5 , - D C P A 異性体、 6 % の 5 - クロロ - 4 , 6 - ビス ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル ) ピコリン酸が含まれた。残りの物質は 16 % の未変換 4 , 5 , 6 - T C P A であった。

【 0 0 3 8 】

実施例 10 : 5 , 6 - ジクロルピコリン酸とフラン - 2 - ボロン酸のカップリング後の触媒回収

## 【化 8】



磁気攪拌機、還流凝縮器及び窒素注入口を備えた 100 mL 丸底フラスコに、5, 6 -ジクロルピコリン酸 (5.00 g, 23.1 mmol)、TEA (8.2 g, 81.0 mmol)、ACN (39.5 g) 及び水 (15.1 g) を加えた。溶液を窒素 (1 mL/分) で 30 分間スパージした。スパージング後にトリフェニルホスフィン (TPP; 0.18 g, 0.686 mmol) と酢酸パラジウム(II) (0.078 g, 0.347 mmol) を溶液に加えた。フラン-2-ボロン酸 (3.3 g, 28.9 mmol) を一度に加え、加温を開始した。反応混合物を 55 度に加熱し、採取して液体クロマトグラフィーで分析した。2 時間後にボロン酸の残留はなく、加熱を停止した。反応混合物を一晩冷却し、次いで 45 度に加熱した。温度に達した時に 50% 硫酸 (7.1 g) を加えた。析出は観察されなかったので混合液を冷却した。5 未満で 30 分後に固体物の観察はなく、水 (25.7 g) を加えた。沈殿が形成され、1 時間放冷し、ろ過によって単離した。フラスコを冷たい母液でリノスし生成物を全て分離した。次いでウェットケーキを冷たい ACN - 水溶液 (それぞれ 8.75 g と 11.25 g) でリノスした。ウェットケーキ、水及び母液のパラジウム含量を分析し、母液と水に 81% のパラジウム、ウェットケーキに 19% のパラジウムが含まれた。添加した全パラジウムの 99% が回収された。

10

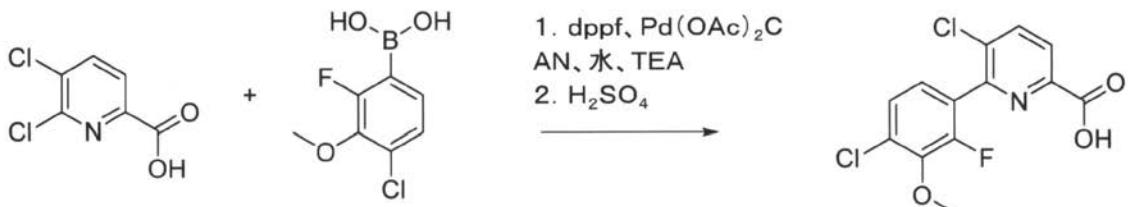
20

30

## 【0039】

実施例 11 : 5, 6 -ジクロルピコリン酸と(4 -クロロ -2 -フルオロ -3 -メトキシフェニル)ボロン酸のカップリング後の触媒回収

## 【化 9】



磁気攪拌機、還流凝縮器及び窒素注入口を備えた 100 mL 丸底フラスコに、5, 6 -ジクロルピコリン酸 (5.00 g, 23.1 mmol)、TEA (8.3 g, 81.0 mmol)、ACN (39.9 g) 及び水 (15.3 g) を加えた。溶液を窒素 (1 mL/分) で 30 分間スパージした。スパージング後、1,1 -ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (dppf; 0.19 g, 0.343 mmol) と酢酸パラジウム (II) (0.08 g, 0.356 mmol) を溶液に加えた。(4 -クロロ -2 -フルオロ -3 -メトキシフェニル) ボロン酸 (5.4 g, 26.9 mmol) を一度に加え、加温を開始した。反応混合物を 55 度に加熱し、採取して液体クロマトグラフィーで周期的に分析した。2 時間後にボロン酸の残留はなく、加熱を停止した。反応混合物を 45 度まで放冷した。温度に達した時に 50% 硫酸 (7.2 g) を加えた。析出が観察されないので混合液を冷却した。沈殿が形成され、ろ過によって単離した。フラスコを冷たい母液でリノスし生成物を全て分離した。次いでウェットケーキを冷たい ACN - 水溶液 (それぞれ 8.75 g と 11.25 g) でリノスした。ウェットケーキ、水及び母液のパラジウム含量を分析し、母液と水に 96% のパラジウム、ウェットケーキに 4% のパラジウムが含まれた。添加した全パラジウムの 98% が回収された。

40

50

## 【 0 0 4 0 】

本発明は、いくつかの発明の態様の説明を意図して明細書に開示した実施形態によって範囲が制限されず、機能的に同様なあらゆる実施形態は本発明の範囲内である。本明細書で示され、また記載されたもの以外の、方法の様々な改変は当業者に自明であり、添付された特許請求の範囲内にあることが意図されている。さらに、本明細書に開示した方法の段階の特定の代表的な組み合わせのみが、上記の実施形態で具体的に論じられているが、構成成分と方法の段階の他の組み合わせは当業者に自明であり、添付された特許請求の範囲内にあることが意図されている。したがって、方法の段階の1つの組み合わせは本明細書に明確に言及されているかもしれないが、方法の段階の他の組み合わせは、たとえ明示されていなくとも含まれる。本明細書で使用されるとき、「comprising」という用語及びその変形は、「including」という用語及びその変形と同義的に使用され、オープンな非限定的用語である。

10

【 図 1 】



図1

【 図 2 】

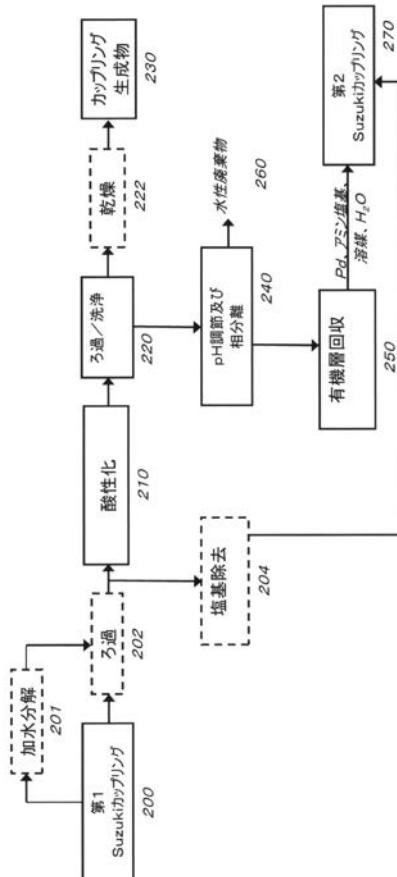


図2

【図3】

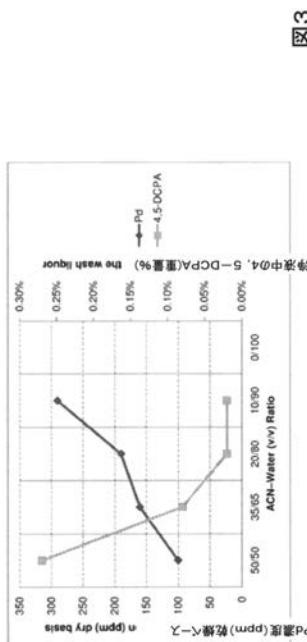


図3

【図4】

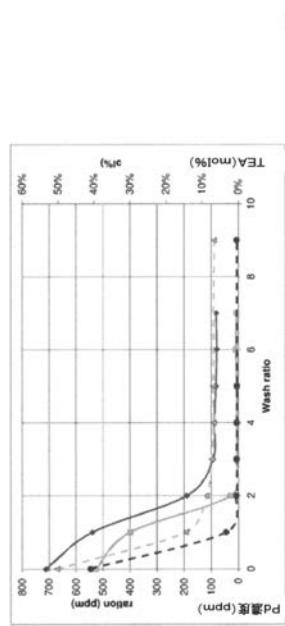


図4

【図5】

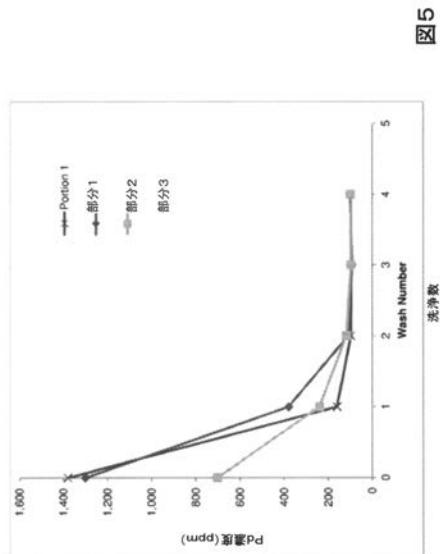


図5

【図6】

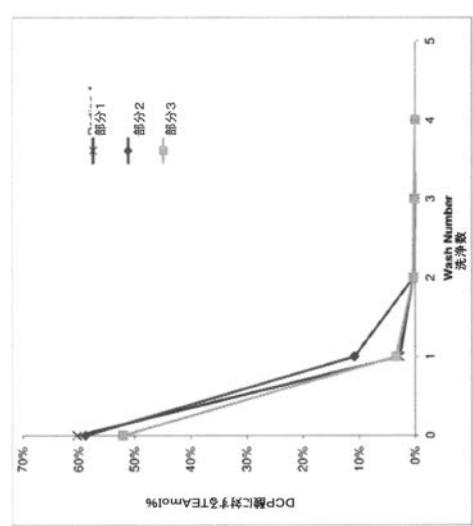


図6

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 16/33429
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A01N 43/00 (2016.01) CPC - A61K 31/60; A61K 31/621; A61K 9/0014 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> IPC(8) - A01N 43/00 (2016.01) CPC - A61K 31/60; A61K 31/621; A61K 9/0014		
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small> USPC - 514/161, 514/183		
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> Patbase, Google Patent, Google Web <small>Search terms used - suzuki coupling recycle catalyst recovering palladium amine h<sub>2</sub>so<sub>4</sub> precipitate dow agroscience acetate recover</small>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Manjunatha et al. "A simple way of recycling of homogeneous catalyst in Suzuki reaction" Green Chemistry Letters and Reviews. 23 October 2012 (23.10.2012) vol 6, pg. 77-87; pg. 78-79	1-2, 33-36
Y	Miyaura et al. "PALLADIUM-CATALYZED REACTION OF 1-ALKENYLBORONATES WITH VINYLIC HALIDES: (1Z,3E)-1-PHENYL-1,3-OCTADIENE" Organic Syntheses. 1990, vol 68, pg. 130; pg. 3, para 1	3, 12
Y	WO 2013/134036 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 12 September 2013 (12.09.2013); pg. 22, In 15-25, scheme 3	3
A	US 2011/0172432 A1 (Le Drian et al.) 14 July 2011 (14.07.2011); entire document	1-3, 12, 33-36
A	WO 2011/020900 A2 (TECHNISCHE UNIVERSITAT BERLIN) 24 February 2011 (24.02.2011); entire document	1-3, 12, 33-36
A	WO 2006/121553 A2 (HEADWATERS NANOKINETIX, INC) 16 November 2006 (16.11.2006); entire document	1-3, 12, 33-36
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 July 2016 (15.07.2016)	Date of mailing of the international search report <b>23 AUG 2016</b>	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>	

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US'16/33429						
<b>Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>								
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:								
1.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:						
2.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:						
3.	<input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 4-11, 13-32, 37-48 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).						
<b>Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>								
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:								
1.	<input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.						
2.	<input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.						
3.	<input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:						
4.	<input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:						
<b>Remark on Protest</b> <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>No protest accompanied the payment of additional search fees.</td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.	<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.							
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.							
<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.							

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 F 15/00 (2006.01)	C 0 7 F 15/00	C

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74) 代理人 100104282  
弁理士 鈴木 康仁  
 (72) 発明者 ビスワス , サンジ  
アメリカ合衆国 テキサス州 77854 , パールランド , ビジネス センター ドライブ 24  
00 アパートメント 729  
 (72) 発明者 チャクラバルティ , リータム  
アメリカ合衆国 ミシガン州 48674 , ミッドランド , ビルディング 1710 , ワシントン  
ストリート  
 (72) 発明者 ハフマン , ローレン エム .  
アメリカ合衆国 ミシガン州 48674 , ミッドランド , ビルディング 1710 , ワシントン  
ストリート  
 (72) 発明者 レン , ロナルド ピー .  
アメリカ合衆国 ミシガン州 48674 , ミッドランド , ダウ センター 2030  
 (72) 発明者 シュットマン , ア布拉ハム ディー .  
アメリカ合衆国 ミシガン州 48674 , ミッドランド , ビルディング 1710 , ワシントン  
ストリート  
 (72) 発明者 スピアーズ , カリン  
アメリカ合衆国 ミシガン州 48674 , ミッドランド , ビルディング 1710 , ワシントン  
ストリート  
 (72) 発明者 ストットルマイヤー , アラン エル .  
アメリカ合衆国 ミシガン州 48674 , ミッドランド , ビルディング 1710 , ワシントン  
ストリート  
 (72) 発明者 エップ , ジェフリー ピー .  
アメリカ合衆国 インディアナ州 46268 , インディアナポリス , ジオンズヴィレ ロード  
9330

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA03 BA08 BA16 BA57 BB02 CA02 CA39 CB14 DA01  
FA03 FA34  
4C063 AA01 BB01 CC75 DD12 EE10  
4H006 AA02 AB40 AC24 AD17 BB17 BB31 BD36 BD52 BS10  
4H039 CA41 CA42 CD20  
4H050 AA02 AB40 AD17 BB17 BB31 BD30 BD36 BD52 WB21