

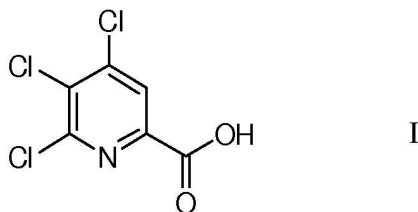
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 4,5,6-TRICLOROPICOLÍNICO

Antecedentes

5 La patente de Estados Unidos 8,609,855 B2 describe la preparación de 4-amino-5-fluoro-3-halo-6-(sustituido)picolinatos de 4,5,6-tricloropicolinatos por una serie de etapas que implican el intercambio de flúor, aminación, intercambio de halógeno, acoplamiento asistido por halogenación y metales de transición. Los
10 materiales de partida 4,5,6-tricloropicolinato se preparan típicamente mediante la cloración de 5,6-dicloropiridina-2-carboxilato-N-óxido; véase, por ejemplo, el Ejemplo 3 en la patente de Estados Unidos 6,784,137 B2. Sería deseable preparar convenientemente los materiales de partida 4,5,6-tricloropicolinato de una fuente más
15 fácilmente disponible.

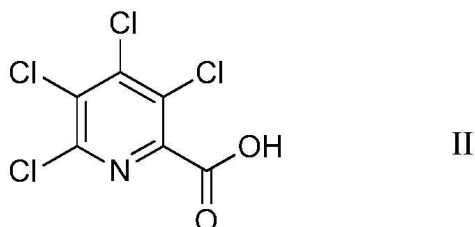
Breve Descripción de la Invención

Se proporciona un proceso para la preparación de ácido 4,5,6-tricloropicolínico por la decloración reductiva regioselectiva del ácido 3,4,5,6-tetracloropicolínico. Más particularmente, el proceso se
20 describe para la preparación del ácido 4,5,6-tricloropicolínico (Fórmula I)



25 que comprende la decloración selectiva del ácido 3,4,5,6-

tetracloropicolínico (Fórmula II)



5

con zinc y un catalizador preparado a partir de un compuesto de níquel y un ligando bidentado en un solvente polar.

Ésteres del ácido 4,5,6-tricloropicolínico (Fórmula I), incluyendo ésteres de alquilo C_1 - C_{12} sin sustituir o sustituidos y
 10 ésteres de arilalquilo C_7 - C_{11} sin sustituir o sustituidos, se pueden preparar por reacciones directas de esterificación o transesterificación utilizando técnicas que son bien conocidas en la técnica.

Descripción detallada

15 El término "alquilo", como se usa en este documento, incluye dentro de su alcance cadena lineal, cadena ramificada y fracciones cíclicas. El término "arilalquilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo fenilo sustituido que tiene un total de 7 a 11 átomos de carbono, tales como bencilo ($-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2-metil-naftilo ($-\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$)
 20 y 1- o 2-fenetilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$).

La decoloración reductiva descrita en este documento de forma selectiva elimina el grupo 3-cloro del ácido 3,4,5,6-tetracloropicolínico. El ácido 4,5,6-tricloropicolínico deseado se obtiene en al menos 30 por ciento de rendimiento. Son posibles
 25 rendimientos de hasta el 50 por ciento a tasas de conversión más

bajas, por ejemplo, al 70 por ciento de conversión.

El agente reductor es zinc, típicamente polvo de zinc (<150 micras (μm)) o polvo de zinc (<10 μm). Mientras que se requiere una cantidad estequiométrica de zinc, a menudo se emplea un exceso de
5 2 a 10 veces de zinc. El método preferido es añadir la cantidad especificada de zinc al inicio de la reacción; sin embargo, también se puede añadir en porciones o de forma continua en el transcurso de la reacción.

El catalizador para la decloración se prepara típicamente *in situ* a partir de un compuesto de níquel y un ligando bidentado. Los
10 ejemplos de compuestos de níquel son cloruro de níquel (II) hexahidrato $[\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$, cloruro de níquel (II) anhidro (NiCl_2), (1,2-dimetoxietano) NiCl_2 y (1,2-dimetoxietano) NiBr_2 . Un compuesto de níquel preferido es cloruro de níquel (II) hexahidrato $[\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$.
15 De aproximadamente 2 por ciento en moles a aproximadamente 20 por ciento en moles de compuesto de níquel se emplea típicamente. Alternativamente, el catalizador puede ser preformado, por reacción de un compuesto precursor de níquel apropiado, tal como $[\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$, con un ligando bidentado. Este catalizador preformado
20 puede ser aislado como un sólido y después empleado en la reacción de decloración reductiva o la solución de catalizador preformado puede ser utilizada directamente para la decloración reductiva. Además, el catalizador se puede preparar por disolución del compuesto de níquel en un solvente polar y cargando la solución
25 resultante en una solución de ligando bidentado en otro solvente

polar, donde la solución de níquel puede ser adquirida como una solución acuosa disponible en el mercado, de cloruro de níquel (II).

Un ligando bidentado es un ligando que puede formar complejo con un ión metálico a través de dos sitios separados. Los ligandos bidentados típicos incluyen ligandos diamina como 6,6'-dimetil-2,2'-bipiridilo, 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridilo, 5-metil-1,10-fenantrolina, 1,10-fenantrolina y 2,2'-bipiridina. El ligando bidentado preferido es 2,2'-bipiridina. De aproximadamente 5 por ciento en moles a aproximadamente 40 por ciento en moles de ligando bidentado se emplea típicamente.

La decloración selectiva se lleva a cabo en un solvente polar. Los solventes polares típicos son solubles en agua e incluyen acetona, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo (DMSO), alcohol etílico, alcohol metílico, alcohol isopropílico (*i*PrOH), N-metilpirrolidinona (NMP), tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), hexametilfosforamida (HMPA) o sulfolano. Los solventes polares preferidos son alcohol metílico, *i*PrOH, THF, NMP, DMF, DMA y mezclas de los mismos. Los más preferidos son mezclas de los solventes polares con agua, en particular las mezclas de DMF y agua. Tal medio de reacción contiene típicamente de aproximadamente 75 a aproximadamente 95 por ciento en peso de solvente polar y de aproximadamente 5 a 25 por ciento en peso de agua. Normalmente, el pH del agua es ≤ 7 , aunque el pH puede ajustarse mediante el uso de tampones o la adición de ácidos o bases.

La temperatura a la que se realiza la reacción no es crítica, pero generalmente es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 85°C y preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C.

5 En una reacción típica, el compuesto de níquel y el ligando bidentado se agitan con el solvente polar hasta que se forma una solución homogénea. El zinc se añade como un polvo o polvo seguido del ácido 3,4,5,6-tetracloropicolínico. Se puede seguir una secuencia alternativa de adición, tal como la adición de ácido
10 3,4,5,6-tetracloropicolínico seguido de zinc o la adición de la solución de catalizador a una mezcla de zinc, ácido 3,4,5,6-tetracloropicolínico y solvente. Otras secuencias de adición podrían visualizarse por los expertos en la técnica basándose en las restricciones de un sistema de reactor dado. Después de completar
15 la reacción, los sólidos se eliminan por filtración, y el filtrado se acidifica. El producto se puede aislar por filtración o extracción con un solvente orgánico polar que es inmiscible con agua.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar los procesos descritos en el presente documento.

20 **Ejemplos**

Ejemplo 1: Preparación de ácido 4,5,6-tricloropicolínico

Cloruro de níquel anhidro (NiCl_2 ; 77 miligramos (mg), 0.596 milimoles (mmol)) y 2,2'-bipiridina (186 mg, 1.19 mmol) se agitaron en dimetilformamida (DMF)–agua 9:1 (10 mililitros (mL)) durante 24
25 horas (h). Se añadió ácido 3,4,5,6-tetracloropicolínico sólido (1.556

gramos (g), 5.96 mmol), seguido por polvo de zinc (3.32 g, 50.7 mmol). Después de 3 h, se añadió agua. Los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con agua (100 mL). El filtrado acuoso se acidificó (pH 1) con ácido clorhídrico concentrado (HCl). Un sólido blanco apareció al dejarlo reposar. Se aisló el sólido, se lavó con agua y se secó a vacío para dar el compuesto del título (484 mg, 35.8%) que era 94% puro mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 163.4, 148.9, 146.5, 144.4, 131.6, 125.7.

Ejemplo 2: Preparación de ácido 4,5,6-tricloropicolínico

En una caja de guantes, un frasco equipado con una barra de agitación magnética se cargó con cloruro de níquel (II) hexahidrato de ($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; 119 mg, 0.500 mmol) y 2,2'-bipiridina (156 mg, 0.999 mmol). Se añadió una solución de N,N-dimetilformamida (DMF) y agua (9:1, 10 mL) y la mezcla se agitó hasta homogeneidad. Se añadió polvo de zinc (654 mg, 10 mmol). Después de 10 minutos (min), se añadió ácido 3,4,5,6-tetracloropicolínico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se retiró de la caja y se añadió HCl (10 por ciento en volumen (%vol) en agua; 50 mL). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 25 mL). Los extractos de éter se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio (MgSO_4), se filtraron y concentraron al vacío. Espectroscopia ^1H RMN en acetona- d_6 indica que el producto de reducción importante formado era ácido 4,5,6-tricloropicolínico. El análisis por HPLC de la

mezcla de producto indica ~70% de conversión y 50% de selectividad para el producto deseado.

Ejemplo 2b: Preparación de ácido 4,5,6-tricloropicolínico

(1,2-dimetoxietano)NiCl₂ (133 mg, 0.605 mmol) y 2,2'-bipiridina
5 (196 mg, 1.256 mmol) se agitaron en DMF-agua 9:1 (10 mL) en
atmósfera de nitrógeno. En 10 minutos, se formó una solución azul
brillante. Se añadió polvo de zinc (3.82 g, 58.4 mmol) seguido por,
ácido 3,4,5,6-tetracloropicolínico sólido (1.521g, 5.83 mmol).
Después de 3 h, la mezcla de reacción se filtró para eliminar el zinc,
10 que se lavó con agua (50 mL). El filtrado se diluyó a 250 mL con
agua y después se llevó a pH 1 por adición de ácido sulfúrico
concentrado que formó un sólido gomoso. Se añadió acetato de etilo
(EtOAc; 100 mL) lo que provocó la disolución del sólido. La capa
orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional
15 (2 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con
agua (5 x 50 mL) seguido de salmuera, se secaron (MgSO₄) y
concentraron para dar un sólido blanco (1.04 g) que tenía el mismo
tiempo de retención en HPLC como producto auténtico. El análisis
por HPLC del sólido mostró que contenía también 16% del ácido
20 3,4,5,6-tetracloropicolínico de partida.

Ejemplo 3: Preparación de ácido 4,5,6-tricloropicolínico

Se cargó un vial de centelleo de 25 mL con NiCl₂ (76.2 mg,
0.586 mmol) y 2,2'-bipiridina (188.4 mg, 1.20 mmol). El vial fue
sellado y purgado con nitrógeno durante 20 min. El reactor inerte se
25 cargó con DMF (9 mL) y agua (1 mL). La mezcla resultante se dejó

agitar durante 24 h, y luego se añadieron ácido 3,4,5,6-tetracloropicolínico sólido (1.54 g, 5.9 mmol) y polvo de zinc (3.33 g, 50.9 mmol) a través de la parte superior del reactor. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 h y se diluyó a 20 mL con agua. La mezcla heterogénea resultante se filtró para eliminar los sólidos, y el filtrado acuoso, transparente resultante se acidificó (pH ~ 1) con HCl concentrado. Después de reposar, se formó un sólido blanco fino y se recogió por filtración al vacío para dar el compuesto del título (0.45 g, 33.6%) que era 86% puro como se analizó por HPLC calibrado. El material residual era 9% material de partida sin reaccionar y 2 impurezas desconocidas.

Ejemplo 4: Preparación de ácido 4,5,6-tricloropicolínico

Un vial de centelleo de 25 mL se cargó con $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (84.0 mg, 0.353 mmol) y 2,2'-bipiridina (104.1 mg, 0.667 mmol). El vial se selló y se purgó con nitrógeno durante 20 min. El reactor inerte se cargó con DMF (4.5 mL) y agua (0.5 mL). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 24 h, y luego se añadieron, ácido 3,4,5,6-tetracloropicolínico sólido (0.834 g, 3.2 mmol) y polvo de zinc (1.6679 g, 25.5 mmol) a través de la parte superior del reactor. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h y se diluyó a 20 mL con agua. La mezcla heterogénea resultante se filtró para eliminar los sólidos, y el filtrado claro, acuoso resultante se acidificó (pH~1) usando HCl concentrado. Al reposar, se formó un sólido blanco fino y se recogió por filtración al vacío para dar el compuesto del título (0.25 g, 35.1%) que era 66%

puro tal como se analizó mediante HPLC calibrado. El material residual era 32% material de partida sin reaccionar y varias impurezas de bajo nivel desconocidas, en donde el bajo nivel es menor de 3.5%.

5 ***Ejemplo 5: Preparación de ácido 4,5,6-tricloropicolínico***

Un vial de centelleo de 8 mL fue cargado con $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (87.8 mg, 0.369 mmol) y 2,2'-bipiridina (119.2 mg, 0.763 mmol). El vial fue cerrado y purgado con nitrógeno durante 10 min, tras lo cual el vial se cargó con DMF (4.5 mL) y agua (0.5 mL). La mezcla se dejó en
10 agitación durante 5 min hasta que una solución azul clara y brillante estaba presente. Al vial se añadió polvo de zinc (1.657 g, 25.3 mmol), y la mezcla se dejó en agitación en atmósfera de nitrógeno durante 35 min hasta que una solución muy azul oscuro/negro estaba presente. Se añadió ácido 3,4,5,6-tetracloropicolínico sólido (0.831
15 g, 3.2 mmol) a través de la parte superior del reactor. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 27°C durante 5.5 h. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un filtro de media frita, y la torta de filtración se lavó con DMF (2x). El filtrado resultante se diluyó con un volumen igual de HCl al 10% (ac) para dar una
20 solución amarillo claro, transparente que se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. El sólido blanco se recogió por filtración a vacío y se secó en un horno de calentamiento inerte (50°C; 1 h) para dar el compuesto del título (0.60 g, 83.1%) que era 69% puro según el análisis de HPLC calibrado.

25 ***Ejemplo 6: Preparación de ácido 4,5,6-tricloropicolínico***

Un vial de centelleo de 8 mL fue cargado con $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (12.5 mg, 0.053 mmol) y 2,2'-bipiridina (18.2 mg, 0.117 mmol). El vial fue cerrado y purgado con nitrógeno durante 5 min, tras lo cual el vial se cargó con DMF (4.5 mL) y alcohol metílico (CH_3OH ; 0.5 mL). La mezcla se dejó en agitación durante 5 min. Al vial se añadió polvo de zinc (0.225 g, 3.4 mmol), y la mezcla se dejó en agitación en atmósfera de nitrógeno durante 35 min. Se añadió ácido 3,4,5,6-tetracloropicolínico sólido (0.110 g, 0.4 mmol) a través de la parte superior del reactor. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 14°C y se retiraron muestras periódicamente para determinar la cinética de reacción. Las muestras (~0.01 mL de mezcla de reacción se diluyo a 1.5 mL con acetonitrilo) se analizaron mediante un método de HPLC calibrado.

Tabla 1: Porcentaje en peso (en crisol) del reactivo y productos medidos por HPLC calibrado

Tiempo (min)	Formula I	Formula II	356-TCP	Residual ^a	Selectividad ^b
0	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%	ND
2	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%	ND
6	96.16%	3.84%	0.00%	0.00%	100.00%
11	95.03%	4.97%	0.00%	0.00%	100.00%
24	92.27%	6.31%	1.42%	0.00%	81.61%
58	82.70%	14.99%	1.39%	0.91%	86.67%
122	55.76%	39.10%	3.36%	1.79%	88.37%
287	15.24%	76.14%	5.25%	3.37%	89.83%

356-TCP = ácido 3,5,6-tricloropicolínico

^aResidual es la suma de todos los otros productos (por ejemplo, diferentes regioisómeros del ácido dicloropicolínico (DCP)).

^bLa selectividad se calcula $[Fórmula\ I]/([Fórmula\ I]+[356-TCP]+[Residual])$.

ND = no determinado

5

Ejemplo 7: Preparación de ácido 4,5,6-tricloropicolínico

Un vial de centelleo de 8 mL se cargó con $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (12.0 mg, 0.051 mmol) y 2,2-bipiridina (17.0 mg, 0.109 mmol). El vial fue
 10 cerrado y purgado con nitrógeno durante 5 min, tras lo cual el vial se cargó con DMF (4.5 mL) y alcohol isopropílico (*i*PrOH; 0.5 mL). La mezcla se dejó en agitación durante 5 min. Al vial se añadió polvo de zinc (0.2194 g, 3.4 mmol), y la mezcla se dejó en agitación en atmósfera de nitrógeno durante 35 min. Se añadió ácido 3,4,5,6-
 15 tetracloropicolínico sólido (0.1076 g, 0.4 mmol) a través de la parte superior del reactor. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 14°C y se retiraron muestras periódicamente para determinar la cinética de reacción. Las muestras (~0.01 mL de la mezcla de reacción se diluyó a 1.5 mL con acetonitrilo) se analizaron mediante
 20 un método de HPLC calibrado.

Tabla 2: Porcentaje de Peso (en crisol) del reactivo y productos
 medido por HPLC calibrado

	Tiempo (min)	Formula I	Formula II	356-TCP	Residual ^a	Selectividad ^b
	0	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%	ND
	2	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%	ND
5	6	98.42%	1.58%	0.00%	0.00%	100.00%
	11	95.93%	4.07%	0.00%	0.00%	100.00%
	24	99.33%	1.67%	0.00%	0.00%	100.00%
	58	93.32%	6.68%	0.00%	0.00%	100.00%
	122	74.45%	24.38%	1.18%	0.00%	95.39%
10	287	25.51%	63.00%	6.41%	5.08%	84.57%

356-TCP = ácido 3,5,6-tricloropicolínico

^aResidual es la suma de todos los otros productos (por ejemplo, diferentes regioisómeros del ácido dicloropicolínico (DCP)).

^bLa selectividad se calcula [Fórmula I]/([Fórmula I]+[356-TCP]+[Residual]).

ND = no determinado

Ejemplo 8: Preparación de ácido 4,5,6-tricloropicolínico

Tres viales de centelleo de 8 mL fueron cargados con
 20 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (12.0 mg, 0.051 mmol) y 2,2'-bipiridina (16.0 mg, 0.102 mmol). Los viales se cerraron y purgaron con nitrógeno durante 5 min, después de lo cual los viales fueron cargados con DMF (4.5 mL) y una de las siguientes: agua desionizada (DI) (pH = 7), HCl al 10%, o hidróxido de sodio al 10% (NaOH) (0.5 mL). Las mezclas se
 25 dejaron en agitación durante 5 min. A cada uno de los viales se

añadió polvo de zinc (0.22 g, 3.4 mmol), y las mezclas se dejaron en agitación en atmósfera de nitrógeno durante 35 min. Se añadió ácido 3,4,5,6-tetracloropicolínico sólido (0.10 g, 0.4 mmol) a cada uno a través de la parte superior del reactor. Las mezclas de reacción se dejaron en agitación a temperatura ambiente, y se retiraron muestras periódicamente para determinar la cinética de reacción. Las muestras (~0.01 mL de la mezcla de reacción se diluyó a 1.5 mL con acetonitrilo) se analizaron mediante un método de HPLC calibrado.

Tabla 3: Porcentaje en peso (en crisol) del reactivo y productos medido por HPLC calibrado

Agua pH = 7					
Tiempo (min)	Formula I	Formula II	356-TCP	Residual ^a	Selectividad ^b
0	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%	ND
22	76.74%	12.67%	3.24%	7.36%	54.47%
62	36.06%	50.37%	9.15%	4.42%	78.77%
233	4.93%	67.13%	21.08%	6.85%	70.62%

HCl 10%					
Tiempo (min)	Formula I	Formula II	356-TCP	Residual ^a	Selectividad ^b
0	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%	ND
22	81.69%	10.96%	1.65%	5.70%	59.85%
62	58.28%	28.31%	4.92%	8.50%	67.85%
233	3.78%	71.56%	18.85%	5.82%	74.37%

NaOH 10%					
Tiempo (min)	Formula I	Formula II	356-TCP	Residual ^a	Selectividad ^b
0	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%	ND
22	34.88%	0.00%	49.63%	15.49%	0.00%
62	22.18%	0.00%	65.88%	11.94%	0.00%
233	38.47%	0.00%	45.11%	16.41%	0.00%

356-TCP = ácido 3,5,6-tricloropicolínico

^aResidual es la suma de todos los otros productos (por ejemplo, diferentes regioisómeros del ácido dicloropicolínico (DCP)).

^bLa selectividad se calcula $[Fórmula\ I]/([Fórmula\ I]+[356-TCP]+[Residual])$.

ND = no determinado

Ejemplo 9: Preparación de ácido 4,5,6-tricloropicolínico

Tres viales de centelleo de 8 mL fueron cargados con $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (12.0 mg, 0.051 mmol) y uno de los siguientes ligandos: 6,6'-dimetil-2,2'-bipiridilo, 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridilo o 5-metil-1,10-fenantrolina (relación 2:1 de ligando/metal). Los viales se cerraron y purgaron con nitrógeno durante 5 min, después de lo cual los viales fueron cargados con DMF (4.5 mL) y agua (0.5 mL). Las mezclas se dejaron en agitación durante 5 min. A cada uno de los viales se añadió polvo de zinc (0.22 g, 3.4 mmol), y las mezclas se dejaron en agitación en atmósfera de nitrógeno durante 35 min. Se añadió ácido 3,4,5,6-tetracloropicolínico sólido (0.10 g, 0.4 mmol) a cada uno a través de la parte superior del reactor. Las mezclas de reacción se

dejaron en agitación a temperatura ambiente, y se retiraron muestras periódicamente para determinar la cinética de reacción. Las muestras (~0.01 mL de la mezcla de reacción se diluyó a 1.5 mL con acetonitrilo) se analizaron mediante un método de HPLC calibrado.

5 Tabla 4: Porcentaje en peso (en crisol) del reactivo y productos
medido por HPLC calibrado

6,6'-Dimetil-2,2'-bipiridilo					
Tiempo (min)	Formula I	Formula II	356-TCP	Residual ^a	Selectividad ^b
0	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%	ND
2	88.61%	7.04%	0.00%	4.35%	61.81%
6	87.11%	10.49%	0.00%	2.40%	81.39%
11	85.73%	12.19%	0.00%	2.07%	85.46%
24	78.95%	14.81%	2.25%	3.99%	70.34%
58	68.26%	20.81%	4.07%	6.86%	65.55%
122	52.54%	28.31%	9.38%	9.76%	59.65%
287	44.23%	32.71%	12.49%	10.57%	58.65%
4,4'-Dimetil-2,2'-bipiridilo					
Tiempo (min)	Formula I	Formula II	356-TCP	Residual ^a	Selectividad ^b
0	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%	ND
2	98.26%	1.74%	0.00%	0.00%	100.00%
6	97.91%	0.73%	0.88%	0.48%	35.06%
11	93.95%	0.74%	3.16%	2.16%	12.17%
24	89.16%	2.13%	5.63%	3.08%	19.66%
58	76.94%	4.41%	5.11%	13.53%	19.14%
122	62.95%	14.86%	10.24%	11.94%	40.12%
287	34.00%	35.59%	18.48%	11.93%	53.92%

5-Metil-1,10-fenantrolina					
Tiempo (min)	Formula I	Formula II	356-TCP	Residual ^a	Selectividad ^b
0	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%	ND
2	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%	ND
6	98.96%	1.04%	0.00%	0.00%	100.00%
11	94.30%	4.69%	0.00%	1.01%	82.22%
24	89.66%	7.96%	0.00%	2.37%	77.06%
58	70.93%	15.44%	0.00%	13.63%	53.10%
122	46.51%	46.74%	0.00%	6.75%	87.39%
287	30.94%	60.29%	0.00%	8.78%	87.29%

356-TCP = ácido 3,5,6-tricloropicolínico

^aResidual es la suma de todos los otros productos (por ejemplo, diferentes regioisómeros del ácido dicloropicolínico (DCP)).

^bLa selectividad se calcula [Fórmula I]/([Fórmula I]+[356-TCP]+[Residual]).

ND = no determinado

Ejemplo 10: Preparación de ácido 4,5,6-tricloropicolínico

Cuatro viales de centelleo de 8 mL fueron cargados con NiCl₂•6H₂O (12.0 mg, 0.051 mmol) y 2,2'-bipiridina (16.0 mg, 0.102 mmol). Los viales se cerraron y purgaron con nitrógeno durante 5 min, después de lo cual los viales fueron cargados con uno de los siguientes solventes: acetonitrilo, acetona, alcohol metílico, o tetrahidrofurano (4.5 mL) y agua (0.5 mL). Las mezclas se dejaron en agitación durante 5 min. A cada uno de los viales se añadió polvo de zinc (0.22 g, 3.4 mmol), y las mezclas se dejaron en agitación en

atmósfera de nitrógeno durante 35 min. Se añadió ácido 3,4,5,6-tetracloropicolínico sólido (0.10 g, 0.4 mmol) a cada uno a través de la parte superior del reactor. Las mezclas de reacción se dejaron en agitación a temperatura ambiente, y se retiraron muestras
 5 periódicamente para determinar la cinética de reacción. Las muestras (~0.01 mL de la mezcla de reacción se diluyó a 1.5 mL con acetonitrilo) se analizaron mediante un método de HPLC calibrado.

Tabla 5: Porcentaje en peso (en crisol) de Fórmula I, medido por HPLC calibrado

10

	Formula I	
Solvente	141 min	286 min
Alcohol metílico	31.12%	53.58%
Acetona	41.35%	53.07%
Acetonitrilo	26.15%	40.65%
Tetrahidrofurano	80.87%	61.96%

15

Ejemplo 11: Preparación de ácido 4,5,6-tricloropicolínico

Un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con una barra
 20 de agitación magnética se cargó con $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (105 mg, 0.442 mmol), 2,2'-bipiridina (150 mg, 0.960 mmol), DMF (15 mL) y agua (2 mL). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 5 min, y luego se añadió polvo de zinc (2.006 g, 30.7 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 min
 25 hasta que una solución muy azul oscuro/negro estaba presente. Se

añadió ácido 3,4,5,6-tetracloropicolínico sólido (2.017 g, 7.7 mmol) a través de la parte superior del reactor. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 27°C durante 5.25 h, y la mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un filtro de frita de curso y se lavó con DMF (5 mL). El filtrado resultante se diluyó con un volumen igual de HCl al 10% (ac) que resultó en la precipitación de un sólido amarillo claro que se recogió por filtración. El sólido se recogió por filtración al vacío para dar el compuesto del título (2.32 g, 81.5%) que era 61.5% puro como se analizó por HPLC calibrado.

10

Método HPLC calibrado

Preparación de Muestra/estándar: Un vial de centelleo de 20 mL se cargó con sustrato/estándar (~20 mg) y propiofenona (Sigma-Aldrich, 99%; ISTD, 20 mg). La mezcla se disolvió en acetonitrilo (Grado HPLC, Fisher Scientific; 10 mL). Si es necesario, se utilizó ultrasonido para ayudar a la disolución. Una alícuota de la solución (~0.5 mL) se diluyó a 1.5 mL con acetonitrilo como diluyente. La solución resultante se analizó mediante HPLC. La identificación y cuantificación se lograron comparando los tiempos de retención del pico y las áreas con los de compuestos estándar y mezclas.

20

Condiciones de HPLC:

5

Columna	Agilent Poroshell 120 Fenilhexilo, 2.7 micras (µm), 4.6 x 150 milímetros (mm; P/N: 693975-912)
Solvente	A: agua (ácido fórmico 0.1%) B: acetonitrilo (ácido fórmico 0.1%)
Programa de gradiente	Tiempo (min): 0 30 30.1 35 %Solvente B: 20 90 20 20
Caudal de la columna	1.0 mL/min
Volumen de inyección	2.0 microlitros (µL)
Temperatura	35°C
Longitud de onda del detector	236 nanómetros (nm)

10

Tiempos de retención para los estándares:

15

Sustrato/Estándar	Tiempo de retención (min)
Propiofenona (ISTD)	10.94
Ácido 4,5,6-tricloropicolínico (Fórmula I)	9.36
Ácido 3,4,5,6-tetracloropicolínico (Fórmula II)	8.32
Ácido 3,5,6-tricloropicolínico (356-TCP)	6.35

Factor de respuesta para el sustrato:

20

$$\text{Factor de respuesta} = \frac{(\text{Área LC para el sustrato} * \text{Masa de ISTD})}{(\text{Área LC para ISTD} * \text{Masa de sustrato})}$$

Masa de sustrato:

25

$$\text{Masa del sustrato} = \frac{(\text{Área LC para el sustrato} * \text{masa de ISTD})}{(\text{LC Área de ISTD} * \text{Factor de respuesta de sustrato})}$$

Pureza del sustrato:

$$\text{Pureza del sustrato} = \frac{\text{Masa del sustrato}}{\text{Masa del sólido aislado}}$$

5 Las composiciones y métodos de las reivindicaciones adjuntas no están limitados en su alcance por las composiciones y métodos específicos descritos en el presente documento, que están destinadas como ilustraciones de unos pocos aspectos de las reivindicaciones y cualquier composición y métodos que sea
10 funcionalmente equivalente están destinados a caer dentro del alcance de las reivindicaciones. Diversas modificaciones de las composiciones y métodos, además de las mostradas y descritas en este documento están destinadas a caer dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, mientras que sólo ciertos
15 materiales de composición representativos y etapas del método descritos en este documento se describen específicamente, otras combinaciones de los materiales de composición y etapas del método también se pretende que caigan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, incluso si no se refiere específicamente.
20 Así, una combinación de etapas, elementos, componentes, o constituyentes se pueden mencionar explícitamente en el presente documento; sin embargo, otras combinaciones de etapas, elementos, componentes y constituyentes se incluyen, aunque no explícitamente. El término "que comprende" y variaciones del mismo
25 como se usa aquí se utiliza como sinónimo del término "que incluye"

y variaciones del mismo y son términos abiertos, no limitantes. Aunque los términos "que comprende" y "que incluye" se han utilizado en este documento para describir diversas modalidades, los términos "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" se pueden utilizar en lugar de "que comprende" y "que incluye" para proporcionar modalidades más específicas de la invención y se describen también.