



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106945** (13) **C2**  
(51) МПК

**C07D 213/79** (2006.01)  
**C07D 213/803** (2006.01)  
**C07D 213/84** (2006.01)  
**C07D 213/81** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2013 10403</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Арндт Кім Е. (US),</b> <b>Ренга Джеймс М. (US),</b> <b>Чжу Юаньмін (US),</b> <b>Уайтекер Грегори Т. (US),</b> <b>Лоу Крістіан Т. (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>24.01.2012</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ДАУ АГРОСАЙЄНСІЗ ЕЛЕЛСІ,</b> 9330 Zionsville Road, Indianapolis, IN 46268, United States of America (US)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>27.10.2014</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/435,966</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2004198608 (A1), 07.10.2004 US 3803159 (A), 09.04.1974 US 2008045734 (A1), 21.02.2008
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>25.01.2011</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.11.2013, Бюл.№ 22</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>27.10.2014, Бюл.№ 20</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/US2012/022285, 24.01.2012</b>	

**(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ 4-АМІНО-3-ХЛОР-5-ФТОР-6-(ЗАМІЩЕНИХ)ПІКОЛІНАТІВ**

**(57) Реферат:**

4-Аміно-3-хлор-5-фтор-6-(заміщені)піколінати зручно отримувати з 3,4,5,6-тетрахлорпіколінонітрилу, використовуючи ряд стадій, що включають фторидне заміщення, амінування, галогенідне заміщення і гідроліз, етерифікацію і каталізоване перехідними металами поєднання.

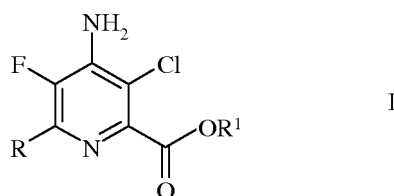
UA 106945 C2



Даний винахід стосується способу отримання 4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-(заміщених)піколінатів. Більш конкретно, даний винахід стосується способу отримання 4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-(заміщених)піколінатів, в яких 5-фторзамісник вводять шляхом галогенідного заміщення на ранній стадії в схемі способу.

Патент США № 6297197 В1 описує, крім іншого, певні 4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-(алкокси або арилокси)піколінатні сполуки і їх використання як гербіцидів. Патенти США №№ 6784137 В2 і 7314849 В2 описують, крім іншого, певні 4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-(арил)піколінатні сполуки і їх використання як гербіцидів. Патент США № 7432227 В2 описує, крім іншого, певні 4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-(алкіл)піколінатні сполуки і їх використання як гербіцидів. Кожний з цих патентів описує отримання 4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-(заміщених)піколінатних вихідних матеріалів шляхом фторування відповідних 5-(незаміщених)піколінатів, використовуючи 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-діазоніабіцикло[2.2.2]октану біс(тетрафторборат). Було б вигідно отримувати 4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-(заміщені)піколінати, не застосовуючи безпосереднє фторування піколінату в положенні 5 фторуючим реагентом, що дорого коштує, таким як 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-діазоніабіцикло[2.2.2]октану біс(тетрафторборат).

Даний винахід стосується способу отримання 4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-(заміщених)піколінатів з 3,4,5,6-тетрахлорпіколінонітрилу. Більш конкретно, даний винахід стосується способу отримання 4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-(заміщеного)піколінату формули I

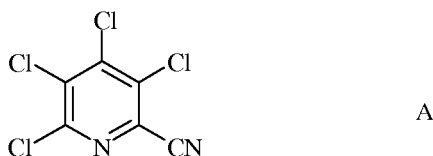


в якій

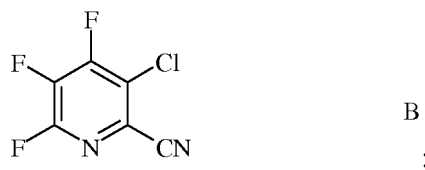
R являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, циклопропіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкеніл або феніл, що містить від 1 до 4 замісників, як такі незалежно вибирають галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)галоалкокси;

R<sup>1</sup> являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)алкіл або незаміщений або заміщений (C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)арилалкіл; який включає наступні стадії:

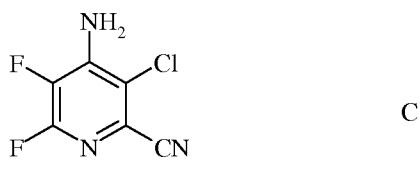
а) фторування 3,4,5,6-тетрахлорпіколінонітрилу (формула А)



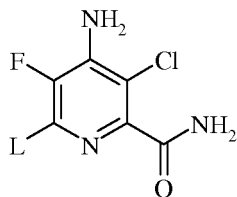
джерелом фторид-іонів для отримання 3-хлор-4,5,6-трифторпіколінонітрилу (формула В)



б) амінування 3-хлор-4,5,6-трифтор-2-піколінонітрилу (формула В) аміаком для отримання 4-аміно-3-хлор-5,6-дифторпіколінонітрилу (формула С)



с) заміщення фторзамісника в положенні 6 4-аміно-3-хлор-5,6-дифторпіколінонітрилу (формула С) за допомогою бромоводню (HBr), хлороводню (HCl) або йодоводню (HI) і гідроліз нітрилу для отримання 4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-галогенпіколінамідів формули D



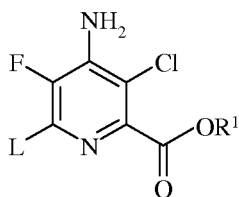
D

5

в якій L являє собою Br, Cl або I;

d) етерифікацію 4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-галогенпіколінамідів формули D сильною кислотою і спиртом ( $R^1OH$ ) для отримання 4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-галогенпіколілатів формули E

10



E

в якій L і  $R^1$  є такими, як визначено вище; і

e) поєднання 4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-галогенпіколілатів формули E з арил-, алкіл- або алкенілметалоорганічною сполукою формули F

15

R-Met

F

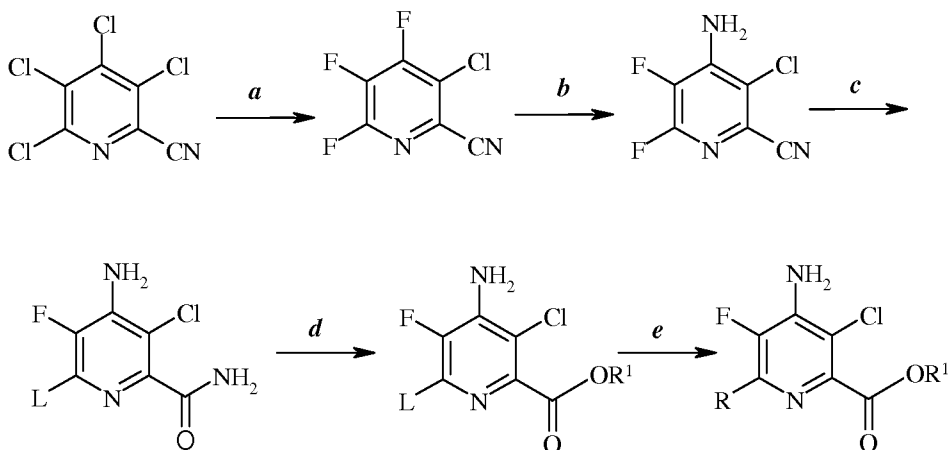
в якій R є таким, як визначено вище, і Met являє собою Zn-галогенід, Zn-R, три-(( $C_1$ - $C_4$ алкіл)олово, мідь, або  $B(OR^2)(OR^3)$ , де  $R^2$  і  $R^3$  незалежно один від одного являють собою водень або ( $C_1$ - $C_4$ )алкіл, або спільно утворюють етиленову або пропіленову групу в присутності каталізатора, що містить перехідний метал, для отримання 4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-(заміщеного)піколілатів формули I.

20

Стадії (a)-(e) звичайно здійснюють, як представлено на схемі I.

25

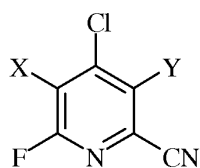
Схема I



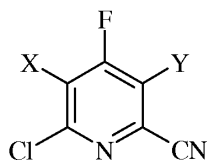
Наступний аспект даного винаходу являють собою нові проміжні продукти, отримані даним способом, а саме сполука формули:

30

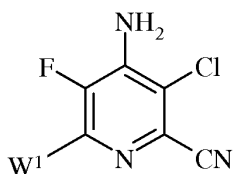
a)



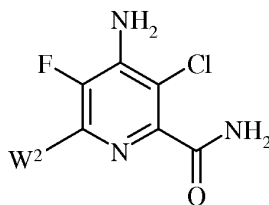
- 5 в якій X і Y незалежно являють собою F або Cl;  
b)



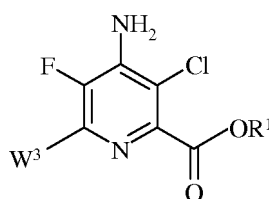
- 10 в якій X і Y незалежно являють собою F або Cl при тій умові, що, щонайменше, один з X і Y являє собою F;  
c)



- 15 в якій W<sup>1</sup> являє собою F, Cl, Br або I;  
d)



- 20 в якій W<sup>2</sup> являє собою Cl, Br або I; або  
e)



- 25 в якій R<sup>1</sup> являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)алкіл або незаміщений або заміщений (C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)арилалкіл, і W<sup>3</sup> являє собою Br або I.

- Терміни "алкіл", "алкеніл" і "алкініл", а також похідні терміни, такі як "алкокси", "ацил", "алкілтіо" і "алкілсульфоніл" при використанні в цьому документі включають в межах свого об'єму вміщуючі лінійні ланцюги, розгалужені ланцюги і циклічні радикали. Якщо визначено не встановлені інші умови, кожний з них може бути незаміщеним або містити один або більше замісників, як такі вибирають, не обмежуючись цим, галоген, гідрокси, алкокси, алкілтіо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацил, форміл, ціано, арилоксил або арил, при тій умові, що замісники є стерично сумісними, і виконуються правила хімічного зв'язку і енергії деформації. Терміни "алкеніл" і "алкініл" призначені для включення одного або декількох ненасичених зв'язків.

Термін "арилалкіл" при використанні в цьому документі означає феніл, заміщений алкільною групою, що містить всього від 7 до 11 атомів вуглецю, такий як бензильна ( $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 2-метилнафтильна ( $-\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$ ) і 1-або 2-фенетильна ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  або  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$ ). Сама фенільна група може бути незаміщеною або містити один або декілька замісників, як такі

незалежно вибирають галоген, нітро, ціано,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкокси, галогенований  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, галогенований  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкокси,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілтіо,  $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, або два сусідніх замісники спільно утворюють групу  $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$ , в якій  $n$  становить 1 або 2, при тій умові, що замісники є стерично сумісними, і виконуються правила хімічного зв'язку і енергії деформації.

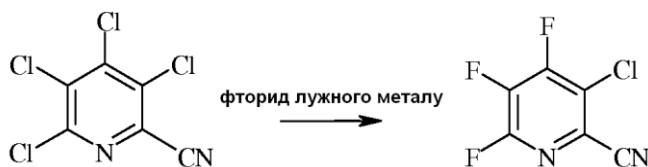
Якщо визначено не встановлені інші обмеження, термін "галоген", а також похідні терміни, такі як "гало", означають фтор, хлор, бром і йод.

Фенільні групи, що містять від 1 до 4 замісників, як такі незалежно вибирають галоген,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкіл,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ галогеналкіл,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкокси або  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ галогеналкокси, можуть мати будь-яку орієнтацію, але переважними є 4-заміщений фенільний, 2,4-дизаміщений фенільний, 2,3,4-тризаміщений фенільний, 2,4,5-тризаміщений фенільний, і 2,3,4,6-тетразаміщений фенільний ізомери.

4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-(заміщені)піколінати отримують з 3,4,5,6-тетрахлорпіколінонітрилів, використовуючи послідовність стадій, що включають фторидне заміщення, амінування, реакцію з  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$  або  $\text{HI}$ , гідроліз, етерифікацію і каталізовану перехідними металами комбінацію. Окремі стадії можна здійснювати, використовуючи інші послідовності.

3,4,5,6-тетрахлорпіколінонітрил як вихідний матеріал являє собою відому сполуку, яка є в продажу.

У реакції фторидного заміщення фторований піколінонітрил отримують, коли відповідний хлорований піколінонітрил реагує приблизно з одним еквівалентом джерела фторид-іонів на кожний підлягаючий обміну хлоридний замісник в кільці.



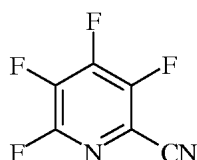
Типові джерела фторид-іонів являють собою фториди лужних металів, які включають фторид натрію ( $\text{NaF}$ ), фторид калію ( $\text{KF}$ ) і фторид цезію ( $\text{CsF}$ ), причому переважними є  $\text{KF}$  і  $\text{CsF}$ .

Фторид четвертинного алкіл- або ариламонію або фосфонію можна також використати як джерело фторид-іонів або як добавку. Переважно реакцію здійснюють, використовуючи полярний апротонний розчинник або реакційне середовище, таку як диметилсульфоксид ( $\text{DMSO}$ ),  $N$ -метилпіролідон ( $\text{NMP}$ ),  $N$ ,  $N$ -диметилформамід ( $\text{DMF}$ ), гексаметилфосфорамід ( $\text{HMPA}$ ) або сульфолан. Температура, при якій проводять реакцію, не має вирішального значення, але звичайно вона складає від  $60^\circ\text{C}$  до  $180^\circ\text{C}$  і переважно від  $70^\circ\text{C}$  до  $80^\circ\text{C}$ . У залежності від того, який розчинник використовують в конкретній реакції, оптимальна температура буде змінюватися. Взагалі кажучи, чим нижче температура, тим повільніше буде проходити реакція. Дану реакцію проводять, як правило, при перемішуванні з досить високою інтенсивністю, щоб підтримувати практично однорідно дисперговану суміш реагентів.

При проведенні реакції фторування не має вирішального значення ні швидкість, ні послідовність введення реагентів. Як правило, розчинник і фторид лужного металу змішують перед тим, як хлорований піколінонітрил додають в реакційну суміш. Для типової реакції потрібно, як правило, від 2 до 100 годин, переважно від 3 до 6 годин, і її звичайно проводять при атмосферному тиску навколишнього середовища.

Хоча точна кількість реагентів не має вирішального значення, виявляється переважним використання кількості фториду лужного металу, яка забезпечує, щонайменше, еквімолярну кількість атомів фтору по відношенню до числа підлягаючих обміну атомів хлору у вихідному матеріалі, тобто щонайменше еквімолярну кількість фториду лужного металу. Після завершення реакції бажаний продукт виділяють, використовуючи стандартні технології розділення і очищення речовин, такі як дистиляція, кристалізація і хроматографія.

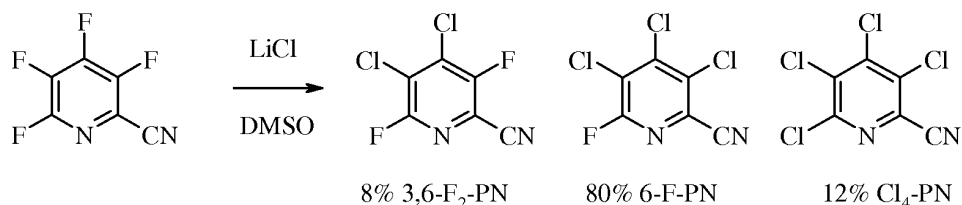
У типовій реакції фторидного заміщення отримують суміш продуктів, що включає значну кількість повністю фторованого побічного продукту, а саме 3,4,5,6-тетрафторпіколінонітрилу (формула H).



H

Кінцевий вихід бажаного 3-хлор-4,5,6-трифторпіколінонітрилу можна підвищувати, виділяючи повністю фторований побічний продукт 3,4,5,6-тетрафторпіколінонітрил і повертаючи його для отримання проміжних продуктів, які можна вводити в реакцію фторидного заміщення. Це можна здійснювати декількома способами. Реакція 3,4,5,6-тетрафторпіколінонітрилу з LiCl або реакція 3,4,5,6-тетрафторпіколінонітрилу з надлишком 3,4,5,6-тетрахлорпіколінонітрилу або поєднання обох реакцій, з використанням або без використання розчинників, приводить до утворення сумішей хлорфторпіколінонітрилів, де 3-хлор ізомери можна використати як вихідний матеріал для отримання бажаного продукту. Таким чином, 3,4,5,6-тетрафторпіколінонітрил можна нагрівати з надлишком LiCl для отримання суміші, що містить переважно 3,4,5-трихлор-6-фторпіколінонітрил і 3,4,5,6-тетрахлорпіколінонітрил. Згідно з іншою методикою, в реакції виділеного 3,4,5,6-тетрафторпіколінонітрилу з надлишком 3,4,5,6-тетрахлорпіколінонітрилу в присутності каталізатора міжфазного перенесення отримують суміш, яку складають переважно монофтортрихлорпіколінонітрили і дифтордихлорпіколінонітрили. Нарешті, еквівалентні суміші каталізатора міжфазного перенесення і від 1 до 3 еквівалентів LiCl утворюють суміш, що містить переважно 3,4,5-трихлор-6-фторпіколінонітрил і 3,4,5,6-тетрахлорпіколінонітрил. Ці суміші, які складають переважно монофтортрихлорпіколінонітрили і/або дифтордихлорпіколінонітрили, можна використати в реакції фторування, застосовуючи фторид лужного металу, щоб отримати 3-хлор-4,5,6-трифторпіколінонітрил з 3,4,5,6-тетрафторпіколінонітрилу.

У зворотній реакції галогенідного заміщення нагрівають 3,4,5,6-тетрафторпіколінонітрил і від 5 до 10 еквівалентів, переважно 6 еквівалентів LiCl, щоб отримати суміш, яка містить 4,5-дихлор-3,6-дифторпіколінонітрил (3,6-F<sub>2</sub>-PN), 6-фтор-3,4,5-трихлорпіколінонітрил (6-F-PN) і 3,4,5,6-тетрахлорпіколінонітрил (C14-PN). Дану реакцію можна здійснювати без розчинника або в полярному апротонному розчиннику або реакційному середовищі, такому як, DMSO, NMP, DMF, HMPA або сульфолан. Часто виявляється зручним проведення реакції в розчиннику. Температура, при якій проводять реакцію, не має вирішального значення, але ця температура складає звичайно від 80 °C до 200 °C і переважно від 100 °C до 150 °C.

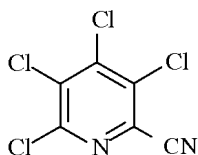
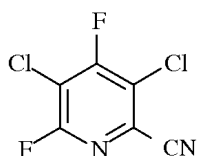
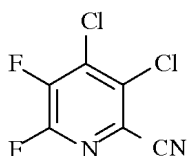
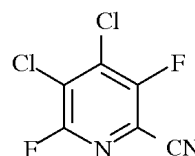
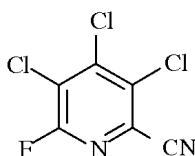


Можна використати 90 % або більшу частину суміші для отримання 3-хлор-4,5,6-трифторпіколінонітрилу шляхом рециркуляції суміші через реакцію фторидного заміщення.

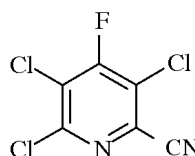
У реакції заміщення, в якій замінюються групи фтору і хлору, реагують 3,4,5,6-тетрафторпіколінонітрил і від 1 до 3 еквівалентів 3,4,5,6-тетрахлорпіколінонітрилу, переважно 2 еквіваленти 3,4,5,6-тетрахлорпіколінонітрилу. Дану реакцію можна здійснювати без розчинника або в полярному апротонному розчиннику або реакційному середовищі, такому як, DMSO, NMP, DMF, HMPA або сульфолан. Часто виявляється зручним проведення реакції без розчинника. Реакцію заміщення проводять в присутності добавки. Добавки включають (а) солі четвертинного фосфонію, що містять 10 або більше атоми вуглецю і (b) макроциклічні прості полеефіри, загальновідомі як краун-ефіри. Придатні як каталізатори краун-ефіри включають, але не обмежуються цим, 18-краун-6; дициклогексано-18-краун-6; дибензо-18-краун-6; 15-краун-5. Придатні солі четвертинного фосфонію включають солі тетра-н-алкілфосфонію, які є особливо переважними. Температура, при якій проводять реакцію, не має вирішального значення, але ця температура звичайно складає від 80 °C до 200 °C і переважно від 150 °C до 180 °C.

У типовій реакції заміщення, наприклад, в якій реагують 1 еквівалент 3,4,5,6-тетрафторпіколінонітрилу і 2 еквіваленти 3,4,5,6-тетрахлорпіколінонітрилу, можна отримати наступну суміш ізомерів: 3,4,5,6-тетра-хлорпіколінонітрил (C14-PN), 3,5-дихлор-4,6-дифторпіколінонітрил (4,6-F<sub>2</sub>-PN), 3,4-дихлор-5,6-дифторпіколінонітрил (5,6-F<sub>2</sub>-PN), 4,5-дихлор-

3,6-дифторпіколінонітрил (3,6-F<sub>2</sub>-PN), 6-фтор-3,4,5-трихлорпіколінонітрил (6-F-PN) і 4-фтор-3,5,6-трихлорпіколінонітрил (4-F-PN).

11.2% Cl<sub>4</sub>-PN11.3% 4,6-F<sub>2</sub>-PN2.3% 5,6-F<sub>2</sub>-PN19.0% 3,6-F<sub>2</sub>-PN

52.6% 6-F-PN



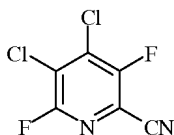
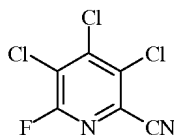
3.6% 4-F-PN

5

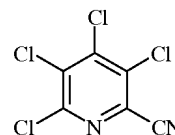
Можна використати 80 % цієї суміші для отримання 3-хлор-4,5,6-трифторпіколінонітрилу шляхом рециркуляції суміші через реакцію фторидного заміщення.

У поєднанні зворотної реакції галогенідного заміщення і реакцій заміщення реагують 3,4,5,6-тетрафторпіколінонітрил і від 1 до 3 еквівалентів 3,4,5,6-тетрахлорпіколінонітрилу, переважно 1 еквівалент 3,4,5,6-тетрахлорпіколінонітрилу і від 1 до 4 еквівалентів, переважно від 1,5 до 2,5 еквівалентів LiCl. Дану реакцію можна здійснювати без розчинника або в полярному апротонному розчиннику або реакційному середовищі, такому як, DMSO, NMP, DMF, HMPA або сульфолан. Часто виявляється зручним проведення реакції без розчинника. Реакцію обміну проводять в присутності добавки. Добавки включають (а) солі четвертинного фосфонію, що містять 10 або більше атомів вуглецю і (b) макроциклічні прості поліефіри, загальновідомі як краун-ефіри. Придатні як каталізатори краун-ефіри включають, але не обмежуються цим, 18-краун-6; дициклогексано-18-краун-6; дибензо-18-краун-6; 15-краун-5. Придатні солі четвертинного фосфонію включають солі тетра-н-алкілфосфонію, які є особливо переважними. Температура, при якій проводять реакцію, не має вирішального значення, але ця температура звичайно складає від 80 °C до 200 °C і переважно від 150 °C до 180 °C.

У типовій комбінації реакцій галогенідного заміщення і реакцій заміщення, реагують, наприклад, 1 еквівалент 3,4,5,6-тетрафторпіколінонітрилу, 1 еквівалент 3,4,5,6-тетрахлорпіколінонітрилу і 1,5 еквіваленти LiCl, і можна отримати наступну суміш ізомерів:

8.0% 3,6-F<sub>2</sub>-PN

75% 6-F-PN

17% Cl<sub>4</sub>-PN

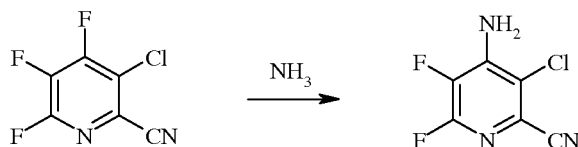
25

Можна використати 92 % цієї суміші для отримання 3-хлор-4,5,6-трифторпіколінонітрилу шляхом рециркуляції суміші через реакцію фторидного заміщення.

У реакції амінування 4-фторпіколінонітрил реагує з аміаком для заміщення атома фтору аміногрупою.

30

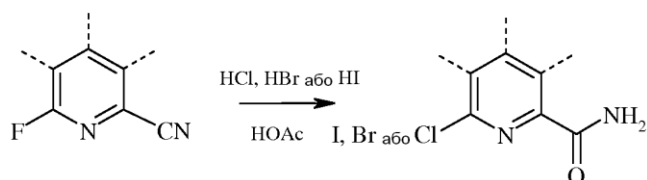




Хоча потрібна тільки стехіометрична кількість аміаку, часто виявляється зручним використання великого надлишку аміаку. Часто виявляється зручним використання аміаку, діючого одночасно як реагент і основа, щоб нейтралізувати фтороводень (HF), що утворюється в реакції. Як альтернатива, аміак може бути присутнім в формі розчину, такого як водний розчин гідроксиду амонію. Реакцію здійснюють без розчинника або в інертному розчиннику. Якщо використовують розчинник, то інертні розчинники включають, але не обмежуються цим, спирти, прості ефіри, складні ефіри, кетони, DMSO і ароматичні розчинники. Температура, при якій проводять реакцію, не має вирішального значення, але ця температура складає звичайно від 0 °C до 45 °C і переважно від 10 °C до 30 °C.

Для типової реакції потрібно, як правило, від 0,5 до 5 годин, і її звичайно проводять при атмосферному тиску навколишнього середовища. Бажаний продукт виділяють, використовуючи стандартні методики розділення і очищення.

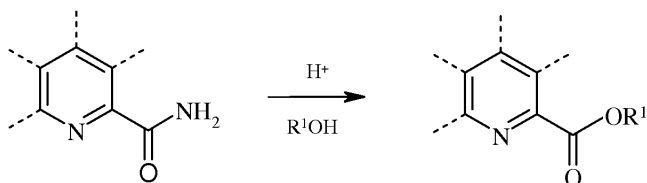
У реакціях галогенідного заміщення і гідролізу 6-галопіколінамід отримують, коли реагують відповідний 6-фторпіколінонітрил і, щонайменше, два еквіваленти галогеноводню.



Хоча потрібні тільки два еквіваленти галогеноводню, часто виявляється зручним використання великого надлишку галогеноводню. Реакцію здійснюють, використовуючи інертний органічний розчинник, причому особливо переважними є (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алканові кислоти. Температура, при якій проводять реакцію, не має вирішального значення, але ця температура складає від 75 °C до 150 °C і переважно від 100 °C до 130 °C. Галогенідне заміщення зручно провести під тиском в герметичній посудині.

При проведенні реакцій галогенування і гідролізу можна нагрівати 6-фторпіколінонітрил, галогеноводень і алканову кислоту як розчинник в герметичному реакторі. Для типової реакції потрібно, як правило, від 0,5 до 24 годин. Бажаний продукт виділяють, використовуючи стандартні методики розділення і очищення.

У реакції етерифікації 2-піколінамід реагує зі спиртом в присутності кислоти Бренстеда (Bronsted) або кислоти Льюїса (Lewis).



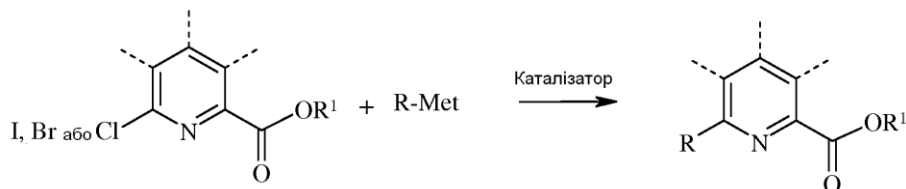
Кислоти Бренстеда включають, але не обмежуються цим, такі кислоти, як хлористоводнева кислота, сірчана кислота і фосфорна кислота. Кислоти Льюїса включають трифторид бору, тетрагалогеніди титана, тетраалкоксида титана, галогеніди цинку, галогеніди олова, а також пентафториди фосфору і сурми. Кислоти, такі як сірчана кислота або фосфорна кислота, як правило, використовують в стехіометричних кількостях. Реакцію здійснюють в (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)алкіловому спирті або незаміщеному або заміщеному (C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)арилалкіловому спирті, відповідному бажаному складному ефіру. Реакцію можна зручно провести в герметичному реакторі, якщо температура реакції знаходиться вище температури кипіння спиртового розчинника.

При проведенні етерифікації 2-піколінамід або 2-піколінонітрил додають до суміші спирту і кислоти. Хоча температура реакції не має вирішального значення, часто здійснюють нагрівання при температурі від 80 °C до 140 °C протягом від 2 до 24 годин, переважно при температурі від

100 °C до 120 °C протягом від 6 до 8 годин. Бажаний продукт виділяють, використовуючи стандартні методи розділення і очищення.

Іноді виявляється зручним здійснення стадії етерифікації в поєднанні із здійсненням стадії галогенідного заміщення.

- 5 У реакції поєднання 6-галопіколінат реагує з арил-, алкіл- або алкенілметалевою сполукою, де метал являє собою Zn-галогенід, Zn-R, три-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілолово, мідь, або B(OR<sup>2</sup>)(OR<sup>3</sup>), де R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> незалежно один від одного являють собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл або спільно утворюють етиленову або пропіленову групу в присутності каталізатора, що містить перехідний метал.



10

Термін "каталізатор" означає каталізатор, що містить перехідний метал, зокрема, паладієвий каталізатор, такий як ацетат паладію(II) або дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II), або нікелевий каталізатор, такий як ацетилацетонат нікелю(II) або дихлорбіс(трифенілфосфін)нікель(II). Крім того, каталізatori можна отримувати на місці застосування *in situ*, використовуючи солі металів і ліганди, такі як ацетат паладію(II) і трифенілфосфін або хлориду нікелю(II) і трифенілфосфін. Дані застосування, що отримуються на місці *in situ* каталізatori можна отримувати за допомогою попередньої реакції солей металу і лігандів, після чого йде введення в реакційну суміш, або за допомогою роздільного введення солі металу і ліганду безпосередньо в реакційну суміш.

Як правило, реакції поєднання здійснюють за відсутності кисню, використовуючи інертний газ, такий як азот або аргон. Методики, що використовуються для виключення кисню з реакційних сумішей в реакціях поєднання, такі як витіснення інертним газом, добре відомі фахівцям в даній галузі техніки. Приклади таких методик описує книга "Поводження з чутливими до повітря сполуками", друге видання під редакцією D. F. Shriver і M.A. Drezzdon, видавництво Wiley-Interscience, 1986 р. Каталізатор використовують в субстехіометричних кількостях, що складають, як правило, від 0,0001 еквівалента до 0,1 еквівалента. Можна необов'язково вводити додаткові кількості ліганду для підвищення стійкості і активності каталізатора. Крім того, в реакцію поєднання, як правило, вводять добавки, такі як карбонат натрію, карбонат калію, фторид калію, фторид цезію і фторид натрію. Для реакції поєднання потрібно, як правило, від 1 до 5 еквівалентів, переважно від 1 до 2 еквівалентів такої добавки. Воду можна необов'язково вводити в реакцію поєднання для підвищення розчинності цих добавок. Для реакції поєднання потрібно, як правило, від 1 до 3 еквівалентів, переважно від 1 до 1,5 еквівалентів арил-, алкіл- або алкенілметалоорганічної сполуки. Реакцію здійснюють в інертному розчиннику, такому як толуол, THF, діоксані або ацетонітрилі. Температура, при якій проводять реакцію, не має вирішального значення, але ця температура складає звичайно від 25 °C до 150 °C і переважно від 50 °C до 125 °C. Для типової реакції потрібно, як правило, від 0,5 до 24 годин. Жодний певний порядок введення реагентів, як правило, не потрібний. Часто виявляється технологічно більш простим об'єднання всіх реагентів, за винятком каталізатора, і подальше видалення кисню з реакційного розчину. Після видалення кисню каталізатор можна вводити для початку реакції поєднання.

Коли металоорганічна частина арил-, алкіл- або алкенілметалоорганічної сполуки являє собою Zn-галогенід, Zn-R або мідь, може виявитися необхідним захист реакційноздатних функціональних груп. Наприклад, якщо присутній амінний замісник (-NHR або -NH<sub>2</sub>), може бути потрібен захист цих реакційноздатних груп. У техніці відомі різноманітні групи для захисту аміногруп від реакції з металоорганічними реагентами. Приклади таких захисних груп описує книга "Захисні групи в органічному синтезі", третє видання під редакцією T. W. Greene і P.G.M. Wuts, видавництво Wiley-Interscience, 1999 р. На вибір металу для використання в металоорганічній сполуці R-Met впливає множина чинників, таких як вартість, стійкість, реакційна здатність і необхідність захисту реакційноздатних функціональних груп.

Продукти, отримані будь-яким з цих способів, можна виділяти традиційними засобами, такими як випарювання або екстракція, і їх можна очищати стандартними процедурами, такими як перекристалізація або хроматографія.

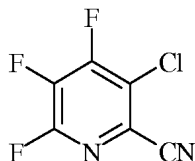
Наступні приклади представлені, щоб проілюструвати даний винахід.

55

## Приклади

## Фторидне заміщення

## Приклад 1а 3-Хлор-4,5,6-трифторпіколінонітрил



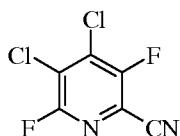
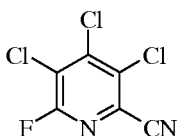
5

У п'ятилітрову колбу з механічною мішалкою в атмосфері азоту завантажували DMSO (3820 мл), порошкоподібний карбонат калію  $K_2CO_3$  (42 г) і тонкоподрібнений фторид цезію CsF (1510 г). DMSO (приблизно 1 л) видаляли шляхом дистиляції при 75-80 °C і 3,5 мм рт. ст. (0,46 кПа). Суспензію охолоджували до 55 °C в атмосфері азоту перед введенням тонкоподрібненого 3,4,5,6-тетрахлорпіколінонітрилу (685 г). Введення здійснювали протягом 15-хвилинного періоду при охолодженні для підтримки температури реакційної суміші нижче 74 °C. Температуру витримували на рівні від 65 до 70 °C при повільному потоку азоту протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до 40-50 °C і виливали в суміш крижаної води  $H_2O$  (15 л) і діетилового ефіру  $Et_2O$  (3 л). Після відділення органічної фази водну фазу екстрагували  $Et_2O$  (2×2 л). Органічні екстракти об'єднували, сушили над сульфатом магнію ( $MgSO_4$ ), фільтрували і концентрували шляхом дистиляції при атмосферному тиску, отримуючи суміш неочищених продуктів (469 г) в формі ясно-коричневого масла. Це масло об'єднували з додатковим матеріалом, отриманим аналогічним чином, отримуючи в сумі 1669 г неочищеного продукту. Це масло дистилювали у вакуумі, використовуючи 30-тарілкову колонку Олдершоу (Oldershaw) в температурному інтервалі від 80 до 90 °C, збираючи фракції при 63, 13 і 2 мм рт. ст. (8,4, 1,7 і 0,27 кПа). З матеріалу, зібраного при 13 мм рт. ст. (1,7 кПа), отримували 457 г (вихід 22 %) твердої речовини, які являли собою суміш двох хлортрифторпіколінонітрилів в співвідношенні 93/7. Цю тверду речовину перекристалізовували при 5 °C з суміші гексану (420 г) і  $Et_2O$ , отримуючи 3-хлор-4,5,6-трифторпіколінонітрил (354 г, чистота 98 %) в формі тонких білих голчатих кристалів. Невеликий зразок перекристалізовували другий раз, отримуючи чистоту 99,7 % згідно з газовою хроматографією (GC); температура плавлення 41,5-43 °C; спектр ЯМР  $^{19}F$  (376 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -78,1 (т,  $J_{F-F}=23,1$  Гц, F6), -114,2 (дд,  $J_{F-F}=18,5$ , 22,5 Гц, F4), -149,3 (дд,  $J_{F-F}=18,2$ , 22,6 Гц, F5); спектр ЯМР  $^{13}C$   $\{^1H\}$  (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  154,5 (ддд,  $J_{F-C}=270$ , 11, 7 Гц, C4), 151,3 (ддд,  $J_{F-C}=247$ , 13, 5 Гц, C6), 138,0 (ддд,  $J_{F-C}=279$ , 31, 13 Гц, C5), 124,7 (ддд,  $J_{F-C}=16$ , 6, 2 Гц, C3), 124,4 (ддд,  $J_{F-C}=16$ , 7, 2 Гц, C2), 112,2 (с, CN); електронно-стимульована мас-спектрометрія (EIMS)  $m/z$  192  $[M]^+$ . Елементний аналіз. Обчислено для  $C_6ClF_3N_2$  (%): C, 37,43; N, 14,55. Знайдено (%): C, 36,91; N, 14,25.

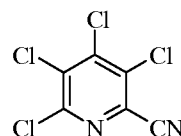
З другої фракції при дистиляції (63 мм рт. ст., 8,4 кПа) отримували чистий 3,4,5,6-тетрафторпіколінонітрил (525 г, 24 %) в формі безбарвного масла; спектр ЯМР  $^{19}F$  (376 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -77,6 (т,  $J_{F-F}=23,8$  Гц, F6), -133,7 (кв.,  $J_{F-F}=18,8$  Гц, F4), -134,2 (ддд,  $J_{F-F}=24,2$ , 18,6, 10,1 Гц, F3), -145,3 (ддд,  $J_{F-F}=24,1$ , 18,2, 10,2 Гц, F5); спектр ЯМР  $^{13}C$   $\{^1H\}$  (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  150,4 (дм,  $J_{F-C}=272$  Гц, C3), 148,5 (ддд,  $J_{F-C}=245$ , 12, 4 Гц, C6), 147,3 (дм,  $J_{F-C}=270$  Гц, C4), 138,6 (ддд,  $J_{F-C}=280$ , 33, 11 Гц, C5), 113,4 (м, C2), 110,20 (с, CN).

З третьої фракції при дистиляції (2 мм рт. ст., 0,27 кПа) отримували 3,5-дихлор-4,6-дифторпіколінонітрил (48 г, чистота 98 %) в формі білої твердої речовини; температура плавлення 78-79 °C; спектр ЯМР  $^{19}F$  (376 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -63,65 (д,  $J_{F-F}=18,7$  Гц, F6), -92,52 (д,  $J_{F-F}=18,5$  Гц, F4); спектр ЯМР  $^{13}C$   $\{^1H\}$  (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  162,6 (дд,  $J_{F-C}=269$ , 6 Гц, C4), 157,8 (дд,  $J_{F-C}=245$ , 5 Гц, C6), 127,6 (дд,  $J_{F-C}=17$ , 3 Гц, C3), 123,5 (дд,  $J_{F-C}=18$ , 6 Гц, C2), 112,4 (дд,  $J_{F-C}=36$ , 21 Гц, C5), 112,3 (CN).

Приклад 1b Зворотна реакція галогенідного заміщення 3,4,5,6-тетрафторпіколінонітрилу з хлоридом літію

8.0% 3,6-F<sub>2</sub>-PN

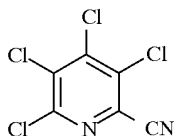
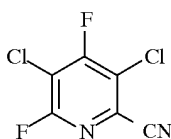
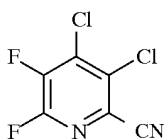
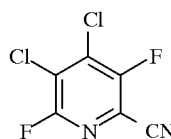
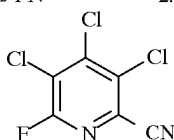
80% 6-F-PN

12% Cl<sub>4</sub>-PN

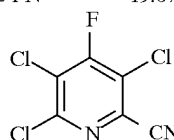
50

Суміш 3,4,5,6-тетрафторпіколінонітрилу (17 г, 0,1 моль) і сухий LiCl (25,4 г, 0,6 моль) нагрівали в сухому DMSO (200 мл). За реакцією спостерігали, проводячи аналіз методом газової хроматографії аліквот, екстрагованих Et<sub>2</sub>O з H<sub>2</sub>O. Спочатку реакційну суміш нагрівали до 120 °С, і весь LiCl розчинявся. Протягом п'ятихвилинного витримання при 120 °С весь вихідний матеріал і ізомери хлортрифторпіколінонітрилу реагували, утворюючи суміш 3,6-F<sub>2</sub>-PN (83 %) і 6-F-PN (14 %). Температуру реакційної суміші підвищували до 135 °С, і через 75 хвилин після початку реакції проводили аналіз методом газової хроматографії. Визначали, що суміш являла собою 3,6-F<sub>2</sub>-PN/6-F-PN/Cl<sub>4</sub>-PN суміш в співвідношенні 8:80:12.

Приклад 1са Обмін 3,4,5,6-тетрафторпіколінонітрилу

11.2% Cl<sub>4</sub>-PN11.3% 4,6-F<sub>2</sub>-PN2.3% 5,6-F<sub>2</sub>-PN19.0% 3,6-F<sub>2</sub>-PN

52.6% 6-F-PN



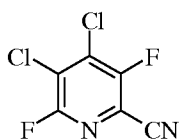
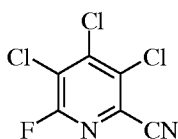
3.6% 4-F-PN

Суміш 3,4,5,6-тетрахлорпіколінонітрилу (16,1 г, 66 ммоль) і 3,4,5,6-тетрафторпіколінонітрилу (5,9 г, 33 ммоль) нагрівали до 160 °С в атмосфері азоту, отримуючи розчин. У даний розчин при перемішуванні вводили хлорид тетрабутилфосфонію Bu<sub>4</sub>PCl (0,36 г, 1,2 ммоль), і розчин витримували при 160 °С протягом 1 години. Аліквоту розчиняли в метилехлориді (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) і пропускали через тонкий шар силікагелю перед аналізом методом газової хроматографії. Галогеновані піколінонітрили мали наступний склад: 11,2 % Cl<sub>4</sub>-PN; 11,3 % 4,6-F<sub>2</sub>-PN; 2,3 % 5,6-F<sub>2</sub>-PN; 19 % 3,6-F<sub>2</sub>-PN; 52,6 % 6-F-PN і 3,6 % 4-F-PN. Можна використати 80 % даних суміші в реакції галогенідного заміщення, щоб отримувати 3-хлор-4,5,6-трифторпіколінонітрил.

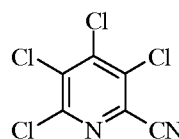
Приклад 1сб Виділення після обміну 3,4,5,6-тетрафторпіколінонітрилу

У реакційну колбу, забезпечену коротким дефлегматором, завантажували тонкоподрібнений CsF (35,1 г, 0,23 моль) і сухий DMSO (175 мл). Реакційну суміш перемішували і нагрівали до 70-75 °С у вакуумі (0,1 мм рт. ст., 13,33 Па) доти, поки DMSO (75 мл) не був видалений шляхом дистиляції. Дану суспензію охолоджували до 50 °С в атмосфері азоту, і вводили отриману раніше розплавлену реакційну суміш (21,7 г). Реакційну суміш нагрівали при 70 °С протягом 2,5 год. при інтенсивному перемішуванні. Екстракт діетилового ефіру вводили у воду і аналізували методом газової хроматографії, виявляючи, що вона містила: 61 % 3,4,5,6-тетрафторпіколінонітрилу; 31 % 3-хлор-4,5,6-трифторпіколінонітрилу; 3,4 % 5-хлор-3,5,6-трифторпіколінонітрилу і 4,8 % 3,5-дихлор-4,6-дифторпіколінонітрилу. Цей результат є сприятливим в порівнянні з типовою чистотою від 38 до 42 %, отриманою методом газової хроматографії для неочищеного зразка, коли аналогічну реакцію проводили, використовуючи як вихідний матеріал чистий 3,4,5,6-тетрахлорпіколінонітрил.

Приклад 1d Обмін 3,4,5,6-тетрафторпіколінонітрилу під дією LiCl

8.0% 3,6-F<sub>2</sub>-PN

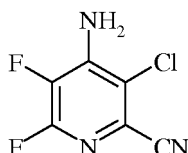
75% 6-F-PN

17% Cl<sub>4</sub>-PN

Суміш 3,4,5,6-тетрахлорпіколінонітрилу (12,2 г, 50 ммоль) і 3,4,5,6-тетрафторпіколінонітрил (8,8 г, 50 ммоль) нагрівали до 160 °С в атмосфері азоту, отримуючи прозорий розчин. У нього вводили  $\text{Bu}_4\text{PCl}$  (0,36 г, 1,2 ммоль). Реакційний розчин витримували при 160 °С протягом 15 хвилин перед введенням сухого  $\text{LiCl}$  (4,2 г, 0,1 моль). Через 60 хвилин вводили додаткову кількість  $\text{LiCl}$  (2,2 г, 50 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 11 годин. Газохроматографічний аналіз ефірного екстракту з води визначив суміш 3,6- $\text{F}_2$ -PN/6-F-PN/C14-PN в співвідношенні 8:75:17.

Амінування

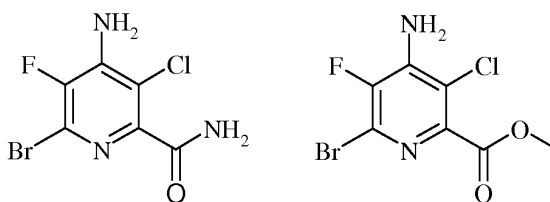
Приклад 2 4-Аміно-3-хлор-5,6-дифторпіколінонітрил



Розчин 3-хлор-4,5,6-трифторпіколінонітрилу (200 г) в етилацетаті  $\text{EtOAc}$  (3 л) охолоджували до 10 °С. У цей розчин повільно вводили 14 % водний розчин гідроксиду амонію ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) (1296 г), витримуючи температуру в інтервалі від 18 до 23 °С. Водний розчин відділяли від органічного розчину. Органічну фазу промивали, використовуючи послідовно розбавлений вдвічі (50/50) насичений водний розчин  $\text{NaCl}$  і воду (500 мл) і насичений водний розчин  $\text{NaCl}$  (250 мл). Органічну фазу концентрували у вакуумі при 50 °С до об'єму 500 мл для кристалізації продукту. До даної суспензії додавали гептан (1 л), і  $\text{EtOAc}$ , що залишився, видаляли у вакуумі, отримуючи кінцеву суспензію. Тверду речовину відділяли шляхом фільтрування. Дану тверду речовину промивали пентаном і сушили у вакуумі, отримуючи 4-аміно-3-хлор-5,6-дифторпіколінонітрил (173,8 г, 90 %, чистота 99,6 %) в формі білої кристалічної твердої речовини; температура плавлення 190-191,5 °С; спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (101 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  150,03 (дд,  $J=232,4$ , 12,5 Гц, C6), 144,29 (дд,  $J=11,4$ , 6,9 Гц, C4), 133,72 (дд,  $J=257,9$ , 30,8 Гц, C5), 122,14 (дд,  $J=19,6$ , 4,9 Гц, C2), 119,31 (с, C3), 114,25 (с, CN); спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -91,24 (д,  $J=24,2$  Гц), -154,97 (д,  $J=24,2$  Гц); електронно-стимульована мас-спектрометрія (EIMS)  $m/z$  189  $[\text{M}]^+$ . Елементний аналіз. Обчислено для  $\text{C}_6\text{H}_2\text{ClF}_2\text{N}_3$  (%): С, 38,02; Н, 1,06; N, 22,17. Знайдено (%): С, 37,91; Н, 1,00; N, 22,02.

Галогенідне заміщення, гідроліз і етерифікація

Приклад 3 4-Аміно-6-бром-3-хлор-5-фторпіколінамід і метил-4-аміно-6-бром-3-хлор-5-фторпіколінат



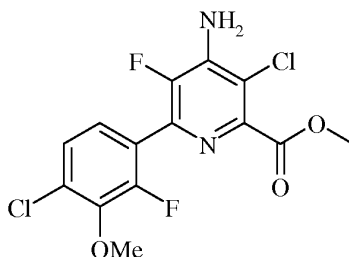
Суміш 4-аміно-3-хлор-5,6-дифторпіколінонітрилу (70 г, 0,37 моль) і 33 %  $\text{HBr}$  в оцтовій кислоті (700 мл) нагрівали при 120 °С в герметичній реакційній посудині при перемішуванні протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури надосадову рідину відділяли від великої кількості жовто-коричневої твердої речовини і концентрували у вакуумі, отримуючи клейкий темний залишок. Даний залишок вміщували в метиловий спирт (600 мл) і знов додавали до жовто-коричневої твердої речовини, яка залишалася в реакторі під тиском. У дану суміш повільно вводили концентровану сірчану кислоту  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (40 г, 0,41 моль), і реактор знов герметично закривали і нагрівали при 110 °С протягом 6 годин. Охолоджену реакційну суміш повільно виливали в насичений водний розчин карбонату натрію (2 л) і  $\text{Et}_2\text{O}$  (1 л). Ефірний екстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували, отримуючи жовто-коричневу тверду речовину. Дану тверду речовину очищали методом колонкової хроматографії, отримуючи метил-4-аміно-6-бром-3-хлор-5-фторпіколінат (78 г, 75 %) в формі тонких білих кристалів; температура плавлення 119-120 °С; спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,97; спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (101 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  163,54 (с,  $\text{C=O}$ ), 144,63 (д,  $J=256,3$  Гц, C5), 142,60 (д,  $J=4,9$  Гц, C2), 140,55 (д,  $J=13,6$  Гц, C4), 125,61 (д,  $J=21,0$  Гц, C6), 116,65 (с, C3), 53,2 (с,  $\text{OMe}$ ); спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -128,86; електронно-стимульована мас-спектрометрія (EIMS)  $m/z$  284  $[\text{M}]^+$ .

Елементний аналіз. Обчислено для  $C_7H_5BrClFN_2O_2$  (%): C, 29,66; H, 1,78; N, 9,88. Знайдено (%): C, 30,03; H, 1,80; N, 9,91.

Крім того, методом колонкової хроматографії виділяли 4-аміно-6-бром-3-хлор-5-фторпіколінамід (200 мг) в формі жовто-коричневої твердої речовини; температура плавлення  $215^\circ\text{C}$  (розкладання); спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  165,64 (с, C=O), 148,02 (д, J=4,8 Гц, C2), 142,31 (д, J=233,2 Гц, C5), 141,86 (д, J=14,0 Гц, C4), 124,13 (д, J=19,9 Гц, C6), 112,55 (д, J=2,1 Гц, C3); спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -131,56; електронно-стимульована мас-спектрометрія (EIMS)  $m/z$  269  $[\text{M}]^+$ . Елементний аналіз. Обчислено для  $C_6H_4BrClFN_3O$  (%): C, 26,84; H, 1,50; N, 15,65. Знайдено (%): C, 26,95; H, 1,52; N, 15,16.

Поєднання

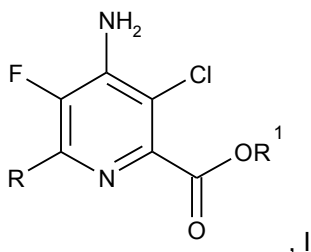
Приклад 4 Метил-4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метокси-феніл)піколінат



Потік азоту пропускали через безбарвну суміш метил 4-аміно-6-бром-3-хлор-5-фторпіколінату (2,8 г, 10 ммоль) і 2-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифеніл)-1,3,2-діоксаборинану (3,2 г, 13 ммоль) в ацетонітрилі  $\text{CH}_3\text{CN}$  (40 мл) і KF (1,7 г, 30 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) в процесі нагрівання при  $50^\circ\text{C}$  протягом 20-30 хвилин. Додавали дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II)  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (140 мг, 0,2 ммоль), і суміш нагрівали при  $65^\circ\text{C}$ . Реакція, за ходом якої спостерігали методом рідинної хроматографії високого розрізнення (HPLC), завершувалася через 5 годин. Реакційну суміш піддавали гарячому фільтруванню через тонкий шар целіту, потім розбавляли водою (20 мл) і залишали для охолодження. Продукт виділяли шляхом фільтрування. Світлу жовто-коричневу тверду речовину сушили у вакуумі, отримуючи метил-4-аміно-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифеніл)-5-фторпіколінат (2,6 г, 72 %); температура плавлення  $169-170,5^\circ\text{C}$ ; спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,48 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,15 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,90 (с, 3H); спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  164,85 (с), 153,11 (д, J=252,5 Гц), 146,29 (с), 144,52 (д, J=4,3 Гц), 143,74 (с), 142,75 (дд, J=227,1, 14,0 Гц), 136,38 (д, J=13,4 Гц), 128,58 (д, J=3,2 Гц), 125,87 (с), 125,54 (д, J=3,5 Гц), 122,89 (дд, J=13,8, 4,0 Гц), 113,01 (д, J=3,0 Гц), 61,61 (д, J=4,2 Гц), 52,70 (с); ESIMS  $m/z$  364  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Елементний аналіз. Обчислено для  $C_{14}H_{10}Cl_2F_2N_2O_3$  (%): C, 46,30; H, 2,78; N, 7,71. Знайдено (%): C, 46,60; H, 2,68; N, 7,51.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб отримання 4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-(заміщеного)піколінату формули I



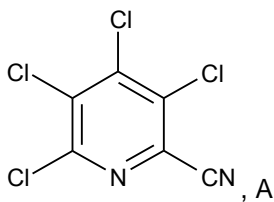
в якій

R являє собою ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )алкіл, циклопропіл, ( $\text{C}_2\text{-C}_4$ )алкеніл або феніл, що містить від 1 до 4 замісників, як такі незалежно вибирають галоген, ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )алкіл, ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )галогеналкіл, ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )алкокси або ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )галогеналкокси;

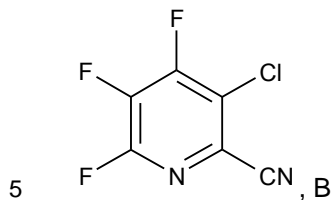
$\text{R}^1$  являє собою ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ )алкіл або незаміщений або заміщений ( $\text{C}_7\text{-C}_{11}$ )арилалкіл;

в якому здійснюють наступні стадії:

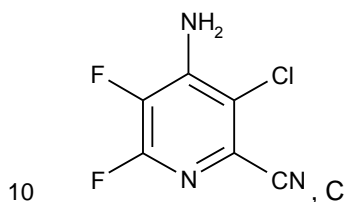
а) фторування 3,4,5,6-тетрахлорпіколінонітрилу (формула А)



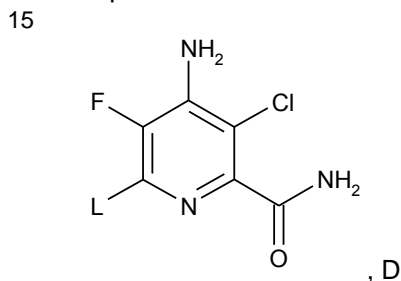
джерелом фторид-іонів з отриманням 3-хлор-4,5,6-трифторпіколінонітрилу (формула В)



б) амінування 3-хлор-4,5,6-трифтор-2-піколінонітрилу (формула В) аміаком з отриманням 4-аміно-3-хлор-5,6-дифторпіколінонітрилу (формула С)

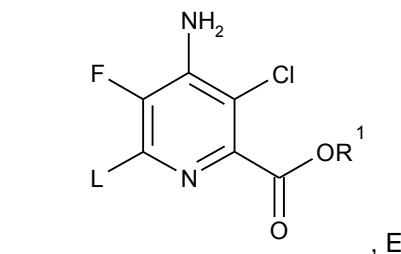


с) заміщення фторзамісника в положенні 6 4-аміно-3-хлор-5,6-дифторпіколінонітрилу (формула С) за допомогою бромоводню (HBr), хлороводню (HCl) або йодоводню (HI) і гідроліз нітрилу з отриманням 4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-галогенпіколінамідів формули D



в якій L являє собою Br, Cl або I;

д) етерифікацію 4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-галогенпіколінамідів формули D сильною кислотою і спиртом (R<sup>1</sup>OH) з отриманням 4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-галогенпіколінатів формули E



в якій L і R<sup>1</sup> є такими, як визначено вище; і

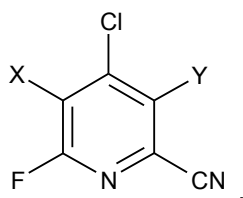
е) поєднання 4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-галогенпіколінату формули E з арил-, алкіл- або алкенілметалоорганічною сполукою формули F

R-Met, F

- 5 в якій R є таким, як визначено вище, і Met являє собою Zn-галогенід, Zn-R, три-((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл)олово, мідь або B(OR<sup>2</sup>)(OR<sup>3</sup>), де R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> незалежно один від одного являють собою водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, або спільно утворюють етиленову або пропіленову групу в присутності каталізатора, що містить перехідний метал, з отриманням 4-аміно-3-хлор-5-фтор-6-(заміщеного)піколілату формули I.

2. Сполука формули:

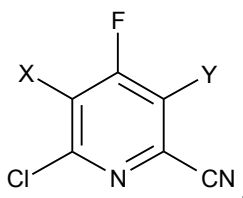
а)



10

в якій X і Y незалежно являють собою F або Cl; або

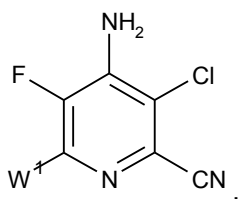
b)



15

в якій X і Y незалежно являють собою F або Cl, при тій умові, що щонайменше один з X і Y являє собою F; або

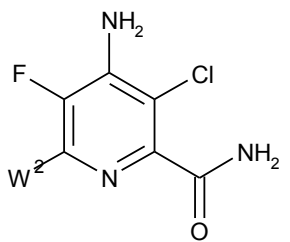
c)



20

в якій W<sup>1</sup> являє собою F, Cl, Br або I; або

d)

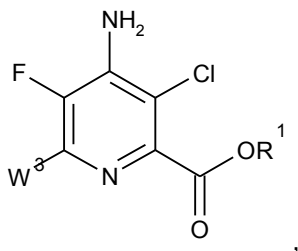


25

в якій W<sup>2</sup> являє собою Cl, Br або I; або

e)





в якій  $R^1$  являє собою  $(C_1-C_{12})$ алкіл або незаміщений або заміщений  $(C_7-C_{11})$ арилалкіл, і  $W^3$  являє собою Br або I.

5

---

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601