(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Juni 2004 (24.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/052860 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 213/26, C07B 39/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/013223

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. November 2003 (25.11.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 56 999.1 6. Dezember 2002 (06.12.2002) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **SOLVAY FLUOR UND DERIVATE GMBH** [DE/DE]; Hans-Böckler-Allee 20, 30173 Hannover (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **BRAUN, Max** [DE/DE]; Varloh 8, 30900 Wedemark (DE). **CLAASSEN, Uta** [DE/DE]; An der Aue 31, 31249 Hohenhameln (DE).

(74) Anwalt: **FISCHER, Reiner**; Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hans-Böckler-Allee 20, 30173 Hannover (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 2004/052860 A1

(54) Title: METHOD FOR PHOTOCHEMICAL HALOGENATION

(54) Bezeichnung: PHOTOCHEMISCHES HALOGENIERUNGSVERFAHREN

(57) Abstract: The inventive method consists in adding an acid which removes hydrogen halide, especially HCl contained in a reaction mixture and makes it possible to carry out photochemical halogenation, especially chlorination of organic components by substituting hydrogen-chlorine, although initial components, target components or eventually present amines form, together with free hydrogen halide, for example HCl additive products which could form precipitate without acidification

(57) Zusammenfassung: Der Zusatz einer Säure, die Halogenwasserstoff, besonders HCl, aus der Reaktionsmischung austreibt, gestattet die photochemische Halogenierung, besonders die Chlorierung von organischen Verbindungen durch Chlor-Wasserstoff-Austausch, selbst wenn die Ausgangsverbindungen, Zielverbindungen oder etwaig vorhandene Amine mit dem freigesetzten Halogenwasserstoff wie HCl Addukte bilden, die ohne Säurezusatz ausfallen würden.

Photochemisches Halogenierungsverfahren

Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur photochemischen Halogenierung, insbesondere zur photochemischen Chlorierung und bestimmte, dabei erhaltene Addukte.

Die photochemische Halogenierung, besonders die Bromierung und insbesondere die photochemische Chlorierung, ist ein Verfahren, mit welchem sich halogenierte, z. B. chlorierte Zielverbindungen herstellen lassen, die sich von den Ausgangsverbindungen dadurch unterscheiden, daß sie mindestens 1 Halogenatom, z. B. mindestens 1 Chloratom mehr aufweisen als die Ausgangsverbindung. Sofern, um die bei der Photochlorierung zu bleiben, die Photochlorierung einen Chlor-Wasserstoff-Austausch beinhaltet, als Hauptreaktion oder als Nebenreaktion, entsteht HCl. Wenn das gebildete HCl nicht mit Verbindungen, die in der Reaktionsmischung vorhanden sind, in Wechselwirkung tritt, wird die photochemische Einstrahlung gewöhnlich nicht negativ beeinflußt. Das HCl gast entweder aus dem Reaktionsgemisch hinaus, und/oder es bleibt teilweise darin gelöst. Die Reaktion wird dann nachteilig beeinflußt oder kommt womöglich völlig zum Erliegen, wenn das gebildete HCl mit einer oder mehreren der Verbindungen in der Reaktionsmischung Addukte bildet, die als Feststoff ausfallen. Diese Feststoffe verhindern das weitere Einstrahlen der Photostrahlung.

Dies ist besonders kritisch bei der Chlorierung von Aminen. Laut Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band V/3 (1962), Seite 640, ist es bei der Chlorierung auf alle Fälle zweckmäßig, nicht von den freien Aminen, sondern von ihren salzsauren Salzen auszugehen. Eine Photochlorierung ist deshalb mit solchen Verbindungen nicht möglich; als Ausweg bietet sich gemäß der japanischen Patentanmeldung 62/036358 an, das Aminhydrochlorid in wäßriger Lösung einzusetzen. Nachteil ist hierbei jedoch, daß dies nur mit wasserlöslichen Aminen möglich ist; die Wasserlöslichkeit verringert sich mit zunehmender Substitution (größer werdender organischer Anteil im Molekül). Außerdem müssen die großen Wassermengen nach der Reaktion abgetrennt werden.

Die Erfindung will ein verbessertes Verfahren zur Photohalogenierung, insbesondere zur verbesserten Photochlorierung zur Verfügung stellen, bei welchem keine Hydrohalogenid-Addukte, z. B. Hydrochlorid-Addukte eingesetzt werden müssen, bzw. bei welchem Ausgangsverbindungen, Zielverbindungen und/oder etwaig vorhandene Amine mit gebildetem Hydrohalogenid, insbesondere mit bei der Photochlorierung gebildetem HCl keine Addukte bilden, die als Feststoffe ausfallen und die Photoreaktion hemmen.

Diese Aufgabe und andere Aufgaben werden durch die vorliegende Erfindung gelöst.

Die Erfindung beruht auf der Erkenntnis, daß eine photochemische Chlorierung unter Austausch von Wasserstoff gegen Chlor in organischen Verbindungen, die mit gebildetem HCl Addukte ergeben, die als Feststoff ausfallen, möglich ist, wenn man eine Säure zusetzt, die so stark ist, daß sie das HCl aus den Addukten verdrängen kann, oder wenn man die Ausgangsverbindungen bereits als Addukt dieser Säure einsetzt. Diese Erkenntnis gilt für die Photohalogenierung allgemein.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von durch mindestens 1 Halogenatom substituierten Zielverbindungen durch photochemische Halogenierung von Ausgangsverbindungen, die durch mindestens 1 Halogenatom weniger substituiert sind als die Zielverbindungen, unter Austausch von Wasserstoff gegen Halogen, sieht vor, daß man die Photohalogenierung unter Zusatz und/oder in Anwesenheit einer Säure durchführt, welche den Halogenwasserstoff, der beim Halogen-Wasserstoff-Austausch freigesetzt wird, mindestens teilweise aus dem Reaktionsgemisch austreibt, oder wobei man die Ausgangsverbindung als Addukt mit einer solchen Säure einsetzt, so daß mindestens teilweise verhindert wird, daß die Ausgangsverbindung, die Zielverbindung und/oder ein etwaig vorhandenes Amin mit dem gebildeten Halogenwasserstoff ein Addukt bildet, das als Feststoff ausfällt. Halogen bedeutet bevorzugt Brom oder Chor, insbesondere Chlor. Anhand der besonders bevorzugten Photochlorierung wird die Erfindung weiter erläutert.

Die beim Austausch von Wasserstoff gegen Chlor entstehende HCl, wird beim Verfahren mindestens teilweise aus der Reaktionsmischung ausgetrieben. Man kann gewünschtenfalls auch bei noch höheren Temperaturen photochlorieren, falls das nötig sein sollte. Damit die entstehende HCl mindestens teilweise aus der Reaktionsmischung ausgast, kann es notwendig sein, eine Temperatur vorzusehen, die höher ist als 10 °C oder als die Umgebungstemperatur. Eine bevorzugte Mindesttemperatur ist 50 °C. Bei dieser Temperatur wird die gebildete HCl überwiegend oder im Wesentlichen vollständig ausgetrieben. Entsprechend hoch ist dann der Umsatz. Die Temperaturobergrenze für die Reaktionsmischung ist variabel. So ist es zweckmäßig, nicht oberhalb einer Temperatur zu arbeiten, bei welcher in unerwünschtem Maße unerwünschte Nebenprodukte entstehen, bei welcher man unerwünscht Produkt aus der Mischung austreibt oder bei welcher der Druck im Reaktor unerwünscht hoch ist. Eine bevorzugte Obergrenze, bei welcher man die erfindungsgemäße Reaktion durchführt, ist 150 °C, besonders 140 °C. Man photochloriert deshalb zweckmäßig im Bereich von 10 bis 150 °C, vorzugsweise im Bereich von 50 bis 140 °C.

Die Säure, die die gebildete HCl ganz oder teilweise aus der Reaktionsmischung austreiben soll, kann auf verschiedenste Weise in die Reaktionsmischung eingebracht werden. Beispielsweise kann man die Ausgangsverbindung, ein etwaig zuzusetzendes Amin und die Säure, gegebenenfalls zusammen mit Chlor, in einem Reaktor in beliebiger Reihenfolge vermischen. Die Ausgangsverbindung oder ein ggf. zuzusetzendes Amin

kann man auch, mindestens teilweise, oder auch vollständig, in Form von Addukten mit der Säure einsetzen. Eine andere Möglichkeit sieht vor, die Ausgangsverbindung oder das etwaig zuzusetzende Amin zwar als Hydrochlorid-Addukt einzusetzen, aber vor Durchführung der photochemischen Chlorierung durch Umsetzung mit der Säure in das Säureaddukt zu überführen. Die HCl aus dem Salz wird dann vor der eigentlichen Reaktion mindestens teilweise, vorzugsweise vollständig, ausgetrieben.

Es ist besonders bevorzugt, wenn die Säure in einer Menge anwesend ist, die größer ist als die Menge, die zur Bildung von Addukten mit der Ausgangsverbindung, Zielverbindung bzw. etwaig vorhandenem Amin nötig ist. Da die Ausgangsverbindung zur Zielverbindung umgesetzt wird und üblicherweise beide zur Bildung von Addukten mit der Säure befähigt sind, reicht es aus, einen Überschuß der Säure im Hinblick auf die Menge an Ausgangsverbindung vorzusehen, bzw. auf die Summe von Ausgangsverbindung und etwaig vorhandenem Amin.

Als "Säure" können alle jene Säuren eingesetzt werden, die im Reaktionsgemisch das Ausfällen von Addukten der Ausgangs- oder Zielverbindung sowie etwaig vorhandenem Amin mit HCl verhindern können und selbst ebenfalls keine als Feststoff ausfallenden Addukte bilden. Es handelt sich üblicherweise um Säuren, die stärker als HCl sind und diese deshalb aus seinen Verbindungen freisetzen können, beispielsweise halogenierte oder teilweise halogenierte Carbonsäuren, besonders halogenierte oder teilweise halogenierte Alkancarbonsäuren oder Alkandicarbonsäuren mit 1 bis 4 C-Atomen im Alkyl- bzw. Alkylenrest. Eine besonders bevorzugte Säure ist Trifluoressigsäure. Andere gut brauchbare Säuren sind Perfluorpropionsäure, Chlordifluoressigsäure oder Difluoressigsäure. Ob eine zur Verwendung vorgesehene Säure brauchbar ist, d. h., HCl aus der Reaktionsmischung austreiben kann und keinen Feststoff mit der Ausgangs- oder Zielverbindung bildet, kann durch einfache Handversuche ermittelt werden. Dabei kann man die Ausgangsverbindung und einen Überschuß der Säure vermischen, Chlor zufügen und Licht einstrahlen. Wenn zumindest während des überwiegenden Teils der Reaktion kein Feststoff ausfällt, ist die Säure geeignet.

Als Ausgangsverbindungen bei der bevorzugten Photochlorierung werden solche Verbindungen eingesetzt, die unter Austausch von Wasserstoff gegen Chlor substituiert werden können, so daß in der Zielverbindung mindestens 1 Chloratom mehr vorhanden ist. Dabei ist es nicht ausgeschlossen, daß zusätzlich auch die Anlagerung von Chlor an ungesättigte Bindungen erfolgen kann, z. B. an C-C-Doppel- oder Dreifachbindungen. Dann muß entsprechend mehr Chlor in die Reaktionsmischung eingebracht werden.

Bevorzugte Ausgangsverbindungen sind Amine. Beispielsweise kann man verzweigte oder unverzweigte aliphatische Amine oder cyclische aliphatische Amine entsprechend chlorieren. Sehr gut geeignet ist das Verfahren zur Chlorierung von aromatischen Aminen, die durch eine oder mehrere Alkylgruppen substituiert sind. Dabei kann das Stickstoffatom in den aromatischen Ring eingebaut sein. Es kann aber auch als Substituent am aromatischen Ring vorliegen. Es sind auch Verbindungen einsetzbar, die

mehrere Stickstoffatome aufweisen, die in den aromatischen Ring eingebaut und/oder als Substituent vorliegen. Zusätzlich können ein oder mehrere andere Substituenten vorliegen, beispielsweise Halogenatome am aromatischen Kern.

Der Begriff Alkyl bezeichnet bevorzugt Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, besonders Methyl, Ethyl, i-Propyl und n-Propyl. Bevorzugte Verbindungsklassen sind Pyridine und Chinoline, die durch mindestens eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind. Ganz besonders bevorzugt sind Pyridine, die durch 1 bis 5 Alkylgruppen mit je 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind. Insbesondere bevorzugt sind Pyridine, die durch 1, 2 oder 3 Alkylgruppen mit 1 bis 3 C-Atomen substituiert sind. Hervorragend geeignete Verbindungen sind Picoline (d. h. durch 1 Methylgruppe substituiertes Pyridin), Lutidine (d. h. durch 2 Methylgruppen substituiertes Pyridin) und Collidine (d. h. durch 3 Methylgruppen substituiertes Pyridin). Diese Verbindungen liegen in mehreren Isomeren vor, die alle einsetzbar sind. Besonders geeignet sind 2-Picolin, 3-Methylpyridin und 4-Methylpyridin (d. h. die drei isomeren Picoline).

Die als besonders bevorzugte Ausgangsverbindungen eingesetzt Amine können bereits als substituierte Verbindungen eingesetzt werden sein, beispielsweise substituiert durch Halogen-, Nitro- oder Aminogruppen. Bei der Photochlorierung von Aminogruppen ist ein Zusatz von Amin natürlich nicht notwendig.

Die Erfindung wird nun anhand einer bevorzugten Ausführungsform, der Herstellung chlorierter Picoline, insbesondere der Herstellung von chloriertem 2-Picolin und chloriertem 3-Methylpyridin, weiter erläutert.

Chlorsubsituierte Picoline sind Zwischenprodukte in der chemischen Synthese. Sie sind beispielsweise für die Herstellung von Herbiziden brauchbar, siehe US-A 4,577,027. Sie können durch Fluorierung in Fluorpicoline überführt werden, die ihrerseits Zwischenprodukte sind, beispielsweise bei der Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen, siehe WO 95/30670.

Die photochemische Reaktion wird durch Lichteinstrahlung bewirkt. Prinzipiell ist Licht beliebiger Wellenlänge brauchbar, beispielsweise Licht einer Wellenlänge oberhalb von 200 nm. Bevorzugt strahlt man Licht einer Wellenlänge von größer als 280 nm ein. Hierzu verwendet man beispielsweise Glasapparaturen, die kürzere Wellenlängen absorbieren, z. B. Borosilikat-Glas. Stattdessen oder zusätzlich kann man Lichtstrahler einsetzen, die nur oder weitgehend nur Licht einer Wellenlänge oberhalb von 280 nm abstrahlen.

Das Molverhältnis der Säure zum Picolin, beispielsweise das Molverhältnis von Trifluoressigsäure zu 2-Picolin, beträgt mindestens 1:1. Es kann auch wesentlich größer sein, bis hin zu 10:1. Es kann sogar noch größer als 10:1 sein, bevorzugt bis hin zu 20:1; dann wirkt die Trifluoressigsäure wie ein Lösemittel.

Pro Gramm auszutauschendem Wasserstoffatom werden mindestens 0,6 Mol Chlor eingesetzt. Vorteilhaft setzt man mindestens 1 Mol Chlor je Gramm auszutauschendem Wasserstoff ein. Ein bevorzugter Bereich ist 1 bis 1,3 Mol Chlor pro Gramm auszutauschendem Wasserstoff. Erfolgt zusätzlich noch eine Chloranlagerung, beispielsweise an C-C-Doppel- oder -Dreifachbindungen, muß entsprechend etwas mehr Chlor eingesetzt werden.

Die Reaktionsmischung kann auf verschiedene Weise erzeugt werden. Beispielsweise kann man das Picolin und die gewünschte Menge an Trifluoressigsäure im Reaktor vermischen. Alternativ kann man ein bereits vorab hergestelltes Addukt aus Picolin und Trifluoressigsäure einsetzen. Möglich ist es auch, zunächst Picolinhydrochlorid in den Reaktor einzubringen und mit Trifluoressigsäure bei erhöhter Temperatur unter Austreiben des gebildeten HCl das gewünschte Addukt zu erzeugen. In allen Fällen kann man gewünschtenfalls noch freie Trifluoressigsäure zufügen.

Je nach eingesetzter Menge an Chlor kann man ein oder mehrere Wasserstoffatome austauschen. Bei der Chlorierung von Picolin kann man die Umsetzung auf der Stufe des monochlorierten Picolins anhalten. Setzt man mehr Chlor zu, wird sukzessive weiterchloriert.

Das bei der photochemischen Chlorierung hergestellte chlorierte Amin, beispielsweise Chlorpicolin, liegt als Addukt mit Trifluoressigsäure vor. Die Isolierung kann auf verschiedene Weise erfolgen. Beispielsweise kann man eine Base zusetzen und das gebildete freie Amin mit Wasser aus der Reaktionsmischung extrahieren. Nach Abtrennung des Wassers nach üblichen Methoden liegt das freie Amin vor. Eine andere Methode sieht vor, das Amin auszufällen, z. B. als Salz. Das chlorierte Amin kann nach Beendigung der Photochlorierung z. B. als HCl-Addukt durch Einleiten von gasförmiger HCl ausgefällt werden. Der Vorteil der Erfindung, die Möglichkeit, eine photochemische Halogenierung durchzuführen, ohne daß ausgefälltes Produkt den Lichtdurchgang stört, bleibt bei dieser Ausführungsform, bei der nach der Photohalogenierung eine Fällung vorgenommen wird, gewahrt. Dieses HCl-Addukt kann dann als solches verwendet werden, beispielsweise in einer Fluorierungsreaktion zur Herstellung entsprechender fluorierter Produkte. Trichlormethylpyridin kann beispielsweise zu Trifluormethylpyridin fluoriert werden.

Noch eine weitere Methode sieht vor, das Addukt von chloriertem Amin und Trifluoressigsäure aus der Reaktionsmischung herauszudestillieren. Das isolierte Addukt von chloriertem Amin, beispielsweise von 2-Chlorpicolin (2-Chlormethyl-pyridin) und Trifluoressigsäure kann dann mit einer Base versetzt werden, um das freie chlorierte Amin, beispielsweise das freie 2-Chlorpicolin, zu gewinnen, alternativ kann man auch das Addukt von Chlorpicolin und Trifluoressigsäure weiter umsetzen, ohne daß die freie Base isoliert wird.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Addukte der Trifluoressigsäure, Perfluorpropionsäure, Difluoressigsäure und Chlordifluoressigsäure mit Pyridinen und

Chinolinen, die durch eine oder mehrere C1-C4-Alkylgruppen substituiert sind mit der Maßgabe, daß mindestens eine Alkylgruppe durch mindestens 1 Chloratom substituiert ist. Besonders bevorzugt sind Addukte der Trifluoressigsäure und Pyridin, das durch mindestens eine C1-C4-Alkylgruppe, vorzugsweise durch 1, 2 oder 3 Alkylgruppen substituiert ist, wobei mindestens eine Alkylgruppe durch mindestens 1 Chloratom substituiert ist. Insbesondere bevorzugt sind Addukte von Trifluoressigsäure und Chlormethylpicolin, insbesondere 2-Chlormethylpicolin. Derartige Addukte können beispielsweise als Zwischenprodukte bei der Herstellung von fluorsubstituierten Aminen unter Chlor-Fluor-Austausch verwendet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Addukte der Trifluoressigsäure, Perfluorpropionsäure, Difluoressigsäure und Chlordifluoressigsäure mit Pyridinen und Chinolinen, die durch eine oder mehrere C1-C4-Alkylgruppen substituiert sind. Besonders bevorzugt sind Addukte der Trifluoressigsäure und Pyridin, das durch mindestens eine C1-C4-Alkylgruppe, vorzugsweise durch 1, 2 oder 3 Alkylgruppen substituiert ist. Insbesondere bevorzugt sind Addukte von Trifluoressigsäure und Methylpicolin, insbesondere mit 2-Methylpicolin. Derartige Addukte können beispielsweise als Zwischenprodukte beim erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden.

Die Erfindung hat den Vorteil, daß die photochemische Chlorierung von insbesondere Aminen möglich wird.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung weiter erläutern, ohne sie in ihrem Umfang einzuschränken.

Beispiele

TFA = Trifluoressigsäure

Beispiel 1:
Photochlorierung von 2-Picolin x 3 TFA bei 25 °C

Reaktion:
$C_5H_4N\text{-}CH_3 + Cl_2 \rightarrow C_5H_4N\text{-}CH_2Cl + HCl$

Ansatz:

2-Picolin x 3 TFA	1,54 mol	668,9 g
Cl_2	1,54 mol	109,2 g

Durchführung:
Picolin x 3 TFA wurde im Photoreaktor mit Kühlwasserummantelung vorgelegt und eine 500 Watt-UV-Lampe gezündet. Nach 10 min. wurde Chlor in die da. 25 °C warme Reaktionslösung eingeleitet. Nach Zugabe von ca. 30 g Chlor war eine leichte Gasentwicklung

zu beobachten (KI-Lösung färbte sich braun). Nach Zugabe von 87,4 Mol.-% Chlor wurde eine Probe gezogen, es waren erst 51 Mol.-% chloriert. Es wurde weiter Chlor eingeleitet, nach Zugabe von 119,6 Mol.-% Chlor wurde der Ansatz trübe, die Chloreinleitung wurde gestoppt, die Chlorierung betrug jetzt 66 %. Ein Teil des Ansatzes wurde über eine Füllkörperkolonne destilliert.

Das 2-Chlormethylpyridin war laut NMR-Spektrum etwa 66%ig. Es wurde Vakuum angelegt und langsam bis auf 1 mbar heruntergefahren, da eine starke Gasentwicklung stattfand. Anschließend wurde geheizt. Der Ansatz färbte sich schwarz. Die Destillation ergab braun gefärbte Fraktionen.

Fraktionen	Kopftemperatur	Sumpftemperatur	NMR-Analysen
1	73 °C	115 °C	kein 2-Chlormethylpyridin
2	92 - 103 °C	118 - 123 °C	87,5 % 2-Chlormethylpyridin
3	103 - 109 °C	130 °C	100 % 2-Chlormethylpyridin

Das Beispiel 1 belegt, daß auch bei 25 °C bereits eine Photochlorierung möglich ist. Der Umsatz ist jedoch nicht vollständig, weil zu wenig HCl ausgetrieben worden ist.

Beispiel 2:
Photochlorierung von 2-Picolin x TFA

2.1. Herstellung von 2-Picolin x 1,75 TFA:

Ansatz:
46,57 g (0,5 mol) 2-Picolin
99,77 g (0,875 mol) TFA

In einem 250 ml Dreihalskolben wurde das Amin vorgelegt und die TFA bei Raumtemperatur zugetropft. Es wurde mit Trockeneiskühler und Eisbad gekühlt. Die Temperatur von 38 °C wurde während des Zutropfens nicht überschritten. Der Ansatz war nach der Reaktion leicht gelb gefärbt, aber klar.

2.2. Destillation von 2-Picolin x 1,75 TFA zur Entfernung von Verunreinigungen

Bei 8 mbar wurde die unter 2.1. erhaltene Lösung im Vakuum nochmals destilliert. Bei ca. 133 °C Übergangstemperatur ging lt. Ionenchromatographieanalyse Picolin x 1,4 TFA über. Dieses Material wurde als Ausgangsverbindung für die Photochlorierung eingesetzt.

2.3. Photochlorierung von 2-Picolin x n TFA nahe Raumtemperatur

Es wurden in einem Photoreaktor (V = 80 ml) 40 ml Picolin x 1,4 TFA vorgelegt und nochmals mit 40 ml TFA verdünnt. Als Lichtquelle wurde eine 150 W-UV-Lampe TQ 150 von Heraeus benutzt; bestrahlt wurde durch Duran 50 Glas. Die Wasserkühlung wurde gestartet und die Lampe wurde ca. 10 min. vor Versuchsbeginn gezündet. Nun wurde (Bestrahlungslösung hatte ca. 25 - 30 °C) Cl_2 eingeleitet. Bei ca. 60 Mol.-% Cl_2 relativ zu 2-Picolin war aufgrund von Trübung keine weitere Chlorumsetzung mehr möglich. Durch NMR wurde die nahezu 100 % selektive Herstellung von 2-Monochlormethylpyridin bestätigt.

2.4. Photochlorierung von 2-Picolin x n TFA bei 60 °C

Der unter 2.3. beschriebene Versuch wurde bei 60 °C Reaktionstemperatur wiederholt. Das Verhältnis 2-Picolin zu TFA wurde bei ca. 1:3 durch Verdünnen des unter 2.2. erhaltenen Materials eingestellt.

Diesmal wurde durch die erhöhte Temperatur ein stärkerer HCl-Austrieb aus der Reaktionslösung möglich. Eine NMR-Analyse ergab nach Einleiten eines kleinen Überschusses Cl_2 relativ zu 2-Picolin einen 10%igen Umsatz zu 2-Monochlormethylpyridin. Ausgefallene Oniumchloridaddukte wurden diesmal im Vergleich zu dem unter 2.3. beschriebenen Versuch nicht beobachtet.

Das Beispiel belegt, daß bei ausreichend hoher Temperatur eine nahezu quantitative, selektive Umsetzung zu 2-Chlormethylpyridin (2-Chlorpicolin) möglich ist.

3. Herstellung von 3-Trichlormethylpyridin durch Photochlorierung von 3-Methylpyridin x 3 TFA

Reaktion: $C5H4N\text{-}CH_3 + 3\ Cl_2 \rightarrow C5H4N\text{-}CCl3 + 3\ HCl$

Ansatz:	3-Methylpyridin x 3 TFA	1,5 mol	671,0 g
	Cl_2		

Durchführung:
3-Picolin x 3 TFA wurde im Photoreaktor mit Doppelmantel vorgelegt und mittels Thermostat auf 60 °C erwärmt, anschließend wurde die 150 Watt UV-Lampe (mit Pressluft-Kühlung) gezündet und nach weiteren 10 min Chlor eingeleitet. Der Ansatz färbte sich gelb, aus dem Photoreaktor entwich gasförmige HCl. Im Reaktor war keinerlei Niederschlag (HCl-Addukte) zu erkennen. Die Selektivität zu 3-Trichlormethylpyridin war 98 % (Reinheitsbestimmung durch NMR).

3.2. Wiederholung mit hoher Lampenleistung und höherer Einleitungsgeschwindigkeit des Chlors

Der Versuch wurde mit einer TQ 718 von Heraeus mit 500 W Lampenleistung wiederholt. Die Einleitungsgeschwindigkeit des Chlors konnte ohne Selektivitätsverlust erheblich gesteigert werden.

Versuch 3 zeigt, daß auch bei anderen Isomeren des Methylpyridins die erfindungsgemäße photochemische Chlorierung durchgeführt werden kann. Er zeigt auch, daß je nach Chlor-Einsatzmenge die Chlorierung beim monochlorierten Addukt angehalten werden kann oder bis zur Trichlormethylverbindung durchchloriert werden kann.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von durch mindestens 1 Halogenatom substituierten Zielverbindungen durch photochemische Halogenierung von Ausgangsverbindungen, die durch mindestens 1 Halogenatom weniger substituiert sind als die Zielverbindungen, unter Halogen-Wasserstoff-Austausch, wobei man die Photohalogenierung unter Zusatz und/oder in Anwesenheit einer Säure durchführt, welche den Halogenwasserstoff, welcher beim Halogen-Wasserstoff-Austausch freigesetzt wird, mindestens teilweise aus dem Reaktionsgemisch austreibt, oder wobei man die Ausgangsverbindung als Addukt mit einer solchen Säure einsetzt, so daß mindestens teilweise verhindert wird, daß die Ausgangsverbindung, die Zielverbindung und/oder ein etwaig vorhandenes Amin mit dem gebildeten Halogenwasserstoff ein Addukt bildet, das als Feststoff ausfällt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Säure eine Halogencarbonsäure, bevorzugt eine durch Fluor substituierte Carbonsäure, insbesondere Trifluoressigsäure ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausgangsverbindung ein Amin ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausgangsverbindung ein cyclisches Amin ist.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausgangsverbindung ein aromatisches, durch mindestens eine Alkylgruppe substituiertes Amin ist, das optional zusätzlich durch 1 oder mehrere Halogenatome kernsubstituiert sein kann.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Amin ein Picolin, vorzugsweise 2-Picolin, ein Lutidin oder ein Collidin ist.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktionsmischung mit Licht einer Wellenlänge von λ >280 nm bestrahlt.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man bei einer Temperatur im Bereich von 10 bis 150 °C, vorzugsweise 50 bis 140 °C umsetzt.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das molare Verhältnis der zugesetzten Säure zur Summe der Basenfunktionen der Ausgangsverbindung, der Zielverbindung oder eines etwaig anwesenden Amins im Bereich von 1:1 bis 20:1 liegt.

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Halogen für Chlor steht.

11. Addukt der Trifluoressigsäure, Perfluorpropionsäure, Chlordifluoressigsäure, Difluoressigsäure mit Chlorpicolinen, Chlorlutidinen oder Chlorcollidinen.

12. Addukt der Trifluoressigsäure, Perfluorpropionsäure, Chlordifluoressigsäure, Difluoressigsäure mit Picolinen, Lutidinen oder Collidinen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/13223

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D213/26 C07B39/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D C07B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; YAMAGIWA, SHUICHI ET AL: "(Chloromethyl)pyridines as intermediates for agrochemicals and drugs" retrieved from STN Database accession no. 107:198097 CA XP002275338	1,3,4,9, 10
Y	abstract & JP 62 036358 A (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., JAPAN) 17 February 1987 (1987-02-17) ---	5-8
A	DE 12 04 231 B (F RASCHIG G M B H DR) 4 November 1965 (1965-11-04) column 1, line 43 -column 2, line 21 ---	1-12
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° 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 document 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	Date of mailing of the international search report
29 March 2004	23/04/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Kleidernigg, O

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/13223

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HEINZ G. O. BECKER ET.AL.: "ORGANIKUM" 1986 , VEB DEUTSCHER VERLAG DER WISSENSCHAFTEN, 16. BEARBEITETE AUFLAGE , BERLIN XP002275337 page 166 -----	5-8

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/13223

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 62036358 A	17-02-1987	NONE	
DE 1204231 B	04-11-1965	CH 396908 A	15-08-1965
		GB 909080 A	24-10-1962

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/13223

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D213/26 C07B39/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D C07B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; YAMAGIWA, SHUICHI ET AL: "(Chloromethyl)pyridines as intermediates for agrochemicals and drugs" retrieved from STN Database accession no. 107:198097 CA XP002275338	1,3,4,9, 10
Y	Zusammenfassung & JP 62 036358 A (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., JAPAN) 17. Februar 1987 (1987-02-17) ---	5-8
A	DE 12 04 231 B (F RASCHIG G M B H DR) 4. November 1965 (1965-11-04) Spalte 1, Zeile 43 -Spalte 2, Zeile 21 --- -/--	1-12

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
29. März 2004	23/04/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Kleidernigg, O

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Januar 2004)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	HEINZ G. O. BECKER ET.AL.: "ORGANIKUM" 1986 , VEB DEUTSCHER VERLAG DER WISSENSCHAFTEN, 16. BEARBEITETE AUFLAGE , BERLIN XP002275337 Seite 166 -----	5-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/13223

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
JP 62036358	A	17-02-1987	KEINE		
DE 1204231	B	04-11-1965	CH	396908 A	15-08-1965
			GB	909080 A	24-10-1962