

(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
5. Juni 2003 (05.06.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/045895 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C 69/738**, (74) **Anwalt: PÖHNER, Wilfried**; Röntgenring 4, Postfach 63
67/52 23, 97070 Würzburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/04302 (81) **Bestimmungsstaaten (national)**: CA, US.

(22) Internationales Anmeldedatum: 22. November 2002 (22.11.2002) (84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 57 557.2 23. November 2001 (23.11.2001) DE

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii) für alle Bestimmungsstaaten

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(71) **Anmelder und**

(72) **Erfinder: MARIOTTI, Antonia** [DE/DE]; Lindenstrasse 19, 97956 Wenkheim (DE).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): ALDENKORTT, Sven** [DE/DE]; Lindenstrasse 19, 97956 Wenkheim (DE).

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.

(54) **Title:** METHOD FOR OBTAINING 5-HALOGENOLAEVULINIC ACID ALKYL ESTERS

(54) **Bezeichnung:** VERFAHREN ZUR GEWINNUNG VON 5-HALOGENLÄVULINSÄURE-ALKYLESTERN

(57) **Abstract:** The invention relates to a method for obtaining a 5-bromolaevulinic acid methyl ester (or a 5-chlorolaevulinic acid methyl ester) from a bromination mixture (or a chlorination mixture) containing a 5-bromolaevulinic acid methyl ester (or a 5-chlorolaevulinic acid methyl ester) and produced by means of bromination (or chlorination) of laevulinic acid or a laevulinic acid methyl ester. The inventive method comprises the following steps: a) said bromination mixture (or chlorination mixture) is dissolved in an organic solvent or solvent mixture; b) the solution is cooled to a low temperature, preferably to a temperature which is lower than -20 °C, especially in the temperature range between -20 °C to -40 °C; c) the 5-bromolaevulinic acid methyl ester (or 5-chlorolaevulinic acid methyl ester) is crystallised out of the solution; and d) the crystalline 5-bromolaevulinic acid methyl ester (or 5-chlorolaevulinic acid methyl ester) is isolated by draining off the solution with the remaining bromination mixture (or chlorination mixture).

(57) **Zusammenfassung:** Verfahren zur Gewinnung von 5-Bromlävulinsäuremethylester (bzw. 5-Chlorlävulinsäuremethylester) aus einem durch Bromierung (bzw. Chlorierung) von Lävulinsäure oder Lävulinsäuremethylester erzeugten, 5-Bromlävulinsäuremethylester (bzw. 5-Chlorlävulinsäuremethylester) enthaltenden Bromierungsgemisch (bzw. Chlorierungsgemisch), durch folgende Verfahrensschritte: a) Lösen des Bromierungsgemischs (bzw. Chlorierungsgemischs) in einem organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, b) Kühlen der Lösung auf Tieftemperaturen, vorzugsweise Temperaturen kleiner minus 20 °C, insbesondere aus dem Temperaturintervall -20 °C bis -40 °C, c) Auskristallisation des 5-Bromlävulinsäuremethylesters (bzw. 5-Chlorlävulinsäuremethylesters) aus der Lösung, d) Isolierung des kristallinen 5-Bromlävulinsäuremethylesters (bzw. 5-Chlorlävulinsäuremethylesters) durch Ablassen der Lösung mit dem restlichen Bromierungsgemisch (bzw. Chlorierungsgemisch).

WO 03/045895 A2

VERFAHREN ZUR GEWINNUNG VON 5-HALOGENLÄVULINSÄURE-ALKYLESTERN

5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Gewinnung von 5-Bromlävulinsäuremethylester aus einem durch Bromierung von Lävulinsäure oder Lävulinsäuremethylester erzeugten, 5-Bromlävulinsäuremethylester enthaltenden Bromierungsgemisch sowie von 5-Chlorlävulinsäurealkylestern.

10 Bei der Bromierung von Lävulinsäure mit einem Moläquivalent Brom in Methanol erhält man

1. 3-Bromlävulinsäuremethylester
2. 5-Bromlävulinsäuremethylester
- 15 3. 3,5-Dibromlävulinsäuremethylester

und in Folge des Verbrauchs an weiteren Bromäquivalenten für die Bildung des 3,5-Dibromlävulinsäuremethylesters aus (1) und/oder (2)

- 20 4. den nicht bromierten Lävulinsäuremethylester.

Das Mengenverhältnis der Produkte innerhalb des Bromierungsgemisches verhält sich dabei etwa wie (1):(2):(3):(4) = 28:56:8:8, wobei je nach Reaktionsbedingungen geringfügige Schwankungen auftreten können. Im allgemeinen läßt sich jedoch die Selektivität bei der Bildung der Bromierungsprodukte, etwa zugunsten des 5-Bromlävulinsäuremethylesters, nicht entscheidend verändern. Ungefähr zum gleichen Ergebnis gelangt man, wenn man anstelle von Lävulinsäure den Lävulinsäuremethylester (4) in Methanol mit einem Äquivalent Brom umsetzt.

30 Bei der Gewinnung von 5-Bromlävulinsäuremethylester ist man daher auf das genannte Bromierungsgemisch angewiesen. Nach dem Stand der Technik sind mehrere Verfahren zur Isolierung des 5-Bromlävulinsäuremethylesters aus dem Gemisch bekannt.

35

In der Veröffentlichung von S.F. McDonald in Can. J. Chem. 1974, 52, 3257 - 23258 wird ein Verfahren angegeben, bei welchem die genannte Bromverbindung durch zweifache fraktionierte Destillation unter Hochvakuum aus dem Bromierungsgemisch gewonnen wird. Der 5-Bromlävulinsäuremethylester wird auf diese Weise in einer Ausbeute von 30%, bezogen auf das Ausgangsprodukt Lävulinsäure, und mit einer Verunreinigung von ca. 2 % 3,5-Dibromlävulinsäuremethylester gewonnen.

Um eine säurekatalytische Änderung des Isomerenverhältnisses zu vermeiden, sollte die Destillation zügig verlaufen und die thermische Belastung des Bromierungsgemisches möglichst gering gehalten werden. Problematisch wirkt sich eine höhere thermische Belastung insbesondere dann aus, wenn Spuren von Bromwasserstoff vorhanden sind, durch welche eine nachteilige Änderung der Ausbeute zu Ungunsten des 5-Bromlävulinsäuremethylesters erfolgt. Die Praxis hat auch gezeigt, daß die bei der Destillation gewonnene Menge des 5-Bromlävulinsäuremethylesters bei Anwesenheit bereits geringer Mengen von 3,5-Dibromlävulinsäuremethylester erheblich geringer ausfällt.

Das dargelegte Verfahren erfüllt die Voraussetzungen für eine schonende Gewinnung des gewünschten Esters verbunden mit optimaler Ausbeute nur mangelhaft, da die zweifache Fraktionierung einen vergleichsweise hohen Zeitaufwand verursacht mit der Folge einer hohen thermischen Belastung des Destillationsgutes. Wird zudem der für die Destillation benötigte Druckbereich nicht innerhalb kurzer Zeitspannen erreicht, verlängert sich die Destillationsdauer und damit die thermische Belastung des Bromierungsgemisches auch hierdurch.

Darüber hinaus ist insbesondere als Nachteil anzusehen, daß die Trennung der Bromierungsprodukte durch Destillation bei vorliegendem Verfahren insgesamt sehr aufwendig ist, da hierfür eine zweifache Fraktionierung mittels einer vakuumummantelten Vigreux-Kolonne erforderlich ist. Wegen des hohen technischen Aufwandes scheidet dieses Verfahren für eine großtechnische Anwendung daher aus.

5 In einer Veröffentlichung von H.-J. Ha, S.-K. Lee, Y.-J. Ha, J.W. Park in Synth. Comm. 1994, 24(18), 2557 – 2562 wird ein Verfahren zur Gewinnung von 5-Bromlävulinsäuremethylester genannt, bei welchem der gewünschte Ester mittels Säulenchromatographie aus dem Bromierungsgemisch gewonnen wird. Mit diesem Verfahren sind in nachteiliger Weise jedoch hohe Kosten verbunden, für eine technische Anwendung kommt eine Reinigung durch Flüssigkeitschromatographie daher nicht in Frage.

10 Hinsichtlich der Verwendung von 5-Bromlävulinsäuremethylester sind im Stand der Technik auch Verfahren zur Herstellung von 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid anzuführen.

15 Nach der US 5 907 058 ist ein Verfahren bekannt bei welchem 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid durch Umsetzen von 5-Bromlävulinsäuremethylester mit Natriumdiformylamid in wasserfreiem Acetonitril zu 5-Diformylaminolävulinsäuremethylester und anschließende saure Hydrolyse des entstandenen 5-Diformylaminolävulinsäuremethylesters hergestellt wird.

20 In der Z. Naturforsch. 1986, 41b, 1593 - 1594 wird von E. Benedikt und H.-P. Köst ein Verfahren offenbart, das durch folgende Schritte gekennzeichnet ist: Umsetzen von 5-Bromlävulinsäuremethylester mit Kaliumphthalimid in Dimethylformamid zu 5-Phthalimidolävulinsäuremethylester und anschließend saure Hydrolyse des entstandenen 5-Phthalimidolävulinsäuremethylesters.

25 Schließlich ist auch noch von H.-J. Ha, S.-K. Lee, Y.-J. Ha, J.W. Park in oben bereits genannter Veröffentlichung ein Verfahren zur Herstellung von 5-Aminolävulinsäuremethylester angegeben. Dieses Verfahren geht von 5-Bromlävulinsäuremethylester aus, der durch Bromierung von Lävulinsäure gewonnen wurde und sieht folgende Verfahrensschritte vor:

30 Umsetzen von 5-Bromlävulinsäuremethylester mit Natriumazid in Dimethylformamid zu 5-Azidolävulinsäuremethylester und anschließend katalytische Hydrierung und anschließende Esterhydrolyse des entstandenen 5-Aminolävulinsäuremethylesterhydrochlorids.

5 Nachteil dieser Verfahren ist, daß sie den Ausgangsstoff in großer Reinheit erfordern. Der hiermit verbundene hohe technische Aufwand und die hohen Kosten für die Herstellung dieses Produkts führen daher dazu, daß eine großtechnische Produktion von 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid, wie oben ausgeführt, bisher nicht rentabel ist.

10 Vor diesem Hintergrund hat sich die Erfindung nach Anspruch 1 die Aufgabe gestellt, ein Verfahren zur Gewinnung von 5-Bromlävulinsäuremethylester anzugeben, das die genannten Nachteile vermeidet, die Gewinnung der genannten Substanz in hochreiner Form und mittels schonender Abläufe ermöglicht, einfache Abläufe aufweist, dementsprechend für eine großtechnische Anwendung geeignet ist und zu einer kostengünstigen Herstellung der genannten Substanz führt und somit die Voraussetzung für eine kostengünstige Herstellung von 5-Aminolävulinsäuremethylesterhydrochlorid und 5-
15 Aminolävulinsäurehydrochlorid schafft. Darüber hinaus schließt das vorgeschlagene Verfahren auch ein Recycling der entstehenden unerwünschten Nebenprodukte ein.

20 Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch ein Verfahren gelöst, das folgende Verfahrensschritte vorsieht:

- Lösen des Bromierungsgemischs in einem organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch
- Kühlen der Lösung auf Tieftemperaturen, vorzugsweise Temperaturen
25 kleiner minus 20 °C, insbesondere aus dem Temperaturintervall -20° bis -40°
- Auskristallisation des 5-Bromlävulinsäuremethylesters aus der Lösung
- Isolierung des kristallinen 5-Bromlävulinsäuremethylesters durch Ablassen der Lösung mit dem restlichem Bromierungsgemisch.

30 Das vorgeschlagene Verfahren geht von bekannten Verfahren zur Herstellung von 5-Bromlävulinsäuremethylester aus, bei welchen durch Bromierung von Lävulinsäure oder Lävulinsäuremethylester ein Gemisch aus 3-Bromlävulinsäuremethylester, 5-Bromlävulinsäuremethylester, 3,5-Dibromlävulinsäuremethylester und Lävulinsäuremethylester entsteht.
35

5 Zur Isolierung des 5-Bromlävulinsäuremethylesters aus dem Gemisch gemäß vorliegender Erfindung wird dieses zunächst in einem organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch gelöst und in dem anschließenden Verfahrensschritt herunter gekühlt. Dabei sind Temperaturen im Bereich von minus 20°C bis minus 40°C einzuhalten. Hierbei kristallisiert der 5-Bromlävulinsäuremethylester in Form von farblosen Nadeln oder Plättchen aus, während die anderen Bestandteile des Bromierungsgemisches in Lösung verbleiben. Zur Trennung des kristallisierten Esters vom restlichen Bromierungsgemisch wird die verbliebene Lösung einfach abgelassen.

15 Der Erfindung liegt die wesentliche Erkenntnis zugrunde, daß die einzelnen Bestandteile des Bromierungsgemisches in Lösung ein völlig verschiedenes Kristallisationsverhalten zeigen. Dieses Verhalten hat sich als extrem selektiv erwiesen, wobei im angegebenen Temperaturbereich von minus 20° C bis minus 40° C nur 5-Bromlävulinsäuremethylester auskristallisiert. Durch Abkühlen des Gemischs auf diese Temperaturen ist somit sichergestellt, daß nur die genannte Bromverbindung ausfällt. Das vorgeschlagene Verfahren weist eine Ausbeute von 35% - 38% in Bezug auf die Ausgangsmenge an Lävulinsäure auf, wobei das erzeugte Bromprodukt eine hohe Reinheit von 99% besitzt. Verunreinigungen bestehen nach Isolierung des 5-Bromlävulinsäuremethylesters aus Lävulinsäuremethylester und 3-Bromlävulinsäuremethylester. Diese beiden Verbindungen stören auf dem weiteren Syntheseweg nicht, während der nach dem Verfahren von McDonald (siehe vorne) gewonnene 5-Brom-lävulinsäuremethylester als Verunreinigung 3,5-Dibromlävulinsäuremethylester enthält. Diese Verbindung beeinträchtigt den weiteren Reaktionsverlauf extrem unvorteilhaft und macht aufwendige Reinigungsverfahren des Endprodukts notwendig!

30 Der Herstellungsprozess gemäß vorliegender Erfindung ist als außerordentlich schonend zu bezeichnen, da durch den Kristallisationsvorgang das Bromierungsgemisch und der zu isolierende Ester keinerlei thermischen Belastungen ausgesetzt wird. Die Gefahr einer säurekatalytischen Änderung des Isomerenverhältnisses ist in vorteilhafter Weise daher ausgeschlossen. Ein wesentlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahren besteht auch in dessen ex-

trem einfachen Abläufen bei der Gewinnung des 5-Bromlävulinsäuremethylesters, die dementsprechend zügig durchführbar sind. Die genannten Verfahrensschritte sind dabei nicht nur im Labor, sondern gleichermaßen auch in großtechnischen Anlagen umsetzbar. Dabei sind die Kosten für die verfahrenstechnischen Anlagen, relativ zur produzierten Menge des Esters, und die bei der Produktion anfallenden Herstellungskosten ungleich geringer als die entsprechenden Kosten bei den Verfahren nach dem Stand der Technik mit einer flüssigkeitschromatischen Aufarbeitung bzw. einer fraktionierenden Destillation im Hochvakuum.

Als Lösungsmittel zur Durchführung der selektiven Kristallisation eignen sich zahlreiche organische Lösungsmittel oder deren Gemische. Gemäß vorliegender Erfindung werden empfohlen

die Lösungsmittel

- Ethanol
- 2-Propanol
- Diisopropylether

oder die Lösungsmittelgemische

- Diethylether plus niedrig oder höher siedende Petroleumbenzinfraktionen
- t-Butylmethylether plus Petroleumbenzin
- Diethylether plus Cyclohexan
- t-Butylmethylether plus Cyclohexan.

Bei den durchgeführten Laboruntersuchungen haben sich Mischungen aus Petroleumbenzin mit einer Siedetemperatur von 30 – 50 °C und Diethylether oder t-Butylmethylether im Verhältnis 1 : 1 gut bewährt. Die für die Durchführung des Verfahrens benötigten Lösungsmittelmengen sind vergleichsweise gering.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens kommt bei dem Problem der Entsorgung von anfallenden Nebenprodukten zum Tragen. Gemäß einem Merkmal der Erfindung ist vorgesehen, das nach der Auskristallisation

des 5-Bromlävulinsäuremethylesters verbleibende restliche Bromierungsgemisch wieder aufzubereiten. Dieses restliche Gemisch enthält

- 5
1. 3-Bromlävulinsäuremethylester
 2. Reste an 5-Bromlävulinsäuremethylester
 3. 3,5-Dibromlävulinsäuremethylester
 4. und Lävulinsäuremethylester.

10

Hiervon lassen sich die Produkte 1. – 3. durch katalytische Hydrierung mit Wasserstoff in Lävulinsäuremethylester überführen. Dazu wird das Gemisch in Methanol gelöst und in Gegenwart eines Hydrierkatalysators mit Wasserstoff bei einem Druck von 20 bar reduziert.

15

Der auf diese Weise zurückgewonnene Lävulinsäuremethylester kann dann wieder als Ausgangsprodukt bei der Herstellung des genannten Bromierungsgemisches verwendet werden. Hierzu wird der Lävulinsäuremethylester in Methanol gelöst und wie bei der oben beschriebenen Bromierung von Lävulinsäure mit elementarem Brom in das Bromierungsgemisch umgesetzt. Dabei liefert diese Umsetzung etwa das gleiche Isomergemisch wie bei der Bromierung von Lävulinsäure. Insbesondere enthält das Gemisch 5-Bromlävulinsäuremethylester in einer hohen Konzentration, es kann somit mit Vorteil als

20

Ausgangsprodukt für das erfindungsgemäße Verfahren zur Isolation des genannten Esters genutzt werden.

25

Als Katalysator wird gemäß vorliegender Erfindung Palladium auf Aktivkohle vorgeschlagen. Der Vorteil dieses Katalysators liegt darin, daß er nach der Hydrierung wieder regeneriert werden kann.

30

Bei der Hydrierung des restlichen Bromierungsgemisches fällt als einziges Nebenprodukt Bromwasserstoff an. Dieses Produkt kann problemlos entsorgt werden, wenn es mittels Natriumhydrogencarbonat in Kohlendioxid, Wasser und Natriumbromid überführt wird. Die vorliegende Erfindung sieht dementsprechende Verfahrensschritte vor. Eine kostenintensive und/oder umweltbelastende Entsorgung von Nebenprodukten entfällt bei der Gewinnung von 5-

Bromlävulinsäuremethylester nach dem erfindungsgemäßen Verfahren daher gänzlich.

5 Eine kostengünstige Herstellung von 5-Bromlävulinsäuremethylester gemäß vorliegender Erfindung eröffnet weitreichende Verwendungsmöglichkeiten des genannten Esters. Erfindungsgemäß ist insbesondere eine Verwendung zur Herstellung von 5-Aminolävulinsäuremethylesterhydrochlorid und daraus 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid vorgesehen. Die zuletzt genannte Verbindung wird sowohl zur Krebsdiagnose als auch zur Therapie von Karzinomen, insbe-
10 sondere Harnblasenkarzinomen, eingesetzt. Darüber hinaus findet 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid auch Anwendung als Herbizid mit breitem Wirkungsspektrum. Da diese Substanz in der Natur selbst vorkommt, besitzt das Herbizid die vorteilhafte Eigenschaft, biologisch abbaubar zu sein und keine unnatürlichen und problematischen Metaboliten zu liefern.

15 Bisher scheiterte eine großtechnische Herstellung von 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid, trotz intensiver Bemühungen, an den hohen Kosten für die Herstellung des Ausgangsproduktes. Bis heute wird diese Substanz daher nur in kleineren Mengen hergestellt mit der nachteiligen Folge hoher Preise. Ein
20 Gramm der Substanz kostet derzeit im Chemiekalienhandel etwa 60 – 130 DM und in medizinischer Qualität etwa 150 DM. Eine breite Anwendung von 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid in der Landwirtschaft ist bei den derzeit gültigen Preisen ausgeschlossen.

25 Die kostengünstige Gewinnung von 5-Bromlävulinsäuremethylester gemäß vorliegendem Verfahren schafft somit die Voraussetzungen für eine großtechnische Herstellung von 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid. Die erfindungsgemäße Verwendung des nach vorgeschlagenem Verfahren gewonnenen 5-Bromlävulinsäuremethylesters zur Herstellung von 5-Aminolävulinsäure-
30 hydrochlorid schließt auch eine Verwendung in den im Stand der Technik genannten Verfahren ein.

Bei der Verwendung von 5-Bromlävulinsäuremethylester zur Herstellung von 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid ist erfindungsgemäß insbesondere vorgese-
35 hen, daß sich an letzten Verfahrensschritt zur Gewinnung des 5-Bromlävulin-

säuremethylesters der erste Verfahrensschritt zur Herstellung von 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid ohne Wechsel des Reaktionsgefäßes anschließt.

5 Bei der üblichen Synthese von 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid liegt 5-Bromlävulinsäuremethylester in der flüssigen Phase vor. In dieser Form weist es stark tränen- und hautreizende Eigenschaften auf, jeglicher Kontakt mit der Substanz ist daher zu vermeiden. Die kristalline Form des Bromierungsprodukts hingegen besitzt weit weniger Reizeigenschaften. Beläßt man das Produkt nach dessen Auskristallisation zudem im Reaktionsgefäß zur Durchführung der Folgeverfahren wird ein Kontakt mit Personen a priori vermieden, die Gefahr von Augen- und Hautreizungen ist damit gänzlich ausgeschlossen.

15 Durch den vorgeschlagenen Ablauf wird auch noch ein weiterer Vorteil erzielt, der in dem Wegfall einer Lagerung des 5-Bromlävulinsäuremethylesters und der damit verbundenen Probleme begründet ist. Die Bromverbindung neigt in Gegenwart von Säurespuren, beispielsweise Bromwasserstoff, zu einer säurekatalysierten Isomerisierung in die Verbindungen 3-Brom-, 3,5-Dibrom- und Lävulinsäuremethylester. Sie erfordert daher üblicherweise eine sorgsame Lagerung, die bei vorgeschlagenem Verfahren jedoch entfällt.

20 Darüber hinaus laufen die beiden Folgeschritte auf dem Wege von 5-Bromlävulinsäuremethylester zum 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid bei bereits 20 – 25°C ab (zeitweise sogar exotherm), so daß kein Energieaufwand betrieben werden muß und die Reaktionsgemische nur gerührt werden müssen.

25 In Anspruch 2 wird in einer Alternative ein weiteres Herstellungsverfahren genannt.

30 5-Bromlävulinsäuremethylester und 5-Chlorlävulinsäureester sind Ausgangsverbindungen für die Herstellung der pharmakologisch wichtigen Substanz 5-Aminolävulinsäuremethylesterhydrochlorid.

35 Nach dem Stand der Technik wird die Erzeugung des 5-Bromlävulinsäuremethylesters wegen der kostenintensiven destillativen und chromatographischen Aufreinigung des Bromierungsgemischs als schwierig eingestuft. Dabei erweisen sich besonders die stark tränenreizenden Eigen-

5 schaften des flüssigen 5-Bromlävulinsäuremethylesters als nachteilig. Die tränenreizende Eigenschaft ist dabei auf die Brommethylketon-Untereinheit in der Verbindung zurückzuführen und gilt allgemein für Verbindungen, die eine solche Untereinheit als Strukturelement im Molekül beinhalten (vgl. z. B. M. Gaudry, A. Marquet, Organic Syntheses, Coll. Vol. 6, 193-195).

10 Um die erklärten Nachteile der 5-Bromverbindungen auszuschalten und stabilere, nicht tränenreizende, lagerbare - an der C-5-Position halogensubstituierte Derivate - herzustellen, bieten sich statt der 5-Bromverbindungen die 5-Chlor- oder 5-Iodverbindungen an. Die 5-Chlorverbindungen besitzen im Vergleich zu den 5-Bromverbindungen keine tränenreizenden Eigenschaften, da sie eine Chlormethylketon-Untereinheit statt einer Brommethylketon-Untereinheit besitzen. Sie sind darüber hinaus thermisch im Vergleich zu den Bromverbindungen wesentlich stabiler und neigen auch unter den Bedingun-

15 gen der Destillation nicht zu säurekatalysierten Isomerisierungen. Diese Eigenschaft gilt auch für andere Chlormethylketone (vgl. E. Warnhoff, M. Rampersad, P. S. Raman, F. W. Yerhoff, Tetrahedron Lett. 1978, 19, 1659 - 1662).

20 Die Herstellung von an der C-5-Position chloresubstituierten Estern der Lävulinsäure durch direkte Chlorierung von Lävulinsäure oder deren Ester mit oder ohne organischem Verdünnungsmittel durch Einleiten von elementarem Chlor sind mit dem Nachteil behaftet, dass man im Vergleich zur Bromierung mit elementarem Brom eine stark verringerte Selektivität der Halogenierung zu Ungunsten der gewünschten 5-Chlorverbindungen erhält. Beispielsweise führt

25 die Chlorierung von Lävulinsäure zu einer derart stark verringerten Selektivität, dass man als Hauptprodukt 3-Chlorlävulinsäure erhält. Ausserdem entstehen unerwünschte Polychlorierungsprodukte wie 3,3-Dichlor-, 3,5-Dichlor-, 5,5-Dichlorlävulinsäure, sowie weiteren nicht bekannten Nebenprodukten, zusammen mit nicht umgesetzter Lävulinsäure und 5-Chlorlävulinsäure (vgl.

30 EP 0397048). Analog erhält man auch beim Versuch Lävulinsäureester unter den verschiedensten Bedingungen zu chlorieren, Substanzgemische, die den oben beschriebenen in etwa entsprechen. Diese Substanzgemische sind nur sehr schwer aufzutrennen, die Ausbeuten schlecht und damit für eine weitere Umsetzung unbrauchbar. Bei der Chlorierung von Lävulinsäureethylester ohne

35 Verdünnungsmittel erhält man z.B. hauptsächlich den 3-

Chlorlävulinsäureethylester. Die Chlorierung von Lävulinsäureethylester mit Sulfurylchlorid in einem unpolaren organischen Lösungsmittel liefert mit der umgekehrten Selektivität hauptsächlich das 3-Chlorlävulinsäure-Derivat (vgl. EP 0397048).

5

In EP 58392 wird ein Verfahren zur Herstellung von 5-Chlorlävulinsäureethylester beschrieben, das von Succinsäuremonoethylestermonochlorid ausgeht. Diese Verbindung wird mit Diazomethan bei -5°C umgesetzt und anschliessend durch Einleiten von HCl-Gas sauer aufgearbeitet. Man erhält auf diese Weise zwar die gewünschte Verbindung in reiner Form und hoher Ausbeute. Die schwierige Handhabung von explosivem Diazomethan macht diese Methode für eine grosstechnische Anwendung jedoch ungeeignet. Das gleiche Verfahren wird in PL 136454 beschrieben. Anstelle des Succinsäuremonoethylestermonochlorids wird das entsprechende Methylesterderivat eingesetzt und ergibt den 5-Chlorlävulinsäuremethylester.

10

15

Die 5-Chlorlävulinsäurealkylester sind Ausgangsverbindungen für die Herstellung anderer Substanzen und werden durch nucleophile Substitution des Halogenatoms weiter umgesetzt. Neben Alkaliimiden und Alkali aziden sind tertiäre Amine geeignete Nucleophile. Das tertiäre Amin Hexamethylentetramin (Urotropin) wird als billiges und im Handel erhältliches nucleophiles Reagenz zur Einführung der Aminogruppe z. B. in Brommethylketone beschrieben (vgl. N. Blazevic, D. Kolbah, B. Berlin, V. Šunjić, F. Kajfež, Synthesis, 1979, 161-176).

20

25

Die Umsetzung von 5-Chlorlävulinsäuremethylester mit Urotropin ergibt 5-Urotropium-Lävulinsäuremethylesterchlorid, ein quartäres Ammoniumsalz des Lävulinsäuremethylesters, das im Zusammenhang mit dieser Erfindung erstmals hergestellt und direkt zum 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid umgesetzt wurde. In WO 02/32852A2 wird die Herstellung von 5-Urotropium-Lävulinsäureestern aus 5-Bromlävulinsäureestern (Kettenlängen des Alkylrests der Estergruppe C1-C5) und deren Umsetzung zu 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid durch saure Hydrolyse beschrieben. Als Nachteil dieser Verfahrensbeschreibung ist anzusehen, daß im Endprodukt Ammoniumchlorid und Ammoniumbromid als anorganische Verunreinigungen vorhanden sind und

30

35

die 5-Aminolävulinsäure sowohl in Form des Hydrochlorids, als auch des Hydrobromids vorliegen dürfte. Ammoniumsalze als Verunreinigung sind von dem Endprodukt - 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid/5-

5 Aminolävulinsäurehydrobromid - nur sehr schwer abtrennbar, sodass die Aufgabe zur Gewinnung von 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid in einer für medizinische Zwecke notwendigen Reinheit nach dieser Verfahrensbeschreibung nur schwer lösbar sein dürfte.

10 Vor diesem Hintergrund wird das in Anspruch 2 vorgeschlagene Verfahren zur Gewinnung von 5-Chlorlävulinsäureestern angegeben.

15 Das vorgeschlagene Verfahren geht von bekannten Verfahren zur Herstellung von 5-Bromlävulinsäureestern aus, bei welchen durch Bromierung von Lävulinsäure oder Lävulinsäuremethylester ein Gemisch aus 5-Brom-, 3-Brom-, 3,5-Dibromlävulinsäureester und der nicht bromierten Lävulinsäureester entsteht.

20 Die Bromierungsprodukte werden mit einem organischen Lösungsmittel aus einem Alkohol/Wassergemisch, das man nach wässriger Aufarbeitung des Bromierungsschrittes erhält, extrahiert und der Extrakt anschliessend bei Temperaturen zwischen 20-25°C und der Siedetemperatur des betreffenden Lösungsmittels mit Natriumchlorid oder mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung, zweckmässigerweise in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators, gerührt. In diesem Reaktionsschritt werden die Bromatome in den Bromestern durch Chloratome ausgetauscht. Dieser Austausch erfolgt innerhalb

25 relativ kurzer Zeit in schonender Weise und quantitativ. Das dabei erzeugte Gemisch der Chlorlävulinsäureester weist keinerlei tränenreizende Eigenschaften mehr auf. Der Brom- oder Chlorhalogenaustausch in den hergestellten reinen Bromlävulinsäure bzw. Chlorlävulinsäurealkylestern kann prinzipiell

30 auch mit Fluor und Iod erfolgen. Der Brom/Chloraustausch kann unter den Bedingungen der Phasentransferkatalyse auch mit dem ungelösten Bromierungsgemisch erfolgen.

Als sehr gut geeignetes organisches Lösungsmittel für den Brom/Chlor-Austausch hat sich ungiftiges und unbedenkliches Ethylacetat erwiesen, das zudem regeneriert und in den Syntheszyklus zurückgeführt werden kann. Als mit Wasser nur schwer bzw. nicht mischbare Lösungsmittel für den Phasentransfer-katalysierten Halogenaustausch eignen sich außerdem:

5

- Ester wie z. B.:

- Butylacetat
- Amylacetat

10

- Alkohole wie z. B.:

- Butanol
- Pentanol
- Isobutanol

15

- Ether wie z. B.:

- Di-n-butylether usw.
- Diisopropylether
- Diisoamylether
- Methyl-tert-butylether

20

- Aliphatische und aromatische Halogenwasserstoffe wie z. B. (diese Lösungsmittel sind nur für den Brom/Chloraustausch geeignet, nicht jedoch für den Brom- oder Chlor/Iod bzw. Fluoraustausch)

- Methylenchlorid
- Tetrachlorethylen
- Tetrachlorkohlenstoff

25

- 1,1-Dichlorethan

Als Phasentransferkatalysatoren seien beispielhaft folgende quartäre Ammoniumsalze und quartäre Phosphoniumverbindungen genannt:

30

- Tetrabutylammoniumbromid
- Tetrabutylammoniumchlorid
- Tetrabutylammoniumiodid
- Benzyl-trimethylammoniumbromid
- Tetrabutylammoniumhydrogensulfat
- Benzoldimethyl-n-dodecylammoniumbromid
- Trioctyl-methylammoniumchlorid (Adogen 464)
- Ethyl-trioctyl-phosphoniumbromid
- Hexadecyl-tributylphosphoniumbromid

35

- Phasentransferkatalysatoren auf Polymorbasis

Das Verfahren ist hinsichtlich der grosstechnischen Erzeugung von 5-Chlorlävulinsäurealkylestern allen bisherigen Verfahren überlegen. Der Anteil an erzeugtem 5-Chlorlävulinsäurealkylester im Gemisch liegt bei $\geq 56\%$. Nebenprodukte bilden lediglich die 3-Chlorlävulinsäureester ($< 28\%$ Anteil), die 3,5-Dichlorlävulinsäureester (ca. 8% Anteil) und nicht umgesetzter Lävulinsäure-ester (ca. 8% Anteil).

Der Bromierungsschritt und der sich daran anschliessende Brom/Chloraustausch werden dabei ohne Wechsel des Reaktionsgefässes durchgeführt.

Nach Trocknen und Abdestillieren des verwendeten Lösungsmittels aus den Chlorierungsgemischen wird der Rückstand fraktioniert destilliert. Im Vergleich zu den Bromierungsprodukten besitzen die entsprechenden Chlorierungsprodukte wesentlich niedrigere Siedepunkte. Die 3-Chlorlävulinsäureester bilden zusammen mit den nicht umgesetzten Lävulinsäureestern stets den Vorlauf der Destillation, gefolgt von den 5-Chlorlävulinsäureestern in der 2. Fraktion. Die höheren Chlorierungsprodukte besitzen einen zu den Monochlorierungsprodukten vergleichsweise hohen Siedepunkt und bilden die dritte Fraktion. Die Massenbilanz an Destillat zu eingesetztem Destillationsgut liegt stets bei $>90\%$. Die fraktionierte Destillation erfolgt unter Vakuum, was im Sinne vorliegender Erfindung meint, dass bei Unterdruck gearbeitet wird. Die Ausbeute (bezogen auf eingesetzte Lävulinsäure oder Lävulinsäureester) an 5-Chlorlävulinsäuremethylester nach Destillation liegt bei mindestens 50% (Reinheit $>98\%$).

Die Abfolge der Halogenierungsreaktionen berücksichtigt zum einen, dass die Bromierung der Ausgangsverbindung selektiver ist als deren Chlorierung. Zum anderen ist das nach quantitativem Halogenaustausch vorliegende Gemisch chlorierter Lävulinsäureesterverbindungen im Vergleich zum vorliegenden Bromierungsgemisch stabiler gegenüber säurekatalytischer Isomerisierung, weil die Chlorierungsprodukte deutlich niedrigere Siedepunkte besitzen und

damit die Auslösung einer thermisch bedingten Chlorwasserstoffentwicklung aus der 3,5-Dichlorverbindung vermieden wird.

5 Im Hinblick auf eine Synthese von 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid aus dem 5-Chlorlävulinsäuremethylester besteht im Vergleich zur homologen Bromverbindung ein wesentlicher Vorteil darin, dass man im Falle einer Umsetzung mit Natriumazid und anderen Stickstoffnucleophilen, die in Form ihrer Natriumsalze (z. B. Imide) eingesetzt werden, lediglich Natriumchlorid (Kochsalz) als anorganisches Nebenprodukt erzeugt. Natriumchlorid ist in organischen Lö-

10 sungsmitteln praktisch unlöslich. D. h., dass dieses Nebenprodukt durch einfache Filtration entfernt und das entstandene Produkt praktisch ohne anorganische Verunreinigung direkt dem Folgeschritt zugeführt werden kann. Dies ist im Hinblick auf eine Anwendung von 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid im medizinischen Bereich in sofern von grosser Bedeutung, als in dem auf diese

15 Weise hergestellten Produkt keine andere anorganische Verunreinigung als Natriumchlorid vorhanden sein kann, die z. B. im Falle von in Spuren vorhandenem Natriumbromid zu einer aufwendigeren Analytik führen würde.

In diesem Zusammenhang bemerkenswert ist, dass sich auch der 5-

20 Chlorlävulinsäuremethylester aus dem Chlorierungsgemisch, das man aus dem Bromierungsgemisch von Lävulinsäure oder Lävulinsäuremethylester in Methanol und anschliessendem Brom/Chloraustausch erhält, in schonener Weise, wie sie bereits für den 5-Bromlävulinsäuremethylester beschrieben wurde, durch Tieftemperaturkristallisation selektiv aus dem Chlorierungsgemisch gewinnen lässt. Dabei geht man genauso vor wie im Falle des 5-

25 Bromlävulinsäuremethylesters unter Verwendung derselben Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische bei einer Temperatur von minus 20 - minus 40°C. Man erhält den gewünschten 5-Chlorlävulinsäuremethylester in 35 - 38% Ausbeute und einer Reinheit von >98%. Verunreinigungen sind 3-

30 Chlorlävulinsäuremethylester und nicht umgesetzter Lävulinsäuremethylester. Die 5-Chlorlävulinsäureester der Alkohole der Kettenlängen C2-C4 lassen sich nicht durch Tieftemperaturkristallisation gewinnen, da unter diesen Bedingungen keine Kristallisation eintritt. Das Gleiche gilt auch für die entsprechenden Bromierungsgemische der 5-Bromlävulinsäureester die aus den Alkoholen der

35 Kettenlängen C2-C4 hergestellt werden.

Den Vorlauf der Destillationen bilden stets geringe Mengen 5-Chlorlävulinsäuremethylester, 3-Chlorlävulinsäuremethylester und nicht umgesetzter Lävulinsäureester. Diese Verbindungen lassen sich durch katalytische Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators und einem nicht-nucleophilen tertiären Amin (zum Abfangen der entstehenden Salzsäure) quantitativ in die Lävulinsäureester überführen und können somit erneut dem Bromierungsschritt zugeführt werden. Der verwendete Hydrierkatalysator, bevorzugt wird erfindungsgemäss Palladium auf Aktivkohle, kann regeneriert werden. Als Lösungsmittel verwendet man zweckmässigerweise den betreffenden Alkohol, der den Esterrest bildet. Als Nebenprodukt wird lediglich Aminhydrochlorid gebildet.

Die eingesetzten Lösungsmittel sind regenerierbar. Die katalytische Hydrierung der Nebenprodukte zu den Lävulinsäureestern bietet eine Möglichkeit, die Ausgangsstoffe zurückzugewinnen und in den Synthesekreislauf zurückzuführen. Alternativ können die 3-Chlorverbindungen in andere Synthesewege eingeschleust werden, so daß eine kostenintensive Entsorgung der Nebenprodukte vermieden werden kann. Lösungsmittel und Katalysator sind regenerierbar, es muß lediglich das Hydrochlorid eines tertiärenamins entsorgt werden. Die Synthese geht von billiger Lävulinsäure oder deren Ester aus, die in grosser Menge auf dem Markt verfügbar ist und grosstechnisch z. B. aus Papierabfall hergestellt werden kann (vgl. E. S. Oson, M. R. Kjelden, A. J. Schlag, R. K. Sharma, ACS Symposium Series 2001, 784, 51-63). Höhere 5-Chlorlävulinsäureester lassen sich problemlos und in nahezu quantitativer Ausbeute nach Standardverfahren durch Umesterung der 5-Chlorlävulinsäuremethylester und 5-Chlorlävulinsäuremethylester mit den entsprechenden Alkanolen nach Standardverfahren gewinnen. Durch Esterhydrolyse der 5-Chlorlävulinsäureester läßt sich nach Standardverfahren die 5-Chlorlävulinsäure in hohen Ausbeuten herstellen.

Weitere Einzelheiten, Merkmale und Vorteile der Erfindung lassen sich dem nachfolgenden Teil der Beschreibung entnehmen. In diesem Teil werden im Labor ausgeführte Herstellungsbeispiele beschrieben.

5 **Beispiel 1:** Herstellung von 5 -Bromlävulinsäuremethylester aus Lävulinsäure

In einem Dreihalskolben mit mechanischem Rührer, Rückflusskühler, Innenthermometer und Tropftrichter tropfte man zu einer Lösung von Lävulinsäure (600 g; 5.17 mol) in 2400 ml handelsüblichem Methanol bei 20 – 25°C innerhalb von 15 min. Brom (826.2 g, 5.17 mol). Die Innentemperatur stieg innerhalb von 1.5 h auf 60°C an. Anschließend verfärbte sich die Lösung innerhalb von 2 Minuten von tiefrot nach orange. Zu diesem Zeitpunkt ist die Reaktion beendet (H-NMR-Kontrolle). Man gab 2500 ml Wasser zu, trennte das abgeschiedene, gelbe Öl ab, extrahierte die verbleibende Lösung mit Dichlormethan (3 x 300 ml), vereinigte die organischen Extrakte mit dem Öl, wusch mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 200 ml), gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (3 x ~200 ml), trocknete mit Natriumsulfat, destillierte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt ein blaßgelbes Öl, das aus 3-Brom-lävulinsäuremethylester (1) (28 %), 5-Bromlävulinsäuremethylester (2) (56 %), 3,5-Dibrom-lävulinsäuremethylester (3) (8 %) und Lävulinsäuremethylester (4) (8 %) bestand. Die Produktzusammensetzung wurde H-NMR-spektroskopisch durch Integration der 5-CH₂-Protonen (2, 3) und der 5- CH₃-Protonen (1, 4) ermittelt. wobei die Summe der Protonensignalinintegrale gleich 100 % gesetzt wurde.

Zur Extraktion sind auch organische Lösungsmittel wie Diethylether, t-Butylmethylether und Chloroform geeignet. Die besten Ergebnisse erzielte man mit Chloroform, Dichlormethan und Ethylacetat.

Man gab zu dem Bromierungsgemisch ein Gemisch aus Diethylether / Petroleumbenzin (30 - 50°C) 1:1 (4000 ml) und kühlte das Gemisch auf -20 °C bis -40 °C. Aus dem Gemisch kristallisierten innerhalb von 2 h farblose Nadeln oder Plättchen aus. Man dekantierte die überstehende Lösung, digerierte die Kristalle mit einem auf -20 °C gekühlten Gemisch aus Diethylether / Petro-

leumbenzin (30 - 50 °C) 1:1 (1000 ml), dekantierte die überstehende Lösung und erhielt 400 g (37 %) 5-Bromlävulinsäuremethylester in Form farbloser Nadeln oder Plättchen mit Schmelzpunkt 12 - 15 °C.

- 5 Als Lösungsmittel für die Kristallisation sind ebenso Ethanol, 2-Propanol, Diisopropylether und t-Butylmethylether / Petroleumbenzin (30 - 50 °C) 1:1 geeignet. Statt der niedrig siedenden Petroleumbenzinfraktion können auch die höher siedenden Fraktionen und Cyclohexan in Kombination mit den angegebenen Estern eingesetzt werden. Die besten Ergebnisse wurden mit dem in
10 der Vorschrift beschriebenen Lösungsmittelgemisch erzielt.

Beispiel 2: Herstellung von 5-Bromlävulinsäuremethylester aus Lävulinsäuremethylester

- 15 In einem Dreihalskolben mit Rückflußkühler, mechanischem Rührer, Innenthermometer und Tropftrichter tropfte man bei 20 - 25 °C zu einem Gemisch aus Lävulinsäuremethylester (5 g, 38.4 mmol) und 30 ml handelsüblichem Methanol innerhalb von 15 min Brom (6.14 g, 38.4 mmol) und rührte bei 20 -
20 25 °C. Nach 1.5 h stieg die Reaktionstemperatur auf 35 °C an. Die Reaktionslösung entfärbte sich innerhalb von 2 min. von tiefrot nach orange und die Temperatur fiel wieder auf 20 - 25 °C. Die Reaktion ist zu diesem Zeitpunkt beendet. Man gab 100 ml Wasser zu, trennte das Öl ab, extrahierte die überstehende Lösung mit Dichlormethan (2 x 30 ml), vereinigte die organischen
25 Phasen mit dem Öl, wusch mit gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 20 ml) und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (2 x 20 ml), trocknete mit Natriumsulfat, destillierte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 7.56 g blaßgelbes Öl das aus 3-Bromlävulinsäuremethylester (28 %), 5-Bromlävulinsäuremethylester (56 %), 3,5-Dibromlävulinsäuremethylester
30 (8 %) und Lävulinsäuremethylester (8 %) bestand. Man gab zu dem Bromierungsgemisch ein Gemisch aus Diethylether / Petroleumbenzin (30 - 50°C) 1:1 (50 ml) und kühlte das Gemisch auf -20°C bis -40°C. Aus dem Gemisch kristallisierten innerhalb von 2 h farblose Nadeln oder Plättchen aus. Man dekantierte die überstehende Lösung, digerierte die Kristalle mit einem auf -20

°C gekühltem Gemisch aus Diethylether / Petroleumbenzin (30 - 50 °C) 1:1 (20 ml), dekantierte die überstehende Lösung und erhielt 2.9 g (36 %) 5-Bromsäure-methylester in Form farbloser Nadeln oder Plättchen mit Schmelzpunkt 12 - 15 °C.

5

Beispiel 3: Herstellung von Lävulinsäuremethylester aus einem Bromierungsgemisch von 3-Bromlävulinsäuremethylester, 5-Bromlävulinsäuremethylester, 3,5-Dibromlävulinsäuremethylester und Lävulinsäuremethylester mit einer Zusammensetzung gemäß Beispiel 1 nach Kristallisation des 5-Bromlävulinsäuremethylesters

10

Das Lösungsmittel des Bromierungsgemischs aus der Kristallisation gemäß Beispiel 1 wurde i. Vak. destilliert und man erhielt ein Gemisch aus 3-Bromlävulinsäuremethylester (61 %), 5-Bromlävulinsäuremethylester (23 %), 3,5-Dibromlävulinsäuremethylester (8 %) und Lävulinsäuremethylester (8 %) bestand. Man löste 5 g des Gemischs in 20 ml handelsüblichem Methanol, gab einen Hydrierkatalysator zu (Palladium auf Aktivkohle) und hydrierte unter Einleiten von Wasserstoff mit einem Druck von 20 bar 5 h bei 20 - 25 °C.

15

20

Durch eine Überwachung der Hydrierung zeigte sich, daß die Reaktion nach 5 h quantitativ abgelaufen (H- und C-NMR-Spektren) und neben Bromwasserstoff ausschließlich Lävulinsäuremethylester entstanden war. Man gab 20 ml Wasser zu, extrahierte mit Dichlormethan (3 x 20 ml), wusch die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 10 ml), gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung (3 x 10 ml), trocknete mit Natriumsulfat, destillierte das Lösungsmittel und den Rückstand i. Vak. und erhielt 2.5 g (80 %) reinen Lävulinsäuremethylester. Das so erhaltene Produkt kann für die Herstellung von 5-Bromlävulinsäuremethylester gemäß Beispiel 2 eingesetzt werden. Eine destillative Aufarbeitung ist nicht zwingend erforderlich, so daß das Rohprodukt nach Entfernen des größten Teils an Bromwasserstoff direkt als Rohprodukt dem Bromierungsschritt zurückgeführt werden kann.

25

30

Beispiel 4: Herstellung von 5-Chlorlävulinsäuremethylester, 5-Chlorlävulinsäureethylester, 5-Chlorlävulinsäurepropylester, 5-

35

Chlorlävulinsäurebutylester aus Bromierungsgemischen der entsprechenden Bromierungsprodukte durch phasentransferkatalysierten Brom/Chlor-Austausch. Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der 5-Chlorlävulinsäuremethyl-, -ethyl-, -propyl- und *n*-butylester.

5

In einem Dreihalskolben mit Rückflußkühler, mechanischem Rührer, Innenthermometer und Tropftrichter gab man zu einer auf 10°C gekühlten Lösung von 1 mol Lävulinsäure oder 1 mol Lävulinsäureester in 400 ml des entsprechenden Alkohols, der den Alkylrest des Esters bildet, 1 mol Brom. Man rührte anschliessend unter langsamen Erwärmen auf 20 - 25°C weiter, bis sich die anfangs dunkelrot gefärbte Mischung nach gelb bis orange entfärbt hatte. Zum Zeitpunkt der Entfärbung ist die Reaktion beendet. Man gab anschliessend 400 ml Wasser zu und extrahierte das sich abscheidende Öl und die wässrige Lösung mit insgesamt 200 ml Ethylacetat. Man trennte die wässrige Phase ab, versetzte die organische Phase mit 1000 ml gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung und gab 10 g Trioctyl-methylammoniumchlorid zu. Die Reaktionsmischung wurde bei 20 - 25°C oder unter schwachem Sieden solange gerührt, bis keine Bromierungsprodukte mehr vorhanden waren (DC, ¹H-NMR). Ggf. wurde die Natriumchloridlösung durch eine frische Lösung ausgetauscht. Man trennte die organische Phase ab, wusch mit 100 ml Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. Den Rückstand destillierte man fraktioniert im Vakuum bei 10 mm über eine Claisenbrücke (mit Ausnahme des 5-Chlorbutylesters, dessen Siedepunkt bei einem Druck von 10 mm ca. 158°C sehr hoch liegt). Man nahm stets einen Vorlauf, der den nicht umgesetzten Lävulinsäureester und den 3-Chlorester und wenig des gewünschten 5-Chlorlävulinsäureesters enthielt. Im Hauflauf befindet sich der 5-Chlorlävulinsäureester. Im Destillatinsumpf befand sich wenig 5-Chlorlävulinsäureester und 3,5-Dichlorlävulinsäureester (¹H-NMR).

10

15

20

25

30

Zur Herstellung von 5-Chlorlävulinsäure-*n*-butylester wurde, abweichend von der allgemeinen Vorschrift, das Bromierungsgemisch mit Wasser säurefrei gewaschen und die butanolische Lösung direkt dem Brom/Chloraustauschschritt unter Phasentransferkatalyse zugeführt. An-

schliessend wurde wie in der allgemeinen Vorschrift beschrieben verfahren.
Destilliert wurde bei einem Unterdruck von 5×10^{-2} mm.

Beispiel 5: Herstellung von 5-Chlorlävulinsäuremethylester aus einem Gemisch von 3-Chlor-, 5-Chlor-, 3,5-Dichlorlävulinsäureester und Lävulinsäuremethylester mit einer Zusammensetzung entsprechend dem restlichen Chlorierungsgemisch nach der Tieftemperaturkristallisation

Ein Chlorierungsgemisch des Lävulinsäuremethylesters wurde nach der Vorschrift in Beispiel 4 hergestellt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum destilliert. Das Verhältnis von 5-Chlorlävulinsäuremethylester : 3,5-Dichlorlävulinsäuremethylester : 3-Chlorlävulinsäuremethylester : Lävulinsäuremethylester entsprach dem der entsprechenden Bromierungsprodukte aus Beispiel 1 und wurde NMR-spektroskopisch analog durch Integration der entsprechenden Protonensignale bestimmt.

Zu dem Rohproduktgemisch gab man Diethylether / Petroleumbenzin (30 - 50°C) 1 : 1 (800 ml) und kühlte das Gemisch auf -20°C bis -40°C. Aus dem Gemisch kristallisierten innerhalb von 4 h farblose Nadeln aus. Man dekanthierte die überstehende Lösung, digerierte die Kristalle mit einem auf -20°C gekühlten Gemisch aus Diethylether / Petroleumbenzin (30 - 50°C) 1 : 1 (200 ml) und erhielt 62 g (38 %) farblose Nadeln mit Schmelzpunkt 8 - 13°C. Als Lösungsmittel für die Kristallisation lassen sich ebenfalls die in Beispiel 1 zusätzlich aufgeführten Lösungsmittel einsetzen. Die NMR-spektroskopischen Daten des Produkts stimmten mit den erhalten Daten des 5-Chlorlävulinsäuremethylesters aus Beispiel 4 überein. Die Reinheit des auf diese Weise hergestellten Produkts liegt bei > 98%.

Beispiel 6: Katalytische Hydrierung des Rückstandes der Tieftemperaturkristallisation aus Beispiel 5 - Regenerierung von Lävulinsäuremethylester

Das Lösungsmittel des Gemischs aus der Kristallisation gemäss Beispiel 5 wurde i. Vak. destilliert und man erhielt ein Gemisch, das aus 3-Chlorlävulinsäuremethylester (63 %), 5-Chlorlävulinsäuremethylester (21 %), 3,5-Dichlorlävulinsäuremethylester (8 %) und Lävulinsäuremethylester (8 %) bestand. Man löste 5 g des Gemischs in 20 ml handelsüblichen Methanol, gab einen Hydrierkatalysator (Palladium auf Aktivkohle) und 2.45 g Triethylamin zu und hydrierte in Gegenwart von Wasserstoff mit einem Druck von 20 bar bei 20 - 25°C. Nach 5 h war die Reaktion vollständig abgelaufen (¹H-NMR). Man filtrierte den Katalysator, destillierte das Lösungsmittel i. Vak., gab 20 ml Ethylacetat zu, filtrierte den Feststoff, destillierte das Lösungsmittel erneut i. Vak. und erhielt mit 2.96 g (95 %) Ausbeute den Lävulinsäuremethylester zurück. Der Ester wurde durch Destillation gereinigt.

Beispiel 7: Beispielhafte Umesterung von 5-Chlorlävulinsäuremethylester mit 1-Propanol

Man löste 10 g 5-Chlorlävulinsäuremethylester in 50 ml 1-Propanol, gab 0.5 ml konz. Schwefelsäure zu und refluxierte das Gemisch 3 h lang. Anschließend destillierte man Methanol und 1-Propanol i. Vak., nahm den Rückstand in Dichlormethan auf, wusch die organische Phase mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogen-carbonatlösung und Wasser und erhielt 5.4 g (quantitativ) reinen 5-Chlorlävulinsäurepropylester. Die NMR-Daten waren identisch mit den Daten der Substanz aus Beispiel 4.

Beispiel 8: Beispielhafte Umsetzung der 5-Chlorlävulinsäureester mit Natriumazid zu den 5-Azidolävulinsäureestern. Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der 5-Azidolävulinsäuremethyl-, -ethyl-, propyl- und *n*-butylester

Man löste 1 g der 5-Chlorlävulinsäuremethylester in 3 ml handelsüblichem Aceton, gab 1 Moläquivalent Natriumazid zu und rührte das Reaktionsgemisch 10 h bei 20 - 25°C. Man filtrierte das ausgefallene Natriumchlorid ab und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. Man erhielt die 5-Azidolävulinsäureester in

quantitativer Ausbeute und einer Reinheit von > 99 % in Form gelber bis tiefgelber Öle. Es entstanden keine Nebenprodukte.

- 5 **Beispiel 9:** Beispielhafte katalytische Reduktion der 5-Azidolävulinsäureester zu den 5-Aminolävulinsäure-
esterhydrochloriden als Zwischenprodukte und anschliessende
saure Hydrolyse der Zwischenprodukte unter Bildung von 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid. Allgemeine Vorschrift zur Her-
10 stellung und Hydrolyse der 5-Aminolävulinsäureesterhydrochloride mit Alkylresten der Kettenlängen C1-C3 als Zwischen-
produkte durch katalytische Hydrierung und anschliessende
saure Hydrolyse zu 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid
- 15 Man löste 1 g Azidolävulinsäureester in 10 ml Alkohol (entsprechend dem Alkylrest des Esters)/Salzsäure in Wasser (2 mol/l) und versetzte das Gemisch mit einem Hydrierkatalysator (Palladium auf Aktivkohle). Das Gemisch wurde unter Einleiten von Wasserstoff mit einem Druck von 1-6 bar 3 h lang hydriert. Durch eine Überwachung der Hydrierung zeigte sich, dass die Hydrierung
20 nach 3 h quantitativ abgelaufen war ($^1\text{H-NMR}$). Die Hydrierung wird von einer Temperaturerhöhung auf bis zu 35°C begleitet. Fällt die Reaktionstemperatur wieder auf 20 - 25°C ist die Reaktion beendet ($^1\text{H-NMR}$). Man filtrierte den Katalysator, destillierte den Alkohol i. Vak., gab zu dem blassgelben Rückstand wenig Aktivkohle und 10 ml wässrige Salzsäure (6 mol/l) und erhitze
25 das Reaktionsgemisch 5 h unter Rückfluß. Man filtrierte die Aktivkohle, destillierte die wässrige Salzsäure und den bei der Hydrolyse entstandenen Alkohol und erhielt einen fast farblosen, zähen Rückstand. Man versetzte den Rückstand unter Rühren mit 20 ml 2-Propanol. Nach einer Minute fiel schlagartig ein weisser, kristalliner Feststoff aus. Man filtrierte den Feststoff mit einer
30 Glasfilternutsche, wusch mit wenig 2-Propanol, trocknete die Kristalle i. Vak. und erhielt mit 85-90% farblose Kristalle mit Schmelzpunkt 150 - 151°C, die aus reinem 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid bestanden.
- 35 Eine Adaption des Ansatzes auf 75 g an eingesetztem 5-Azidolävulinsäureester führte zu dem gleichen Ergebnis. Die physikalischen und spektroskopischen

schen Daten stimmten mit literaturbekannten Daten überein (vgl. H.-J. Ha, S.-K. Lee, Y.-J. Ha, J. W. Park, Synth. Comm. 1994, 24, 2557-2562).

Beispiel 10: Beispielhafte Umsetzung der 5-Chlorlävulinsäureester mit Hexamethylentetramin (Urotropin) zu den 5-Urotropiniumlävulinsäureesterchloriden als Zwischenprodukt und anschließende saure Hydrolyse zu 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung und Hydrolyse der 5-Urotropiniumlävulinsäuremethyl-, -ethyl-, propyl- und *n*-butylesterchloriden mit anschließender saurer Hydrolyse zu 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid

Man löste 5 g 5-Chlorlävulinsäurealkylester in 50 ml Ethanol, gab die equimolare Menge Hexamethylentetramin (Urotropin) zu und rührte das Gemisch 2 h bei 20 - 25°C. Man gab anschliessend 10 ml konz. Salzsäure zu und erhitze das Reaktionsgemisch 2 h unter Rückfluss. Man filtrierte das ausgefallene Ammoniumchlorid ab, destillierte Alkohol und flüchtiges Formaldehyddiethylacetal i. Vak. und erhielt einen gelben bis braunen Rückstand. Man löste den Rückstand in Methanol, und fällte das 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid in Form eines weissen, feinkristallinen Feststoffs durch Zugabe von Ether aus. Man filtrierte den Feststoff und erhielt nach Trocknen i. Vak. 75 - 85% reines 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid mit Schmp. 150 - 151°C. Die NMR-Daten sind identisch mit den in der Literatur angegebenen Daten (vgl. vgl. H.-J. Ha, S.-K. Lee, Y.-J. Ha, J. W. Park, Synth. Comm. 1994, 24, 2557-2562).

PATENTANSPRÜCHE

- 5 1. Verfahren zur Gewinnung von 5-Bromlävulinsäuremethylester (bzw. 5-Chlorlävulinsäuremethylester) aus einem durch Bromierung (bzw. Chlorierung) von Lävulinsäure oder Lävulinsäuremethylester erzeugten, 5-Bromlävulinsäuremethylester (bzw. 5-Chlorlävulinsäuremethylester) enthaltenden Bromierungsgemisch (bzw. Chlorierungsgemisch), **gekennzeichnet durch** folgende Verfahrensschritte
- 10 a) Lösen des Bromierungsgemischs (bzw. Chlorierungsgemisch) in einem organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch
- b) Kühlen der Lösung auf Tieftemperaturen, vorzugsweise Temperaturen kleiner minus 20 °C, insbesondere aus dem Temperaturintervall -20° bis -40°,
- 15 c) Auskristallisation des 5-Bromlävulinsäuremethylesters (bzw. 5-Chlorlävulinsäuremethylester) aus der Lösung
- d) Isolierung des kristallinen 5-Bromlävulinsäuremethylesters (bzw. 5-Chlorlävulinsäuremethylester) durch Ablassen der Lösung mit dem restlichem Bromierungsgemisch (bzw. Chlorierungsgemisch).
- 20 2. Verfahren zur Gewinnung von 5-Chlorlävulinsäurealkylester aus einem durch Bromierung von Lävulinsäure oder Lävulinsäurealkylester erzeugten, 5-Bromlävulinsäurealkylester enthaltenden Bromierungsgemisch **gekennzeichnet durch** die folgenden Verfahrensschritte
- 25 a) Halogenaustausch durch Umsetzung des Bromierungsgemisches mit einem Alkalichlorid in Anwesenheit eines Phasentransferkatalysators.
- b) Isolation des 5-Chlorlävulinsäurealkylesters durch fraktionierte Destillation unter Vakuum.
- 30 3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Alkyl- eine Methyl- oder Äthyl-Verbindung ist.
4. Verfahren zur Gewinnung von 5-Bromlävulinsäuremethylester nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß
- 35 - als organisches Lösungsmittel vorzugsweise

- Ethanol und/oder
 - 2-Propanol und/oder
 - Diisopropylether
 - und als Lösungsmittelgemisch vorzugsweise
 - 5
 - Diethylether plus niedrig oder höher siedende Petroleumbenzinfraktionen und/oder
 - t-Butylmethylether plus Petroleumbenzin und/oder
 - Diethylether plus Cyclohexan und/oder
 - t-Butylmethylether plus Cyclohexan
 - 10 verwendet wird.
5. Verfahren zur Gewinnung von 5-Bromlävulinsäuremethylester nach Anspruch 1 oder 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß
- 15
 - das genannte restliche Bromierungsgemisch durch katalytische Hydrierung mit Wasserstoff in Lävulinsäuremethylester umgewandelt
 - und der so erhaltene Lävulinsäuremethylester vorzugsweise durch Bromierung in das genannte, 5-Bromlävulinsäuremethylester enthaltende Bromierungsgemisch überführt wird.
- 20 6. Verfahren zur Gewinnung von 5-Bromlävulinsäuremethylester nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß
- als Katalysator Palladium auf Aktivkohle eingesetzt wird.
- 25 7. Verfahren zur Gewinnung von 5-Bromlävulinsäuremethylester nach Anspruch 5 oder 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß
- der bei der Hydrierung entstehende Bromwasserstoff mittels Natriumhydrogencarbonat in Kohlendioxid, Wasser und Natriumbromid überführt wird.
- 30 8. Verwendung des nach einem der Ansprüche 1 und der Ansprüche 4–7 gewonnenen 5-Bromlävulinsäuremethylesters, **dadurch gekennzeichnet**, daß
- er zur Herstellung von 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid eingesetzt wird.
- 35

- 5 9. Verfahren zur Gewinnung von 5-Bromlävulinsäuremethylester nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß
sich unmittelbar an die Gewinnung von 5-Bromlävulinsäuremethylester der erste Verfahrensschritt zur Herstellung von 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid ohne Wechsel des Reaktionsgefäßes anschließt.
- 10 10. Verfahren zur Gewinnung von 5-Chlorlävulinsäurealkylester durch Halogenaustausch nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß
- die erzeugten Bromierungsgemische durch Extraktion mit Lösungsmitteln, die mit Wasser nur schwer bzw. nicht mischbar sind, wie z.B. Ethylacetat, von der wässrigen Phase getrennt werden,
 - die organische Phase mit einer wässrigen vorzugsweise gesättigten Alkalichloridlösung versetzt wird
 - 15 - der Austausch von Brom gegen Chlor in Anwesenheit eines Phasentransferkatalysators wie z.B. Trioctyl-methylammoniumchlorid durchgeführt wird.
- 20 11. Verfahren nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Bromierungsschritt und der sich daran anschließende Brom/Chloraustausch ohne Wechsel des Reaktionsgefäßes durchgeführt wird, bei Verwendung eines in Bezug auf Wasser spezifisch leichteren organischen Lösungsmittels.
- 25 12. Verfahren zur Gewinnung von 5-Chlorlävulinsäurealkylester nach Anspruch 10 oder 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß
- der bei der fraktionierten Destillation im Vorlauf abgefangene 3-Chlorlävulinsäurealkylester durch katalytische Hydrierung mit Wasserstoff wieder in die Ausgangssubstanz Lävulinsäurealkylester umgesetzt werden kann
 - 30 - und der so zurückgewonnene Lävulinsäurealkylester zusammen mit dem nicht halogenierten Lävulinsäurealkylester erneut einer Halogenierung zugeführt wird.
- 35 13. Verfahren zur Gewinnung von 5-Chlorlävulinsäurealkylester nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß

- als Katalysator Palladium auf Aktivkohle eingesetzt wird.

14. Verwendung der nach Anspruch 2 und der nach den Ansprüchen 10–13 gewonnenen 5-Chlorlävulinsäurealkylester, **dadurch gekennzeichnet**, daß

5

- diese zur Herstellung von 5-Urotropinium-Lävulinsäurealkylesterchlorid oder 5-Azidolävulinsäurealkylestern eingesetzt werden.

15. Verwendung der nach Anspruch 14 gewonnenen 5-Urotropinium-Lävulinsäurealkylesterchloriden, **dadurch gekennzeichnet**, daß

10

- sie zur Herstellung von 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid eingesetzt werden.

16. Verfahren zur Gewinnung von 5-Chlorlävulinsäurealkylester nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß

15

- 5-Chlorlävulinsäurealkylester mit längerkettigen Ester-Alkylresten durch Umesterung des 5-Chlorlävulinsäuremethylesters und/oder 5-Chlorlävulinsäureethylester mit längerkettigen Alkanolen erfolgt.

17. Verwendung der nach Anspruch 2 und der nach den Ansprüchen 10–12 gewonnenen 5-Chlorlävulinsäurealkylester, **dadurch gekennzeichnet**, daß

20

- aus diesen durch Umsetzen mit Alkalifluoriden bzw. Alkaliiodiden in Anwesenheit eines Phasentransferkatalysator die entsprechenden reinen 5-Fluoro- bzw. 5-Iodolävulinsäurealkylester gewonnen werden.

25

18. Verwendung nach Anspruch 2 und nach den Ansprüchen 10-12 und 16 gewonnenen 5-Chlorlävulinsäurealkylester, **dadurch gekennzeichnet**, dass

30

- diese durch Esterhydrolyse in 5-Chlorlävulinsäure überführt werden.

19. Verwendung des nach Anspruch 1 hergestellten 5-

Bromlävulinsäuremethylesters, **dadurch gekennzeichnet**, dass

- dieser durch Umsetzen mit Alkalichloriden, -iodiden und -fluoriden in Anwesenheit eines Phasentransferkatalysators in die entsprechenden reinen 5-Chloro, 5-Iodo und 5-Fluorolävulinsäuremethylester überführt werden.

- 5 20. Verwendung der nach Anspruch 14 hergestellten 5-Azidolävulinsäurealkylester ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass
- diese zur Herstellung von 5-Aminolävulinsäurealkylesterhydrochloriden verwendet werden können.
- 10 21. Verwendung der nach Anspruch 14 hergestellten 5-Azidolävulinsäurealkylester, **dadurch gekennzeichnet**, dass diese auf an sich bekannte Weise zur Herstellung von 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid verwendet werden können.