

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 293 042

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1999 - 657

(22) Přihlášeno: 14.08.1997

(30) Právo přednosti:  
30.08.1996 GB 1996/9618099

(40) Zveřejněno: 16.06.1999

(Věstník č. 6/1999)

(47) Uděleno: 26.11.2003

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 14.01.2004  
(Věstník č. 1/2004)

(86) PCT číslo: PCT/GB97/02183

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 98/008793

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:

C 07 C 29/147

C 07 C 31/22

(73) Majitel patentu:

AVECIA LIMITED, Blackley, Manchester, GB;

(72) Původce vynálezu:

Monteith Michael John, Blackley, Manchester, GB;

Schofield David, Blackley, Manchester, GB;

Bailey Mark, Blackley, Manchester, GB;

(74) Zástupce:

Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

**Způsob výroby butantriolů**

(57) Anotace:

Diester kyseliny jablečné se redukuje borohydridem sodným v přítomnosti etheru a alkoholu. S výhodou je diesterem kyseliny jablečné ethyl- nebo methylester, etherem je tetrahydrofuran nebo bis/2-methoxyethyl/ether /diglym/ a alkoholem je ethanol. S výhodou se reakce provádí při teplotě místnosti.

CZ 293042 B6

## Způsob výroby butantriolů

### Oblast techniky

5

Vynález se týká způsobu výroby butantriolů a butantriolů vyrobených tímto způsobem.

### Dosavadní stav techniky

10

Butantrioly jsou cenné chemické meziprodukty pro farmaceutický a agrochemický průmysl. Například butantrioly se používají k výrobě protivirotických sloučenin /pat. spis US č. 5 036 071/ a aktivačních faktorů krevních destiček /Tet. Lett., sv. 26, č. 42, str. 5 195 až 5 198, 1985/. Je tedy zapotřebí mít k dispozici komerčně schůdné způsoby výroby butantriolů, které by poskytovaly vysoké výtěžky kvalitního produktu, byly vhodné pro velkovýrobu a nevyvíjely zápach.

15

Článek v Chemistry Letters, 1984, str. 1 389 až 1 392, publikovaný The Chemical Society of Japan, popisuje pokusnou redukci dimethylesteru kyseliny (S)-(–)-jablečné v tetrahydrofuranu, s použitím borohydridu sodného. Získaný produkt ale sestával z mnoha komponent, které vzdorovaly rozdělení pro strukturální diagnózu. Pokusy s použitím pyroforického a nepříjemně páchnoucího komplexu boran-dimethylsulfid poskytovaly odpovídající monoester ve výtěžku 88 %, nebyl ale zjištěn žádný triol.

20

Redukce dimethylesteru kyseliny jablečné / známého rovněž jako dimethylmalát/ v ethanolu s použitím borohydridu draselného je popsána v J. Chem. Soc. 1963, str. 2 743 až 2 747. Tento způsob poskytoval butan-1,2,4-triol pouze ve výtěžku 25 %.

25

V Journal of Organic Chemistry, 1987, 52, str. 2 896 až 2 901, je popsána redukce dimethylesteru kyseliny jablečné v malém měřítku, 600 mg, ve směsi tetrahydrofuranu s vodou (1 : 1), s použitím přebytku borohydridu sodného. Ačkoliv článek zaručuje výtěžek 96 % (S)-(–)-butan-1,2,4-triolu, autoři tohoto vynálezu nemohli vůbec dosáhnout jakýkoliv přibližný výtěžek, i když pokus opakovali vícekrát. Komplexní produkt se navíc neschází čistit. Je zde také nebezpečí náhlého a silného vývoje vodíku, i když tetrahydrofuran a voda se nesmísí; ale borohydrid sodný přichází najednou do styku s vodou.

30

35

Článek v Heterocycles, sv. 24, č. 5, 1986, str. 1 331 až 1 346, popisuje redukci kyseliny L-jablečné s použitím diboranu, připraveného in situ předcházející reakcí etherátu fluoridu boritého s borohydridem sodným. Etherát fluoridu boritého je ale drahý a při manipulaci nepříjemný pro své slzotvorné vlastnosti a diboran představuje možné nebezpečí požáru.

40

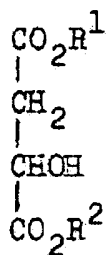
### Podstata vynálezu

Tento vynález se týká způsobu výroby butantriolu a jeho podstata spočívá v tom, že se redukuje diester kyseliny jablečné ve směsi, která obsahuje ether, alkohol a borohydrid sodný.

45

Diesterem kyseliny jablečné může být diester kyseliny (R)-jablečné, diester kyseliny (S)-jablečné nebo diester kyseliny (R,S)-jablečné. Esterové skupiny mohou být popřípadě substituované alkylové nebo arylové skupiny, jako popřípadě substituované fenylestery, ale s výhodou to jsou alkylestery. Obzvláště výhodné diestery kyseliny jablečné jsou (R)-, (S)- a (R,S)-diestery kyseliny jablečné obecného vzorce

50



ve kterém  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$ , nezávisle na sobě, jsou popřípadě substituované alkylové skupiny.

S výhodou jsou  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$ , nezávisle na sobě, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methylové nebo ethylové skupiny, zejména methylové skupiny.

Jako příklady diesterů kyseliny jablečné lze zmínit dimethylester kyseliny (*R,S*)-jablečné, diethylester kyseliny (*R,S*)-jablečné, methylethylester kyseliny (*R,S*)-jablečné, diizopropylester kyseliny (*R,S*)-jablečné a odpovídající diestery kyseliny (*R*)-jablečné a diestery kyseliny (*S*)-jablečné.

Když je esterová skupina substituována, je substituent s výhodou vybrán ze skupiny, která obsahuje alkoxylovou skupinu, například alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; aryloxy-skupinu, například fenoxyskupinu; kyanovou skupinu nebo atom halogenu, jako je brom, především ovšem fluor nebo chlor. S výhodou je esterová skupina nesubstituována.

Poměr etheru k alkoholu v rozmezí od 1 : 1 do 10 : 1, výhodněji od 1,5 : 1 do 9 : 1, obzvláště od 2 : 1 do 8 : 1 hmotnostních dílů.

S výhodou je poměr diesteru kyseliny jablečné ke směsi v rozmezí od 1 % do 25 %, výhodněji od 10 % do 23 %, obzvláště od 12 % do 20 %, hmotnost/objem/tj. poměr gramů diesteru kyseliny jablečné ke 100 ml celé směsi alkoholu s etherem, použité při redukčním procesu/.

Počet mol borohydridu sodného, použitý při způsobu, s výhodou překračuje počet mol diesteru kyseliny jablečné. S výhodou se přitom používá od 1,2 do 5,0 mol borohydridu sodného na 1 ml diesteru kyseliny jablečné, výhodněji od 1,3 do 4,0 mol.

Použitý ether má s výhodou teplotu varu nad 50 °C, výhodněji nad 60 °C. Obvykle má ether s výhodou teplotu varu pod 200 °C, výhodněji pod 175 °C, aby mohl být odstraněn pomocí rotační odparky. Při některých provedeních se dává přednost tomu, aby etherem byl mono-, di- nebo trialkylether, ve kterém každá alkylová součást má až 3 atomy uhlíku, nebo je to cykloalifatický ether. Příklady výhodných alkylmono-, di- nebo trietherů zahrnují diethylether, 1,2-diethoxyethan, 1,2-dimethoxyethan, bis (2-methoxyethyl)ether (diglym), 2,2-dimethoxypropan a diizopropylether. Příklady výhodných cykloalifatických etherů zahrnují 1,4-dioxan a zejména tetrahydrofuran. Obzvláště výhodné ethery jsou tetrahydrofuran a bis(2-methoxyethyl)ether (diglym).

Alkohol je s výhodou alkanol, výhodněji alkanol, který má nejméně 2 atomy uhlíku, obzvláště alkanol se 2 až 6 atomy uhlíku. Příklady vhodných alkanolů zahrnují ethanol, propanol-1-ol, propan-2-ol, n-butanol, sek-butanol, *tert*-butanol a jejich směsi. V průběhu procesu je možné při žádoucí přeesterifikaci to, že alkohol nahradí některé alkoholické zbytky v esterových skupinách.

Bylo rovněž nalezeno, že při použití alkoholu, který má nejméně 2 atomy uhlíku (například alkanol se 2 až 6 atomy uhlíku), je požadované množství borohydridu sodného nižší, než když alkoholem je methanol a proces probíhá lépe kontrolovatelnou rychlostí. následek toho se při

procesu produkuje s výhodou méně plynného vodíku, redukce esterových skupin v hydroxylové skupiny je nejúčinnější a provedení procesu je levnější.

Podle dalšího hlediska provedení se vynález týká způsobu výroby butantriolu, jehož podstat spočívá v tom, že se redukuje diester kyseliny jablečné ve směsi, která obsahuje ether, alkanol  
5  
nejméně se dvěma atomy uhlíku a borohydrid sodný.

V souhlase s nálezem, že je zapotřebí méně borohydridu sodného, když se při procesu používá alkanol, který má nejméně 2 atomy uhlíku, je výhodné, když se z dalšího hlediska vynález  
10 provádí za přítomnosti 1,3 až 2,5 mol, s výhodou od 1,4 do 2,0 mol borohydridu sodného, vztaženo na 1 mol diesteru kyseliny jablečné.

Bylo rovněž nalezeno, že není vždy nutné zahřívát reakční směs pod zpětným chladičem, když se jako alkohol používá ethanol, ačkoliv zahřívání pod zpětným chladičem lze použít, je-li to  
15 žádoucí. Alkoholem, který má nejméně 2 atomy uhlíku, je s výhodou ethanol.

V souvislosti s předchozím je výhodný způsob podle vynálezu takový, když

- (i) butantriolem je (*R*)-butan-1,2,4-triol, (*S*)-butan-1,2,4-triol, nebo (*R,S*)-butan-1,2,4-triol;  
20
- (ii) etherem je tetrahydrofuran nebo bis (2-methoxyethyl)-ether (diglym);
- (iii) alkoholem je ethanol, propan-1-ol, propan-2-ol, n-butanol, *sek*-butanol, *terc*-butanol nebo jejich směs;  
25
- (iv) poměr etheru k alkoholu je v hmotnostním rozmezí od 1 : 1 do 10 : 1;
- (v) poměr diesteru kyseliny jablečné ke směsi je v rozmezí od 1 % do 25 %, hmotnost/objem; a
- (vi) počet mol borohydridu sodného je 1,2 až 5,0, vztaženo na 1 mol diesteru kyseliny jablečné.  
30

Procesy především zahrnují přidávání roztoku diesteru kyseliny jablečné v alkoholu k roztoku nebo suspenzi borohydridu sodného v tetrahydrofuranu nebo bis (2-methoxyethyl)etheru (diglymu). Adice diesteru na borohydrid se účelně provádí po částech (přerušovaně) nebo konti-  
35 nuálně, v průběhu doby přidávání od několika minut až do více hodin, například od 30 min do 10 hod.

Způsob se s výhodou provádí při teplotě v rozmezí od -10 °C do 70 °C, výhodněji od -10 °C do 75 °C. Je-li alkoholem ethanol, může se způsob výhodně provádět při teplotě od -10 °C do 30 °C a když alkoholem je izopropylalkohol, *terc*-butanol nebo *sek*-butanol, může se způsob výhodně provádět při teplotě od 10 °C do 60 °C, výhodněji při teplotě od 15 °C do 55 °C. Nejvýhodnější je ovšem to, když se reakce provádí při normální teplotě, například od 15 °C do 25 °C.

Při výhodném provedení zahrnuje způsob podle vynálezu tyto stupně:

- (i) rozpouštění kyseliny jablečné v alkoholu, s výhodou v alkoholu, který má nejméně 2 atomy uhlíku;
- (ii) přidání produktu ze stupně (i) ke směsi borohydridu sodného a etheru;  
50
- (iii) případné zahřívání produktu ze stupně (ii); a
- (iv) případné oddělení vzniklého butantriolu od etheru, alkoholu a borohydridu sodného.  
55

Je-li to žádoucí, může být v reakční směsi obsažen jeden nebo více promotorů, například halogenidů draslíku, lithia a/nebo vápníku. Pokud se tyto promotory používají, jsou účelně nasazovány v malých, například katalytických množstvích. Výhodné promotory jsou chlorid lithný a chlorid draselný. Promotor se s výhodou přidává v množství od 0 do 20 % hmotn., výhodněji od 0 do 15 % hmotn., zejména od 0 do 10 % hmotn., vztaženo na hmotnost borohydridu sodného. Uvedené promotory mohou být upotřebeny k urychlení procesu, ačkoliv v některých případech není žádoucí, aby reakce probíhala rychleji, a promotor lze tedy vynechat.

Reakční doba při způsobu podle tohoto vynálezu závisí na řadě faktorů, například na koncentraci reakčních činidel, na jejich relativním množství a zejména na reakční teplotě. Typické reakční doby, mimo dobu přidávání reakčních složek, jsou v rozmezí od 1 do 48 h, přičemž reakční doby od 3 do 20 h jsou obvyklé. Když se reakce provádí při normální teplotě, jsou často používány reakční doby od 5 do 18 h.

Vynález je v dalším blíže ilustrován příklady provedení, ve kterých jsou všechny díly a procenta uváděna jako hmotnostní, pokud to není specifikováno jinak.

### Příklady provedení vynálezu

20

#### Příklad 1

Roztok 27 g (160 mmol) dimethylesteru kyseliny (*S*)-jablečné ve 150 ml methanolu se v průběhu 120 minut přikape, za míchání, k suspenzi 21 g (555 mmol) borohydridu sodného v 600 ml tetrahydrofuranu při teplotě 20 °C do 30 °C. Směs se míchá při teplotě 20 °C do 30 °C po dobu 30 minut, potom se zahřívá pod zpětným chladičem při teplotě 65 °C po dobu 1 hodiny. V průběhu přidávání methanolu a zahřívání reakční směsi se uvolňuje značné množství vodíku. Reakční směs se ochladí na teplotu 25 °C a potom se přidá 750 ml methanolu. S použitím koncentrované kyseliny sírové se hodnota pH sníží na 7. Vzniklá anorganická sraženina se odfiltruje, promyje methanolem (2x po 100 ml) a spojené filtráty a promývací roztoky po odpaření ve vakuu poskytnou (*S*)-1,2,4-butantriol ve výtěžku 17,9 g.

#### Příklad 2

Roztok 7,7 g (46 mmol) (*S*)-dimethylesteru kyseliny jablečné ve 12 ml technické směsi nižších alkoholů (převážně ethanolu) se v průběhu 60 minut přikape, za míchání, k suspenzi 3,2 g (83 mmol) borohydridu sodného ve 42 ml tetrahydrofuranu při teplotě 25 °C. Reakční směs se vaří za míchání pod zpětným chladičem po dobu 2,5 h. Potom se ochladí na teplotu místnosti a hodnota pH se upraví na 7 s použitím 7 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Anorganické podíly se odfiltrují a filtrační koláč se promyje 2x po 25 ml tetrahydrofuranu. Filtráty se spojí a odpaří ve vakuu k suchu. Odparek se rozpustí ve 120 ml methanolu a opět odpaří ve vakuu k suchu. Získá se (*S*)-1,2,4-butantriol ve výtěžku 4,9 g, tj. 95 % teorie.

45

#### Příklad 3

Roztok 8,4 g (50 mmol) dimethylesteru kyseliny jablečné v 8 ml technické směsi nižších alkoholů se při teplotě 25 °C přikape, za míchání, v průběhu 9 h k suspenzi 3,46 g (89 mmol) borohydridu sodného ve 40 ml tetrahydrofuranu při teplotě 0 °C. Po ukončení přikapávání se v míchání pokračuje při teplotě 0 °C po dobu dalších 14 h a směs se potom zahřeje na teplotu 20 °C v průběhu 4 h a udržuje při této teplotě po dobu 1 h. Směs potom se ochladí na teplotu 6 °C a v průběhu 1/2 h se přidá 11,4 ml acetonu. Směs se potom ochladí na teplotu 5 °C a přidá se 8 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové na snížení hodnoty pH na 7. Směs se zfiltruje, filtrační

55

koláč se promyje 2x po 25 ml tetrahydrofuranu a spojené filtráty se odpaří ve vakuu k suchu. K odparku se přidá 120 ml methanolu a postup se opakuje. Získá se vysoce čistý butan-1,2,4-triol v kvantitativním výtěžku. Při tomto postupu se uvolňuje jen velmi málo plynného vodíku.

5

## Příklad 4

Roztok 30,8 g (186 mmol) dimethylesteru kyseliny jablečné v 70 ml propan-2-olu s teplotou 25 °C se přikapává, za míchání, po dobu 6 h k suspenzi 13 g (336 mmol) borohydridu sodného ve 210 ml tetrahydrofuranu při teplotě 50 °C. Jakmile adice nastartuje, odstavi se zahřívání, takže adice potom probíhá převážně při teplotě 20 °C až 25 °C. Reakční směs se udržuje při teplotě 20 °C až 25 °C po dobu 24 až 48 h a potom se v průběhu 1/2 h přidává 50 ml acetonu při teplotě pod 30 °C. Směs se míchá po dobu 1/2 h při teplotě pod 30 °C, potom se v průběhu 1/2 h přidá 50 ml methanolu za udržování teploty pod 30 °C. Směs se opět míchá po dobu 1/2 h. K úpravě pH na hodnotu 7 se přidá 21 ml kyseliny chlorovodíkové, pak se směs zfiltruje, filtrační koláč se promyje 56 ml tetrahydrofuranu a spojené filtráty se odpaří ve vakuu k suchu. Odparek se rozmíchá s 200 ml methanolu a opět se odpaří ve vakuu k suchu. Získá se 16,7 g butan-1,2,4-triolu, tj. výtěžek 85 % teorie. Při tomto postupu se uvolňuje jen málo plynného vodíku.

20

## Příklad 5

Roztok 30,8 g (186 mmol) dimethylesteru kyseliny (*S*)-jablečné v 62 ml propan-2-olu s teplotou 25 °C se přikapává, za míchání, v průběhu 6 h k suspenzi 13 g (336 mmol) borohydridu sodného ve 160 ml tetrahydrofuranu při teplotě 50 °C. Reakční směs se míchá po dobu 1 h při teplotě 50 °C, potom se ochladí na teplotu 25 °C a míchá se pod obou 48 h. Reakční směs se zpracuje tak, jak je popsáno v příkladu 4 a získá se 16,7 g (*S*)-butan-1,2,4-triolu, tj. výtěžek 85 % teorie.

30

## Příklad 6

Způsob podle příkladu 5 se opakuje s tím rozdílem, že se místo propan-2-olu použije *terc.*-butanol. V průběhu reakce se uvolňuje jen velmi málo plynného vodíku a (*S*)-butan-1,2,4-triol se získá ve výtěžku 80 % teorie.

35

## Příklad 7

Roztok 1 g (6,2 mmol) dimethylesteru kyseliny (*S*)-jablečné ve 1 ml technické směsi nižších alkoholů se přikapává v průběhu 60 minut, za míchání, k suspenzi 0,42 g (11,1 mmol) borohydridu sodného v 5 ml tetrahydrofuranu při teplotě 25 °C. Potom se reakční směs míchá při teplotě 20 °C až 30 °C pod dobu 16 h a poté se hodnota pH nastaví na 7 přidáním 1 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Anorganické podíly se odfiltrují a filtrační koláč se promyje 2x po 3,5 ml tetrahydrofuranu. Filtráty se spojí a odpaří ve vakuu k suchu. Odparek se rozpustí v 15 ml methanolu a opět odpaří ve vakuu k suchu. Rozpouštěním odparku v methanolu a odpařování ve vakuu se opakuje ještě dvakrát a získá se 0,59 g (*S*)-butan-1,2,4-triolu, tj. výtěžek 90 % teorie.

50

## Příklad 8

Roztok 2,11 g (13 mmol) dimethylesteru kyseliny (*R*)-jablečné ve 2 ml technické směsi nižších alkoholů se přikape v průběhu 60 minut, za míchání, k suspenzi 0,91 g (23,4 mmol) borohydridu sodného v tetrahydrofuranu při teplotě 25 °C. Směs se míchá při teplotě 20 °C až 30 °C po dobu 16 hodin a potom se přidáním 1 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové nastaví pH na

55

5 hodnotu 7. Anorganický podíl se odfiltruje a filtrační koláč se promyje 2x po 6,5 ml tetrahydrofuranu. Filtráty se spojí a odpaří ve vakuu k suchu. Odparek se rozpustí v 31 ml methanolu a opět odpaří ve vakuu k suchu. Rozpouštění a odpařování k suchu se opakuje ještě 2x a získá se 0,59 g (R)-butan-1,2,4-triolu tj. výtěžek 90 % teorie.

#### Příklad 9

10 Metoda z příkladu 7 se opakuje s tím rozdílem, že se místo tetrahydrofuranu použije bis(2-methoxyethyl)ether (diglym) a získá se 0,57 g (S)-butan-1,2,4-triolu, tj. výtěžek 87 % teorie.

#### Srovnávací příklad A – rozpouštědlo tetrahydrofuran

15 K roztoku 0,6 g (3,7 mmol) dimethylesteru kyseliny jablečné v 15 ml tetrahydrofuranu se přidá 0,2 g (5 mmol) borohydridu sodného při teplotě 25 °C. směs se míchá po dobu 20 min, přičemž v této době viskozita směsi vzroste tak dalece, že další postup znesnadní. Přidá se 30 ml methanolu a pH se upraví na hodnotu 7 pomocí pryskyřice Dowex 50WX8. Reakční směs se zfiltruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Přidá se 10 ml methanolu a směs se opět odpaří ve vakuu k suchu. Získá se butan-1,2,4-triol ve výtěžku asi 50 %, vedle jiných komponent.

#### 20 Srovnávací příklad B – rozpouštědlo technická směs alkoholů

25 Roztok 4,1 g (25 mmol) dimethylesteru kyseliny jablečné v 10 ml technické směsi nižších alkoholů se přidává k suspenzi 1,9 g (50 mmol) borohydridu sodného ve 35 ml uvedené směsi alkoholů při teplotě 20 °C po dobu 2 h. směs se míchá při teplotě 20 °C až 30 °C po dobu 16 h a potom se hodnota pH upraví koncentrovanou kyselinou sírovou na 7. Směs se zfiltruje a organický filtrát se odpaří ve vakuu. Filtrační koláč se promyje 75 ml methanolu a promývací kapaliny se spojí s odparem filtrátu. Tento roztok se potom odpaří ve vakuu a získá se 2,8 g butan-1,2,4-triolu v čistotě 50 až 60 %.

#### 30 Průmyslová využitelnost

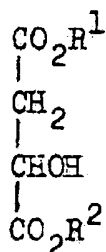
35 Vynález navrhuje zlepšenou technologii výroby butantriolů, a to redukcí diesterů kyseliny jablečné borohydridem sodným ve směsi etheru, zejména tetrahydrofuranu, s alkoholem, především ethanolu. Tento způsob je levnější, bezpečnější a poskytuje vysoké výtěžky konečných produktů.

40

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby butantriolu, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se redukuje diester kyseliny jablečné ve směsi, která obsahuje ether, alkohol a borohydrid sodný.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že diesterem kyseliny jablečné je diester kyseliny (*R*)-, (*S*)- nebo (*R,S*)- jablečné obecného vzorce



ve kterém  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$ , nezávisle na sobě, jsou popřípadě substituované alkylové skupiny.

3. Způsob podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$ , nezávisle na sobě, jsou methylové nebo ethylové skupiny.

4. Způsob podle některého z předcházejících nároků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že ether má teplotu varu nad 50 °C a pod 200 °C.

5. Způsob podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že etherem je monoalkyl-, dialkyl- nebo trialkylether, ve kterém každá alkylová součást má až 3 atomy uhlíku, nebo je to cykloalifatický ether.

6. Způsob podle nároku 5, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že etherem je tetrahydrofuran nebo bis(2-methoxyethyl)ether.

7. Způsob podle některého z předcházejících nároků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že alkoholem je alkohol, který má nejméně 2 atomy uhlíku.

8. Způsob podle nároku 7, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že borohydrid sodný je přítomen v množství od 1,3 do 2,5 mol, vztaženo na 1 mol diesteru kyseliny jablečné.

9. Způsob podle některého z předcházejících nároků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se provádí při teplotě v rozmezí od -10 °C do 70 °C.

10. Způsob podle některého z předcházejících nároků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se provádí při teplotě v rozmezí od -10 °C do 30 °C a alkoholem je ethanol.

11. Způsob podle některého z nároků 1 až 9, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se provádí při teplotě od 10 °C do 60 °C a alkoholem je izopropylalkohol, *terc*-butanol nebo *sek*-butanol.

12. Způsob podle některého z předcházejících nároků, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že směs obsahuje 0 až 20 % hmotn. katalytického promotoru, vztaženo na hmotnost borohydridu sodného.

13. Způsob výroby butantriolu, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se redukuje diester kyseliny jablečné ve směsi, která obsahuje ether, alkohol a borohydrid sodný a že způsob má tyto stupně:

- 5 (i) rozpouštění diesteru kyseliny jablečné v alkoholu;
- (ii) přidání produktu ze stupně (i) ke směsi borohydridu sodného a etheru;
- 10 (iii) případné zahřívání produktu ze stupně (ii); a
- (iv) případné oddělení vzniklého butantriolu od etheru, alkoholu a borohydridu sodného.

14. Způsob podle nároku 1 nebo 13, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že

- 15 (i) butantriolem je (*R*)-butan-1,2,4-triol, (*S*)-butan-1,2,4-triol, nebo (*R,S*)-butan-1,2,4-triol;
- (ii) etherem je tetrahydrofuran nebo bis(2-methoxyethyl)-ether;
- 20 (iii) alkoholem je ethanol, propan-1-ol, propan-2-ol, n-butanol, *sek*-butanol, *terc*-butanol a jejich směs;
- (iv) poměr etheru k alkoholu je v hmotnostním rozmezí od 1 : 1 do 10 : 1;
- 25 (v) poměr diesteru kyseliny jablečné ke směsi je v rozmezí od 1 % do 25 %, hmotnost/objem;
- (vi) počet mol borohydridu sodného je 1,2 až 5,0, vztaženo na 1 mol diesteru kyseliny jablečné.

30

---

Konec dokumentu

---