

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

PATENTOVÝ SPIS 276 003

(11) Číslo dokumentu :

(21) Číslo přihlášky : 6410-88.N

(22) Přihlášeno : 28 09 88

(30) Prioritní data :

(13) Druh dokumentu : B 6

(51) Int. Cl.⁵ :

C 07 C 405/00

(40) Zveřejněno : 15 01 91

(47) Uděleno : 22 01 92

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku : 18 03 92

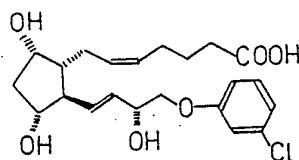
(73) Majitel patentu : SPOLANA, s.p., NERATOVICE

(72) Původce vynálezu : VOTAVA VLADIMÍR ing., PRAHA, VESELÝ IVAN ing.CSc.,
ŽÁK BOHUMIL ing., DOLANSKÝ VLADIMÍR ing.CSc.,
DRAHOŇOVSKÝ JAN RNDr.CSc., NERATOVICE, STANĚK JAN
ing.CSc., PRAHA, LEDVINOVÁ MARIE RNDr., ČAPEK
ANTONÍN ing., NERATOVICE, MOSTECKÝ JIŘÍ akademik,
KUBELKA VLADISLAV RNDr.CSc., PALEČEK JAROSLAV doc.
ing.CSc., SVOBODA JIŘÍ ing.CSc., PRAHA

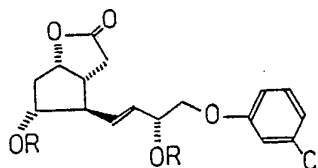
(54) Název vynálezu : Způsob výroby (+)-isomeru cloprostenolu

(57) Anotace :

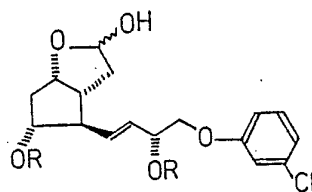
Způsob výroby (+)-isomeru cloprostenolu z opticky aktivního (-)-isomeru laktonu obecného vzorce II, kde R značí 1-Methoxybenzyl-, 4-methoxytetrahydropyran-2-yl-, tetrahydropyran-2-yl nebo tetrahydrofuran-2-ylovou skupinu, z kterého se regioselektivní redukcí získaný laktol obecného vzorce III, kde R má shora uvedený význam, převede působením -ylidu získaného z trifenyl(4-karboxybutyl)fosfonium halogenidu působením silné báze, na chráněný derivát, který po deprotekcí poskytne produkt, spočívá v tom, že se redukcí opticky aktivního (-)-isomeru laktonu obecného vzorce II provede 1,5 až 2násobným molárním množstvím redukčního činidla v prostředí uhlovodíku obsahujícího 6 až 12 atomů uhlíku, s výhodou hexanu nebo toluenu, při teplotě -55 až -65 °C, načež se po reakci získaný opticky aktivní (-)-isomer laktolu obecného vzorce III převede působením 2,0 až 4 molárního přebytku -ylidu, připraveného in situ z trifenyl(4-karboxybutyl)fosfonium halogenidu působením silné báze, v prostředí etherického rozpouštědla při teplotě -5 až 5 °C, po následujícím rozkladu reakční směsi vodným roztokem hydrogensíranu sodného na chráněný opticky aktivní (+)-isomer obecného vzorce I, který se z reakční směsi extrahuje výše uvedeným etherickým rozpouštědlem, načež se po odstranění části rozpouštědla provede deprotektace chráněných skupin působením kyselce reagujícího iontoměniče v H⁺ cyklu a nakonec se izoluje produkt vzorce I.



I



II



III

Vynález se týká způsobu výroby (+)-isomeru cloprostenolu [1R-[1 α (Z),2 β (1E,3R)3 α ,5 α -]-(-)-7[-2-/4-(3-chlorfenoxi)3-hydroxyl-1-butenyl]-3,5-dihydroxycyklopentyl/-5-heptenové kyseliny] vzorce I. Uvedená látka vzorce I ve směsi s (-)-isomerem, tj. racemát, patří mezi významná analoga prostaglandinu F₂ alfa, která nalezla široké uplatnění ve veterinární medicíně (Biologizace a chemizace živočišné výroby, Veterinária-special issue 1988; Kontakte (Merck, Darmstadt) 50, 1984; Chem.Eng.News 16, 30, 1982; Čs.patentní spis č. 190 545 a 192 456). Zvláštní postavení zaujímá sloučenina s generickým názvem cloprostenol, která je směsí (+)-isomerů cloprostenolu - fy ICI, používaného ve veterinární praxi pro vyvolání a synchronizaci říje hospodářských zvířat a indukci porodů u prasnic (podle dříve uvedené literatury). Ve všech patentních spisech, které potenciálně chrání způsob přípravy cloprostenolu, např. výše uvedené patentní spisy, britský patentní spis č. 1 350 971, US patentní spis č. 4 070 537, Čs. patentní spis č. 190 344, japonský patentní spis Jpn. Kokai, Tokkyo Koho č. 79 52 730, Prostaglandins 15, 773 (1987) a další, jsou pouze proklamativně v popisné části diskutovány otázky opticky aktivních látek, které je možné získat buď rozštěpením odpovídajícího racemátu, nebo z opticky aktivních intermediátů. Rovněž tak biologická účinnost obou opticky aktivních isomerů je charakterizována pouze v obecné rovině. Na základě našich výzkumů, viz autorské osvědčení č. 265 947, bylo prokázáno, že pouze (+)-isomer cloprostenolu vzorce I vykazuje významné luteolytické účinky, zatímco jeho (-)-isomer je jeho antagonistou s luteotropními účinky. Výhody aplikace pouze (+)-isomeru podle autorského osvědčení č. 265 947, ve veterinární medicíně při řízení říje hospodářských zvířat a indukce porodů u prasnic jsou významné z hlediska veterinářství, tj. lepší snášenlivost při podávání několikanásobně nižších dávek a zajímavé i z hlediska ekonomického.

Způsob podle vynálezu řeší průmyslovou výrobu opticky aktivního (+)-isomeru cloprostenolu vzorce I a využívá dřívějších zkušeností (viz autorské osvědčení č. 204 594, 204 595, 230 236, 244 710, 255 172).

Podstata způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se z opticky aktivního (-)-isomeru chráněného laktonu (s konfigurací S) obecného vzorce II, kde R značí 1-methoxybenzyl-, 4-methoxytetrahydropyran-2-yl-, tetrahydropyran-2-yl- nebo tetrahydrofuran-2-yl-ovou skupinu selektivní redukcí natrium bis-(2-methoxyethoxy)ethoxyaluminium hydridem nebo diisobutylaluminium hydridem, připraví laktol obecného vzorce III, kde R má shora uvedený význam, v prostředí uhlovodíku obsahujícího 6 až 12 atomů uhlíku, s výhodou hexanu nebo toluenu při teplotě -55 až -65 °C.

Následující reakcí chráněného laktolu obecného vzorce III s -ylidem, připraveným in situ z (4-karboxybutyl)trifenylfosfoniumbromidu nebo chloridu působením silné báze v prostředí etheru, s výhodou diisopropyletheru, dibutyletheru, tetrahydrofuranu, dioxanu nebo dimethoxyethanu, při teplotě -5 až +5 °C se obvyklým zpracováním reakční směsi získá chráněný produkt obecného vzorce I, kde R má shora uvedený význam.

Nakonec se v prostředí výše uvedeného etheru nebo alkoholu obsahujícího 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě jejich směsí s vodou, působením katalytického množství kyselých reagentů činidel odstraní ochranná skupina z hydroxylových funkcí na uhlících 11 a 15 (prostaglandinové číslování), přičemž se jako kyselého činidla s výhodou použije silně kyselého iontoměničce při normální nebo zvýšené teplotě. Po ukončení reakce se katalyzátor odfiltruje a z filtrátu se po odpaření rozpouštědla získá surový produkt, který po přečištění sloupcovou chromatografií poskytne v dobrém výtěžku a čistotě opticky aktivní (+)-isomer cloprostenolu vzorce I.

Výhodou způsobu podle vynálezu je jednoduché provedení reakcí, snadná izolace krystalických meziproduktů, které se snadno získají v analytické čistotě. Další výhodou je použití snadno dostupných, levných a manipulačně bezpečných činidel.

Způsob podle vynálezu je popsán pomocí příkladů provedení, které žádným způsobem neomezuji rozsah předmětu vynálezu.

Příklad 1

K suspenzi 14,2 g (42 mmolu) /3a, 4, β (1E, 3R)-5, 6a, 4-(-)-4-/4-(3-chlorfenoxy)-3-hydroxybuten-1-yl/-5-hydroxy-2H-hexahydrocyklopentan/b/furan-2-onu t. t. 108 až 112 °C, $[\alpha]_D^{22} -17^\circ$ (C 1, CHCl₃) ve 212 ml dichlormethanu bylo přidáno 3,6 ml 0,26 M roztoku p-toluensulfonové kyseliny v dichlormethanu a za vnějšího chlazení směsi na teplotu -1 až +1 °C bylo za intenzivního míchání přidáno po kapkách 10,1 ml (9,4 g, tj. 112 mmol) čerstvě předestilovaného dihydropyranu. Po ukončeném přidávání byla reakční směs ještě 20 minut míchána při výše uvedené teplotě (průběh reakce kontrolován pomocí tenkovrstvé chromatografie - silikagel Merck, eluens 5% methanolu v chloroformu) a po vymizení výchozí látky bylo k reakční směsi přidáno 8,3 g hydrogenuhlíčitanu sodného, 0,8 ml vody a 4,2 g oxidu hlinitého pro chromatografii při teplotě místnosti. Po 15 minutách míchání bylo ke směsi přidáno 4,2 g bezvodého síranu hořečnatého a po vytvoření hrubé sraženiny (cca 15 až 20 minut) byly vyloučené anorganické podíly odsáty, promyty dvakrát 20 ml dichlormethanu a ze spojených organických podílů byla rozpouštědla oddestilována za sníženého tlaku na rotační vakuové odparce (2,6 až 5,4 kPa, t. lázně 30 až 50 °C). Po překrystalizování destilačního zbytku bylo získáno 20,3 g (-)-isomeru laktonu obecného vzorce II, kde R značí tetrahydropyran-1-ylovou skupinu. K roztoku výše uvedeného laktonu obecného vzorce II v 550 ml bezvodého toluenu bylo po ochlazení na -55 až -65 °C (dusíková atmosféra - zbavená stop kyslíku) přidáno po kapkách za intenzivního míchání 65 ml 1M roztoku diisobutylaluminiumhydridu v hexanu a nakonec se směs míchá při této teplotě ještě 30 minut. Reakce se ukončí přidávkem 42,1 ml methanolu při výše uvedené teplotě a po pozvolném ohřátí směsi na teplotu místnosti (18 až 23 °C) se přidá 84,2 g oxidu hlinitého pro chromatografii, 18 ml vody a míchá dalších 20 až 50 minut (vytvoření hrubé sedimenty). Potom byly nerozpustné podíly odsáty, promyty dvakrát 120 ml toluenu a ze spojených podílů byla rozpouštědla odpařena na rotační vakuové odparce (t. lázně 30 až 50 °C, tlak 2,6 až 5,4 kPa). Bylo získáno 23,0 g (97 %) bílého tuhého amorfního produktu obecného vzorce III, kde R značí tetrahydropyran-2-yl skupinu, t. t. 75 až 80 °C.

Pro C₂₇H₃₇ClO₇ (500,0) vypočteno: 63,70 % C, 7,33 % H, 6,90 % Cl,

nalezeno: 63,65 % C, 7,27 % H, 6,98 % Cl.

Optická otáčivost $[\alpha]_D^{22} -36,6^\circ$ (c=1, CHCl₃), infračervené spektrum obsahuje pásy (chloroform): 3 300 až 3 450 a 3 600 cm⁻¹ odpovídá ν (OH)_{asoc.} a ν (OH)_{volné}, 3 020 a 3 060 cm⁻¹ ν (CH)_{arom.}, 2 856, 2 878, 2 945 cm⁻¹ ν (CH)_{alif.}, 1 578 a 1 596 cm⁻¹ ν (C=C)_{arom.}, 1 441, 1 446, 1 463 a 1 478 cm⁻¹ ν (CH)_{alif.}, 1 115 cm⁻¹ ν (OH), 1 020, 1 025, 1 065, 1 095 cm⁻¹ ν (C-O)_{acetal.};

ultrafialové spektrum měřené na přístroji Specord-Zeiss Jena v ethanolu obsahuje pásy $\lambda_{\max}$ [nm] / log ϵ [mol⁻¹ cm⁻¹]: 220 /3,13 (c 3,5.10⁻⁴M), 1268 /4,22, 274 /4,32, 282/428 (pro c 3,5.10⁻⁵M).

Příklad 2

K suspenzi 52,0 g (117,2 mmolu) (4-karboxybutyl)trifenylfosfoniumbromidu v 484 ml bezvodého tetrahydrofuranu (zbaveného stop peroxidů) bylo přidáno za míchání (dusíková atmosféra) a vnějšího chlazení na teplotu 15 až 25 °C po kapkách 170,2 ml 1,465 M roztoku (249,3 mmolu) terc.-butanolátu draselného v tetrahydrofuranu během 20 až 30 minut. Po přidání celého množství alkoholátu byla oranžově zbarvená reakční směs po 20 minutách míchání při výše uvedené teplotě ochlazená na 0 °C a potom byl přidán roztok 23 g (45,2 mmolu) laktolu obecného vzorce III, kde R značí tetrahydropyran-2-yl skupinu, rozpouštěného ve 182 ml výše uvedeného rozpouštědla (cca během 20 až 40 minut) při teplotě 0 až 2 °C a nakonec mícháno při této teplotě ještě 2 hodiny. Potom byla reakční směs rozložena přidávkem 254 ml nasyceného roztoku solanky, 85 ml chladné vody a po přidání 27 ml vodného roztoku hydrogensíranu sodného bylo pH směsi upraveno na hodnotu 2 až 3. Po oddělení organické fáze byla vodná vrstva extrahována 85 ml tetrahydrofuranu, spojené organické podíly promyty dvakrát 85 ml nasycené solanky a získaný roztok byl zahuštěn na rotační vakuové odparce (t. lázně 30 až 50 °C, tlak 2,6 až 3,2 kPa) na objem cca 350 ml. K tomuto odparku bylo přidáno 170 ml demineralizované vody, 54,4 g iontoměniče Dowex v H⁺ cyklu a směs zahřív-

vána k varu 2 až 6 hodin (průběh deprotektce byl sledován pomocí chromatografie na tenké vrstvě silikagelu, eluens dioxan-methanol-chloroform v poměru 0,5 : 1 : 8,5). Po ukončené deprotektce byl iontoměnič odsát, promyt dvakrát 50 ml tetrahydrofuranu a po ochlazení filtrátu na cca 30 °C bylo jeho pH upraveno pomocí 1M roztoku octanu sodného přesně na hodnotu 5 a na vakuové rotační odparce byla odpařena převážná část rozpouštědel (t. lázně 30 až 55 °C, tlak 2,6 až 3,5 kPa). K odparku bylo přidáno 24 ml ethanolu a 48 ml toluenu a opětovně odpařeno. Po rozpuštění destilačního zbytku ve 180 ml ethylacetátu bylo přidáno několik krystalků kyseliny difenylfosfovalerové, po 24 hodinách stání bylo přidáno 30 ml n-hexanu, opět po 24 hodinách 18 ml téhož rozpouštědla a nakonec byla směs ochlazená na 0 až 5 °C a ponechána 2 až 4 dny v klidu při této teplotě. Vyloučená kyselina difenylfosfovalerová byla odsáta, promyta třikrát 36 ml ethylacetátu, filtrát odpařen k suchu na rotační vakuové odparce a destilační zbytek (49 g), obsahující produkt byl rozpuštěn v chloroformu (100 ml) a chromatografován na sloupci silikagelu (eluens methanol-kys.octo-va-chloroform v poměru 2 : 0,1 : 97,9 až 5 : 0,1 : 94,9). Frakce obsahující produkt byly spojeny, odpařeny k suchu a po obvyklém zpracování bylo získáno 10,6 g světle nažloutlého olejovitého (+)-isomeru cloprostenolu vzorce I, který podle analytického hodnocení vysokotlakou kapalinovou chromatografií obsahuje 0,45 % 15-epimeru a 2,5 % 5,6-trans isomeru.

Pro $C_{22}H_{29}ClO_6$ (424,9) vypočteno: 62,19 % C, 6,88 % H, 8,34 % Cl;

nalezeno: 62,41 % C, 6,54 % H, 8,16 % Cl.

Optická otáčivost $[\alpha]_D^{20} +22,8^{\circ}$ (c=1, ethanol).

Spektrální charakteristiky: infračervené spektrum - obr. 1, (měřeno na přístroji Perkin Elmer 325 v substanci), ultrafialové spektrum - obr. 2 (měřeno na přístroji Specord M 40 - Zeiss Jena v ethanolu, $\epsilon = 5 \cdot 10^{-4}$), 1H NMR spektrum - obr. 3 (měřeno na přístroji Bruker 400 v deuteriochloroformu), a hmotnostní spektrum - obr. 4 (měřeno na přístroji JMS - D-300 fy Jeol, ionizace elektronovým úderem energie 70 eV).

Příklad 3

100 mg (0,295 mmolu) 3 a Δ , 4 β /1E,3R/, 5 Δ , 6a Δ /(-)-4-/4-/3-chlorfenoxi/-3-hydroxybuten-1-yl/-5-hydroxy-2H-hexahydrocyklopentan/b/furan-2-onu t. t. 108 až 112 °C, $[\alpha]_D^{22} -17^{\circ}$ (c = 1, $CHCl_3$) a 76 mg (0,75 mmolu) triethylaminu bylo rozpuštěno v 10 ml 1,2-dichlorethanu a po ochlazení na teplotu 18 až 22 °C bylo za míchání v atmosféře dusíku přidáno 0,475 ml 1,4 M roztoku (0,665 mmolu) Δ -methoxybenzylchloridu v 1,2-dichlorethanu během 5 až 10 minut. Průběh reakce byl sledován pomocí chromatografie na tenké vrstvě. Po 15 až 20 minutách byla reakce přerušena přidávkou 10 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze oddělena a vodná extrahována dvakrát 3 ml výše uvedeného rozpouštědla. Spojené podíly byly vysušeny bezvodým síranem hořečnatým, rozpouštědla odpařena za sníženého tlaku a ze žlutohnědého viskózního destilačního zbytku bylo filtrací na sloupci silikagelu (eluens chloroform-triethylamin v poměru 999 : 1) získáno 160 mg (95 %) olejovitého produktu obecného vzorce II, kde R značí $C_6H_5CH(OCH_3)$ skupinu, který podle vysokotlaké kapalinové chromatografie obsahuje 97,8 % produktu.

Optická otáčivost $[\alpha]_D^{22} -21,9^{\circ}$ (c = 0,9, chloroform).

Pro $C_{33}H_{35}ClO_7$ (581,1) vypočteno: 68,45 % C, 6,09 % H, 6,12 % Cl;

nalezeno: 68,32 % C, 6,18 % H, 6,41 % Cl.

Infračervené spektrum měřené v substanci na přístroji Perkin Elmer 325 obsahuje absorpční pásy: 3 020, 3 065, 3 095 cm^{-1} ν (CH)_{arom.}, 2 938 cm^{-1} ν (CH)_{alif.}, 2 835 cm^{-1} ν (CH) v OCH_3 skupině, 1 765 cm^{-1} ν (CO) v laktonu, 1 578 a 1 592 cm^{-1} ν (C=C), 1 450, 1 465, 1 492 cm^{-1} ν (CH)_{alif.}, 1 030, 1 070, 1 105 cm^{-1} ν (C-O)_{acetal}. Ultrafialové spektrum měřené v ethanolu (c $3,94 \cdot 10^{-4}$ M) na přístroji Specord Zeiss Jena obsahuje pásy $1/\lambda_{max}$ [nm]/log ϵ [mol $^{-1}$ cm $^{-1}$]: 251/2,87; 257/2,99; 263/3,09; 267/3,16; 274/3,26; 282/3,21. Hmotnostní spektrum měřené na přístroji Jeol DX 300, technikou přímého vypařování do iontového zdroje, ionizace elektrickým úderem 70 eV obsahovalo charakteristické iontové druhy

(m/z(% rel. int.): 121(100); 105(35); 106(20); 77(38); 441(>1)-odpovídá M-137; 336 (>1) odpovídá M-2x 121; 320(>1) odpovídá M-137-121; 304(>1) odpovídá M-2x 137.

Příklad 4

K roztoku 400 mg (0,69 mmolu) bis-acetalu obecného vzorce II, kde R značí $C_6H_5CH(OCH_3)$ -skupinu ve 21 ml toluenu (dusíková atmosféra) bylo po ochlazení na teplotu -60 až -65 °C za intenzivního míchání přidáno během 15 minut, 1,1 ml 1,2 M roztoku (1,32 mmolu) diisobutylaluminiumhydridu v toluenu. Po 30 minutách míchání při výše uvedené teplotě (průběh reakce sledován pomocí chromatografie na tenké vrstvě) byl přebytek hydridu rozložen 1 ml methanolu a po pozvolném zahřátí směsi na teplotu místnosti (cca 18 °C) bylo přidáno 1,8 g oxidu hlinitého pro chromatografii, 0,4 ml vody, po dalších 30 minutách míchání 1,8 g bezvodého síranu hořečnatého. Během dalších cca 20 až 30 minut míchání se utvořila hrudkovitá sraženina, která byla odsáta, promyta dvakrát 3 ml toluenu a ze spojených filtrátů bylo po odpaření rozpouštědel získáno 399 mg produktu obecného vzorce III, kde R má shora uvedený význam, jako viskozni olej, který podle vysokotlaké kapalinové chromatografie obsahuje 98,5 % produktu.

Optická otáčivost $[\alpha]_D^{22}$ $-29,1^0$ (c = 0,5, chloroform).

Pro $C_{33}H_{37}ClO_7$ (581,1) vypočteno: 68,21 % C, 6,42 % H, 6,10 % Cl,

nalezeno: 68,44 % C, 6,70 % H, 6,13 % Cl.

Infračervené spektrum měřené v substanti obsahuje charakteristické pásy: 3 300 až 3 510 cm^{-1} ν (OH)_{asoc.}, 3 035, 3 062, 3 095 cm^{-1} ν (CH)_{arom.}, 2 940 cm^{-1} ν (CH)_{alif.}, 2 835 cm^{-1} ν (CH) v CH_3O skupině, 1 578 a 1 592 cm^{-1} ν (C=C), 1 450, 1 465, 1 493 cm^{-1} ν (CH) a 1 028, 1 065, 1 100 cm^{-1} ν (C-O)_{acetal}.

Ultrafialové spektrum v ethanolu (c $4 \cdot 10^{-4}$ M) obsahuje pásy λ_{max} [nm]/log ϵ [$mol^{-1}cm^{-1}$]: 251/2,89; 257/3,01; 263/3,10; 267/3,16; 274/3,25; 282/3,21; hmotnostní spektrum obsahuje charakteristické iontové druhy m/z (% rel. int.): 121(100), 105(34), 106(22), 77(60), 443 (>1) - odpovídá M-137, 338 (>1) - odpovídá M-2x 121, 322 (>1) - odpovídá -137-121, 306 (>1) - odpovídá M-2x 137.

Příklad 5

K ylidu připraveném z 2,6 g (5,86 mmolu) (4-karboxybutyl)trifenylfosfoniumbromidu ve 24,2 ml tetrahydrofuranu podle příkladu 2 bylo přidáno 1,36 g (2,34 mmolu) laktolu obecného vzorce II, kde R = $C_6H_5CH(OCH_3)$ rozpuštěného v 10 ml výše uvedeného rozpouštědla při teplotě -1 až $+1$ °C během 15 minut a nakonec mícháno ještě 2 hodiny. Po analogickém zpracování reakční směsi jako v příkladu 2 bylo získáno 0,679 mg světle nažloutlého (+)-isomeru cloprostenolu vzorce I, jehož fyz.-chemické charakteristiky jsou shodné se standardní látkou.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

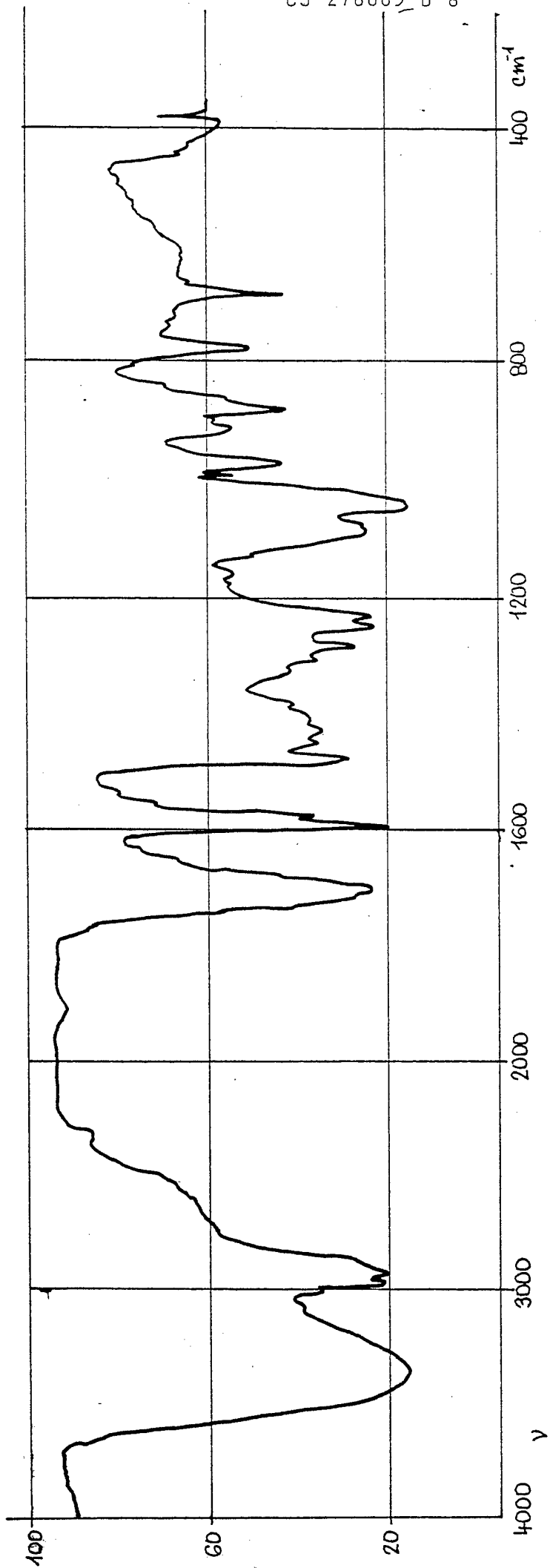
1. Způsob výroby (+)-isomeru cloprostenolu vzorce I z opticky aktivního (-)-isomeru laktonu obecného vzorce II, kde R značí α -methoxybenzyl-, 4-methoxytetrahydropyran-2-yl-, tetrahydropyran-2-yl, nebo tetrahydrofuran-2-ylovou skupinu, z kterého se regio-selektivní redukcí získaný laktol obecného vzorce III, kde R má shora uvedený význam, převede působením -ylidu získaného z trifenyl(4-karboxybutyl)fosfonium halogenidu působením silné báze, na chráněný derivát, který po deprotektaci poskytne produkt, vyznačený tím, že se redukce opticky aktivního (-)-isomeru laktonu obecného vzorce II provede 1,5 až 2násobným molárním množstvím redukčního činidla v prostředí uhlovodíku obsahujícího 6 až 12 atomů uhlíku, s výhodou hexanu nebo toluenu, při teplotě -55 až 65 °C, načež se po reakci získaný opticky aktivní (-)-isomer laktolu obecného vzorce

III převede působením 2,0 až 4 molárního přebytku -ylidu, připraveného in situ z trifenyl(4-karboxybutyl)fosfonium halogenidu působením silné báze, v prostředí etherického rozpouštědla při teplotě -5 až 5°C po následujícím rozkladu reakční směsi vodným roztokem hydrosíranu sodného na chráněný opticky aktivní (+)-isomer obecného vzorce I, který se z reakční směsi extrahuje výše uvedeným etherickým rozpouštědlem, načež se po odstranění části rozpouštědla provede deprotektace chránicích skupin působením kyselého reagentu iontoměniče v H^+ cyklu a nakonec se izoluje produkt vzorce I.

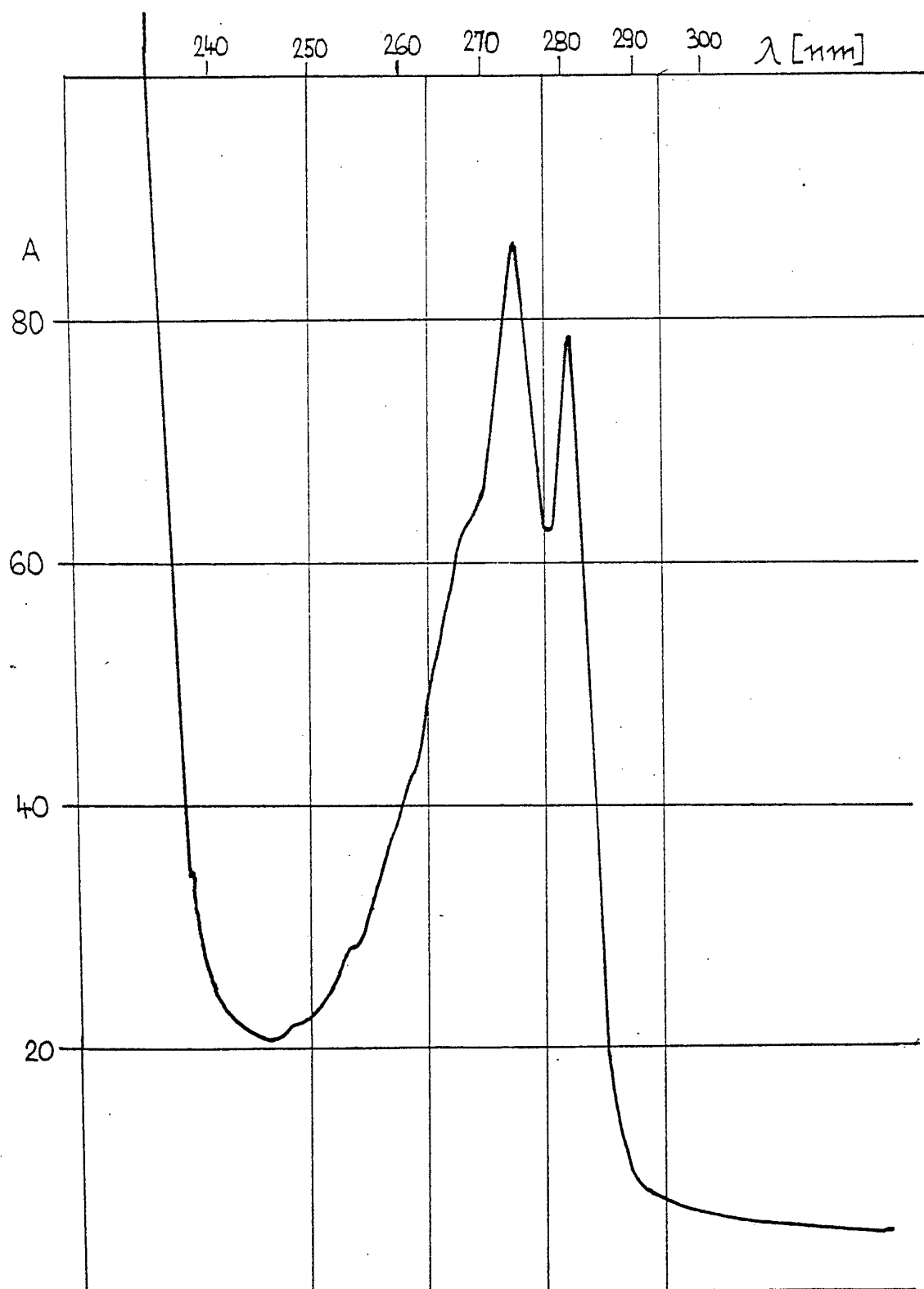
2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako redukční činidlo použije natrium bis-(2-methoxyethoxy)ethoxyaluminiumhydrid nebo diisobutylaluminiumhydrid.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako etherické rozpouštědlo použije diisopropylether, dibutylether, tetrahydrofuran, dioxan nebo 1,2-dimethoxyethan popřípadě jejich směs.
4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako silné báze použije terc.-butylát nebo terc.amylát draselný.

4 výkresy

CS 276003_B 6

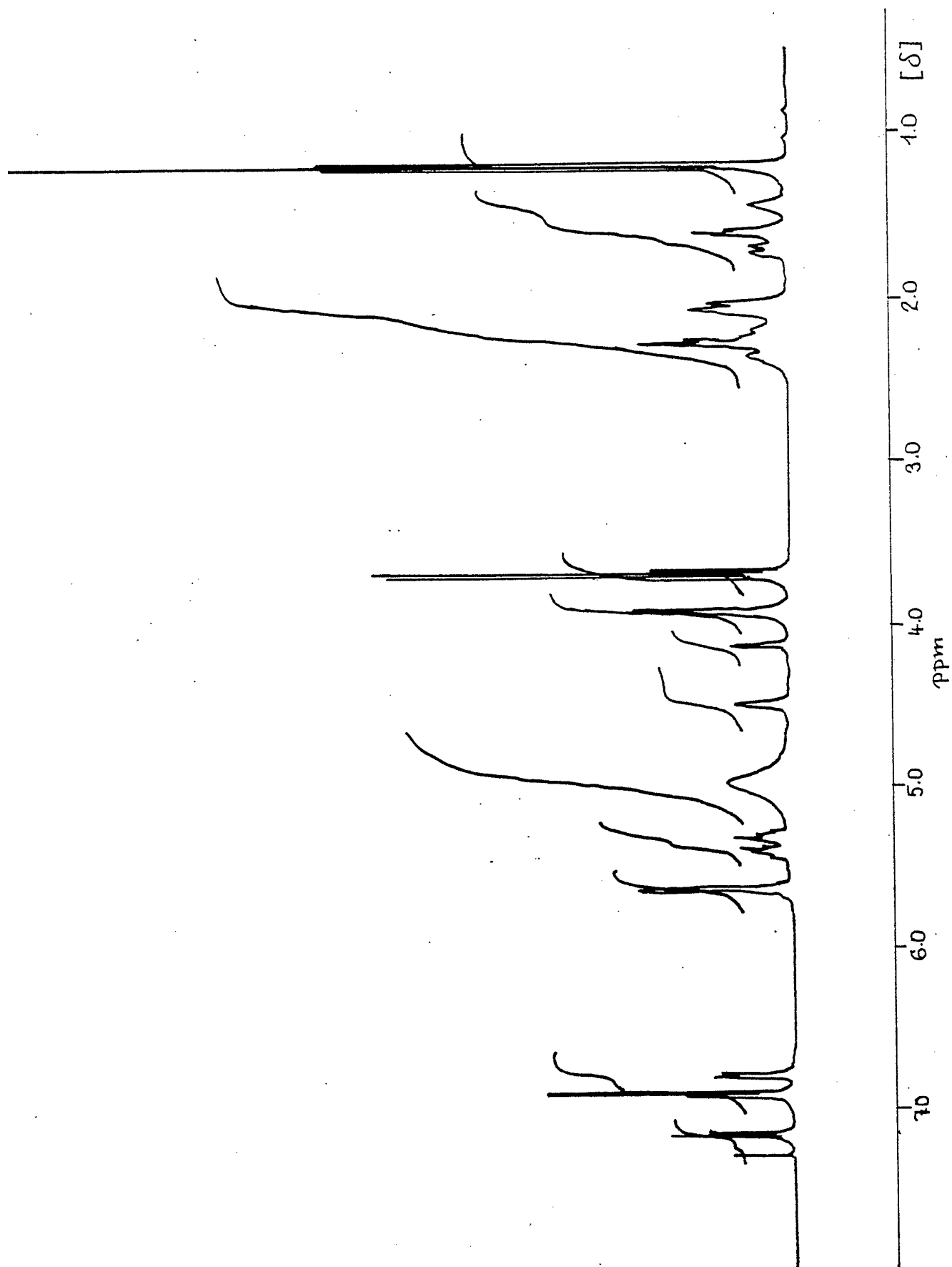


OBR.1

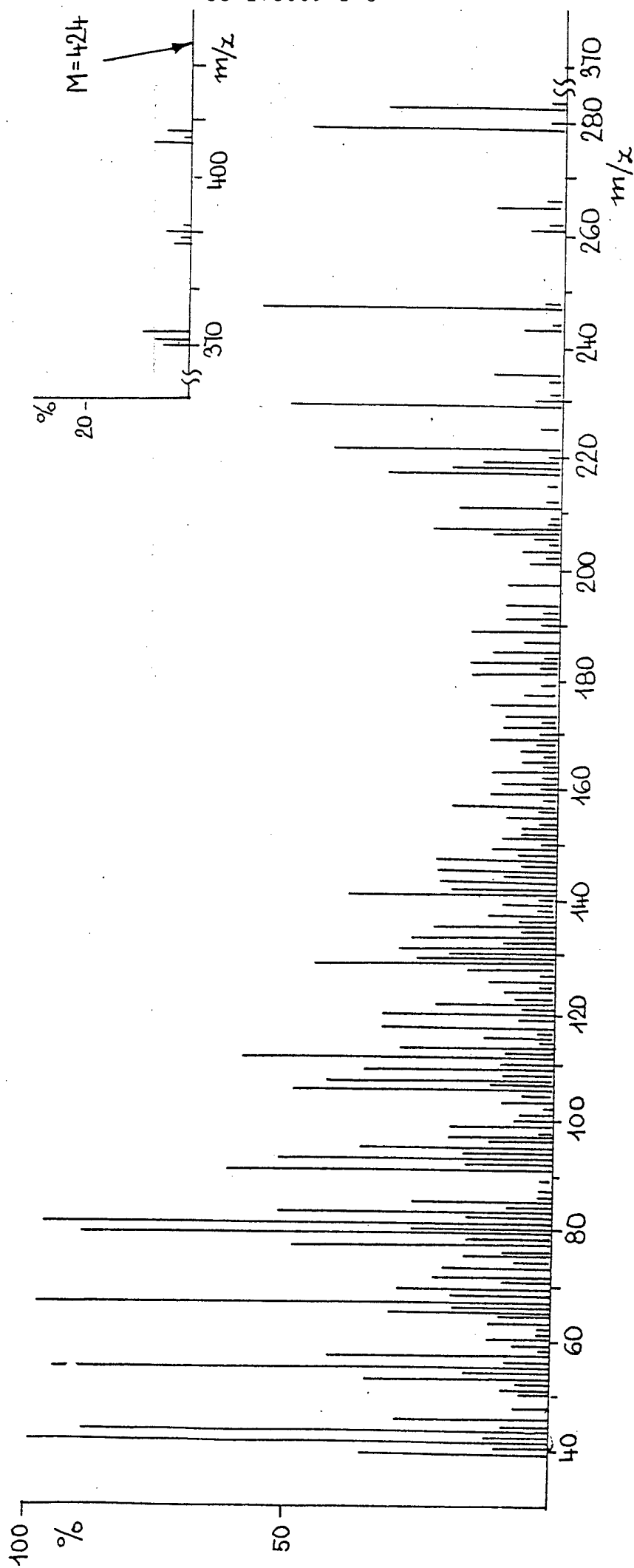


0BR. 2

CS 276003 B 6



OBR.3



OBR.4