



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102408313 B

(45) 授权公告日 2014. 03. 26

(21) 申请号 201110319181. 0

(22) 申请日 2011. 10. 20

(73) 专利权人 浙江普洛康裕制药有限公司  
地址 322118 浙江省金华市东阳市横店江南路 333 号

专利权人 上海裕缘生物医药研发有限公司

(72) 发明人 方国苏 徐强

(74) 专利代理机构 杭州杭诚专利事务所有限公司 33109

代理人 尉伟敏

(51) Int. Cl.

C07C 33/042 (2006. 01)

C07C 27/02 (2006. 01)

C07B 57/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

JP 62246530 A, 1987. 10. 27, 摘要.

DE 4414273 A1, 1995. 10. 26, 全文.

US 2009155865 A1, 2009. 06. 18, 全文.

JP 9067382 A, 1997. 03. 11, 全文.

范如霖等. S(-) 辛炔-1-醇-3 的制备. 《华东化工学院学报》. 1981, (第 2 期), 第 119-122

页.

韩广甸等. 前列腺素侧链片段-S(-) 辛炔-1-醇-3 的合成. 《中国医药工业杂志》. 1987, 第 18 卷 (第 2 期), 第 70-72 页.

Veronique Michelet 等. Practical preparation of both optically pure enantiomers of but-1-yn-3-ol, oct-1-yn-3-ol and 6-methylhept-2-yn-4-ol using biocartol as resolving agent. 《synthesis》. 1995, (第 2 期), 第 165 页右栏倒数第 5 行-第 166 页左栏第 4 行.

审查员 赵愈林

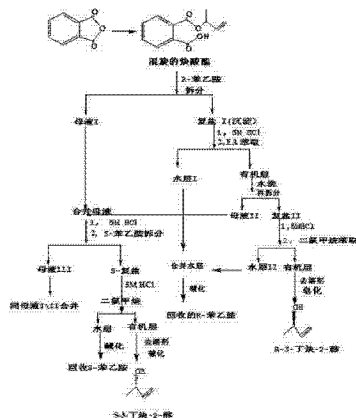
权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54) 发明名称

R-3-丁炔-2-醇的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种 R-3-丁炔-2-醇的制备方法,其目的在于克服现有技术存在的生产成本高、光学纯不好控制,不能工业化生产的缺陷。本发明先将混旋 3-丁炔-2-醇和邻苯二甲酸酐在碱性水溶液中反应,然后酸化得到混旋的炔酸酯,得到的混旋的炔酸酯用碱性拆分剂进行拆分,得到手性的炔酸酯进行皂化,最终得到 R-3-丁炔-2-醇。本发明生产成本低,产品光学纯度及化学纯度合格,利于工业化生产。



CN 102408313 B

1. 一种 R-3- 丁炔 -2- 醇的制备方法,其特征在于:所述的制备方法步骤如下:

(1) 获得混旋的炔酸酯

先将邻苯二甲酸酐和混旋的 3- 丁炔 -2- 醇在温度 20~50℃ 的碱性条件下反应 0.5 小时~10 小时,得到澄清的反应液,然后冷却至 -5~0℃,搅拌,过滤,母液在室温下酸化至 pH 值为 1~3,再用有机溶剂萃取,萃取液用无水硫酸钠或无水硫酸镁干燥,去溶剂,得到混旋的炔酸酯;创造碱性条件下所用的碱性物质为 NaOH、KOH、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 或氨水,邻苯二甲酸酐 : 混旋的 3- 丁炔 -2- 醇 :碱性物质的摩尔比为 1 :0.5 ~ 2.0 :1.5 ~ 3.0 ;

(2) 获得手性的炔酸酯

采用对映纯的碱性拆分剂对步骤(1)得到的混旋的炔酸酯进行拆分:将混旋的炔酸酯投入到反应容器中,加入拆分溶剂,升温到 40~80℃,滴加碱性拆分剂,碱性拆分剂与混旋的炔酸酯的摩尔比 0.2~1 :2,搅拌条件下保温反应 0.5~10 小时,然后冷却至室温结晶,过滤,湿滤饼中加入盐酸搅拌溶解,用有机溶剂萃取 2~3 次,合并萃取液,去溶剂,残留物中加入有机溶剂,升温至 40~80℃,再加入与上述等量的碱性拆分剂,搅拌条件下保温反应 0.5~10 小时,然后冷却至室温结晶,过滤,得到的湿滤饼溶于盐酸,然后用有机溶剂萃取 2~3 次,合并萃取液,旋转蒸发去溶剂,得到的残留物为手性炔酸酯;所述的碱性拆分剂为 R- 苯乙胺、脱氢纵胺或葡辛胺;

(3) 获得 R-3- 丁炔 -2- 醇

将步骤(2)得到的手性的炔酸酯进行皂化,然后减压蒸馏得到 R-3- 丁炔 -2- 醇;所述的皂化具体为:将步骤(2)得到的手性的炔酸酯加入到溶剂中,加入固体碱性物质,在 20~100℃ 下搅拌反应 0.5~10 小时;皂化时所用的固体碱性物质为 KOH、NaOH 或 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,手性的炔酸酯与固体碱性物质的摩尔比为 1 : 1.2 ~ 4.5。

2. 根据权利要求 1 所述的 R-3- 丁炔 -2- 醇的制备方法,其特征在于:步骤(1)中酸化使用的酸化剂为浓盐酸或浓硫酸。

3. 根据权利要求 1 所述的 R-3- 丁炔 -2- 醇的制备方法,其特征在于:步骤(1)和步骤(2)中所述的有机溶剂为二氯甲烷、乙酸乙酯或甲苯。

4. 根据权利要求 1 所述的 R-3- 丁炔 -2- 醇的制备方法,其特征在于:步骤(2)所述的拆分溶剂为乙酸乙酯、二氯甲烷或丙酮。

5. 根据权利要求 1 所述的 R-3- 丁炔 -2- 醇的制备方法,其特征在于:皂化时所用的溶剂为甲苯、乙醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、正丁醇、乙二醇、四氢呋喃、甲基叔丁基醚、1,2- 丙二醇或 1,2- 二氯乙烷。

## R-3-丁炔-2-醇的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种手性化合物的制备方法,特别涉及一种手性炔醇类有机化合物 R-3-丁炔-2-醇的制备方法。

### 背景技术

[0002] R-3-丁炔-2-醇是制备左那氟沙星的关键中间体,同时也是合成新型光学树脂材料及多种生物活性物质的砌块。现有技术有关 R-3-丁炔-2-醇的合成有以下几种方法:

[0003] 1、生物酶的方法,将 3-丁炔-2-醇和醋酸烯酯在特定的脂肪酶存在下反应,得到 R-3-丁炔-2-醇烯酯和 S-3-丁炔-2-醇,然后减压蒸馏分离得 R-3-丁炔-2-醇酯,再在另一种特定的酶作用下水解,得到 R-3-丁炔-2-醇 [1]; 3-丁炔-2-醇在脱氢酶作用下,选择性的将 S-3-丁炔-2-醇氧化,留下 R-3-丁炔-2-醇 [2]; 3-丁炔-2-酮在还原酶作用下还原得到 R-3-丁炔-2-醇 [3]; 混旋 3-丁炔-2-醇酯在生物酶催化下水解得到 R-3-丁炔-2-醇 [4]。

[0004] 2、化学拆分的方法,有文献报道 [5] 将 L-苯丙氨酸和对甲苯磺酰氯反应得到 N-对甲苯磺酰-L-苯丙氨酸,再与 3-丁炔-2-醇反应,得到 N-对甲苯磺酰-L-苯丙氨酸-3-丁炔-2-醇酯,进行重结晶两次,再进行水解得到 R-3-丁炔-2-醇。也有先制备 3-丁炔-2-醇的苯甲酸羧酸酯的,然后用巴比妥进行拆分 [6]。有报道 [7] 混旋 3-丁炔-2-醇与手性 biocartol 成酯,然后重结晶,水解,得 R-3-丁炔-2-醇。

[0005] 3、不对称合成的方法 [8],先制备端炔基保护的 3-丁炔-2-酮,然后在手性催化剂条件下进行不对称氢化,得到 R-3-丁炔-2-醇;也有报道采用手性的硼化物直接不对称还原 [9]。

[0006] 上述制备 R-3-丁炔-2-醇的方法都存在缺陷:成本高,光学纯不好控制,没有生产意义。

### 发明内容

[0007] 本发明的目的在于克服现有技术存在的上述问题,提供一种生产成本低、产品光学纯度及化学纯度合格、在工业上能规模化生产的 R-3-丁炔-2-醇的制备方法。

[0008] 本发明解决其技术问题所采用的技术方案是:

[0009] 一种 R-3-丁炔-2-醇的制备方法,所述的制备方法步骤如下:

[0010] (1) 获得混旋的炔酸酯

[0011] 先将邻苯二甲酸酐和混旋的 3-丁炔-2-醇在温度 20~50℃ 的碱性条件下反应 0.5 小时~10 小时,得到澄清的反应液,然后冷却至 -5~0℃,搅拌,过滤,母液在室温下酸化至 pH 值为 1~3,再用有机溶剂萃取,萃取液用无水硫酸钠或无水硫酸镁干燥,去溶剂,得到混旋的炔酸酯。混旋的炔酸酯化学名:丁炔醇-3-邻羧酸基苯甲酸酯。

[0012] (2) 获得手性的炔酸酯

[0013] 采用对映纯的碱性拆分剂对步骤(1)得到的混旋的炔酸酯进行拆分:将混旋的炔

酸酯投入到反应容器中,加入拆分溶剂,升温到 40~80℃,滴加碱性拆分剂,碱性拆分剂与混旋的炔酸酯的摩尔比 0.2~1:2,搅拌条件下保温反应 0.5~10 小时,然后冷却至室温结晶,过滤,湿滤饼中加入盐酸搅拌溶解,用有机溶剂萃取 2~3 次,合并萃取液,旋转蒸发去溶剂,残留物中加入有机溶剂,升温至 40~80℃,再加入与上述等量的碱性拆分剂,搅拌条件下保温反应 0.5~10 小时,然后冷却至室温结晶,过滤,得到的湿滤饼溶于盐酸,然后用有机溶剂萃取 2~3 次,合并萃取液,旋转蒸发去溶剂,得到的残留物为手性炔酸酯;

[0014] (3) 获得 R-3-丁炔-2-醇

[0015] 将步骤(2)得到的手性的炔酸酯进行皂化,然后减压蒸馏得到 R-3-丁炔-2-醇。

[0016] 本发明采用价廉易得的 R-苯乙胺或脱氢纵胺或葡辛胺做拆分剂,一方面价格比生物酶便宜,再者可以回收反复利用,另外在溶剂中直接加入固体碱性物质的方法进行皂化分离得到产品,使得产品收率大幅提高,这样大幅降低了成本。而且温度等反应条件比酶拆分的条件好控制,利于工业生产。通过二次拆分等手段将产物光学纯度控制在 98%ee 以上,这样做到了产品的光学纯度可控。

[0017] 作为优选,步骤(1)中创造碱性条件下所用的碱性物质为 NaOH、KOH、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 或氨水,邻苯二甲酸酐 : 混旋的 3-丁炔-2-醇 :碱性物质的摩尔比为 1 :0.5 ~ 2.0 : 1.5 ~ 3.0。

[0018] 作为优选,步骤(1)中酸化使用的酸化剂为浓盐酸或浓硫酸。

[0019] 作为优选,步骤(1)和步骤(2)中所述的有机溶剂为二氯甲烷、乙酸乙酯或甲苯。

[0020] 作为优选,步骤(2)所述的碱性拆分剂为 R-苯乙胺、脱氢纵胺或葡辛胺。

[0021] 作为优选,步骤(2)所述的拆分溶剂为乙酸乙酯、二氯甲烷或丙酮。

[0022] 作为优选,步骤(3)所述的皂化具体为:将步骤(2)得到的手性的炔酸酯加入到溶剂中,加入固体碱性物质,在 20~100℃下搅拌反应 0.5~10 小时。

[0023] 作为优选,皂化时所用的溶剂为甲苯、乙醚、二氯甲烷、乙酸乙酯、正丁醇、乙二醇、四氢呋喃、甲基叔丁基醚、1,2-丙二醇或 1,2-二氯乙烷。

[0024] 作为优选,皂化时所用的固体碱性物质为 KOH、NaOH 或 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,手性的炔酸酯与固体碱性物质的摩尔比为 1 : 1.2 ~ 4.5。

[0025] 本发明的有益效果是:

[0026] 1、生产成本低;

[0027] 2、反应条件易于控制,利于工业化生产;

[0028] 3、通过二次拆分等手段将产物光学纯度控制在 98%ee 以上,这样做到了产品的光学纯度可控。

## 附图说明

[0029] 图 1 是本发明的一种合成路线图。

## 具体实施方式

[0030] 下面通过具体实施例,并结合附图,对本发明的技术方案作进一步的具体说明。

[0031] 实施例 1

[0032] (1) 获得混旋的炔酸酯

[0033] 邻苯二甲酸酐和混旋的 3-丁炔-2-醇(购自四川泸州巨宏化工有限责任公司)按摩尔比 1 :0.5 的比例投入到反应瓶中,在温度 20℃下,搅拌,慢慢滴加质量浓度 20% NaOH 溶液,NaOH 的摩尔数量为邻苯二甲酸酐的 1.5 倍,滴毕,保温反应 10 小时,降温至 -5℃,搅拌 0.5 小时,然后过滤,母液用浓盐酸酸化至 pH =3,用二氯甲烷萃取,无水硫酸镁干燥,去溶剂,得白色固体即混旋的炔酸酯,收率 75%;

[0034] (2) 获得手性的炔酸酯

[0035] 将步骤(1)得到的混旋的炔酸酯加入到反应瓶中,加入丙酮,升温至 40℃,慢慢滴加的葡辛胺,葡辛胺与混旋的炔酸酯的摩尔比 0.2 :2,滴毕,搅拌条件下保温反应 10 小时,冷却至室温结晶,过滤,滤饼加入到 5mol/L HCl 水溶液中,搅拌溶解,加入甲苯萃取 3 次,合并萃取液,萃取液水洗,无水硫酸镁干燥,蒸干去溶剂,残留物中加入甲苯,升温至 40℃,滴加上述等量的葡辛胺,滴毕,保温反应 10 小时,冷却至室温,过滤,滤饼加入到 5mol/L HCl 水溶液中,搅拌,甲苯萃取 3 次,合并萃取液,萃取液水洗,无水硫酸镁干燥,旋转蒸发去溶剂,得到的残留物为手性炔酸酯;

[0036] (3) 获得 R-3-丁炔-2-醇

[0037] 向步骤(2)得到的手性的炔酸酯中加入乙醚,再加入固体 KOH,手性的炔酸酯与固体 KOH 的摩尔比为 1 : 1.2,在 20℃下搅拌反应 10 小时,减压蒸馏得到 R-3-丁炔-2-醇。收率 80%,光学纯 99%ee, 化学纯 99%。

[0038] 实施例 2

[0039] (1) 获得混旋的炔酸酯

[0040] 邻苯二甲酸酐和混旋的 3-丁炔-2-醇(购自四川泸州巨宏化工有限责任公司)按摩尔比 1 :2 的比例投入到反应瓶中,在温度 50℃下,搅拌,慢慢滴加质量浓度 20% KOH 溶液,KOH 的摩尔数量为邻苯二甲酸酐的 3 倍,滴毕,保温反应 0.5 小时,降温至 0℃,搅拌 0.6 小时,然后过滤,母液用浓硫酸酸化至 pH =1,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,去溶剂,得白色固体即混旋的炔酸酯,收率 80%;

[0041] (2) 获得手性的炔酸酯

[0042] 将步骤(1)得到的混旋的炔酸酯加入到反应瓶中,加入乙酸乙酯,升温至 80℃,慢慢滴加的脱氢纵胺,脱氢纵胺与混旋的炔酸酯的摩尔比 1 :2,滴毕,搅拌条件下保温反应 0.5 小时,冷却至室温结晶,过滤,滤饼加入到 5mol/L HCl 水溶液中,搅拌溶解,加入乙酸乙酯萃取 2 次,合并萃取液,萃取液水洗,无水硫酸镁干燥,蒸干去溶剂,残留物中加入乙酸乙酯,升温至 80℃,滴加上述等量的脱氢纵胺,滴毕,保温反应 0.5 小时,冷却至室温,过滤,滤饼加入到 5mol/L HCl 水溶液中,搅拌,乙酸乙酯萃取 2 次,合并萃取液,萃取液水洗,无水硫酸镁干燥,旋转蒸发去溶剂,得到的残留物为手性炔酸酯;

[0043] (3) 获得 R-3-丁炔-2-醇

[0044] 向步骤(2)得到的手性的炔酸酯中加入四氢呋喃,再加入固体 NaOH,手性的炔酸酯与固体 NaOH 的摩尔比为 1 : 4.5,在 100℃下搅拌反应 0.5 小时,减压蒸馏得到 R-3-丁炔-2-醇。收率 60%,光学纯 98%ee, 化学纯 98.5%。

[0045] 实施例 3

[0046] (1) 获得混旋的炔酸酯

[0047] 邻苯二甲酸酐和混旋的 3-丁炔-2-醇(购自四川泸州巨宏化工有限责任公司)按

摩尔比 1 :1 的比例投入到反应瓶中,在温度 30℃下,搅拌,慢慢滴加质量浓度 25%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液, $\text{Na}_2\text{CO}_3$  的摩尔数量为邻苯二甲酸酐的 2 倍,滴毕,保温反应 5 小时,降温至 0℃,搅拌 0.5 小时,然后过滤,母液用浓盐酸酸化至  $\text{pH} = 2$ ,用甲苯萃取,无水硫酸镁干燥,去溶剂,得白色固体即混旋的炔酸酯,收率 70%;

[0048] (2) 获得手性的炔酸酯

[0049] 将步骤(1)得到的混旋的炔酸酯加入到反应瓶中,加入二氯甲烷,升温至 60℃,慢慢滴加的 R- 苯乙胺, R- 苯乙胺与混旋的炔酸酯的摩尔比 0.5 :2,滴毕,搅拌条件下保温反应 5 小时,冷却至室温结晶,过滤,滤饼加入到 5mol/L HCl 水溶液中,搅拌溶解,加入乙酸乙酯萃取 3 次,合并萃取液,萃取液水洗,无水硫酸镁干燥,蒸干去溶剂,残留物中加入乙酸乙酯,升温至 60℃,滴加上述等量的 R- 苯乙胺,滴毕,保温反应 5 小时,冷却至室温,过滤,滤饼加入到 5mol/L HCl 水溶液中,搅拌,二氯甲烷萃取 3 次,合并萃取液,萃取液水洗,无水硫酸镁干燥,去溶剂,旋转蒸发去溶剂,得到的残留物为手性炔酸酯;

[0050] (3) 获得 R-3- 丁炔 -2- 醇

[0051] 向步骤(2)得到的手性的炔酸酯中加入甲苯,再加入固体 KOH,手性的炔酸酯与固体 KOH 的摩尔比为 1 : 2,在 50℃下搅拌反应 5 小时,减压蒸馏得到 R-3- 丁炔 -2- 醇。收率 70%,光学纯 98%ee, 化学纯 98%。

[0052] 本发明更具体的操作方法如下:

[0053] 实施例 4

[0054] 28 克混旋的 3- 丁炔 -2- 醇,88.8 克邻苯二甲酸酐混合,滴加 240 毫升 20% 氢氧化钠水溶液,滴加时控温 20~25℃,加毕,继续控温 20~25℃搅拌反应 5 小时,然后冷却至 0℃,过滤,母液中加入 5mol/L HCl 水溶液,调节 pH 值为 2, 二氯甲烷萃取(3×100 毫升),过滤,水洗(2×60 毫升),无水硫酸镁干燥,蒸干溶剂,得白色固体产品即混旋的炔酸酯,70.2 克,收率 :74.5%,液相检测含量 : 98.9%。

[0055] 44 克混旋的炔酸酯投入到反应瓶中,加入丙酮 350 毫升,加热至 70℃,滴加 R- 苯乙胺 24 克,加毕,保温反应 2 小时,冷却至室温,过滤,滤饼溶于 5mol/LHCl,搅拌 1 小时,二氯甲烷萃取,水洗,去溶剂,加入丙酮 280 毫升,加热至 70℃,滴加 R- 苯乙胺 24 克,滴毕,保温搅拌反应 2 小时,冷却至室温,过滤,滤饼加入 5mol/LHCl 水溶液中,二氯甲烷萃取,水洗,无水硫酸镁干燥,去溶剂,残留物中加入 50 毫升甲苯,2.5 等当量氢氧化钠,70℃下搅拌反应 3 小时,然后减压蒸馏得到 R-3- 丁炔 -2- 醇 4.2 克, 收率 : 60%, 光学纯 98%ee, 化学纯 : 98.5%;比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} = 45^\circ$  (neat)。

[0056] 实施例 5

[0057] 本实施例混旋的炔酸酯的制备方法同实施例 4

[0058] 22 克混旋的炔酸酯投入到反应瓶中,加入乙酸乙酯 200 毫升,加热至 50℃,滴加 R- 苯乙胺 24 克, 加毕,保温反应 2 小时,冷却至室温,过滤,滤饼溶于 5mol/LHCl,搅拌 1 小时,二氯甲烷萃取,水洗,去溶剂,加入乙酸乙酯 280 毫升,加热至 45℃,滴加 R- 苯乙胺 24 克,滴毕,保温搅拌反应 2 小时,冷却至室温,过滤,滤饼加入 5mol/LHCl 水溶液中,二氯甲烷萃取,水洗,无水硫酸镁干燥,去溶剂,残留物中加入 50 毫升乙醚,2.5 等当量氢氧化钠,38℃下搅拌反应 3 小时,然后减压蒸馏得到 R-3- 丁炔 -2- 醇 4.9 克, 收率 : 70%, 光学纯 99%ee, 化学纯 : 99%;比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} = 46^\circ$  (neat)。

[0059] 实施例 6

[0060] 本实施例混旋的炔酸酯的制备方法同实施例 4

[0061] 11 克混旋的炔酸酯投入到反应瓶中,加入二氯甲烷 100 毫升,加热至 40℃,滴加 R- 苯乙胺 12 克,加毕,保温反应 2 小时,冷却至室温,过滤,滤饼溶于 5mol/LHCl,搅拌 1 小时,二氯甲烷萃取,水洗,去溶剂,加入二氯甲烷 100 毫升,加热至 40℃,滴加 R- 苯乙胺 12 克,滴毕,保温搅拌反应 2 小时,冷却至室温,过滤,滤饼加入 5mol/LHCl 水溶液中,二氯甲烷萃取,水洗,无水硫酸镁干燥,去溶剂,残留物中加入 50 毫升四氢呋喃,2.5 等当量氢氧化钠,38℃下搅拌反应 3 小时,然后减压蒸馏得到 R-3- 丁炔 -2- 醇 4.5 克,收率: 65%,光学纯 99%ee,化学纯: 99%;比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = 46^\circ$  (neat)。

[0062] 实施例 7

[0063] 本实施例混旋的炔酸酯的制备方法同实施例 4

[0064] 44 克混旋的炔酸酯投入到反应瓶中,加入丙酮 350 毫升,加热至 70℃,滴加脱氢纵胺 30 克,加毕,保温反应 2 小时,冷却至室温,过滤,滤饼溶于 5mol/LHCl,搅拌 1 小时,二氯甲烷萃取,水洗,去溶剂,加入丙酮 280 毫升,加热至 70℃,滴加脱氢纵胺 20 克,滴毕,保温搅拌反应 2 小时,冷却至室温,过滤,滤饼加入 5mol/LHCl 水溶液中,二氯甲烷萃取,水洗,无水硫酸镁干燥,去溶剂,残留物中加入 50 毫升甲基叔丁基醚,2.5 等当量碳酸钠,70℃下搅拌反应 3 小时,然后减压蒸馏得到 R-3- 丁炔 -2- 醇 4.2 克,收率: 60%,光学纯 98%ee,化学纯: 98.5%;比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = 45^\circ$  (neat)。

[0065] 实施例 8

[0066] 本实施例混旋的炔酸酯的制备方法同实施例 4

[0067] 22 克混旋的炔酸酯投入到反应瓶中,加入乙酸乙酯 200 毫升,加热至 50℃,滴加葡辛胺 24 克,加毕,保温反应 2 小时,冷却至室温,过滤,滤饼溶于 5mol/LHCl,搅拌 1 小时,二氯甲烷萃取,水洗,去溶剂,加入乙酸乙酯 280 毫升,加热至 45℃,滴加葡辛胺 24 克,滴毕,保温搅拌反应 2 小时,冷却至室温,过滤,滤饼加入 5mol/LHCl 水溶液中,二氯甲烷萃取,水洗,无水硫酸镁干燥,去溶剂,残留物中加入 50 毫升乙醚,2.5 等当量碳酸钾,38℃下搅拌反应 3 小时,然后减压蒸馏得到 R-3- 丁炔 -2- 醇 4.9 克,收率: 70%,光学纯 99%ee,化学纯: 99%;比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = 46^\circ$  (neat)。

[0068] 本发明在合成 R-3- 丁炔 -2- 醇外,还能进一步利用 R-3- 丁炔 -2- 醇制备过程中初步拆分后得到的母液,经过碱性物质分离拆分剂,得到光学纯度 80%ee 左右的 S-3- 丁炔 -2- 醇的邻羧酸基苯甲酸酯,再用 S- 苯乙胺拆分剂拆分一次,就得到光学纯度达到 98%ee 以上的 S-3- 丁炔 -2- 醇邻羧酸基苯甲酸酯,再皂化得到光学纯度达到 98%ee 以上的 S-3- 丁炔 -2- 醇。

[0069] 以上所述的实施例只是本发明的一种较佳的方案,并非对本发明作任何形式上的限制,在不超出权利要求所记载的技术方案的前提下还有其它的变体及改型。

[0070] 参考文献

[0071] 1, a) Kaoru Nakamura, Keishi Takenaka and Atsuyoshi Ohno, *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, (9), 4429-4439. Lipase-catalyzed kinetic resolution of 3-butyn-2-ol; b) Kitano, Tomoyuki; Furukawa, Yoshiro; Aoyama, Tomoyoshi. *JP09107989*; Manufacture of optically active 1-butyn-3-ol and its esters with

easterase.

[0072] 2, a) De Wildeman, Stefaan Marie Andre. *W02009153325*; Enzymic optical resolution of a mixture of racemic butynol or butenol using stereoselective alcohol dehydrogenases. b) De Wildeman, Stefaan Marie Andre; Skranc, Wolfgang; Straatman, Henricus Martinus Maria Gerardus. *W02008074506*, Optical resolution of a mixture of enantiomers of butynol or butenol.

[0073] 3, Schubert, Thomas; Hummel, Werner; Kula, Maria-Regina; Muller, Michael. *European Journal of Organic Chemistry* 2001, (22), 4181-4187. Enantioselective synthesis of both enantiomers of various propargylic alcohols by use of two oxidoreductases.

[0074] 4, Nakamura, Kaoru; Takenaka, Keishi; Ohno, Atsuyoshi; Furukawa, Yoshiro. *W09849339*. Process for producing optically active compounds.

[0075] 5, Kuenstler, T.; Schollmeyer, D.; Singer, H.; Steigerwald, M. *Tetrahedron: Asymmetry* 1993, (47), 1645-1650. Synthesis of optically pure alkynols.

[0076] 6, Toda, Fumio. *JP62246530*. Optical resolution of 1-butyn-3-ol by brucine

[0077] 7, Michelet, Veronique; Besnier, Isablle; Tanier, Suzelle; Touzin, Anne Marie; Genet, Jean Pierre; Demoute, Jean Pierre. *Synthesis* 1995, (2), 165-7. Practical preparation of both optically pure enantiomers of but-1-yn-3-ol, oct-1-yn-3-ol and 6-methylhept-2-yn-4-ol using biocartol as resolving agent.

[0078] 8, James A. Marshall, Patrick Eidam, and Hilary Schenck Eidam. *Organic Syntheses, Vol. 84*, p. 120-128.

[0079] 9, a) Ramachandran, P. Veeraraghavan; Teodorovic, Aleksandar V.; Rangaishenvi, Milind V.; Brown, Herbert C. *Journal of organic chemistry* 1992, 57(8), 2379-2386. Chiral synthesis via organoboranes; b) Brown, Herbert C.; Pai, G. Ganesh. *Journal of organic chemistry* 1985, 50(9), 1384-94; c) Brown, Herbert C.; Pai, G. Ganesh. *Journal of organic chemistry* (1982), 47(8), 1606-8.



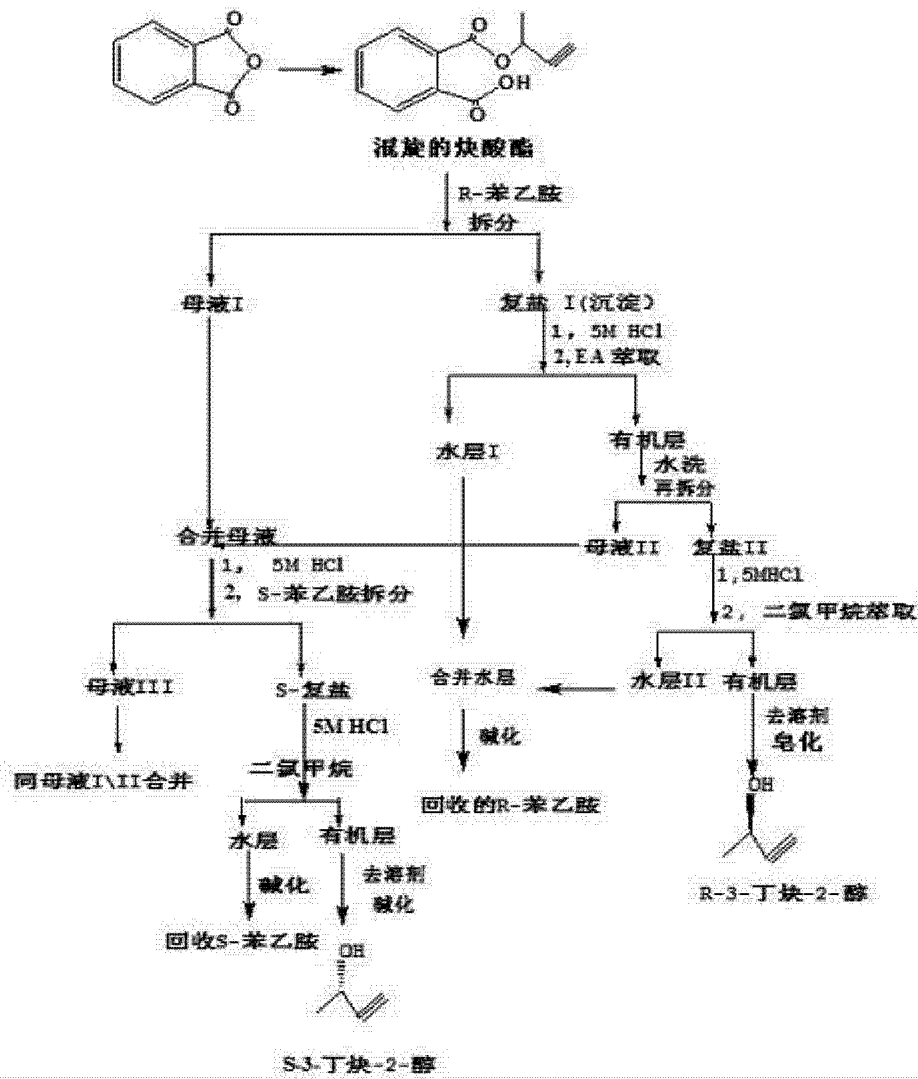


图 1