(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104370953 B
(45)授权公告日 2017.01.18

(21)申请号 201410419328.7

(22)申请日 2014.08.24

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104370953 A

(43)申请公布日 2015.02.25

(73)专利权人 浙江新东港药业股份有限公司
地址 318000 浙江省台州市椒江区岩头滨海路29号

(72)发明人 王志华 洪华斌 林义 颜剑波

(74)专利代理机构 杭州求是专利事务所有限公司 33200
代理人 张法高

(51)Int.Cl.
C07F 7/18(2006.01)

(56)对比文件
EP 2172471 A2,2010.04.07,
CN 103361386 A,2013.10.23,
CN 101735272 A,2010.06.16,
Toshiro Konoike et al..Practical Synthesis of Chiral Synthons for the Preparation of HMG-CoA Reductase Inhibitors.《The Journal of Organic Chemistry》.1994,第59卷(第25期),
René Roy et al..Chemoenzymatic synthesis of A C5-Chiral building block: A substrate modification approach.《Tetrahedron Letters》.2001,第28卷(第42期),

审查员 张洁

权利要求书2页 说明书8页 附图1页

(54)发明名称

一种(R)-叔丁基二甲基硅氧基-戊二酸单酯的制备方法

(57)摘要

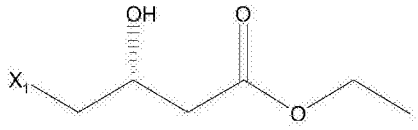
本发明公开了一种罗素伐他汀中间体(R)-叔丁基二甲基硅氧基-戊二酸单酯的制备方法，属于医药领域。该方法以化合物(S)-4-卤代-3-羟基丁酸乙酯为原料，经酯交换变成(S)-4-卤代-3-羟基丁酸其他酯再上保护得(S)-4-卤代-3-叔丁基二甲基硅氧基丁酸苄酯，与氯甲酸酯在镁、叔丁基锂、正丁基锂存在下，进性缩合，得(R)-叔丁基二甲基硅氧基-戊二酸酯苄酯，经催化加氢脱保护得(R)-叔丁基二甲基硅氧基-戊二酸单酯。与原来的路线相比，本工艺原料手性天然，不需拆分和诱导，也无需酶水解才能得到手性中心，所以产品手性较好。与原工艺相比，酶都为已工业化的酶，原料易得。反应调条件较温和，易于工业化。与原路线相比，路线较短，三废较少。

CN 104370953 B

1.一种(R)-叔丁基二甲基硅氧基-戊二酸单酯(I)的制备方法,其特征在于包括以下步骤:

1)(S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯(化合物V)与化合物VI在酶条件或碱性条件或酸性条件下,在溶剂中进行酯交换反应制备生成化合物IV;

(S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯(化合物V)结构式为:



(V)

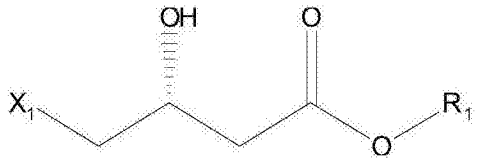
其中X_1为卤素;

化合物VI的结构式为:

R_1-X_2 (VI)

所述的X_2为羟基或溴,R_1为C1-C4烷基或苄基;

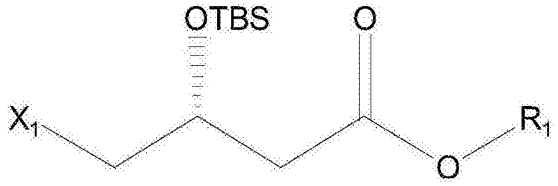
化合物IV的结构式为:



(IV)

2)化合物IV与叔丁基二甲基氯化硅在溶剂、缚酸剂作用下反应生成化合物III;

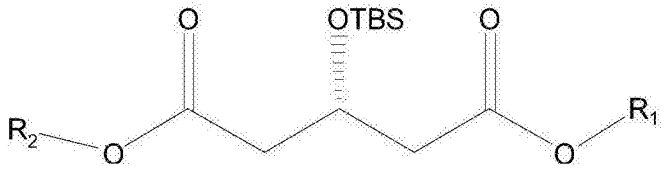
化合物III的结构式为:



(III)

3)化合物III在催化剂条件下与氯甲酸酯缩合得化合物II;

化合物II的结构式为:

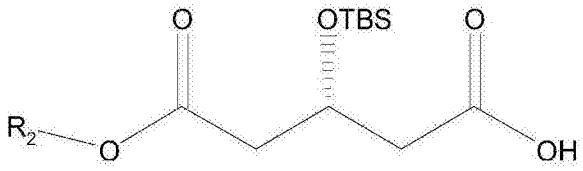


(II)

其中,R_2为C1-C8的烷基或芳基;

4)化合物II在溶剂、催化剂存在下催化加氢生成化合物I;

化合物I的结构式为:



(I) 。

2.如权利要求1所述的方法,其特征在于所述步骤1)中的酶为脂肪酶,所述脂肪酶为诺维信脂肪酶435,所述的酶与(S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯的质量比为1:0.001～1:0.5,(S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯与化合物VI的摩尔比为1:0.9～3,酶条件下的溶剂为环己烷、THF、甲苯、二甲苯或DMF,溶剂的用量为S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯质量的5-10倍,反应温度为40～

80℃,反应时间为4～24小时。

3.如权利要求1所述的方法,其特征在于所述步骤1)中的酸为对甲苯磺酸或甲磺酸,酸条件下时(S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯:酸:化合物VI的摩尔比为1:0.01:0.9～1:0.5:2.5;酸条件下溶剂为THF、甲苯或DMF,溶剂的用量为S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯质量的5-10倍,反应温度为40～60℃。

4.如权利要求1所述的方法,其特征在于所述步骤1)中的碱为氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳基二咪唑或DMAP中的一种或多种;S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯与氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾的摩尔比为1:0.9:～1:3,S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯与碳基二咪唑比为1:1.1～1.8,S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯与DMAP质量比为:1:0.02～1:0.1,(S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯与化合物VI的摩尔比为1:0.9～3,碱条件下的溶剂为THF、甲苯、DMF、乙醇、甲醇或异丙醇,溶剂的用量为S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯质量的5-10倍,当碱为氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾时,溶剂为乙醇、甲醇或异丙醇,氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾为质量百分比为20%～80%的水溶液,反应温度为40～60℃。

5.如权利要求1所述的方法,其特征在于所述步骤1)中化合物VI为C1—C4醇、苄醇或C1-C4烷基溴、溴化苄;当步骤1)在酶或酸性条件下进行时,化合物VI为苄醇;当步骤1)在氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾条件下进行时,化合物VI为溴化苄。

6.如权利要求1所述的方法,其特征在于所述步骤2)中的溶剂为非质子性极性溶剂,所述的非质子性极性溶剂为二氯甲烷、氯仿或DMF,所述的缚酸剂为咪唑或三乙胺,反应原料摩尔配比为化合物IV:TBSCl:缚酸剂＝1:1.1:1.15～1:1.8:2,反应温度为10～40℃,溶剂与化合物IV的体积比为3～15。

7.如权利要求1所述的方法,其特征在于所述步骤3)在低温下反应,反应温度为-80～0℃,所述步骤3)中的催化剂为镁、叔丁基锂或正丁基锂,化合物III:催化剂:氯甲酸酯摩尔比为1:1:1.2～1:1.5:2,所述的氯甲酸酯为C1—C8的氯甲酸酯。

8.如权利要求1所述的方法,其特征在于所述步骤4)中溶剂为乙酸乙酯、甲苯、甲醇或乙醇,所述步骤4)中催化剂为Pd/C、Pt/C或$Pd(OH)_2/C$,反应压力为1～5个大气压,化合物II与催化剂的质量比为:1:(0.01～0.1),溶剂为原料体积的3～20倍,温度为10～50℃。

一种(R)-叔丁基二甲基硅氧基-戊二酸单酯的制备方法

技术领域

[0001] 本发明是化学合成领域，具体是一种降血脂药HMG抑制剂罗素伐他汀中间体(R)-叔丁基二甲基硅氧基-戊二酸单酯的合成方法。

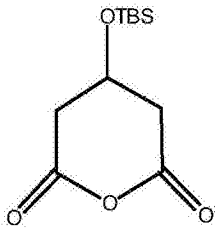
背景技术

[0002] 罗素伐他汀(也称瑞舒伐他汀，英文名:rosuvastatin)。罗素伐他汀钙为日本盐野义(大阪Shionogi公司)研制开发，1999年2月在美国完成了该药的Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期临床验证。从其已有的临床验证结果和与同类产品的比较两方面来看，大剂量罗素伐他汀钙(80毫克)可降低LDL达65％，高于阿伐他汀和辛伐他汀，罗素伐他汀钙不愧被称为“超级他汀”，其降脂效果非常好，是迄今为止已上市的最强效的降脂药物。未来几年罗素伐他汀钙极有可能改变目前他汀类药物的市场竞争格局。该产品分别于2002年7月和2003年8月通过欧洲药品委员会和美国FDA的审批，相继在欧洲和美国上市。

[0003] (R)-叔丁基二甲基硅氧基-戊二酸单酯是合成(3R)-3-叔丁基二甲硅氧-5-氧代-6-三苯基膦烯己酸酯重要中间体，

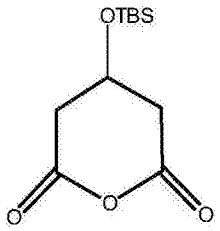
[0004] 在现有公布的化合物I的合成主要工艺为：

[0005] 以

[0006] 

[0007] 为原料的诱导工艺，J.org.chem1994.59.7849-7854;WO200617357WO9222560是以D-扁桃酸苄酯为不对称诱导剂，WO2011141934用扁桃酸甲酯或三苯基甲基酯为不对称诱导剂，需用正丁基锂，开环，催化加氢，甲醇钠下甲酯化。此工艺原料较贵，安全差，溶剂消耗大，成苯高。J.Am.chem.soc.1993,115.4497;J.org.chem.1993.58,142;liebigannalen(1996)(12)2135-2140,US4950775等都已手性奈乙醇为开环，J.med.chem.1987.30(10)PP1858-1873为以手性苯乙醇手性奈乙醇开环，此工艺手性存度差，需过柱分离。

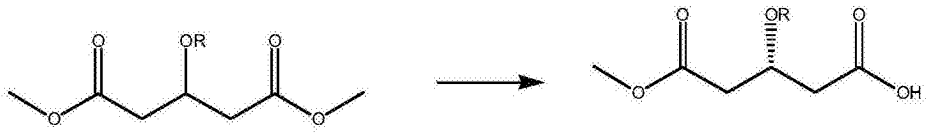
[0008] 以

[0009] 

[0010] 的催化开环成甲酯化。Advanced synthesis catalysis(2010)352(13)2211-2217;synlett2009-3279是以磺酰胺类催化，CN102827030,WO03097614是以奎宁类催化。Bulletin of the korean chemical society(2011)是以BIS-HQH-SOA,US201121315是以

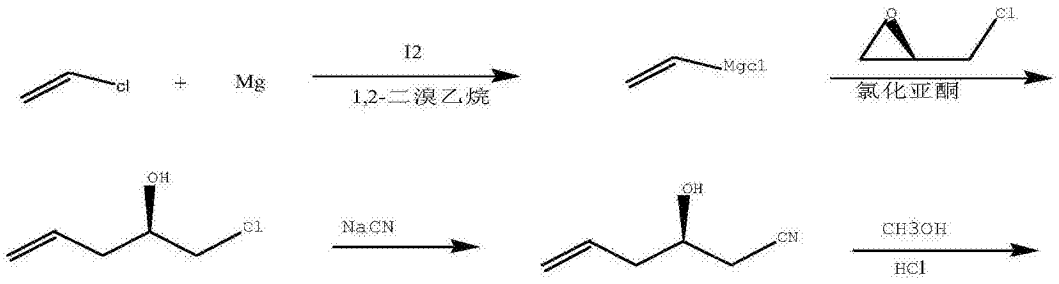
Q-BTBSA为催化，所有催化剂都比较复杂，一般用量大(约10％)，催化剂很贵.

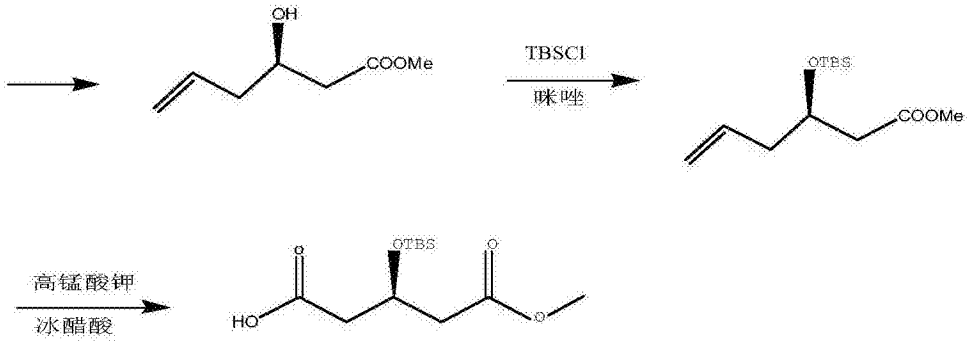
[0011] Tetrahedron Letter Volume,28,42,1987p4935-4938以chymotrypsin

[0012] 

[0013] 酶用量大，20～50％，ee值较低约60～70％。

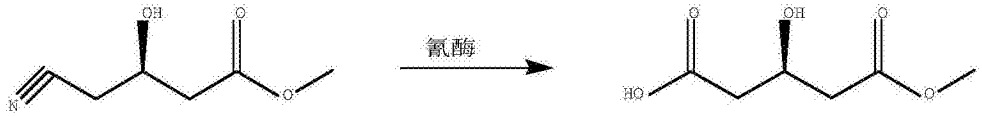
[0014] CN101735272给出以下工艺：

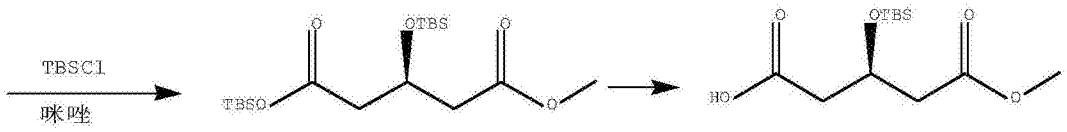


[0015] 

[0016] 路线长，用到剧毒物氰化钠，甲醇酯解时容易烯键加成，高锰酸钾冰醋酸，环境污染大。

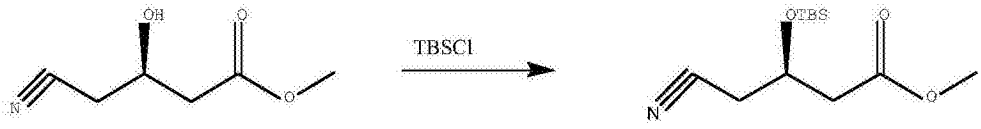
[0017] CN103361386给出以下工艺：



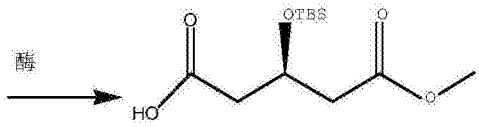
[0018] 

[0019] 需上保护再脱保护，TBSCl用量大，污染大。

[0020] CN102181493给出以下工艺



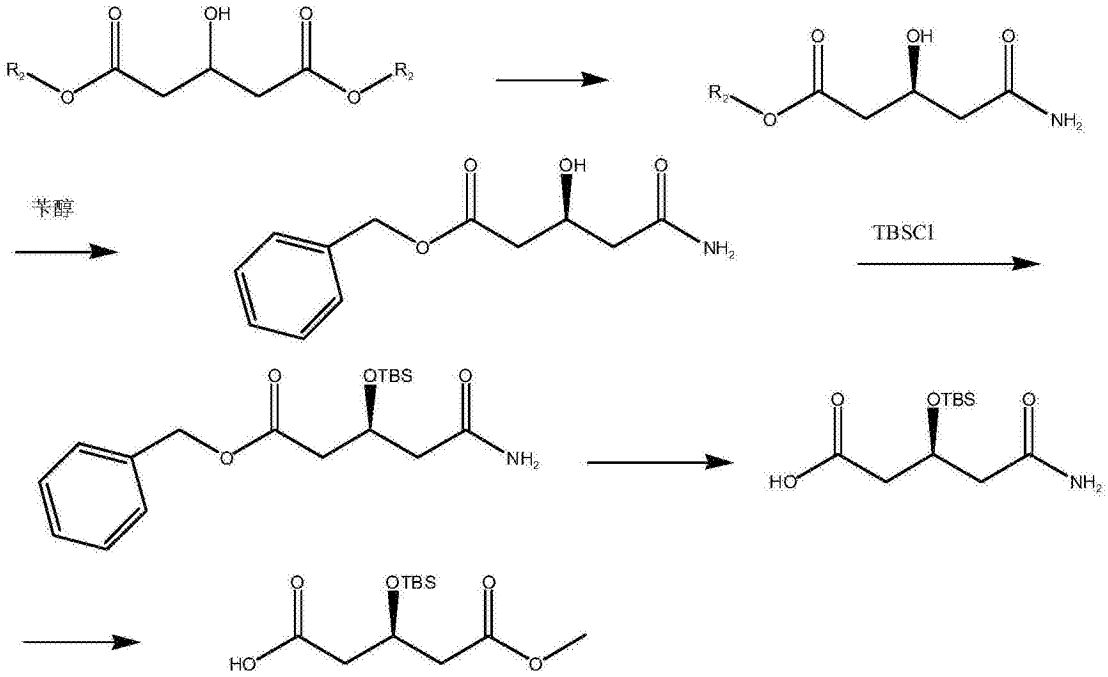
[0021]



[0022] 原料没有工艺化需转化制备,酶由于原料亲水性差,很难筛选。

[0023] WO2013080219给出以下工艺

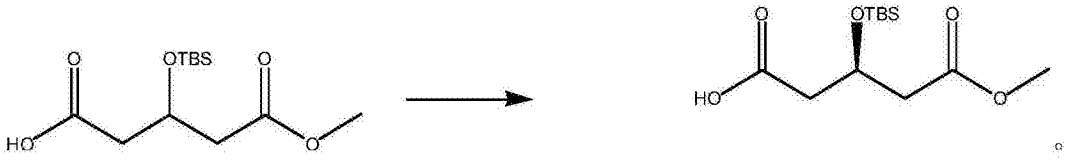
[0024]



[0025] 工艺路线长,成本较高,收性分离需过柱。

[0026] WO03097614、JP05032680用手性胺进行拆分,收率较低

[0027]



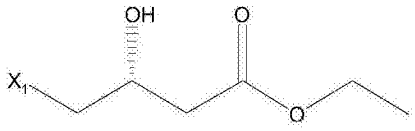
发明内容

[0028] 本发明提供了一种(R)-叔丁基二甲基硅氧基-戊二酸单酯(I)的制备方法本发明的技术方案如下:

[0029] 一种(R)-叔丁基二甲基硅氧基-戊二酸单酯(I)的制备方法包括以下步骤:

[0030] 1)(S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯(化合物V)与化合物VI在酶条件或碱性条件或酸性条件下,在溶剂中进行酯交换反应制备生成化合物IV;

[0031] (S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯(化合物V)结构式为:

[0032] 

(V)

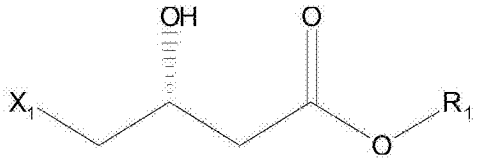
[0033] 其中X1为卤素；

[0034] 化合物VI的结构式为：

[0035] $R1-X_2$ (VI)

[0036] 所述的X_2为羟基或溴，R1为C1-C4烷基或苄基；

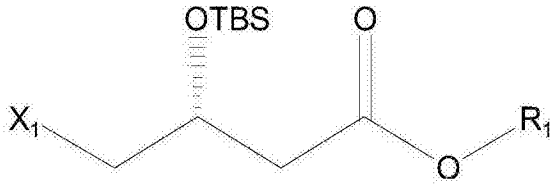
[0037] 化合物IV的结构式为：

[0038] 

(IV)

[0039] 2)化合物IV与叔丁基二甲基氯化硅在溶剂、缚酸剂作用下反应生成化合物III；

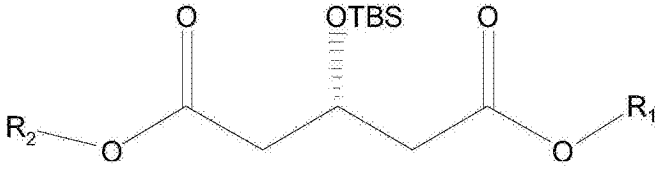
[0040] 化合物III的结构式为：

[0041] 

(III)

[0042] 3)化合物III在催化剂条件下与氯甲酸酯缩合得化合物II；

[0043] 化合物II的结构式为：

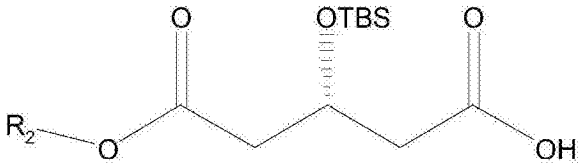
[0044] 

(II)

[0045] 其中，R2为C1-C8的烷基或芳基；

[0046] 4)化合物II在溶剂、催化剂存在下催化加氢生成化合物I；

[0047] 化合物I的结构式为：

[0048] 

(I)。

[0049] 所述步骤1)中的酶为脂肪酶，所述脂肪酶为YR—LIP、丹尼脂肪酶或诺维信脂肪酶435，所述的酶与(S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯的质量比为1:0.001～1:0.5，(S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯与化合物VI的摩尔比为1:0.9～3，酶条件下的溶剂为环已烷、THF、甲苯、DMF、二甲苯或DMF，溶剂的用量为S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯质量的5-10倍，反应温度为40～80℃，反应时间为4～24小时。

[0050] 所述步骤1)中的酸为对甲苯磺酸或甲磺酸，酸条件下时(S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯:酸:化合物VI的摩尔比为1:0.01:0.9～1:0.5:2.5；酸条件下溶剂为THF、甲苯或DMF，溶剂的用量为S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯质量的5-10倍，反应温度为40～60℃。

[0051] 所述步骤1)中的碱为氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳基二咪唑或DMAP中的一种或多种;S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯与氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾的摩尔比为1:0.9:～1:3,S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯与碳基二咪唑比为1:1.1～1.8,S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯与DMAP质量比为:1:0.02～1:0.1,(S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯与化合物VI的摩尔比为1:0.9～3,碱条件下的溶剂为THF、甲苯、DMF、乙醇、甲醇或异丙醇,溶剂的用量为S)-4-卤-3-羟基丁酸乙酯质量的5-10倍,当碱为氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾时,溶剂为乙醇、甲醇或异丙醇,氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾为质量百分比为20％～80％的水溶液,反应温度为40～60℃。

[0052] 所述步骤1)中化合物VI为C1—C4醇、苄醇或C1-C4烷基溴、溴化苄;当步骤1)在酶或酸性条件下进行时,化合物VI为苄醇;当步骤1)在氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾条件下进行时,化合物VI为溴化苄。

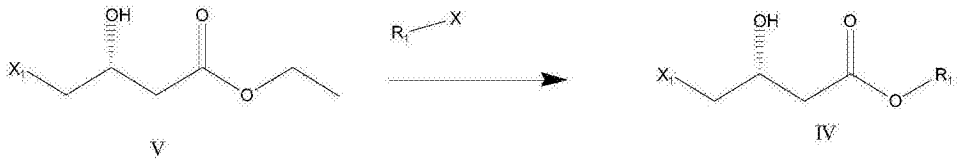
[0053] 所述步骤2)中的溶剂为非质子性极性溶剂,所述的非质子性极性溶剂为二氯甲烷、氯仿或DMF,所述的缚酸剂为咪唑或三乙胺,反应原料摩尔配比为化合物IV:TBSCl:缚酸剂＝1:1.1:1.15～1:1.8:2,反应温度为10～40℃,溶剂与化合物IV的体积比为3～15倍。

[0054] 所述步骤3)在低温下反应,反应温度为-80～0℃,所述步骤3)中的催化剂为镁、叔丁基锂或正丁基锂,化合物III:催化剂:氯甲酸酯摩尔比为1:1:1.2～1:1:1.5:2,所述的氯甲酸酯为C1—C8的氯甲酸酯。

[0055] 所述步骤4)中溶剂为乙酸乙酯、甲苯、甲醇或乙醇,所述步骤4)中催化剂为Pd/C、Pt/C或$Pd(OH)_2/C$,反应压力为1～5个大气压,化合物II与催化剂的质量比为:1:0.01～0.1,溶剂为原料体积比的3～20倍,温度为10～50℃。

[0056] (R)-叔丁基二甲基硅氧基-戊二酸单甲酯具体制备工艺如下:

[0057] 化合物V与C1—C4烷基醇、苄基醇或溴化物交换成酯IV

[0058] 

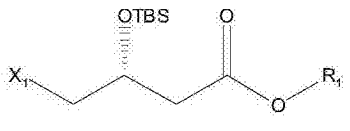
V IV

[0059] 与醇交换时用YR—LIP、丹尼脂肪酶、诺维信脂肪酶435(都可商业采购)或对甲苯磺酸。

[0060] 与溴化物反应时,是先把乙酯用氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾等水解成水,再用羰基二咪唑活化,与溴化物反应得酯。

[0061] 上述反应产物IV在二氯甲烷、氯仿、或DMF溶液中,在傅酸剂存在下,如咪唑、三乙胺等,与TBSCl反应得到生成保护基得化合物III

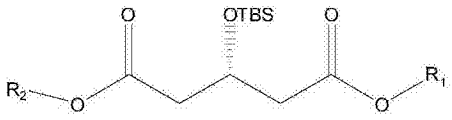
[0062] 化合物III结构

[0063] 

III

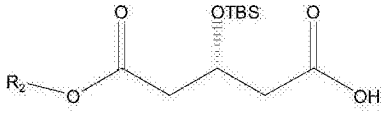
[0064] 化合物III在鎂,叔丁基锂、正丁基锂和1,2-二溴乙烷、哌啶酮下与氯甲酸酯在低温下缩合得化合物II

[0065] 化合物II结构

[0066] 

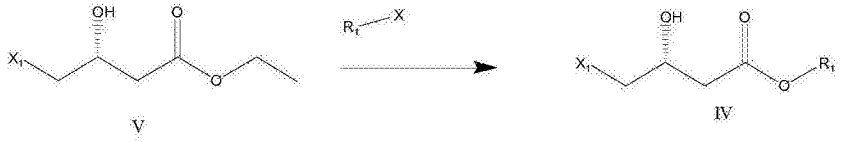
II

[0067] 化合物II在Pd/C、Pt/C、或Pd(OH)2/C催化加氢去除苄基得到目标产物I

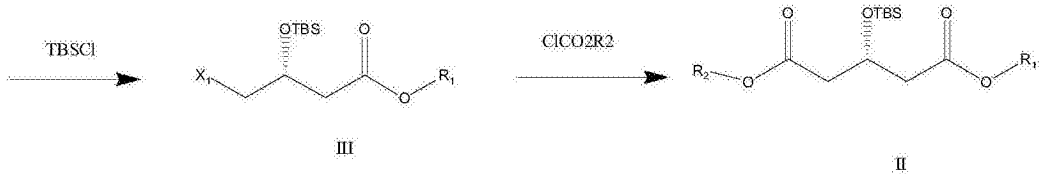
[0068] 

I

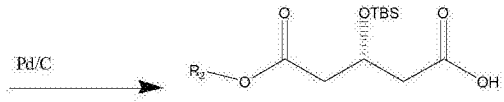
[0069] 反应过程可表述如下：



V IV

[0070] 

III II



I

[0071] 本发明与现有技术相比的有益效果是：与原来的路线相比，本工艺原料手性天然，不需拆分和诱导，也无需酶水解才能得到手性中心，所以产品手性较好。与原工艺相比，酶都为已工业化的酶，原料易得。反应调条件较温和，易于工业化。与原路线相比，路线较短，三废较少。

附图说明

[0072] 图1为本发明实例12最终产物的H-NMR图。

具体实施方式

[0073] 实例1 化合物IV的制备：

[0074] 在反应瓶中，加入化合物V，(S)-3-羟基-4-溴丁酸乙酯(20.5g)、苄醇(12g)、甲苯150ml、YR-LIP(0.1g)、加热到70～80℃，8小时，TLC监控，反应完全后再冷却至常温，过滤，回收酶，减压浓缩，得棕色油状物。(S)-3-羟基-4-溴丁酸苄酯(IV)收率96%，纯度GC97%。

[0075] 实例2 化合物IV的制备：

[0076] 上述实例1中，YR-LIP诺维信脂肪酶4350.2g，得得棕色油状物。(S)-3-羟基-4-溴丁酸苄酯(IV)收率92％，纯度GC93％。

[0077] 实例3 化合物IV的制备：

[0078] 在反应瓶中，加入化合物V，(S)-3-羟基-4-溴丁酸乙酯(20.5g)、对甲苯磺酸(0.3g)、甲苯、苄醇(10g)、甲苯150ml加热到回流，反应约6小时，冷却到常温，用小苏打水洗涤，盐水洗涤，浓缩去除甲苯，得油状物(S)-3-羟基-4-溴丁酸苄酯收率92％，GC纯度93.5％。

[0079] 实例4 化合物IV的制备：

[0080] 在反应瓶中，加入化合物V，(S)-3-羟基-4-溴丁酸乙酯(20.5g)、YR-LIP(0.1g)、异丙醇(8g)、甲苯150ml加热到回流，反应约4小时，冷却到常温，用水洗涤，盐水洗涤，浓缩去除甲苯，得油状物(S)-3-羟基-4-溴丁酸异丙醇酯收率91％，GC纯度94.6％。

[0081] 实例5 化合物IV的制备(S)-3-羟基-4-碘丁酸苄酯：

[0082] 在反应瓶中，加入化合物V，(S)-3-羟基-4-碘丁酸乙酯(25g)、YR-LIP(0.1g)、苄醇(12g)、甲苯150ml加热到回流，反应约8小时，冷却到常温，用水洗涤，盐水洗涤，浓缩去除甲苯，得油状物(S)-3-羟基-4-碘丁酸苄酯收率85.2％，GC纯度89.5％。

[0083] 实例6 化合物IV的制备(S)-3-羟基-4-氯丁酸苄酯：

[0084] 在反应瓶中，加入化合物V，(S)-3-羟基-4-氯丁酸乙酯(14.5g)、YR-LIP(0.1g)、苄醇(12g)、甲苯150ml加热到回流，反应约8小时，冷却到常温，用水洗涤，盐水洗涤，浓缩去除甲苯，得油状物(S)-3-羟基-4-氯丁酸苄酯收率91.2％，GC纯度96.5％。

[0085] 实例7 化合物IV的制备(S)-3-羟基-4-氯丁酸苄酯：

[0086] 把化合物V，(S)-3-羟基-4-氯丁酸乙酯(14.5g)、乙醇150ml溶解，加热到50℃慢慢滴加20％的氢氧化钠22ml，滴完后保温搅拌3小时，GC监控反应完全后，冷却，把反应液倒入300ml的2-甲基四氢呋喃溶液中，冷却至0℃，慢慢滴加盐酸(1N)调PH至2～3，分层，水相再用2-甲基四氢呋喃100ml萃取一遍，合并有机相，减压浓缩，除去溶剂，得到油状物，溶解于100ml的DMF溶液中，加入羰基二咪唑(18g)，DMAP0.05g，常温搅拌2小时，慢慢滴加溴化苄(20.5g)/DMF(60ml)、常温搅拌5小时，倒入冰水中，用二氯甲烷200ml萃取2次，无水硫酸钠干燥，浓缩得产品(S)-3-羟基-4-氯丁酸苄酯。收率75.6％，GC纯度91.4％。

[0087] 实例8 化合物III的制备

[0088] 将(S)-3-羟基-4-溴丁酸苄酯(IV)(27g)溶于二氯甲烷150ml中，加入咪唑(8.5g)，分批加入TBSCl(18g)，20～30℃搅拌，过滤，回收咪唑盐酸盐，再加入水80ml，用冰醋酸和小苏打水调至中性，萃取，水相用二氯甲烷50ml再萃取一次，合并有机相，减压浓缩得(S)-3-叔丁基二甲基硅氧基-4-溴丁酸苄酯(III)为无色或淡棕色油状物收率为95％。

[0089] 实例9 化合物II的制备

[0090] 在反应瓶加入THF200ml，1，2-二溴乙烷(10g)，N2气保护，搅拌，降温，-78±5℃下，加入镁4g，滴完后，慢慢升至回流，搅拌4小时，降温至-45±5℃，滴加化合物III(37g)和100mlTHF的混和液，升温至慢慢升至0℃，搅拌2小时。在另一在干燥反应瓶中加入，氯甲酸叔丁酯(20g)，THF80ml，N2气保护，冷却至-78±5℃下，慢慢滴加上述制备好的镁盐，反应1小时，加入小苏打和冰醋酸/THF中和至中性。加入到冰水中，加入盐，分层萃取，有机相用盐水洗涤，浓缩，无水硫酸钠干燥，浓缩得棕色油状物(S)-3-叔丁基二甲基硅氧基-戊二酸苄

酯叔丁酯(II)收率为62%,纯度93.6%。

[0091] 实例10 化合物II的制备

[0092] 在反应瓶加入N2气保护,化合物III4-碘代-3(S)-叔丁基二甲基硅氧基-丁酸苄酯(22g),THF200ml搅拌,降温,-78±5℃下,滴加正丁基锂正几烷溶液(2.0N)26ml,滴完后,保温2小时,慢慢滴加氯甲酸叔丁酯7.2g/THF(20ml),搅拌1小时,加入到冰水中,加入盐,分层萃取,有机相用盐水洗涤,浓缩,无水硫酸钠干燥,浓缩得棕色油状物(S)-3-叔丁基二甲基硅氧基-戊二酸苄酯叔丁酯(II)收率为48%,纯度92.5%。

[0093] 实例11 (S)-3-叔丁基二甲基硅氧基-戊二酸苄酯单甲酯(II)

[0094] 实例5中把氯甲酸叔丁酯换成氯甲酸甲酯,收率26.5%

[0095] 实例12 目标化合物I(R)-叔丁基二甲基硅氧基-戊二酸单叔丁酯的制备

[0096] 把化合物II(40)和乙酸乙酯200ml、Pd/C(0.8g)5%,加入到高压釜中,氮气置换三遍,通氢气,加压到1.5个大气压,反应5～6小时,基本不吸氢时,停止反应,用氮气换三遍,赶走氢气,慢慢打开高压釜,过滤,用5%,的小苏打100ml洗涤有机相,三遍,水相用磷酸或稀盐酸调至PH3～4,用二氯甲烷150*2萃取,干燥减压浓缩得油状物(R)-3-叔丁基二甲基硅氧基-戊二酸单叔丁酯收率96%,纯度≥94.1%(GC,气化温320℃,柱温:250℃,检测温320℃SPB－5)。

[0097] 实例13 (R)-叔丁基二甲基硅氧基-戊二酸单甲酯

[0098] 实例7中把原料换成(S)-3-叔丁基二甲基硅氧基-戊二酸苄酯单甲酯的产品,收率94.6%,纯度92.5%。

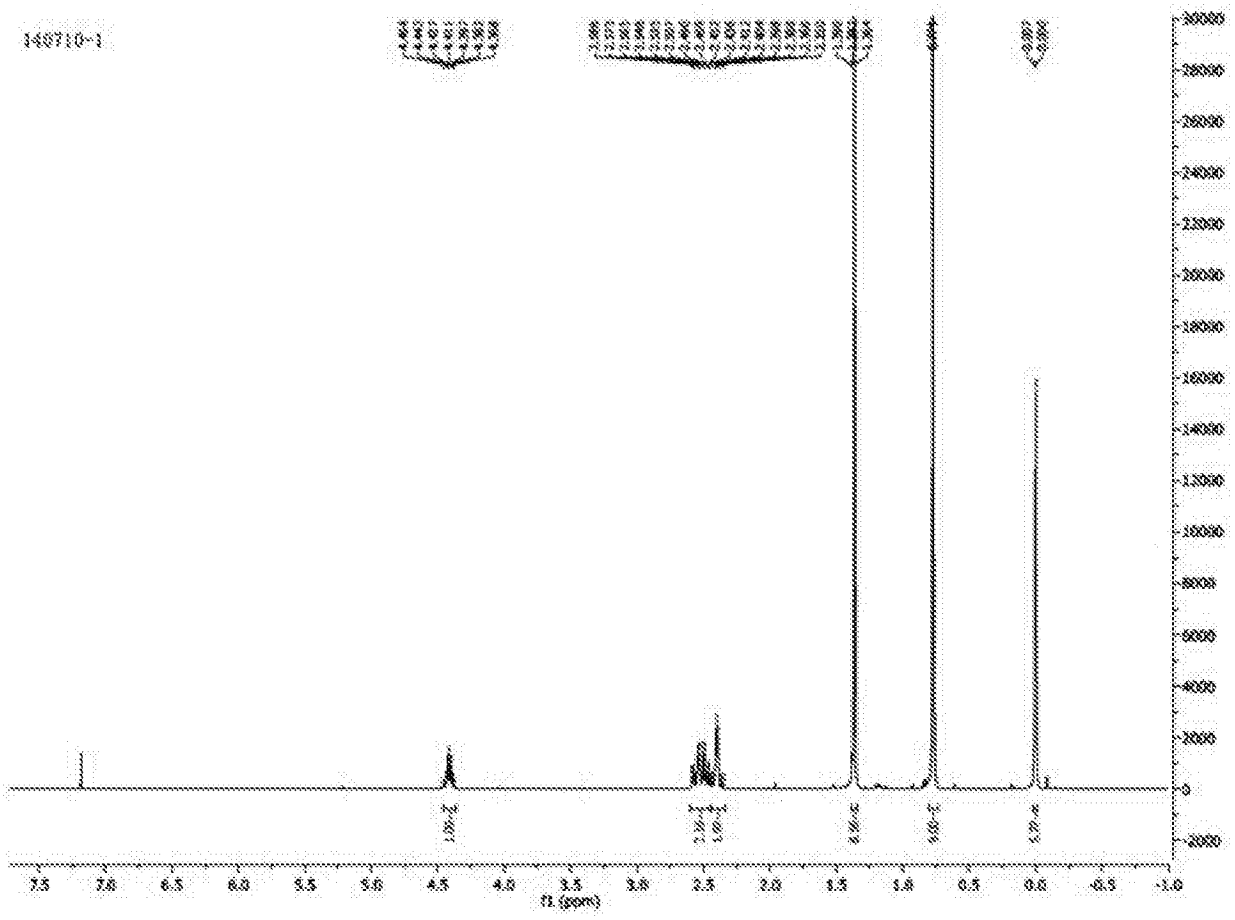


图1