

浙江大学

硕士学位论文

瑞舒伐他汀钙的合成

姓名：梅光耀

申请学位级别：硕士

专业：化学工程

指导教师：吕秀阳

20061201



摘要

瑞舒伐他汀钙，其化学名称为 (+)-(3R,5S)-双{7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-(N-甲基-N-甲磺酰胺基)嘧啶-5-基]-3,5-二羟基-6-(E)-庚烯酸}半钙盐，它是阿斯利康 (ASTRAZENECA) 研发的第三代 HMG-COA 还原酶抑制剂，治疗高血胆固醇症、混合型血脂紊乱和单纯性高血脂甘油三脂症。

采用先得到手性侧链醛和新型磷盐母核，再通过魏息梯 (WITTIG) 反应缩合的合成策略，通过新方法合成了瑞舒伐他汀钙。(1) 手性侧链醛的合成：采用(R)-4-苄氧基-3-羟基丁腈作为底物，通过 REFORMATSKY 反应缩合得到含有手性羟基的二羧物酯，再手性还原，丙酮叉保护后氢解脱苄，最后氧化得到侧链醛。(2) 新型磷盐母核的合成：采用嘧啶醇作为原料，经过溴化，由三苯基磷成盐得到。(3) 将以上两个合成片段在强碱的作用下，发生魏息梯 (WITTIG) 反应缩合，然后脱羟基保护、酯水解、成钙盐，最终合成了瑞舒伐他汀钙，总收率达到 47.3%。



ABSTRACT

Rosuvastatin Calcium which Chemical name is Bis [(E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid] calcium salt is the third generation's HMG-COA reductase inhibitor developed by ASTRAZENECA, Can treat the disorder of high blood-cholesterol 、 mixing blood-fat disturbance and simple high blood-fat trimyristin.

Rosuvastatin Calcium was synthesized through new synthetic route, according to the strategy of preparing the chiral side chain aldehyde and new-style parent nuclear respectively, followed by reaction of WITTIG condensation. (1) Synthesis the chiral side chain aldehyde: we take (R)-4-benzyloxy-3-hydroxyl-butyronitrile for primary raw, prepare the double carbonyl ester including chiral hydroxyl group by REFORMATSKY reaction, then react chiral reduce, protected by 2,2-dimethoxypropane, shuck the benzyloxy group by hydrogenation, get the side chain aldehyde by reaction of oxidation. (2) Synthesis the new-style parent nuclear: we take pyrimidine alcohol for primary raw, get the parent nuclear through bromination and salified with triphenylphosphine. (3) Rosuvastatin Calcium was prepared from WITTIG condensation of above components acted on strong base, deprotection of hydroxyl group and hydrolysis of its ester group. Total yield is 47.3%.



第一章 前言

1.1 降血脂药物(HMG-CoA 还原酶抑制剂)的概述

心血管疾病是一类严重危害人类健康的疾病,近年来,无论在西方还是东方国家,该类疾病的发病率和死亡率都呈明显上升趋势。据世界卫生组织统计,全世界每年大约有 1500 万人死于心血管疾病;而在我国,心脑血管疾病发生率高达 8%,死亡率接近总死亡率的 50%;平均每 20 分钟就有一人因心脑血管疾病而死亡。心脑血管疾病主要源于动脉粥样硬化,而 80%以上的动脉粥样硬化是由高脂血症造成。据调查,对 15-69 岁的人群作血脂检查,发现人群高脂血症者占 40%。

过去医药界防治心血管疾病侧重在降压药的开发上,先后发明了不少有效的降压药。但是随着医药科学的不断发展,人们认识到高血脂是发生冠心病及高血压的主要危险因素。虽然高脂血症初期多数没有临床症状,但对身体的损害是隐匿的、逐渐的、进行性的和全身的。高脂血症的直接损害是加速全身动脉粥样硬化,而全身的重要器官都要依靠动脉供血、供氧,一旦动脉被粥样斑块堵塞,就会导致严重后果。同时动脉粥样硬化能引起肾功能衰竭等严重的并发症,这些都与高脂血症密切相关。大量研究资料表明,高脂血症是脑卒中、冠心病、心肌梗死独立而重要的危险因素。此外,高脂血症也是促进高血压、糖耐量异常、糖尿病的一个重要危险因素。高脂血症还可引起脂肪肝、肝硬化、胆石症、胰腺炎、眼底出血、失明、周围血管疾病、跛行、高尿酸血症等一系列的伴发症。总之,血浆中无论是胆固醇或甘油三酯浓度过高,这最终都可能导致 AS 和许多心血管疾病^[1]21 世纪,高血脂症已逐渐成为人类健康的头号杀手。

所以,降低高血脂和全面调节血脂水平对于动脉粥样硬化(ATHEROSCLEROSIS,AC)和和心血管疾病的治具有十分重要的意义^[2],进入八十年代后期,科学家们开始研制一种叫他汀的新药物,它在治疗血脂中取得了重大突破^[3,4]。这就是 HMG-COA 还原酶抑制剂,中文的名字叫:3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A,对各种大量研究数据的分析结果^[5]揭示,他汀类药物的作用和它们降低低密度脂蛋白(LDL-C)水平的幅度有关,并呈线性正相关关系。应用他汀类降脂药物能明显降低血浆胆固醇(主要是 LDL-C)水平,同时也能显著降低冠心病人群冠脉事件发生率和病死率,也不增加非冠心病的死亡率。所以,降低 LDL-C 已成为冠心病防治重要措施之一。

大量临床试验、尤其是全球性大规模临床研究^[6]表明,他汀类药物调脂干预可降低冠心病(CHD)的发生风险。羟甲戊二酰辅酶 A(HMG-COA)还原酶抑制剂,即通常所



称的他汀类药物,因其确切的疗效和较好的安全性已成为临床最常用的一类调脂药物。随着 1987 年美国默克公司的第一个 STATIN(洛伐他汀)的上市,该 STATIN 系列由于其卓越的性能,在市场上蓬勃发展,近年来,相继问世的他汀类药物在已有洛伐他汀(LOVASTATIN)、辛伐他汀(SIMVASTATIN)、普伐他汀(PRAVASTATIN)、氟伐他汀(FLUVASTATIN)、西伐他汀(CERVASTATIN)、阿托他汀(ATORVASTATIN)、匹伐他汀(NK-104)、瑞舒伐他汀(ROSUVASTATIN), (其中,西伐他汀 2001 年撤出市场),见图 1-1^[7]

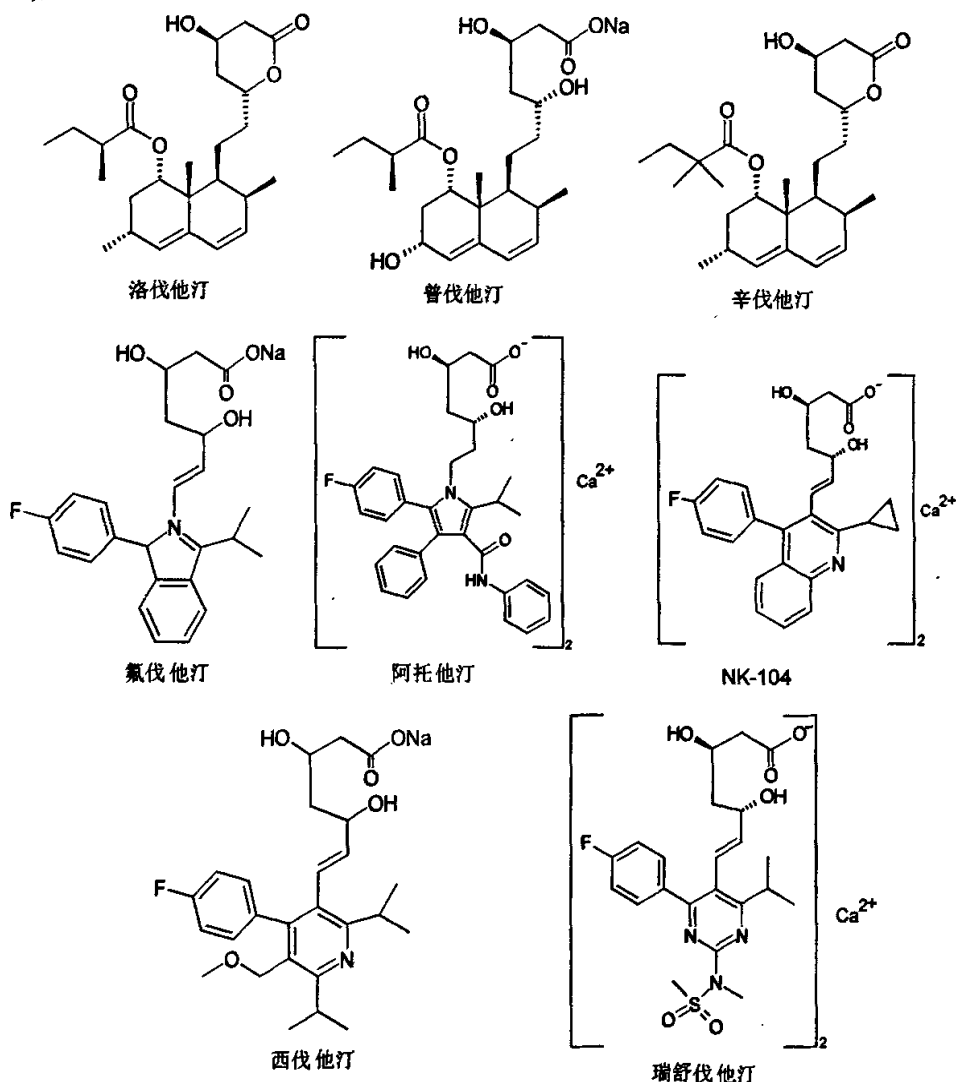


图 1-1

这些药物的侧链化学结构基本相似,但是由于其母核配体结构不同,其亲脂性能彼此各有差异,因此药效也各有千秋,尽管如此,他们还是有着共同特性:都有很强的降低血浆总胆固醇、胆固醇、载脂蛋白 B 水平的作用,另外,他们对于降低血浆甘油三



脂和升高 HDL 胆固醇有也都有效果，并且，还有防止老年骨质疏松的作用。

根据 HORIZON GLOBAL NEWPORT 最新数据见如下图表：

销售范围	2004.6~2005.6	2005.6~2006.6	增长率
美国	753.2M \$	981.8M \$	30.4%
欧盟	303.7M \$	419.3M \$	38.1%
全球	1226.1M \$	1660.6M \$	35.4%

综合以上，由于他汀类药物具有高效性、低毒副作用的优良品质，该系列产品已经成为当代心血管药物中的最有前途的药物之一。

1.2 关于瑞舒伐他汀 (ROSUVASTATIN) 的概述

瑞舒伐他汀 (ROSUVASTATIN) 见图 1-1，其化学名称为 (+)-(3R,5S)-双{7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-(N-甲基-N-甲磺酰胺基)嘧啶-5-基]-3,5-二羟基-6-(E)-庚烯酸}半钙盐，其商品名为 CRESTOR。该药物最早是日本盐野义公司研发成功，后来盐野义将该药物技术转让给英国的 ZENECA 公司^{[9][10]} (就是现在的 ASTRAZENECA 阿斯利康)。并于 2001 年就其一日一次给药治疗高血胆固醇症、混合型血脂紊乱和单纯性高血脂甘油三脂症在欧、美同时提出新药申请^[11]并在瑞舒伐他汀于 2002 年 11 月首先在荷兰批准上市,2003 年 8 月获得美国 FDA 批准上市,目前已在 60 余个国家上市,在我国已完成临床试验。

阿斯利康制药有限公司开发的瑞舒伐他汀(ROSUVASTATIN,产品为瑞舒伐他汀钙薄膜衣片)即是他汀类药物家族的新成员。临床前实验和在全球进行的多项临床试验表明,瑞舒伐他汀具有比现有他汀类药物更强的调脂效果及相似的安全性^[12]。

与其他他汀类药物相同,瑞舒伐他汀通过竞争性抑制 HMG-COA 还原酶而产生降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的作用。不同的是,瑞舒伐他汀的结构中含有一个极性的甲磺酰胺基,它与分子的低亲脂性相关,因此其亲水性比其他他汀类强(与普伐他汀相似),易被其靶器官肝脏摄入,具有较强的肝脏特异性,同时该化合物的亲水特性可以使其避免被细胞色素 P450 酶大量代谢^[13]体外研究表明,它在肝细胞中的药理活性比在成纤维细胞中强 1000 倍^[14]。

科学家将瑞舒伐他汀钙对胆固醇合成的体内作用已在大鼠和狗中予以评价,^[15]数据表明瑞舒伐他汀对大鼠胆固醇合成的抑制作用时间较已经上市的所有他汀药物都要长。科学家还把瑞舒伐他汀钙在动物中进行了降脂效力实验^[16],当瑞舒伐他汀以 3mg/Kg/天方案口服给药 14 天后,狗血浆胆固醇水平降低了 26%,而普伐他汀的相应值为 18%。给猴给药 12.5mg/kg,则其血浆胆固醇水平降低 22%,而普伐他汀在高达 50mg/kg 的剂量下亦仅降低 19%。



临床前研究表明,瑞舒伐他汀对 HMG-COA 还原酶的抑制能力大于阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、西立伐他汀和氟伐他汀,酶抑制时间也比阿托伐他汀^[17]、西立伐他汀和辛伐他汀长。

临床二期研究主要是初步考察它的有效性和安全性,其中一项于 2000 年 6 月在瑞士斯德哥尔摩市召开第 12 届国际动脉粥样硬化学会年会上发表的二期临床研究数据^[18]表明,瑞舒伐他汀可以使 LDL-C 水平最多可以降低 65%、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)水平最多提高 14%。此两组数据在迄今已知所有他汀类药物中都是最好的。在三期临床试验中,其中于 2001 年 3 月 20 日在美国心脏病学会第 50 届科学研讨会上发表的三期临床试验数据^[19]显示,瑞舒伐他汀可以使 87% 患者的胆固醇水平达到美国“国家胆固醇教育计划”所定的指标。该数据还显示,瑞舒伐他汀 80mg/天也能降低杂合型家族性高血胆固醇患者 58% 的 LDL-C 合显著提 HDL-C12%,而此类遗传病患者有严重的高水平胆固醇,他们发展产生心脏病的风险更大

与同类药物相比,瑞舒伐他汀具有一些有利的药理学特性:对 HMG-COA 还原酶的抑制作用更强;肝选择性更好;肝代谢少,药物相互作用少;消除半衰期长,可每日 1 次给药;药理活性无时辰差异;年龄和性别对药代动力学无影响。临床研究显示,瑞舒伐他汀对各类血脂异常患者的 LDL-C 降低效果均显著优于同类其他药物,对 HDL-C、TG 及其他脂质组分也具有益作用,可显著提高患者的降脂达标率。其耐受性良好,不良事件发生率与同类其他药物相似。综合现有临床证据,瑞舒伐他汀将为血脂异常的治疗增加一个有价值的新选择。对各他汀类药物差异的考虑将有助于确定它们各自在临床应用中的地位,最值得重视的是 CURVE 研究^[20],它比较全面比较了已经上市的他汀类药物在多种剂量下的降脂效果和安全性。

1.3 立项背景

鉴于以上,瑞舒伐他汀钙具有极其优秀的药效,同时具备毒副作用低的优点,这些都是国内外专业人士看好的,因此,该药物具有极其广阔的前景和灿烂的市场。由此我们着手研究瑞舒伐他汀钙的化学合成新方法,是具有很高的经济和社会价值,同时,我们通过该合成的实施,获得了自己的知识产权保护。



第二章 瑞舒伐他汀钙的合成综述

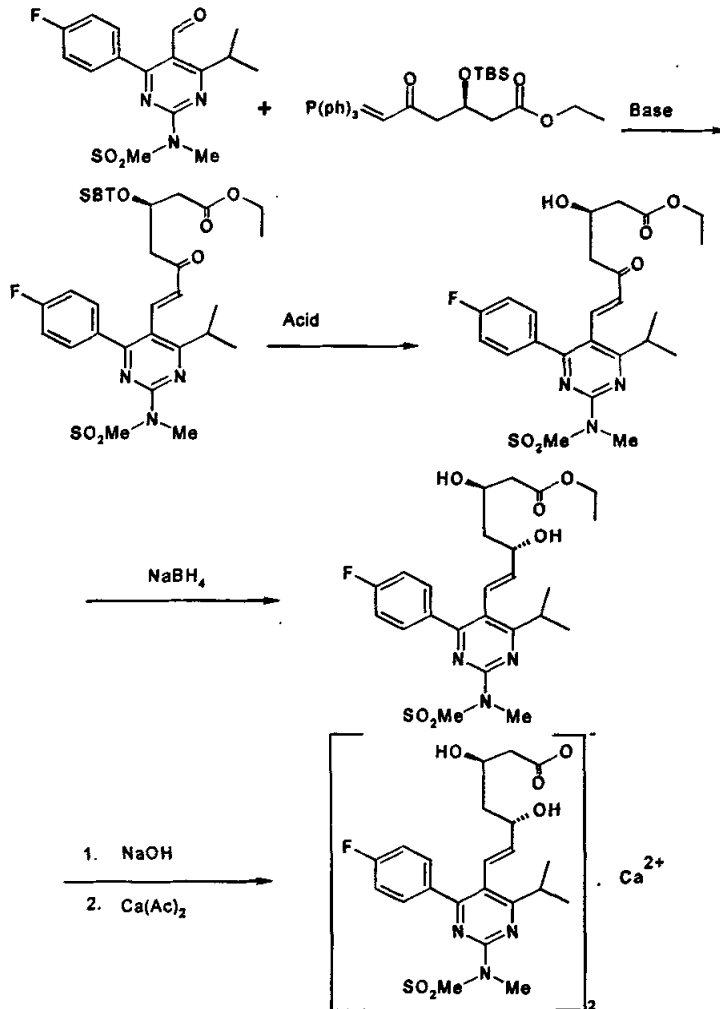
2.1 瑞舒伐他汀钙合成路线[1] [21]

1 基本概况:

瑞舒伐他汀钙 (ROSUVASTATIN CALCIUM) 最早是日本盐野义公司^[22]研发成功, 后来盐野义将该药物技术转让给英国的阿斯利康 (ASTRAZENECA)。

2 基本专利的骨架特色:

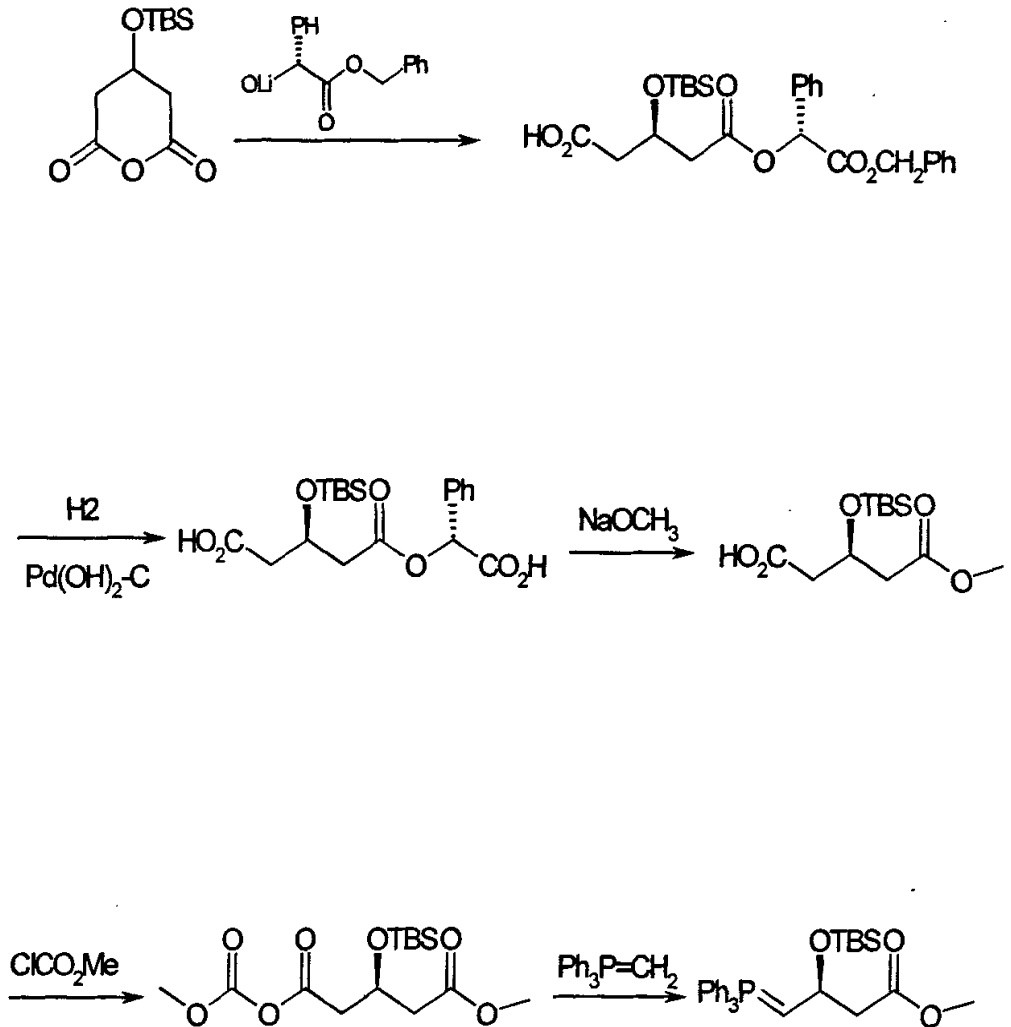
1992年, 基本专利中公开了该化合物及其制备方法, 该专利为该产品最早也是最基本的化合物专利。其制备方法的特点是将嘧啶母核得到多取代甲醛^[23], 另外, 将手性侧链合成为膦盐, 再由魏悌希 (WITTIG) 反应^[24] [25] [26] 缩合得到瑞舒伐他汀骨架。其关键的合成步骤如下:





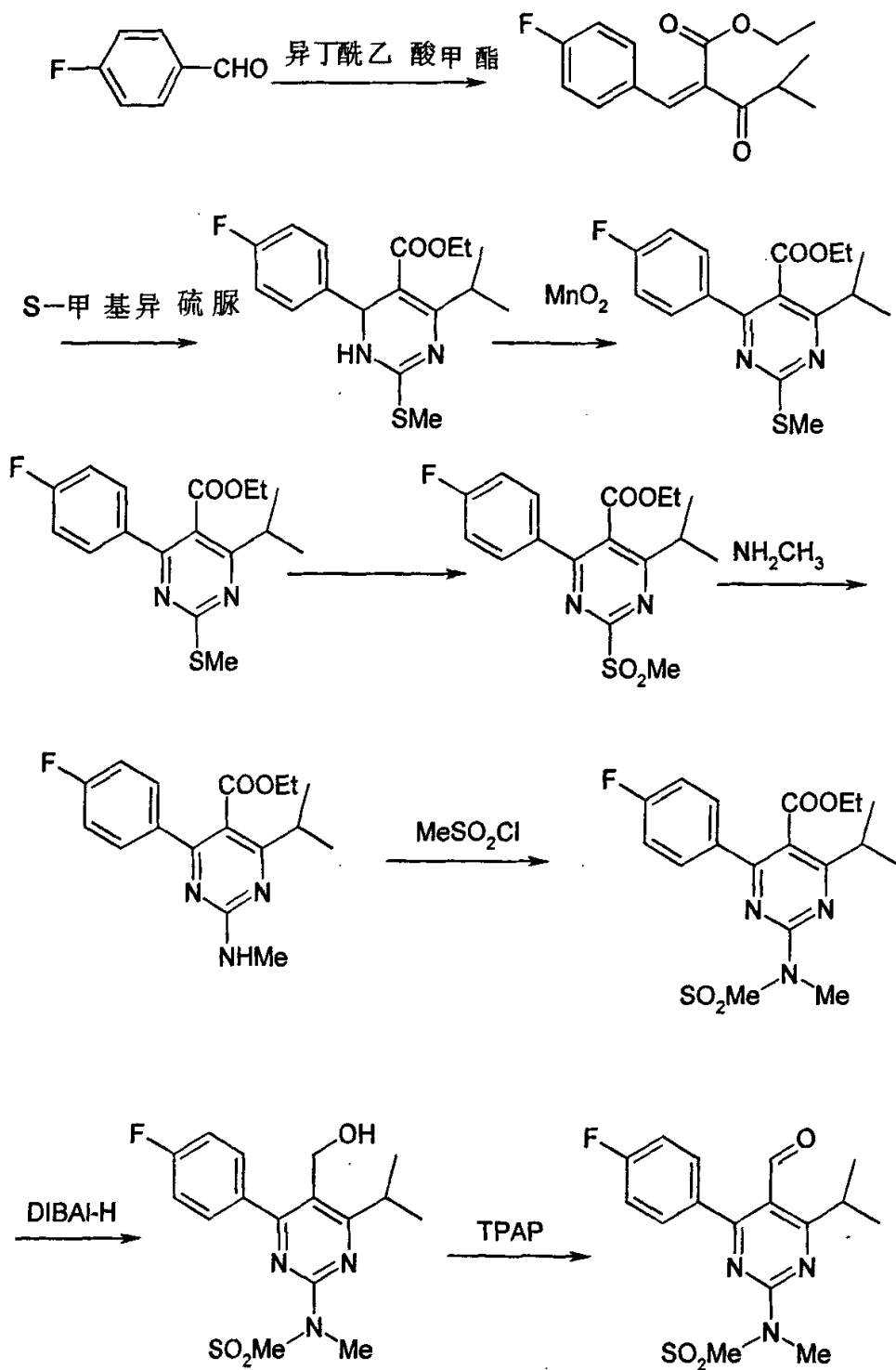
3 基本专利的分解实施:

其中甲酯侧链磷盐的其合成^[27]的路线如下:





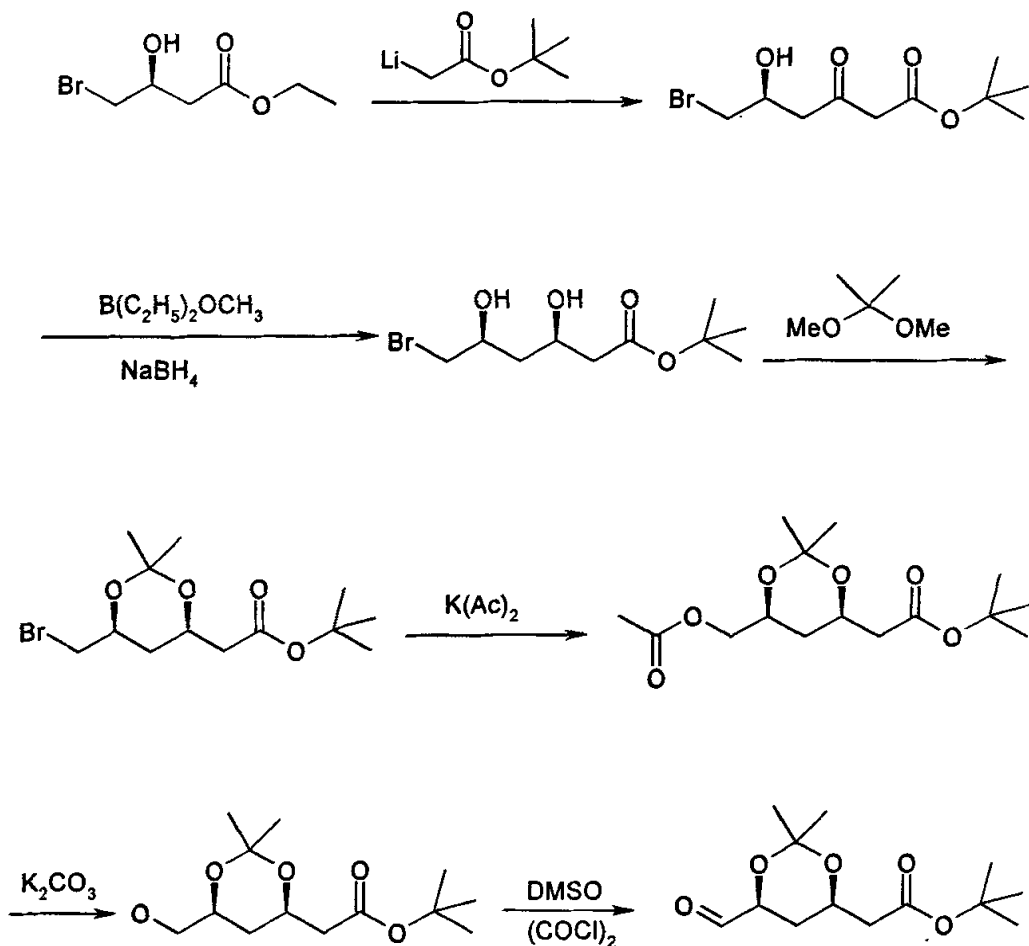
其的母核具体合成路线为^[21];





2.2 瑞舒伐他汀钙合成路线^{[2][28][29][30][31]}

2000年2月,英国的阿斯利康公司着手研究该项目后,首先提出母核做成膦盐,将叔丁酯侧链做成醛,由此完成魏悌希(WITTIG)反应缩合得到瑞舒伐他汀骨架,再脱保护,碱水解并转钙盐得到目标产物^[31]。其关键的合成步骤如下:其中,叔丁酯侧链醛早在1988年,就有专利^[32]采用(R)-4-溴-3-羟基丁酸乙酯通过缩合得到含手性羟基的二羧物酯。再用硼氢化钠和硼烷进行手性还原^[33],然后上丙酮叉保护,再将卤素基团(氯或溴)乙酰化,再将乙酰基水解得到侧链醇^{[34][35]},最后由DMSO经草酰氯氧化^[36,37]得到叔丁酯侧链醛,其关键的合成步骤如下:

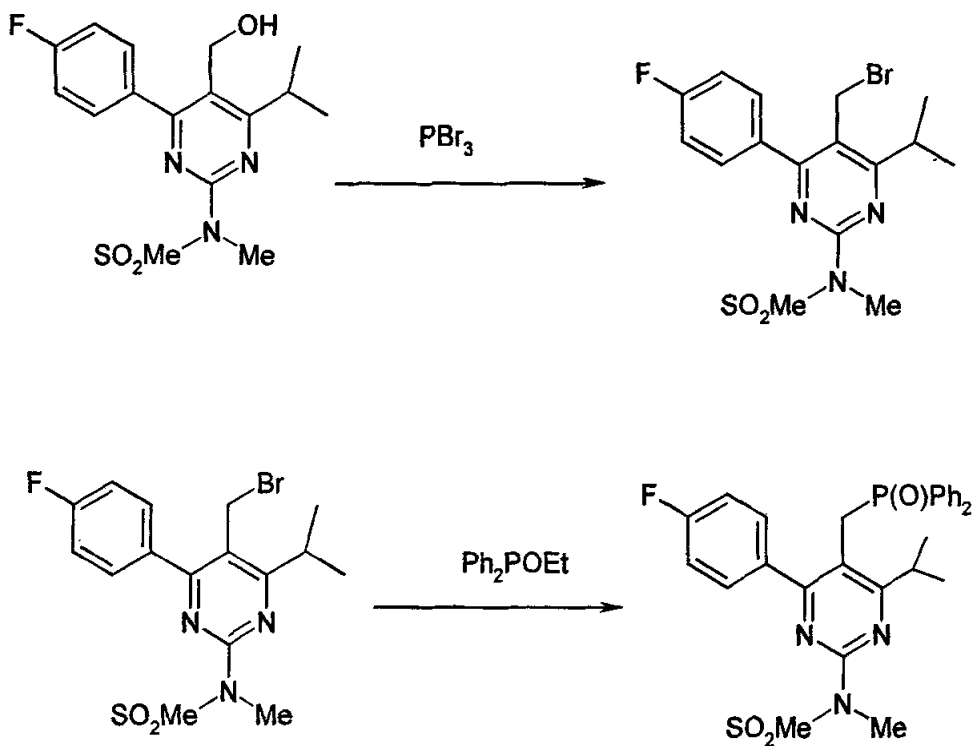


另外,叔丁酯侧链在1989年10月20日,德国有学者就曾在合成另外一个新的他汀HR780里提到了^[33]。

其中母核采用基本专利^[21]提到的取代嘧啶醇作为基本原料,将羟基溴化,再和二苯基亚磷乙酯成盐,得到磷脂母核。



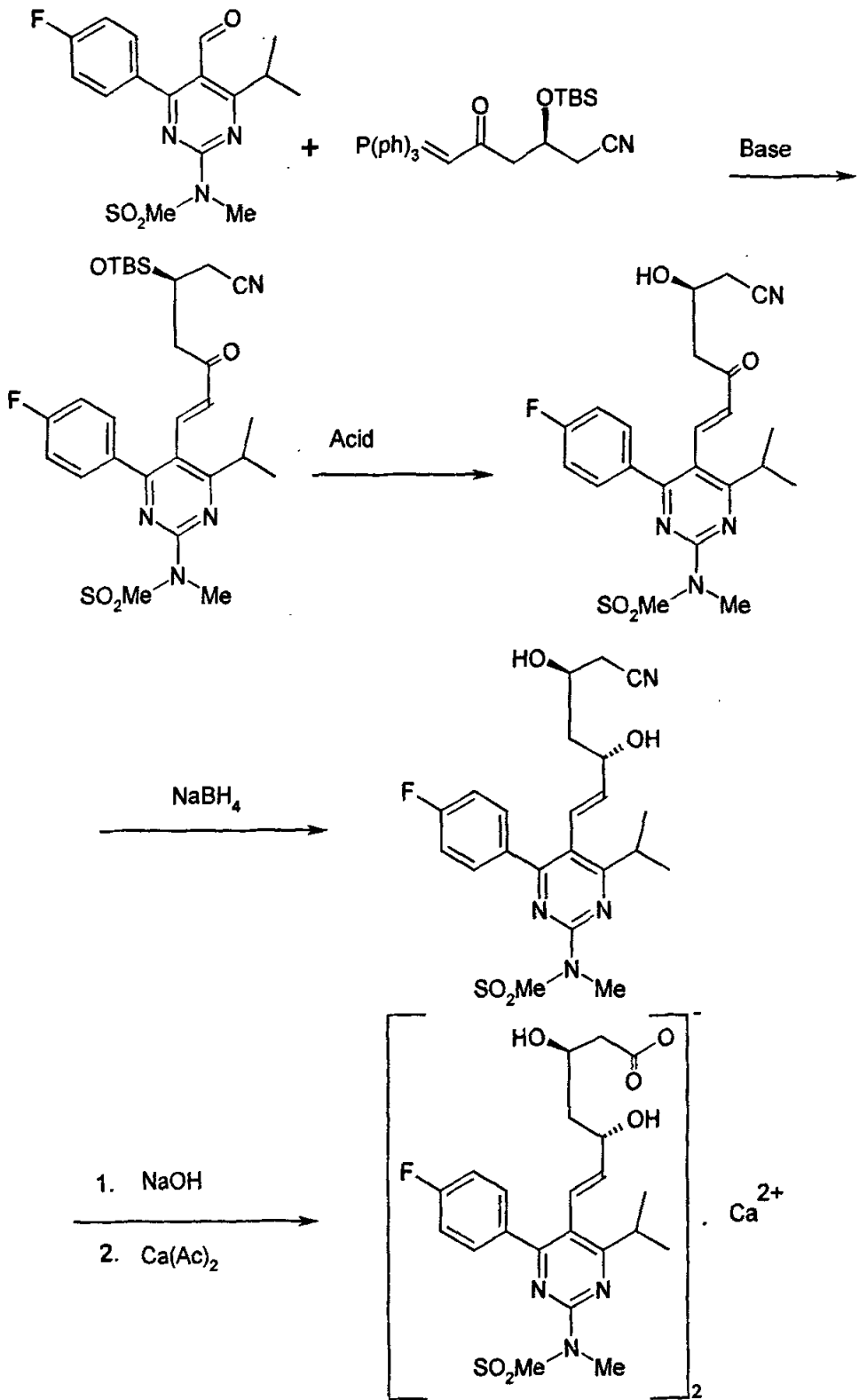
其合成路线如下:



2.3 瑞舒伐他汀钙合成路线[3]^[39]

在2002年10月,印度的RANBAXY公司采用基本专利的模式,将基本专利中的甲酯侧链转换成腈基,由此侧链和母核缩合以后,脱保护、手性还原、再将腈基水解成钠盐,后转为钙盐达到目标产物。

其合成路线如下:

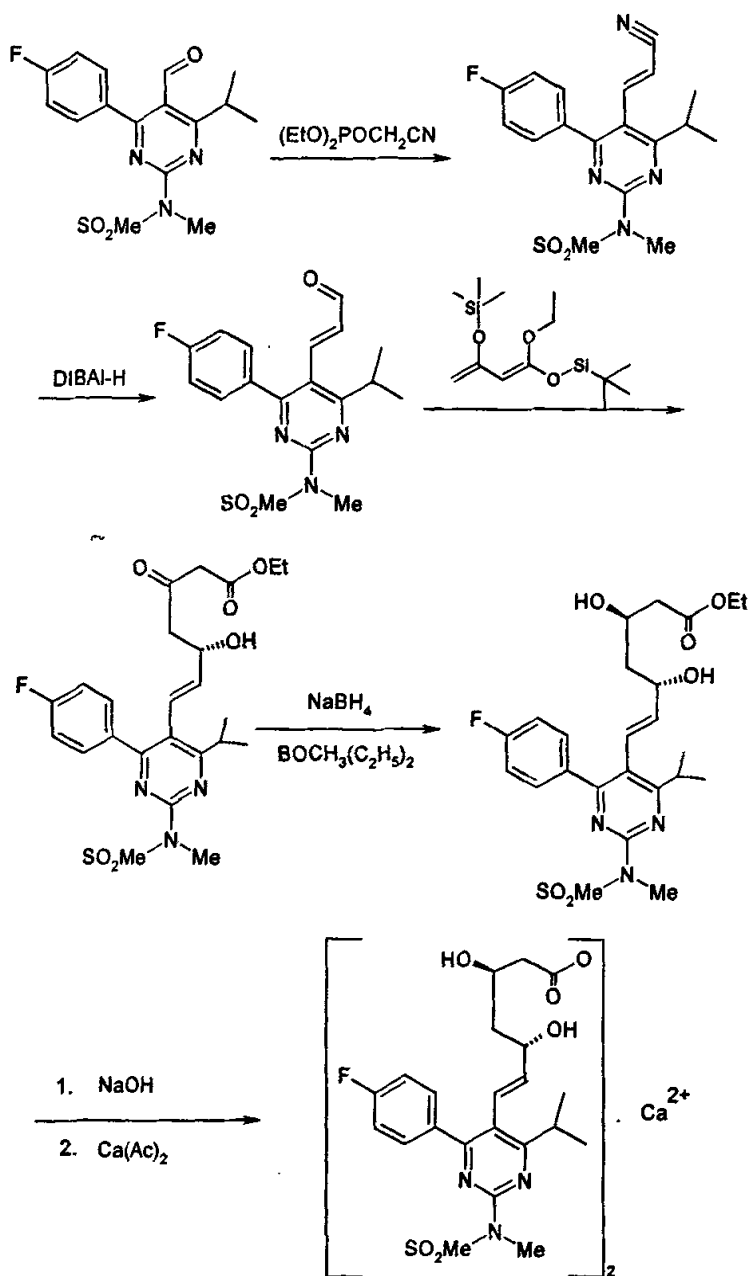




2.4 瑞舒伐他汀钙合成路线[4]^[40]

2005年初, 中国安徽庆云公司于开发出另外路线^[40], 将母核由嘧啶甲醛得到嘧啶丙烯醛, 同时将侧链做成 1,3-二甲基硅氧基-1-乙氧基-1,3-丁二烯, 在联萘酚、钛酸异丙酯、氯化锂和四甲基乙二胺的联合作用下, 选择性的缩合得到瑞舒伐他汀骨架, 再进行手性还原、碱水解、转钙盐后得到目标产物。

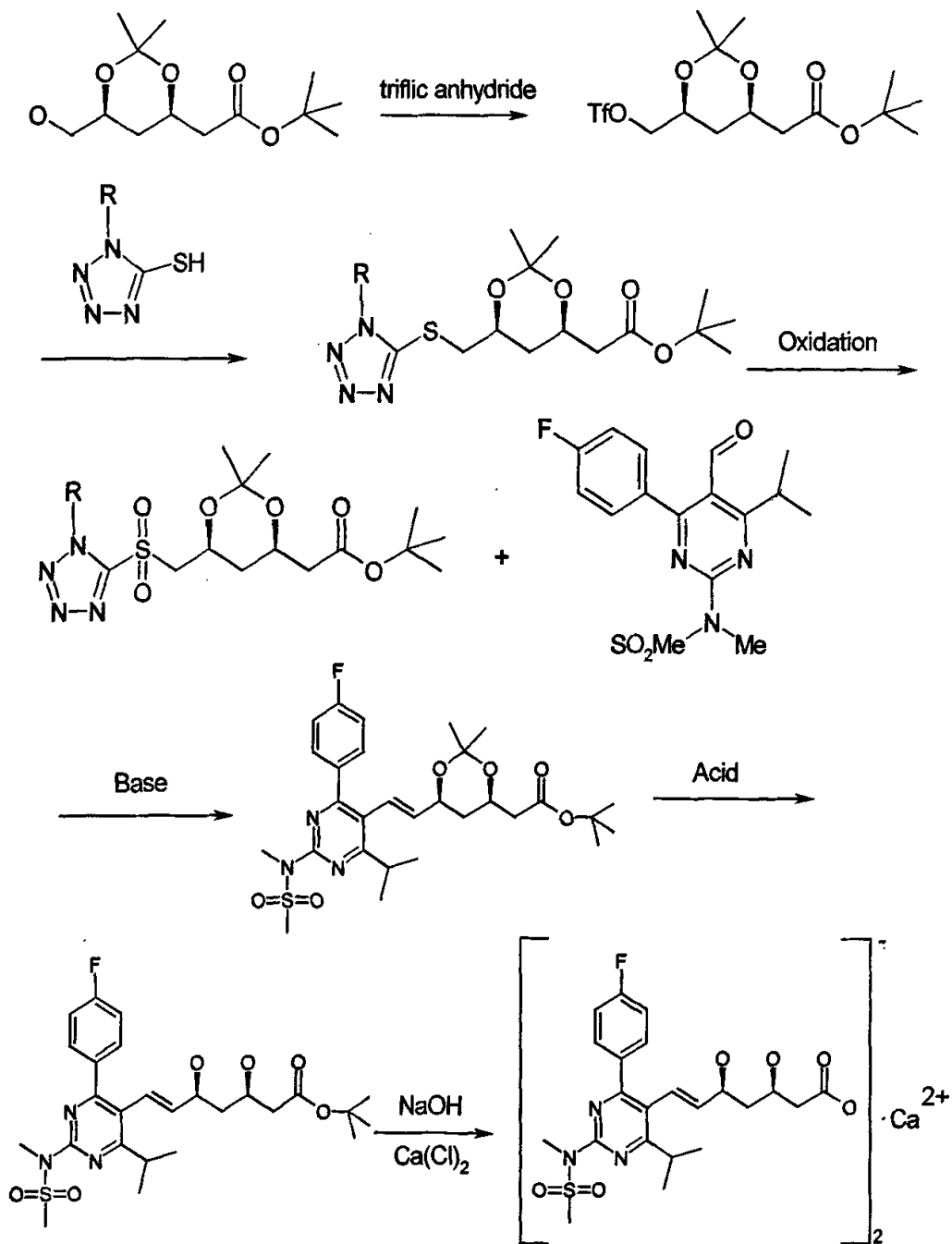
其合成路线如下:





2.5 瑞舒伐他汀钙合成路线[5]^[41]

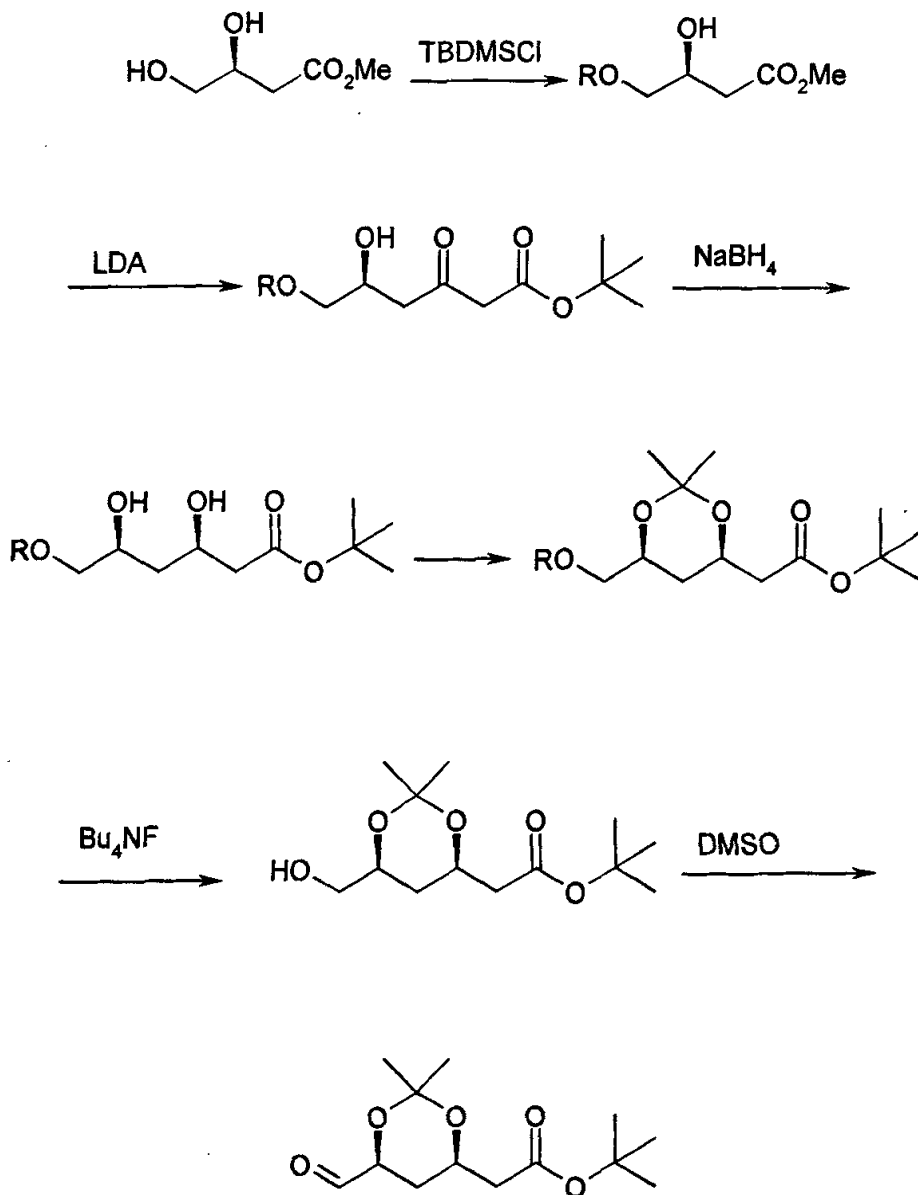
从1-苯基四氮唑硫磺取代侧链和母核嘧啶醛发生 JULIA-LYTHGOE 成烯^{[42][43][44]}的反应,其反应的路线如下:





2.6 瑞舒伐他汀钙合成路线[6]

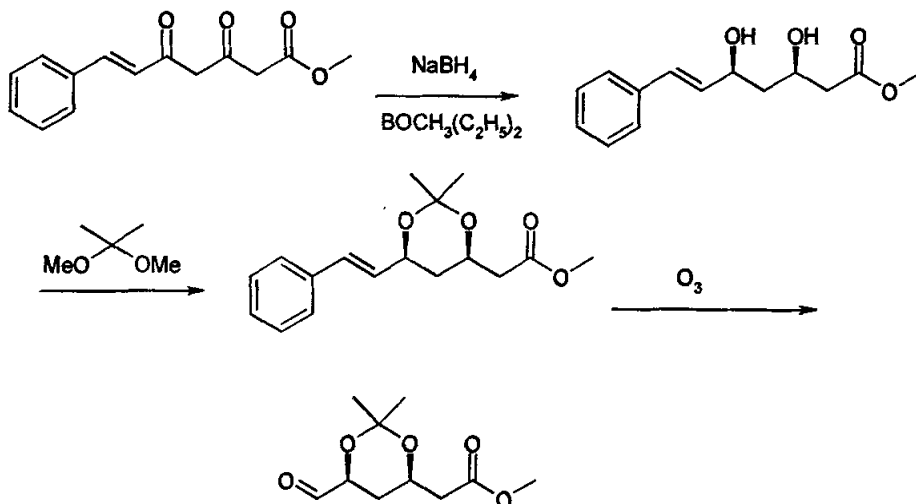
从 L-苹果酸作为起始原料, 通过叔丁基二苯基氯硅烷进行选折性羟基保护^[45] ^[46]后, 再将其通过 LDA 进行缩合, 得到缩合得到含手性羟基的二羧物酯。再用硼氢化钠和甲氧基二乙基硼烷进行手性还原^[47], 然后上丙酮叉保护, 再在四丁基氟化铵催化下选折性脱保护^[47]得到醇解物, 在由 DMSO 氧化得到侧链醛叔丁酯。其侧链醛的合成路线如下:





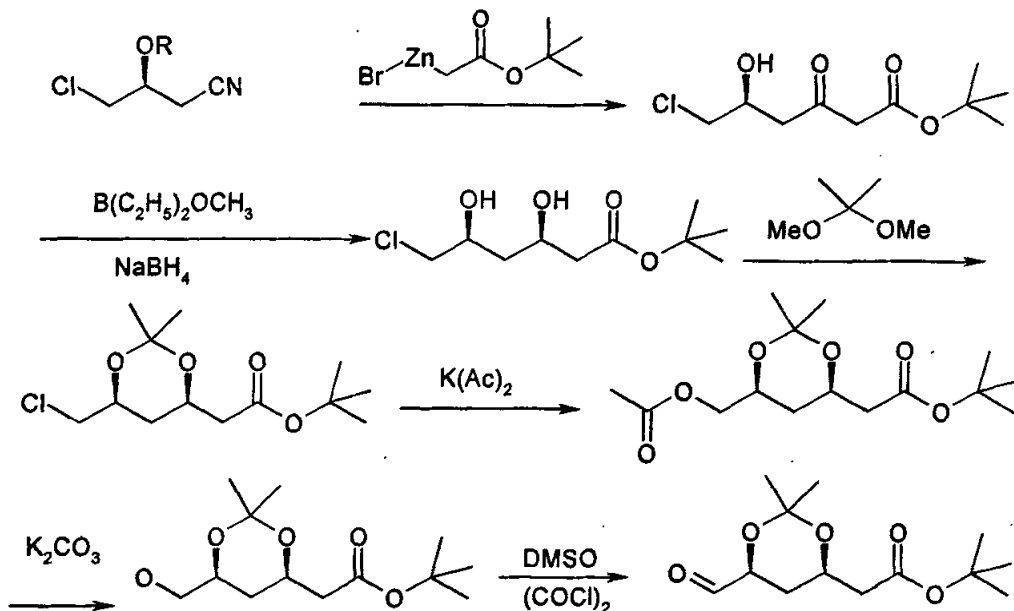
2.7 瑞舒伐他汀钙合成路线[7]

从(E)-苯基-3,5-二羰基-6-庚烯酸甲酯作为起始原料, 先是通过选择性加氢, 再由丙酮叉保护, 最后由臭氧氧化得到侧链醛, 其侧链醛合成路线如下:



2.8 瑞舒伐他汀钙合成路线[8]

从(S)-3-羟基-4-氯-丁腈为起始原料, 通过 REFORMATSKY^[48] [49][50] 缩合得到含手性羟基的二羰物酯。再用硼氢化钠和三乙基(或甲氧基二乙基)硼烷进行手性还原, 然后上丙酮叉保护, 再将卤素基团(氯或溴)乙酰化, 再将乙酰基水解得到侧链醇, 最后由 DMSO 经草酰氯氧化得到叔丁酯侧链醛, 其关键的合成步骤如下^[51]:





第三章：瑞舒伐他汀的合成

3.1 文献综述的合成方法的比较和分析

从第二章中可以看出，合成瑞舒伐他汀的方法非常之多，其中有些工艺已经相对成熟，并已经进入产业化的实施阶段。但是，这些方法还存在着不少缺陷。分析如下：

一、在路线[1]中方法，合成磷基物侧链（化合物 I）的反应首先，合成路线长，反应周期长，合成收率低，其中间体基本是油状物，难以纯化；其次，其磷基物侧链（化合物 I）的以起始原料是 3-TBS 氧代戊二酸酐，且用到手性扁桃酸苄酯和氢氧化钾-碳等价格昂贵的原料；再者，侧链和母核的缩合收率也不是很高，因此，成本非常高，生产的实施价值不高。国内外厂家没有采用该方法规模化生产。

二、在路线[2]中方法，侧链的方法已经得到了改良，中间体也出现了几步固体化合物。但是，该方法采用(R)-4-溴-3-羟基丁酸乙酯作为起始原料，该原料不易制备，且起始成本较高，另外，碳链延长的缩合反应采用 α -锂代-乙酸叔丁酯作为原料，该原料采用深度冷冻，在设备上也有非常高的要求，制备价格较高；另外，卤素溴转化成乙酰氧基团时，收率非常低；更重要的是，在母核配体的选择上，他们采用了二苯基乙氧磷，由于该配体的母核活性低，导致 WITTING 缩合反应收率降低，最终生产成本比较高。

三、在路线[3]中方法，它实际上是方法[1]的变种，虽然在侧链上有所改善，但是母核和侧链缩合后，最后将腈基水解成钠盐，反应条件苛刻，导致产品质量无法保证，杂质无法有效控制，是该方法的致命弱点。

四、在路线[4]中方法，将母核得到丙烯醛，虽然有新意，但是该母核和侧链进行手性缩合是有 2 个缺陷：（1）由于其原理性的缺陷，其手性缩合的选择性比较差，另外，该异构体杂质非常难以纯化，因此，该反应得到的产物的光学纯度无法保障；（2）手性络合试剂用到一些价格较贵重的原料，因此，成本也相对较高。

五、在路线[5]中方法，将侧链做成 1-苯基四氮唑硫砷取代物，但是该化合物的稳定性相对较差，所以侧链和母核缩合的收率难以提高，导致成本偏高。

六、在路线[6]中方法，侧链采用 L-苹果酸作为起始原料，虽然在合成路线上有所优化，但是 L-苹果酸在羟基选择性保护时收率偏低，并且质量难以控制；另外，其合成过程的中间体都是油状物，难以纯化，这也导致了质量无法保障。

七、在路线[7]中方法，从 (E)-苯基-3,5-二羰基-6-庚烯酸甲酯作为起始原料，虽然合成路线非常短，但是其手性还原的二醇的光学纯度根本无法保证，并且其对映异构体杂质几乎难以去除，在产业化过程中，该合成路线根本无法实现。

八、在路线[8]中方法，从(S)-3-羟基-4-氯-丁腈为起始原料，虽然通过 Reformatsky 反应，实现了简便的方法得到含有手性羟基的二羰基物，但是由于其属于



卤代物，最终还是重蹈合成方法[2]的过程，因此成本还是偏高。

因此，改进瑞舒伐他汀的现有方法和工艺，开辟瑞舒伐他汀合成的新思路、新方法，简化操作，降低危险因素，降低污染因子，采用绿色化学，降低生产成本，具有十分重要的意义。

基于上述，我们研究并设计合成瑞舒伐他汀的新方法过程中，我们吸取前人走过的经验教训，我们采用绿色、高效、可操作性等理念去完成，使我们在生产过程，污染小、反应收率高、操作简化、生产安全、成本更低。

3.2 合成过程的设计

我们在设计过程中，综合考虑降低成本、污染，提高收率、安全和可操作性的因素。我们认为：母核和侧链缩合的收率是成本降低的关键之一；其次，选择合适的侧链路线，降低侧链的成本，也是降低总成本的重要因素之一。

我们认为：要提高母核和侧链缩合的收率，选择优化的工艺条件对于该合成反应来说，是至关重要。特别是母核做成怎样的膦叶里德试剂，正确优选该膦盐的活性。为此，我们分别设计出母核和侧链的合成新方法。

侧链 采用(R)-4-苄氧基-3-羟基丁腈^[14]作为底物，通过通过REFORMATSKY反应缩合得到含有手性羟基的二羧物酯，再通过甲氧基二乙基硼烷和手性羟基络合，由硼氢化钠还原得到手性二醇酯，丙酮叉保护后氢解脱苄，最后在草酰氯的络合下，由DMSO氧化得到侧链醛。该合成路线一共有4步反应。其关键步骤REFORMATSKY反应，巧妙的避开了LDA（二异丙胺锂的低温缩合，且避开了正丁基锂等危险试剂的制备；另外由于合成路线短、每步反应收率较高，生产周期相对较短，大大降低了生产成本。

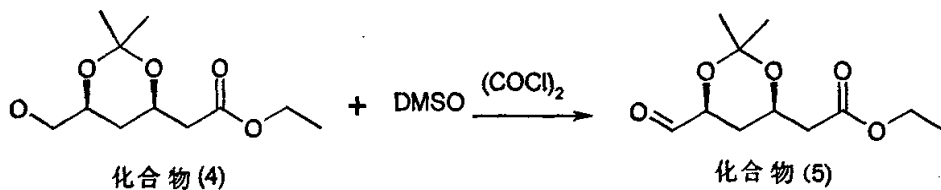
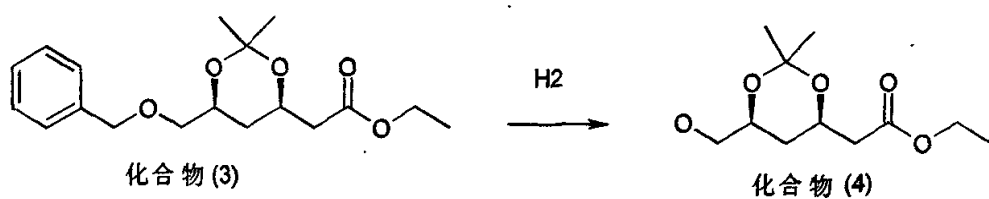
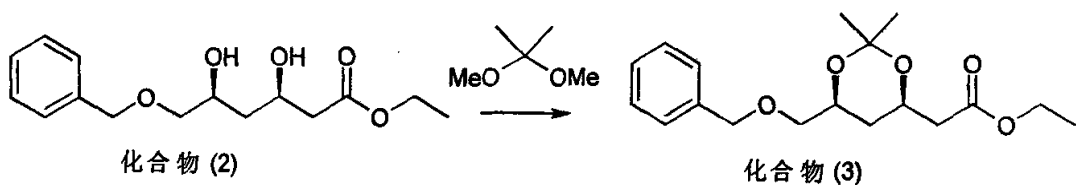
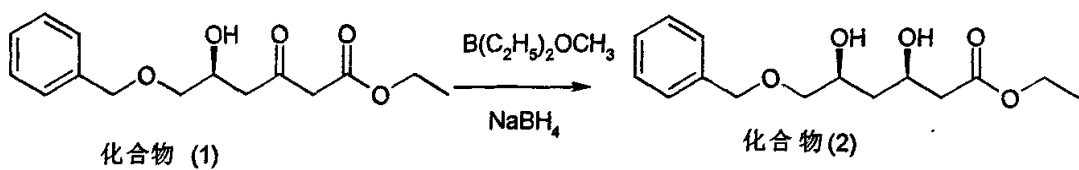
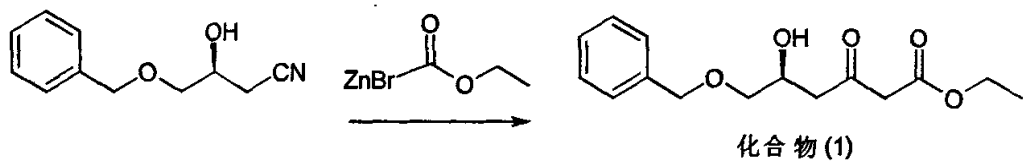
母核 采用嘧啶醇作为原料，经过溴化，由三苯基膦成盐得到。由此得到的膦盐活性相对较高，符合反应的需要。

缩合反应 在WITTING反应中，优选了乙腈作为有机溶剂，优选了氢化钠作为强碱，大大提高了反应收率。

具体的合成路线如下：

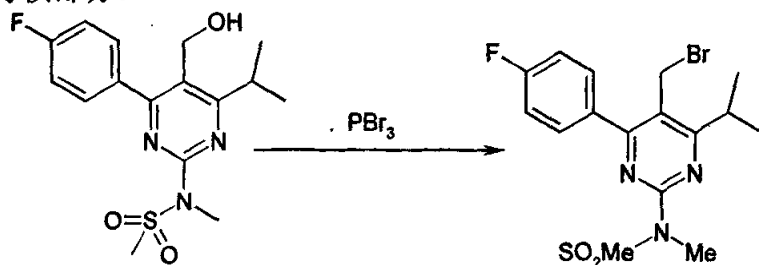


一 侧链部分:

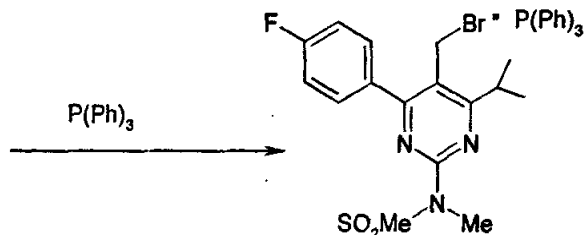




二 母核部分:

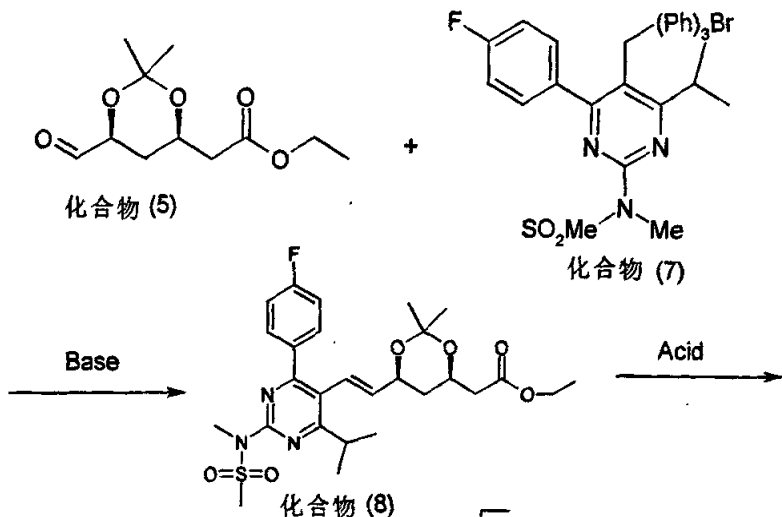


化合物 (6)

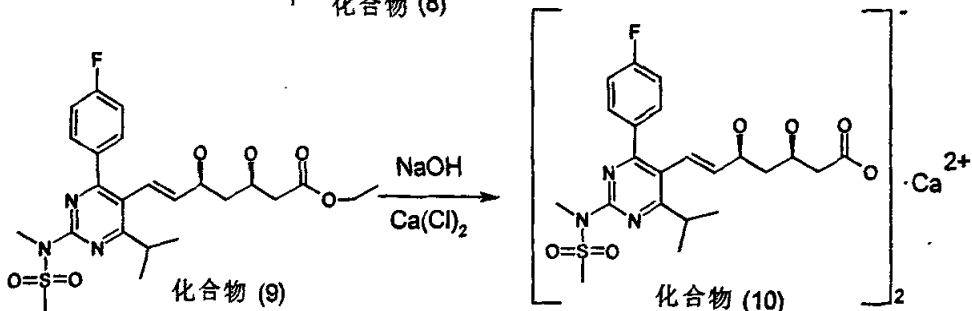


化合物 (7)

三 侧链和母核缩合并到瑞舒伐他汀钙部分:



化合物 (8)



化合物 (9)

化合物 (10)



3.3 实验过程

一 仪器和试剂

实验中化合物 $^1\text{H-NMR}$ 和 ^{13}C 采用 BRUKER 公司 400 兆核磁共振仪, 质谱采用 AGILENT-1100-LCQ-ADVANTAGE 质谱仪, 比旋光度采用 PERKIN-ELMER241-MC 自动旋光仪测定的。

实验所用的试剂级别如下:

试剂名称	规格
(R)-4-苄氧基-3-羟基-丁腈	工业
溴乙酸乙酯	分析纯
锌粉	化学纯
盐酸	化学纯
甲烷磺酸	分析纯
乙酸乙酯	工业
无水硫酸钠	工业
四氢呋喃	分析纯
10%甲氧基二乙基硼烷	进口分析纯
硼氢化钠	分析纯
甲醇	工业
乙酸	工业
碳酸氢钠	工业
氢氧化钠	分析纯
双氧水	分析纯
亚硫酸钠	分析纯
丙酮叉 (2,2-二甲氧基丙烷)	工业
10%钯碳	分析纯
氢气	99.999%
乙醇	工业
氮气	99.9%
二氯甲烷	分析纯
草酰氯	分析纯
二甲基亚砜	分析纯
三乙胺	分析纯
三溴化磷	化学纯
甲苯	工业



4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-(N-甲基-N-甲基磺酰基-胺基)-嘧啶-5-基-甲醇	工业
无水硫酸镁	分析纯
氢化钠	化学纯
乙腈	工业
甲基叔丁醚	工业
醋酸钙	分析纯

二 手性侧链片断的合成——(4R-CIS) -6-甲醛基-2,2-二甲基-1,3 二氧六环-4-乙酸乙酯的制备

1、(R)-6-苄氧基-5-羟基-3-羧基己酸乙酯的制备

在氮气保护下,在 500ml 反应瓶中加入 23g 锌粉, 180ml 四氢呋喃, 搅拌 10 分钟, 再加入 20g (R)-4-苄氧基-3-羟基-丁腈, 再在回流情况下慢慢滴加 26.5ml 溴乙酸乙酯, 约 1 小时左右滴加完, 再继续回流反应 2 小时, TLC 检测反原料消失后, 慢慢滴加 3N 盐酸, 调 PH 至 5~6, 再回到室温搅拌 2 小时, 用 TLC 检测水解完全后, 加 200ml 乙酸乙酯和 150ml 水提取, 再用 100ml 乙酸乙酯反提水层.合并有机层, 再用 150ml 水洗一次, 加 25g 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干即得化合物(1) 28.2g, 摩尔收率 96.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz), δ (ppm): 1.25(t,3H), 2.55(m,2H),2.75(m,2H), 3.55(d,1H),3.51(m,2H),3.80(d,1H),4.12(m,1H),4.19(m,2H),4.34(m,1H), 4.56(s,2H),7.32(m,5H)

MS (EI), m/e (%): 280

2、[R-(R*,R*)]-6-苄氧基-3,5 二羟基己酸乙酯的制备

在 500ml 反应瓶中加入 150ml 甲醇, 113g 10%甲氧基二乙基硼烷, 130ml 四氢呋喃搅拌。在氮气保护下开始降温到-70~-80℃。滴加含有 28.2g 化合物(1)的四氢呋喃溶液 60ml, 约半个小时滴加完, 再在此温度下分批加入 5.5g 硼氢化钠, 并在此保温 2 小时左右。TLC 检测原料基本消失后, 让其自然升温, 加入 20ml 冰乙酸, 在室温下搅拌 30 分钟, 浓缩掉大部分溶剂, 加入 50ml 水与 180ml 乙酸乙酯提取, 水层用 50ml 乙酸乙酯反提, 合并有机会层用 80ml 饱和碳酸氢钠洗一次, 滴加 2M 氢氧化钠水溶液和 55ml 双氧水, TLC 分析解硼酯基本消失后, 提取有机层, 先用 50ml 饱和亚硫酸钠洗一次, 再 50ml 水洗一次, 加 15g 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干即得化合物(2) 27.1g, 摩尔收率 95.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz), δ (ppm): 1.31(t,3H), 1.72(m,2H),2.55(m,2H), 3.26(d,1H),3.51(m,2H),4.15(m,2H),4.56(s,2H), 7.31(m,5H)



MS (EI), m/e (%): 282

3、(4R-CIS)-6-苄氧基-2,2-二甲基-1,3 二氧六环-4-乙酸乙酯的制备

在 250ml 反应瓶中加入 15g 化合物(2), 60ml 丙酮叉, 0.1ml 甲烷磺酸, 室温下搅拌反应 1~2 小时, TLC 检测原料基本消失, 将反应液加入到 60ml 的饱和小苏打溶液中, 用 150ml 的乙酸乙酯提取有机层, 用 50ml 水洗涤 2 次, 加入 20g 无水硫酸钠干燥, 过滤。减压浓缩干即得化合物(3) 19.1g, 由硅胶柱分离纯化得到 14.5g 精制品, 收率为 84.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz), δ (ppm): 1.24(t,3H), 1.39(s,3H), 1.47(s,3H), 2.50(m,2H), 3.42(m,2H), 4.11(m,3H), 4.35(m,1H), 4.55(m,2H), 4.83(s,2H), 7.31(m,5H)

MS (EI), m/e (%): 322

4、(4R-Cis)-6-羟基-2,2-二甲基-1,3 二氧六环-4-乙酸乙酯的制备

将 13.5g 化合物(3)和 135ml 乙醇投入到 500ml 的高压釜内, 加入 1.35g 10% 的钨碳催化剂, 紧闭反应器, 先氮气置换 3 次, 再氢气置换 3 次, 加氢压力到 0.1~0.2Mpa, 室温反应 2~3 小时, TLC 检测原料基本消失后, 出料, 将反应液过滤除去催化剂, 取母液减压浓缩至干, 得到 9.5g 无色油状物, 即得化合物(4), 收率 97.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz), δ (ppm): 1.29(t,3H), 1.42(s,3H), 1.52(s,3H), 2.55(m,2H), 3.55(m,2H), 4.03(m,1H), 4.18(m,2H), 4.36(m,1H), 4.61(s,2H).

MS (EI), m/e (%): 232

5、(4R-CIS)-6-甲醛基-2,2-二甲基-1,3 二氧六环-4-乙酸乙酯的制备

在 500ml 反应瓶中加入 250ml 二氯甲烷, 10ml 草酰氯, 氮气保护, 搅拌降温至 -75~-65 $^{\circ}\text{C}$, 滴加 11.5ml 二甲基亚砷约 10 分钟加完, 保温 5~10 分钟, 同温度下, 滴加含有 13.5g 化合物(4)的二氯甲烷溶液 20ml, 约 10 分钟加完, 并在此温度下保温 30 分钟, 并在此温度下滴加 9ml 三乙胺, 加完后在此温度保温 30 分钟, 将反应液到入含有 100ml 水的 1L 的烧杯里, 搅拌 5 分钟后静置分取油层, 水层用 70ml 二氯甲烷提取一次, 合并有机层, 依次用 80ml 1N 盐酸, 80ml 5% 碳酸氢钠, 80ml 水洗涤, 用 15g 无水硫酸钠搅拌干燥 2 小时以上, 过滤, 在外温 45 $^{\circ}\text{C}$ 以内, -0.09~-0.1MPa 下减压浓缩至干, 得到 13.2g 无色油状物, 即得化合物(5), 收率 98.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz), δ (ppm): 1.26(t,3H), 1.42(s,3H), 1.45(s,3H), 2.44(m,2H), 4.14(m,3H), 4.32(m,3H), 9.58(s,1H)

MS (EI), m/e (%): 230

二、嘧啶母核片断的合成——4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-(N-甲基-N-甲基磺酰基-胺基)-嘧啶-5-一溴甲烷三苯基膦盐

1、4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-(N-甲基-N-甲基磺酰基-胺基)-嘧啶-5-基-一溴甲烷的合成



在 2L 的四口烧瓶中,投入 143.3g 的 4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-(N-甲基-N-甲基磺酰基-胺基)-嘧啶-5-基-甲醇, 780ml 二氯甲烷搅拌溶解,加入 780ml 甲苯。再搅拌 10 分钟。加入 63ml 三溴化磷,室温下反应 3 小时。将反应液倾入配好的 1200ml 饱和碳酸氢钠溶液中,搅拌 10 分钟,静置分层,提取有机层,用 350ml 水洗涤一次,加 180g 无水硫酸镁干燥 5 小时以上,过滤,减压浓缩,加入 300ml 正己烷室温搅拌结晶,过滤,烘干得到白色固体 154g,即得化合物(6),收率 91.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz), δ (ppm): 1.36(d,6H), 3.50(s,3H), 3.56(s,3H), 4.49(s,2H), 7.23(m,2H), 7.81(m,2H)

2、4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-(N-甲基-N-甲基磺酰基-胺基)-嘧啶-5-基-一溴甲烷三苯基膦盐的制备

室温反应,将 26.2g 化合物(6)溶于 173ml 甲苯中。室温慢慢滴加含有 13g 三苯基膦的甲苯溶液 42ml,约 5 小时加完,搅拌过夜。离心过滤,固体再用 76ml 甲苯打浆一次,过滤,烘干,得到白色固体 38.2g,即得化合物(7),收率 89.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz), δ (ppm): 0.91(m,6H), 3.06(m,1H), 3.45(s,3H), 3.56(s,3H), 5.73(s,2H), 7.03(m,2H), 7.32(m,9H), 7.5(m,6H), 7.76(m,2H)。

三、母核与侧链缩合到成品部分

1、(E)-4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-(N-甲基-N-甲基磺酰基-胺基)-嘧啶-5-基-(3R,5S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-乙酸乙酯的制备

在 500ml 的四口烧瓶中,加入 50g 化合物(7)(根据 CN200510069557.1 的实施例 2 方法制备)、17.2g 侧链醛即化合物(4)、400ml 乙腈,加热到 70℃,搅拌完全溶解。停止加热,加入 60% 氢化钠 2.75g。搅拌反应 60 分钟后,把反应液倾入冰水中终止反应。加入 950ml 乙酸乙酯提取有机层,用 200ml 水洗涤两次,加 70g 无水硫酸钠干燥 5 小时以上。过滤,减压浓缩至干。加入 480ml 乙醇冷到 -5℃ 结晶 6 小时。过滤,抽干得到粗品,用 360ml 乙醇加热溶解重结晶。过滤,烘干得到 31.9g 白色固体,即化合物(8),HPLC 纯度 98.8%,收率 77.8%。核磁数据为:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz), δ (ppm): 1.17(m,1H), 1.29(m,9H), 1.44(s,3H), 1.53(s,3H), 1.59(m,1H), 2.38(m,2H), 3.41(m,1H), 3.55(s,3H), 3.61(s,3H), 4.18(m,2H), 4.20(m,1H), 4.36(m,1H), 5.51(dd,1H), 6.56(d,1H), 7.13(m,2H), 7.68(m,2H)

MS (EI), m/e (%): 549

2、(4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-(N-甲基-N-甲基磺酰基-胺基)-嘧啶-5-基)-(3R,5S)-6-(E)-庚烯酸乙酯的制备

在反应瓶中投入 32.4g 化合物(9)和 324ml 的四氢呋喃搅拌溶解,加入 324ml 甲醇。升温到 35℃,加入 2M 稀盐酸 16ml,搅拌反应。大约 5 小时后, TLC 检测原料基本消失,减压浓缩,加入 100ml 纯水和 200ml 的乙酸乙酯,提取分层,在用 50ml 纯水洗涤一次,



加入15g无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 再加入100ml的乙酸乙酯, 加热溶解, 加入200ml的正己烷, 搅拌结晶2小时, 析出大量固体, 过滤, 烘干得到27.7g化合物(9), 收率92.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz), δ (ppm): 1.28(m,9H), 1.49(m,2H), 2.47(m,2H), 3.37(m,1H), 3.52(s,3H), 3.58(s,3H), 4.15(m,3H), 4.46(m,1H), 5.46(dd,1H), 6.64(d,1H), 7.11(m,2H), 7.65(m,2H)

MS (EI), m/e (%): 509

3、(4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-(N-甲基-N-甲基磺酰基-胺基)-嘧啶-5-基)-(3R,5S)-6-(E)-庚烯酸半钙盐的制备

投入29.2g化合物(9)和500ml甲醇滴加入1M的氢氧化钠溶液56ml, 反应60分钟, 减压浓缩去甲醇, 加入纯水和甲基叔丁醚, 提取两遍。过滤去不溶物。冷却至20℃, 滴加入0.5g/ml醋酸钙溶液6ml, 搅拌30分钟, 过滤, 水洗两遍。干燥、粉碎, 得到瑞舒伐他汀半钙盐成品25.2g, 即化合物(10), 收率87.9%。

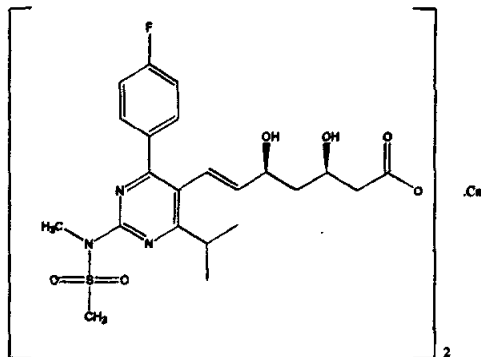
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 18.2^{\circ}$ (c=50%, 甲醇)

核磁数据见下面的结构确证部分

四、瑞舒伐他汀钙结构确证解析

(一) 基本数据

1. 化学结构式:



2. 分子式: $(\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S})_2\text{Ca}$

3. 红外吸收光谱 (IR)

(1) 仪器型号: BRUKER VECTOR22

(2) 仪器校正和检定: 按中国药典傅立叶变换红外光谱仪检定方法校正, 符合要求。

(3) 样品制备方法: KBr 压片法。

(4) 样品的红外图谱见附图八, 测定数据见表 1。



表 1 超级他汀钙的红外光谱测试数据及解释

吸收峰(cm^{-1})	振动类型	基团	吸收峰强度	备注
3379	v	OH	m	羟基 O-H 伸缩振动
2970	v	CH ₃	m	甲基 C-H 伸缩振动
2935	v	CH ₂	m	亚甲基 C-H 伸缩振动
2874	v	N-CH ₃	m	连氮甲基 C-H 伸缩振动
1546	v	C=O	s	羧基 C=O 伸缩振动
1511	v	C=C	s	苯环 C=C 伸缩振动
1439	v	C=O	s	羧基 C=O 伸缩振动
1383	δ	CH ₃	s	甲基 C-H 弯曲振动
1336	v	-SO ₂ N	s	-SO ₂ N 键伸缩振动
1230	v	F	s	氟 F-C 伸缩振动
1155	v	-SO ₂ N	s	-SO ₂ N 键伸缩振动
965	v	C=C	s	苯环 C=C 伸缩振动

(5) 解析

样品的红外图谱显示样品有羟基、甲基、亚甲基、羧基、苯环、氟、-SO₂N 等基团的特征吸收,表明样品分子结构中含有羟基、甲基、亚甲基、羧基、苯环、氟、-SO₂N 等基团。

(6) 结论

样品的红外图谱表明样品分子结构中含有羟基、甲基、亚甲基、羧基、苯环、氟、-SO₂N 等基团。

3.4.3 紫外-可见光吸收光谱(UV-VIS)

(1) 仪器型号: SHMIADZU UV240PC

(2) 仪器校正和检定:按中国药典(2000年版二部附录 IVA)紫外分光光度法仪器的校正和检定方法,符合要求。

(3) 样品溶液的制备:用色谱纯的甲醇配置样品溶液。

(4) 样品溶液的紫外吸收图谱见附图九,数据及解析见表 2

表 2 样品的紫外吸收数据及解释

溶液	$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$	$\epsilon(\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{L})$	吸收带归属
甲醇	203.4	45860	不饱和基团 R 吸收谱带
	242.8	45230	共轭体系 K 吸收谱带

(5) 解析

样品的紫外吸收图谱表明样品有紫外活性。有不饱和基团及不饱和基团共轭体系的特征吸收,表明样品分子结构中含有不饱和基团及不饱和基团共轭体系。



(6) 结论

样品有紫外活性，分子结构中含有不饱和基团及不饱和基团共轭体系。

4. 核磁共振谱

(1) 仪器型号：BRUKER 公司 400 兆 NMR 仪

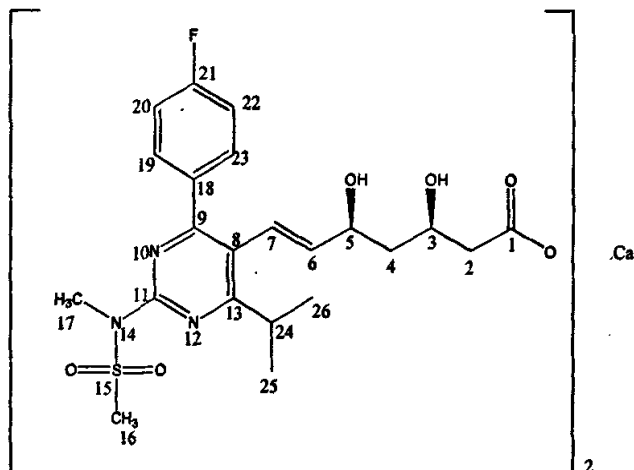
(2) 测定条件：DMSO 作溶剂，TMS 作内标。

(3) 核磁共振氢谱图、 ^1H - ^1H COSY 谱及局部放大谱见附图，数据见表 3

表 3 超级他汀钙的质子核磁共振化学位移

质子序号	化学位移 (ppm)	多重性	质子数	相应质子	^1H - ^1H COSY 相关 H
25,26	1.21	d	6	CH_3	3.40
4	1.33	m	1	CH_2	1.51,3.80,4.20
4	1.51	m	1	CH_2	1.33,3.80,4.20
2	2.03	m	1	CH_2	2.15,3.80
2	2.15	m	1	CH_2	2.03,3.80
24	3.40	m	1	CH	1.21
17	3.44	s	3	CH_3	/
16	3.54	s	3	CH_3	/
3	3.80	m	1	CH	1.33,1.51,2.03,2.15
5	4.20	m	1	CH	1.33,1.51,5.54
6	5.54	dd	1	CH	4.20,6.49
7	6.49	d	1	CH	5.54
20,22	7.26	m	2	CH	7.71
19,23	7.71	m	2	CH	7.26

(4) 结构式：





(5) 解析:

1. $\delta = 1.21$ 为双重峰, 相当于 6 个质子, 归属为 25, 26-CH₃。
2. $\delta = 1.33$ 为多重峰, 相当于 1 个质子, 归属为 4-CH₂。
3. $\delta = 1.51$ 为多重峰, 相当于 1 个质子, 归属为 4-CH₂。
4. $\delta = 2.03$ 为多重峰, 相当于 1 个质子, 归属为 2-CH₂。
5. $\delta = 2.15$ 为多重峰, 相当于 1 个质子, 归属为 2-CH₂。
6. $\delta = 3.40$ 为多重峰, 相当于 1 个质子, 归属为 24-CH。
7. $\delta = 3.44$ 为单重峰, 相当于 3 个质子, 归属为 17-CH₃。
8. $\delta = 3.54$ 为单重峰, 相当于 3 个质子, 归属为 16-CH₃。
9. $\delta = 3.80$ 为多重峰, 相当于 1 个质子, 归属为 3-CH。
10. $\delta = 4.20$ 为多重峰, 相当于 1 个质子, 归属为 5-CH。
11. $\delta = 5.54$ 为 dd 重峰, 相当于 1 个质子, 归属为 6-CH。
12. $\delta = 6.49$ 为双重峰, 相当于 1 个质子, 归属为 7-CH。
13. $\delta = 7.26$ 为多重峰, 相当于 2 个质子, 归属为 20, 22-CH。
14. $\delta = 7.71$ 为多重峰, 相当于 2 个质子, 归属为 19, 23-CH。

5. 核磁共振碳谱

(1) 仪器型号: BRUKER 公司 400 兆 NMR 仪

(2) 测定条件: DMSO 作溶剂, TMS 作内标。

(3) 核磁共振碳谱、DEPT135° 谱、HMQC 谱、HMBC 谱分别见附图二、三、四、五、六、七, 数据见表 4。

表 4 超级他汀钙的核磁共振碳谱的化学位移

碳序号	化学位移 (ppm)	DEPT 谱	HMQC 相关 H	HMBC 相关 H
25	21.91	CH ₃	1.21	1.21
26	21.94	CH ₃	1.21	1.21
24	31.78	CH	3.40	1.21
17	33.67	CH ₃	3.44	/
16	42.03	CH ₃	3.54	/
2,4	44.28	CH ₂	1.33,1.51,2.03,2.15	1.33,1.51,2.03,2.15
3	66.26	CH	3.80	1.51,2.03
5	69.14	CH	4.20	1.51,5.54,6.49
20,22	115.34,115.55	CH	7.26	7.26,7.71
7	121.36	CH	6.49	/
8	122.34	C	/	5.54,6.49



19,23	132.55,132.64	CH	7.71	7.26,7.71
18	134.93,134.96	C	/	7.26
6	142.02	CH	5.54	6.49
11	157.27	C	/	3.44
21	161.78,164.24	C	/	7.26,7.71
9	163.33	C	/	6.49
13	174.76	C	/	1.21,6.49
1	178.92	C	/	2.03,2.15

(4) 解析:

1.核磁共振碳谱中共有 23 个峰,因样品分子存在对称结构(20、22、19、23)这几组碳都重叠,又因样品分子含有一个氟,18、19、20、21、22、23 这几个碳都裂成两重峰,而样品中 2、4 号碳也重叠,样品分子是钙盐,所以样品分子应有 22×2 个碳,与结构式相符。样品分子中 44 个碳原子分别为 8 个伯碳原子,4 个仲碳原子,18 个叔碳原子,14 个季碳原子,这正与 DEPT135° 谱一致。

2.化学位移值大于 110ppm 且小于 180ppm 者,为双键上的碳原子,共 26 个碳原子,其中:

(1) $\delta = 115.34, 115.55, 132.55, 132.64$ 为 8 个叔碳原子的化学位移, $\delta = 134.93, 134.96, 161.78, 164.24$ 为 4 个季碳原子的化学位移,由 HMQC 谱可知, $\delta = 115.34, 115.55$ 的碳原子与 $\delta = 7.26$ 的氢相连, $\delta = 132.55, 132.64$ 的碳原子与 $\delta = 7.71$ 的氢相连。由 $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY 谱可知, $\delta = 7.26$ 的氢与 $\delta = 7.71$ 的氢耦合,表明 $\delta = 7.26$ 的氢与 $\delta = 7.71$ 的氢处于相邻的碳上。再结合 HMBC 谱,可以确证 $\delta = 115.34, 115.55, 132.55, 132.64, 134.93, 134.96, 161.78, 164.24$ 分别是 20, 22, 19, 23, 18, 21 号碳。

(2) $\delta = 121.36, 142.02$ 为 4 个叔碳原子的化学位移。由 HMQC 谱可知, $\delta = 121.36$ 的碳原子与 $\delta = 6.49$ 的氢相连, $\delta = 142.02$ 的碳原子与 $\delta = 5.54$ 的氢相连。由 $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY 谱可知, $\delta = 6.49$ 的氢与 $\delta = 5.54$ 的氢耦合,表明 $\delta = 6.49$ 的氢与 $\delta = 5.54$ 的氢处于相邻的碳上。再结合 HMBC 谱,可以确证 $\delta = 121.36, 142.02$ 分别是 7, 6 号碳。

(3) $\delta = 122.34, 157.27, 163.33, 174.76$ 为八个季碳原子的化学位移,结合 HMBC 谱可以确证它们分别是 8, 11, 9, 13 号碳。

3. $\delta = 44.28$ 为四个仲碳原子的化学位移, $\delta = 66.26, 69.14$ 为四个叔碳原子的化学位移, $\delta = 178.92$ 为二个季碳原子的化学位移。由 $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY 谱可知, $\delta = 2.03, 2.15$ 的氢与 $\delta = 3.80$ 的氢耦合,表明 $\delta = 2.03, 2.15$ 的氢与 $\delta = 3.80$ 的氢处于相邻的碳上; $\delta = 3.80$ 的氢与 $\delta = 1.33, 1.51$ 的氢耦合,表明 $\delta = 3.80$ 的氢与 $\delta = 1.33, 1.51$ 的氢处于相邻的碳上; $\delta = 1.33, 1.51$ 的氢与 $\delta = 4.20$ 的氢耦合,表明 $\delta = 1.33, 1.51$ 的氢与 $\delta = 4.20$ 的氢处于相邻的碳上。再结合 HMQC 谱、HMBC 谱,可以确证 $\delta = 44.28, 66.26, 69.14,$



178.92 分别是 2, 4, 3, 5, 1 号碳原子。

4. $\delta = 21.91, 21.94$ 为四个伯碳原子的化学位移, $\delta = 31.78$ 为二个叔碳原子的化学位移, 由 $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY 谱可知, $\delta = 1.21$ 的氢与 $\delta = 3.40$ 的氢耦合, 表明 $\delta = 1.21$ 的氢与 $\delta = 3.40$ 的氢处于相邻的碳上; 结合 HMQC 谱、HMBC 谱, 可以确证 $\delta = 21.91, 21.94, 31.78$ 分别是 25, 26, 24 号碳原子。

5. $\delta = 33.67, 42.03$ 为四个伯碳原子的化学位移, 结合 HMBC 谱及化学位移的大小, 可以确证它是 17, 16 号碳原子。

至此, 全部碳氢归属完毕。

6. 质谱 (ESI-MS)

(1) 仪器型号: AGILENT-1100-LCQ-ADVANTAGE

(2) 测定方法: ESI

(3) 测试数据见附图十

(4) 解析及结论:

样品的质谱图(附图十)表明, 质谱图中 $m/z=480.03$ 的离子峰为 $[(M-\text{Ca})/2]^+$ 的峰, 由此可知样品分子分子量为 1000。与分子式相符。

7. 综合解析

样品的红外图谱表明样品分子结构中含有羟基、甲基、亚甲基、羧基、苯环、氟、 $-\text{SO}_2\text{N}$ 等基团; 样品的紫外图谱表明样品有紫外活性, 分子结构中含有不饱和基团及不饱和基团共轭体系; 再综合质谱, 核磁共振氢谱($^1\text{H-NMR}$)、碳谱($^{13}\text{C-NMR}$, DEPT135 $^\circ$) 以及相关谱 ($^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY、HMQC、HMBC), 可以确证样品分子结构正确。

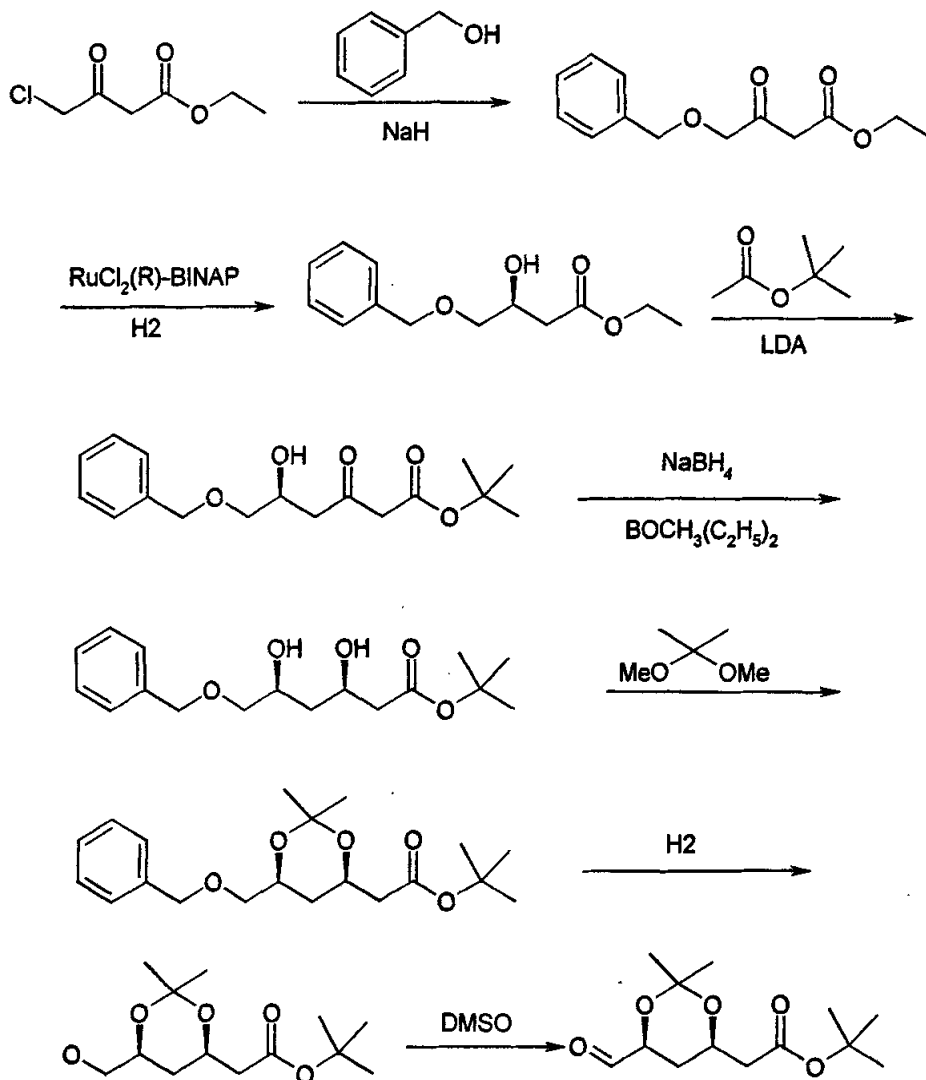


第四章：讨论和结论

4.1 关于手性侧链醛合成的讨论

(1) 合成路线 (I) 的尝试

我们在选定第三章所述的合成路线之前，它在具体实施过程中，还对其它合成路线和方法进行了摸索。我们的思路就是从苄氧基取代出发，但是，我们在引入第一个手性羟基时，我们走了一些弯路。我们开始制备是采用苯甲醇钠和4-氯乙酰乙酸乙酯反应得到4-苄氧基乙酰乙酸乙酯，再由BINAP-RuCl₂手性催化下将β-羰基手性还原成单旋体，得到(S)-3-羟基-4-苄氧基-丁酸乙酯，再由LDA作用下和乙酸叔丁酯缩合延长碳链，再在甲氧基二乙基硼烷手性络合下用硼氢化钠还原得到手性二羟基片断，丙酮叉保护后，加氢脱苄基得到侧链醇，再DMSO氧化得到手性侧链醛。其合成路线如下：

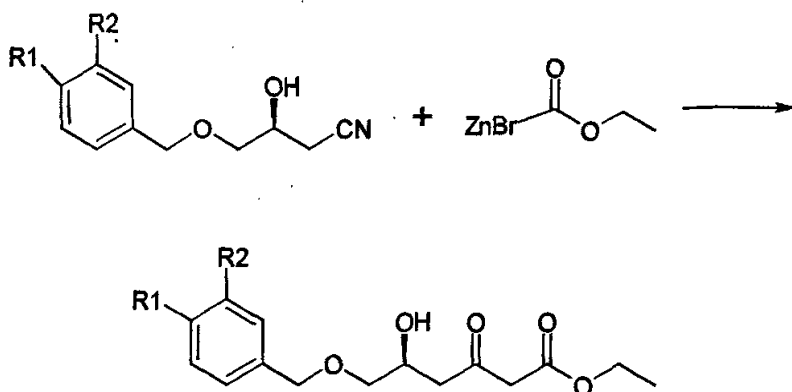




这个合成路线我们能够走通，但是我们后来发现，手性催化剂（BINAP-RuCl₂）非常难以制备，根本无法适合产业化，后来，我们尝试从外面买一些，发现该催化剂价格非常高，超出了我们可以接受的范围。所以该方法的合成成本还是偏高，最后我们还是放弃了该路线。

(2) 合成路线的尝试 (II)

后来我们就选折了(R)-4-苄氧基-3-羟基-丁腈作为原料采用REFORMATSKY反应缩合得到目标产物，我们在此后，我们进行了将苄基上的苯环加以修饰，我们尝试了苯环上取代了硝基、甲基、二甲基等基团，我们希望这些基团能够增加底物的活性，以达到提高收率的目的，但是奇迹没有出现，后来，我们分析原因。可能是REFORMATSKY的反应比较复杂，增加这些基团并没有明显的效果，并且，反而增加了成本，最终，还是放弃了这些方面的研究。其合成路线如下



(其中R1、R2可能时是硝基、甲基等)



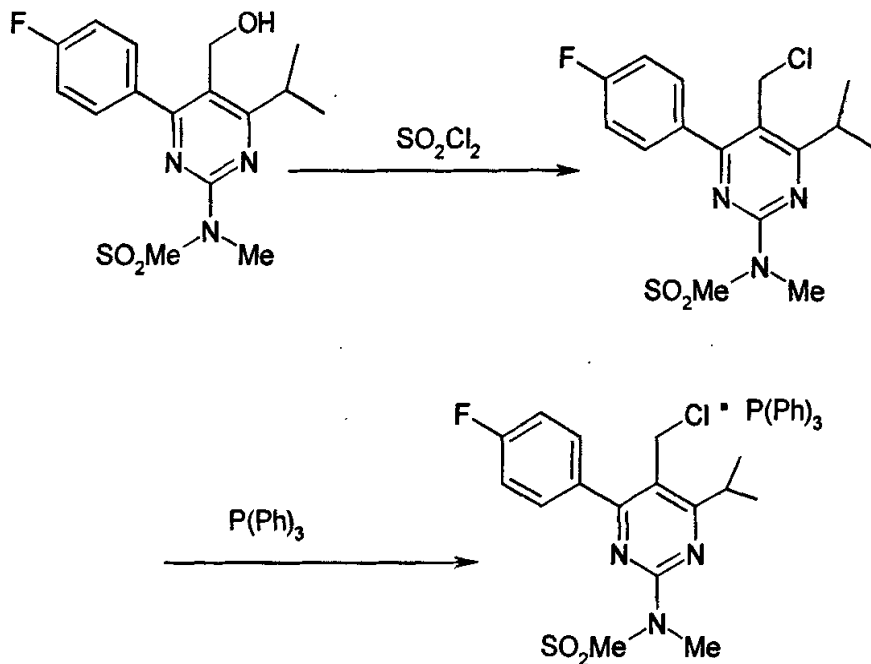
4.2 关于嘧啶母核磷盐合成的讨论

(1) 三苯基磷盐的确定

我们在成三苯基磷盐前，我们做过很多筛选，一开始，我们根据文献的报道，先是得到二苯基氧磷盐，后来发现该盐的活性非常低，用钙盐和侧链醛反应时需要非常强的碱性（比如正丁基锂、六甲基氮硅二钠等），才能激活形成磷叶利德试剂，但是，采用如此强的有机碱，它对侧链醛的破坏非常大，最终导致了反应收率的大幅度降低。后来，我们就找到了三苯基磷盐，我们采用了相对较弱的碱（氢氧化钠）就成功的发生了WITTIG反应，并且达到了理想的效果。

(2) 不同卤化的尝试

我们在成三苯基磷盐前一步卤化的时候，我们还做了新的尝试。当时我们认为：采用三溴化磷卤化，由于三溴化磷属于剧毒危化品，在实践生产中不提倡使用，于是我们试用氯化亚砷来卤化成嘧啶氯化物，再由氯化物和三苯基磷成盐。但是我们再实验中发现，氯化物的活性较低，无法和三苯基磷完全反应，这样就很大的影响了合成的收率，最后，我们放弃了该路线。其路线如下：





4.3 关于母核和缩合的条件讨论

母核和手性侧链缩合的收率高低，是决定总成本的关键因素。因此如何有效地提高缩合收率，是瑞舒伐他汀钙整条线合成的重点。

母核和侧链缩合由以下几个重要参数：(1) 膦盐配体 (2) 溶剂 (3) 反应温度 (4) 碱 (5) 有机碱和膦盐的相对摩尔比例。(以下反应时间都为1小时)

(1) 改变膦盐配体

膦盐配体	溶剂	温度	碱	碱：母核 (摩尔比例)	转化率
三苯基膦	乙腈	70℃	氢化钠	1.5: 1.0	77.8%
二苯基乙氧基膦	乙腈	70℃	氢化钠	1.5: 1.0	65.3%
磷酸二乙酯	乙腈	70℃	氢化钠	1.5: 1.0	55.8%

由上表可见：优选三苯基膦作为配体，还是比较理想的。因此，我们在以下的实验中，优先选择了三苯基膦作为配体。

(2) 配体采用三苯基膦，但改变溶剂和有机碱 (以下反应时间都为1小时)

膦盐配体	溶剂	温度	碱	碱：母核 (摩尔比例)	转化率
三苯基膦	乙腈	70℃	氢化钠	1.5: 1	77.8%
三苯基膦	THF	70℃	氢化钠	1.5: 1	54.3%
三苯基膦	THF	-70℃	正丁锂	1.2: 1	46.5%
三苯基膦	THF	-70℃	六甲基氮硅二钠	1.2: 1	52.7%
三苯基膦	DMF	70℃	氢化钠	1.5: 1	40.8%
三苯基膦	DMF	70℃	碳酸钾	3.0: 1	19.5%
三苯基膦	乙醇	70℃	碳酸钾	3.0: 1	21.4%

由上表可见：优选氢化钠作为强碱还是比较理想的，得到了比较高的收率。另外，我们优选乙腈作为溶剂是比较理想的。由于三苯基膦盐母核在一般的有机溶剂中的溶解度不太好，我们在优选乙腈的同时，也需要一定的温度支撑，所以，经过筛选后采用70℃还是比较理想的。

4.4 结论

本研究的瑞舒伐他汀钙的合成路线设计合理简捷，工艺操作简单，总收率较高，达到47.3%，因此成本较低，适合中试和产业化，具有很高的经济价值，同时，我们对此申请了自主知识产权的保护。



参考文献

- [1] 张德昌主编,《医学药理学》,北京科技大学、中国协和医科大学联合出版社 1998, 237.
- [2] A.M.Gotto, *Clin Courier*,1997,16(29),6
- [3] 李建斋, *中华老年医学杂志*, 1996, 15 (6), 325.
- [4]. 李建斋, 傅得兴, *中国新药杂志*, 1999, 8 (5), 294
- [5] Olsson AG. *AM J Cardial*,2001,87(Suppl):33~36
- [6] Gotto AM Jr, Grundy SM. *Circulation*,1999,99(Suppl): E1~E7
- [7] A.Granl,J.Castaner,*Drugs Fut*,1997,51,443
- [9]PJB Publications Ltd. Rosuvastatin. *Pharmaprojects*,June 2001,Accession No 25373
- [10] 罗晓霞,《*中国医药情报*》,2001,7(27~31)
- [11]. AstraZeneca plc. AstraZeneca submit its new superstrtin ,crestor,for regulatory approval in the US and Europe. *Press release*,27 June 2001
- [13] 吕晓东, 贡联兵, *中国新药杂志*, 2002 年第 11 卷第 8 期,(650-651)
- [15]Fergus M,Linda B,Robert D,et al. *AM J Cardial*,2001,87(Suppl):28B~32B
- [16] Graul A,Castaner J. *Drug future* ,1999,24(5):511~513
- [17] 王强摘, *国外药讯*, 2000, (5): 14~15
- [18] 刘英鑫摘, *国外药讯*, 2000, (10): 19~20
- [19] AstraZeneca plc. Phase III results show Crestor has best-in-class potential. *Press release*,20 Mar 2001
- [20] P.H,JONES,S.KAFONEK,et al. *Am.J.Cardiol.*,1998,81(5),582
- [21] Shionogi Seiyaku Kabushiki.Kaisha,Osaka,Japan US5260440
- [22] Shionogi Seiyaku Kabushiki.Kaisha,Osaka,Japan JP 5178841B,May 1992
- [23] Shionogi Seiyaku Kabushiki.Kaisha,Osaka,Japan EP0521471
- [24] 荣国斌译, 朱士正校,《*有机人名反应及机理*》,华东理工大学出版社,2003, 438
- [25] Blackburn,L.,Kanno,H.;Taylor,R.J.K. *Tetrahedron Lett.*2003,44,115
- [26] Murphy,P.J.;Brennan,*J.Chem.Sco.Rev.*,1988,17,1-30
- [27] Toshiro Konoike , Yoshitaka Araki,*J.Org.Chem.*1994,59,7849-7854
- [28] KOIKE HARUO,*EP1155015*
- [29] TAYLOR NIGEL P ,*US6844437*
- [30] ASTRAZENECA UK LTD *EE200100430*
- [31] ASTRAZENECA UK LTD *WO 0049014*
- [32] Gunther Wess,Erlensee,*US4970313*



- [33] Seiki Saito Teruhiko Jshikawa,Kaznya Koga, Toshio Moriwake *Tetrahedron* Vol 48, No.20, pp.4067-4086, 1992
- [34] THOTTATHIL JOHN K *US*5278313
- [35] WESS GUNTHER DR; KESSELER KURT *DREP*0319847
- [36] 黄亮, 王彦广, 陈振初主编, 《新编有机合成化学》化学工业出版社2003, 248
- [37] Jendralla H, Bock, et al. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 2545
- [38] WESS GUENTHER (DE); KESSELER KURT (DE); *US* 4977279
- [39] KUMAR YATENDRA (IN); MEERAN HASHIM NIZAR POOVANATHI (IN) *WO*2004052867
- [40] 黄庆云, *CN* 1807418
- [41] KUMAR YATENDRA *US*2003/0018199
- [42] 荣国斌译, 朱士正校, 《有机人名反应及机理》, 华东理工大学出版社, 2003, 209
- [43] Julia, M.; Paris, J.M. *Tetrahedron Lett.* 1973, 4833
- [44] Keck, G.E.; Savin, K.A.; Weglarz, M.A *J Org. Chem.* 1995, 60, 3194
- [45] D.M.Clode, W.A.Laurie, D.McHale, and J.B.Sheridan, *Carbohydr. Res.*, 139, 161 (1985)
- [46] S.K.Chaudhary and O.Hernandez, *Tetrahedron Lett.*; 99, (1979)
- [47] K.K.Ogilvie, A.L.Shifman, and C.I.Penney, *Can.J.Chem.*, 53, 2975 (1987)
- [48] 荣国斌译, 朱士正校, 《有机人名反应及机理》, 华东理工大学出版社, 2003, 329
- [49] Reformatsky, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1887, 20, 1210
- [50] Obringer, M.; Colobert, F.; Neugnot, B.; Solladie, G. *Org. Lett.*, 2003, 5, 629
- [51] LG.LIFE.SCIENCES, LTD. *WO*2004/063132



致 献

光阴如箭，毕业于想象中的象牙塔，已快十年了。在这难忘的流金岁月里，虽然谈不上激越人生，却也有那么多激动、欢愉和幸福；也虽然谈不上坎坷人生，但是在生命的旅程中依旧充满着那么多的阳光、温暖和美丽。这是因为，在我的世界氛围中，有着无数无数关心我、帮助我、批评我、教育我、引导我、疼我、爱我的人。在此，我要深深地感激他们。

首先，我要把最深地感激献给已经过世的父亲。是我的父亲，使我在他的养育下茁壮成长；是我的父亲，正确引导我进入了人生的第一步；是我的父亲，使我在困难面前变得坚强；还有我慈祥的母亲，一直给了我无尽的爱。

其次，我要衷心的感谢我们公司的白骅总经理。在工作的近十个年头里，白总是我走上工作岗位的第一个导师。在生活中，白总为人谦逊、和蔼可亲；在工作中，白总日夜辛劳、以厂为家，在学术上，认真严谨、一丝不苟。白总时时刻刻都在影响着我、教导我、关心我、帮助我、激励我。使我在海正的工作中，取得了一定的成绩。

再次，我要发自内心地深深地感谢我的导师，吕秀阳老师。在两年多的硕士期间，吕老师对我加以细心教导，无论是科研还是为人处世。您总是那样的平和、严谨、努力、耐心，您渊博扎实的学术功底、严谨认真的科研作风，以及踏实勤勉，努力奋进的为人处世是我永远学习的榜样。

当然，我还要感谢一起学习和工作过的老师和同事们，从你们身上，我得到的那么多无私的帮助，也学到那么多终生受用的东西。我还要感谢我们的心血管生产线朱国荣总监，我们实验室里的外聘专家王绍波老师，他们在百忙之中，总是给予我无私的帮助，启发我的灵感，指导我的方向；

我还要感谢我的同事贡兰金、彭春云、王磊、闽忠诚、李丹凤、汤莲和潘丽芬，他们给了我许多帮助，是他们辛苦地辅助，使得我的实验数据得以顺利完成。另外，还要感谢海正集团技术中心分析中心的赵小仁和金美春老师，是他们帮我完成了核磁、质谱、红外光谱等数据的分析和确证。

梅光耀

2006-11-23於海正药业

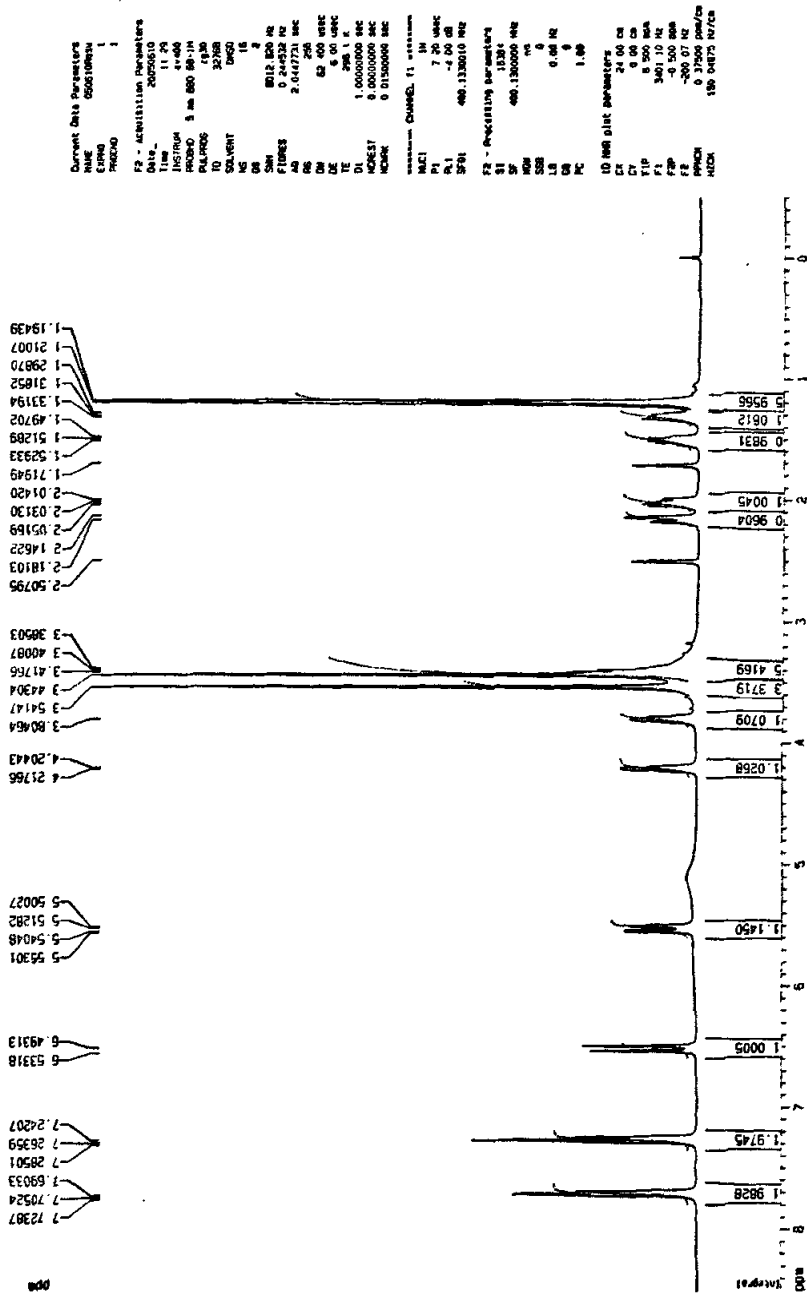


工程硕士就读期间撰写和发表的论文

1. 梅光耀, 陈良明 《开展QC活动, 提高阿托伐他汀质量》, 中国医药管理协会2000.7
2. 梅光耀, 蔡青峰 《一种制备瑞舒伐他汀的方法》, CN200510069557.1
3. 梅光耀, 朱国荣 《非结晶性阿托伐他汀钙制备的新方法》, 提交国家知识产权局审查
4. 朱国荣, 梅光耀 《一种制备瑞舒伐他汀钙及其中间体的方法》, 提交国家知识产权局审查

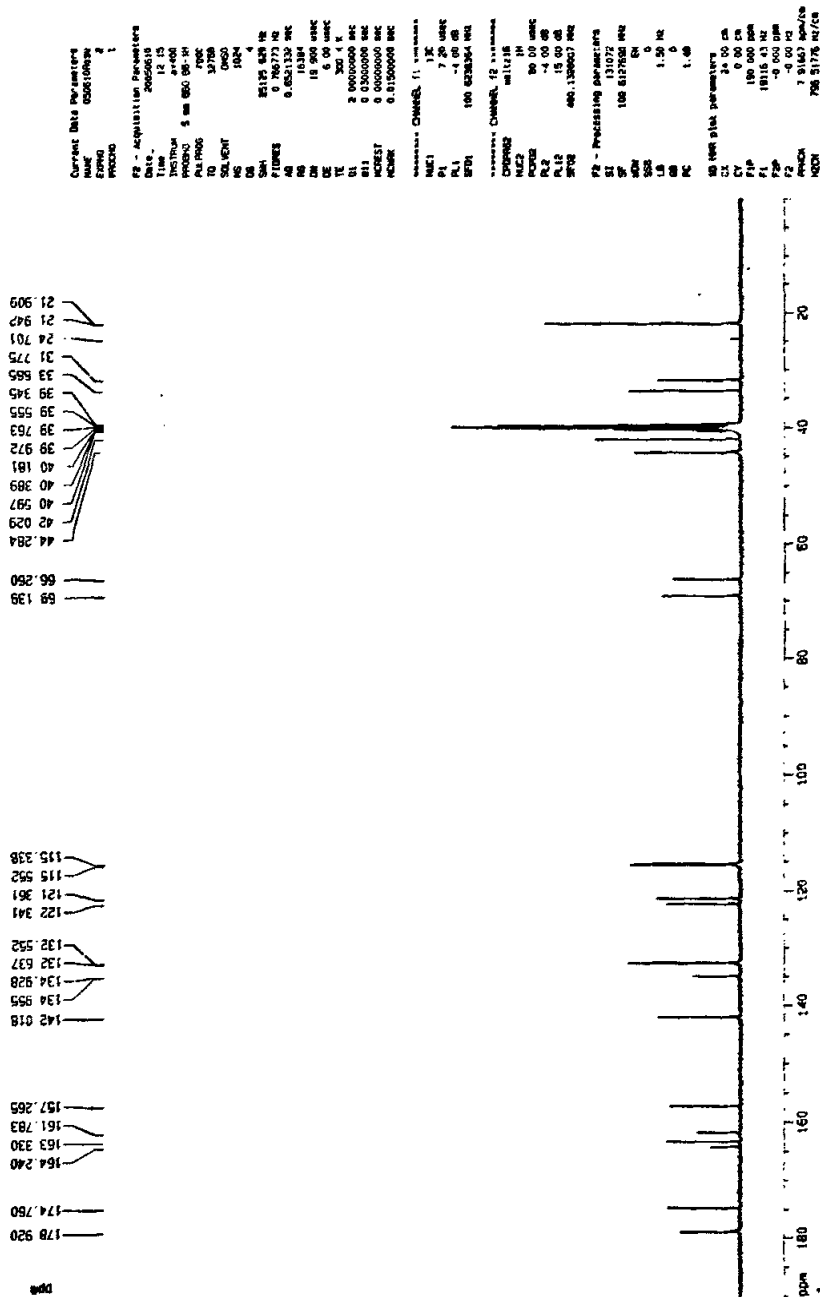


附图一：瑞舒伐他汀钙 NMR-氢谱



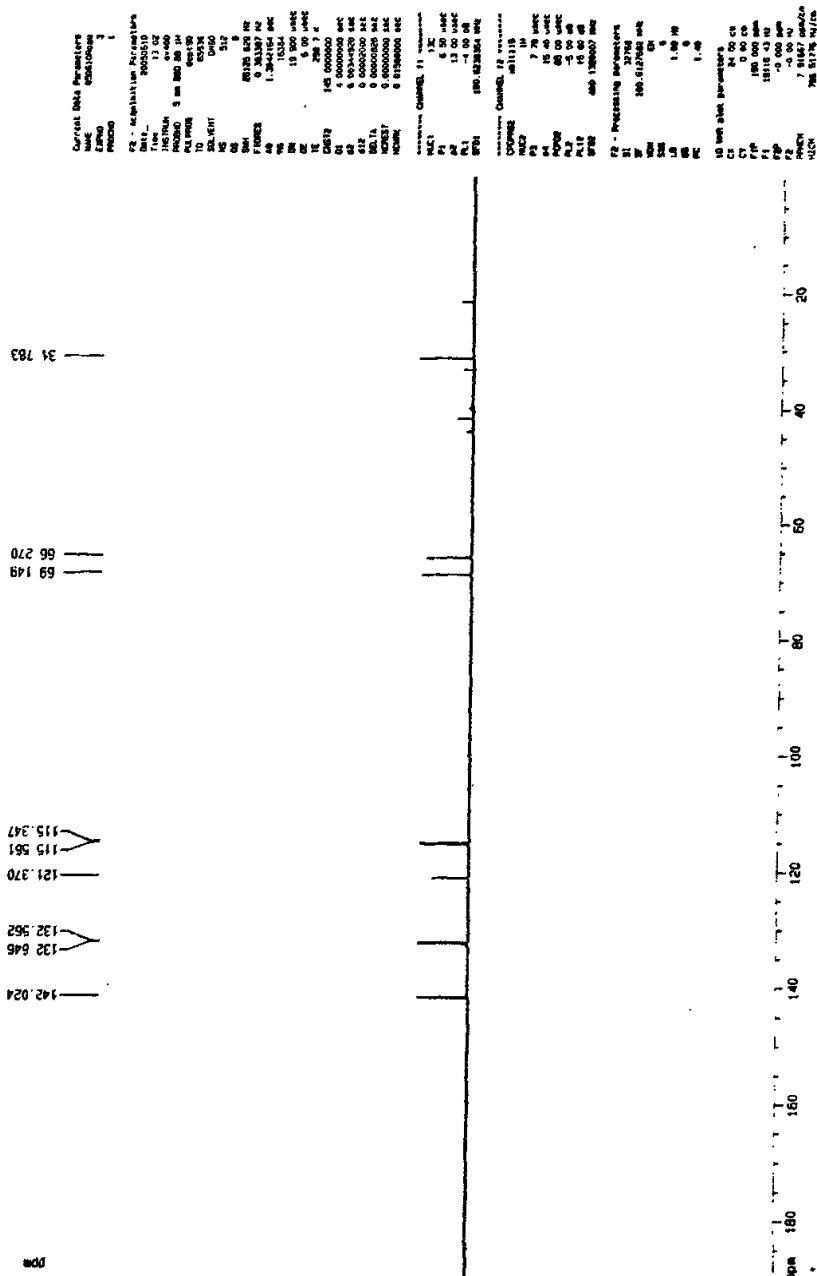


附图二：瑞舒伐他汀钙 NMR-碳谱



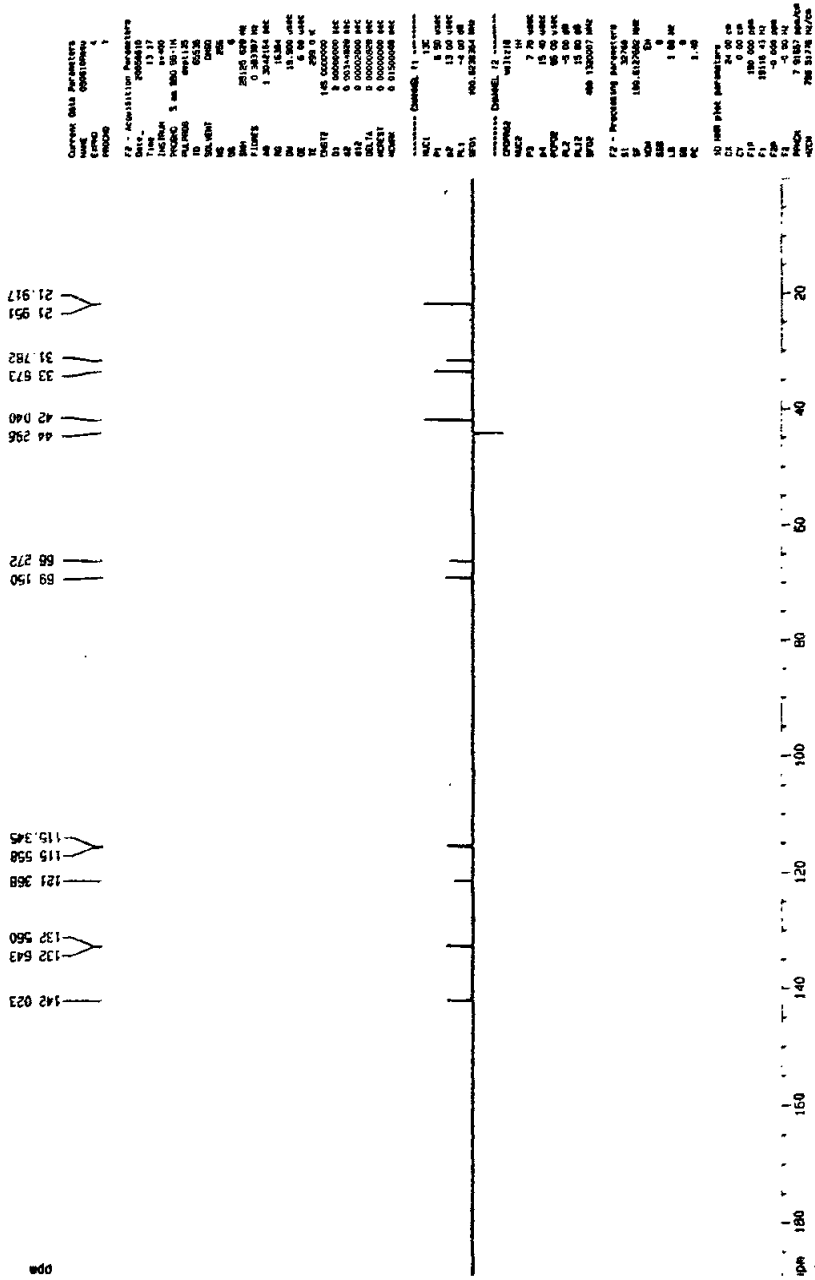


附图三：瑞舒伐他汀钙 DEPT-90 谱



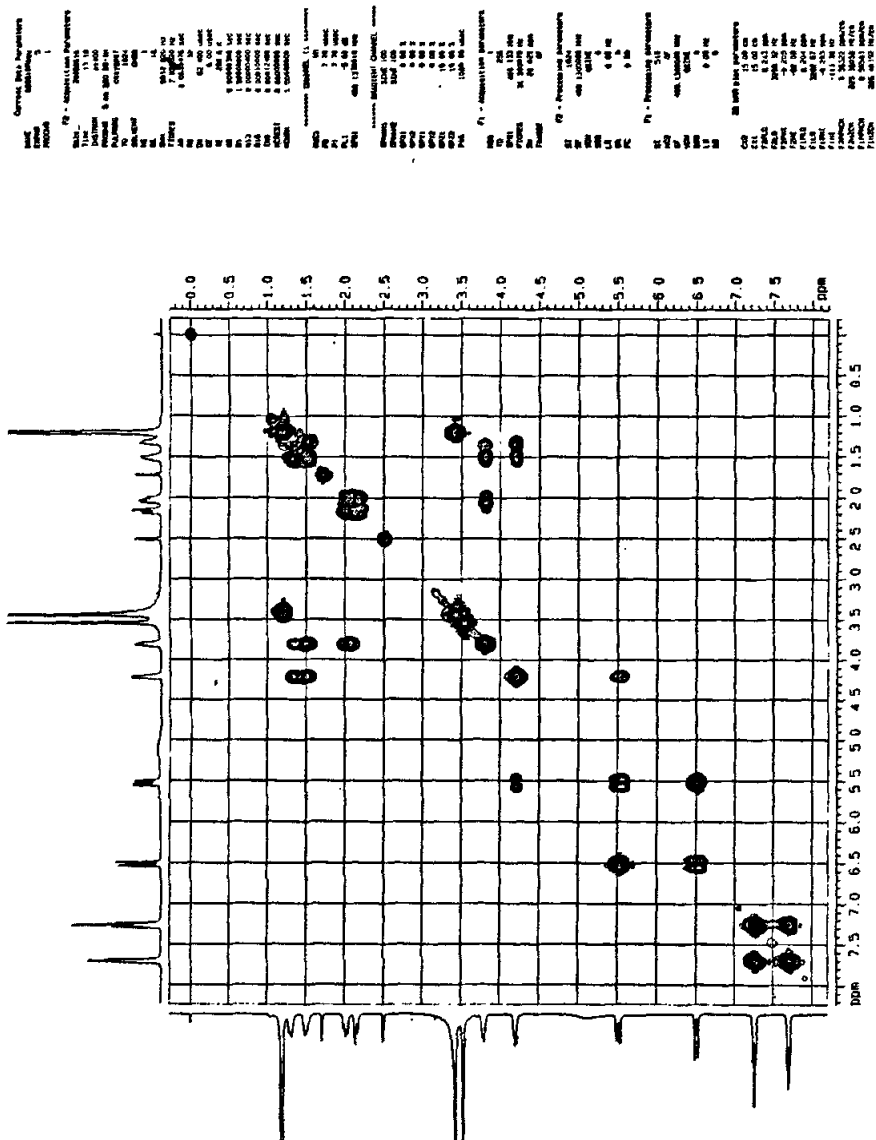


附图四：瑞舒伐他汀钙 DEPT-135 谱



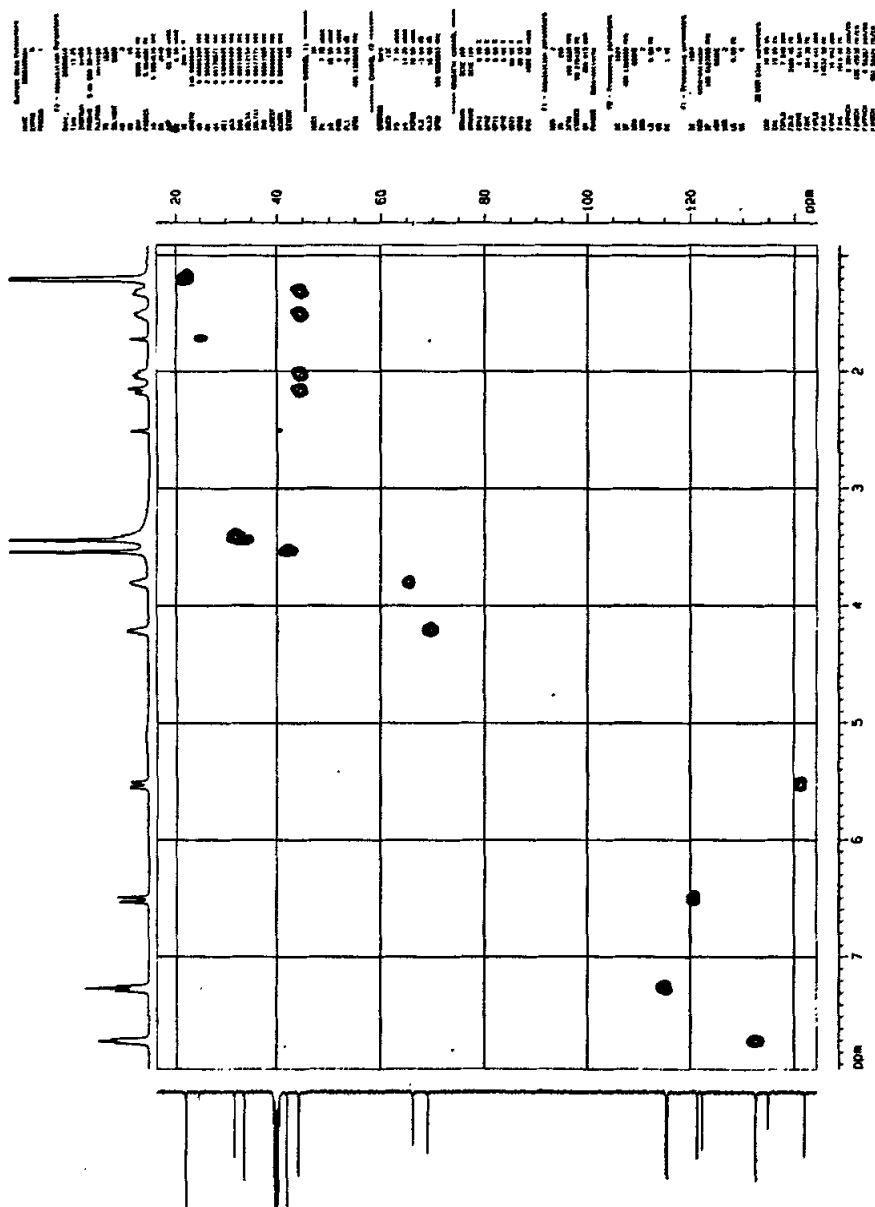


附图五：瑞舒伐他汀钙 氢-氢相关谱



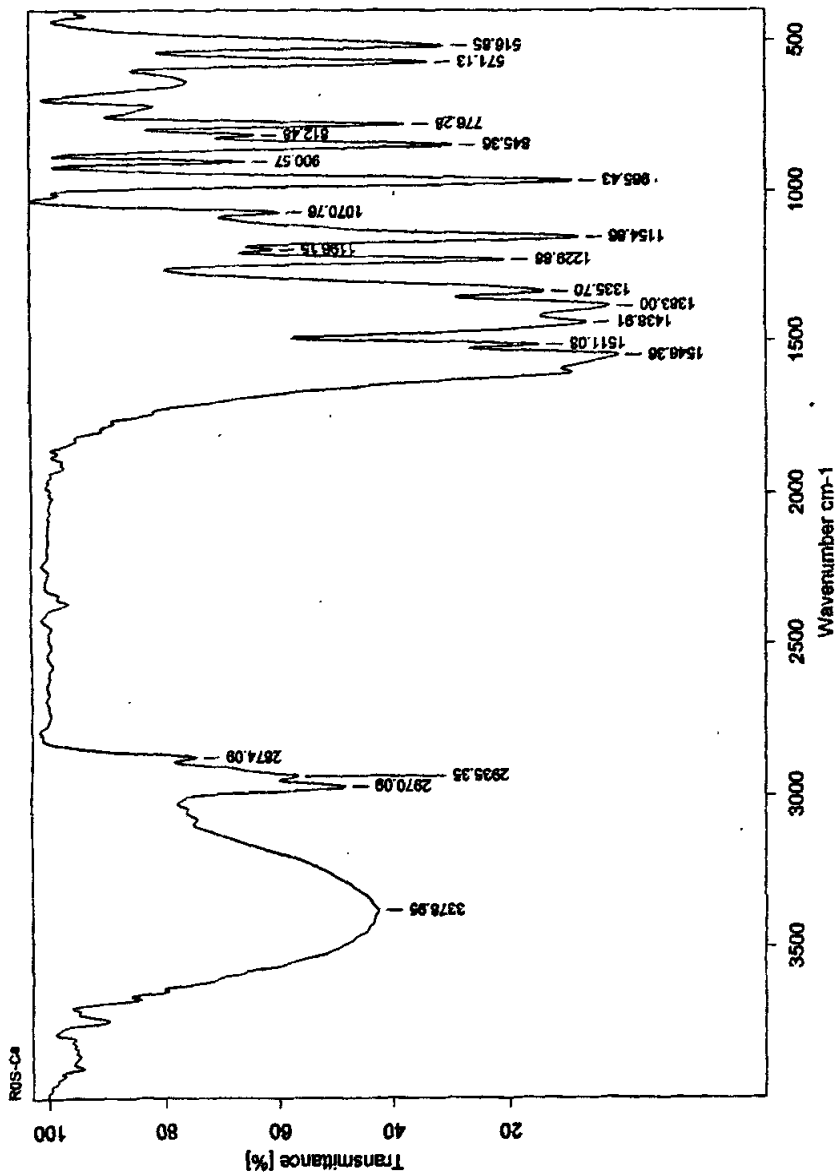


附图六：瑞舒伐他汀钙 碳-氢相关谱



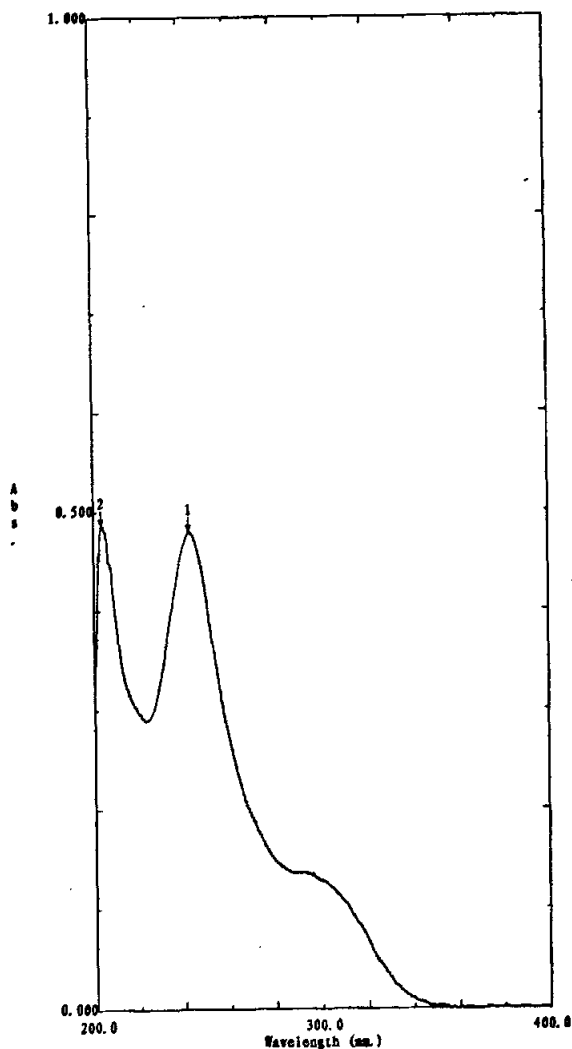


附图八：瑞舒伐他汀钙 红外光谱





附图九： 瑞舒伐他汀钙：紫外光谱



Peak Pick		
No.	Wavelength (nm.)	Abs.
1	242.80	0.4794
2	203.40	0.4861

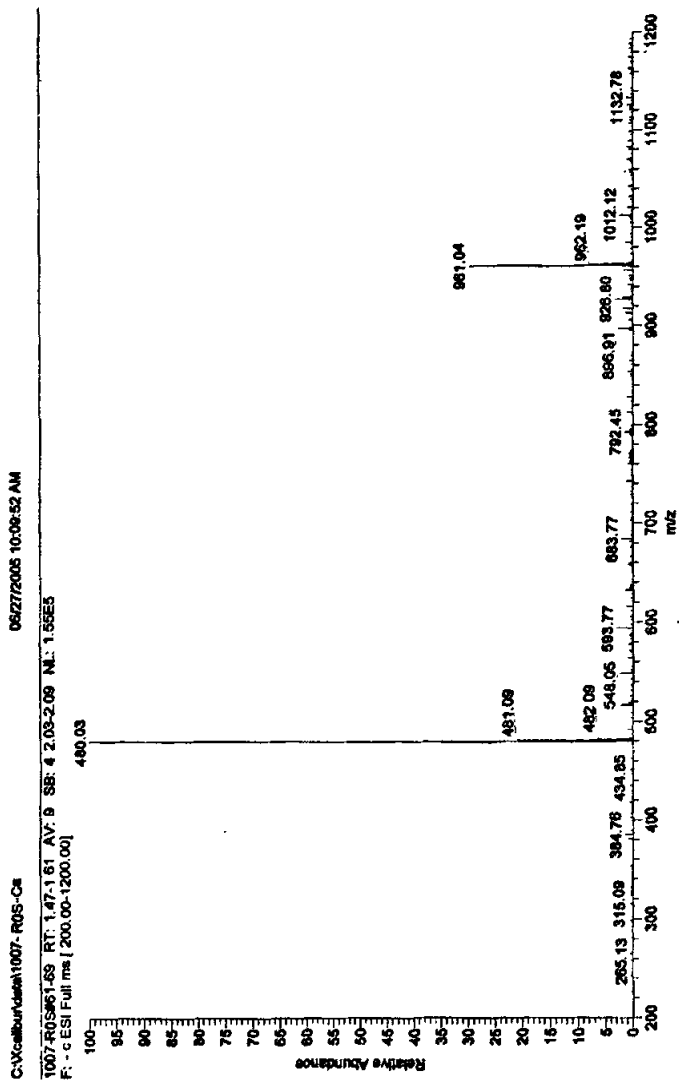
File Name:

Created: 15:04 06-10-27
Data: Original

Measuring Mode: Abs.
Scan Speed: Fast
Slit Width: 1.0
Sampling Interval: 0.2

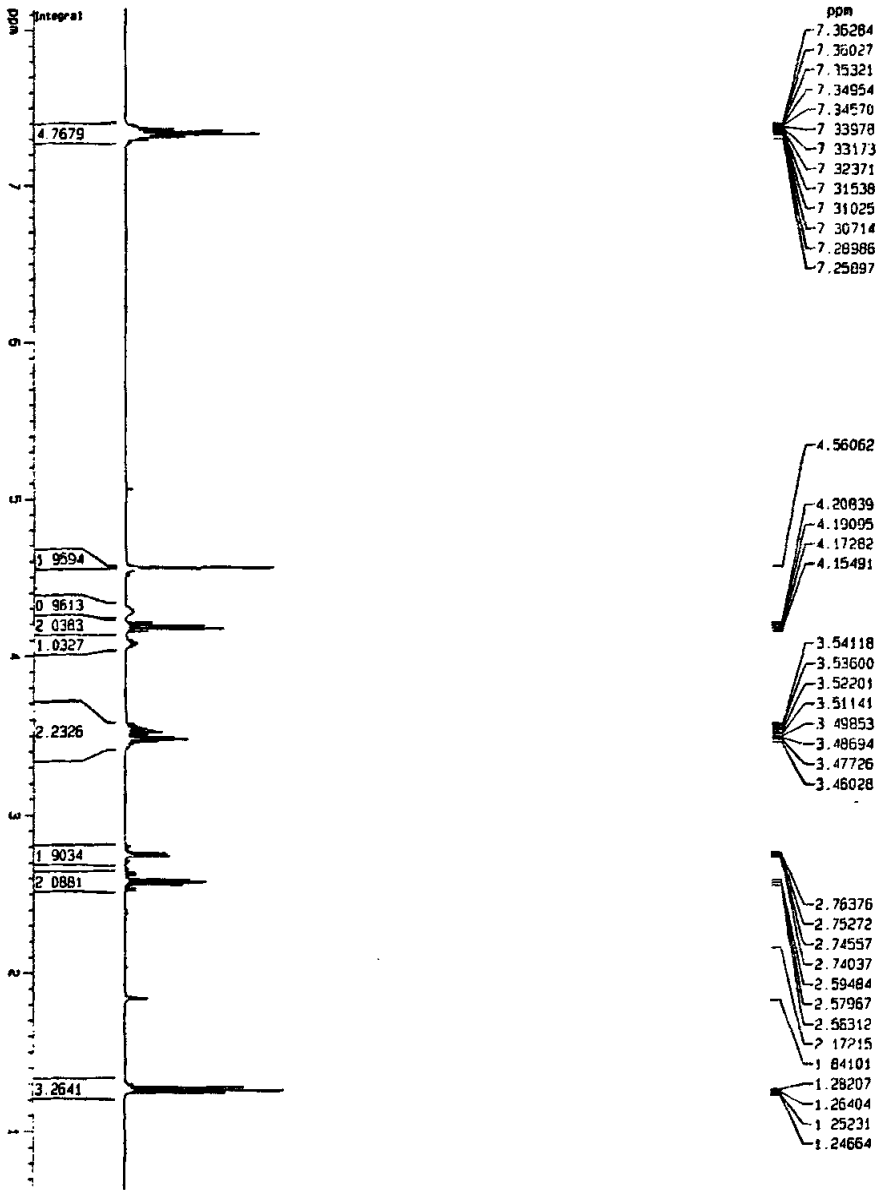


附图十：瑞舒伐他汀钙 质谱





附图十一：化合物(1) NMR-氢谱

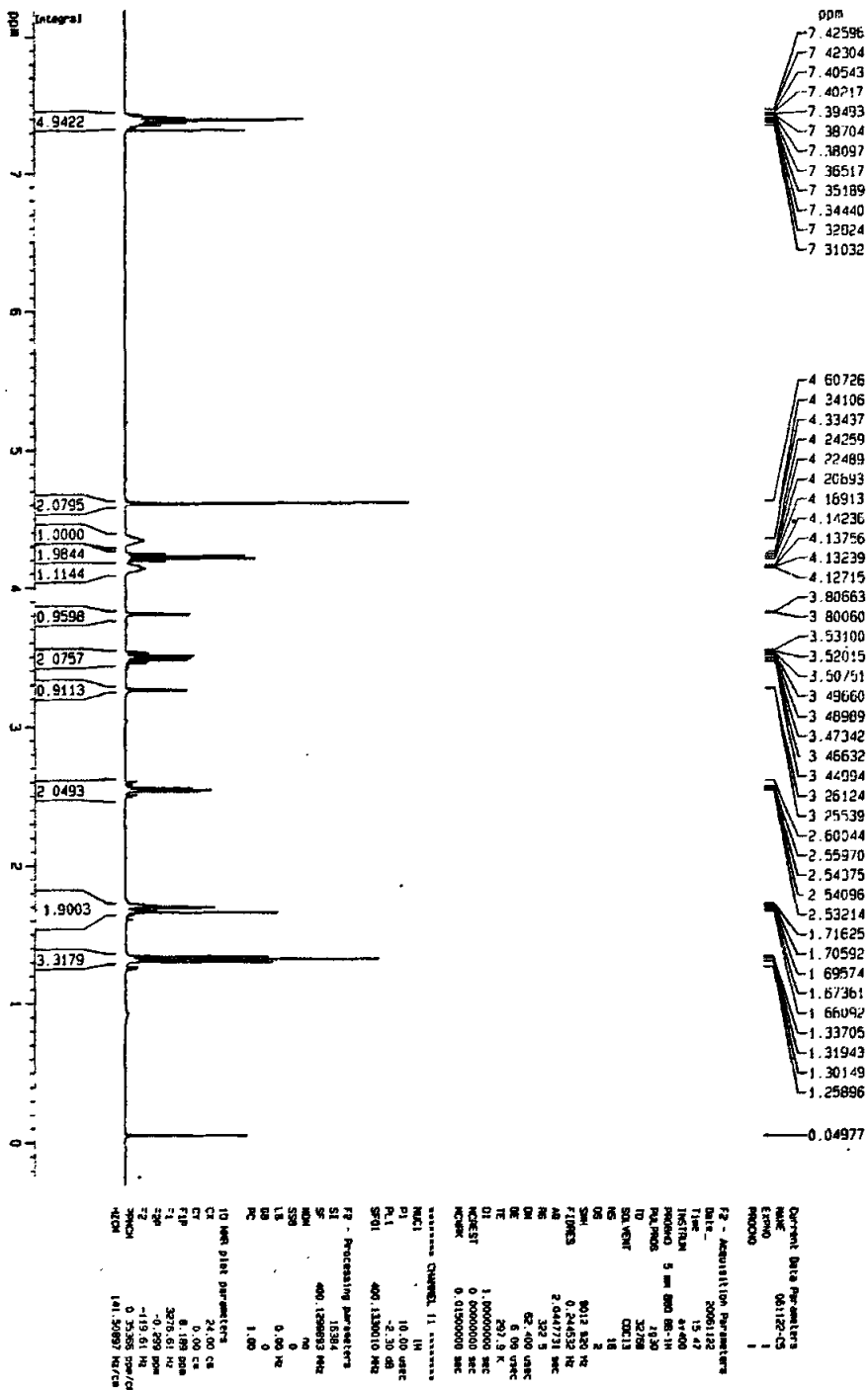


```

Current Data Parameters
NAME      061128-C4
EXPNO    1
PROCNO   1
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20081129
Time     14.33
INSTRUM  av400
PROBHD   5 mm BBO BB-1H
PULPROG  zgpg30
TD        65536
SOLVENT  CDCl3
NS        4
DS        4
SWH       5012.800 Hz
FIDRES   0.244629 Hz
AQ        2.044773 sec
RG         60.5
AQ        62.400 usec
DE        6.00 usec
TE        297.2 K
D1        1.0000000 sec
DELTA     0.1000000 sec
INVEST   0.0150000 sec
NAME     0.0150000 sec
***** CHANNEL f1 *****
NUC1      1H
P1        10.00 usec
PL1       -2.50 dB
SFO1     400.1360000 MHz
F2 - Processing parameters
SI        16384
SF        400.1360000 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.00 Hz
GB         0
PC         1.00
ID NMR list parameters:
CX      24.00 cm
CY      0.00 cm
CZ      0.138 mm
F1P     3295.00 Hz
F2P     3295.00 Hz
F3P     253.36 Hz
F4P     0.00 Hz
NUC2     13C
P2       0.31759 usec
PL2      120.11868 Hz
  
```

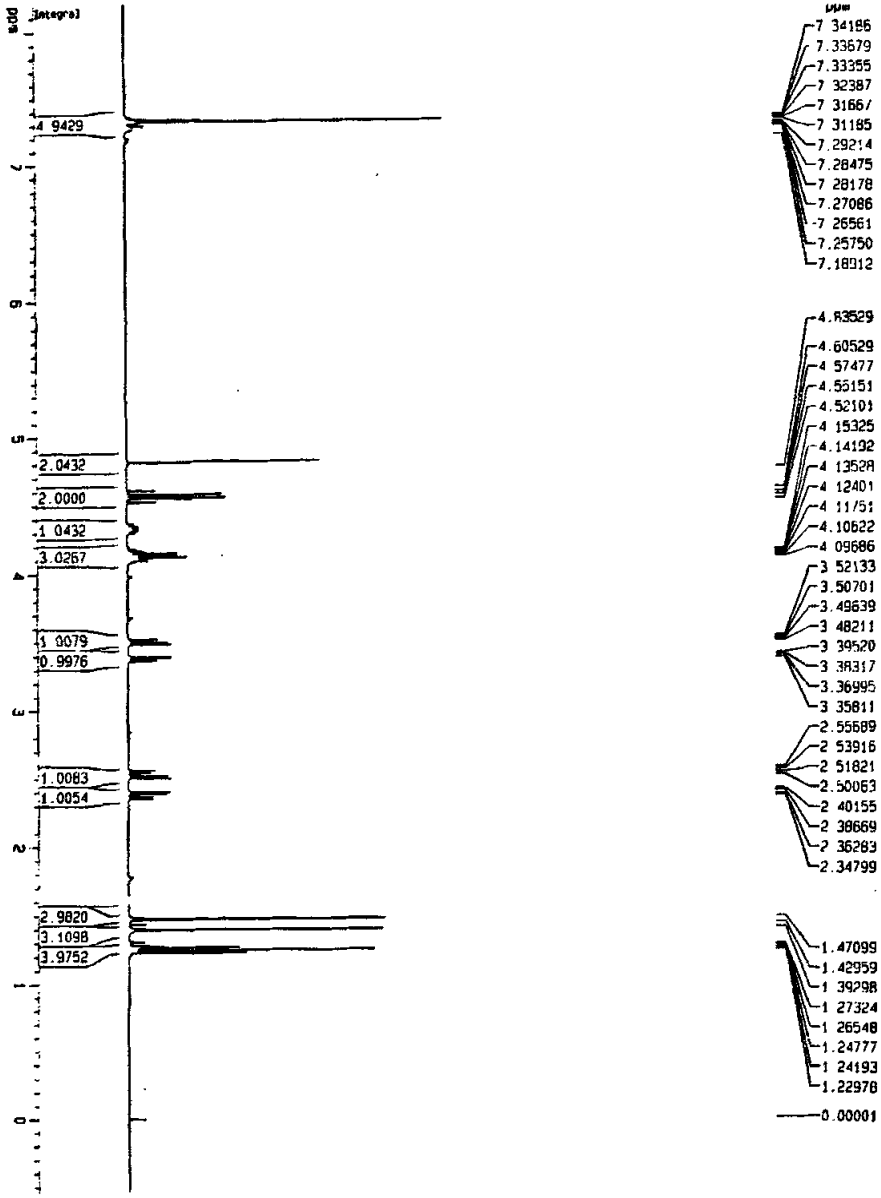


附图十二：化合物（2）NMR-氢谱





附图十三：化合物 (3) NMR-氢谱

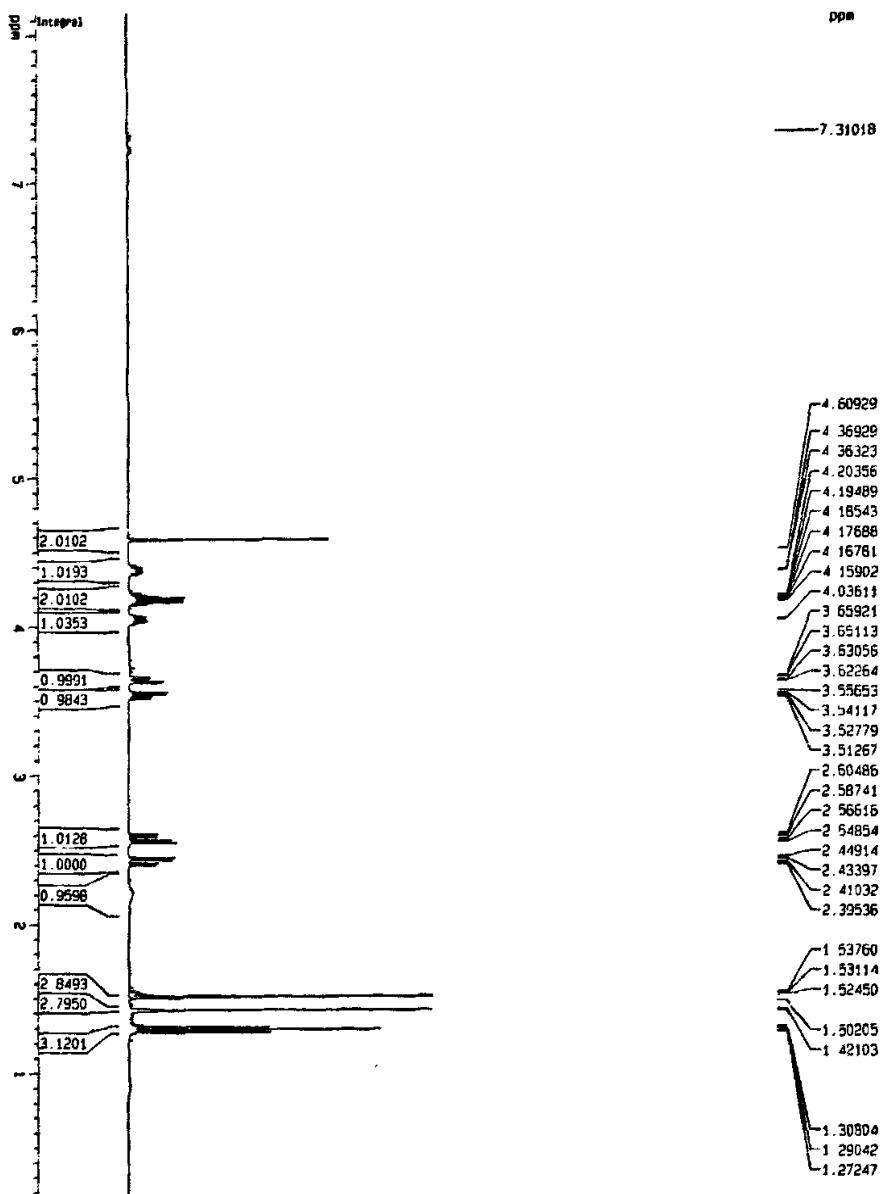


```

Current Data Parameters
NAME      081110-11d-116
EXPNO    1
PROCNO   1
-----
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20061110
Time     9:15
INSTRUM  av400
PROBHD   5 mm BBO BB-1H
PULPROG  zgpg30
TD        65536
SFO       400.136300 MHz
AQ        1.00000000
RG         512
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30000000
GB         0
PC         1.00
SOLVENT  DMSO-d6
NS         2
DSH        0.12000000 Hz
FIDRES    0.244653 Hz
AQ        2.0447731 sec
RG         512
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30000000
GB         0
PC         1.00
SOLVENT  DMSO-d6
NS         2
DSH        0.12000000 Hz
FIDRES    0.244653 Hz
AQ        2.0447731 sec
RG         512
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30000000
GB         0
PC         1.00
-----
F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        400.136300 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30000000
GB         0
PC         1.00
-----
10 MHz list parameters
CX        24.00 cm
CT        0.00 cm
CLP       0.00 cm
F1        3279.54 Hz
F2        -0.552 ppm
F3        -212.93 Hz
PREAMPL  0.36389 post/cx
NUC1      145.03341 Hz/cx
  
```



附图十四：化合物 (4) NMR-氢谱



```

Operational Parameters
Name: 081215-1
ExpNO: 1
PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_: 20061123
Time: 11 09
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm BBO 1H
PULPROG: zgpg30
TD: 32768
SOLVENT: CDCl3
NS: 16
DS: 2
SWH: 8012.850 MHz
FIDRES: 0.2444512 Hz
AQ: 2.0447731 sec
RG: 655.36
DE: 0.10100000
TE: 298.2 K
DECEL: 6.0000000
DC: 0.0000000
MODEST: 0
MDCOR: 0
MDCOR2: 0
MDCOR3: 0
MDCOR4: 0
MDCOR5: 0
MDCOR6: 0
MDCOR7: 0
MDCOR8: 0
MDCOR9: 0
MDCOR10: 0
MDCOR11: 0
MDCOR12: 0
MDCOR13: 0
MDCOR14: 0
MDCOR15: 0
MDCOR16: 0
MDCOR17: 0
MDCOR18: 0
MDCOR19: 0
MDCOR20: 0
MDCOR21: 0
MDCOR22: 0
MDCOR23: 0
MDCOR24: 0
MDCOR25: 0
MDCOR26: 0
MDCOR27: 0
MDCOR28: 0
MDCOR29: 0
MDCOR30: 0
MDCOR31: 0
MDCOR32: 0
MDCOR33: 0
MDCOR34: 0
MDCOR35: 0
MDCOR36: 0
MDCOR37: 0
MDCOR38: 0
MDCOR39: 0
MDCOR40: 0
MDCOR41: 0
MDCOR42: 0
MDCOR43: 0
MDCOR44: 0
MDCOR45: 0
MDCOR46: 0
MDCOR47: 0
MDCOR48: 0
MDCOR49: 0
MDCOR50: 0
MDCOR51: 0
MDCOR52: 0
MDCOR53: 0
MDCOR54: 0
MDCOR55: 0
MDCOR56: 0
MDCOR57: 0
MDCOR58: 0
MDCOR59: 0
MDCOR60: 0
MDCOR61: 0
MDCOR62: 0
MDCOR63: 0
MDCOR64: 0
MDCOR65: 0
MDCOR66: 0
MDCOR67: 0
MDCOR68: 0
MDCOR69: 0
MDCOR70: 0
MDCOR71: 0
MDCOR72: 0
MDCOR73: 0
MDCOR74: 0
MDCOR75: 0
MDCOR76: 0
MDCOR77: 0
MDCOR78: 0
MDCOR79: 0
MDCOR80: 0
MDCOR81: 0
MDCOR82: 0
MDCOR83: 0
MDCOR84: 0
MDCOR85: 0
MDCOR86: 0
MDCOR87: 0
MDCOR88: 0
MDCOR89: 0
MDCOR90: 0
MDCOR91: 0
MDCOR92: 0
MDCOR93: 0
MDCOR94: 0
MDCOR95: 0
MDCOR96: 0
MDCOR97: 0
MDCOR98: 0
MDCOR99: 0
MDCOR100: 0

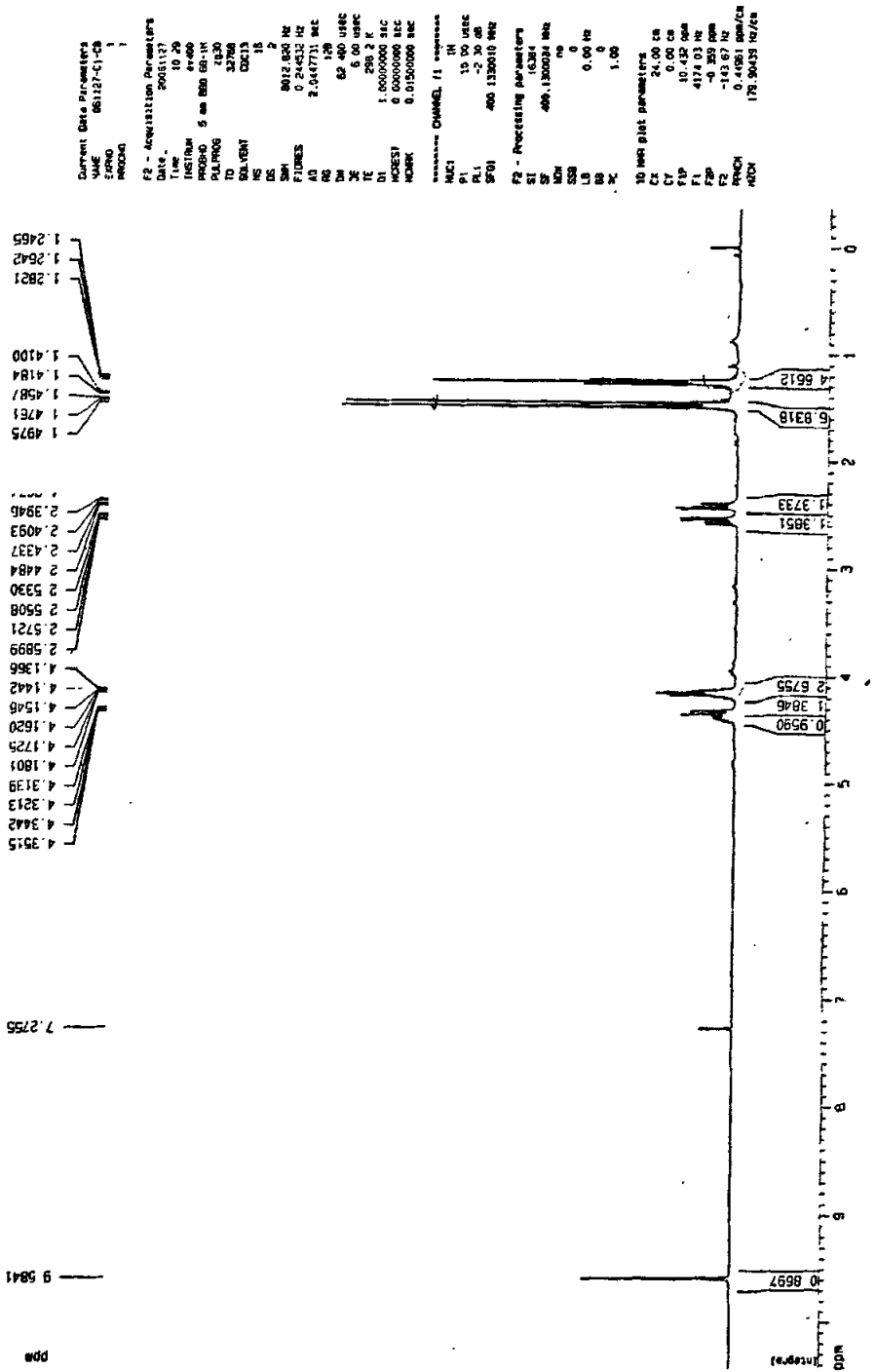
===== CHANNEL f1 =====
NUC1: 1H
P1: 12.00 uSec
PA1: -2.30 dB
SFO1: 400.1463610 MHz

F2 - Processing parameters
SI: 32768
SF: 400.1463610 MHz
WDW: EM
SSB: 0
LB: 0.00 Hz
GB: 0
PC: 1.00

ID list operators
CX: 2.00 Hz
CT: 0.00 Hz
C1: 0.00 Hz
F1P: 8.189508 MHz
F2: 3000.25 MHz
F3P: 0.183399 MHz
F2: 71.08 MHz
FREQM: 0.23182 GHz/GHz
MCHM: 132.01102 MHz/GHz
  
```

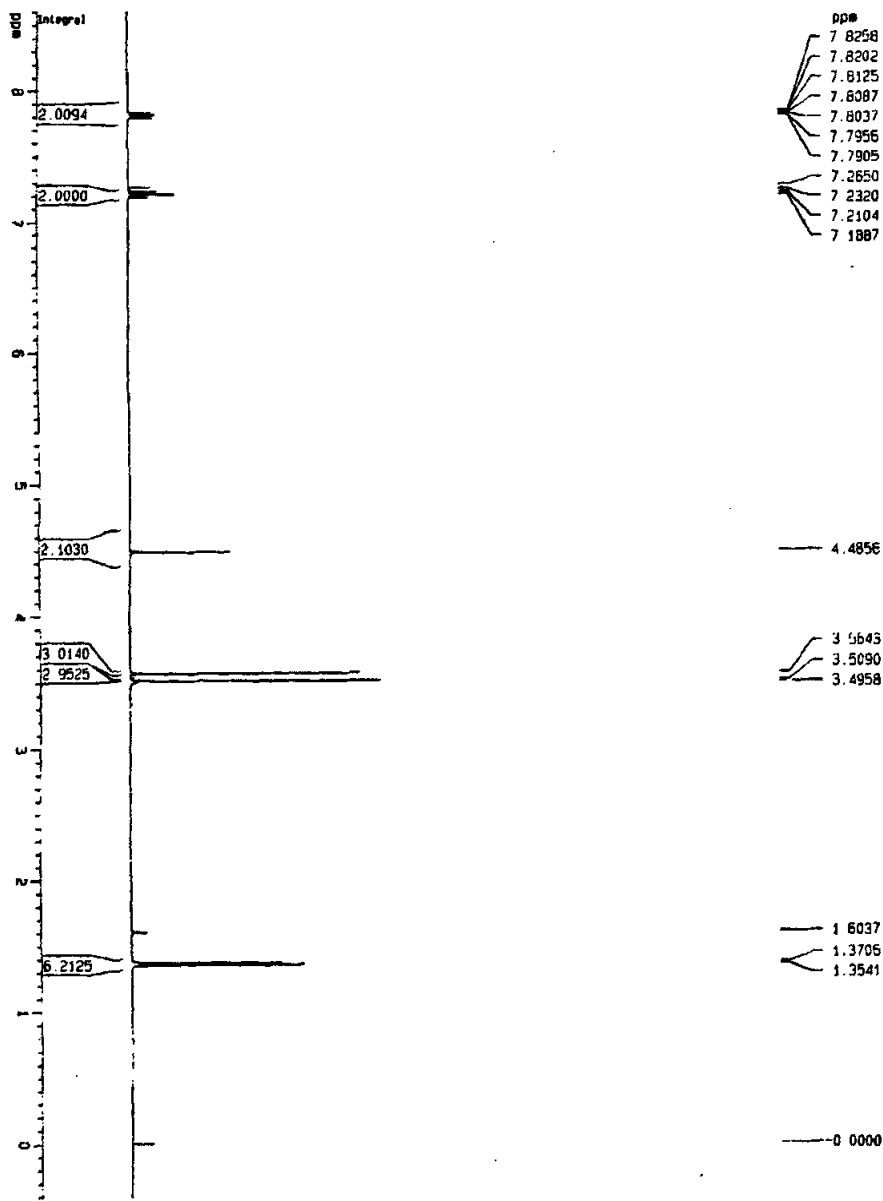


附图十五：化合物 (5) NMR-氢谱





附图十六：化合物 (6) NMR-氢谱



```

Current Data Parameters
NAME       061120-1-4
EXPNO      1
PROCNO     1

F2 - Acquisition Parameters
Date_      20061130
Time       10:44
INSTRUM    spect
PROBHD     5 mm BBO BB-1H
PULPROG    zgpg30
RG         327.68
TO         3.7953
SOLVENT    CDCl3
NS         2
DS         2
SWH         8012.800 Hz
FIDRES     0.244330 Hz
AQ         2.0447731 sec
RG         181
AQ         62.400 usec
RG         6.00 usec
TE         300.2 K
NUC1       13C
NUC2       13C
NUC3       13C
F2PROG     zgpg30
SFORES     2.0447731 sec
RG         181
AQ         62.400 usec
RG         6.00 usec
TE         300.2 K
NUC1       13C
NUC2       13C
NUC3       13C
INVEST     0.10000000 sec
NAMEBK     0.01000000 sec

***** CHANNEL F1 *****
NUC1       1H
P1         12.00 usec
PC1        -2.30 dB
SFO1       400.1300010 MHz

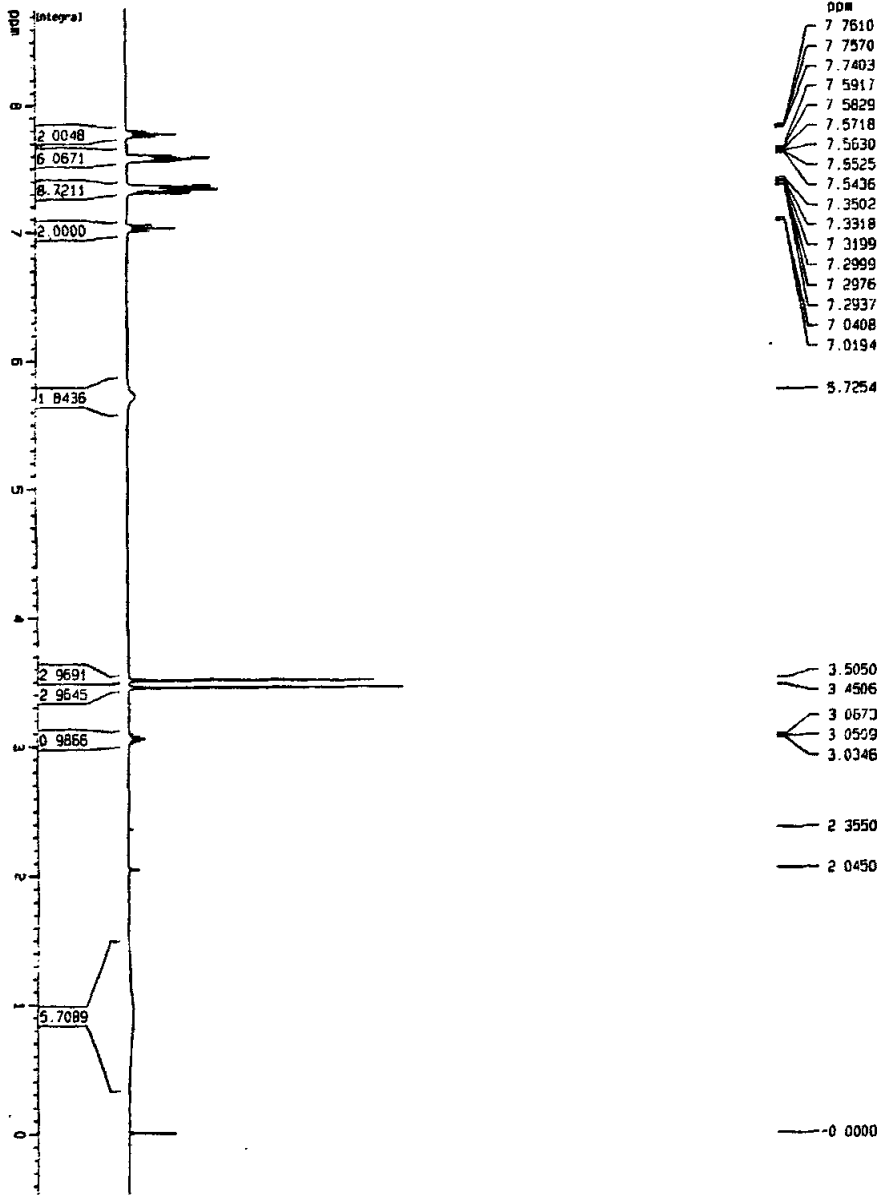
F2 - Processing parameters
SI         1536a
SF         400.1300010 MHz
WDW        mg
SSB        0
LB         0.04 Hz
GB         0
PC         1.00

ID      | Name | Value | Units |
---|---|---|---|
C2      | C2   | 24.06 | cm     |
C7      | C7   | 0.00 | cm     |
F1P     | F1P  | 8.903 | dB     |
F1      | F1   | 344.7 | MHz   |
F2      | F2   | 153.1 | MHz   |
F3      | F3   | 0.3762 | MHz/cm |
PCMHZ   |      | 150.26723 | MHz/cm |
NORM    |      |

```



附图十七：化合物 (7) NMR-氢谱



```

Current Data Parameters
NAME      081130-1-7
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20051130
Time     15.09
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm BBO BB-1H
PULPROG  zgpg30
TD        65536
SOLVENT  CDCl3
NS        2
DS        4
SWH       8012.420 Hz
FIDRES   0.244532 Hz
AQ        2.0447731 sec
RG        682
WV        62.400 us/c
KE        181
HE        275.1 K
DI        1.0000000 sec
DE        0.0000000 sec
TEMPCENT 0.01500000 sec
MCHUNK   0.01500000 sec

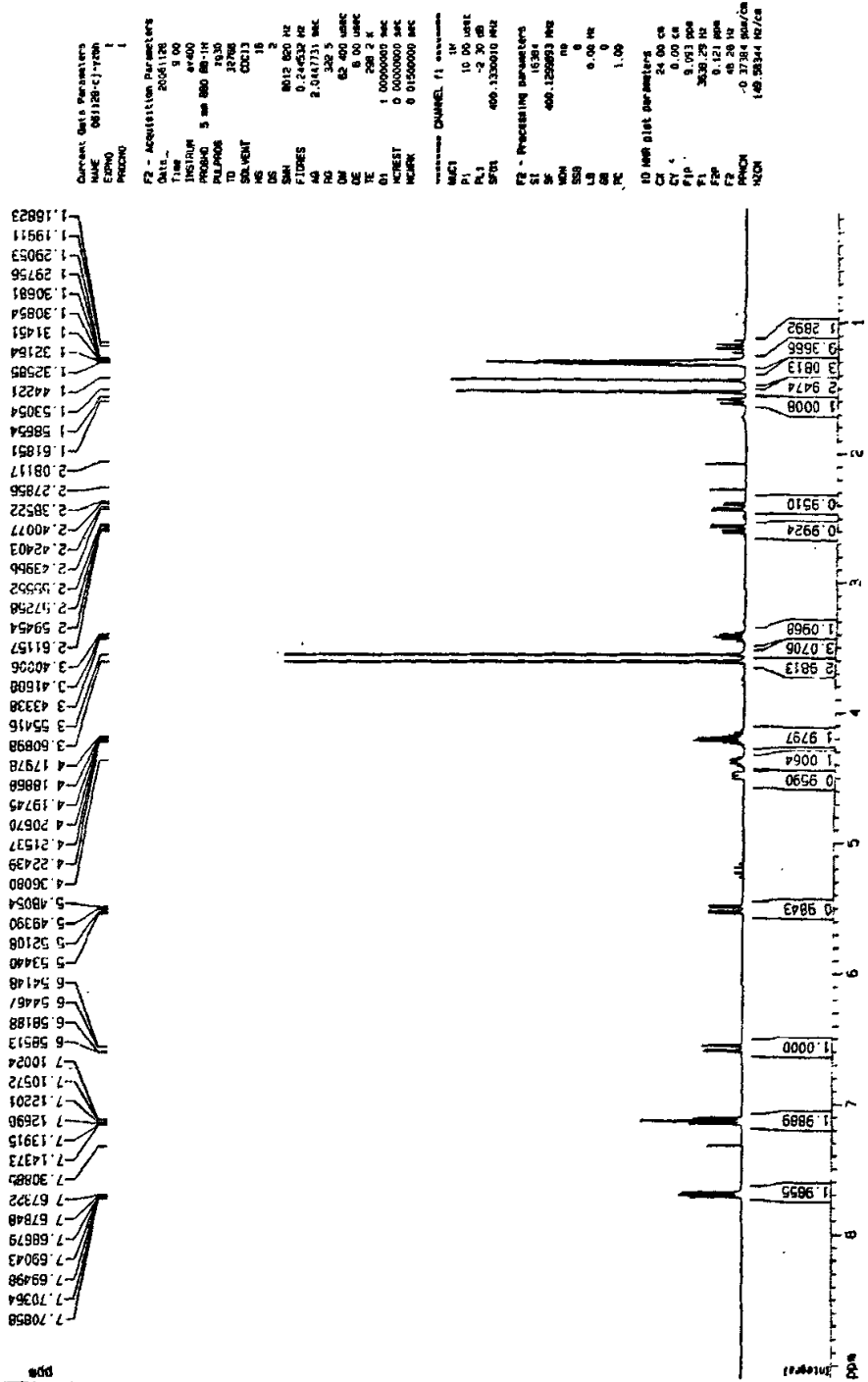
***** CHANNEL f1 *****
NUC1      1H
P1         16.00 nsec
PL1       -2.50 dB
SFO1      400.1300100 MHz

F2 - Processing parameters
SI         16384
SF         400.1300000 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.00 Hz
GB         0
PC         1.00

1D HET-1D1 parameters
CA         24.00 sec
CY         0.00 sec
FIDP      8.751 sec
F1         32001.86 Hz
F2         32001.86 Hz
PC1        -180.37 Hz
PC2        0.38334 sec/cyc
PC3        133.58242 Hz/cyc
  
```

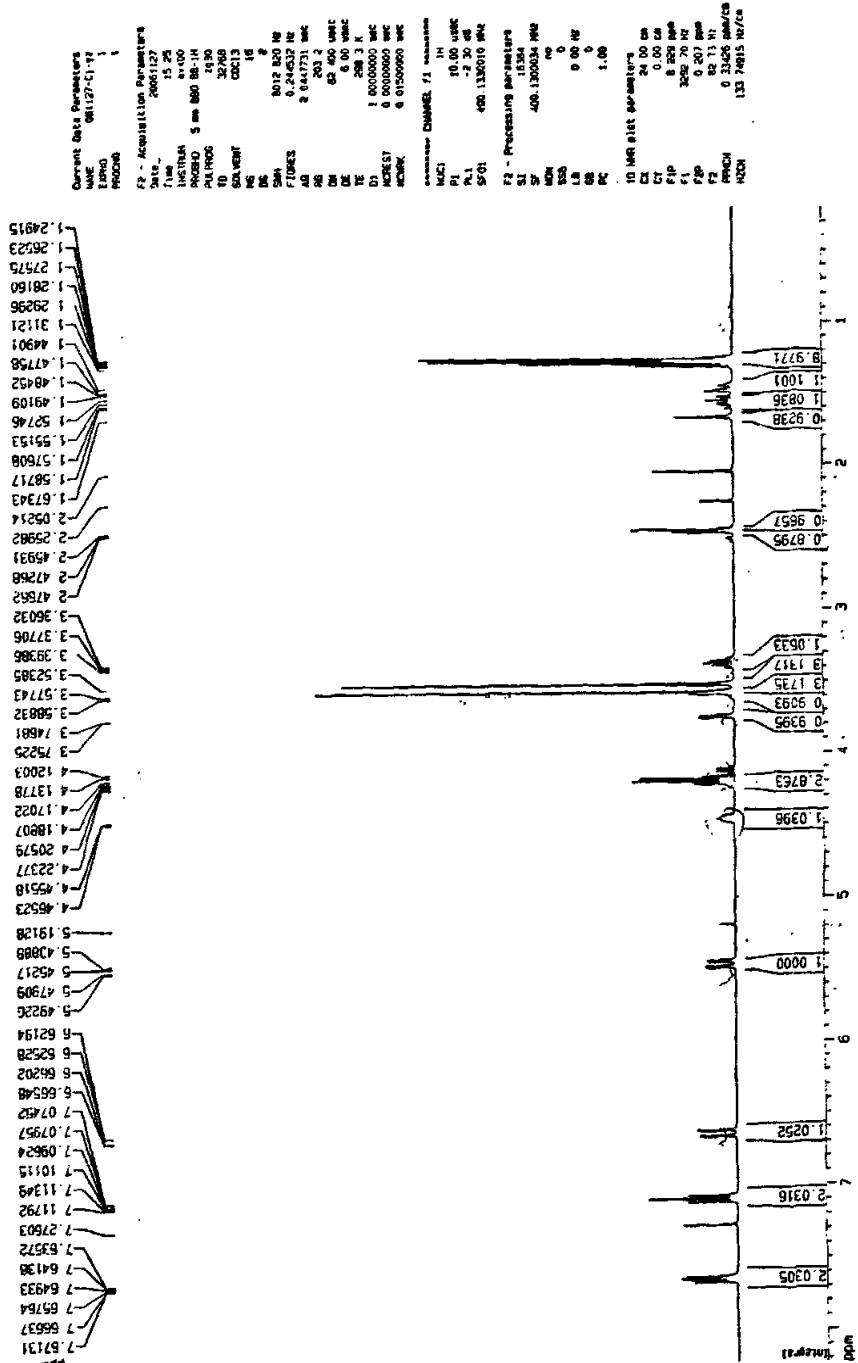



附图十八：化合物（8）NMR-氢谱



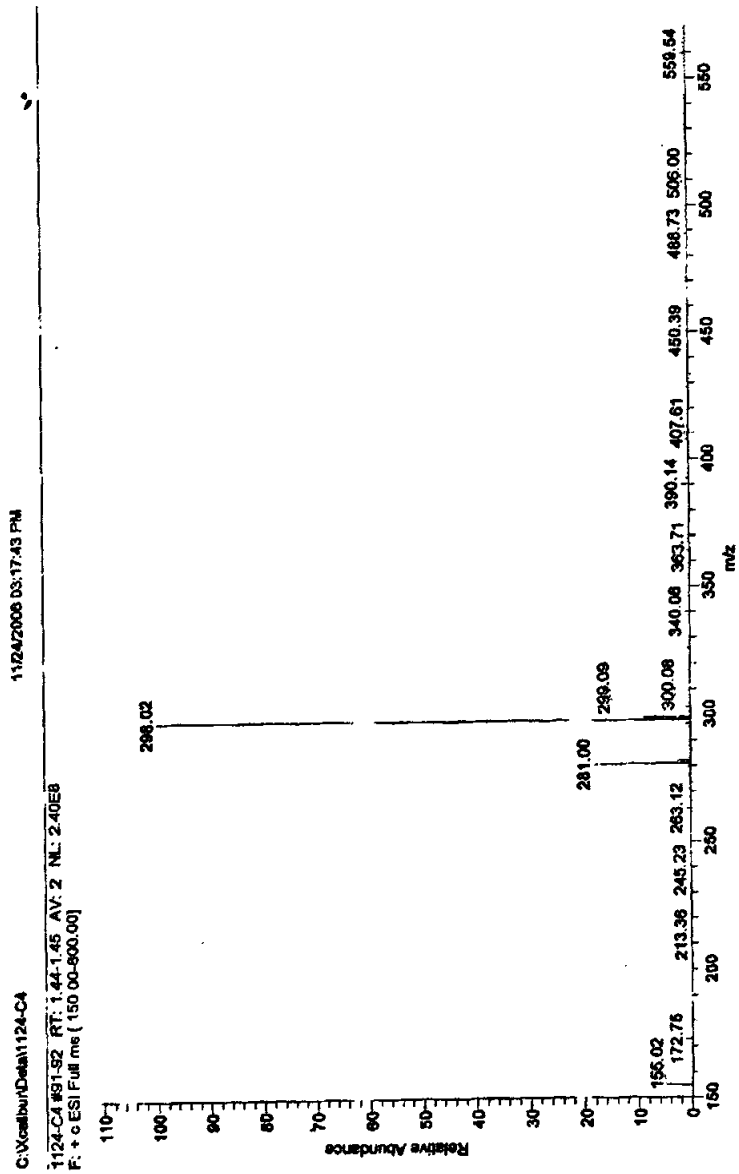


附图十九：化合物(9) NMR-氢谱



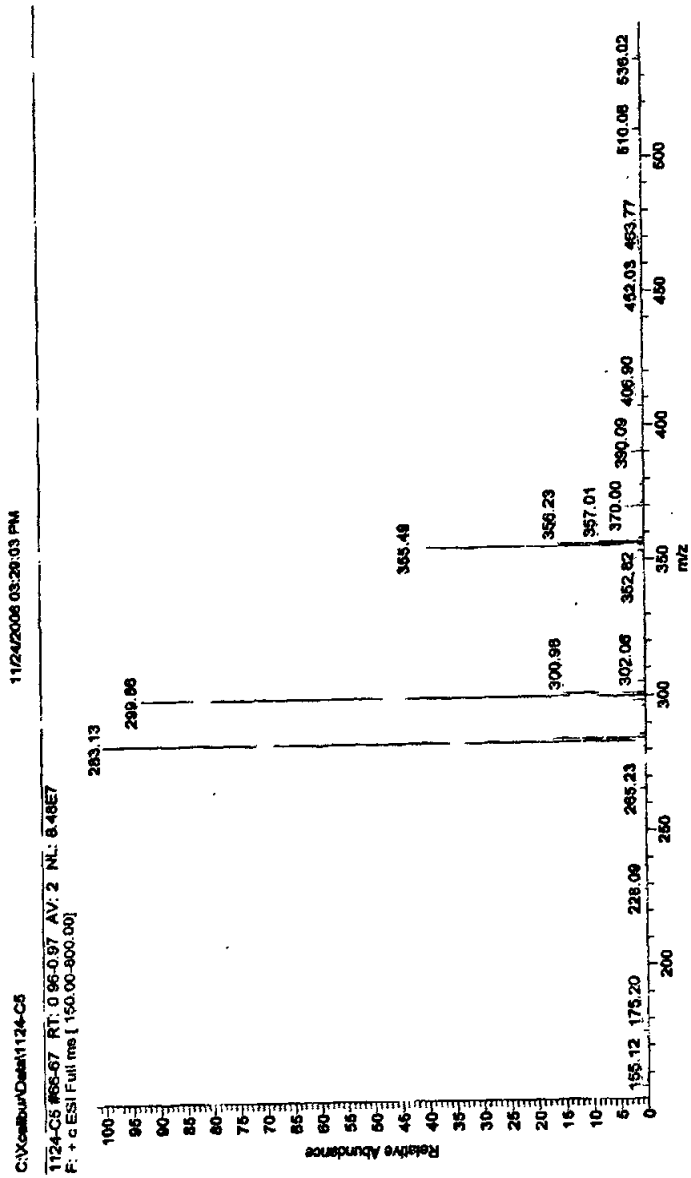


附图二十：化合物（1）质谱



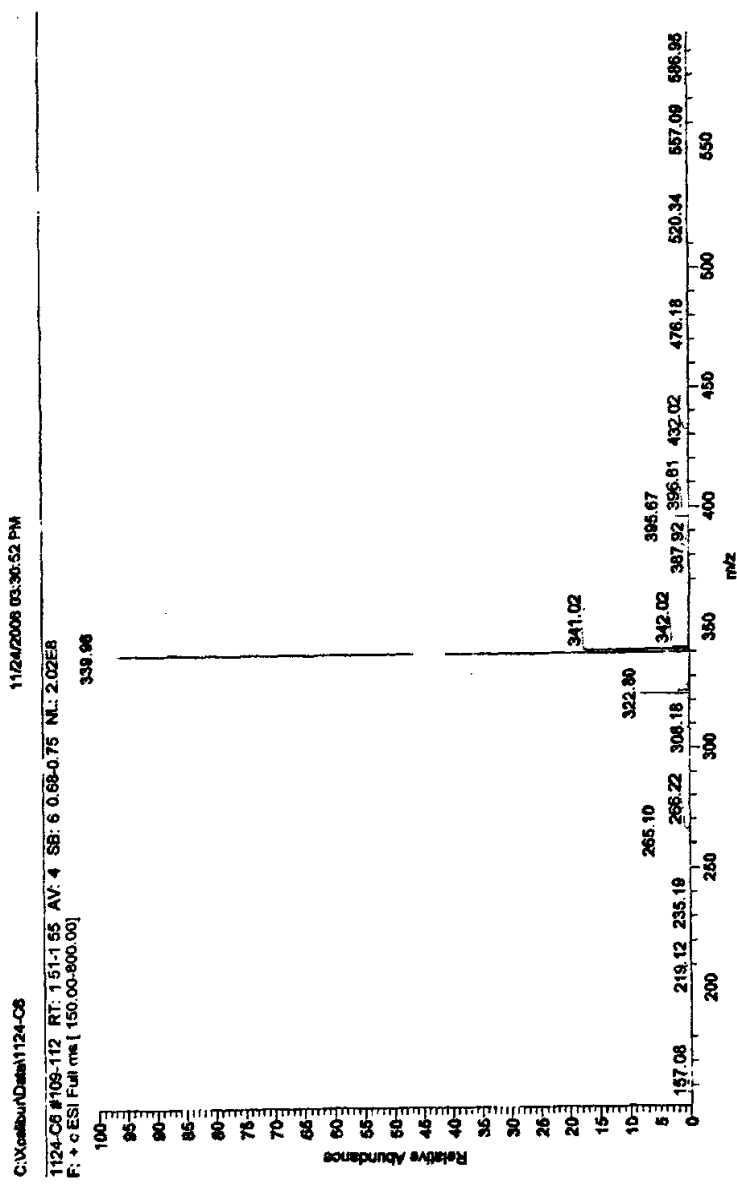


附图二十一：化合物（2）质谱



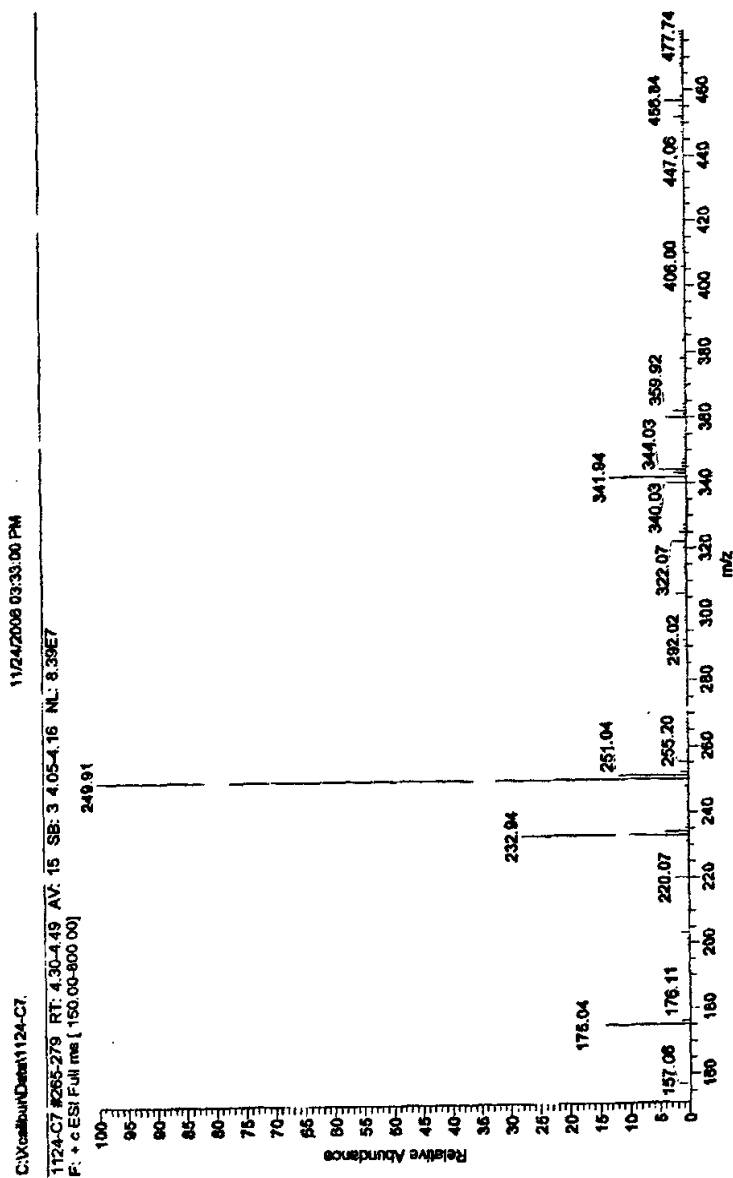


附图二十二：化合物 (3) 质谱



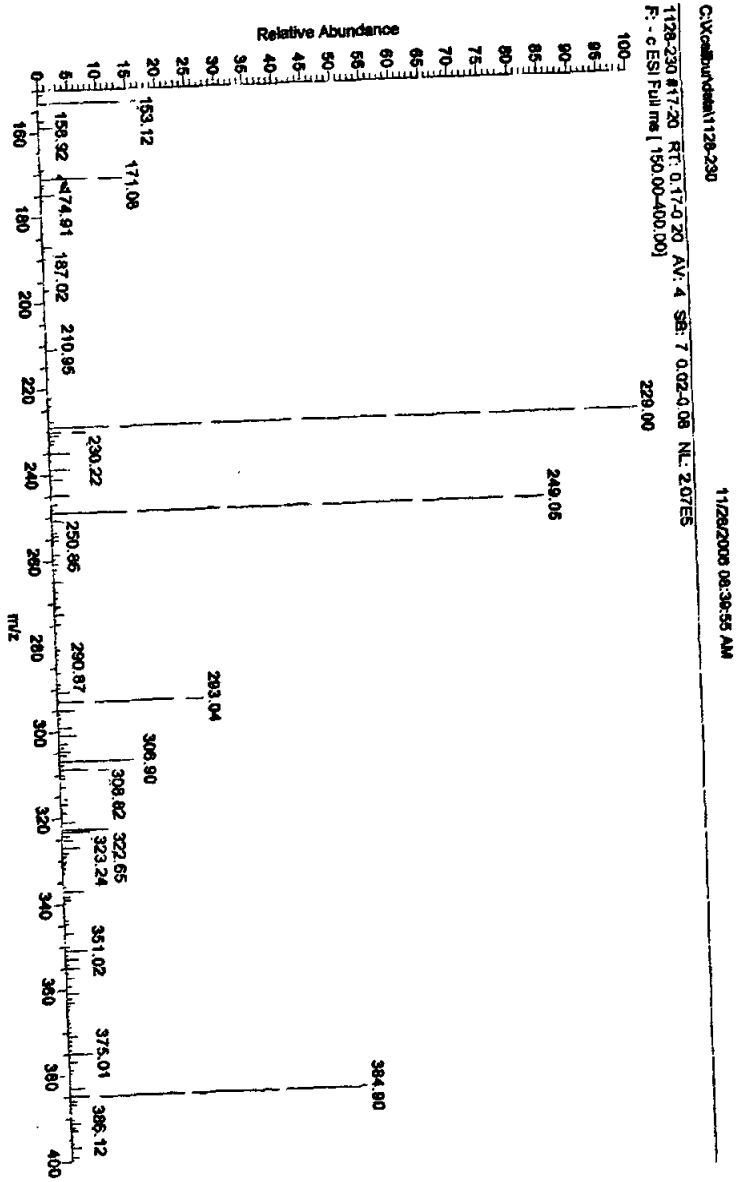


附图二十三：化合物（4）质谱



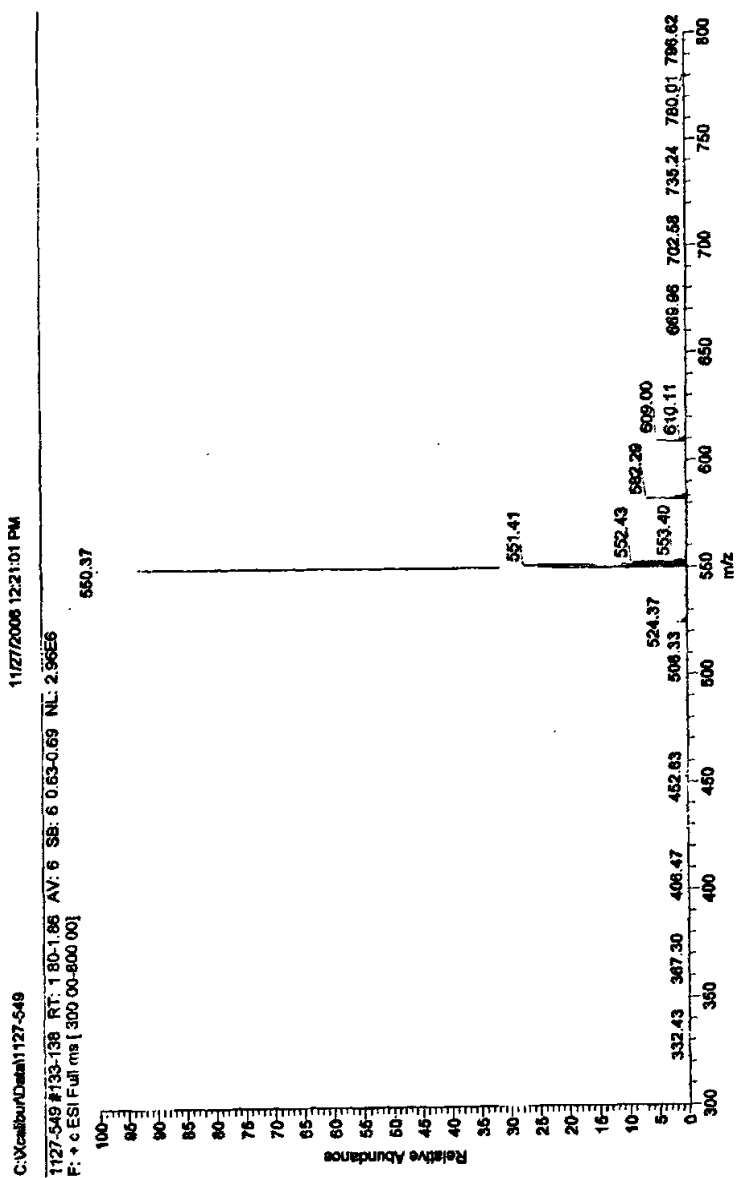


附图二十四：化合物（5）质谱





附图二十七：化合物（8）质谱





附图二十八：化合物（9）质谱

