瑞舒伐他汀钙有关物质的合成

仇　浩[1]，邱守帅[1]，王伊文[1]，陈冉章[2]，程青芳[1]*

（1. 江苏海洋大学药学院，江苏连云港 222005；2. 连云港贵科药业有限公司，江苏连云港 222000）

摘要：为控制瑞舒伐他汀钙的质量，制备了瑞舒伐他汀钙的 5 个有关物质：[(3*R*,5*S*,*E*)-7-[4-(4- 氟苯基)-2-[[2-[4-(4- 氟苯基)-6- 异丙基 -2-[*N*- 甲基（甲基磺酰胺基）] 嘧啶 -5- 基]-2- 羟基乙基]-*N*- 甲基磺酰胺基]-6- 异丙基嘧啶 -5- 基]-3,5- 二羟基庚 -6- 烯酸酯] 钙盐（有关物质 A）、[(3*R*,5*S*,*E*)-7-[4-(4- 氟苯基)-2-[[(*E*)-2-[4-(4- 氟苯基)-6- 异丙基 -2-[*N*- 甲基（甲基磺酰胺基）] 嘧啶 -5- 基] 乙烯基]-*N*- 甲基磺酰胺基]-6- 异丙基嘧啶 -5- 基]-3,5- 二羟基庚 -6- 烯酸酯] 钙盐（有关物质 B）、*N*-[4-(4- 氟苯基)-5-[(*E*)-2-[(2*R*,4*R*)-4- 羟基 -6- 氧代四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基] 乙烯基]-6- 异丙基嘧啶 -2- 基]-*N*- 甲基甲磺酰胺（有关物质 C）、*N*-[(*R*)-8- 氟 -6-[(2*S*,4*R*)-4- 羟基 -6- 氧代四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基]-4- 异丙基 -5,6- 二氢苯并 [*h*]- 喹唑啉 -2- 基]-*N*- 甲基甲磺酰胺（有关物质 D）、*N*-[(*S*)-8- 氟 -6-[(2*S*,4*R*)-4- 羟基 -6- 氧代四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基]-4- 异丙基 -5,6- 二氢苯并 [*h*] 喹唑啉 -2- 基]-*N*- 甲基甲磺酰胺（有关物质 E），并通过 MS、^{1}H NMR 和比旋度对结构进行了确证。

关键词：瑞舒伐他汀钙；降血脂药；有关物质；合成

中图分类号：R914.5；TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)08-1202-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.08.009

Synthesis of the Related Substances of Rosuvastatin Calcium

QIU Hao[1], QIU Shoushuai[1], WANG Yiwen[1], CHEN Ranzhang[2], CHENG Qingfang[1]*

(*1. School of Pharmacy, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005; 2. Lianyungang Guike Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222000*)

ABSTRACT: In order to control the quality of rosuvastatin calcium, five related substances of rosuvastatin calcium were synthesized: [(3*R*,5*S*,*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-2-[[2-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[*N*-methyl(methanesulfonamido)]pyrimidin-5-yl]-2-hydroxyethyl]-*N*-methylsulfonamido]-6-isopropylpyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate] calcium salt(related substance A), [(3*R*,5*S*,*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-2-[[(*E*)-2-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[*N*-methyl(methanesulfonamido)]pyrimidine-5-yl]vinyl]-*N*-methylsulfonamide]-6-isopropylpyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyheptyl-6-enoate] calcium salt(related substance B), *N*-[4-(4-fluorophenyl)-5-[(*E*)-2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]vinyl]-6-isopropylpyrimidin-2-yl]-*N*-methylmethanesulfonamide(related substance C), *N*-[(*R*)-8-fluoro-6-[(2*S*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]-4-isopropyl-5,6-dihydrobenzo[*h*]quinazolin-2-yl]-*N*-methylmethanesulfonamide(related substance D), and *N*-[(*S*)-8-fluoro-6-[(2*S*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]-4-isopropyl-5,6-dihydrobenzo[*h*]quinazolin-2-yl]-*N*-methylmethanesulfonamide(related substance E). And their structures were confirmed by MS, ^{1}H NMR and the optical rotation.

Key Words: rosuvastatin calcium; lipid-lowering drug; relevant substance; synthesis

瑞舒伐他汀钙（rosuvastatin calcium，**1**），商品名为 Crestor，化学名为双 -[(3*R*,5*S*,*E*)-7-[4-(4- 氟苯基)-6- 异丙基 -2-(*N*- 甲基 -*N*- 甲基磺酰胺基)- 嘧啶 -5- 基]-3,5- 二羟基庚 -6- 烯酸] 钙盐（2 ∶ 1），由日本盐野义公司最早开发，后转让给英国阿斯利

收稿日期：2023-07-04

作者简介：仇　浩(1997—)，男，硕士研究生，专业方向：药物及中间体的合成。

通信作者：程青芳(1969—)，女，教授，从事药物及中间体的合成。

E-mail：spring817191@sina.com

康公司研制。该药是临床常用的他汀类降血脂药物，主要用于降血脂、抗炎、改善血管内皮功能、抑制平滑肌细胞增殖等[1—2]。

1 的合成路线报道较多，本研究参考文献[3—9]，采用图 1 所示路线合成 **1**。以 *N*-[5-(溴甲基)-4-(4-氟苯基)-6-异丙基嘧啶-2-基]-*N*-甲基甲磺酰胺（**2**）为原料，与二苯基乙氧基膦（**3**）反应制备 Wittig 试剂 *N*-[5-[(二苯基磷酰基)甲基]-4-(4-氟苯基)-6-异丙基嘧啶-2-基]-*N*-甲基甲磺酰胺（**4**），**4** 和 2-(4*R*,6*S*)-6-甲酰基-2,2-二甲基-1,3-二氧己环-4-乙酸叔丁酯（**5**）发生 Wittig 反应生成 2-[(4*R*,6*S*)-6-[(*E*)-2-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[*N*-甲基(甲基磺酰胺基)]嘧啶-5-基]乙烯基]-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4-基]乙酸叔丁酯（**6**），**6** 在盐酸作用下水解缩酮，再在氢氧化钠作用下水解酯基得到(3*R*,5*S*,*E*)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[*N*-甲基(甲基磺酰胺基)]嘧啶-5-基]-3,5-二羟基庚-6-烯酸（**7**），**7** 与氯化钙成盐，即制得 **1**。

在合成 **1** 的工艺中，主要发现了以下 5 个有关物质。①制备 **6** 时，残留的 **4** 会与 **6** 反应，生成 2-[(4*R*,6*S*)-6-[(*E*)-2-[4-(4-氟苯基)-2-[[2-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[*N*-甲基(甲基磺酰胺基)]-嘧啶-5-基]-2-羟基乙基]-*N*-甲基磺酰胺基]-6-异丙基嘧啶-5-基]乙烯基]-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4-基]乙酸叔丁酯（**9**），**9** 也发生与 **6** 类似的反应，在盐酸作用下水解缩酮，再在氢氧化钠作用下水解酯基生成[(3*R*,5*S*,*E*)-7-[4-(4-氟苯基)-2-[[2-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[*N*-甲基(甲基磺酰胺基)]嘧啶-5-基]-2-羟基乙基]-*N*-甲基磺酰胺基]-6-异丙基嘧啶-5-基]-3,5-二羟基庚-6-烯酸酯]钙盐，即有关物质 A；②生成的有关物质 A 可能会脱水生成[(3*R*,5*S*,*E*)-7-[4-(4-氟苯基)-2-[[(*E*)-2-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[*N*-甲基(甲基磺酰胺基)]嘧啶-5-基]乙烯基]-*N*-甲基磺酰

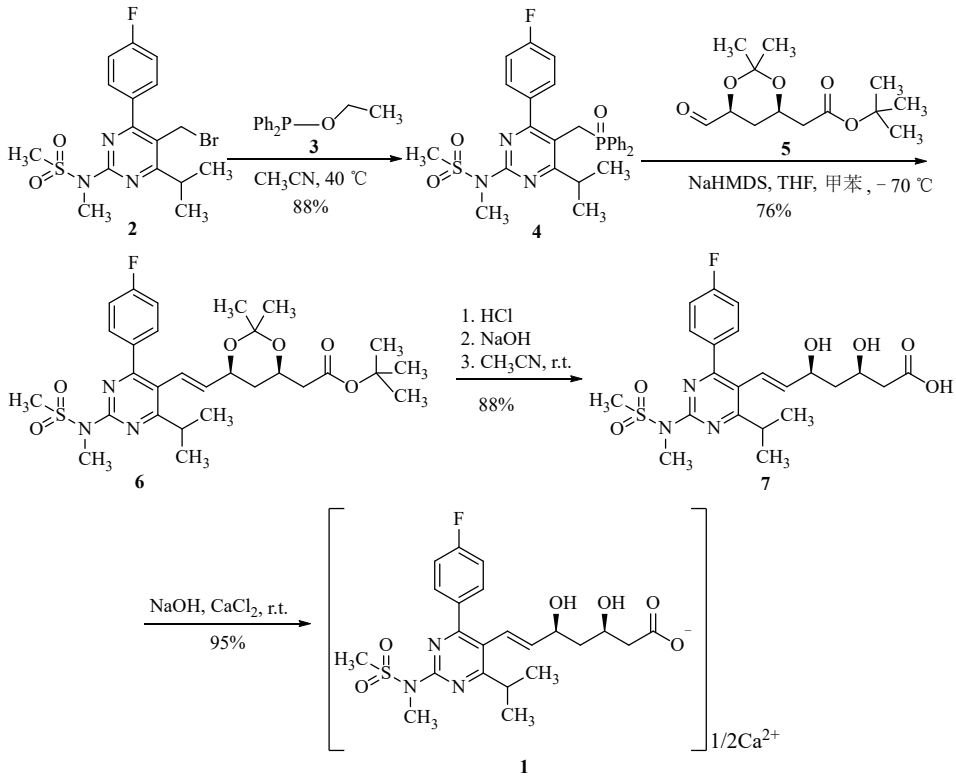


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

胺基]-6- 异丙基嘧啶 -5- 基]-3,5- 二羟基庚 -6- 烯酸酯]钙盐，即有关物质 B；③在制备 **7** 时，生成 **7** 的异构体 (3*R*,5*R*,*E*)-7-[4-(4- 氟苯基)-6- 异丙基 -2-[*N*- 甲基（甲基磺酰胺基）]嘧啶 -5- 基]-3,5- 二羟基庚 -6- 烯酸（**10**），**10** 经分子内酯化反应，生成 *N*-[4-(4- 氟苯基)-5-[(*E*)-2-[(2*R*,4*R*)-4- 羟基 -6- 氧代四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基]乙烯基]-6- 异丙基嘧啶 -2- 基]-*N*- 甲基甲磺酰胺，即有关物质 C；④在制备 **7** 时，分子中的双键还可能发生关环反应，生成一对光学异构体：*N*-[(*R*)-8- 氟 -6-[(2*S*,4*R*)-4- 羟基 -6- 氧代四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基]-4- 异丙基 -5,6- 二氢苯并[*h*]喹唑啉 -2- 基]-*N*- 甲基甲磺酰胺和 *N*-[(*S*)-8- 氟 -6-[(2*S*,4*R*)-4- 羟基 -6- 氧代四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基]-4- 异丙基 -5,6- 二氢苯并[*h*]喹唑啉 -2- 基]-*N*- 甲基甲磺酰胺，即有关物质 D 和 E。

本研究设计合成了上述 5 种有关物质（图 2），并进行了相应的结构确证，以期对瑞舒伐他汀钙的工艺质量控制及优化提供帮助。在图 2 所示的合成路线中，化合物 **9** 无文献报道；有关物质 A 和 B 为《欧洲药典》（EP 10.1）收录的瑞舒伐他汀钙杂质 E、J 的钙盐，但未见文献报道其合成路线；有关物质 C 无文献报道；有关物质 D、E 的合成方法已有文献[10]报道，本研究在此基础上进行改进，缩短了反应时间、提高了反应收率。

制备有关物质 A 时，参考文献[11]将 **6** 与 *N*-[4-(4- 氟苯基)-5- 甲酰基 -6- 异丙基嘧啶 -2- 基]-*N*- 甲基甲磺酰胺（**8**）发生缩合得到 **9**，**9** 在盐酸作用下水解缩酮，再在氢氧化钠作用下水解酯基，最后与氯化钙成盐即可，收率 68%。

制备有关物质 B 时，参考文献[12]将制备的 **9** 先在硫酸作用下发生脱水反应和缩酮水解，再在氢氧化钠作用下水解酯基，最后与氯化钙成盐即可，收率 61%。

制备有关物质 C 时，参考文献[13]以 **10** 为原料，在乙酸酐催化下发生分子内酯化反应即可，收率 88%。

文献[10]报道了有关物质 D、E 的合成方法：将 **1** 在紫外线下照射 3 d，再在盐酸作用下反应 2 d，分离后可得。该工艺反应时间长、收率低（分别为 13% 和 15%）。本研究参考文献[10,13]，以 **7** 为原料，在乙酸酐作用下发生分子内酯化反应，再在紫外线下照射后生成有关物质 D 和 E 的混合物，经柱色谱分离，得有关物质 D 和有关物质 E，收率分别为 30% 和 27%。有关物质 D 和 E 的结构确证，除了 ^{1}H NMR 和 MS 数据外，还参考文献[10]报道的比旋度，右旋物为有关物质 D，左旋异构体为有关物质 E。

实验部分

2-[(4*R*,6*S*)-6-[(*E*)-2-[4-(4- 氟苯基)-2-[[2-[4-(4- 氟苯基)-6- 异丙基 -2-[*N*- 甲基（甲基磺酰胺基）]嘧啶 -5- 基]-2- 羟基乙基]-*N*- 甲基磺酰胺基]-6- 异丙基嘧啶 -5- 基]乙烯基]-2,2- 二甲基 -1,3- 二氧六环 -4- 基]乙酸叔丁酯（9）

将 **6**（5.78 g，10.00 mmol）、**8**（湖北辰心药业有限公司，3.87 g，11.00 mmol）、吡啶（0.79 g，10.00 mmol）和甲苯（50 mL）加至反应瓶中，加热至回流，搅拌反应 6 h，TLC[展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 4 ∶ 1）]跟踪反应，反应液减压浓缩至干，加入乙酸乙酯（50 mL），加热溶清后，冷却至室温，冷冻过夜，抽滤，得类白色固体 **9**（7.53 g，81%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.95 ～ 7.97 (m, 1H, CH), 7.97 ～ 7.95 (m, 1H, CH), 7.90 ～ 7.91 (m, 1H, CH), 7.89 ～ 7.90 (m, 1H, CH), 7.30 ～ 7.33 (m, 1H, CH), 7.28 ～ 7.30 (m, 1H, CH), 7.25 ～ 7.28 (m, 1H, CH), 7.20 ～ 7.25 (m, 1H, CH), 6.13 ～ 6.15 (m, 1H, CH), 6.00 ～ 6.02 (m, 1H, CH), 5.76 (d, *J*= 7.7 Hz, 1H, CH), 4.43 ～ 4.44 (m, 1H, CH), 4.22 ～ 4.28 (m, 1H, CH), 4.18 ～ 4.22 (m, 1H, CH), 3.55 ～ 3.57 (m, 2H, CH_2), 3.42 ～ 3.44 (m, 1H, CH), 3.40 ～ 3.42 (m, 1H, CH), 3.28 (s, 3H, CH_3), 3.26 (s, 3H, CH_3), 3.09 (s, 3H, CH_3), 2.51 ～ 2.66 (m, 2H, CH_2), 1.75 ～ 1.77 (m, 2H, CH_2), 1.44 (s, 3H, CH_3), 1.43 (s, 3H, CH_3), 1.42 (s, 3H, CH_3), 1.40 (d, *J*=8.3 Hz, 3H, CH_3), 1.38 (d, *J*=8.2 Hz, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3), 1.33 (s, 3H, CH_3), 1.21 (s, 3H, CH_3), 1.20 (s, 3H, CH_3)；ESI-MS (*m*/*z*): 929.32 $[M+H]^+$。

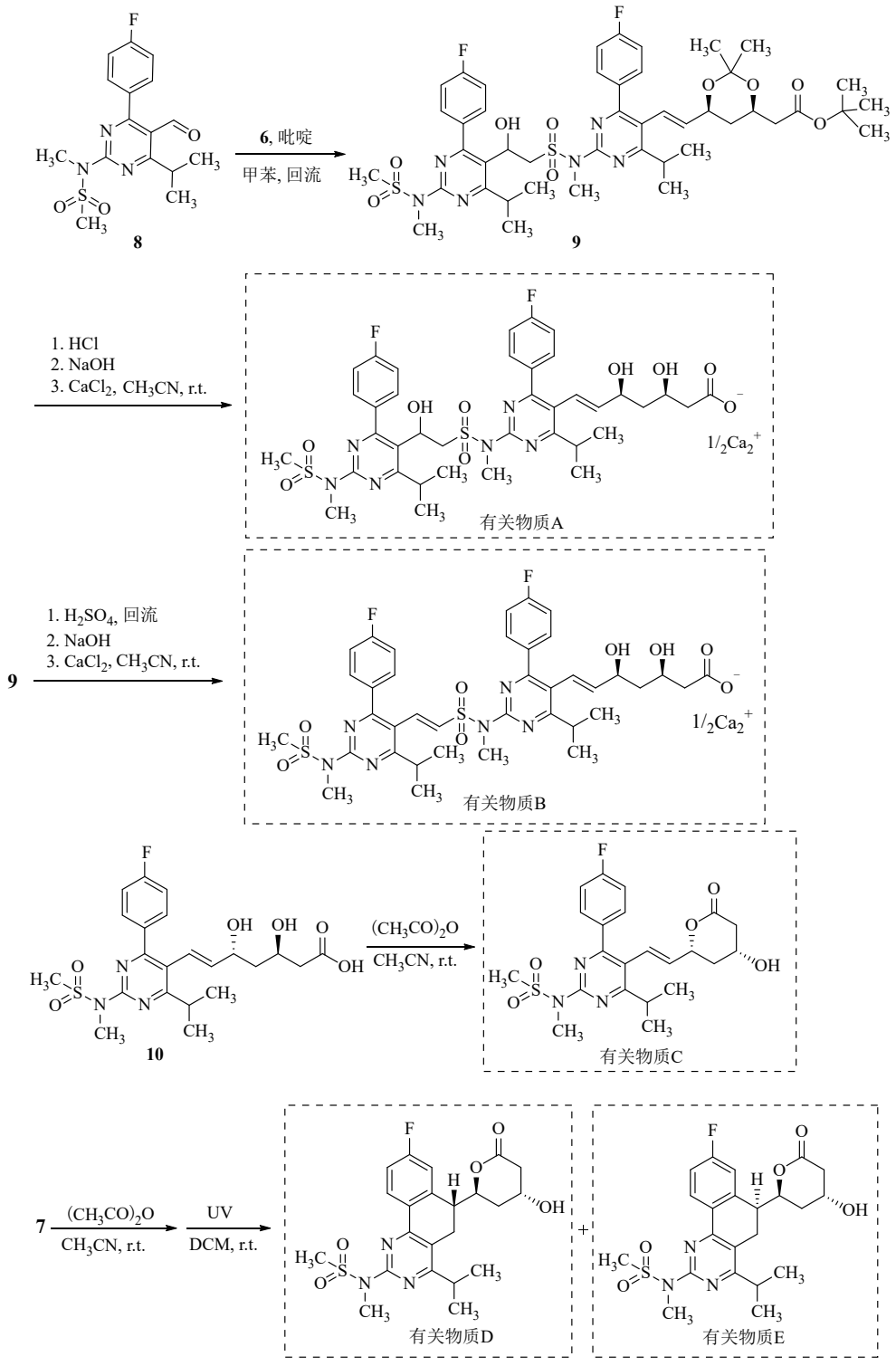


图 2 有关物质 A ～ E 的合成路线

Fig.2 Synthetic Routes of Related Substances A－E

[(**3*R*,5*S*,*E***)-**7-**[**4-**(**4-** 氟苯基)**-2-**[[**2-**[**4-**(**4-** 氟苯基)**-6-** 异丙基 **-2-**[***N*-** 甲基(甲基磺酰胺基)]嘧啶 **-5-** 基]**-2-** 羟基乙基]**-*N*-** 甲基磺酰胺基]**-6-** 异丙基嘧啶 **-5-** 基]**-3,5-** 二羟基庚 **-6-** 烯酸酯]钙盐(有关物质 A)

将 **9**(1.86 g，2.00 mmol)溶于乙腈(20 mL)中，室温滴加 1 mol/L 盐酸(10 mL)搅拌反应 2 h，再滴加 1 mol/L 盐酸(15 mL)搅拌反应 1 h，然后滴加 10%氯化钙溶液(20 mL)，搅拌析晶 2 h，抽滤，得类白色固体有关物质 A(1.40 g，84%)，纯度 96.51%(HPLC 方法见文献[14])。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.85 ～ 7.87(m, 1H, CH), 7.82 ～ 7.85(m, 1H, CH), 7.77 ～ 7.82(m, 1H, CH), 7.74 ～ 7.77(m, 1H, CH), 7.38 ～ 7.40(m, 1H, CH), 7.37 ～ 7.38(m, 1H, CH), 7.34 ～ 7.37(m, 1H, CH), 7.32 ～ 7.34(m, 1H, CH), 6.48(d, *J*=6.6 Hz, 1H, CH), 6.00(m, 1H, CH), 5.56(d, *J*=8.4 Hz, 1H, CH), 5.41(d, *J*=4.4 Hz, 1H, CH), 5.01(d, *J*=4.5 Hz, 1H, CH), 4.75(m, 1H, CH), 4.63(m, 1H, CH), 4.21(d, *J*=16.3 Hz, 2H, CH_2), 3.76(d, *J*=4.4 Hz, 1H, CH), 3.73 ～ 3.74(m, 1H, CH), 3.50 ～ 3.56(m, 1H, CH), 3.44 ～ 3.50(m, 1H, CH), 3.20 ～ 3.32(m, 2H, CH_2), 3.26(s, 3H, CH_3), 3.20(s, 3H, CH_3), 2.11 ～ 2.13(m, 2H, CH_2), 1.57 ～ 1.59(m, 1H, CH), 1.41(d, *J*=4.2 Hz, 1H, CH), 1.32(s, 3H, CH_3), 1.19(s, 3H, CH_3), 1.07(s, 3H, CH_3), 1.06(s, 3H, CH_3)；ESI-MS(*m*/*z*): 831.28[M+H]$^+$。

[(**3*R*,5*S*,*E***)-**7-**[**4-**(**4-** 氟苯基)**-2-**[[(***E*)-**2-**[**4-**(**4-** 氟苯基)**-6-** 异丙基 **-2-**[***N*-** 甲基(甲基磺酰胺基)]-嘧啶 **-5-** 基]乙烯基]**-*N*-** 甲基磺酰胺基]**-6-** 异丙基嘧啶 **-5-** 基]**-3,5-** 二羟基庚 **-6-** 烯酸酯]钙盐(有关物质 B)

将 **9**(1.86 g，2.00 mmol)和 2 mol/L 硫酸(20 mL)加至反应瓶中，回流反应 6 h，TLC(条件同化合物 **9**)跟踪反应，加入乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合并有机相，滴加 1 mol/L 氢氧化钠溶液(15 mL)，搅拌 1 h，再滴加 10%氯化钙溶液(20 mL)，搅拌析晶 2 h，抽滤，得类白色固体有关物质 B(0.99 g，61%)，纯度 95.17%(HPLC 归一化法条件同有关物质 A，保留时间 10.49 min)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.85 ～ 7.87(m, 1H, CH), 7.83 ～ 7.85(m, 1H, CH), 7.82 ～ 7.83(m, 1H, CH), 7.80 ～ 7.82(m, 1H, CH), 7.65 ～ 7.67(m, 1H, CH), 7.64 ～ 7.65(m, 1H, CH), 7.62 ～ 7.64(m, 1H, CH), 7.60 ～ 7.62(m, 1H, CH), 7.48 ～ 7.49(m, 1H, CH), 7.26 ～ 7.29(m, 1H, CH), 7.06 ～ 7.11(m, 1H, CH), 6.79(d, *J*=16.2 Hz, 1H, CH), 6.48(d, *J*=16.5 Hz, 1H, CH), 6.43(d, *J*=16.1 Hz, 1H, CH), 6.01(s, 1H, CH), 5.52 ～ 5.57(m, 1H, CH), 5.05(s, 1H, CH), 4.22 ～ 4.25(m, 1H, CH), 3.44(s, 1H, CH), 3.20(s, 1H, CH), 3.18(s, 1H, CH), 2.76(s, 3H, CH_3), 2.68(s, 3H, CH_3), 2.02(d, *J*=8.3 Hz, 2H, CH_2), 1.15(d, *J*=12.3 Hz, 2H, CH_2), 1.13(s, 3H, CH_3), 1.11(s, 3H, CH_3), 1.10(s, 3H, CH_3), 1.08(s, 3H, CH_3)；ESI-MS(*m*/*z*): 814.20[M+H]$^+$。

N*-**[**4-**(**4-** 氟苯基)**-5-**[(E*)-**2-**[(**2*R*,4*R***)-**4-** 羟基 **-6-** 氧代四氢 **-2*H*-** 吡喃 **-2-** 基]乙烯基]**-6-** 异丙基嘧啶 **-2-** 基]**-*N*-** 甲基甲磺酰胺(有关物质 C)

将 **10**(参考文献[15]自制，1.93 g，4.00 mmol)、乙腈(20 mL)和乙酸酐(0.61 g，6.00 mmol)加至反应瓶中，室温反应 10 h，TLC(条件同化合物 **9**)跟踪反应，加入 8%碳酸氢钠溶液调至 pH 8，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合并有机相，加入饱和氯化钠溶液(20 mL×2)洗涤，静置后分液，有机相经无水硫酸钠干燥，滤液减压浓缩至干，得类白色固体有关物质 C(1.63 g，88%)。纯度 95.73%(HPLC 归一化法条件同有关物质 A，保留时间 9.26 min)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.70 ～ 7.72(m, 1H, CH), 7.63 ～ 7.71(m, 1H, CH), 7.30 ～ 7.32(m, 1H, CH), 7.28 ～ 7.30(m, 1H, CH), 6.76(s, 1H, CH), 5.56(d, *J*=8.5 Hz, 1H, CH), 5.22(d, *J*=4.1 Hz, 1H, CH), 4.60 ～ 4.86(m, 1H, CH), 4.12 ～ 4.14(m, 1H, CH), 4.06 ～ 4.11(m, 1H, CH), 3.57(s, 3H, CH_3), 3.46(s, 3H, CH_3), 3.35 ～ 3.37(m, 2H, CH_2), 2.78 ～ 2.87(m, 2H, CH_2), 1.26(s, 3H, CH_3), 1.24(s, 3H, CH_3)；ESI-MS(*m*/*z*): 463.16[M+H]$^+$。

N*-[(*R*)-8-氟-6-[(2*S*,4*R*)-4-羟基-6-氧代四氢-2*H*-吡喃-2-基]-4-异丙基-5,6-二氢苯并[*h*]-喹唑啉-2-基]-*N*-甲基甲磺酰胺**（有关物质D）和N*-[(*S*)-8-氟-6-[(2*S*,4*R*)-4-羟基-6-氧代四氢-2*H*-吡喃-2-基]-4-异丙基-5,6-二氢苯并[*h*]喹唑啉-2-基]-*N*-甲基甲磺酰胺**（有关物质E）

将**7**（4.82 g，10.00 mmol）、乙酸酐（1.53 g，15.00 mmol）和乙腈（50 mL）加至反应瓶中，室温反应7 h，TLC（条件同化合物**9**）跟踪反应，加入8%碳酸氢钠溶液调至pH 8，用乙酸乙酯（20 mL×3）萃取，合并有机相，加入饱和氯化钠溶液（20 mL×2）洗涤，静置后分液，有机相经无水硫酸钠干燥，滤液减压浓缩至干，再加入二氯甲烷（100 mL）搅拌溶解，置紫外灯下照射2.5 d，TLC（条件同上）跟踪反应，减压蒸除溶剂，经柱色谱[展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比15∶1)]分离，分别得类白色固体有关物质D（1.39 g，30%）和有关物质E（1.25 g，27%）。有关物质D的纯度为96.24%（HPLC归一化法条件同有关物质A，保留时间16.62 min）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d6）δ: 8.27（d, *J*=4.2 Hz, 1H, CH）, 7.37～7.39（m, 1H, CH）, 7.34～7.37（m, 1H, CH）, 5.03（d, *J*=4.4 Hz, 1H, CH）, 4.31（s, 1H, CH）, 4.05（t, *J*=8.3 Hz, 1H, CH）, 3.57（s, 3H, CH_3）, 3.50（s, 3H, CH_3）, 3.34（d, *J*=4.3 Hz, 1H, CH）, 2.95（d, *J*=4.2 Hz, 1H, CH）, 2.58（d, *J*=4.5 Hz, 1H, CH）, 2.50～2.51（m, 1H, CH）, 2.37～2.41（m, 1H, CH）, 2.25～2.33（m, 1H, CH）, 1.81～1.91（m, 1H, CH）, 1.56～1.61（m, 1H, CH）, 1.29（s, 3H, CH_3）, 1.27（s, 3H, CH_3）；$[\alpha]_{589}^{20}$ +132.66°[*c* 0.25, 甲醇和水（体积比1∶1)]（文献[10]：[α] +132.76°）；ESI-MS（*m*/*z*）: 463.16[M+H]$^+$。有关物质E的纯度为96.92%（HPLC归一化法条件同有关物质A，保留时间13.69 min）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 8.27（t, *J*=8.4 Hz, 1H, CH）, 7.31～7.33（m, 1H, CH）, 7.30～7.31（m, 1H, CH）, 5.11～5.12（d, *J*=4.3 Hz, 1H, CH）, 4.55（s, 1H, CH）, 4.06～4.07（d, *J*=4.2 Hz, 1H, CH）, 3.58（s, 3H, CH_3）, 3.50（s, 3H, CH_3）, 3.41（d, *J*=8.3 Hz, 1H, CH）, 3.36（d, *J*=8.2 Hz, 1H, CH）, 3.33（s, 1H, CH）, 3.15（d, *J*=4.4 Hz, 1H, CH）, 3.01（d, *J*=4.3 Hz, 1H, CH）, 2.61（d, *J*=4.3 Hz, 1H, CH）, 2.35～2.37（m, 1H, CH）, 1.59～1.67（m, 1H, CH）, 1.21（s, 3H, CH_3）, 1.20（s, 3H, CH_3）；$[\alpha]_{589}^{20}$ −71.23°[*c* 0.25, 甲醇和水（体积比1∶1)]（文献[10]：[α] −71.06°）；ESI-MS（*m*/*z*）: 463.16[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] 林肖惠, 王玉丽, 徐为人. 治疗高血脂症药物的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2008, **29**(S1): 91-96.

[2] 张印俊. 降血脂药物的研究进展[J]. 国外医药(抗生素分册), 2003, **24**(6): 241-245.

[3] 邵 飞, 孙笑宾, 魏启华. 瑞舒伐他汀中间体的合成工艺改进[J]. 精细化工, 2006, **23**(2): 192-194.

[4] 李泽标, 邹 林, 林燕峰, 等. 瑞舒伐他汀钙的合成工艺改进[J]. 精细化工中间体, 2016, **46**(6): 50-52.

[5] 张立光, 杨 税, 刘雪梅, 等. 降血脂药瑞舒伐他汀钙重要中间体的合成工艺研究[J]. 化学试剂, 2017, **39**(12): 1367-1370.

[6] 梅光耀, 王 飞, 缪涵辉, 等. 瑞舒伐他汀钙合成的新工艺[J]. 中国药物化学杂志, 2018, **28**(2): 119-124.

[7] 王本利, 黄文波, 王学应, 等. 瑞舒伐他汀钙关键中间体的合成工艺优化[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(7): 840-842.

[8] HIRAI K, ISHIBA T, KOIKE H, *et al*. Pyrimidine derivatives: US, 5260440 [P]. 1993-11-09.

[9] YATENDRA K, POOVANATHI M H N, SHANTANU D, *et al*. Process for the preparation of rosuvastatin: WO, 2004052867A1 [P]. 2004-06-24.

[10] LITVIĆ M, ŠMIC K, VINKOVIĆ V, *et al*. A study of photodegradation of drug rosuvastatin cal-cium in solid state and solution under UV and visible light irradiation: The influence of certain dyes as efficient stabilizers [J]. *J Photochem Photobiol A*, 2013, **252**: 84-92.

[11] 巴飞非, 王洪国, 廖克俭. 新型绿色Knoevenagel反应进展[J]. 当代化工, 2016, **45**(8): 1943-1945.

[12] 张筱榕. 醇脱水制备α-烯烃的催化剂研究进展[J]. 现代化工, 2022, **42**(9): 86-90.

[13] 张雅然, 史 颖, 李 薇, 等. 瑞舒伐他汀钙有关物质的合成[J]. 化学试剂, 2014, **36**(12): 1143-1146.

[14] 邱守帅, 华宸林, 徐玲芬, 等. HPLC法同时测定瑞舒伐他汀钙原料药中12种有关物质[J]. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(1): 141-147.

[15] 李侠骏, 蔡正艳, 潘 竞, 等. 瑞舒伐他汀钙有关物质的合成[J]. 中国药学杂志, 2020, **55**(12): 985-989.