阿托伐他汀钙的合成研究进展

王正林[1]，应俊[1]，林圣超[1]，姚振宇[1]，邓卫平[1]，杜文婷[1,2*]（1. 华东理工大学药学院，上海 200237；2. 浙江医学高等专科学校药学系，杭州 310053）

摘要：目的 介绍了阿托伐他汀钙的研究背景，作用机制以及合成的研究进展。**方法** 综合国内外报道的文献，阐述阿托伐他汀钙的合成方法。**结果** 重点列出了 3 条阿托伐他汀钙的合成路线，重点分析了 Paal-Knorr 合成法。**结论** Paal-Knorr 合成法中，2 种重要中间体的各种合成路线为阿托伐他汀钙的高效合成提供了新的思路。

关键词：阿托伐他汀钙；立普妥；不对称合成；Paal-Knorr 合成法

中图分类号：R916.691 **文献标志码：**A **文章编号：**1007-7693(2011)05-0423-06

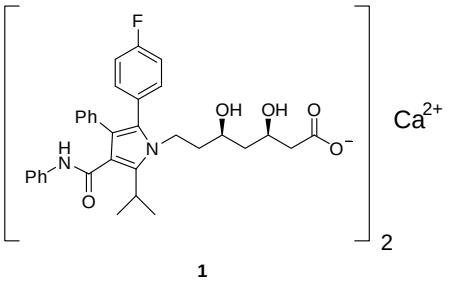
Progress in Synthesis of Atorvastatin Calcium

WANG Zhenglin[1], YING Jun[1], LIN Shengchao[1], YAO Zhenyu[1], DENG Weiping[1], DU Wenting[1,2*] (*1.School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China; 2.Department of Pharmacy, Zhejiang Medical College, Hangzhou 310053, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the background of atorvastatin calcium, action mechanism and the current synthetic progress. **METHODS** To review both domestic and international published reports regarding the synthesis of atorvastatin calcium. **RESULTS** To make a list of three synthetic routes of atorvastatin calcium with the emphasis on describing and analyzing the practically important synthetic method-Paal-Knorr synthesis method. **CONCLUSION** The development of the synthetic methods for two important intermediates provides us new ways and strategies for efficient synthesis atorvastatin calcium.

KEY WORDS: atorvastatin calcium; lipitor; asymmetric synthesis; Paal-Knorr synthesis method

阿托伐他汀钙(atorvastatin calcium)，商品名立普妥(lipitor)，化学名为(3*R*，5*R*)-7-[2-(4-氟苯基)-5-异丙基-3-苯基-4-(苯氨基甲酰基)吡咯-1-基]-3,5-二羟基庚酸钙盐，其化学结构见图 1。它由 Warner-Lambert(华纳-兰伯特，现并入美国辉瑞公司)研制，并于 1997 年获 FDA 批准在美国上市，其专利保护将于 2011 年到期，是治疗高胆固醇血症和混合型高脂血症有效的他汀类药物。本文简要地概述了阿托伐他汀钙的研究背景及作用机制，详尽地描述了其合成方法。



1

图 1 阿托伐他汀钙的化学结构式

Fig 1 Structure of atorvastatin calcium

1 研究背景

他汀类药物是 20 世纪 80 年代后期开发的羟甲戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂类降血脂药。自从洛伐他汀问世后，先后又有辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀等用于临床，在降血脂药物中占据极为重要的地位[1]。其中阿托伐他汀钙(立普妥)自 2000 年以来一直占据全球畅销药第 1 位，受专利即将到期的影响，2009 年全球市场销售额为 123 亿美元，比 2008 年的 132.88 亿美元有所下降。尽管如此，作为唯一的 1 个年销售额连续多年超过百亿美元的药物，随着专利的即将到期，其合成新工艺的优化再次引起科学家们的关注。

氟伐他汀是第1个全合成的HMG-CoA还原酶抑制剂，而阿托伐他汀是第 2 个全合成的他汀类药物，含有氟苯环和氮杂环，水溶性相对增大，脂溶性相对降低[2]。

2 阿托伐他汀钙的作用机制

人体内大部分内源性胆固醇由肝脏合成，

作者简介：王正林，男，博士生 Tel: 15216761785 E-mail: 94wangwangwang@163.com ***通信作者：**杜文婷，女，博士，讲师 Tel: 13588062633 E-mail: ddwwtt@163.com

HMG-CoA 还原酶是肝细胞合成胆固醇过程中的限速酶，若该限速酶被抑制则能减少内源性胆固醇的合成[3]。阿托伐他汀钙属他汀类药物，本身及其代谢产物的化学结构与 HMG-CoA 还原酶相似，且与 HMG-CoA 还原酶的亲和力高，对该酶有竞争性抑制作用，因此能妨碍内源性胆固醇的合成[4]，从而有效治疗高血脂症。

3 阿托伐他汀钙的合成

阿托伐他汀钙的合成方法较多[5-6]，本文以 Paal-Knorr 合成法、手性拆分法、不对称合成法为例，对阿托伐他汀钙的全合成研究进展，尤其是对 Paal-Knorr 合成法中的阿托伐他汀侧链和中间体 **M-4** 的合成作了重点介绍，并对各条路线的关键步骤以及各方法的特点进行分析讨论。

3.1 Paal-Knorr 合成法[7]

Paal-Knorr 合成法的核心是重要中间体 **M-4**[4-氟-α-(2-甲基-1-氧代丙基)-γ-氧代-*N*, β-二苯基苯丁酰胺]和阿托伐他汀中间体 **ATS**(atorvastatin intermediates) 的合成，在本文中 **ATS** 以 **ATS-9**[(4*R*-*cis*)-6-氨乙基-2, 2-二甲基-1,3-二氧六环-4-乙酸叔丁酯]为例。**ATS-9** 与 **M-4** 经 Paal-Knorr 反应得到阿托伐他汀内酯，再经水解得到阿托伐他汀钙。

3.1.1 中间体 **M-4** 的合成　1992 年，Baumann 等[8]以异丁酰乙酰苯胺 **2** 为原料，通过缩合得到 α，β-不饱和酮 **3**，后者发生 Stetter 反应[9]得到中间体 **M-4**，见图 2。由于该法反应条件相对温和，原料简单，产率较高，因此成为合成中间体 **M-4** 的重要方法。

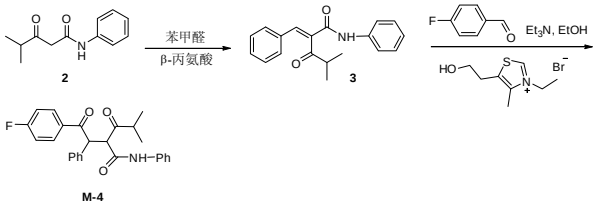


图 2　合成中间体 **M-4** 的第 1 条路线

Fig 2　The first synthetic route of intermediate **M-4**

3.1.2 侧链 **ATS-9** 的合成　1992 年，Butler 等[10-11]以 *R*(−)-4-氰基-3-羟基丁酸乙酯 **5** 为原料，通过 LDA(二异丙基氨基锂)脱质子缩合，再经 $NaBH_4$ 选择性还原生成顺式二醇化合物 **6**，**6** 经双羟基保护后，再以雷尼镍(Raney-Ni)还原氰基得到 **ATS-9**，见图 3。

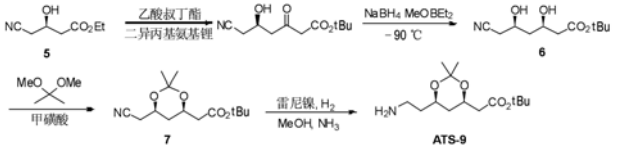


图 3　侧链 **ATS-9** 的合成路线

Fig 3　Synthetic route of side chain **ATS-9**

之后，**M-4** 与 **ATS-9** 以正庚烷-甲苯-四氢呋喃(4∶1∶1.1)为混合溶剂，在 90 ℃条件下反应 20 h，制备重要关环产物 **8**，后者经羟基脱保护、酯水解得到目标产物 **1**。直接以中间体 **M-4** 和侧链 **ATS-9** 为原料，总收率约 45%[9, 12]，见图 4。2007 年，Patel 等[13]对中间体 **M-4** 与侧链 **ATS-9** 的反应条件做了筛选，当化合物 **M-4** 与 **ATS-9** 的摩尔比为 4∶1，以环己烷、四氢呋喃或者两者的混合物为溶剂，以特戊酸为催化剂时，能提高产物 **8** 的收率，而且过量的中间体 **M-4** 可以通过后处理回收再利用，这对于工业生产具有重要的意义。

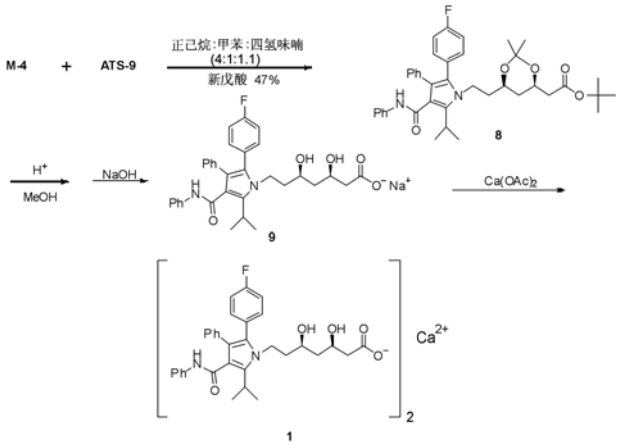


图 4　最终产物的合成路线

Fig 4　Synthetic route of target product

从图 4 可以看出，化合物 **8** 要经历强酸的脱保护才能生成中间体 **9**，不仅影响终产物的收率，而且环境不友好。Butler 等[14]将化合物 **8** 转变成 **10** 也有同样的缺点。为了优化这条路线，2007 年，Aslan 等[15]将化合物 **8** 在盐酸羟氨作用下以>99%的纯度获得关环产物 **10**，最终以高收率得到目标产物，见图 5。2009 年，郑利刚等[16]以化合物 **8** 为原料，采用一锅法制备高纯度的阿托伐他汀钙。该方法克服了现有技术的不足，减少了反应步骤。同年，王勇等[17]也以化合物 **8** 为原料，在有机酸(优选冰乙酸)存在下脱保护，再用氢氧化钾水解生成化合物 **11**，见图 6。这一路线具有反应收率较高，可控性强，产品成本低等优点。

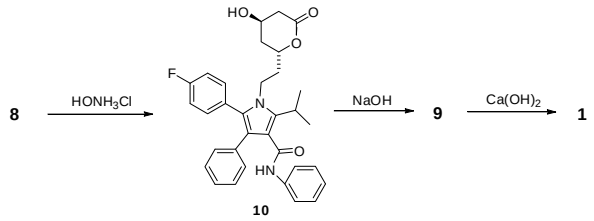


图 5 最终产物的第 1 条优化路线

Fig 5 The first improved route of target product

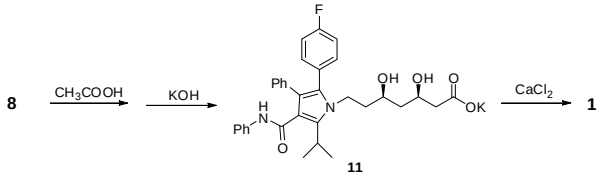


图 6 最终产物的第 2 条优化路线

Fig 6 The second improved route of target product

需要指出的是，阿托伐他汀钙盐可以晶体和无定形固态 2 种形式存在[18]，2008 年，Kim 等[19]发现无定形阿托伐他汀钙固体溶出度和口服吸收效果都优于晶体阿托伐他汀钙。

为此，2009 年，Kumar 等[20]发展了高收率制备无定形阿托伐他汀钙的方法。作者首先按照 Butler 的合成方法[9, 12]得到阿托伐他汀钙粗产物，以四氢呋喃和甲醇为混合溶剂将其溶解，加水使其沉淀得到较纯的晶体状的阿托伐他汀钙。然后将晶体和某种抗氧化剂(叔丁对甲氧酚、叔丁对氧酚等)溶解在丙酮或乙酸乙酯中，再加入某种非溶解性溶剂(环已烷、正已烷等)，产生的无定形阿托伐他汀钙盐就可以从混悬液中分离出来，经 HPLC 测定纯度可达到 99%以上。该方法无疑对提高阿托伐他汀钙的药效具有非常重要的意义。2010 年，Dwivedi 等[21]直接向阿托伐他汀钙粗产品中加入适量的水、乙酸乙酯将其溶解，用液氨调节溶液的 pH 值(约为 8)，然后加入醋酸钙的水溶液，再次用液氨调节 pH 值(约为 8)，在 35~40 ℃下搅拌 2 h 后，将反应液冷却至 30~35 ℃，分离得有机相，再经水洗、过滤、乙酸乙酯萃取、减压蒸馏等步骤得到固体产品，再将其加入环已烷中，搅拌 30 min，过滤，再用环已烷洗，在 30~35 ℃下干燥即得高纯度的无定形阿托伐他汀钙。

3.2 手性拆分法

1991 年，Roth 小组[22]报道了以 3-氨基-1-丙醛缩乙二醇 **12** 和 2-溴-对氟苯乙酸乙酯 **13** 为原料，经过缩合、胺酰化、酯水解得到 α-酰胺酸 **16**，后者经关环、缩醛脱保护得到关键中间体 **18**，化合物 **18** 再发生缩合生成化合物 **19**，然后在三丁基硼存在下用 $NaBH_4$ 还原羰基生成二醇化合物 **20**[23]，再以甲苯为溶剂回流得到阿托伐他汀内酯 **10**(*trans*∶*cis* = 9∶1)，经甲苯-乙酸乙酯重结晶后几乎可得到单一的 *trans*-型产物。2009 年，叶健等[24]发表的专利中提及以(*R*)-2-甲基-苄胺为拆分剂，经过手性拆分得到产物 **22**，后者在 NaOH，$CaCl_2$ 的作用下形成钙盐，见图 7。由于该合成路线比较繁琐，且通过手性拆分的途径来获得产物，因此产率低，成本较高。

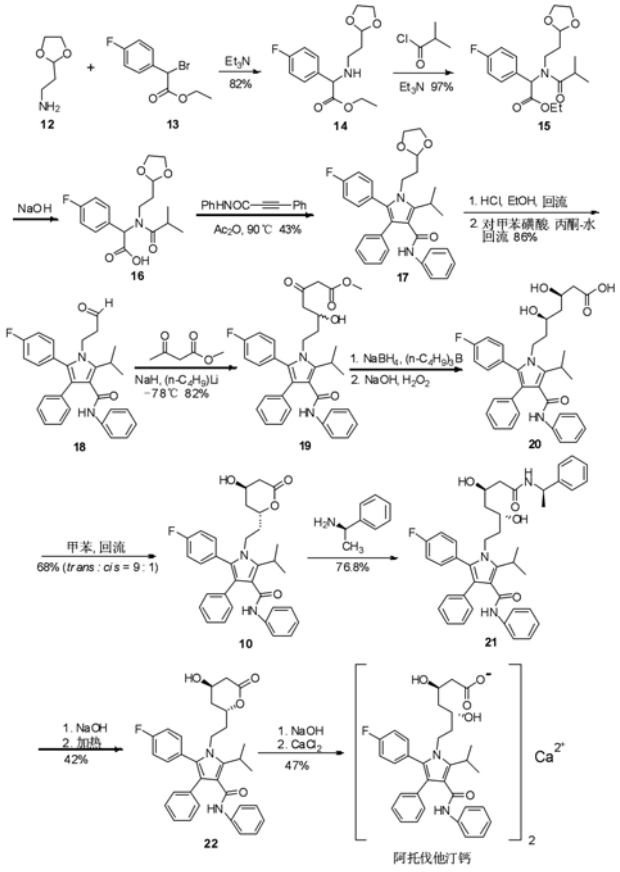


图 7 手性拆分法合成目标产物

Fig 7 Synthetic route of target product by chiral resolution

3.3 不对称合成法

Braun 等[25]首先合成了手性醋酸酯 **23**，随后 Lee 小组[26]改进了 **23** 的合成方法，并利用它不对称合成阿托伐他汀钙。

3.3.1 手性醋酸酯 **23** 的合成 将乙酰氯与(*S*)-(+)-1,1,2-三苯基乙二醇反应即可得到手性醋酸酯 **23**[26]，见图 8。

3.3.2 不对称合成目标产物 中间体 **18** 与手性醋酸酯 **23** 进行非对映选择性羟醛缩合生成手性化合物 **24**，产率为 67.8%。**24** 经酯交换，在 LDA 作用

下与乙酸叔丁酯反应得到化合物 **26**，后者经过立体选择性还原，酯水解生成化合物 **9**，**9** 在 $CaCl_2$ 作用下形成阿托伐他汀钙盐[26]，见图 9。

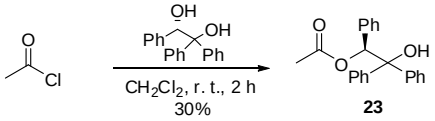


图 8　手性醋酸酯 **23** 的合成路线

Fig 8　Synthetic route of chiral acetate **23**

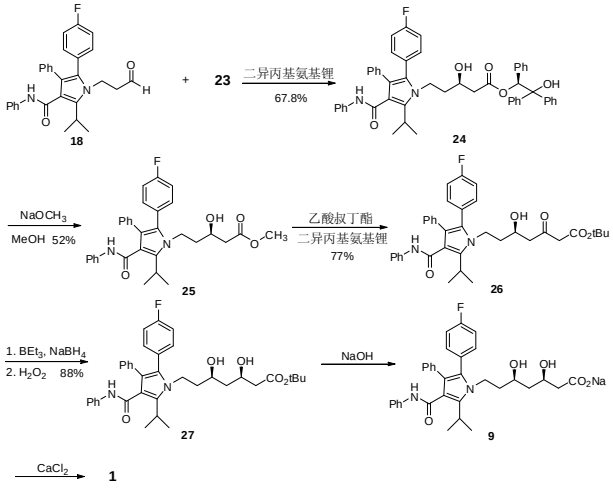


图 9　不对称合成目标产物

Fig 9　Asymmetric synthesis of target product

2009 年，Lim 等[27]将化合物 **28** 和 **29** 在氯化亚锡的作用下生成重要中间体 **30**，见图 10，后者经强酸脱保护可得化合物 **26**，之后依照图 9 的方法也可得到阿托伐他汀钙。

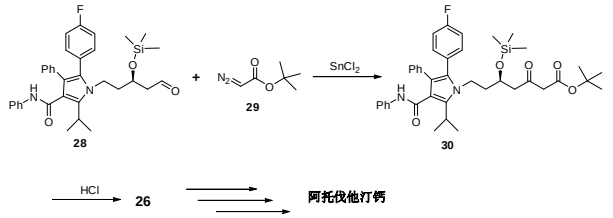


图 10　合成目标产物的新方法

Fig 10　New method of target product

Paal-Knorr法首先分别制备关键中间体 **ATS-9** 和 **M-4**，再经过关环、水解去保护等步骤得到光学活性的阿托伐他汀钙。该合成方法是汇聚式的，化合物 **ATS-9** 和 **M-4** 的合成各自独立，中间产物的损耗减少，从而使最终产物的产率大大提高。

手性拆分法是直线式合成，终产物经(*R*)-2-甲基-苄胺手性试剂拆分，得到具有光学活性的阿托伐他汀钙。然而，该路线的产率较低，工业生产中并不常用。

不对称合成目标产物汇聚性较低，它是通过手性底物 **23** 的不对称合成得到需要的手性构型，反应中又涉及多个低温反应，转化产率较低，实现工业化有难度，但也是一种全新的合成方法。

综上所述，Paal-Knorr 法是合成阿托伐他汀钙比较常用的路线，研究者对该路线做了较多的优化和改进。

M-4 作为 Paal-Knorr 法合成的关键中间体，多家制药企业和研究机构对 **M-4** 的合成均有所研究。2003 年，Schöning 等 [28]以苯乙酰氯为原料经 3 步反应即可以 80%产率得到中间体 **M-4**，见图 11，此路线较第 1 条路线合成方法更简便，且节约了时间。2009 年，Pai 等[29]在此基础上做了更进一步的改进，仍以化合物 **2** 和 **32** 为原料，以 C3-C5 的醇为溶剂(优选异丙醇)，在碳酸钾的作用下，可以>99%的纯度高收率得到中间体 **M-4**。

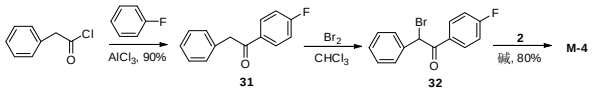


图 11　合成中间体 **M-4** 的第 2 条路线

Fig 11　The second synthetic route of intermediate **M-4**

具有光学活性的侧链 **ATS** 的制备是 Paal-Knorr 法合成的一个关键，因此相关的合成方法研究较多。

2004 年，Burk 等[30]利用环氧氯丙烷开环产物 **33**，在腈水解酶的催化下成功制得了 **ee** 值高达 97%的手性中间体羟基腈酰胺 **34**，经一次重结晶后 **ee** 值可达 99.6%，进一步酯化生成化合物 **5**，见图 12。同年，Davis 小组[31]以氯代乙酰乙酸乙酯 **35** 为原料，用生物催化的方式同样得到了 **ee** 值>99%的手性中间体 **5**，该合成方法不但简单，产物容易纯化[32]，而且对环境友好[33]，见图 13。2010 年，Wu 等[34]以化合物 **37** 为原料，以二酮还原酶(rDKR)为生物催化剂经历 2 种不同的辅助因子更新系统过程都能以高产率和高 **ee** 值得到中间体 **38**，该化合物也是合成阿托伐他汀钙的重要中间体，见图 14。

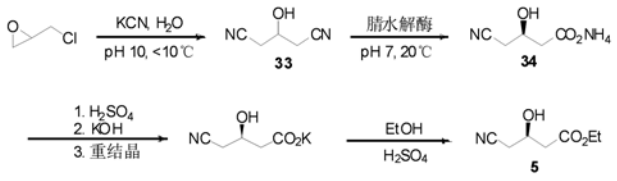


图 12　化合物 **5** 的第 1 条合成路线

Fig 12　The first synthetic route of compound **5**

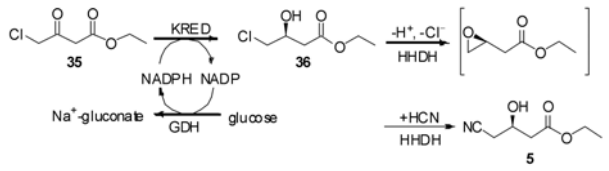


图 13 化合物 **5** 的第 2 条合成路线

Fig 13 The second synthetic route of compound **5**

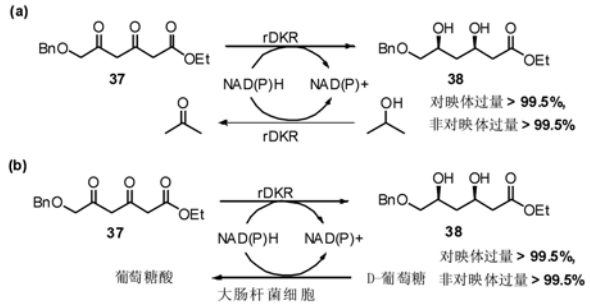


图 14 化合物 **38** 的合成路线

Fig 14 Synthetic route of compound **38**

2007 年，George 等[35]以化合物 **39** 为原料，经不对称亚硝基 Aldol(羟醛缩合)反应，接着在硫酸铜的作用下引入羟基，经 2 步反应以 87%的产率，97%的对映体过量值得到化合物 **40**，后者在甲磺酰氯的作用下选择性保护羟基，再与碳酸钾反应生成环氧化合物 **41**，**41** 经碘化亚铜催化开环，羟基保护生成化合物 **43**，再经 3 步反应得到碘代物 **44**，在碳酸钾的作用下生成环氧化合物 **45**，后者在氰化钠作用下开环得到新的手性侧链 **46**。这一合成路线是合成阿托伐他汀钙中间体的又一发展，见图 15。

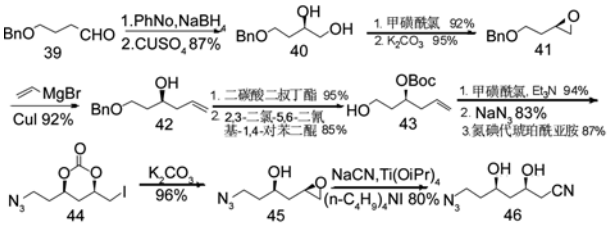


图 15 化合物 **46** 的合成路线

Fig 15 Synthestic route of compound **46**

叶健等[24]发明了一种优化方法，采用手性侧链 **47**(以酰胺基取代大多数 **ATS** 侧链中的酯基)，与三乙基氯硅烷反应将羟基进行保护得到化合物 **48**，再与 **M-4** 缩合关环，见图 16。后续反应与上述反应(图 4)类似，不予赘述。此优化路线中所用的中间体方便易得，同时 N,N-二苯基酰胺较酯基容易水解。该路线降低了生产成本，终产物的产率由原先的 45%提高到了 58%，而且该工艺大大缩短了反应时间。

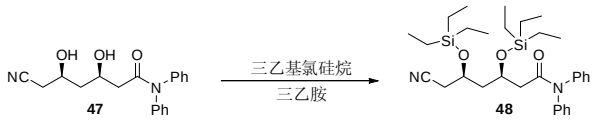


图 16 化合物 **48** 的合成路线

Fig 16 Synthetic route of compound **48**

近年来，Tararov 等[36-37]从光学纯化合物 **49** 出发，经二异丁基氢化铝(DIBALH)还原，对甲苯磺酸催化生成缩醛化合物 **51**，再与对氯苯磺酰氯反应得到磺酸酯类化合物 **52**，在氰化钠的作用下生成氰基化合物 **53**，经 Raney Ni 还原氰基得到一个全新的光学纯手性侧链中间体 **54**，且产率较高。后者与化合物 **M-4** 发生缩合反应生成化合物 **55**，再经氧化、脱硅基等反应即可合成阿托伐他汀钙[38]，见图 **17**。

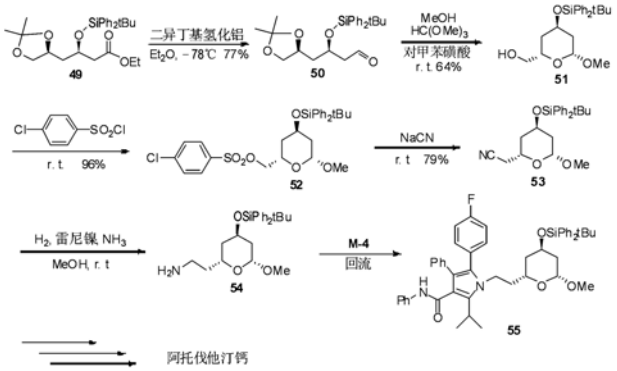


图 17 化合物 **55** 的合成路线

Fig 17 Synthetic route of compound **55**

以上对于手性侧链 **ATS** 和中间体 **M-4** 的合成路线的优化，为设计出一种更经济、环保、易于工业化的目标产物合成路线提供了可能性。

4 结论

综上所述，尽管文献报道了多种合成阿托伐他汀钙的方法，但经典的 Paal-Knorr 法是目前的主流合成方法。该方法的关键在于手性侧链 **ATS** 和中间体 **M-4** 的合成，因此，发展高效的构建 **M-4** 的合成方法以及手性侧链 **ATS** 的不对称合成仍将是未来研究的热点。另外，其他的合成方法也为研究者合成阿托伐他汀钙提供了不同选择。

REFERENCES

[1] CHEN B S, SU L H. Advances in the research of statins [J]. J China Pharm(中国药房), 2005, 16 (7): 545-546.

[2] DONG Y L, DONG W H. Advances in the research of statins [J]. Chin New Drug J(中国新药杂志), 2003, 12 (3): 175-178.

[3] HE J Y, TANG M, ZANG L. Progress of inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutary coenzyme A reductase against hypertension [J]. Chin J Clin Rehabil(中国临床康复), 2003, 7(30): 4130-4131.

[4] ZOU Y C, HU D Y. The clinical application of statins and it's perspectives [J]. Adv Cardiovasc Dis(心血管病学进展), 2001, 22(5): 261-264.

[5] XU S. Graphical synthetic routes of atorvastatin calcium [J]. Chin New Drug J(中国新药杂志), 2006, 15(22): 1913-1917.

[6] WANG J Y, SHEN J F, WANG L X, et al. Progress in total synthesis of atrovastatin [J]. Chin J Synth Chem(合成化学), 2007, 15(5): 519-527.

[7] MOTHANA B, BOYD R J. A density functional theory study of the mechanism of the Paal-Knorr pyrrole synthesis [J]. Theochem, 2007, 811(1/3): 97-107.

[8] BAUMANN K L, BUTLER D E, DEERING C F, et al. The convergent synthesis of CI-981, an optically active, highly potent, tissue selective inhibitor of HMG-CoA reductase [J] Tetrahedron Lett, 1992, 33(17): 2283-2284.

[9] WOO P W K, HARTMAN J, HUANG Y, et al. Atorvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor and efficient lipid-regulation agent [J]. J Labelled Cpd Radiopharm, 1999, 42(2): 121-127.

[10] BUTLER D E, LE T V, MILLAR A, et al. Process for the synthesis of (5*R*)-1,1-dimethyl ethyl-6-cyano-5-hydroxy-3-oxo-hexanoate: US, 5155251 [P]. 1992-11-03.

[11] BROWER P L, BUTLER D E, ROTH B D, et al. The synthesis of (4*R*-*cis*) -l, l dimethylethyl-6-cyanomethyl-2, 2-dimethyl-1,3-dioxane-4-acetate, a key intermediate for the preparation of CI-981, a highly potent, tissue selective inhibitor of HMG-CoA reductase [J]. Tetrahedron Lett, 1992, 33(17): 2279-2282.

[12] BUTLER D E, LE T V, NANNINGA T N, et al. Process for *trans*-6-[2-(substituted-Pyrrol-1-yl) alkyl] pyran-2-one inhibitors of cholesterol synthesis: US, 5298627 [P]. 1994-29-03.

[13] PATEL D J, KUMAR R, DWIVEDI S D. Process for the preparation of atorvastatin calcium: WO, 2007096751A1 [P]. 2007-30-08.

[14] BUTLER D E, DEERING C F, MILLAR A, et al. Process for *trans*-6-[2-(substituted-pyrrol-1-yl)alkyl]pyran-2-one nhibitors of cholesterol synthesis: US, 5280126 [P]. 1994-18-01.

[15] ASLAN T, ÜNSAL S. Method for producing lactones: WO, 2007028412A1 [P]. 2007-15-03.

[16] ZHENG L G, MA Y X, WU L H, et al. Process for the preparation of atorvastatin: China, 101492405A [P]. 2009-29-07.

[17] WANG Y, CHEN N G, JIAO Y H, et al. Preparation method of atorvastatin calcium: China, 101560177A [P]. 2009-21-10.

[18] VASANTRAY V A, PRANLAL D V. A process for preparation of amorphous form of atorvastatin hemi-calcium salt: EP, 2075246A1 [P]. 2009-01-07.

[19] KIM M S, JIN S J, KIM J S, et al. Preparation, characterization and *in vivo* evaluation of amorphous atorvastatin calcium nanoparticles using supercritical antisolvent (SAS) process [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 69(2): 454-465.

[20] KUMAR Y, KUMAR S M D, SATHYANARAYANA S. Process for the production of atorvastatin calcium in amorphous form: US, 20090216029A1 [P]. 2009-27-08.

[21] DWIVEDI S D, PATEL D J, VINCHHI K M, et al. Process for the preparation of amorphous atorvastatin calcium: US, 20100190999A1 [P]. 2010-29-07.

[22] ROTH B D, BLANKLEY C J, CHUCHOLOWSKIET A W, et al. Inhibitors of cholesterol biosynthesis. 3. Tetrahydro-4-hydroxy-6-[2-(l*H*-pyrrol-l-yl)ethyl]-2*H*-pyran-2-one Inhibitors of HMG-CoA Reductase. 2. Effects of introducing substituents at positions three and four of the pyrrole nucleus [J]. J Med Chem, 1991, 34 (1): 357-366.

[23] ROTH B D, ARBOR A. *trans*-6-[2-(3-or4-carboxamido-substitutued pyrrol-1-yl) alkyl]-4-hydroxypyran-2-one inhibitors of cholesterol synthesis: US, 4681893 [P]. 1987-21-06.

[24] YE J, LIU Y, LI C L. Method for preparing atorvastatin calcium: China, 101613312A [P]. 2009-30-12.

[25] BRAUN M，DEVANT R. (*R*)- and (*S*)-2-acetoxy-1, 1, 2-triphenylethanol-effective synthetic equivalents of a chiral acetate enolate [J]. Tetrahedron Lett, 1984, 25 (44): 5031-5034.

[26] LEE H T, WOO P W K. Atorvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor and effective lipid-regulating agent [J]. J Labelled Cpd Radiopharm, 1999, 42(2): 129-133.

[27] LIM Y M, HAN Y T, LEE, B G. Process for the preparation of atorvastatin: WO, 2009054693A2 [P]. 2009-30-04.

[28] SCHÖNING K U, HARTWIG J. Preparation process for an inhibitor: WO, 03004457A2 [P]. 2003-16-01.

[29] PAI G G, NANDA K, CHAUDHARI N P, et al. Novel process for the preparation of 4-fluoro-α-[2-methyl-1-oxopropyl]-gamma-oxo-N-β-diphenylbenzenebutanamide and products therefrom: WO, 2009144736A1 [P]. 2009-12-03.

[30] BURK M J, DESANTIS G, MORGAN B, et al. Processes for making (*R*)-ethyl-4-cyano-3-hydroxybutyric acid: US, 20040053378A1 [P]. 2004-18-03.

[31] DAVIS S C, GRATE J H, SHELDON R A, et al. Enzymatic processes for production of 4-substituted 3-hydroxybutyric acid derivatives: WO, 2004015132A2 [P]. 2004-19-02.

[32] PATEL J M. Biocatalytic synthesis of atorvastatin intermediates [J]. J Mol Catal B-Enzym, 2009, 61(3/4): 123-128.

[33] MA S K, GRUBER J, SHELDON R A, et al. A green-by-design biocatalytic process for atorvastatin intermediate [J]. Green Chem, 2010, 12(1): 81-86.

[34] WU X, WANG L, WANG S, et al. Stereoselective introduction of two chiral centers by a single diketoreductase: an efficient biocataltyic route for the synthesis of statin side chains [J]. Amino Acids, 2010, 39(1): 305-308.

[35] GEORGE S, SUDALAI A. An efficient or ganocatalytic route to the atorvastatin side- chain [J]. Tetrahedron Lett, 2007, 48(48): 8544-8546.

[36] TARAROV V I, ANDRUSHKO N, ANDRUSHKO V, et al. Synthesis of the chiral side chain of statins-lactone versus lactol pathway [J]. Eur J Org Chem, 2006, (24): 5543-5550.

[37] ANDRUSHKO N, ANDRUSHKO V, TARAROV V, et al. Highly stereoselective hydrogenations-as key-steps in the total synthesis of statin [J]. Chirality, 2010, 22(5): 534-541.

[38] KOROSTYLEV A, TARAROV V, BÖRNER A, et al. Process for preparing C7 intermediates and their use in the preparation of N-substituted pyrrole derivatives: WO, 2007107276A2 [P]. 2007-27-09.

收稿日期：2010-09-27