

# 恩他卡朋的合成

熊远珍<sup>1,2</sup>, 吴淑芳<sup>2</sup>, 周南进<sup>2</sup> (1. 复旦大学药学院, 上海 200032; 2. 江西医学院药学院, 江西 南昌 330006)

**摘要:** 目的 用改进的方法合成及纯化恩他卡朋, 提高产率。方法 以 3,4-二羟基-5-硝基苯甲醛和 *N,N*-二乙基-氰基酰胺为原料, 在弱碱性条件下经过克脑文格耳反应生成 2-氰基-*N,N*-二乙基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺, 然后对顺反异构体进行纯化, 最后进行红外光谱分析, 元素分析, X-射线粉末衍射分析。结果 所合成的终产物图谱与标品一致。

**关键词:** 恩他卡朋; 合成; 几何异构; 纯化

中图分类号: TQ460.6 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2005)06-0456-01

## Synthesis of entacapone

XIONG Yuan-zhen<sup>1</sup>, WU Shu-fang<sup>2</sup>, ZHOU Nan-jin<sup>2</sup> (1. Department of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 200032; 2. Pharmaceutical Department of Jiangxi Medical College, Nanchang 330006, China)

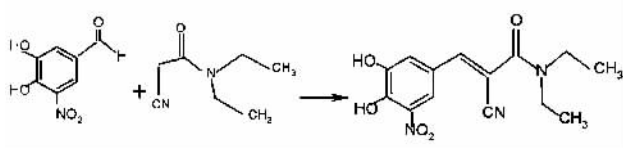
**ABSTRACT: OBJECTIVE** In order to increase product rate, new way has been taken to prepare and purify entacapone. **METHOD**

3,4-dihydroxy-5-nitro-benzaldehyde was used to react with *N,N*-diethylcyanoacetamide, between which taking place knoevenagel reaction in base condition, the crude product 2-cyano-*N,N*-diethyl-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl) acrylamide was purified to obtain *E*-isomer, the result product was analyzed, such as element analysis, X-ray power diffraction analysis and infrared spectrum. **RESULT** The spectrum of result product is the same as standard compound.

**KEY WORDS:** entacapone; synthesis; gemetric isomer; purify

恩他卡朋(entacapone), 化学名为(*E*)-2-氰基-*N,N*-二乙基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺, 本品主要抑制外周 COMT, 可使左旋多巴的消除半衰期延长 33%, 生物利用度提高 35%, 从而延长左旋多巴的维持时间, 但不使左旋多巴的浓度升高, 因此可用于左旋多巴、卡比多巴的辅助治疗, 也可用于帕金森氏病的治疗。

它的合成由 3,4-二羟基-5-硝基苯甲醛和 *N,N*-二乙基-氰基酰胺在弱碱性条件下进行 Knoevenagel 反应而得, 文献<sup>[1]</sup>用吡啶乙酸盐作为催化剂, 考虑到此反应是一脱水反应, 因此在合成时将吡啶溶于醋酐, 作为催化剂加入反应体系, 从而提高产率。所生成的不饱和产物有 *Z,E* 两构型, 其中 *Z* 型药效弱, 不稳定, 在加热和酸性条件下可转化成 *E* 型, 转化的方法通常有两种: (1) 酸性条件下加热; (2) 室温下长时间静置。顺反两种构型混合物的熔点为 153 ~ 156℃, 纯品 *E* 型异构体熔点 162 ~ 163℃; *Z* 型异构体熔点为 148 ~ 151℃。文献<sup>[1]</sup>通常用低级醇或酯纯化, 本工作用乙酸纯化晶型, 实验中对催化剂的用量进行了探索, 粗品与乙酸的比为 2:1 左右; 与文献相比, 产率由原来 65% 提高到 71.4%。合成路线如下:



## 1 仪器和试剂

IR-8400 红外光谱仪(岛津), 显微熔点测定仪, PE-240 型元素分析仪, X-射线衍射仪。

所有试剂均为分析纯。

## 2 制备

3,4-二羟基-5-硝基苯甲醛 1.83 g 溶于 40 mL 无水乙醇, 在搅拌下加入 *N,N*-二乙基-氰基酰胺 1.2 g 和催化量的吡啶乙酸酐, 回流过夜, 沉淀过滤, 先用水洗, 再用丙酮洗涤, 干燥, 得 2.23 g 产物, 产率 85%, mp 153 ~ 156℃。

## 3 纯化

上述粗品 1.5 g 溶解在 4.0 g 的乙酸和 2.0 mL 的盐酸中加热到 85℃, 溶液缓慢地冷却到 20℃, 在此温度下, 搅拌 20 h, 然后在 15℃ 搅拌 6 h, 晶体过滤, 先小心地用冷的(4℃)甲苯-乙酸(1:1, V/V)洗涤, 然后用冷甲苯洗涤, 产物在 45℃ 真空干燥, 得纯光学纯的(*E*)-2-氰基-*N,N*-二乙基-3-(3,4-二羟基-5-硝基苯基)丙烯酰胺 1.2 g, 产率 84%, mp 162 ~ 163℃。

## 4 红外图谱分析

X-射线粉末衍射分析与标品一致; 元素分析与理论计算值相符。

## 参考文献

- [1] Eur. Pat. Appl. EP 426468 CA:115:214830.
- [2] 贺赞. COMT 抑制剂治疗帕金森病展望[J]. 国外医药, 合成药·生化药·制剂分册, 2001, 22(1):29-31.

收稿日期: 2004-06-01

**作者简介:** 熊远珍(1965), 女, 汉族, 副教授, 从事药物合成及药效学研究, 现为复旦大学药学院博士研究生, E-mail: xiongyuanzhen@yao.hoo.com.cn 联系电话: 021-63643611