**实验十一 硝苯地平的合成**

【目的与要求】

1．了解熟悉二氢吡啶类化合物的合成，以及汉斯反应(Hanstzch)在二氢吡啶类心血管药物生产中的应用。

2．了解以液谱检查和跟踪反应进程的方法。

【基本原理】 硝苯地平由乙酰乙酸乙酯、邻硝基苯甲醛、氨水缩合得到。



硝苯地平在结构上属二氢吡啶衍生物，大多可以通过汉斯反应，由2分子酮酸酯和1分子醛、1分子氨缩合成环得到。机理如下：



当R1和R4，R和R3分别相同时，即同一个酮酸酯，上述中间体**A**和**B**不必分离，可一锅法合成得到目的物。但当R1和R4，或R和R3有一对不同，或两对都不相同时，中间体**A**和**B**要分别制备，最后缩合。本过程中的副反应较多，如乙酰乙酸甲酯的分解，中间体（含烯链）的缩合等。

【应用及发展】

硝苯地平，是20世纪80年代末出现的第一个二氢吡啶类抗心绞痛药物，同时，它还兼有很好的治疗高血压功能。是目前仍在广泛使用的抗心绞痛和降血压药物。

【试剂与规格】

邻硝基苯甲醛 工业品 ≧98% 乙酰乙酸甲酯 C.P. 97%

氨水 C.P. 28～30% 氯仿 C.P.

【物理常数及化学性质】

邻硝基苯甲醛（2-nitrobenzaldehyde）: 分子量151.12，浅黄色针状结晶，熔点 44～46℃，沸点153℃/3.06 kPa, 微溶于水，溶于醇、醚和苯。

乙酰乙酸甲酯（methyl acetoacetate）: 分子量116.11，无色透明液体，沸点169～171℃，n1.418, d1.0785, 无色透明液体，具芳香味，微溶于水，易溶于有机溶剂。常压蒸馏时会有部分分解为脱氧乙酸。

硝苯地平（nifedipin）: C17H18N2O6, 化学名称, 2,6-二甲基-3,5-二甲氧羰基-4-（2-硝基苯基）-1,4-二氢吡啶。分子量346.34, 黄色针状结晶或结晶性粉末，熔点171～175℃,无嗅，无味。几乎不溶于水，易溶于丙酮、氯仿，略溶于乙醇。

【操作步骤】

100mL干燥的三口瓶配有温度计、回流冷凝器、机械搅拌, 向反应瓶中依次加入邻硝基苯甲醛7.7g (0.05 mol)、乙酰乙酸甲酯13.9g(0.12mol)、甲醇13 mL和氨水(25～28%)5.5 mL (0.08 mol)。搅拌下加热至回流，反应2～3h后，取少许反应物，以高压液相色谱检查反应情况，至硝基苯甲醛峰变得很小时，大约需要3～4h。冷却析出黄色结晶，抽滤。滤饼以氯仿重结晶。（如果希望颜色较浅的产品，可加适量活性炭脱色）。得到浅黄色结晶11～11.5g，熔点 172～174℃。产率64～65%。