技术与方法

DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2011.10.016

# 抗血吸虫药物吡喹酮的新合成路线

程训官，郑小红，夏　铸，张昕宇，王　宇，余　瑜
（重庆医科大学药学院药物化学教研室、重庆市药物工程研究中心，重庆　400016）

【摘　要】目的：构建一条绿色、环保且能适合工业化生产抗血吸虫药物吡喹酮的新合成路线。方法：以苯乙胺为原料，用氯乙酰氯酰化，再用邻苯二甲酰亚胺钾氨基化反应，在 $P_2O_5$ 作用下经 Bischler-Napieralski 环合反应制得 N-[(1-亚甲基)-3,4-二氢异喹啉]邻苯二甲酰亚胺，经肼解和还原得到 1-氨甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐，经环己烷甲酰化、氯乙酰氯酰化和环合得目标化合物。结果：该合成路线的总收率可达 32.8%，为原总收率的 2.13 倍。结论：该合成工艺路线操作简便，原料廉价易得，条件温和，绿色环保，收率较高，具有一定的工业化生产前景。

【关键词】吡喹酮；合成；环合；四氢异喹啉；血吸虫病
【中国图书分类法分类号】R916　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2011-05-20

# A new and efficient method for the synthesis of praziquantel, an antischistosomiasis drug

*CHENG Xun-guan, ZHENG Xiao-hong, XIA Zhu, ZHANG Xin-yu, WANG Yu, YU Yu*
*(Department of Pharmacochemistry, College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing Engineering Research Center for Drug)*

作者介绍：程训官（1985-），男，硕士，研究方向：药物化学。
通信作者：余　瑜，男，教授，Email：yuyu3519@163.com。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：30772595、30171070、30371632）；科技重大专项资助项目（编号：2010ZX09401-306-1-1）；重庆市科委攻关资助项目（编号：20021425）；重庆市教委资助项目（编号：20021804）。

【Abstract】*Objective*: To establish an industrial synthetic route for praziquantel. *Methods*: Praziquantel was synthesized with an overall yield of about 32.8% from phenylethylamine via acylation, amination with phthalimide potassium, Bischler-Napieralski cyclization, hydrazine solution, reduction, followed by acylation with cyclohexanecarboxylic acid chloride and chloroacetyl chloride, and then cyclization. *Results*: Target structures were

的基础是心肌细胞外基质改建，而基质金属蛋白酶在改建过程中起到了重要作用[8-10]。此前一些实验研究证明：小檗碱能够抑制多种组织细胞中的基质金属蛋白酶的生成[8-10]。此外小檗碱还具有抗氧化的功能[3]。基于以上研究报道，我们推测：小檗碱通过影响心室重构过程中基质金属蛋白酶的质和量以及抗氧化功能，最终实现其对梗死后心肌组织的保护作用。由于受到客观实验条件的限制，没有能对小檗碱拮抗心肌组织梗死的分子生物学机制进行深入研究，对该部分的研究还需要进一步的相关实验探讨。

## 参　考　文　献

[1] 熊利华，苏艳玲，华　平，等.不停跳心内直视手术的临床研究[J].中山大学学报(医学科学版)，2004，25(S1)：221-223.
[2] Spinale F G.Myocardialm atrix remodeling and the matrix metalloproteluases influence on cardiacform and functional[J].Physiol Rev，2007，87(4)：1285-1342.
[3] 句海松.小檗碱的抗氧化作用[J].中华药理学报，1991，11(6)：539.
[4] 熊茂来，魏　蕾.小檗碱对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J].湖北民族学院院报(医学版)，2009，26(1)：8-10.
[5] 付明耀.小檗碱(黄连素 berberine，BR)的药理作用及临床应用[J].中华医学杂志，2004，4(3)：87-89.
[6] 房　辉，汪　晖，李　泱.小檗碱对急性缺血心肌的保护作用[J].咸宁学院学报(医学版)，2004，18(5)：308-310.
[7] Tinyyagara S R，Pinney S P.Left Ventricalar Remodeling after myocardial infarction[J].Past，Present and Future.Mt Sinai J Med，2006，73(6)：840-851.
[8] Huang Z，Wang L，Meng S，et al.Berberine reduces both MMP-9 and EMMPRN expression through prevention of P38 pathway activation in PMA-induced macrophages[J].Cardiol，2011，146(2)：153-158.
[9] Kim S，Choi J H，Kim J B，et al.Berberine suppresses TNF-alpha-induced MMP-9 and cell invasion through inhibition of AP-1 activity in MDA-MB-231 human breast cancer cells[J].Molecules，2008，13(12)：2978-2985.
[10] Lin J F，Yang J S，Wu C C，et al.Berberine induced down-regulation of matrix metalloproteinase-1，-2 and-9 in human gastric cancer cells(SNU-5) in vitro[J].In Vivo，2008，22(2)：223-230.

（责任编辑：关蕴良）

characterized by IR, UV and MS. *Conclusion*: The method has the advantages of convenient operation, mild reaction conditions and high yield. This method is fit for industrial process.

【Key words】praziquantel; synthesis; cyclization; tetrahydroisoquinoline; schistosomiasis

吡喹酮(1)是治疗人畜共患血吸虫病的首选广谱抗寄生虫病药物，为预防和治疗血吸虫病发挥了巨大的作用[1]。近年来，世界上一些国家的血吸虫病疫区有所扩大，我国部分地区血吸虫病也有抬头现象[2]。因此，加强对吡喹酮新合成路线研究具有重要的现实意义和实用价值。

目前，我国工业生产采用的合成路线是以异喹啉为起始原料，经 Reissert 反应、催化氢化、酰化、环合、水解以及酰化等 6 步反应制得(1)[3]，该合成路线总收率仅有 15%。国内有文献报道[4]以苯乙胺为起始原料，经 Pictet-Spengler 反应，在低温(-78℃)下合成中间体(1R)-(+)-N-[(1-亚甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉]邻苯二甲酰亚胺，用水合肼肼解、用环己烷甲酰氯、再用氯乙酰氯酰化和环合等 7 步制得左旋吡喹酮，总收率约 17.8%。本文参考相关文献[4-10]并结合本课题组前期工作基础，拟以(2)和氯乙酰氯为起始原料，经酰化、烷基化、Bischler-Napieralski 环合反应、肼解还原，制得关键中间体(6)，与环己烷甲酰氯酰化、再用氯乙酰氯酰化，最后在 50% NaOH溶液中环合，制得(1)，总收率可达 32.8%，合成路线见图 1。

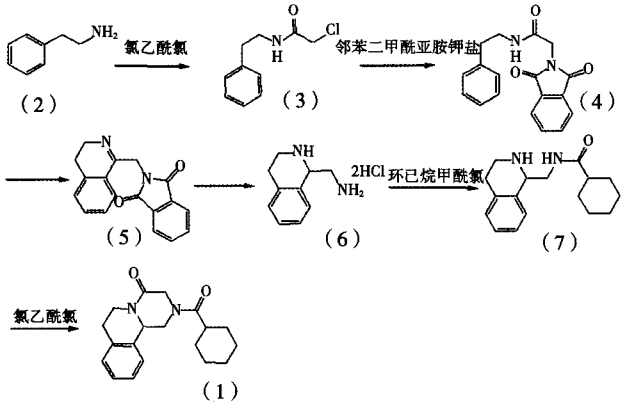



**图 1 （1）的合成路线图**

## 1 材料与方法

### 1.1 试剂与仪器

1.1.1 试剂 苯乙胺（批号：20081216，上海达瑞精细化学品有限公司）、氯乙酰氯（批号：20090223，上海亭新化工试剂厂）、邻苯二甲酰亚胺（批号：20090620，国药集团化学试剂有限公司）、80%水合肼（批号：20090722，重庆川东化学试剂厂）、硼氢化钾（批号：20090418，天津市光复精细化工研究所）、环己烷甲酰氯（批号：20091128，自制），其他化学试剂均为分析纯，部分试剂使用前重蒸馏。

1.1.2 仪器 WC-1 型显微熔点仪（四川大学科仪厂）；85-2 型恒温磁力搅拌器（上海青浦沪西仪器厂）；RE85-C 旋转蒸发仪（上海青浦沪西仪器厂）；SHZ-D(Ⅲ)型循环水式真空泵（巩义市英峪予华仪器厂）；Spectrum one 型傅立叶变换红外分光光度计（美国 Perkin Elmer 公司）；UV-2102PCS 型紫外可见分光光度计（美国 UNICO 公司）；APEX Ⅳ傅立叶变换高分辨质谱（美国 Bruker 公司）。

### 1.2 合成方法

1.2.1 N-氯乙酰基苯乙胺(3)的制备 将 2(50.4 ml, 0.4 mol)和吡啶(32.8 ml, 0.4 mol)溶于二氯甲烷(250 ml)中搅拌，缓慢滴加氯乙酰氯(41.6 ml, 0.52 mol)与二氯甲烷(80 ml)的混合溶液，滴加完毕后，继续反应 60 min。然后，反应液用水(150 ml × 3)洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸除二氯甲烷，得淡黄色固体，用无水乙醇重结晶，得白色针状晶体 3(74.8 g, 95%)，m.p.61℃~62.5℃（文献[5]：收率 83%，m.p.61℃~63℃）。

1.2.2 N-(N-乙酰基苯乙胺基)邻苯二甲酰亚胺(4)的制备 将 3（79.2 g, 0.4 mol）和邻苯二甲酰亚胺钾盐（96.0 g, 0.52 mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(250 ml)中，加热搅拌，维持温度 110℃，反应 12 h[6]。减压蒸除溶剂，用水充分洗涤，过滤，滤饼用甲醇重结晶，得白色纤维状晶体 4(118.4 g, 96.2%)，m.p.187℃~188.5℃（文献[7]：收率 78%；m.p.186℃~188℃）。

1.2.3 N-[(1-亚甲基)-3,4-二氢异喹啉] 邻苯二甲酰亚胺(5)的制备 于搅拌下，将乙腈(100 ml)加热至回流，依次加入 $P_2O_5$(7.1 g, 50 mmol)和 4(6.2 g, 20 mmol)。10 min 后，再次加入 $P_2O_5$(4.3 g, 30 mmol，共计 80 mmol)，维持温度90℃，反应 5 h。减压蒸去溶剂，所得固体用水溶解，用氨水调 pH 值至 8，有大量淡黄色固体析出，过滤，用丙酮洗涤滤饼，得到白色固体，用四氢呋喃重结晶，得白色针状晶体 5(5.1 g, 88.0%)，m.p. 201.5℃~203℃（文献[7]：m.p. 201℃~203℃）。

1.2.4 1-氨甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(6)的制备 将 5(5.8 g, 0.02 mol)溶于二氯甲烷(10 ml)与甲醇(40 ml)的混合溶剂中，加热搅拌至溶液回流。加入 80%水合肼(1.4 ml)，回流反应 90 min；加入浓盐酸(10 ml)，回流 30 min[7]。冷却至室温，过滤，减压蒸去溶剂，得淡黄色固体。加入甲醇(20 ml)溶解，并用三乙胺调节 pH 至 8；在冰水浴下，滴加硼氢化钾(1.2 g, 0.022 mol)甲醇溶液(25 ml)，滴加完毕后，继续反应 2 h[8]。用 2 mol/L HCl 调节溶液 pH 至 2，加入 1 mol/L NaOH 溶液(20 ml)调节 pH 至强碱性，采用二氯甲烷(20 ml × 3)萃取，用 2 mol/L HCl(10 ml × 3)萃取二氯甲烷溶液，减压除去溶剂，滤饼用丙酮洗涤，得白色粉末，用 80%乙醇重结晶，得白色不规则晶体 6(3.7 g, 78.7%)，m.p. 264℃~268℃（文献：草

酸氢盐 187℃~189℃[9]，盐酸盐 179℃~184℃[10]）。

1.2.5 1-N-环己烷甲酰氨甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉(7)的制备 将 6(0.94 g,4 mmol)溶于水(10 ml)中，用 1 mol/L NaOH 溶液至 pH 呈强碱性，采用二氯甲烷(10 ml×3)萃取，无水硫酸钠干燥，过滤。取滤液加入吡啶(0.32 g,4 mmol)，置于冰水浴，搅拌下滴加环己烷甲酰氯(0.56 g,4 mmol)，加毕继续反应 1 h。减压蒸去二氯甲烷，用丙酮 2 ml 固化，得到白色粉末，用无水乙醇重结晶，得到白色粉末 7(0.79 g,73%)，m.p.101℃~102℃(文献[11]:m.p.102℃)。

1.2.6 2-环己烷甲酰基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡嗪并[2,1-a]异喹啉-4-酮(吡喹酮,1)的制备 将 7(0.54 g,2 mmol)溶于二氯甲烷(10 ml)中，加入 50%NaOH(5 ml)溶液，搅拌下滴加氯乙酰氯(0.17 ml,2.2 mmol)的二氯甲烷(2 ml)溶液，加毕，继续反应 40 min，加入 TEBA(0.05 g,0.22 mmol)，搅拌回流 4 h。加入水(10 ml)，用二氯甲烷(10 ml×3)萃取，合并有机层，再用水(5 ml×3)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸除溶剂，用丙酮重结晶，得到白色柔软晶体 1(0.44 g,71%)，m.p.136℃~139℃(文献[3,11]:m.p. 136℃~139℃)。

## 2 结 果

以(2)为原料，经 6 步反应制得(1)，总收率达到 32.8%，所得目标物结构经 IR、UV、MS 等检测确定。IR(KBr)，$\nu$($cm^{-1}$)：2 928、2 850、1 648、1 465；UV：264、272 nm 最大吸收；MS：m/z：313.3,203.5,174.6,146.5,132.1,83.3,55.2。

## 3 讨 论

与我国工业生产采用的合成工艺路线[3]相比，本文在合成关键中间体(6)时，采用了 Bischler-Napieralski 环合反应、水合肼肼解，KBH4 还原的方法，避免使用剧毒原料氰化钾和高压加氢还原，使得整条路线操作安全简便，绿色环保，而且收率提高 1 倍。

在制备(3)的过程中，文献[5]的方法是将苯乙胺与氯乙酰氯按摩尔比 2:1 投料在无水乙醚中室温反应 1 h，收率 83%，该方法主要不足在于苯乙胺与氯乙酰氯反应时有氯化氢气体生成而使反应十分剧烈，本文采用吡啶为缚酸剂，通过改变溶剂的滴加方式，采用溶剂将酰氯稀释后进行反应，其收率可提高至 94.9%。

在制备(5)时，文献[7]是使用易挥发且刺激性强的三氯氧磷作脱水剂，不利于环保和操作者身体健康，而且后处理还需要用柱层析才能分离产品。本文采用缩合脱水能力较强的 $P_2O_5$，使收率高达 88%，后处理更简便，即用水溶解后调节 pH 至碱性即有产品析出，过滤即可。

在制备关键中间体(6)时，采用直接肼解和还原方法，不需氮气保护，简化实验操作。其中还原反应采用质稳价廉的硼氢化钾代替硼氢化钠，显著降低反应成本。

综上所述，本文建立起一条新的吡喹酮合成路线。该合成工艺路线原料廉价易得、操作简便、反应条件温和可控、产品收率高、绿色环保，而且比目前我国工业生产采用的合成路线产率提高了 1.13 倍，具有一定的工业化生产前景。

## 参 考 文 献

[1] Seubert J,Pohlke R,Loebids F.Synthesis and properties of praziquantel,a novel broad spectrum anthelmintic with excellent activity against schistosomes and cestodes[J].Experientia,1977,33(8):1036-1037.

[2] Steinmann P,Keiser J,Bos R,et al.Schistosomiasis and water resources development:systematic review,meta-analysis,and estimates of people at risk[J].Lancet Infect Dis,2006,6(7):411-425.

[3] Pohlke Rolf.Process for the preparation of 4-oxo-hexahydro-pyrazinoisoquinoline derivatives:US,25089471.1977-09-20.

[4] Chen M,Zhang Q F,Tan Y B,et al.Total synthesis of (-)-praziquantel:an anthelmintic drug[J].Chem Res,2004,186-187.

[5] Harwood H J,Johnson T B.Isoquinoline derivatives[J].Am Chem Soc,1933,55(6):2555-2559.

[6] Tiwari R K,Singh D,Singh J,et al.Synthesis,antibacterial activity and QSAR studies of 1,2-disubstituted-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines[J].European Journal of Medicinal Chemistry,2006,41(1):40-49.

[7] Roszkowski P,Maurin J K,Czarnocki Z.Enantioselective synthesis of (R)-(-)-praziquantel[J].Tetrahedron:Asymmetry,2006,17(9):1415-1419.

[8] 陈洁忠，郑小红，段 雯，等. 1-氯甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐的制备[J].中国医药工业杂志，2009,40(3):178.

[9] Beaumont D,Waigh R D,Sunbhanich M,et al.Synthesis of 1-(aminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and their actions at a-drenoceptors in vivo and in vitro[J].Med Chem,1983,26(4):507-515.

[10] Nelson J L,Gerhard W L.Reactions of nitroparaffins with isoquinolinium compounds[J].Am Chem Soc,1949,71(10):3405-3408.

[11] 胡玉琴，周德涵，相丽珍，等.血吸虫病化学预防药物 4H-吡嗪并[2,1-a]异喹啉衍生物的合成[J].中国药物化学杂志，1997,7(1):37-42.

（责任编辑：张学颖）