

Konfiguration der Praziquantel-Enantiomeren

Gottfried Blaschke* und Bernd Walther

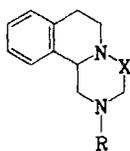
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster,
Hittorfstr. 58–62, D-4400 Münster

Eingegangen am 18. Februar 1985

Configuration of the Praziquantel Enantiomers

The levorotatory (methanol) enantiomer of the anthelmintic agent praziquantel (*rac-1*) is *R*-, the dextrorotatory *S*-configured. This assignment is based upon CD-spectra of both enantiomers and additionally confirmed by conversion of (+)- and (–)-**2** to the pyrazinoisoquinolines **3** of known configuration.

Der Arzneistoff Praziquantel (*rac-1*) wird als Racemat bei Bandwurmbefall sowie als Bilharziosemittel eingesetzt¹. Beide Enantiomere sind aus den konventionell getrennten, optisch aktiven Synthesestufen **2** durch Acylierung mit Cyclohexancarbonsäurechlorid hergestellt worden². Auch durch direkte flüssigkeitschromatographische Racemattrennung an mikrokristallinem Cellulosetriacetat sind Praziquantel-Enantiomere zugänglich³. Ihre Konfiguration wird hier durch CD-Messungen und chemische Korrelation bestimmt.



	R	X
1	CO-c-C ₆ H ₁₁	CO
2	H	CO
3	H	CH ₂
4	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CF}_3 \\ \parallel \quad \\ \text{-C-C-C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	CO

Die Konfiguration der Praziquantel-Enantiomeren wurde aus dem Vorzeichen der ¹L_b-Bande des CD-Spektrums bei 270 nm abgeleitet. Bei Tetrahydroisochinolinen bildet der Aromat die erste, der Piperideinring die zweite und chirale Sphäre. Nach Snatzke et al.⁴ führt P-Helizität, wie als Teilstruktur für *R*-Praziquantel in der Abb. angegeben, zu einem positiven Cotton-Effekt. (–)-Praziquantel weist im Bereich von 270 nm (¹L_b-Bande) diesen positiven Cotton-Effekt auf (Abb.) und ist somit *R*-konfiguriert. Entsprechend ist (+)-Praziquantel mit negativem Cotton-Effekt die *S*-Konfiguration zuzuordnen. Ähnlichen Kurvenverlauf zeigen die CD-Spektren der Enantiomeren von **2**, einer Synthesestufe des Praziquantels. Auch (–)-**2** ist somit *R*-, (+)-**2** *S*-konfiguriert.

Vorstehende Interpretation ist nur dann gerechtfertigt, wenn die Konformation des Tetrahydroisochinolinteils als Chromophor in **1** und **2** durch die Carbonylgruppen nicht wesentlich verändert ist.

Zur Absicherung der Konfiguration wurden daher (+)- sowie (–)-**2** jeweils durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu den Pyrazinoisochinolin-Enantiomeren (+)- sowie (–)-**3** bekannter Konfiguration⁵ umgesetzt. Dabei erhielt man aus (–)-**2**, Vorstufe von

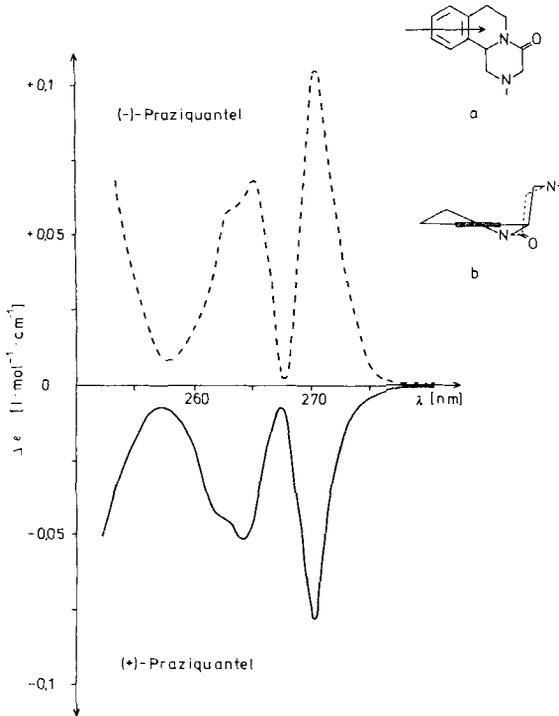


Abb. CD-Spektren der Praziquantel-Enantiomeren in Methanol. Teilstruktur a zeigt die Projektionsrichtung, Teilstruktur b die P-Helizität von R-Praziquantel

(-)-1, ebenfalls linksdrehendes (-)-3 mit R-Konfiguration. Entsprechend wurde aus (+)-2, in (+)-1 überführbar, S-konfiguriertes (+)-3 erhalten. Da bei diesen Reaktionen die Konfiguration unverändert bleibt, besitzt in Übereinstimmung mit den CD-Messungen das in Methanol linksdrehende Praziquantel die R- und (+)-Praziquantel die S-Konfiguration.

Die optische Reinheit von 96% für (-)- bzw. 86% für (+)-2 wurde durch Umsetzung mit (+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid⁶⁾ und nachfolgende HPLC-Trennung der diastereomeren Amide 4 an einer Silicagelsäule bestimmt. Entsprechende Umsetzungen mit (-)-1-Phenyl- sowie (-)-1-Naphthylethylisocyanat hatten nur unvollständige Trennungen der erhaltenen diastereomeren Harnstoffderivate ergeben.

Herrn Dr. H.-E. Radunz, E. Merck, Darmstadt, danken wir für die Überlassung von Substanzproben, dem Ministerium für Jugend, Familie und Gesundheit sowie dem Fonds der Chemischen Industrie für Sachbeihilfen.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Bruker WM 300, TMS als innerer Standard. — Massenspektren: Varian MAT SM-1, 44S und CH-7. — CD-Spektren: Jobin-Yvon Dichrographie III. — Drehwertmessung: Perkin-Elmer-Polarimeter 241. — HPLC: Varian 5000, Säule (250 × 4.6 mm), Spherisorb 5 μ m Si, Fließmittel Hexan/Ethylacetat (1:1), Fließgeschwindigkeit 0.6 ml/min, Detektion bei 254 nm.

2-(Cyclohexylcarbonyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin-4-on (Prazi-quantel) (1): (+)-1 wurde aus (+)-2 (optische Reinheit 86%) durch Umsetzung mit Cyclohexancarbonsäurechlorid hergestellt²⁾. — $[\alpha]_{578}^{20} = 277$ ($c = 0.032$, Methanol). — CD in Methanol, 22°C ($c = 0.281$): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon) = 264$ (-0.053), 270 nm (-0.08).

(-)-1 wurde durch Chromatographie des Racemats an Cellulosetriacetat hergestellt (optische Reinheit >95%)³⁾. — $[\alpha]_{578}^{20} = -288$ ($c = 0.036$, Methanol). — CD in Methanol, 22°C ($c = 0.247$): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon) = 265$ ($+0.07$), 272 nm ($+0.106$).

(-)-1,3,4,6,7,11b-Hexahydro-2H-pyrazino[2,1-a]isochinolin [(+)-3]: 200 mg (1.00 mmol) (-)-2 der optischen Reinheit 96% wurden in 5 ml absol. THF gelöst und zu einer Suspension von 200 mg LiAlH₄ in 10 ml absol. THF getropft. Nach 18stdg. Erhitzen unter Rückfluß zersetzte man das überschüssige Reduktionsmittel durch Zutropfen von 0.5 ml Wasser, filtrierte den Niederschlag ab, engte das Reaktionsgemisch ein und extrahierte nach Zugabe von 10 ml Wasser 3mal mit je 10 ml CH₂Cl₂. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel abgezogen und das verbleibende Öl im Kugelrohr bei 130°C/0.01 Torr destilliert, wobei man 120 mg (65%) farbloses Öl erhielt. — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.81$ (1 H, s, br, NH), 2.40–3.35 (9 H, m, Aliphaten-H), 3.58 (1 H, dd, Ar-CH), 7.16 (4 H, m, Aromaten-H). — MS (70 eV): $m/z = 188$ (70%, M⁺), 187 (28%, M - H), 158 (82%, M - CH₄N), 146 (56%, M - C₂H₄N), 131 (out of scale, C₉H₉N⁺), 117 (34%, C₉H₉⁺), 77 (26%, C₆H₅⁺). — CD in Methanol, 20°C ($c = 0.398$): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon) = 267$ ($+0.191$), 273 nm ($+0.207$).

Hochauflösung: C₁₂H₁₆N₂ Ber. 188.1313 Gef. 188.1311 (M⁺)

(+)-3: Analog der vorstehend beschriebenen Synthese wurden 200 mg (1.00 mmol) (+)-2 der optischen Reinheit 86% umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 124 mg (67%). — CD in Methanol, 20°C ($c = 0.368$): $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon) = 267$ (-0.198), 273 nm (-0.210).

1,2,3,6,7,11b-Hexahydro-2-(3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionyl)-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin-4-on (Diastereomere Amide 4): In einem 5-ml-Gefäß mit Teflonseptum wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 133 µl (100 mg) Diisopropylethylamin, 26 µl (35 mg, 0.14 mmol) (+)-α-Methoxy-α-(trifluormethyl)phenylacetylchlorid und 20 mg (0.1 mmol) rac. 2 in 1 ml CCl₄ vermischt. Nach 3 h wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Das erhaltene Produkt setzte man direkt für die Untersuchungen ein. — MS (DCI, Isobutan): $m/z = 419$ (50%, [M + 1]⁺), 386 (12%, C₂₁H₁₇F₃N₂O⁺), 344 (14%), 201 (21%, C₁₂H₁₃N₂O⁺), 189 (34%), 145 (22%), 130 (out of scale, C₉H₈N⁺), 114 (28%). — HPLC-Kenngrößen: $k' = 2.21$ und 2.61; $\alpha = 1.18$; $R = 1.53$. Die Integration der den Diastereomeren entsprechenden, vollständig getrennten Peakflächen ergab ein Flächenverhältnis von 1.03. Analog setzte man (+)- sowie (-)-2 um. Aus den jeweiligen Chromatogrammen wurde die Enantiomerenreinheit für (+)- bzw. (-)-2 zu 86 bzw. 96% ermittelt.

¹⁾ Biltricide[®], Cesol[®], Cysticide[®].

²⁾ Merck Patent GmbH (Erf. J. Seubert, H. Thomas und P. Andrews), D. O. S. 2362539 (1975) [Chem. Abstr. **84**, 5007 b (1976)]; Merck Patent GmbH (Erf. J. Seubert), D. O. S. 2457971 (1976) [Chem. Abstr. **85**, 160160 k (1976)], D. O. S. 2504250 (1976) [Chem. Abstr. **85**, 142999 m (1976)].

³⁾ Dissertation B. Fröhlingsdorf, Univ. Münster 1983.

^{4a)} G. Snatzke und P. C. Ho, Tetrahedron **27**, 3645 (1971). — ^{4b)} G. Snatzke, J. Hrbek, L. Hruban, A. Horeau und F. Šantavý, Tetrahedron **26**, 5013 (1970).

⁵⁾ H. Ripperger und K. Schreiber, Chem. Ber. **100**, 1383 (1967).

⁶⁾ J. A. Dale, D. L. Dull und H. S. Mosher, J. Org. Chem. **34**, 2543 (1969).