

Herstellung, optische Reinheit und Konfiguration der Flecainid-Enantiomeren

Gottfried Blaschke*, Ursula Scheidemantel und Bernd Walther

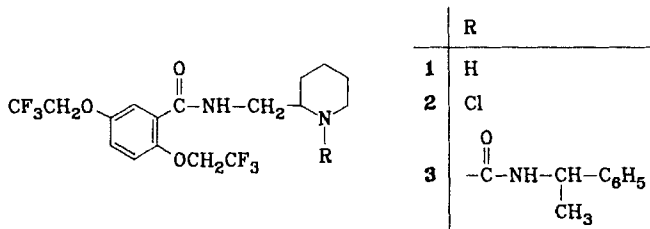
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster,
Hittorfstr. 58–62, D-4400 Münster

Eingegangen am 18. Februar 1985

Preparation, Optical Purity and Configuration of the Enantiomers of Flecainide

The chiral antiarrhythmic drug flecainide (*rac*-1) was resolved by fractional crystallization of the diastereomeric salts with optically active mandelic acid. Derivatization with (+)-1-phenylethyl isocyanate and analytical separation of the diastereomers 3 by HPLC on silica gel confirmed the optical purity of the enantiomers. CD-Spectra of the *N*-chloro derivatives established the absolute configuration: (–)-1 is *R*-, (+)-1 *S*-configured.

Flecainid (*rac*-1), ein chirales Antiarrhythmikum mit Benzamidstruktur^{1,2)}, ist als Acetat in racemischer Form im Handel. Die optischen Antipoden sind bisher in der Literatur nicht beschrieben.



Nach Vorversuchen war optisch aktive Mandelsäure zur Racematspaltung von Flecainid am besten geeignet. Nach dreimaligem Umkristallisieren blieben die spezifischen Drehwerte der Diastereomerensalze konstant, und man erhielt nach Zerlegung der Salze die Flecainid-Enantiomeren mit dem Betrag nach gleichen spezifischen Drehwerten.

Die optische Reinheit der Flecainid-Enantiomeren von >95% wurde durch HPLC-Analyse der mit (R)-(+)-1-Phenylethylisocyanat erhaltenen diastereomeren Ureid-Derivate 3 an Silicagel bestimmt. Im Vorversuch mit racemischem Flecainid (*rac*-1) hatte man eine Basislinientrennung der Diastereomeren erhalten.

Zur Konfigurationsbestimmung chiraler Piperidinderivate sind cottonogene Derivate synthetisiert und auf ihre chiroptischen Eigenschaften hin untersucht worden. So wurden *N*-Chloramine, die eine optisch aktive Absorptionsbande bei 270 nm zeigen, als Derivate für CD-Messungen an sekundären Aminen herangezogen³⁾. Untersuchungen zum Einfluß axialer und äquatorialer Substituenten an chiralen Piperidinderivaten ermöglichten die Aufstellung der „Hemisphären-Regel“, die eine Korrelation der Konfiguration mit dem Vor-

zeichen des Cotton-Effekts ermöglicht⁴⁾. So führt ein Substituent, der sich im rechten Sektor der in der Abb. skizzierten Struktur befindet, zu einem positiven, ein Substituent im linken Sektor zu einem negativen Cotton-Effekt.

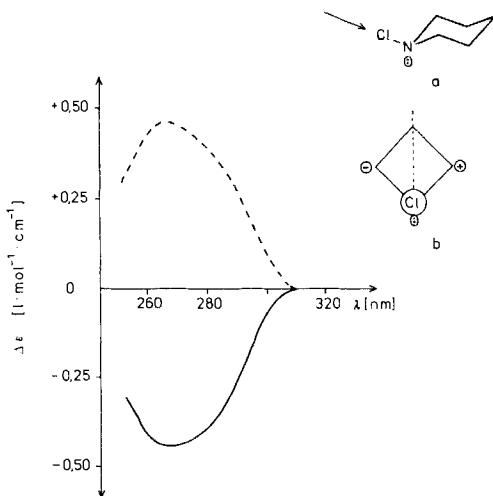


Abb. CD-Spektren von (+)- und (-)-*N*-Chlorflecainid.
a. Projektionsrichtung, b. Hemisphärenregel

Zur Darstellung von (+)- und (-)-**2** setzte man (+)- und (-)-Flecainid mit *N*-Chlor-succinimid in Methylenchlorid um, wobei jeweils der Drehsinn der entstandenen *N*-Chlor-derivate gleich blieb. Das CD-Spektrum von (-)-*N*-Chlorflecainid [(*-*)-**2**] in Dioxan zeigt bei 266 nm einen positiven Cotton-Effekt (Abb.), aus dem sich bei äquatorialer Stellung des Substituenten am Chiralitätszentrum durch Anwendung der Hemisphären-Regel die *R*-Konfiguration ableitet. Das annähernd spiegelbildliche CD-Spektrum von (+)-*N*-Chlorflecainid [(*+*)-**2**] weist entsprechend einen negativen Cotton-Effekt auf. Somit ist auch (-)-Flecainid *R*-, (+)-Flecainid *S*-konfiguriert.

Herrn Dr. E. Dreymann, Fa. Kettelhack Riker, danken wir für *racem.* Flecainid, dem *Minister für Jugend, Familie und Gesundheit* sowie dem *Fonds der Chemischen Industrie* für Sachmittel, Herrn Prof. Dr. G. Snatzke, Universität Bochum, für die Diskussion der chiroptischen Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Racematspaltung: Zur Lösung von jeweils 0,625 g (1,5 mmol) *racem.* Flecainid [*N*-(2-Piperidylmethyl)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamid] (*rac*-**1**) in 6 ml Ethanol gab man jeweils eine konz. ethanolische Lösung von 1,5 mmol (-)-Di-*O,O'*-*p*-toluyl-L-weinsäure, L-(+)-Weinsäure, (*R*)-(-)-Mandelsäure, *O,O'*-Dibenzoyl-L-weinsäure, (+)-Campher-10-sulfonsäure, (+)-2'-Chlortartranylensäure, (+)-2'-Nitrotartranylensäure sowie D-(+)-Camphersäure. Dabei wurde nur mit Mandelsäure ein kristallisiertes Salz erhalten. Die optische Reinheit des hieraus freigesetzten (-)-Flecainids betrug 41%. Eine höhere optische Reinheit (79% im Niederschlag) erzielte man mit Ethylacetat als Lösungsmittel. Zur präparativen Gewinnung der Enantiomeren vermischte man die Lösungen von 8,28 g (0,02 mol) *rac*-**1** in 50 ml

Ethylacetat mit 3.05 g (0.02 mol) (*S*)-(+)-Mandelsäure in 25 ml Ethylacetat. Nach 24 h bei 5°C hatten sich Kristalle abgeschieden, die scharf abgesaugt, mit kaltem Ethylacetat gewaschen und getrocknet wurden. Ausb. 5.38 g, Schmp. 133°C.

$C_{25}H_{28}F_6N_2O_6$ (566.5) Ber. C 53.00 H 4.98 N 4.94 Gef. C 52.99 H 4.96 N 4.80

Das Diastereomerenalz wurde 3mal aus Ethylacetat umkristallisiert, wobei man 2.31 g vom Schmp. 134°C erhielt. Es wurde in 2 N NaOH aufgenommen und mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherphasen, mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet, ergaben nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. 1.58 g (38%) kristallisiertes (+)-**1** vom Schmp. 219°C.

Hydrochlorid: Schmp. 222–225°C, $[\alpha]_{365}^{20} = +20.0$ ($c = 0.28$, Ethanol). Die Enantiomerenreinheit, bestimmt als **3** durch HPLC, betrug >95%.

Das an (–)-**1** angereicherte Diastereomerenalz der Mutterlauge wurde zur Trockne eingedampft und nach Zusatz von 50 ml 2 N NaOH 2mal mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt. Abdestillieren des Lösungsmittels ergab 4.24 g (0.01 mol) Base, die in 20 ml Ethylacetat aufgenommen und mit einer Lösung von 1.52 g (0.01 mol) (*R*)-(–)-Mandelsäure in 20 ml Ethylacetat versetzt wurde. In der Kälte kristallisierten 5.45 g Diastereomerenalz vom Schmp. 132°C aus. Nach 3maliger Umkristallisation aus Ethylacetat erhielt man 2.53 g farblose Kristalle vom Schmp. 133°C, die zu kristallisiertem (–)-**1** aufgearbeitet wurden: Ausb. 1.72 g (41.5%).

Hydrochlorid: Schmp. 223–225°C, $[\alpha]_{365}^{20} = -20.0$ ($c = 0.30$, Ethanol), Enantiomerenreinheit (als **3** durch HPLC): >97%.

$C_{17}H_{21}ClF_6N_2O_3$ (450.8)

Ber. C 45.29 H 4.69 N 6.21 (–)-**1**-HCl: Gef. C 45.62 H 4.72 N 6.11

(+)-**1**-HCl: Gef. C 45.50 H 4.73 N 6.07

Bestimmung der Enantiomerenreinheit: Aus 20 mg (0.048 mmol) *rac*-**1** und 8.0 mg (0.054 mmol) (*R*)-(+)-1-Phenylethylisocyanat in Dichlormethan stellte man als Vorversuch *N*-{*N*-[(*R*)-1-Phenylethylcarbamoyl]-(*RS*)-2-piperidylmethyl}-2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)benzamid (Diastereomere Amide **3**) her. Die Umsetzung war nach 20 min bei 20°C vollständig. – MS (70 eV): $m/z = 561$ (0.2%, M^+), 413 (0.4%, $M - C_9H_{10}NO$), 301 (4%), 244 (4%, $C_{15}H_{20}N_2O^+$), 231 (17%, $C_{14}H_{19}N_2O^+$), 132 (3%), 105 (12%, $C_8H_7^+$), 84 (100%). – MS-DCI (Isobutan, Quelltemp. 100°C): $m/z = 562$ (100%, $[M + 1]^+$). – HPLC-Trennung an Silicagel (Spherisorb Si 5, Säule 250×4.6 mm) in Hexan/Ethylacetat (55:45): Basislinientrennung, $\alpha = 1.19$, $R = 2.37$, Flächenverhältnis der Diastereomerenpeaks 1.002.

Entsprechend setzte man die Flecainid-Enantiomeren um und bestimmte aus dem Diastereomerenverhältnis deren optische Reinheit. Auch die nach Umsetzung von Flecainid mit (*S*)-(+)- α -Methoxyphenylethylsäure erhaltenen diastereomeren Amide waren für die Bestimmung der optischen Reinheit zu verwenden⁵⁾ (Basislinientrennung, Derivat des linksdrehenden Flecainids wird zuerst eluiert).

rac-N-[*N*-Chlor-2-piperidylmethyl]-2,5-bis(2,2,2-trifluorethoxy)benzamid (*rac*-**2**): Zu einer auf 10°C gekühlten Lösung von 828 mg (2.0 mmol) *rac*-**1** in 10 ml Dichlormethan wurde unter intensivem Rühren tropfenweise eine Lösung von 267 mg (2.0 mmol) *N*-Chlorsuccinimid in 50 ml Methylenchlorid gegeben. Nachdem der Reaktionsansatz 30 min bei Raumtemp. gehalten wurde, schüttelte man 3mal mit je 10 ml Wasser aus, trocknete die organische Phase über Na_2SO_4 und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. bei 20°C Badtemp. ab. Aus Aceton umkristallisiert, erhielt man 728 mg (80.8%) farbloser Kristalle vom Schmp. 167°C. – ¹H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): $\delta = 1.42$ –1.80 (m, 6H, Aliphaten-*H*), 2.89–3.07 (m, 2H, Aliphaten-*H*), 3.54–3.76 (m, 3H, Aliphaten-*H*), 4.38 (q, $J = 8.1$ Hz, 2H, OCH_2CF_3),

4.47 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H, OCH_2CF_3), 6.90–7.87 (m, 3H, Aromaten-H), 7.92 (s, br, 1H, CONH). – MS (70 eV): $m/z = 450$ (3%, $[\text{M} + 1]^+$), 345 (2%, $\text{M} - \text{C}_4\text{H}_6\text{NCl}$), 331 (4%, $\text{M} - \text{C}_5\text{H}_8\text{NCl}$), 226 (78%), 211 (10%), 199 (11%), 181 (10%), 165 (11%), 131 (22%, $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NCl}^+$), 119 (26%, $\text{C}_5\text{H}_9\text{NCl}^+$), 107 (49%, $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$), 91 (46%), 77 (100%, C_6H_5^+).

(–)-2: Wie vorstehend beschrieben, wurden 200 mg (0.48 mmol) (–)-1 mit 64 mg (0.48 mmol) *N*-Chlorsuccinimid zu 162 mg (74.8%) umgesetzt. CD in Dioxan, 20°C ($c = 0.254$): $\lambda_{\text{max}} (\Delta\epsilon) = 266$ nm (+0.47).

(+)-2: Analog wurden aus 200 mg (+)-1 173 mg (79.9%) erhalten. CD in Dioxan, 20°C ($c = 0.264$): $\lambda_{\text{max}} (\Delta\epsilon) = 266$ nm (–0.45).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClF}_6\text{N}_2\text{O}_3$ (448.8)

Ber. C 45.50 H 4.27 N 6.24 (±)-2: Gef. C 45.08 H 4.21 N 6.02

(+)-2: Gef. C 45.37 H 4.26 N 6.15

(–)-2: Gef. C 45.41 H 4.22 N 6.20

¹⁾ E. H. Banitt, W. R. Bronn und W. E. Coyne, *J. Med. Chem.* **20**, 821 (1977).

²⁾ P. Somani, *Clin. Pharmacol. Ther.* **27**, 464 (1980).

³⁾ H. Ripperger, K. Schreiber und G. Snatzke, *Tetrahedron* **21**, 727 (1965).

⁴⁾ G. Snatzke und F. Snatzke: "Other Chromophors". In F. Ciardelli und P. Salvadori (Hrsg.): *Fundamental Aspects and Recent Developments in Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism*. Heyden & Son Ltd., London-New York-Rheine 1973.

⁵⁾ Dissertation R. Hultsch, Univ. Münster 1984.