

BLOKÁTORY β -ADRENERGICKÝCH RECEPTOROV – SKUPINA CHIRÁLNYCH LIEČIV STEREOSELEKTÍVNA SYNTÉZA β -BLOKÁTOROV

ČIŽMÁRIKOVÁ R., VALENTOVÁ J., HUTT A. J.¹, SEDLÁKOVÁ S.

Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Katedra chemickej teórie liečiv, SR
¹Department of Pharmacy, King's College London, University of London, UK

SÚHRN

Blokátory β -adrenergických receptorov – skupina chirálnych liečiv Stereoselektívna syntéza β -blokátorov

Okrem chromatografických metód a biokatalyzovaných reakcií ďalšou alternatívnou cestou získania enantiomé-
rnych foriem β -blokátorov je stereoselektívna syntéza. Predložená práca nadväzuje na predchádzajúce dva prehla-
dy týkajúce sa β -blokátorov – skupiny chirálnych liečiv a podáva prehľad doteraz publikovaných enantioselektív-
nych syntéz (*R*)- a (*S*)-enantiomérov β -blokátorov. V skupine arylaminoetanolov sa pri tomto type syntézy vyžíva
hlavne selektívna redukcia prochirálnych ketónov za prítomnosti komplexov kovov. Enantioméne čisté β -bloká-
tory aryloxyaminopropanolového typu sa syntetizujú pomocou reakcie príslušných fenolov s rôznymi chirálnymi
prekurzormi ako sú (*R*) a (*S*)-chlórmetyloxirány, (*S*)-glycidoltozylát, (*S*)- alebo (*R*)-2,3-O- isopropylidenglyce-
roltozylát, *E*-(2*S*,3*S*)-3-trimetylsilylglycidol a (*S*)-3-*terc*-butyl-5-fenyl-oxazolidín-5-ylmetanol. Mnohé z týchto
chirálnych medziproduktov je možné pripraviť z prírodných látok, ako je D-manitol a kyselina L-askorbová.

K l ú č o v é s l o v á: β -blokátory – stereoselektívna syntéza – arylaminoetanoly – aryloxyaminopropanoly –
enantioselektívna redukcia – chirálne prekurzory

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 201–206

SUMMARY

Blockers of β -Adrenergic Receptors – a Group of Chiral Agents Stereoselective Synthesis of β -Blockers

Besides chromatographic methods and biocatalyzed reactions, another alternative method of obtaining
enantiomeric forms of β -blockers is stereoselective synthesis. This paper links up with two preceding surveys
concerning β -blockers – groups of chiral agents and presents a survey of the hitherto published enantioselective
syntheses of (*R*)- and (*S*)-enantiomers of β -blockers. In the group of arylaminoethanols, mainly selective
reduction of prochiral ketones in the presence of metallic complexes is used in this type of synthesis.
Enantiomerically pure β -blockers of the aryloxyaminopropanol type are synthesized by means of a reaction of
pertinent phenols with different chiral precursors, such as (*R*) and (*S*)-chloromethyloxirans, (*S*)-glycidol-
tosylate, (*S*)- or (*R*)-2,3-O-isopropylidenglycerol-*tosylate*, *E*-(2*S*,3*S*)-3-trimethylsilylglycidol and (*S*)-3-*terc*-
butyl-5-phenyl-oxazolidine-5-ylmethanol. Many of these chiral semiproducts can be prepared from natural substances,
such as D-mannitol and L-ascorbic acid.

K e y w o r d s: β -blockers – stereoselective synthesis – arylaminoethanols – aryloxyaminopropanols – enanti-
oselective reduction – chiral precursors

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 201–206

Má

β -blokátory sú skupinou liečiv, vo výskume ktorých má významné miesto štúdium chirálnych aspektov. V predchádzajúcom prehľade ¹⁾ boli zhrnuté výsledky štúdia jednotlivých enantiomé-
rnych foriem β -blokátorov skupiny arylaminoetanolov a aryloxyaminopropanolov z hľadiska ich rôznej farmakodynamickej a farmakokinetickej aktivi-
ty ako i rôznych terapeutických indikácií. V tejto skupine chirálnych liečiv boli použité mnohé spôsoby enantiosepa-

rácií, ako je biokatalýza, kryštalizácia, chromatografické metódy (HPLC, TLC, GC), kapilárna elektroforéza (CE) a na určenie enantiomé-
rnej čistoty (ee) i metodika nukleárnej magnetickej rezonancie (NMR). Prehľad jednotlivých separačných metód je predmetom prehľadovej práce ²⁾.

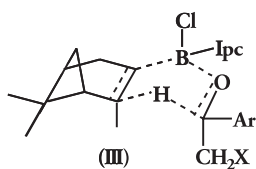
Okrem uvedených chromatografických metód a biokatalyzovaných reakcií ďalšou alternatívnou metódou získania enantiomé-
rnych foriem tejto skupiny liečiv je stereoselek-

tívna syntéza. Pri tomto type syntézy sa využívajú opticky aktívne prekurzory, pomocné látky resp. opticky aktívne katalyzátory, pomocou ktorých sa dá pripraviť určitá stereogénna forma príslušného β -blokátora. V oboch chemicky rozdielnych skupinách arylaminoetanolov a aryl-oxaminoopropanolov je publikovaných niekoľko metód, ktoré umožňujú získať prevažne farmakologicky účinnejšie (*R*)-(-) enantioméry v skupine arylaminoetanolov a (*S*)-(-)-enantioméry v skupine aryloxaminoopropanolov ako i menej účinné enantioméne formy oboch skupín.

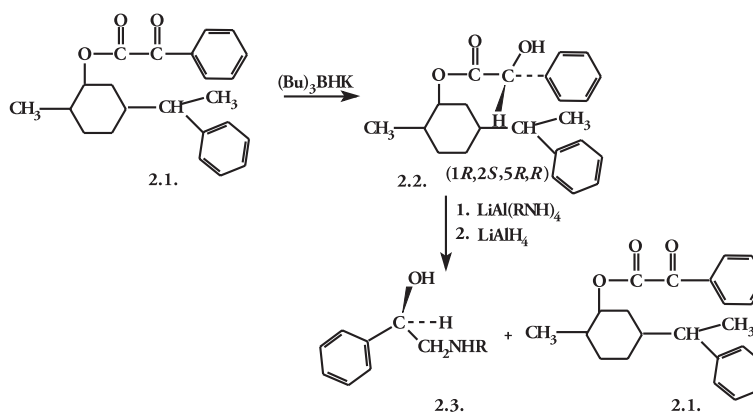
Pri enantioselektívnej syntéze β -blokátorov arylaminoetanolového typu sa osvedčila redukcia prochirálnych ketónov pomocou organoboránov (-) a (+)-chlórdiizopinokamfénboránu (DIP) (I, II). Ide o chirálne borány



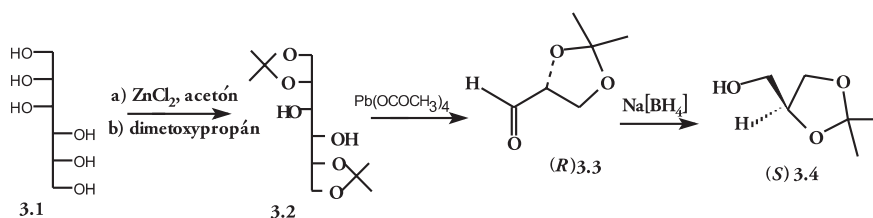
v prírode sa vyskytujúcich terpénov napr. diizopinokamfénu, u ktorých v molekule prítomný vodík podľa schémy na obr. 1 podmieňuje redukciu ketonickej skupiny vznik oboch enantiomérnych foriem medziproduktov (1.2 a 1.3) a finálnych β -blokátorov (1.4 a 1.5) (schéma na obr. 1) ⁴⁻⁶. Mechanizmus redukcie ketonickej skupiny je naznačený vo vzorci (III).



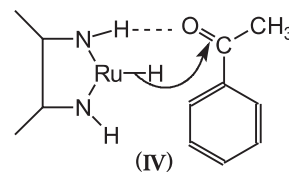
Z chirálnych komplexov kovov sa uplatnili ako vynikajúce katalyzátory stereoselektívnej hydrogenácie aromatických ketónov komplexy Ru^{II} a Rh^I . Touto redukciou pripravené opticky aktívne alkoholy vykazujú enantioménu čistotu okolo 97 %. Z hľadiska mechanizmu bolo zistené, že v procese hydrogenácie sa tvorí 6-článkový tranzitný stav ⁷ (IV).



Obr. 2



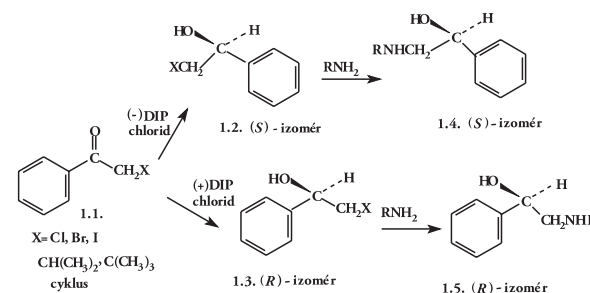
Obr. 3



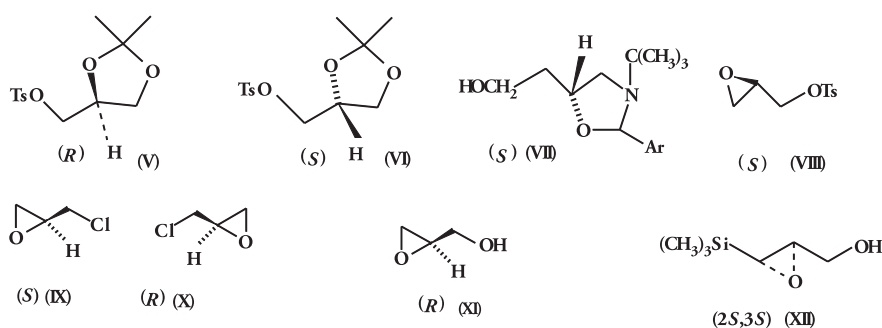
Ďalšou metódou na prípravu (*R*)-(-)-arylaminoetanolov (2.3.) je štvorstupňová stereoselektívna syntéza založená na postupnej redukcii chirálneho 8-fenylmentolu (2.1.) komplexnými hydridmi kovov podľa schémy na obrázku 2. Výhodou tejto metódy je získanie medziproduktu (2.2) s 98% diastereoselektivitou.

Väčšia skupina β -blokátorov, využívaných hlavne v terapeutickú praxi je aryloxaminoopropanolového typu, čím je podmienený i širší výskum tejto skupiny liečiv v oblasti stereoselektívnej syntézy. Základom týchto syntéz sú predovšetkým rôzne chirálne prekurzory (V–XII), ktoré v ďalších reakčných stupňoch dávajú príslušný enantiomér.

Mnohé z týchto chirálnych prekurzorov je možné pripra-



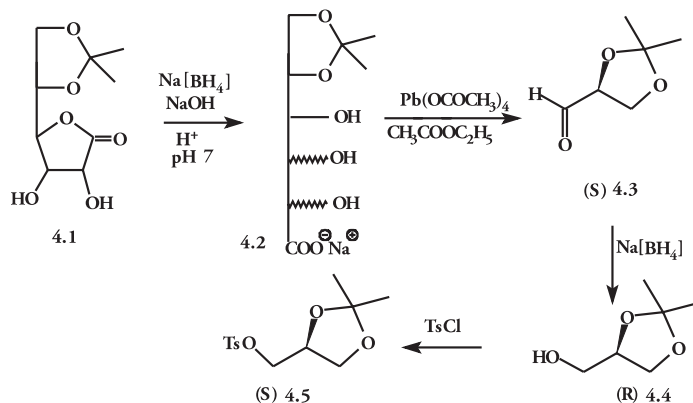
Obr. 1



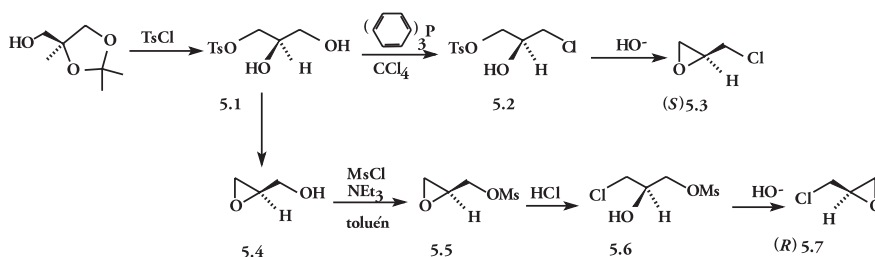
viť z D-manitolu, ľahko dostupného prírodného polyhydroxyderivátu (3.1), ktorý s acetónom za katalýzy so $ZnCl_2$ v 55% výťažku dáva cyklický acetal 1,2;5,6-di-O-diizopropylidénmanitol (3.2)⁹. Tento cyklický acetal (3.2) je možné získať vo vyššom výťažku reakciou D-manitolu (2.1) s 2,2-dimetoxypropánom v dimetylsulfoxide za katalýzy kyseliny *p*-toluénsulfónovej¹⁰ ako i reakciou D-manitolu s 2,2-dimetoxypropánom a dimetoxyetá-

nom za prítomnosti chloridu cíničitého. V ďalšom reakčnom stupni získaný diacetonid manitolu (3.2) sa oxidatívne štiepi jodistanom sodným¹¹ alebo tetraacetátom olovičítym¹² na dva móly (*R*)-2,3-O-izopropylidén-glyceraldehydu (3.3) v 79% výťažku. Redukciou s $Na[BH_4]$ vzniká (*S*)-2,3-O-izopropylidén-glycerol (3.4)¹³ (schéma na obr. 3).

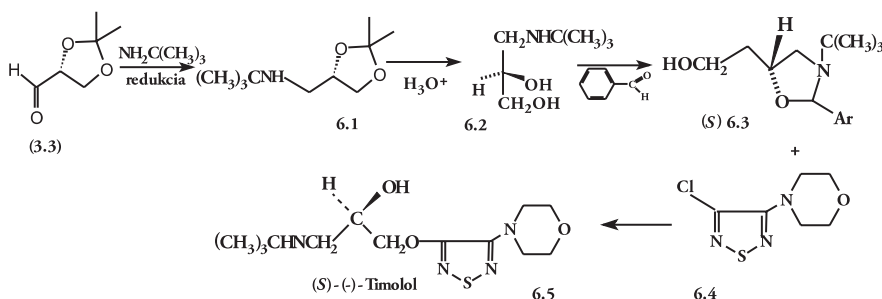
Enantioméru formu (*S*)-2,3-O-izopropylidén-glycerolu (3.4) (*R*)-2,3-O-izopropylidén-glycerol (4.4) je možné pri-



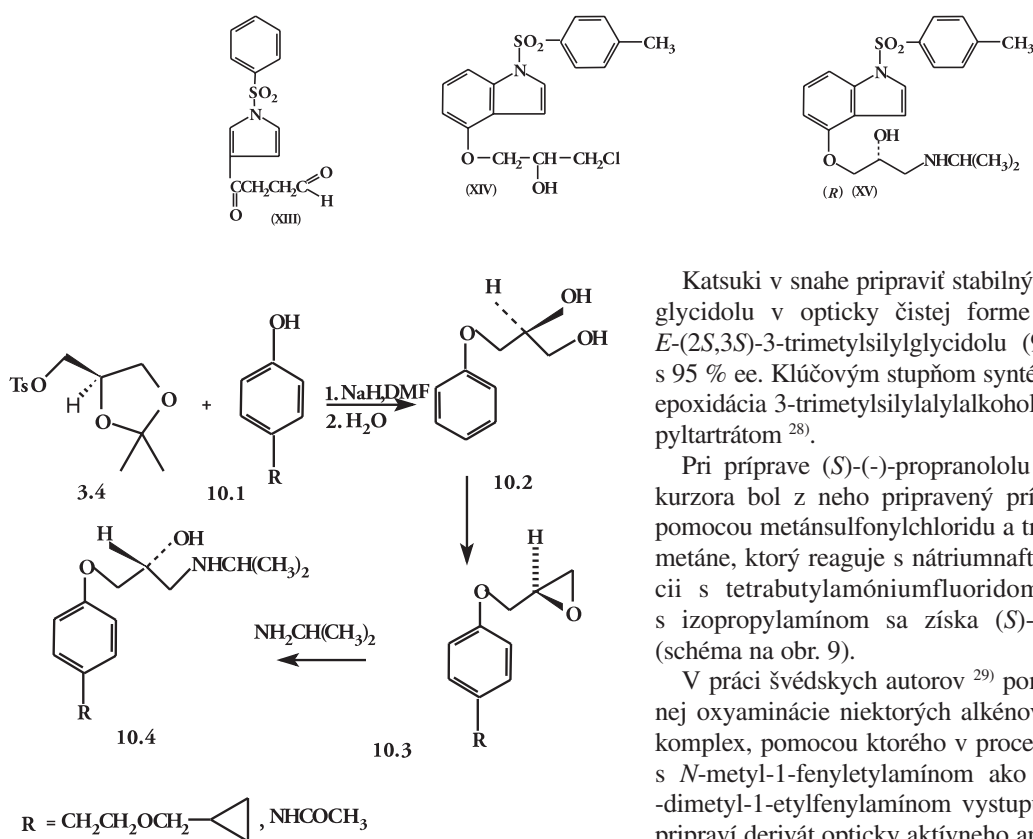
Obr. 4



Obr. 5



Obr. 6



Obr. 10

boli využité u celého radu β -blokátorov. Reakciou (*R*)-(-)-chlórmetylloxiránu je možné pripraviť účinnejší (*S*)-(-)-derivát a menej účinný (*R*)-(+)-enantiomér sa pripraví pomocou (*S*)-(+)-chlórmetylloxiránu. Pomocou týchto chirálnych prekurzorov boli pripravené oba individuálne enantioméry u bevantololu²⁰⁾ a metoprololu²¹⁾ ako i iných β -blokátorov^{22, 23)}.

Japonskí autori pomocou oboch chirálnych chlórmetylloxiránov (5.3 a 5.7) vypracovali metódu na prípravu opticky aktívnych derivátov 1-chlór-3-(4-substituované piperezín-1-yl)propán-2-olov s vysokou optickou čistotou, ktoré je možné využiť na prípravu rôznych chirálnych liečiv vrátane β -blokátorov²⁴⁾.

Pri ďalšej metóde prípravy účinnejšieho (*S*)-(-)-enantioméru propranololu bola využitá stereoselektívna epoxidácia alylalkoholu katalyzovaná titániumizopropoxidom. Pripravený (*R*)-glycidol (8.2) reaguje s natriumnaftoxidom za prítomnosti titániumizopropoxidu, pričom nadbytok kuménhydroperoxidu je redukovaný trimetylfosfidom. Vzniknutý diol (8.3) prechádza v ďalších stupňoch na derivát oxiránu (8.5), ktorý s izopropylamínom v 48% výťažku poskytuje (*S*)-(-)-propranolol (8.6) (schéma na obr. 8).

V alternujúcom postupe po katalytickej epoxidácii alylalkoholu a redukcii nadbytku kuménhydroperoxidu s trimetylfosfidom sa pripraví v kryštalickej forme (*S*)-glycidyltozylát (VIII) o enantiomernej čistote okolo 90 %, ktorý v nasledujúcich stupňoch s natriumnaftoxidom a izopropylamínom dáva (*S*)-propranolol v 70% výťažku^{25, 26)}. Podobným postupom v 66% výťažku o 90 % ee bol pripravený (*S*)-(-)-propafenón²⁷⁾.

Katsuki v snahe pripraviť stabilný syntetický ekvivalent glycidolu v opticky čistej forme vypracoval syntézu *E*-(2*S*,3*S*)-3-trimetylsilylglycidolu (9.2) v 60% výťažku s 95 % ee. Kľúčovým stupňom syntézy je stereoselektívna epoxidácia 3-trimetylsilylallylalkoholu (9.1) s (-)-diizopropyltartrátom²⁸⁾.

Pri príprave (*S*)-(-)-propranololu pomocou tohto prekurzora bol z neho pripravený príslušný mezylát (8.3) pomocou metánsulfonylchloridu a trietylaminu v dichlórmetáne, ktorý reaguje s natriumnaftoxidom. Po desilynácií s tetrabutylamóniumfluoridom (Bu_4NF) reakciou s izopropylamínom sa získa (*S*)-(-)-propranolol (9.6) (schéma na obr. 9).

V práci švédskych autorov²⁹⁾ pomocou stereoselektívnej oxyaminácie niektorých alkenov sa tvorí s paládiom komplex, pomocou ktorého v procese nukleofilnej adície s *N*-metyl-1-fenyletylamínom ako nukleofilom a *N,N*-dimetyl-1-etylfenylamínom vystupujúcim ako ligand sa pripraví derivát opticky aktívneho aminoalkoholu. Chirálny aryloxyaminopropanoly využívané ako β -blokátory sa pripravujú touto stereoselektívnou oxyamináciou ak sa miesto alkenov použijú alylarylétery.

(*S*)-atenolol – chemicky (*S*)-[4-(2-hydroxy-3-izopropylaminopropoxy)fenyl] acetamid bol pripravený 4-stupňovou syntézou z natrium 3-nitrobenzénsulfonátu. Reakciou s dichloridom ditionylu v DMF bol pripravený 3-nitrobenzénsulfonylchlorid (nozylchlorid). Reakciou nozylchloridu s (*R*)-glycidolom (XI) s ee 90% sa získa (*S*)-glycidylnozylát. V ďalšom reakčnom stupni so 4-hydroxyfenylacetamidom a kálium *tert*-butoxidom v DMF vzniká (*S*)-[4-(2,3-epoxypropoxy)fenyl]acetamid, ktorý s izopropylamínom poskytuje finálny (*S*)-(-)-atenolol v 98,6% výťažku s ee 96,6 %³⁰⁾. Podobne bol pripravený i analóg esmololu s dimetoxifenetylovou skupinou v hydrofilnej časti molekuly³¹⁾.

Na prípravu (*S*)-(-)-pindololu bola japonskými autormi vypracovaná cyklizačná, trojstupňová, kyslo katalyzovaná syntéza pomocou substituovaného 4-oxobutanalu (XIII), ktorý s 3-chlór-1,2-propándiolom a (*R*)-glyceroltozylátom poskytuje deriváty (XIV) a (XV)³²⁾. V ďalšom reakčnom stupni reakciou oboch derivátov s izopropylamínom a po následnom odstránení chrániacej skupiny sa izoluje racemát pindololu a jeho (*S*)-(-)-enantiomér.

Menej účinné (*R*)-(+)-enantioméry aryloxyaminopropanolov sa v mnohých prácach okrem reakcie s chirálnym (*S*)-(+)-chlórmetylloxiránom (5.3) pripravujú pomocou (*R*)-2,3-izopropylidén-glyceroltozylátu (V) ako chirálneho prekurzora, ktorý sa získa z (*S*)-2,3-*O*-izopropylidén-glycerolu (3.4) pripraveného redukciami (*R*)-2,3-*O*-izopropylidén-glyceraldehydu (3.3) izolovaného pri oxidačnom štiepení 1,2:5,6-di-*O*-izopropylidén-*D*-manitolu. Týmto spôsobom boli pripravené (*R*)-(+)-praktolol³³⁾, (*R*)-(+)-betaxolol¹⁸⁾

(schéma na obr. 10), (*R*)-(+)-propafenón²⁷⁾ a jiné β -blokátory^{34,35)}.

Práce vznikla ako súčasť grantov VEGA 1/0509/03 a 1/1198/04, podporovaných MŠ SR.

LITERATÚRA

- Čižmaríková, R.: Čes. slov. Farm., 2002; 51, 121.
- Čižmaríková, R., Valentová, J., Hutt, A. J.: Čes. slov. Farm., 2004; 53, 9.
- Ramachandran, P. V., Gong, B. Q., Brown, H. C.: Chirality, 1995; 7, 103.
- Ramachandran, P. V., Teodorovic, A. V., Brown, H. C.: Tetrahedron., 1993; 49, 1725.
- Beardsley, D. A., Fischer, G. B., Goralsky, Ch. T. et al.: Tetrahedron Letters, 1994; 35, 1511.
- Srebnik, M., Ramachandran, P. V., Brown, H. C.: J. Org. Chem., 1988; 53, 2916.
- Gao, J. X., Zhang, H., Yi, X. D. et al.: Chirality, 2000; 12, 383.
- Solladié-Cavallo, A.: Zborník prednášok 3rd Course on chiral Chemistry. Bratislava – Smolenice august, 1998. s. 65.
- Jurczak, J., Pikul, S., Bauer, T.: Tetrahedron., 1986; 42, 447.
- Kirstead, R. W., Faraone, A., Mennona, F. et al.: J. Med. Chem., 1983; 26, 1561.
- Paquette, L. A. (ed.): Handbook of reagents for organic synthesis. Chiral reagents for asymmetric synthesis John Wiley & Sons England, 2003, s. 258-263.
- Baldwin, J. J., Raab, A. W., Mensler, K. et al.: J. Org. Chem., 1978; 43, 4876.
- Weinstock, L. M., Mulve, D. M., Tull, R.: J. Org. Chem., 1976; 41, 3121.
- Jung, E. J., Shaw, T. J.: J. Am. Chem. Soc., 1980; 102, 6304.
- Baldwin, J. J., Hirschmann, R., Lumma, et al.: J. Med. Chem., 1977; 20, 1024.
- Baldwin, J. J., Engelhard, E. L., Hirschmann, R. et al.: J. Med. Chem., 1980; 23, 65.
- Pinza, M., Pifferi, G.: Farmaco., 1994; 49, 683.
- Manoury, P. M., Binet, J. L., Rousseau, J. et al.: J. Med. Chem., 1987; 30, 1003.
- Miyano, S., Lu, L. D. L., Viti, S. M. et al.: J. Org. Chem., 1985; 50, 4350.
- Yamamoto, M., Takayanagi, Y., Nihashi, S.: Chirality, 1995; 7, 572.
- Jung, S. H., Linh, P. T., Lim, H. K. et al.: Arch. Pharm. Res., 2000; 23, 226.
- Seki, T., Takezaki, T., Ohuchi, R. et al.: Chem Pharm. Bull., 1995; 43, 1719.
- Krause, H. W., Schmidt, U., Foken, H.: Pharmazie, 1992; 47, 838.
- Fukazawa, N., Tsuneshi, N., Nakajima, Y.: Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 06 116 253 Chem. Abstr. 121, 205 389x (1994).
- Klunder, J. M., Soo, Y. Ko, S. Y., Sharpless K. B.: J. Org. Chem., 1986; 51, 3710.
- New Trends in Synthetic Medicinal Chemistry. Weinheim, WILEY-VCH Verlag GmbH, D-69469, 2000, s. 125.
- Ecker, G., Noe, C. R., Fleischhacker, W.: Monatshefte für Chemie., 1997; 128, 53.
- Katsuki, T.: Tetrahedron Letters, 1984; 25, 2821.
- Bäckvall, J. E., Björkman, E. E., Byström, S. E.: Tetrahedron Letters, 1982; 23, 943.
- Clementi, W. A., Garvey, T. Q., Clifton, G. D. et al.: Chirality, 1994; 6, 169.
- Jackman, G. P., Iakovidis, D., Nero, T. L. et al.: Eur. J. Med. Chem., 2002; 37, 731.
- Fuji, M., Muratake, H., Akiyama, M. et al.: Chem. Pharm. Bull., 1992; 40, 2353.
- Danilewicz, J. C., Kemp, J. E. G.: J. Med. Chem., 1973; 16, 168.
- Carron, J. M., Clark, R. D., Kluge, A. F. et al.: J. Med. Chem., 1981; 24, 1320.
- Baldwin, J. J., McClure, D. E., Gross, D. M.: J. Med. Chem., 1982; 25, 931.

Došlo 31. 1. 2005.

Prijato ke zverejneniu 8. 6. 2005.

doc. RNDr. Ružena Čižmaríková, CSc.
Kalinčiaková 8, 832 32 Bratislava, SR
e-mail: cizmarikova@fpharm.uniba.sk

NOVÉ KNIHY

Dingermann, T., Loew, D.: **Phytopharmakologie**. Stuttgart. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2003, 367 s., 26 obr., 75 tab. Cena 48,0 euro.

Tato zajímavá publikace je určena jednak jako učebnice studentům farmaceutických fakult, ale i jako pomůcka praktickým lékárníkům a lékařům se zaměřením na racionální fytoterapii s orientací na klasická kritéria jejich kvalit a účinnosti.

Poprvé jsou zde experimentálně a klinicky zhodnoceny určité léčivé rostliny, které se již dlouho využívají především v lidovém léčitelství. Vedle evropských drog (jako kozlíku lékařského, třezalky tečkované, pampelišky lékařské, jehlice trnité aj.) jsou zde uvedeny i tropické rostliny jako *Kava* (pepř polyneský), pestřec mariánský nebo *Ginkgo biloba* (jinan dvoulaločný) a další.

Široká problematika je rozdělena na dvě části: a) všeobecné požadavky na fytofarmaka (52 s.) a b) část speciální, v níž se hodnotí farmakologicky a klinicky ve 20 kapitolách (podle účinku) vybraná fytofarmaka. Všeobecná část uvádí definice a pojmy, základní požadavky na kvalitu (německé i evropské), zajišťování jejich jakosti, důkazy účinnosti, možné nežádoucí účinky, nevhodné kombinace a účinné aplikační formy (roztoky nebo extrakty).

Ve speciální části jsou fytofarmaka řazena podle farmakologického účinku a každá kapitola uvádí definice a patogenese, klinické výsledky buď s jednou, nebo více drogami; dále je zde uvedeno správné dávkování drogy i požívaných extraktů, délka jejich podávání, možná toxicologie, určité nežádoucí účinky, jakož i rizikové skupiny nemocných. Poslední kapitola upozorňuje na specifickou problematiku používání fytofarmak v pediatrii.

J. Malý