

УДК 544.122.3

The Theoretical Study of *R*, *S*-salbutamol Isomerization Processes by Quantum Chemical Methods

Alexander V. Sysoev*,
Natalya G. Bazarnova, Alexandra V. Sysoeva,
Evgeny Y. Kushnir, Nikolay I. Petrin,
Dmitriy A. Karpitskiy, Petr S. Kuznetsov,
Marina Y. Tcheprasova and Irina V. Mikushina
*Altay State University
61 Lenin, Barnaul, 656049, Russia*

Received 04.02.2018, received in revised form 07.07.2018, accepted 16.08.2018

The processes of racemization of the R- and S-enantiomers of salbutamol have been studied by quantumchemical methods. The calculations have been shown that the isomerization reaction proceeds according to the S_N1 mechanism. In an aqueous medium, the equilibrium is shifted toward the formation of the S-enantiomer. Based on the analysis of thermodynamic parameters it follows that with the temperature rising, the equilibrium shifts toward the formation of a carbocation, leading to increasing the rate of the racemization process.

Keywords: salbutamol, isomerization, racemization, R, S-isomers, quantum chemical methods.

Citation: Sysoev A.V., Bazarnova N.G., Sysoeva A.V., Kushnir E.Y., Petrin N.I., Karpitskiy D.A., Kuznetsov P.S., Tcheprasova M.Y., Mikushina I.V. The theoretical study of *R*, *S*-salbutamol isomerization processes by quantum chemical methods, *J. Sib. Fed. Univ. Chem.*, 2018, 11(3), 428-435. DOI: 10.17516/1998-2836-0088.

© Siberian Federal University. All rights reserved

* Corresponding author E-mail address: avs_tur1987@mail.ru

Теоретическое изучение процессов изомеризации *R*, *S*-сальбутамола квантово-химическими методами

А.В. Сысоев, Н.Г. Базарнова, А.В. Сысоева,
Е.Ю. Кушнир, Н.И. Петрин, Д.А. Карпицкий,
П.С. Кузнецов, М.Ю. Чепрасова, И.В. Микушина
Алтайский государственный университет
Россия, 656049, Барнаул, пр. Ленина 61

*Квантово-химическими методами изучены процессы рацемизации *R*- и *S*-энантиомеров сальбутамола. Данными расчетов показано, что реакция изомеризации протекает по механизму S_N1 . В водной среде равновесие смещено в сторону образования *S*-энантиомера. Из анализа термодинамических параметров следует, что с повышением температуры происходит смещение равновесия в сторону образования карбокатиона, приводящее к увеличению скорости процесса рацемизации.*

*Ключевые слова: сальбутамол, изомеризация, рацемизация, *R*-, *S*-изомеры, квантово-химические методы.*

Введение

В настоящее время для терапии бронхиальной астмы наиболее эффективны лекарственные препараты – агонисты β_2 -адренорецепторов (β_2 -адреномиметики). Одним из главных достижений этой области – разработка и внедрение в клиническую практику лекарственных средств, обладающих β_2 -адренергетической активностью. Центральное место среди препаратов, принадлежащих к этой группе, занимает селективный β_2 -агонист – сальбутамол, который впервые появился в 1969 году в Великобритании, вскоре занял прочные позиции в клинической практике и стал брендом фармацевтического рынка. Столь значительный успех этого препарата объясняется рядом положительных фармакологических свойств, обуславливающих его успешное терапевтическое применение. Среди них наиболее значимы высокая селективность и эффективность, небольшое количество побочных эффектов, оптимальная продолжительность действия, низкая токсичность [1].

Однако несмотря на столь очевидные достоинства данного препарата нельзя не отметить тот факт, что он представляет собой рацемическую смесь *R*- и *S*-оптических изомеров, причем β_2 -адренергетической активностью обладает только *R*-энантиомер, в то время как *S*-энантиомер не проявляет фармакологических свойств. Как известно, развитие фармацевтической индустрии находится в русле современных тенденций создания энантиомерно чистых лекарственных препаратов, что в первую очередь продиктовано такими обстоятельствами, как постоянное повышение требований к безопасности, эффективности, а также минимизации побочных эффектов, вызванных дополнительной химиотерапевтической нагрузкой на организм пациента. Так, например, в 90-е годы XX века американской компанией «Sunovion» был создан

лекарственный препарат Levalbuterol, представляющий *R*-энантиомер сальбутамола. В результате клинических исследований было показано, что он обладает в 4 раза более высокой бронхолитической активностью, чем рацемический сальбутамол [2]. Эквивалентный рацемическому сальбутамолу эффект *R*-сальбутамол демонстрирует в дозе, равной 25 % рацемической смеси, а также ввиду отсутствия *S*-энантиомера наблюдается меньшее количество побочных эффектов [3].

На сегодняшний день в России зарегистрирован и выпускается только рацемический сальбутамол. Анализ зарубежных литературных источников [4, 5] показал наличие большого количества энантиселективных способов синтеза *R*-сальбутамола. Однако их главными недостатками признают большое количество стадий и применение дорогостоящих реагентов. Наиболее приемлемым процессом получения физиологически активного *R*-энантиомера с практической и экономической точек зрения является разделение рацемической смеси сальбутамола на индивидуальные энантиомеры с применением физико-химических методов разделения, что в настоящее время успешно осуществляется. Но с применением данного подхода имеет место проблема утилизации физиологически неактивного *S*-энантиомера. Одним из способов ее решения выступает рацемизация данного энантиомера с последующим разделением. Цикл продолжается до тех пор, пока таким образом не будет переработан весь побочный энантиомер.

В настоящей работе нами проведено моделирование процесса рацемизации *S*-энантиомера сальбутамола квантово-химическими методами, детально описан механизм протекания данной реакции, рассчитаны кинетические и термодинамические параметры процесса, определена стабильность энантиомерных форм сальбутамола.

Результаты и обсуждение

Одним из классических способов рацемизации энантиомерно чистых форм оптически активных соединений является их нагревание в разбавленных растворах минеральных кислот. Данный способ хорошо зарекомендовал себя в производстве адреналина и эфедрина [6]. Механизм рацемизации *S*-энантиомера сальбутамола представлен на рис. 1.

На первой стадии происходит атака протоном минеральной кислоты вторичной гидроксильной группы с образованием оксониевого катиона. Эта стадия протекает быстро. Далее от оксониевого катиона отщепляется молекула воды с образованием вторичного карбокатиона. Эта стадия протекает медленно. При этом происходит нарушение конфигурации асимметрического атома углерода. Выступающая в роли нуклеофила вода атакует карбокатион с последующим присоединением, в результате чего образуется вторичный спирт. Вследствие того, что нуклеофильная атака на карбокатион равновероятна с обеих сторон его плоскости, образуется рацемическая смесь сальбутамола. Далее вновь происходит протонирование гидроксила *R,S*-вторичного спирта с образованием оксониевого катиона, который, теряя воду, переходит в карбокатион. Данные процессы являются равновесными. С целью более детального изучения данных процессов было проведено их квантово-химическое исследование с помощью программного комплекса ORCA 3.0.2 [7]. Расчет осуществлялся методом функционала плотности DFT B3LYP, в базисе 6-31G(d,p) [8, 9]. Учет сольватации выполнен с использованием модели COSMO [10]. Для всех исследуемых структур была произведена оптимизация геометрии и рас-

чет термодинамических поправок в вакууме и водной среде. Отсутствие отрицательных частот подтверждает стабильность найденной геометрии. Термодинамические поправки были вычислены для температур 298, 323, 348, 373 и 398 К. Расчет профилей реакции проводили путем сканирования углов и межъядерных расстояний. Полученные оптимизированные геометрии молекулярных и ионных форм молекулы салбутамола представлены на рис. 2.

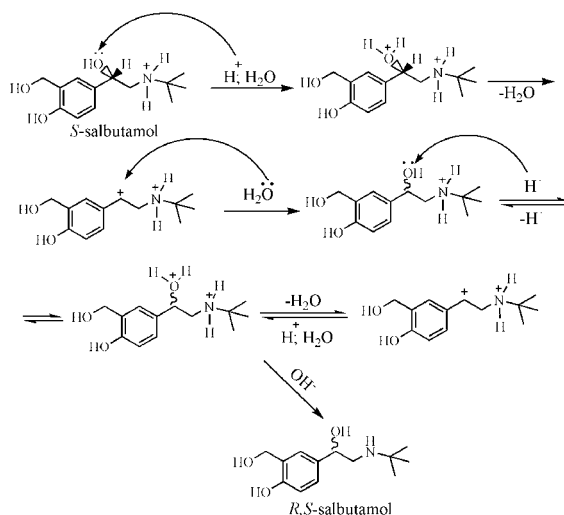


Рис. 1. Механизм рацемизации *S*-салбутамола

Fig. 1. The mechanism of racemization of *S*-salbutamol

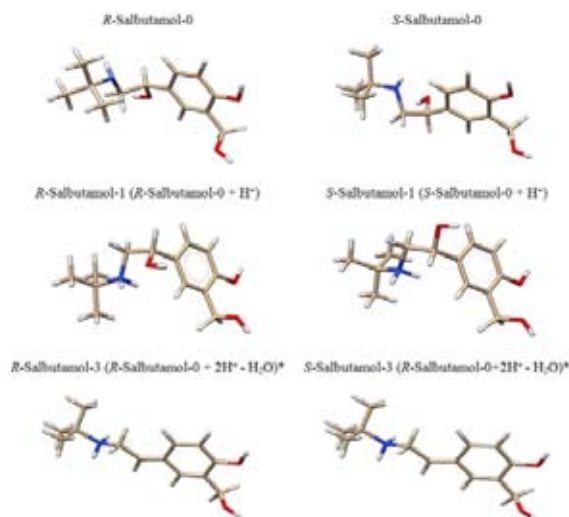


Рис. 2. Оптимизированная геометрия молекулярных и ионных форм молекулы салбутамола *структуры *R*-Salbutamol-3 и *S*-Salbutamol-3 идентичны по геометрии и энергии и представляют собой карбокатион (Salbutamol-3)

Fig. 2. Optimized geometry of molecular and ionic forms of salbutamol molecule * the structures of *R*-Salbutamol-3 and *S*-Salbutamol-3 are identical in geometry and energy and represent a carbocation (Salbutamol-3)

Квантово-химическими методами изучена возможность протекания процесса рацемизации по различным механизмам. Энергетическая диаграмма процесса рацемизации по механизму S_N2 при атаке нуклеофильного центра молекулой воды изображена на рис. 3. Энергетический барьер реакции составляет величину порядка 320 кДж/моль. Очевидно, что рацемизация по данному механизму затруднена.

В кислой среде при протонировании атома кислорода возможен процесс рацемизации, протекающий с отщеплением молекулы воды и образованием карбокатиона по механизму S_N1 . Энергетические диаграммы образования карбокатиона из *R*- и *S*-энантиомеров салбутамола представлены на рис. 4 и 5. Анализ результатов расчетов показал, что образование карбокатиона в кислой среде энергетически более выгодно, чем исходных протонированных форм.

Результаты расчета термодинамических параметров образования промежуточного карбокатиона (Salbutamol-3) отражены в табл. 1 и 2. Для двух стереоизомеров наблюдается иден-

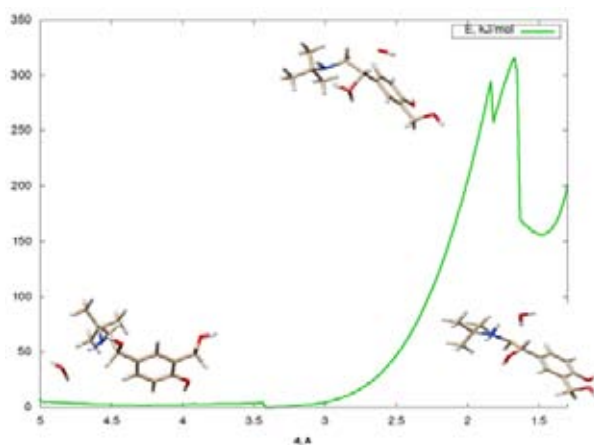


Рис. 3. Энергетическая диаграмма процесса рацемизации молекулы салбутамола по механизму S_N2 для процесса $R\text{-Salbutamol-1} + \text{H}_2\text{O} = S\text{-Salbutamol-1} + \text{H}_2\text{O}$

Fig. 3. The Energy diagram of the process of racemization of the salbutamol molecule by the S_N2 mechanism for the process $R\text{-Salbutamol-1} + \text{H}_2\text{O} = S\text{-Salbutamol-1} + \text{H}_2\text{O}$

Таблица 1. Энергетические параметры образования промежуточного карбокатиона $R\text{-Salbutamol-1} + \text{H}_3\text{O}^+ = \text{Salbutamol-3} + 2\text{H}_2\text{O}$

Table 1. The energy parameters of the formation of the intermediate carbocation $R\text{-Salbutamol-1} + \text{H}_3\text{O}^+ = \text{Salbutamol-3} + 2\text{H}_2\text{O}$

T, K	Вакуум			H ₂ O		
	ΔG, кДж/моль	ΔH, кДж/моль	-S*Т, кДж/моль	ΔG, кДж/моль	ΔH, кДж/моль	-S*Т, кДж/моль
298.15	121.75	166.71	-44.95	-23.96	22.62	-46.58
323.15	117.97	166.93	-48.96	-27.88	22.89	-50.77
348.15	114.18	167.12	-52.94	-31.82	23.13	-54.94
373.15	110.37	167.27	-56.90	-35.77	23.32	-59.09
398.15	106.56	167.39	-60.83	-39.73	23.48	-63.21

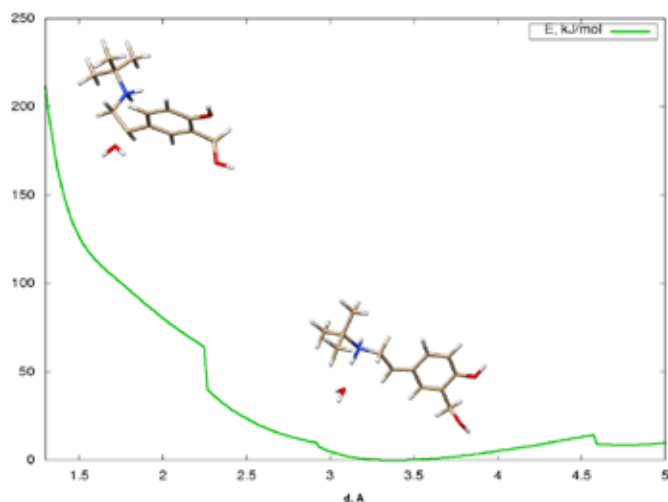


Рис. 4. Энергетическая диаграмма процесса образования промежуточного карбокатиона по механизму S_N1 для процесса $R\text{-Salbutamol-1} + H^+ = \text{Salbutamol-3} + H_2O$

Fig. 4. The Energy diagram of the process of formation of the intermediate carbocation by the S_N1 mechanism for the process $R\text{-Salbutamol-1} + H^+ = \text{Salbutamol-3} + H_2O$

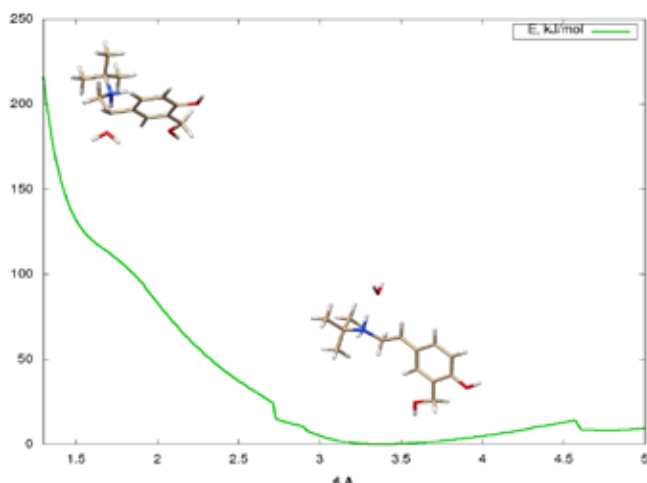


Рис. 5. Энергетическая диаграмма процесса образования промежуточного карбокатиона по механизму S_N1 для процесса $S\text{-Salbutamol-1} + H^+ = \text{Salbutamol-3} + H_2O$

Fig. 5. The Energy diagram of the process of formation of the intermediate carbocation by the S_N1 mechanism for the process: $S\text{-Salbutamol-1} + H^+ = \text{Salbutamol-3} + H_2O$

тичная картина: в вакууме процесс образования карбокатиона требует значительных энергетических затрат и, следовательно, более выгодна протонированная форма, в водной среде наблюдается равновесие между протонированной формой и карбокатионом. С увеличением температуры происходит смещение равновесия в сторону карбокатиона, что способствует ускорению процесса рацемизации.

Нами были рассчитаны термодинамические параметры процесса рацемизации. Основные результаты расчетов представлены в табл. 3 и 4. Из анализа рассчитанных параметров следует,

Таблица 2. Энергетические параметры образования карбокатиона S -Salbutamol-1 + $H_3O^+ =$ Salbutamol-3 + $2H_2O$

Table 2. The Energy parameters of the formation of the carbocation S -Salbutamol-1 + $H_3O^+ =$ Salbutamol-3 + $2H_2O$

Т, К	Вакуум			H ₂ O		
	ΔG, кДж/моль	ΔH, кДж/моль	-S*Т, кДж/моль	ΔG, кДж/моль	ΔH, кДж/моль	-S*Т, кДж/моль
298.15	136.45	189.63	-53.18	-13.30	33.71	-47.01
323.15	131.97	190.10	-58.13	-17.25	33.95	-51.20
348.15	127.46	190.53	-63.07	-21.22	34.14	-55.36
373.15	122.92	190.91	-68.00	-25.20	34.30	-59.50
398.15	118.35	191.26	-72.91	-29.19	34.42	-63.61

Таблица 3. Термодинамические параметры процесса рацемизации салбутамол в молекулярной форме: R -Salbutamol-0 = S -Salbutamol-0

Table 3. Thermodynamic parameters of the racemization process of salbutamol in molecular form: R -Salbutamol-0 = S -Salbutamol-0

Т, К	Вакуум			H ₂ O		
	ΔG, кДж/моль	ΔH, кДж/моль	-S*Т, кДж/моль	ΔG, кДж/моль	ΔH, кДж/моль	-S*Т, кДж/моль
298.15	1.75	-0.03	1.77	-5.71	-0.47	-5.25
323.15	1.90	-0.09	1.99	-6.16	-0.25	-5.91
348.15	2.05	-0.15	2.20	-6.62	-0.03	-6.59
373.15	2.21	-0.21	2.42	-7.11	0.19	-7.29
398.15	2.38	-0.26	2.64	-7.60	0.41	-8.01

Таблица 4. Термодинамические параметры процесса рацемизации салбутамол в протонированной форме: R -Salbutamol-1 = S -Salbutamol-1

Table 4. Thermodynamic parameters of the racemization process of salbutamol in the protonated form: R -Salbutamol-1 = S -Salbutamol-1

Т, К	Вакуум			H ₂ O		
	ΔG, кДж/моль	ΔH, кДж/моль	-S*Т, кДж/моль	ΔG, кДж/моль	ΔH, кДж/моль	-S*Т, кДж/моль
298.15	-14.54	-22.84	8.29	-10.96	-10.80	-0.16
323.15	-13.84	-23.08	9.24	-10.97	-10.76	-0.21
348.15	-13.11	-23.32	10.21	-10.99	-10.72	-0.27
373.15	-12.37	-23.56	11.19	-11.01	-10.68	-0.33
398.15	-11.62	-23.80	12.18	-11.03	-10.64	-0.39

что для молекулярной формы в вакууме энергия Гиббса близка к нулю, что соответствует равновероятному соотношению R - и S -энантимеров. В водной среде и в протонированной форме равновесие смещено в сторону S -энантиомера.

Заключение

Процесс рацемизации салбутамола в кислой среде протекает по механизму S_N1 . После протонирования исходной молекулы легко осуществляется отщепление воды с образованием карбокатиона. С повышением температуры происходит дальнейшее смещение равновесия в сторону образования карбокатиона, что приводит к увеличению скорости процесса рацемизации. Рацемизация по механизму S_N2 маловероятна вследствие высокого энергетического барьера присоединения воды к нуклеофильному центру. Квантово-химическими расчетами показано, что *R*- и *S*-энантиомеры из-за различного пространственного строения отличаются по термодинамическим параметрам и энергиям сольватации. В водной среде как для молекулярной формы, так и для протонированной равновесие смещено в сторону образования *S*-энантиомера.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, проект № 03.G25.31.0273.

Список литературы

1. Jonson M. β_2 -adrenoceptor agonists: optimal pharmacological profile. In: The role of β_2 -agonists in asthma management. Oxford: The Medicine Group; 1993
2. Dhand R., Goode M., Reid R. Preferential pulmonary retention of (*S*) – albuterol after inhalation of racemic albuterol. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1999. Vol. 160, P. 1136–1141.
3. Handley D. The asthma-like pharmacology and toxicology of (*S*)-isomers of beta agonists. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. Vol. 104, P. 69–76.
4. Aggarwal V.K., Esquivel-Zamora B.N. Application of the Chiral Acyl Anion Equivalent, *trans*-1,3-Dithiane 1,3-Dioxide, to an Asymmetric Synthesis of (*R*)-Salbutamol. *J. Org. Chem.* 2002. Vol. 67, P. 8618-8621.
5. Effenberger F., Jager J. Synthesis of the Adrenergic Bronchodilators (*R*)-Terbutaline and (*R*)-Salbutamol from (*R*)-Cyanohydrins. *J. Org. Chem.* 1997. Vol. 62, P. 3867-3873.
6. Кацнельсон М.М. *Приготовление синтетических химико-фармацевтических препаратов*. Москва: Государственное техническое издательство, 1923. 299 с. [Katsnelson M. *The preparation of synthetic chemical pharmaceutical drugs*. Moscow: State technical publishing house, 1923. 299 p. (In Russ)]
7. Neese F. The ORCA program system. *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* 2012. Vol. 2, P. 73–78.
8. Dunning T.H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. *J. Chem. Phys.* 1989. Vol. 90, P. 1007.
9. Woon D.E., Dunning T.H., Jr. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. III. The atoms aluminum through argon. *J. Chem. Phys.* 1993. Vol. 98, P. 1358.
10. Klamt A., Schüürmann G. “COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient”. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.2.* 1993. Vol. 2 (5), P. 799–805.