

PRACA POGLĄDOWA

Ciecze jonowe – nowe możliwości w syntezie substancji leczniczych

Ionic liquids – new possibilities in synthesis
of pharmaceutical compounds

Anna Proszowska, Tomasz Siódmiak, Michał Piotr Marszał

STRESZCZENIE

Synteza farmakologicznie aktywnych związków na skalę przemysłową jest często procesem wieloetapowym, wymagającym użycia organicznych rozpuszczalników, co wiąże się z ryzykiem zanieczyszczenia końcowego produktu (substancji leczniczej) związkami organicznymi. W ostatnich latach ciecze jonowe (*ionic liquids* – ILs) stały się alternatywą dla organicznych lotnych rozpuszczalników. Zastosowanie ILs jako środowiska reakcji zamiast konwencjonalnych rozpuszczalników umożliwia rozwiązanie problemu zanieczyszczenia leków na etapie syntezy. W pracy opisano nowe aplikacje ILs w syntezie substancji leczniczych na skalę laboratoryjną.

SŁOWA KLUCZOWE

ciecze jonowe, reakcja biokatalityczna; synteza związków o działaniu leczniczym; zielona chemia;

ABSTRACT

The industrial synthesis of active pharmaceutical ingredients (API) often involves a multistage process. The final pharmaceutical product is at high risk of being contaminated by various organic ingredients. In recent years, ionic liquids (ILs) have become alternatives for the volatile organic solvents. Their application instead of conventional solvents as a reaction medium enables to solve problem with low-purity synthesis of pharmaceutical compounds. In this review a new application of ILs in pharmaceutical synthesis in laboratory-scale was described.

KEY WORDS

biocatalytic reaction; green chemistry; ionic liquids; synthesis of active pharmaceutical ingredient

Katedra i Zakład Chemii Leków
Wydziału Farmaceutycznego
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera
w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

Dr n. farm. Michał Piotr Marszał
Katedra i Zakład Chemii Leków
Wydziału Farmaceutycznego
Collegium Medicum im. L. Rydygiera
w Bydgoszczy
ul. Jurasza 9
85-094 Bydgoszcz
tel. 52 5853540/3532
fax 52 5853529
e-mail: mmars@cm.umk.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2012, 66, 2, 59–65
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

WSTĘP

Większość procesów obejmujących syntezę związków farmakologicznie aktywnych na skalę przemysłową wymaga zastosowania organicznych rozpuszczalników jako środowiska reakcji. Rozpuszczalniki te są w głównej mierze odpowiedzialne za organiczne zanieczyszczenia (*organic volatile impurities*) końcowych produktów syntezy. Według wytycznych Międzynarodowej Konferencji Harmonizacyjnej (Internal Conference on Harmonization), organiczne rozpuszczalniki, jako substancje zanieczyszczające związki o działaniu leczniczym (*active pharmaceutical ingredients* – APIs), dzieli się na cztery klasy: 1 – rozpuszczalniki wysoce toksyczne, które nie powinny być używane, 2 – rozpuszczalniki o ograniczonym zastosowaniu – toksyczne, 3 – rozpuszczalniki o niskiej toksyczności, 4 – rozpuszczalniki, dla których nie określono danych toksykologicznych.

Spośród sklasyfikowanych zanieczyszczeń za najbardziej niebezpieczne dla zdrowia człowieka uważa się zanieczyszczenia genotoksyczne (*genotoxic impurities* – GTIs), gdyż nawet ich niskie stężenie w substancjach leczniczych może powodować mutacje genetyczne oraz prowadzić do powstawania nowotworów [1,2,3]. Bez względu na klasę zastosowanych rozpuszczalników, ważne są możliwości zredukowania lub całkowitego wyeliminowania szkodliwych rozpuszczalników w procesie syntezy substancji leczniczych.

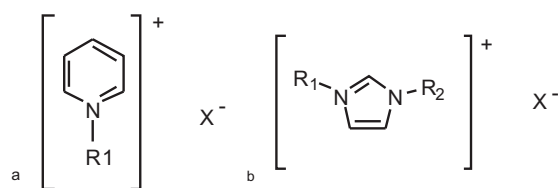
Wzrost zainteresowania cieczami jonowymi jako niekonwencjonalnymi rozpuszczalnikami wynika z ich korzystnych właściwości fizykochemicznych, m.in. bardzo małej prężności par oraz dobrej stabilności termicznej i elektrochemicznej. Związki te są solami organicznymi, zbudowanymi z różnych organicznych kationów oraz nieorganicznych lub organicznych anionów, o temperaturze topnienia równej lub bliskiej temperaturze pokojowej. Nazywane są również niskotemperaturowymi cieczami jonowymi (*room-temperature ionic liquids* – RTILs) lub ciekłymi solami organicznymi (*liquid organic salts*) [4]. Warto podkreślić, że sole te sklasyfikowano jako nowe rozpuszczalniki (*neoteric solvents*), stanowiące nową klasę związków o szerokim zastosowaniu w syntezach organicznych.

Ciecze jonowe określane są także jako rozpuszczalniki projektowane (*designer solvents*), ze względu na możliwość modyfikowania

właściwości zarówno kationu, jak i anionu [5]. Sterowanie takimi parametrami cieczy, jak np. lepkość, gęstość, mieszalność z rozpuszczalnikami czy temperatura topnienia, umożliwia zaprojektowanie związków o pożądanych, specyficznych cechach [6,7,8]. Ciecze jonowe uważa się za przyjazne dla środowiska, a ponadto podkreśla się potencjalnie duże możliwości zastępowania nimi konwencjonalnych organicznych rozpuszczalników [5,9]. Z tego względu w laboratoriach obecnie prowadzi się intensywne badania nad zastosowaniem tych zielonych rozpuszczalników (*green solvents*) w przemyśle farmaceutycznym [10]. W niniejszej pracy opisano nowe aplikacje cieczy jonowych w syntezie związków farmakologicznie aktywnych.

CIECZE JONOWE JAKO ROZPUSZCZALNIKI W SYNTEZIE ZWIĄZKÓW FARMAKOLOGICZNIE AKTYWNYCH

Ciecze jonowe zwróciły uwagę przemysłu farmaceutycznego, ze względu na swoje specyficzne, unikalne właściwości. Należy podkreślić, iż termodynamika i kinetyka prowadzonych w nich reakcji jest inna niż w konwencjonalnych rozpuszczalnikach. Ponadto prowadzenie reakcji w cieczy jonowej jest często łatwiejsze i szybsze niż w konwencjonalnym środowisku reakcji, a dodatkowo aplikacja zielonych rozpuszczalników zwykle nie wymaga specjalnej aparatury i metodologii. W syntezach laboratoryjnych z wykorzystaniem cieczy jonowych stosuje się głównie kationy 1,3-dialkylimidazoliowe oraz *N*-alkilopirydyniowe (ryc. 1) [11,12].



R₁, R₂ – grupa alkilowa

X⁻ – anion (np. CF₃SO₃⁻, CF₃COO⁻, BF₄⁻, PF₆⁻)

Ryc. 1. Najczęściej stosowane ciecze jonowe w syntezach chemicznych: a – kation *N*-alkilopirydyniowy, b – kation 1,3-dialkylimidazoliowy.

Fig. 1. The most commonly used ILs in chemical synthesis: a – the *N*-alkylpyridinium cation, b – the 1,3-dialkylimidazolium cation.

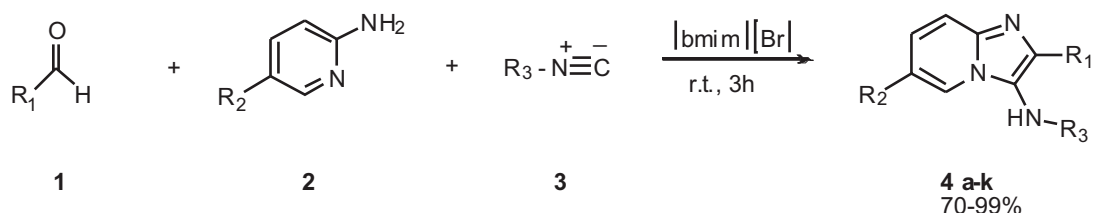
W ostatnich latach wzrosło znaczenie acyklicznych analogów nukleozydów jako leków przeciwwirusowych. Shaabani *i wsp.* [13,14] opub-

likowali wydajną i przyjazną środowisku metodę syntezy 3-aminoimidazo[1,2- α]pirydyny, wykazującej dużą aktywność przeciwwirusową, stosując jako środowisko reakcji bromek 1-butylo-3-metyloimidazoliowy [bmim][Br]. Udowodniono, że zastąpienie używanych zazwyczaj organicznych rozpuszczalników przez łatwo dostępny bromek imidazoliowy podnosi wydajność syntez pochodnych imidazo[1,2- α]pirydyny. Reakcję tę prowadzi się przez kondensację trzech związków: aldehydu 2-amino-5-metyolpirydyny (1) lub 2-amino-5-bromopirydyny (2) oraz izocyjanku alkilu (3) w [bmim][Br] w temperaturze pokojowej, z bardzo dużą wydajnością 70–99% (ryc. 2).

związków: *p*-metylobenzaldehydu, 2-amino-5-metyolpirydyny oraz izocyjanku cykloheksyłu bez udziału [bmim][Br].

Ciecze jonowe znalazły również zastosowanie w otrzymywaniu związków o właściwościach przeciwnowotworowych. Zaidlewicz i wsp. [15,16] użyli tych nowych rozpuszczalników [bmim][X] (X = BF₄, PF₆) w syntezie *L*-4-borofeniloalaniny (*L*-BPA), jednego z dwóch leków klinicznie stosowanych w terapii borowo-neutronowej (*Boron Neutron Capture Therapy* – BNCT) (ryc. 3).

Terapia ta wykorzystuje selektywne gromadzenie się związków zawierających izotop boru ¹⁰B w komórkach nowotworowych. Bor pod wpływem neutronów ulega reakcji rozszczepienia



Synteza	R ₁	R ₂	R ₃	Produkt	Wydajność (%)
1	Ph	Br	Cy	4a	98
2	Ph	Me	Cy	4b	98
3	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Me	Cy	4c	99
4	4-ClC ₆ H ₄	Me	Cy	4d	92
5	3-O ₂ NC ₆ H ₄	Me	Cy	4e	99
6	4-C ₅ H ₄ N	Me	Cy	4f	97
7	Ph	Br	(CH ₃) ₃ C	4g	99
8	Ph	Me	(CH ₃) ₃ C	4h	90
9	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Me	(CH ₃) ₃ C	4i	86
10	Ph	Me	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	4j	72
11	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Me	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	4k	70

Ph – grupa fenylowa

Me – grupa metylowa

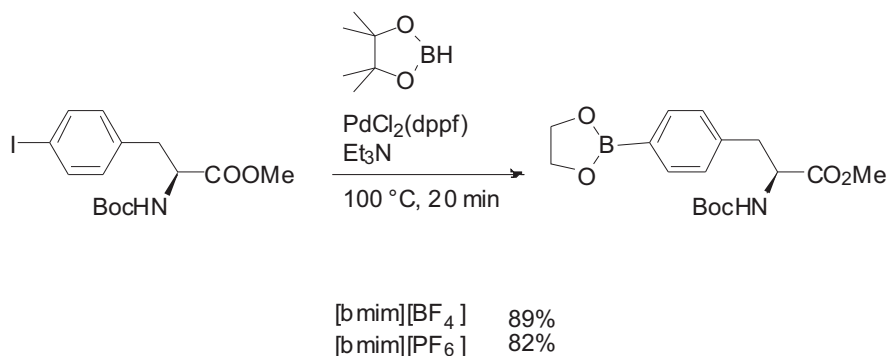
Cy – grupa cykloheksylowa

Ryc. 2. Synteza 3-aminoimidazo[1,2- α]pirydyny poprzez kondensację trzech związków z zastosowaniem [bmim][Br] jako środowiska reakcji.

Fig. 2. Synthesis of 3-aminoimidazo[1,2- α]pyridines by three-component condensation with the use of [bmim][Br] as the reaction media.

Należy podkreślić dużą łatwość odseparowania zastosowanej cieczy jonowej ze środowiska reakcyjnego przez przemycie wodą, a następnie odparowanie rozpuszczalnika pod próżnią. Dowodem znaczącego wpływu cieczy jonowej na efektywność syntez pochodnych imidazo[1,2- α]pirydyny jest bardzo niska wydajność (25%) procesu kondensacji trzech

z wytworzeniem wysokoenergetycznych cząstek, które niszczą lokalne komórki nowotworowe bez narażenia zdrowych tkanek. Użycie cieczy jonowej w syntezie *L*-BPA na etapie reakcji sprzęgania zabezpieczonej *p*-jodofeniloalaniny z pinakoloboranem w krótkim czasie (~20 min) powoduje znaczący wzrost wydajności reakcji (82–89%).



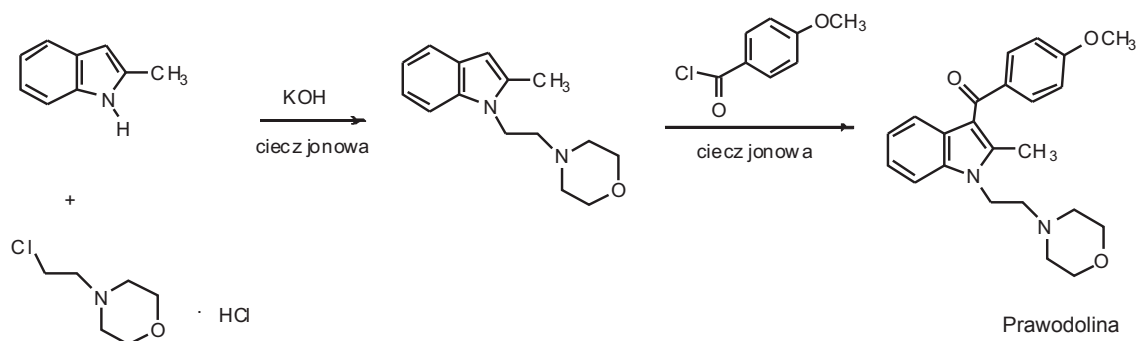
Ryc. 3. Synteza L-BPA w 1-butylo-3-metyloimidazoliowych cieczach jonowych.

Fig. 3. Synthesis of L-BPA in 1-butyl-3-methylimidazolium ionic liquids.

Wykazano, że właściwości cieczy jonowych opartych na imidazoliowych kationach pozwalają na zastąpienie nimi konwencjonalnych rozpuszczalników stosowanych na różnych etapach procesów enzymatycznych. Zdolność $[bmim][PF_6]$ do tworzenia układów wielofazowych z powodzeniem wykorzystano do ekstrakcji ciecz–ciecz antybiotyku erytromycyny–A oraz do katalizowanej Gram-dodatnią bakterią *Rhodococcus* R312 biotransformacji 1,3-dicyjanobenzenu, w układzie dwufazowym (ciecz–ciecz) [17]. Warto zaznaczyć, iż zastąpienie konwencjonalnego rozpuszczalnika cieczą jonową w układach wielofazowych w przebiegu reakcji z wykorzystaniem en-

w syntezach niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Prawadolinę (*pravadoline*), lek sklasyfikowany do grupy NLPZ, uzyskano na drodze syntezy z wykorzystaniem cieczy jonowych, opierając się na reakcji nukleofilowego podstawienia oraz reakcji Friedla-Craftsa (ryc. 4) [18].

Opracowując tę syntezę badano szereg cieczy jonowych zbudowanych z anionu imidazoliowego, w celu uzyskania możliwie wysokiej wydajności. Osiągnięto bardzo dobre rezultaty (wydajność 99%), stosując na etapie reakcji alkilacji 2-metyloindolu z 1-(*N*-morfolino)-2-chloroetanem cieczą jonową 1-butylo-2,3-dimetyloimidazolo heksafluorofos-



Ryc. 4. Synteza prawadoliny w $[bmim][PF_6]$.

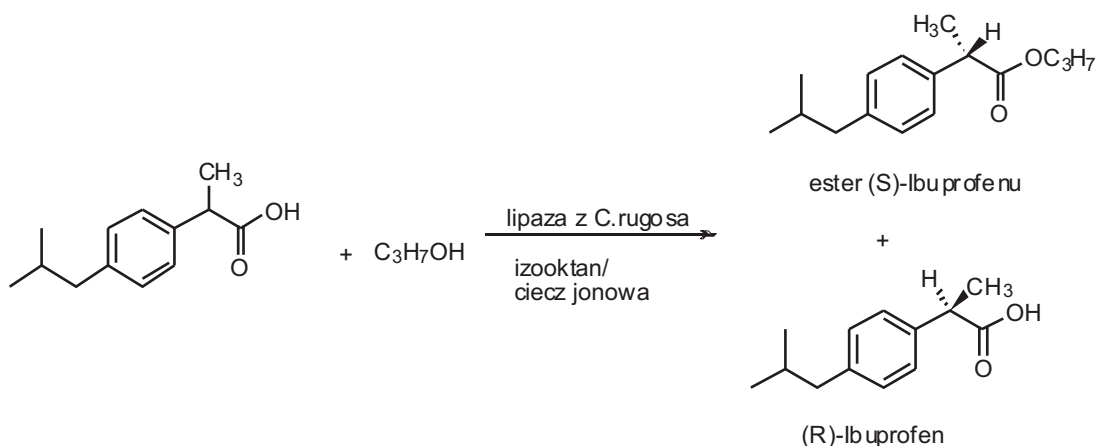
Fig. 4. Synthesis of pravadoline in $[bmim][PF_6]$.

zymów, pozwala wyeliminować działanie toksyczne organicznych rozpuszczalników. Obecnie pracuje się nad optymalizacją układu przez dobór odpowiednich projektowalnych rozpuszczalników w celu osiągnięcia dużych wydajności procesów biotransformacji.

W ostatnim czasie zastosowanie cieczy jonowych stało się alternatywnym rozwiązaniem

foran $[bmmim][PF_6]$. Natomiast najlepszą wydajność drugiego etapu reakcji – acylacja Friedla-Craftsa – uzyskano prowadząc syntezę również w $[bmmim][PF_6]$, w temperaturze 150°C. Warto podkreślić, że synteza na etapie reakcji Friedla-Craftsa z wykorzystaniem cieczy jonowej nie wymaga zastosowania katalizatora.

Szeroko stosowany lek o działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym – ibuprofen – jest dostępny komercyjnie głównie w formie racemicznej. Dane literaturowe wskazują, że enancjomer (*S*)-ibuprofenu *in vitro* wykazuje 160 razy większą aktywność przeciwzapalną niż jego (*R*)-enancjomer [19], dlatego aktualnie opracowuje się m.in. wiele biosyntezy z wykorzystaniem cieczy jonowych w celu uzyskania wyższej enancjoselektywności niż z zastosowaniem konwencjonalnych rozpuszczalników. Udowodniono, iż enzym lipaza z *Candida rugosa*, używana jako chiralny katalizator, osiąga w cieczy jonowej taką samą lub wyższą enancjoselektywność w porównaniu z organicznym rozpuszczalnikiem – izooktanem (ryc. 5) [20].



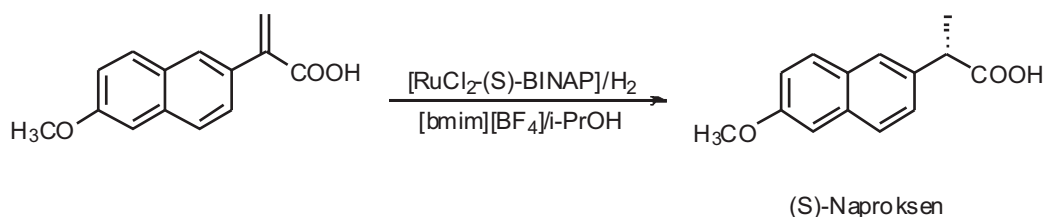
Ryc. 5. Enancjoselektywny rozdział (*R,S*)-ibuprofenu z wykorzystaniem enzymu – lipazy z *Candida rugosa*.

Fig. 5. Enantioselective resolution of (*R,S*)-ibuprofen with an enzyme – lipase *Candida rugosa*.

Contesini i wsp. [21] opisali wpływ komercyjnie dostępnych lipaz oraz dwóch lipaz natywnych z *Aspergillus niger* i *Aspergillus terreus* na rozdział (*R,S*)-ibuprofenu w układzie zawierającym ciecze jonowe [bmim][PF₆] i [bmim][BF₄]. Wyniki dowodzą, że komercyjnie dostępna lipaza z *Candida rugosa* i natywna lipaza z *Aspergillus niger* wykazują wyższą enancjoselektywność i aktywność estryfika-

cyjną w układzie dwufazowym, zawierającym izooktan oraz [bmim][PF₆] (1:1), niż w układzie jednofazowym – izooktanie.

Obecnie intensywnie bada się ciecze jonowe zawierające anion tetrafluoroboranowy (BF₄) jako środowisko asymetrycznych reakcji uwodornienia kwasów 2-aryloakrylowych. Przykładem jest synteza (*S*)-naproksenu, leku należącego również do grupy NLPZ, prowadzona w obecności chiralnego rutenowego katalizatora (Ru-BINAP) immobilizowanego w cieczy jonowej (1-*n*-butylo-3-metyloimidazolo tetrafluoroboran, [bmim][BF₄]), w wyniku której otrzymano lek o enancjoselektywności porównywalnej lub nieco wyższej niż podczas



Ryc. 6. Uwodornienie kwasu 2-aryloakrylowego do (*S*)-naproksenu.

Fig. 6. Hydrogenation of 2-arylacrylic acid to (*S*)-Naproxen.

niem jej aplikacji w syntezie związków farmakologicznie aktywnych.

Ciecze jonowe zyskały na znaczeniu również w procesach enzymatycznych jako środowisko reakcji, ze względu na uzyskiwanie wysokiej aktywności katalitycznej i stabilności stosowanych enzymów. Aplikację cieczy jonowych w bioprocessach podzielono na trzy kategorie: 1 – rozpuszczalniki w układach jednofazowych, inaczej niemieszalne z wodą ciecze jonowe (np. 1-etylo-3-metyloimidazoliowy heksafluorofosforan ([bmim][PF₆]), 2 – mieszalne z wodą ciecze jonowe w układach jednofazowych, stosowane jako współrozpuszczalnik (np. *N*-etylopirydyniowy trifluorooctan), lub 3 – ciecze jonowe w niewodnych dwufazowych układach, używane do immobilizacji enzymów. Liczne badania wskazują na to, iż w procesach enzymatycznej katalizy rozważa się zastosowanie głównie cieczy jonowych opartych na anionie 1,3-dialkiloimidazoliowym i *N*-alkilopirydyniowym [23,24,25].

PODSUMOWANIE

W ostatnim czasie ciecze jonowe stały się alternatywą dla lotnych organicznych roz-

puszczalników, ze względu na możliwość zastosowania ich jako środowisko biokatalizy i konwencjonalnych syntez. Udowodniono, iż wydajność reakcji prowadzonych w cieczach jonowych jest porównywalna lub wyższa niż w organicznych rozpuszczalnikach [11]. Warto podkreślić, że produkty główne i uboczne syntez mogą zostać w łatwy sposób odseparowane z cieczy jonowych przez destylację lub ekstrakcję rozpuszczalnika z fazy organicznej lub wodnej [18]. Dodatkowo zastosowanie cieczy jonowej pozwala obniżyć koszty prowadzenia procesu, ponieważ rozpuszczalniki te mogą być często odzyskiwane i użyte ponownie [12].

Szybki wzrost zainteresowania stosowaniem cieczy jonowych w laboratoriach chemicznych i farmaceutycznych ma swoje uzasadnienie w ich unikalnych fizykochemicznych właściwościach. Użycie cieczy jonowej zamiast konwencjonalnych, często szkodliwych dla środowiska rozpuszczalników daje nowe możliwości otrzymywania związków leczniczych, a ponadto umożliwia znaczną eliminację toksycznych zanieczyszczeń. Rozpuszczalniki te stosuje się obecnie w syntezach leków wyłącznie na skalę laboratoryjną, jednak prowadzone intensywnie badania ukierunkowane są w dużej mierze na wprowadzenie tej nowej klasy związków na skalę przemysłową.

PIŚMIENNICTWO

1. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/028395en.pdf>, (31.08.2010)
2. Boudier F. Regulating impurities in pharmaceutical products: A tolerability of risk approach? *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2008; 1: 241–250.
3. Bolt H.M., Foth H., Hengstler J.G., Degen G.H. Carcinogenicity categorization of chemicals—new aspects to be considered in a European perspective. *Toxicol. Lett.* 2004; 151: 29–41.
4. Wilkes J.S. A short history of ionic liquids—From molten salts to neoteric. *Green Chem.* 2002; 4: 73–80.
5. Wells A.S., Coombe V.T. On the Freshwater Ecotoxicity and Biodegradation Properties of Some Common Ionic Liquids. *Org. Process Res. Dev.* 2006; 10: 794–798.
6. Marszał M.P., Kalisz R. Application of ionic liquids in liquid chromatography. *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2007; 37: 127–140.
7. Van Rantwijk F., Sheldon R.A. Biocatalysis in Ionic Liquids. *Chem. Rev.* 2007; 107: 2757–2785.
8. Marszał M.P., Markuszewski M.J., Kalisz R. Separation of nicotinic acid and its structural isomers using 1-ethyl-3-methylimidazolium ionic liquid as a buffer additive by capillary electrophoresis. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2006; 41: 329–332.
9. Studzińska S., Buszewski B. Study of toxicity of imidazolium ionic liquids to watercress (*Lepidium sativum* L.). *Anal. Bioanal. Chem.* 2009; 393: 983–990.
10. Rogers R.D., Seddon K.R. *Ionic Liquids IIIB: Fundamentals, Progress, Challenges, and Opportunities—Transformations and Processes.* American Chemical Society, ACS Symposium Series 902, Washington, D.C. 2005.
11. Van Rantwijk F., Lau R.M., Sheldon R.A. Biocatalytic transformations ionic liquids. *Trends Biotechnol.* 2003; 21: 131–138.
12. Earle M.J., Seddon K.R. Ionic liquids. Green solvents for the future. *Pure Appl. Chem.* 2000; 72: 1391–1398.
13. Gueiffier A., Lhassani M., Elhakmaoui A. i wsp. Synthesis of Acyclo-C-nucleosides in the Imidazo[1,2-*a*]pyridine and Pyrimidine Series as Antiviral Agents. *J. Med. Chem.* 1996; 39: 2856–2859.
14. Shaabani A., Soleimani E., Maleki A. Ionic liquid promoted one-pot synthesis of 3-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridines. *Tetrahedron Lett.* 2006; 47: 3031–3034.
15. Zaidlewicz M., Cytarska J., Dzielendziak A., Ziegler-Borowska M. Synthesis of boronated phenylalanine analogues with a quaternary center for boron neutron capture therapy. *Arcivoc* 2004; 3: 11–21.
16. Wolan A., Zaidlewicz M. Synthesis of aryloboronates by the palladium catalysed cross-coupling reaction in ionic liquids. *Org. Biomol. Chem.* 2003; 1: 3274–3276.
17. Cull S.G., Holbrey J.D., Vargas-Mora V., Seddon K.R., Lye G.J. Room-Temperature Ionic Liquids as Replacements for Organic Solvents in Multiphase Bioprocess Operations. *Biotechnol. Bioeng.* 2000; 69: 227–233.
18. Earle M.J., McCormac P.B., Seddon K.R. The first high yield green route to a pharmaceutical in a room temperature ionic liquid. *Green Chem.* 2000; 2: 261–262.
19. Henke E., Schuster S., Yang H., Bornscheuer U.T. Lipase-Catalyzed Resolution of Ibuprofen. *Monatshfte für Chemie* 2000; 131: 633–638.
20. Yu H., Wu J., Ching C.B. Kinetic Resolution of Ibuprofen Catalyzed by *Candida rugosa* Lipase in Ionic Liquids. *Chirality* 2005; 17: 16–21.
21. Contesini F.J., Carvalho P.O. Estrification of (*R,S*)-Ibuprofen by native and commercial lipases in a two-phase system con-

taining ionic liquids. *Tetrahedron Asymm.* 2006; 17: 2069–2073.

22. Monteiro A.L., Zinn F.K., Souza R.F., Dupont J. Asymmetric hydrogenation of 2-arylacrylic acids catalized by immobilized Ru-BINAP complex in 1-*n*-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate molten salt. *Tetrahedron Asymm.* 1997; 8: 177–179.

23. Lozano P., De Diego T., Iborra J.L. Immobilization of Enzymes for Use in Ionic Liquids, 257–268, Guisan J.M. *Immobilization of Enzymes and Cells*, Humana Press, New Jersey 2006.

24. Kaftzik N., Wasserscheid P., Kragl U. Use of Ionic Liquids to Increase the Yield and Enzyme Stability in the β -Galactosidase

Catalysed Synthesis of *N*-Acetyllactosamine. *Org. Process Dev.* 2002; 6: 553–557.

25. Erbedinger M., Mesiano A.J., Russell A.J. Enzymatic Catalysis of Formation of *Z*-Aspartame in Ionic Liquid – An Alternative to Enzymatic Catalysis in Organic Solvents. *Biotechnol. Prog.* 2000; 16: 1129–1131.