

## Síntesis, Análisis por CLAR y Resolución Enzimática de Fenilacetato de Propranolol

Rizette AVILA <sup>1\*</sup>, Ritsie RUIZ <sup>1</sup>, Osmell DIAZ <sup>1</sup>, Elena ORRET <sup>1</sup>,  
José A. GONZALEZ <sup>1</sup> y José M. GUIBAN <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Síntesis Química, Centro de Química Farmacéutica, Calle 200 y 21, Atabey, Playa. C. Habana. Cuba.

<sup>2</sup> Laboratorio de Tecnología Enzimática, Instituto de Catálisis y Petroleoquímica, CSIC, Madrid, España.

**RESUMEN.** Los isómeros racémicos del propranolol han sido separados enzimáticamente a partir del éster fenilacético del propranolol, el cual fue previamente sintetizado y caracterizado por técnicas cromatográficas y de elucidación estructural. La hidrólisis de este producto con penicilina G acilasa (CE 3.5.1.11) de *Escherichia coli* se llevó a cabo en sistemas acuosos con un 20% de cosolvente. La enzima se utilizó inmovilizada sobre soporte de sepharosa CL 6B, en presencia y ausencia de inhibidor. La reacción se siguió por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) utilizando el sistema de disolvente seleccionado en el análisis cromatográfico. Se obtuvo una elevada enantioselectividad hacia el isómero R cuando se utilizó la penicilina G acilasa inmovilizada en presencia de inhibidor.

**SUMMARY.** "Synthesis, HPLC Analysis and Enzymatic Resolution of Propranolol Phenylacetate. The racemic propranolol isomers had been enzymatically separated starting from propranolol phenylacetic ester. This compound was synthesized and characterized by chromatographic and structural elucidation techniques. The penicillinacylase from *Escherichia coli* was immobilized on sepharose CL 6B support using or not an inhibitor. The hydrolysis with this enzyme was carried out in aqueous solutions containing 20% of cosolvent. The reaction was followed by HPLC analysis using the more suitable solvent system. A high enantioselectivity to (R) isomer was obtained when the penicillinacylase was immobilized in presence of an inhibitor.

### INTRODUCCIÓN

El propranolol, [1-isopropilamino-3-(1-nafto-xi)-2-propanol], es un agente bloqueador  $\beta$ -adrenérgico ampliamente utilizado en el tratamiento de angina de pecho, arritmias cardíacas e hipertensión <sup>1</sup>. Actualmente se comercializa como mezcla racémica en la cual el enantiómero S(-) es el  $\beta$ -bloqueador, mientras que el R(+) posee un efecto contraceptivo <sup>2</sup>. En 1986 se sintetizó el S-propranolol partiendo del  $\alpha$ -naftol, combinando el procedimiento químico y el enzimático con estearasa de hígado de cerdo y se obtuvo un 37% del enantiómero de interés <sup>3</sup>. En la síntesis asimétrica y en la resolución cinética ha tomado auge la Penicilina G acilasa (PGA) que, utilizada como catalizador estereoespecífico de aplicación industrial, es específica para los enlaces C-O y C-N, como el formado entre el ácido fenilacético y alcoholes o aminas <sup>4</sup>.

Muchos han sido los métodos empleados pa-

ra la detección del propranolol; uno de ellos es el reportado por la United States Pharmacopoeia, que utiliza como sistema de disolvente 0,5g de SDS en 18 mL de ácido fosfórico 0,15 M con la adición de 90 mL de acetonitrilo y 90 mL de metanol, diluido en agua destilada hasta 250 mL <sup>5</sup>. Sin embargo, para el seguimiento de una reacción química o enzimática no resulta factible, pues las columnas utilizadas con este sistema de disolventes deben reservarse para uso exclusivo en la modalidad cromatográfica de apareamiento iónico, ya que no puede asegurarse la remoción total del contraión y la selectividad de la columna puede modificarse en forma permanente.

Los objetivos de nuestro trabajo fueron: a) efectuar el análisis por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (CLAR) de 5 fases móviles, para determinar la más adecuada para la detección de propranolol y el seguimiento de la hidrólisis

**PALABRAS CLAVE:** Enantioselectividad, Enzima, Solvente Orgánico, (S)Propranolol.

**KEY WORDS:** Enantioselectivity, Enzyme, Organic Solvent, (S)Propranolol.

\* Autora a quien dirigir la correspondencia. E-mail: [cqfi@ceniai.inf.cu](mailto:cqfi@ceniai.inf.cu)