

CARACTERIZACIÓN POR ESPECTROFOTOMETRÍA INFRARROJA DE LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS EN LA RUTA SINTÉTICA DE IBUPROFENO

INFRARED SPECTROSCOPY CHARACTERIZATION OF
THE INTERMEDIATE PRODUCTS IN IBUPROFEN SYNTHETIC PATH

Sebastián Cuesta H. ¹, Lorena Meneses O.¹

Palabras claves: Síntesis, ibuprofeno, espectroscopia, Grignard, índice de correlación.

Keywords: Synthesis, ibuprofen, spectroscopy, Grignard, correlation index

RESUMEN

Los productos intermedios de la reacción de síntesis del ibuprofeno fueron caracterizados mediante el uso de espectrofotometría infrarroja (IR). La síntesis realizada consta de cinco reacciones, que incluyen una acetilación, una reducción, una halogenación, la formación del reactivo de Grignard y la producción de ibuprofeno. La ruta sintética tuvo un rendimiento general de 1,37 %. Se aislaron todos los productos intermedios, a excepción del reactivo de Grignard. Se obtuvieron los espectros, que fueron comparados con la tabla de fre-

¹ Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Escuela de Ciencias Químicas, Quito, Ecuador (sebas_c89@hotmail.com; lmmeneses@puce.edu.ec).

cuencias del infrarrojo y se logró identificar los principales grupos funcionales. El espectro del ibuprofeno sintetizado, se comparó con el espectro del estándar, obteniéndose una correlación del 92 %, lo que demuestra que la síntesis de ibuprofeno fue exitosa, pero no se obtuvo un producto de alta pureza.

ABSTRACT

The intermediate products of the ibuprofen synthesis reaction were characterized using infrared (IR) spectroscopy. The synthesis has five reactions, including acetylation, reduction, halogenation, Grignard reagent formation and the production of ibuprofen. A yield of 1,37 % was obtained. All intermediate products, except the Grignard reagent, were isolated. Their infrared spectra were obtained and compared with a table of infrared frequencies. The ibuprofen spectrum was compared with the standard IR spectrum, getting 92 % correlation between them. Ibuprofen synthesis was successful, although the product was not pure.

INTRODUCCIÓN

Cualquiera que sea la causa, codo de tenista, esguince de tobillo, o tendinitis, el dolor y la inflamación parecen ir de la mano. Aunque son diferentes en su origen y pueden ser tratados con poderosos medicamentos disponibles en las farmacias, como son la codeína (como analgésico) y la cortisona (como antiinflamatorio), existe un tipo de medicamentos que puede tratar ambos problemas al mismo tiempo, los Anti Inflamatorios No Esteroideos (AINEs).

Cada día, más de 30 millones de personas toman medicamentos pertenecientes al grupo de los AINEs para el alivio del dolor, inflamación y artritis (McMurry, 2004). Estos medicamentos difieren de los esteroideos en su estructura, y en la menor cantidad de efectos secundarios que producen (Bruton & Parker, 2008).

El Ibuprofeno (Figura 1), es uno de los antiinflamatorios no esteroideos más usados en la actualidad. Fue creado por el grupo de científicos de la compañía Boots en 1960, demostrando ser más efectivo que sus predecesores y, que a su vez, causa menos efectos

secundarios (Lednicer, 2008). El ibuprofeno pertenece a la familia de los derivados del ácido propiónico. Esta familia de AINEs se caracteriza por tener una eficacia moderada. Posee acción analgésica, antipirética y antiinflamatoria.

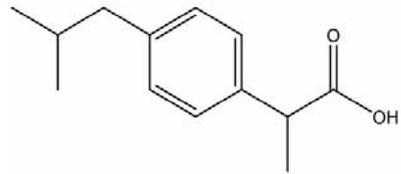


Figura 1. Estructura del ibuprofeno

El ibuprofeno es considerado la primera opción al adquirir un medicamento antiinflamatorio para tratar dolor leve y moderado, siendo el más usado en los Estados Unidos (Thorp, 2008).

Se cree que el ibuprofeno es más tolerable que la aspirina y la indometacina, por lo que se ha usado en pacientes con una historia de intolerancia gastrointestinal a otros AINEs, sin embargo, el 5-15 % de los pacientes experimentan efectos secundarios, siendo los gastrointestinales los más frecuentes.

Las propiedades físicas y químicas de los fármacos, condicionan muchos de los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción, por lo que son de gran importancia en cuanto a la biodisponibilidad del fármaco. Así, por ejemplo, de la solubilidad del medicamento en

agua y lípidos dependerá el grado de absorción a través de las membranas, la acumulación en depósitos grasos (distribución), o la velocidad de eliminación (Agulló, 2004). En la Tabla 1 se muestran las principales propiedades físicas y químicas del ibuprofeno.

Tabla 1. Propiedades físicas y químicas del ibuprofeno

Fórmula molecular	C ₁₃ H ₁₈ O ₂
Peso molecular	206,281 g/mol
Estado de Agregación	Sólido
Color	Blanco
Olor	Inodoro
Sabor	Insípido
Punto de fusión	76 °C
Cristalización	Cristales incoloros
Solubilidad	Insoluble en agua Soluble en solventes orgánicos
pKa	4,40

El ibuprofeno tiene una biodisponibilidad del 49-73 %. Sigue un metabolismo hepático (Citocromo P450 2C9), donde el 90 % es metabolizado en derivados hidroxilados y carboxilados, mientras que el 10 % permanece intacto. Su excreción es

renal (Nelson & Cox, 2008). Su vida media es de alrededor de 2 horas.

El ibuprofeno se utiliza para el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, artritis gotosa, tendinitis, dismenorrea

primaria, alivio sintomático de cefaleas, dolor dental, mialgia, dolor neurológico de carácter leve y dolor posquirúrgico (Bruton & Parker, 2008).

La eficacia del ibuprofeno radica en la inhibición de las enzimas Ciclooxigenasa 1 y 2, por competencia entre el medicamento y los derivados del ácido araquidónico (Murray *et al.*, 2003).

La Farmacopea de los Estados Unidos (USP por sus siglas en inglés), propone como método de identificación del ibuprofeno el análisis espectral, en un equipo de espectroscopia infrarroja (IR). La espectroscopia IR se usa principalmente para identificar compuestos y determinar la información estructural (Pavia *et al.*, 2001). El espectro de la absorción IR es la prueba más concluyente de identidad que puede ser obtenida de una sola prueba (Swarbrick, 2006). Esto

se debe a que la energía de vibración depende de los átomos que intervienen en el enlace, tipo de enlace y la molécula en sí.

La síntesis orgánica es la construcción planificada de moléculas orgánicas mediante reacciones químicas. Más de 10 millones de compuestos orgánicos han sido sintetizados a partir de compuestos más simples. La síntesis de compuestos es una de las partes más importantes de la química orgánica. La habilidad de planear una secuencia sintética viable, demanda de conocimiento de la gran variedad de reacciones orgánicas (McMurry, 2004).

El objetivo del presente trabajo, fue sintetizar ibuprofeno, caracterizar los productos intermedios de la ruta sintética por espectrofotometría infrarroja (IR) y comparar los espectros obtenidos con tablas de frecuencia y con el estándar de ibuprofeno.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Para esta investigación se utilizaron los siguientes materiales:

- Pipeta serológica de 10 mL
- Probetas de 50 y 100 mL
- Espátula de metal
- Agitador magnético

- Embudos de separación
- Balón base redonda para rotavapor
- Juego de vasos de precipitación
- Tubos de secado
- Mangueras
- Tapón de caucho
- Balones aforados de 50 y 100 mL

Síntesis de ibuprofeno

Para la síntesis experimental del ibuprofeno, se realizó una acilación de Friedel-Crafts de 10 mL de isobutilbenceno para síntesis marca Merck, utilizando 7 mL de anhídrido acético de uso general (marca BDH Chemicals) como agente acetilante, 30 mL de diclorometano J.T. Baker p.a como solvente, y 9,35 g de cloruro de aluminio anhidro p.a Merck para síntesis farmacéutica como catalizador. El producto de la reacción fue lavado con ácido clorhídrico p.a Merck al 37 %, hidróxido de sodio 6 M marca Merck y cloruro de sodio p.a Merck, para finalmente ser secado con sulfato de sodio anhidro p.a Merck y rotavaporado, para eliminar todo el solvente.

Luego, 1 mL de la 4-isobutilacetofenona obtenida se solubilizó en 3 mL de etanol absoluto p.a Merck, y se lo

redujo con 0,25 g de borohidruro de sodio p.a Sigma-Aldrich. El exceso de borohidruro fue destruido con ácido clorhídrico al 10 % y la fase orgánica extraída con éter de petróleo p.a.

El producto reducido (1-(4-isobutilfenil)etanol), se halogenó con 10 mL de ácido clorhídrico concentrado p.a, se extrajo con éter de petróleo y se secó con sulfato de sodio anhidro p.a.

Una vez formado el cloruro, se procedió a la formación del reactivo de Grignard mediante la reacción de 1 mL de 1-(1-cloroetil)-4-isobutilbenceno, con 2 g de magnesio metálico Merck para síntesis de Grignard, en 40 mL de tetrahidrofurano anhidro (99,9%) Sigma-Aldrich. Un cristal de yodo se usó como catalizador.

Terminada la reacción, se burbujeó un litro de CO₂ puro marca AGA y se añadieron 30 mL de ácido clorhídrico 10 % para formar el medicamento. La extracción del fármaco de la fase orgánica se hizo con hidróxido de sodio 5 %. Finalmente, la fase acuosa se trató con ácido clorhídrico para regenerar el ibuprofeno y extraerlo con éter etílico. El esquema de la reacción se muestra en la Figura 2.

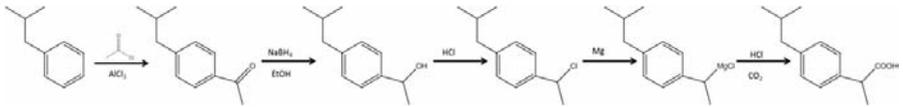


Figura 2. Síntesis experimental de Ibuprofeno

Espectrofotometría infrarroja (IR)

Para la obtención de los espectros se utilizó un equipo de Infrarrojos con Transformadas de Fourier FT-IR Perkin

Elmer BX, acoplado a un dispositivo de reflectancia total atenuada (ATR por sus siglas en inglés), que se muestra en la Figura 3.



Figura 3. Equipo FT-IR Perkin Elmer BX

Se limpió el ATR con acetona y papel absorbente. Luego se colocó en el ATR una mínima cantidad de muestra, sólida o líquida y se lo cerró. Se obtuvo el espectro mediante el uso

del software del equipo. Finalmente se limpió el ATR y se procedió de la misma forma con las otras muestras. Toda la metodología fue desarrollada en un lapso de 4 meses.

RESULTADOS

Síntesis de ibuprofeno

En la Tabla 2 se muestra el rendimiento de la reacción de síntesis, para lo que se tomó en cuenta la densidad y el peso molecular de las especies reaccionantes.

La acetilación fue el paso de la síntesis en el que se obtuvo un mayor rendimiento parcial (71 %), luego la reducción con un 48,2 %, y como se esperaba, la reacción de Grignard fue la de menor rendimiento. El producto obtenido de esta reacción fue un líquido viscoso de color pardo oscuro y de olor dulce.

En la reducción de la 4-isobutilacetofenona, se usó borohidruro de sodio como agente reductor para transformar la fenona a alcohol. El color pardo del producto se man-

tuvo, pero desapareció el olor dulce indicando una transformación.

La reacción con el ácido clorhídrico concentrado produjo un líquido color pardo más oscuro, que corresponde al 1-(1-cloroetil)-4-isobutilbenceno.

En la tercera parte se formó el reactivo de Grignard, que, al tratarlo con dióxido de carbono, formó ibuprofeno. Al agregar magnesio, la reacción formó espuma, y al final se tornó turbia. Inmediatamente, se burbujeó dióxido de carbono utilizando un globo y una pipeta Pasteur. Luego se realizaron varias extracciones para aislar el ibuprofeno en un proceso conocido como "workup". Se obtuvieron 0,0327 g de un polvo fino, inodoro de color marrón.

Tabla 2. Rendimiento de la reacción de Síntesis

Reacción	Acetilación	Reducción	Grignard
Moles teóricas	0,0636 moles	0,0216 moles	0,0050 moles
Moles Prácticas	0,0452 moles	0,0104 moles	0,0002 moles
Rendimiento	71,1 %	48,2 %	4,0 %

Espectrofotometría infrarroja (IR)

En la Figura 4 se muestran los espectros obtenidos de los productos de cada paso de la síntesis, a excepción de la formación del reactivo de Grignard, que no se pudo aislar debido a lo sensible que es el compuesto al estar en contacto con la humedad. El único espectro que pudo ser comparado con un estándar fue el ibuprofeno, con el que se obtuvo un porcentaje de correlación del 92 %. El resto de espectros fueron comparados usando una tabla de frecuencias infrarrojas y la estructura química de los productos intermedios, para determinar si se produjo el producto esperado. En el espectro de la 4-isobutilacetofe-

nona (Figura 4a), la principal frecuencia es la del grupo cetónico, Además se obtuvieron frecuencias producidas por el grupo aromático.

En el espectro del 1-(4-isobutilfenil) etanol (Figura 4b), el principal cambio fue la desaparición del pico cetónico y la aparición del pico del enlace O-H a los 3351 cm^{-1} .

En el 1-(1-cloroetil)-4-isobutilbenceno (Figura 4c), la principal diferencia fue la desaparición de la banda a los 3351 cm^{-1}

En el espectro del ibuprofeno (Figura 4d), vuelve a aparecer un pico a los 1715 cm^{-1} y otro a los 3172 cm^{-1} .

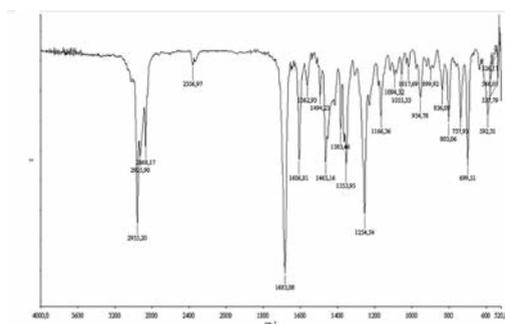


Figura 4a

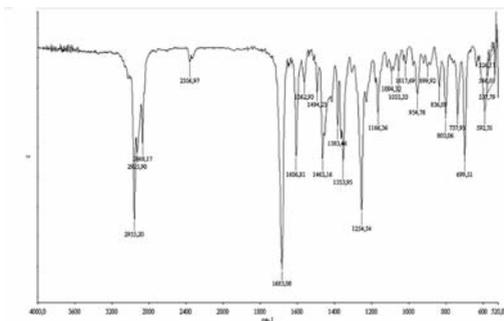


Figura 4b

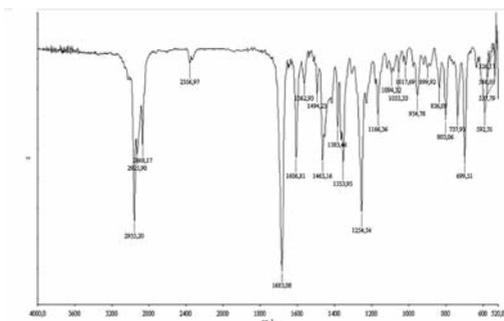


Figura 4c

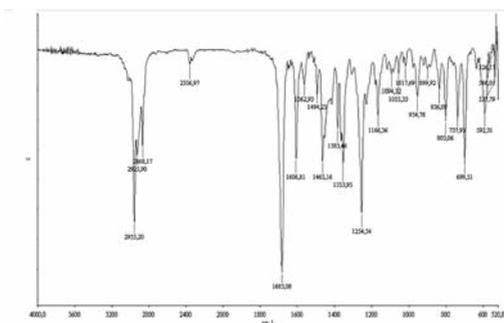


Figura 4d

Figura 4. Espectros obtenidos de la síntesis de ibuprofeno
a) 4-isobutilacetofenona, b) 1-(4-isobutilfenil)etanol,
c) 1-(1-cloroetil)-4-isobutilbenceno, d) ibuprofeno sintetizado

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Síntesis de ibuprofeno

La reacción de acetilación del isobutilbenceno, es una reacción agresiva y exotérmica, por lo que se agregó el anhídrido acético lentamente.

La reacción de formación del reactivo de Grignard requirió extremos cuidados, debido a las condiciones en que se debe realizar la reacción. Para conseguir una reacción exitosa, se trabajó en medio anhidro, esto significa que, tanto los reactivos como el material de vidrio estaban completamente secos. La reacción es tan

sensible al agua que la humedad del ambiente puede afectar la reacción, reduciendo notoriamente el rendimiento, o impidiendo la reacción.

Debido a la poca cantidad de ibuprofeno que se produjo, se evaporó la mitad del solvente en el rotavapor y el resto se colocó en una caja Petri para su cristalización. Para visualizar bien los cristales formados, se puso la caja Petri bajo luz UV como muestra la Figura 5. El ibuprofeno, al absorber en esta parte del espectro electromagnético, brilla.

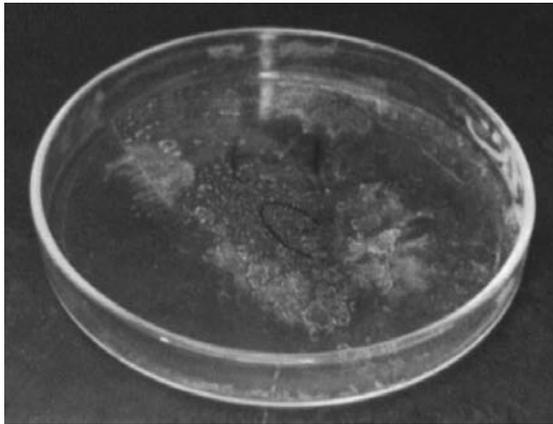


Figura 5. Cristales de ibuprofeno

El rendimiento total de la reacción fue de 1,37 %, que es un porcentaje extremadamente bajo para un proceso industrial, además se produjeron una gran cantidad de desechos. El rendimiento de la reacción se ve afectado por reacciones secundarias que se producen en cada etapa de la síntesis.

En el artículo de Kjonaas *et al.*, (2011), se indica que se alcanzó un

rendimiento del 10 al 40 % para la reacción de Grignard, mientras que en esta investigación se alcanzó un rendimiento del 4%. El bajo rendimiento de la reacción de Grignard puede deberse a la formación de un dímero que se muestra en la Figura 6, que reduce notablemente la cantidad de ibuprofeno formado.

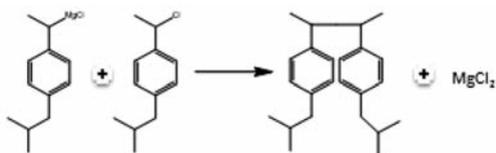


Figura 6. Formación del dímero en la reacción de Grignard

En la reacción de Grignard, normalmente se necesita de un catalizador que, en este caso fueron cristales de yodo, que ayudan a limpiar la superficie del magnesio metálico, facilitando la reacción.

El “workup” es clave en la síntesis, ya que el lavado con hidróxido de sodio separa el ibuprofeno del resto de compuestos orgánicos formados de reacciones secundarias. El ibuprofeno forma la sal, al reaccionar con

el hidróxido de sodio, haciéndolo soluble en la fase acuosa, mientras que el resto de compuestos se mantienen en la fase orgánica. Al acidificar la fase acuosa se regenera el ibuprofeno (volviéndose turbia la mezcla). La fase acuosa se tornó de un color amarillo, indicando la presencia de impurezas. El producto obtenido fue similar al tacto al estándar y sin olor, la única diferencia radicó en el color, ya que el estándar es de color blanco y el obtenido fue de color marrón.

Espectrofotometría infrarroja (IR)

En el espectro de la 4-isobutilacetofenona se puede observar un pico a los 1683,08 cm^{-1} que pertenece a la frecuencia de estiramiento del enlace C=O de la cetona. El pico de absorción a los 1606,81 cm^{-1} pertenece al estiramiento del enlace C=C del anillo aromático, mientras que el pico que aparece a los 2955,20 cm^{-1} pertenecen a frecuencias de estiramiento del $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ en el radical isobutilo (Pavia *et al.*, 2001). En la Tabla 3 se muestra la comparación de las frecuencias entre el espectro obtenido y la tabla de frecuencias infrarrojas.

En el espectro del 1-(4-isobutilfenil) etanol, se puede observar que desapareció la frecuencia del grupo carbonilo y aparece una frecuencia a los 3351,78 cm^{-1} que pertenece a la vi-

bración del grupo hidroxilo del alcohol. Se mantienen las frecuencias del grupo aromático a 1604,75 cm^{-1} y del $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ que en este espectro aparece a los 2954,29 cm^{-1} .

En el espectro del 1-(1-cloroetil)-4-isobutilbenceno, el principal cambio es la desaparición de la vibración del grupo hidroxilo y la aparición de una vibración de intensidad alta a los 699,22 cm^{-1} perteneciente al enlace carbono-cloro. Este cambio demuestra la halogenación del compuesto (sustitución del grupo OH por un cloro).

En las Tablas 4 y 5 se muestra la comparación de las frecuencias entre el espectro obtenido y la tabla de frecuencias infrarrojas de los dos últimos productos.

Tabla 3. Comparación de espectros de la 4-isobutilacetofenona

Tipo de vibración	Frecuencia teórica (cm^{-1})	Frecuencia experimental (cm^{-1})	Intensidad
C=O	1725-1705	1683,08	Alta
CH_3	1450-1375	1353,95	Media
C=C (aromático)	1600-1475	1606,81	Media
$\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$	2850-3000	2955,20	media

Tabla 4. Comparación de espectros del 1-(4-isobutilfenil)etanol

Tipo de vibración	Frecuencia teórica (cm ⁻¹)	Frecuencia experimental (cm ⁻¹)	Intensidad
O-H	3650-3600	3351,78	Media
-CH ₃	1450-1375	1383,39	Media
C=C (aromático)	1600-1475	1604,75	Media
C _{sp} ³ -H	2850-3000	2954,29	media

Tabla 5. Comparación de espectros del 1-(1-cloroetil)-4-isobutilbenceno

Tipo de vibración	Frecuencia teórica (cm ⁻¹)	Frecuencia experimental (cm ⁻¹)	Intensidad
C-Cl	800-600	699,22	Alta
-CH ₃	1450-1375	1383,38	Media
C=C (aromático)	1600-1475	1613,63	Media
C _{sp} ³ -H	2850-3000	2955,72	Media

En el espectro del ibuprofeno sintetizado se puede notar una frecuencia en los 1715,13 cm⁻¹ perteneciente al enlace C=O del grupo carboxilo. A los 2955,00 y 2923,85 cm⁻¹ aparecen las frecuencias de estiramiento del enlace C_{sp}³-H del grupo isobutilo

(Pavia *et al.*, 2001). El espectro fue comparado con el espectro obtenido del estándar (Figura 7). La correlación con los espectros es baja, lo que indica que el ibuprofeno obtenido no está totalmente puro.

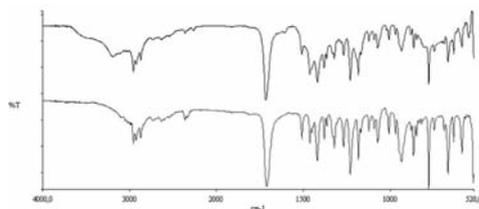


Figura 7. Comparación de espectros de ibuprofeno

En la Figura 7 se puede apreciar el ibuprofeno sintetizado en la parte superior y el estándar en la parte inferior. Ambos son muy similares, por lo que se puede decir que efectivamente se produjo ibuprofeno en la síntesis. Las diferencias entre los espectros radican principalmente en un pico situado a los $3192,37\text{ cm}^{-1}$ que se cree puede pertenecer a un enlace OH producido por algún subproducto de la reacción. Los picos situados a $2358,73$ y $2262,24\text{ cm}^{-1}$ se ven reducidos en el ibuprofeno sintetizado. Las impurezas que están contaminando el producto pueden ser un ácido carboxílico como el Ácido 3-(4-isobutilfenil)propanoico, el Ácido

(S)-2-hidroxi-2-(4-isobutilfenil)propanoico, entre otros.

En síntesis orgánica, es indispensable utilizar técnicas como HPLC-MS y NMR, con las cuales se puede comprobar el producto de síntesis, identificar las impurezas y desarrollar un plan de purificación del compuesto de interés, en base a los subproductos obtenidos. En esta investigación, no fue posible la utilización de otras técnicas que permitan corroborar los productos obtenidos en la ruta sintética del ibuprofeno, debido a que no se cuenta con el equipamiento necesario.

CONCLUSIONES

Mediante métodos espectroscópicos se determinó que el producto obtenido de la reacción de síntesis es ibuprofeno.

La síntesis experimental tuvo un rendimiento del 1,37 % y produjo un producto aceptable para su identificación.

Los productos intermedios de la reacción,

4-isobutilacetofenona,
1-(4-isobutilfenil)etanol,
1-(1-cloroetil)-4-isobutilbenceno,
fueron caracterizados mediante el uso de espectrofotometría infrarroja.

Los espectros IR obtenidos son perfectamente comparables con la tabla de frecuencias infrarrojas, lo que indica que en cada paso de la síntesis se obtuvo el producto esperado.

Es recomendable utilizar otras técnicas más avanzadas para obtener un mayor entendimiento acerca de la

ruta de síntesis y las reacciones paralelas que se producen.

LITERATURA CITADA

- Agulló, C. (2004). Química Farmacéutica Propiedades físico-químicas y actividad farmacológica. Recuperado de <http://www.uv.es/agullo/tema2.pdf>. 15 de Febrero de 2014.
- Brunton, L. & Parker, K. (2008). *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*, New York, USA.
- Kjonaas, R., Williams, P., Counce, D., & Crawley, L. (2011). Synthesis of Ibuprofen in the Introductory Organic Laboratory, *Journal of Chemical Education*, 88 (6), 825–828
- Lednicer, D. (2008). *The organic Chemistry of Drug Synthesis*, New Jersey, USA.
- McMurry, J. (2004). *Organic Chemistry*, Belmont, USA.
- Murray, R., Granner, D., Mayes, P., & Rodwell, V. (2003). *Harper's Illustrated Biochemistry*, New York, USA.
- Nelson, D. & Cox, M. (2008). *Lehninger Principles of Biochemistry*, New York, USA.
- Pavia, D., Lampman, G., & Kris, G. (2001). *Introduction to Spectroscopy*, Belmont, USA.
- Swarbrick, (2006). *Spectroscopy of Pharmaceutical Solids*, USA.
- Thorpe, C. (2008). *Pharmacology for the Health Care Professions*, New Jersey, USA