

## PRÁCTICA I.10

### ANÁLISE DO IBUPROFENO RACÉMICO E (S)-IBUPROFENO POR FORMAÇÃO DE DERIVADOS DIASTERIOISOMÉRICOS

### ANALYSIS OF RACEMIC IBUPROFEN AND (S)-IBUPROFEN FOR THE FORMATION OF DIASTEREOISOMERIC DERIVATIVES

Madalena M. M. Pinto e Honorina M. M. Cidade

*Laboratório de Química Orgânica, Faculdade de Farmácia,  
Universidade do Porto, Rua Aníbal Cunha, 164 4050-047 Porto,  
Portugal*

*E-mail: madalena@ff.up.pt; hcidade@ff.up.pt*

#### INTRODUÇÃO GERAL

O ibuprofeno (ácido 4-isobutil- $\alpha$ -metilfenilacético) é um anti-inflamatório não esteróide muito usado na terapêutica e que faz parte de várias especialidades farmacêuticas não sujeitas a prescrição médica. O enantiómero com interesse terapêutico é o (2S)-ibuprofeno, mas nas especialidades farmacêuticas é incorporado o racemato. Embora in vivo o enantiómero R sofra inversão quiral, por via enzimática, levando à formação do enantiómero S, ela ocorre apenas em 57 a 71 % [1,2]. É também de referir que, enquanto que o ibuprofeno racémico requer cerca de 40 minutos para iniciar a sua actividade biológica, o enantiómero S requer menos de um terço desse tempo. Pelas razões indicadas, assim como pelos possíveis efeitos secundários associados à administração da mistura racémica, a indústria farmacêutica têm vindo a interessar-se

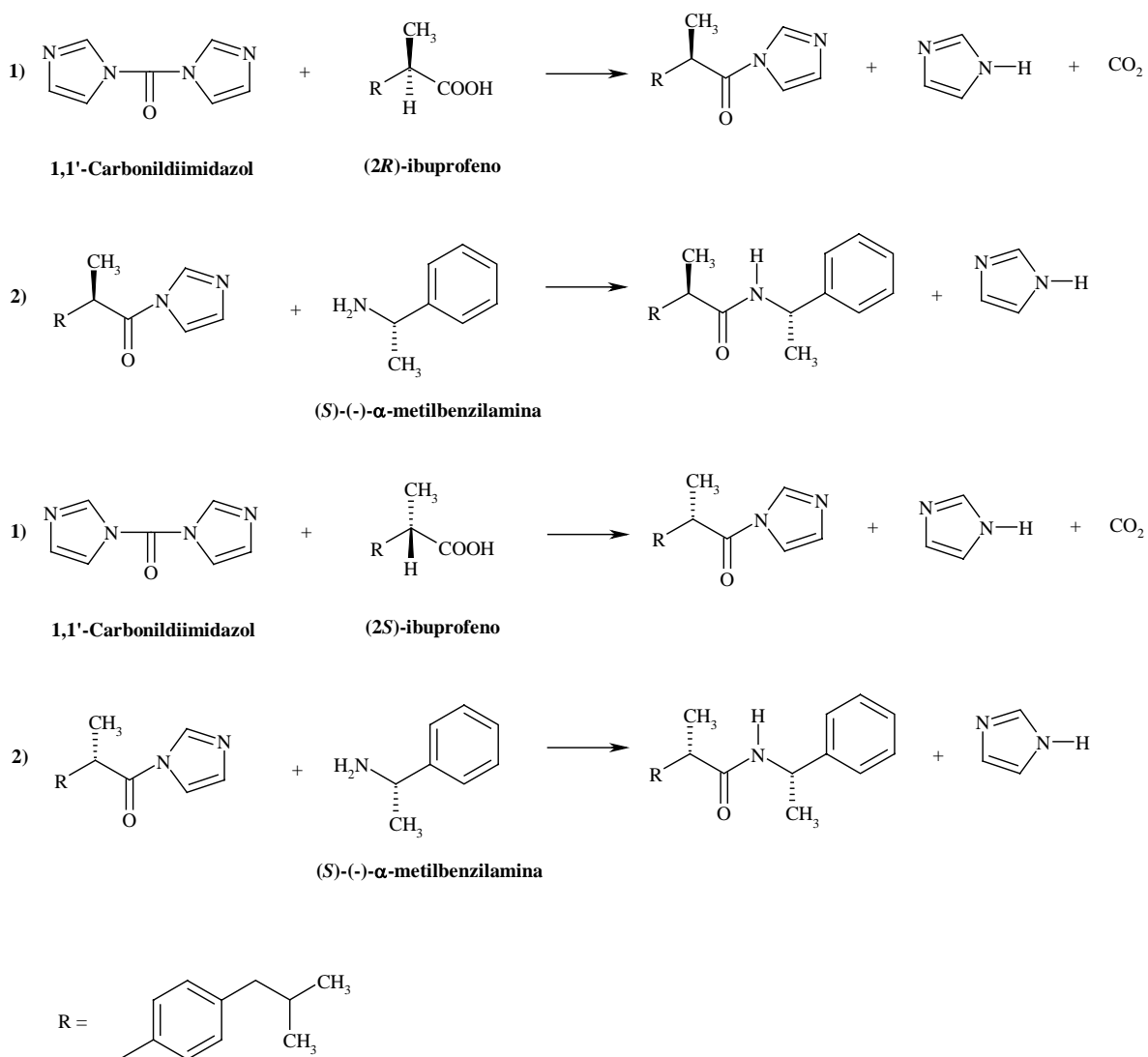
por produzir fármacos sob a forma enantiomericamente pura [2].

### **OBJECTIVO GERAL**

Distinguir o (2*R*,2*S*)-ibuprofeno do (2*S*)-ibuprofeno numa amostra.

### **FUNDAMENTO**

Devido à identidade das propriedades físico-químicas dos enantiómeros em ambiente aquiral, os métodos de análise convencionais não permitem a distinção entre estes isómeros. Neste trabalho serão preparadas amidas diasterioisómericas a partir do (2*R*,2*S*)-ibuprofeno, mediante activação ácida com o 1,1'-carbonildiimidazol (1) seguida pela reacção com a (*S*)-(-)- $\alpha$ -metilbenzilamina (2), tal como se representa na Figura 1 [2]. Os produtos resultantes desta síntese serão posteriormente analisados por cromatografia analítica em camada fina, usando como fase estacionária o gele de sílica 60 F<sub>254</sub> e como fase móvel a mistura de clorofórmio e éter de petróleo 60°–80° na proporção de 7:3.



**Fig. 1** Formação de amidas diastereoisoméricas a partir do (2R, 2S)-ibuprofeno e do (S)-ibuprofeno.

## TÉCNICA

Referência bibliográfica básica: [2]

Num balão de 10 mL com rolha de vidro dissolva 50 mg de amostra em 0,9 mL de clorofórmio. Adicione, gota a gota com agitação, 0,3 mL de uma solução clorofórmica de 1,1'-carbonildiimidazol (0,14 g/mL). Mantenha a agitação durante 5 minutos. Adicione à mistura reaccional 31  $\mu\text{L}$  de (S)-(-)- $\alpha$ -metilbenzilamina. Agite a solução durante 1 hora à temperatura ambiente, mantendo o recipiente fechado.

Interrompa a reacção adicionando 3 mL de n-hexano. Lave sucessivamente o produto da reacção com  $2 \times 4$  mL de uma solução de bicarbonato de sódio a 5 %,  $2 \times 4$  mL de ácido clorídrico 1 M,  $2 \times 4$  mL de solução de bicarbonato de sódio 5 % e  $2 \times 4$  mL de

água. Seque a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e elimine os solventes por evaporação em evaporador rotativo.

Proceda a uma análise por CCF (gele de sílica 60 F<sub>254</sub>; Clorofórmio:éter de petróleo 60°–80°, 7:3) do(s) produto(s) sintetizado(s), assim como de soluções clorofórmicas de (2*S*,2*R*)-ibuprofeno e (2*S*)-ibuprofeno.

### REAGENTES E MATERIAL

Na cromatografia em camada fina são utilizadas placas pré-revestidas de gele de sílica 60 F<sub>254</sub> (Merck).

Os reagentes foram adquiridos nas seguintes firmas:

(2*R*,2*S*)-ibuprofeno – Sigma; (2*S*)-ibuprofeno e a (*S*)-(-)- $\alpha$ -metilbenzilamina – Aldrich; 1,1'-carbonildiimidazol - Fluka. Os restantes reagentes - Merck, com grau de pureza “pro-análise”.

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em consequência desta síntese, a partir do (2*R*,2*S*)-ibuprofeno resultará a formação de duas amidas (*S*,*S*) e (*R*,*S*) diastereoisómericas, que originarão duas manchas no cromatograma com factores de retenção de 0,44 e 0,37, respectivamente. A partir do (*S*)-ibuprofeno resultará apenas a formação da (*S*,*S*) amida, a qual originará no cromatograma uma mancha com factor de retenção de 0,37.

### REFERÊNCIAS

1. (a) M. S. Lennard, G. T. Tucker, H. F. Woods. In *Comprehensive Medicinal Chemistry*; C. Hansch, P. G. Sammes, J. B. Taylor (Eds.) *Principles of Pharmacokinetics and Metabolism*, J. B. Taylor (Ed.), Pergamon Press, England **5**, 196 (1990); (b) E. J. D. Lee et al. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **19**, 669 (1985).
2. S. E. Sen, K. S. Anliker. *J. Chem. Educ.* **73**, 569 (1996).

### OBJECTIVOS PEDAGÓGICOS

Tempo de execução laboratorial: 3 horas

Disciplina: Química Farmacêutica Orgânica I do actual curso de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Portugal e destinada a Estudantes do 2º ano.

Devido ao uso frequente do ibuprofeno e ao interesse evidente na análise de racematos foi introduzido no elenco curricular um trabalho laboratorial que induza os

estudantes a contactar com técnicas que permitam diferenciar uma mistura racémica de um dos enantiómeros. A técnica seleccionada estava já descrita na literatura [2], no entanto a análise das amidas diastereoisoméricas era realizada por RMN de  $^1\text{H}$ . Na medida em que RMN constitui um método que não é acessível a muitos laboratórios de Química Farmacêutica, efectuou-se a análise das amidas sintetizadas por métodos cromatográficos.

**Madalena M. M. Pinto**

*madalena@ff.up.pt;*

**Honorina M. M. Cidade**

*hcidade@ff.up.pt*

O trabalho em laboratórios de Química Medicinal requer cuidado e uso de boas práticas de laboratório. O manuseio de instrumentos eletrônicos, a utilização de calor, o uso de vidrarias e de solventes não representam problemas especiais, desde que sejam seguidas, de forma cuidadosa, as instruções do supervisor.

Este documento foi supervisionado pelo Prof. HONORINA CIDADE([hcidade@ff.up.pt](mailto:hcidade@ff.up.pt)) que informou sobre a inexistência de riscos específicos na realização deste exercício (e.g., toxicidade, inflamabilidade, riscos de explosão, etc.), fora aqueles comuns a execução de toda e qualquer prática em laboratórios de Química Medicinal.

Se seu exercício ou prática envolver qualquer risco específico, favor informar ao Editor.

## EXERCISE I.10

# ANALYSIS OF RACEMIC IBUPROFEN AND (S)-IBUPROFEN BY THE FORMATION OF DIASTEREOISOMERIC DERIVATIVES

Honorina Cidade and Madalena Pinto

*Laboratório de Química Orgânica, Faculdade de Farmácia,  
Universidade do Porto, Rua Aníbal Cunha, 164 4050-047 Porto,  
Portugal*

*E-mail: madalena@ff.up.pt*

### INTRODUCTION

Ibuprofen (4-isobutyl- $\alpha$ -methylphenylacetic acid) is a nonsteroidal anti-inflammatory agent widely used as an over-the-counter drug. Though only (2*S*)-ibuprofen is biologically active, commercial ibuprofen is currently marketed as a racemic mixture. Slow enzymatic racemization at the C-2 ensures that 57 to 71 % of the ingested drug is eventually converted into its active form [1,2]. Thus, while racemic ibuprofen requires almost 40 min to take effect, the same dosage of the (2*S*)-enantiomer requires less than a third of that time. For this reason, as well as to avoid the possible side effects caused by the use of racemates, pharmaceutical companies have become increasingly interested in producing enantiomerically pure drugs [2].

### AIM

The objective of this work is to distinguish (*R/S*)-ibuprofen from (2*S*)-ibuprofen.

### RESULTS AND DISCUSSION

Since the enantiomers have identical physical properties in an achiral environment, conventional methods of analysis are not able to distinguish them. Thus, racemic

ibuprofen is first converted into a mixture of diastereoisomeric amides by acid activation with 1,1'-carbonyldiimidazole and followed by reaction with *S*-(-)- $\alpha$ -methylbenzylamine (Fig. 1) [2]. The products resulting from this synthesis are then analyzed by thin-layer chromatography (TLC) (silica gel 60 F<sub>254</sub>; chloroform:petroleum ether 60–80°, 7:3). Racemic ibuprofen will generate (*S,S*) and (*R,S*) diastereoisomeric amides with the *R<sub>f</sub>* values of 0.44 and 0.37, respectively, while (*2S*)-ibuprofen will generate a (*S,S*) amide with the *R<sub>f</sub>* value of 0.37. Consequently, this simple method will allow us to distinguish (*2S*)-ibuprofen from the racemic mixture.

## MATERIAL AND METHODS

### Materials

Precoated silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck) TLC plates were used for TLC analysis. (*2R,2S*)-ibuprofen was purchased from Sigma Chemical Co. (*2S*)-ibuprofen and *S*-(-)- $\alpha$ -methylbenzylamine were obtained from Aldrich, and 1,1'-carbonyldiimidazole was obtained from Fluka.

### Methods [2]

The sample (50 mg) is dissolved in 0.9 mL of chloroform in a round-bottom flask. 0.3 mL of a solution of 1,1'-carbonyldiimidazole (0.14 g/mL in chloroform) is added dropwise, and the solution is stirred for 5 min at room temperature. 31  $\mu$ L of (*S*)-(-)- $\alpha$ -methylbenzylamine is then added by an automatic pipette to the reaction mixture. The solution is stirred for an hour at room temperature. The reaction is quenched by an addition of 3 mL of hexane and then washed with 2  $\times$  4 mL of a solution of sodium bicarbonate (5 %), 2  $\times$  4 mL of 1 M hydrochloric acid, 2  $\times$  4 mL of a solution of sodium bicarbonate (5 %), and finally with 2  $\times$  4 mL of water. After drying the organic layer with anhydrous sodium sulfate, the solution is evaporated to dryness to obtain the crude amide mixture, which is analyzed by TLC (silica gel 60F254; chloroform:petroleum ether 60–80°, 7:3).

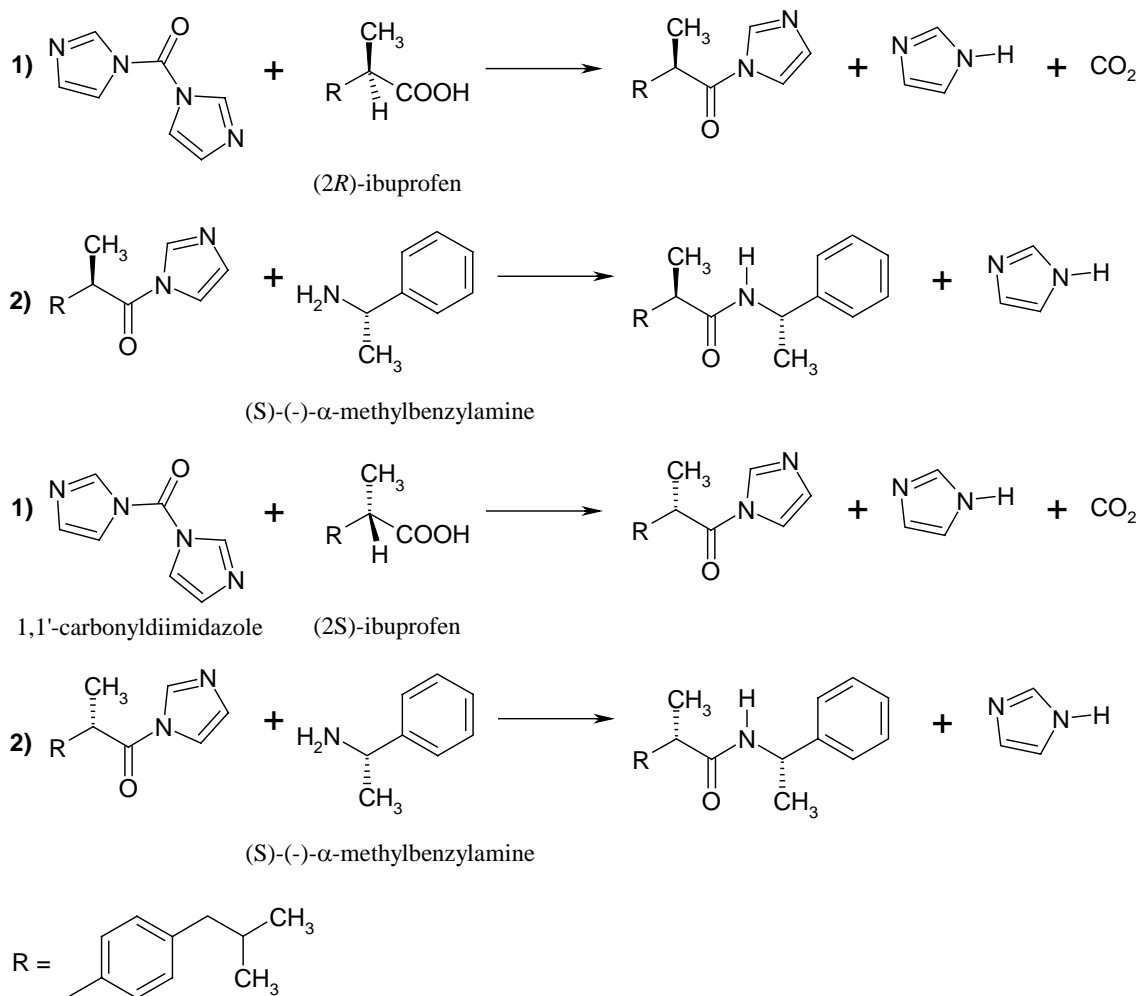


Fig. 1 Synthesis of diastereoisomeric amides from (2*R*,2*S*)-ibuprofen and (2*S*)-ibuprofen.

## REFERENCES

- (a) M. S. Lennard, G. T. Tucker, H. F. Woods. In *Comprehensive Medicinal Chemistry*; C. Hansch, P. G. Sammes, J. B. Taylor (Eds.) *Principles of Pharmacokinetics and Metabolism*, J. B. Taylor (Ed.), Pergamon Press, England **5**, 196 (1990); (b) E. J. D. Lee et al. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **19**, 669 (1985).
- S. E. Sen, K. S. Anliker. *J. Chem. Educ.* **73**, 569 (1996).

**Madalena Pinto**

madalena@ff.up.pt

High standards in safety measures should be maintained in all work carried out in Medicinal Chemistry Laboratories. The handling of electrical instruments, heating elements, glass materials, dissolvents and other inflammable



materials does not present a problem if the supervisor's instructions are carefully followed.

This document has been supervised by Prof. HONORINA CIDADE (hcidade@ff.up.pt) who has informed that no special risk (regarding toxicity, inflammability, explosions), outside of the standard risks pertaining to a Medicinal Chemistry laboratory exist when performing this exercise.

If your exercise involves any "special" risks, please inform the editor.