

DUŠAN MIJIN¹
MILENA STANKOVIĆ²
SLOBODAN PETROVIĆ^{1,2}

¹Tehnološko–metalurški fakultet,
Karnegijeva 4, Beograd

²Hemofarm, Beogradski put b.b.,
Vršac

STRUČNI RAD

615.276.002 Ibuprofen: 615.01

OSVEŽIMO NAŠE ZNANJE IBUPROFEN: DOBIJANJE I SVOJSTVA

Ibuprofen predstavlja nesteroidni antiinflamatorni lek (NSAID) koji je komercijalizovan krajem šesdesetih i početkom sedamdesetih godina dvadesetog veka. Iako je ibuprofen po svojoj strukturi relativno jednostavan molekul, postoji dovoljna strukturna složenost koja omogućava veći broj različitih načina dobijanja. U ovom radu prikazani su postupci za dobijanje ibuprofena (racemskog i S-oblika) i to kako oni komercijalni tako i oni koji su samo od naučne važnosti. Takođe su razmatrana svojstva i stabilnost ibuprofena kao i nečistoće koje ga prate.

OTKRIĆE IBUPROFENA [1]

Još od kliničkih proba iz 1966. godine koja su pokazala aktivnost ibuprofena u lečenju reumatoidnog artritisa i prve komercijalizacije 1969. godine, ibuprofen je postao jedan od najvažnijih lekova koji poseduje analgetičko, antipiretičko i antiinflamatorno dejstvo.

Otkriće ibuprofena kao leka je rezultat petnaestogodišnjeg rada mnogih naučnika u Velikoj Britaniji koji je započeo sredinom dvadesetog veka. Ispitivano je dejstvo preko 600 molekula od kojih su neki po strukturi bili veoma slični aspirinu (karboksi i acetil grupa u molekulu) do onih koji su korišćeni kao herbicidi. Ispitivanja su vršena na zamorcima kojima je oralno davana ispitivana supstanca, a zatim su zamorci bili izlagani UV zračenju. Efekat svake supstance je poređen sa efektom aspirina pri čemu su praćena tri svojstva svake supstance: antiinflamatorno, analgetičko i antipiretičko dejstvo. U toku istraživanja, prvo su ispitivani derivati fenoksipropionske kiseline i oni nisu ispunili očekivanja, posebno u pogledu antipiretičkog dejstva.

Nikolson (Nicholson) i Adams (Adams) su u toku ovih istraživanja sintetisali jednostavne derivate fenilsirćetne i fenilpropionske kiseline [2–4]. Ispitivanja aktivnosti derivata fenilsirćetne kiseline pokazala su da ova jedinjenja, u odnosu na dejstvo aspirina, imaju povećanu aktivnost, u pogledu antiinflamatornog, analgetičkog i antipiretičkog dejstva. Iz ovih ispitivanja proistekao je ibufenak (4–izobutilfenilsirćetna kiselina) [4], koji je znatno aktivniji od aspirina i za razliku od drugih supstanci ne izaziva osip. Ibufenak je korišćen kratko u Velikoj Britaniji, sve dok nije utvrđeno da izaziva trovanje jetre. Ispitivanja derivata fenilsirćetne kiseline dovela su do otkrića ibuprofena, koji mada nije bio najaktivniji od ispitivanih derivata fenilpropionske kiseline, ipak je sa medicinskog stanovišta bio najpodesniji (tabela 1).

NAČIN DEJSTVA IBUPROFENA

Ibuprofen deluje na isti način kao i aspirin tako što inhibira sintezu prostaglandina, jedinjenja koja učestvuju u upalama, groznicama, regulisanju krvnog pritiska, zgrušavanju krvi, kontroli reproduktivnih procesa i rastu tkiva. Ibuprofen predstavlja nesteroidni antiinflamatorni lek (NSAID) [5,6].

SVOJSTVA IBUPROFENA

Ibuprofen, (±)–2–(4–izobutilfenil)propionska kiselina odnosno α –metil–4–(2–metilpropil)benzensirćetna kiselina, predstavlja beli kristalni prašak, (ponekad se nalazi i u obliku bezbojnih kristala), koji je gotovo nerastvoran u vodi, a lako rastvorljiv u acetonu, etru, metanolu i metilhenkloridu. Rastvara se u razblaženim rastvorima alkalnih hidroksida i karbonata [7,8].

Temperatura topljenja ibuprofena je od 75 do 78 °C [7,8]. UV spekter rastvora ibuprofena u natrijum–hidroksidu pokazuje prečep na 258 nm i dva apsorpciona maksimuma na 264 i 272 (273) nm [7–9].

IR i ¹H NMR spektri ibuprofena prikazani su na slikama 1 i 2 [10].

Sama aktivnost ibuprofena potiče od njegovog S–obliku (slika 3) [11].

DOBIJANJE IBUPROFENA

Iako je struktura ibuprofena relativno jednostavna, postoji dovoljna strukturna složenost koja omogućava veći broj različitih načina dobijanja. Još od prve komercijalne primene razvijeni su mnogi postupci dobijanja sa potencijalnom industrijskom primenom.

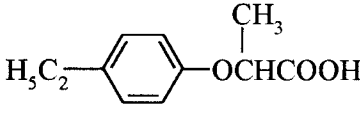
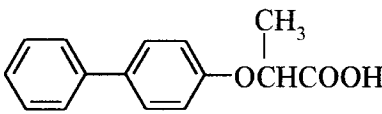
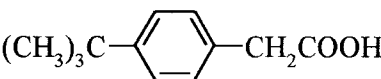
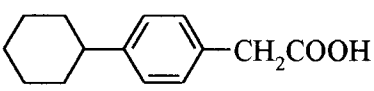
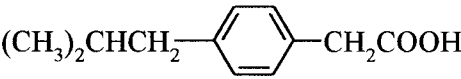
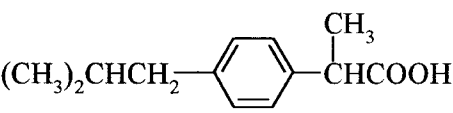
Skoro svi ekonomsko konkurentni industrijski postupci dobijanja ibuprofena polaze iz izobutilbenzena (IBB). Komercijalni IBB se dobija reakcijom propena i toluena [12].

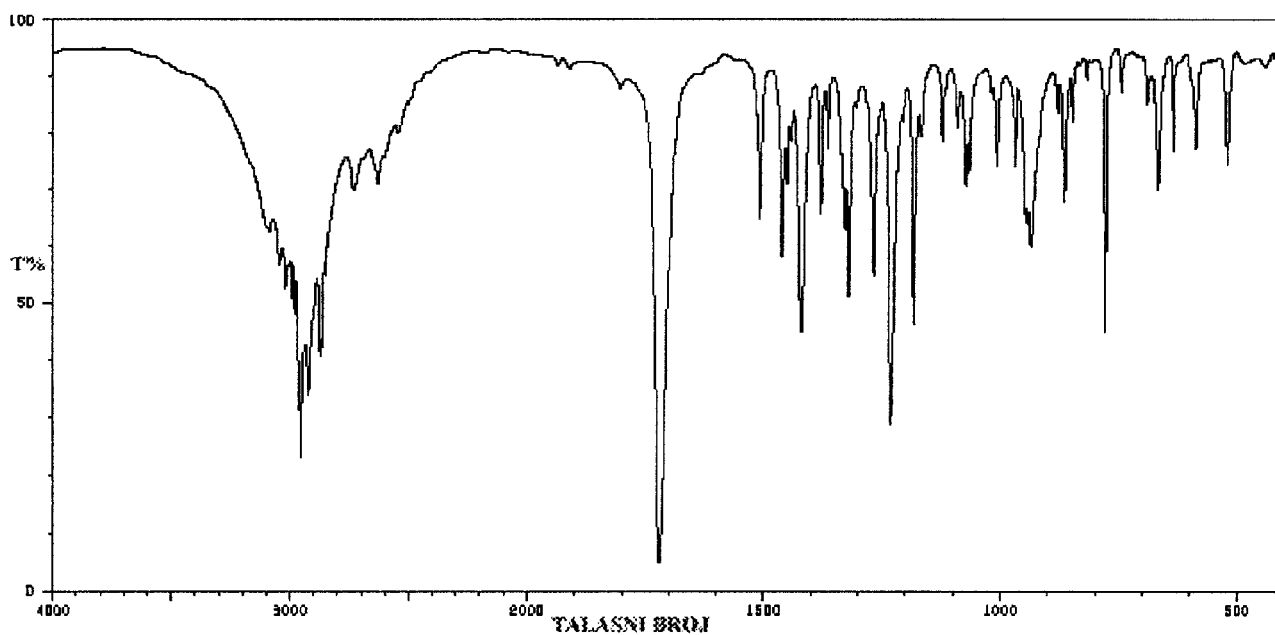
Dobijanje ibuprofena uvođenjem metil grupe

Patent GB 971,700 [2] iz 1964. godine predstavlja prvi materijal u kojem je opisano dobijanje ibuprofena. Postupak polazi iz etil 4–izobutilfenilacetata koji se zatim

Adresa autora: D. Mijin, Tehnološko–metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu, Karnegijeva 4, PP 3503, 11120 Beograd, e–mail: kavur@elab.tmf.bg.ac.yu
Rad primljen: April 11, 2003
Rad prihvaćen: Maj 5, 2003

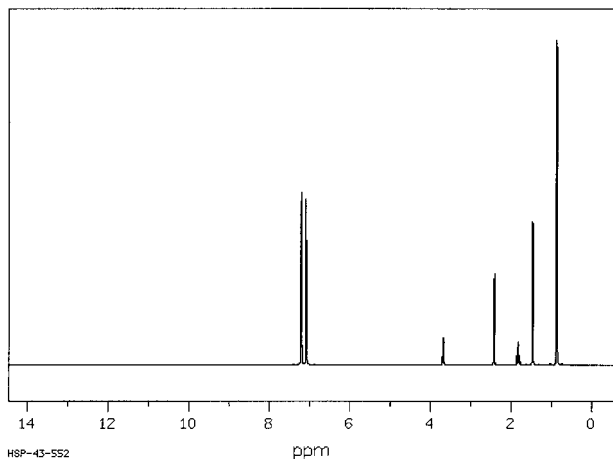
Tabela 1. Farmakološko dejstvo nekih supstituanih fenoksipropionskih, fenilsirćetnih i fenilpropionskih kiselina [1]
 Table 1. Pharmacological activities of some substituted phenoxypropionic, phenylacetic and propionic acids [1]

BTS jedinjenje	Struktura	Aktivnost: Aspirin = 1		
		antiinflamatorna	analgetička	antipiretička
7268		2		
8402		6-10	1-2	0,4
10335		4	4	2-4
10499		4	10	4
ibufenak		2-4	2-4	4
ibuprofen		16-32	30	20



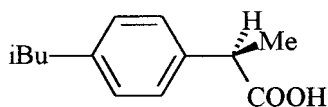
Slika 1. IR spektar ibuprofena (KBr) [10]

Figure 1. IR spectrum of ibuprofen (KBr) [10]



HSP-43-552

ppm

Slika 2. ^1H NMR spektar ibuprofena [10]Figure 2. ^1H NMR spectrum of ibuprofen [10]

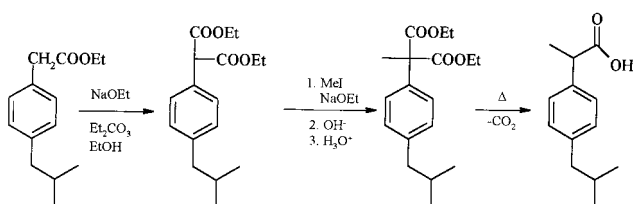
Slika 3. S-oblik ibuprofena

Figure 3. Structure of S-ibuprofen

prevodi u malonski estar. Alkilovanjem malonskog estra, njegovom hidrolizom i dekarboksilacijom dobija se ibuprofen (šema 1).

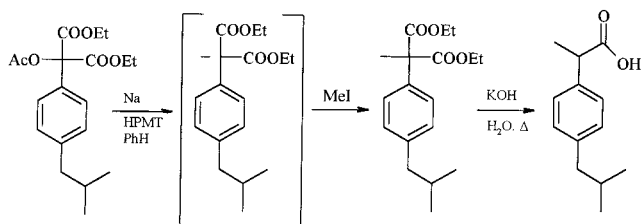
Ibuprofen se može dobiti i iz dietilketomalonata koji posle acetilovanja po Fridel–Kraftsu (Friedel–Crafts) daje dietil α -acetoksi- α -arilamalonat. Gubitkom acetoksi grupe i metilovanjem, nastaje ibuprofen (šema 2) [13].

Kondenzacijom aromatičnog aldehida sa metilmethylmetilsulfoksidom nastaje α -aril- α -metiltiosirćetna kiselina. Alkilovanjem, a zatim desulfonovanjem dobija se ibuprofen (šema 3) [14].



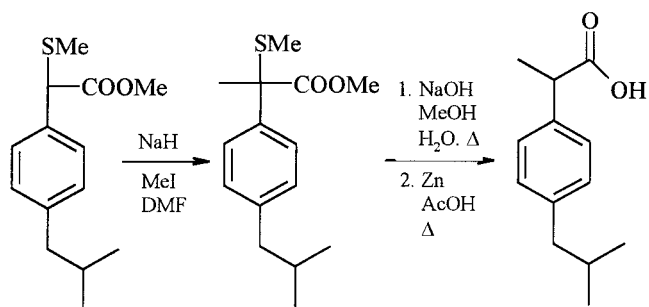
Šema 1. Dobijanje ibuprofena prema patentu GB 971,700

Scheme 1. Synthesis of ibuprofen by patent GB 971,700



Šema 2. Dobijanje ibuprofena preko arilmalonata

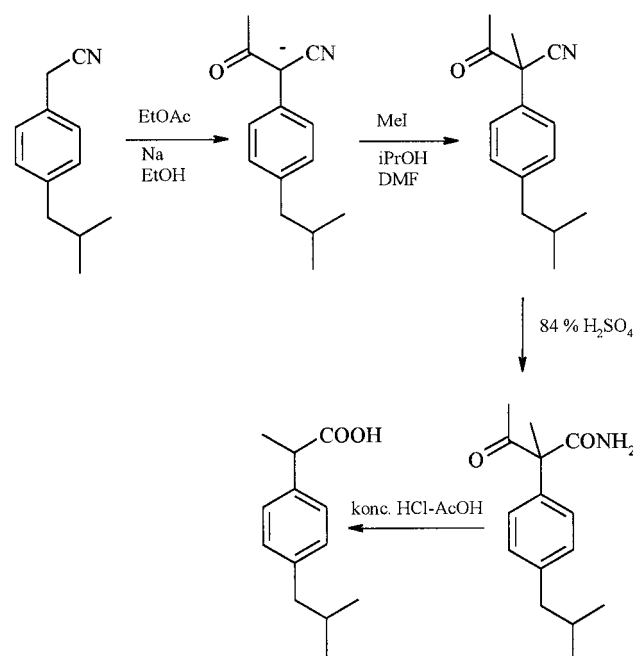
Scheme 2. Synthesis of ibuprofen via aryl malonate



Šema 3. Dobijanje ibuprofena preko tiosirćetne kiseline

Scheme 3. Synthesis of ibuprofen via thioacetic acid

Ibuprofen je dobijen i iz arilacetonnitrila uvođenjem acetil i metil grupe, a zatim prevođenjem nastalog nitrila u amid. Hidrolizom amida dobija se ibuprofen (šema 4) [15].

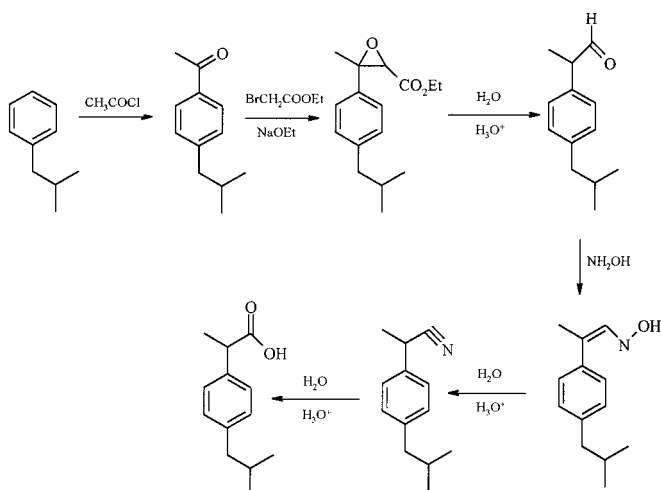


Šema 4. Dobijanje ibuprofena iz arilacetonnitrila

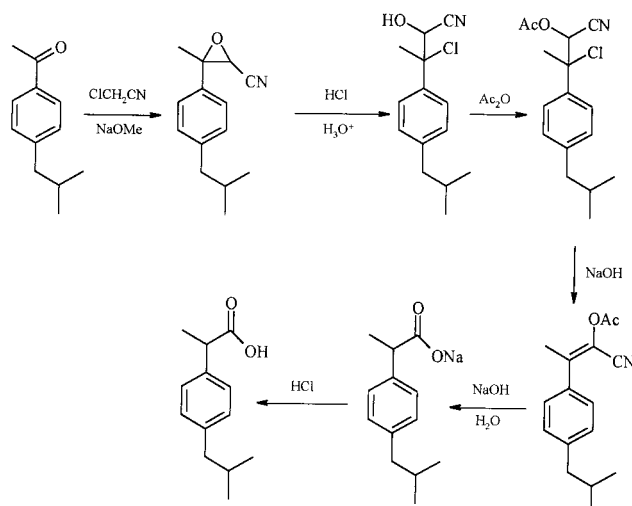
Scheme 4. Synthesis of ibuprofen from aryl acetonitrile

Dobijanje ibuprofena uvođenjem karboksilne grupe

Prvi postupak za dobijanje ibuprofena komercijalnim putem razvijen je u Engleskoj šesdesetih godina dvadesetog veka [2,3] od strane Boots kompanije. Patenti koje je ova kompanija dobila opisuju dobijanje većeg broja jedinjenja za koje se tvrdi da imaju bolje karakteristike od aspirina jer su manje toksična, imaju veći terapijski odnos, stabilnija su u vodi ili vodenoj pari, i rastvorljivija su u vodi. Iako se u literaturi može naći postupak za dobijanje ibuprofena (šema 5 [12]) u patentu koje je dobila ova kompanija u primeru za sintezu ibuprofena dat je drugačiji postupak (šema 1) [2]. Šema 5 prikazuje sintezu ibuprofena iz IBB koja započinje reakcijom IBB sa etilbromacetatom u prisustvu natrijum-



Šema 5. Dobijanje ibuprofena po postupku Boots kompanije
Scheme 5. Production of ibuprofen according to the Boots process



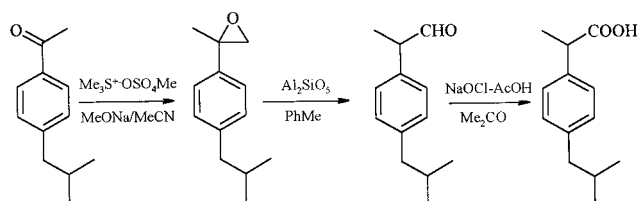
Šema 6. Dobijanje ibuprofena prema US 3,975,431
Scheme 6. Synthesis of ibuprofen by patent US 3,975,431

etoksida. Nastali proizvod se zatim hidrolizuje, a dobijeni aldehid reaguje sa hidroksilaminom dajući oksim. Nastali oksim posle hidrolize (preko cijanida) daje ibuprofen.

Sledeći postupak za dobijanje ibuprofena, razvila je Upjohn kompanija [16]. Polazno jedinjenje je 4-izobutilacetofenon koji reaguje sa hloracetofenonom u prisustvu jake baze, kao što je natrijummetoksid u nepolarnom rastvaraču i na niskoj temperaturi (-10 ± 10 °C) [17]. Nastali glicidonitril se posle dobijanja i prečišćavanja tretira halogenovodonikom pri čemu nastaje odgovarajući 2-hidroksi-3-halogenitril. Reakcija se odvija u anhidrovanim uslovima u inertnom rastvaračima (heksan, ksilen, toluen) i na temperaturi od 20 do 60 °C u toku 8 sati. Nastalo jedinjenje se bez prečišćavanja koristi u sledećem stupnju koji uključuje reakciju acilovanja, tretiranjem dobijenog jedinjenja acetanhidridom ili acetalogenidom u prisustvu tercijarnog amina. Dehidrohalogenovanje se izvodi dodavanjem anhidrovane baze u višku odmah posle acilovanja. Od baza se koriste tercijarni amini kao i druge baze (natrijum-hidroksid, natrijumamid) u višku. Nastali enol se bez prečišćavanja može koristiti u sledećem stupnju koji obuhvata hidrolizu enola u baznim uslovima na temperaturi od 40 do 80 °C. Nastala so se posle izdvajanja prečišćava pomoću jake kiseline (hlorovodonična, sumporna). Intermedijar nije potrebno izolovati i prečišćavati tako da se ceo postupak može izvesti u jednom sudu. Čak i ako se ceo postupak izvodi u istom reaktoru krajnji prinos zbog velikog broja stupnjeva se kreće oko 65% (šema 6) [16].

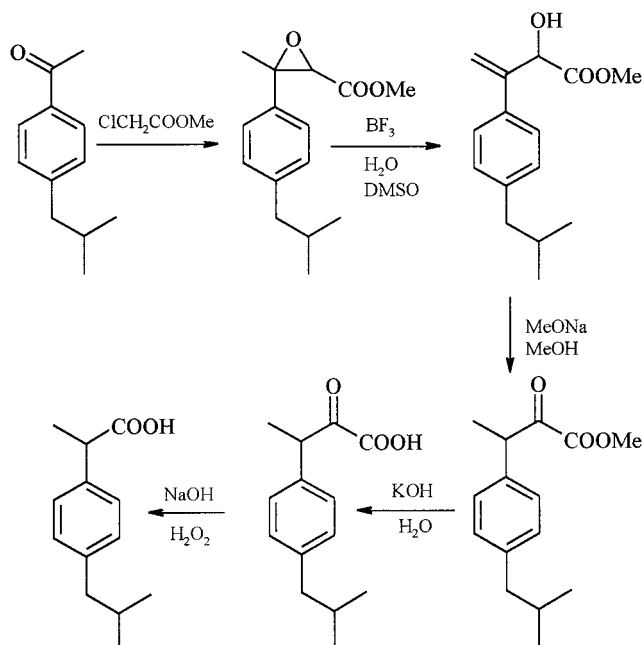
Sam 4-izobutilacetofenon se dobija iz IBB acilovanjem sa acetilhloridom na 60 °C u toku 5 sati (prinos 52%). Kao sporedni proizvod javlja se 3-p-acetilfenil-4-metilpent-3-en-2-on. Razdvajanje se vrši destilacijom u vakuumu [18].

Ibuprofen se može dobiti i reakcijom trimetilsulfonijumjodida sa acetofenonom pri čemu nastaje epoksidni intermedijar, koji premeštanjem daje aldehid. Oksidacijom aldehida dobija se ibuprofen (šema 7) [19, 20].

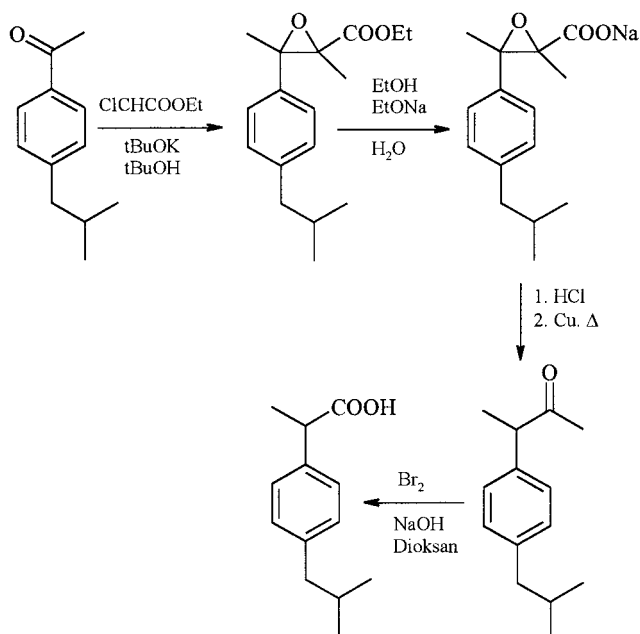


Šema 7. Dobijanje ibuprofena prema JP 78,18,535
Scheme 7. Synthesis of ibuprofen by patent JP 78,18,535

Premeštanjem alkilarilglicidata nastaje 3-aril-2-hidroksi-3-butenat koji izomerizuje u alkil 3-aril-2-oksi-butirat. Njegovom oksidacijom nastaje ibuprofen (šema 8) [21,22].



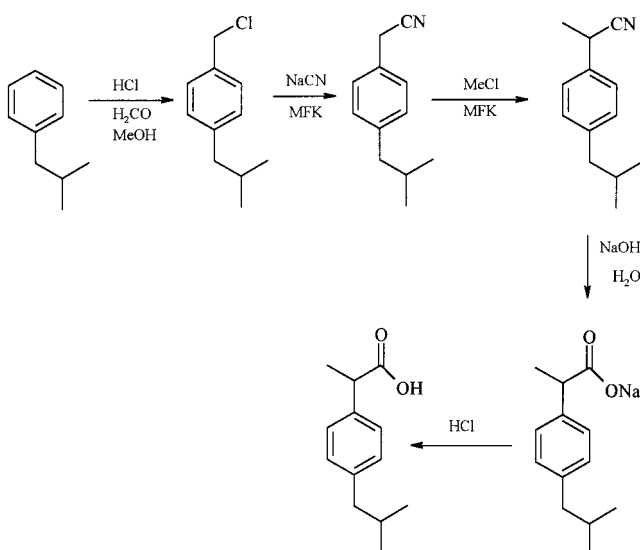
Šema 8. Dobijanje ibuprofena iz alkilarilglicidata
Scheme 8. Synthesis of ibuprofen from alkyl aryl glycidate



Šema 9. Nastajanje ibuprofena preko 3-aryl-2-butanona
Scheme 9. Synthesis of ibuprofen via 3-aryl-2-butanone

U literaturi je opisan sličan postupak preko 3-aryl-2-butanona (šema 9) [23].

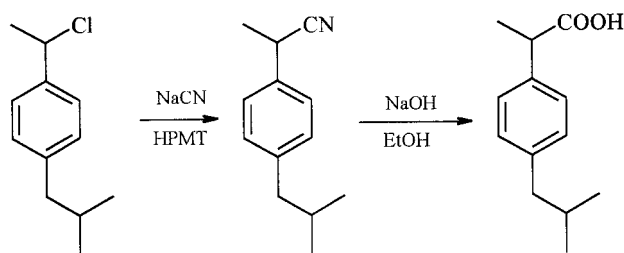
Sledeći postupak za dobijanje ibuprofena je razvila kompanija Dow Chemical [24]. Ovaj postupak polazi iz IBB (šema 10). U prvom stupnju IBB reaguje sa hlormetilmetiletom koji se dobija *in situ* korišćenjem smeše suvog hlorovodonika, formaldehida i metanola. Reakcija se izvodi u prisustvu katalizatora (cinka), a IBB je ujedno i rastvarač. Pri tome izreaguje oko 90% IBB i nastaje oko 80% p-izomera u reakcionom proizvodu. Rastvor sirovog 4-izobutilbenzilhlorida se u sledećem stupnju kombinuje sa vodenim rastvorom natrijumcijanida u višku, a



Šema 10. Dobijanje ibuprofena prema postupku kompanije Dow
Scheme 10. Production of ibuprofen according to the Dow process

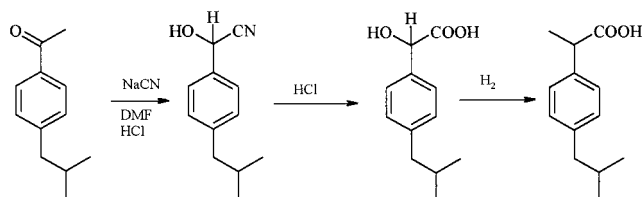
reakcija se odvija u prisustvu međufaznog katalizatora kao što je metiltrialkilamonijumhlorid (alkil=C₈₋₁₀). Reakcija se odvija na 80°C uz mešanje. Posle prečišćavanja dobija se oko 95% (4-izobutilfenil)acetoni-trila. Sirovi nitril se u sledećem stupnju meša sa 50% vodenim rastvorom natrijum-hidroksida i nitril alkiluje metilhloridom pod uslovima međufazne katalize, s obzirom da veći deo međufaznog katalizatora is stupnja 2 prelazi u stupanj 3. Reakciona smeša se meša oko 30 minuta i organski sloj u kojem se nalazi proizvod se odvoji. Sirovi proizvod iz stupnja 3 se zagreva uz refluks u smeši sa sirćetnom kiselinom, vodom i koncentrovanim sumpornom kiselinom. Prečišćavanjem, koje uključuje destilaciju rastvarača, ekstrakciju oktanom, ispiranje oktanskog sloja vodenim rastvorom natrijum-hidroksida, zakišeljavanje, destilaciju oktana i kristalizaciju, dobija se ibuprofen. Prinos ibuprofena u odnosu na polazni IBB je oko 42%.

Hidroliza nitrila 2-(4-izobutilfenil)propionske kiseline je upotrebljena za dobijanje ibuprofena. Nitril je dobijen reakcijom odgovarajućeg hloriga i natrijumcijanida u HPMT kao što je prikazano na šema 11 [25].



Šema 11. Dobijanje ibuprofena hidrolizom nitrila 2-(4-izobutilfenil)propionske kiseline
Scheme 11. Synthesis of ibuprofen by the hydrolysis of 2-(4-iso-butyl phenyl)-propio nitrile

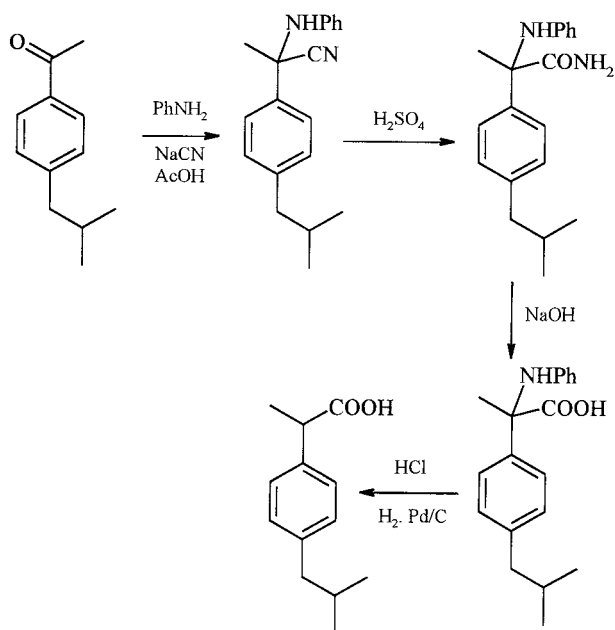
Adicijom cijanovodonika na 4-izobutilacetofenon, hidrolizom nastalog cijanohidrina i hidrogenolizom hidroksilne grupe može se dobiti ibuprofen kao što je dato na šemi 12 [26].



Šema 12. Dobijanje ibuprofena iz cijanohidrina
Scheme 12. Synthesis of ibuprofen via cyanohydrin

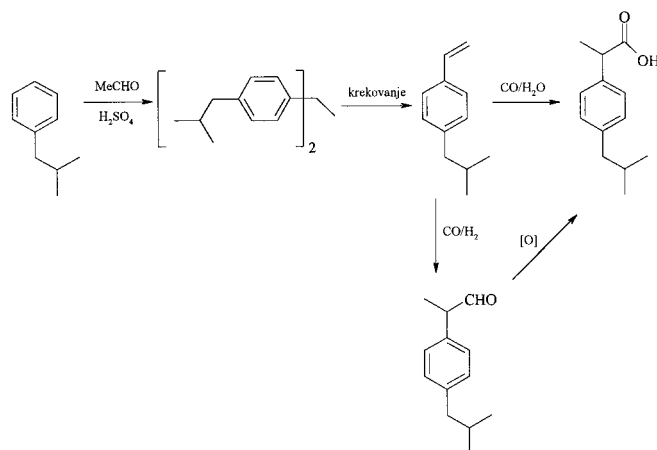
Reakcijom 4-izobutilacetofenona sa anilinom i natrijumcijanidom, a zatim hidrolizom nastalog proizvoda, dobija se ibuprofen u veoma dobrom prinosu (80%) (šema 13) [27,28].

Japanski pronalazači iz Nippon kompanije su osamdesetih godina prošlog veka zaštitili postupak za dobijanje ibuprofena koji polazi iz IBB (šema 14). Postupak obuhvata više stupnjeva. U prvom stupnju IBB re-



Šema 13. Dobijanje ibuprofena preko α -amino nitrila
Scheme 13. Synthesis of ibuprofen via α -aminonitrile

aguje sa acetaldehidom u prisustvu sumporne kiseline na oko 40 °C uz mešanje u toku 3–10 sati pri čemu nastaje 1,1-bis(4-izobutilfenil)etan (BBE). Po završetku reakcije, smeša se ostavi da se odvoje slojevi. Donji sloj čini sumporna kiselina i IBB, i može se ponovo koristiti. Gornji sloj se zatim neutralizuje natrijum-hidroksidom i ispira vodom pa se vrši destilacija neproreagovalog IBB, a BBE se zatim podvrgava katalitičkom krekovanju na 200–650°C, u prisustvu tečnih katalizatora kao što su neorganske kiseline (sumporna i fosforna) i organske sulfonske kiseline, i/ili čvrstih kiselih katalizatora (silika gel, aluminijum(III)-oksid). Nastali 4-izobutilstiren (PBS) se zatim podvrgava reakciji karbonilovanja pomoću smeše ugljen(II)-oksida i vode na temperaturi od 40–150°C u toku 4–20 sati na pritisku od oko 8 mbara u prisustvu bistrifenilfosfinhlorpaladijuma i bor(III)-fluorida. Prečišćavanjem se dobija čist ibuprofen. Karbonilovanje se može izvoditi i pomoću smeše ugljen(II)-oksida i vodonika pri čemu nastaje 2-(4-izobutilfenil)propionalde-

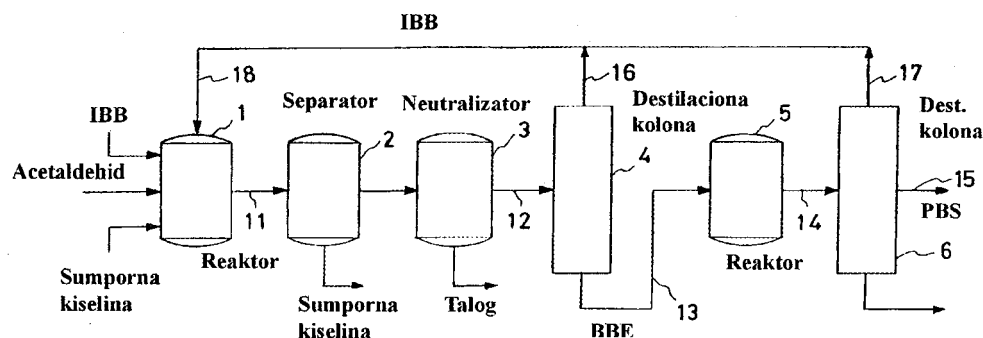


Šema 14. Dobijanje ibuprofena prema Nippon kompaniji
Scheme 14. Synthesis of ibuprofen according to the Nippon process

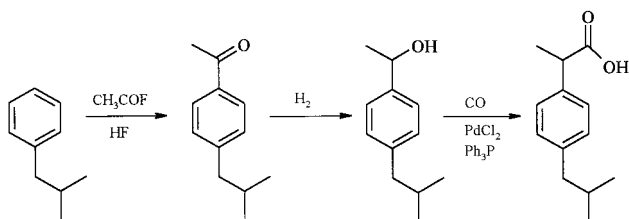
hid, koji se zatim oksidiše natrijum-hipohloritom do ibuprofena [29].

Postupak proizvodnje 4-izobutilstirena iz IBB prema US 4,694,100 [29] prikazan je na slici 4. IBB, acetaldehid i sumporna kiselina reaguju u reaktoru 1. Deo IBB u reaktor dolazi linijom 18 kao reciklirani IBB. Po završetku reakcije, sadržaj reaktora se prebacuje u separator 2 linijom 11. U separatoru se odvaja donji sloj sumporne kiseline i gornji sloj se prebacuje u neutralizator 3 u kojem se preostala sumporna kiselina neutrališe, a neutralisani proizvod zatim destiliše na destilacionoj koloni 4. U koloni se razdvajaju neproreagovali IBB od BBE. Dobijeni IBB se vraća u reaktor 1 linijama 16 i 18. BBE se zatim u reaktoru 5 podvrgava katalitičkom krekovanju i proizvod se prebacuje u destilacionu kolonu 6 linijom 14. U destilacionoj koloni 6 razdvajaju se PBS i IBB. IBB se vraća u reaktor 1 linijama 17 i 18. Dobijeni PBS dalje reaguje prema šemi 14.

Ibuprofen je dobijen karbonilovanjem izobutilstirena, 1-halogen-(4-izobutilfenil)etana ili 1-hidroksi-1-(4-izobutilfenil)etana u prisustvu paladijum-hlorida, trifenilfosfina, vode i acetona u veoma visokom prinosu (preko 92%). Značaj postupka je u recikliranju katalizatora, njegovom obradom kiseonikom na 300–850°C [30]. U literaturi se mogu naći i drugi postupci za dobijanje ibuprofena preko stirena [31].



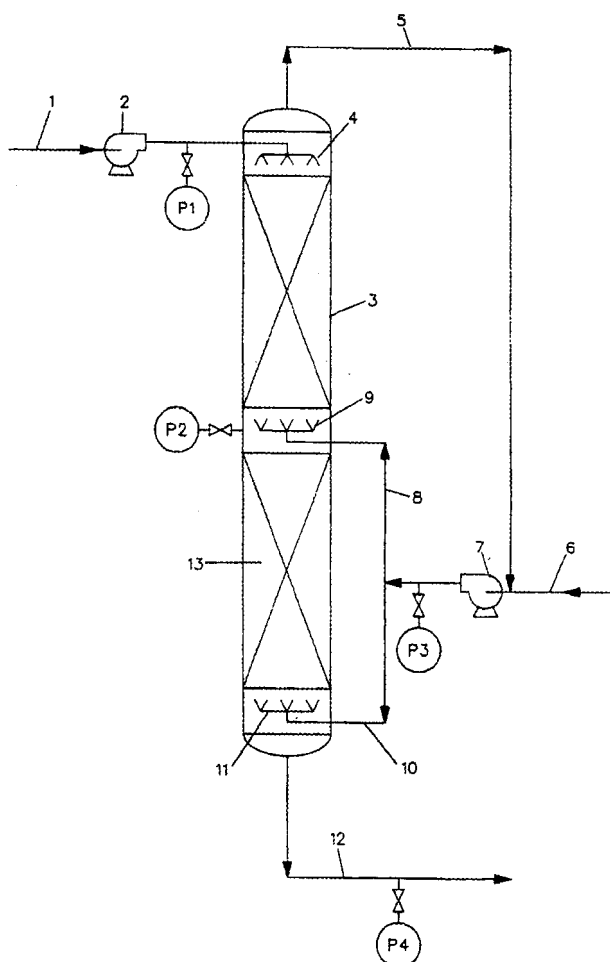
Slika 4. Šema postupka dobijanja 4-izobutilstirena prema US 4,694,100
Figure 4. Production of 4-isobutylstyrene by patent US 4,694,100



Šema 15. Dobijanje ibuprofena prema postupku kompanije Hoechst Celanese

Scheme 15. Production of ibuprofen according to the Hoechst Celanese process

U postupku koji je razvila kompanija Hoechst Celanese [32,33] (šema 15) polazi se iz IBB koji se acetiluje kontinualnim postupkom pomoću acetilfluorida u prisustvu fluorovodonika kao katalizatora i sirćetne kiseline kao rastvarača. Reakcija se izvodi na 58°C i pritisku od 2,8–4,1 bara. Slika 5 opisuje kontinualni postupak u ekstraktor–reaktoru za acetilovanje IBB gde se smeša tečnog fluorovodonika i acetilfluorida uvodi u sistem preko



Slika 5. Šematski prikaz kontinualnog postupka ekstraktor–reaktor za acetilovanje IBB prema US 5,068,448

Figure 5. Schematic diagram of a continual process for the acetylation of IBB utilizing an extractor–reactor by patent US 5,068,448

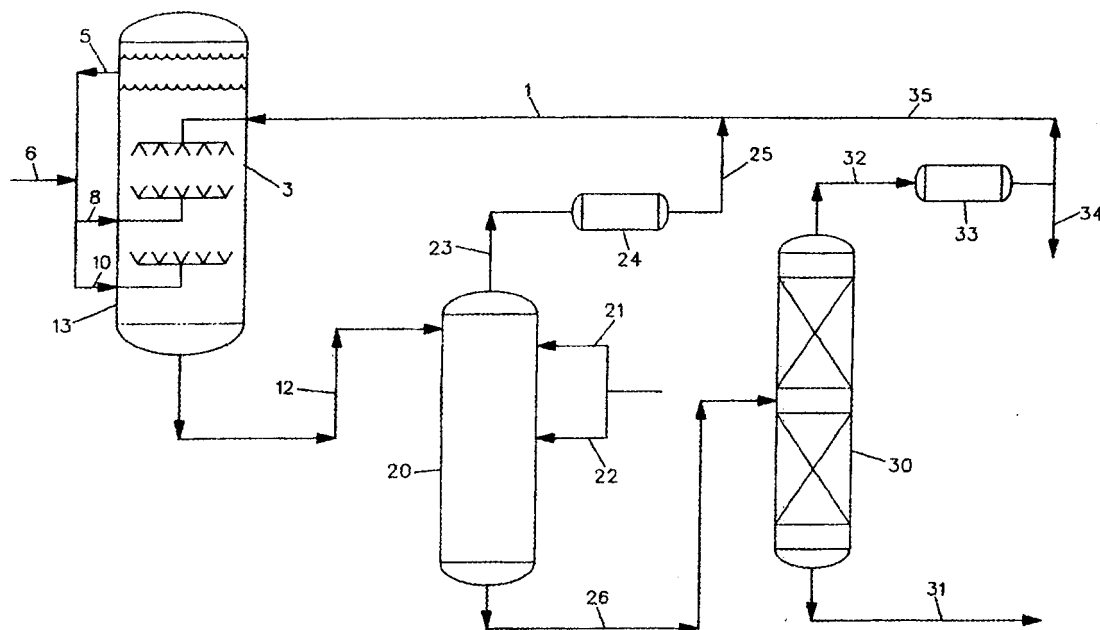
linije 1 pomoću pumpe 2 u ekstraktor–reaktor 3. Smeša se ubacuje preko sistema za distribuciju 4. Lakša frakcija obogaćena IBB se odvodi iz reaktora linijom 5 i kombinuje sa svežim IBB, koji se dovodi linijom 6. Kombinovani IBB se preko pumpe 7 i linija 8 ili 10 ubacuje u reaktor preko sistema za distribuciju 9 i/ili 11. Teža frakcija koja sadrži 4–izobutilacetofenon se odvodi linijom 12. P1, P2, P3 i P4 predstavljaju ventile pomoću kojih se vrši uzorkovanje [33].

Slika 6 opisuje postupak dobijanja 4–izobutilacetofenona sa sistemom za prečišćavanje. Već opisani ekstraktor–reaktor 3 sa slike 5 snabdeva se preko linije 1 smešom fluorovodonika i reciklirane sirćetne kiseline iz kolone za uklanjanje fluorovodonika 20 i iz kolone 30. Proizvod iz reaktora 3 koji sadrži 4–izobutilacetofenon, fluorovodonik, acetilfluorid i sirćetnu kiselinu se prebacuje linijom 12 u kolonu za uklanjanje fluorovodonika 20. Acetanhidrid se ubacuje u kolonu 20 preko linija 21 i 22. Fluorovodonik, acetilfluorid i sirćetna kiselina kao i deo neproreagovalog IBB se linijom 23 prebacuje u kondenzator 24 i vraćaju linijom 1 u reaktor 3. Teža frakcija se iz kolone 20 linijom 26 prebacuje u kolonu 30 gde se odvaja 4–izobutilacetofenon i šalje dalje linijom 31, a linijom 32 se sirćetna kiselina preko kondenzatora 33 vraća u sistem linijom 35 ili uklanja iz sistema linijom 34.

IBB se može acetilovati i šaržnim postupkom pomoću acetanhidrida i anhidrovanog fluorovodonika na 80 °C u toku 3 sata. Pri tome je konverzija IBB oko 85% i nastaje oko 80 % 4–izobutilacetofenona. Prečišćeni 4–izobutilacetofenon se redukuje do alkohola u autoklavu na 30 °C i pritisku od 7 bara u toku 1 sata vodonikom u prisustvu 5% Pd/C katalizatora. Prinos alkohola je 96,6 %. Dobijeni 1–(4–izobutilfenil)etanol se zatim karboniluje ugljen(II)–oksidom u prisustvu paladijum(II)–hlorida, trifenilfosfina i neorganske kiseline na povišenom pritisku (165 bar) i temperaturi (oko 130 °C). Ostvarene konverzije su oko 99% uz procenat ibuprofena u smeši od čak 99,6% [32,33].

Kompanija Hoechst Celanese (bivša BHC kompanija) je razvila ovaj postupak za proizvodnju ibuprofena i on je komercijalan još od 1992. godine. Za ovaj postupak ova kompanija je dobila 1993. godine nagradu Kirkpatrick (Kirkpatrick) zbog vanrednog razvoja hemijske tehnologije. Sam tehnološki postupak ima samo tri stupnja sa skoro kvantitativnim iskorišćenjem. Upotreba anhidrovanog fluorovodonika kao katalizatora i rastvarača povećavaju selektivnost i smanjaju količinu otpadnih materija. Skoro sav polazni materijal se prevodi u proizvod (ili sporedni proizvod) ili se regeneriše i vraća u proces. Stvaranje otpadnih materija je praktično eliminisano. Anhidrovani fluorovodonik se regeneriše i ponovo koristi sa efikasnošću većom od 99,9%. Drugi rastvarači nisu potrebni, pojednostavljeno je izdvajanje proizvoda i smanjena emisija gasova. Ovaj postupak predstavlja ekološki postupak, i spada u tzv. "zelenu" hemiju [34].

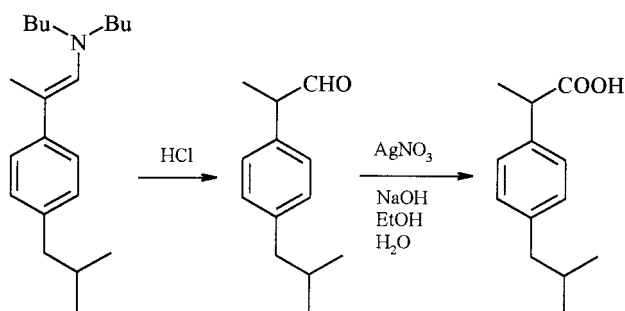
Osim ovog patenta karbonilovanje 1–(4–izobutilfenil)etanola pod različitim uslovima (katalizatori, pritisci, temperature) da bi se dobio ibuprofen, korišćeno je i od strane drugih autora, ali sa manjim uspehom [35].



Slika 6. Šematski prikaz kontinualnog ekstraktor–reaktora sa sistemom za prečišćavanje 4–izobutilacetofenona prema US 5,068,448
Figure 6. Schematic diagram of an integrated continual process for the production of 4–isobutylacetophenone utilizing an extractor–reactor by patent US 5,068,448

U patentima US 5,536,874 i US 6,093,847 prikazano je dobijanje ibuprofena reakcijom 1–(4'–izobutilfenil)etanola i ugljen(II)–oksida u prisustvu katalizatora i hlorovodonične kiseline u metiletilketonu kao rastvaraču. Izolovanje ibuprofena je vršeno uklanjanjem katalizatora i rastvarača [36,37].

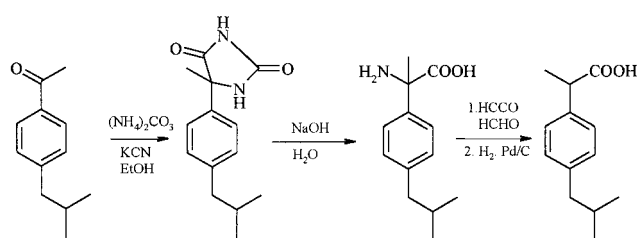
Kada se enamin, [2–(4–izobutilfenil)propenil]dimetilamin, hidrolizuje hlorovodoničnom kiselinom nastali aldehid se oksidacijom prevodi u ibuprofen (šema 16) [38].



Šema 16. Dobijanje ibuprofena iz enamina
Scheme 16. Synthesis of ibuprofen from an enamine

Ibuprofen povećane čistoće i u većem prinosu je dobijen hidrolizom 2–(4–izobutilfenil)–propionaldehidoksimom natrijum–hidroksidom u prisustvu kalijum–hlorida [39].

Prevođenjem 4–izobutilacetofenona u derivat hidantoina i dekompozicijom nastalog proizvoda do α –amino kiseline nastaje ibuprofen kao što je dato na šemi 17 [40].



Šema 17. Dobijanje ibuprofena iz derivata hidantoina
Scheme 17. Synthesis of ibuprofen from a hydantoin derivative

Kondenzacijom 4–izobutilacetofenona sa metilmethylotimilsulfoksidom, a zatim nizom reakcija koje uključuju acilovanje i hidrolizu dobija se ibuprofen kao što je dato na šemi 18 [41].

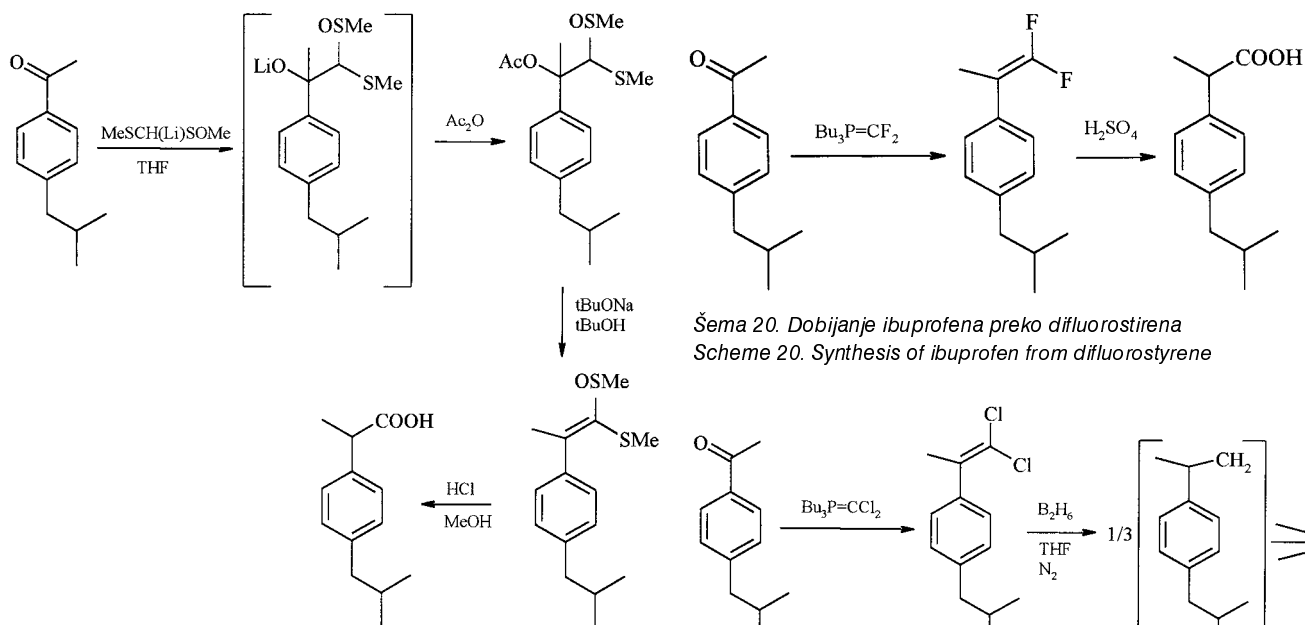
Acetofenoni se uspešno kondenzuju sa rodaminom dajući posle bazne hidrolize niz kiselinskih derivata koji na kraju daju ibuprofen u visokom prinosu (šema 19) [42].

Kondenzacijom 4–izobutilacetofenona sa tributildifluorometilenfosforanom nastaje odgovarajući difluorostiren. Njegovom hidrolizom nastaje ibuprofen (šema 20) [43]. Ovaj metod je modifikovan kao što je prikazano na šemi 28 gde je primenjena oksidacija derivata borona (šema 21) [44].

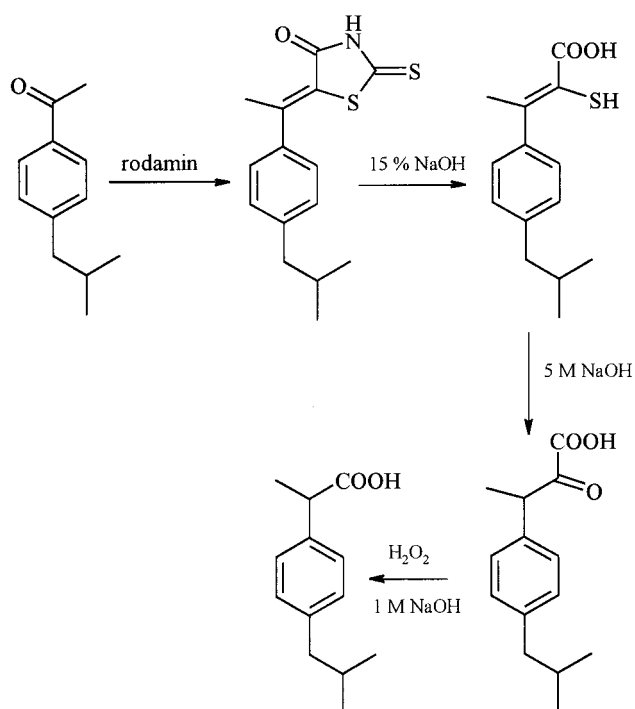
Fridel–Kraftsovim alkilovanjem i modifikovanim postupcima može se dobiti ibuprofen oksidacijom nastalog alkohola (šema 22) [45–47].

Oksidacije 3–(4–izobutilfenil)–1–butana i 3–(4–izobutilfenil)–1–aminobutana kojima se dobija ibuprofen prikazane su na šemama 23 i 24 [48, 49].

Iz 2–(4–izobutilfenil)–propionaldehida se može dobiti ibuprofen u prinosu od 65% propuštanjem kiseonika



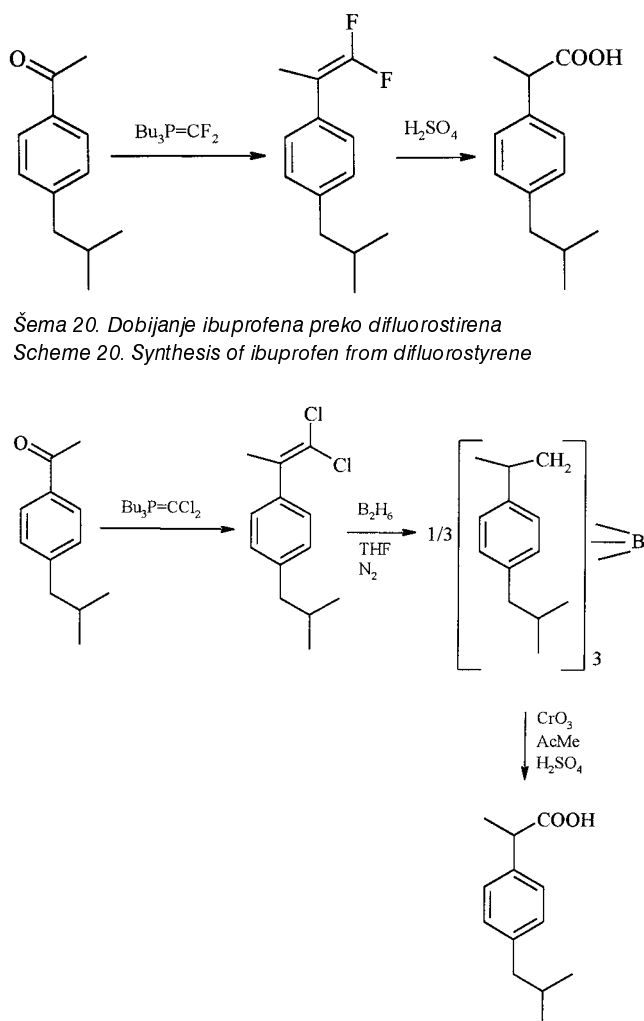
Šema 18. Dobijanje ibuprofena prema JP 77,14,742
Scheme 18. Synthesis of ibuprofen by patent JP 77,14,742



Šema 19. Dobijanje ibuprofena prema JP 79,22,338
Scheme 19. Synthesis of ibuprofen by patent JP 79,22,338

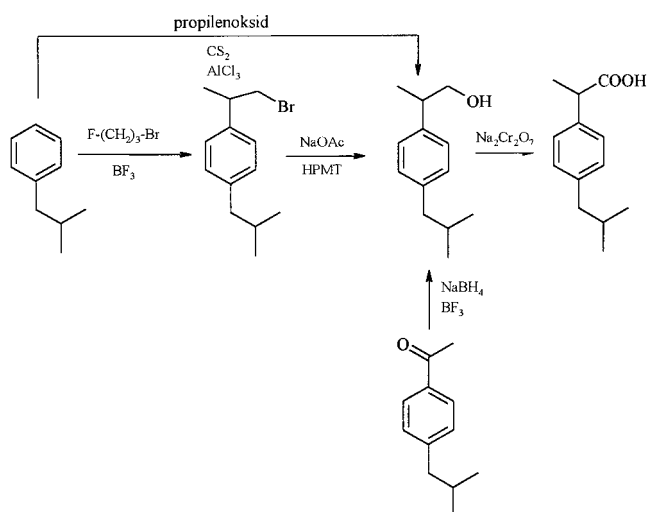
i ozona kroz rastvor aldehida u heksanu [50]. Katalitičkom oksidacijom već navedenog aldehida kiseonikom u prisustvu srebrno(I)-oksida i bakar(I)-oksida u 10% natrijum-hidroksidu može se dobiti ibuprofen u prinosu od 54–61% [51].

Autooksidacijom 2-(4-izobutilfenil)-propionaldehida pomoću kiseonika na povišenom pritisku i u prisus-

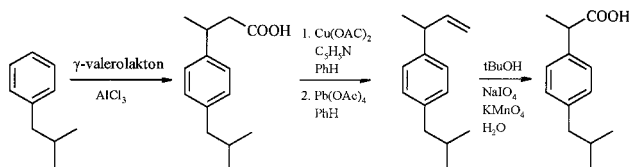


Šema 20. Dobijanje ibuprofena preko difluorostirena
Scheme 20. Synthesis of ibuprofen from difluorostyrene

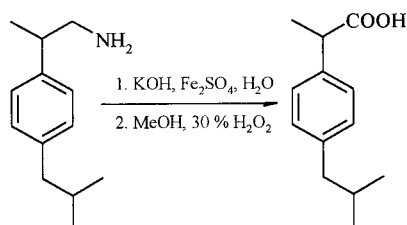
Šema 21. Dobijanje ibuprofena oksidacijom derivata bora
Scheme 21. Synthesis of ibuprofen by the oxidation of a boron derivative



Šema 22. Dobijanje ibuprofena oksidacijom 2-arylpropanola
Scheme 22. Synthesis of ibuprofen by the oxidation of 2-arylpropanol



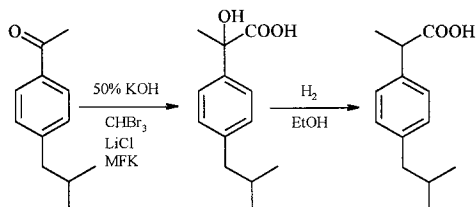
Šema 23. Dobijanje ibuprofena prema JP 75,04,040
Scheme 23. Synthesis of ibuprofen by patent JP 75,04,040



Šema 24. Dobijanje ibuprofena prema JP 77,97,932
Scheme 24. Synthesis of ibuprofen by patent JP 77,97,932

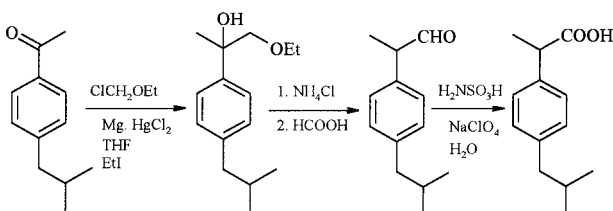
tvu mangan(II)–stearata na niskoj temperaturi (0°C) nastaje ibuprofen u prinosu od 72% [52]. Oksidacijom 2–(4–izobutilfenil)propionaldehida molekulskim kiseonikom u prisustvu soli magana ili kobalta takođe se dobija ibuprofen (konverzija 92%) [53].

Jamada (Yamada) i saradnici su zaštilili postupak dobijanja ibuprofena koji polazi iz 4–izobutilacetofenona i ide preko 2–aril supstituisane mlečne kiseline. Ibuprofen se na kraju dobija hidrogenolizom nastale 2–aril supstituisane mlečne kiseline (šema 25) [54].



Šema 25. Dobijanje ibuprofena preko 2–aril supstituisane mlečne kiseline
Scheme 25. Synthesis of ibuprofen from 2–aryl substituted lactic acid

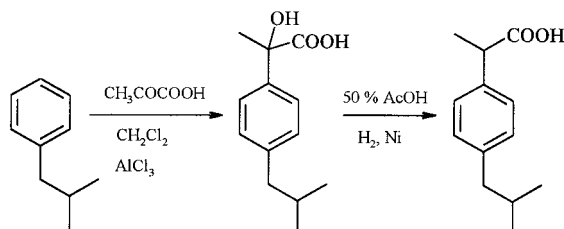
Grinjarov reagens, dobijen iz hlometileteetra, kondenzacijom sa supstituisanim acetofenonom daje 3–hidroksi etar. Hidrolizom nastalog etra dobija se aldehid iz koga zatim oksidacijom dobija ibuprofen (šema 26) [55,56].



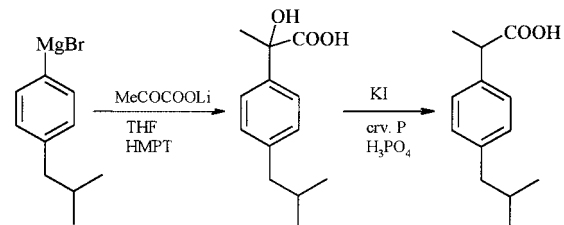
Šema 26. Dobijanje ibuprofena iz 3–hidroksi etra
Scheme 26. Synthesis of ibuprofen from 3–hydroxy ether

Dobijanje ibuprofena uvođenjem propionske grupe

Pirogroždana kiselina kondenzacijom sa IBB daje 2–supstituisanu mlečnu kiselinu čijom hidrogenolizom nastaje ibuprofen u dobrom prinosu (šema 27) [57]. 2–Supstituisana mlečna kiselina se može dobiti i iz 4–izobutilmagnezijumbromida (šema 28) [58].

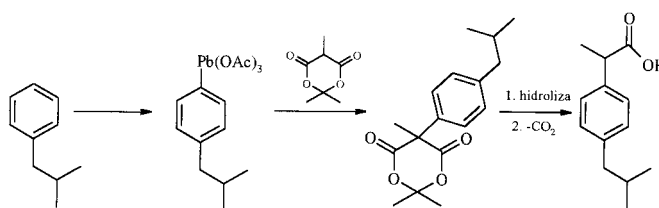


Šema 27. Dobijanje ibuprofena iz pirogroždane kiseline
Scheme 27. Synthesis of ibuprofen from pyruvic acid



Šema 28. Dobijanje ibuprofena iz 4–izobutilmagnezijumbromida
Scheme 28. Synthesis of ibuprofen from 4–isobutyl magnesium bromide

Prevođenjem IBB u odgovarajući arilolovoacetat, a zatim reakcijom nastalog organometalnog jedinjenja sa derivatom metilmalonske kiseline dobija se derivat Meldrumove (Meldrum) kiseline koji se posle hidrolize i dekarboksilacije prevodi u ibuprofen. Prinos ibuprofena je 80% (šema 29) [59].

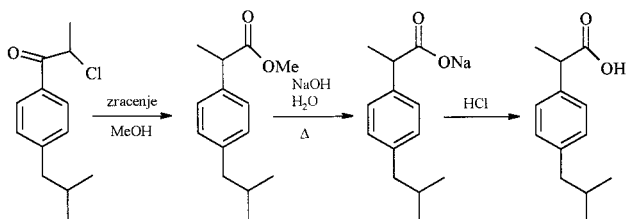


Šema 29. Dobijanje ibuprofena preko organometalnog jedinjenja
Scheme 29. Synthesis of ibuprofen via an organo metallic compound

Cijanalkilovanjem IBB sa 1–(toluen–4–sulfonil)etanonom u petroletru u prisustvu aluminijum(III)–hlorida dobija se 2–(4–izobutilfenil)propanitril (prinos 75%) čijom se hidrolizom (sa vodenim NaOH) i zakišeljavanjem dobija 93% ibuprofen [60]. Isti autor je objavio još jedan postupak za dobijanje ibuprofena, ali se iz dostupne literature može videti samo da se radi o sintezi koja polazi iz IBB, kao i da je u pitanju reakcija premeštanja (ukupan prinos 75%) [61].

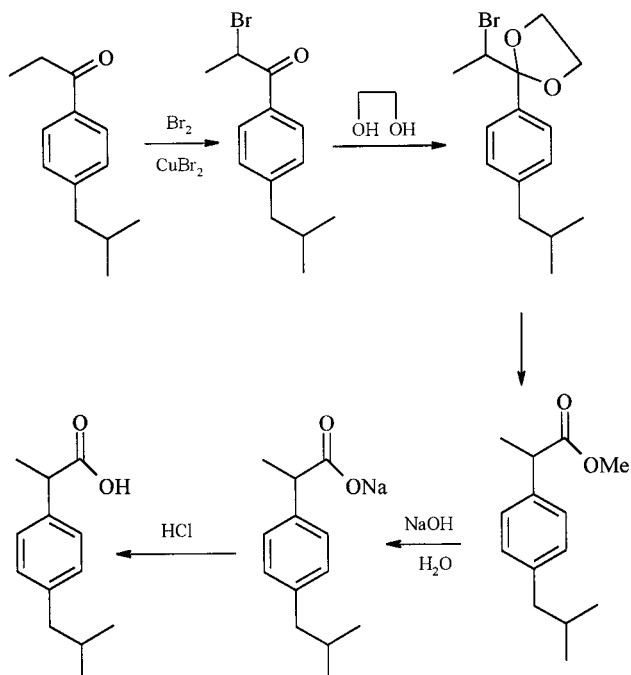
Dobijanje ibuprofena reakcijom premeštanja

Patent EP 0336031 [62] opisuje sintezu ibuprofena koja polazi iz α -hlor-1-(4'-izobutilfenil)-1-propanona (šema 30). Polazno jedinjenje se rastvori u anhidrovnom metanolu i zatim podvrgava zračenju korićenjem živine lampe. Po završetku reakcija 1,2-arilnog premeštanja i supstitucije, rastvarač se ukloni, a nastali metilestar hidrolizuje vodenim rastvorom natrijum-hidroksida. Dobijena so zakišeljavanjem daje ibuprofen.

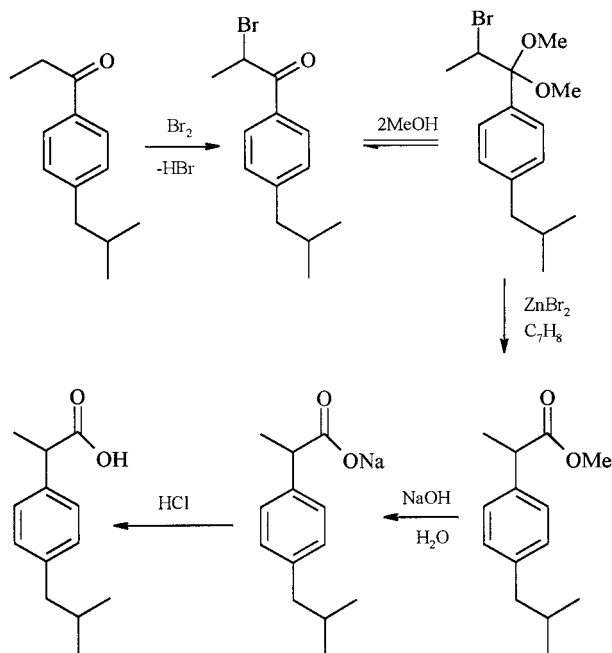


Šema 30. Dobijanje ibuprofena prema EP 0336031
Scheme 30. Synthesis of ibuprofen by patent EP 0336031

Kineski Wuhan institut je razvio postupak za dobijanje ibuprofena koji je prikazan na šemi 31 [63]. 4-Izobutilpropiofenon se halogenuje u prisustvu bakar(I)-bromida dajući 2-brom-4-izobutilpropiofenon koji dalje reaguje sa etilenglikolom i jonoizmenjivačkom smolom Amberlyst A-26, pri čemu nastaje 2-(1-brometil)-2-(4-izobutilfenil)-1,3-dioksolan. 1,2-Arilnim premeštanjem ovog jedinjenja nastaje metilestar ibuprofena čijom baznom hidrolizom i zakišeljavanjem nastaje ibuprofen. Ukupan prinos je 88,7% računato na 4-izobutilpropiofenon.



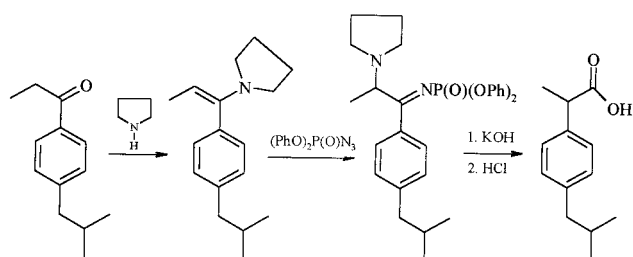
Šema 31. Dobijanje ibuprofena razvijen od strane Wuhan instituta
Scheme 31. Synthesis of ibuprofen developed by the Wuhan Institute



Šema 32. 1,2-Arilno premeštanje acetala pri dobijanje ibuprofena
Scheme 32. Synthesis of ibuprofen by 1,2-aryl rearrangement of an acetal

1,2-Arilnim premeštanjem acetala dobijenog iz α -haloalkilarilketona u prisustvu katalizatora, kao što su Luisove kiseline, može se takođe dobiti ibuprofen. Cela sinteza prikazana je na šemi 32. Ibuprofen se dobija hidrolizom i zakišeljavanjem nastalog estera, u prinosu od 94% [64].

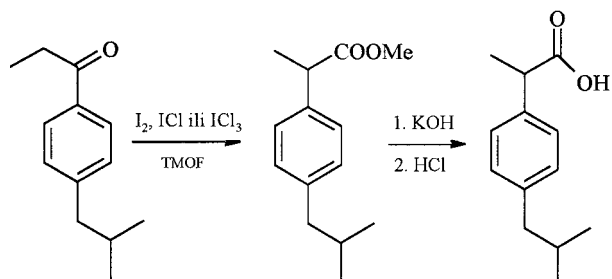
Ibuprofen se može dobiti i iz alkilarilketona prevođenjem alkilarilketona u odgovarajući pirolidinenamin koji zatim reaguje sa difenilfosforazidatom u atmosferi argona stvarajući N-fosforilovani amidin. Hidrolizom i zakišeljavanjem se dobija ibuprofen u prinosu od 79% (šema 33) [65].



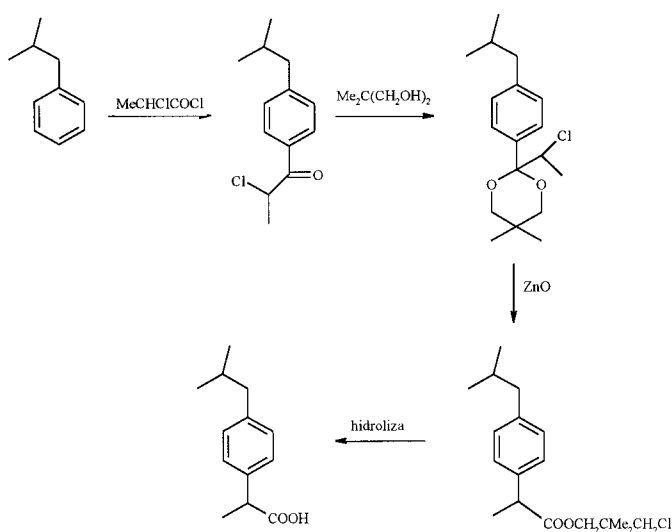
Šema 33. Dobijanje ibuprofena iz alkilarilketona
Scheme 33. Synthesis of ibuprofen from alkyl aryl ketone

Iz 4-izobutilpropiofenona dejstvom joda ili jodnih hlorida (ICl , ICl_3) mešanjem na $23^\circ C$ u toku 24 sata u trimetilortoformatu 1,2-arilnim premeštanjem dobija se ibuprofen kao što je dato na šemi 34. Prinosi za ibuprofen se kreću od 93–98% [66].

Acilovanjem izobutilbenzena pomoću hlorida 2-hlorpropanske kiseline, reakcijom nastalog proizvoda sa propan-2,2-diolom dobija se butilfenil(hloretil)dioksan.



Šema 34. Dobijanje ibuprofena pomoću joda i jodnih halida
Scheme 34. Synthesis of ibuprofen using iodine and iodine chlorides

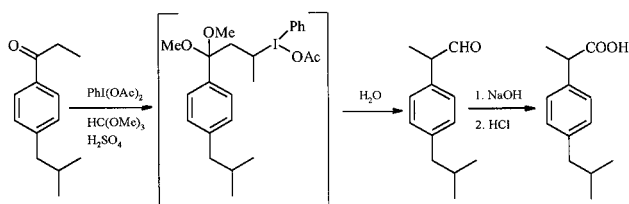


Šema 35. Dobijanje ibuprofena prema CN 1,082,022
Scheme 35. Synthesis of ibuprofen by patent CN 1,082,022

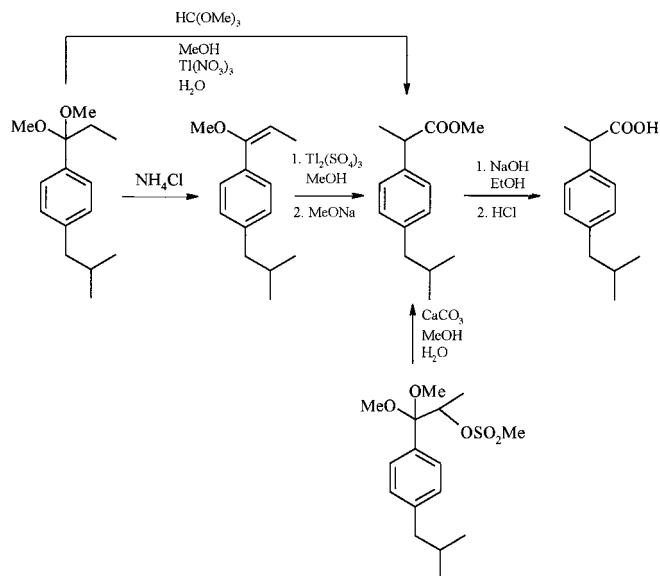
Molekulskim premeštanjem nastalog dioksana i saponifikacijom nastalog proizvoda dobija se ibuprofen (šema 35) [67].

Reakcijom premeštanja polivalentnog jodidnog derivata nastalog iz 4-izobutilpropiofenona nastaje metil ester ibuprofena iz kojeg se ibuprofen dobija hidrolizom (šema 36) [68].

Interesantno je dobijanje ibuprofena iz ketalu 4-izobutilpropiofenona reakcijom premeštanja kao što je prikazano na šemi 37 [69-71]. Cuhihasti (Tsuchihasti) i saradnici su objavili sličnu sintezu koja polazi iz ketalu α -sulfonilpropiofenona (šema 37) [72].



Šema 36. Dobijanje ibuprofena premeštanjem polivalentnog jodidnog derivata
Scheme 36. Synthesis of ibuprofen by rearrangement of an iodide derivative



Šema 37. Dobijanje ibuprofena iz ketalu 4-izopropiophenona
Scheme 37. Synthesis of ibuprofen from the ketal of 4-isopropiophenone

Reakcijom 4-izobutilfenil-1-hloretilketona sa talijum(III)-nitratom i perhlornom kiselinom u trialkilortoforatu na 25-50 °C dobija se alkilestar ibuprofena 1,2-arilnim premeštanjem. Hidrolizom estera dobija se ibuprofen [73].

Ostali postupci dobijanja ibuprofena

Polazeći iz p-ksilena može se dobiti ibuprofen u ukupnom prinosu od 52%. Reakcija se odvija u tri koraka od kojih je osnovni alkilovanje p-etiltoluena izopropilbromidom [74].

Morfolin enamin 4-metilpentaldehida reakcijom sa metilvinilketonom daje proizvod čijom hidrolizom nastaje izomerna smeša 4-izobutilcikloheksanona. Reakcijom ove smeše sa etil estrom 2-brompropionske kiseline, aromatizacijom nastalog proizvoda i hidrolizom nastaje ibuprofen [75].

SINTEZA S-IBUPROFENA

Sinteza S-ibuprofena, koji predstavlja aktivni oblik ibuprofena i pored činjenice da ljudsko telo prevodi neaktivni R-oblik ibuprofena u aktivni S-oblik, ipak zaokuplja pažnju naučnika. Razlog je brže delovanje takvog ibuprofena kao i smanjenje potrebne dnevne doze [76].

Dobijanje S-ibuprofena uvođenjem karboksilne grupe

Asimetričnim hidrokarboksilovanjem 4-izobutilstirena može se dobiti ibuprofen u prinosu od 86% i to sa 30% S-(+)-enantiomerom u višku. Polazni stiren se tretira ugljen(II)-monoksidom u prisustvu PdCl₂, vode, THF, L-(+)-dietiltartarata [77]. S-(+)-ibuprofen se može dobiti katalizovanom reakcijom ugljen(II)-oksida u prisustvu kiseonika sa p-izobutilstirenom u tetrahidrofuranu, i

R- ili S-2,2¹-(1,1¹-binaftil)fosfonom kiselinom kao optički aktivnim jedinjenjem. Prinos S-enantiomera je 92% (78% e.e.) [78].

Karbonilovanjem 2-ariletanola sa ugljen(II)-oksidom u prisustvu katalizatora na 90–130°C može se dobiti S-ibuprofen visoke optičke čistoće (91% e.e.) [79].

Asimetrično dihidroksilovanje i katalitička hidrogenoliza odgovarajućeg hiralnog epoksida su takođe objavljeni kao način za dobijanje ibuprofena [80].

Ibuprofen se može dobiti i asimetričnim hidrogenovanjem 2-izobutilfenilpropenske kiseline na niskoj temperaturi i pritisku. 2-izobutilfenilpropenska kiselina se dobija dehidratacijom jedinjenja koje nastaje tretiranjem kiselinom prethodno elektrohemijski karboksilovanog ketona [81].

Međufazno katalizovanom kondenzacijom haloforma sa odgovarajućim ketonom u prisustvu baze, a zatim katalitičkim hidrogenovanjem nastalih kiselina dobija se ibuprofen u prinosu od 85% i optičkom čistoćom od 93% [82].

Redukcijom 4-izobutilfenilmetilketona litijumaluminijumhidridom u prisustvu optički aktivnog jedinjenja dobijen je S-(–)-karbinol (prinos 95%, optička čistoća 97%), koji je zatim tretiran tionilhloridom i preveden u S-(–)-hlorid. Nastali hlorig je tretiran magnezijumom i jodom da bi uvođenjem ugljen(IV)-oksida nastao S-(+)-ibuprofen (prinos 80%) [83].

Stereohemijskom kontrolom epoksidacije (E)-3-(4-trimetilsilanilfenil)-but-2-en-1-ola praćenu katalitičkom hidrogenolizom proizvoda dobija se S-ibuprofen [84].

Enzimatski postupci dobijanja S-ibuprofena

Sinteza S-ibuprofena se može izvesti adicijom dihlorkarbena na karbonilnu grupu arilmetilketona i hidrogenolizom nastalog adicionog proizvoda. Nastala racemska smeša se zatim razdvaja enantiospecifičnom hidrolizom etil-estra koristeći lipazu iz *Candida rugosa* [85].

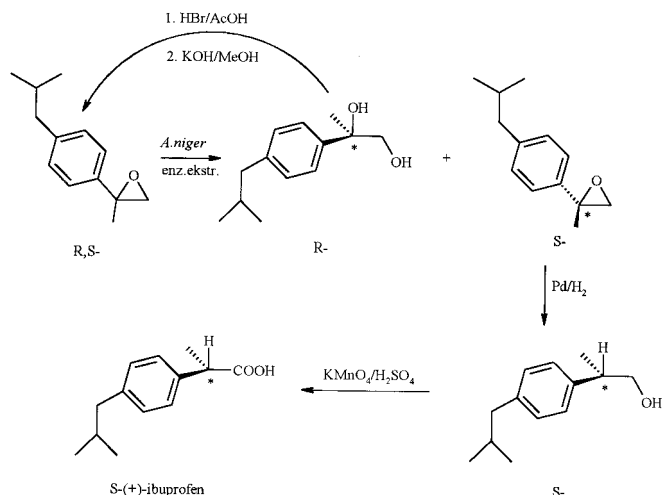
S-ibuprofen je dobijen i asimetričnim enzimatskim acetilovanjem odgovarajućeg prohiralnog 2-aril-1,3-propandiola [86].

Enantioselektivnom hidrolizom 4-izobutil-2-metilstirenokside, koristeći enzimski ekstrakt iz *Aspergillus niger* da bi se specifično hidrolizovao neželjeni R-enantiomer, a zatim hemijskom transformacijom preostalog S-epoksida, može se dobiti S-(+)-ibuprofen (šema 38) [87].

Izvršena je i enzimatska hidroliza etil R,S-ibuprofena pomoću lipaze iz *Candida cylindracea* pri čemu je dobijen S-(+)-ibuprofen [88]. Takođe je izvršena i enantioselektivna esterifikacija u organskom rastvaraču, ibuprofena u cilju razdvajanja enantiomera [89].

Ostali postupci dobijanja S-ibuprofena

Enantiodivergentnom sintezom iz (2S,3S)-3-fenilglicerola mogu se dobiti oba enantiomera ibuprofena [90].



Šema 38. Sinteza S-(+)-ibuprofena pomoću epoksi hidrolaze
Scheme 38. Synthesis of S-(+)-ibuprofen using epoxide hydrolase

Racemski ibuprofen je preveden u odgovarajuću smešu diastereomernih estara reakcijom sa amidom (S)-mlečne kiseline, koristeći dicikloheksilkarbodiimid i 4-dimetilaminopiridin. Dobijeni diastereomeri su razdvajani na silika gelu, a zatim je vršena hidroliza, smešom sirćetne i hlorovodonične kiseline pri čemu je dobijen S-(+)-ibuprofen (prinos 80%, optička čistoća 82%) [91].

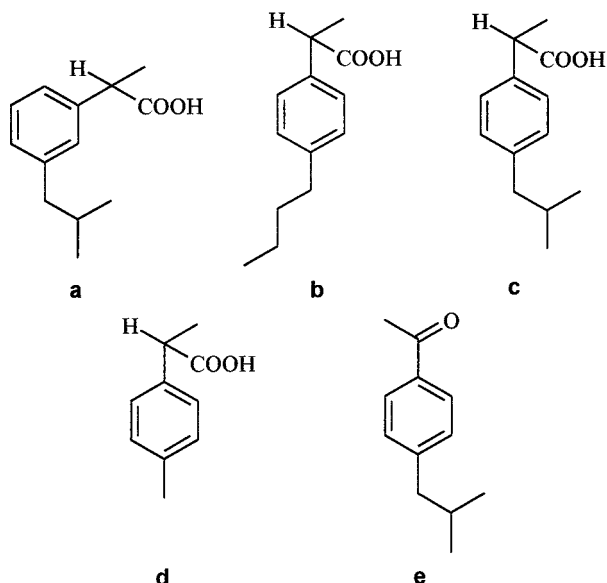
Opisani su i postupci za dobijanje proizvoda obogaćenih željenim enantiomerom kao što je selektivna kristalizacija upotrebom polarnih rastvarača [92], tretiranjem rastvora soli hiralnim organskim bazama u cilju selektivne kristalizacije [93], stvaranjem S-ibuprofen-S-lizina reakcijom R,S-ibuprofena i S-lizina, i razdvajanjem kristala [94], kao i stvaranjem soli ibuprofena i α -metilbenzilamina, kristalizacijom S-oblika i njegovim izdvajanjem [95].

NEČISTOĆE U KOMERCIJALNOM IBUPROFENU

Nečistoće koje se javljaju u komercijalnom ibuprofenu vezane su za nečistoće u sirovinama i za zaostale rastvarače i degradacione proizvode. Kako se komercijalni ibuprofen dobija iz IBB, a ovaj se dobija komercijalno reakcijom propilena i toluena, važne su i čistoće tih sirovina. Alkilbenzeni koji stižu sa IBB (kao nečistoće) učestvuju u postupku dobijanja ibuprofena dajući nečistoće koje predstavljaju analoge ibuprofena. Za dobijanje ibuprofena koriste se različiti postupci i oni se odvijaju preko različitih intermedijara, dajući pak različite nečistoće. Novi, komercijalni postupci daće i nove nečistoće.

Od nečistoća koje se javljaju u komercijalnom ibuprofenu treba navesti [7,8] (slika 7):

- 2-(3-izobutilfenil)propionsku kiselinu,
- 2-(4-n-butilfenil)propionsku kiselinu,
- 2-(4-izobutilfenil)propionamid,
- 2-(4-metilfenil)propionsku kiselinu i
- 4-izobutilacetofenon.



Slika 7. Nečistoće kod komercijalnog ibuprofena: a) 2-(3-izobutilfenil)propionska kiselina, b) 2-(4-n-butilfenil)propionska kiselina, c) 2-(4-izobutilfenil)propionamid, d) 2-(4-metilfenil)propionska kiselina i e) 4-izobutilacetofenon [7,8].

Figure 7. Impurities in commercial ibuprofen: a) 2-(3-isobutylphenyl)propionic acid, b) 2-(4-n-butylphenyl)propionic acid, c) 2-(4-isobutylphenyl)propionamide, d) 2-(4-methylphenyl)propionic acid and e) 4-isobutylacetophenone [7,8].

STABILNOST IBUPROFENA

Zbog veoma niske t.t. ($-53\text{ }^{\circ}\text{C}$) optički čist S-(+)-ibuprofen se može smatrati problematičnim sa stanovišta farmaceutsko-tehnološke primene. To znači da se temperatura procesa i proizvoda mora striktno držati do $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ iznad t.t. supstance. Više temperature mogu izazvati degradaciju S-(+)-ibuprofena. Pri skladištenju pod stresnim uslovima ($31\text{ }^{\circ}\text{C}$ u toku 18 meseci) ibuprofen je pokazao ekstremnu stabilnost nezavisno od optičke aktivnosti. Racemski ibuprofen je inertan na dejstvo svetlosti. Nečistoće mogu uticati na degradaciju. Pokazano je da su termička i foto stabilnost nezavisne od načina dobijanja ibuprofena [96].

Osim stabilnosti čistog ibuprofena, ispitivana je i stabilnost ibuprofena u različitim farmaceutskim formulacijama. Uočen je visok stepen stabilnosti ibuprofena u ispitivanim formulacijama (injekcije, tablete) [97–99].

ZAKLJUČAK

Još od svoje prve komercijalne upotrebe, 1969. godine, ibuprofen je postao NSAID lek koji se najviše prepisivao na svetu. I posle ovoliko godina od početka upotrebe leka na recept, ibuprofen se prodaje pod različitim trgovačkim imenima (brufanic[®], brufen[®], brufert[®], brufort[®], ibuprofen[®]) i predstavlja vodeći lek među analgeticima. Ukupna svetska proizvodnja ibuprofena iznosi preko 15 hiljada tona. Ibuprofen se na tržištu može naći u obliku tableta, kapsula, krema i sirupa [100, 101]. I pored činjenice da je S-enantiomer aktivan oblik, a da se

R-oblik taloži u masnom tkivu [102], podatak da se R-oblik prevodi u S-oblik u organizmu [76] kao i da je dobijanje racemskog ibuprofena lakše i jeftinije rezultuje u činjenici da je komercijalni ibuprofen u R,S-obliku.

Od prvog postupka za proizvodnju ibuprofena, koji je patentirala Boots kompanija, pa do danas, prošlo je skoro četrdeset godina. Većina postupka koji se mogu naći u literaturi su od samo naučnog značaja. Postupci koji su našli primenu u proizvodnji, sastoje se iz više stupnjeva, što utiče na ekonomičnost postupka i cenu proizvoda. Tako, postupak dobijanja ibuprofena Boots kompanije ima šest stupnjeva i ekonomičnost zasnovanu na iskorišćenju upotrebljenih sirovina od 40%. S druge strane, postupak Hoechst Celanese kompanije ima tri stupnja i ekonomičnost od 77%. Ova vrednost ide čak na preko 99% ako se u obzir uzme činjenica da se sirćetna kiselina nastala u prvom stupnju izdvaja i ponovo koristi u proizvodnji.

Postupci sa manje stupnjeva, većim iskorišćenjem, pa prema tome i manje otpadnih materija imaju prednost i u sintezi ibuprofena, kao što je postupak Hoechst Celanese kompanije, kako sa ekonomskog tako i ekološkog aspekta.

Zahvalnica

Autori se zahvaljuju Ministarstvu za nauku i tehnologije Republike Srbije i Hemofarm koncernu na finansijskoj pomoći u toku izrade ovoga rada.

LITERATURA

- [1] S.S. Adams, Chem. Britain., **23** (1987) 1193
- [2] J.S. Nicholson, S.S. Adams, GB 971,700 (30.9.1964) (Boots Pure Drug Company Ltd)
- [3] J.S. Nicholson, S.S. Adams, US 3,385,886 (28.5.1968) (Boots Pure Drug Company Ltd)
- [4] J.S. Nicholson, S.S. Adams, US 3,385,887 (28.5.1968) (Boots Pure Drug Company)
- [5] J.P. Rieu, A. Boucherle, H. Cousse, G. Mouzin, Tetrahedron, **42** (15) (1986) 4095
- [6] J.J. Diwan, Molecular Biochemistry II, www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBw eb/mb2/part1/19-eicos.ppt
- [7] Jugoslovenska farmakopeja, Savezni zavod za zaštitu i unapređenje zdravlja, 5 izd., 2 knjiga, Beograd, str. 479
- [8] Britanska farmakopeja, BP2000 1st Galley file 21, str. 16
- [9] Američka farmakopeja, USP 22-NF17, 1990, str. 685
- [10] SDBSWeb: [http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/\(29.1.2003\)](http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/(29.1.2003))
- [11] S.S. Adams, P. Bresloff, C.G. Mason, J. Pharm. Pharmacol., **35** (1986) 256
- [12] J.B. Dubeck, www.fda.gov/ohrms/dockets/daylys/01/oct01/100401/c000239.pdf
- [13] S. Ghosh, S.N. Pardo, R.G. Solomon, J. Org. Chem., **47** (24) (1982) 4692
- [14] G. Tsuchihashi, K. Ogura, S. Mitamura, DE 2,746,754 (27.4.1978) (Sagami Chem. Res. Center)
- [15] Y. Yamada JP 78,63,344 (6.6.1978) (Mitsui Toatsu Chemicals)
- [16] D.R. White, US 3,975,431 (17.8.1976) (Upjohn Company)
- [17] V.F. Martinov, A.V. Schelkunov, J. Gen. Chem. USSR, **27** (1957) 1271
- [18] G. Baddeley, E. Wrench, J. Chem. Soc., (1956) 4943

- [19] I. Nagayama, T. Okozaki, T. Sakamoto, T. Kutsama, JP 78,18,535 (20.2.1978) (Ota Pharmaceutical Co.)
- [20] T. Kawashima, M. Miyaka, Y. Iizaka, Y. Sawa, JP 76,100,040 (3.9.1976) (Kanabo)
- [21] K. Kogure, K. Nakagawa, H. Fukawa, *Agr. Biol. Chem.*, **39** (7) (1975) 1427
- [22] K. Kogure, N. Sueda, K. Nakagawa, H. Fukawa, *Agr. Biol. Chem.*, **40** (2) (1976) 435
- [23] S. Yoshimura, S. Tehino, T. Nakamura, JP 74,108,040 (14.10.1974) (Kohjin Co)
- [24] W. Dowd, D.N. Naffziger, US 4,186,270 (29.1.1980) (Dow Chemical Company)
- [25] J.M. Teulon, J.C. Cognaeq, F. Hertz, J.M. Lwoff, M. Foulon, F. Baert, M.J. Brien, L. Lacoumbe, J. Jacques, *J. Med. Chem.*, **21** (9) (1978) 901
- [26] Y. Yamada, JP 76,95,035 (20.8.1976) (Mitsui Pharmacia)
- [27] A. Yamada, N. Takemoto, K. Fujii, JP 77,139,037 (19.11.1977) (Kyowa Hakko Kogyo)
- [28] A. Yamada, T. Date, K. Fujii, JP 77,139,038 (19.11.1977) (- Kyowa Hakko Kogyo)
- [29] I. Shimizu, R. Hirano, Z. Matsamura, H. Nomura, K. Uchida, A. Sato, EP 0170147 (5.2.1986) (Nippon Petrochemicals Company Ltd)
- [30] R.W. Lin, R.C. Herndon, E.E. Atkinson, US 5,055,611 (08.10.1991) (Ethyl Corporation)
- [31] M. Arakawa, JP 77,97,930 (17.8.1977) (Nado Kenkyusho)
- [32] V. Elango, M.A. Murphy, B.L. Smith, K.G. Davenport, G.N. Mott, E.G. Zey, G.L. Moss, US 4,981,995 (1.1.1991) (Hoechst Celanese Corporation)
- [33] D.D. Lindley, T.A. Curtis, T.R. Ryan, E.M. de la Garza, C.B. Hilton, T.M. Kenesson, US 5,068,448 (26.11.1991) (Hoechst Celanese Corporation)
- [34] www.epa.gov/greenchemistry/aspa97.html
- [35] Y. Tanaka, H. Kojima, Y. Tsuji, US 4,843,172 (27.6.1989) (Daicel Chemical Industries)
- [36] R.A. Sheldon, L. Maat, G.Papadogianakis, US 5,536,874 (16.07.1996) (Hoechst Celanese Corporation)
- [37] R.V. Chaudhari, S.A. Majeed, J. Seayad, US 6,093,847 (25.07.2000) (Council of Scientific and Industrial Research)
- [38] T. Sakakada, JP 76,136,645 (26.11.1976)
- [39] P. Jiang, Z. Jiang, *Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi*, **22** (4) (1991) 145; CA115:182757
- [40] T. Omiya, M.M. Sabakini, JP 76,65,731 (7.6.1976) (- Fijikawa)
- [41] Y. Tanaka, Y. Hamada, S. Veanaka, JP 77,14,742 (3.2.1977) (Sagami Korzo Kaisha)
- [42] H. Yamada, T. Sonoda, JP 79,22,338 (20.2.1978) (Hamari Yakuhin Kogyo K.K.)
- [43] S. Hayashi, T. Nakai, N. Ishikawa, *Chem.Lett.* (1980) 651
- [44] S. Takano, K. Ogasawa, I. Nagajam, T. Katsuma, *Synth. Commun.*, **6** (5) (1976) 349
- [45] T. Sakada, JP 76,122,032 (25.10.1976)
- [46] S. Yoshimura, M. Ichino, Y. Nitta, T. Nakamura, JP 74,133,351 (21.12.1974) (Kohjin)
- [47] S. Miura, Y. Iizaka, JP 76,56,428 (18.5.1976) (Teikoku Chem. Ind.)
- [48] S. Yoshimura, M. Ishino, T. Nakamura, JP 75,04,040 (16.1.1975) (Kohjin Company)
- [49] T. Matsumara, K. Tani, JP 77,97,932 (17.8.1977) (Daito Kochi Company)
- [50] H. Zhang, A. Liu, X. Gong, *Yiyao Gongye*, **19** (8) (1988) 344
- [51] Z. Jiang, *Yiyao Gongye*, (3) (1984) 43
- [52] D.P. Riley, D.P. Getman, G.R. Beck, R.M. Heintz, *J. Org. Chem.*, **52** (2) (1987) 287
- [53] D.P. Getman, G.R. Beck, D.P. Riley, EP 226566 (24.06.1987) (Monsanto)
- [54] A. Yamada, T. Date, N. Takemoto, K. Fujii, JP 78,34,744 (31.3.1978) (Kyowa Hakko Kogyo Company)
- [55] P. Vila, ES 462,396 (1.6.1978) (Ricorvi S.A.)
- [56] G. Bruzzi, P. Vila, DE 2,724,702 (15.12.1977) (Valles Quimica S.A.)
- [57] Y. Yamada, JP 77,105,145 (3.9.1975) (Mitsui Toatsu Chem. Inc.)
- [58] S. Owaki, S. Kitamura, JP 77,65,243 (30.5.1977) (Teikohn Chem. Ind.)
- [59] J.T. Pinhez, B.A. Rowe, *Tetrahedron Lett.*, **21** (1980) 965
- [60] F. Chen, W. Yuan, *Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi*, **22** (5) (1991) 203; CA116:6216
- [61] F. Chen, C. You, X. Pan, X. Gu, *Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi*, **23** (1) (1992) 1; CA117:48039
- [62] H.R. Sonowane, D.G. Kulkarni, N.R. Ayyanger, EP 0336031 (11.10.1989) (Council of Scientific and Industrial Research)
- [63] F. Chen, H. Zhang, L. Bie, X. Feng, B. Li, *Hauxi Zoxue Zazhi*, **10** (3) (1995) 129; CA123:256280
- [64] C. Giordano, G. Castaldi, F. Uggeri, *Angew. Chem.*, **96** (1984) 413
- [65] T. Shiori, N. Kawai, *J. Org. Chem.*, **43** (14) (1978) 2936
- [66] T. Yamauchi, K. Hattori, K. Nakao, K. Tamaki, *J. Org. Chem.*, **53** (1988) 4858
- [67] W. Xiao, CN 1,082,022 (16.02.1994) (Xinhua Pharmaceutical Factory)
- [68] Y. Tamura, Y. Shiorouchi, J.I. Harada, *Synthesis*, (1984) 231
- [69] J.A. Walker, M.D. Pillai, *Tetrahedron Lett.*, **42** (1977) 3707
- [70] D.R. White, DE 2,726,561 (29.12.1977) (Upjohn Company)
- [71] J.A. Waalkers, DE 2,284,833 (21.12.1978) (Upjohn Company)
- [72] G. Tsuchihashi, K. Kitajama, S. Mitamura, *Tetrahedron Lett.*, **22** (1981) 4305
- [73] T. Yamauchi, K. Nakao, K. Kyoichi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, (6) (1987) 1255
- [74] F. Faigl, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.*, **32** (28) (1991) 3369
- [75] S. Kulkarni, N.K. Bhamare, H.V. Kamath, *Ind. J. Chem. Sec. B*, **28B** (11) (1989) 953; CA112:234911
- [76] G. Geisslinger, K.P. Stock, G.L. Bach, D. Loew, K. Brune, *Agents and Actions* **27** (3-4) (1989) 455
- [77] H. Alper, EP 0305089 (1.3.1989) (British Petroleum Company)
- [78] H. Alper, WO 9103452 (21.03.1991) (British Petroleum Company)
- [79] K. Zuan, X. Chungu, X. Baohan, CN 1,221,729 (07.0701999) (Lanzhou institute); CA133:43327
- [80] H. Zhao, Y.L. Wu, *Chin. Chem. Lett.*, **5** (6) (1994) 461; CA122:55687
- [81] A. Chan, WO 9209552 (11.06.1992) (Monsanto)
- [82] M.T. Estrada, ES 2,023,606 (16.01.1992) (ERCROS)
- [83] H.H. Paradies, S.B. Hanna, B. Schnieder, EP398288 (Medice Chem-Pharm Fabrik)
- [84] D. Hamon, R. Massy-Westropp, J. Newton, *Tetrahedron: Asymmetry*, **4** (7) (1993) 1435
- [85] M. Garcia, C. del Campo, E.F. Llama, J.M. Sanchez-Montero, V. Sinisterra, *Tetrahedron*, **49** (37) (1993) 8433
- [86] T. Bando, Y. Namba, K. Shishido, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8** (13) (1997) 2159
- [87] M. Cleij, A. Archelas, R. Furstoss, *J. Org. Chem.*, **64** (1999) 5029
- [88] S.H. Wu, Z.W. Guao, C.J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.*, **112** (1990) 1990

- [89] N. Lopez, V. Perez, F. Vazques, A. Sanchez, J. Chem. Tech. Biotech., **77** (2) (2002) 175
- [90] S. Takano, M. Yanase, K. Ogasawara, Heterocycles, **29** (9) (1989) 1849; CA113:23281
- [91] A. Ammazalorso, R. Amoroso, G. Bettoni, B. de Filippis, L. Giapietro, M. Pierini, M.L. Tricca, Tetrahedron Lett., **43** (2002) 4325
- [92] H. Lukas, O. Schuster, G. Rau, US 4,893,765 (08.01.1991) (PAZ)
- [93] T. Manimaran, US 5,015,764 (14.05.1991) (Ethyl Corporation)
- [94] H. Tung, S. Waterson, S.D. Reynolds, US 4,994,604 (19.02.1991) (Merck)
- [95] P. Hardy, P.F. Coe, A. Hirst, H.O. O'Donnell, WO 9412460 (9.6.1994) (Boots Company PLC)
- [96] T. Moller, W. Korsatko, Pharmazie, **55** (6) (2000) 449
- [97] M.K. Yeh, D.P. Wang, Zhonghna Yaouxue Zazhi, **44** (2) (1992) 14; CA117:76330
- [98] R. Abdel, A.E. Aboutaleb, A. Stamm, E.M. Samz, S.I. Rahman, J. Pharm. Belgique, **48** (6) (1993) 463; CA120:143888
- [99] A.H. Nada, A.F. El Walily, J. Pharm. Sciences, **13** (1) (1997) 1; CA127:239042
- [100] T. Kažić, Gotovi lekovi, 8.izd., Integra, Beograd, 2001, str. 277
- [101] Registar lekova 2000, Centar za informacije o lekovima, Apotekarska ustanova Beograd, Beograd, 2000, str. 110
- [102] K. Williams, R. Day, R.Knihinicki, A. Duffield, Biochem. Pharmacol., **35** (1986) 3403

SUMMARY

IBUPROFEN: SYNTHESIS, PRODUCTION AND PROPERTIES

(Professional paper)

Dušan Mijin¹, Milena Stanković², Slobodan Petrović^{1,2}

¹Faculty of Technology and Metallurgy, Belgrade, ²Hemofarm Group, Vršac

Since its introduction in 1969, ibuprofen has become one of the most common painkillers in the world. Ibuprofen is a NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drug) and like other drugs of its class it possesses analgetic, antipyretic and anti-inflammatory properties. While ibuprofen is a relatively simple molecule, there is still sufficient structural complexity to ensure that a large number of different synthetic approaches are possible. Since the introduction of pharmaceutical products containing ibuprofen, industrial and academic scientists have developed many potential production processes. This paper describes the history, synthesis and production, as well as the properties and stability of ibuprofen.

Key words: Ibuprofen • 2-(4-isobutyl phenyl)-propionic acid • 2-aryl propionic acid • Properties • Synthesis • Production • Stability • Ključne reči: Ibuprofen • 2-(4-izobutilfenil)propionska kiselina • 2-arylpropionska kiselina • Svojstva • Sinteza • Proizvodnja • Stabilnost •