

## Estudio espectroscópico computacional de Resonancia Magnética Nuclear del Ibuprofeno y sus principales precursores químicos

Lorena Meneses O<sup>1</sup>, María Fernanda Pilaquinga F<sup>1</sup> y Sebastián Cuesta H<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Química Computacional, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador. lmmeneses@puce.edu.ec

**Resumen.** Se presenta un estudio espectroscópico computacional del ibuprofeno y sus precursores químicos isobutilbenceno y 4-isobutilacetofenona. En la investigación se utilizó el programa de modelamiento electrónico estructural GAUSSIAN 03. Se realizó la optimización molecular de todas las estructuras de interés y se calcularon las propiedades espectroscópicas de resonancia magnética nuclear (RMN). Los espectros computacionales obtenidos fueron comparados con los espectros experimentales citados en la literatura, demostrando ser muy similares. Las principales diferencias se deben al estado de agregación, ya que los cálculos computacionales son realizados en estado gaseoso, mientras que los obtenidos de la literatura se encuentran en soluciones deuteradas. Los espectros computacionales son comparables con los resultados obtenidos de la literatura, lo que comprueba la aplicabilidad de estos métodos en procesos de síntesis y diseño de nuevos compuestos químicos.

**Palabras claves:** Ibuprofeno, modelamiento electrónico estructural, espectroscopia, Gaussian 03, RMN.

**Abstract.** In this research, a computational spectroscopic study of ibuprofen and its chemical precursor isobutylbenzene and 4-isobutylacetophenone was performed. Electronic structural modeling software GAUSSIAN 03 was used. All the structures of interest were optimized and their NMR spectroscopic properties obtained. Computational spectra were compared with the spectra obtained from the literature, proving to be quite similar. The main differences are due to the state of aggregation because the computational calculations were performed in gaseous state while those obtained from the literature are in deuterated solutions. Computational methods are comparable with results from the literature proving to be quite accurate. This proves the applicability of these methods in the synthesis and design of new chemical compounds.

**Keywords:** Ibuprofen, electronic structural modeling, spectroscopy, Gaussian 03, NMR.

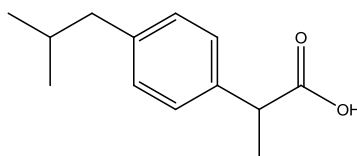
### 1. Introducción:

Gracias a los avances de la tecnología, hoy se puede conocer la estructura tridimensional de diferentes moléculas como las enzimas, y cómo ciertos medicamentos se acoplan a ellas. En países en vías de desarrollo, esta tecnología aún no está disponible, por lo que realizar estudios en esta rama se vuelve muy

complicado. El conocimiento de propiedades físicas, químicas y farmacológicas de principios activos, es de mucha utilidad industrial, ya que permiten conocer el comportamiento químico en el cuerpo humano y su mecanismo de acción.

Con un estudio computacional completo los principios activos, se pueden crear procesos de síntesis más eficientes, menos costosos o más sencillos; además, se pueden sintetizar nuevos fármacos de acción rápida y que produzcan menos efectos secundarios. Esto repercute en el costo de los medicamentos, que disminuye notablemente, pudiendo llegar a personas de escasos recursos. Los productos farmacéuticos representan entre el 15 y el 30 % de los gastos sanitarios en los países con economías en transición, y entre el 25 y el 66 % en los países en desarrollo [1].

El ibuprofeno (Figura 1), es uno de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) 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 [2]. 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**

Es un fármaco de primera elección, porque es menos probable que cause irritación gástrica y ulceración, un efecto secundario común en los AINES [1]. Por eso, desde la aprobación del ibuprofeno por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés), 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 [3]. Está catalogado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como medicamento esencial. Los medicamentos esenciales son vitales para prevenir y tratar enfermedades que afectan a millones de personas en el mundo entero [1].

El ibuprofeno, químicamente es una molécula quiral, es decir, que posee un carbono con cuatro sustituyentes diferentes. El carbono enlazado al grupo carboxilo es el átomo quiral, por lo que se presentan los isómeros R y S del ibuprofeno. Los dos isómeros tienen las mismas propiedades físicas, pero propiedades químicas distintas. A nivel comercial, se obtiene el ibuprofeno como mezcla racémica, con la presencia de los dos isómeros en proporciones iguales. La única técnica instrumental que permite diferenciar los isómeros R y S del ibuprofeno, es la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN).

La espectroscopia RMN se basa en la medida de la absorción de la radiación electromagnética en la región de las radiofrecuencias, aproximadamente de 4 a 900 MHz. En contraste con la absorción ultravioleta, visible e infrarroja, en el proceso de absorción están implicados núcleos de los átomos, en vez de los electrones exteriores [4]. La espectroscopia RMN es la prueba energéticamente más baja para examinar la estructura de las moléculas. Es una de las principales técnicas empleadas para obtener información física, química, electrónica y estructural sobre moléculas. Es una poderosa serie de metodologías que proveen información sobre la topología, dinámica y estructura tridimensional de moléculas, en solución y en estado sólido. La RMN da información sobre el número de átomos magnéticamente distintos de la muestra estudiada. Se puede determinar el número de cada uno de los distintos tipos de núcleos de hidrógeno, así como obtener información sobre la naturaleza del ambiente químico de cada tipo [4].

El fenómeno de resonancia magnética nuclear ocurre cuando un núcleo alineado con el campo magnético aplicado, es inducido a absorber energía y cambiar su orientación de spin con respecto al campo aplicado. Esto se produce, cuando la frecuencia del componente del campo eléctrico oscilante de la radiación entrante, es igual a la frecuencia del campo eléctrico generado por el núcleo, los dos campos se emparejan, y la energía puede ser transferida de la radiación entrante, al núcleo, causando el cambio de spin. No todos los protones en una molécula tienen resonancia a la misma frecuencia, porque están rodeados de diferentes ambientes electrónicos [5]. En RMN-<sup>1</sup>H se utiliza generalmente disolventes que no contienen hidrógeno (por ejemplo CCl<sub>4</sub>) o disolventes deuterados (D<sub>2</sub>O) [6]. La localización de los diferentes signos resonantes, depende tanto del campo magnético externo, como de la frecuencia. Ya que dos magnetos nunca van a tener exactamente el mismo campo, las frecuencias de resonancia van a variar. Por esto se usa tetrametilsilano (TMS) como material de referencia [7].

En la actualidad, las propiedades espectroscópicas de compuestos químicos pueden ser predichas utilizando programas computacionales. Gaussian 03, versión 2004. Es un software usado por químicos, bioquímicos, físicos, y otros científicos en el mundo. Se basa en las leyes fundamentales de la mecánica cuántica y utiliza métodos *AB Initio* y DFT. Gaussian 03 puede predecir energías, estructuras moleculares, frecuencias vibracionales y propiedades moleculares de moléculas y reacciones, en una variedad de ambientes químicos. Sus modelos se aplican a especies estables y compuestos difíciles de observar experimentalmente (estados de transición, intermedios y de vidas cortas) [8].

La teoría del funcional de la densidad (DFT por sus siglas en inglés), divide la energía electrónica en diferentes componentes que son calculados por separado: energía cinética, interacción electrón-núcleo, repulsión de coulomb, e interacción electrón-electrón. La premisa detrás de este método, es que la energía de una molécula puede ser determinada por la densidad de un electrón, en vez de por una función de onda [9]. La DFT se ha convertido, en los últimos años, en un método muy popular. Esta teoría es más reciente que los métodos *ab initio* [10]. La precisión de los resultados de los cálculos con DFT varía, dependiendo de la base que se escoja, así

como del funcional de la densidad. El funcional híbrido B3LYP es el más usado en cálculos moleculares. Esto se debe a la precisión de los resultados obtenidos en gran variedad de compuestos, particularmente moléculas orgánicas [10]. Este método, puede predecir geometría de moléculas, momentos dipolares, energía de reacción, altura de la barrera de reacción, frecuencias vibracionales, espectro IR, UV/VIS, RMN, etc.

El propósito de la química computacional, es la determinación de propiedades químicas de interés, así como el desarrollo de compuestos novedosos y el mejoramiento de procesos de síntesis. La química computacional elimina en gran medida costos de experimentación y tiempo [11]. Con cálculos computacionales, se puede modelar un sistema molecular antes de sintetizar una molécula en el laboratorio; y, aunque no son perfectos, son bastante buenos para descartar un 90 % de posibles compuestos que son inadecuados para su uso. En ningún caso, la aplicación de la química computacional sustituye la experimentación en el laboratorio, sino que sirven como una herramienta versátil para estudiar el funcionamiento de la materia.

En esta investigación, se aplicaron los conceptos espectroscópicos de resonancia magnética nuclear, dentro del marco de la Teoría del Funcional de la Densidad, y se compararon con los espectros obtenidos de la literatura, para comprobar la exactitud de estos métodos en la identificación y desarrollo de fármacos.

## 2. Metodología

Todos los cálculos se realizaron en el estado fundamental optimizado de las moléculas al nivel de teoría B3LYP/6-311G(d,p) implementado en el paquete GAUSSIAN 03 [12]. Se utilizó el programa Gauss View 4.1 como software de visualización. Para obtener los espectros  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN y  $^{17}\text{O}$  RMN, se utilizó la palabra NMR=GIAO en el archivo de entrada.

Los espectros obtenidos fueron comparados con los espectros experimentales tomados de literatura [13].

## 3. Resultados

Como se puede observar en la Figura 2, el espectro RMN, es un gráfico que registra las señales de resonancia en forma de picos. Para la interpretación de un espectro RMN, se deben tomar en cuenta cuatro aspectos: el número, la posición, la multiplicidad y el área de las señales. El número de señales presentes en un espectro corresponden al número de tipos de hidrógeno distintos existentes en la molécula. Los tipos de hidrógeno se refieren a los diferentes entornos moleculares, electrónicos y estéricos, que puede percibir un hidrógeno, por su situación concreta en una molécula [14]. En la Figura 2 se presentan los espectros RMN de protón para los precursores químicos del ibuprofeno: isobutilbenceno y 4-isobutilacetofeno; y de los productos isoméricos: R-ibuprofeno y S-ibuprofeno.

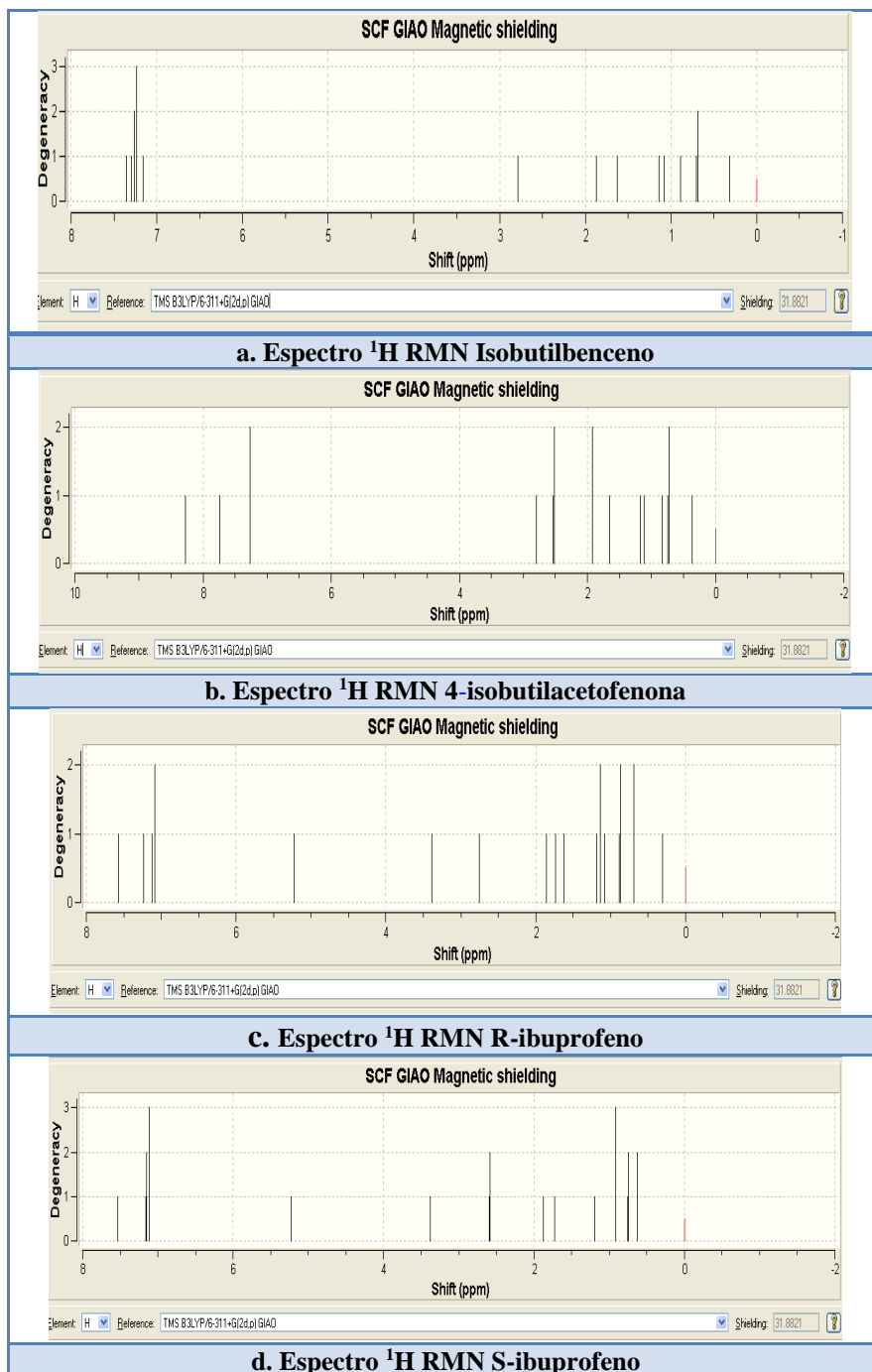


Figura 2. Espectros computacionales <sup>1</sup>H de Resonancia Magnética Nuclear de las moléculas en estudio.

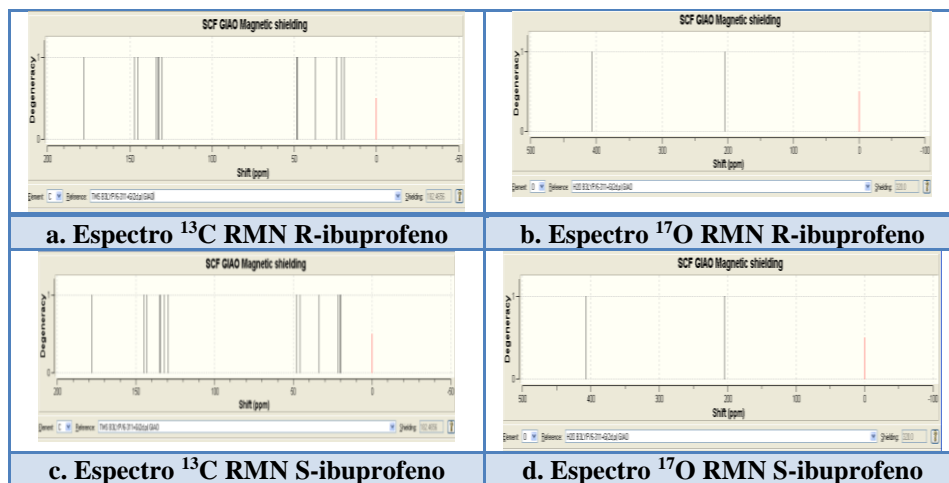
El isobutilbenceno (Figura 2a), posee 14 picos, por lo que tiene igual número de tipos de hidrógenos. La 4-isobutilacetofenona tiene 15 picos en su espectro (Figura 2b). A pesar de ser isómeros, el R-ibuprofeno tiene 17 picos (Figura 2c), mientras el S-ibuprofeno posee 15 picos (Figura 2d).

La posición de las señales, hace referencia al valor de abscisa con que cada señal aparece en el espectro, y que es función del campo magnético necesario para hacer resonar cada tipo de hidrógeno, influenciado por entornos electrónicos moleculares distintos [14]. Al igual que en la espectroscopia de infrarrojos, la posición de las bandas va ser específica para cada tipo de hidrógeno, pudiendo así realizar una dilucidación de la estructura. En la literatura, se encuentran gráficos de correlación para valores de desplazamientos químicos de protón, donde se muestran los valores para varios tipos de hidrógeno. Los más representativos en los cuatro espectros son las bandas entre 7 y 8 ppm, que pertenecen a los hidrógenos del anillo aromático de las moléculas.

Como puede apreciarse en la Figura 2, las señales que representan a los distintos tipos de hidrógeno son señales simples, o también llamadas singletes, es decir señales compuestas de un único pico. Los espectros producidos computacionalmente tienen esta característica, ya que cada pico representa a un tipo de hidrógeno. Sin embargo, en espectros experimentales, es muy frecuente encontrar señales múltiples conteniendo varios picos, con una proporción definida, representando en conjunto a un sólo tipo de hidrógeno. La causa de esta multiplicidad es el efecto magnético que ejercen los núcleos de hidrógeno contiguos sobre el hidrógeno en resonancia, lo que se conoce como *acoplamiento spin-spin* [14].

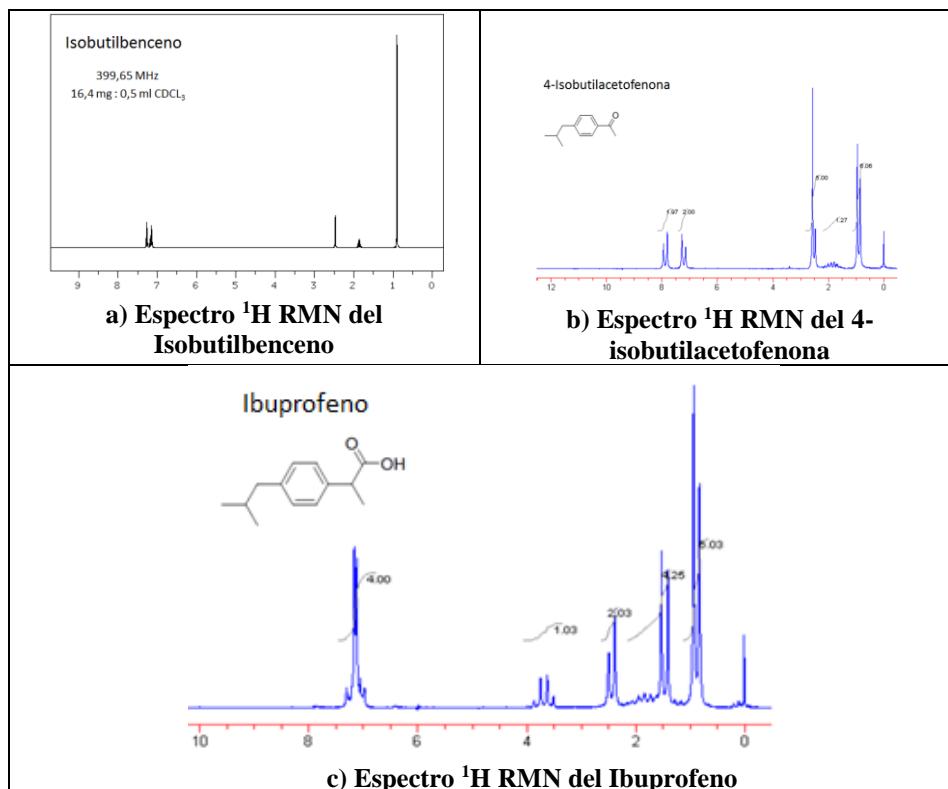
El último parámetro a considerar es el área bajo las señales. La absorción de energía que se produce al entrar en resonancia un tipo de hidrógeno, es directamente proporcional al número de hidrógenos que integran ese tipo, porque a mayor número de átomos de hidrógeno, se requiere más energía y se aprecia una mayor intensidad en la señal generada [14]. Así, en el caso del isobutilbenceno, podemos observar que existe un pico con el triple de área que la mayoría y dos con el doble de área. Esto nos indica que hay tres hidrógenos que están en un mismo ambiente y cuatro hidrógenos en dos ambientes distintos. En el caso de la 4-isobutilacetofenona, hay cuatro picos con un área de 2. El R-ibuprofeno posee 4 picos de área 2 y el S-ibuprofeno cuatro picos de área 2 y dos picos de área 3.

El programa permite obtener, además, el espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de las estructuras analizadas. En el caso del ibuprofeno y de la 4-isobutilacetofenona, también se puede obtener el espectro  $^{17}\text{O}$  RMN. En la Figura 3, se presentan los espectros  $^{13}\text{C}$  RMN y  $^{17}\text{O}$  RMN del ibuprofeno. Estos espectros son analizados de la misma forma que los anteriores. Debido a la estructura del ibuprofeno, el espectro  $^{17}\text{O}$  RMN nos ayuda a complementar la dilucidación estructural, sin embargo, no aporta a la diferenciación entre isómeros; mientras el espectro  $^{13}\text{C}$  RMN es bastante útil para la identificación de la estructura de la molécula, y sirve para la identificación de cada isómero.



**Figura 3. Espectros computacionales  $^{13}\text{C}$  RMN  $^{17}\text{O}$  RMN de ibuprofeno**

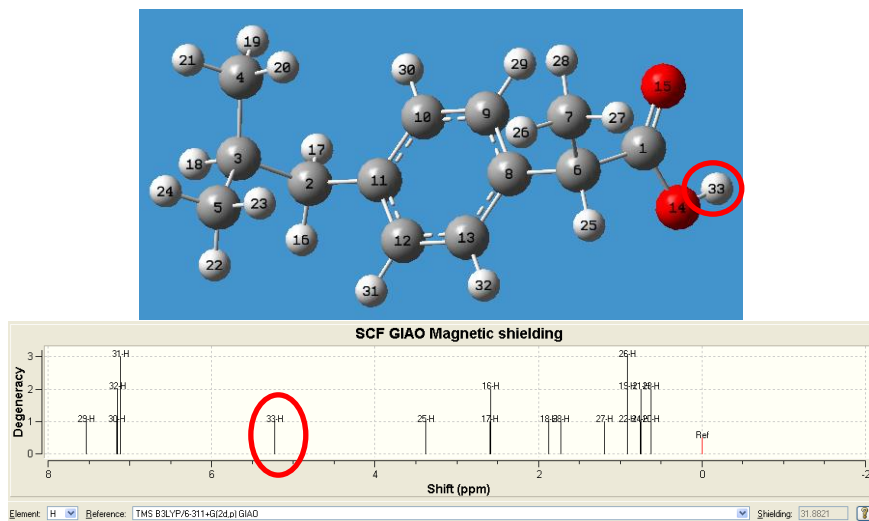
A diferencia de la espectroscopia de infrarrojos, la resonancia magnética nuclear puede determinar la configuración absoluta de isómeros, sean estos *cis* y *trans* o R y S. Esto se debe a que al cambiar la conformación, cambia el ambiente químico, lo que permite determinar la posición exacta de cada núcleo. Así, al comparar el espectro de resonancia magnética del ibuprofeno obtenido computacionalmente, con uno obtenido en la literatura (Figura 4), se puede notar diferencias, debido a que el espectro del modelo computacional es de un solo isómero, mientras que el experimental es de la mezcla racémica. En la Figura 4, también se muestran los espectros experimentales de los dos precursores.



**Figura 4. Espectros experimentales de Resonancia Magnética Nuclear de las moléculas en estudio [13]**

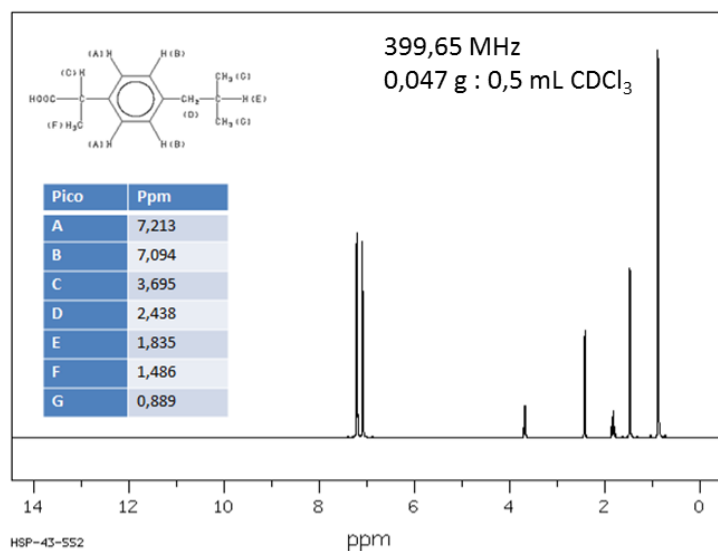
A pesar de ser diferentes, los espectros experimentales y computacionales poseen varias similitudes. Entre estas, se puede observar que entre 0 a 4 ppm se encuentran la mayoría de los picos. Luego de los 4 a los 7 ppm no se encuentran picos y entre 7 y 8 ppm se encuentran los últimos picos. Alrededor de los 5 ppm aparece un pico tanto en el espectro computacional del S ibuprofeno como del R ibuprofeno, que no aparece en el espectro experimental. Al investigar qué hidrógeno estaba produciendo la señal, se pudo comprobar que era el hidrógeno del grupo hidroxilo, como se puede observar en la Figura 5.





**Figura 5. Espectro  $^1\text{H}$  RMN del S ibuprofeno con los hidrógenos marcados**

En el Chemical Book [15], se encontró el espectro del ibuprofeno con su interpretación (Figura 6). Ahí se puede ver que el hidrógeno del hidroxilo no produce ningún pico. Esto se debe, a que los protones en grupos como alcoholes (R-OH), aminas (R-NH-), ácidos carboxílicos (RCOOH) o tioles (R-SH), son clasificados como lábiles, o protones fácilmente intercambiables. Los protones lábiles dan lugar a una amplia gama de resonancias en el espectro  $^1\text{H}$  RMN, y sus desplazamientos químicos dependen críticamente del solvente, la concentración y la temperatura. Los protones lábiles se intercambian rápidamente entre ellos y también con protones del agua o agua deuterada, desapareciendo la señal en el espectro [16].



**Figura 6. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear teórico del ibuprofeno [15]**

En el espectro obtenido de literatura de la Figura 6, se observan 7 bandas, lo que ya marca una diferencia entre el espectro computacional y teórico. Los picos que aparecen entre 6 y 8 ppm, pertenecen a los hidrógenos del anillo aromático. El pico en 3.7 ppm pertenece al carbono  $\alpha$  del propionato. Éste se muestra como un cuadruplete debido al acoplamiento spin-spin producido por el hidrógeno del grupo ácido y los 3 hidrógenos del carbono contiguo. Las señales entre 0 a 2,5 ppm se encuentran muy juntas, por lo que no se puede determinar la multiplicidad de cada señal. Al comparar con el espectro computacional, se observa que en esa zona existen 4 picos, pertenecientes a los hidrógenos del isobutilo y a los hidrógenos del carbono Beta del propionato.

#### 4. Conclusiones

Los métodos computacionales, como el modelamiento electrónico estructural, son totalmente comparables con resultados obtenidos experimentalmente, demostrando ser bastante precisos. Esto comprueba la aplicabilidad de estos métodos en el proceso de síntesis y diseño de nuevos compuestos orgánicos. Los espectros RMN experimentales, comparados con los computacionales, poseen pequeñas diferencias, causadas por el estado de agregación del cálculo computacional (fase gaseosa).

#### 5. Agradecimiento

A la DGA-PUCE, a través del proyecto J13075.

## 6. Referencias

1. WHO Media centre, Medicamentos: Medicamentos esenciales, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs325/es/index.html>,
2. Lednicer, D. *The organic Chemistry of Drug Synthesis*, Wiley-Interscience, New Jersey, USA, pp 85-86 (2008)
3. Nelson, D. y Cox, M. *Lehninger Principles of Biochemistry*, 5<sup>ta</sup> edición, W.H Freeman and Company, New York, USA, pp 184, 358, 817, 1184 (2008)
4. Skoog, D. *Principios de Análisis Instrumental*, 5<sup>ta</sup> edición, McGraw-Hill, Madrid, España, pp 346, 481 (2001)
5. Pavia, D., Lampman, G. y Kris, G. *Introduction to Spectroscopy*, 3<sup>era</sup> edición, Thomson Learning Inc., USA, pp 14, 15, 23, 102, 103, 110, 353 (2001)
6. Rubbinson, K. y Rubbinson J. *Análisis Instrumental*, Pearson Education, Madrid, España, pp 484-486 (2001)
7. Levin, C., Kundu, J., Janesko, B., Scuseria, G., Raphael, R. y Halas N. Interactions of Ibuprofen with Hybrid Lipid Bilayers Probed by Complementary Surface-Enhanced Vibrational Spectroscopies, *Journal of Physical Chemistry B*, 112, pp 14168–14175 (2008)
8. Gaussian Inc. Gaussian 09: Expanding the limits of computational chemistry, [http://www.gaussian.com/g\\_prod/g09b.htm](http://www.gaussian.com/g_prod/g09b.htm)
9. Parr, R. G., Yang, W.. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, Oxford, pp 47-66 (1989)
10. Young, D. *Computational Chemistry A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*, John Wiley & Sons Inc., USA, pp 1, 3, 19, 86, 113 (2001)
11. Ramachandran, K. *Computational Chemistry and Molecular Modeling Principles and Applications*, Springer-Verlag, UK, pp 2, 115 (2008)
12. Frisch, M. J. *et.al.* Gaussian 03, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT (2004)
13. Kjonaas, R., Williams, P., Counce, D. y Crawley, L. (2011). Synthesis of Ibuprofen in the Introductory Organic Laboratory (Supporting information), *Journal of Chemical Education*, 88, pp 825–828
14. Palop, J. Tutorial para la interpretación de espectros de resonancia magnética nuclear de protón, [www.unav.es/ocw/avanzada\\_q/TUTOR\\_RMN.pdf](http://www.unav.es/ocw/avanzada_q/TUTOR_RMN.pdf)
15. Chemical book INC. <http://www.chemicalbook.com>
16. Field, L., Sternhell, S. y Kalman J. *Organic Structures from Spectra*, 5<sup>ta</sup> edición, John Wiley & Sons Ltd, London, pp 52, 53 (2013)