

# Ketoprofen

---

**Kapustić, Monika**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:292735>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-14**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Monika Kapustić

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

# **KETOPROFEN**

## **Završni rad**

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: prof. dr. sc. Ines Primožič

Zagreb, 2020. godina.



Datum predaje prve verzije Završnog rada:

15.07.2020.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

25. rujna 2020.

Mentor rada: prof. dr. sc. Ines Primožič

Potpis:



## Sadržaj

<b>SAŽETAK .....</b>	<b>VII</b>
<b>§ 1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. Fizikalna svojstva.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2. Sinteza ketoprofena.....</b>	<b>4</b>
<b>2.3. Sinteza koja uključuje Wittig-Hornerovu reakciju .....</b>	<b>4</b>
2.3.1. Sinteza 3-benzoilcikloheksanona .....	4
2.3.2. Benzoilacija.....	5
2.3.3. Hidrogeniranje .....	5
2.3.4. Wittig- Hornerova reakcija .....	6
2.3.5. Saponifikacija.....	7
<b>2.4. Sinteza ketoprofena iz (3-benzoilfenil)-acetonitrila .....</b>	<b>8</b>
2.4.1. Nukleofilna supstitucija.....	9
2.4.2. Kisela hidroliza.....	9
<b>2.5. Sinteza ketoprofena koja uključuje Friedel- Craftsovo aciliranje.....</b>	<b>10</b>
2.5.1. Tvorba acil- halogenida .....	10
2.5.2. Friedel- Craftsovo aciliranje.....	11
2.5.3. Hidroliza .....	11
<b>2.6. Kiralnost ketoprofena .....</b>	<b>12</b>
<b>2.7. Mehanizam djelovanja, farmakokinetika, metabolizam i toksikologija.....</b>	<b>14</b>
2.7.1. Mehanizam djelovanja .....	14
2.7.2. Farmakokinetika, metabolizam i toksikologija.....	15
2.7.3. Lokalna uporaba.....	15
<b>§ 3. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>16</b>



## SAŽETAK

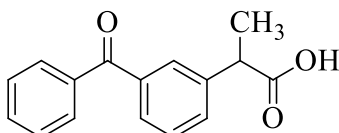
Ketoprofen spada u nesteroidne protuupalne lijekove. Služi za liječenje raznih bolesti kao što su osteoartritis i reumatoidni artritis, pri čemu smanjuje bol i oticanje. Spada u skupinu supstituiranih 2-arilpropionskih kiselina. Moguće ga je sintetizirati na mnogo načina, a u ovom radu su opisana tri načina sinteze. Sintetski putevi razlikuju se po početnom spoju, a korišteni su 3-benzoilcikloheksanon, (3-benzoilfenil)-acetonitril i 3-(1-cijanoetil)benzojeva kiselina. Iako se ketoprofen najčešće proizvodi kao racemat, samo (*S*)- enantiomer ketoprofena pokazuje protuupalna svojstva pa je važno moći izolirati optički čisti ketoprofen. Ketoprofen ima kratko vrijeme poluživota, jednostavan metabolizam i ne akumulira se u organizmu korištenjem velikih doza. Djeluje tako da inhibira enzim ciklooksigenazu čime inhibira i sintezu prostaglandina koji je odgovoran za pojačan osjet boli. Nuspojave koje se javljaju konzumacijom ketoprofena su dijareja, mučnine, povraćanje i druge. Radi smanjenja nuspojava razvijene su lokalne metode primjene ketoprofena, u obliku gelova, flastera, krema, sprejeva, od čega su najbolje rezultate pokazali flasteri za lokalnu upotrebu.



## § 1. UVOD

Ketoprofen je ne-steroidni protuupalni lijek i pripada velikoj skupini lijekova NSAID (engl. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs*). NSAID su jedna od najčešće korištenih skupina lijekova, a posjeduju antiupalna, analgetska i antipiretska svojstva.<sup>1</sup> Široko su korišteni kao racemati koji kontroliraju simptome reumatoidnog osteoartritisa ili sličnih bolesti upale tkiva. Najveća prednost ketoprofena kao lijeka u usporedbi s ostalim ne-steroidnim protuupalnim lijekovima je jačina i manji broj nuspojava. Lijek se danas prodaje u cijelom svijetu u brojnim oblicima: kapsule, injekcije, čepići, gelovi ili flasteri za lokalnu upotrebu.

Ketoprofen pripada skupini 2-arilpropionskih kiselina sa benzoilnom skupinom u *meta*-položaju (Slika 1). Prvi put je sintetiziran u istraživačkom laboratoriju farmaceutske kompanije Rhone-Poulenc u Parizu 1967. godine, a prvi put je odobren za kliničku uporabu u Francuskoj i Ujedinjenom Kraljevstvu 1973. godine.<sup>1</sup> Ketonal, Orudis KT, Actron, Knavon, Oruvail i Ketoflam samo su neki od lijekova koji sadrže ketoprofen kao aktivnu tvar. Ketoprofen se brzo se apsorbira, metabolizira i izlučuje iz organizma, ali može uzrokovati i neke probavne poremećaje. Da bi se to spriječilo razvijene su brojne varijante za lokalnu uporabu lijeka.



Slika 1. Struktura ketoprofena

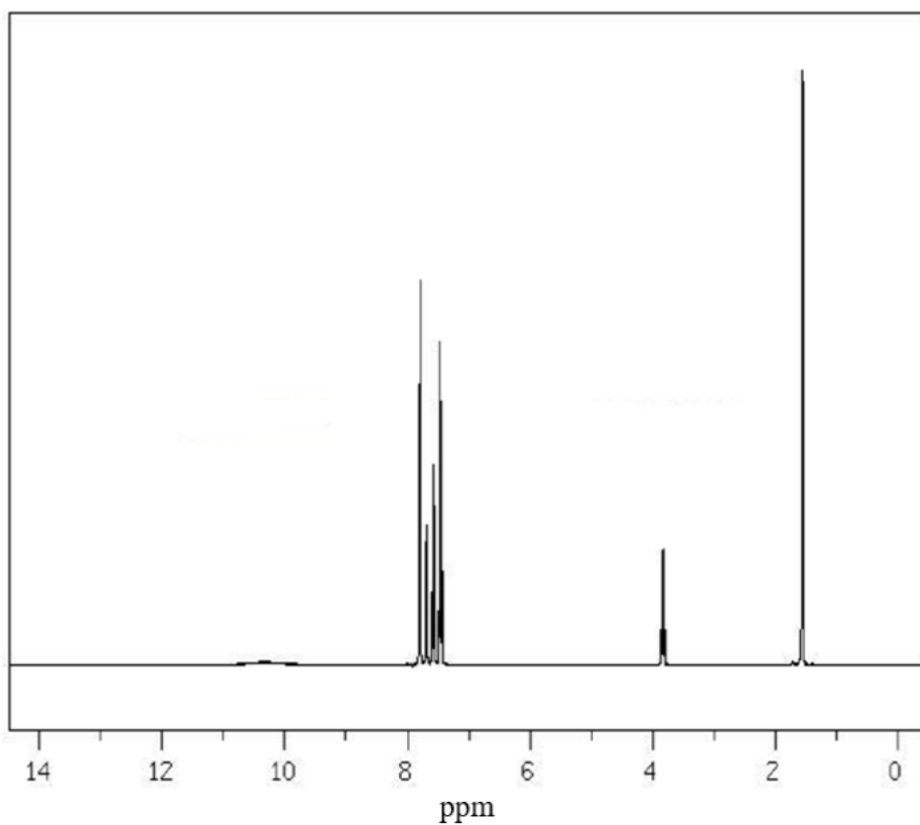
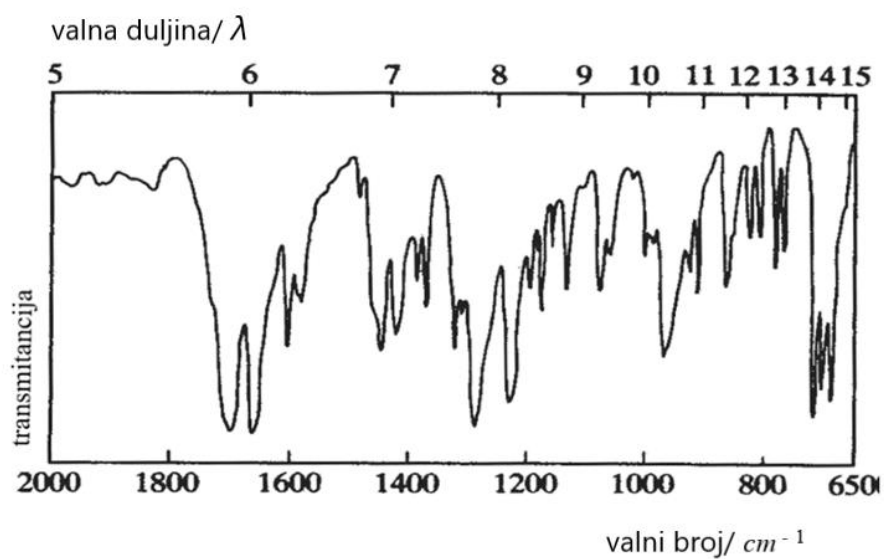
## § 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

### 2.1. Fizikalna svojstva

Ketoprofen dolazi u obliku bijelog nadražujućeg praha, bez mirisa i okusa. Temperatura tališta mu je između 91 °C i 96 °C. Topljiv je u eteru, etanolu, oktanolu, dizopropil-eteru, acetonu, kloroformu, dimetilformamidu, metanolu i etil-acetatu, a u vodi je gotovo netopljiv.<sup>2</sup>

Ketoprofen je slaba monokarboksilna kiselina s  $pK_a$  vrijednošću između 4,23 i 4,60 u vodi. pH vodene otopine ketoprofena koncentracije  $c=3,95 \cdot 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$  je 6,5. Ne mijenja se pri sobnoj temperaturi. Također, zagrijavanjem 30 minuta na temperaturi 98 °C ne dolazi do raspada molekule. Ketoprofen se mora zaštititi od svjetla i vlage zato što izlaganjem vlagi i svjetlu nakon samo sat vremena dolazi do stvaranja neželjenih nusprodukata koji onečišćuju uzorak.<sup>2</sup>

Na slici 2. prikazan je  $^1\text{H}$  NMR spektar ketoprofena u  $\text{CDCl}_3$  na uređaju EM-360 6MHz. Najodsjenjeniji vodikov atom je onaj na hidroksilnoj skupini kiseline i njegov pomak je oko 10,50 ppm. Uočava se multiplet nešto iznad 7 ppm koji prikazuje aromatske protone. Na 3,82 ppm vidljiv je kvartet koji odgovara metinskoj skupini, a na 1,55 ppm vidljiv je dublet koji odgovara metilnoj skupini. Na IR spektru ketoprofena na slici 3. najuočljivija su istezanja hidroksilne skupine pri 3200-2500  $\text{cm}^{-1}$ , istezanje karboksilne skupine kiseline pri 1695  $\text{cm}^{-1}$  te istezanje karboksilne skupine ketona pri 1655  $\text{cm}^{-1}$ .

Slika 2.  $^1\text{H}$  NMR spektar ketoprofena<sup>3</sup>

Slika 3. IR spektar ketoprofena (preuzeto i prilagođeno prema referenci 4)

## 2.2. Sinteza ketoprofena

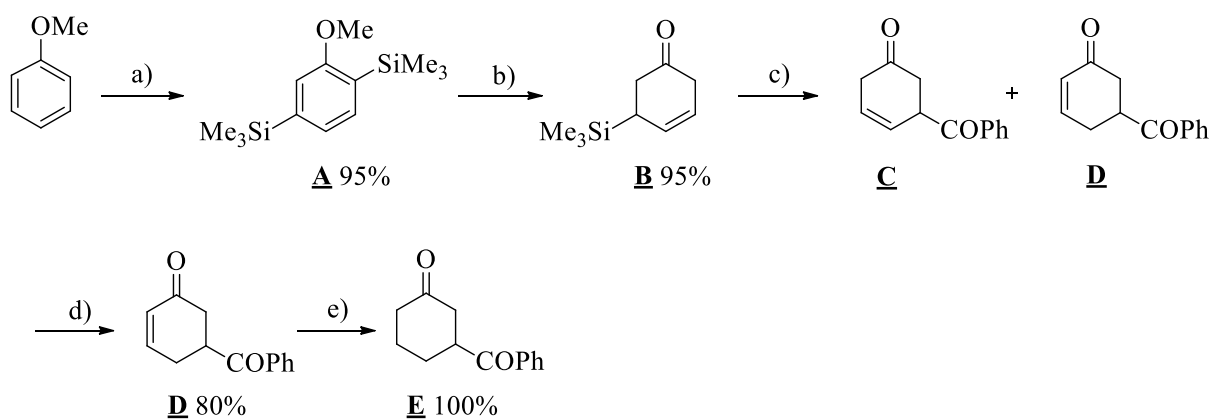
Iako struktura ketoprofena djeluje naoko relativno jednostavno, radi se *meta*-disupstituiranom derivatu benzena koji je prilično izazovno sintetizirati. Od prve primjene razvijene su različite metode i opisani su brojni putevi sinteze ketoprofena. U ovom poglavlju ukratko će biti opisani neki od najstaknutijih načina dobivanja ketoprofena, odnosno različiti sintetski putevi koji kreću od različitih početnih spojeva.

## 2.3. Sinteza koja uključuje Wittig-Hornerovu reakciju

Najvažniji korak prve opisane sinteze ketoprofena je sinteza ključnog međuprodukta 3-benzoilcikloheksanona.<sup>1</sup> On je također međuprodukt i u sintezi ostalih 2-arilpropionskih kiselina kod kojih se supstituent nalazi u *para*- položaju na aromatskom prstenu, što ovu sintezu čini još izazovnijom. Iz 3-benzilcikloheksanona se dalje Wittig-Hornerovom reakcijom, saponifikacijom i aromatizacijom dobiva ketoprofen.

### 2.3.1. Sinteza 3-benzoilcikloheksanona

Najvažniji korak sinteze ketoprofena je upravo sinteza 3-benzoilcikloheksanona kao ključnog međuprodukta prema shemi na slici 4.



a)  $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{Li}/\text{THF}$ ,  $0-5^\circ\text{C}$ , 12h; b)  $\text{H}_3\text{O}^+$ /aceton, r.t.; c)  $\text{PhCOCl}/\text{AlCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C}$ , 1h; d)  $40^\circ\text{C}$ , 2h; e)  $\text{H}_2$ , Pd/C, 5h.

Slika 4. Shema sinteze 3-benzilcikloheksanona

Sinteza počinje od anisola, tj. metoksibenzena. Anisol reagira sa trimetilsilil-kloridom,  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ . Trimetilsilil-klorid je silil-klorid koji se sastoji od centralnog silicijevog atoma kovalentno vezanog za jedan atom klora i tri metilne skupine, a koristi se kao jak elektrofil.

Radi se o procesu sililacije u kojem dolazi do zamjene protona s trimetilsililnom skupinom. Reakcija se provodi uz tetrahidrofuran, THF, kao otapalo. Postupak se provodi na temperaturi 0 °C-5 °C u trajanju od 12 sati. Ovom reakcijom dobiva se spoj **A** uz 95%-tno iskorištenje.<sup>1</sup>

Drugi korak je reakcija u kiselom mediju u kojem nastaje spoj **B**, 5-trimetilsililcikloheks-3-enon. Reakcija je provedena također u jako dobrom iskorištenju od 95%.<sup>1</sup>

### 2.3.2. Benzoilacija

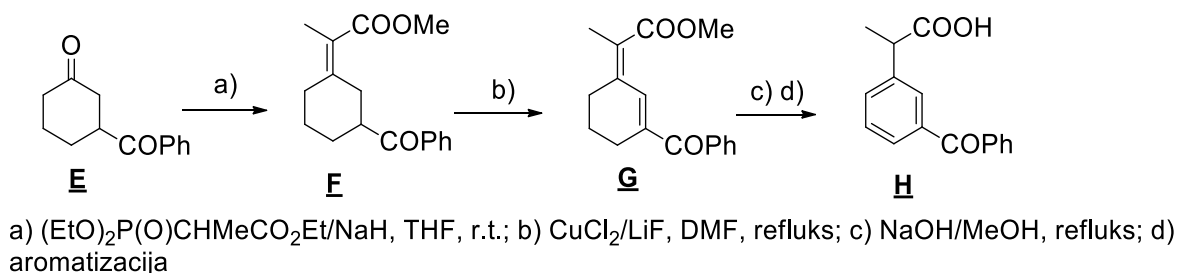
Zatim je benzoilacijom spoja **B** dobivena smjesa spojeva **C** i **D**, 5-benzoilcikloheks-3-enona i 5-benzoilcikloheks-2-enona. Brzom izomerizacijom spoja **C** dobije se spoj **D**, 5-benzoilcikloheks-2-enon. Reakcija benzoilacije reakcija je izmjene trimetilsililne skupine benzoilnom koja dolazi iz benzoil-klorida. Benzoil-klorid je acil-halogenid. Acil-halogenidi, derivati karboksilnih kiselina, jako su reaktivni spojevi podložni nukleofilnoj supstituciji. U benzoil-kloridu klorid se ponaša kao dobra izlazna skupina što benzoil-klorid čini dobrom acilirajućom skupinom. Reakcija je katalizirana Lewisovom kiselinom aluminijevim(III) kloridom, AlCl<sub>3</sub>. Izomer **C** se ne izolira, nego se dalje zagrijavanjem oko dva sata na temperaturi od 40 °C nastoji sav prevesti u izomer **D**. Spoj **D** se zatim pročisti prekrizacijom i rezultat je bezbojna krutina s 80%-tnim iskorištenjem.<sup>1</sup>

### 2.3.3. Hidrogeniranje

Sljedeći korak je hidrogeniranje spoja **D** uz paladij na aktivnom ugljiku kao katalizator. Hidrogeniranje je reakcija u kojoj vodik reagira s nekim spojem, najčešće u prisutnosti katalizatora kao što su nikal, paladij ili platina. Hidrogeniranje se obično koristi za adiciju molekule vodika na molekulu, a najčešće je to alken ili alkin. U ovom slučaju, hidrogeniranjem spoja **D**, vodik se adira na dvostruku ugljik – ugljik vezu i tako se iz nezasićenog cikloheksenskog prstena dobiva zasićen cikloheksanski prsten, tj. iz 5-benzoilcikloheks-2-enona dobiva se 3-benzoilcikloheksanon, ključni međuprodukt u sintezi ketoprofena. Hidrogeniranje se odvija 5 sati uz tlak vodika 1,1 bar. Nakon filtriranja katalizatora i uparavanja otapala dobiven je uljni produkt sa iskorištenjem od 100%. Dobiveni produkt dovoljno je čist da nije potrebno daljnje pročišćavanje. Ovaj način sinteze dobar je način za dobivanje željenog međuprodukta, ali i za dobivanje njegovih homologa s obzirom da se sililacija može upotrijebiti i na nekim drugim *para*- supstituiranim anisolima.<sup>1</sup>

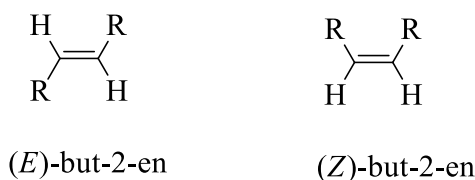
## 2.3.4. Wittig- Hornerova reakcija

Nakon dobivanja ključnog međuprodukta u sintezi ketoprofena, 3-benzoilcikloheksanona, ketoprofen se dobiva Wittig- Hornerovom ili Horner- Wadsworth- Emmonsovom reakcijom nakon koje slijedi saponifikacija i aromatizacija. Sintaza se odvija prema shemi na slici 5.



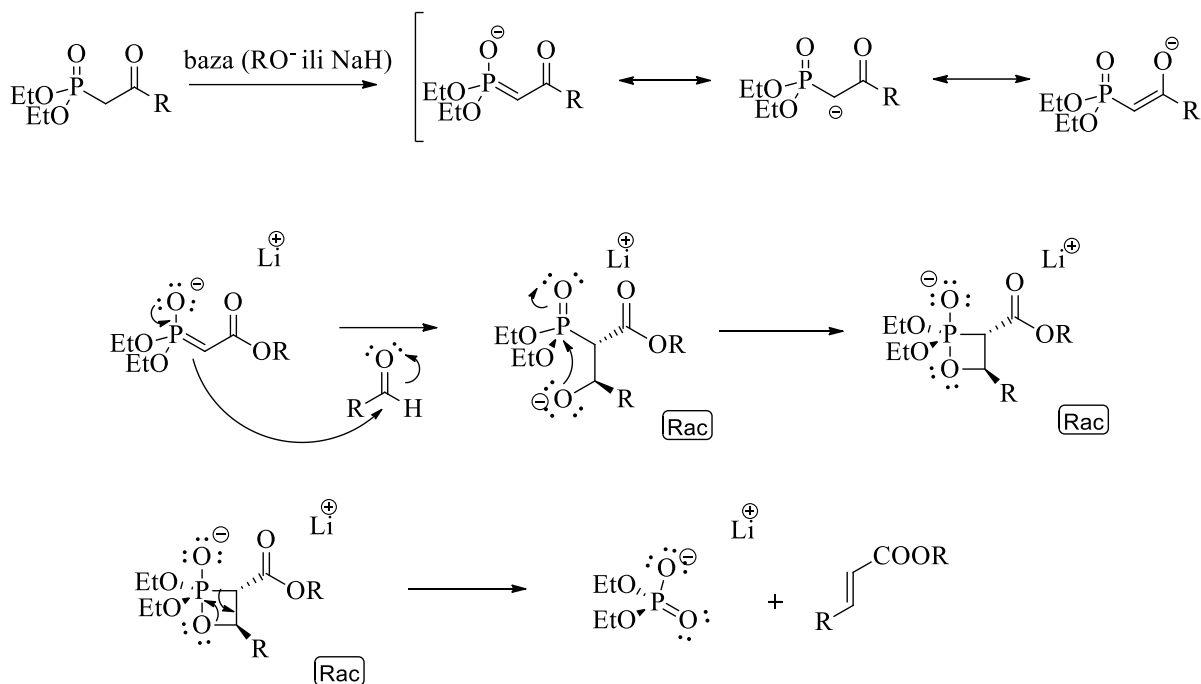
Slika 5. Shema sinteze ketoprofena počevši od 3-benzoilcikloheksanona

Wittig-Hornerova reakcija je reakcija spajanja u kojoj se aldehidi ili ketoni spajaju s karbanionima stabiliziranim fosfonatima dajući preferirano *E*-alkene. Reakcija je ime dobila po znanstvenicima Leopoldu Horneru, Williamu S. Wadsworthu i Williamu D. Emmonsu. Wittig-Hornerova reakcija varijacija je Wittigove reakcija samo što se u Wittigovoj reakciji koriste fosfonijevi ilidi, a u Wittig- Hornerovoj fosfonatno stabilizirani karbanioni koji su bolji nukleofili, a slabije baze. Reakcija započinje deprotonacijom fosfonata pomoću natrijeva hidrida ili alkoksidnih aniona pri čemu nastaje fosfonatni karbanion koji zatim dobro reagira s aldehydima i ketonima dajući *E*- alkene. Prateći Cahn-Ingold- Prelog pravila i opisujući apsolutnu stereokemiju dvostrukih veza vidljivo je da postoje dvije vrste geometrijskih izomera, *E*- i *Z*- alkeni. Oni se razlikuju po položaju prioritetnih skupina u odnosu na dvostruku vezu. Kod *E*- alkena skupine većeg prioriteta nalaze se na suprotnim stranama dvostruke veze, a kod *Z*- alkena skupine većeg prioriteta nalaze se s iste strane dvostruke veze (slika 6).



Slika 6. Općenit prikaz *E*- i *Z*- alkena

Mehanizam reakcije sličan je mehanizmu Wittigove reakcije i prikazan je na slici 7.



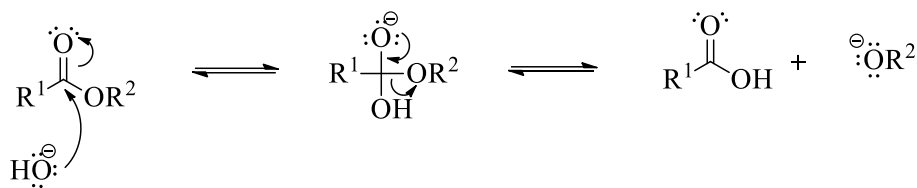
Slika 7. Općeniti prikaz mehanizma Wittig- Hornerove reakcije

Natrijev hidrid deprotonira fosfonatni ester i daje enoladni tip aniona. Enoladni anion dobar je nukleofil pa napada karbonilnu skupinu 3-benzoilcikloheksanona. Karbanion napada karbonilnu skupinu tako da nastane *anti*- diastereoizomer oksafosfetana zbog steričke prirode. Kad bi došlo do tvorbe *syn*- diastereoizomera te dvije skupine bile bi međusobno u nepovoljnom steričkom odnosu te je zato tvorba *E*- alkena puno brža i vjerojatnija. Četveročlani prsten brzo se raspada na alken i dietilfosfat. Takvom reakcijom dobiven je *E*- alken **F**.<sup>1</sup>

Sljedeća reakcija je formiranje dvostruke veze pomoću litijevog fluorida. Fluoridni ion jak je nukleofil i oduzima proton cikloheksanskom prstenu pri čemu zaostali elektroni formiraju dvostruku vezu. Kao otapalo se koristi dimetilformamid, DMF. DMF je prozirna, bistra, higroskopska tekućina. Dobro je otapalo zbog visoke dielektrične konstante i aprotične prirode.<sup>1</sup>

### 2.3.5. Saponifikacija

Saponifikacija je hidrolitička razgradnja estera na alkohole i karboksilne kiseline uz pomoć lužine ili kiseline. Saponifikacija bazom odvija se prema općenitom mehanizmu opisanom na slici 8.



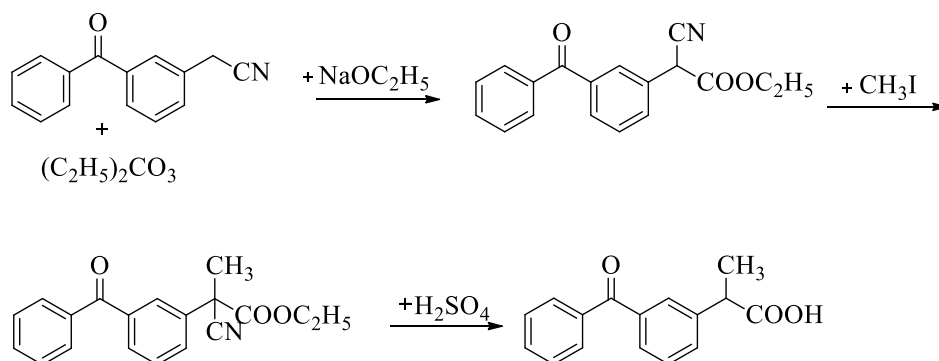
Slika 8. Općenit mehanizam saponifikacije uz pomoć lužine

Kao baza u ovoj reakciji koristi se natrijev hidroksid, NaOH. Saponifikacijom spoja **G** dobiva se karboksilna kiselina.<sup>1</sup>

Nastala karboksilna kiselina dalje se aromatizira. Aromatizacija je postupak prevođenja nearomatskih ugljikovodika u aromatske i zbiva se pri povišenim temperaturama ili uz određene katalizatore kao što su bakar, platina ili paladij. Tipično se aromatizacija postiže dehidrogenacijom postojećeg cikličkog spoja. Nastali spoj je konačni produkt ketoprofen.<sup>1</sup>

#### 2.4. Sinteza ketoprofena iz (3-benzoilfenil)-acetonitrila

Sinteza ketoprofena uspješno je provedena i počevši od (3-benzoilfenil)-acetonitrila. Shema sinteze prikazana je na slici 9.



Slika 9. Shematski prikaz sinteze ketoprofena počevši od (3-benzoilfenil)-acetonitrila

Prvi korak u takvoj sintezi je deprotonacija metilenske skupine koja se nalazi između cijano skupine i benzenskog prstena pri čemu nastaje analog enolata koji je rezonancijski stabiliziran. Enolat zatim djeluje kao nukleofil i napada ester ugljične kiseline, koja je, kao i ostali karbonili, dobar elektrofil. Riječ je o reakciji nukleofilne supstitucije. Nukleofilna supstitucija je reakcija u kojoj elektronski bogat nukleofil napada pozitivni ili djelomično pozitivni elektrofil pri čemu dolazi do izbacivanja izlazeće skupine. Mehanizam reakcije temelji se na nukleofilnom napadu



analoga enolata na ester ugljične kiseline pri čemu nastaje tetraedarski međuprodukt. Izbacivanjem izlazeće skupine dobiva se spoj 2.<sup>2</sup>

#### 2.4.1. Nukleofilna supstitucija

Nakon izlaza izlazeće skupine slijedi druga deprotonacija. Deprotonacija se odvija lakše zato što je već dodana karbonilna skupina koja bolje stabilizira anion. Taj anion zatim ponovo djeluje kao nukleofil. U smjesu se zatim dodaje metil-jodid. Metil-jodid je alkil-halogenid. Alkil-halogenid je spoj u kojem je jedan vodikov atom zamijenjen halogenidnim ionom. Alkil-halogenidi podliježu reakcijama supstitucije i eliminacije. Supstitucije su reakcije u kojima dolazi do zamjene halogenidnog iona drugim ionom, a eliminacije su reakcije u kojima halogenidni ion odlazi s drugim atomom ili ionom (najčešće je to  $H^+$  ion). Kinetika nukleofilne supstitucije može biti monomolekularna ili bimolekularna. Monomolekularne  $S_N1$  reakcije odvijaju se u dva stupnja. Prvi spori stupanj je nastajanje međuprodukta karbokationa. To je reakcija u kojoj dolazi do otpuštanja izlazeće skupine dok ugljikov atom ostaje pozitivno nabijen. Drugi stupanj je brz i radi se o nukleofilnom napadu na karbokation. Do nukleofilnog napada može doći i s prednje i sa stražnje strane elektrofila zbog čega nastaje racemat. Bimolekularna  $S_N2$  reakcija odvija se u jednom stupnju. To je brza reakcija u kojoj u istom koraku dolazi do nukleofilnog napada na elektrofil i izlaza izlazeće skupine. U toj reakciji dolazi do inverzije konfiguracije, tj. nukleofil napada elektrofil sa stražnje strane i dolazi do promjene konfiguracije.

U sintezi ketoprofena radi se o  $S_N2$  reakciji. U  $S_N2$  reakciji koja slijedi, metil-jodid sterički je pogodan za napad jakog nukleofila pri čemu je jodid dobra izlazna skupina. Ova reakcija koristi se za dodavanje metilne skupine na metinsku skupinu.<sup>2</sup>

#### 2.4.2. Kisela hidroliza

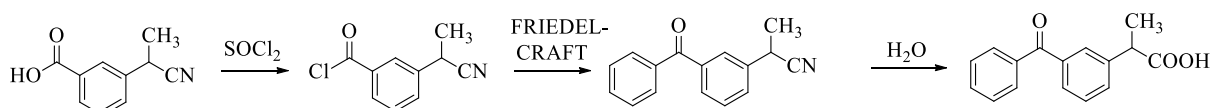
Zadnji korak u ovoj sintezi je kisela hidroliza spoja 3. Hidroliza estera može biti katalizirana kiselinom ili bazom. Kisela hidroliza estera je obrnuta reakcija Fischerove esterifikacije. Fischerova esterifikacija je reakcija nukleofilne acilne supstitucije koja prevodi karboksilnu kiselinu ili njezine derivate u ester. Ova reakcija dobila je ime po njemačkom kemičaru Emilu Fischeru. Reakcija je reverzibilna, a iz karboksilne kiseline i alkohola dobivaju se ester i voda. Kisela hidroliza estera je također reverzibilna. Molekule vode rastavljaju molekulu estera pri čemu nastaju alkohol i karboksilna kiselina. Nitrilna skupina se zatim hidrolizom prevodi u karboksilnu kiselinu. Nitrili se također mogu hidrolizirati u kiselim ili bazičnim uvjetima.

Ovdje se radi o kiseljoj hidrolizi. Pri tome nastaje  $\beta$ -keto kiselina koja je jako nestabilna i brzom dekarboksilacijom daje produkt ketoprofen.<sup>2</sup>

## 2.5. Sinteza ketoprofena koja uključuje Friedel- Craftsovo aciliranje

Sljedeća opisana sinteza obuhvaća sintezu ketoprofena počevši od 3-(1-cijanoetil)benzojeve kiseline koristeći tionil-klorid, Friedel- Craftsovo aciliranje i hidrolizu.<sup>2</sup>

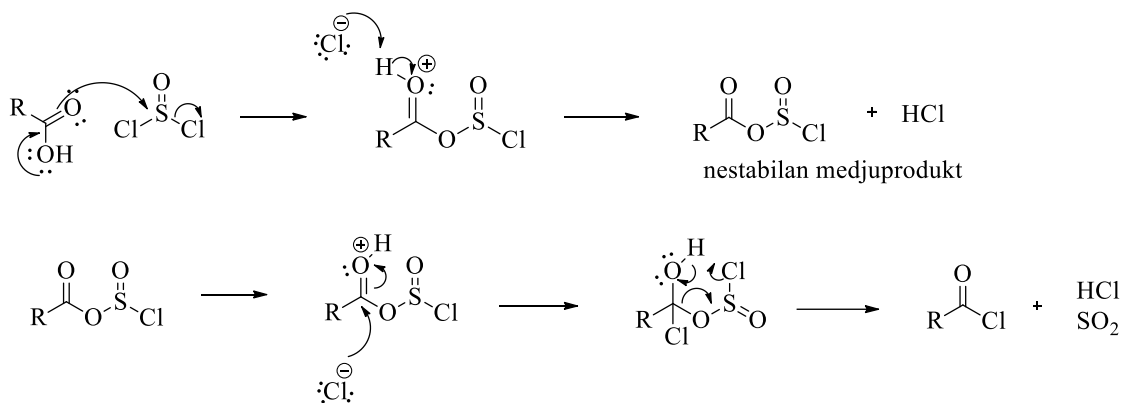
Sinteza ketoprofena koja počinje od 3-(1-cijanoetil)benzojeve kiseline slijedi shemu na slici 10.



Slika 10. Shematski prikaz sinteze ketoprofena počevši od 3-(1-cijanoetil)benzojeve kiseline.

### 2.5.1. Tvorba acil- halogenida

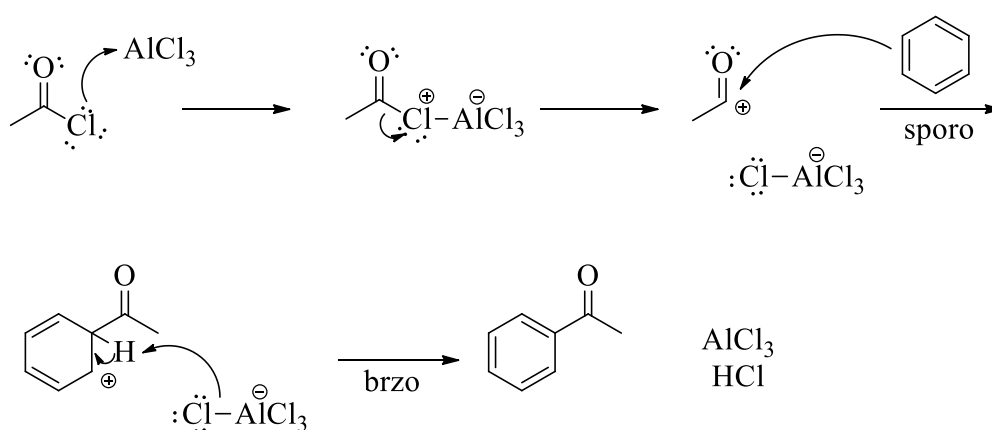
Prvi korak u sintezi je pretvorba karboksilne skupine kiseline u acil-halogenid. Reagens koji se koristi za tu pretvorbu je tionil-klorid,  $\text{SOCl}_2$ . Tionil-klorid je lakohlapljiva tekućina neugodna mirisa sa elektrofilnim atomom sumpora na koji su vezana dva atoma klora i atom kisika. Koristi se kao klorirajuć reagens. U reakciji s karboksilnom kiselinom nastaje nestabilan, jako elektrofilan međuprodukt (slika 11). Protoniranjem nestabilnog međuprodukta nastaje dovoljno jak elektrofil da može reagirati i sa slabim nukleofilom, kloridnim anionom. Nukleofilnim napadom kloridnog aniona nastaje tetraedarski međuprodukt koji se raspada na acil-klorid, 3-(1-cijanoetil)benzoil klorid, sumporov(IV) oksid i klorovodik. Taj korak je ireverzibilan zato što su sumporov(IV) oksid i klorovodik plinovi koji se izgube iz reakcijske smjese.<sup>2</sup> Mehanizam je prikazan sljedećom shemom:



Slika 11. Mehanizam nastajanja acil- halogenida iz karboksilne kiseline

## 2.5.2. Friedel- Craftsovo aciliranje

Friedel- Craftsovo aciliranje je reakcija uvođenja bočnog ugljikovodičnog lanca na aromatski prsten. Na taj se način na benzen uvodi dobiven acil-halogenid. Acilirajući reagens u ovoj reakciji je 3-(1-cijanoetil)benzoil-klorid, a općenito se kao acilirajući reagensi koriste acil-halogenidi ili anhidridi uz Lewisove kiseline kao katalizatore. Lewisova kiselina u ovoj reakciji je aluminijev(III) klorid,  $\text{AlCl}_3$ . Friedel- Craftsovo aciliranje je reakcija elektrofilne aromatske supstitucije. Mehanizam Friedel- Craftsovog aciliranja prikazan je na slici 12. Uključuje formiranje kompleksa između Lewisove kiseline i kloridnog atoma iz acil-klorida. Tada se kida ugljik - klor veza kompleksa pri čemu dolazi do formiranja acilnog iona i  $\text{Cl-AlCl}_3$  iona. Acilni ion ima pozitivan naboj na ugljikovom atomu i rezonantno je stabiliziran. Ponaša se kao elektrofil pri čemu slijedi nukleofilni napad aromatskog prstena na taj elektrofil i nastaje sigma kompleks. Zatim slijedi gubitak protona i ponovna regeneracija aromatskog prstena i Lewisove kiseline. Nastali klorovodik je plin koji izlazi iz reakcijske smjese što čini ovu reakciju ireverzibilnom.<sup>2</sup>



Slika 12. Mehanizam Friedel- Craftsovog aciliranja

## 2.5.3. Hidroliza

Zadnji korak je hidroliza nitrilne skupine. Hidroliza je cijepanje kemijske veze djelovanjem molekula vode. Vodikov ion,  $\text{H}^+$ , iz vode spaja se s jednim, a hidroksidni ion,  $\text{OH}^-$ , s drugim produktom raspada. U ovoj reakciji hidroksidni ion završava u ketoprofenu, tj. u karboksilnoj kiselini, a vodikov ion se spaja s cijanidnim ionom pri čemu nastaje cijanovodik,  $\text{HCN}$ . Ovaj korak je također ireverzibilan zato što je i cijanovodik plin i izgubi se iz reakcijske smjese.<sup>2</sup>

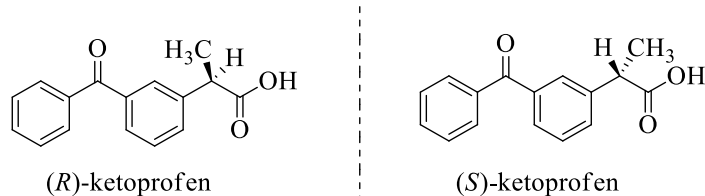
## 2.6. Kiralnost ketoprofena

Stereokemija je grana kemije koja se bavi proučavanjem prostorne organizacije molekula, odnosno njene trodimenzijske strukture. Izomeri su molekule iste molekulske formule, ali različitih svojstava. Dije se na konstitucijske izomere i stereoizomere. Konstitucijski izomeri ili strukturni izomeri su spojevi iste molekulske formule koji se razlikuju po redoslijedu vezanja, a stereoizomeri su spojevi iste molekulske formule koji imaju isti redoslijed vezanja, ali se razlikuju po položaju atoma u prostoru. Stereoizomeri se još dijele na enantiomere i dijastereoizomere. Enantiomeri su izomeri koji su u zrcalnom odnosu i ne mogu se međusobno preklopiti, a dijastereoizomeri nisu u zrcalnom odnosu, tj. ne odnose se kao predmet i njegova zrcalna slika. Iako se razlike u prostornoj organizaciji ne čine velike i bitne, stereoizomeri imaju bitno različita fizikalna, kemijska i biološka svojstva.

Kiralni spojevi uvijek imaju enantiomer, odnosno nepreklopljivu zrcalnu sliku, a akiralni spojevi uvijek imaju zrcalnu sliku koja je ista izvornoj molekuli i zato one ne mogu imati enantiomer. Kiralne molekule moraju sadržavati kiralno središte koje je najčešće asimetričan ugljikov atom. Postoje i *mezo*- spojevi, a to su molekule s više kiralnih centara, ali su zbog postojanja elemenata simetrije akiralne. Nijedna molekula koja posjeduje ravninu simetrije ne može biti kiralna čak ni kada posjeduje kiralne ugljikove atome, no obrnuto ne mora vrijediti. Ako nema ravninu simetrije ne znači da je nužno molekula kiralna.

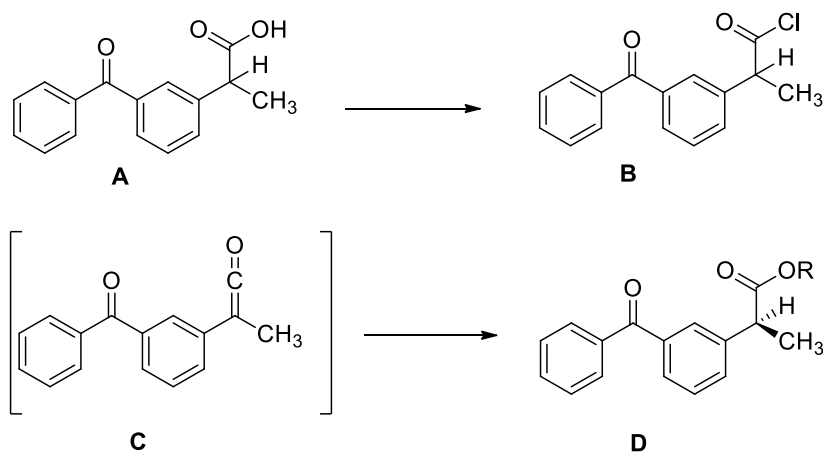
Enantiomeri u imenovanju slijede Cahn-Ingold-Prelogovu (CIP) konvenciju. To je sustav za imenovanje konfiguracija kiralnih središta prema kojem se svakom asimetričnom atomu ugljika pridružuje oznaka (*R*)- ili (*S*)- na temelju njegove trodimenzijske strukture. Enantiomeri se ne razlikuju po fizikalnim svojstvima, nego samo po različitom smjeru zakretanja polarizirane svjetlosti. Zato se enantiomeri nazivaju i optički aktivnim tvarima. Ako jedan enantiomer zakreće ravninu polarizirane svjetlosti ulijevo, tj. u smjeru suprotnom kazaljke na satu, drugi će zakretati ravninu polarizirane svjetlosti udesno, u smjeru kazaljke na satu. Smjesa koju čine dva enantiomera u jednakom omjeru naziva se racemat.

Već je spomenuto da je kiralno središte najčešće asimetričan ugljikov atom, tj. ugljikov atom koji na sebi ima vezana četiri različita supstituenta i on se obično označava zvjezdicom (\*). Molekula ketoprofena posjeduje kiralan ugljikov atom pa ketoprofen može biti u obliku dva enantiomera, (*R*)- ili (*S*)-ketoprofen, a njihove strukture prikazane su na slici 13.

Slika 13. Strukturne formule (*R*)- i (*S*)- enantiomera ketoprofena.

Ketoprofen je komercijalno dostupan kao racemat kao i većina nesteroidnih protuupalnih lijekova. Često je samo jedan od enantiomera biološki aktivan. Kod ketoprofena (*S*)-enantiomer djeluje protuupalno i olakšava bol, dok se (*R*)-enantiomer najčešće koristi kao dodatak zubnoj pasti za sprječavanje parodontnih bolesti.<sup>4</sup>

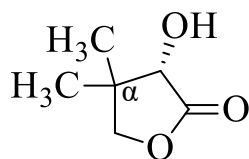
Optički čist ketoprofen može se dobiti različitim stereoselektivnim sintezama ketoprofena. Jedna od takvih metoda je stereoselektivna adicija kiralnog alkohola na ketene, derivate 2-arilpropanionskih kiselina. Sinteza se odvija u dva koraka i u oba koraka se koristi ista tercijarna baza. Prvi korak je formiranje acil-klorida koji se dalje preko međuprodukta ketena prevodi u ester (slika 14).<sup>5</sup>



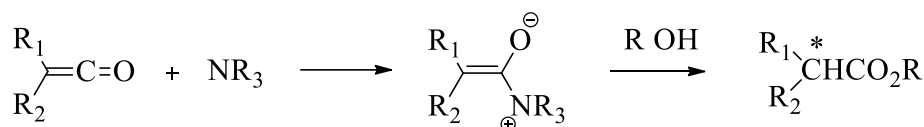
Slika 14. Asimetrična sinteza estera ketoprofena

Sve reakcije izvode se u THF. Prvi korak je prevođenje ketoprofena u acil-klorid uz pomoć oksalil-klorida. Reakcija je analogna reakciji sa tionil-kloridom opisanoj u poglavlju 3.1.5. Zatim se otopini acil-klorida dodaje baza trietilamin i smjesa se ohladi na  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Slabije smetena nukleofilna baza je također presudna za dobru diastereoselektivnost, a jedna od takvih je korišteni trietilamin. Nakon toga, smjesa se ostavi stajati oko 3 sata na sobnoj temperaturi pa se onda ponovo ohladi na temperaturu  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  te se doda alkohol. Alkohol koji se koristi je (*R*)-

(-) pantolakton (slika 15) koji je tercijski ciklički alkohol. Za dobru selektivnost zaslužan je tetrasupstituiran ugljikov atom u  $\alpha$  položaju prema hidroksilnoj skupini.<sup>5</sup>



Slika 15. Struktura *R*-pantolaktona.



Slika 16. Mehanizam tvorbe kiralnog estera ketoprofena iz ketena.

Mehanizam tvorbe kiralnog estera (slika 16) obuhvaća adiciju amina (nukleofilne baze) na keten pri čemu nastaje sterički najnesmeteniji enolat. Zatim slijedi protonacija pomoću kiralnog alkohola koja je jako stereoselektivna. Zadnji korak u stereoselektivnoj sintezi je saponifikacija estera. Izolacija *R*-ketoprofena provedena je u 98%-tnom iskorištenju. Da bi se izolirao *S*-ketoprofen, koji je jedini biološki aktivan, potrebno je promijeniti konfiguraciju *R*-pantolaktona koji je jedini izomer komercijalno dostupan. Ako se reakcije provode na temperaturi od  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  iskorištenja reakcija mogu biti još veća.<sup>5</sup>

## 2.7. Mehanizam djelovanja, farmakokinetika, metabolizam i toksikologija

### 2.7.1. Mehanizam djelovanja

Osnovni princip djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova (ketoprofen, ibuprofen, aspirin i drugih) je farmakološka inhibicija enzima ciklooksigenaze (COX). Ciklooksigenaze su enzimi koji kataliziraju pretvorbu arahidonske kiseline u prostaglandine i tromboksane, kemijske spojeve koji imaju središnju ulogu u upalnom procesu i pojačanoj osjetljivosti perifernih živčanih završetaka na osjet boli. Sama ciklooksigenaza stvara se iz staničnog fosfolipidnog dvosloja djelovanjem fosfolipaze  $A_2$ . Postoje dva izomera ciklooksigenaze, COX-1 i COX-2, a ketoprofen inhibira oba. Osim efekta na ciklooksigenaze, ketoprofen također inhibira lipoksigenazni put u kaskadi arahidonske kiseline. Lipoksigenazni put proizvodi neciklizirane monohidroksi kiseline, HETE i leukotriene. I HETE i leukotrieni su sintetizirani u leukocitima

i pospješuju migraciju i aktivaciju leukocita. Inhibicija lipooksigenaza smanjuje upale u stanicama i tako usporava samodestrukciju tkiva u upaljenim zglobovima.<sup>6</sup>

### 2.7.2. Farmakokinetika, metabolizam i toksikologija

Oralno unesen ketoprofen brzo se absorbira, metabolizira i izlučuje. Absorbira se više od 90% lijeka pri čemu se u roku od 1-2 sata postiže maksimalna plazmatska koncentracija. Vrijeme poluživota plazmatske koncentracije je otprilike dva sata. Efekt ketoprofena je dulji zbog kratkog plazmatskog vremena poluživota i preporuča se konzumacija dvaput dnevno po 50-150 mg po dozi. U krvotoku se ketoprofen nalazi vezan za protein, najčešće albumin, koji je glavni plazmatski protein.<sup>6</sup>

Metabolizam lijeka je jednostavan. Brzo se metabolizira u jetru, prvenstveno konjugacijom u nestabilni glukuronidni ester koji se izlučuje u urinu. Nisu identificirani nikakvi aktivni metaboliti. U periodu od 24 sata oko 80% doze ketoprofena se izluči u urinu.<sup>6</sup>

Iako se u krvotoku pojavljuje vezan za proteine, ketoprofen ne mijenja farmakokinetiku ostalih lijekova koji se također pojavljuju vezani za proteine kao što su antikoagulanti ili antidijabetski spojevi. Brojna istraživanja su pokazala da ketoprofen nema nikakav utjecaj na proteine, DNA ili RNA sintezu. Također nema embriotoksični i teratogeni utjecaj, tj. ne dovodi do oštećenja ploda (nerođenog djeteta). Ne utječe ni na fetalni ni na postporođajni razvoj djeteta. Siguran je za korištenje u trudnoći što nije slučaj s ostalim nesteroidnim protuupalnim lijekovima koji bi se trebali izbjegavati tijekom trudnoće zbog toksičnog djelovanja na plod.<sup>6</sup>

### 2.7.3. Lokalna uporaba

Oralna konzumacija ketoprofena može imati štetan učinak na probavni trakt pa je razvijen lokalni način primjene lijeka koji smanjuje rizik od sistemskih probavnih smetnji kao što su mučnine, povraćanje, dijareja, i drugi. Lokalnom primjenom, u obliku gelova, sprejeva, krema ili flastera, ketoprofen prodire kroz kožu i dostavlja se do ciljanih tkiva u sličnoj koncentraciji postignutoj i oralnom primjenom. Jedina razlika je da ne dolazi do podizanja plazmatsku koncentraciju, nego ona ostaje niska. Usporedbom različitih oblika lokalne primjene najbolji rezultati postižu se primjenom flastera. Primjenom gelova, krema ili sprejeva može doći do pojave osipa, svraba ili drugih kožnih nuspojava, što nije uočeno primjenom flastera.<sup>7</sup>

### § 3. LITERATURNI IZVORI

1. B. Bennetau, M. Krempp, J. Dunogues, *Synth Commun*, 24 (1994) 77-83.
2. G. G. Liversidge, *Analytical Profiles of Drug Substances*, **10** Klaus Florey, New York, London, Sydney, Toronto, San Francisco, 1981, str. 443–471.
3. <https://www.guidechem.com/encyclopedia/ketoprofen-dic332322.html> (datum pristupa 17. rujna 2020.)
4. J. N. Jin, S. H. Lee, S. B. Lee. *J. Mol. Catal. B Enzym.* 26 (2003) 209-216.
5. M. Calmes, J. Daunis, R. Jacquier, F. Natt, *Tetrahedron*, Vol. 50 , No. 23., (1994) 6875-6880
6. T. G. Kantor, M. D., *Pharmacotherapy*, **6** (1968) 93-102.
7. B. Mazieres, *Drugs R&D*, **6** (2005) 337-344.
8. I. Sekiya, T. Morito, K. Hara, J. Yamazaki, Y-J. Ju, K. Yagishita, T. Mochizuki, K. Tsuji, T. Muneta, *AAPS PharmSciTech*, **11** (2010) 154-158.
9. M. A. Ahmed, F. Azam, A. M. Rghigh, A. Gbaj, A. E. Zetrini, *J Pharm Bioallied Sci*, **4** (2012) 43-50.
10. S. Rendić, V. Šunjić, F. Kajfež, N. Blažević, T. Alebić-Kolbah, *Chimia*, **4** (1975) 170-172.
11. N. Blažević. M- Žinić, T. Kovač, V. Šunjić, F. Kajfež, *Acta Pharm. Jugoslav.*, **25** (1975) 155-163.
12. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01009> (datum pristupa 7. srpnja 2020.)
13. <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-5995-8186/ketoprofen-oral/ketoprofen-oral/details> (datum pristupa 17. travnja 2020.)