

## PRÁTICA I.9

# DETERMINAÇÃO DO PODER ROTATÓRIO ESPECÍFICO DO NAPROXENO E DE SEU SAL SÓDICO

## DETERMINATION OF SPECIFIC OPTICAL ROTATION OF NAPROXEN AND ITS SODIUM SALT

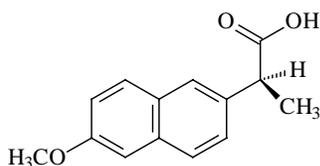
Maria Auxiliadôra Fontes Prado

*Laboratório de Química Farmacêutica, Departamento de Produtos  
Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de  
Minas Gerais, Av. Olegário Maciel, 2360-31180-112, Belo Horizonte,  
Brasil*

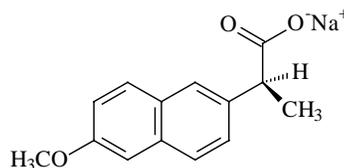
*E-mail: doraprad@dedalus.lcc.ufmg.br*

### INTRODUÇÃO

O naproxeno, um antiinflamatório não esteroide da classe dos ácidos arilalcanóicos, age inibindo a enzima ciclooxigenase, envolvida na biossíntese de prostaglandinas.



naproxeno = ácido (S)-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalenoacético



(S)-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalenoacetato de sódio

Na estrutura do naproxeno há um carbono assimétrico. Portanto, o naproxeno

apresenta atividade ótica, propriedade de desviar o plano de vibração da luz polarizada, e existem dois estereoisômeros, que são enantiômeros. Apenas um dos enantiômeros do naproxeno apresenta atividade antiinflamatória, o de configuração S.

As propriedades físico-químicas dos enantiômeros são as mesmas, exceto o sentido do desvio do plano de vibração da luz polarizada. Se um dos enantiômeros desvia o plano de vibração da luz polarizada para a direita (dextrorrotatório), o outro desvia do mesmo ângulo para a esquerda (levorrotatório).

A pureza ótica de substâncias é determinada pelo valor do poder rotatório específico ( $[\alpha]_D$ ), determinado em um polarímetro e definido como sendo o ângulo de desvio do plano de vibração da luz polarizada que atravessa 1 dm da solução da substância na concentração de 1 g/mL. O poder rotatório específico é calculado pela expressão:

$$[\alpha]_D = (\alpha \times 100)/(l \times c)$$

em que  $\alpha$  é o ângulo observado,  $l$  é o comprimento do tubo do polarímetro em decímetro e  $c$  é a concentração em g/100 mL.

O poder rotatório específico do isômero ativo do naproxeno e de seu sal sódico descritos na literatura são, respectivamente, +66 e -11.

## OBJETIVO

Determinar o poder rotatório específico do naproxeno e de seu sal sódico.

## TÉCNICA

Referência bibliográfica básica: D. Walsh, S. Koontz. *J. Chem. Educ.* **74**, 585 (1997).

- Pesar exatamente cerca de 150 mg de naproxeno. Dissolver em clorofórmio, transferir quantitativamente para balão volumétrico de 5 mL, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.
- Pesar exatamente cerca de 300 mg de sal sódico de naproxeno. Dissolver em metanol, transferir quantitativamente para balão volumétrico de 5 mL, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.
- Zerar o polarímetro utilizando clorofórmio, fazer ambiente no tubo com a solução de naproxeno, transferir a solução de naproxeno para o tubo e fazer a leitura.
- Zerar o polarímetro utilizando metanol, fazer ambiente no tubo com a solução de sal sódico de naproxeno, transferir a solução de sal sódico de naproxeno para o tubo e fazer a leitura.

## CÁLCULOS

Calcular o poder rotatório específico ( $[\alpha]_D$ ) do naproxeno e de seu sal sódico.

## OBSERVAÇÕES

- as amostras de naproxeno e seu sal sódico utilizadas para se determinar os poderes rotatórios específicos podem ser recuperadas, eliminando-se os solventes, clorofórmio e metanol, respectivamente.
- sal sódico do naproxeno pode ser extraído de comprimidos do medicamento “Flanax” ou similar e o naproxeno na forma ácida pode ser sintetizado a partir do sal, seguindo-se os procedimentos apresentados:
  1. **Extração do sal sódico do naproxeno:** Triturar cinco comprimidos de “Flanax” em um gral. Transferir para um Erlenmeyer, adicionar aproximadamente 30 mL de metanol e deixar sob agitação magnética durante cerca de 30 minutos. Filtrar utilizando, inicialmente, papel de filtração rápida e, posteriormente, quantas vezes forem necessárias para se obter uma solução perfeitamente límpida, papel de filtro de filtração lenta, para precipitados finos. Eliminar o solvente do filtrado límpido por destilação, sob vácuo, em rotavapor.
  2. **Síntese do naproxeno:** A 500 mg de sal sódico de naproxeno adicionar água destilada suficiente para dissolução e solução de ácido clorídrico 3 mol/L até pH próximo de 2. Extrair com três porções de 25 mL de diclorometano, juntar as fases orgânicas e lavar com 10 mL de água destilada. Deixar a fase orgânica em contato com sulfato de magnésio anidro (ou sulfato de sódio anidro) por 15 minutos, filtrar, lavar o resíduo com diclorometano e eliminar o solvente orgânico por destilação em rotavapor, sob vácuo.
- O naproxeno pode ser adquirido em farmácias de manipulação e seu sal sódico pode ser preparado por adição de solução de hidróxido de sódio: pesar 300 mg de naproxeno, adicionar 1,5 mL de solução de hidróxido de sódio 1 mol/L. Transferir quantitativamente para balão volumétrico de 5,0 mL, completar o volume com água destilada, homogeneizar e fazer a leitura no polarímetro após ter zerado o aparelho com solução de hidróxido de sódio preparada pela diluição de 1,5 mL de solução 1 mol/L para 5 mL.

**Maria Auxiliadôra Fontes Prado**

*doraprad@dedalus.lcc.ufmg.br*

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

Este documento foi supervisionado pelo Prof. Maria Auxiliadôra Fontes Prado (pradora@farmacia.ufmg.br) que informou sobre a inexistência de riscos específicos na realização deste exercício (e.g., toxicidade, inflamabilidade, riscos de explosão, etc.), fora aqueles comuns a execução de toda e qualquer prática em laboratórios de Química Medicinal.

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

## EXERCISE I.9

# DETERMINATION OF SPECIFIC OPTICAL ROTATION OF NAPROXEN AND ITS SODIUM SALT

Maria Auxiliadora Fontes Prado

*Laboratório de Química Farmacêutica, Departamento de Produtos  
Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de  
Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627-31270-901, Belo  
Horizonte, Brasil*

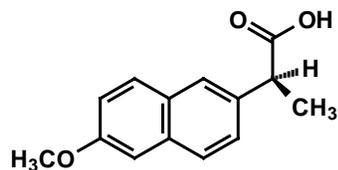
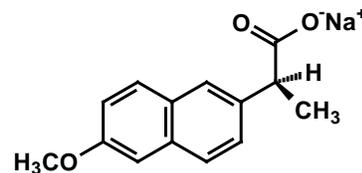
*E-mail: pradora@farmacia.ufmg.br*

### INTRODUCTION

Naproxen (6-methoxy- $\alpha$ -methyl-2-naphthaleneacetic acid) is an anti-inflammatory drug that inhibits cyclooxygenase, the enzyme involved in the biosynthesis of prostaglandins.

Naproxen is one of a class of enantiomerically pure drugs. Only the (*S*)-isomer is active and safe to use, because the (*R*)-isomer is reported to be a liver toxin. Therefore, the (*S*)-enantiomer is the eutomer.

Naproxen is used in the acid form and as its sodium salt. The eutomer of naproxen acid is dextrorotatory (specific optical rotation =  $[\alpha]_D + 66$ ) and the eutomer of sodium salt is levorotatory ( $[\alpha]_D - 11$ ). This offers a striking example of the lack of obvious relationship between structure and optical rotation, since both acid and salt have the same configuration about the chiral center.

**(S)-6-methoxy- $\alpha$ -methyl-2-naphthaleneacetic acid****sodium (S)-6-methoxy- $\alpha$ -methyl-2-naphthaleneacetate**

Specific optical rotation of chiral drugs is the parameter that indicates the enantiomeric purity. It is defined as optical rotation, expressed in degrees, observed (or calculated) with reference to the specific length of polarimeter tube of 1 dm and concentration of 1 g of solute in 1 mL of solution, measured under stated conditions (25 °C, D line of sodium). The specific optical rotation of a solid in solution is calculated by application of the following formula:

$$[\alpha]_D = (\alpha \times 100)/(l \times c)$$

where  $\alpha$  is the observed angular rotation,  $l$  is the length of the cell in decimeters,  $c$  is the concentration in grams *per* milliliter.

The objective of the practical experiment described here is determining the specific optical rotation,  $[\alpha]_D$ , of naproxen and its sodium salt, both *S*-isomers.

## EXPERIMENTAL

Basic reference: D. Walsh, S. Koontz. *J. Chem. Educ.* **74**, 585 (1997).

- Dissolve 150 mg, accurately weighed, of naproxen in chloroform to make 5 mL.
- Measure the zero reading of the polarimeter with chloroform.
- Transfer the solution of naproxen to the polarimeter tube. Measure the optical rotation of the solution.
- Dissolve 300 mg, accurately weighed, of naproxen sodium salt in methanol to make 5 mL.
- Measure the zero reading of the polarimeter with methanol.
- Transfer the solution of naproxen sodium salt to the polarimeter tube. Measure the optical rotation of the solution.

## CALCULATIONS

Calculate the specific optical rotation of naproxen and its sodium salt and compare with the literature data.

**OBSERVATION**

After the experiment, remove the solvents of solutions and recover the naproxen and the naproxen salt.

**Maria Auxiliadôra Fontes Prado**

*doraprad@dedalus.lcc.ufmg.b*

High standards in safety measures should be maintained in all work carried out in Medicinal Chemistry Laboratories. The handling of electrical instruments, heating elements, glass materials, dissolvents and other inflammable materials does not present a problem if the supervisor's instructions are carefully followed.

This document has been supervised by Prof. Maria Auxiliadôra Fontes Prado who has informed that no special risk (regarding toxicity, inflammability, explosions), outside of the standard risks pertaining to a Medicinal Chemistry laboratory exist when performing this exercise.

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