**Stereokemi og Bivirkninger**

I den følgende øvelse skal det medicinske stof 2-(4-isobutylphenyl)propansyre, bedre kendt som ibuprofen, fremstilles som en blanding af stereoisomerer (et såkaldt racemat) og derefter adskilles i sine to enantiomere former ved hjælp af krystallisation med et andet chiralt stof. Mange kemiske stoffer fremstilles som blandinger af enantiomere, og må først derefter adskilles, idet en enantiomer kan være nyttig mens den anden kan være direkte skadelig.

I dette tilfælde ønskes det at *S*-(+) enantiomeren, som er biologisk aktiv, fjernes fra *R*-(-) enantiomeren som er biologisk inaktiv.

Dette studieretningsprojekt er oplagt til kombination med enten biologi eller bioteknologi, men kan også i mindre grad kombineres med fysik, idet den stereokemiske renhed måles med planpolariseret lys, hvilket kan beskrives fysisk.

**Del 1: Fremstilling af chloridet**



4’-isobutylacetophenon (3 mL, 2.86 g) opløses i 10 mL methanol i en skilletragt. NaBH~~4~~ (0.75 g) afvejes og tilføjes hurtigt derefter til skilletragten. Lad skilletragten sidde i 10 minutter med mild omrystning uden låg. Derefter tilføjes en 10% opløsning af HCl (30 mL), og der omrystes uden låg indtil der ikke længere ses bobler. Herefter tilføjes 20 mL petroleumsether og skilletragten omrystes med låg (Pas på, der dannes overtryk!), og den organiske fase fjernes. Dette gentages to gange, og de organiske faser kombineres og afdampes i en rotationsfordamper. Aftag et par dråber til NMR og MS prøver.

Herefter overføres med en pipette olien fra sidste forsøg til en skilletragt, og koncentreret saltsyre (30 mL) tilføjes. Blandingen rystes i 2 minutter (Sørg for at åbne op for skilletragten med jævne mellemrum for at lukke overtryk ud). Derefter tilføjes 20 mL petroleumsether, og skilletragten omrystes. Den organiske fase fjernes og ekstraktionen gentages 2 gange på samme måde. Den organiske fase tørres med vandfrit natriumsulfat, og afdampes på rotationsfordamper. Aftag et par dråber til NMR og MS prøver.

**Del 2: Fremstilling af ibuprofen**



En rundbundet kolbe med magnet i flammetørres, og magnesiumspåner (1.5 g) og 1-chlor-1-(4-isobutylphenyl)ethan (0.75 mL) tilføjes under nitrogen. Herefter tilføjes tetrahydrofuran (30 mL) og tre dråber af 1,2-dibromethan. Et svalerør med tørrerør sættes på kolben, og reaktionen opvarmes under omrøring til tilbagesvaling. Når reaktionen begynder at skumme varmes der i yderligere 30 minutter, hvorefter reaktionsblandingen køles på et vandbad. Mens reaktionen står på vandbadet bobles der CO2 i ballon (ca. 1 L) gennem blandingen. Når al gassen er boblet igennem blandingen hældes reaktionsblandingen i en skilletragt. Rens reaktionskolben efter med diethylether og hæld det med i skilletragten. Herefter tilføjes 10% HCl (25 mL) og der omrystes. Den organiske fase hældes fra og den vandige fase ekstraheres med 2 x 20 mL diethylether. De organiske faser kombineres og vaskes to gange med 5% NaOH opløsninger (2 x 15 mL), og vandfasen isoleres. Vandfasen vaskes med 10% HCl (20 mL), og der tjekkes efter med pH-papir om opløsningen er blevet sur. Vandfasen vaskes to gange diethylether (2 x 20 mL), og den organiske fase gemmes og tørres med vandfrit natriumsulfat. Opløsningen afdampes på rotationsfordamper og udbyttet bestemmes når stoffet er helt solventfrit. Udtag en prøve til NMR og MS. En prøve af stoffet opløses i ethanol og ved hjælp af polarimetri måles drejningsvinklen. Herfra kan fordelingen med (+) og (-) enantiomeren bestemmes.

**Del 3: Adskillelse af stereoisomerer – udføres i grupper.**

En rundbundet placeres i et oliebad med termometer. En magnet lægges ned i kolben og 1.5 g racemisk ibuprofen tilsættes. Stoffet opløses i en 0.24 M opløsning af KOH (15 mL) og omrøring startes. Opløsningen opvarmes til mellem 75 og 85 °C, hvorved størstedelen af ibuprofen skulle opløses. Herefter tilføjes 0.45 mL af S-(-)-α-phenethylamin langsomt til blandingen, hvorefter udfældning finder sted. Opløsningen holdes under omrøring og ved samme temperatur i yderligere en time, hvorefter flasken tages af varmen og køles langsomt til stuetemperatur. Det udfældede stof isoleres ved sugefiltrering presses på filteret indtil det er tørt. Herefter vejes stoffet og placeres i et bæger med 16 mL 2-propanol pr gram af stof der tilføjes. Et urglas placeres over bægeret og det varmes op på magnetomrørerpladen indtil solventet koger. Hvis alt stoffet ikke kan opløses fjernes bægeret fra varmen, yderligere 2 mL af 2-propanol tilføjes og blandingen opvarmes til kogning igen. Dette gentages indtil alt stof er opløst. Når dette er sket fjernes bægeret fra varmen og det henstilles til nedkøling til stuetemperatur, hvorefter bægeret placeres i et isbad i 15 minutter. De udfældede krystaller sugefiltreres og vaskes med iskoldt vand, hvorefter de tørres og vejes. En lille prøve udtages til smelteprøveanalyse\*, og resten gemmes.

De tørrede krystaller overføres til et bægerglas med en stangmagnet i bunden. En vandig opløsning af svovlsyre (2 M, 15 mL) tilføjes og opløsningen omrøres i 5 minutter, hvorved krystallerne opløses og danner olie-dråber i opløsningen. Herefter ekstraheres opløsningen tre gange med 15 mL af *tert*-butyl-methylether. De organiske faser kombineres og vaskes første med 15 mL vand og derefter med 15 mL mættet saltvand. Den organiske fase tørres med vandfrit natriumsulfat og afdampes på rotationsfordamper med varme. Ved nedkøling efter afdampningen vil stoffet udkrystallisere, og krystallerne henstilles til tørring i luften. De tørrede krystaller vejes og udbyttes bestemmes. En opløsning af *S*-(+)-ibuprofen i ethanol analyseres med polarimetri, og forholdet mellem de to enantiomerer bestemmes.

\*Litteraturværdi: 165-172 °C

**Polarimetri:**

Ved 25 °C og en koncentration på 2 g/mL i ethanol, målt ved 589 nm har *S*-(+)-ibuprofen en specifik rotation på $\left[α\right]\_{D}^{25}=59°$, mens *R*-(-)-ibuprofen har en specifik rotation på $\left[α\right]\_{D}^{25}=-57°$.

For en blanding af to enantiomerer kan forholdet mellem de to beregnes ud fra:

$$α\_{total}=α\_{+}+α\_{-}=\left(\left[α\right]\_{+}∙c\_{+}∙l\right)+\left(\left[α\right]\_{-}∙c\_{-}∙l\right)$$

Hvor de to stoffer er beslægtede ved:

$$c\_{total}=c\_{+}+c\_{-}$$

Således kan koncentrationerne af de to enantiomerer bestemmes hvis de specifikke rotationer, den totale rotation, længden af røret og den totale koncentration er kendt.