

2014 年第四十六屆國際化學奧林匹亞競賽 --實作試題(2)

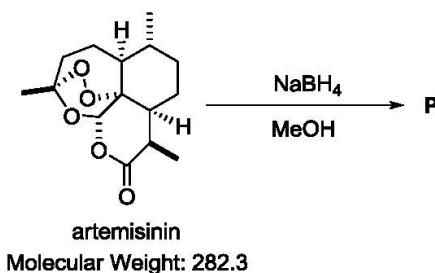
第四十六屆國際化學奧林匹亞競賽代表團

實作試題 (續)

Practical Problem 2 13% of the total	Code:		Question	1	2	3	4	5	Total
	Examiner		Mark	35	15	20	4	2	76
			Grade						

實作二、青蒿素衍生物的合成

青蒿素(Artemisinin, 另一種稱呼為 Quinghaosu)是一種治療惡性瘧病的藥物, 可以從越南植物 *Artemisia annua* L. 提煉分離出來。瘧原蟲(*Plasmodium falciparum*)對於氯奎寧(chloroquine)已具抗藥性, 而青蒿素對此瘧原蟲非常有效。因青蒿素對於油類或水的溶解度都不佳, 所以必須製備某些青蒿素的衍生物來改善其應用性。下圖(Scheme 1)是一個非常具有吸引力的合成策略, 可將青蒿素經還原後而得到它的衍生物。

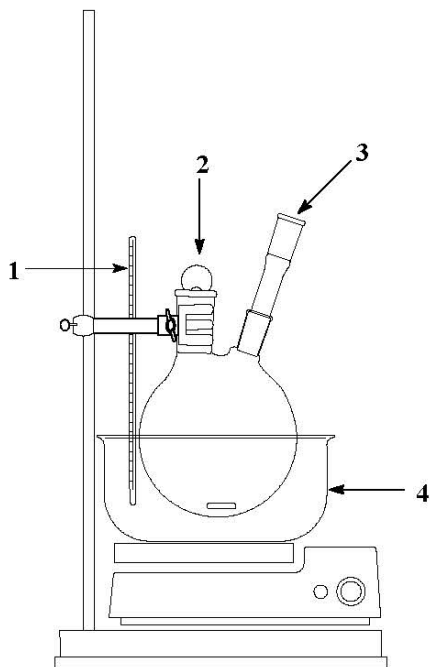


Scheme 1 圖

在此實作二的過程中, 你將把青蒿素還原成產物 P, 並經由薄層色層分析法(Thin-Layer Chromatography, 簡稱 TLC)來檢驗產物的純度。

【實驗裝置】

- 實驗裝置如圖 2.1
- 你可經由移動鐵夾的高度來調整雙頸瓶的位置。



- 1: 數位溫度計(Digital thermometer); 2: 塑膠瓶塞(Plastic Stopper);
3: 含 CaCl_2 的乾燥管(CaCl_2 drying tube); 4: 冰浴(Ice Bath)

圖 2.1、實作二的實驗裝置

【實驗步驟】

步驟 1. 青蒿素衍生物的合成

1. 利用食鹽和碎冰在塑膠盆中製備一個溫度介於 -20°C 到 -15°C 之間的冰浴(氯化鈉：碎冰的比例約為 1 匙：3 匙)。在磁攪拌器上方放置三張衛生紙，再將冰浴的塑膠盆置於磁攪拌器(衛生紙)上方。同時利用電子溫度計來量測冰浴的溫度。
2. 將裝有 CaCl_2 的乾燥管裝置在雙頸瓶的小口，並用塑膠塞子(plastic stopper)將大口塞住。
3. 將攪拌子放入乾燥的雙頸瓶內，並用鐵夾裝置反應系統後，並將雙頸瓶浸入冰浴內。使用電子溫度計量測冰浴的溫度。
4. 保留大約 2 毫克的青蒿素，以作為下一個用 TLC 來分析產物純度的步驟時的標準品。打開雙頸瓶的塑膠塞子，並經由雙頸瓶的大口將 1 克的青蒿素加入瓶內。

5. 用 50 毫升的量筒量取 15 毫升的甲醇，並使用玻璃漏斗將甲醇加入雙頸瓶內。塞住瓶口後，打開磁攪拌器(刻度約為 4)，開始攪拌。使用碼錶來追蹤或記錄反應時間。
6. 攪拌約 5 分鐘後，打開大口的塑膠塞子，小心地用刮勺每次僅加入少量的 NaBH_4 到反應溶液內，每次加入 NaBH_4 後，瓶口均須立刻用塑膠塞子塞住。全部 0.53g NaBH_4 的加入時間至少須超過 15 分鐘。(小心：如果加入 NaBH_4 的速度太快時，將導致劇烈反應，並同時會有其他不要的副反應發生)。全部 0.53g NaBH_4 的加入之後，持續攪拌 50 分鐘，保持冰浴的溫度在 -5°C 以下。為維持低溫，應將冰浴盆的液體移去後，再加入食鹽和碎冰，以持續維持低溫的狀態。將裝有 1 毫升醋酸的樣品瓶置於冰浴盆中。

建議你在等待期間，同時完成實作一的計算，並回答以下的問題，同時開始準備之後的實驗步驟。

7. 在 100 毫升的錐形瓶內裝入 50 毫升的蒸餾水並置於冰浴盆內冷卻。再用 50 毫升的量筒量取約 20-22 mL 的 *n*-hexane (正己烷)，並置於冰浴盆內冷卻。待反應結束後，將反應瓶持續置於溫度在 0°C 以下的冰浴內。移去雙頸瓶的 CaCl_2 乾燥管，並打開塞子後，將已冷卻後的樣品瓶內的醋酸(約 0.5 毫升)慢慢地滴加至雙頸瓶內，直到溶液的 pH 值介於 6 到 7 之間。(滴加過程中隨時使用玻棒沾取少量的混合液，點沾到 pH 試紙上測試)。保持溶液在攪拌狀態下，慢慢地加入 50 毫升的冰水至反應瓶內(加入冰水的時間至少須超過 2 分鐘)，此時將有白色沉澱物的生成。
8. 裝置好真空抽濾系統。將濾紙置於布式漏斗(Büchner funnel)內，用蒸餾水潤濕濾紙後，打開抽真空閥(vacuum valve)，將反應溶液進行真空抽濾，並用刮勺移去攪拌子。用冰水沖洗產物三次，每次使用 10 毫升的冰冷蒸餾水(蒸餾水已事先浸於冰浴中)；接著用冰冷的 *n*-hexane 沖洗產物兩次，每次使用 10 毫升冰冷的 *n*-hexane (已事先浸於冰浴中)。之後持續抽氣以乾燥產物，約 5 分鐘後，**關掉抽氣閥**，小心地將乾燥的粉狀產物轉移或刮至貼上你的編號的錶玻璃後，再將錶玻璃置於培養皿內。

提醒：助教收集你的產物後，會再重新乾燥及稱重。

步驟 2：產物的 TLC 分析

1. 首先檢查你的 TLC 片是否完整。未經使用但已破損的 TLC 片可以當場要求更換，並不會被扣分。如圖 2.2，用鉛筆輕輕畫出點上樣品的起點線，以及展開液的前緣線，同時在 TLC 板上方用鉛筆寫上你的編號。

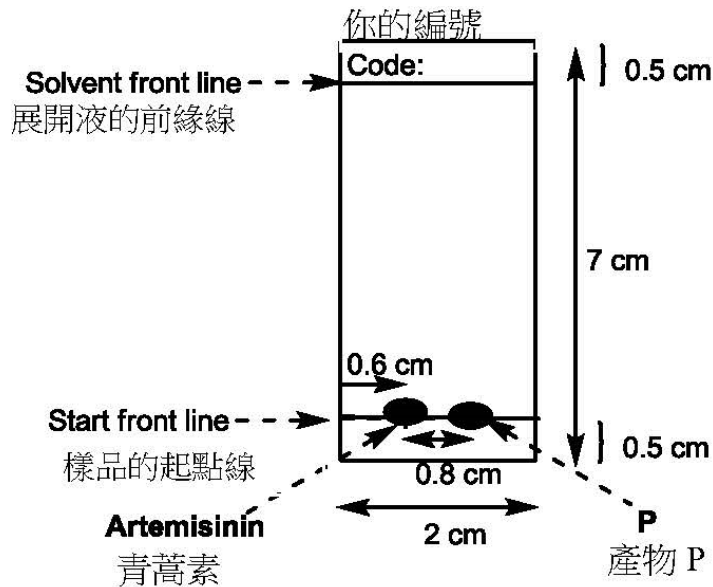


圖 2.2 : Instruction of TLC plate preparation

2. 用刮勺尾端將約 1 毫克的青蒿素溶於裝有約 0.5 毫升甲醇(用 5 毫升的吸量管量取)的非常小的試管(貼有 artemisinin 標籤);之後,再用將約 1 毫克的產物溶於裝有約 1 毫升的甲醇的另一支非常小的試管(貼有 product 標籤)。
3. 用兩支不同的毛細管分別將青蒿素及產物分別點在 TLC 片上的指定位置上,如圖 2.2 所標示。
4. 準備好 TLC 展開槽。使用 5 毫升的量筒製備 5 毫升的 n-hexane/ethyl acetate(正己烷/乙酸乙酯,體積比為 7/3)溶液為展開液。之後,將展開液倒入展開槽中。
(小心:展開液的高度不可以高於點有樣品的高度)。蓋上蓋子,輕搖展開槽,並靜置 2 分鐘。
5. 將 TLC 片放入展開槽內,密切注意展開液的移動情形。
6. 當展開液的前緣移動至 TLC 上方畫線的位置時,迅速用鑷子取出 TLC 片。然後將吹風機調到 level 1 冷風的位置,並用吹風機吹乾溶劑。
7. 用鑷子夾住棉花,小心地只將棉花浸漬於含銻離子的檢測劑(cerium staining reagent)中,不要讓鑷子浸入或接觸到檢測劑,以避免鑷子的金屬成分汙染試劑而影響結果的判斷。之後,小心地將棉花所吸附的檢測劑刷在整片 TLC 片上面。
8. 將吹風機調整在 level 2 吹出熱風的位置(小心:不可以將吹風機調整在吹出冷風 COLD

的位置)。吹風加熱直到青蒿素及產物在 TLC 片上清楚地出現藍色的點為止。

9. 請助教將寫有你編號的 TLC 片的分析結果照相下來。
10. 用鉛筆圈畫出 TLC 片上所有可以目測觀察到的點，同時計算青蒿素及產物的 R_f 值(請參考圖 2.3)。將寫有你編號的 TLC 片裝入培養皿內。

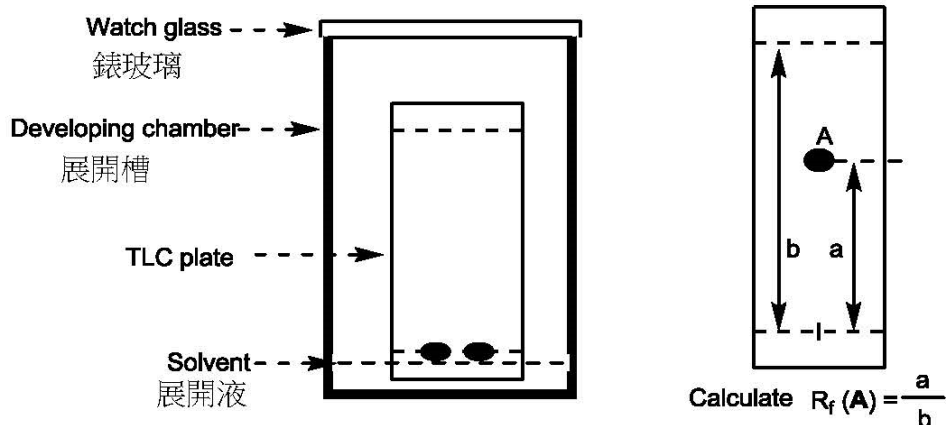


圖 2.3：將 TLC 片置於展開槽內展開，並計算青蒿素與產物的 R_f 值。有關 R_f 值的計算方式，請參考右上圖化合物 A 的 R_f 值計算公式。

問題 2.2：填入青蒿素及產物的 R_f 值以及兩者 R_f 值的比值填入下表內。

R_f , Artemisinin(青蒿素)	R_f , Product(產物)	R_f Artemisinin/ R_f Product
-----	-----	-----

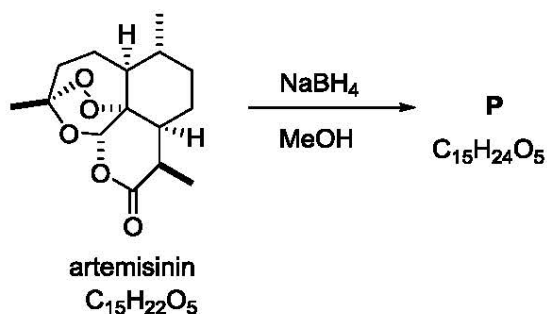
問題 2.3 勾選在 TLC 片上可觀察到點的總數：

1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

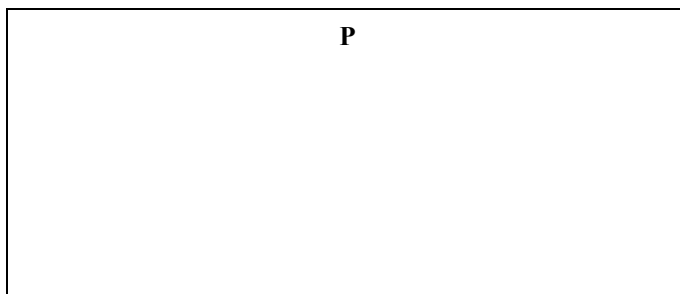
步驟 3：產物 P 的鑑定 Step 3. Identifying the reaction product P

青蒿素經還原後可形成兩種立體異構物(P)，和青蒿素的氫原子核磁共振光譜圖($^1\text{H-NMR}$)比較時，其中一個異構物的氫原子核磁共振光譜圖(在 CDCl_3 中)，多了兩個氫。其

中一個氫的化學位移為 $\delta_{\text{H}}=5.29\text{ppm}$ ，且型態為雙重峯，而另外一個氫的化學位移為 $\delta_{\text{H}}=2.82\text{ppm}$ ，屬於較寬胖的單峯。



問題 2.4：畫出產物 P 的結構。(不需畫出此化合物的立體化學)



問題 2.5：產物 P 屬於兩種異構物的混合，試勾選出此兩種異構物的關係屬於下列哪一種選項？

<i>Z/E</i> Isomers 順/反異構物	Enantiomers 掌性異構物	Diastereomers 非掌性異構物	Constitutional Isomers 結構異構物
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

【實作試題待續】