

樟脑手性合成右旋龙脑

王宁辉 赵 鹏 王维德 汪永洲

(华侨大学材料科学与工程学院, 福建 泉州 362021)

摘要 根据氢化铝锂的强还原性和联萘酚的不对称选择性,用右旋联萘酚改性过的氢化铝锂为手性试剂,把樟脑还原成右旋龙脑.研究手性试剂用量、反应时间、反应温度、溶剂极性等各种因素对转化率,以及相对旋光度的影响.结果表明,在手性试剂与樟脑的摩尔比为 2.57、反应温度为 25℃、反应时间为 4 h、溶剂为无水乙醚条件下,得到转化率为 82.40%、产率为 24.55%、相对旋光度为 69.2% 的右旋产物.

关键词 手性合成, 手性试剂, 樟脑, 右旋龙脑, 氢化铝锂

中图分类号 O 624.3; TQ 314.22

文献标识码 A

右旋龙脑又称天然冰片,有开窍醒神、清热止痛等多种药效,是名贵中药材,在食品和香料工业上也得到广泛应用.人工合成冰片代用品的药效和性能远远不能与右旋龙脑相比,又因其是消旋体,故价格远远低于右旋龙脑.天然脑粉的主要成分是天然樟脑,且樟脑和龙脑的结构十分相近,两者的差别只在一个 6 元环的 2 位碳原子上,樟脑为羰基,而龙脑为羟基.如果在一定的条件下利用手性试剂使樟脑加氢还原,则可望得到右旋过量的龙脑.

1 实验方法

本实验利用改性的氢化铝锂 LiAlH_4 (LAH) 为手性试剂,将天然脑粉手性还原成右旋龙脑. LAH 是极强的还原剂^[1],用手性的羰基化合物、醇、胺、氨基醇等改性的 LAH 进行手性还原已广为应用,如用手性试剂改性的 LAH 还原酮,个别的旋光率可达到 95%^[2~9]. Noyori^[10]发展的用联萘酚(BINOL)修饰的 LAH 作手性试剂(BINAL-H)对酮类化合物混合而原位生成,其中 ROH 中以乙醇的手性还原效果最好,通过右旋的 BINAL-H 优势将产生右旋的醇^[2].

1.1 试剂与仪器

(1) 试剂. 四氢呋喃(分析纯,中国医药集团上海化学试剂公司);无水乙醇、甲醇(分析纯,上海市振兴化工一厂);无水乙醚、无水硫酸镁(分析纯,天津市文达稀贵试剂化工厂);氢化铝锂(天津市福晨化学试剂厂),联萘酚(*R*-(+)-BINOL)(纯度(HPLC)99%,江苏常州市高科生物化学有限公司);纯天然龙脑及樟脑.(2) 仪器. HJ-3 恒温磁力搅拌器(江苏常州市国华电器有限公司);501 超级恒温器(上海市实验仪器总厂);GC-102 气相色谱仪(上海市精密科学仪器有限公司);WZZ-2S 数字式自动旋光仪(上海市精密科学仪器有限公司);色谱柱(辽宁大连市中汇达科学仪器有限公司).

1.2 右旋龙脑不对称合成方法

在分别装有无水乙醚、无水乙醇和四氢呋喃(THF)的带有支管口的烧瓶中,加入镁粉进行蒸馏(装置密封,通气处装有干燥管),以完全除去其中含有的极少量水分.首先用 *R*-(+)-BINOL 和乙醇对 LAH 进行改性.在装有磁力棒的锥形瓶中加入 15 mL 的经过蒸馏后的无水乙醚,搅拌下加入一定量的 LAH,接着依次接上二口转接管、装有干燥管的冷凝管、滴液漏斗,接口处用密封带密封,并打开冷凝水.然后,将等摩尔的 *R*-(+)-BINOL 溶于 10 mL 的 THF 中,并加入到滴液漏斗.在搅拌下将上述联萘

收稿日期 2005-05-19

作者简介 王宁辉(1980-),男,硕士研究生,主要从事化学反应工程的研究. E-mail: wnh123wnh@163.com

基金项目 国务院侨务办公室科研基金资助项目(05QZR02)

酚混合液在 1 h 内滴入锥形瓶,继续搅拌 0.5 h.将经蒸馏过的 1 mL 无水乙醇溶于 5 mL 的无水乙醚中,在 10 min 内滴加到所制得的联萘酚混合液中,搅拌 2 h,回流得到手性合成所需要的手性试剂(*R*)-BINAL-H.把樟脑溶于 10 mL 的无水乙醚中,将其装入滴液漏斗中,后慢慢调整旋钮让其在规定的时间内滴入到装有手性试剂的锥形瓶中.在搅拌条件下反应,樟脑在手性试剂(*R*)-BINAL-H 的作用下手性加氢得到右旋龙脑.持续搅拌让其反应到所要求的时间.待反应完后滴加甲醇 1.5 mL 让其停止反应,再滴加 $2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的盐酸 20 mL,静置.产物的乙醚溶液用分液漏斗分出上层有机层,下层水层用乙醚提取 3 次,合并有机相后用无水硫酸镁干燥.经水洗、干燥、蒸馏、升华,得到右旋龙脑为主的反应产物.最后,用气相色谱仪和旋光仪分析反应产物的组成.

1.3 组成分析和产物相对旋光度的测定

用气相色谱仪分析产物组成,色谱条件:柱室温度 160,进样器温度 220,监测器温度 220,柱前压力 0.098 MPa,对应载气流量 $21.75 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,色谱柱(柱长 3 m,内径 2 mm,固定相 SE-30),载气压力 0.2 MPa,热导池电流 126 mA.通过测定还原产物和纯天然龙脑的旋光度(两者都溶于乙醚进行测定),测算还原产物的相对旋光度(产物与纯天然龙脑旋光度的比值 $\times 100\%$).

2 反应条件对实验结果的影响

2.1 手性还原剂用量的影响

本实验手性联萘酚价格较贵,手性试剂的用量直接影响产品成本的消耗,通过实验考察手性试剂用量不同对反应的影响,结果如表 1 所示.表中, n 为手性试剂与樟脑的摩尔比, i_1 , i_2 分别为转化率和产率, α 为相对旋光度,反应在室温中进行,反应时间都为 4 h.

表 1 不同 n 对反应的影响

序号	n	$i_1 / (\%)$	$i_2 / (\%)$	$\alpha / (\%)$
1	2.30	42.1	65.2	12.6
3	2.57	82.4	69.2	24.6
5	2.80	52.8	74.6	16.8
6	3.00	40.3	75.8	11.6

从表 1 可知,樟脑转化率随 n 增加而相应提高;但如果 n 继续增加,转化率反而下降.产物产率呈现出相同的趋势,即随 n 增加提高;继续增加 n ,产率反而下降.初步分析认为,当 n 为 2.57 左右时,手性试剂已被樟脑所饱和.即当手性试剂的量达到一定值后,其活性部位相应可接纳对应量的樟脑;但

当 n 大于这一定值后,可能导致催化剂活性逐渐降低,从而使得反应转化率和产率降低.由表 1 数据可知,随 n 增加,产物相对旋光度相应增加,但增大幅度不是很大.究其原因,当樟脑浓度一定时,随 n 的增加,手性试剂活性部位也越来越多,其活性部位就显得较充足,对樟脑羰基的光学选择性效果也就越好.因此相对旋光度就高;相反,当 n 少时,手性试剂活性部位相对较少,手性还原效果就差,相对于相对旋光度来说就较小.综合考虑反应转化率、相对旋光度、产率和成本,选择 n 为 2.57.

2.2 温度及反应时间的影响

表 2 温度及反应时间对反应的影响

序号	$t / (^\circ\text{C})$	t / h	$i_1 / (\%)$	$i_2 / (\%)$	$\alpha / (\%)$
1	25	2	45.1	68.4	7.2
2	25	3	59.4	69.0	9.2
3	25	4	82.4	69.2	24.5
4	25	5	86.2	69.6	20.3
5	25	6	89.1	70.0	17.9
6	0	6	18.0	73.6	2.4
7	0	8	34.3	77.4	6.2

本实验研究了温度(t)及反应时间(t)对反应的影响,如表 2 所示.由文[10]可知,温度可影响反应初速度,但更重要的是它影响反应的转化率、相对旋光度和产率.由表 2 可知,25 $^\circ\text{C}$ 时反应转化率和产率均明显高于 0 $^\circ\text{C}$ 时的相应值.究其原因可能是,对于液相手性加氢反应提高反应温度,反应速率会相应增加.在手性试剂活性温度范围内,温度升高有利于产物生成,低温时手

性试剂活性较低反应速度较慢.因此,25 $^\circ\text{C}$ 反应转化率和产率较高,0 $^\circ\text{C}$ 则较低.一般来说,低温有利于提高对映选择性.由表 2 可知,25 $^\circ\text{C}$ 时产物的相对旋光度为 70.0%,而相应 0 $^\circ\text{C}$ 时产物的相对旋光度为 73.6%,也验证了这一结论.由表 2 可以看出,当反应时间增加时,反应转化率增加,右旋龙脑产率增加最大值;反应时间继续增加,反应转化率继续升高,趋势不大,右旋龙脑产率却反而降低.从反应时间来看,反应的相对旋光度有所提高,不过增加幅度并不很大.分析其中原因,该反应时间越长,反应就越充分,樟脑转化率和产物相对旋光度就越大.在反应时间为 4 h 时,右旋龙脑产率达到最大值.这时手性试

剂与樟脑反应达到平衡;如果反应时间继续增加,副产物增加而使得右旋龙脑的产率减小。

2.3 溶剂极性的影响

溶剂全部用 THF(介电常数为 7.39)时,还原反应难以进行;在相同条件下,用无水乙醚(介电常数为 4.42)作溶剂,反应效果较好。由此可见,用手性还原剂还原樟脑的反应性随溶剂介电常数增大而降低。出现这种情况是由于溶剂化效应造成的。在改性的 LAH 还原樟脑的反应中, Li^+ 与樟脑羰基氧会发生络合,形成过渡态 Li^+ 。在反应介质中存在的状态,对还原反应是至关重要的。在介电常数大的介质中, Li^+ 首先与溶剂分子发生溶剂化,即 Li^+ 周围被若干个极性溶剂分子所包围。在 LAH 还原樟脑的反应中,这种被溶剂化的 Li^+ 很难接近空间位阻较大的羰基氧,也就是说 Li^+ 与羰基氧发生络合的过渡态很难形成。这就使亲核试剂对羰基碳的加成难以进行。因此以无水乙醚作为溶剂时,樟脑的转化率较高。

3 结束语

本文根据氢化锂铝的强还原性和联萘酚的不对称选择性,用联萘酚改性过的氢化锂铝为手性试剂,把樟脑还原成右旋龙脑,考察了手性试剂用量、反应时间、反应温度、溶剂极性等因素对转化率及相对旋光度的影响。相应樟脑转化率及产物相对旋光度而言,右旋龙脑产率相对较低,可能是由于产生了大量的副产物导致右旋龙脑产率较低。因此,本研究还有很多要改进的地方,是今后研究的主要方面。

参 考 文 献

- 1 林国强,陈耀全,陈新滋,等. 手性合成——不对称反应及其应用[M]. 北京:科学出版社,2000. 262~265
- 2 李裕林,李 静. 手性联萘酚类配体修饰的氢化物还原剂的应用[J]. 合成化学,1998,3(6):255~264
- 3 马梅玉,黄可新,尹承烈. 用手性改性的 LiAlH_4 对芳香酮的不对称还原[J]. 合成化学,1994,2(4):356~360
- 4 崔建国,宴日安,曾陇梅. 酮的不对称还原[J]. 有机化学,1998,18(6):521~531
- 5 刘 湘,朱同胜,鲍明伟. 手性还原剂用于苯乙酮的不对称还原[J]. 无锡轻工业大学学报,1999,18(3):94~97
- 6 杨晓兰,尹承烈. 用手性醇改性的铝锂试剂对芳酮的不对称还原[J]. 西南师范大学学报(自然科学版),2003,28(2):243~246
- 7 杜宝山,宋明瑞,尹承烈. 用二异丙叉甘露醇及非手性脂肪醇改性的 LiAlH_4 对 α -苯丙酮的不对称还原反应[J]. 北京师范大学学报(自然科学版),1994,30(2):256~258
- 8 Cherg YJ, Fang J M, Lu T J. A new pinane-type tridentate modifier for asymmetric reduction of ketones with lithium aluminum hydride[J]. Tetrahedron Asymmetry, 1995, 6(1):89~92
- 9 Yu Z, Francisco L C, Dolores V. Asymmetric reduction of substituted fluorenones with aluminium lithium hydride in the presence of chiral amino alcohols[J]. Tetrahedron Asymmetry, 2000, 11(15):3227~3230
- 10 Noyori R, Tomino I, Tanimoto Y, et al. Rational designing of efficient chiral reducing agents: Highly enantioselective reduction of aromatic ketones by binaphthol-modified lithium aluminum hydride reagents[J]. J Am Chem Soc, 1984, 106(22):6709~6716

Chiral Reduction of Camphor into D-Borneol

Wang Ninghui Zhao Peng Wang Weide Wang Yongzhou

(College of Material Science and Engineering, Huaqiao University, 362021, Quanzhou, China)

Abstract According to the strong reducibility of lithium aluminium hydride and asymmetric selectivity of binaphthol, the authors reduce camphor into D-borneol by using D-binaphthol modified lithium aluminium hydride as chiral reagent. They also investigate the effects of dosage of chiral reagent, reaction time, reaction temperature, polarity of solvent on conversion ratio and relative optical activity. As indicated by the results, under fairly good reaction condition (chiral reagent dosage: camphor dosage of 2.57, reaction temperature of 25 °C, reaction time of 4 hrs, and anhydrous aether as solvent), they obtain dextro-products with a conversion rate of 82.40%, a productivity of 24.55%, and a relative optical activity of 69.2%.

Keywords chiral synthesis, chiral reagent, camphor, dextro borneol, lithium aluminium hydride