

文章编号: 1000-5013(2007)04-0410-04

天然脑粉不对称还原制右旋龙脑

王维德, 黄颖芬, 王宁辉, 陈登昌

(华侨大学 材料科学与工程学院, 福建 泉州 362021)

摘要: 利用樟脑还原中间产物的分子热力学稳定性的差异,在还原体系还原剂 S /无水乙醇中进行樟脑的不对称还原,考察还原剂量、溶剂用量和反应温度对反应的影响.结果表明,最佳反应条件为还原剂 S 与樟脑量的比为 2.8,溶剂用量为 15.5,反应时间为 40 min,利用这种方法还原樟脑,主产物为右旋龙脑,副产物为异龙脑,两者的比例几乎固定不变.研究还表明,在该体系中还原樟脑,反应温度易于控制,反应条件比较温和,反应产物收率较高,反应所得樟脑最高转化率为 78%,右旋龙脑最高产率为 66%.

关键词: 天然脑粉;樟脑;右旋龙脑;不对称还原

中图分类号: O 621.3⁺4; O 636.9

文献标识码: A

天然脑粉是樟树油提取各种香料产品后得到的副产物,脑粉中 90% 以上的成分是天然右旋樟脑,其化学结构与右旋龙脑很相似.如果在一定的条件下将天然樟脑不对称地加氢还原,可望得到右旋龙脑.右旋龙脑又称冰片,是一种名贵的药物和香料.将天然樟脑不对称合成右旋龙脑,既有理论意义,又有经济意义.对于芳族酮,一般可以利用连接酮的苯环上的电子的排斥作用进行不对称还原^[1],然而,樟脑这类饱和环酮不含电子,因此不能利用还原芳族酮的方法进行不对称还原.酮被氢化物还原为相应醇的反应是一类重要的亲核加成反应,也是研究最多的一类反应^[2-6].研究表明,对于六元环酮,由内侧进攻形成的过渡产物具有较好的分子热力学稳定性^[2].对于樟脑而言,利用这种还原过渡产物分子热力学稳定性的差异进行还原时,理论上可以预测得到右旋龙脑为主的产物,这是本文研究的理论依据.本文在还原剂 S /无水乙醇体系下,还原樟脑得到右旋龙脑.

1 实验原理

在还原剂 S /无水乙醇体系中,所进行樟脑的不对称还原的反应机理,如图 1 所示. S 为电子给予体,

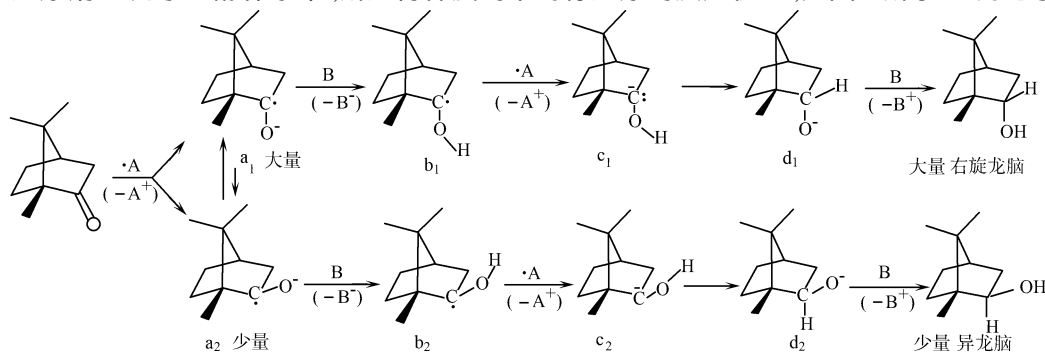


图 1 反应机理

Fig. 1 The schematic illustration of reaction mechanism

樟脑还原时, S 给出一个电子使羰基氧得到一个电子变成氧负离子;而羰基碳变成带一个电子的自由基,同时 S 失去一个电子成为 S^+ . 这步反应中得到数量不等的两种差向异构体分子 a_1 和 a_2 , a_1 为内型

收稿日期: 2006-12-01

作者简介: 王维德(1958-),男,教授,主要从事分离工程与精细化工的研究. E-mail: wangwd@hqu.edu.cn.

基金项目: 国务院侨办科研基金资助项目(05QZR02)

分子,其数量大于外型分子 a_2 。究其原因是,两种过渡态分子的能量不同,外型分子能量高,较不稳定,可以部分转化为能量低,较稳定的内型分子。无水乙醇分子与过渡态的樟脑分子 a_1 和 a_2 作用,把一个氢提供给氧负离子得到 b_1 和 b_2 。接着另一个 S 原子给出一个电子,使樟脑羰基碳成为一个带负电的自由基。这时形成的分子会发生异构化,羰基氧上的氢转移到羰基碳上,而羰基氧成为带负电的离子,最后,无水乙醇分子再提供一个氢给羰基氧负离子,得到了内型及外型龙脑分子。

2 实验方法

2.1 试剂与仪器

(1) 试剂:樟脑,还原剂 S(化学纯,广东西陇化工厂),无水乙醇和无水乙醚(分析纯,广东西陇化工厂),无水硫酸镁(分析纯,上海国药集团化学试剂厂)。(2) 仪器: HJ-3 型恒温磁力搅拌器(江苏常州国华电器有限公司), XMTD 数显调节仪(江苏兴化佳敏仪表有限公司), 501 型超级恒温器(上海市实验仪器总厂), GC-102M 型气相色谱仪(上海精密科学仪器有限公司), 色谱柱(柱长 3 m, 内径 2 mm, 固定相 SE-30, 大连中汇达科学仪器有限公司)。

2.2 预处理

(1) 用镁粉除去乙醇中的微量水分,形成一个无水的反应环境。(2) 将称量的还原剂 S 投入无水溶剂中,除去其表面上的有机杂质。然后,投入到另一盛有溶剂的烧杯中,置于磁力搅拌器之上,预热至微有蒸气时,搅拌使其成为悬浮液。预处理的目的是,使实验中所用的还原剂具有较好的分散性。

2.3 不对称还原反应及后处理

称量一定量的还原剂 S,并根据反应的化学计量比关系,计算出反应所需的樟脑量。将所需樟脑、无水乙醇加入烧瓶中,水浴控温。在规定的时间内分批加入还原剂 S,进行不对称还原反应,待反应结束后对产物进行分离操作。反应混合物用无水乙醚萃取(4 \times 20 mL),然后将萃取液水洗(4 \times 30 mL)。所得萃取液用无水硫酸镁干燥后,减压蒸馏除去无水乙醚即得樟脑、龙脑、异龙脑的混合物。

2.4 反应产物组成的分析检测

反应产物用 GC102M 型气相色谱仪对反应混合物组成进行分析检测。分析条件:柱室温度 155 ,进样器温度 200 ,检测器温度 190 ,柱前压力 0.098 MPa。图 2 为某一次樟脑不对称还原组成分析的气相色谱图。图中通过与相同检测条件下标准物质的色谱图进行对照,可知保留时间分别为 1.57, 2.13 和 2.42 s, 3 个峰的相应组分分别为樟脑、异龙脑、右旋龙脑。用面积归一法计算得到各组分的质量分数,分别为

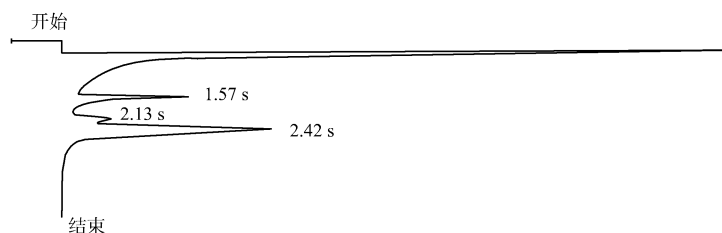


图2 还原剂 S/乙醇体系还原樟脑的气相色谱图

Fig. 2 Gas chromatogram of camphor reduction in S/ethanol system

$w(\text{樟脑}) = 23.19\%$, $w(\text{右旋龙脑}) =$

65.40% , $w(\text{异龙脑}) = 11.41\%$ 。用

反应完樟脑的量与反应前樟脑的量的比值可知,樟脑转化率为 76.58%;用樟脑转化为右旋龙脑的量与反应前樟脑的量的比值可知,龙脑的产率为 65.20%。

3 实验结果及分析讨论

3.1 还原剂 S 用量

在反应温度(t)为 25 ,反应时间(τ)为 30 min,溶剂与樟脑量的比(m)为 21 的条件下,改变还原剂 S 的用量,考察其对反应的影响,结果如图 3 所示。图 3 中, n 为还原剂 S 的实际用量与理论用量之比, γ_1 , γ_2 分别为樟脑的转化率与右旋龙脑的产率。从图 3 可以看出,樟脑转化率和右旋龙脑产率随着还原剂 S 用量增大而增大。产生这种结果的原因可能是,提高某一反应物的用量,可以使另一种反应物反应更完全。随着还原剂 S 用量的增加,中间产物 a 的数量增加,后续的乙醇和樟脑的酮基进行亲核加成的机会也增大,这样就提高了樟脑转化率和右旋龙脑产率。樟脑转化率和右旋龙脑产率增加趋势,随还

原剂 S 用量的增加从较大变为缓慢直到增加的趋势趋于平滑. 这说明樟脑转化率和右旋龙脑产率的增加,并不是随还原剂 S 用量无限制的增加. 还原剂 S 用量存在一个较好值,在较好的反应结果下应考虑使用较少的还原剂 S. 在这里,我们取还原剂 S 与樟脑量的比为 2.8.

3.2 溶剂用量

在 $n = 2.8$, 反应温度 $t = 25$ 和 $= 30$ min 的条件下,樟脑转化率和龙脑产率随着 m 增加而减小,如图 4 所示. 溶剂无水乙醇用量的减少,其实就是一个还原剂 S 用量相对无水乙醇量增大的过程. 随

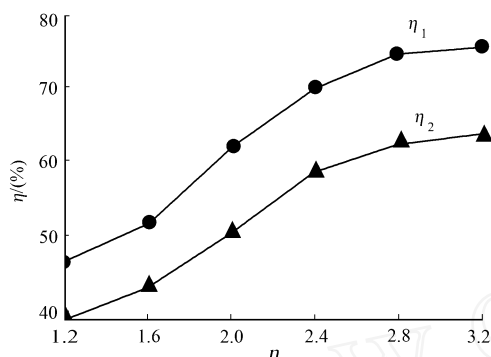


图 3 还原剂 S 用量与转化率及产率关系

Fig. 3 The relationship of S and conversion rate and yield

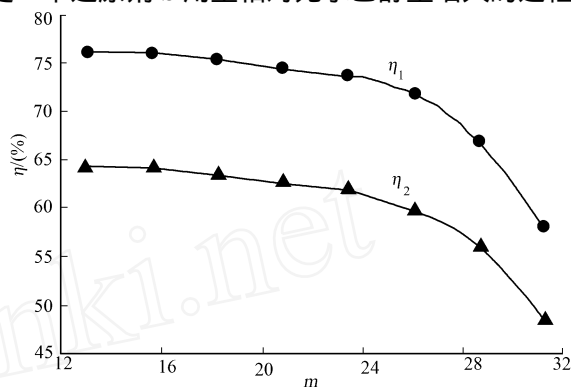


图 4 物料配比与转化率及产率关系

Fig. 4 The relationship of reactant ratio and conversion rate yield

着无水乙醇用量的变化,樟脑转化率及龙脑产率必定呈现同还原剂 S 用量相似的规律. 综合考虑,实验选取 m 为 15.5.

3.3 反应时间

在 $n = 2.8$, $m = 11.5$, $t = 25$ 条件下,考察反应时间对反应的影响,如图 5 所示. 由图 5 可知,随着反应时间的增加,樟脑转化率和龙脑产率也增加,在反应 30 min 前,还原剂 S/乙醇还原樟脑的速度较快,30 min 以后樟脑转化率及龙脑产率趋于平缓. 当反应时间超过 40 min 以后,樟脑转化率及龙脑产率基本不变,意味着反应趋于平衡. 从反应时间对反应结果的影响来看,并不是反应时间越长结果越好. 这可能是反应时间短时,在单位时间内加入的还原剂 S 较多,还原剂 S 与无水乙醇接触面积较大,产生的游离氢结合成氢气析出的速度也增大,游离氢利用率较低. 并且,溶液的粘度较大,使得樟脑在溶液中的移动速度较慢,反应达到平衡需要的时间较长,这是反应的主要影响因素. 增加反应时间能克服这方面的缺点,但并不是时间越长反应结果越好,而是随着反应时间的增加反应趋于平衡. 综合考虑反应时间影响因素,取反应时间为 40 min.

3.4 反应温度

在 $n = 2.8$, $m = 11.5$, $= 30$ min 反应条件下,考察反应温度 t 对反应的影响,如图 6 所示. 由图 6 可

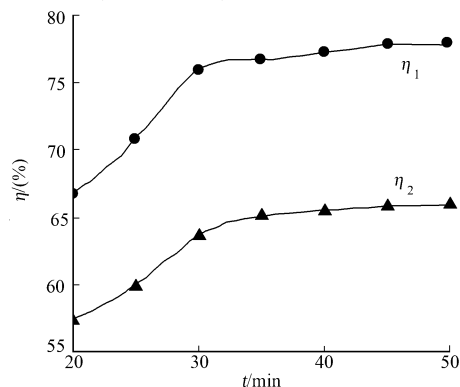


图 5 反应时间与转化率及产率的关系

Fig. 5 The relationship of reaction time conversion rate and yield

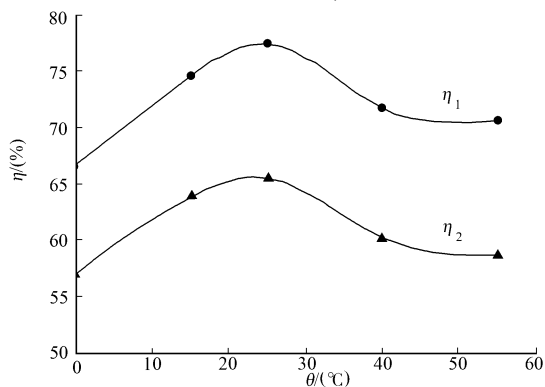


图 6 反应温度与转化率及产率的关系

Fig. 6 The relationship of reaction temperature conversion rate and yield

知,从0 开始,随着温度升高,樟脑的转化率和右旋龙脑的产率增大.当温度升高到25 时,达到最大值;而后,随着温度升高,樟脑的转化率和右旋龙脑的产率下降.这是因为在较低温度下,反应速度较慢,且溶液粘度较大,溶液中樟脑分子移动较慢,中间物a,b,c,d的数量增加较慢,樟脑的转化率和右旋龙脑的产率较低.随着反应温度升高,反应速度增大,且溶液的粘度变小.这说明,这两者对樟脑的还原都有利,因此,樟脑的转化率和右旋龙脑的产率增大.但与此同时,随着反应温度升高,由还原剂产生的游离氢结合成氢气析出的速度也增大,当温度的增加使得后者增大的程度大于前者时,樟脑的转化率和右旋龙脑的产率就下降.

3 结论

利用樟脑还原中间产物的分子热力学稳定性的差异,以乙醇为溶剂,在还原剂S/无水乙醇还原体系中进行樟脑的不对称还原制备右旋龙脑,实验证明此方法是可行的.本文考察了还原剂用量、溶剂用量和反应温度对反应的影响.结果证明,当还原剂用量达到一定程度之后,再增大其用量,对于提高樟脑转化率和右旋龙脑产率作用不大;溶剂用量过大或过小都对反应不利,且过大的溶剂用量给后续分离带来负担,所以溶剂用量也应在适宜范围;温度过高或过低都对反应不利,工业应用上可控制在室温下进行.在本文开展研究的最佳反应条件下,反应所得樟脑最高转化率为78%,右旋龙脑最高产率为66%.

参考文献:

- [1] 林国强.手性合成——不对称反应及其应用[M].北京:科学出版社,2000:263-271.
- [2] PRADHAN S K. Mechanism and stereochemistry of alkali metal reductions of cyclic saturated and unsaturated ketones in protic solvents[J]. Tetrahedron, 1986, 42(23): 6351-6388.
- [3] HUFFMAN J W, MCWHORTER W W. Dissolving metal reduction of cyclic ketones[J]. J Org Chem, 1979, 44(4): 594-599.
- [4] HUFFMAN J W, CHARLES J T. The metal-ammonia reduction of ketones[J]. J Am Chem Soc, 1968, 90(23), 6486-6492.
- [5] 薛永强,王志忠,张 蓉,等.现代有机合成方法与技术[M].北京:化学工业出版社,2003.
- [6] 王宁辉,赵 鹏,王维德,等.樟脑手性合成右旋龙脑[J].华侨大学学报:自然科学版,2006,27(1):89-91.

Preparation of D-Borneol by Asymmetric Reduction of Natural Camphor Powder

WANG Wei-de, HUANG Ying-fen, WANG Ning-hui,
CHEN Deng-chang

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

Abstract: The natural camphor power is a by-product from the separation of camphor tree oil, its main component is natural D-camphor. The chemical structure of D-camphor is resemblant to D-borneol. The asymmetric reduction of D-camphor into D-borneol was carried out in S/ethanol system by using the difference of the molecular thermodynamics stability of midway products of D-camphor reduction. The experimental results showed that a mixture with nearly fixed ratio of D-borneol and isoborneol was obtained. The conversion rate of D-camphor is 78% and the productivity rate of D-borneol is 66%.

Keywords: natural camphor power; camphor; D-borneol; asymmetric reduction

(责任编辑:黄仲一)