

# 在冰醋酸溶液中L(+)-伪麻黄碱的异构化

程东亮 李志孝 郭洪达\* 朱子清

(兰州大学有机化学研究所)

## 摘 要

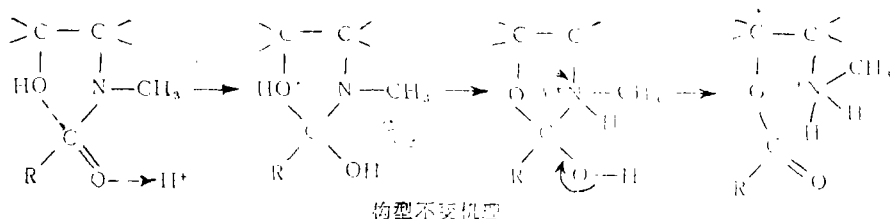
在冰醋酸溶液中, L(+)-伪麻黄碱可以异构化成 D(-)-麻黄碱。氧化铝薄层层析结果表明: 在反应液中存在 N-乙酰 L(+)-伪麻黄碱, N-乙酰 D(-)-麻黄碱和一种未鉴定结构的化合物, 并初步推出可能的异构化机理。

5—10% L(+)-伪麻黄碱的冰醋酸溶液, 回流反应 20 小时, 立即回收醋酸后, 用 2.5*N* 的氢氧化钠溶液进行水解, 再通过草酸盐变为盐酸盐即得。以 L(+)-伪麻黄碱计纯盐酸 D(-)-麻黄碱收率达 31.2%。

L(+)-伪麻黄碱异构化成 D(-)-麻黄碱的研究, 长期以来吸引着许多国内外的化学工作者从事此项工作<sup>[1,2]</sup>。因为无论从生产价值来看, 或从理论观点上来探讨, 均是有一定意义的。目前国内生产部门主要采用盐酸法, 该法最大优点是异构化催化剂易得, 生产成本较低。其最大缺点是对设备腐蚀性强, 收率不高, 后处理麻烦。

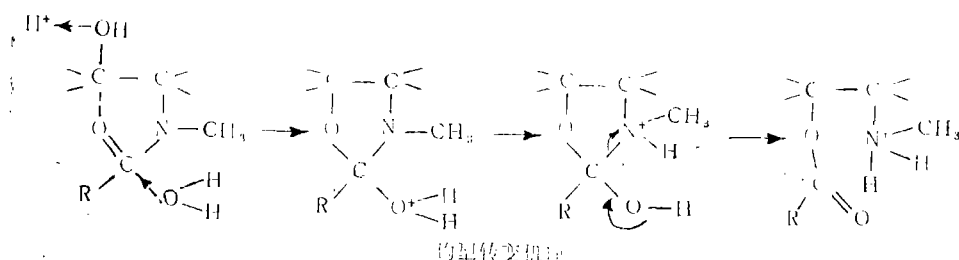
1957年陈启槐曾报导将 L(+)-伪麻黄碱乙酰化得 L(+)-N-乙酰伪麻黄碱, 然后在冰醋酸中使成 5% 溶液回流 1.5 小时, 回收醋酸后用 10% 氢氧化钠水解再转变成 D(-)麻黄碱盐酸盐, 收率达 81—85%, 而 D(-)-麻黄碱在同样情况只有约 24% 异构化为盐酸 L(+)-伪麻黄碱。反应机制尚不清楚<sup>[3]</sup>。

Welsh 多年来从事 D(-)-麻黄碱和 L(+)-伪麻黄碱在各种实验条件下的酰基转移的研究, 他指出: D(-)-麻黄碱和 L(+)-伪麻黄碱的酰化衍生物在酸催化剂存在下或在 110°C 加热, 均发生酰基 N→O 的转移, 在此过程中, D(-)-麻黄碱中与苯环相连的碳原子构型可以改变, 而 L(+)-伪麻黄碱的构型不变。他提出的转移机理为<sup>[4,6]</sup>:



本文于1980年10月27日收到。

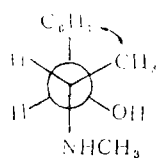
\* 系1965届毕业生, 现在兰化研究院工作。



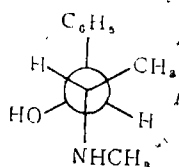
本文主要研究在冰醋酸溶液中，L(+)-伪麻黄碱的异构化以及反应时间、浓度、温度对异构化收率的影响。利用氧化铝薄层层析和柱层析方法对异构化过程中反应液成份的分析，我们发现：L(+)-伪麻黄碱与冰醋酸加热回流一定时间在反应液中存在有N-乙酰L(+)-伪麻黄碱。

N-乙酰D(-)-麻黄碱及另一种在薄层层析中 $R_f$ 值较大，是不易结晶的物质〔氧化铝软板，展开剂为苯-二乙胺-无水乙醇(46:3.5:0.5) $R_f$ 值分别为0.39、0.53和0.71〕。此物质因未得结晶，是否是O-乙酰麻黄碱尚需进一步证明(Welsh曾试图从N-乙酰D(-)-麻黄碱通过乙酰基转移来获得O-乙酰D(-)-麻黄碱，但未成功)。并且反应后溶液中D(-)-麻黄碱与L(+)-伪麻黄碱的含量大致各占50%。因此我们认为在反应过程中有可能L(+)-伪麻黄碱在冰醋酸的作用下，先生成N-乙酰L(+)-伪麻黄碱，在冰醋酸溶液中失去一分子水，形成正碳离子中间体(2)或(3)，再经酰基转移生成O-乙酰D(-)-麻黄碱(5)，当碱化时，酰基很快由O→N转移生成N-乙酰O(-)-麻黄碱即机理式I。

同时在反应过程中，也可能存在另一种异构化机理，即机理式II。根据X线衍射分析〔7〕，D(-)-麻黄碱和L(+)-伪麻黄碱的优势构象式如下〔8〕：



D(-)-麻黄碱



L(+)-伪麻黄碱

由于邻位交叉的 $C_6H_5$ -与 $CH_3$ -的相斥作用，L(+)-伪麻黄碱的 $NHCH_3$ -与 $OH$ -距离较近，因此N-乙酰L(+)-伪麻黄碱在构型不变的情况下形成五元环中间体(7)，相对地较容易。该中间体也可经由机理式I的(2)形成。当醋酸根离子进攻五元环中间体(3)的 $\alpha$ -碳原子，生成O-乙酰D(-)麻黄碱，与机理式I相似也可生成N-乙酰D(-)麻黄碱。

溶液中L(+)-伪麻黄碱异构化的机理可能是上述机理式I和机理II竞争的结果。

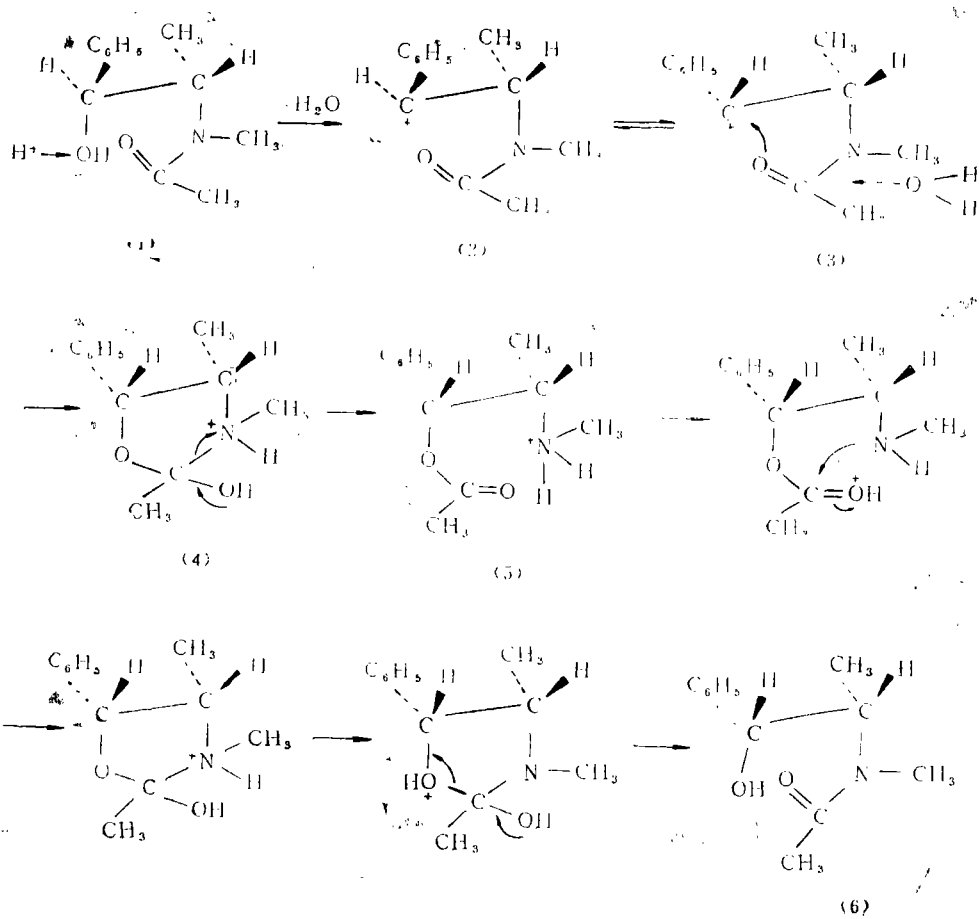
从而可以说明Welsh所提出的构型不变机理所不能解释的实验事实。

在冰醋酸存在下，L(+)-伪麻黄碱的异构化反应时间以20小时为佳。以5%L(+)-伪麻黄碱冰醋酸溶液最为有利(见表1和图1)。反应温度保持回流温度即可。通过草酸盐纯化，实际收率达32%左右。

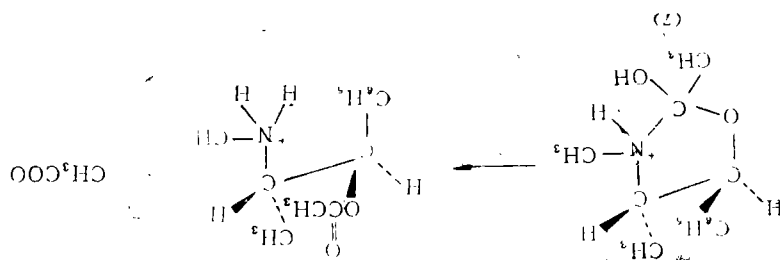
表 1 浓度对比旋度及盐酸D(-)-麻黄碱含量的影响\*

L(+)-伪麻黄碱用量 (g)	冰醋酸量 (ml)	浓度 (%)	L(+)-伪麻黄碱冰醋酸 比旋光变化情况		粗产品 (盐酸D(-)-麻黄碱 + 盐酸L(+)-伪麻黄碱)			
			回流时间小时	回流之后 $[\alpha]_D^{20}$	$[\alpha]_D^{20}$ 水 c=5	盐酸D(-)麻 黄碱含量 (%)	产 量 (g)	回 收 率 (%)
1.00	20	5	20	-12°	+15°	48.2	0.830	68.14
1.00	20	5	20	-14°	+12°	51.2	0.976	80.17
1.00	20	5	20	-	+2°	65.3	0.820	67.32
5.00	50	10	20	+20°	+20°	43.2	4.920	80.78
10.00	50	20	20	+25°	+36°	26.0	10.580	86.86
15.00	50	30	20	+36.7	+24°	39.2	15.760	86.24
16.00	40	40	20	-	+31°	32.0	19.410	99.59
25.00	50	50	20	-	+39°	23.6	27.360	89.93

\*D(-)-麻黄碱含量通过 D(-)-麻黄碱和 L(+)-伪麻黄碱不同比例的比旋度所制得的标准曲线求得。



机理式 (I)



机理式 (II)

## 实验部分

### 1. L(+)-伪麻黄碱异构化条件的选择

#### (1) 反应时间:

选择 5% 的 L(+)-伪麻黄碱的冰醋酸溶液在油浴温度  $135^{\circ}\text{C}$ — $140^{\circ}\text{C}$  进行回流。反应时间由 2 小时至 24 小时, 每隔 2 小时取出样品冷却至室温, 测其比旋度, 结果见表 1 及图 1。发现当回流 24 小时后它们的比旋度值即不再发生变化。

#### (2) L(+)-伪麻黄碱冰醋酸溶液浓度的选择:

分别选择 5%; 10%; 20%; 30%; 40% 和 50% 的 L(+)-伪麻黄碱冰醋酸溶液于  $135$ — $140^{\circ}\text{C}$  油浴中回流 20 小时, 分别测其比旋度, 结果见表 1。显然, 5% 的 L(+)-伪麻黄碱的冰醋酸溶液在上述反应条件下含量最高, 即异构化的效果最好。

### 2. N-乙酰D(-)-麻黄碱

10 克 L(+)-伪麻黄碱加入 200 毫升冰醋酸, 在  $135$ — $140^{\circ}\text{C}$  油浴中回流 20 小时后迅速冷至室温, 减压下回收醋酸得无色粘稠液体 (约 12.5 克), 溶于少量苯中, 先进行薄层层析得明显的三个斑点,  $R_f$  值分别为 0.71, 0.53, 0.39。展开剂: 苯-二乙胺-无水乙醇 (46:3.5:0.5)。与 Welsh 法<sup>[4]</sup>制得的标准品对照后两者分别为 N-乙酰 D(-)-麻黄碱和 N-乙酰 L(+)-伪麻黄碱。再在  $1.7\text{cm} \times 60\text{cm}$  的层析柱上进行氧化铝柱层析 ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $120^{\circ}\text{C}$  活化 4 小时, II 级)。苯洗脱, 每 20 ml 收集一次, 洗脱液用薄层层析检出 [氧化铝软板, 展开剂为苯-二乙醇-无水乙醇 (46:3.5:0.5), 以改良的 Dragendoff 试剂显色]。第 1—10 份薄层检出一个斑点,  $R_f = 0.71$ , 蒸去溶剂后不易结晶; 第 11—12 份薄层层析检出两个斑点  $R_f$  值分别为 0.71 与 0.54, 系一混合物; 第 13—20 份薄层检出一个斑点,  $R_f = 0.54$ , 合并, 蒸去适量溶剂后, 静置, 析出无色斜方晶

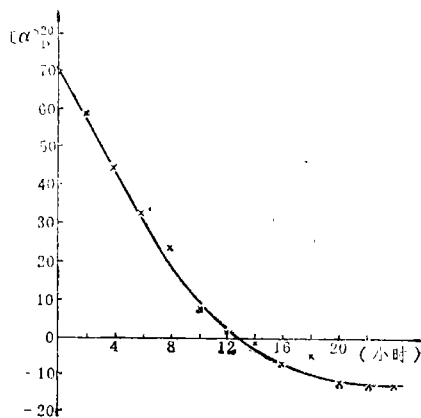


图 1 转化液比旋度与时间变化的关系  
浓度: 5%, 温度  $136$ — $140^{\circ}\text{C}$ 。

体,重0.4克,熔点86.5-87°C。元素分析:  $C_{12}H_{17}NO_2$ , 实验值: C: 69.56%, 69.67%; H: 8.18, 8.41; N: 6.83, 6.88; 理论值: C: 69.56%; H: 8.21%; N: 6.76%, 与按文献制得N-乙酰D(-)-麻黄碱的混合物熔点不下降。红外光谱  $IR_{max}^{KBr}(cm^{-1})$ : 3340 (强, 锐峰) OH基; 1640 (强, 稍宽)  $\text{>C=O}$  与苯环  $\text{>C=C<}$  吸收重叠。

### 3. 草酸D(-)-麻黄碱

L(+)-伪麻黄碱 25 克加入 500ml 冰醋酸, 在上述反应条件下, 回流 20 小时后, 迅速冷却至室温。测其旋光度, 得  $[\alpha]_D^{20} = -8^\circ$ , 减压下回收醋酸约 440 毫升。残留物为无色粘稠液体, 加 280 毫升 2.5N 的氢氧化钠溶液, 置油浴内加热回流水解 2 小时, 冷至室温, 以 150 毫升苯萃取四次, 合并苯萃取液, 再以 2% 草酸水溶液萃取苯液, 每次 60 毫升, 共萃取 12 次。合并草酸萃取液, 减压浓缩, 放置析出 10 克草酸D(-)-麻黄碱, 熔点为 233—234°C。水重结晶两次, 熔点达 245°C (分解)。元素分析:  $C_{10}H_{15}NO_2 \cdot C_2O_4H_4$ , 实验值: C: 62.44%, 62.72%; H: 7.82%, 7.71%; N: 6.51%, 6.58%。理论值: C: 62.86%; H: 7.62%; N: 6.66%。  $IR_{max}^{KBr}(cm^{-1})$  3100 (强、宽、缩合羟基); 2500 (强)  $—N^+H$ , 1660 (强, 宽)  $\text{>C=O}$  与苯环的  $\text{>C=C<}$  (重叠)。与标准品草酸L(-)-麻黄碱的红外光谱完全一致。

### 4. 盐酸D(-)-麻黄碱

将 10 克按上法制得的草酸L(-)-麻黄碱溶于 200 毫升沸蒸馏水中, 趁热滴加 10% 氯化钙水溶液, 直至不生成沉淀为止, 过滤, 除去草酸钙沉淀, 滤液浓缩后放置即析出无色针状结晶, 过滤得 7.5 克, 乙醇重结晶后熔点 216—217°C,  $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$  (水, C = 5)。元素分析:  $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$ , 实验值: C: 59.34%, 59.69%; H: 8.01%, 7.89%; N: 7.02%, 7.14%; 理论值: C: 59.55%; H: 7.94%; N: 6.94%。其红外光谱与盐酸D(-)-麻黄碱标准品完全一致, 混合熔点不下降。

## 参 考 文 献

- [1] Schmidt, C., *Arch. Pharm.*, **250**, 158 (1912).
- [2] 生熊晋, 药学杂志(日本), **75**, 52-53 (1955); 同一药学杂志, **72**, 310, 947, 951, 957 (1952).
- [3] 陈启槐, 药学报, **5**(4), 285-288 (1957).
- [4] Welsh, L. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 128 (1947).
- [5] Welsh, L. H., *ibid.*, **71**, 3500 (1949).
- [6] Welsh, L. H., *J. Org. Chem.*, **32**, 119 (1967).
- [7] Phillips, G. D., *Acta Cryst.*, **7**, 159 (1954).
- [8] 村上增雄, 日本化学会志, **76**, 270 (1955).

## A STUDY ON ISOMERIZATION OF L(+)- $\psi$ -EPHEDRINE IN GLACIAL ACETIC ACID

Cheng Dongliang, Li Zhixiao, Guo Hongda  
and Zhu Ziqing (Chu Tze-Tsin)

*(Institute of Organic Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou)*

### ABSTRACT

L(+)- $\psi$ -ephedrine could be isomerized to D(-)-ephedrine in glacial acetic acid. The method of isomerization was rather easy as follows:

A 5% solution of L(+)- $\psi$ -ephedrine in glacial acetic acid was refluxed for twenty hours, then acetic acid was removed immediately from the mixture under diminished pressure. The residue was hydrolyzed with 2.5 N NaOH solution. The D(-)-ephedrine oxalate was first prepared from the product of hydrolyzation and finally converted to its hydrochloride. The yield of pure product was about 31.2% of the theoretical based on the L(+)- $\psi$ -ephedrine.