

盐酸 L-麻黄碱异构化为盐酸 D-伪麻黄碱的反应机理探讨

刘 罡^a 陈德军^a 王吉德^{a*} 孙万斌^b

(^a新疆大学化学化工学院石油天然气教育部重点实验室 乌鲁木齐 830046

^b新疆大学理化测试中心 乌鲁木齐)

摘 要 对盐酸 L-麻黄碱经过乙酰化、酸化水解反应,异构化为盐酸 D-伪麻黄碱的反应机理进行了探讨。通过对异构化反应条件的控制,将得到的中间产物通过 ¹H NMR, ¹³C NMR, 2D-NMR, X射线单晶衍射等测试技术对结构进行了测定。确定了其绝对构型,提出了盐酸 L-麻黄碱经乙酰化反应先异构化为稳定的盐酸 D-乙酰伪麻黄碱,然后水解得到盐酸 D-伪麻黄碱的反应机理。

关键词 麻黄碱, 乙酰化中间体, 异构化机理, 2D-NMR, 绝对构型

中图分类号: O621.1

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2008)02-0173-04

麻黄碱是一种多用途的药物^[1~6],服用过量的麻黄碱易引起心脏及中枢神经系统毒副作用,甚至引起死亡。由于伪麻黄碱副作用小,安全性较高,具有与麻黄碱相近的药效^[7],现在国内外市场药用 L-麻黄碱已由 D-伪麻黄碱取替^[8]。由于在木贼麻黄草药材中 L-麻黄碱和 D-伪麻黄碱的质量比为 8:2,因此,如何将天然产物中的 L-麻黄碱转变为 D-伪麻黄碱就具有了重要的学术意义和经济价值。本实验室^[9]已报道了将 L-麻黄碱异构化为 D-伪麻黄碱的一条简单高效的工艺路线。本文假设此工艺的反应机理是在加入乙酸酐后,麻黄碱的羟基发生乙酰化反应,引起与乙酰基相连的手性碳原子构型发生转变,从而整个分子的构型从 L型转变为 D型。为验证此机理的合理性,本文通过控制乙酰化反应,得到其中间产物,通过测定其结构,确定了中间产物的绝对构型,验证了此反应可能的机理,对影响反应产率的工艺条件更加清楚,为今后工业制备盐酸 D-伪麻黄碱素提供理论依据。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

盐酸 L-麻黄碱(含量 99.5%,新疆和硕麻黄碱厂)、乙酸酐均为分析纯试剂。德国 B₃CHIB-540 型显微熔点仪(温度未经校正);美国 EA-1112 型 CHN 元素分析仪;德国 BRUKER EQUINOX55 型傅立叶变换红外光谱仪,KB₁压片;美国 VARIAN NOVA-400 型核磁共振仪, TMS 为内标, CDCl₃ 为溶剂, ¹H NMR 的观测频率为 399.741 MHz, ¹³C NMR 的观测频率为 100.526 MHz, ¹H-¹³C gCOSY, DEPT, NOESY 谱采用 5 mm 正相探测头; gHMBC, gHMQC 谱采用 5 mm 反式探头。 ¹H 谱宽 5 000 Hz, ¹³C 谱宽 26 000 Hz, 日本理学 RAXIS SPIDER 单晶衍射仪。

1.2 中间体的制备

参照文献[9]制备方法,取 20 g 盐酸 L-麻黄碱置于圆底烧瓶,加入 35 mL 乙酸酐,在 100 °C 下反应 7 h 用 TLC 检测直至反应完全,冷却溶液,将溶液在旋转蒸发器中反复蒸去过量的乙酸酐及生成的乙酸,冷却,有大量的晶体析出,过滤,在常温下干燥,用无水乙醇重结晶,得到白色固体中间产物,收率 95%, mp 159~161 °C, C₂H₈N₂O₂ 元素分析(计算值)/%: C 51.25(52.05), H 13.28(13.34), N 10.15(10.28), R(KBr), δ/cm⁻¹: 3 470, 3 360, 1 743, 1 622。

1.3 中间产物的晶体结构测定

将中间产物溶于乙醇,放置 7 d 后得到无色晶体。选取尺寸为 0.56 mm × 0.45 mm × 0.23 mm 的无

2007-02-09 收稿, 2007-06-30 修回

国家自然科学基金(20461003)资助项目;教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-04-0987);高等学校博士学科点专项科研基金(20050755003)资助项目

通讯联系人:王吉德,男,教授; E-mail: awangji@xju.edu.cn; 研究方向:天然产物

色块状单晶粘合于一玻璃丝上,在 R-AXIS SPIDER单晶衍射仪上,于 293(2) K下用经石墨单色化的 $\text{MoK}\alpha$ 射线 ($\lambda=0.071\ 073\ \text{nm}$),用 ω 扫描方式在 $3.07^\circ < \theta < 25.50^\circ$ 范围内,共收集 5 706 个衍射点,其中 2 563 个为独立衍射点 [$R(\text{int})=0.035\ 2$], 1 824 个为可观测点 [$I > 2\sigma(I)$],全部强度数据均经 LP 因子校正,并做经验吸收校正。其晶体属单斜晶系,空间群 $P2(1)$, $a=0.584\ 3(1)\ \text{nm}$, $b=0.896\ 2(2)\ \text{nm}$, $c=1.335(3)\ \text{nm}$, $\beta=95.85(3)^\circ$, $V=0.695\ 6(2)\ \text{nm}^3$, $D_c=1.359\ \text{g}/\text{cm}^3$, $Z=2$, $F(000)=484$, $\mu=0.262\ \text{mm}^{-1}$, $R=0.039\ 9$, $wR=0.089\ 3$, $\text{GOF}=1.056$ 最后残余电子密度峰最大最小值为 $0.277 \sim -0.260\ \text{e}/\text{nm}^3$ 。晶体结构用直接法解出,全部非氢原子的坐标及各向异性参数经最小二乘修正,用 SHELXL-97 程序^[10]对 F^2 进行精修获得非氢原子坐标及各向异性参数,氢原子由差值 Fourier 合成和理论计算得到,它们的坐标和各向同性温度因子参与结构计算,但不参与修正。

2 结果与讨论

2.1 异构化反应的可能机理

盐酸 L 麻黄碱在与乙酸酐反应时,盐酸 L 麻黄碱中的羟基与乙酸酐发生乙酰化反应。带正电的甲氨基并没有发生反应,由于处在邻位交叉较大的基团乙酰基与 NH_2^+ 基的距离较为接近,存在一定的排斥力, L 麻黄碱中与乙酰基相连的手性 C 原子在电荷作用下发生位置转变,得到盐酸 D 伪麻黄碱乙酰化中间产物。在后续水解反应中,中间产物在酸性条件下水解脱去乙酰基,但并没有改变其构型,得到盐酸 D 伪麻黄碱。

2.2 NMR 谱的归属

在获取一维氢和碳的全部信息后,结合 ^{13}C DEPT 和 gCOSY 谱,该化合物共有 12 个 C 原子,其中 1 个为季碳,1 个为羰基碳,5 个芳环 CH,2 个为饱和的 CH,3 个为 CH_2 ,清晰反映出与氢相连的碳以及羰基碳和季碳的信息。结合 ^{13}C DEPT 和 HMQC 谱归属相应的碳分别为: $\delta 12.64$ 为 C_9 , $\delta 22.17$ 为 C_{13} , $\delta 29.11$ 为 C_{11} , $\delta 57.78$ 为 C_8 , $\delta 74.94$ 为 C_7 ,单取代的苯环碳为 $127.47 \sim 136.0$,羰基碳为 170.39 。而氢谱中 $\delta 9.7 \sim 9.8$ 的弱的二组峰提示有 NH_2^+ 存在。

从 gCOSY 图中看出, H7 与 H8 形成相关峰, H8 与 H9 形成相关峰, H7 与 H9 形成相关峰,说明 C7、C8、C9 互相连接; H10 与 H11 存在相关峰,说明甲氨基与 C8 相连接。

从 gHMBC(图 1)中看出, C7 与 H8、H9、H13 芳环氢有相关点,说明 C7 是与苯环相连的 C 而 C12 与 H7 有相关,乙酰基是连接在 C7 的 O 上,证明乙酰基与 C7 的 OH 发生了反应。

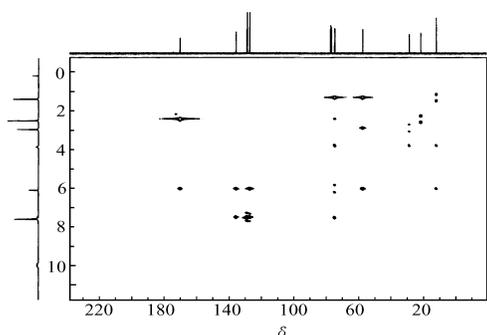


图 1 中间产物的 gHMBC 谱
Fig 1 gHMBC of the intermediate

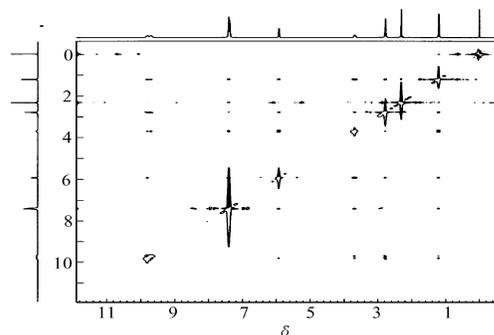


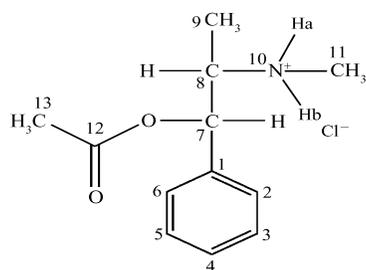
图 2 中间产物的 NOESY 谱
Fig 2 NOESY of the intermediate

从 NOESY(图 2)中观测, H10 双峰中只有 1 个峰与 H7 有 NOE 相关峰,说明 NH_2^+ 的 2 个 H 其化学环境并不相同,属于磁不等价;苯环与 H7、H8、H9、H11 出现相关点,说明这些 H 与苯环的空间距离相近。H7 与 H11 出现相关峰,说明 H7 与 C11 位的甲基位置相近。

综合上述谱图分析,可找到有关结构单元的连接关系,并确定了中间产物的化学位移见表 1。该化合物的绝对构型如 Scheme 1 所示。

表 1 中间产物的核磁数据 (CDC₁)
Table 1 NMR data of the intermediate product

Position	δ_{H}	δ_{C}	gCOSY	$^2\text{HMBBC}$	NOESY
1	7.3~7.4	136.0		C7	H7, 8, 9, 11
2		127.47			
3		128.95			
4		129.29			
5		128.95			
6		127.47			
7	d, 5.9, J=10.4 Hz	74.94	H8, 9	N10, C8, 9	H11
8	m, 3.6~3.7	58.04	H9	C7, 9, 11	
9	t, 1.2, J=6.8 Hz	12.64		C7, 8	
10	9.7~9.8		H8, 11		H7, 9
11	t, 2.7, J=5.6 Hz	29.11		C8	H9
12		170.39			
13	s, 2.29	22.17		C7, 10	



Scheme 1 Absolute construction of the intermediate

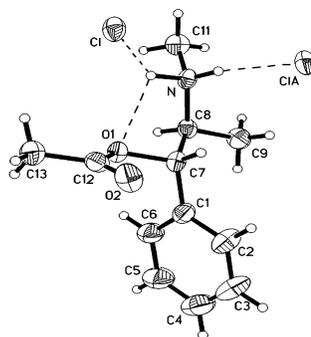


图 3 中间产物的分子结构图

Fig 3 Molecular structure of the intermediate

2.3 晶体结构及分子绝对构型

中间产物晶体结构中部分键长和键角列于表 2, 分子内部氢键列于表 3。图 3 为中间产物的分子结构图。从图中可以看出, H7 与 H10 相互位于反位。通过表 2 看出, NH₂⁺ 中的 2 个 H 原子键长键角都不一样, 且 N 原子通过 2 个 H 原子分别与 2 个 C 原子, O 原子形成 3 个氢键, 说明 2 个 H 的化学环境并不相同。分子内部这些氢键的存在使得 D 型分子结构能够稳定存在。

表 2 中间产物晶体结构部分键长、键角表 (10⁻¹ nm, °)Table 2 Selected bond lengths (10⁻¹ nm) and angles (°)

Bond	Dist	Bond	Dist	Angle/(°)		Angle/(°)	
O(1)—C(7)	1.454(3)	N—C(8)	1.501(4)	C(7)—O(1)—C(12)	117.8(2)	N—C(8)—C(9)	110.5(3)
O(1)—C(12)	1.353(3)	N—C(11)	1.475(4)	C(1)—C(7)—C(8)	114.7(2)	C(8)—N—H(10A)	112.1(19)
C(7)—C(8)	1.517(4)	N—H(10A)	0.87(3)	C(7)—C(8)—C(9)	114.0(3)	H(10A)—N—H(10B)	105(2)
C(8)—C(9)	1.522(4)	N—H(10B)	1.22(4)	N—C(8)—C(7)	107.0(2)	C(8)—N—H(10B)	107.2(18)

表 3 氢键表 (10⁻¹ nm, °)Table 3 Hydrogen bonds for AA (10⁻¹ nm and (°))

D—H—A	d(D—H)	d(H—A)	d(D—A)	<(DHA)
N—H(10B)—O(1)	1.22(4)	2.25(4)	2.811(3)	104(2)
N—H(10B)—Cl	1.22(4)	2.02(4)	3.094(3)	145(3)
N—H(10A)—C11	0.87(3)	2.22(3)	3.086(3)	171(3)

参 考 文 献

- 1 Flurer C L, Lin L A, Satzger R D, Wolnik K A. *J Chromatogr J*, 1995 **669**: 133
- 2 YANG Gui-Lan(杨桂兰), DU Zhan-Lin(杜占林), LI Ying-Jie(李英杰). *Chinese Pharmaceut(中国医药工业杂志)* [J], 2003 **34**(12): 596
- 3 Dowd William, Krauss Richard C, Fvejer Edward R. *Quaxazinium Salts*. USP4 237 304[B], 1980
- 4 Karen W, Phiney Toshhide, J Sander Lc. *J Chromatogr J*, 2005 **1 077**: 90
- 5 WU Xin-Jian(吴新坚). *Shaanxi Chem Ind(陕西化工)* [J], 1998 **27**(3): 26
- 6 Shinkre B A, Puranik V G, Bhawal B M, Deshmukh A R A S. *Tetrahedron J*, 2003 **14**: 453
- 7 SUN Guo-Qin(孙国庆), SHI Hong-Chan(石鸿昌). *Chinese J Pharmaceut(中国医药工业杂志)* [J], 2000 **31**(12): 534
- 8 LILi(李俐), CHEN Jian(陈坚). *Chinese J Pharmaceut(中国医药工业杂志)* [J], 2003 **34**(4): 202
- 9 CHEN De-Jun(陈德军), WANG Ji-De(王吉德), LIU Gang(刘罡), QIU Xiao-Lian(邱晓连). *Chinese J Appl Chem Ind(应用化工)* [J], 2006 **35**(6): 450
- 10 Sheldrick G M. *SHELXL97*. University of Göttingen, Germany 1997

Isomerization Mechanism of L-Ephedrine Hydrochloride to D-Pseudoephedrine Hydrochloride

LIU Gang^a, CHEN De-Jun^a, WANG Ji-De^{a*}, SUN Wan-Fu^b

(^a Department of Chemistry and Chemical Engineering, MOE Key Laboratory of Oil &
Gas Fine Chemicals, Xinjiang University, Urumqi 830046

^b Physical and Chemical Analysis Center, Xinjiang University, Urumqi)

Abstract To understand the isomerization mechanism from L-ephedrine hydrochloride to D-pseudoephedrine hydrochloride, the intermediate products were obtained by controlling reaction condition of the isomerization and characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, 2D-NMR and single crystal X-ray diffraction. The absolute construction was determined from above results and the mechanism was determined.

Keywords ephedrine, aceted intermediate mechanism, absolute construction, 2D-NMR