

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2016年8月4日 (04.08.2016)



(10) 国际公布号  
WO 2016/119270 A1

(51) 国际专利分类号:

C07C 35/30 (2006.01) C07C 5/27 (2006.01)  
C07C 29/143 (2006.01) C07C 1/24 (2006.01)  
C07C 29/80 (2006.01) C07C 7/04 (2006.01)  
C07C 13/40 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2015/072066

(22) 国际申请日: 2015年1月31日 (31.01.2015)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(72) 发明人: 及

(71) 申请人: 闻永举 (WEN, Yongju) [CN/CN]; 中国江西省宜春袁州区学府路 576 号, Jiangxi 336000 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: METHOD OF PREPARING HIGH-PURITY BORNEOL FROM CAMPHOR, CAMPHOR REDUCTION PRODUCT, AND BORNEO CAMPHOR

(54) 发明名称: 由樟脑及其还原产物、冰片制备高纯度龙脑的方法

(57) Abstract: A method of preparing high-purity borneol from camphor, camphor reduction product, and Borneo camphor. Borneol and isoborneol are produced by means of the reduction of camphor, the reduction of camphor contained in camphor reduction product, and the reduction of camphor contained in Borneo camphor through the use of reduction methods employing aluminum isopropoxide, sodium-alcohol, raney nickel, and the like. Camphor reduction product or Borneo camphor are combined with secondary alcohol - secondary alcohol aluminum having a low boiling point or with tertiary alcohol - tertiary alcohol aluminum having a low boiling point and, by means of heating in a sealed environment, the secondary or tertiary alcohol having a low boiling point is evaporated out, thereby producing borneol aluminum or isoborneol aluminum; by continuing to heat in a sealed environment, isoborneol is dehydrated and rearranged to produce camphene; then, by means of steam distillation, camphene and borneol are obtained. The camphene is separated from the borneol by one or a combination of a distillation-sublimation method, an extraction method and a column chromatographic method. The process is simple, easy to implement, environmentally friendly, utilizes an inexpensive reagent, is low in cost, suited to industrial production, and results in a high borneol yield. In the method, camphor, heavy metals and isoborneol in Borneo camphor and in camphor reduction product are removed, a high amount of borneol content is obtained, and a method of preparing camphene from Borneo camphor and camphor reduction product is provided.

(57) 摘要: 由樟脑及其还原产物、冰片制备高纯度龙脑的方法, 樟脑及其还原产物所含樟脑, 冰片中所含樟脑采用异丙醇铝、钠-醇法、雷尼镍等还原法, 生成龙脑和异龙脑。樟脑还原产物或冰片与低沸点仲醇-仲醇铝或叔醇-叔醇铝, 通过密闭加热蒸出低沸点仲醇或叔醇, 生成龙脑铝或异龙脑铝, 继续密闭加热, 异龙脑脱水重排生成茨烯, 通过水蒸汽蒸馏, 蒸出茨烯和龙脑。茨烯和龙脑通过蒸馏-升华法、萃取法、柱层析法单用或组合使用可实现分离。整个工艺流程, 操作简单, 绿色环保, 试剂低廉, 成本低, 易于工业生产, 龙脑收率高。该法可除去冰片、樟脑还原产物中的樟脑、重金属、异龙脑, 所得的龙脑含量较高, 并提供了由冰片、樟脑还原产物制备茨烯的方法。



WO 2016/119270 A1

# 由樟脑及其还原产物、冰片制备高纯度龙脑的方法

## 技术领域

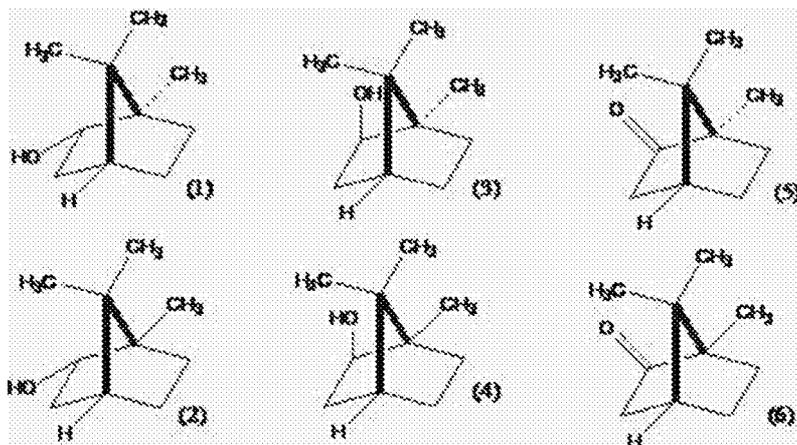
[0001] 由樟脑及其还原产物、冰片制备高纯度龙脑的制备方法，其领域为化学和医药。

## 背景技术

[0002] 冰片的药理作用及临床应用：冰片具有开窍醒神、清热止痛之功效，用于热病神昏、惊厥、中风痰厥、气郁暴厥、中恶昏迷、胸痹心痛，目赤，口疮，咽喉肿痛，耳道流脓等病症。冰片在中成药制剂中发挥多种功效，在医药领域应用非常广泛。从4个方面简要阐述冰片的药理作用及主要药品：（1）对中枢神经系统的作用：冰片对中枢神经兴奋性有较强的双向调节作用，既有镇静安神功效，又有醒脑作用。主要产品有雪抑乐、脑通注射液、琥珀清脑片。（2）对循环系统的作用：对恢复心肌梗死区血流量、减慢心率、降低心肌耗氧量有治疗效果。主要产品复方丹参制剂、苏合香丸、冠心苏合丸、牛黄降压胶囊、苏冰滴丸。（3）促进药物吸收作用：冰片能够促进药物吸收，提高血管壁通透性，开放血-脑脊液屏障及血脑屏障，抑制药物肝脏代谢，从而提高其他药物的治疗效果。主要产品有磺啶冰黄片、双清注射液、安宫牛黄丸、骨友灵贴膏、金银三七胶囊、痛可舒酊、透骨灵橡胶膏、雪莲痛贴、金蓝气雾剂。（4）抗菌、抗炎、镇痛作用：冰片可去腐生肌、消肿止痛，故多用于口疮、痈肿，现代医药学试验证明，冰片有抗菌、消炎、止痛作用。主要产品有牛黄解毒丸、华佗再造丸、喉痛消炎丸、冰硼散、冰硼含片、五灵止痛胶囊、硼酸冰片滴耳液、醋酸氟轻松冰片乳膏、舒肤止痒酊、冰玉栓、珍珠明目滴眼液、麝香痔疮栓、赛霉安乳膏、麝香正骨水。冰片作为一种重要的中成药原料具有不可替代的药理作用，随着冰片的研究不断深入，研究成果的不断普及，医药对冰片认识逐渐深入，冰片在临床上用途将逐渐扩宽。

[0003] 香料和化妆品行业中的应用：冰片作为一种重要的香料，广泛用于配制迷迭香、薰衣草型香精。由于冰片对人体具有独特的清凉感，香精香料企业推出了一系列以冰片为主要成分的产品，并被下游终端消费者所接受，特别是在沐浴露、洗发露及护肤用品方面，冰片的应用日益广泛，因此冰片在合成香料领域的应用也将保持持续增长。

**[0004]** 冰片的有效物质基础及杂质：2010 版药典一部规定冰片的质量标准，含龙脑不得少于 55.0%，樟脑不得过 0.50%、重金属不得过百万分之五，砷量不得过百万分之二、不挥发物每 10g 不得过 3.5mg。根据药典标准，冰片真正的有效物质是龙脑，龙脑的量不少于 55.0%，其余为杂质，均不能超过标准。以百分比计算，重金属、砷盐、不挥发物忽略不计，其异龙脑量为  $100\% - 0.50\% - 55.0\% = 44.50\%$ ，计冰片中异龙脑量不得超过 44.50%，异龙脑也是杂质。其中，龙脑包括左旋龙脑和右旋龙脑，樟脑包括左旋樟脑和右旋樟脑，异龙脑包括左旋异龙脑和右旋异龙脑，右旋龙脑如结构（1）、左旋龙脑如结构（2）、右旋异龙脑如结构（3）、左旋异龙脑如结构（4）、右旋樟脑如结构（5）、左旋樟脑如结构（6）。



**[0005]** 龙脑与异龙脑、樟脑的性质：右旋龙脑熔点为 208℃，沸点 212℃，左旋龙脑熔点为 204℃，沸点 210℃。异龙脑熔点为 208-214℃，沸点为 212℃。樟脑的熔点 179℃，沸点为 204℃。龙脑、异龙脑不溶于水，溶于乙醇、乙醚、氯仿、石油醚而不浑浊。樟脑微溶于水，溶于乙醇、乙醚、氯仿、石油醚。在上述性质中，除旋光度外，龙脑与异龙脑在极性、沸点十分接近，龙脑与樟脑在极性、沸点有着很小差别。

**[0006]** 重金属、砷盐的毒性及危害：重金属指相对密度在 5 以上的金属，在实验条件下能与硫代乙酰胺或硫化钠作用显色的金属杂质。常见的重金属有铅、汞、砷、镉、铜等，由于铅较易带入药品中，且对人体危害较大，故进行重金属检查时常以铅为代表。重金属毒性较大，易积蓄，使蛋白质产生不可逆转的变性，能导致机体严重中毒症状。砷盐，如  $\text{AsO}_3^{2-}$ 、 $\text{As}_2\text{O}_3$  等，其中残存的三价砷盐毒性极强，可引起严重的中毒症，危害生命安全。

**[0007]** 樟脑、异龙脑的药理毒理：樟脑有兴奋、强心、消炎、镇痛、抗菌、止咳、促渗、杀螨等药理作用，并与其他药物间相互作用，是世界上最早被使用的天然有机化学成分之一。樟脑应用广泛，又具有较强毒性，表现在对卵巢、睾丸、神经、肝脏、心脏、胎儿、孕妇的明显毒性，对肾脏泌尿系统的潜在毒性和较小遗传毒性。异龙脑药理作用和龙脑类似，龙脑和异龙脑在体内发挥作用之后，与葡萄糖醛酸结合，排出体外。二者在体内代谢速率不一样，龙脑羟基处于平伏键，有利于和葡萄糖醛酸结合，而异龙脑的羟基处于直立键，葡萄糖醛酸和其结合，受到1,7,7-三甲基空间位阻，结合难度比较大；结合之后，葡萄糖醛酸苷中糖环的上端，6-COOH和异龙脑，均是大基团，特别是异龙脑直立1,7,7-三甲基，导致糖环的空间张力很大，很不稳定，易于水解。二者的作用，使其代谢速度慢，在体内停留时间长，作用影响大，也导致其副作用较为突出。

**[0008]** 研究表明，天然冰片、冰片、艾片三者对小鼠的半数致死量(LD<sub>50</sub>)，以天然冰片剂量最大，合成冰片次之，艾片最小，究其原因艾片樟脑含量最高，毒性最大。高剂量合成冰片对小鼠的一般生殖毒性高于天然冰片，究其原因，合成冰片中异龙脑含量很多，作用较强，毒性较大。如药典规定：入丸服用，天然冰片用量为0.3g-0.9g，而艾片、冰片只能用到0.15g-0.3g。故三种冰片所含正龙脑量越高，有害物质就越少，安全性就越高。

**[0009]** 龙脑与重金属、砷盐的分离：重金属在氧化态、还原态以及单质（除汞外），均不具备挥发性，故龙脑和重金属的分离，可以通过水蒸汽蒸馏。Hg基本不溶于常见的溶剂，而且密度大，常常沉淀在容器的底部，故金属汞的分离，可以用有机溶剂溶解，分取上层溶液即可。当砷盐以氧化态存在时，如AsO<sub>3</sub><sup>2-</sup>、As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>也不具有挥发性，亦可通过水蒸汽蒸馏，达到龙脑和重金属的分离；当砷被还原，以AsH<sub>3</sub>存在时，由于AsH<sub>3</sub>可溶于水（200 mL/L），并且在常温下为气体，而龙脑不溶于水，常温下为固体，故通过水蒸汽蒸馏，龙脑、AsH<sub>3</sub>随水蒸汽被蒸出，龙脑遇冷凝水冷凝析出，AsH<sub>3</sub>随冷凝水流走，也达到分离AsH<sub>3</sub>和龙脑的效果。龙脑沸点高，水蒸气蒸馏速度慢。单独使用水蒸汽蒸馏除去重金属，将耗费较多的能量。

**[0010]** 龙脑与樟脑的分离及缺点：龙脑和樟脑在乙醇中溶解度略有不同，利用樟脑在乙醇溶解度大，在放冷的情况下，较龙脑析出速度慢，需反复多次乙醇重

结晶才能分离。其分离过程中，存在结晶次数多，损耗量大，产率低，成本高。该方法主要用于昂贵的天然冰片和天然樟脑的分离。

**[0011]** 龙脑与异龙脑的分离及缺点：由于龙脑、异龙脑性质十分接近，就目前常规科学手段，难以规模化分离。科学家们进行诸多研究，人们采用衍生化、异构化分离，然条件苛刻，尚难以进行工业化生产。如异龙脑异构化正龙脑，以苯作溶剂，异龙脑和钠作用，于 270℃ 高温下，异龙脑异构化正龙脑。由于苯沸点只有 80.1℃，易燃、易挥发，且有剧毒，安全性极差。张淑娴等硼酸与龙脑、异龙脑和樟脑的混合物进行反应，得到硼酸苧酯和樟脑。该法能够分离出樟脑和龙脑（异龙脑），当温度较高，异龙脑脱水形成苧烯，但龙脑和异龙脑的纯度比例不变，表明龙脑和异龙脑分离不好。同时所用到的溶剂为苯或二甲苯，其溶剂毒性也较大，无实用价值。故龙脑与异龙脑的工业化分离技术，至今尚没解决。

**[0012]** 松节油主要化学成分及产量：松节油是松科松属植物分泌的松脂经过蒸馏得到的挥发油，是由萜烯类化合物组成的液体混合物，主要成分是  $\alpha$ -蒎烯和  $\beta$ -蒎烯。根据制备方法的不同，松节油可划分为脂松节油、硫酸盐松节油、木松节油和干馏松节油，其中脂松节油和硫酸盐松节油能够应用于大规模工业化生产。近年来，全球松节油年产量约 25-30 万吨，其中硫酸盐松节油 15-18 万吨，脂松节油 10-15 万吨。中国为脂松节油主产国，年产脂松节油 9-11 万吨。

**[0013]** 合成冰片及樟脑的制备方法：（1）合成冰片的制备：松节油中轻油中的  $\alpha$ -蒎烯经过无水草酸酯化生成草酸龙脑酯混合物，经水蒸汽蒸馏，得挥发性白轻油和不挥发性草酸龙脑酯，后者经皂化和氢氧化钠溶液得水龙脑，再经分离和提纯即得冰片。中国药典所规定冰片，是通过该法制备，其冰片含有一定量的异龙脑。（2）合成樟脑的制备：松节油中轻油中的  $\alpha$ -蒎烯经过钛等酸催化剂异构蒸馏，转变成苧烯。苧烯经冰醋酸酯化，生成乙酸异龙脑酯，再水解生成异龙脑，异龙脑再经过脱氢提纯，得到合成樟脑。

**[0014]** 樟脑选择性还原现状及缺点：我国的樟脑及天然樟脑产量均居于世界第一，樟脑通过加氢还原，可以制备龙脑和异龙脑。由于龙脑含量越高，冰片的品质越佳，故在樟脑还原过程中，尽可能提高龙脑/异龙脑的比率。从七个方面对樟脑不对称还原龙脑的作一简要阐述：（一）使用硅烷制取：20 世纪 70 年代有人研究用硅烷从樟脑制取龙脑，在  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_4$  的催化下，樟脑与硅烷作用生

成硅醚，水解后即得龙脑。其异龙脑的含量高达 73%~90%，龙脑含量较少。如在同样条件下，使用硅烷 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{SiH}$ ，则异龙脑的含量下降为 35% ([1] Ojima I, Nihonyanagi M, Nagai Y. Stereoselective reduction of ketones with hydrosilane-rhodium (I) complex combinations [J]. Bull Chem Soc Jap, 1972, 45: 3722)。(二) 使用碱金属还原：樟脑不对称合成龙脑的研究，最成熟的是碱金属/ $\text{NH}_3$ 法。Huffman 等报道了在液氨中用化学方法不对称还原樟脑，收率达到了 95%，e.e 值达到了 85%。但须在超低温(-33~-78℃)的条件下进行，制备条件较苛刻，难以工业化生产 ([2] John W Huffman, William W McWhorter. Dissolving metal reduction of cyclic ketones [J]. J Org Chem, 1979, 44(4): 594-599)。其次，碱金属/无水乙醇和碱金属/THF 体系用于樟脑不对称还原时也取得了一定的成就。如王宁辉等人分别用以上两种方法进行的研究中，无水乙醇体系得到的右旋龙脑达 80%，而 THF 体系得到的右旋龙脑比例较低 72% ([3] 王宁辉, 赵鹏, 王维德, 等. 樟脑手性合成右旋龙脑. 华侨大学学报: 自然科学版, 2006, 27(1): 89-91)。王维德等利用樟脑还原中间产物的分子热力学稳定性的差异，还原剂 S/无水乙醇中进行樟脑的不对称还原，在该体系中还原樟脑的主产物为右旋龙脑，副产物为异龙脑，两者的比例几乎固定不变，反应所得樟脑最高转化率为 78%，右旋龙脑最高产率为 66% ([4] 王维德, 黄颖芬, 王宁辉, 等. 天然脑粉不对称还原制右旋龙脑 [J]. 华侨大学学报(自然科学版), 2007, 28(4): 410-412)。黄颖芬等人用金属钠/无水乙醇体系对樟脑还原进行了详细的研究，研究表明樟脑的转化率可达到 98.9%，龙脑产率 81.7% ([5] 黄颖芬, 王维德, 王宁辉, 等. 天然脑粉二次还原精制右旋龙脑 [J]. 化学工业与工程, 2008, 27(1))。(三) 固体酸催化  $\alpha$ -蒎烯和松节油：陈慧宗等人对 CLY 纳米催化剂催化  $\alpha$ -蒎烯酯化-皂化法合成龙脑进行了研究 ([6] 陈慧宗, 刘永根. CLY 纳米催化剂催化  $\alpha$ -蒎烯合成龙脑 [J]. 精细化工, 2005, 22(4): 277-279)。刘天成等人研究了  $\text{MoO}_3/\text{TiO}_2$  固体超强酸催化剂催化松节油与草酸、氯乙酸、三氯乙酸反应的规律。催化剂用量为松节油质量的 5%，松节油：氯乙酸为 100:25(质量比)时，龙脑得率 52.93%，正龙脑的选择性为 60.46% ([7] 刘天成, 宁平.  $\text{MoO}_3/\text{TiO}_2$ -固体超强酸催化松节油合成龙脑的研究 [J]. 物质化学工程, 2007, 41(3): 27-30)。刘永根等采用纳米固体超强酸  $\text{SO}_4^{2-}/\text{TiO}_2$  为催化剂，用氯乙酸和  $\alpha$ -蒎烯在一定温度下合成外型龙脑。但是传统硼酸酐催化  $\alpha$ -蒎

烯酯化—皂化法中存在易冲料、安全性小、腐蚀性大、污染严重等缺点，难以实现工业化（[8] 刘永根,邓志红等.合成外型龙脑的新方法[J].江西师范大学学报, 2004, 28(3):193-195）。(四) 使用格氏试剂：宋新鲁等人利用天然樟脑与  $\beta$ -2C 上有活泼氢的格氏试剂反应时主要得到异冰片，冰片的产率很低。这是由于天然樟脑与  $\beta$ -2C 上有活泼氢的格氏试剂反应时，由于樟脑分子外侧空阻大于内侧空阻，格氏试剂立体选择性地主要从空阻小的内侧进攻羰基，发生加氢反应，得到以外型为主的冰片(异冰片)（[9] 宋新鲁, 杨义文.格氏试剂还原樟脑的立体选择性研究 [J]. 江西师范大学学报, 2007, 31(2):141-143）。(五) 电还原樟脑合成龙脑：以樟脑为原料用电化学方法合成了龙脑，在反应温度 40℃ 下电解合成龙脑的收率为 40.0%，其中正龙脑产率为 31.3%，异龙脑产率为 8.7%。在樟脑与龙脑的分离上，采用利用邻苯二甲酸酐与龙脑成酯的分离，其方法繁琐，成本较高，在龙脑与异龙脑的分离上，采用硅胶 H 柱层析分离，由于龙脑和异龙脑在硅胶上，差异不大，要想获得良好的分离，其硅胶柱层析必须足够长，才可以获得良好的分离（[10] 杨国英. 电化学合成苯甲酸、龙脑的研究[D]. 福建师范大学, 2007: 42-45）。故该方法工业化意义不大。(六) 雷尼镍催化还原：采用 D-酒石酸修饰 RaneyNi，将天然脑粉中的樟脑不对称还原为龙脑。其还原方法为 3g 樟脑，修饰后的 3g D-酒石酸修饰过的 RaneyNi 催化剂，500ml 无水乙醇，1g 乙酸钠，搅拌速度 800r/min，在 60℃ 反应 10h，据文中优选的体系，樟脑转化率未超过 21%，龙脑未超过 80%，不具备工业化生产（[110] 焦广霞. D-酒石酸修饰 RaneyNi 催化樟脑不对称加氢合成龙脑[D]. 华侨大学, 2011）。Ni-B/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 催化樟脑加氢还原，樟脑的转化率高达 81.50%，异龙脑产率 76.57%，e.e. 值达 87.87%，由于异龙脑过高，不具备应用价值（[12] 燕芳.Ni-B 非晶合金制备及其对樟脑催化加氢性能研究杨[D].华侨大学, 2011: 51）。(七) 其它方面：王宁辉等人，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，得到转化率为 82.4%、产率为 24.55%、相对旋光度为 69.2% 的右旋产物（[3]）。LiAlH<sub>4</sub> 作为还原剂，D-樟脑转化率可达 80%，其中 D-龙脑约 90%、D-异龙脑 10%，该法的缺点是 LiAlH<sub>4</sub> 价格昂贵，产物中有樟脑、异龙脑不好分离。NaBH<sub>4</sub> 作为还原剂，D-樟脑主要转化为异龙脑，不具备价值。异丙醇铝作为还原剂，D-樟脑转化率可达 100%，其中 D-龙脑达 63%，D-异龙脑达 37%。由于樟脑较 $\alpha$

一松节油贵几倍，因此用樟脑制备冰片的成本较高，而且产物中尚有较多量的异龙脑。综上所述，一方面龙脑的产率虽较高的方法，但制备条件较苛刻，难以工业化生产，或者还原剂过于昂贵，成本太高；另一方面，樟脑催化还原选择性差，在还原产物中均有一定量的异龙脑和占樟脑，后处理繁琐。因此，迄今为止，尚无一种很好，价格低廉，可产业化制备高纯度龙脑的一种方法。

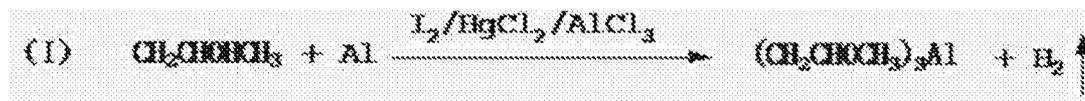
**[0015]** 冰片中龙脑纯度及发展趋势：冰片的有效物质为龙脑，龙脑纯度越高，冰片的品质越好，价格也越贵。中国药典规定天然冰片以右旋龙脑计，不得低于96.0%，艾片以左旋龙脑计，不得低于85.0%。天然冰片和艾片分别从龙脑樟和艾纳香中提取，一方面其提取物中含有较多樟脑，通过乙醇反复重结晶去除樟脑，其工艺复杂，收率低。另一方面右旋龙脑和左旋龙脑在植物中含量低，需要大规模化种植，也将占用大量耕地。两个方面导致天然冰片或艾片价格昂贵，每公斤高达上千元。与天然冰片或艾片相比，合成冰片只有几十元，因此现在大多数中成药制剂，采用合成冰片。由于合成冰片中含有较多异龙脑、尚残留微量樟脑、重金属及砷盐，美国已经禁止合成冰片入药，英国也将于2014年禁止重金属超标的中药销售，其他发达国家也可能会采用相应的政策。因此，就以后发展趋势而言，对冰片中异龙脑、樟脑、重金属的去除，提高龙脑的纯度，破在眉睫，利用樟脑，樟脑还原产物制备高纯度龙脑，也破在眉睫。

## 发明内容

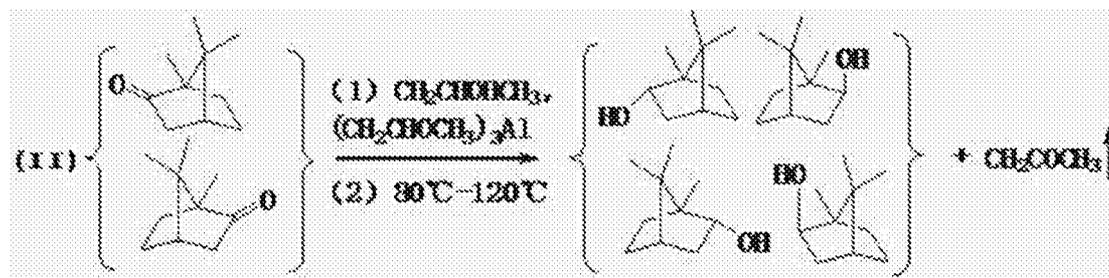
**[0016]** 本发明针对上述的龙脑与异龙脑、樟脑性质接近、沸点接近，难以分离的问题，采用仲醇-仲醇铝将少量樟脑还原成龙脑和异龙脑，除去樟脑。采用沸点较低的仲醇-仲醇铝或叔醇-叔醇铝与龙脑和异龙脑进行置换，生成龙脑铝和异龙脑铝。利用异龙脑铝的热稳定性远小于龙脑铝的热稳定性，在高温下在一定龙脑铝配比下，异龙脑铝脱水的速度远大于龙脑铝脱水的速度，生成龙脑铝和茨烯，通过水蒸汽蒸馏，蒸出龙脑和茨烯。利用茨烯在极性、沸点等方面，与龙脑有明显差异，通过蒸馏、柱层析、萃取等方法单用或组合均可以使龙脑和茨烯二者分离。因此，该方法将樟脑还原、异龙脑脱水、仲醇或叔醇的回收、蒸馏出龙脑和茨烯、并除掉重金属和砷盐，其操作可一体化，龙脑和茨烯的分离简单，效率较高。整个工艺成本低廉，环境污染较小，易于工业化生产。

**[0017]** 为了进一步理解本发明和指导思想，以详细化学反应式说明。由于涉及

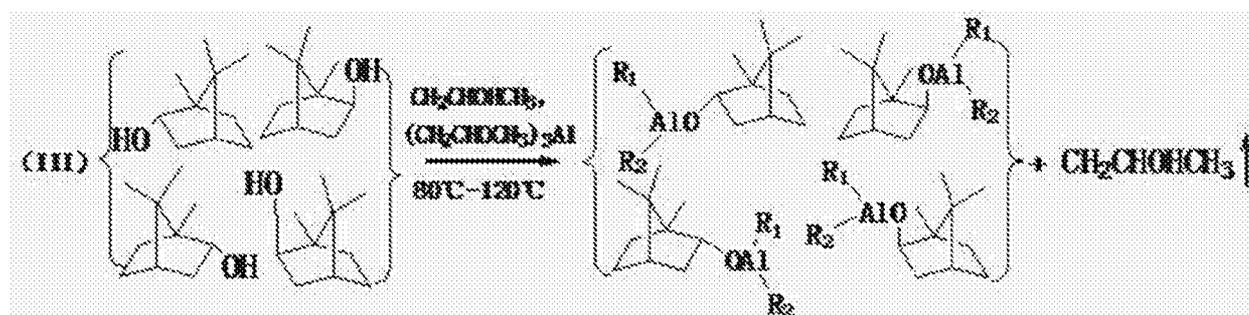
仲醇铝和叔醇铝较多，以异丙醇为例，详细化学反应式说明如下：异丙醇铝—异丙醇可以购买，也可以异丙醇和铝反应自制，自制见 (I)；



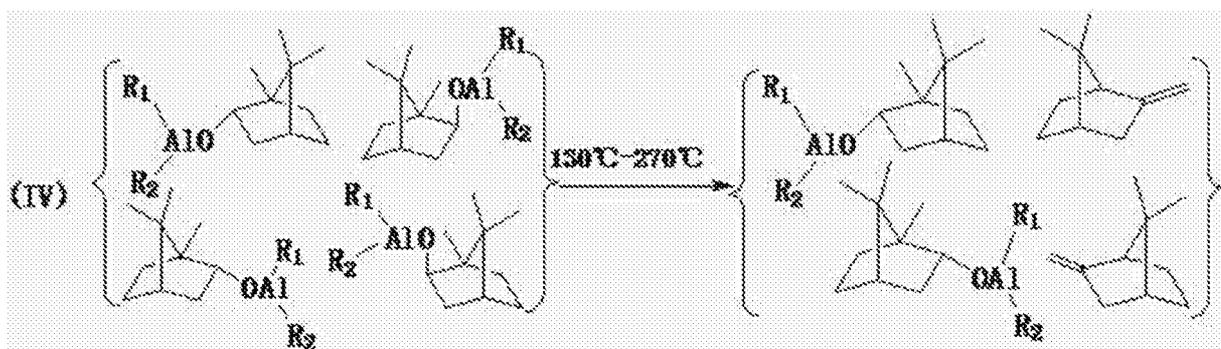
异丙醇铝—异丙醇用于樟脑的还原及产物见 (II)，其中异丙醇起到溶剂，可以溶解樟脑或冰片，不断蒸出含有丙酮的异丙醇溶剂，樟脑不断被还原。其中异丙醇沸点为 84℃，丙酮沸点为 56℃，樟脑的沸点为 204℃，龙脑、异龙脑沸点范围在 208-214℃。沸点低的试剂或化合物优先挥发；



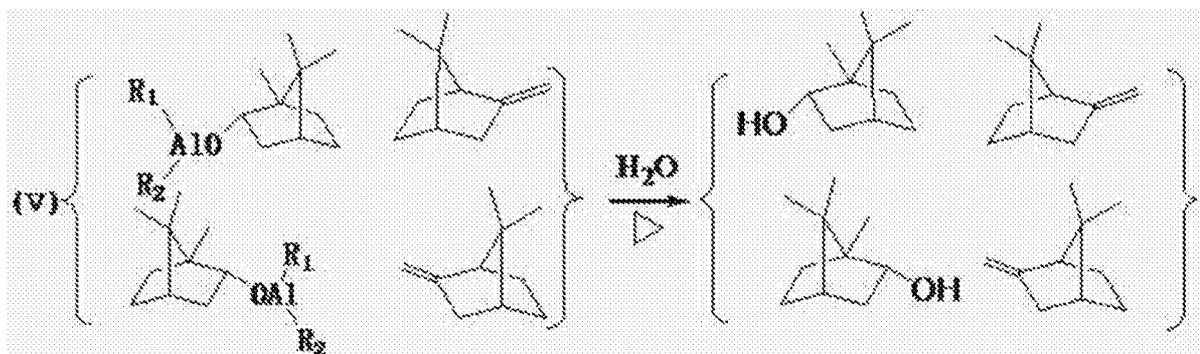
异丙醇和异丙醇铝置换龙脑铝和异龙脑铝见 (III)，其中异丙醇作为溶剂，溶解樟脑还原产物或冰片，形成均匀溶液，然后不断蒸出异丙醇，形成龙脑铝和异龙脑铝；



当 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 均为异丙醇基时，龙脑铝和异龙脑铝在高热下脱水生成茨烯，异龙脑铝优先脱水重排生成茨烯，为茨烯主要生成物，见 (IV)，其中当 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 任一为异丙醇基时，异龙脑铝优先脱水，龙脑铝脱水增多，当 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 均不为异丙醇时，龙脑铝和异龙脑铝均显著脱水重排，此法可用来制备茨烯，在较高温度下，也有一定的龙脑或异龙脑脱水生成樟脑；



龙脑铝和茨烯在水液中，经水蒸气蒸馏，龙脑铝水解生成龙脑，与茨烯一起可被蒸馏，见 (V)；



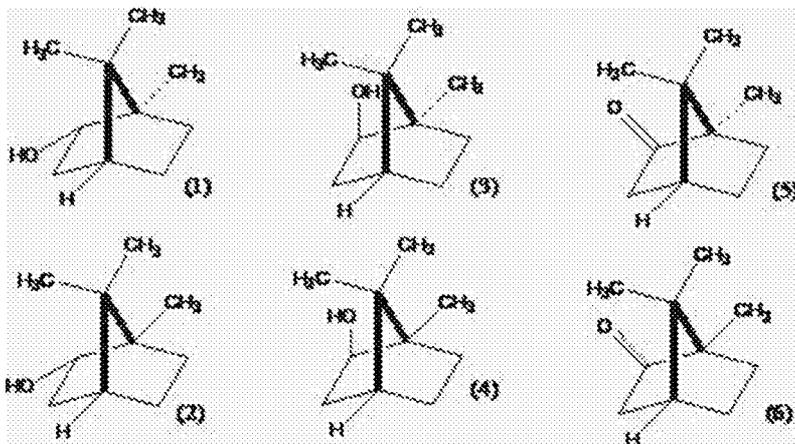
上述的五种化学反应式，可在同一反应器中，不需分离，连续进行，操作简单。

**[0018]** 利用茨烯沸点为 159℃，龙脑沸点 210-212℃，利用沸点有较大差别，可用蒸馏法-升华法分离龙脑和茨烯；

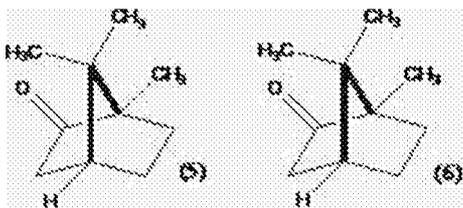
利用茨烯难溶于 DMSO、DMF，而易溶于石油醚、汽油、环己烷等饱和烃，龙脑在 DMSO、DMF 中具有较大溶解度，可以通过萃取法分离龙脑和茨烯；

利用龙脑极性大于茨烯，以石油醚、环己烷、汽油等饱和烃作为洗脱剂，氧化铝、硅胶层析剂能吸附龙脑，而对茨烯的吸附力很弱，可以利用柱层析法分离龙脑和茨烯；如茨烯的乙酸乙酯溶液、冰片的乙酸乙酯溶液、龙脑+茨烯的乙酸乙酯溶液作为样品液，点于羧甲基纤维素钠硅胶 G 薄层板，以环己烷为展开剂，新制的 1% 香草醛浓硫酸作显色剂，薄层喷雾显色。结果冰片、龙脑基本停留在原点，其 Rf 值小于 0.1，而茨烯在展开剂前沿，其 Rf 值大于 0.9。

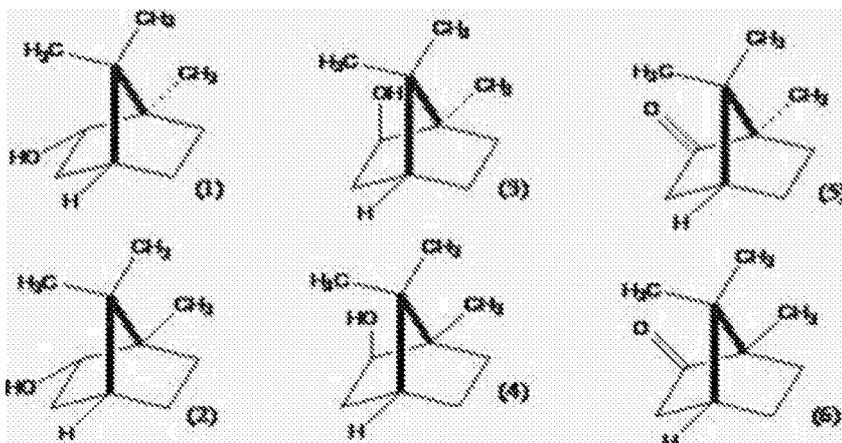
**[0019]** 本发明所涉及的冰片，主要指由松节油  $\alpha$ -蒎烯制得，主含左旋龙脑和右旋龙脑、左旋异龙脑、右旋异龙脑、尚含少量或微量的右旋樟脑、左旋樟脑组成的混合物，右旋龙脑如结构 (1)、左旋龙脑如结构 (2)、右旋异龙脑如结构 (3)、左旋异龙脑如结构 (4)、右旋樟脑如结构 (5)、左旋樟脑如结构 (6)。



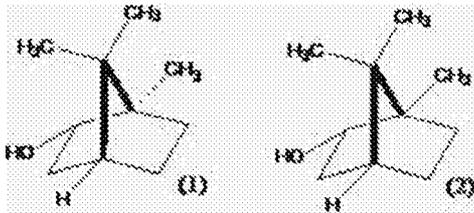
[0020] 本发明涉及樟脑，主要指由 $\alpha$ -蒎烯制得的合成樟脑，为右旋樟脑和左旋樟脑的混合物，右旋樟脑如结构(5)、左旋樟脑如结构(6)。



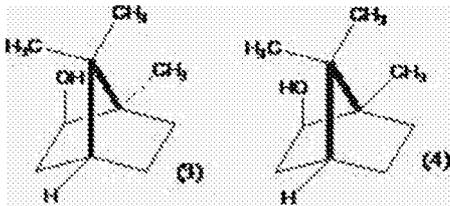
[0021] 本发明涉及樟脑还原产物，主要指合成樟脑通过醇-Na、异丙醇-异丙醇铝、 $H_2$ -Pt、雷尼镍等还原剂还原而成，主含左旋龙脑和右旋龙脑、左旋异龙脑、右旋异龙脑、尚含少量或微量的右旋樟脑、左旋樟脑组成的混合物，右旋龙脑如结构(1)、左旋龙脑如结构(2)、右旋异龙脑如结构(3)、左旋异龙脑如结构(4)、右旋樟脑如结构(5)、左旋樟脑如结构(6)。



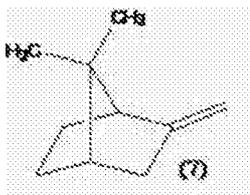
[0022] 本发明涉及龙脑，指左旋龙脑和右旋龙脑的混合物，右旋龙脑如结构(1)、左旋龙脑如结构(2)。



[0023] 本发明涉及异龙脑，指左旋异龙脑和右旋异龙脑的混合物，右旋异龙脑如结构（1）、左旋异龙脑如结构（2）。



[0024] 本发明所说的茨烯，是指由右旋异龙脑和左旋异龙脑脱水重排而成，其茨烯纯度不低于 90.0%，茨烯如结构（7）。



[0025] 本发明所说的仲醇指沸点低于樟脑沸点的仲醇，包括异丙醇、环己醇、异丁醇、2-戊醇、3-戊醇，2-己醇、3-己醇等，或上述两种及两种以上醇的混合物，优选异丙醇。

[0026] 本发明所说的叔醇指沸点低于樟脑沸点的叔醇，包括叔丁醇、叔戊醇、3-乙基-3-戊醇等。

[0027] 本发明所说的仲醇铝与叔醇铝，仲醇铝指仲醇与铝粉经  $\text{AlCl}_3/\text{HgCl}_2/\text{I}_2$  催化剂制备仲醇铝，也指直接购买仲醇铝试剂；叔醇铝指叔醇与铝粉经  $\text{AlCl}_3, \text{HgCl}_2, \text{I}_2$  催化剂制备仲醇铝，也指直接购买仲醇铝试剂。

[0028] 本发明中，仲醇—仲醇铝起到还原樟脑的作用，其仲醇用量和樟脑的含量有关，樟脑含量越多，仲醇用量越多，仲醇与冰片或樟脑或樟脑还原产物的重量比例在 100: 1-1: 0.5，当樟脑含量小于 3% 时，仲醇用量优选为 2-3 倍量起始产物重量（如起始产物选天然冰片，仲醇选异丙醇，当天然冰片中天然樟脑含量为  $\leq 3\%$  时，100g 天然冰片，需要 200g-300g 异丙醇（AR））；当樟脑在 3% 的基础上，其含量每增加 1%，仲醇用量增加 0.5-1 倍量起始物重量。

[0029] 本发明中，仲醇—仲醇铝与龙脑和异龙脑起作用置换作用，生成龙脑

铝和异龙脑铝，其中仲醇作为溶剂的用量，优选起始物重量的 2-3 倍。

**[0030]** 本发明中，叔醇-叔醇铝与龙脑和异龙脑起到作用置换作用，生成龙脑铝和异龙脑铝，其叔醇作为溶剂的用量优选起始物重量的 2-3 倍。

**[0031]** 本发明中，仲醇-仲醇铝起到还原樟脑的作用，其仲醇铝的摩尔用量和樟脑的含量有关，樟脑含量越多，仲醇铝的摩尔用量也多，冰片、樟脑及其还原产物与仲醇铝的摩尔比例 1: 10-100: 1，当樟脑含量小于 3% 时，仲醇铝的摩尔用量优选为 1/5-1/3 倍起始产物的摩尔用量（如起始产物选冰片，仲醇铝选异丙醇，当天然冰片中天然樟脑含量为  $\leq 3\%$  时，100g 天然冰片，需要 35g 异丙醇铝（AR）；当樟脑(天然樟脑)含量在 3% 的基础上，樟脑每增加 1%，仲醇铝用量增加 0.5% 起始物的摩尔的重量。

**[0032]** 本发明中，仲醇-仲醇铝与龙脑和异龙脑起到作用置换作用，生成龙脑铝和异龙脑铝，其仲醇铝的用量和异龙脑的含量有关，异龙脑含量越多，仲醇铝的摩尔用量也越多，仲醇铝的摩尔用量与冰片或樟脑还原产物总摩尔用量的比在 1/8—1/1，其中优选 1/5-1/3。

**[0033]** 本发明中，叔醇-叔醇铝与龙脑和异龙脑起到作用置换作用，生成龙脑铝和异龙脑铝，其叔醇铝的用量和异龙脑的含量有关，异龙脑含量越多，叔醇铝的摩尔用量也越多，叔醇铝的摩尔用量与龙脑和异龙脑总摩尔用量的比在 1/8—1/1，其中优选 1/5-1/3。

**[0034]** 在本发明中，仲醇铝还原樟脑，优选异丙醇，其还原温度 80°C-130°C，优选 105°C-115°C。

**[0035]** 在本发明中，仲醇铝与龙脑和异龙脑密闭蒸馏置换生成龙脑铝和异龙脑铝，优选异丙醇，置换温度在 80°C-150°C，其中优选 110°C-130°C。

**[0036]** 在本发明中，龙脑铝和异龙脑铝密闭蒸馏脱水重排茨烯的温度 130°C-270°C，优选异龙脑铝脱水重排温度为 140°C-180°C。

**[0037]** 在本发明中，龙脑和茨烯的提纯，通过水蒸汽蒸馏，龙脑铝水解生成龙脑和氢氧化铝，龙脑与茨烯一起被蒸馏出来，得到茨烯和龙脑混合物，氢氧化铝不挥发。

**[0038]** 在本发明中，通过蒸馏-升华法分离茨烯和龙脑，其蒸馏-升华在 140°C-210°C 升华，优选 160°C-185°C。

[0039] 在本发明中，DMSO、DMF 等极性溶剂，主要指 DMSO、DMF、丙三醇、乙二醇、1, 3-丙二醇，甲基甲酰胺、甲酰胺等，用于萃取时，极性溶剂与龙脑的比例优选不低于 3: 1。

[0040] 在本发明中，饱和烃主要指低沸点饱和烃及其混合物，石油醚、汽油、环己烷、正己烷、环戊烷、正戊烷等，在溶解龙脑和茨烯混合物，在萃取中，起到溶解茨烯；在柱层析的洗脱中起到洗脱茨烯。

[0041] 在本发明中，柱层析填料主要指硅胶、氧化铝，起到吸附龙脑作用，与龙脑的比例 3: 1-10: 1，其中优选 4: 1-5: 1。

[0042] 在本发明中，铝粉与冰片或樟脑还原物用于生成龙脑铝和异龙脑铝，异龙脑铝脱水重排作用，铝粉与冰片或樟脑还原物重量比 1: 1-1: 100，其中当樟脑含量较少时，铝粉与与冰片或樟脑还原物重量比优选 1: 20 -1: 40。

[0043] 在本发明中，通过氧化铝、硅胶等柱层析作为吸附剂，其洗脱剂优选极性较大、沸点低、易溶解龙脑的试剂，如乙酸乙酯、乙醇等。

[0044] 对冰片、樟脑还原产物中的异龙脑转变成茨烯，可以用 TLC 跟踪检查，具体方法为龙脑铝和异龙脑铝高温脱水物，用乙酸乙酯和水溶解，龙脑铝（异龙脑铝）经水解转变成龙脑（异龙脑）和异龙脑铝脱水成的茨烯，二者均溶于乙酸乙酯，作为样品液，以环己烷-乙酸乙酯（6: 1）为展开剂，新制备 1% 香草醛浓硫酸为显色剂，龙脑 S/异龙脑 S 显著增大（S: 表示斑点面积），直至异龙脑 S 不明显或没有，而在溶剂前沿有茨烯，龙脑、异龙脑呈鲜红色斑点，茨烯成紫红斑点，此法监控较 GC 方便；

用异丙醇-异丙醇 Na、甲醇-甲醇镁等对冰片进行密闭蒸馏置换，高温化异构，结果未见异龙脑异构化龙脑产物，而是龙脑和异龙脑脱水重排成茨烯，反应产物中，以 TLC 监控，龙脑 S/异龙脑 S 比例不变，不具备选择性。

[0045] 本发明所说的高纯度龙脑，指冰片或樟脑还原产物中的异龙脑通过生成异龙脑铝，脱水重排茨烯，龙脑和茨烯通过蒸馏-升华法、柱层析法、萃取法单用或组合使用制备而成的龙脑，或将樟脑制备樟脑还原产物，再通过上述方法制备而成的龙脑，高纯度龙脑中不含或含少量的异龙脑，其范围在 65.0%-100%，分三级：一级优等品龙脑含量不低于 96.0%；二级品龙脑含量低于一级优等品，但不低于 85.0%；三级品龙脑含量低于二级品，但不低于 65.0%。

## 具体实施方式

[0046] 本发明公开了樟脑、樟脑还原产物、冰片制备高纯度龙脑的方法。本领域技术人员可以借鉴本文内容，对仲醇铝的制备、叔醇铝的制备、不同仲醇铝、叔醇铝与异龙脑铝、龙脑铝置换脱水重排的温度、龙脑与茨烯的分离方法进行适当改进和优化。特别需要指出的在制备高纯度龙脑的方法中，龙脑和异龙脑的分离，是将异龙脑转变异龙脑铝，然后在高温下脱水重排成茨烯的。都将被视为本发明，相关人员明显不能在脱离本发明的内容、精神和范围对本文所述的方法、原理进行适当改动或变更与组合，来实现和应用本发明技术。

[0047] 由于涉及的仲醇、叔醇的种类较多，不同还原剂对樟脑还原产物较多，冰片质量不低于 55% 规格较多。因此，不能对每一种醇类、每一种冰片类、每一种樟脑还原产物类进行举例说明，但为了进一步理解本发明，以樟脑被还原，异龙脑铝的制备、异龙脑铝脱水重排成茨烯，龙脑和茨烯的分离的过程，以异丙醇-异丙醇铝为例，制备一级优等品龙脑进一步说明本发明。其中，二级品、三级品可在一级优等品的条件下，缩短异龙脑铝脱水重排茨烯的时间或降低转化温度或减少仲醇铝或减少铝粉的用量等可实现。

[0048] 实施例 1 异丙醇为例，

取 4g 铝粉 (AR)，加入 4g 无水  $\text{AlCl}_3$  (AR)，迅速混匀，加入异丙醇 (AR) 200ml，密闭下，于水浴回流反应 12h，加入冰片 100g，于水浴中至冰片溶解，摇匀，形成均相溶液。于气浴中 120℃ 蒸馏异丙醇约 170 ml -180ml。密闭下，于气浴中 150℃ 反应 15h，加入水，温热 2h 后，通入蒸汽蒸馏，冷凝，馏出液先出来主含茨烯和少量龙脑的液体。后出来主含龙脑结晶固体，包含少量茨烯。将少量茨烯的龙脑加热溶解，然后于 170℃-180℃ 升华，即得 40.2g，经 GC 测定，龙脑纯度 96.8%，以冰片计，龙脑收率 40.2%。

[0049] 实施例 2

取 4g 铝粉 (AR)，加入 4g 无水  $\text{AlCl}_3$  (AR)，迅速混匀，加入异丙醇 (AR) 200ml，密闭下，于水浴回流反应 12h，加入冰片 100g，于水浴中至冰片溶解，摇匀，形成均相溶液。于气浴中 120℃ 蒸馏异丙醇约 170 ml -180ml。密闭下，于气浴中 150℃ 反应 15h，加入水，温热 2h 后，通入蒸汽蒸馏，冷凝，馏出液先出来主含茨烯和少量龙脑的液体。后出来主含龙脑结晶固体，包含少量茨烯。将少量茨烯

的龙脑加入 4 倍量的环己烷溶解,分取上层溶液,以无水硫酸钠干燥,加入 200ml DMSO (AR),均匀,于 10℃放置 3-4h,分取下层溶液或虹吸下层溶液,加水稀释,滤过,在于乙醇中结晶 1 次,即得,36.8g,以冰片计,龙脑纯度为 96.1%。其中上层环己烷层尚含少量龙脑,主含茨烯。

#### [0050] 实施例 3

取 4g 铝粉 (AR),加入 4g 无水  $\text{AlCl}_3$  (AR),迅速混匀,加入异丙醇 (AR) 200ml,密闭下,于水浴回流反应 12h,加入冰片 100g,于水浴中至冰片溶解,摇匀,形成均相溶液。于气浴中 120℃蒸馏异丙醇约 170ml -180ml。密闭下,于气浴中 150℃反应 15h,加入水,温热 2h 后,通入蒸汽蒸馏,冷凝,馏出液先出来主含茨烯和少量龙脑的液体,用 4 倍量的环己烷溶解,以无水硫酸钠干燥,得样品液 (I)。后出来主含龙脑结晶固体,包含少量茨烯。将少量茨烯的龙脑加入 4 倍量的环己烷溶解,分取上层溶液,以无水硫酸钠干燥,得样品液 (II)。取 350g 柱层析硅胶 H (AR),以内径为 5cm 的玻璃柱作为层析柱,装柱层析,先上样品液 (I),至层析柱上端样品液 (I) 很少,上样品液 (II),至层析柱上端样品液 (II) 很少时,用 800ml 环己烷洗脱,合并环己烷洗脱液,回收环己烷,得茨烯 45g。层析柱中含龙脑的硅胶,再以乙酸乙酯洗脱,回收乙酸乙酯洗脱剂,得龙脑 48.7g,经 GC 纯度测定,为 98.4%。

#### [0051] 实施例 4

取 17g 铝粉 (AR),加入 5g 无水  $\text{AlCl}_3$ ,迅速混匀,再加入 2.0g  $\text{HgCl}_2$  (AR),混匀,加入异丙醇 (AR) 1000ml,密闭下,约 20min 后,迅速反应,必要时用冷凝器冷凝。6h 后,在于水浴中反应 4h,加入樟脑 120g,于气浴中 110℃蒸馏出异丙醇。通入蒸汽,蒸馏,室温晾干,得樟脑还原产物 (龙脑、异龙脑、少量樟脑混合物) 100g。取 4g 铝粉,加入 3.5g 无水  $\text{AlCl}_3$ ,迅速混匀,加入异丙醇 (AR) 200ml,密闭下,于水浴回流反应 12h,加入上述樟脑还原产物 100g,于水浴中至樟脑还原产物溶解,摇匀,形成均相溶液。于气浴中 120℃蒸馏异丙醇约 170 ml -180ml。密闭下,于气浴中 150℃反应 15h,加入水,温热 2h 后,通入蒸汽蒸馏,冷凝,馏出液先出来主含冰片烯和少量龙脑的液体。后出来主含龙脑结晶固体,包含少量冰片烯。将少量茨烯的龙脑加热溶解,然后于 170℃-180℃升华,即得 38.5g,龙脑纯度 96.5%,以樟脑计,收率 32.1%。

**[0052]** 实施例 5

取 4g 铝粉，置于 1000ml 三角烧瓶中，加入 4g 无水  $\text{AlCl}_3$ ，迅速混匀，混匀，加入异丙醇 800ml，密闭下，在于水浴中反应 8h，加入樟脑 120g，于气浴中，瓶口接三叉蒸馏头，蒸馏头上端接一空气冷凝管，空气冷凝管上端接恒压漏斗。蒸馏头水平端接冷凝管，于 110℃ 密闭蒸馏出异丙醇，每隔 8h，用恒压漏斗加入异丙醇 600ml，共加入异丙醇 5000ml，共蒸出异丙醇 5652ml。于 150℃ 密闭蒸馏反应 16h，加入水温 2h 后，通入蒸汽，蒸馏，冷凝，馏出液先出来主含茨烯和少量龙脑的液体。后出来主含龙脑结晶固体，包含少量冰片烯。将少量冰片烯的龙脑加热溶解，然后于 170℃-180℃ 升华，即得 30.4g，经 GC 测定龙脑纯度 97.6%，以樟脑计，收率 25.3%。

**[0053]** 以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。应当指出，对于本技术领域的普通人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，还可以对异龙脑铝脱水转变茨烯、茨烯和龙脑的分离等，进行改进和优化，这些改进和优化也落入本发明权利要求保护范围之内。

1. 由樟脑及其还原产物、冰片制备高纯度龙脑的方法，其特征具体在于：以仲醇为溶剂，加入铝粉，以  $\text{AlCl}_3/\text{I}_2/\text{HgCl}_2$  为催化剂，通过加热反应，制备仲醇—仲醇铝；

采用低沸点的仲醇—仲醇铝溶液溶解樟脑或冰片或樟脑还原产物，在  $80^\circ\text{C}$ - $130^\circ\text{C}$  蒸馏；

用沸点较低的仲醇—仲醇铝或叔醇—叔醇铝溶液，溶解冰片或樟脑还原产物，在  $80^\circ\text{C}$ - $150^\circ\text{C}$  通过密闭蒸馏低沸点溶剂，生成龙脑铝和异龙脑铝；

龙脑铝和异龙脑铝在  $130^\circ\text{C}$ - $270^\circ\text{C}$  下，继续密闭蒸馏，异龙脑铝脱水重排成茨烯；用水蒸汽蒸馏，冷却，得龙脑和茨烯混合物；

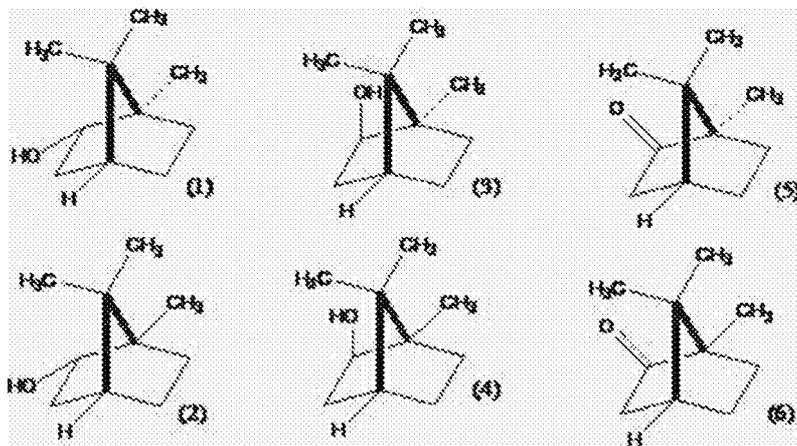
龙脑、茨烯混合物，在  $140^\circ\text{C}$ - $220^\circ\text{C}$  升华，分别得龙脑和茨烯；

龙脑、茨烯混合物，经石油醚、环己烷、汽油等饱和烃溶解，用氧化铝、硅胶等层析柱，以石油醚、环己烷、汽油等饱和烃作为洗脱剂，回收洗脱剂，可得茨烯；

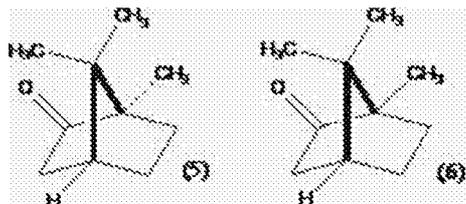
用极性较大、沸点较低、冰片溶解度大的溶剂，如乙酸乙酯、乙醇等洗脱，回收洗脱剂，可得高纯度龙脑；

龙脑、茨烯混合物，经石油醚、环己烷、汽油等饱和烃溶解，用 DMF/DMSO 等极性大溶剂萃取，分取下层，加水稀释可得高纯度龙脑；回收上层溶剂，可得茨烯。

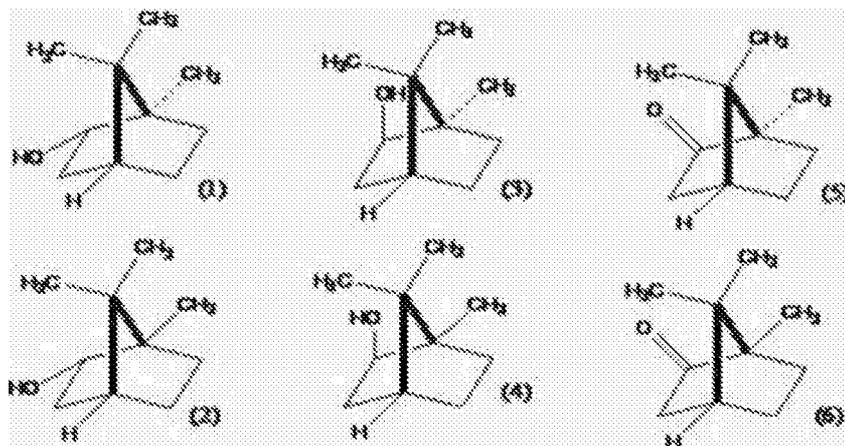
2. 如权利 1 要求所述，其特征在于：冰片，主要指由松节油  $\alpha$ -蒎烯制得，主含左旋龙脑和右旋龙脑、左旋异龙脑、右旋异龙脑、尚含少量或微量的右旋樟脑、左旋樟脑组成的混合物，右旋龙脑如结构 (1)、左旋龙脑如结构 (2)、右旋异龙脑如结构 (3)、左旋异龙脑如结构 (4)、右旋樟脑如结构 (5)、左旋樟脑如结构 (6)。



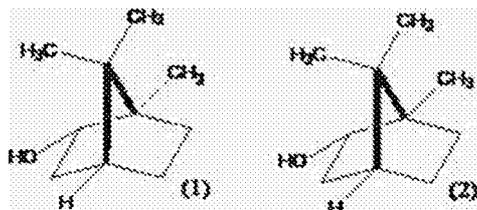
3. 如权利要求1要求所述, 其特征在于: 樟脑, 主要指由 $\alpha$ -蒎烯制得的合成樟脑, 为右旋樟脑和左旋樟脑的混合物, 右旋樟脑如结构(5)、左旋樟脑如结构(6)。



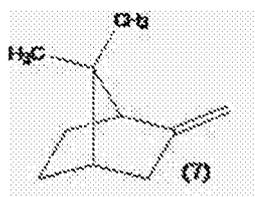
4. 如权利要求1要求所述, 其特征在于: 樟脑还原产物, 主要指合成樟脑通过醇—Na、异丙醇—异丙醇铝、 $H_2$ —Pt、雷尼镍等还原剂还原而成, 主含左旋龙脑和右旋龙脑、左旋异龙脑、右旋异龙脑、尚含少量或微量右旋樟脑、左旋樟脑, 组成的混合物, 右旋龙脑如结构(1)、左旋龙脑如结构(2)、右旋异龙脑如结构(3)、左旋异龙脑如结构(4)、右旋樟脑如结构(5)、左旋樟脑如结构(6)。



5. 如权利要求1要求所述, 其特征在于: 龙脑, 指左旋龙脑和右旋龙脑的混合物, 右旋龙脑如结构(1)、左旋龙脑如结构(2)。



6. 如权利要求1要求所述, 其特征在于: 茨烯, 指由右旋异龙脑和左旋异龙脑脱水重排而成, 茨烯如结构(7)。



7. 如权利要求1要求所述,其特征在于:仲醇,指沸点低于樟脑沸点的仲醇,包括异丙醇、环己醇、异丁醇、2-戊醇、3-戊醇,2-己醇、3-己醇等,或上述两种及两种以上醇的混合物,优选异丙醇。
8. 如权利要求1要求所述,其特征在于:叔醇,指沸点低于樟脑沸点的叔醇,包括叔丁醇、叔戊醇、3-乙基-3-戊醇等。
9. 如权利要求1要求所述,其特征在于:仲醇铝与叔醇铝,仲醇铝指仲醇与铝粉经 $\text{AlCl}_3/\text{HgCl}_2/\text{I}_2$ 催化剂制备仲醇铝,也指直接购买仲醇铝试剂。
10. 如权利要求1要求所述,其特征在于:叔醇铝指叔醇与铝粉经 $\text{AlCl}_3, \text{HgCl}_2, \text{I}_2$ 催化剂制备仲醇铝,也指直接购买仲醇铝试剂。
11. 如权利要求1要求所述,其特征在于:仲醇—仲醇铝起到还原樟脑的作用,仲醇与冰片或樟脑或樟脑还原产物重量比例在100:1-1:0.5,当樟脑含量小于3%时,仲醇用量优选为2-3倍量起始产物重量;当樟脑在3%的基础上,其含量每增加1%,仲醇用量增加0.5-1倍量起始物重量。
12. 如权利要求1要求所述,其特征在于:仲醇—仲醇铝与龙脑和异龙脑起到作用置换作用,生成龙脑铝和异龙脑铝,其仲醇作为溶剂的用量优选起始物重量的2-3倍。
13. 如权利要求1要求所述,其特征在于:叔醇—叔醇铝与龙脑和异龙脑起到作用置换作用,生成龙脑铝和异龙脑铝,其叔醇作为溶剂的用量优选起始物重量的2-3倍。
14. 如权利要求1要求所述,其特征在于:仲醇—仲醇铝起到还原樟脑的作用,其仲醇铝与冰片或樟脑或樟脑其还原产物与仲醇铝的摩尔比例1:10-100:1,当樟脑含量小于3%时,仲醇铝的摩尔用量优选为1/5-1/3倍起始产物的摩尔用量;当樟脑(天然樟脑)含量在3%的基础上,樟脑每增加1%,仲醇铝用量增加0.5%起始物的摩尔的重量。
15. 如权利要求1要求所述,其特征在于:仲醇—仲醇铝与龙脑和异龙脑起到作用置换作用,生成龙脑铝和异龙脑铝,仲醇铝的摩尔用量与冰片或樟脑还原产物总摩尔用量的比在1/8—1/1,其中优选1/5-1/3。
16. 如权利要求1要求所述,其特征在于:叔醇—叔醇铝与龙脑和异龙脑起到作用置换作用,生成龙脑铝和异龙脑铝,叔醇铝的摩尔用量也越多,叔醇铝的摩尔用量

与龙脑和异龙脑总摩尔用量的比在 1/8—1/1，其中优选 1/5-1/3。

17. 如权利要求 1 要求所述，其特征在于：仲醇铝还原樟脑，优选异丙醇，其还原温度 80°C-130°C，优选 105°C-115°C。

18. 如权利要求 1 要求所述，其特征在于：仲醇铝与龙脑和异龙脑密闭蒸馏置换生成龙脑铝和异龙脑铝，优选异丙醇，置换温度在 80°C-150°C，其中优选 110°C-130°C。

19. 如权利要求 1 要求所述，其特征在于：龙脑铝和异龙脑铝密闭蒸馏脱水重排茨烯的温度 130°C-270°C，优选异龙脑铝脱水重排温度为 140°C-180°C。

20. 如权利要求 1 要求所述，其特征在于：龙脑和茨烯的提纯，通过水蒸汽蒸馏，龙脑铝水解生成龙脑和氢氧化铝，龙脑与茨烯一起被蒸馏出来，得到茨烯和龙脑混合物。

21. 如权利要求 1 要求所述，其特征在于：蒸馏-升华法分离茨烯和龙脑，其蒸馏-升华在 140°C-210°C 升华，优选 160°C-185°C。

22. 如权利要求 1 要求所述，其特征在于：萃取法所用的极性溶剂，主要指 DMSO、DMF、丙三醇、乙二醇、1, 3-丙二醇，甲基甲酰胺、甲酰胺等，用于萃取时，极性溶剂与龙脑的比例优选不低于 3: 1。

23. 如权利要求 1 要求所述，其特征在于：柱层析法分离龙脑和茨烯，柱层析填料主要指硅胶、氧化铝，起到吸附龙脑作用，与龙脑的比例 3: 1-10: 1，其中优选 3: 1-5: 1。

24. 如权利要求 1 要求所述，其特征在于：在萃取法和柱层析法所用的饱和烃，主要指低沸点饱和烃及其混合物，石油醚、汽油、环己烷、正己烷、环戊烷、正戊烷等，溶解龙脑和茨烯混合物，在萃取中，起到溶解茨烯；在柱层析的洗脱中起到洗脱茨烯。

25. 如权利要求 1 要求所述，其特征在于：铝粉与冰片或樟脑还原物用于生成龙脑铝和异龙脑铝，异龙脑铝脱水重排作用，铝粉与冰片或樟脑还原物重量比 1: 1-1: 100，其中当樟脑含量较少时，铝粉与冰片或樟脑还原物重量比优选 1: 20-1: 40。

26. 如权利要求 1,5 要求所述，其特征在于：高纯度龙脑，指冰片或樟脑还原产物中的异龙脑通过生成异龙脑铝，脱水重排茨烯，龙脑和茨烯通过蒸馏-升华法、柱

层析法、萃取法单用或组合使用制备而成的龙脑，或将樟脑制备樟脑还原产物，再通过上述方法制备而成的龙脑，高纯度龙脑中不含或含少量的异龙脑，其范围在 65.0%-100%，分三级：一级优等品龙脑含量不低于 96.0%；二级品龙脑含量低于一级优等品，但不低于 85.0%；三级品龙脑含量低于二级品，但不低于 65.0%。

27. 如权利 1,6 要求所述，其特征在于：茨烯，指龙脑铝或异龙脑铝脱水重排而成，经水蒸气蒸馏，通过蒸馏—升华法、柱层析法、萃取法单用或组合使用制备而成的茨烯，茨烯纯度不低于 90.0%。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2015/072066**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 35/30 (2006.01) i; C07C 29/143 (2006.01) i; C07C 29/80 (2006.01) i; C07C 13/40 (2006.01) i; C07C 5/27 (2006.01) i; C07C 1/24 (2006.01) i; C07C 7/04 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, REGISTRY (STN), CAPLUS (STN): WEN, Yongju; camphor, +borneol, camphene, prepar+, synthe+, 507-70-0, 76-22-2, 464-45-9, 464-43-7

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103739448 A (WEN, Yongju), 23 April 2014 (23.04.2014), claims 1-27	1-27
A	CN 103755527 A (WEN, Yongju), 30 April 2014 (30.04.2014), description, pages 1-10	1-27
A	JP 6238344 B2 (YASUHARA Y.K.), 17 August 1987 (17.08.1987), description, columns 1-12	1-27
A	CN 102344343 A (FUJIAN GREEN PINE CO., LTD.), 08 February 2012 (08.02.2012), description, pages 1-3	1-27

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search  
08 October 2015 (08.10.2015)

Date of mailing of the international search report  
**30 October 2015 (30.10.2015)**

Name and mailing address of the ISA/CN:  
State Intellectual Property Office of the P. R. China  
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao  
Haidian District, Beijing 100088, China  
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer  
**FENG, Qingwei**  
Telephone No.: (86-10) **61648375**

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2015/072066**

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103739448 A	23 April 2014	None	
CN 103755527 A	30 April 2014	WO 20151 13518 A1	06 August 2015
JP 6238344 B2	17 August 1987	JP S6219546 A	28 January 1987
CN 102344343 A	08 February 2012	None	

A. 主题的分类  
 C07C 35/30(2006.01)i; C07C 29/143(2006.01)i; C07C 29/80(2006.01)i; C07C 13/40(2006.01)i; C07C 5/27(2006.01)i; C07C 1/24(2006.01)i; C07C 7/04(2006.01)i  
 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域  
 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)  
 C07C  
 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))  
 WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, REGISTRY (STN), CAPLUS (STN); 樟脑, 冰片, 龙脑, 制备, 合成, 闻永举, camphor, +borneol, camphene, prepar+, synthe+, 507-70-0, 76-22-2, 464-45-9, 464-43-7

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 103739448 A (闻永举) 2014年 4月 23日 (2014 - 04 - 23) 权利要求1-27	1-27
A	CN 103755527 A (闻永举) 2014年 4月 30日 (2014 - 04 - 30) 说明书第1-10页	1-27
A	JP 6238344 B2 (YASUHARA YUSHI KOGY) 1987年 8月 17日 (1987 - 08 - 17) 说明书第1-12栏	1-27
A	CN 102344343 A (福建青松股份有限公司) 2012年 2月 8日 (2012 - 02 - 08) 说明书第1-3页	1-27

其余文件在C栏的续页中列出。

见同族专利附件。

\* 引用文件的具体类型:

- “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
- “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
- “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)
- “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
- “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

- “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件
- “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
- “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性
- “&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期 2015年 10月 8日	国际检索报告邮寄日期 2015年 10月 30日
-----------------------------	-----------------------------

ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国 传真号 (86-10)62019451	受权官员 冯清伟 电话号码 (86-10)61648375
---	-------------------------------------

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/072066

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	103739448	A	2014年 4月 23日	无			
CN	103755527	A	2014年 4月 30日	WO	2015113518	A1	2015年 8月 6日
JP	6238344	B2	1987年 8月 17日	JP	S6219546	A	1987年 1月 28日
CN	102344343	A	2012年 2月 8日	无			