萜类化合物与三氧化二氮的反应

II. α-蒎烯亚氮氧化物的制备条件及其轉变为香芹酮的研究

龍康侯　罗允康　巫忠德　楊秀环　刘啟文

（化学系）

摘　要

在前一阶段工作的基础上，进一步研究了α-蒎烯与三氧化二氮的反应条件，以期提高主要产物——α-蒎烯亚氮氧化物（I）——的产率。实験結果表明，可将反应温度自-12°C提高到30°C，但是由于（I）不很稳定的原故，因而更高的温度是不利的。既可用氮气也可用压縮空气作为載气。影响（I）的产率的主要因素是三氧化二氮的发生速度及浓度（与硝酸的滴加速度，載气的流速，发生器中的反应温度有关），适当熔剂的选择（以乙醚为最佳）以及全部装置，溶剂及三氧化二氮的干燥度。考虑到这些因素后，就可将（I）的产率由原来的5—10%增高到47.8%。

对于反应后所得的乙醚濾液也进行了初步研究，分离出一种針状結晶，熔点119—20°C，其結构須待測定。

也研究了（I）的轉变为香芹酮的条件。初步結果表明，（I）的二氯甲烷熔液于室温及漫射光下放置6—8天后可自动分解为香芹酮，产率达57.9%。

概　述

前报曾指出[1]，在指定的条件下，三氧化二氮与α-蒎烯主要是发生加成反应。从反应产物中除已分离出加成产物——α-蒎烯亚氮氧化物（I）—外，自其乙醚濾液經乙醇鈉处理后还分离出中性含氧化合物。但是（I）的产率很低（5—15%），因而对它在实际应用上的估計便发生了困难。为此，本工作的目的是对（I）的制备条件进行探索，并进一步探索其轉变为香芹酮的可能性。

从实験結果表明，反应温度在一定范围内并不是影响（I）的产率的主要因素。

1965年1月16日收到

* 本工作的元素分析全部由李考錚同志所作，特此鳴謝，实験中所有熔点均未經校正。

曾采用过在$-12°C\sim0°C$与$24°\sim30°C$中进行反应，所获得的結果基本上是一致的（30.7～47.8%）。但必須指出，溫度过高时由于产物对热的稳定性差，故仍会导致（Ⅰ）的分解从而降低其产率，（見表Ⅰ）。

三氧化二氮的載气种类及通入反应物中的速度对亚氮氧化物的产率影响也不大。无論是以空气或氮作載气，其产率均大致相同。

溶剂（乙醚）的用量与α-蒎烯的比例是2～3:1，但是溶剂的种类对反应的进行的影响是很大的。曾采用过以石油醚（30°～60°C）作溶剂，但結果不好，（Ⅰ）的产率不但低而且反应生成物十分粘稠，以致分离不易。如反应在不加溶剂的情况下进行，則反应在十分鈡內有白色沉淀析出，但溫度不断上升，难以控制，結果使反应产物变为棕黑色树脂状物質。

实驗証明，反应的主要关鍵是在反应过程中三氧化二氮能否保持适当的浓度。本实驗所用的三氧化二氮是由三氧化二砷与硝酸反应[2]而制得的。由于所发生的三氧化二氮存在于平衡体系

$$N_2O_3 \rightleftarrows NO_2+NO$$

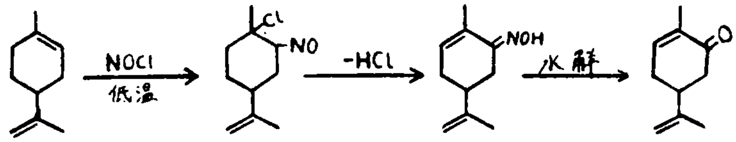
中的原故，因而当溫度与所用的硝酸浓度改变时，此平衡是会随之而改变的。按G.Lange[3]的意見，当硝酸的比重在1.35～1.40时，平衡主要向N_2O_3方面移动。再则，在常压下与25°C时，平衡体系中未分解的三氧化二氮的含量仅占10%。因此，采用新鲜制备的三氧化二氮是必要的，同时也必須注意不宜使三氧化二氮发生器的溫度超过40°C。此外，在反应过程中須保証反应器，溶剂及三氧化二氮气体的干燥。这对（Ⅰ）的产量也有很大关系的（見表Ⅰ）。

表Ⅰ　影响α-蒎烯亚氮氧化物生成的因素

反应条件					α-蒎烯亚氮氧化物产率（%）	注附
溫度（C°）	載气	載气流速（ml/分）	溶剂比例（v/v）乙醚:α-蒎烯	反应时間（小时）		
—12～0°	压縮空气	30—50	2～2.5:1	3—4	30.7～47.5	
—12～0°	氮	30—50	2～2.5:1	3—4	34.4～42.8	
24～30°	压縮空气	40—60	2.5～3:1	3—4	40.0～47.8	
24～30°	压縮空气	40—60	2.5～3:1	3—4	20.0	干燥N_2O_3所用的无水$CaCl_2$已部分潮湿
—12～0°	压縮空气	30—50	2:1	4	6.4	以石油醚（30°～60C°）作熔剂
—12～0°	压縮空气	30—50	2～2.5:1	3—4	28.2	反应物中加入SeO_2
—12～0°	压縮空气	30—50	2～2.5:1	3—4	5.1	N_2O_3发生器不清洗，只是再加入As_2O_3，在发生N_2O_3时加热。

曾試图使反应在二氧化硒的影响下进行以期获得氧化产物，但在本实驗条件下（$-12°\sim0°$）未能获得預期的結果，反应生成物仍以（Ⅰ）为主。

E.Royals等人[4]，C.Bordenca等人[5]及Reitsema[6]曾对香芹酮的合成进行过詳細的研究。他們是从α-苧烯开始循着下列途經进行合成的：



d-苧烯

香芹酮

(Ⅱ)

（Ⅱ）的产率可达50--60%，但是中間工厂試驗的产率不超过23.7%。以α-蒎烯为原料直接合成（Ⅱ），到目前为止仍未见报导，故探索以α-蒎烯为原料通过（Ⅰ）去合成（Ⅱ）对松节油的綜合利用是有一定意义的。

很久以前，O.Wallach[7]用草酸与冰醋酸与亚硝基蒎烯反应曾获得过（Ⅱ），但产率甚低（主产物为2-甲基-5-异丙基苯酚），同时他認为由于亚硝基蒎烯具有假酸式的异构体，因此对于弱酸是稳定的，但当受强酸作用时最終产物是2-甲基-5-异丙基苯酚而（Ⅱ）則只作为中間产物出现。我們曾重复他的实驗，所得（Ⅱ）的产率最高只达10%，而大部分均轉变为棕黑的树脂化物。

M. S. Kharasch等[8]曾指出，凡电离常数Ka为$10^{-4}\sim10^{-8}$数量級的弱酸均能使α-蒎烯的四元环打开。如前报[1]所述，（Ⅰ）是极易自动分解的，且在分解过程中其溶液呈酸性。因此，使α-蒎烯亚氮氧化物在一些溶剂中使之自动进行分解并轉变为（Ⅱ）是可能的。我們試驗了使（Ⅰ）在二氯甲烷，氯仿，二氯乙烷，四氯化碳，丙酮及乙醇中于室温(20-27°C)下使之自动分解，同时并探索了分解所需的时間，漫射光对分解的影响等(結果见表Ⅱ及表Ⅲ)。实驗結果表明了二氯甲烷的效果最好，时間为6—8天，并需在漫射光中进行。产率为理論值的57.9%。如使分解在黑暗中进行，則只获得非常少的香芹酮与香芹酮肟。在分解过程中同时有大量的树脂状物质生成。

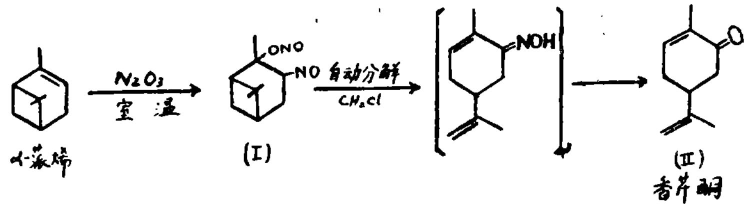
表Ⅱ　α-蒎烯亚氮氧化物在CH_2Cl_2中分解所需时間与产率的关系。

α-蒎烯亚氮氧化物（克）	时間（天）	条件	香芹酮产率	
			克	%
4.0	2	漫射光	—	—
4.0	3	漫射光	1.0	35.0
4.0	6	漫射光	1.6	55.9
6.5	8	漫射光	2.7	57.9
25.0	18	漫射光	10.6	59.2
2.0	10	黑暗	—*	—

* 只得0.5克油状物經薄板层析鉴别，其中香芹酮含量很少(見图Ⅰ)。

由于在分解产物中分离出香芹酮肟的原故，故可認为在(Ⅰ)的分解过程中四元环先被打开，而在分解中同时产生的酸則使得香芹酮肟經水蒸汽蒸餾后轉变为(Ⅱ)。

为了明确光对(Ⅰ)分解过程的影响，曾在漫射光下加入0.2%氢醌进行(Ⅰ)的分解藉以部分地抑制树脂化，但結果仍然有树脂生成。从試驗过的一些溶剂来看，我們認为低級的氯代烷烴对(Ⅰ)的分解过程是有利的。总的过程如下：



表Ⅲ　一些溶剂对α-蒎烯亚氮氧化物分解的影响〔注1〕。

溶剂	时間	香芹酮产率		附注
	天	克	%	
二氯甲烷〔注2〕	6	2.7	57.9	置放一天后溶液呈紅棕色，水蒸汽不揮发物呈棕黑色
二氯甲烷＋氢醌	8	0.5	35.0	氢醌最初不溶解，溶液呈棕紅色，反应后期氢醌結晶消失。氢醌加0.2%
氯仿	7	0.6	42.0	置放一天后溶液呈紅棕色，水蒸汽不揮发物呈棕黑色
二氯乙烷	7	0.4	28.0	同上
四氯化碳*	7	—	—	放置两天后，有許多棕色粘稠物析出
丙酮*	7	—	—	α-蒎烯亚氮氧化物不溶解，在7天后仍保持原来状态亦无香芹酮的气味
乙醇*	7	—	—	同上

注〔1〕所用α-蒎烯亚氮氧化物，除二氯甲烷用6.5克外，其余均用2克并用上述溶剂配成20%溶液。

〔2〕曾試驗过配成65%溶液，其轉变为香芹酮的产率与配成20%浓度的結果相同。* 由于生成香芹酮的量太少故沒有計算产率。

实 驗 部 分

(1) α-蒎烯与三氧化二氮的反应。

将20.4克α-蒎烯(b.p157-8°C，d_4^{20} 0.8563，n_D^{25} 1.4640，$(\alpha)_D^{25}$ -18.70°)放入附有三氧化二氮导入管及温度計的园底燒瓶中。为了防止外界湿汽的侵入，于气

体排出管口上装有氯化鈣管。按表Ⅰ所列的比例加入乙醚（用鈉处理过）后，将反应物冷至－12°C或維持在24—30°C之間。通过分液漏斗使硝酸（比重1.40）逐漸滴入于联接园底燒瓶的并放有三氧二砷及玻璃絲的三氧化二氮发生器中。載气以每分鈡30—50毫升速度将三氧化二氮引入反应物中。反应物很快便轉为翠綠色并有白色沉淀析出，經３－４小时后便停止反应。将白色固体（α-蒎烯亚氮氧化物）濾出并用冰冷的乙醚洗滌，然后于固体氢氧化鈉上进行真空干燥，称重，并在真空中保存（見表Ⅰ）。在加入二氧化硒的反应中，其加入量为0.1%。α-蒎烯亚氮氧化物在二氯甲烷中重結晶后，熔点为107-8°C(分解)，呈鱗片状。其衍生物：亚硝基蒎烯，熔点132-4°C(EtOAc)；Nitrolbenzylamide，熔点123-5°C(EtoAc)；Nitrolperidide，熔点118—9°C(EtOAc)均与文献值相符，且与自α-蒎烯亚硝酸氯化物所制得的相应的化合物混熔时熔点未見下降。α-蒎烯亚氮氧化物的元素分析結果如下：

計算值（按$C_{10}H_{16}N_2O_3$）	C＝56.57%，	H＝7.62%
实驗值	C＝56.29%，	H＝7.47%

由上述結果表明了，以空气或氮气作为載体，以及在不同温度下进行反应时均获得同一化合物，亦即α-蒎烯亚氮氧化物。此外，如将濾去了白色固体后的乙醚濾液在較低的溫度下迅速蒸发，有时还会有小量的亚氮氧化物析出。

（２）乙醚濾液的处理。

将濾去α-蒎烯亚氮氧化物的乙醚濾液分别依次用50毫升水，100毫升10%亚硫酸氢鈉和100毫升５%碳酸氢鈉水溶液洗滌二次，最后用水洗至中性，分出醚层后用无水硫酸鈉干燥。濾去干燥剂后，經置放則此溶液由綠色轉变为棕紅色粘稠物，經乙醇鈉处理后，将其中一小部分与２、４－二硝基苯肼反应所得的腙，熔点为195.5～6.5（EtOAc），与前报告結果相同。其余部分用石油醚（65～70°C的）萃取三次，萃取液經干燥及濃縮后在硅胶柱上层析(吸附剂与样品之比为15：1，2.0×45厘米)。淘洗溶剂次序为石油醚，10%乙醚——石油醚，33%乙醚——石油醚，20%乙酸乙酯——石油醚及乙醇。在第一部分流出的是未起反应的α-蒎烯，而自第二部分起分出一种白色針状結晶，以后所淘洗出来的均为树酯状物。

层析出来的白色針状結晶：熔点119—20°C（70%EtOH）；2，4-二硝基苯腙，熔点206°C，元素分析結果如下：

实驗值　$C = 58.97\%$，　$H = 8.23\%$

因量太少，故未作結构测定。

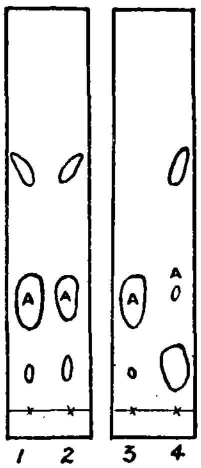
（３）α-蒎烯亚氮氧化物在二氯甲烷中分解（在漫射光中进行）为香芹酮所需时間与产率的关系。

将α-蒎烯亚氮氧化物溶于二氯甲烷中使成20%的溶液，在水浴中微沸数分鈡，加盖后，在室温中放置２—18天（溶液轉为棕紅色）。至所需达到的时間后，在水

浴中回收溶剂并进行水蒸汽蒸餾，并用乙醚萃取蒸餾物。将萃取液（經无水硫酸鈉干燥后）中的乙醚蒸出而余留物在减压下蒸餾收集 b_7 92—8°C（b_{15} 114°C）的餾分（見表Ⅱ）。其物理及化学常数見表Ⅳ，經薄层层析検查結果，主要是香芹酮（見图Ⅰ）

表Ⅳ. 所得香芹酮的一些物理常数及衍生物

	沸点 (°C)	折光率 (n_D)	比重 d	旋光度 $[\alpha]_D$	縮氨脲 (°C)	2，4-二硝基苯腙 (°C)
实驗值	b_7 92—8° b_{15} 114°	n_D^{20} 1.5000 n_D^{26} 1.4985	d_4^{20} 0.9727	0°	154—5°	192°
文献値[9]	b_5 85—90°	n_D^{20} 1.5003	d_{15}^{15} 0.9645	0°	154—6°	189° (191°)



图一. α-蒎烯亚氮氧化物在CH_2Cl_2中分解的产物的薄层层析。

（吸附剂：硅胶；溶剂：15%EtOAc—已烷；溶剂移行距离为10厘米；显色剂：1%香兰素-浓硫酸）

1. 在漫射光下分解，經水蒸汽蒸餾出来的产物。
2. 在漫射光下分解，經水蒸汽蒸餾出来的产物再經减压蒸餾所截取的b_7 92—8°C的餾分。
3. 純香芹酮。
4. 在黑暗中分解所得的产物。

（图中斑点"A"均为香芹酮經显色后为樱桃紅色）

（4）α-蒎烯亚氮氧化物在一些溶剂中的分解。实驗步驟如（3），其結果见表Ⅲ。

参 考 文 献

〔1〕 龙康侯，罗允康，中山大学学报（自然科学），1963年，第四期，第39頁。

〔2〕 Dox, Org. Syn. Coll. Vol. I. 266, 1941.

〔3〕 J.W.Mellor, Acomprehensive treatise on Inorganic and Theoretical Chemistry, Vol. VIII, P. 450

〔4〕 E.E.Royals and S.E.Horne, Jr., J. Amer. Chem. Soc., 73, 5856, (1951).

〔5〕 C.Bordenca, R.K.Allison and P.H.Dirstine, Ind. Eng. Chem., 43, 1196(1951).
〔6〕 R.A.Reitsema, J.Org. Chem., 23, 2038(1958).
〔7〕 O.Wallach, Ann., 346, 232 (1906).
〔8〕 M.S.Kharasch and W.B.Revnolds, J. Org. Chem., 9, 148 (1944).
〔9〕 E.Guenther, The Essential Oils, Vol, II, p. 412—415.

Reactions of Some Monoterpenes and Nitrogen trioxide

Part II. Studies on the conditions for preparation of α-pinene nitrosite and its conversion into carvone.

Lung Kan-hou, Lo Yun-kan, Wu Chung-te, Young Show-hwang,

Liu Chi-wen.

Abstract

In the previous paper (Part I, Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni, No. 4, 1963, p. 39), we noticed that, upon treating α-pinene with nitrogen trioxide in ether in a slow stream of nitrogen at -12° to -8°C, a white crystalline compound (identified as α-pinene nitrosite (1), yield 5—10%) was obtained. In our present work, we intended to study more thoroughly on the conditions for the preparation of (1), in order to raise up its yield. As the result of a series of experiments, the reaction could be carried on at more elevated temperatures (up to 30°C.) and either in a slow strean of nitrogen or compressed air. But temperature higher than 30°C. would be unfavorable owing to the instability of (1). The deciding factors influencing the yield of (1) were: the rate of generation and concentration of nitrogen trioxide (related to the rate of charging of conc. nitric acid, rate of flow of N_2 or compressed air and the reaction temperature of the N_2O_3—generator), the choice of a suitable solvent (diethyl ether was proved to be the best one) and the dryness of the whole apparatus, N_2O_3 and ether. By considering these factors, we could raise the yield of (1) from 5—10% to 47.8%.

Analysis of (1): C−56.29%; H−7.47% (Calc. based on $C_{10}H_{16}N_2O_3$: C−56.57%; H−7.62%).

From the ethereal filtrate after removal of (1), we could separate out chromatographically on a silica gel column a white crystalline compound (needles, m.p., 119—20°C; C—58.97%, H—8.23%, 2,4−dinitrophenyl hydrazone, m.p. 206°C). Its structure was not yet determined.

We also examined the condtions for the conversion of (1) into carvone. From the experimental results, it was concluded that (1) dissolved in dichloromethane under-went spontaneous decomposition on standing in the diffused light at room temperature for 6 — 8 days, yielding 57.9% of carvone ($[\alpha]_D$ o, b_7 92—8°C, n_D^{20} 1.5000, d_4^{20} 0.9727, semicarbazone 150—5°C, 2,4-dinitrophenyl hvdrazone 192°C).