

UDC 547.861.2

52. 石黒武雄, 松村正毅: ピペラジン類の合成研究 (第 8 報*)

 α (*trans*)-及び β (*cis*)-2,3-Dimethylpiperazine の合成

Takeo Ishiguro and Masaki Matsumura: Synthesis of Piperazines. VIII.

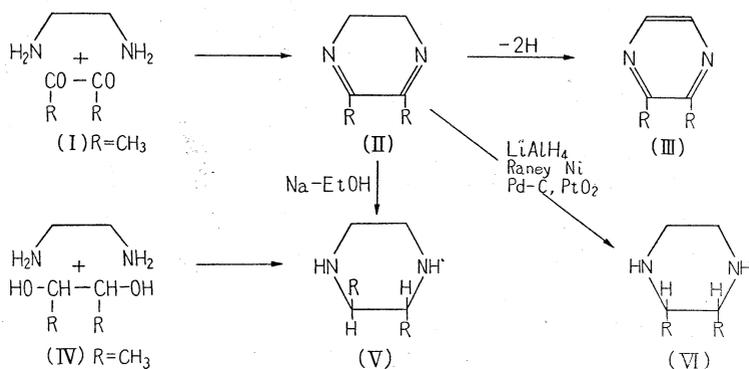
Synthesis of α (*trans*)- and β (*cis*)-2,3-Dimethylpiperazines.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto**)

It was found that the hydrogenation of 2,3-dimethyl-5,6-dihydropyrazine to form 2,3-dimethylpiperazine resulted in the selective formation of only one of *cis*- or *trans*-isomers according to the kind of the reduction agent used. Reduction with sodium and ethanol only afforded the *trans* compound, while that with lithium aluminum hydride gave the *cis* compound alone. Catalytic reduction with Raney nickel, platinum oxide, or palladium-carbon chiefly afforded the *cis* compound, with a minute amount of the *trans* compound. Both *cis* and *trans* compounds, and their derivatives agree with Auwers-Skita's law.

(Received September 19, 1957)

著者等は前報* において ethylenediamine と 2,3-butanediol (IV) より高圧触媒反応によりはなはだ好収率で 2,3-dimethylpiperazine を合成し, これを *trans* 及び *cis* と考えられる 2 種の立体異性体に分離し, それぞれ α 及び β 体と仮称した. 今回更に ethylenediamine と diacetyl (I) の縮合によつて 2,3-dimethyl-5,6-dihydropyrazine (II) を合成し, 各種還元剤を用いて水素添加し α - 及び β -2,3-dimethylpiperazine (V 及び VI) を合成した. 次いでこれ等 α 及び β 体につき各々数種の誘導体を製し, Auwers-Skita の法則に照し α 体が *trans* 型 (V), β 体が *cis* 型 (VI) であることを推定した. なお *trans* 型の光学分割については次報において述べる.



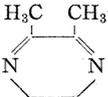
Hayashi¹⁾ は *meso* 及び *rac*-stilbenediamine と glyoxal の縮合により *cis*- 及び *trans*-2,3-diphenyl-2,3-dihydropyrazine を合成し, ナトリウムとアミルアルコールによつて還元し, *cis*- 及び *trans*-2,3-diphenylpiperazine (VI 及び V, R=C₆H₅) を得ている. 脂肪属の低級 diamine と glyoxal の縮合反応は, 一般条件下では明らかに重合体を生成するためにこの方法は適用できない. そこで著者等は glyoxal の代りに diacetyl (I) を用い, これに ethylenediamine を縮合せしめて, 2,3-dimethyl-5,6-dihydropyrazine (II) を合成し, 種々の還元剤を用いて水素化し, その立体構造への影響を検討した. (II) に関する詳細な報告がないのでこの化合物を証明するために, 著者等は (II) をエタノール性水酸化カリウムで脱水素して 2,3-dimethylpyrazine (III) とし, これと前報* で合成した 2,3-dimethylpiperazine の脱水素によつて得たものと混融試験をして (II) の生成を確認した.

* 第 7 報: 本誌 77, 1051(1957).

** Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) T. Hayashi: Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Research(Tokyo) 38, 455(1940~1941).

Table I. Hydrogenation of 2,3-Dimethyl-5,6-dihydropyrazine (II)

No.	Reducing agent	 H ₃ C CH ₃ (g.)	React. time (hr.)	Yield		Configuration
				2,3-Dimethylpiperazine		
				(g.)	(%)	
1	Na + C ₂ H ₅ OH	61.6	3.0	53.4	83.5	<i>trans</i> only
2	LiAlH ₄	6.6	2.5	4.1	60.0	<i>cis</i> only
3	Raney Ni + H ₂ *	2.2	5.0	1.7	74.6	chiefly <i>cis</i> and trace of <i>trans</i>
4	PtO ₂ + H ₂	4.4	8.0	3.6	79.0	chiefly <i>cis</i> and some <i>trans</i>
5	Pd-C + H ₂ **	2.2	7.0	1.9	83.3	chiefly <i>cis</i> and some <i>trans</i>
6	Sn + HCl	2.2	3.0	0	0	—

* Pressure 1100 Lb/inch², Temp. 140~145°** Pressure 1100 Lb/inch², Temp. 150~160°

2,3-dimethyl-5,6-dihydropyrazine (II) の水素化の結果は一括して Table I に示す。この反応で興味あることは (II) の水素化の際、還元剤の種類によつて生成する 2,3-dimethylpiperazine が *cis* または *trans* のどちらか一方に限られることである。即ちナトリウムとエタノールでは 83.5% の収率で選択的に *trans* 体 (V) のみを得られ、*cis* 体は全く生成しない。また LiAlH₄ で還元する場合には逆に 60% の収率で *cis* 体 (VI) のみを得られ、*trans* 体の生成は認められない。Raney Ni 触媒による加圧還元では主として *cis* 体 (VI) が得られ、同時に *trans* 体と推定されるものを微量得たが確認するに至らなかつた。PtO₂ 及び Pd 炭触媒の場合にも *cis* 体 (VI) が大部分で *trans* 体 (V) の生成は少量であつた。Sn と塩酸による還元は (II) が酸に対して非常に不安定なために全然還元成績体は得られず、また原料も殆んど回収されない。

一般に二重結合に対する水素附加は接触還元においては同一触媒面から同一方向に水素が附加するために *cis* 体の生成が一般的であり^{2,3)}、また条件の激しい接触還元、ナトリウムとエタノール、LiAlH₄ 等による還元はいずれも安定型が得られるといわれている²⁾。2,3-dimethylpiperazine の場合 *trans* 型が (*e, e*) 配位をもつため安定型と考えられるから、(II) をナトリウムとエタノールで還元する場合に *trans* 体のみ得られることは一般の例に従うものであり、また PtO₂ 触媒の場合も前記の法則に合致している。Raney Ni 及び Pd 炭触媒の場合も高

Table II. Melting Point of α - and β -2,3-Dimethylpiperazine and their Derivatives

Substance	α (<i>trans</i>) (°C)	β (<i>cis</i>) (°C)
2,3-Dimethylpiperazine	97.5~98.5	49.5~50.5
1,4-Dinitrosate	140.5~141.5	57~58
1,4-Di- <i>p</i> -tosylate	209~209.5	137~138
1,4-Bisbenzenesulfonate	217~218	142.5~143.5
<i>d</i> -Camphor- π -sulfonate	317~322	314~315
Dipicrate	287(decomp.)	287(decomp.)
1,4-Dibenzoate	160.5~161.5	—

圧水素添加であるにもかかわらず、主として *cis* 体が生じ、一般の接触還元と同様の結果を与えた。LiAlH₄ の場合は前記の法則に一致しないで *cis* 体のみが得られたが、最近 Bowden 等⁴⁾ も 2,3-diphenyl-5,6-dihydropyrazine (II, R=C₆H₅) を LiAlH₄ で水素化した際 *cis*-2,3-diphenylpiperazine (VI, R=C₆H₅) のみを得られたと報告している。

次に α (*trans*)- 及び β (*cis*)-2,3-dimethylpiperazine (V 及び VI) の数種の誘導体をそれぞれ製し、Auwers-Skita の法則にあてはめて検討してみた。即ち Table II に示す如く安定型なる *trans* と推定される α 体の方がすべて融点が高く且つ溶解度が小であり、また沸点も低くなつておりこの法則によく合致していることが判る。

以上の実験結果より著者等が合成した 2,3-dimethylpiperazine には *trans* 及び *cis* の conformation をもつ 2 つの立体異性体が存在することを確認し、 α 体が *trans* 配位、 β 体が *cis* 配位をもつものと推定した。なお *trans* 体の光学分割及び光学異性体の合成については次報に述べる。

2) 金子, 湯川: 岩波現代化学, 有機化学構造論 II, 62, 72(1956).

3) 今泉, 三井: 日化 77, 1516(1956).

4) C. D. Lunsford, R. E. Lulz, E. E. Bowden: J. Org. Chem. 20, 1513(1955).

終りに臨み, 本研究に懇切なる御助言を頂いた北村英一博士に感謝する. また本研究費は昭和 32 年度科学試験研究費補助金によつたのでここに厚く感謝の意を表わす.

実 験 の 部

2,3-Dimethyl-5,6-dihydropyrazine (II) の合成 ethylenediamine hydrate 18.5 g (エーテル 200 cc) を 10° 以下に冷却, かきまぜながら diacetyl 20 g (エーテル 160 cc) を徐々に滴下, 後内容物が澄明となる迄室温でかきまぜ, 更に 30 分間水浴で加熱還流. 冷後固型水酸化カリウムを加えて脱水しエーテル留去後減圧蒸留. bp₁₈ 60~63°. 収量 21.8 g (85.2%). 常圧蒸留では分解する.

(II) の脱水素による 2,3-dimethylpyrazine (III) の合成 (II) 1.1 g, 水酸化カリウム 0.5 g をエタノール 15 cc に溶解, 水浴で 5 時間加熱還流. 冷後 20%塩酸を加えて酸性とし減圧濃縮. 濃厚塩酸塩に 50%水酸化ナトリウム溶液を加えてアルカリ性とし, エーテルで抽出. bp 130~150° で蒸留するもの 0.5 g を得. picrate: 黄色長板状晶 (エタノール), mp 149~150°. C₁₂H₁₁O₇N₅ (III-picrate) 計算値 C 42.7, H 3.3, N 20.8, 実験値 C 42.7, H 3.3, N 20.7.

2,3-Dimethyl-5,6-dihydropyrazine (II) の水素化 a) 金属ナトリウムとエタノールによる水素化 (II) 61.6 g を 1.7 L のエタノールにとかし, かきまぜながらナトリウム 206 g を小片ずつ加える. 反応が遅くなれば油浴で加熱. 反応後注意して水を加え水蒸気蒸留. 留液を塩酸酸性とし, 減圧濃縮. 析出する塩酸塩を常法により処理, *trans*-2,3-dimethylpiperazine (V) bp 162~165°, 53.3 g (83.5%) を得. 生成物の検索の結果 *cis* 体 (VI) の生成を認めず.

b) LiAlH₄ による水素化 LiAlH₄ 3.7 g を無水エーテル 250 cc 中に浮遊しかきまぜながら (II) 6.6 g (無水エーテル 100 cc) を 2 時間に亘り滴下, 室温で 2 時間, 水浴で 30 分間加熱還流後一夜放置. 次いで水 30 cc を徐々に加えて過剰の LiAlH₄ を分解, 析出する沈澱を濾別, 母液を固型水酸化カリウムで乾燥, エーテル留去後蒸留. *cis*-2,3-dimethylpiperazine (VI) bp 167~168°, 3.8 g (60%) を得. この場合には *trans* 体 (V) の生成を認めず.

c) Raney Ni による接触還元 (II) 2.3 g, エタノール 23 cc, Raney Ni 触媒約 1 g を内容 100 cc のオートクレーブに入れ, 水素圧 1100 Lb/inch², 140~145° に 5 時間加熱振盪. 反応後触媒を濾取. 母液を塩酸で酸性とし減圧で濃縮. 塩酸塩を常法により処理して得た遊離塩基を蒸留. bp 160~167° のもの 1.7 g (74.1%) を得. 主として *cis* 体 (VI) でごく少量の *trans* 体 (V) と推定されるものを得たが確認出来ず.

d) PtO₂ による接触還元 PtO₂ 触媒 0.05 g, エタノール 10 cc を振盪し水素を導入して活性化した後 (II) 4.4 g, エタノール 13 cc を加え振盪, 約 8 時間で理論量の水素を吸収. 触媒を濾取し母液を常法に従い処理. 遊離塩基 bp 155~167°, 3.5 g (79%) を得. tosylate 及び benzoate による検索の結果, 生成塩基は主として *cis* 体 (VI) であるがなお少量の *trans* 体 (V) の生成も認められた.

e) Pd 炭による接触還元 酢酸カリウムを加えてエタノール溶液中常圧で還元したが全然反応せず. 次に (II) 2.3 g, エタノール 25 cc, Pd 炭触媒 (10%) を前記オートクレーブに入れ, 水素圧 1100 Lb/inch², 150~160° に 7 時間加熱振盪. 常法に従い遊離塩基 bp 162~167°, 1.9 g (83.3%) を得. この塩基 0.5 g を 10%水酸ナトリウム溶液 15 cc にとかし, かきまぜながら tosyl chloride 1.9 g を加え, Schotten-Baumann 法に従い粗 tosylate 1.6 g を得. エタノールから再結晶し易溶の *cis*-2,3-dimethylpiperazine tosylate (プリズム晶) 0.8 g 及び難溶の *trans*-2,3-dimethylpiperazine tosylate (柱状晶) 0.2 g を得. それぞれメタノールから再結晶, *cis*-tosylate, mp 137~138° および *trans*-tosylate, mp 208~209° を得. それぞれ別法によつて製した *cis*- 及び *trans*-tosylate と混融試験をして確認.

α(*trans*)-2,3-Dimethylpiperazine (V) 及びその誘導体 遊離塩基 (V): 無色鱗片状晶 (石油エーテルまたはリグロイン), mp 97.5~98.5°, bp 163~165°. dipicrate: 黄色小針状晶 (水), mp 287°(decomp). C₁₈H₂₀O₁₄N₈ 計算値 C 37.8, H 3.5, N 19.6, 実験値 C 37.8, H 3.4, N 19.4. 1,4-di-*p*-tosylate: 無色長板状または長柱状晶 (メタノール), mp 209~209.5°. C₂₀H₂₈O₄N₂S₂ 計算値 C 56.9, H 6.15, N 6.6, 実験値 C 56.7, H 6.3, N 6.7. 1,4-bisbenzenesulfonate: 無色鱗片状晶 (エタノール), mp 217~218°. C₁₈H₂₂O₄N₂S₂ 計算値 C 54.8, H 5.6, N 7.1, 実験値 C 54.65, H 5.65, N 7.2. 1,4-dibenzoate: 無色板状晶 (50%エタノール), mp 160.5~161.5°. C₂₀H₂₂O₂N₂ 計算値 C 74.5, H 6.9, N 8.7, 実験値 C 74.2, H 6.9, N 8.8. 1,4-dinitrosate: 微黄色薄板状晶 (水), mp 140.5~141.5°. C₆H₁₂O₂N₄ 計算値 C 41.8, H 7.0, N 32.55, 実験値 C 41.65, H 7.2, N 32.4.

β(*cis*)-2,3-Dimethylpiperazine (VI) 及びその誘導体 遊離塩基 (VI): 無色薄板状晶 (石油エーテル), mp 49.5~50.5°, bp 167~168°. dipicrate: 黄色プリズム晶 (メタノール・水), mp 287°(decomp). C₁₈H₂₀O₁₄N₈ 実験値 C 37.8, H 3.8, N 19.5. 1,4-di-*p*-tosylate: 無色プリズム晶 (メタノール), mp 137~138°. C₂₀H₂₈O₄N₂S₂ 実験値 C 57.0, H 6.3, N 6.6. 1,4-bisbenzenesulfonate: 無色鱗片状晶 (メタノール), mp 142.5~143.5°. C₁₈H₂₂O₄N₂S₂ 実験値 C 54.6, H 5.9, N 7.1. 1,4-dinitrosate: 微黄色小柱状晶, mp 57~58°. C₆H₁₂O₂N₄ 実験値 C 41.65, H 7.0, N 32.6. *d*-camphor- π -sulfonate については次報で述べる.