(日本化学会誌, 1978, (10), p. 1421~1425)

ニトロベンゼンを用いる 2,6-ピペラジンジオン 誘導体の酸化二量化

(1978 年 6 月 12 日 受理)

田中 竜雄・大田 正樹*

数種の 2,6-ピペラジンジオン誘導体〔1〕をニトロベンゼンとともに加熱して, 3,5-ジデヒドロ-2,6-ピペラジンジオンの環状二量体〔2〕が得られた。1,4-ジフェニル-, または 4-メチル-1-フェニル-2,6-ピペラジンジオンから得られた〔2a〕および〔2b〕をアルカリ水溶液中で加水分解して, 相当するビス(フェニルカルバモイル)ジカルボン酸〔3a〕と〔3b〕が得られた。無水酢酸による〔3a〕および〔3b〕の脱水環化は立体特異的に起こり, 前者からは〔2a〕が, 後者からは〔2b〕の異性体で, 2 個のスクシンイミド環をもつ化合物〔4〕が得られた。上記の連係した反応に含まれる各生成物の構造解析により〔2a〕は *exo* 形, 他方〔2b〕は *endo* 形構造であることが判明した。

1 緒 言

1,4-二置換 2,6-ピペラジンジオン〔1〕の酸化については, Honzl らの 1,4-ジアリール-3,5-ジアリールチオ置換メソイオン化合物〔A〕¹⁾, 田中らによるクロラニル環状付加物〔B〕²⁾, 脱水素-環状二量体〔C〕³⁾, ピペラジントリオン〔D〕³⁾およびピペラジントトラオン〔E〕^{3,4)}の生成反応が知られている。

上記の化合物〔A〕, 〔B〕, 〔C〕の生成反応は, いずれの場合にも, 酸化剤の作用で 2,6-ピペラジンの環内メチレン基の脱水素が起こり, 生成した不安定中間体が, 引きつづいて置換または双極子付加を受けたものと考えられる。さらに, 著者らは脱水素-環状二量体〔C〕の生成に関して, ニトロベンゼン法および塩化トリエチルアミン法があることを簡単に報告³⁾したが, 本報では, その後ニトロベンゼン法を用いて行なった各種の 2,6-ピペラジンジオンの脱水素-環状二量体 (以下, 単に二量体と略

記する) の合成とその立体構造の検討結果を報告する。

2 結果と考察

2.1 2,6-ピペラジンジオンの脱水素-二量化

各種の 2,6-ピペラジンジオン〔1〕をニトロベンゼン中, 170~200°C で数時間加熱し, 析出した結晶を DMF で再結晶することにより各種の二量体〔2a〕~〔2e〕が得られた。この二量体の生成は次式のように起こるものと考えられる。

生成した二量体の収率および性質は表 1 に示すとおりである。これらの二量体の収率はいずれもあまり高くないが, 反応物から原料の 2,6-ピペラジンジオンは回収できない。ただ一つの例外として, 1,4-ジベンジル-2,6-ピペラジンジオンの同様な酸化では二量体は得られない。この 2,6-ピペラジンジオン (mp 55~57°C) は他の同族体にくらべて, 融点が 60~100°C も低い化合物である。二量体生成の詳細な機構は不明で, 中間体あるいは副成物も単離されていないが, 定性的に反応物中にアニリンが存在することが確かめられた。

2.2 二量体の立体構造

2,6-ピペラジンジオン〔1〕が脱水素されて不安定な中間体となり, その 2 分子が 1,3-付加して環状二量体〔2〕を形成するとき, 両分子の向かい合う方向の相違により *endo* 形または *exo*

* 茨城大学工学部工業化学科, 316 日立市中成沢町

1) M. Šorm, J. Honzl, *Tetrahedron*, 28, 603(1972).

2) 田中竜雄, 横倉武文, 大田正樹, 日化, 1976, 1450.

3) T. Tanaka, H. Yamazaki, M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 50, 1821(1977).

4) J. Honzl, M. Šorm, V. Hanuš, *Tetrahedron*, 26, 2305 (1970).

Table 1 Characterization of the cyclic dimers of 3,5-didehydro-2,6-piperazinediones

[2]

Dimer		mp(°C) (Recryst. solv.)	Elemental analysis (%) Found (Calcd.)	IR(KBr) (cm ⁻¹)	Yield (%)
R ¹	R ²				
[2a]	Ph Ph	417~420 (DMF)	C 72.50 (72.71) H 4.62 (4.58) N 10.56 (10.60)	1730, 1690	27
[2b]	CH ₃ Ph	360~362 (DMF)	C 65.39 (65.34) H 4.94 (4.98) N 14.05 (13.85)	1730, 1680	14
[2c]	Ph PhCH ₂	255~256 (DMF-H ₂ O)	C 73.39 (73.36) H 5.05 (5.07) N 9.97 (10.07)	1730, 1680	30
[2d]	PhCH ₂ Ph	423~425 (DMF)	C 73.16 (73.36) H 4.98 (5.07) N 10.07 (10.07)	1730, 1680	12
[2e]	PhCH ₂ H	395~397 (DMF-H ₂ O)	C 65.12 (65.33) H 5.02 (4.98) N 13.76 (13.86)	3200, 3160 1730, 1690	25

形の2種の化合物となる可能性がある。この二量体の立体構造の決定に関して、表1中の[2a]および[2b]について以下の検討を行なった。なお、[2a]および[2b]はいずれも通常の有機溶媒には熱時でもきわめて溶け難く、適当な溶媒がないためNMRの測定ができなかった。

二量体の立体構造の決定について考察すると、NMRがもっとも有力な決め手となり、*endo*形か*exo*形かを決定する鍵は橋頭のメチン水素に存在する。その4個のメチン水素は、両構造で環境が異なるためそれらの化学シフトは相違することが期待できる。しかしながら、この二量体では4個のメチン水素は等価となり、化学シフトの同定に決め手となるスピンカップリングが現われず、得られた化学シフトのみでは構造を決定することはできない。

そこで、二量体の立体構造を決定するためには、その誘導体をつくり、そのNMRを検討するのが適当と考えた。すなわち、問題の橋頭メチン基の結合を損わずに、その周辺の構造を変化させた誘導体をつくり、その構造を検討すればもとの二量体が*endo*形か*exo*形かを判定することが可能になる。この考え方に基づいて、まず、二量体の水酸化ナトリウム水溶液中の加水分解を行なって、2,6-ピペラジンジオン環の開裂を検討した。その結果、[2a]および[2b]の加水分解-中和による生成物（以下、開環体と略記する）は、予想どおりいずれもビス(フェニルカルバモイル)ジカルボン酸であることが元素分析およびIRスペクトルから確認された。

2.2.1 二量体[2a]の立体構造: 二量体[2a]から得られた開環体[3a]のNMRスペクトルは、メチン水素の化学シフト(δ , 以下化学シフトはすべて δ 値とする)は、4.74(d, $J=8$ Hz), 4.98(d, $J=8$ Hz)に現われる。すなわち、2種類4個のメチン水素が存在し、隣接水素間にスピンカップリングが見られることから、この化合物は図式1の *trans*-2,5-ジカルボン酸[3a]か、図式2の[3b]と同形の *cis*-2,5-ジカルボン酸と考えられる。ここで重要な事実、二量体[2a]の2個の2,6-ピペラジンジオン環の開裂が立体特異的に起こり、2,5-ジカルボン酸型の開環

Scheme 1 The sequence of hydrolysis of [2a] and cyclodehydration of [3a]

体を与え、2,3-ジカルボン酸型の開環体を与えないことである。

2,5-ジカルボン酸は隣接位置にカルボキシル基とフェニルカルバモイル基を有するので、このものが、図式2の[3b]と同形のシス形であれば、脱水環化すれば2種のイミド開環体を生成する可能性がある。すなわち、2,6-ピペラジンジオンを形成して二量体[2a]となるか、あるいは、スクシンイミドを形成して図式2の[4]と同形の化合物になるかである。しかし、次節(2.2.2)で説明する理由により、この場合には予想される2種の開環体のうち後者の生成が優勢と考えられる。

また、2,5-ジカルボン酸が図式1のトランス形[3a]であれば、その赤道方向置換基をもつ配座からのスクシンイミドへの脱水環化は、隣接するカルボキシル基とフェニルカルバモイル基がトランス方向、かつ形成すべきスクシンイミドが五員環であることから、かなり無理があり困難であると考えられる。したがって、この場合にはアキシアル方向置換基をもつ劣勢な配座の1,3-位置関係の置換基間で脱水環化し、二量体[2a]が生成する可能性が

Scheme 2 The sequence of hydrolysis of [2b] and cyclodehydration of [3b]

Fig. 1 IR spectra of the cyclic dimer [2b] of 3,5-dihydro-4-methyl-1-phenyl-2,6-piperazinedione and [4] in KBr disc

[2b]とは異なる化合物[4] (mp 240~242°C)であった。[4]の NMR スペクトルを[3b]のスペクトルと比較すると、[4]のメチル水素 (3.04(s)) ならびにメチン水素 (4.15(s)) がいずれも低磁場方向に、それぞれ 0.77, 0.75 ppm だけ移動し、フェニル水素の多重線の形も若干変化している。これらの相違から[4]はイミド環構造をもっていると考えられる。さらに、[4]の IR および MS スペクトルを検討した結果、このものが2個のスクシンイミド環をもつ有力な証拠が得られた。二量体[2b]および閉環体[4]の IR および MS スペクトルを図1と図2に示す。

各種の 2,6-ピペラジンジオン誘導体の C=O 伸縮による吸収は、ほとんど例外なく 1700 cm⁻¹ 付近の強い吸収と 1740 cm⁻¹ 付近の弱い吸収の2本が現われる。ニトロベンゼン酸化で得られた二量体は[2a]をはじめとして、いずれもこの特性吸収をもっている。しかし、[4]は図1にも見られるとおり[2b]の C=O 吸収より約 30 cm⁻¹ 近く高波数側に移動している。この事実は『環状イミドが五員環の場合は、六員環の場合より C=O 吸収が高波数側に移動する』の一般的傾向に合致することから、[4]はスクシンイミド環をもつ可能性が大きい。

つぎに、図2に示した[2b]と[4]の MS スペクトルの主要な分子断片は明らかに異なる。それらの推定構造から[2b]がピペラジンジオン環を有するのに対して、[4]は図2中に示した2個のスクシンイミド環を有する化合物であることが判明した。したがって、さきに決定し得なかった開環体[3b]の構造は、2分子脱水により2個のスクシンイミド環を形成しやすい図式2の cis-2,5-ジカルボン酸[3b]であることがわかる。さらに、[3b]の cis-2,5-ジカルボン酸構造から、その前駆体である二量体[2b]の構造は endo 形であることが判明した。

前節の説明を省略した内容と関連することであるが、開環体[3b]の脱水環化が立体特異的に起こり、[4]のみが得られ[2b]が得られない理由は以下のように考えられる。[2b]を加水分解して得られた[3b]は、図式2に示すように舟形ピペラジンのアキシアル方向 cis-2,5-ジカルボン酸配座から、反転により安定な赤道方向 cis-2,5-ジカルボン酸配座に移行し、後者がきわめて優勢な配座平衡を形成している。したがって、[3b]の

大きい。

そこで開環体[3a]の脱水環化を検討した。脱水の条件を検討したところ、減圧 (20 mmHg) 下 110°C で1時間保持、またはキシレン共沸蒸留脱水法では満足な結果は得られないが、無水酢酸の還流下では容易に脱水されることがわかった。開環体[3a]を無水酢酸で脱水した結果、生成物はただ1種でその融点および IR スペクトルは二量体[2a]のものと完全に一致した。このように開環体[3a]が[2a]へ立体特異的に脱水環化する事実は、前述の考察から、この開環体の構造が図式1に示した trans-2,5-ジカルボン酸[3a]であることを証明するものと考えられる。さらに、[3a]が trans-2,5-ジカルボン酸であることから、その前駆体である二量体[2a]は図式1に示す exo 形であることが判明した。

2.2.2 二量体[2b]の立体構造: [2b]を加水分解して得られた開環体[3b]の NMR スペクトルは、メチン水素の化学シフトが 3.40(s)に現われる。この化学シフトが[3a]の場合よりかなり高磁場にあることは、メチル置換基とフェニル置換基の差および配座の相違も関係すると思われる。このシグナルにスピンカップリングが見られないことから、[3b]が[3a]と同様な 2,5-ジカルボン酸か、あるいは 2,3-ジカルボン酸か判定できない。すなわち、いずれの構造においても2種のメチン水素 (その炭素に、一方はカルボキシル基、他方はフェニルカルバモイル基が結合している) が偶然に同一の化学シフトをもてば、スピンカップリングは現われない。そこで、[3a]の場合と同様に[3b]の無水酢酸による脱水環化を検討した。

その結果、[3b]の脱水で得られた生成物は1種類で、二量体

Fig. 2 Mass spectra of the cyclic dimer [2b] of 3,5-didehydro-4-methyl-1-phenyl-2,6-piperazinedione and [4]

脱水環化は後者の配座の隣接カルボキシル基とフェニルカルバモイル基の間で起こり [4] の生成が優勢になる。不安定なアキシアル方向置換基をもつ配座から生成しやすい [2b] はあまり生成しないものと考えられる。

3 実験

3.1 測定装置

融点測定は柳本 MP-500 型微量融点測定器, IR は日本分光 JASCO IRA-2 型, NMR は日本電子 JEOL H-100 型を用いた。

3.2 2,6-ピペラジンジオン誘導体の合成法

本研究に使用した 1,4-二置換 2,6-ピペラジンジオン [1a]~[1d] は, *N*-置換イミノ二酢酸からその無水物を経て *N*-置換モノアミドをつくり, これを脱水環化する方法²⁾ により合成した。4-ベンジル-2,6-ピペラジンジオン [1e] は *N*-ベンジルイミノ二酢酸をアンモニア水と加熱, 融解する方法³⁾ により合成した。

3.3 ニトロベンゼンによる 2,6-ピペラジンジオンの脱水素環状二量体

3.3.1 二量体 [2a] の合成: [1a] 1.5 g および無水酢酸 1.2 g をニトロベンゼン 10 ml に加えて 170~175°C で 8 時間加熱した。反応終了後, 一夜放置し, 析出した結晶を濾取して淡黄色針状結晶 0.34 g を得た。これを DMF から再結晶して [2a] の白色針状結晶 (mp 417~420°C) を得た。なお, 無水酢酸の使用は反応温度を低下させ収率を向上させるが, この反応に不可欠なものではない。

3.3.2 二量体 [2b], [2d] の合成: [1b] または [1d] をニトロベンゼン還流下で 5 時間加熱した。一夜放置後, 析出した結晶を濾取し, DMF から再結晶してそれぞれ [2b], [2d] を得た。

3.3.3 二量体 [2c], [2e] の合成: 3.3.2 と同じ条件で [1c] または [1e] の反応を行なった。反応液にアセトン 10 ml を加えて一夜放置し, 析出した結晶を濾取, DMF-H₂O から再結晶して [2c], [2e] を得た。

3.4 アルカリ加水分解による [2a] および [2b] のイミド環開裂

3.4.1 開環体 [3a] の合成: [2a] 3.4 g を 4% 水酸化ナトリウム水溶液 100 ml 中に懸濁させ, 透明液が得られるまで数時間加熱還流した。反応終了後, 10% 塩酸で酸性 (pH=1) にして析出した沈殿を濾取し, 粗生成物 (mp 245~250°C) 3.0 g (収率 94%) を得た。これを DMF-H₂O から再結晶して [3a] の白色粉末状結晶 (mp 260~261°C) が得られた。

分析値 C 67.85%, H 4.97%, N 9.80%

C₃₂H₂₈N₄O₈ としての

計算値 C 68.07%, H 5.00%, N 9.92%

IR(KBr)(cm⁻¹): 3260(NH), 1720, 1676, 1642(C=O)

NMR(DMSO-*d*₆) δ: 4.74(d, 2H, >CH), 4.98(d, 2H, >CH), 6.78~7.54(m, 20H, ArH), 10.39(s, 2H, COOH)

3.4.2 開環体 [3b] の合成: 3.4.1 と同様な条件で [2b] 0.3 g を加水分解, 塩酸酸性 (pH=1) として白色粉末状粗生成物 (mp 224~226°C) 0.25 g (収率 81%) を得た。これを DMSO-H₂O から再結晶して [3b] の白色粉末状結晶 (mp 236~236.5°C) を得た。

分析値 C 60.05%, H 5.47%, N 12.45%

C₂₂H₂₄N₄O₈ としての

計算値 C 59.98%, H 5.49%, N 12.72%

IR(KBr)(cm⁻¹): 3290(NH), 1725, 1690, 1620, 1610(C=O)

NMR(DMSO-*d*₆) δ: 2.27(s, 6H, CH₃), 3.40(s, 4H, >CH), 7.18~7.72(m, 10H, ArH), 10.28(s, 2H, COOH)

5) 田中竜雄, 小室正勝, 大田正樹, 有合化, 34, 425(1976).

3.5 開環体 [3a] および [3b] の脱水環化

3.5.1 [3a] の脱水環化: [3a] 0.5g を無水酢酸 5ml 中で1時間加熱還流し, 反応液を放冷すると結晶が析出した。結晶を DMSO-H₂O で再結晶し [2a] の白色粉末状結晶 (mp 417~420°C) 0.35g が得られた。元素分析値は C₃₂H₂₄N₄O₄ の計算値と一致し, IR もさきに得られた二量体 [2a] と完全に一致した。

3.5.2 [3b] の脱水環化: [3b] 0.5g を無水酢酸 5ml 中で1時間加熱還流し, 反応液を冷却後水中に注いで淡褐色の結晶

を得た。これを DMSO-H₂O で再結晶し [4] の淡黄土色結晶 (mp 240~242°C) 0.41g を得た。

分析値 C 65.17%, H 4.86%, N 13.85%

C₂₂H₂₀N₄O₄ としての

計算値 C 65.33%, H 4.98%, N 13.86%

NMR(DMSO-d₆) δ: 3.04(s, 6H, CH₃), 4.15(s, 4H, >CH), 7.02~7.43(m, 10H, ArH)

Oxidative Dimerization of 2,6-Piperazinediones with Nitrobenzene

Tatsuo TANAKA and Masaki OHTA

Department of Industrial Chemistry, Faculty of Engineering,
Ibaraki University; Nakanarusawa-cho,
Hitachi-shi 316 Japan

Several 2,6-piperazinediones [1] were heated with nitrobenzene to give the cyclic dimers [2] of 3,5-didehydro-2,6-piperazinediones. Dimers ([2a] and [2b]) obtained from 1,4-diphenyl- and 4-methyl-1-phenyl-2,6-piperazinedione, respectively, were hydrolyzed in aqueous alkali to give the corresponding bis(phenylcarbamoyl) dicarboxylic acids ([3a] and [3b]). Cyclodehydration of [3a] and [3b] with acetic anhydride occurred stereospecifically and the former gave [2a] and the latter gave [4], an isomer of [2b], having two succinimide rings. The structural analysis of each product involved in the reaction sequences described above suggests that [2a] has *exo*-form while [2b] has *endo*-form structure.