300. 石黒武雄, 北村英一, 松村正毅: ビペラジン及び
N-アルキルピペラジンの合成 (第1報)

Takeo Ishiguro, Eiichi Kitamura, and Masaki Matsumura: Syntheses of
Piperazine and N-Alkylpiperazines. I.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, Kyoto University*)

Piperazine¹⁾ 及び N-alkylpiperazine²⁾ の合成については従来多くの報告があり, 例えば Prelog³⁾ らは新製法として (1) 式のような行程で N-monoalkylpiperazine を合成しているが, これらの方法では反応行程長く, 操作もかなり面倒であるから piperazine 類の製法としてはあまり感心しない. そこで著者らはもつと良い方法はないものかと考え, 種々実験の結果 (2) 及び (3) 式の如く, ただ 1 工程の縮合反応で容易に piperazine または N-alkylpiperazine が得られることを発見した. 即ち塩酸 diethanolamine と塩酸 methylamine, または N-methyldiethanolamine の塩酸塩と塩化アンモニウムの混合物を高温に加熱することにより好収率で N-methylpiperazine が得られたので, 更にこの反応を一般化し (4) 式のように, 置換基 R 及び R' を選択することにより任意の N-モノアルキル置換ピペラジンが合成されることを明かにした. 著者らは diethanolamine, N-alkyldiethanolamine, alkylamine, ammonia, aniline 等の各塩酸塩の単独又は 2 種の組合せによる反応を多数行つたが, 記述と説明を簡略するために類似反応を一括して群となし, Table I に整理分類した.

Howard⁴⁾ は diethanolamine と第 1 級 alkylamine とを脱水触媒 (Ni-Alumina) の存在下で還流加熱して 1-alkylpiperazine を合成しているので, 著者らはこの方法を追試し, なお各種触媒も用いたが, 遊離アミン同志では反応が進まず原料がそのまま回収されるだけで Howard の如き結果は得られなかつた. Pollard⁵⁾ らは diethanolamine と aniline の両塩酸塩を加熱 (240°, 6~8hr) することにより N-phenylpiperazine を得ている. また Hampton⁶⁾ らは diethanolamine の塩酸塩を加熱 (200~210°, 15 hr) して 48% の収率で morpholine を得ている. 然し彼らはこの場合 piperazine の生成に関しては何も記述していない.

(I) 先ず著者らは diethanolamine 塩酸塩を単独に加熱する場合に morpholine と共に piperazine も生成されることを発見した. 両者の生成割合は反応温度により異り, 温度が高い程 morpholine の生成量は減少し piperazine が増加する. 例えば Table I Expt. No. 1, 3 のように 200~230° では Hampton らの報告の如く

* Yoshida-konoe-cho, Kyoto.

1) Pratt, Young: J. Am. Chem. Soc. **40**, 1428 (1918); Martin, Martell: Ibid. **70**, 1817 (1948); U. S. Pat. 2,267,686; 2,400,022; 2,427,473; 2,479,657; C. A. **42**, 3438 (1948).

2) Moor, Boyle, Thorn: J. Chem. Soc. **1929**, 39; Baltzly, Buck, Lorz, Schön: Ibid. **66**, 263 (1944).

3) Prelog, Stépán: Chem. Zentr. **1935**, II 2817.

4) K. L. Howard: C. A. **45**, 2513 (1951); U. S. Pat. 2,525,223 (1950).

5) C. B. Pollard, L. G. MacDowell: J. Am. Chem. Soc. **56**, 2199 (1934).

6) B. L. Hampton, C. B. Pollard: Ibid. **58**, 2338 (1936).

約 50%の収率で morpholine のみが得られたが, 230~240° (Expt. No. 4) では morpholine は 11.5% に減少し, そして piperazine がこれとほぼ同量得られた. 更に温度を高くして 250~260° では生成塩基の大部分が piperazine であり, morpholine は僅少に過ぎなかつた. ただし高温になる程その収量は減少する. この反応で piperazine が得られることは反応機構上から興味あることと思われるが, 然しその生成機構を説明するに足るだけの証拠をつかんでいないので確実なことは述べられない. ただ morpholine の塩酸塩を単独に加熱する場合にも piperazine が得られることから推察して, morpholine は 230° 以下では比較的安定であるが, 250° 以上に長く加熱すると一部分分解を起して piperazine を生成するものと思われる.

Table I

Group	Expt. No.	RN(C ₂ H ₄ OH) ₂		R'NH ₂	React. Temp.	React. Time	Molar Ratio RN(C ₂ H ₄ OH) ₂ :R'NH ₂	Main Product		By-products
		R	g.	R'	°C	hr.		Subst.	Yield ^{*)} %	Subst. (Yield %) ^{*)}
I	1	H*	52.5	—	200~210	4.5	—	M	52.6	—
	2	"	105	—	220~230	3	—	"	25	P (5)
	3	H	"	—	"	"	—	"	48	—
	4	"	52.5	—	230~240	"	—	P	11.6	M (11.5)
	5	"	105	—	250~260	"	—	"	8~10	M (1~2)
II	6	CH ₃	120	—	220~230	3	—	Me-M	47	—
	7	"	60	—	250~260	"	—	"	27	M (0.7), Me-P (5)
	8	C ₂ H ₅	36	—	220~230	"	—	Et-M	49	—
III	9	H	126	H	250~260	5	1:1	P	23	M (2)
	10	"	52.6	"	"	3	1:2	"	26.7	M (1.1)
	11	CH ₃	31.5	"	"	4	1:1	Me-P	20~25	Me-M, P, M
	12	C ₂ H ₅	40.2	"	"	"	"	Et-P	15~20	Et-M, P, M
	13	(CH ₃) ₂ CH	46	"	240	3	"	Pr-P	10	Pr-M, P, M
IV	14	H	126	CH ₃	250~260	4	1:1	Me-P	15~20	M, P, Me-M
	15	"	"	"	"	3	1:2	"	27~32	"
	16	"	"	"	"	"	1:3	"	"	"
	17	"	105	C ₂ H ₅	"	"	1:2	Et-P	25~30	M (5), P (3.6), Et-M (4.6)
	18	"	35	(CH ₃) ₂ CH	"	"	"	Pr-P	20	M, P, Pr-M
	19	H	16	(CH ₃) ₂ **)	250	3	1:2	Me-P	ca. 30	M, P
	20	"	21	(C ₂ H ₅) ₂ **)	"	"	"	Et-P	ca. 20	"
	21	"	105	C ₆ H ₅	240	"	1:1	Ph-P	40	M

*) HBr-Salt **) Secondary amine

^{*)} Theoretical yield from diethanolamine or N-alkyl-

diethanolamines

M=Morpholine

P=Piperazine

Me-M=N-Methylmorpholine

Et-M=N-Ethylmorpholine

Pr-M=N-Isopropylmorpholine

Me-P=N-Methylpiperazine

Et-P=N-Ethylpiperazine

Pr-P=N-Isopropylpiperazine

Ph-P=N-Phenylpiperazine

(II) 次に, 著者らは N-alkyldiethanolamine の塩酸塩について (I) と同様の実験を行つた. この場合にも Expt. No. 6~8 のように 230° 以下では生成物は N-alkylmorpholine のみであるが, 加熱温度を 250~260° に上げると副産物として少量の N-alkylpiperazine が生成する. なおこの場合少量の morpholine も検出されたが, これは熱分解によつてメチル基がとんだものと思われる. 著者らは参考反応として N-methylmorpholine 塩酸塩の熱分解反応を検討し, この場合にも N-methylpiperazine 及び少量の morpholine が生成することを知つた. 一般に N-アルキル置換体の方が熱に対して安定である (実験の部参照). また N-methylpiperazine 塩酸塩を加熱する場合にも一部分脱メチルが起きて piperazine が生成されることが知られた. このように高温で行われる反応は主反応と副反応とが各温度によつてさく綜するために反応機構は甚だ複雑なものとなり, 生成物のみからこれを判断することはできない.

(III) 次いで著者らは (3) 式の反応について実験した。diethanolamine または N-alkyldiethanolamine と塩化アンモニウムとから piperazine 又は N-monoalkylpiperazine を合成する方法は今日までの文献に見当らない。著者らも初めはどんな結果が出るか予想がつかなかったのであるが、実験の結果は Expt. No. 9~13 のように一応成功したものになった。温度は 250~260° (但し N-isopropyldiethanolamine の場合のみ 240°) とし、アミン塩酸塩と塩化アンモニウムの混合比は、いずれも 1 mol 対 1 mol とした。diethanolamine の場合には piperazine の外に副産物として少量の morpholine が得られ、N-alkyldiethanolamine の場合にはそれぞれ対応する N-alkylpiperazine, 並びに副産物として N-alkylmorpholine, piperazine, morpholine が得られた。主生物の取得率はアルキル基の炭素数が多くなるほど減少した。この第 III 群の反応においても加熱温度を 230° 以下に保つときは主として morpholine 類を生成し piperazine 類は殆んど生成しない。著者らはこれらの低温度の場合についても実験したが、本報では piperazine 類の合成が目当であるから、これらの結果は省略する。

(IV) 最後に、著者らは (2) 式で示される反応について実験し Expt. No. 14~21 のような結果を収めた。この第 IV 群の反応は比較的円滑に進行し、しかも相当よい収率で N-monoalkylpiperazine が得られるから、一つの新しい製法としても興味があると思う。この反応も温度が低いと morpholine が多くできるから著者らは 250~260° に保つて 3~4 hr 加熱した。また diethanolamine と alkylamine の混合割合は 1 mol 対 2 mol のときが最も良い結果を与えた。主生成物及びそれらの取得率は一括して Table I にかかげた。この反応においても副生成物として morpholine, piperazine 及び N-alkylmorpholine が得られる。前 2 者の生成は I~III 群の反応においても認めたとこであるが、IV 群において N-alkylmorpholine が証明されたことは一寸異様に感じられる。然しこのような高温反応ではおそらく alkylamine の熱分解⁷⁾ によつて生じた遊離アルキル基が morpholine に作用して N-alkylmorpholine を生じたものと思われる。

なお著者らはこれらの縮合反応に触媒として塩化亜鉛やアルミナ等を用いてみたが、顕著な効果は認められなかった。以上は diethanolamine と第 1 級アルキルアミンの場合であつたが、次に著者らは Expt. No. 19, 20 のように第 2 級アミンを用いてみた。この場合には第 2 級アミンのアルキル基が 1 個とんで N-monoalkylpiperazine が得られる。取得率は前記第 1 級アミンの場合と殆んど変わらない。

(V) morpholine, piperazine, N-alkylmorpholine, N-alkylpiperazine の分離と確認は次のように行つた。即ち生成塩基をアルコールに溶解し、これに CS₂ を加えて第 2 級アミンを dithiocarbamate として分離し、溶液から N-alkylmorpholine を検出した。dithiocarbamate はこれを濃塩酸と加熱して分解し、蒸発濃縮し、メタノール又はアルコールで抽出し、これに難溶の piperazine 塩酸塩を分離した。次ぎに抽出液をアルカリ性にして遊離塩基を再蒸留し、picrate をつくり、熱アルコールに易容の morpholine picrate と難溶の N-alkylpiperazine dipicrate とに分離した。この分離方法は勿論定量法としては完全なものでないが、然しこの方法を適用することにより、各生成物の大体の収量を知ることができる。著者らが合成した化合物の融点、沸点その他の性質は一括して Table II にかかげる。

Table II

Compounds	m.p. (°C)	b.p. (°C)	Derivatives	m.p. (°C)
Piperazine	104	145~146	Dibenzoate	192~193
			Dithiocarbamate	212 (subl.)
			Diphenolate	100~102
N-Methylpiperazine	—	134~136	Dipicrate	272 (decomp.)
			Dithiocarbamate	180 (subl.)
			Dihydrochloride (anhyd.)	242~243
N-Ethylpiperazine	—	155~158	Dipicrate	257 (decomp.)
			Dihydrochloride	205

7) M. Fileti, A. Piccini: Ber. 12, 1508 (1879).

N-Isopropylpiperazine	—	156~163	Dipicrate Dihydrochloride	232 (decomp) 274
Morpholine	—	128~130	Picrate Benzoate	148~149 74~75
N-Methylmorpholine	—	115~116	Picrate Methiodide	224~225 243~244
N-Ethylmorpholine	—	138~139	Picrate	187~189
N-Isopropylmorpholine	—	148~151	Picrate	186~187

上述の如く、著者らは diethanolamine 又は N-alkyldiethanolamine の塩酸塩と塩酸 alkylamine 又は塩化アンモニウムの単独又は2種の組合せによる縮合反応について研究し、従来長い行程と複雑な反応によつてつくられていた piperazine 及び N-monoalkylpiperazine を、甚だ簡単な操作で容易に合成し得ることを発見した。

終りに臨み本研究費の一部は 1952 年度文部省科学研究費によつたのでここに感謝の意を表する。また合成原料の diethanolamine は田辺製薬株式会社からいただいた。併せて感謝の意を表する。

実 験 の 部

一般操作 diethanolamine 及び N-alkyldiethanolamine の HCl 塩は各アミンに当量の塩酸を加え、水浴上で減圧濃縮して得られる粘稠油状 (難結晶性, C. A. 38, 6275 (1944)) のものをそのまま用いた。このものを単独に、或はこれに NH_4Cl 又は alkylamine HCl を加え、油浴又は金属浴上で所定の温度に保ちながら縮合によつて生成する水分の留出が止むまで加熱をつづける。それには約 3~5 時間かかる。アミン類の HCl 中和希薄溶液をそのまま反応に用いる場合には、先ず予め水分を減圧蒸発した後油浴上に移して所定の温度にまであげる。どちらも収得率には変りがない。冷後反応物に濃厚アルカリ液を加えると 2 液層に分れるから、そのアミン層を分取し、常法により脱水 (苛性アルカリと金属 Na) と蒸留を繰返して精製する。或は反応物をアルカリ性にしてそのまま水蒸気蒸留に附する方法を採用することもできる。

HBr 塩の場合 diethanolamine HBr 塩を単独に加熱する場合には一般に HCl 塩の場合に比して温度が低くて反応が進行する。例えば Expt. No. 2 のように $220\sim 230^\circ$ で既に一部分分解が起り morpholine の生成は著しく減少し黒色樹脂化物質が多くなり、またすでに piperazine の生成が認められた。

塩酸 diethanolamine と塩酸 methylamine の反応 実験例の一つを記す。diethanolamine 126 g (1.2 mol) を濃塩酸約 116 cc (1.2 mol) で中和、これに塩酸 methylamine 162 g (2.4 mol) 加え、はじめ減圧で水分を蒸留してシロップ状となしたものを油浴上に移し徐々に温度を上げて $250\sim 260^\circ$ に保ち 3 時間加熱。その間に反応によつて生じた水分は蒸留し去る。冷後黒褐色の反応物に濃厚 NaOH 液を加えると 2 液層に分れるから、そのアミン層をとつて固型 NaOH で脱水した後割温蒸留。bp $100\sim 120^\circ$ (4.4 g), $120\sim 130^\circ$ (17.5 g), $130\sim 140^\circ$ (20.1 g), $140\sim 150^\circ$ (6.2 g), $150\sim 200^\circ$ (8.5 g) を得。またアミン類の分離については、例えば bp $120\sim 130^\circ$ の留分 17.5 g をとり数倍量の無水アルコールにとかし CS_2 10 cc を加え暫時加温の後、生成する dithiocarbamate の沈澱 (約 30 g) を汙別。汙液から N-methylmorpholine が picrate 及び methiodide として確認された。沈澱は濃 HCl で加熱分解した後減圧濃縮しメタノールで熱時抽出。メタノール不溶の結晶 1.5 g について benzoate その他の誘導体をつくり、これが piperazine 塩酸塩なることを証明した。またメタノール抽出液からは塩基を遊離再蒸留し picrate として、水又はアルコールに対する溶解度の差を利用して morpholine と N-methylpiperazine とを分離。以上 4 種の生成物を分離確認したので、次にアミン留液の全量についてこの分離法を適用し各化合物の生成率を計算してみた。勿論この定量法は完全なものではないが、然し大体のところがうかがわれる。即ち原料 diethanolamine からの理論収量に対し、N-methylpiperazine 27~32%, morpholine 14~16.5%, piperazine 3~4%, N-methylmorpholine 1.3~1.5%であつた。

Morpholine 及び N-methylmorpholine の熱分解 塩酸 morpholine 43.5 g を 250° , 3 hr 加熱して piperazine 6.2 g を得。この場合樹脂化物が多く生成し morpholine は殆んど回収されなかつた。N-methylmorpholine HCl 塩 50.5 g を同様に加熱 (250° , 3 hr) し N-methylpiperazine 4.5 g 及び morpholine 0.7 g を得た他、この場合には原料が 33%回収された。即ち N-methylmorpholine の方が morpholine よりも熱に対して安定である。塩酸 morpholine 43.5 g と NH_4Cl 27 g を 250° に 3 hr 加熱し piperazine 8.6 g (理論の 20%) を得た。 NH_4Cl の代りに diethylamine HCl を用いて同条件で反応したところ N-ethylpiperazine (理論の 22%) と少量の piperazine を得。この反応で triethylamine を検索したが確認できず。

N-Alkyldiethanolamine の合成 N-Methyldiethanolamine は diethanolamine をホルマリンと義酸で

メチル化してつくつた (Hanby, Rydon: J. Chem. Soc. 1947, 513). 収率 70~80%.

N-ethyldiethanolamine は diethanolamine 158 g と無水 Na_2CO_3 160 g を混合し, かきまぜながら之に $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ 163 g を 2 hr かかつて少しづつ滴下, なお 1 hr 室温でかきまぜた後水浴上で 4 hr 加熱. 反応物に無水アルコールを加え析出する NaBr を浮別し, アルコールを留去した後減圧蒸留. bp_{20} 140~144°, 収量 130 g (理論の 65%). picrate mp 100~101° (アルコール).

N-isopropyldiethanolamine は N-ethyl の場合と同様にしてつくつた. bp_{20} 150~159°, 収率 55% (理論), picrate mp 143° (水).

N-Methylmorpholine の合成 morpholine 35 g と 37.5% formalin 32 cc の混液を 90% 義酸 17 cc 中に常温でかきまぜながら滴下, 次に CO_2 の発生が止むまで水浴上加熱 (約 3 hr). 反応液を NaOH でアルカリ性とし, エーテルで抽出, 苛性ソーダで乾燥後蒸留. bp 113~116.5° の N-methylmorpholine 27 g (理論の 66.5%) を得.

京都大学医学部薬学科

Summary

Heating of diethanolamine hydrochloride at 200~230° results in the formation of morpholine alone, but the same at 230~240° gives morpholine and piperazine. The product from the heating at 250~260° is chiefly piperazine and only a small amount of morpholine is formed. N-Alkyldiethanolamine hydrochloride also forms N-alkylmorpholine and N-alkylpiperazine by heating. Both morpholine and N-alkylmorpholine undergo partial decomposition when heated at a high temperature to form piperazine and N-alkylpiperazine, respectively. By heating a mixture of diethanolamine hydrochloride and monoalkylamine hydrochloride at 250~260° for 3~4 hours, N-monoalkylpiperazine is obtained in 20~30% yield of the theoretical amount. Similar heating of the mixture of the hydrochloride of diethanolamine and dialkylamine also yields N-monoalkylpiperazine. Heating of a mixture of the hydrochloride of diethanolamine or N-alkyldiethanolamine and ammonium chloride also results in the formation of the corresponding piperazine or N-monoalkylpiperazine in 20~25% yield of the theoretical amount. Morpholine, piperazine, and N-alkylmorpholine are formed as by-products in these reactions.

(Received August 14, 1953)