305. 石黒武雄, 北村英一, 松村正毅: ピペラジン類の合成研究 (第2報*)

接触気相反応による N-アルキルモルフォリン類の合成

Takeo Ishiguro, Eiichi Kitamura, and Masaki Matsumura: Syntheses of Piperazines. II. Catalytic Syntheses of N-Alkylmorpholine.

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

前報*で著者等は diethanolamine またはその N-alkyl 誘導体の塩酸塩と塩化アンモニウム, または alkyl-amine 塩酸塩とを加熱熔融する事により N-alkylpiperazine 類が得られる事を報告したが, 今回著者等はこの反応を両物質とも遊離塩基のまま接触気相に於いて反応せしめた所, 同様に N-alkylpiperazine または R, R' の異なつた非対称 N, N'-alkyl 置換 piperazine 類を得る事が出来た. その詳細は次報に譲り, 本報ではこの接触気相反応による piperazine 類合成研究の予備段階として diethanolamine 類の接触気相反応による morpholine 類の生成について報告する.

著者等は先ず N-methyldiethanolamine の接触気相反応について触媒の種類, 反応温度及び圧力等の影響を検討した (Fig. 1 参照). 脱水触媒としては酸性白土 (活性化), アルミナ¹⁾ 及びシリカ・アルミナ (共沈法²⁾ 及び沈着法³⁾) を用いたが, Fig. 1 に示すようにその中最も良好な結果を得たのは共沈法によるシリカ・アルミナで, 沈着法によるものはこれよりも幾分収率が落ち, 酸性白土及びアルミナは更に低下する結果を示した. 反応温度による影響はさして大きくなく, 活性温度範囲は可成広いものと考えられる. また diethanolamine 類は高温では分解し易いので減圧下に反応を行えば収率に増加するのではないかと考え, シリカ・アルミナ (共沈) を用い常圧と減圧 (25 mmHg) 下との反応を比較してみたが, 収率にはあまり変化はなかつた. 然し最適温度は 370° 附近から 320° 附近まで約 50° も低下した.

次に他の alkyl または phenyl 誘導体についてシリカ・アルミナ (共沈) 触媒を用い, 常圧 (Eyp. No. 6 のみ 17 mm), 400° に於いて反応を実施した. それらの結果は一括して Table I 示される. この場合前報*で述べた塩酸塩熔融法と比較すると可成相異が認められる. 即ち熔融法の場合は alkyl 基の有無及びその炭素数の

Fig. 1

- 1,2: Silica-alumina (Co-precip.)
 3: Silica-alumina (Step-precip.)
 4: Fuller's earth
 5: Alumina

* 第1報: 本誌 73, 1110 (1953).

1) 牧島: 日化 62, 770 (1941).

3) 原, 浅野, 池辺: 工化 56, 642 (1953).

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

2) 原, 浅野, 池辺: 工化 56, 176 (1953).

多寡にかかわらず大体同程度の収率 (約 50%) で morpholine 類が得られたが, 接触気相反応の場合には N 置換の alkyl 基の炭素数が増加するに従つて収率も増加する傾向がみられた。但し diethanolamine (Expt. No. 1) の場合は morpholine の収率ははなはだ低く, また triethanolamine (Expt. No. 7) では β -4-morpholine-ethanol の生成は認められなかつた。著者等は diethanolamine の接触気相反応生成物の bp 150~170° の留分中に多量の結晶性塩基を見出し, 分析の結果このものは triethylenediamine [1,4-diazabicyclo[2:2:2]octane] である事を知つた。また一方 Mann⁴⁾ 及び Hromatka⁵⁾ の方法に従い, N,N'-dimethylpiperazine と ethylene dibromide より triethylenediamine を合成し, これと著者等の気相反応生成物とを比較し同一物質なる事を確認した。

Hromatka⁶⁾ は diethanolamine 塩酸塩を 210~220° に加熱して morpholine を得る際, その副産物として微量の triethylenediamine の生成を認めたと報告しているが, 接触気相反応による場合は塩酸塩の場合と逆に morpholine の生成は極めて微量で, 生成物中の水溶性塩基の大部分が triethylenediamine であるのははなはだ興味ある事と考えられる。なおその他の生成物及び種々の反応条件による収率等についての詳細は続報に譲る。

次に著者等はシリカ・アルミナ (共沈) 触媒を用い, morpholine と各種アルコールとの脱水縮合によつて N-alkylmorpholine を合成した。それらの反応条件や収率については Table II に示す。N-alkylmorpholine の収率はアルコールの炭素数の多寡にかかわらず略々同程度である。

Table I. Catalytic Vapor-phase Synthesis of N-Alkylmorpholine

Expt. No.	R		React. time hr.	React. prod. g.	Yield	
					g.	%
1	H	105	7	93.5	0.6	0.7
2	CH ₃	60	5.5	53.5	16.9	33.4
3	C ₂ H ₅	66.5	6	52	23.3	40.5
4	<i>i</i> -C ₃ H ₇	42	7	33.2	15.3	41.0
5	C ₄ H ₉	54.5	6	51	22.0	45.2
6*	C ₆ H ₅	36	4.5	28	22.0	67.0
7	HOCH ₂ CH ₂	74.5	6	52	0	0

Catalyst: Silica-Alumina (Coprecipt.) 45 cc., React. temp.: 400°.

* Pressure: 17 mm. Hg

Table II. Synthesis of N-Alkylmorpholine by Catalytic Condensation of Morpholine with Alcohols

ROH		Morpholine g.	React. time hr.	React. prod. g.	Morpholine recovered g.	Yield		
R	g.					g.	% from morpholine used	% from morpholine consumed
CH ₃	16.0	43.5	8	56	9.0	11	21.8	28.6
C ₂ H ₅	22.1	34.8	8	54	11.3	11	23.9	31.1
<i>i</i> -C ₃ H ₇	28.8	"	11	49	12.4	10	19.4	30.1
<i>n</i> -C ₄ H ₉	44.5	43.5	15	78	16.8	15	20.9	30.6

Catalyst: Silica-Alumina (Coprecipt.) 170 cc., React. temp. 400°

終りに臨み, 本研究費の一部は 1954 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。又元素分析を担当された京大薬学科微量分析室の各位に深謝する。

4) F. G. Mann, D. P. Mukherjee: J. Chem. Soc 1949, 2298.

5) O. Hromatka, O. Kraupp: Monatsh. 82, 880 (1951). 6) O. Hromatka: Ber. 75, 1302 (1942).

実 験 の 部

反応装置 通常の接触気相反応装置を用いたが減圧下に反応を行う場合には、原料の滴下ロートの先端を適当な太さの毛細管に引き伸ばしここから徐々に滴下せしめる様にし、反応管は二重管を用い内管と外管との間に熱電対を挿入。反応生成物は寒剤で冷却捕集。原料が常温で固体の場合は滴下ロートの代りにクライゼン蒸留フラスコをつけ、金属浴で加熱し徐々に反応管中に蒸留し来る様にした。

N-Butyldiethanolamine の合成 diethanolamine (0.5 mol) を無水 Na_2CO_3 (0.5 mol) と混合しかきまぜながら之に $\text{C}_4\text{H}_7\text{Br}$ (0.5 mol) を 1 時間に亘り滴下した後 4 時間油浴上加熱、反応物に無水エタノールを加え析出する NaBr を濾別しエタノールを留去した後減圧蒸留, bp₁₆ 153~154°. N-butyldiethanolamine 収量 60.2 g (理論の 75%). picrate: mp 58~59° (水)。

Phenyldiethanolamine の合成⁷⁾ aniline 47 g, ethylenechlorhydrin 100 g を 150~160° に加熱し、之に 10% NaOH 400 cc を 4 時間にわたり滴下、生成物 (下層) を取り蒸留, bp₈ 196°. phenyldiethanolamine 収量 58 g (理論の 64%). picrate: mp 121.5~122.5° (エタノール)。

接触反応生成物の処理 N-alkyldiethanolamine の触媒反応生成物、並びに morpholine とエタノール類との接触反応生成物の処理は同じようにして行つたので、茲にまとめて記す。反応生成物は含水のまま一旦蒸留した後、50% NaOH 及び固型 NaOH で充分脱水再蒸留。生成 morpholine 類の picrate 及び 2,4-dinitrophenolate は夫々別法により合成したものと混融して何れも融点降下せず。尙融点は第六改正日局融点測定法によつたので前報に記した融点の一部を訂正する。

Substances	b.p. (°C)	Picrate m.p. (°C)	2,4-Dinitrophenolate m.p. (°C)
Morpholine	128~130	150~151 (A)	170.5~171 (A)
N-Methylmorpholine	115~116	224~225 (W)	140.5~141 (A)
N-Ethyl- //	138~139	189~190 (W)	145~146 (B)
N-Isopropyl- //	148~151	187.5~188.5 (A)	
N-Butyl- //	178~181	126~127 (A)	
N-Phenyl- //	54 (m.p.) 144~145 (18 mm.)	165~166 (W)	

A: Ethanol, B: Benzene, W: Water.

Triethylenediamine の接触気相合成 diethanolamine (105 g) をシリカ・アルミナ (共沈) 170 cc を用い、常圧、400° で 7 時間にわたり通ずる。生成物 (93.5 g) は二液層に分離。廃ガス吸収用の水 80 cc を加えふりまぜる。水不溶分 17.2 g。水溶部分に 50% NaOH を加え上層アミンを一旦蒸留し更に固型 NaOH で脱水再蒸留。bp 40~100° 1.2 g, bp 100~140° 2.8 g, bp 140~170° 10.1 g。bp 140~170° の留分は殆ど全部結晶化するので、この部分について次の複塩をつくり triethylenediamine なることを証明した。

di-*p*-nitrophenolate: エーテル溶液より結晶析出。エタノールから再結晶、淡黄色長板状晶, mp 182.5~183.5°. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6$ 計算値 C 55.36, H 5.68, N 14.36, 実験値 C 54.93, H 5.41, N 14.63。別に N,N'-dimethylpiperazine と ethylene dibromide とから合成した triethylenediamine di-*p*-nitrophenolate と混融して融点降下せず。

diphenolate: 塩基のエーテル溶液に略々当量のフェノールエーテル溶液を加え、更に石油エーテルを注加すると白色鱗片状結晶析出。mp 121~122°. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$ 計算値 C 71.95, H 8.06, N 9.33, 実験値 C 71.66, H 8.29, N 9.45。

尙 diethanolamine の接触気相反応生成物中 piperazine の生成は認められなかつた。

京都大学医学部薬学科

Summary

By the catalytic vapor-phase reaction, N-alkylmorpholines were prepared from the corresponding N-alkyldiethanolamines. Examination of the reaction conditions, such as the kind of the catalyst used, temperature, and pressure, indicated that the yield of N-alkylmorpholines is the best when silica-alumina (coprecipitate) is used as the catalyst and the reaction carried out at 375~400° at an ordinary pressure. The respective yield was: Methyl, 33%; ethyl, 40.5%; isopropyl, 41%; butyl, 45%; phenyl, 67%. When diethanolamine is passed over silica-alumina at 400°, triethylenediamine is obtained in

7) H. Adkins, R. M. Simington: J. Am. Chem. Soc. 47, 1687 (1925).

about 10% yield and the yield of morpholine becomes extremely small. Passage of a mixed vapor of morpholine and alcohol (methyl, ethyl, isopropyl, or butyl) over silica-alumina catalyst gives N-alkylmorpholine in about 30% yield.

(Received July 5, 1954)

306. 西川正元, 森田 桂, 萩原彦一, 井上道隆: ステロイドの研究 (第2報)

オニドコロの新サボゲニン “トコロゲニン” について

Masamoto Nishikawa, Katsura Morita, Hikoichi Hagiwara, and Michitaka

Inoue: Steroids. II. Tokorogenin, a New Sapogenin Isolated from *Dioscorea tokorō*.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.*)

ヤマノイモ科植物の根茎中に含有されるサボゲニンは diosgenin を主成分とし、その他に yamogenin, kryptogenin の存在することが Marker¹⁾ によつて指摘されているが、後の2物質はおそらく diosgenin から二次的に生成したものと考えられる。

本邦産ヤマノイモ科植物については塚本等²⁾の研究があるが、diosgenin のみが分離されているにすぎない。

さてステロイド系サボゲニンの単離法として従来一般に行われている方法は先ず原料植物の乾燥品からエタノールエキスをつくり、これをエタノール塩酸と煮沸加水分解して粗サボゲニンを得るのであるが、著者等はオニドコロ根茎から diosgenin を得るにあたり、原料根茎を希塩酸で直接加水分解し、不溶性の残渣を乾燥しベンゼン等で抽出し極めて簡単に粗ジオスゲニンを得た。このようにして得た粗ジオスゲニンを精製の目的でアセタートとして再結晶を行つた母液から少量の未知物質結晶を単離した。本品について以下述べるごとく種々検討を行つた結果、新サボゲニンであることを確認したので本物質に対し tokorogenin という名称をあたえる。tokorogenin [mp 266~268°, $[\alpha]_D^{25} : -49.6^\circ$ (alc.)] は無色針状結晶でリーベルマン反応、ジギトニン沈澱反応、テトラニトロメタンによる呈色等はいずれも陰性であるが、ステロイド系サボゲニン特有の次の諸性質を有す(以下図表参照)。(i) tokorogenin (I) 及びそのアセタート (II) の元素分析値は trihydroxysapogenin およびそのトリアセタートによく一致する。(ii) 赤外線吸収スペクトルにおいてイソサボゲニン特有の次の吸収帯を示す³⁾。980 cm^{-1} , 917 cm^{-1} , 895 cm^{-1} , 862 cm^{-1} (tokorogenin acetate Nujol)。(iii) tokorogenin acetate はクロロホルム中で容易に臭素を消費してブロム水素を発生する。(iv) tokorogenin acetate を無水酢酸と加熱(200°, 10 時間)、のち加水分解すると ψ -tokorogenin (IV) を与え、これをエタノール塩酸と 30 分間煮沸すると tokorogenin に戻る。(v) tokorogenin acetate をプソイド化後酢酸溶液中でクロム酸酸化に附し、酸化成績体を鹼化後アセチル化して Δ^{10} -pregnentirol-one-(20) triacetate (VI) に元素分析値並びに紫外線吸収スペクトルの一致する結晶を単離した。(ii), (v) の結果から tokorogenin の側鎖の構造はイソスピロケタール型であ

* Jusonishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) R. E. Marker: J. Am. Chem. Soc. **69**, 2167 (1947).

2) 塚本, 上農: 本誌 **56**, 802, 939 (1936).

3) C. R. Eddy et al.: Anal. Chem. **24**, 1337 (1952).