U.D.C. 547.861.3:615.733

藤井輝一, 重松 暉: ピペラジン類の合成研究 (第 3 報*)

Piperazine 及び Trimethylethylenediamine 誘導体の合成

Kiichi Fujii and Noboru Shigematsu: Studies on the Syntheses of Piperazines. III. Syntheses of some Piperazine and Trimethylethylenediamine Derivatives.

(Osaka Research Laboratory, Gohei Tanabe & Co., Ltd**.)

An antifilarial, 1-diethylcarbamoyl-4-methylpiperazine, was obtained by the reaction of diethylamine, either directly or in the presence of alkali hydroxide, with 1-methyl-4-piperazinecarboxylic chloride, obtained by the reaction of phosgene and N-methylpiperazine. A few derivatives of N-methylpiperazine were also prepared. The corresponding derivatives of N,N'-dimethylethylenediamine, formed by the C-C cleavage of N-methylpiperazine, were obtained.

(Received February 27, 1956)

Hewitt 等¹⁾が piperazine 誘導体多数を合成しその抗フィラリヤ性を検索せるものの中で活性度の最も高いものの一つである 1-diethylcarbamoyl-4-methylpiperazine (I) がその後蛔虫に対する効果が認められ^{2,3)}, 犬と猫の蛔虫に対して有効であると報ぜられ, また Oliver 等⁴⁾は蛔虫患者に用いて著効を見たと報じている. 著者等は (I) を合成すると共に二, 三の誘導体を合成した. (I) の合成法としては N-methylpiperazine (II) に diethylcarbamoyl chloride を反応させる方法, 及び piperazine に diethylcarbamoyl chloride を反応させて得る 1-diethylcarbamoylpiperazine を義酸とホルマリンにてメチル化を行う方法¹⁾がある.

著者等はホスゲンのクロロホルム溶液中に (II) のクロロホルム溶液を冷却下に加える事により 1-methyl-4-piperazinecarbonyl chloride 塩酸塩 (III) を得, これに diethylamine を直接または苛性アルカリの存在で反応させて (I) を得た⁵⁾.

(III) は 1,1'-carbonyl-bis(4-methylpiperazine) 塩酸塩を少量混入する. これを冷飽和炭酸カリで遊離させ塩析後エーテル抽出を行い蒸留すれば 1-methyl-4-piperazinecarbonyl chloride は bp₇ 93° の油状物となり塩酸塩は mp 229~230° (decomp) を示す.

更に (I) と共に抗フィラリヤ性の顕著なりと報ぜられている 1-ethoxycarbonyl-4-methylpiperazine (IV) を (III) に NaOC₂H₅ を反応させて合成した. また (I) 及び (IV) の含硫誘導体である 1-diethylthiocarbamoyl-4-methylpiperazine (V), 1-ethoxythiocarbonyl-4-methylpiperazine (VI) 及び 1-ethoxydithiocarbonyl-4-methylpiperazine (VII) を合成した.

Sewell 等⁶⁾によれば N-diethylcarbamoyl-N,N',N'-trimethylethylenediamine (VIII) が検索された 220

* 第 2 報: 本誌 74, 1052(1954).

** Honjo-Kawasaki-cho, Ohoyo-ku, Osaka.

1) Hewitt, Kushner: J. Org. Chem. 13, 134, 144(1948).

2) Hewitt, et al.: J. Parasitol 134, 237(1948).

3) Kanegis: J. Am. Vet. Med. Ass. 113, 579(1948).

4) Oliver, Santiago-Stevenson, Hewitt: Southern Medical Journal 1, 65(1949).

5) 日本特許, 192,220, 192,221.

6) P. Sewell, F. Hawking: C. A. 44, 8535(1950); Brit. J. Pharmacol. 5, 239(1950).

種の化合物中 (I) と共に抗フィラリヤ性を有するとの事である。この事より N-methylpiperazine 誘導体とその C-C 結合間で開環せる N,N',N'-trimethylethylenediamine 誘導体の構造の類似性と薬理作用の關係に與

味を感じ (VIII) を合成すると共に (IV), (V), (VI) に相当する N-ethoxycarbonyl-N,N',N'-trimethylethylenediamine (IX), N-diethylthiocarbamoyl-N,N',N'-trimethylethylenediamine (X) 及び N-ethoxythiocarbonyl-N,N',N'-trimethylethylenediamine (XI) を合成した。なおこれ等の原料である N,N',N'-trimethylethylenediamine (XII) は dimethylaminoethyl chloride 塩酸塩を酸化マグネシウムの存在で methylaniline と反応させて収率よく N-phenyl-N,N',N'-trimethylethylenediamine を得。これをニトロソ化して次いで酸性重硫酸ソーダにて分解を行い収率よく得る事が出来た。

本研究に當り御指導を賜つた東大菅沢教授に謹謝する。また御鞭撻を賜つた研究所長藤沢正男博士、杉本典夫博士並びに元素分析を担当せられた東京研究所久道、依田両氏に感謝する。

実 験 の 部

1-Methyl-4-piperazinecarbonyl chloride hydrochloride (III) ホスゲン 15 g をクロロホルム 60 cc に吸収せしめこれに (II) 10 g をクロロホルム 25 cc に溶解した液を 0~5° にて攪拌下に滴下、更に 30 分間同温度に攪拌を続け析出する結晶を濾過洗滌。白色結晶性粉末 18.4 g。本粗製塩酸塩はそのまま次の反応に使用し得。なお本塩酸塩を極少量の水に溶解し冷却下に炭酸カリにて中和塩析しエーテルにて抽出乾燥後蒸留。bp₇ 93°。塩酸塩：mp 229~230° (decomp)。C₆H₁₂ON₂Cl₂ 計算値 C 36.18, H 6.03, N 14.07, 実験値 C 35.89, H 6.35, N 13.79。なお高沸点留分として少量の bp₃ 145~150° の物質を得。その塩酸塩は mp 303~304° を示し文献¹⁾記載の 1,1'-carbonyl-bis(4-methylpiperazine) に一致する。

1-Diethylcarbamoyl-4-methylpiperazine (I) i) diethylamine 14.6 g をクロロホルム 150 cc に溶解し 10~20° にて (III) (粗製品) 20 g を少量宛加え更に 30 分間同温度に反応させた後クロロホルムを留去し少量の水に溶解し苛性ソーダにてアルカリ性となし分離する油をエーテル抽出乾燥後蒸留。bp₃ 108~111°, 13 g (65%)。dihydrogenecitrate：mp 137~138.8° (decomp)。C₁₆H₂₉O₃N₃ 計算値 C 49.1, H 7.42, N 10.74, 実験値 C 48.68, H 7.19, N 11.02。

ii) diethylamine 7.3 g, 苛性ソーダ 9 g を水 20 cc に溶解し 10~15° にて (III) (粗製品) 20 g を少量宛加え暫時攪拌後アルカリを追加して分離せる油をエーテル抽出蒸留して i) と同一沸点の留分 12.5 g (62.5%) を得。**1-Ethoxycarbonyl-4-methylpiperazine (IV)** i) Na 4.6 g をエタノール 60 cc に溶解し、これに (III) (粗製品) 19.9 g を少量宛加え後水浴上に 3 時間加熱し析出する食塩を濾別後エタノールを留去して残留油分を蒸留。bp₇ 96~97°, 14.7 g (85%)。dihydrogenecitrate：白色結晶性粉末, mp 129~130° (decomp)。C₁₄H₂₄O₃N₂·H₂O 計算値 N 6.79, 実験値 N 7.03。ii) (II) 22 g のクロロホルム溶液に 25~30° で ethyl chlorocarbonate 26.2 g を滴下し後水浴上に 30 分加熱。クロロホルムを留去後常法通り処理して 33.7 g (74.5%)。i) のものと一致す。

1-Diethylthiocarbamoyl-4-methylpiperazine (V) (II) 35 g に diethylthiocarbamoyl chloride 53.5 g を冷却下に少量宛加え 50~60° にて反応させ後少量の水に溶解し苛性ソーダにてアルカリ性となし析出する油状物をエーテル抽出乾燥蒸留。bp₄ 151~153°, 54.5 g。dihydrogenecitrate：mp 121~122° (decomp)。C₁₆H₂₉O₇N₃S 計算値 C 47.17, H 7.13, N 10.32, 実験値 C 47.45, H 7.03, N 10.77。

1-Ethoxythiocarbonyl-4-methylpiperazine (VI) (II) 10 g をエタノール 15 cc に溶解しこれに ethyl xanthogenate 17 g を加え水浴上に 5 時間加熱後エタノールを留去し分留。bp₃ 117~118°, 16.9 g (90%)。dihydrogenecitrate：白色結晶性粉末 mp 156~157° (decomp)。C₁₄H₂₄O₃N₂S 計算値 N 7.37, 実験値 N 7.58。

1-Ethoxydithiocarbonyl-4-methylpiperazine (VII) (II) 10 g を Na 2.3 g をエタノール 25 cc に溶解せる中に加えてこれを冷却して二硫化炭素 9.3 g を滴下し、これに ethyl bromide 10.5 g を加えて一夜放置後水浴上に 30 分加熱し析出せる NaBr を濾別、エタノールを留去し蒸留。bp₄ 155~156°, 13 g (61%)。dihydrogenecitrate：白色結晶性粉末, mp 130~131° (decomp)。C₁₄H₂₄O₇N₂S₂·H₂O 計算値 N 6.76, 実験値 N 6.45。

N-Phenyl-N,N',N'-trimethylethylenediamine methylaniline 27.8 g, dimethylaminoethyl chloride 塩酸塩 18.7 g, 酸化マグネシウム 2.6 g を 120~130° に 5 時間加熱後塩酸酸性の水に溶解し次いでアルカリ性となし水酸化マグネシウムの泥状物を濾別、エーテル抽出乾燥後蒸留。bp₂₀ 135~140°, 18.4 g (80.5%)。

N,N',N'-Trimethylethylenediamine (XII) N-phenyl-N,N',N'-trimethylethylenediamine 17.8 g を 20% 塩酸 110 g に溶解し、これに NaNO₂ 8.4 g を水 17 cc に溶解した液を 0° 以下にて滴下後 30 分間同温度に攪拌を続け、次いでこの澄明液を 35% NaHSO₃ 溶液 163 g 中へ徐々に加え後 40° に 4 時間攪拌次い

で塩酸酸性にて濃縮, アルカリ性となし水蒸気蒸留を行い, 留液を塩酸酸性にて殆んど蒸発乾固, これに濃厚苛性ソーダ溶液を加えて蒸留, 更に固形苛性ソーダにて脱水して蒸留. bp 135~140°, 7.9 g (77.4%). dipicrate: mp 209~210°.

N-Diethylcarbamoyl-N,N',N'-trimethylethylenediamine (VIII) (XII) 2 g をクロロホルム 5 cc に溶解し diethylcarbamoyl chloride 2.9 g のクロロホルム溶液を 15° 以下で加え後 40° に 1 時間攪拌を行う. クロロホルムを留去して少量の水に溶解し苛性ソーダにてアルカリ性となし分離する油をエーテル抽出乾燥後蒸留. bp₁₂ 125~128°, 2.2 g (55%). dihydrogenecitrate: 白色結晶性粉末, mp 125~126° (decomp). C₁₆H₃₁O₈N₃ 計算値 N 10.69, 実験値 N 10.43.

N-Ethoxycarbonyl-N,N,N'-trimethylethylenediamine (IX) (XII) 2 g をクロロホルム 5 cc に溶解しこれに ethyl chlorocarbonate 2.2 g のクロロホルム溶液を加えるに発熱反応す. 室温にて 30 分, 更に 40° に 30 分加温, クロロホルムを留去し少量の水に溶解し苛性アルカリ性にてエーテル抽出乾燥後蒸留. bp₁₇ 101~104°, 1.8 g (53%). 塩酸塩は吸湿性強く精製困難. picrolonate: 黄色針状晶, mp 154~155°. C₁₅H₂₄O₇N₆ 計算値 N 19.18, 実験値 N 19.50.

N-Diethylthiocarbamoyl-N,N',N'-trimethylethylenediamine (X) (XII) 2 g をクロロホルム 2 cc に溶解, これに diethylthiocarbamoyl chloride 3.5 g を冷却下少量宛加え後 50° に 30 分加温. クロロホルムを留去, 苛性アルカリ性にてエーテル抽出乾燥後蒸留. bp₂ 110°, 2.2 g (52%). picrolonate: 黄色針状晶 mp 136~137°. C₂₀H₃₁O₅N₇S 計算値 C 49.68, H 6.44, N 20.35, 実験値 C 49.32, H 6.44, N 20.83.

N-Ethoxythiocarbonyl-N,N',N'-trimethylethylenediamine (XI) (XII) 2 g をエタノール 3 cc に溶解しこれに ethyl xanthogenate 3 g を加え水浴上に 7 時間加熱後エタノールを留去し分留. bp₁₄ 123~128°, 2.5 g (66%). picrolonate: 黄色稜柱状晶, mp 153~154°. C₁₈H₂₆O₆N₆S 計算値 C 47.58, H 5.73, N 18.50, 実験値 C 47.83, H 5.79, N 18.92.

田辺製薬株式会社大阪研究所

U.D.C. 547.861.3.07

藤井輝一, 湯川敦彦: ピペラジン類の合成研究 (第 4 報)

Formylpiperazine によるホルミル化

Kiichi Fujii and Atsuhiko Yukawa: Studies on the Syntheses of Piperazines. IV.
Formylpiperazines as Formylating Agents.

(Osaka Research Laboratory, Gohei Tanabe & Co., Ltd.)

By the reaction of dialkylaniline and thiophene with 1-formyl- or 1,4-diformylpiperazine and phosphoryl chloride, the corresponding aldehydes, i.e. 2-thienaldehyde and *p*-dialkylaminobenzaldehyde, were obtained. The yield of the product was 59~77% when 1,4-diformylpiperazine was used and 48~55% when 1-formyl derivative was used, showing the yield to be better in all cases when 1,4-diformyl derivative was used.

(Received February 27, 1956)

Vilsmeier 等¹⁾ は dialkylaniline に N-methylformanilide と POCl₃ とを反応させて *p*-dialkylaminobenzaldehyde を合成した. その後本法は種々の芳香族化合物をホルミル化するに用いられている²⁾. Wilson,³⁾ Campaigne⁴⁾ は高価な N-methylformanilide に代えて dimethylformamide 及び POCl₃ でホルミル化を行っている.

著者等は先に合成せる 1,4-diformylpiperazine 及び 1-formylpiperazine⁵⁾ を用い dialkylaniline, thio-

1) A. Vilsmeier, A. Heack: Ber. **60**, 119(1927).

2) D.R.P. 514,415; Wood: J. Am. Chem. Soc. **59**, 1721(1937); King: J. Org. Chem. **12**, 635(1948).

3) Wilson: U. S. Pat. 2,437,370; Org. Syntheses **33**, 27.

4) Campaigne: J. Am. Chem. Soc. **75**, 989(1953).

5) 藤井: 本誌 **74**, 1049(1954).