Tetrahydrosclerotiorin (XI) のアルカリ分解 (XI) 1.5 g を *N* NaOH 150 cc 中に懸垂しておき, 50° で 1 時間攪拌下反応. 赤褐色液を濾過後, 氷冷しつつ, H_2SO_4 でコンゴ赤酸性にする. Et_2O で抽出し NaHCO_3 で処理して中性部と酸性部に分つ. 中性部は留去後, Al_2O_3 クロマトを用いて精製し, 最後はベンゼンより再結. 旋光度はあるが Cl はない mp 214° の橙赤色稜柱晶 (XIV) 100 mg を得. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4$ 計算値 C 72.12, H 7.65, 実験値 C 72.02, H 7.50. 酸性部よりは mp 207~208° の無色鱗片状晶 50 mg を得たが精査せず.

Quinone acetate (XIV) 100 mg, 熔融 AcONa 0.1 g, Ac_2O 1 cc を用い, 金網上 4 分間加熱. 水中に投入, 吸濾して乾燥後, 石油エーテルより再結. 微黄色針晶, mp 87~89° (XV). $[\alpha]_D^{20} : +8.5^\circ (\text{MeOH})$. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6$ 計算値 C 68.98, H 7.05, 実験値 C 69.15, 69.31, H 7.03, 6.93. H_2SO_4 に対しては安定であるが *N* NaOH と 10 分間加温で容易に脱アセチル化され, 原キノン体 (XIV) にもどる.

(XIV) の Zn 末乾留 (XIV) 0.2 g を Zn 末 (1), ZnCl_2 (5), NaCl (1) の混合体 1.5 g と混じり 200° で熔融させた後, 290° まで加熱し反応させる. 冷後 HCl を加え Zn を除き, Et_2O で抽出. 5% NaOH で可溶部を除き Et_2O 層を乾留し留去する. 残渣は EtOH にとかし Al_2O_3 クロマトに附し色素を除く. Et_2O 溶媒にて脱色炭処理をし精製すれば無色半固体の残渣を得. 20 mg. dioxane を溶媒として UV 吸収測定.

金沢大学薬学部

UDC 547.891.2.07

64. 石黒武雄, 松村正毅: ピペラジン類の合成研究 (第 13 報*)

C-アルキルホモピペラジン類の合成

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

Catalytic Synthesis of C-Alkylhomopiperazines.

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

1) High-pressure, catalytic condensation reaction of trimethylenediamine and glycols, using Raney nickel as a catalyst, afforded C-alkylhomopiperazines. Condensation of trimethylenediamine with propylene glycol and 2,3-butanediol respectively afforded 2-methylhomopiperazine (yield, 6.6%) and 2,3-dimethylhomopiperazine (yield, 13.7%).

2) Reaction of alkanolamines and acrylonitrile afforded 3-(2-hydroxyalkylamino)-propionitrile, whose catalytic reduction over Raney nickel gave N-(2-hydroxyalkyl)-1,3-propylenediamines (yield, 70~78% from acrylonitrile). Dehydrative cyclization of these compounds in an autoclave afforded 2-methylhomopiperazine (yield, 44.7%) and 2,3-dimethylhomopiperazine (yield, 39.1%).

The C-alkylhomopiperazines obtained by the foregoing two kinds of reaction were found to be identical by mixed fusion of their respective derivatives.

(Received August 11, 1958)

C-alkylhomopiperazine 類は従来文献には未記載の化合物である. 今回著者等は N-(2-hydroxyalkyl)-1,3-propylenediamine の脱水閉環反応およびグリコール類と trimethylenediamine の縮合によって従来文献に記載のない C-alkylhomopiperazine 類 (V~VIII) を合成した.

* 第 12 報: 本誌 79, 153(1959).

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

まず N-(2-hydroxyalkyl)-1,3-propylenediamine の閉環反応による C-alkylhomopiperazine (V および VI) の合成であるが, 著者等は前報で採用した方法によつて, isopropanolamine および 3-amino-2-butanol と acrylonitrile よりそれぞれ 3-(2-hydroxypropylamino)propionitrile (I) および 3-(1-methyl-2-hydroxypropylamino)propionitrile (II) を合成した. ついでこれ等を Raney Ni で接触還元し, N-(2-hydroxypropyl)-1,3-propylenediamine (III) および N-(1-methyl-2-hydroxypropyl)-1,3-propylenediamine (IV) を得た. alkanolamine 類においてもこれ等の反応は ethanolamine の場合と殆んど収率は変わらず (III) および (IV) がいずれも 70~78% (acrylonitrile より計算) の収率で得られた.

N-(2-hydroxypropyl)-1,3-propylenediamine (III) の脱水閉環反応 (Table I, No. 1) では 600 Lb/inch², 185~195° で 5 時間反応すると 44.7% の好収率で 2-methylhomopiperazine (V) が得られた. N-(1-methyl-2-hydroxypropyl)-1,3-propylenediamine (IV) の反応 (Table I, No. 2) では 185~195°, 4 時間反応を行い 31.2% の収率で 2,3-dimethylhomopiperazine (VI) を得た. しかしこの場合には未反応の原料が 10~15% も回収されたのでさらに長時間反応した結果 (Table I, No. 3) 39.1% と収率は増加し原料回収も少なかった. しかしながら同時に高沸点留分も増加したために消費原料に対する収率は前者の方がやや良好であつた.

Table I. Synthesis of C-Alkylhomopiperazines by the Catalytic Dehydrocyclization of N-(2-Hydroxyalkyl)-1,3-Propylenediamines

No.	<div><div><div><div></div><div>R₁</div><div>R₂</div></div><div><div>CH-CH-OH</div><div>HN</div></div><div><div>CH₂-CH₂-CH₂-NH₂</div></div></div></div>			Dioxane	React. temp.	React. time	H ₂ pressure	<div><div><div><div></div><div>R₁</div><div>R₂</div></div><div><div>CH-CH-NH</div><div>HN</div></div><div><div>CH₂-CH₂-CH₂</div></div></div></div>	
	R ₁	R ₂	(g.)	(cc.)	(°C)	(hr.)	(lb/inch ²)	(g.)	(%)
1	H	CH ₃	26.5	90	185~195	5	600	10.2	44.7
2	CH ₃	CH ₃	21.9	65	185~195	4	700	6.0	31.2
3	CH ₃	CH ₃	29.2	90	190~200	7	700	10.0	39.1

Catalyst: Raney Ni 2~3 g.

Table II. Catalytic Synthesis of C-Alkylhomopiperazines

No.	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$		$\begin{array}{c} \text{R}_1 \quad \text{R}_2 \\ \quad \\ \text{HO}-\text{CH}-\text{CH}-\text{OH} \end{array}$			Dioxane (cc.)	React. temp. (°C)	React. time (hr.)	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \quad \text{R}_2 \\ \quad \\ \text{HN}-\text{CH}-\text{CH}-\text{NH} \\ \quad \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$	
	mol.	(g.)	R ₁	R ₂	(g.)				(g.)	(%)
1	0.2	14.8	CH ₃	H	15.2	90	185~195	6.0	1.5	6.6
2	0.18	13.4	CH ₃	H	13.6	85	190~200	7.0	1.3	6.3
3	0.18	13.4	CH ₃	CH ₃	16.2	50	185~195	6.0	1.5	4.5
4	0.2	14.8	CH ₃	CH ₃	18.3	100	195~205	7.0	3.5	13.7

Catalyst: Raney Ni 2~3 g.

H₂ pressure: cold 600 lb/inch², hot 1100 lb/inch².

つぎに trimethylenediamine とグリコール類の縮合によつて 2-methylhomopiperazine (VII) および 2,3-dimethylhomopiperazine (VIII) を合成し, この 2 化合物はそれぞれ N-(2-hydroxyalkyl)-1,3-propylenediamine (III) および (IV) の脱水閉環反応によつて得た C-alkylhomopiperazine (V) および (VI) とまったく同一であることを確めた. 実験結果は Table II に示すように trimethylenediamine と propylene glycol では 6.6% の収率で 2-methylhomopiperazine (VII) が得られ, また 2,3-butanediol と trimethylenediamine とでは 13.7% の収率で 2,3-dimethylhomopiperazine (VIII) が得られた. この 2,3-dimethylhomopiperazine (VIII) には 2 種の幾何異性体が存在するのではないかと考え種々検索したが検出することはできなかった.

trimethylenediamine と diacetyl の縮合反応についても piperazine 類の場合と同様に反応を行つたが、7員環の場合には目的とする dehydrohomopiperazine は得られなかつた。

以上アミン類とグリコール類の縮合反応は前述の *N*-(2-hydroxyalkyl)-1,3-propylenediamine の閉環反応に比し収率が悪く、かつ純粋物質が得にくいために *C*-alkylhomopiperazine 類の合成法としては良好とはいえないが、アミン類とグリコール類の一連の縮合反応によつて一工程で任意の *C*-alkylhomopiperazine 類の7員環をも合成し得るからこの点で興味あるものと思う。

終りに臨み、本研究費の一部は昭和33年度文部省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す。また元素分析を担当された京大薬学科元素分析センターの各位に深謝する。

実 験 の 部

3-Aminopropionitrile Buc, Ford 等¹⁾の方法に従い conc NH_4OH と acrylonitrile より合成。収率 25~32%, bp₁₈ 80~82°.

Trimethylenediamine 3-aminopropionitrile 118 g, NH_3 性 EtOH 500 cc および Raney Ni 約 8 g をオートクレープに入れ H_2 圧 1500 lb/inch², 110~120° で反応。 H_2 圧がなくなればさらに加圧し吸収しなくなるまで振盪、冷後触媒を濾別し EtOH 留去後精留。bp 138~143°, 80.5 g を得。収率 64.5%.

3-(2-Hydroxypropylamino)propionitrile (I) isopropanolamine 59 g, MeOH 50 cc を 30° 以下に保ち、かきまぜながら acrylonitrile 26.5 g を徐々に滴下。室温で 3 時間、水浴で 30 分間加熱しかきまぜる。一夜放置後減圧で MeOH および過剰の isopropanolamine を留去。粗 3-(2-hydroxypropylamino)propionitrile (I) 65.0 g を得。picrate: 黄色プリズム晶 ($\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{MeOH}$), mp 117.5~118.5°. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}_3$ 計算値 C 40.3, H 4.2, N 19.6, 実験値 C 40.05, H 4.5, N 19.7.

***N*-(2-Hydroxypropyl)-1,3-propylenediamine (III)** 粗 (I) 65.0 g を NH_3 性 EtOH 500 cc にとかしオートクレープ中 Raney Ni を用いて接触還元。常法に従い処理。bp₁₉ 137~139° の (III) 46.5 g を得。収率 acrylonitrile より 70.4%. d_4^{25} 0.9768, n_D^{20} 1.4780. bis-2,4-dinitrophenol salt: 黄色小針状晶 (EtOH), mp 180~181°. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_{11}\text{N}_6$ 計算値 C 43.2, H 4.8, N 16.8, 実験値 C 43.0, H 5.1, N 16.7.

***N*-(1-Methyl-2-hydroxypropyl)-1,3-propylenediamine (IV)** 3-amino-2-butanol 133 g, acrylonitrile 53 g より (I) と同様にして粗 3-(1-methyl-2-hydroxypropylamino)propionitrile (II) 140 g を得。そのまま Raney Ni を用いて接触還元し *N*-(1-methyl-2-hydroxypropyl)-1,3-propylenediamine (IV) 112.7 g を得。収率 77.3% (acrylonitrile より)。bp₁₈ 132~134°. d_4^{25} 0.9616, n_D^{20} 1.4802.

Homopiperazine 類の合成 一般操作: オートクレープは不銹鋼製電磁攪拌式。内容 200 cc, 制限圧 300 kg/cm² を使用。これに原料, 溶媒, 触媒を入れ H_2 で加圧した後, 一定時間所定温度に加熱し, 攪拌。反応終了後触媒を濾別し, 20% HCl で酸性とし, 減圧で濃縮。後 50% NaOH でアルカリ性となし水蒸気蒸留。留液を常法に従い処理し生成 homopiperazine 類を精留。

2-Methylhomopiperazine (V, VII) bp₁₈ 68~69°. bis-*p*-toluenesulfonate: 無色針状晶 (MeOH), mp 155.5~156°. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}_2$ 計算値 C 56.9, H 6.2, N 6.6, 実験値 C 56.7, H 6.3, N 6.8. bisbenzenesulfonate: 無色針状晶 (MeOH), mp 120.5~121.5°. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}_2$ 計算値 C 54.8, H 5.6, N 7.1, 実験値 C 54.9, H 5.65, N 7.3.

2,3-Dimethylhomopiperazine (VI, VIII) bp₂₀ 73~75°. bis-*p*-toluenesulfonate: 無色鱗片状晶 (MeOH), mp 225.5~226.5°. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}_2$ 計算値 C 57.8, H 6.5, N 6.4, 実験値 C 57.55, H 6.5, N 6.5. bisbenzenesulfonate: 無色鱗片状晶 ($\text{MeOH} \cdot \text{CHCl}_3$), mp 261.5~262.5°. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}_2$ 計算値 C 55.9, H 5.9, N 6.4, 実験値 C 55.85, H 6.0, N 7.1.

京都大学医学部薬学科

1) S. R. Buc, J. H. Ford, E. C. Wise: J. Am. Chem. Soc. **67**, 92(1945).