アルミナ充填層反応装置によるエチレンジアミンとプロピレングリコールの反応
—実験計画法によるメチルピペラジン収率、最適条件の探索—¹⁾

岡田寿太郎, 早川浩司
京都大学薬学部²⁾

Gas Phase Reaction of Ethylenediamine and Propyleneglycol in the Reactor
packed with Alumina Catalyst—Search for Optimum Reaction Conditions
of Methylpiperazine Yield by Experimental Design—¹⁾

JUTARO OKADA and KOJI HAYAKAWA
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University²⁾

(Received December 24, 1975)

The reaction of ethylenediamine (ED) and propylene glycol was examined in the alumina-packed bed reactor. Methylpiperazine (MP) was obtained with other products (methylpyrazine, methylethylpyrazine, methylpropylpyrazine). Since this reaction mechanism is unknown, statistical method was used to find optimum conditions for the yield of methylpiperazine. The first part of the investigation consisted of central composite design. Five variables were chosen; reaction temperature (a), catalyst weight (b), molar ratio of reactants (c), amount of water added (d), and percentage of added promotor (e). The second-order response functions were given for (1) yield of MP, (2) total yield, and (3) MP selectivity. In analysis of variance for (1) and (2), the fits of functions were reasonable. Experiments in the direction of the steepest ascent based on the second-order response function showed that the yield of MP dropped beyond 313°. It was concluded from the experimental results that the optimum conditions are as follows: (a) 312.9°, (b) 24.71 g, (c) 0.4/1.0 (ED ml/PG ml), (d) 0.853/1.0 (H₂O ml/PGI ml), and (e) 7.073%, by which the maximum yield was 45.27%.

ピペラジン骨核を有する物質は、重要な薬理活性を示すものが多く、中枢神経抑制剤、鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、利尿薬等々さまざまな開発がなされており、³⁾ 今後ともその応用は広がるものと思われる。したがって従来から、ピペラジンを安価に合成せんとする方法が種々試みられてきた。石黒ら⁴⁾ はジアミンとグリコールから接触的縮合反応により、また日本特許⁵⁾ は β -hydroxyethylethylenediamine から、およびソ連特許⁶⁾ は diethylenetriamine から合成した。しかしこれらは、H₂ あるいは NH₃ の相当加圧下、長時間反応させる必要のあるものがほとんどであった。今回、岡田、中野⁷⁾ の各種ジアミンとグリコールの気相反応によるピラジン類の合成にヒントを得て、ほとんど同様の装置触媒のもと、エチレンジアミン (ED) とプロピレングリコール (PGL) を異なった条件で気相流通させたところ、ピラジン類とともに、飽和環であるメチルピペラジンの生成が認められた。本法は過酷な条件を必要としないという点に特徴がある。一方、実験計画法⁸⁾ はより少数回の実験のみで良好な条件を見出すことが可能であることが、あきらかであるにもかかわらず、因子の増大とともにその計算上の煩雑さのため、多因子計画に関しては、報告例も少ないといった状態である。⁹⁾ 著者は多因子計画の実験結果か

1) 日本薬学会近畿支部総会, 1975 年 11 月発表.

2) Location: Yoshida-Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

3) M. Arbasino, G.L. Corona, *Bull. Chim. Farm.*, **103**, 226 (1964).

4) 石黒武雄, 松村正毅, 栗村政昭, *薬誌*, **77**, 1051 (1957); **78**, 571 (1958).

5) M. Kawamura, S. Akutsu, M. Maeda, T. Kanazawa, Japan Patent 7410513 (1974) [*C.A.*, **81**, 105569t (1974)]; M. Kawamura, S. Akutsu, M. Maeda Japan Patent 7411712 (1974) [*C.A.*, **81**, 77965y (1974)].

6) T.A. Mikhailova, D.Z. Zavel'skii, V.K. Krotova, T.I. Orlova, S.S. Shcherbakova, A.M. Grachev U.S.S.R. 427,936 (1974) [*C.A.*, **81**, 7769c (1974)].

7) 岡田寿太郎, 中野功一, *薬誌*, **91**, 416 (1971).

8) 岡田寿太郎, 中野功一, 早川浩司, *薬誌*, **93**, 1468 (1973).

9) Clarence A. Chang, O'Leg. K. Kononenko, Raymond E. Franklin, Jr. *Ind. Eng. Chem.* **52**, No. 11, 939 (1960).

ら、今回、電子計算機を利用して、メチルピペラジンの最適化を試みたので結果を報告する。

結果と考察

(1) 予備実験

岡田、中野の pyrazine 合成条件⁷⁾ は Neobead 触媒上、反応温度約 400° であった。飽和環である piperazine はさらに低温度でその生成が予想されたので、Neobead, K₂O-Neobead, ZnO-Neobead, Fe₂O₃-Neobead 触媒を使用し、低流量、反応温度 250° 300°, 350° で反応を行なった。結果を Table I に示す。Table I より助触媒として、K₂O, ZnO Fe₂O₃ は有効であることが判明した。そこで以後の実験には比較的安価な K₂O-Neobead を触媒として使用することにした。

TABLE I. Comparison of Catalyst Activity (%)

react. temp.	250°			300°			350°		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Neobead D4	8.8	9.8	90.0	26.5	44.5	59.6	13.4	34.5	38.8
Fe ₂ O ₃ -neob.	0	0	0	31.1	53.2	58.2	14.4	39.0	36.9
ZnO-neob.	6.7	8.4	79.2	35.8	53.6	66.7	7.6	31.3	24.2
5% K ₂ O-neob.	3.5	4.0	88.6	40.9	62.2	65.8	12.7	34.8	36.5

conditions catalyst weight 30 g
ED50 ml+PGL100 ml
flow rate 0.3 g/min

I MP yield by eq. (7)
II total yield by eq. (8)
III MP selectivity by eq. (9)

(2) 触媒の劣化

反応液導入開始後約 6 時間、一夜放置後翌日さらに 3 時間、同様の条件で反応させ、methylpiperazine 収率

Fig. 1.

conditions temp. 300°
ED/PGL=50/150 (ml/ml)
flow rate 0.3231 (g/min)
cat. weight 30 g

の経時変化を追跡した。Fig. 1 がその結果である。

反応開始後 2 時間経過すると収率はほぼ一定となり、翌日まで活性の劣化は全く認められなかった。以後のデータはすべて反応開始後 2 時間以上経過した後サンプリングしたもの采用了。

(3) 実験計画

触媒粒径は 9.2—16 mesh、液流量は約 0.3 g/min と一定にし、それ以外で反応に影響を及ぼすと考えられる因子、反応温度 (A)、触媒充填量 (B)、ED と PGL との流量 (ml) 比 (C)、添加 H₂O の PGL に対する流量 (ml) 比 (D)、および助触媒 K₂O の添加 % (E) の 5 要因を採用した。予備実験の結果を考慮して原点を、300°, 27.5 g、原料比 1/1、添加水量 0.6/1.0、K₂O 5% と

し、Table II のごとき layout を行なえば、独立変数 x_1 から x_5 までは (1)—(5) 式で定義される。応答関数は、2 次までの項をすべて含み、さらにブロック間効果 τ をもつ (6) 式とした。特性値 y は (7), (8), (9) 式で示

TABLE II. Five Way Layout

Factor	A temp (°C)	B cat. weight (g)	C ED/PGL (ml/ml)	D H ₂ O (ml/ml)	E K ₂ O (%)
Level +2	320	32.5	1.8/1	1.0	9
+1	310	30.0	1.4/1	0.8	7
0	300	27.5	1.0/1	0.6	5
-1	290	25.0	0.6/1	0.4	3
-2	280	22.5	0.2/1	0.2	1

TABLE III. The Half Replicate of Central Composite Design and Experimental Data (%)

Run NO	A	B	C	D	E	AB	AC	AD	AE	BC	BD	BE	CD	CE	DE	A ²	B ²	C ²	D ²	E ²	τ	I	II	III
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	20.41	24.04	84.90
2	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	9.39	15.96	58.83
3	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	25.82	41.60	62.07
4	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	39.86	52.23	76.32
5	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	10.55	16.43	64.34
6	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	11.23	14.72	76.29
7	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	43.50	47.22	92.12
8	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	31.06	48.11	64.56
9	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	14.06	18.06	77.85
10	-	+	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	4.67	5.70	81.93
11	-	+	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	20.37	23.20	87.80
12	-	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	33.53	42.65	78.62
13	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	6.19	7.00	88.43
14	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	11.66	15.04	77.52
15	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	40.43	52.10	77.60
16	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	-	9.87	12.05	81.90
17																					-	16.67	24.05	69.31
18																					-	17.83	27.00	66.04
19																					-	17.39	24.61	70.66
20	+2																+4				+	15.74	22.95	68.58
21	-2																+4				+	8.97	9.94	90.24
22		+2																+4			+	20.69	26.40	7837
23		-2																+4			+	15.50	19.00	81.58
24			+2																+4		+	9.10	11.63	78.25
25			-2																+4		+	34.34	42.82	80.20
26				+2																+4	+	23.65	31.12	76.00
27				-2																+4	+	15.02	21.22	70.78
28					+2																+	5.24	5.24	74.01
29					-2																+	17.40	24.53	70.93
30						+2															+	19.91	25.85	77.02
31																					+	19.71	27.06	72.84
32																					+	19.67	24.98	78.74

される, MP 収率, 全収率, MP 選択率とした. したがって, b_1 から b_{21} まで 21 個の係数と τ に関する b_{22} を本実験計画法により決定することになる.

$$x_1 = \frac{300 - \text{temp } (^\circ\text{C})}{25} \quad (1)$$

$$x_2 = \frac{27.5 - \text{cat} \cdot \text{weight (g)}}{2.5} \quad (2)$$

$$x_3 = \frac{1.0 - \text{ED (ml)/PGL (ml)}}{0.2} \quad (3)$$

$$x_4 = \frac{\text{H}_2\text{O (ml/ml)} - 0.6}{0.2} \quad (4)$$

$$x_5 = \frac{\text{K}_2\text{O}(\%) - 5}{2} \quad (5)$$

$$y = b_{21} + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + b_5x_5 + b_6x_1x_2 + b_7x_1x_3 + b_8x_1x_4 + b_9x_1x_5 + b_{10}x_2x_3 + b_{11}x_2x_4 + b_{12}x_2x_5 + b_{13}x_3x_4 + b_{14}x_3x_5 + b_{15}x_4x_5 + b_{16}x_1^2 + b_{17}x_2^2 + b_{18}x_3^2 + b_{19}x_4^2 + b_{20}x_5^2 + b_{22}\tau \quad (6)$$

$$\text{Mp yield} = \frac{\text{produced MP moles}}{\text{consumed ED moles}} (\%) \quad (7)$$

$$\text{total yield} = \frac{\text{all products moles}}{\text{consumed ED moles}} (\%) \quad (8)$$

$$\text{MP selectivity} = \frac{\text{MP yield}}{\text{total yield}} (\%) \quad (9)$$

Table III に 5 要因 1/2 実施中心複合計画のデザインを示す. 空欄はレベル 0 を表わす. No. 1—No. 19 の実験が一次計画, No. 20—No. 32 が二次計画による追加実験である. 系統的誤差を除去するため, 各ブロックごとにランダムに実験を行なった. また二次計画のレベルには原点から等距離のところでは応答関数の分散が等

TABLE IV. Normal Equations

							I	II	III
24b ₁ =							64.58	110.53	-115.54
24b ₂ =							14.00	25.57	-20.86
24b ₃ =							-206.76	-264.59	-14.80
24b ₄ =							47.32	42.99	49.58
24b ₅ =							-44.72	-102.37	114.46
16b ₆ =							-5.34	3.93	-15.94
16b ₇ =							-21.04	-33.81	-10.52
16b ₈ =							-12.58	-26.65	15.72
16b ₉ =							96.76	96.01	51.36
16b ₁₀ =							14.18	10.37	8.30
16b ₁₁ =							-43.64	-42.47	-5.30
16b ₁₂ =							25.42	37.59	-1.14
16b ₁₃ =							-1.54	5.03	2.76
16b ₁₄ =							1414.08	35.73	-2.28
16b ₁₅ =							1519.62	10.33	34.48

b ₁₆	b ₁₇	b ₁₈	b ₁₉	b ₂₀	b ₂₁	b ₂₂	I	II	III
48	16	16	16	16	24	-8=	431.44	567.67	1866.36
16	48	16	16	16	24	-8=	477.36	617.71	1870.88
16	16	48	16	16	24	-8=	506.36	653.91	1864.88
16	16	16	48	16	24	-8=	487.28	645.47	1818.20
16	16	16	16	48	24	-8=	423.16	555.19	1810.84
24	24	24	24	24	32	-6=	609.43	804.51	2434.63
-8	-8	-8	-8	-8	-6	32=	-159.55	-219.03	-439.55

I, II, III, : characteristic values

しくなるといふ回転可能性をできるだけ持たせるため Box Hunter が 5 要因 1/2 実施の計画に対し算出¹⁰⁾した 2 を用いることにした。

右 3 欄に各特性値の実験データを示した。MP 選択率は 60—90% と本反応においてはかなり高い値を示した。また MP 収率、全収率においては、高い値は低い値の 8—10 倍程度であり、本実験範囲は、十分広い領域をカバーしているものと考えられる。このデザインマトリックスに従って Table IV に示す比較的簡略な正規方程式が得られる。

この正規方程式を解いた結果、Table V に示すパラメーター値が算出された。左の整数は b のナンバリングを表す。ここに b_{21} の値は原点における予測値に相当する。実際の応答曲面の様子を知るため次の操作を施す。

TABLE V. Parameters b obtained

I	1	2.6908	2	0.5833	3	-8.6150	4	1.9717	5	-1.8633	6	-0.3337
	7	-1.3150	8	-0.7862	9	6.0475	10	0.8863	11	-2.7275	12	1.5888
	13	-0.0962	14	0.8800	15	1.2263	16	-0.9069	17	0.5281	18	1.4343
	19	0.8381	20	-1.1657	21	18.2392	22	-1.3841				
II	1	4.6054	2	1.0654	3	-11.0246	4	1.7913	5	-4.2654	6	0.2456
	7	-2.1131	8	-1.6656	9	6.0006	10	0.6481	11	-2.6544	12	2.3494
	13	0.3144	14	2.2331	15	0.6456	16	-1.4160	17	0.1478	18	1.2790
	19	1.0153	20	-1.8060	21	25.2952	22	-2.2968				
III	1	-4.8142	2	-0.8692	3	-0.6167	4	2.0658	5	4.7692	6	-0.9962
	7	-0.6575	8	0.9825	9	3.2100	10	0.5188	11	-0.3313	12	-0.0713
	13	0.1725	14	-0.1425	15	2.1550	16	1.7371	17	1.8784	18	1.6909
	19	0.2321	20	0.0021	21	72.1474	22	1.1768				

(4) 応答関数の標準化

行列式 L, M を (10), (11) 式で定義する。

$$L = \begin{pmatrix} b_{21} & \frac{b_1}{2} & \frac{b_2}{2} & \frac{b_3}{2} & \frac{b_4}{2} & \frac{b_5}{2} \\ \frac{b_1}{2} & b_{16} & \frac{b_6}{2} & \frac{b_7}{2} & \frac{b_8}{2} & \frac{b_9}{2} \\ \frac{b_2}{2} & \frac{b_6}{2} & b_{17} & \frac{b_{10}}{2} & \frac{b_{11}}{2} & \frac{b_{12}}{2} \\ \frac{b_3}{2} & \frac{b_7}{2} & \frac{b_{10}}{2} & b_{18} & \frac{b_{13}}{2} & \frac{b_{14}}{2} \\ \frac{b_4}{2} & \frac{b_8}{2} & \frac{b_{11}}{2} & \frac{b_{13}}{2} & b_{19} & \frac{b_{15}}{2} \\ \frac{b_5}{2} & \frac{b_9}{2} & \frac{b_{12}}{2} & \frac{b_{14}}{2} & \frac{b_{15}}{2} & b_{20} \end{pmatrix} \quad (10)$$

$$M = \begin{pmatrix} b_{16} & \frac{b_6}{2} & \frac{b_7}{2} & \frac{b_8}{2} & \frac{b_9}{2} \\ \frac{b_6}{2} & b_{17} & \frac{b_{10}}{2} & \frac{b_{11}}{2} & \frac{b_{12}}{2} \\ \frac{b_7}{2} & \frac{b_{10}}{2} & b_{18} & \frac{b_{13}}{2} & \frac{b_{14}}{2} \\ \frac{b_8}{2} & \frac{b_{11}}{2} & \frac{b_{13}}{2} & b_{19} & \frac{b_{15}}{2} \\ \frac{b_9}{2} & \frac{b_{12}}{2} & \frac{b_{14}}{2} & \frac{b_{15}}{2} & b_{20} \end{pmatrix} \quad (11)$$

γ を 5 次元の vector, E は単位行列。

$$|M - \gamma E| = 0 \quad (12)$$

(12) 式より固有値 γ を求め、次に $N = |L|/|M|$ とすれば、新しい変数 Y, X_i に関して (13) 式が成立する。

$$Y = N + \sum_{i=1}^5 \gamma_i X_i^2 \quad (13)$$

TABLE VI. Response Surface Function to reduced to Canonical Form

	γ_1	γ_2	γ_3	γ_4	γ_5	N	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5
I	2.0378	-0.6132	1.4325	2.2824	-4.4117	10.7364	-0.8598	2.0535	2.0098	1.8161	0.0836
II	0.8944	-0.8593	1.8052	2.6029	-5.2231	9.8322	-1.6233	2.4665	2.6749	0.7510	-0.4837
III	3.2814	1.8670	1.5204	0.1922	-1.3204	39.1107	6.7173	0.6524	1.9415	-12.0660	-1.4771

10) G.E.P. Box, J.S. Hunter, *Annals of Math. Stat.*, **28**, 233 (1957).

Table VI に各特性値に対しての結果を示す。

X_1 から X_5 の値は原点からの平行移動距離を示す。式の形より γ が正の場合は X_i が正の軸にそって原点から遠ざかるにしたがい Y が増加の傾向を示し、 γ が負の場合逆の傾向を示す。しかし本実験範囲においては、各特性値とも正負の符号が混合しており、結局、 X_1 から X_5 までの座標で示される点を minimax にもつ 5 次元開曲面であることが判明した。

(5) 分散分析

求められたパラメータ値の一応の妥当性を検討するため分散分析を試みた。その結果が Table VII である。左欄から順に、因子、平方和、自由度、不偏分散である。(I), (II), (III) は各特性値を示す。上から順に全変動、一次項による変動、二次項による変動、ブロック間変動、誤差変動、あてはめの欠如となっている。 $F_{5, 5}^{0.005} = 14.9$ とあてはめの欠如の誤差に対する分散比との比較も同時に示してある。特性値 (I) はほぼ等しく、(II) は相当小であって、あてはめの妥当なことが判明する。特性値 (III) に関しては、 F_0 値よりも大となっている。

TABLE VII. Analysis of Variance

SV	I			II			III		
	SS	DF	MS	SS	DF	MS	SS	DF	MS
Total	3356.9119	31	108.2875	2038.7773	31	65.7670	5584.4126	31	180.1423
First	2139.8055	5	427.9611	1231.7891	5	246.3578	3966.9303	5	793.3861
Second	844.4204	15	56.2947	1040.0195	15	69.3346	889.3384	15	59.2892
Block	66.4100	1	66.4100	9.2827	1	9.2827	150.5784	1	150.5784
Error	9.8455	5	1.9691	114.7546	5	22.9509	7.9210	5	1.5842
Lack	142.0085	5	28.4017	169.4915	5	33.8983	217.1547	5	43.4309

$$F_{5, 5}^{0.005} = 14.9$$

$$I \ 28.4017/1.9691 = 14.42 < 14.9 \quad II \ 33.8983/22.9509 = 1.477 < 14.9 \quad III \ 43.4309/1.5842 = 27.42 > 14.9$$

(6) 実測値と計算値の比較

得られた応答関数に各水準値を入れて求めた計算値と実験値を対比して Table VIII に示す。(I), (II), (III) は各特性値をあらわす。分散分析による検定の結果あてはめの妥当であった MP 収率、全収率については、実験誤差と考えられる 2—3% の範囲内でよく一致している。分散分析では、あてはめの欠如が誤差に対し有意であると判定された MP 選択率でも、計算値と実験値とがほぼ一致しており、得られた応答関数は実用に供するに十分であると考えられる。

(7) 最大傾斜上昇

さらに収率増大をめざし、得られた応答関数に沿って最大傾斜上昇を試みる。まず x_1 から x_5 までの各独立変数に関し、偏微分した (14) — (18) 式を得る。

$$\frac{\partial y}{\partial x_1} = 2.6908 - 1.8138x_1 - 0.3337x_2 - 1.3150x_3 - 0.7862x_4 + 6.0475x_5 \quad (14)$$

$$\frac{\partial y}{\partial x_2} = 0.5833 - 0.3337x_1 + 1.0562x_2 + 0.8863x_3 - 2.7275x_4 + 1.5888x_5 \quad (15)$$

$$\frac{\partial y}{\partial x_3} = 8.6150 - 1.3150x_1 + 0.8863x_2 + 2.8687x_3 - 0.0962x_4 + 0.8800x_5 \quad (16)$$

$$\frac{\partial y}{\partial x_4} = 1.9717 - 0.7862x_1 - 2.7275x_2 - 0.0962x_3 + 1.6762x_4 + 1.7263x_5 \quad (17)$$

$$\frac{\partial y}{\partial x_5} = -1.8633 + 6.0475x_1 + 1.5888x_2 + 0.8800x_3 + 1.2263x_4 - 2.3313x_5 \quad (18)$$

次に計画法の範囲内の収率良好な点、run No. 7 の水準値を式 (14) — (18) に入れた値の比が最大傾斜上昇の方向となるので変数 x_3 のレベル変化 -0.25 に対応する各変化量を求めて次の step 1 を出す。同様の操作を繰

TABLE VIII. Comparison between Data Observed and Calculated

	I		II		III	
	observed	calculated	observed	calculated	observed	calculated
1	20.41	20.49	24.04	24.99	84.90	81.88
2	9.39	10.46	15.96	16.78	58.83	60.57
3	25.82	24.77	41.60	39.88	62.07	62.92
4	39.86	37.44	52.23	49.27	76.32	73.93
5	10.55	11.09	16.43	17.15	64.34	63.16
6	11.23	10.40	14.72	14.20	76.29	73.97
7	43.50	40.50	47.22	44.16	92.12	88.91
8	31.09	29.11	48.11	44.92	64.56	66.11
9	14.06	16.31	18.06	20.92	77.85	79.43
10	4.67	5.56	5.70	7.32	81.93	80.27
11	20.37	19.14	23.20	22.28	87.80	85.25
12	33.53	32.57	42.65	41.60	78.62	80.83
13	6.19	6.55	7.00	8.52	88.43	85.95
14	11.66	13.01	15.04	16.43	77.52	79.80
15	40.43	39.66	52.10	50.95	77.60	78.99
16	9.87	7.44	12.05	9.66	81.90	80.05
17	16.67	19.62	24.05	27.60	69.31	70.97
18	17.83	19.62	27.00	27.60	66.04	70.97
19	17.39	19.62	24.61	27.60	70.66	70.97
20	15.74	17.71	22.95	26.54	68.58	70.65
21	8.97	7.85	9.94	8.12	90.24	89.91
22	20.69	20.14	26.40	25.72	78.37	79.10
23	15.50	17.80	19.00	21.46	81.58	82.58
24	9.10	7.72	11.63	6.06	78.25	78.86
25	34.34	39.83	42.82	50.16	80.20	81.32
26	33.65	24.15	31.12	30.64	76.00	78.39
27	15.02	16.277	21.22	23.47	70.78	70.12
28	5.24	8.47	5.24	7.24	74.01	82.87
29	17.40	15.92	24.53	24.30	70.93	63.80
30	19.91	16.86	25.85	23.00	77.02	73.33
31	19.71	16.86	27.06	23.00	72.84	73.33
32	19.67	16.86	24.98	23.00	78.74	73.33

All data are expressed in %.

TABLE IX. Steepest Ascent

	A	B	C	D	E	Calcu.	Observ.
Start	+1	-1	-1	+1	+1	40.50	
Step 1	+1.1509 311.51	-1.0549 24.863	-1.25 0.5/1.0	+1.1339 0.8263	+1.0118 7.0237	43.45	40.84
Step 2	+1.2920 312.92	-1.1181 24.705	-1.50 0.4/1.0	+1.2638 0.8528	+1.0362 7.0725	46.90	45.27**)
Step 3	+1.4264 314.26	-1.1883 24.529	-1.75 0.3/1.0	+1.3910 0.8782	+1.0697 7.1396	55.67	44.73
Step 4	+1.5561 315.56	-1.2643 24.339	-2.00 0.2/1.0	+1.5163 0.9033	+1.1101 7.2204	62.31	43.70

り返せば最も合理的である。Table IX に示すとおり、step 1—4 まで逐次実験を試みたところ、step 2 までは MP 収率は増大し、以後減少した。すなわち、step 2 のレベルが山の頂上であると考えられる。

以上、メチルピペラジンを従来より簡略な方法で収率よく合成することができた。また多因子 Box Wilson 計画法による実験結果を用い十分実用可能な応答関数を求めることができた。

実験の部

(1) 実験装置および操作方法 用いた装置および操作方は既報⁹⁾と同様である。なお、N₂をキャリアガスとして反応液とともに導入することにより、全体の供給モル数を一定にし、また反応管内の閉塞を防いだ。

(2) 試薬および触媒

エチレンジアミン、プロピレンジアミンは市販一級品をそのまま使用し、冷却下混合して反応原料とした。触媒は水沢化学製 Neobead D-4 (10% SiO₂+90% Al₂O₃) を用いた。ZnO-Neobead: Zn(NO₃)₂·6H₂O 水溶液へ Neobead を一昼夜浸漬、乾燥後、450°, 3 hr 焼成、Fe₂O₃-Neobead: Fe(NO₃)₃·9H₂O 水溶液中へ同様浸漬、450° 3 hr 焼成、K₂O-Neobead: 担体重量の 5 倍の KOH 水溶液へ一晩放置後、他の触媒と同様な方法で作成。以上、いずれも 9.2—16 mesh に調整して使用した。なお、助触媒 % は担体に対する重量 % で示した。また触媒の使用は一回限りとした。

(3) 反応生成物の定量

反応液を約 10 分間捕集、内部標準としてテトラリンを加えた後、メタノールで均一化、ガスクロで定量。Fig. 2 はその一例である。収率計算には各ピークの面積比を使用した。

(4) 反応生成物の分離確認

メチルピペラジン——反応液をエーテル抽出、水層を減圧蒸留、大部分の水を留去した後、benzene を加え、残留水分を共沸留去する。更に減圧蒸留 bp₄ 27—34° で冷却管中に析出する白色固体をメタノールで洗い取り、カラムクロマトで精製 (塩基性アルミナ、展開溶媒 MeOH: CHCl₃=2:3)。IR は文献¹¹⁾と一致。NMR (picrate, δ =1.28 (doubl.), δ =2.72—3.92 (multi.)。

ピラジン類——反応液をエーテル抽出、エーテル層を乾燥 (Na₂SO₄) 後分留、約 bp 160° の留分をガスクロで分取。(島津 GC1C, カラム担体 Celite 545, 液相 Silicon DC550 20%, 4.5 m, キャリヤガス N₂ 1.3 atm, I.T. 300°, C.T. 160°, D.T. 250°)。

第1 peak, 保持時間 18 min UV ($\lambda_{\max}$ =274, 295 (shoulder): ピラジン核), Mass (MW=122), NMR (δ =1.28/3H (tri.), δ =2.51/3H (sing.), δ =2.79/2H (quint.), δ =8.18/2H) IR は文献¹²⁾と一致。従ってこのものを 2-ethyl-3-

Fig. 2. Typical Gaschromatogram

Yanagimoto GCG-550 T
column Silicon DC 550 20% 2 m
carrier gas He I 9 cc/min (1.0 atm)
II 22 cc/min (1.2 atm)
bridge current 80 mA
I.T. 250° C.T. 110° T.D. 250°
u.p.: unknown product (m.w.=142)

methylpyrazine と確認。

第2 Peak, 保持時間 21 min UV 吸収なし, Mass (MW=142) 未確認。

第3 Peak, 保持時間 26 min UV ($\lambda_{\max}$ =275, 295 (shoulder): ピラジン核), Mass (MW=136, n=propyl 基の fragment 存在) NMR (δ =0.98/3H(trip.), δ =1.40—2.10/2H multi.), δ =2.49/3H (singl.), δ =2.72/2H (trip.), δ =8.16/2H) 従ってこのものを 2-methyl-3-propylpyrazine と確認。

11) Charles J. Pouchert, "The Aldrich library of infrared spectra," p. 170.

12) H.A. Bondarovich, Paul Friedel, Victor Krampfl, J.A. Renner, F.W. Shephard, M.A. Gianturco *J. Agr. Food. Chem.*, 15, (6) 1094 (1967).