(昭和50年7月7日受理)

4-置換-2,6-ピペラジンジオンの製法について

田中 竜雄*・小室正勝*・大田正樹*

Preparation of 4-Substituted-2,6-piperazinediones

Tatsuo TANAKA*, Masakatsu KOMURO* and Masaki OHTA*

Facile preparations of 4-substituted-2,6-piperazinediones from *N*-substituted-iminodiacetic acids by the ring closure were studied. The crude piperazinediones were obtained by extraction of the reaction mixture with an appropriate solvent and purified by recrystallization. Isolation of the piperazinediones by sublimation, however, was found to be troublesome. 4-Phenyl- and 4-benzyl-2,6-piperazinediones were prepared in satisfactory yields.

1. 緒 言

2,6-ピペラジンジオン(以下2,6-PDと略記する)誘導体の合成法はスクシンイミドあるいはフタルイミドの合成法と原理は同じで,それらの方法を適用した2,6-PD誘導体の合成法¹⁻⁴⁾が知られている。しかしこれらは操作あるいは収率の点で満足な製法となるものは少く,その理由はしばしば昇華操作を用いているためである。また比較的簡単な2,6-PD誘導体がむしろ合成困難であり,たとえばその母体化合物は生成が知られているに過ぎない。著者らは今後の2,6-PD誘導体の基礎的研究に,単純な構造をもつ2,6-PDの製法を確立する必要から,二,三の4-置換体について昇華法を用いない操作の容易な新しい方法を検討し一応満足できる結果を得たので報告する。

2. 実 験

本実験に原料として使用した *N*-メチルイミノジ酢酸(1a)は文献³⁾に従って合成し, *N*-フェニルイミノジ酢酸(1c)はアニリンとモノクロ酢酸の縮合法, また *N*-ベンジルイミノジ酢酸(1e)はベンジルアミンとモノク

ロ酢酸の縮合法で合成した。2,6-PD合成に用いた *N*-置換-イミノジ酢酸誘導体(1a~f), 閉環試剤, および得られる4-置換-2,6-PD(2a~c)の収率を表1にまとめて示す。

Table 1 Preparation of 4-substituted-2,6-piperazinediones

Starting material	N-substituted-iminodiacetic acid			Reagent	4-Substituted-2,6-PD	
	R	X	Y		Product	Yield (%)
(1a)	Me	OH	OH	HCONH ₂	(2a)*	16
(1b)	Me	ONH ₄	ONH ₄	—	(2a)	9
(1c)	Ph	OH	OH	(NH ₄) ₂ CO ₃	(2b)**	33
(1c)	Ph	OH	OH	HCONH ₂	(2b)	51
(1d)	Ph	ONH ₄	ONH ₄	—	(2b)	64
(1e)	PhCH ₂	OH	OH	HCONH ₂	(2c)***	68
(1f)	PhCH ₂	ONH ₄	ONH ₄	—	(2c)	59

* Lit.³⁾: 87% (yield of crude product obtained by heating with urea followed by sublimation).

** The yield is not written in Lit.³⁾.

*** Lit.⁴⁾: 85% (yield of crude product obtained by heating with urea followed by vacuum distillation).

表1に示したように4-メチル体合成は好結果が得られなかったが,4-フェニル体の合成では従来の文献例に比し工程数,操作の点から簡単容易なジアンモニウム塩の加熱閉環により精製物収率64%,また4-ベンジル体

* 茨城大学工学部工業化学科 ()

* Department of Industrial Chemistry, Faculty of Engineering, Ibaraki University ()

(2c) の合成はホルムアミド閉環法により精製物収率 68% と好収率が得られた。

2.1. *N*-フェニルイミノ酢酸 (1c) の合成 文献^{5,6)}に従って *N*-フェニルグリシンとモノクロ酢酸を原料とする方法の追試を行ったが、操作および収率の点で好ましい結果が得られなかった。アニリンとモノクロ酢酸を原料とする方法⁷⁾ は詳細が不明なのでこれを検討し以下の方法で最もよい結果を得た。

モノクロ酢酸 139 g (1.5 mol) と無水炭酸ナトリウム 156 g (1.5 mol) を水 600 ml にとかし、これにアニリン 62.4 g (0.67 mol) を加えて 6 時間 100°C に加熱、冷却後濃塩酸を加えて pH 0.1 とし、沈殿を汙取水洗し粗製物 124 g を得た。これを炭酸ナトリウム水溶液にとかし、18% 塩酸を徐々に滴加し pH 0.1 とし結晶を析出させた。この結晶を汙取水洗して白色結晶 mp 151~153°C (分解) の (1c) を 98 g (収率 70%) 得た。なお上記粗製物 60 g を約 3% の塩酸水溶液から再結晶した場合には、mp 150~152°C (分解) の (1c) 25 g (再結晶収率 42%) を得たが、その母液を濃縮し、白色針状結晶 mp 202~204°C (分解) の *N*-フェニルサルコシン塩酸塩 16 g が得られた。

2.2. 4-フェニル-2,6-PD (2b) の合成 (2b) の製法として新しい三つの方法を行ったが、目的物の精製には 50% アセトン水溶液を用いるのが最もよいことがわかった。

a) *N*-フェニルイミノ酢酸 5 g (24 mmol) と炭酸アンモニウム 3 g (31 mmol) を充分粉碎混合し、金属浴上 220~230°C で 1.5 時間融解後、50% アルコール水溶液で加温抽出、冷却後析出する固体を汙取、水から再結晶し mp 157~159°C (文献値²⁾ 159°C) の (2b) 1.5 g (収率 33%) を得た。

b) *N*-フェニルイミノ酢酸 5 g (27 mmol) にホル

ムアミド 6.5 g (140 mmol) を加え油浴上 (210°C) で 3 時間加熱還流し、冷却後水を加えて析出する固体を汙取、50% アセトン水溶液から再結晶して (2b) 2.3 g (収率 51%) を得た。また 50% アセトン不溶分を熱水から再結晶し mp 236~237°C の *N*-フェニルイミノジアセトアミド 0.7 g を得た。

c) *N*-フェニルイミノ酢酸 20 g (96 mmol) を 28% アンモニヤ水 15 ml (220 mmol) にとかした後蒸発乾固し、さらに 140°C から 220°C まで 2 時間で徐々に昇温、220~225°C に 30 分間保持する。冷後アセトン抽出で得られた固体を 50% アセトン水溶液から再結晶して 11.7 g (収率 64%) の (2b) を得た。

2.3. 4-ベンジル-2,6-PD (2c) の合成 a) *N*-ベンジルイミノ酢酸 2 g (9 mmol) にホルムアミド 5 g (111 mmol) を加え 170°C で 1.5 時間加熱し、反応物に水を加え析出する固体をエタノールから再結晶し白金針状結晶 mp 106°C の (2c) 1.25 g (収率 68%) を得た。

b) *N*-ベンジルイミノ酢酸 5 g (22 mmol) を 28% アンモニヤ水 10 ml にとかした後、180°C で 30 分間融解し、メタノールで抽出エタノールから再結晶して 2.7 g (収率 59%) の (2c) を得た。

文 献

- 1) J.V. Dubsky, *Ber.* **49** 1037 (1916)
- 2) Idem., *ibid.* **52** 225 (1919)
- 3) B.H. Chase, A.M. Downes, *J. Chem. Soc.* **1953** 3874
- 4) O. Hromatka, H. Schramek, *Monatsh.* **92** 1242 (1961)
- 5) D. Vorländer, E. Mumme, *Ber.* **34** 1647 (1901)
- 6) T.B. Johnson, R. Bengis, *J. Amer. Chem. Soc.* **33** 745 (1911)
- 7) Kureha Chem. Ind. Co., *FP* 2,165,225 (1973)