

2,3,5,6-テトラフェニルピペラジンの立體異性 (I)¹**Stereoisomerism of 2,3,5,6-Tetraphenyl-piperazine (I)**

林 太郎 (Taro Hayashi)

Laboratory of Chemistry, Faculty of Science,
Ochanomizu University.**Résumé**

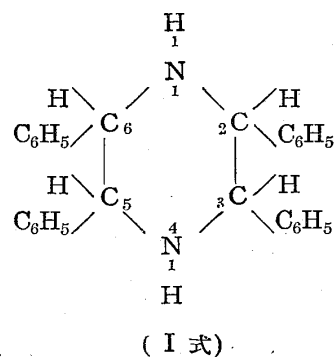
The stereochemical study of heterocyclic compounds containing nitrogen in the ring is considered to be important to the study of the constitution and function of alkaloids, vitamins and ferments, because those cyclic systems are the important frame of such natural substances. The present author studied the stereoisomerism of several heterocyclic compounds containing nitrogen, such as 2,3-diphenyl-2,3-dihydropyrazine⁵⁾ and 2,3-diphenyl-piperazine.⁶⁾ Connected with those studies, the stereoisomerism of 2,3,5,6-tetraphenyl-piperazine (the following formula I) was studied by the author and a part of the result obtained is reported in this paper. It was considered to be probable that the spatial configuration of the piperazine ring might be similar to that of the cyclohexane ring and only the chair form might exist. In the chair form configuration of 2,3,5,6-tetraphenyl-piperazine, there are seven possible geometrical isomers, A, B, C, D, E, F and G, represented in Fig. I, in which isomers the relation of the spatial position of four hydrogen atoms and four phenyl groups differs from one other. Of these isomers, B, C and E may be resolvable into optical active antipodes respectively. 2,3,5,6-Tetraphenyl-piperazine was obtained from 2,3,5,6-tetraphenylpyrazine (amaron) and trans-2,3,5,6-tetraphenyl-2,3-dihydropyrazine. Amaron, obtained by the reaction of meso-stilbenediamine and benzil, was reduced by sodium and boiling amylalcohol, and four isomers, α (colorless plate crystals, mp 161~2°), β (colorless fine prism crystals, mp 209.5~210.5°), γ (colorless prism crystals, mp 266~8°) and ϵ (colorless plate crystals, mp 300~2°) were separated by the fractional crystallisation from acetone. As seven possible geometrical isomers are supposed to be produced from amaron, the configuration of these four isomers cannot be established from the result of the reduction. Trans-2,3,5,6-tetraphenyl-2,3-dihydropyrazine, mp 246~7°, obtained by the condensation of (d+1)-stilbenediamine and benzil, was reduced by sodium and boiling amylalcohol. Besides four isomers above mentioned, amaron,

¹ Contributions from Department of Chemistry, Faculty of Science, Ochanomizu University No. 3.

which is produced by the removal of two trans-hydrogen atoms of 2- and 3-carbon atoms of tetraphenyl-2,3-dihydropyrazine, was obtained. If there is no removal of hydrogen atoms, the phenyl groups of 2- and 3-carbon atoms of these four tetraphenyl-piperazine isomers is considered to have a trans-configuration. However, as the dehydrogenated compound, amaron, was obtained, it is considered that in the first place amaron may be produced and, next, it may be reduced, and therefore the configuration of isomers obtained from amaron can not be determined. In order to avoid the removal of hydrogen atoms which may occur at higher temperature, reduction at low temperature by aluminium amalgam in the ethereal solution containing some water, was done. In this case, a new isomer, δ (colorless fine needle crystals, mp $291\sim 2^\circ$) was obtained with γ -isomer, and amaron was also obtained. From the results above mentioned can only be concluded that the five isomers obtained are probably five among seven geometrical isomers^S which are expected to exist from the assumption that the configuration of the piperazine ring is chair form. The study of the configuration of isomers obtained and also that of the stereoisomerism of other^r tetra-substituted piperazines are now being continued and those results will be reported in the next papers.

窒素原子を含む複素環式化合物の構造化学的研究, 中でも, 立体異性に關する研究は, アルカロイド, ヴィタミン, 酵素等の重要物質の構造及び機能を明らかにする點等から重要なものであるが, 極めて乏しい。著者はかねて含窒素有機化合物の立体化学的研究を行ひ, ^{1) 2) 3) 4) 5) 6)} すでに, 窒素原子を含む複素環式化合物としては 2,3-diphenyl-2,3-dihydropyrazine⁵⁾ 及び 2,3-diphenyl-piperazine⁶⁾ 等の立体異性につき研究を進め, それぞれ2種ずつの立体異性体を分離し, その立体構造を確定した。今回の報告に述べるところは, 上述の研究に連続して進行中の 2,3,5,6-tetraphenyl-piperazine (I式) の立体異性に關する研究成果の一部, 豫報的のものである。

Piperazine 環の立体構造に關しては未だ研究は行われていないようであるが, piperazine 環は cyclohexane 環の 1 及び 4 の CH_2 を NH に置き換えたものであるから, cyclohexane 環に關する構造化学的考察の結果⁷⁾が piperazine 環の構造に概ね適用されるものとすれば, piperazine 環は cyclohexane 環と同じような立体構造で, 主として椅子型構造として存在するものと推測される。椅子型構造の piperazine 環の 2,3,5,6 の 4 個の C の C_6H_5 置換体に於て, C_6H_5 基及び H 原子の空間的



位置の相互關係の異なる立体異性体を模型的に示せば, Fig. 1 の如く A,B,C,D,E,F,G の 7 種が考えられる。(piperazine 環を平面構造とすれば 5 種の異性体が存在し, うち 2 種に光學異性体が存在する。) Fig. 1 においては C 原子は示さず, C 原子を中心とする正四面体をその頂點より, 或は底面より見た正三角形が示してある。Piperazine 環を形成

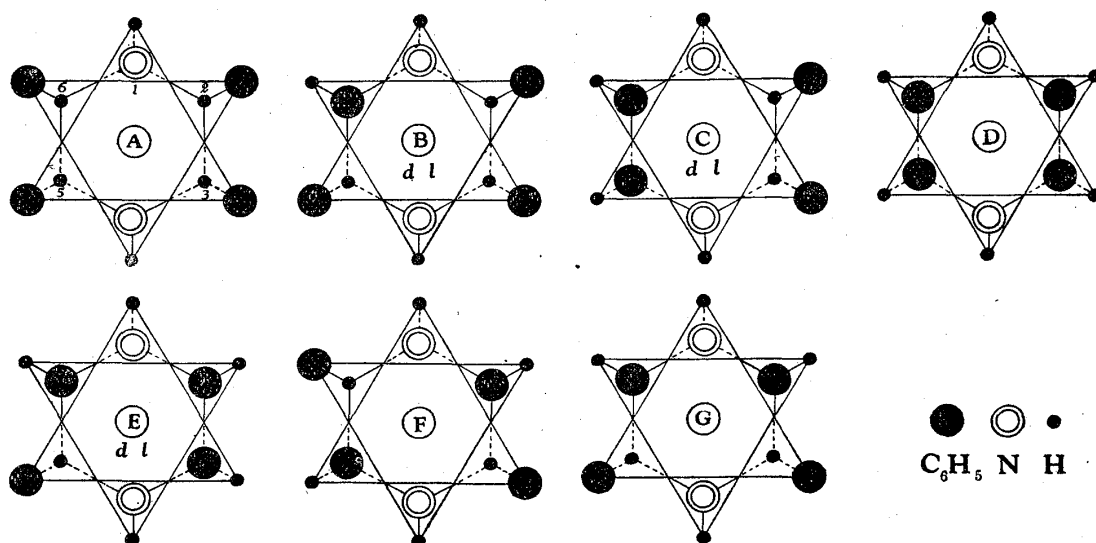
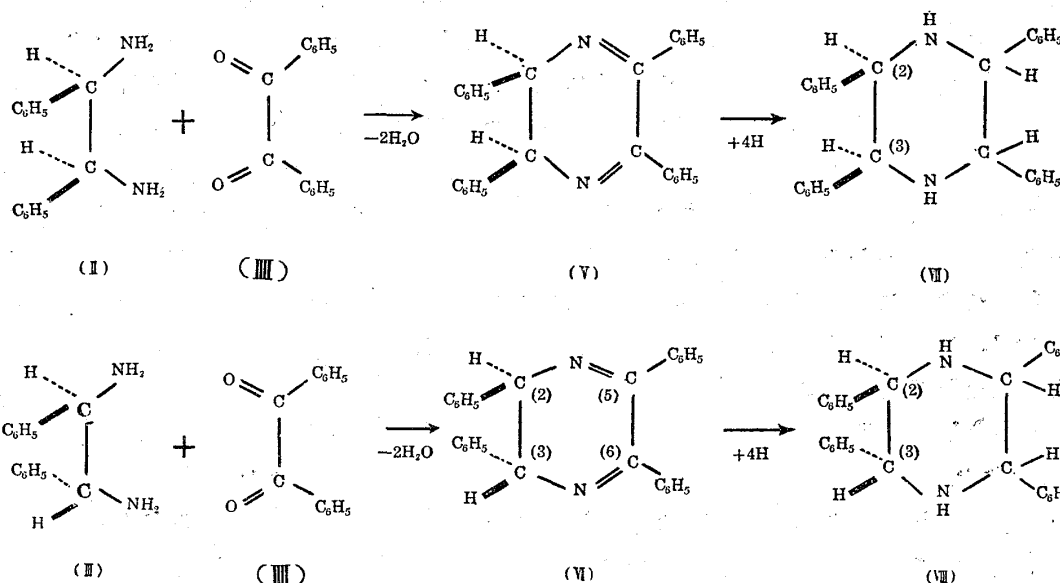


Fig. 1 2,3,5,6-tetraphenyl-piperazine の存在の考えられる立体異性体の模型圖

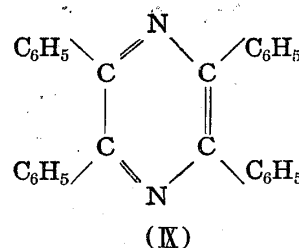
する4個のC原子の各において、それに結合するH原子及びC₆H₅基のうち、いずれか1個は同一平面(紙面)にあるが、他の1個は紙面に直角の方向に結合していて、2及び6では上方にあり、3及び5では下方にある。(Fig. 1参照。2及び6においては正四面体の頂点は上方に向い、正四面体の三稜は實線を以て示され、3及び5に於ては正四面体の頂点は下方に向い、底面があらわれ、正四面体の三稜は破線を以て示されている。)これら7種の異性体中、A,D,Gの3種には對稱面、Fには對稱の中心點が存在するため鏡面像は原形と全く一致するもので、光學異性体は存在しない筈であるが、B,C,Eの3種は鏡面像が原形と一致せず光學的異性体が存在する筈である。又A,D,FではPiperazine環の對角線上にある原子又は原子團の空間的配置がそれぞれPiperazine環の中心點に對して對稱的であるから双極子能率はあらわれないが、B,C,E,Gには原子、原子團の配置の關係から幾分の双極子能率がみとめれるであろうと考えられる。

2,3,5,6-tetraphenyl-piperazineの立体異性体の合成については、幾分でもその立体構造に関する手がかりを得るために次の方法をとつたのである。即ち先ず meso-stilbenediamine (II) と (d+1)-stilbenediamine (III) をつくり、これらを benzil (III) と縮合させて stilbenediamine の -CH·C₆H₅ の立体構造を保持する 2,3-dihydropyrazine の置換体 (V), (VI) をつくり、これを還元して stilbenediamine の -CH·C₆H₅-CH·C₆H₅ の立体構造を2及び3のCに保持する piperazine の置換体 (VII), (VIII) を得ようとしたのである。これを式で示せば次頁上部のようである。

實驗の結果は (d+1)-stilbenediamine (III) と benzil よりは所期の trans-2,3,5,6-tetraphenyl-2,3-dihydropyrazine (VI) (dihydropyrazine 環は平面構造をとるものと考えられる。) を得たのであるが、meso-stilbenediamine (II) と benzil よりは豫期の 2,3-dihydropyrazine (V) の2及び3のCのHが失われた 2,3,5,6-tetraphenyl-piperazine (K, Amaron) が得られた。そこで始の計畫の半は捨てて (K) 及び (VI) の還元を行つたのである。還元の方法として先ず沸騰するアミルアルコール溶液においてナトリウムによる還元を行つたのである。この際、5,6のCへの水素添加に先だち trans-



2,3,5,6-tetraphenyl-2,3-dihydropyrazine (VI) の 2,3 の C で脱水素がおこる場合は Amaron (K) が生ずることになり、これが二次的に還元されることになるので、所期の立体構造に関する手がかりが失われることになる。この点をあらかじめ明らかにするために trans-tetraphenyl-dihydropyrazine (VI) をアミルアルコールと数時間煮沸したところ脱水素反応がおこり Amaron を生ずることが認められたのである。エチルアルコール或はイソブチルアルコールと煮沸しても変化はないから加熱温度が概ねアミルアルコールの沸点以上であることが脱水素に必要であるとも考えられたが、ナトリウムエチラートのエチルアルコール溶液と煮沸し、或は氷醋酸とあたためてから放置し、或は濃鹽酸を加えて放置するときも脱水素が認められ、又冷エーテル溶液中のアルミニウムアマルガムによる還元の際にも amaron の生成が確認されたから脱水素の条件は温度のみでないことは明らかである。



さて trans-2,3,5,6-tetraphenyl-2,3-dihydropyrazine (VI) のアミルアルコールとナトリウムによる還元生成物、2,3,5,6-tetraphenyl-piperazine (I) をアセトンを用いて分別結晶を行った結果、次の4種の異性体と amaron (K) を分離したのである。この4種の異性体は未だ必しも純粋であると断言されないが、 α -異性体 (mp 161~2° の無色の小板状結晶)、 β -異性体 (mp 209~210.5° の無色の細柱状結晶)、 γ -異性体 (mp 266~8° の無色の細柱状結晶)、 ϵ -異性体 (mp 300~2°) の小板状結晶、やや不純) である。次に amaron (K) のアミルアルコールとナトリウムによる還元生成物 (I) から、アセトンによる分別結晶により上記の α , β , γ , ϵ の4異性体が分離されたのである。

Trans-2,3,5,6-tetraphenyl-2,3-dihydropyrazine (VI) の還元の際、脱水素による amaron (K) の生成がなければ (VI) の 2 及び 3 の C の立体構造はそのまま piperazine 環に残ると考えられるから、(VI) の還元により得られる異性体の 2 及び 3 の C の H 及び C_6H_5 の空間配置は決定されるのである。併し、もし脱水素がおこる場合は空間配置に関する推察は甚だ困難となるわけである。それは (VI) の直接還元と並行して脱水素が

おこるならば上記の空間配置に關する推察は許されるが、もし第一段の變化として先ず脱水素がおこつて amaron が生じ、第二段の變化として amaron の還元がおこり 2,3,5,6-tetraphenyl-piperazine (I) が生ずるならば各種の立体異性体の生成が可能であるから、立体構造に關する推論は不可能である。そこで沸騰するアミルアルコール中の反應のような比較的高温度に於ける還元を避け、比較的低温度で還元を行つたならば或は脱水素がおこらず Amaron の生成をおこさないで (VI) の還元が直接におこり、構造推定の手がかりを得られるかと考えて、エーテル溶液 (含水) 中でアルミニウムアマルガムによる還元を行つた。この際は γ -異性体のほかに新に δ -異性体 (無色針狀結晶, mp 291 ~ 2°) を得たが、この際にも Amaron の生成を認めたとので、立体構造推論の手がかりを得ることは出来なかつたのである。

以上略述したように今回の報告には 2,3,5,6-tetraphenyl-piperazine につき probable と推定される piperazine 環の椅子型立体構造から存在の豫想される 7 種の立体異性体のうちの 5 種と推定される異性体を分離したことを豫報的に報告するにとどまるが、それらの立体構造については現在研究中であつて、光學活性体への分割の可否、脱水素の難易、双極子能率の有無、その他が利用されるであらう。

實 験 の 部

(1) trans-2,3,5,6-tetraphenyl-2,3-dihydropyrazine (VI)

(d+l)-stilbenediamine^{5) 8)} (III) 5g をエチルアルコールに溶かし benzil 5g を加えて煮沸を續けると、間もなく benzil は溶解するが、約 1 時間ほどで tetraphenyl-dihydropyrazine (VI) の結晶が析出し始める。約 5 時間煮沸後、一夜放置冷却して、析出する黄色柱狀結晶を濾過し、アセトンより再結晶すれば mp 196~7° の無色柱狀結晶として trans-2,3,5,6-tetraphenyl-2,3-dihydropyrazine が得られる。

物質 2.753 mg

N₂ 0.183 cc (p=759.6 mm, t=21.7°)

實測値 N 7.57% (C₂₈H₂₂N₂ に對する計算値 N 7.25%)

(2) 2,3,5,6-tetraphenyl-pyrazine (amaron) (K)

meso-stilbenediamine⁹⁾ (II) と benzil を等量エチルアルコール中で煮沸すると、豫期される cis-2,3,5,6-tetraphenyl-2,3-dihydropyrazine (V) は得られないで、この化合物の 2 及 3 の C の H の失われた 2,3,5,6-tetraphenyl-pyrazine (K) 即ち amaron (mp 246~247° の無色細針狀結晶) が得られた。

(3) trans-2,3,5,6-tetraphenyl-2,3-dihydropyrazine (VI) の脱水素

trans-2,3,5,6-tetraphenyl-2,3-dihydropyrazine (VI) はエチルアルコール 或はイソブチルアルコール (bp 108° 附近) の溶液で煮沸しても脱水素はおこらないが、アミルアルコールと數時間煮沸するときは脱水素がおこつて amaron を生ずる。ナトリウムエチラートのエチルアルコール溶液と煮沸するときも amaron を生ずる。冷濃鹽酸を加え (一部赤橙色に溶解し、不溶の結晶も赤橙色となる。) 一夜放置後、アンモニア水でアルカリ性にし、生ずる沈澱を調べると一部 amaron に變つている。約 10% の冷鹽酸と一夜放置しても同様である。氷醋酸に加えてウオーターバスで暫時加熱、赤橙色に溶解し、二日放置後食鹽水を加えて生ずる沈澱を調べると大部分 amaron である。

(4) Amaron のナトリウム及びアミルアルコールによる還元

一例をあげると, Amaron 2.5g をアミルアルコール 90 c.c. に煮沸して溶解し, 煮沸状態でナトリウム 5.5g を少量ずつ加える。全部のナトリウム 5.5g を加え終つてから反應物を約 1.5l の水中にそそぎ, アミルアルコール層を分離して, 減壓でアミルアルコールを蒸溜し去り, 残渣に10%鹽酸 100 c.c. を加え, 溶液と残渣に分ける。溶液に10%アンモニア水を加えてアルカリ性にして生じる白色沈澱 (P_1) 約 0.25g 及び残渣を10%アンモニア水で處理した白色粉末 (P_2) 約 2.3g をそれぞれ乾燥後アセトンより分別結晶をくりかえし, なし得る場合にはピンセットにて結晶形の異なるものを分別してアセトン再結晶をくりかえして異性体を分離した。

P_1 からは不變の少量の amaron のほかに, 菱形板状の無色結晶 mp 161~2° の α -異性体, 針状無色結晶 mp 166~8° の γ -異性体を得た。

P_2 からは上述の α -及び γ -異性体のほかに, 無色針状結晶 mp 209.5~210.5° の β -異性体, 太い柱状の無色結晶 mp 300~2° の ϵ -異性体 (未だやや不純) を得た。これら異性体の収量は實驗により幾分の差はあるが, α と γ が比較的多く, β と δ は比較的少い。なおこれら異性体の更に精製の結果及び誘導體, 立体構造等に関しては次報に述べる。

(a) α -異性体

物質 3.588 mg

N_2 0.223 cc (P = 769.6 mm, t = 18.0°)

實測値 N 7.25% ($C_{28}H_{26}N_2$ としての計算値 N 7.18%)

(b) β -異性体

物質 2.956 mg

N_2 0.186 cc (P = 761.5 mm, t = 19.5°)

實測値 N 7.20% ($C_{28}H_{26}N_2$ としての計算値 N 7.18%)

(c) γ -異性体

物質 3.394 mg

N_2 0.209 cc (P = 766.8 mm, t = 16.2°)

實測値 N 7.36% ($C_{28}H_{26}N_2$ としての計算値 N 7.18%)

(d) ϵ -異性体

物質 3.811 mg

N_2 0.240 cc (P = 768.0 mm, t = 17.0°)

實測値 N 7.34% ($C_{28}H_{26}N_2$ としての計算値 N 7.18%)

(5) trans-2,3,5,6-tetraphenyl-2,3-dihydropyrazine (VI) のナトリウム及びアミルアルコールによる還元

1例をあげると, tetraphenyl-dihydropyrazine (VI) 4.85 g を 150 cc のアミルアルコールに煮沸して溶かし, 沸騰状態でナトリウム 10g を少量ずつ加える。全部加えてから反應物を約 2l の水に投じ, アミルアルコール層を分離し, 減壓下にアミルアルコールを蒸溜し去り, 残留物を10%鹽酸とあたため, 溶液と残渣に分ける。溶液はアンモニア水でアルカリ性とし, 析出する白色沈澱約 0.35g を濾し別け, 乾燥後アセトンから分別結晶をくりかえして, 約 0.5g の amaron のほかに, β -異性体約 0.15g を分離した。一

方鹽酸に不溶の物はアンモニア水で処理した後、乾燥し、約 4.5g の白色粉末を得たが、アセトンより分別結晶を行い、amaron の還元の場合と同様に $\alpha, \beta, \gamma, \varepsilon$ の4種の異性体を分離し、なお amaron の生成を認めた。この際も α 及び γ が比較的多く生じた。

(6) trans-2,3,5,6-tetraphenyl-2,3-dihydropyrazine (VI) のアルミニウムアマルガムによる還元

(a) 含水エチルアルコール溶液中の還元

2g の (VI) を 300cc のエチルアルコールに煮沸して溶解し、水 18cc を加え、沸騰する溶液に、常法でつくつたアルミニウムアマルガム (アルミニウム箔 3g) を少量ずつ加えると、溶液はやや緑色をおびて来る。全部のアルミニウムアマルガムを加え、反応終了後冷却、濾過、洗滌し、溶液を蒸發し、残渣を醋酸エチルから分別結晶を行い、新に δ -異性体 (mp 291~2° の細針状無色結晶) を分離し、なお amaron を分離した。

δ -異性体

物質 3.511 mg

N 0.221 cc (P=759.0 mm, t=15.5°)

實測値 N 7.30% ($C_{28}H_{26}N_2$ としての計算値 N 7.18%)

(b) 加熱エーテル溶液中の還元

1g の (VI) を 200 cc のエーテルに煮沸して溶かし、水 5cc を加えてから、沸騰状態でアルミニウムアマルガム (アルミニウム箔 5g) を加え、反応終了後、濾液のエーテルを蒸溜し去り、残留物をアセトンから分別結晶を行い、粗 γ -異性体と amaron を分離した。

(c) 冷エーテル溶液中の還元

2.5g の (VI) を 400 g の冷エーテルに溶かし、水 12cc を加え、0° でアルミニウムアマルガム (アルミニウム箔 12g) を2日間にわたつて加えて反応終了後、濾過、濾液を蒸發乾固し、残留物を醋酸エチルから分別結晶し、 δ -異性体と amaron を得た。

(7) tetraphenyl-piperazine (γ) の脱水素

tetraphenyl-piperazine の γ -異性体 0.1g を亜鉛末 2g と 250° に6時間加熱後、反応物を冷却してからアセトンでくりかえして抽出し、抽出されたものを醋酸エチルより再結晶すれば殆ど全部 amaron である。

本研究に關し御助言を得た科學研究所久保田勉之助先生に深謝し、實驗に協力された久山美禰子氏に感謝の意を表する次第である。なお本研究の一部は理化學研究所久保田研究室に於て行われ、研究費用の大部分は文部省科學研究費である。

文 献

- 1) 林 太 郎 : 理研彙報, **9**, 911~916 (1930); **9**, 970~990 (1930); **10**, 1~4 (1931); **10**, 754~808 (1931); **10**, 1391~1460 (1931).
- 2) Hayashi T : Scientific Papers of the Institute of Physical and Chemical Researches (Sc. Pap. I.P.C.R.), **39**, 94~106, (1941).
- 3) Hayashi T : *ibid*, **39**, 107~119 (1941).
- 4) Hayashi T : *ibid*, **39**, 195~207 (1941).
- 5) Hayashi T : *ibid*, **38**, 455~465 (1941).
- 6) Hayashi T : *ibid*, **38**, 466~486 (1941).
- 7) 水島三一郎, 森野米三, 藤代亮一 : 日化, **62**, 587 (1941).
- 8) Lifschitz and Bos : Rec. trav. chim., **59**, 173 (1940).
- 9) Mills and Quinbell ; J. Chem. Soc., 845 (1935).