[薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
100 (7) 749-754 (1980)]

ピロリジン系薬理作用物質の合成研究 (第 10 報¹⁾) 抗アセチルコリン作用物質
1,1-Diethyl-および 1,1-(epimeric)-Ethylmethyl-2-methyl-4-
diphenylmethylenepyrrolidinium Iodides の合成

尾沢永紀, 濱口文子, 長坂達夫,^{2a)} 松田秀明,^{2b)} 小杉義幸, 大木貞雄^{2a)}
東京薬科大学^{2a)}

Synthesis of Pyrrolidine Derivatives with Pharmacological Activity. X.¹⁾ Synthesis
of 1,1-Diethyl- and 1,1-(epimeric)-Ethylmethyl-2-methyl-4-diphenyl-
methylenepyrrolidinium Iodides as Potential Anticholinergic Agents

NAGANORI OZAWA, FUMIKO HAMAGUCHI, TATSUO NAGASAKA,^{2a)}
HIDEAKI MATSUDA,^{2b)} YOSHIYUKI KOSUGI, SADA OHIKI^{2a)}
Tokyo College of Pharmacy^{2a)}

(Received December 26, 1979)

In the course of studies on the synthesis of pyrrolidine derivatives, which are analogous to Prifinium Bromide (1,1-diethyl-2-methyl-3-diphenylmethylenepyrrolidinium bromide (1); Padrin®, Riabal®), we prepared the ethiodide (5) of 1,2-dimethyl-4-diphenylmethylenepyrrolidine, the methiodide (6) and the ethiodide (7) of 1-ethyl-2-methyl-4-diphenylmethylenepyrrolidine. We also present stereochemical data on diastereoisomeric quaternary pyrrolidinium salts 5 and 6, using nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. The anticholinergic action of 5, 6 and 7 was 0.13, 0.05, and 0.14, respectively in contrast to atropine which was defined as 1.00.

There was no marked difference in the intensity of the action of the epimeric 1,1-ethylmethyl compounds 5 and 6.

Keywords—pyrrolidine derivatives; stereochemistry; diastereoisomer; cyclic quaternary salt; anticholinergic activity; structure-activity relationship; Grignard reaction

さきに著者らは、鎮痙剤 Prifinium Bromide(1,1-diethyl-2-methyl-3-diphenylmethylenepyrrolidinium bromide)³⁾ (1) およびその関連化合物の合成と抗アセチルコリン (Ach) 作用について報告したが,⁴⁾ pyrrolidine 環上の alkyl 基の種類, 位置, 数, 立体配置などによりかなりその作用強度を異にすることを知った. 例えば Chart 1 のカッコ内にアトロピンを 1.00 としたときの抗 Ach 作用の相対強度比を示したが, それによると 2-methyl-(2), 4-methyl-(3) および 5-methyl-1,1-dimethyl-3-diphenylmethylenepyrrolidinium iodide (4)⁵⁾ の比較では 2 と 4 は同程度であるが, 3 はかなり弱い. 従来 2-methyl 基が作用発現に重要な基であると考えたが, 5-methyl 基 (本論文では 2-methyl 基. 以下同様) と同等と推測される. 以上のことから次の二点に興味をもった. すなわち, prifinium bromide (1) の 2-methyl 基を 5-methyl 基に代えた化合物に相当する 1,1-diethyl-2-methyl-4-diphenylmethylenepyrrolidinium iodide (7) の作用強度, およびさきに報告した 1,2-dimethyl-3-diphenylmethylenepyrrolidine ethiodide (8)⁴⁾ と 1-ethyl-2-methyl-3-diphenylmethylenepyrro-

1) 第 9 報: 大木貞雄, 矢部裕一郎, 尾沢永紀, 浜口文子, 薬誌, **96**, 952 (1976).

2) a) Location: 1432-1, Horinouchi Hachioji, Tokyo 192-03, Japan; b) Present address: 1143, Nampoedai, Narita, Chiba 286, SS Pharmaceutical Comp., Ltd., Japan.

3) M. Windholz, "The Merck Index" 9th ed., Merck and Co., Inc., Rahway, 1976, p. 1003. (Padrin®, Riabal®).

4) S. Ohki, M. Yoshino, F. Hamaguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 320 (1968).

5) 本論文では 1,1,2-trimethyl-4-diphenylmethylenepyrrolidinium iodide (4) に相当する. 以下同様.

Chart 1

Chart 2

Fig. 1. Solvent Effect on the Yield and Ratio of Products

The best yield of **11** was obtained when eight times volume of ethanol was used.

○—: total yield of **11**+**15**,
 ×-----: value of $\frac{\text{produced } 11}{\text{produced } 15}$.

Chart 3

lidine methiodide (**9**)⁴⁾ に対応する 1,2-dimethyl-4-diphenylmethylenepyrrolidine ethiodide (**5**) と 1-ethyl-2-methyl-4-diphenylmethylenepyrrolidine methiodide (**6**) の作用強度である. **8** と **9** はそれぞれ atropine の 1.95 倍と 0.25 倍の作用を示し, 強力なる作用と両者の作用差が注目されるもので, **5** および **6** についても同様の傾向がみられることを期待した.

A. 1-Alkyl-2-methyl-4-diphenylmethylenepyrrolidine の合成

Chart 2 の方法に従って合成した. Chloroacetone と ethyl sodiumcyanoacetate より容易に得られる ethyl α -cyanolevulinate (**10**) を Raney Ni を触媒として高圧接触還元で付し ethyl 2-methyl-4-pyrrolidinecarboxy-

late (11) とした. この際 ethyl 2-methyl-4-pyrrolicarboxylate (15) を副生する.⁶⁾ 11 は Eschweiler-Clarke 反応で 12a を収率 69% で与え, 12a は 2 相当モルの phenylmagnesium bromide (PhMgBr) と反応して, 1,2-dimethyl- α,α -diphenyl-4-pyrrolidinemethanol (13a) を与えた. 一方 11 を N-エチル化するのに次の六つの方法を試みた. a) EtI-DMF-Et₃N b) EtI-2-PrOH-K₂CO₃ c) EtI-K₂CO₃ (no solvent) d) EtI-NaH-DMSO e) EtBr-EtOH f) Raney Ni-abs. EtOH. 結果的には e) と f) の方法が好収率を与える. ここに得られた 12b に 2 相当モルの PhMgBr を反応させ, 1-ethyl-2-methyl- α,α -diphenyl-4-pyrrolidinemethanol (13b) を得た. ここに得られた 13a および 13b はそれぞれ薄層クロマトグラフィー (TLC) で one spot であり, ガスクロマトグラフィー (GC) (1.5% SE-30, 3 mm $\times$ 2 m, column temperature 160°, carrier gas は窒素 (45 ml/min) を使用) で 13a は retention time 7.4 min に単一ピークを, 13b も同様に 8.2 min に単一ピークを示し, 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルで 13a の N-Me は 2.5 ppm に単一の singlet としてあらわれ, 13b の N-Et は 2.42 ppm に中心をもつ単一の quartet であるなどのことから, 両者はそれぞれ立体的に単一である. 13a,b をそれぞれ脱水反応に付し, 1-methyl-(14a) および 1-ethyl-2-methyl-4-diphenylmethylenepyrrolidine (14b) とした. 目的とする *trans*-(5), *cis*-1,2-dimethyl-1-ethyl-(6) および 1,1-diethyl-2-methyl-4-diphenylmethylenepyrrolidinium iodide (7) はそれぞれ mp 120—121°, mp 82—83° および mp 92—93° であった.

B. 5 と 6, および 8 と 9 の立体構造

J. McKenna^{7b)} らは, 1,2-dimethyl-1-alkylpyrrolidinium iodide 類を種々合成して NMR を測定し, N⁺-Me が低磁場側にあらわれるものを *trans*-1,2-dimethyl 体とし, 高磁場側にあらわれるものを *cis*-1,2-dimethyl 体とした. この関係を, ここに得られた 5 および 6 に適用すると前者では 3.35 ppm で低磁場側にあらわれていることより *trans*-1,2-dimethyl 体, 後者では 2.95 ppm で高磁場側にあらわれていることより, *cis*-1,2-dimethyl 体と決定し, Chart 2 の 5 と 6 の立体構造式を与えた.

次にこれに関連して 3-diphenylmethylenepyrrolidine 類の alkyl halide 8,9 にこの方法を適用した. N⁺-Me

Chart 4

6) ニトリルの還元は一般に aldimine を経て第一級アミンとなる. 副反応として生成した第一級アミンがこの aldimine に付加して第二級アミンを生ずる. これを防ぐ常法は, アンモニアの存在下で接触還元する方法であるが, 本実験では 10 のケトン基がさきに Schiff の base を形成し還元しても 11 は得られない. そこで 11 の収率向上と 15 の副生をおさえるべく種々条件検討をし (Fig. 1), 10 (ml) の 8 倍量のエタノールを用いるのがよいことが判明した.

7) a) J. McKenna, J.M. McKenna, A. Tutley, J. White, *J. Chem. Soc.*, 1965, 1711; b) J.K. Beconsall, R.A.Y. Jones, J. McKenna, *ibid.*, 1965, 1726; c) J. McKenna, J.M. McKenna, J. White, *ibid.*, 1965, 1733.

の吸収は 8 では 3.17 ppm で高磁場にあることから *cis* ($\dot{\text{N}}\text{-Me/C}_2\text{-Me}$) 体ときまり、その立体構造式は Chart 3 の A で示される。9 では $\dot{\text{N}}\text{-Me}$ 3.32 ppm で低磁場にあることから *trans* ($\dot{\text{N}}\text{-Me/C}_2\text{-Me}$) 体ときめることができ、その立体構造式は、B で示される。しかるに先の報告⁴⁾において、著者らの一人 (S. Ohki) は、これを 8 を B で記し、9 を A で記載した。これは 1,2-dimethyl-3-diphenylmethylenepyrrolidine が当然 *trans* ($\text{N-Me/C}_2\text{-Me}$) 型が安定型なので四級化の際 N の lone pair 方向 (すなわち $\text{C}_2\text{-Me}$ と *cis* の方向、すなわち axial の方向) から alkyl halide が attack し^{5a-c)} 生成した四級塩が反転するからと考えたからである。しかし三級アミンが *trans* ($\text{N-Me/C}_2\text{-Me}$) 型で安定していて、 $\dot{\text{N}}$ -alkyl 基の方向 (すなわち equatorial 方向、すなわち $\text{C}_2\text{-Me}$ と *trans* の方向) から試薬が attack すれば当然 $\text{C}_2\text{-Me}$ と $\dot{\text{N}}$ -alkyl (新導入基) とは *trans* 型になりうるわけである。ゆえに先の報告⁴⁾で 8 と 9 の構造にそれぞれ B と A をあてていたが、本論文において 8=A, 9=B と訂正する。ところで、1-alkyl-2-methyl-3-diphenylmethylenepyrrolidine に関する報告で同様な equatorial 方向からのアルキル基の attack およびその結果 $\text{C}_2\text{-Me}$ と $\dot{\text{N}}$ -alkyl (新導入基) が *trans* となる例が田村ら⁸⁾によって報告されているが、本実験はその一例とみなすことができる。興味深いことは、14a をアセトン溶媒中 EtI と封管中で沸とう水浴中 1 時間加温すると、予想される 5 は全く微量しか得られず、N-Et 体 (14b) をアセトン中 MeI と室温で反応させて得られる 6 をほとんど単一で与えることである。一つの考え方であるが、このことは Chart 4 に示すように熱力学的には A が安定型で常温では圧倒的に A に平衡がかたむいているが、温度が上昇すると新たにわずかながら平衡がずれて B が生じ、この B は速度論的支配を受けてほとんど 6 のみを与えたものと解することができる。なお、5 を同様に加温しても 6 は得られず、またその逆も不可であることから加温によって 5 と 6 の相互間の変換が行われることはないことも観察された。以上、共に 4 位に diphenylmethylene 基を有するピロリジンで N-四級化の際、 $\text{C}_2\text{-Me}$ 体では axial 方向から、 $\text{C}_5\text{-Me}$ 体は equatorial 方向から行われるわけで興味深い。

C. 薬理効果

以上得られた化合物、5, 6, 7 はそれぞれ、アトロピンの 0.13 倍, 0.05 倍, 0.13 倍の効力を示した。期待に反しどれも弱かった。5 と 6 の作用差は若干あるが、8 と 9 のような顕著な差は認められない。

実 験 の 部⁹⁾

Ethyl 2-Methyl-4-pyrrolidinecarboxylate (11)— α -シアノレブリン酸エチル¹⁰⁾ (8.5 g) と ラネーニッケル (1.5 g) をエタノール (EtOH) (68 ml) 中、150 気圧の水素の下で 100°, 4 時間還元した。冷後ろ過、ろ液より EtOH を留去して残留物を減圧蒸留に付す。11, bp 88—89° (9 mmHg) [reported¹⁰⁾ bp 80—83° (7 mmHg)]. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3300 (NH), 1730 (C=O) 収率 2.74 g (35.0%). Anal. Calcd $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C, 61.12; H, 9.62; N, 8.91. Found: C, 61.02; H, 9.74; N, 8.82. MS m/e : 157 (M^+). 次に高沸点の 15 を得、bp 99—100° (0.02 mmHg) [reported¹⁰⁾ bp 90—98° (0.01 mmHg)] の無色液体で暫時放置すると固化する。石油エーテルより再結晶して無色針状晶として 15 を得た。mp 71—72° [reported¹⁰⁾ mp 71—72°] 収率 1.0 g (12.7%).

Ethyl 1,2-Dimethyl-4-pyrrolidinecarboxylate (12)—11 (2.4 g), ギ酸 (3.52 g), 35% ホルマリン (2.88 g) を 2 時間還流した。薄層クロマトグラフィー (TCL) で原料のスポットが消失後放冷す。減圧下にて濃縮す。残留物を氷冷下で 20% NaOH 液を加えると褐色油状物質が遊離してくる。減圧蒸留で精製する。無色アミン臭の 12a を与える。bp 88° (9 mmHg), 1.82 g (69.7%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 2775, (N-Me), 1735 (C=O), MS m/e : 171 (M^+). Anal. Calcd $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_7$: C, 45.00; H, 5.04; N, 14.00. Found: C, 44.99; H, 4.99; N, 14.26.

1,2-Dimethyl- α,α -diphenyl-4-pyrrolidinemethanol (13a)—12a (1.5 g, 8.7 mmol) の無水エーテル (8 ml) 溶液を Grignard 試薬 [金属マグネシウム (0.84 g, 35 mmol) とブロムベンゼン (5.508 g, 35 mmol) を無水エーテル 80 ml 中で反応溶解させたもの] に加えて 2 時間還流す。冷後、氷冷下で 2% 稀塩酸を少量ずつ加えて酸性とする。良く振盪後エーテル層を除去、酸層を氷冷下炭酸カリウム粉末を加えて強アルカリ性とし、クロロホ

8) 田村恭平, 野島 浩, 大木貞雄, 日本薬学会第 91 年会 (福岡) 講演要旨集, 1971, p. 682.

9) 融点は未補正, 紫外線吸収 (UV) スペクトルは EPS-II (日立), IR は EPI-G2 (日立), NMR は JNM-MH-100 (日本電子) [内部標準; Si (Me)₄; s=singlet, d=doublet, m=multiplet, e=each], Mass は RMU-7L (日立) でそれぞれ測定した。

10) F. Korte, K. Trautner, *Chem. Ber.*, **95**, 307 (1962).

ルムで抽出する。K₂CO₃ で乾燥後、ろ過、留去。シリカゲルカラムクロマトに付す。クロロホルム (CHCl₃): EtOH (3: 1) で溶出すると白色粉末を得。含水エタノール (EtOH: H₂O=60: 40) より再結晶して針状晶の **13a** を得、mp 150—151°, 1.54 g (62%)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3150, 3090 (芳香族), 750, 700. Anal. Calcd C₁₉H₂₃NO: C, 81.10; H, 8.24; N, 4.98. Found: C, 81.11; H, 8.16; N, 4.54. MS *m/e*: 281 (M⁺).

1,2-Dimethyl-4-diphenylmethylenepyrrolidine (14a)——**13a** (0.5 g) を塩化水素飽和の EtOH (40 ml) に溶解して一夜放置する。減圧下で EtOH を留去、褐色粘稠性の液体を得、5% NaOH 5 ml を加えて遊離する油状物質をエーテルで抽出、エーテル層を無水 K₂CO₃ で乾燥する。ろ過してろ液よりエーテルを留去、残留油状物質をシリカゲルカラムクロマトに付す。酢酸エチルで溶出、無色粘稠なアミン臭の oil として **14a** を得。0.345 g (73.7%)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm⁻¹: 3061, 2965, 2805 (N-Me), 1603, 760, 705. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm: 246. MS *m/e*: 263 (M⁺). Methiodide (4): mp 224—225° (EtOH より再結晶)。このものは別途合成¹¹⁾ した標品と混融して融点降下をおこさないこと、IR, NMR が一致することにより同一であることを確認した。

trans-1,2-Dimethyl-1-ethyl-4-diphenylmethylenepyrrolidinium Iodide (5)——**14a** (60 mg) および EtI (123 mg) を乾燥アセトン 4 ml に溶解し室温で 2 時間攪拌する。生じた無色粉末をアセトンより再結晶する。無色針状晶の **5**, mp 123—124° を 84 mg (88.1%) 得。Anal. Calcd C₂₁H₂₆IN: C, 60.16; H, 6.24; I, 30.31; N, 3.34. Found: C, 59.92; H, 6.00; I, 30.51; N, 3.23. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3060, 3030, 2950, 2870, 765, 700. NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.40 (3H, d, *J*=7 Hz, C₂-CH₃), 1.40 (3H, t, *J*=7 Hz, -CH₂-CH₃), 3.35 (3H, s, N⁺-CH₃), 4.15, 5.0 (1H each, d, *J*=14 Hz each, C₅-H_AH_B), 4.60 (2H, q, *J*=7 Hz, N-CH₂-CH₃), 4.80 (1H, m, C₂-H).

Ethyl 1-Ethyl-2-methyl-4-pyrrolidinecarboxylate (12b)——(a) **11** (0.6 g, 3.82 mmol) と Et₃N (0.39 g, 3.82 mmol) を DMF (3 ml) に溶解しておき、室温にて 0.599 g (3.82 mmol) の EtI の DMF (1 ml) 溶液を滴下し一夜攪拌する。析出するトリエチルアミン ethiodide¹²⁾ をろ去、ろ液に 5 ml の 5% NaOH 溶液を加えて洗滌し、クロロホルムで抽出、Na₂SO₄ で乾燥、溶媒を留去して淡赤色油状物質を減圧蒸留で精製す。bp 98—99° (13 mmHg), 0.2014 g の **12b** を得、(25.1%)。

(c) **11** (0.60 g, 3.82 mmol) に粉末 K₂CO₃ (0.52 g, 3.82 mmol) を徐々に滴下する。激しく発熱し EtI が還流する。冷後室温にて一夜攪拌、反応物に約 3 ml の水を加えてエーテルで抽出する。エーテル層を無水 K₂CO₃ で乾燥後留去、残留物をシリカゲルカラムクロマトに付す。酢酸エチルで溶出すると目的とする N-Et 体が先に溶出してくる。得られた無色油状物質を減圧蒸留にて精製する。bp 100° (14 mmHg), 0.1865 g (31.5%)。

(d) 48% 油性 NaH (0.1716 g, 3.43 mmol) を石油エーテル 5 ml で 2 回洗滌し、ジメチルスルホキシド (DMSO) 3 ml を加え、30 分間 40° の油浴中で攪拌する。発泡がやんだら **11** (0.484 g, 3.43 mmol) を 0.5 ml の DMSO に溶解したものを徐々に加える。これに EtI (0.535 g, 3.43 mmol) を滴下して室温で一夜攪拌する。反応液に水 3 ml を加えてクロロホルムで抽出、K₂CO₃ で乾燥、ろ過してろ液よりクロロホルムを留去、残留する油状物質を (c) と同様に精製す。0.174 g (33.0%)。

(e) **11** (0.60 g, 3.82 mmol) に EtBr (0.206 g, 1.91 mmol) を加えて室温で一夜攪拌、反応液を 20% K₂CO₃ 水溶液 3 ml を加えてクロロホルムで抽出、K₂CO₃ で乾燥後、溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトに付す。酢酸エチル: MeOH (1: 1) 混液で溶出す。原料アミンを 0.21 g 回収す。原料を差し引いて収率計算すると原料 0.39 g (2.765 mmol) より目的物 0.282 g 得たことになり、65.78% とみることが出来る。もし予定通り半分モル中和に使用されたとすれば、0.296 g (1.91 モル) が理論値であり、95.2% の収率となる。

(f) **11** (0.60 g, 3.82 mmol) を EtOH 1 ml にとかし、Raney Ni (0.5 g) の EtOH (4 ml) 懸濁液を加え、48 時間加熱還流する。冷後反応液をろ過して Raney Ni を 10 ml の EtOH で洗滌、先のろ液に合す。これに塩化水素飽和の EtOH を加えて酸性とする。溶媒留去後残留物を 10% K₂CO₃ 水溶液を加えてアルカリ性とし、クロロホルムで抽出、以下 (d) と同様に、**12b** を得、0.34 g, (48.0%)

1-Ethyl-2-methyl- α , α -diphenyl-4-pyrrolidinemethanol (13b)——(**12b**) (0.93 g, 0.005 mol) を無水エーテル 5 ml に溶解し室温で Grignard 試薬 [ブロムベンゼン 3.14 g (0.02 mol, 4 eq) と Mg (0.48 g, 0.02 mol, 4 eq) を無水エーテル中で反応させたもの] の中へ滴下し、2 時間加熱還流す。**13a** と同様の処理をして含水 EtOH (EtOH 60: 水 40) より再結晶して白色針状晶として **13b** を得。mp 106—107°, 1.07 g (72.2%)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3070, 2805 (N-Et), 745, 705 (ベンゼンモノ置換)。NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.95 (3H, d, *J*=7 Hz, C₂-CH₃), 1.05 (3H, t, *J*=7 Hz, N-CH₂-CH₃), 1.80—2.40 (3H, m, C₄-H, C₃-H₂), 2.20 (2H, q, *J*=7 Hz, N-CH₂-

11) S. Ohki, N. Ozawa, Y. Yabe, H. Matsuda, *Chem. Pharm. Bull.*, 24, 1362 (1976).

12) 標品と IR, NMR が一致したので確認した。

CH₃), 2.6—3.2 (3H, m, C₂-H, C₅H₂), 6.20 (1H, broad s, OH¹³), 7.10—7.60 (10 H, m, aromatic H). MS *m/e*: 295 (M⁺) *Anal.* Calcd C, 81.31; H, 8.53; N, 4.74. Found: C, 81.44; H, 8.54; N, 4.46.

1-Ethyl-2-methyl-4-diphenylmethylenepyrrolidine (14b) — **13b** (0.55 g, 1.86 mmol) を飽和塩化水素 EtOH 30 ml 中に溶解して一夜放置. **14a** と同様にシリカゲルカラムクロマトに付す. 酢酸エチルで溶出して無色粘稠性の油状物質 (**14b**) を得, 減圧蒸留す. bp 130° (0.3 mmHg). 0.32 g (62.1 %). IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm⁻¹: 3090, 2810 (N-Et), 745, 705. MS *m/e*: 277 (M⁺).

cis-1,2-Dimethyl-1-ethyl-3-diphenylmethylenepyrrolidinium Iodide (6) — **14b** (0.277 g, 1 mmol) と MeI (0.282 g, 2 mmol) をアセトン (5 ml) 中で室温にて一夜攪拌, 析出した結晶をろ集, EtOH より再結晶. 白色針状晶の **6** を得. mp 82—83°. 0.382 g (92.2%). *Anal.* Calcd C₁₂H₂₀IN·H₂O: C, 57.66; H, 6.45; N, 3.20. Found: C, 57.75; H, 6.82; N, 3.31. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3090, 1590, 755, 705. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm: 248. NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.38 (3H, t, *J*=7 Hz, N-CH₂-CH₃), 1.45 (3H, d, *J*=7 Hz, C₂-CH₃), 2.95 (3H, s, N-CH₃), 3.80 (2H, q, *J*=7 Hz, N-CH₂-CH₃), 3.90, 5.20 (1H, each d, *J*=14 Hz, C₅-H_AH_B), 4.5—4.8 (1H, m, C₂-H), 7.10—7.40 (10 H, m, aromatic H).

1,1-Diethyl-2-methyl-4-diphenylmethylenepyrrolidinium Iodide (7) — **14b** (0.277 g, 1 mmol) と EtI (0.312 g, 2 mmol) をアセトン 4 ml 中で 1 時間加温還流す. 冷後析出した結晶をろ集, EtOH: ヘキサン (5: 0.5) の混液から再結晶して無色針状晶の **7** を得た. mp 92—93° (356 mg, 83%). *Anal.* Calcd C₂₂H₂₈IN: C, 59.91; H, 6.65; N, 3.31. Found: C, 59.41; H, 6.47; N, 3.31. IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm⁻¹: 3060, 1590, 750, 704. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm: 251. NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.20, 1.30 (3H each, t, *J*=7 Hz each, N (CH₂CH₃)₂), 1.50 (3H, d, *J*=7 Hz, C₂-CH₃), 2.40—3.0 (2H, m, C₃H₂), 3.40, 3.70 (2H each, q, *J*=7 Hz each, N (CH₂-CH₃)₂), 4.25, 4.55 (1H each, d, *J*=14 Hz, C₅-H_AH_B), 4.40—4.60 (1H, m, C₂-H), 7.10—7.30 (10 H, m, aromatic H).

謝辞 本研究に関して薬理効果を測定していただいた藤沢薬工中央研究所の諸氏に感謝致します. また, 元素分析および各種スペクトルを測定していただいた本学測定室の諸氏に感謝致します.

13) 重水で置換すると消失する.