ethylquinoline from (IV). Skimmianine used in this reduction was a sample isolated in 0.06% yield from the fresh leaves of *Skimmia japonica* Thunb. var. *rugosa* Yatabe. By the methylation of nordictamine with diazomethane, dictamine and isodictamine were obtained in almost equal proportions.

(Received October 7, 1952)

22. 杉本典夫, 釘田博至: ピペリジルカルビノール類の合成研究 (第1報)

Diphenyl- 又は Phenyl thienyl-N-methylpiperidylcarbinol 類の合成*

Norio Sugimoto and Hiroshi Kugita: Synthesis of Piperidylcarbinols. I.

Synthesis of Diphenyl- or Phenylthienyl-N-methylpiperidylcarbinol.

(Osaka Research Laboratory, Gohei Tanabe & Co., Ltd.**)

近來新鎮痛剤として Dolantin (Opistan), Amidon, Isoamidon 等が知られており、最近 Adamson¹⁾ が Morphine に匹敵する効力があるという 3-Piperidino-1,1-di(2'-thienyl)-propanol-(1)(A)或は 3-Piperidino-1,1-di(2'-thienyl)-3-methylpropylen-(1) (B) を合成している。

これ等一群の鎮痛作用ある化合物の化学構造上の特徴は、1) Diphenyl 或は Dithienyl 基が同一炭素に結合している事、2) 第三級の窒素又はピペリジン核を有している事、3) 第三級窒素より第一番目又は第二番目の炭素に側鎖を有している事等である。此等の特徴から
$$\begin{array}{c} \text{---CH---CH---N} \begin{array}{c} \text{R} \\ \text{R} \end{array} \\ \text{R}_2 \quad \text{R}_1 \end{array}$$
 の R と R₁ 又は R と R₂ とを数個の

メチレン基で結合してピペリデン核を形成し、これに Diphenyl 又は Dithienyl 基を有するカルビノールを結合せしめたら、薬理的に興味ある化合物を得るものと思ひ、以下の合成を行つた。一般式を図示すれば次の如し。

$R_1=R_2=\text{phenyl}$ 又は $R_1=\text{phenyl}$, $R_2=2\text{-thienyl}$

1) Benzoyl-N-methylpiperidin 類の合成

a) α -Benzoyl-N-methylpiperidin の合成 α -Benzoylpyridin²⁾ (I) を原料としこれのクロルメチラートを常法に依り白金を触媒として水素気流中接触還元して 4 mol の水素を吸収せしめ Phenyl- α -(N-methylpiperidyl)-carbinol (II) を合成した。この接触還元の際生成する物質は単一な物質に非ざる故、生成物は全部ピクリン酸塩となし結晶性ビクラートと非結晶性ビクラートとに分離し、結晶性ビクラートは尙アセトン、メタノールより再三再結晶を行つて次の 4 つの異つた化合物に分離した。

	Pikrat	Freie Base
II. a)	Fp 201~204°	Fp 62°
II. b)	Fp 158~163°	Kp _{3,5} 143~146°
II. c)	Fp 170~172°	Fp 140°
II. d)	油状物	Kp _{3,5} 138~145°

* 1952 年 4 月 30 日, 日本薬学会で発表.

** Honjo-kawasaki, Oyodo-ku, Osaka.

1) D. W. Adamson: J. Chem. Soc. **1949**, 144; *ibid.* **1950**, 885; *ibid.* **1950**, 1039.

2) J. Am. Chem. Soc. **52**, 4006 (1930).

これ等の化合物を夫々アモニヤ水と処理して、遊離塩基となし精製するに II.a), II.b) 化合物は分析の結果2つの * 印不斉炭素に依り当然考えられる2つの異性体である事を知つた。II.c) 化合物については生成物の量が少なくて単なる分析値のみにては構造は不明であつた。II.d) 化合物はその Pikrolonat の融点が $160\sim 163^\circ$ である。異性体である II.a), II.b) 化合物は夫々氷酢中で計算量の無水クロム酸で酸化して、 α -Benzoyl-N-methylpiperidin (III) を合成したのであるが、本化合物の Pikrolonat が Fp $160\sim 163^\circ$ にして前の II.d) 化合物の Pikrolonat と混融しても融点の降下を認めず同一物質であると認められる故、この II.d) 化合物の生成の原因について次の実験を行つた。接触還元の際に水素は正確に 4 mol 吸収せしめたので未還元の Keton 型化合物の存在は考えられず、恐らく減圧蒸溜中に空気酸化されるのではないかと思つて、II.a) 化合物を減圧蒸溜するに溜分中に Pikrolonat として Keton 化合物 (III) を証明したので、恐らくこの II.d) 化合物は減圧蒸溜中に空気酸化で生成せられたものであると想像する。尙念のため II.d) 化合物を酸化白金により水素気流中接触還元するに得た Base は Pikrat として Fp $204\sim 206^\circ$ の II.a) 化合物のみで II.b) 化合物は証明出来なかつた。以上の実験より II.d) 化合物はケトン体 (III) であると思われる。

b) β -Benzoyl-N-methylpiperidin の合成 β -化合物は Phenyl- β -pyridylcarbinol³⁾ (IV) を原料とし、このクロールメチラートを白金触媒で 3 mol の水素を吸収せしめて Phenyl- β -N-methylpiperidylcarbinol (V) を合成した。この場合も α -化合物の時と同様に還元成績体を減圧蒸溜及び石油エーテルより再結晶して次の4つの物質に分離した。

- a) Fp $125\sim 127^\circ$ 無色柱状晶 b) Fp $116\sim 117^\circ$ 無色斜方晶
 c) Kp₅ $153\sim 157^\circ$ Pikrat Fp $193\sim 195^\circ$ d) Kp₅ $114\sim 119^\circ$ Pikrat Fp $154.5\sim 155.5^\circ$

この中で V.a), V.b) の2つの化合物は分析の結果より2個の * 印不斉炭素より考えられる異性体であつた。この V.a), V.b) 化合物の混合物は α -化合物の時と同様計算量の無水クロム酸で酸化を行つて目的物 β -Benzoyl-N-methylpiperidin (VI) (Pikrat Fp $194.5\sim 196.5^\circ$) を好収量で合成した。V.c) 化合物に就いては、 α -化合物の時と同様に減圧蒸溜中の空気酸化が考えられるので Pikrat を形成せしめた所 Fp $193\sim 195^\circ$ で前

3) C. A. 45, 2486 (1951).

記 Keton 体 (VI) の Pikrat に一致し混融しても融点の降下は認められない。尙念の為 V.a), b) 混合体を減圧蒸溜すると溜液中に非結晶の物質を認め、これをピクリン酸塩とすると Fp 193~195° で Keton 体 (VI) である事を証明した。V.d) 化合物については Pikrat の分析の結果より β -Benzyl-N-methylpiperidin である事を証明した。恐らく接触還元中に $-\text{CH}(\text{OH})-$ 基が還元せられて $-\text{CH}_2-$ 基となつたものと思われる。

c) γ -Benzoyl-N-methylpiperidin の合成 γ -化合物は γ -Benzoylpyridin²⁾ (VII) を原料として α -体の時と同様に Jodmethylat を接触還元して Phenyl- γ -(N-methylpiperidyl)-carbinol (VIII) を合成した。本物質は Fp 157~159° の無色の結晶で * 印不斉炭素 1 個を所有するのみである故、得た物質も単一で他の異性体の存在は認めず、尙カルピノール (VIII) は減圧蒸溜を行わず α -体、 β -体の時に認められた Keton 体の生成の実験は行わなかつた。次にカルピノール (VIII) はクロム酸酸化に依り好収量で目的物 γ -Benzoyl-N-methylpiperidin (IX) を合成した。

2) Diphenyl-N-methylpiperidylcarbinol (X, R=C₆H₅) 類の合成

α -, β -, γ -Benzoyl-N-methylpiperidin (III), (VI), (IX) に常法通り Phenylmagnesiumbromid を夫々作用せしめて目的物 α -, β -, γ -N-methylpiperidyl-diphenylcarbinol (X, R=C₆H₅) を合成した。

尙別法として α -Benzoylpyridin (I) に常法通り Phenylmagnesiumbromid を作用せしめ、Diphenyl- α -pyridylcarbinol⁴⁾ (XI) を合成し、これのクロールメチラートを白金触媒で水素気流中還元して、3 mol の水素を吸収せしめて合成した Diphenyl- α -(N-methylpiperidyl)-carbinol (X, R=C₆H₅) は Fp 89° で前記 Diphenyl- α -(N-methylpiperidyl)-carbinol (X, R=C₆H₅) と混融して融点降下を認めず同一物質である。

3) Phenyl-2-thienyl-N-methylpiperidylcarbinol (X, R=2-Thienyl) 類の合成

α -, β -, γ -Benzoyl-N-methylpiperidin (III), (VI), (IX) に常法通り 2-Thienylmagnesiumbromid を作用せしめて夫々目的物 α -, β -, γ -N-Methylpiperidyl-phenyl-(2-thienyl)-carbinol (X, R=2-Thienyl) を合成した。

本研究に当り御指導御鞭撻を賜つた東大菅沢教授並びに秦研究所長に感謝の意を表す。尙分析を施行せられた東京研究所久道富美子氏に謝意を表す。

実 験 の 部

1) Benzoyl-N-methylpiperidin 類の合成 a) α -Benzoyl-N-methylpiperidin の合成 Phenyl- α -(N-methylpiperidyl)-carbinol (II) α -Benzoylpyridin (I) 13.5 g, ヨードメチル 14.0 g, メタノール 35 cc を加圧瓶中沸騰水浴に 3 時間加熱する。メタノールを留去すれば飴状ヨードメチラートを得。これを常法に依り新製 AgCl と処理して淡黄色飴状クロールメチラート 16 g を得。アルコール 70 cc に溶解し酸化白金 0.3 g を加え水素気流中接触還元すれば 4 時間後 4 mol の水素を吸収する。白金を濾別しアルコールを留去し残部に少量の水を加えて溶解し、炭酸カリでアルカリ性となし析出せる油状物をエーテル抽出して、乾燥後溶媒を留去し減圧蒸留し Kp₁₀ 153~162° の無色液体 11.0 g を得。留液は少量のアセトンに溶解しピクリン酸 13.5 g を加えてピクラートを生成せしめ、アセトンより分別結晶後、各部分をメタノールより再結晶して分離する。各ビ

4) Ber. 61, 548 (1928).

クラートを 20% アムモニヤ水と少時間加熱して析出する油をエーテル抽出して各遊離塩基を得.

	Pikrat	得 量	Base	得 量
IIa)	Fp 201~204°	4.5 g	Kp _{5.5} 140~143°	2.1 g
IIb)	Fp 158~163°	9.5 g	Kp _{6.5} 143~146°	3.8 g
IIc)	Fp 170~172°	1.0 g	Fp 140°	0.3 g
IId)	飴 状	5.5 g	Kp _{5.5} 138~145°	2.3 g

IIa) 塩基は固化する故石油エーテルより再結晶し Fp 61~62° の無色板状晶. $C_{13}H_{19}ON$ (Phenyl- α -(N-methylpiperidyl)-carbinol) 計算値 C 76.1, H 9.45, N 6.8, 実験値 C 75.6, H 9.1, N 7.05.

IIb) 塩基は再び Pikrat としてメタノールより再結晶. Fp 166.5~167°, 黄色格子状結晶. $C_{19}H_{23}O_8N_4$ (Phenyl- α -(N-methylpiperidyl)-carbinol Pikrat) 計算値 N 12.9, 実験値 N 12.75.

IIc) 塩基は稀アルコールから再結晶し Fp 140° であつたが分析の結果では構造式不明にして又原料も少量であつたので此れ以上追求しなかつた.

IId) Pikrolonat が結晶となつたので酢エスより再結晶し黄色斜方晶 Fp 160~163°.

α -Benzoyl-N-methylpiperidin (III) (イ) (IIb) 3.8 g を氷酢 60 cc に溶解し 50~60° に於いて攪拌しつつ無水クロム酸 1.3 g を 90% 酢酸 11 cc に溶解した溶液を滴下する. 反応液は反応進行して緑色となる. 滴下に 20 分を要した後 80° に 30 分加熱し反応を完結する. 氷酢は約半量を減圧留去し残部を冷却下に苛性ソーダで中和し, 油状物をエーテル抽出し乾燥後減圧蒸留する. Kp_{5.5} 136~139° の無色液体. 得量 80%. Pikrolonat: 酢エスより再結晶し黄色斜方晶, Fp 160~163°. $C_{23}H_{25}O_8N_5$. 計算値 C 59.1, H 5.35, 実験値 C 59.05, H 5.5. 本化合物は II d) 化合物より誘導せられた Pikrolonat Fp 160~163° と混融し融点降下せず.

(ロ) (IIa) 0.5 g を氷酢 10 cc に溶解し, 無水クロム酸 0.18 g で同様酸化して Kp_{4.5} 135° 0.4 g を得. Pikrolonat: Fp 160~163° (イ) の誘導体と混融して融点降下せず.

IIa) 化合物の空気酸化 II a) 塩基 1 g を減圧蒸留に附し 3.5 mm 減圧, 128.5~129.5° で留出した留分を Pikrat とす. メタノールより再結晶し, IIa) Pikrat Fp 206~207° 1.9 g を得. 母液は濃縮してこれをアムモニヤ水と処理してエーテル抽出し塩基はピクロン酸塩となし酢エスより再結晶し Fp 160~162° で前記 Keton 体 (III) の Pikrolonat と混融して融点降下なし.

IId) 化合物の接触還元 II d) 塩基 0.5 g をアルコール 20 cc に溶解し濃塩酸 2 滴を加え, 酸化白金 0.05 g を触媒として加水素気流中接触還元すれば 1 時間後水素 1 mol を吸収する. アルコールを留去し残部に水を加えて溶解し, 炭酸カリで中和して油状物をエーテル抽出しエーテル溶液からピクラートとして沈澱せしめ, 結晶をメタノールより再結晶 Fp 204~206° 0.6 g を得. 本化合物は II a)-Pikrat と混融して融点降下なし. 尚注意して異性体 II b)-Pikrat を分離せんとしたがこの化合物は認めなかつた.

b) β -Benzoyl-N-methylpiperidin の合成 Phenyl- β -(N-methylpiperidyl)-carbinol (V) Phenyl- β -pyridylcarbinol (IV) より前述の方法に依り製した飴状クロルメチラート 32.6 g をエタノール 100 cc に溶解し酸化白金 0.5 g を加え接触還元すれば水素約 10 L (3 mol) を吸収する. 白金を濾別し, エタノール留去, 残部を水に溶解し炭酸カリで中和してエーテル抽出, エーテル留去, 蒸留して (イ) Kp₂ 116~145° 12.2 g, (ロ) Kp₂ 147~150° 14.6 g を得. (イ) は再三分別蒸留を行つて 2 つの留分に分離し, (ロ) は固化 (Fp 90~110°) したので石油エーテルより再結晶すると次の 2 つの異なつた化合物に分離出来た.

Va) Fp 125~127°	Fp 90~110°	10.5 g (結晶混合物)
Vb) Fp 116~117°		
IIc) Kp ₆ 153~157°		5.5 g (液体)
IId) Kp ₆ 114~119°		7.1 g (液体)

Va) はアセトンより再結晶し無色柱状結晶にして分析の結果は, Phenyl- β -(N-methylpiperidyl)-carbinol に一致. $C_{13}H_{19}ON$ 計算値 C 76.1, H 9.45, N 6.8, 実験値 C 75.7, H 9.3, N 7.1.

Vb) は石油エーテルより再結晶し無色斜方結晶. 分析の結果は V a) の異性体である. $C_{13}H_{19}ON$ 計算値 C 76.1, H 9.45, N 6.8, 実験値 C 75.8, H 9.05, N 6.9.

Vc) は Pikrat となしデオキサンより再結晶し黄色粒状晶 Fp 194.5~196.5°. V d) は Pikrat となしメタノールより再結晶し黄色針状晶, 分析の結果は β -Benzoyl-N-methylpiperidin に一致する. $C_{19}H_{23}O_7N_4$ 計算値 C 54.5, H 5.25, N 13.4, 実験値 C 54.2, H 5.25, N 13.65.

β -Benzoyl-N-methylpiperidin (VI) V a, b) Fp 90~110° 4.0 g を氷酢 80 cc に溶解, 50° に加熱攪拌しつつ無水クロム酸 1.3 g を 80% 酢酸 6 cc に溶解した溶液を 30 分を要し滴下する. 後 90° に 1 時間加熱して反応を完結す. 前記同様に処理して Kp₂ 140~144° 3.5 g (87.5%) の無色の液体を得. Pikrat はデオキサンより再結晶し黄色粒状晶 Fp 194~196°. $C_{19}H_{23}O_8N_4$ 計算値 C 52.75, H 4.65, N 12.95, 実験値 C 52.5, H 4.65, N 12.95. 本化合物は Vc)-Pikrat Fp 194.5~196.5° と混融して融点降下なく同一物質である.

c) γ -Benzoyl-N-methylpiperidin の合成 Phenyl- γ -(N-methylpiperidin)-carbinol (VIII) γ -Benzoylpiperidin 9.1 g, ヨードメチル 14.2 g, メタノール 50 cc を沸騰水中 2 時間反応せしめ, 溶媒を留去すれば残部は黄色に固まる. これを少量のアセトンで洗い次いでアルコールより再結晶し約 80° より 180° に互り熔融する黄色針状晶 13 g を得. メタノール 80 cc に溶解し酸化白金 0.3 g を加え常法通り還元すれば 7 時間後水素 4 mol を吸収する. 白金を汜別しメタノールを留去, 飴状残留物を 50 cc の水に溶解して炭酸カリでアルカリ性となれば Fp 153.5~156° の白色結晶 8.0 g を得. 得量 78%. 稀アルコールより再結晶, Fp 157~159° の無色柱状結晶. $C_{18}H_{19}ON$ 計算値 C 76.1, H 9.45, N 6.8, 実験値 C 75.4, H 9.25, N 6.65.

γ -Benzoyl-N-methylpiperidin (IX) (VIII) 3 g を水酢に溶解し無水クロム酸 1 g の水酢溶液を 75~80° に滴下し後 90° に 20 分間加温反応せしめて α -体と同様処理し, Kp₅ 157~159° 2.1 g (70%) を得. Pikrat はデオキサソニより再結晶し黄色柱状晶 Fp 200.5~202°. $C_{19}H_{20}O_8N_4$ 計算値 C 52.75, H 4.65, N 12.95, 実験値 C 52.9, H 4.65, N 12.65.

2) Diphenyl-(N-methylpiperidyl)-carbinol (X, R=C₆H₅) 類の合成 α -Benzoyl-N-methylpiperidin (III) 1.35 g の無水エーテル 10 cc 溶液をブロムベンゾール 2.3 g, マグネシウム 0.35 g, 無水エーテル 10 cc より製したグリニャ溶液中に滴下する. 後 45 分間還流せしめ塩化アンモン水で分解後エーテル抽出し, エーテル層は再び 10%塩酸で抽出し水溶液は炭酸カリでアルカリ性となしエーテル抽出す. 乾燥後エーテルを留去し, Fp 78~79° の結晶 0.6 g を得.

X, R=C ₆ H ₅	融 点	収率 %	分 析 C ₁₉ H ₂₃ ON	
			計 算 値	実 験 値
α -化合物	無色柱状晶 88.5~89.5° (石油エーテル)	32.2	C 81.1, H 8.15, N 5.0	C 81.3, H 8.0, N 5.3
β - "	無色針状晶 147~148° (稀アルコール)	72.3	同 上	C 80.0, H 7.9, N 5.25
γ - "	無色粒状晶 134~136° (石油エーテル)	46.4	同 上	C 80.7, H 8.05, N 4.95

別法)

Diphenyl-(N-methylpiperidyl)-carbinol (X, R=C₆H₅) の合成 Diphenyl- α -pyridylcarbinol のクロルメチラート (Zp 227°) 6 g をアルコール 100 cc に溶解し酸化白金 0.2 g を加え水素気流中 3 時間振盪して 3 mol の水素を吸収せしめる. 白金を汜別しアルコールを留去して残留物は水を加えて溶解し, 炭酸カリでアルカリ性となしエーテル抽出し, 乾燥後エーテルを留去すれば Fp 81~85° の粗結晶 5.3 g を得. 石油エーテルより再結晶 Fp 89~90°, 囊に合成した化合物と混融して変化せず.

3) Phenyl-2-thienyl-(N-methylpiperidyl)-carbinol (X, R=2-Thienyl) 類の合成 α -Benzoyl-N-methylpiperidin (III) 2.5 g の無水エーテル 30 cc 溶液を 2-Bromthiophen 3.0 g, Mg 0.45 g 及び無水エーテル 30 cc より製したグリニャ溶液に滴下し 3 時間加熱還流せしめる. 冷後塩化アンモン水で分解し前記の如く処理して Fp 88~91° の粗結晶 1.6 g を得.

X, R=2-Thienyl	融 点	収率 %	分 析 C ₁₇ H ₂₁ ONS	
			計 算 値	実 験 値
α -化合物	無色針状晶 93~94° (稀アルコール)	34.2	C 71.05, H 7.3, N 4.85	C 71.3, H 7.3, N 4.85
β - "	無色針状晶 142~143° (稀アルコール)	67.5	同 上	C 70.55, H 7.2, N 5.0
γ - "	無色菱柱状晶 147~148° (石油エーテル)	15.4	同 上	C 71.15, H 7.1, N 4.9

田辺製薬株式会社大阪研究所

Summary

In the hope of finding compounds possessing analgesic properties, six compounds possessing the following general formula were prepared:

The compounds were prepared by the oxidation of α -, β -, and γ -phenyl-N-methylpiperidylcarbinols with a calculated amount of chromic acid in glacial acetic acid to α -, β -, and γ -benzoyl-N-methylpiperidines to which were applied phenyl- or 2-thienylmagnesium bromide. The compounds synthesized are as follows:

$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{phenyl}$, $n = 0$, $n' = 4$: Colorless prisms, m.p. 88.5~89.5°.

$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{phenyl}$, $n = 1$, $n' = 3$: Colorless needles, m.p. 147~148°.

$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{phenyl}$, $n = 2$, $n' = 2$: Colorless granules, m.p. 134~136°.

$\text{R}_1 = \text{phenyl}$, $\text{R}_2 = 2\text{-thienyl}$, $n = 0$, $n' = 4$: Colorless needles, m.p. 93~94°.

$\text{R}_1 = \text{phenyl}$, $\text{R}_2 = 2\text{-thienyl}$, $n = 1$, $n' = 3$: Colorless needles, m.p. 142~143°.

$\text{R}_1 = \text{phenyl}$, $\text{R}_2 = 2\text{-thienyl}$, $n = 2$, $n' = 2$: Colorless rhombs, m.p. 147~148°.

(Received October 8, 1952)

23. 杉本典夫, 釘田博至: ピペリデルカルビノール類の合成研究 (第2報)

Dithienyl-N-methylpiperidylcarbinol 類の合成

Norio Sugimoto and Hiroshi Kugita: Synthesis of Piperidylcarbinols. II.

Synthesis of Dithienyl-N-methylpiperidylcarbinols.

(Osaka Research Laboratory, Gohei Tanabe & Co., Ltd.)

我々は第1報で Diphenyl-又は Phenyl-thienyl-N-methylpiperidylcarbinol 類の合成に就いて報告した。本報は夫々 α, β, γ -Di-(2-thienyl)-N-methylpiperidylcarbinol の合成についての報告であるが、前報で報告した様な方法に依らず、 α, β, γ -Pyridincarbonsäureester (I) を夫々合成し本化合物のクロルメチラートを白金触媒で 3 mol の水素を吸収せしめて夫々対応する α, β, γ -N-Methylpiperidincarbonsäureester (II) を合成し、これに 2-Thienylmagnesiumjodid を作用せしめて目的物 α, β, γ -Di-(2-thienyl)-N-methylpiperidylcarbinol (III) を合成した。このグリニャ反応に於いてこれ等 α, β, γ 3種の化合物の得量は (III)- α 化合物は 44%, (III)- β 化合物は 96%, (III)- γ 化合物は 12.5%であつて、(III)- γ 体の得量は数回繰返しても向上しなかつた。然し 2-Thienyl- γ -(N-methylpiperidyl)-keton が 27%位の得量で合成されている事を知り、このケトン化合物に前記の如く 2-Thienylmagnesiumjodid を作用せしめたが得量は 10%前後であつた。

本研究に当り御指導御鞭撻を賜つたる東大菅沢教授、秦研究所長に厚く感謝の意を表す。尙分析は東京研究所久富美子氏に依り施行せられた。併せて感謝する。

実験の部

N-Methylpiperidin-carbonsäureäthylester (II) 類の合成 ピコリン酸エチルエステル 5 g を常法に依