原料として発生させた。試料蛋白質は pH 5.5 の 1M acetate buffer に 1 cc 当り 2 mg 及び 10 mg の割合に溶解して、各々に一定時間 ketene gas を通じた後、透析し、これにエタノールを加えて沈澱せしめ、沈澱をアセトンで洗浄後真空乾燥。アセチル化進行の程度はアミノ N を測定して、未反応のアミノ N の測定値から換算した場合、反応がうまく進んでいれば上記両濃度に於けるアミノ N の比率は同程度となる筈であるから、これにより判断した。アセチル化反応は室温で ketene gas を 15, 30, 60, 90 及び 120 分の各時間通じて行つた。アミノ N の測定は Van Slyke 法によつて行つた。

tyrosine-OH のアセチル化進行の程度はアセチル化されなかつた tyrosine を Herriott⁸⁾ のいわゆる pH 8 法及び pH 11 法によつて測定比較することにより判定した。該方法は tyrosine-OH の O-acetyl の結合が pH 11 で極めて容易に加水分解されることによるもので、pH 8, pH 11 でそれぞれ得られた値の比は試料蛋白質中の tyrosine の phenol 性 OH のアセチル化の限度を示すものである。

長崎大学薬学部

8) R. M. Herriott: J. Gen. Physiol. **19**, 283(1935).

UDC 547.554.07

242. 堀井善一, 猪居 武: Arylalkylamine 類の合成研究 (第4報¹⁾)

α -Methyl-2-alkoxyphenethylamine 類およびその核置換誘導体の合成*

Zen-ichi Horii and Takeshi Inoi: Studies on the Syntheses of Arylalkylamines. IV.
Syntheses of α -Methyl-2-alkoxyphenethylamines and Nuclear
Substituted Derivatives.

(Pharmaceutical Faculty, University of Osaka**)

As a sympathomimetic amine, α -methyl-2-methoxyphenethylamines show various pharmacological activities. In order to obtain a more effective substance, ring-substituted derivatives of this amine were prepared. The ring substituted allyl phenyl ether, obtained from ring-substituted phenol and allyl bromide, was submitted to the Claisen rearrangement followed by alkylation, the ring-substituted 2-1-alkoxy-2-allylbenzene so obtained was reacted with hydrogen bromide to form ring-substituted 1-alkoxy-2-(2-bromopropyl)benzene, and this was reacted with ammonia or amines to form the corresponding ring-substituted α -methyl-2-alkoxyphenethylamines. The ring-substituted 1-alkoxy-2-propenylbenzene was substituted with a mixture of formic acid and hydrogen peroxide, the product was hydrolyzed with dilute acid, and the ring-substituted 1-alkoxyphenyl-2-propanone so obtained was submitted to reductive amination and Leuckart reaction to form the corresponding amines. These amines were further submitted to N-alkylation reaction and demethylation of the methoxyl group.

(Receivede Jun 17, 1957)

α -methyl-2-methoxyphenethylamine およびその N-アルキル誘導体は鎮咳作用, 抗ヒスタミン作用を有する交感神経刺激剤であるが, 著者等は既にこれ等の工業的合成方法を検討し, 2-(2-halopropyl)anisole または 1-(2-methoxyphenyl)-2-propanone を中間体とする方法^{1,2)} がいずれも有利である事を報告した。今回著者等は更に優れた薬理作用を有する物質を得る目的で, α -methyl-2-alkoxyphenethylamine 類, およびその核置換誘導体の合成を行つた。従来 α -methyl-2-methoxyphenethylamine 類の核置換誘導体としてはこれより methoxyl 基が 1 個多い α -methyl-2,5-dimethoxyphenethylamine が Baltzly³⁾ 等によつて報告されているに過

* 日本薬学会近畿支部昭和 32 年 2 月例会発表。 ** Hotarugaike, Toyonaka, Osaka-fu.

1) 堀井等: 本誌 **77**, 256(1957).

2) 堀井等: 本誌 **77**, 248(1957).

3) B. Baltzly, J. C. Buck: J. Am. Chem. Soc. **62**, 160(1940).

ぎない。著者等は前報までに報告した α -methyl-2-methoxyphenethylamine 類の合成方法に準拠して新たに核に methyl 基, methoxyl 基, halogen を有する一連の α -methyl-2-alkoxyphenethylamine 誘導体を合成した。

即ち各種フェノール類と allyl bromide とをアセトン中で炭酸アルカリの存在下に加熱反応させて得られる allyl phenyl ether 類を Claisen 転位して 2-allylphenol 誘導体とし、これをジアルキル硫酸またはハロゲン化アルキルによりアルキル化して 1-alkoxy-2-allylbenzene 誘導体 (I)~(XI) を得た (Table I)。次いでこれに直接またはエーテル、酢酸等を溶媒として臭化水素を付加させて 1-alkoxy-2-(2-bromopropyl)benzene 誘導体とした (XII)~(XXII), (Table II)。この bromide にアンモニアまたはアミン類をアルコール類を溶媒として耐圧容器中 120~130° に 8 時間加熱反応させて夫々相当するアミン類 (XXIII)~(XLII) を約 20~30% の収率で得た。未

反応の bromide はその大部分が脱臭化水素された不飽和化合物として回収されるが、これ等は第一報²⁾で報告した如く紫外吸収スペクトルから推定して二重結合がフェニル基と共軛した propenylbenzene 類と考えられる。これ等の中の 1 級アミンはアルデヒド類の存在下に NaBH_4 によつて還元的にアルキル化されて N-置換誘導体 (XLIII)~(XLVII) となり、また (XXXIV) から臭化水素酸による methoxyl 基の脱メチル化によつて (XLVIII) を得た。以上の方法によつて得られたアミン類を Table III に示す。また 3 級アミンにヨードメチルを反応させて 4 級アンモニウム塩 (IL)~(LII) を得た。その結果を Table IV に示す。

別に 1-phenyl-2-propanone 誘導体を中間体とする合成法として、先ず原料の 1-phenyl-2-propanone 類 (LIII), (LIV) は核置換 1-alkoxy-2-propenylbenzene に 80% 炭酸と 30% 過酸化水素とをアセトン中約 40° で反応させて得られる formyloxy-hydroxyl 体を希塩酸で加水分解して得た。またアネトールに同様の反応を行つて 1-(4-methoxyphenyl)-2-propanone を 63% の収率で得た。

(LIII) : R = H, OR = 2-OC₂H₅. (LIV) : R = 5-CH₃, OR = 2-OCH₃. (LV) : R = H, OR₁ = 4-OCH₃.

次いで (LIII), (LIV) に少量の水を含むメチルアミンのメタノール溶液とアルミニウムアマルガムを加えて加熱還流して相当する methylamino 誘導体を得たがこれは前記のプロム体 (XII), (XVII) のアミノ化によつて得た (XXIII), (XXXIII) と一致した。また (LV) に Leuckart 反応を行つて α -methyl-4-methoxyphenethylamine (LVI) とし、更に (LV) に前記のメチルアミンと活性アルミニウムによる還元的アミノ化反応を行つて N, α -dimethyl-4-methoxyphenethylamine (LVII) を得、(LVI) から Eschweiler の反応で N, N-dimethyl 体 (LVIII) を得た。

以上の化合物の薬理作用は京都大学医学部薬理学教室藤村助教授等によつて検討中であり、追つて報告される予定である。

本研究に際し研究上の便宜の提供を賜わった日本新薬株式会社に深謝する。また研究の一部を担当された岩井謙治氏に感謝する。なお本研究の費用の一部は昭和31年度文部省試験研究費によつたのでここに感謝の意を表する

Table I. 1-Alkoxy-2-allylbenzene Derivatives prepared from 1-Hydroxy-2-allylbenzene Derivatives

No.	R	R ₁	b.p. (°C/mmHg)	Yield (%)	U. V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ
I	H	C ₂ H ₅	79/5	73	
II	"	C ₃ H ₇	80/5	63	
III	3-CH ₃	CH ₃	82/4	79	269, 273
IV	"	C ₂ H ₅	92/4	81	
V	"	C ₃ H ₇	105/6	68	
VI	5-CH ₃	CH ₃	82/5	93	224, 280, 285
VII	"	C ₂ H ₅	94/9	82	
VIII	"	C ₃ H ₇	93/4	90	
IX	3-OCH ₃	CH ₃	92/2	80	
X	5-OCH ₃	"	84/2	69	
XI	5-Br	"	111/4	80	228, 282, 288

Table II. 1-Alkoxy-2-(2-bromopropyl)benzene Derivatives prepared from 1-Alkoxy-2-allylbenzene Derivatives

No.	R	R ₁	b.p. (°C/mmHg)	Yield (%)	U. V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ
XII	H	C ₂ H ₅	100~101/2 ^{a)}	72	222, 273
XIII	"	C ₃ H ₇	114/2 ^{b)}	71	220, 273
XIV	3-CH ₃	CH ₃	113~114/2 ^{c)}	65	275
XV	"	C ₂ H ₅	120~122/2 ^{d)}	77	274
XVI	"	C ₃ H ₇	128~129/2 ^{d)}	70	275
XVII	5-CH ₃	CH ₃	132~135/12 ^{e)}	68	280
XVIII	"	C ₂ H ₅	109/2 ^{d)}	70	
XIX	"	C ₃ H ₇	125/2 ^{d)}	76	
XX	3-OCH ₃	CH ₃	137~139/2 ^{d)}	68	279
XXI	5-OCH ₃	"	135/2 ^{d)}	68	228, 295
XXII	5-Br	"	138/2 ^{d)}	75	228, 283

a) Anal. Calcd. C 54.33, H 6.13, Found C 54.63, H 6.39.

b) Anal. Calcd. C 56.04, H 6.66, Found C 56.02, H 6.60.

c) Anal. Calcd. C 54.33, H 6.13, Found C 54.11, H 6.16.

d) Unstable (decomposes with the elimination of hydrogen bromide).

e) Anal. Calcd. C 54.33, H 6.13, Found C 54.14, H 6.39.

Table III. α -Methyl-2-alkoxyphenethylamines and Nuclear Substituted Derivatives

No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	b.p.(°C/ mmHg)	Yield (%)	Hydro- chloride m.p. ^{e)} (°C)	Analysis (%)					
								Calcd.			Found		
								C	H	N	C	H	N
XXIII	H	C ₂ H ₅	H	CH ₃	120/ 10	28 ^{a)}	85 ^{f)}	—	—	13.27	—	—	13.34
XXIV	"	"	CH ₃	"	106/3	22 ^{a)}	159~ 161 ^{f)}	52.28	5.54	12.83	52.28	5.40	12.09
XXV	"	C ₃ H ₇	"	"	108/2	20 ^{a)}	158~ 159 ^{f)}	53.33	5.82	12.44	53.32	5.73	12.17
XXVI	3-CH ₃	CH ₃	H	H	99/2	25 ^{a)}	171	61.53	8.45	6.52	61.00	8.57	6.75
XXVII	"	"	"	CH ₃	104/2	32 ^{a)}	131~ 132	62.73	8.77	6.14	62.25	8.77	6.23
XXVIII	"	"	"	CH(CH ₃)	110/2	28 ^{a)}	171	65.22	9.03	5.43	65.07	9.24	5.43
XXIX	"	"	CH ₃	CH ₃	113~ 114/2	25 ^{a)}	137~ 138 ^{f)}	52.28	5.54	12.83	52.12	5.77	12.54
XXX	"	C ₂ H ₅	"	"	102/2	20 ^{a)}	139~ 140 ^{f)}	53.33	5.82	12.44	52.93	5.65	12.21
XXXI	"	C ₃ H ₇	"	"	128/4	" ^{a)}	131~ 132 ^{f)}	—	—	12.06	—	—	11.80
XXXII	5-CH ₃	CH ₃	H	H	104/3	22 ^{a)}	157	61.53	8.45	6.52	61.64	8.68	6.78
XXXIII	"	"	"	CH ₃	107/3	25 ^{a)}	136~ 137	62.73	8.77	6.14	62.24	8.98	6.20
XXXIV	"	"	CH ₃	"	113/4	" ^{a)}	184	64.05	9.10	5.75	64.12	9.28	5.88
XXXV	"	"	$\begin{array}{c} \text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—} \\ \text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—} \end{array} \text{O}$		168~ 170/4	20 ^{a)}	179~ 181	63.03	8.46	4.90	62.94	8.30	5.07
XXXVI	"	"	$\begin{array}{c} \text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—} \\ \text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—} \end{array} \text{CH}_2$		128~ 130/2	22 ^{a)}	188	67.70	9.23	4.94	67.40	9.47	5.04
XXXVII	"	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	120~ 121/2	20 ^{a)}	128	53.33	5.82	12.44	53.75	5.91	12.24
XXXVIII	"	C ₃ H ₇	"	"	156~ 157/2	18 ^{a)}	"	54.30	6.08	12.06	54.34	5.93	11.99
XXXIX	3-OCH ₃	CH ₃	"	"	115~ 117/4	15 ^{a)}	135 ^{f)}	50.44	5.35	12.39	50.64	5.54	12.48
XL	5-OCH ₃	"	"	"	120/5	16 ^{a)}	136 ^{f)}	"	"	"	50.72	5.48	12.37
XLI	5-Br	"	H	"	130/10	18 ^{a)}	157~ 158 ^{f)}	41.90	3.93	11.55	42.09	3.93	11.43
XLII	"	"	CH ₃	"	127~ 128/2	22 ^{a)}	154~ 155 ^{f)}	43.13	4.22	11.17	43.16	4.13	11.00
XLIII	3-CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ -	160/2	55 ^{b)}	141	70.68	7.91	4.58	70.62	7.92	4.58
XLIV	5-CH ₃	"	"	"	175~ 176/5	52 ^{c)}	156	"	"	"	70.74	8.08	4.86
XLV	"	"	"	CH ₂ -	173/3	40 ^{c)}	158~159	61.62	7.11	4.49	61.52	7.38	4.56
XLVI	"	"	"	CH ₂ -	157~ 158/5	38 ^{c)}	124~125	64.96	7.50	4.74	64.78	7.68	4.88
XLVII	"	"	"	CH ₂ CH=CH-	204~ 206/5	40 ^{c)}	129~130	72.38	7.90	4.22	71.81	7.97	4.76
XLVIII	"	H	CH ₃	CH ₃	109~ 111/9	86 ^{a)}	165~167	62.73	8.77	6.14	62.46	8.94	6.53

a) amination of 1-alkoxy-2-(2-bromopropyl)benzenes or nuclear substituted derivatives. b) reductive alkylation of (XXVI). c) reductive alkylation of (XXXII). d) demethylation of (XXXIV). e) recrystallized from ethanol-ether. f) picrate (recrystallized from ethanol).

Table IV. Quaternary Salts of α -Methyl-2-alkoxyphenethylamines and Nuclear Substituted Derivatives

No.	R	R ₁	m.p. (°C)	Yield (%)	Analyses (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
IL	H	C ₂ H ₅	179~180	88	48.14	6.93	4.01	48.37	6.97	4.21
L	"	C ₃ H ₇	168~169	85	49.59	7.21	3.85	49.17	7.18	3.99
LI	5-CH ₃	CH ₃	218~219	90	—	—	4.01	—	—	4.32
LII	5-Br	"	135~137	76	37.69	4.11	3.38	37.74	4.54	3.57

実験の部***

1-Hydroxy-2-allylbenzene 誘導体の合成 相当する allyl phenyl ether 類の Claisen 転位⁴⁾ による。

1-Alkoxy-2-allylbenzene 誘導体 [(I)~(XI)] の合成 一般操作法: (a) フェノール類 1 mol を 3 mol の 20% NaOH に溶解し, 約 50° でジメチル硫酸またはジェチル硫酸の 1.3 mol を加え約 50° に 3 時間攪拌し冷後油分を分取, 20% NaOH, 水で洗浄, 芒硝乾燥, 溶媒留去, 減圧蒸留. (b) KOH 1.5 mol のエタノール溶液にフェノール類 1 mol および propyl bromide 1.5 mol を加え 6 時間還流, 溶媒留去後残留する油分に少量の水を加えエーテル抽出, 希 NaOH 水で洗浄, 芒硝乾燥, 溶媒留去, 減圧蒸留.

1-Alkoxy-2-(2-bromopropyl)benzene 誘導体 [(XII)~(XXII)] の合成 一般操作法: 堀井等²⁾ により (I)~(XI) にそれぞれ臭化水素ガスを直接, または酢酸を溶媒として導入附加させて得られる油分を水洗, 乾燥後減圧蒸留する.

α -Methyl-2-alkoxyphenethylamine 誘導体 [(XXIII)~(XLII)] の合成 一般操作法: 堀井等²⁾ により前記 bromide (XII)~(XXII) と過剰のアンモニアまたはアミン類とをエタノール類を溶媒として耐圧容器中 100~110° に 6 時間反応させ溶媒留去, 塩酸性として中性物質を除去後, 強アルカリ性として遊離する塩基をエーテル抽出, 水洗, 芒硝乾燥, 溶媒留去, 減圧蒸留.

NaBH₄ による α -Methyl-2-alkoxyphenethylamine 誘導体の還元的アルキル化反応 [(XLIII)~(XLVII)] の合成 一般操作法: 堀井等^{1,5)} により 1 級アミン 1 mol, アルデヒド 1.1 mol をメタノール溶媒中で混じ 1 時間還流後一旦冷却して約 30° で NaBH₄ 1 mol のメタノール溶液を攪拌下に滴下, 次いで 1 時間還流, 溶媒留去後塩酸性として分解し以下常法に従って処理.

N,N, α -Trimethyl-2-hydroxy-5-methylphenethylamine (XLVIII) の合成 (XXXIV) 5.9 g を 69% HBr 50 g に溶解し油浴中に還流, 反応液の 1 滴をとり濃 KOH 溶液に加えて白濁を生じなくなるに至らせた後減圧下に濃縮, アンモニア水で中和, 遊離する油分をエーテル抽出, 水洗, 芒硝乾燥, 減圧蒸留.

N,N, α -Trimethyl-2-alkoxyphenethylamine methiodide 誘導体 [(IL)~(LII)] の合成 一般操作法: 3 級アミン 0.1 mol に 0.03 mol の微細末とした無水炭酸ソーダを加え, 攪拌下に 0.2 mol のヨードメチルを滴下, 一夜放置後固状物をエタノール-エーテルから再結晶.

1-(2-Ethoxyphenyl)-2-propanone (LIII) の合成 1-(2-methoxyphenyl)-2-propanone⁶⁾ と同様に 2-(2-bromopropyl)phenetole のアミノ化に際して回収される 2-propenylphenetole (bp₂ 95°) 16.2 g, アセトン 30 cc の混液に 38~40° で 80% 義酸 60 g および 30% 過酸化水素 13.6 g の混液を攪拌下に加え約 2 時間攪拌を続けた後一夜放置, 減圧下に義酸およびアセトンを留去, 残留油分に 15% 塩酸 100 cc を加え沸騰水浴上に 5 時間攪拌, 冷後エーテル抽出, 水洗, 芒硝乾燥, 減圧蒸留. bp₂ 120°, 5.7 g (32%). セミカルバゾン mp 138°. C₁₂H₁₇O₂N₃ 計算値 C 61.25, H 7.28, N 17.86, 実験値 C 61.28, H 7.39, N 17.67.

1-(2-Methoxy-5-methylphenyl)-2-propanone (LIV) の合成 1-(2-methoxy-5-methylphenyl)-1-propene (bp₂ 92°) 16.2 g を前記 (LIII) と同様に処理. bp₂ 125°, 4.8 g (27%). セミカルバゾン mp 149~150°. C₁₂H₁₇O₂N₃ 計算値 C 61.25, H 7.28, N 17.86, 実験値 C 61.33, H 7.29, N 17.93.

活性アルミニウムによる (LIII), (LIV) の還元的アミノ化反応 1-(2-methoxyphenyl)-2-propanone の還元的アミノ化反応¹⁾ と同様に (LIII), (LIV) に少量の水を含む過剰のメチルアミンのエタノール溶液と共に表面をアマルガム化した Al 片を加え 2 時間還流. 後常法により処理, bp₂ 92°, bp₂ 105° の塩基を何れも収率 80% で

*** mp および bp は未補正.

5) 堀井等: 本誌 75, 1161(1955).

4) L. Claisen, O. Eisleb: Ann. 401, 79(1913).

6) 堀井等: 本誌 77, 252(1957).

得た。これ等のビクラートまたは塩酸塩はそれぞれ mp 85°, mp 136° であり先の bromide のメチルアミンによるアミノ化で得た (XXIII), (XXXIII) の塩と一致した。

1-(4-Methoxyphenyl)-2-propanone (LV) の合成 アネトール 14.8 g につき前記 (LIII) と同様に処理する。bp₄ 115°, 10.3 g (63%)。セミカルバゾン：mp 184°。C₁₁H₁₅O₃N₂ 計算値 C 59.71, H 6.83, N 18.99, 実験値 C 59.85, H 6.90, N 18.73。

α-Methyl-4-methoxyphenethylamine (LVI) の合成 (LV) 5.0 g, 80% 義酸 6.9 g および尿素 3.65 g からなる混合物を油浴中 110~120° に 2 時間加熱し次いで 1 時間を要して 180° に至らせその温度に 3 時間保つ。冷後 15% 塩酸 14 cc を加え直火上に 1 時間還流, 加水分解し再び冷却, 中性物質をエーテルで抽出除去し 20% 水酸化ナトリウムで強アルカリ性としてエーテル抽出, 水洗, 芒硝乾燥, 減圧蒸留。bp₅ 98~99°, 2.4 g (48%)。塩酸塩：mp 210°。C₁₀H₁₆ONCl 計算値 C 59.53, H 8.00, N 6.94, 実験値 C 59.38, H 7.76, N 7.15。

N,α-Dimethyl-4-methoxyphenethylamine (LVII) の合成 (LV) 8.2 g, 40% モノメチルアミン水溶液 12 g, エタノール 80 cc からなる混液中に活性アルミニウム 5 g を加え 3 時間還流。冷後濾過し濾液を常法に従って処理。bp₄ 102~103°, 7.3 g (82%)。塩酸塩 mp 177°。C₁₁H₁₈ONCl 計算値 C 61.25, H 8.41, N 6.49, 実験値 C 61.38, H 8.63, N 6.80。

N,N,α-Trimethyl-4-methoxyphenethylamine (LVIII) の合成 (LVI) 5.5 g, 35% ホルムアルデヒド 3.5 g, 80% 義酸 1.8 g および義酸ソーダ 1.8 g からなる混合物を水浴上で 3 時間加熱後, 20% 水酸化ナトリウムで強アルカリ性としてエーテルで抽出し, 水洗, 芒硝乾燥, 減圧蒸留。bp₅ 118~119°, 5.5 g (86%)。塩酸塩：mp 160°。C₁₂H₂₀ONCl 計算値 C 62.73, H 8.77, N 6.14, 実験値 C 62.61, H 8.68, N 6.20。

大阪大学薬学部

UDC 547.784.2'435

243. 岡野定輔, 児島昭次, 深川安彦：アゾ蛋白免疫法の研究 (第3報*)

ハプテンの合成 その 2** Phenylenediamine 類, Choline, Dialkylaminoethanol 類
及び DL-Alaninol の L-Histidyl 誘導体

Sadasuke Okano, Shoji Kojima, and Yasuhiko Fukagawa : Studies on Azoprotein Immunization. III. Synthesis of Haptenes. (2). L-Histidyl Derivatives of Phenylenediamines, Choline, Dialkylaminoethanols, and DL-Alaninol.

(Pharmaceutical Faculty, University of Kumamoto***)

Using N^α-p-nitrobenzyloxycarbonyl-L-histidine (I) as the starting material, N-L-histidyl-o(or m)-phenylenediamine, O-L-histidylcholine, L-histidine 2-dimethylaminoethyl ester, and L-histidine 2-diethylaminoethyl ester were prepared. N-L-Histidyl-DL-alaninol was prepared from N^α-benzyloxycarbonyl-L-histidine. The phenylenediamine derivatives were obtained by the catalytic reduction of the corresponding N-(N^α-p-nitrobenzyloxycarbonyl-L-histidyl)-nitroanilines with palladium black catalyst, and were optically active. Diazotization of the aromatic amino group in the histidylphenylenediamine and coupling with 2-naphthol showed that the *meta*-derivatives undergo this coupling while the *ortho* derivatives do not, and this was assumed to be due to intramolecular condensation of the diazonium group in the *ortho* derivative to form an azimino type compound. Preparation of the esters of histidine with choline and dialkylaminoethanol effected through the anhydride of (I). This was especially facile in the reaction with choline and its hydrochloride was obtained in a high yield of 88%. This method of choline ester synthesis seems to be recommendable for the preparation of choline ester of amino acids in general. Action of three kinds of alkylaminoethanols against isolated intestine of a rabbit was tested by the Magnus method.

(Received June 19, 1957)

前報で著者等は histidyl 誘導体の合成に当つてヒスチジンの α-アミノ基を保護するのに p-nitrobenzyl chlo-

*,¹⁾ 第2報：本誌 77, 1055 (1957)。

** 第2報をハプテンの合成 その 1 とする。

*** Kuhonji, Ohe-cho, Kumamoto.