いて研究した結果, Table II 及び III に示すように, ケイタングステン酸 1mol に対してテオブロミンは 4.04mol, テオフィリンは 4.00mol 結合し, 軽い白色沈澱を生成する (小川の研究によればカフェインの場合は 3.05mol 結合する.) なお滴定線は終点附近ではやや直線を離れ, 試料の残余電流と試薬の *ia* 直線との間に曲線部分が含まれる事はカフェインの場合と同様である. Fig. 3 にテオブロミンの滴定線を示した.

テオブロミン及びテオフィリンの定量 以上に述べた条件すなわち, 加電圧 -0.80V , 滴定中の塩酸濃度 1.5N 以上 (滴定開始時の全容 15cc), 滴定試薬としてケイタングステン酸溶液を用いて $25\text{mg}\sim\text{数 mg}$ のテオブロミン及びテオフィリンを約30分位で迅速に定量する事が出来る.

終りに終始御指導を賜った大阪市立工業研究所杉原瑞穂博士及び奥田秀雄氏に深謝する.

実 験 の 部

試料 テオブロミン (石津製薬製・化学用), テオフィリン (岸田薬品製・最純), ケイタングステン酸 (関東化学製), 以上の中テオブロミンは水に対する溶解度が小さいため 1.5N HCl に溶解し, 他は脱イオン水に溶解して用いた.

装置 電流滴定には柳本製直視ポーラログラフ装置を用い, 電解瓶は常法のものを使用した. 水銀滴下電極を指示電極, 対極として飽和甘汞電極を用い, 溶存酸素の除去には N_2 ガスを使用した. 室温は $14\pm 1^\circ$ に調節し, 液温を 14° に保つようにした.

ポーラログラムの作製には柳本製 RP-2 型自記ポーラログラフ装置を用い, 恒温槽を使用した.

大阪市立工業研究所

*** ケイタングステン酸の -1.0V 以前に於ける拡散電流は塩酸中よりも, 支持塩として 0.1M KCl を用いた場合の方が明らかに観察出来る.

UDC 615.733:547.747.07

高橋西蔵*, 刈米和夫**: 蛔虫駆除薬の研究 (第3報***) DL-Proline の新合成法

Torizo Takahashi and Kazuo Kariyone: Studies on Insecticides. III.

New Synthesis of DL-Proline;

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto,*
and Research Laboratory, Fujisawa Pharmaceutical Industries, Ltd.**)

3,3-Dibromo-2-piperidone (II), obtained by bromination of 2-piperidone in the presence of phosphorus pentachloride, was submitted to reduction with Raney nickel at atmospheric pressure, in the presence of equimolar amount of triethylamine, and 3-bromo-2-piperidone (III) was obtained. Its hydrolysis with conc. hydrochloric acid and treatment of the crude product with conc. sodium hydroxide effected cyclization to (V). This was converted to (VI) with hydrochloric acid and subsequent treatment with silver carbonate followed by hydrogen sulfide gave DL-proline.

(Received April 24, 1958)

前報において著者等は蛔虫駆除作用を目的とする α -及び β -カイニン酸誘導体の合成について報告した¹⁾. 本報においてはカイニン酸の基本骨格たる proline の新合成法について報告する. 2-piperidone を經由する proline の合成は従来より知られているが, 何れも 3,3-dihalo-2-piperidone より 2,2-dihalo-5-aminovaleic acid を経て pyrroline-2-carboxylic acid とし, これを還元して proline を得るか²⁾, 先に 5-aminovaleic

* Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

** Kashima-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

*** 第2報: 本誌 77, 182 (1957).

1) 高橋, 岡田, 刈米: 本誌 77, 178, 182 (1957).

2) A. Heymans: Ber. 66, 846 (1933); R. Gaudy, et al.: Can. J. Research, 28, 207 (1950).

acid として 2-halogen 化後閉環を行つている³⁾。著者等は Chart 1 に示す如く, 3,3-dihalo-2-piperidone を直ちに還元して 3-halo-2-piperidone を經由する新法で DL-proline を合成した。

Chart 1.

2-piperidone を五塩化リンの存在下, ブロム化して得た 3,3-dibromo-2-piperidone (II)⁴⁾ (mp 172~173°) を等モルのトリエチルアミンの存在下, Raney-Ni を用い, 常圧水素添加を行うと速かに水素を吸収して 3-bromo-2-piperidone (III) を得。これを濃塩酸で加水分解後 (IV) を取り出すことなく, 直ちに濃水酸化ナトリウム溶液で処理閉環して (V) に変化させ, 塩酸によつて (VI) とした後炭酸銀, ついで硫化水素で処理して DL-proline を合成した。

本研究に御便宜を賜つた藤沢薬品工業株式会社々長藤沢友吉氏及び会社各位, 並びに元素分析を担当された京大元素分析センターの諸氏に深謝する。

実 験 の 部

3-Bromo-2-piperidone (III) 3,3-dibromo-2-piperidone 6g, triethylamine 1.6g, MeOH 50cc, Raney-Ni W-2 約 1g を用い, 常圧で還元を行うと速かに計算量の H₂ を吸収。触媒を濾別し, 溶媒留去後無水トルエンにて繰返し熱時抽出, トルエンを留去後 Me₂CO より再結晶。得量 3.1g。白色針状晶。分析用サンプルは更にトルエン-Me₂CO の操作を行う。mp 147°, C₅H₉ONBr 計算値 C 33.74, H 4.45, N 7.87, 実験値 C 33.68, H 4.21, N 7.54。

DL-Proline (VII) (III) 3g, conc HCl 15cc を油浴上 8 時間還流, 脱色炭処理後 HCl を減圧留去, 残留物を EtOH 少量に溶解, 完全に HCl を駆逐, 粗製のまま水 5cc に溶解, 別に NaOH 5g を水 6cc に溶解したもの少量宛加え, 5 日間密栓放置後水蒸気蒸留により残存する微量の triethylamine を除き, HCl 酸性とし, 水を減圧留去, 残留物を EtOH にて熱時抽出後乾固し, 少量の水に溶解, 過剰の新製した Ag₂CO₃ を加えて水浴上に遮光しながら 1 時間加温後濾別し, 濾液に H₂S を通じ, 脱銀後水を留去して残留物を EtOH, ジオキサンより再結晶。mp 204°, 白色粒晶 1.2g を得。ニンヒドリン反応黄色, リーベルマン反応青色, 冷時 KMnO₄ 溶液及び Br₂ を脱色しない。ピクラー特 mp 136°, C₅H₉O₂N 計算値 C 52.16, H 7.88, N 12.17, 実験値 C 51.98, H 8.16, N 12.05。

京都大学医学部薬学科
藤沢薬品工業株式会社大阪研究所

3) E. Fischer, et al.: Ber. **42**, 1022, 2989 (1909); L. E. Schniepp, et al.: J. Am. Chem. Soc. **57**, 1557 (1935).

4) A. Heymans: Ber. **66**, 846 (1933).