105. 森川利秋： ヒョリン作用を有する化合物の合成 (第4報*1)

Toshiaki Morikawa: Syntheses of Cholinergic Compounds. IV.

(Tokyo Women's Medical College*²)

Fourteen kinds dimethylamino-1,1-diphenylalkane, with straight-chain alkyls of 1~5 carbon atoms, and their methiodides were prepared. The intensity of antihistaminic and anticholinergic activity of these compounds, tested by the Magnus method, became stronger as the position of the functional group moved away from the phenyl group, became the maximum at alkyls with 3~5 carbon atoms, and decreased thereafter. The presence of alkyl group in carbon atoms away from that bonded with functional group generally lowers the activity, but fortifies the anticholinergic activity in methiodides. Pharmacological activity of amines, dimethylamines, and their methiodides possessing alkyl, phenylalkyl, 2-pyridylalkyl, alkyls with phenyl group on either end, and alkyls with two phenyl groups on one end, is dependent on the overall size and length of the portion bonded with functional group in intensity and activity. When the diameter of a benzene ring is taken as the length of a carbon chain with approximately 3.2 carbon atoms and the value is added to that of the alkyl group, the intestinal contraction action in the methiodides gradually increases with increasing number of carbon atoms in the alkyl chain up to 4~5 and decreases with increasing number (up to 7~8) of carbon atoms thereafter. In compounds possessing a benzene ring, the action changes to intestinal alleviation from this point, which action gradually becomes stronger, reaching the maximum at 9.4~11.4 carbon atoms, and becomes weaker thereafter. The peak of intestinal alleviation action in the amino and dimethylamino compounds possessing two phenyl groups is also present at the same number of carbon atoms.

(Received August 24, 1959)

著者は第3報^{*1}において(A)式に示す化合物を合成し、併せてその薬理作用について述べた。

すなわちモルモット腸管による著者等の実験によれば、(A) 式中アルキルの炭素数 1 個のものの methiodide は腸管収縮作用を示し、2 個以上では腸管緩解作用を示し、炭素数の増加とともにその作用は漸増し、炭素数 4~5 個で頂点を示し以下減弱する。また一般にアルキルの炭素数の増加、換言すれば官能基 R が 2 個のフェニル基から遠ざかるにつれて、その抗ヒスタミン作用および抗コリン作用が増強し、同じ炭素数のアミノおよびジメチルアミノ化合物の間では官能基が一方のフェニル基に片寄つたものの方が作用が強いことを報告した。

本報においてはつぎに示すアルキルの炭素数 1~5 個の dimethylamino-1,1-diphenylalkane およびその methiodide を合成し、三沢、北原、大田^{*3}と協力し、その薬理作用を検討した。

(I) N,N-Dimethyl-diphenylmethylamine	(IX) 2-Dimethylamino-1,1-diphenylpentane
(II) 1-Dimethylamino-1,1-diphenylethane	(X) 3-Dimethylamino-1,1-diphenylpropane
(III) 1-Dimethylamino-1,1-diphenylpropane	(XI) 3-Dimethylamino-1,1-diphenylbutane
(IV) 1-Dimethylamino-1,1-diphenylbutane	(XII) 3-Dimethylamino-1,1-diphenylpentane
(V) 1-Dimethylamino-1,1-diphenylpentane	(XIII) 4-Dimethylamino-1,1-diphenylbutane
(VI) 2-Dimethylamino-1,1-diphenylethane	(XIV) 5-Dimethylamino-1,1-diphenylpentane
(VII) 2-Dimethylamino-1,1-diphenylpropane	(XV) Benzophenone methylimide
(VIII) 2-Dimethylamino-1,1-diphenylbutane	

*1 第3報：本誌 80, 463(1960).

*² Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo.

*3 同愛記念病院：三沢敬義，北原静夫，東京女子医科大学：大田和子。

Table I. Concentrations of the Compounds for 50% Relaxation of the Contraction of Guinea Pig Ileum caused by Histamine or Acetylcholine (Magnus Method)

Series	Compd. No.	<div> <div>Reagent</div> <div> $(C_6H_5)=Alkyl$ $\begin{array}{c} R \\ \\ >C=N(CH_3)_2 \\ \\ I \end{array}$ </div> </div>	$N(CH_3)_2 \cdot HCl$ <div>Hist. (1 × 10⁻⁴) Ach. (1 × 10⁻⁵)</div>		$N(CH_3)_3 \cdot I$ <div>Hist. (1 × 10⁻⁴) Ach. (1 × 10⁻⁵)</div>	
K	(XV)	$\begin{array}{c} R \\ \\ >C=N(CH_3)_2 \\ \\ I \end{array}$	—	—	—	0.05 ^{a)}
	(I)	$>CH-R$	0.8 ^{a)}	0.6 ^{a)}	(methobromide cholinergic)	
	(II)	$\begin{array}{c} R \\ \\ >C-CH_3 \end{array}$	0.25	0.5	—	—
	(III)	$\begin{array}{c} R \\ \\ >C-CH_2-CH_3 \end{array}$	0.2	0.4	—	—
	(IV)	$\begin{array}{c} R \\ \\ >C-CH_2-CH_2-CH_3 \end{array}$	0.15	0.3	—	—
	(V)	$\begin{array}{c} R \\ \\ >C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3 \end{array}$	±	0.05	—	—
L	(VI)	$>CH-CH_2-R$	1.1	40	0.2	1.2
	(VII)	$\begin{array}{c} R \\ \\ >CH-CH-CH_3 \end{array}$	0.5	0.5	0.15	4.5
	(VIII)	$\begin{array}{c} R \\ \\ >CH-CH-CH_2-CH_3 \end{array}$	0.6	0.6	0.15	7
	(IX)	$\begin{array}{c} R \\ \\ >CH-CH-CH_2-CH_2-CH_3 \end{array}$	0.5	0.6	0.1	10
M	(X)	$>CH-CH_2-CH_2-R$	4	40	0.2	40
	(XI)	$\begin{array}{c} R \\ \\ >CH-CH_2-CH-CH_3 \end{array}$	3	25	2	300
	(XII)	$\begin{array}{c} R \\ \\ >CH-CH_2-CH-CH_2-CH_3 \end{array}$	2	30	1	100
N	(I)	$>CH-R$	0.8	0.6	(methobromide cholinergic)	
	(VI)	$>CH-CH_2-R$	1.1	40	0.2	1.2
	(X)	$>CH-CH_2-CH_2-R$	4	40	0.2	40
	(XIII)	$>CH-CH_2-CH_2-CH_2-R$	1.8	70	0.3~0.35	100
	(XIV)	$>CH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-R$	2	150	0.4	85~100
O	(V)	$\begin{array}{c} R \\ \\ >C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3 \end{array}$	±	0.05	—	—
	(IX)	$\begin{array}{c} R \\ \\ >CH-CH-CH_2-CH_2-CH_3 \end{array}$	0.5	0.6	0.1	10
	(XII)	$\begin{array}{c} R \\ \\ >CH-CH_2-CH-CH_2-CH_3 \end{array}$	2	25	1	100
	(XIV)	$>CH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-R$	2	150	0.4	85~100
P	(IV)	$\begin{array}{c} R \\ \\ >C-CH_2-CH_2-CH_3 \end{array}$	0.15	0.3	—	—
	(VIII)	$\begin{array}{c} R \\ \\ >CH-CH-CH_2-CH_3 \end{array}$	0.6	0.6	0.15	7
	(XI)	$\begin{array}{c} R \\ \\ >CH-CH_2-CH-CH_3 \end{array}$	3	25	2	300
	(XIII)	$>CH-CH_2-CH_2-CH_2-R$	1.8	70	0.3~0.35	100

Q	(III)	$\begin{array}{c} > \text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{R} \end{array}$	0.2	0.4	—	—
	(VII)	$\begin{array}{c} > \text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{R} \end{array}$	0.5	0.5	0.15	4.5
	(X)	$> \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$	4	40	0.2	40
	Diphenhydramine·HCl (=CHOCH ₂ CH ₂ -R)		60	10	—	—
	Methylephedrine·HCl		0.05	0.1	—	—
	Atropine·H ₂ SO ₄		0.15	3000	—	—

a) reciprocal of concentration ($\times 10^3$)

Table I は Magnus 法による実験において、標準試薬 (1 万倍ヒスタミンおよび 10 万倍アセチルコリン) により収縮させたモルモット小腸を 50% 緩解させるに必要なこれら化合物の希釈倍数を示し、その薬理作用が化学構造の変化とともに推移する状態を見やすくしたものである。

Table I 中 K, L, M は官能基が 2 個のフェニル基から一定の距離にある場合、官能基より末端にあるアルキルの薬理作用におよぼす影響を観察したものである。この場合 methiodide の抗コリン作用と、その他の薬理作用とは全然異なつた結果を來たしている。methiodide の抗コリン作用では、末端のアルキルの炭素数の上昇と共に抗コリン作用が上昇しているが、methiodide の抗ヒ作用およびジメチルアミノ化合物の抗ヒ、抗コリン作用では、末端アルキルの炭素数の増加は逆に作用を減弱させる方向に働いている。しかしこの影響は次に述べる 2 個のフェニル基と官能基の間の炭素数の薬理作用におよぼす影響に比べると弱い。

N 系は官能基より末端にアルキル基を有しない一連の化合物を並べたもので官能基と 2 個のフェニル基の間の炭素数の増加に伴う薬理作用の推移をあらわしたものである。本系では官能基が 2 個のフェニル基から遠ざかるにつれて、その薬理作用が顕著に増加してゆく様が見られる。methiodide の場合では前報^{*1} の両端にそれぞれ 1 個のフェニル基を有するアルキルトリメチルアンモニウム塩の場合と同様に、アルキルの炭素数 1 個では腸管収縮作用を示し、以下緩解作用に变じ、漸増し、炭素数 4~5 で頂点を示している。また Table I 全体を通じ明らかに見られることは、官能基がフェニル基から離れるにつれて作用が著しく増強している点であり、官能基より末端のアルキル基の影響は第二義的な力しかもっていない。しかも官能基とフェニル基の間の炭素数の増加にともなう薬理作用の増強にも限界があり、一般に官能基の結合する位置が、フェニル基から数えて 3~5 番目の炭素原子にある場合最強である。

表中 O, P, Q 系列は官能基と 2 個のフェニル基の間の炭素数の影響と、官能基より末端にあるアルキルの炭素数の影響の二つの因子が重複して作用をおよぼしている例である。右端の methiodide の抗コリン作用では、官能基より末端のアルキルは増強的に作用するので、官能基がフェニル基に接近している場合でも末端アルキルがその減弱を補い、作用の低下は比較的少ない。methiodide の抗コリン作用以外のものでは、末端アルキルは減弱的に作用するので官能基がフェニル基に接近するにつれて、末端アルキルがその減弱を促進し、急速度にその作用が低下している (O, P, Q と N とを比較)。

つぎに腸管緩解作用の頂点と官能基の位置との関係については、フェニル基と官能基の間の炭素数の増加とともに作用が向上し炭素数 3~4 ですでに頂点を示しているものがかなり多い。炭素数 5 まで上昇しているものもあるが恐らくそれが頂点ではないかと考えられる。この点両端にフェニル基を有する前報^{*1} の化合物とかなりよく似ている。

Table I の化合物の薬理作用は (I) の場合を除き全般的に腸管緩解作用を示した両端にフェニル基を有する化合物に比較して作用が著しく強くなっている。抗ヒ、抗コリン作用中抗コリン作用が強く現われ、特に methiodide で著しい。diphenhydramine は (XIII) の 2 番目のメチレン基を酸素原子に置き換えた化学構造のものであるが、その抗ヒ作用は (XIII) の 33 倍の強さをもっている。

最後に本報まで^{*1, 2)} で報告した alkyl, phenylalkyl, 2-pyridylalkyl, 両端にフェニル基を有する alkyl, 一端に 2 個のフェニル基を有する alkyl のアミン、ジメチルアミンおよびその methiodide の薬理作用の推移を総括的にみると、置換基であるフェニル、ピリジル基の種類、数、位置および薬理作用の種類等によつて多少の

1) 加藤, 森川, 鈴木: 本誌 72, 1177(1952).

2) 森川: 本誌 75, 593(1955).

相違があるが、官能基に結合している部分の長さや大きさが大きく関与しているように考えられる。今ベンゼン核やピリジン核の直径を大略炭素数 3.2 個の炭素鎖の長さに相当するものとし alkyl 基に加算して計算すると methiodide ではアルキルの炭素数 1 から 4~5 まで腸管収縮作用が漸増して頂点に達し、以後 7~8 まで収縮作用が順次減弱消滅し、ベンゼン核を有するものでは、ついで腸管緩解作用に变じ漸増して 9.4~11.4 で頂点に達し以下減弱する。2 個のフェニル基を有するアミノ、ジメチルアミノ体の腸管緩解作用の頂点も同じ炭素数のところにある。

これら化合物の合成については表中 K 系の化合物に関する報告が少ない。Sommelet³⁾ は (XV)⁴⁾ に Grignard 反応を施し (II) を得ているが詳しい記載がない。Miroslov 等⁵⁾ は diphenylmethylacetoneitrile, acetamide の行程を経て (II) のアミノ化合物を得ている。著者は (II), (III), (IV), (V) について Sommelet の方法を採用し比較的容易にこれらの化合物を合成した。(XV)化合物の塩酸塩は吸湿性であり水により加水分解する。picrate, methiodide は日時の経過とともに分解し、またエタノール、アセトンを溶媒として再結すると純に得られない。methiodide をアルコール中加熱すると mp 140~144° の無色柱状の結晶を得、 $(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{HI}$ (mp 140~147°) と混融するも融点降下を示さない。また (II), (III), (IV), (V) にエーテル中ヨウ化メチルを加えるも methiodide の結晶を生じない。水浴上加熱または数日放置すると分解生成物と考えられる少量の結晶を生じる。(VI) はエーテル中 2,2-diphenylethyl chloride とジメチルアミンの反応では得られない。mp 80~82° の結晶を得た、1,1-diphenylethanol⁴⁾ と思われる。(VII), (VIII), (IX) は相当するケトンの Leuckart 反応により目的とするアミノ化合物を得ようとしたが反応は順調に進行せず、ケトンを同量の義酸アンモンと封管中加熱して得られた formyl 化合物は (VII) の場合では目的物に該当する結晶を得るが収率が悪く、(VIII), (IX) の場合は 2 分子縮合したものを得、目的物の収量は極めて少ない。これに反しケトンのオキシムの還元では順調に目的とするアミンを得た。(XIII) 化合物は 2,2-diphenylethyl chloride を diethyl malonate に結合させ、脱炭酸、還元、臭素化、ジメチルアミノ化により合成せんとしたが、トルエン中ナトリウムアミドを用いる第一結合行程においては、2,2-diphenylethyl chloride は脱塩酸、転位を行ない stilbene と思われる mp 121~122° の結晶を生じ成功しない。diphenyl ketone に 3-phenoxypropylmagnesium bromide を反応させる方法は、後に述べる 4-phenoxybutylmagnesium bromide では順調に進行するが、この場合 3-phenoxypropyl bromide とマグネシウムと反応して生じた Grignard 試薬が、副反応として phenoxy 基に作用するものとみえ、比較的多量のフェノールを遊離し目的物は得られない。diphenylacetoneitrile にトルエン中ナトリウムアミドを用い 3-dimethylaminopropyl bromide を結合する反応は比較的順調に目的物を得た。(XIV) 化合物の合成は Benoit 等⁶⁾ による diethylamino 体の合成法に準じて行なつた。すなわち 4-phenoxybutylmagnesium bromide と diphenyl ketone より 60% の収率で 1,1-diphenyl-5-phenoxy-pentanol を製し、重硫酸カリウムによる加熱脱水、パラジウム炭を触媒とする接触還元により 5-phenoxy-1,1-diphenylpentane を得、つぎにフェニル基の脱離、臭素化、ジメチルアミノ化により目的物を得た。

実 験 の 部

1-Dimethylamino-1,1-diphenylalkane (II³⁾, III, IV, V) benzophenone chloride⁷⁾ 1 mol に aq EtOH 中過剰の MeNH_2 を反応させて得た benzophenone methylimide⁴⁾ (XV) に Et_2O 中 MeI を冷時反応させ、析出する結晶を Et_2O で洗浄、冷時乾燥して methiodide を得。これを少量ずつ、等 mol の alkyl magnesium halide の Et_2O 溶液に加え、後数時間加温還流。水で分解、 Et_2O 層を脱水乾燥後蒸留。

2-Dimethylamino-1,1-diphenylalkane (VI, VII, VIII, IX) (VI) は diphenylacetyl chloride⁸⁾ に Me_2NH を反応させて得た diphenylacetodimethylamide (mp 131~132°) を LiAlH_4 で常法により還元して得た。(VII), (VIII), (IX) はそれぞれ対応するケトンの oxime を EtOH と Na で還元してアミノ体とし、ホルマリン

3) Sommelet : Compt. rend. **183**, 303(1926). (Beilstein, II, 7, 355).

4) *Idem* : *Ibid.* **184**, 1338(1927). (Beilstein, II, 7, 355).

5) M. Protiva, *et al.* : Chem. Listy **47**, 1621 (1953)(C. A. **49**, 248(1955)).

⁴⁾ 1,1-diphenylethylen : mp 8~9° (Beilstein, II 5, 639).

1,1-diphenylethanol : mp 81° (Beilstein, II 6, 685).

6) G. Benoit, R. Delavigne, F. Eliopoulos : Ann. pharm. franç. **10**, 181(1952) (C. A. **47**, 2147(1953)).

7) L. H. Cone, C. S. Robinson : Ber. **40**, 2161(1907) (Beilstein, I 5, 590).

8) Staudinger : *Ibid.* **44**, 1622(1911) (Beilstein, I 9, 281).

義酸法によりジメチルアミノ化合物とした。

3-Dimethylamino-1,1-diphenylalkane (X, XI^{9,10}, XII) (X) は 3,3-diphenylpropanol をベンゼン中 PBr₃ で bromide とし, Et₂O 中冷時 Me₂NH を作用させて得たが得量はきわめて少ない。(XI), (XII) は対応するケトンの oxime を前記同様に処理しジメチルアミノ体とす。

4-Dimethylamino-1,1-diphenylbutane (XIII) diphenylacetonitrile, NaNH₂ 各 1 mol を脱水ベンゼン中水浴上加熱反応させ, これに 3-dimethylaminopropyl bromide 1 mol のキノロール溶液を 1 hr 毎に 10 回に分割して加える。以後数時間加熱, 氷水で分解, HCl 塩としてとり出す。

5-Dimethylamino-1,1-diphenylpentane (XIV) 5-phenoxy-1,1-diphenylpentane⁷⁾ 1 g, 66% HBr 9 cc を封管中 130~140°, 8 hr 加熱して bromide とし, Et₂O 中 Me₂NH を反応させ得。

前記各化合物の性質, 得量, 分析値は一括して Table II に示す。

1,1-Diphenyl-2-alkanone の Leuckart 反応 1,1-diphenyl-2-propanone, 1,1-diphenyl-2-butanone, 1,1-diphenyl-2-pentanone それぞれ 5 g を, 義酸アンモン 5 g と封管中 200~225°, 6 hr 加熱し, Et₂O 抽出。Et₂O 難溶部分の結晶の融点, 分子量, 分析値はそれぞれ次に示すごとく 1,1-diphenyl-2-aminopropane, bis-(1-ethyl-2,2-diphenylethyl)amine, bis(1-propyl-2,2-diphenylethyl)amine の formyl 化物に合致。

Formula	m.p. (°C)	Yield (g.)	Analysis (%)							
			Calcd.				Found			
			C	H	N	M. W.	C	H	N	M. W.
(C ₆ H ₅) ₂ =CH-CH-CH ₃ NH·CHO	167~168	2	80.30	7.16	5.85	239.3	80.14	6.48	6.74	232.1
[(C ₆ H ₅) ₂ =CH-CH-C ₂ H ₅] ₂ =NCHO	196~197	2.1	85.86	7.64	3.25	461.6	85.88	6.92	3.31	488.5
[(C ₆ H ₅) ₂ =CH-CH-C ₃ H ₇] ₂ =NCHO	177~178	0.7	85.84	8.03	2.86	489.7	85.80	7.41	3.27	494.2

Et₂O 可溶部分を 10% EtOH 性 KOH で 3 hr 加熱して得られた塩基性部分の HCl 塩は mp 275° (得量 0.2 g), mp 251~252° (得量 1.2 g), mp 221° (得量 0.3 g) でそれぞれ対応するアミノ体 2-amino-1,1-diphenylpropane (HCl 塩: mp 275°), 2-amino-1,1-diphenylbutane (HCl 塩: mp 250~252°), 2-amino-1,1-diphenylpentane (HCl 塩: mp 220~221°) の HCl 塩に合致し, 混融するも融点降下を示さない。

Table II. Properties, Yields and Analytical Values of Compounds

Compd.	Salt	Yield (%)	Properties m.p. (°C)	Analysis (%)						
				Calcd.			Found			
				C	H	N	C	H	N	
(XV)	base	94	b.p. ₇ 148~149							
	picrate		129 (Et ₂ O)	56.60	3.80		56.72	3.88		
	CH ₃ I·H ₂ O		129~130 (Et ₂ O)	50.72	5.11		50.20	4.80		
(II)	base	75	b.p. _{6.5} 146~146.5							
	HCl·H ₂ O		181~182 (MeOH, EtOH) dried cryst. : 187~189	68.61	7.92		68.13	7.67		
	picrate		150~151 (Me ₂ CO, Et ₂ O)	58.13	4.88		58.57	5.20		
(III)	base	50	b.p. _{5.5} 146~148							
	HCl·2H ₂ O		177~178 (Me ₂ CO, Et ₂ O) dried cryst. : 183~184	65.47	8.40	4.49	64.99	8.15	4.16	
	picrate		152~153 (Et ₂ O)	58.96	5.16		59.50	5.03		
(IV)	base	58	b.p. ₉ 154~158							
	HCl·2H ₂ O		180~182 (MeOH, Me ₂ CO)	66.33	8.66	4.29	66.31	7.83	3.69	
	picrate		155~156 (Me ₂ CO, Et ₂ O)	59.74	5.43		59.52	4.97		
(V)	base	43	b.p. ₁₀ 155~162							
	HCl·H ₂ O		178~179 (Me ₂ CO, Et ₂ O)	70.89	8.77	4.35	70.35	8.44	4.57	
	picrate		147~148 (Me ₂ CO, Et ₂ O)	60.49	5.69		60.09	5.07		
(VI)	HCl	55	197~197.5 (MeOH, Et ₂ O)	73.40	7.70		73.30	7.97		
	CH ₃ I		236~236.5	55.60	6.04		55.64	6.25		
2-Amino-1,1-diphenylpropane·										
	HCl	95	275	72.71	7.31		73.25	6.69		
(VII)	base	75	b.p. ₃ 134~138							
	HCl·1½H ₂ O		85~100 (EtOH, Et ₂ O)	67.44	7.99		67.43	7.64		
	HCl		dried cryst : 201~203	73.05	7.96	5.27	72.93	7.80	5.57	
	picrate		216~217 (decomp.) (Me ₂ CO)	58.96	5.16		59.22	4.96		
	CH ₃ I		218~220 (decomp.) (Me ₂ CO, Et ₂ O)	56.70	6.35		56.56	6.04		
2-Amino-1,1-diphenylbutane										
	HCl	63	250~252 (decomp.) (H ₂ O)	72.36	8.01		72.80	7.29		
	picrate		200~201 (Me ₂ CO)	58.14	4.88		58.38	5.23		

9) Brit. Pat. 627, 139(1949) (to Wellcome Foundation Ltd. and D.W. Adamson) (C. A. 44, 7874(1950)).

10) J. H. Burekhalter, S. H. Johnson, Jr.: J. Am. Chem. Soc. 73, 4832(1951) (C. A. 47, 528(1953)).

(VIII)	{ base HCl·H ₂ O picrate CH ₃ I·H ₂ O	71	b.p. ₃ 134~136						
			173~174 (Me ₂ CO, Et ₂ O)	70.01	8.18	4.55	70.48	8.22	4.85
			166~167 (Me ₂ CO)	59.74	5.43		59.26	5.01	
			120~175 (decomp.)(benzene)	55.21	6.83		54.64	6.27	
2-Amino-1,1-diphenylpentane									
(IX)	{ HCl picrate base HCl·H ₂ O picrate CH ₃ I	75	220~221						
			157~158 (Me ₂ CO, H ₂ O)	58.96	5.16		58.12	5.44	
		53	b.p. ₄ 138~144						
			163~165 (MeOH, Et ₂ O)	70.89	8.77		70.62	7.97	
(X)	{ picrate CH ₃ I HCl	55	187~188 (Me ₂ CO)	60.49	5.69		61.06	6.14	
			173~180 (Me ₂ CO, Et ₂ O)						
		35	dried cryst : 206~207 (decomp.)	58.69	6.91	3.41	58.53	7.05	4.02
			44~45 (b.p. ₁₆ 183~185)						
(XI)	{ picrate CH ₃ I HCl	55	154~155 (EtOH)	58.96	5.16	11.96	58.43	5.62	11.56
			179~180 (MeOH)						
		55	b.p. ₁₀ 170~172						
			142~144 (EtOH)	59.74	5.43	11.62	59.83	5.17	11.59
(XII)	{ picrate CH ₃ I HCl	55	200~201.5 (MeOH, Et ₂ O)	57.71	6.63	3.54	57.54	6.39	3.28
			177~178 (Me ₂ CO)						
		35	182~183 (Me ₂ CO)	75.10	8.63	4.61	74.81	8.58	4.72
			244~246 (MeOH)	58.69	6.91	3.41	58.31	6.71	3.60
(XIII)	{ picrate CH ₃ I	35	ca. 143 (EtOH)						
			209~210 (MeOH, Et ₂ O)	72.37	8.43		72.01	8.18	
		35	170~171 (MeOH, Et ₂ O)	59.74	5.43		60.09	5.24	
			217 (EtOH, Et ₂ O)	57.71	6.63		57.77	6.20	
(XIV)	{ picrate CH ₃ I	35	135~137 (MeOH, Et ₂ O)	75.10	8.63	4.61	75.21	8.08	4.14
			115~117 (EtOH)	60.49	5.69	11.88	60.84	5.26	11.64
		35	142~144 (MeOH)	58.69	6.91	3.41	58.52	6.97	3.13

終わりに臨み本研究に終始御懇篤な御指導を賜わった東大名誉教授落合英二氏、高木敬次郎教授に謹謝し、研究の便を与えられた東京女子医大久慈学長、磯田院長、研究に協力された四元とし、猪 清子氏ならびに元素分析を担当された東大中央分析室および田辺製薬東京研究所の方々に深謝する。

東京女子医科大学