とする。2) $N \text{ Na}_2\text{CO}_3$, 3) CHCl_3 : 市販品を蒸留。

2. 操作 一定時間照射した試料 ((I)・ジメタンスルホン酸塩 2~10 mg を含む)を 50 cc 共栓遠沈管にとり蒸留水を加えて約 5 cc とし, ついで $N \text{ Na}_2\text{CO}_3$ 1 cc および CHCl_3 10 cc を加えて 10 min 振とう, 遠心分離した後 CHCl_3 層 5 cc を試験管にとりロダンコパルト試液 1 cc を加えて 1 min 振とうついで遠心分離する。 CHCl_3 層は青色を呈す。蒸留水について同様に操作しその CHCl_3 層をブランクとし, Beckman spectrophotometer Model B, cell 1 cm を用いて波長 620 m μ における吸光度を測定し別に作製した検量線から含量を求める。各照射試料から 3 本ずつをとり定量操作を行ないその平均値を用いて残存率を計算。

本研究に当たり終始ご指導をいただいた山本隆一博士, ご助言をいただいた窪田種一博士に深謝します。また実験に協力された竹内正昇氏に感謝します。

塩野義製薬株式会社研究所

UDC 615.7[547.544]-092

238. 久保田和彦, 加来天民: 6-Piperidino-4,4-diphenyl-3-hexanone および Ethyl 1,1-Diphenyl-3-piperidinopropyl Sulfone 系化合物の薬理的研究 (第5報)
Ethyl 1,1-Diphenyl-3-piperidinobutyl Sulfone の分解について

Kazuhiko Kubota and Tenmin Kaku: Pharmacological Studies on 6-Piperidino-4,4-diphenyl-3-hexanone and Ethyl 1,1-Diphenyl-3-piperidinopropyl Sulfone Derivatives. V. On the Decomposition of Ethyl 1,1-Diphenyl-3-piperidinobutyl Sulfone.

(Department of Pharmacy, Tokyo College of Science*¹)

3-Piperidino-1,1-diphenyl-1-butanol and 3-piperidino-1,1-diphenyl-1-butene were obtained as a decomposition product by heating ethyl 3-piperidino-1,1-diphenylbutyl sulfone in dil. HCl. When water solution of tartaric acid salt of *l*-form was heated, it afforded *l*-3-piperidino-1,1-diphenyl-1-butanol and *d*-3-piperidino-1,1-diphenyl-1-butene.

The production velocity of ethyl 3-piperidino-1,1-diphenyl butyl sulfone and 3-piperidino-1,1-diphenyl-1-butene will be accelerated by an increase of the hydrogen ion concentration, the production velocity of the former being greater.

This finding showed that ethyl 3-piperidino-1,1-diphenyl butyl sulfone may rarely produce 3-piperidino-1,1-diphenyl-1-butene directly in the case of the decomposition without through a production of 3-piperidino-1,1-diphenyl-1-butanol.

(Received February 20, 1962)

著者等は前報¹⁾で ethyl *d*- および *l*-1,1-diphenyl-3-piperidinobutyl sulfone (I) の薬理作用を比較検討したが, その際これら化合物の塩酸塩水溶液が貯蔵中次第に効力を減退する事実を知ったので, この化合物の各種条件下における分解速度および分解経路を検討した。

(I) は free base の型では有機溶媒中加熱しても安定であるが, その鉍酸塩または有機酸塩の水溶液は不安定で, 熱および水素イオンの影響を著しく受ける。

(I) の piperidino 基の代わりに dimethylamino 基の入った ethyl 1,1-diphenyl-3-dimethylaminobutyl sulfone 塩酸塩の水溶液を加熱すると sulfone 基の所で加水分解を受けたものと, さらにそれが脱水された型の

*¹ Funakawara-cho, Shinjuku-ku, Tokyo.

1) 第4報: 本誌 81, 186(1961).

ものが同時に得られることは Archer 等²⁾ によってすでに報告されている. 著者等の実験でも (I) の希塩酸水溶液を短時間加熱すると dimethylamino 誘導体と同様 sulfone 基の所で加水分解されたもの (II) およびその脱水型 (III) が同時に得られた.

(II), (III) の構造は文献記載^{3,4)} の方法にしたがってこれらを合成して同定した. また (I) の光学活性体を分解した場合, 得られる (II) は *l* 体であるが (III) は *d* 体である.

(I) の分解機構を見るにその酒石酸塩の水溶液を 100° 水浴中加熱すれば主として OH 体 (II) が得られるが, 水素イオン濃度を大にし *N* 塩酸中 100° に短時間加熱すれば OH 体および脱水された (III) とがほぼ同量得られることより, その分解機構はまず加水分解が生じついで脱水が行なわれるものと考えられる. すなわち

しかし水素イオン濃度が比較的高い場合には, iii) のように (I) より直接 (III) を生成する経路も考えられる.

2) S. Archer, M.E. Auerbach: J. Am. Chem. Soc. **73**, 1840(1951).

3) 高木, 粕谷, 服部: 本誌 **72**, 1592(1952).

4) 粕谷: 本誌 **78**, 509(1958).

なんとすれば (I) および (II) ((II) は文献記載³⁾ の方法にしたがい合成したものを使用) を 1 または 2*N* 塩酸中で分解させ (III) の生成速度を測定すると, (I) より (III) の生成速度は (II) より (III) の生成速度より大であった (Fig. 2), この事実は (I) の分解が全て (II) を通るものとしては説明し難く, iii) のような直接経路の存在も考えねばならない.

(I) および (II) の分解による (III) の生成速度と水素イオン濃度との関係を知るために, 温度を一定に保ち 1 および 2*N* 塩酸を用い (I) および (II) より生ずる (III) の量を経時的に測定した. (III) の 50% 生成時間をみると (I), (II) 共に *N* 塩酸の場合に比し 2*N* 塩酸の場合は著しく短縮された. また *N* 塩酸では (I)→(III) の 50% 生成時間は (II)→(III) のそれよりかなり短いが 2*N* 塩酸の場合はその差は極めて小となる (Fig. 2).

(III) の定量法としては (III) の UV 吸収を利用した. すなわち (I) および (II) を 0.01*M* の濃度に 1 または 2*N* 塩酸に溶解し, 50° の恒温槽中で分解し各時間ごとに分解液の一定量をとって氷水で希釈し 252 *mμ* における吸光度を測定した. ただしこの方法が成立するためには, (III) 以外の物質の吸収が (III) に比し無視し得る程小なること, (I) あるいは (II) より定量的に (III) を生ずることが必要である. 実験結果によると, (I) および (II) を 0.01*M* に 1 または 2*N* 塩酸に溶かし 50° に保ち実質上完全に分解した場合の分解液の 230~270 *mμ* での吸収スペクトルは, 同濃度の (III) (文献記載⁴⁾ の方法にしたがい合成したもの) の吸収スペクトルと誤差範囲内において一致した. また (I), (II) および (III) の同モル濃度溶液の 252 *mμ* における吸光度はそれぞれ 0.014, 0.012, 0.553 で (I), (II) に比し (III) の吸光度は極めて大であった.

Fig. 1.
Ultraviolet Absorption Spectra of (I), (II), and
(III) in Hexane

Fig. 2. Relationship between Reaction Time and the Optical Density of
(III) derived from Decomposition of (I) or (II)

実 験 の 部

Ethyl 1,1-diphenyl-3-piperidinobutyl sulfone (I) の *N* HCl による分解 (I) 1.0 g を *N* HCl 100 cc とともに 5 min 100° 水浴中で加熱. 直ちに冷却し NH_4OH アルカリ性とし Et_2O で抽出. Et_2O 層を水洗乾燥後溶媒留去, 残渣に石油エーテルを加え冷所に放置すると未分解の原料 (I) の結晶が析出する. これを濾別し母液をさらに冷所に放置すると mp 81~83° の結晶 0.17 g を得. 石油エーテルより再結晶すると mp 83~85° となる. このものは既知の方法³⁾ で合成した 1,1-diphenyl-3-piperidino-1-butanol (II) と混融して融点降下を示さない. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{hexane}}$ *mμ* (log ϵ) 253 (2.638), 258 (2.699). $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ON}$ (II) Anal. Calcd. C 81.55, H 8.74, N 4.53. Found C 81.18, H 8.86, N 4.45. HCl 塩 mp 237° (decomp). $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ON} \cdot \text{HCl}$ Anal. Calcd. C 72.95, H 8.13, N 4.05. Found C 72.83, H 8.12, N 4.45. 結晶 (II) の母液を濃縮し残渣を減圧蒸留すると油状物を

得る. HCl 塩: mp 92° (結晶水有), 無水物の mp 138~140°. 文献記載⁴⁾ の方法に従い合成した 1,1-diphenyl-3-piperidino-1-butene (III) の HCl 塩と混融して融点降下を示さない. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{hexane}}$ $m\mu$ (log ϵ) 252 (4.208). $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}$ (III) Anal. Calcd. C 86.59, H 8.58, N 4.88. Found C 86.99, H 8.60, N 4.74. picrate: mp 175~176°. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_6\text{N}_3$ Anal. Calcd. C 62.31, H 5.37, N 10.75. Found C 62.66, H 5.53, N 10.62.

Ethyl 1,1-diphenyl-3-piperidinobutyl sulfone *d*-tartrate (*l*-(I)-*d*-tartrate) の水による分解 $[\alpha]_{\text{D}}^{25.5} -15.7^\circ$ ($c=3.18$, CHCl_3) mp 133~134° の *l*-(I) より作った *l*-(I)-*d*-tartrate ($[\alpha]_{\text{D}}^{30} -22.5^\circ$ ($c=2$, 50% MeOH), mp 172.5°(decomp)) 2.0 g を 100 cc の水とともに 100° 水浴上 2 hr 加熱, 冷後 NH_4OH アルカリ性とし Et_2O で抽出. Et_2O 層をとり溶媒を留去し残渣を石油エーテルより再結晶すると長針状晶を得る. 収量 0.4 g, mp 95~97°, $[\alpha]_{\text{D}}^{10} -65.1^\circ$ ($c=1.52$, EtOH). これらの融点および旋光度は文献記載⁴⁾ の 1,1-diphenyl-3-piperidino-1-butanol のそれとよく一致する. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ON}$ (*l*-(II)) Anal. Calcd. C 81.55, H 8.74, N 4.53. Found C 81.55, H 8.73, N 4.71. 石油エーテル再結晶母液より *d*-1,1-diphenyl-3-piperidino-1-butene の油状物少量を得る.

***d*-1,1-Diphenyl-3-piperidino-1-butene** 上記実験で得た *l*-(II) 0.3 g を 15% HCl 40 cc とともに 100° 水浴上 1.5 hr 加熱, 冷後 NH_4OH アルカリ性とし Et_2O で抽出, Et_2O 留去後残渣を減圧蒸留すると淡黄色の油状物を得. 放置すると結晶化し針晶となる. mp 40~41°, $[\alpha]_{\text{D}}^{10} +126.0^\circ$ ($c=1.02$, EtOH). $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}$ (*d*-(III)) Anal. Calcd. C 86.59, H 8.58, N 4.88. Found C 86.15, H 8.58, N 4.84.

(I) および (II) より (III) の生成速度 a) *N* HCl 中 50° で分解した場合: (I) および (II) をそれぞれ冷時 0.01*M* の濃度に *N* HCl に溶かし 50±0.1° の恒温槽中で振盪し, 1 hr 毎に試料 0.4 cc をとり氷冷した水 10 cc を加えて 252 $m\mu$ における吸光度を測定した. 島津ベックマン QB 50 型分光光度計を使用し, 液層 1.0 cm スリット幅 0.15 mm とした. 分解が事実上完了したと見られる時の吸光度の平均値は $E=0.555$. これより (III) の 50% 生成に要する時間は (I) で 10.55 hr, (II) では 12.50 hr であった (Fig. 2).

b) 2*N* HCl 中 50° で分解した場合: a) の場合と全く同様にして行なった. この場合の (III) の 50% 生成時間は (I) が 2.40 hr, (II) が 2.55 hr であった (Fig. 2).