1-Methoxyphthalazine のニトロ化 1-methoxyphthalazine (XVI) 2 g., 96% H_2SO_4 10 ml. の溶液に KNO_3 末 2.5 g. を溶かし, $80\sim 90^\circ$ の水浴中に 6~7 hr. 加温し, 冷後氷片約 60 g. の上に注いでかきまぜると黄色沈殿を生じる. これを CHCl_3 300 ml. で3回抽出, 抽出液を MgSO_4 乾燥後溶媒を留去, 残留する淡黄色粗結晶を AcOH から再結晶し, m.p. 260° の結晶 0.05 g. を得. この物質は前報^{*1}で既知の 5-nitro-1(2H)-phthalazone と混融試験ならびに IR 比較により一致を確認した. 上記 CHCl_3 抽出したあとの水層を 28% NH_4OH でアルカリ性とし, 析出する黄色結晶を濾取, EtOH から再結晶し, XVII m.p. $207\sim 210^\circ$ の結晶 0.3 g. を得. 1-methoxy-5-nitrophthalazine $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_3\text{N}_3$. Anal. Calcd.: C, 52.68; H, 3.44; N, 20.48. Found: C, 52.68; H, 3.57; N, 20.36. 脱メチル化: 上記 XVII 0.12 g., 47% HBr 4 ml. を油浴中 2 hr. 還流し, 冷後析出した結晶を濾取, AcOH より再結晶し, m.p. $260\sim 262^\circ$ の結晶を得. この物質は前報^{*1}で既知の 5-nitro-1(2H)-phthalazone m.p. $265\sim 266^\circ$ と混融試験および IR の比較により一致することを確認した.

本研究に際し, 終始御懇篤なる御指導を賜りました京都大学薬学部 富田真雄教授, 武庫川女子大学薬学部 池田鉄太郎教授に衷心より深く感謝の意を表します. また本研究の UV および IR 吸収スペクトル測定の方を煩わしました塩野義製薬研究所の方々, ならびに当薬学部 金友昭一氏に, また元素分析を担当して下された当薬学部板谷芳京氏に謝意を表します. また実験に協力していただいた当薬学部学生, 杉本英司, 吉田和子, 山本睦子の諸君に厚く感謝致します.

金沢大学薬学部

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
84 (6) 493 ~ 497

UDC 615.778.25-012

73. 新田義博, 新藤 実, 高須哲雄, 磯野千冬: スルホンアミド類の合成研究 (第1報) 1,2-Benzisothiazoline 1,1-Dioxide 類の合成

Yoshihiro Nitta, Minoru Shindo, Tetsuo Takasu, and Chifuyu Isono: Studies on Sulfonamides. I. Synthesis of 1,2-Benzisothiazoline 1,1-Dioxides.

(Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.*1)

Chlorosulfonation of 3-chlorobenzylamine hydrochloride with chlorosulfonic acid gives two kinds of labile products (II and V). Treatment of these two products with ammonia gives 5-chloro-1,2-benzisothiazoline 1,1-dioxide (III) from II and 5-chloro-1,2-benzisothiazoline-6-sulfonamide 1,1-dioxide (VI) from V. Reduction of III gives 1,2-benzisothiazoline 1,1-dioxide (VII) whose oxidation with potassium permanganate gives saccharine. Similar oxidation of III gives 5-chlorosaccharin (K). The structure of III was confirmed from these experiments. Infrared spectra of these compounds were measured. III and VI showed diuretic action in mice.

(Received September 25, 1963)

1957 年 Novello 等¹⁾により降圧利尿剤 chlorothiazide が発見されて以来, その各種誘導体が盛んに研究され,²⁾ 幾多の薬剤が製品化された. これら chlorothiazide 系利尿剤はクロロアニリンのスルホンアミド誘導体であるが著者等はその homo 型のクロロベンジルアミン類のスルホンアミド誘導体に興味をもちその合成研究を行った. 今回はまず 3-chlorobenzylamine hydrochloride (I) をスルファミル化すると閉環して 1,2-benzisothiazoline 1,1-dioxide 誘導体が得られる新知見を得, しかもこれらに利尿作用を認めたのでここに報告する.

I をクロロスルホン酸と食塩³⁾を用いて 150° にて 2 時間反応させ, ついで生成物をアンモニア処理すると m.p. $152.0\sim 153.5^\circ$ ($\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2\text{NSCl}$) の白色針状結晶 (III) を得た. 本物質は塩酸塩を形成せず, Na 塩 K 塩を

*1 Takadaminami-cho, Toshima-Ku, Tokyo.

1) F. C. Novello, J. M. Sprague: J. Am. Chem. Soc., **79**, 2028 (1957).

2) J. M. Sprague: Ann. N. Y. Acad. Sci., **71**, 328 (1958); K. H. Beyer, J. E. Baer: Pharm. Revs., **13**, 517 (1961).

3) O. Lustig, E. Katscher: Monatsh., **48**, 87 (1927).

Chart 1.

Chart 2.

つくることから反応中閉環して得られた 5-chloro-1,2-benzisothiazoline 1,1-dioxide⁴⁾ であろうと推定し、その構造を決定するためつぎの操作を行なった (Chart 2). III を Palladium-Carbon 存在下接触還元すると 1 mole の水素を吸って m.p. 105~107° の白色針状結晶 (VII) を得た. 元素分析の結果 $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{NS}$ の組成と一致し、さらに KMnO_4 で酸化すると saccharin (VIII) を得たことから 1,2-benzisothiazoline 1,1-dioxide⁵⁾ であることを認めた. また、III を KMnO_4 で酸化すると m.p. 215~216° の 5-chlorosaccharin (K) が得られ、K は

4) 7-Chloro-1,2-benzisothiazoline 1,1-dioxide は次式に示す方法により合成されている (A. Reiser, K. Crämer : Ber., 61, 2555 (1928));

5) J. Koetschet, P. Koetschet : Helv. Chim. Acta, 12, 687 (1929). Chloramine TO から次式に示す方法により合成されている;

4-chloro-*o*-toluenesulfonamide を KMnO_4 で酸化する方法により合成した標品と一致した。以上の実験結果から III は 5-chloro-1,2-benzisothiazoline 1,1-dioxide と決定される。III は aq. NaOH に容易に溶解し、ジメチル硫酸、ヨウ化エチル、ベンジルクロライドと反応させると N-置換誘導体 (Xa, Xb, Xc) となる。

I とクロルスルホン酸とを $130\sim 150^\circ$ にて8時間反応して得られる生成物 (II) をアンモニア水で処理すると III は 50% の収率で得られるが、II は不安定で空気中では塩酸を発生し樹脂状物となり構造確認はできなかった。しかし II の水溶液をしばらく放置すると 2-aminomethyl-4-chlorobenzenesulfonic acid (IV) となることから II は 2-aminomethyl-4-chlorobenzenesulfonyl chloride hydrochloride と考えられる。IV はクロルスルホン酸と反応すると II と同様な生成物となりこれをアンモニア水で処理すると III を得た。したがって III は II がアンモニア水中で脱塩酸閉環して生成するわけであるが I のクロルスルホン化生成物中からも III が若干単離されたので II は一部熱時クロルスルホン酸中でも閉環して III になるものと考えられる。

つぎに I のジスルファミル誘導体を得る目的で I を食塩の存在下大過剰のクロルスルホン酸と $150\sim 170^\circ$ で4時間反応させたところ半固状の生成物を得、これをエーテル中に加えるとエーテル不溶性の白色結晶 (V) が少量析出する。V は II と同様に不安定であるが濃アンモニア水で処理すると m.p. $249\sim 250^\circ$ の針状結晶 (VI) を得。VI は明らかに III とは異なり IR スペクトル、元素分析の結果 5-chloro-1,2-benzisothiazoline-6-sulfonamide 1,1-dioxide と一致した。V は I のジクロロスルホン化物 (4-aminomethyl-6-chloro-*m*-benzenedisulfonyl chloride hydrochloride) と推定されるが構造の証明は行なわなかった。

V のエーテル母液を濃縮すると樹脂状物が見られるが、アンモニア処理しても結晶性物質は得られず構造不明の重合物と考えられる樹脂状物が見られるにすぎなかった。クロルスルホン化の反応温度を $140\sim 220^\circ$ の間で種々検討し、反応時間も変えて検討したが VI の収率は向上しなかった。III のクロルスルホン化反応も試みたが VI は得られなかった。

出発原料として I の遊離のアミン 3-chlorobenzylamine を用いた場合、塩化ナトリウムの存在下クロルスルホン化を行なっても生成物は大部分スルホン酸誘導体 (IV) であり、閉環体 (III) は微量しか得られず、二置換体 VI は全く得られなかった。これは遊離のアミンによりクロルスルホン化反応が阻害され、スルホン化で大部分止まるものと考えられる。

3-chloroaniline¹⁾ や 3-chlorotoluene⁶⁾ のクロルスルホン酸によるジクロロスルホン化反応は $130\sim 150^\circ$ の反応温度で行なわれるがベンジルアミン類 (I) の場合には同様な反応条件ではクロロ基のパラ位にしかクロルスルホン化されず、反応条件を強くしても大部分は重合して樹脂状物になるのは benzene 核上のメチル基またはアミノ基とアミノメチル基の +E-効果の差⁷⁾ に起因するものと考えられる。

IR スペクトル 本報で得られた化合物はそれぞれ臭化カリウム錠剤法で IR スペクトルを測定した。環状

Fig. 1. Infrared Absorption Spectra of 1,2-Benzisothiazoline 1,1-Dioxides (KBr)

6) B. G. Boggiano, *et al.*: J. Pharm. and Pharmacol., **12**, 419 (1960).

7) C. C. Price: Chem. Revs., **29**, 37 (1941).

スルホンアミド体 (Ⅲ と Ⅶ) の IR スペクトルは Fig. 1 に示した. これら化合物の $\nu_a(\text{SO}_2)$ と $\nu_s(\text{SO}_2)$ を観測するに, Ⅲ では 1300 cm^{-1} 付近に 3 本の吸収がみられ, また $1100\sim 1200\text{ cm}^{-1}$ 領域にも 3 本の吸収がみられる. 比較的強い吸収を $\nu(\text{SO}_2)$ に基づくものとする $\nu_a(\text{SO}_2)$ は 1281 cm^{-1} , $\nu_s(\text{SO}_2)$ は 1168 cm^{-1} となる. 一方 Ⅶ では $\nu_a(\text{SO}_2)$ と考えられる 1 本の強い吸収帯が 1275 cm^{-1} にあり, $1100\sim 1200\text{ cm}^{-1}$ 領域には分岐した 1160 cm^{-1} 付近の強い吸収帯のほかにも 2 本あらわれており帰属は困難であるが, とにかく $\nu_a(\text{SO}_2)$ は一般のスルホンアミド類にくらべ異常に低波数側にシフトしていることは明らかである. 一般に種々の化合物の $\nu_a(\text{SO}_2)$ と $\nu_s(\text{SO}_2)$ を plot すると直線関係を示すことが知られている.^{8,9)} Robinson の報告した $\nu_a(\text{SO}_2)$ と $\nu_s(\text{SO}_2)$ の相関図に従えば $\nu_a(\text{SO}_2)$ が $1275\sim 1300\text{ cm}^{-1}$ とすると $\nu_s(\text{SO}_2)$ は 1120 cm^{-1} 前後の値を示すことになる. したがって Ⅲ と Ⅶ では $1100\sim 1200\text{ cm}^{-1}$ 領域の最も低波数側の吸収帯すなわち 1142 cm^{-1} と 1123 cm^{-1} とをそれぞれ $\nu_s(\text{SO}_2)$ に帰属した方が妥当と考えられるわけであるがここでは断定することはできない. とにかく, 異常に低波数側にシフトしていることは本環状化合物の特性であろう. 酸化体の Ⅷ と Ⅸ では $\nu_a(\text{SO}_2)$ および $\nu_s(\text{SO}_2)$ はそれぞれ $1340, 1177\text{ cm}^{-1}$; $1351, 1176\text{ cm}^{-1}$ に明確な吸収帯が観測され通常の波数値を示しているのとくらべて興味深い. この異常現象は Ⅲ の N-置換体 Xa~c にもみられることからこの種閉環体においては S-O の電子密度が高く S-O 結合の二重結合性が弱くなっていることによるものと推定される. なお, benzene 環 1,2,4-置換体 (Ⅲ および Ⅸ) の CH 面外変角振動に基づく吸収帯はそれぞれ $867, 818\text{ cm}^{-1}$; $876, 835\text{ cm}^{-1}$ にあらわれ, 1,2-置換体 (Ⅶ および Ⅷ) では $751, 758\text{ cm}^{-1}$ にあらわれている.

薬理作用 上記化合物をハツカネズミに経口投与し利尿試験を行なったところ Ⅲ と Ⅵ に尿量増加作用が認められた. すなわち体重 20 g. 前後の ddY 系の雄性ハツカネズミを 1 群 15 匹として 3 群用い各化合物を 50 mg./kg. 経口投与し 1 群を対照とし生理食塩水を同量与え, 1 時間おきに 6 時間にわたって尿量を観察した. Ⅲ と Ⅵ の結果を Table I に示す.

TABLE I. Total excreted Urine Volume (ml.) of 15 Mice after Oral Administration (50 mg./kg.) of Each Compound

Compd. \ hr.	1	2	3	4	5	6
Control	2.22	3.78	5.34	5.94	6.66	6.66
Ⅲ	1.08	4.98	7.56	9.66	10.16	10.36
Ⅵ	2.64	4.22	6.66	7.18	9.02	11.82

実 験 の 部^{*2}

3-Chlorobenzylamine hydrochloride (I) 3-chlorotoluene 335 g. (2.8 mole) を 100° に加温, 光照射 (200 W タングステンスポットライト 2 個使用) 下で Br_2 450 g. (2.8 mole) を滴下, この間内温は 148° まで上昇. 反応後減圧蒸留し 3-chlorobenzyl bromide 360 g. を得. 収率 62%. b.p.₂₃ $127\sim 134^\circ$ (文献記載値¹⁰⁾ b.p.₂₀ $115\sim 119^\circ$. このブロム体 50 g. (0.25 mole) を hexamethylenetetramine 40 g. (0.30 mole) と CHCl_3 250 ml. 中 40° にて 4 hr. 加熱すると hexamethylenetetramine 塩の結晶析出. 冷却後ろ集し, conc. HCl 150 ml. と MeOH 300 ml. との混合液に加え 60° にて 4 hr. 攪拌. 反応中生じる $\text{CH}_2(\text{OMe})_2$ は留去する. 反応後析出した NH_4Cl をろ去, 母液を氷冷すると結晶が析出. EtOH により再結晶し I 30 g. を得. ブロム体よりの収率 69%. m.p. $222\sim 224^\circ$ (文献記載値¹¹⁾ m.p. 225° . I を aq. NaOH に溶解すると遊離のアミンを得. b.p.₂₅ $118.0\sim 118.5^\circ$ (文献記載値¹¹⁾ b.p.₁₇ $110\sim 112^\circ$).

5-Chloro-1,2-benzisothiazoline 1,1-dioxide (III) a) I 21 g. (0.12 mole) を ClSO_3H 190 ml. 中に 5° 以下に保って添加. $130\sim 150^\circ$ に加熱 8 hr. 攪拌. 反応後碎氷約 1 kg. 中に注入. クロロスルホンル体 (II) の結晶析出. これをろ取し直ちに氷冷した conc. NH_4OH 250 ml. 中に添加. 水浴上で 2 hr. 沸騰する. 残液を氷冷して析出する結晶をろ取. EtOH より再結晶. III 白色針状晶 m.p. $152.0\sim 153.5^\circ$ 12 g. を得. 収率 50%. $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{S}_2\text{Cl}$

*2 融点などすべて未補正.

8) L. J. Bellamy, R. L. Williams : J. Chem. Soc., 1957, 863.

9) F. A. Robinson : Can. J. Chem., 39, 247 (1961).

10) R. G. Spickett, G. M. Timmis : J. Chem. Soc., 1954, 2887.

11) J. Graymore : Ibid., 1945, 293.

O_2NSCl Anal. Calcd.: C, 41.28; H, 2.97; N, 6.88. Found: C, 41.33; H, 2.98; N, 6.66. クロロスルホン体(II)の母液を室温1日放置しておくで結晶析出。これを濾取し水より再結晶すると 2-aminomethyl-4-chlorobenzenesulfonic acid (IV) の白色板状結晶 m.p. 360° 以上 5 g. を得。 $C_7H_5O_3NSCl$ Anal. Calcd.: C, 37.93; H, 3.64; N, 6.32. Found: C, 37.91; H, 3.64; N, 6.16. III の EtOH 溶液に aq. NaOH を加えると III の Na 塩析出。 m.p. 314° . 同様にして III の K 塩を得。 m.p. $277\sim 280^\circ$.

b) I 15 g. (0.08 mole) を $ClSO_3H$ 150 ml. 中に添加, ついで 10° 以下に保って攪拌しながら NaCl 120 g. を添加後 2 hr. かかって 150° に加温, 同温で 2 hr. 攪拌. 冷却後砕氷約 1 kg. 中に投入. 沈殿を濾取, これを conc. NH_4OH 400 ml. 中に冷時投入, 1 夜放置後水浴上で沸騰する. 残留液を冷却し析出する結晶を濾取. EtOH により再結晶すると m.p. $152.0\sim 153.5^\circ$ の III 9 g. を得. 収率 52%.

c) 3-chlorobenzylamine 7.5 g. (0.05 mole) を $ClSO_3H$ 37 ml. 中に 5° 以下に保って滴下. ついで NaCl 35 g. を添加後 2 hr. かかって 150° に加温. 内容物はふくれ上り半固状になる. 同温で 2 hr. 後水冷し, 砕氷約 1 kg. 中に投入. クロロスルホン体の沈殿を濾取し直ちに conc. NH_4OH 50 ml. 中に冷時投入. 1 夜放置後水浴上で沸騰する. 残留液を冷却し析出する結晶を濾取. EtOH により再結晶. m.p. $152.0\sim 153.5^\circ$ の III 0.8 g. を得. 収率 7%. 標品と混融しても変化なく IR も一致. クロロスルホン体の母液を室温一夜放置しておくで結晶析出. 水より再結晶. IV の白色板状結晶 m.p. 360° 以上 3.2 g. を得. $C_7H_5O_3NSCl$ Anal. Calcd.: C, 37.93; H, 3.64; N, 6.32. Found: C, 38.22; H, 3.62; N, 6.33. IR も a) で得た標品と一致.

5-Chloro-1,2-benzisothiazoline-6-sulfonamide 1,1-dioxide (VI) I 10 g. (0.06 mole) を $ClSO_3H$ 100 ml. 中に 5° 以下で添加, ついで 20° 以下に保って攪拌しながら NaCl 75 g. を添加後 $150\sim 170^\circ$ にて 4 hr. 加熱. 冷却後砕氷約 1 kg. 中にあける. 沈殿を濾取し Et_2O 200 ml. 中に入れて砕く. Et_2O に不溶の結晶 (V) を濾取, これを conc. NH_4OH 100 ml. 中に冷時添加. 1 夜放置後水浴上で沸騰する. 残留液を氷室中に放置. 析出した結晶を濾取. EtOH にて再結晶. VI 白色針状結晶 m.p. $249\sim 250^\circ$ 0.7 g. を得. 収率 4%. $C_7H_5O_4N_2S_2Cl$ Anal. Calcd.: C, 29.74; H, 2.50; N, 9.91. Found: C, 30.05; H, 2.68; N, 9.91. IR cm^{-1} : ν_{NH} 3350, 3250; $\nu_a(SO_2)$ 1351, 1320, 1308; $\nu_s(SO_2)$ 1172, 1158; 1,2,4,5-置換ベンゼン $\delta_{o.p.}$ C-H 889.

1,2-Benzisothiazoline 1,1-dioxide (VII) III 1 g. (0.005 mole) と EtOH 70 ml. の溶液に 10% Pd-C 0.3 g. を添加して接触還元. H_2 105 ml. を吸収させ (at 30° , 理論量 110 ml.), 触媒を濾去, 減圧濃縮, 残留物を水から再結晶. VII 白色鱗片状結晶 m.p. $105\sim 107^\circ$ (文献記載値⁵⁾ m.p. $112\sim 113^\circ$) 0.6 g. を得. 収率 72%. Beilstein 反応陰性. $C_7H_7O_2NS$ Anal. Calcd.: C, 49.67; H, 4.17; N, 8.26. Found: C, 49.59; H, 4.20; N, 7.99.

VII の酸化 VII 0.3 g. を 10% NaOH 10 ml. に溶解, $KMnO_4$ 0.2 g. を添加. 室温にて 1 hr. 攪拌後 $NaHSO_3$ にて過剰の $KMnO_4$ を還元. MnO_2 を濾去, 濾液を 10% HCl にて酸性とし析出する結晶を濾取. 水から再結晶. Saccharin (VIII) m.p. $221\sim 223^\circ$ を得. $C_6H_5O_3NS$ Anal. Calcd.: C, 45.89; H, 2.75; N, 7.65. Found: C, 45.81; H, 2.82; N, 7.43. 別途合成した標品と混融しても変化なく IR も一致する.

III の酸化による 5-Chlorosaccharin (IX) の合成 III 2.5 g. (0.012 mole) を 10% NaOH 40 ml. に溶解, $KMnO_4$ 2.3 g. (0.015 mole) を添加. 室温にて 2 hr. 攪拌後 $NaHSO_3$ にて過剰の $KMnO_4$ を還元. MnO_2 を濾去, 濾液を 10% HCl にて酸性とし析出する結晶を濾取. 水にて再結晶. IX m.p. $213\sim 215^\circ$ 白色柱状結晶 2 g. を得. 収率 75%. $C_7H_4O_3NSCl$ Anal. Calcd.: C, 38.63; H, 1.85; N, 6.44. Found: C, 38.75; H, 1.91; N, 6.38. 4-chloro-*o*-toluenesulfonamide¹²⁾ を $KMnO_4$ で酸化する方法により別途合成した標品と混融しても変化なく, IR も一致する.

N-Methyl-5-chloro-1,2-benzisothiazoline 1,1-dioxide (Xa) III 5.0 g. (0.025 mole) を 2% NaOH に溶解し 10° 以下に保ち攪拌下 $(CH_3)_2SO_4$ 3.1 g. (0.025 mole) を滴下. 1 hr. 還流後冷却し析出する結晶を濾取. aq. NH_4OH 洗浄後 aq. EtOH にて再結晶. m.p. $175.5\sim 177.5^\circ$ 白色鱗片状結晶 4.5 g. を得. 収率 80%. $C_8H_8O_2NSCl$ Anal. Calcd.: C, 44.14; H, 3.70; N, 6.43. Found: C, 44.33; H, 3.54; N, 6.13.

N-Ethyl-5-chloro-1,2-benzisothiazoline 1,1-dioxide (Xb) III 1.0 g. (0.005 mole), EtOH 30 ml. の溶液に 10% NaOH 20 ml. を加え, 10° 以下に保ち攪拌下 EtI 3.1 g. (0.02 mole) を滴下. 1 hr. 還流後冷却. 析出する結晶を濾取. 水にて再結晶. m.p. $100.0\sim 101.5^\circ$ 白色鱗片状結晶 0.5 g. を得. 収率 43%. $C_9H_{10}O_2NSCl$ Anal. Calcd.: C, 46.65; H, 4.35; N, 6.05. Found: C, 46.60; H, 4.56; N, 5.76.

N-Benzyl-5-chloro-1,2-benzisothiazoline 1,1-dioxide (Xc) III の Na 塩 1.1 g. (0.005 mole), EtOH 150 ml. 懸濁液を還流攪拌. これに benzyl chloride 2.5 g. (0.02 mole) を滴下. さらに 2 hr. 還流. 冷却後析出する結晶を濾取. EtOH より再結晶. m.p. $130.5\sim 131.5^\circ$ 白色針状結晶 0.7 g. を得. 収率 50%. $C_{14}H_{12}O_2NSCl$ Anal. Calcd.: C, 57.24; H, 4.12; N, 4.77. Found: C, 57.46; H, 4.18; N, 4.52.

IR スペクトル 日立 EPI-2 (NaCl optics) を使用し測定した.

終わりに終始御指導御激励賜った当研究所 竜居副所長に深謝致します. また終始実験に協力された清水 武, 古川敏藏, 藤森東一の諸氏ならびに分析の労を執られた当研究所の分析室の各位に感謝致します.

中外製薬株式会社総合研究所

12) J. H. Gerver: Versl. Akad. Amsterdam, 30, 236 (1921) (Beilstein: Z-11, 40).