ピペラジン誘導体の研究 (第3報¹⁾) Piperazinoalkyltheophylline 誘導体の合成

池田 喜明

中外製薬株式会社総合研究所²⁾Studies on Piperazine Compounds. III.¹⁾ Syntheses of
Piperazinoalkyltheophylline Derivatives

YOSHIAKI IKEDA

Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.²⁾

(Received September 9, 1968)

In order to examine their pharmacological activity on the circulatory system, some piperazinoalkyltheophylline derivatives (X, XI, XIV, XV) were synthesized. X, XI, and XIV were obtained by the reaction of 7-(ω -halogenoalkyl)theophyllines (VIII, IX) and 7-(2,3-epoxypropyl)theophylline (XII) with monosubstituted piperazines (I), and also by the reaction of theophylline with unsymmetrically 1,4-disubstituted piperazines (II, III, IV, V) with a functional group in ω -position.

Application of 0.5 equivalent of VIII and XII to piperazine afforded 7-piperazinoalkyl- (and 2-hydroxypropyl)-theophyllines (XVI and XVII) which were reacted with halogenide (XXI) to form X and XIV. XVI and XVII were obtained by the hydrolysis of X and XIV having a carbonyl-containing substituent in the 4-position of piperazine, and subsequent application of hydrogen bromide. Reaction of piperazine with 2 equivalents each of VIII and XII afforded the corresponding bis compounds (XVIII and XIX).

さきに著者は抗ヒスタミン作用を有する hydroxyzine が minor tranquilizer としての精神神経安定作用を併有し、かつ心脈管系に対しても作用が認められ本剤が狭心症治療薬剤として有用であることなどから benzhydryl 基または benzyl 基を有するピペラジン化合物は冠血管拡張作用活性であると推測し 2-phenylpiperazine 誘導体を合成した。その薬理作用を検討した結果、それら誘導体中に強力な冠血流増加作用を有する化合物が見いだされた。それらの化合物は置換基として N 位に phenyl 基または aralkyl 基を有しているがそれぞれの冠血流増加作用および末梢血流増加作用は必ずしも同様な傾向は示さず aralkyl 基は特に冠血流増加作用発現に寄与する基であることが推察されたことを報告した。³⁾

今回著者はピペラジン誘導体を強心利尿作用を有する薬剤として古くから知られているテオフィリンに結合させた際化学構造と薬理作用にいかなる相関性が生ずるかについて興味を持ち以下の研究を開始した。

テオフィリンに alkylaminoalkyl 基を有する化合物は多数知られているがとくに 7-(2-benzoyloxy-3-diisobutylaminopropyl) theophylline はかなり強力な冠拡張作用を有することが報告されている。⁴⁾

一方、助作用団としての alkylaminoalkyl 基を substituted piperazinoalkyl 基に代替しその母化合物の薬効力の増強された例として phenothiazine 系化合物が知られており、⁵⁾ この面からも本研究は意義あるものと考えられた。

著者はピペラジン誘導体をテオフィリンの7位に結合させた。結合橋としては ethylene, propylene 基を選び、⁶⁾

1) 第2報: 池田喜明, 新田義博, 山田澄, 薬誌, 89, 669 (1969).

2) Location: No. 41-8, Takada 3-chome Toshima-ku, Tokyo.

3) 新田義博, 池田喜明, 白木弥寿之, 薬誌, 89, 660 (1969).

4) a) 福田弘一, 薬誌, 83, 925 (1963); b) N. Yago, Japan. Circulation. J. [Full Ed.], 26, 407 (1962).

5) P.B. Dews, "Pharmacology in Medicine," 2nd ed., ed. by V.A. Drill, McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, N.Y., 1958, p. 309.

6) Methylene 基の場合も Mannich 反応により合成を試みたが, エタノールによる再結晶の際分解しテオフィリンの生成を認め, この場合の実験は中止.

また毒性の減弱化を意図し後者基に水酸基を導入した。ピペラジン誘導体の 4 位置換基は化学構造の薬理作用におよぼす影響を知るため先報³⁾において冠血流増加作用の微弱であった化合物の置換基の低級 alkyl 基をはじめ hydroxyalkyl, alkenyl および substituted alkyl, さらに pyridylethyl 基などの α 位が methylene 基で総括される基と carbonyl 基を含有する formyl, acetyl, benzoyl, ethoxycarbonyl 基などとした。

合成中間体としての monosubstituted piperazines (I) はそのほとんどを前報¹⁾と同様にピペラジンに直接 halogenide を作用させて合成したが一般に好収率は収め得なかった。 ω 位に官能基を有する unsymmetrically disubstituted piperazines についても前報¹⁾にしたがい、 ω -chloro 体 (II, III) を ω -hydroxy 体のクロル化により得、また 2-hydroxy-3-chloropropyl 体 (IV) は I とエピクロロヒドリンの反応により得た。IV は水酸化ナトリウムで処理し 2,3-epoxypropyl 体 (V) に導いた。

7-(ω -Halogenoalkyl)theophylline (VIII, IX) は 7-(ω -hydroxyalkyl)theophylline (VI⁷⁾, VII⁸⁾) を塩化チオニルまたは三臭化リンによるハロゲン化反応にて合成した。またテオフィリンに二臭化エチレンを作用させて 7-(2-bromoethyl)theophylline (VIII, X=Br) を得た。

得られた VIII および IX はそれぞれ I と脱酸剤としての炭酸カリウム、トリエチルアミンまたは過剰の I の存在下アルコール中加熱反応させて収率よく 7-[ω -(4-substituted piperazino)alkyl]theophylline 類 (X, XI) を得た。

Priewe 等⁹⁾は IX (X=Br) とアルキルアミンとを封管中 120—125°, 10 時間の条件下の反応によって目的物を得ていることからみて弱塩基性のピペラジン化合物の場合単にアルコール中加熱のみでよく反応が進行したことは興味深い。

また X および XI はテオフィリンのアルカリ金属塩またはテオフィリンに炭酸カリウムの存在下それぞれ II および III をアルコール中加熱作用させても合成し得た。合成した X および XI は Table I, II に示す。

テオフィリン金属塩にエピクロロヒドリンまたはエピブロムヒドリンを作用させて生成する 7-(2,3-epoxypropyl)theophylline (XII)^{4a,10)} にアルコール中 I を加熱作用すると好収率で 7-[2-hydroxy-3-(4-substituted piperazino)propyl]theophylline (XIV) が得られた。XIV の構造については一般に epoxy 基はアミンによる分裂の結果, amino 基は末端 methylene を攻撃し酸素原子は水素原子の少ない炭素に結合することが知られてい

7) G.D. Paco, C.S. Tauro, *Ann. Chim. (Rome)*, **47**, 698 (1957).

8) R.V. Rice, U.S. Patent 2715125 (1955) [*C.A.*, **50**, 13086 (1956)].

9) H. Priewe, A. Poljak, *Chem. Ber.*, **90**, 1651 (1957).

10) J.R. Parikh, M.E. Wolff, A. Burger, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2778 (1957).

る¹¹⁾ ので Chart 2 に示す構造に間違いないが、テオフィリンとエピクロルヒドリンとから得た 7-(2-hydroxy-3-chloropropyl)theophylline (XIII)¹²⁾ に I-7 を反応させ、生成する化合物と赤外 (IR) スペクトルが一致し、かつ混融試験で融点降下が認められないところからこれを確認した。

XIV はつぎの 2 経路からも合成し得た。すなわちテオフィリンと IV を炭酸カリウムの存在下、またテオフィリンと V をそれぞれアルコール中加熱反応させると収率よく XIV が得られた。

XII と I との加熱反応において融点 267—268° の物質が少量得られる。この物質の IR スペクトルでは 3300 cm⁻¹ に ν_{OH} , 1010 cm⁻¹ に δ_{OH} に帰属し得る吸収が認められた。標品¹³⁾ との混融試験結果、IR スペクトルおよび元素分析結果から 1,3-bis(7-theophyllinyl)propan-2-ol であることが確認されたが、その生成機序は

TABLE I. 7-[2-(4-Substituted piperazino)ethyl]theophyllines

No.	R	Yield (%)	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
1	C ₂ H ₅ -	98 ^{a)}	93—94	C ₁₅ H ₂₄ O ₂ N ₆	56.23	7.55	26.23	56.08	7.46	26.34
2	C ₃ H ₇ -	70 ^{a)}	dihydrochloride 278—280 (decomp.)	C ₁₆ H ₂₈ O ₂ N ₆ Cl ₂	44.70	7.35	18.55	44.65	7.42	18.53
3	CH ₂ =CHCH ₂ -	82 ^{a)}	87—88	C ₁₆ H ₂₄ O ₂ N ₆	57.81	7.35	25.28	57.92	7.28	25.00
4	C ₄ H ₉ -	95 ^{a)}	77—79	C ₁₇ H ₂₈ O ₂ N ₆	58.60	8.10	24.12	58.79	7.89	24.34
5	HO(CH ₂) ₂ -	68 ^{a)}	dihydrochloride 268—269 (decomp.)	C ₁₅ H ₂₆ O ₃ N ₆ Cl ₂ •H ₂ O	42.16	6.60	19.66	42.11	6.62	19.55
6	HO(CH ₂) ₃ -	47 ^{a)}	114—115	C ₁₆ H ₂₆ O ₃ N ₆	54.84	7.48	23.98	54.96	7.59	24.15
7	-CH ₂ -	95 ^{a)} 70 ^{b)} 75 ^{c)}	120—121	C ₂₀ H ₂₆ O ₂ N ₆	62.81	6.85	21.97	62.87	6.82	22.32
8	-CH ₂ -	70 ^{a)}	152—152.5	C ₂₀ H ₂₅ O ₂ N ₆ Cl	57.61	6.04	20.16	57.85	6.35	19.46
9	-CH ₂ -	72 ^{a)}	159.5—160.5	C ₂₀ H ₂₅ O ₂ N ₆ Cl	57.61	6.04	20.16	57.59	6.17	20.28
10	-CH ₂ -	71 ^{a)}	127.5—129.5	C ₂₀ H ₂₅ O ₂ N ₆ Cl	57.61	6.04	20.16	57.55	6.04	20.18
11	-(CH ₂) ₂ -	73 ^{a)} 77 ^{c)}	dihydrochloride 264—266 (decomp.)	C ₂₁ H ₃₀ O ₂ N ₆ Cl ₂	53.73	6.44	17.90	53.50	6.31	17.99
12	C ₂ H ₅ OCO-	84 ^{a)}	135.5—137.5	C ₁₆ H ₂₄ O ₄ N ₆	52.73	6.64	23.06	52.63	6.53	23.18
13	CH ₃ CO-	71 ^{a)}	140—141	C ₁₅ H ₂₂ O ₃ N ₆	53.88	6.63	25.14	54.02	6.57	25.11
14	-CO-	90 ^{a)}	184—185	C ₂₀ H ₂₄ O ₃ N ₆	60.56	6.10	21.20	60.66	6.16	21.14

a) Prepared from VIII and I.

b) from theophylline and II

c) from XVI and XXI

11) R.E. Parker, N.S. Isaacs, *Chem. Rev.*, **59**, 737 (1959).

12) Chem. Werke BYK, D.R.P. 224159.

13) G. Serchi, G. Bichi, *Farmaco (Pavia) Ed. Sci.*, **12**, 594 (1957) [*C.A.*, **53**, 18957 (1959)].

TABLE II. 7-[3-(4-Substituted piperazino)propyl]theophyllines

No.	R	Yield (%)	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
1	C ₃ H ₇ -	96 ^{a)}	dihydrochloride 302—303 (decomp.)	C ₁₇ H ₃₀ O ₂ N ₆ Cl ₂	48.45	4.18	19.94	48.30	4.36	20.31
2	CH ₂ =CHCH ₂ -	73 ^{a)}	dihydrochloride 269—270 (decomp.)	C ₁₇ H ₂₈ O ₂ N ₆ Cl ₂ •H ₂ O	46.68	6.91	19.21	46.67	6.83	19.16
3	C ₄ H ₉ -	61 ^{a)}	70—71	C ₁₈ H ₃₀ O ₂ N ₆	59.64	8.34	23.18	59.37	8.15	23.33
4	HO(CH ₂) ₂ -	92 ^{a)}	80—82	C ₁₆ H ₂₆ O ₃ N ₆	54.84	7.48	23.98	55.10	7.53	23.95
5	HO(CH ₂) ₃ -	82 ^{a)}	dihydrochloride 108—111 (decomp.)	C ₁₇ H ₃₀ O ₃ N ₆ Cl ₂	46.90	6.48	19.30	46.90	6.43	19.51
6	-CH ₂ -	95 ^{a)} 72 ^{b)}	dihydrochloride 285—286 (decomp.)	C ₂₁ H ₃₀ O ₂ N ₆ Cl ₂	53.73	6.44	17.90	53.52	6.74	17.61

a) Prepared from IX and I.

b) from theophylline and III

不明である。この物質は無溶媒下 75—80° の反応条件の際にも生成を認めたが、メタノール中加熱反応では単離できなかったところから epoxypropyl 基の熱による分解に基づくものと推察される。

XIV は水酸基の導入にもかかわらず水に難溶であった。得られた XIV は Table III に掲げる。

TABLE III. 7-[2-Hydroxy-3-(4-substituted piperazino)propyl]theophyllines

No.	R	Yield (%)	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
1	C ₂ H ₅ -	30 ^{a)}	145—145.5	C ₁₆ H ₂₆ O ₃ N ₆	54.84	7.48	23.98	55.16	7.42	23.93
2	C ₃ H ₇ -	65 ^{a)}	153—154	C ₁₇ H ₂₈ O ₃ N ₆	56.02	7.74	23.06	56.25	7.68	22.66
3	CH ₂ =CHCH ₂ -	45 ^{a)}	140.5—141	C ₁₇ H ₂₆ O ₃ N ₆	56.33	7.23	22.92	56.61	7.33	23.19
4	C ₄ H ₉ -	74 ^{a)}	146—147	C ₁₈ H ₃₀ O ₃ N ₆	57.12	7.99	22.20	57.22	8.00	22.14
5	HO(CH ₂) ₂ -	82 ^{a)}	153.5—154.5	C ₁₆ H ₂₆ O ₄ N ₆	52.44	7.15	22.94	52.71	7.26	22.64
6	HO(CH ₂) ₃ -	85 ^{a)}	164—165	C ₁₇ H ₂₈ O ₄ N ₆	53.67	7.42	22.09	53.63	7.43	22.27
7	-CH ₂ -	76 ^{a)} 79 ^{b)} 69 ^{c)} 83 ^{d)}	175—175.5	C ₂₁ H ₂₈ O ₃ N ₆	61.14	6.85	20.37	61.27	6.94	20.35
8	Cl- -CH ₂ -	80 ^{a)} 81 ^{b)} 75 ^{c)} 82 ^{c)}	156—157	C ₂₁ H ₂₇ O ₃ N ₆ Cl	56.44	6.09	18.80	56.56	6.18	18.80
9	-CH ₂ -	84 ^{a)}	169—170	C ₂₁ H ₂₇ O ₃ N ₆ Cl	56.44	6.09	18.80	56.48	6.09	19.11
10	Cl- -CH ₂ -	75 ^{a)} 79 ^{e)}	160—160.5	C ₂₁ H ₂₇ O ₃ N ₆ Cl	56.44	6.09	18.80	56.34	6.03	18.54
11	CH ₃ O- -CH ₂ -	71 ^{a)}	151.5—152.5	C ₂₂ H ₃₀ O ₄ N ₆	59.71	6.83	18.99	59.39	6.71	18.99
12	CH ₃ - -CH ₂ -	73 ^{a)}	156.5—157.5	C ₂₂ H ₃₀ O ₃ N ₆	61.95	7.09	19.70	62.11	7.05	19.87
13	-CH- -CH ₂ -	80 ^{a)} 79 ^{e)}	175—176	C ₂₄ H ₃₄ O ₃ N ₆	63.41	7.54	18.49	63.50	7.80	18.55
14	-(CH ₂) ₂ -	70 ^{a)} 75 ^{b)}	148.5—149.5	C ₂₂ H ₃₀ O ₃ N ₆	61.95	7.09	19.70	61.70	7.24	19.87
15	OHC-	75 ^{a)}	107—110	C ₁₅ H ₂₂ O ₄ N ₆	51.42	6.33	23.99	51.27	6.20	24.10
16	C ₂ H ₅ OCO-	84 ^{a)}	178—179	C ₁₇ H ₂₆ O ₅ N ₆	51.77	6.64	21.31	51.51	6.63	21.18
17	CH ₃ CO-	88 ^{a)}	174.5—176.5	C ₁₆ H ₂₄ O ₄ N ₆	52.73	6.64	23.06	52.57	6.50	22.99
18	-CO-	80 ^{a)}	155—156	C ₂₁ H ₂₆ O ₄ N ₆	59.14	6.15	19.71	59.23	6.26	19.50
19	-CH ₂ -	62 ^{e)}	dihydrochloride 272—274 (decomp.)	C ₂₅ H ₃₂ O ₃ N ₆ Cl ₂	56.07	6.02	15.69	55.81	6.28	15.54
					(…line and……)					
20	-(CH ₂) ₂ -	76 ^{f)}	169.5—170.5	C ₂₁ H ₂₉ O ₃ N ₇	59.00	6.84	22.93	59.10	6.86	22.92

a) Prepared from XII and I.
d) from XIII and I

b) from theophylline and IV
e) from XVII and XXI

c) from theophylline and V
f) from XVII and 2-vinylpyridine

Yago^{4b)} は一連の alkylaminoalkyltheophylline 誘導体の薬理作用を検討し、テオフィリンとの結合橋に acyloxy 基を有する化合物はその母体物質である水酸基を有する化合物より強力な冠拡張作用を有することを報告している。そこで XIV の作用増強を期待してその acyl 体を合成した。XIV を塩化ベンゾイルとともに無極性溶

媒中加熱すると容易に 2-benzoyloxy 体 (XV, Z=phenyl) を与え, またピリジン中でもよく進行した. さらに XIV を無水酢酸ナトリウムの存在下無水酢酸と加熱し 2-acetyloxy 体 (XV, Z=methyl) を得た. アシル化剤として塩化アセチルの使用の際, 10—20% 程度の原料回収を認めた.

得られた acyl 体 (XV) は Table IV に表示する.

合成中間体としての I, すなわち monosubstituted piperazine 類は前述のように収率よく簡便には得られ難く, 目的物の合成上制約を余儀なくされる. そこで著者は 7-(ω -piperazinoalkyl)theophylline (XVI) および 7-(2-hydroxy-3-piperazinopropyl)theophylline (XVII) を中間体とした X および XIV の別途合成法を検討した.

ピペラジンの直接置換反応によるモノ置換体収得量の低率は 1 つには導入基が小なる場合に副生するビス体との分離の困難性によるとされている¹⁴⁾ こと, また 1 相系反応で等モル量の試薬との反応では生成物の比はピペラジン 1, モノ置換体 2, ビス体 1 であることが予測され, この比はピペラジンの塩が反応系外に駆出されるか, 試薬が第 2 の相を形成し, 生じたモノ置換体を捕捉することによって偏るものと考えられている¹⁴⁾ ことにかん

TABLE IV. 7-[2-Acyloxy-3-(4-substituted piperazino)propyl]theophyllines

No.	Z	R	Yield (%)	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
1	CH ₃ -	-CH ₂ -	64	153—154	C ₂₃ H ₃₀ O ₄ N ₆	60.78	6.65	18.49	61.13	6.55	18.56
2	CH ₃ -	-CH ₂ -	82	145—147	C ₂₃ H ₂₉ O ₄ N ₆ Cl	56.50	5.98	17.19	56.49	5.69	17.22
3	CH ₃ -	-CH ₂ -	64	158—159	C ₂₃ H ₂₉ O ₄ N ₆ Cl	56.50	5.98	17.19	56.49	6.01	17.29
4	CH ₃ -	-CH ₂ -	65	152—153	C ₂₃ H ₂₉ O ₄ N ₆ Cl	56.50	5.98	17.19	56.58	5.80	17.33
5	CH ₃ -	-CH ₂ -	74	134—135	C ₂₆ H ₃₆ O ₄ N ₆	62.88	7.31	16.92	62.81	7.11	16.72
6	CH ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	69	133—134	C ₂₄ H ₃₂ O ₄ N ₆	61.51	6.88	17.94	61.33	6.78	18.01
7	CH ₃ -	C ₂ H ₅ OCO-	70	128—129	C ₁₉ H ₂₈ O ₆ N ₆	52.28	6.47	19.26	52.40	6.49	19.23
8		-CH ₂ -	56	148—149.5	C ₂₈ H ₃₂ O ₄ N ₆	65.10	6.24	16.27	65.18	6.34	16.19
9		-CH ₂ -	63	155—157	C ₂₈ H ₃₁ O ₄ N ₆ Cl	61.03	5.67	15.25	61.18	5.63	15.25
10		-CH ₂ -	44	141—142	C ₂₈ H ₃₁ O ₄ N ₆ Cl	61.03	5.67	15.25	60.89	5.63	14.91
11		-CH ₂ -	70	139.5—140	C ₂₈ H ₃₁ O ₄ N ₆ Cl	61.03	5.67	15.25	60.79	5.56	14.97
12		-CH ₂ -	87	122—123	C ₂₉ H ₃₄ O ₄ N ₆	65.64	6.46	15.84	65.46	6.63	15.63
13		-CH ₂ -	68	90.5—91.5	C ₃₁ H ₃₈ O ₄ N ₆	66.65	6.86	15.04	66.70	6.67	15.12
14		-(CH ₂) ₂ -	80	155.5—156.5	C ₂₉ H ₃₄ O ₄ N ₆	65.64	6.46	15.84	65.37	6.47	16.16
15		C ₂ H ₅ OCO-	68	176—177	C ₂₄ H ₃₀ O ₆ N ₆	57.82	6.07	16.86	58.19	6.12	16.76

14) R. Baltzly, J.S. Buck, E.Lorz, W. Schön, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 263 (1944).

Chart 3

がみ, VIII および XII のようなテオフィリンのように bulky group を有する試薬の場合, ビス体との分離は容易であり, かつ反応態様の変化が予測されるので VIII および XII とピペラジンの直接置換反応を行なった.

2 倍当量のピペラジンにアルコール中 VIII および XII を加熱反応させるとそれぞれ 7-(2-piperazinoethyl)-theophylline (XVI) および 7-(2-hydroxy-3-piperazinopropyl)theophylline (XVII) が 80, 81% の好収率で得られ, *p*-トルエンスルホン酸塩として精製した. これらの塩基の IR スペクトルは 3220 cm^{-1} 付近にピペラジンの imino 基に由来する吸収が認められた. 本反応において当然生成が予想されるビス体, すなわち 1,4-bis-[2-(7-theophyllinyl)ethyl]piperazine (XVIII) および 1,4-bis[2-hydroxy-3-(7-theophyllinyl)propyl]piperazine (XIX) はアルコール不溶性物質として分離し得たが, 収率は低くそれぞれ 15 および 10% に過ぎなかった.

ついで得られた XVI および XVII に炭酸カリウムまたはトリエチルアミンの存在下 aralkyl chloride (XXI) をアルコール中加熱反応させると該 X および XIV がそれぞれ高収率で得られ, これらは IR スペクトル, 混融試験により前法で得られた化合物に一致することを確認し所期の目的を達し得た.

さらに XVII に 2-vinylpyridine を氷酢酸の存在下にアルコール中加熱反応させることにより XIV-20 が収率よく得られたが, 本化合物は XVII と XXI との反応において XXI が 1-chloromethylnaphthalene の場合に得られた XIV-19 とともにさきの合成法では合成中間体の該 monosubstituted piperazine の得られ難かったものである.

XVIII および XIX はピペラジンに 2 倍当量の VIII および XII をそれぞれアルコール中加熱反応させる

TABLE V. 7-(2-Piperazinoethyl)-, and 7-(2-Hydroxy-3-piperazinopropyl)theophylline (XVI and XVII) di *p*-toluenesulfonate

Compd. No.	Y	Yield (%)	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
XVI	CH ₂ CH ₂	80 ^{a)} 64—78 ^{b)}	223—224 (decomp.)	C ₂₇ H ₃₆ O ₈ N ₆ S ₂	50.93	5.70	13.20	50.81	5.53	13.23
XVII	CH ₂ CHCH ₂ OH	81 ^{c)} 68—75 ^{d)} 90 ^{e)}	250—251.5 (decomp.)	C ₂₈ H ₃₈ O ₉ N ₆ S ₂	50.43	5.74	12.63	50.48	5.70	12.63

a) Prepared from VIII and piperazine.

b) from X-12—14 by hydrolysis

c) from XII and piperazine

d) from XIV-15—18 by hydrolysis

e) from XIV-16 and HBr-AcOH

TABLE VI. 1,4-Bis[2-(7-theophyllinyl)ethyl]-, 1,4-Bis[2-hydroxy-3-(7-theophyllinyl)propyl]-, and 1,4-Bis[2-acetyloxy-3-(7-theophyllinyl)propyl]piperazine (XVIII, XIX and XX) di *p*-toluenesulfonate

Compd. No.	Y	Yield (%)	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
XVIII	CH ₂ CH ₂	78 ^{a)} 15 ^{b)}	289—290 (decomp.)	C ₃₆ H ₄₆ O ₁₀ N ₁₀ S ₂	49.19	5.73	15.94	49.31	5.66	15.99
XIX	CH ₂ CHCH ₂ OH	85 ^{c)} 10 ^{d)} 90 ^{e)}	274—276 (decomp.)	C ₃₈ H ₅₀ O ₁₂ N ₁₀ S ₂	50.54	5.58	15.51	50.39	5.61	15.56
XX	CH ₂ CHCH ₂ OCOCH ₃	50 ^{f)}	264—265 (decomp.)	C ₄₂ H ₅₄ O ₁₄ N ₁₀ S ₂ • H ₂ O	49.31	5.72	13.69	49.73	5.91	13.64

a) Prepared from VIII and piperazine (mole ratio=1:1/2).

b) from VIII and piperazine (mole ratio=1:2)

c) from XII and piperazine (mole ratio=1:1/2)

d) from XII and piperazine (mole ratio=1:2)

e) from XVII and XII

f) from XIX by acetylation

ことによって 78 および 85% の収率で得られ、等モル比の XVII と XII とからは同様な反応条件により XIX が 90% の収率で得られた。

つづいて XIX について O-acyl 体への誘導を試みたところ、従来本系統化合物において反応は収率よく進行していたにもかかわらずベンゾイル化は成功せず acetate (XX) は低収率でしか得られなかった。これは XIX の bulky な置換基による立体障害のためと思われた。

つぎにピペラジンの4位に carbonyl 基含有置換基を有する X および XIV について置換基の脱離によってそれぞれ XVI および XVII に導くことを試みた。その結果濃塩酸中加熱還流により収率よく目的物が得られたが、アルカリによる加水分解ではこれらの化合物がアルカリに難溶のためか比較的低収率の結果が得られた。また ethoxycarbonyl 基の離脱に関して Foye 等¹⁵⁾ は氷酢酸-臭化水素による方法を報告しているので、本法を応用したところ満足しうる結果を得たが、ペプチド合成の際頻用される保護基 benzyloxycarbonyl 基離脱の方法¹⁶⁾ すなわち 10% Pd-C 触媒下の接触還元を試みたが、水素の吸収は全く認められず原料回収に終わった。

実 験 の 部¹⁷⁾

Monosubstituted Piperazines (I) i) Alkyl-, Alkenyl-, and Aralkylpiperazines (I-1—4, 7—14)——Ethylpiperazine (I-1) をのぞき前報¹⁾ に記載の方法によって合成した。得られた monosubstituted piperazines を以下記載する。置換基名、収率、物理恒数の順に列記。Propyl (I-2), 42%, bp 45.5—47° (10 mmHg), dipicrate; mp 234—236.5° (decomp.) (EtOH) (lit.¹⁸⁾ mp 235—236° (decomp.)). *Anal.* Calcd. C₁₉H₂₂O₁₄N₈: C, 38.91; H, 3.78; N, 19.10. Found: C, 39.10; H, 3.85; N, 19.21. Allyl (I-3),¹⁾ 52%, bp 109—112° (55 mmHg), dihydrochloride; mp 102—105° (EtOH). Butyl (I-4),¹⁾ 56%, bp 100—104° (11 mmHg), dipicrate; mp 246—249° (decomp.) (EtOH). Benzyl (I-7),¹⁾ 55%, bp 110—113° (2 mmHg), dihydrochloride; mp 252—253° (EtOH). *p*-Chlorobenzyl (I-8),¹⁾ 52%, bp 132—135° (2 mmHg), dihydrochloride; mp 293.5—295.5° (EtOH). *o*-Chlorobenzyl (I-9),¹⁹⁾ 45%, bp 122—124° (2 mmHg), dihydrochloride; mp 218—219.5° (EtOH) (lit.¹⁹⁾ mp 220°). *m*-Chlorobenzyl (I-10),¹⁾ 40%, bp 120—123° (1.5 mmHg), dihydrochloride; mp 275—278.5° (decomp.) (EtOH). *p*-Methoxybenzyl (I-11),¹⁾ 55%, bp 134—138° (2 mmHg), dihydrochloride; mp 261—263.5° (decomp.) (EtOH). *p*-Methylbenzyl (I-12),¹⁾ 49%, bp 118—120° (2 mmHg), mp 35—36.5° (石油エーテル). *p*-Isopropylbenzyl (I-13),¹⁾ 52%, bp 140—143° (3 mmHg), dihydrochloride; mp 278—281.5° (decomp.) (EtOH). Phenethyl (I-14),¹⁴⁾ 54%, bp 128—130° (1.5 mmHg), dihydrochloride; mp 250—252.5° (decomp.) (EtOH) (lit.¹⁴⁾ mp 252°).

Ethylpiperazine (I-1) は Moore²⁰⁾ にしたがって合成。Dihydrochloride; mp 206—207°

ii) ω -(1-Piperazinyl)-1-alkanols (I-5,6)——1-Piperazineethanol (I-5) は Kitchen 等²¹⁾ に準じて合成した。すなわち無水ピペラジン 60 g を MeOH 50 ml に溶解, 25—30° でエチレンオキサイド 4 g を 3 hr 要して導入した後 1 hr 加熱還流, 反応後溶媒を留去し減圧蒸留に付し目的物を得。収量 20 g (61%), bp 105—107° (7 mmHg), dihydrochloride; mp 186—187° (95% EtOH) (lit.²¹⁾ mp 188.6—189.6°). 1-Piperazinepropanol (I-6) は McElvain 等²²⁾ に準じ, 無水ピペラジン 60 g を 95% EtOH 180 ml に溶解, 80° に加熱攪拌しながらトリメチレンクロロヒドリン 34.6 g を 80 min に滴下し続いて K₂CO₃ 28.6 g, 水 170 ml を加え, 16 hr 加熱還流。冷後濾過, 母液を減圧濃縮し, 残渣にベンゼンを加え共沸脱水し減圧蒸留に付し目的物を得。収量 24.5 g (47%), bp 110—112° (2 mmHg), dipicrate; mp 251.5—253° (decomp.) (EtOH) (lit.²²⁾ mp 252—252.5° (decomp.)).

iii) Formylpiperazine (I-15)²³⁾——無水ピペラジン 24 g に少量ずつ義酸メチル 19.6 g を滴下。滴下後 50°, 40 min 加温反応させ, 反応後減圧蒸留する。収量 17 g (53%), bp 117—120° (4 mmHg), picrate; mp 191.5—193° (decomp.) (EtOH).

iv) Ethyl 1-Piperazinecarboxylate (I-16)——Moore 等²⁰⁾ にしたがって合成した。収率 67%, bp 82—83° (2 mmHg), dihydrochloride; mp 145—146° (EtOH) (lit.¹⁴⁾ mp 145°).

v) Acetyl piperazine (I-17)¹⁴⁾——無水ピペラジン 20 g を AcOH 100 ml 中 Ac₂O 20 g と 50°, 5 hr 反応せしめて得。収量 15 g (50%), bp 127—130° (11 mmHg), hydrochloride; mp 178—180° (EtOH).

vi) Benzoylpiperazine (I-18)——Jacobi²⁴⁾ にしたがって合成した。収率 43%, bp 203—207° (10 mmHg), mp 68—70°.

1-(2-Chloroethyl)-, and 1-(3-Chloropropyl)-4-benzylpiperazine (II and III) 前報¹⁾ と同様に該 hydroxy 体のハロゲン化によって得。また III は I-7 に 1-chloro-3-bromopropane を作用させても得られた。II¹⁾, di-

15) W.O. Foye, L. Chafetz, E.G. Feldmann, *J. Org. Chem.*, **22**, 713 (1957).

16) M. Bergmann, L. Zervas, *Chem. Ber.*, **65B**, 1192 (1932).

17) 沸点, 融点は未補正。

18) 石黒武雄, 北村英一, 松村正毅, 小川弘, 薬誌, **75**, 676 (1955).

19) R. Baltzly, W.S. Ide, E. Lorz, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4809 (1955).

20) T.S. Moore, M. Boyle, V.M. Thorn, *J. Chem. Soc.*, **1929**, 38.

21) L.J. Kitchen, C.B. Pollard, *J. Org. Chem.*, **8**, 338 (1943).

22) S.M. McElvain, L.W. Bannister, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1126 (1954).

23) 藤井輝一, 富野耕一, 渡辺恭博, 薬誌, **74**, 1049 (1954).

24) K.R. Jacobi, *Chem. Ber.*, **66**, 113 (1933).

hydrochloride; mp 289—290° (decomp.). III,¹⁾ bp 135—136° (1 mmHg), dihydrochloride; mp 241—242° (decomp.).

1-(2-Hydroxy-3-chloropropyl)-4-benzyl (and *p*-chlorobenzyl)piperazine (IV-1 and IV-2) 前報¹⁾と同様に該 monosubstituted piperazine とエピクロロヒドリンとの反応によって合成した。IV-1,¹⁾ mp 141—142°. IV-2, 収率 83%, mp 78—79° (AcOEt). *Anal.* Calcd. C₁₄H₂₀ON₂Cl₂; C, 55.45; H, 6.65; N, 9.24. Found: C, 55.61; H, 6.85; N, 8.94.

1-(2,3-Epoxypropyl)-4-benzyl (and *p*-chlorobenzyl)piperazine (V-1 and V-2) NaOH 1 mole を溶解した 30% NaOH 水溶液に IV-1 (or IV-2) 1 mole のベンゼン溶液を加え, 50°, 45 min 加温攪拌. 反応後ベンゼン層を分離. 水洗芒硝乾燥後ベンゼンを留去し粗製の V-1 (or V-2) を得. なお精製を試行したがいずれも加熱により樹脂化し成功しなかった. しかし Beilstein 反応陰性, IR スペクトルにおいて ν_{OH} に帰属し得る吸収を認めなかったもので以後の反応には上記で得られた粗製品を使用した.

7-(2-Hydroxyethyl)-, and 7-(3-Hydroxypropyl)theophylline (VI and VII) テオフィリン Na 塩 1 mole を水 900 ml に加熱溶解しエチレンクロロヒドリン (またはトリメチレンクロロヒドリン) 1.2 mole を 30 min で滴下. 加熱還流 8 hr. 反応後水を減圧留去し残渣を EtOH より再結晶する. VI,⁷⁾ 収率 63%, mp 150—151°. VII,⁸⁾ 収率 73%, mp 149—150°.

7-(2-Bromoethyl)-, and 7-(3-Bromopropyl) theophylline (VIII and IX) i) VI (or VII) 1 mole を無水 CHCl₃ 1200 ml に懸濁. 氷冷攪拌下 PBr₃ 1.7 mole を約 1 hr にて滴下し 4 hr 加熱還流. 冷後内容物を水に注ぎ, 氷冷下 40% NaOH で過剰の PBr₃ を分解, pH 7 とし CHCl₃ 層を分離. 水洗芒硝乾燥後 CHCl₃ を留去. 残渣を MeOH より再結晶する. VIII,²⁵⁾ 収率 70%, mp 144.5—145°. IX,⁹⁾ 収率 72%, mp 133—134°.

ii) 局方テオフィリン 10.9 g, NaOH 2.3 g, 水 42 ml に 80—85° で攪拌下二臭化エチレン 12.5 ml とし iso-PrOH 20 ml の混液を 1 hr にて滴下. 続いて 7—8 hr 加熱還流. 冷後溶媒を減圧留去. 残渣を MeOH より再結晶し VIII 7.5 g を得. 収率 48%, mp 144—145°.

7-[ω-(4-Substituted piperazino) alkyl]theophyllines (X-1—14, and XI-1—6) (Table I and II) i) I 2 moles, VIII (and IX) 1 mole を約 10 倍容量の EtOH 中 7—8 hr 加熱還流. 冷後溶媒を減圧留去. 残渣を CHCl₃ に溶解. 水洗芒硝乾燥後 CHCl₃ を留去. 残渣を EtOH または AcOEt より再結晶, また結晶化困難の場合は残渣を少量の EtOH に溶解, HCl-EtOH を加え, 生成する沈殿を濾取し 90% MeOH より再結晶を行ない X-1—14 (and XI-1—6) またはそれらの塩酸塩を得.

ii) I 1 mole, VIII (and IX) 1 mole, トリエチルアミンまたは K₂CO₃ 1/2 mole を約 10 倍容量の EtOH 中 7 hr 加熱還流. 反応後濃縮. 残渣を水洗後 CHCl₃ に溶解, 芒硝乾燥後 CHCl₃ を留去. 残渣を i) と同様に処理し X-1—14 (and XI-1—6) またはそれらの塩酸塩を得.

iii) テオフィリン Na 塩 1 mole, II (and III) 1.1 mole を約 6 倍容量の EtOH 中 8 hr 加熱還流. 冷後無機物質を濾去. 母液を濃縮し得られるアメ状物質を AcOEt に溶解, 不溶物を濾去し母液を濃縮. 残渣を i) と同様に処理し X-7 (and XI-6 dihydrochloride) を得.

iv) 局方テオフィリン 1 mole, II (and III) 1.1 mole, K₂CO₃ 1 mole を約 5 倍容量の EtOH 中 10 hr 加熱還流. i) と同様に処理し X-7 (and XI-6 dihydrochloride) を得.

7-(2,3-Epoxypropyl)theophylline (XII)^{4a,10)} i) テオフィリン Na 塩 86 g にエピクロロヒドリン 500 g を加え 15 hr 加熱還流. 冷後濾過し, 濾液を減圧濃縮, 残渣を MeOH より再結晶, 収量 50 g (51%), mp 159—160°.

ii) テオフィリン Ag 塩 14 g, エピプロモヒドリン 6.8 g をキシレン 300 ml 中 20 hr 加熱還流. 反応後溶媒を留去, 残渣を MeOH より再結晶. 収量 2.5 g (20%), mp 158.5—160°.

7-(2-Hydroxy-3-chloropropyl)theophylline (XIII)¹²⁾ 局方テオフィリン 50 g, エピクロロヒドリン 50 g を封管中, 130°, 5 hr 加熱. 反応後濾過, 濾液を減圧濃縮, 残渣を水-EtOH より再結晶, 収量 20 g (31%), mp 141—143°.

7-[2-Hydroxy-3-(4-substituted piperazino)propyl]theophyllines (XIV-1—18) (Table III) i) XII 1 mole, I 1.2 mole を約 10 倍容量の EtOH 中 7 hr 加熱還流. 熱時濾過, 濾液を氷冷し析出する結晶を MeOH または EtOH より再結晶. なお, 熱時濾別した物質は大量の EtOH より再結晶. 収量 0.2—0.5 g, mp 267—268°. IR cm⁻¹: ν_{OH} 3300, δ_{OH} 1010. 本品は 1,3-bis(7-theophyllinyl)propan-2-ol の標品¹³⁾ と混融して融点降下せず, また IR も一致.

ii) XII 6 g, I-8 6 g を強く攪拌しながら 80°, 2 hr 加熱. 冷後内容物を EtOH 60 ml に熱時溶解し難溶の 1,3-bis(7-theophyllinyl)propan-2-ol 10 mg を濾別, 氷冷して析出する結晶を MeOH より再結晶し XIV-8 8 g を得. mp 156—157°.

iii) XIII 2.56 g, I-7 2 g, K₂CO₃ 2.7 g を EtOH 10 ml 中 7 hr 加熱還流. 熱時不溶物を濾去し濾液を氷冷, 析出する結晶を MeOH より再結晶し XIV-7 3.4 g (83%) を得. mp 175—175.5°.

iv) 局方テオフィリン 1 mole, IV-1 (and IV-2) 1 mole, K₂CO₃ 1/2 mole を約 5 倍容量の EtOH 中 8 hr 加熱還流. 熱時不溶物質を濾去, 濾液を氷冷, 析出する結晶を MeOH より再結晶を行ない XIV-7 (and XIV-8) を得.

25) F. Cacace, G. Fabrizi, M. Zifferero, *Ann. Chim. (Rome)*, **46**, 91 (1956).

XIV-7, 収率 79%, mp 175—175.5°. XIV-8, 収率 81%, mp 156—157°.

v) 局方テオフィリン 1 mole, 粗製の V-1 (and V-2) 1 mole を約 10 倍容量の EtOH 中 7 hr 加熱還流. 反応後熱時不溶物を濾去, 濾液を氷冷, 析出する結晶を MeOH より再結晶し XIV-7 (and XIV-8) を得. XIV-7, 収率 69%, mp 175—175.5°. XIV-8, 収率 75%, mp 156—157°.

7-[2-Acyloxy-3-(4-substituted piperazino)propyl]theophyllines (XV-1—15) (Table IV) Acetyl 体 (XV-1—7) XIV 1 mole, 1/2 体倍重量の AcONa, 5 倍重量の Ac₂O からなる混合物を攪拌下 5 hr 加熱還流. 冷後不溶物を濾去し 濾液を減圧濃縮. 残渣を AcOEt より再結晶.

Benzoyl 体 (XV-8—15) XIV 1 mole, 塩化ベンゾイル 1.25 mole を約 10 倍容量の無水ベンゼン中 6 hr 加熱還流. 反応後ベンゼンを留去. 残渣を CHCl₃ に溶解, 10% Na₂CO₃ つづいて水で洗浄, 芒硝乾燥後溶媒を留去, 残渣を MeOH より再結晶.

VIII とピペラジンとの反応 (Table V and VI) (A) VIII と 2 倍当量のピペラジンとの反応 ピペラジン 6 水塩 33 g, K₂CO₃ 5.9 g, EtOH 200 ml の混合物に加熱還流攪拌下 VIII 24.5 g を 2 hr で加えた後 7 hr 加熱還流, 熱時不溶物を濾去, 濾液を冷却し析出する結晶を濾別 (結晶 A), 濾液を減圧濃縮し残渣として得られるシロップ状物質を EtOH に溶解, これに *p*-toluenesulfonic acid の EtOH 溶液を加え氷室に放置. 析出する結晶を濾取し EtOH より再結晶を行ない 7-(2-piperazinoethyl)theophylline (XVI) di *p*-toluenesulfonate を得. 収量 43.5 g (80%), mp 223—224° (decomp.).

結晶 A はこれを過剰の *p*-toluenesulfonic acid を溶解した水溶液に攪拌下加える. いったん澄明となった溶液より数分後に析出する結晶を濾取. 水より再結晶を行ない 1,4-bis[2-(7-theophyllinyl)ethyl]piperazine (XVIII) di *p*-toluenesulfonate を得. 収量 5.6 g (15%), mp 289—290° (decomp.).

(B) VIII と 1/2 倍当量のピペラジンとの反応 無水ピペラジン 2.2 g, トリエチルアミン 5.1 g を EtOH 150 ml に溶解. 加熱還流下 VIII 14.4 g を 2 hr で加えた後 7 hr 加熱還流. 冷後析出する結晶を濾取し (A) の結晶 A と同様に処理し XVIII di *p*-toluenesulfonate を得. 収量 17 g (78%), mp 289—290° (decomp.).

XII とピペラジンとの反応 (Table V and VI) (A) XII と 2 倍当量のピペラジンとの反応—ピペラジン 6 水塩 16.6 g を EtOH 200 ml に溶解. 加熱還流下 XII 10 g を 2 hr で加えた後 7 hr 加熱還流. 析出する結晶を濾別 (結晶 B), 濾液を減圧濃縮, 残渣を EtOH に溶解, これに *p*-toluenesulfonic acid の EtOH 溶液を加え, 氷冷して析出する結晶を濾取し EtOH より再結晶, 7-(2-hydroxy-3-piperazinopropyl)theophylline (XVII) di *p*-toluenesulfonate を得. 収量 16.8 g (81%), mp 250—251.5° (decomp.).

結晶 B はこれを過剰の *p*-toluenesulfonic acid を溶解した水溶液に攪拌下加え, いったん澄明となった溶液より数分後に析出する結晶を濾取し水より再結晶を行ない 1,4-bis[2-hydroxy-3-(7-theophyllinyl)propyl]piperazine (XIX) di *p*-toluenesulfonate を得. 収量 2 g (10%), mp 274—276° (decomp.).

(B) XII と 1/2 倍当量のピペラジンとの反応 無水ピペラジン 2.2 g を EtOH 120 ml に溶解. 加熱還流下 2 hr で XII 11.8 g を加えた後 7 hr 加熱還流, 冷後析出した結晶を濾取し (A) の結晶 B と同様に処理し XIX di *p*-toluenesulfonate を得. 収量 20.3 g (85%), mp 274—276° (decomp.).

XVI と XXI との反応 (Table I) XVI 1 mole, XXI 1.2 mole, トリエチルアミン 1.2 mole を約 10 倍容量の EtOH 中 8 hr 加熱還流. 反応後溶媒を留去. 残渣を水洗し, これを EtOH より再結晶, また結晶化困難の場合は残渣を少量の EtOH に溶解, HCl-EtOH を加え, 生成する沈殿を濾取し 90% MeOH より再結晶を行ない化合物 X を得. 得られた化合物は前記 VIII と I とから得た該化合物と混融して融点降下を示さず, また IR も一致.

XVII と XXI との反応 (Table III) XVII 1 mole, XXI 1.2 mole, K₂CO₃ 1/2 mole を約 10 倍容量の EtOH 中 7 hr 加熱還流. 熱時無機物質を濾去, 濾液を氷冷し析出する結晶を EtOH より再結晶, また結晶化困難の場合は濾液を濃縮し, これに HCl-EtOH を加え, 生成する沈殿を濾取, 95% MeOH より再結晶を行ない化合物 XIV を得, 得られた化合物は前記 XII と I とから得た該化合物と混融して融点降下を示さず, また IR も一致.

XVII と 2-Vinylpyridine との反応 (Table III) XVII 10 g, 2-vinylpyridine 4.2 g, AcOH 2.4 g を EtOH 60 ml 中 7 hr 加熱還流. 反応後溶媒を留去. 残渣を CHCl₃ に溶解, 10% Na₂CO₃ 水で洗浄, 芒硝乾燥後 CHCl₃ を留去. 残渣を AcOEt より再結晶し 7-{2-hydroxy-3-[4-(2-pyridylethyl)piperazino]propyl}theophylline (XIV-20) を得. 収量 10.1 g (76%), mp 169.5—170.6°

XVII と XII との反応 (Table VI) XVII 17 g, XII 12.6 g を EtOH 170 ml 中 7 hr 加熱還流. 析出する結晶を濾取しこれを過剰の *p*-toluenesulfonic acid を溶解した水溶液に加え, いったん澄明となった溶液より析出する結晶を濾取し水より再結晶を行ない XIX di *p*-toluenesulfonate を得, 収量 40.5 g (90%), mp 274—276° (decomp.).

XIX のアセチル化 (Table VI) XIX 5.6 g, AcONa 3 g を Ac₂O 30 ml 中 5 hr 加熱還流. 熱時濾過, 濾液より Ac₂O を減圧留去. 残渣を過剰の *p*-toluenesulfonic acid を溶解した水溶液に加え, いったん澄明となった溶液より析出する結晶を濾取, 水より再結晶を行ない 1,4-bis[2-acetyloxy-3-(7-theophyllinyl)propyl]-piperazine (XX) di *p*-toluenesulfonate を得. 収量 5 g (50%), mp 264—265°.

X-12—14 の加水分解 (Table V) X-12—14 のそれぞれ 1 mole を約 10 倍重量の濃塩酸中 20—25 hr 加熱

還流. 冷後逕過し滷液を濃縮乾固. 得られたシロップ状塩酸塩を無水 EtOH に溶解. 氷冷下 NH_3 を通じ NH_4Cl を逕別, 滷液を減圧濃縮し残渣を EtOH に溶解, これに *p*-toluenesulfonic acid を加えて室温に放置. 析出する結晶を逕取. EtOH より再結晶を行ない XVI di *p*-toluenesulfonate を得. mp 223—224°.

XIV-15—18 の加水分解 (Table V) XIV-15—18 のそれぞれ 1 mole を約 10 倍重量の濃塩酸中 20—25 hr 加熱還流. 冷後上記と同様に処理し XVII di *p*-toluenesulfonate を得. mp 250—251.5°.

XIV-16 と HBr-AcOH との反応 (Table V) XIV-16 2 g に攪拌下 35% HBr-AcOH 溶液 20 ml を加え 60°, 4 hr 加温. 冷後生成した塊状物質を無水 EtOH で処理, 結晶化せしめ無水ベンゼンに懸濁. 氷冷下 NH_3 を通じ NH_4Br を逕別, 滷液を減圧濃縮し残渣を EtOH に溶解, これに *p*-toluenesulfonic acid を加えて室温に放置. 析出する結晶を逕取, EtOH より再結晶を行ない XVII di *p*-toluenesulfonate を得. 収量 2.3 g (90%), mp 250—251.5°.

謝辞 本研究にあたり終始御鞭撻賜わった九州大学薬学部百瀬 勉教授および当研究所長秋葉朝一郎博士に謹謝し, 御指導ならびに御激励を戴いた当研究所新田義博博士および有益な御助言を戴いた安藤憲章博士に深謝いたします. また実験に協力された古江敏幸氏, 元素分析および IR 測定のを執られた当研究所分析室の諸氏に感謝いたします.