

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) **公開特許公報** (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8 - 183743

(43)公開日 平成 8 年(1996) 7 月16日

| | | | | |
|---------------------------|------|---------|-----|--------|
| (51) Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
| C07B 45/06 | | 7419-4H | | |
| C07C319/24 | | | | |
| 323/23 | | 7419-4H | | |
| // C07D295/08 | Z | | | |

審査請求 未請求 請求項の数 7 F D (全 5 頁)

| | | | |
|----------|--------------------|---------|---|
| (21)出願番号 | 特願平6 - 339365 | (71)出願人 | 000195661 住友精化株式会社 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の 1 |
| (22)出願日 | 平成 6 年(1994)12月29日 | (72)発明者 | 飯田 幸生 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の 1 住 友精化株式会社第 1 研究所内 |
| | | (72)発明者 | 畑 啓之 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の 1 住 友精化株式会社別府工場内 |
| | | (72)発明者 | 坂本 純一 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の 1 住 友精化株式会社第 1 研究所内 |
| | | (74)代理人 | 弁理士 細田 芳徳 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ジスルフィド化合物の製造方法

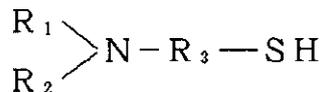
(57) 【要約】

【構成】含窒素チオール化合物に亜硫酸化合物または重亜硫酸化合物を反応させることを特徴とするジスルフィド化合物の製造方法。

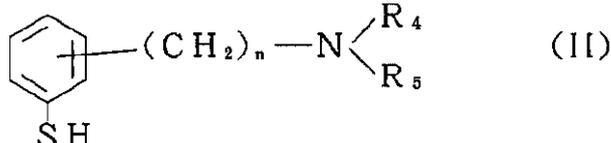
【効果】本発明は、安価で、かつ安全性および取扱いの容易な亜硫酸化合物、重亜硫酸化合物を用いて含窒素チオール化合物から相当する含窒素ジスルフィド化合物を製造する工業的に優れた方法を提供する。

【特許請求の範囲】

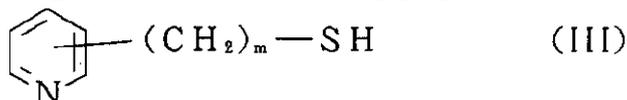
【請求項 1】 含窒素チオール化合物に亜硫酸化合物または重亜硫酸化合物を反応させることを特徴とするジス



(式中、 R_1 、 R_2 は、同一かまたは異なっていてもよく、それぞれ水素原子またはアルキル基、またはそれらが結合している窒素原子と一緒に 5 ~ 8 員環を形成してもよい。 R_3 は、炭素原子数 1 ~ 4 個の直鎖また

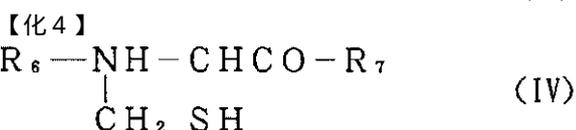


(式中、 n は、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{N} - R_4 R_5$ が、メルカプト基のオルソ位にある場合は 0、1 または 2、メタ位にある場合は 0 または 1、パラ位にある場合は 0 を表し、 R_4 、 R_5 は、同一かまたは異なっていてもよく、それぞれ水素原子またはアルキル基、もしくはそれらが



(式中、 m は、 $-(\text{CH}_2)_m - \text{SH}$ がピリジンの 2 位にある場合は 0、1、2 または 3、3 位にある場合は 0、1 または 2、4 位にある場合は 0 または 1 である。) で表されるものである請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 5】 含窒素チオール化合物が一般式 (IV)



(式中、 R_6 は、水素原子または $\text{HOOCCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ を表し、 R_7 は、水酸基または $-\text{NHCH}_2\text{COOH}$ を表す。) で表されるものである請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 6】 亜硫酸化合物が亜硫酸ナトリウム、または亜硫酸ガスである請求項 1 ないし請求項 5 いずれか 1 項記載の製造方法。

【請求項 7】 重亜硫酸化合物が重亜硫酸ナトリウムである請求項 1 ないし請求項 5 いずれか 1 項記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はジスルフィド化合物の製造法に関する。ジスルフィド化合物は医薬品合成中間体として重要であり、たとえばシスタミンなどが良く知られている。また、生体内においてはシステイン、酸化型グルタチオン、リポタンパク等のジスルフィドが重要な役

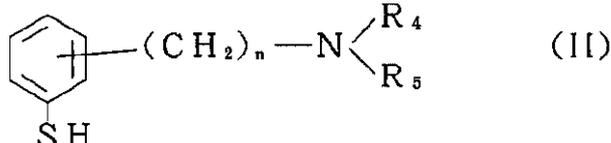
ルフィド化合物の製造方法。

【請求項 2】 含窒素チオール化合物が一般式 (I) 【化 1】

(I)

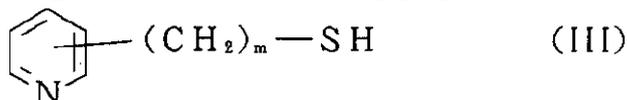
は分岐鎖のアルキレン基を表す。) で表されるものである請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 3】 含窒素チオール化合物が一般式 (II) 【化 2】



結合している窒素原子と一緒に 5 ~ 8 員環を形成してもよい。) で表されるものである請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 4】 含窒素チオール化合物が一般式 (III) 【化 3】



割を果たしている。

【0002】

【従来の技術・発明が解決しようとする課題】 従来、チオールよりジスルフィドを得るには酸化による方法が一般的である。たとえばシステアミンは過酸化水素による酸化でシスタミンとしている。この方法では収率良くジスルフィドが得られるものの、過酸化水素が高価であることや、爆発危険性を有する過酸化物を副生するおそれがあること、さらに過剰に過酸化水素を用いると硫黄原子がさらに酸化を受けてスルホキシドやスルホンとなる等の問題点を有していた。一方、コバルト等の金属を触媒として空気酸化によりジスルフィドを得る方法も知られているが、この方法は反応速度的に満足できるものではなく、まだ実験室的興味範囲にある。

【0003】

そこで本発明者らは過酸化水素を用いない、しかも工業的に実施可能な方法を開発することを目的として検討をすすめた。すなわち、本発明の目的は、安価な試薬を用い収率良く短時間にチオール化合物から相当するジスルフィド化合物を製造する方法を提供することにある。

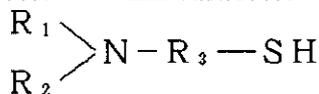
【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは本目的に合う試薬を広くスクリーニングしたところ、意外にも還元剤として知られている亜硫酸ガス、または亜硫酸イオンを遊離する亜硫酸化合物、または重亜硫酸イオンを遊離する重亜硫酸化合物によって含窒素チオール化合物の酸

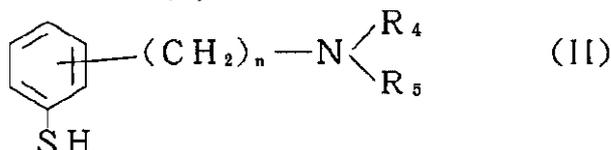
3

化が起こり、相当するジスルフィド化合物が収率良く得られることを見いだして本発明を完成するに至った。

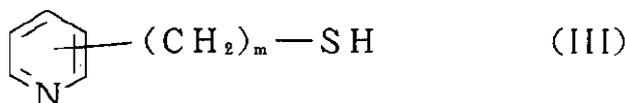
【 0 0 0 5 】すなわち、本発明の要旨は (1) 含窒素チオール化合物に亜硫酸化合物または重亜硫酸化合物を



【 0 0 0 7 】 (式中、 R_1 、 R_2 は、同一かまたは異なってもよく、それぞれ水素原子またはアルキル基、またはそれらが結合している窒素原子と一緒に



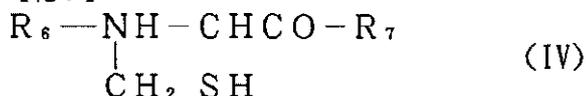
【 0 0 0 9 】 (式中、 n は、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{N} - R_4$ 、 R_5 が、メルカプト基のオルト位にある場合は 0、1 または 2、メタ位にある場合は 0 または 1、パラ位にある場合は 0 を表し、 R_4 、 R_5 は、同一かまたは異なってもよく、それぞれ水素原子またはアルキル基、もしくはそれらが結合している窒素原子と一緒に



【 0 0 1 1 】 (式中、 m は、 $-(\text{CH}_2)_m - \text{SH}$ がピリジンの 2 位にある場合は 0、1、2 または 3、3 位にある場合は 0、1 または 2、4 位にある場合は 0 または 1 である。) で表されるものである前記 (1) 記載の製造方法、(5) 含窒素チオール化合物が一般式 (IV)

【 0 0 1 2 】

【 化 8 】



【 0 0 1 3 】 (式中、 R_6 は、水素原子または $\text{HOOCCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ を表し、 R_7 は、水酸基または $-\text{NHCH}_2\text{COOH}$ を表す。) で表されるものである前記 (1) 記載の製造方法、(6) 亜硫酸化合物が亜硫酸ナトリウム、または亜硫酸ガスである前記 (1) ないし (5) いずれかに記載の製造方法、並びに (7) 重亜硫酸化合物が重亜硫酸ナトリウムである前記 (1) ないし (5) いずれかに記載の製造方法、に関する。

【 0 0 1 4 】以下に本発明について詳細に説明する。本発明の原料として用いられる含窒素チオール化合物としては、まず、一般式 (I) で表される、窒素原子とチオール基が炭素原子 1 ~ 4 個の直鎖または分岐鎖のアルキ

4

反応させることを特徴とするジスルフィド化合物の製造方法、(2) 含窒素チオール化合物が一般式 (I)

【 0 0 0 6 】

【 化 5 】

(I)

れるものである前記 (1) 記載の製造方法、(3) 含窒素チオール化合物が一般式 (II)

【 0 0 0 8 】

【 化 6 】

8 員環を形成してもよい。) で表されるものである前記 (1) 記載の製造方法、(4) 含窒素チオール化合物が一般式 (III)

【 0 0 1 0 】

【 化 7 】

レン基を介して結合しているアミノアルカンチオールが挙げられる。式中、 R_1 、 R_2 は、同一かまたは異なってもよく、それぞれ水素原子またはアルキル基、またはそれらが結合している窒素原子と一緒に 5 ~ 8 員環を形成してもよい。 R_1 、 R_2 がアルキル基である場合は、炭素原子数は特に限定されないが、1 ~ 4 個が好ましい。 R_3 は、炭素原子数 1 ~ 4 個の直鎖または分岐鎖のアルキレン基を表す。具体的には、1 - アミノエタンチオール、2 - アミノエタンチオール (システアミン)、2 - (メチルアミノ) エタンチオール、2 - (ジメチルアミノ) エタンチオール、3 - アミノプロパンチオール、2 - アミノ - 1 - メチルエタンチオール、4 - アミノブタンチオール等が例示される。

【 0 0 1 5 】また、一般式 (II) で表される N - 置換または非置換アミノベンゼンチオール類も本発明に好適に用いられる。式中、 n は、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{NR}_4$ 、 R_5 が、メルカプト基のオルソ位にある場合は 0、1 または 2、メタ位にある場合は 0 または 1、パラ位にある場合は 0 を表す。従って、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{NR}_4$ 、 R_5 がメルカプト基のオルト位にある場合は、 $-(\text{CH}_2)_2 - \text{NR}_4$ 、 R_5 、 $-\text{CH}_2 - \text{NR}_4$ 、 R_5 または $-\text{NR}_4$ 、 R_5 を、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{NR}_4$ 、 R_5 がメルカプト基のメタ位にある場合は、 $-\text{CH}_2 - \text{NR}_4$ 、 R_5 または $-\text{NR}_4$

R₅ を、そして - (C H₂)_n - N R₄ R₅ がメルカプト基のパラ位にある場合は - N R₄ R₅ を表すことになる。R₄、R₅ は、同一かまたは異なってもよく、それぞれ水素原子またはアルキル基、もしくはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって 5 ~ 8 員環を形成してもよい。R₄、R₅ がアルキル基である場合は、炭素原子数は特に限定されないが、1 ~ 4 個が好ましい。具体的には、o - アミノベンゼンチオール、m - アミノベンゼンチオール、p - アミノベンゼンチオール、o - アミノメチルベンゼンチオール、m - アミノメチルベンゼンチオール、o - (2 - アミノエチル) ベンゼンチオール等が挙げられる。

【 0 0 1 6 】一般式 (III) で表されるピリジルチオールまたはピリジルアルカンチオール等も本発明の原料化合物として好適である。式中、m は、- (C H₂)_m - S H がピリジンの 2 位にある場合は 0 ~ 3、3 位にある場合は 0 ~ 2、4 位にある場合は 0 または 1 である。従って、- (C H₂)_m - S H がピリジンの 2 位にある場合は - (C H₂)₃ - S H、- (C H₂)₂ - S H、- C H₂ - S H または - S H を表し、- (C H₂)_m - S H がピリジンの 3 位にある場合は - (C H₂)₂ - S H、- C H₂ - S H または - S H を表し、- (C H₂)_m - S H がピリジンの 4 位にある場合は - C H₂ - S H または - S H を表すことになる。具体的には、- ピリジルチオール、- ピリジルメタンチオール、- ピリジルメタンチオール、- ピリジルメタンチオール、- ピリジルエタンチオール、- ピリジルエタンチオール、- ピリジルプロパンチオールが挙げられる。

【 0 0 1 7 】さらに、一般式 (IV) で表される化合物も本発明の原料化合物として好適に用いられる。式中、R₆ は、水素原子または H O O C C H (N H₂) C H₂ C H₂ C O - を表し、R₇ は、水酸基または - N H C H₂ C O O H を表す。具体的には、システイン、還元型グルタチオン等が挙げられる。

【 0 0 1 8 】一方、本発明に用いられる亜硫酸化合物としては、亜硫酸塩、例えば亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム等が挙げられ、また亜硫酸ガスも用いることができる。重亜硫酸化合物としては、重亜硫酸塩、例えば重亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸カリウム等が挙げられる。亜硫酸塩、重亜硫酸塩は最初から反応系に加えておいても良いし、反応系に順次加えて行ってもよい。また、逆に亜硫酸塩、重亜硫酸塩を仕込んだ反応釜に含窒素チオール化合物を加えて行く方法も効果的である。亜硫酸ガスは吹き込み管を通じて反応系に吹き込むのが得策である。

【 0 0 1 9 】亜硫酸化合物は含窒素チオール化合物 1 モルに対し通常 0 . 7 ~ 2 . 0 モル用いる。モル数が 0 . 7 モルより低いと収率が低下するので好ましくない。モル数が 2 . 0 より高い場合には、添加量に見合う効果が得られず、経済的でないので好ましくない。

【 0 0 2 0 】反応溶媒としては水を用いることが可能であるが、必要に応じて水と水に可溶な有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等を併用してもよい。反応温度は 3 0 ~ 沸点であれば反応は進むが、反応速度的には温度の高い方が有利である。反応時の反応液の p H は、加える亜硫酸化合物の種類にかかわらず、酸性、中性、塩基性のいずれでもよい。

【 0 0 2 1 】反応時間は、反応温度にもよるが、通常 0 . 5 ~ 1 2 時間、好ましくは 1 ~ 6 時間である。0 . 5 時間では未反応の原料が多くなり、1 2 時間を超えるとそれに見合う効果が得られないからである。

【 0 0 2 2 】反応液から生成物を取り出す方法としては、通常の方法を問題なく利用することができる。反応液をアルカリ性にした後有機溶媒により抽出する方法、反応液中に塩酸ガスを吹き込み生成物を塩酸塩として沈澱させて分離する方法、反応液の温度を下げることにより、生成物を結晶として析出させる方法等が用いられる。また、アミノ酸等の場合にはイオン交換樹脂を用いる方法も有効である。

【 0 0 2 3 】

【実施例】以下に実施例を示し、本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により何等限定されるものではない。

【 0 0 2 4 】実施例 1

2 - (ジメチルアミノ) エタンチオール塩酸塩 1 4 . 1 g (0 . 1 0 0 モル)、亜硫酸ナトリウム 1 2 . 6 g (0 . 1 0 0 モル) および水 5 0 g よりなる混合物を 1 0 0 で 2 時間加熱した。反応液を冷却した後、1 0 % N a O H 水溶液 3 0 g を添加した。酢酸エチル 5 0 g で 2 回抽出し、得られた酢酸エチル溶液にメタノール 1 5 g を加えた後、この溶液に塩酸ガスを吹き込み生成物を塩酸塩として沈澱させた。濾過、洗浄した後乾燥すると相当するジスルフィド、即ち、ビス (2 - N , N - ジメチルアミノエチル) ジスルフィドの 2 塩酸塩が 1 0 . 1 g (0 . 0 3 6 モル) 得られた。収率は 7 2 %、融点は 2 3 1 ~ 2 3 4 であった。

【 0 0 2 5 】実施例 2

亜硫酸ナトリウムに替えて同モルの重亜硫酸ナトリウムを用いた以外は実施例 1 と同様に行い相当するジスルフィドの 2 塩酸塩 7 . 0 g (0 . 0 2 5 モル) を得た。収率は 5 0 % であった。

【 0 0 2 6 】実施例 3

亜硫酸ナトリウムに替えて同モルの亜硫酸ガスを用いた以外は実施例 1 と同様に行った。亜硫酸ガスはガラス管により反応液内に吹き込んだ。亜硫酸ガスの吹き込みが終了した後、1 0 0 にて 2 時間反応を継続した。反応液を冷却した後、1 0 % N a O H 水溶液 3 0 g を添加した。酢酸エチル 5 0 g で 2 回抽出し、得られた酢酸エチル溶液にメタノール 1 5 g を加えた後、この溶液に塩酸ガスを吹き込み生成物を塩酸塩として沈澱させた。濾

過、洗浄した後乾燥すると相当するジスルフィドの2塩酸塩 11.3 g (0.04モル) が得られた。収率80%であった。

【0027】実施例4

2-(ジメチルアミノ)エタンチオール塩酸塩にかえて同モルのシステアミンを用いた以外は実施例1と同様に行い相当するジスルフィド、即ち、シスタミンの2塩酸塩 5.8 g (0.026モル) を得た。収率は52%、融点は221~222 であった。

【0028】実施例5

2-(ジメチルアミノ)エタンチオール塩酸塩にかえて同モルのシステインを用いた以外は実施例1同様に行い相当するジスルフィド、即ち、シスチンの2塩酸塩 6.3 g (0.020モル) を得た。収率は40%、融点は245~247 (分解) であった。

【0029】実施例6

o-アミノベンゼンチオール 12.5 g (0.10モ

ル)、亜硫酸ナトリウム 12.6 g (0.10モル) および水 50 g よりなる混合物を 100 で4時間加熱した。この反応液を室温まで冷却すると結晶が析出した。この結晶を取得、乾燥すると、相当するジスルフィドが 9.6 g (0.039モル) 得られた。収率は78%、融点は90~92 であった。

【0030】実施例7

o-アミノベンゼンチオールに替えて p-アミノベンゼンチオールを用いた以外は実施例6と同様に行い相当するジスルフィド 8.16 g (0.033モル) を得た。収率は66%であった。

【0031】

【発明の効果】本発明は、安価で、かつ安全性および取扱いの容易な亜硫酸化合物、重亜硫酸化合物を用いて含窒素チオール化合物から相当する含窒素ジスルフィド化合物を製造する工業的に優れた方法を提供する。

フロントページの続き

(72)発明者 山本 幹生

兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住
友精化株式会社第1研究所内