

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55—127360

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 C 149/24  
148/00

識別記号

庁内整理番号  
7162—4H  
7162—4H

④ 公開 昭和55年(1980)10月2日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑭ シスタミン硫酸塩の製法

⑯ 発明者 畑啓之

加古川市上荘町国包189—1

⑰ 特願 昭54—35839

⑯ 発明者 浜田健児

姫路市飾磨区今在家1044

⑱ 出願 昭54(1979)3月26日

⑲ 発明者 河村昌男

⑯ 発明者 金沢正

加古川市志方町細工所497—2

明石市東朝霧丘18—10

⑳ 発明者 西忠昭

㉑ 出願人 製鉄化学工業株式会社

兵庫県加古郡播磨町宮西346番

加古川市新神野8丁目11—7

㉒ 発明者 加藤邦興

地1

明石市魚住町西岡714—1

明 細 書

1. 発明の名称

シスタミン硫酸塩の製法

2. 特許請求の範囲

- (1) システアミン又はその塩を水溶液中で過酸化水素で酸化してシスタミンとなし、得られたシスタミン水溶液を濃縮して水を追い出した後、低級脂肪族アルコールに溶解させ、硫酸を添加することを特徴とするシスタミン硫酸塩の製法。
- (2) 酸化して得られたシスタミン水溶液を濃縮するに際し、濃縮液中の水の量が生成したシスタミンの重量以下となるまで濃縮する特許請求の範囲(1)記載の方法。
- (3) 減圧下80℃以下の温度で濃縮する特許請求の範囲(1)記載の方法。
- (4) 低級脂肪族アルコールがイソプロパノールである特許請求の範囲(1)記載の方法。
- (5) 添加する硫酸の濃度が60重量%以上である特許請求の範囲(1)記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明はシスタミン硫酸塩の製法に関する、さらに詳しくは高収率、高純度のシスタミン硫酸塩の製法を提供するにある。

シスタミンは医薬の中間原料として有用な物質で、その需要は年々増加している。

従来シスタミンの製法としては、システアミン(2-アミノエタンチオール)を空気又は過酸化水素で酸化してシスタミン〔2,2'-ジチオビス(エチルアミン)〕となし、これに硫酸を添加してシスタミン硫酸塩の形で取得する方法がある。(J. Am. Chem. Soc. 63, 2861頁, 1941年およびJ. Chem. Soc. 1944, 5頁)

しかしながらシスタミン硫酸塩はこれを精製して高純度のものを得る場合、例えばアルコール中でシスタミン硫酸塩を生成させ、晶析させて回収するとシスタミン硫酸塩のアルコールへの溶解度が比較的高いため、収率が低い欠点がある。そこで収率を上げようとして母液を濃縮してシスタミン硫酸塩を回収したとしても着色物

か得られ、純度も低く製品として満足すべきものが取得できない。

シスタミンは粘稠な油状物質である上に熱により分解するため、蒸留によつて精製することはできない。又、シスタミン硫酸塩は吸湿性があるので取扱いが不便である。

一方シスタミン硫酸塩については、わずかに J. Chem. Soc (B) 1967, 944~949 頁および Radiation Research 50, 284-252 頁 (1972年) にシスタミン硫酸塩を用いることについての記載があるのみで、その製法および物性についての記載は見当らない。

本発明者らは従来法の欠点を補うシスタミンの製法について鋭意検討した結果、システアミンあるいはその塩を酸化後濃縮したシスタミン水溶液を低級脂肪族アルコール中で硫酸塩にして取出せば、高収率かつ高純度でシスタミン硫酸塩を得ることを見出して本発明に到達した。

即ち本発明の要旨は、システアミン又はその塩を水溶液中で過酸化水素と反応させ、生成し

- 8 -

ないと、シスタミン硫酸塩の純度が高くないし、又水溶液中の水が多いとシスタミン硫酸塩の収率も低下するので、シスタミン水溶液を充分濃縮する必要がある。濃縮の工程で余り温度を上げると生成したシスタミンが分解する恐れがあるので、減圧下 80℃ 以下、好ましくは 40~60℃ の温度で行うのがよい。又濃縮液中の水の残存量を生成したシスタミン重量(システアミンからシスタミンへの変換はほぼ定量的である)以下、好ましくは  $\frac{1}{2}$  以下になるまで濃縮すれば、最終的に高純度のシスタミン硫酸塩が高収率で得られる。濃縮が完了すれば、濃縮液に低級脂肪族アルコールを加えてシスタミンを溶解し、分別して副生した塩化ナトリウムを除去する。

本発明で使用する低級脂肪族アルコールの具体例としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、t-ブタノール等が挙げられるが、それらの中で最も好ましいのはイソプロパノールである。

- 5 -

特開昭55-127360(2)

たシスタミン水溶液を濃縮し、望ましくは水溶液中の水の量が生成したシスタミンの重量以下になるまで濃縮して水を追いだした後、低級脂肪族アルコールに溶解させ、硫酸を添加することを特徴とするシスタミン硫酸塩の製法である。

本発明で原料に用いるシステアミンは不安定な物質で昇華性があり、このまゝでは使用に適さないため、通常システアミン硫酸塩として使用する場合が多い。従つて本発明の実施態様として原料にシステアミン硫酸塩を用いた場合について述べる。

システアミン硫酸塩を水に溶解し、アルカリ例えば水酸化ナトリウムで中和して、システアミン水溶液とした後に過酸化水素を添加してシスタミンを生成させる。この場合、酸化反応をより完全にするため、更に空気を吹き込んで行なうことも可能である。酸化反応は通常、常温から 60℃ の反応温度で行う。生成したシスタミン水溶液中には塩化ナトリウムが副生しており、これを充分に除去してから次の工程に移ら

- 4 -

塩化ナトリウムを分別したあとのシスタミンアルコール溶液に攪拌下硫酸を滴下してシスタミンの硫酸塩を生成させる。添加する硫酸の濃度はシスタミン硫酸塩の収率を上げるためにもその濃度が高い方が望ましいが、50重量%以上であれば充分目的を達する。

硫酸量はほぼ当モルないしは当モルよりも多少すくなめが良く、シスタミンに対し 0.9-1.1モル倍、好ましくは 0.95~1.0モル倍である。又硫酸滴下時に中和熱により温度が上昇するので冷却しながら 50℃ 以下の温度に維持して硫酸塩を生成させるのが望ましい。

生成したシスタミン硫酸塩を分別し、乾燥することにより高純度のシスタミン硫酸塩が得られる。

このようにして得られたシスタミン硫酸塩は 96% 以上の高純度で着色のない結晶であり、硫酸塩のように吸湿性がないので取扱にも至つて便利である。

又シスタミン硫酸塩の物性は 260-265℃ で

- 6 -

分解する白色結晶であり、その構造式は  
 $\text{NM B 1 B}$  および満足による定性分析により  
 $(\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}-)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$  であることを  
 知った。この物質の溶解性は水に易溶でメタ  
 ノールには微かに溶けるが、エタノール・イソ  
 プロパノールには殆んど不溶である。

以下実施例により詳細に説明する。

#### 実施例-1

1ℓの四ツ口フラスコにシステアミン硫酸塩  
 115.8g (1.015モル) を水285g に攪拌しな  
 がら溶解しこの水溶液に15.9%の水酸化ナト  
 リウム水溶液255.8g (1.015モル) を加え、次  
 いで7.48%の過酸化水素水溶液227.2g (0.500モル) を約1時間に亘つて、反応液温度  
 が80℃に保持されるように冷却しながら滴下  
 した。滴下終了後、更に1時間攪拌下に同温で  
 熱成し過酸化水素が消失していることを確認し  
 た後空気を吹き込んでより完全に酸化反応を完  
 結して減圧下60℃で6時間濃縮し、水を追い  
 出した。濃縮後の濃縮液重量は150.1gであ

- 7 -

ミン硫酸塩中の灰分は0.1%、水分は0.6%で  
 あった。

#### 実施例-3

実施例-1のイソプロパノールの替りにメタ  
 ノールを使用する以外は同様に操作して、純度  
 96.8%のシスタミン硫酸塩118.1g (0.457  
 モル) を得た。収率は90.0%であり、シスタ  
 ミン硫酸塩中の灰分は0.6%、水分は0.9%で  
 あった。

#### 実施例-4

実施例-1の70%硫酸の替りに98%硫酸  
 を使用し、濃縮液中の水の残在量を生じたシ  
 スタミン1重量部に対し、約0.98重量部とす  
 る以外は同様に操作して純度97.8%のシスタ  
 ミン硫酸塩119.7g (0.465モル) を得た。  
 収率は91.7%であり、シスタミン硫酸塩中の  
 灰分は0.9%であった。

#### 比較例-1

濃縮液中の水の残在量が生成したシスタミ  
 ン1重量部に対し、約2.0重量部である以外は実

- 9 -

り、水の残在量は生成したシスタミン1重量部  
 に対し約0.18重量部であった。

この濃縮液にイソプロパノール286g (300ml)  
 を加え、攪拌下に生成したシスタミンを溶解し  
 た後、副生した塩化ナトリウムを浮別した。  
 かくして得られたシスタミンのイソプロパノ  
 ール溶液に70%硫酸70g (0.500モル) を反応  
 液温度が50℃を越えないように冷却しながら  
 30分間に亘つて滴下し、滴下終了後攪拌下に  
 80℃まで冷却してシスタミン硫酸塩を晶析さ  
 せ、浮過して50-60℃減圧下に乾燥して、  
 純度97.0%のシスタミン硫酸塩126.5g (0.490モル) を得た。収率は96.6%であつた。  
 得られたシスタミン硫酸塩中の灰分は0.2%、  
 水分は0.8%であつた。

#### 実施例-2

実施例-1のイソプロパノールの替りにエタ  
 ノールを使用する以外は同様に操作して、純度  
 98.0%のシスタミン硫酸塩119.3g (0.467  
 モル) を得た。収率は92.0%であり、シスタ

- 8 -

実施例-1と同様に操作したが得られたシスタ  
 ミン硫酸塩の純度は87.6%と低く、収率も83.0  
 %と低下した。シスタミン硫酸塩中の灰分は  
 8.7%と高かつた。

#### 比較例-2

70%硫酸の替りに30%硫酸を使用する以  
 外は、実施例-1と同様に操作したがシスタミ  
 ン硫酸塩の浮過性が悪く純度も92.8%と低か  
 った。シスタミン硫酸塩中の灰分は4.2%であ  
 った。

#### 比較例-3

70%硫酸70g (0.500モル) の替りに  
 35%硫酸104.3g (1.0モル) を使用する以  
 外は、実施例-2と同様に操作して純度97.6%  
 のシスタミン硫酸塩68.0g (0.295モル) を得  
 た。収率は58.2%であり、分解点は213-  
 215℃であつた。

浮液中より濃縮してシスタミン硫酸塩を回収  
 したが赤褐色に着色しており、分解点も180-  
 190℃と低く純度も86.2%と低かつた。

- 10 -