

⑨ 日本国特許庁 (J P)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 昭61-277662

⑬ Int. Cl. 4
C 07 C 143/15
// A 61 K 31/215

識別記号 庁内整理番号
A B N 7188-4H
7330-4C

⑭ 公開 昭和61年(1986)12月8日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全4頁)

⑮ 発明の名称 β -スルホ- γ -トリメチルアンモニオ酪酸アルキルエステルおよびその製造法

⑯ 特 願 昭60-119513

⑰ 出 願 昭60(1985)5月31日

⑱ 発 明 者	河 村	昌 男	明石市東朝霧丘18-10
⑱ 発 明 者	安 久 津	成 一	加古川市山手2-24-15
⑱ 発 明 者	福 田	博 介	姫路市飾磨区今在家1044
⑱ 発 明 者	畑	啓 之	加古川市上荘町国包189-1
⑱ 発 明 者	森 下	剛 志	姫路市飾磨区今在家1044
⑱ 発 明 者	叶	健 児	姫路市飾磨区今在家1044
⑱ 発 明 者	西 森	弘 訓	姫路市飾磨区今在家1044
⑲ 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番地の1		

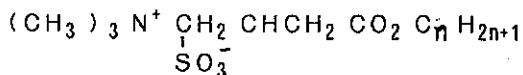
明 細 書

1. 発明の名称

β -スルホ- γ -トリメチルアンモニオ酪酸アルキルエステルおよびその製造法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(ただしnは1~2の整数を示す)で表わされる
 β -スルホ- γ -トリメチルアンモニオ酪酸アルキルエステル。

(2) クロトノバタインに酸性亜硫酸ナトリウムを加えて20℃~100℃の温度で加熱し、生成した化合物を陽イオン交換樹脂で処理した後、低級アルコール類で、エステル化することを特徴とする β -スルホ- γ -トリメチルアンモニオ酪酸アルキルエステルの製法。

(3) 酸触媒の存在下にエステル化する特許請求の範囲

(2)記載の方法。

(4) 酸触媒が硫酸である特許請求の範囲 (4)記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は医薬品の間原料として期待される新規化合物 β -スルホ- γ -トリメチルアンモニオ酪酸アルキルエステルおよびその製造法に関する。

(発明の目的)

(産業上の利用分野)

β -スルホ- γ -トリメチルアンモニオ酪酸アルキルエステルは、心筋虚血、狭心症等の治療薬として有用なL-カルニチンと構造的相関があるため新しい治療薬として、又医薬品の間原料としての利用が期待される。

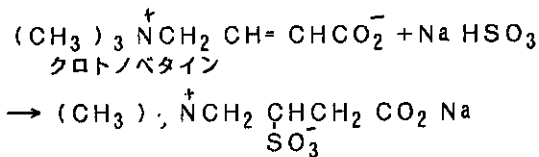
(従来の技術)

β -スルホ- γ -トリメチルアンモニオ酪酸アルキルエステルは従来の公知文献には全く記載のない新規な化合物である。

(発明の構成)

本発明者らはクロトノバタインに酸性亜硫酸ナトリウムを反応させて得られるβ-スルホ-ア-トリメチルアンモニオ酪酸ナトリウムを遊離酸に変え好ましくは酸触媒存在下でエステル化し、収率よくその誘導体へ導く方法を見出し、本発明に到達した。

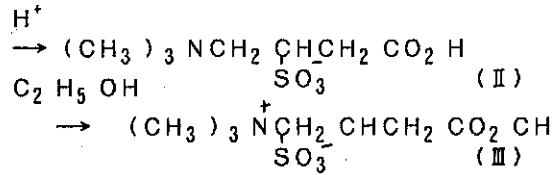
例えばβ-スルホ-ア-トリメチルアンモニオ酪酸エチルエステルを製造する場合には、クロトノバタインを酸性亜硫酸ナトリウムで処理すれば一次式に従い不飽和結合に付加を生じ、化合物(I)を生成すると推測される。次に(I)を陽イオン交換樹脂で処理して遊離の酸(II)とし、酸触媒、あるいは自己触媒下でアルコールによってエステル化し、β-スルホ-ア-トリメチルアンモニオ酪酸エチル(III)として単離した。



温度が低すぎると反応が進行せず、100℃以上になればNaHSO₃の溶解量が下がるのではやはり反応は進行しない。

酸性亜硫酸ナトリウムの使用量は、クロトノバタインに対して等モル以上、好ましくは2倍モル以上であり、できるだけ高い濃度で反応させることが望ましい。反応した液を、この後、陽イオン交換樹脂と混合攪拌するか、もしくは陽イオン交換樹脂を充填した塔に通液させることによりナトリウムイオン等の陽イオンを除き遊離酸に変える。遊離酸の水溶液を濃縮乾固し、残渣にアルコール類を加えて加熱還流すれば目的のエステルが得られる。エステル化反応は無触媒でも実施できるが、触媒量の硫酸、例えば硫酸を用いればエステルの収率は更に向上する。

本発明で使用するアルコール類はメタノールまたはエタノールであり、陽イオン交換樹脂としては例えばアンバーライトIR-120(オルガノ社製)、ダウエックス50W(ダウケミカル社製)などが使用できる。



β-スルホ-ア-トリメチルアンモニオ酪酸エチル

同様にβ-スルホ-ア-トリメチルアンモニオ酪酸メチルエステルを製造する場合には、クロトノバタインと酸性亜硫酸ナトリウムとの反応から得た(I)の化合物を陽イオン交換樹脂と接触させて(II)を得る。これをエタノールでエステル化してβ-スルホ-ア-トリメチルアンモニオ酪酸メチルエステルを取得することができる。本発明の実施態様を詳述すれば、まず、クロトノバタイン水溶液に酸性亜硫酸ナトリウムを加え、温度20℃から100℃の範囲、好ましくは40℃から70℃の範囲で、pHは3~10、好ましくは中性付近で6時間ないし12時間反応させる。

実施例1

クロトノバタイン塩酸塩3.68g(0.02モル)を水100mlに溶かし、28%アンモニア水1.3mlを加えてpHを7~8に調整する。この溶液に酸性亜硫酸ナトリウム4.16g(0.04モル)を加えて溶かし、60℃で6時間加熱する。その後、この液を約40mlのH型アンバーライト120B(オルガノ社製)を充填した樹脂塔に通液した後、水で通液し通過後のpHが中性になるよう洗浄する。通過液を集めて濃縮乾固し、得られた茶褐色の固体6.27gにエタノール200mlと95%硫酸1滴を加えて9時間加熱還流する。エタノールを留去した後、残存する硫酸根を除くため、濃縮物を水100mlに溶かし、OH型アンバーライトIRA-910樹脂を少量加えて処理する。樹脂を濾過して除き、濾液を濃縮乾固して得られる固体を60%エタノールから再結晶して、融点281~283℃のβ-スルホ-ア-トリメチルアンモニオ酪酸エチルエステル4.0gを収率80%で得た。

IR, NMR, Massデータ、元素分析値を以下に示す。

 ^1H -NMRスペクトル

δ ($\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$)

- 1.26 (3H, triplet, $J=7.1$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$),
 2.90-2.99 (2H, multiplet, $-\text{CH}_2\text{CO}$),
 3.22 (9H, singlet, $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$),
 3.57-3.95 (3H, multiplet, $\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}$),
 4.18 (2H, quartet, $J=7.1$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm

 ^{13}C -NMRスペクトル

δ ($\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$)

- 15.8 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 39.1 ($-\text{CH}_2\text{CO}_2^-$),
 53.8 ($-\text{CH}$), 55.9 ($(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$),
 64.6 ($-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 68.6 (N^+-CH_2-),
 174.4 ($-\text{CO}_2^-$) ppm

ピークの帰属にはセレクトティブデカップリング法を用いた。

ウム水溶液 8.0 g (0.04 モル) を加えて、60°C で 12 時間加熱する。その後この液を約 100 ml となるよう水で希釈し、約 40 ml の H 型ダウエックス 50W (ダウケミカル社製) を充填した樹脂塔に通液する。

通液を完了した後、水で通液洗浄し、通過液の pH が中性になる迄樹脂を洗浄する。通過液を集めて濃縮乾固し、得られた固体にメタノール 200 ml 98% 硫酸 1 滴を加えて 12 時間加熱還流する。以下実施例 1 と同様に処理して融点 260°C ~ 263°C の β -スルホヘートリメチルアンモニオ酪酸メチルエステル 4.1 g を得た。収率は 86% であった。

(物性値)

 ^1H -NMRスペクトル

δ ($\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$)

- 2.90-3.00 (2H, multiplet, $-\text{CH}_2\text{CO}$),
 3.23 (9H, singlet, $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$),

IRスペクトル

ν_{max} (KBr disk)

- 3040~2930 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1745 ($\nu_{\text{C=O}}$),
 1495, 1425 ($\delta_{\text{C-H}}$, N^+-CH_2-),
 1210 ($\nu_{\text{as SO}_2}$), 1040 ($\nu_{\text{s SO}_2}$),
 740 ($\nu_{\text{s-O}}$), 620cm^{-1}

マススペクトル(SIMS)

m/z

- 507 (2M+H, 10%), 254 (M+H, 83%),
 208 (M-OC₂H₅, 8%), 172 (M-SO₃H, 37%),
 58 (Me₂N=CH₂, 100%)

元素分析 C₉H₁₉NO₅S

Calcd C: 42.67, H: 7.56, N: 5.52, S: 12.66

Found C: 42.5, H: 7.7, N: 5.3, S: 12.3

実施例 2

クロトノバタイン 2.86 g (0.02 モル) を水 50 ml に溶かし、50% の酸性亜硫酸アンモニ

3.73 (3H, singlet, $-\text{OCH}_3$),

3.59-4.02 (3H, multiplet, $\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}$) ppm

 ^{13}C -NMRスペクトル

δ ($\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$)

- 39.5 ($-\text{CH}_2\text{CO}_2^-$), 51.8 ($-\text{OCH}_3$),
 54.2 ($-\text{CH}$), 55.7 ($(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$),
 69.1 ($\text{N}-\text{CH}_2-$), 173.8 ($-\text{CO}_2^-$) ppm

IRスペクトル

ν_{max} (KBr disk)

- 3030~2950 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1745 ($\nu_{\text{C=O}}$),
 1490, 1425 ($\delta_{\text{C-H}}$, $\text{N}-\text{CH}_2-$),
 1205 ($\nu_{\text{as SO}_2}$), 1035 ($\nu_{\text{s SO}_2}$),
 740 ($\nu_{\text{s-O}}$), cm^{-1}

マススペクトル(SIMS)

m/z

- 479 (2M+H, 15%), 240 (M+H, 80%),
 208 (M-OMe, 10%), 158 (M-SO₃H, 25%)

58($\text{Me}_2\text{N}=\text{CH}_2$. 100%)

元素分析 $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$

Calcd C:40.16、H:7.16、N:5.85、S:13.40

Found C:40.2、H:7.14、N:5.9、S:13.5

(発明の効果)

本発明の β -スルホーアートリメチルアンモニオ酪酸アルキルエステルは心臓疾患の新しい治療薬としての利用が期待される新規有用物質であり、該物質をクロトノバタインを原料として複雑な工程を要せず製造することができる。

出願人 製鉄化学工業株式会社

代表者 佐々木 浩