

ビス(2-アミノエチル) ジスルフィドの新合成法

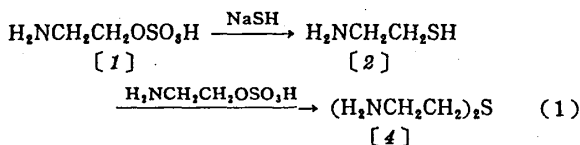
山口八郎*・小倉文夫・大坪徹夫・坂本 明**・藤本正弘***

硫酸水素(2-アミノエチル)〔1〕と硫化水素ナトリウムまたは硫化二ナトリウムに硫黄末を添加した試薬とを反応させてビス(2-アミノエチル) ジスルフィド〔3〕を90%以上の収率で合成できた。用いた試薬の主成分は二硫化二ナトリウムで〔3〕は二硫化物イオンと2-アミノエチリウムイオンとから生成すると考えた。

1 緒 言

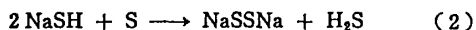
硫酸水素(2-アミノエチル)〔1〕に硫化水素アンモニウム(NH₄SH)¹⁾, 硫化水素ナトリウム(NaSH)または硫化水素カリウム(KSH)などの硫化水素アルカリ²⁾を用いて, 2-アミノエタンチオール〔2〕(別名システアミン)を合成する方法についてはすでに報告した。

チオール化の反応速度はチオール化剤で異なり, NH₄SHでは小さく, 塩基性の強いNaSHまたはKSHでは大きい。しかし強塩基性条件下では生成した〔2〕のチオールがさらに2-アミノエチル化されて式(1)のようにビス(2-アミノエチル)スルフィド〔4〕に変化する副反応が進みやすい。



チオール化剤として強力なNaSHを用い, しかも〔2〕が〔4〕に変化する副反応を抑え, 収率よく〔1〕から〔2〕を合成したいと考えた。

NaSHと等モルの硫黄末(S)とからは式(2)のように二硫化二ナトリウム(Na₂S₂)と硫化水素(H₂S)とを生成すると考えられている³⁾ので, NaSHにSを添加した試薬を用いて〔1〕とNa₂S₂とから(2-アミノエチル)ジスルフィド〔3〕(別名システアミン)の生成か, 〔1〕とH₂Sからシステアミン〔2〕の生成が期待できそうである。



しかも〔3〕は式(3), (4)または(5)に示すように容易に還元されて〔2〕となり, 逆に〔2〕は容易に自動酸化されて〔3〕となるので, NaSHにSを添加した試薬と〔1〕との反応は〔2〕

広島大学工学部第三類(化学系), 724 東広島市西条町大字下見

** 宇部サイコン株式会社, 755 宇部市沖宇部

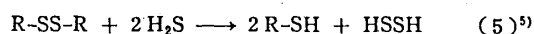
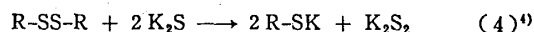
*** 三洋化成工業株式会社, 605 京都市東山区一橋野本町

1) 山口八郎, 折口信五, 日化, 1979, 149.

2) 山口八郎, 坂本 明, 広島大学工学部研究報告, 28, (1) (1980).

3) A. Rule, J. S. Thomas, *J. Chem. Soc.*, 105, 177(1914).

および〔3〕の有用な合成法となる可能性がある。



2 実 験

2.1 分析 法

2.1.1 元素 分析

C, H, N 定量: 柳本製 CHN コーダー MT-2 型を用いて定量した。

S%およびCl%: Schöniger 法⁶⁾

N%: micro-Kjeldahl 法⁷⁾

2.1.2 赤外吸収スペクトル (IR): 日本分光赤外分光光度計 IR-S 型を用い, KBr 法またはヌジョール法で測定した。

2.1.3 薄層クロマトグラフィー (TLC)

薄層板: DC-Plastikfolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck 製)

展開溶媒: エタノール: 2-プロパノール: 25% アンモニア水 = 1:1:1 の混合溶媒

検出液: ヨウ素発色法

2.2 試料および標品

2.2.1 硫酸水素(2-アミノエチル)〔1〕: 改良 Wenker 法で硫酸水素 2-ヒドロキシエチルアミニウムから合成した¹⁾。

2.2.2 システアミン塩酸塩, 〔2〕・HCl: 市販のシステアミンを純水に溶かした 10% 水溶液をメチルレッドを指示薬として 3N 塩酸で中和して得た。

2.2.3 シスタミン塩酸塩, 〔3〕・HCl: 〔2〕・HCl にやや過剰の 5% 過酸化水素水を加えて 3 日放置後減圧乾固し, エタノールで洗い, メタノール-酢酸メチルで再沈殿後乾燥した。

2.2.4 ビス(2-アミノエチル)スルフィド塩酸塩, 〔4〕・2HCl: 市販のビス(2-アミノエチル)スルフィドを 3N 塩酸で中和し, エタノールで再結晶した。

4) R. Otto, A. Rössing, *Chem. Ber.*, 19, 3129(1886).

5) G. Schulz, H. Beyschlag, *ibid.*, 42, 743(1909).

6) 穂積啓一郎, “有機微量定量分析”, 南江堂(1969) p. 260.

7) P. A. Leighton, W. A. Perkins, M. L. Renquist, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 1540(1947).

Table 1 Analytical data of samples

Sample	mp (°C)	R_f Value	Elemental analysis (%)					IR (cm ⁻¹)		
			C	H	N	S	Cl	$\nu_{\text{NH}_3^+}$	$\nu_{\text{NH}_2^+}$	
2-Aminoethyl hydrogensulfate [1]	271~272 (259) ⁸⁾	0.58	17.0 (17.0)	5.1 (5.0)	9.4 (9.9)	22.5 (22.7)		3050	1600 1500	ν_{SO_2} 1415 1180
Cysteamine hydrochloride [2]	68.5~70.0 (70.2~70.7) ⁹⁾	0.40			12.0 (12.3)	27.8 (28.2)	30.7 (31.2)	2850	1600 1500	$\nu_{\text{S-H}}$ 2500
Cystamine hydrochloride [3]	211.5~212.0 (212~212.5) ⁹⁾	0.60	21.3 (21.3)	6.2 (6.3)	12.4 (12.4)	28.6 (28.5)	31.5 (31.5)	3000	1590 1475	
Bis(2-aminoethyl) sulfide [4]	128.5~130.0 (131) ¹⁰⁾	0.2~0.5			14.0 (14.5)	16.4 (16.6)	36.3 (36.8)	2980	1585 1480	
Bis(2-aminoethyl) sulfoxide [5]	218~220 (220) ⁹⁾	0.5			13.3 (13.4)	15.2 (15.3)	33.9 (33.9)	2900	1620 1465	$\nu_{\text{S=O}}$ 1075 990

2.2.5 ビス(2-アミノエチル)スルホキシド塩酸塩, [5]・2 HCl: [4]・2 HCl にやや過剰の 10% 過酸化水素水を加えて 3 日放置後, 減圧乾固し, メタノール-水 (3:1) で再結晶した。

以上の試料および標品の融点, 分析値などを表 1 に示した。

2.3 硫酸水素(2-アミノエチル) [1] からシスタミン [3] の合成

2.3.1 S を添加した NaSH を試薬とする [3] の合成: 水 15 ml とエタノール 5 ml 中 75 mmol の水酸化ナトリウム (NaOH) にかきまぜながら H₂S を飽和するまで吹き込み, NaSH 水溶液とし, NaSH と等モルまでの量の S (0~75.5 mmol) を加えたのち, 30.0 mmol の [1] を加え, 70°C で 30 時間かきまぜて反応させた。反応生成物中の組成成分の分離法はつぎのように既報²⁾にしたがった。

反応液を 3 N 塩酸で中和して S を浮別した溶液に, 10% 塩化バリウム水溶液を加えて硫酸イオンを硫酸バリウムとして除き, 溶液を減圧乾固し, 20 ml のメタノールを加えて不溶物を浮過した浮液に 5% 過酸化水素水を加えて数日放置して酸化処理したのち減圧乾固し, ふたたび 20 ml のメタノールを加えて不溶物 [5]・HCl を除いた浮液に酢酸エチルを加えて不溶の [3]・HCl を浮取した。

以上の実験結果を, NaSH に S を添加せずしかも H₂S・ガスを吹き込みながら反応した場合 (No. 1) とならべて表 2, No. 1~8 に示した。

つぎに NaSH に対して 20% 過剰の S を添加した試薬を [1] 30.0 mmol に対し 80.0 mmol から 20.0 mmol の範囲で用いた反応生成物の収率を表 2, No. 9~13 に示した。

2.3.2 S を添加した Na₂S を試薬とする [3] の合成: 水 15 ml とエタノール 5 ml 中に硫化二ナトリウム九水和物 (Na₂S・9 H₂O) 38 mmol を溶かし, 0, 38.0 および 78.0 mmol の S を添加し, 70°C でかきまぜて赤茶色の多硫化ナトリウム溶液とし, これに 30.0 mmol の [1] を加えて 70°C で 30 時間かきまぜて反応させた。反応生成物中の組成成分の分離法は 2.4.1 の処理と同様である。

生成物収率を表 2, No. 14~16 に示した。

8) E. Cherbuliez et al., *Helv. Chim. Acta*, 47, 2106 (1964).

9) E. J. Mills, M. T. Bogert, *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 1173 (1940).

10) S. Gabriel, *Chem. Ber.*, 24, 1114 (1891).

Table 2 Yield of cystamine hydrochloride [3]・HCl and byproduct [5]・2 HCl from [1] with NaSH or Na₂S added sulfur

Run No.	Starting materials			Yield of products	
	[1] (mmol)	Reagent (mmol)	S (mmol)	[3]・HCl (%)	[5]・2 HCl (%)
NaSH					
1	30.0	75.5*	0	42.3	33.8
2	30.0	75.5	0	44.7	39.5
3	30.0	75.5	3.1	50.6	34.4
4	30.0	75.5	15.0	62.5	26.5
5	30.0	75.5	30.0	74.0	11.8
6	30.0	75.5	40.0	85.3	4.5
7	30.0	75.5	60.0	88.8	trace
8	30.0	75.5	75.5	90.6	trace
9	30.0	80.0	96.0	94.2	0
10	30.0	60.0	72.0	93.3	0
11	30.0	40.0	48.0	85.9	0
12	30.0	30.0	36.0	71.0	0
13	30.0	20.0	24.0	50.0	0
Na ₂ S・9 H ₂ O					
14	30.0	38.0	0	19.0	63.5
15	30.0	38.0	38.0	70.2	5.7
16	30.0	38.0	78.0	76.7	0

表 2 において生成した [3]・HCl および [5]・2 HCl の元素分析値, S% および Cl% はいずれも計算値と一致し, 融点, TLC の R_f 値および IR は表 1 に記載の標品の諸数値と一致した。

2.4 [1] と 2-アミノエタンチオラートアニオンとから [4] の生成

75.5 mmol の NaOH を水 15 ml に溶かした溶液中に 15.0 mmol のシステアミン [3] と 15.0 mmol の [1] とを加え, 70°C で 30 時間かきまぜて反応させた。反応生成物を 2.3.1 と同様に処理して, [5]・2 HCl を収率 80.7% で得た。

[5]・2 HCl の S%, Cl% は計算値と一致し, 融点, IR および TLC の R_f 値は表 1 に記載の標品の諸数値と一致した。

3 考 察

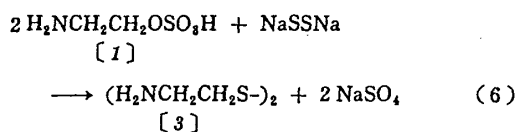
3.1 [1] と S を添加した NaSH 試薬との反応

2.3.1 において [1] に対しモル比で 2.5 倍の NaSH に S を添加して反応させた表 2, No. 1~9 では, S の添加量が 0 から

NaSH と等モル量まで増すにつれて〔3〕・HCl の収率は次第に増加し、42.3% から 90.6% に達する。逆に副生する〔4〕に相当して得られる〔5〕・2HCl の収率は次第に減少し、33.8% からほぼ 0% となる。〔3〕・HCl と〔5〕・2HCl との収率の合計はいずれも 84.2~90.6% の範囲内にある。したがって等モルの S を添加した NaSH を用いると〔4〕の副生をおさえ、〔3〕を選択的に生成するのにきわめて有効といえる。

つぎに NaSH に対しモル比で 1.2 倍の S を添加した試薬を用いて反応させた表 2, No. 9~13 のうち、〔1〕に対して試薬をモル比で 2.5 倍用いた No. 9 では〔3〕・HCl の収率は最高で 94.2% に達し〔5〕・2HCl の副生は認められない。しかし No. 10 から No. 13 へと試薬の使用モル比が小さくなるにつれて〔3〕・HCl の収率は低下するので、試薬の〔1〕に対する使用モル比は 2 以上がよいといえる。

2.3.1 の反応生成物組成成分の単離操作中に行なった過酸化水素水による酸化処理をしないで生成物組成を TLC で調べると、酸化処理後の生成物組成と同様に〔2〕・HCl に相当するスポットは認められない。したがって生成した〔3〕はすべて〔1〕と二硫化物イオン (S^{2-}) とから式(6)のように直接生成したもので、〔1〕と硫化水素イオン (HS^-) とから生成した〔2〕の酸化により生成したものではないと考えられる。



式(6)の反応における試薬 NaSSNa の生成には既述の式(2)のように H_2S の副生をともなうので、S を添加した NaSH 試薬と〔1〕から〔3〕の生成経路として、まず〔1〕と H_2S とから〔2〕を生成し、〔2〕が酸化されて〔3〕を生成したとも考えられる。

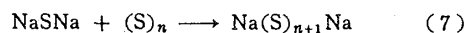
しかし NaSH に H_2S ガスを吹き込みながら〔1〕と反応させた表 2, No. 1 では〔3〕・HCl と〔5〕・2HCl のいずれの収率も低下しており、S を添加した NaSH から式(2)にしたがって生成する NaSSNa と H_2S とのうち直接〔3〕または〔2〕から〔3〕を生成する反応種としては NaSSNa の二硫化物イオン (S^{2-}) が有力といえる。

3.2 〔1〕と S を添加した Na_2S 試薬との反応

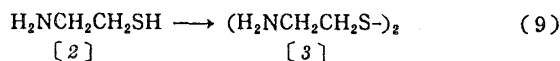
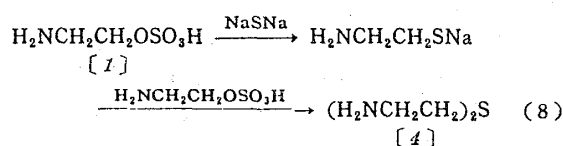
S を添加した NaSH を用いて〔1〕から〔3〕を生成する反応の反応種を S^{2-} とする考えを確かめるため、S を Na_2S に添加して調製した NaSSNa および NaSSNa と Na_2S とを用いて〔1〕と反応させた 2.3.2 の結果を考察する。

水-エタノール混合溶媒中、S を添加した Na_2S を加熱すると、式(7)のように S の添加モル数に相当する多硫化ナトリウムを生成し、副生物としてそのほか硫化度の高い $\text{Na}(\text{S})_{n+2}\text{Na}$ および

硫化度の低い $\text{Na}(\text{S})_n\text{Na}$ を生成する⁸⁾。したがって表 2, No. 14~16 で用いた試薬の主成分は NaSSNa, NaSSNa および NaSSNa と考えられる。



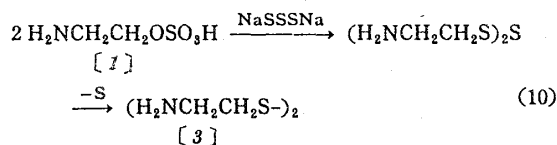
No. 14 では〔5〕・2HCl が 63.5%, 〔3〕・HCl が 19.0% 生成しており、〔5〕・2HCl の生成は 1 個の硫黄原子上に 2 個の負電荷をもつ硫化物イオン (S^{2-}) に 2 個の 2-アミノエチリウムイオンが結合して生成したビス(2-アミノエチル)スルフィド〔4〕の酸化によるものと考えると〔5〕・2HCl の収率は予想よりも低く、また予期しない〔3〕・HCl の生成がある。そこで No. 14 の主反応は式(8)のように二段階に進み、2.4 では式(8)の第二段反応を立証したことになる。



第二段反応は第一段反応より遅く、第一段反応で生成した〔2〕が第二反応まで進めず残存し、これが酸化を受けて式(9)のように〔3〕を生成したものと考えた。

No. 15 では〔3〕・HCl が 70.2%, 〔5〕・2HCl が 5.7% 生成している。〔3〕・HCl の生成は試薬の主成分 NaSSNa の反応種 S^{2-} の 2 個の硫黄原子上に 1 個ずつある負電荷に 2 個の 2-アミノエチリウムイオンが式(6)のように結合したものである。〔5〕・2HCl の副生は試薬中の少量の副成分 NaSSNa によって No. 14 の場合と同様の経過にしたがったものと考えた。

No. 16 では〔3〕・HCl が 76.7% 生成し、〔5〕・2HCl は生成していない。この場合は試薬の主成分 NaSSNa の反応種三硫化物イオン S^{3-} の負電荷のある硫黄原子に 2 個の 2-アミノエチリウムイオンが結合し生成したビス(2-アミノエチル)トリスルフィドから硫黄原子 1 個を放出し式(10)のように安定な〔3〕に変化したものと考えた。



NaSSNa より硫化度の低い副生 NaSSNa からは式(6)のように〔3〕を生成するので、生成物は〔3〕・HCl のみとなる。

(1978 年 10 月, 日本化学会第 38 秋季年会(一部)講演)

8) T. G. Pearson, P. L. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 1930, 1473.

A Novel Synthetic Method of Bis(2-aminoethyl) Disulfide

Hachiro YAMAGUCHI*, Fumio OGURA, Tetsuo OTSUBO
Akira SAKAMOTO** and Masahiro FUJIMOTO***

*Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering,
Hiroshima University ; Shitami, Saijo-cho,
Higashi-Hiroshima-shi 724 Japan*

*** Ubesaikon Co. Ltd. ; Okiube, Ube-shi 755 Japan*

**** Sanyokasei Kogyo Co. Ltd. ; Ichihashinohonmachi, Higashi-
yama-ku, Kyoto-shi 605 Japan*

Bis(2-aminoethyl) disulfide was obtained by the reaction of 2-aminoethyl hydrogensulfate with sodium hydrogensulfide or disodium sulfide added sulfur in more than 90% yield. The disulfide was considered to be produced through the bond-formation between 2-aminoethyl cation and disulfide anion, which is the major component in the reagent prepared from sulfur and sodium hydrogensulfide or disodium sulfide.
