芳香族ジスルフィドの水酸化アルカリ溶液による分解反応機構 (第1報)
芳香族ジスルフィドの水酸化アルカリ溶液による加水分解反応

杉村継治, 田中善正

熊本大学薬学部¹⁾

Mechanism of Hydrolysis of Aromatic Disulfide with Alkali Hydroxide
Solution. I. Hydrolysis of Aromatic Disulfide with
Alkali Hydroxide Solution

TSUGIHARU SUGIMURA and YOSHIMASA TANAKA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University¹⁾

(Received March 20, 1967)

Bis(carboxyphenyl)disulfide is very readily hydrolysed with aqueous alkali hydroxide at room temperature. Simultaneous oxidation and reduction take place and *m*-thiobenzoic acid is obtained as the reduction product. Examination of this reaction showed that the disulfoxide, which Smiles reported as the oxidation product, did not exist, but that *m*-sulfinobenzoic acid was found as the oxidation product. Further, hydrolysis of many aromatic disulfide was examined. The disulfides which were soluble in aqueous alkali hydroxide, except the *ortho*-substituted compounds, were hydrolysed in the same manner as the above compound. The mechanism of hydrolysis with alcoholic alkali hydroxide seems to be different.

芳香族ジスルフィドは水酸化アルカリによって加水分解を受けメルカプタンを生ずる。これらの分解反応機構について, Schiller 等²⁾ は diphenyl disulfide, bis(*p*-tolyl)disulfide をアルコール性水酸化カリウムと熱するとそれぞれ thiophenol と benzenesulfinic acid および *p*-thiocresol と *p*-toluenesulfinic acid に分解したと報告しているが, 分析的証明がなされていない。Fromm 等³⁾ は bis(*p*-nitrophenyl)disulfide を濃厚アルコール性水酸化ナトリウム中で 20 分間煮沸して, 不溶物 $C_{24}H_{20}O_4N_3S_2$ と *p*-nitrothiophenol を得た。つぎに適量のアルカリと benzyl chloride を用いて bis(*p*-nitrophenyl)disulfide を 2 時間煮沸し加水分解させ, 水蒸気蒸留を行ない, 蒸留物中にニトロベンゼンを検出し, また蒸留残液を酢酸で中和して乾固させ無水アルコールで抽出し, アルコール溶液を酢酸鉛で沈殿させ, *p*-nitrobenzenesulfinic acid の鉛塩を得たと報告している。さらに Fromm⁴⁾ は benzyl chloride の共存で diphenyl disulfide をアルコール性水酸化ナトリウムで 1 時間煮沸し分解反応させ, phenyl benzyl sulfide を得た。アルコール性アルカリ溶液に水を加えて完全に sulfide を沈殿させ, 濾過し濾液にさらに benzyl chloride を加えて長時間還流させ結晶を得た。この結晶は phenyl benzyl sulfone であった。このことから加水分解の際に酸化と還元が起り, 次式のように分解すると述べている。す

なわち, 還元体として thiophenol, 酸化体として benzenesulfinic acid であると述べているが酸化体を直接に証明していない。つぎに bis(*p*-carboxyphenyl)disulfide に水酸化ナトリウム溶液を加えて, 常温で加水分解して, 還元体として *m*-mercaptobenzoic acid ができる。この反応機構について Smiles 等⁵⁾ は酸化体は bis(*m*-carboxyphenyl)disulfoxide であると報告している。この根拠として bis(*m*-carboxyphenyl)disulfide をヨードの存在下にアルカリで加水分解して bis(*m*-carboxyphenyl)disulfoxide を得た。すなわち最初にできた還元体の

1) Location: Oemoto-machi, Kumamoto.

2) R. Schiller, R. Otto, *Ber.*, **9**, 1637 (1876).

3) E. Fromm, J. Wittmann, *Ber.*, **41**, 2266 (1908).

4) E. Fromm, *Ber.*, **41**, 3403 (1908).

5) S. Smiles, J. Stewart, *J. Chem. Soc.*, **1921**, 1792.

m-mercaptobenzoic acid をヨードで酸化し、再び過剰のアルカリで加水分解する。これをくり返せば酸化体が蓄積されるから、以上の反応で bis(*m*-carboxyphenyl)disulfoxide を得たことから酸化体は bis(*m*-carboxyphenyl)disulfoxide であると推論した。著者等はまずこの反応を詳細に検討し酸化体は Smiles 等の報告のような disulfoxide でなくて Schiller, Fromm 等の報告と同様に sulfinic acid であることを確定した。また各種の芳香族ジスルフィドについても、水酸化アルカリによる加水分解反応を調べその反応機構を推定することができた。

酸化体が単一物であると仮定し、また大過剰のアルカリによって加水分解が完全に進行するものとして、bis(*m*-carboxyphenyl)disulfide を加水分解したとき、還元体である *m*-mercaptobenzoic acid の収量の理論値を Chart 1 の式から計算すれば酸化体が bis(*m*-carboxyphenyl)disulfoxide の場合は *m*-mercaptobenzoic acid の収量は 67.10%, *m*-sulfinobenzoic acid の場合は 75.50%, また *m*-sulfoibenzoic acid の場合は 83.88% となる。したがって *m*-mercaptobenzoic acid の実際の収量を測定することによって反応機構の推定ができると考え、各種条件における *m*-mercaptobenzoic acid の収量を測定した。

Chart 1.

まず bis(*m*-carboxyphenyl)disulfide の一定量に対して水酸化ナトリウムの量を変えて反応させ、*m*-mercaptobenzoic acid の収量をヨード法滴定を用いて実測した。⁶⁾ その結果は Table I に示したごとく、収量は水酸化ナトリウムの増加に伴って増し、bis(*m*-carboxyphenyl)disulfide 対水酸化ナトリウムのモル比が 1 対 30 で最高一定値に達した。つぎに bis(*m*-carboxyphenyl)disulfide の一定量を取り、モル比が 1 対 30 になるように水酸化ナトリウム溶液に溶解し加水分解を行なって、各時間における *m*-mercaptobenzoic acid の収量を調べた。実

TABLE I. Hydrolysis of Bis(*m*-carboxyphenyl)disulfide through a Change in the Molar Ratio (Temp. 20° Time 20 min)

Molar ratio disulfide : NaOH	Yield of mercaptane (%)	Molar ratio disulfide : NaOH	Yield of mercaptane (%)
1 : 2	0	1 : 16	65.81
1 : 4	21.97	1 : 20	73.68
1 : 6	41.22	1 : 22	73.97
1 : 8	51.49	1 : 24	74.20
1 : 10	58.94	1 : 28	74.34
1 : 12	62.01	1 : 30	74.41

6) スルフィン酸、ジスルホオキシドはヨード法滴定でヨードを消費しなく、また純メルカプタンはヨードで定量的に求められる。

TABLE II. Hydrolysis of Bis(*m*-carboxyphenyl)disulfide through a Change in the Reaction Time (Temp. 20°)

Reaction time (min)	Yield of mercaptane (%)	Reaction time (min)	Yield of mercaptane (%)
5	74.65	50	74.88
10	75.06	60	74.88
20	74.92	70	74.79
30	74.88	80	74.74
40	74.88		

験の結果は Table II に示したごとく最高値 75.06% となった。これはさきに述べた Chart 1 の *m*-sulfinobenzoic acid のできる場合の理論値 75.50% に近い値であり、酸化体は *m*-sulfinobenzoic acid であると推定される。酸化体が bis(*m*-carboxyphenyl)disulfoxide であれば *m*-mercaptobenzoic acid の収量は 67.10% 以上にはなり得ないから、Smiles 等の報告は誤りである。ヨードの共存下に過剰のアルカリで加水分解する方法で得た bis(*m*-carboxyphenyl)disulfoxide はアルカリによる加水分解生成物でなく、ヨード自体の酸化作用で bis(*m*-carboxyphenyl)disulfide が bis(*m*-carboxyphenyl)disulfoxide に酸化されたものと考えらる。

ついで、反応溶液から直接に *m*-sulfinobenzoic acid を検出するために以下の実験を行なった。bis(*m*-carboxyphenyl)disulfide を 2 規定水酸化ナトリウムに溶解し、20 分後に濃塩酸を加えて酸性とした。このとき析出する *m*-mercaptobenzoic acid を吸引ろ過して、ろ液を蒸発乾固した。蒸発の最初において沈殿が生じた。この沈殿は、赤外線吸収スペクトル (以下 IR スペクトルと略す) から bis(*m*-carboxyphenyl)disulfide であることがわかった。これは水に少量とけていた *m*-mercaptobenzoic acid が酸化されたものである。これを除去したろ液を蒸発乾固し、食塩と分離するためにメタノールで 2 回抽出した。メタノール抽出物質 (I) の IR スペクトルは目的とする *m*-sulfinobenzoic acid の IR スペクトルと一致しなかった。これは蒸発乾固途中酸化されたものと思い、つぎに 2 規定水酸化ナトリウム溶液に窒素ガスを通じて酸素を追出し、これに bis(*m*-carboxyphenyl)disulfide を溶解し、前と同様塩酸酸性にして窒素気流中で吸引ろ過し、ろ液を窒素を通じながら、減圧蒸留で乾固させた。メタノールで 2 回抽出して、メタノールを留去し、さらに共存する *m*-mercaptobenzoic acid を分離するために少量の水で 2 回抽出した物質 (II) の IR スペクトルは *m*-sulfinobenzoic acid のスペクトルと近似していたが完全には一致しなかった。遊離の状態では精製の際に分解が起こり純粋な *m*-sulfinobenzoic acid として取り出すことは困難に思えたので、安定なナトリウム塩として取り出すことにした。前と同様に加水分解して、食塩や水に少量とけている *m*-mercaptobenzoic acid を除去した溶液を炭酸水素ナトリウムアルカリ性にして、減圧蒸留で乾固してメタノールで精製した物質 (III) は、Fig. 1 に示したごとく別途合成した sodium *m*-sulfinobenzoate の IR スペクトルと一致した。このことから sulfonic acid は存在しなく、したがって Chart 1 における (1) と (3) の mixed mechanism ではないことがわかる。さらに確認するために、Hinsberg 反応を用い誘導体を作った。III を少量の水に溶解して塩酸酸性となし、これに *p*-benzoquinone を作用させて mp 234.2° の結果を得たが、これは別途合成した *m*-sulfinobenzoic acid から同様にして得た結晶と融点および元素分析値が一致し、混融によっても融点の降下を見なかった。また両者の IR スペクトルも一致し、酸化体として *m*-sulfinobenzoic acid が存在することが判明した。なお分解反応が one step で sulfinic acid になるとは考えられないので、さらに詳細について今後報告したい。

なお合成した *m*-sulfinobenzoic acid を密閉容器中で保存したところ、自己分解が起こり溶液と不溶物ができ

Fig. 1. Infrared Absorption Spectra of Sodium Sulfinobenzoate (KBr)

—: oxidation product of hydrolysis
: synthesized

た. この混合物の IR スペクトルはさきの I と同じものであることがわかった. またこの不溶物だけの IR スペクトルは別途合成した bis(*m*-carboxyphenyl)disulfoxide の IR スペクトルに一致した. sulfinic acid が disulfoxide と sulfonic acid に分解することは *p*-toluenesulfinic acid についてすでに報告がある.⁷⁾ 著者等の場合も同様に溶液部分は *m*-sulfobenzoic acid であった. 以上の結果から, bis(*m*-carboxyphenyl)disulfide のアルカリによる加水分解生成物は還元体として, *m*-mercaptobenzoic acid ができ, 酸化体として *m*-sulfinobenzoic acid ができることが確定できた. またこの *m*-sulfinobenzoic acid は条件によってさらに自己分解を起こし, bis(*m*-carboxyphenyl)disulfoxide と *m*-sulfobenzoic acid に分解することがわかった.

うえに述べたとおり bis(*m*-carboxyphenyl)disulfide の水酸化アルカリによる加水分解で, 還元体である *m*-mercaptobenzoic acid の収量を測定することによって, 酸化体として何が出来るか推定することができたが, ついで同様に各種の芳香族ジスルフィド, すなわち bis(*o*- or *p*-carboxyphenyl)disulfide, carboxyl 基を sulfonyl 基で置換した形のジスルフィドについて還元体であるメルカプタンの収量を測定してその分解反応機構を調べ, またジスルフィドの構造と分解反応の難易との関係を調べた.

実験の条件は前と同様にジスルフィド対水酸化ナトリウムのモル比が 1 対 30 の割合で 20° で加水分解を行なって各時間における還元体の収量を測定することにした. 測定の結果は Table III に示したとおり, carboxyl

TABLE III. Yield of Mercaptane by Hydrolysis with Aqueous NaOH (Temp. 20°)

Reaction time (min)
	<i>o</i> (%)	<i>m</i> (%)	<i>p</i> (%)	<i>o</i> (%)	<i>m</i> (%)	<i>p</i> (%)				
5	16.10	74.65	62.20	13.98	72.95	74.76	20.92		13.21	
10		75.06	64.51		73.76	74.86	22.07		14.24	
20		74.92	68.07		73.67	74.91	14.82		14.91	
30	30.21	74.88	69.71	33.88	73.63	75.30	14.51		15.32	
40		74.88	74.34		73.58	75.55	14.37		14.32	
50		74.88	70.69		73.58	75.49	14.20		14.87	
60	36.93	74.88	68.82	47.95	73.58	75.55	14.51		14.69	
70	74.37 ^{a)}	74.79	65.13		73.63	75.35	14.02		14.64	
80		74.74	64.33		73.58	75.30	14.15		13.52	
100	44.04			58.52						
150	47.66			63.94						
180	50.66			65.42						
210	49.47			65.65						
240	51.61			66.54						
270	51.03			67.03						

a) Yield of mercaptane at 40°

基, sulfonyl 基のついたジスルフィドでは, メタ, パラ置換体のメルカプタンの最高収量は 73.76 から 75.55% となって, これらのジスルフィドもまた bis(*m*-carboxyphenyl)disulfide と同様な分解反応機構であることが推測される. オルト置換体では, メタ, パラ置換体に比べてメルカプタンの収量が低く, また最高値に達する時間も非常に長くなった. このオルト置換体は反応温度を上げて加水分解を行なうと, メルカプタンの収量が理論値 75.50% に近づき, 反応機構もまたメタ, パラの場合と同様であると推定される. オルト置換体が加水分解を受け難いのは, その置換基による立体障害であろうと推定されるので, オルト位が全部他の置換基でふさがったジスルフィドの加水分解を試みた. オルト位が臭素で置換した bis(4-carboxy-2,6-dibromophenyl)disulfide と

7) L. Kice, W. Bowers, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 605 (1962).

bis(6-carboxy-2,4-dibromophenyl)disulfide について同様にして還元体であるメルカプタンの収量を測定した。これらのジスルフィドではメルカプタンの収量は低くそれぞれ、22.07, 15.32% であった。またこれらを加熱して加水分解を行なってもメルカプタンの収量は増加せず 70° 1 時間後でそれぞれ 14.11, 12.50% であった。このことは両方のオルト位が置換したこれらのジスルフィドでは立体障害が前述のオルトジスルフィドの場合よりさらに大きくなり、加水分解が起こりにくくなったのであらうと推定できる。Table IV に示したジスルフィド

TABLE IV. Yield of Mercaptane by Hydrolysis with Alcoholic Potassium Hydroxide (Temp. 20°)

Reaction time (min)
	(%)	<i>o</i> (%)	<i>p</i> (%)	<i>o</i> (%)	<i>p</i> (%)
5		0.81	0.90	1.39	10.75
10		1.12	1.03	1.93	14.92
20		1.66	1.57	2.29	22.99
30		1.84	1.80	2.55	27.91
40		2.24	2.24	2.64	34.32
50		2.69	2.51	2.69	38.04
60		3.05	2.96	3.00	43.55
70		3.41	3.12	3.14	50.59
80		3.50	3.19	3.24	56.99
a)	92.23	98.28	98.73	53.54	87.15

a) Yield of mercaptane (70° after 1 hr)

は水酸化ナトリウム水溶液には溶解せず加水分解され難いので、アルコール性水酸化カリウムを用いて加水分解を行なった。低温ではジスルフィドが溶けにくいため、溶解したもののだけが加水分解を受けて測定値が低くなっている。さらにジスルフィドを溶解させるために温度を高くして加水分解を行なった。ニトロ基のついたジスルフィドは温度を上げてても完全に溶解しなかったためメルカプタンの収量が低くなったと思われる。diphenyl disulfide や ditolyl disulfide ではアルコール性水酸化カリウムで加水分解を行なったとき還元体の収量が 90% 以上となった。さらにこれを確認するために、生じたメルカプタンにモノクロール酢酸を反応させ、*p*-tolylthioacetic acid として取り出した。すなわちジスルフィドをアルコール性水酸化カリウムで加水分解を行なった溶液にモノクロール酢酸を反応させ、濃縮し酸性にして結晶を取って乾燥し秤量した。この結晶の収量から計算するとメルカプタンの収量は 85% 以上となった。Chart 1 に示した反応ではメルカプタンの収量が 84.02% 以上になることはない。この場合はこれらとは異なった反応が行なわれているものと推定される。この反応機構については、ジスルフィドをアルコール性水酸化カリウムで加水分解を行なったとき、最初にメルカプタンとスルフェン酸を生じ、このスルフェン酸はさらにアルコールで還元されてメルカプタンになるので、メルカプタンの収量が多くなるのではないかと推論されるが、詳細については今後さらに研究したい。

実験の部

ジスルフィド類はすべて著者の実験室で合成し、carboxyl 基をもつ disulfide は 1 g を約 200 ml の水に懸濁させ当量の NaHCO₃ を加えて溶解し、汙過して塩酸酸性とし沈殿させ精製した。sulfonyl 基をもつ disulfide は水より再結晶、また他の disulfide はアルコールより再結晶を行ない精製した。

Table I の実験 (水酸化ナトリウム量の変化による *m*-mercaptobenzoic acid の収量変化の測定): bis(*m*-carboxyphenyl)disulfide 0.0765 g を精秤し、これを disulfide に対し mole 比が 1:2 から 1:30 にあたる NaOH を含む NaOH 溶液 5 ml に溶解し、20° の恒温槽で加水分解し 20 min 後、塩酸酸性となし 0.02 N I₂ で滴定した。

Table II の実験 (*m*-mercaptobenzoic acid の収量の時間的变化の測定): bis(*m*-carboxyphenyl)disulfide 0.765 g を容量 50 ml のメスフラスコに精秤し, 20° の恒温槽内に浸し, 20° の 1.5 N NaOH を標線まで満し, 各時間ごとに 5 ml ずつ取り, 塩酸酸性とし 0.02 N I₂ で滴定した.

***m*-Sulfino benzoic acid の証明** bis(*m*-carboxyphenyl)disulfide 2 g を 2 N NaOH 100 ml に溶解させた. 2 N NaOH 溶液はあらかじめ N₂ を通じ, 溶液中の O₂ を除いておいた. 溶解後 20 min 室温に放置した後水冷しながら conc. HCl で酸性にすると *m*-mercaptobenzoic acid が析出するので吸引濾去し, 濾液をアスピレーター減圧下温度 40° 以下で N₂ を通じながら蒸発乾固した. これをメタノール約 30 ml を用いて 3 回抽出した. メタノールを減圧で留去して再びメタノール約 10 ml で抽出した. 同様にメタノールを留去し, 少量共存する *m*-mercaptobenzoic acid と分離するために, 残留物を 1 回目約 10 ml, 2 回目約 5 ml の水で抽出し, この溶液を NaHCO₃ でアルカリ性にして減圧で蒸発乾固し, メタノール約 20 ml で抽出してメタノールを留去し III を得た.

III を少量の水に溶解し, 塩酸酸性となしこれに *p*-benzoquinone を加温しながら少量ずつ加え反応させた. 反応が終わってから室温に冷し析出した結晶を吸引濾取した. 希アルコールから 3 回再結晶して mp 234.2° の物質を得た. C₁₂H₁₀O₆S Anal. Calcd.: C, 52.81; H, 3.38. Found: C, 53.04; H, 3.43.

Table III の実験 (各種芳香族ジスルフィドの各時間におけるメルカプタンの収量): Table II の実験と同様な方法で行なった.

Table IV の実験 1.5 N NaOH の代わりに 1.5 N アルコール性 KOH を用いて, Table II, III の実験と同様な方法で行なった.

謝辞 本研究に際し実験に協力された本学部薬品分析学教室 古賀久子氏, 元素分析を担当された元素分析室 藤島セイ子, 緒方邦子の両氏, および赤外線吸収スペクトル担当の田中由紀子氏に感謝します.