

かさ高い置換基を有する安定な芳香族 S-ニトロチオール合成・構造および反応性

伊藤真依子, 竹中 恵子, 岡崎 廉治
日本女子大学理学部物質生物科学科

(2004年1月9日受理)

要 旨 S-ニトロチオールはその高い反応性のため、不安定であり、報告例が数少ない。そこで、不安定化学種の安定化に有効と考えられるかさ高い置換基、2,4,6-トリ-*t*-ブチルフェニル基 (Mes* 基) および 4-*t*-ブチル-2,6-ビス[(2,2",6,6"-テトラメチル-*m*-テルフェニル-2'-イル)メチル]フェニル基 (Bmt 基) の速度論的安定化の手法を用いて、安定な芳香族 S-ニトロチオールを合成した。その構造を X 線結晶構造解析より確認し、またその反応性についても検討した。

キーワード：かさ高い置換基、速度論的安定化、S-ニトロチオール、X 線結晶構造解析

1. はじめに

近年、一酸化窒素 (NO) が重要な生理的機能を持つことが明らかになり、NO を放出する化合物が注目されている¹⁾。NO を放出する化合物の一つに S-ニトロチオールがあるが、弱い硫黄-窒素結合のため芳香族 S-ニトロチオールは非常に不安定であり、これまで安定な化合物が合成されていなかった。そこで我々は、それまで他の不安定化学種の安定化に有効であったかさ高い置換基の速度論的安定化の手法²⁾を用い、初めての安定な芳香族 S-ニトロチオールを合成し、その構造および反応性について報告した³⁾。その研究の一貫として S-ニトロチオールに着目した。S-ニトロチオールは S-ニトロチオールの前駆体であり、また S-ニトロチオールを酸化して得られる化学的にも生理学的にも興味ある化学種である⁴⁾。しかし、S-ニトロチオールもその高い反応性のため不安定であり、芳香族 S-ニトロチオールとしては後藤ら⁵⁾に報告された 1 例があるのみであるが、その X 線結晶構造解析は行われていない。そこで我々は S-ニトロチオールと同様な手法を用い、安定な芳香族 S-ニトロチオールの合成に着手した。

2. 芳香族 S-ニトロチオールの合成

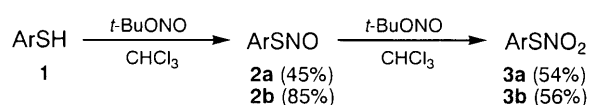
S-ニトロチオール RSNO₂ は、チオール RSH と過剰の

四酸化二窒素との反応⁶⁾あるいは S-ニトロチオール RSNO の酸化により生成することが知られている^{5,7)}。そこで、先に述べたようにかさ高い置換基の速度論的安定化の手法を用いて安定な芳香族 S-ニトロチオールの合成について検討した。

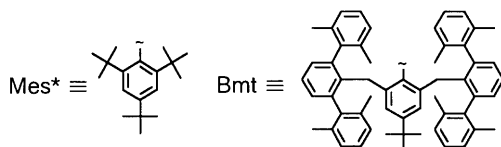
まず、かさ高い置換基として合成が容易な 2,4,6-トリ-*t*-ブチルフェニル基 (Mes* 基) を用いてその合成について検討した。2,4,6-トリ-*t*-ブチルベンゼンチオール (Mes* SH) **1a**⁸⁾ をクロロホルム中 10 当量の亜硝酸 *t*-ブチルと 0 °C、1.3 時間攪拌することにより対応する S-ニトロ-2,4,6-トリ-*t*-ブチルベンゼンチオール (Mes* SNO₂) **3a** の白色結晶を収率 54% で得た。これは、初めに生成した S-ニトロ-2,4,6-トリ-*t*-ブチルベンゼンチオール (Mes* SNO) **2a** が過剰の亜硝酸 *t*-ブチルにより **3a** まで酸化されたと考えられる。そこで、**2a** の生成条件について検討した。チオール **1a** に室温で 1 当量の亜硝酸 *t*-ブチルを作用させると、反応液は瞬時に S-ニトロチオール **2a** の生成を示す赤色へと変化したが一歩未反応の **1a** が存在した。次に、亜硝酸 *t*-ブチルを 2 当量にして反応を行ったが、1 当量の時より原料は消費されたが、まだ未反応の **1a** が残存した。先の実験により、大過剰の亜硝酸 *t*-ブチルとの反応では **2a** を得ることはできないので亜硝酸 *t*-ブチルは 1.1 当量とし酸触媒としてトリフルオロ酢酸を加えて反応を促進させ、また反応条件を検討したところ 0 °C、30 分で対応する **2a** の赤褐色結晶を収率 45% で得た。しかし、S-ニトロチオールは、S-ニトロチオールよりさ

らに不安定であるため、Mes* 基では完全には安定化できず、**2a**を精製することはできなかった。

そこで、Mes* 基より立体保護効果の高い我々が開発した 4-*t*-ブチル-2,6-ビス[(2,2',6,6'-テトラメチル-*m*-テルフェニル-2'-イル)メチル]フェニル基 (Bmt 基) を用いてより安定な *S*-ニトロチオールの合成を検討した。Mes* 基の時と同様亜硝酸 *t*-ブチルとクロロホルム中、室温、20 分反応させると 4-*t*-ブチル-2,6-ビス[(2,2',6,6'-テトラメチル-*m*-テルフェニル-2'-イル)メチル]ベンゼンチオール (BmtSH) **1b**⁹⁾ から対応する *S*-ニトロ-4-*t*-ブチル-2,6-ビス[(2,2',6,6'-テトラメチル-*m*-テルフェニル-2'-イル)メチル]ベンゼンチオール (BmtSNO) **2b** を深緑色結晶として収率 85% で得た (Scheme 1)。2b は 1b に比べ安定性が高く、再沈殿により精製できた。この 2b を酸化させると *S*-ニトロチオールへ変換できると予想された。そこで 2b を亜硝酸 *t*-ブチルとクロロホルム中、室温、1 時間反応させると対応する *S*-ニトロ-4-*t*-ブチル-2,6-ビス[(2,2',6,6'-テトラメチル-*m*-テルフェニル-2'-イル)メチル]ベンゼンチオール (BmtSNO₂) **3b** の黄色結晶を収率 56% で得た。



a: Ar = Mes*, b = Bmt



Scheme 1

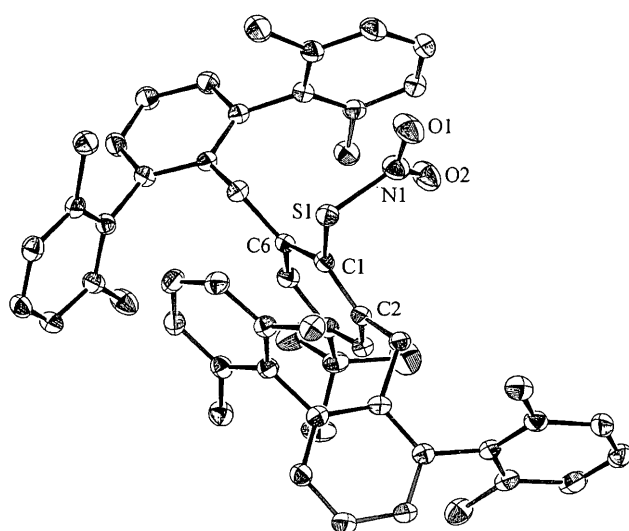


Fig. 1. ORTEP drawing of **3b**

3a と **3b** ともに大気下室温において安定であり、これはかさ高い置換基が反応性の高い官能基を効果的に保護しているためと考えられる。

3. 芳香族 *S*-ニトロチオールの構造と反応性

先に合成した BmtSNO **2b** と BmtSNO₂ **3b** の ¹H NMR スペクトルにおいて、中央のベンゼン環のオルト位のメチレンピークが、**2b** では一重線なのに対し、**3b** では AB 四重線として観測された。この事実は、**3b** のメチレン水素の 2 つのプロトンの磁気的環境が異なることを示しており、硫黄上が酸化され硫黄上に不斉中心を持つ生成物が得られた可能性が示唆された。しかし、通常このような酸化反応によって硫黄上が酸化された生成物が単離されることはなく、さらに窒素上より込み合っている硫黄原子が酸化されることは考えにくい。そこで、**3b** の構造を窒素上での酸化と考えると、**3b** の AB 四重線は次のように解釈される。**2b** では官能基周りに空間的余裕があるため硫黄-窒素原子が自由回転できるのに対し、窒素上がさらに酸化された **3b** では空間的余裕がなくなり官能基の回転が束縛される。そのため、Bmt 基の中央のベンゼン環のオルト位のメチレンの 2 つの水素が異なる環境下に置かれ、AB 四重線が観測されるようになったと考えられる。

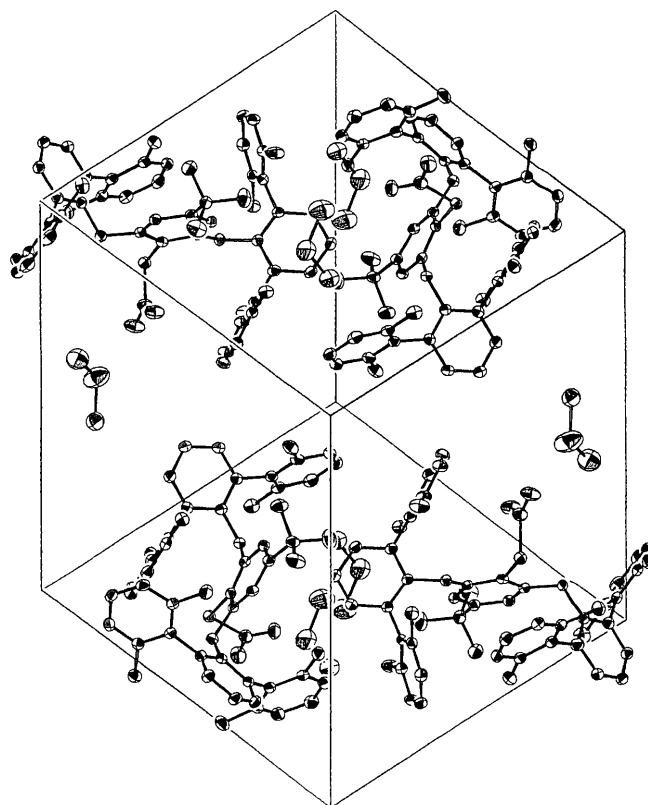
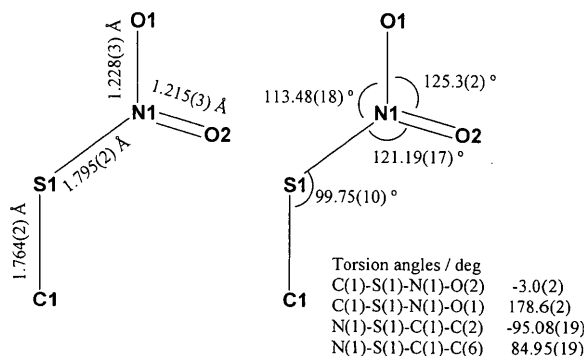


Fig. 2. Crystal packing view of **3b**

Fig. 3. Selected bond lengths, bond angles and dihedral angles of **3b**Table 1 Crystal data and structure refinement for **3b**

Formula	C ₅₇ H ₅₉ Cl ₂ NO ₂ S
Formula Weight	893.01
Crystal Color	pale yellow
Crystal Dimensions	0.40×0.30×0.30 mm ³
Temperature	93 (2) K
Crystal System	monoclinic
Space Group	P2 ₁ /n
Lattice Parameters	
<i>a</i>	15.336 (6) Å
<i>b</i>	17.491 (7) Å
<i>c</i>	18.300 (10) Å
β	104.491 (3) ⁰
<i>V</i>	4753 (4) Å ³
<i>Z</i>	4
<i>D_c</i>	1.248 Mg/m ³
Scan Type	ω -2 θ
<i>R</i> ₁	0.0622
<i>wR</i> ₂	0.1876

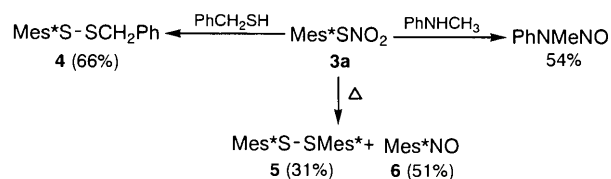
そこで、ジクロロメタン/エタノールからの再結晶により得られた **3b** の単結晶について、X線結晶構造解析を行い、その構造を確認した。その ORTEP 図を Fig. 1 に、パッキング図を Fig. 2 に、主な結合長および結合角を Fig. 3 に、また、その結晶データを Table 1 に示した。

次に、Mes^{*}SNO₂ **3a** および BmtSNO₂ **3b** の反応性について検討した。

3a の求核試剤との反応性を Scheme 2 に示した。まず、**3a** と α -トルエンチオールをクロロホルム中、室温、3 時間反応させると、チオールの硫黄は SNO 基の中のソフトな硫黄を攻撃して非対称ジスルフィド **4** を収率 66% で与えた。次に、*N*-メチルアニリンとジクロロメタン中、室温、42.5 時間反応させると、アニリンの窒素原子は SNO 基の中のハードな窒素を攻撃して *N*-メチル-*N*-ニトロソアニリンを収率 54% で与えた。つまり、ソフトな硫黄試剤は **3a** 中のソフトな硫黄を攻撃し、ハードな窒素試剤は **3a** 中のハードな窒素を攻撃し、*S*-ニトロチオー

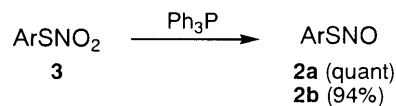
ルは、試剤によって反応点が異なるアンビデントな化学種であることがわかった。

また、**3a** をベンゼン中 1 時間、還流することにより、**3a** が消失し対称ジスルフィド **5** (31%) とニトロソ体 **6** (51%) が生成した。この事実から **3a** の分解にはベンゼン還流程度の温度が必要であり、**3a** は比較的高い安定性を持つことが示された。



Scheme 2

芳香族 *S*-ニトロチオール **3** はトリフェニルホスフィンと反応し、ほぼ定量的に対応する *S*-ニトロソチオール **2** を与えることが示された (Scheme 3)。一般的に *S*-ニトロチオールの方が *S*-ニトロソチオールより安定であるので、この反応は、*S*-ニトロソチオールの優れた合成法となる。



Scheme 3

4. ま と め

不安定でこれまで合成されていなかった芳香族 *S*-ニトロチオールをかさ高い置換基である Mes^{*} 基および Bmt 基を用いた速度論的安定化の手法により合成・単離し、その構造と反応性を明らかにした。

5. 謝 辞

本研究を行うにあたり、X線結晶構造解析を行っていただいた京都大学化学研究所の時任宣博教授・武田亘弘博士、マスペクトルを測定していただいた東京大学大学院理学研究科の狩野直和博士、元素分析をしていただいた東京大学理学部化学教室有機分析室の関 俊子氏・佐伯喜美代氏に感謝する。

実験の部

¹H NMR は Bruker AM-400, マスペクトルは JEOL MS-SX102A および MX-DX300, 赤外吸収スペクトルは HITACHI 260-10, 紫外可視スペクトルは HITACHI U-3000 を用いて測定した。また、融点測定は YAZAWA

BY-1 を使用し、温度補正は行わなかった。分取用液体クロマトグラフィー (GPLC) は JAI LC-918 を用い、溶媒はクロロホルム、カラムは JAIGEL (1H+2H) を使用した。分取用薄層クロマトグラフィー (PTLC) には、Merck Silica gel 60F₂₅₄ を用いた。

2,4,6-トリ-*t*-ブチルベンゼンチオール (1a) と亜硝酸-*t*-ブチルとの反応 この反応はアルゴン雰囲気下で行った。1a (2.00 g, 7.17 mmol) をクロロホルム (20 ml) に溶解させ、*t*-BuONO (8.6 ml, 72 mmol) を加え、室温で 1.3 時間攪拌した。反応溶液を水洗後、溶媒を留去し GPLC で精製したところ、3a の白色結晶 (1.15 g, 54%) を得た。次に、*t*-BuONO を 1.1 当量に減らして行った。1a (0.50 g, 1.8 mmol) をクロロホルム (10 ml) に溶解させ、氷冷下トリフルオロ酢酸 (0.02 ml, 0.26 mmol) と *t*-BuONO (0.235 ml, 1.98 mmol) を加えたところ溶液は瞬時に赤褐色を呈した。30 分攪拌後溶媒を留去し、EtOH で洗浄して 2a の赤褐色結晶 (0.259 g, 47%) を得た。

2a: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20 (s, 18H), 1.38 (s, 9H), 7.55 (s, 2H). Anal. Calcd for C₁₈H₂₉NOS: C, 70.31; H, 9.51; N, 4.55; S, 10.68. Found: C, 71.10; H, 9.65; N, 3.94; S, 10.68.

3a: mp 121.5-122.5 °C (dec.); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (s, 9H), 1.48 (s, 18H), 7.59 (s, 2H). IR (KBr) 1530 cm⁻¹ (NO₂). UV/vis (hexane) λ_{max} 328 nm (ε 2350). MS (FAB) *m/z* Obsd 252.2, 221.2, 140.1, 123.1, 57.1. Anal. Calcd for C₁₈H₂₉NO₂S: C, 66.83; H, 9.04; N, 4.33; S, 9.91. Found: C, 66.42; H, 8.87; N, 4.33; S, 10.05.

4-*t*-ブチル-2,6-ビス[(2,2',6,6'-テトラメチル-*m*-テルフェニル-2'-イル)メチル]ベンゼンチオール (1b) と亜硝酸-*t*-ブチルとの反応 1b (502 mg, 0.658 mmol) をクロロホルム (20 ml) に溶解させ、*t*-BuONO (94 μl, 0.79 mmol) を加え室温で 20 分攪拌後溶媒を留去した。残渣を CH₂Cl₂/EtOH から再沈殿させ、2b の深緑色結晶 (497 mg, 85%) を得た。2b (104 mg, 0.132 mmol) をクロロホルム (8.5 ml) に溶解させ *t*-BuONO (160 μl, 1.35 mmol) を加えると、溶液は黄色に変化した。室温で 1 時間攪拌後、溶媒を留去した。GPLC で精製後、CH₂Cl₂/EtOH で再結晶し 3b の黄色結晶 (65.9 mg, 56%) を得た。

2b: mp 114 °C (dec.); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05 (s, 9H), 1.87 (s, 24H), 2.99 (s, 4H), 6.60 (s, 2H), 6.81 (d, *J*=7.6 Hz, 8H), 6.93-7.00 (m, 8H), 7.30 (t, *J*=7.7

Hz, 2H). UV/vis (hexane) λ_{max} 372 (ε 320), 530 (26), 572 (68) nm. Anal. Calcd for C₅₆H₅₇NOS: C, 84.91; H, 7.25; N, 1.77; S, 4.05. Found: C, 84.68; H, 7.15; N, 1.74; S, 4.11.

3b: mp 125 °C (dec.); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.04 (s, 9H), 1.78 (s, 12H), 2.05 (s, 12H), 3.56 (q, *J*=16 Hz, 4H), 6.61 (br d, *J*=1.2 Hz, 4H), 6.64 (s, 2H), 6.95 (t, *J*=7.7 Hz, 4H), 7.03 (t, *J*=7.3 Hz, 8H), 7.35 (t, *J*=7.5 Hz, 2H). Anal. Calcd for C₅₆H₅₇NO₂S · CH₂Cl₂: C, 76.66; H, 6.66; N, 1.57; S, 3.59; Cl, 7.94. Found: C, 76.65; H, 6.70; N, 1.62; S, 3.61; Cl, 7.86.

***S*-ニトロ-2,4,6-トリ-*t*-ブチルベンゼンチオール (3a) と α-トルエンチオールの反応** 反応はアルゴン雰囲気下で行った。3a (98 mg, 0.319 mmol) をクロロホルム (2 ml) に溶解した後、α-トルエンチオール (0.12 ml, 1.02 mmol) を作用させ、遮光下室温で 2.8 時間攪拌した。溶媒を留去し、PTLC (ヘキサン/ベンゼン: 4/1 ついで 10/1 に変更) で分取精製したところ、Mes*SSCH₂Ph 4 (85 mg, 66%) を淡黄色結晶として得た。

4: mp 51-53 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 (s, 9H, *p*-(C(CH₃)₃)), 1.57 (s, 18H, *o*-(C(CH₃)₃)), 4.03 (s, 2H, benzyl), 7.38 (s, 2H, arom.). HRMS (FAB) *m/z* Obsd 400.2257 (M⁺), Calcd for C₂₅H₃₆S 400.2258.

***S*-ニトロ-2,4,6-トリ-*t*-ブチルベンゼンチオール (3a) と *N*-メチルアニリンの反応** 反応はアルゴン雰囲気下で行った。3a (99.6 mg, 0.324 mmol) をジクロロメタン (2 ml) に溶解させた後、*N*-メチルアニリン (0.055 ml, 0.508 mmol) を加え遮光下室温で 42.3 時間攪拌した。溶媒を留去し、PTLC (ヘキサン/ベンゼン: 5/1 その後ベンゼンに変更) で分取精製したところ、*N*-メチル-*N*-ニトロソアニリン (23.9 mg, 54%) を得た。*N*-メチル-*N*-ニトロソアニリンは標準化合物の NMR と比較して同定した。

***S*-ニトロ-2,4,6-トリ-*t*-ブチルベンゼンチオール (3a) の熱分解反応** 3a (100 mg, 0.325 mmol) をベンゼン (2 ml) に溶解し、1 時間加熱還流した。溶媒を留去し、GPLC で精製したところ、Mes*SSMes* 5 (28 mg, 31%) と Mes*NO 6 (46 mg, 51%) を得た。

5: mp 190-195 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.99 (br s, 18H, *o*-(C(CH₃)₃)), 1.27 (s, 18H, *p*-(C(CH₃)₃)), 1.65 (br s, 18H, *o'*-(C(CH₃)₃)), 7.15 (br s, 2H, arom.), 7.41 (br s, 2H, arom.). UV/vis (CH₂Cl₂) λ_{max} 298 nm

(ϵ 13000).

6: mp 155-170 °C (lit¹⁰) mp 167-168 °C); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (s, 18H, *o*-(C(CH₃)₃)), 1.33 (s, 9H, *p*-(C(CH₃)₃)), 7.39 (s, 2H, arom.). MS *m/z* 275 (9.3 %), 203 (8.6), 57 (100).

S-ニトロ-2,4,6-トリ-*t*-ブチルベンゼンチオール (**3a**) とトリフェニルホスフィンとの反応 **3a** (20.2 mg, 0.0625 mmol) をヘキサン (12 ml) に溶解し, トリフェニルホスフィン (17.8 mg, 0.0679 mmol) のヘキサン溶液 (4 ml) をゆっくりと添加したところ, 反応溶液は瞬時に赤茶色に変化した。溶媒留去後, ¹H NMR を測定したところ, ほぼ完全に原料 **3a** は還元され **2a** となっていたが, 一部分解して **5** および **6** となっていた。

S-ニトロ-4-*t*-ブチル-2,6-ビス[(2,2",6,6"-テトラメチル-*m*-テルフェニル-2'-イル)メチル]ベンゼンチオール (**3b**) とトリフェニルホスフィンとの反応 **3b** (10.3 mg, 0.0127 mmol) および内部標準として Mes*H (1.1 mg, 0.0045 mmol) を重クロロホルム (0.4 ml) に溶解させ, ついでトリフェニルホスフィン (3.9 mg, 0.0149 mmol) を加えたところ, 溶液は徐々に緑色へと変化した。¹H NMR で反応を追跡したところ, 5 分後には反応は完結し, わずかに BmtSH (6 %) が生成したものの, 還元された **2b** (94 %) がほぼ定量的に得られた。

S-ニトロ-4-*t*-ブチル-2,6-ビス[(2,2",6,6"-テトラメチル-*m*-テトラフェニル-2'-イル)メチル]ベンゼンチオール (**3b**) の X 線結晶構造解析 回析装置には Rigaku MSC Mercury CCD を用い, MoK α ($\lambda = 0.71069$ Å) を線源

とし, -180 °C で X 線を照射し反射を測定した。精密化には測定反射中 10558 ($I > 2\sigma(I)$) の独立反射を用い, 597 の変数を用いた。構造解析は SHELXS97 を用いた直接法により行い, 精密化はフルマトリックスによる最小二乗法で行った。結晶データを Table 1 に示した。

参考文献

- 1) 丹野雅幸, 宮田直樹: 現代化学, 277 (1994).
- 2) (a) Goto, K., Okazaki, R.: *Liebis Ann./Recueil*, 2393 (1997). (b) Okazaki, R., Tokitoh, N.: *Acc. Chem. Res.* **33**: 625 (2000). (c) Tokitoh, N., Matsumoto, T., Okazaki, R.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **72**: 1665 (1999).
- 3) Itoh, M., Takenaka, K., Okazaki, R., Takeda, N., Tokitoh, N.: *Chem. Lett.* 1206 (2001).
- 4) (a) Oae, S., Shinham, K.: *Org. Prep. Proc. Int.* **15**: 165 (1983). (b) Kim, Y.H.: *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. **74**: 249 (1993). (c) Artz, J.D., Yang, K., Lock, J., Sanchez, C., Bennett, B.M., Thatcher, G.R.J.: *Chem. Commun.* 927 (1996).
- 5) Goto, K., Hino, Y., Takahashi, Y., Kawashima, T., Yamamoto, G., Takagi, N., Nagase, S.: *Chem. Lett.* 1204 (2001).
- 6) (a) Kim, Y.H., Shinham, K., Fukushima, D., Oae, S.: *Tetrahedron Lett.* 1211 (1978). (b) Oae, S.; Shinham, K., Fujimori, K., Kim, Y.H.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **53**: 775 (1980).
- 7) (a) Rheinboldt, H., Mott, F.: *Ber.* **65**: 1223 (1932). (b) Kresze, G., Uhlich, U.: *Chem. Ber.* **92**: 1048 (1959). (c) Goto, K., Hino, Y., Kawashima, T., Kaminaga, M., Yano, E., Yamamoto, G., Takagi, N., Nagase, S.: *Tetrahedron Lett.* **41**: 8479 (2000).
- 8) Rundel, W.: *Chem. Ber.* **102**: 359 (1968).
- 9) Goto, K., Holler, M., Okazaki, R.: *Chem. Commun.* 1915 (1998).
- 10) Okazaki, R., Hosogai, T., Iwadare, E., Hashimoto, M., Inamoto, N.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **42**: 3611 (1969).

かさ高い置換基を有する安定な芳香族*S*-ニトロチオール合成・構造および反応性

Synthesis, Structure and Reactivity of Stable Aromatic *S*-Nitrothiols Bearing Bulky Substituents

Maiko Itoh, Keiko Takenaka and Renji Okazaki

Department of Chemical and Biological Sciences, Japan Women's University

(Received January 9, 2004)

Abstract: Kinetically stabilized aromatic *S*-nitrothiols bearing bulky groups, 2,4,6-tri-*t*-butylphenyl (Mes*) and 4-*t*-butyl-2,6-bis[(2,2",6,6"-tetramethyl-*m*-terphenyl-2'-yl) methyl]phenyl group (Bmt) were prepared by the reaction of the corresponding thiols with *t*-butyl nitrite. The molecular structure of stable *S*-nitrothiol BmtSNO₂ was established by X-ray crystallographic analysis. The reactions of *S*-nitrothiols Mes*SNO₂ and BmtSNO₂ with some nucleophiles and the thermolysis were reported.

Key words: bulky substituent, kinetic stabilization, *S*-nitrothiol, X-ray crystallographic analysis