

NBSを用いるケトン類の α -ブロモ化反応 — 幾つかの問題点 —

Some Problems of Halogenation of α -Bromination of Ketones

新潟生命歯学部 種村 潔

Kiyoshi TANEMURA

Department of Chemistry, The Nippon Dental University, School of Life Dentistry at Niigata,
1 - 8 Hamaura-cho, Chuo-ku, Niigata 951-8580, Japan

Abstract: Some problems such as solvents, equivalents of NBS, and mechanism for the halogenation of α -bromination of ketones using N-bromosuccinimide (NBS) were discussed.

Key words: Halogenation, NBS, Ketones, Solvents, Mechanism

(2021年2月28日 受理)

はじめに

臭素を含有する有機化合物は、天然物や医薬品合成の重要な中間体として知られている。また、天然物や医薬品の中にも臭素を含む化合物が幾つか存在する。これらの化合物を合成するために、臭素化反応を利用するが、臭素化反応は有機合成化学において最も重要な反応の一つであり、これまでに非常に多くの研究が報告されている¹⁻³⁾。臭素化反応のために、特に、固体であり扱いの容易なN-bromosuccinimide (NBS) を用いる合成反応が非常に沢山開発され、利用されている。我々はこれまでに、幾つかのハロゲン化反応の開発を行ってきた⁴⁻⁷⁾。他の研究者も書籍や雑誌の中でも述べているが、論文を報告した時点では、その方法が最高と想着いても、しばらく経過すると、いろいろと直したい点が出てきて、反省することがある。

NBSを用いるケトン類の α -ブロモ化反応⁴⁾は、随分前に発表した反応であるが、論文の報告後、多くの研究者によりブロモ化反応で使用されるようになってきた。しかし、論文の発表後、幾

つかの直したい点が出てきたのであるが、最近は今と比較して、論文化するのが、かなり難しくなっている状況を考えると、これに他のデータを付け加えて論文にまとめるのは困難であろうと思われた。もし原著論文にするなら、複雑な天然物合成と併せて、その中でブロモ化反応を利用するというので、これは、大掛かりな仕事になりそうと思われた。そこで、ここでは、これまでに考えてきた本反応に対する改良点を述べることにした。

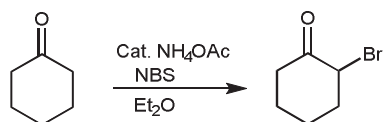
これまでに、DDQ、ハロゲン化反応、ポリマー、シリカゲルを用いる反応について、本紀要で解説してきた。最近、総説⁸⁾やChem Station⁹⁾などのブログにおいて、国内外の研究者により本紀要の記事の引用がなされるようになってきた。DDQ¹⁰⁾とハロゲン化反応¹¹⁾のダウンロード数と検索数を見ると、多くの研究者にダウンロードされているようなので、NBSを用いるハロゲン化反応を利用してみたいと思われる方は、是非、参考にして頂ければと思っている。

1. 溶媒について

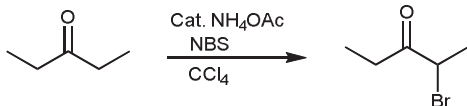
論文として報告した時点では、反応を行うのに

最適な溶媒をいろいろ検討した結果、Scheme 1と3に示したように、脂環式カルボニル化合物とアセト酢酸エステル類についてはジエチルエーテルが最も適しており、それ以外の化合物については、Scheme 2に示すように、四塩化炭素が最も良いと判断した。

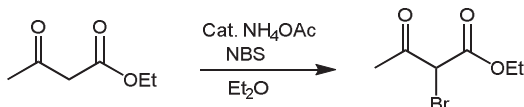
ジエチルエーテルの場合には、最も短時間に良い収率で生成物を与えるので、これが最良の溶媒だと考えていたが、ジエチルエーテルは、沸点が低いため(35℃)、注意深く冷却していないと容易に沸騰してしまう。そのため、反応中は水で冷却する必要があり、かなり注意をしても、短時間であるが、どうしても反応が起こる際に沸騰が避けられない。試してはいたのだが、ジイソプロピルエーテル(沸点69℃)などの沸点の高いエーテルが良いのかも知れない。また、最近では、シクロペンチルメチルエーテル(沸点106℃)など高沸点で性質の優れた溶媒が幾つか市販されてきているので、これらも良いのかも知れない。



Scheme 1. Bromination of cyclic ketones using NH_4NO_3 and NBS



Scheme 2. Bromination of acyclic ketones using NH_4NO_3 and NBS



Scheme 3. Bromination of ethyl acetoacetate using NH_4NO_3 and NBS

2. 酢酸アンモニウムの役割について

この反応は、酢酸アンモニウムを少量加えて反応を行っているが、論文では、酢酸アンモニウムの役割を「as a catalyst」として「触媒」と書いた。しかし、その後、インターネット上で議論がなされ、酢酸アンモニウムは触媒として働いてはいないのでは？との指摘があった。確かに、酢酸アンモニウムは、Scheme 4に示すように、ケトン類のブロモ化反応において、NBSとの反応で臭素

と臭化水素を発生させるのに使用されており、最終的には消費されてしまうので、これは「in the presence of a catalytic amount of」の表現の方が適切であった。



Scheme 4. Reaction of NH_4OAc with NBS

3. 最近の論文投稿について

ケトン類のブロモ化反応は、非常に有名な反応であるので、論文の投稿時には、この反応は数あるブロモ化反応の中の一つに過ぎないと考えていたのと、学会で発表してもほとんど反響もなかったのも、自分ではあまり良い反応ではないと思っていた。そのため、良いジャーナルへの掲載は難しい気もしていたが、ダメ元でChem. Commun.に挑戦してみようと思い投稿してみた。意外なことに、2人のレフリーから絶賛の言葉をいただき、何も修正もなくそのまま掲載となった。今まで無修正で掲載となることは本当に数えるほどしかなく、投稿すると、レフリーから山のような批判的なコメントが書かれていたので、今回の出来事は信じられなかった。逆に、今まで、自分では最高のテーマだと思っていたものが、ジャーナルに投稿するとリジェクトされたり、論文で発表するとほとんど反響もないことも多く、このように、その研究の価値を決めるのは、自分ではなくレフリーやジャーナルの読者のような自分以外の人々であると思った。

その後、このブロモ化反応は、ハロゲン化反応部門でダウンロード数1位を約1年に渡り連続で更新中というメールを頂いた。さらに、NBSを用いるブロモ化部門で、何年にも渡り1位を更新中ということなので、反響の大きさに自分でも驚いている。また、他の研究者による引用数も多く、現在でも引用がなされているのにも驚き、責任を感じている。

冒頭にも書いたが、最近では、ジャーナルでの掲載が本当に難しくなっていると感じている。やはり、投稿数の激増が原因なのであろう。雑誌のコンテンツを見ても、化学関係では中国からの投稿が連続して並び、中国からの投稿数の激増には本当に驚かされる。私の初期のころの研究は、ジャーナルに投稿すると、出版社の方で私のへたくそな英語をネイティブの方が添削してくれて、まるで本人が書いたとは思えないような？素晴らしい英文

に直してくれるのでとても有り難かった。今でもそうなのであるが、日本人はどんなに英語を勉強しても、ネイティブのような表現はなかなか出てこないと思う。最近、英語が悪いと、即、リジェクトとなるので、研究者には厳しい時代になったと思う。また、一つの論文に対して要求される実験データと内容は、以前と比較して2倍近い量が要求されるようになった。さらに、論文のテーマが悪いと、事前審査で、レフリーはもとよりエディターまでも届かないので、本当に厳しい時代となったと思う。それだけ、研究テーマの選択には、良いテーマを選びたいものである。

いつもそうなのであるが、研究テーマの選択には本当に苦労する。いくつか良さそうなテーマを考えて実験してみるのものであるが、大体いつも、全く反応しないか、目的とする反応が起こらない。これまでの例では、良さそうな反応を見つけるまで大体4-6か月は要する。もうこのまま、良いテーマは永遠に見つからないのではないかと心配にもなってくるが、実験を続けていると、時間はかかるけれども、そのうち、うまく反応してくれるケースが出てくるので、やはり、あきらめずに実験を続けることの重要性をいつも感じている。

文献

- 1) March J, "Advanced Organic Chemistry", 4th Ed, John Wiley & Sons, New York (1992).
- 2) Jones Jr M, ジョーンズ有機化学 (第3版), 東京化学同人 (2006).
- 3) 日本化学会編、実験化学講座、第4版、丸善(1991).
- 4) Tanemura K, Suzuki T, Nishida Y, Satsumabayashi K, and Horaguchi T, *Chem. Commun.*, 470-471, 2004.
- 5) Tanemura K, Suzuki T, Nishida Y, Satsumabayashi K, and Horaguchi T, *Chem. Lett.*, **32**, 932-933, 2003.
- 6) Tanemura K, Nishida Y, Suzuki T, and Horaguchi T, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 6419-6422, 2008.
- 7) Tanemura K, Suzuki T, Nishida Y, and Horaguchi T, *Tetrahedron*, **66**, 2881-2888, 2010.
- 8) Alsharif, M A., Raja Q A, Majeed, N A, Jassas R S, Alsimaree A A, Sadiq A, Naeem N, Mughal E U, Alsantali R I., Moussa Z, and Ahmed S A. *RSC Advances*, **11**, 29826-29858, 2021.
- 9) https://www.chem-station.com/blog/2021/06/nbs_aconh4.html
- 10) Tanemura K, Nishida Y, and Suzuki T, *日本歯科大学紀要*, **40**, 31-34, 2011.
- 11) Tanemura K, Nishida Y, and Suzuki T, *日本歯科大学紀要*, **48**, 1-4, 2019.