

有機化合物のハロゲン化反応の開発

Development of Halogenation of Organic Compounds

新潟生命歯学部 種村 潔

Kiyoshi TANEMURA

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

Abstract: Halogenation of a variety of organic substrates was explained: 1) halogenation of aromatic compounds using *N*-chlorosuccinimide (NCS), *N*-bromosuccinimide (NBS), and *N*-iodosuccinimide (NIS) catalyzed by NH_4NO_3 or FeCl_3 , 2) α -bromination of cyclic and acyclic ketones using NBS and a catalytic amount of ammonium acetate, and 3) chlorination of organic substrates in subcritical carbon tetrachloride.

Using these methods, easily accessible and convenient procedure was realized.

Key words: Halogenation, NBS, Aromatic compounds, Ketones, Subcritical conditions

(2019年2月15日 受理)

有機化合物のハロゲン化反応は有機化学及び有機合成化学において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なされている。しかしながら、有機化合物のハロゲン化反応を行うために、塩素、臭素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素のような揮発性の高い試薬を必要とするため、実際にこれらの合成を行うには、かなり面倒な実験操作や特殊な実験器具を必要とすることが多い。本稿では、これまでに我々が開発してきた反応の中で、簡便に実施することが可能な有機化合物のハロゲン化反応について概説する。

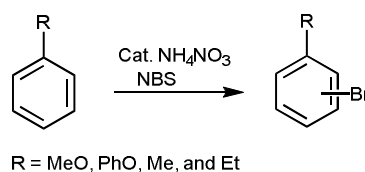
1. *N*-chlorosuccinimide (NCS), *N*-bromosuccinimide (NBS), *N*-iodosuccinimide (NIS)を用いる芳香族化合物のハロゲン化反応¹⁾

芳香族化合物のハロゲン化反応²⁻⁴⁾は、従来、触媒量の塩化鉄等の存在下で、ハロゲンそのものを使用して反応を行う方法が多く行われていたが、塩素は室温において気体であり、臭素は室温において非常に気化しやすい液体であり、どちらも取り扱いが厄介な物質である。そこで、触媒を

うまく選択すれば、ハロゲンの供給体として固体で取り扱いの容易なNCS、NBS、NISを用いても、芳香族化合物のハロゲン化が可能であると考え、研究を行った。

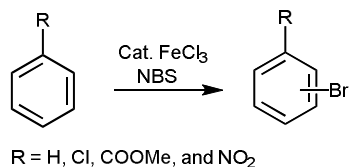
最初に、触媒量用いる物質の種類について検討した。塩酸、硫酸、ピリジニウムトリフラート、ピリジニウム *p*-トルエンスルホナート (PPTS)、塩化アンモニウム、塩化鉄などを用いて、トルエンをモデル化合物としてNBSでプロモ化反応を調べたところ、触媒量の硝酸アンモニウムと塩化鉄(III)が対応するプロモ体を良い収率で与えることが分かった。

次に、様々な置換基を有する芳香族化合物のプロモ化反応についてNBSを用いて検討した。結果をScheme. 1及びScheme. 2に示す。



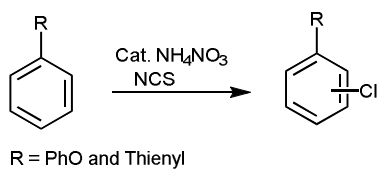
Scheme 1. Bromination of aromatic compounds using NH_4NO_3

Scheme. 1 にあるように、ベンゼン環の置換基が、メトキシ基、フェノキシ基、メチル基、エチル基のような電子供与性が大きい基の場合は、触媒量の硝酸アンモニウムを用いた時に反応がスムーズに進行し、対応する臭素化体が得られた。一方、Scheme. 2 に示すように、無置換体の場合と置換基が塩素、エステル、及びニトロ基のような電子吸引性の大きい基の場合は塩化鉄が最適であった。



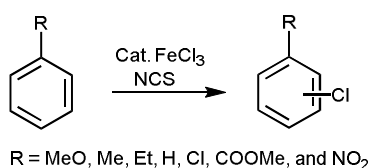
Scheme 2. Bromination of aromatic compounds using FeCl₃

NCS を用いる塩素化反応では、置換基がフェノキシ基とチエニル基のような電子供与性の大きい基の場合は硝酸アンモニウムが最適であった (Scheme. 3)。



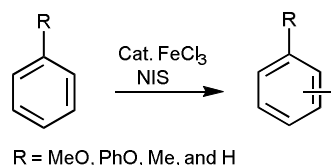
Scheme 3. Chlorination of aromatic compounds using NH₄NO₃

一方、置換基がメトキシ基、メチル基、エチル基、水素の無置換体、塩素、エステル、及びニトロ基の場合は塩化鉄が最適であった (Scheme. 4)。



Scheme 4. Chlorination of aromatic compounds using FeCl₃

NIS は反応性が弱く、検討したすべての置換基において、塩化鉄が必要であった (Scheme. 5)。この場合は、塩素、エステル、ニトロ基のような電子吸引性の大きい基の時は反応が進行しなかった。



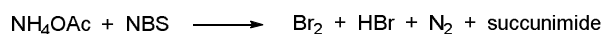
Scheme 5. Iodination of aromatic compounds using FeCl₃

本法は芳香族化合物のハロゲン化反応に対して非常に有効であり、これまでに約130回の引用がなされ、天然物や医薬品の合成に利用されている。また、芳香族化合物のハロゲン化反応として、NCS、NBS、NIS を用いる多数の効果的な方法がこれまでに開発されている。

2. 酢酸アンモニウムとNBSを用いるケトン類のα位のブロモ化反応⁵⁾

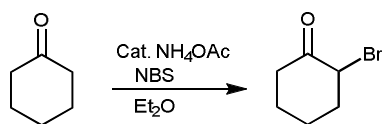
このように、NBS、NCS を用いる方法が実験的に非常に有効であることが分かったので、次に、代表的なブロモ化反応であるケトン類のα位のブロモ化反応を検討した。

ケトン類のα位のブロモ化反応²⁻⁴⁾には、古くは臭素と臭化水素を同時に使用して、ブロモ化を行う方法が知られているが、この反応も臭素と臭化水素といういずれも取り扱いが面倒な物質を用いる必要がある。そこで、臭素と臭化水素を、NBS を用いて発生させる反応を考えた。酢酸アンモニウムは酸化剤が作用すると分解し、窒素を発生するので、酢酸アンモニウムとNBSを混合すれば臭素と臭化水素を同時に発生できるのではないかと考え、フラスコ内で混ぜ合わせてみた。すると、盛んに窒素を発生しながら臭素と臭化水素が発生した (Scheme 6)。



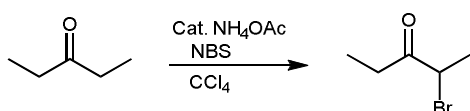
Scheme 6. Reaction of NH₄OAc with NBS

このようにして、酢酸アンモニウムとNBSから臭素と臭化水を系内で同時に発生させて、様々な基質に対して反応を行った。シクロヘキサンノンのような環状ケトンの場合に、様々な溶媒を検討したところ、ジエチルエーテルが最適な溶媒であることが分かった (Scheme 7)。



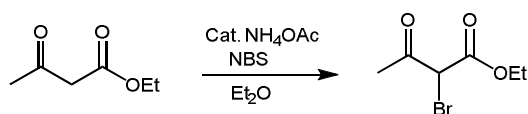
Scheme 7. Bromination of cyclic ketones using NH_4NO_3 and NBS

これに対し、3-ペンタノンのような鎖式ケトンの場合、四塩化炭素を溶媒として用いた時に最も反応がスムーズに進行した (Scheme 8)。



Scheme 8. Bromination of acyclic ketones using NH_4NO_3 and NBS

この他、反応性が大きく分解しやすいアセト酢酸エステル系でも、エーテル中で反応がうまく進行し、対応するブロモ体が生成した (Scheme 9)。



Scheme 9. Bromination of ethyl acetoacetate using NH_4NO_3 and NBS

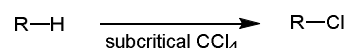
本法もケトン類の α -ブロモ化反応に非常に有効であり、これまでに約120回の引用がなされ、単純なケトン類のブロモ化反応やカルボニル基を有する天然物のブロモ化反応に使用されている。また、ケトン類の α 位のハロゲン化のための多くの効果的な方法がこれまでに開発されている。

3. 有機化合物の亜臨界四塩化炭素中での塩素化反応^{6, 7)}

密閉容器中で溶媒を高温にすると、内部が高圧になり、超臨界状態及び亜臨界状態になる。これらの状態では、水の解離定数が変化し、水のイオン積が異なってくる。このように、超臨界状態及び亜臨界状態では、通常の反応とは異なる反応が進行すると考えられ、これまでに、実験の比較的

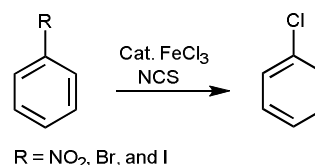
容易な超臨界二酸化炭素中での反応などが検討されている。そこで、あまり検討されていない、四塩化炭素を密閉容器中で高温にして亜臨界状態を作れば、普通とは異なる有機化学反応が進行する考えた。これは、四塩化炭素を亜臨界状態にすると、ラジカル的に炭素-塩素結合が開裂し、各種の有機化合物の塩素化反応が可能と考えたからである。

実験の結果、アダマンタン、シクロドデカン等のアルカン類、ベンジル位を有する各種芳香族化合物が塩素化され、様々な塩素置換体が生成した (Scheme 10)。



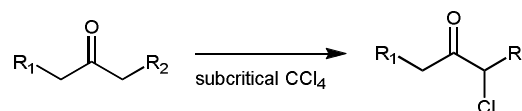
Scheme 10. Chlorination of organic substrates in subcritical CCl_4

さらに、ベンゼン環上に直接、ニトロ基、臭素、ヨウ素が結合している化合物の場合は、官能基が塩素で置換された化合物が得られた (Scheme 11)。



Scheme 11. Chlorination of aromatic compounds in subcritical CCl_4

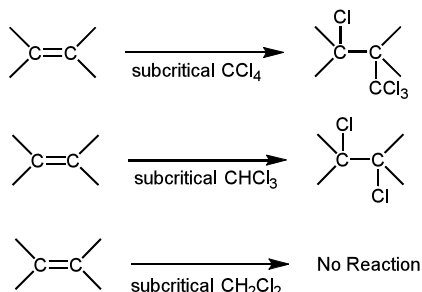
この他、ベンゼン環上のホルミル基、メトキシカルボニル基、メトキシ基、メチルチオ基も反応し、一部が塩素化された化合物が生成した。この反応は、ケトン類にも有効であり、これらの基質ではカルボニル基の α 位の塩素置換が進行した (Scheme 12)。



Scheme 12. Chlorination of ketones in subcritical CCl_4

さらに、ベンゼン環上のスルホニル基、クロロスルホニル基、スルホキシド類も反応し、置換反応等の多種の反応が進行した。

さらに、二重結合に対する各種の亜臨界状態のハロゲン溶媒の作用について検討した (Scheme13)。亜臨界四塩化炭素の場合は、四塩化炭素が解離してできたクロロ基とトリクロロメチル基が付加した化合物が生成した。

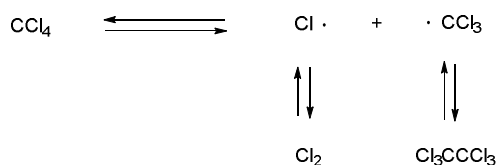


Scheme 13. Chlorination of alkenes in subcritical solvents

この亜臨界条件下でのアルケンの反応についてクロロホルムを用いて行くと、二重結合に対する塩素の付加反応が進行した。

同様な条件下で、ジクロロメタンを用いて反応を行った場合には生成物は得られず、原料が回収された。

四塩化炭素を亜臨界条件下で反応に使用すると、有機化合物の塩素化反応が進行したが、これは、四塩化炭素が塩素ラジカルとトリクロロメチルラジカルに解離し、これらの再結合により、塩素とヘキサクロロエタンが生成したためと考えられる。この機構を確かめるために、塩素の検出をDPD法とシリungalダジン法を用いて確認した。また、ヘキサクロロエタンはGC/MSを用いて検出した (Scheme14)。



Scheme 14. Mechanism for the decomposition of CCl_4

このように、亜臨界条件下で四塩化炭素を用いて有機化合物を塩素化する方法は、新しい塩素化法の一つとなると考えられる。

文献

- 1) Tanemura K, Suzuki T, Nishida Y, Satsumabayashi K, and Horaguchi T, *Chem.Lett.*, **32**, 932-933, 2003.
- 2) March J, "Advanced Organic Chemistry", 4th Ed, John Wiley & Sons, New York (1992).
- 3) Jones Jr M, ジョーンズ有機化学, 第4版、東京化学同人(2006).
- 4) 日本化学会編、実験化学講座、第4版、丸善(1991).
- 5) Tanemura K, Suzuki T, Nishida Y, Satsumabayashi K, and Horaguchi T, *Chem.Commun.*, 470-471, 2004.
- 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.