

# フェノール類の位置選択的ブロモ化反応に関する研究

江 口 久 雄  
 徳 本 勝 美  
 朱 山 秀 雄

## Studies on the Regioselective *Ortho* Bromination of Phenols

Hisao EGUCHI  
 Katsumi TOKUMOTO  
 Hideo SHUYAMA

Since the direct treatment of phenols with molecular bromine leads to predominant *para*-substitution, *o*-bromophenols are usually prepared from the corresponding *o*-aminophenols *via* an indirect route involving the Sandmeyer reaction. In this paper, we report a convenient one-step procedure for the synthesis of *o*-bromophenols, in which phenols are treated with N-bromosuccinimide (NBS) in the presence of catalytic amounts of a primary or secondary aliphatic amine in dichloromethane at room temperature or below. The reaction is highly *ortho*-selective and successfully applicable to a variety of phenols. In a polar solvent such as dimethyl sulfoxide (DMSO), *para*-substitution becomes important. The hydrogen-bonding interaction between the hydroxyl function and an N-bromoamine *in situ* generated has been proposed to explain the *ortho*-selective attack of the brominating species.

### 1. はじめに

フェノール類のブロモ化により製造されるブロモフェノール類は、医薬、農薬、染料、難燃剤等の分野で多用される有用な中間原料である。

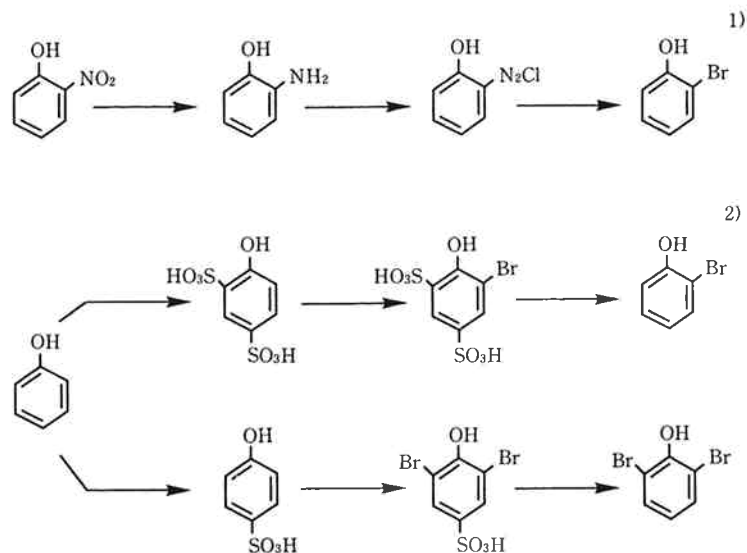
ところで、フェノール類と臭素との反応では、通常パラブロモフェノール類が主生成物として得られるため、該反応でオルトブロモフェノール類を選択的に得ることは困難である。従って、オルトブロモフェノール類は、従来 Scheme 1 に示すような多段階を経由する間接的な方法で合成されている<sup>1)2)</sup>。

近年、フェノール類の直接ブロモ化により、オルトブロモフェノール類を合成しようとする試みが、いくつか提案されており、N-ブロモイミドやN-ブロモアミンがオルト選択性に優れたブロモ化剤であることが明らかに

されつつある<sup>3)4)5)</sup>。

しかしながら、オルトブロモ化に関する報告はいずれも散発的であり、反応のメカニズムや、その基質適応範囲等不明な点が多い。更に、これまでに提案されている方法では、高オルト選択性を発現させるために、過酷な反応条件や不安定なブロモ化剤を必要とするなど、合成的にも改良すべき問題点を有する。

本研究は、オルトブロモフェノール類の簡便な合成法の開発を目的に行われたものである。著者らは、上記の背景を踏まえ、フェノール類のブロモ化について詳細に検討した結果、従来困難とされてきたオルトブロモ化が温和な条件下、高選択的に進行する反応系を見出した<sup>6)7)</sup>。本論文では、該反応系を利用したフェノール類の位置選択的ブロモ化例について紹介するとともに、その反応メカニズムについて解説する。



## 2. 実 験

### (1) 試 薬

実験は、以下に示した試薬を用いて行った。

- 1) 臭素：東ソー製品
- 2) NBS：関東化学製特級品
- 3) フェノール類：いずれも市販特級品
- 4) アミン触媒：いずれも市販特級品
- 5) 反応溶媒：いずれも市販特級品

### (2) 実験操作

実験は、以下に示した基本操作に準じて行った。

#### (1) NBS を用いるフェノール類のプロモ化

##### (例) フェノールのモノプロモ化

温度計、攪拌翼を有する 50 ml フラスコに、フェノール 0.94 g (10 mmol) を仕込み、これにジクロロメタン 20 ml を加えて溶解した。続いて、遮光下、室温でN-ブロモスクシンイミド 1.78 g (10 mmol) を30分かけて少量ずつ添加し、更に、同温度で30分間熟成を行った。

反応後、析出したスクシンイミドを濾別し、反応液をガスクロマトグラフィーで分析した。反応液組成の定量は、アセナフテンを内部標準物質に用いて行った。

#### (2) フェノール類のオルトプロモ化 (アミン添加系)

##### (例) 2-アリルフェノールのオルトプロモ化

温度計、攪拌翼を有する 50 ml フラスコに、2-アリルフェノール 1.34 g (10 mmol) とジソプロピルアミン 0.10 g (1 mmol) を仕込み、これにジクロロメタン 20 ml を加えて溶解した。続いて、遮光下、反応液を 0°C に保ちながらN-ブロモスクシンイミド 1.78 g (10 mmol) を30分かけて少量ずつ添加し、更に、同温度で

30分間熟成を行った。

反応後、析出したスクシンイミドを濾別し、反応液をガスクロマトグラフィーで分析した。反応液組成の定量は、4-ブロモ-2-クロロフェノールを内部標準物質に用いて行った。

## 3. 結果 及び 考察

### (1) フェノールの位置選択的プロモ化<sup>6)7)</sup>

#### (1) フェノールのプロモ化に及ぼす溶媒効果

先に、Calo らは、フェノールのモノプロモ化を、プロモ化剤にN-ブロモスクシンイミド (NBS) を用いて行った場合、その生成物の選択性は、使用する反応溶媒に大きく依存することを見出した。すなわち、該反応を四塩化炭素のような非極性溶媒中で行うと、2-ブロモフェノールが主生成物として得られるが、これを、アセトニトリルのような極性溶媒中で行うと、4-ブロモフェノールが主生成物になると報告している<sup>4)</sup>。

しかしながら、その後、これに関連する報告はなく、その詳細については不明なままである。そこで、著者らは、Calo らの報告を追試することから研究を開始した。

プロモ化剤に臭素と NBS を用い、フェノールのモノプロモ化に及ぼす溶媒効果について検討した結果を Fig. 1 に示す。グラフの横軸は、使用した反応溶媒の誘電率を示してある。プロモ化剤に臭素を用いた場合は、いずれの溶媒中でも、4-ブロモフェノールが主生成物として得られた。一方、NBS を用いたプロモ化では、弱極性溶媒中で2-ブロモフェノールが、極性溶媒中で4-ブロモフェノールが、それぞれ主生成物として得られることが確認された。

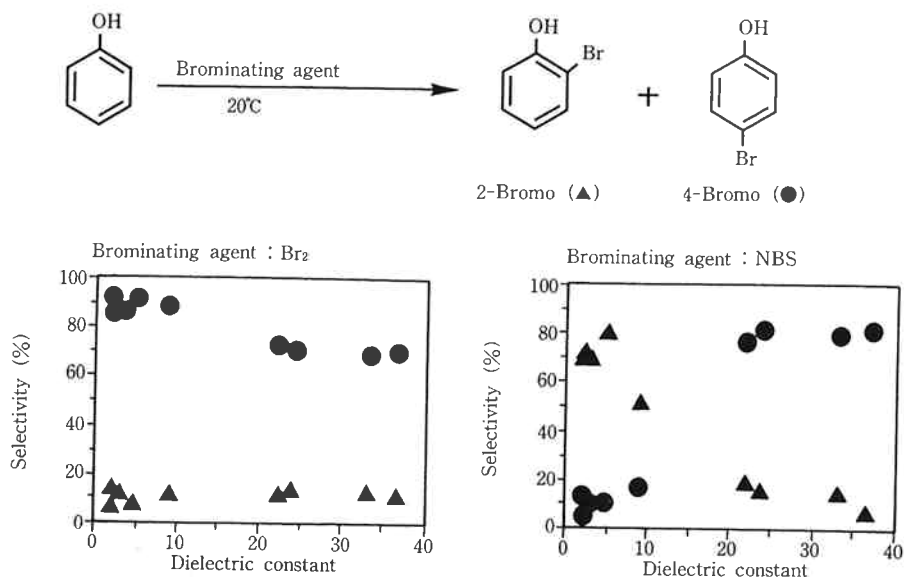


Fig. 1 Brominations of PhOH in various solvents with Br<sub>2</sub> and NBS.

Table 1 Bromination of PhOH with various brominating agents in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>1)</sup>

Brominating agent (Mol. ratio) <sup>2)</sup>	Dielectric constant	Product yield (%)					Recovery (%)
		2-Br	4-Br	2,4-di-Br	2,6-di-Br	2,4,6-tri-Br	
Br <sub>2</sub> (1.0)	10.7	85.7	ND	1.0	ND	2.6	
Br <sub>2</sub> (2.0)	1.0	3.0	ND	95.1	0.8	ND	
NBS (1.0)	74.5	20.4	1.5	1.0	ND	2.5	
NBS (2.0)	21.9	14.6	11.0	17.2	35.2	ND	
NBB <sup>3)</sup> (1.0)	30.8	1.9	28.8	2.1	0.7	35.7	
NBB <sup>3)</sup> (2.0)	3.8	0.7	81.7	2.7	5.8	5.3	

1) Reaction conditions: Room temp. 1h.

2) Brominating agent/PhOH.

3) NBB: N-Bromodibutylamine.



(2) フェノールのブロモ化に及ぼすブロモ化剤の効果弱極性で、溶解性に優れるジクロロメタンを反応溶媒を選び、種々のブロモ化剤を用い、フェノールのブロモ化について更に詳細に検討した。(Table 1)






臭素を用いた反応では、モノブロモ化で4-ブロモフェノールが、ジブロモ化で2,4-ジブロモフェノールが主生成物として得られた。一方、NBSを用いた反応では、モノブロモ化で2-ブロモフェノールが主生成物として得られたが、ジブロモ化では、期待したオルト選択性は発現しなかった。NBSによるオルトブロモ化については、フェノールのモノブロモ化のような特殊な系でのみ発現する基質適応範囲の狭い反応であることが、その後の検討で明らかになった。

さて、先に、Schmitzらは、フェノールのオルトブロモ化にN-ブロモアミンが有効であると報告してい

る<sup>5)</sup>。著者らも、更に種々のブロモ化剤について検討した結果、N-プロモ-ジブチルアミン (NBB) のようなN-プロモアミン類が非常に高いオルト選択性を発現させることを確認した。例えば、NBBを用いた場合、モノブロモ化では期待した2-ブロモフェノールと2,6-ジブロモフェノールの混合物が得られたが、ジブロモ化では2,6-ジブロモフェノールが主生成物として得られた。

以上の検討の結果、フェノールのブロモ化では弱極性溶媒中、ブロモ化剤にN-プロモアミンを用いて行なった場合、最も高いオルト選択性が発現することが明らかとなった。しかしながら、N-プロモアミンはいずれも単離同定が困難なほど不安定な化合物であり、これを用いるブロモ化は、汎用的な合成法とはなり得ないと判断された。






Table 2 Effect of amines on the dibromination of PhOH with NBS in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>1)</sup>

Amine <sup>2)</sup>	Product yield (%)					Recovery (%)
						
—	21.9	14.6	11.0	17.2	35.2	ND
(i-Pr)NH <sub>2</sub>	14.4	1.4	69.3	0.7	10.4	3.8
(i-Bu)NH <sub>2</sub>	11.2	0.5	65.4	0.7	16.0	6.2
(n-Bu)NH <sub>2</sub>	4.0	0.6	78.9	1.1	11.6	3.8
(i-Pr) <sub>2</sub> NH	3.2	0.8	81.8	1.4	9.7	3.1
(i-Bu) <sub>2</sub> NH	9.0	0.7	72.1	1.2	11.7	5.2
(n-Bu) <sub>2</sub> NH	6.8	0.7	79.3	1.3	7.9	3.9
(Et) <sub>3</sub> N	16.1	9.6	13.6	17.4	34.8	8.5
(n-Pr) <sub>3</sub> N	13.3	11.2	10.6	17.8	38.0	9.0
(n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> ) <sub>3</sub> N	11.4	13.5	18.1	17.5	34.1	5.4

1) Reaction conditions: Room temp. 1h.

2) Amine/PhOH=2.0 (Mol. ratio).

Table 3 Dibromination of PhOH with NBS in the presence of various amounts of (i-Pr)<sub>2</sub>NH<sup>1)</sup>

(i-Pr) <sub>2</sub> NH/PhOH (Mol. ratio)	Product yield (%)					Recovery (%)
						
—	21.9	14.6	11.0	17.2	35.2	ND
0.1	3.6	0.2	79.6	ND	12.2	4.3
0.5	8.3	0.7	80.8	ND	8.0	2.1
1.0	4.7	0.3	80.5	0.3	11.1	3.1
2.0	3.2	0.8	81.8	1.4	9.7	3.1
4.0	5.6	1.2	79.5	0.6	9.2	3.9

1) Reaction conditions: Room temp. 1h.

## (3) フェノールのオルトプロモ化法の開発

## ～(NBS+アミン系)の提案～

そこで、著者らは、不安定で取扱いが困難なN-プロモアミンを反応系中で発生させ、これを有効に利用する方法について検討した。

ジクロロメタン中、NBSを用いたフェノールのジプロモ化では、生成物は複雑な混合物となる。しかし、この系に、予め1級又は2級アミンを添加して反応を行うと、N-プロモアミンを用いた場合と同様に、2,6-ジプロモフェノールが主生成物として得られることを見出した。(Table 2) 更に、必要なアミンの添加量について検討したところ、10 mol% 程度の触媒量で十分効果が発現することが確認された。(Table 3)

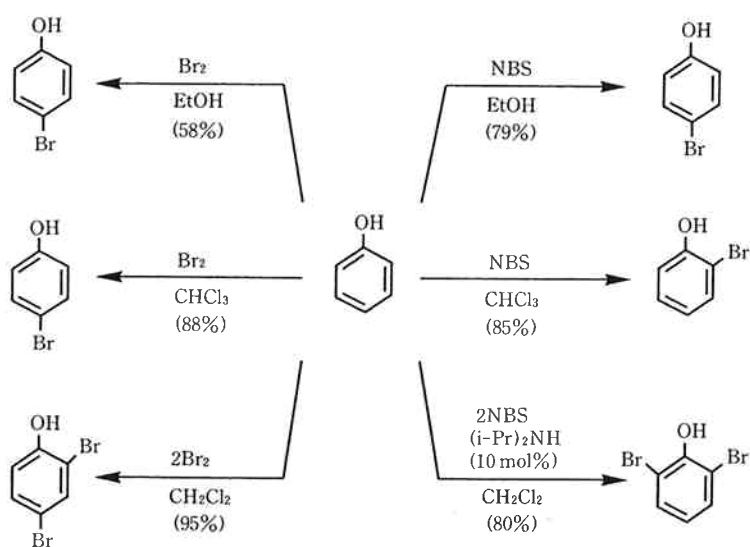
触媒量のアミン存在下に NBS を用いて行う著者らの方法は、不安定で取扱いが困難なN-プロモアミンを用いる従来法と比較して極めて簡便であり、他の基質への

応用が期待される。

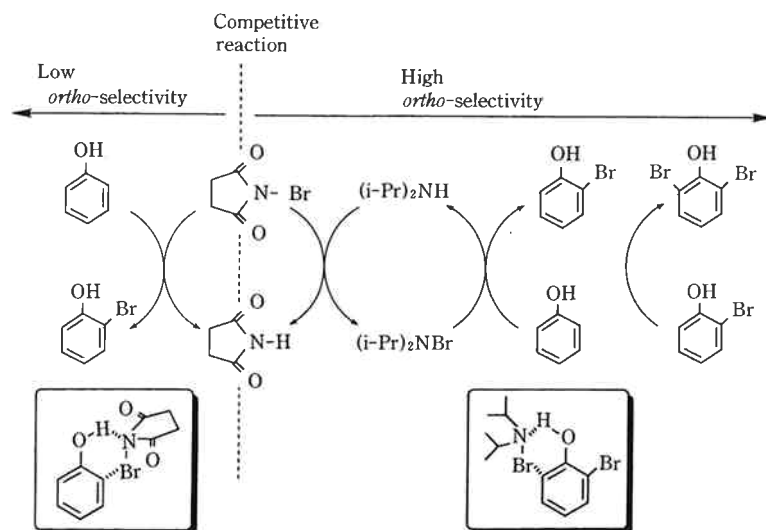
## (4) フェノールのプロモ化検討のまとめ

これまでに得られた結果を Scheme 2 にまとめた。フェノールと臭素との反応では、いずれの反応条件下でもパラプロモ化が優先するため、モノプロモ化で4-プロモフェノールが、ジプロモ化で2,4-ジプロモフェノールが主生成物として得られた。

これに対して、NBS を用いるモノプロモ化では、極性溶媒中で4-プロモフェノールが、弱極性溶媒中で2-プロモフェノールが主生成物として得られた。ジクロロメタン中、NBS を用いるジプロモ化では、生成物は複雑な混合物となったが、この系に触媒量の1級又は2級アミンを添加して同様の反応を行うと、2,6-ジプロモフェノールが主生成物として得られることを見出した。特に、ジイソプロピルアミンを添加した場合、最も高いオルト選択性が発現した。



Scheme 2



Scheme 3

今回確認されたオルトプロモ化について、推定される反応メカニズムを Scheme 3 に示した。オルトプロモ化は、フェノールとプロモ化剤との分子間水素結合の形成が driving force となって発現すると考えられる。従って、その現象は弱極性溶媒中でのみ観測された。例えば、弱極性溶媒中、NBS を用いるモノプロモ化では、図示したように、NBS がフェノールと分子間水素結合を形成しながら接近するため、2-プロモフェノールが主生成物として得られたと考えられる。しかし、NBS を用いるジプロモ化ではオルト選択性は発現しなかった。モノプロモ化で生成した2-プロモフェノールは、弱い分子内水素結合を有するため、NBS との分子間水素結合の形成が困難であったことがその原因と考えられる。

一方、触媒量の1級又は2級アミンの存在下、NBS を用いるプロモ化では、高いオルト選択性が発現した。この方法では、まず、添加されたアミンと NBS との反応により、系中にN-プロモアミンが発生すると考えられる。N-プロモアミンは NBS と比較して強い塩基性を有するため、分子内水素結合を有する2-プロモフェノールのような基質に対しても分子間水素結合を形成しながら接近することが可能となる。N-プロモアミンは、基質をオルトプロモ化した後、アミンに再生されるが、これはまた NBS と反応してN-プロモアミンに変化する。本反応系では、この一連の反応が非常に素早く起こるため、アミンの添加は触媒量で十分であったと考えられる。

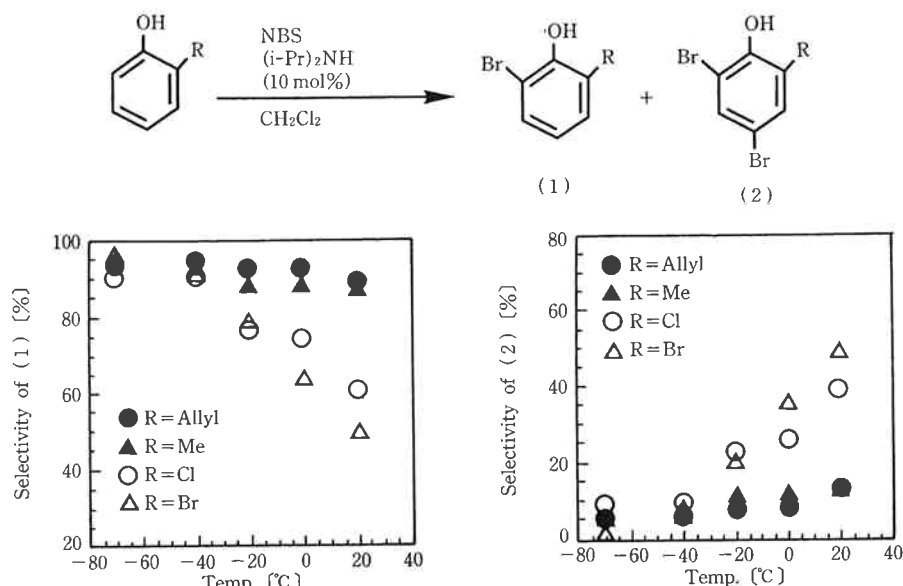


Fig. 2

## 〔2〕 2位置換フェノール類の位置選択的ブロモ化<sup>6)7)</sup>

### (1) 2位置換フェノール類のオルトブロモ化

著者らが開発したオルトブロモ化法 (NBS+アミン系) の基質適応範囲を探るため、2位置換フェノール類のオルトブロモ化について検討した。

ジクロロメタン中、触媒量のジイソプロピルアミン存在下に NBS を用いるモノブロモ化では、いずれの基質からも、期待したオルトブロモ体が主生成物として得られた。また、いずれの系でも、ジブロモ体の副生が確認されたが、パラブロモ体の生成は認められなかった。

更に、その反応成績は、2位の置換基に大きく依存することが確認された。(Fig. 2) 例えば、メチルやアリルのような電子供与性基を有する基質の場合、いずれの反応温度においても、オルトブロモ体が高選択的に得られたが、ハロゲンのような電子吸引性基を有する基質では、高温域でジブロモ体の副生が増加した。この現象は、おそらく、基質の酸性度 (pKa 値) により説明可能と考えられるが、その詳細については現在検討中である。

尚、いずれの基質に対しても、弱極性溶媒中で、NBS 単独によるブロモ化を検討した。2-アリルフェノールの場合のみオルト選択性が確認されたが、他の基質ではオルト選択性は認められず、アミン添加の有用性が実証された。

### (2) 2-アリルフェノールの位置選択的ブロモ化

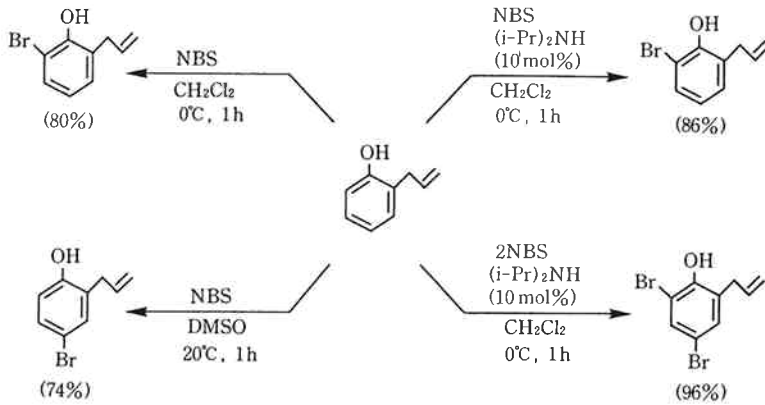
NBS は、Wohl-Ziegler 反応試薬として有名であり、通常アリル位又はベンジル位のブロモ化に多用されている<sup>8)</sup>。この反応は臭素分子を経由するラジカル機構で進

行すると考えられている<sup>9)</sup>。これに対して、Calo らは、NBS によるフェノールのブロモ化は、臭素分子を経由するイオン機構で進行すると推定している<sup>4)</sup>。このように、今日では、NBS によるブロモ化は、必ず臭素分子を経由して行われるとの考えが支配的である。

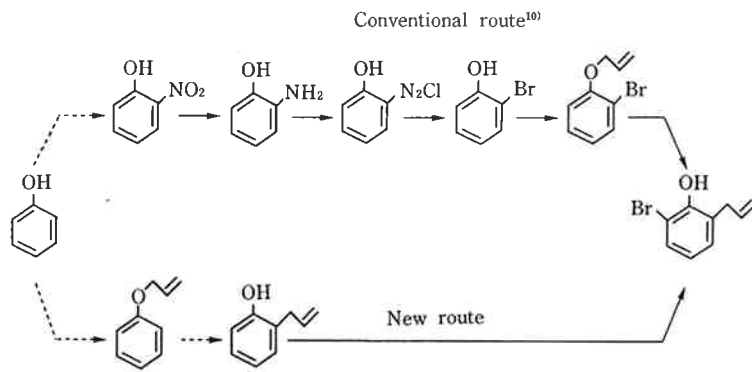
一方、著者らは、2-アリルフェノールのオルトブロモ化検討において、NBS がアリル基のブロモ化を併発することなく、芳香環を選択的にブロモ化することを確認した。ところが、同様の反応をブロモ化剤に臭素を用いて行ったところ、アリル基での付加反応が併発し、複雑な生成物が得られた。この現象は、提案されている従来機構『NBS によるブロモ化は、必ず、臭素分子を経由して行われる。』では、説明困難なものと考えられる。そこで、著者らは、2-アリルフェノールのブロモ化について、やや詳細な検討を行った。(Scheme 4)

その結果、2-アリルフェノールは、NBS 単独によるブロモ化で選択性が発現する特殊な基質であることが明らかとなった。すなわち、モノブロモ化では、弱極性溶媒中で2-アリル-6-ブロモフェノールが、極性溶媒中で2-アリル-4-ブロモフェノールが、それぞれ主生成物として得られた。しかし、いずれの反応においても、アリル基がブロモ化されたタイプの生成物は認められず、この反応が、提案されている従来機構と異なる機構で進行していることが示唆された。

次に、NBS を用いるモノブロモ化を、ジクロロメタン中、触媒量のジイソプロピルアミンを添加して行くと、2-アリル-6-ブロモフェノールが高収率で得られた。この反応では、系中でN-ブロモアミンが発生するため、



Scheme 4



Scheme 5

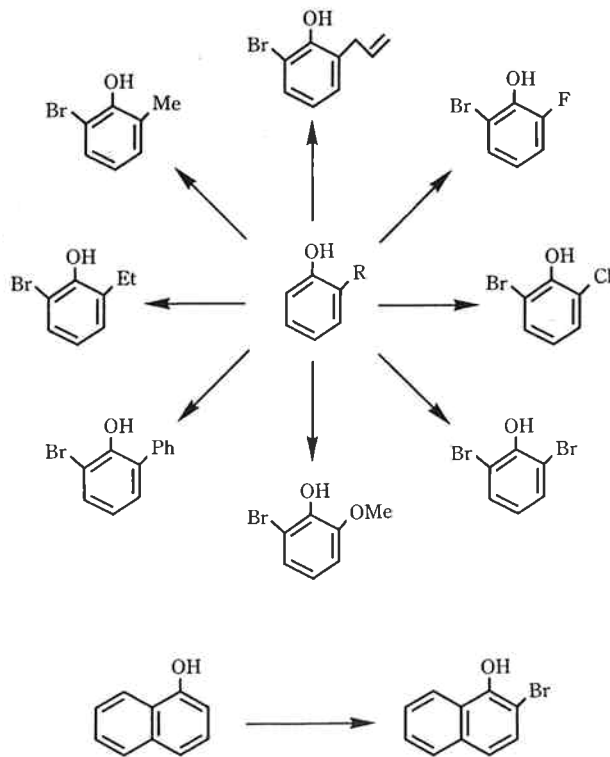
高いオルト選択性が発現したと考えられる。更に、同様の反応を2倍等量の NBS を用いて行くと、2-アリル-4,6-ジブロモフェノールがほぼ定量的に得られた。

上記ブロモ化で得られた化合物は、いずれも、有用な中間原料である。例えば、2-アリル-6-ブロモフェノールは、プロスタサイクリン類縁体の中間原料として提案されているが、従来、その合成には、Scheme 5 に示すような多くの段階が必要とされてきた<sup>10)</sup>。NBS を用いるブロモ化法は、特に、このようなタイプの化合物の合成に有用であると思われる。

#### 4. ま と め

著者らは、フェノール類のオルトブロモ化について検討し、弱極性溶媒中、ブロモ化剤にN-プロモアミンを用いる方法が、最も高いオルト選択性を発現させることを確認した。しかし、N-プロモアミンは、いずれも単離同定が困難なほど不安定な化合物であったため、これを用いるブロモ化は、汎用的な合成法とはなり得ないと判断された。

そこで、該ブロモ化剤を反応系中で発生させ、これを



Scheme 6

有効に利用する方法について検討した。その結果、フェノール類のプロモ化を、触媒量の1級又は2級アミン存在下に NBS を用いて行えば、オルトプロモ化が高選択的に進行することを見出した。この方法は非常に簡便であり、種々のフェノール類のオルトプロモ化に応用できることが実証された。(Scheme 6)

NBS は、工業スケールでの入手も可能な汎用プロモ化剤であり、プロモ化後に回収されるスクシンイミドからの再生も容易である。従って、今回開発した技術は、種々のファインケミカル合成に、工業スケールで応用できるものと期待される。

## 5. 謝 辞

本研究を遂行するにあたり、有益な御指導、御助言を頂いた山口大学工学部応用化学工学科、藤崎静男助教授、並びに、西田晶子講師に、厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) R. Meldola, *J. Chem. Soc.*, 73, 681 (1898).
- 2) R. C. Huston and A. H. Neeley, *J. Am. Chem. Soc.*, 57, 2176 (1935).
- 3) D. E. Pearson, R. D. Wysong and C. V. Breder, *J. Org. Chem.*, 32, 2358 (1967).
- 4) V. Calo, L. Lopez and G. Pesce, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 1189 (1974).
- 5) E. Schmitz and I. Pagenkopf, *J. prakt. Chem.*, 327, 998 (1985).
- 6) a) 藤崎静男、江口久雄、小村篤志、岡本 敦、日化第63回春季年会予稿集、1680, 1681 (1992).  
b) 藤崎静男、江口久雄、小村篤志、西田晶子、徳本勝美、日化第64回秋季年会シンポジウム講演予稿集、75 (1992).
- 7) S. Fujisaki, H. Eguchi, A. Omura, A. Okamoto and A. Nishida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 66, 1576 (1993).
- 8) C. Djerassi, *Chem. Rev.*, 43, 271 (1948).
- 9) C. Walling, A. L. Rieger and D. D. Tanner, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 3129 (1963).
- 10) a) C. D. Hurd and C. N. Webb, *J. Am. Chem. Soc.*, 58, 941 (1936).  
b) P. A. Aristoff, A. W. Harrison and A. M. Huber, *Tetrahedron Lett.*, 25, 3955 (1984).



著 者

氏名 江口久雄  
Hisao EGUCHI  
入社 昭和63年4月1日  
所属 技術・開発本部  
化学研究所  
有機第2研究室  
副主任研究員



著 者

氏名 徳本勝美  
Katsumi TOKUMOTO  
入社 昭和61年3月17日  
所属 技術・開発本部  
化学研究所  
有機第2研究室



著 者

氏名 朱山秀雄  
Hideo SHUYAMA  
入社 昭和52年4月  
所属 技術・開発本部  
有機第2研究室  
室長