



# Photo-on-Demand Synthesis of Chloroformates and Vilsmeier Reagents with Chloroform: Their Applications to One-Pot Synthesis of Organic Chemicals

Liang, Fengying

---

(Degree)

博士 (理学)

(Date of Degree)

2021-03-25

(Date of Publication)

2022-03-01

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8007号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1008007>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(別紙様式3)

## 論文内容の要旨

氏 名 梁 凤 英 (Fengying Liang)

専 攻 化 学

論文題目 (外国語の場合は、その和訳を併記すること。)

Photo-on-Demand Synthesis of Chloroformates and Vilsmeier Reagents with  
Chloroform: Their Applications to One-Pot Synthesis of Organic Chemicals

(クロロホルムを用いるクロロギ酸エステルとビルスマイヤー試薬の光オン・デマンド  
合成：有機化学薬品のワンポット合成への利用)

指導教員 津田 明彦

Phosgene ( $\text{COCl}_2$ ) is a very important C1 building block in organic synthesis. It is used as a reaction-controllable reagent with high reactivity in a variety of organic syntheses. However, it is well known that phosgene has extremely high toxicity owing to its high reactivity. There are mainly two synthetic methods of phosgene. As a general method, which has been adopted mainly in industry for a century, it is synthesized with carbon monoxide (CO) and chlorine ( $\text{Cl}_2$ ) with activated carbon as a catalyst. However, not only the produced  $\text{COCl}_2$ , both CO and  $\text{Cl}_2$  also have high toxicity. Hence, this method has a potential risk to cause their accidental leakage in the production processes.

As an alternative safe method of synthesizing  $\text{COCl}_2$ , it is produced from base-catalyzed decomposition of phosgene oligomers such as triphosgene (BTC) and diphosgene (TCF), which can be used as solid and liquid at room temperature, respectively. However, recently, some research groups claimed that both BTC and TCF also need highly strict operations, since they also have high toxicity like phosgene. Despite such serious disadvantage, phosgene still attracts organic chemists because of its many practical advantages in organic synthesis. It allows organic syntheses, regardless of the scale, in high yield without notable side products in short reaction time at room temperature. These advantages and disadvantages of phosgene have led organic chemists to expect the development of innovative phosgenation reactions that allows artificial control of in situ production and consumption of  $\text{COCl}_2$  by physical stimuli such as light, pressure, sound, electricity, and heat without using toxic compounds with high environmental impact.

With this background and social requirements, the author have studied on a novel in situ photo-on-demand phosgenation reaction with chloroform, which serves as both reagent and solvent. This photochemical reaction allowed developments of in situ UV photo-on-demand syntheses of chloroformate and Vilsmeier reagent from a mixture

solution of chloroform and a substrate without any other reagents and catalyst. The reaction is accomplished in a solution with simple and easy procedures only upon photo-irradiation under O<sub>2</sub> bubbling. The reaction was further evolved with lower energy visible light upon addition of small amount of Cl<sub>2</sub>, which generates Cl radical under exposure to the visible light, to the reaction system.

This thesis is composed of four chapters. Chapter 1 describes background and motivation of this study. For the social requirement to develop novel phosgenation reactions, the author has studied an innovative in situ photo-on-demand phosgenation reactions with chloroform. It is known that CHCl<sub>3</sub> undergoes oxidative photo-decomposition to give phosgene in analytical scale. However, this phenomenon has never been utilized in practical organic synthesis. The author expected that the present study causes a big innovation in organic synthesis.

Chapter 2 describes UV photo-on-demand in situ synthesis of chloroformate with a chloroform solution containing an alcohol. The chloroformate, which is an important building block in organic synthesis, is produced under O<sub>2</sub> bubbling upon photo-irradiation of the chloroform solution with a low-pressure mercury lamp, which mainly generate UV light with wavelengths of 184.9 and 253.7 nm. Although the alcohol is generally used as a stabilizer of chloroform, the reaction occurred to give the chloroformate in high yield. For example, when a CHCl<sub>3</sub> solution containing 20 mmol of 1-hexanol was exposed to UV light at 30 °C for 5 h, the corresponding chloroformate was obtained in 93% yield. With respect to the mechanism of the reaction, oxidative photo-decomposition of chloroform produces phosgene, and it was then reacted in situ with the alcohol immediately to form the chloroformate. This reaction is available to a variety of alcohols, having relatively high nucleophilicity, to attain synthesis of aliphatic and aromatic chloroformates in high yields.

Taking an advantage of the chloroform that serves as both solvent and reactant, the sample solution as prepared was further available to one-pot synthesis of carbonates and carbamates upon mixing with an alcohol or amine with or without an organic base. Compared with the current conventional methods for synthesizing the chloroformates with phosgene gas or phosgene oligomers, the present new method has many practical advantages in terms of safety, simplicity, operation, and cost. The author believes that it can replace the current conventional methods.

Chapter 3 describes UV photo-on-demand in situ synthesis of Vilsmeier reagent (VR) with chloroform. VR is a key reagent in a variety of organic syntheses especially for the formylation reactions. It could be synthesized with an essentially same reaction system described in chapter 2. Two types of Vilsmeier reagents were obtained from a chloroform solution containing *N,N*-dimethylformamide (DMF) or *N,N*-dimethylacetamide (DMA) upon UV light irradiation under O<sub>2</sub> bubbling. Representatively, when a CHCl<sub>3</sub> solution containing 20 mmol of DMF was exposed to UV light at 30 °C for 3 h, the corresponding VR was obtained quantitatively. Oxidative photo-decomposition of CHCl<sub>3</sub> most likely provides COCl<sub>2</sub>, and then, it immediately reacts in situ with DMF to afford VR. The reactions with DMF and DMA provided the corresponding VRs without notable side products in high yields, and their structures could be characterized by X-ray single crystallographic analysis. To the best of author's knowledge, this is the first example of the X-ray crystallography of Vilsmeier reagent. The CHCl<sub>3</sub> solutions of VRs, as prepared, were further available to one-pot synthesis of useful organic chemicals, such as aldehydes, acid chlorides, formates, ketones, and esters. This photochemical reaction also provides enormous advantages in organic synthesis in terms of efficiency, safety, cost, and environment. It will cause a big innovation of organic syntheses in both laboratory and industry.

Chapter 4 describes visible light photo-on-demand in situ synthesis of Vilsmeier reagent with chloroform. Visible light promoted chemical reactions have attracted considerable attention in organic synthesis, because they are expected to play an important role in addressing environmental issues such as reduction of CO<sub>2</sub> emission. In comparison with the reactions with higher energy UV light, it has an advantage to reduce energy of the light and also decrease photochemical decompositions of the reaction substrates and/or products. As an extension of the UV photo-on-demand synthesis of VR described in chapter 3, herein, in situ photo-on-demand synthesis of VR with visible light was achieved with a chloroform solution containing DMF upon addition of catalytic amount of Cl<sub>2</sub> into the system. To the best of author's knowledge, no example has been reported for the synthesis of the commonly used VR with the visible light. As a representative reaction, when a CHCl<sub>3</sub> solution containing 20 mmol of DMF was exposed to the visible light at 50 °C with a commercially available white LED light (9W), which emits 400–700 nm visible light, the corresponding VR was obtained in 98% yield. The reaction mechanism is expected as follow: The visible light promotes homolytic cleavage of Cl<sub>2</sub> to give Cl radical, which may extract hydrogen from CHCl<sub>3</sub> to accelerate radical chain reactions with O<sub>2</sub> to give COCl<sub>2</sub>. It reacts immediately with DMF to give VR. The main side products generated in this reaction are gaseous HCl and CO<sub>2</sub>, which automatically move out of the reaction system. Taking these advantages, this reaction was then further available to the one-pot synthesis of aldehydes. The system uses no special equipment, and the experiment can be easily as well as safely performed in the closed system. Here, photo-on-demand synthesis of VR is further evolved in terms of the practical applications.

氏名	梁 凤英 (Fengying Liang)		
論文 題目	Photo-on-Demand Synthesis of Chloroformates and Vilsmeier Reagents with Chloroform: Their Applications to One-Pot Synthesis of Organic Chemicals (クロロホルムを用いるクロロギ酸エステルとビルスマイヤー試薬の光オン・デマンド合成：有機化学薬品のワンポット合成への利用)		
審査委員	区 分	職 名	氏 名
	主 査	准教授	津田 明彦
	副 査	教授	林 昌彦
	副 査	教授	持田 智行
	副 査		
	副 査		印
要 旨			
<p>クロロホルムは高い化学的安定性、揮発性、そして多くの有機化合物を溶解させることができる汎用の有機溶媒であり、世界中で大量に生産・消費されている。しかし潜在的な人体への毒性の高さ、及び環境汚染物質として懸念があるためクロロホルムの分解は重要な課題となっており、環境化学分野を中心に分子レベルでの研究が多く行われてきた。物理的、化学的分解等、様々な分解方法が報告されているが、その分解物には人体に極めて有害なホスゲン、一酸化炭素、塩素、塩化水素等が含まれる。しかし一方で、これらの分解物は有機合成において、反応性の高い Cl ビルディングブロックまたは塩素化を行うことのできる有用な反応試薬でもある。中でもホスゲンは、ポリウレタンやポリカーボネートなどのポリマーや医薬品を合成するための重要な原料であり、極めて高い産業利用価値がある化合物である。学位論文提出者の所属する研究グループでは、それらクロロホルムの分解生成物を用いる実践的な有機合成に関して先進的な研究が行われている。</p> <p>本学位論文において論文提出者は、当該光反応により、クロロホルムと基質の混合溶液から、他の試薬や触媒を一切使用せずに、in situ でクロロギ酸エステルとビルスマイヤー試薬を UV 光オン・デマンド合成する新たな化学反応を開発した。反応は、溶液への酸素バブリング下、紫外光を照射するだけで、安全で簡単に行うことができる。さらに、少量の塩素ガスを反応系に添加することで、より低いエネルギーの可視光で塩素ラジカルを生成させ、反応を進行させることに成功した。</p> <p>本論文は 4 つの章から構成されている。第 1 章では、本研究の背景と動機を記述している。100 年間以上もの間、製法が大きく変わっていない従来のホスゲン合成法に対して新たな代替法の開発が社会的から求められていることを受け、本論文では、クロロホルムを原料とする革新的な in situ 光オン・デマンドホスゲン化反応に関する研究を行った。クロロホルムが酸化的光分解によってホスゲンを生成することは、分析スケールにおいて知られていたが、この現象が有機合成に利用されることはなかった。そのような背景において、本論文において得られた研究成果は、有機合成に新たな発展をもたらすことが期待される。</p> <p>第 2 章では、アルコールを含むクロロホルム溶液への紫外光照射によるクロロギ酸エステルの in situ 光オン・デマンド合成について記述している。主に 184.9nm と 253.7nm の波長の紫外光を発する低圧水銀ランプを用いて、アルコールを含むクロロホルム溶液から、有機合成における重要なビルディングブロックであるクロロギ酸エステルを高収率で合成できた。例えば、20 mmol の 1-ヘキサノールを含む クロロホルム 溶液を 30 °C で 5 時間、紫外光照射したところ、収率 93%でクロロギ酸エステルが得られた。クロロホルムの酸化的光分解によりホスゲンが生成し、それが即座に in situ でアルコールと反応してクロロギ酸エステルを形成したと考えられる。この反応は、比較的高い求核性を持つ種々のアルコールを用いることができ、脂肪族および芳香族のクロロギ酸エステルを高収率で合成することができる。溶媒と反応基質の両方の役割を兼ねるクロロホルムを原料とする利点を生かして、得られたサンプル溶液にアルコールもしくはアミンを添加することで、カーボネートやカルバメートのワンポット合成を達成した。本法は、従来のホスゲンガスやホスゲンオリゴマーを用いたクロロギ酸エステルの合成法と比較して、安全性、簡便性、操作性、コスト面などで多くの実用的利点を有する。</p> <p>第 3 章では、クロロホルムを原料とする Vilsmeier 試薬 (VR) の UV 光オン・デマンド合成について記述している。VR は、様々な有機合成に利用でき、中でも特にホルミル化反応において重要な試薬である。N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) または N,N-ジメチルアセトアミド (DMA) を含むクロロホルム溶液に酸素バブリング下で紫外光を照射することによって、二種の VR 合成に成功した。例えば、20 mmol の DMF を含むクロロホルム溶液に、30 °C で 3 時間、紫外光を照射したところ、対応する VR がほぼ定量的に得られた。クロロホルムの酸化的光分解によりホスゲンが生成し、それがすぐに DMF と反応して VR</p>			

氏名	梁 凤 英 (Fengying Liang)
<p>が形成したと考えられる。当該反応は、副生成物をほとんど伴わずに、VR を高収率で生成する。純度の高い VR が得られることから、その構造を X 線単結晶解析によって同定することに成功した。これは不安定な Vilsmeier 試薬の X 線結晶構造解析の初めての例となった。得られた VR のクロロホルム溶液は、アルデヒド、酸塩化物、ギ酸エステル、ケトン、エステルなどの有用な有機化学物質のワンポット合成にさらに利用することができた。この光化学反応は、効率、安全性、コスト、環境の面でも有機合成に大きな恩恵を与えると予想される。</p> <p>第 4 章では、クロロホルムを原料とする Vilsmeier 試薬（VR）の可視光オン・デマンド合成について記述している。可視光を利用する化学反応は、二酸化炭素排出量の削減など現在の環境問題への対応に重要な役割が期待されており、有機合成においても注目されている。より高いエネルギーの紫外光を用いる反応と比較して、光のエネルギーを減じることができ、また反応基質や生成物の光分解を減少させることができるという利点がある。第 3 章における VR の UV 光オン・デマンド合成の発展として、ここでは、触媒量の塩素ガスを系内に添加し、可視光を用いる VR の in situ 光オン・デマンド合成を達成した。これまでに、VR を可視光で合成した例は報告されていない。20 mmol の DMF を含むクロロホルム溶液に、50 °C で、市販の白色 LED ライトを用いて可視光を照射すると、収率 98% で VR を得ることができた。可視光によって塩素が塩素ラジカルを生じ、クロロホルムの酸化的光分解を加速したと考えられる。本反応で発生する主な副生成物は、気体の HCl と CO<sub>2</sub> であり、これらはすぐに反応系外へ排出される。その特徴を利用することによって、当該反応をアルデヒドのワンポット合成に利用することにも成功した。ここでは、汎用の機器のみを用い、閉鎖系において、簡単かつ安全に合成を行うことができた。VR の光オン・デマンド合成の実用化に向けてさらなる進化を達成した。</p> <p>本研究は、クロロホルムを原料とする光オン・デマンド有機合成について、クロロギ酸エステルとビルスマイヤー試薬の合成を研究したものであり、その反応条件及び反応機構について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって学位申請者の梁 凤英は、博士（理学）の学位を得る資格があると認める。</p>	