

二酸化塩素と可視光による安全な 系中ホスゲン生成法

大阪大学大学院薬学研究科

准教授 浅原 時泰

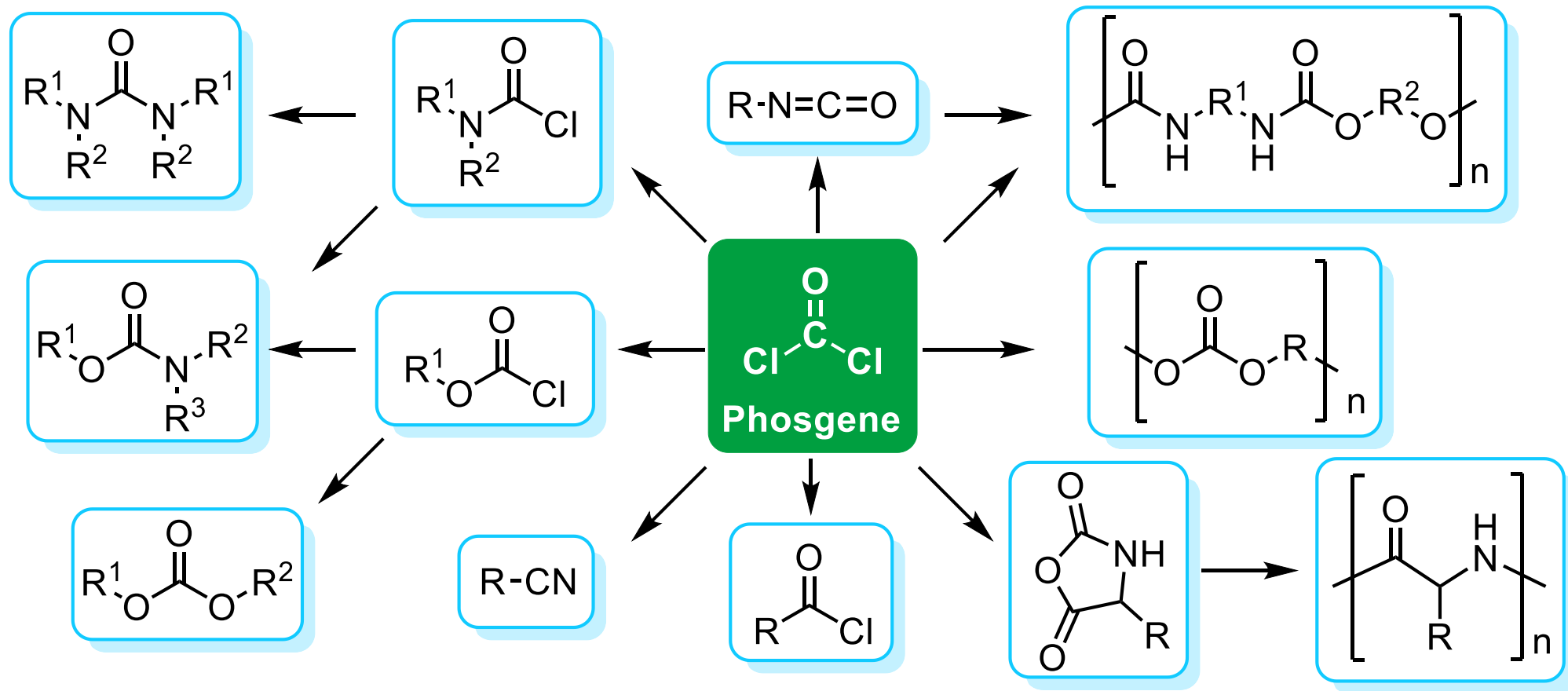
2022年2月3日

発表内容

- 反応系中での簡便なホスゲン発生法
- クロロホルムと亜塩素酸ナトリウムを原料とする安価な反応
- 系中発生であるため安全で、光照射によって反応を制御可能
- 基質一般性に優れる

発表内容

ホスゲン：多様な有用化成品の原料



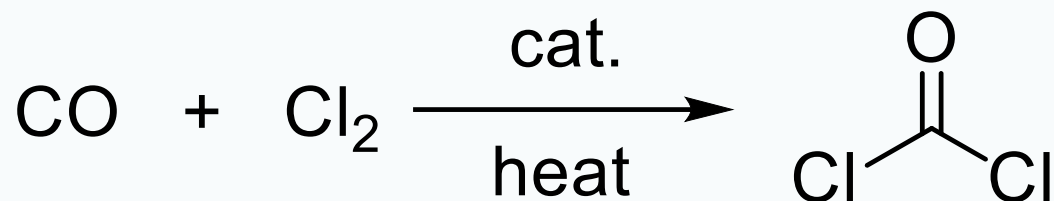
医薬品や農薬、ポリマー
などの合成に重要
(生産量年2000万トン)

しかし

×高い毒性
($\text{LC}_{50} = 500 \text{ ppm/min}$)
→厳格な規制

従来技術と問題点

大スケール：樹脂合成



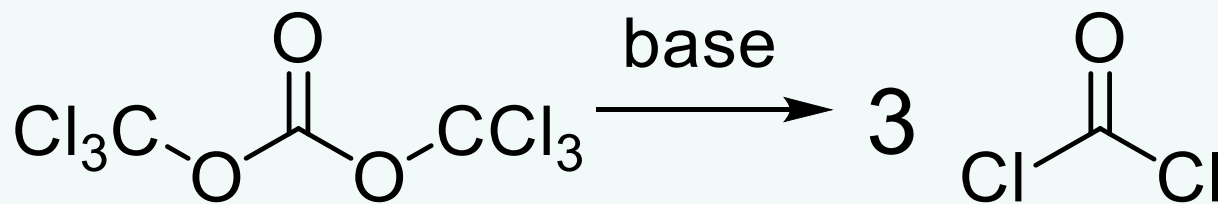
✓ 安価な原料

✓ 高純度、大量

× 気相（毒性ガス）

× 特殊装置

小スケール：医薬原料合成



トリホスゲン

✓ 安全性

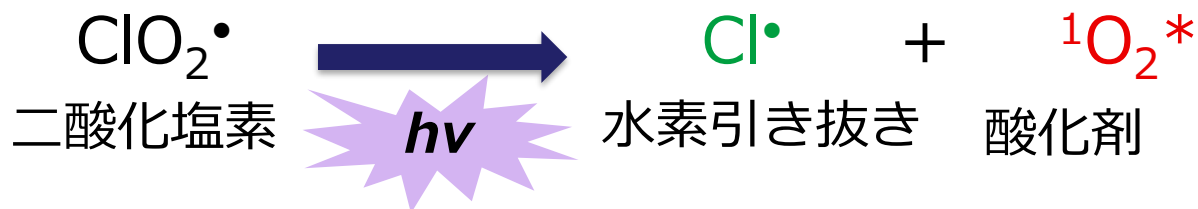
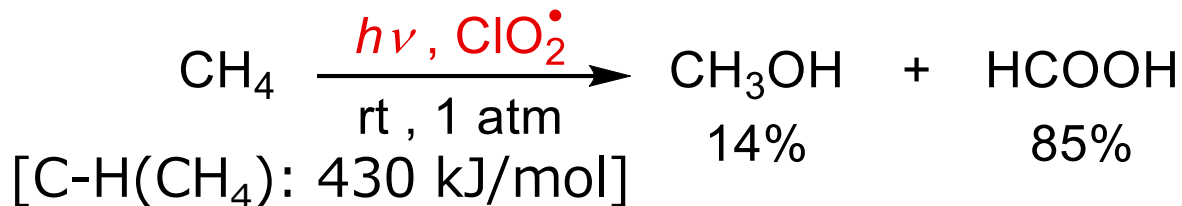
（系中発生法）

× 高価な原料

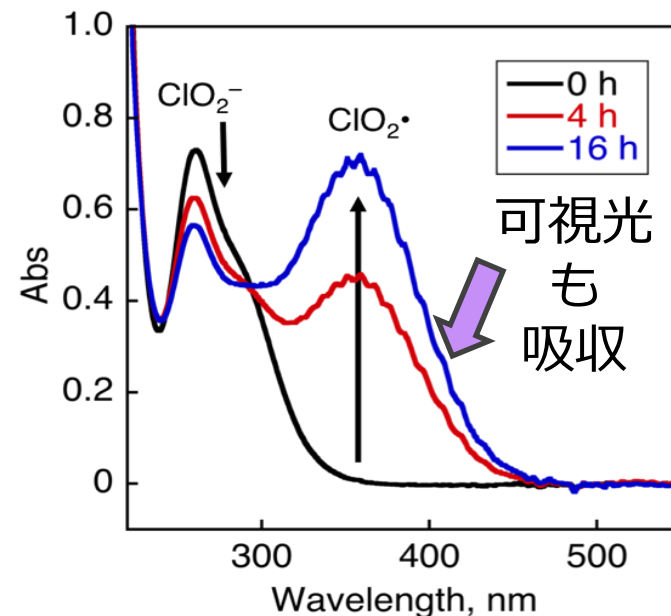
（25 g : ¥9,600）

× 毒性

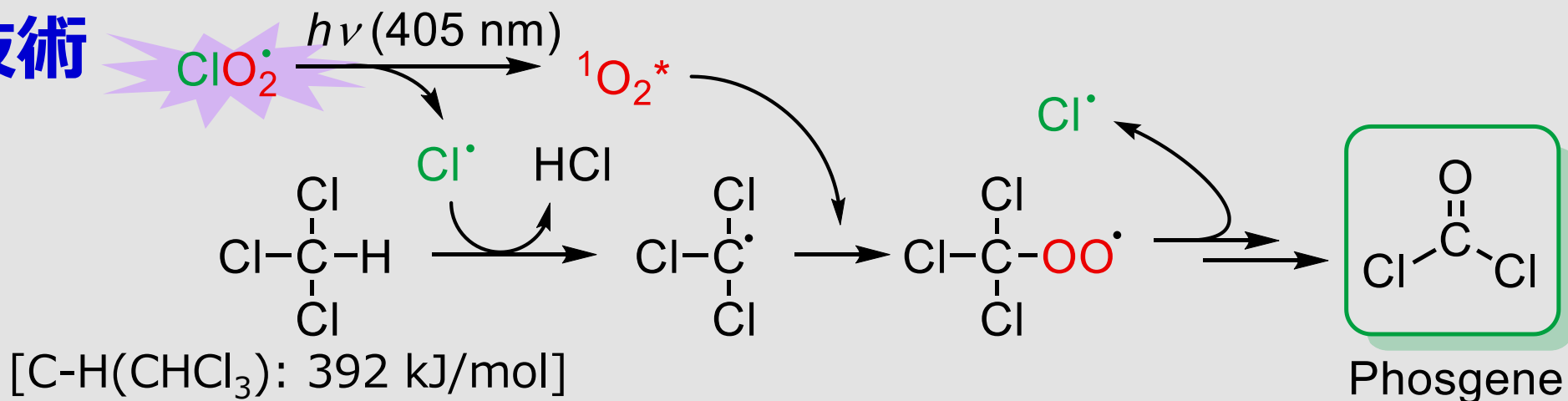
発表内容



K. Ohkubo, K. Hirose, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 2126.



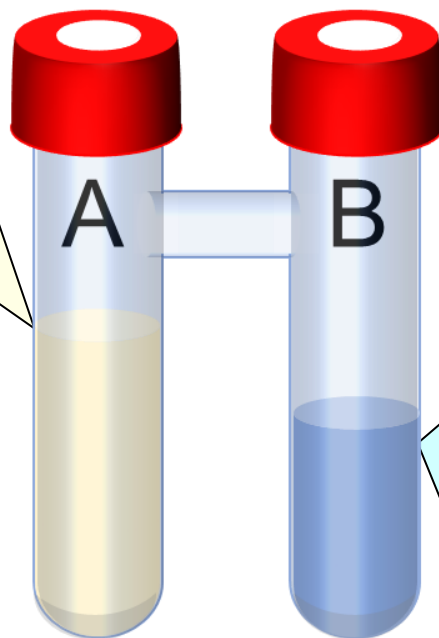
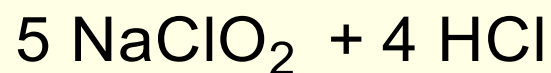
本技術



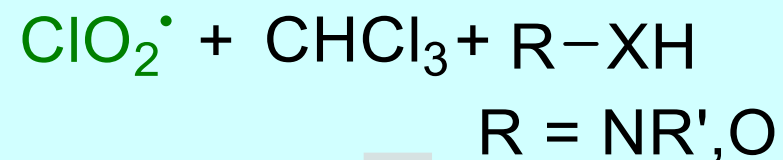
クロロホルムを原料とした可視光での
系中ホスゲン発生法

実験方法

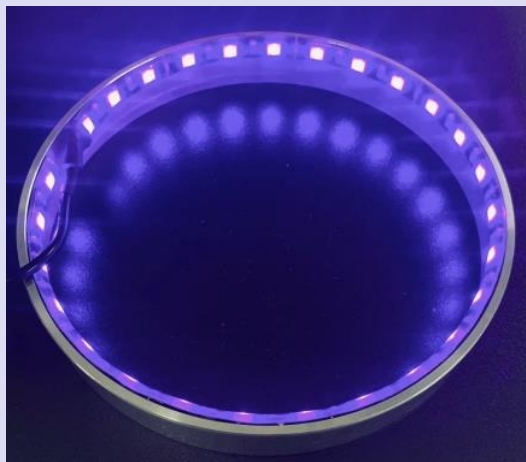
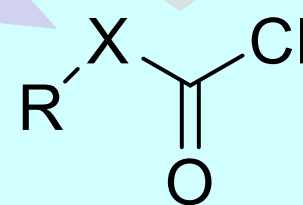
A: $\text{ClO}_2\cdot$ 発生



B: 反応槽



$h\nu$ (405 nm)

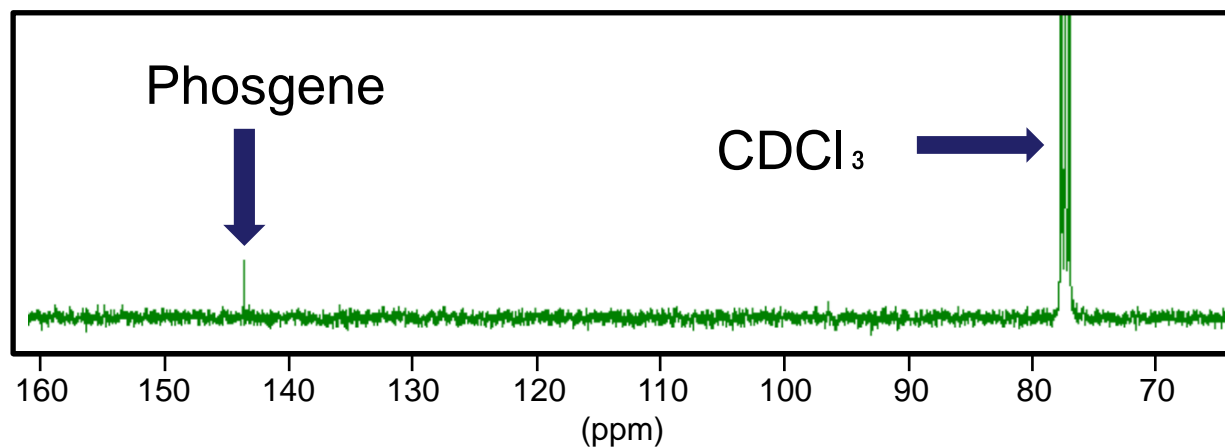
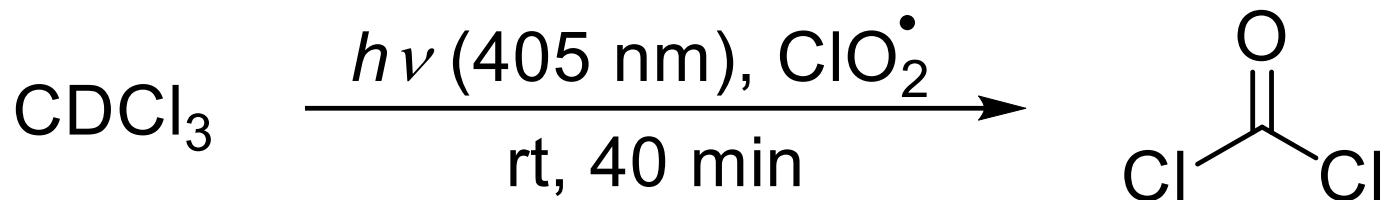


可視光

- ✓ 基質適用範囲の拡大
- ✓ 低エネルギー
- ✓ 低コスト

実験方法

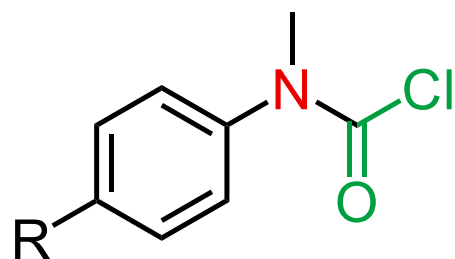
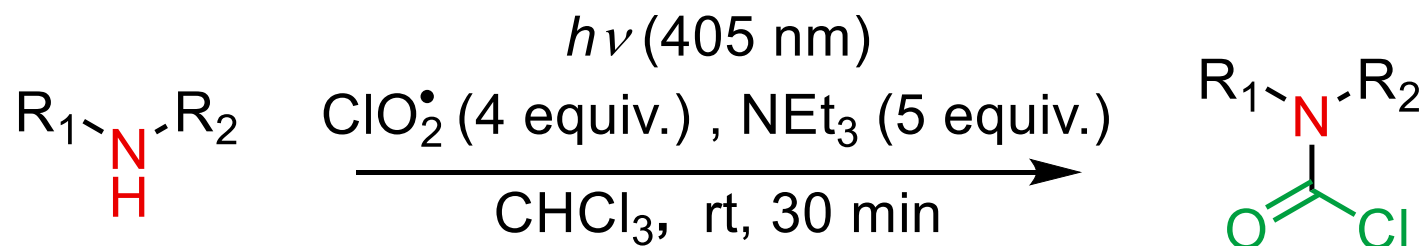
in situ ^{13}C NMR測定



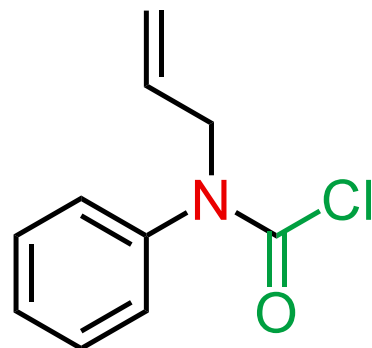
ホスゲン由来のシグナル(143 ppm)を検出

芳香族アミン

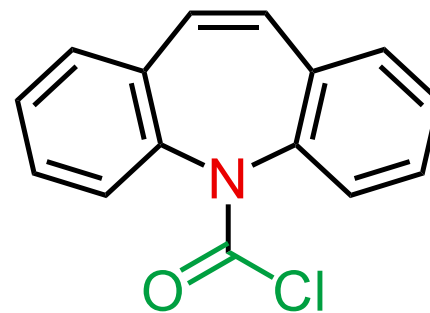
基質一般性



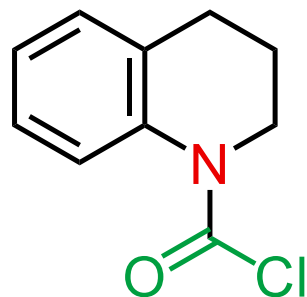
(R = H) 95%
(R = Cl) 86%
(R = MeO) 81%



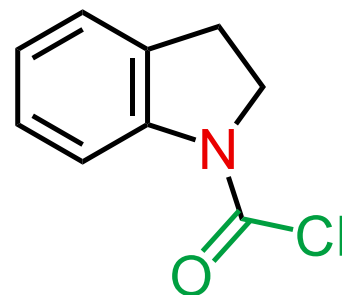
77%



66%



94%

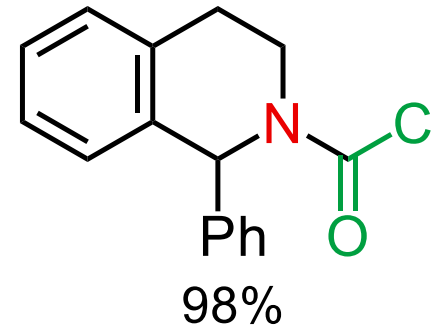
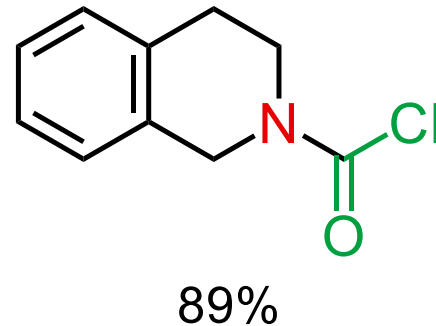
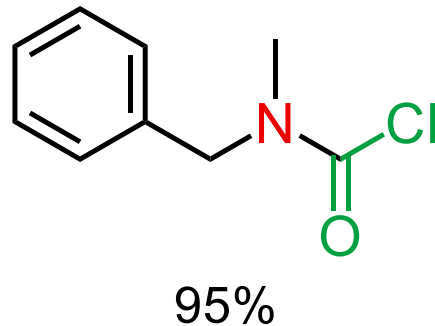
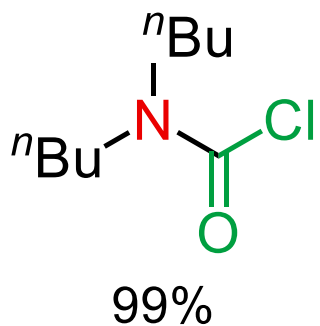
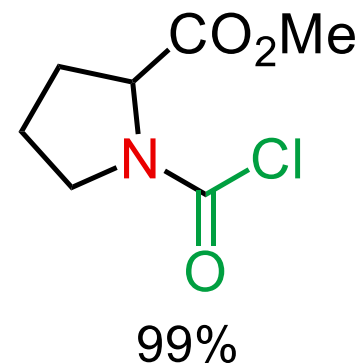
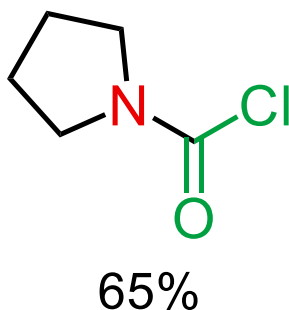
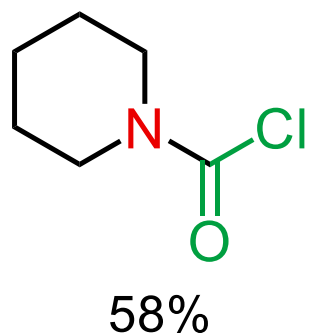
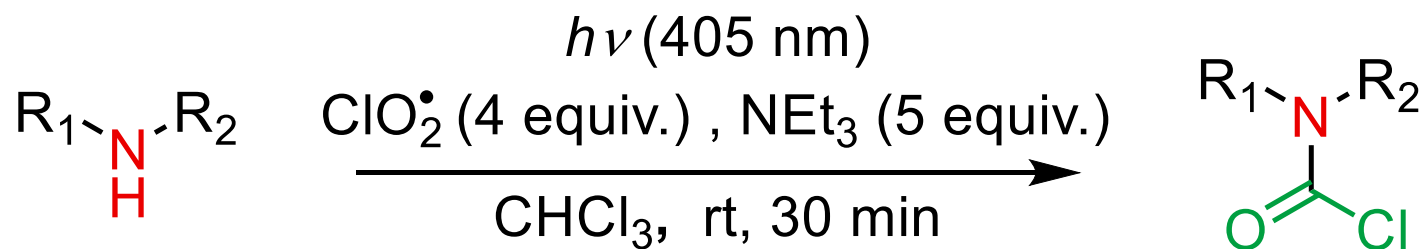


89%

カルバモイルクロリド誘導体を良好な収率で与える

脂肪族アミン

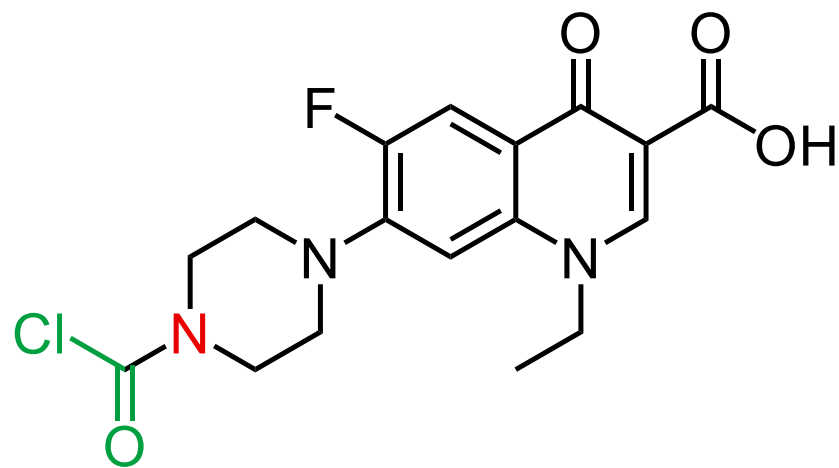
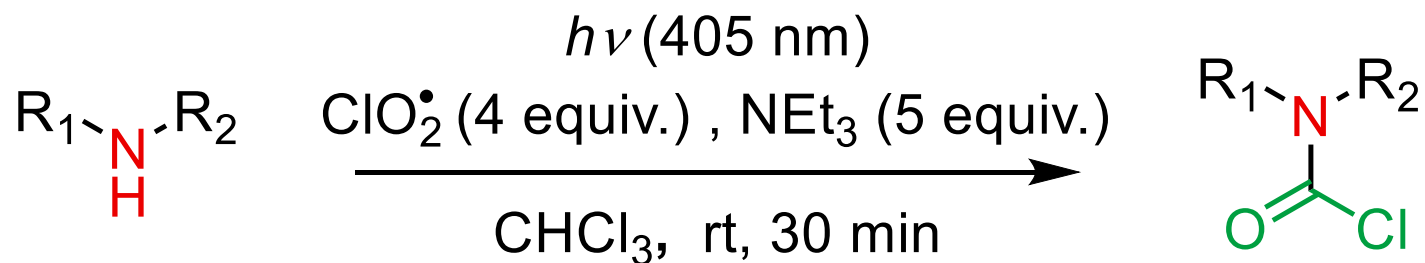
基質一般性



カルバモイルクロリド誘導体を良好な収率で与える

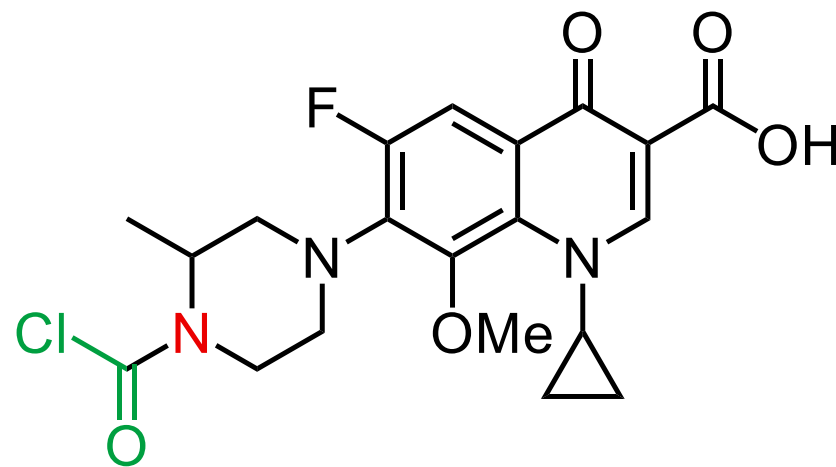
☆ 医・農薬品の合成原料

基質一般性



88%

ナジフロキサシン



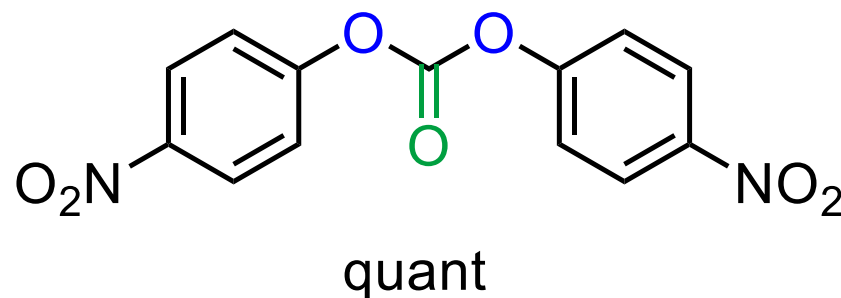
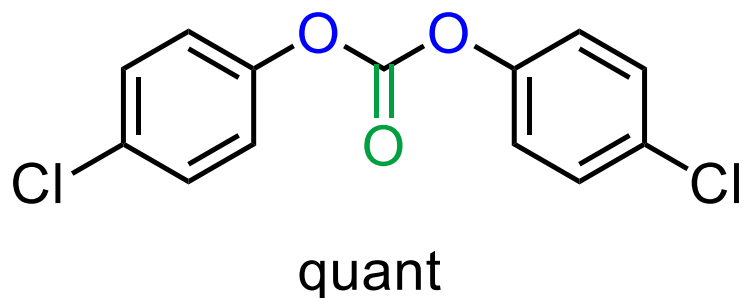
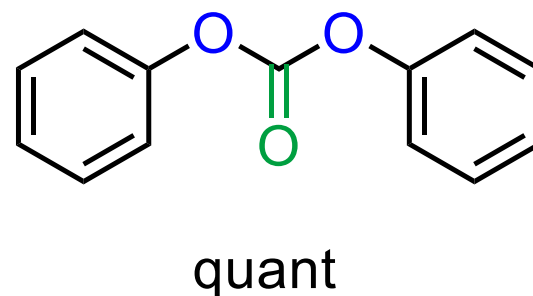
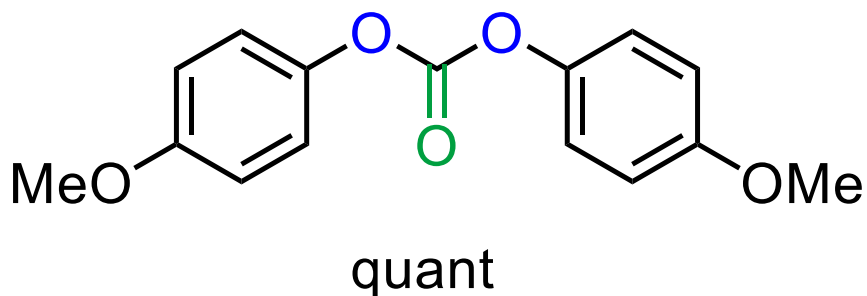
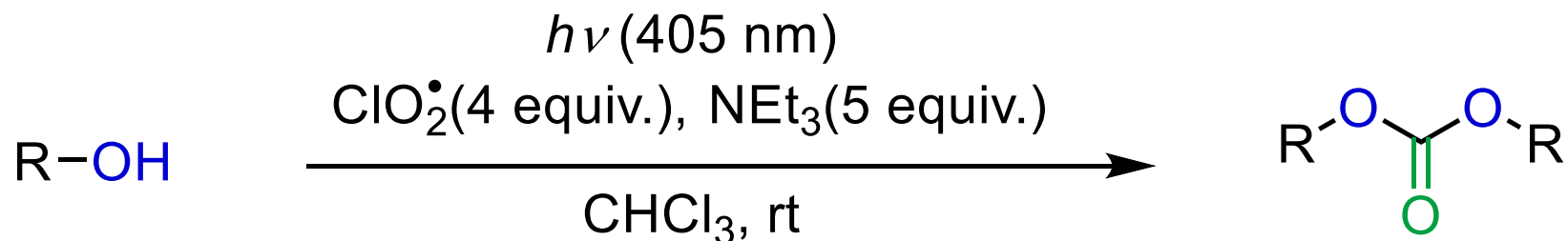
77%

ガチフロキサシン

ニューキノロン系合成抗菌薬の修飾にも適用可能

フェノール

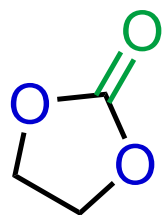
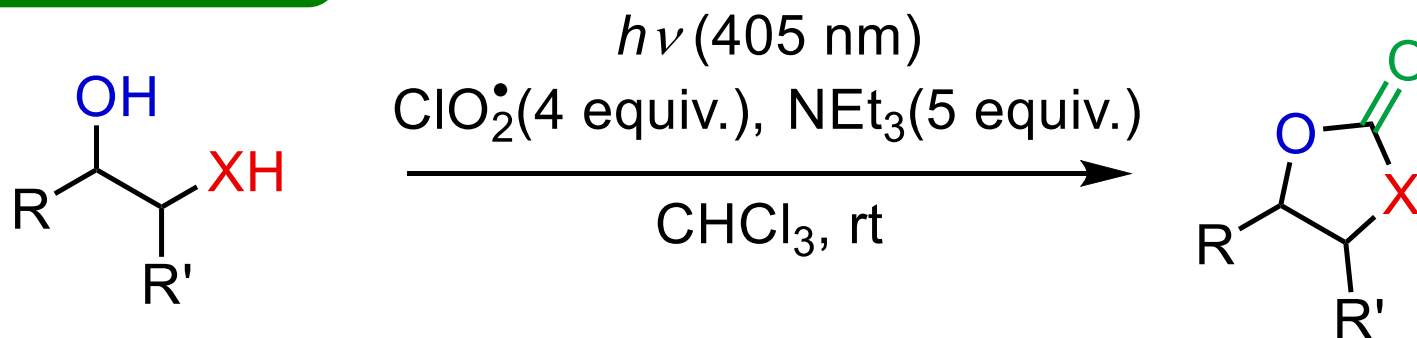
基質一般性



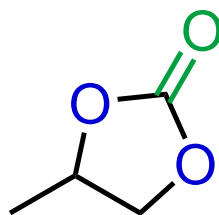
カーボネートを定量的に合成可能
 ☆ポリカーボネートの合成原料

ジオール
アミノアルコール

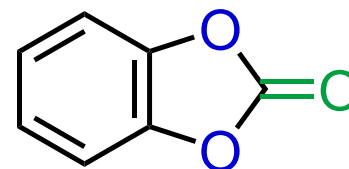
基質一般性



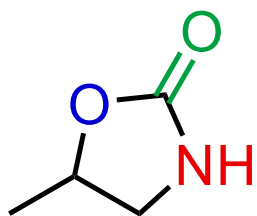
quant



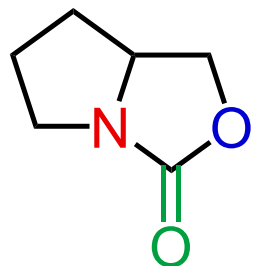
quant



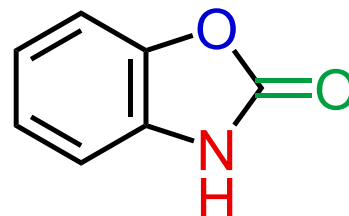
90%



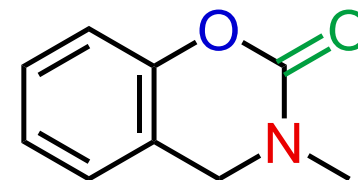
87%



72%



90%



90%

新技術の特徴・従来技術との比較

- 密閉系での系中発生法であり、安全性に優れる
- 安価な原料を用いた簡便な手法
- 可視光を用いることで基質適用範囲が大幅に拡大(アミンの使用が可能)
- フロー系との組み合わせにより、更なる効率化が期待される

想定される用途

- 医薬品、農薬品およびその原料の合成など、比較的小スケール(kgスケール)で高付加価値の化合物の製造プロセスにおいてメリットが大きいと考えられる
- ポリマー原料の合成だけでなく、直接的なポリマー合成へも展開可能

実用化に向けた課題

【反応について】

- 現在、ラボスケール(gスケール)での反応は開発済
- 実用レベルに適うスケールアップ(kg~トン)

【適用拡大について】

- 直接的なポリカーボネートの合成
- ポリウレタン原料のイソシアネート合成

企業への期待

- 医薬品、農薬品などの高付加価値化合物の合成/製造に係る企業との共同研究
- ポリマー合成（ポリカーボネート、ポリウレタンなど）の技術を持つ企業との共同研究

本技術に関する知的財産権

- 出願番号：特願2021-033809
- 出願日：2021年3月3日
- 発明の名称：求核反応生成物の製造方法及び求核反応生成物製造用反応剤
- 出願人：大阪大学
- 発明者：浅原時泰、井上豪、大久保敬

お問い合わせ先

大阪大学

共創機構 イノベーション戦略部門 知的財産室

<TEL> 06-6879-4861

<e-mail> tenjikai@uic.osaka-u.ac.jp