

クロロホルムの二酸化塩素光酸化によるカルバモイルクロリド合成

(阪大薬¹・阪大先端学際研²・阪大高等共創研³) ○高尾 希美¹・浅原 時泰^{1,2}・大久保 敬^{2,3}・井上 豪^{1,2}

Synthesis of carbamoyl chlorides by Photooxygenation of chloroform with chlorine dioxide (¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, ²Institute for Open and Transdisciplinary Research Initiatives, Osaka University, ³Institute for Advanced Co-Creation Studies, Osaka University) ○Nozomi Takao,¹ Haruyasu Asahara,^{1,2} Kei Ohkubo,^{2,3} Tsuyoshi Inoue^{1,2}

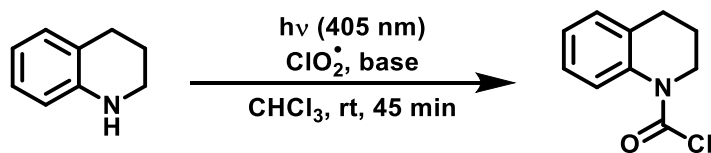
Carbamoyl chlorides are an important class of commercially viable chemicals. These are useful intermediates in the preparation of pharmaceuticals, fine chemicals and resins. The most prevalent method for producing carbamoyl chlorides is phosgenation of amines, however, the use of phosgene is restricted to high toxicity. On the other hand, recently we have reported a novel C-H oxidation method based on photoactivation of chlorine dioxide. By using this method for the C-H oxidation of chloroform used as a solvent, we examined the synthesis of carbamoyl chloride without phosgene as a starting material.

Keywords : Chloroform; Oxidation Reaction; Chlorine Dioxide; Photooxygenation; Carbamoyl Chloride

カルバモイルクロリドは医薬品、ファインケミカル、樹脂合成において重要な中間体である。その調製法として、アミンとホスゲンとの反応が古くから知られているが、ホスゲンの毒性の高さから使用が制限されており、近年ではトリホスゲンをを用いた系中発生法も広く利用されている。また、紫外線下でクロロホルムの光分解を経由したオンデマンド合成法も見いだされている。¹ しかし、クロロホルムを光励起するため、芳香族化合物のような紫外線を吸収する基質に対しては対応しておらず、可視光駆動型の反応系の開発があれば、適用範囲は飛躍的に広がる。

最近我々は、二酸化塩素 ($\text{ClO}_2^{\bullet}$) に可視光照射することによってメタンの C-H を活性化させメタノールとギ酸へと酸化する反応を報告している。² そこで本研究では、同様にクロロホルムの C-H 結合を $\text{ClO}_2^{\bullet}$ への可視光照射で酸化し、生じた活性中間体を二級アミンで捕捉することによるカルバモイルクロリド合成について検討した。

ここではモデル基質としてテトラヒドロキノリンを選択し (下図)、クロロホルム中に別途発生させた $\text{ClO}_2^{\bullet}$ を導入しつつ、室温、405 nm の LED 光 (90 mW/cm^2) を 45 分照射したところ、対応するカルバモイルクロリドを収率 86% で得た。



1) Y. Kuwahara, A. Zhang, H. Soma, A. Tsuda, *Org. Lett.* **2012**, 54, 3376.

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