

出國報告（出國類別：學術研討會）

2018 年均勻相及非均勻相催化反應  
國際研討會

(International Symposium of  
Homogeneous and Heterogeneous  
Catalysis, ISHHC18)

服務機關：國防大學理工學院化學及材料工程學系

姓名職稱：蔡厚仁 教授

派赴國家：澳洲雪梨

出國期間：107 年 07 月 20 日至 107 年 07 月 27 日

報告日期：107 年 08 月 07 日

## 摘 要

獲行政院科技部 (MOST 106-2221-E-606-017) 經費補助及國防大學理工學院協助，本人於 107 年 7 月 20 日至 7 月 27 日赴澳洲雪梨達令港 (Darling Harbor) 的國際會議中心 (Sydney's Brand New International Convention Center, ICC) 參加「2018 年均勻相及非均勻相催化反應國際研討會 (International Symposium of Homogeneous and Heterogeneous Catalysis, ISHHC18)」並發表「Heterogeneous Cuprous Bromide-CuBr Catalyzed the Synthesis of Difluorophosphonate and Analogous Neural Chemical Warfare Agent；以溴化亞銅-CuBr 非均勻相催化反應合成二氟磷酸酯及神經性化學戰劑類似體」論文。除發表研究論文，參與不同場次的專題演講，吸收均勻相及非均勻相催化反應新知外，本人並參訪澳洲歷史悠久、優秀大學之一的雪梨大學 (University of Sydney)，該校化學系曾有二位教授約翰康福思 (John Cornforth) 及羅伯特魯賓遜 (Robert Robinson) 分別於不同年份獲頒諾貝爾化學獎，世界上第一個飛航記錄器 (Flight Recorder, 黑盒子)，也是 1953 年由該校戴維沃倫教授 (David Warren) 的研究實驗室研發成功，WiFi 發明人 John O'Sullivan 博士亦是校友。ISHHC18 研討會的參與，首屈一指學術殿堂和全球著名高等學府雪梨大學的參訪，令人印象深刻，獲益良多。

## 目 次

封面	1
摘要	2
本文	4
目的	4
過程	5
心得及建議	7
攜回資料	8
誌謝	8
投稿論文摘要	9

# 本 文

## 一、目的

均勻相及非均勻相催化反應國際研討會 (International Symposium of Homogeneous and Heterogeneous Catalysis) 具相當悠久及優良傑出的歷史，第一屆於 1974 年在比利時布魯塞爾舉行，往後 40 年分別在歐洲、美洲及亞洲的日本舉行，2018 年在澳洲雪梨舉辦，此研討會第一次選在南半球的澳洲舉辦。研討會的目的在結合均勻相及非均勻相之間的關聯性，近年來更加入新興的生物催化，結合此三領域，互相創造成功突破的研究環境。本人獲科技部經費補助及國防大學理工學院之協助，參加 2018 年均勻相及非均勻相催化反應國際研討會 (ISHHC18)，並發表「Heterogeneous Cuprous Bromide-CuBr Catalyzed the Synthesis of Difluorophosphonate and Analogous Neural Chemical Warfare Agent」研究論文，共襄盛舉。研討會並安排兩種工作坊，分別為 7 月 25 日至 27 日在雪梨大學，由隸屬美國化學會的催化部門，舉辦高等催化技術介紹；7 月 26 日在新南威爾斯大學舉辦新穎機械材料的介紹。澳洲材料高階計算研討會 (Australian Symposium on Computational Enhanced Material Design, ACEMD) 伴隨著 ISHHC18 研討會同時舉辦，參加者可同時參與這二場會議。大會論文所含蓋化學領域如下：

主題一、合成領域

主題二、應用及查詢領域

主題三、高等催化工具領域

主題四、模擬領域

研討會期間廠商提供的實驗儀器展，展示化學均勻相及非均勻相在綠色化學、永續能源、化學防護、毒物化學、DNA 分析、酵素學、分子生物藥物學等領域的應用實驗，提供最新穎儀器設備展。

## 二、過程

2018 年均勻相及非均勻相催化反應國際研討會在澳洲雪梨達令港 (Darling Harbor) 畔的國際會議廳 (Sydney's International Convention Center, ICC) 舉行，會議廳設備十分完善，除有完整新穎的會議空間外，尚規劃有化學相關儀器展示場、口頭報告及壁報展示區，大會議程統合均勻相、非均勻相及生物催化為目標，研討會內容涵蓋範圍相當廣泛，議題分為下列四大主題。

合 成	應用及查詢
<ul style="list-style-type: none"><li>● 奈米級控管</li><li>● 表面技術設計</li><li>● 區域化/混成法</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● 奈米功能性</li><li>● 奈米結構動態傳遞</li></ul>
高等催化工具	模 擬
<ul style="list-style-type: none"><li>● 成像及繪圖</li><li>● 分離及分析技術</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● 結構模擬</li><li>● 動態模擬</li><li>● 預測模擬</li></ul>

本人於 7 月 21 日下午辦理註冊及報到手續後，隨即至大會會場聆聽開幕貴賓美國史丹佛大學工程學院 Jens K. Norskov 教授及英國曼徹斯特大學生物科技研究院 Nick Turner 教授的專題講演，當晚主辦單位於會議廳中庭安排歡迎酒會 (ISHHC18 Community Opening Mixer)，招待與會學者及來賓，增進互相間的認識及友誼。

開幕典禮於 7 月 22 日上午揭幕，由大會主席 Roger Stapleford 教授主持，簡短誠摯的歡迎詞後，隨即展開學術演講及海報展示，歷時 4 天，至 7 月 25 日結束。會議期間各國儀器廠商設有攤位，展示各種化學分析儀器及相關產品，提供與會學者參考操作使用。大會安排各場演講內容精闢、見解深入，對催化化學在生化領域及酵素醫學之應用影響做深入探討。

7 月 22 日至 24 日則分別由西班牙國家研究院-瓦倫西亞大學化學系 Avelino Corma 教授，德國羅斯托克大學萊布尼茲催化研究院 Matthias Beller 教授及荷蘭烏特勒支大學無機化學及催化研究中心 Bert Weckhuysen 教授作大會專題演講，參與者互動問答之間反應熱烈。本人發表之論文「Heterogeneous Cuprous Bromide-CuBr Catalyzed the Synthesis of

Di fluorophosphate and Analogous Neural Chemical Warfare Agent」，受到在場許多學者的重視及興趣，彼此相互討論，並交換心得，曾有多位學者及藥廠向本人索取該論文的原稿。7月24日晚上於 Pyrmont wharf 碼頭餐廳舉行臨別晚宴，場面浩大，賓主盡歡，為大家提供絕佳的交誼機會。7月25日下午舉行大會閉幕儀式，並頒授優秀壁報論文獎，為2018年均勻相及非均勻相催化反應國際研討會劃下完美的句點。催化化學學會出版之「CHEMCATCHEM」，(ISSN 1867-3880) 屬 SCI (Science Citation Index) 頂尖期刊，頗受國際學術界重視，其2017年 Impact Factor (IF) 值 4.803。

會議場地位於達令港畔的國際會議廳 (International Convention Center, ICC)，環境優美，本人參與會議期間，身處正值冬天的南半球，雪梨氣候宜人，環境舒適，有著特殊的藝術與人文氣息，因為曾被英國殖民，建築充滿 18 世紀的英式建築特色，融合了歌德、文藝復興及巴洛克等風格，維多利亞的英國新古典建築，隨處可見，雪梨舉世聞名的歌劇院 (Sydney Opera House)，特有的風帆造型矗立在雪梨港灣中，格外醒目，與每天進出的船隻相互輝映，形成經典美景。另外著名的建築景點，是坐落於雪梨港的港灣大橋 (Harbor Bridge)，有著雪梨「衣架」支撐的環形大橋，支撐著雪梨商業中心與北岸交通往返的重要樞紐，被世界土木工程學會列為重要建築資產。雪梨市區交通便利，有火車 (捷運)、汽車、輕軌 (Light train) 及渡輪 (Ferry)，如同台灣的捷運卡，可同時使用於乘坐四種交通工具，尤其輕軌部分，刷卡機就樹立在停車站馬路旁，上下車由乘客自行刷卡，捷運為三層車廂，車廂乾淨，唯一感覺是年輕人抽菸者眾多，午夜各餐廳還擠滿聚會的年輕人，失落迷失的一代，有點令人擔憂與擔心。

### 三、心得及建議

均勻相及非均勻相催化反應國際研討會提供參與者第一手先進且豐富的化學催化反應知識，給予參與者學習到所需科技新知，並與世界各地參與的專家學者分享經驗。會議期間，全世界化學催化專家學者齊聚一堂，發表口頭報告及海報論文，共同討論，整個會議期間，與會學者對所有發表之研究論文均顯示高度的興趣，整個現場充滿了濃厚的學術氣氛，以及每人對研究工作所抱持的積極態度，令人印象深刻。本人有機會參加此盛會，從會議學術交流中吸收到國際間最新的研究資訊，並與其他研究領域的學者討論，交換研究心得，對於日後之教學及研究工作將頗有助益。催化化學的研究工作主要集中在美國及歐洲如英、法、義大利、西班牙等國。亞洲化學的研究重鎮主要集中在日本、大陸、印度、韓國及巴基斯坦等國，會場中見到很多年輕化學研究學者，可見化學之研究在亞洲各國蓬勃發展，建議科技部提供更多參與國際研討會的經費給予研究生或新任教學年輕學者。各國都在積極爭取傑出教授人才，我們應急起直追，投入更多之人力、物力，蒐集更多的相關資料，才能在催化化學領域方面跟得上世界各國之水準。

本人並參訪位於市區歷史悠久的雪梨大學，在 2018 年美國新聞與世界報導 (U.S. News & World Report) 的世界大學排名中，名列全球第 34 名，該校曾有二位教授獲得化學諾貝爾獎，約翰康福思教授是有機化學家，因對植物產生的生物鹼有深入的研究獲獎；羅伯特魯賓遜教授因尋找生物過程中隱藏著不對稱性以及立體選擇性，尤其在酵素催化反應的立體化學所獲致的傑出成果，獲得諾貝爾獎。世界上第一個飛航記錄器是由該校戴維沃倫教授的研究實驗室發明，用於航空事故調查、維修及飛行試驗用途，WiFi 發明人 John O'Sullivan 博士亦是校友，著名高等學府雪梨大學的參訪，印象極為深刻，值得國內各院校及培育國防科技人才最高學府的國防大學理工學院效仿，努力的方向及目標。

本次會議所提出之研究論文，涉及範圍甚廣，且大部份皆為目前進行最先進的研究成果，本人攜回多項論文資料贈與相關研究人員，讓國內從事催化化學研究者而無法與會的專家學者做參考。

## 攜 回 資 料

1. Submit to your society's journals
2. INORGANIC CHEMISTRY
3. ORGANIC CHEMISTRY
4. Molecules Converting CO<sub>2</sub> into Fuel and Chemicals
5. Catalysis Science & Technology
6. Organic & Biomolecular Chemistry
7. Reaction Chemistry & Engineering
8. Nature Catalysis
9. Catalysts Catalytic Reforming of Methane
10. Parr Atomated Liquid Sampler
11. Parr 6050 Compensated Jacket Calorimeter
12. Parr Mico Batch System
13. Carbon“ The influence of hydrogen on transition metal-Catalysed grapheme nucleation
14. Introduction to Machine Learning in Materials Science
15. International Conference on Emerging Advanced Nanomaterials - 2018

## 誌 謝

感謝行政院科技部 (MOST 106-2221-E-606-017) 經費補助、國防部、國防大學及理工學院之協助，使本人有機會參加 2018 年均勻相及非均勻相催化反應國際研討會。



## 2018 年均勻相及非均勻相催化反應國際研討會

(International Symposium of Homogeneous and Heterogeneous Catalysis,  
ISHHC18)

Heterogeneous Cuprous Bromide-CuBr Catalyzed the Synthesis of  
Difluorophosphonate and Analogous Neural Chemical Warfare Agent

Hou-Jen Tsai

*Department of Chemical and Materials, Chung-Cheng Institute of Technology, National  
Defense University, Daxi, Taoyuan, Taiwan 335*

### ABSTRACT

Fluorophosphonates have found applications as hyperlipidaemic drugs, hormone substitutes, cancer chemotherapy and neural chemical warfare agent. However there is generally a conspicuous lack of methods for the preparation of difluorophosphonates. Ethyl difluoro(diethoxyphosphinyl)pyruvate  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}_2\text{C}(\text{O})\text{CO}_2\text{Et}$  was readily prepared in good yield at room temperature by the reaction of [(diethoxyphosphinyl) difluoromethyl]zinc bromide  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}_2\text{ZnBr}$  with ethyl oxalyl chloride  $\text{ClC}(\text{O})\text{CO}_2\text{Et}$ , 1.5 % cuprous bromide and in the presence of cosolvent acetonitrile. However, the absence of cosolvent  $\text{CH}_3\text{CN}$  in the reaction mixture at room temperature, a phosphorusfluorine-containing compound diethyl fluorophosphonate  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{F}$  (DEFP) was observed in  $^{19}\text{F}$ NMR spectrum. Diethyl fluorophosphonate acted as a kind of analogous neural chemical warfare agent.

Keywords: Fluorophosphonate, Heterogeneous Catalyst, Cosolvent, Analogous Chemical Agent.

## 1. Introduction

Fluorophosphonates have found applications as hyperlipidaemic drugs, hormone substitutes, cancer chemotherapy and neural chemical warfare agent. However there is generally a conspicuous lack of methods for the preparation of difluorophosphonates. Heterogeneous cuprous bromide-CuBr catalyzed the synthesis of difluorophosphonates (EtO)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>C(O)CO<sub>2</sub>Et 1 and analogous neural chemical warfare agent diethyl fluorophosphonate (DEFP) (EtO)<sub>2</sub>P(O)F 3 were discussed in this research.

## 2. Experimental

2.1 Synthesis of (EtO)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>Br : <sup>19</sup>F NMR: -62.0 ppm (d, J = 90.3); <sup>31</sup>P NMR: -0.65 ppm (t, J = 93.7); <sup>1</sup>H NMR: 4.42 ppm (4H, q, J = 7.1), 1.42 ppm (6H, t, J = 7.1).

2.2 Heterogeneous CuBr catalyzed the synthesis of difluorophosphonate (EtO)<sub>2</sub>P(O)-CF<sub>2</sub>C(O)CO<sub>2</sub>Et 1 and analogous neural chemical warfare agent diethyl fluorophosphonate (EtO)<sub>2</sub>P(O)F 3.

### Method A

A three-necked flask was charged with 15.0 mL of a 2.0 M monoglyme (ethylene glycol dimethyl ether, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>) solution of (EtO)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>ZnBr 2.42.0 mmols of freshly distilled ClC(O)CO<sub>2</sub>Et was added and stirred at room temperature for 48 hours. The mixture was filtered, extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, concentrated by rotary evaporation and vacuum distilled at 94-95°C/0.15 mmHg to give 54 % of (EtO)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>C(O)CO<sub>2</sub>Et 1 (100 % pure by GLPC analysis). <sup>1</sup>H NMR : 1.40 (9H, t, J = 7.1), 4.30 (6H, m, J = 7.1). <sup>13</sup>CNMR : 13.9 (s), 16.2 (d, J = 5), 63.5(s), 65.8 (d, J = 7), 115.5 (t, d, J = 275, J = 199), 158.5 (s), 181.8 (t, d, J = 16). <sup>19</sup>FNMR : -115 (d, J = 95). <sup>31</sup>PNMR : 4.5 (t, J = 95).

### Method B

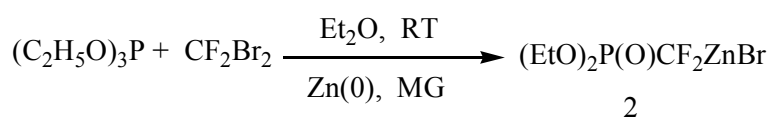
7.5 mL dry CH<sub>3</sub>CN, 0.45 mmol CuBr and 42.0 mmols ClC(O)CO<sub>2</sub>Et were added to a 15.0 mL of 2.0 M monoglyme solution of (EtO)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>ZnBr 2. Stirred at room temperature for 0.5 hour. 58 % of (EtO)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>C(O)CO<sub>2</sub>Et 1 was afforded. (96-98°C/0.18 mmHg, 100 % pure by GLPC analysis).

### Method C

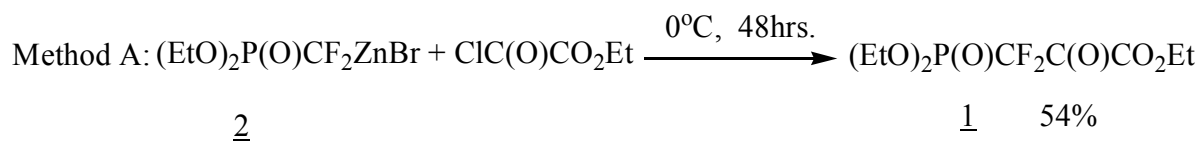
0.45 mmols CuBr and 42.0 mmols of ClC(O)CO<sub>2</sub>Et were added to a 15.0 mL of 2.0 M monoglyme solution of (EtO)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>ZnBr 2, Stirred at rt for 24 hours. The <sup>19</sup>F NMR spectrum indicated the presence of 12 % (EtO)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>C(O)CO<sub>2</sub>Et 1, 18 % (E,Z)-(EtO)<sub>2</sub>P(O)CF=CF-P(O)(OEt)<sub>2</sub> 4 and 70 % (EtO)<sub>2</sub>P(O)F 3.

## 3. Results & Discussion

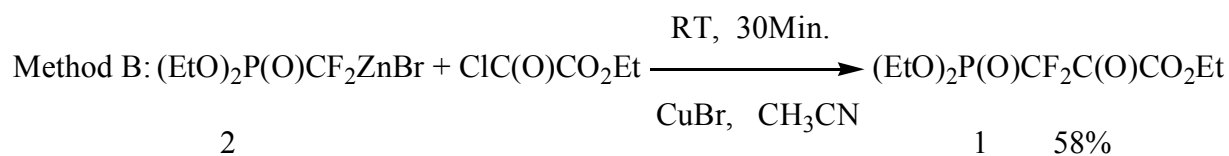
Reaction of (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O)<sub>3</sub>P with CF<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> by means of a Michealis-Arbuzov reaction gave a 95 % isolated yield of (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>Br which reacted with acid washed zinc powder at room temperature in the presence of glyme, (EtO)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>ZnBr 2 is obtained.



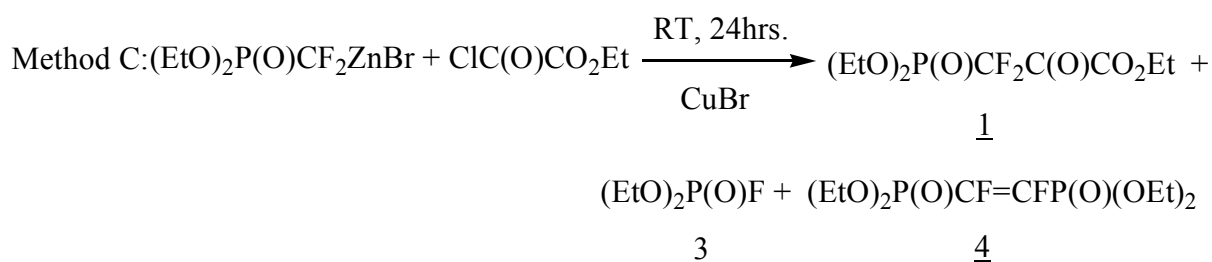
Addition of freshly distilled ClC(O)CO<sub>2</sub>Et to a MG solution of 2 at room temperature for 48 hours gave a 54 % isolated yield of (EtO)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>C(O)CO<sub>2</sub>Et 1 (Method A).



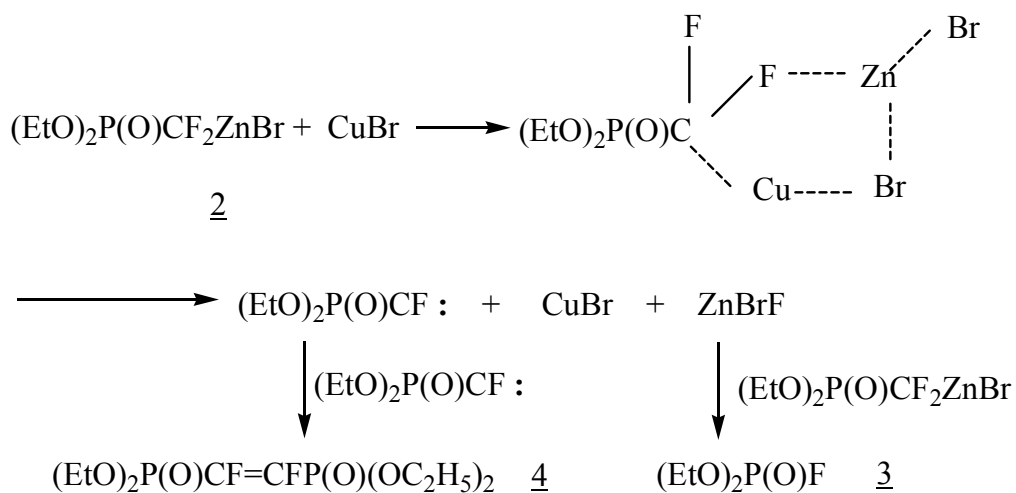
However, this situation can be easily ameliorated upon addition of a catalytic amount of cuprous bromide and the addition of acetonitrile as cosolvent to the reaction mixture. This reaction is completed within half hour to yield 1 in a 58 % yield, b.p. = 96-98°C at 0.18 mmHg, 100 % pure by GLPC analysis (Method B).



On the other hand, if the reaction is carried out in the presence of 1.5 % cuprous bromide without the cosolvent acetonitrile, in addition to the formation of 12 % of 1, a 18 % yield of a mixture of isomeric byproducts (E,Z)-(1,2-difluoroethylenediyl)bisphosphonate  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}=\text{CFP}(\text{O})(\text{OEt})_2$  4 and 70 % of analogous neural chemical warfare agent  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{F}$  3 are observed in  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum (Method C).



The most likely mechanism to achieve  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}=\text{CFP}(\text{O})(\text{OEt})_2$  4 and analogous neural chemical warfare agent  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{F}$  3 is illustrated in the following Scheme.



#### 4. Conclusions

(EtO)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>C(O)CO<sub>2</sub>Et 1 was readily prepared by the acylation of (EtO)<sub>2</sub>P(O)CF<sub>2</sub>ZnBr 2 with ClC(O)CO<sub>2</sub>Et in the presence of 1.5 % heterogeneous cuprous bromide-CuBr catalyst, CH<sub>3</sub>CN-cosolvent, monoglyme solvent. However, the absence of cosolvent CH<sub>3</sub>CN in the reaction mixture, a diethyl fluorophosphonate compound (EtO)<sub>2</sub>P(O)F 3 (DEFP) was observed in <sup>19</sup>FNMR spectrum. Like GB (Sarin) and GD (Soman), DEFP acted as a kind of neural chemical warfare agent.