

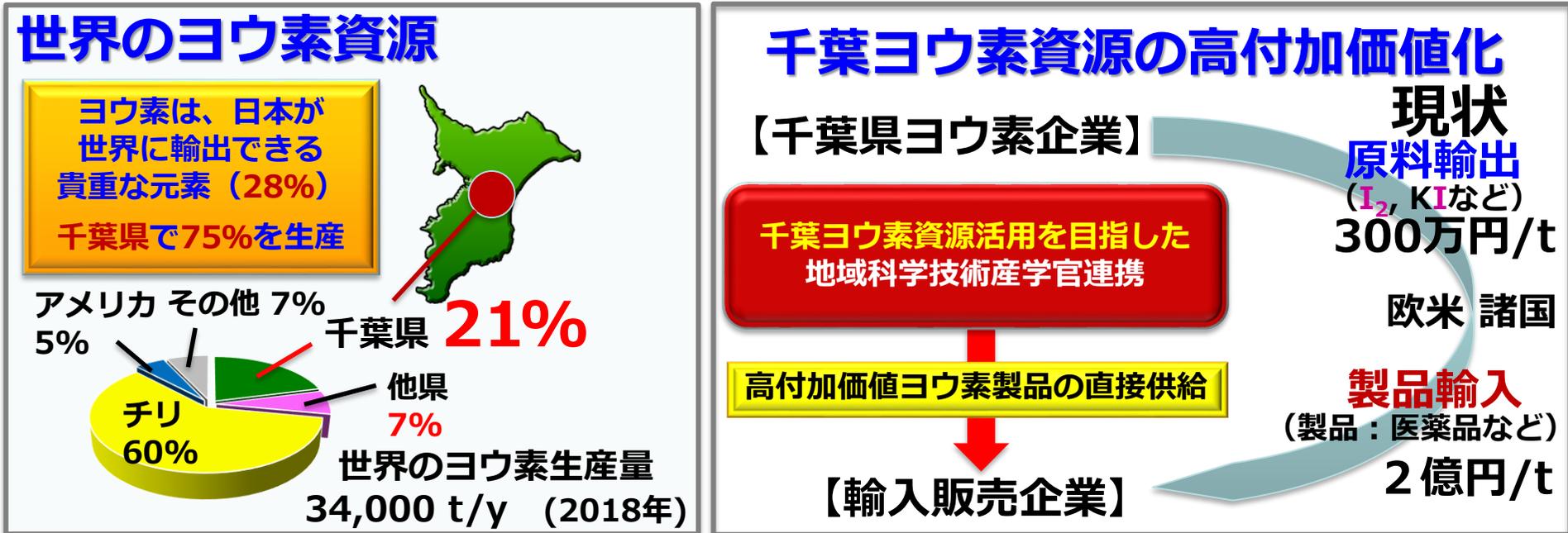
# 実用性の高い ハロゲン導入法の開発

千葉大学 大学院理学研究院  
教授 荒井 孝義

2024年1月25日

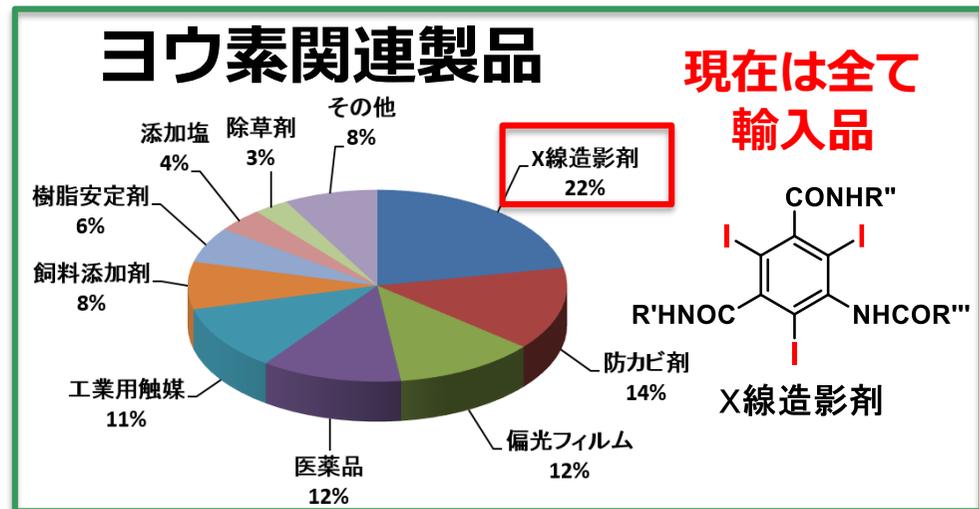
# 日本のヨウ素資源：現状と課題

## ヨウ素は世界に誇る日本の資源



### 【課題】

一方で、日本のヨウ素は原料として世界に輸出され、製品になった高価なヨウ素化合物を輸入している。

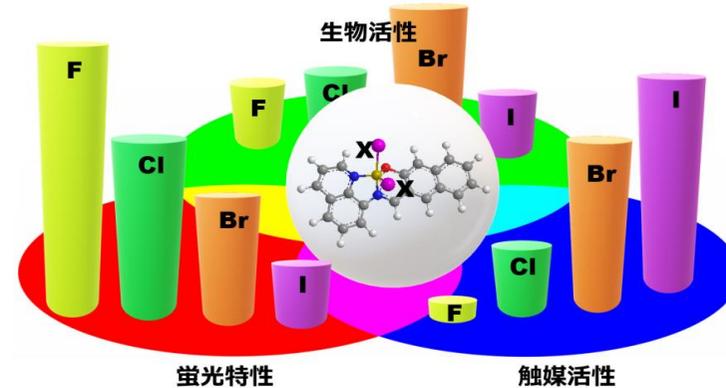


# 千葉ヨウ素資源イノベーションセンター (Chiba Iodine Resource Innovation Center: CIRIC)



研究支援プログラム

千葉ハロゲン化学 -ハロゲンで繋ぐ分子機能-



CIRIC長 荒井 孝義

研究責任者 荒井 孝義

## CIRICのミッション

「産官学の連携による」

新たなヨウ素の活用方法の創出

高付加価値なヨウ素製品を開発・製造

持続性ヨウ素利用を目指したヨウ素の回収・リサイクルシステムの構築

# 今回の内容

## 有機分子へのヨウ素導入法

【いずれも出願済み、出願人：千葉大学、出願形態：単独出願】

特願2022-135670

光学活性ハロアゾール誘導体およびその製造方法

発明者 荒井 孝義、安間 恵未

特願2021-120541、特開2023-16309

*N*-(1-シアノ-2-ヨード-1-フェニルアルキル)アミド誘導体およびその製造方法

発明者 荒井 孝義、鈴木 拓己

特願2021-105577、特開2023-004086

光学活性ヨードエーテル誘導体およびその製造方法

発明者 荒井 孝義、鈴木 拓海

特願2020-076939、特開2021-172609

光学活性アジドエステルおよびその製造方法

発明者 荒井 孝義

特願2013-169911、特開2015-038052

ビナフトール骨格を有するビスアミノイミン配位子及び触媒

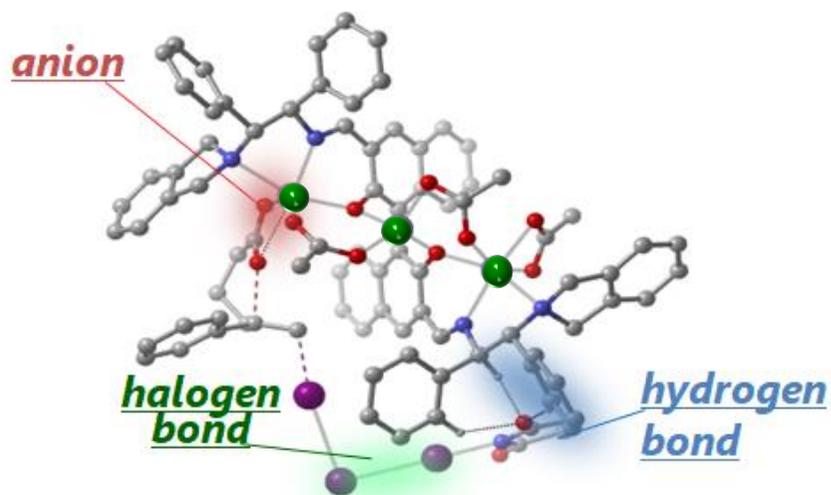
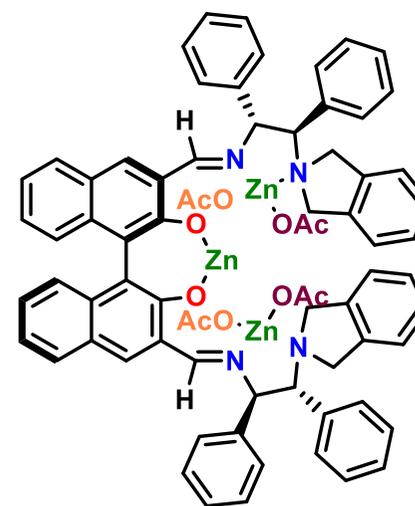
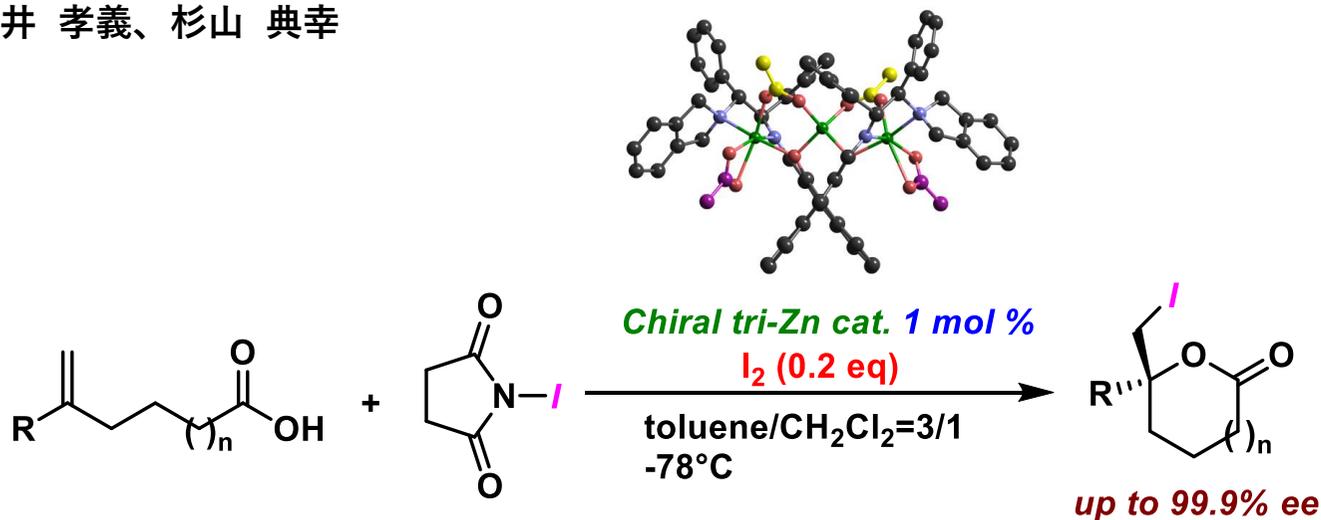
発明者 荒井 孝義、杉山 典幸

# アルケンのヨードラクトン化 (分子内エステル化)

特願2013-169911、特開2015-038052

ビナフトール骨格を有するビスアミノイミン配位子及び触媒

発明者 荒井 孝義、杉山 典幸

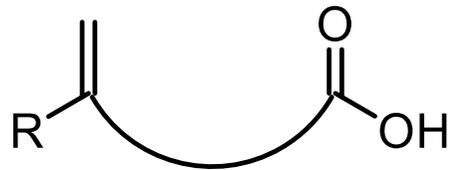


# 分子内反応から分子間反応への挑戦

## 新技術の特徴・従来技術との比較

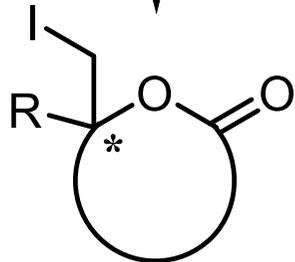
従来技術

ヨードラクトン化



アルケンを有するカルボン酸

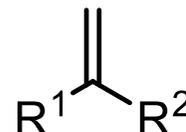
基質合成が必要  
分子内反応  
(= 簡単に進行)  
特殊な用途



多くの成功例

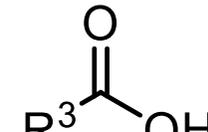
新技術

ヨードエステル化



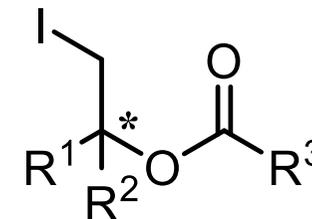
アルケン

+



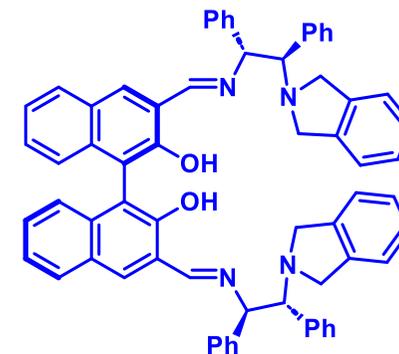
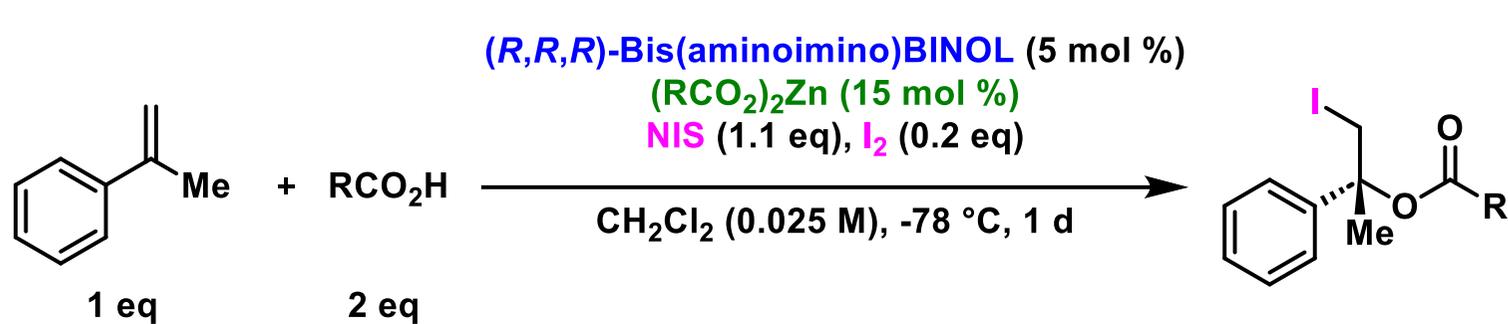
カルボン酸

入手容易で安価な基質  
分子間反応  
(= 反応の加速が困難)  
幅広い応用性



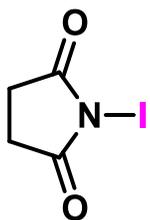
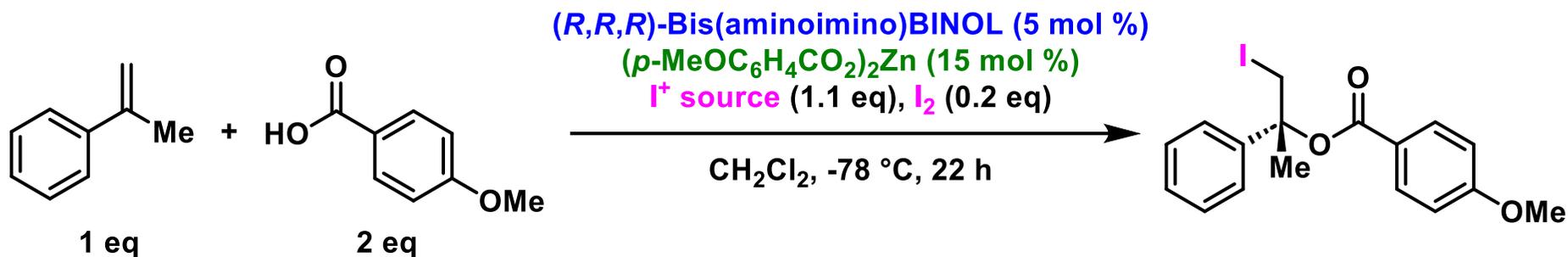
シンプル、だからこそ難しい！

# 実際、分子間ヨードエステル化は難しい

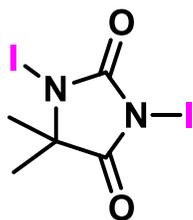


entry	RCO <sub>2</sub> H	yield (%)	ee (%)
1		35	<i>rac.</i>
2		93	25
3		58	56

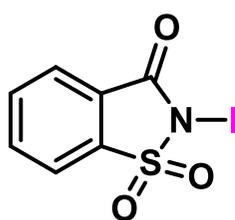
# ヨウ素化剤の効果



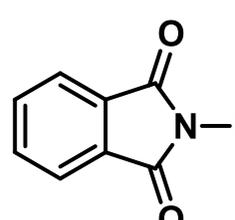
**NIS**  
58% yield  
56% ee



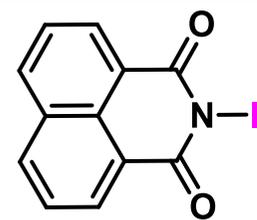
**DIH**  
94% yield  
61% ee



**NISac**  
4% yield  
4% ee

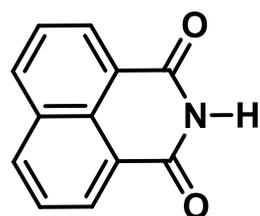


**NIP**  
86% yield  
49% ee

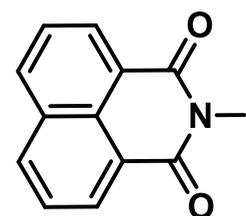


**NIN**  
91% yield (99% yield)<sup>a</sup>  
70% ee (67% ee)

<sup>a</sup> 1.1 eq of carboxylic acid were used.



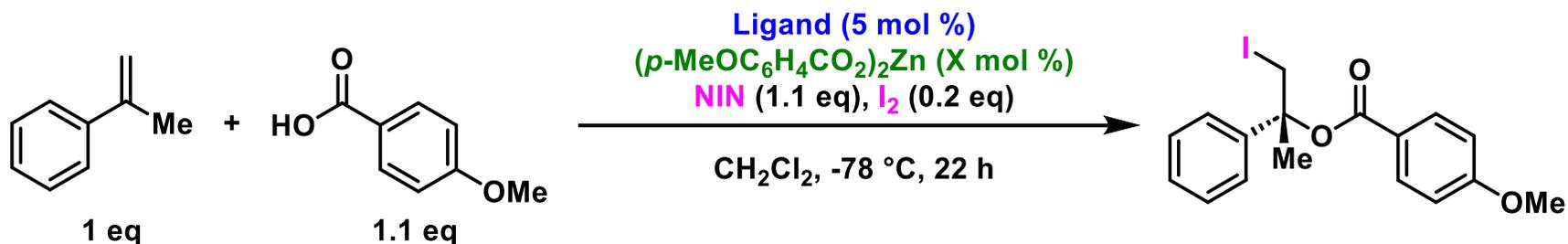
$\xrightarrow[\text{MeCN, r.t., 6 h}]{\text{PhI(OAc)}_2 \text{ (0.6 eq)} \\ \text{I}_2 \text{ (0.65 eq)}}$



> 90% yield

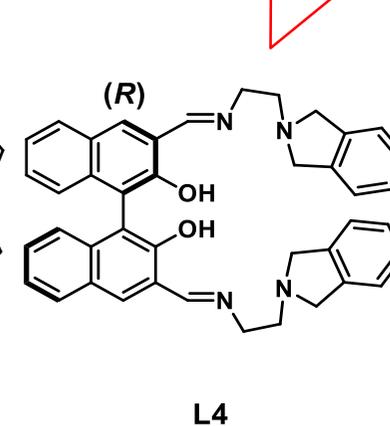
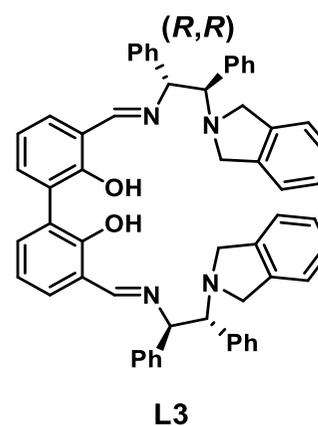
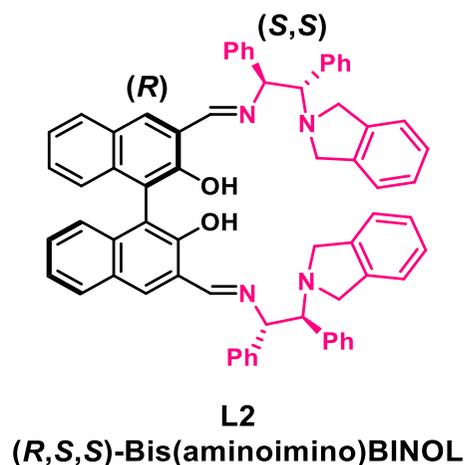
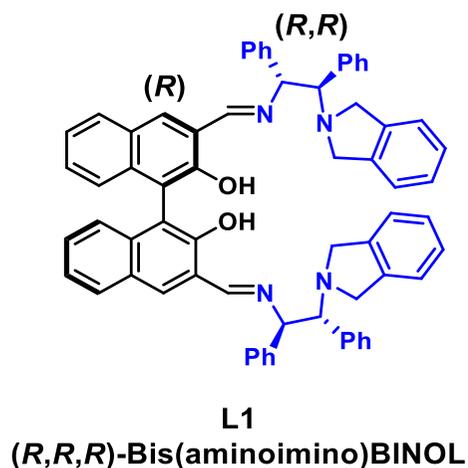
独自のハロゲン  
化試薬も開発し  
ています。

# 配位子の効果

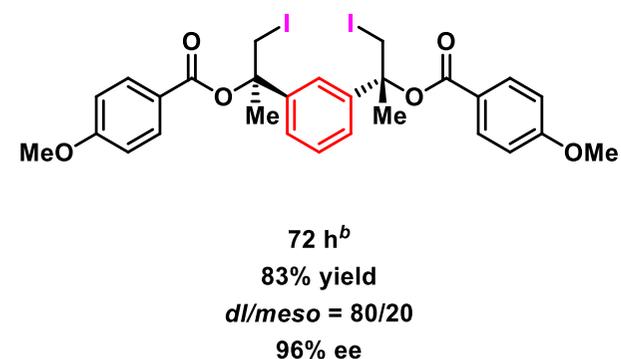
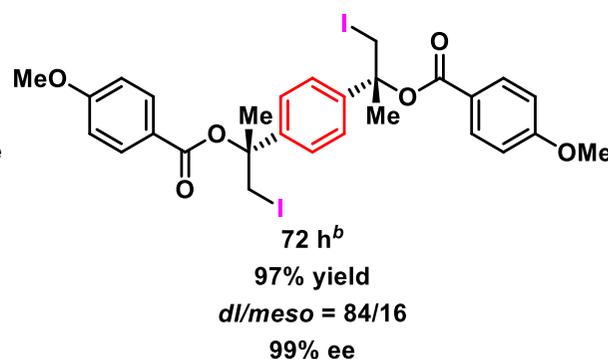
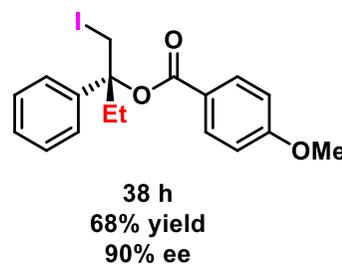
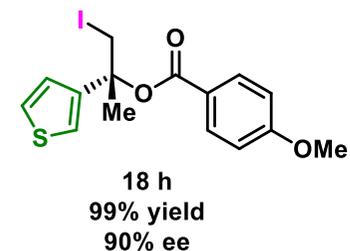
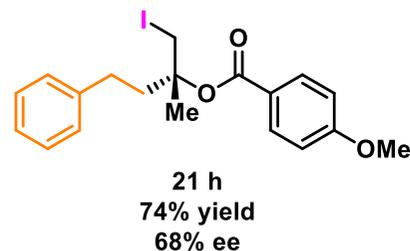
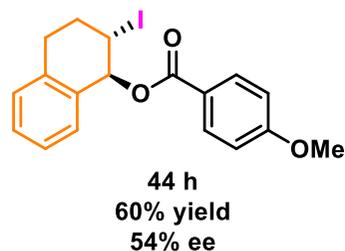
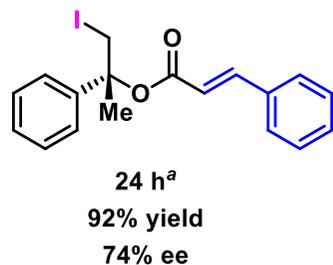
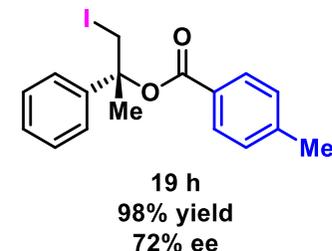
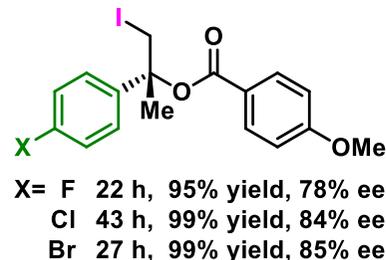
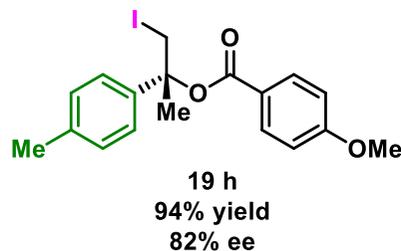
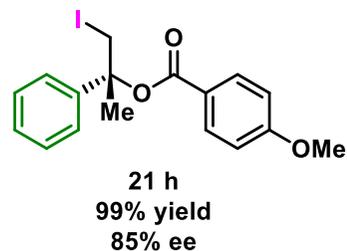
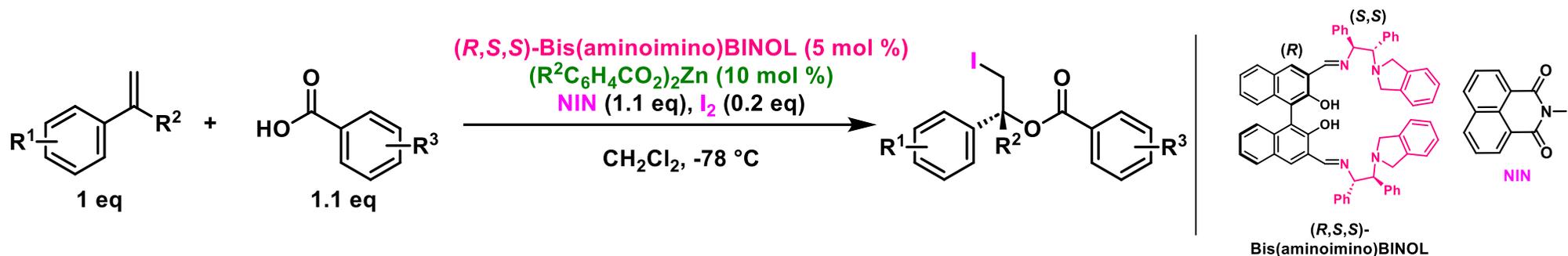


entry	Ligand	( <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Zn (X mol %)	yield (%)	ee (%)
1	L1	15	99	67
2	L2	15	97	79
3	L2	10	99	85
4	L2	5	88	83
5	L3	15	41	45
6	L4	15	65	59

独自の配位子  
開発技術をもっ  
ているから、い  
ろいろ工夫がで  
きる。



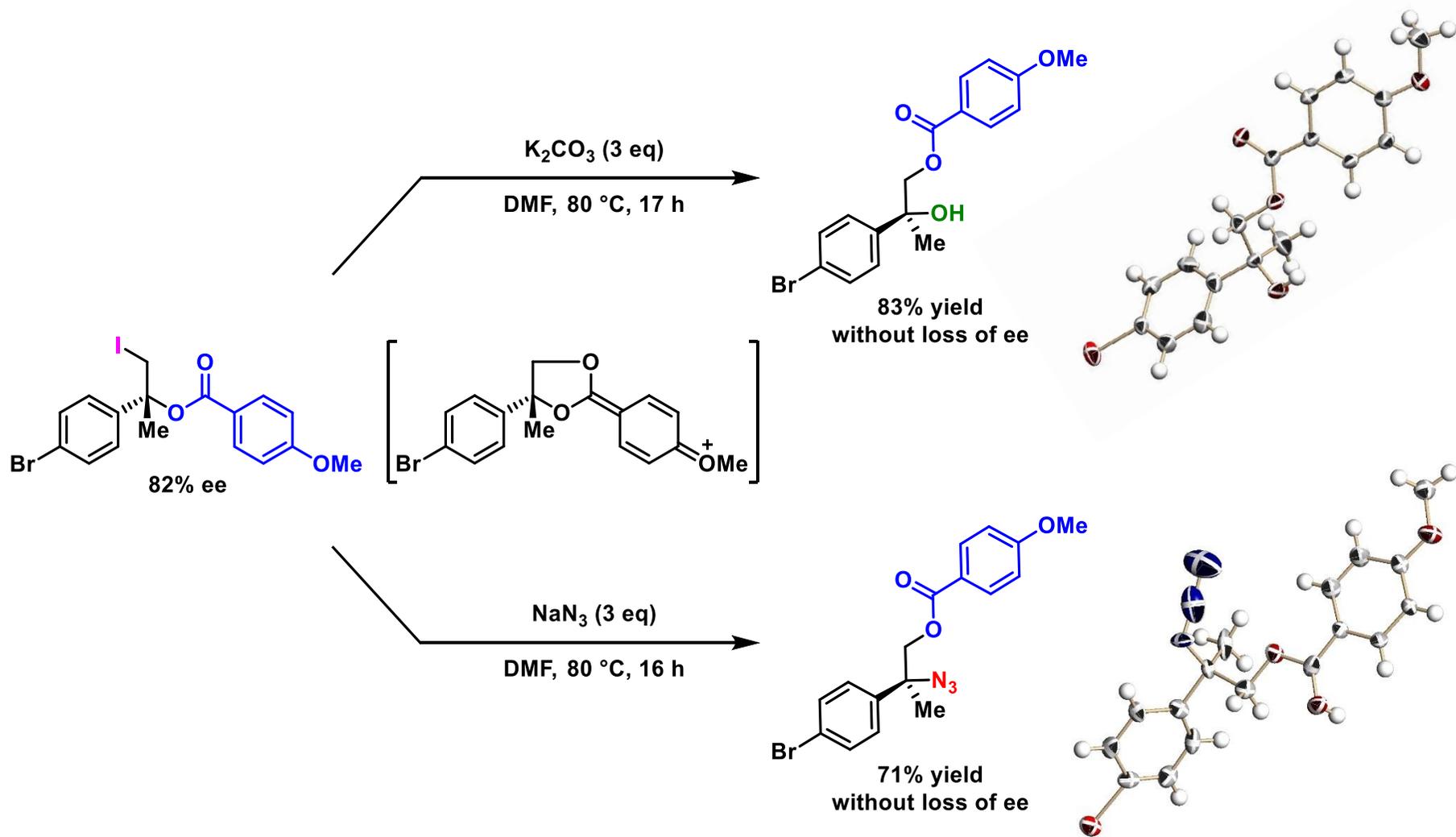
# 世界初の触媒的不斉ヨードエステル化



<sup>a</sup> 10 mol % of (p-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Zn were used. <sup>b</sup> 2.2 eq of p-methoxybenzoic acid were used.



# 触媒的不斉ヨードエステル化は役に立つ

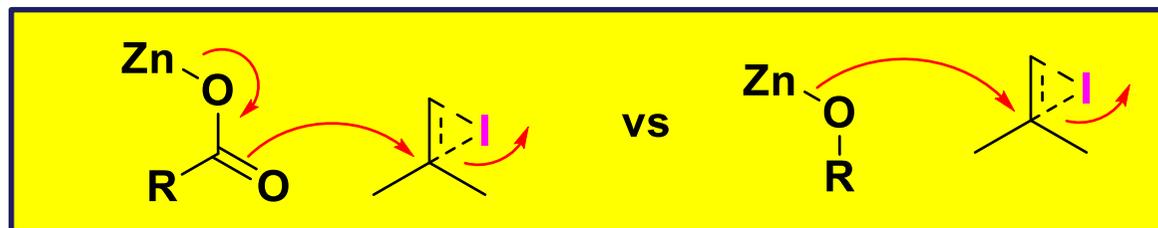


# ヨードエステル化からヨードエーテル化

特願2021-105577、特開2023-004086

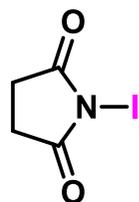
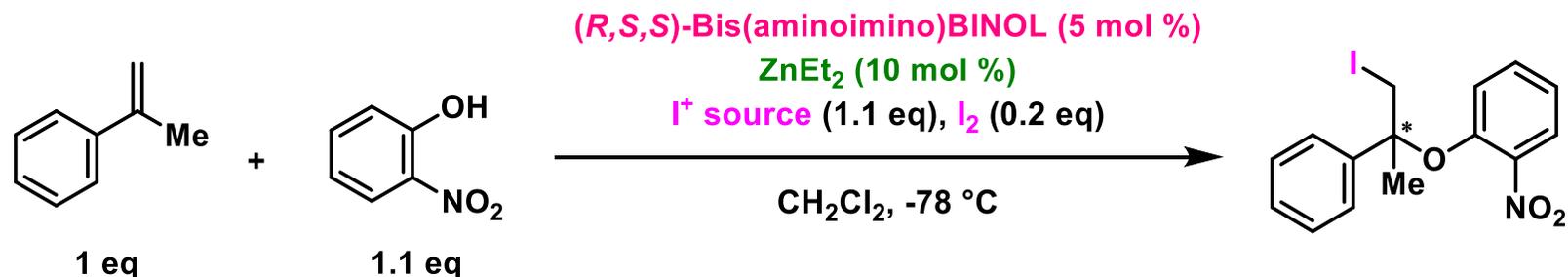
光学活性ヨードエーテル誘導体およびその製造方法

発明者 荒井 孝義、鈴木 拓海

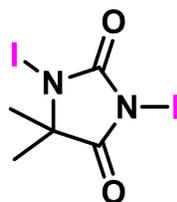


entry	R	Zn source	time	yield (%)	ee (%)
1	H	( <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Zn	18	not obtained	-
2	H	ZnEt <sub>2</sub>	66.5	not obtained	-
3	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	( <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Zn	117	66	4
4	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	ZnEt <sub>2</sub>	73.5	67	<i>rac.</i>
5	<i>o</i> -NO <sub>2</sub>	( <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Zn	27	22	22
<b>6</b>	<b><i>o</i>-NO<sub>2</sub></b>	<b>ZnEt<sub>2</sub></b>	<b>21.5</b>	<b>17</b>	<b>42</b>

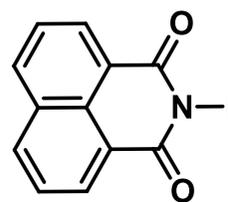
# やはり、ヨウ素化試薬の選択は重要



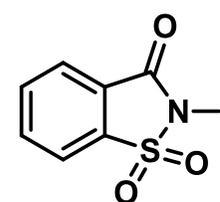
**NIS**  
 18.5 h  
 22% yield  
 45% ee



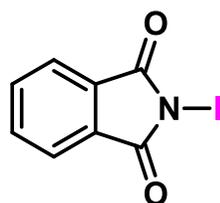
**DIH**  
 18 h  
 10% yield  
 10% ee



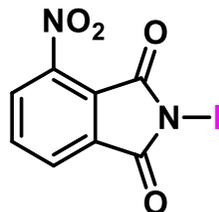
**NIN**  
 18.5 h  
 91% yield  
 15% ee



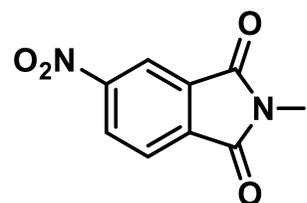
**NISac**  
 18 h  
 not obtained  
 -



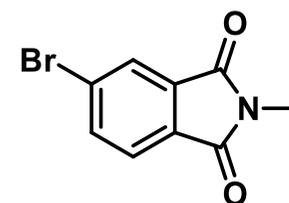
**NIP**  
 18 h  
 97% yield  
 80% ee



**3-NO<sub>2</sub> NIP**  
 20.5 h  
 7% yield  
 54% ee

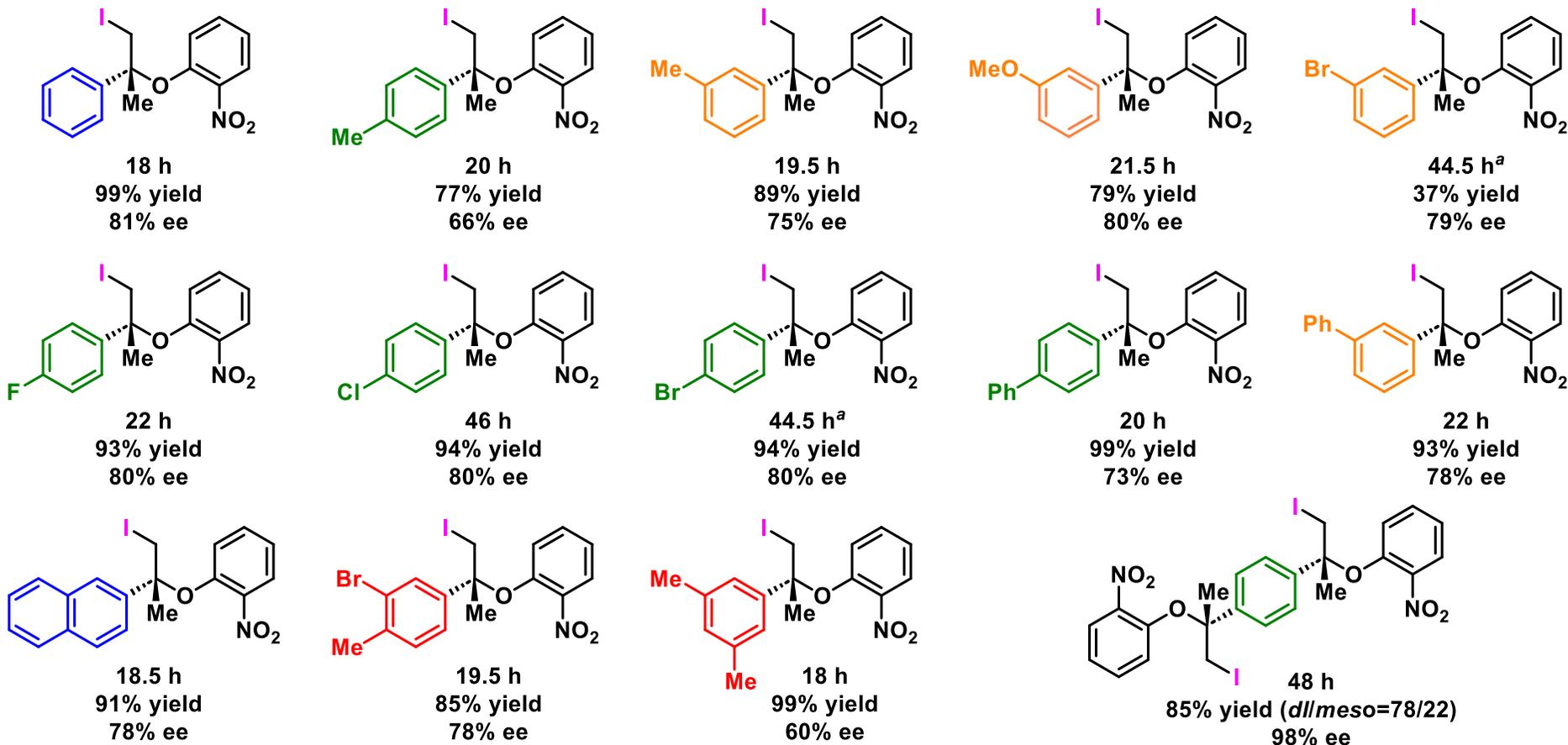


**4-NO<sub>2</sub> NIP**  
 20.5 h  
 8% yield  
 4% ee



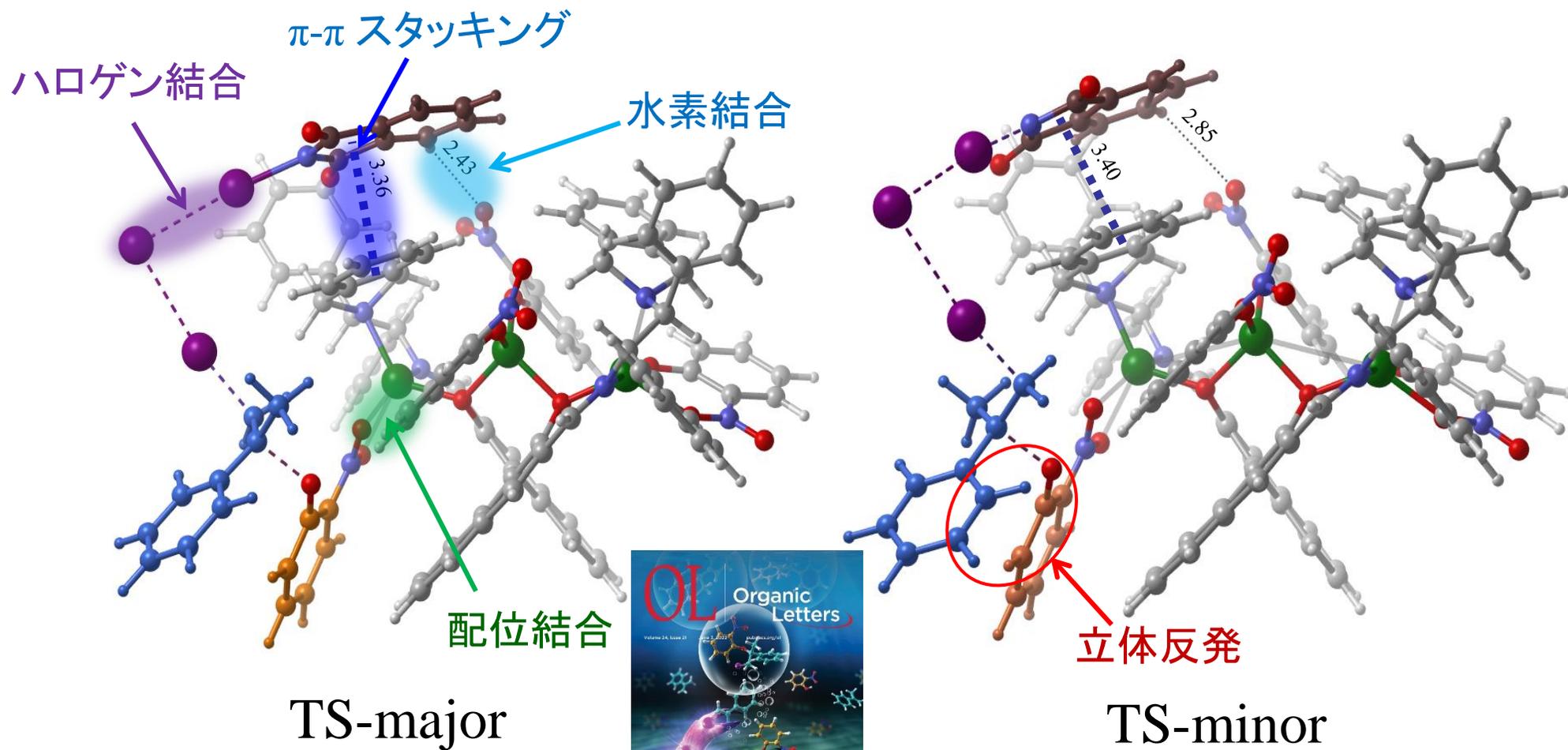
**4-Br NIP**  
 20.5 h  
 26% yield  
 60% ee

# 世界初の触媒的不斉ヨードエーテル化



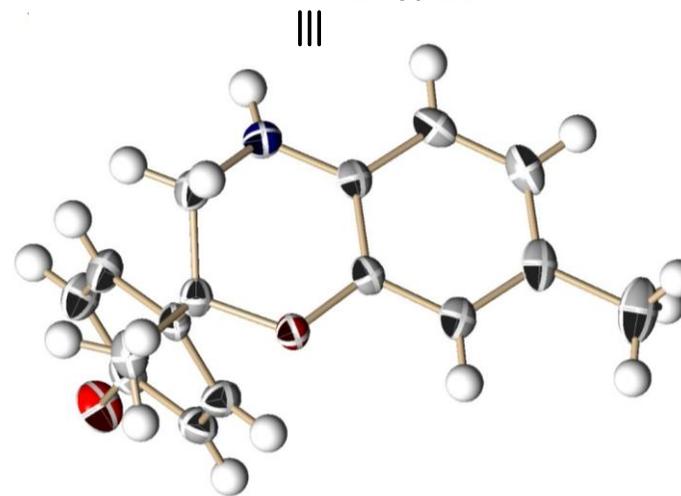
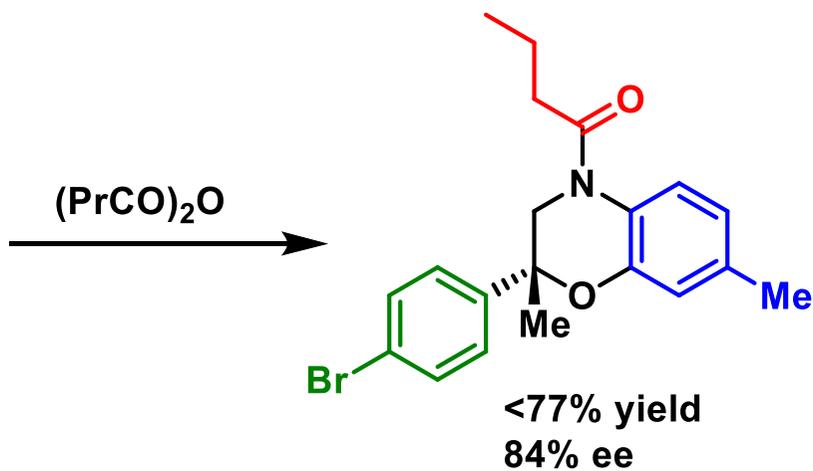
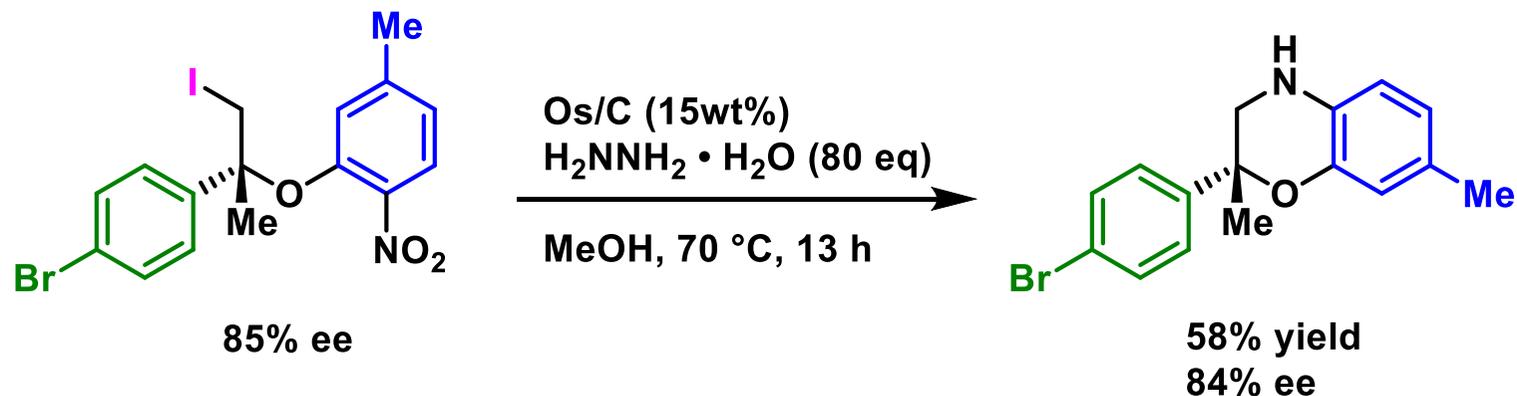
<sup>a</sup> ZnMe<sub>2</sub> was used instead of ZnEt<sub>2</sub>

# 多様な相互作用が協働するヨードエーテル化



Suzuki, T. K.; Yamanaka, M.; Arai, T. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3872.

# 触媒的不斉ヨードエーテル化も役に立つ

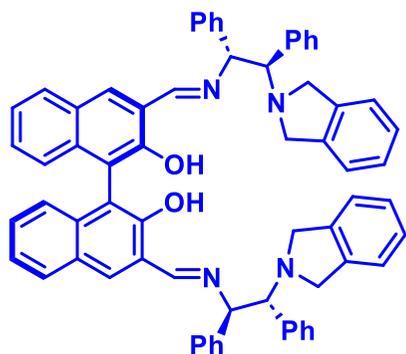
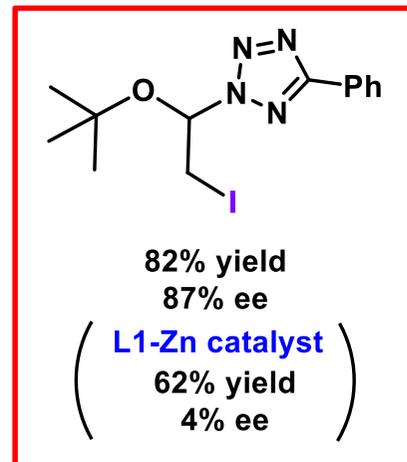
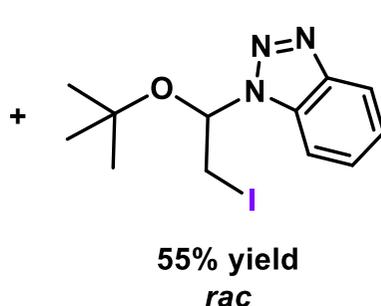
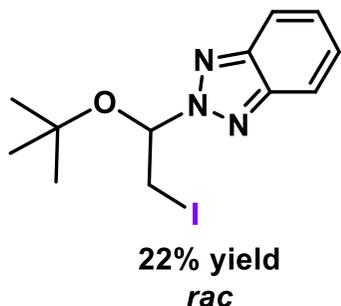
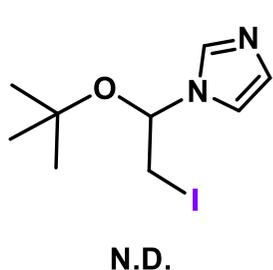
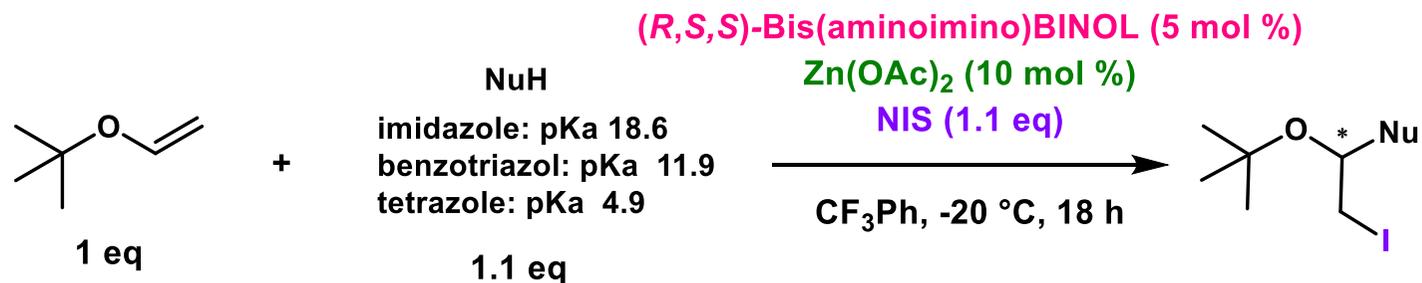


# ヨード酸素官能基化からヨード窒素官能基化へ

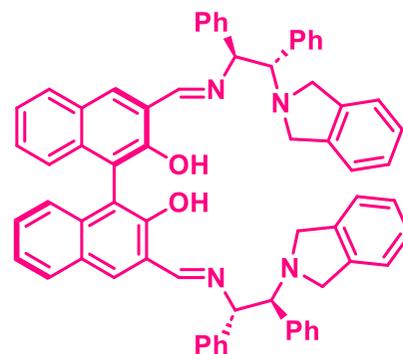
特願2022-135670

光学活性ハロアゾール誘導体およびその製造方法

発明者 荒井 孝義、安間 恵未

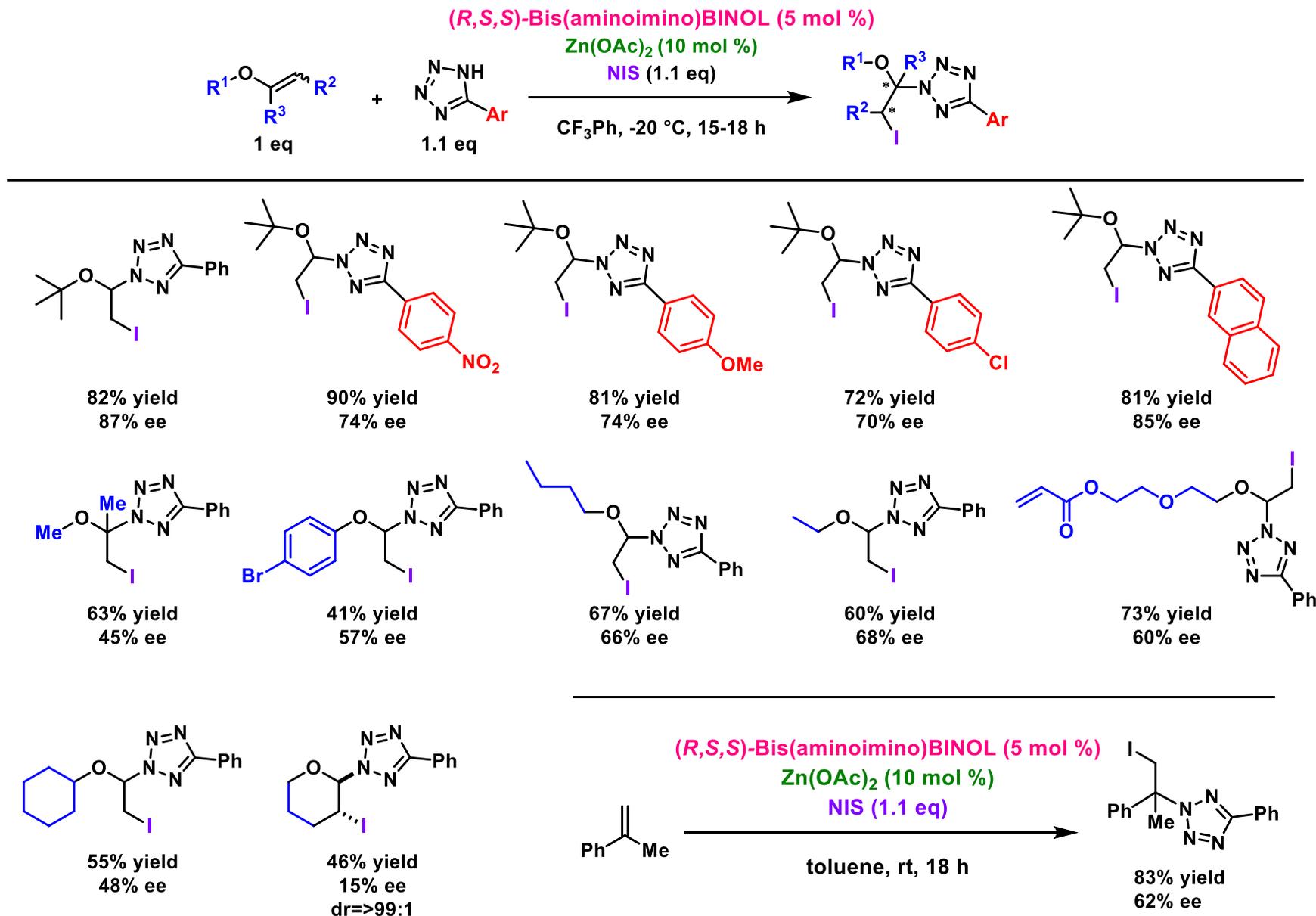


(*R,R,R*)-Bis(aminoimino)BINOL (L1)



(*R,S,S*)-Bis(aminoimino)BINOL

# 世界初の触媒的不斉ヨードアゾール化



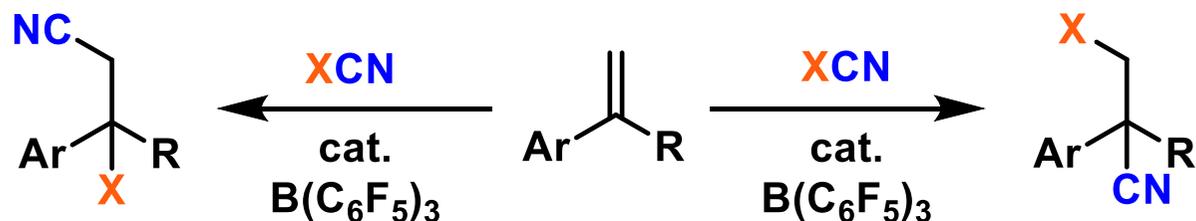
# そして、ヨードシアノ化

特願2021-120541、特開2023-16309

*N*-(1-シアノ-2-ヨード-1-フェニルアルキル)アミド誘導体およびその製造方法

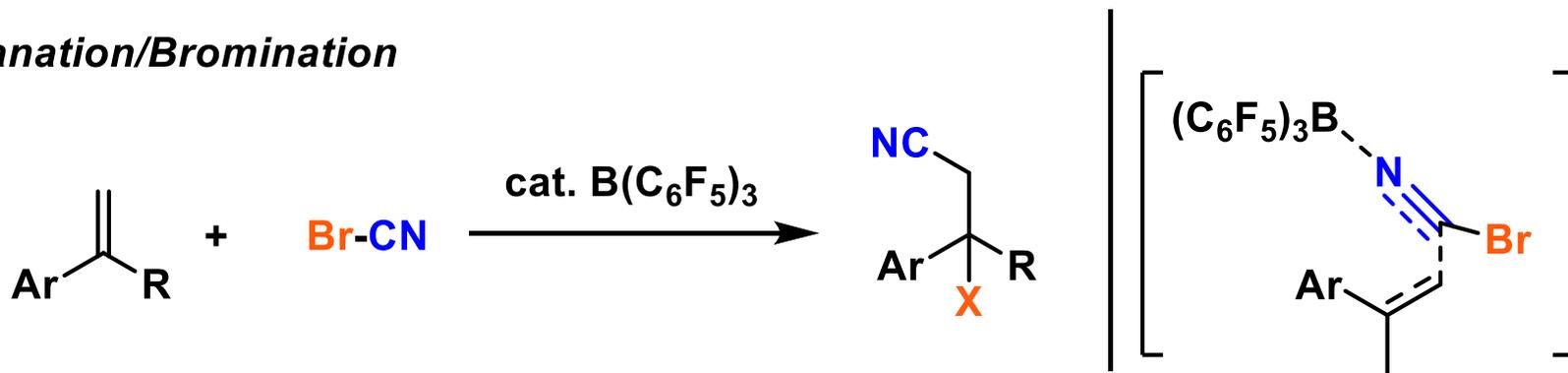
発明者 荒井 孝義、鈴木 拓己

## Cyanation/Halogenation vs. Halogenation/Cyanation



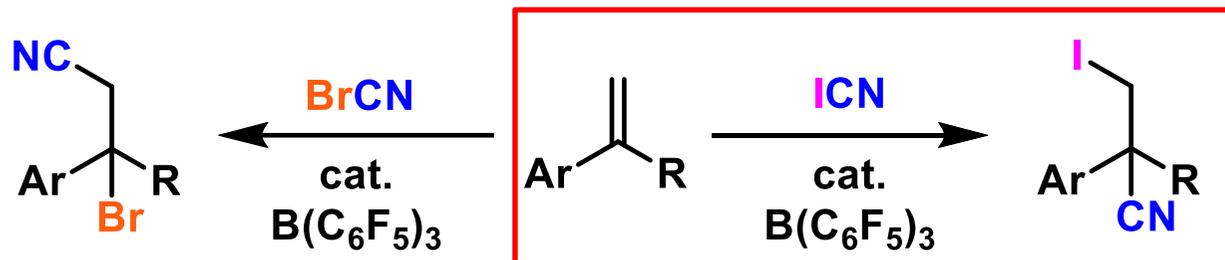
## Reactivity of Halogen Cyanides

### Cyanation/Bromination

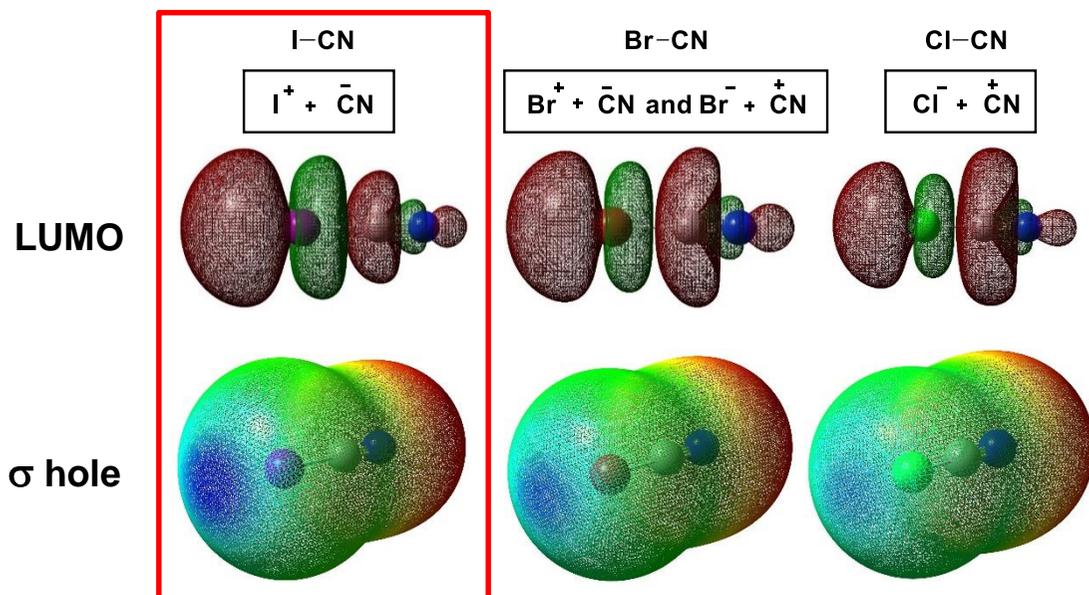




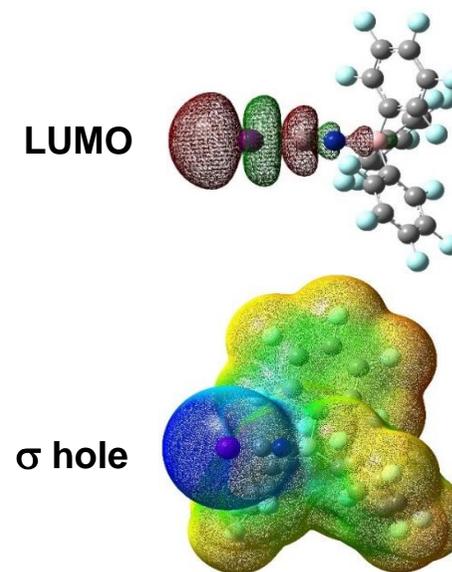
# ICNのヨウ素はカチオン性を有している



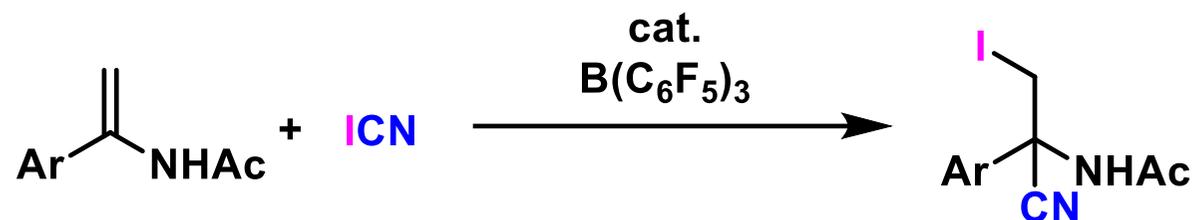
## LUMO and electrostatic potential (ESP) for XCN



## ICN BCF Complex



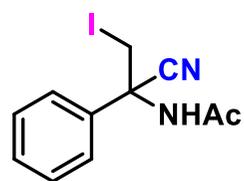
# エナミド基質のヨードシアノ化



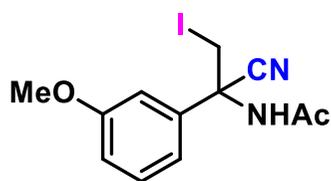
特願2021-120541、特開2023-16309

N-(1-シアノ-2-ヨード-1-フェニルアルキル)アミド誘導体およびその製造方法

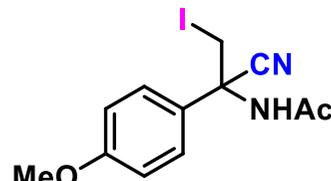
発明者 荒井 孝義、鈴木 拓己



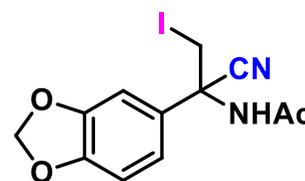
1 h  
94% yield



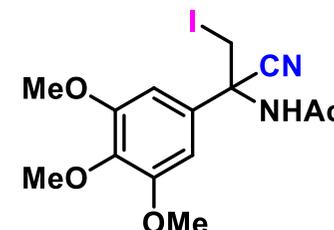
2 h  
83% yield



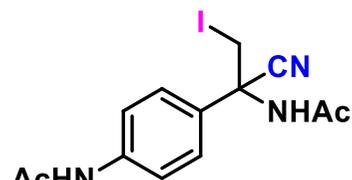
2 h  
70% yield



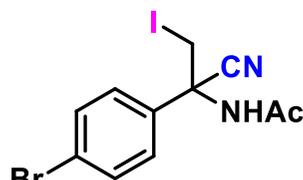
1 h  
74% yield



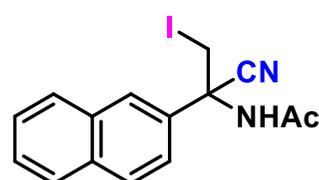
1 h  
89% yield



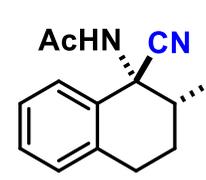
2 h  
75% yield



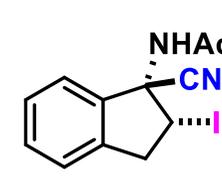
2 h  
69% yield



2 h  
83% yield



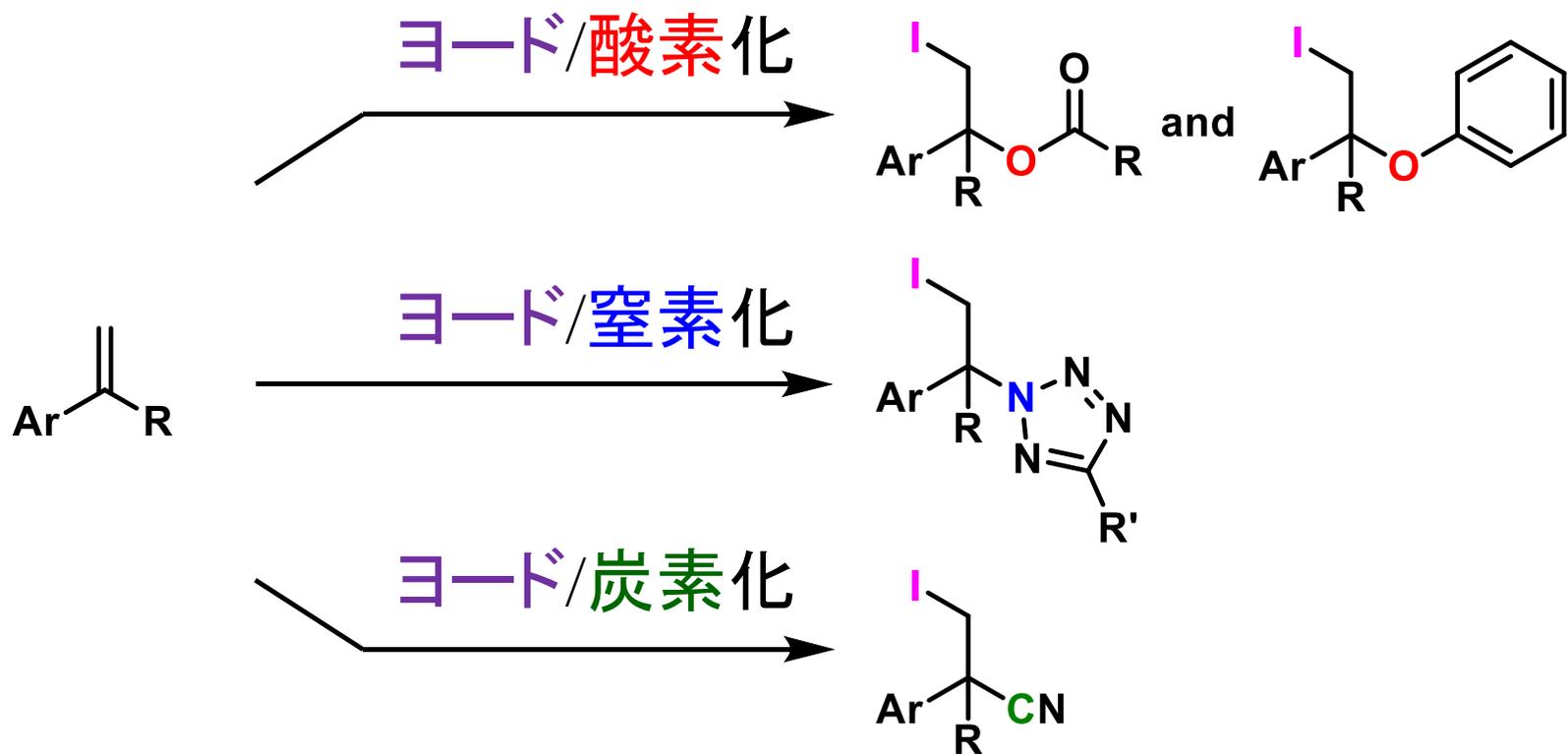
1 h  
81% yield  
dr = >20:1



1 h  
91% yield  
dr = >20:1

# 今回のヨウ素導入法のまとめ

いずれも分子間ヨード官能基化の世界初の成果です。



# 今回のハロゲン導入法のまとめ

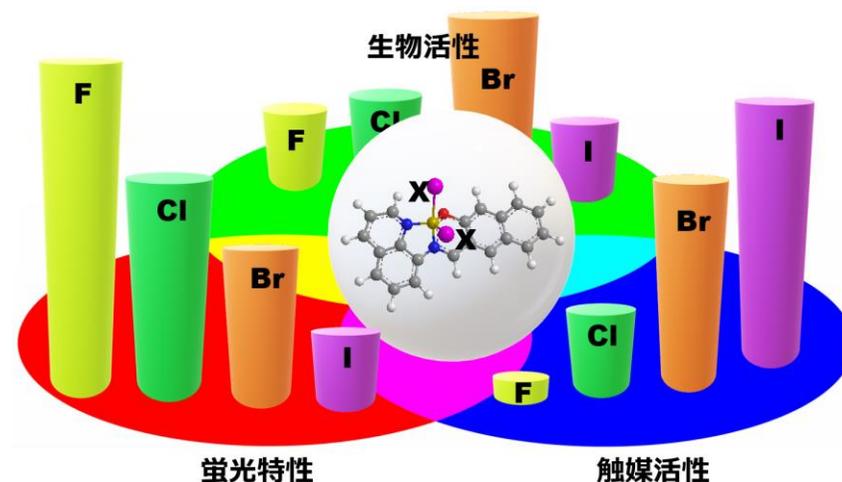
## 新技術の特徴・アピールポイント

- ヨウ素化以外にも他のハロゲンの導入にも使えます。



研究支援プログラム

千葉ハロゲン化 -ハロゲンで繋ぐ分子機能-



- 分子間ハロ官能基化は、安価な原料を用いることができます。
- 様々な分子間ハロ官能基化を行えます。

# 今回のハロゲン導入法のまとめ

## 想定される用途

- ハロゲンが含有される医農薬の合成、合成中間体の供給
- 機能性材料の開発、合成ルートの変更

## 企業への期待

- 具体的なターゲットを設定した産学共同研究
- 千葉のヨウ素を活用して、高機能ヨウ素化製品の開発を目指す企業を幅広く求めています。

## 実用化に向けた課題

- SDGsに適合した、環境調和型プロセスの構築  
例) 触媒、試薬、溶媒量の軽減  
触媒ならびにヨウ素の回収・再利用

# 千葉ヨウ素資源イノベーションセンター (Chiba Iodine Resource Innovation Center: CIRIC) の解析技術



充実した大型共用分析装置  
と  
最先端解析技術

CIRICセミナー No 5  
ハロゲン結合の理論科学  
～基礎と触媒化学への応用～

主催：千葉ヨウ素資源イノベーションセンター (CIRIC)  
共催：ヨウ素学会 (SIS)  
日時：2021年6月3日 (木) 15時～17時  
セミナー開催形式：WEBセミナー

プログラム

[1] 15:00～16:00  
ハロゲン結合の性質とその原因  
東京大学工学系研究科 都築 誠二



山中 正浩  
と  
CIRIC  
Iodine Resource Innovation Center

分析機器講習会の様子

600MHz NMRを用いての実演

CIRICの大型分析装置は、ヨウ素研究に限らず広く共用利用に開放しています。  
分析技術の継承と人材育成は大切です。  
実際の装置を使つての「分析機器講習会」を行っています。

# お問い合わせ先

**千葉大学**

**学術研究・イノベーション推進機構**

**プロジェクト推進部門**

**TEL 043-290-3048**

**FAX 043-290-3519**

**E-mail [ccrcu@faculty.chiba-u.jp](mailto:ccrcu@faculty.chiba-u.jp)**