

有機分子へのヨウ素導入法の開発

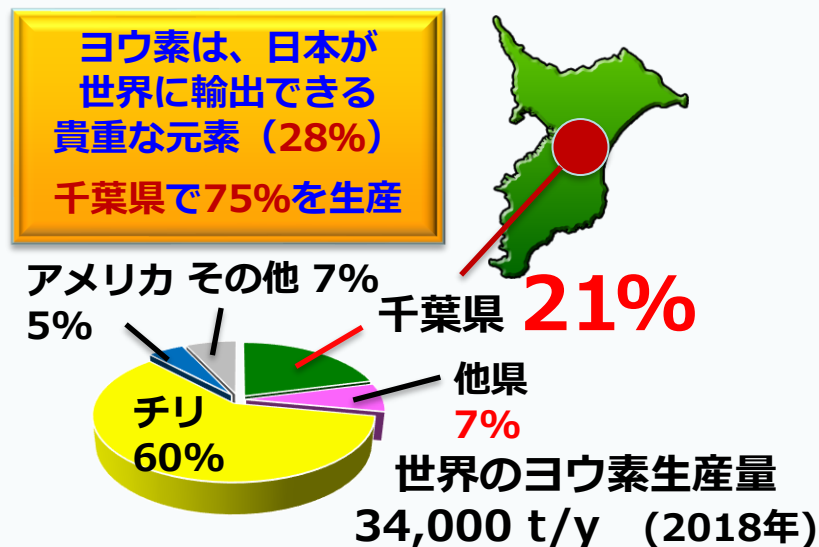
千葉大学大学院 理学研究院
教授 荒井 孝義

2022年 2月15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

世界のヨウ素資源



千葉ヨウ素資源の高付加価値化

【千葉県ヨウ素企業】

伊勢化学工業・合同資源・日宝化学等

千葉ヨウ素資源活用を目指した
地域科学技術産学官連携

高付加価値ヨウ素製品の直接供給

【輸入販売企業】

現状

原料輸出

(I_2 , KIなど)

300万円/t

欧米 諸国

製品輸入

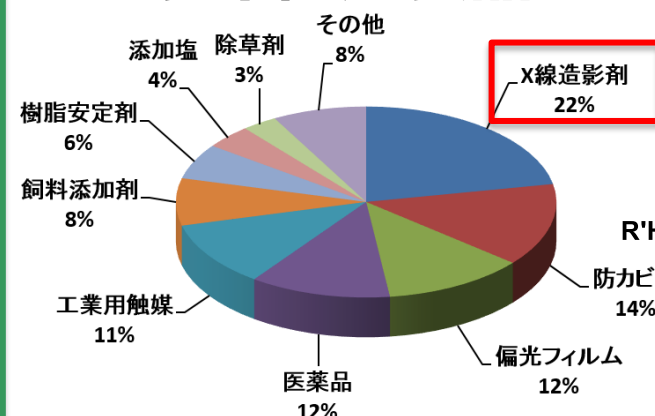
(製品：医薬品など)

2億円/t

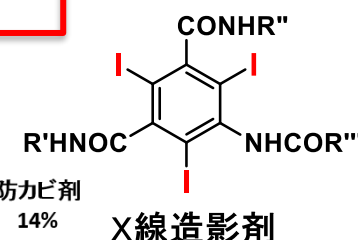
【課題】

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。

ヨウ素関連製品



現在は全て
輸入品



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



CIRIC長
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

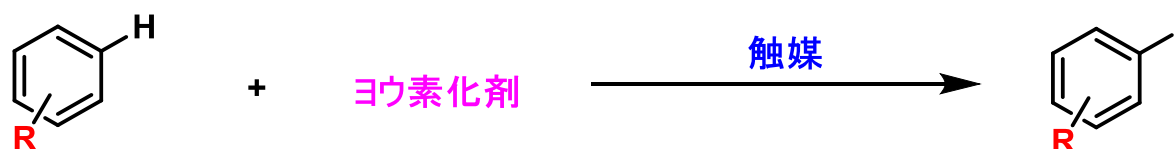
高付加価値なヨウ素製品を開発・製造

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

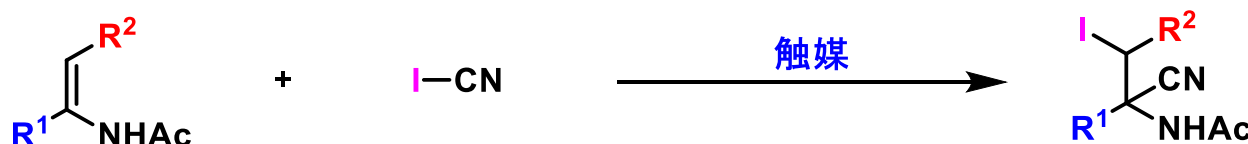
今回の内容

有機分子へのヨウ素導入法

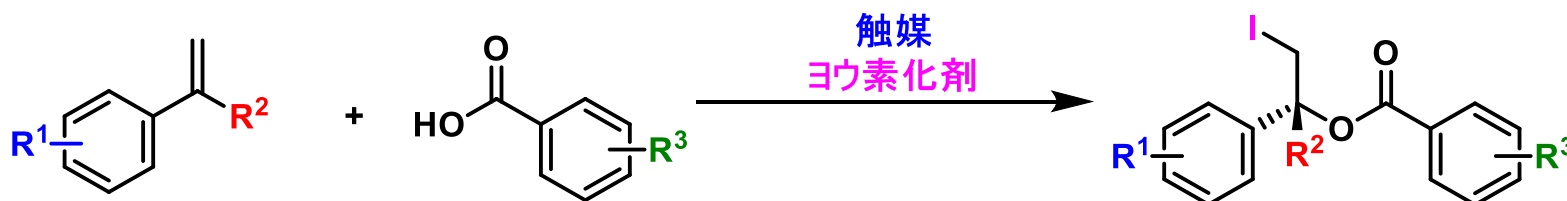
1) 芳香族化合物のヨウ素化



2) アルケンのヨードシアノ化



3) アルケンのヨードエステル化



芳香族化合物のヨウ素化 における従来技術とその問題点

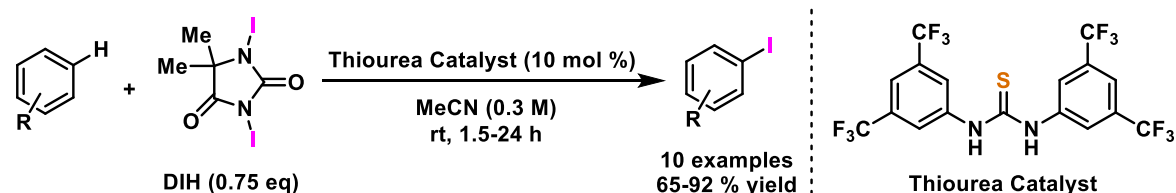
■ 酸触媒反応

(トリフルオロ酢酸、硫酸、 $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 ZrCl_4 、 $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ 、 $\text{In}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ 、 AgNTf_2 など)
一般に、反応条件が厳しい。

■ 塩基性触媒反応(最近、注目を集めている。)

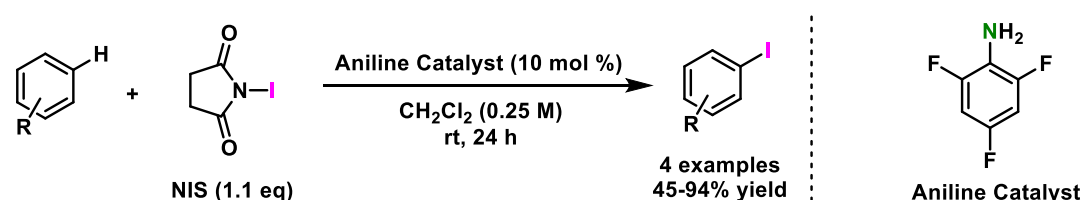
(報告例)

a) Thiourea Catalyst¹⁾



1) P. R. Schreiner et al., *Synthesis*, **2013**, 45, 1635.

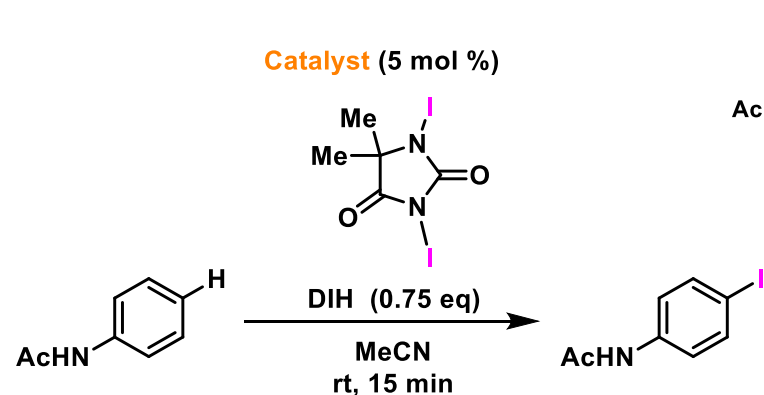
b) Aniline Catalyst²⁾



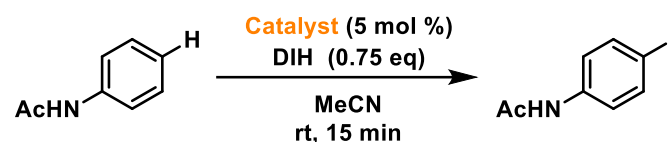
2) H. Yamamoto et al., *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 11976.

基質適用範囲が狭く、用いられる触媒が高価

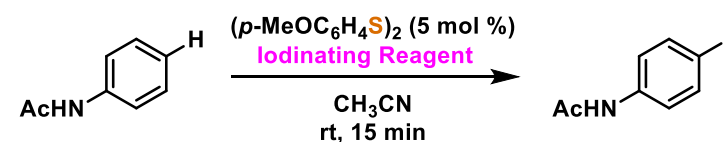
ジスルフィド触媒による 芳香族化合物のヨウ素化反応の開発



Entry	Catalyst	Yield (%) (NMR)
1	none	13
2	Pyridine	<1
3	Et ₃ N	<1
4	DIPEA	<1
5	DABCO	<1
6	DMAP	<1
7	Ph ₃ P	<1
8	Ph ₂ S	9
9	(PhS) ₂	76
10	(PhSe) ₂	16

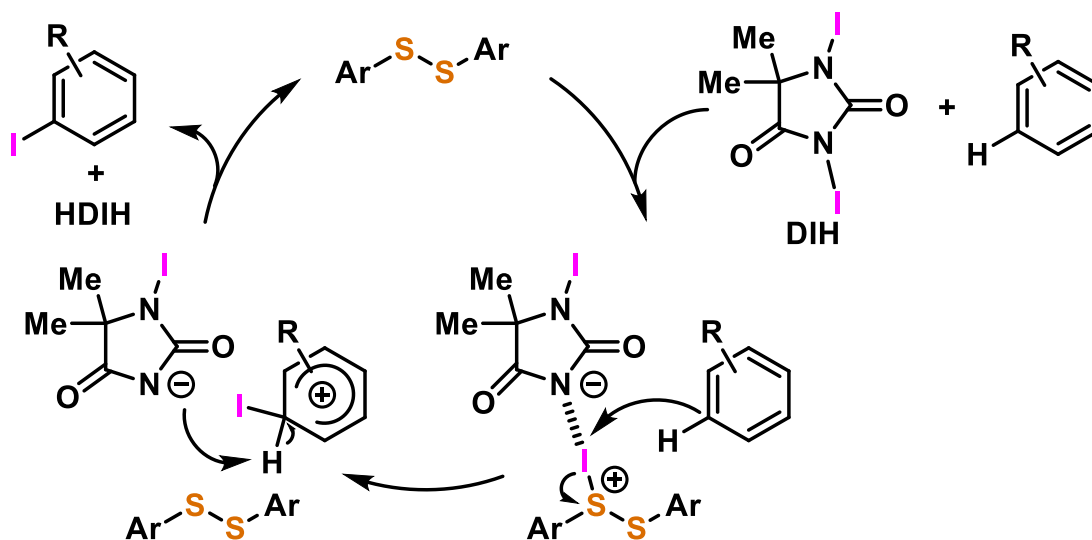


Entry	Catalyst	Yield (%)
1	(PhS) ₂	76
2	(<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ S) ₂	89
3	(<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ S) ₂	99
4	(<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ S) ₂	7
5	(<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ S) ₂	23
6	(MeS) ₂	89



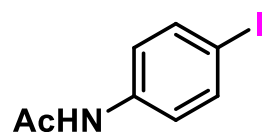
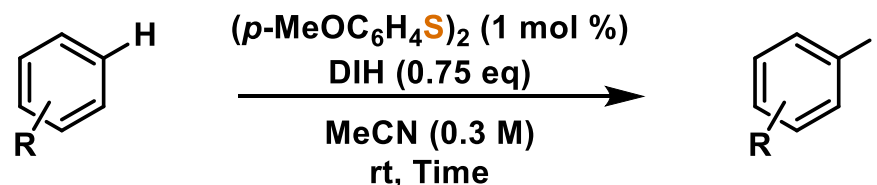
Entry	Iodinating reagent	Yield (%)
1	DIH (0.75 eq)	99
2	I ₂ (1.5 eq)	1
3	NIS (1.5 eq)	14
4	NIS (1.5 eq) + I ₂ (0.2 eq)	52

[推定反応機構]

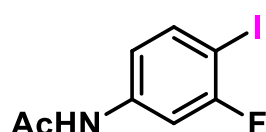


ジスルフィド触媒による 芳香族化合物のヨウ素化反応

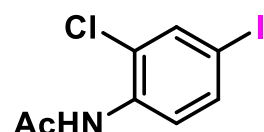
実施例①



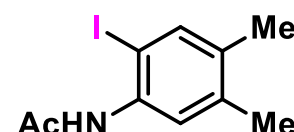
30 min, 99% yield
[9.0 mmol scale]



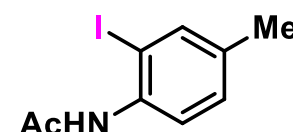
1.5 h, 97% yield



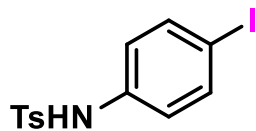
13 h, 97% yield



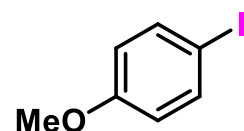
13 h, 90% yield



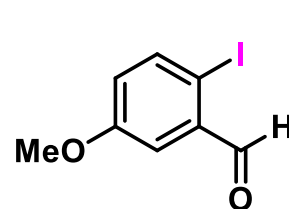
13 h, 91% yield



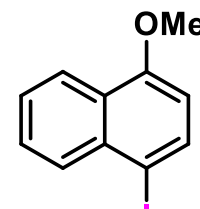
2.5 h, 97% yield



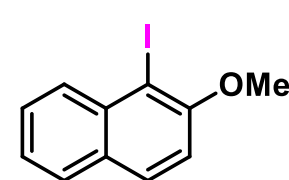
30 min, 95% yield



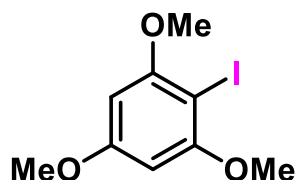
19 h, 82% yield



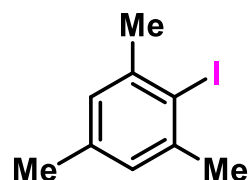
30 min, 86% yield



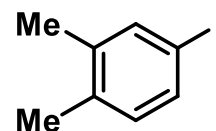
30 min, 86% yield



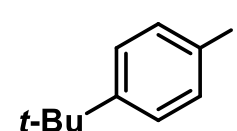
DIH : 0.55 eq
15 min, 95% yield



DIH : 0.55 eq
1.5 h, 75% yield



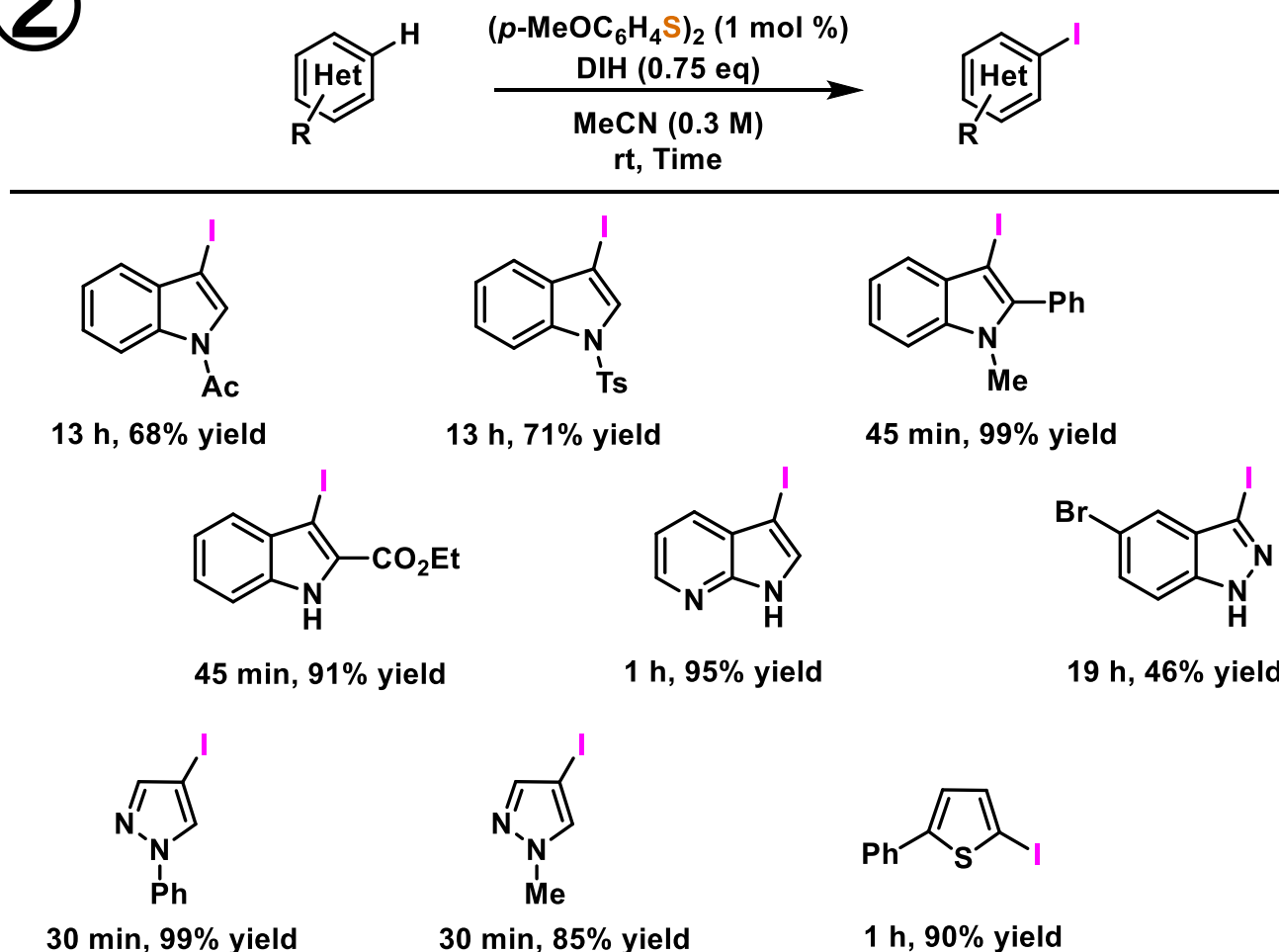
24 h, 79% yield
(para:ortho = 5:1)



24 h, 39% yield

ジスルフィド触媒による 芳香族化合物のヨウ素化反応

実施例②



Iida, K.; Ishida, S.; Watanabe, T.; Arai, T. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 7411-7417.

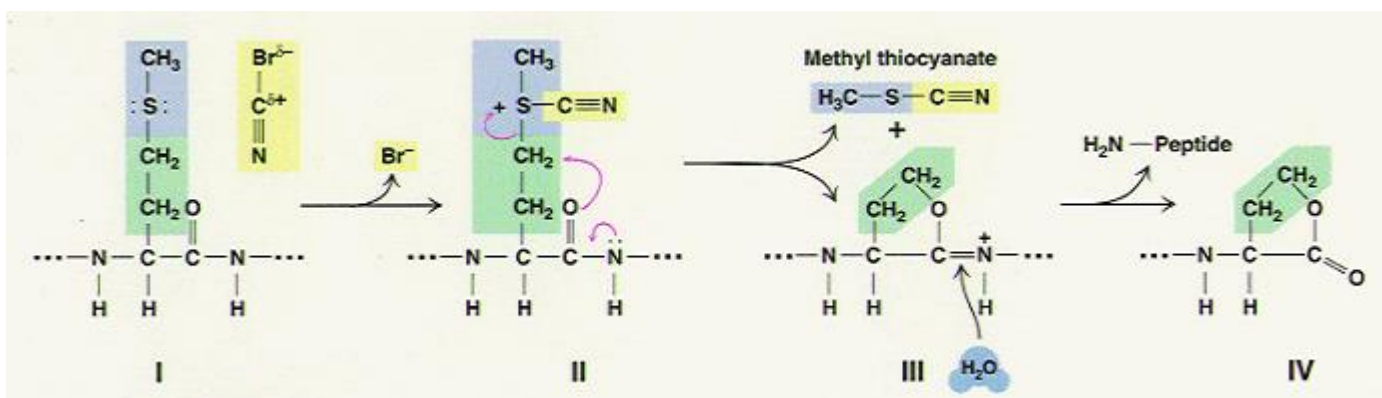
「ジスルフィド触媒による 芳香族化合物のヨウ素化反応」 に関する知的財産権

- 発明の名称 : ジスルフィドを触媒とする芳香族ヨウ素化合物の製造方法
- 出願番号 : 特願2018-153079
- 出願人 : 千葉大学
- 発明者 : 荒井孝義、飯田圭介、石田俊亮

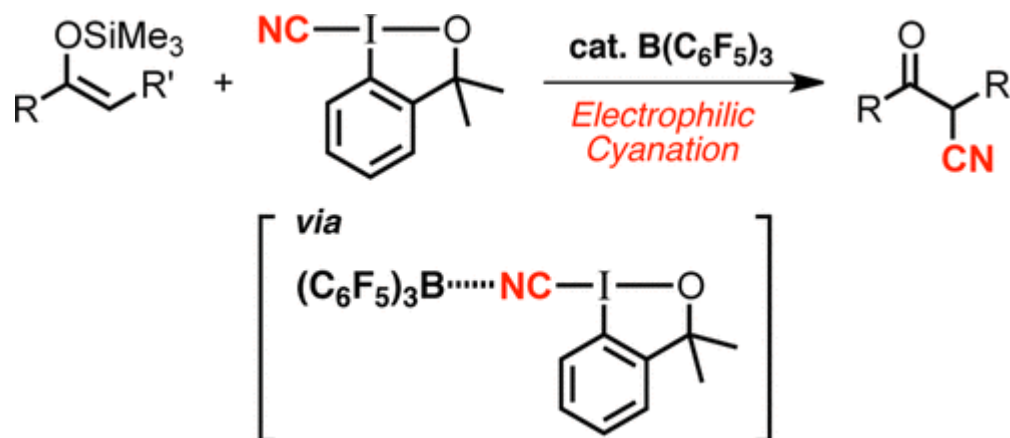
アルケンのヨードシアノ化

ハロゲン化シアニド[(FCN), ClCN, BrCN, ICN]

- ClCN: 毒ガス
- BrCN: たんぱく質のメチオニン残基のカルボキシ基で切断する。

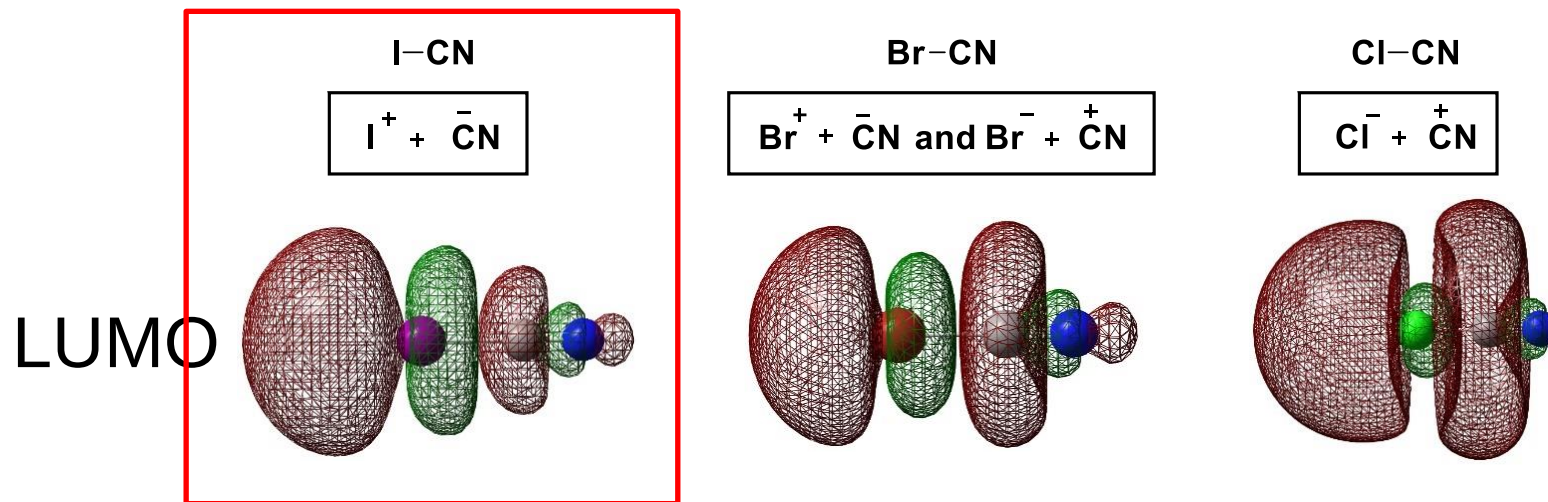


▪ ICNでは？



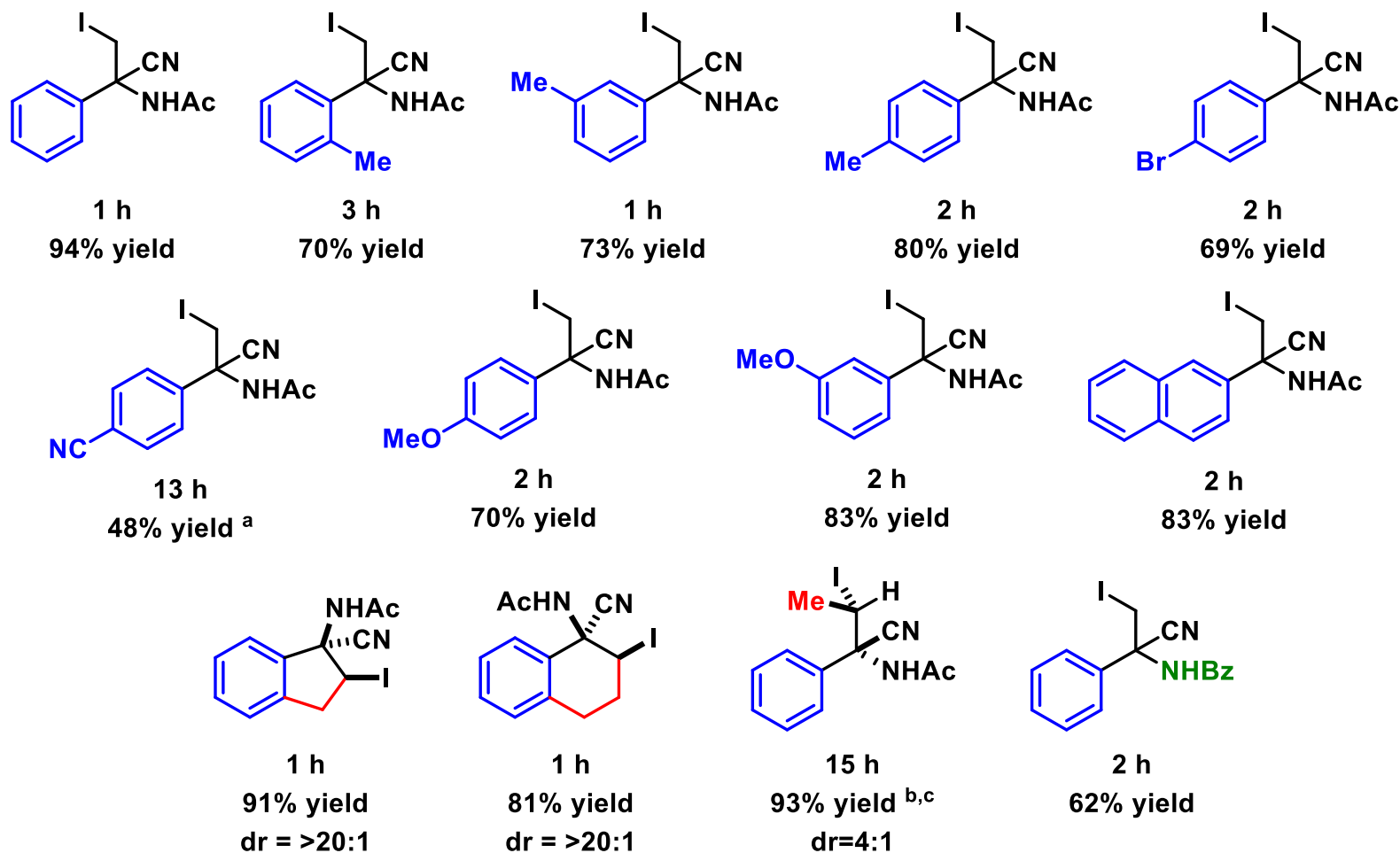
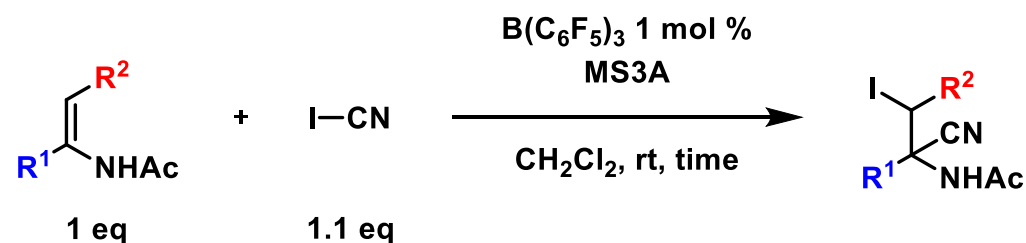
ヨードシアニドの反応性

Halogen cyanides (XCN)



M06-2X/LANL2DZdp for I, LANL2DZ for Br, and 6-31+G* for C, N, Cl.

エナミドのヨードシアノ化



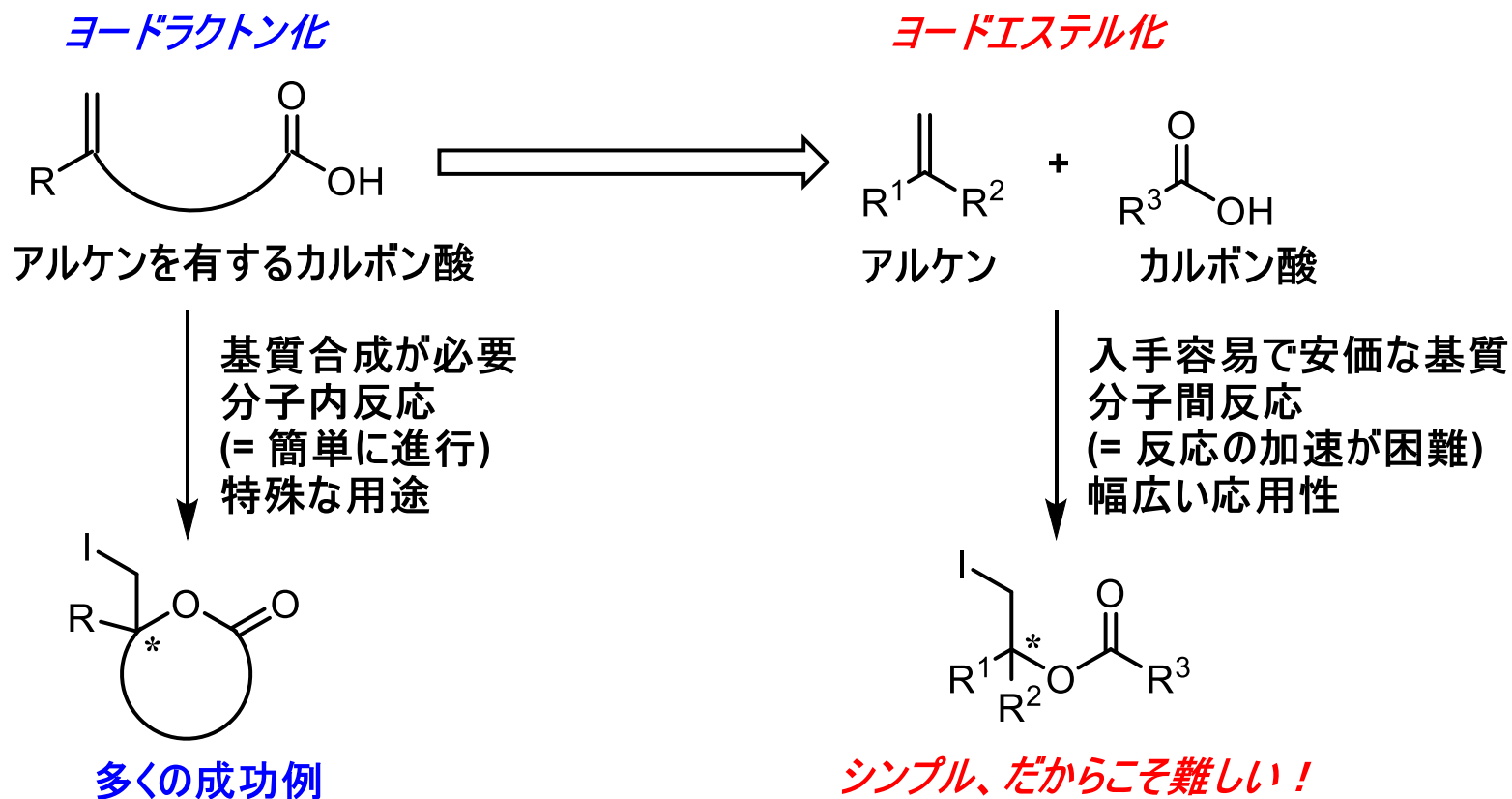
「アルケンのヨードシアノ化」

に関する知的財産権

- 発明の名称 : 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
- 出願番号 : 特願2021-120541
- 出願人 : 千葉大学
- 発明者 : 鈴木巧己、荒井孝義

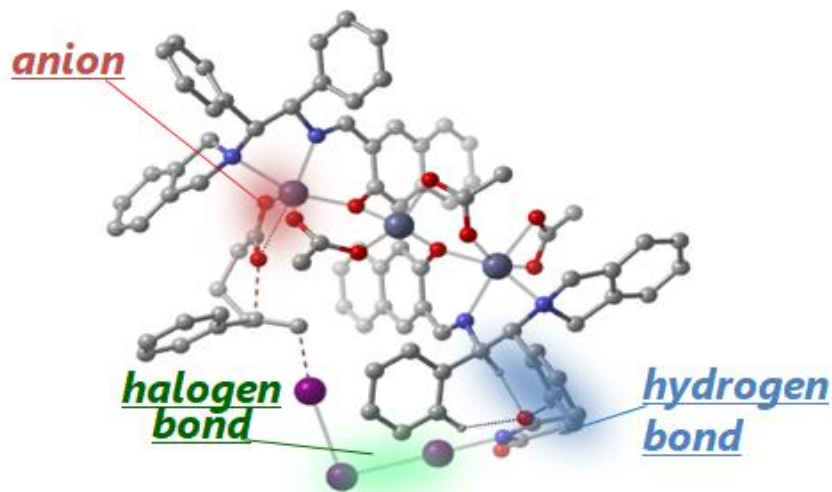
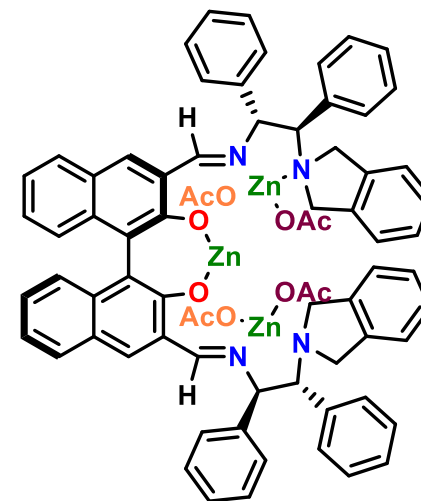
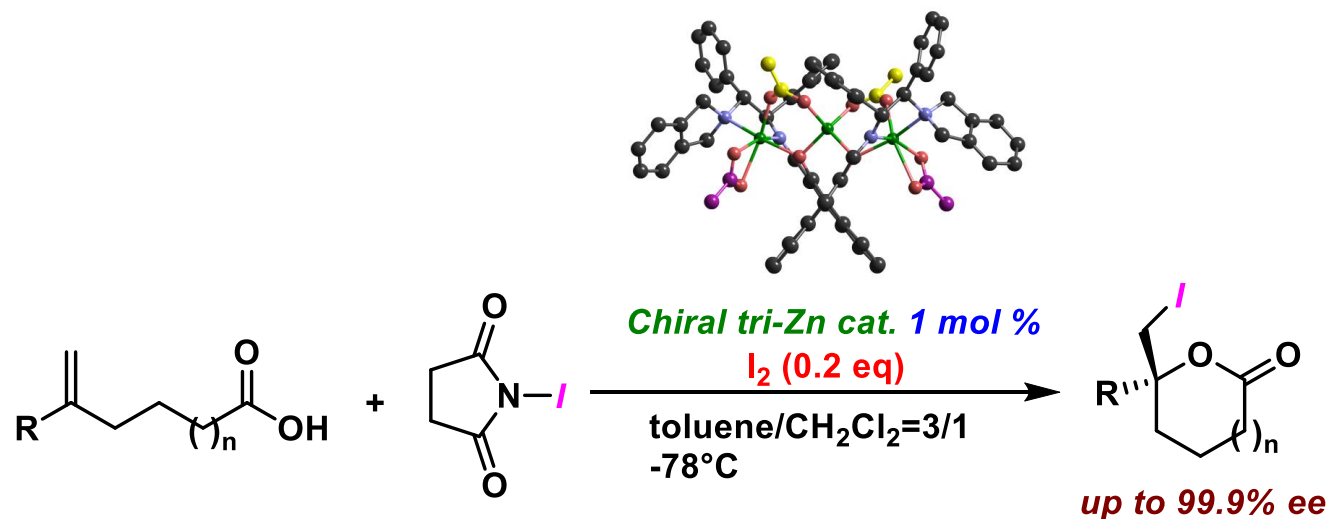
アルケンのヨードエステル化

- 分子内反応(ヨードラクトン化)の研究は数多くある。



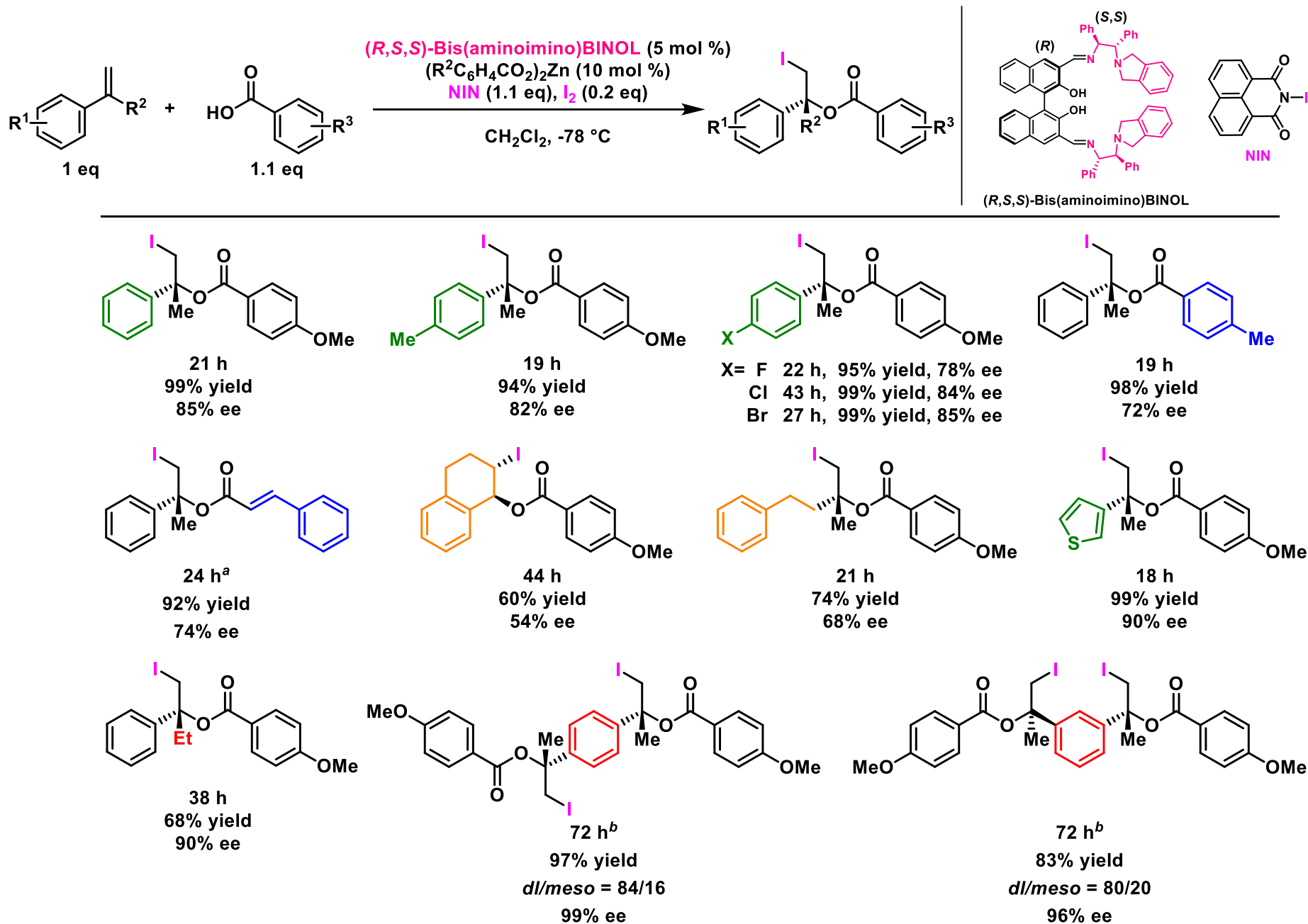
アルケンのヨードドラクトン化

[我々の成功事例]

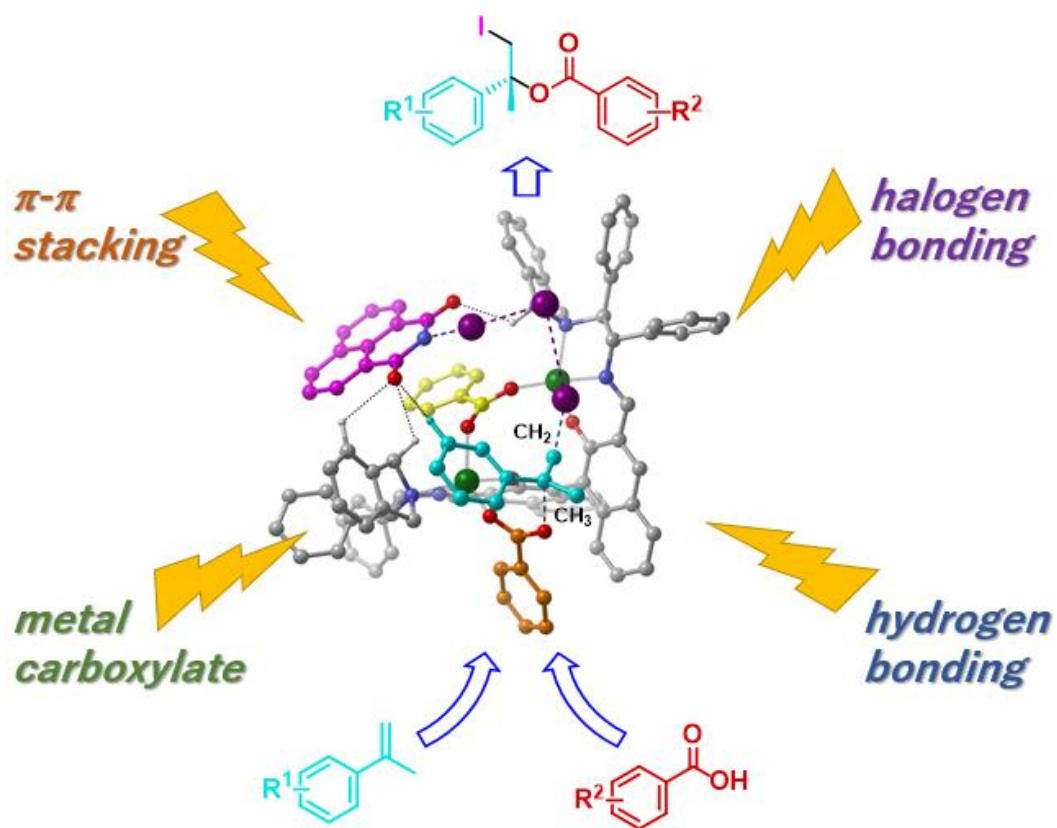


Arai, T.; Horigane, K.; Watanabe, O.; Kakino, J.; Sugiyama, N.; Makino, H. Kamei, Y.; Yabe, S. Yamanaka, M.
iScience, **2019**, 12, 280.

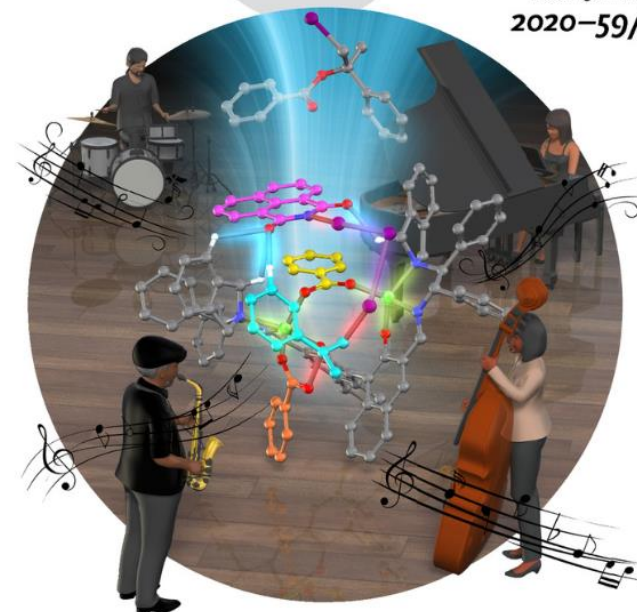
アルケンのヨードエステル化



世界初のアルケンの 触媒的不斉ヨードエステル化



A Journal of the German Chemical Society
Angewandte Chemie
International Edition
www.angewandte.org
2020–59/31



Haloesterifications ...

... using easily obtainable alkenes and carboxylic acids have unique industrial benefits. The first general catalytic asymmetric iodoesterification of simple alkenes was achieved by T. Arai and co-workers in their Communication on page 12680 by using a dinuclear zinc-3,3'-(*R,S,S'*)-bis(aminoimino)binaphthoxide complex. The picture represents a harmonizing quartet of metal ionic bond, hydrogen bond, halogen bond, and π - π stacking, acting together to enable the asymmetric iodoesterification of simple alkenes.

WILEY-VCH

Arai, T.; Horigane, K.; Suzuki, T. K.; Itoh, R.; Yamanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 12680.

「アルケンのヨードエステル化」

に関する知的財産権

- 発明の名称 : 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
- 出願番号 : 特願2013-169911
- 出願人 : 千葉大学
- 発明者 : 荒井孝義、杉山典幸

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

- 多くのヨウ素化技術を有しています。
- 不安定な中間体、化合物を製造することができます。

想定される用途

『ヨウ素が含有される』

医農薬の合成、合成中間体の供給

機能性材料合成ルートの変更

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

のヨウ素技術 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 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



分析機器講習会の様子



600MHz NMRを用いての実演

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

CIRIC
Iodine Resource Innovation Center

コロナ禍においても、分析技術の継承と人材育成は大切です。
感染防止策を施し、参加人数を制限して、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