

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H02709

研究課題名(和文)ハロゲン結合の動的構造制御に基づく高活性精密反応場の構築

研究課題名(英文)Dynamic Stereochemical Control of Halogen Bonding in Reaction Sphere

研究代表者

荒井 孝義 (Arai, Takayoshi)

千葉大学・大学院理学研究院・教授

研究者番号：80272483

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：独自の触媒設計により開発を進めてきた亜鉛三核錯体を用いるヨードラクトン化の反応機構解明を基盤として、分子間の触媒的不斉ヨードエステル化反応の開発に研究を展開した。第4の力として - スタッキングの相互作用を取り入れた反応場を再設計することにより、世界初の触媒的不斉ヨードエステル化および触媒的不斉ヨードエーテル化に成功した。

さらに、「ハロゲン結合」を立体選択的な触媒設計の主軸とする研究も推進し、2-アルケニルインドールの電子系の選択的活性化により、インドール誘導体の触媒的合成ならびに、ハロゲン結合とアミン塩基を協働させることで、高立体選択的Mannich反応に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

安価に入手容易なアルケンとカルボン酸を用いるヨードエステル化の実用性の高さは明らかである。しかしながら、分子間反応においてアルケンの面選択を達成することは困難であり、単純アルケンの触媒的不斉ヨードエステル化は皆無であった。イオン結合、水素結合、ハロゲン結合に加え、第4の力として - スタッキングの相互作用を取り入れた反応場を再設計することにより、世界初の触媒的不斉ヨードエステル化および触媒的不斉ヨードエーテル化に成功した。

研究成果の概要(英文)：In this study, the reaction mechanism of iodolactonization using our originally developed trinuclear zinc complexes was elucidated. Cooperative activation using halogen bonding and hydrogen bonding works in metal-catalyzed asymmetric halolactonization. By employing - stacking as the fourth interaction, a first general catalytic asymmetric iodoesterification and iodoetherification of simple alkenes have been successfully developed. The research was extended to the use of "halogen bond" as the main axis of stereoselective catalyst design for highly stereoselective Mannich reactions by using iodine and amine in the cooperative organocatalysis. We also achieved catalytic synthesis of indole derivatives by selective activation of the -electron system of 2-alkenylindoles using halogen bonding.

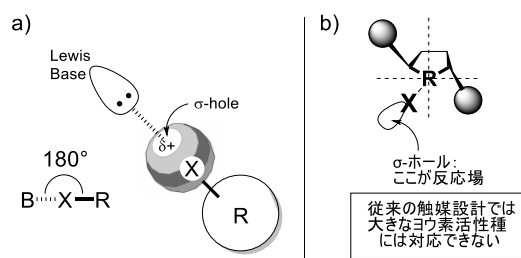
研究分野：有機合成化学

キーワード：ハロゲン結合 ヨウ素 触媒 不斉合成 エステル エーテル 協奏機能 インドール

## 1. 研究開始当初の背景

分子認識の基本的な相互作用である水素結合は、生体内をはじめとして普遍的に存在する。この水素結合は反応基質の活性化にも幅広く用いられているが、精密触媒化学を制御するに足る十分な官能基選択性を有しているとは言えず、特異的な活性化を達成するためには、新奇な活性化様式の導入が必要である。「ハロゲン結合」は、明確な方向性を持ち、ソフト性の高い化学種（官能基）を選択的に活性化できると期待できるため、機能性分子を創製するための新たな相互作用として注目を集めている（**図 1a**）。

しかし、ハロゲン結合を用いて、立体選択性など高度な構造認識を達成することは困難であった。それは、「ハロゲン結合」は分子骨格において結合長の長い R-X 結合の裏側に展開する  $\sigma^*$ -結合（ $\sigma$ -ホール）を用いて形成されるため、従来程度の反応場の構築では十分な反応制御ができないためである（**図 1b**）。



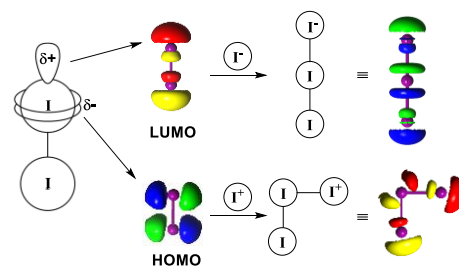
**図 1.** ハロゲン結合と従来の触媒設計

## 2. 研究の目的

**図 2** に示すように、 $I_3^-$  は、 $I_2$  の  $\sigma$  結合の反対側に生じる  $\sigma$ -ホール ( $\delta^+$ ) に  $I^-$  が結合しているために直線的構造を有する。一方、 $I_3^+$  は、 $I_2$  の負電荷が広がるヨウ素原子の赤道面に  $I^+$  が静電的に結合するので屈曲する。

本研究では、活性ハロゲン化学種の高次構造の精密理解に基づき、その反応性の時空間制御を達成することで、高立体選択的なヨウ素触媒化学を樹立することを第一の目的とした。

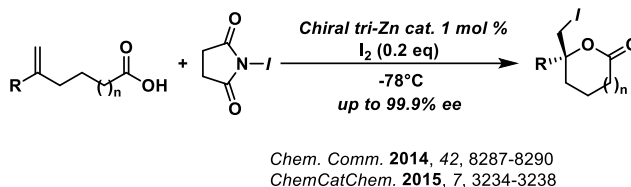
また、ハロゲン結合を活性発現の基軸とする触媒設計において、アミンなどの協奏機能を取り入れることで、従来困難とされてきたハロゲン結合による高立体選択的な触媒反応の開発を目指した。



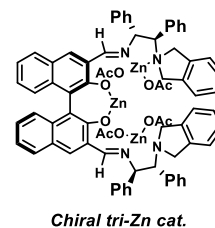
**図 2.**  $I_3^+$  と  $I_3^-$  の高次構造

## 3. 研究の方法

ヨウ素化反応に関する研究として、2014 年、荒井は (*R,S,S*)-体のビスアミノイミノピナフトールを配位子に用いて亜鉛三核錯体 (*tri-Zn*) を開発し、触媒的不斉ヨードラクトン



Chem. Comm. 2014, 42, 8287-8290  
ChemCatChem. 2015, 7, 3234-3238



**Chiral tri-Zn cat.**

**図 3.** 基盤技術: 亜鉛三核錯体 (*tri-Zn*) による触媒的不斉ヨードラクトン化

化に成功している（**図 3**）。わずか 1 mol % の触媒により 99.9% ee の光学活性ラクトンを定量的に与える反応であり、世界最高峰の触媒的不斉ヨードラクトン化である。本触媒系について精密したところ、触媒量の  $I_2$  を添加することで触媒活性が著しく向上することが確認された。

基盤研究では、まず、この *tri-Zn* 錯体を用いる触媒反応の反応機構解明から研究を開始した。次に、そこで見いだされたハロゲン結合の高次構造の理解を、他のハロ官能基化反応に適用することにした。ここでは、DFT 計算による遷移状態の理解を基盤とする合理的な触媒開発を実践した。適用する反応には、これまで研究がなされてきた特殊な基質を用いるヨードラクトン化を脱却し、実用性の高い安価で入手容易な基質を用いる分子間ヨードエステル化などの反応開発を目指すこととした。

一方、ハロゲン結合を活性発現の基軸とする触媒設計においては、 $^{19}F$ -NMR を用いた結合定数解析など精密な分光分析により、ハロゲン結合を触媒開発の基本概念として確立するための基盤的な解析から研究を推進することとした。

## 4. 研究成果

### (1) ハロゲン結合によって活性化される亜鉛複核錯体

まず、**図 3** に示したこの *tri-Zn* 錯体を用いる触媒的不斉ヨードラクトン化について、反応機構とその高い触媒活性の要因を解明する研究から開始した。

NMR 実験ならびに ESI-MS 解析から、*tri-Zn* 錯体を用いる触媒的不斉ヨードラクトン化反応は、基質のカルボン酸が亜鉛カルボキシレートとなって反応が進行することが示唆された。一方、

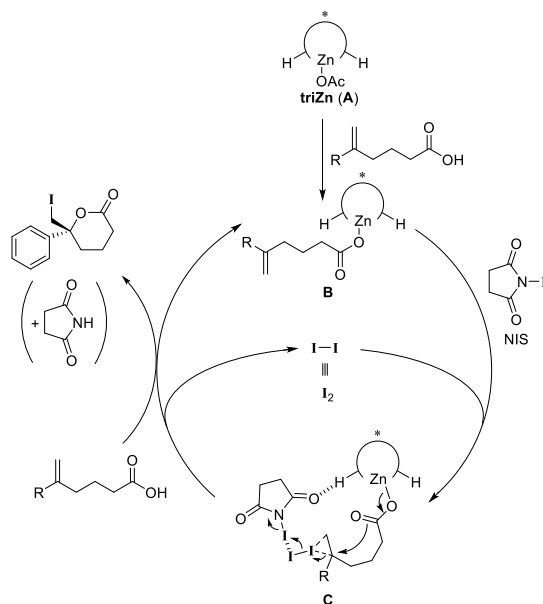
NISを用いるヨードラクトン化は、前述のようにヨウ素の添加によって著しく加速され、*tri-Zn* 錯体と NIS-I<sub>2</sub>が 1:1 の相互作用を有することが UV-Vis 解析によって示された。

DFT 計算による遷移状態解析を行った結果、**図 4** に示すように NIS を用いるヨードラクトン化では、NIS と I<sub>2</sub>との間に L 字型のハロゲン結合を形成し、ヨードラクトン化がスムーズに進行していることが示された。一つの分子性触媒の上で、イオン結合、水素結合、ヨウ素結合が巧みに連動していることが明らかになった世界初の研究成果である [*iScience*, 2019, 12, 280-292]。

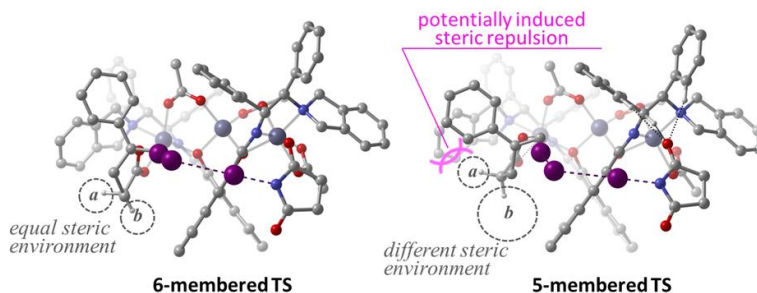
この遷移状態解析は、*tri-Zn* 錯体がカルボン酸とハロニウムイオンの双方を制御できることを示している。そこで、本触媒系をより難易度の高い非対称ヨードラクトン化反応に適用することを目指した。具体的には、5-*exo* 環化により  $\gamma$ -ラクトンを与える基質について DFT 計算による遷移状態解析を行ったところ、 $\gamma$ -ラクトンを与える遷移状態では、カルボニル基の  $\alpha$  炭素に結合するプロキラルな水素原子 (Ha、Hb) 周辺の立体環境に違いがみられた。**図 5** に示すように、プロキラルな水素原子のうち Ha の近傍が配位子のインドリン部位の立体障害によって混みあっている。そこで基質の  $\alpha$  位に嵩高い置換基 R を導入することでジアステレオ選択的なヨードラクトン化反応が可能であると考へた。また、遷移状態解析に基づく、 $\alpha$  位に導入した置換基 R は **図 5** の Ha よりも Hb の位置にある遷移状態がより安定であり、 $\gamma$ -ラクトンの置換基 R とヨウ化メチル基の相対配置は *syn* 選択的になると予想された (**図 5**)。

実際、カルボニル基の  $\alpha$  位に置換基を導入した基質としてジアリル酢酸を合成、*tri-Zn* 錯体を触媒とするヨードラクトン化による不斉非対称化反応を試みたところ、89%収率、ジアステレオ比 99/1、88% ee で目的とする  $\gamma$ -ラクトンを得ることに成功した。ヨードラクトン化において、6員環ラクトン化と 5員環ラクトン化の双方に優れた結果を与える触媒は少なく、特徴的な成果である (**図 6**)。

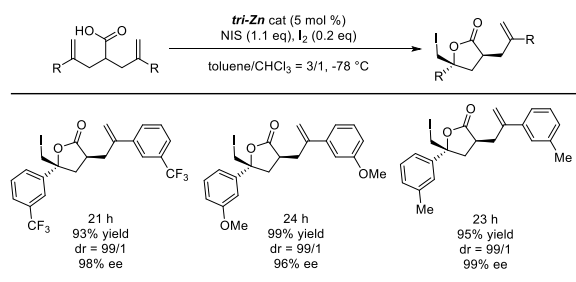
不斉非対称化反応の生成物である  $\gamma$ -ラクトンはアリル基と変換容易な第一級ヨウ化アルキル部位を有するため、合成的有用性が高い。例えば、メタノール溶媒中、炭酸カリウム 2 当量を用いることでラクトンの開環とそれによって生じたヒドロキシアニオンの分子内環化によってエポキシエステルへ定量的に変換することが出来た。また、水素化ホウ素リチウムを還元剤として同様の機構でエポキシアルコールを得た後に、ピリジニウム *p*-トルエンスルホナートの弱酸性条件に異性化させることによって光学純度を損なうことなくテトラヒドロフラン体へ変換することが出来た。また、アゾビスイソブチロニトリル (AIBN) と水素化トリブチルスズを用いることで、分子内ラジカル環化を行い、7-オキサビシクロ[4.2.1]ノナン-8-オン化合物を高収率で得ることに成



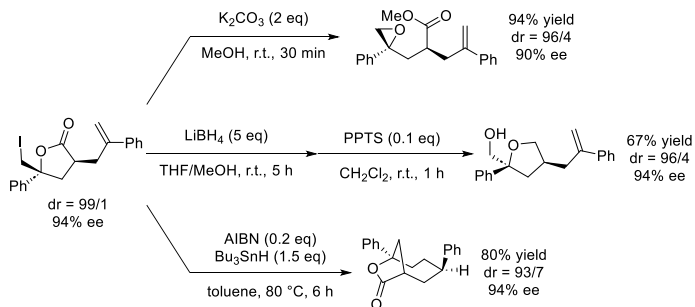
**図 4.** *tri-Zn* 錯体による触媒的不斉ヨードラクトン化の触媒サイクル



**図 5.**  $\gamma$ -ラクトンを与えるヨード環化の遷移状態解析



**図 6.** *tri-Zn* 錯体による  $\gamma$ -ラクトン化



**図 7.** 非対称  $\gamma$ -ラクトン化反応の有用性

また、アゾビスイソブチロニトリル (AIBN) と水素化トリブチルスズを用いることで、分子内ラジカル環化を行い、7-オキサビシクロ[4.2.1]ノナン-8-オン化合物を高収率で得ることに成



功した。このビスクロラクトン化合物への変換はヨウ化アルキル部位とアリル基が *syn* の相対配置を有しているためである (図 7)。

次に、より高難度な分子間ヨードエステル化に挑戦した。触媒的不斉ヨードエステル化に  $\alpha$ -メチルスチレンのような安価で入手容易な単純アルケンとカルボン酸を用いることができれば、その工業的有用性が明らかである。しかしながら、 $\alpha$ -メチルスチレンのような単純な基質の面選択を人工の触媒で制御することは極めて難しく、今まで触媒的不斉ヨードエステル化の成功例はなかった。実際に、我々が先に報告した触媒的不斉ヨードラクトン化に適した *tri*-Zn 錯体をヨードエステル化に適用しても良好な結果を得られなかった。配位子、亜鉛カルボン酸塩、ヨウ素化試薬、反応条件など精査した結果、ヨードラクトン化の時に用いていた配位子と異なり、(*R,S,S*)-体のビスアミノイミノピナフトール配位子を用いて調製した亜鉛錯体が、電子豊富な芳香族カルボン酸と  $\alpha$ -メチルスチレンのヨードエステル化に良好な触媒活性を示すことが分かった。この際、ESI-MS による質量分析により、亜鉛二核錯体(*di*-Zn)が活性種であることが判明し、平面性の高い NIN (*N*-iodo-1,8-naphthaleneimide) を用いることで、世界初の触媒的不斉ヨードエステル化を達成した[*Angew. Chem. Int. Ed.* 2020, 59, 12680-12683]。ヨードエステル化の遷移状態解析では、金属カルボン酸塩、ハロゲン結合、水素結合、 $\pi$ - $\pi$  スタッキングの 4 種の力が 1 つの触媒上で協奏していることが分かった(図 8-中央)。

さらに、分子間ヨードエーテル化にも挑戦した。分子内ハロエーテル化は、ハロゲン化と医薬品や天然物などの化合物に多く見られる環状エーテル骨格の形成を一挙に行うことのできる重要な反応であり、数多くの触媒的不斉合成の成功例が報告されている。一方、分子間での触媒的不斉ヨードエーテル化は困難であり、単純アルケンを基質とした分子間触媒的不斉ヨードエーテル化の開発が切望されていた。

分子間ヨードエーテル化では、亜鉛アルコキシドを生成させるためにアルコール基質として酸性度の高いフェノール類を用いることとした。ニトロ基を導入して酸性度が向上させたフェノールを用いると反応の加速が見られたが、*p*-ニトロフェノールを用いた場合には殆ど不斉の誘起は見られなかった。*o*-ニトロフェノールを用いると低収率ながら中程度の不斉が誘起されることを見出し、さらに、配位子としては、(*R,S,S*)-体のビスアミノイミノピナフトール配位子が優れた結果を与え、ESI-MS による質量分析からも、実際の反応結果からも亜鉛三核錯体(*tri*-Zn II)が活性種であることが示唆された。分子間ヨードエーテル化においては、NIN (*N*-iodo-1,8-naphthaleneimide) を用いた場合、反応はほぼ定量的に進行したものの立体選択性は低下した。ヨウ素化剤として、NIP (*N*-iodophthalimide) を用いることで収率、立体選択性共に劇的に向上することが明らかになった[*Org. Lett.* 2022, 24, 3872-3877]。

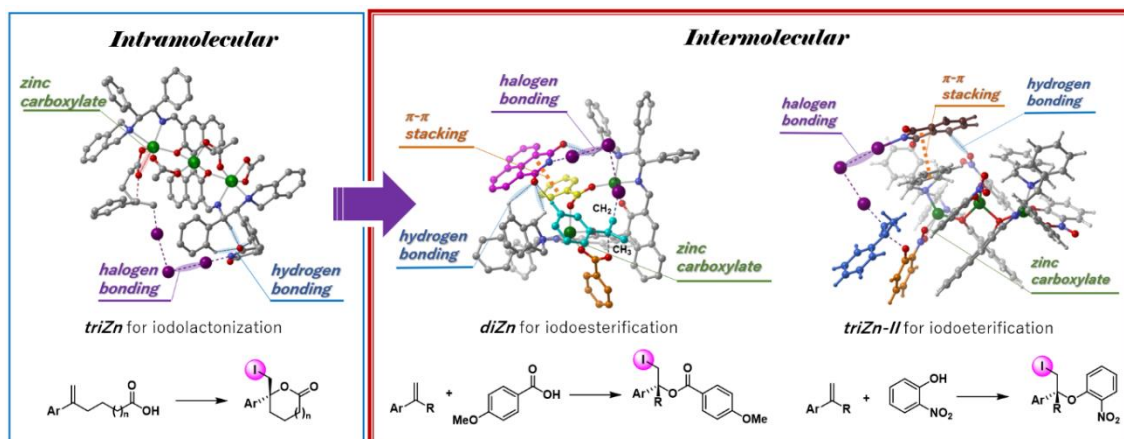


図 8. 分子間触媒的不斉ヨードエステル化とヨードエーテル化

遷移状態解析では、金属カルボン酸塩、ハロゲン結合、水素結合、 $\pi$ - $\pi$  スタッキングの 4 種の力に加え、フェノールのオルト位のニトロ基が亜鉛に配位して遷移状態を形成していることが分かった(図 8-右)。

ニトロ基の制約は、基質に制限をもたらす危惧があったが、幸い光学活性ヨードエーテル体を Os/C、ヒドラジン条件に付すことによって、ニトロ基をアミノ基に還元することができ、分子内環化によってモルホリン誘導体を得る有用な変換反応を見出すことができた (図 9)。

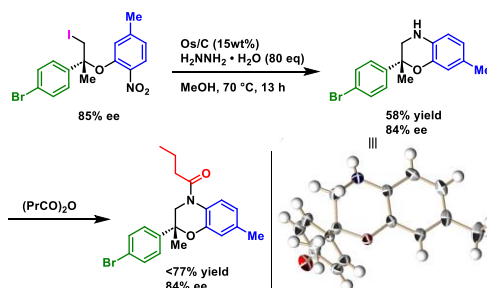


図 9. モルホリン誘導体の合成

## (2) ハロゲン結合を基軸とする触媒反応の開発

2018年、荒井はシコナルカロイド由来の含ヨウ素触媒を開発することで、高立体選択的な不斉 Mannich 型反応の開発に成功した(図10)。世界で初めて、高立体選択性をもたらすハロゲン結合有機触媒の開発であった[*Chem. Comm.* **2018**, *54*, 3847-3850]。

本触媒は、アミン塩基との協調により、多くの不斉触媒反応を適用可能であり、例えば、求核剤のマロノニトリルに対し、求電子剤の *N*-Boc イミンを 2.2 等量に増やすだけで、double Mannich 型反応が進行し、キラル 1,3-ジアミンの触媒的不斉合成が可能になった[*Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 6969-6973]。

また、*N*-Boc  $\alpha$ -ケチミノエステルを用いた研究では、反応機構の詳細に迫る実験を行い、図11に示すように  $^{19}\text{F}$ -NMR を用いる滴定実験により、ヨウ素を含有するハロゲン結合ドナー部位 **A** が、そのプロトン体 **B** よりも基質の *N*-Boc  $\alpha$ -ケチミノエステル(**C**)に高い親和性を有していることを明らかにした[*Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1674-1678]。

さらに、2-アルケニルインドールに対し、ハロゲン結合供与型ヨウ素触媒を作用させ、クロロホルム中室温で攪拌したところ、二量化反応の進行した目的物が高い収率で得られることを見出した(図12)。2-ビニルインドールと 2-スチリルインドールを組み合わせることで、交差型[4+2]環化付加反応が進行し、目的物が高収率で得られた。Bronsted 酸触媒であるトリフルオロ酢酸を交差型[4+2]環化付加反応に適用したところ、非環化体が多く副生した。本結果は、ハロゲン結合触媒が、既存の酸触媒より優れていることを示している事例である。

計算化学を用いる遷移状態解析を行った結果、ヨウ素触媒はインドール3位上の  $\pi$  電子とハロゲン結合を介して会合し、遷移状態の安定化に寄与していることが明らかとなった(図13)。主要なジアステレオマーを与える遷移状態では、インドールの NH プロトンとベンゼン環上の  $\pi$  電子との間の  $\text{N-H}\cdots\pi$  相互作用の存在も示唆された。C-I $\cdots\pi$  型ハロゲン結合の有機合成化学への応用例はなく、未開拓な研究分野である。本研究は、C-I $\cdots\pi$  型ハロゲン結合を触媒化学へ適用した世界初の例となった[*Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 10220-10224]。

以上、本基盤研究(B)では、ハロゲン結合の高次構造、アミン塩基との協働作用、 $\pi$  電子選択的活性化に基づく多彩な触媒反応を達成した。これらの成果は、ハロゲン結合の理解を深め、ハロゲン結合の触媒研究に貢献するものである。

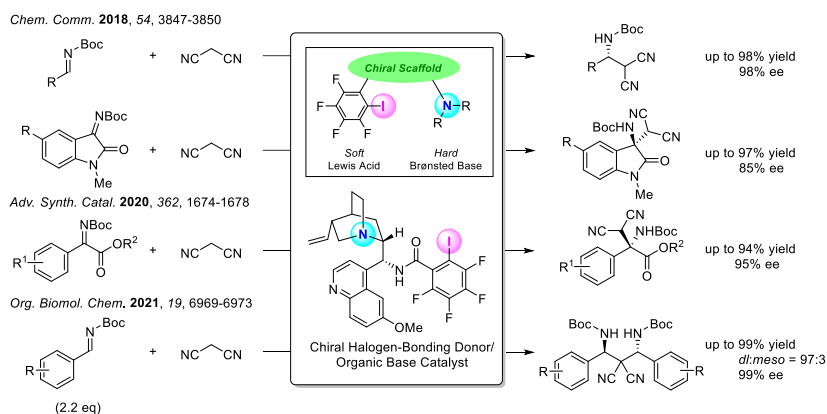


図10. ハロゲン結合とアミン塩基の協奏機能触媒

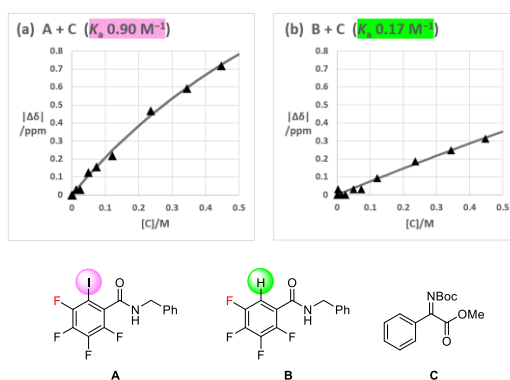


図11.  $^{19}\text{F}$ -NMR を用いた結合定数解析

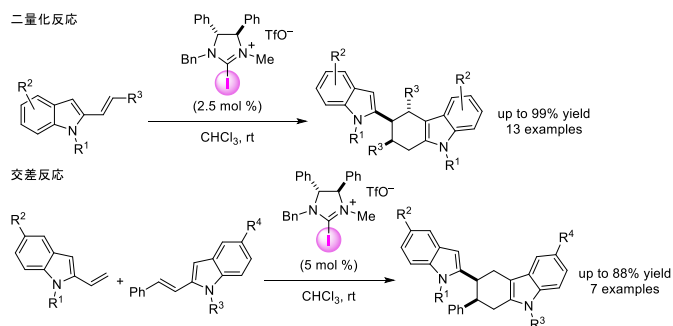


図12. ハロゲン結合触媒を用いる[4+2]環化付加反応

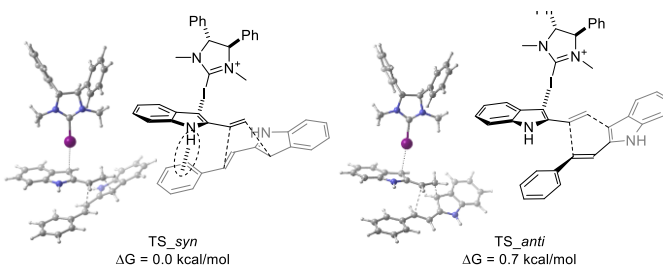


図13. ハロゲン結合触媒による  $\pi$  電子活性化

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Suzuki Takumi K., Yamanaka Masahiro, Arai Takayoshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Intermolecular Catalytic Asymmetric Iodoetherification of Unfunctionalized Alkenes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3872 ~ 3877
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c01490	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogino Eri, Kuwano Satoru, Arai Takayoshi	4. 巻 364
2. 論文標題 Chiral Aminomethylbinaphthol Catalyzed Diastereo and Enantioselective Epoxidation of Trisubstituted Acrylonitriles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Adv. Synth. Catal.	6. 最初と最後の頁 1503 ~ 1506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202200036	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 荒井 孝義	4. 巻 58
2. 論文標題 ハロゲン結合を駆動力とする触媒的不斉ヨードラクトン化	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 923 ~ 927
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.58.10_923	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 荒井 孝義	4. 巻 51
2. 論文標題 ハロゲン結合ドナー触媒を用いる立体選択的有機合成	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 月刊ファインケミカル	6. 最初と最後の頁 5-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishida Yuki, Suzuki Takumi, Takagi Yuri, Amma Emi, Tajima Ryoya, Kuwano Satoru, Arai Takayoshi	4. 巻 86
2. 論文標題 A Hypervalent Cyclic Dibenziodolium Salt as a Halogen Bond Donor Catalyst for the [4+2] Cycloaddition of 2 Alkenylindoles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemPlusChem	6. 最初と最後の頁 741 ~ 744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cplu.202100089	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogino Eri, Nakamura Ayu, Kuwano Satoru, Arai Takayoshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Chiral <i>C</i> <sub>2</sub> -Symmetric Aminomethylbinaphthol as Synergistic Catalyst for Asymmetric Epoxidation of Alkylidenemalononitriles: Easy Access to Chiral Spirooxindoles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1980 ~ 1985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c04245	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuwano Satoru, Ogino Eri, Arai Takayoshi	4. 巻 19
2. 論文標題 Enantio- and diastereoselective double Mannich reaction of malononitrile with <i>N</i> -Boc imines using quinine-derived bifunctional organoiodine catalyst	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 6969 ~ 6973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D10B00796C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuwano, S.; Nishida, Y.; Suzuki, T.; Arai, T.	4. 巻 Adv. Synth. Catal.
2. 論文標題 Catalytic Asymmetric Mannich-Type Reaction of Malononitrile with <i>N</i> -Boc $\alpha$ -Ketiminooesters Using Chiral Organic Base Catalyst with Halogen Bond Donor Functionality	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Adv. Synth. Catal.	6. 最初と最後の頁 1674-1678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202000092	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Arai, T.; Horigane, K.; Suzuki, T. K.; Itoh, R.; Yamanaka, M.	4. 巻 59
2. 論文標題 Catalytic Asymmetric Iodoesterification of Simple Alkenes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 12680-12683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202003886	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki, T.; Kuwano, S.; Arai, T.	4. 巻 362
2. 論文標題 Non bonding Electron Pair versus Electrons in Solution Phase Halogen Bond Catalysis: Povarov Reaction of 2 Vinylindoles and Imines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Adv. Synth. Catal.	6. 最初と最後の頁 3208-3212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202000494	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura, A.; Kuwano, S.; Sun, J.; Araseki, K.; Ogino, E.; Arai, T.	4. 巻 362
2. 論文標題 Chiral Dinuclear Benzyliminobinaphthoxy Pd Catalyst for Asymmetric Mannich Reaction of Aldimines and Isatin derived Ketimines with Alkylmalononitriles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Adv. Synth. Catal.	6. 最初と最後の頁 3105-3109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202000447	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ma, J.; Suzuki, T.; Kuwano, S.; Arai, T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Catalytic Asymmetric Chlorination of $\alpha$ -Ketoesters Using N-PFB-Pyridine-Zn(OAc) <sub>2</sub>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Catalysts	6. 最初と最後の頁 1177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/catal10101177	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Arai, T.; Horigane, K.; Watanabe, O.; Kakino, J.; Sugiyama, N.; Makino, H. Kamei, Y.; Yabe, S. Yamanaka, M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Association of Halogen Bonding and Hydrogen Bonding in Metal Acetate-catalyzed Asymmetric Halolactonization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 280-292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2019.01.029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iida, K.; Ishida, S.; Watanabe, T.; Arai, T.	4. 巻 84
2. 論文標題 Disulfide Catalyzed Iodination of Electron-rich Aromatic Compounds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 7411-7417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b00769	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuwano, S.; Suzuki, T.; Yamanaka, M.; Tsutsumi, R.; Arai, T.	4. 巻 58
2. 論文標題 Catalysis Based on C-I Halogen Bonds: Electrophilic Activation of 2-Alkenylindoles by Cationic Halogen-Bond-Donors for [4+2] Cycloadditions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 10220-10224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201903221	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計35件(うち招待講演 5件/うち国際学会 10件)

1. 発表者名 齋藤 孝明、荒井 孝義
2. 発表標題 光学活性ビスイミダゾリジンピリジン 銅触媒を用いるアルキリデンマロノニトリルの不斉ハロイミド化とその展開
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会 (2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Cao Weijie、荒井 孝義
2. 発表標題 1,3-ジヨード-5,5-ジメチルヒダントインを用いる電子豊富なフェノール基質のパラ位選択的なヨウ素化反応
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会 (2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 南波 侑希、荒井 孝義
2. 発表標題 光学活性ビスアミノイミノピナフトール亜鉛複核錯体を用いるフェノールを求核剤とした不斉ヨードエーテル化反応
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会 (2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 古澤 郁実、鈴木 拓己、荒井 孝義
2. 発表標題 トリスベンタフルオロフェニルボラン触媒によるエナミド類のヨードシアノ化
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会 (2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安間 恵未、荒井 孝義
2. 発表標題 光学活性ビスアミノイミノピナフトール亜鉛二核錯体を用いるアルケニルエーテルの分子間不斉ヨードアゾール化
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会 (2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 K. C. Seetha Lakshmi, Takayoshi Arai
2. 発表標題 Development of Chiral BINOL-derived Halogen Bonding with Hydrogen Bonding Catalyst
3. 学会等名 2023 Ajour-Chiba Joint Symposium in Chiba, Japan (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Emi Amma, Takumi Suzuki, Takayoshi Arai
2. 発表標題 Development of Highly Enantioselective Iodofunctionalization with Zn-multinuclear complex
3. 学会等名 5th International Symposium on Halogen Bonding (ISXB5) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takayoshi Arai, Noriyuki Sugiyama, Kodai Horigane, Takumi K. Suzuki, Ryosuke Itoh, Shinnosuke Yabe, Yuto. Kamei, Masahiro Yamanaka
2. 発表標題 Multinuclear Zinc Catalysts for Asymmetric Iodofunctionalization of Alkenes: Challenge from Intra- to Intermolecular Reaction
3. 学会等名 5th International Symposium on Halogen Bonding (ISXB5) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安間恵未、荒井孝義
2. 発表標題 光学活性ビスアミノイミノピナフトール亜鉛複核錯体を用いるアルケニルエーテルの分子間不斉ヨードアゾール化
3. 学会等名 第51回複素環化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安間恵未、鈴木拓海、山中正浩、荒井孝義
2. 発表標題 ビスアミノイミノピナフトール亜鉛三核錯体を触媒とする分子間不斉ヨードエーテル化反応
3. 学会等名 第25回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 荒井 孝義
2. 発表標題 ヨウ素の高機能化：ハロゲン結合によって駆動する協奏機能不斉触媒
3. 学会等名 第24回ヨウ素学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木 拓海、荒井 孝義
2. 発表標題 光学活性ビスアミノイミノピナフトール亜鉛錯体を触媒とする分子間不斉ヨードエーテル化反応
3. 学会等名 第24回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takayoshi Arai
2. 発表標題 Halogen-bonding in Catalytic Asymmetric Iodolactonization and Iodoesterification
3. 学会等名 PACIFICHEM 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安間 恵未、荒井 孝義、鈴木 拓海
2. 発表標題 光学活性ビスアミノイミノピナフトール亜鉛複核錯体を用いるアルケニルエーテルの分子間不斉ヨード官能基化
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木 拓海、荒井 孝義
2. 発表標題 光学活性亜鉛錯体を用いるアルケンの分子間触媒的不斉ヨードエーテル化反応と機構解析
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takayoshi Arai
2. 発表標題 HHarmony of Halogen Bonding, Hydrogen Bonding and $\pi$ -Stacking in Metal Acetate-Catalyzed Asymmetric Iodoesterification
3. 学会等名 Molecular Chirality Asia 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takumi K. Suzuki, Kodai Horigane, Ryosuke Itoh, Masahiro Yamanaka, Takayoshi Arai
2. 発表標題 Catalytic Asymmetric Iodoesterification Using Dinuclear Zinc Complex
3. 学会等名 Molecular Chirality Asia 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Yuri Takagi, Kensuke Araseki, Junki Kakino, Takayoshi Arai
2. 発表標題 Catalytic Asymmetric Reactions Using Imidazolidine-containing NCN-Pincer Palladium and Nickel Complexes
3. 学会等名 Molecular Chirality Asia 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Eri Ogino, Satoru Kuwano, Ayu Nakamura, Takayoshi Arai
2. 発表標題 Enantioselective Epoxidation of Alkylidenemalonitrile Using Bis(aminomethyl)binaphthol Catalyst
3. 学会等名 Molecular Chirality Asia 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takayoshi Arai
2. 発表標題 Halogen-bonding in Catalytic Asymmetric Esterification
3. 学会等名 4th International Symposium on Halogen Bonding (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Satoru Kuwano, Yuki Nishida, Takumi Suzuki, Eri Ogino, Takayoshi Arai
2. 発表標題 Catalytic Asymmetric Mannich Reactions Using Chiral Organic Base Catalysts with Halogen Bond Donor Functionality
3. 学会等名 4th International Symposium on Halogen Bonding (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒井 孝義
2. 発表標題 触媒的不斉ヨードエステル化における力の調和
3. 学会等名 日本化学会環境・安全化学・グリーンケミストリー・サステイナブルテクノロジーディビジョン (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荒井 孝義
2. 発表標題 不斉触媒反応場における力の調和 金属、プロトン、ハロゲン、そして - 相互作用
3. 学会等名 触媒学会 第127回触媒討論会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木 拓海、荒井 孝義
2. 発表標題 光学活性ビスアミノイミノピナフトール亜鉛錯体を用いる -メチルスチレンの分子間触媒的不斉ヨードエーテル化反応
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荻野 衣梨、中村 有優、楢野 哲、荒井 孝義
2. 発表標題 ビスアミノメチルピナフトール触媒を用いるアルキリデンマロノニトリルの不斉エポキシ化反応
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木 悠吏、荒井 孝義
2. 発表標題 光学活性三座配位子-金属錯体を用いるアルキリデンマロノニトリルの不斉ハロイミド化反応
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石田俊亮・飯田圭介・渡邊孝道・荒井孝義
2. 発表標題 ジスルフィドをルイス塩基触媒として用いる芳香族ヨウ素化反応の開発
3. 学会等名 第22回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鎌野哲・鈴木拓己・山中正浩・堤亮祐・荒井孝義
2. 発表標題 ハロゲン結合供与型ヨウ素触媒を用いる2-アルケニルインドール誘導体の[4+2]環化付加反応
3. 学会等名 第22回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田有希・鎌野哲・荒井孝義
2. 発表標題 ハロゲン結合ドナー型ヨウ素触媒を用いた不斉マンニッヒ型反応の開発
3. 学会等名 第22回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石田俊亮・木村英嗣・飯田圭介・渡邊孝道・荒井孝義
2. 発表標題 ジスルフィドが促進する芳香族ヨウ素化反応の開発とその展開
3. 学会等名 第78回有機合成化学協会関東支部シンポジウム - 新津シンポジウム -
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takumi Suzuki, Satoru Kuwano, Masahiro Yamanaka, Ryosuke Tsutsumi, Takayoshi Arai
2. 発表標題 Electrophilic Activation of 2-Alkenylindoles through C-I Halogen Bond for [4+2] Cycloaddition
3. 学会等名 第4回精密制御反応場国際シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒井孝義
2. 発表標題 不斉触媒の探索と設計：力の調和が生み出す機能と活性
3. 学会等名 日本薬学会東海支部特別講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木拓己・楢野哲・荒井孝義
2. 発表標題 2-ヨードイミダゾリウム塩を触媒とするイミンと電子豊富オレフィンとの[4+2]環化付加反応
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会 (2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田有希・楢野哲・荒井孝義
2. 発表標題 八口ゲン結合供与型触媒を用いたマロノニトリルと $\alpha$ -ケチミノエステルの不斉マンニヒ型反
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会 (2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒井孝義
2. 発表標題 八口ゲン結合研究の最前線：触媒反応開発から創薬研究まで
3. 学会等名 日本薬学会 第140春季年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 N-(1-シアノ-2-ヨード-1-フェニルアルキル)アミド誘導体及びその製造方法	発明者 鈴木 拓己、荒井 孝義	権利者 千葉大学
産業財産権の種類、番号 特許、2021-120541	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 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	権利者 千葉大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-76939号	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 光学活性ジヒドロキノキサリノニルスピロオキシインドール誘導体およびその製造方法	発明者 荒井孝義、楢野哲、 萩野衣梨	権利者 千葉大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-107451号	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 光学活性ヨード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	権利者 千葉大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-135670号	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件



〔その他〕

千葉大学大学院理学研究院化学研究部門有機合成化学(荒井)研究室ホームページ  
<https://smarc.chiba-u.jp/socl/>  
 千葉大学ソフト分子活性化研究センターホームページ  
<https://smarc.chiba-u.jp/>  
 千葉大学千葉ヨウ素資源イノベーションセンターホームページ  
<https://ciric.chiba-u.jp/>  
 千葉大学大学院理学研究院化学研究部門有機合成化学研究室  
<https://smarc.chiba-u.jp/socl/index.html>  
 千葉大学ソフト分子活性化研究センター  
<https://smarc.chiba-u.jp/index.html>  
 千葉大学千葉ヨウ素資源イノベーションセンター  
<https://ciric.chiba-u.jp/>  
 有機合成化学研究室  
<https://smarc.chiba-u.jp/socl/index.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	飯田 圭介  (Iida Keisuke)  (70719773)	千葉大学・大学院理学研究院・助教   (12501)	
研究 分 担 者	鎌野 哲  (Kuwano Satoru)  (50733531)	千葉大学・大学院理学研究院・特任助教   (12501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関