

ヨウ素工業とハロゲン結合

Iodine Industry and Halogen Bonding

海宝 龍夫*
Tatsuo Kaiho*

はじめに

ヨウ素の化学ならびにヨウ素工業において、最近ハロゲン結合という概念が注目されている^{1,2)}。2022年11月6日～10日には、千葉県木更津市かずさアカデミアホールで第5回ハロゲン結合国際シンポジウムが、アジアで初めて開催された³⁾。ハロゲン結合とは、ハロゲン原子とルイス塩基の非共有結合性の相互作用のことを言う。フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の4種類のハロゲンのなかでも、ヨウ素が最も強いハロゲン結合能をもち、工業的にも注目されている。本稿では、すでに製品化されているヨウ素製品ならびに開発中のヨウ素製品をハロゲン結合の視点から概説する^{4,5)}。

1. ハロゲン結合の歴史

1969年にノーベル化学賞を受賞したHasselは、X線構造解析により1,4-ジオキサンと分子状臭素の付加体が直線状に配列していることを1954年に報告している(図1)⁶⁾。これがハロゲン結合の存在を結晶学的に証明した最初の

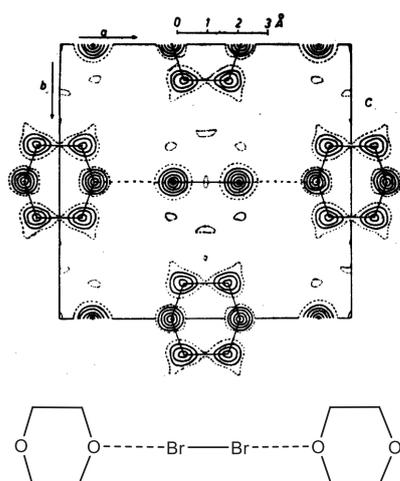


図1 ジオキサン・臭素錯体のX線構造解析(John Wiley & Sonsより許可を得て転載)

発見である。

しかし、その後の数十年間は、このようなハロゲンの相互作用にあまり関心が集まることはなかった。1970年代になってハロゲン結合という用語が用いられ、1998年には、Resnatiらによってポリフルオロ炭化水素のハロゲン結合に基づく自己組織化によって形成された共結晶が報告され、ハロゲン結合への興味が高まった。2014年にResnatiらによって第1回ハロゲン結合国際シンポジウムがイタリアで開催された。その後、第2回大会(スウェーデン)、第3回大会(米国)、第4回大会(南アフリカ WEB)と続き昨年第5回大会が日本で開催された。

2. ハロゲン結合の定義と論文数

国際純正・応用化学連合(IUPAC)は、2013年にハロゲン結合(XB)がハロゲン原子(ルイス酸)とルイス塩基(LB)の非共有結合性の相互作用であると定義した⁷⁾。ハロゲン結合付加体ではその結合角は、ほぼ180°で直線状に配列している(図2)。またハロゲン結合におけるルイス酸は、ハロゲン結合供与体(電子受容体)と呼ばれる。フッ素、塩素、臭素、ヨウ素いずれのハロゲン原子もハロゲン結合に関与し、 $F < Cl < Br < I$ の順でヨウ素原子が最も強いハロゲン結合を示すことが知られている。図3に示すとおり、過去10年間でハロゲン結合に関する研究報告数が急速に増加した。そのなかでもヨウ素にかかわる研究例が最も多い。

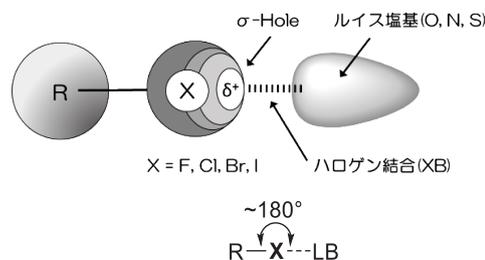


図2 ハロゲン結合の図式モデル

3. ヨウ素系殺菌剤とハロゲン結合

ヨウ素を含有する代表的な殺菌剤としてポビドンヨード(図4)があるが、その製造法や効能発現にハロゲン結合が関与している。ポビドンヨードは従来、含水ポビド

* 株式会社同資源(263-8522 千葉県稲毛区弥生町1-33 千葉大学千葉ヨウ素資源イノベーションセンター(CIRIC))

* Godo Shigen Co., Ltd. (CIRIC, Chiba University, 1-33 Yayoicho, Inage-ku, Chiba 263-8522, Japan)

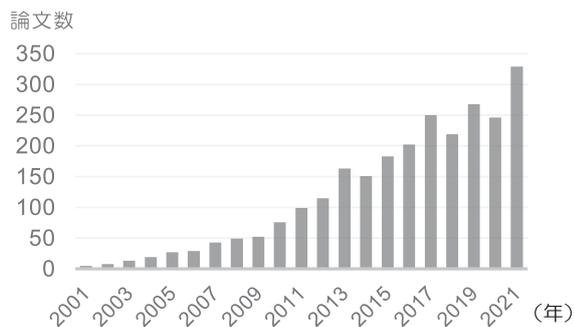


図3 ハロゲン結合に関連した研究報告

ン(PVP)とヨウ素(I₂)を混合し加熱することで製造されてきた。ポビドンヨード(PVPI)の構造としては、図4のような錯体構造が提案されている。最近、当社ではPVPIの新たな製造法を開発した。新規製造法ではPVPとヨウ素を混合した後、ヨウ化水素ガスを吹き込んでPVPIを製造する。この方法によりPVPヨウ素錯体が穏和な条件で効率よく製造できるようになった⁸⁾。

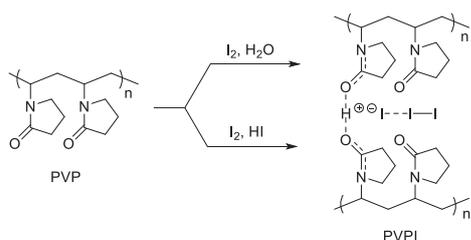


図4 ポビドンヨードの製造とハロゲン結合

2020年の新型コロナウイルス COVID-19の世界的な感染拡大後、ポビドンヨード(PVPI)によるSARS-CoV-2不活化に関心が集まり、その不活化効果が報告がされている⁹⁾。我々はPVPIの主要構成成分であるヨウ素、ヨウ化物イオン、複合体ヨウ素(三ヨウ化物イオン、ポビドンヨード)などの異なる形態のヨウ素について、SARS-CoV-2に対する不活化効果を検証した。その結果、複合体ヨウ素は図5に示すようなハロゲン結合による直接的なウイルスタンパク質の不活化が起きていることが推定された。

4. ハロゲン結合能のある医薬品とアミノ酸の合成

ヨウ素を含有する医薬品の数は限られているが、レボチロキシン(甲状腺ホルモン)、イドクスウリジン(抗ウ

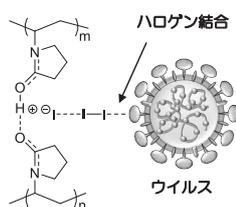


図5 ポビドンヨードとウイルスのハロゲン結合(日本防菌防黴学会の許可を得て転載)

イルス剤)、アミオダロン(抗不整脈剤)、イオパミドール(X線造影剤)などがある(図6)¹⁰⁾。これらの医薬品の生理活性あるいは副作用には、ヨウ素とタンパク質とのハロゲン結合相互作用が深く関係している。

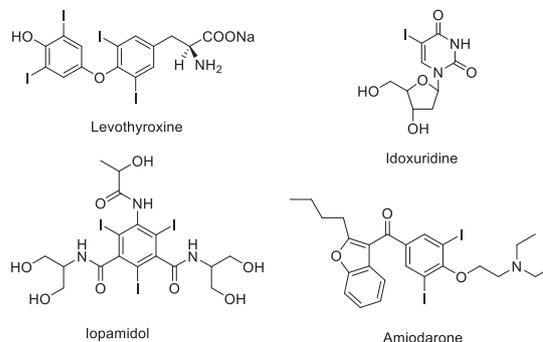


図6 主なヨウ素含有医薬品

甲状腺ホルモンであるトリヨードサイロニン(略称T₃)とサイロキシシン(略称T₄)は、ヒトの全身の代謝を制御しており、そのバランスが崩れると肥満、高コレステロール血症、糖尿病、アミロイド形成などの様々な病気の原因になる。T₃、T₄甲状腺ホルモンの活性発現には、輸送蛋白トランスサイレチン(甲状腺ホルモン受容体)のペプチドのカルボニル基と、甲状腺ホルモンのヨウ素原子のハロゲン結合が関与していることを指摘されている。サイロニン誘導体のヨウ素原子の置換数とRNAアプタマーに対する結合活性について報告されており、図7のとおりヨウ素置換基が多いほど結合性は高い¹¹⁾。国内で開発され米国で製品化されたMEKI阻害剤Trametinib(JT)でも、開発段階でその活性とハロゲン結合能(F < Cl < Br < I)と抗悪性腫瘍活性には高い相関が見られた(図8)。また、最近非天然型アミノ酸をベースにしたペプチド医薬品への関心が高いが、我々はハロゲン結合能を有するペンタフルオロヨードアラニン(PFIA)を合成した(図9)¹²⁾。今後医薬品開発への利用が期待される。

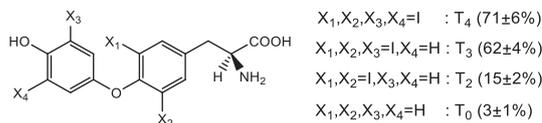


図7 甲状腺ホルモンのRNAアプタマー結合性

5. ハロゲン結合を利用した重合制御

高分子化学分野でもハロゲン結合に注目が集まっている。ヨウ素化合物は炭素-ヨウ素結合の解離エネルギーが低く、容易にラジカル的に開裂する。ヨウ素化合物を重合開始剤あるいは連鎖移動剤として利用した重合反応は「ヨウ素移動重合」と呼ばれる¹³⁾。

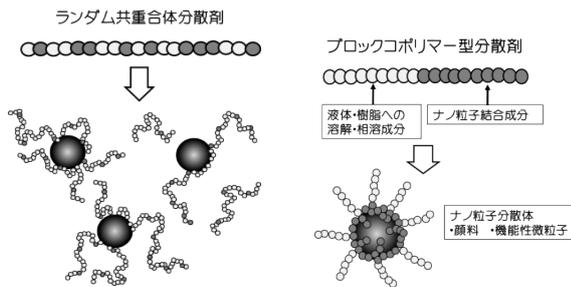


図14 ランダム共重合体分散剤(左)とブロック共重合体分散剤(右)の分散イメージ

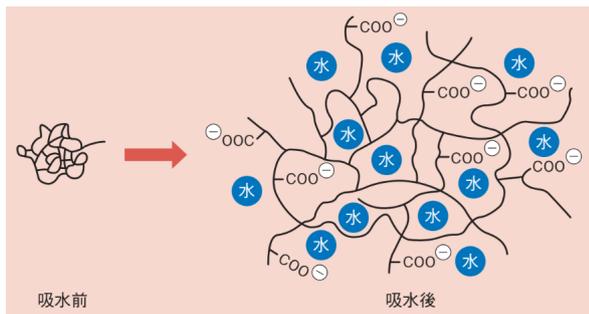


図15 SAPの構造(三洋化成より許可を得て転載)

る(図15)。

現在、主流となっているSAPの工業的製法は、アクリル酸(塩)と架橋剤を水溶液中に一括に仕込みフリーラジカル架橋重合させる水溶液重合法である。重合温度幅の広い断熱重合などが工業化されているが、分子量分布が広くなりやすい。従来のフリーラジカル重合では、成長ラジカルの反応性が極めて高く再結合や不均化による停止反応を併発し、精密構造制御には不向きな面があった。

一方、ヨウ素移動重合では、成長ラジカルをヨウ素が適切な保護基となって可逆的に保護し、脱保護、モノマー付加、保護の繰り返しにより停止反応を抑制しながらポリマー鎖が均等に成長する。その結果、一次ポリマー鎖の分子量の均一化やポリマー鎖当たりの架橋基導入量の均質化が可能となり、網目構造の均一化し、従来系と比べて吸水性能が大幅に向上したSAPが開発された(図16)。

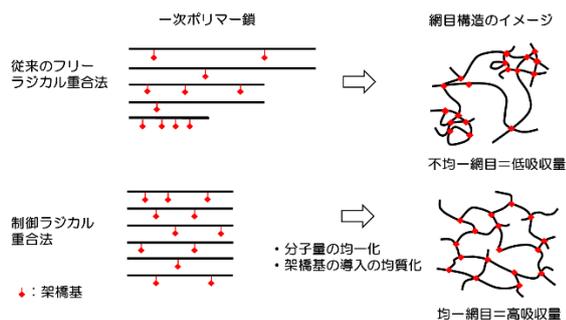


図16 SAPの構造と吸水性

以上のように、ハロゲン結合はすでに製品化されたヨウ素化合物ならびに開発中のヨウ素化合物の機能と深く結びついている。今後さらにハロゲン結合の概念がヨウ素利用研究に活用されることを期待する。

(2022年12月13日受理)

文献

- 1) 海宝龍夫, *SIS Lett.*, **19**, 2(2018)
- 2) 海宝龍夫, *ペトロテック*, **42**(12), 886(2019)
- 3) <https://fiu-iodine.org/isxb5/>
- 4) P. Metrangolo, G. Resnati, Eds., *Halogen Bonding II: Impact on Materials Chemistry and Life Sciences, Topics in Current Chemistry Series*, vol. 359, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (2015)
- 5) G. Cavallo, P. Metrangolo, R. Milani, T. Pilati, A. Priimagi, G. Resnati, G. Terraneo, *Chem. Rev.*, **116**, 2478(2016)
- 6) O. Hassel, J. Hvoslef, *Acta Chem. Scand.*, **8**, 873(1954)
- 7) G. R. Desiraju, P. S. Ho, L. Kloo, A. C. Legon, R. Marquardt, P. Metrangolo, P. Politzer, G. Resnati, K. Rissanen, *Pure Appl. Chem.*, **85**, 1711(2013)
- 8) 特願 2022-111563
- 9) 尾野本浩司, 米山光俊, 浅倉聡, 松本伸一, 海宝龍夫, *日本防衛防衛学会誌*, **50**(3), 97(2022)
- 10) 海宝龍夫, *トコトンやさしいヨウ素の本*, 日刊工業新聞社版(2014)
- 11) D. Leévesque, J.-D. Beaudoin, S. Roy, J.-P. Perreault, *Biochem. J.*, **403**(1), 129(2007)
- 12) 特願 2022-044612.
- 13) 宮本充彦, 海宝龍夫, 「重合開始剤, 硬化剤, 架橋剤の選び方, 使い方とその事例」, 技術情報協会出版, 18(2021)
- 14) 建元正祥, *高分子論文集*, **49**(10), 765(1992)
- 15) 後藤淳, *ファインケミカル*, **44**(11), 32(2015)
- 16) 宮本充彦, 海宝龍夫, 後藤淳, *ファインケミカル*, **45**(12), 53(2016)
- 17) M. Tanishima, A. Goto, L. Lei, A. Ohtsuki, H. Kaji, A. Nomura, Y. Tsujii, Y. Yamaguchi, H. Komatsu, M. Miyamoto, *Polymers*, **6**(2), 311(2014)
- 18) A. Goto, A. Ohtsuki, H. Ohfuji, M. Tanishima, H. Kaji, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 11131(2013)
- 19) 後藤淳, 宮本充彦, 小松弘人, 山口優, 實川拓也, 第63回高分子学会年次大会要旨, IF13(2014)
- 20) 後藤淳, 宮本充彦, 小松弘人, 山口優, 實川拓也, 特開 2016-053097
- 21) 嶋中博之, *産学連携ジャーナル*, **11**(6), 15(2015)
- 22) 宮島徹, *三洋化成ニュース冬 No. 517*(2019)
- 23) T. Miyajima, Y. Matsubara, H. Komatsu, M. Miyamoto, K. Suzuki, *Polymer J.*, **52**, 365(2020)

PROFILE

海宝龍夫 株式会社同資源・上席アドバイザー
 【経歴】1976年大阪大学大学院工学研究科修了。1976年三井東圧化学(現三井化学)入社, マサチューセッツ工科大学客員研究員, 千葉大学客員教授, 三井化学合成化学研究所主席研究員, 関東天然瓦斯開発株式会社理事を経て現職。【専門】有機合成化学, ヨウ素化学。【連絡先】e-mail: tkaiho0209@gmail.com