



水をヒドロキシ源として利用可能な有機メディエーターによる  
触媒的フェノール合成法の開発  
Catalytic phenol synthesis mediated by 2-pyridones with water as  
hydroxyl source

片桐琴音、栗山正巳、山本耕介、尾野村治（長崎大院医歯薬）

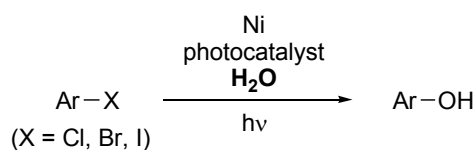
フェノール類は、様々な生物活性物質に含まれる重要な部分構造であり、ビルディングブロックとしても用いられる。ハロゲン化アリールやアリールボロン酸をアリール源とした合成法が報告されているが、その多くが遷移金属を必要とするためコストや安全性、希少元素の枯渇といった点において問題が生じ得る。一方、理想的なヒドロキシ源である水を用いた手法も報告されているが、医薬品合成等において残留許容量の厳しい遷移金属を必要とする (Scheme 1)。

近年、低毒性で合成や取扱いが容易な超原子価ヨウ素がアリール化剤として盛んに利用されており、メタルフリー条件におけるフェノール合成にも用いられている<sup>2)</sup>。しかし、この合成法は基質により手法を選択しなければならず、酸化剤やフッ素イオン源を必要とするために基質一般性や官能基共存性においても改善の余地がある。

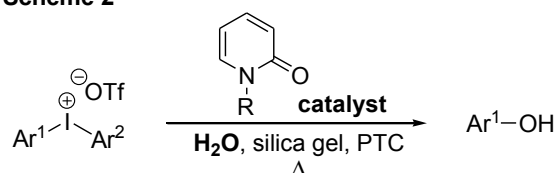
当研究室は、超原子価ヨウ素を用いた 2-ピリドン類の選択的 *N*-アリール化および *O*-アリール化法を報告している<sup>3)</sup>。今回我々は、この手法を基盤として *N*-置換 2-ピリドン類と超原子価ヨウ素とのカップリングによりピリジニウム塩を形成し、これを分解することによりフェノールを合成できるものと期待した。また、系中にて 2-ピリドン類が再生できれば、ピリドン類を有機分子触媒として用いる触媒的合成も可能になると考えた。これらの観点から、メタルフリー条件下における水をヒドロキシ源としたフェノールの触媒的合成法の開発に着手した (Scheme 2)。

まず、初期検討として、2-ピリドン類を用いた際の反応性や一般性に関する調査を行った。その結果、電子的特性や構造的特性が異なる様々な基質に適用可能であり、2-ピリドン類は優れたメディエーターとして機能し得ることが明らかとなった。続いて、ピリドン類の当量を低減し、ヒドロキシ源として水を用いる触媒的合成法の開発を行った。種々検討したところ、相間移動触媒とシリカゲルを共存させることによりピリドン類を 10 mol% まで低減しても高収率でフェノールを得ることに成功した。

Scheme 1



Scheme 2



<参考文献>

- 1) Xue, D. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1968.
- 2) Olofsson, B. *et al. Org. Lett.* **2018**, *20*, 1785.
- 3) Onomura, O. *et al. Chem. Sci.* **2020**, *11*, 8295.

発表者紹介

氏名 片桐琴音（かたぎりことね）  
所属 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
生命薬科学専攻  
学年 D1  
研究室 医薬品合成化学分野

