



メタルフリー条件における水分子をヒドロキシ源とした
触媒的フェノール類合成法
Catalytic synthesis of phenols with water as a hydroxyl source
under metal-free conditions

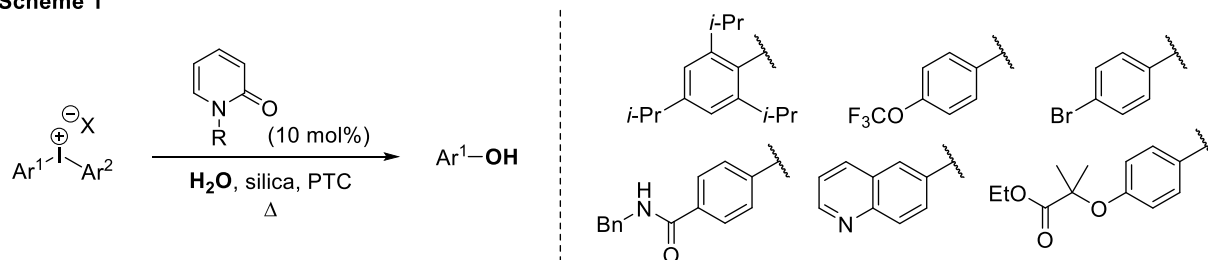
片桐琴音、栗山正巳、山本耕介、尾野村治（長崎大院医歯薬）

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。古典的なフェノール合成法としてジアゾニウム塩の加水分解による手法が報告されているが、酸性条件での反応であり、ジアゾニウム塩は大スケールにおいて取り扱いに注意が必要である¹⁾。続いて、ハロゲン化アリールを原料とする手法が報告された²⁾。利便性に優れた手法であるが、その多くが遷移金属触媒と塩基を必要とするために金属残留や基質一般性に問題が生じる。一方、穏和な条件においてヒドロキシ源として水を用いる手法もいくつか報告されているが³⁾、いずれも遷移金属を必要とする。

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試薬として盛んに利用されている。当研究室においても、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⁴⁾。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。このとき、系中において 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法も可能になると考えた。これらの観点から、メタルフリー条件における水をヒドロキシ源としたフェノール類の触媒的合成法の開発に着手した (Scheme 1)。

まず、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うべく、2-ピリドン類を 1 当量用いてピリジニウム塩の分解を塩基にて行う初期検討を実施した。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手法の開発を行った。種々検討したところ、相間移動触媒とシリカを共存させることにより 2-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。本手法は穏和な条件下で実施可能な一般性に優れた手法であることが明らかとなった。

Scheme 1



<参考文献>

- 1) T. Cohen. *et al. J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2053.
- 2) S. Xia. *et al. J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 13493.
- 3) D. Xue. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 1968.
- 4) O. Onomura. *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 博士後期課程 2 年
研究室 医薬品合成化学分野

