

銅触媒によるカップリング反応を利用した含フッ素イソクマリンの合成

(東農工大院工¹⁾) ○坂上晴紀¹・坪内 彰¹・齊藤亜紀夫¹

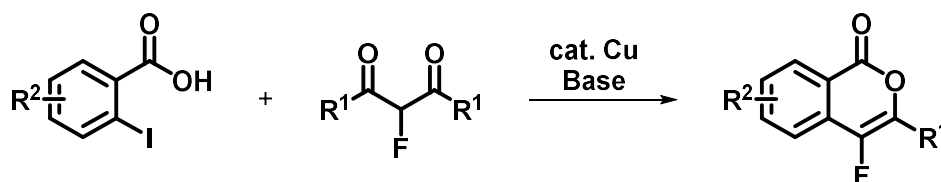
Synthesis of Fluorinated Isocoumarins by Copper-Catalyzed Coupling Reaction (¹*Grad. Sch. Eng., Tokyo Univ. Agric. Tech.*) ○Haruki Sakagami,¹ Akira Tsubouchi,¹ Akio Saito¹

Since organofluorine compounds have been widely applied in the fields of medicinal, agrochemical, and material chemistry due to their unique properties, the development of their synthetic methods is an important research theme. However, synthetic methods of fluorinated isocoumarins are limited to methods based on intramolecular cyclization and carbon monoxide insertion reactions and the number and positions of fluorine substitutions are restricted. Therefore, on the basis of Xi's isocoumarin synthesis, we investigated the synthesis of fluorinated isocoumarins by tandem coupling-cyclization-deacylation reaction of 2-halobenzoic acids and 2-fluoro-1,3-diketones. As a result, it was found that the desired 4-fluoroisocoumarins were obtained in good yield from 2-iodobenzoic acids and 2-fluoro-1,3-diketones using a copper catalyst and a base. The synthesized 4-fluoroisocoumarin is also useful as a synthetic intermediate and can be derived into other organofluorine compounds.

Keywords : Fluorinated Heterocycles; Isocoumarins; Copper; Coupling Reaction

有機フッ素化合物はユニークな性質を有することから、医農薬化学や材料科学の分野で幅広く応用されているため、その合成法の開発は重要な研究課題である。しかし、含フッ素イソクマリンの合成法は、分子内環化反応や一酸化炭素挿入反応を基盤とする手法に限られており、フッ素の置換位置や数は制限されている¹⁾。そこで我々は、Xi らによるカップリング反応を基盤とするイソクマリン合成法²⁾の知見を基に、2-ハロ安息香酸と 2-フルオロ-1,3-ジケトンのカップリングー環化ー脱アシル化反応による含フッ素イソクマリンの合成について検討した。

その結果、2-ヨード安息香酸と 2-フルオロ-1,3-ジケトンとの混合物を、銅触媒存在下、塩基で処理することで、目的の 4-フルオロイソクマリンが良好な収率で得られることが明らかとなった。また、合成した 4-フルオロイソクマリンは合成中間体としても有用であり、他の有機フッ素化合物に誘導できた。詳細な検討結果については本年会で述べる。



1) (a) Y. V. Zonov, V. M. Karpov, T. V. Mezhenkova, *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1103; (b) T. Yata, Y. Nishimoto, K. Chiba, M. Yasuda, *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 8288; (c) 坂上晴紀, 坪内 彰, 齊藤亜紀夫, 第 46 回フッ素化学討論会, **2023**, O-12.

2) S. Cai, F. Wang, C. Xi, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2331.