芳香族フッ素化合物の合成と反応

小林 義郎*・熊 懷 稜 丸*

Syntheses and Reactions of Aromatic Fluorine Compounds.

Yoshiro KOBAYASHI* and Itsumaro KUMADAKI*

I. はじめに

最近10数年のうちに含フッ素有機化合物の化学は、米国、英国、ソ連を中心に急速な進展をとげ、単行本¹⁾はもちろん、いくつかのシリーズもの²⁾まで出版されている。わが国でも舟阪氏による成書³⁾のほか、雑誌の特集号が3度編まれているが⁴⁾、研究そのものはあまり盛んであるとは云えない現状である。今までフッ素がいろいろな特殊性から、一般有機化学者に敬遠されたのは無理もないことだが、含フッ素化合物の合成法の進歩と反応性の解明が進み、とくに局外者をちゅうちょさせていた技術的な問題のかなりの部分が解決された今日、フッ素化学はもっと一般化され、気楽に取り扱われるべき段階に到達しているといえよう。本稿はそのような考えに基づいて、最も基礎的な分野の一つである芳香族フッ素化合物の合成と反応を中心に、従来の方法や理論を参照しつつ、最近の進歩を追ってみることにする。とくにこの数年来の興味ある話題であるペルフルオル芳香族化合物の合成と反応、従来ほとんど反応しないと考えられていたトリフルオルメチル基（以下例外を除き CF_3 基と記す）そのものの反応、また光化学反応による特異な化合物の単離などについては多少詳しく述べる。

II. 合 成 法

1. アリールフルオリド類の合成 アリールフルオリド類とは芳香環上に直接フッ素原子の存在する化合物の総称である。

i. Shiemann 反応 この古典的反応は最近まで芳香核の任意の位置へフッ素を導入する唯一の一般的方法であった。式〔1〕に示すようにアリールジアゾニウム塩の熱分解によるもので、古くは“Organic Reactions”に総

説がある⁵⁾。最近の進歩としては、これをステロイドに応用したり⁶⁾、 BF_4^- のかわりに PF_6^- や SbF_6^- を用いる例がある。 PF_6^- 塩は BF_4^- 塩に比し安定で取り扱いが容易であり⁷⁾、 SbF_6^- 塩は電子吸引性置換基を有するものの収率をいちじるしく向上させる利点がある⁸⁾。

また従来の熱分解法に対し、光分解でも目的物を得ることが明かになった。これは反応が室温でも進行する点で優れている⁹⁾。

ii. 置換反応による方法 芳香核上の既存のハロゲン原子をフッ素にかえる方法であるが、ハロゲン原子は電子吸引性置換基により活性化されている必要がある。

この方法は aprotic solvent の開発に伴って応用面が拡大されたもので¹⁰⁾脱離基としてはハロゲンのみならず、 OTs 、 NR_3 なども用いられている。核酸領域における例を式〔4〕¹¹⁾、〔5〕¹²⁾に示す。

* 東京薬科大学 ( )

* Tokyo College of Pharmacy ( )

またポリクロル体からポリフルオル体を合成するには、高温高压で行なうなどの進歩があり、これらについては石川氏の詳しい総説¹³⁾がある。ここでは最近の一例(式〔6〕)を示すに止める¹⁴⁾。

複素環のポリフッ素化合物については Chambers ら¹⁵⁾ および Haszeldine ら¹⁷⁾ によって広範に検討されている。

この他ポリフルオルジアザナフタレン類についても報告がある^{18~20)}。以上の例は無溶媒下の反応であるが、溶媒を用いると選択的に stepwise に交換反応がおきる(式〔10〕,〔11〕)。

なお交換に用いる金属フッ化物の金属は次のようなもので、不等号は活性度の順序を表わす²³⁾。また水を含むものでは活性がいちじるしく落ちる。一般には Cs や Rb は高価であり K 塩で十分である。

また ^{19}F の NMR によりヘキサクロルベンゼンの反応を追跡した式〔12〕のごとき例がある²⁴⁾。

この実験でフッ素原子は *o*-および *p*-位の S_{N} 活性を低下させ、その結果 *m*-体が多く生じたことがわかる(原因については反応性の項参照)。

また式〔13〕のような異常反応の例もある²⁵⁾。これはベンザイン中間体を経るものと考えられ、*m*-位に F が入る傾向がある。

iii. 直接フッ素化法 この場合の直接とはフッ素原子の芳香核の水素との直接置換または核への直接付加を意味する。

a. F_2 による方法 他のハロゲン分子と異なりフッ素分子は反応性が異常に高く、爆発的に有機化合物と反応するため、従来ほとんど用いられなかったが、最近窒素ガスなどで希釈して(5~10倍)低温で通じる方法により成功するようになり、ペルフルオル芳香族化合物の合成法としてよく用いられるようになった(式〔14〕²⁶⁾,〔15〕²⁷⁾)。

とくに Grakauskas は -35°C でアセトニトリル溶媒を用い 2,3 のベンゼン類の直接フッ素化に成功した²⁸⁾。

b. 電解法 HF 中を行なう電解フッ素化は Simons �らにより主に脂肪族化合物について開拓されたが²⁹⁾、芳香環についての例はあまりなく、ポリフルオルベンゼン類などに導いた例としては電解還元によるものがある(式 [17]³⁰⁾。

c. 無機フッ化物を用いる法 フッ素がその特性を発揮して希ガスであるキセノン (Xe) と XeF_2 のような化合物を作ることが発見されたのはまだ記憶に新しいが、この化合物が F の担体としてフッ素化に用いられた例がすでにでている³¹⁾。

式 [18] の反応は CCl_4 中で行なっているが気相で行なった例もある³²⁾。

Tatlow らはコバルト化合物を用いているいろいろのフッ素化を研究し工業化にも成功している³³⁾。

最近の例としては式 [20], [21], [22] のごときものがある^{34~36)}。

iv. その他のフッ素導入法 芳香核へフッ素を導入する新反応はフッ素化学の宿題の一つとしていまだに探求されている。あまり一般的ではないが芳香核の望む位置へのフッ素導入に成功した例としてフェニルフルオルホルメイトの熱分解がある³⁷⁾。

また触媒を用いる脱カルボニルによる方法として式 [24] のような例がある。しかしこの方法は ArCOCl より

り ArCl を生成するには有利であるが、フッ素の場合は錯体の不活性化を起こすので実用性は少ない³⁸⁾。

日本特許に式 [25] のような方法もあるが、これは置換反応の一種とも考えられる³⁹⁾。

v. 閉環反応による合成法 以上述べて来たのは芳香核へフッ素原子を導入する方法であるが、この項で述べるのは、すでにフッ素原子が芳香核上にあるものを原料とする方法で、主として複素環化合物の合成に用いられるものである。最近は Diels-Alder 型の付加反応によるものも現われ、応用範囲が拡大された。大体三つの型に分類して示すことにする。

a. ポリフルオルベンゼン誘導体からの合成 次に列挙する式 [26] 以下の例はポリフルオルベンゼン核のフッ素またはハロゲン原子が分子内の求核試薬と反応するものである。

b. ベンザイン中間体による方法 ベンザインの生成方法として Li 化合物や Grignard 試薬の熱分解が用いられる。

式 [28] の反応においても、中間に生じたビニルアニオンが *o*-位の F と S_N 反応により交換、閉環する⁴²⁾。

式 [35] の反応での逆 Diels-Alder 反応は PhN₃ の共存により円滑に進行する (式 [36])⁵⁰⁾。

このような S_N 反応をうまく利用した例として式 [30]⁴⁴⁾, [31]⁴⁵⁾, [32]⁴⁶⁾ のようなものもある。

c. Diels-Alder 反応によるもの ペルフルオロシクロヘキサ-1,3-ジエンをジエンとすると、含フッ素芳香族化合物の合成に Diels-Alder 反応を用いることが明かになった (式 [37])⁵¹⁾。

X Y: CF₃, CH₃, CH₂Cl, COOEt
X=H, Y=CF₃, CH₃, CH₂Cl, COOEt
C≡C-H etc

またこのジエンは特異なニトリルと反応して 2-位が置換された 3,4,5,6-テトラフルオリピリジンを生成する (式 [38])⁵²⁾。

vi. 含フッ素カルベン の環化による方法 今まで述べたいずれの方法にも属さぬもので、含フッ素カルベンが環化した後、脱ハロゲンすると考えられる式 [39] のごとき例がある⁵³⁾。

2. ペルフルオールアルキル芳香族化合物の合成 標記の化合物は芳香核にペルフルオールアルキル (R_f) 基が直結するもので、最も簡単なペルフルオールアルキル基は CF₃ 基である。したがって CF₃ 基の導入法を主として論ずればよいとも考えるが CF₃ と n=2 以上の C_nF_{2n+1} とでは Grignard 試薬の例⁵⁴⁾でわかるように CH₃ と C_nH_{2n+1} との関係ほど単純ではないことを念頭に置いておく必要がある。

i. 既存の炭素鎖へのフッ素原子の導入

a. 他のペルハロゲンアルキル基よりの変換 これは最も古くから用いられている方法で、他のハロゲン (主として Cl) を SbF₃ や HF で Sb⁵⁺ 触媒下にフッ素と交換するというものである。典型的な例を示す。

α-位以外のハロゲンは交換されにくく、強い条件を必要とする (式 [41])⁵⁷⁾。

また普通の条件では芳香核上のハロゲンは置換されず側鎖のみ置換される⁵⁸⁾。

式 [42] の反応は原料を作る段階のハロゲン化や HF にたえる置換基を持つものにしか応用できないので、複雑な化合物はすべてベンゾトリフルオライド (Ph-CF₃) から出発して合成しなければならなかった。本反応に用いられる試薬の活性の序列は次の通りである。

これらの反応については総説⁵⁹⁾があるので参照されたい。

b. 四フッ化イオウを用いる方法 1960 年に du Pont 社の研究陣により四フッ化イオウ (SF₄) の簡単な合成法が開発され⁶⁰⁾、さらにその特異な反応性が発見された。すなわちカルボニル基をジフルオルメチレン (CF₂) 基にするほか、カルボキシル基を CF₃ 基に変換するのである⁶¹⁾。

本試薬の一般的应用面や反応機構については、既刊の総説⁶²⁾を参照していただくことにし、ここでは 2, 3 の例を示すにとどめる。

[44] 式の生成物を合成するには従来長い行程を必要としていた。本反応はカルボキシル基またはニトロ基が o-位にあっても立体障害をうけない点で Cl 化合物を変換する方法より優れているが、それらの基が 3 個以上 o-位に並らぶと内側にあるものは COF までしかフッ素化されないという最近の報告がある⁶³⁾ (式 [46]~[48])。

またペルフルオールアルキル基生成への応用例もある⁶⁴⁾。

ヘテロ環へ応用した例としては筆者らによるビス (ト

リフルオルメチル) ピリジンの全異性体 6 種類 (いずれもいちじるしく揮発性) の合成がある⁶⁵⁾。

本試薬の欠点は毒性ガスであり, しかも触媒として HF の共存を必要とするため特殊材質の反応容器を用いなければならぬことである (実験例参照)。

なお SF_4 とほぼ同様の目的に用いる試薬として Ph-SF_3 ⁶⁶⁾ も du Pont の中央研究所で開発されたが実用例に乏しいので省略する。

ii. 新たに炭素-炭素結合を生成する方法 前述の方法は, いずれも既存の炭素鎖にフッ素原子を導入する方法であるが以後に述べる方法はペルフルオルアルキル基またはペルフルオルオレフィンが fluorinated unit として芳香核の炭素と新たに C-C 結合を生成する反応や, 閉環反応により新しく Ar-R_f 型化合物を合成する反応である。

a. ラジカル反応

この反応は主として C_3 以上のヨウ化ペルフルオルアルキルで進行するが, 単一の生成物を得るのは困難である⁶⁷⁾。また光照射により発生する CF_3 ラジカルにより芳香核に CF_3 基を導入する方法もある^{68, 69)}。

b. ニッケルカルボニルを用いる方法 $\text{Ni}(\text{CO})_4$ を用いて脱一酸化炭素反応を伴ったペルフルオルアルキル化の反応例もある⁷⁰⁾。

これらの方法は新たに C-C 結合を作る点で特色を持つが, その導入される位置は必ずしも一定しないのみならず, 条件が比較的強烈なためモノ置換体のほかにポリ置換体も生成するという欠点を有する。

c. 銅錯体を経由する方法 この方法は McLoughlin^{71, 72)} らおよび筆者^{73, 74)} らにより開発されたもので, 芳香核上の希望する位置に確実にペルフルオルアルキル基 (CF_3 基を含む) を導入することができる。

すなわち, 芳香族ハロゲン化合物とヨウ化ペルフルオルアルキルを銅粉の存在下, aprotic solvent 中で加熱する方法で, McLoughlin ははじめ C_3 以上のヨウ化ペルフルオルアルキル (常温常圧で液体) に特有の反応であるとしていたが, 筆者らはスチール製反応管を用いトリフルオルヨードメタン (CF_3I , bp -28°C) でも式 [53] の反応が進行することを示し, 芳香核への CF_3 基導入の道を開いた。また銅粉の性質をも検討し, 新たに沈殿させて作ったものを用いた場合, 最も収率よく反応が進行することを示し, この反応をヘテロ環化合物に応用し, 従来の合成法の長い工程をいちじるしく短縮することに成功した (表 1, 実験例参照)

表 1

原 料	生 成 物	収率 (%)
ヨードベンゼン	ベンゾドリフルオリド	72
<i>m</i> -ヨードトルエン	<i>m</i> - CF_3 -トルエン	68
<i>o</i> -ヨードベンゼン	<i>o</i> -ヘキサフルオリシレン	32
<i>p</i> -ニトロヨードベンゼン	<i>p</i> -ニトロベンゾトリフルオリド	51
2-ヨードキノリン	2- CF_3 -キノリン	60
3-ブロムキノリン	3- CF_3 -キノリン	74
6-ブロムキノリン	6- CF_3 -キノリン	28
1-クロロイソキノリン	1- CF_3 -イソキノリン	30

本反応の機構は式 [55] のように考えられるが, この

際キレート能のよいと考えられる溶媒ほど収率がよいことから中間体は溶媒との錯体として存在すると思われる。

d. 既存のポリフルオル体を原料とする方法 最近, ポリフルオル体にフッ化セシウム (CsF) 存在下ペルフルオルオレフィンを作用せしめポリ (ペルフルオルアルキル) 体に変える方法が開発されている^{75, 76)}。

e. アリールリチウム(またはマグネシウムハライド)とフルオールオレフィンとの反応

式[59],[60]の反応ではオレフィンが導入される。

iii. 閉環による方法

a. 従来法 ペルフルオールアルキル基を有するヘテロ環の合成は従来複雑な閉環反応によっていた(式[61],[62])。

式[61]の生成物を、筆者らは前述の $\text{CF}_3\text{I}-\text{Cu}$ 法を用いて6-ブロムキノリンから1工程で合成した。

b. ヘキサフルオルブチンなどを用いる新方法 ヘキサフルオルブチンを用いた閉環反応の例を示す。

式[63]の生成物の構造については、(5)(6)のような化合物であると誤って報告されたことがある^{83,84}。

これらの例は、いずれも少し古いがフッ素特有の興味深い反応である。

また興味あることに式[65]のような新しい $(4n+2)$ の芳香環が生成する⁸⁶。

多少芳香族とは異なるが興味ある反応として式[66],[67]のような例もある。

式[67]の反応はフラン環から出発してフラン環を得る点ではおもしろい⁸⁸。

式[68]はすでに有名な反応であるが加えておく⁸⁹。

またブチンではないがトリフルオロアセトニトリルを用いた2-トリフルオルメチルピリジンの製法もある⁹⁰。

III. 反 応 性

1. 概説 フッ素は周期律表の第Ⅶ属第2周期に属することからわかるように、高い電気陰性度に基づく強い-I効果を有する。他方フッ素の孤立電子対は2p-軌道にあるため、他のハロゲンに比しC-C二重結合の2p- π 電子と共役しやすく、したがって強い+R効果を有している。フルオルベンゼンを例にとると式〔70〕のようになる。

これを定量的に示すものとしては Hammett の σ 値があるが、Taft はこれを σ_I と σ_R の二つの部分に分けて考えている⁹¹⁾。比較のため他のハロゲンの値とともに表2に示す。これらの数値はフッ素が他のハロゲンに比し -I, +R 両効果とも最大であることをよく示している。

表 2

	σ_m	σ_p	σ_I	σ_R
F	0.34	0.06	0.52	-0.44
Cl	0.37	0.23	0.47	-0.24
Br	0.39	0.23	0.45	-0.22
I	0.35	0.28	0.38	-0.11

このような考え方に対して Murrell は I 効果および p- π の反撥を考えれば R 効果は考えなくてもよいとしている⁹²⁾。この考え方に対する評価はまだ十分にされていないとはいえないが、アリールフルオライドの C-F 結合が割合に置換反応を受けやすいという事実は、もし R 効果ならば C-F 結合が強められるはずなので、この考えを支持するものといえよう。

他方ベンゾトリフルオライドに見られるように CF_3 基は強い *m*-配向性を示す。この原因についてはいろいろの考え方があるが、一長一短があり確定的なものはない。以下順を追って述べることにする。

まず考えられたのは F の誘導効果であるが、*m*-配向性をよりよく説明するためにメチル基に対応して式〔71〕のごとき超共役の考えが Roberts らにより提出された⁹³⁾。

しかしこのような考え方をしなくても式〔71〕のような π -inductive でよいとする考え方もある。すなわち強い誘導効果のためそのつけ根の炭素に陽電荷が集まり、これが *o*-および *p*-位と共役するというものである。

これに対して Sheppard らは Murrell の考えに近いが、フッ素の p 電子がベンゼン系に参与するという説を提出している⁹⁴⁾。図1に示すように積極的に *m*-位に負電荷が集り、その結果 *m*-配向性になるというものである。

図 1

この説に対して Dewar ら^{94,95)}は単に field effect のみでよいとする考えを提唱し、極性効果は *m*-位よりも *p*-位の方に1.2倍くらいよく伝達されることを根拠としているが、これは π -inductive にやや近い考えといえよう。

以上のように反応性を説明するための各種の議論があり、あまり決定的な結論がでていないのは、結局 CF_3 基の関与する反応が十分に知られていないためであり、フッ素化学の未熟さを物語る証拠ともいえよう。

2. アリールフルオライドの反応

i. 親電子反応 フルオルベンゼン類については前述のごとく F 原子は p- π の関与によりベンゼン核に電子を与えるので強い誘導効果から予測されうよりは、かなり高い反応性を示す。すなわち一般の芳香族 S_E 反応において強い *p*-配向性を示す。以下水素原子を持つものと持たぬものに大別して述べることにする。なおフッ素原子の数が少ないものについては一般のベンゼン誘導体とほぼ同様の反応をするので、とくに上げない。

a. 水素原子を持つもの

式〔73〕のような典型的なハロゲン化、スルホン化を受けるほか、Friedel-Craft の条件で式〔74〕に示すような興味ある化合物が合成可能である⁹⁸⁾。

b. ペルフルオル芳香族化合物における反応 ペルフルオル芳香族化合物にも親電子試薬の攻撃は可能であるが、フッ素が陽イオンとして脱離不可能なので、さらに陰イオンが付加した後分解すると考えられる。以下式〔75〕、〔76〕、〔77〕に例を示す^{99,100)}。

またこの機構を支持する data としては式〔78〕のような興味ある反応もある。

なおこれらの反応については Yakobson の総説がある^{101, 102)}。

ii. 求核置換反応 脂肪族では C-F 結合は C-Cl 結合に比し S_N 反応を受けにくい¹⁰³⁾が、芳香族では *o*-または *p*-位の電子吸引基により活性化された場合、フッ素の方が他のハロゲンより活性である。これは律速段階が脂肪族では C-X の解裂段階を含むのに対して、この場合は式〔79〕の第一段階であるからである。

また本反応の応用として、2,4-ジニトロフルオルベンゼンがペプチドの N 末端決定に用いられている。本反応についての詳細は総説¹⁰⁵⁾を参照されたいが、本稿ではモノフルオル体の最近の 2 つの例に触れた後、ポリフルオル化合物について述べる。

a. モノフルオル体の反応

本反応の速度論の検討から律速段階が前半にあることが明らかになった¹⁰⁶⁾。カルボニルによる活性化の例として式〔81〕がある¹⁰⁷⁾。

この場合 F の代りに Cl では反応せず、F が Cl より活性なことを示している。

b. ポリフルオル体の反応 ポリフルオル化合物においては一般に負電荷を最も安定化する型を経由して反応が進行する。以下式〔82〕～〔85〕に最近の例を示す。

一般にペルフルオルナフタレンにおいては β -位が活性である。

式 [86] の例ではアミノ基は、それが存在するベンゼン核を不活性化するのに対し、アミノオキシド基は活性化基として作用することを示している¹¹²⁾。次は溶媒の関与する例で、2級アミンの NH がカルボニルと水素結合を作って進行する場合と NH が溶媒と水素結合を作った場合とにより置換される F が異なる¹¹³⁾。

次に複素環の例に移るが、まずピリジン類の例を示す¹¹⁴⁾。

直接フッ素が置換するのではないが、ポリフルオル化合物であるために生起する反応として式 [90] の例がある¹¹⁵⁾。

これらの例でわかるようにピリジンの 4-位の方が 2-位より活性である。

次に diazine 類の反応を紹介する。

他に $\text{PhS}^\ominus$, $\text{NH}_2^\ominus$ など同一傾向を示す。

式 [92] のヨウ素原子は活性で、さらに各種の置換反応を起す。

以上の 2 例においてはピリジンの場合と同様に、窒素に対してなるべく p -位になるようなフッ素原子から交換反応に関与してゆくという共通点があるが、窒素を 4 級化するとこの傾向は変る¹¹⁷⁾。

式 [94] の例では、この他にアミノ基などとも交換反応を行なうが、MeO 基の o -位で反応が進行するという点で興味がある。

次にジアザナフタレンの例を示す。

これらの例では窒素が2個ある方の環が先に反応する。以上はヘテロ原子で活性化された例であるが、次にヘテロ原子で不活性化された例を示す¹²⁰⁾。

式[97]の例では酸素と共役の位置は不活性化されて5-および7-位の置換体はきわめて少ない。

以上においては、求核試薬として炭素、水素以外のいわゆるヘテロ原子を主として述べたが、カルバニオン、ハイドライドも大体同様の傾向がある。

式[98]の反応はカルボニルの *p*-位で反応する。

iii. ラジカル反応 一般に C-F 結合が強いのでペルフルオルベンゼン類のラジカル反応は付加-脱離機構で進行する¹²⁴⁾。

なお C₆F₅・ ラジカルはヒドラジン体から作られる。

iv. 金属化合物の関与する反応 含フッ素有機金属化合物については詳しい総説¹²⁶⁾があるので、旧い例は典型的なものにとどめ、比較的新しい反応例のみを示すことにする。

一般にペルフルオルアルキルリチウムやマグネシウムハライドは、不安定だが、それに比しペルフルオルアール体の金属化合物は安定で、いろいろな化合物の合成中間体や試薬として有用である。

式[103]はモノリチウム体、式[104]、[105]はジリチウム体の反応である。式[105]の生成物に似た環の別途合成として式[106]のような例もある¹²⁹⁾。

複素環においてもリチウム化合物を生成する¹³⁰⁾。

Grignard 試薬については少し古いが次にまとめる¹³¹⁾。

これらの反応は普通のアリールマグネシウムハライドの反応とほぼ同じであるが、注目すべき点は、これらの Grignard 試薬の生成においてフッ素原子が全く反応しない点、および [109] 式のような熱分解でベンザインを生成する点である¹³²⁾。

さらに塩化第一銅の存在で Grignard 試薬を作ろうとすると有機銅化合物を生成して反応が進行する例が報告されている。

式 [110] の反応はケトンで止まるという利点がある¹³³⁾。

式 [111] の反応においてはペルフルオルアリアル銅がジアゾ化合物に挿入されている¹³⁴⁾。

なおこの $\text{C}_6\text{F}_5\text{Cu}$ も Grignard 試薬と似た反応をする¹³⁵⁾。

また Sheppard らは $\text{C}_6\text{F}_5\text{Cu}$ を用いて、いわゆる銅触媒脱炭酸の機構を解明し、さらに触媒としての応用面を確立した¹³⁶⁾。

その他 Si や Hg 化合物など特殊なものは省略する¹²⁶⁾。

3. トリフルオルメチル化合物の反応

CF_3 基を含む化合物の反応としては、その系統的研究はほとんどないといつてよい。

本稿でははじめにベンゼン系化合物における例を述べた後、主として筆者らの行った複素環における反応を述べる。

i. ベンゼン系化合物の反応 CF_3 基が *m*-配向性であることは、すでに述べた通りである。

次に CF_3 基の関与する反応につき述べる。これは主として CF_3 基上での S_N 反応であるが、特殊な置換基がない限り C-F 結合は強く、したがって式 [115], [116] に示すような強い Lewis 酸によるフッ素原子への働きかけがなくては反応は生起しない。

濃硫酸による反応は、*o*-位や *p*-位に OH や NH_2 基が

存在すると異常に促進されることから、前¹³⁹⁾に述べた超共役効果を支持する data と考えられた (式 [117])。

しかし *m*-体および *p*-体の反応速度の比較から Field 効果のみで十分説明しようという報告もある¹⁴⁰⁾。また最近この反応を光照射下に行なうと *m*-体が最も速く加水分解されるという報告があるが¹⁴¹⁾、これはフェノール (またはアニリン) の LUMO の係数が *m*-位において最大であることから理解される。

いずれにせよこれらの S_N 反応における活性化は、 CF_3 基への電子供与基により促進される点で特徴があり、逆に電子吸引基により促進される例は見当らない。

ii. ピリジン系化合物の反応 筆者らは環上に CF_3 基を有するピリジンおよびキノリンを N-オキシド体に通ず、これらを原料として一般のピリジン、キノリン N-オキシドに特有な反応を行わしめ、ヘテロ環上の CF_3 基の効果を検討した^{142,143)}。

まず N-オキシド化は α -体が β や γ 体に比し非常に遅いが、これは CF_3 基の Field 効果でよく説明できる。

しかし式 [120] の反応において $\beta > \alpha > \gamma$ の順で活性が落ちる点は、単に Field 効果などの考えを取るよりは図 (8) のような超共役により N-オキシドの電子密度が著しく下げられたためと考えるのが妥当と思われる。

したがって、どの考えが正しいとはいえない。切れず実際にはその反応によって特徴ある説明をせざるを得ない。他方 N-オキシドへの反応性の大きい塩化ベンジイルを用い

ると式 [121] のような反応を示す。

本反応は他のピリジン N-オキシドにおいては進行せず CF_3 基の電子吸引効果が顕著にでている。

iii. キノリン系化合物の反応 次にキノリン系化合物を例にとり CF_3 基の特性を明らかにするため S_N 反応について系統的考察を加えた。

a. CF_3 基のオルト位への求核試薬の攻撃により開始する反応

一般のキノリン N-オキシドでは求核試薬に対する活性が 2-位において大きいのに対し式 [122] の反応は CF_3 基の効果がナフトイド活性により 4-位に強く現われたため反応位置が変わった例である。

N-オキシド基がない場合も 4-位で反応するが、この場合は 1,4-ジヒドロ型からの単なる 1,4-脱離が不可能なため、さらに CF_3 基の関与した反応になる¹⁴⁴⁾。

式 [124] の反応は 2-または 4- CF_3 体では進行しないことから、その機構は式 [123] の NH_2^- の代りに MeO^- を入れて考えれば説明できる¹⁴⁵⁾。NaBH₄ による還元でもほぼ同様の結果となり、2-および 4- CF_3 体は反応しない¹⁴⁶⁾。

なお上記の式〔123〕の (9) と似た電子効果の例としては式〔126〕のような報告がある¹⁴⁷⁾。

b. トリフルオルメチル基炭素上での S_N2 反応 既述のようにベンゼン系での加溶媒分解は CF_3 基への電子供与により反応が促進されることにより S_N1 的傾向が強いと考えられる。しかるに CF_3 -キノリン類では例えば式〔127〕のように複素環窒素原子の電子吸引性により促進される例がある。すなわちベンゾトリフルオライド ($PhCF_3$) は同一条件では反応しないことから、本反応は S_N2 的機構で進行するのであろう¹⁴⁵⁾。

c. トリフルオルメチル基を脱離基とする反応 2- CF_3 -キノリンを液相中ナトリウムアミドで処理すると 2-アミノキノリンを得る¹⁴⁴⁾。

本反応は筆者らの質量分析による研究でピリジンの α - CF_3 が脱離しやすい事実とよく一致している¹⁴⁸⁾。また CF_3 基は CF_3I のオレフィンへのラジカル付加などにおいて pseudohalogen と呼ばれているが、このように CF_3 基自体が脱離基として働く点で興味がある。4- CF_3 -キノリンの場合は、式〔129〕のような脱離反応を行なう。

以上のようにキノリン核と CF_3 基とを組み合わせただけで興味ある反応を示すので、今後 CF_3 化合物の合成

法が開発されるにつれて、その化学的反応性も明らかにされてゆくものと思われる。

4. フッ素置換基をもつ特殊環系の化学 フッ素または CF_3 基はその存在により比較的小さな環の安定化に寄与するので非常に興味深い。この原因についてはあまり明らかでないが、C-F 結合の極性が大きいため dipole-dipole の反撥を小さくするよう作用するためと考えられている。

本稿ではそれらの中から、すでに触れたベンザインの付加とその生成物の光反応、ベンゼン系化合物の光反応とその生成物の特殊反応の順で述べる。

i. ベンザインの付加

この例でわかるようにフッ素化合物では〔2+2〕の付加が非常に起きやすいので Woodward-Hoffmann 則との関連において興味がある。

以上と類似の反応は多数あり(10)のような例もある¹⁵¹⁾。

ii. ビシクロ〔2,2,2〕オクタトリエン系の光反応

これらの反応については次のような stepwise な反応が提案されているが Woodward-Hoffmann 則の [2+2] の光反応と考えることもできる。

同様の反応として式 [135], [136] がある。

iii. ベンゼン系化合物の光異性化 ベンゼンの光異性化では低収率で (11) を生ずるのみであるが、ペルフルオルベンゼンまたは hexakis(trifluoromethyl) benzene では、

Dewar benzene をはじめ興味ある生成物を与える。

diazine 系の反応でも Dewar benzene または benzva-

lene 型を経由したと思われる生成物を与える (式 [139])

iv. Dewar benzene 類の反応 F により安定化された Dewar benzene は Camaggi らにより単離され Diels-Alder 反応, 付加反応, 置換反応など行なわれている (式 [140], [141])。

5. トリフルオルメチルアザナフタレン N-オキシドの光反応

トリフルオルメチルアザナフタレン N-オキシドの光反応はメチル同族体と大巾に異なり特異な生成物を与える。これらがシアノ体の光反応生成物に似ている点反応が電子効果に支配されることを示している¹⁶³⁾。

IV. スペクトル解析の手びき

スペクトルに関しては本稿標題の範囲外であり、文献調査も十分でないが、読者の便宜のための手びき程度に触れておく。

1. IR 一般には ν_{C-F} は $1400 \sim 1000 \text{ cm}^{-1}$ に吸収を示し¹⁶⁴⁾、同一炭素原子にフッ素が2個以上つくと対称、逆対称の吸収に割れ、芳香族 CF_3 基では 1321 ± 9 , 1179 ± 7 , $1140 \pm 9 \text{ cm}^{-1}$ の3本の吸収がでる¹⁶⁵⁾。トリフルオルメチルピリジン類における筆者らの data では電子効果による shift を明らかにした⁶⁵⁾。

2. U.V. CF_3 基は単独では bathochromic 効果を示し、アニリン類ではその効果がいちじるしいが、ニトロベンゼンのような電子吸引性をもつものは hypsochromic 効果を示す^{166, 167)}。

3. NMR フッ素原子の NMR は水素原子のそれに比し、化学シフト、カップリング定数とも大きいので、いろいろな研究が行なわれている。特に Hammett の定数に関して既述のごとき Taft のすぐれた研究がある。さらにカップリング定数も含めて、これについての詳細な総説がある¹⁶⁸⁾。また置換ベンゾトリフルオライドの NMR についても報告されている¹⁶⁹⁾。国内では安藤氏らのまとめられた化学シフトの図表が便利である¹⁷⁰⁾。

4. 質量分析 単なる C_6H_6 では $C_6H_5^+$ になりやすいのに対し C_6F_6 では $C_6F_5^+$ が出やすく、また $C_6F_3^+$, CF^+ も強いのが特徴である¹⁷¹⁾。一般に C_6H_5F 系では CF^+ が出、 C_6F_5Rf 系では $C_6F_5CF_2^+$ が強いほか $C_6F_6^+$ もでる¹⁷²⁾。これらについては総説を参照されたい¹⁷³⁾。

このように $C_6F_5CF_3$ では CF_3 が脱離した $C_6F_5^+$ はピークとしては小さいが筆者らの研究でヘテロ環の場合、置換位置により CF_3 が脱離する例も認められた¹⁴⁸⁾。

V. トリフルオルメチル化の実験例

この項では、フッ素化試薬の使用法の実例として筆者らの教室で行なった実験のうちから利用性の大きな2例を紹介する。

1. 四フッ化イオウを用いるカルボン酸の CF_3 化 (*p*-ニトロベンゾトリフルオライドの合成)

図 2

50 ml オートクレープ (注意1) 中に *p*-ニトロ安息香酸 10 g を入れ vacuum line 法 (注意2) により SF_4 (注意3) 10 ml (注意4) ($at -77^\circ C$, $d: 1.98$) を加え $130 \sim 140^\circ C$ で10時間加熱かくはん後、氷冷し、徐々に揮発性部分を揮散させ、内容を氷水にかけ $NaHCO_3$ で中和、水蒸気蒸留に付し、 Et_2O 抽出し、 Et_2O を留去後、 $EtOH$ で再結晶して $mp. 76 \sim 77^\circ C$ の微黄色針状晶 7.5 g 得る。

注意事項

(1) Hastelloy-C 内張りで、圧力計との間も同じ材質の flange で接続してある。

(2) 無水であるかぎりガラスでもよいわけだが、ポリエチレンまたはテフロン製チューブを主に接続コックなどはステンレススチール製のものを用いた。

まずコック A, B, C を開きポンプにて真空にし、B を閉じた後トラップをドライアイス-アセトンで冷やす (のぞき窓付 Dewar ビンを用いる)。S を開いて必要量の SF_4 をトラップに取り、C, D を開いて真空にした後 C を閉じる。次にオートクレープをドライアイス-アセトンで冷却後、B を開きトラップを徐々に加温し SF_4 を蒸発させてオートクレープに移す。

(3) 米国 The Matheson Co. (East Rutherford, N.J.) 製 (ボンベ入り)、輸入代理店高千穂商事 (株) (渋谷区広尾1-4)

SF_4 はホスゲン相当の毒性を有するので取り扱いには注意を要する。(装テンは通気性のよいドラフト内で行なうのが好ましい。)

(4) この部分のみ Pyrex 製の目盛り付トラップを用いた。

2. CF_3I-Cu による CF_3 化 (3-トリフルオルメチル

キノリンの合成 50 ml のステンレススチール製反応管中に 3-ブロムキノリン 2g, Cu 粉 (注意1) 5g, HMPA 10 ml を加え, CF_3I (注意2) 2 ml を vacuum line 法 (注意3) で加え, 120~130°C で 15 時間振盪し, 冷却後, 内容物を水, Et_2O で洗い出し, 水蒸気蒸留後 Et_2O で抽出し, Et_2O 留去後, 減圧蒸留すると室温で固化する無色の油状物質 1.41 g を得る。

注意事項

(1) $\text{CuSO}_4 + \text{Zn} \longrightarrow \text{Cu}$

R.Q. Brewster, T. Groering "Organic Syntheses" Coll. Vol. II. John Wiley and Sons, New York 1948, p 445

(2) 米国 Pierce Chemical Co. (Rockford, Ill.) 製 (簡易ボンベ入り), 輸入代理店: 高千穂商事 (株) (渋谷区広尾 1-4)

(3) SF_6 の場合とほぼ同様だが, CF_3I は腐蝕性がないので肉厚ゴム管, ガラスコックで十分である。

VI. おわりに

以上フッ素またはトリフルオルメチル基を有する芳香環の, 主として合成と反応について述べたが, ポリフルオル体については石川氏⁽¹³⁾が, トリフルオルメチル体については犬飼氏⁽¹⁴⁾が, いずれも 5 年前にまとめられた総説があるので参照されれば, 本稿におけるその後の発展分野を理解いただけると思う。

本稿では触れなかったが, フッ素化学の最近の進歩として, ヘテロ原子-フッ素結合を含む化合物 (たとえば N_2F_4 ^(17,42), $\text{Ph}_n\text{PF}_{5-n}$ ^(17,5,17,6), CF_3OH など) や, フルオルカルベン類^(177,178)の反応などもあり, これらの試薬と芳香族化合物との組み合わせにも興味深いものがある。1 例をあげれば式 [146] のようなものだが, これらについては最近まとめられた総説がある。

なお応用面では医薬品として, 5-フルオルウラシルや CF_3 基を有するクロロプロマジン系トランキライザーなどがあり⁽¹⁸⁰⁾, 特に CF_3 基は CH_3 基に近い大きさを有することから生化学的に注目されている。また染料でも堅牢度を上げるため CF_3 基の導入が行なわれており, ファインケミカルの領域におけるこの種の化合物の将来は多分に期待しうるものがある。

文 献

1a) A.E. Pavlath, A.J. Leffler, "Aromatic Fluor-

- ine Compounds" Reinhold, New York, 1962
- b) M. Hudlicky, "Chemistry of Organic Fluorine Compounds" Macmillan, New York, 1962
- c) W.A. Sheppard, C.M. Sharts, "Organic Fluorine Chemistry" W.A. Benjamin, New York, 1969
- 2a) "Fluorine Chemistry" ed. by J.H. Simons, Academic Press, New York, Vol. 1 (1950) Vol. 2 (1954), Vol. 3 (1963), Vol. 4 (1965), Vol. 5 (1964)
- b) "Advanced in Fluorine Chemistry" ed. by M. Stacey, J.C. Tatlow, A.G. Sharp, Vol. 1 (1960), Vol. 2 (1961), Vol. 3 (1963), Vol. 4 (1965), Vol. 5 (1965); ed. by J.C. Tatlow, R.D. Peacock, H.H. Hyman, Vol. 6 (1970), Butterworths, Washington, D.C.
- c) "Fluorine Chemistry Reviews" ed. by P. Tarrant, Marcel Dekker, New York, Vol. 1 (1967), Vol. 2 (1968), Vol. 3 (1968), Vol. 4 (1969)
- 3) 「弗素化学」 舟阪渡編, 南江堂, 1963
- 4a) 工化 **65** 1141~1213 (1962)
- b) 化学と工業 **18** 782~848 (1965)
- c) 化学の領域 **24** 483~522 (1970)
- 5) A. Roe, "Organic Reactions" Vol. 5, ed. by W. E. Bachmann et al., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1957 p. 193
- 6) T. Utne, R.B. Jobson, R.D. Bobson, *J. Org. Chem.* **33** 2469 (1968)
- 7) K.G. Rutherford, W. Kemond, J. Rigamonti, *J. Org. Chem.* **26** 5149 (1961)
- 8) C. Sellers, H. Suschitzky, *J. Chem. Soc. (C)* **1969** 2317
- 9) R.C. Petterson, A.H. Dimaguir, *USP* 3,481,850 (1969); *C.A.* **72** 43091 (1970)
- 10) G.C. Finger, C.W. Kruse, *J. Am. Chem. Soc.* **78** 6034 (1956)
- 11) J. Kiburis, J.H. Lister, *Chem. Commun.* **1969** 381
- 12) P. Langen, G. Kowollik, *Ger. (East) P.* 65, 935; *C.A.* **72** 3728 (1970)
- 13) 石川延男, 有合化 **25** 808 (1967), **23** 938 (1965)
- 14) K. Ueda, K. Hashiguchi, 日特 6,928,493 (1969)
- 15) R.D. Chambers, J.A.H. MacBride, W.K.R. Musgrave, *J. Chem. Soc. (C)* **1968** 2116
- 16) C.G. Allison, R.D. Chambers, J.A.H. MacBride, W.K.R. Musgrave, *J. Chem. Soc. (C)* **1970** 1023
- 17) R.E. Banks, D.S. Field, R.N. Haszeldine, *J. Chem. Soc. (C)* **1970** 1280
- 18) R.D. Chambers, J.A.H. MacBride, W.K.R. Musgrave, *Chem. Commun.* **1970** 739
- 19) C.G. Allison, R.D. Chambers, J.A.H. MacBride, W.K.R. Musgrave, *Tetrahedron Letters* **1970** 2004
- 20) R.D. Chambers, J.A.H. MacBride, W.K.R.

- Musgrave, I.S. Reilly, *Tetrahedron Letters* **1970** 57
- 21) F.E. Torba, *Ger. Offen.* 1,816,685 (1970); *C.A.* **72** 12595
- 22) R. Roberts, *Ger. Offen.* 1,949,424 (1970); *C.A.* **72** 132542
- 23) N.N. Vorozhtsov Jr., G.G. Yakobson, *Khim. Nauk. i Prom.* **3** 403 (1958)
- 24) Yu. N. Molin, A.K. Petrov, G.I. Kulakova, G.G. Yakobson, *Zh. A. Kh.* **20** 396 (1965)
- 25) N.N. Vorozhtsov Jr., G.G. Yakobson, T.D. Rubina, *Dok. Akad. Nauk SSSR* **127** 1225 (1959)
- 26) G.M. Brooke, R.D. Chambers, J. Heyes, W.K. R. Musgrave, *J. Chem. Soc.* **1964** 729
- 27) V. Grakauskas, *J. Org. Chem.* **34** 2835 (1969)
- 28) V. Grakauskas, *J. Org. Chem.* **35** 723 (1970)
- 29) J. Burdon, J.C. Tatlow, "Advances in Fluorine Chemistry" Vol. 1, 129 (1960)
- 30) A.M. Doyle, A.E. Pedler, J.C. Tatlow, *J. Chem. Soc. (C)* **1968** 2741
- 31) M.J. Shaw, H.H. Hyman, R. Filler, *J. Am. Chem. Soc.* **91** 1563 (1969)
- 32) D.R. Mackenzie, J. Fajer, *J. Am. Chem. Soc.* **92** 4994 (1970)
- 33) B. Gething, C.R. Patrick, J.C. Tatlow, *J. Chem. Soc.* **1961** 1574
- 34) J. Burdon, G.E. Chivers, J.C. Tatlow, *J. Chem. Soc.* **1969** 2585
- 35) J. Burdon, G.E. Chivers, E.F. Mooney, J.C. Tatlow, *J. Chem. Soc.* **1969** 1739
- 36) J. Burdon, J.G. Cambell, I.W. Parsons, J.C. Tatlow, *Chem. Commun.* **1970** 20
- 37) K.O. Christe, A.E. Pavlath, *J. Org. Chem.* **31** 559 (1966)
- 38) G.A. Olah, P. Kreienbühl, *J. Org. Chem.* **32** 1614 (1967)
- 39) 福井, 比野, 金井, 日特公 昭 39-11362 (1964)
- 40) V.P. Petrov, *Khim. Geterotsikl Soedin* **1970** 381
- 41) R. Filler, A.E. Fiebig, *Chem. Commun.* **1968** 606
- 42) G.M. Brooke, W.K.R. Musgrave, M. Abulqasem, *B. P.* 1,187,671 (1970)
- 43) R.D. Chambers, J.A. Cunningham, *B. P.* 1,180,743; *C.A.* **72** 132,501
- 44) G.M. Brooke, *Tetrahedron Letters* **1968** 4049; *ibid.* 2029
- 45) M.D. Castle, R.G. Plercy, J.C. Tatlow, *J. Chem. Soc. (C)* **1968** 1225
- 46) A.G. Hudson, A.E. Pedler, J.C. Tatlow, *Tetrahedron Letters* **1968** 2143
- 47) R.D. Chambers, D.J. Spring, *Tetrahedron Letters* **1969** 2481
- 48) R. Harrison, H. Heany, *J. Chem. Soc. (C)* **1968** 889
- 49) J.P.N. Brewer, I.R. Eckhard, H. Heany, B.A. Marples, *J. Chem. Soc. (C)* **1968** 664
- 50) I.N. Povolotskaya, V.A. Barkhash, *Izv. Akad. Nauk, SSSR, ser. Khim.* **1969** 444
- 51) L.P. Anderson, W.J. Feast, W.K.R. Musgrave, *J. Chem. Soc. (C)* **1969** 211
- 52) L.P. Anderson, W.J. Feast, W.K.R. Musgrave, *Tetrahedron Letters* **1968** 1433; *J. Chem. Soc. (C)* **1969** 2559
- 53) R.N. Haszeldine, J.M. Birchall, *B. P.* 1,014,252 (1965); *C.A.* **64** 9633 (1966)
- 54) R.N. Haszeldine, *J. Chem. Soc.* **1954** 1273
- 55) E. Pouterman, A. Girardet, *Helv. Chim. Acta* **30** 107 (1947)
- 56) J.H. Simons, C.J. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **60** 92 (1938)
- 57) E.T. McBee, O.R. Pierce, *Ind. Eng. Chem.* **39** 399 (1947)
- 58) E.T. McBee, R.O. Bolt, P.J. Graham, R.F. Tebbe, *J. Am. Chem. Soc.* **69** 947 (1947)
- 59) E.T. McBee, H.B. Hass, W.A. Bitterbender, W.E. Weesner, W.G. Toland Jr., W.R. Hausch, L.W. Frost, *Ind. Eng. Chem.* **39** 409 (1947)
- 60) C.W. Tullock, F.S. Fawcett, W.C. Smith, D. D. Coffman, *J. Am. Chem. Soc.* **82** 539 (1960)
- 61) W.R. Hasek, W.C. Smith, V.A. Engelhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **82** 543 (1960)
- 62) 中西進, 化学の領域 **14** 406 (1960)
- 63) L.A. Alekseeva, A.I. Burmabov, L.M. Ygupoliskii, Abstracts of Papers, 10th Republican Conference on Organic Chemistry at Tsernovitsi, 1969 Confer L.M. Yagupoliskii, *Zh. Vses. Khim. Obshest.*, **15** 64 (1970)
- 64) W.A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **87** 2410 (1965)
- 65) Y. Kobayashi, E. Chinen, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **15** 1896 (1967)
- 66) W.A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **84** 3058 (1962)
- 67) G.V.D. Tiers, *J. Am. Chem. Soc.* **82** 5513 (1960)
- 68) S.W. Charles, E. Whittle, *Trans. Faraday Soc.* **56** 794 (1960)
- 69) S.W. Charles, J.T. Pearson, E. Whittle, *Trans. Faraday Soc.* **57** 1356 (1961)
- 70) J.J. Drysdale, D.D. Coffman, *J. Am. Chem. Soc.* **82** 5111 (1960)
- 71) V.C.R. McLoughlin, J. Throwers, *USP* 3,408,411 (1968)
- 72) V.C.R. McLoughlin, J. Throwers, *Tetrahedron* **25** 5921 (1969)
- 73) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, *Tetrahedron Letters* **1969** 4095
- 74) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, S. Sato, N. Hara, E. Chikami, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **18** 2334 (1970)
- 75) W.T. Flowers, R.N. Haszeldine, J.E.G. Kemp,

- Chem. Commun.* **1969** 203
- 76) R.D. Chambers, J.A. Jackson, W.K.R. Musgrave, R.A. Stoney, *J. Chem. Soc.* **1968** 2221
  - 77) S. Dixon, *J. Org. Chem.* **21** 400 (1956)
  - 78) T.F. McGrath, R. Levine, *J. Am. Chem. Soc.* **77** 4168 (1955)
  - 79) P. Tarrant, D.A. Warner, *J. Am. Chem. Soc.* **76** 1624 (1954)
  - 80) A. Kalir, Z. Pelah, *Israel J. Chem.* **4** 155 (1966)
  - 81) H.C. Brown, H.L. Gewanter, D.M. White, W. G. Woods, *J. Org. Chem.* **25** 634 (1960)
  - 82) J.F. Harris Jr., R.J. Harder, G.N. Sausen, *J. Org. Chem.* **25** 633 (1960)
  - 83) H.C. Brown, *J. Org. Chem.* **22** 1256 (1957)
  - 84) B. Ekström, *Chem. Ber.* **92** 749 (1959)
  - 85) C.G. Krespan, B.C. McKusick, T.L. Cairns, *J. Am. Chem. Soc.* **82** 1515 (1960); **83** 3428 (1961)
  - 86) C.G. Krespan, *J. Am. Chem. Soc.* **83** 3434 (1961)
  - 87) R.S. Dickson, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.* **1964** 2699
  - 88) C.D. Weis, *J. Org. Chem.* **27** 3695
  - 89) C.G. Krespan, B.C. McKusick, T.L. Cairns, *J. Am. Chem. Soc.* **83** 3428 (1961)
  - 90) J.M.S. Jarvice, W.E. Fitzgerald, G.J. Janz, *J. Am. Chem. Soc.* **78** 978 (1956)
  - 91) R.W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **79** 1045 (1957)
  - 92) J.N. Murrell, "The Theory of the Electronic Spectra of Organic Molecules" John Wiley, New York, 1963 p. 189~227
  - 93) R.L. Webb, E.A. McElhill, *J. Am. Chem. Soc.* **72** 408 (1950)
  - 94) M.J.S. Dewar, A.P. Marchand, *J. Am. Chem. Soc.* **88** 354 (1966)
  - 95) M.J.S. Dewar, "Hyperconjugation" Ronald Press, New York, 1962 p. 159
  - 96) E. Nield, R. Stephens, J.C. Tatlow, *J. Chem. Soc.* **1959** 166
  - 97) P. Robson, T.A. Smith, R. Stephens, J.C. Tatlow, *J. Chem. Soc.* **1963** 3692
  - 98) W.F. Beckert, J.U. Lowe Jr., *J. Org. Chem.* **32** 1212 (1967)
  - 99) G.G. Yakobson, V.D. Shteingartz, N.N. Vorozhtzov, *Zh. Vses. Khim. Obshchest* **9** 701 (1964); *ibid.* 702
  - 100) V.D. Shteingartz, N.G. Kostina, G.G. Yakobson, N.N. Vorozhtzov, *Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk, SSSR ser Khim.* **7** 117 (1967)
  - 101) V.D. Shteingartz, O.I. Osina, G.G. Yakobson, N.N. Vorozhtzov, *Zh. Vses. Khim. Obshchest* **11** 115 (1966)
  - 102) V.D. Shteingartz, G.G. Yakobson, N.N. Vorozhtzov, *Dok. Akad. Nauk, SSSR*, **170** 1348 (1966)
  - 103) J.F. Bunnett, J.J. Randall, *J. Am. Chem. Soc.* **80** 6020 (1958)
  - 104) J. Miller, A.J. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **83** 117 (1961)
  - 105) R.E. Parker, "Advances in Fluorine Chemistry" Vol. 3, 1963, p. 63
  - 106) J.F. Bunnett, N.S. Nudelman, *J. Org. Chem.* **34** 2038, 2043 (1969)
  - 107) K.J. Klabunde, D.J. Burton, *J. Org. Chem.* **35** 1711 (1970)
  - 108) J. Burdon, W.T. Westwood, *J. Chem. Soc. (C)* **1970** 1271
  - 109) P.J.N. Brown, R.G. Plevy, R. Stephens, *J. Chem. Soc. (C)* **1968** 1569
  - 110) T.N. Vasilevskaya, A.G. Badashkeeva, T.N. Grasimova, *Zh. Org. Khim.* **6** 126 (1970) (C. A., **72** 89960 (1970))
  - 111) J.M. Birchall, R.N. Haszeldine, J.F.O. Morley, *J. Chem. Soc. (C)* **1970** 456
  - 112) D. Price, H. Suschitzky, J.N. Hollis, *J. Chem. Soc. (C)* **1969** 1967
  - 113) E.P. Fokins, A.V. Konstantinova, V.A. Loskutov, *Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk, SSSR, ser Khim.* **1969** 100
  - 114) R.E. Banks, R.N. Haszeldine, D.R. Karsa, F.E. Rickett, I.M. Young, *J. Chem. Soc. (C)* **1969** 1661
  - 115) S.M. Roberts, H. Suschitzky, *J. Chem. Soc. (C)* **1969** 1485
  - 116) R.E. Banks, D.S. Field, R.N. Haszeldine, *J. Chem. Soc. (C)* **1969** 1866
  - 117) R.D. Chambers, J.A.H. MacBride, W.K.R. Musgrave, *J. Chem. Soc. (C)* **1968** 2117, 2989
  - 118) C.G. Allison, R.D. Chambers, J.A.H. MacBride, W.K.R. Musgrave, *Tetrahedron Letters* **1970** 2004
  - 119) R.D. Chambers, J.A.H. MacBride, W.K.R. Musgrave, I.S. Reilly, *Tetrahedron Letters* **1970** 57
  - 120) G.M. Brooke, B.S. Furniss, W.K.R. Musgrave, *J. Chem. Soc. (C)* **1968** 580
  - 121) P. Carrahar, F.G. Drakesmith, *Chem. Commun.* **1968** 1562
  - 122) F. Binns, S.M. Roberts, H. Suschitzky, *J. Chem. Soc. (C)* **1970** 1375
  - 123) W.L. Respess, C. Tamborski, *J. Organometal. Chem.* **22** 251 (1970); *C.A.* **72** 121606 (1970)
  - 124) P.A. Claret, G.H. Williams, J. Coulson, *J. Chem. Soc. (C)* **1968** 341
  - 125) J.M. Birchall, R.N. Haszeldine, A.R. Parkinson, *J. Chem. Soc.* **1962** 4966
  - 126) S.C. Cohen, A.G. Massey, "Advances in Fluorine Chemistry" Vol. 6, p. 83 (1970)
  - 127) R.D. Chambers, D.J. Spring, *J. Chem. Soc. (C)* **1968** 239
  - 128) C. Tamborski, E.J. Soloski, *J. Organometal.*

- Chem.* **20** 245 (1970)
- 129) R. Filler, A.E. Fiebig, *Chem. Commun.* **1970** 546
- 130) R.D. Chambers, C.A. Heaton, W.K.R. Musgrave, L. Chadwick, *J. Chem. Soc. (C)* **1969** 1700
- 131) D. Harrison, M. Stacey, R. Stephens J.C. Tatlow, *Tetrahedron* **19** 1893 (1963)
- 132) J.P.N. Brewer, H. Heaney, J.M. Jablonski, *Tetrahedron Letters* **1968** 4455
- 133) A.F. Webb, H. Gilman, *J. Organometal. Chem.* **20** 281 (1969)
- 134) A. Cairncross, W.A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **90** 2187 (1968)
- 135) R.J. De Pasquale, C. Tamborski, *J. Org. Chem.* **34** 1736 (1969)
- 136) A. Cairncross, J.R. Roland, R.M. Henderson, W.A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **92** 3187 (1970)
- 137) A.L. Henne, M.S. Newman, *J. Am. Chem. Soc.* **60** 1697 (1938)
- 138) G.M. Le Fave, *J. Am. Chem. Soc.* **71** 4148 (1949)
- 139) R. Belcher, M. Stacey, A. Sykes, J.C. Tatlow, *J. Chem. Soc.* **1954** 3846
- 140) C.L. Liotta, D.F. Smith, *Chem. Commun.* **1968** 416
- 141) R. Grinter, E. Heilbronner, T. Petrzilka, P. Seiler, *Tetrahedron Letters* **1968** 3845
- 142) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo) **17** 510 (1969)
- 143) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, S. Taguchi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo) **17** 2335 (1969)
- 144) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, S. Taguchi, Y. Hanzawa, *Tetrahedron Letters* **1970** 3901
- 145) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, S. Taguchi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo) **19** (1971) 投稿中
- 146) 小林義郎, 熊懷稜丸, 田口茂, 日本薬学会第90年会講演要旨集, 札幌, 1970 II, p. 33
- 147) A.J. Saggiomo, M. Asai, P.M. Schwartz, *J. Heterocyclic Chem.* **6** 631 (1969)
- 148) Y. Kobayashi, F. Nakano, E. Chinen, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo) **15** 1901 (1967)
- 149) P. Sartori, A. Golloch, *Chem. Ber.* **103** 313 (1970)
- 150) H. Heaney, T.J. Ward, *Chem. Comm.* **1969** 810
- 151) P.L. Coe, R. Stephens, J.C. Tatlow, *J. Chem. Soc.* **1962** 3227
- 152) R.S.H. Linn, *J. Am. Chem. Soc.* **90** 215 (1968)
- 153) R.S.H. Linn, C.G. Krespan, *J. Org. Chem.* **34** 1271 (1969)
- 154) R.S.H. Linn, J.R. Edman, *J. Am. Chem. Soc.* **91** 1492 (1969)
- 155) P.W. Rabidean, J.B. Hamilton, L. Friedman, *J. Am. Chem. Soc.* **90** 4465 (1968)
- 156) H.E. Zimmerman, R.S. Givens, R.M. Pagani, *J. Am. Chem. Soc.* **90** 6096 (1968)
- 157) M.G. Barlow, R.N. Haszeldine, R. Hubbard, *Chem. Commun.* **1969** 202; *J. Chem. Soc. (C)* **1970** 1232
- 158) D.M. Lamal, J.V. Staros, V. Austel, *J. Am. Chem. Soc.* **91** 3373 (1969)
- 159) G. Camaggi, F. Gozzo, *J. Chem. Soc. (C)* **1969** 489
- 160) C.G. Allison, R.D. Chambers, Y.A. Cheburkov, J.A. MacBride, W.K.R. Musgrave, *Chem. Commun.* **1969** 1200
- 161) M.G. Barlow, R.N. Haszeldine, R. Hubbard, *Chem. Commun.* **1969** 301
- 162) M.G. Barlow, R.N. Haszeldine, W.D. Morton, *Chem. Commun.* **1969** 931
- 163) 金子主税, 林純衣, 小林義郎, 日本薬学会第89年会講演要旨集, 名古屋, 1969, p. 173 (東京医科歯科大, 石川, 金子氏らとの協同研究)
- 164) L.J. Bellamy, "The Infrared Spectra of Complex Molecules" Methuen & Co., Ltd., London, 1958, p. 329
- 165) R.R. Randle, D.H. Whiffen, *J. Chem. Soc.* **1955** 1311
- 166) F. Smith, L.M. Turton, *J. Chem. Soc.* **1951** 1701
- 167) H.H. Szmant, J.F. Anzenberger, *J. Am. Chem. Soc.* **76** 3785 (1954)
- 168) J.W. Emsley, J. Feeney, L.H. Sutcliffe "High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy" Vol. 2, Pergamon Press, 1966, p. 897
- 169) H.S. Gutousky, D.W. McCall, B.R. McGarvey, L.H. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **74** 4809 (1952)
- 170) 安藤貞一, 波湯富士夫, 下川雄嗣, 化学の領域 **21** 43 (1967)
- 171) V.H. Dibeler, R.M. Reese, F.L. Mohler, *J. Chem. Phys.* **26** 304 (1957)
- 172) P.N. Rylander, S. Meyerson, *J. Chem. Phys.* **27** 901 (1957)
- 173) J.R. Majer, "Advances in Fluorine Chemistry" Vol. 2, 1961, p. 55
- 174) A.V. Fokin, Yu. M. Kosúrev, *Zh. Vses. Khim. Obshchest* **15** 81 (1970)
- 175) Y. Kobayashi, C. Akashi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo) **16** 1009 (1968)
- 176) Y. Kobayashi, C. Akashi, K. Morinaga, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo) **16** 1784 (1968)
- 177) 安藤貞一, 山中寛城, 化学の領域 **24** 493 (1970)
- 178) C.G. Krespan, W.J. Middleton, *Zh. Vses. Khim. Obshchest* **15** 44 (1970)
- 179) D.M. Gale, W.J. Middleton, C.G. Krespan, *J. Am. Chem. Soc.* **87** 657 (1965); **88** 3617 (1966)
- 180) 小林義郎, フェルマシア **3** 512 (1960)