OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Naphthalene及びazanaphthalene誘導体の13C化学シフトと置換基効果の解析
Author(s)	高井, 均
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32891
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【5】

氏名・(本籍)	高井　均
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第4996号
学位授与の日付	昭和55年5月26日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	Naphthalene及びazanaphthalene誘導体の^{13}C化学シフトと置換基効果の解析
論文審査委員	(主査) 教授 佐々木喜男 (副査) 教授 北川　勲　教授 冨田　研一　教授 枡井雅一郎

論文内容の要旨

序　論

^{13}C NMRは，FT方式の導入によって，1970年代に入ってから，実用的な分析手段として急速な普及をとげた。^{13}C NMRスペクトルから得られるデータのうち，最も有用なものは化学シフトである。化学シフトの変化は，^{13}C核のしゃへいの変動によるものである。しゃへいの理論的な計算[1]は，簡単なalkane類については，すでに数多く行なわれているが，複雑な有機化合物の化学シフトの近似値を理論的な計算のみから求めることは，現時点では実用的に得策ではない。そこで化学シフトを見積もる実際的な方法として，他の手段で得たパラメータ（電荷密度[2]，電気陰性度[3]，Hammett型定数[3]等）との相関々係から計算することが行なわれている。又，benzeneとpyridineでは，対応する位置での同一置換基による置換基化学シフト（SCSと略記）は等しく[4]“加成則”によって一方より他方の化学シフトを直接に予測できる。一般に，SCSを置換基パラメータとして用い，類似化合物の化学シフトの予測ができる。以上を要約すると，^{13}C NMR化学シフトの解析・予測の手段としては，

1）類似化合物の化学シフトからの予測，

2）経験的パラメータとの相関，

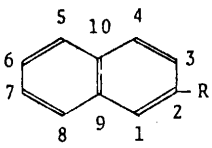
3）電荷密度との対応，

4）理論的なしゃへいの計算，

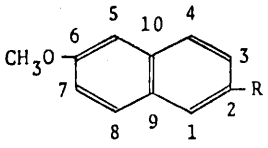
等が考えられる。

Benzene等の単環芳香族化合物で詳細に検討されている前記1）～4）の取扱いを，縮合芳香族化合物に拡張・適用することを試みた。その際，一連の置換基を有する化合物として，2-置換na-

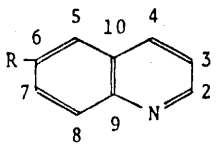
phthalene(1), その6-methoxy誘導体(2), 6-置換quinoline(3)及びquinoxaline誘導体(4)を選んだ。これら一連の化合物について^{13}C NMRスペクトルを測定し，その化学シフトの帰属を行なった。さらに，化学シフトと理論的なしゃへいの計算値，各種パラメータとの相関，化学シフトに影響を及ぼす因子等について検討・考察を加えた。又，縮合芳香族化合物の化学シフトの解析の基礎となったモノ置換benzene(5)の化学シフトについても若干の考察を加えた。



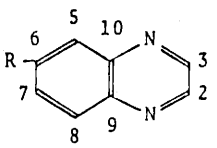
1



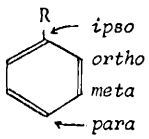
2



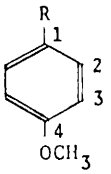
3



4



5



6

1 2-Substituted naphthalenes.

2 2-Substituted 6-methoxynaphthalenes.

3 6-Substituted quinolines.

4 6-Substituted quinoxalines.

5 Monosubstituted benzenes.

6 *Para*-substituted anisoles.

本　論

第1章　^{13}C化学シフトの帰属

1の^{13}C NMR化学シフトの帰属については，多くの研究[5]がなされている。しかし，文献データをそのまま援用するには信頼性に欠ける点があり，1，2の^{13}C NMRスペクトルを一定条件下で測定し，加成則の成立を仮定して，化学シフトの帰属を独自に行なった。ところがこの方法では，化学

Table I ^{13}C Chemical Shifts[a] of Some Aromatics 2-Substituted Naphthalenes(1)

2-Substituted Naphthalenes (1)

Substituent	Carbon No.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$N(CH_3)_2$	106.50	148.46	116.33	128.62	127.30	121.91	126.04	126.04	134.97	126.82
NH_2	108.54	144.02	118.19	129.10	127.66	122.39	126.22	125.74	134.91	127.96
$NHCOCH_3$	116.87	135.39	120.05	128.56	127.48	124.90	126.34	127.48	133.77	130.66
OCH_3	105.72	157.51	118.41	129.22	127.48	123.41	126.16	126.58	134.49	128.92
OH	109.50	153.13	117.59	129.76	127.66	123.53	126.28	126.40	134.50	128.92
$OCOCH_3$	118.49	148.46	121.13	129.34	127.72	125.62	126.52	127.72	133.87	131.55
CH_3	126.70	135.09	127.90	127.54	127.42	124.73	125.62	127.06	133.60	131.62
CH_2CH_3	125.50	141.69	127.00	127.72	127.48	124.90	125.74	127.36	133.65	131.92
H	127.72	125.62	125.62	127.72	127.72	125.62	125.62	127.72	133.42	133.42
F	110.79	160.54	116.15	130.24	127.78	125.02	126.76	127.18	133.52	129.94
Cl	126.59	131.50	126.76	129.48	127.79	126.10	127.05	126.88	134.04	131.56
Br	129.88	119.75	129.16	129.46	127.78	126.16	126.40	126.82	134.55	131.80
I	136.47	91.34	134.19	129.22	127.66	126.28	126.46	126.46	134.85	131.91
$COCH_3$	130.03	134.50	123.87	128.34	127.72	128.34	126.72	129.50	132.50	135.58
$COOCH_3$	130.90	127.18	125.14	128.02	127.60	128.02	126.46	129.22	132.45	135.45
CN	133.95	109.38	126.16	129.04	127.90	128.26	127.48	128.86	132.16	134.55
NO_2	124.36	145.16	119.15	129.33	127.78	129.51	127.78	129.81	131.85	135.69

2-Substituted-6-methoxynaphthalenes (**2**)

Substituent	Carbon No.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NH_2	109.20	142.22	118.67	127.84	106.20	155.35	118.85	127.24	130.24	128.68
$NHCOCH_3$	117.29	133.47	120.71	127.36	105.78	157.15	119.15	129.04	129.64	131.74
OCH_3	106.20	156.25	118.91	128.14	106.20	156.25	118.91	128.14	129.88	129.88
OH	109.74	151.75	118.01	128.38	106.14	156.01	119.21	127.72	129.82	129.70
$OCOCH_3$	118.37	146.72	121.43	127.96	105.90	157.57	119.39	128.98	128.98	132.58
CH_3	126.52	132.87	128.44	126.46	105.66	156.97	118.49	128.62	129.16	132.63
CH_2CH_3	125.38	139.53	127.48	126.64	105.73	157.09	118.55	128.86	129.22	132.94
H	127.48	123.41	126.16	126.58	105.72	157.51	118.41	129.22	128.92	134.49
F	110.72	159.28	116.33	128.88	105.90	157.08	119.62	128.49	129.07	131.37
Cl	126.28	129.01	127.03	128.11	105.76	157.75	119.66	128.38	129.43	132.79
Br	129.52	116.93	129.52	128.32	105.24	157.81	119.63	128.32	129.94	132.99
I	136.17	87.98	134.67	128.26	105.72	157.99	119.45	128.26	130.60	133.29
$COCH_3$	129.86	132.55	124.54	126.93	105.73	159.68	119.53	130.94	127.70	137.18
$COOCH_3$	130.72	125.20	125.86	126.70	105.73	159.49	119.51	130.72	127.84	137.07
CN	133.59	106.68	126.94	127.72	105.96	159.97	120.53	129.88	127.72	136.35
NO_2	124.42	143.72	119.87	127.72	105.96	160.68	120.89	131.38	127.06	137.73

6-Substituted Quinolines (**3**)

Substituent	Carbon No.								
	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$N(CH_3)_2$	146.18	121.13	133.83	105.00	148.46	119.27	129.88	142.40	129.88
NH_2	146.60	121.25	133.59	107.22	144.68	121.49	130.42	143.36	129.76
OCH_3	147.86	121.25	134.61	105.13	157.69	122.15	130.84	144.44	129.28
CH_3	149.36	120.89	135.15	126.46	136.17	131.56	129.10	146.90	128.20
H	150.32	121.01	135.93	127.72	126.46	129.40	129.40	148.34	128.32
Cl	150.44	121.73	134.85	126.28	132.16	130.74	131.08	146.60	128.68
Br	150.62	121.79	134.85	129.70	120.41	132.82	131.20	146.84	129.28
$COOCH_3$	152.36	121.76	137.25	130.93	128.16	128.93	129.70	149.97	127.39
CN	153.13	122.62	136.23	134.01	110.40	130.00	131.01	149.06	127.57
NO_2	153.67	122.80	137.73	124.48	145.52	122.80	131.31	150.13	127.02

6-Substituted Quinoxalines (**4**)

Substituent	Carbon No.							
	2	3	5	6	7	8	9	10
$N(CH_3)_2$	140.24	144.02	105.54	150.97	119.39	129.70	137.01	144.92
OCH_3	142.35	144.80	106.68	160.68	123.35	130.42	139.23	144.68
CH_3	144.02	144.80	128.26	140.55	132.28	128.98	141.57	143.12
H	144.86	144.86	129.46	129.88	129.88	129.46	143.00	143.00
Cl	144.92	145.64	128.38	135.87	130.72	131.02	141.51	143.24
$COOCH_3$	146.48	145.82	132.16	131.44	129.46	129.76	144.92	142.29
CN	147.26	146.66	135.57	113.76	131.20	130.72	144.38	142.11
NO_2	147.56	146.96	125.92	147.98	123.41	131.32	145.34	141.93

a: In ppm downfield from internal TMS.

シフト値が相互に近い場合には，加成則の誤差範囲（成立限界）とも関連して疑問があり，別途の確認法が必要となる。それらは，例えば，1）selective decoupling測定，2）non-decoupling測定，3）選択的^{13}C標識，4）D置換，等である。これらの方法には一長一短があるが，著者は，D置換法を多用した。**3**，**4**の化学シフトの帰属も同様にして行なった。結果をTable Ⅰに示す。

第2章　^{13}C化学シフトの解析

第1節　構造類似化合物の化学シフトとの対応と加成則

1の^{13}C化学シフトの置換基効果を解析するのに最適のパラメータは，モノ置換benzene(**5**)の化学シフトである。例えば，**1**の2位のSCS（$\Delta\delta_{(1)C-2}$）と**5**の*ipso*位のSCS（$\Delta\delta_{ipso}$）は，Fig. 1（勾配＝1.01；相関係数r＝1.00）に示すように良好な相関々係があり，一方より他方のSCSを予測できる。又，**1**のSCSの総和と**5**のSCSの総和の間には相関性が認められた（Fig. 2）。SCSは置換基に起因する摂動の大きさを表わす尺度と考えられる。Fig. 2の示す事実より，環全体に対する置換基の摂動の大きさは，**1**と**5**に対して同じであると結論できる。

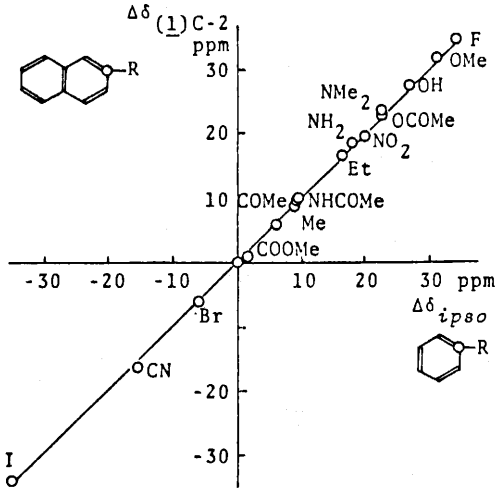


Fig. 2　Plot of SCS at *Ipso* Position. 2-Substituted Naphthalene *vs.* Monosubstited Benzene.

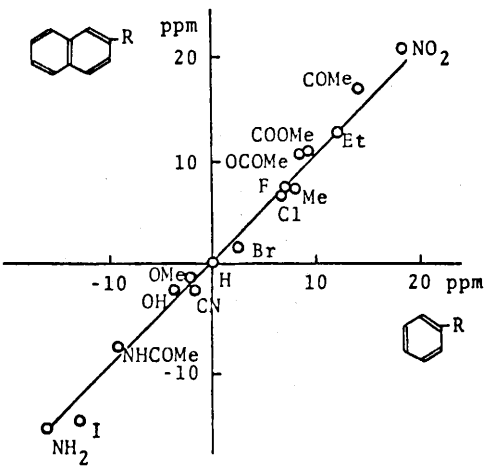


Fig. 2　Plot of Summation of SCS. 2-Substituted Naphthalene *vs.* Monosubstited Benzene.

次の段階として，**2**，**3**，**4**のSCSと**1**のSCSの相関を調べることが，化学シフトの加成則とも関連して問題となる。解析結果の一例をTable Ⅱに示す。

2，**3**，**4**における加成則からの計算値と実測値との差は，一部の例外を除いて1 ppm以下であり，加成則が成立していた。しかし，加成則からのずれの大きさには，置換基によって一定の傾向が見られた。例えば，**2**とpara置換anisole(**6**)の*ipso*位におけるずれの大きさには良い相関があり，置換基間相互作用の存在を示唆している。

第2節　Hammett型置換基定数との相関々係

Benzeneとpyridine又はnaphthaleneのように，骨格が違っていても，置換基が等しければ，

Table Ⅱ Correlativities of SCS of 6-Substituted Quinolines and Quinoxalines to 2-Substituted Naphthalenes

Carbon No.	Correlation for	Correlation Quinolines	Coefficient Quinoxalines
2	$\Delta\delta_{(1)C-6}$	0.995	0.992
3	$\Delta\delta_{(1)C-7}$	0.959	0.942
4	$\Delta\delta_{(1)C-8}$	0.986	---------
5	$\Delta\delta_{(1)C-1}$	1.000	0.999
6	$\Delta\delta_{(1)C-2}$	1.000	0.999
7	$\Delta\delta_{(1)C-3}$	0.999	0.994
8	$\Delta\delta_{(1)C-4}$	0.959	0.928
9	$\Delta\delta_{(1)C-10}$	0.999	0.999
10	$\Delta\delta_{(1)C-9}$	0.985	0.961

Table Ⅲ Dual Parameter Analyses of 6-Substituted Quinolines and Quinoxalines

Carbon No.	Correlation Coefficient	
Quinoline		
3	0.978	$0.73\cdot\Delta\delta_{(1)C-7}+0.54\cdot\sigma_\pi$
8	0.995	$1.07\cdot\Delta\delta_{(1)C-4}+0.77\cdot\sigma_\pi$
10	0.989	$0.67\cdot\Delta\delta_{(1)C-9}-0.82\cdot\sigma_\pi$
Quinoxaline		
3	0.980	$0.78\cdot\Delta\delta_{(1)C-7}+0.92\cdot\sigma_\pi$
8	0.989	$1.00\cdot\Delta\delta_{(1)C-4}+0.87\cdot\sigma_\pi$
10	0.976	$0.17\cdot\Delta\delta_{(1)C-9}-3.29\cdot\sigma_\pi$

対応する位置では置換基による化学シフトの摂動は等しくなる（化学シフトの加成則）。しかし，加成則による化学シフトの計算値と実測値の間に，時として実験誤差以上のずれを生じ，しかもそのずれが何らかの一定の傾向を有している場合には，それを説明しうる一般的なパラメータの導入が必要となる。こういった要求を満たすパラメータの一例として湯川，都野[6]のσ_i，σ_πと1～4のSCSとの対応を検討した。その結果，良好な相関性を示したのは，$\Delta\delta_{para}$と相関性を有する位置とσ_πの組み合わせのみであり，NMRの化学シフトが置換基定数のみでは充分評価できないことが明らかとなった。そこで，Hammett型置換基定数では表現できない化学シフトの変動を，その変動の同じあらわれである“類似化合物のSCS（$\Delta\delta$）”で表現した。

$$SCS=a\cdot\sigma_i+b\cdot\sigma_\pi+c\cdot\Delta\delta+d \qquad (1)$$

$\Delta\delta$又は置換基定数を単独にパラメータとして用いたのでは表現しきれなかったSCSを(1)式で表現できた。解析結果の一例をTable Ⅲに示す。**3**及び**4**の1位のNは，6位の置換基Rに対しmeta相当位にあるため，Rとの相互作用の影響は小さい。他方，**4**の4位のNは，Rと共鳴相互作用をしうる位置にある。そのため，**1**と**3**又は**4**のSCSの相関をみる（Table Ⅱ）と，例外なく**4**の方が相関性が低下している。(1)式は，結果的にこの共鳴相互作用を評価したことになり，相関性は向上し，しかも**3**と**4**で相関係数に差がなくなっている。

第3節　電荷密度との相関々係

前節の議論は，化学シフトの帰属の目的には役立つが，化学シフトの起源そのものを明らかにしているとはいえない。その点，電荷密度の変動ΔQは，SCSと直接の比例関係にある〔$SCS=a\cdot\Delta Q$〕。比例定数は芳香族化合物では−100～−200ppm/eの値をとる例[2]が多い。

HMO法で求めたπ電荷密度の変動（$\Delta Q\pi$）は，para相当の位置及び電子供与性の置換基に関してはSCSと良い相関を示したが，全体としてみると不充分であり，σ電荷の変動（$\Delta Q\sigma$）も考慮する必

要が認められた。そこでDewarのMINDO/2法[7]を用いてΔQ_{total}を求め，SCSとの対応を検討した。ΔQ_{total}は，電子吸引性の*ipso*位を除くと，1～4のSCSと良い相関性を有していた。

第4節　しゃへい定数の計算

化学シフトの理論的な計算の多くは，Ramsey[8]の二次摂動論に基づいたSaika & Slichter[9]の近似式によっている。

$$\sigma^{A}=\sigma_{d}^{AA}+\sigma_{p}^{AA}+\Sigma\sigma_{B\neq A}^{BA} \qquad (2)$$

σ_{d}^{AA}は反磁性質，σ_{p}^{AA}は常磁性項である。$\Sigma\sigma_{B\neq A}^{BA}$は近傍の諸原子が及ぼす効果と溶媒効果等の二次的な効果の寄与を含めたものであるが，置換基による変動のみを考察するものと限定し，この項の寄与を無視した。

σ_{d}^{AA}の計算

σ_{d}^{AA}は，核A上の全電荷密度（Q_A）を用いて(3)式のようにあらわせる。[10]

$$\sigma_{d}^{AA}=4.45\cdot(4.65-0.35\cdot Q_A)\cdot Q_A \qquad (3)$$

σ_{p}^{AA}の計算

$$\sigma_{p}^{AA}=\frac{1}{3}\cdot(\sigma_{xx}^{AA}+\sigma_{yy}^{AA}+\sigma_{zz}^{AA})$$

$$\sigma_{zz}^{AA}=-\frac{2e^2\hbar^2}{m^2c^2}\cdot\underset{(\mathrm{I})}{\langle r^{-3}\rangle_{2p}}\cdot\underset{(\mathrm{II})}{\sum_{i}^{occ}}\ \underset{(\mathrm{III})}{\sum_{j}^{unocc}}(E_j-E_i)^{-1}$$
$$\underset{(\mathrm{IV})}{[C_{ix_A}C_{jy_A}-C_{iy_A}C_{jx_A}]}\cdot\sum_{B}(C_{ix_B}C_{jy_B}-C_{iy_B}C_{jx_B}) \qquad (4)$$

（II）はSlater則[11]によって(5)式のように近似できる。

$$\langle r^{-3}\rangle_{2p}=\frac{34.33}{24\cdot a_0^3}\cdot(1-0.323\cdot Q_\pi) \qquad (5)$$

ここでa_0はBohrの半径である。

（III）は励起エネルギーに関与した項であり，Karplus & Pople[12]は，この項を平均励起エネルギー$-\Delta E$を用いて$(\Delta E)^{-1}$と近似している。実際の計算は，$\Delta E=10eV$としてこの近似を用いた方法(a法）と近似をしない場合（b法）の二通りの計算を行なった。

（IV）はMINDO/2法で評価した。

1のSCSとa法による$\Delta\sigma^{A}$の計算値は，相関係数0.852（Fig.3）に見られるような対応を示した。一方b法は，a法よりも近似の度合が少ない計算方法であるにも拘らず，相関性は低下していた。これは，a法による計算に際しては近似によって無視された項の評価に問題があり，それが，b法の計算ではあらわれたからである。

第5節　*Ipso*位の^{13}C化学シフトの解析

1～4の化学シフトの解析の基礎となった5の化学シフトのうち，*ipso*位については，Spiesecke & Schneider[3]が，その置換基効果を置換基の電気陰性度と磁気異方性で説明して以来，この線に

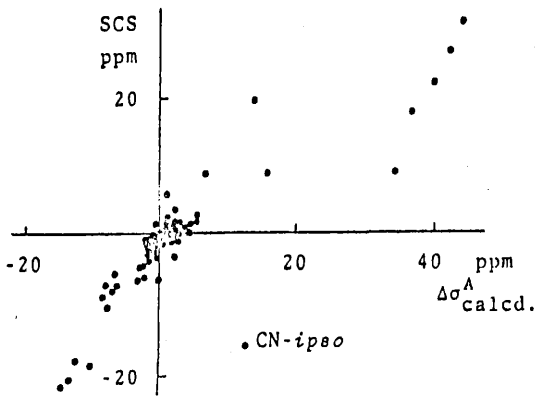


Fig. 3 Plot of SCS of 2-Substituted Naphthalene *vs.* ^{13}C Screening Tensor ($\Delta\sigma^{A}_{calcd.}$) Calculated from Ep. 2 (Method a)

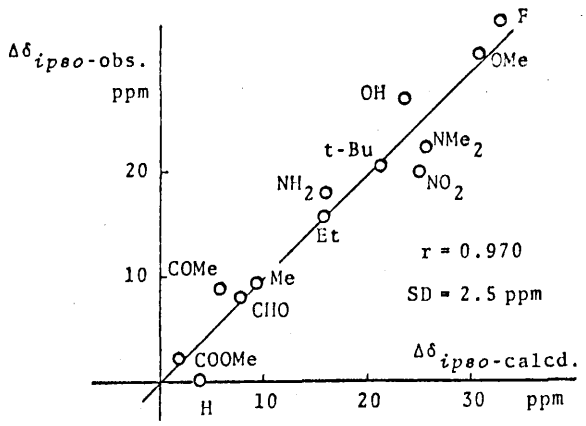


Fig. 4 Correlation between Observed and Calculated $\Delta\delta_{ipso}$

$\Delta\delta_{ipso-calcd.} = 64.5 \cdot \sigma_I + 0.7 \cdot \Delta S^{\circ}_{+} - 0.4 \cdot \Delta S^{\circ}_{-} + 3.9$

沿った多くの報告がある。ところで，$\Delta\delta_{ipso}$は置換基定数σ_I，σ_πの2パラメータ分析を行っても解析できない。このσ_I，σ_πは，エンタルピーの内容，換言すれば，置換基に起因する極性効果あるいは電気的効果の変動の尺度であり，エントロピー項を含まない。[13] そこで，σ_I，σ_πに欠けているエントロピー内容を有するパラメータを，σ_I，σ_πに加える第3項として導入し，$\Delta\delta_{ipso}$の解析を試みた。第3項としては，標準エントロピー[14]の置換基による変化量（ΔS°）を用い，さらに電子供与性置換基と吸引性置換基を別個に扱うことによって$\Delta\delta_{ipso}$を(6)式のように表現できた。

$$\Delta\delta_{ipso} = 63.9 \cdot \sigma_I - 3.9 \cdot \sigma_\pi + 0.6 \cdot \Delta S^{\circ}_{+} - 0.4 \cdot \Delta S^{\circ}_{-} + 3.8$$
$$(r = 0.972,\ SD = 2.4\text{ppm},\ n = 13) \qquad (6)$$

ここで，ΔS°_{+}は電子供与性基の，ΔS°_{-}は吸引性基のΔS°を示す。(6)式においてσ_πの係数は，σ_Iの係数に比べ相対的に小さく，したがってσ_πの寄与を無視しても同様の結果（Fig. 4）を得ることができた。

結　論

1．2-置換naphthalene(**1**)とその6-methoxy誘導体(**2**)及び6-置換quinoline(**3**)とquinoxaline誘導体(**4**)の^{13}C NMR化学シフトの帰属を決定した。

2．**1**と**2**，**3**，**4**の間には，化学シフトの加成則が成立することを認めた。

3．^{13}C NMR化学シフトで評価した置換基による摂動の大きさは，芳香環系の如何にかかわらず一定である。

4．Hammett型置換基定数と類似化合物の置換基化学シフトの両者を，同時にパラメータとして用いることによって，全ての位置の^{13}C NMR化学シフトを評価しうることが明らかとなった。

5．Hammett型置換基定数σ_I及びσ_πによる評価，MINDO/2 MO法で求めた全電荷密度の変動及びしゃへい定数と，化学シフトとの対応を検討した結果，置換基近傍の位置である*ipso*位を除き，両者の間には，ほぼ満足すべき相関々係が見出された。

6．*ipso*位の^{13}C化学シフトは，置換基標準エントロピーΔS^0と置換基定数σ_I，σ_πの線型和で表現されることがわかった。

REFERENCES

1) G. L. Nelson and E. A. Williams, Prog. Phys. Org. Chem., **12**, 229 (1976); and references cited therein.

2) J. E. Bloor and D. L. Breen, J. Phys. Chem., **72**, 716 (1968).

3) H. Spiesecke and W. G. Schneider, J. Chem. Phys., **35**, 722, 731 (1961).

4) G. Miyajima, Y. Sasaki, and M. Suzuki, Chem. Pharm. Bull., **20**, 429 (1972).

5) D. Doddrell and P. R. Wells, J. Chem. Soc. Perkin Ⅱ, 1333 (1973), 1745 (1974).

6) Y. Yukawa and Y. Tsuno, Nippon Kagaku Zasshi, **86**, 873 (1965).

7) M. J. S. Dewar, et al., J. Am. Chem. Soc., **92**, 590, 3854 (1970).

8) N. F. Ramsey, Phys. Rev., **77**, 567 (1950).

9) A. Saika and C. P. Slichter, J. Chem. Phys., **22**, 26 (1954).

10) J. E. Bloor and D. L. Breen, J. Am. Chem. Soc., **89**, 6835 (1967).

11) J. C. Slater, Phys. Rev., **36**, 57 (1930).

12) M. Karplus and J. A. Pople, J. Chem. Phys., **38**, 2803 (1963).

13) H. Otaki, M. Tanaka, and S. Funabashi, "Yoeki-Hanno No Kagaku," Gakkai Shuppan, Tokyo, 1977, pp. 57—61.

14) S. W. Benson, "Thermochemical Kinetics," John Wiley and Sons, Inc., New York, 1968; S. W. Benson, et al., Chem Rev., **69**, 279 (1969).

論文の審査結果の要旨

本論文はナフタリン系及びアザナフタリン系化合物を対象とし^{13}C核磁気共鳴法を用い各炭素の化学シフトを決定しこれらと①化学構造類似化合物の化学シフト ②電荷密度との対応 ③理論的なしゃへい定数の計算 ④経験的パラメータとの相関の4点から置換基効果に対し解析を行なったものである。

なかでも従来から解析困難とされていた*ipso*位に対し標準エントロピー項ΔS^0を経験的パラメータである置換基定数に追加することにより満足すべき成果をあげることができ，又この取扱いに一般性のあることを認めた。以上^{13}C化学シフトの量子化学的及び経験的解析に対し明確な指針をあたえたもので，薬学博士の論文として十分価値あるものと認められる。