



Title	Diaza-benzene系化合物の <sup>13</sup> C化学シフトと置換基効果の解析
Author(s)	辻本, 利雄
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32949">https://hdl.handle.net/11094/32949</a>
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、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>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

氏名・(本籍)	辻	本	利	雄
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	5315	号	
学位授与の日付	昭和	56	年	3月31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	<b>Diaza-benzene系化合物の<sup>13</sup>C化学シフトと置換基効果の解析</b>			
論文審査委員	(主査) 教授 佐々木喜男			
	(副査) 教授 池原 森男 教授 富田 研一 教授 枝井雅一郎			

### 論文内容の要旨

#### 緒論

炭素は有機化合物の最も基本的な構成要素であり、有機電子論的な立場から考えると、<sup>13</sup>C NMRスペクトルは化合物中の炭素-炭素結合の分極、あるいは炭素まわりの電荷密度など炭素原子の電子状態に関する情報を提供するものである。また、最近のFT方式の導入による分光器の感度の著しい増強と測定技術の進歩により、<sup>13</sup>C NMRによる各種の研究が急速に進歩した。

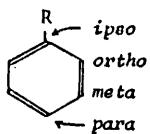
著者が本論文において取扱う diaza-benzene 系化合物は、薬学領域において興味が持たれる化合物であるにもかかわらず、<sup>13</sup>C NMRによる研究は、benzene誘導体<sup>1)</sup>程には現在のところ検討されていない。

著者は、これら diaza-benzene 誘導体の<sup>13</sup>C化学シフトを測定し、経験的パラメータとの相関性を明らかにするため、モノ置換ベンゼンの置換基誘起化学シフト (SCS) を用いる単純加成則の検討ならびにHammett型置換基定数との相関性を検討した。また<sup>13</sup>C化学シフトは炭素まわりの電子状態の反映であるため、分子軌道法より求めた電荷密度との相関性についても検討した。

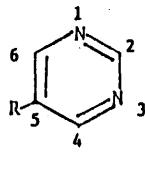
さらに置換基効果による解析において、これまで合理的な取扱いを欠いていたと思われる置換基の付根 (ipso位)<sup>2)</sup> また脂肪族化合物の $\alpha$  位の<sup>13</sup>C化学シフトなどについても拡張を試みた。

#### 本論

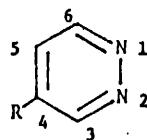
測定に供した5-置換pyrimidine (I), 4-置換pyridazine (II), 2-置換pyrazine (III) 誘導体の<sup>13</sup>C化学シフトおよびSCSをTable I～IIIに示す。信号の帰属はモノ置換ベンゼン<sup>3)</sup>とモノ置換ピリジン<sup>4)</sup>および類似化合物の化学シフトを参考にし、ピーク高さを加味して決定した。



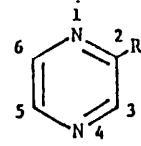
### Nonosubstituted Benzenes



( I )

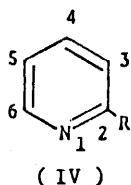


( II )



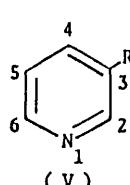
( III )

### 5-Substituted Pyrimidines



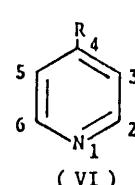
( IV )

### 2-Substituted Pyridines



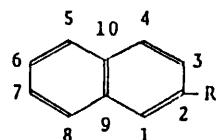
( V )

### 4-Substituted Pyridazines



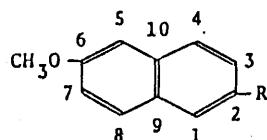
( VI )

### 2-Substituted Pyrazines



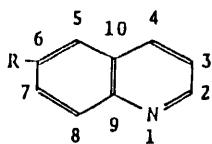
( VII )

### 2-Substituted Naphthalenes



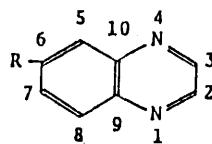
( VIII )

### 2-Substituted 6-Methoxynaphthalenes



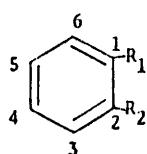
( IX )

### 6-Substituted Quinolines



( X )

### 6-Substituted Quinoxalines



XI : (R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>) Ortho-disubstituted Benzenes

XII : (R<sub>2</sub>=NHR<sub>2</sub>) Ortho-substituted Anilines

XIII : (R<sub>2</sub>=Me) Ortho-substituted Toluenes

XIV : (R<sub>2</sub>=NO<sub>2</sub>) Ortho-substituted Nitrobenzenes

Table I.  $^{13}\text{C}$  Chemical Shifts ( $\delta$ )<sup>a)</sup> and SCS<sup>b)</sup> of 5-Substituted Pyrimidines.

position R	C-2		C-4		C-5	
	$\delta$	SCS	$\delta$	SCS	$\delta$	SCS
NMe <sub>2</sub>	147.31	-11.75	140.07	-16.71	143.36	21.94
NH <sub>2</sub> <sup>c)</sup>	147.90	-11.16	142.35	-14.43	142.15	20.73
OMe	151.57	-7.49	143.12	-13.66	153.49	32.07
Me	156.42	-2.64	156.96	0.18	130.83	9.41
H	159.06	0.0	156.78	0.0	121.42	0.0
Br	156.54	-2.52	157.68	0.90	120.76	-0.66

a) In ppm downfield from internal TMS.

b) SCS =  $\delta(\text{X}-\text{R}) - \delta(\text{X}-\text{H})$ c) Solv.; d<sub>6</sub>-DMSOTable II.  $^{13}\text{C}$  Chemical Shifts ( $\delta$ )<sup>a)</sup> and SCS<sup>b)</sup> of 4-Substituted Pyridazines.

Position R	C-3		C-4		C-5		C-6	
	$\delta$	SCS	$\delta$	SCS	$\delta$	SCS	$\delta$	SCS
NMe <sub>2</sub>	138.87	-12.76	145.76	19.42	105.69	-20.65	149.68	-1.95
NH <sub>2</sub> <sup>c)</sup>	141.39	-10.24	146.13	19.79	107.16	-19.18	149.85	-1.78
OMe	143.87	-7.76	157.86	31.52	108.40	-17.94	151.54	-0.09
Me	153.13	1.50	137.73	11.39	126.76	0.42	150.67	-0.96
H	151.63	0.0	126.34	0.0	126.34	0.0	151.63	0.0
COOMe	152.15	0.52	127.82	1.48	125.49	-0.85	149.68	-1.95

a) In ppm downfield from internal TMS.

b) SCS =  $\delta(\text{X}-\text{R}) - \delta(\text{X}-\text{H})$ c) Solv.: d<sub>6</sub>-DMSOTable III.  $^{13}\text{C}$  Chemical Shifts ( $\delta$ )<sup>a)</sup> and SCS<sup>b)</sup> of 2-Substituted Pyrazines

Position R	C-2		C-3		C-5		C-6	
	$\delta$	SCS	$\delta$	SCS	$\delta$	SCS	$\delta$	SCS
NMe <sub>2</sub>	155.03	9.99	130.03	-15.01	131.57	-13.47	141.71	-3.33
NH <sub>2</sub> <sup>c)</sup>	154.85	9.81	132.75	-12.29	134.18	-10.86	142.01	-3.03
OMe	160.71	15.67	136.05	-8.99	136.53	-8.51	140.59	-4.45
Me	153.97	8.93	144.74	-0.30	141.74	-3.30	143.78	-1.26
H	145.04	0.0	145.04	0.0	145.04	0.0	145.04	0.0
Cl	149.90	4.86	142.62	-2.42	145.21	0.17	144.00	-1.04
COOMe	143.24	-1.80	146.11	1.07	147.67	2.63	144.32	-0.72

a) In ppm downfield from internal TMS.

b) SCS =  $\delta(\text{X}-\text{R}) - \delta(\text{X}-\text{H})$

## 第一章 経験的パラメータとの相関について

### 第一節 置換基誘起化学シフト (SCS) の加成則

実用上、経験的パラメータの中で最も一般的なもの一つは、モノ置換ベンゼン誘導体で得られた SCS<sup>3)</sup> である。著者は、この SCS を Table I ~ III に示した化合物の対応する位置の  $^{13}\text{C}$  SCS との相関性において検討した結果、II の C-6、III の C-6 位以外は満足すべき相関関係が認められた (Fig. 1, 2a 参照)。C-6 位の相関性が悪い (Fig. 2b) のは、この位置が置換基 R からみて、meta 位に当り、その化学シフトの変動が本来小さいためであると思われる<sup>5)</sup>。

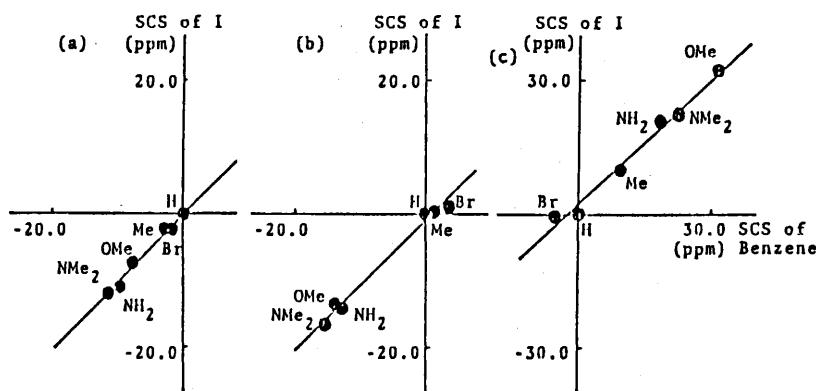


Fig. 1. Plots of  $^{13}\text{C}$  SCS at (a) *para*, (b) *ortho* and (c) *ipso* Position of 5-Substituted Pyrimidines (I) vs. Those of Monosubstituted Benzenes.

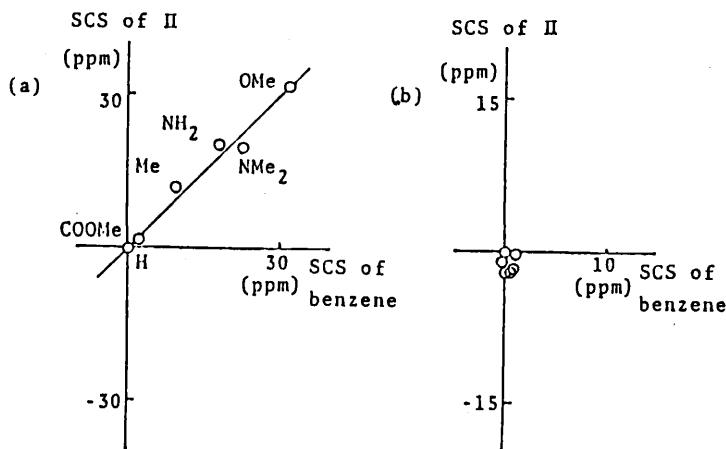
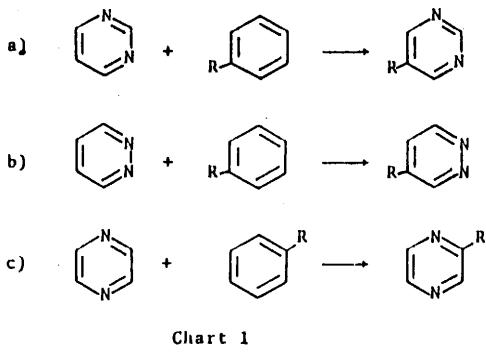


Fig. 2. Plots of  $^{13}\text{C}$  SCS at (a) *ipso* and (b) *meta* Positions of 4-Substituted Pyridazines (II) vs. Those of Monosubstituted Benzenes

次に、Chart 1 に示すような a, b, c によって計算した化学シフトと実測値との差を調べると、若干の部分を除けば十分に単純加成則が成立している。meta 位である C-6 位では相関係数は悪いが、ばらつきは小さく、このことからモノ置換ベンゼンの SCS から diaza-benzene 系化合物の化学シフトの予測は、十分可能であることがわかる。



## 第二節 モノ置換ピリジンのSCSとの相関

5-置換pyrimidine, 4-置換pyridazine, 2-置換pyrazineの窒素原子と置換基Rが同じ位置関係にあるモノ置換ピリジンのSCS<sup>4)</sup>との関係は、一例としてFig. 3に示すように、モノ置換ベンゼンとの関係よりも良好な直線関係を得た。

## 第三節 置換基定数との相関<sup>6)</sup>

置換基に起因する極性効果を、 $\sigma$  誘導効果と $\pi$ 電子効果に分けた湯川一都野<sup>7)</sup>により得られた置換基定数 $\sigma_i$ ,  $\sigma_\pi$ を用いて、diaza-benzene誘導体の各位置の<sup>13</sup>C SCSとの相関性を調べた結果、 $\pi$ 電子効果の寄与が大きいpara位では、 $\sigma_\pi$ のみで良好な直線関係が得られたことから、 $\pi$ 電子置換基効果の伝達は芳香環系 $\pi$ 電子を経由するモノ置換ベンゼン系と同一であることになる<sup>8)</sup>。

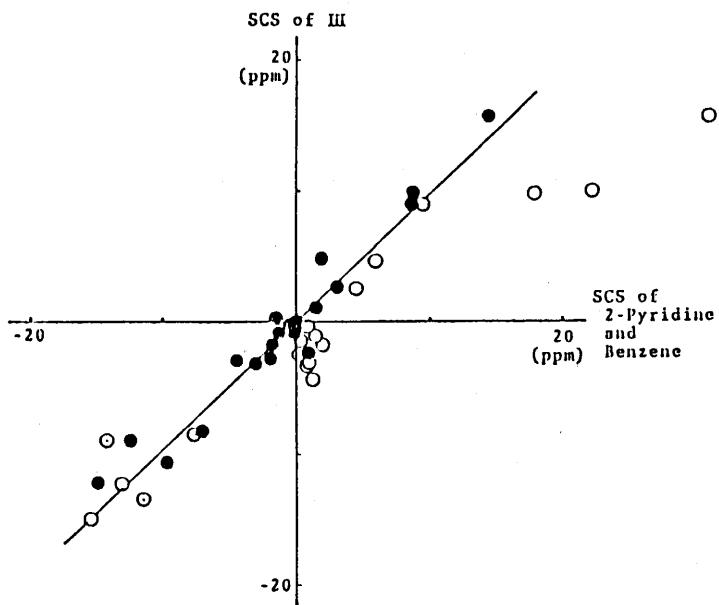


Fig. 3. Plots of <sup>13</sup>C SCS of 2-Substituted Pyrazines (III) vs. Those of 2-Substituted Pyridines (●) and Monosubstituted Benzenes (○).

一方ortho位では、 $\sigma_\pi$ だけではpara位ほど良い相関性はみられなかったので、 $a\sigma_i + b\sigma_\pi + c$  ( $a$ ,  $b$ ,  $c$ : empirical factor) で線型解析する、すなわち $\pi$ 電子効果に $\sigma$ 誘導効果を加味して、良好な直線関係が得られた (Fig. 4 参照)。

置換基の付根(ipso位)については、 $\sigma_i$ ,  $\sigma_\pi$ の直線関係式でも表わすことができなかつたが、この位置の取扱いは、第三章で詳細に述べる。

## 第二章 電荷密度との相関について

芳香族化合物の環炭素の<sup>13</sup>C化学シフトは、全電荷密度が重要な寄与をしていることが数多く報告

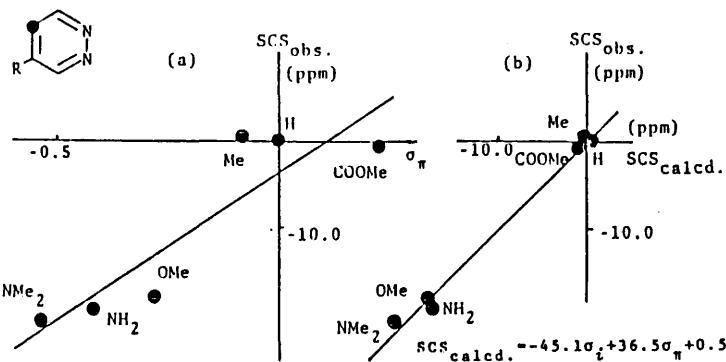


Fig. 4 Plots of  $^{13}\text{C}$  SCS 4-Substituted Pyridazines (II) vs. Substituent Constants.

Table IV. Correlation of  $^{13}\text{C}$  SCS of Diaza-Benzene as determined by Four Kinds of Analyses

	n <sup>b</sup>	$\text{SCS}_{\text{calcd.}} = a \cdot (\text{MHz})^{\frac{1}{2}} + b$				$\text{SCS}_{\text{calcd.}} = a \cdot \sigma_i + b$				
		a	b	r <sup>c</sup>	SD <sup>d</sup>	a	b	r <sup>c</sup>	SD <sup>d</sup>	
I	C-2 (para)	6	1.02	-0.20	0.990	0.63	0.49	-5.98	0.014	4.50
	C-4 (ortho)	6	0.96	-0.99	0.993	0.90	2.56	-7.54	0.042	7.70
	C-5 (ipso)	6	0.93	2.21	0.989	1.75	-4.71	14.38	0.050	12.00
II	C-3 (ortho)	6	0.73	0.22	0.973	1.30	-8.78	-4.09	0.146	5.61
	C-4 (ipso)	6	0.98	0.37	0.990	1.58	24.49	11.97	0.210	10.78
	C-5 (ortho)	6	1.26	-1.05	0.994	1.06	-23.55	-7.82	0.232	9.34
	C-6 (meta)	6	-0.07	-1.09	0.037	0.83	-1.64	-0.99	0.187	0.82
III	C-2 (ipso)	7	0.50	0.46	0.933	2.05	-5.51	7.43	0.124	5.64
	C-3 (ortho)	7	0.79	-0.83	0.962	1.65	5.16	-6.03	0.109	6.04
	C-5 (para)	7	1.05	-0.34	0.977	1.23	14.74	-6.51	0.329	5.42
	C-6 (meta)	7	-1.59	-1.07	0.578	1.23	-0.28	-1.94	0.024	1.51

	n <sup>b</sup>	$\text{SCS}_{\text{calcd.}} = a \cdot \sigma_{\pi} + b$				$\text{SCS}_{\text{calcd.}} = a \cdot \sigma_i + b \cdot \sigma_{\pi} + c$					
		a	b	r <sup>c</sup>	SD <sup>d</sup>	a	b	c	SD <sup>d</sup>		
I	C-2 (para)	6	22.90	-0.87	0.986	0.74	-2.32	22.21	-0.61	0.989	0.68
	C-4 (ortho)	6	36.63	1.10	0.954	2.31	-2.08	36.73	1.33	0.955	2.29
	C-5 (ipso)	6	-46.16	3.35	0.771	7.66	1.13	-46.21	3.23	0.771	7.66
II	C-3 (ortho)	6	19.98	-1.16	0.920	2.23	-21.61	21.66	0.87	0.984	0.99
	C-4 (ipso)	6	-31.91	8.14	0.755	7.23	45.47	-35.44	3.86	0.845	5.89
	C-5 (ortho)	6	32.96	-3.72	0.896	4.26	-45.13	36.46	0.53	0.995	0.93
	C-6 (meta)	6	0.57	-1.01	0.177	0.82	-2.07	0.73	-0.82	0.290	0.80
III	C-2 (ipso)	7	-17.93	3.01	0.771	3.62	3.67	-18.43	3.30	0.775	3.59
	C-3 (ortho)	7	23.75	-1.49	0.956	1.78	-7.15	24.73	-0.48	0.967	1.55
	C-5 (para)	7	22.81	-0.99	0.972	1.35	3.64	22.31	-1.50	0.975	1.28
	C-6 (meta)	7	4.86	-1.71	0.788	0.93	-2.90	5.26	-0.76	0.823	0.86

a :  $^{13}\text{C}$  SCS of monosubstituted benzene of corresponding positions, b : the number of data, c : correlation coefficients, d : standard deviations.

されている。<sup>9)</sup>著者はまず、diaza-benzene誘導体をHMO法で計算した $\pi$ 電荷密度 ( $Q_{\pi}$ ) と各位置の $^{13}\text{C}$  SCSとの対応を検討した結果は、para位においてもあまり良好な直線関係を得ることはできなかった (Table V参照)。

そこで、 $\pi$ 電荷密度に $\sigma$ 電荷密度を加味することを考慮する必要が認められたので、MINDO/2法を用いて全電荷密度を求め、 $^{13}\text{C}$  SCSとの相関性を調べた結果、非常に良く $^{13}\text{C}$  SCSを再現しており、

ipso位についても著者が取扱った電子供与性置換基を有するものでは、満足すべき直線関係が得られた (Table V, Fig. 5参照)。

Table V. Correlation of  $^{13}\text{C}$  SCS of Diaza-Benzene as determined by Two Kinds of Analyses.

	I	C-2 ( <i>para</i> )	$\text{SCS}_{\text{calcd.}} = a \cdot (\Delta Q_{\eta})^{\text{a}} + b$					$\text{SCS}_{\text{calcd.}} = a \cdot (\Delta Q_{\text{total}})^{\text{b}} + b$				
			a	b	r <sup>c</sup>	SD <sup>d</sup>	n <sup>e</sup>	a	b	r <sup>c</sup>	SD <sup>d</sup>	n <sup>e</sup>
	I	C-2 ( <i>para</i> )	-250.65	0.14	0.911	1.66	5	-222.03	-0.14	0.947	1.48	5
		C-4 ( <i>ortho</i> )	-315.41	2.55	0.830	3.95	5	-143.88	1.18	0.967	1.88	5
		C-5 ( <i>ipso</i> )	-563.24	-3.08	0.888	5.77	5	-66.87	3.61	0.962	3.04	5
	II	C-3 ( <i>ortho</i> )	-118.75	-2.51	0.711	3.39	5	-85.02	-1.36	0.898	3.10	6
		C-4 ( <i>ipso</i> )	-309.30	6.65	0.793	7.18	5	-53.42	6.03	0.947	3.55	6
		C-5 ( <i>ortho</i> )	-180.12	-4.82	0.753	5.95	5	-114.84	-2.03	0.863	4.85	6
		C-6 ( <i>meta</i> )	-602.45	-0.40	0.794	0.50	5	-0.96	-1.14	0.026	0.83	6
	III	C-2 ( <i>ipso</i> )	-179.24	4.78	0.840	3.24	6	-29.96	2.78	0.946	1.97	6
		C-3 ( <i>ortho</i> )	-117.60	-3.41	0.794	3.05	6	-97.63	-0.93	0.929	2.38	6
		C-5 ( <i>para</i> )	-151.45	-2.39	0.879	2.32	6	-140.91	-0.15	0.986	0.95	6
		C-6 ( <i>meta</i> )	-110.94	-1.88	0.137	1.50	6	66.55	-1.12	0.838	0.86	6

a : Calculated by the simple LMO method, b : calculated by the MINDO/2 method, c : correlation coefficients, d : standard deviations, e : the number of data.

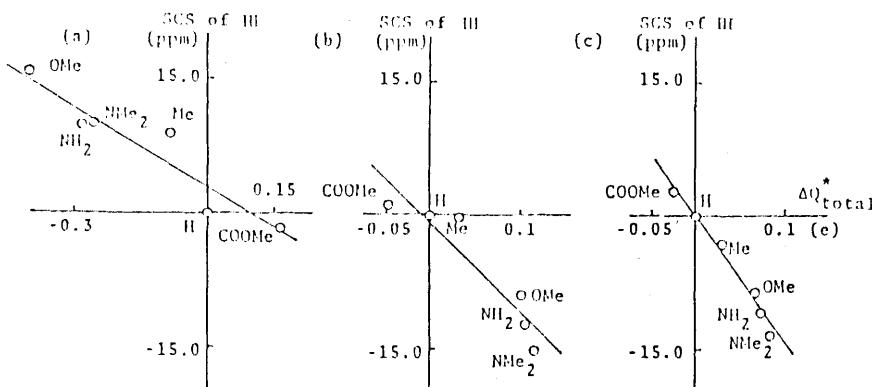


Fig. 5. Plots of  $^{13}\text{C}$  SCS at (a) *ipso*, (b) *ortho* and (c) *para* Positions of 2-Substituted Pyrazines (III) vs. Total Charge Density calculated by the MINDO/2 Method  
\*  $\Delta Q = Q(X-R) - Q(X-H)$

### 第三章 Ipo位 $^{13}\text{C}$ 化学シフトの置換基エントロピー一定数 $\Delta S^\circ$ による評価

Ipo位の  $^{13}\text{C}$  SCSについて、第一章でも多少ふれてあるが、経験的パラメータである置換基定数の直線関係式でも表現できず、MINDO/2 MO法により求めた全電荷密度とは、置換基を電子供与性基に限れば、直線関係が認められるが、電子吸引性置換基を加えた解析では大きく外れる (Fig. 6 参照)。

含窒素芳香環化合物の SCSはモノ置換ベンゼン誘導体の対応する位置の SCSまたは置換基定数と

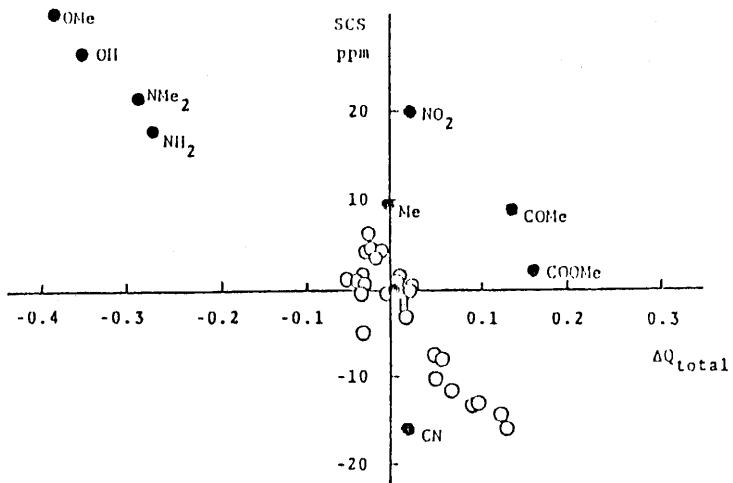


Fig. 6. Plot of  $^{13}\text{C}$  SCS vs. Total Charge Densities at All Aromatic Carbons of 10 Monosubstituted Benzenes.

の直線関係式で表現できるので、diaza-benzene系の $^{13}\text{C}$ 化学シフトへの置換基効果の解析を行なうためには、その基礎となるモノ置換ベンゼン誘導体の置換基効果を解析すればよいということになる。

モノ置換ベンゼンの各位置の $^{13}\text{C}$ 化学シフトについて、ipso位に関する問題が残されている。そこでまず、この問題に対し経験的パラメータであるHammett型置換基定数 $\sigma_i$ ,  $\sigma_\pi$ による解析を行なった。

この種の置換基定数は、paraあるいはmeta置換安息香酸誘導体の解離定数値から誘導されたものであり,<sup>9)</sup>これらの系では、どの置換基についてもエントロピー項の寄与がほぼ同程度であるとみなされている。したがって、置換基定数は本来エントロピー項を含まず、置換基に起因する電気的效果すなわちエンタルピー項のみを表わす尺度である。<sup>10)</sup>一方、ipso位の炭素は置換基が隣接しているので、いわゆる“隣接基関与”という観点からもエントロピー項の寄与が無視できない。事実、 $\sigma_i$ ,  $\sigma_\pi$ の直線関係式では表わせなかったipso位の $^{13}\text{C}$ SCSは隣接基関与の尺度としてipso位の炭素と置換基の重心までの距離 ( $r^{\pm n}=1, 2, \dots, 6$ ) あるいは分子容などを個々に第3項として $\sigma_i$ ,  $\sigma_\pi$ の直線関係式に加えることにより、ほぼ良好な直線関係を得た。すなわち、 $\sigma_i$ と $\sigma_\pi$ に、それらには含まれていないエンタルピー項の寄与を考慮することにより、ipso位の $^{13}\text{C}$ SCSを評価できる結果を得た。

この隣接基関与を示すパラメータとして標準エントロピーの値 $S^\circ$ <sup>11)</sup>を用い、置換基エントロピー定数 $\Delta S^\circ$ を

$$\Delta S^\circ = S_R^\circ - S_h^\circ \quad (1)$$

と定義した。ここで $S_R^\circ$ はモノ置換ベンゼンあるいはメタン誘導体の標準エントロピーの値で、 $S_h^\circ$ はベンゼンあるいはメタンのそれである。この $\Delta S^\circ$ は脂肪族、芳香族共通のものとして取扱える。

Ipo位の化学シフトに対し、誘導効果の寄与が大きいことが経験的に知られている<sup>8)</sup>ので、 $\sigma_i$ との関係をプロットすると、Fig. 7に示すように、立体的条件あるいは隣接基関与の程度の小さい置換基

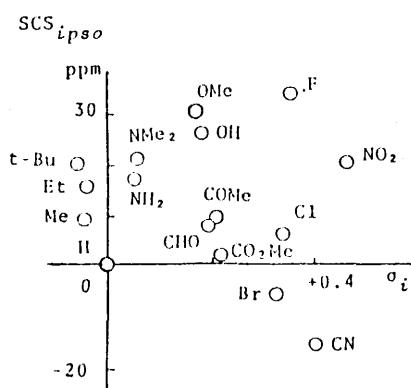


Fig. 7. Plot of  $\text{SCS}_{\text{ipso}}$  vs.  $\sigma_i$

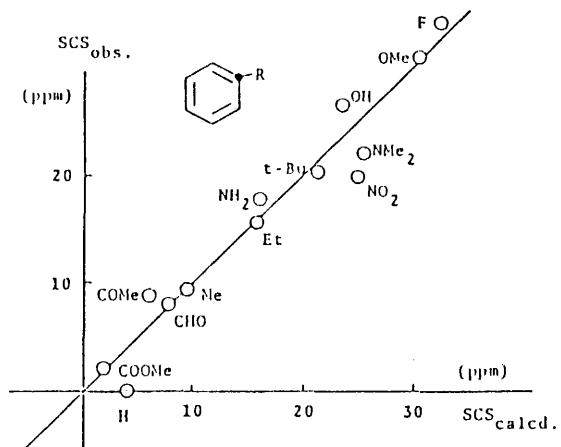


Fig. 8. Correlation between Observed and Calculated  $^{13}\text{C}$   $\text{SCS}_{\text{ipso}}$  of Monosubstituted Benzenes  
 $\text{SCS}_{\text{calcd.}} = 64.5 = \sigma_i + 0.7 \cdot \Delta S_+^0 - 0.4 \cdot \Delta S_-^0 + 3.9$

を中心として、電子供与性基と吸引性基とが逆の大きさとなっており、また前者の序列は置換基のかさ高さの順になる。これは $^{13}\text{C}$ 化学シフトへのエントロピー項の寄与が、電子供与性基と吸引性基とでは逆方向に作用していることを示している。

そこで、 $\Delta S^0$ を電子供与性と吸引性とに分離し、それぞれ $\Delta S_+^0$ と $\Delta S_-^0$ とし、これらパラメータを用いてモノ置換ベンゼン誘導体のipso位の $^{13}\text{C}$  SCSを解析して、式(2)を得た。ここで $\sigma_\pi$ の寄与は極めて小さく無視できる程度であり、事実 $\sigma_\pi$ の項がなくとも相関関係にはほとんど変化はみられない(式(3)参照)。このことは、ipso位では誘導効果の寄与が大きいという従来の経験的事実<sup>8)</sup>と矛盾しない。

$$\text{SCS}_{\text{ipso}} = 63.9 \cdot \sigma_i - 3.9 \cdot \sigma_\pi + 0.6 \cdot \Delta S_+^0 - 0.4 \cdot \Delta S_-^0 + 3.8 \quad (2)$$

( $r=0.972$ , SD=2.4 ppm, n=13)

$$\text{SCS}_{\text{ipso}} = 64.5 \cdot \sigma_i + 0.7 \cdot \Delta S_+^0 - 0.4 \cdot \Delta S_-^0 + 3.9 \quad (3)$$

( $r=0.970$ , SD=2.5 ppm, n=13)

次に従来から $^{13}\text{C}$  SCSにおける置換基効果の解析に電気陰性度の値が用いられている<sup>2b)</sup>が、式(4)に示すように、モノ置換ベンゼン誘導体のベンゼン環に直接結合した原子の電気陰性度の線型和解析で、極性項を反映するエンタルピー項と立体的因子を反映するエントロピー項<sup>10)</sup>の両効果が含まれていることを示した。また、立体置換基定数( $E_s$ )<sup>12)</sup>にも式(5)で示すように、立体効果と電気的効果との両効果が含まれている<sup>13)</sup>ことを明らかにした。

$$\Delta \chi_{\text{calcd.}} = 4.10 \cdot \sigma_i + 0.02 \cdot \Delta S_+^0 - 0.01 \cdot \Delta S_-^0 - 0.25 \quad (4)$$

( $r=0.973$ , SD=0.09, n=19)

$$E_s_{\text{calcd.}} = 0.39 \cdot \sigma_i - 2.32 \cdot \sigma_\pi - 0.07 \cdot \Delta S^0 - 0.34 \quad (5)$$

( $r=0.922$ , SD=0.3, n=10)

## 第四章 置換基エントロピー定数 $\Delta S^0$ の適合性と Torsion Barrier (V)

### 第一节 置換芳香族及びヘテロ芳香族化合物の $^{13}\text{C}$ SCSの解析

モノ置換ベンゼンの ipso 位の  $^{13}\text{C}$  SCS は  $\sigma_i$ ,  $\sigma_\pi$  及び  $\Delta S^\pm_0$  により解析できたので、他の系についても解析を試みた。2-置換ピリジン (IV), 3-置換ピリジン (V), 4-置換ピリジン (VI), 2-置換ナフタレン (VII), 2-置換-6-メトキシナフタレン (VIII), 6-置換キノリン (IX), 6-置換キノキザリン (X), ortho-ジ置換ベンゼン (XI), ortho-置換アニリン (XII), ortho-置換トルエン (XIII) 及び ortho-置換ニトロベンゼン (XIV) の ipso 位の  $^{13}\text{C}$  SCS はモノ置換ベンゼンの場合と同様に、極性項に第3項として  $\Delta S^\pm$  を導入により、満足すべき結果を得た (Table VI 参照)。

Table VI. Correlation of  $^{13}\text{C}$  SCS<sub>ipso</sub> of Various Compounds as determined by Three Kinds of Analyses

n <sup>a</sup>	$\text{SCS}_{\text{calcd.}} = a \cdot \sigma_i + b \cdot \sigma_\pi + c$				$\text{SCS}_{\text{calcd.}} = a \cdot \sigma_i + b \cdot \Delta S^\pm_0 - c \cdot \Delta S^\pm_0 + d$				$\text{SCS}_{\text{calcd.}} = a \cdot \sigma_i + b \cdot \sigma_\pi + c \cdot \Delta S^\pm_0 - d \cdot \Delta S^\pm_0 + e$										
	a	b	c	r <sup>b</sup>	SD <sup>c</sup>	a	b	c	d	r <sup>b</sup>	SD <sup>c</sup>	a	b	c	d	e	r <sup>b</sup>	SD <sup>c</sup>	
IV	9	6.23	-14.73	5.74	0.627	4.07	15.45	0.52	0.11	1.61	0.961	1.45	14.68	5.50	0.58	0.16	1.61	0.972	1.23
V	8	45.12	-34.75	7.41	0.815	5.55	75.53	0.79	0.39	1.89	0.986	1.58	72.31	-5.68	0.75	0.32	1.80	0.989	1.39
VI	9	10.10	-18.33	10.82	0.462	6.55	41.22	0.77	0.23	2.24	0.976	1.62	43.25	-5.79	0.76	0.17	1.76	0.982	1.40
VII	11	53.66	-33.97	6.19	0.864	5.57	64.58	0.71	0.43	3.70	0.966	2.86	64.50	-6.04	0.62	0.37	3.60	0.969	2.72
VIII	10	56.66	-39.03	4.21	0.881	5.59	67.27	0.86	0.40	0.31	0.973	2.70	67.21	-12.33	0.75	0.27	-0.46	0.984	2.10
IX	7	58.46	-36.37	2.74	0.885	4.88	54.18	0.77	0.33	2.05	0.975	2.32	56.27	-4.48	0.68	0.32	2.09	0.976	2.26
X	7	54.50	-35.06	3.20	0.867	5.08	50.93	0.75	0.33	2.48	0.968	2.56	52.12	-2.57	0.70	0.32	2.50	0.968	2.55
XI	9	41.49	-17.49	2.95	0.841	4.00	42.24	0.56	0.17	0.90	0.960	2.08	41.22	5.94	0.67	0.22	0.98	0.965	1.94
XII	8	63.41	-44.55	4.65	0.924	4.78	73.31	0.77	0.63	1.61	0.969	3.10	72.09	-19.79	0.62	0.33	0.50	0.988	1.96
XIII	9	61.61	-35.33	2.91	0.928	3.84	60.83	0.70	0.38	3.36	0.965	2.70	64.00	-12.68	0.46	0.29	3.09	0.976	2.24
XIV	11	51.04	-34.85	8.25	0.897	4.67	58.33	0.77	0.31	4.39	0.918	4.19	57.64	-19.08	0.57	0.10	3.71	0.952	3.24

a : The number of data, b : correlation coefficients, c : standard deviations.

### 第二節 置換n-アルカン類と置換基のエントロピー定数 $\Delta S^0$

$\Delta S^0$  の適合性を芳香族化合物だけでなく、脂肪族化合物の n-ブタン誘導体の  $^{13}\text{C}$  SCS で検討した。この  $^{13}\text{C}$  SCS は Stothers の成書<sup>1a</sup> より引用したが、信号の帰属に一部誤りがあったので、新たに測定し訂正值を追加した (Table VII)。測定溶媒、濃度など、文献のそれらと同一条件ではないが、

Table VII. SC of n-Butane Derivatives

	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$
NMe <sub>2</sub>	40.5	5.0	-4.5
NH <sub>2</sub>	28.24	10.51	-5.28
OHe	45.6	7.8	-4.5
OH	48.5	10.3	-5.6
Et	18.8	7.0	-2.1
Me	9.4	9.5	-2.4
H	0.0	0.0	0.0
F	70.1	8.0	-6.7
Cl	31.4	10.2	-4.6
Br	20.0	10.4	-3.3
I	-6.1	11.1	-0.8
CHO	29.94	-1.05	-2.93
COMe	29.60	0.57	-2.92
COOMe	19.92	1.73	-2.97
CN	3.29	2.30	-3.40
NO <sub>2</sub>	61.5	3.0	-4.5

これらに起因する化学シフト変動は、著者が論議する SCS の変動に比較して小さく、誤差範囲内のものと考える。

$\alpha$  位の  $^{13}\text{C}$  SCS は、式(6)に示すような  $\sigma_i$ ,  $\sigma_\pi$  及び  $\Delta S^\pm_0$  の線型和解析で満足すべき結果を得た。ここでも  $\sigma_i$  の寄与は極めて小さいものである。

$$\begin{aligned} \text{SCS}_\alpha &= 147.85 \cdot \sigma_i - 7.91 \cdot \sigma_\pi + 0.78 \cdot \Delta S^\pm_0 \\ &\quad - 0.33 \cdot \Delta S^\pm_0 + 5.75 \\ & \quad (r=0.981, SD=3.8 \text{ ppm}, n=12) \end{aligned} \quad (6)$$

$\beta$  位の  $^{13}\text{C}$  SCS については、 $\sigma_i$ ,  $\sigma_\pi$  の 2 パラメータ解析でも十分な結果を与えたなかった。他方、 $\beta$  位 SCS と

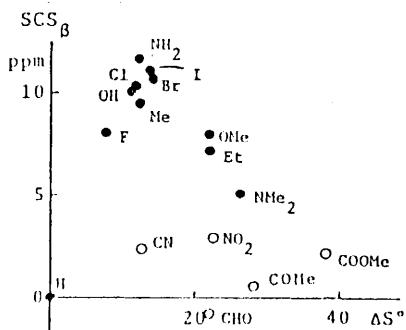


Fig. 9. Plot of  $SCS_B$  of n-Butane Derivatives vs.  $\Delta S^\circ$

$\Delta S^\circ$ とのプロットはFig. 9のように、 $[y = ax^2 + bx + c]$ 型のパターンを示しているので、この線に沿って解析を行ない、Fig. 10に示すような結果を得た。  
 $\gamma$ 位の $^{13}\text{C}$  SCSは、 $\sigma_\iota$ ,  $\sigma_\pi$ の線型和解析で十分評価できた。

### 第三節 Torsion Barrierと置換基エントロピー定数 $\Delta S^\circ$

置換基効果の解析における $\Delta S^\circ$ の意味あいを具体的なものとするため、torsion barrier (V)<sup>11a)</sup>との相関性を調べた結果、Vは $\Delta S^\circ$ により一義的に支配されていることがわかった。

また、 $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{DMSO}$ 中のモノ置換ベンゼンのipso位の $^{13}\text{C}$  SCS<sup>14)</sup>を $\sigma_\iota$ ,  $\Delta S^\circ$ で解析し、溶媒効果は $\Delta S^\circ$ の項に大きく影響することがわかった。

### 結論

1. Diaza-benzene系誘導体の $^{13}\text{C}$ 化学シフトで評価した置換基による摂動の大きさ、すなわち置換基誘起化学シフト (SCS) はモノ置換ベンゼンのそれに帰結できる。
2. Hammett型置換基定数あるいはMINDO/2 MO法による全電荷密度を用いることにより、電子供与性置換基をもつdiaza-benzene誘導体の $^{13}\text{C}$ 化学シフトを評価し得ることがわかった。
3. 従来その評価が不十分であったipso位の $^{13}\text{C}$ 化学シフトには、Hammett型置換基定数 $\sigma_\iota$ ,  $\sigma_\pi$ の他に置換基による標準エントロピー定数 $\Delta S^\circ$ を加味する経験的方法で、電子供与性および吸引性置換基全部にわたって良好な評価を与えることができる。
4. 置換基エントロピー定数 $\Delta S^\circ$ の適合性を、naphthalene, aza-naphthalene, disubstituted benzene及びモノ置換直鎖脂肪族化合物の各系の $^{13}\text{C}$ 化学シフトを解析し確認したほか、NMRにおける置換基標準エントロピー定数 $\Delta S^\circ$ の意味あいを、溶媒効果及びtorsion barrierとして表わすことにより、具体的なものとした。

### References

- 1) a) J. B. Stothers, "Carbon-13 NMR Spectroscopy," Academic Press, New York,

- 1972; b) D. F. Ewing, *Org. Magn. Reson.*, **12**, 449 (1979).
- 2) For example, a) N. Inamoto and S. Masuda, *Tetrahedron Lett.*, 3287 (1977); b) P. Bucci, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 252 (1968).
- 3) a) G. Miyajima, Y. Sasaki, and M. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **19**, 2301 (1971); b) H. Takai, K. So, and Y. Sasaki, *ibid.*, **26**, 1303 (1978).
- 4) G. Miyajima, Y. Sasaki, and M. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **20**, 429 (1972).
- 5) P. Lazzeretti and F. Taddei, *Org. Magn. Reson.*, **3**, 283 (1971).
- 6) N. B. Chapman and J. Shorter, "Correlation Analysis in Chemistry," Plenum Press, New York, 1978.
- 7) Y. Yukawa and Y. Tsuno, *Nippon Kagaku Zasshi*, **86**, 873 (1965).
- 8) M. Mishima, M. Fujio, R. Takeda, and Y. Tsuno, *Memoir. Fac. Sci. Kyusyu Univ., Ser. C*, **11**, 97 (1978).
- 9) For example, G. C. Levy and G. L. Nelson, "Carbon 13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists," John Wiley and Sons, Inc., New York, 1972; and references cited therein.
- 10) 大滝仁志, 田中元治, 舟橋重信, "溶帰反応の化学," 学術出版センター, 東京, 1977, pp. 57—61.
- 11) a) S. W. Benson, "Thermochemical Kinetics," John Wiley and Sons, Inc., New York, 1968; b) S. W. Benson, F. R. Cruickshank, D. M. Golden, G. R. Haugen, H. E. O'Neal, A. S. Rodgers, R. Shaw, and R. Walsh, *Chem. Rev.*, **69**, 279 (1969).
- 12) R. W. Taft, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3120 (1952).
- 13) S. H. Unger and C. Hansch, "Progress in Physical Organic Chemistry" Vol. 12, ed. by R. W. Taft, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1976, pp. 91—118.
- 14) 三島正章, 学位論文, 大阪大学, 1976.

### 論文の審査結果の要旨

本論文はDiaza-benzene系化合物を対象として、それらの<sup>13</sup>C NMR化学シフトに対する置換基効果の解析を取り扱ったものである。なかでも量子化学的計算結果との対応が取れないipso位或は $\alpha$ 位に対し置換基にもとづく標準エントロピー $\Delta S^\circ$ を導入する経験的取扱いが有効であるため、この方法をdiaza-abenzene系のほか縮合芳香環、含窒素縮合芳香環、二置換ベンゼン系等の各系に拡張しいづれも満足すべき結果を得ている。このほか従来より明確な決論を欠いている脂肪族直鎖化合物の $\beta$ 位化学シフトが $\Delta S^\circ$ に関する二次式で表現されることを認め又この $\Delta S^\circ$ の内容が回転障壁及び溶媒効果によることを示唆した。以上本論文の内容は置換基効果の解析に対し新知見を加え、今後の発展に重要な寄与を行なったものであり、博士論文として充分価値あるものと認められる。