약학회지 제32권 제 3 호 164~169 (1988)
Yakhak Hoeji Vol. 32, No. 3

α-치환 톨루엔 유도체의 ^{13}C NMR 화학 Shift

염 정 록
중앙대학교 약학대학

(Received April 15, 1988)

^{13}C NMR Chemical Shifts of α-Substituted Toluenes

Jeong-Rok Youm
College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

Abstract—^{13}C NMR chemical shifts for 18 α-susbstituted toluenes at high dilution in CCl_4 solution have been determined. Substituents are as follows: H, Me, Et, *n*-Pr, *iso*-Pr, Ph, F, Cl, Br, NH_2, NHMe, NMe_2, OH, OMe, OCOMe, CO_2Me, CO_2Et, CN. Those chemical shifts of the methylene carbon of the toluene and the α-carbon of the *n*-butane systems are correlated well. (r=.975, slope=.962)

^{13}C NMR 분광법에 있어서 가장 기본적이고도 쓸모있는 것 중의 하나는 무엇보다도 ^{13}C 화학 shift가 분자의 치환기에 의해 영향을 받는다는 것이다. ^{13}C 핵차폐에 대한 치환기 효과(Substituent effect)의 상관관계를 밝히는 것은 우선 ^{13}C NMR의 개관 및 특징을 살피는데 큰 몫을 할 뿐아니라 분자의 구조와 화학 shift의 관계에 대한 식견을 제공한다. 따라서 측정된 치환기 효과를 잘 이용하면 화학 shift를 예상할 수 있고, 보다 복잡한 스펙트럼을 해석하는 데도 큰 도움이 된다.[1]

화학 shift에 대한 치환기 효과를 논하고자 할 때는 비치환체의 화학 shift를 기준으로 하여 치환체의 화학 shift를 나타내는 것이 편리하며 이것을 SCS(Substituent-induced Chemical Shift)라고 한다. 치환기 효과에 대한 연구 중에서도 가장 활발한 분야는 벤젠 유도체에 관한 것이다.[2,3] 그것은 치환기에 의해 유도된 σ 및 π 전자분포의 섭동을 조사하는데 있어서 중심적 역할을 해온 것이 방향족 화합물이며, 벤젠이 그 기본이 되기 때문이라고 볼 수 있다. 벤젠 유도체의 SCS에 관한 data[2,3,5,6]는 질과 양적으로 모두 풍부하며 벤젠 유도체의 SCS와 Hammett형의 치환기 정수($\sigma, \sigma_i, \sigma_\pi, \sigma_P^0, \sigma_P^+, \sigma_I, \sigma_R$ 등)의 상관 관계를 이용한 분자의 구조 해석 또는 반응에 있어서의 Linear Free Energy Relationship에 대한 연구가 활발한 것은 주지의 사실이다.[3,6~19]

한편 α-치환 톨루엔 유도체는 모노 치환 벤젠 유도체와 비교할 때 벤젠 핵의 *ipso* 위와 치환기 사이에 methylene이 개재되어 있다는 구조적 특징을 갖는 바 이로 인한 치환기의 전자적 효과의 전달이 methylene에 의해 어떻게 변화하는가는 자못 흥미로운 것이라고 할 수 있다.

α-치환 톨루엔 유도체의 ^{13}C 화학 shift에 관한 체계적인 연구는 L. Zetta 등[20]에 의해 비롯되었으나 모노 치환 벤젠 유도체의 경우와는 비교할 수 없을 정도로 연구례가 적을 뿐 아니라 대부분의 data가 용매, 농도 등이 서로 다른 조건에서 측정되었으며 치환기의 종류도 소수에 불과하고, 화학 shift의 정확성도 소숫점 첫째자리에 머무는 정도로 신뢰성이 높은 data가 극히 제한적이다.[3,20~22]

따라서 치환기 효과를 구명하는데 필수적 요건이라고 할 수 있는 다종의 치환 유도체를 동일한 조건, 즉 동일한 기기, 용매, 농도, 온도 등에서 측정한 균질하고 정확도가 높은 data가 절실히 요구되는 바 α-치환 톨루엔 유도체 18종에 대해 ^{13}C NMR 스펙트럼을 측정하고 각 탄소별로 화학 shift를 귀속하였다. 시료를 측정함에 있어서 용매 효과를 극소화 하기 위해 비극성이

며 자기적으로 등방성인 사염화탄소를 용매로 하여 저농도 용액을 만들어 사용하였다.

그리고 모노 치환 벤젠 유도체의 각 환탄소 및 α-치환 *n*-부탄 유도체의 α 위 탄소와 화학 shift의 변동을 비교 검토하였다.

실 험 방 법

시료로 사용한 α-치환 톨루엔 유도체는 東京化成의 시판 최순품을 사용하였으며 benzyl fluoride만은 東京化成에 특별 주문하여 사용하였다. 용매로 사용한 사염화탄소는 東京化成의 NMR용을 사용하였으며 내부 표준물질로 쓴 TMS는 E. Merck제를 썼다.

^{13}C NMR 스펙트럼의 측정은 Hitachi R900 FT 고분해능 NMR Spectrometer(22.6MHz, HITAC-1011 minicomputer 부속)와 시료관으로 8mmφ관을 사용하였으며 일반적으로 complete proton decoupling법에 의해 측정하되 필요한 경우에는 off resonance 또는 selective resonance decoupling법을 행하였다. 기타 측정 조건은 다음과 같다.

solvent : CCl_4
concentration : 0.4M
spectral range : 200ppm
data points : 16K
pulse interval : 1.6sec
pulse width : 12.5μsec(45° pulse angle)
temperature : 36°C
field lock : ^{19}F external lock
number of scans : 128~4096 times

결과 및 토론

α-치환 톨루엔 유도체의 ^{13}C 화학 shift는 Table I과 같다.

화학 shift의 귀속은 다음과 같이 하였다. 우선 벤젠환의 C_{ipso}는 다른 환탄소와 비교할 때, 결합된 수소가 없으므로 peak intensity가 가장

Table I-^{13}C Chemical shifts[a] of α-substituted toluenes[b]

No.	R	C_{ipso}	C_{ortho}	C_{meta}	C_{para}	Ph-$\underline{C}H_2$	Other(s)
1	H	136.78	128.54	127.79	124.94	21.27	
2	Me	143.25	127.34	127.86	125.22	28.70	5.52(CH_3)
3	Et	141.64	127.76	127.97	125.24	37.87	24.30(CH_2), 13.63(CH_3)
4	*n*-Pr	141.88	127.94	127.79	125.21	35.50	33.47(CH_2), 22.11(CH_2), 13.87(CH_3)
5	*iso*-Pr	140.67	128.60	127.64	125.31	45.33	29.90(CH), 22.29(CH_3)
6	Ph	140.41	128.51	127.97	125.61	41.74	
7	F	136.12	126.76	128.04	128.04	83.39	
8	Cl	137.11	128.15	128.15	127.79	45.36	
9	Br	137.31	128.63	128.21	127.79	32.36	
10	NH_2	143.07	126.63	127.88	126.15	46.26	
11	NHMe	139.96	127.64	127.73	126.36	55.79	35.72(CH_3)
12	NMe_2	138.67	128.42	127.64	126.45	64.03	45.09(CH_3)
13	OH	140.71	126.50	127.86	126.83	64.27	
14	OMe	138.04	127.77	127.05	126.93	74.04	57.26(CH_3)
15	OCOMe	135.95	128.00	128.00	127.61	65.47	20.37(CH_3), 168.49(CO)
16	CO_2Me	133.67	128.81	128.03	126.53	40.75	51.12(CH_3), 169.86(CO)
17	CO_2Et	133.82	128.78	127.97	126.48	40.79	59.78(CH_2), 14.08(CH_3), 169.44(CO)
18	CN	129.98	128.66	127.49	127.49	23.19	116.11(CN)

a) ppm relative to internal TMS (accuracy±0.03ppm)
b) 0.4M CCl_4 solution

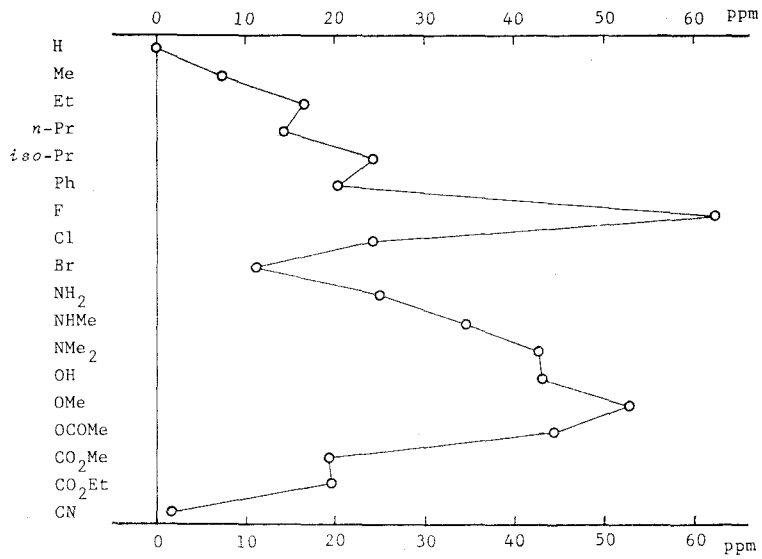

Fig. 1-^{13}C Substituent-induced chemical shifts of Ph-$\underline{C}H_2$ of α-substituted toluene derivatives.

작게 나타나며 치환기에 가까이 위치하고 있어서 SCS의 변동이 가장 크고 저자장 쪽에 나타나기 때문에 쉽게 판별할 수 있다. 한편 C_{para}도 비교적 쉽게 식별할 수 있는데 그 까닭은 C_{meta} 또는 C_{ortho}의 peak intensity 보다 약 절반 정도 크기로서 일반적으로 환탄소중에서 가장 고자장 쪽에 출현하기 때문이다. C_{meta}와 C_{ortho}는 SCS의 변동이 극히 작은 것이 특징이다. 따라서 C_{meta}와 C_{ortho}를 구별하기는 쉽지 않으나 proton non-decoupling조건에서 측정하거나 문헌[3,6,22]을 대조하여 귀속하였다. 벤젠환에 결합된 methylene의 탄소는 귀속하는데 별다른 어려움이 없었다. 다른 치환기와 달리 benzyl fluoride는 ^{19}F을 함유하고 있으므로 ^{13}C와 ^{19}F 사이에 coupling을 하고 있다. Benzyl fluoride의 ^{13}C와 ^{19}F 사이의 coupling constant는 다음과 같다.

$J_{C_{CH_2}-F}$ 169.5 Hz, $J_{C_{ipso}-F}$ 17.7Hz,

$J_{C_{ortho}-F}$ 6.1Hz.

Fig. 1은 α-치환 톨루엔 유도체에 있어서 치환기와 벤젠핵 사이에 끼어있는 methylene의 ^{13}C SCS의 변동을 그라프로 나타낸 것인데 치환유도체 모두가 톨루엔의 methylene 탄소보다 저자장 쪽으로 shift하고 있음을 알 수 있다. Methylene에 결합된 치환기의 첫번째 원소가 탄소일 때보다 질소, 산소일 경우에 더 큰 폭으로 shift했으며 일반적으로 알킬기가 커질수록 저자장 쪽으로 shift하는 경향을 보였다. 치환기중에서 가장 SCS가 큰 것은 -F이고, 전자구인성기(electron acceptor)인 -CN이 가장 작은 값을 보였다.

Fig. 2는 α-치환 톨루엔 유도체의 각 환탄소별 SCS를 보인 것이다. 치환기에 따른 SCS의 변동폭은 전체적으로 보았을 때 C_{ipso}의 경우에 가장 크게 변화하고 있으며, 다음을 C_{para}, C_{ortho}, C_{meta}의 순으로 잇고 있다. 치환기별로 보았을 때 위의 순서는 무시되는 경우가 많으며 특히 할로겐의 경우는 C_{ipso}의 SCS가 작은 반면에 C_{para}의 SCS가 큰 것이 눈길을 끈다. C_{para}는 모든 치환기에 있어서 똑같은 방향, 즉 저자장 쪽으로 shift하고 있으며 C_{meta}는 0을 중심으로 아주 소폭의 변동을 보이고 있다.

Fig. 3은 α-치환 톨루엔 유도체의 methylene 탄소와 α-치환 *n*-부탄 유도체의 α위 탄소에[23] 대해 치환기에 따른 화학 shift의 변동을 plot한 것이다. Fig. 중의 숫자는 Table I의 치환기에 대한 번호를 나타낸 것이다. 두 계열 모두 치환기에 직접 결합된 탄소라는 점이 공통이다. 따라서 치환기의 영향을 직접 받기 때문에 화학 shift의 변동폭이 매우 큰 것이 특징이다. 두 계

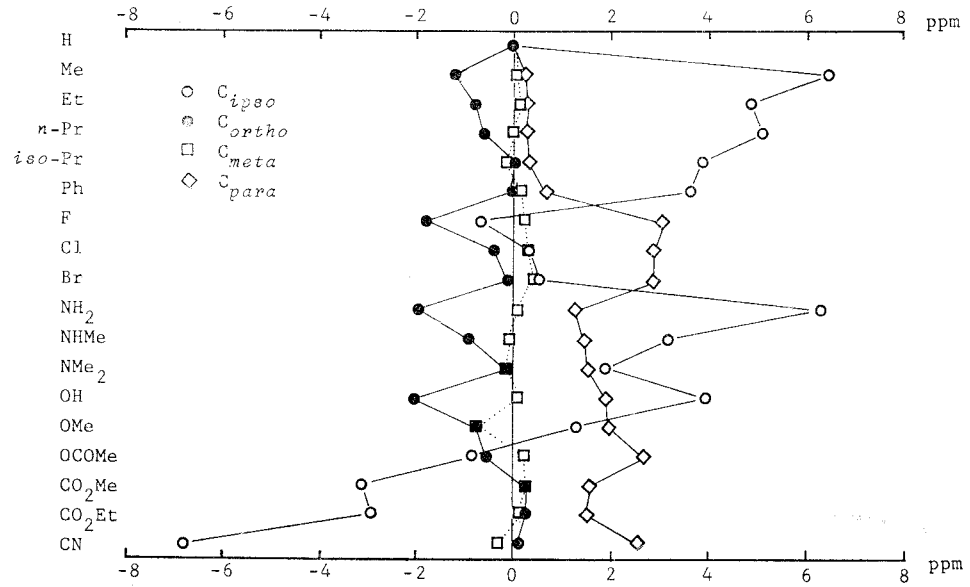

Fig. 2-^{13}C Substituent-induced chemical shifs of ring carbons of α-substituted toluene derivatives.

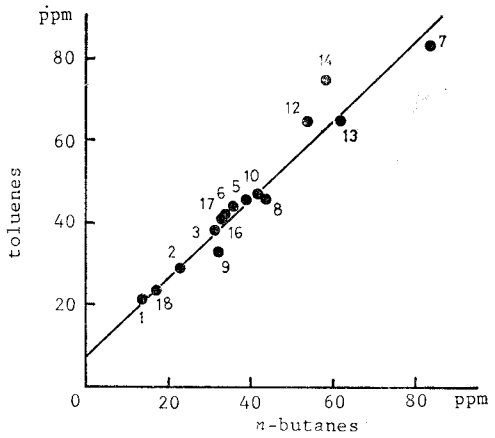

Fig. 3- Plot of ^{13}C chemical shifts of α-carbons for α-substituted toluenes *vs.* α-substituted *n*-butanes.

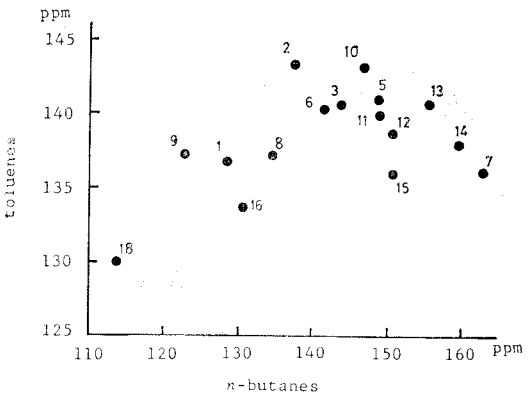

Fig. 4-Plot of ^{13}C chemical shifts of C_{ipso} for α-substituted toluenes *vs.* monosubstituted benzenes.

열간에는 비교적 높은 상관관계(r=0.975, Y=0.962X+7.61)를 보이고 있는데, 보다 더 일직선 상에 분포하지 않는 이유는 α-치환 톨루엔 유도체의 경우에 존재하는 벤젠핵의 π전자 효과가 지방족인 α-치환 *n*-부탄 유도체의 C_2H_5-에는 결여되어 있기 때문이라고 볼 수 있다.

Fig. 4~7은 α-치환 톨루엔 유도체의 각 환탄소에 있어서 치환기에 따른 화학 shift의 변동을 모노 치환 벤젠 유도체의 해당 환탄소의 화학 shift[6]와 비교해 놓은 것이다. 일반적으로 모노 치환 벤젠 유도체의 화학 shift의 변동량에 비하여 α-치환 톨루엔 유도체의 경우가 작은 것으로 나타났는데 이것은 α-치환 톨루엔 유도체에 있어서 일어나는 치환기 효과가 벤젠핵에 직접 영향을 미치는 것이 아니라 methylene을 경유하기 때문이다. C_{ipso}를 예로 들어보았을 때 알킬이나 -CN, $-NH_2$ 등이 모노 치환 벤젠계에서와 마찬

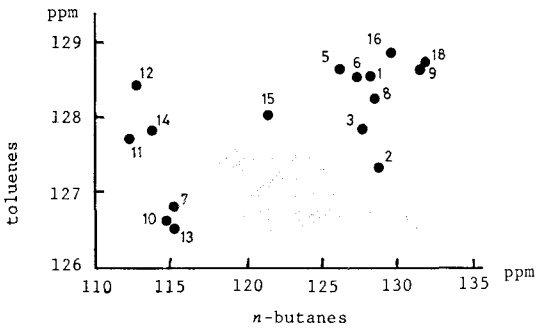

Fig. 5-Plot of ^{13}C chemical shifts of C_{ortho} for α-substituted toluenes *vs.* monosubstituted benzenes.

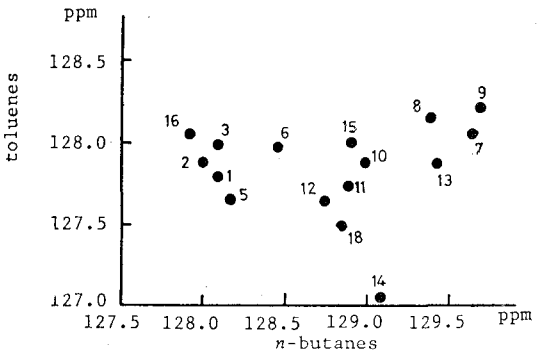

Fig. 6-Plot of ^{13}C chemical shifts of C_{meta} for α-subtituted toluenes *vs.* monosubtituted benzenes.

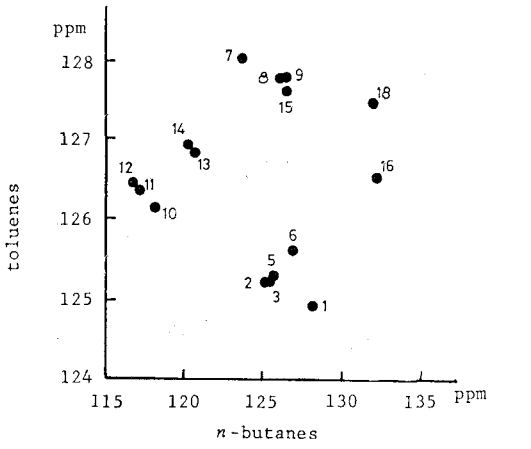

Fig. 7-Plot of ^{13}C chemical shifts of C_{para} for α-substituted toluenes *vs.* monosubstituted benzenes.

가지로 α-치환 톨루엔계의 경우도 화학 shift가 비교적 큰 폭으로 변동하였음에 비하여, 할로겐은 모노 치환 벤젠계에서는 상당히 큰 변동폭(약 40ppm)을 보였음에도 불구하고 α-치환 톨루엔계에서는 거의 변화를 나타내지 않고 있는 점이 주목을 끌고 있다.

전반적으로 고찰할 때 모노 치환 벤젠계와 α-치환 톨루엔계에 있어서 벤젠핵의 환탄소별 화학 shift의 상관관계는 거의 없는 것으로 나타났다. 이것은 결국 두 계에 있어서 치환기 효과가 methylene의 개재 여부에 따라 그 전달과정의 특징이 달라지는 것을 반증하는 것이며 이를 밝히므로서 α-치환 톨루엔 유도체의 치환기 효과를 설명할 수 있게 됨은 물론 나아가 모노 치환 벤젠 유도체에 대한 치환기 효과를 극명히 밝히는 계기가 될 것으로 기대되어 앞으로의 과제로 삼고자 한다.

감사의 말씀

이 논문은 1987년도 문교부 학술연구 조성비 지원에 의하여 이루어졌음을 밝히며 이에 감사드린다.

문 헌

1) Maciel G.E.: *Topics in Carbon-13 NMR Spectroscopy*, Vol. 1, Chap. 2., Wiley-Intersiences, New York, p. 53. (1974).
2) Spiesecke H. and Schneider W.C.: Substituent Effects on the ^{13}C and ^{1}H Chemical Shifts in Monosubstituted Benzenes, *J. Chem. Phys.* **35**, 731 (1961).
3) Ewing D.F.: ^{13}C Substituent Effects in Monosubstituted Benzenes. *Org. Magn. Reson.* **12**, 499 (1979).
4) 稻本直樹, 增田昭三, 置換基 效果の新知見と 有機電子論, 化學の領域 **33**, 4 (1979).
5) Miyajima G., Sasaki Y. and Suzuki M.: Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonase Spectroscopy. V. Studies on Carbon-13 Magnetic Resonance Spectra in Aromatic and Heteroaromatic Systems. (I). Mono-and Disubstituted Benzene Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **19**, 2301 (1971).
6) Mishima M., Fujio M., Takeda R. and Tsuno

Y.: Carbon-13 NMR Chemical Shifts of Monosubstituted Benzenes. *Memoirs of the Faculty of Science, Kyushu University Ser. C.* 11, 97 (1978).

7) Dewar M.J.S., Golden R. and Harris J.M.: Substituent Effects. X. An improved Treatment (FMMF) of Substitued Benzenes. *J. Amer. Chem. Soc.* **93**, 4187 (1971).

8) Bromilow J., Brownlee R.T.C., Topsom R.D. and Taft R.W.: Nonadditive Carbon-13 Substituent and Solvent Effects in Substituted Benzenes. *J. Amer. Chem. Soci.* **98**, 2020 (1976).

9) Hoefnagel A.J., Hoefnagel M.A. and Wepster B.M.: Substituent Effects. 5. Resonance Saturation Effects in Anilines Having a π-Donor Group in Para Position. *J. Amer. Chem. Soci.* **98**, 6194 (1976).

10) Reynolds W.F.: An Approach for Assessing the Relative Importance of Filled and σ Inductive Contributions to Polar Substituent Effects based on the Non Proportionality of Filled and σ Inductive Substituent Constants. *J. Chem. Soc. Perkin Trans* II, 985 (1980).

11) Brownlee R.T.C. and Craik D.J.: A Theoretical Investigation of the π-Polarization Mechanism. The Importance of Localized and Extended Polarization. *J. Chem. Soc. Perkin Trans* II. 760 (1981).

12) Guillaume F., Seguin J.P., Nadjo L., Uzan R., Membrey F., and Doucet J.P.: Substituent-Substituent Interactions in Carbon-13 Substituent Chemical Shifts of Phenols and Phenoxides. *J. Chem. Soc. Perkin Trans* II, 1139 (1984).

13) Bromilow J. and Brownlee R.T.C.: Investigating the σ^+ Resonance Scale Using C-13 Nuclear Magnetic Resonance Shifts. Graphical Representation of the Dual Substituent Parameter Equation. *J. Org. Chem.* **44**, 1261 (1979).

14) Reynolds W.F. and Topsom R.D.: Field and Resonance Substituent Constants for Aromatic Derivatives: Limitations of Swains Revised F and R constants for Predicting Aromatic Substituent Effects. *J. Org. Chem.* **49**, 1989 (1984).

15) Hoefnagel A.J. Oosterbeek W. and Wepster B. M.: Substituent Effects. 10. Critique of the "Improved Evaluation of Field and Resonance Effects" Proposed by Swain et al. *J. Org. Chem.* **84**, 1993 (1984).

16) Charton M.: The Validity of the Revised F and R. Electrical Effect Substituent Rarameters. *J. Org. Chem.* **49**, 1997 (1984).

17) Afanas'ev I.B. and Trojanker V.L.: Correlation of para Substituent Carbon-13 Chemical Shifts in Aromatic Compounds using Polar (inductive) and Resonance Constants which are identical for Aliphatic and Aromatic Compounds. *Org. Magn. Reson.* **18**, 22 (1982).

18) Happer D.A.R.: The Application of the Hammett Equation to ^{13}C N.M.R. Spectrometry. IV. Solvent Effects. *Aust. J. Chem.* **35**, 21 (1982).

19) Youm J.R., Takai H. and Sasaki Y.: Studies on Carbon-13 magnetic Resonance Spectroscopy. XVIII. Elucidation of the Carbon-13 Substituent-induced Chemical Shifts of Monosubstituted Benzenes by Means of a Novel Substituent Entropy Constant $\sigma_s{}^o$. *Chem. Pharm. Bull.* **32**, 2140 (1984).

20) Zetta L. and Gatti G.: ^1H and ^{13}C NMR Spectra of Benzyl Compounds. *Org. Magn. Reson.* **4**, 585 (1972).

21) Proulx T.W. and Smith W.B.: The Carbon-13 NMR Spectra of Phenyl-substituted Methanes, Ethanes, and Ethylenes. *J. Magn. Reson.* **23**, 472 (1976).

22) Shapiro M.J.: α-Substituted Toluenes and 3-Substituted Propenes. Evaluation of Substituent Effects via Carbon-13 Nucler Magnetic Resonance Spectroscopy. *J. Org. Chem.* **41**, 3197 (1976).

23) 徐素蘭, 博士學位論文, 大阪大學(1984).