

フィッシャー・インドール閉環反応とその関連化合物の研究 (第 13 報¹⁾)

シフト試薬を用いたインドール-2-カルボン酸エステル誘導体の

核磁気共鳴スペクトルの測定とその応用²⁾

石井 永,³⁾ 村上泰興^{3a)}

千葉大学薬学部³⁾

Fischer Indolization and Its Related Compounds. XIII.¹⁾ Measurement of the Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Ethyl Indole-2-carboxylate Derivatives Using the Shift Reagent and Its Application²⁾

HISASHI ISHII³⁾ and YASUOKI MURAKAMI^{3a)}

Chiba University³⁾

(Received November 20, 1978)

Proton magnetic resonance spectra of several ethyl indole-2-carboxylate derivatives in the presence of a shift reagent, tris(dipivalomethanato)-europium[Eu(DPM)₃], were measured in CDCl₃ and good straight lines were obtained on plotting induced shift *vs.* concentration of Eu(DPM)₃ for each signal. Application of the McConnell-Robertson equation to interpret pseudocontact shifts of the indole derivatives gave good agreement between measured and predicted shifts. The relationship between substituents of indoles and the position of the co-ordinated Eu atom is discussed.

Keywords—tris(dipivalomethanato)-europium; structure determination; pseudo-contact shift; conformation; shift reagent; ethyl indole-2-carboxylates; NMR

著者等は ethyl pyruvate 2-[(*o*-methoxyphenyl)hydrazone] (1) をフィッシャー・インドール閉環反応に附すと閉環が主としてメトキシ基のある側におこり、その結果生成した中間体 (2) に反応液中の求核試薬が攻撃して 6- または 5-置換インドール誘導体を主生成物として与える事を認めた。⁴⁾ またこれらの主生成物以外に正常閉環体である 7-置換インドールおよび 4- または 5-位に置換基を持った多くのインドール-2-カルボン酸エステルの誘導体を得られるが、これらの構造、特に置換基の位置は核磁気共鳴スペクトル (以後 NMR と略) を用いて推定した後、別途合成を主とする化学的方法で決定してきた。しかしこの方法は確実ではあるが可成の手續を要す

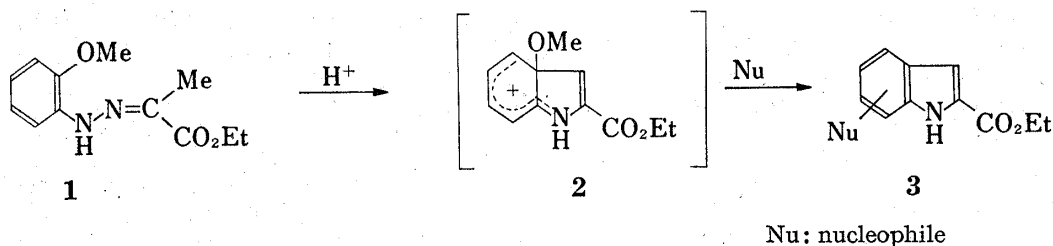


Chart 1

- 1) Part XII: H. Ishii, Y. Murakami, T. Furuse, K. Hosoya, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **27**, 346 (1979).
- 2) 第 6 回複素環化学討論会, 名古屋, 1973 年 11 月発表.
- 3) Location: 1-33, Yayoi-cho, Chiba, 280, Japan; a) Present address: School of Pharmaceutical Science, Toho University, 2-2-1, Miyama, Funabashi, 274 Japan.
- 4) a) H. Ishii, Y. Murakami, K. Hosoya, H. Takeda, Y. Suzuki, N. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **21**, 1481 (1973); b) H. Ishii, Y. Murakami, T. Furuse, K. Hosoya, N. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **21**, 1495 (1973); c) H. Ishii, Y. Murakami, H. Takeda, T. Furuse, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **22**, 1981 (1974).

る。そこでより簡便な方法を開発することを目的として、NMR シフト試薬⁵⁾を用いたインドール-2-カルボン酸エステル類の NMR スペクトルの挙動を検討した。その結果興味ある結果を得たので報告する。

実 験 の 部

1. 試料 i) Ethyl 4-^{4b)} (4), 5-^{4a)} (5), 6-^{4b)} (6) および 7-^{4b)} (7) methoxyindole-2-carboxylate——当教室にて合成したものを使用。

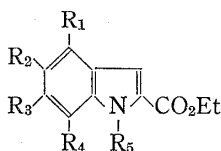
ii) Ethyl 5-Methylindole-2-carboxylate⁶⁾ (8)——文献⁶⁾の方法に従い *p*-tolylhydrazine · HCl 塩 7.94 g とピルビン酸 3.62 g を無水 EtOH 150 ml に混じ、HCl ガスを飽和する。室温で 2 日放置後約 50 ml に濃縮し、水に注ぎエーテルで抽出。エーテル溶液は NaHCO₃aq. で洗浄し、無水 K₂CO₃ で乾燥した後、溶媒留去。残渣を EtOH より再結晶をくり返して無色針状晶, mp 167—168° (文献値,⁶⁾ mp 163—164°) 2.05 g を得。

iii) Ethyl 7-Methylindole-2-carboxylate⁷⁾ (9)——文献⁷⁾に従い *o*-toluidine 21.4 g を H₂O 160 ml, conc. HClaq. 42.3 ml に溶解し、氷冷下 NaNO₂ 14.5 g を用いてジアゾニウム塩溶液とする。一方 ethyl α -methylacetoacetate 30.4 g を無水 EtOH 120 ml に溶解し、氷冷撹拌下 50% KOH aq. 23.6 ml を加える。このアルカリ溶液に上記ジアゾニウム塩を約 1 hr で氷冷下に滴下する。その後更に 1 hr 撹拌し、エーテル抽出し、抽出液は水洗後 MgSO₄ で乾燥し、溶媒留去して粗製 ethyl pyruvate 2-(*o*-tolylhydrazone) 47.0 g を得。上記粗製 hydrazone の内 25.0 g を 170 ml の無水 EtOH に溶解し、乾燥 HCl ガスを飽和した後 2 hr 還流。反応液は大量の水にあげエーテル抽出。抽出液は 5% NaHCO₃aq. で洗い、MgSO₄ で乾燥後溶媒留去し 14.8 g の oil を得。SiO₂ (250 g) を用いてカラムクロマトグラフィーを行い benzene で溶出し、粗製インドール体 (9) を 3.682 g 得。EtOH より再結晶をくり返し、無色針状晶, mp 134—135° (文献^{7a)}: mp 127—129°; 文献^{7b)}: mp 131°), 1.44 g を得。

iv) Ethyl 5-Methoxy-1-methylindole-2-carboxylate⁸⁾ (10)——Ethyl 5-methoxyindole-2-carboxylate^{4a)} (5) 900 mg を 20 ml の acetone に溶解し、10% KOH aq. 6 ml を加え、直ちにジメチル硫酸 0.52 ml を加え室温で 1 hr 撹拌する。反応終了後反応液は、140 ml の水にあげエーテル抽出。水洗後 MgSO₄ で乾燥し、溶媒を留去し、残渣 800 mg を得。SiO₂ (50 g) を用いてカラムクロマトグラフィーを行い benzene 溶出部分を hexane で再結晶をくり返し、無色針状晶, mp 92.5—93.5°, 124 mg を得。Anal. Calcd. C₁₃H₁₅NO₃; C, 66.93; H, 6.48, H, 6.01. Found: 67.02, H, 6.54, N, 6.07. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: NH (nil), 1707 (C=O). NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (3H, t, *J*=7.5 Hz; CH₂CH₃), 3.85 (3H, s, OCH₃), 4.06 (3H, s, NCH₃), 4.36 (2H, q, *J*=7.5 Hz, OCH₂CH₃), 6.98 (1H, dd, *J*₁=8.0 Hz, *J*₂=2.0 Hz, C₆-H), 7.03 (1H, dif. s, C₄-H), 7.18 (1H, s, C₃-H), 7.25 (1H, d, *J*=8.0 Hz, C₇-H). Mass Spectrum *m/e*: 233 (M⁺).

v) シフト試薬——Tris(dipivalomethanato)-europium [Eu(DPM)₃] (市販品) を使用。

2. 測定機器 NMR は JEOL JMN-4H-100 を使用。



- 4: R₁=OCH₃, R₂=R₃=R₄=R₅=H
- 5: R₂=OCH₃, R₁=R₃=R₄=R₅=H
- 6: R₃=OCH₃, R₁=R₂=R₄=R₅=H
- 7: R₄=OCH₃, R₁=R₂=R₃=R₅=H
- 8: R₂=CH₃, R₁=R₃=R₄=R₅=H
- 9: R₄=CH₃, R₁=R₂=R₃=R₅=H
- 10: R₂=OCH₃, R₁=R₃=R₄=H, R₅=CH₃

Chart 2

3. 測定条件及び測定方法 試料約 10 mg を精秤したものを CDCl₃ 約 0.3 ml に溶解する。これにモル比が約 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 になるような量の Eu(DPM)₃ を精秤して加え、TMS を内部標準として NMR を測定し、Eu(DPM)₃ の濃度に対する各シグナルの誘起シフト値 (ppm) を求めた (Fig. 1).

4. 測定値の前処理 前項にて示した方法で得られた各化合物の全てのプロトンの実測値は、ethyl 5-methoxyindole-2-carboxylate (5) に関して Fig. 1 に例示したように、濃度に対して直線関係を示すので、この直線を外挿して Eu(DPM)₃ のモル比が 1.0 に対応する値 (*S* 値; ΔH_0) を求めた。Ethyl 5-methoxyindole-2-carboxylate (5) (Fig. 1) および ethyl 5-methoxy-1-methylindole-2-carboxylate (10) (Fig. 2) 以外は Fig. を省略し各 Table に *S* 値を記載するにとどめた。

5) a) R.V. Ammon, R.D. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **11**, 675 (1972); b) J.K.M. Sanders, D.H. Williams, *Nature* (London), **240**, 385 (1972); c) R.E. Sievers, "NMR Shift Reagents," Academic Press, New York, 1973; d) 甲斐荘正恒, 鯉坂勝義, 有合化, **31**, 126 (1973); e) 通和夫, 化学と工業, **28**, 642 (1975).

6) R. Andrisano, T. Vitali, *Gazz. Chim. Ital.*, **87**, 949 (1957) [*Chem. Abstr.*, **52**, 6312f (1972)].

7) a) B. Heath-Brown, P.G. Philpott, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 7185; b) R.B. Carlin, W.O. Hanley, Jr., D.P. Carlson, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5712 (1957).

8) A. Rossi, R. Goeschke, G. Haas, A. Sallmann, *Ger. Offen.* 2501468 [*Chem. Abstr.*, **84**, 180047m (1976)].

結 果 と 考 察

一般に NMR 測定の際に常磁性金属錯体からなるシフト試薬を添加する事によって生じるシグナル位置の変化は、常磁性誘起シフト (paramagnetic induced shift) と錯体形成シフト (complex formation shift) に分類され、前者は更にコンタクトシフト (contact shift) および擬コンタクトシフト (pseudocontact shift) に分類されている。しかし一般的に proton magnetic resonance (PMR) におけるランタニド錯体が誘起する常磁性シフトは擬コンタクト項により十分説明出来る場合が多いとされている。

今、著者等の得た結論を論じてみると次のようになる。i) Ethyl 5-methoxyindole-2-carboxylate (5) に例示されるように (Fig. 1), 全プロトンの誘起シフトは $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ の濃度に比例していること, ii) エステルカルボニル基に近いと考えられるプロトンのシグナル程, 低磁場側に大きくシフトを示すこと, iii) C_6 および C_7 -プロトンは高磁場側へシフトしていること等が判る。⁹⁾ 以上の事実はこれらの化合物のシフトが, エステルカルボニル基に金属が配位することによって生じる擬コンタクトシフトによって説明される可能性のある事を示唆している。もし ethyl indole-2-carboxylate 類に対して配位した金属のおおよその位置を, 簡便な方法で決定することが可能であるならば著者の本来の目的であるフィッシャー, インドール閉環反応にて生成する未知の ethyl indole-2-carboxylate 誘導体の置換基の位置を, NMR の $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ 添加のシフト値から比較的容易に予測する事が出来ることになる。そこで若干の仮定を置いた後, ethyl indole-2-carboxylate 類の実測値に McConnell-Robertson 式¹⁰⁾ (式 1) を適用して金属の位置を推定しようとした。ここで ΔH_c はシフト試薬添加により

$$\Delta H_c = k(3 \cos^2 \theta - 1)/r^3 \quad (1)$$

各プロトンに対して求められるシフト値である。 k は分子中の全てのプロトンについて同一の定数であり, r は観測するプロトンと金属の対電子間の距離, θ はこの距離ベクトルと錯体の分子主軸 (ここではカルボニルの酸素原子と Eu を結ぶ線) とのなす角である。計算に先き立ち, まず ethyl indole-2-carboxylate 類のコンホマーを仮定しなければならないが, インドール核の 2 位に存在するエステルカルボニル基は, インドール核と共役していることから, インドール核と同一平面上にあると仮定出来る。この条件は Chart 3 に示す 2 個のコンホマーのどちらもが充たすがこのうち *s-trans* (A) のものが優位であると仮定する。この仮定により ethyl indole-2-carboxylate 類は平面分子として取扱うことが出来る事になる。

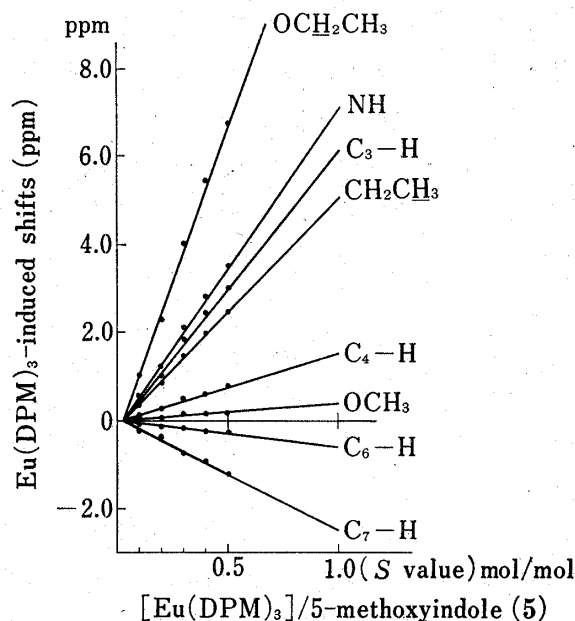
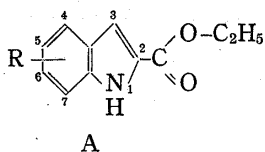
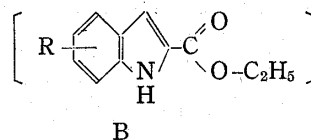


Fig. 1. The measured $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ -induced Shifts of Ethyl 5-Methoxyindole-2-carboxylate(5)



A



B

Chart 3. The Possible Conformer of Ethyl Indole-2-carboxylate Derivative

- 9) Table 中の負の符号は高磁場シフトを示す。
 10) H.M. McConnell, R.E. Robertson, *J. Chem. Phys.*, **29**, 1361 (1958). 本式以外にも Bleaney 式等¹¹⁾ の理論式が提出されているが, いずれも定数 k の内容が異なるのみで空間因子は全く同様であるので, 著者等の目的には McConnell-Robertson 式で論じれば良い事になる。
 11) a) F. Bleaney, C.M. Dobson, B.A. Levine, R.B. Martin, R.J.P. Williams, A.V. Xavier, *Chem. Comm.*, **1972**, 791; b) J.M. Briggs, G.P. Moss, E.W. Randall and K.D. Sales, *Chem. Comm.*, **1972**, 1180.

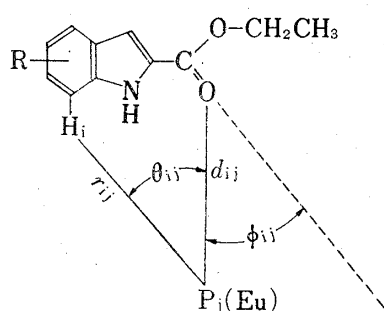


Chart 4

次に平面分子に対する Eu 原子の配位した位置を論ずると溶液状態における測定結果では平均化されてインドール分子と同一平面にあると考えてよい。

最後に、計算に必要な距離および角度は Büchi 社の Dreiding stereo-model を用いて求められた値を使用し、計算の対象とするプロトンはインドール核に存在する N-, C₃-C₇ 位上の水素原子について計算することとし、インドール核上に置換されているメトキシ基およびエステル基の水素原子は炭素・酸素間の結合の自由回転のため位置が確定出来ないので計算から除くことにした。

一般に、配位金属原子の位置決定には、電子計算機を用いて計算が行なわれているが、著者等の仮定が正しいとすると、計算は差程問題ではなく、手計算による試行錯誤によって求める事が可能である。

以上の前提を基に、各水素原子の計算上のシフト値 ΔH_{ei} を求めたが、まず Chart 4 に示すようにエステルカルボニルの酸素原子を原点にとり、カルボニル基の軸方向の延長上に基線をとる、これより左方向への偏りの角度 (ϕ) を正とする。原点から 1° ずつの偏りで放射状に直線を引き、次いで原点より $0.1 \text{ \AA}$ ずつ異った同心円を描き、先きの直線との交点 P_j を求める。また各 P_j と各プロトン (H_i) との距離を r_{ij} 、原点からの距離を d_{ij} とし、 P_j と各プロトンおよび原点とのなす角を θ_{ij} とする。

次いで、 $d=3.0 \text{ \AA}$ ¹²⁾ を標準として、その周辺部位の P_j に関して空間因子 $\Delta H'_{eij}$ を求める (式 2)。

$$\Delta H'_{eij} = (3 \cos^2 \theta_{ij} - 1) / r_{ij}^3 \quad (2)$$

ここに得られた空間因子 $\Delta H'_{eij}$ は、標準化されていないため、実測値の外挿によって求められた ΔH_{oi} とは直接比較することは出来ない。そこで、実測値の ΔH_{oi} を用い 3 式に従ってスケールファクター^{12b)} (k_j) を求め、

$$k_j = \sum |\Delta H_{oi}| / \sum |\Delta H'_{eij}| \quad (3)$$

これを各プロトンの空間因子 ($\Delta H'_{eij}$) に乗じて各 P_j に関する各プロトンの計算上のシフト値 (ΔH_{eij}) を求めた。

ここに得られたシフトの計算値 (ΔH_{eij}) と実測値 (ΔH_{oi}) とを比較してカルボニル酸素に配位している Eu 原子の位置 (P) を決定する訳であるが、その決定には各プロトンに対して実測値より求められる ΔH_{oi} と各 P_j に対する ΔH_{ei} を用いて agreement factor (R) (式 4) を計算して、最小値を示す点 P を求めるという判定法によった。

$$R_j = [\sum (\Delta H_{oi} - \Delta H_{ei})^2 / \sum (\Delta H_{oi})^2]^{1/2} \quad (4)$$

4, 5, および 6-モノ置換 Ethyl Indole-2-carboxylate 類に対する考察

以上のようにして、ethyl 5-methoxyindole-2-carboxylate (5) について P 点を求めてみると、 $d=3.1 \text{ \AA}$, $\phi=24^\circ$ の時に R が最小値 (0.042) を示す。この時の各水素原子に対応する計算上のシフト値 (ΔH_{ei}) と実測値 (ΔH_{oi}) とを比較すれば、Table I に示す通りとなる。Table II には我々が計算した全化合物の最小 R 値をまと

TABLE I. Measured^{a)} and Predicted^{b)} Eu(DPM)₃-induced Shifts (ppm) of Ethyl 5-Methoxyindole-2-carboxylate (5)

Proton	CH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	OCH ₃	NH	C ₃ -H	C ₄ -H	C ₆ -H	C ₇ -H
Measured shift(ΔH_o)	5.04	13.88	0.44	7.24	6.32	1.56	-0.50	-2.48
Predicted shift(ΔH_e) ^{b)}				6.98	6.19	1.83	-0.63	-2.47

a) The induced shifts are described by S-value.

b) Calculated on the basis of the co-ordination of the Eu atom with the oxygen atom of the carbonyl group in the conformer A in chart 3 and corresponded to the figure at minimum agreement factor R, 0.042 ($d=3.1 \text{ \AA}$, $\Phi=24^\circ$).

12) a) J.K.M. Sanders, D.H. Williams, *J. Chem. Soc.*, **93**, 641 (1971); b) P.H. Mazzocchi, H.L. Ammon, C.W. Jameson, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 573.

TABLE II. Minimum Agreement Factor R and the Co-ordinated Position of Eu Atom for Ethyl Indole-2-carboxylate Derivatives

Compound	d	Φ	R
5-Methoxy-(5)	3.1 Å	24°	0.042
4-Methoxy-(4)	3.1 Å	24°	0.018
5-Methyl-(8)	3.2 Å	26°	0.056
6-Methoxy-(6)	3.1 Å	24°	0.035
7-Methoxy-(7)	3.2 Å	26°	0.078
7-Methyl-(9)	3.0 Å	24°	0.097
1-Methyl-5-methoxy-(10)	3.2 Å	-7°	0.043

TABLE III. Tentatively Calculated Eu(DPM)₃-induced Shifts^{a)} (ΔH_e) on the Conformer B of Ethyl 5-Methoxyindole-2-carboxylate (5)

Proton	CH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	OCH ₃	NH	C ₃ -H	C ₄ -H	C ₆ -H	C ₇ -H
Calculated shifts (ΔH_e)				7.27	6.02	1.76	-0.61	-2.43
Observed shifts (ΔH_o) ^{b)}	5.04	13.88	0.44	7.24	6.32	1.56	-0.50	-2.48

a) On the basis of the co-ordination of the Eu atom with the oxygen of the ethoxy group.

b) The induced shifts are described by S -value.

めて記載した。Willcott III¹³⁾ は 10 個の化合物について擬コンタクト式の計算を行い、それらの最小 R 値として、0.032—0.092 (平均 0.063) を得ているので、著者らの得た結果も満足出来るものと考えられる。

しかしながら、上記の結論は Chart 3 における 2 つのコンホーマーの内 A 式で表わされるものが優位であると仮定して得られたものである。しかしながら空間的配位のみを考えた場合にはコンホーマー B が優位で、そのカルボエトキシ基のエーテル性酸素に Eu 原子が配位しているとする可能性を全く否定する事は出来ない。そこで Eu 原子が B のコンホーマーにおいて、エーテル性酸素に配位するものと仮定し、Chart 5 に示すようにカルボニル炭素とエーテル性酸素を結ぶ線を基線にとって計算を行ったところ、 $d=2.8$, Å, $\phi=15^\circ$ の P 点で最小 R 値 0.038 となる。その時の計算上のシフト値 (ΔH_{ei}) を ΔH_{oi} と共に Table III に示す。

ここで得られた R 値 0.038 は十分に小さく、従って先のコンホーマー A に関して求められた最小 R 値と、この R 値のみからは、5-methoxyindole (5) が Chart 3 に示すコンホーマーの A, B いずれをとり、従ってどちらの酸素原子に Eu 原子が配位しているかを決定する事は出来ない。そこで以下の計算を行って判定する事にした。

既に述べたように、カルボエトキシ基のメチレンプロトン (OCH₂CH₃) は位置が確定出来ないとして計算からは除外した。しかし今優位コンホーマー A, B においては、このメチレンの炭素原子はカルボニルを含む面と同一面にあると仮定すると、コンホーマー A, B のいずれにおいても Chart 3 に図示したような全炭素および酸素原子が同一平面にあることになる。

そこで Table I, III に示した計算上のシフト値 (ΔH_{ei}) を求めた P 点 (Eu 原子の位置, Table II) を用いて、それぞれの場合のメチレン水素の ΔH_e の値を検討することとした。この 2 個のメチレン水素はその自由回転のため位置は固定しては考えられないが Eu 原子からの距離が最も遠い場合 (farthest) と最も近い場合 (nearest), さらに平均的位置 (average) を仮定する事は容易である。そこでこれ等の 3 点をインドールおよびカルボニルを

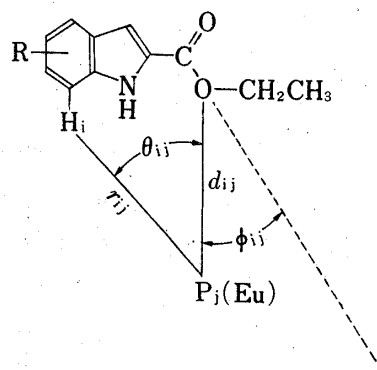


Chart 5

13) M.R. Willcott III, R.E. Lenkinski, R.E. Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 1742 (1972).

含む面上に求め、それぞれの場合について計算して、コンホーマー A に対しては 7.78, 11.51 および 18.66 を、更にコンホーマー B に対しては 22.77, 33.94, および 36.79 ppm という計算値が得られた. (Table IV). 今検討を加えている ethyl 5-methoxyindole-2-carboxylate (5) の当該メチレンの実測値 (ΔH_o) は 13.88 ppm であり、この値はコンホーマー A の範囲に入り、コンホーマー B では説明不能である事は明らかである. 以上の考察により ethyl 5-methoxyindole-2-carboxylate (5) について、我々が行った仮定は全て正しい事が示された.

以上述べたように ethyl 5-methoxyindole-2-carboxylate (5) で満足すべき結果が得られたので次に ethyl 4-methoxy-(4), 5-methyl (8) および 6-methoxy-(6) indole-2-carboxylate について同様の計算を行なって、Table V に示す結果を得た. 尚 5-methyl 体 (8) については、5 位のメチル基の炭素は固定されているので、その水素原子の平均的な位置をインドール核と同一平面上に求め計算に際して算入した. その結果これら三種のインドールに関しても先の 5-methoxyindole (5) 同様満足すべき R 値を与える P 点が求められた. この際特記しておきたい事は ethyl 6-methoxyindole-2-carboxylate (6) のメトオキシ基の水素が高磁場シフトしている事である.

以上のように 4, 5, 6 位に置換基を有する ethyl indole-2-carboxylate 類については Eu 原子が基線よりインドール核側に偏って存在している事になるが、これはインドール核上の窒素原子が Eu 原子との間で相互作用の

TABLE IV. The Tentatively Calculated Eu(DPM)₃-induced Shifts on the Methylene Protons of the Ethoxy Group in Ethyl 5-Methoxyindole-2-carboxylate (5)

	Conformer	Calculated shift (ppm)		
		Farthest ^{a)}	Average ^{a)}	Nearest ^{a)}
ΔH_c	A	7.78	11.51	18.66
	B	22.77	33.94	36.79
$\Delta H_o^b)$			13.88	

a) These terms show the distances between Eu atom and the hydrogens of OCH₂CH₃.

b) The induced shifts are described by S-value.

TABLE V. Measured (ΔH_o) and Predicted (ΔH_c) Eu(DPM)₃-induced Shifts (ppm) of Ethyl 4-Methoxy-(4), 5-Methyl-(8), and 6-Methoxy-(6) indole-2-carboxylates

Compound		Proton									
		CH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	OCH ₃	C ₅ -CH ₃	NH	C ₃ -H	C ₄ -H	C ₅ -H	C ₆ -H	C ₇ -H
4-Methoxy	ΔH_o	4.23	12.03	0.70	—	5.93	5.33	—	0.27	-0.50	-2.07
Indole(4)	ΔH_c				—	5.90	5.23	—	0.37	-0.53	-2.10
5-Methyl	ΔH_o	5.48	15.25	—	0.42	8.02	6.90	1.51	—	-0.65	-2.74
Indole(8)	ΔH_c			—	0.27	7.81	6.31	1.87	—	-0.86	-3.09
6-Methoxy	ΔH_o	5.03	13.70	-1.00	—	7.10	6.13	1.60	0.30	—	-2.33
Indole(6)	ΔH_c				—	6.90	6.13	1.80	0.43	—	-2.43

The induced shifts are described by S-value.

TABLE VI. Measured (ΔH_o) and Predicted (ΔH_c) Eu(DMP)₃-induced Shifts (ppm) of Ethyl 7-Methoxy-(7) and 7-Methylindole-2-carboxylate (9)

Compound		Proton								
		CH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	NH	C ₃ -H	C ₄ -H	C ₅ -H	C ₆ -H	C ₇ -OCH ₃	C ₇ -CH ₃
7-Methoxy	ΔH_o	4.07	12.20	6.37	5.33	1.07	0.27	-0.23	-1.37	—
Indole (7)	ΔH_c			5.77	5.10	1.50	0.37	-0.53		—
7-Methyl	ΔH_o	5.58	15.70	5.30	6.44	1.09	0.14	-0.77	—	-4.00
Indole (9)	ΔH_c			5.43	5.73	1.66	0.41	-0.63	—	-3.88

The induced shifts are described by S-value.

TABLE VII. Measured (ΔH_o) and Predicted (ΔH_e) Eu(DPM)₃-induced Shifts (ppm) of Ethyl 5-Methoxy-1-methylindole-2-carboxylate (10)

Proton	CH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	OCH ₃	NCH ₃	C ₃ -H	C ₄ -H	C ₆ -H	C ₇ -H
Measured shifts (ΔH_o)	2.76	10.16	1.08	6.90	5.52	1.82	1.08	1.52
Predicted shifts (ΔH_e)		10.46 ^{a)}		6.90	5.35	2.15	0.95	1.48

a) Calculated in the average position on the basis of the position of Eu atom at R, 0.043. The induced shifts are described by S-value.

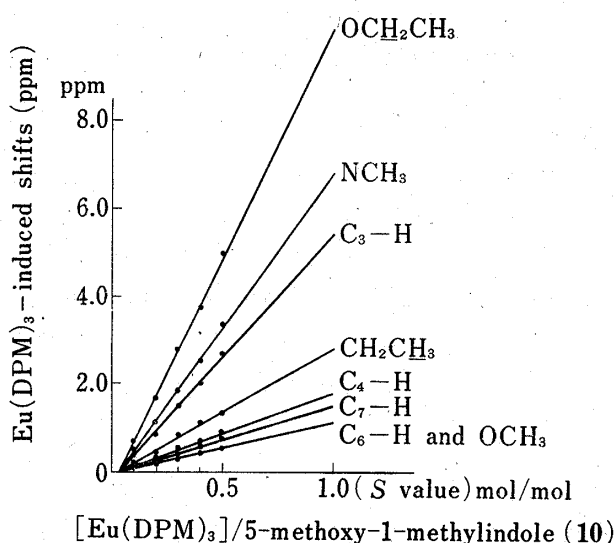


Fig. 2. The measured Eu(DPM)₃-induced Shifts of Ethyl 5-Methoxy-1-methylindole-2-carboxylate (10)

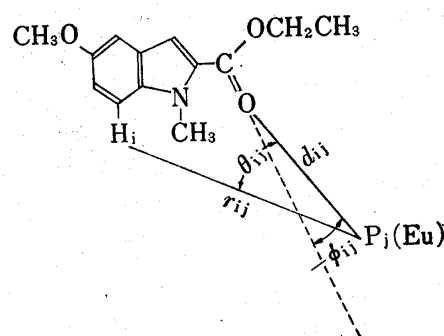


Chart 6

ある事を示すものである。既にインドール自身は全くシフト試薬に不活性であるという報告^{12a)}があるから、インドール自体の窒素原子は何等シフト試薬の金属とは配位し得ないにもかかわらず、2位に存在するカルボニル基

に金属が配位した場合には、インドール核の窒素が配位に影響を与えるという事実は甚だ興味深い。

7-置換 Ethyl Indole-2-carboxylate に対する考察

次に ethyl 7-methoxy-(7) および 7-methylindole-2-carboxylate (9) に関して同様の計算を試みて Table VI に示す結果を得た。この両者に対する最小の R 値は Table II に示す通り 7-methoxy 体に対して、0.078、7-methyl 体に対しては 0.097 となり、必ずしも十分に小さいとはいえない値である。この理由について考察してみると、前述のごとく ethyl indole-2-carboxylate 類に対して、Eu はカルボニル酸素に配位すると共に、インドール核の窒素原子とも相互作用を持つ。一方 7 位に存在する置換基は、インドールの窒素に対し peri 位効果を示すから、Eu 原子とインドール核の窒素との相互作用に対して立体的な障害を与える。このような障害によるひずみのうち計算に重要な影響を与えるものはカルボニル基の酸素の位置の変化であると考えられる。すなわち著者らは 4, 5, および 6-置換体のカルボニル基は Eu 原子が配位した後も、インドール核と同一平面に存在すると仮定して満足すべき R 値を得たが、7 置換体の場合には、金属に配位したカルボニル基は窒素上の立体的な障害のために平面を維持したままで、インドール核の窒素と相互作用を行う事は困難となり、カルボニル基がインドール核とある角度 (packed) をとる必要を生じる。ここに得られた考察の結果は、著者等が算定の基本に置いたカルボニル基はインドール核と同一平面にあるという仮定が、7-置換インドール類に対しては、必ずしも正しくないという事を示唆するものである。

N-置換 Ethyl Indole-2-carboxylate 類に対する考察

前項にて論じたごとく、7-置換体では金属の配位に際して可成りの立体障害を受ける事が理解されたが、インドール核の窒素上に存在する置換基は、より大きい影響を与える筈である。そこでインドール核の窒素にメチル基を導入した ethyl 5-methoxy-1-methylindole-2-carboxylate (10) (Fig. 2 および Table VII) について考察してみると、NH-インドール誘導体で見られるように、i) 全プロトンのシフト値は Eu(DPM)₃ の濃度に対し直線

的に増大し, ii) エステルカルボニルに近いと考えられるプロトンのシグナル程低磁場側に大きくシフトしているが, iii) NH-インドールの場合と異なり, 高磁場側へシフトしているプロトンは全く観察されない. この事実から, N-メチル体 (10) のシフトもまた, Eu 原子とカルボニル酸素とが配位することによる擬コンタクトシフトにて説明出来ると予想されるが, 一方において, Eu 原子の配位する位置は NH-インドール類の場合とは根本的に異なる位置であると予想された. 事実 NH-インドールの場合と同様の優位コンホマーで, カルボニル酸素に Eu 原子が配位しているとして計算した最小の R 値 0.043 を与える P 点は, Chart 6 に示すように基線に対して負の領域にあり, $\phi = -7^\circ$, $d = 3.2 \text{ \AA}$ と計算された.

更に Eu 原子がエステルのエーテル酸素ではなくカルボニル基の酸素に配位している事を確認するために ethyl 5-methoxyindole-2-carboxylate (5) に対して行なったと同様に, P 点でカルボニル基と Eu 原子が配位しているものと仮定して, エトキシ基のメチレンプロトンの平均的位置をモデルから求めて, ΔH_0 を計算して, 10.46 ppm の値を得た. 実測値 (ΔH_0) は 10.16 ppm であるから Eu 原子が配位している酸素はエトキシ基の酸素ではなくて, カルボニル基の酸素であることは確実である事を証明した.

このように N-メチル体では 7-置換体と異なって満足すべき R 値を与える P 点が求められるという事は, 著者等が計算に先立って行なったカルボニル基がインドール核の平面に存在するとした仮定が正しいことになる. すでに述べたように, 窒素原子に対して peri 位効果を示すと考えられる 7 位置換 NH-インドール誘導体では, カルボニル基がインドール核の平面より若干ずれていると考えた方がよい結果を得ているにもかかわらず, より立体障害が大きいと考えられる N-メチル体に対する上記の結論は一見矛盾するように思われる. しかしながら N-メチル体の場合には, N-メチル基の大きな立体障害のために, Eu 原子はカルボニルの二重結合 (基線) に対して *trans* に配位せざるを得なくなって, 最早 Eu 原子はインドール核の窒素との相互作用は失われ, カルボニル基をひずませる要因が失われたためと説明すればよく理解される.

結 論

一般に著者らが目的とする PMR における Eu (DPM). 添加の実験は, インドール核上のプロトンの assign を目的とするが, ethyl indole-2-carboxylate 類については, NH 体の場合は, コンホーマー A (Chart 3) を考え, カルボニル基酸素とインドール窒素との中間に Eu 原子が配位していると考えて各プロトンの assign を行なえばよいし, 一方 N-置換体については, 同じコンホーマー A でインドール核と逆方向の位置に Eu 原子が配位していると考えて assign を行なえばよいと結論された.

謝辞 本研究にあたり種々御教示を賜り御討論を願った塩野義製薬研究所 通 和夫博士に厚く感謝する.