薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
113 (12) 890-893 (1993)

メソ体及びラセミ体 1,1',3,3'-テトラメチルロイコイソインジゴの
結晶及び溶液中における立体配座について

陶山哲夫,* 加藤 健, 森田 豊
城西大学薬学部

Conformations of *meso* and Racemic 1,1',3,3'-Tetramethyleucoisoidindigos
in Solid State and Solution

Tetsuo SUYAMA,* Takeshi KATO, and Yutaka MORITA
Faculty of Pharmaceutical Sciences Josai University, 1-1
Keyakidai, Sakado, Saitama 350-02, Japan

(Received June 22, 1993)

1,3-Dimethyl-2-indolinone gave *meso* and racemic dimers by the oxidative dimerization reaction. Conformations of these dimers were examined in solid and solution, respectively. The *meso* isomer kept the $\pm sc$ conformation both in solid and solution. But the racemic isomer showed the $-sc$ conformation in solution, which was confirmed by the nuclear Overhauser effect experiments in the $^1\text{H-NMR}$. We also showed that the $-sc$ conformation in solution was different from that in solid. We measured the $+sc$ conformation in solid by X-ray analysis.

Keywords—conformation; NOE; 1,1',3,3'-tetramethyleucoisoidindigo; *meso*; racemic; 1,3-dimethyl-2-indolinone

著者らは既に 1,3-dimethyl-2-indolinone (**1**) の酸化的二量化反応により得られた 2 種類の異性体 メソ体 (**2**) 及びラセミ体 (**3**) (Fig. 1) のそれぞれの芳香環プロトンについて proton nuclear magnetic resonance ($^1\text{H-NMR}$) を用いたケミカルシフトの帰属及び, **2a** (**2** の結晶状態における立体配座) を X 線結晶解析より $\pm sc$ であることを報告した.¹⁾ $^1\text{H-NMR}$ において, 4 位のプロトンが **1** では 7.29, 二量化反応後には **3b** (**3** の溶液中での立体配座) 7.05 であったが, **2b** (**2** の溶液中での立体配座) は 6.61 ppm へ特徴的に非常に大きく高磁場シフトしていることから, 4 位のプロトンがもう一方の芳香環の上に重なっていると考えられ **2b** は **2a** と同じ $\pm sc$ ²⁾ であると推定された. また **3a** (**3** の結晶状態における立体配座) は X 線結晶解析により $+sc$ であることが明らかにされていることより,³⁾ CDCl_3 中での立体配座を明らかにするために **1**, **2** 及び **3** について nuclear Overhauser effect (NOE) を測定したのでこれらの結果について報告する.

1 において 1 位及び 3 位のそれぞれのメチル基に接近している芳香環プロトンの NOE を測定したところ, 1-メチル基 (3.20 ppm) を照射した場合 7-H に 8% の NOE, 3-メチル基 (1.48 ppm) を照射した場合 4-H に 3% の NOE がそれぞれ観測された (Fig. 2).

$\pm sc$ であるとプロトンケミカルシフトからその配座を決定していた **2b** では, 1-メチル基 (2.97 ppm, 6H) を照射した場合 7-H (6.71 ppm, 2H) に 8% の NOE が観測され, 先に測定した **1** の場合の 1-メチル基と 7-H の 8% の NOE と一致していることから, 1-メチル基と 7-H 並びに 1'-メチル基と 7'-H の関係と考えられた. また 3-メチル基 (1.67 ppm, 6H) を照射した場合 4-H (6.61

Fig. 1. Structures 1, 2 and 3

ppm, 2H) に 17% の NOE が観測され、先に測定した **1** の 3-メチル基と 4-H の関係にある 3% の NOE と比較しても非常に大きいことから Fig. 3 に示してあるように 3-メチル基に対して 4'-H あるいは 3'-メチル基に対して 4-H が近い位置関係で大きな NOE を与えられると考えられる立体配座は、X 線結晶解析により明らかにした $\pm sc$ であり、3-メチル基と 3'-メチル基に挟まれた角度が 64.3° ,⁴⁾ 1-メチル基と 7-H $2.6 \text{ \AA}$, 3'-メチル基と 4'-H $2.8 \text{ \AA}$ そして 3-メチル基と 4'-H $2.3 \text{ \AA}$ でそれぞれの距離が NOE の観測値と符合していることから **2b** は **2a** と同じ $\pm sc$ であることを NOE により再確認し、先の予測が正しいことを確かめた。

$^1\text{H-NMR}$ において **3b** の芳香環プロトンをもとに比較した場合、**3b** は全体的に高磁場にシフトしていること以外には **2b** に見られたような特徴的な変化は認められないので、**3b** も **2b** の場合と同様に NOE の測定で検討した。1-メチル基 (3.08 ppm, 6H) を照射した場合 7-H (6.44 ppm, 2H) に **1** の場合と同様に 8% の NOE が観測されたことより 1-メチル基と 7-H 並びに 1'-メチル基と 7'-H の関係は明らかであり、3-メチル基 (1.61 ppm, 6H) を照射した場合 4-H (7.05 ppm, 2H) に 7% の NOE が観測され、先に測定した **1** の 3-メチル基と 4-H の 3% の NOE に比べ大きく増加していることから、3-メチル基と 4'-H 及び 3'-メチル基と 4-H が共に近い位置関係を満足できる立体配座であると考えられた。**3a** についても X 線結晶解析より立体配座は $+sc$ (Fig. 4) で 3-メチル基と 3'-メチル基に挟まれた角度は 46.7° であり 3'-メチル基と 4-H 及び 3-メチル基と 4'-H が先に測定した NOE を満足できる距離 $2.3 \text{ \AA}$ から $2.8 \text{ \AA}$ の間にないことから、溶液中では Fig. 5 に示してあるように $-sc$ が NOE を満足できる立体配座であるという結論に達した。

Fig. 2. Increase of Peak Area in NOE Experiments on **1** Fig. 3. Geometry of **2a** and Increase of Peak Area in NOE Experiments on **2b** Fig. 4. Conformation of **3a** Fig. 5. Increase of Peak Area in NOE Experiments on **3b**

以上の結果より **2a**, **2b** は共に $\pm sc$ の同じ立体配座であったのに対して **3a** は $+sc$, **3b** は $-sc$ と異なった立体配座であることが示され、非常に興味ある結果を与えた。

実 験 の 部

融点は未補正值, EI-MS (MS) は DX-300 (日本電子) を使用し, NMR (δ =ppm, J =Hz) は GX-270 (日本電子) にて, TMS を内部標準として 25°C で測定した。

1,⁵⁾ **2**,⁶⁾ **3**⁶⁾ は文献に従い合成した。

1: mp 140°C (CH₂Cl₂). MS m/z (%): 161; (M^+ , 100), 146 (54), 132 (18), 118 (51). ¹H-NMR (CDCl₃): 1.48 (3H, d, J =7.3 Hz, C (3)-Me), 3.20 (3H, s, N-Me), 3.43 (1H, q, J =7.7, 7.3 Hz, H (3)), 6.82 (1H, d, J =7.7 Hz, H (7)), 7.05 (1H, t, J =7.3 Hz, H (5)), 7.25 (1H, t, J =7.3 Hz, H (6)), 7.29 (1H, d, J =8.1 Hz, H (4)). Anal. Calcd C₁₀H₁₁NO·1/6 H₂O: C, 73.14; H, 6.95; N, 8.52. Found: C, 73.08; H, 6.81; N, 8.36.

2: mp 218°C (CH₂Cl₂). MS m/z (%): 320; (M^+ , 6), 160 (100), 130 (14). ¹H-NMR (CDCl₃): 1.67 (6H, s, C (3)-Me), 2.97 (6H, s, N-Me), 6.61 (2H, d, J =7.7 Hz, H (4)), 6.71 (2H, d, J =7.7 Hz, H (7)), 6.85 (2H, t, J =7.7 Hz, H (5)), 7.23 (2H, t, J =7.7 Hz, H (6)). Anal. Calcd C₂₀H₂₀N₂O₂: C, 74.98; H, 6.29; N, 8.74. Found: C, 74.72; H, 6.23; N, 8.63.

3: mp 174°C (CH₂Cl₂). MS m/z (%): 320; (M^+ , 6), 160 (100), 130 (10). ¹H-NMR (CDCl₃): 1.61 (6H, s, C (3)-Me), 3.08 (6H, s, N-Me), 6.44 (2H, d, J =7.6 Hz, H (7)), 6.81 (2H, t, J =7.6 Hz, H (5)), 7.01 (2H, t, J =7.6 Hz, H (6)), 7.05 (2H, d, J =7.3 Hz, H (4)). Anal. Calcd C₂₀H₂₀N₂O₂: C, 74.98; H, 6.29; N, 8.74. Found: C, 75.00; H, 6.41; N, 8.73.

X 線結晶解析データ Monoclinic, $P2_1/a$, $a=17.333$ Å, $b=9.193$ Å, $c=12.369$ Å, $\beta=118.62^\circ$, $R=0.0664$.

NOE 実験 試料 10 mg を CDCl₃, 0.4 ml に溶かし下に示す条件にて測定した。

1: observation frequency (OBFRQ): 270.05 MHz, observation frequency offset (OBSET): 100.0 KHz, observation frequency offset fine (OBFIN): 18750.0 Hz, data point (POINT): 32768, frequency range (FREQU): 6002.4 Hz, times (SCANS): 4, aquisition time (ACQTM): 2.730 s, pulse delay time (PD): 2.270 s, pulse width 1 (PW 1): 8.5 μ s, irradiation frequency offset fine (IRFIN): 18750.0 Hz, irradiation attenuator (IRATN): 25 dB, temperature (TEMP): 25°C, broadening factor (BF): 0.10 Hz, receiver gain (RGAIN): 21.

2: OBFRQ: 270.05 MHz, OBSET: 100.00 KHz, OBFIN: 18750.0 Hz, POINT: 32768, FREQU: 6002.4 Hz, SCANS: 128, ACQTM: 2.730 s, PD: 2.270 s, PW1: 8.5 μ s, IRFIN: 16754.5 Hz, IRATN: 50 dB, TEMP: 25°C, BF: 0.10 Hz, RGAIN: 25.

3: OBFRQ: 270.05 MHz, OBSET: 100.00 KHz, OBFIN: 17369.6 Hz, POINT: 16384, FREQU: 2500.0 Hz, SCANS: 4, ACQTM: 3.277 s, PD: 3.723 s, PW1: 8.5 μ s, IRFIN: 99999.9 Hz, IRATN: 43.75 dB, TEMP: 27°C, BF: 0.10 Hz, RGAIN: 23.

引用文献及び注

- 1) T. Kato, A. Inada, Y. Morita, H. Miyamae, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 5270 (1985).
- 2) R. S. Cahn, Sir C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.*, **78**, 413 (1966). Fiducial groups として 3 位メチル基と 3' 位メチル基をとり, 常に手前にあるインドリノン核のカルボニル基が 3 位メチル基の右にあるように描いたときの命名をとっている。
- 3) T. Suyama, T. Kato, Y. Morita, H. Miyamae, *Heterocycles*, **37**, 投稿中 (1994).

- 4) 角度及び距離共に X 線結晶解析の値を用いた. 1 及び 3-メチル基の 3 つの水素のうち 4-H, 7-H あるいは 4'-H に最も近い距離を示している.
- 5) M. W. Rutenberg, E. C. Hornig, "Organic Syntheses," Coll. Vol. IV, ed. by Norman Rabjohn, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1963, p. 620.
- 6) J. Harley-Mason, R. F. J. Ingleby, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 4782.