

含窒素共役系の反応 (第 8 報¹⁾) Dimethyl Imidazole-4,5-dicarboxylate
と Anethole との反応生成物の構造について

坂本正徳, 富松祥郎,^{2a)} 百瀬雄章, 岩田宙造, 花岡美代次^{2b)}

明治薬科大学,^{2a)} 大阪大学薬学部^{2b)}

Reaction of Conjugated Systems containing Nitrogen. VIII.¹⁾ Structure
of Reaction Product of Dimethyl Imidazole-4,5-
dicarboxylate with Anethole

MASANORI SAKAMOTO, YOSHIO TOMIMATSU,^{2a)} TAKEFUMI MOMOSE
CHUZO IWATA, and MIYOGI HANAOKA^{2b)}

Meiji College of Pharmacy^{2a)} and Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University^{2b)}

(Received December 22, 1972)

It was revealed from our previous investigation that the product obtained from the reaction of dimethyl imidazole-4,5-dicarboxylate (Ia) with anethole (II) is not a Diels-Alder type adduct (III), as proposed by Lora-Tamayo, *et al.*,^{3b,4)} but probably a heterocyclic compound (VI). The structure of this product is assumed from the basis of its chemical behavior and spectral data. Similar treatment of Ia with butoxyethylene (IV) as in the case of II afforded dimethyl 1-(1-butoxyethyl)imidazole-4,5-dicarboxylate (V). The evidence for this structure assignment is described.

従来 $N=C-C=N$ 系ジエンに対する 1,4-環化付加反応については若干の成功例が報告³⁾ されているが, それらの多く^{5,6)} は誤りであることが著者らの最近の研究から明らかとなった.^{7,8)}
Tamayo ら^{3b,4)} は dimethyl imidazole-4,5-dicarboxylate (Ia) と anethole (II) との反応で Ia が熱時互変異

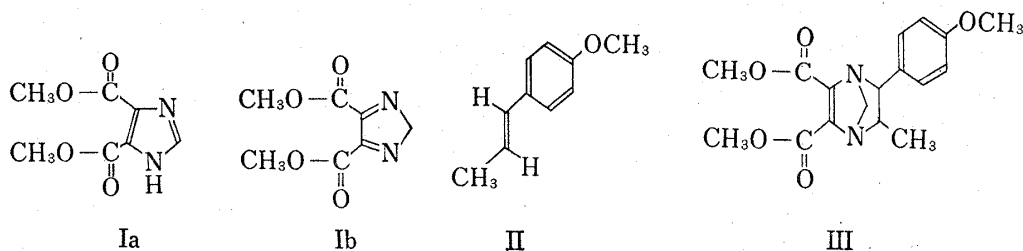


Chart 1

- 1) 第 7 報: 坂本正徳, 富松祥郎, 百瀬雄章, 岩田宙造, 花岡美代次, 薬誌, 92, 1431 (1972).
- 2) Location: a) 35-23, Nozawa 1-chome, Setagaya-ku, Tokyo; b) 6-1-1, Toneyama, Toyonaka, Osaka.
- 3) a) Saul. B. Needleman, M.C. Changkuo, *Chem. Rev.*, 62, 405 (1962); b) M.L. Tamayo, J.L. Soto, "1,4-Cycloaddition Reactions," ed. by J. Hamer, Academic Press, New York and London, 1967, p. 179; c) L. Marchetti, G. Tosi, *Ann. Chim. (Rome)*, 57, 1414 (1967) [*C.A.*, 69, 2934f (1968)]; M.J. Haddadin, C.H. Issidorides, *Tetrahedron Letters*, 1965, 3253; J.W. McFarland, *J. Org. Chem.*, 36, 1842 (1971).
- 4) F. Fariña, *Rev. Real. Acad. Cienc. Exact., Fis. y Nat. Madrid*, 45, 371 (1951) [*C.A.*, 47, 2764c (1953)]; M. Lora-Tamayo, F. Fariña, *Anal. Real. Soc. Españ. Fis. y Quim. (Madrid)*, 48B, 89 (1952) [*C.A.*, 47, 2169h (1953)].
- 5) R. Pfeleger, A. Jäger, *Chem. Ber.*, 90, 2460 (1957).
- 6) 富松祥郎, 薬誌, 77, 286 (1957).
- 7) 坂本正徳, 富松祥郎, 薬誌, 90, 1386 (1970).
- 8) 富松祥郎, 坂本正徳, 薬誌, 92, 514 (1972).

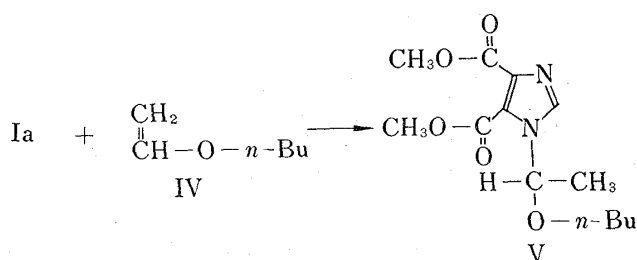


Chart 2

吸収を示し、またその紫外線吸収 (UV) スペクトルは出発物質 (Ia) のそれと類似しているので imidazole 核が変化していないことがわかる。つぎに本物質の核磁気共鳴 (NMR) スペクトルでは 8.45 τ (3H, doublet, $J=5.5$ cps) にメチルプロトン (CH₃-CH-) によるシグナル, 6.11 τ (6H, singlet) に 2 個のエステルメトキシル基のプロトンによるシグナルがあらわれる。メチンプロトンは 4.17 τ (1H, quartet, $J=5.5$ cps) にあらわれ, 2.23 τ (1H, singlet) に imidazole 核 2 位のプロトンによると思われるシグナル⁹⁾ があらわれる。また本物質は空气中に放置すると徐々に分解し, Ia を回収する。

以上の結果, 本物質の構造は dimethyl 1-(1-(n-butoxyethyl)imidazole-4,5-dicarboxylate (V) と決定した。

すなわち IV の沸点 (93.3°) において imidazole 核上への 1,4-環化付加は起こっていない。そこで Ia と II との熱反応 (100°) から III を得たとの報告^{3b,4)} に疑問をもち追試検討を加えた。文献¹⁰⁾ 記載の反応条件にしたがい, Ia と II を 100° で 50 時間, 加熱反応させると mp 203—204° (文献値¹⁰⁾ 203—204°) の無色の結晶を得た。本物質のマススペクトル [m/e : 316 (M^+)] および元素分析値は Tamayo ら^{3b,4)} の提出した III の分子式 (C₁₇H₂₀O₅N₂) に一致せず, 本物質は III から CH₄ に相当する分だけ少ない分子式 (C₁₆H₁₆O₅N₂) をもつ化合物であることがわかり, したがって Ia と II との反応生成物の構造として Tamayo らの提出した III 式は誤りであることが判明した。

本物質の NMR スペクトルを見ると 8.67 τ (3H, doublet, $J=5.5$ cps) にメチルプロトン (CH₃-CH-) のシグナル, 6.13 および 6.03 τ にそれぞれ 3H に相当する singlet として, メトキシル基およびエステルメトキシル基のシグナルがあらわれ, また 5.05 τ 付近には 2 個分のプロトン (CH₃-CH-CH-) に相当するシグナルが multiplet としてあらわれる。芳香核プロトンは 3.02 τ (2H, doublet, $J=9$ cps) および 2.73 τ (2H, doublet, $J=9$ cps) に *p*-anisyl 基に由来するシグナル, 2.84 τ (1H, singlet) に imidazole 核 2 位のプロトンと思われるシグナルがあらわれる。本物質がもし III とするとエステルメトキシル基が 2 個存在しなければならないが, 本物質にはエステルメトキシル基が 1 個しか存在せず, しかもその IR スペクトルはカルボニル基の吸収領域において, 1725 cm⁻¹ に強い吸収が存在するにすぎない。したがってもう一つのエステルは 6 員環ラクトン形成に使われたと考えると説明できる。

また本物質は酢酸中, 酸化白金による接触還元では原料を回収したが, 本物質を酢酸中, 硝酸で酸化すると imidazole-4,5-dicarboxylic acid と *p*-anisic acid を与えた。

以上の結果, 本物質の構造としてラクトンエステル体 (VI) が考えられるが, もう一つの構造 (VII) は下記の二点に基づいて推定式から除外される。

i) イミダゾール核の 2 位に由来するプロトンは, NMR スペクトル上 Ia (2.09 τ) あるいは V

性体 (Ib) となって 1,4-付加体 (III) を形成すると報告したが, 今回この付加体 (III) の構造を再検討し, 誤りを発見したのでここに報告する。

まず II と同様, 電子の豊富なジエノフィルである *n*-butoxyethylene (IV) と Ia を無溶媒で 6 時間, 加熱還流したところ元素分析値 (C₁₃H₂₀O₅N₂) およびマススペクトル [m/e : 284 (M^+)] から両者の 1:1-付加体を得た。本物質の赤外線吸収 (IR) スペクトルでは 1720 cm⁻¹ にエステルカルボニル基の

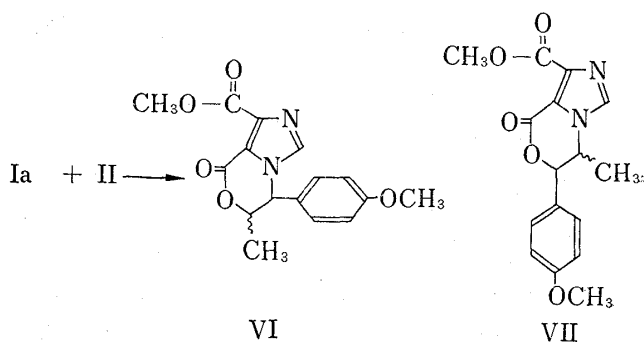


Chart 3

9) M.R. Grimmett, "Advances in Heterocyclic Chemistry," Vol. 12, ed. by A.R. Katritzky and A.J. Boulton, Academic Press, New York and London, 1970, p. 148.

10) Ref. 3b) p. 202.

(2.23 τ) と比較して、高磁場側 (2.84 τ) に現われるが、これはラクトン環と垂直配座の隣接ベンゼン環による反磁性遮蔽の考えられる構造を示唆している。

ii) Anethole を β -methylvinyl ether ($R-O-CH=CH-CH_3$) の twofold vinylogue と考えれば、イミダゾールの 1 位の窒素の求核的付加様式は n -butoxyethylene (IV) への付加と同様で、anethole における陽性のベンジル位に起こると考えるのが妥当である。

なお、最終的な構造、立体式、Ia による単なるイオンの付加であるか、または Ib への synchronous 付加であるかなどの生成機構については、目下検討中である。

実験の部¹¹⁾

Dimethyl Imidazole-4,5-dicarboxylate (Ia) Baxter らの方法^{12a)} を一部改良して行なった。Imidazole-4,5-dicarboxylic acid 10 g に 20% fum. H_2SO_4 —95% H_2SO_4 (1:2) 60 ml を加え、よく混ぜて溶かしたのちこの溶液を無水 MeOH 250 ml に冷却しながら徐々に加える。つぎに 20 時間、加熱還流する。反応後溶媒を 1/3 量まで濃縮し、氷水 1.5 liter の中に徐々に注ぎ入れたのち $CaCO_3$ で中和、60° に加温してろ別、水層を結晶が析出しはじめるまで濃縮し冷所に一夜放置、析出した結晶をろ取、水から再結晶して mp 207° (lit. 200—203°, ^{12a)} 207° ^{12b)}) の無色針状晶 5.35 g (46%) を得る。Anal. Calcd. $C_7H_8O_4N_2$: C, 45.65; H, 4.38; N, 15.21. Found: C, 45.69; H, 4.44; N, 14.96. Mass Spectrum m/e : 184 (M^+). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1724 (C=O). UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 211 (4.01), 254 (4.10). NMR (DMSO- d_6) τ : 6.075 (6H, singlet, $CO_2CH_3 \times 2$), 2.085 (1H, singlet, ArH), -3.16 付近 (1H, broad, NH).

Ia と n -Butoxyethylene (IV) との反応 Ia 1 g と IV 5 g を油浴中 120° で 6 hr 加熱還流する。反応液はだんだん透明になる。反応後、過剰の IV を留去し、すみやかに減圧留去して無色油 dimethyl 1-(1- n -butoxyethyl)imidazole-4,5-dicarboxylate (V) 1.25 g (81%) を得る。bp_{0.1} 158—165° (浴温)。Anal. Calcd. $C_{13}H_{20}O_5N_2$: C, 54.92; H, 7.09; N, 9.85. Found: C, 54.83; H, 7.11; N, 9.52. Mass Spectrum m/e : 284 (M^+). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1720 (C=O). UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 214 sh. (3.97), 247 (4.01). NMR ($CDCl_3$) τ : 8.45 (3H, doublet, $J=5.5$ cps, $>CH-CH_3$), 6.66 (2H, triplet, $J=7$ cps, $CH-O-CH_2-$), 6.11 (6H, singlet, $CO_2CH_3 \times 2$), 4.17 (1H, quartet, $J=5.5$ cps, $>CH-CH_3$), 2.23 (1H, singlet, imidazole ring proton).

Ia と Anethole (II) との反応 文献¹⁰⁾ に従い Ia 1 g と II 2.5 g の混合物を時々振りまぜながら、水浴上 100° で 50 hr 加温する。完全に透明な溶液にはならないが 50 hr 後冷却するとゆっくり固化する。過剰の II を除くため石油エーテルで数回洗浄したのち、残渣に沸とう水 60 ml を加え熱しろ取。残った結晶を少量のエーテルで洗浄し chlorobenzene から再結晶して 203—204° (lit¹⁰⁾ 203—204°) の無色結晶としてラクトンエステル体 (VI) 0.66 g (33%) を得る。Anal. Calcd. $C_{16}H_{16}O_5N_2$: C, 60.75; H, 5.10; N, 8.86. Found: C, 60.79; H, 5.15; N, 8.59. Mass Spectrum m/e : 316 (M^+), 240 (base peak). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1725 (C=O). UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 213 sh. (4.15), 231 (4.21), 263 (4.14). NMR ($CDCl_3$) τ : 8.67 (3H, doublet, $J=5.5$ cps, $>CH-CH_3$), 6.13, 6.03 (each 3H, singlet, CO_2CH_3 および OCH_3), 5.05 (2H, multiplet, $O-CH-CH-N$), 3.02 (2H, doublet, $J=9$ cps, p -anisyl ring protons), 2.84 (1H, singlet, imidazole ring proton), 2.73 (2H, doublet, $J=9$ cps, p -anisyl ring protons).

VI の硝酸による酸化 VI 1 g を AcOH 5 ml に溶かし、conc. HNO_3 1 ml を加え 100°, 4 hr 加温したのち、水 20 ml 中に注ぎ入れしばらく放置、析出した結晶をろ取して mp 275—280° (decomp.) [lit¹³⁾ 280° (decomp.)] の無色結晶性粉末 imidazole-4,5-dicarboxylic acid を得る。本物質は標品と IR スペクトルは完全に一致する。つぎにろ液をエーテル抽出、水洗、 Na_2SO_4 乾燥、溶媒留去。AcOH を除くため xylene 10 ml を加え減圧留去、残渣を少量のエーテルで洗浄したのち水から再結晶して mp 183—185° (lit¹⁴⁾ 185°) の無色結晶 p -anisic acid 0.11 g を得る。本物質は p -anisic acid の標品と IR スペクトル、TLC は一致し混融でも融点低下を示さない。

11) 融点はすべて未補正。

12) a) R.A. Baxter, F.S. Spring, *J. Chem. Soc.*, 1945, 232; b) R.N. Castle, W.S. Seese, *J. Org. Chem.*, 23, 1534 (1958).

13) H.R. Snyder, R.G. Handrick, L.A. Brooks, "Organic Syntheses," Coll. Vol. III, ed. by E.C. Horning, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1955, p. 471.

14) H. Gross, J. Rusche, M. Mirch, *Chem. Ber.*, 96, 1382 (1963).