

N-Acyliminium에의 친핵성 부가에 의한 Octahydro-2,3-dioxo-cyclopenta[*b*]pyrrole-3a-carboxylates의 합성

徐源峻* · 鄭鳳熙 · 崔勝柱 · 朴永圭 · 金泰興 · 李相圭
 국방과학연구소
 (1994. 7. 4 접수)

Synthesis of Octahydro-2,3-dioxo-cyclopenta[*b*]pyrrole-3a-carboxylates by Nucleophilic Addition to N-Acyliminium

Won-Jun Seo*, Chang-Hee Jung, Seung-Ju Choi, Young-Kyu Park,
 Tae-Heung Kim, and Sang-Kyu Lee
 Agency for Defense Development, Taejon 305-600, Korea
 (Received July 4, 1994)

요 약. 5원자 고리형 β -keto ester와 phenylalkylamine의 탈수축합으로 얻은 enamine A의 oxalyl화 및 물이나 메탄올 부가에 의하여 octahydro-2,3-dioxo-cyclopenta[*b*]pyrrole-3a-carboxylate의 6a-hydroxy- 및 6a-methoxy-유도체(1~6)를 합성하였다. 헤테로 고리의 형성은 불안정한 N-acyliminium(B)체를 경유하여 일어나며, 안정한 부가체 C(1~6)는 endo-ene형 pyrrolinium B에 친핵체를 부가시켜 얻을 수 있었다.

ABSTRACT. 6a-Hydroxy- and 6a-methoxy- derivatives (1~6) of octahydro-2,3-dioxo-cyclopenta[*b*]pyrrole-3a-carboxylate were synthesized from oxalylation of enamine A, which was prepared from condensation of five-membered cyclic β -keto ester and phenylalkylamine, followed by addition of water or methanol. The formation of heterocyclic ring was assumed to occur by the way of unstable N-acyliminium (B). Stable adduct C (1~6) was obtained from nucleophilic addition to the endo-ene type pyrrolinium B.

서 론

탄소-탄소 결합형성을 통한 화합물의 합성은 유기화학에 있어서 기본적인 연구분야 중의 하나이며, enamine의 C-alkyl화나 N-acyl화²를 통하여 lactam의 헤테로 5원자 고리를 형성하는 반응^{3,4} 중 N-acyliminium체^{4,5}를 경유하는 pyrrolone 합성도 잘 알려져 있다.

소염진통제, 항균제, 근육 이완제 등으로 쓰일 수 있는 pyrroledione계 화합물 합성에 있어서, 저자

등은 A와 같은 cyclopentane성 β -keto ester의 enamine에 대한 oxalyl chloride의 acyl화(Fig. 1)를 검토한 결과, 이 반응은 불안정한 N-acyliminium체(B)^{6,7}를 경유하여 진행되지만, 6원자 고리인 cyclohexane이 치환된 enamine의 경우에 보고^{5,6}되어 있는 exo-ene형 pyrrolone D 형태로는 얻어지지 않고, 물이나 methanol을 친핵체로 부가시킨 C와 같은 화합물 1~6으로 얻을 수 있었기에 보고하고자 한다.

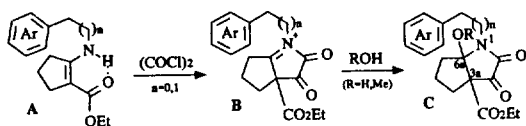
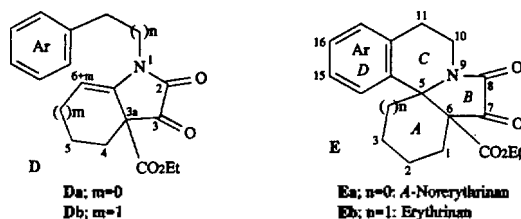
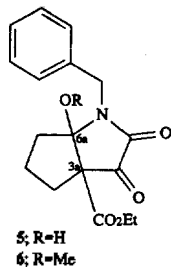
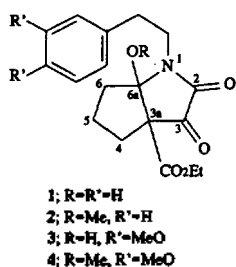


Fig. 1. Synthetic procedure of nucleophilic adduct C.





실 험

시약 및 기기. 본 실험에 사용한 시약들은 Aldrich사 및 Wako사의 시판 특급 또는 일급품이었다. IR 스펙트럼은 Brucker IFS 88 Spectrophotometer로, NMR 스펙트럼은 TMS를 표준물질로 하여 Brucker AC200 FT-NMR(200 MHz) Spectrometer

로, 질량분석(MS)은 Hewlett Packard 5989A Mass Spectrometer로 측정하였다. Column chromatography(CC)는 silica gel 60(70~230 mesh)을 사용하였다.

Octahydro-2,3-dioxo-6a-hydroxy-1-(2-phenylethyl)-cyclopenta[*b*]pyrrole-3a-carboxylic acid ethyl ester(1)⁷의 합성. Phenethylamine(0.9 g, 7.4 mmol) 및 *p*-toluenesulfonic acid(*p*-TsOH, 0.1 g, 0.5 mmol)를 ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate(1.2 g, 7.7 mmol)의 benzene 용액(100 ml)에 넣고 Dean-Stark 장치(molecular sieves 4A)에서 6시간 환류시켜 얻은 enamine 용액에 argon 기류하 oxalyl chloride(0.7 ml, 8.1 mmol)를 실온에서 적가하여 30분 교반, 증류수 30 ml를 넣고 30분 교반하였다. 반응물을 ethyl acetate(30 ml×3)로 추출, 포화 식염수로

Table 1. ¹H NMR spectral data for compounds 1~6^a [Chemical Shift (δ) and Coupling Constants (Hz) in CDCl₃]

Proton	1 ^b	2	3	4	5	6
Aromatic	5H, 7.4~7.1, m	5H, 7.4~7.1, m	3H, 6.9~6.7, m	3H, 6.9~6.7, m	5H, 7.4~7.1, m	5H, 7.4~7.1, m
CO ₂ CH ₂ ^c	1H, 4.23, dq(11, 7)	1H, 4.23, dq(11, 7)	2H, 4.20, q(7)	1H, 4.23, dq(11, 7)	1H, 4.22, dq(11, 7)	2H, 4.23, q(7)
	1H, 4.18, dq(11, 7)	1H, 4.20, dq(11, 7)		1H, 4.20, dq(11, 7)	1H, 4.21, dq(11, 7)	
N-CH ₂	1H, 3.92, ddd(6, 8, 13)	1H, 3.75, ddd(5, 10, 13)	2H, 3.9~3.5, m	1H, 3.9~3.6, m	1H, 4.84, AB-d(15)	1H, 5.03, AB-d(15)
	1H, 3.63, dt(13, 8)	1H, 3.54, ddd(7, 10, 13)		1H, 3.6~3.4, m	1H, 4.79, AB-d(15)	1H, 4.39, AB-d(15)
-OH ^d	1H, ~3.2, br s	—	1H, ~3.4, br s	—	1H, ~4.0, br s	—
Ar-OCH ₃	—	—	3H, 3.87, s	3H, 3.89, s	—	—
Ar-OCH ₃	—	—	3H, 3.86, s	3H, 3.83, s	—	—
C6a-OCH ₃	—	3H, 3.22, s	—	3H, 3.23, s	—	3H, 3.21, s
Ar-CH ₂	2H, 3.2~2.9, m	2H, 3.3~2.8, m	2H, 3.2~2.9, m	2H, 3.2~2.8, m	(N-CH ₂)	(N-CH ₂)
H-4	1H, 2.46, dt(6, 13)	1H, 2.67, ddd(7, 12, 14)	1H, 2.48, dt(6, 13)	1H, 2.68, dt(7, 13)	1H, 2.49, ddd(7, 12, 13)	1H, 2.65, ddd(7, 12, 14)
	1H, 2.20, ddt(6, 13, 2)	1H, 2.05, dd(7, 13)	1H, 2.18, dd(6, 13)	1H, 2.20, dd(7, 13)	1H, 2.22, ddt(6, 13, 2)	1H, 2.05, dd(7, 13)
H-6	2H, 2.1~1.6, m	1H, 2.15, dt(7, 13)	2H, 2.1~1.7, m	2H, 2.1~1.8, m	1H, 2.06, ddt(6, 13, 2)	1H, 2.08, dt(7, 13)
		1H, 1.84, dd(7, 13)			1H, 1.86, ddt(6, 12, 13)	1H, 2.1~1.9, m
OCH ₂ CH ₃	3H, 1.25, t(7)	3H, 1.26, t(7)	3H, 1.23, t(7)	3H, 1.26, t(7)	3H, 1.25, t(7)	3H, 1.26, t(7)
H-5	1H, 2.1~1.6, m	1H, 2.0~1.7, m	1H, 2.1~1.7, m	1H, 2.1~1.8, m	1H, 1.73, dtt(13, 6, 2)	1H, 1.9~1.6, m
	1H, 1.3~1.0, m	1H, 1.4~1.0, m	1H, 1.4~1.0, m	1H, 1.4~1.0, m	1H, 1.4~1.0, m	1H, 1.3~1.0, m

^aAssignment may be interchangeable within each column. ^bDiastereotopism of ester methylene disappeared in concentrated solution⁷. ^cABX₃ type dq-dq spectra were shown in compounds 1~2, 4 and 5. ^dVariable and D₂O exchangeable.

Table 2. ^{13}C NMR spectral data for compounds 1~6 (in CDCl_3)^a

Carbon	1	2	3	4	5	6
C3	195.8	195.5	195.7	195.5	195.4	195.2
CO_2Et	166.9	167.5	167.0	167.5	167.0	167.5
C2	158.7	159.8	158.6	159.9	158.5	160.1
Aromatic	138.3	138.0	149.0	149.0	136.8	136.2
	128.9	128.7	147.9	147.9	128.9	128.7
	128.6	128.6	130.7	130.5	127.9	128.0
	126.7	128.2	120.9	120.7		
		126.8	112.2	112.0		
			111.3	111.4		
C6a	96.4	102.3	96.2	102.4	96.7	102.7
C3a	64.8	63.1	64.7	63.0	65.3	63.4
CO_2CH_2	62.6	62.3	62.9	62.3	63.0	62.3
ArOCH_3	—	—	55.9	55.9	—	—
ArOCH_2	—	—	55.9	55.9	—	—
$\text{H}_2\text{COC6a}$	—	52.6	—	52.6	—	52.8
NCH_2	43.3	43.8	43.4	44.0	44.2	44.7
C6	36.9	33.7	36.9	33.9	37.2	33.6
ArCH_2	33.6	33.6	33.1	33.3	(44.2)	(44.7)
C4	32.9	34.4	33.0	34.5	32.6	34.4
C5	22.0	21.7	21.9	21.7	22.1	21.7
OCH_2CH_3	14.0	13.8	14.0	13.8	14.0	13.8

^aAssignment may be interchangeable within each column.

세척, 무수 황산 나트륨으로 건조, 여과, 감압 농축한 다음, silica gel(90 g), *n*-hexane : ethyl acetate=3 : 1의 CC로부터 2.2 g(수득율 89%)의 무색 투명한 점 조성 gel을 얻었다.

^1H 및 ^{13}C NMR의 spectral data는 Table 1과 2에 기재하였다.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$; 3330(OH), 1769(C=O; ketone), 1745(C=O; ester), 1704(C=O; amide).

MS; m/e 331(M^+), 258($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Et}$).

Octahydro-2,3-dioxo-6a-methoxy-1-(2-phenylethyl)-cyclopenta[*b*]pyrrole-3a-carboxylic acid ethyl ester(2)의 합성. Phenethylamine(0.9 g, 7.4 mmol)을 사용하여 위의 방법과 같이 합성한 enamine의 benzene 용액에 oxalyl chloride(0.7 ml, 8.1 mmol)를 실온에서 적가하여 30분 교반, 무수 methanol을 넣어 30분 교반한 다음, 위의 동일한 조작용 통하여 2.3 g(수득율 90%)의 무색 투명한 점조성 gel을 얻었다.

^1H 및 ^{13}C NMR의 spectral data는 Table 1과 2에 기재하였다.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$; 1771(C=O; ketone), 1722(C=O; ester, amide).

MS; m/e 345(M^+), 313($\text{M}^+ - \text{MeOH}$), 273($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Et}$), 240($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Et} - \text{MeOH}$).

Octahydro-1-(2-(3',4'-dimethoxyphenyl)ethyl)-2,3-dioxo-6a-hydroxy-cyclopenta[*b*]pyrrole-3a-carboxylic acid ethyl ester(3)의 합성. Homoveratrylamine(1.4 g, 7.7 mmol)을 사용하여 1의 합성과 같은 조작용 거쳐 2.7 g(수득율 89%)의 무색 투명한 점 조성 gel을 얻었다.

^1H 및 ^{13}C NMR의 spectral data는 Table 1과 2에 나타내었다.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$; 3340(OH), 1769(C=O; ketone), 1745(C=O; ester), 1703(C=O; amide).

MS; m/e 391(M^+), 318($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Et}$).

Octahydro-1-(2-(3',4'-dimethoxyphenyl)ethyl)-2,3-dioxo-6a-methoxy-cyclopenta[*b*]pyrrole-3a-carboxylic acid ethyl ester(4)의 합성. Homoveratrylamine(1.4 g, 7.7 mmol)을 사용하여 2의 합성과 같은 조작용 거쳐 2.7 g(수득율 86%)의 점성이 강한 무색 투명의 gel을 얻었다.

^1H 및 ^{13}C NMR의 spectral data는 Table 1과 2에 기재하였다.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$; 1770(C=O; ketone), 1721(C=O; ester, amide).

MS; m/e 405(M^+), 332($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Et}$).

Octahydro-2,3-dioxo-6a-hydroxy-1-phenylmethyl-cyclopenta[*b*]pyrrole-3a-carboxylic acid ethyl ester(5)의 합성. Benzylamine(0.8 g, 7.5 mmol)을 사용하여 1의 합성과 같은 조작용 거친 다음, benzene : petroleum benzine=5 : 2(4 ml)로 재결정하여 1.5 g(수득율 63%)의 백색 분말을 얻었다. mp. 121 ± 0.5 °C.

^1H 및 ^{13}C NMR의 spectral data는 Table 1과 2에 기재하였다.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$; 3428(br, OH), 1773(C=O; ketone), 1750(C=O; ester), 1716(C=O; amide).

MS; m/e 317(M^+), 244($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Et}$).

Octahydro-2,3-dioxo-6a-methoxy-1-phenylme-

thyl-cyclopenta[b]pyrrole-3a-carboxylic acid ethyl ester(6)의 합성. Benzylamine(0.8 g, 7.5 mmol)을 사용하여 2의 합성과 같은 조작 및 위와 동일한 재결정을 통하여 1.5 g(수득률 60%)의 백색 분말을 얻었다. mp. 93±0.5 °C.

¹H 및 ¹³C NMR의 spectral data는 Table 1과 2에 기재하였다.

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹; 1778(C=O; ketone), 1723(C=O; ester, amide).

MS; m/e 331(M⁺), 258(M⁺-CO₂Et).

결과 및 고찰

N-Acyliminium체를 경유하는 enamine의 oxalyl화 반응. Schiff 염기인 enamine(A)은 5원자 고리형 β-keto ester인 2-oxocyclopentanecarboxylate와 phenethylamine이나 homoveratrylamine 또는 benzylamine을 사용하여 산촉매 탈수축합의 일반적인 반응으로 합성하였으며^{2,8}, 실온에서 반응시킨 oxalyl화 역시 보통의 acyl화 방법이었으며¹², 반응도 상당히 빨랐다.

화합물 1, 3, 5의 합성에 있어서, oxalyl화까지의 반응 생성물은 TLC에서 spotting한 즉시 전개(n-hexane : ethyl acetate = 2 : 1)하였을 때 R_f=0~0.5 사이에서 생성 혼합물들의 tailing도 심하고 분명한 spot도 보이지 않았지만, spotting 후 시간이 경과한 다음 전개한 것에서는 물을 사용한 반응 후 처리(work-up) 조작에 의해 얻은 물질과 동일한 위치(R_f=0.3~0.4)에 주(main) spot가 선명하게 나타났다. 반응액 소량을 취하여 대기 중에서 용매를 날린 뒤의 TLC에 있어서도 결과는 마찬가지였다.

Oxalyl화는 enamine을 합성한 benzene 용액에 아르곤 기류하 적가한 것이었으므로 용매 중이나 축합과정에서 생성된 물도 이미 제거된 상태이다. 따라서 본 반응의 결과 생성된 것은 N-acyliminium체(B)³⁻⁷라고 쉽게 추정되지만, 대기 중의 노출이나 물 첨가로 인한 수분 때문에 B가 분해되거나 다른 화합물로 변한다는 것이 분명하였다.

N-Acyliminium(B)이 생성되어 있는 환경은 산성 상태이므로, 반응 전에 미리 3당량 정도의 Et₃N 등을 첨가하여 반응시킨 경우라든지 enamine을 분리해서

사용한 경우에도 B의 변화는 동일하였으며, 반응 후처리 조작에서 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 알칼리화한 경우에도 생성물은 같았다. 다만, 염기를 사용한 경우에는 수득율만 약 5% 이내로 감소하였을 뿐이었다.

이와 같이 물을 처리한 생성물은 후술하는 NMR이나 IR 스펙트럼에서 hydroxyl기의 존재를 인정할 수 있었으므로 일단 iminium체 B가 생성된 다음 hydroxyl화 되었음을 알 수 있었다.

한편, cyclohexanone계의 6원자 고리를 가진 enamine을 사용한 합성에 있어서는 exo-ene pyrrolone Db(=1)가 주생성물이라고 보고^{5,6,9}되어 있는 반면에, 본 실험의 5원자 고리 enamine으로부터는 NMR 스펙트럼상 5 ppm 부근에 2중결합성 proton signal^{6,9}이 전혀 없어서, Da와 같은 고리형 화합물이 생성되지 않고 불안정한 N-acyliminium에 물이 첨가된 화합물(1, 3, 5)이 생성되었다고 사료된다. 이러한 N-acyliminium을 경유하는 반응^{3,4}은 잘 알려져 있는 사실이지만, N-acyliminium체(B)는 대기 중 또는 NMR 측정 용매 중의 수분에 의해서도 hydroxyl화되는 불안정한 화합물이었기 때문에 순수 화합물로 분리하지는 못하였다.

친핵체로 물 대신 methanol을 사용하여도 결과는 똑같으리라 판단하여 반응시킨 결과 예상과 일치하는 methoxy체 2, 4, 6이 합성되었으며, 수율도 최적화하지는 않았으나 hydroxyl체와 마찬가지로 높았고, TLC 역시 R_f가 0.4~0.5로 1, 3, 5의 경우보다 약간 더 상승하였다. 이러한 사실로부터도, 본 반응은 불안정한 N-acyliminium(B)를 경유하는 부가체의 생성이라는 것이 한 층 더 분명해졌다.

Cyclohexane성 6원자 고리 화합물의 경우에는 Db가 생성되는데 비하여 cyclopentanone계에서는 Da가 생성되지 않고 C가 합성되는데 이를 고찰해 보면, 어느 경우에서나 oxalyl화에 의해 일단 N-acyliminium(B)이 생성된다고 본다. 그 다음 단계에서는 6원자 고리인 경우에는 H-7의 수소가 탈양성자화(deprotonation)되기 쉬워서 보다 안정한 exo-ene형 Db을 형성할 것이며, 5원자 고리 2개가 접합된 화합물인 본 실험의 경우에 Da의 exo-ene체가 생성 되기에는 2개의 고리 각각에 ene의 2중 결합과 lactam의 amide 평면이 있어서 입체구조상 strain이

너무나 크기 때문에 endo-ene형 pyrrolinium B 그대로 존재하다가 친핵체의 부가가 일어났을 것으로 사료된다.

본 실험에서 생성된 것이 비록 iminium체 B를 경유한 C(1~6)라 하더라도, acyl화에 의한 N-acyliminium과 관련하여 그 N-iminium(B, $n=1$)으로부터 직접 E($n=0$; Ea)와 같은 spiro 골격의 형성 여부에 관해서도 약간 고찰해 보고자 한다. Tsuda와 Sano 등^{5,9}은 6원자 고리의 β -keto ester enamine 으로부터 합성한 Db에 Et₂OBF₃ 등의 Lewis 산을 작용시켜 Eb와 같은 erythrinan의 spiro체를 합성하였다. 이것도 결국은 N-acyliminium을 형성시킨 다음 탄소-탄소의 결합을 통하여 고리 화합물을 합성한 것인데, 본 실험에서 생성된 N-acyliminium(B)의 용액 상태로는 Ea의 A-nor체가 생성되지 않았다. 반응액을 농축한 다음 아르곤 기류하에 실온 방치하였을 때 방향족 고리에 methoxy기가 있는 3과 4 합성시의 iminium으로부터는 아주 서서히 폐환체 Ea를 형성하였지만, 방향족 고리에 아무런 활성화기가 도입되어 있지 아니한 화합물 1이나 2의 N-acyliminium 경우에는 한 달 이상 경과하여도 반응의 진행이 없었다. 즉, 농축된 상태도 산성 조건이므로 활성화된 방향족 고리를 가진 경우에는 그 산성 자체가 Lewis 산 역할을 하여 반응이 진행되는 알 수 있으나 매우 느리기 때문에 고리형성을 위해서는 따로 Lewis 산을 첨가하는 편이 훨씬 유리하다고 사료된다.

Lewis 산 첨가에 따른 1~4의 고리형성반응에 있어서도 역시 방향족 고리에 활성화기가 있는 쪽이 더 온화한 조건에서 진행되었다. 이와 같은 spiro 골격형성반응에 관해서는 E의 C6-CO₂Et의 탈 ester화¹⁰와 함께 제반실험이 완료되는대로 보고하고자 한다.

친핵성 부가물. Enamine A에 탄소 2 단위의 도입으로 생성된 N-acyliminium B가 수분에 의하여 hydroxyl 부가체(1, 3, 5)로 변하였다는 것은 IR의 OH 흡수띠, PMR에서 D₂O에 의하여 소실되는 broad singlet를 나타낸 점과 CMR의 96 ppm 부근에서 특징적인 4급 탄소의 peak로 보아도 알 수 있었으며¹¹, 그 hydroxyl기는 4급 탄소인 C6a 위치에 도입되어 있다고 해석된다.

본 반응이 N-acyliminium체를 경유한다는 것을 입증해 주는 또 다른 예의 하나인 methanol 부가물 2, 4, 6의 경우에 있어서도, PMR의 3.2 ppm 부근의 methoxy 3H singlet와 CMR 102~103 ppm의 4급 탄소 signal 및 53 ppm의 CH₃ peak로부터 역시 C6a 위치에 methoxy기가 도입된 것으로 본다.

그리고 CMR의 196 ppm의 ketone성 C3 탄소, 167~8 ppm의 ester성 carbonyl 탄소 및 159~160 ppm의 amide성 carbonyl C2 탄소 signal과 방향족 및 지방족 탄소의 signals로부터 각 화합물(1~6)이 합성되었음을 알 수 있었다.

IR 스펙트럼에서도 carbonyl의 band는, ketone이 1770 cm⁻¹ 부근에, ester와 amide의 경우에는 1750~1700 cm⁻¹ 근처에서 나타나 pyrrolidinedione 고리의 형성을 입증해 주었다.

Pyrrolidine환 질소원자의 α -위치에 hydroxyl기가 도입된 보고는 많이 있다^{4,12-14}. 또한, hydroxyl기나 methoxy가 cyclopenta[b]pyrrolinium 고리의 α -면에 도입될 것이나 β -면으로부터 부가될 것이냐는 것 역시, 접합된 2개의 5원자 고리에 amide(lactam)성 평면까지 존재하므로 입체구조상 부분 입체 이성질체(diastereomer)의 출현 가능성이 별로 없다¹⁵고 판단되어, 2-azabicyclo[3.3.0]octane 고리에 대하여 ester의 배치와 cis 관계로만 반응이 일어난다는 것이 이 계열 화합물 합성에 있어서 특징적인 것의 하나라고 사료된다. 화합물 5의 H_{6a}-4와 H_{6a}-6에 대한 PMR 스펙트럼(Table 1)을 보면 W형 원거리 결합 ($J=2$ Hz)이 포함되어 있는데, 이것은 그 두 proton이 cyclopentane면의 위나 아래의 같은 방향으로 배치되어 있다는 것을 암시하는 동시에 C3a의 ester와 C6a-OR이 cis 관계임을 나타낸다고 판단된다.

합성한 1~6의 어느 경우에 있어서나 부가반응은 2~3분 이내에 거의 완료되었기 때문에 hydroxyl화가 빠르냐 또는 methoxyl화가 더 빨리 일어나겠느냐에 관한 비교는 이 실험만으로 판정하기는 곤란하겠지만 본 조건에서는 아마도 methoxy체의 생성이 빨랐다고 추측이 된다.

한편, 생성된 perhydro체 C는 라셀 혼합물로 사료되므로 광학활성물질의 부분입체 이성질체 유도 및 고급 alcohol과의 반응도 시도하기 위하여 B에서 C를 합성할 때 Fig. 1의 ROH로 물이나 methanol

대신에 (1*R*)-(-)-nopol을 사용하여 보았으나 이들 이상 교반으로도 반응의 진행이 잘 이루어지지 않았다. 입체장벽 때문인지 친핵도(nucleophilicity)의 차이에서 기인하는 것인지 아니면 다른 요인에 의한 것인지는 판정하기가 어려워서 여러가지 추가 실험 수행 후 판단하고자 한다.

스펙트럼 상의 특징. 화합물 1~6의 PMR 스펙트럼상, cyclopentane 고리에 치환되어 있는 6개 proton 중 제일 저자장인 2.5~2.7 ppm 부근의 signal과 제일 고자장인 1.2 ppm 부근의 multiplet 외에 나머지 4개의 sp³성 proton들은 화학적 이동(chemical shift)이 비슷하여 겹쳐진 경우가 많아서 각각의 분열모양을 자세히 관찰하기는 힘들었다. 제일 고자장의 multiplet는 geminal 및 vicinal 결합관계가 혼합되어 나타난 H_α-5의 signal이라고 해석된다.

C6a-OH체인 1, 3, 5의 경우에 2.5 ppm 부근의 1H dt 또는 ddd가 C6a-OMe체 2, 4, 6의 경우에는 약 0.2 ppm 정도 저자장으로 이동되어 나타났는데, 이 계열 화합물의 ¹³C-¹H COSY¹¹ 등 전반적인 검토 결과 이 피크가 axial의 H-4로 추정되었고, C5-H₂와의 vicinal 결합상수가 6~7 Hz와 12~13 Hz 정도, geminal 값은 약 13~14 Hz로 나타났다.

화합물 1, 3, 5의 OH 대신 methoxy가 도입되었을 때 CMR에서 화학적 이동이 제일 심했던 탄소는 역시 C6a로서 6 ppm 정도 저자장에서 나타났으며, 그 다음의 저자장 이동이 C2로서 2 ppm 이하였다. 고자장 이동에 있어서는 위에서 언급한 C6가 약 3 ppm 이상, C3a가 1.7~1.9 ppm 정도였다. 나머지 지방족 탄소는 1 ppm 이하의 차이 밖에 없었으나, 고자장이든 저자장이든 모두 같은 경향으로 이동되어 나타난 이와 같은 사실은 치환기에 따른 화학적 이동의 변화에 대한 스펙트럼 해석에 하나의 참고 자료가 될 것으로 본다.

C6a-OH의 수소는 Fig. 1에 나타낸 enamine A의 N-H 수소와 마찬가지로 ester의 carbonyl 산소와 6각 고리를 이루는 분자내 수소결합¹¹도 가능하다. Hydroxyl의 IR 흡수가 1, 3의 gel(neat) 경우에는 3330~3340 cm⁻¹, 5(KBr)는 3428 cm⁻¹에서 나타난 점과 NMR 스펙트럼에서 측정농도가 묽을수록 C6a-OH의 proton peak가 고자장으로 조금씩 이동한 점으로 미루어 보아, 그리 강력한 분자내 수소결합은

아니어서 동일 또는 다른 분자간 수소결합 등도 어느 정도 존재하는 것으로 해석된다.

한편, 1, 3, 5는 같은 hydroxy-ester임에도 불구하고 1, 5의 경우에는 PMR 측정농도가 낮을수록 ester methylene의 부분입체이성질성(diastereotopic) ABX₃형 스펙트럼이 잘 나타난 반면에, 3에 있어서는 단순한 quartet로 나타났다. Hydroxyl 수소의 분자내 6원환 또는 분자간 수소결합이 불가능한 methoxy계 중, 2와 4는 모두 ABX₃형 dq-dq(|J| = 11, 7 Hz)의 분열모양을 나타낸 반면에 6에서는 부분입체이성질성이 잘 나타나지 않았다. 그러나, *N*-phenylmethyl 유도체인 5와 6의 benzyl성 methylene proton에 대한 스펙트럼은 4~5 ppm 부근에서 각각 2개의 AB형 doublet(|J| = 15 Hz)로 모두 자기적 비등가성을 잘 나타내었다.

부분입체이성질성 스펙트럼은 prochiral 수소가 있는 경우나 chiral 탄소 또는 고정된 입체구조에 methylene이 치환되어 있는 경우 등에서 자주 볼 수 있는 현상이지만¹⁶⁻¹⁸, 이 계열에 있어서는 아직 일정한 규칙성을 발견할 수 없어서 본 보고의 미비한 상황과 더불어 연구가 진행되는대로 보고할 예정이다.

결 론

탄소-탄소 결합형성반응에 관한 기초연구의 하나로, cyclopentane성 β-keto ester의 enamine A에 염화 oxalyl로 *N*-acyl화 및 C6a 위치의 친핵성 부가반응을 형성시켜 2개의 5원자 고리가 결합되어 있는 2,3-dioxo-cyclopenta[*b*]pyrrole-3a-carboxylate의 포화(perhydro)체 1~6(C)을 합성하였다.

이 헤테로 고리 형성반응은 *N*-acyliminium체 B를 경유하여 일어나는 반응이며, 6원자 고리를 가진 enamine으로부터 합성되는 indole형 Db의 경우와는 달리 입체구조상의 rigidity나 strain 때문에 exo-ene형 pyrrolidinedione(Da)을 형성하지 못하고 반응을 받기 쉬운 *N*-acyliminium 염(B) 그대로 존재하다가 물이나 methanol 등의 친핵체에 의하여 C와 같은 안정한 부가체(1~6)를 생성한 결과라고 사료 된다.

인용문헌

1. 龜谷哲治; 鈴木敏夫; 有機合成化學 V; 合成編 3, 南江堂: 東京, 1977; pp 1~283.
2. 강석구; 김관수; 김정환; 정규현; 유기합성화학; 자유아카데미: 서울, 1986; pp 1~130.
3. Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*(20), 4367.
4. Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon Press: Oxford, U. K., 1991; Vol. 2, pp 1047~1082.
5. Tsuda, Y.; Sano, T. In *Studies in Natural Products Chemistry*; Attaur-Hahman, Ed.; Elsevier Science Publishing Co., Inc.: New York, U. S. A., 1989; Vol. 3, pp 455~493. Other references are cited therein.
6. Tsuda, Y.; Hosoi, S.; Ishida, K.; Sangai, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*(2), 204.
7. Bae, K. H.; Seo, W. J. *Yahhak Hoeji* **1994**, *38*(1), 86.
8. Tomioka, K.; Koga, K. *J. Synthetic Org. Chem. Japan* (有機合成化學協會誌) **1986**, *44*(6), 545.
9. Tsuda, Y.; Sakai, Y.; Kaneko, M.; Ishiguro, Y.; Isobe, K.; Taga, J.; Sano, T. *Heterocycles* **1981**, *15*(1), 431.
10. Tsuda, Y.; Sakai, Y. *Synthesis* **1981**, 119.
11. Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 5th Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, U. S. A., 1991; pp 91~287.
12. Wilkens, H. J.; Troxler, F. *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*(5), 1512 [*Chem. Abstr.* **1976**, *84*, 5214s].
13. Stevens, R. V.; Morris, M. *J. Chem. Soc. D* **1970**, *13*, 833 [*Chem. Abstr.* **1970**, *73*, 130597t].
14. Sano, T.; Hirose, M.; Horiguchi, Y.; Kikuchi, F.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*(1), 64.
15. Armarego, W. L. F. *Stereochemistry of Heterocyclic Compounds*, part I; John Wiley & Sons, Inc.: New York, U. S. A., 1977; pp 83~85.
16. Wooten, J. B.; Houminer, Y. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*(26), 5102.
17. Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*(7), 1441.
18. Saunders, J. K. M.; Hunter, B. K. *Modern NMR Spectroscopy*; Oxford Univ. Press: Oxford, U. K., 1987; pp 299~302.