

## Ethyl Octahydro-2,3-dioxo-6a-hydroxy-1-benzyl-cyclopenta[*b*]pyrrole-3a-carboxylate의 부분입체이성질성 핵자기공명 스펙트럼

김동우 · 김태홍 · 박영규 · 윤경원 · 서원준\*

국방과학연구소

(Received December 26, 1994)

### Diastereotopic <sup>1</sup>H-NMR Spectrum of Ethyl Octahydro-2,3-dioxo-6a-hydroxy-1-benzyl-cyclopenta[*b*]pyrrole-3a-carboxylate

Dong-Woo Kim, Tae-Heung Kim, Young-Kyu Park, Kyoung-Won Yoon,  
and Won-Jun Seo\*

Agency for Defense Development, P. O. Box 35, YuSung, Taejon 305-600, Korea

**Abstract**—Methylene protons of benzyl and ethyl ester in ethyl 1-benzyl-2,3-dioxo-cyclopenta[*b*]pyrrole-3a-carboxylate (**A**) exhibited opposite <sup>1</sup>H-NMR spectral patterns mutually between magnetic equivalence and nonequivalence depending on concentration and temperature. The diastereotopic spectral data of compound **A** were reported with brief interpretation.

**Keywords** □ Ethyl octahydro-2,3-dioxo-6a-hydroxy-1-benzyl-cyclopenta[*b*]pyrrole-3a-carboxylate, diastereotopic methylenes.

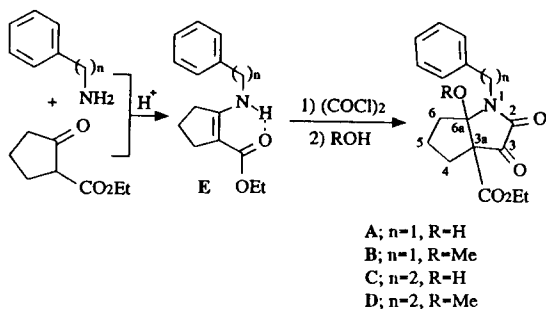
β-Keto ester의 enamine을 oxalyl화하여 얻을 수 있는 pyrrole-2,3-dione 계열의 헤테로 고리 화합물<sup>1)</sup>은 유기합성화학의 탄소-탄소 결합형성반응<sup>2)</sup> 뿐만 아니라 소염진통제,<sup>3)</sup> 항균제<sup>4)</sup> 등의 연구에도 이용되었으며, cyclohexanone계로부터 합성한 2,3-dioxo-indole-3a-carboxylate는 알칼로이드 합성중간체<sup>5)</sup>로 널리 알려져 있다.

저자 등은, cyclopentanone계 enamine을 출발물질로 한 경우에는 안정한 반응 생성물이 perhydro-cyclopenta[*b*]pyrrole-3a-carboxylate이며,<sup>6)</sup> 이 ethyl carboxylate 계열에 있어서는 ethyl ester의 methylene proton이 <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼상 ABX<sub>3</sub>의 부분입체이성질성(diastereotopism)을 나타내는 경우가 많다는 것도 보고한 바 있다.<sup>7)</sup>

연속되는 연구의 하나로 phenethylamine 대신 탄소수가 하나 적은 benzylamine으로부터 Scheme I과 같이 합성한 1-phenylmethyl체 중, ethyl 6a-hydroxy-3a-carboxylate (**A**)는 200 MHz <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼에서 분자 내의 모든 sp<sup>3</sup> methylene proton에 대한 해석이 가능할 정도로 분리된 signal을 나타냄과 동시에, benzyl성 methylene의 경우에는 측정농도가 진할수록 AB계의 자기적 비등가성이 잘 나타나는 반면, ethyl ester에 있어서는 저농도에서 부분입체이성질 현상이 잘 나타나는 하나의 전형적<sup>8)</sup>인 예가 되는 화합물로 사료되었기에 그 스펙트럼 자료를 보고하고자 한다.

Enamine **E**의 oxalyl화 및 친핵체 부가를 통하여 합성된 **A**, **B** 및 참고 화합물 **C**, **D** 등<sup>6, 7, 9)</sup>은 camphor<sup>10)</sup>의 예처럼 부제탄소가 2개 있더라도 (3*aR*,6*aS*)와 (3*aS*,6*aR*)의 라세미 혼합물이다. 즉, cyclopenta[*b*]pyrrolidine 유도체 **A-D**는 enamine **E**의 acyl화에 의하여 Chart 1의 **F**와 같은 endo-ene의 pyrrolinium에 물이나 메탄올과 같은 친핵체의 부가에 의해 생성된 것으로 판단되며, 그 도입은 접합된 고리면에 대하여 C3a-ester기와 cis 관계가 이루어지도록 α-나 β-위치에서 일어난다. 그래서 OH기가 도입된 **A**와 **C**<sup>6)</sup>

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로



**Scheme 1**—Synthetic Procedure of Pyrrolidinedione (A-D)

의 경우에는 ester와 6원환을 이루는 분자내 수소 결합이 가능하지만, KBr로 측정된 **A**의 IR 스펙트럼  $3428\text{ cm}^{-1}$  band로 보면  $3330\text{ cm}^{-1}$ (neat)<sup>6)</sup>의 **C**와 마찬가지로 그 결합은 그리 강하지는 아니하다고 사료되며, <sup>1</sup>H-NMR에서도 농도가 묽을수록 OH peak가 조금씩 고자장쪽으로 이동한 점(Table I, Fig. 1 (c) →(a))으로 미루어보아, **A** 분자끼리나 용매 중의 수분 등에 의하여 분자간 수소결합이 조금씩 많아진다고 해석된다.

분자 내에 화학적으로는 동등하지만 자기적으로 동등하지 않는 prochiral proton<sup>6)</sup>이 있는 **A** 및 **B**는, 이러한 대표적인 관능기인 benzyl과 ethyl ester기가 모두 구조적으로 견고한 고리에 치환되어 있는 화합물이다.

**A**를 보통 사용하는 용매인 CDCl<sub>3</sub>로 24°C에서 <sup>1</sup>H-NMR을 측정된 결과, benzyl의 methylene AB 스펙트럼은 농도가 진할수록 두 개의 doublet 사이의 화학적 이동 차이(Δν)가 더 크게 나타난 반면에, ester의 methylene에 있어서는 농도가 묽을수록 dq-dq의 분열양상이 잘 나타났다(Fig. 1, Table II). 그러나, **B**에 있어서는 benzyl만 비등가성을 보였고 그것도 농도에 따라 별로 차이가 나타나지 않았다(Table III). **A**든 **B**든, 또는 benzyl이든 ethyl이든, 부분입체 이성질성을 나타낸 경우에 geminal 결합정수가 별로 변하지 않았다. 이것은 두 수소 사이의 결합각(bond angle)에는 변화가 거의 없이 견고한 헥세로 고리와 사이 메틸렌기 자체의 자기적 환경이 조금씩 달라진 결과라고 사료된다.

연속하는 3개의 methylene에 치환된 6개 proton peak는 일반적인 유기화합물에 있어서도 중첩되어

**Table I**—<sup>1</sup>H-NMR Spectral Data for Compound A. [Chemical Shifts(δ) and Coupling Constants (Hz)]

Proton	Concentration			
	0.6%	4.5%	10%	10% <sup>a</sup>
Ar	(5H, 7.4-7.2, m)			
-OH <sup>b</sup>	3.74	4.02	4.43	3.99 <sup>c</sup>
H <sub>ax</sub> -4 (1H)	2.47	2.49	2.51	2.49
	ddd	ddd	ddd	ddd
	6.3	6.5	6.5	6.5
	12.4	12.4	12.5	11.7
	13.4	13.4	13.3	13.4
H <sub>eq</sub> -4 (1H)	2.25	2.22	2.18	2.17
	ddt	ddt	ddt	dddd
	6.1	6.0	6.0	6.4
	13.4	13.3	13.4	13.5
	1.8	1.8	1.5	1.5
				2.4
H <sub>eq</sub> -6 (1H)	2.07	2.06	2.04	2.03
	ddt	ddt	ddt	dddd
	6.4	6.2	6.2	6.5
	13.4	13.0	13.2	13.4
	1.9	1.8	1.5	1.5
				2.9
H <sub>ax</sub> -6 (1H)	1.85	1.86	1.86	1.86
	ddd	ddd	ddd	ddd
	6.4	6.4	6.3	6.4
	11.9	11.8	11.8	11.2
	13.4	13.0	13.1	13.5
H <sub>eq</sub> -5 (1H)	1.74	1.73	1.71	1.72
	dtt	dtt	dtt	dtt
	12.7	12.9	13.0	13.0
	6.4	6.4	6.5	6.4
	2.2	2.1	2.1	2.8
H <sub>ax</sub> -5 (1H, 1.4-1.0, m)				
-CH <sub>3</sub> (3H)	1.25	1.24	1.21	1.21
	t, 7	t, 7	t, 7	t, 7

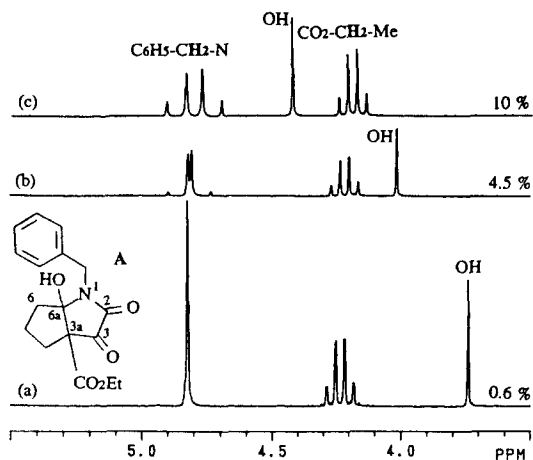
For methylenes of benzyl and ethyl ester, see Table II. Ar; Aromatic. ax; Axial. eq; Equatorial.

<sup>a</sup> Taken at 50°C. Others were at 24°C.

<sup>b</sup> 1H, singlet, exchangeable with D<sub>2</sub>O.

<sup>c</sup> Broad.

나타나는 경우가 허다하며, **B-D** 등 이 계열의 접합된 고리 C4-C5-C6에서 특히 C6에 있는 수소의 signal은 대부분 H-4나 H-5와 겹쳐서 나타났으나,<sup>7,9)</sup> **A**에 있어서는 부제원으로 L-phenylalanine을 사용하여 합성된 Chart 1의 **G** 등<sup>7)</sup>과는 달리 방향환 등에 의한



**Fig. 1**—Diastereotopic  $^1\text{H-NMR}$  spectra for **A**.  
Taken at  $24^\circ\text{C}$  in  $\text{CDCl}_3$ .  
Concentration; (a): 0.6%, (b): 4.5%, (c): 10%.

**Table II**—Chemical Shift Differences of Methylene Protons for **A**

Concn	$\nu_A$	$\nu_B$	$\Delta\nu$	$\Delta\nu/J$	$ J $	RI <sup>a</sup>
(in ethyl ester <sup>b</sup> )						
0.6%	4.24	4.22	4.58	0.42	10.8	24
4.5%	4.22	4.21	2.07	0.19	11.2	115
10%	4.19	4.19	0.86	0.08	10.9	639
10% <sup>c</sup>	4.20	4.19	3.09	0.28	10.9	51
(in benzyl group)						
0.6%	(4.83) <sup>d</sup>		—	—	—	—
4.5%	4.84	4.79	9.48	0.64	14.8	12
10%	4.86	4.75	22.4	1.50	14.9	4
10% <sup>c</sup>	4.81	4.78	8.12	0.55	14.9	15

$\nu_A, \nu_B$ : ppm.  $\Delta\nu, J$ : Hz.

<sup>a</sup> Relative intensity was calculated from direct analysis.<sup>7)</sup>

<sup>b</sup> For vicinal coupling,  $J=7$  Hz.

<sup>c</sup> Taken at  $50^\circ\text{C}$ . Others were at  $24^\circ\text{C}$ .

<sup>d</sup> Simple  $A_2$  system.

**Table III**— $^1\text{H-NMR}$  Spectral Data of Benzylic Methylene AB Protons for **B**\*

Concn	$\nu_A$	$\nu_B$	$\Delta\nu$	$\Delta\nu/J$	$ J $	RI
0.4%	5.06	4.37	137	9.23	14.9	1.24
7.5%	5.03	4.39	128	8.72	14.8	1.26

\* Taken at  $24^\circ\text{C}$  in  $\text{CDCl}_3$ .

$\nu_A, \nu_B$ : ppm.  $\Delta\nu, J$ : Hz.

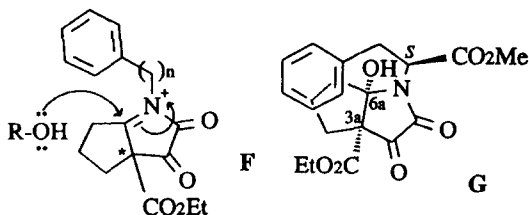
Other legends were same as in Table II.

차폐효과도 별로 없으리라 보는데도 불구하고 각각의

**Table IV**—Chemical Shift Differences of Geminal  $\text{H}_2-4$  and  $\text{H}_2-6$  Protons for **A**\*

Protons	Chemical Shift Differences( $\Delta\nu$ )			
	Concn	0.6%	4.5%	10%
$\text{H}_2-4$		46 Hz	54 Hz	67 Hz
$\text{H}_2-6$		44 Hz	40 Hz	35 Hz

\* Taken at  $24^\circ\text{C}$  in  $\text{CDCl}_3$ .



**Chart 1**

peak 분열모습까지 해석할 수 있을 정도로 충분히 분리되어 나타났다.

두 개의 ddd가 2.5와 1.9 ppm 부근에서 나타났으며, 이 peak들은 약 2.2와 2.1 ppm의 ddt와 각각 같은 탄소에 결합되어 있음을 알 수 있었다. 또한, 짝풀림(decoupling) 실험 결과, 이들 ddt는 서로 원거리 결합(10% 농도로  $50^\circ\text{C}$ 에서 측정할 경우에 dddd로,  $J=1.5$ )을 하고있는 점으로 부터, 분자의 입체구조 상 W형인 equatorial 배치이며, benzyl proton을 조사(irradiation)한 NOE 차이 스펙트럼에서, 보다 고자장의 ddt가 약 1.7% 증가되었으며 그 ddt의 조사에 의해서도 benzyl의 methylene이 증가되었으므로 고자장의 proton이  $\text{H}_{\text{eq}}-6$ 이라고 해석할 수 있다. 또한,  $-\text{OH}$ 가 1.9 ppm의 ddd를 증가시켰다. 그러므로,  $\text{H}_{\text{ax}}-6$ 은  $\text{OH}$ 와, benzyl은  $\text{H}_{\text{eq}}-6$ 과 공간적으로 가깝게 배치되어있음을 알 수 있었다. 1.7 ppm의 ddt와 1.2 ppm의 multiplet은 C5에 있는 equatorial 및 axial의 geminal 수소에 해당되며, axial이 pyrrole 고리 쪽으로 굽은 endo형 수소라 판단된다.

한편, 스펙트럼의 측정 농도가 증가할수록 C4와 C6에 있는 geminal proton들의 화학적 이동 차이( $\Delta\nu$ )도 H-4의 경우에는 커지며 H-6의 경우에는 줄어들었지만, 결합상수에 있어서는 의미있는 변화를 나타내지 않았다(Table IV). 여기에도 prochirality가 존재하느냐에 대한 것은 연구가 좀더 진행된 다음 판단하고자 한다. Ester의 methylene 뿐만 아니라 methyl triplet도 C의 경우와 마찬가지로 농도가 증

가함에 따라 signal이 약간씩 고자장 쪽으로 이동하는 경향을 보였다. Benzyl성 methylene도 같은 경향이였다.

농도에 따라서는 그다지 영향이 없었던 cyclopentane H-4나 H-6의 axial proton에 대한  $H_{ax}$ -5와의 vicinal 결합상수 값이, 24°C와 비교해서 50°C에서는 약간씩 줄어들었다(12.5→11.7 Hz, 11.8→11.2 Hz; Table I). 이 사실은 H-C-C-H의 이면각(dihedral angle)이 보다 저온일 때 약간 커지는 것으로 해석할 수 있으며, 저온일수록 입체적 견고성이 증대되고 고온의 potential 에너지가 높을수록 비틀림 각(tortional angle)의 유연성(flexibility)이 증가한다는 일반적인 현상<sup>11)</sup>과 일치한다고 본다. 이 때문에, 50°C에서는 equatorial의 H-4와 H-6에 있어서도 vicinal 결합상수 값이 조금씩 늘어남(6.0→6.4 Hz, 6.2→6.5 Hz)과 동시에 모두 dddd로 나타난 것이 아닌가 한다.

온도 증가에 따른 benzyl과 ethyl ester의 부분입체 이성질 현상은 실온에서 그 농도보다 저농도로 측정된 결과와 비슷하였으며(Table II), hydroxy 피이크에 있어서도 저자장쪽으로 이동은 되었으나 상당히 broad해졌다(Table I). 이러한 현상의 해석은 매우 복잡할 뿐만 아니라, 본 실험의 결과만으로는 분자내 또는 분자간 수소결합이나 H-5와의  $J$ 나 benzyl과의  $J$ 의 원거리 결합 등에 관한 정보도 관찰하기가 힘들어서, 이 계열 전반에 걸쳐 부분입체 이성질성에 미치는 lactam의 쌍극자 공명구조나 용매에 따른 효과 등 본 보고의 미비한 점과 더불어 연구가 더 진행되는대로 제반 사항을 보고하고자 한다.

농도 및 온도 변화에 따른 화합물 A의  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼 결과를 종합해 보면 접합된 헤테로 고리와 거기에 결합된 기(group)의 conformer population<sup>12)</sup>에 관한 것인데, benzyl이건 ester건 cyclopentane환이건 간에 methylene기의 배치가 geminal 결합각에는 변화없이 입체구조적으로 변한다는 것으로, 특히 benzyl과 ester의 methylene은 농도에 따라 자기적 환경만이 등가성과 비등가성 사이에서 서로 반대로 조금씩 달라지고, 온도가 높아지면 benzyl과 ester의 배치가 저농도일 때의 상태로 바뀌게 되지만 cyclopentane 고리에서는 증가된 flexibility의 영향을 받는다고 사료된다.

## 실 험

NMR 스펙트럼은 TMS를 표준물질로 하여 Bruker AC200 FT-NMR(200 MHz) Spectrometer로, 특별히 표기하지 않은 한 24°C에서 측정하였으며, 농도는  $\text{CDCl}_3$ 에 대한 w/v%로 하였다. 그 외에는 전보<sup>6-7,9)</sup>와 동일하였다.

**Octahydro-2,3-dioxo-6a-hydroxy-1-benzyl-cyclopenta[b]pyrrole-3a-carboxylic acid ethyl ester(A)의 합성**—Benzylamine(0.8 g, 7.5 mmol) 및 *p*-toluene sulfonic acid(0.1 g, 0.6 mmol)를 ethyl 2-oxocyclopentane carboxylate(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, oxalyl chloride(1.2 g, 8.1 mmol)를 실온에서 서서히 적가하여 30분 교반, 포화 식염수를 넣고 다시 30분 교반한 뒤 얻은 유기용매층을 감압농축한 다음, silica gel(60 g), benzene : ethyl acetate=5 : 1의 column으로 분리 정제, benzene : petroleum benzine=5 : 2 (4 ml)로 재결정하여, 1.8 g(수득율 76%)의 백색 분말을 얻었다. M.p.  $121 \pm 0.5^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; Table I, II와 같음.

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; 195.4(C3), 167.0( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 158.5(C2), 136.8(Ar), 128.9(Ar), 127.9(Ar), 96.7(C6a), 65.3(C3a), 63.0( $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 44.2(Ar- $\text{CH}_2$ ), 37.2(C6), 32.6(C4), 22.1(C5), 14.0( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

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

**Octahydro-2,3-dioxo-6a-methoxy-1-benzyl-cyclopenta[b]pyrrole-3a-carboxylic acid ethyl ester(B)의 합성**—부가체로  $\text{H}_2\text{O}$  대신 메탄올을 사용하여 위와 동일한 방법으로 합성하였다(수득율 78%). 백색 침상 결정. M.p.  $93 \pm 0.5^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; 7.4-7.2(5H, m, Ar), 5.03(1H, AB type d,  $J=15$ , Ar- $\text{CH}_a$ , see Table III), 4.39(1H, AB type d,  $J=15$ , Ar- $\text{CH}_b$ , see Table III), 4.23(2H, q,  $J=7$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 3.21(3H, s, C6a- $\text{OCH}_3$ ), 2.65(ddd,  $J=7, 12, 14$ ,  $H_{ax}$ -4), 2.08(1H, dt,  $J=7, 13$ ,  $H_{eq}$ -6), 2.05(1H, dd,  $J=7, 13$ ,  $H_{eq}$ -4), 2.1-1.9(1H, m,  $H_{ax}$ -6), 1.8-1.6(1H, m,  $H_{eq}$ -5), 1.3-1.0(1H, m,  $H_{ax}$ -5), 1.26(3H, t,  $J=7$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ; 195.2(C3), 167.5( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 160.1(C2), 136.2(Ar), 128.7(Ar), 128.0(Ar), 102.7(C6a), 63.4(C3a), 62.3( $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 52.8( $\text{OCH}_3$ ), 44.7(Ar- $\text{CH}_2$ ), 34.4

(C4 or C6), 33.6(C6 or C4), 21.7(C5), 13.8(CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>; 1778(ketone),  $\approx$  1723(ester, amide).

### 문 헌

- 1) Hosoi, S., Ishida, K., Sangai, M., and Tsuda, Y.: Chiral Synthesis of *Enantio*-Type Erythrinan Alkaloids Utilizing Asymmetric Acylation and Kinetic Resolution of Diastereomers. *Chem. Pharm. Bull.* **40**(11), 3115-3117 (1992). Other references are cited therein.
- 2) Hiemstra, H. and Speckamp, W. N.: Additions to *N*-Acylium Ions, in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2, Ed. Trost, B. M. Pergamon Press, Oxford, pp. 1047-1082 (1991).
- 3) Kandin, S. B.: Synthesis and antiinflammatory properties of *N*-substituted 4,5-dioxopyrrolidine-3-carboxanilides. *J. Med. Chem.* **19**(1), 172-173 (1976) [*Chem. Abstr.* **84**-38666u (1976)].
- 4) Merchant, J. R., Hakim, M. A., Pillay, K. S. and Patells, J. R.: Synthesis and reaction of some pyrrolidinediones. *J. Med. Chem.* **14**(12), 1239-1242 (1971) [*Chem. Abstr.* **76**-81640c (1972)].
- 5) Sano, T. and Tsuda, Y.: Syntheses of Erythrina and Related Alkaloids. *J. Synthetic Org. Chem. Japan*, **46**(1), 49-65 (1988).
- 6) Bae, K. H. and Seo, W. J.: Synthesis of 7,8-Dioxo-*A*-norerythrinan. *Yakhak Hoeji*, **38**(1), 86-90 (1994).
- 7) Kwon, S. K., Park, M. S., and Seo, W. J.: Asymmetric Synthesis of (3a*R*\*,6a*S*\*)-6a-Hydroxy-cyclopenta[*b*]pyrrole-3a-carboxylate and Determination of Its Stereostructure *via* NMR Spectrum. *Yakhak Hoeji* **38**(5), 544-554 (1994). Other references are cited therein.
- 8) Mislow, K. and Raban, H.: Stereoisomeric Relationships of Groups in Molecules, in *Topics in Stereochemistry*, vol. I, Eds. Allinger, N. L. and Eliel, E. L. Interscience Publishers, N. Y., pp. 1-38 (1967).
- 9) Seo, W. J., Jung, C. H., Choi, S. J., Park, Y. K., Kim, T. H. and Lee, S. K.: Synthesis of Octahydro-2,3-dioxo-cyclopenta[*b*]pyrrole-3a-carboxylates by Nucleophilic Addition to *N*-Acylium. *J. Korean Chem. Soc.*, **38**(12), 908-914 (1994).
- 10) March, J.: *Advanced Organic Chemistry*, 2nd ed., McGraw-Hill Kogakusha, Ltd., Tokyo, p. 119 (1977).
- 11) Carey, F. A. and Sundberg, R. J.: *Advanced Organic Chemistry*, Part A: Structure and Mechanisms, 3rd ed., Plenum Press, N. Y., pp. 117-178 (1990).
- 12) Parker, D.: NMR Determination of Enantiomeric Purity. *Chem. Rev.* **91**(7), 1441-1457 (1991).