

6, 6-Dichlorobicyclo [3, 1, 0] hexane-3-carboxylic acid의 합성과 분석

이 광 수* · 양 재 건
단국대학교 화학과
(2000. 3. 27 접수)

Synthesis and Analysis of 6, 6-dichlorobicyclo [3, 1, 0] hexane-3-carboxylic Acid

Kwang-Soo Lee* and Jae-Kun Yang

Department of Chemistry, Dankook University, Seoul 140-714, Korea
(Received March 27, 2000)

요 약: 6, 6-Dichlorobicyclo [3, 1, 0] hexane-3-carboxylic acid를 phase transfer catalyst (PTC)로 benzyl triethylamine chloride (BTEA.Cl)를 사용하여 3-cyclopentenecarboxylic acid로부터 합성하였다. ^1H NMR과 ^{13}C NMR 분석을 통하여 이 화합물은 boat-like conformation을 갖는 것으로 나타났고 carboxyl group은 trans로 존재하는 것으로 나타났다.

Abstract: 6, 6-Dichlorobicyclo [3, 1, 0] hexane-3-carboxylic acid was synthesized by dichlorocarbene addition into 3-cyclopentenecarboxylic acid using BTEA.Cl as phase transfer catalyst. ^1H NMR and ^{13}C NMR data analyst showed that this compound had boat-like conformation and carboxyl group existed as trans form.

Key words: dichlorocarbene addition, PTC, ^{13}C NMR

1. 서 론

Cyclic hydrocarbon compound에서의 ring strain은 sp^3 hybridized carbon이 갖는 109.5° 의 결합각 때문에 ring size가 상대적으로 작은 cyclopropane에서는 그 값이 27.6 Kcal/mol로 크며, cyclohexane에서는 0 Kcal/mol로 최소로 나타나고, ring size가 그 이상이 되면 다시 커지는 경향이 있다. 이와 같은 ring strain은 cyclopropane과 cyclobutane인 경우는 C-C bond angle이 sp^3 hybridized carbon이 갖는 결합각보다 훨

씬 작기 때문에 생긴 angle strain 때문이고, cycloheptane이나 이보다 더 큰 ring size의 경우는 인접해 있는 hydrogens에 의해 생기는 torsional effects로 설명되어진다. cyclohexane의 경우에는 boat form보다는 chair form을 갖게되면서 이러한 angle strain이나 torsional effects가 없는 안정된 conformation을 갖는다.

Bicyclo [3, 1, 0] hexane은 highly ring strained cyclopropane ring과 비교적 안정한 형태인 cyclopentane ring (6.5 Kcal/mol의 ring strain energy)¹을 함께 갖고 있으며, 이 화합물의 conformation은 인접해 있는 hydrogen atoms간의 작용으로 생기는 torsional forces와 ring strain간의 영향에 의하여 결정이 되어지며² cyclohexane의 경우에는 달리 Fig. 1에서 나타난 것과 같이 boat form을 갖는 것으로 알려져 있다. Bicyclo

* Corresponding author
Phone : +82-(0)31-269-2930 Fax : +82-(0)2-792-9269
E-mail : lks2920@hanmail.net

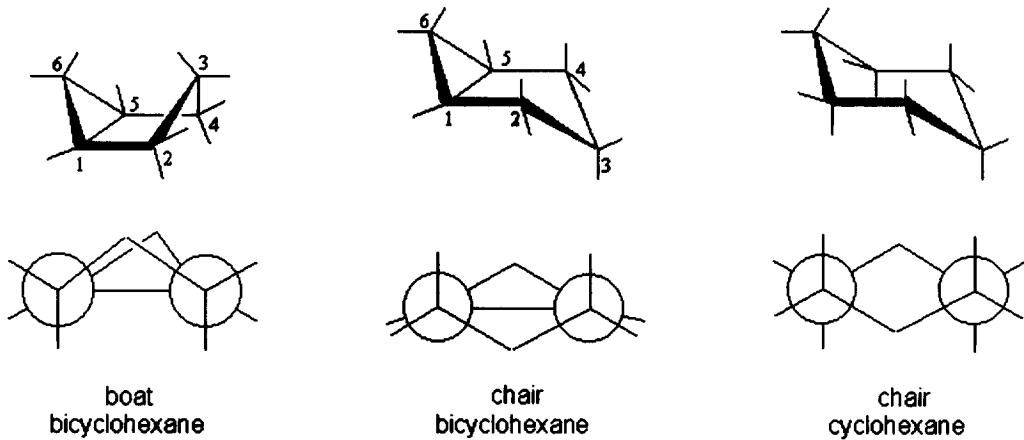


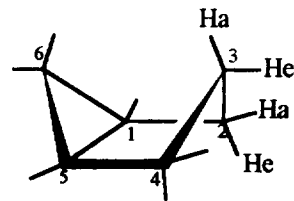
Fig. 1. Comparison of bicyclo [3, 1, 0] hexane and Cyclohexane conformation.

[3, 1, 0] hexane의 경우에는 C_1 과 C_5 사이에 새로운 결합이 형성되고 이로 인하여 chair-like conformation을 갖는 경우에는 C_1 과 C_2 그리고 C_4 와 C_5 에 있는 hydrogens가 eclipsing한 형태를 갖게 되어 torsional forces가 증가되는 형태로 되고 이러한 torsional forces는 boat-like conformation이 되면 보다 더 안정한 형태인 staggered orientation이 되면서 사라지게 된다.

Boat conformation의 경우에는 C_3 와 C_6 에 치환기로 치환되어져 있으면 cis-or trans-form이 가능하고 3-bicyclo [3, 1, 0] hexyl alcohol, tosylate, and acetate의 경우에는 cis or trans isomers가 있는 것으로 알려져 있고 이러한 cis or trans isomers는 NMR 분석에서 trans의 경우에는 $J_{2a, 3a}$ and $J_{2e, 3a}$ 의 coupling constant가 비교적 큰 것으로 나타나고, cis의 경우는 $J_{2a, 3a}$ and $J_{2e, 3a}$ 의 coupling constant는 아주 작은 반면에 $J_{2e, 3e}$ 는 큰 것으로 나타난다.³

또한 bicyclo [3, 1, 0] hexane template에서 만들어지는 carbocyclic nucleosides와 관련된 연구가 활발히 진행되고 있으며⁴ 이들의 경우에도 bicyclo [3, 1, 0] hexane은 boat conformation을 갖는 것으로 나타나고 있다.⁵

본 연구는 phase transfer catalysis하는 방법을 사용하여 3-cyclopentenecarboxylic acid에 dichlorocarbene을 첨가시켜서 C_3 와 C_6 에 각각 치환기를 갖는 6, 6-dichlorobicyclo [3, 1, 0] hexane-3-carboxylic acid를 합성하고, 이 화합물에 대한 원소분석, 1H NMR, ^{13}C NMR 그리고 GC-MS spectrum을 토대로 이 화합물이



갖는 conformation을 제시하고자 한다.

2. 실험

2.1. 시약 및 기기

본 실험에 사용된 diethyl malonate, pyridine, 에탄올은 Aldrich회사제 특급 및 일급시약으로 더 이상의 정제 없이 사용하였다. Na metal은 Aldrich회사제 A.C.S reagent를 사용하였다. Thionyl chloride는 대정 화학의 technical grade급 시약을 50.0 g의 thionyl chloride와 10 ml의 quinoline의 비율로 혼합한 후에 simple distillation의 방법으로 drying tube가 연결된 flask에서 75-80°C 부분만을 모아서 더 이상의 증류 없이 사용하였다. Aldrich회사에서 구입한 일급시약인 2-butene-1, 4-diol은 yellow색깔을 나타내어서 감압 증류하여 116-120°C에서 모아진 맑은 용액만을 사용하였다. Chloroform은 stabilizer로 첨가된 ethyl alc.을 제거하기 위해서 chloroform부피의 반에 해당하는 증류수로 여러 번 shake한 후에 분리된 chloroform은

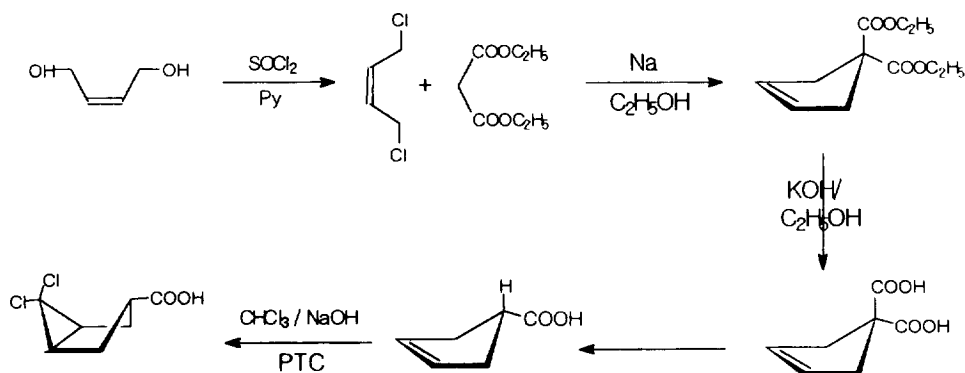
anhydrous calcium chloride에서 최소한 24 hr 건조시켰고, simple distillation으로 60-62°C에서 얻어진 부분만을 모아서 사용하였다. 나머지 시약들은 1급 이상의 시약들로 별다른 정제 없이 그대로 사용하였다.

합성된 화합물의 분석은 Bruker WH-500 FT-NMR Spectrometer (operating at 500 Mhz)와 Bruker AM300 FT-NMR (operating at 300 Mhz)을 병행하여 사용하였고 ¹H NMR은 H, H cosy spectrum으로 수소들간의 상관관계를 알아보았으며, ¹³C NMR은 DEPT technique

를 이용하여 CH, CH₂, CH₃의 구별을 용이하게 하였고 mass spectrum은 Varian Saturn (II) GC-MS Spectrometer를 사용하여 화합물의 확인을 도왔다.

2.2. 6,6-Dichlorobicyclo[3,1,0]hexane-3-carboxylic acid의 합성

1,4-dichloro-2-butene은 Bobitt and Amundsen⁶의 방법으로 합성하였고 감압 하에서 증류하여 83-85°C (at 80 mm)부분만을 모아서 IR과 NMR분석을 통하여



Scheme 1. Synthesis of 6,6-dichlorobicyclo[3,1,0]hexane-3-carboxylic acid.

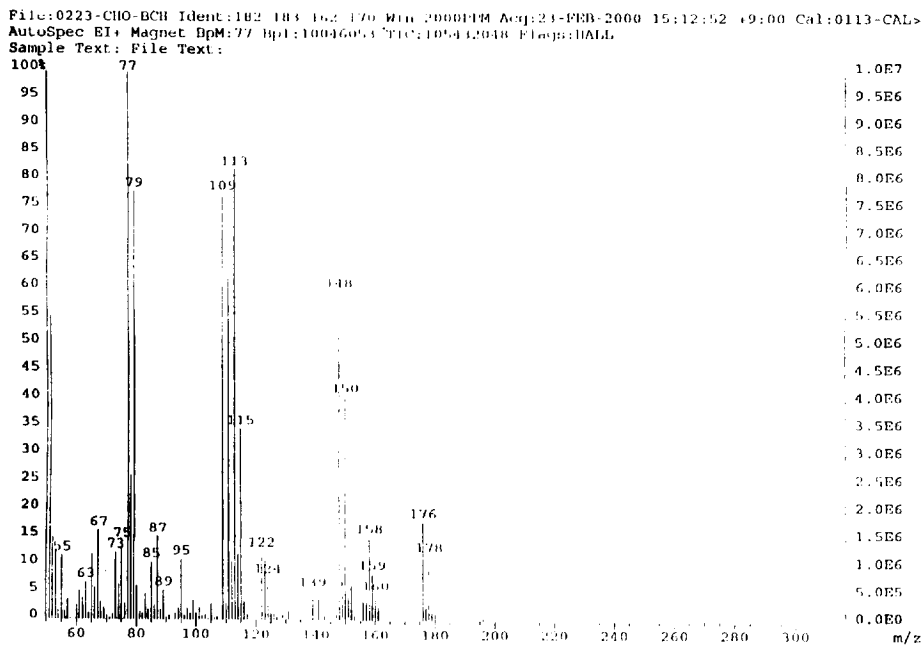


Fig. 2. GC-MS spectrum of 6,6-dichlorobicyclo[3,1,0]hexane-3-carboxylic acid.

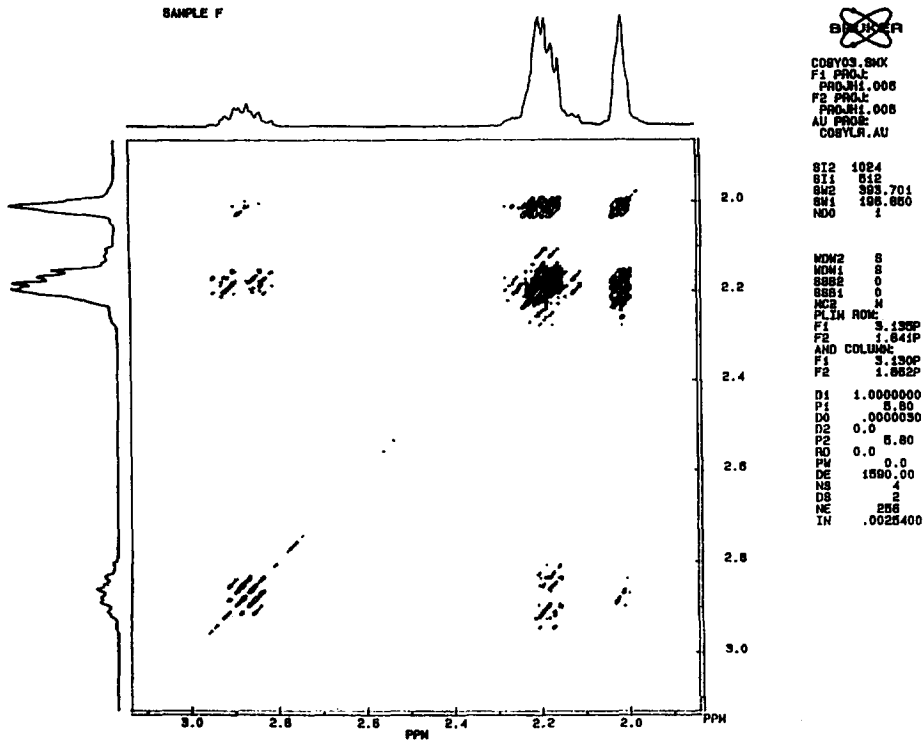


Fig. 3. H, H COSY spectrum (operating at 300 Mhz) of 6,6-dichlorobicyclo [3, 1,0] hexane-3-carboxylic acid.

확인하였다. 3-cyclopentenecarboxylic acid는 Murdock and Angier⁷의 방법으로 합성하였고 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, 그리고 GC-MS로 분석하였다. 분석 결과는 Amundsen의 결과와 일치함을 보였고 더 이상의 정제 과정없이 본 실험에 사용하였다.

Dropping funnel, thermometer, condenser 그리고 mechanical stirrer가 장치된 four neck round bottom flask를 Dewar flask에 넣고 ice-salt로 채운 뒤에 33 g의 NaOH와 50 ml의 증류수를 넣고 저어서 용액이 충분히 냉각되면 (0-3°C) 0.114 g의 BTEA.Cl를 넣고 저어주었다. 미리 차잠계 (0-3°C)해 둔 chloroform (30 ml, 0.38 mol) 용액 속에 담겨진 3-cyclopentenecarboxylic acid (6.048 g, 0.054 mol)를 dropping funnel에 옮기고 mechanical stirrer로 저어주면서 빠른 속도로 혼합시켰다. 이때 온도가 상승하면, 3분 이내에 3°C 이하로 떨어뜨려 주었다. 가끔 반응물이 너무 딱딱하게 변하여 mechanical stirrer가 작동하지 않으면 Dewar flask를 제거하여 온도를 상승시키고 온도가 상승함에 따라서 반응물이 끈끈하게 변하고 stirrer가 다시 작동하

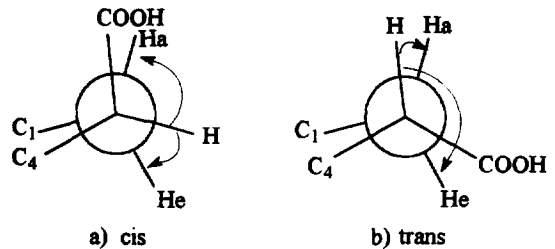


Fig. 4. Newman Projections of 6,6-dichlorobicyclo [3, 1,0] hexane-3-carboxylic acid. The sketches represent projections along the C₃-C₂ bond, with C₃ in front.

게 된다. 가능한 온도를 0-3°C로 유지시켜 주면서 12 hr 동안 저어주었다. 이 후에 Dewar flask 제거하고 상온에서 24 hr 더 저어주었다. 처음에 사용한 증류수 부피만큼의 증류수를 가한 뒤에 ether (100 ml)로 여러 번 추출한 다음, 남은 용액은 ice bath에서 congo red indicator paper에서 산성이 될 때까지 6 N-HCl를 넣었다. 산성이 된 용액은 ether로 여러 번 추출하였고,

모아진 ether 용액은 $MgSO_4$ 에서 건조시킨 후에 solvent는 rotary evaporator에서 제거하였다. 남은 용액은 냉장에서 결정화를 시켰고, 여기서 얻어진 결정은 glass filter에서 감압하에 여과를 하였다. 여과된 결정은 최소한의 ethyl alc.에 용해시킨 다음에 증류수를 조금씩 첨가하여 백색의 연모형 입자를 얻었고 이를 glass filter에 여과하였다. 수득율은 ~52%이었다.

Mass: 194 (M^+)

IR (NaCl, neat, cm^{-1}): 3,300-3,000, 1,689.8, 1,242.3, 810.2, 792.8

1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm); 2.21 (2H, m), 2.35 (4H, m), 3.03 (1H, q)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ (ppm); 31.36 (C_2 and C_4 , t),

32.26 (C_1 and C_5 , d), 43.65 (C_3 , d), 66.92 (C_6 , s), 181.41 (carboxyl group, s)

2.3. 화합물의 분석

위에서 얻어진 화합물의 탄소, 수소, 염소의 elemental analysis는 Guelph Chemical Laboratories Ltd.에 분석을 의뢰하였고 그 결과는 아래 Table 1에 나타내었다.

3. 결과 및 고찰

GC-MS에서 분석된 이 화합물의 spectrum은 Fig. 2에 나타내었다. 자연계에 존재하는 염소와 산소원자에

Table 1. Element analysis of 6,6-dichlorobicyclo[3,1,0]hexane-3-carboxylic acid

Compound	Calcd, %			Found, %		
	C	H	Cl	C	H	Cl
6,6-dichlorobicyclo[3,1,0]hexane-3-carboxylic acid	43.10	4.14	36.35	43.70	4.11	36.90

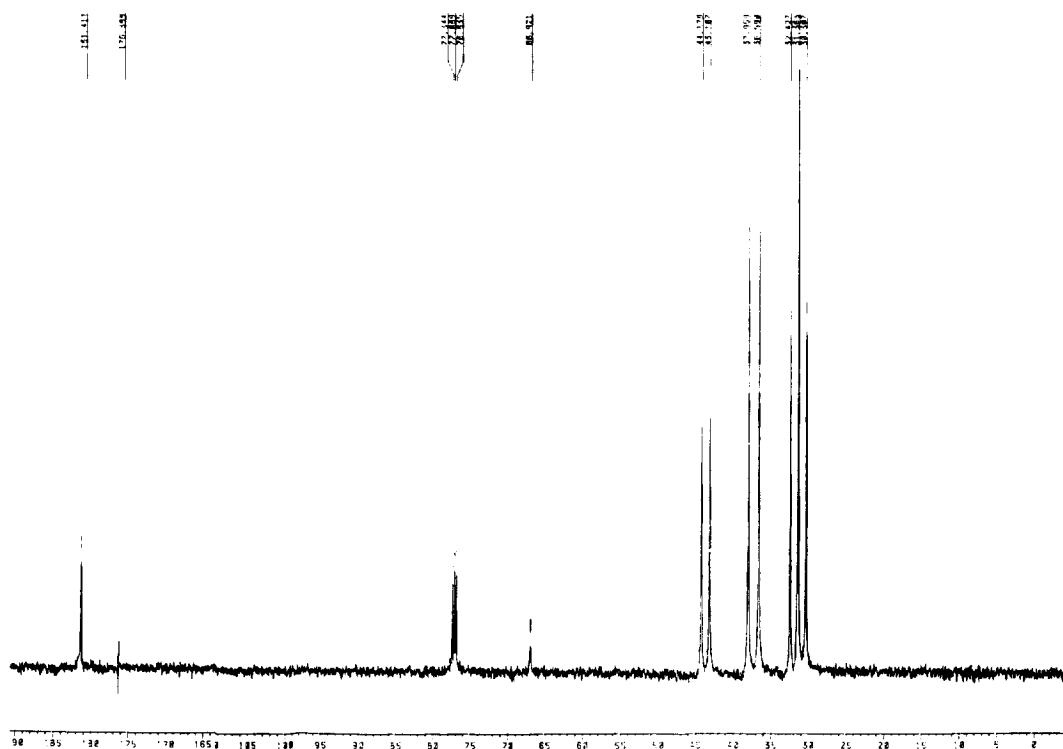


Fig. 5. ^{13}C gated decoupling spectrum (operating at 500 Mhz) of 6,6-dichlorobicyclo[3,1,0]hexane-3-carboxylic acid.

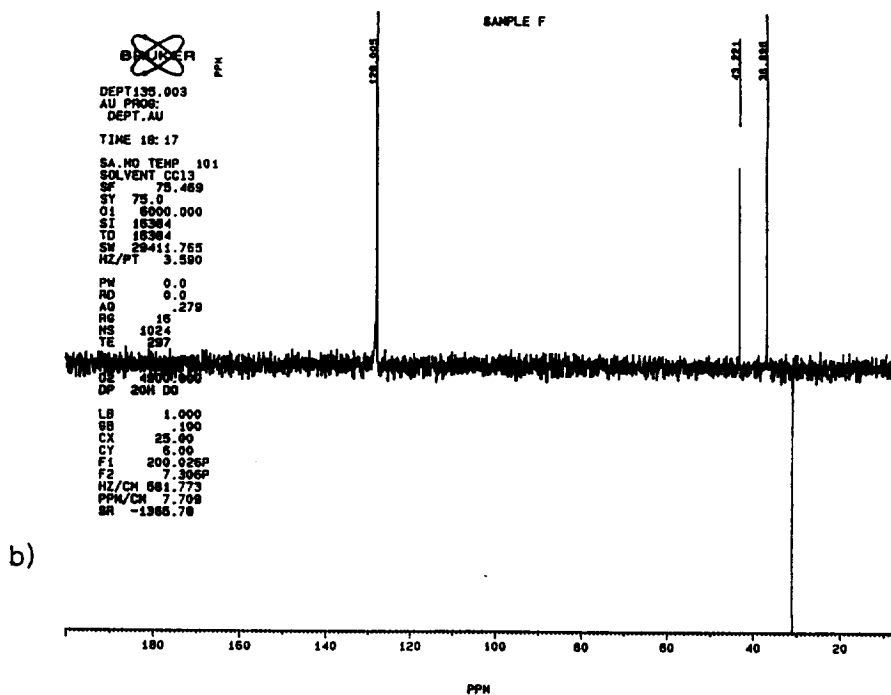
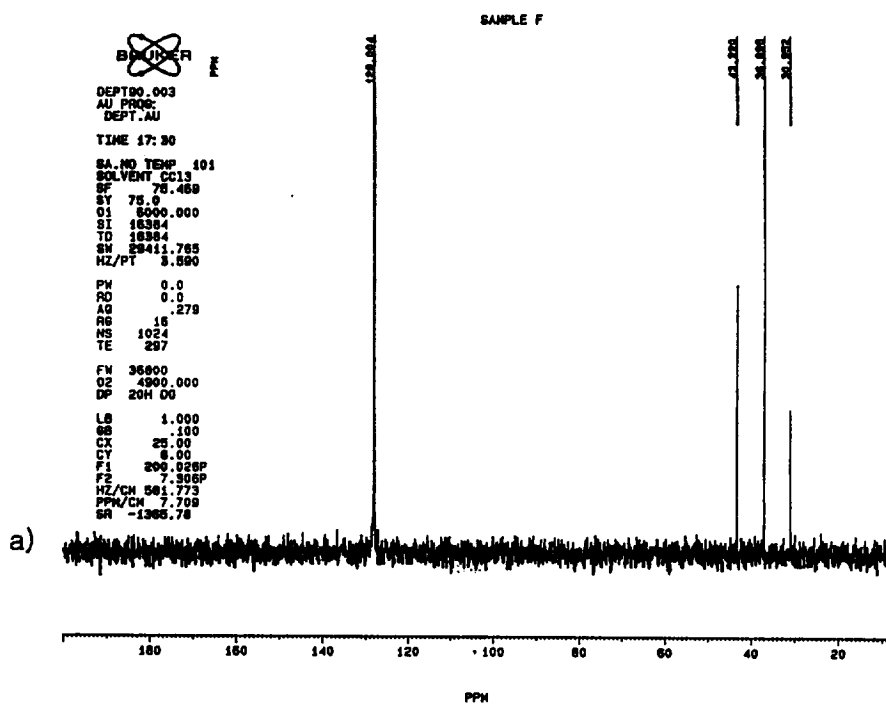


Fig. 6. ^{13}C spectra of 6,6-dichlorobicyclo[3,1,0]hexane-3-carboxylic acid; a) broadband ^1H decoupled spectrum; b) CH_3 and CH signals positive, CH_2 signal negative.

있어서 isotope는 염소의 경우에는 ^{35}Cl 100에 대하여 ^{37}Cl 은 32.5이며, 산소의 경우에는 ^{16}O 100에 대하여 ^{18}O 는 0.20으로 M(194)와 M+2(196)의 intensity비는 100 : 65.70 (calc.), 100 : 63.5 (exp.)로 나타났다. M(194)와 M(196)에서의 molecular ion peak가 약하게 나타나는 것은 carbon수가 비교적 많은 halogen compounds에서 chloride compounds가 갖는 일반적인 pattern으로 M+4의 peak는 거의 나타나지 않음을 보인다. m/e가 148, 150, 152에서는 분자 이온에서 조각화 되어 2개의 염소가 잔존하는 이온에 해당하며, 그 다음에 염소가 한 원자 떨어져 나간 이온인 m/e 113도 관찰되었다. 그리고 alkyl halide 화합물에서 나타나는 HCl의 조각화에 의한 peak이 m/e 77 (113-HCl)에서 보여진다.

^1H NMR spectrum은 $\delta = 2.21$ ppm에서 multiplet (H-C₁-C₅-H, 2 H), $\delta = 2.35$ ppm에서 complex multiplet (-CH₂-, 4 H), $\delta = 3.03$ ppm에서 quintet (C₃-H, 1 H)를 보인다. 이들 수소들간의 연관 관계성은 Fig. 3에서와 같이 C₁-C₂-C₃임을 알 수 있다. $\delta = 3.03$ ppm (C₃-H)에서 보여지는 coupling constant는 8.67-8.97 Hz로 carboxyl group이 cis로 존재한다면 Fig. 4의 a)에서 보여주는 것과 같이 C₃-H와 인접한 탄소의 H_a or H_c와의 dihedral angle은 50-60°를 이루며 이러한 경우라면 coupling constant는 3-5 Hz이거나 10-15 Hz로 예상이 되나 실험에서 얻어진 coupling constant는 8.97과 8.70 Hz로 Fig. 4의 b)에서 보여주는 것과 같이 carboxylic group이 trans로 위치해 있음을 알 수 있다. 또한 이 화합물이 cyclohexane과 같이 chairform을 갖는다면 carboxyl group이 trans 위치에 있는 상태에서는 dihedral angle이 Fig. 4의 a)와 유사한 경우가 되어진다. 이러한 dihedral angles와 coupling constant와의 관계에 관한 연구가 있었고^{8,9} 여기서도 70-110°의 dihedral angle은 작은 coupling constants (0-3 Hz)를 갖고, 반면에 angle의 값이 0-30° 혹은 150-180°인 경우에는 6 Hz 보다 큰 것으로 나타났다.

^{13}C NMR spectra는 ^1H decoupling과 ^1H gated-decoupling technique 두 방법으로 data를 얻었으며 ^{13}C NMR spectrum의 결과는 Fig. 5에서 보여지는 것과 같이 triplet centered at $\delta = 31.36$ ppm (C₂, C₄), doublet centered at $\delta = 37.26$ ppm (C₁, C₅), doublet centered at $\delta = 43.64$ ppm (C₃), singlet at $\delta = 66.92$ ppm (C₆), 그리고 singlet at $\delta = 181.40$ ppm (carboxyl group)으로 DEPT

technique (Fig. 6)와 일치함을 알 수 있다. 특히 $\delta = 66.92$ ppm에서 나타나는 C₆의 peak는 gem-halide 영향으로 매우 약해서 Bruker AM300 FT-NMR operating at 300 Mhz에서는 나타나지 않았으나 FT-NMR operating at 500 Mhz에서는 비교적 선명하게 나타남을 보였다.

4. 결 론

3-cyclopentenecarboxylic acid에 dichlorocarbene의 첨가 반응은 dichlorocarbene 탄소 원자가 singlet or triplet state의 어떠한 상태에서 결합이 진행되어지더라도 C₆의 염소 원자와 C₃의 carboxyl group간의 steric hindrance or charge repulsion 때문에 cis를 형성하기는 쉽지가 않고, 또 ^1H NMR에서 보는 것과 같이 C₃-H와 인접해 있는 탄소의 수소들과 갖는 coupling constant가 Dreiding models에서 사용되어지는 C₁-C₂-C₄-C₅와 C₂-C₃-C₄ planes 사이에 이루는 각이 30°가 사용되었을 때 얻어진 ~7.5와 근접한 값으로 trans form으로 존재함을 알 수 있다.

참고문헌

1. A. C. Legon, *Chem. Rev.*, **80**, 231-262 (1980).
2. J. M. Tedder and J. C. Walton, "Advances in Free Radical Chemistry", Williams, G. H. Ed.; Heyden & Sons, Inc.; Philadelphia, PA, p. 155-180 (1980).
3. S. Winstein, E. C. Friedrich, R. Baker and Y. I. Lin, *Tetrahedron suppl.*, **8**(2), 621 (1966).
4. a) M. A. Siddiqui, Jr. H. Ford, C. George and V. E. Marquez, *Nucleosides Nucleotides*, **15**, 235 (1996).
b) V. E. Marquez, A. Ezzitouni, M. A. Siddiqui, P. Russ, H. Ikeda and C. George, *Nucleosides Nucleotides*, **16**, 1431 (1997).
5. A. Krief, T. Ollevier, D. Swinnen, B. Norberg, G. Baudoux and G. Evrard, *Acta Cryst.*, **C54**, 392 (1998).
6. J. M. Bibbitt, L. H. Amundsen and R. I. Steiner, *J. Org. Chem.*, **25**, 2230 (1960).
7. K. C. Murdock and R. B. Angier, *J. Org. Chem.*, **27**, 2395 (1962).
8. H. E. Smith, J. C. D. Brand, E. H. Massay and L. J. Durham, *J. Org. Chem.*, **31**, 690 (1966).
9. M. F. Grostic, D. J. Duchamp and C. G. Chidester J. *Org. Chem.*, **36**, 2929 (1971).