

## (3aR\*,6aS\*)-6a-Hydroxy-cyclopenta[b]pyrrole-3a-carboxylate의 부제합성 및 NMR 스펙트럼을 통한 입체구조의 결정

권순경 · 박명숙 · 서원준\*\*  
덕성여자대학교 약학대학, \*국방과학연구소  
(Received July 5, 1994)

### (3aR\*,6aS\*)-6a-Hydroxy-Asymmetric Synthesis of cyclopenta[b]pyrrole-3a-carboxylate and Determination of Its Stereostructure via NMR Spectrum

Soon-Kyoung Kwon, Myoung-Suk Park and Won-Jun Seo\*\*  
College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea  
\*Agency for Defense Development, P.O. Box 35, Yusung, Taejeon 305-600, Korea

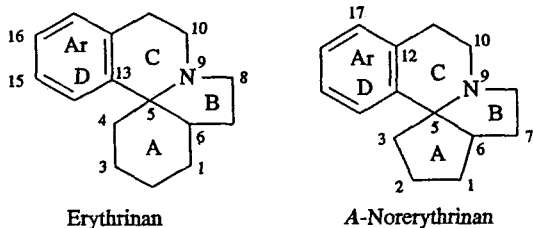
**Abstract**—Pyrrolidine-2,3-dione derivative **A** was synthesized from oxalylation of chiral enamine **Ba**. The stereostructure of its major diastereomer (**A<sub>maj</sub>**) was determined as octahydro-2,3-dioxo-6aS-hydroxy-1-(1S-methoxycarbonyl-2-phenylethyl)-cyclopenta[b]pyrrole-3aR-carboxylic acid ethyl ester **Aa** by means of NMR spectrum. This result implied that the asymmetric carbon-carbon bond forming reaction occurred preferentially at the β-face of **Ba**.

**Keywords** □ (3aR\*,6aS\*)-Octahydro-2,3-dioxo-6a-hydroxy-cyclopenta[b]pyrrole-3a-carboxylate, chiral enamine, asymmetric oxalylation, diastereotopic, anisotropy, A-norerythrinan.

Enamine<sup>1)</sup>을 경유하는 β-keto ester의 α-alkyl화는 유기약품합성에 있어서 기본적인 탄소-탄소 결합형성반응이며, 이의 부제합성<sup>2)</sup>은 현대화학의 매력적인 분야 중의 하나이다.

저자 등은, 경구투여용 근이완제 등으로 사용되는 erythrinan 알칼로이드의 A환이 5원환인 A-norerythrinan계 화합물에 관하여 연구<sup>3)</sup>하는 과정에서, Scheme I과 같이, 천연 아미노산인 L-phenylalanine (L-Phe)을 부제원<sup>4)</sup>으로 한 cyclopentanone(C)계

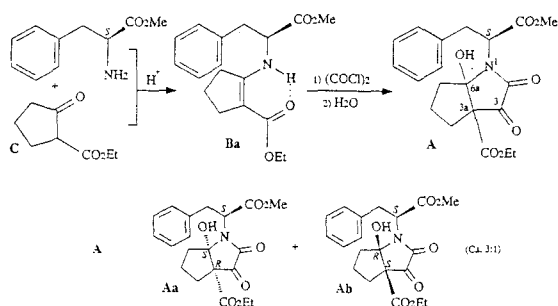
enamine(**Ba**)에 oxalyl chloride로 탄소 2 단위를 도입시킨 결과, perhydro-cyclopenta[b]pyrrole-2,3-dione(**A**)를 **Aa**, **Ab**와 같은 광학활성 부분입체이성질체(diastereomer)의 혼합물로 얻을 수 있었으며, 주 이성체(**A<sub>maj</sub>**)의 <sup>1</sup>H-NMR (PMR) 스펙트럼 등으로부터 그 입체구조가 octahydro-2,3-dioxo-6aS-hydroxy-1-(1S-methoxycarbonyl-2-phenyl ethyl)-cyclopenta[b]pyrrole-3aR-carboxylic acid ethyl ester(**Aa**)라고 결정할 수 있었기에 보고하고자 한다.



#### 실험방법

기기 및 시약—본 실험에 사용한 시약들은 Aldrich사 및 Wako사의 시판 특급 또는 일급품이었다. 용점은 Thomas Capillary Melting Point Apparatus를 사용하여 측정한 미보정치이며, IR 스펙트럼은 Brucker IFS 88 Spectrophotometer로, NMR 스펙트럼은 TMS를 표준물질로 하여 Brucker AC200

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.



Scheme I—Synthesis of Perhydro-cyclopenta[b]pyrrole-2,3-dione (A).

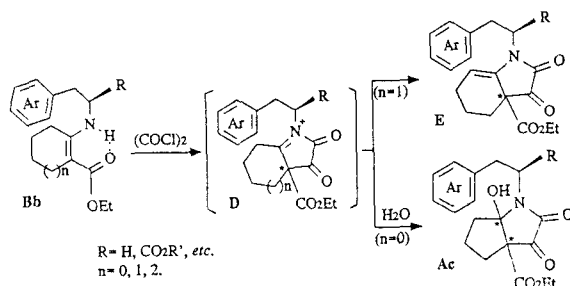
FT-NMR(200 MHz) Spectrometer로 측정하였다. Column chromatography(CC)는 silica gel 60(70~230 mesh)을 사용하였다.

**주이성체(A<sub>maj</sub>)의 합성**—L-Phe로부터 합성<sup>6)</sup>한 L-PheOMe<sup>7)</sup> (1.1 g, 6.1 mmol) 및 *p*-toluenesulfonic acid(0.1 g, 0.6 mmol)를 ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate(C, 1.0 g, 6.4 mmol)의 benzene 용액(100 ml)에 넣고 6시간 환류시켜 얻은 enamine 용액<sup>2-3)</sup>에, oxalyl chloride(0.8 g, 6.3 mmol)를 빙랭 하에서 서서히 적가하여 30분 교반, 포화 식염수를 넣고 실온에서 30분 교반한 뒤 얻은 유기용매층을 감압농축한 다음, silica gel(60g), benzene : ethyl acetate = 5 : 1의 CC 조건에서 부분입체이성질체의 혼합물 분획(A<sub>maj</sub> : A<sub>min</sub> ≈ 3 : 1)을 얻었다. 이 분획을 다시 동일한 조건으로 수회 재분리하여 얻은 주 이성체(A<sub>maj</sub>)를 benzene : petroleum benzin = 5 : 2(4 ml)로 재결정하여, 0.5 g(수득율 21%)의 백색 단침상 결정을 얻었다.

mp; 118-119°C.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ; 7.4~7.1(5H, m, Ar), 4.40(1H, dd, *J* = 12, 4, N-C(S)H), 4.28(1H, ABX<sub>3</sub> dq, *J* = |11|, 7, CO<sub>2</sub>CH(H)Me), ≈ 4.20(1H, br s, OH), 4.18(1H, ABX<sub>3</sub> dq, *J* = |11|, 7, CO<sub>2</sub>CH(H)Me), 3.90(3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.87(1H, dd, *J* = 14, 12, Ar-CH<sub>R</sub>), 3.51(1H, dd, *J* = 14, 4, Ar-CH<sub>S</sub>), 2.34(1H, dt, *J* = 6, 13, H<sub>R</sub>-4), 2.02(1H, dd, *J* = 13, 6, H<sub>S</sub>-4), 1.44(1H, dt, *J* = 7, 13, H<sub>S</sub>-6), 1.28(3H, t, *J* = 7, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), ≈ 1.24(1H, m, H<sub>S</sub>-5), 0.90(1H, dd, *J* = 13, 6, H<sub>R</sub>-6), ≈ 0.26(1H, m, H<sub>R</sub>-5).

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ; 195.9(C3), 170.7(CO<sub>2</sub>Me), 166.2(CO<sub>2</sub>Et), 159.2(C3), 137.2(Ar), 129.2(Ar), 128.8(Ar), 127.3(Ar), 96.7(C6a), 65.5(C3a), 62.6(CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>



Scheme II—Synthetic Procedure of Pyrrole-2,3-diones.

Me), 58.6(N-CH), 53.6(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 36.1(C6), 32.8(Ar-CH<sub>2</sub>), 32.2(C4), 21.3(C5), 14.0(CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>; 3273(br, OH), 1767(ketone), 1741(ester), 1693(amide).

### 실험결과 및 고찰

**반응 생성물**—L-Phe 계열의 ester와 cycloalkane계 ester의 enamine(Bb)에 oxalyl chloride를 반응시키면(Scheme II), *N*-acyl화 및 *C*-acyl화가 일어나서 *N*-acyliminium(D)체<sup>8)</sup>가 얻어지며, D는 불안정하기 때문에, A환이 6원환인 erythrinan의 합성 중간체 경우에는 cyclohexane 고리로 부터 탈proton화되어 *exo*-ene의 pyrroledione E를 생성하지만, 2개의 5원환이 접합된 본 cyclopenta[b]pyrroledione의 경우에는 입체구조의 strain이나 견고성(rigidity)으로 인하여 H-6의 탈proton화보다는 친핵체에 의한 C6a 위치에서의 부가(Ac)가 일어나고, 그 도입은 C3a-ester와 *cis*관계로 이루어진다.<sup>3)</sup> 따라서, 본 실험의 결과로 생성된 *cis* 부분입체 이성체는 (3aR, 6aS)와 (3aS, 6aR)의 구조를 가진 Aa와 Ab이다. 그러나, 주/부 이성체의 비율은, 반응 후처리(work-up) 혼합물의 PMR 스펙트럼 상 3.90 ppm과 3.81 ppm의 methyl ester singlet 및 1.28 ppm과 1.15 ppm의 methyl triplet의 비교로부터 약 3 : 1임을 알았으나, A<sub>maj</sub>나 A<sub>min</sub> 중 어느 쪽이 Aa인지 Ab인지는 판단할 방법이 없었다.

일반적으로 enamine의 acyl화에는 생성되는 염산을 제거하기 위한 목적 등으로 Et<sub>3</sub>N과 같은 약염기를 미리 첨가<sup>9-10)</sup>시켜준다. 그러나, 본실험의 경우에는, A의 수득율 및 이성체 비율(de)이 약간 저하되는 경향<sup>11)</sup>을 보였기 때문에 Et<sub>3</sub>N을 사용하지 않았으며, enamine Ba를 분리하여 A를 합성한 경우나 Ba의

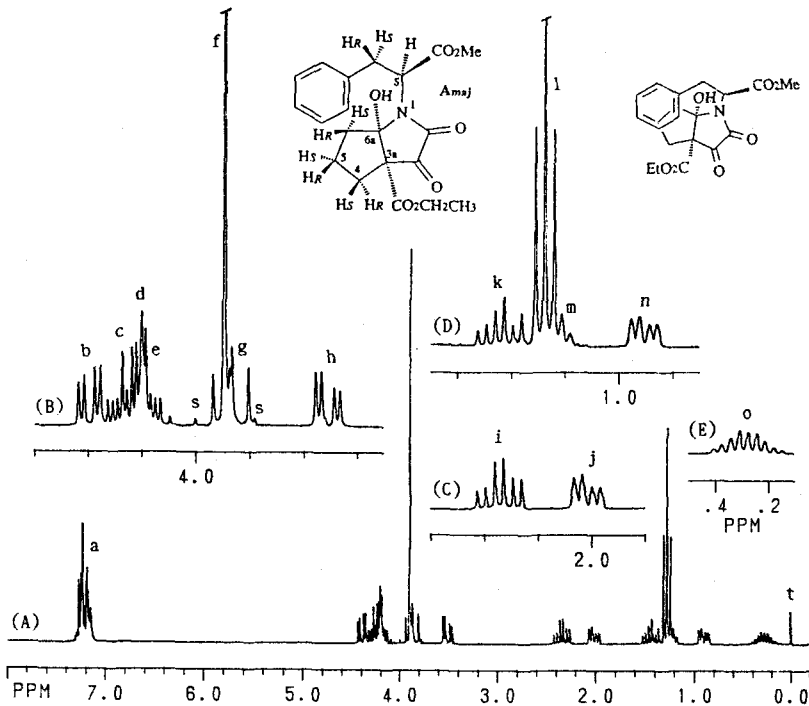


Fig. 1— $^1\text{H-NMR}$  spectrum for  $A_{\text{maj}}$ .

(B)-(E): Partial spectra of (A). s: Side band of peak f. t: TMS.

분리없이 직접 반응액에 oxalyl chloride를 넣어 반응시킨 경우나 실험 결과에는 큰 차이가 없었다.

이들 이성체를 CC로 분리를 시도하는 과정에서, 주 생성물은 결정이 되기 쉬운 화합물인 반면에 부 생성물은 결정이 되기 어렵다는 것을 알고, 수차에 걸친 CC로부터 부 이성체를 가능한 한 제거한 다음, 재결정을 통하여 백색 침상 결정의  $A_{\text{maj}}$ 를 얻어 스펙트럼을 측정하였다.

그러나, 스펙트럼 상 깨끗한  $A_{\text{maj}}$ 라 하더라도, TLC나 CC에 다시 적용하였을 때에는 keto-ester C의 흔적을 인정할 수 있었기 때문에,<sup>11)</sup> 가능한 한 silica gel과의 접촉을 짧게하여 A의 부분분해를 최소화하는 것이 바람직하다고 본다.

**$^1\text{H-NMR}$  스펙트럼 상의 특징**— $\text{CDCl}_3$ 로 측정한 주 이성체의 PMR 스펙트럼(Fig. 1)에서, 방향환의 5H가 7.4~7.1 ppm에서 multiplet(peak a)로, methyl ester의 methyl이 3.90 ppm에서 singlet(f)로, ethyl ester의 methyl이 1.28 ppm에서 triplet(l)로 나타났으며,  $\text{D}_2\text{O}$ 로 치환되는 OH broad singlet(d)이 ethyl

ester의 methylene peak(c,e)와 겹쳐서 나타났다.

나머지 지방족 탄화수소 중, phenethyl 부분에는 4.5~3.4 ppm 사이에서, 5원환에 결합된 6개 수소의 signal들은 2.5~0.1 ppm 사이에서 각각 분리되어 나타났다.

특히, 0.3 ppm 부근의 1H multiplet(o)는 H-5로, 그 peak 분열 모양이 methanoindanone F의  $\text{H}_{\text{exo-2}}$  경우<sup>12)</sup>와 꼭 같았다. 한편, 부 이성체( $A_{\text{min}}$ )에 있어서는 1 ppm 이하에서 signal이 전혀 없었다. 이렇게 보통 유기화합물의 경우에도 흔히 나타나지 않는 범위에서 o와 같은 peak를 보인 것은, 이 수소 부근에 고자장 이동(upfield-shift)을 일으킬 수 있는 어떤 치환기가 배치되어 있음을 뜻하는 것으로, 이 경우에 있어서는 후술하는 바와 같이 phenyl기의 방향환 평면에 의한 이방성(anisotropy) 효과<sup>13-14)</sup>가 제일 유력하다.

그러므로,  $A_{\text{maj}}$ 는 peak n이나 o 등의 수소가 고자장 이동을 받는 입체배치이며,  $A_{\text{min}}$ 의 경우에는 이러한 효과를 일으키는 치환기와 조금 떨어져있는 입체 구조를 취하는 화합물임이 분명하다. 이러한 현상은

Ad와 Ae의 주생성물에 있어서도 Fig. 2에 나타낸 바와 같이, 모두  $A_{maj}$ 에 비해 약간 저자장인 0.4 ppm 근처에 Fig. 1의 signal o와 동일한 분열상을 가진 peak로 나

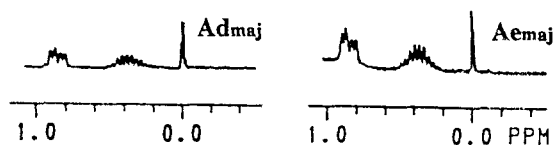


Fig. 2—Anisotropic partial PMR spectra of major diastereomers for Ad and Ae.

타났다.

분자내 수소결합—N-Acyliminium에 물이 추가된 hydroxy-ester 구조 Ga를 보면, B계열과 같은 enamine의 경우에도 안정한 6원환을 이루듯이, OH기의 수소와 ester의 carbonyl 산소원자가 6원환을 이루는 분자내 수소결합이 가능하다. 물론, 이 수소결합은 동일 분자끼리나, 용매 중에 존재하는  $H_2O$  등과도 분자간 결합<sup>14)</sup>이 가능하다. 그러나, Af<sup>6)</sup> 등이 계열의 일반적인 경우에 있어서는 측정 농도가 희박할수록 OH peak가 고자장으로 이동하였지만, 본 실험의  $A_{maj}$ 에 있어서는 큰 변화가 없이 4.2 ppm 부근에 나타난 점과 IR 스펙트럼의  $3273\text{ cm}^{-1}$  peak로 보아도 상당히 강력한 분자내 수소결합을 이루고 있음을 알 수 있었다.

Ethyl ester의 부분입체이성질성 methylene protons—Prochiral methylene의 AB geminal coupling을 이루는 2개의 proton에 대한 부분입체이성질성 (diastereotopic) 고차 스펙트럼은, ethoxy나 benzyl기 등의 methylene이 대표적인 것으로 chiral center나 입체적으로 견고한 고리형 화합물 등에 치환되어 있을 때 자주 볼 수 있는 현상이다.<sup>15)</sup> 일반적인 ethyl ester의 methylene은 4 ppm 부근에, methyl의 triplet과 지붕효과가 있는 단순한 quartet를 나타낸다.<sup>13-14)</sup> 그러나,  $A_{maj}$ 의 경우에 있어서는 OH peak와 겹쳐져 있기는 하지만, 조금 복잡한 양상으로 나타났다(Fig. 1 (B)의 c와 e).  $D_2O$ 로 교환한 다음의 스펙트럼(Fig. 3의 a)에서는 더 확실하였지만, 2개의  $dq(J = |10.8|, 7.1)$ 로 부분입체이성질성을 나타내는 전형적인 스펙트럼이었다.

한편, 농도에 따른 영향<sup>15-16)</sup>은 그리 심각하지 아니하였다(Table I). 그러나, Af나 Ag 등은 고농도에서는

Table I—Chemical Shift Differences( $\Delta v$ ) of Diastereotopic Methylene Protons in Ethyl Ester for

Concn	$A_{maj}$		$\Delta v$	$\Delta v/J$	$ J $	RI <sup>a</sup>
	$v_A$	$v_B$				
0.4%	4.28	4.19	18.0	1.67	10.77 <sup>b</sup>	3.10
4.4%	4.28	4.18	18.7	1.74	10.74 <sup>b</sup>	2.99

Values were calculated from direct analysis.<sup>30)</sup>

Concn; w/v% in  $CDCl_3$ .  $v_A, v_B$ ; ppm.  $\Delta v, J$ ; Hz.

<sup>a</sup> RI; Relative Intensity.

<sup>b</sup> For vicinal coupling,  $J = 7.1$ .

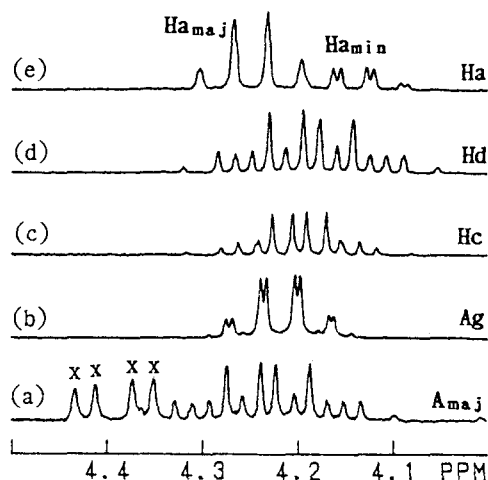


Fig. 3—Diastereotopic spectra of methylenes in ethyl esters for  $A_{maj}$ , Ag, Hc-d, and Ha.

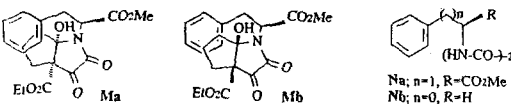
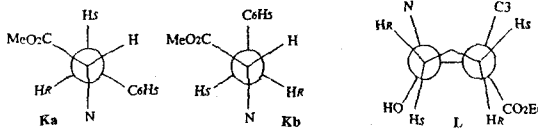
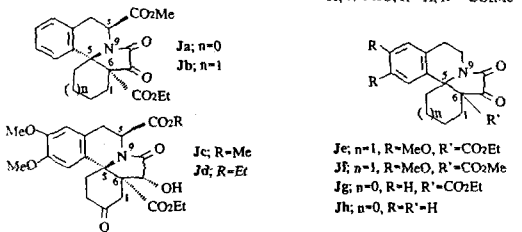
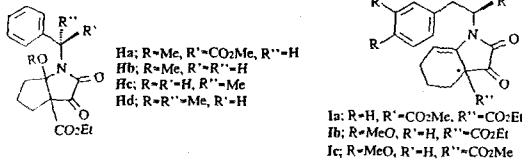
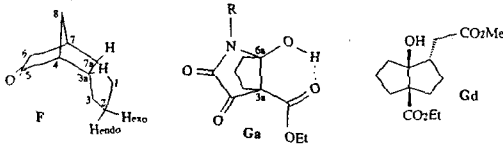
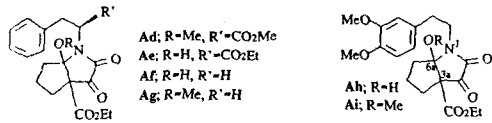
(a): 2 mg/0.5 ml of  $CDCl_3$ , after exchanged with  $D_2O$ .

x: For methine proton of N-C(S)H.

(e):  $Ha_{maj} : Ha_{min} \approx 2 : 1$ .

단순한 quartet를, 저농도에서는  $A_{maj}$ 와 비슷한  $J$ 값을 가진 dq-dq로 분열되는 양상을 보였으며, Ah나 Hb의 경우에는 농도에 별로 관계없이 4.20 ppm과 4.23 ppm에서 단순한 quartet를 나타내었다.

이러한 dq-dq signal은, Fig. 3에서 보는 바와 같이 Ag, Hc, Hd 등에서 뿐만 아니라, 6원환인 Ia<sup>17)</sup>나 Ib<sup>5)</sup>의 경우 등에서도 나타나, 이 계열 5/6원환 거의 전반에 걸쳐서 나타났지만, 아직까지 일정한 규칙을 발견하지는 못하였다. 물론, 잘 나타난 경우도 있었으며 잘 나타나지 않는 경우도 있었는데, 대표적인 예로서는 A의 N-phenethyl 대신 탄소원자 하나가 적은 benzyl유도체 Ha의 이성체에 있어서, 주 생성물 ( $Ha_{maj}$ )의 경우에는 부분입체이성질성이 잘 나타나지



않은 반면, 부 생성물(Ha<sub>min</sub>)의 경우에는 주 생성물과의 de에 관계없이 잘 나타났다(Fig. 3의 e). 비슷함 예로 ethyl 2-(2-propyl)-3-hydroxy-3-phenylbutylate의 이성체에 있어서, erythro체인 (2SR,3RS)-Gb에서는 그 현상이 잘 나타난 반면에 threo체인 (2SR,3RS)-Gc는 거의 잘 나타나지 않았다고 보고<sup>18)</sup>되어 있다.

이와 같은 ABX<sub>3</sub> 스펙트럼은, ester기가 chiral 탄소 이웃에 치환되어 있어서 나타난 분자 고유의 특성이 라고 사료되지만, Ad의 이성질체나 Ai에 있어서도 그러하였듯이<sup>19)</sup> 수소결합을 할 수 있는 OH 대신 methoxy를 도입하였을 때도 diastereotopism을 나타내는 경우가 허다하였으며, 이러한 접합된 5/5원환의 pyrroledione 중간체로부터 spiro 골격을 구축시킨 A-nor체 Ja에 있어서는 부분입체이성질성이 잘

나타나지 않았던 반면에, A환이 6원환인 erythrinan Jb나 Je<sup>5,20)</sup>에서는 잘 나타난 점 등으로 보아, 최소한 분자내 수소결합 형성여부가 이러한 현상을 일으키는 주된 공통 요인은 아니라고 사료된다.

**Phenethyl 치환기의 입체배치**—L-Phe에서 유래하는 N-C(S)H의 methine proton이 PMR 스펙트럼 상 (Fig. 1의 B) 4.40 ppm(b)에서 dd(*J*=4.3, 12.1)로, methylene proton(g,h)들이 3.87 ppm(dd, *J*=12.1, 13.8), 3.51 ppm(dd, *J*=4.3, 13.8)에 나타났다. 즉, geminal 결합상수 값은 13.8 Hz, vicinal은 4.3, 12.1 Hz 였다.

Vicinal 값이 12.1 Hz라는 것은 두 수소 사이의 비틀림 각(dihedral angle)이 180°에 가까운 엇갈린(staggered) 형태이거나 0°에 가까운 가리워진(eclipsed) 형태<sup>13-14,21)</sup>임을 뜻한다. 그러나, 이 계열에서는 큰 치환기(bulky group)가 ethylene의 양쪽에 모두 결합되어 있으므로, 상호 입체반발 때문에 보다 안정한 엇갈린(staggered) 형태를 취한다고 사료된다. 그러므로, N-C(S)H의 수소가 그 vicinal 수소 2개 중 하나와 180°에 가까운 배치가 되도록 Newman 투영식을 그려 보면, Ka와 Kb의 2가지 형태가 가능하다. 즉, lactam 고리와 benzene 고리가 gauche형이거나 antiperiplanar형인데, 방향환이 H-6에 대하여 이방성효과를 나타낼 수 있는 입체구조를 분자모형으로 만들어보면, anti형은 H-5나 H-6이 고자장 이동을 받을 수 있는 공간 구조를 취하지 않는다. 즉, Ka와 같은 구조에서 H-5가 방향환의 영향을 받을 수 있다. 따라서, methine proton과 methylene의 H<sub>R</sub>이 anti 관계인 입체적 공간구조가 가장 유력하다.

이것은, β-phenylethylamine계에서 α-탄소에 큰 치환기가 도입되어 있으면, 방향환과 anti 관계를 유지하려는 배치, 즉, 방향환이 질소에 가까워지는 현상<sup>22)</sup>과도 일치한다고 사료된다.

**Cyclopentane 고리의 수소**—천연물 등 일반적인 유기분자 중 지방족 sp<sup>3</sup> 탄소가 여러개 연결된 부분의 proton은 PMR 상 약 1~3 ppm 사이에서 나타나지만, 6원환이나 5원환 등의 고리형 화합물에서도 스핀(spin) 결합이 복잡하고 화학적 이동(chemical shift)이 비슷하여 겹쳐서 나타나는 경우가 허다하다.<sup>23)</sup> 그러나, A<sub>n</sub>m<sub>j</sub>의 경우에는 연속하는 3개의 methylene에 결합된 수소 6개 signal이 각각 분리되어 나타났다.

스펙트럼을 부분확대한 Fig. 1의 (C)-(E)에서 보는 바와 같이, 2.34 ppm의 dt(i)는 1.44 ppm의 dt(k)와

peak 분열 모양이 비슷하면서 2.02 ppm의 broad dd (j)와 지붕효과를 나타내었으며, 0.90 ppm의 broad dd(n)도 역시 1.44 ppm의 dt(k)와 geminal 결합( $J=13.2\sim 13.7$ )을 하고 있었다.

2.34 ppm의 dt(i)는  $J$  값이 측정조건에 따라 약 6.3~6.4 Hz와 13.4~13.5 Hz 정도이었다. 이 signal은, 이 계열 전반에 걸쳐서 5원환에 결합된 수소 중 제일 저자장에서 나타났는데 **Ag**, **Hb**, **Hd**와 같은 화합물 등의 예에서  $J$  값이 대개 6~7, 12~13, 13~14 Hz 정도의 ddd로 나타난 바와 같이(Fig. 4) ddd일 것이지만, geminal 값과 vicinal ax-ax 값이 각각 13Hz 정도로 비슷하고, eq-ax 값이 약 6 Hz이어서 외형상 dt로 나타났다고 본다.

이것은 포화된 5원환의 일반적인 공간입체구조가 에너지 차이에 의해 봉투형(envelope)이나 반의자형(half-chair) 또는 그 사이의 어느 형태를 취하기 때문에<sup>2)</sup> 각 화합물의 geminal이나 vicinal 이면각(dihedral angle), 즉, 견고한 입체구조의 미세한 차이에 따라 dt나 ddd로 나타난다고 본다.

2개의 broad dd(j,n)는 이 계열의 화합물로부터 유추해보면, ddt로 triplet의  $J$  값이 약 1.5~2 Hz 정도라 사료된다. 이것은,  $^1\text{H}-^1\text{H}$  COSY에서 peak j와 n은 서로 관련이 있었지만 i와 k는 서로 아무런 영향을 나타내지 않았던 것으로 보아, 원거리 결합에 의한 영향과 H-5와의 결합관계 등이 포함되어 있을 것으로 본다.

1.24 ppm 부근의 multiplet(m)은 peak o와 geminal 관계, 즉, C5에 치환된 proton임을 알 수 있다. 따라서, i와 j, 그리고 k와 n은 서로 같은 탄소에 치환되어 있는 것임을 알 수가 있었으나, C4인지 C6인지는 구별하기가 지극히 곤란하였다.<sup>3)</sup>

작플림(decoupling) 실험에서, 2개의 dt(i,k)는 각

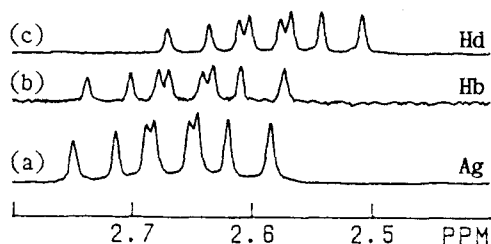


Fig. 4—Partial PMR spectra of H-4's for **Ag**, **Hb**, and **Hd**.

각을 조사(irradiation)하여도 서로 아무런 peak의 변화가 없었으나, br dd(j,n)는 각각의 조사에 의해 서로 sharp dd로 바뀌었으며,  $J$  값은 조사 전후 동일하였다. 이 사실은, j와 n은 모두 C4나 C6에 equatorial로 결합되어있는 수소이며, i와 k는 axial 배치에 가깝다는 것을 뜻한다.

이렇게 되면, C5가 j나 n 수소가 배치된 방향, 즉, hydroxy-ester쪽이 아닌 pyrrolidinedione 5원환 방향으로 약간 올라간 L과 같은 형을 취하고 있으며, m이 equatorial, o가 axial이 될 것이다. 그래서, o는 아마도 4개의 vicinal 및 1개의 geminal 결합에 의한 dddd라고 추정한다. m의 multiplet도, 비록 ethyl ester의 methyl signal과 겹쳐져있지만, **Ad** 등 이 계열의 다른 화합물의 경우로 미루어보아 dtt라고 사료된다.

또한, 1.24 ppm(m)을 조사하였을 때 j와 n의 br dd가 ddd로 바뀌었으며, 0.26 ppm(o)을 조사했을 때  $J$  값이 다른 br dd로 모두 변하였다(Table II). 이 사실로부터, 아마도 H-4와 H-6의 W-형 결합정수가 1.5 Hz 정도일 것이며, H-5와의 vicinal eq-eq 값이 약 3.6~3.7 Hz라고 해석된다.

한편, n,o와 같이 고자장 이동이 나타나는 경우에는 자기이방성(magnetic anisotropy) 효과가 대표적인 것인데, 이 경우에 있어서 이러한 영향을 끼칠 수 있는

Table II—Coupling Constants(Hz) with Selective Decoupling for  $A_{maj}$ .

Irradiation	2.02 ppm(j) <sup>a</sup>	0.90 ppm(n) <sup>a</sup>
(Unirrd) <sup>b</sup>	br dd, <sup>c</sup> $J=$ 13.4, 6.3	br dd, <sup>c</sup> $J=$ 13.5, 5.8
1.24 ppm <sup>d</sup>	ddd, $J=$ 13.4, 6.0, 1.6	ddd, $J=$ 12.5, 5.6, 1.4
0.26 ppm	br dd, $J=$ 12.5, 3.6	br dd, $J=$ 12.6, 3.7

<sup>a</sup> Peak j and n in Fig. 1.

<sup>b</sup> Unirradiated normal spectral data.

<sup>c</sup> On irradiating each other's signal, opposite peak became sharp dd.

<sup>d</sup> For 2.34 ppm, dt,  $J=3.2, 13.4(6.4, 13.4$  Hz for unirradiated  $A_{maj}$ ).

치환기로 C-O, C=O 등도 있을 수는 있으나 두 개의 proton (n,o) 모두에 영향을 준다는 점에서 phenyl기가 유력하며, 이 phenyl기는 방향환 평면이 cyclopen

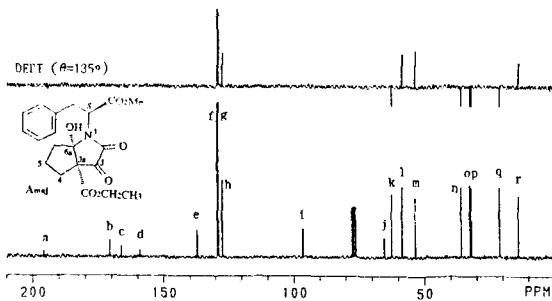


Fig. 5— $^{13}\text{C}$ -NMR spectrum for  $A_{\text{maj}}$ .

tane 면과 서로 마주보는 배치를 취하고 있고, C5는 benzene 고리 쪽으로 향하여 굽어있으면서 두 면 사이에  $H_{\text{ax-5}}$ , 즉,  $H_{\text{endo-5}}$ 가 배치되는 공간구조이다.

이렇게 되면, cyclopentane 고리의 위에 방향환이 위치하든지 밑에 배치하든지 둘 중의 하나이다. 즉, enamine의  $\beta$ -면으로부터 탄소-탄소결합이 이루어지면  $\text{Ma}$ 의 구조이고,  $\alpha$ -면으로부터 alkyl기가 도입되면  $\text{Mb}$ 가 된다. 물론, 어느 경우든지, cis 관계인 분자내 수소결합을 이루는 6원환 형태의 hydroxy-ester기와 phenethyl의 방향환은 접합된 2개의 5원환 면에 대하여 서로 반대편에 배치된다.

**CMR 스펙트럼**— $\text{CDCl}_3$ 로 측정된  $^{13}\text{C}$ -NMR(CMR)에서, 수소가 치환되어있지 아니한 탄소는 치환된 탄소보다 강도가 약한 전형적인 스펙트럼(Fig. 5)을 나타내었다. 150 ppm 이상에서 carbonyl 탄소, 140~120 ppm 사이에서 방향환, 수소를 가진 지방족 탄소 signal은 70 ppm 이하에서 나타났는데, 지방족 4급 탄소 2개 중 고자장의 65.5 ppm(j)은 C3a이며, 저자장 96.7 ppm(i)은 헤테로 원자가 이웃해있음을 암시하는 것으로 C6a-OH의 탄소임을 특징적으로 나타낸 것이다. 이것은 본 반응 생성물이, 접합된 2개의 5원환 고리인  $\text{D}$ 와 같은  $N$ -acyliminium체에 친핵체가 부가된 것임을 입증해 주는 것의 하나라고 본다. 한편, 이 계열에서 메탄올이 부가된  $\text{MeO-C6a}$ 의 경우에는 102 ppm 근처에서 나타났다.

Carbonyl성 탄소 peak 4개(195.9, 170.7, 166.2, 159.2 ppm) 중 제일 저자장의 a가 C3의 ketone이며, d가 amide인 것은 쉽게 판단된다. Ester에 해당하는 2개의 peak(b,c) 중, ethyl ester만 있는 경우에는 거의 대부분 166~7 ppm 부근에 signal이 나타난 점으로 보아 methyl ester의 것이 보다 저자장인 170.7 ppm peak(b)라 할 수 있다. 이 계열의 부산물인  $\text{Na}$ 와 같이

methyl ester와 amide만 있는 경우에도 170.6, 158.6 ppm에서 나타났다.

Phenyl에 있어서, 수소가 없는 4급 탄소 signal이 137.2 ppm(e)에서 나타났고, 그 para 위치가 되는 탄소가 h이다. 강도가 큰 129.3, 128.9 ppm의 2개 peak (f,g) 중 저자장의 것은 C-H COSY 상 PMR에서 보다 고자장 쪽이며, g의 수소는 PMR에서 조금 저자장 영역에 나타났지만, 서로 겹쳐있기 때문에 이 결과만으로 ortho나 meta를 판단하기 힘들다.

DEPT 측정 결과(Fig. 5,  $\theta = 135^\circ$ ), 70 ppm 이하에서 나타난 8개의 비방향족 탄소 peak에 있어서, 58.6 ppm(l)이 N-C(S)H이었고( $\theta = 90^\circ$ ),  $\text{CH}_3$ 의 m과 r peak 중, 저자장의 m이 methyl ester의 것임을 알 수 있다.

Methylene의 5개 signal 중, 제일 왼쪽의 k는 다른 signal 보다 상당히 저자장에서 나타났다는 점에서도 m처럼 헤테로 원자와 결합한 탄소, 즉, ester의 methylene 탄소이며 C-H COSY와도 일치하였고, 나머지 4개의 peak도 C-H COSY 결과 등으로부터 n이 C6, o가 phenyl에 치환된 탄소, p가 C4, 21.3 ppm의 q를 C5로 해석하였다. 그러나, CMR에서는 C6가 C4보다 저자장에서 signal을 보였지만, PMR에서는 H-4가 H-6보다 저자장에서 나타났다.

**입체구조의 결정**—Chiral enamine으로부터 생성된 주 이성체의 입체구조는  $\text{Ma}$ 나  $\text{Mb}$  중의 하나이다. 먼저,  $\text{Ma}$ 의 공간구조라 가정한다면,  $H_{\text{R-6}}$ 과 N-C(S)H의 methine 수소가 공간적으로 가까울 것이며,  $\text{Mb}$ 의 경우에 있어서는  $H_{\text{S-6}}$ 과 phenethyl의  $H_{\text{R}}$  methylene이 가깝게 위치할 것이다. 따라서 phenethyl과 cyclopentane에 치환된 수소, 특히 H-6과의 관계가 중요시된다.

유기화합물의 입체구조분석에 있어서 2개의 수소가 공간적으로 가까움을 알 수 있는 대표적인 방법이 NOE(nuclear Overhauser effect) 차이 스펙트럼(difference spectrum)<sup>25)</sup> 측정이다.  $\text{Ma}$ 의 경우든  $\text{Mb}$ 의 경우든, phenethyl과 가까운 것은 equatorial H-6, 즉, W-결합관계가 있는 수소로 Fig. 1의 j 아니면 n이다. 한편, H-4는 equatorial이든 axial이든, 또는  $\text{Ma}$ 든  $\text{Mb}$ 든, 공간적으로 상당히 멀리 떨어져 있으므로 NOE가 관측되지 않을 것이다.

H-4나 H-6의 equatorial proton signal이 Fig. 1의 j인지 n인지 확실치 않기 때문에 두 proton에 대하여

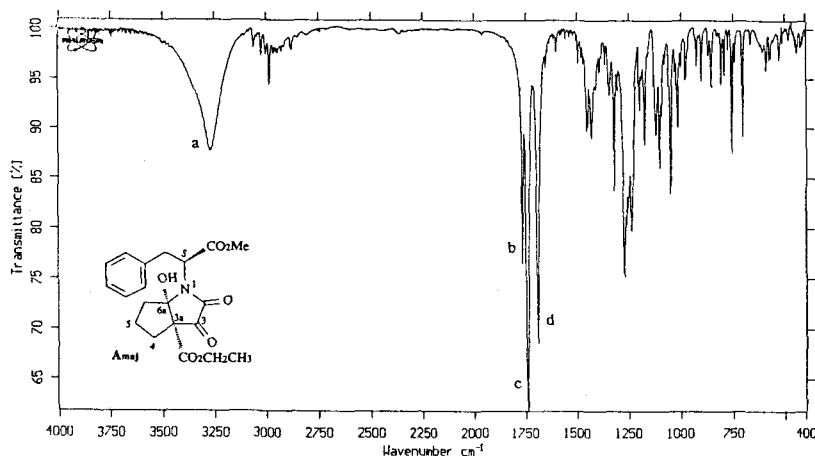


Fig. 6—IR spectrum for  $A_{maj}$ .

NOE 차이 스펙트럼을 측정된 결과, 고자장 영역의 것, 즉, 방향환의 이방성효과를 받아 고자장쪽으로 이동한 n만이 N1-C(S)에 결합된 methine proton signal을 약 3.4% 증가시켰을 뿐이었다. 또한, Fig. 1의 peak b만이 n에 대한 효과가 있었을 뿐 cyclopentane환에 대한 g나 h의 NOE는 관측되지 않았으므로, peak n은 H<sub>R</sub>-6에 해당된다.

따라서,  $A_{maj}$ 는 (3aR, 6aS)의  $Aa$ 이며,  $Ma$ 와 같은 입체적 공간구조를 취하고 있을 것이고,  $A_{min}$ 의 배치는 (3aS, 6aR)- $Ab$ 가 된다.

이렇게 공간적으로 딱 짜여진  $Aa$ 의 구조에 있어서, C6a-OH 수소와 H-6 수소와 원거리 결합<sup>10)</sup>에 대해서도 검토해보았으나, hydroxy기의 분자내 수소결합으로 수소가 ester의 산소원자 쪽으로 향하여 있을 것이고, peak도 broad하기는 하지만 singlet이었으며, H-6에 대한 OH signal의 decoupling 전후 분열 모습이 같았으므로 이들 사이의 W-결합 등의 관계는 없다고 본다.

한편, Lewis 산으로 폐환한 A-norerythrin이나 erythrin의 입체구조에 대해서는, Table III에 나타낸 바와 같이,  $Aa$ 의 A-nor체  $Ja$ 의 H-10 짝지음 정수 값이 2.6과 7.0 Hz로, A환이 6원환인  $Jb-d$  경우보다 월등히 작았다. Erythrin  $Jc-d$ 의 경우에는 C10(S)에 결합된 ester기가 equatorial이라고 보고<sup>9)</sup>된 반면에, A-nor체  $Ja$ 에 있어서는  $\beta$ -면에 있는 ester기가 구조적으로 보다 견고한 spiro체에 결합되어있기 때문에 입체적으로 strain이 작은 axial 배치가 우선될

Table III—Chemical Shifts( $\delta$ ) and Coupling Constants (Hz) of H(S)-10 for  $Ja-d$ .

Compound	Spectral Data		
$Ja^a$	5.54 ppm	dd	$J=7.0, 2.6$
$Jb^b$	5.22	dd	7.1, 5.2
$Jc^c$	4.96	t	7
$Jd^c$	4.95	t	6.6

<sup>a</sup>  $|J| = 16.3$  Hz for geminal H-11 protons.

<sup>b</sup> Datum for major diastereomer( $Jb_{maj}$ ).

For  $Jb_{min}$ , 4.39 ppm(dd,  $J=9.5, 4.8$ ).

<sup>c</sup> Cited from ref. 8.

것이다. 따라서, equatorial로 배치되는 H-10이 H-11의 수소와  $J=2.6$ 이라는 vicinal 값을 나타내는 것으로 해석된다.

이상과 같이, 3개의 연속하는 methylene에 결합된 6개 proton peak와 phenethyl 부분의 NMR 스펙트럼 해석 및 NOEDS 측정 결과는,  $A_{maj}$ 에 대한 입체 및 절대구조의 결정뿐만 아니라, acyl기 도입에 관한 부제 탄소-탄소 결합형성반응의 기전을 해명할 수 있는 중요한 단서를 제공하는 등, 본 실험의 결정적인 것이었다.

IR 스펙트럼—KBr로 측정된  $A_{maj}$ 의 IR 스펙트럼 (Fig. 6)에서, hydroxy기에 의한 broad band(a)가, neat로 측정된  $Af$ 나  $Ag$ 의 경우에는 3330과 3340  $cm^{-1}$ ,  $Gb-c^{18)}$  계열에서는 3500  $cm^{-1}$  근처에서,  $Gd^{25)}$ 는 3445  $cm^{-1}$ 에서 나타난데 비하여, 약간 저파동수인 3273  $cm^{-1}$ 에서 나타난 점 및 PMR 결과 등을 종합할 때, 앞에서도 언급한 바와 같이, 분자내 수소결합보



다는 분자내 수소결합이 우위임을 뜻한다.

한편, carbonyl에 해당하는 peak가 1767(b), 1741(c), 1693(d)  $\text{cm}^{-1}$ 에서 나타났지만, ester, ketone, amide 중 각각이 어느 것에 귀속되는지를 이 스펙트럼만으로 결정하기가 쉽지 않았다.

보통 ester가 1735  $\text{cm}^{-1}$  부근, ketone이 1715 부근, amide가 1690 부근에 나타나는 경우가 많지만, 단순한 5원환인 경우 ketone과 amide는 흡수진동이 증가하는 반면, ester에 있어서는 수소결합이 이루어지면 흡수진동이 저하된다.<sup>13-14)</sup>

Ester, ketone, amide가 하나씩 있는 Af-g, Jg 등의 경우에는, 각 band의 강도가 대개  $b \leq c \leq d$ 의 순이었으나,  $A_{\text{maj}}$ 나  $A_{\text{min}}$  등과 같이 ester기가 하나 더 있는 경우에는 중간에 있는 peak의 강도가 좌우보다 훨씬 더 강하거나 1720~1750  $\text{cm}^{-1}$  사이가 조금 broad하였다. 또한, ester가 없는 Jh<sup>3)</sup>에 있어서는 1758과 1717  $\text{cm}^{-1}$ 에서, 고리형은 아니지만 ketone이 없는 이 계열의 부산물<sup>26)</sup>인 Na의 경우에는 1743, 1663  $\text{cm}^{-1}$ 에서, amide만 있는 Nb는 1655  $\text{cm}^{-1}$ 에만 peak가 나타난 것으로 보아, Fig. 6 중 흡수진동이 가장 높은 b가 ketone이고, c가 ester, d가 amide band라 해석된다.

**부제반응** - 위와 같은 핵자기공명 스펙트럼 해석으로부터 주 생성물  $A_{\text{maj}}$ 에 대한 입체구조를 Aa라고 결정함에 따라, 본 반응의 acyl기 도입, 즉, 탄소-탄소 결합형성반응이 enamine Ba의  $\beta$ -면에서 우선적으로 일어난다는 것을 확인할 수 있었다.

천연 아미노산을 부제원으로 사용한  $\beta$ -keto ester의  $\alpha$ -alkyl화는 Koga 연구진에 의하여 개발되어왔는데,<sup>2)</sup> lithioenamine Oa를 사용한 부제반응에 있어서 (Chart 1), 외부배위자가 없는 조건에서는 반응이 Oa의  $\beta$ -면에서 우선적으로 일어나며, 외부배위자나 반응용매를 적절히 선택함으로써 양쪽 광학 이성체 (Ob, Oc)를 임의로 합성할 수 있다는 것이었다.<sup>2,27)</sup> 그러나, lithio체에 대하여 N-acyl화가 먼저 일어나면, 본

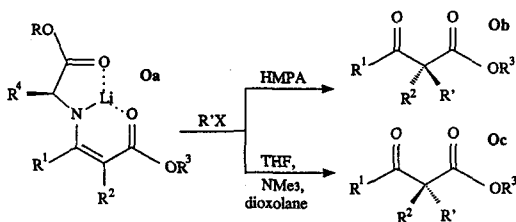


Chart 1.

부제반응의 임의제어는 되지 않을 것이다.

한편, erythrinan계 알칼로이드 합성에 있어서 phenethyl계 amine과 cyclohexane계 6원환 keto-ester의 enamine Bb(R=H)에 대한 oxalyl화는 Tsuda 연구진에 의해 많이 연구되어오던 중,<sup>3,5)</sup> 부제반응에 있어서는 본 보고의 결과와 똑같이  $\beta$ -면에서 일어난다는 사실을 최근 발표<sup>8)</sup>하였다.

즉, Chart 2에 요약한 바와 같이, 그들은 L-DOPA 유도체와 6원환인 cyclohexanone계의 enamine Bc로부터 Scheme 2의 E와 같은 exo-ene pyrrolone의 부분입체 이성체 Id를 얻은 다음, 입체배치에 있어서는, 생성된 주 이성체( $\text{Id}_{\text{maj}}$ )로부터 10단계 이상의 과정을 거쳐 유도한 (-)-체인 Ji가 알칼로이드 (+)-3-demethoxyerythratidinone의 거울상 이성체(enantiomer)인 것을 밝힘에 따라,  $\text{Id}_{\text{maj}}$ 의 구조가 3aR의 Id, 부 이성체의 배치를 3aS로 결정하였다.

그러나, 본 실험과 같은 A 계열이나 A-norerythrinan계에는 표준이 될만한 광학활성 화합물도 전혀 보고되어 있지 않을 뿐만 아니라, 어떤 기존 화합물까지 합성하거나 기존품을 유도하거나 하여 입체구조를 서로 비교한다는 것도 현단계로서는 대단히 어렵다.

그러므로, 같은 반응이라 하더라도 Tsuda 등의 결과<sup>8)</sup>는 기존 화합물과의 비교를 통하여 부제반응물의 입체배치를 결정한 예가 되며, 본 보고는 생성물의 스펙트럼으로부터 직접 공간구조까지를 결정한 예가 된다.

Enamine의  $\beta$ -면으로부터의 alkyl기 도입은 이미 Koga 등의 결과<sup>2,27)</sup>로부터 예견할 수 있었던 것과 함께, 본 실험과 Tsuda의 결과로 미루어, Ad나 Ae는 모두 3aR이 주 이성체이며, 이 실험의 참고 화합물로 합성하였던 Ia, Jb에 있어서도 3aR-Ia, 6R-Jb 구조가 주 이성체일 것으로 추정이 가능하다. 이렇게 되면, (S)-(+)-2-phenylglycine 유도체에 있어서도 3aR-Ha가 주 생성물일 것이며, (S)-(-)-1-phenylethylamine<sup>28-29)</sup>으로부터 합성한 Hc, Hd도 모두 3aR체가

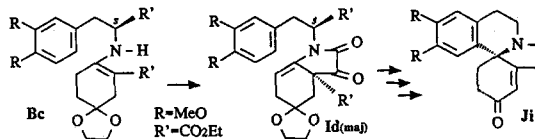


Chart 2.

주 이성체로 추측할 수는 있으나, 본 실험과 같이 직접 구조를 확정할 수가 없어서, 이 계열과 관련된 내용 및 본 보고의 미비한 사항 등은 연구가 진행되는 대로 종합하여 발표하려 한다.

## 결 론

Chiral enamine(**Ba**)에 oxalyl chloride로 탄소-탄소 결합반응을 형성시켜 얻은 pyrrolidine-2,3-dione 체 **A**의 주 생성물(**A<sub>major</sub>**)에 대한 입체구조를 <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼 등을 통하여 **Ma**와 같은 공간배치를 가진 (3aR,6aS)-**Aa**로 결정할 수 있었다.

그러므로 본 보고는 **Ba**나 **Bb** 등 **B** 계열 enamine에 대한 부제 C-acyl화 반응이 β-면에서 우선적으로 일어난다는 사실을, 기기분석을 통하여 생성물의 입체적 절대구조를 직접 결정함으로써 증명한 하나의 예라고 사료된다.

## 감사의 말씀

본 부제반응의 실현에 많은 도움을 주신 일본 東京大學 藥學部 古賀憲司 교수와 大阪大學 産業科學研究所 富岡 清 교수께 깊이 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) Cook, A. G.: Enamines: Synthesis, Structure, and Reactions, *Marcel Dekker, Inc.*, New York (1988).
- 2) Ando, K., Takemasa, Y., Tomioka, K. and Koga, K.: Stereoselective Reactions. XXI. Asymmetric Alkylation of α-Alkyl β-Keto Esters to α,α-Dialkyl β-Keto Esters Having Either (R)- or (S)-Chiral Quaternary Center Depending on the Solvent System, *Tetrahedron*, **49**(8), 1579-1588 (1993). Other references are cited therein.
- 3) Bae, K. H. and Seo, W. J.: Synthesis of 7,8-Dioxo-A-norerythrinan, *Yakhak Hoeji*, **38**(1), 86-90 (1994). Other references are cited therein.
- 4) Coppola, G. M. and Schuster, H. F.: *Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules using Amino Acids*, John Wiley & Sons, New York, pp. 37-73 (1987).
- 5) Tsuda, Y., Sakai, Y., Kaneko, M., Ishiguro, Y., Isobe,

K., Taga, J. and Sano, T.: A practical route to spiro-type heterocycles related to erythrinan, *Heterocycles*, **15**(1), 431-436 (1981).

- 6) 泉屋信夫, 加藤哲夫, 青柳東彦, 脇道典: *ペプチド合成の基礎と實驗*, 丸善, 東京 pp. 41-56 (1985).
- 7) Davies, J. S.: *Amino Acids and Peptides*, Campman and Hall Ltd., London, pp. 261-262 (1985).
- 8) Tsuda, Y., Hosoi, S., Ishida, K. and Sangai, M.: Chiral Synthesis of Erythrina Alkaloids. (2). Synthesis of *enantio*-Type Erythrinan Alkaloids Utilizing Asymmetric Acylation and Kinetic Resolution of Diastereomers, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**(2), 204-213 (1994).
- 9) House, H. O.: *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed., The Benjamin/Cummings Publishing Co., Menlo Park, California, pp. 734-816 (1972).
- 10) 鍛冶健司, 飯田英夫, 古賀憲司: *薬品製造學*, 南江堂, 東京 pp. 59-97 (1984).
- 11) It was assumed that **A** was slightly decomposed in basic or acidic condition.
- 12) Pouchert, C. J. and Behnke, J.: *The Aldrich Library of <sup>13</sup>C and <sup>1</sup>H FT-NMR Spectra*, Aldrich Chemical, Milwaukee, WI, 684A (1992): 廣田洋, 通元夫: *NMR 워크북*, シュプリンガー-フェアラック, 東京 pp. 124-129 (1990).
- 13) 권순경, 신관석, 안병준, 유충규, 임철부, 정병호: 유기분광학, 자유아카데미, 서울 pp. 41-279 (1989).
- 14) 박만기: 분광학적 분석입문, 자유아카데미, 서울 pp. 13-194 (1987).
- 15) Mislow, K. and Raban, M.: Stereoisomeric Relationships of Groups in Molecules, In *Topics in Stereochemistry*, vol. **1**, eds. Allinger, N. L. and Eliel, E. L., Interscience Publishers, New York, pp. 1-38 (1967).
- 16) Rattet, L. S., Williamson, A. D. and Goldstein, J. H.: Dependence of sp<sup>3</sup> Geminal Coupling Constants in Acetal and Some Haloacetals on Solvent and Concentration, *J. Phys. Chem.*, **72**(8), 2954-2958 (1968).
- 17) Methyl singlet signals of methyl esters for **Ia<sub>major</sub>**, **Ia<sub>minor</sub>**, **Ic**, and **Jf** appeared at 3.76, 3.78, 3.65, and 3.11 ppm on PMR spectra.
- 18) Wooten, J. B. and Houminer, Y.: Synthesis and Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Diastereomeric β-Hydroxy Esters. An Unusual Hydroxy to Methyl Coupling through Four σ Bo-

- nds, *J. Org. Chem.*, **47**(26), 5102-5106 (1982).
- 19) Methoxy singlets of C6a-OMe's for **Ad<sub>major</sub>**, **Ad<sub>minor</sub>**, and **Ai** appeared at 3.25, 3.05, and 3.23 ppm on PMR spectra. Dimethyl oxalate was also obtained as a by-product in this series; sharp singlet at 3.93 ppm, mp 52~3°C.
- 20) **Ib** and **Je** are reported compounds which were synthesized by Prof. Tsuda, Y., *et al.*<sup>5)</sup>
- 21) March, J.: *Advanced Organic Chemistry*, 2nd ed., McGraw-Hill Kogakusha, Ltd., Tokyo, pp. 86-150 (1977).
- 22) Korolkovas, A.: *Essentials of Molecular Pharmacology*, Wiley-Interscience, New York, pp. 87-121 (1970).
- 23) 中西香爾: チャートで見る超電導FT-NMR, 講談社, 東京 pp. 1-161 (1987); 한명훈, 박만기, 박명환, 박정일: 스펙트럼으로 보는 초전도 FT-NMR, 자유아카데미, 서울 pp. 1-161 (1989).
- 24) Silverstein, R. M., Bassler, G. C. and Morrill, T. C.: *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 5th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, pp. 91-287 (1991).
- 25) Lee, G. H., Choi, E. B., Lee, E. and Pak, C. S.: Reductive Cyclization of Ketones Tethered to Activated Olefins Mediated by Magnesium in Methanol, *J. Org. Chem.*, **59**(6), 1428-1443 (1994).
- 26) Cobas, A., Guitian, E. and Castedo, L.: Cycloaddition Reactions of Isoquinoline-Pyrroline-2,3-dione and  $\beta$ -Carboline-Pyrroline-2,3-dione with Benzyne. Total synthesis of 8-Oxypseudopalmitine and Decarbomethoxydihydrogambirtannine, *J. Org. Chem.*, **57**(25), 6765-6769 (1992); For reference IR spectrum of **Nb**, Sadtler Res. Lab., *Standard Grating Spectra*, Sadtler Research Laboratories, Inc., Philadelphia, 13392K (1976).
- 27) Tomioka, K. and Koga, K.: Asymmetric Control in the Construction of Quarternary Carbon Centers and Its Application to the Total Synthesis of Natural Products, *J. Synthetic Org. Chem.*, Japan (有機合成化學協會誌), **44**(6), 545-557 (1986).
- 28) Pfau, M., Revial, G., Guingant, A. and d'Angelo, J.: Enantioselective Synthesis of Quaternary Carbon Centers through Michael-Type Alkylation of Chiral Imines, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 273-274 (1985).
- 29) Guingant, A. and Hammami, H.: Synthesis of Optically Active  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted  $\beta$ -Keto Esters Via Chiral  $\beta$ -Enamino Esters, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2**(6), 411-414 (1991).
- 30) Günther, H.: *NMR Spectroscopy*, John Wiley & Sons, Ltd., New York, pp. 63-209 (1980); 조정혁: NMR 분광학, 자유아카데미, 서울 pp. 71-242 (1989).