

피롤리딘의 개환과 N-프로텍티드 아미노 케톤의 형성; 5-아미노-2-펜타논 유도체의 합성

박명숙*

덕성여자대학교 약학대학

(Received March 13, 1996)

Ring Opening of Pyrrolidine and Formation of N-Protected Amino Ketones: Synthesis of 5-Amino-2- -pentanone Derivatives

Myung-Sook Park*

College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea

Abstract—The base-induced elimination of N-protected 2-(bromomethyl)pyrrolidines **12a-c** with KHMDS in THF at -78°C for 1h gave exocyclic enamines **13a-c**. The acidic catalyzed protonation on β -carbon atom of 2-(methylene)pyrrolidines **13a-c** with H_3PO_4 formed endocyclic N-iminium intermediates **14**(or **15**). Nucleophilic attack of α -carbon atom and hydrolysis of N-iminium ion gave carbocationic adduct (aminoalcohol) **16** from which 5-amino-2-pentanones **17a-c** were formed after deprotonation.

Keywords □ Base-induced elimination of alkyl halides, Formation of enamines, Hydrolysis of N-iminium intermediates, Synthesis of amino ketones (5-amino-2-pentanones).

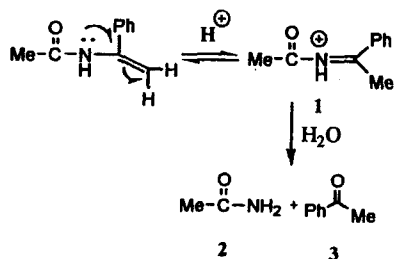
“Enamine”이란 용어는 “enol”이란 말의 nitrogen 유도체란 뜻으로서 Wittig와 Blumenthal에 의해 처음 소개되었고¹⁾, Mannich와 Davidsen은 1936년 enamine chemistry를 연구과제로 삼았으며²⁾, Stork의 많은 연구로 enamine은 유기화학 분야에서 큰 관심을 끌게 되었다.³⁾



Tertiary enamine reaction은 두가지 가장 중요한 특징이 있다. 첫째, β -탄소의 친핵적인 성질로 인하여

친전자적인 공격을 받기 쉽다. 두번째, β -탄소로의 친전자체의 첨가 반응후에 iminium ion을 형성한다. 그래서 그 결과 α -탄소의 친전자적 성질로 인해 친핵체의 공격을 받기 쉬워진다.⁴⁾

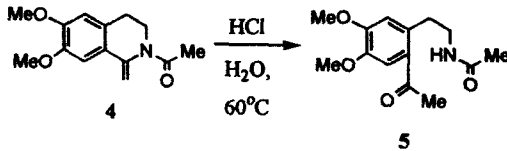
Enamides는 중성이나 염기조건하에서는 매우 안정하지만, Brønsted acids의 처리로 β -탄소에 protonation이 되어 N-acyliminium ion **1**이 생성된다. 이 중간체는 수용액상에서 가수분해되어 amine **2**과



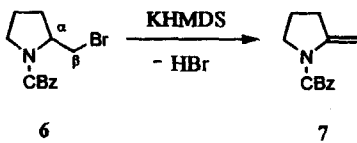
* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
 (전화) 02-901-8510 (팩스) 02-901-8386

ketone 3으로 된다.⁵⁾

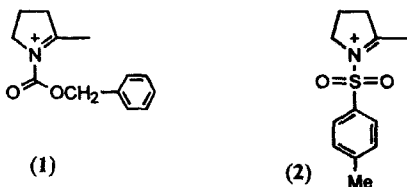
Brossi등은 enamides의 흥미있는 ring opening 반응의 예를 보고한 바 있다.⁶⁾ Exocyclic enamines 4는 염산 촉매하에서 가수분해됨으로서 ring opening이 일어나고 N-acylated amino ketones 5으로 되었다.



β -탄소에 좋은 이탈기를 가지고 있는 imides 화합물은 염기 조건하에서 제거 반응이 일어난다. β -Halo tertiary amine의 dehydrohalogenation은 exocyclic enamine이나 endocyclic enamine을 제조할수 있는 방법중의 하나이다.⁷⁾ 본 실험에서는 KHMDS(potassium hexamethyl disilazane) 조건하에서 bromide 6으로부터 HBr의 제거반응후에 enamines 7이 형성되었다.



Carbamate형 N-acyliminium ion은 iminium ion보다 더 친전자적이고 더 반응성이 크다.⁸⁾ 본 연구에서는 N-acyliminium ion (1)뿐 아니라 N-tosyl그룹으로 치환된 유도체인 N-sulfonyliminium ion (2)도 제조되었으며, 이 화합물에서도 전형적인 N-acyliminium ion의 반응성을 확인하였다.



이상과 같은 본 실험 조건하에서의 pyrroline환의 개환 반응은 지금까지 보고된 바 없다. 저자는 L-proline 유도체로부터 enamines과 iminium ion의 형성

을 거쳐 N-protected amino ketones 17a-c을 합성하였기에 보고하고자 한다.

실험방법

모든 moisture sensitive reaction은 건조된 용기하에서 수행되었다. ¹H NMR, ¹³C NMR 스펙트럼은 TMS를 내부 표준물질로 하여 Bruker AMX 300과 400 MHz로 측정되었고, IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 1320으로 측정되었다.

N-CBz-2-(bromomethyl)pyrrolidine, 12a - Triphenylphosphine (40.9 g, 0.156 mol)을 0°C에서 CH₂Cl₂ (350 ml)으로 용해한 용액에 bromine (8.02 ml, 0.156 mol)을 천천히 적가시켰다. 10분 후에 triethylamine (43.5 ml, 0.312 mol)을 반응 혼합액에 가했다. N-CBz-2-(hydroxymethyl) pyrrolidine 11a (18.31 g, 0.0779 mol)을 반응 혼합액에 천천히 가했다. 이 반응 혼합액을 TLC상에서 더이상의 출발물질이 존재하지 않을때까지 실온에서 약 21시간동안 교반하였다. Hexane (150 ml)을 이 반응 혼합액에 가하여, 생성된 침전물을 여과시켜 제거하였고, 여과시 ether로 세척하였다. 함께 모은 filtrate를 감압농축시키고, 잔사를 ether에 녹였다. 이와같은 조작을 4회 반복하여 갈색 수지상 잔사를 얻었다. Chromatography (SiO₂)를 이용하여 백색의 유상물질인 bromide 12a (17 g, 73.3%)을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, δ) 7.35(m, 5H, aromatic), 5.13(s, 2H, CH₂), 4.10(m, 1H, CH), 3.65(m, 2H, CH₂), 3.46(m, 2H, CH₂), 3.44(m, 2H, CH₂), 2.02(m, 2H, CH₂), 1.83(m, 2H, CH₂); ¹³C NMR δ 154.8, 136.8, 128.5, 128.0, 127.9, 66.8, 58.2, 47.2, 34.7, 29.4, 23.6; IR 3420 cm⁻¹(disappeared).

N-CBz-2-(bromomethyl)-4-tert-butoxypyrrolidine, 12b - N-CBz-2-(hydroxymethyl)-4-tert-butoxypyrrolidine 11b (17.2 g, 0.056 mol)과 NBS (13 g, 130 mol%)를 건조시킨 dichloromethane (250 ml)에 용해하였다. 이 혼합액을 0°C까지 냉각한 다음 triphenylphosphine (19.1 g, 0.0729 mol)을 약 10분동안 천천히 적가하면 곧바로 색깔이 변화하였다. 이 반응 혼합액을 출발물질이 더이상 존재하지 않을 때까지 실온에서 약 2일동안 교반하였다. 반응 혼합액을 감압 농축후 얻은 잔사를 chromatography (SiO₂)를 이용하여 백색 유상물질의 bromide 12b (8.28 g, 40.1

%)를 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ) 7.34(m, 5H, aromatic), 5.13(s, 2H, CH_2), 4.31(m, 2H, CH_2), 3.59(m, 2H, CH_2), 3.48(m, 2H, CH_2), 2.09(m, 2H, CH_2), 1.17(s, 9H, C_4H_9); IR 3420 cm^{-1} (disappeared).

N-Ts-2-(bromomethyl)-4-tert-butoxypyrrolidine, 12c - **12a**와 같은 반응 조건으로 실험하여 N-Ts-2-(hydroxymethyl)-4-tert-butoxy pyrrolidine **11c**로부터 백색 결정인 **12c** (68.2%)를 얻었다. MP $74\sim 5^\circ\text{C}$ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ) 7.71(d, $J=8.25\text{ Hz}$, $1\text{H}\times 2$ in phenyl), 7.30(d, $J=8.27\text{ Hz}$, $1\text{H}\times 2$ in phenyl), 4.16(m, 1H, CH), 3.84(m, 1H, CH), 3.80(t, 1H, CH), 3.61(q, 1H, CH), 3.50(t, 1H, CH), 2.99(q, 1H, CH), 2.41(s, 3H, CH_3), 1.99(m, 1H, CH), 1.81(m, 1H, CH), 1.00(s, 9H C_4H_9); $^{13}\text{C NMR}$ δ 143.8, 133.6, 129.7, 74.0, 68.2, 58.9, 56.3, 39.2, 37.3, 28.0, 21.5; IR 3420 cm^{-1} (disappeared); Anal Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BrNO}_3\text{S}$: C, 49.23; H, 6.2; N, 3.59. Found: C, 48.78; H, 6.16; N, 3.56; IR 3420 cm^{-1} (disappeared).

N-BOC-2-(bromomethyl)pyrrolidine, 12d - **12a**와 같은 반응 조건으로 실험하여 N-BOC-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine **11d**로부터 백색 유상물질인 **12d** (72%)를 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ) 4.00(m, 1H, CH), 3.60(m, 1H, CH), 3.33(m, 1H, CH), 3.31(m, 2H, CH_2), 1.98(m, 2H, CH_2), 1.79(m, 2H, CH_2), 1.42(s, 9H, C_4H_9); IR 3420 cm^{-1} (disappeared).

N-CBz-5-amino-2-pentanone 17a - NaH로 건조시킨 THF (5 ml)를 25 ml flask에 담고 septum cap으로 잘 막은 다음 질소로 flush하고 ice로 냉각시켰다. *t*-Butyl acetoacetate (0.338 g, 2.04 mmol)을 이 반응 flask에 적가한 후 10분 동안 0°C 에서 교반하였다. 이 용액을 -78°C 로 냉각한 후 KHMDS (0.94 mola solution in THF, 2.17 ml, 2.04 mmol)를 적가하였다. Bromide **12a** (0.5 g, 1.7 mmol)를 THF (2 ml)에 녹인 다음 위의 반응 flask에 가했다. 이 반응 혼합액을 잘 교반하면서 반응 온도를 실온까지 서서히 올렸다. 1시간 후 이 반응액에 1 M H_3PO_4 와 ether (15 ml)로 적가하였다. 수용액층을 ether (10 ml)로 더 추출하고, 함께 모은 유기층을 중성이 될때까지 NaHCO_3 용액, brine (2회), 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건

조시켰다. 여과하여 건조제를 제거한후 감압하에서 용매를 제거한다. 수지상 잔사를 chromatography를 통해서 분리하여 백색의 유상물질인 ketone **17a** (265 mg, 71.2%)를 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ) 7.22(m, 5H, aromatic), 5.21(m, 1H, NH), 5.04(s, 2H, CH_2), 3.13(q, $J=6.45\text{ Hz}$, 2H, CH_2), 2.42(t, $J=7.10\text{ Hz}$, 2H, CH_2), 1.97(s, 3H, CH_3), 1.71(t, $J=6.98\text{ Hz}$, 2H, CH_2); $^{13}\text{C NMR}$ δ 208.46, 156.64, 136.74, 128.41, 127.95, 127.93, 66.36, 40.49, 29.80, 23.84; IR 3340 (NH), 1700 (CO) cm^{-1} .

N-CBz-3-tert-butoxy-5-amino-2-pentanone 17b - NaH로 잘 건조된 THF (5 ml)를 25 ml flask에 담고 septum cap으로 잘 막은 다음 질소로 flush하고 ice로 냉각시켰다. *t*-Butyl acetoacetate (0.189 g, 1.626 mmol)을 이 반응 flask에 적가한후 10분 동안 0°C 에서 교반하였다. 이 용액을 -78°C 로 냉각한 후 KHMDS (0.94 mola solution in THF, 1.732 ml, 1.626 mmol)를 적가했다. Bromide **12b** (0.5 g, 1.355 mmol)를 THF (2 ml)에 녹인 용액을 위의 반응 flask에 가했다. 이 반응 혼합액을 잘 교반하면서 반응 온도를 실온까지 서서히 올렸다. 1시간 후 이 반응액에 0.5 M H_3PO_4 와 ether (15 ml)로 적가했다. 수용액층을 ether (10 ml)로 더 추출하고, 함께 모은 유기층을 중성이 될때까지 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 여과하여 건조제를 제거한후 감압하에서 용매를 제거하였다. 수지상 잔사를 chromatography를 이용해서 분리하여 백색의 유상물질인 ketone **17b** (220 mg, 55.8%)를 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ) 7.35(m, 5H, aromatic), 5.08(s, 2H, CH_2), 5.06(m, 1H, NH), 4.11(m, 1H, CH), 3.31(m, 1H, CH), 3.15(m, 1H, CH), 2.61(m, 1H, CH), 2.54(m, 1H, CH), 2.13(s, 3H, CH_3), 1.15(s, 9H, C_4H_9); IR 3440 (NH), 1710 (CO) cm^{-1} .

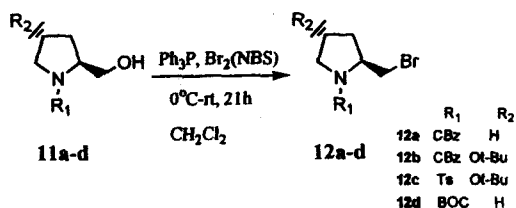
N-Ts-3-tert-butoxy-5-amino-2-pentanone 17c - NaH로 건조시킨 THF (5 ml)를 25 ml flask에 담고 septum cap으로 잘 막은 다음 질소로 flush하고 얼음으로 냉각시켰다. 이 용액을 -78°C 로 냉각한 후 KHMDS (0.94 mola solution in THF, 2.17 ml, 2.04 mmol)를 적가하였다. Bromide **12c** (0.6613 g, 1.7 mmol)를 THF (2 ml)에 녹인 용액을 위의 반응 flask에 가했다. 이 반응 혼합액을 잘 교반하면서 반응 온도를 실온까지 서서히 올렸다. 3시간 후에 이 반응액

에 1 M H_3PO_4 와 ether (15 ml)로 적가하였다. 수용액 층을 ether (10 ml)로 더 추출하고, 함께 모은 유기층을 중성이 될때까지 brine으로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 여과하여 건조제를 제거한후 감압하에서 용매를 제거하였다. 수지상 잔사를 chromatography (SiO_2)를 이용해서 분리하여 백색의 결정인 ketone **17c** (450 mg, 80.9%)를 얻었다. MP 115~116°C; 1H NMR ($CDCl_3$, δ) 7.71(d, $J=8.29$ Hz, 2H, CH $\times 2$ in phenyl), 7.29(d, $J=8.29$ Hz, 2H, CH $\times 2$ in phenyl), 4.82(m, 1H, NH), 4.10(m, 1H, CH), 2.96~2.90(m, 2H), 2.76(m, 2H, CH_2), 2.41(s, 3H, CH_3), 2.11(s, 3H, CH_3), 1.08(s, 9H, C_4H_9); Anal Calcd for $C_{16}H_{25}NO_4S$: C, 58.69; H, 7.7; N, 4.28. Found: C, 59.00; H, 7.85; N, 4.26; IR 3440 (NH), 1710 (CO) cm^{-1} .

결과 및 고찰

L-Proline (또는 4-hydroxy proline)을 출발 물질로 시작하여 N-protection, O-protection, 에스테르화 반응, 환원반응을 거쳐 L-prolinol **11a-d** (또는 4-hydroxy prolinol)를 얻었다. 이 **11a-d** (또는 4-hydroxy prolinol)은 dichloromethane 중에서 triphenylphosphine과 bromine 혹은 NBS(N-bromosuccinimide)로 브롬화 되어 40~73%의 수율로 관련 bromide **12a-d**로 전환된다.

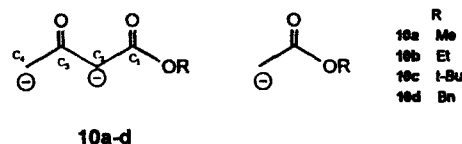
다음으로 bromide **12a-c**의 측쇄에 β -keto esters에 의한 치환반응을 시도하였다. 왜냐하면 예견되는 이 반응의 메카니즘은 아래와 같이 형성된 dianion **10a-c**이 bromide **12a-c**의 제거반응으로 생성된 carbocation에



대한 친핵적인 공격으로 말미암아 새로운 탄소-탄소 결합이 형성되어 다양한 에스테르 유도체를 얻을 수 있다고 생각되었기 때문이다.

β -Keto esters의 dianion 또는 anion의 형성을 위해 KH, NaH, KNH_2 , $NaNH_2$, $LiNH_2$, LiOH, LDA, n-

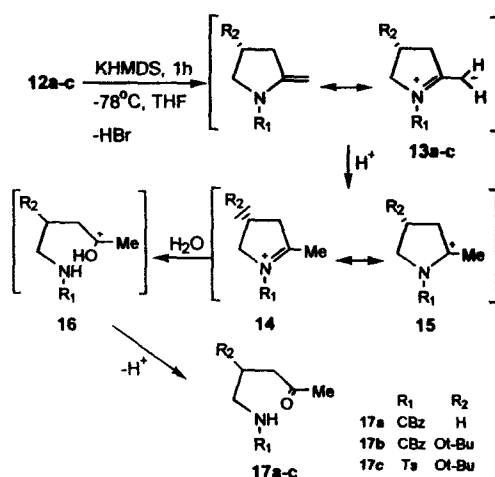
BuLi등 여러 base의 사용이 보고된 바 있다.⁹⁾ 처음에는 β -keto esters의 dianion을 생성하기 위해 NaH와 1.4 M n-BuLi를 사용한 결과 연이은 bromide **12a-c**의 측쇄 치환 반응은 성공적이지만 반응 수득율은 36~45%로 항상 낮았다. 그래서 dianion을 생성할 수 있는 또 다른 base로서 KHMDS를 생각하였고, 이미 보고된



바 있는 KHMDS 사용법을 이용하여¹⁰⁾ β -keto esters의 dianion **10a-d** 형성을 통한 **12a-c**의 치환 반응 (C_4 -R 결합 형성)을 시도했다.¹¹⁾

반응 추적 결과 β -Keto esters의 dianion은 생성되지 않았고 enamines **13a-c**과 ketones **17a-c**이 생성되었음을 확인하게 되었다. 처음 KHMDS에 의한 dianion의 형성에 실패한후, 좀더 격렬한 반응 조건을 적용해 보았다. KHMDS를 2.4 equivalent로 증량하고 반응온도를 0°C로 높이고 반응시간을 15시간으로 연장하였으나 생성물은 동일(**17a-c**)했으며 melting point, IR, NMR spectra data로서 확인되었다.

반응 혼합물을 분석하였을때 1H NMR spectra에서 exocyclic enamine **13a**는 6.08과 5.95 ppm에서, **13c**는 6.14와 5.92 ppm에서 전형적인 methylene의 두개의 수소가 나타남으로서 확인되었다. 이 화합물



Scheme Synthesis of Ketones **17a-c**

13a-c은 반응 시작후 TLC 추적시 제일 먼저 나타나는 main spot으로서 starting material보다 hexane : ether (1 : 1)의 전개용매상에서 더 큰 Rf값을 갖는다. 그러나 quench를 위해서 사용되었던 0.5 M H₃PO₄, 1 M H₃PO₄, 2N-HCl, sat. NH₄Cl에 따라 다소 정도의 차이는 보이나 이 spot은 workup 후 언제나 ring이 개환된 ketones **17a-c**으로 바뀌어졌다. Enamines **13a-c**은 산촉매하에서 **14** 상태로 전환되었다가 **15** 상태의 불안정한 cation의 intermediate를 거쳐 곧바로 물의 addition이 일어나고 안정한 ketones **17a-c**이 된다. 본 실험에서 합성된 **17a-c**의 수율은 56~81%였다.

Ketones **17a-c**의 IR spectra에 대한 확인에서는 pyrrolidine의 ring opening으로 생성된 NH group의 존재로 인한 absorption band가 3340 (**17a**, **17b**), 3440 (**17c**) cm⁻¹에서 나타났다. Carbonyl group의 존재는 1700 (**17a**), 1710 (**17b**, **17c**) cm⁻¹에서 확인되었다. 또 NMR spectra에서 NH group은 5.21 (**17a**), 5.06 (**17b**), 4.82 (**17c**) ppm에서 뚜렷이 나타났다.

또 다른 한편으로 aralkyl acetoacetate대신에 alkyl acetate를 사용하여 bromides **12a-c**의 측쇄 치환 반응을 관찰하였다. Alkyl acetate에서 생성된 anion으로 측쇄 치환반응이 기대되었으나, 이 반응은 성공하지 못했고, bromides **12a-c**의 제거반응이 주반응으로 일어났다. 이와같은 β-elimination reaction은 alkyl halide로 부터 base로 처리하여 alken을 얻을수 있는 일반적인 합성반응이다. Enamine **13**은 대부분 workup 과정에서 사용된 1M-H₃PO₄에 의해 곧바로 H₂O의 addition으로 pyrrolidine환이 개환되었으며, 결과적으로 이 반응 조건하에서 KHMDS는 base로서 작용했다고 할수 있다.

이상과 같은 결과들을 종합해 볼때 KHMDS를 이용한 dianion (혹은 anion)의 생성은 실패하였고, KHMDS에 의해 제거반응이 일어났음을 의미한다. 실험결과로 볼때 dianion의 생성 가능성도 생각해볼수 있고, 여기서 생성된 dianion이 nucleophile로 작용하지 않고 base로 작용했을 가능성도 있다. 그러나 NaH와 n-BuLi로 dianion 형성에 성공했을 때 **12a-c**의 제거반응은 일어나지 않았고, ketones도 발견되지 않았다.¹²⁾ 이는 dianion이 base가 아닌 nucleophile로 작용하여 **12a-c**의 측쇄 치환 반응에 성공하였음을 설명해 주는 것이다. Dianion의 생성을 위해서는 KHMDS 보다 더 강한 base가 선택되어야 함이 밝

혀졌다. 그러나 미반응의 강한 base가 반응액중에 남을 경우 alkyl halide와의 E₂반응으로 dehydrohalogenation이 더 쉽게 일어나게 될것이다.

따라서 **17a-c**를 합성하기 위한 최적의 조건은 bromides **12a-c**에 -78°C, THF에서 KHMDS를 가하고 1시간동안 교반하여 형성된 enamine **13**을 실온에서 산처리하여 iminium intermediate를 거쳐 hydration시키면 된다. Ketones **17a-c**의 합성을 위해서는 (aceto)acetate의 사용은 필요하지 않다.

이 반응의 메카니즘은 결론적으로 KHMDS에 의한 염기 조건하에서 bromides **12a-c**는 제거 반응후에 endocyclic enamine **13**의 intermediate를 형성한다. 이 enamine **13**은 acidic catalyzed addition 반응후 iminium intermediate **14**로 전환된다. 이 N-iminium ion의 가수분해로 새로운 ketones **17a-c**이 생성되는 것이다. 이상의 반응 조건으로 pyrrolidine ring이 개환되었으며, L-pyrrolidine 유도체로 부터 amino ketones **17a-c**를 합성하게 되었다.

문 헌

- 1) Wittig, G. and Blumenthal, H. : Action of ammonia and ammonia derivatives on o-acetylacetophenols. *Chem. Ber.* **60**, 1085 (1927).
- 2a) Mannich, C. and Davidsen, H. : Simple enamines with nitrogen in tertiary combination. *Chem. Ber.* **69**, 2106 (1936).
- 2b) Mannich, C., Handke, K. and Roth, K. : The formation of enamines and allene amines from α,β-unsaturated aldehydes and secondary bases. *Chem. Ber.* **69**, 2112 (1936).
- 3a) Stork, G., Terrell, R. and Szmuszkovicz, J. : A new synthesis of 2-alkyl and 2-acyl ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 2029 (1954).
- 3b) Stork, G. and Landesman, H. K. : A new alkylation of carbonyl compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 5128 (1956).
- 3c) Stork, G. and Landesman, H. K. : A new ring enlargement sequence. *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 5129 (1956).
- 4) Cook, A. G. : Enamines. 2nd, New York, 1988.
- 5) Speckamp, W. N. and Hiemstra, H. : Intramolecular reactions of N-acyliminium in-

- intermediates. *Tetrahedron* **41**, 4367 (1985).
- 6) Brossi, A., Dolan, L. A. and Teitel, S. : Acylamidoalkylacetophenones from substituted phenethylamines: 2-(2-acetamidoethyl)-4,5-dimethoxyl acetophenone. *Org. Synth.* **56**, 3 (1977).
- 7a) Chang, P. L. -F. and Dittmer, D. C. : Use of N, N-Dimethylvinylamine in an Improved Synthesis of Derivatives of Thietane and Thiete. *J. Org. Chem.* **34**, 2791 (1969).
- 7b) Krouwer, J. S. and Richmond, J. P. : Synthesis and Reactions of Enamine N-Oxides. *J. Org. Chem.* **43**, 2464 (1978).
- 8) Hiemstra, H. and Speckamp, W. N. : Additions to N-acyliminium ions. *Comprehensive Organic Synthesis*, **2**, 1047 (1991).
- 9a) Wolfe, J. F., Harris, T. M. and Hauser, C. R. : Condensations at the Methyl Group of Ethyl Acetoacetate by Means of Potassium Amide or Sodium Hydride. *J. Org. Chem.* **29**, 3249 (1964).
- 9b) Sugiyama, N., Yamamoto, M., Takano, T. and Kashima, C. : Syntheses of Reductones. A New Method of Synthesizing 2-Acetoxy-1, 3-dicarbonyl Compounds. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **40**, 2909 (1967).
- 9c) Hagarty, J. D. : γ -Substituted β -oxo esters. U. S. Patent 3, 565, 928 (1971); *Chem. Abstr.* **74**, 140999 (1971).
- 9d) Huckin, S. N. and Weiler, L. : Alkylation of Dianions of β -Keto esters. *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 1082 (1974).
- 9e) Bates, G. S. : New α -Keto Acid Synthon: Alkylation of the Potassium Dianion of Bis(ethylthio) acetic acid. *J. C. S. Chem. Comm.* 161 (1979).
- 9f) Brown, C. A. : Potassium Hydride, a Highly Active New Hydride Reagent. Reactivity, Applications, and Techniques in Organic and Organometallic Reactions. *J. Org. Chem.* **39**, 3913 (1974).
- 10a) Ikeda, Y. and Yamamoto, H. : A Practical Synthesis of (Z)-3-Alkenoates. *Tetrahedron Letters* **25**, 5181 (1984).
- 10b) Kawanisi, M., Itoh, Y., Hieda, T., Kozima, S., Hitomi, T. and Kobayashi, K. : Highly Selective Formation of Linear-conjugated Dienolate Anions from Conjugated Enones. *Chemistry Letters* 647 (1985).
- 10c) Remizewski, S. W., Whittle, R. R. and Weinreb, S. M. : Synthesis of α -Hydroxy Carbonyl Compounds (Acyloins): Direct Oxidation of Enolates Using 2-Sulfonyloxaziridines. *J. Org. Chem.* **49**, 3241 (1984).
- 10d) Marshall, J. A. and Conrow, R. E. : Total Synthesis of (\pm)-Spiniferin-1, a Naturally Occurring 1, 6-Methano[10]annulene. *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 5679 (1983).
- 11) Benetti, S. and Romagnoli, R. : Mastering β -Keto Esters. *Chem. Rev.* **95**, 1065 (1995).
- 12) Reaction condition and an example of spectra data of synthesized β -Keto Esters : **tert-Butyl N-CBz-pyrrolidinylpropylketoacetate**; Approximately 5 ml of dry THF was distilled from NaH into a 25 ml flask containing 0.0816 g(0.00204 mol) of sodium hydride (60%). The flask was stopped with a septum cap flushed with nitrogen, and cooled in ice. Then 0.338 g of tert-butyl acetoacetate was added dropwise and colorless solution was stirred at 0°C for 10 min. To this solution was added dropwise 1.46 ml of 1.4 M n-butyl lithium in hexan before using. A solution of 0.00204 mol of dianion was prepared as above and 0.0017 mol of alkylating agent in 2 ml of THF was added. This reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature with stirring. After 3h, the reaction was quenched with 0.5 M H₃PO₄ and 15 ml ethyl ether. The aqueous layer was further extracted with 10 ml ethyl ether. The extracts were combined, washed with water until neutral, dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography. β -Keto ester was given as white oil. Yield 10.7%. ¹H NMR (CDCl₃, δ) 7.34(m, 5H, aromatic), 5.09(s, 2H, CH₂), 3.88 (m, 1H, CH), 3.37(m, 4H, CH₂×2), 2.58(m, 2H, CH₂), 1.89(m, 6H, CH₂×3), 1.44(s, 9H, C₄H₉).