

1,4-Dihydropyridine-5-Formyl 유도체의 합성

홍유화·서정진

유한양행 중앙연구소

(Received September 19, 1989)

Synthesis of 1,4-Dihydropyridine-5-Formyl Derivatives

You Hwa Hong and Jung Jin Suh

Yuhan Research Center 27-3 Tangjeong-Dong, Kunpo-Si, 433-810 Kyonggi-Do, Korea

Abstract—2,6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester (1) was formylated to 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-formyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester (2) in 76% yield. At the elevated temperature, 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-monomethyl ester (3) was also converted into compound 2 in 46% yield.

The compound 2 was reduced to 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-hydroxymethyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester (4) in 91% yield. Compound 2 was reacted with triethyl phosphonoacetate to give 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(2-ethoxycarbonyl ethenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester (5) in 50% yield.

Reaction between compound 2 and amines (methyl amine, ethylamine, methoxylamine, hydroxyl amine, phenyl hydrazine and 1-amino-4-methyl piperazine) gave six schiff bases 7a, 7b, 7c, 7e, 7f in 81%, 91%, 82%, 81%, 50% and 84% yield, respectively.

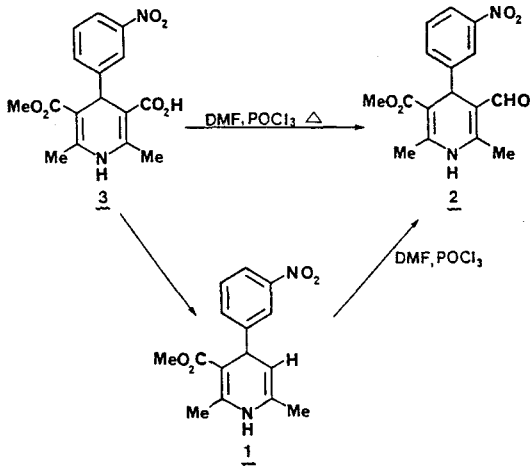
Keywords □ 1,4-dihydropyridine, formylation, 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-formyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester, reduction, horner-wadsworth-emmons reaction, schiff bases.

1,4-Dihydropyridine 화합물은 중요한 생리활성을 갖고 있어 수많은 물질이 합성 개발되고 있다.¹⁻³⁾ 특히 Ca^{++} channel antagonist로 nifedipine⁴⁾이 출현된 이후에 1,4-dihydropyridine의 3위치와 5위치에 있는 ester기가 서로 다른 비대칭 화합물들이 장점이 더 많다는 것이 알려져 nifedipine⁵⁾과 같은 비대칭 ester 유도체가 많이 개발되고 있다. 한편 기존의 3위치나 5위치의 ester기 중에서 하나가 ketone이나 다른 functional group으로 치환하는 등 좀 더 새로운 구조의 생리활성 화합물을 찾는 시도가 활발히 이루어 지고 있다.^{6,7)}

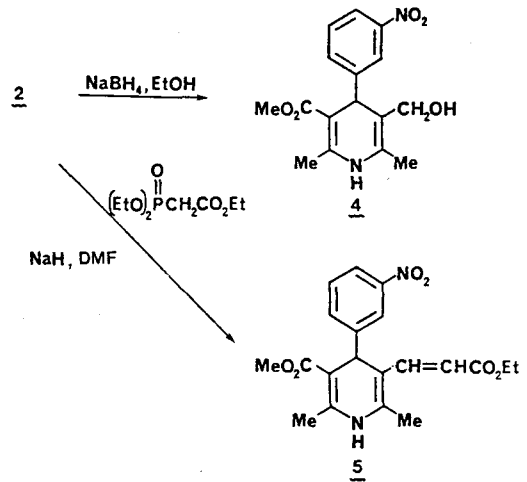
저자들은 이러한 시도의 일환으로 1,4-dihydropyridine의 5위치가 -COOR 기에서 -CHO 기로 바뀐 화합물과 그 유도체의 합성을 시도하게 되었다.

1,4-Dihydropyridine의 formylation에 관하여는 T. Shono 등⁸⁾에 의하여 1위치가 보호된 N-carbomethoxy-1,4-dihydropyridine로부터 Vilsmeier reaction에 의하여 N-carbomethoxy-3-formyl-1,4-dihydropyridine을 75% 수율로 합성하였음이 보고되었다. 저자들은 1위치가 보호되지 않고 2, 3, 4, 6위치가 치환된 화합물인 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester(1)을 $POCl_3$ 와 DMF의 반응에서 생성된 active electrophile과 반응시켜 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-formyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester(2)을 76%의 수율로 합성하였다.

화합물 1 대신에 5위치에 carboxylic acid기가 치환된 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-di-



Scheme 1.



Scheme 2.

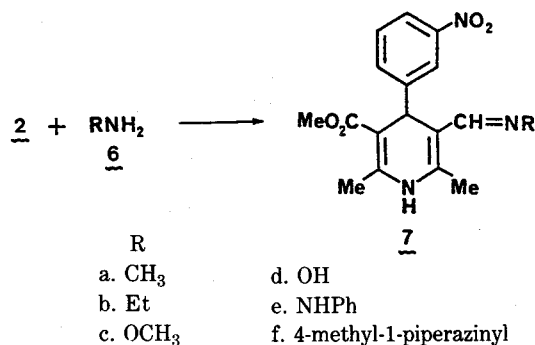
hydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-monomethyl ester (3)를 사용하여 반응시킨 결과 실온에서는 반응이 잘 진행되지 않았으나 100°C로 1시간 가열함으로써 화합물 2를 46%의 수율로 합성할 수 있었다(Scheme 1). 가열에 의하여 탈산탄이 이루어짐으로써 반응이 진행되는 것으로 추정되며 수율이 다소 떨어졌다. 5-Hydroxymethyl 유도체를 합성하기 위하여 화합물 2를 EtOH에 현탁시키고 NaBH₄를 가하고 실온에서 16시간 교반하여 환원시킨 결과 예상대로 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-hydroxymethyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester (4)를 91%의 수율로 합성할 수 있었다. Horner-Wadsworth-Emmons reaction에 의하여 화합물 2와 triethyl phosphonoacetate를 DMF에 용해하고 NaH를 가하여 100~120°C로 8시간 반응시켜 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(2'-ethoxycarbonyl ethenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester (5)를 50%의 수율로 합성하였다(Scheme 2).

다음은 화합물 2와 amine과 반응시켜 Schiff base의 합성을 시도하였다. Amine으로써 methylamine, ethylamine, methoxylamine, hydroxylamine, phenyl hydrazine 및 1-amino-4-methyl piperazine의 6종을 사용하였다. 화합물 2를 EtOH에 현탁시키고 CH₃NH₂ gas를 통하여 반응

시켜 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(N-methylimino)methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester (7a)를 81%의 수율로 얻었고 화합물 2를 HCl 포화 EtOH 용액에 현탁시키고 EtNH₂를 가하여 4시간 가열환류시켜서 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(N-ethylimino)methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester hydrochloride (7b)를 91%의 수율로 합성하였다. 화합물 2를 EtOH에 현탁시키고 K₂CO₃ 및 methoxylamine·HCl를 가하고 실온에서 4시간 교반하여 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(N-methoxyimino)methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester (7c)를 82%의 수율로 합성하였다.

같은 반응조건에서 화합물 2를 hydroxylamine·HCl과 반응시켜 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(N-hydroxyimino)methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester (7d)를 81% 수율로 합성하였다.

Hydrazine 구조를 갖는 amine과의 Schiff base를 검토하였다. 화합물 2를 CH₂Cl₂에 현탁시키고 phenylhydrazine 및 BF₃·OEt₂를 가하고 실온에서 반응시켜 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-[(N-phenylamino)iminomethyl]-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester (7



Scheme 3.

e)를 50%의 수율로 얻었다. 한편 화합물 2와 1-amino-4-methyl piperazine의 반응은 c-HCl을 촉매로 가한 후 4시간 환류시키고 얼음물에 가하고 생성된 적색 침전을 여과하여 EtOH로 재결정하여 84%의 수율로 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-[N'-(4'-methyl-1'-piperazinyI) imino] methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester(7f)를 합성할 수 있었다(Scheme 3).

이상에서 설명한 합성된 화합물 2, 4, 5, 7a, 7b, 7c, 7d, 7e 및 7f은 IR 및 NMR spectra에 의하여 그 구조를 확인하였다. 새로운 이들 화합물 9종을 토끼 대동맥의 KCl에 의한 수축에 대한 이완작용을 측정할 결과 nicardipine에 비하여 미약한 작용을 나타내었다.

실 험

용점은 Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus를 사용하여 측정하였으며 IR spectrum은 Shimadzu IR-435 spectrometer로 NMR spectrum은 TMS를 표준물질로 하여 Varian VXR-5200(200 MHz)를 사용하여 측정하였다.

2,6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-monomethyl ester(3)의 합성^{9,10)}

수득율 : 85%

용 점 : 203~204°C

IR(KBr)cm⁻¹ : 3336(NH), 1674(C=O)

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.31(s, 6H, -CH₃×2),

3.60(s, 3H, CH₃O-), 5.09(s, 1H, -CH), 7.63~8.06(m, 4H, Ar-H), 8.92(s, 1H, NH)

2,6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester(1)의 합성—Suh 등¹¹⁾의 방법에 따라 합성하였다.

수득율 : 71%

용 점 : 114~117°C

IR(KBr)cm⁻¹ : 3362(NH), 1697(C=O)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.8(s, 3H, -CH₃), 2.34(s, 3H, -CH₃), 3.54(s, 3H, OCH₃), 4.6(d, 2H, -CH-CH-), 5.34(s, 1H, NH), 7.3-8.1(m, 4H, Ar-H)

2,6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-formyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester(2)의 합성¹²⁾—(a) DMF(16 ml)를 100 ml-roundflask에 가하고 빙욕상에서 0°C로 냉각한 후 여기에 POCl₃(5 ml)를 서서히 적가하였다. 15분간 교반한 후 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester(1)(14.42g, 0.05 mole)을 DMF(15 ml)에 용해한 용액을 서서히 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반하면 황색 침전이 생성되며 이 현탁 용액을 2시간 동안 더 교반한 후, 반응 현탁액을 빙수(300 ml)에 가하고 N-NaOH 용액을 가하여 pH 9~10으로 조정하였다. EtOAc로 추출하고 유기층을 물 및 포화식염수로 세척하고, 유기층을 분리하고 Na₂SO₄로 건조한 후 용매를 제거하여 황색 고체를 얻었다. EtOH로 재결정하여 황색 결정을 얻었다.

수득율 : 13.74g(76%)

용 점 : 222~224°C

IR(KBr)cm⁻¹ : 3312(NH), 1706(C=O)

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 2.34(d, 6H, -CH₃×2), 3.56(s, 3H, -OCH₃), 5.05(s, 1H, -CH-), 7.63~8.02(m, 4H, Ar-H), 9.47(s, 1H, -NH-), 9.74(s, 1H, -COH)

(b) 2,6-dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-monomethyl ester(3)(3.32g, 0.01 mole)을 DMF 10 ml에 녹이고 빙욕에서 냉각한 후 POCl₃ 1 ml를 가했다. 반응액을 30분간 교반한 후 가열하여 100°C에서 1시간 반응시키고 냉각하였다. 물 50

ml를 가하고 NaOH 수용액으로 alkali성으로 하고 EtOAc로 추출하고 EtOAc 층을 취하여 Na₂SO₄로 건조하고 여과 후 여액을 농축하였다. 잔류액을 silica gel column(용제 EtOAc)을 통과하고 EtOAc를 농축한 후 Et₂O를 가하여 결정을 생성시켰다.

수득율: 1.45g(46%)

용 점: 219~221°C

2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-hydroxymethyl-1, 4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester(4)의 합성-화합물 2(3.26g, 10 mmole)을 EtOH(200 ml)에 현탁시키고 여기에 NaBH₄(0.5g, 12 mmole)을 가한 후 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 맑게 용해된 반응액을 물(1.5 l)에 가하고 0.1% HCl 수용액을 서서히 가하여 산석시키면 황색 결정이 생성되었다. 이 황색 결정을 여과하여 분리하고 EtOH 재결정하였다.

수득율: 2.9g(91.2%)

용 점: 176~179°C

IR(KBr) cm⁻¹: 3447(NH), 3275, (-OH), 1691(C=O)

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.82(s, 3H, -CH₃), 2.23(s, 3H, -CH₃), 3.46(s, 3H, -OCH₃), 3.57(2ds Jgem 12 and 6 Herz, 1H, -CHOH), 3.95(2ds Jgem 12 and 4 Herz 1H, -CHOH), 4.49(2ds, Jgem 3 and 2 Hz, -OH), 4.69(s, 1H, -CH), 7.48~7.99(m, 4H, Ar-H), 8.19(s, 1H, -NH-)

2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(2-ethoxycarbonyl ethenyl)-1, 4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester(5)의 합성-화합물 2(1.63g, 5 mmole)와 triethyl phosphonoacetate(5 ml)를 DMF(20 ml)에 용해하고 질소 기류하에서 여기에 NaH(1.2g, 50% mineral oil)를 가하고 100~120°C에서 8시간 동안 반응시켰다. 반응액을 EtOAc로 희석하고 물 및 NaCl 포화수용액으로 세척하고 유기층을 분리하여 Na₂SO₄ 및 활성탄으로 처리하고 용매를 감압농축하여 제거하고 목적물을 Silica gel column chromatography로 분리하여(EA: CHCl₃=3:7(v/v)) 황색 결정을 얻었다.

수득율: 1g(50%)

용 점: 235~236°C

IR(KBr) cm⁻¹: 3321(NH), 1699(C=O), 1677(C=O)

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 1.16(t, 3H, -CH₂CH₃), 2.21(s, 3H, -CH₃), 2.26(s, 3H, -CH₃), 3.62(s, 3H, -OCH₃), 4.05(m, 2H, -OCH₂-), 4.09(s, 1H, -CH), 5.56(d, 1H, =CHCO-), 7.50~8.02(m, 5H, Ar-H, -CH=CH-CO-), 9.24(s, 1H, -NH-)

2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(N-methylimino)methyl-1, 4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester(7a)의 합성-화합물 2(1.63g, 5 mmole)을 EtOH(50 ml)에 현탁하고 여기에 methyl amine gas를 통하면 맑게 용해되었다가 황색 결정이 생성되었다. 30분간 교반한 후에 여과하여 황색 결정을 분리하고 EtOH로 재결정하였다.

수득율: 1.33g(80.6%)

용 점: 188~191°C

IR(KBr) cm⁻¹: 3287(NH), 1690(C=O)

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.07(s, 3H, -CH₃), 2.31(s, 3H, -CH₃), 3.20(s, 3H, N-CH₃), 3.52(s, 3H, -OCH₃), 5.21(s, 1H, -CH), 7.27~8.10(m, 4H, Ar-H), 8.14(s, 1H, -N=CH-), 8.84(s, 1H, -NH)

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.00(s, 3H, -CH₃), 2.31(s, 3H, -CH₃), 3.52(s, 3H, -OCH₃), 3.72(s, 3H, =N-OCH₃), 5.05(s, 1H, C-H), 7.35~8.10(m, 4H, Ar-H), 7.98(-N=CH-), 8.92(s, 1H, -NH-)

2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(N-hydroxyimino)methyl-1, 4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester(7d)의 합성-7c와 같은 방법으로 hydroxylamine·HCl을 사용하여 합성하였다.

수득율: 81%

용 점: 225°C (decomp.)

IR(KBr) cm⁻¹: 3324(NH), 1678(C=O)

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.03(s, 3H, -CH₃), 2.27(s, 3H, -CH₃), 3.56(s, 3H, -OCH₃), 5.09(s, 1H, C-H), 7.43~8.06(m, 4H, Ar-H), 7.94(s, 1H, -N=CH-), 8.80(s, 1H, -NH-), 10.48(s, 1H, =N-OH)

2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-[(N-phenylamino)iminomethyl]-1, 4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester(7e)의 합성-7c와 같은 방법으로 phenylamine·HCl을 사용하여 합성하였다.

ridine-3-carboxylic acid methyl ester(7e)의 합성-화합물 2(1.63g, 5 mmole)을 CH_2Cl_2 (20 ml)에 현탁시킨 후 여기에 phenylhydrazine(1.5 ml) 및 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1 ml)를 가하고 실온에서 교반하면 맑게 용해되었다가 다시 황색 결정이 석출되었다. 1시간 동안 교반한 후 감압농축하여 암적색 고체를 얻고 EtOAc 및 MeOH로 재결정하였다.

수득율 : 1g(50%)

용 점 : 197~202°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3393(NH), 3261(NH), 1654(C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.11(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.34(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.60(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 5.24(s, 1H, C-H), 6.69~8.22(m, 10H, $-\text{Ar-H}$, $-\text{CH}=\text{N-}$), 8.88(s, 1H, $-\text{NH-}$), 9.82(s, 1H, $-\text{NH-}$)

2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(N-ethylimino) methyl-1, 4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester hydrochloride(7b)의 합성-화합물 2(1.63g, 5 mmole)을 HCl 포화 EtOH 용액(50 ml)에 현탁하고, 여기에 ethylamine(0.8 ml)를 가하고 4시간 동안 환류하였다. 반응용매를 감압농축하여 제거하고 잔류물에 Et_2O 를 가하여 결정화시키고 생성된 황색 결정을 여과하여 분리하고 isopropylalcohol로 재결정하였다.

수득율 : 1.56g(91%)

용 점 : 157~160°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3054(NH), 1706(C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.15(t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.38(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.52(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.58(q, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 3.64(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 5.34(s, 1H, $-\text{CH}$), 7.55~8.27(m, 4H, Ar-H), 8.57(s, 1H, $\text{N}=\text{CH-}$), 10.9(s, 1H, $-\text{NH-}$)

2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-(N-methoxyimino) methyl-1, 4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester(7c)의 합성-화합물 2(1.63g, 5 mmole)을 EtOH(50 ml)에 현탁시킨 후 여기에 K_2CO_3 (1.38g, 10 mmole) 및 methoxylamine hydrochloride(2.5 ml, 25% 수용액)를 가하고 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 반응액을 물(100 ml)에 가하여 생성된 황색 결정을

여과하여 분리하였다. EtOH로 재결정하였다.

수득율 : 1.4g(82%)

용 점 : 197~199°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3316(NH), 1662(C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.00(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.31(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.52(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.72(s, 3H, N-OCH_3), 5.05(s, 1H, $-\text{H}$), 7.35-8.10(m, 4H, Ar-H), 7.98(s, 1H, $-\text{N}=\text{CH-}$), 8.92(s, 1H, $-\text{NH-}$)

2, 6-Dimethyl-4-(3'-nitrophenyl)-5-[N'-(4'-methyl-1'-piperazinyl) imino] methyl-1, 4-dihydropyridine-3-carboxylic acid methyl ester(7f)의 합성-화합물 2(1.63g, 5 mmole)을 EtOH(50 ml)에 현탁하고 1-amino-4-methyl piperazine(0.72 ml, 0.6 mmole) 및 c-HCl(4 drops)을 가한 후 4시간 동안 환류하였다. 반응액을 얼음물에 가하여 생성된 적색 침전을 여과하여 분리하고 EtOH에 재결정하였다.

수득율 : 1.72g(83.5%)

용 점 : 189~191°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3334(NH), 1657(C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.01(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.16(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.30(s, 3H, N-CH_3), 2.33~2.39(m, 4H, $-\text{CH}_2$, NCH_2-), 2.86~2.94(m, 4H, $-\text{CH}_2$, NCH_2-), 3.50(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 5.12(s, 1H, $-\text{CH}$), 7.42~8.04(m, 5H, Ar-H, $=\text{CH-}$), 8.68(s, 1H, $-\text{NH-}$)

문헌

- 1) J. Prous, P. Blancafort, J. Castaner, M.N. Serradell, and N. Mealy, Biologically active 1,4-dihydropyridine derivatives. *Durg of the Future*, 4,427 (1981).
- 2) David M. Stout and A.I. Meyers, Recent advances in the chemistry of dihydropyridines, *Chem. Rev.*, 82, 223 (1982).
- 3) A. Sausins and G. Duburs, Synthesis of 1,4-dihydropyridines by cyclocondensation reactions, *Heterocycles* 27, 1,269 (1988).
- 4) R.A. Janis and D.J. Triggles, New developments in Ca^{++} channel antagonists, *J. Med. Chem.*, 26, 775 (1983).
- 5) M. Iwanami, T. Shibamura, M. Fujimoto, R. Kawai, K. Tamazawa, T. Takenaka, K. Takahashi and M.

- Murakami, Synthesis of new water-soluble dihydropyridines vasodilators, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1426 (1979).
- 6) M. Spedding, G.F. Difrancesco, A.K. Mir, M.A. Petty, C. Berg and M. Gittos, MDL 72567, a Dihydropyridine Calcium-Antagonist, That causes Vasodilation and Direct sinus Bradycardia, *J. Cardiovas. Pharmacol.* **10**, 62 (1987).
- 7) Goe-5584-A, Annual Drug Data Report, X, 811 (1988), J.R. Prous Science.
- 8) T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, Y. Sugihara, S. Yamane, T. Kanazawa and T. Aoki, Electronic Chemistry 60. Electroorganic Synthesis of Enamides and Enecarbamates and Their Utilization in Organic Synthesis, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 6697 (1982).
- 9) J.J. Suh and Y.H. Hong, Synthesis of 1,4-Dihydropyridine carboxylic acids, *Yakhak Hoeji*, **33**, 80 (1989).
- 10) J.J. Suh and Y.H. Hong, Synthesis of 1,4-Dihydropyridine carboxylic acids (II), *Yakhak Hoeji*, **33**, 219 (1989).
- 11) J.J. Suh and Y.H. Hong, Dialkylaminomethylation of 1,4-Dihydropyridine, *Yakhak Hoeji*, in the press.
- 12) S.H. Pine, J.B. Hendrickson, D.J. Cram and G.S. Hammond, *Organic Chemistry*, Fourth edition, page 645, Mc Graw-Hill Kogakusha, LTD (1980).
- 13) M.A. Blanchette, W. Choy, J.T. Davis, A.P. Esserfeld, S. Masamune, W.R. Roush and T. Sakai, Horner-Wadsworth-Emmons Reaction: Use of Lithium Chloride and an Amine for Base-Sensitive Compounds, *Tetrahedron Letters*, **25**, 2183 (1984).