

5-히드록시-4-메틸헵탄-3-온의 새로운 합성

金正漢[†] · 吳元澤 · 姜錫久*

연세대학교 공과대학 식품공학과

*성균관대학교 이과대학 화학과

(1990. 2. 14 접수)

A New Route to 5-Hydroxy-4-methylheptan-3-one

Jung-Han Kim[†], Won-Taek Oh, and Suk-Ku Kang*

Department of Food Engineering, Yonsei University, Seoul 120-140, Korea

*Department of Chemistry, Sung Kyun Kwan University, Natural

Science Campus, Suwon 440-746, Korea

(Received February 14, 1990)

서 론

쌀바구미 (rice weevil, *Sitophilus oryzae* L.)와 옥수수바구미 (maize weevil, *S. Zeamis Motsch*)는 곡물저장시 막대한 피해를 주는 해충으로서, 이의 집합페로몬으로 syn-5-히드록시-4-메틸헵탄-3-온으로 확인되었으나 그 절대구조는 아직도 확실치 않다^{2,3}. 또한 많은 수의 합성이 문헌에 알려져있다. (4S, 5R)-이성체와 (4R, 5S)-이성체는 K. Mori 등²과 D. Enders 등⁴에 의해 (4R, 5S)-이성체는 A. Fauve 등³과 G. Fronza 등⁵에 의해 합성되었으며 (±)-syn이성체는 F. Sato 등⁶에 의해, 그리고 (±)-부분입체 이성질체인 (±)-1 (Fig. 1)는 A. B. Smith III 등⁷에 의해 각각 합성되었다.

본 연구에서는 α-알킬 치환체를 갖는 α-알킬-β-히드록시 케톤 유도체를 새로운 방법으로 합성하는 것을 고안함과 동시에 (±)-부분입체 이성질체인 (±)-

1을 합성하였다 (Fig. 2).

프로피온알데히드 (2)를 염기 촉매하에 알돌 축합시켜⁸ 3-히드록시-2-메틸헵탄알 (3)을 90% 수율로 얻고 이를 히드록실아민과 반응시켜⁹ 옥심유도체 4를 95% 수율로 합성하였다. 일반적으로 옥심유도체를 니트릴화합물로 전환시킬 경우 대부분 격렬한 반응조건, 복잡한 반응과정, 고가의 시약을 사용하는¹⁰ 단점이 있으나 본 연구에서는 무수 초산으로 탈수반응시켜¹⁰ 3-히드록시-2-메틸 헵탄니트릴 (5)을 50% 수율로 합성하였다. 이 니트릴 화합물 5를 Grignard 반응 (Et-MgBr)시켜¹¹ (±)-5-히드록시-4-메틸-3-헵탄온 (1)을 전체수율 30%로 얻을 수 있었다 (Fig. 2). 상기 화합물 1은¹³ C NMR에서 카빈을 (75, 73.1 ppm), 메틴 (51, 50.1 ppm), 메틸 (14, 10.5 ppm)의 피이크 (peak)들로 α-메틸과 β-수산기가 anti, syn형태로 섞여 있음을 알 수 있었으며¹², GC(DB 1701, 30 m×0.25 mm I.D., 0.

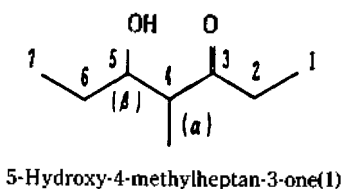


Fig. 1.

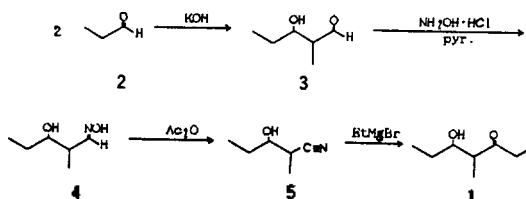


Fig. 2.

241 μ m)로 검정한 결과 머무름시간 (retention time) 이 9.79 min인 anti형과 10.10 min인 syn형이 54 : 46 (anti : syn)이었다. 화합물(±)-1을 A.B. Smith III 등의 합성방법으로 합성하여 GC 검정한 결과 anti 형태와 syn 형태의 비가 33 : 67 (anti : syn)이었다. 즉 본 연구의 결과보다 syn형이 상대적으로 더 많았다.

실 험

3-히드록시-2-메틸-펜탄알 (3)의 합성. 바로 증류한 프로판알 (2) (29 g, 0.5 mol)을 같은 부피 (36 ml)의 에테르와 함께 교반하면서 냉각 (-10°C , 얼음-소금조) 시켰다. 상기 혼합물에 디이소프로필아민 1~2방울을 첨가, 교반시킨 뒤 10% KOH 수용액 (2 ml)을 10분간 첨가하고 온도 0°C 이하를 유지시키면서 1시간 30분 동안 격렬히 교반 (1500 rpm 이상)시켰다. 상기 반응액을 정지시켜 유기층을 분리하여 5% 황산 수용액으로 중화한 후, 찬물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하였다. 상기 농축물을 감압분별증류 (bp $80\sim 81^{\circ}\text{C}/12\text{ mmHg}$)하여 무색 투명한 화합물 3을 26.1 g (90%) 얻었다. IR (NaCl, neat) 3406, 2955, 2718, 1720, 1455, 1376, 1118, 970 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.8~1.0 (m, 6H), 1.3~1.7 (m, 2H), 3.6~3.8 (m, 1H), 4.4~4.6 (m, 1H), 4.9~5.2 (m, 1H), 9.8 (m, 1H).

3-히드록시-2-메틸 펜탄니트릴 (5)의 합성. 히드록실 아민·염산염 (5g, 과량)과 무수에탄올 (25 ml)을 40°C 에서 30분 교반하였다. 상기 용액에 화합물 3 (5.0 g, 43 mmol)을 건조 피리딘 (10 ml), 무수에탄올 (10 ml)과 함께 15분간 첨가하였다. 50°C 에서 1시간 교반시킨 후 방냉하여 반응 용액의 3배의 에테르를 넣어 교반시킨 뒤 정지하여 밀의 층을 분리 제거하고 상층을 찬물, 포화 황산구리 (II)수용액, 물, 포화 소금 수용액 순으로 세척하여 무수황산마그네슘으로 건조, 여과, 농축하여 옥시유도체 4를 수율 95% 이상으로 얻었다. IR (NaCl, neat) 3400~3150, 2990, 2980, 1680, 1450, 1390, 1250, 1105, 1045, 950 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.9~1.2 (m, 6H), 1.3~1.55 (m, 2H), 2.15~2.6 (br, 1H), 3.4~3.95 (m, 2H), 7.4~7.5 (m, 1H), 9.6~9.9 (m, 1H). 상기 농축물을 공기 냉각관,

온도계, dropping funnel을 장치한 25 ml 3구 둥근 플라스크에 넣고 30°C 정도 유지시킨 뒤 무수초산 (6 ml)를 5분간 첨가 시키고 격렬한 반응이 끝나면 기름 중탕에서 $60\sim 70^{\circ}\text{C}$ 로 온도를 올려서 천천히 가열한 후 얼음물 15 ml에 붓고 교반하여 에테르로 추출하였다. 상기 유기층을 찬물, 포화 중탄산나트륨 수용액, 물, 포화 소금 수용액 순으로 중화, 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조, 여과, 농축하여 실리카겔 컬럼분리 (전개용매, hexan : 에탄올 : 에테르 = 4 : 1 : 1)하여 무색투명한 액체인 화합물 5을 4.0 g (51%) 얻었다. IR (NaCl, neat) 3480, 2950, 2850, 2200, 1460, 1385, 1110, 980 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.9~1.4 (m, 6H), 1.5~1.8 (m, 2H), 2.6~2.8 (m, 1H), 2.9 (br, 1H), 3.55~3.7 (m, 1H).

5-히드록시-4-메틸-3-헵탄온 (1)의 합성. 건조된 실험기구에 건조 질소하에서 마그네슘 turnings (1.1 g, 45 atoms)을 넣고 건조 에테르 (10 ml)와 함께 상온에서 15분간 교반시키고, 브로모에탄 (5.4 g, 50 mmol)을 건조 에테르 (5 ml)로 희석시켜 건조된 주사기로 3시간 동안 첨가한 뒤 30분간 상온에서 교반시켰다. 상기 Grignard 시약에 화합물 5 (1.95 g, 17 mmol)을 건조 벤젠 (10 ml)으로 희석시켜 30°C 를 유지하며 30분 동안 첨가, 교반한 후 상온에서 12시간 방치한 다음 얼음조에서 냉각시켜 포화 염화암모늄 수용액 (5 ml), 찬물 (5 ml)을 첨가, 교반하고 진한 염산을 반응액이 pH 1~2가 될 때까지 넣었다. 상기 반응액을 에테르 (50 ml \times 3)로 추출하여 찬물 (50 ml), 포화 중탄산나트륨 수용액, 포화 소금 수용액 순으로 세척, 중화시켜 무수 황산마그네슘으로 건조, 여과, 농축하여 (1.82 g), 감압분별증류 ($93\sim 94^{\circ}\text{C}/10\text{ mmHg}$)하여 무색 투명한 액체인 화합물 1을 1.7 g (70%) 얻었다. IR (NaCl, neat) 3400, 2960, 1700, 1460, 1410, 1375, 1100, 1030, 970 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.9~1.1 (m, 9H), 1.35~1.5 (m, 2H), 2.5~2.7 (m, 3H), 3.3 (br, 1H), 3.6~3.85 (m, 1H); GC (HP 3392 A를 장착한 HP 5890A, N_2 0.8 ml/min, 100°C 에서 3분, 280°C 까지 분당 5°C 씩 상승) 머무름시간 9.79, 10.10 min.

본 연구는 과학재단의 1986 목적기초 연구비지원에 의해 이루어졌으며, 이에 감사드립니다.

인 용 문 헌

1. N. S. Schmuff, J. K. Phillips, W. E. Burkholder, H. H. Fales, C. -W. Chen, P. P. Roller, and M. Ma, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1533 (1984).
2. K. Mori and T. Ebata, *Tetrahedron*, **42**, 4421 (1986).
3. A. Fauve and H. Veschambre, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5037 (1987).
4. D. Enders and B. B. Lohray, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **27**, 581 (1988).
5. G. Fronza, C. Fuganti, H. -E. Hogberg, G. P. Fantoni, and S. Servi, *Chem. Lett.*, 385 (1988).
6. F. Sato, Y. Takeda, H. Uchiyama, and Y. Kobayshi, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1132 (1984).
7. A. B. Smith III and P. A. Levenberg, *Synthesis*, 567 (1981).
8. (a) W. J. Houlihan, *Organic Reaction*, **16**, 80 (1965), (b) K. H. Saunders, M. J. Murray, F. F. Cleveland, and V. I. Komarewsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 1309 (1943).
9. (a) J. S. Buck and W. S. Ide, *J. Am. Chem. Soc.*, **53**, 1536 (1931), (b) M. D. Bryant and D. M. Smith, *ibid.*, **57**, 57 (1935).
10. (a) A. Caroti and F. Campagan, *Synthesis*, 56 (1979), (b) S. N. Karmarkar, S. L. Kellkar, and M. S. Wadia, *Synthesis*, 510 (1985), and references therein.
11. P. Canonne, G. B. Foscols, and G. Lemay, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 155 (1980).
12. C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, and J. E. Sohn, *J. Org. Chem.*, **44**, 4294 (1979).