

1-페닐술포닐 부탄-2-온의 빵효모 환원 : 손쉬운(S)-(+)-3-옥탄올의 합성

金正漢† · 吳元澤 · 林政勳

연세대학교 공과대학 식품공학과

(1991. 4. 8 접수)

Baker's Yeast Reduction of 1-(Phenylsulfonyl)butan-2-one: Synthesis of (S)-(+)-3-Octanol

Jung-Han Kim†, Won-Taek Oh, and Jeong-Hoon Lim

Department of Food Engineering, Yonsei University, Seoul 120-739, Korea

(Received April 8, 1991)

케톤화합물의 빵효모 환원은 천연화합물의 합성에 필요한 chiral building block들을 얻는데 매우 유용한 방법으로 알려져 왔다^{1,2}. 여러 종류의 기능기를 갖는 케톤 유도체들 중 β -케토술포닐 유도체들은 일반적 기질을 빵효모로 환원시킬 때 얻는 장점 이외에도 환원물인 β -히드록시술포닐 유도체들은 UV에 민감하여 분리 정제가 용이하며, β -히드록시 에스테르화합물³과 달리 직접 재결정함으로써 손쉽게 순수한 단일 광학이성질체를 얻을 수 있는 장점을 갖고 있다⁴. 그리고 β -케토술포닐 유도체들은 n-BuLi, LDA와 같은 염기로 손쉽게 α -carbanion을 통해서 α 위치의 알킬화 또는 아실화가 용이하며, 페닐술포닐기는 온화한 조건하에서 dissolving 금속 환원 방법(6% Na amalgam⁵, Raney Ni)으로 간단히 제거되는 장점을 갖는다^{6,7}.

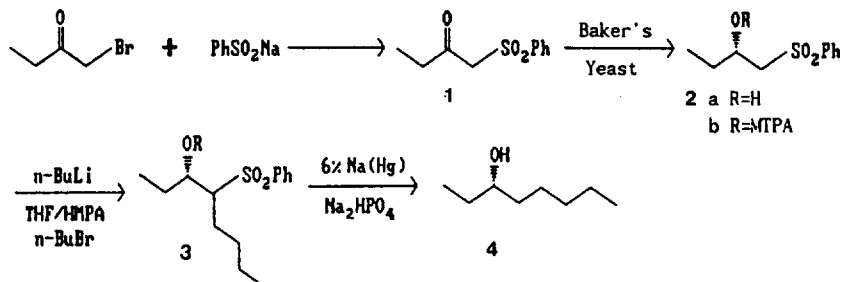
또한 β -케토술포닐 유도체들은 벤젠술포산 Na염과 할로젠화 알킬 케톤들과 반응시켜 간단히 얻을 수 있으며, 용매를 사용한 결정화를 통해서 쉽게 정제가 되는 이점을 갖고 있다. 즉, 기질인 β -케토술포닐 유도체들을 빵효모 환원시켜 얻은 환원물질인 β -히드록시술포닐 유도체는 공급성과 이용성이 매우 뛰어난 화합물이다.

이러한 β -케토술포닐 유도체들 중 1-페닐술포닐 프로판-2-온을 Ridley 등^{4,8,9}이 빵효모로 환원시켜 (S)-환원물을 100% enantiomeric excess(ee)와 수율 95% 이상의 아주 우수한 결과를 얻었다. 그리고 Kozikowshi 등¹⁰이 탄소 하나가 증가한 1-페닐술포닐

부탄-2-올(2a)을 얻으나, 광학적 순도가 63% ee이며 낮은 수율과 환원물 2a의 구체적인 분석자료를 보고하지 않아 광학활성 화합물의 합성에 이용하기에는 부적절하였다. 이와 같이 카르보닐의 알킬기가 메틸보다 커지면 ee가 낮아지며, 화학적 수율이 감소¹¹하는 이유는 빵효모의 효소들이 기질의 큰 부분과 작은 부분을 잘 구별치 못하여 선택적 enantiotopic face를 공격하지 못하기 때문이다¹².

그러나 빵효모 환원은 여러 인자에 의해서 영향을 받아 환원물의 생산이 크게 변하기 때문에 본 연구에서는 1-페닐술포닐 부탄-2-온(1)을 기질로 하고, 효모로는 일반적 미생물 실험방법인 Ridley 등의 방법¹³과 달리 건조 빵효모(*Saccharomyces cerevisiae*, 조흥화학공업 주식회사)를 시장에서 구입, 사용하였다. 또한 증류수와 기질에 대해서 빵효모와 설탕을 고농도로 사용하였다.

본 연구에서는 벤젠술포산 Na염(염화 벤젠술포닐과 $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{Zn}$ 분말로 수율 65%로 얻음)와 1-브로모-부탄-2-온을 반응시켜(DMF) 기질 1을 얻은 후 메탄올로 결정화시켜 하얀색 결정상으로 이용하였다(수율 80%). 빵효모 환원방법은 다음과 같이 행하였다. 빵효모(20 g), 증류수(100 ml)와 설탕(20 g)을 잘 교반하여 30°C에서 활성화시킨 뒤 기질 1(10 mmol)을 첨가하였다. 상기 발효액을 이틀 동안 발효시킨 후, 규조토와 염화메틸렌을 넣고 격렬히 교반하여(2000 rpm) 여과하였다. 물층과 고체층을 유기 용매로 두번 더 추출하고 얻어진 유기층을 물,

MTPA = (S)-(-)- α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenyl acetate

Scheme 1

소금물 순으로 세척한 후 건조, 농축하였다. 상기 농축물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여(전개용매, hexan: 에틸아세테이트=5:1) 얇은 미색을 띠는 고체인 (S)-2a를 1.7 g(수율 79%) 얻었다. 환원화합물 (S)-2a를 에테르-석유에테르 혼합용액으로 결정화시켜 하얀색의 판상 구조의 결정으로 (S)-2a를 1.5 g(수율 70%)을 얻었다 $[\alpha]_D^{25} = +12.3^\circ$ ($c=1.3$, MeOH); IR(KBr) 3450, 3050, 2960, 1440, 1280, 1240, 1165, 1075 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 0.9(t, 3H), 1.5(m, 2H), 2.8(br, 1H), 3.2(d, 2H), 4.1(m, 1H), 7.55~7.9(m, 5H)]. (S)-2a를 MTPA 유도체¹⁴한 2b를 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz)와 HPLC(μ -Porasil)로 분석한 결과를 통해서 (S)-2a의 광학적 순도가 99% ee 이상임을 확인하였다[MTPA 에스테르 유도체 2b: $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0.72(t, 3H), 1.73(m, 2H), 3.24~3.54(m, 2H), 3.56(s, 3H), 5.44(m, 1H), 7.25~7.96(m, 10H); HPLC(μ -Porasil, 30 $\text{cm} \times 3.9$ mm I.D., UV detector 254 nm, eluent; hexan: 염화메틸렌=2:1, 유속; 0.5 ml/min, Rt 21.72, area%=99%].

그리고 (S)-2a의 절대구조와 광학적 순도를 재확인하기 위해서 (S)-(+)-3-옥탄올(4)을 합성하였다. (S)-(+)-4는 *Crematogaster castanea* Forel, C. *liengmer* F. Smith와 같은 종류의 개미들의 경보 페로몬 혼합체의 주요 성분이며, 그 입체 특이성이 페로몬 활성에 절대적 영향을 미친다¹⁵. (S)-(+)-4는 Fujiwhara와 Mori¹⁶가 (S)-3-히드록시펜탄산 메틸 에스테르로부터 합성한 바 있으며 그 외 여러 합성법^{17,18}이 있으나, chiral building block을 얻는 방법이 번거롭거나 비효율적이었다. 따라서 본 연구에서는 다음 Scheme 1과 같이 간단하게 (S)-(+)-

3-옥탄올(4)을 합성하였다.

환원화합물 (S)-2a를 염기(n-BuLi)로 이중 음이온화시켜서 알킬화하여(n-BuBr) 화합물 3을 수율 71% 얻었으며 $[\alpha]_D^{25} = +0.60^\circ$, $c=1.34$, CHCl_3), 3의 술포닐기를 환원적 방법[6% Na(Hg)]으로 제거하여 독특한 냄새를 갖는 (S)-(+)-4를 수율 30%로 얻었다. (S)-(+)-4의 IR, $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼과 $[\alpha]_D^{25}$ 은 Fujiwhara와 Mori¹⁶의 결과와 동일하였다. 따라서 환원화합물 (S)-2a의 절대구조가 S 형태임을 재확인하였다.

결론적으로 물과 기질에 대하여 고농도의 광효모와 설탕을 사용하여 알킬기가 상대적으로 큰 기질 1을 입체선택적으로 환원시켜 99% ee와 수율 70% 이상으로 환원화합물 (S)-2a를 얻었다. 그리고 (S)-2a를 이용하여 (S)-(+)-4를 간단한 방법으로 합성하였다.

인용문헌

1. S. Servi, *Synthesis*, 1 (1990).
2. R. Csuk and B. I. Glanzer, *Chem. Rev.*, **91**, 49 (1991).
3. K. Mori, M. Mori, and T. Sugai, *Tetrahedron*, **41**, 919 (1985).
4. R. L. Crumbie, B. S. Deol, J. E. Nemorin, and D. D. Ridley, *Aust. J. Chem.*, **31**, 1965 (1978).
5. W. R. Brasen and C. R. Hauser, *Organic Synthesis*, Coll. **4**, 508.
6. B. M. Trost, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 107 (1988).
7. B. M. Trost, J. Lynch, P. Renaut, and D. H. Steinman, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 284 (1986).
8. S. Iruchijima and N. Kojima, *Agric. Biol. Chem.*, **42**, 451 (1978).

9. R. L. Crumbie, D. D. Ridley, and G. W. Simpson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 315 (1977).
10. A. P. Kozikowshi, B. B. Mugrage, C. S. Li, and L. Felder, *Tetrahedron Lett.*, 27, 4817 (1986).
11. R. Tanikaga, K. Hosoya, and A. Kaji, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1799 (1987).
12. C. J. Sih and C. -S. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 23, 570 (1984).
13. B. S. Deol, D. D. Ridley, and G. W. Simpson, *Aust. J. Chem.*, 29, 2459 (1976).
14. J. A. Dale, D. L. Dull, and H. S. Mosher, *J. Org. Chem.*, 34, 2543 (1969).
15. J. M. Brand, *J. Chem. Ecol.*, 11, 177 (1985).
16. M. Fujiwhara and K. Mori, *Agri. Biol. Chem.*, 50 (11), 2925 (1986).
17. Y. R. Naves, *Helv. Chim. Acta.*, 26, 1034 (1943).
T. Oritani and K. Yamashita, *Agri. Biol. Chem.*, 44, 2407 (1980).