

빵효모를 이용한 알킬 α-메틸-β-케토 펜탄산의  
 높은 부분 입체 선택적 환원

金正漢<sup>†</sup> · 吳元澤 · 姜錫久<sup>\*</sup>

연세대학교 공과대학 식품공학과

<sup>\*</sup>성균관대학교 이과대학 화학과

(1991. 4. 13 접수)

Highly Diastereoselective Reduction of Alkyl α-Methyl-β-Keto Pentanoate Using Raw Baker's Yeast

Jung-Han Kim<sup>†</sup>, Won-Taek Oh, and Suk-Ku Kang<sup>\*</sup>

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

<sup>\*</sup>Department of Chemistry, Sung Kyun Kwan University,

Natural Science Campus, Suwon 440-746, Korea

(Received April 13, 1991)

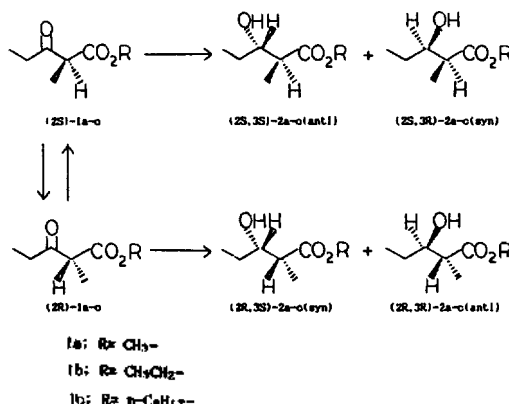
카르보닐 유도체들을 입체 선택적으로 환원시켜 광학 이성질체인 chiral building block을 얻기 위해 사용하는 많은 미생물 중 빵효모(Baker's yeast, *Saccharomyces cerevisiae*)는 가장 값싸고 쉽게 이용할 수 있는 미생물이다. 또한 빵효모는 넓은 기질의 선택성과 각종 기질에 대한 내성이 강하며, 높은 enantio-, diastereo- selectivity를 갖고 있다. 이러한 빵효모를 이용한 케톤 유도체들의 환원은 이미 오래전부터 알려졌으나, 최근에서야 β-케토카르복시산 유도체, α-케토카르복시산 유도체, α-알킬-β-케토카르복시산 유도체, 불포화 화합물 등을 빵효모로 환원시키는 연구가 광범위하면서도 정확하게 진행되어 왔다<sup>2-4</sup>.

특히 빵효모 환원으로 얻은 에틸 β-히드록시부탄산과 알킬키질케균 β-히드록시-α-메틸부탄산(syn 이성질체가 우세)<sup>5</sup>은 많이 연구되어 광학활성을 갖는 천연물질의 합성에 유용하게 이용되었다. 그러나 *Sitophilure*<sup>6</sup>, *Serriconine*<sup>4</sup> 그리고 다른 곤충 페로몬들<sup>8,9</sup>의 합성에 유용하게 쓰일 수 있는 알킬 3-히드록시-2-메틸펜탄산(2)에 대한 빵효모 환원 연구와 결과가 매우 저조한 형편이다<sup>10</sup>.

따라서 본 연구에서는 알킬 3-케토-2-메틸펜탄산(1)을 빵효모 환원시켜 환원화합물 2를 입체 선택

적으로 얻고자 하였다. 또한 기질 1의 에스테르알킬기의 탄소를 증가시켜서 그 증가에 따른 입체 선택성의 영향을 보고자 하였다(Scheme 1).

본 연구에서 사용한 메틸 3-케토-2-메틸펜탄산(1a)는 메틸프로판산을, 에틸 3-케토-2-메틸펜탄산(1b)는 에틸프로판산을 self-condensation<sup>11</sup>시켜서 얻었으며, 옥틸 3-케토-2-메틸펜탄산(1c)은 화합물 1b와 1-옥탄올을 transesterification<sup>12</sup>시켜서 얻었다. 기질인 1을 빵효모로 환원시키는 방법은 다음과 같이 행하였다. 생 빵효모(130 g, 오뚜기 공업화학



Schem

Table 1. Diastereoselective reduction of alkyl  $\beta$ -keto- $\alpha$ -methyl pentanoate (1a~c) with sodium borohydride and baker's yeast

Compound	R	Reduction agent	Yield(%) <sup>a</sup>	Syn/Anti Ratio <sup>b</sup>	<sup>13</sup> C-NMR <sup>c</sup>
3a	CH <sub>3</sub>	NaBH <sub>4</sub>	80	32/62	<i>anti</i> 74.6, 44.8, 14.2 <i>syn</i> 73.2, 43.8, 10.3
2a	CH <sub>3</sub>	Baker's Yeast	25	8/92	<i>anti</i> 74.6, 44.8, 14.2
3b	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NaBH <sub>4</sub>	85	37/63	<i>anti</i> 74.7, 45.5, 14.3 <i>syn</i> 73.6, 44.8, 10.3
2b	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Baker's Yeast	35	5/95	<i>anti</i> 74.8, 45.2, 14.3
3c	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	NaBH <sub>4</sub>	85	16/22	<i>anti</i> 74.7, 45.1, 14.1 <i>syn</i> 74.8, 44.4, 10.4
2c	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	Baker's Yeast	10	15/85	<i>anti</i> 74.8, 45.0, 14.1

<sup>a</sup>yield of isolated, <sup>b</sup>Diastereomer (*syn*: *anti*) product ratio measured by GC (HP-1, capillary), <sup>c</sup>Carbinol, methine, methyl.

주식회사)와 설탕(30 g)을 증류수(200 ml)에 현탁시켜 1시간 동안 활성화시킨 뒤, 기질(1c, 0.96 g)을 에탄올(5 ml)에 희석시켜 첨가한 다음, 30°C에서 24시간을 교반시켰다. 추가로 설탕(15 g)을 첨가하고 30시간을 교반시킨 뒤, 에틸아세테이트(EtOAc, 500 ml)와 규조토를 첨가, 교반시켜 여과시켰다. 물층을 EtOAc로 3번 추출하고, 규조토층도 EtOAc로 2번 세척하여 얻은 유기층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 물, 소금물 순으로 세척한 뒤 건조(무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 농축하여 환원화합물 2c를 포함하는 잔여물을 얻었다. 상기 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매, 헥산:에테르=2.5:1)하여 순수한 환원화합물 2c를 얻었다.

반응 3일 후 반응시간을 더 증가시켜도 기질 1의 감소가 더 없었으며, 2를 분리수율 40% 미만으로 얻었다(출발물질은 회수됨). 2의 *syn*과 *anti* 형태의 이성질체들은 TLC(실리카 겔)로는 구별되지 않았다. 2는 기질 1을 화학적 환원(NaBH<sub>4</sub>)시켜 얻은 라세미 화합물 3의 IR, <sup>1</sup>H-NMR, GLC, GC-MSD와 동일함을 확인하였다. 그러나 <sup>1</sup>H-NMR(270 MHz)으로 분석한 결과 *anti* 이성질체의 J(2, 3)와 *syn* 이성질체의 J(2, 3)가 큰 차이를 보이지 않아<sup>13</sup>, <sup>13</sup>C-NMR로<sup>14</sup> 2의 카빈올, 메틴, 메틸의 peak들을 확인한 결과 2의 입체구조는 *anti* 이성질체였다(Table 1). 일반적으로 비극성 capillary 컬럼(HP-1, 25 m×0.2 mm ID.)을 사용시 입체적 장애가 적은 *anti* 이성질체가 *syn* 이성질체보다 일찍 용출되기 때문에<sup>15</sup> GLC로 2가 거의 다 *anti* 이성질체임을 확인할 수

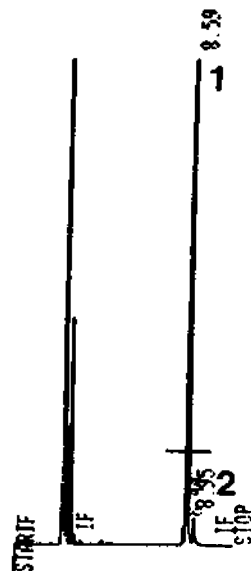


Fig. 1. GC chromatogram of compound 2b. Column: HP-1 capillary, N<sub>2</sub> gas: 0.56 ml/min, FID (300°C), oven temperature: 60°C (3 min), 5°C/min to 280°C. Peak 1 is *anti*-ethyl-3-hydroxy-2-methyl pentanoate (2b) with the elution time (8.59 min) and area% (94%), and peak 2 appears at 8.59 min (area%, 6%), the elution time of the *syn* diastereomer.

있었다(Fig. 1). GC-MSD에서는 *anti* 이성질체의 m/z 중 115가 131 보다 더 큰 intensity를 보이며, *syn* 이성질체에서는 반대 결과를 보였다. 에스테르에 옥틸기가 치환된 1c 경우는 반응 초기에 생성된 *syn* 이성질체가 시간에 따라 감소하고, 안정한 *anti* 이성질체가 증가하는 현상을 보였으며, 기질에 따라

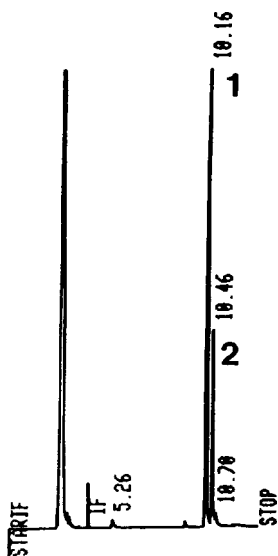


Fig. 2. Coinjection of compound 4 with the synthetic racemic compound 5. Column: HP-1 capillary, N<sub>2</sub> gas: 0.54 ml/min, FID (300°C), oven temperature: 60°C (2 min), 3°C/min to 280°C. Peak 1 coincides exactly with the elution time (10.16 min) of *anti*-5-hydroxy-4-methyl-3-heptanone(4), and peak 2 appears at 10.46 min, the elution time of the *syn* diastereomer.

약간의 차가 있었다. 그리고 에스테르에 에틸기가 치환된 1b가 가장 높은 부분 입체선택적 환원을 보였다(*syn* : *anti* = 5 : 95). 상기 실험결과는 Table 1에 정리하였다.

그리고 본 연구에서 얻어진 환원화합물 2b를 출발물질로 하여 Mori와 Ebata의 방법<sup>6</sup>으로(보호기 도입, 환원, 산화, Grignard 반응, 산화, 보호기 제거) 5-히드록시-4-메틸-헵탄-3-온(4)을 합성하였다. 화합물 4를 Smith III과 Levenberg의 lithium enolate 축합방법<sup>16</sup>에 의거하여 3-펜탄온과 프로피온알데히드를 출발물질로 하여 합성한 ( $\pm$ )-5-히드록시-4-메틸-헵탄-3-온(5, *syn* : *anti* = 2 : 1)과 함께 GC에 coinjection한 결과 4가 *anti* 이성질체임을 확인하였고(Fig. 2), GC-MSD로 동일 화합물이며, 4의 m/z 115가 126 보다 더 큰 intensity를 갖는 결과로 4가 *anti* 이성질체임을 확인하였다<sup>5</sup>. 이로써 환원 화합물 2가 *anti* 이성질체임을 재확인하였다.

결론적으로 향효모를 이용하여 화합물 1을 입체 선택적으로 환원시켜 *anti* 입체구조를 갖는 환원화합물 2를 수율 40% 미만으로 얻었다.

본 연구는 한국과학재단의 1986년도 목적기초 연구비 지원 및 박사과정 지원연구비로 이루어졌으며, 연구에 필요한 GC 분석에 많은 도움을 아끼지 않은 박형국, 오창환씨에게 감사드립니다.

인 용 문 헌

1. H. Simon, J. Bader, H. Günther, S. Neumann, and J. Thanos, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **24**, 539 (1985).
2. C. J. Sih and C. -S. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **23**, 570 (1984).
3. S. Servi, *Synthesis*, **1** (1990).
4. R. Csuk, B. I. Glänzer, *Chem. Rev.*, **91**, 49 (1991), and literature cited therein.
5. (a) K. Nakamura, T. Miyai, K. Nozaki, K. Ushio, S. Oka, and A. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3155 (1986); (b) K. Nakamura, T. Miyai, A. Nagar, S. Oka, and A. Ohno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 1179 (1989), and literature cited therein.
6. K. Mori and T. Ebata, *Tetrahedron*, **42**, 4421 (1986).
7. R. W. Hoffmann, W. Helbig, and W. Ladner, *Tetrahedron, Lett.*, **23**, 3479 (1982).
8. R. G. Riley and R. M. Silverstein, *Tetrahedron*, **30**, 1174 (1974).
9. R. G. Riley and R. M. Silverstein, and J. C. Moser, *Science*, **183**, 760 (1974).
10. D. Buisson, C. Sanner, M. Larcheveque, and R. Azerad, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3939 (1987).
11. F. W. Swaner and C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 2647 (1946).
12. C. E. Rehbergorg, *Organic Synthesis*, Coll. **3**, 146 (1955).
13. H. O. House, D. S. Crumrine, A. Y. Teranishi, and H. D. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3310 (1973).
14. C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, and J. E. Sohn, *J. Org. Chem.*, **44**, 4294 (1979).
15. J. K. Phillips, C. A. Walgenbach, J. A. Klein, W. E. Burkholder, N. R. Schmuff, and H. M. Fales, *J. Chem. Ecol.*, **11**, 1263 (1985).
16. A. B. Smith, III and P. A. Levenberg, *Synthesis*, 567 (1981).