

Hexanol 유도체의 순수이성질체로의 분할, 이를 이용한 광학활성 시스탄의 합성 및 생물학적 활성

임대식¹ · 정찬성* · 이소하

한국과학기술연구원 생체과학연구부, 의약화학연구센터, ¹(주)씨엔비알

(2003년 3월 21일 접수, 2003년 6월 11일 수리)

여러종류의 리파제를 이용하여 (±)-2-(4-chlorophenyl)-2-cyano-2-phenyl-1-hexanol(2)와 이의 acetate ester(3)을 광학분할하고 분할된 화합물들을 이용하여 (R) 및 (S)-systhane을 합성하였다. 현재 상품으로 팔리고 있는 (±)-systhane과 (R) 및 (S)-systhane의 항균활성을 조사하여 2 ppm의 농도에서 모든 systhane이 밀북은녹병과 보리 흰가루병에 대하여 92%의 항균활성을 보여주었으나 (R) 및 (S)-systhane이 (±)-systhane보다 더 좋은 항균활성을 보여주는 않았다.

Key words: 입체 선택적 분할, 시스탄, tertiary arylc nitrile, 리파제

서 론

생물학적 활성을 보이는 천연물이나 합성 물질들은 대부분 분자 내에 비대칭 탄소(chiral carbon)를 가지고 있는 경우가 많으며, 각 입체이성질체(enantiomer)들의 생물학적 활성이 현격한 차이를 나타내는 경우들을 볼 수 있다. 어떤 경우에는 원하지 않는 이성질체의 독성 작용이 나타나기도 해 실례로 1961년 탈리도마이드(thalidomide)는 임산부의 진정제로 사용되었는데 부작용으로 신생아의 기형¹⁾을 유발하는 화학물질로 전 세계의 주의를 환기시켰다. 분자 내 하나의 비대칭탄소를 가진 이 화합물의 라세미체 혼합물(racemic mixture)의 사용으로 인하여 독일에서 4,000명 이상, 영국에서 1,000명 이상, 그리고 미국에서는 식품의약국(FDA)의 한 연구원에 의해 피해는 줄었지만 약 20여명의 기형아가 태어났다. 동물실험 연구에 의하여 이 화합물의 (R)-이성질체의 경우 원하는 진정효과가 있는 반면, (S)-이성질체의 경우 신생아에게 치명적인 기형유발 원인물질(teratogen)로 판명되었다. 이러한 일련의 사건으로부터 분자 내에 비대칭탄소를 가진 화합물의 신물질 등록에 있어 각 이성질체와 라세미체 혼합물 간의 약리효과 및 독성작용을 확실히 규명하여야 하며, 현재 전 세계적으로 키랄 화합물의 경우 가능한 광학적으로 순수한 어느 한 이성질체만을 사용하는 것을 선호하는 추세에 있다.

농업화학에 있어서도 현재 크게 이슈가 되고 있는 환경문제와 그에 따른 환경호르몬의 최소화를 위한 노력으로 농약에 있어서도 비대칭 화합물의 비대칭합성이 중요시되고 있다. 대표적인 키랄 농약의 예²⁾로는 aryloxy propionic acid계 제초제인 (R)-2-(4-chloro-2-methylphenoxy)propionic acid [(R)-Mecoprop], (R)-2-(2,4-dichlorophenoxy)propionic acid 및 (R)-2-(2,4,5-

trichlorophenoxy)-propionic acid는 선택적 제초제의 대표적인 예로서 (R)-이성질체만이 활성을 가진다. 또한 N-arylalanine계의 N-benzoyl-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-2-aminopropionic acid (Flamprop)는 (R)-이성질체가 선택적 제초제로 사용되고 있으며, triazole계 농약인 Paclobutrazol은 (2S,3S)-이성질체만³⁾ 생물학적 활성을 보이는 등 광학활성을 갖는 화합물이 사용되는 경우가 많다.

본 논문에서는 리파제(lipase)를 이용하여 화학적으로 접근하기 어렵거나 불가능한 키랄 4차 다작용기 함유 화합물의 유용한 전구물질로 사용될 수 있는 일차 알코올기를 가진 3차 아릴 니트릴화합물로 분할하고 이를 이용하여 (R)-systhane와 (S)-systhane을 합성한 후 현재 라세미체 혼합물로 사용하고 있는 시스탄(systhane)과의 항균 활성을 조사 비교하였다.

재료 및 방법

재료 및 기기. CRL(*Candida rugosa* lipase), PCL(*Pseudomonas cepacia* lipase), LAK(*Pseudomonas fluorescens* lipase obtained from Amano enzyme Co.), PFL(*pseudomonas fluorescens* lipase obtained from Aldrich Co.) 등의 생체촉매들은 Aldrich사, Amano사, Sigma사 및 Fluka사 등에서 구입하거나 공급받아 사용하였다. ¹H NMR spectra는 Varian Gemini 300 MHz spectrometer를 사용하여 내부표준물질로 TMS를 사용하여 모든 chemical shift는 ppm 단위로 표시하였다. IR spectra는 MIDAC 101025 FT-IR spectrometer를 사용하였고, optical rotation은 Rudolph Research사의 Autopol III polarimeter를 사용하였다.

가수분해반응은 Metrohm electrode와 Metrohm 722 stirrer가 장치된 Metrohm 718 STAT Titrimeter사의 pH Stat를 사용하여 자동으로 pH를 조절하며 실험하였다.

Low electron-impact resolution mass spectra(GC/MSD)는 Hewlett Packard사의 HP 5890 series II Gas Chromatography

*연락처

Tel: 82-2-958-5153, Fax: 82-2-958-5189
E-mail: c2496@kist.re.kr

와 HP 5972 series mass selective detector(MSD)를 사용하여 얻었다. GC column으로는 Hewlett-Packard fused silica capillary column HP-5(cross-linked 5% phenyl methyl silicone, column ID 0.20 mm, film thickness: 0.11 μ m, Length: 25 m)를 사용하여 Initial temp. 70°C (40 min), 2°C/min, final temp. 300°C(10 min)으로 program하였고, detector의 온도는 280°C, injector의 온도는 280°C로 사용하여 분석하였다. 기질알코올 화합물들의 enantiomeric purity를 측정하기 위하여 Daicel chemical industries, Ltd.사의 Chiralcel OD(ID 0.46 cm, Length: 25 cm)를 사용하여 HPLC로 분석하였다. 사용한 기기는 Varian 9050 UV detector가 달린 Varian 9010 system으로 254 nm에서 분석하였다. 사용한 시약들은 Aldrich사 또는 TCI사에서 구입하여 정제하지 않고 사용하였다.

항균 활성 검증실험. 자세한 검증실험은 한국농화학회지 참조.⁴⁾

(±)-1-(4-chlorophenyl)-1-cyanopentane (1)의 합성

동근바닥 삼구 플라스크(250 ml)에 60% NaH(2.0 g, 49.4 mmol)을 무수 DMF (70 ml)에 부유시켰다. 여기에 4-chlorobenzyl cyanide(7.81 g, 50.0 mmol)를 0°C에서 첨가하고 30분간 교반한 후 1-bromobutane(6.44 g, 47.0 mmol)을 서서히 적가하였다. 상온에서 15시간 교반하여 출발물질이 모두 반응한 후, 얼음물에 부어 반응을 종결하고, diethyl ether(50 ml)로 3회 추출하여 모은 유기층을 포화 NaHCO₃, 소금 및 증류수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 감압하에서 용매를 제거하여 조생성물을 얻었다. Silica gel column chromatograph로 분리(*n*-hexane/ethyl acetate, 10/1, v/v)하여 순수한 화합물 1을 얻었다.

수율 (8.5 g) 82%; GC/MSD retention time (min) 8.82, m/z 51, 63, 75, 89, 101, 115, 137, 164, 192, 207 (100), 237 (M⁺); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, *J*=8.4 Hz, 3H), 1.31~1.49 (m, 4H), 1.84~1.91 (m, 2H), 3.75 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.24~7.37 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 13.7, 22.0, 28.9, 35.4, 36.7, 120.4, 128.5, 129.2, 133.9, 134.5.

(±)-2-Cyano-2-(4-chlorophenyl)-1-hexanol (2)의 합성

화합물 1의 합성과 같은 방법으로, 출발물질로 화합물 1 (8.50 g, 40.9 mmol)를 사용하고 paraformaldehyde(2.16 g, 54 mmol)을 사용하여 조생성물 10.0 g를 얻었다. Silica gel column chromatograph로 분리(*n*-hexane/ethyl acetate, 4/1, v/v)하여 순수한 화합물 2를 얻는다.

수율 (8.92 g) 92%; GC/MSD retention time (min) 10.00, m/z 51, 63, 75, 89, 101, 115, 137, 164, 192, 207 (100), 237 (M⁺); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (t, *J*=8.5 Hz, 3H), 1.07~1.22 (m, 1H), 1.08~1.54 (m, 3H) 1.84~1.91 (m, 1H), 2.02~2.14 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 7.38 (s, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 22.9, 27.4, 35.6, 51.1, 69.6, 121.6, 128.2, 129.6, 134.6, 134.9; HPLC analysis (Chiralcel OD column, *n*-hexane/*iso*-PrOH, 93:7, v/v), retention time (min) 15.00 (S) 및 16.10 (R); (R)-(+)-3 (>99% ee) [α]_D³¹ +8.32 (*c* 0.53, M eOH); (S)-(-)-3 (>99% ee) [α]_D³¹ -8.57 (*c* 0.35, MeOH).

(±)-2-(4-Chlorophenyl)-2-cyanoethyl acetate (3)의 합성

화합물 (±)-2(2.37 g, 10.0 mmol)를 건조된 methylene chloride (5 ml)를 넣어 녹이고, 4-(dimethylamino)pyridine을 촉매량 넣었다. 용액을 0°C로 하여 과량의 triethylamine(0.42 ml, 30.0 mmol)과 acetic anhydride(0.28 ml, 30.0 mmol)를 부가한 후 상온에서 2시간 교반하였다. 출발물질이 모두 반응한 후, 찬 10% HCl 수용액에 부어 반응을 종결하고, diethyl ether(50 ml)로 2회 추출하여 모은 유기층을 포화 NaHCO₃, 소금 및 증류수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조한 후 감압하 용매를 제거하여 조생성물(3.1 g)을 얻었다. Silica gel column으로 분리(*n*-hexane/ethyl acetate, 10/1, v/v)하여 순수한 화합물 3를 얻었다.

수율 (2.65 g) 95%; GC/MSD retention time (min) 10.23, m/z 51, 73, 101, 115, 137, 150, 164, 180, 207 (100), 249, 279 (M⁺); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.13~1.45 (m, 4H), 1.82~2.09 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 7.38 (s, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 20.9, 22.8, 27.2, 36.5, 48.0, 68.7, 120.6, 128.0, 129.6, 134.4, 134.8, 170.5; HPLC analysis (Chiralcel OD column, *n*-hexane/*iso*-PrOH, 93/7, v/v), retention time (min) 15.65 (R) 및 16.26 (S); (S)-(+)-3 (66% ee) [α]_D²⁰ +8.90 (*c* 0.42, MeOH).

Methanesulfonic acid 2-(4-chlorophenyl)-2-cyanoethyl ester (4)의 합성

온도계가 장착된 동근바닥 삼구 플라스크(50 ml)에 알코올화합물(R)- 또는 (S)-2(180 mg, 0.76 mmol)를 건조된 CH₂Cl₂(5 ml)로 녹여 넣고 0°C에서 triethylamine(530 μ l, 3.8 mmol)과 methanesulfonyl chloride(294 μ l, 3.8 mmol)를 서서히 적가하였다. 같은 온도에서 2시간 교반하여 출발물질이 모두 반응한 후, 5% HCl(100 ml)의 얼음물에 부어 반응을 종결하고, methylene chloride(30 ml)로 2회 추출하여 모은 유기층을 포화 NaHCO₃, 소금물 및 증류수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조한 후 감압하 용매를 제거하여 화합물 4의 조생성물(280 mg)을 얻었다. 조생성물을 silica gel column chromatograph로 분리(*n*-hexane/ethyl acetate, 4/1, v/v)하여 순수한 화합물 4를 얻었다.

수율 (230 mg) 96%; GC/MSD retention time (min) 11.83, (m/z) 55, 65, 79 (100), 89, 99, 109, 117, 125, 137, 150, 163, 179, 190, 206, 220, 236, 246, 258, 315 (M⁺); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.85 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.07~1.21 (m, 1H), 1.26~1.47 (m, 3H), 1.81~1.93 (m, 1H), 2.08~2.19 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 4.41~4.43 (s, 2H), 7.43 (s, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 22.7, 27.1, 35.9, 38.2, 48.4, 72.7, 120.0, 128.1, 129.8, 133.2, 135.2.

(R)-(-) 및 (S)-(+)-Systhane (5)의 합성

동근바닥 삼구 플라스크(25 ml)에 위에서 합성한 O-mesylated 화합물 (R) 또는 (S)-4(280 mg)를 DMSO(5 ml)로 녹여 넣고 1,2,4-triazole sodium salt(138 mg, 1.52 mmol)를 부가한 후, 용액의 온도를 120°C로 하여 5시간 교반하였다. 출발물질이 모두 반응한 후, 증류수(20 ml)를 넣고 CH₂Cl₂(20 ml)로 2회 추출하여 모은 유기층을 소금 및 증류수로 세척하고, 무수

MgSO₄로 건조한 후 감압하 용매를 제거하여 (R) 또는 (S)-systhane(5)의 조생성물을 얻었다. 조생성물을 silica gel column chromatograph로 분리(*n*-hexane/ethyl acetate, 4/1, v/v)하여 순수한 화합물 (R) 또는 (S)-5 (320 mg)를 얻었다.

수율 (320 mg) 91%; GC/MSD retention time (min) 11.68, (m/z) 55, 75, 82, 101, 125, 128, 150, 179 (100), 206, 219, 245, 288 (M⁺); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.10~1.20 (m, 1H), 1.21~1.29 (m, 2H), 1.30~1.41 (m, 1H), 4.55 (dd, *J* = 14.3 Hz, 38.2 Hz, 2H), 7.22~7.36 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 7.87 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 22.7, 27.4, 36.8, 49.7, 57.7, 120.4, 126.4, 127.9, 129.7, 133.6, 135.3, 144.4, 152.2; Anal. Calcd for C₁₅H₁₇ClN₄: C, 62.39; H, 5.93; N, 19.40. Found: C, 61.7; H, 6.23; N, 18.8; (S)-(+)-5 (99% ee) [α]_D²⁴ +65.0 (*c* 0.60, MeOH); (R)-(-)-5 (>99% ee) [α]_D²⁴ -66.8 (*c* 0.75, MeOH).

효소 반응. Transesterification 반응은 온도계가 장착된 둥근 바닥 삼구 플라스크 (25 ml)에 (±)-2-(4-chlorophenyl)-2-cyano-2-phenyl-1-hexanol(2)(26.0 mg, 0.11 mmol)와 *n*-hexane(10 ml)를 넣어 부유시킨다. 사용할 효소를 적당량 (0.5~1.0 mass equivalent) 첨가하고 아실 주계로 비닐 아세테이트 95 mg (0.10 ml, 0.11 mmol)을 넣은 후, 32-34°C에서 일정시간 교반하면서 TLC로 반응의 정도를 확인하였다. 반응의 종결은 비극성 용매의 경우 생체촉매는 전혀 녹지 않으므로 여과지를 통해 여과만 하여 주면 되고, 극성용매의 경우 조금은 녹기 때문에 여

과 후 농축하여 물과 유기용매로부터 분리하면 된다. 반응물을 감압하에서 농축하고 다시 메탄올로 녹여 HPLC의 chiral column (Chiralcel OD)을 이용하여 분석한다.

가수분해 반응은 pH 조절장치가 부착된 반응기에 (±)-2-(4-Chlorophenyl)-2-cyanoethyl acetate (3)(140 mg, 0.5 mmol)을 넣고 인산염 완충용액(8 ml)를 넣는다. 여기에 사용할 효소를 적당량(0.2~1.0 mass equivalent) 첨가한 후, 주사기펌프를 이용하여 pH를 7.0으로 조정하며 일정시간 교반하면서 TLC로 반응의 정도를 확인하였다. 반응의 종결은 반응용기에 diethyl ether나 EtOAc를 부어 분리하면 된다. 유기층을 감압하에서 농축하고 메탄올로 녹여 chiral column(Chiralcel OD)을 이용하여 분석한다.

결과 및 고찰

Systemic 살균제인 Systhane은 ergosterol biosynthesis 저해제⁹⁾로서 잘 알려진 triazole계 농약으로 현재 라세미체로 전세계적으로 사용되고 있으며, 각 입체이성질체에 대한 생물활성에 관한 보고는 전혀 없다.

우선 chlorobenzyl cyanide을 NaH/DMF하에서 *n*-bromobutane와 반응시키고 이를 paraformaldehyde와 반응시켜 92%의 수율로 quaternary alcohol (±)-2를 합성하였다. 또한 quaternary ester (±)-3은 (±)-2를 acetylation시켜서 분할할 기질을 만들었다(Fig. 1). 알코올 2를 CRL, PCL, PFL 및 LAK

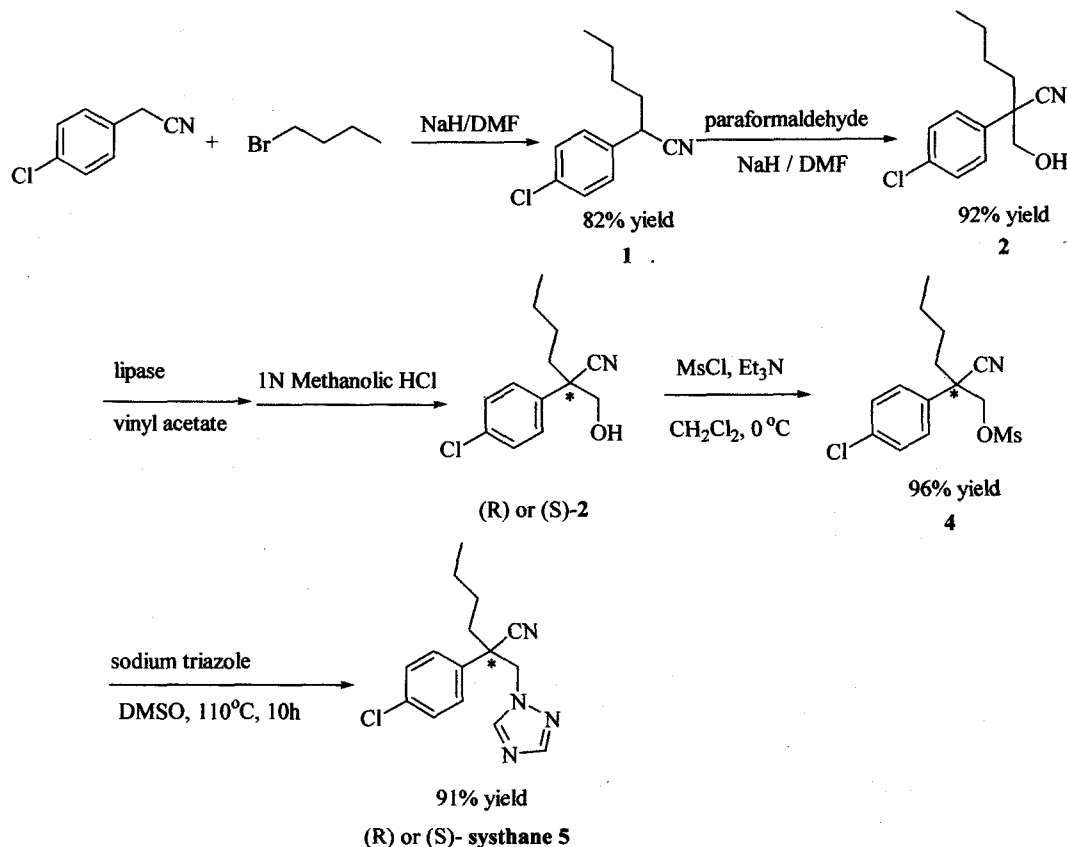


Fig. 1. Diagram of synthesis of optically active systhane.

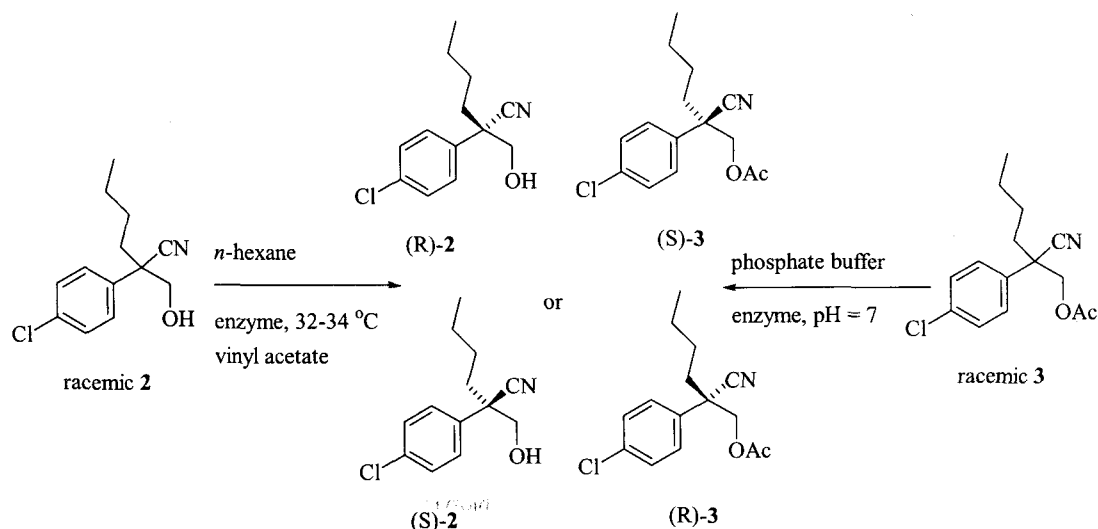


Fig. 2. Diagram of resolution of racemic alcohol 2 and ester 3.

Table 1. Resolution result of (\pm)-2 by lipase-catalyzed acetylation in *n*-hexane

Lipase (mass equiv.)	반응시간 (h)	Conv. (%)	ee (%) ^{a)}		E ^{b)}
			Reacted ^{c)} acetate	Residue alcohol	
CRL (1)	2	28	84 (S)	32 (R)	15
PCL (0.5)	15	21	66 (S)	18 (R)	5.8
PFL (0.5)	9	74	10 (S)	28 (R)	1.5
LAK (0.5)	21	38	20 (S)	12 (R)	2.8

^{a)}separated by Chiralcel OD of HPLC, ^{b)} measured by Sih's equation⁶⁾, ^{c)} measured by determination of absolute configuration of X-ray crystallography⁸⁾

Table 2. Resolution result of (\pm)-3 by phosphate buffer solution

Lipase (mass equiv.)	반응시간 (h)	Conv. (%)	ee (%) ^{a)}		E ^{b)}
			Hydrolyzed ^{c)} alcohol	Residue acetate	
CRL (1)	0.5	7	100 (S)	8 (R)	200
	1	34	78 (S)	40 (R)	11

^{a)}separated by Chiralcel OD of HPLC, ^{b)} measured by Sih's equation⁶⁾, ^{c)} measured by determination of absolute configuration of X-ray crystallography⁸⁾

등의 리파제를 사용하여 분할한 결과를 Table 1에 나타내었다 (Fig. 2). Lipase에 의한반응과 E(enantioselectivity) 값은 Sih식^{6,7)}을 이용하여 계산하였으며 분할된 화합물 2의 절대 배치는 (S)-2-cyano-2-phenyl-1-hexanol와 (R)-(+)- α -methylbenzylamine과의 coupling에 의해 만들어진 N-[(R)- α -methylbenzyl]- (2S)-cyano-2-phenylhexamide의 X-ray 구조를 결정^{8,9)}하고, 이 화합물의 절대 구조를 확인한 후, (S)-2-cyano-2-phenyl-1-hexanol의 phenyl ring의 4번 위치를 SnCl₄와 Pb(OAc)₄의 시약을 사용하여 chlorination 시켜서 결정하였다.

Table 1에서 CRL은 28%의 전환률과 84% ee 값을 갖는 (S)-3의 화합물을 주었고 32%의 ee 값을 갖는 (R)-2를 주었다. PCL에 의한 결과는 66%의 ee 값을 갖는 (S)-2를 주는 반면 PFL 및 LAK의 분할결과는 좋지는 않았다. 한편 CRL의 결과를 좀 더 알아보기 위해 pH-Stat 장치를 사용하여 quaternary ester (\pm)-3의 가수분해 반응을 알아 보았는데 Table 2에서 처럼 100% ee 값을 갖는 (S)-2의 입체이성질체를 주었다. 순수한 광학활성의 (R)-2를 얻기 위해서는 CRL에 의해 얻

어진 (R)-2를 다시 한번 엔자임 반응시켜 99% ee 이상의 (R)-2를 얻어서 다음 반응에 사용하였다.

이러한 방법으로 분할된 (R) 및 (S)-2 화합물을 triethylamine 염기하에서 mesylation시키고 이를 sodium 1,2,4-triazole과 반응시켜 99% 이상의 광학활성을 갖는 (R) 및 (S)-systhane을 합성하였다.

라세미체 혼합물인 systhane과 분할된 (R)- 및 (S)-systhane의 항균 활성은 먼저 100 ppm의 농도에서 기초시험(primary screening)을 한 결과 (R)-, (S)- 및 (\pm)-systhane 모두 다 100 ppm의 농도에서 밀분은녹병과 보리흰가루병에 대하여 100%의 항균활성을 나타내었기에 라세미체 시스탄과 분할된 입체이성질체들의 활성의 차이를 더 알아보기 위해 Table 3과 같이 저농도에서의 항균활성을 조사하였다. 25 ppm의 농도에서는 모든 시스탄이 밀분은녹병과 보리흰가루병에 대하여 97% 이상의 항균활성을 보여주었고 6 ppm에서는 거의 비슷한 활성을 보여주었다.

결론적으로 (\pm)-2를 여러 종류의 리파제를 사용하여 광학적

Table 3. Antifungal activity of systhane in low concentration *in vivo*

Concentration	Configuration	RCB	RSB	CGM	TLB	WLR	BPM
25 ppm	R	83	0	0	0	97	100
	S	33	25	0	0	100	100
	(±)	86	50	0	0	100	100
6 ppm	R	33	0	0	0	83	100
	S	8	25	0	0	97	100
	(±)	42	0	0	0	100	100
2 ppm	R	30	0	0	0	0	92
	S	8	0	0	0	20	100
	(±)	40	0	0	0	95	98

RCB, *Pyricularia oryzae*, Rice blast; RSB, *Rhizocctonia solani*, Rice sheath blight; CGM, *Botrytis cinerea*, Cucumber gray mold; TLB, *Phytophthora infestans*, Tomato late blight; WLR, *Puccinia recondita*, Wheat leaf rust; BPM, *Erysiphe graminis*, Barley powdery mildew

으로 순수한 화합물을 만들고 이를 이용하여 (R)- 및 (S)-시스 탄을 합성하였으며 이의 항균활성을 조사하였으나 (±)-시스 탄 보다 항균활성이 약간 낮아지는 현상을 보여주었는데 이런 현상은 다른 종류의 화합물^{10,11)}에서도 종종 나타나는 현상으로 알려져 있다.

감사의 글

항균 활성을 시험해 준 한국화학연구소의 스크리닝팀에 감사드리고 효소를 제공해준 일본의 Amano사에 감사드립니다.

참고문헌

- Stephens, T. D. and Fillmore, B. J. (2000) Hypothesis: thalidomide embryopathy-proposed mechanism of action. *Teratology* **61**, 189-195.
- Desiderio, C., Polcaro, C. M., Padiglioni, P. and Fanali, S. (1997) Enantiomeric separation of acidic herbicides by capillary electrophoresis using vancomycin as chiral selector. *J. Chromatogr. A* **781**, 503-513.
- Black, S. N., Williams, L. J., Davey, R. J., Moffatt, F., Jones, R. V. H., McEwan, D. M. and Sadler, D. E. (1989) The preparation of enantiomers of paclobutrazol: A crystal chemistry approach. *Tetrahedron* **45**, 2677-2682.
- Hahn, H.-G., Nam, K. D.; Kim, J.-C. and Cho, K. Y. (2001) Synthesis of trifluoromethylated dihydro-1,4-oxathin carboxanilides and their fungicidal activity. *J. Korean Soc. Agric. Chem. Biotechnol.* **44**, 191-196.
- Hoffmann, H. G. (1986) Chemistry of plant protection-sterol biosynthesis, inhibitors and antifeeding compounds, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp. 25-60.
- Chen, C.-S., Fujimoto, Y., Girdaukas, G. and Sih, C. (1982) Quantitative analysis of biochemical kinetic resolution of enantiomer. *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 7294-7299.
- Kroutil, W., Kleewein, A. and Faber, K. A. (1997) computer program for analysis, simulation and optimization of asymmetric catalytic processes proceeding through two consecutive steps. Type 1: sequential kinetic resolutions. *Tetrahedron: Asymmetry* **8**, 3251-3261. A simple program to calculate enantiomeric ratio (E) using the above equation is freely available at <http://www-orgc.tu-graz.ac.at>.
- Im, D. S., Cheong, C. S., Lee, S. H., Youn, B. Y. and Kim, S. C. (2000) Chemoenzymatic synthesis of optically active 2-phenyl-2-(1H-1,2,4-triazole-1-ylmethyl)hexanenitrile. *Tetrahedron* **56**, 1309-1314.
- Im, D. S. (2000) Studies on the enantioselectivity of enzymes toward the tertiary arylic nitriles with primary alcohols by molecular modeling and chemo-enzymatic synthesis of biologically active quaternary chiral compounds. Ph. D. Thesis, Yonsei University, Seoul, Korea.
- Johansson, A. M., Fresriksson, K., Hacksell, U., Grol, C. J., Svensson, K. and Carlsson, A. (1990) Synthesis and pharmacology of the enantiomers of cis-7-hydroxy-3-methyl-2-(dipropylamino)tetralin. *J. Med. Chem.* **33**, 2925-2929.
- Hartmann, R. W., Batzl, C., Pongratz, T. M. and Mannschreck, A. (1992) Synthesis and aromatase inhibition of 3-cycloalkyl-substituted 3-(4-aminophenyl)piperidine-2,6-diones. *J. Med. Chem.* **35**, 2210-2214.

Optical Resolution of Hexanol Derivatives, Synthesis of Optically Active Systhane from Them and Its Biological Activity

Dai Sig Im², Chan Seong Cheong^{1,*} and So Ha Lee¹ (¹*Medicinal chemistry research center, Life Sciences Division, Korea Institute of Science and Technology, P.O.Box 131, Cheongryang, Seoul 130-650, Korea;* ²*Computer-aided Molecular Design & Bioscience Research Co., Ltd. 464-5, Jung-ri, Kusong-myeon, Yongin, Kyonggi-do 449-916, Korea*)

Abstract: (\pm)-2-(4-Chlorophenyl)-2-cyano-2-phenyl-1-hexanol (**2**) and acetate ester (**3**) were resolved by various lipases. (R) and (S)-systhane were synthesized by the resolved compound **2**. The antifungal screening of (R), (S)-systhane and (\pm)-systhane against wheat leaf rust and barley powdery mildew gave activity over 92% in concentration of 2 ppm, but (R)- and (S)-systhane were not more active than (\pm)-systhane.

Key words: enantioselective resolution, systhane, tertiary aryl nitrile, lipase

*Corresponding author