



효소반응을 이용한 광학활성 알코올의 탐색

Screening of optically active alcohol with enzyme
reaction

1994. 2

한국과학기술연구원
유전공학연구소

T
KRIB
94-
13

GERI

제 출 문

한국과학기술연구원

유전공학연구소 소장

본 보고서를 “효소반응을 이용한 광학활성 알콜의 탐색” 사업의 보고서로 제출합니다.

1994. 2. .

연구책임자 : 서영배 (유전공학연구소 미생물화학R.G. 선임연구원)
연 구 원 : 고영희 (" " 책임연구원)
유익동 (" " ")
이정준 (" " ")
김창진 (" " ")
오태광 (" " ")
김영호 (" " 선임연구원)
전효곤 (" " ")
성문희 (" 응용미생물R.G. ")

700361

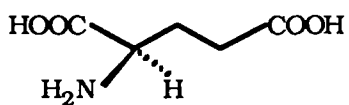
요 약 문

1. 제 목

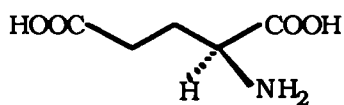
효소반응을 이용한 광학활성 알콜의 탐색

2. 연구개발의 목적 및 중요성

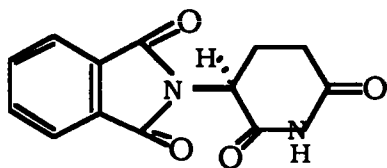
의약, 농약, 향료등에 널리 이용되는 동식물 또는 미생물 유래의 천연 생리활성물질 들은 거의 대부분이 분자내에 부제탄소 (chiral carbon)를 가지는 광학활성체로 존재하고 있으며 광학활성과 생리활성과의 상관관계는 오래전부터 잘 알려져 있는 사실이다. 이러한 사실은 생물이 chiral성



D-(-)-Glutamic acid
Not tasty



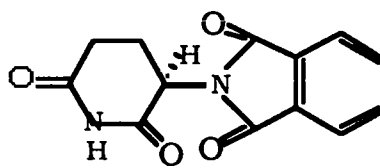
L-(+)-Glutamic acid
Tasty



(S)

Thalidomide

Malformation



(R)

Not malformation

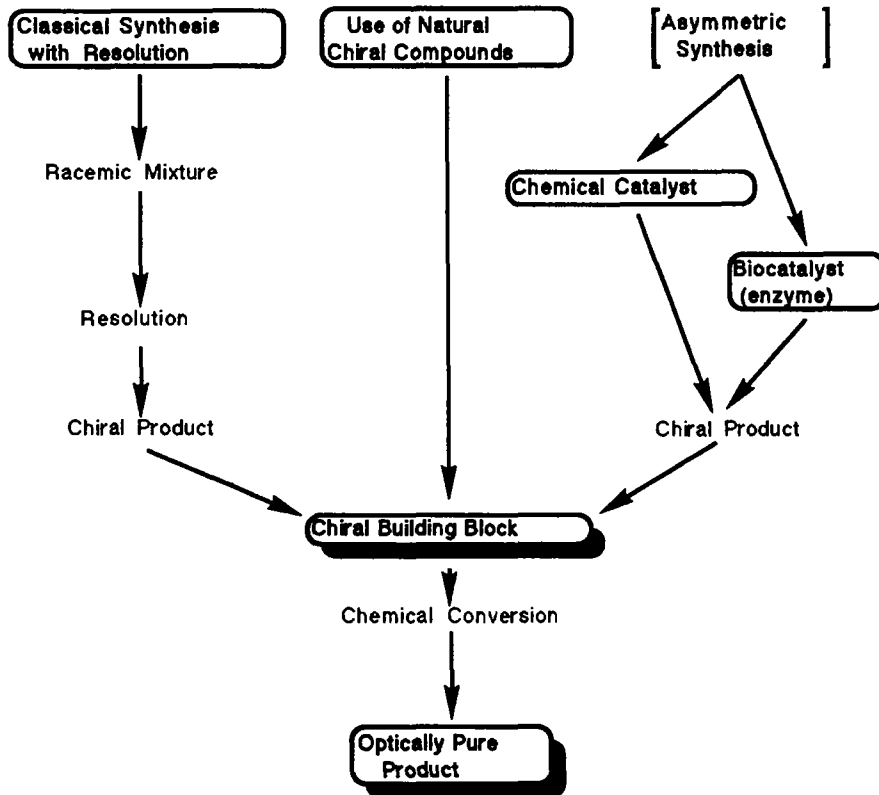
Chirality and Biological Activity

분자(각종 아미노산등)로 구성되어 있다는 것을 생각하면 당연한 사실의 반영으로 볼수 있으며, 생체내에서 2개의 각각의 enantiomer(거울상 이성질체 - 광학활성만 반대일뿐 다른 물리적, 화학적 성질은 똑같음)는 전혀 서로 다른 화합물로 인지 될수 있다는 것을 이야기 해 준다.

의약품의 경우를 살펴보면 천연생리활성물질 유래의 의약품과 합성의약품으로 대별할수있으며 천연물로부터 얻어진 의약품은 거의 대부분이 광학활성체(single enantiomer)로 시판되고 있으나 합성의약품의 경우는 약과반수가 분자내에 부제탄소를 가지는 chiral성물질이나 아직 대부분이 라세메이트 (racemate - 광학이성질체의 등량 혼합물)로 시판되고 있다. 특히, 우리 인간을 대상으로 하는 의약품의 경우에 있어서는 임산부의 기형아 출산을 가지고온 thalidomide의 비극은 잊을수 없으며 이를 교훈삼아 FDA를 비롯한 최근 선진국들의 경향은 chiral성 의약품의 경우는 약품승인에 있어서 광학활성과 생리활성과의 상관 data를 필수적으로 요구하는 경향이며 현재 시판중의 의약품에 대하여도 선진 제약사들이 이에대한 연구를 활발히 진행중에 있으며 2000년도에는 의약품의 약 1/3이 광학활성체로 전환 되리라는 보고도 있다. 이러한 광학활성 의약품이나 극미량으로 얻어지는 천연생리활성물질의 정확한 생리활성을 평가하기 위해서는 이들을 광학적으로 순수한 형태인 각각의 enantiomer를 합성하지 않으면 않된다.

이러한 광학활성물질들은 통상의 유기화학적 수법으로 합성하면 라세미체로 얻어지고 광학활성체로 얻을수 없다. 그래서 부분구조로 chiral center를 가지는 간단한 화합물(광학활성 합성중간체, chiral building block, chiral synthon)을 중간체로 하여 입체선택적으로 반응을 조절함으로써 다양한 광학활성 표적화합물을 합성하는 방법이 활발히 진행 되고있다.

Routes to Optically Active Chemicals



Chiral building block의 제조 방법에는 1. 광학분할법 2. 입수 용이한 광학 활성 천연물을 직간접으로 이용하는 방법 3. 화학적 부제합성법 4. 효소법(미생물이나 효소를 분리 하여 사용)등이 있다.

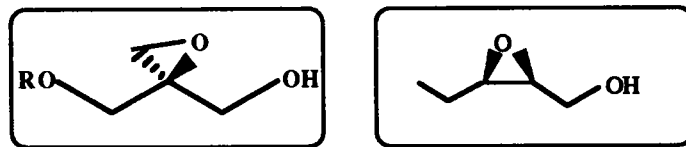
이러한 방법들중 합성화학자들은 일반성 범용성의 화학적 방법(1. 2. 3.)을 주로 이용하지만 최근에는 생체반응을 화학합성반응 중에 그대로 접목시킨 효소법을 이용한 chiral building block의 제조에 많은 노력을 기울이고 있다. 본연구팀은 화학적수법으로 다양한 특이한 기질을 제조하여 여

기에 입체특이적 성질(stereospecificity)과 입체선택적 성질(stereoselectivity)이 높은 생물학적 방법들 중에서 주로 lipase를 이용한 부제가수분해반응(asymmetric hydrolysis)과 그 역반응인 에스테르화반응(esterification)등을 도입함으로써 고부가가치의 범용성 있는 반응 확장성이 뛰어난 광학활성 에폭시 알콜을 중심으로한 다양한 생리활성물질의 합성에 유용한 새로운 chiral building block의 제조 및 광학활성 의약품 중간체의 개발을 추구하며, 이를 이용하여 chiral center의 도입이 복잡한 생리활성물질의 전합성(total synthesis)에 있어서도 간편한 합성경로를 개발 하고져 한다.

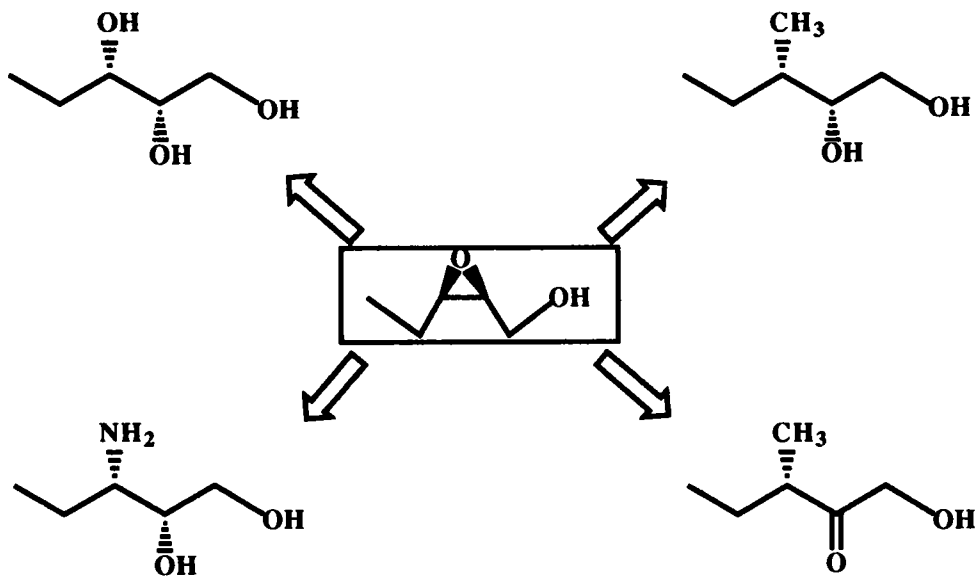
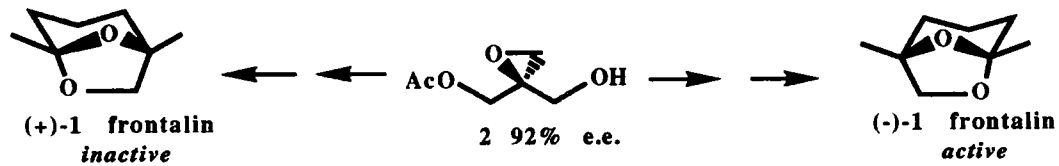
3. 연구내용 및 범위

다양하고 특이한 기질의 화학적 합성 방법과 입체화학 조절 능력이 우수한 생물학적 방법을 혼용하여 고광학순도의 광학활성 에폭시 알콜(epoxy alcohol)을 제조 함으로써 의약품을 중심으로한 다양한 생리활성물질의 제조 중간체의 개발과 이용 및 이들에 이용된 enzyme의 chemical reagent화를 장기적 목표로하여 본과제에서는 α -tocopherol, mevalolactone, frontalin, bicyclomycin등과 같이 분자 내에 부분구조로 3급 알콜(tertiary alcohol)을 가지는 많은 천연 생리활성물질들의 합성에 널리 이용될수 있는 광학활성합성중간체로 고광학순도의 3급 알콜(tertiary alcohol) chiral building block의 제조와 이를 이용한 생리활성 천연물 합성의 응용으로 곤충 생리활성물질중 pheromone인 frontalin의 양쪽 거울상 이성질체를 각각 합성 하였다. 그리고 alternaric acid, AF toxin II, baciphelacin, bacitracin, sitophilate등과 같이 다양한 천연생리활성물질들의 부분구조로 널리 존재

하는 서로 인접하여 있는 diol, hydroxy-methyl, amino-hydroxy group 등을 제조 할수있는 전구체로서 광학활성 2,3-epoxy-pentan-1-ol의 개발을 시도하였다.



Target Chiral Building Blocks



Summary

The *tert*-alcohol chiral building block, optically active (R)-(-)-2-acetoxymethylglycidol was prepared by asymmetric hydrolysis of geminally disubstituted achiral diacetate with lipase PPL(pig pancreatic lipase). And as the application of this chiral building block to enantioselective syntheses of biologically active compounds, we report a new synthesis of both the enantiomers of frontalin. Frontalin is a component of the aggregation pheromone of females of the southern pine bark beetle, *Dendroctonus frontalis* Zimmerman and of males of the western pine bark beetle, *Dendroctonus brevicornis* Le Conte and only (1S, 5R)-(-)- isomer is physiologically active.

And we studied the development of optically active *cis*-2,3-epoxy pentan-1-ol the chiral building block for the preparation of diol, hydroxy-methyl and amino-hydroxy groups, which are useful chiral intermediates in natural products syntheses.

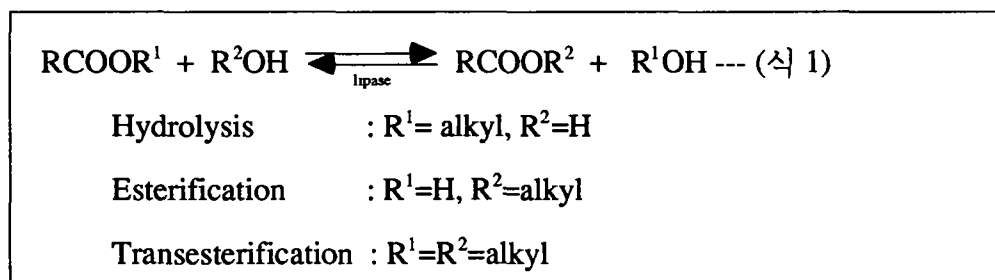
Key Words : *tert*-alcohol / chiral building block / enantiomer / asymmetric hydrolysis / (R)-2-acetoxymethylglycidol / lipase / enantioselective synthesis / pheromone / frontalin / 2,3-epoxy- pentan-1-ol

목 차

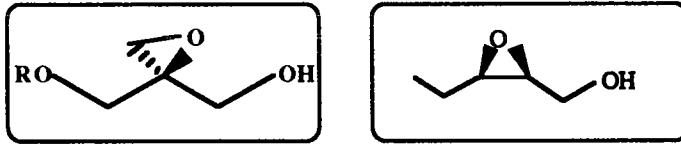
I. 서론	9
II. (R)-2-Acetoxymethylglycidol	11
III. 2,3-epoxy-pentan-1-ol	17
IV. 결론	20
V. 참고문헌	21

I. 서 론

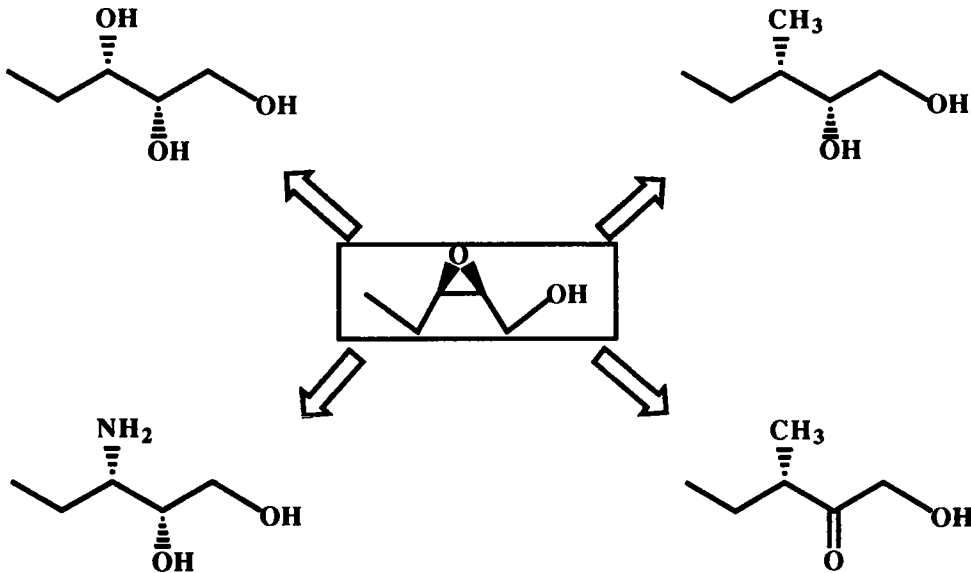
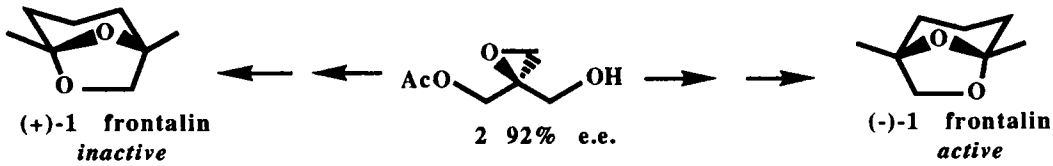
지질 가수분해효소(lipase)는 지방을 지방산과 글리세롤로 가수분해(hydrolysis)시키는 효소로써 지질 이외에도 에스테르 형태의(RCOOR') 다양한 화합물을 가수분해 시킨다. Lipase가 촉매하는 반응은 일반적으로 수용계에서 에스테르를 산과 알코올로 가수분해시키는 가수분해반응 이외에도 유기용매중에서 즉, 소수성 환경 하에서 반응 시키면 수용계 반응과 비교해서 효소활성이 낮고 반응속도가 느려지지만 넓은 기질 특이성을 가지고 가수분해반응의 역반응인 에스테르화(esterification) 또는 에스테르 교환반응(transesterification)등이 가능하다(식 1).



Lipase는 이러한 반응중(가수분해 또는 에스테르화 - 식 1)에 부제 탄소(chiral carbon)를 인식하는 능력인 입체특이적 성질(stereospecificity)과 입체선택적 성질(stereoselectivity)이 높은 생물학적 능력을 가지고 있어서 근년에 와서 합성화학자들이 광학활성체를 제조하는 수단으로 이러한 성질을 이용하기 위하여 즉, 생체내에서 일어나는 특이한 효소반응들을 체외의 flask속에서 유사한 기질에 효소들을 적용시켜 체내반응계를 그대로 재현시키려는 시도로 생리활성물질의 광학활성체 합성(chiral synthesis)에



Target Chiral Building Blocks



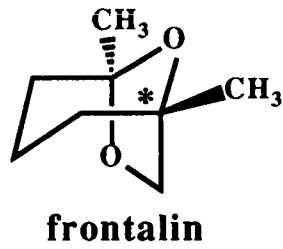
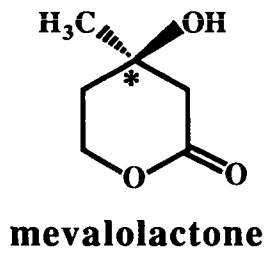
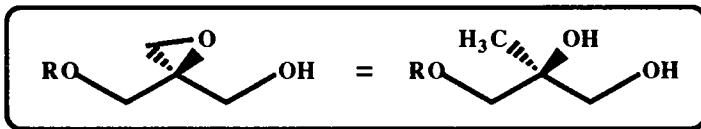
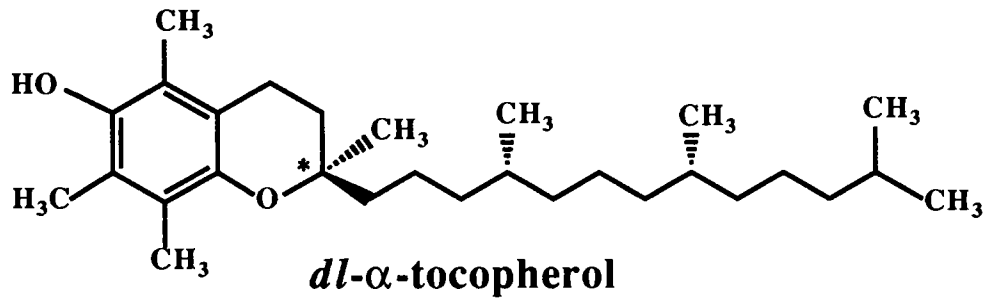
lipase의 부제탄소 인식능력을 이용한 응용을 많이 시도 하고있다.

본 연구에서는 lipase의 넓은 기질 특이성과 부제탄소 인식능력을 이용한 부제 가수분해 반응(asymmetric hydrolysis)으로 광학활성 3급 알코올 chiral building block인 (R)-(-)-2-acetoxymethylglycidol의 제조¹⁾와 이의 천연

생리활성물질합성에의 응용으로 곤충 생리활성물질인 딱정벌레의 곤충페로몬(insect pheromone) frontalin의 양쪽 거울상 이성질체(enantiomer)를 합성 하였으며²⁾, altermaric acid, AF toxin II, baciphelacin, bacitracin, sitophilate 등과 같이 다양한 천연생리활성물질들의 부분구조로 널리 존재하는 서로 인접하여 있는 diol, hydroxy-methyl, amino-hydroxy group등을 제조 할수있는 전구체로써 광학활성 2,3-epoxy-pentan-1-ol의 개발을 시도하였다.

II. (R)-2-Acetoxymethylglycidol

광학활성 3급 알코올 골격을 가지는 생리활성물질들을 살펴보면 α -tocopherol, mevalolactone, frontaline, bicyclomycin등과 같이 다수 존재하고 있으며 3급 알코올을 가진 부제탄소골격 (*tert*-alcohol chiral building block)을 구축하기 위하여 다양한 방법들이 보고되어 있으나³⁾ 그중에 다양한 이용성을 지닌 범용성 있는 chiral building block의 제조방법은 없는 실정이다. 따라서 범용성있는 절대배치가 정해진 3급 알코올 chiral building block의 개발은 다양한 3급 알코올의 합성반응을 간편하게 전개 시킬수 있다. 그래서 lipase의 부제가수분해반응(asymmetric hydrolysis)을 이용하여 R-unit 와 S-unit를 동시에 조절 할수있는 범용성의 광학활성 3급 알코올 (R)-2-acetoxymethylglycidol을 3급 알코올 chiral building block으로 개발¹⁾ 하였으며 본 과제에서는 이의 천연물 합성에의 응용으로 이를 대량 제조하여 곤충 생리활성물질인 딱정벌레(southern pine bark beetle, *Dendroctonus frontalis* Zimmerman and western pine bark beetle, *Dendroctonus brevicomis* Le Conte)의 곤충페로몬(insect pheromone)인 frontalin의 양쪽 거울상 이성질체(enantiomer)를 성공적으로 합성하여 보고하였다²⁾.



NEW SYNTHESIS OF BOTH THE ENANTIOMERS OF FRONTALIN

YOUNG-BAE SEU* and YUNG-HEE KHO

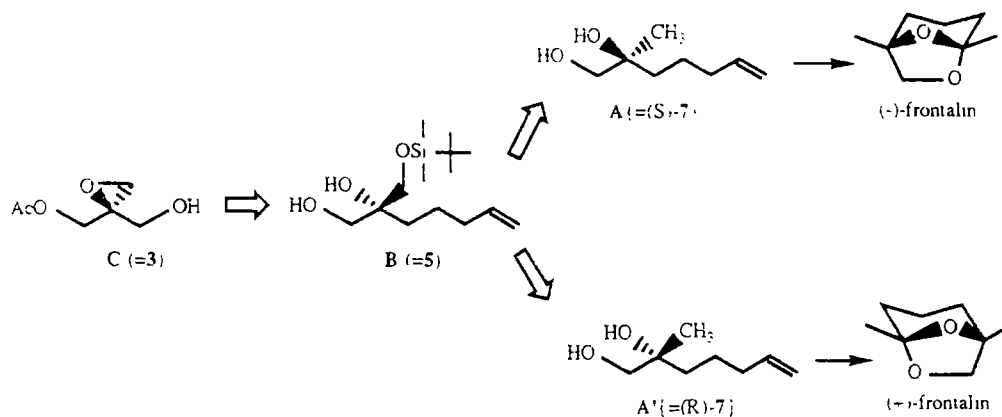
Genetic Engineering Research Institute, KIST,
P.O. Box 17, Taedok Science Town, Daejeon 305-606, KOREA

(Received 30 November 1993)

Abstract : Both the enantiomers of frontalin were synthesized from a *tert*-alcohol chiral building block, (*R*)-2-acetoxymethylglycidol, prepared by an enzyme-catalyzed reaction.

Key Words : Frontalin / Enantiomers / (*R*)-2-Acetoxymethylglycidol / *tert*-Alcohol chiral building block / Enantioselective synthesis / Lipase / Asymmetric hydrolysis

In the previous paper, we reported a new *tert*-alcohol chiral building block (*R*)-2-acetoxymethylglycidol **3** prepared by lipase-catalyzed reaction¹. We now report, as the application of this chiral synthon to enantioselective syntheses of biologically active compounds, a new synthesis of both the enantiomers of frontalin. Frontalin is a component of the aggregation pheromone of females of the southern pine bark beetle, *Dendroctonus frontalis* Zimmerman and of males of the western pine bark beetle, *Dendroctonus brevicomis* Le Conte². In the biological activity test, Mori has reported that only (1*S*, 5*R*) isomer is physiologically active and its antipode is inactive³, and because of this interesting pheromone activity many papers have been published on the enantioselective synthesis of frontalin⁴. Our synthetic strategy is to employ terminal olefin *tert*-alcohol **A**{=(*S*)-**7**} or **A'**{=(*R*)-**7**} as a frontalin precursor, whose Wacker oxidation affords (-)-frontalin or (+)-frontalin. Indeed Kongkathip's and Murahashi's groups synthesized frontalin by the Wacker process using (\pm)-**A** and optically active **A** or **A'**, respectively⁵. We also used this Pd-catalyzed oxidation method in chiral syntheses of *endo*-brevicommin and *exo*-brevicommin⁶. *S* or *R* unit of chiral quaternary center at C-2 in **A**(or **A'**) can be derived from regioselective conversion of primary hydroxy group into methyl group in **B**(=5). Preparation of **B** is possible from chiral synthon **C**(=3).



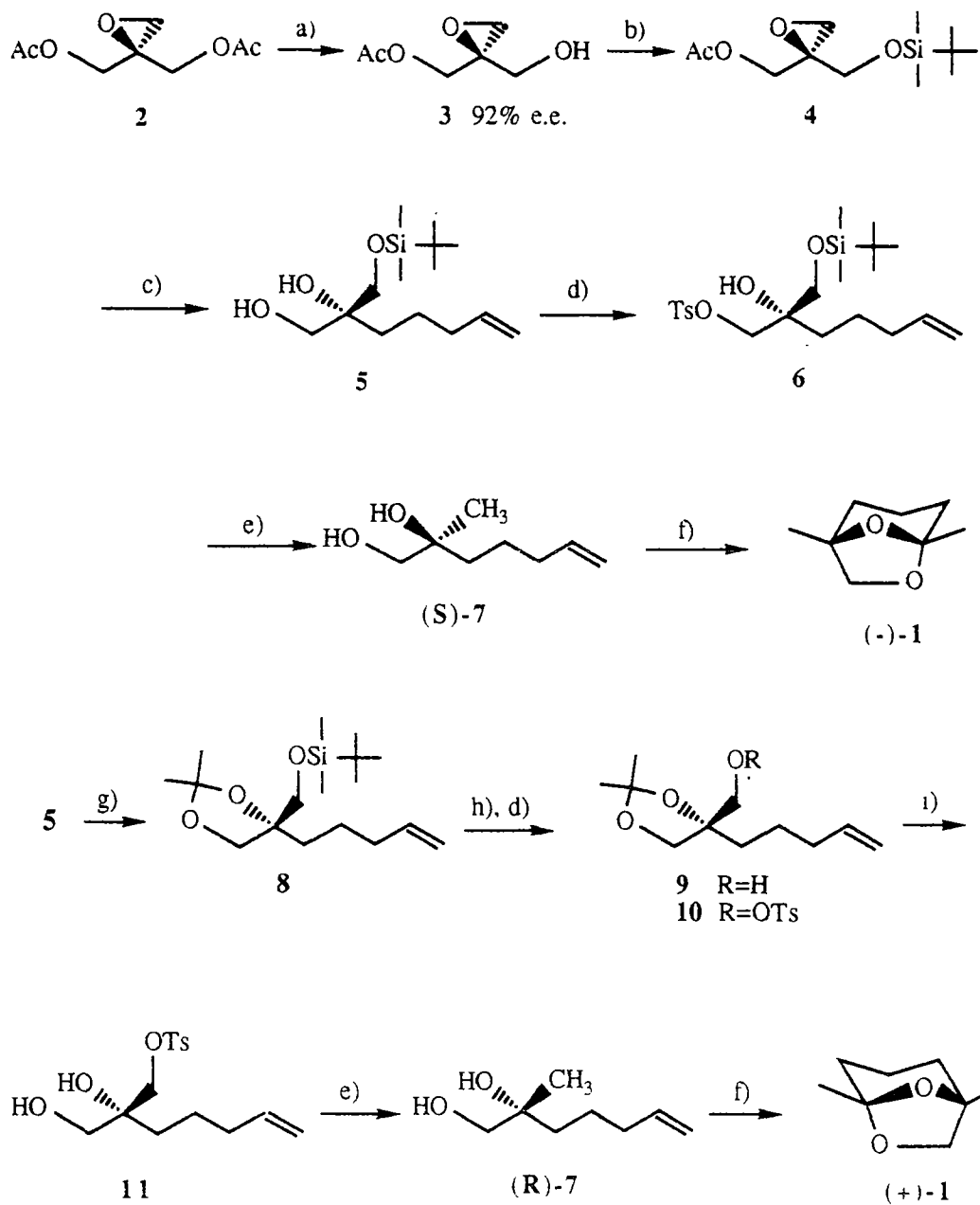
Synthetic Strategy

Our starting material, the optically active epoxy alcohol (*R*)-**3** (92% e.e.) as the *tert*-alcohol chiral building block, was obtained by asymmetric hydrolysis of a symmetric achiral epoxide **2** with lipase PPL (pig pancreatic lipase)¹. After silylation of (*R*)-**3** with *t*-butyldimethylsilyl chloride (TBDMSCl), the resulting silyl ether **4** {93%, $[\alpha]_D -4.1^\circ$ (c=4.5, Et₂O)} was converted to the desired key intermediate **5** {96%, $[\alpha]_D -1.5^\circ$ (c=1.5, chloroform)} by alkylation with a Grignard reagent prepared from 4-bromo-1-butene (6 equivalent). One of the two primary hydroxy groups, the one is a free alcohol and the other is a silyl protected alcohol, in **5** was regioselectively converted to methyl group *via* tosylation and reduction with lithium aluminum hydride (LAH). This selectivity gave both the *S* and *R* units of chiral quaternary center at C-2 in frontalin precursor (*S*)-**7** and (*R*)-**7**, respectively.

The bioactive enantiomer (-)-**1** was synthesized as follows. Selective tosylation of the primary hydroxy group of the diol **5** provided the mono-tosylate **6** { $[\alpha]_D +1.1^\circ$ (c=2.0, chloroform)} in 85% yield, and this tosylate was treated with LAH to give frontalin precursor (*S*)-**7** {67%, $[\alpha]_D -2.3^\circ$ (c=2.8, chloroform) : lit.⁷, $[\alpha]_D -2.6^\circ$ (c=1.4, chloroform)} with a methyl group and simultaneously a TBDMS deprotected hydroxy group. Finally the Wacker oxidation with PdCl₂-CuCl₂ converted (*S*)-**7** into frontalin (1*S*, 5*R*)-(-)-**1** {41%, $[\alpha]_D -49.0^\circ$ (c=1.2, Et₂O); lit.⁷, $[\alpha]_D -50.4^\circ$ (c=1.19, Et₂O)} as a volatile oil.

The antipode (+)-**1** was also prepared from the intermediate **5** as follows. Diol **5** was transformed into protected acetonide **8** { $[\alpha]_D +2.0^\circ$ (c=5.3, chloroform)} in 98% yield by treatment with 2,2-dimethoxypropane-acetone in the presence of *p*-toluenesulfonic acid. Subsequently, selective removal of the TBDMS protective group of **8** with tetra-*n*-butylammonium fluoride (TBAF) yielded **9** {92%, $[\alpha]_D$

NEW SYNTHESIS OF FRONTALIN



Synthesis of (-)- and (+)-frontalin

Reagents : a) PPL b) *i*-BuSi(Me)₂Cl, DMAP / Et₃N, DMF c) CH₂=CHCH₂CH₂MgBr, 0.1M-Li₂CuCl₄ / THF d) *p*-TsCl / pyridine e) LAH / Et₂O f) PdCl₂, CuCl₂ g) 2,2-dimethoxypropane, acetone, *p*-TsOH h) (*n*-Bu)₄NF / THF i) N-HCl / MeOH

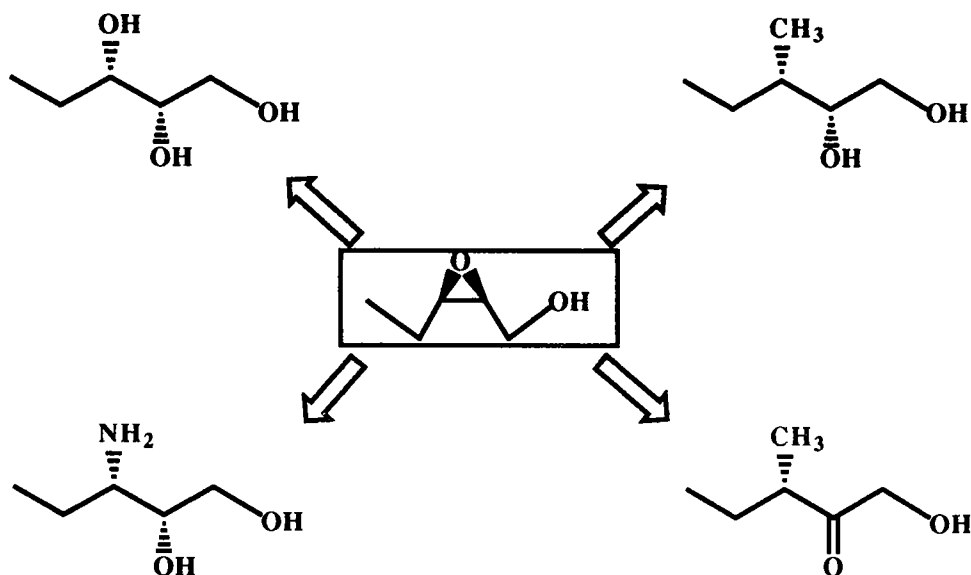
-2.1°, (c=4.4, chloroform)}, which was converted into the tosylate **10** as the solid{98%, $[\alpha]_D$ -1.4°, (c=2.5, chloroform)} with tosyl chloride in pyridine. Reduction of the tosyloxy group of **10** with LAH gave no conversion into methyl group. Then, after removal of the acetonide protective group of **10** with N-HCl-methanol to give quantitatively the diol-tosylate **11**, this tosylate **11** was treated with LAH to give a precursor (*R*)-**7** $[\alpha]_D$ +2.1°, (c=4.1, chloroform)} in 73% yield. Finally, Wacker oxidation afforded (1*R*, 5*S*)-(+)-**1**.

In summary, the synthesis of both the enantiomers of frontalin has been achieved from *tert*-alcohol chiral building block, (*R*)-2-acetoxymethylglycidol **3** via the key intermediate **5**. The total yield of biologically active frontalin (-)-**1** was 21% in 5 steps from chiral synthon **3**.

References

1. Y.B. Seu and Y.H. Kho (1992) Enzymatic preparation of optically active 2-acetoxymethylglycidol, a new chiral building block in natural product synthesis. *Tetrahedron Letters*, **33**, 7015-7016.
2. G.W. Kinzer, A.F. Fentiman, T.F. Page, R.L. Foltz, J.P. Vité and G.B. Pitman (1969) *Nature*, **221**, 477.
3. a) K. Mori (1975) Synthesis of optically active forms of frontalin. *Tetrahedron*, **31**, 1381-1384. b) D.L. Wood, L.E. Browne, B. Ewing, K. Lindalh, W.D. Bedard, P.E. Tilden, K. Mori, G.B. Pitman and P.R. Hughes (1976) Western pine beetle : specificity among enantiomers of male and female components of an attractant pheromone. *Science*, **192**, 896-898.
4. K. Mori (1992) The synthesis of insect pheromones, 1979-1989. in *The total synthesis of natural products*, Vol. 9, (J. ApSimon), John Wiley & Sons, New York. pp. 384-393.
5. a) B. Kongkathip, R. Sookkho and N. Kongkathip (1985) *Chem. Lett.*, 1849. b) T. Hosokawa, Y. Makabe, T. Shinohara and S. Murahashi (1985) Synthesis of natural and unnatural frontalin. *Chem. Lett.*, 1529-1530.
6. a) K. Mori and Y.B. Seu (1985) Synthesis of both the enantiomers of *endo*-brevicommin, the aggregation pheromone of *Dryocoetes autographus*. *Tetrahedron*, **41**, 3429-3431. b) K. Mori and Y.B. Seu (1986) New synthesis of the enantiomers of *exo*-brevicommin, the pheromone of *Dendroctonus brevicomis* Le Conte. *Liebigs Ann. Chem.*, 205-209.
7. H. Ohta, Y. Kimura, Y. Sugano and T. Sugai (1989) Enzymatic kinetic resolution of cyanohydrin acetates and its application to the synthesis of (*S*)-(-)-frontalin. *Tetrahedron*, **45**, 5469-5476.

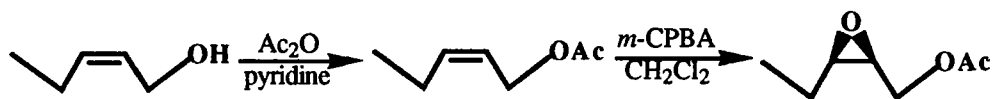
III. 2,3-Epoxy-pentan-1-ol



광학활성 *cis*-2,3-epoxy-pentan-1-ol은 epoxide화합물로 친핵체에 의한 epoxide-opening으로 2,3-diol, 2-hydroxy-3-methyl, 2-methyl-3-hydroxy, 2-hydroxy-3-amino group 등 다양한 정밀화학관련 합성 중간체를 제조 할수 있는 chiral building block이며 이들 합성 중간체들과 같은 부분구조를 가지는 생리활성물질들을 살펴보면 항생물질로 alternaric acid, AF toxin II, baciphelacin, bacitracin 등과 곤충 pheromone으로 serricornin, sitophilate, (S)-4-methyl-3-hexanone, brevicomin 등 많은 것들이 존재한다. 광학활성 촉매를 사용한 화학적 방법인 Sharpless epoxidation method에 의한 제조방법이 보고되어 있으나 이는 실험실에서의 소규모 실험에는 아주 유용한 제법이

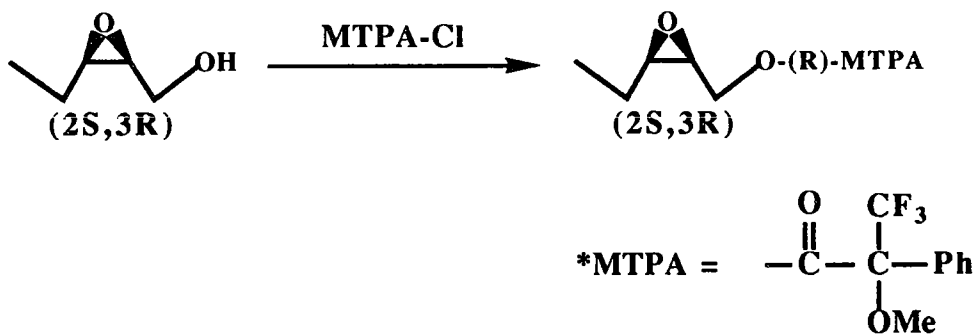
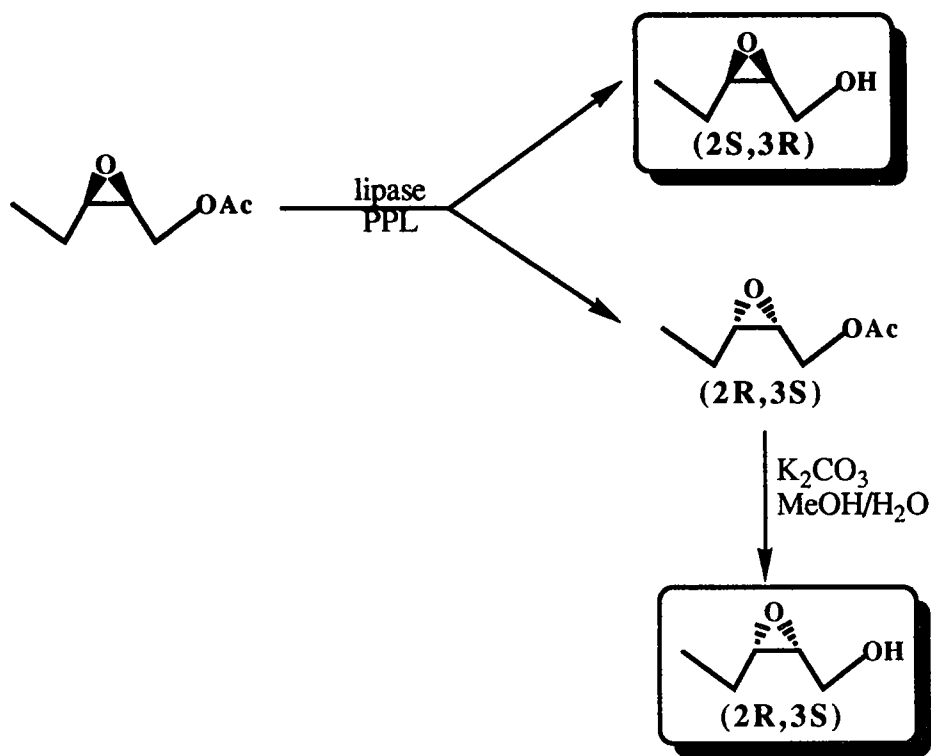
지만 대량제조 방법으로는 적합하지 않다⁴⁾(반응조건 : -20°C에서 수일간의 반응시간). 그래서 상당한 이용성을 가진 광학활성 *cis*-2,3-epoxy-pentan-1-ol의 제조 방법을 기존의 화학적 제법이 아닌 생물학적인 방법 즉, 생체촉매인 효소를 이용한 제법의 개발을 시도하였다.

기질 (\pm)-*cis*-2,3-epoxy-pentan-1-ol acetate는 시판의 *cis*-2-penten-1-ol을 pyridine 중에서 acetic anhydride로 acetylation시킨후 이중결합을 MCPBA (*meta*-chloroperoxybenzoic acid)로 epoxidation시켜 제조 하였다.



Preparation of (\pm)-*cis*-2,3-epoxy-pentan-1-ol acetate

기질 (\pm)-*cis*-2,3-epoxy-pentan-1-ol acetate를 lipase PPL(pig pancreatic lipase) 및 lipase OF(from *Candida cylindracea*)를 이용하여 부제가수분해 (asymmetric hydrolysis) 반응을 검토해본 결과 lipase PPL의 경우가 가수분해된 광학활성 알코올 (2*S*,3*R*)-2,3-epoxy-pentan-1-ol {비선광도(specific rotation) : $[\alpha]_D +1.9^\circ \sim +3.6^\circ$ (Et₂O), lit.⁵⁾ +11.9°, lit.⁶⁾ +3.0° }과 미반응의 광학활성 에스테르 (2*R*, 3*S*)-2,3-epoxy-pentan-1-ol acetate를 형성 시켰으며 얻어진 에스테르 (2*R*,3*S*)-2,3-epoxy-pentan-1-ol acetate를 K₂CO₃로 가수분해시켜 서로 반대의 절대배치를 가지는 광학활성 알코올 (2*R*,3*S*)-2,3-epoxy-pentan-1-ol{비선광도(specific rotation) : $[\alpha]_D -1.2^\circ$ (Et₂O) }로 유도하여 각각의 광학이성질체를 얻었다.



Optically Active (2S,3R)- and (2R,3S)-2,3-epoxy-pentan-1-ol

얻어진 광학활성 에폭시 알코올 (2S,3R)- 및 (2R,3S)-2,3-epoxy-pentan-1-ol 의 광학순도(optical purity)를 조사하기 위하여 이들을 광학활성 알코올의 광학순도 측정에 널리 이용되는 방법인 MTPA(α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetic acid) 에스테르 유도체로 해서 NMR 과 HPLC 로 분석한 결과 각각의 enantiomer의 분리가 용이하지 않아 현재 이들의 간편한 분리방법을 조사중에 있다.

IV. 결 론

lipase의 부제가수분해반응(asymmetric hydrolysis)을 이용하여 R-unit 와 S-unit를 동시에 조절 할수있는 범용성의 광학활성 3급 알코올 chiral building block인 (R)-2-acetoxymethylglycidol을 제조하여 이를 이용한 천연물 합성의 응용으로 이를 대량 제조하여 곤충 생리활성물질인 딱정벌레 (southern pine bark beetle, *Dendroctonus frontalis* Zimmerman and western pine bark beetle, *Dendroctonus brevicomis* Le Conte)의 곤충 페로몬(insect pheromone)인 frontalin의 양쪽 거울상 이성질체(enantiomer)를 성공적으로 합성하여 보고하였으며, 이 3급 알코올 chiral building block은 다른 3급 알코올을 가지는 생리활성 물질들의 합성에 있어서도 좋은 중간체의 역할을 하리라 기대한다.

그리고 alternaric acid, AF toxin II, baciphelacin, bacitracin, serricornin, sitophilate, (S)-4-methyl-3-hexanone, brevicomin등과 같은 다양한 천연물 합성의 중간체로 이용될수 있는 광학활성 (2S,3R)- 및 (2R,3S)-2,3-epoxy-pentan-1-ol의 제조를 새로운 방법인 생물촉매 lipase를 이용한 부제가수분해 반응으로 개발을 시도 하여 부제탄소의 절대배치는 확인하였으며 고광학순도의 생성물을 얻기 위한 반응조건의 검토를 진행중에 있다.

V. 참고 문헌

- 1) Y.B. Seu, Y.H. Kho, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7015(1992)
- 2) Y.B. Seu, Y.H. Kho, *Natural Product Lett.*, **4**, 61(1994)
- 3) (a) "Asymmetric Synthesis" ed. by J.D. Morrison, Academic Press, New York(1983-1985)
(b) T. Sugai, H. Kakeya, H. Ohta, *J. Org. Chem.*, **55**, 4643(1990)
(c) K. Prasad, H. Estermann, C-P. Chen, O. Repic, G.E. Hardtmann, *Tetrahedron Asymmetry*, **1**, 421(1990)
(d) N. Watanabe, T. Sugai, H. Ohta, *Chem. Lett.*, **1992**, 657, 661
- 4) (a) H.H. Wasserman, T. Oku, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4913(1986)
(b) S. Wershofen, A. Classen, H.D. Scharf, *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, 9
(c) J.M. Chong, *Tetrahedron*, **45**, 623(1989)
- 5) J.M. Chong, *Tetrahedron*, **45**, 623(1989)
- 6) H.H. Wasserman, T. Oku, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4913(1986)