

Biologické redukcie alkylheteroarylketónov

VLADIMÍR MASTIHUBA - MICHAL UHER

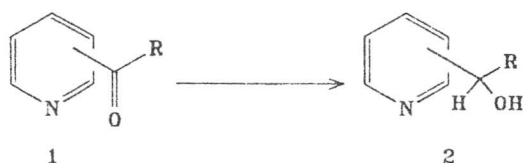
Súhrn. Príspevok uvádza poznatky o enzymatických a mikrobiálnych metódach redukcie heterocyklických aromatických ketónov na chirálne karbinoly využiteľné ako syntóny pre látky s biologickou účinnosťou.

Biologické redukcie heterocyklických ketónov poskytujú možnosť prípravy užitočných chirálnych alkoholov, využiteľných v syntéze, alebo delení opticky aktívnych látok. Tak je napríklad možné využiť chirálne pyridyl-1-etanoly pre delenie karboxylových kyselín citlivých na racemizáciu, keďže vzniknuté diastereoméne estery sa veľmi ľahko hydrolyzujú bez straty optickej aktivity [1].

Redukcie 2- a 4-acetylpyridínu pekárskymi kvasnicami poskytovali S-1-(2- a S-1-(4-pyridyl)-etanoly s ee (t.j. enantiomérnymi výťažkami) nad 96 %, zatiaľčo z 3-acetylpyridínu vznikol S-1-(3-pyridyl)-etanol s ee len 67 %. Chemické výťažky týchto reakcií sa pohybovali v rozmedzí 18 - 40 % [2], resp. 79 % v prípade S-1-(4-pyridyl)-etanolu [3]. V snahe pripraviť S-1-(3-pyridyl)-etanol s vyššou optickou čistotou vhodný ako prekursor pre syntézu allo-heterojohimbínových alkaloidov sa uskutočnila anaeróbna inkubácia *Sporotrichum exile* s 3-acetylpyridínom. Enantiomérny výťažok produktu bol 99 %, chemický výťažok inkubácie bol 60 % [4].

Ing. Vladimír Mastihuba, Katedra mlieka, tukov a hygieny požívatín, Chemickotechnologická fakulta STU, Radlinského 9, 812 37 Bratislava. Doc. Ing. Michal Uher, CSc., Katedra organickej chémie, Chemickotechnologická fakulta STU, Radlinského 9, 812 37 Bratislava.

Redukciou každého z troch polohových izomérov acetylpyridínu pomocou *Cryptococcus macerans* získali Imuta a kol. (1980) produkty s ee 79 - 85 % [5]. Z 2-bromoacetylpyridínu vznikol S-1-(2-pyridyl)-2-bromoetanol [6] (tab.1).

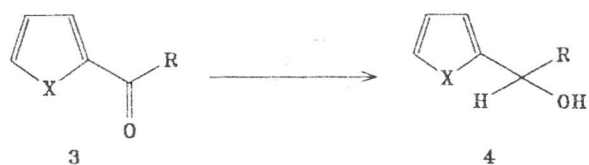


Tabuľka 1. Mikrobiálne redukcie 2-, 3- a 4-acetylpyridínu.
Table 1. Microbial reductions of 2-, 3- and 4-acetylpyridine.

	R		mikroorganizmus ¹	výťažok ²	ee ³	konfigurácia ⁴	literatúra ⁵
1a	CH ₃	2-pyridyl	pekárske kvasnice ⁶ <i>Cryptococcus macerans</i>	36 %	96 %	S S	2 5
1b	CH ₃	3-pyridyl	pekárske kvasnice <i>Sporotrichum</i> <i>Cryptococcus macerans</i>	40 % 60 %	67 % 99 %	S	2 4 5
1c	CH ₃	4-pyridyl	pekárske kvasnice pekárske kvasnice <i>Cryptococcus macerans</i>	18 %	96 %	S	2 3 5
1d	CH ₂ Br	4-pyridyl	<i>Cryptococcus macerans</i>				6

1 - microorganism, 2 - yield, 3 - enantiomeric yield, 4 - configuration, 5 - literature, 6 - baking yeast.

V porovnaní s acetylpyridínmi beží redukcia pekárskymi kvasnicami 2-acetylovaných 5-článkových aromatických heterocyklov 3a-c so zanedbateľnou stereoselektivitou a v nízkych chemických výťažkoch, prípadne neprebíha vôbec [2]. Naproti tomu redukcia 3a a 3d alkoholdehydrogenázou izolovanou z *Thermoanaerobium brockii* (TADH) dávala S-1-(2-furyl)-etanol a R-1-(2-furyl)-2,2,2-trifluoroetanol vo vysokých chemických aj enantiomérnych výťažkoch [7]. Takto získané chirálne furylkarbinoly predstavujú užitočné syntóny pre prípravu monosacharidov a chirálnych alkaloidov (tab.2).



Tabuľka 2. Mikrobiálne a enzýmové redukcie 2-acylovaných 5-článkových heterocyklov s jedným heteroarómom.

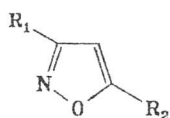
Table 2. Microbial and enzyme reduction of 2-acylated 5-element heterocyclic with one heteroarome.

	X	R	biokatalyzátor ¹	výťažok ²	ee ³	konfigurácia ⁴	literatúra ⁵
3a	O	CH ₃	pekárské kvasnice ⁶ TADH ⁷	25 % 88 %	15 % 88 %	S S	2 7
3b	S	CH ₃	pekárské kvasnice	28 %	-	-	2
3c	NH	CH ₃	pekárské kvasnice	-	-	-	2
3d	O	CF ₃	TADH	90 %	90 %	R	7

1 - biocatalyzator, 2-6 - see Tab.1., 7 - alkoholdehydrogenase isolated from *Thermoanaerobium brockii*.

TADH účinne redukovala aj 3- a 5-acylované izoxazoly 5a-d [8]. R-(+)-1-(3-bromo-5-izoxazolyl)-2-brometanol, produkt redukcie 3-bromo-5-bromacetylizoxazolu 5b slúžil ako východisková látka pre syntézu S-(-)-broxaterolu, účinnejšieho enantioméru tohto bronchodilancia. Reakcie s výťažkami 8 - 100 % viedli k tvorbe produktov s ee väčšími ako 98 %. Redukcie derivátu 5a pekárskymi kvasnicami a 3 α ,20 β -hydroxysteroiddehydrogenázou (20 β -HSDH) boli podstatne menej účinné. Bianchi a kol. naopak redukovali deriváty 5e-h pekárskymi kvasnicami s takmer absolútnou stereoselektivitou [9].

Podobne sa redukoval tiazolylmetylketón 6a na S-alkohol so 100 % výťažkom a 95 % ee [10]. Zámena metylu za iný substituent viedla k zníženiu enantiomérnych výťažkov [11] (Tab.4).

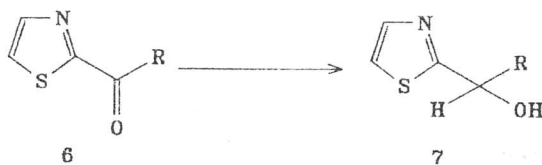


5

Tabuľka 3. Mikrobiálne a enzýmové redukcie 3- a 5-acylovaných izoxazolov.
Table 3. Microbial and enzyme reductions of 3- and 5- acylated isoxazoles.

	R ₁	R ₂	biokatalyzátor ¹	výťažok ²	ee ³	konfigur. ⁴	literat. ⁵
5a	Br	COCH ₃	TADH ⁷ 20β HSDH ⁸ pek. kvasnice ⁶	82 % 78 % 70 %	>98 % 69 % 75 %	S R S	8 8 8
5b	Br	COCH ₂ Br	TADH	57 %	>98 %	R	8
5c	CH ₃	COCH ₃	TADH	89 %	86 %	S	8
5d	COCH ₃	CH ₃	TADH	60 %	>98 %	S	8
5e	COCH ₃	COCH ₂ Cl	pek. kvasnice	>75 %	>98 %	S	9
5f	C ₆ H ₅	COCH ₃	pek. kvasnice	>75 %	>98 %	S	9
5g	COCH ₃	n-C ₃ H ₇	pek. kvasnice	>75 %	>98 %	S	9
5h	2,4,6-(CH ₃) ₃	C ₆ H ₅ COCH ₃	pek. kvasnice	>75 %	>98 %	S	9

Explanations for 1-7 see Tab.2, 8 - 3α,20β-hydroxysteroiddehydrogenase.



Tabuľka 4. Redukcia 2-acylovaných tiazolov pekárskymi kvasnicami.
Table 4. Reduction of 2-acylated thiazoles by baking yeasts.

	R	výťažok ¹	ee ²	konfigurácia ³	literatúra ⁴
6a	CH ₃	100 % 50 %	>95 % >95 %	S S	10 11
6b	CH ₂ OAc	29 %	88 %	S	11
6c	n-C ₆ H ₁₃	28 %	28 %	S	11

1 - yield, 2 - enantiomeric yield, 3 - configuration, 4 - literature.

Záver

Enantioselektívne redukcie karbonylových zlúčenín uskutočňované izolovanými dehydrogenázami alebo celými mikrobiálnymi bunkami predstavujú perspektívnu cestu získavania chirálnych východiskových zlúčenín v príprave látok s biologickou účinnosťou, ako sú feromóny, liečivá, a pod. Optická čistota a chemické výťažky získaných chirálnych alkoholov v značnej miere závisia od štruktúry látky a typu použitého biokatalyzátora. Vhodnou kombináciou podmienok sa tak získa jednoduchšia alternatíva ku klasickým metódam organickej chémie.

Práca uvádza literárny prehľad biologických redukcí acylovaných aromatických heterocyklických zlúčenín a porovnáva účinnosť týchto redukcí vzhľadom na štruktúrne variácie substrátu a pôvod biokatalyzátora.

Literatúra

1. SALZ, U. - RÜCHARDT, C.: *Chem. Ber.*, **117**, 1984, s.3457.
2. TAKESHITA, M. - TERADA, K. - AKUTSU, N. - YOSHIDA, S. - SATO, T.: *Heterocycles*, **26**, 1987, s.3051.
3. RASOR, J.P. - RÜCHARDT, C.: *Chem. Ber.*, **122**, 1989, s.1375.
4. USKOKOVIC, M.R. - LEWIS, R.L. - PARTRIDGE, J.J. - DESPRAUX, C.V. - PRUESS, D.L.: *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1979, s.6742.
5. IMUTA, M. - ZIFFER, M.: *J. Org. Chem.*, **43**, 1978, s.3530.
6. IMUTA, M. - KAWAI, K. - ZIFFER, H.: *J. Org. Chem.*, **45**, 1980, s.3352.
7. DRUECKHAMMER, D.G. - BARBAS, C.F. - NOZAKI, K. - WONG, C.H. - WOOD, C.Y. - CIUFOLINI, M.A.: *J. Org. Chem.*, **53**, 1988, s.1607.
8. DeAMICI, M. - DeMICHELI, C. - CARREA, G. - SPEZIA, S.: *J. Org. Chem.*, **54**, 1989, s.2646.
9. BIANCHI, G. - COMI, G. - VENTURINI, I.: *Gazz. Chim. Ital.*, **114**, 1984, s.285.
10. DONDONI, A. - FANTIN, G. - FOGAGNOLO, M. - MASTELLARI, A. - MEDICI, A. - NEFRINI, E. - PEDRINI, P.: *Gazz. Chim. Ital.*, **118**, 1988, s.211.
11. GUANTI, G. - BANFI, L. - NARISANO, E.: *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1986, s.3547.

Do redakcie došlo 7.9.1993.

Biological reductions of alkylheteroarylketones

Summary

The paper contains knowledge on enzymatic and microbial methods of heterocyclic aromatic ketones reduction to chiral carbonols utilizable as syntones for matters with biological virtue.