

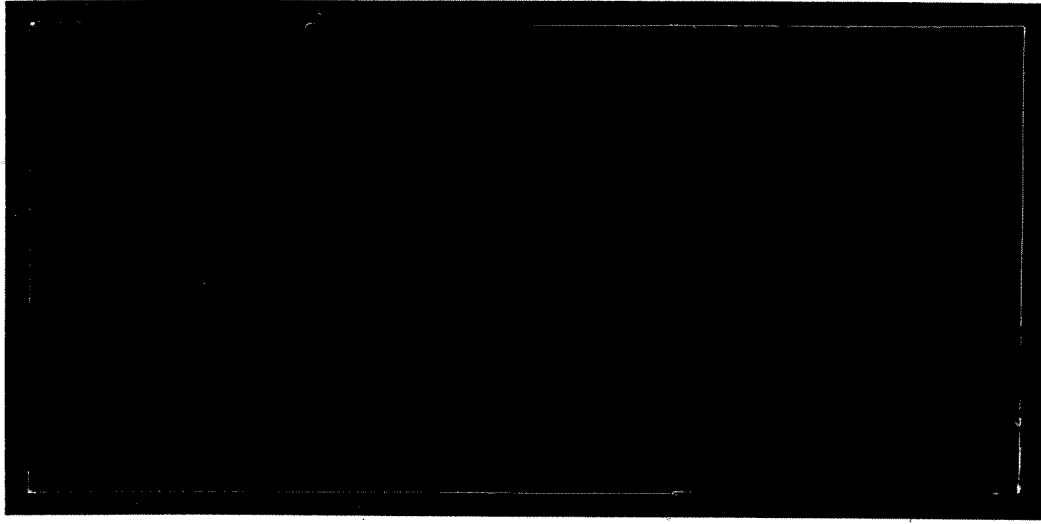


TÜRKİYE BİLİMSEL VE
TEKNİK ARAŞTIRMA KURUMU

Duy

1997-491

THE SCIENTIFIC AND TECHNICAL
RESEARCH COUNCIL OF TURKEY



Temel Bilimler Araştırma Grubu

Basic Sciences Research Grant Committee

**ENZİM İNHİBİTÖRÜ ÖZELLİĞİ GÖSTEREN
 α -METİL TRYPTOPHAN'IN
SENTEZİ**

PROJE NO: TBAG-1461

**Prof.Dr.Cihangir TANYELİ
Zerrin Z. ÇALIŞKAN
Ali Hakan ARKIN
Emine ÖZGÜL**

**KASIM 1997
ANKARA**

ÖNSÖZ

Bu projede , beyindeki serotonin seviyesinin düşmesi ile ortaya çıkan akıl hastalıklarının tedavisinde önemli rol oynadığı son yıllarda yapılan çalışmalar ile ortaya çıkan α -metil tryptophan'ın sentezlenmesi için yeni ve uygulanabilir bir yöntem geliştirilmiştir. Anahtar yapı olarak sentezi yapılan (2-fünil)metil etilen oksit, bu yöntemin diğer α -metil amino asit sentezlerinde de uygulanabilmesine olanak sağlayacak potansiyeldedir. Proje Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

- I. Giriş
- II. Gelişme
 - II.1. (2-Furil)Metil Etilen Oksit Anahtar Yapının Sentezi
 - II.1.1. Anahtar Yapının Ön Sentez Çalışmaları
 - II.1.2. 2-Bromo-1-(2-Furil)Ethanon'un Sentezi
 - II.1.3. 2-Bromo-1-(2-Furil)-1-MetilEtanol'ün Sentezi
 - II.1.4. (2-Furil) Metil Etilen Oksit'in Sentezi
 - II.1.5. (2-Furil) Metil Etilen Oksit'in Alternatif Sentezi
 - II.2. Anahtar Bileşiğe İndol Biriminin Takılması
 - II.3. Hidroksi Fonksiyonunun Amine Çevrilmesi
- III. Sonuç
- IV. Referanslar

FIGÜRLER

Figür 1. 1,3-Dikloro-2-fenilpropan-2-ol'ün $^1\text{H-NMR}$ spekturumu.

Figür 2. 2-Bifenil-1,3-dikloropropan-2-ol'ün $^1\text{H-NMR}$ spekturumu.

Figür 3. 1,1-Diklorometilpentan-1-ol'ün $^1\text{H-NMR}$ spekturumu.

Figür 4. 2-Benzil-1,3-dikloropropan-2-ol'ün $^1\text{H-NMR}$ spekturumu.

Figür 5. 1,1-Diklorometil-3-fenilprop-3-en-1-ol'ün $^1\text{H-NMR}$ spekturumu.

Figür 6. 2-Klorometil-2-fenil okziran'ın $^1\text{H-NMR}$ spekturumu.

Figür 7. 2-Klorometil-2-bifenil okziran'ın $^1\text{H-NMR}$ spekturumu.

Figür 8. 2-Butil-2-klorometil okziran'ın $^1\text{H-NMR}$ spekturumu.

Figür 9. 2-Kloro-2-stiren okziran'ın $^1\text{H-NMR}$ spekturumu.

Figür 10. 2-Asetilfuran'ın $^1\text{H-NMR}$ spekturumu.

Figür 11. 2-Bromo-1-(2-furil)ethanon'un $^1\text{H-NMR}$ spekturumu.

Figür 12. (2-Furil) metil etilen oksit'in $^1\text{H-NMR}$ spekturumu.

ÖZ

Hedef madde olarak seçilen α -metil tryptophan'ın sentezinde, yapılan retro analizlere bağılı olarak anahtar yapı (2-furil) metil etilen oksit'in eldesi yapılmıştır. Bu anahtar yapının sentezi üzerinde çok yoğun durulmuş ve çeşitli alternatif yollar denenmiştir. Yüksek verimle bu yapı elde edilmiştir. Sonraki aşamada, ana iskeleti oluşturmak için, indol halkası ile tepkimeye sokulmuştur. Oluşan hidroksi yapı, literatürde çok iyi bilinen Mitsunobu tepkimesi ile benzer azid yapıya çevrilmiştir. Bu yapının LiAlH_4 ile indirgenmesi α -metil amino asit yapının korunmuş halini oluşturmuştur. Son basamakta, karboksilik asit fonksiyonuna eşdeğer furan halkası ozonlanarak karboksilik asite dönüştürülmüştür. Böylece hedef madde çok kısa yolla ve yüksek verimle elde edilmiştir. Bu yöntemin diğer α -metil amino asit sentezlerindedeki kullanılabilir olması bir diğer önemli noktadır. Çalışmalar sırasında elde edilen maddelerin tanımlanmaları, IR ve NMR yöntemleriyle yapılmıştır. Bunlardan bilinen yapılar literatür değerleri ile karşılaştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: α -Metil amino asitler, α -Metil Tryptophan, (2-Furil) Metil Etilen Oksit.

ABSTRACT

In the synthesis of target compound α -methyl tryptophan, depending upon the retro analysis done, the synthesis of key intermediate (2-furyl)methyl ethylene oxide has been done. In the synthesis of this key intermediate has been concentrated and various alternative synthetic ways have been examined. This structure was obtained with high chemical yield. In the next step, in order to construct the main skeleton, key intermediate underwent the reaction with indol ring. Resultant hydroxyl structure was converted into the corresponding azide structure via the Mitsunobu type reaction which is known very well in the literature. Reduction of this structure with LiAlH_4 formed the protected form of α -methyl amino acid. In the last step, carboxylic acid equivalent furan ring was converted to the carboxylic acid with ozonolysis reaction. Target compound was synthesized with very short synthetic route and with high chemical yield. Another important point of this project is the applicability of this synthetic route to the synthesis of other α -methyl amino acids. During the course of the work, identification of the structures was done by IR and NMR techniques. Common structures were compared with the literature data.

Key Words: α -Methyl Amino Acids, α -Methyl Tryptophan, (2-Furyl) Methyl Ethylene Oxide.

I. GİRİŞ

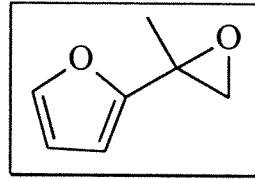
Bu projede , beyindeki serotonin seviyesinin düşmesi ile ortaya çıkan akıl hastalıklarının tedavisinde önemli rol oynadığı son yıllarda yapılan çalışmalar ile ortaya çıkan α -metil tryptophan'ın sentezlenmesi için yeni ve uygulanabilir bir yöntem önerilmektedir. α -Amino asitlerin canlı sistemlerde çok iyi bilinen temel yapıtaşı özelliklerine ek olarak , α -konumunda kuaterner karbon merkezine sahip olan α -amino asitler çok önemli farmakolojik özellikler göstermektedir¹⁻¹³. α -Metil amino asitlerin sentezleri için literatürde az sayıda yöntem bulunmaktadır¹⁴⁻³¹. Enantiyoseçici sentezleri için geliştirilen yöntemlerde tatmin edici olmamaktadır. Organik kimya alanındaki gelişmelere paralel olarak artan stereoseçicilik kavramının doğal uzantısı olarak biyolojik sistemlerdeki yapı-aktivite ilişkilerinde kiralite ile aktivite arasındaki doğru orantı farmasotik kimyanın gündemine ağırlıklı olarak yansımaktadır.

Projede sentezi hedeflenen α -metil tryptophan gösterdiği önemli biyolojik aktivite nedeni ile seçilmiştir³². Bazı akıl hastalıklarında, beyindeki serotonin (5-Hidroksi tryptophan) düzeyinin anormal derecede düşük olduğu bilinmektedir. Yapılan biyokimyasal metabolit çalışmaları, tryptophan'ın ilk olarak serotonin'e dönüştüğünü göstermektedir³³⁻³⁴. Yukarıda söz edilen akıl hastalığı nedeni olan serotonin azalması ise 5-hidroksi tryptophan dekarboksilaz enziminin etkisi ile 5-hidroksi indol asetik asite parçalanması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu noktada α -metil tryptophan'ın önemi ve etkisi görülmektedir. Serotonin parçalanmasına neden olan 5-hidroksi tryptophan dekarboksilaz'ın, projenin hedef maddesi olan α -metil

tryptophan ile aktivitesinin düştüğü yada inhibe edildiği son yıllardaki çalışmalar ile ortaya çıkmıştır. Böylece α -metil tryptophan uygulaması ile serotonin seviyesi kontrol edilebilir ve klinik uygulamalarda kullanılabilir.

Projenin diğer bir amacında , α -metil tryptophan sentezi için geliştirilecek olan yöntemin , tüm α -metil amino asitlerin sentezlerinde kullanılabilir olmasıdır. İlk aşamada rasemik sentezi planlanmakta olup , yöntem geliştirildikten sonra yeni bir çalışmada enzimler yolu ile rasemik ayırımlarının yapılması planlanmaktadır.

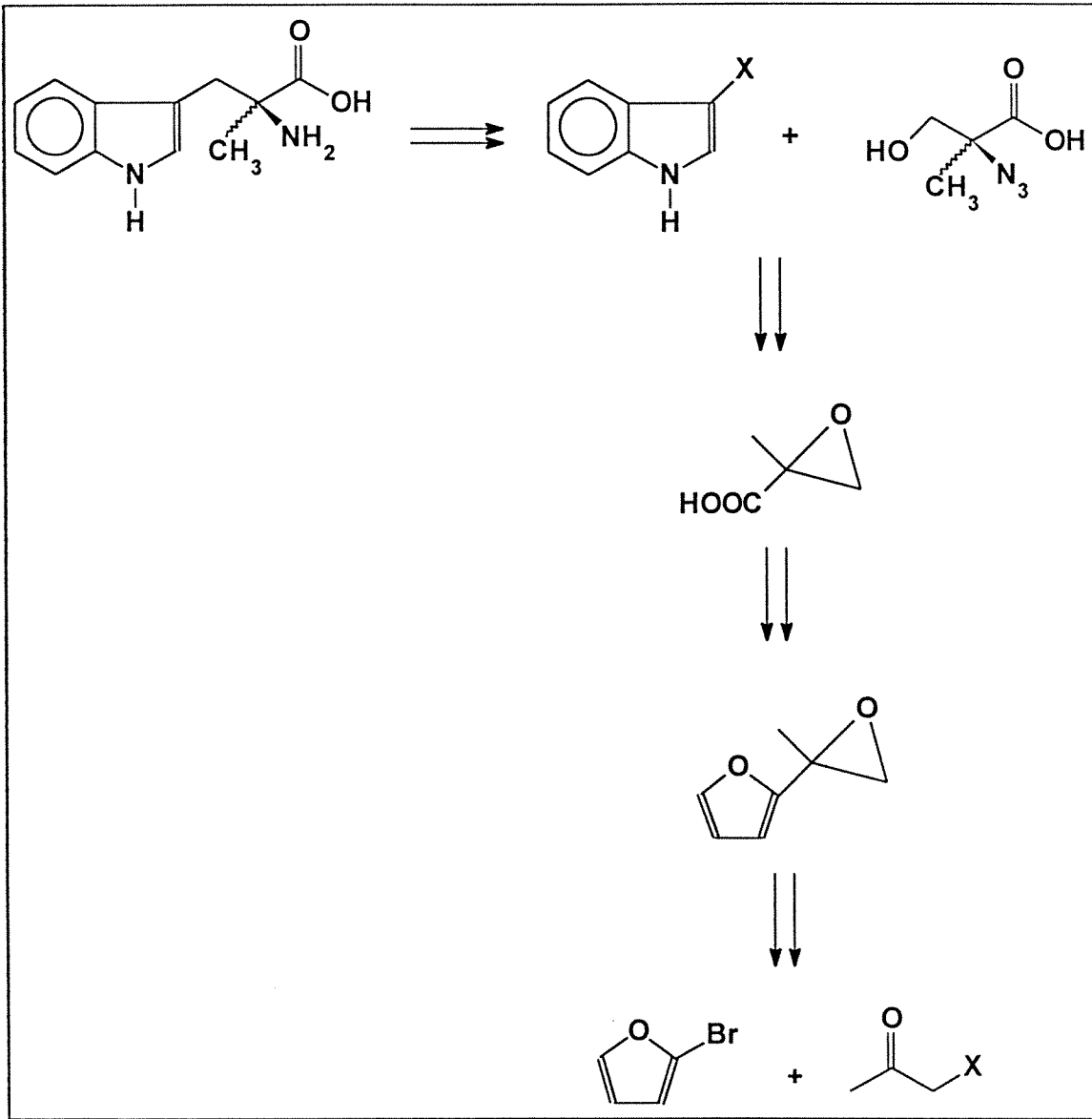
Planlanan sentez yönteminde basit başlangıç maddelerinin seçilmesine özen gösterilmiştir. Bu amaçla ilk aşamada 2-bromofuran ile monokloroaseton'un reaksiyonu planlanmıştır. Oluşan tersiyer alkol yapısının bazik ortamda epoksit halkasına dönüştürülmesi ile yüksek aktiviteye sahip anahtar ara ürün (2-furil)metil etilen oksit elde edilecektir. Oluşturulan bu anahtar yapı, hedeflenen sentez planında karboksilik asit fonksiyonunu(furan halkasının oksidasyonu) ve α -metil grubunu içermektedir. Daha sonraki aşamada azid ile reaksiyona sokularak kuarterner karbon merkezi oluşturulacaktır. Son aşamada ise, 3-klorometil indol ile reaksiyon sonucu hedeflenen maddenin sentezinin tamamlanması planlanmaktadır.



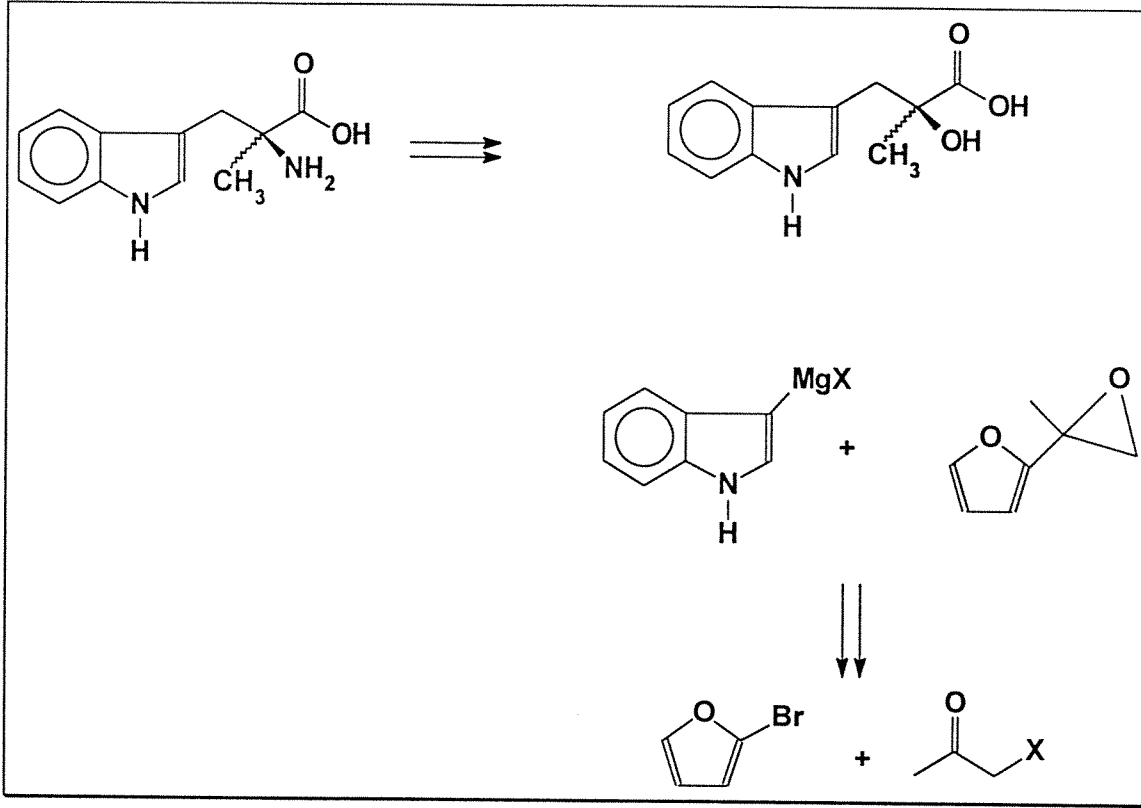
Anahtar Yapı: (2-Furil)metil etilen oksit

Önerilen projede ilk aşamada α -metil tryptophan'ın retro analizi yapılmış ve bu sistematik içerisinde aşağıdaki başlangıç maddeleri ve yöntemleri düşünülmüştür.

I. Retro Analiz



II. Retro Analiz

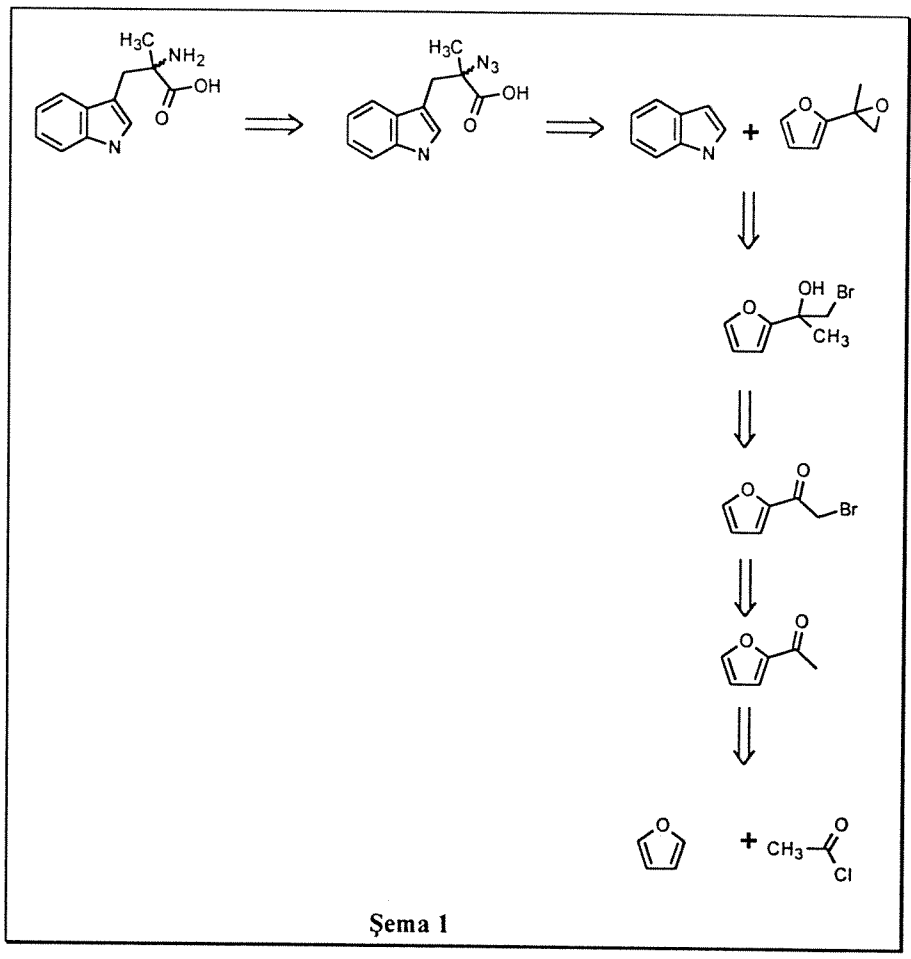


Her iki yöntemdede gözleendiği gibi 2-metil glisidik asit anahtar yapı özelliğine sahiptir. Bu yapının sentezi için karboksilik asit grubuna eşdeğer ve onun korunmuş hali olarak düşünülen furan halkası alınmıştır. Önerilen birinci yöntemde 2-metil glisidik asit'in epoksi halkasının sodyumazid ile açılarak , amin fonksiyonunun yapıya katılması planlanmaktadır. Oluşan azidohidroksi araürünün, çeşitli koruyucu gruplar ile terkedici grup özelliğinin artırılması ve böylece elektropozitif karbon merkezi yaratılması düşünülmektedir. Son aşamada ise 3-halo indol yapısının bir önceki

araürün ile tepkimesi sağlanarak sonuç maddenin önhalinin sentezi tamamlanmış olacaktır. Bu aşamada azid grubunun indirgenmesi ve furan ringinin oksidasyonunun yapılması sonucu, hedef madde sentezlenebilecektir.

İkinci yaklaşımda ise, oluşturulan 2-metil glisidik asit eşdeğer araürün (2-furil)metil etilen oksit direk 3-halo indol ile reaksiyona sokularak tersiyer alkol yapının oluşturulması planlanmaktadır. Daha sonraki aşamada, alkol fonksiyonu azid ile tepkimeye sokularak yapıya amin fonksiyonu eklenecektir. Son aşamada yine önceki yöntemdeki indirgenme ve sonrasında oksidasyon reaksiyonları yapılarak hedef madde sentezi tamamlanacaktır.

Bu analizlerin ışığında çalışmalar yapılmış olup, zaman içerisinde karşılaşılan bazı güçlükler nedeni ile yeni yöntem geliştirmeleri yapılmış ve en uygun sonuç yöntem belirlenmiştir (Şema 1). Çalışma ile ilgili ayrıntılı açıklamalar gelişme bölümünde verilmektedir.



II. GELİŞME

II.1. (2-FURİL)METİL ETİLEN OKSİT ANAHTAR YAPININ SENTEZİ

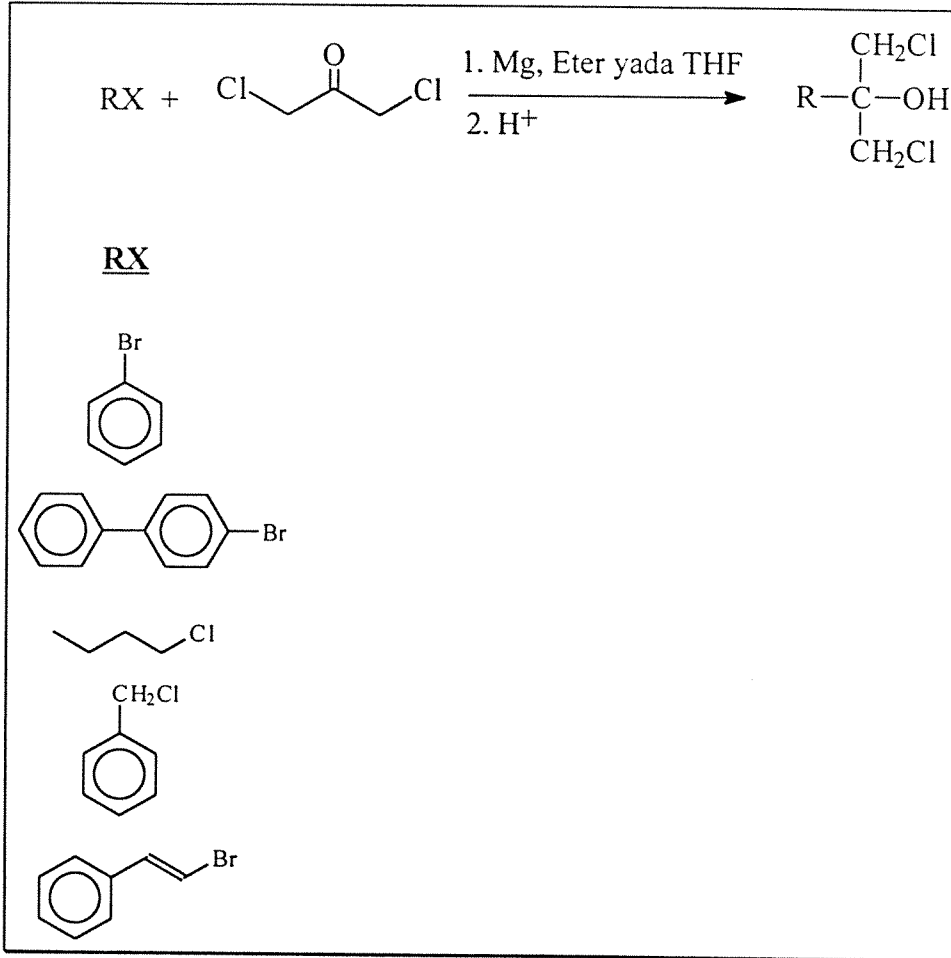
II.1.1. ANAHTAR YAPININ ÖN SENTEZ ÇALIŞMALARI

Projenin birinci aşamasında yoğun bir şekilde bu anahtar bileşiğin sentezi üzerinde durulmuştur. Sentez aşamasında seçilen başlangıç maddeleri 2-bromofuran ve monokloro aseton bileşikleridir. Bu iki yapının Grignard tipi tepkime sonucu ve onu takip eden halkalaşma tepkimesiyle hedeflenen (2-furil) metil etilen oksit yapının sentezinin başarılabileceği düşünülmektedir. Hedef madde sentezinin sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için ön deneme çalışmaları başlatılmıştır. Buradaki amaç proje çalışmalarının daha geniş bir spekturuma yayılmasını sağlamaktır. Yöntemin tek bir yapıyla sınırlı olmadığını görmek ayrıca, hedef madde sentezinde karşılaşılabilecek güçlükleri önceden saptamak amacıyla, çeşitli aril ve alkilhalojenürleri dikloroaseton yapı ile Grignard tipi tepkimelere sokulmuştur. Uygulanan yöntem aşağıda verilmektedir.

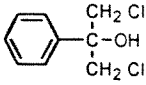
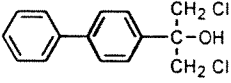
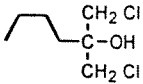
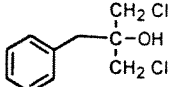
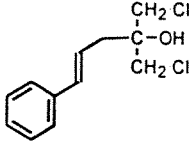
50 mmol Magnezyum parçacıkları 25 mL THF çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında karıştırılırken, bu karışıma, damla damla 50 mmol alkil yada aril halojenür ilave edilmektedir. Alkil yada aril halojenürlerin 3 mL lik kısmının ilavesinden sonra, tepkime başlamakta olup ilave daha hızlı yapılabilmektedir. İlave işlemi bittikten sonra, karışım 30 dakika geri akışlı soğutucu yardımıyla ısıtılmaktadır. Bu süre sonunda, karışım 0° ye kadar soğutulmakta ve bu sıcaklıkta 50 mmol

dikloroaseton 1 saatlik sürede damla damla ilave edilmektedir. Sonuçta 30 dakika daha 0° de karıştırıldıktan sonra 3 saat geri akışlı soğutucu altında ısıtılmaktadır. Bu işlem tamamlanınca, karışım soğutulup doymuş amonyum klorür ile hidroliz edilmektedir. Sonuç karışım 3x25 mL eter ile ekstre edilmekte ve toplanan organik faz MgSO₄ üzerinde kurutulup flash kolon kromatografisi ile saflaştırılmaktadır.

Oluşan yapıların tanımlanmaları için ¹H-NMR tekniği kullanılmıştır. Ayrıca IR spektrumu da destekleyici yöntem olarak kullanılmıştır. Yapılan NMR ölçümleri sonucu tüm yapılar karakteristik olarak CH₂Cl protonları için 3.6-4.0 ppm arasında sinyaller vermektedir. Bu protonların diastereotopik özelliklerinden dolayı, özellikle bifenil ve benzil türevlerinde iki doublet gözlenmektedir. Yan zincirde bulunan grubun özelliğine bağlı olarak IR spektrumunda çeşitli karakteristik sinyaller gözlenmiştir. Bu bilgiler kullanılarak yapı aydınlatılmaları yapılmıştır. Yapılan bu ön çalışmada göstermektedirki, çeşitli Grignard reaktifleri halokarbonil sistemlerde bu koşullarda daha çok karbonil gurubu ile etkileşmeye girmektedir. Tüm bu çalışmalarda elde edilen yapıların saflaştırılması için flash kolon kromatografisi kullanılmıştır. Bu yapıların ¹H-NMR spektrumları Figür 1, Figür 2, Figür 3, Figür 4 ve Figür 5 olarak gösterilmektedir.



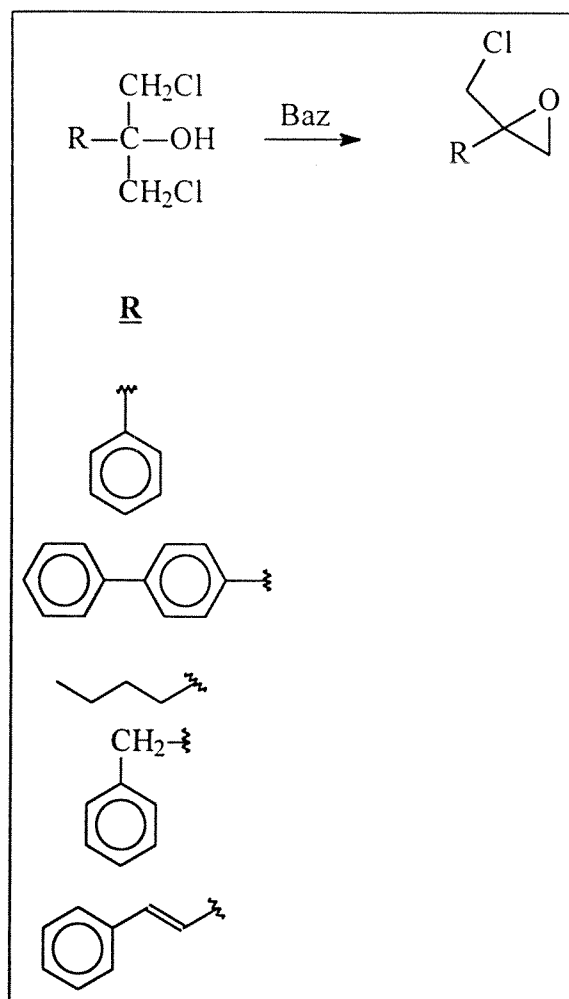
Ön çalışma sonuçları Tablo 1. de gösterilmektedir.

<u>Ürün</u>	<u>Verim %</u>
	95
	86
	75
	80
	64

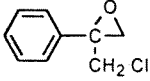
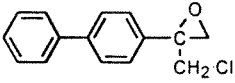
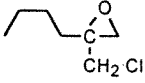
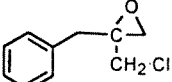
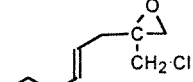
Tablo 1

Çalışmanın ikinci aşamasında ise, önceden elde edilen çeşitli dihalohidrin yapılar bazik ortamda tepkimeye sokularak yüksek verimlerle benzer epiklorohidrinler elde edilmiştir.

Oluşan yapıların saflaştırılmasında yine flash kolon kromatografi tekniği kullanılmıştır. Yapı aydınlatılmasında ise ¹H-NMR ve IR teknikleri kullanılmıştır. Yapıların ¹H-NMR spektrumlarında epoksit halkasının diastereotopik protonları 2.5-2.9 ppm alanında yapıya bağlı olarak değişen doublet ve 3.1-3.2 ppm alanında yine doublet vermektedir. Çeşitli epiklorohidrin yapıların CH₂-Cl diastereotopik protonlarında 3.5-3.9 ppm ve 4.0-4.2 ppm alanlarında yapıya bağlı olarak iki doublet vermektedir. Elde edilen epiklorohidrinlerin ¹H-NMR spektrumları Figür 6, Figür 7, Figür 8 ve Figür 9 olarak verilmektedir.



Sonuçlar Tablo 2. de verilmektedir.

<u>Ürün</u>	<u>Verim %</u>
	93
	94
	86
	75
	83

Tablo 2

Bu ön çalışmaların, projenin tamamlanmasına olan katkısı düşünüldüğünde, hedeflenen (2-furil) metil etilen oksit yapının bu yolla sentezinin yapılabileceği görülmektedir. Ancak bazı başlangıç maddelerinin temininde karşılaşılan güçlükler nedeniyle alternatif yollar üzerinde çalışma gerçekleştirilmiştir.

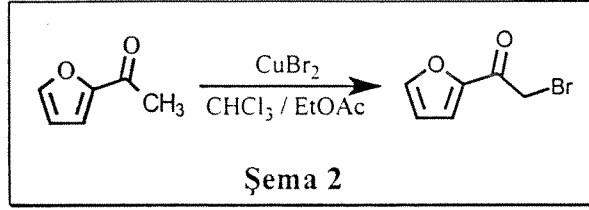
II.1.2. 2-Bromo-1-(2-furil)ethanon'un Sentezi

Alternatif yol olarak 2-asetilfuran'dan başlanarak anahtar yapının bir ön hali olan 2-bromo-1-(2-furil)ethanon sentezlenmiştir (Şema 2). Uygulanan yöntem aşağıda verilmektedir.

Geri akışlı soğutucu yerleştirilen balon içerisindeki 0,086 mol Bakır(II)bromür 25 mL etilasetat ile reflux edilmektedir. 0,047 mol 2-asetilfuran 25 mL sıcak kloroform içerisinde çözülerek karışıma ilave edilmektedir. Sonuç karışım renk değişimi olana ve tüm siyah katılar kaybolana kadar reflux edilmektedir. Ortamda oluşan bakır(I)bromür filtre edilerek ayrılmakta ve etilasetat ile yıkanmaktadır. Çözücünün uçurulması ve onu takip eden düşük basınç distilasyonu renksiz iğne kristal şeklindeki 2-bromo-1-(2-furil)ethanon'u %96 verimle vermektedir. Bu bileşiğin sentezine alternatif olarak başka bir yöntem de geliştirilmiştir. Bu yöntemde ise bakır(II)bromür yerine Br₂ ve CS₂ kullanılarak yine oldukça yüksek bir verimle 2-bromo-1-(2-furil)ethanon sentezi başarılmıştır. 2-Asetilfuran ve 2-bromo-1-(2-furil)ethanon yapılarının ¹H-NMR spektrumları Figür 10 ve Figür 11 olarak verilmektedir.

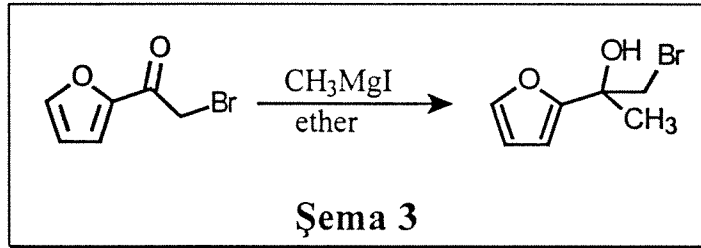
IR(neat): 3100 cm⁻¹, 2900 cm⁻¹, 1710 ve 1650 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 4,40 (s, 2H, CH₂), 6,70 (dd, 1H, C-4 H, furan, J=1,5 ve 3 Hz), 7,40 (dd, 1H, C-3 H, furan, J=0,7 ve 2,6 Hz), 7,60-7,80 (m, C-5 H, furan).

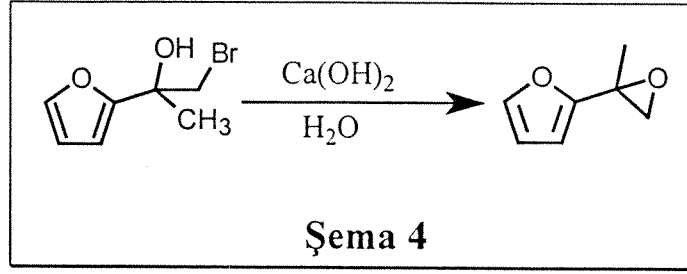


II.1.3. 2-Bromo-1-(2-furil)-1-metiletanol'ün Sentezi

Retro analizlerde gösterilen α -metil grubunun takılması için bu basamakta Grignard tipi tepkime yapılmış ve 2-bromo-1-(2-furil)-1-metiletanol sentezi başarılmıştır (Şema 3). Uygulanan yöntem aşağıda verilmektedir.



Eter içerisine yerleştirilen 6 mmol Mg parçacıklarına, damlatma hunisinden 9 mmol CH_3I yarım saatlik sürede ilave edilmektedir. Tüm Magnezyum parçacıkları bittikten sonra, 6 mmol 2-bromo-1-(2-furil)ethanon 0° de yarım saatlik sürede ilave edilmektedir. İlave işleminden sonra aynı sıcaklıkta yarım saat, sonrasında oda



Şema 4

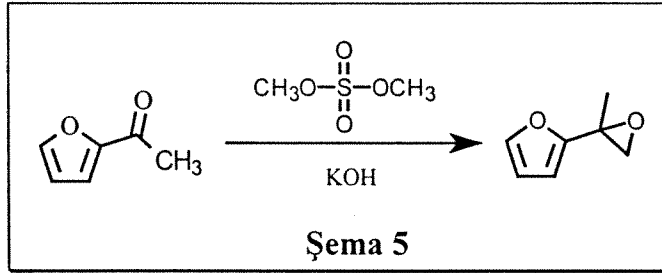
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 1,8 (s, 3H, CH₃), 3,6 (d, 1H, diastereotopik proton), 3,8 (d, 1H, diastereotopik proton), 6,70 (dd, 1H, C-4 H, furan, J=1,5 ve 3 Hz), 7,40 (dd, 1H, C-3 H, furan, J=0,7 ve 2,6 Hz), 7,60-7,80 (m, C-5 H, furan).

II.I.5. (2-Furil) metil etilen oksit'in Alternatif Sentezi

Yukarıda yapılan çalışmalar, hedeflenen anahtar bileşik (2-furil) metil etilen oksit sentezinin iki basamakta oluşmasını sağlamaktadır. Projenin giriş kısmında da belirtildiği gibi anahtar yapı çok yönlü sentetik öneme sahiptir. Bu nedenle sentezi üzerinde hassasiyetle durulmuştur. En kısa ve en yüksek verimle eldesi amaçlanarak aşağıda detayları verilen çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda da görüleceği gibi, 2-asetil furandan başlanarak tek basamakta hedef madde sentezi yapılmıştır.

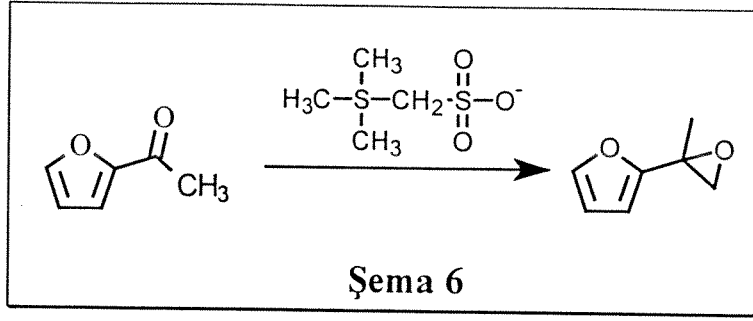
Alternatif çalışmada ilk yöntem olarak dimetilsülfat dimetilsülfoksit karışımı seçilmiştir (Şema 5). 0,02 mol Dimetilsülfat ve 0,02 mol dimetilsülfoksit 100 C° de 24 saat ısıtılmakta ve sonrasında oda sıcaklığına kadar soğutulmaktadır. Bu sıcaklıkta, 0,02 mol 2-asetilfuran ve 0,05 mol KOH çözeltiye ilave edilmekte ve karışım 12 saat

reflux edilmektedir. Karışım oda sıcaklığına soğutularak 20 mL su ilave edilmekte ve (3x25 mL) diklorometan ile ekstre edilmektedir. Toplanan organik faz $MgSO_4$

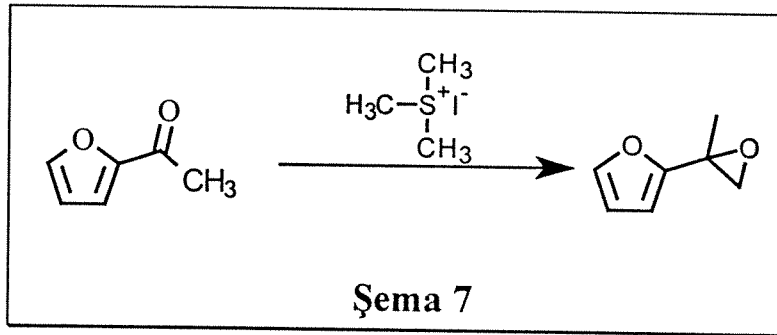


üzerinde kurutulup, çözücüsü uçurulmaktadır. Saflaştırma işlemi 3:1 hekzan/etilasetat çözücü sistemi kullanılarak flash kolon kromatografisi ile yapılmakta ve %85 verim elde edilmektedir.

İkinci uygulanan yöntemde ise (Şema 6); 0,02 mol asetilfuran ve 0,034 mol KOH, 10 mL diklorometan içerisindeki trimetilsulfonyum metilsulfat üzerine ilave edilmektedir. Karışım 17 saat oda sıcaklığında karıştırılıp üzerine 0,15 mol KOH ilave edilmektedir. Sonuç karışım 9 saat reflux edilmektedir. Karışım 30 mL su üzerine dökülmekte ve su fazı diklorometan (3x25 mL) ile ekstre edilmektedir. Toplanan organik faz $MgSO_4$ üzerinde kurutulup çözücüsü uçurulmaktadır. Saflaştırma işlemi 3:1 hekzan/etilasetat kullanılarak flash kolon kromatografisi ile yapılmaktadır.



Üçüncü uygulanan yöntemde ise (Şema 7); 0,03 mol trimetilsülfonyumbromür, 30 mL asetonitril ve 0,12 mol KOH tepkime kabına konularak 5 dakika 60 C° de karıştırılır. Daha sonra 10 mL asetonitril içerisinde seyreltilmiş 2-asetilfuran tepkime kabına ilave edilir ve 2 saat daha 60 C° de karıştırılır. Yukarıda uygulanan hidroliz yöntemleri sonucu %95 verim ile hedeflenen anahtar bileşik (2-furil) metil etilen oksit elde edilmektedir.

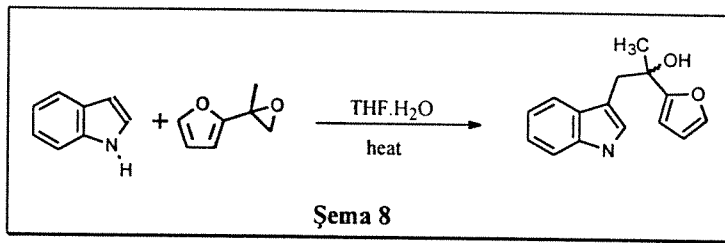


Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde, kolaylıkla görülebileceği gibi uygulanan son yöntem en uygun olarak seçilmiş ve çalışmaların sonraki bölümlerine geçilmiştir.

II.2. ANAHTAR BİLEŞİĞE İNDOL BİRİMİNİN TAKILMASI

Bu basamakta, hedeflenen α -metiltryptophan'ın ana iskeletini oluşturma çalışmaları yapılmıştır. Bu aşama, yapılan projenin önemli basamaklarından birini oluşturmaktadır. Hedeflenen her ne kadar tek bir ana madde gibi görülsede, bu basamakta anahtar yapı (2-furil) metil etilen oksit'e başka grupların da takılması ile çok çeşitli α -metil amino asitlerin eldesi mümkün olabilecektir. Buda uygulanan yöntemin çok çeşitliliğine bir örnek olarak verilebilir.

İndol haricindeki diğer grupların takılabilmesi için nükleofilik bir merkeze ihtiyaç duyulabilir. Bu merkezlerin yaratılabilmesi için organometalik grupların hazırlanması gerekmektedir. Ancak, İndol'ün yapısındaki nükleofilik karakter bu sorunların aşılmasına yardımcı olmaktadır. İndol'ün 3-pozisyonu anahtar yapı ile kolaylıkla tepkimeye girerek hedeflediğimiz α -metil tryptophan'ın ana iskeletini oluşturmuştur (Şema 8). Uygulanan yöntem aşağıda verilmektedir.



10 mmol İndol ve 10 mmol (2-furil) metil etilen oksit, 30 mL tetrahydrofuran ve 2 mL su içerisinde 24 saat reflux edilmektedir. Karışım oda sıcaklığına kadar soğutulup, çözücüsü düşük basınçta uçurulmaktadır. Saflaştırma işlemi için 1:1

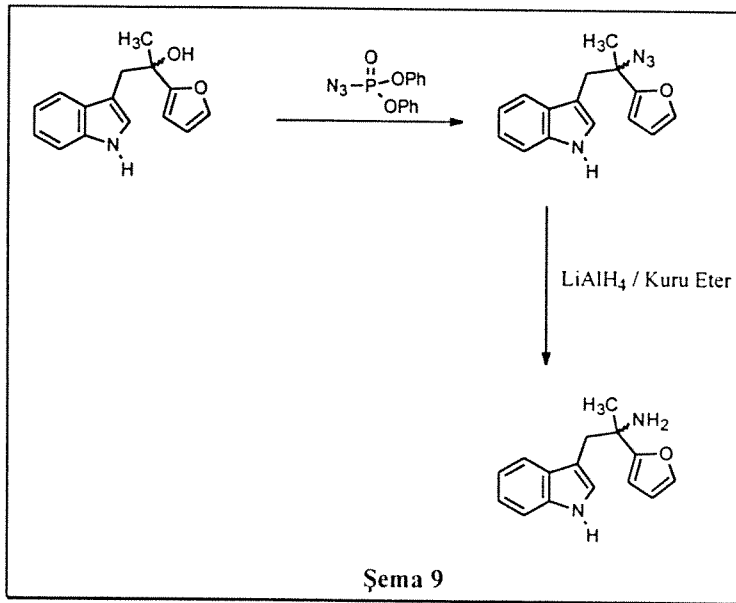
hekzan/etilasetat çözücü sistemi ile flash kolon kromatografisi uygulanmakta ve % 89 verim ile sonuç ürün elde edilmektedir.

IR(KBr pelet) : 3600 cm^{-1} , 3100 cm^{-1} , 2900 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 1,38 (s, 3H, CH_3), 1,98 (s, 1H, OH), 3,15 (d, 2H, CH_2), 6,70-7,80 (m, aromatik protonlar).

II.3. HİDROKSİ FONKSİYONUNUN AMİNE ÇEVİRİLMESİ

Bir önceki basamakta elde edilen α -hidroksi yapının α -amino asite çevrilmesi için literatürde bilinen en etkili yol olan Mitsunobu tepkimesi uygulanmıştır. Bu yöntemle oldukça yüksek bir verimle alkol fonksiyonu önce azid yapıya, sonrasında ise lityumalüminyum hidrür ile kuru koşullarda amin fonksiyonuna dönüştürülmüştür (Şema 9).



Uygulanan yöntemde ise; 10,5 mmol alkol yapı, 12,7 mmol difenilfosforoazidat ile toluen içerisinde çözünmektedir. Karışım 0 C° ye kadar soğutularak, azot atmosferi altında 12,7 mmol DBU ilave edilmektedir. Çözelti, önce 0 C° de 2 saat, sonrasında 20 C° de 16 saat karıştırılmaktadır. Sonuçta iki faz olan karışım, su ve %5 lik HCl çözeltisi ile yıkanmaktadır. Toplanan organik faz düşük basınçta uçurulup, flash kolon kromatografisi ile 10:1 hekzan/etilasetat çözücü karışımıyla saflaştırılarak % 91 verimle azid yapı elde edilmektedir. Yapı aydınlatılmasında IR ve NMR teknikleri kullanılmıştır. Hidroksi yapıdan farklı olarak IR'de karakteristik azid soğurması 2050 cm⁻¹ de gözlenmiştir. Ayrıca OH bandıda kaybolmaktadır.

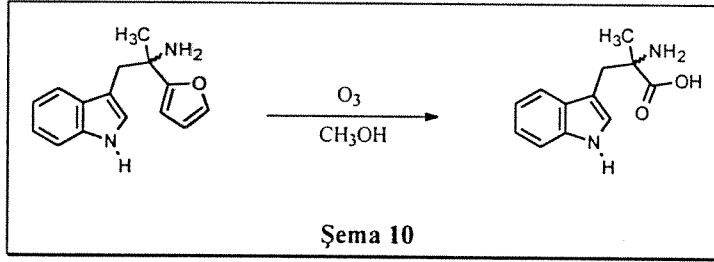
Yukarıda eldesi anlatılan, azid yapıdan amin fonksiyonuna geçiş için, denemiş olduğumuz indirgeme yöntemlerinden en etkilisi LiAlH₄ ile olan tepkimedir. 20 mL kuru eter içerisindeki 13,7 mmol azid yapı 30 mmol LiAlH₄ kuru eter suspansiyonuna, damla damla ilave edilir. Çözelti 2 saat karıştırıldıktan sonra, soğutularak su ve takip eden % 10 luk NaOH ile hidroliz edilir. Çözücünün uçurulmasından sonra yapılan GC analizleri yapının %95 in üzerinde saflıkla elde edildiğini göstermektedir.

Çalışmanın son aşaması ise ozonlama işlemini kapsamaktadır. Projenin sunuşundada belirtildiği gibi furan halkası karboksilik asite eşdeğer özellik göstermektedir. Bu çalışmada karboksilik asit fonksiyonunun neden olabileceği yan tepkimeleri önlemek amacıyla furan halkası korunmuş karboksilik asit fonksiyonu olarak kullanılmıştır. Sonuç madde olan α -metil tryptophan'ı elde etmek için furan halkası metanol içerisinde ozon jeneratörü kullanılarak yükseltgenmiş ve karboksilik asit fonksiyonuna yüksek bir verimle dönüştürülmüştür (Şema 1). Elde edilen yapının

HCl tuzu elde edilerek literatür değerleri ile karşılaştırılmış ve sonuçta bir total sentez için yüksek olan bir verimle eldesi sağlanmıştır.

IR(KBr pelet): 3320 ve 3290 cm^{-1} (NH), 1700 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O})$: δ ppm, 1,40 (s, 3H,CH₃), 1,95 (s, 2H, NH₂), 3,15 (d, 2H, CH₂), 6,70-7,20 (m, 5H, aromatik protonlar), 7,00 (s broad, 1H, NH), 10,1 (s broad, 1H, OH).



III. SONUÇ

Projenin sunuş kısmında vurgulandığı gibi önemli biyolojik aktiviteye sahip α -metil tryptophan'ın sentezi tamamlanmıştır. Projenin yürüyüşü sırasında zaman zaman karşılaşılan zorluklar, yeni yöntemlerin denenmesiyle ortadan kaldırılmıştır. Özellikle ön çalışmalar sırasında yapılan denemeler, yeni yöntemlerin oluşturulmasına önemli katkılarda bulunmuştur. Dikloroaseton ile yapılan çeşitli Grignard tepkimeleri ve bunların bazik ortamda epoksidasyonu ile elde edilen ürünlerin herbiri önemli yapıtaş özelliği göstermektedir. Yeni yapılar olması nedeniyle bu ürünlerin NMR sonuçları projede ayrıntılı tartışılmış ve gösterilmiştir.

Projenin asıl temelini oluşturan (2-furil) metil etilen oksit anahtar yapının sentezinde çok yönlü çalışmalar yapılmış, literatüre yeni yöntemler kazandırılmıştır. Bu yapı üzerinden bakıldığında, total sentezin başka α -metil amino asit sentezlerine uygulanabilir olması bir diğer önemli sonuçtur. Bilindiği gibi α -metil amino asitler çok önemli biyolojik aktiviteler göstermektedir.

Hedef madde açısından bir değerlendirme yapıldığında, uygulanan total sentez yöntemlerinin yüksek verimli olmaları, seçilen başlangıç maddelerinin korunabilme özelliklerinin bulunması ve oldukça kısa bir yolla sentezin gerçekleştirilmiş bulunması önemli noktalar olarak gözlenebilmektedir.

Sonuç olarak geliştirilen bu yöntemin özellikle ilaç endüstrisinde kullanılabilirliğinin olması yapılan projenin hedefi açısından en önemli kazançtır.

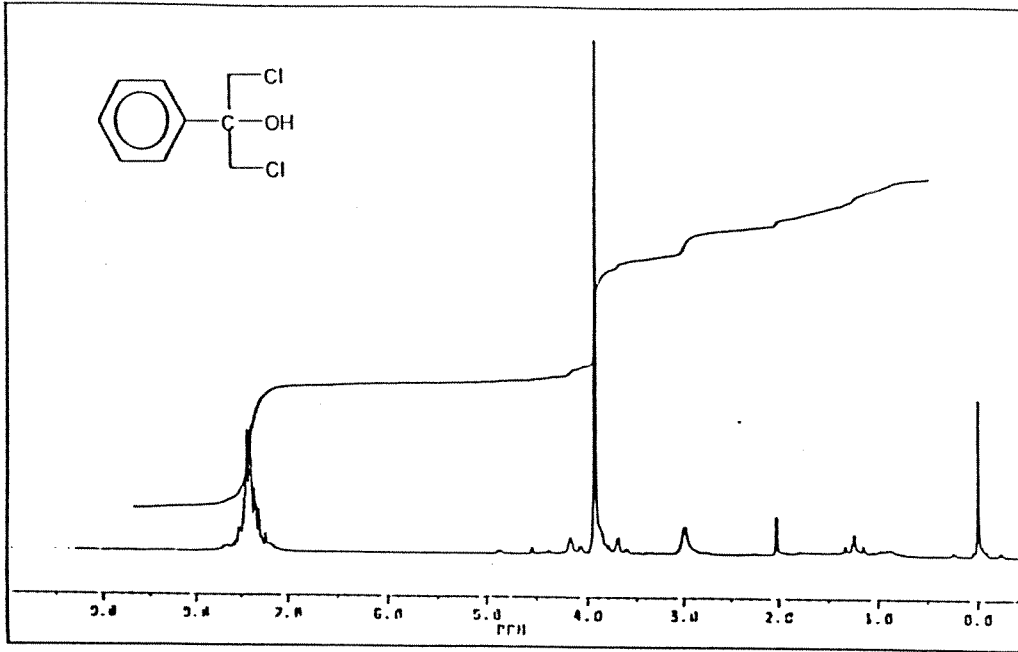
Referanslar

1. T. Chaly, M. Diksic, *J. Nucl. Med.* 29, 370 (1988)
2. J. M. Eden, M. Higginbottom, D. R. Hill, D. C. Horwell, J. C. Hunter, K. Martin, M. C. Pritchard, S. S. Rahman, R. S. Richardson, E. Roberts, *Eur. J. Med. Chem.* 28, 37 (1993)
3. J. J. Vanderhaegen, J. C. Signeau, W. Gepts, *Nature (London)* 257, 604 (1993)
4. A. C. Ivy, E. Oldberg, *J. Physiol.* 86, 599 (1928)
5. G. J. Dockray, *Nature (London)* 264, 568 (1976)
6. J. F. Rehfeld, H. F. Hansen, P. D. Marley, K. Stengard-Petersen, *Ann. NY Acad. Sci.* 448, 11 (1985)
7. M. C. Beinfeld, *Neuropeptides* 3, 411 (1983)
8. R. S. L. Chang, V. J. Lotti, R. L. Monaghan, J. Birnbaum, E. O. Stapely, M. A. Goetz, G. Albers-Schönberg, A. A. Patchett, J. M. Liesch, O. D. Hensens, J. P. Springer, *Science* 230, 177 (1985)
9. B. E. Evans, M. G. Bock, K. E. Rittle, R. M. Dipardo, W. L. Whitter, D. F. Veber, P. S. Anderson, R. M. Freidinger, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83, 4918 (1986)
10. B. E. Evans, *J. Surg. Res.* 45, 496 (1988)
11. M. G. Bock, R. M. Dipardo, B. E. Evans, K. E. Rittle, W. L. Whitter, D. F. Veber, P. S. Anderson, R. M. Freidinger, *J. Med. Chem.* 32, 13 (1989)
12. M. J. Yu, K. J. Thrasher, J. R. Mc Cowan, N. R. Mason, L. G. Mendelsohn, *J. Med. Chem.* 34, 1505 (1991)
13. A. G. S. Blommaert, J. H. Weng, A. Dorville, I. Mc Cort, B. Ducos, C. Durieux, B. P. Roques, *J. Med. Chem.* 36, 2868 (1993)

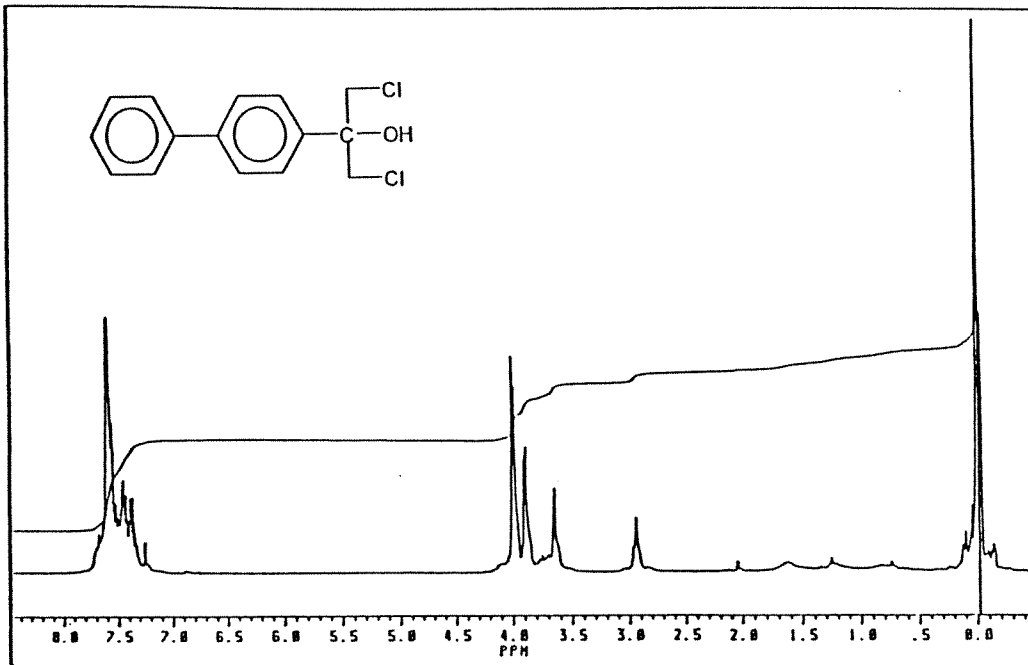
14. J. P. Greenstein, M. Winitz, Chemistry of Amino Acids, John Wiley and Sons Inc. New York, London 1961
15. L. H. Goodson, I. L. Honigberg, J. J. Lehman, W. H. Burton, J. Org. Chem. 25, 1920 (1960)
16. S. Tahara, J. Mizutani, Y. Obata, Agr. Biol. Chem. 35, 1806 (1971)
17. K. Hiroi, K. Achiwa, S. Yamada, Chem. Pharm. Bull. 16, 444 (1968)
18. U. Schöllkopf, D. Hoppe, R. Jentsch, Angew. Chem. Int. Edit. 10, 331 (1971)
19. U. Schöllkopf, K. Hantke, Liebigs Ann. Chem. , 1571 (1973)
20. M. Suzuki, T. Miyahara, R. Yoshioko, M. Miyoshi, K. Matsumoto, Agr. Biol. Chem. 38, 1709 (1974)
21. W. Steglich, P. Gruber, G. Höfle, W. König, Angew. Chem. Int. Edit. 10, 653 (1971)
22. B. Robinson, D. M. Shepherd, J. Chem. Soc. , 5037 (1961)
23. E. Kaji, S. Zen, Bull. Chem. Soc. Japan 46, 337 (1973)
24. D. Hoppe, Angew. Chem. Int. Edit. 14, 426 (1975)
25. M. M. Abdel-Monem, N. E. Newton, B. C. Ho, C. E. Weeks, J. Med. Chem. 18, 600 (1975)
26. R. A. Firestone, N. Schelechow, D. B. R. Johnston, B. G. Christensen, Tetrahedron Lett. , 375 (1972)
27. W. A. Spitzer, T. Goodson, R. J. Smithey, I. G. Wright, J. Chem. Soc. Chem. Commun. , 1138 (1972)
28. E. H. W. Böhme, H. E. Applegate, B. Teplitz, J. E. Dolfini, J. Z. Gougoutas, J. Am. Chem. Soc. 93, 4324 (1971)
29. G. Stork, A. Y. W. Leong, A. Touzin, J. Org. Chem. 41, 3491 (1976)

30. L. Velluz, G. Amiard, R. Heymes, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1012 (1954)
31. T. Polonski, A. Chimiak, *Tetrahedron Lett.* , 2453 (1974)
32. M. F. Brana, M. Garrido, M. L. Lopez, A. M. Sanz, *J. Heterocyclic Chem.* 17, 829 (1980)
33. D. W. Woolley, E. Show, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 40, 228 (1954)
34. D. W. Woolley, *Science* 125, 752 (1955)
35. F. Ehrlich, A. Wendel, *Biochem. Z.* 8, 438 (1908)
36. W. E. Mcewen, W. E. Conrad, C. A. Vanderwerf, *JACS* 74, 1168 (1952)
37. Y. F. Wang, C. H. Wong, *J. Org. Chem.* 53, 3129 (1988)
38. K. Laumen, D. Breitgoff, M. P. Schneider, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* , 1459 (1988)
39. K. Tsuji, Y. Terao, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.* 30, 6189 (1989)
40. N. W. Boaz, *Tetrahedron Lett.* 30, 2061 (1989)
41. J. Hiratake, M. Inagaki, T. Nishioka, J. Oda, *J. Org. Chem.* 53, 6130 (1986)
42. Z. F. Xie, K. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.* 37, 165 (1989)
43. C. S. Masamune, W. Choy, *Aldrichimica Acta.* 15, 47 (1982)
44. Y. Oomura, H. Nishimura, *Kagaku* 42, 440 (1987)
45. H. Suemune, Y. Mizuhara, H. Akita, T. Oishi, K. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.* 35, 3112 (1987)
46. H. Kutsuki, I. Sawa, J. Hasegawa, K. Watanabe, *Agric. Biol. Chem.* 50, 2369 (1986)
47. Z. F. Xie, K. Funakoshi, H. Suemune, T. Oishi, H. Akita, K. Sabar, *Chem. Pharm. Bull.* 34, 3058 (1986)
48. Z. F. Xie, H. Suemune, K. Sakai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 838 (1987)

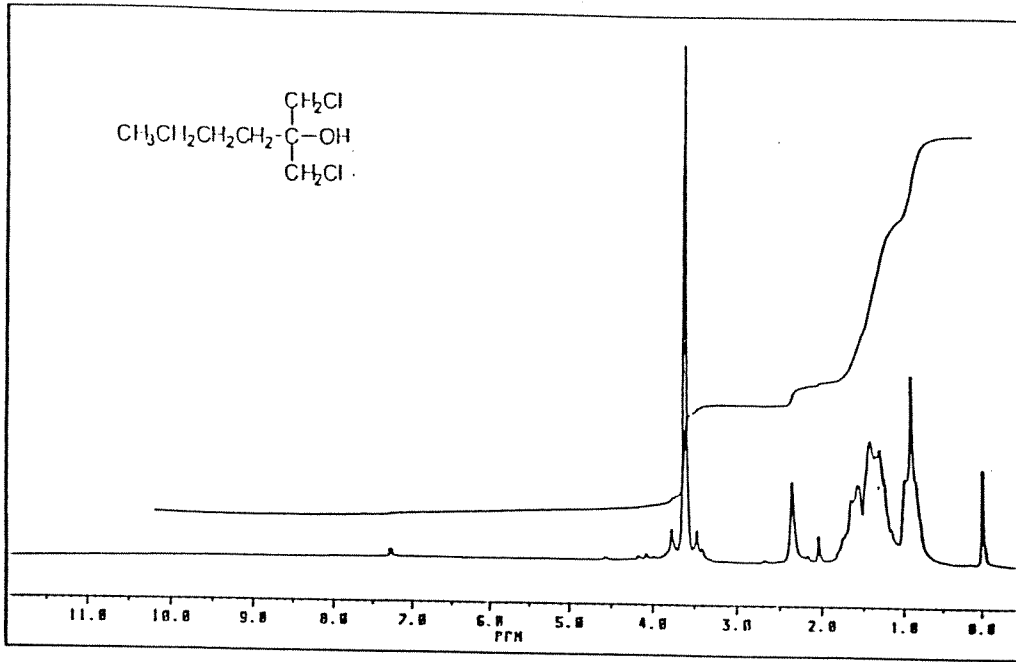
49. Z. F. Xie, I. Nakamura, H. Suemune, K. Sakai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* ,
966 (1988)
50. M. Kusakabe, Y. Kitano, Y. Kobayashi, F. Satu, *J. Org. Chem.* 54, 2085 (1989)
51. P.S. Baily, 'Ozonization in Organic Chemistry' Academic Press, New York, 1982,
Vol. 2 Chapter 6
52. F. Weygand, W. Steglich, W. Oettmeier, *Chem. Ber.* 88, 818 (1970)
53. A. P. Terentjev, R. A. Graceva, V. A. Dorochov, *Z. Obšč. Chim.* 29, 3474 (1959)
54. M. Pasai, H. Ziffer, *J. Org. Chem.* 48, 2346 (1983)



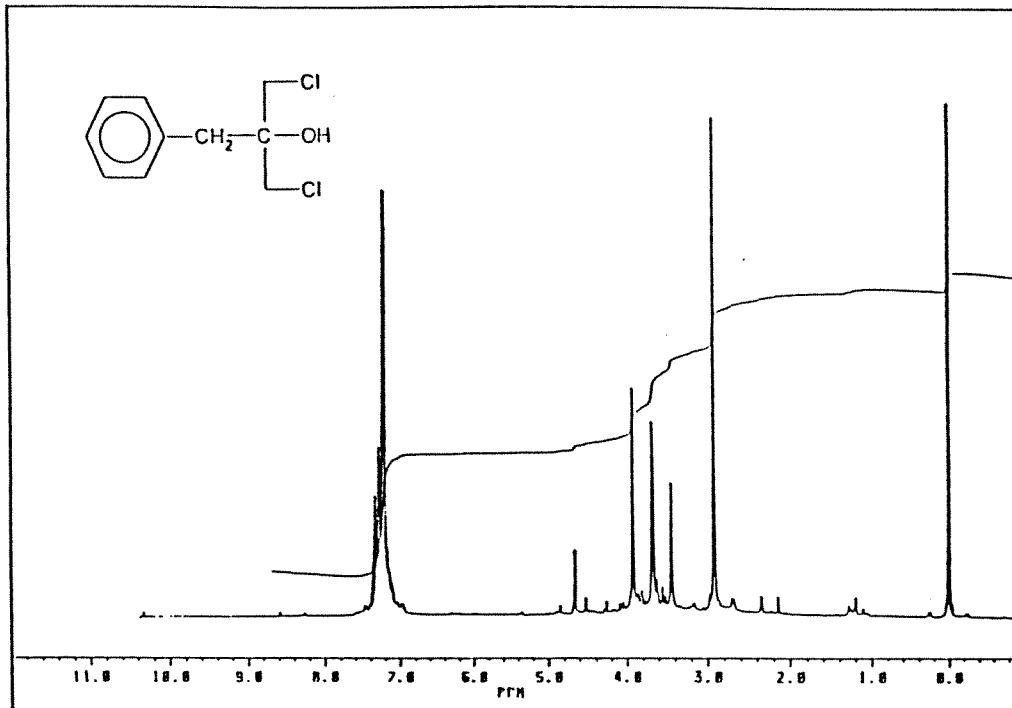
Figür 1. 1,3-Dikloro-2-fenilpropan-2-ol'ün $^1\text{H-NMR}$ spekturumu.



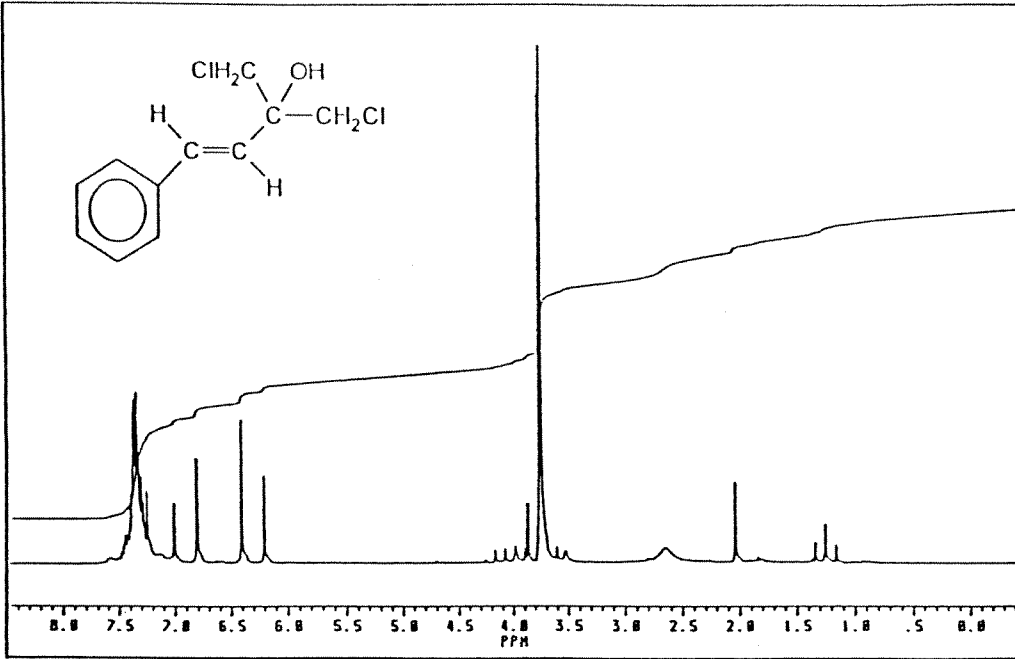
Figür 2. 2-Bifenil-1,3-dikloropropan-2-ol'ün $^1\text{H-NMR}$ spekturumu.



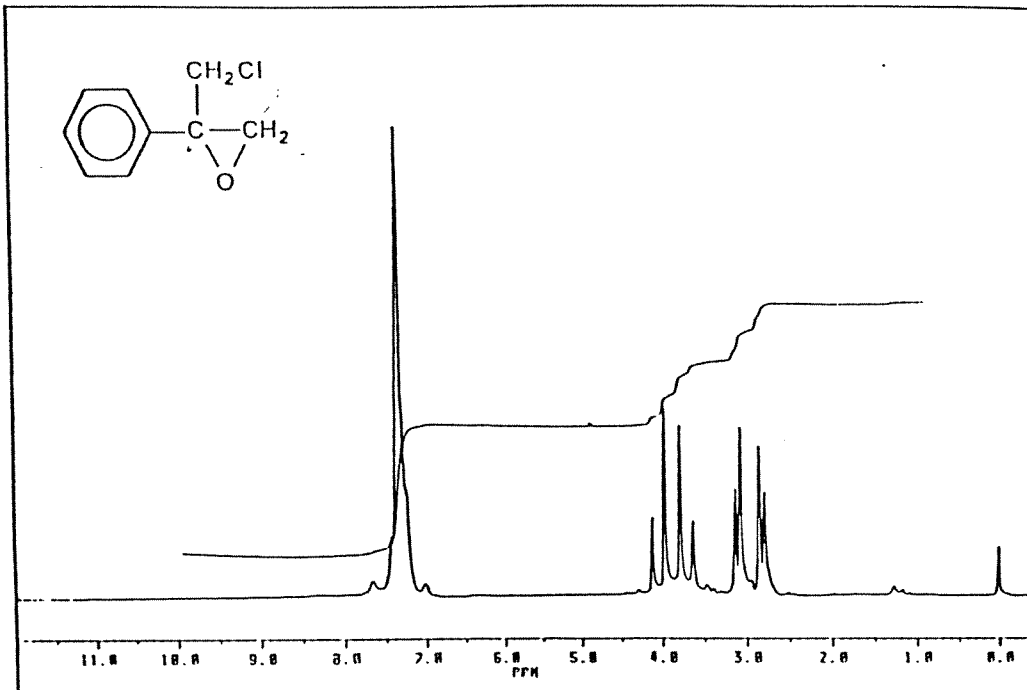
Figür 3. 1,1-Diklorometilpentan-1-ol'ün ¹H-NMR spekturumu.



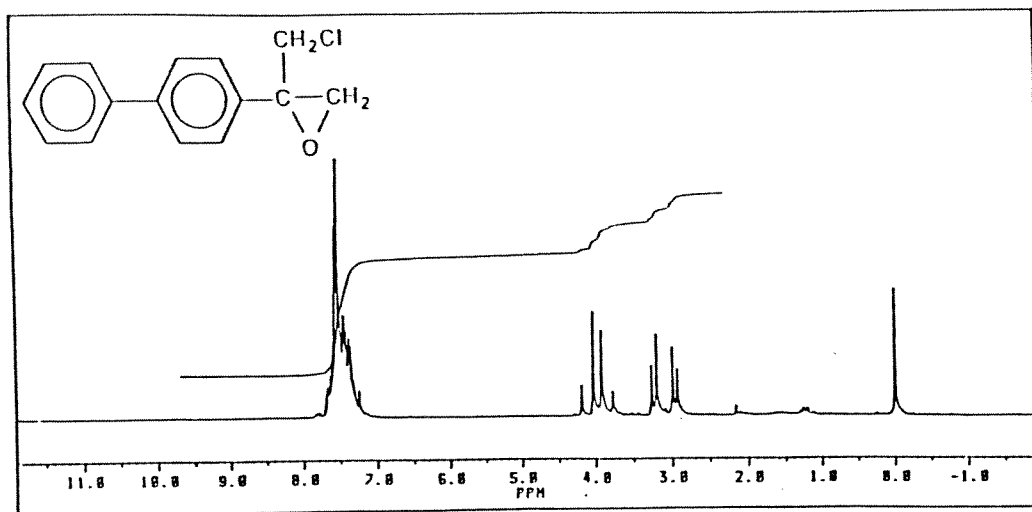
Figür 4. 2-Benzil-1,3-dikloropropan-2-ol'ün ¹H-NMR spekturumu.



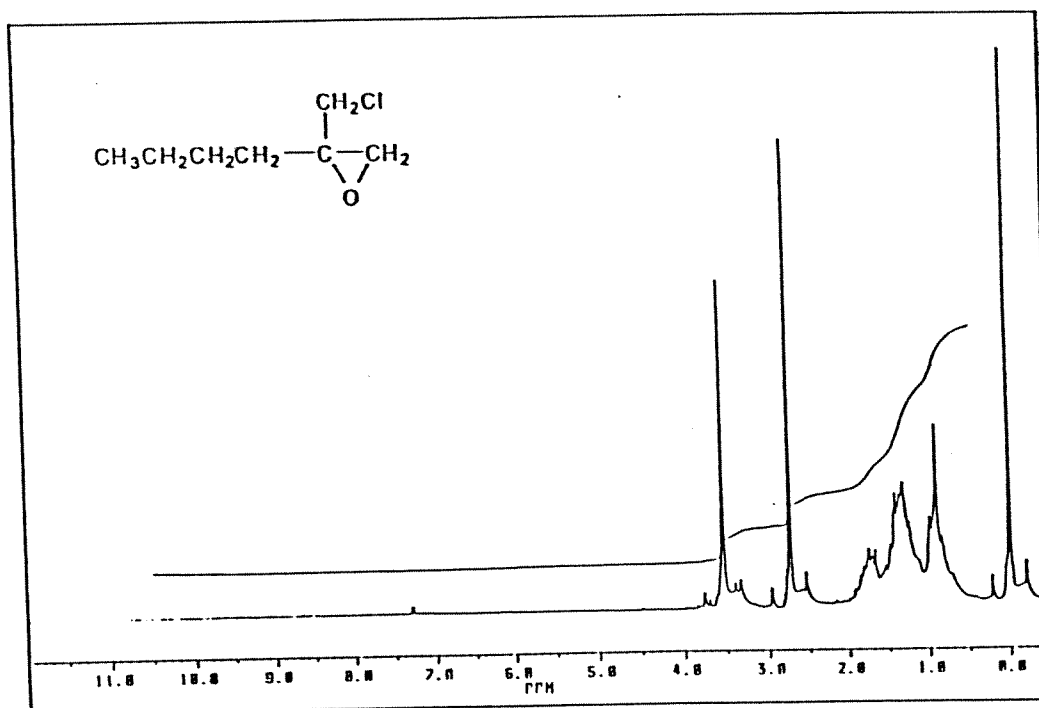
Figür 5. 1,1-Diklorometil-3-fenilprop-3-en-1-ol'ün $^1\text{H-NMR}$ spekturumu.



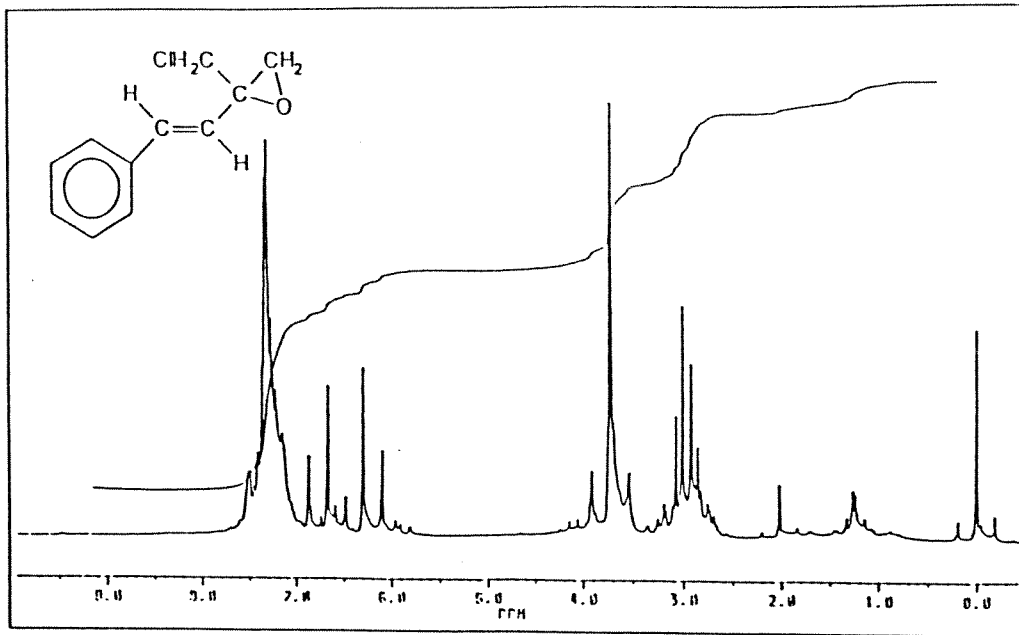
Figür 6. 2-Klorometil-2-fenil okziran'ın $^1\text{H-NMR}$ spekturumu.



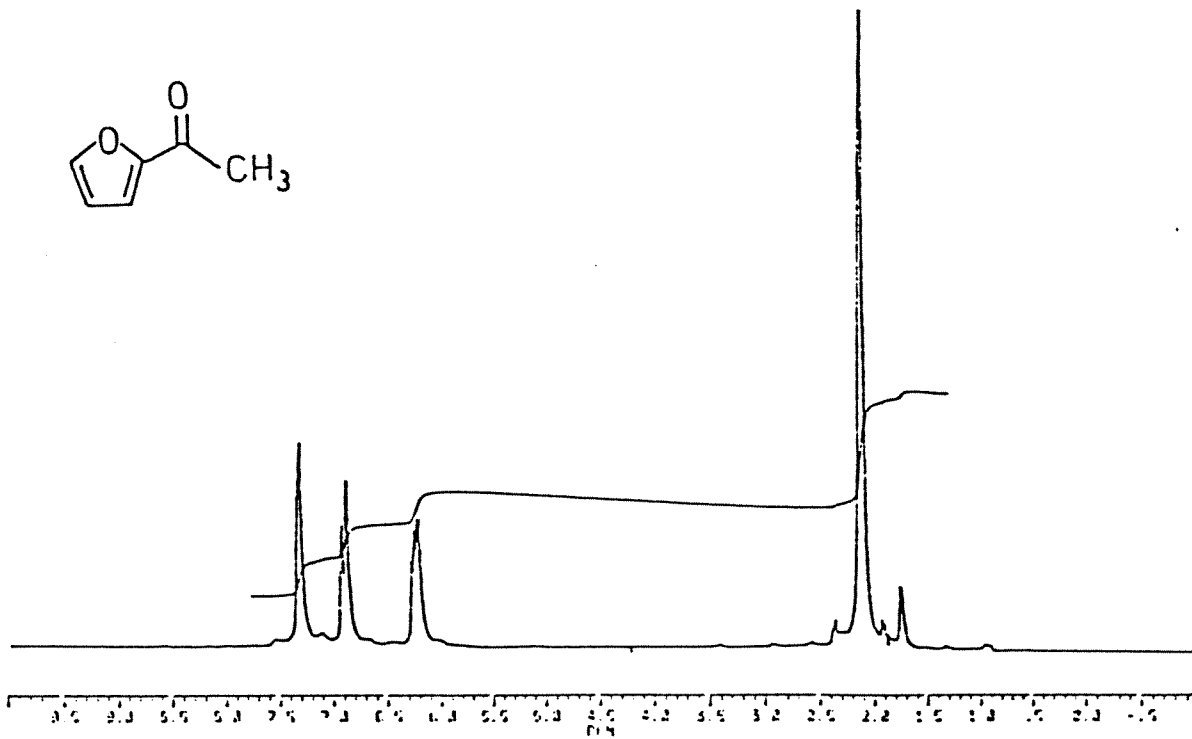
Figür 7. 2-Klorometil-2-bifenil okziran'ın ^1H -NMR spektrumu.



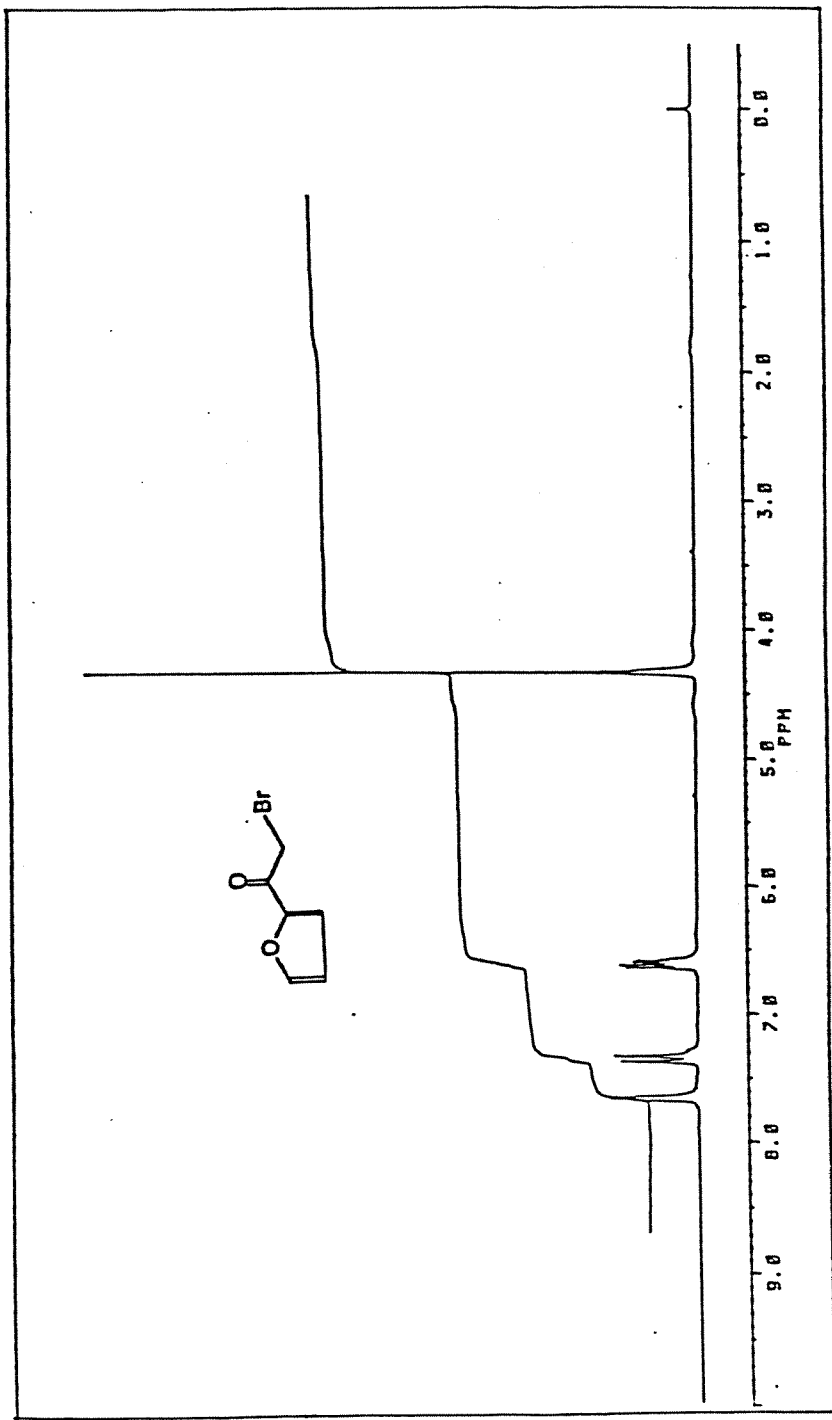
Figür 8. 2-Butil-2-klorometil okziran'ın ^1H -NMR spektrumu.



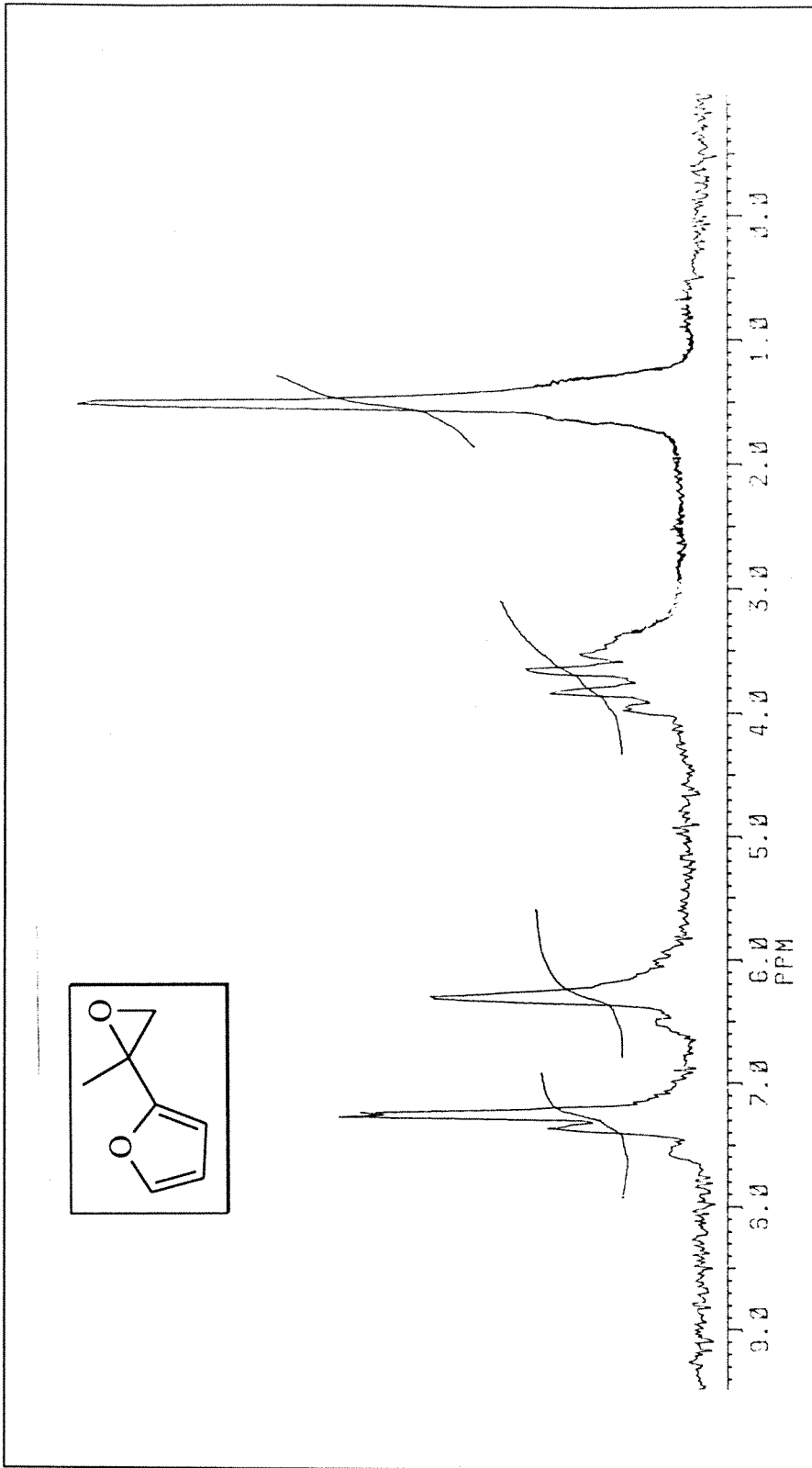
Figür 9. 2-Kloro-2-stiren okziran'ın ¹H-NMR spekturumu.



Figür 10. 2-Asetilfuran'ın ¹H-NMR spekturumu.



Figür 11. 2-Bromo-1-(2-furi)ethanon'un ¹H-NMR spektrumu.



Figür 12. (2-Furil) metil etilen oksit'in ¹H-NMR spekturumu.

A FACILE SYNTHESIS OF (\pm)-MINTLACTONE

Cihanpır Tanyeli*, Zerrin Çalıskan and Ayhan S. Demir

Department of Chemistry, Middle East Technical University, 06531 Ankara,
Turkey

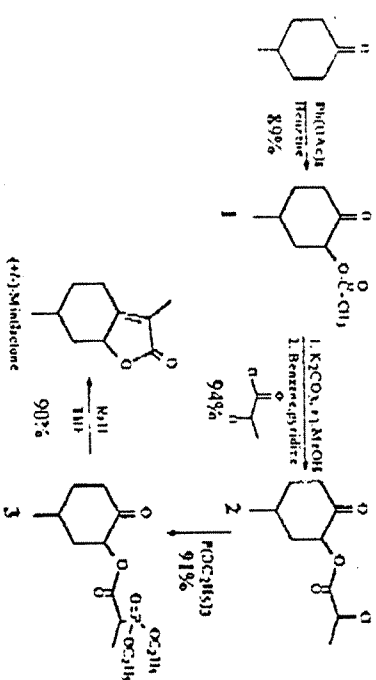
Abstract: (+)-Mintlactone has been synthesized by applying a novel effective synthetic sequence. 4-Methylcyclohexanone was subjected to acetoxylation with $Pb(OAc)_2$. Hydrolysis followed by reaction with 2-chloropropionyl chloride, then treatment with triethyl phosphite and, finally, Horner-Emmons-type intramolecular cyclization afforded (\pm)-Mintlactone.

The essential oil of *Mentha piperita* L. (peppermint oil), one of the most important commercial flavoring materials, is produced in many countries. Its chemical composition has been investigated, more than 300 components having been reported¹. Among the minor constituents, (\pm)-Mintlactone (3,6-dimethyl-5,6,7,7a-tetrahydro-2(4H)benzofuranone) was isolated from a sample of American peppermint oil². After its first description as a natural product, stereoselective and nonselective syntheses of (\pm)-Mintlactone have been

*To whom correspondence should be addressed.

reported^{3,4}. In all these syntheses, yields varied in the range 33% to 80% and the syntheses are multistep.

In this article, we report a new and short way for the synthesis of (±)-Mintlactone with high chemical yield as shown in scheme 1. In the synthetic strategy, in connection with our preceding works⁹, we oxidized 4-methylcyclohexanone as starting compound by a mild oxidizing agent lead (IV) acetate to introduce oxygen function at the 2-position. Hydrolysis of the ester followed by re-esterification with 2-chloropropionyl chloride proceeded smoothly. We also applied the Mn(OAc)₃ oxidation of 4-methylcyclohex-2-en-1-one in the presence of 2-chloropropionic acid followed by the reduction with H₂ catalyzed by Pd(C) to afford directly 4-methyl-2-(2-chloropropionyloxy)cyclohexanone¹⁰. This was quite a short way compared with the above procedure, but the yield was lower. Subsequent application of the Arbusov reaction in the presence of triethyl phosphite followed by Horner-Emmons type intramolecular cyclization reaction afforded (±)-Mintlactone.



Scheme 1

(±)-MINTLACTONE

3473

Experimental Section:

¹H-NMR and ¹³C-NMR spectra were determined in CDCl₃ as solvent using Bruker Avance DPX 400 spectrometer. Chemical shifts are given in ppm downfield from tetramethylsilane. IR spectra were obtained from a Perkin Elmer Model 1600 series FT-IR spectrometer and are reported in cm⁻¹. Elemental Analyses were performed on a LECO 932.

2-Acetoxy-4-methylcyclohexanone (I)

4-Methylcyclohexanone (1.12 g, 40 mmol) and Pb(OAc)₄ (3.95 g, 40 mmol) in benzene (15 ml) were heated at 80°C until no test for the oxidant was obtained.

The mixture was washed with H₂O (4x20 ml), and dried over MgSO₄. The residue was purified by flash column chromatography using 4:1 n-hexane/ethyl acetate as the eluent to give the product 1¹. (89% yield); ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm): 0.75-0.98 (m, 3H, CH₃), 2.10 (s, 3H, CH₃), 1.60-2.45 (m, 6H, CH₂), 5.15 (dd, 1H, CH(O)); IR (neat) ν (max): 1734 cm⁻¹; Anal. calc. For C₈H₁₄O₃: C, 63.51; H, 8.29; Found: C, 63.47; H, 8.25.

2-Hydroxy-4-methylcyclohexanone

K₂CO₃ (1.6 g, 11.7 mmol) was dissolved in MeOH by adding a small amount of water. Compound 1 (2.0 g, 11.7 mmol) was added slowly to the K₂CO₃ solution and stirred at room temperature for 15 minutes. The mixture was hydrolyzed with 1N HCl and then extracted with ethyl acetate (3x25 ml). The residue was purified by flash column chromatography using 4:1 n-hexane/ethyl acetate as the eluent to give 2-hydroxy-4-methylcyclohexanone¹¹. (98% yield); ¹H-NMR (CDCl₃): δ

5.10 (dd, 1H, C(1O)); IR (neat) ν (max): 3469, 1715 cm^{-1} ; Anal. calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 65.32; H, 9.40; Found: C, 65.34; H, 9.37.

2-(2-Chloropropionyloxy)-4-methylcyclohexanone (2)

2-Hydroxy-4-methylcyclohexanone (1.60 g, 7.8 mmol) dissolved in benzene (15 ml) was mixed with dry pyridine (0.6 g, 8.3 mmol). The resultant mixture was stirred in an ice bath for 20 min. Then to this mixture, 2-chloropropionyl chloride (1.38 g, 11.1 mmol) was added dropwise under argon atmosphere. The mixture was kept in an ice bath for 1h and for 2h at room temperature. The mixture was extracted with water (2x20 ml). The residue was purified by flash column chromatography using 4:1 n-hexane/ethyl acetate as the eluent. (94% yield); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.65 (d, 3H, CH_3), 1.80 (d, 3H, CH_2CH_3), 1.85-2.45 (m, 6H, CH_2), 4.45 (q, 1H, CHCl_2), 5.10 (dd, 1H, CHO); IR (neat) ν (max): 1734 cm^{-1} ; Anal. calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{ClO}_2$: C, 54.92; H, 6.91; found: C, 54.95; H, 6.87.

2-(2-Diethoxyphosphoryl)propionyloxy-4-methylcyclohexanone (3)

A mixture of compound 2 (0.57 g, 2.6 mmol) and triethyl phosphite (1.73 g, 10 mmol) was refluxed under argon atmosphere for 3 h. The excess of triethyl phosphite was distilled off *in vacuo*. This gave 3 in 91% yield; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.7-0.95 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.18 (d, 3H, CH_3), 1.40-2.30 (m, 6H, CH_2), 3.55-4.05 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 4.30-4.45 (m, 1H, CH_2P), 4.86-5.15 (dd, 1H, CHO); Anal. calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{P}$: C, 52.49; H, 7.87; Found: C, 52.53; H, 7.81.

(±)-Mintlactone

To a solution of compound 3 (0.70 g, 2.2 mmol) in THF (30 ml) was added NaH

(±)-MINTLACTONE

for 4 h. Then the reaction mixture was allowed to cool to room temperature and quenched with water. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3x25 ml). The organic solution was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography using 4:1 n-hexane/ethyl acetate as the eluent (90% yield); IR and NMR data were identical with those of the authentic sample¹⁴; Anal. calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 72.26; H, 8.49; Found: C, 72.31; H, 8.43.

Acknowledgment: We thank to Middle East Technical University for a grant (AIP-1996) and Turkish Scientific and Technical Research Council for a grant (TBAG-1461).

References

1. Lawrence, B. M.; Hogg, J. W. and Treharne, S. J. *Flavor Industry* 1972, 467.
2. Takahashi, K.; Someya, T.; Muraki, S. and Yoshida, T. *Agric. Biol. Chem.* 1980, 44, 1535.
3. Takeda, A.; Tsuboi, S. and Shimozuma, K. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 1517.
4. Cory, R. M.; Ritchie, B. M. and Shirer, A. M. *Tetrahedron Lett.* 1990, 6789.
5. Carda, M. and Marco, J. A. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 5191.
6. Chavan, S. P.; Zabaidha, P. K. and Ayyangar, N. R. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 4605.
7. Shishido, K.; Irie, O. and Shibuya, M. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 4589.

8. Çavan, S. P.; Zabeida, P. K. and Diondje, V. D. *Tetrahedron* 1993, 49, 6429.
9. Tanyeli, C.; Demir, A. S. and Dikiç, E. *Tetrahedron:Asymmetry* 1996, 7, 2399.
10. Demir, A. S.; Akgün, H.; Tanyeli, C.; Sayrac, Teğmeç, S. and Wau, D. S. *Synthesis* 1991, 719.
11. May, G. M. and Pinhey, J. T. *Aust. J. Chem.* 1982, 35, 1859.

(Received in the UK 13th March 1997)

A STUDY ON THE RING TRANSFORMATION OF DIHYDROISOXAZOLOPYRIMIDINE

Jae Nyoung Kim*, Hong Jung Lee, Hyoung Rae Kim,[†] and Eung K. Ryu*

Department of Chemistry, Chonnam National University, Kwangju 500-757
Korea

[†]Korea Research Institute of Chemical Technology, Daejeon 305-600, Korea

Abstract : Dihydroisoxazolopyrimidine derivatives could be cleaved to the either pyrimidine ring or isoxazole ring derivatives depending upon the reaction conditions employed.

The reactions of uracil nucleosides and nitrile oxides have been studied in group-1-2. Fundamentally, [3+2] cycloaddition reaction between the 5,6-double bond of the pyrimidine ring and nitrile oxide has been observed. However, initially formed dihydroisoxazolopyrimidine derivatives are unstable toward various reaction conditions such as acid, base, and even polar solvents such as *N,N*-dimethylformamide or dimethyl sulfoxide, and the dihydroisoxazolopyrimidine nucleoside derivatives can not be isolated. Instead, the ring-opened 2-oxo derivatives were obtained.

* To whom correspondence should be addressed.

BİBLİYOGRAFİK BİLGİ FORMU	
1- Proje No: TBAG-1461	2- Rapor Tarihi: 6.11.1997
3- Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri: 6.5.1996 - 5.11.1997	
4- Projenin Adı: Enzim İnhibitörü Özelliği Gösteren α - Metil Tryptophan'ın Sentezi	
5- Proje Yürütücüsü ve Yardımcı Araştırmacılar: Prof.Dr. Cihangir Tanyeli	
6- Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi: Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü 06531 Ankara	
7- Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi:	
8- Öz (Abstract): Hedef madde olarak seçilen α -metil tryptophan'ın sentezinde, yapılan retro analizlere bağlı olarak anahtar yapı (2-furil)metil etilen oksit'in eldesi yapılmıştır. Bu anahtar yapının sentezi üzerinde çok yoğun durulmuş ve çeşitli alternatif yollar denenmiştir. Yüksek verimle bu yapı elde edilmiştir. Sonraki aşamada, ana iskeleti oluşturmak için, indol halkası ile tepkimeye sokulmuştur. Oluşan hidroksi yapı, literatürde çok iyi bilinen Mitsunobu tepkimesi ile benzer asit yapıya çevrilmiştir. Bu yapının LiAlH_4 ile indirgenmesi α -metil amino asit yapının korunmuş halini oluşturmuştur. Son basamakta, karboksilik asit fonksiyonuna eşdeğer furan halkası ozonlanarak karboksilik asite dönüştürülmüştür. Böylece hedef madde çok kısa yolla ve yüksek verimle elde edilmiştir. Bu yöntemin diğer α -metil amino asit sentezlerinde de kullanılabilir olması bir diğer önemli noktadır. Çalışmalar sırasında elde edilen maddelerin tanımlanmaları, IR ve NMR yöntemleriyle yapılmıştır. Bunlardan bilinen yapılar literatür değerleri ile karşılaştırılmıştır.	
Anahtar Kelimeler : α -Metil amino asitler, α -Metil Tryptophan, (2-Furil) Metil Etilen Oksit.	
Anahtar Kelimeler:	
9- Proje ile ilgili Yayın/Tebliğlerle ilgili Bilgiler 1) Synthetic communications, 1997, 27(19), 3471-3476. 2) Acta Crystallographica (C), 1997, C53, 1998-1999 3) Enantiomer, 1998, Basımda	
10- Bilim Dalı: Doçentlik B. Dalı Kodu: 405.02.00 ISIC Kodu: Uzmanlık Alanı Kodu: 405.02.01	
11- Dağıtım (*): <input type="checkbox"/> Sınırlı <input type="checkbox"/> Sınırsız	
12- Raporun Gizlilik Durumu : <input type="checkbox"/> Gizli <input checked="" type="checkbox"/> Gizli Değil	

(*) Projenizin Sonuç Raporunun ulaştırılmasını istediğiniz kurum ve kuruluşları ayrıca belirtiniz

Acta Cryst. (1997). C53, 1998–1999

2-Hydroxy-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-oneDİNÇER ÜLKÜ,^{a*} M. NAWAZ TAHIR,^a CİHANGİR TANYELİ,^b AYHAN S. DEMİR^b AND EMRE DİKİCİ^b^aHacettepe University, Department of Engineering Physics, Beytepe 06532, Ankara, Turkey, and ^bMiddle East Technical University, Department of Chemistry, 06531, Ankara, Turkey. E-mail: dulku@eti.cc.hun.edu.tr

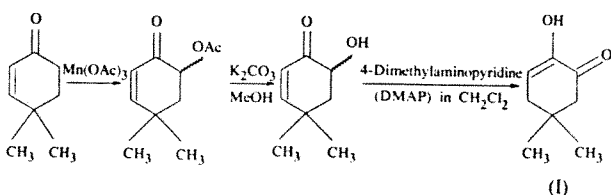
(Received 6 May 1997; accepted 15 September 1997)

Abstract

The structure of the title compound, C₈H₁₂O₂, which is a rearrangement product of the reaction of 6-hydroxy-4,4-dimethylcyclohex-2-en-1-one and 4-dimethylaminopyridine has been identified as 2-hydroxy-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one. The C atom of the six-membered ring connected to the two methyl groups is 0.617 (2) Å out of the least-squares plane defined by the other C atoms of the ring. The unit cell consists of discrete molecules with intra- and intermolecular hydrogen bonds.

Comment

Quassinoids is a group of organic molecules with potent anticancer properties (Kupchan *et al.*, 1975; Kupchan & Lacadie, 1975; Wani *et al.*, 1979). In the synthesis of quassinoids such as castenolide (Grieco, Ferrino & Jaw, 1982) and quassin (Vidari, Ferrino & Grieco, 1984), the formation of the diosphenol ring is of interest. In connection with the studies on diosphenol ring formation, a new preparative method has been developed. As a model compound, 6-hydroxy-4,4-dimethylcyclohex-2-en-1-one was chosen. This model compound was obtained by using a mild oxidizing agent Mn(OAc)₃ and subsequent hydrolysis with K₂CO₃. A rearrangement reaction of the model compound with the bulky mild base 4-dimethylaminopyridine (DMAP) produced the target compound 2-hydroxy-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one, (I). The resultant target compound might have possibly one ketonic and two keto-enolic tautomeric forms. The structure of the rearrangement product has been determined to define the actual tautomeric form.



The six-membered ring of the title molecule is not planar (Fig. 1). The C5 atom of the ring, connected with

the two methyl groups, is 0.617 (2) Å out of the least-squares plane defined by the other C atoms of the ring. The distances of the O1 and O2 atoms from the best plane described above are 0.089 (2) and -0.016 (2) Å, respectively. The bond angles within the ring are in the range 108.7 (2)–123.1 (2)°, the smallest value belonging to C4—C5—C6. The bond angles around C5 ranging from 108.7 (2) to 110.3 (2)° are in agreement with tetrahedral bond values. C2—C3 [1.320 (4) Å] and C1—O1 [1.227 (3) Å] are both double bonds, all other bonds are in the single-bond range. The molecules oriented approximately parallel to the diagonals of the *bc* plane of the unit cell are stacked along the *b* axis with an intermolecular hydrogen bond between O1 and O2 (*-x*, *1-y*, *1-z*). There is also an intramolecular hydrogen bond in the molecule between O1 and O2. Details are given in Table 2. Similar ring structures, studied with spectroscopic techniques, are reported for some intermediate products in steroid synthesis (Kurath, 1967) and in toxodione (Stevens & Bisacchi, 1982). No X-ray structure determinations are available for these compounds.

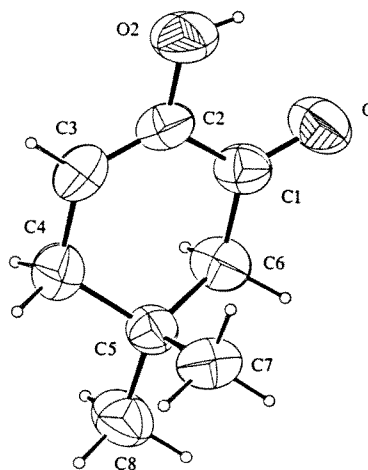


Fig. 1. The molecular structure (ORTEP; Johnson, 1976) of (I) with the atomic numbering scheme. The displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability. H atoms are shown as small circles of arbitrary radii.

Experimental

A mixture of Mn(OAc)₃ hydrate (4.2 g, 18.0 mmol) in benzene (200 ml) was refluxed for 45 min. The mixture was cooled to 298 K and 4,4-dimethylcyclohex-2-en-1-one (1.5 g, 12.08 mmol) was gradually added. The mixture was allowed to reflux until the dark brown colour disappeared. The reaction mixture was diluted with an equal amount of ethyl acetate and the organic phase was washed with 1 N HCl (3 × 100 ml) followed by saturated NaHCO₃ (3 × 100 ml) and brine (3 × 50 ml). The organic phase was dried over MgSO₄ and evaporated *in vacuo*. The crude product was separated by flash column chromatography using ethyl acetate–hexane

(1:4) as eluent to afford 6-acetoxy-4,4-dimethylcyclohex-2-en-1-one (Demir & Jeganathan, 1991) which was subsequently hydrolyzed by K_2CO_3 in MeOH according to a standard literature procedure (Tanyeli, Demir & Dikici, 1996). Hydrolysis product 2-hydroxy-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one (0.7 g, 4.99 mmol) was subjected to the rearrangement reaction by 4-dimethylaminopyridine (0.61 g, 4.99 mmol) in CH_2Cl_2 (25 ml) to yield 2-hydroxy-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one (Langin-Lanteri & Huet, 1976) (0.62 g, 89%). The product was purified by flash column chromatography using ethyl acetate-hexane (1:4) as eluent. Crystals were grown by slow evaporation of ethyl acetate solutions. Air sensitive crystals were sealed for data collection.

Crystal data

$C_8H_{12}O_2$
 $M_r = 140.18$
 Monoclinic
 $P2_1/n$
 $a = 10.640(2) \text{ \AA}$
 $b = 5.987(2) \text{ \AA}$
 $c = 12.726(3) \text{ \AA}$
 $\beta = 104.556(3)^\circ$
 $V = 784.7(4) \text{ \AA}^3$
 $Z = 4$
 $D_x = 1.1865 \text{ Mg m}^{-3}$
 D_m not measured

Mo $K\alpha$ radiation
 $\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$
 Cell parameters from 25 reflections
 $\theta = 10.28\text{--}18.31^\circ$
 $\mu = 0.078 \text{ mm}^{-1}$
 $T = 294 \text{ K}$
 Prism
 $0.40 \times 0.30 \times 0.25 \text{ mm}$
 Colourless

Data collection

Enraf-Nonius CAD-4 diffractometer
 $\omega/2\theta$ scans
 Absorption correction: none
 1519 measured reflections
 1448 independent reflections
 943 reflections with $I > \sigma(I)$
 $R_{int} = 0.010$

$\theta_{max} = 25.01^\circ$
 $h = -12 \rightarrow 12$
 $k = 0 \rightarrow 7$
 $l = 0 \rightarrow 15$
 3 standard reflections
 frequency: 120 min
 intensity decay: not corrected

Refinement

Refinement on F^2
 $R = 0.048$
 $wR = 0.054$
 $S = 0.85$
 943 reflections
 94 parameters
 $w = 1/[\sigma(F)^2 + (0.02F)^2 + 1.0]$

$(\Delta/\sigma)_{max} < 0.001$
 $\Delta\rho_{max} = 0.138 \text{ e \AA}^{-3}$
 $\Delta\rho_{min} = -0.129 \text{ e \AA}^{-3}$
 Extinction correction: none
 Scattering factors from International Tables for X-ray Crystallography (Vol. IV)

Table 1. Selected geometric parameters (\AA , $^\circ$)

O1—C1	1.227 (3)	C3—C4	1.490 (4)
O2—C2	1.368 (3)	C4—C5	1.524 (3)
C1—C2	1.462 (3)	C5—C6	1.528 (4)
C1—C6	1.493 (4)	C5—C7	1.519 (4)
C2—C3	1.320 (4)	C5—C8	1.524 (4)
O1—C1—C2	119.9 (2)	C4—C5—C6	108.7 (2)
O1—C1—C6	122.3 (2)	C4—C5—C7	110.3 (2)
C2—C1—C6	117.8 (2)	C4—C5—C8	110.3 (2)
O2—C2—C1	117.3 (2)	C6—C5—C7	108.9 (2)
O2—C2—C3	121.6 (2)	C6—C5—C8	109.8 (2)
C1—C2—C3	121.1 (2)	C7—C5—C8	108.8 (2)
C2—C3—C4	123.1 (2)	C1—C6—C5	113.6 (2)
C3—C4—C5	113.8 (2)		

Table 2. Hydrogen-bonding geometry (\AA , $^\circ$)

$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
O2—H2 \cdots O1	0.83	2.25	2.704 (3)	115
O2—H2 \cdots O1'	0.83	2.05	2.787 (3)	148

Symmetry code: (i) $-x, 1-y, 1-z$.

H atoms were placed geometrically 0.95 \AA from the parent C atoms, refined for a few cycles and a riding model was used for these H atoms with $U_{iso}(H) = 1.3U_{eq}(C)$. The H atom of the hydroxyl group was found from a difference map and refined with $U_{eq}(H) = 1.3U_{eq}(O)$.

Data collection: CAD-4 EXPRESS (Enraf-Nonius, 1993). Data reduction: MolEN (Fair, 1990). Program(s) used to solve structure: SIR in MolEN. Program(s) used to refine structure: LSFM in MolEN. Molecular graphics: MolEN version of ORTEPII (Johnson, 1976). Software used to prepare material for publication: MolEN and PLATON (Spek, 1990).

The authors acknowledge the purchase of the CAD-4 diffractometer under Grant DPT/TBAG1 of the Scientific and Technical Research Council of Turkey. Grant AFP-1995-01-03-02 (Middle East Technical University) and Turkish Scientific and Research Council (TBAG-1461) grant is also acknowledged.

Supplementary data for this paper are available from the IUCR electronic archives (Reference: AB1495). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

References

- Demir, A. S. & Jeganathan, A. (1991). *Synthesis*, pp. 235–247.
 Enraf-Nonius (1993). CAD-4 EXPRESS. Version 1.1. Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands.
 Fair, C. K. (1990). MolEN. An Interactive Intelligent System for Crystal Structure Analysis. Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands.
 Grieco, P. A., Ferrino, R. L. S. & Jaw, J. Y. (1982). *J. Org. Chem.* **47**, 601–602.
 Johnson, C. K. (1976). ORTEPII. Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA.
 Kupchan, S. M., Britton, R. W., Lacadie, J. A., Ziegler, M. F. & Sigel, C. W. (1975). *J. Org. Chem.* **40**, 648–654.
 Kupchan, S. M. & Lacadie, J. A. (1975). *J. Org. Chem.* **40**, 654–656.
 Kurath, P. (1967). *J. Org. Chem.* **32**, 3626–3635.
 Langin-Lanteri, M. T. & Huet, J. (1976). *Synthesis*, pp. 541–543.
 Spek, A. L. (1990). *Acta Cryst.* **A46**, C-34.
 Stevens, R. X. & Bisacchi, G. S. (1982). *J. Org. Chem.* **47**, 2396–2399.
 Tanyeli, C., Demir, A. S. & Dikici, E. (1996). *Tetrahedron Asymm.* **7**, 2399–2402.
 Vidari, G., Ferrino, S. & Grieco, P. A. (1984). *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 3539–3548.
 Wani, M. C., Tayler, H. L., Thompson, J. B., Wall, M. E., McPhail, A. T. & Onan, K. D. (1979). *Tetrahedron*, **35**, 17–24.

24th Supplement
E-97-1

PLE Catalyzed Enantiomeric Separation of (±)-2-Furylcarbinols

CIHANGIR TANYELI*, AYHAN S. DEMIR, A. HAKAN ARKYN and IDRIS M. AKHMEDOV

*Department of Chemistry, Middle East Technical University, 06531 Ankara, Turkey

(Received April 1, 1997; In final form May 9, 1997)

trans | 9 | trans |

Sb italic

O-Acetyl derivatives of (±)-2-furylcarbinols were resolved by PLE catalyzed hydrolysis to afford optically active 2-furylcarbinols in up to 98% e.e. that are valuable chiral building blocks in the synthesis of various biologically active compounds. Enantiomeric excess values were determined by using ¹H-NMR and GC analysis of (S)-O-acetyllactyl ester derivatives of 2-furylcarbinols. They are also correlated with the literature values.

Keywords: PLE; Enantiomeric Resolution; 2-furylcarbinols; Biotransformation

INTRODUCTION

Optically active 2-furylcarbinols are versatile chiral building blocks. By oxidation, they can be conveniently transformed into hydroxyketones which are convenient starting materials for the preparation of a variety of biologically important molecules such as Tirandamycin A which has antibiotic activity [1-3]. There are several methods for the preparation of optically active 2-furylcarbinols given in the literature [4-9]. Among these methods, the most prefera-

ble way was the use of Sharpless reagent by which the highest chemical yield was obtained as 42%. In connection with our work on the development of new chiral building blocks using enzymes [10], we report here enzymatic resolution of the racemic mixture obtained in high yield from Grignard addition to furfural. In order to apply the biotransformation reactions, racemic 2-furylcarbinols were converted into their corresponding acetylated derivatives and then, treated with various hydrolase type enzymes, and in particular the pig liver esterase (PLE) known for its broad substrate specificity and high stereoselectivity [11,12].

RESULTS AND DISCUSSION

Furfural was chosen as the simplest starting compound for the synthesis of (±)-2-furylcarbinols 1a-e, scheme 1. The addition of the various alkyl, alkenyl, and aryl Grignards to furfural afforded the racemic (±)-2-furylcarbinols 1a-e with a chemical yield range of 75-87%. (±)-1a-e

*Corresponding author. Tel.: +90 312 210 3222. Fax: +90 312 210 1280. E-mail: Tanyeli@rorqual.cc.metu.edu.tr

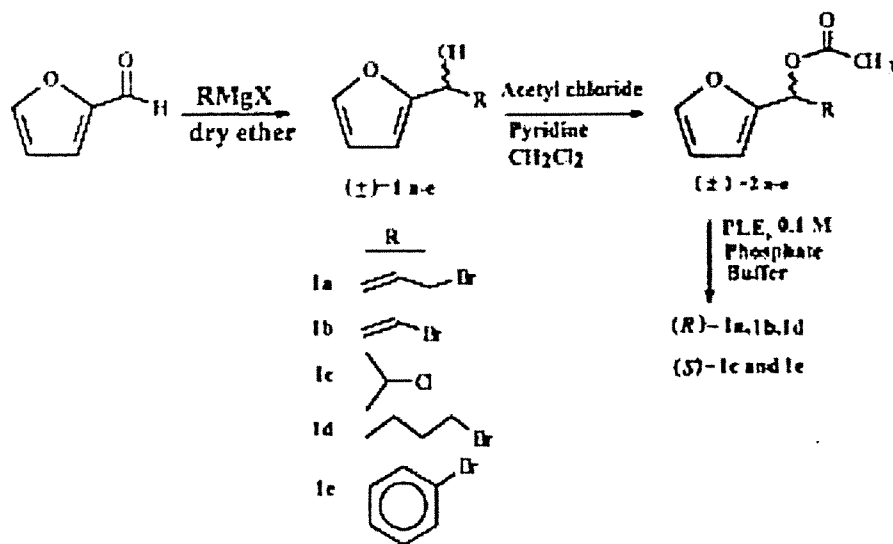
were converted into their corresponding acetoxy derivatives (\pm)-2 a-e with acetyl chloride and pyridine in good yields (95-98%).

The enzymatic hydrolyses of (\pm)-2 a-e were done by using various hydrolase type enzymes such as PLE, PPL and CCL. The best results, Table I, of enzymatic hydrolysis of (\pm)-2 a-e were obtained by PLE. Lipases isolated from porcine pancreas (PPL) and from the yeast *Candida cylindracea* (CCL) showed low selectivity (<20% e.e.). In these experiments, we found out that the enantioselectivity of these transformations is highly dependent on the pH and the temperature. At the beginning, the optimum conditions of PLE were searched to get highest resolution of the racemic substrates 2 a-e. (\pm)-2a was first run at 11-13°C in pH 7 phosphate buffer, (*R*)-(+)-1a was isolated with almost 5% e.e. When raising the temperature to 15°C, an increase in e.e. was observed (33%). Finally, by changing the pH value to 8 and at 157deg:C, the best result was obtained with 93% e.e., Table II. The best conditions determined on (\pm)-2a were used with (\pm)-2b. After 45% conversion, (*R*)-(+)-1b was isolated with the 98% e.e. value. In the resolution of (\pm)-2d,

the reaction was completed after 27 h with 41% conversion but (*R*)-(+)-1d had only 22% e.e.

In contrast to the results given above, resolution of (\pm)-2c and (\pm)-2e with PLE gave the other enantiomers, (*S*)-(-)-1c and (*S*)-(-)-1e were obtained with 96% and 22% e.e., respectively. Optimum conditions are given in Table I.

(*S*)-O-Acetyllactyl chloride [13] was used to assess enantiomeric excess of chiral alcohols by the formation of diastereomeric esters of optically active and racemic mixtures of them, which can be differentiated by ¹H-NMR spectroscopy and GC analysis. As a representative example; the ¹H-NMR spectrum of the methyl protons arising from (*S*)-O-acetyllactyl derivative of the racemic (\pm)-1a give two doublets at 1.44 and 1.52 ppm with equal intensities, while the (*S*)-O-acetyllactyl ester obtained from enzymatic resolution, (*R*)-(+)-1a, shows the 1.44 ppm doublet as the major signal. As the absolute configuration of (+)-1a is known to be *R* [5], one can conclude that the 1.44 ppm signal corresponds to the 1*R*,2*S* diastereomer. The enantiomeric purity of the other alcohols was determined through the same ¹H-NMR



Scheme 1

TABLE I Results of the PLE catalyzed hydrolysis of (±)-2a

Substrate	Time(h)	Conversion (%)	e.e. (%)	$[\alpha]^{25}_D$ (c:g/100ml) Absolute Conf.	Lit.[5,68] $[\alpha]^{25}_D$ (c:g/100ml) Absolute Conf.
2a ^d	4.5	47	93	+37.1(0.76) R	+39.9(1.54) R
2b ^d	5	45	98	-1.7(1.50) R	-1.7(2.41) R
2c ^d	6	45	96	-1.8(0.57) S	+1.8(1.04) R
2d ^d	27	42	22	+2.1(2.83) R	+9.2(1.07) R
2e ^d	3	48	22	-1.5(1.37) S	+6.9(1.13) R

0.1 M Phosphate Buffer pH = 8.0 Temperature = 157deg:C

0.1 M Phosphate Buffer pH = 7.0 Temperature = 15°C

e.e. values were determined by GC of (S)-O-acetyl lactyl esters of the corresponding secondary alcohols (capillary column HP-5 crosslinked 5% PhMe silicone), carrier gas N₂, 0.8 bar, conditions: 140°C/ 2 min. isothermal

Measurements were done in CHCl₃.

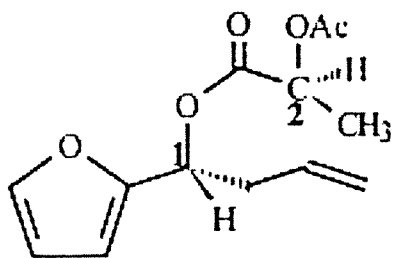
TABLE II Results of the PLE catalyzed hydrolysis of (±)-2a

Entry	Temperature (°C)	pH	e.e (%)
1	11	7	5
2	13	7	5
3	15	7	33
4	15	8	93

procedure and their absolute configuration also determined by comparing the sign of their rotation (at the same concentration and in the same solvent) with the literature results [5,6,8].

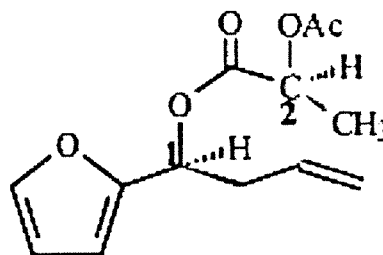
MATERIALS AND METHODS

¹H-NMR and ¹³C-NMR spectra were determined in CDCl₃ as solvent using Bruker



(1R,2S) Major Product

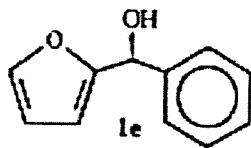
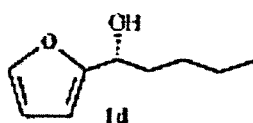
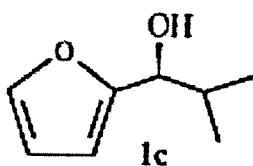
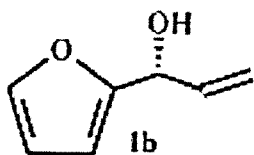
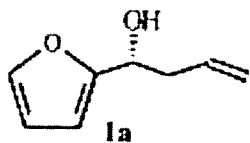
δ 1.44 ppm(d, CH₃)



(1S,2S) Minor Product

δ 1.52 ppm(d, CH₃)

Formula 1



Avance DPX 400 spectrometer. Chemical shifts are given in ppm downfield from tetramethyl silane. IR spectra were obtained from a Perkin Elmer Model 1600 series FT-IR spectrometer and are reported in cm^{-1} . Optical rotation was measured on a Bellingham & Stanley P20 Polarimeter at 25°C. Elemental Analyses were performed on a LECO 932.

General Procedure For The Preparation of (\pm)-2-furylcarbinols 1a-e

To a stirred solution of Mg turnings (5.00 g, 208 mmol) in dry diethyl ether (10 mL) at 25°C equipped with a reflux condenser was added dropwise a mixture of 3-bromo-1-propene (13.00 g, 107 mmol) in anhydrous diethyl ether (40 mL). The mixture was heated up to 40°C to start the reaction and was allowed to reflux for 30 min. The mixture was cooled down to 0°C and then, furfural (9.00 g, 936 mmol) in dry diethyl ether (10 mL) was added dropwise. The resultant mixture was refluxed for 3 h. The reacting mixture was hydrolyzed with saturated ammonium chloride solution (30 mL) and with 1N HCl (5 mL). The resultant mixture was extracted with diethyl ether (3 \times 30 mL). The combined organic phase was washed with H₂O (30 mL) and with brine (30 mL) and dried over MgSO₄ and evaporated *in vacuo*. The crude product was separated by vacuum distillation at 6mm Hg 74-75°C to afford (\pm)-1a (12.86 g, 87%).

(\pm)-1-(2-Furyl)-3-buten-1-ol (\pm)-1a

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.45 (broad s, 1H, OH), 2.67 (dd, 2H, CH₂, J = 6 and 5 Hz), 4.75 (t, 1H, CH, J = 6 Hz), 5.08 (d, 1H, terminal vinylic H, J = 11 Hz), 5.24 (d, 1H, terminal vinylic H, J = 15 Hz), 5.75 (m, 1H, internal vinylic H), 6.25 (m, 2H, furan ring H), 7.41 (d, 1H, furan ring H). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 39.42 (CH₂), 69.47 (C-O), 108.41 (C-4 of furan ring), 109.52 (C-3 of furan ring), 110.54 (=CH₂), 127.15 (=CH-).

This is to be placed within table.

144.16 (C-5 of furan ring), 151.54 (C-2 of furan ring). IR(neat): 3350, 995, 740 cm^{-1} . Anal. calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 69.54; H, 7.30. Found: C, 69.52; H, 7.31.

(±)-1-(2-Furyl)-2-propen-1-ol (±)-1b

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.00 (broad, 1H, OH), 5.25 (d, 1H, CH, $J = 5$ Hz), 5.31 (d, 1H, terminal vinylic H, $J_{\text{cis}} = 10$ Hz), 5.45 (d, 1H, terminal vinylic H, $J_{\text{trans}} = 17$ Hz), 6.15 (m, 1H, internal vinylic H), 6.25 (t, 1H, furan ring H), 6.35 (d, 1H, furan ring H), 7.40 (d, 1H, furan ring H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 69.47 (C-O), 108.41 (C-4 of furan ring), 109.52 (C-3 of furan ring), 116.65 (terminal vinylic C), 131.15 (internal vinylic C), 143.12 (C-5 of furan ring), 150.54 (C-2 of furan ring). IR(neat): 3348, 997, 740 cm^{-1} . Anal. calcd. for $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2$: C, 67.73; H, 6.50. Found: C, 67.74; H, 6.52.

(±)-1-(2-Furyl)-2-methyl-propan-1-ol (±)-1c

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.86-1.03 (two d, 6H, CH_3 , $J = 7$ Hz), 2.04-2.14 (octuplet, 1H, $\text{HC}(\text{CH}_3)_2$), 2.18 (broad s, 1H, OH), 4.38 (d, 1H, CH, $J = 7$ Hz), 6.23 (t, 1H, furan ring H), 6.33 (d, 1H, furan ring H), 7.37 (d, 1H, furan ring H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 18.57 and 19.06 ($2 \times \text{CH}_3$), 33.77 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 73.91 (C-OH), 106.80 (C-2 of furan ring), 110.41 (C-3 of furan ring), 142.00 (C-5 of furan ring), 156.64 (C-4 of furan ring). IR(neat): 3400, 1142, 729 cm^{-1} . Anal. calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$: C, 68.54; H, 8.63. Found: C, 68.50; H, 8.66.

(±)-1-(2-Furyl)-pentan-1-ol (±)-1d

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.89 (t, 3H, CH_3), 1.21-1.43 (m, 4H, CH_2), 1.76-1.86 (m, 2H, CH_2), 2.87 (broad s, 1H, OH), 4.60 (t, 1H, CH), 6.19 (m, 1H, furan ring H), 6.28 (d, 1H, furan ring H), 7.32 (d, 1H, furan ring H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.30 (CH_3), 22.84 (C- CH_3), 28.04 ($\text{H}_2\text{C-C-CH}_3$), 35.66 (HC-C- CH_2), 68.04 (C-OH), 106.00 (C-4 of

furan ring), 110.40 (C-3 of furan ring), 142.01 (C-5 of furan ring), 157.56 (C-2 of furan ring). IR(neat): 3427, 1463, 1147, 1006 cm^{-1} . Anal. calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 70.10; H, 9.15. Found: C, 69.98; H, 9.17.

(±)-1-(2-Furyl)-phenyl methanol (±)-1e

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.30 (broad s, 1H, OH), 5.82 (s, 1H, CH), 6.20 (m, 1H, furan ring H), 6.30 (d, 1H, furan ring H), 7.24-7.53 (m, 6H, phenyl and furan ring H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 69.85 (HC-O), 107.82 (C-4 of furan ring), 109.53 (C-3 of furan ring), 126.59 (C-3 of phenyl ring), 128.10 (C-2 of phenyl ring), 128.67 (C-4 of phenyl ring), 135.52 (C-1 of phenyl ring), 143.10 (C-5 of furan ring), 151.83 (C-2 of furan ring). IR(neat): 3377, 1000, 732 cm^{-1} . Anal. calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 75.84; H, 5.79. Found: C, 75.81; H, 5.80.

General Procedure for the Preparation of (±)-acetoxy Derivatives of 2-furylcarbinols 2a-e

To a stirred solution of (±)-1 a-e (10 mmol) and pyridine (15 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) at 0°C , was added acetyl chloride and stirred 1 h. The reaction mixture was allowed to reach 25°C and then extracted with NaHCO_3 (2×20 mL, 10%). The resultant organic layer was washed with brine (20 mL) and dried over MgSO_4 . The crude product was purified by flash column chromatography.

(±)-1-Acetoxy-1-(2-furyl)-3-butene (±)-2a

(1.75 g, 97%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.05 (s, 3H, CH_3), 2.74 (dd, 2H, CH_2 , $J = 7$ and 6 Hz), 5.00 (d, 1H, terminal vinylic H, $J_{\text{cis}} = 11$ Hz), 5.15 (d, 1H, terminal vinylic H, $J_{\text{trans}} = 15$ Hz), 5.55 (t, 1H, CH, $J = 7$ Hz), 5.85 (m, 1H, internal vinylic H), 6.35 (m, 2H, furan ring H's), 7.34 (d, 1H, furan ring H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.38 (CH_3), 41.49 (CH_2), 70.64 (C-O), 109.48 (C-4 of

furan ring), 110.63 (C-3 of furan ring), 111.58 (terminal vinylic C), 128.49 (internal vinylic C), 144.03 (C-5 of furan ring), 150.34 (C-2 of furan ring), 169.56 (C=O). IR(neat): 1743, 1233, 1013 cm^{-1} . Anal. calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 66.65; H, 6.71. Found: C, 66.68; H, 6.73.

(±)-1-Acetoxy-1-(2-furyl)-2-propene (±)-2b

(1.60 g, 96%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.13 (s, 3H, CH_3), 5.35 (d, 1H, terminal vinylic H), 5.42 (d, 1H, terminal vinylic H), 6.09 (m, 1H, internal vinylic H), 6.36 (m, 3H, CH and furan ring H's), 7.43 (d, 1H, furan ring H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 21.45 (CH_3), 69.47 (C-OAc), 109.42 (C-4 of furan ring), 110.73 (C-3 of furan ring), 118.74 (terminal vinylic C), 133.30 (internal vinylic C), 143.39 (C-5 of furan ring), 151.84 (C-2 of furan ring), 170.22 (C=O). IR(neat): 1734, 1238, 1013 cm^{-1} . Anal. calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$: C, 65.05; H, 6.07. Found: C, 65.02; H, 6.08.

(±)-1-Acetoxy-1-(2-furyl)-2-methyl propane (±)-2c

(1.78 g, 98%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.84-0.98 (two d, 6H, CH_3 , $J = 7$ Hz), 2.06 (s, 3H, CH_3), 2.23-2.34 (octuplet, 1H, $\text{HC}(\text{CH}_3)_2$), 5.55 (d, 1H, CH, $J = 8$ Hz), 6.30 (t, 2H, furan ring H), 7.36 (d, 1H, furan ring H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): (20.44 (CH_3), 20.56 (CH_3), 22.92 ($\text{H}_3\text{C-CO}$), 33.20 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 75.84 (C-OAc), 110.62 (C-4 of furan ring), 112.00 (C-3 of furan ring), 144.10 (C85 of furan ring), 154.33 (C-2 of furan ring), 172.16 (C=O). IR(neat): 1738, 1235, 740 cm^{-1} . Anal. calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 65.91; H, 7.74. Found: C, 65.89; H, 7.75.

(±)-1-Acetoxy-1-(2-furyl)-pentane (±)-2d

(1.86 g, 95%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.91 (t, 3H, CH_3), 1.33-1.37 (m, 4H, CH_2), 1.93-1.99 (m, 2H, CH_2), 2.07 (s, 3H, COCH_3), 5.85 (t, 1H, CH), 6.34 (t, 2H, furan ring H), 7.39 (d, 1H, furan

ring H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.25 (CH_3), 21.45 ($\text{H}_3\text{C-CO}$), 22.68 (CH_2), 27.87 (CH_2), 32.62 (CH_2), 69.17 (HC-O), 108.68 (C-4 of furan ring), 110.52 (C-3 of furan ring), 142.75 (C-5 of furan ring), 153.26 (C-2 of furan ring), 170.65 (C=O). IR(neat): 1726, 1369, 1247, 1007 cm^{-1} . Anal. calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 67.32; H, 8.22. Found: C, 67.29; H, 8.24.

(±)-1-Acetoxy-1-(2-furyl)-phenyl methane (±)-2e

(2.10 g, 97%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.16 (s, 3H, CH_3), 6.21 (d, 1H, furan ring H), 6.34 (m, 1H, furan ring H), 6.91 (s, 1H, CH), 7.35-7.47 (m, 6H, aromatic ring-H's). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 21.48 (CH_3), 70.87 (HC-O), 109.90 (C-4 of furan ring), 110.64 (C-3 of furan ring), 127.57 (C-3 of phenyl ring), 128.78 (C-2 of phenyl ring), 128.88 (C-4 of phenyl ring), 137.82 (C-1 of phenyl ring), 143.50 (C-5 of furan ring), 152.86 (C-2 of furan ring), 170.24 (C=O). IR(neat): 1736, 1255, 990, 890, 732 cm^{-1} . Anal. calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 72.21; H, 5.60. Found: C, 72.24; H, 5.62.

General Procedure for PLE Catalyzed Hydrolyses of (±)-acetoxy derivatives of 2-furylcarbinols (±)-2 a-e

To a stirred solution of (±)-2 a-e (3.55 mmol) in 0.1 M phosphate buffer (pH 7.00-8.00, 75 mL), was added PLE (100 μL) at one portion and the reaction mixture was stirred at 15-23°C in pH-stat unit and stopped at < 40% conversion. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL) for three times and then evaporated in vacuo. The crude product was separated by flash column chromatography using ethyl acetate/hexane (1:4) as eluent.

(1R)-1-(2-Furyl)-3-buten-1-ol (1R)-1a

Absolute configuration was determined by comparing specific rotation sign measured with equal concentration in the same solvent given

in the literature [5] 93% e.e. $[\alpha]^{25}_D + 37$ (c. 0.76, CHCl_3).

(1R)-1-(2-Furyl)-2-propen-1-ol (1R)-1b

Absolute configuration was determined by comparing specific rotation sign measured with equal concentration in the same solvent given in the literature [5] 98% e.e. $[\alpha]^{25}_D + 1.7$ (c. 1.50, CHCl_3).

(1S)-1-(2-Furyl)-2-methyl-propan-1-ol (1S)-1c

Absolute configuration was determined by comparing specific rotation sign measured with equal concentration in the same solvent given in the literature [8]. 96% e.e. $[\alpha]^{25}_D - 1.75$ (c. 0.57, CHCl_3).

(1R)-1-(2-Furyl)-pentan-1-ol (1R)-1d

Absolute configuration was determined by comparing specific rotation sign measured with equal concentration in the same solvent given in the literature [6]. 22% e.e. $[\alpha]^{25}_D + 2.12$ (c. 2.83, CHCl_3).

(1S)-1-(2-Furyl)-phenyl methanol (1S)-1e

Absolute configuration was determined by comparing specific rotation sign measured with equal concentration in the same solvent given in the literature [5,8]. 22% e.e. $[\alpha]^{25}_D - 1.47$ (c. 1.37, CHCl_3).

Acknowledgements

cannot be alone.

We thank to Middle East Technical University for a grant (AFP-1995) and Turkish Scientific and Technical Research Council for a grant (TBAG-1461).

References

- [1] (a) K. Mori and H. Kisida, *Tetrahedron*, 1986, 42, 5281; (b) P. DeShong, M.-T. Lin and J.J. Perez, *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 2091.
- [2] (a) S.F. Martin, C. Gluchowski, C.L. Campbell and R.C. Chapman, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 2512; (b) F.E. Ziegler and R. T. Wester, *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 617; (c) P. DeShong, S. Ramesh, V. Elango and J. J. Perez, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 5219; (d) S.L. Schreiber and K. Satake, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 4186; (e) S.L. Schreiber and A.H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 7200.
- [3] (a) K. Wiesner, T.Y.R. Tasai, A. Sen, R. Kumar and M. Tsubuki, *Helv. Chim. Acta*, 1983, 66, 2632; (b) S.M. Bromidge, P.G. Sammes and L.J. Street, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1985, 1725.
- [4] U.S. Racherla, Y. Liao and H.C. Brown, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 6614.
- [5] M. Kusakabe, Y. Kitano, Y. Kobayashi and F. Sato, *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 2085.
- [6] T. Kametani, M. Tsubuki, Y. Tatsuzaki and T. Honda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1990, 639.
- [7] G. Jian-Xin, L. Zu-Yi and L. Guo-Qiang, *Tetrahedron*, 1993, 49, 5805.
- [8] Y. Kobayashi, M. Kusakabe, Y. Kitano and F. Sato, *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 1586.
- [9] K. Soai and Y. Kawase, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1990, 3214.
- [10] C. Tanyeli, A.S. Demir and E. Dikici, *Tetrahedron Asymmetry* 1996, 7, 2399.
- [11] C.H. Wong and G.M. Whitesides, *In Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, J. E. Baldwin and P. D. Mangus (editors), Pergamon Press Trowbridge, 1995, Vol. 12.
- [12] E.J. Toone, M.J. Werth and J.B. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 4946.
- [13] A. Mosandl, M. Gessner, C. Günther, W. Deger and G. Singer, *J. High Res. Chrom. & Chrom. Commun.*, 1987, 10, 67.

BİBLİYOGRAFİK BİLGİ FORMU	
1- Proje No: TBAG-1461 (1367014)	2- Rapor Tarihi: 6.11.1997
3- Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri: 6.5.1996 - 5.11.1997	
4- Projenin Adı: Enzim İnhibitörü Özelliği Gösteren α -Metil Tryptophan'ın Sentezi	
5- Proje Yürütücüsü ve Yardımcı Araştırmacılar: Prof.Dr. Ghangir Tanyeli	
6- Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi: Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü 06531 Ankara	
7- Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi:	
8- Öz (Abstract): Hedef madde olarak seçilen α -metil tryptophan'ın sentezinde, yapılan retro analizlere bağlı olarak anahtar yapı (2-furil)metil etilen oksit'in eldesi yapılmıştır. Bu anahtar yapının sentezi üzerinde çok yoğun durulmuş ve çeşitli alternatif yollar denenmiştir. Yüksek verimle bu yapı elde edilmiştir. Sonraki aşamada, ana iskelet oluşturmak için, indol halkası ile tepkimeye sokulmuştur. Oluşan hidroksi yapı, literatürde çok iyi bilinen Mitsunobu tepkimesi ile benzer asit yapıya çevrilmiştir. Bu yapının LiAlH ₄ ile indirgenmesi α -metil amino asit yapının korunmuş halini oluşturmuştur. Son basamakta, karboksilik asit fonksiyonuna eşdeğer furan halkası ozonlanarak karboksilik asite dönüştürülmüştür. Böylece hedef madde çok kısa yolla ve yüksek verimle elde edilmiştir. Bu yöntemin diğer α -metil amino asit sentezlerinde de kullanılabilir olması bir diğer önemli noktadır. Çalışmalar sırasında elde edilen maddelerin tanımlanmaları, IR ve NMR yöntemleriyle yapılmıştır. Bunlardan bilinen yapılar literatür değerleri ile karşılaştırılmıştır.	
Anahtar Kelimeler : α -Metil amino asitler, α -Metil Tryptophan, (2-Furil) Metil Etilen Oksit.	
Anahtar Kelimeler:	
9- Proje ile ilgili Yayın/Tebliğlerle ilgili Bilgiler 1) Synthetic communications, 1997, 27(19), 3471-3476. 2) Acta Crystallographica (C), 1997, C53, 1998-1999 3) Enantiomer, 1998, Basımda	
10- Bilim Dalı: Doçentlik B. Dalı Kodu: 405.02.00 ISIC Kodu: Uzmanlık Alanı Kodu: 405.02.01	
11- Dağıtım (*) : <input type="checkbox"/> Sınırlı <input type="checkbox"/> Sınırsız	
12- Raporun Gizlilik Durumu : <input type="checkbox"/> Gizli <input checked="" type="checkbox"/> Gizli Değil	

*Projenizin Sonuç Raporunun ulaştırılmasını istediğiniz kurum ve kuruluşları ayrıca belirtiniz