

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DİSÜBSTİTÜE-DİHİDRO-[1,3]-OKSAZİN
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ**

Kimyager Adem KÖYCÜ

**FBE Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında
Hazırlanan**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Zühal TURGUT (YTÜ)

İSTANBUL, 2006

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÇİZELGE LİSTESİ	vii
ÖNSÖZ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. 1,3-OKSAZİN BİLEŞİKLERİ	1
1.1 Giriş	1
1.2 Adlandırılması	2
1.2.1 Birleşmiş Sistemlerin Adlandırılması	3
1.3 Elde Edilme Reaksiyonları	5
1.3.1 Tetrahidro-1,3-oksazinler	5
1.3.1.1 Halkalaşma Metodları	5
1.3.1.1.1 Aldehid veya Ketonlar ile 3-Aminopropanollerin Halkalaşması	6
1.3.1.1.2 Formaldehid, Primer Amin ve Nitroparafınlerin Halkalaşması	8
1.3.1.1.3 Formaldehid, Primer Amin ve İzobütanal'ın Halkalaşması	10
1.3.1.1.4 Formaldehid, Amonyum Klorür ve Alkenlerin Halkalaşması	11
1.3.1.2 Hidrojenasyon veya Doymamış 1,3-Oksazinlerin Çifte Bağına Diğer Katılmalar	11
1.3.2 5,6-Dihidro-4H-1,3-oksazinler	12
1.3.2.1 Halkalaşma Metodları	12
1.3.2.1.1 3-Halopropil Aminler ile Halkalaşma	12
1.3.2.1.2 3-Aminopropanol Esterlerinin Halkalaşması	12
1.3.2.1.3 Nitriller ile Halkalaşma	13
1.3.2.1.4 Alkenler ile N-açiliminlerin Halkalaşması	14
1.3.2.1.5 Diğer Halkalaşma Metodları	14
1.3.2.2 Halka Genişlemesi	16
1.3.3 3,4-Dihidro-2H-1,3-oksazinler	16
1.3.4 2,3-Dihidro-6H-1,3-oksazinler	17
1.3.5 4H-1,3-oksazinler	17
1.3.5.1 Halkalaşma Metodları	17
1.3.5.1.1 Amidlerin Halkalaşması	18
1.3.5.1.2 Asetilenik Bileşikler ile Amidlerin Halkalaşması	19
1.3.5.1.3 Nitriller ile β -Kloroketonların Halkalaşması	20
1.3.5.2 Proton Eliminasyonu ile Katılma	20
1.3.6 2H-1,3-oksazinler	20
1.3.7 2H-1,3-benzoksazinler	21
1.3.8 4H-1,3-benzoksazinler	24
1.4 Kimyasal ve Spektroskopik Özellikleri	25

1.4.1	Genel Bilgi.....	25
1.4.1.1	Tetrahidro-1,3-oksazinler.....	25
1.4.1.1.1	Aldehidlerin Sentezi.....	26
1.4.1.1.2	Ketonların Sentezi.....	29
1.4.1.1.3	Arilazo Bileşiklerinin Sentezi.....	30
1.4.1.1.4	Amino Alkollerin Sentezi.....	31
1.4.1.2	5,6-Dihidro-4H-1,3-oksazinler.....	31
1.4.1.2.1	Hidroliz.....	32
1.4.1.2.2	Termoliz.....	34
1.4.1.2.3	Katılma.....	34
1.4.1.3	4H-1,3-oksazinler.....	34
1.4.1.4	2H-1,3-benzoksazinler.....	34
1.4.2	Spektroskopik Özellikleri.....	35
1.4.3	Konformasyon.....	36
1.4.4	1,3-Oksazinlerin Halka-Zincir Tautomerisi.....	38
1.5	Biyolojik ve Endüstriyel Özellikleri.....	39
2.	MATERYAL ve YÖNTEM.....	43
2.1	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	43
2.2	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler.....	44
2.3	Susuz Metil Alkolün Hazırlanması.....	44
2.4	%25 Metanolik Amonyak Çözeltilisinin Hazırlanması.....	44
3.	DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR.....	45
3.1	Genel Bilgi.....	45
3.2	Başlangıç Maddelerinin Özellikleri ve Spektroskopik Analiz Verileri.....	46
3.2.1	2-Naftol.....	46
3.2.1.1	Özellikleri.....	46
3.2.1.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	46
3.2.2	3,4-Dimetoksibenzaldehid.....	49
3.2.2.1	Özellikleri.....	49
3.2.2.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	49
3.2.3	3,4,5-Trimetoksibenzaldehid.....	52
3.2.3.1	Özellikleri.....	52
3.2.3.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	52
3.2.4	3-Hidroksibenzaldehid.....	55
3.2.4.1	Özellikleri.....	55
3.2.4.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	55
3.2.5	3-Fenoksibenzaldehid.....	58
3.2.5.1	Özellikleri.....	58
3.2.5.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	58
3.2.6	2-Klorobenzaldehid.....	61
3.2.6.1	Özellikleri.....	61
3.2.6.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	61
3.2.7	Piridin-3-karbaldehid.....	64
3.2.7.1	Özellikleri.....	64
3.2.7.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	64
3.3	1,3-Di(3,4-dimetoksifenil)-2,3-dihidro-1H-naft[1,2-e][1,3]oksazin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 1, C ₂₈ H ₂₇ NO ₅).....	68
3.3.1	Bileşik 1'in Özellikleri.....	69

3.3.2	Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri	69
3.4	1,3-Di(3,4,5-trimetoksifenil)-2,3-dihidro-1H-naft[1,2-e][1,3]oksazin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 2, $C_{30}H_{31}NO_7$)	73
3.4.1	Bileşik 2'nin Özellikleri	74
3.4.2	Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri	74
3.5	1,3-Di(3-hidroksifenil)-2,3-dihidro-1H-naft[1,2-e][1,3]oksazin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 3, $C_{24}H_{19}NO_3$)	78
3.5.1	Bileşik 3'ün Özellikleri	79
3.5.2	Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri	79
3.6	1,3-Di(3-fenoksifenil)-2,3-dihidro-1H-naft[1,2-e][1,3]oksazin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 4, $C_{36}H_{27}NO_3$)	83
3.6.1	Bileşik 4'ün Özellikleri	84
3.6.2	Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri	84
3.7	1,3-Di(2-klorofenil)-2,3-dihidro-1H-naft[1,2-e][1,3]oksazin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 5, $C_{24}H_{17}NOCl_2$)	88
3.7.1	Bileşik 5'in Özellikleri	89
3.7.2	Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri	89
3.8	1,3-Di(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-naft[1,2-e][1,3]oksazin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 6, $C_{22}H_{17}N_3O$)	92
3.8.1	Bileşik 6'nın Özellikleri	93
3.8.2	Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri	93
4.	TARTIŞMA ve SONUÇ	96
	KAYNAKLAR	100
	ÖZGEÇMİŞ.....	104

KISALTMA LİSTESİ

DMSO	Dimetilsülfoksit
EA	Elementel Analiz
FTIR	Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
TMS	Tetrametilsilan
UV	Ultraviyole

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1	Oksazinomisin ve 1,3-oksazin-2,4-dion'un indolil türevinin moleküler formülleri	1
Şekil 1.2	Oksazin çeşitlerine verilen ilk isimler	2
Şekil 1.3	Tetrahidro-1,3-oksazin oluşturmak için halka kapanması metodları	5
Şekil 1.4	5,6-dihidro-4H-1,3-oksazinlerin biçimlendirilmesi için halka kapanma diyagramı	12
Şekil 1.5	4H-1,3-oksazinleri oluşturmak için halka kapanma diyagramı	17
Şekil 1.6	4H-1,3-oksazinleri oluşturmak için kullanılan b metodu	18
Şekil 1.7	4H-1,3-oksazinleri oluşturmak için kullanılan c metodu	18
Şekil 3.1	2-Naftol'ün IR spektrumu	47
Şekil 3.2	2-Naftol'ün ¹ H NMR spektrumu	48
Şekil 3.3	3,4-Dimetoksibenzaldehid'in IR spektrumu	50
Şekil 3.4	3,4-Dimetoksibenzaldehid'in ¹ H NMR spektrumu	51
Şekil 3.5	3,4,5-Trimetoksibenzaldehid'in IR spektrumu	53
Şekil 3.6	3,4,5-Trimetoksibenzaldehid'in ¹ H NMR spektrumu	54
Şekil 3.7	3-Hidroksibenzaldehid'in IR spektrumu	56
Şekil 3.8	3-Hidroksibenzaldehid'in ¹ H NMR spektrumu	57
Şekil 3.9	3-Fenoksibenzaldehid'in IR spektrumu	59
Şekil 3.10	3-Fenoksibenzaldehid'in ¹ H NMR spektrumu	60
Şekil 3.11	2-Klorobenzaldehid'in IR spektrumu	62
Şekil 3.12	2-Klorobenzaldehid'in ¹ H NMR spektrumu	63
Şekil 3.13	Piridin-3-karbaldehid'in IR spektrumu	65
Şekil 3.14	Piridin-3-karbaldehid'in ¹ H NMR spektrumu	66
Şekil 3.15	Elde edilen 1,3-diaril-2,3-dihidro-1H-naft-[1,2-e][1,3]oksazin bileşiklerinin genel gösterimi	67
Şekil 3.16	Bileşik 1'in IR spektrumu	70
Şekil 3.17	Bileşik 1'in ¹ H NMR spektrumu	71
Şekil 3.18	Bileşik 1'in ¹³ C NMR spektrumu	72
Şekil 3.19	Bileşik 2'nin IR spektrumu	75
Şekil 3.20	Bileşik 2'nin ¹ H NMR spektrumu	76
Şekil 3.21	Bileşik 2'nin ¹³ C NMR spektrumu	77
Şekil 3.22	Bileşik 3'ün IR spektrumu	80
Şekil 3.23	Bileşik 3'ün ¹ H NMR spektrumu	81
Şekil 3.24	Bileşik 3'ün ¹³ C NMR spektrumu	82
Şekil 3.25	Bileşik 4'ün IR spektrumu	85
Şekil 3.26	Bileşik 4'ün ¹ H NMR spektrumu	86
Şekil 3.27	Bileşik 4'ün ¹³ C NMR spektrumu	87
Şekil 3.28	Bileşik 5'in IR spektrumu	90
Şekil 3.29	Bileşik 5'in ¹ H NMR spektrumu	91
Şekil 3.30	Bileşik 6'nın IR spektrumu	94
Şekil 3.31	Bileşik 6'nın ¹ H NMR spektrumu	95
Şekil 4.1	Biyolojik aktivite gösteren bazı 1,3-oksazin bileşikleri	96
Şekil 4.2	1,3-Oksazin yapısındaki bileşiğin halka-zincir tautomerisi	97
Şekil 4.3	Naft-1,3-oksazin genel sentez reaksiyonu	97
Şekil 4.4	Naft-1,3-oksazin bileşiklerinin stereokimyası	99

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 1.1	Birleşmiş heterohalkalı sistemlerde örnekler	4
Çizelge 1.2	Propanın 1- ve 3- pozisyonlarındaki süstitüentleri	5
Çizelge 1.3	Gabriel'in amidlerin halkalaşması ile elde ettiği diğer 1,3-oksazin türevleri...	19
Çizelge 2.1	Kullanılan kimyasal maddeler	43
Çizelge 3.1	2-Naftol'ün çözünürlüğü.....	46
Çizelge 3.2	3,4-Dimetoksibenzaldehid'in çözünürlüğü.....	49
Çizelge 3.3	3,4,5-Trimetoksibenzaldehid'in çözünürlüğü.....	52
Çizelge 3.4	3-Hidroksibenzaldehid'in çözünürlüğü	55
Çizelge 3.5	Bileşik 1'in çözünürlüğü.....	69
Çizelge 3.6	Bileşik 2'nin çözünürlüğü.....	74
Çizelge 3.7	Bileşik 3'ün çözünürlüğü.....	79
Çizelge 3.8	Bileşik 4'ün çözünürlüğü.....	84
Çizelge 3.9	Bileşik 5'in çözünürlüğü.....	89
Çizelge 3.10	Bileşik 6'nın çözünürlüğü.....	93
Çizelge 4.1	Naft-1,3-oksazin genel sentez reaksiyonu ile elde edilen bileşikler	98

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın hazırlanmasının her aşamasında; üzerimden emeğini eksik etmeyen, büyük bir sabır, özveri ve titizlikle bana her konuda yardımcı olan, bilgi ve tecrübesiyle yolumu aydınlatan değerli hocam Doç. Dr. Zuhall TURGUT'a en samimi duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

Deneyler esnasında başlangıç maddelerinin teminini sağlayan, maddi ve manevi her türlü yardımını benden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Nüket ÖCAL'a ve desteğini her an yanımda hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Feray AYDOĞAN'a en içten dileklerle teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında bana her konuda yardımcı olan ve yakın ilgi gösteren birbirinden değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Çiğdem YOLAÇAN'a, Arş. Gör. Dr. Kadir TURHAN'a, Arş. Gör. Emine BAĞDATLI'ya, Arş. Gör. Cumali ÇELİK'e, Arş. Gör. Gökçe GÖKSU'ya, üzerimde emeği bulunan tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.

Öğrenimime başladığım ilk günden tez çalışmamı tamamlayana kadar geçen süre zarfında beni sürekli destekleyen ve her an yanımda olan aileme, bütün akraba ve dostlarıma sonsuz teşekkürler ederim.

ÖZET

Heterohalkalı bileşikler sınıfından olan 1,3-oksazinler üzerine yapılmış olan bütün çalışmalar; biyolojik aktiviteye sahip olduklarını, endüstride deterjan, antikorozyon kimyasalları, boyar madde, antioksidant ve polimerizasyon önleyici olarak kullanıldıklarını göstermektedir. Ayrıca bu bileşikler N-süstitüe amino alkoller veya azot-köprülü heterohalkalı sistemlerin sentezlerinde araürün olarak kullanılabilirler ve karbon transfer reaksiyanlarında aldehid kaynağı görevini üstlenirler.

İlgili literatür taramaları yapıldıktan sonra oluşturulan bu çalışmada, 2-naftol ile çeşitli aromatik aldehidlerin susuz metanolik amonyak çözeltisi varlığında halka kapanma reaksiyonlarının gerçekleştirilmesine çalışılmış ve naft-1,3-oksazin türevleri elde edilmiştir.

Sentezlenmiş olan yeni bileşiklerin yapıları IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrofotometrik yöntemlerinden yararlanılarak aydınlatılmış ve elementel analiz sonuçlarıyla kesinlik kazandırılmıştır.

Anahtar kelimeler: Biyolojik aktivite, halka kapanma reaksiyonları, aromatik aldehidler, naft-1,3-oksazinler.

ABSTRACT

All the investigations on 1,3-oxazines which belong to heterocyclic compounds class have shown that they have biological activities, and they are used as detergent, anticorrosion chemicals, dyestuff, antioxidant and polymerization inhibitor in industry. In addition, they can be used as intermediates in the synthesis of N-substituted amino alcohols or nitrogen-bridged heterocyclic systems and they serve as aldehyde sources in carbon transfer reactions.

Cyclization reactions have been realized by using 2-naphthol and various substituted aromatic aldehydes in the presence of dry methanolic ammonia and naphth-1,3-oxazine derivatives have been obtained after detailed literature survey.

The structures of the obtained new compounds have been clarified by their FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR and confirmed with elemental analysis results.

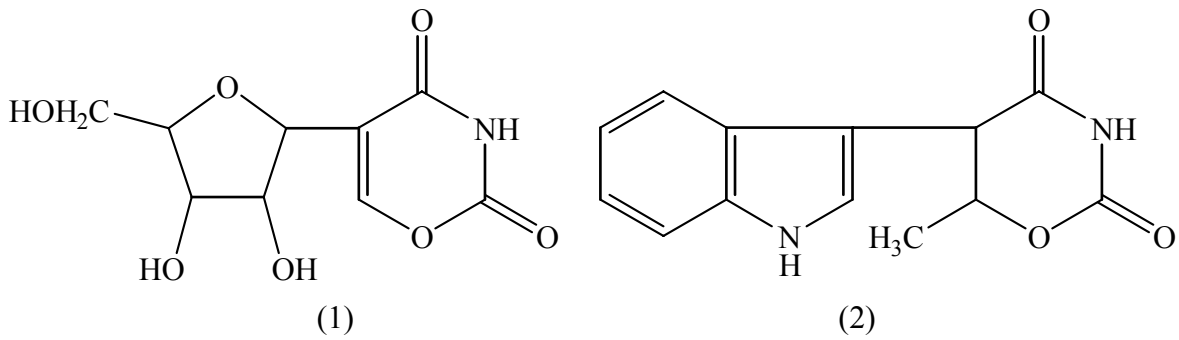
Keywords: Biological activity, ring-closure reactions, aromatic aldehydes, naphth-1,3-oxazines.

1. 1,3-OKSAZİN BİLEŞİKLERİ

1.1 Giriş

Heterohalkalı bileşikler sınıfından olan oksazinler birçok önemli boya, tıbbi madde ve böcek ilacında bulunmaktadır. Çoğu zaman oksazinler, benzen halkası gibi halkaların kendisine kaynaşmasıyla oluşmuş polihalkalar halinde bulunmaktadır.

Geçen yüzyılın sonlarında 1,3-oksazinlere olan ilginin sebebi; tetrahidro-1,3-oksazinlerin biyolojik aktivitesinin saptanmasına, 5,6-dihidro-4H-1,3-oksazinlerin sentetik faydasına ve oksazinomisin (1) gibi bazı antibiyotiklerin 1,3-oksazin halkası içerdiğinin keşfine dayandırılmaktadır. Bu ilginin diğer sebebi de, antibiyotik İndolmisin'in (*Streptomises albus*'tan) asit indirgenmesinde 1,3-oksazin-2,4-dion'un (2) bir indolil türevini sağlamasıdır (Katritzky vd., 1978).



Şekil 1.1 Oksazinomisin ve 1,3-oksazin-2,4-dion'un indolil türevinin moleküler formülleri

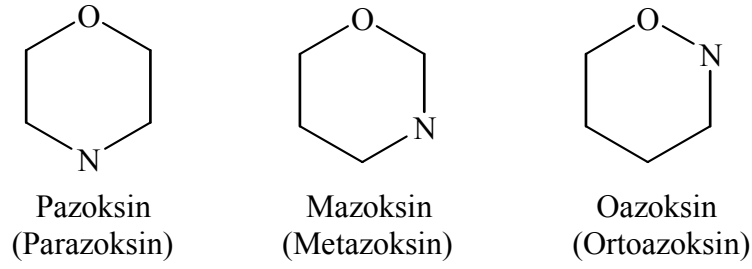
Doğal olarak oluşan bazı glukozinatların enzimatik hidrolizinin ürünü olarak meydana gelen isosiyanatlar kendiliğinden ya da uygun baz varlığında kolayca tetrahidro-1,3-oksazin-2-tiyonlara halka kapanması sonucu dönüşmektedirler.

1,3-oksazinler ilginç reaktivite göstermektedirler. Bu nedenle, 1,3-oksazin türevlerinin (benzo-1,3-oksazin türevleri de dahil) kemoterapik madde olarak kullanılması önerilmiştir (Urbanski vd., 1960).

Karrer (1925), 1,3-oksazin iskeletinin proteinlerde polipeptidlere dönüşüm sırasında oluşturulduğunu düşünmüştür. Fodor (1955) ve Fieser (1952), açıl grubunun N→O stereospesifik göçünü ve tropin alkoloidlerde bir araürün olarak 1,3-oksazin halkası oluşumu üzerinden tersine göçü açıklamıştır (Katritzky vd., 1963).

Widman (1888) bir oksazin ya da bir azoksazin'i; bir azot, bir oksijen ve dört karbon

atomunun sekiz tane bağ ile birbirine birleştirildiği altı üyeli bir halka yapılı bileşik olarak tanımlamayı tercih etmiş ve aşağıdaki mümkün olan üç yapıyı tasarlamıştır (Şekil 1.2).



Şekil 1.2 Oksazin çeşitlerine verilen ilk isimler

Günümüzde yapılar aşağıdaki gibi saptanmıştır.



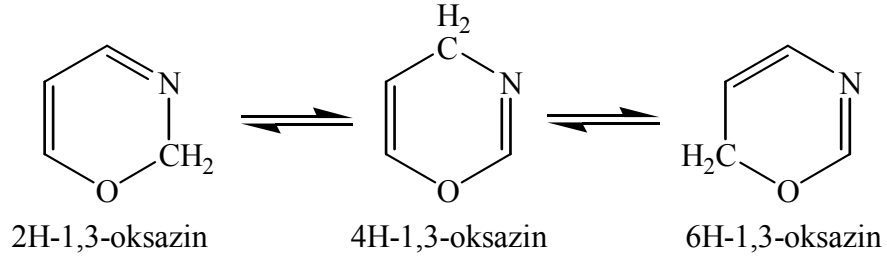
(1.1)

1.2 Adlandırılması

Altı üyeli halka yapısına sahip olan oksazin bileşikler oksijen atomu taşıdığı için “oksa-”, azot atomu taşıdığı için “aza-” önekini içerir. Daha fazla elektronegatif olan elementin öneki daha önce yazılır. Maksimum doymamışlık varsa, bunların sonuna “-in” eki getirilir. Birleştirilirken iki sesli harf yan yana geliyorsa, birincisi atılır. Sonuç olarak “oksazin” ismi oluşur.

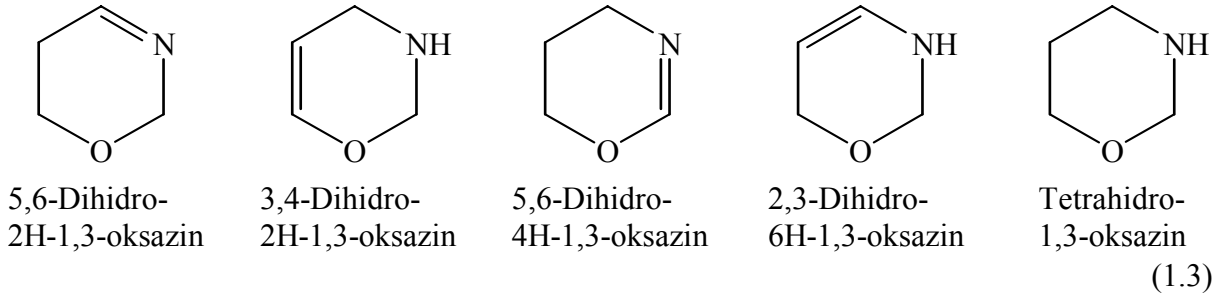
Oksijen; azottan daha elektronegatif olduğu için numaralandırma oksijenden başlayıp azota doğru devam eder. “1” numarada oksijen, “3” numarada azot olduğundan “1,3-oksazin” şeklinde adlandırılır.

Maksimum doymamışlığı olan halkalarda eğer çifte bağların yeri birden fazla şekilde gösterilebiliyorsa, bunların yerleri çifte bağ ile bağlanmamış C veya N atomlarının tanımlanması ile belirlenir. Yani bir ekstra H taşıyan bu C veya N atomu “1H, 2H, 4H,...” gibi gösterilir. H’in önündeki sayı ekstra H’i taşıyan atomun (C veya N) halkadaki numarasını belirtmek için kullanılır.



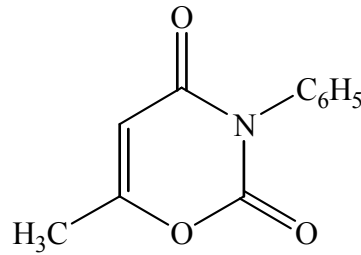
(1.2)

Kısmen doymuş halkalarda H atomlarının yerleri “1,2-dihidro-, 1,4-dihidro-...” şeklinde belirtilerek çifte bağ veya bağların yerleri tanımlanmaktadır. Tamamen doymuş halka “tetrahidro-1,3-oksazin”dir.



(1.3)

Eğer halkada, örneğin bir karbonil grubu halka üyesi olarak bulunuyorsa, bu grubun yerini belirtmek için C atomunun numarası yazılır ve “-on” son eki eklenir. Halkada $>C=S$ grubu bulunuyorsa “-tanyon” ve $>C=N-H$ grubu bulunuyorsa “-onimin” son ekleri kullanılır.



3-Fenil-6-metil-3,4-dihidro-2H-1,3-oksazin-2,4-dion

(1.4)

1.2.1 Birleşmiş Sistemlerin Adlandırılması

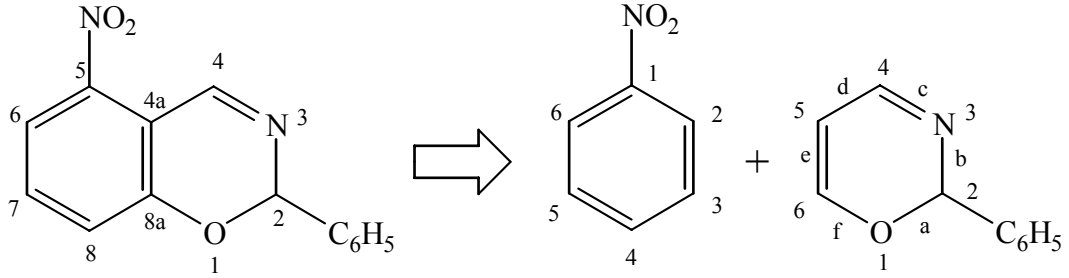
Birleşmiş poli heterohalkalı sistemlerde, eğer heterohalkalı kısmın özel ismi var ise, tercihen bunlar kullanılır. Gerektiğinde sistematik adlandırmadan da yararlanılır. Heterohalka, yapının esas bileşenini oluşturmaktadır. Adlandırma yapılırken büyük sistem, esas bileşeni oluşturmakta ve kelime kökünü meydana getirmektedir. Geriye kalan halkalar ise yapıyı türetmek üzere örnek olarak kullanılırlar.

Esas bileşen halkasını oluşturan bağlar a, b, c,... şeklinde; ikinci bileşen ise normal numaralandırma olan 1, 2, 3,... şeklinde işaretlenerek belirlenirler. İkinci bileşen halkasını oluşturan atomlar da normal düzende numaralandırılır. Halkaların birleşme yüzleri bu işaretlemelerden yararlanılarak belirtilir ve önek ile kelime kökü arasında köşeli parantez içinde yazılır.

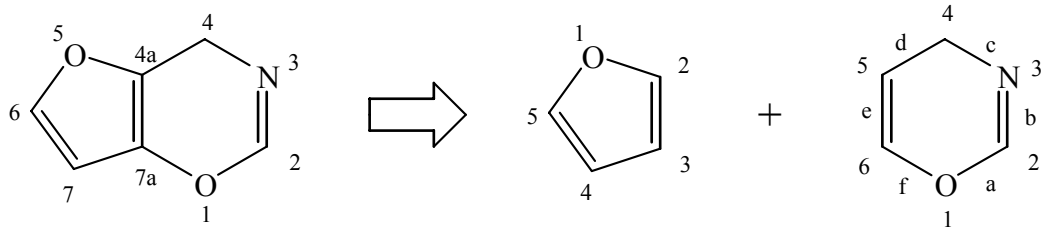
Çizelge 1.1 Birleşmiş heterohalkalı sistemlerde önekler

Heterohalkalı Sistem	Önek
Furan	Furo-
İmidazol	İmidazo-
Piridin	Pirido-
Tiyofen	Tiyeno-
Kinolin	Kino-
İzokinolin	İzokino-

Birleşmiş halka sistemlerinin tümünün numaralandırılırken; numaralandırmaya köprü başına yakın olan komşu atomdan ve heteroatomlar en küçük numarayı alacak şekilde yapılır. Eğer yapıda ekstra H'ler var ise, bunlar polihalkalı bileşiklerde olduğu gibi belirtilmelidirler.



2-Fenil-5-nitro-2H-benz[2,3-e][1,3]oksazin



4H-furo[2,3-e][1,3]oksazin

1.3 Elde Edilme Reaksiyonları

1,3-Oksazin türevlerinin oluşma prensibi için genel bir kural önerilmiştir. Bunlar, 1,3-disüstitüe propan türevlerinden oluşturulabilir (Katritzky vd., 1963).



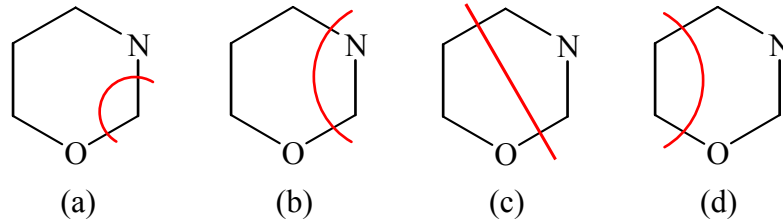
Çizelge 1.2 Propanın 1- ve 3- pozisyonlarındaki süstitüentleri

X	Y
NHR	OH, Cl, Br, OCOR', OCH=CH ₂ , COOR'
NHCOR	COOH
N ₃	OH
NH-CN	Br
N=C=NR	OH
OH	OH
OH	OCONH ₂
OC(:NH)R	Br

Bu bileşikler çeşitli halkalaşma reaktifleri ile tepkime verebilir.

1.3.1 Tetrahidro-1,3-oksazinler

1.3.1.1 Halkalaşma Metodları

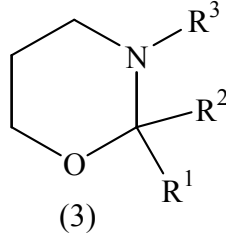


Şekil 1.3 Tetrahidro-1,3-oksazin oluşturmak için halka kapanması metodları

Tetrahidro-1,3-oksazin türevlerinin ana halka sentezleri Şekil 1.3'te özetlenmiştir (Schmidt, 1972). İki katılma metodu, hidrojenasyon veya doymamış 1,3-oksazinlere başka katılmalarla altı üyeli zincirin halkalaşmasını içermektedir.

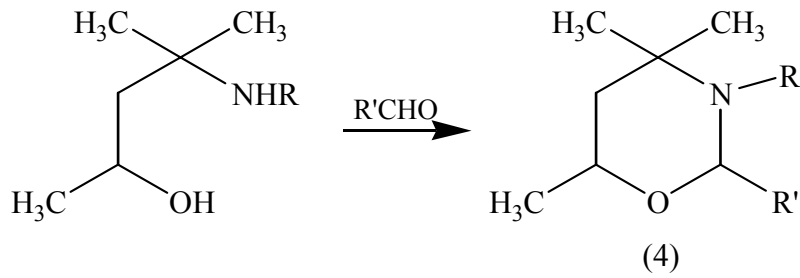
1.3.1.1.1 Aldehid veya Ketonlar ile 3-Aminopropanollerin Halkalaşması

Aldehidler ve ketonlar varlığında 3-aminopropanol türevlerinin geleneksel halka kapanması metoduyla tetrahidro-1,3-oksazinler (3) oluşmaktadır.



(1.6)

1,3-Oksazin türevlerinin oluşumu ilk önce Kohn (1904) tarafından belirtilmiştir. Bu, 3-aminopropan-1-ol türevlerinin aldehidler ile tetrahidro-1,3-oksazin türevlerine (4) halkalaşmasını içermektedir.

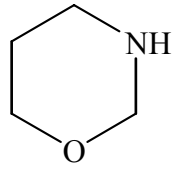


(1.7)

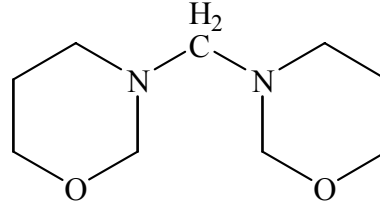
Alifatik, aromatik ya da heterohalkalı aldehidler, 2-pozisyonundaki uygun süstitüentler oluşturmuşlardır. Reaksiyon genellikle, içinde bir mineral asidin katalitik miktarının bulunduğu bir organik çözücünde yürütülmüştür. Reaksiyon sırasında oluşan su azeotropik destilasyonla ortamdan çıkarılmıştır.

3-Aminopropan-1-ol türevleri, sekonder amino ve hidroksil grupları içerdiğinden kolayca tepkime vermektedir. Reaksiyon az miktardaki potasyum hidroksid gibi alkali reaktifleri ile katalizlenebilir.

3-Aminopropan-1-ol'ün, formaldehid ile reaksiyonu sonucu tetrahidro-1,3-oksazin (5) oluşur, ama formaldehidin bir fazlası ile biçiklik bileşik (6) elde edilmiştir (Bergmann ve Kaluszyner, 1959).



(5)

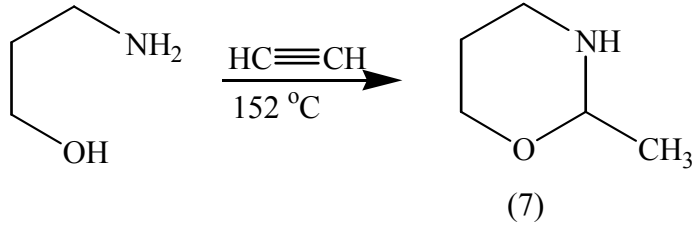


(6)

(1.8)

Schiff bazının oluşumu, 3-aminopropan-1-ol ile aldehid arasındaki reaksiyonun ilk basamağıdır. Tosil klorür gibi asid klorürlerin Schiff bazı üzerindeki etkisi tetrahidro-1,3-oksazinlerin N-açıl türevlerini oluşturmaktadır.

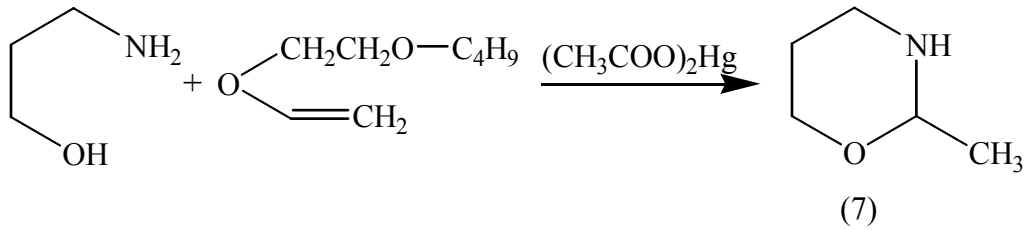
3-Aminopropan-1-ol'ün bir tetrahidro-1,3-oksazin türevine halkalaşmasının bir başka yolu da halkalaşma reaktifi olarak basınç altında asetilen kullanılmasıdır. Ürün (7), 3-aminopropan-1-ol ve asetaldehiden elde edilen ile aynıdır.



(7)

(1.9)

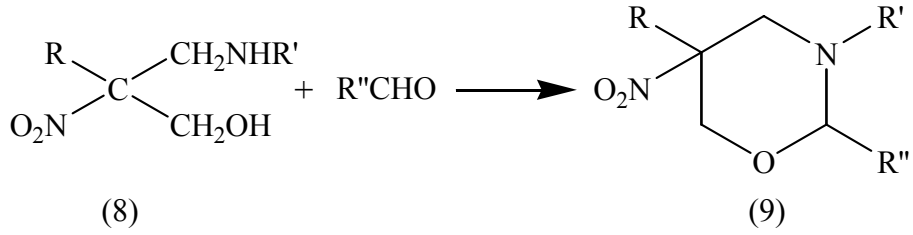
Ayrıca halkalaşma için civa tuzları varlığında, vinilbütoksietil eter kullanılabilir.



(7)

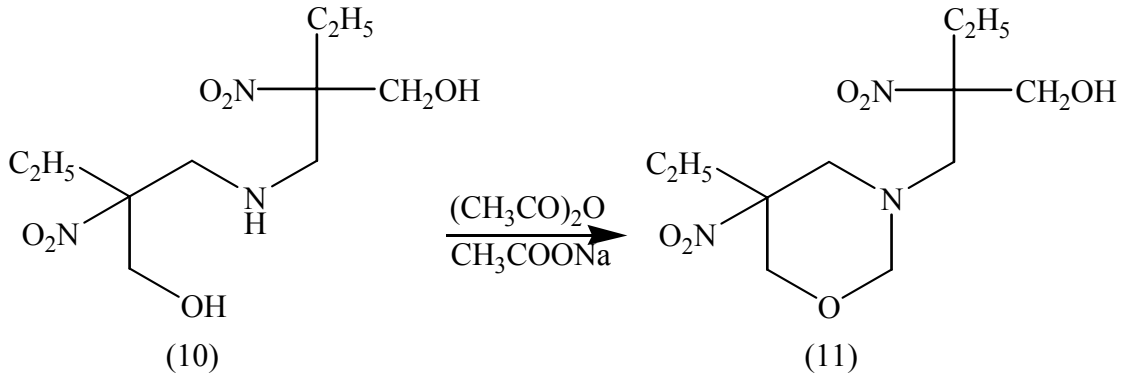
(1.10)

2-Alkil-2-nitro-3-aminopropan-1-ol (8) türevleri ile aldehidlerin reaksiyonundan 2-sübstitüe-5-nitrotetrahidro-1,3-oksazin türevleri (9) elde edilebilir. Çeşitli primer aminler kullanılarak farklı 3-sübstitüe-1,3-oksazinler hazırlanmıştır (Eckstein vd, 1961a).



(1.11)

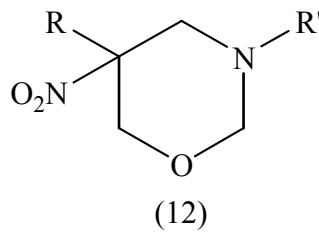
Bir 2-nitro-3-aminopropan-1-ol türevinin (10) asetillenmesi denendiğinde, en büyük eğilimin 1,3-oksazin türevinin (11) oluşması yönünde olduğu görülmüştür.



(1.12)

1.3.1.1.2 Formaldehid, Primer Amin ve Nitroparafinlerin Halkalaşması

Bu metod; özellikle 1,3-oksazin türevlerinin en kapsamlı olarak incelenmiş gruplarından birisi olan 5-nitrotetrahidro-1,3-oksazinlerin hazırlanmasında başarılı olmuştur. Bunlar ilk olarak, Hirst (1947) tarafından 1-nitropropan, susuz formaldehid ve amonyaktan, Senkus (1950) tarafından da nitroparafinler, formaldehid ve primer aminlerden hazırlanmıştır. (12) genel formülündeki birçok bileşik primer nitroparafinlerden son zamanlarda hazırlanmışlardır (Eckstein ve Urbanski, 1978).

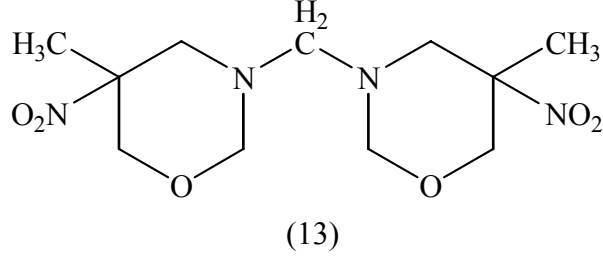


(1.13)

Bu reaksiyonda, nitroetandan 1-nitro-n-hekzadekana kadar nitroparafinler kullanıldığında, (12) formülündeki R süstitüenti CH_3 'ten $\text{C}_{15}\text{H}_{31}$ 'e değişmektedir. Nitrometan ile başlamak

R = CH₂OH veya H'i vermektedir.

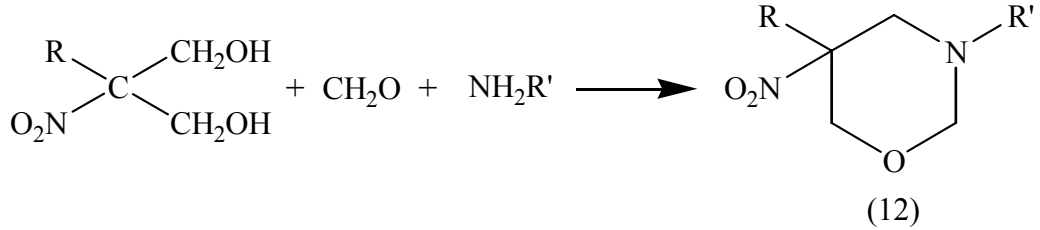
R' süstitüenti reaksiyonda kullanılan amine (R' NH₂) bağlıdır. Amonyak kullanıldığında nitroetandan bir biçiklik ürün (13) oluşmaktadır.



(1.14)

1-Nitropropan ve formaldehid, amonyak varlığında (12) genel yapısında iki ürün vermiştir: İlk üründe R = C₂H₅, R' = H; ikinci üründe ise R = C₂H₅, R' = CH₂C(NO₂)(C₂H₅)CH₂OH (11)'dir. Daha yüksek 1-nitroparafınler, formaldehid ve amonyak ile sadece bir ürün (12) (R' = H) oluşturmuştur.

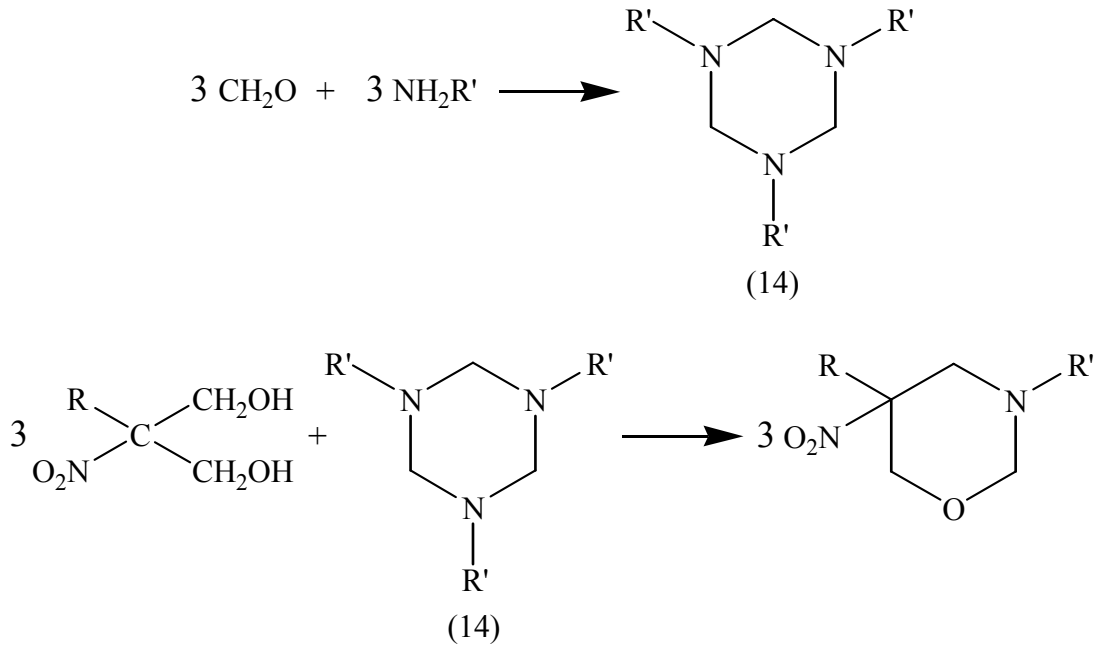
5-Nitrotetrahidro-1,3-oksazin türevlerinin en basit hazırlanma metodu, 2-alkil-2-nitropropan-1,3-diol'ün formaldehid ve amonyak (veya primer aminler) ile ısıtılmasını içermektedir.



(1.15)

R = CH₂OH olduğunda, reaksiyon sadece primer aminlerle başarılmıştır. Amonyak ile sadece reçineli ürünler oluşturulmuştur.

Reaksiyon süreci, formaldehid ve aminden bir s-triazin türevinin (14) oluşumunu gerektirmektedir. Ürün (14), 2-nitropropan-1,3-diol ile reaksiyon verdiğinde, formaldehid ve aminin bir kökü gibi davranmaktadır.

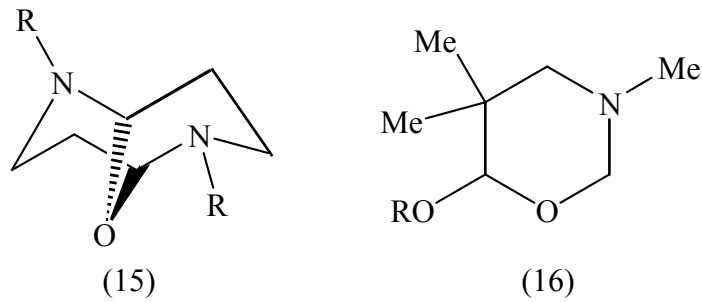


(1.16)

Halkalaşma reaktifi olarak amonyak ve formaldehid kullanmak; aralarında hızlı bir reaksiyonla ürün olarak 2-nitro-1,3-propandiol ile ilave bir kompleks veren heksametilentetramin oluşturmaktadır. Bu yapılar hidrojen bağı ile bağlıdır. Heksametilentetramin, nispeten yavaş bir reaksiyonda tetrahydro-1,3-oksazine biçimlenmede formaldehid ve amonyağın kaynağı gibi davranmaktadır.

1.3.1.1.3 Formaldehid, Primer Amin ve İzobütanal'in Halkalaşması

Mannich ve Wieder (1932), izobütanal'i, formaldehid ve daha düşük molekül ağırlıklı primer aminlerle, iki kaynaşmış 1,3-oksazin halka yapılı biçiklik bileşikler (15) vermek için reaksiyona sokmuştur. Johnson (1975) reaksiyon şartlarını değiştirmiş ve izobütanal'in iki molekül formaldehid ve metilamin hidroklorür ile bir alkol (ROH) ve bir asid varlığında yüksek verimle bileşik 16'yı elde etmiştir.

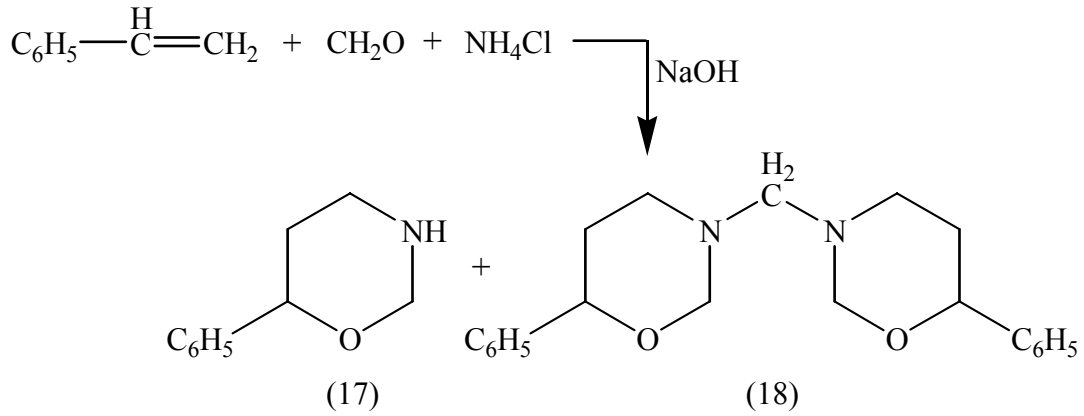


(1.17)

1.3.1.1.4 Formaldehid, Amonyum Klorür ve Alkenlerin Halkalaşması

Bu metod; olefinlerin formaldehid ve amonyum klorür ile reaksiyonundan ibarettir (Quelat ve Touzin, 1968).

Tetrahidro-1,3-oksazin türevlerinin (17 ve 18) bir diğer hazırlanma metodu; formaldehid ve amonyum klorür veya primer aminlerin hidroklorürleri ile olefinlerin reaksiyonunu içermektedir.

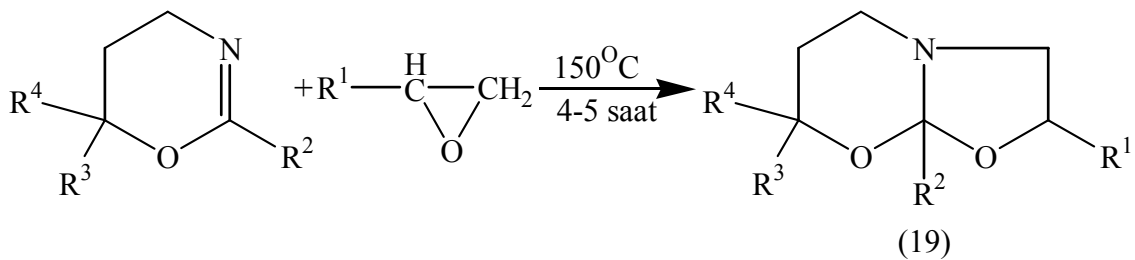


(1.18)

1.3.1.2 Hidrojenasyon veya Doymamış 1,3-Oksazinlerin Çifte Bağına Diğer Katılmalar

Sodyum borhidrür ile 5,6-dihidro-4H-1,3-oksazinler indirgenerek Meyers (1974) tarafından birçok tetrahidro-1,3-oksazin hazırlanmıştır. 5,6-Dihidro-1,3-oksazin-6-on'un katalitik hidrojenasyonu ile tetrahidro türevinin oluşturulması gerçekleştirilememiş, halka açılması meydana gelmiştir.

Dihidro-1,3-oksazinlerin çift bağına katılma, tetrahidro-1,3-oksazinlerin biçiklik türevlerini (19) oluşturabilmektedir.



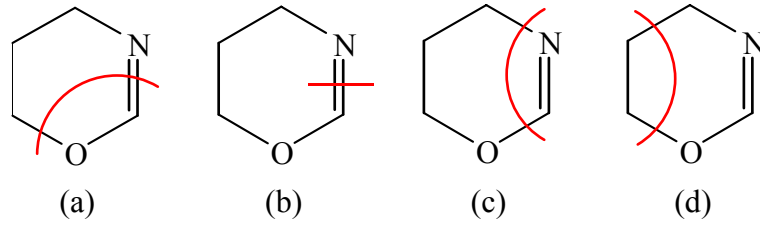
(1.19)

1.3.2 5,6-Dihidro-4H-1,3-oksazinler

5,6-Dihidro-4H-1,3-oksazinler üzerine ilgi; onların aldehid, keton ve karboksilik asitlerin sentezlerinde kullanılmasıyla epeyce artmıştır (Schmidt, 1972; Collington, 1973). Ayrıca bu bileşikler, Grignard reaktifi içeren reaksiyonlar için kullanışlı koruma gruplarıdır.

1.3.2.1 Halkalaşma Metodları

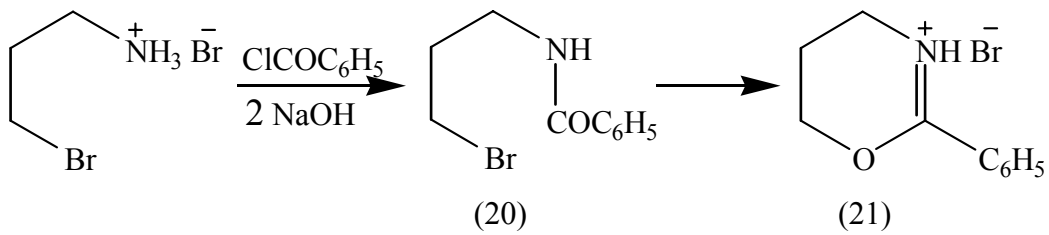
Schmidt (1972), 5,6-dihidro-4H-1,3-oksazinlerin mevcut sentezlerini dört genel halka kapanma metodu altında düzene koymuştur (Şekil 1.4).



Şekil 1.4 5,6-Dihidro-4H-1,3-oksazinlerin biçimlendirilmesi için halka kapanma diyagramı

1.3.2.1.1 3-Halopropil Aminler ile Halkalaşma

İlk olarak Gabriel ve Efeldt (1891) tarafından hazırlanmıştır. Reaksiyon; sodyum hidroksid varlığında, N-benzoyl- γ -bromopropil amin (20) araürünü üzerinden γ -bromopropil aminin benzoilasyonu ile bileşik 21'in oluşumunu içermektedir. Benzoil türevinin (20) halkalaşması; basit ısıtma ile, su içinde süspansiyonu halinde uzun süre tutma ile veya buhar destilasyonu ile meydana gelmektedir.

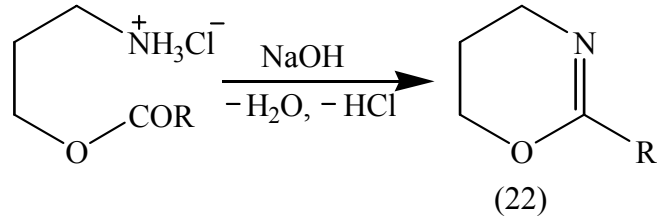


(1.20)

5,6-Dihidro-4H-1,3-oksazinin, 2-aril ve 2-alkil türevlerinin birkaçı benzer bir yol ile hazırlanmıştır. Benzer bir reaksiyon, N-(γ -kloropropil)-N'-alkil ve N'-aril ürelerin termal halkalaşmasını içermektedir.

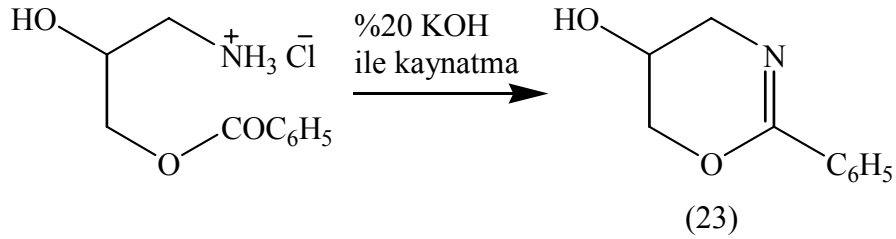
1.3.2.1.2 3-Aminopropanol Esterlerinin Halkalaşması

Bu metod; 3-aminopropanolün bir esterinin; alkali ile ya da bir karboksilik asid bileşiği ile muamele etmesi sonucu 1,3-oksazin türevinin (22) oluşumunu içermektedir.



(1.21)

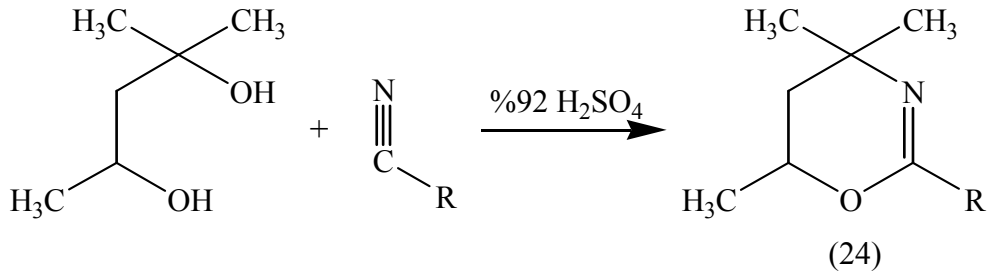
Aynı metod ile, 3-propanol aminin O-açıl türevlerinden, 2-fenil-5-hidroksi-5,6-Dihidro-4H-1,3-oksazin (23) oluşturulmuştur.



(1.22)

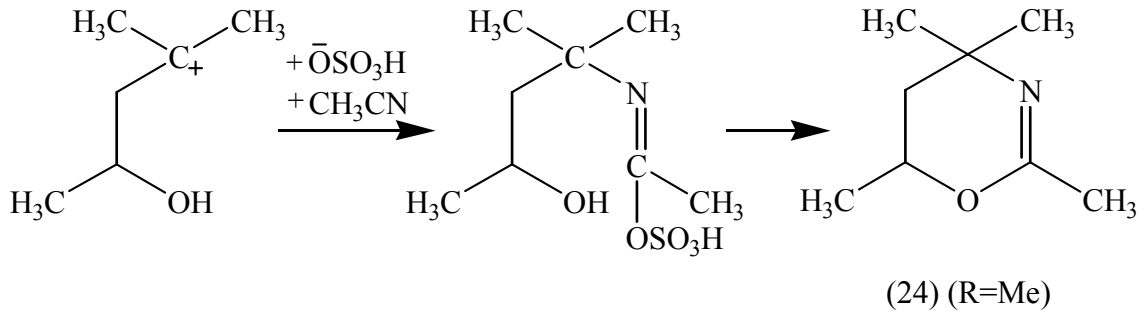
1.3.2.1.3 Nitriller ile Halkalaşma

1,3-propandiol ve onun türevleri, sülfürik asid varlığında nitriller ile tepkime vererek 5,6-dihidro-4H-1,3-oksazinleri (24) oluşturmuştur (Tillmanns ve Ritter, 1957).



(1.23)

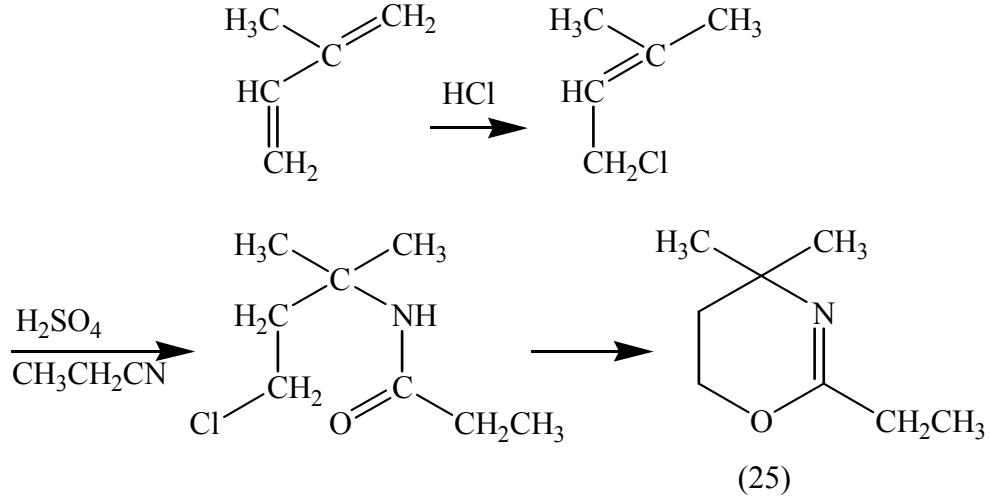
Bu reaksiyonun bir karbonyum iyonunun oluşumu yolu ile meydana geldiği ortaya atılmıştır.



(1.24)

Amidler de benzer şekilde reaksiyon vermektedirler (Eckstein ve Urbanski, 1963).

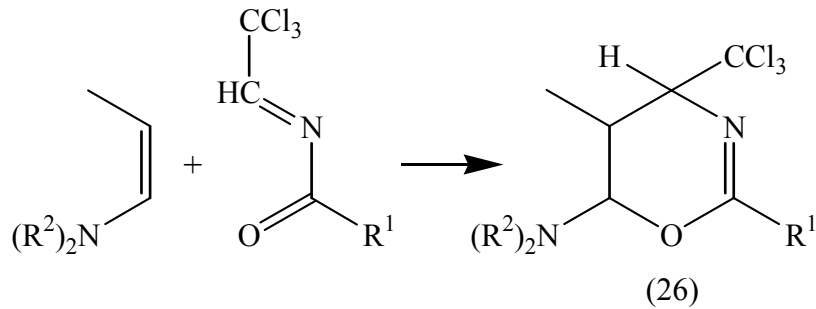
Meyers (1960), 5,6-dihidro-4H-1,3-oksazin türevlerinin (25) başka bir oluşum metodu olarak, asidik ortamda nitriller ile kloroolefinlerin reaksiyonunu bildirmiştir.



(1.25)

1.3.2.1.4 Alkenler ile N-açiliminlerin Halkalaşması

Bu metod, olefinlerle N-açiliminlerin Diels-Alder tipi katılmasını ispatlamaktadır. N-Açiliminler oldukça kararsız bileşiklerdir. Ama onlar elektrofilik karaktere sahiptirler ve enaminler gibi nükleofilik dienofillerle tepkime vererek ürün bileşik 26'yı oluştururlar.

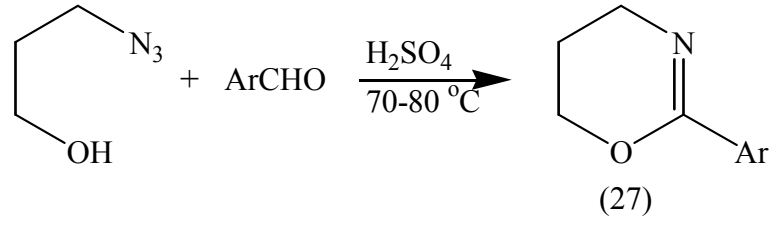


(1.26)

N-Açiliminler onların arttırılmış elektrofilliği ile basit olefinlere çiklokatalıma gerçekleştirmektedir.

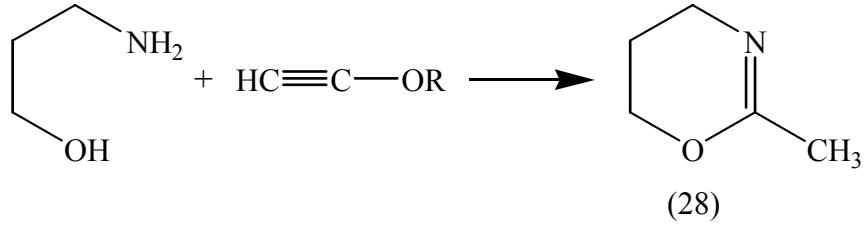
1.3.2.1.5 Diğer Halkalaşma Metodları

5,6-Dihidro-4H-1,3-oksazinin 2-aril türevlerinin (27) oluşma metodu, aromatik aldehydler ile 3-azidopropanol'ün reaksiyonunu içermektedir (Eckstein vd., 1962).



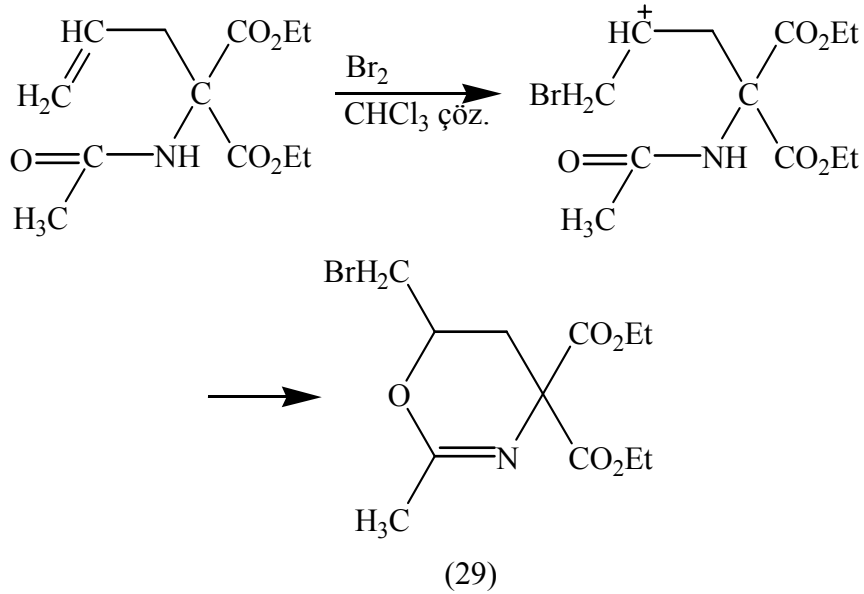
(1.27)

Birkaç reaktif, 3-propanol aminleri 5,6-dihidro-4H-1,3-oksazinlere halkalaştırır. Bunlar, asetilenik eterler (açıl grubunun bir kökü gibi davranırlar) (28), doymamış asidlerin esterleri, amidinlerin tuzları ve laktik asid esterleridir. Muhtemelen tepkime bir araürün laktamid oluşumu üzerinden gerçekleşmektedir.



(1.28)

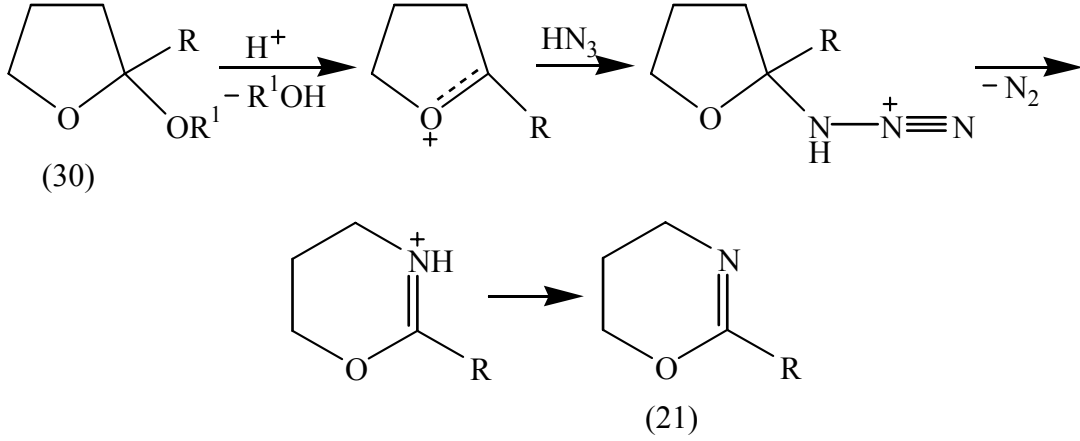
Bazı amidler, 5,6-dihidro-4H-1,3-oksazin türevlerini oluşturmak için halkalaşabilmektedir. Bileşik 29'un oluştuğu oldukça karmaşık olan bu reaksiyon; brom ile etil 2-allil-2-asetamidomalonat'ın muhtemelen araürün karbonyum iyonunun oluşumu ile yürümektedir.



(1.29)

1.3.2.2 Halka Genişlemesi

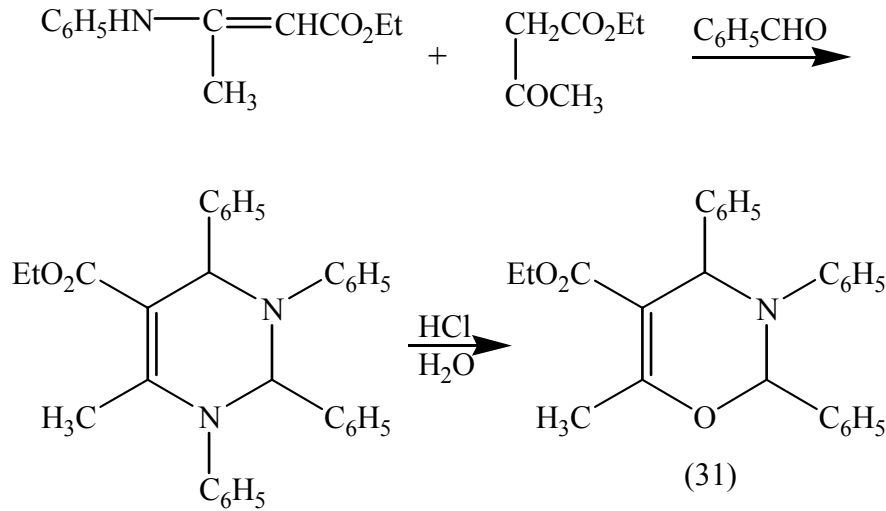
Son zamanlarda; bir hemiasetal'in (30) tetrahidrofuran halkası, bileşik 21'i elde etmek için hidrazoik asid'ten azot eklenmesiyle genişletilmiştir (Monneret vd., 1975). Bu metod bir 5,6-dihidro-4H-1,3-oksazin steroidinin oluşumu için kullanılmıştır.



(1.30)

1.3.3 3,4-Dihidro-2H-1,3-oksazinler

Bu sınıfın en bilinen türevi, etil β -anilinkrotonat, etil asetoasetat ve benzaldehiden hazırlanmıştır (Erickson, 1945). İlk olarak bir pirimidin türevi oluşturulmuş, daha sonra 3,4-dihidro-2H-1,3-oksazin türevini (31) oluşturmak için kısmi hidrolize uğratılmıştır.



(1.31)

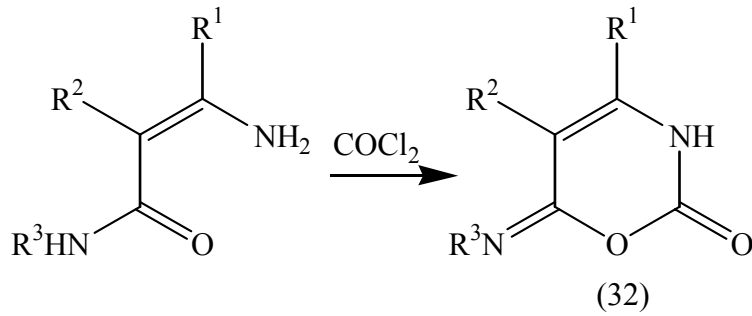
Eckstein ve Urbanski'nin (1963) tanımladığı metoda benzer bir metotla; 3,4-dihidro-2H-1,3-oksazinin yeni bir 2-spiro bileşiği, çikloheksanon ile fenilsianopirüvik esterin halkalaşmasından elde edilmiştir. Ayrıca bir 3,4-dihidro bileşiği, bir 5,6-dihidro bileşiğinin

oluşumunda ürün olarak bulunmuştur.

1.3.4 2,3-Dihidro-6H-1,3-oksazinler

Bu, 1,3-oksazin türevlerinin en az incelenmiş olan grubudur. Sadece okso türevleri bilinmektedir.

Bir β -aminokrotonamid'in fosgenle halkalaşması 2,3-dihidro-1,3-oksazinin bir 2-okso-6-imino bileşiğinin (32) oluşumuna sebep olmaktadır.



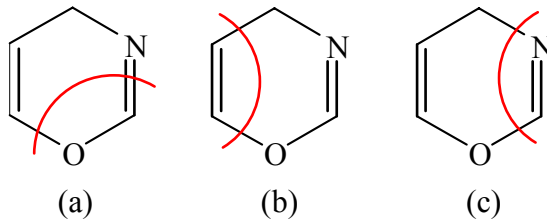
(1.32)

1.3.5 4H-1,3-oksazinler

Günümüzden önceki makalelerde; sadece 4H-1,3-oksazinlerin, iki çift bağ içeren bilinen 1,3-oksazin türevlerinden olduğu bilinmekteydi. Fakat geçen yüzyılın son çeyreğinde 2H-1,3- ve 6H-1,3-oksazinler tanımlanmıştır.

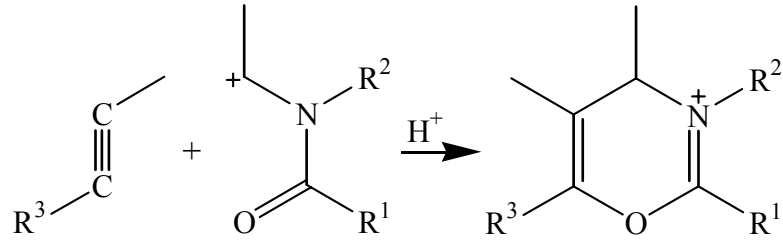
1.3.5.1 Halkalaşma Metodları

Schmidt (1972), iki çift bağ içeren 1,3-oksazinlerin eldesi için izlenecek sentetik yolları aşağıdaki gibi sınıflamıştır (Şekil 1.5).

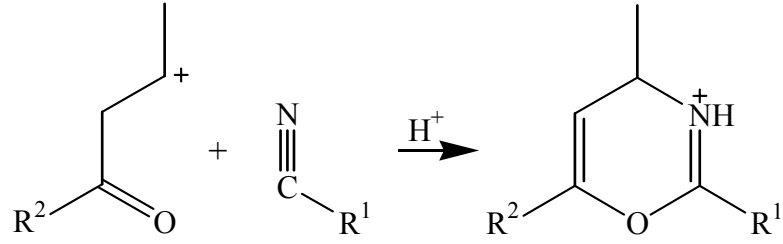


Şekil 1.5 4H-1,3-oksazinleri oluşturmak için halka kapanma diyagramı

Schmidt'ten önce, sadece a metodu literatürde tanımlanmıştır (Eckstein ve Urbanski, 1963). Aşağıda görüldüğü gibi b ve c metodlarının her ikisinde de, asetilenik bileşiklere ve nitrillere 1,4-polar sistemlerin katılması gerçekleşmektedir.



Şekil 1.6 4H-1,3-oksazinleri oluşturmak için kullanılan b metodu

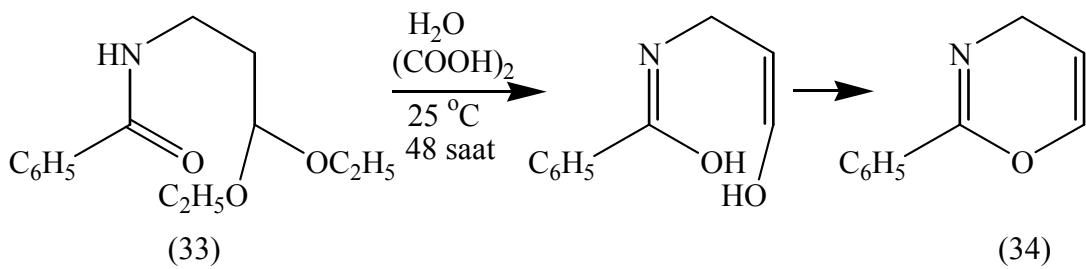


Şekil 1.7 4H-1,3-oksazinleri oluşturmak için kullanılan c metodu

1.3.5.1.1 Amidlerin Halkalaşması

4H-1,3-oksazinlerin en iyi bilinen oluşma metodu, β -amino ketonların açılasyonunu takip eden fosfor pentaklorür, fosforik ya da oksalik asid ile gerçekleştirilen halkalaşmadır (Schmidt, 1972).

Bu bileşiklerin hazırlanmasının genel metodu, ilk kez Wohl (1901) tarafından, γ -benzoilaminopropiyonaldehid'in dietil asetalı (33) ile oksalik asid'in sulu çözeltisinin tepkimesinden, 2-fenil-4H-1,3-oksazin (34) hazırlamak için kullanılmıştır.

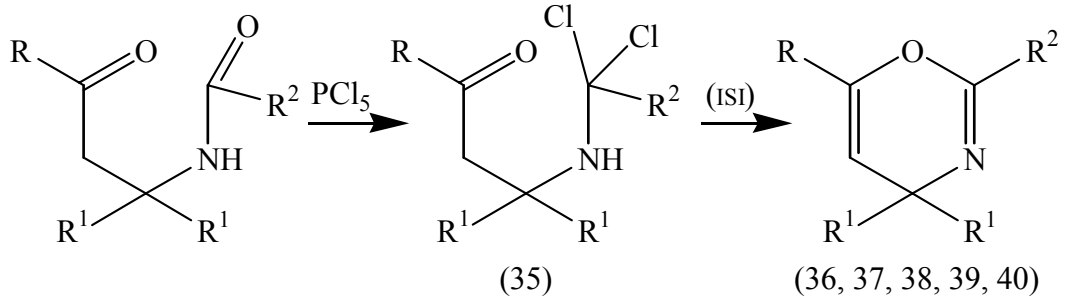


(1.33)

Önce alkollü amonyak ile amino türevine dönüştürülen sonra da benzoil klorür ile muamele edilerek oluşturulan β -kloropropiyonaldehidin dietil asetal bileşiğinden reaksiyonda kullanılacak olan amid (33) elde edilebilmektedir.

Gabriel (1915) benzer bir reaksiyonu fosfor pentaklorürü halkalaşma reaktifi olarak

kullanarak gerçekleştirebileceğini belirtmiştir. Gabriel'in (1910) belirttiği aşağıdaki metod, N-açıl- α -amino ketonlardan oksazollerin sentezi için gerçekleştirilen metoda benzemektedir.



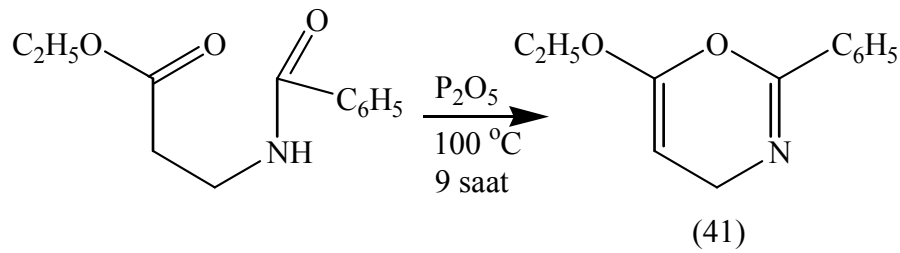
(1.34)

Çizelge 1.3 Gabriel'in amidlerin halkalaşması ile elde ettiği diğer 1,3-oksazin türevleri

Bileşik	R	R ¹	R ²
36	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅
37	C ₆ H ₅	H	CH ₃
38	CH ₃	H	C ₆ H ₅
39	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅
40	CH ₃	CH ₃	CH ₃

Bileşik 37'nin sentezinde diklorür (35) araürünü izole edilmiştir.

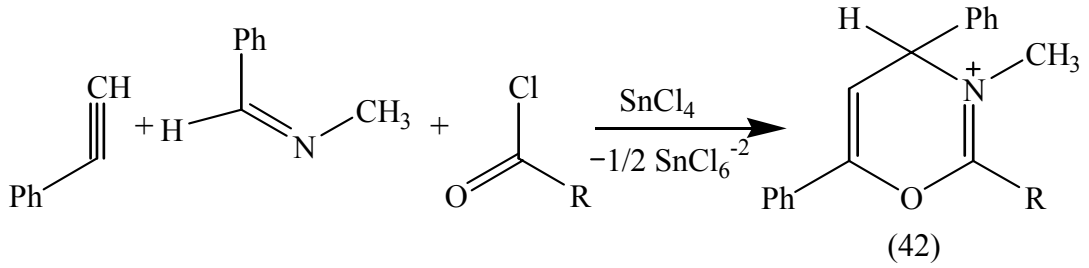
Karrer ve Miyamichi (1926) benzer bir metod kullanarak etil- β -benzamidopropiyonattan 6-etoksi-2-fenil-4H-1,3-oksazin (41) elde etmiştir.



(1.35)

1.3.5.1.2 Asetilenik Bileşikler ile Amidlerin Halkalaşması

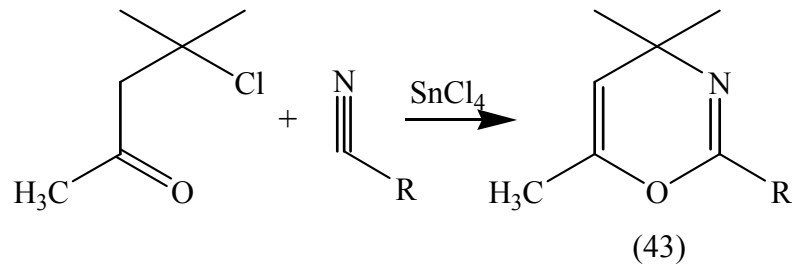
Orijinal metotta amidlerle tepkime vermesi için asetilenik bileşikler kullanılmıştır (Schmidt, 1972). Fakat değişiklik yapılarak amidin yerine SnCl₄ varlığında Schiff bazı ve açıl klorür konulmuş, %92 verimle stanniklorür (42) elde edilmiştir.



(1.36)

1.3.5.1.3 Nitriller ile β -Kloroketonların Halkalaşması

Bu metod β -kloroketonların nitrillerle tepkimesinden ibarettir (Lora-Tamayo vd., 1967).



(1.37)

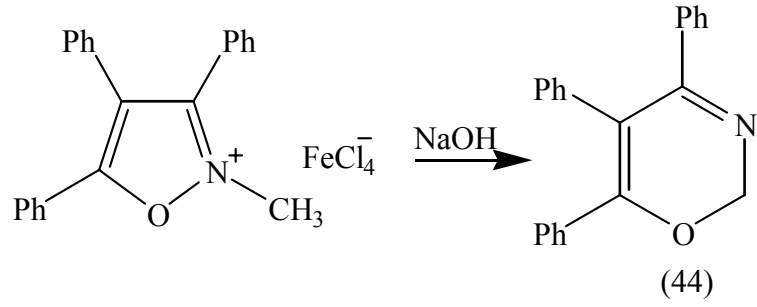
Ayrıca nitriller monosübstitüe malonil klorürlerle, bileşik 43'ün 6-kloro-4-okso türevlerini oluşturmak için reaksiyon verebilmektedir. Ayrıca 4H-1,3-oksazinin benzer türevleri; fosfor klorürler, tiyonil klorür ya da asetik anhidrid varlığında monosübstitüe malonik asitler ve aromatik amidlerden elde edilmiş olabilirler.

1.3.5.2 Proton Eliminasyonuyla Katılma

4-, 5- ve 6-pozisyonlarında aromatik sübtüentler bulunan 1,3-oksazinyum tuzlarının 6-pozisyonuna aktif CH bileşiklerinin katılmasıyla 4H-1,3-oksazin türevleri oluşturulabilmektedir.

1.3.6 2H-1,3-oksazinler

2H-1,3-oksazin halkası ilk olarak King ve Durst (1962) tarafından tanımlanmıştır. Onlar, Kohler ve Blatt'ın (1928) çalışmasını yeniden elden geçirmişler ve isoksazolyum tuzlarına alkalilerin etkisiyle oluşturulmuş “anhidro bileşiklerini” kurmuşlardır. Oluşan bileşikler 2H-1,3-oksazinlerdir (44).

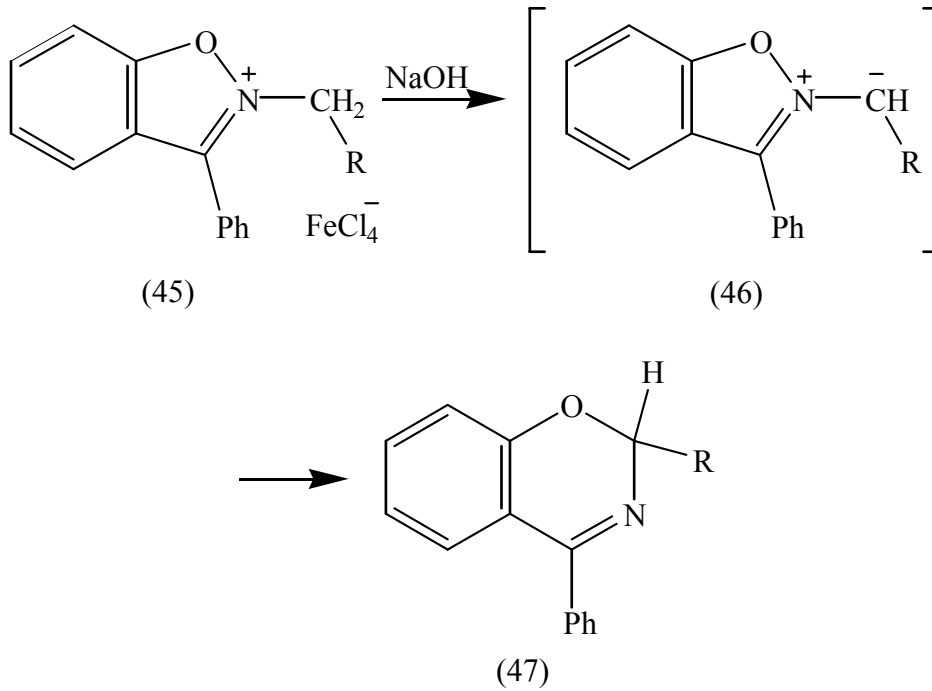


(1.38)

Aynı halka sistemi; triisopropil fosfit ile bir α -siyano- α -bromo esterden, kolayca 1,3-oksazine halkalaşan araürün N-fosforillenmiş ketenimin üzerinden elde edilmiştir.

1.3.7 2H-1,3-benzoksazinler

4-Fenil-2H-1,3-benzoksazin (47) (R=H) (e.n.=49-50 °C), sodyum hidroksid ile 2-metil-3-fenil-1,2-benzisoksazolyum tetrakloroferrat (45) (R=H)'ın muamelesi ile elde edilmiştir. Reaksiyon muhtemelen bir ilid araürünü (46) üzerinden yürümektedir (King ve Durst, 1962).

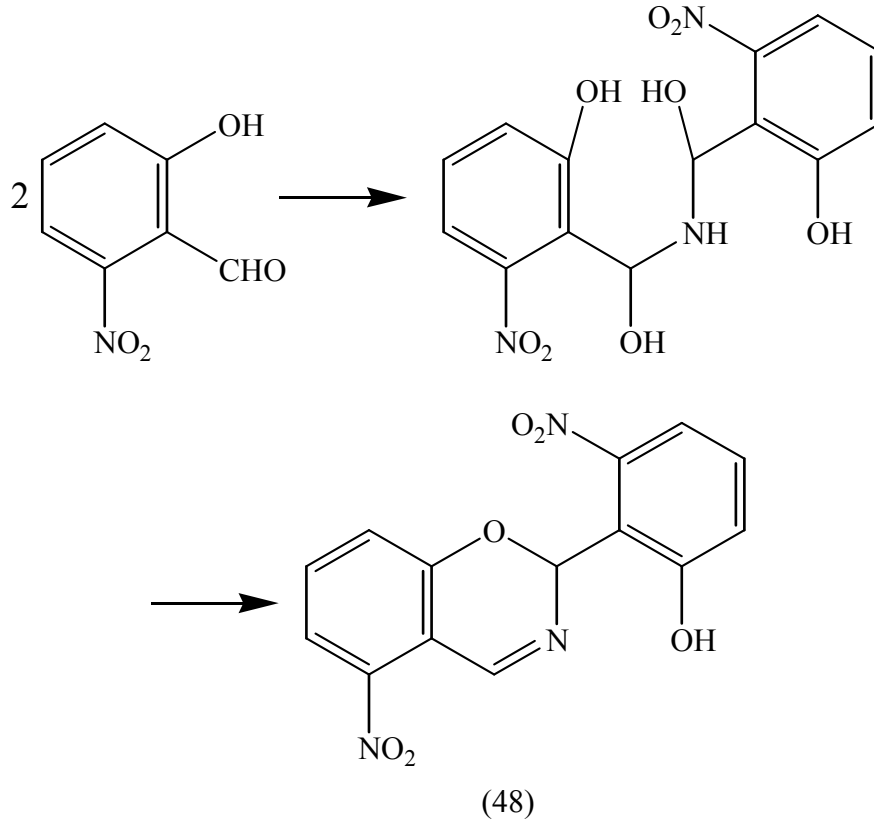


(1.39)

2,4-Difenil-2H-1,3-benzoksazin (47) (R=Ph) (e.n.=97-99 °C), benzer şekilde 2-benzil-3-fenil-1,2-benzisoksazolyum perklorat'tan (45) (R=Ph) hazırlanmıştır.

Amonyum asetat ile 2-hidroksi-6-nitrobenzaldehyd; aldehyd-amonyak tipi bir bileşiği oluşturmaktadır. Bu bileşik, 2 molekül su çıkışı ile 2-(2-hidroksi-6-nitrofenil)-5-nitro-2H-1,3-

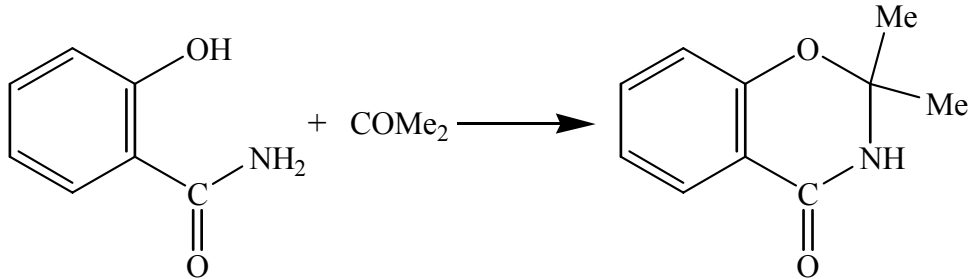
benzoksazin (48) (e.n.=204-205 °C) ve asetat (e.n.=164 °C) oluşturmaktadır (Beer, 1948).

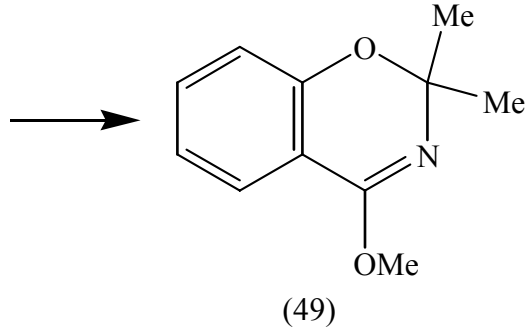


(1.40)

2-Metil-2,3-dihidro-1,3-benzoksazin-4-on (e.n.=146 °C); salisilamid, paraldehid ve hidrojen klorürden hazırlanmıştır. Ayrıca küçük verimle salisilamid ve vinil asetatdan da hazırlanmıştır.

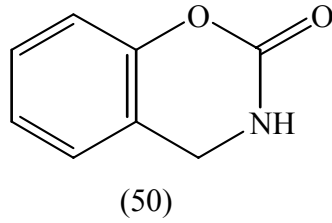
Salisilamid ve asetonan oluşan 2,2-dimetil-2,3-dihidro-1,3-benzoksazin-4-on'un (e.n.=137 °C) metilasyonu ile 2,2-dimetil-4-metoksi-2H-1,3-benzoksazin (49) hazırlanmıştır (Fischer, 1932).





(1.41)

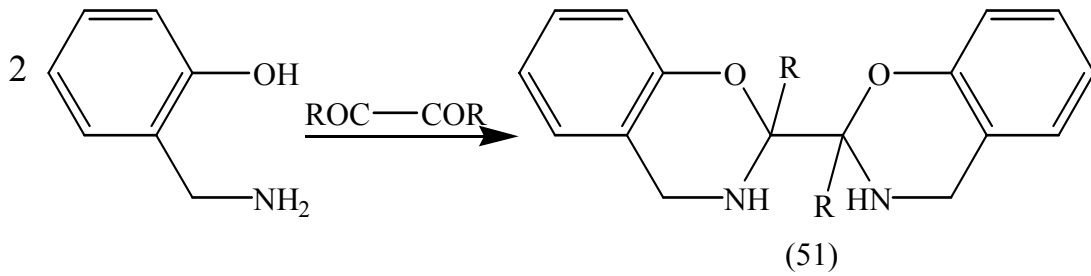
2-Hidroksifenilasetil azid'in halkalaşmasından 3,4-dihidro-1,3-benzoksazin-2-on (50) (e.n.=188 °C) oluşmaktadır.



(1.42)

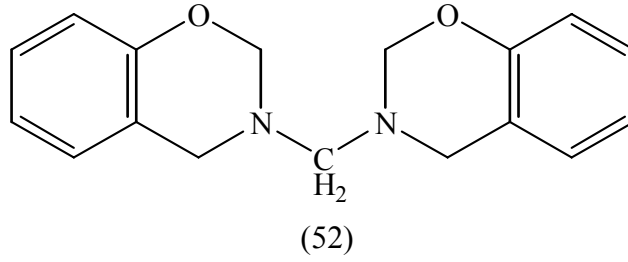
3,4-Dihidro-2H-1,3-benzoksazinler Mannich tipi reaksiyonlar ile fenoller üzerinden elde edilebilirler (Burke, 1949).

α -Dikarbonil bileşikleri (R=H veya Me) ile 2-hidroksibenzilaminler 3,3',4,4'-tetrahidro-2,2'-bi-2H-1,3-benzoksazinleri (51) oluşturmak için reaksiyon vermektedirler.



(1.43)

Formaldehid ile 2-hidroksibenzilamin; benzoksazinlerin metilen türevlerini (52) vermektedir.

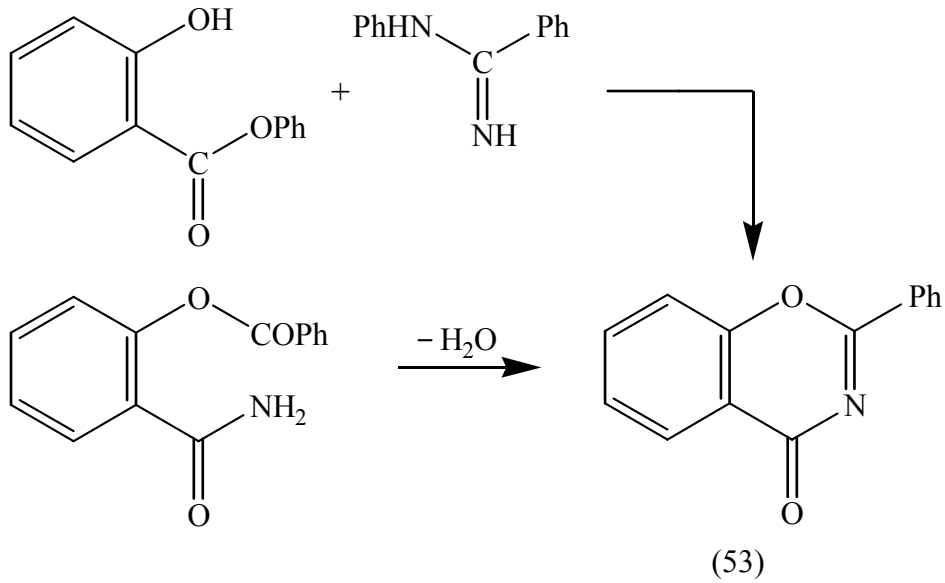


(1.44)

1.3.8 4H-1,3-benzoksazinler

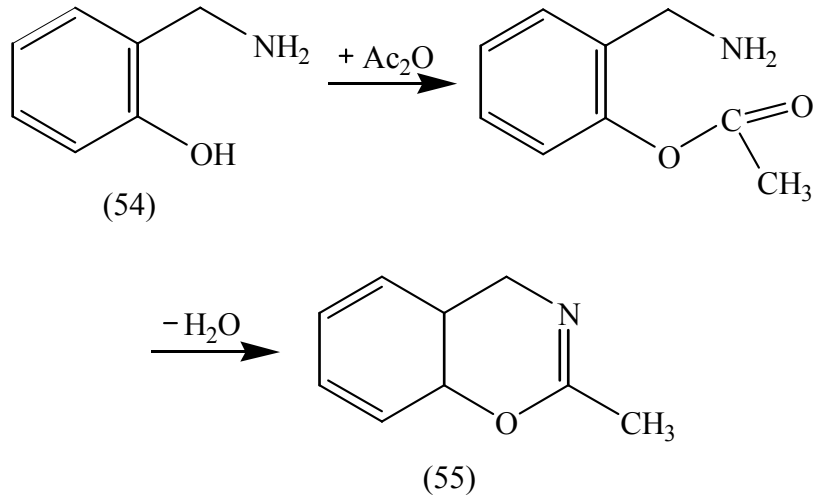
4H-1,3-Benzoksazinlerin sentezi için başlangıç maddeleri 2-hidroksibenzilamin veya salisilik asid türevleridir. O,N-Diasetil-2-hidroksibenzilamin; hidrojen klorür ile ısıtıldığında 2-metil-4H-1,3-benzoksazin oluşmaktadır.

4H-1,3-Benzoksazinlerin veya dihidro- türevlerinin sentezi için birçok yöntemde salisilik asid türevleri kullanılmıştır. Örneğin; 1-fenil-4-okso-4H-1,3-benzoksazin bileşiği (53), O-benzoilsalisilamid'in dehidrasyonu ile halkalaşarak oluşturulmuştur. Aynı ürün N-fenilbenzamid ve fenilsalisilat'ın etkileşimi ile oluşturulmuştur (Dorofeecko, 1975).



(1.45)

Asetik anhidrid'in o-hidroksibenzil amine (54) etkisi ile 2-metil-4H-1,3-benzoksazin (55) oluşturulmuştur (Ün, 1977).



(1.46)

Ayrıca ketonlar ile salisilamid'lerin kondenzasyonu üzerinden de 2-alkil türevleri oluşmaktadır (Dorofeeko, 1975).

1.4 Kimyasal ve Spektroskopik Özellikleri

1.4.1 Genel Bilgi

1,3-Oksazinlerin gücü ve kararlılığı değişmektedir. Alifatik aldehydler kullanılarak oluşturulan halkalaşma ile türetilmiş 1,3-oksazinler aromatik aldehydlerle oluşturulanlardan daha kararlıdır.

1,3-Oksazinler güçlü asidler ile tuzlarını oluşturabilirler. Tuzları, çözünürlük ve kararlılıklarına göre değişmektedir. Bazı hidroklorürler su ile hidroliz edilmiştir. Daha az bilinen tuzları dikromatlar, ferrosiyanatlar, kloroplatinatlar ve kloroauratlardır. Pikratlar bazen, 1,3-oksazin bileşiklerinin tanınmasında kullanılmıştır. Bazı hallerde; pikratların oluşumu için, pikrik asid'in etkisi altında heteroçiklik halkanın açılması gibi özel bir prosedür gerekli olmuştur (Hardegger ve Ott, 1953).

1.4.1.1 Tetrahidro-1,3-oksazinler

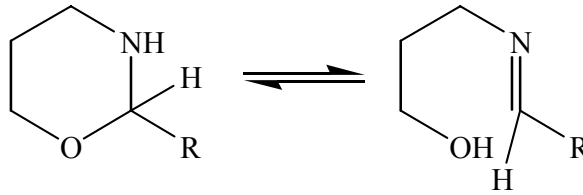
Serbest N-hidrojen atomu bulunduran tetrahidro-1,3-oksazinler N-açillenebilir ve N-nitroslanabilir. Bazı N-sübstitüe-tetrahidro-1,3-oksazin türevleri, asetik anhidrid ile N-asetil türevlerini oluşturmak için reaksiyon verebilir. Çoğu tetrahidro-1,3-oksazin, kuaterner tuzlarını oluşturmak için metil iyodürü bünyesine katmaktadır.

Tetrahidro-1,3-oksazinlerin genel bir özelliği, onların kolayca halka açılması gerçekleştirerek

hidrolizlenebilmesidir. Bu, özellikle seyreltik mineral asidler (tercihen metanolik veya etanolik) varlığında kolayca meydana gelmektedir. Bu süreç, UV ışık altında hızlandırılabilir ve açık-zincir bileşiğin verimi arttırılabilir.

Urbanski (1954) tarafından, bir asetal veya bir hemiasetal karakterine sahip O—C bağından (1-2 pozisyonu) heterohalka açılması meydana geldiği ortaya atılmıştır. Daha sonra bu, onun meslektaşları tarafından IR spektroskopisinin yardımı ile doğrulanmıştır. O—C bağının hemiasetal karakterinin ispatı katalitik indirgenmede bulunmuştur. Palladyum veya nikel katalizinde hidrojen etkisi altında halka açılması meydana gelmiş ve sodyum amalgam veya lityum alüminyum hidrür ile indirgenmiştir.

İlk olarak Meyers (1967) tetrahidro-1,3- oksazinlerin tautomerik halka-zincir yapılarında bulunduğunu göstermiştir. Bir 5,6-dihidro-4H-1,3-oksazin bir tetrahidro-1,3-oksazine indirgendiğinde, açık-zincir imino yapısının indirgenmesi üzerinden bir miktar 3-aminoalkol oluşabilmektedir. Bunu önlemek için indirgenme, -40°C 'de sodyum borhidrür ile yürütülmelidir.



(1.47)

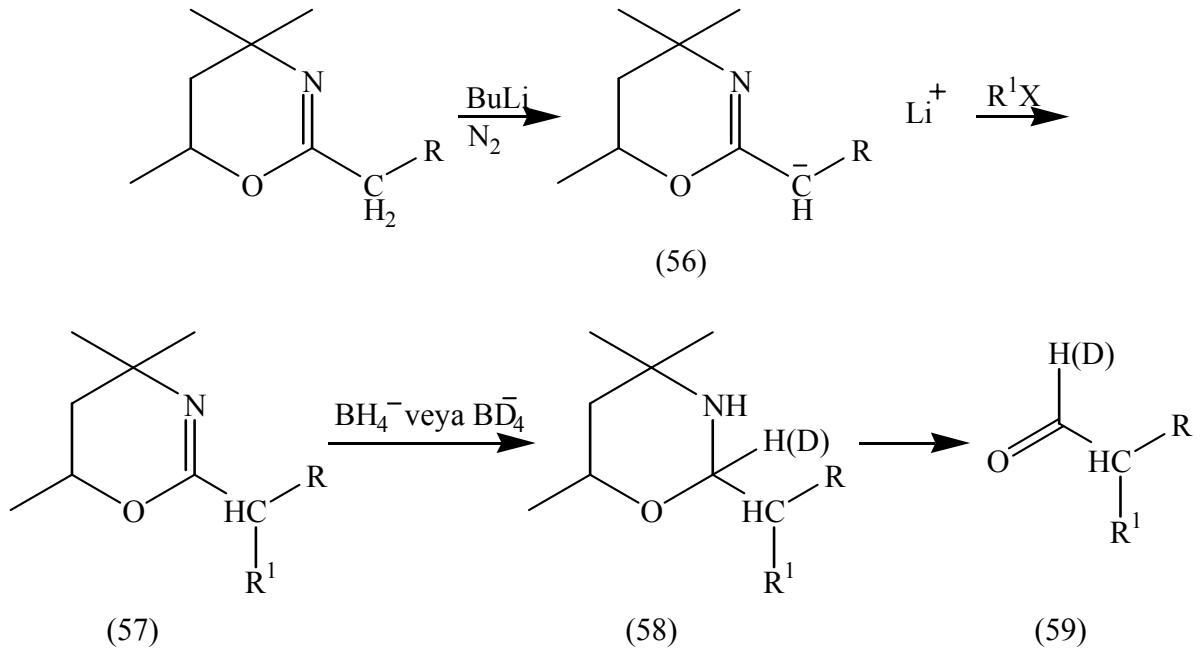
Halka açılması özelliği ile değişik organik bileşikler sentezlenebilmektedir.

1.4.1.1.1 Aldehidlerin Sentezi

2-Alkilidentetrahidro-1,3-oksazinler mevcut olan 5,6-dihidro-4H-1,3-oksazinlerden kolayca hazırlanmakta ve güçlü nükleofilik özelliklere sahip olup, alkil halojenürler ve karbonil bileşikleriyle reaksiyon verebilmektedir. Böyle elde edilen türevler tetrahidro-1,3-oksazinlere indirgenebilirler, halka açılması üzerinden açıklik, alçıklık ve α,β -doymamış aldehidleri ve onların C-1 döterolanmış türevlerini sağlayabilmektedirler.

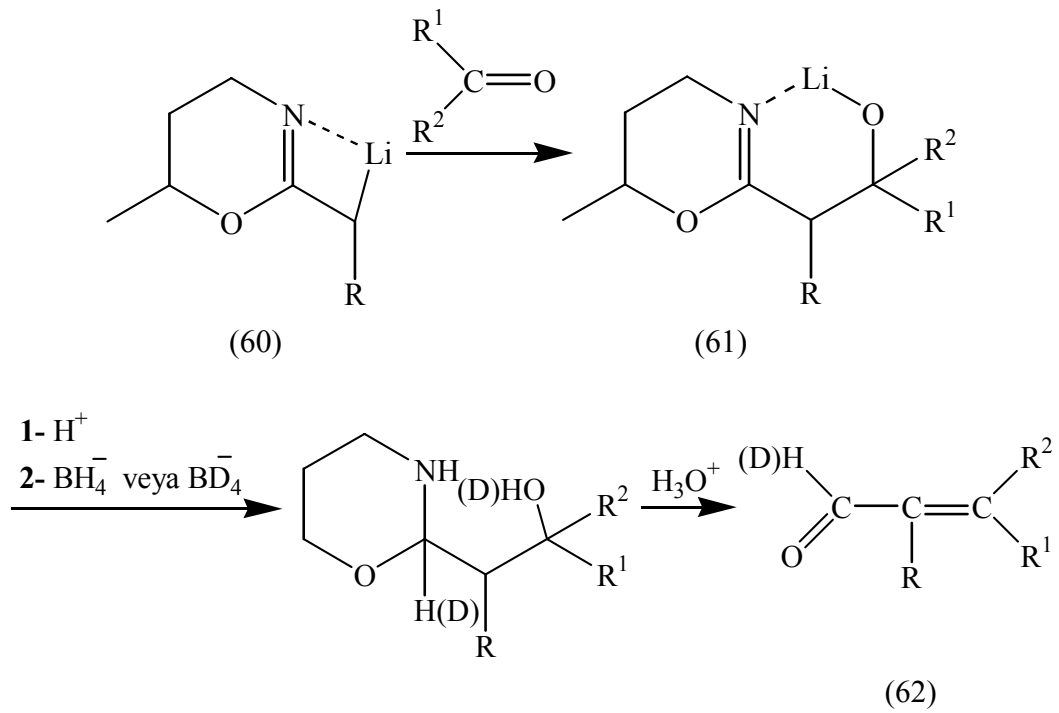
İlk basamak, 5,6-dihidrooksazinlerin fenil-, n-bütül- ya da t-bütül lityum ile tetrahidrofuran içinde -78°C 'de muamele edilmesiyle lityum tuzlarının (56) oluşumundan ibarettir. Bu lityum tuzları alkil halojenürlerle kolayca bileşik 57'ye alkillenebilmektedir. Ve bu ürün, sulu sodyum borhidrür (ya da bordöterür) ile pH=7'de tetrahidrofuran-etanol-su karışımı içinde -35°C ile -45°C arasında tetrahidro-1,3-oksazinlere (58) kantitatif verimle

indirgenebilmektedir. Daha sonra sulu oksalik asid ile hidrolizinde aldehidleri (59) vermektedirler (Eckstein ve Urbanski, 1963).



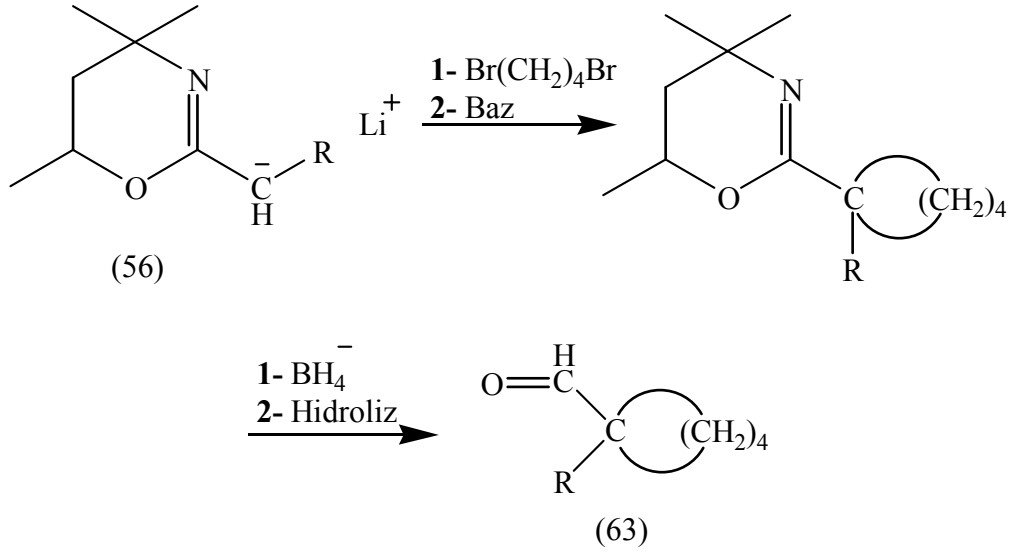
(1.48)

Lityum tuzu çeşitli elektrofillerle reaksiyon verebilir. Örneğin bileşik 60'ın ketonlarla reaksiyonu bileşik 61'i vermektedir. Bu ürün de indirgendikten ve hidroliz edildikten sonra doymamış aldehidleri (62) meydana getirmektedir.



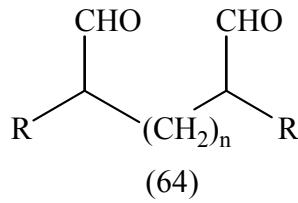
(1.49)

Bu reaksiyonun daha ilerlemesi çikloalkankarboksaldehlere götürmektedir. 56 karbanyonu α,ω -dibromoalkanlarla güçlü baz varlığında tepkime vermektedir. İndirgenme ve hidrolizden sonra bileşik 63 ürün olarak elde edilmektedir.



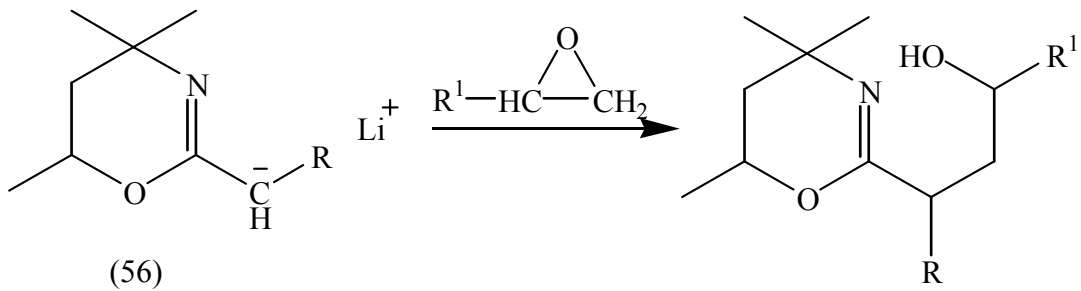
(1.50)

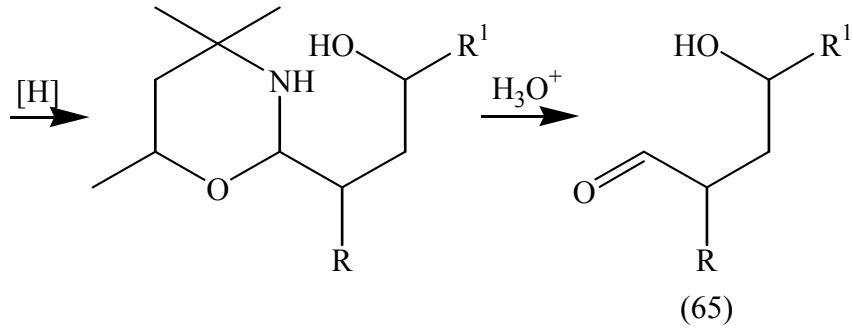
1 mol dibromoalkan ve 2 mol lityum tuzunun (56) verdiği reaksiyonu borhidrür ve asid hidrolizi izlemiş, dialdehidler (64) oluşturulmuştur.



(1.51)

γ -Hidroksialdehidler (65) benzer olarak 5,6-dihidroksi-4H-1,3-oksazinlerden ve epoksidlerden elde edilmiştir.





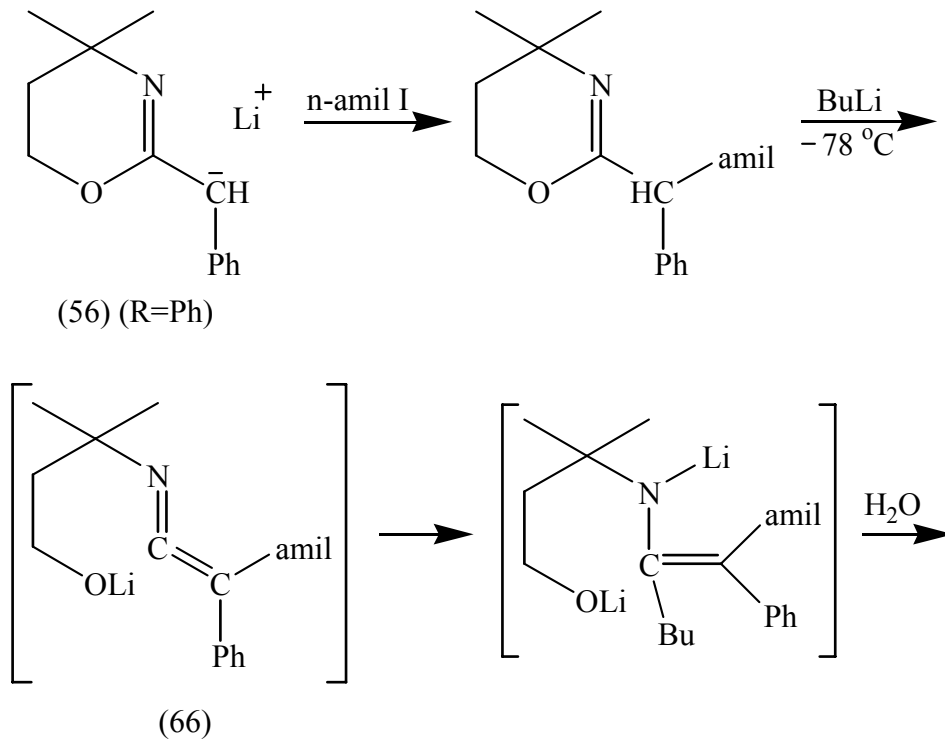
(1.52)

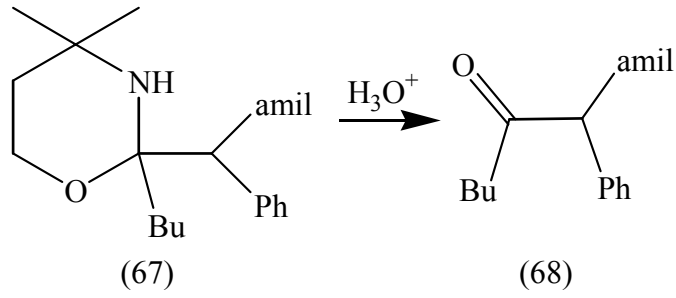
Bu sentezin kapsamı, bir 2-viniloksazin kullanılarak genişletilmiş ve propiyonaldehid türevlerinin oluşumu sağlanmıştır.

5,6-Dihidro-4H-1,3-oksazin türevleri eter ya da tetrahidrofuran içinde -78°C 'de bütillityum ile muamele edilerek tetrahidro-1,3-oksazinelere dönüştürülmüştür. Bu metod, 5,6-dihidrooksazinlerin β -keto türevleri (2-sübstitüe) gibi borhidrüre dayanıklı olan bazı 5,6-dihidro bileşiklerine uygulanmaktadır.

1.4.1.1.2 Ketonların Sentezi

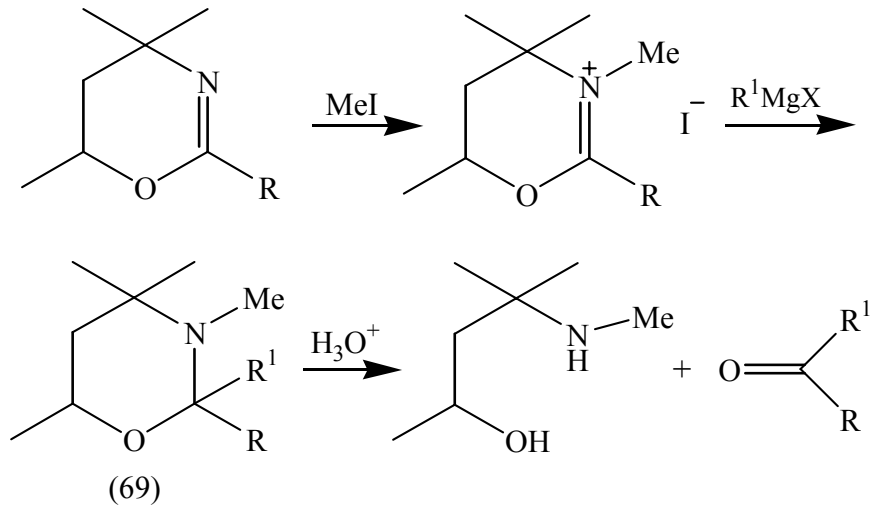
Ketonlar aşağıda özetlendiği gibi, 2-pozisyonunda dallanmış sübstitüent bulunan tetrahidro-1,3-oksazinlerden oluşturulmaktadır (Meyers vd., 1971). Ketenimin araürünü (66), organometalik bileşiklerin katılmasıyla sübstitüe ketonlara (68) ulaşmaktadır.





(1.53)

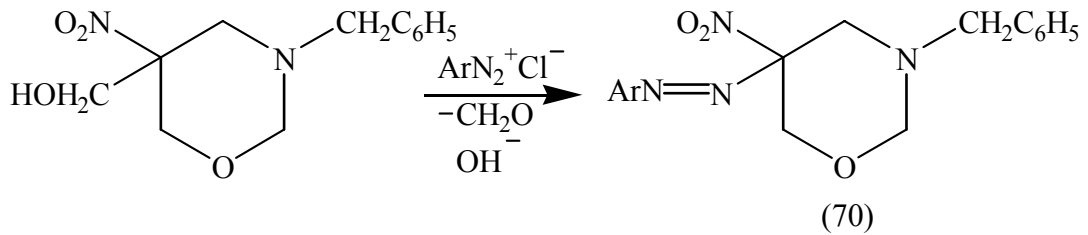
2-Pozisyonunda iki sübstitüent bulunduran tetrahidro-1,3-oksazinlerin diğer bir sentezi, kuaternizasyonda C=N bağının elektrofilliğini artırır. Bu kuaterner yapıya organolityum bileşikleri ve Grignard reaktifleri gibi organometalik bileşiklerin katılması oda sıcaklığında gerçekleşmektedir.



(1.54)

1.4.1.1.3 Arilazo Bileşiklerinin Sentezi

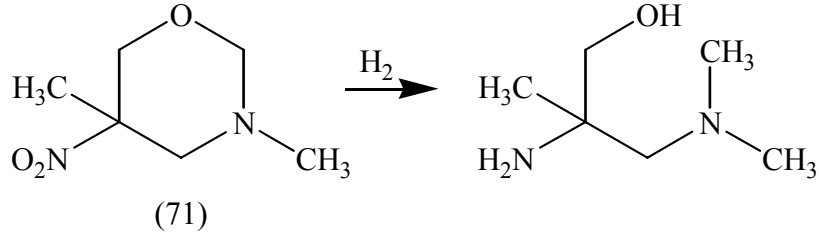
Bazık ortamda, aril diazonyum tuzları ile 5-nitro-5-hidroksimetiltetrahidro-1,3-oksazin türevleri, arilazo türevlerini (70) oluşturmak için, 1 molekül formaldehid eliminasyonunun gerçekleşmesi ile birleşebilirler (Eckstein vd.,1963).



(1.55)

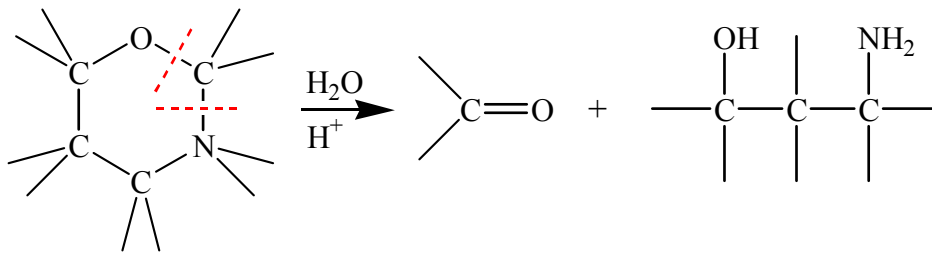
1.4.1.1.4 Amino Alkollerin Sentezi

Senkus (1951), 1000 p.s.i. ve 100°C'nin üzerinde çeşitli 5-nitrotetrahidro-1,3-oksazinler (71) Raney-Nikel ile ürün olan 3-dialkilamino-2-metil-2-aminopropan-1-ol bileşiklerine hidrojenasyonunu belirtmiştir.



(1.56)

Tetrahidro-1,3-oksazinler –N-C-O-C- yapısal birimini içerdiklerinden, onların asid hidrolizine hassas olması ve aldehid ile γ -amino alkolü tekrar oluşturması beklenilebilir.

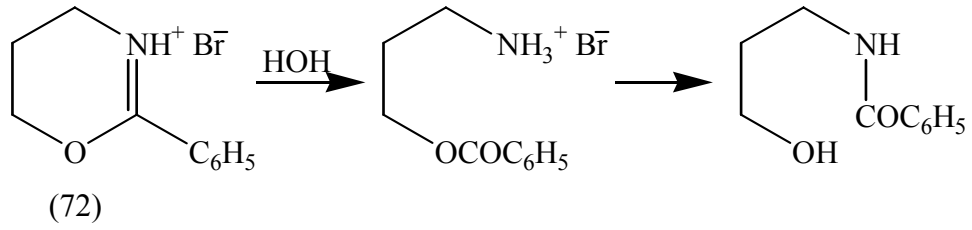


(1.57)

Stühmer ve Heinrich (1951) tarafından gösterildiği gibi, tetrahidro-1,3-oksazinler sodyum amalgam ile N-süstitüe- γ -amino alkoller oluşturmak üzere 1,2-oksijen-karbon bağından redüktif bölünmeye uğramaktadırlar.

1.4.1.2 5,6-Dihidro-4H-1,3-oksazinler

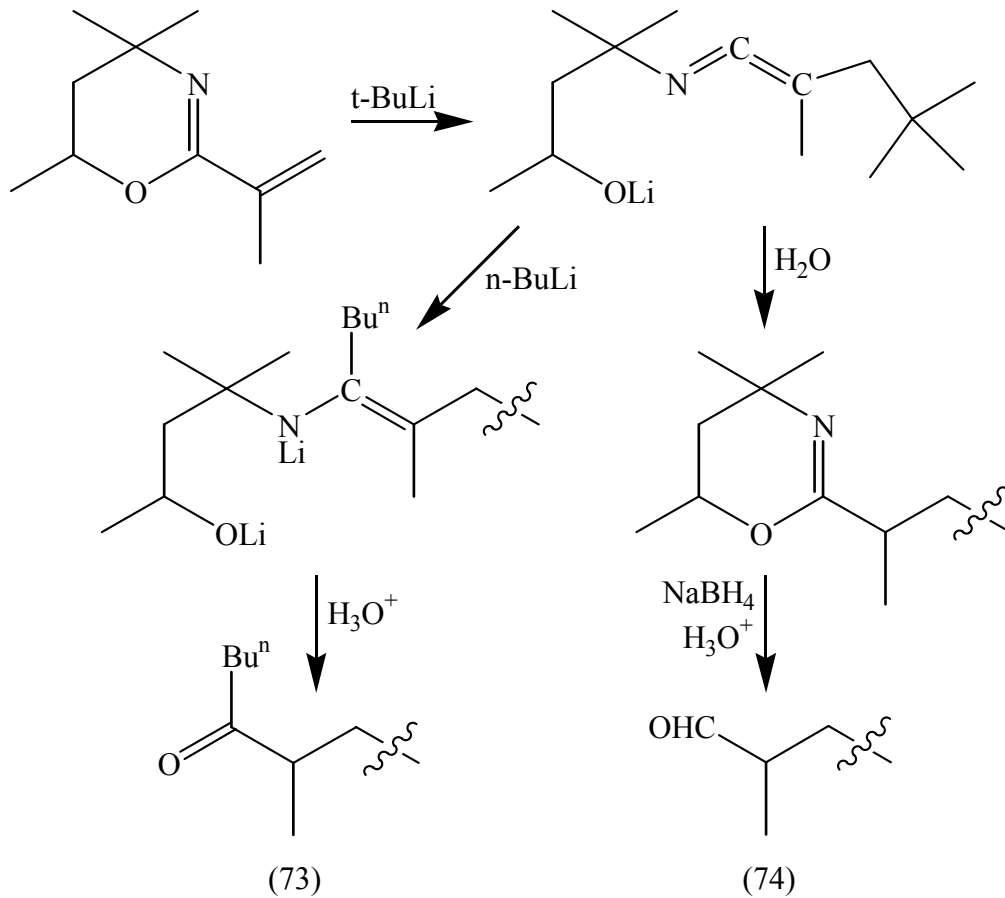
Gabriel (1915), 2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3-oksazinin hidrobromürünü (72) su ile tepkimeye sokarak 5,6-dihidro-4H-1,3-oksazinlerin kararsızlığını ispatlamıştır. Halka açılması 3-aminopropilbenzoat'ın oluşumu ile gerçekleşmekte ve 3-benzamidopropanol'e yeniden düzenlenmektedir.



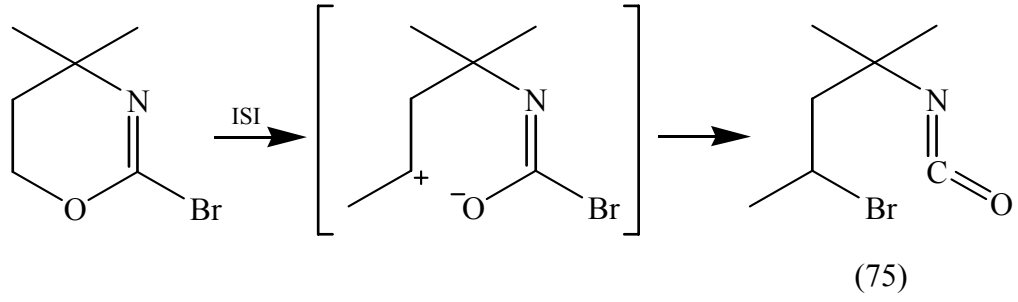
1.4.1.2.1 Hidroliz

5,6-Dihidro-1,3-oksazinler, hidroliz edilebilir ve halka açılması gerçekleştirilebilir. Reaksiyon benzoilhidroksilisini ve pseudoefedrin türevleri oluşturmaktadır. 5,6-Dihidro-4H-1,3-oksazin türevlerinin özelliklerinin incelenmesi, halka açılmasının asit katalizi olduğunu göstermiştir. %10 NaOH çözeltisi ile alkalik hidrolizi halka açılması meydana getirmektedir. Halka açılmasının doğası süstituentler tarafından daha fazla etkilenmektedir.

Meyers (1973), tetrahidro-1,3-oksazinleri kullanmadan aldehid ve ketonları sentezlemiştir. Aşağıdaki reaksiyonlar, direkt hidrolizle bir aldehid (74) ya da bir ketonun oluşumu üzerinden bir keton (73) oluşturmaktadır.

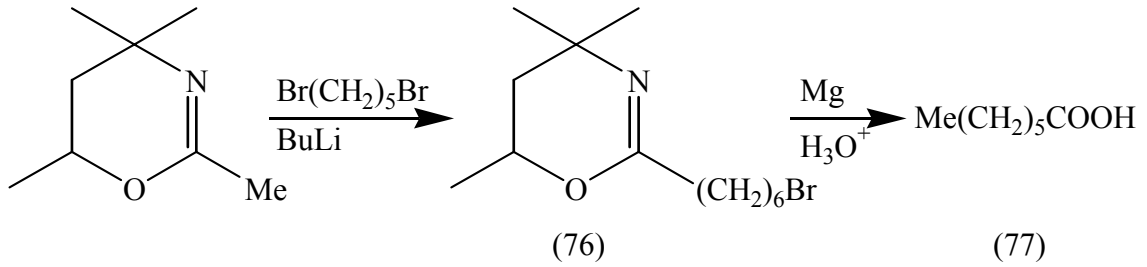


İsosiyanatlar (75), 2-bromo-5,6-dihidro-1,3-oksazinin pirolizi ile oluşturulmuştur.



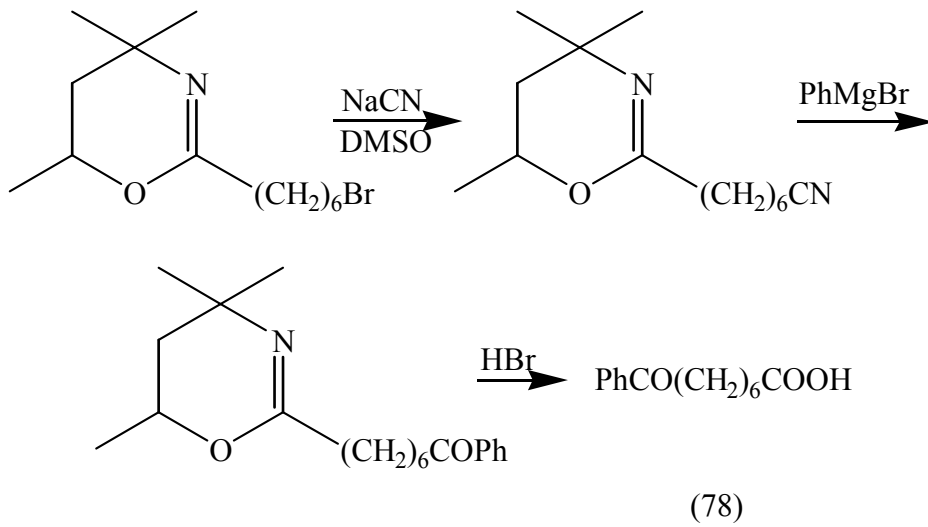
(1.60)

5,6-Dihidro-4H-1,3-oksazinlerin (76) hidrolizi aşağıdaki reaksiyonlara göre karboksilik asidleri (77) oluşturmaktadır.



(1.61)

Kuaterner olmadıkça 5,6-dihidrooksazin sistemi, Grignard reaktiflerine karşı inerttir. Bu nedenle, dihidro sistemi, Grignard reaktifi içeren reaksiyonlar için bir koruma grubunu temsil etmektedir. Bu özellik, uygun olan süstitüe dihidro-1,3-oksazinlerden alifatik ve aromatik açıl karboksilik asidlerin (78) her ikisinin de sentezine izin vermektedir (Meyers vd., 1969).



(1.62)

2-Klorometil-5,6-dihidro-1,3-oksazinler aril Grignard reaktifleri ile tepkimeye girerek sonunda bir arilasetik asid vermektedir. Ayrıca 5,6-dihidro bileşiklerinin kuaterner tuzları, karboksilik asidleri oluşturmaktadır.

1.4.1.2.2 Termoliz

5,6-Dihidro-1,3-oksazinlerin termolizi N-alkilamidleri ($RCONHCH_2CH=CH_2$) iyi bir verimle verilmiştir (Bott, 1970).

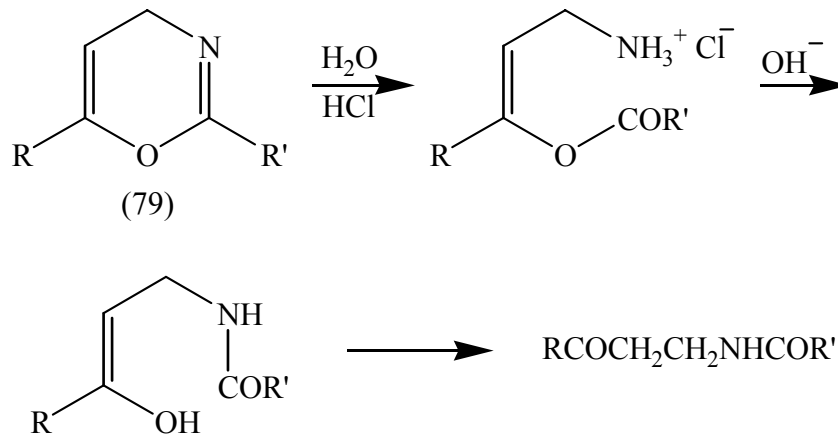
1.4.1.2.3 Katılma

$C=N$ çift bağının çok aktif olmamasına rağmen, epoksidlerin katılması gibi bazı katılmalar kaydedilmiştir.

5,6-Dihidro-1,3-oksazinler genellikle borhidrürlerle indirgenmektedirler ve katalitik hidrojenasyon halka açılması gerçekleştirmektedir (Drey ve Ridge, 1975).

1.4.1.3 4H-1,3-oksazinler

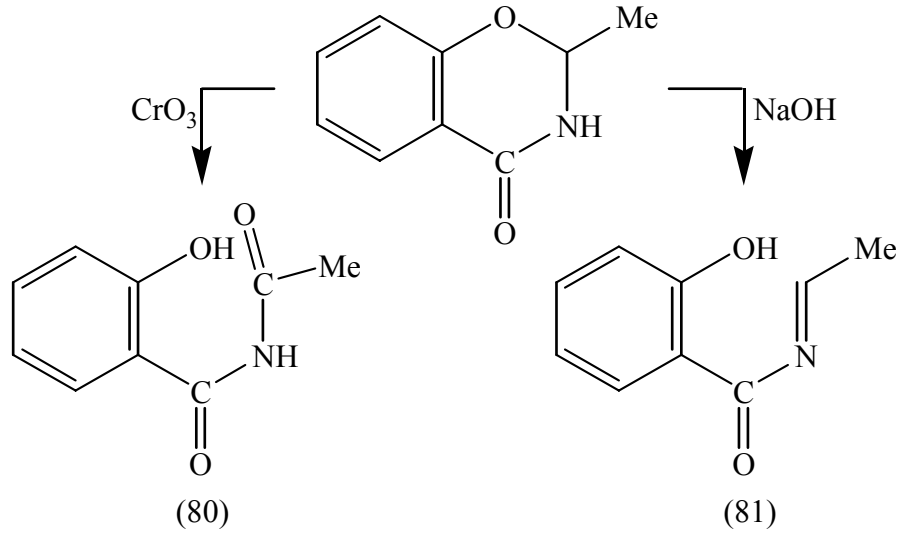
4H-1,3-oksazinler (79), özellikle asidler varlığında su ile hidrolize hassastırlar (Karrer ve Miyamichi, 1926).



Reaksiyonların bu sırasının önemli bir özelliği açıl grubunun $O \rightarrow N$ göçü ve son ürün N-açilamino keton oluşumudur.

1.4.1.4 2H-1,3-benzoksazinler

2-Metil-2,3-dihidro-1,3-benzoksazin-4-on'un alkali ile hidrolizi etilidensalisilamid (81) oluştururken, kromik asid ile oksidasyonu N-asetilsalisilamid (80) oluşturmaktadır.



(1.64)

2-Metil-4-fenil-2H-1,3-benzoksazin (e.n.=33-35 °C, k.n.=175-177 °C) ve pikrat (e.n.=128-129 °C); kolayca 2-hidroksibenzofenon, amonyak ve asetaldehide hidroliz olmaktadır (Kohler ve Bruce, 1931).

1.4.2 Spektroskopik Özellikleri

1,3-Oksazin türevlerinin yapılarını doğrulamak için onların yapı analizleri üzerinde de durulmuştur (Katritzky vd., 1963).

Tetrahidro-1,3-oksazinlerin UV absorpsiyon spektrumu herhangi bir maksimum göstermemektedir. Sadece bir kromoforik grubun girişinden sonra bandlar görünmeye başlamaktadır. Bu nedenle, 5-nitro türevleri 270 mμ civarında nitro grubu için tipik bir güçlü maksimum ve 200 mμ civarında muhtemelen nitro grubunun oluşturduğu diğer bir maksimum görülmektedir. Bir 5-nitro-5-hidroksimetil türevinde, hidroksil ve nitro grupları arasında bir hidrojen bağı olduğu için absorpsiyon zayıflamıştır. C=O, C=NH, C=C gibi diğer kromoforlar 210-265 mμ bölgesinde ve 360 mμ civarında maksimum absorpsiyon göstermektedirler.

IR spektrumu 1,3-oksazin türevlerinin yapıları hakkında daha fazla bilgi vermektedir. Bu çalışmalar temel olarak tetrahidro-1,3-oksazin ve dihidro-1,3-oksazin türevleri ile ilgilenmiştir. Eckstein'e (1961b) göre, 1150-1050, 955-925 ve 855-800 cm⁻¹ frekanslarındaki birkaç band hemiasetal C—O—C bağı karakterize etmektedir. Lukes (1959) ise, 1143, 1129 ve 1083 cm⁻¹ frekanslarındaki triplet bandların tetrahidro-1,3-oksazin halkasını karakterize ettiğini belirtmiştir. Ayrıca Bergmann ve Kaluszyner (1959), bu bandların tetrahidro-1,3-

oksazinlerde N—C—O sistemine ait olduğunu belirtmişlerdir.

Tetrahidro-1,3-türevlerinde NO₂, CO, NH (aminler) ve NH (amidler) gibi diğer fonksiyonel grupların frekansları genelde görüldüğü bölgelerde gözlenmektedir.

5,6-Dihidro-4H-1,3-oksazin türevlerinin yapıları IR spektrasında doğrulanmıştır. Birçok literatür, 2-pozisyonundaki süstitüentlerin, genellikle 1650 cm⁻¹ civarında bir değere sahip olan C=N gerilme frekansı üzerindeki etkisini açıklama ile ilgilidir. 2-pozisyonunda vinil grubu bulunduğu en düşük frekans (1608 cm⁻¹) kaydedilmiştir.

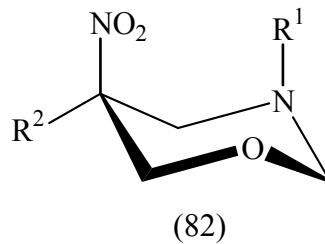
2,4-Diokso- ve 2-imino-4-okso-3,4-dihidroksi-4H-1,3-oksazinlerin IR spektrası incelenmiş ve onların yapısal formülleri doğrulanmıştır. İmino grubunun C=N frekansı 1594-1590 cm⁻¹, halkadaki C=C frekansı 1693-1670 cm⁻¹ olarak kaydedilmiştir.

1,3-Oksazin bileşiklerinin ¹H NMR spektrumlarında 5.3-6.0 ppm civarı N-CH-O grubunun singleti gözükür. Halka-zincir tautomerisinden 8 ppm civarı bir singlet pik görünürse N=CH varlığının kanıtıdır (Katritzky vd.,1993; Lazar vd., 1997).

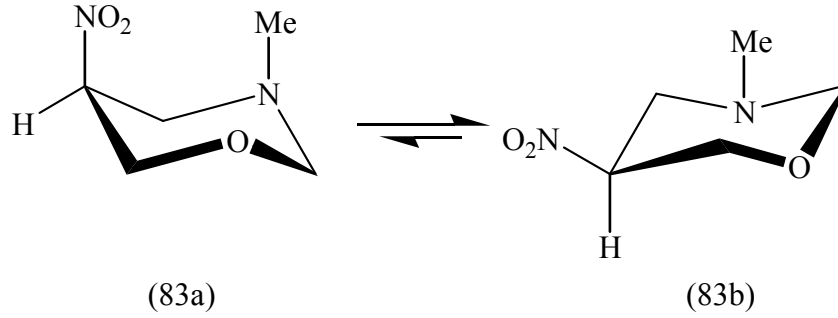
Geçen yüzyılın sonunda yapılan süstitüe-1,3-oksazin sentezlerinde X-ray analizleri de sıkça kullanılmıştır (Cherkauskas vd., 1996).

1.4.3 Konformasyon

Dipol momentli 5-alkil-5-nitrotetrahidro-1,3-oksazinlerin konformasyonel analiz araştırmaları 3- ve 5-pozisyonlarında çeşitli süstitüentler bulunan türevlere kadar yaygınlaşmıştır (Eckstein ve Urbanski, 1963). Onlar, aksiyal 5-nitro ve ekvatoryal 5-alkil, 3-çikloheksil grupları ile zincir formunun önceki bulgusunu doğrulamıştır. Bir t-bütil ekvatoryal pozisyonda bulunmaktaydı, fakat bütün primer alkil grupları aksiyal pozisyonda (82) bulunmaktadır. 5-Nitro ve 3-alkil gruplarının her ikisinin de aksiyal olmayı tercih etmesinin geçerli bir açıklaması olarak, 1,3-çekici etkileşim dönemlerinde, nitro grubunun elektron çekici, alkilerin ve aralkillerin elektron verici olması gösterilmiştir (Urbanski, 1974).

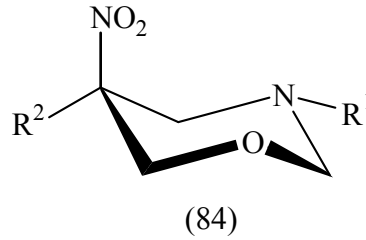


5-Pozisyonunda hidrojen yer aldığındaki, dipol moment ölçümünde aksiyal nitro / aksiyal N-metil ve ekvatoryal nitro / ekvatoryal N-metil arasında bir denge olduğu ortaya atılmıştır.



(1.66)

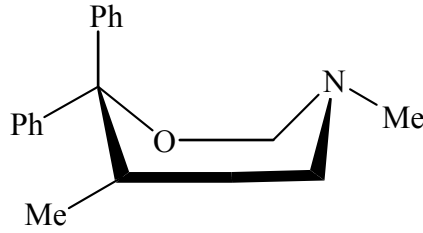
Bu bulgular NMR analizleri tarafından doğrulanmıştır. Allingham ve Crabb (1968), NMR incelemelerinin temelinde bu sonuçları onaylamışlardır. Ama onlar, azot inversiyonu yüzünden bileşik 82 ile dengede bulunan 84 bileşiğinin kesin miktarını kestirememişlerdir.



(1.67)

Katritzky'nin (1975) dipol moment ölçümlerinde bulunduğu göre; aksiyal N-metil ve N-etil gruplarının küçük katkıları (sırasıyla %42 ve %32) önemli olmasına rağmen, 5-nitro grubu bulundurmayan tetrahidro-1,3-oksazinler, ekvatoryal pozisyonu tercih eden N-alkil grubuna sahiptir.

Başka bir literatürde, Sovyet yazarlar, NMR, dipol moment ve manyetik hassasiyetlerinden yararlanarak tetrahidro-1,3-oksazinin üç tip konformasyonunun bulunduğunu ve bunların iskemle, kayık ve burulmuş kayık olduğunu saptamışlardır (Samitov vd., 1973). 3,5-Dimetil-6,6-difenil (85) ve 3,4,4,6-tetrametil-6-fenil tercih edilmiş bir kayık konformasyonuna sahiptirler.



(85)

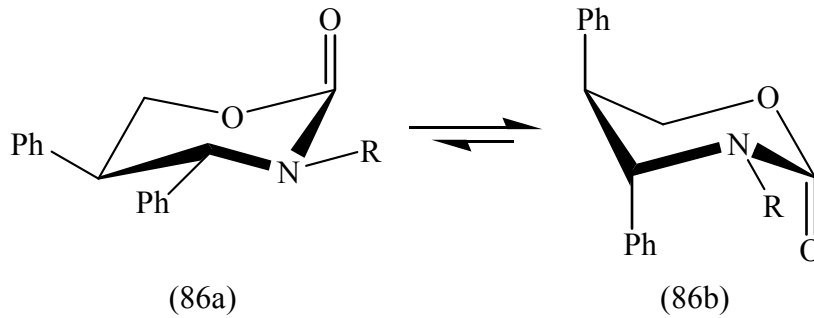
(1.68)

Tercih edilmiş konformasyonu belirlemede çözücü etkileri önemli rol oynamaktadır.

İnfrared spektrumu ve dipol moment, tetrahidro-1,3-oksazinlerde N-H bağının baskın olarak aksiyal olduğu sonucuna götürmektedir (Jones vd., 1972).

Düşük sıcaklıkta CH-NH birleşme sabitlerinin incelenmesi; N-H aksiyal konformasyonunun baskın ya da tek konformasyon olduğunu ve bir N-metil sübstitüentin aksiyal konformasyonda olduğunu belirtmiştir.

Kurtev ve çalışma arkadaşları (1974) NMR ile trans-4,5-difeniltetrahidro-1,3-oksazin-2-on'un (86) konformasyonunu incelemiştir. Onlar, her iki diekvatoryal (86a) ve diaksiyal (86b) formlarının dengede olduğunu sonuçlandırmışlardır. Daha hacimli bir R grubu diaksiyal konformasyon şeklini favori kılmakta ve R, isopropil olduğunda pratik olarak sadece 86b mevcut olmaktadır.



(86a)

(86b)

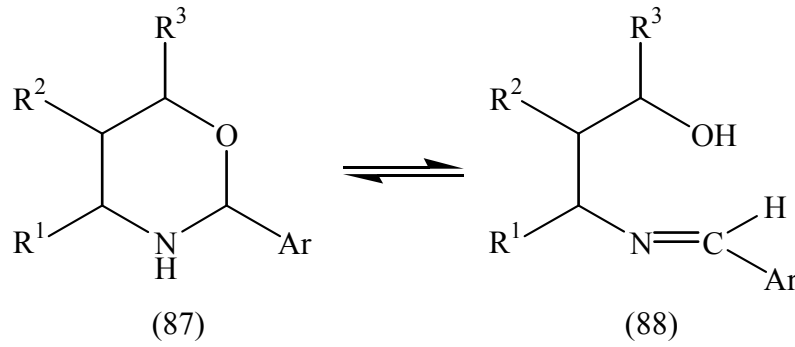
(1.69)

1.4.4 1,3-Oksazinlerin Halka –Zincir Tautomerisi

Beş ve altı üyeli doymuş N-sübstitüe olmayan 1,3-X,N heterohalkalı (X = O, S, NR) bileşikler halka-zincir tautomerisi; yani 1,3-X,N heterohalkalı bileşik ve Schiff bazı arasında bir eşitlik gösterirler. Bu tautomeri üzerine pek çok araştırma yapılmıştır. Özellikle 1,3-O,N heterohalkalı bileşiklerin bu tautomerik karakteri, N-sübstitüe alkol, azot- köprülü bileşik

sentezlerinde araürün olması nedeni ile sentetik kimyada ilgiyi üzerine çekmektedir.

1,3-Aminoalkollerin türevlendirilmesi ve sentezlenmesi, farmakolojik ve kimyasal açıdan önemlidir. 1,3-Aminoalkollerden; 1,3-oksazinlerin tautomerik karışımı ve uygun açık-zincir Schiff bazları, okso bileşikleri ile birlikte elde edilebilmektedir. Önceki aminoalkol ilaçlarının geliştirilmesi, N-süstitüsyon metodları ve enantiyoselektif sentezler gibi farklı dönüşümlerde, ürünlerin tautomerik karakterinden yararlanılabilmektedir. Onların tautomerik karakterinin nedeni, karışımların aldehid veya keton kaynakları olarak kullanılmış olmasındandır.



(1.70)

1,3-Oksazinlerin tautomerizminde yalnız 2-aril süstitüentlerin etkisi biliniyordu. Burada, 4-pozisyonunda (azot yanında) ve 6- pozisyonunda (oksijen yanında) farklı aromatik süstitüentlerin etkisi de görülmektedir (Szatmari, 2003, 2004).

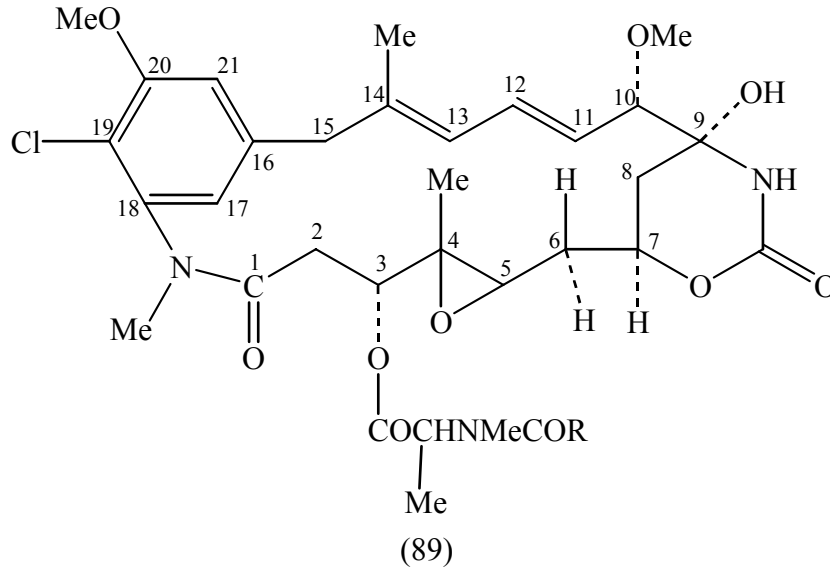
1.5 Biyolojik ve Endüstriyel Özellikleri

1,3-Oksazin halkası içeren birçok ilaç, bu alandaki kimyasal çalışma ile bağlantılı olarak önerilmiştir. Doğal bir ürün olan “geissospermine” ’in bu halkayı içerdiğinin bulunmasından beri, bu ilgi artmıştır (Janot, 1961).

Urbanski (1960), 1,3-oksazin türevlerinin biyolojik aktivitesinin 2- pozisyonundaki aktif CH₂ grubundan dolayı olduğunu savunmaktadır.

Bilinen tetrahidro-1,3-oksazin-2-on yapılarının beş değişik antilösemik antibiyotik makrolid’i vardır. Maytansin, Maytanprin ve Maytanbutin, Kupchan (1972) tarafından *Maytenus ovatus*, *Maytenus buçanani* içinde; Meyers (1975) tarafından da *Maytenus serrata* içinde bulunmuştur. Kalubrinol ve Kalubrinol asetat Wani (1973) tarafından *Kalubrina teksensis*’ten izole edilmiştir. Maytenus makrolid’leri (89) formülüyle temsil edilmiştir. R grubu; Maytansin’de Me, Maytanprin’de Et ve Maytanbutin’de i-Pr’dir. Kalubrinol sadece bir

hidroksi grubunun katılmasıyla Maytansin'den farklı olmuştur ve bu, Kalubrinol asetat içinde asetillenmiştir.

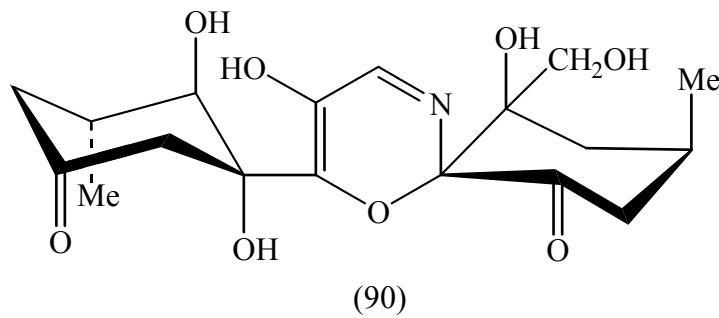


(1.71)

Kupchan (1975), iki Maytansinoid izole etmiştir: Maytansin ve Maytansinol. Bunlar; C-3'te farklı süstitüentler bulundurduğundan ve bu pozisyonda her ikisi de bir amino asid grubu bulundurmadiğundan önceden tarif edilmiş Maytansinoid'lerden farklı olmaktadır. Yarı sentetik Maytansinoid'ler ayrıca Maytansinol'ün 3-OH grubunun esterifikasyonu ile hazırlanmışlardır.

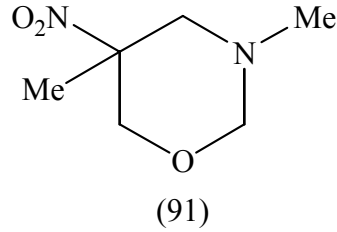
Corey ve Bock (1975), Maytansin eldesine sentetik bir yol tasarlamış ve 1,3-oksazin halkası içeren molekülün bir fragmanını elde etmişlerdir.

Rice (1971), *Penisilyum gilmani*'nin bir metaboliti olan Lökogenenol'ü izole etmiş ve spiro-2H-1,3-oksazin yapısı (90) olduğunu düşünmüştür. Lökogenenol büyükbaş hayvanlarda ve insan karaciğerinde bulunmuştur.



(1.72)

5-Nitrotetrahidro-1,3-oksazin türevleri, vitro içinde sitotoksik etki ve farelerde deri altındaki tümörlere karşı antitümör özelliği göstermektedirler. Bileşik 91 tümörleri %70 oranında azaltmıştır. Bu bileşiklerin hazırlanması birçok literatürde yayınlanmıştır (Eckstein ve Urbanski, 1963).

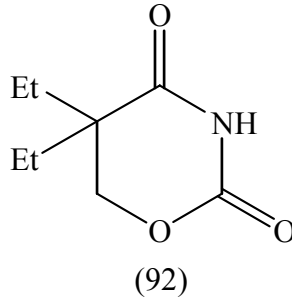


(1.73)

Nitro grubu bulundurmayan 1,3-oksazinlerin antitümör bileşikleri olduğu öne sürülmüştür.

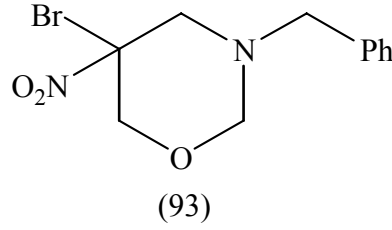
Maytansinol hariç, Maytansinoid'ler antilösemik ve antitümör etkisine sahiptirler.

Tek başına 1,3-oksazin klinik uygulamalardan uzak olduğundan; Diokson, Dietadion ve Diethadion piyasa adları altında bilinen 5,5-dietiltetrahidro-1,3-oksazin-2,4-dion (92) olarak sunulmaktadır. Bu madde, barbitürat zehirlerine karşı bir analeptik ve konvulsant olarak Kardizol'den daha güçlü etkilidir. Merkezi sinir sisteminde, kan basıncında ve iltihaplanma önleyici madde olarak etkilidir (Eckstein ve Urbanski, 1963).



(1.74)

Bakteri ve mantar önleyici olarak 1,3-oksazin türevlerinin hazırlanması birçok literatürde tanımlanmıştır (Katritzky vd., 1978). 5-Bromo-5-nitrotetrahidro-1,3-oksazinlerin (93) tek hücreli organizmalar için güçlü önleyici etkisi kaydedilmiştir. Bazı oksazinler; insektisid ya da herbisid'dirler.



(1.75)

Tetrahidro-1,3-oksazin türevleri, ağrı kesici, antikonvulsant ve antipiretik olarak önerilmiştir. Halkalı üretanlara ait mono- ve diokso-1,3-oksazin türevleri antidepresant ve uyku ilacı olarak önerilmiştir. 2-Tiyano-4-okso türevleri antikonvulsant ve uyku ilacı olarak tavsiye edilmiştir. 1,3-Oksazin türevlerinin kemoterapik etkisindeki incelemeler Urbanski (1963) tarafından yürütülmüştür. Bunlar antitüberküler aktivite ile ve diğer bakteri ve virüsler ile ilgilidir.

Dihidro-1,3-oksazinler; ağrı kesici, uyku ilacı, spazmolitik ve mantar önleyici olarak tavsiye edilmiştir (Katritzky vd., 1963).

Tetrahidro-1,3-oksazinlerin kullanımı, veterinerlikte bazı enfeksiyonlara karşı önerilmiştir. 5-Etil-5-nitro-3-metiltetrahidro-1,3-oksazinhidroklorürün beyaz farelerdeki bir deneysel kemik hastalığına karşı koruyucu madde olduğu belirtilmiştir (Rozniecka, 1952).

1,3-Oksazin türevlerinin diğer pratik uygulama alanları; tetrahidro-1,3-oksazin türevlerinin, tekstil endüstrisi için deterjan olarak, antikorozyon kimyasalları olarak ve 2-okso türevlerinden oluşturulan polimerlerin, kağıt ve tekstil sektöründe bağlayıcı olarak kullanılmalarıdır (Katritzky vd., 1963).

Tetrahidro- ve dihidro-1,3-oksazin türevlerinin her ikisi de azo boyalarının pasif unsurları olarak önerilmiştir.

Bir olefinik sübstitüentli 1,3-oksazinler polimerleşebilen monomerler olarak öne sürülmüştür. 1,3-Oksazinler selüloz asetat için plastikleştirici olarak, bronzlaştırıcı olarak ve korozyon önleyici olarak kullanıldığı iddia edilmiştir. 1,3-Oksazinlerin N-oksidlerinin antioksidan ve polimerizasyon önleyici madde olduğu belirtilmiştir (Rassat ve Rey, 1974).

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 2.1 Kullanılan kimyasal maddeler

Madde Adı	Firma Adı	Katalog No
Dietil eter	Merck	822270
Diklorometan	Merck	822271
3,4-Dimetoksibenzaldehid	Merck	808525
Etil asetat	Teknik	
3-Fenoksibenzaldehid	Merck	814021
n-Hekzan	Teknik	
3-Hidroksibenzaldehid	Merck	804535
Kalsiyum klorür	Merck	102378
Kalsiyum oksid	Teknik	
2-Klorobenzaldehid	Merck	820276
Kloroform	Merck	822265
Metanol	Merck	822283
2-Naftol	Merck	822290
Sea sand	Merck	107711
Silikagel-60	Merck	107739
TLC plak	Merck	1.05554
Toluen	Merck	818765
3,4,5-Trimetoksibenzaldehid	Merck	821173
Piridin-3-karbaldehid	Merck	807468

2.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemleri sırasında çözücülerin geri kazanılması sırasında, “IKA marka RV 05 ST 1BP model” döner buharlaştırıcı kullanıldı.

İzole edilen saf yeni maddelerin erime noktaları “Gallenkamp” dijital termometreli erime noktası cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi; termometre düzeltilmesi yapılmadı.

Kolon kromatografisinde “Merck Silikajel 60 (70-230 mesh)”;

TLC’de fluorensans indikatörlü “Merck 5554” silikajel tabakalar; preparatif tabaka hazırlanmasında “Merck Silikajel 60 HF 252” ile “Camag 254/366 nm” UV lamba kullanıldı.

İnfrared (FTIR) spektrumları ölçüme gerekli saflıkta potasyum bromür ile tablet yapılarak “Philips PU 9714” ve “Perkin-Elmer Spectrum One” FTIR spektrofotometrelerinde, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı’nda alındı.

Nükleer manyetik rezonans spektrumları (^1H ve ^{13}C NMR) İstanbul Üniversitesi İleri Tetkikler Laboratuvarı’nda “Inova-500 MHz” cihazı ile kloroform-d (CDCl_3)’de alındı.

Sentezlenen maddelerin elementel analizleri Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı’nda “Flash EA 1112 Series” cihazı ile yapıldı.

2.3 Susuz Metil Alkolün Hazırlanması

1000 ml’lik bir balona 750 ml metanol konuldu. İçine fırında yeni kurutulup desikatörde soğutulmuş 500 g kalsiyum oksid eklendi. Üzerine kalsiyum klorürlü bir kurutma başlığı takılmış geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldıktan sonra 1 gece bekletildi. Soğutucuya ve sistemin çıkışına birer kurutma başlığı takılarak metanol destillendi. Destilat ağzı sıkı kapanan şişede saklanmıştır (Öcal ve Aydoğan, 2004).

2.4 %25 Metanolik Amonyak Çözeltisinin Hazırlanması

Amonyak gazı; iyice kurutulmuş kalsiyum oksid içinden geçirilerek, 100 ml susuz metanol içersine, asid tuzacı varlığında 1 saat gönderildi. Ayarlı asid çözeltisi ile yüzdesi saptandı. Ağzı sıkı kapanan şişede saklandı (Furniss, 1986).

3. DENEYSEL ÇALIŞMA VE BULGULAR

3.1 Genel Bilgi

Organik kimyada önemli bir yeri olan heterohalkalı sistemler ve bunların süstitüe türevleri endüstriyel ve tıbbi alanda son derece yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Heterohalkalı sistemler içinde yer alan 1,3-oksazin bileşiklerinin antibiyotik, antitümör, antidepresant, ağrı kesici, iltihaplanma ve mantar önleyici özellikleri saptanmıştır (Larsen, 2000; Zhang vd., 2003; Kurz, 2005). Ayrıca bu tür bileşikler halka-zincir tautomerik özellik göstermeleri ve N-süstitüe amino alkol, kiral amin ya da azot-köprülü heterohalkalı çiklik sistemlerin elde edilmesinde araürün olmaları nedeniyle sentetik organik kimyada önem taşımaktadır.

Bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunmak üzere planladığımız çalışmanın birinci aşamasında Betti'nin klasik metodu uygulanarak 2-naftolün amonyaklı ortamda çeşitli süstitüe aromatik ve heterohalkalı aldehidler ile Mannich-tip aminoalkilasyon reaksiyonu gerçekleştirildi. (Smith, 1970; Szatmari, 2003, 2004).

Elde edilen ürünler kromatografik işlemler ile saflaştırıldıktan sonra çalışmanın ikinci aşamasında tüm bileşiklerin yapıları FTIR, NMR spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmış ve EA sonuçlarıyla kesinlik kazanmıştır.

3.2 Başlangıç Maddelerinin Özellikleri ve Spektroskopik Analiz Verileri

3.2.1 2-Naftol

3.2.1.1 Özellikleri

Erime noktası: 121.6 °C

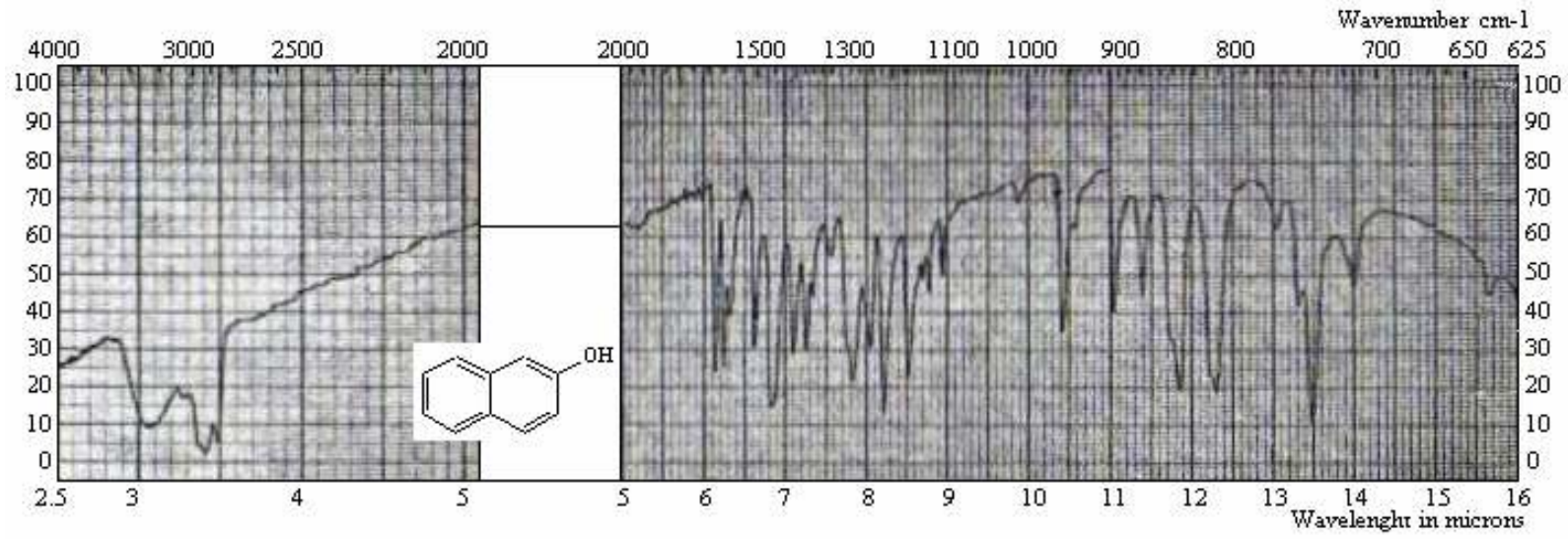
Çizelge 3.1 2-Naftol'ün çözünürlüğü

Çözücü	Çözünürlük
Dietil eter	Çözünür
Diklorometan	Çözünür
Etil asetat	Çözünür
Kloroform	Çözünür
Metanol	Çözünür
Heksan	Çözünmez
Toluen	Çözünür

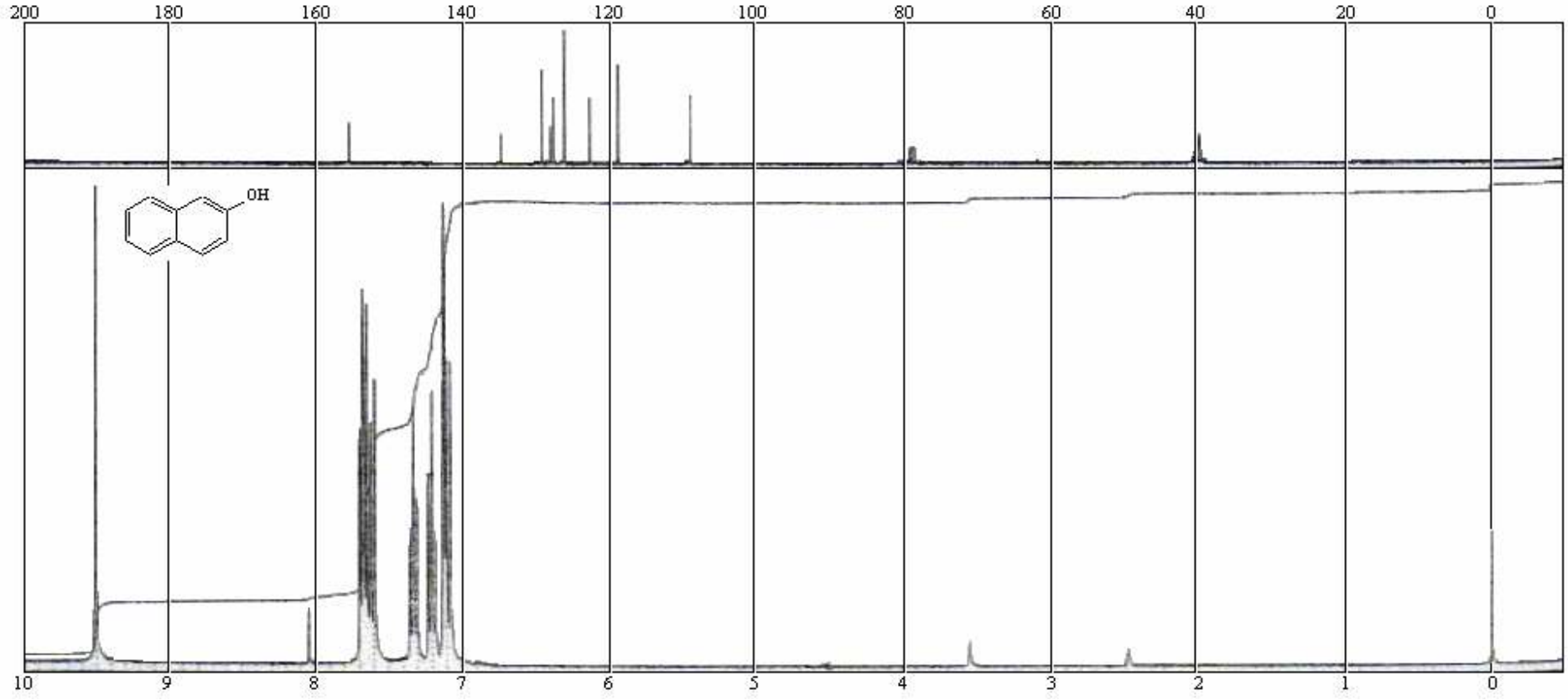
3.2.1.2 Spektroskopik Analiz Verileri

IR (nujol): ν = 3230 (-OH gerilimi), 3050 (aromatik, =C-H gerilimi), 1625 ve 1600 (C=C gerilimleri), 1220 (C-OH gerilimi) cm^{-1} (Pouchert, 1975).

^1H NMR (CDCl_3 + DMSO-d_6): δ = 7.00-7.80 (m, 7H, aromatik), 9.50 (s, 1H, OH) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).



Şekil 3.1 2-Naftol'ün IR spektrumu (Nujol)



Şekil 3.2 2-Naftol'ün ^1H NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$)

3.2.2 3,4-Dimetoksibenzaldehid

3.2.2.1 Özellikleri

Erime noktası: 40-43 °C

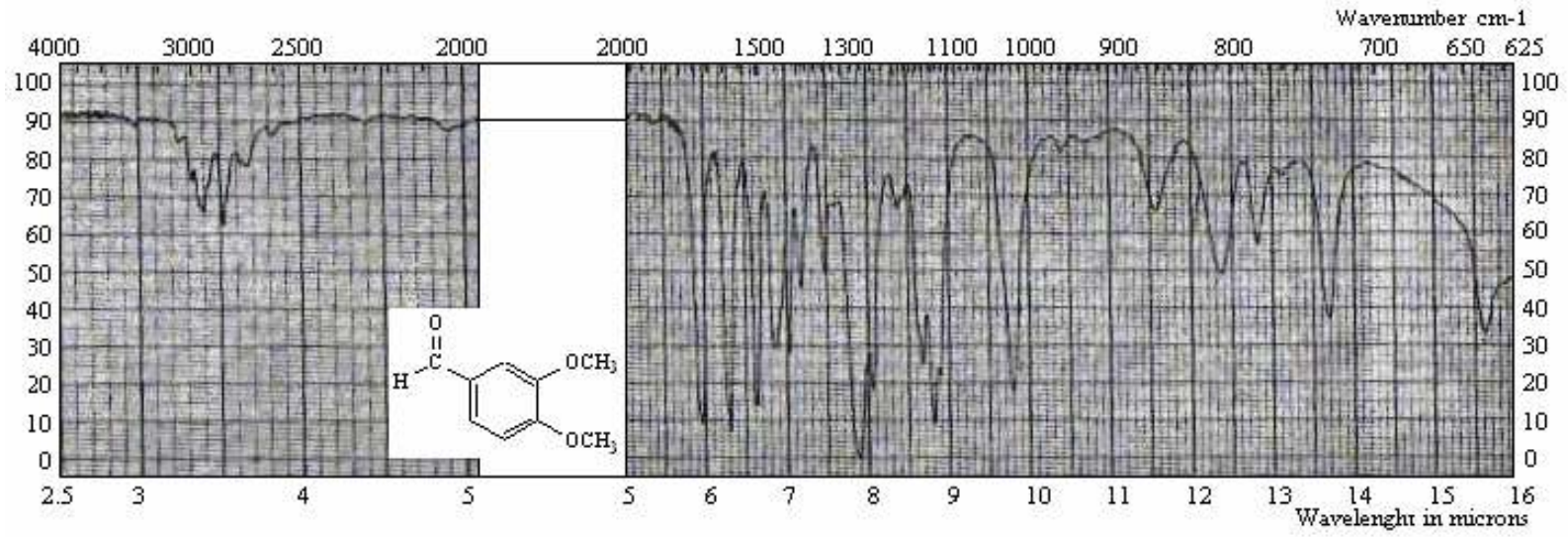
Çizelge 3.2 3,4-Dimetoksibenzaldehid'in çözünürlüğü

Çözücü	Çözünürlük
Dietil eter	Çözünür
Diklorometan	Çözünür
Etil asetat	Çözünür
Kloroform	Çözünür
Metanol	Çözünür
Heksan	Çözünmez
Toluen	Çözünür

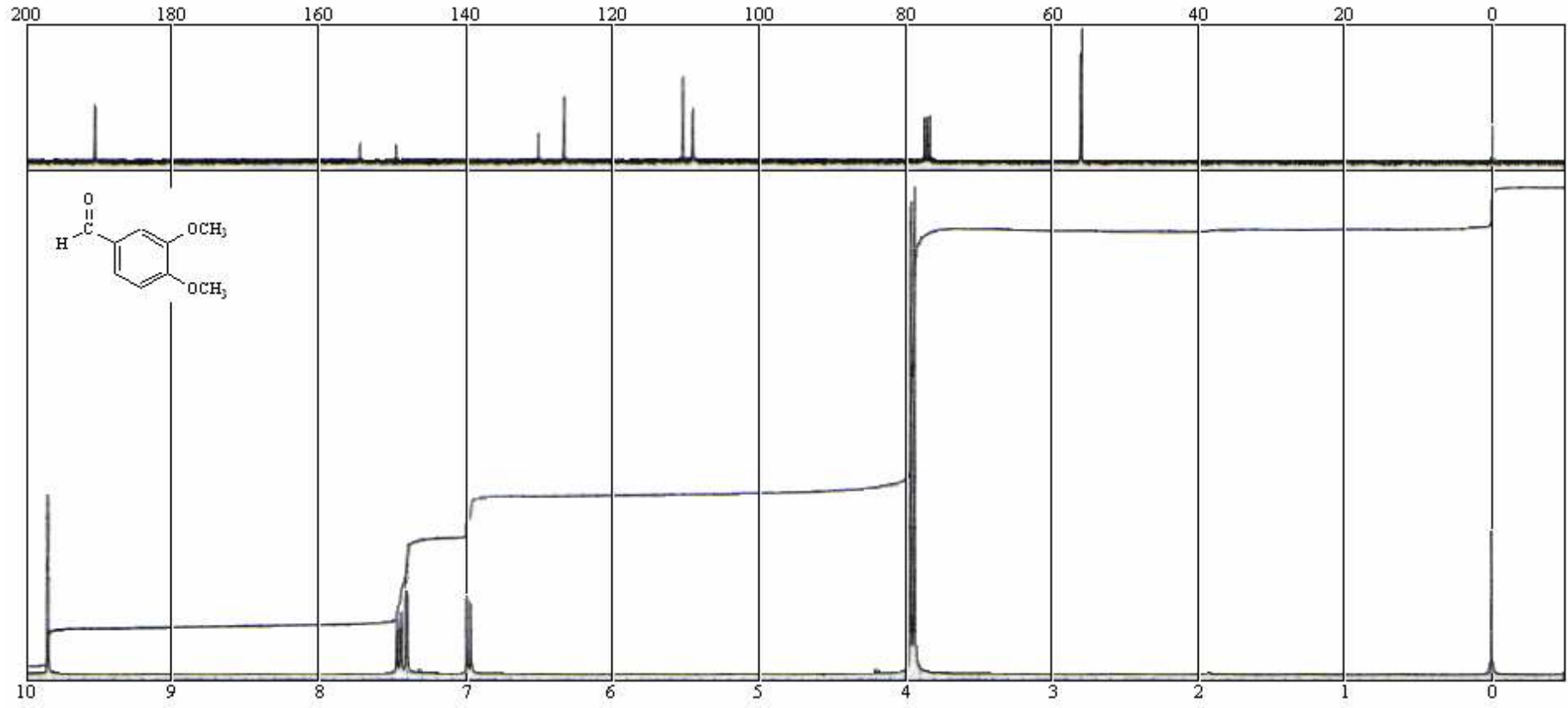
3.2.2.2 Spektroskopik Analiz Verileri

IR (eriyik): ν = 3020 (aromatik, =C-H gerilimi), 2950 (alifatik, C-H gerilimi), 1680 (C=O gerilimi), 1580 (C=C gerilimi), 1260 ve 1240 (eter, C-O-C asimetric gerilimleri) cm^{-1} (Pouchert, 1975).

^1H NMR (CDCl_3): δ = 3.95 (d, 6H, OCH_3), 6.95-7.50 (m, 3H, aromatik), 9.85 (s, 1H, CHO) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).



Şekil 3.3 3,4-Dimetoksibenzaldehid'in IR spektrumu (Eriyik)



Şekil 3.4 3,4-Dimetoksibenzaldehid'in ^1H spektrumu (CDCl_3)

3.2.3 3,4,5-Trimetoksibenzaldehid

3.2.3.1 Özellikleri

Erime noktası: 72-75 °C

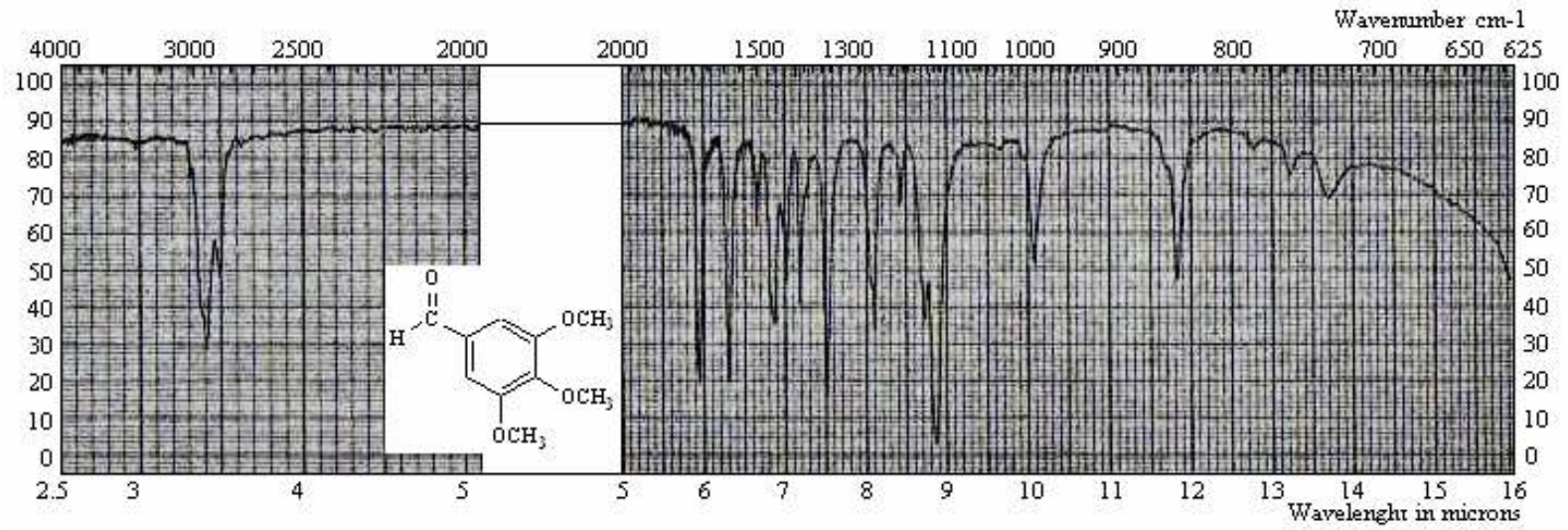
Çizelge 3.3 3,4,5-Trimetoksibenzaldehid'in çözünürlüğü

Çözücü	Çözünürlük
Dietil eter	Çözünür
Diklorometan	Çözünür
Etil asetat	Çözünür
Kloroform	Çözünür
Metanol	Çözünür
Heksan	Çözünmez
Toluen	Çözünür

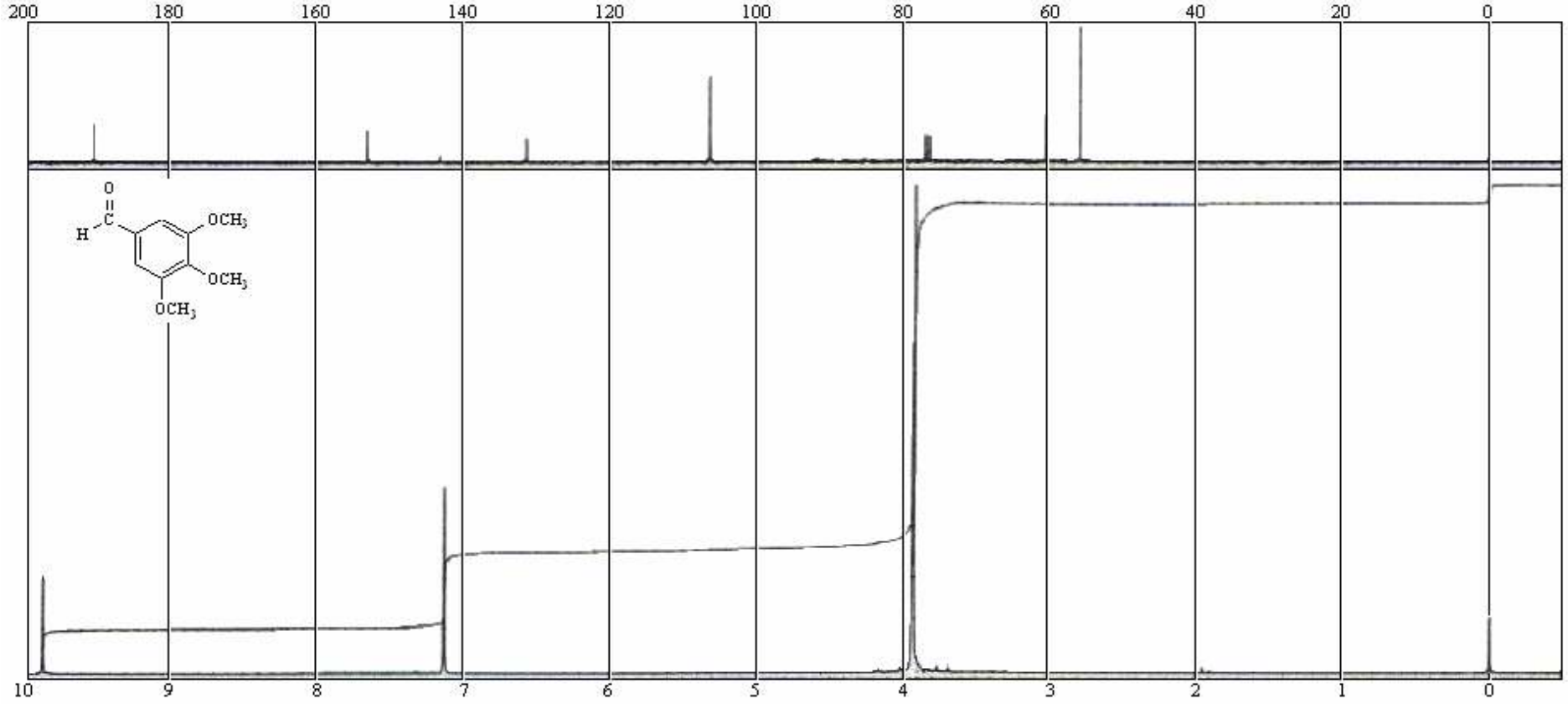
3.2.3.2 Spektroskopik Analiz Verileri

IR (nujol): ν = 3020 (aromatik, =C-H gerilimi), 2950 (alifatik, C-H gerilimi), 1680 (C=O gerilimi), 1590 (C=C gerilimi), 1130 (eter, C-O-C asimetrik gerilimi) cm^{-1} (Pouchert, 1975).

^1H NMR (CDCl_3): δ = 3.93 (s, 9H, OCH_3), 7.13 (s, 2H, aromatik), 9.88 (s, 1H, CHO) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).



Şekil 3.5 3,4,5-Trimetoksibenzaldehid'in IR spektrumu (Nujol)



Şekil 3.6 3,4,5-Trimetoksibenzaldehid'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

3.2.4 3-Hidroksibenzaldehid

3.2.4.1 Özellikleri

Erime noktası: 99-102 °C

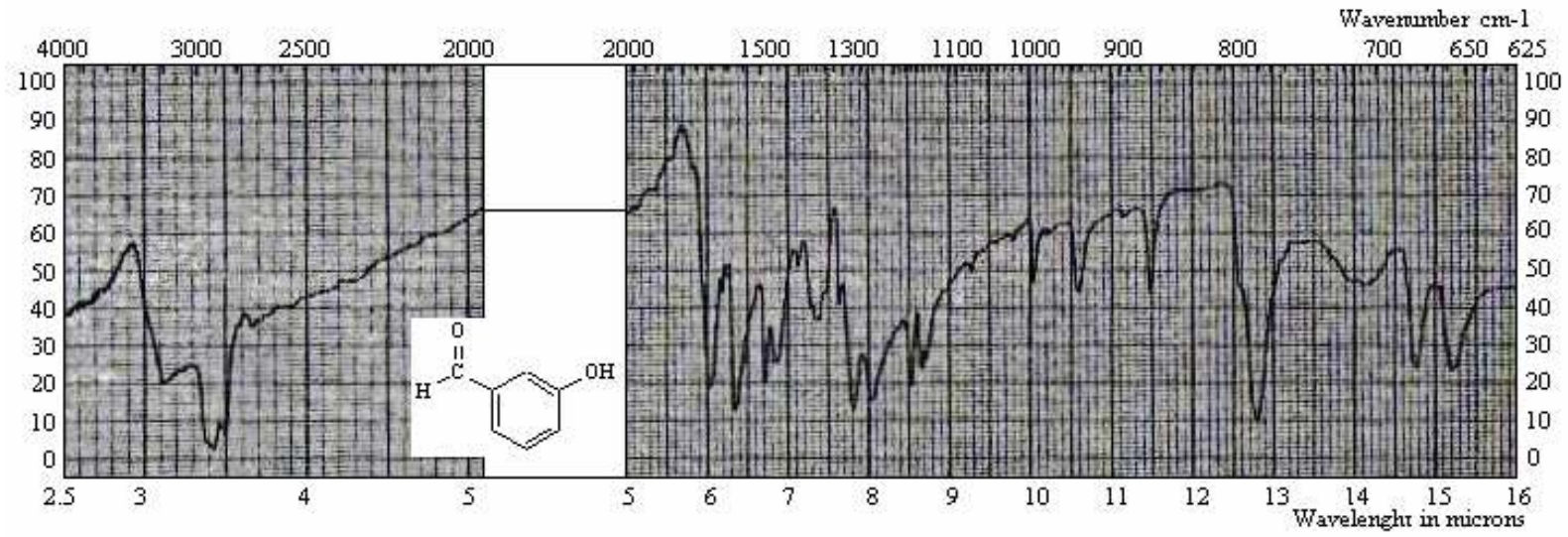
Çizelge 3.4 3-Hidroksibenzaldehid'in çözünürlüğü

Çözücü	Çözünürlük
Dietil eter	Çözünür
Diklorometan	Çözünür
Etil asetat	Çözünür
Kloroform	Çözünür
Metanol	Çözünür
Heksan	Çözünmez
Toluen	Çözünür

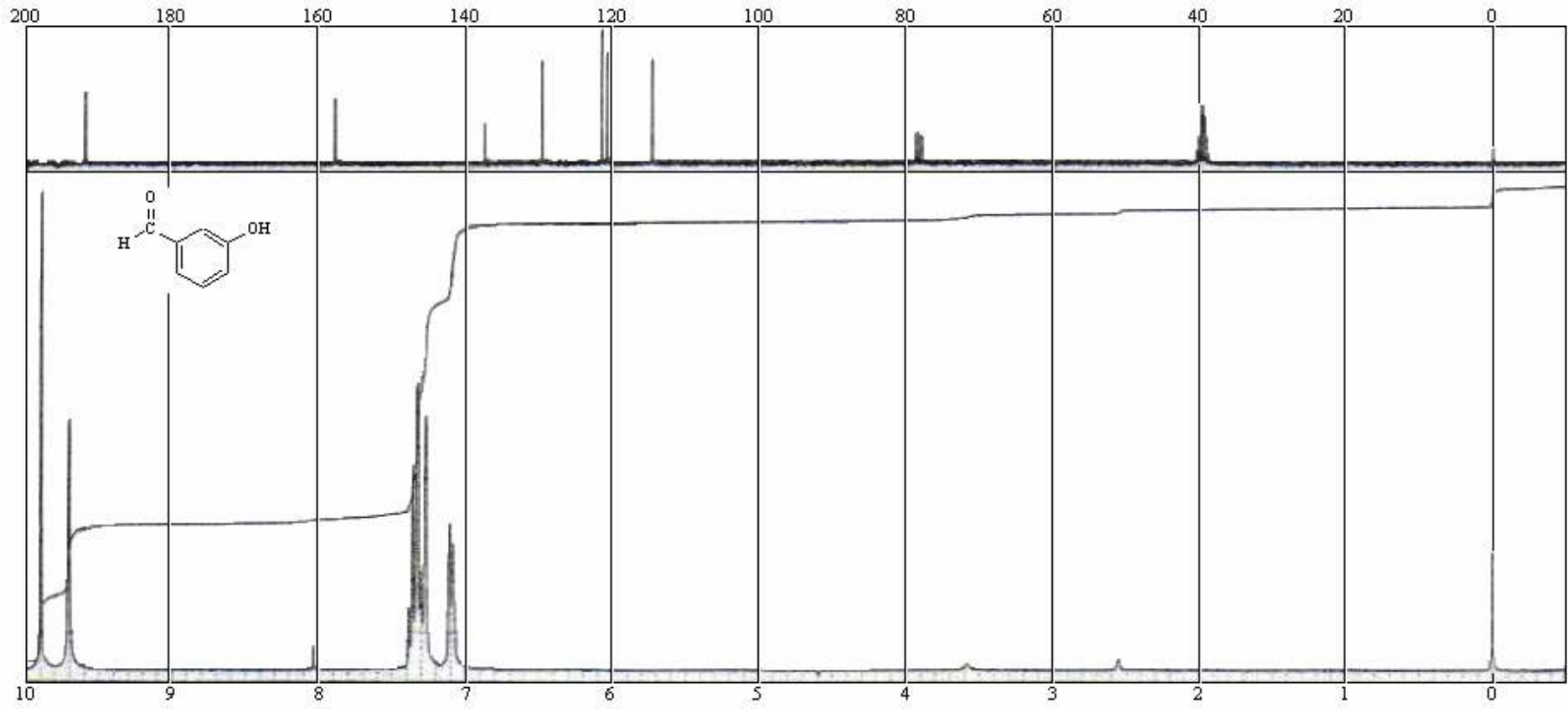
3.2.4.2 Spektroskopik Analiz Verileri

IR (nujol): $\nu = 3200$ (-OH gerilimi), 3050 (aromatik, =C-H gerilimi), 1680 (C=O gerilimi), 1580 (C=C gerilimi), 1280 (C-OH gerilimi) cm^{-1} (Pouchert, 1975).

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$): $\delta = 7.00-7.45$ (m, 4H, aromatik), 9.70 (s, 1H, OH), 9.90 (s, 1H, CHO) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).



Şekil 3.7 3-Hidroksibenzaldehid'in IR spektrumu (Nujol)



Şekil 3.8 3-Hidroksibenzaldehid'in ^1H NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$)

3.2.5 3-Fenoksibenzaldehid

3.2.5.1 Özellikleri

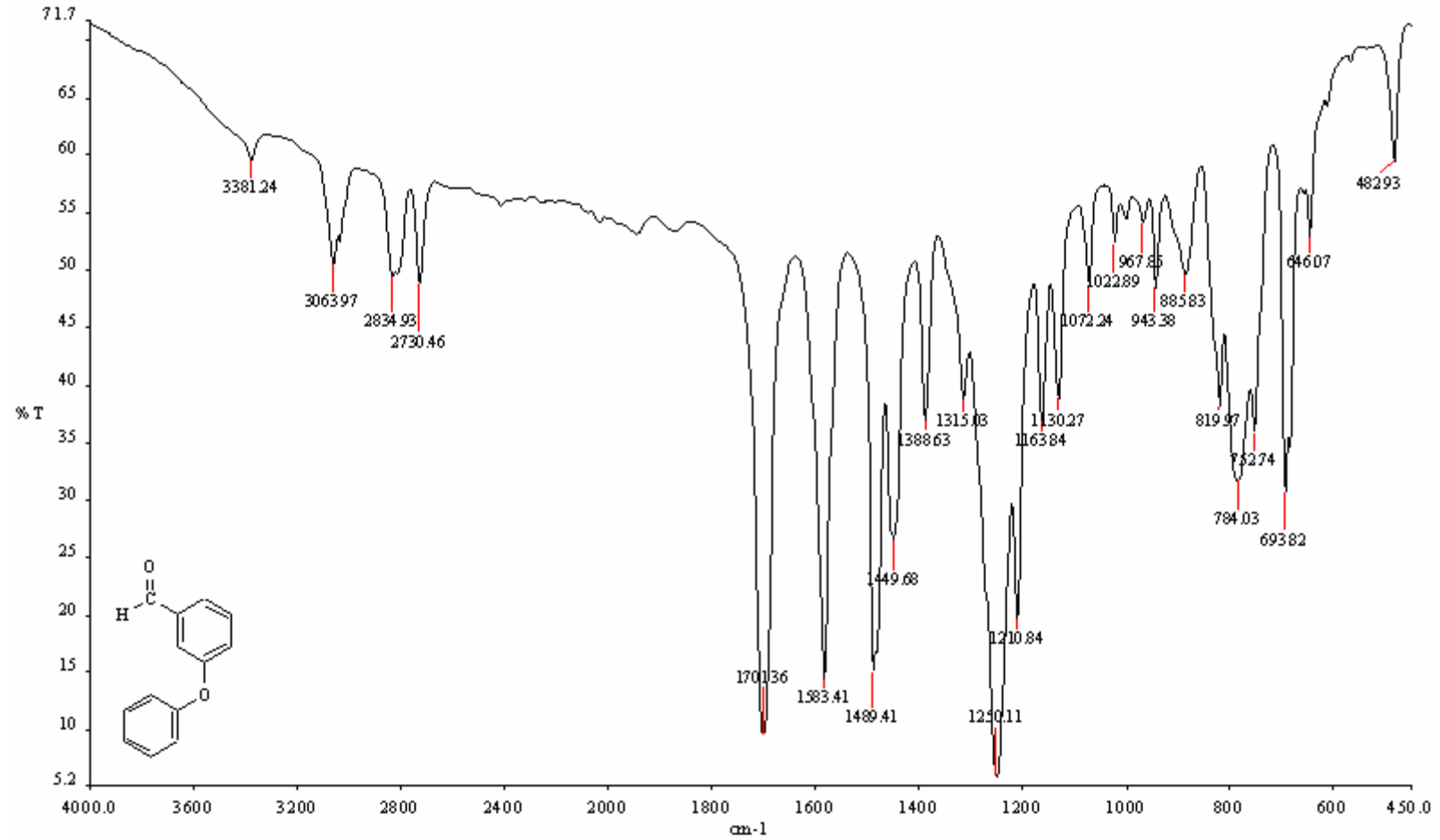
Erime noktası: 13 °C

Kaynama noktası: 90-92 °C

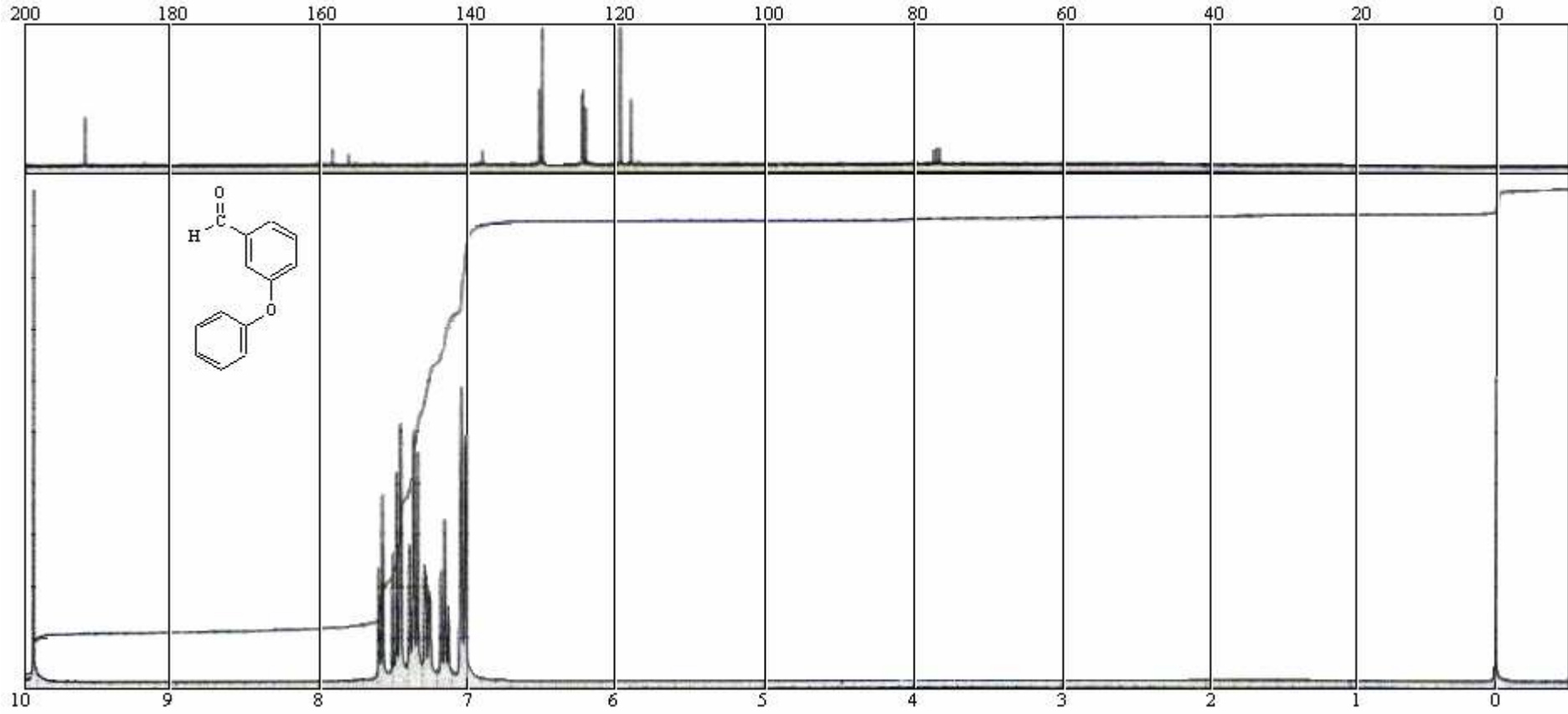
3.2.5.2 Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr): ν = 3064 (aromatik, =C-H gerilimi), 1701 (C=O gerilimi), (1583 C=C gerilimi), 1250 ve 1211 (eter, C-O-C asimetrik gerilimleri) cm^{-1} (Pouchert, 1975).

^1H NMR (CDCl_3): δ = 6.90-7.70 (m, 9H, aromatik), 9.92 (s, 1H, CHO) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).



Şekil 3.9 3-Fenoksibenzaldehid'in IR spektrumu (KBr)



Şekil 3.10 3-Fenoksibenzaldehid'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

3.2.6 2-Klorobenzaldehid

3.2.6.1 Özellikleri

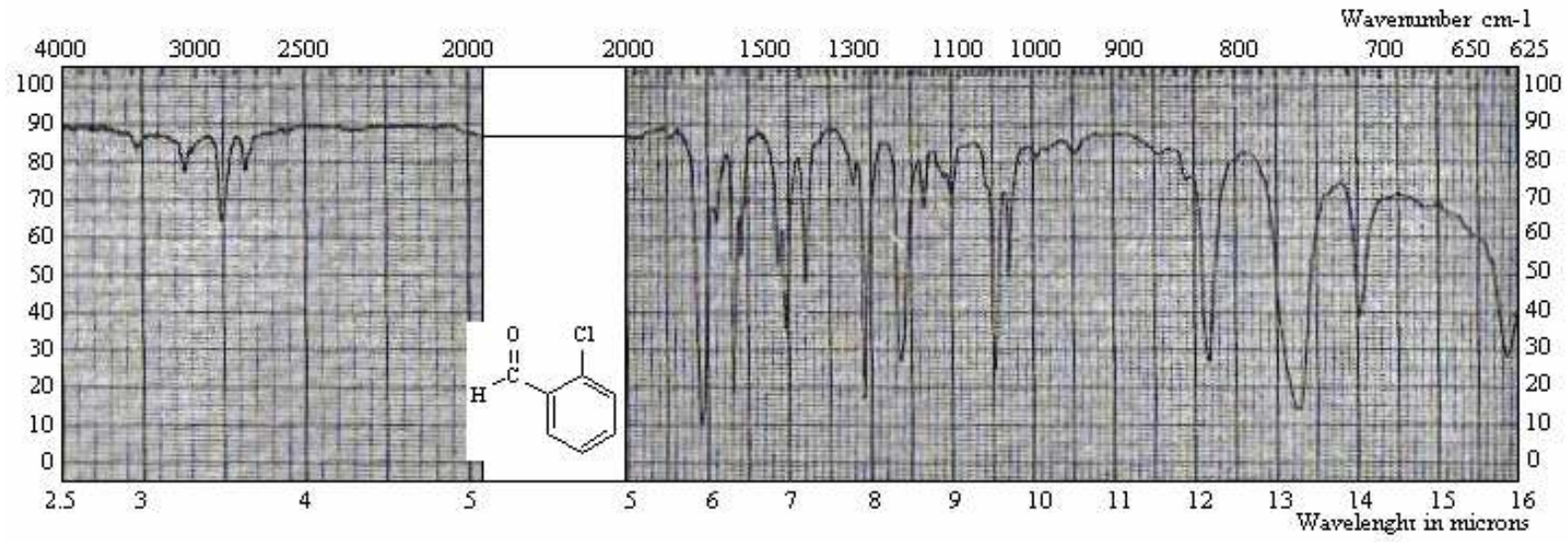
Erime noktası: 10 °C

Kaynama noktası: 212-214 °C

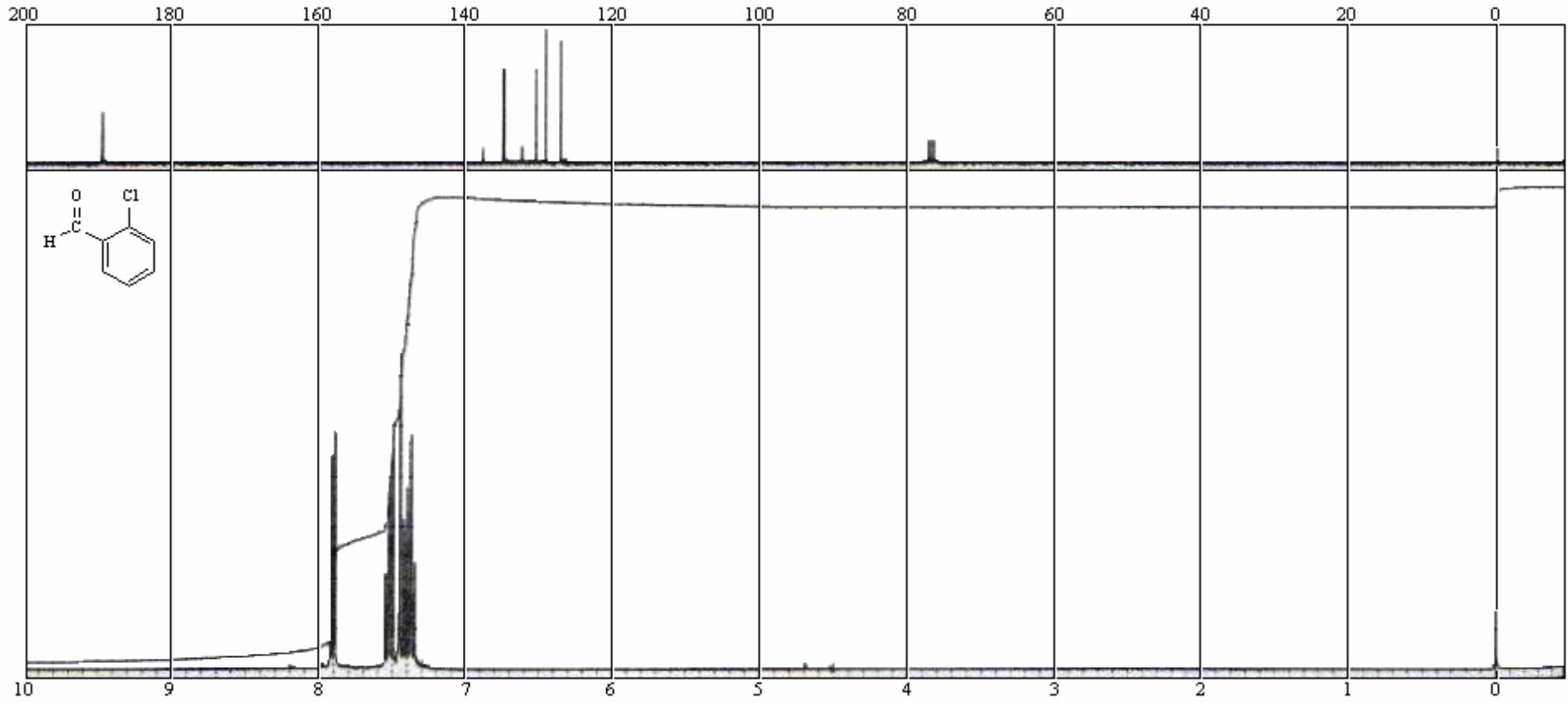
3.2.6.2 Spektroskopik Analiz Verileri

IR (katkısız): ν = 3080 (aromatik, =C-H gerilimi), 1690 (C=O gerilimi), 1590 (C=C gerilimi), 750 (C-Cl gerilimi) cm^{-1} (Pouchert, 1975).

^1H NMR (CDCl_3): δ = 7.25-8.00 (m, 4H, aromatik) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).



Şekil 3.11 2-Klorobenzaldehid'in IR spektrumu (Katkısız)



Şekil 3.12 2-Klorobenzaldehid'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

3.2.7 Piridin-3-karbaldehid

3.2.7.1 Özellikleri

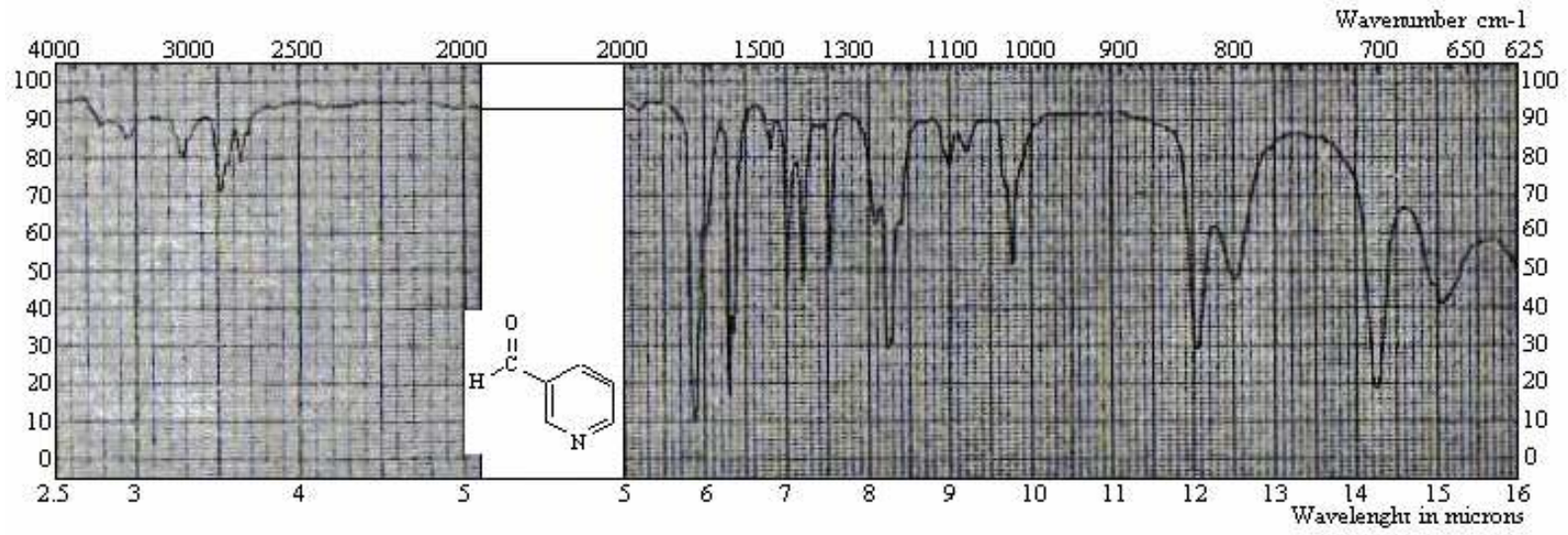
Erime noktası: 7 °C

Kaynama noktası: 78-81 °C

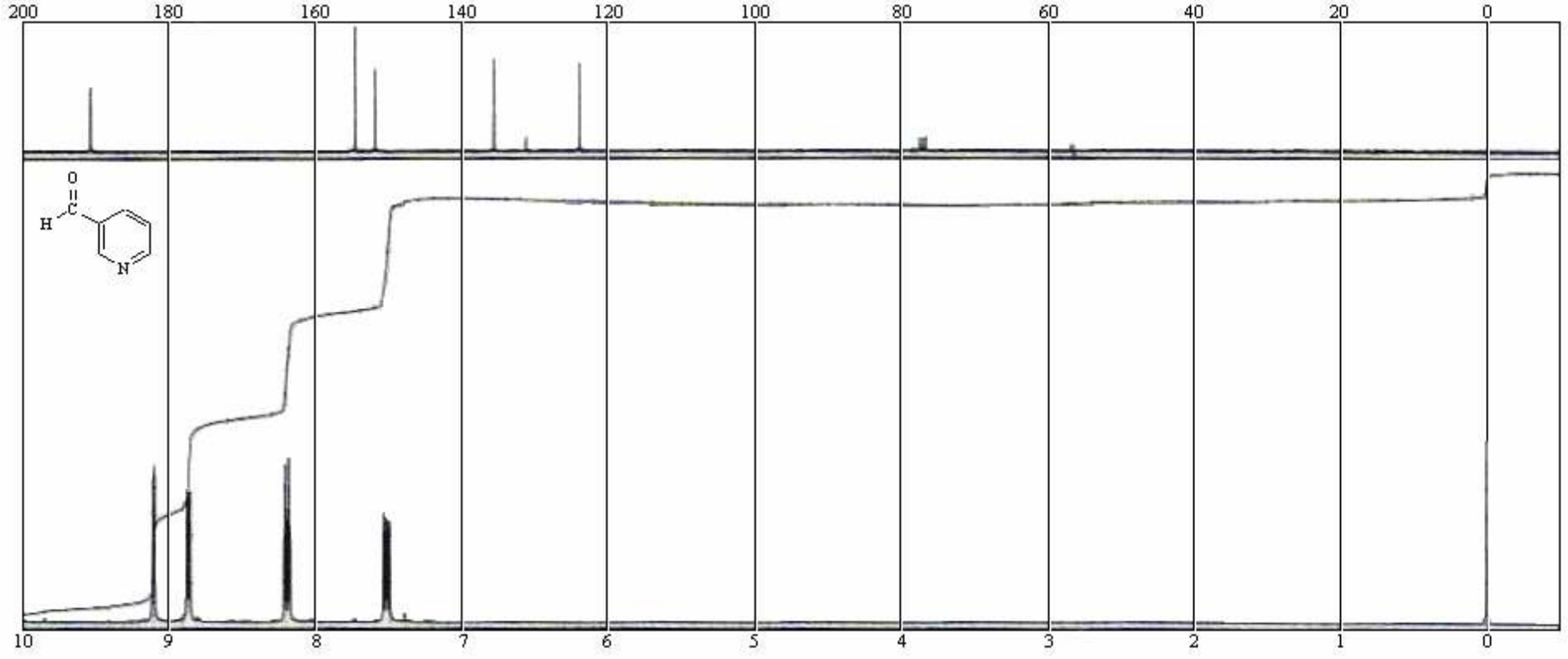
3.2.7.2 Spektroskopik Analiz Verileri

IR (katkısız): ν = 3040 (aromatik, =C-H gerilimi), 1700 (C=O gerilimi), 1580 (C=C gerilimi), 1220 (C-N halka gerilimi) cm^{-1} (Pouchert, 1975).

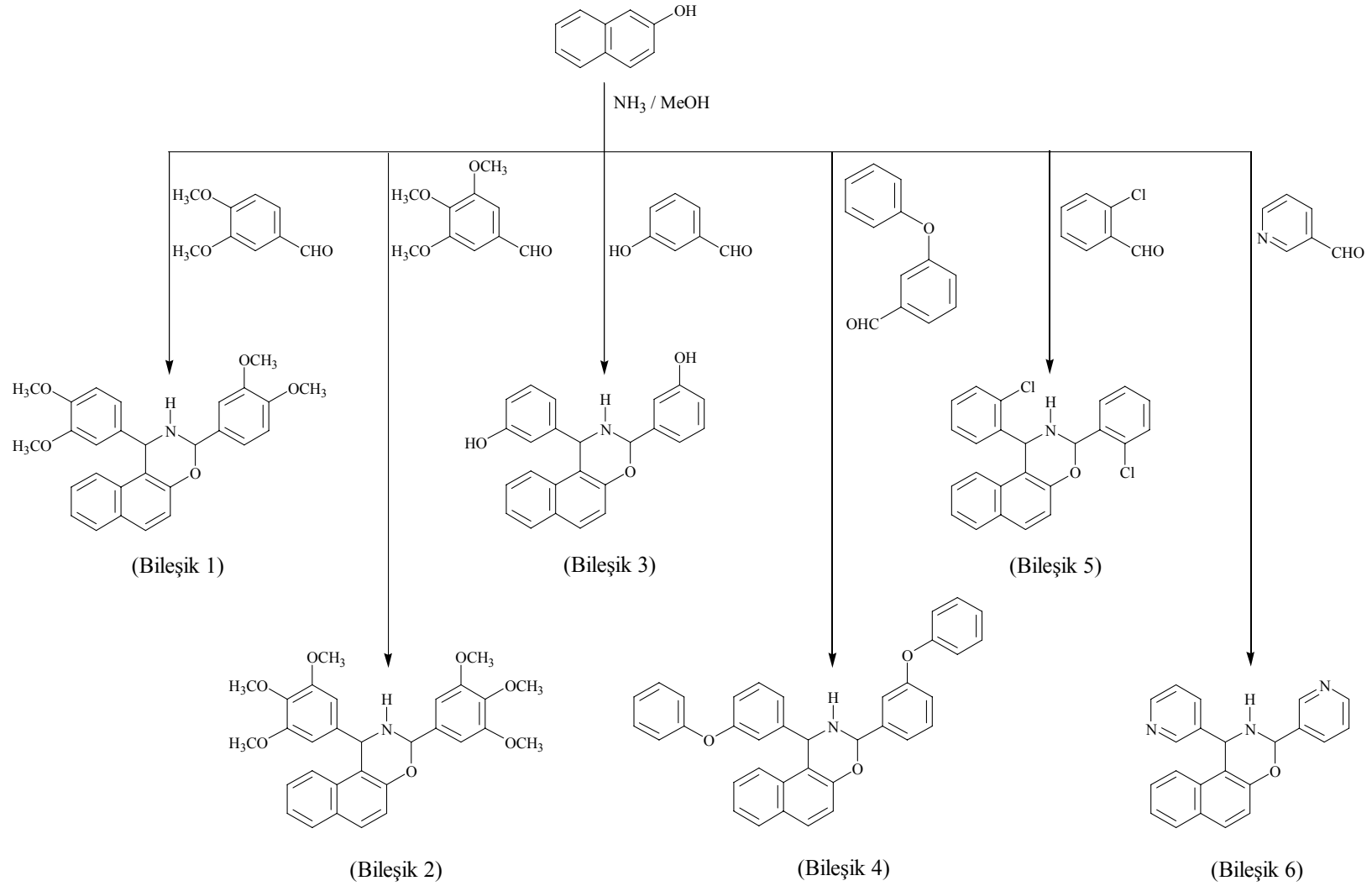
^1H NMR (CDCl_3): δ = 7.40-8.90 (m, 4H, aromatik), 9.10 (s, 1H, CHO) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).



Şekil 3.13 Piridin-3-karbaldehid'in IR spektrumu (Katkısız)

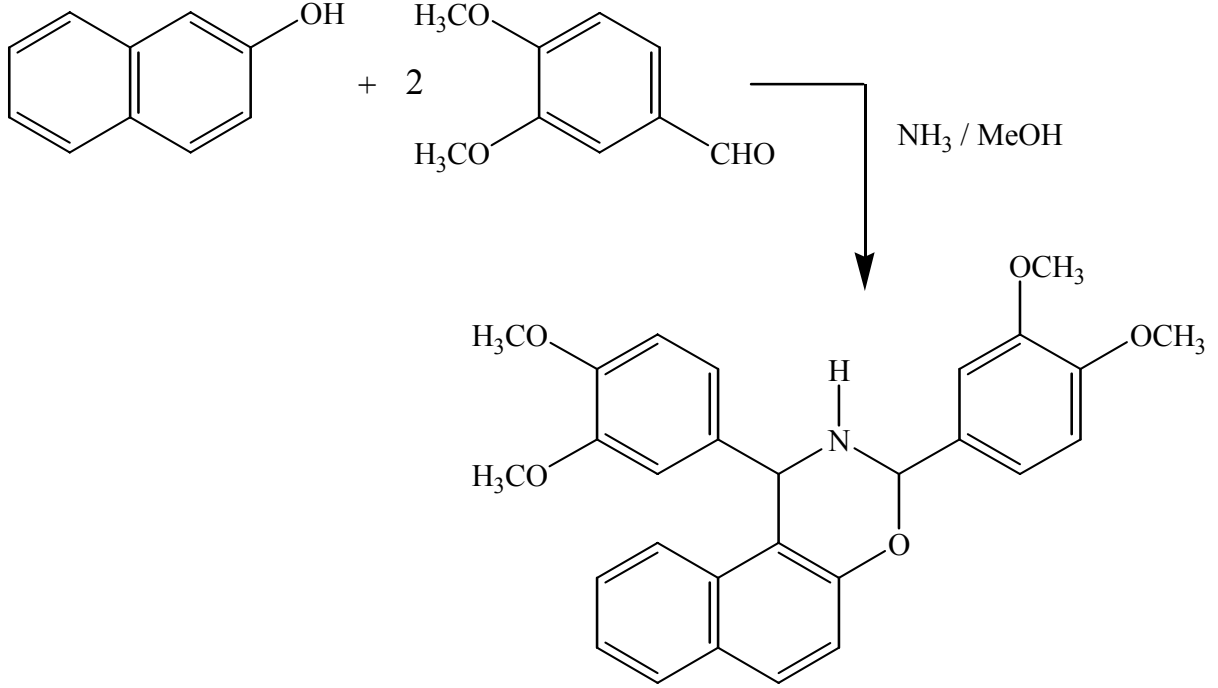


Şekil 3.14 Piridin-3-karbaldehid'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 3.15 Elde edilen 1,3-diarıl-2,3-dihidro-1H-naft-[1,2-e][1,3]oksazin bileşiklerinin genel gösterimi

3.3 1,3-Di(3,4-dimetoksifenil)-2,3-dihidro-1H-naft[1,2-e][1,3]oksazin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 1, C₂₈H₂₇NO₅)



(3.1)

2-naftol (0.1442 g, 1 mmol) 100 ml'lik balonda bulunan susuz metanol (0.5 ml) içinde çözülerek üzerine 3,4-dimetoksibenzaldehid (0.3324 g, 2 mmol) ilave edildi. %25 metanolik amonyak çözeltisi (0.2 ml) de eklendikten sonra 2 gün karanlıkta ağzı kapaklı olarak bekletildi. Daha fazla kristal oluşumu için buzlukta birkaç gün daha bekletildikten sonra oluşan ham kristaller süzüldü ve soğuk metanol ile yıkandı. Elde edilen kristallerin etil asetat / n-hekzan (3:1) çözücü karışımı kullanılarak başlangıç maddeleri ile karşılaştırmalı olarak yapılan TLC kontrolünde saf olmadığı gözlenerek aynı orandaki çözücü karışımı ile kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

3.3.1 Bileşik 1'in Özellikleri

Kirli beyaz renkli kristaller, en. 122.5 °C, R_f = 0.65, Verim = %35.6

Çizelge 3.5 Bileşik 1'in çözünürlüğü

Çözücü	Çözünürlük
Dietil eter	Çözünmez
Diklorometan	Çözünür
Etil asetat	Çözünür
Kloroform	Çözünür
Metanol	Çözünmez
Heksan	Çözünmez
Toluen	Çözünür

3.3.2 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr): ν = 3327 (sekonder amin, N-H gerilimi), 3067 ve 3006 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2952 ve 2837 (alifatik, C-H gerilimleri), 1621, 1592 ve 1517 (aromatik, C=C gerilimleri), , 1464 ve 1414 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1231 ve 1135 (eter, C-O-C asimetrik gerilimleri), 1025 (C-N salınımı), 942 ve 747 (disüstitüe halka, düzlem dışı =C-H eğilim salınımı) cm^{-1} .

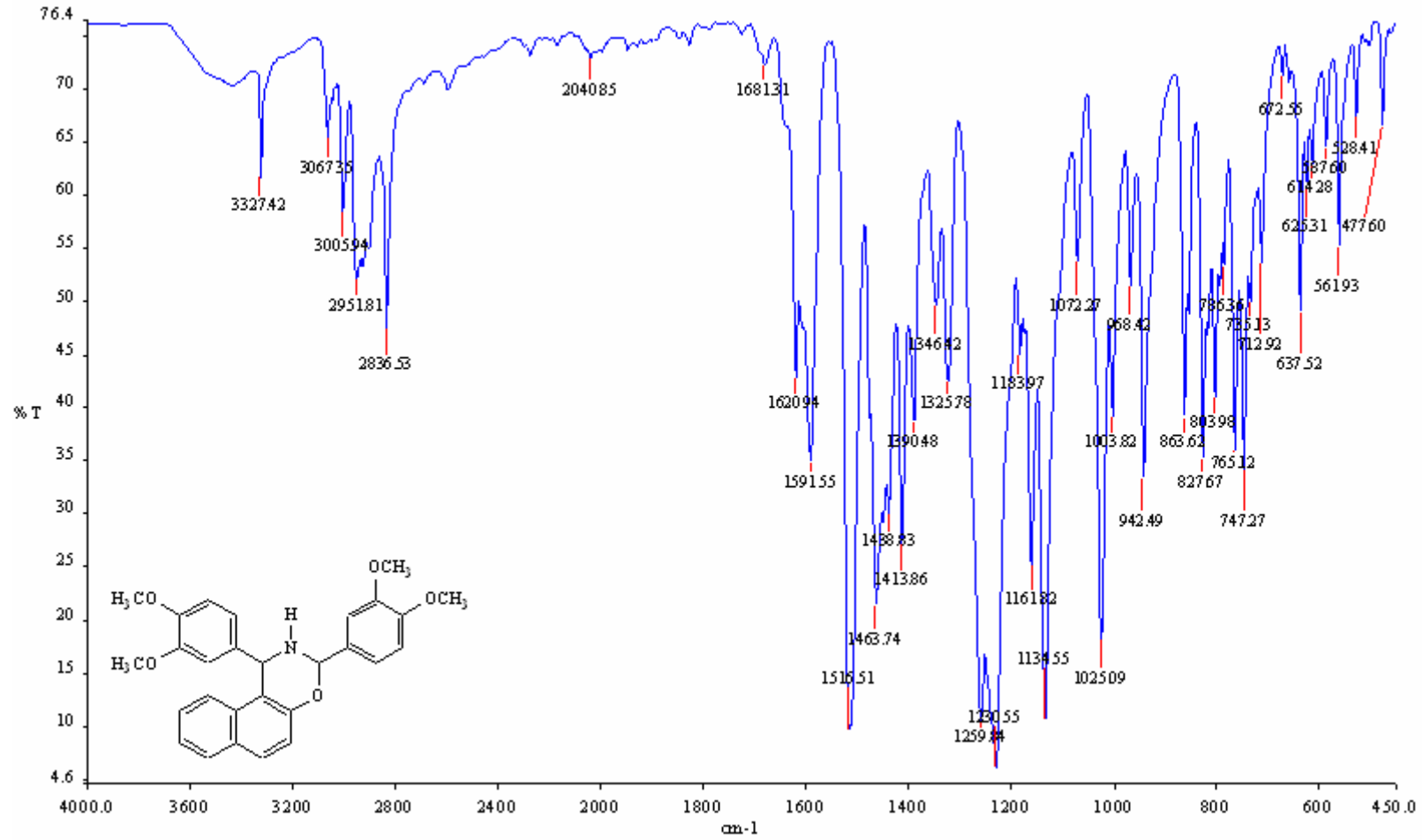
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 3.7-3.9 (s, 12H, OCH_3), 5.6 (s, 1H, $\text{NCH}(\text{Ar})$), 6.3 (s, 1H, $\text{O-CH}(\text{Ar})\text{-N}$), 6.7-7.8 (m, 12H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 53.9, 55.2, 111.5, 112.2, 118.9, 119.6, 120.1, 121.8, 122.2, 123.1, 124.5, 126.8, 128.6, 129.2, 130.0, 152.6, 161.7 ppm.

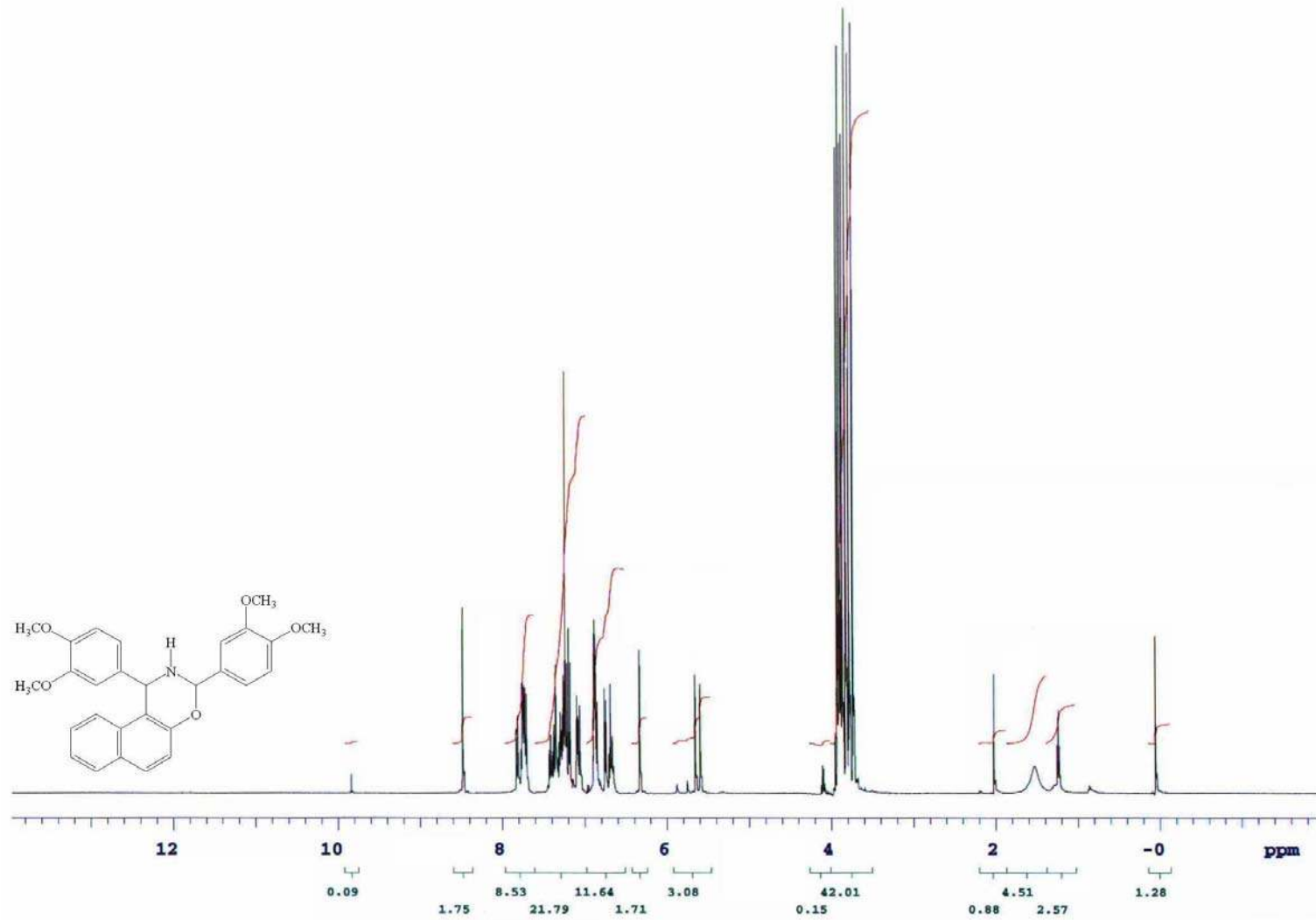
Elementel Analiz: $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (457.5233 g/mol)

Teorik değerler : C = 73.51, H = 5.95, N = 3.06

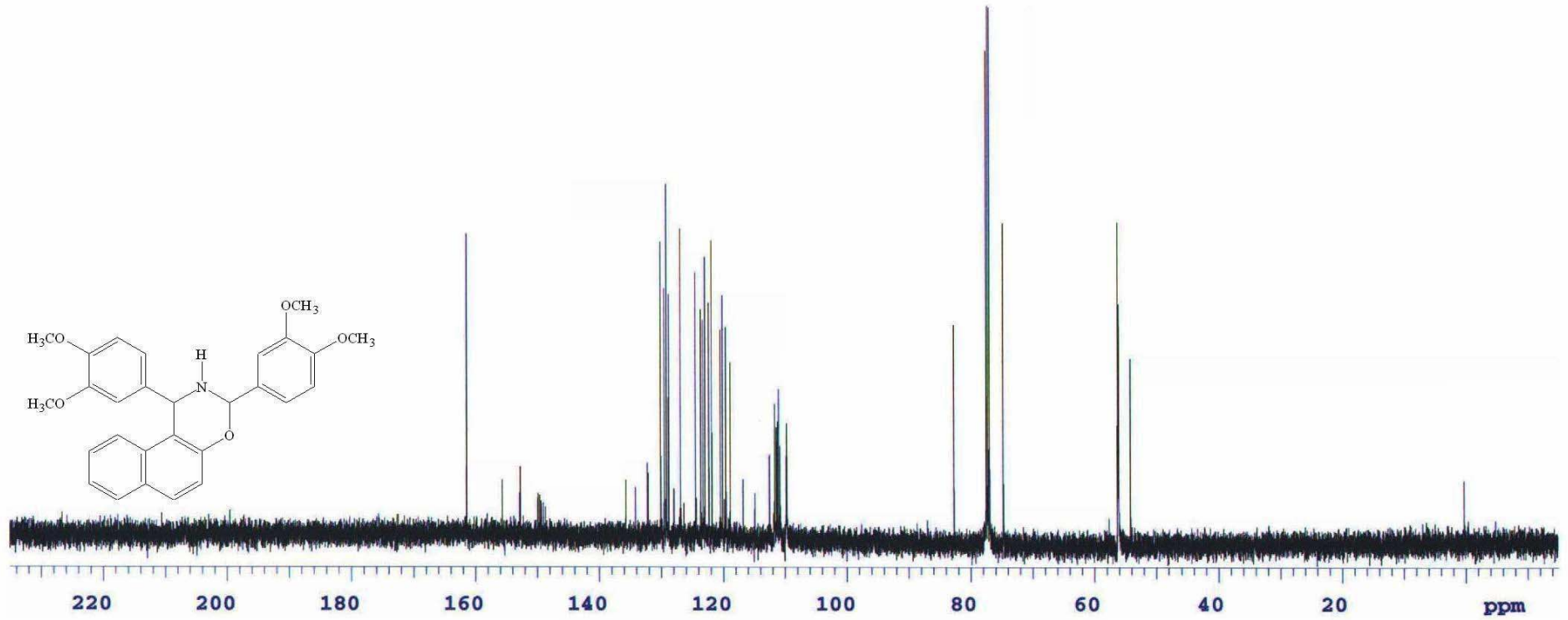
Bulunan değerler: C = 72.77, H = 5.93, N = 3.08



Şekil 3.16 Bileşik 1'in IR spektrumu (KBr)

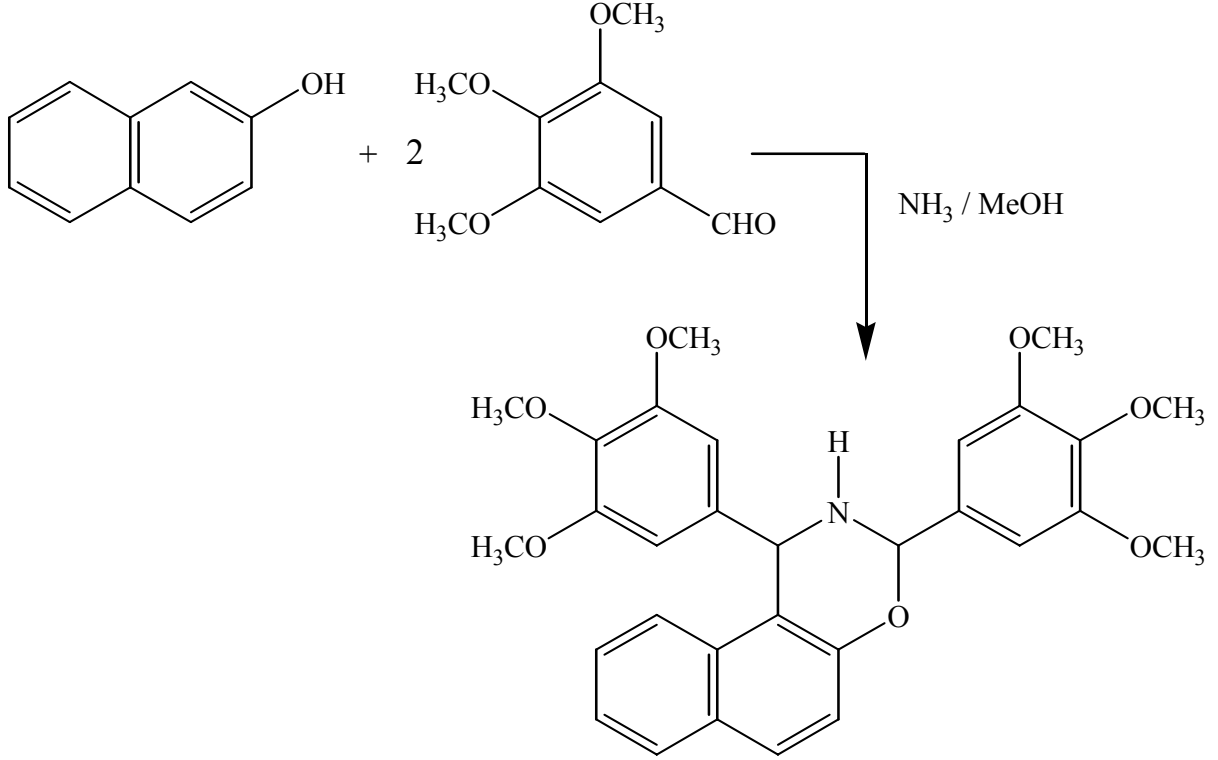


Şekil 3.17 Bileşik 1'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 3.18 Bileşik 1'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

3.4 1,3-Di(3,4,5-trimetoksifenil)-2,3-dihidro-1H-naft[1,2-e][1,3]oksazin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 2, C₃₀H₃₁NO₇)



(3.2)

2-Naftol (0.1442 g, 1 mmol) 100 ml'lik balonda bulunan susuz metanol (0.5 ml) içinde çözülerek üzerine 3,4,5-trimetoksibenzaldehid (0.3924 g, 2 mmol) ilave edildi. %25 metanolik amonyak çözeltisi (0.2 ml) de eklendikten sonra 2 gün karanlıkta ağzı kapaklı olarak bekletildi. Daha fazla kristal oluşumu için buzlukta birkaç gün daha bekletildikten sonra oluşan ham kristaller süzüldü ve soğuk metanol ile yıkandı. Elde edilen kristallerin etil asetat / n-hekzan (1:2) çözücü karışımı kullanılarak başlangıç maddeleri ile karşılaştırmalı olarak yapılan TLC kontrolünde saf olduğu gözlemlendi.

3.4.1 Bileşik 2'nin Özellikleri

Beyaz renkli kristaller, en. 137.4 °C, R_f = 0.16, Verim = %42.4

Çizelge 3.6 Bileşik 2'nin çözünürlüğü

Çözücü	Çözünürlük
Dietil eter	Çözünür
Diklorometan	Çözünür
Etil asetat	Çözünür
Kloroform	Çözünür
Metanol	Çözünmez
Heksan	Çözünmez
Toluen	Çözünür

3.4.2 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr): ν = 3328 (sekonder amin, N-H gerilimi), 3071 ve 3055 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2996 ve 2931 (alifatik, C-H gerilmeleri), 1624, 1591 ve 1507 (aromatik, C=C gerilimleri), 1451 ve 1414 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1232 ve 1133 (eter, C-O-C asimetrik gerilimleri), 998 (C-N salınımı), 810 ve 736 (süstitüe halka, düzlem dışı =C-H eğilim salınımları) cm^{-1} .

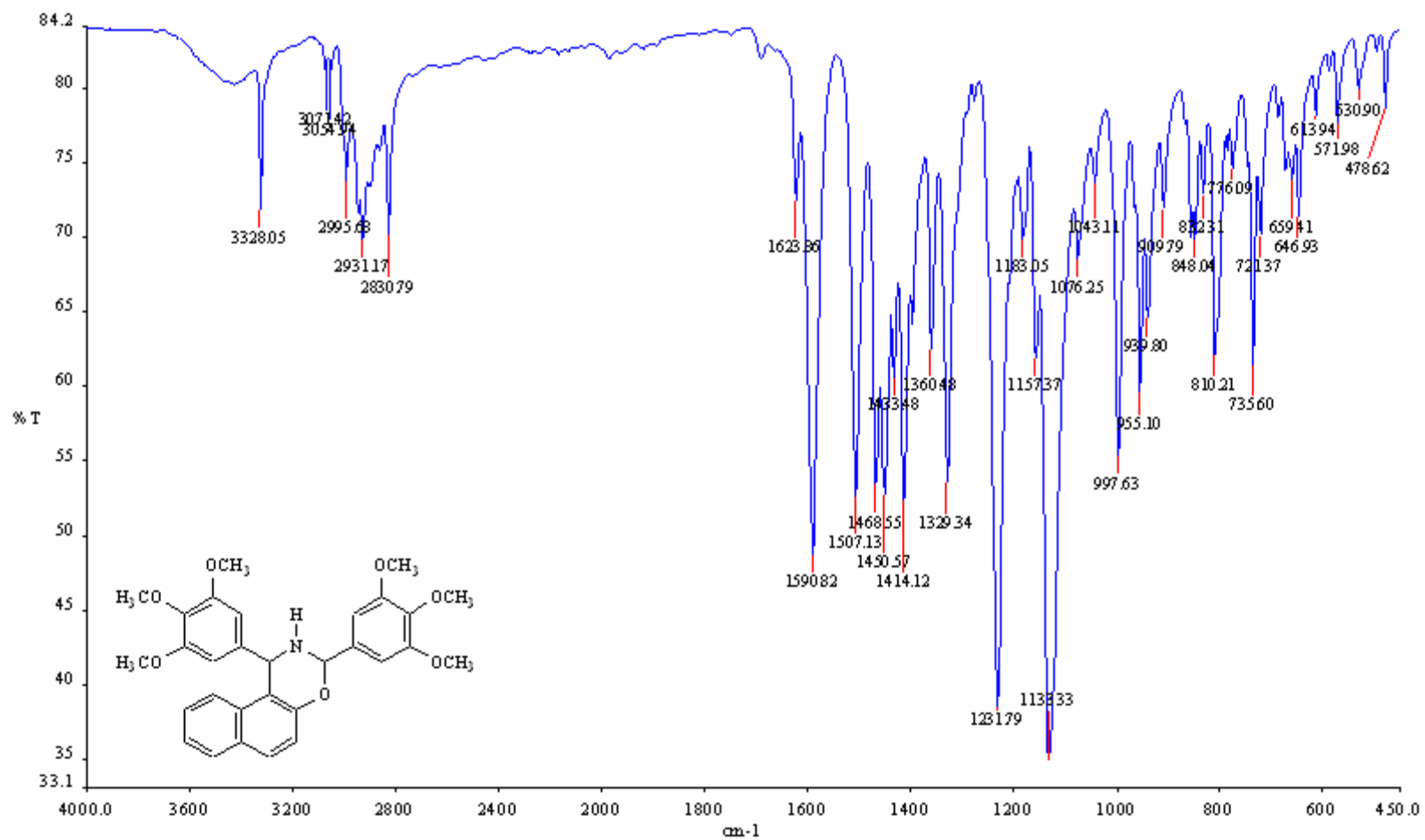
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 3.7-3.9 (s, 18H, OCH_3), 5.6 (s, 1H, $\text{NCH}(\text{Ar})$), 6.3 (s, 1H, $\text{O-CH}(\text{Ar})\text{-N}$), 6.6-7.9 (m, 10H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 54.5, 56.5, 61.1, 75.2, 103.4, 105.1, 106.2, 119.8, 123.2, 123.8, 126.9, 128.8, 129.6, 130.2, 132.1, 134.9, 136.8, 138.5, 153.6, 161.8 ppm.

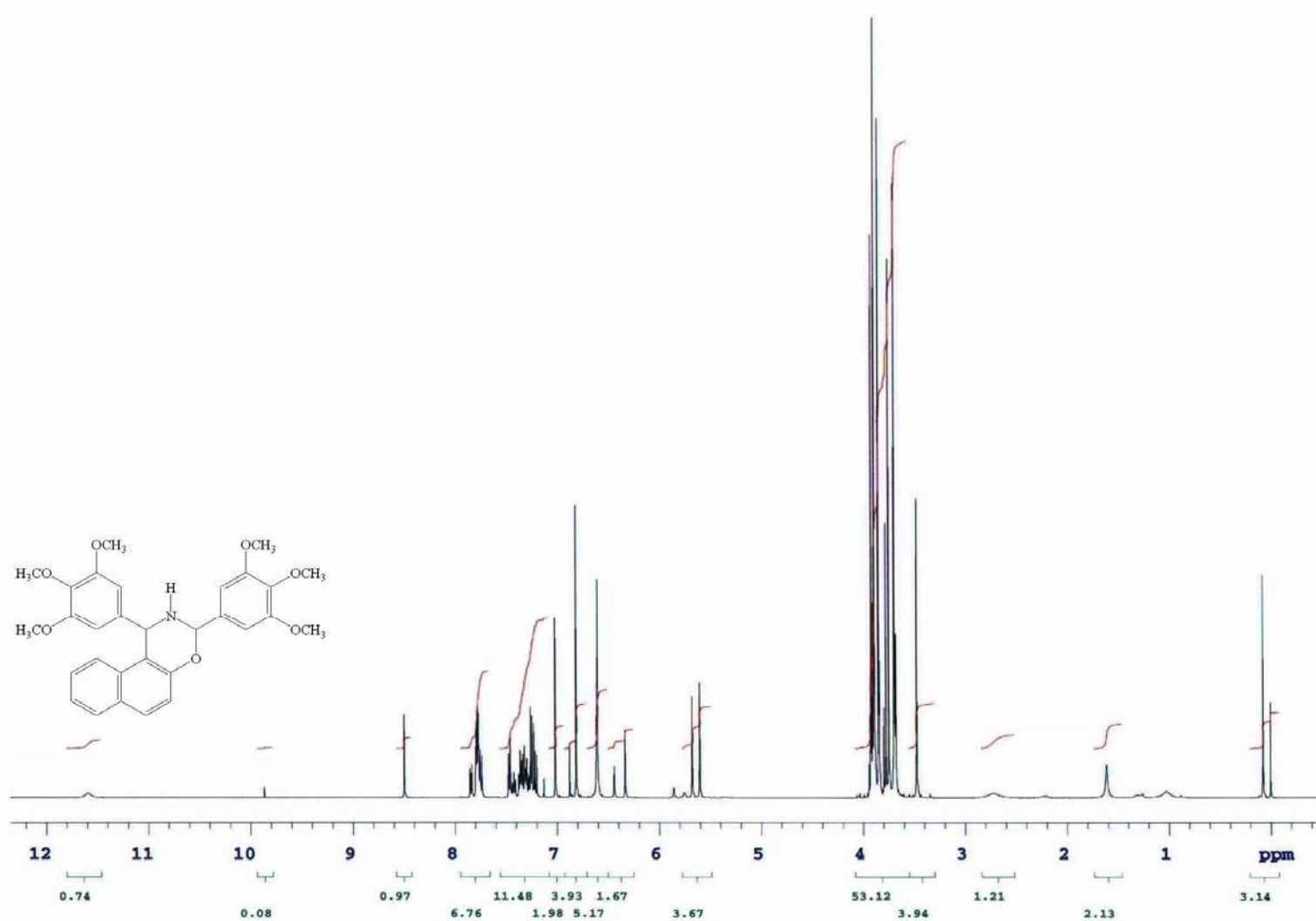
Elementel Analiz: $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_7$ (517.5749 g/mol)

Teorik değerler : C = 69.62, H = 6.04, N = 2.71

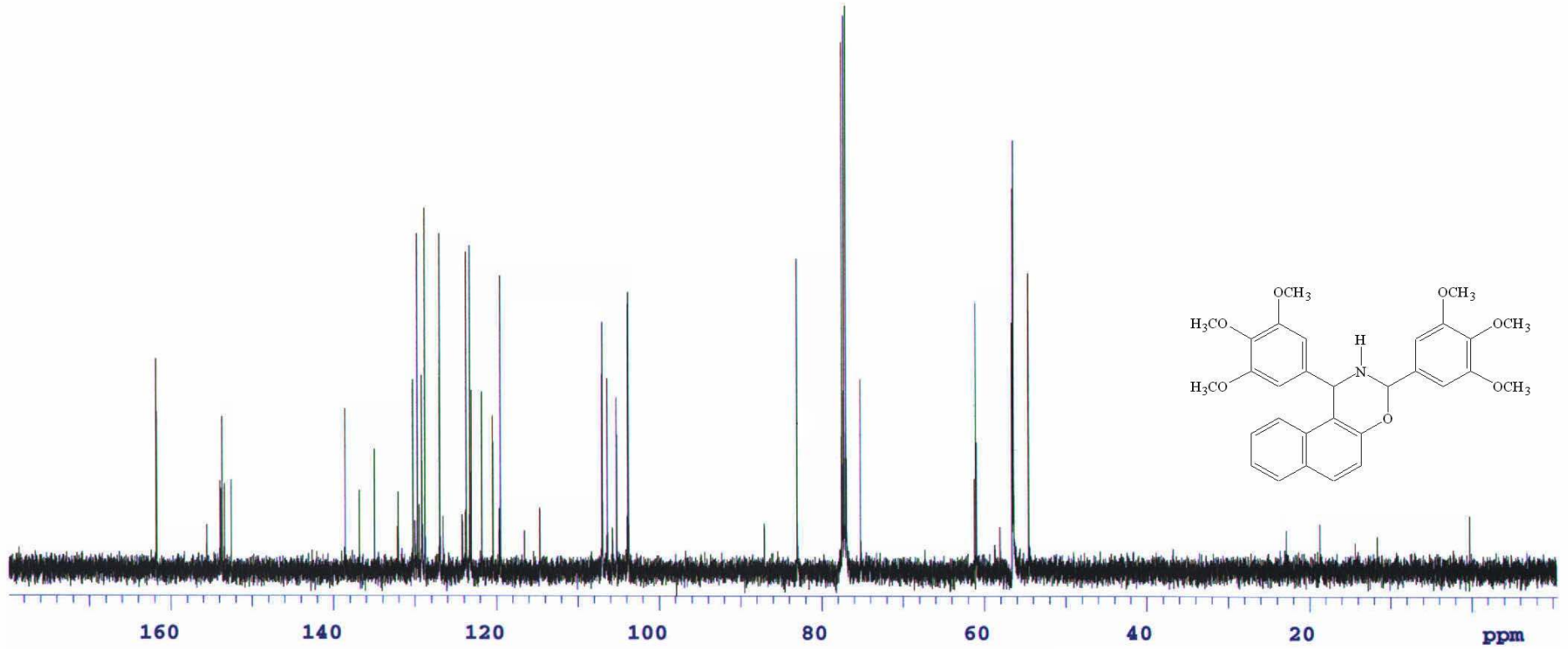
Bulunan değerler: C = 68.78, H = 5.99, N = 2.73



Şekil 3.19 Bileşik 2'nin IR spektrumu (KBr)

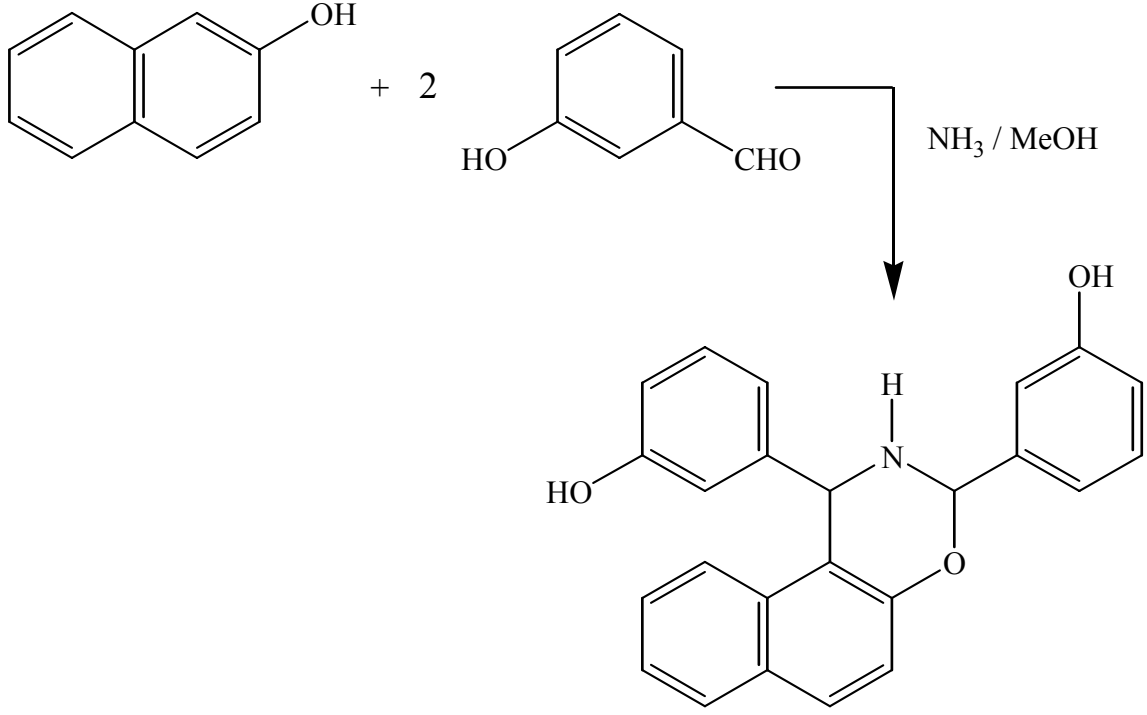


Şekil 3.20 Bileşik 2'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 3.21 Bileşik 2'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

3.5 1,3-Di(3-hidroksifenil)-2,3-dihidro-1H-naft[1,2-e][1,3]oksazin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 3, C₂₄H₁₉NO₃)



2-Naftol (0.2884 g, 1 mmol) 100 ml'lik balonda bulunan susuz metanol (1 ml) içinde çözülerek üzerine 3-hidroksibenzaldehid (0.4885 g, 2 mmol) ilave edildi. %25 metanolik amonyak çözeltisi (0.4 ml) de eklendikten sonra 2 gün karanlıkta ağzı kapaklı olarak bekletildi. Daha fazla kristal oluşumu için buzlukta birkaç gün daha bekletildikten sonra oluşan ham kristaller süzüldü ve soğuk metanol ile yıkandı. Elde edilen kristallerin etil asetat / kloroform (1:5) çözücü karışımı kullanılarak başlangıç maddeleri ile karşılaştırmalı olarak yapılan TLC kontrolünde saf olduğu gözlemlendi.

3.5.1 Bileşik 3'ün Özellikleri

Krem renkli kristaller, en. 101.2 °C, $R_f = 0.54$, Verim = %20.1

Çizelge 3.7 Bileşik 3'ün çözünürlüğü

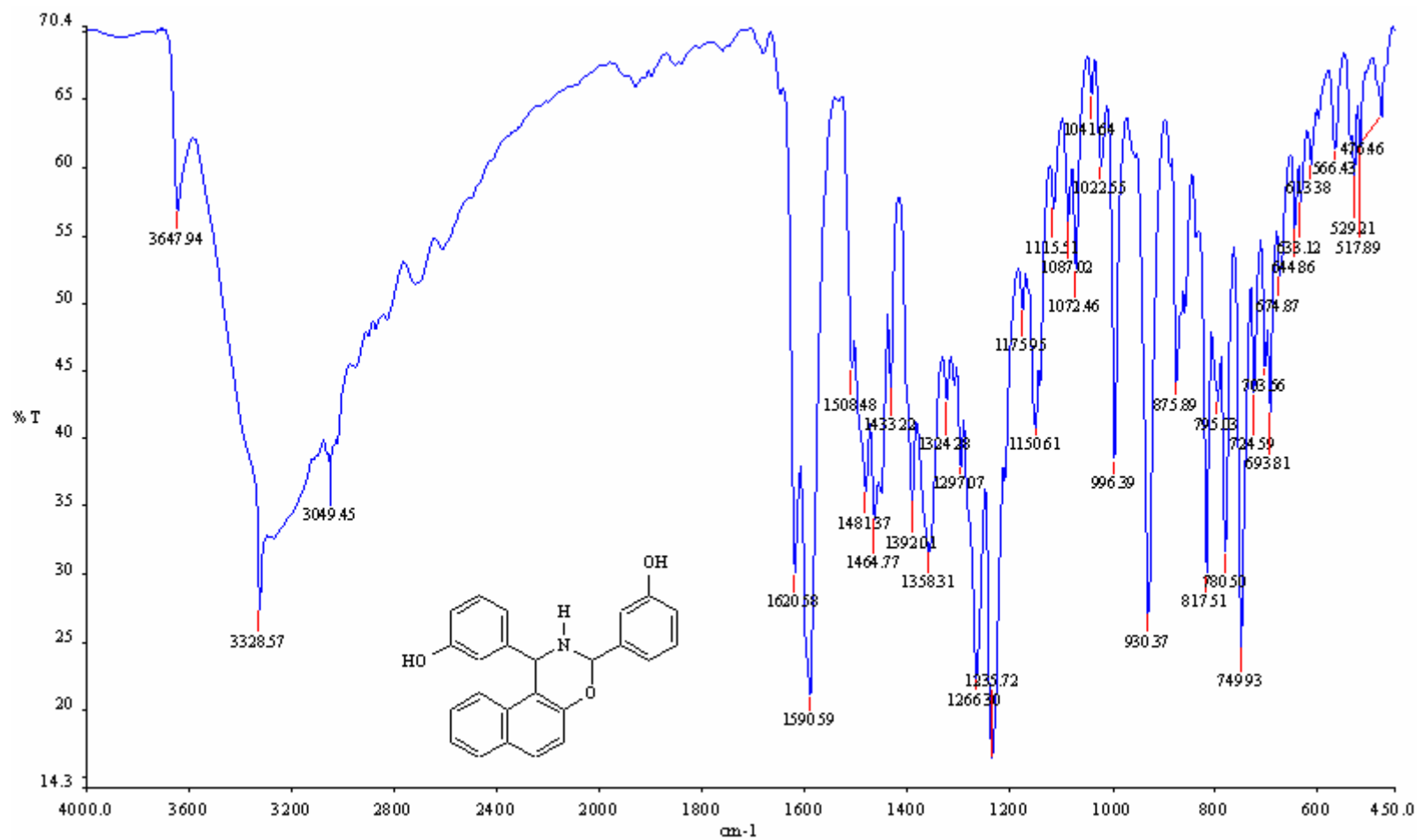
Çözücü	Çözünürlük
Dietil eter	Çözünür
Diklorometan	Çözünür
Etil asetat	Çözünür
Kloroform	Çözünür
Metanol	Çözünmez
Heksan	Çözünmez
Toluen	Çözünür

3.5.2 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri

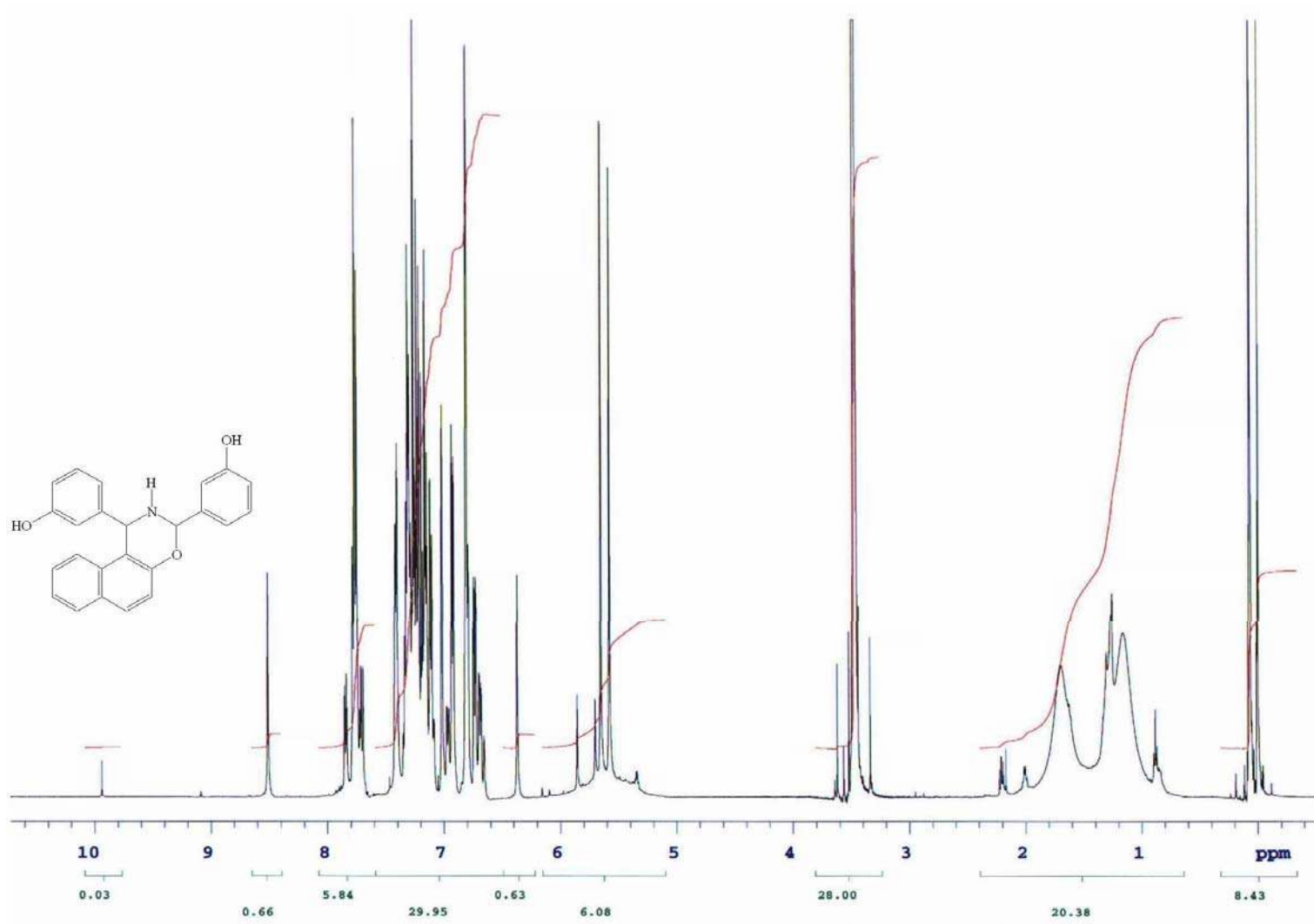
IR (KBr): $\nu = 3648$ (sekonder amin, N-H gerilimi), 3329 (-OH gerilimi), 3049 (aromatik, =C-H gerilimi), 1621 ve 1591 (aromatik, C=C gerimleri), 1465 ve 1358 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1266 (C-N salınımı), 930 ve 750 (süstitüe halka, düzlem dışı =C-H eğilim salınımları) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 5.5$ (s, 1H, NCH(Ar)), 6.2 (s, 1H, O-CH(Ar)-N), 6.8-7.9 (m, 13H, aromatik) ppm.

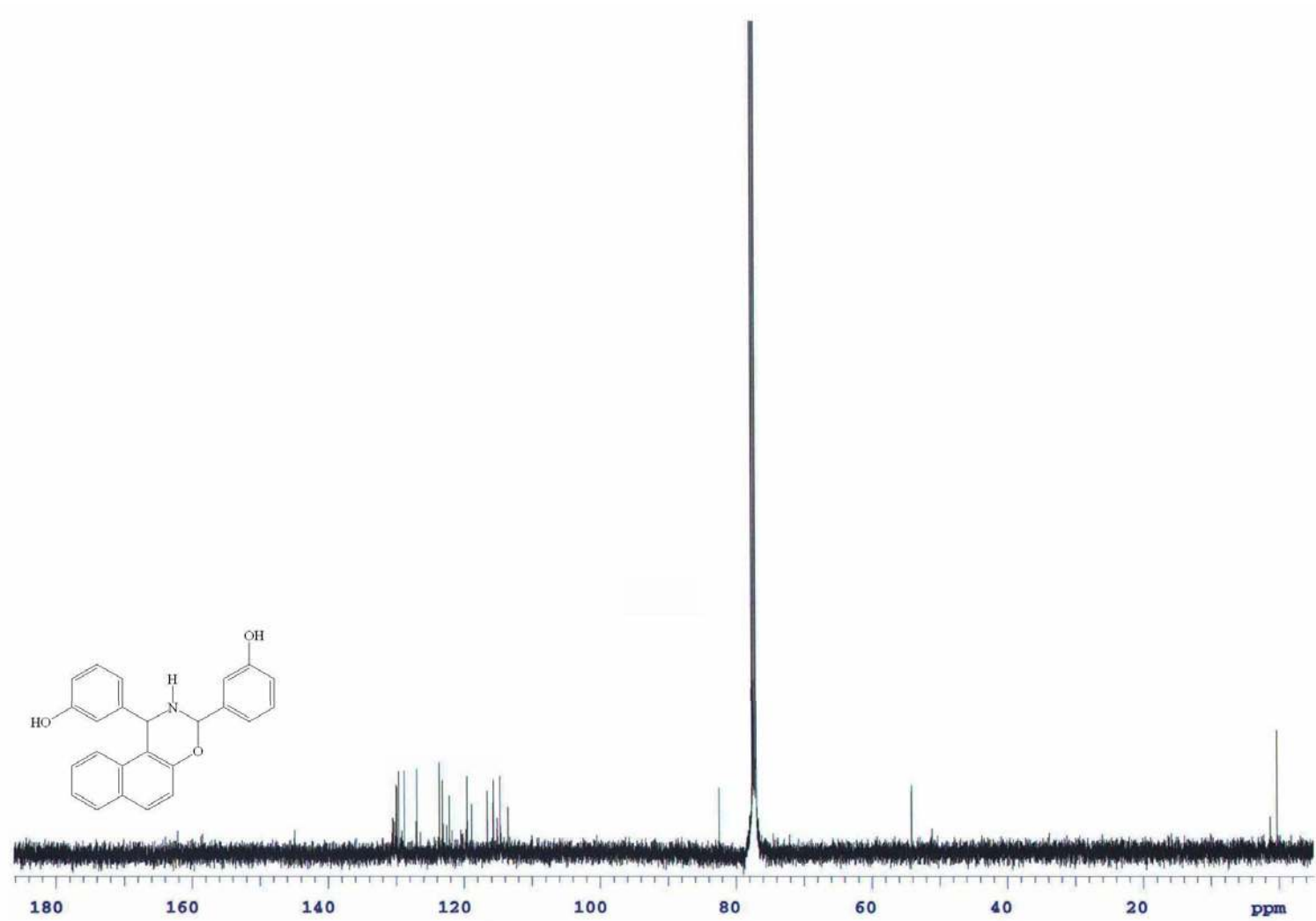
^{13}C NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 56.2, 113.6, 114.2, 115.8, 116.3, 118.4, 119.4, 122.1, 123.2, 126.9, 128.8, 129.7, 130.2, 160.2$ ppm.



Şekil 3.22 Bileşik 3'ün IR spektrumu (KBr)

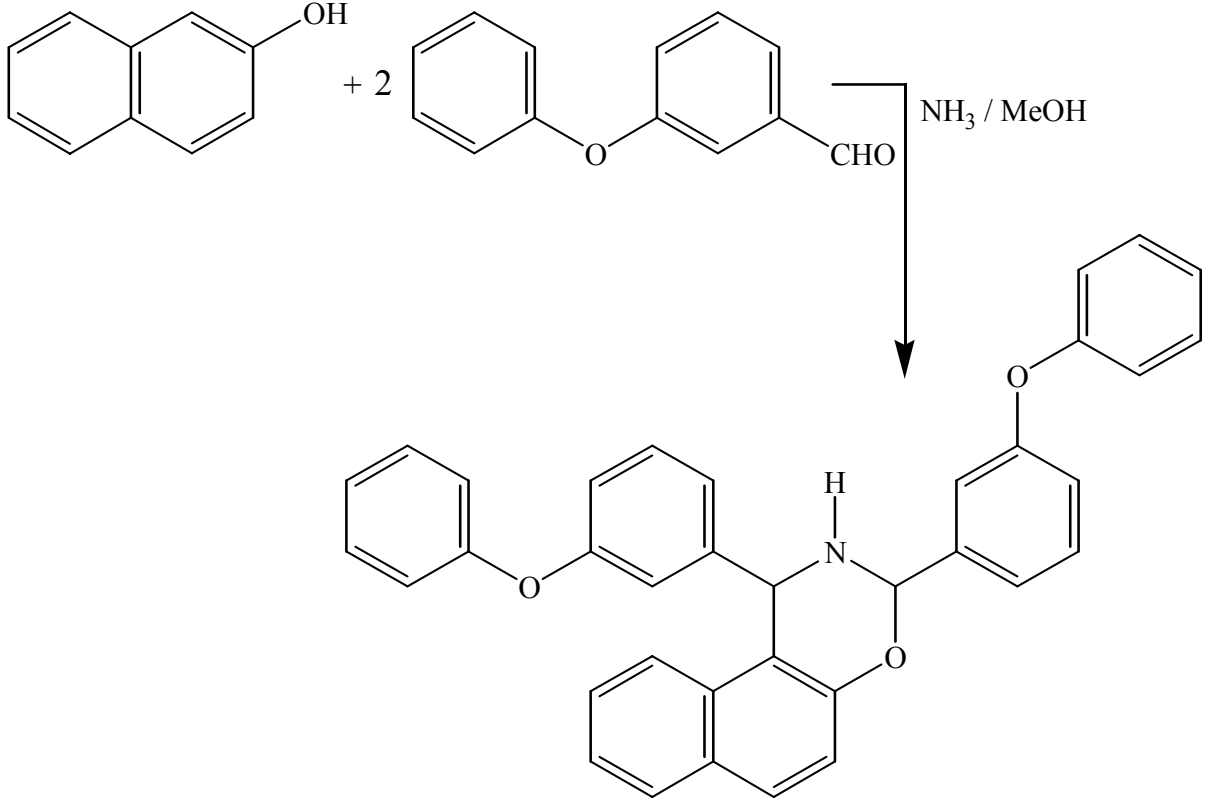


Şekil 3.23 Bileşik 3'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 3.24 Bileşik 3'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

3.6 1,3-Di(3-fenoksifenil)-2,3-dihidro-1H-naft[1,2-e][1,3]oksazin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 4, C₃₆H₂₇NO₃)



(3.4)

2-Naftol (0.0721 g, 1 mmol) 100 ml'lik balonda bulunan susuz metanol (0.25 ml) içinde çözülerek üzerine 3-fenoksibenzaldehid (0.198 g, 2 mmol) ilave edildi. %25 metanolik amonyak çözeltisi (0.1 ml) eklendikten sonra 2 gün karanlıkta ağzı kapaklı olarak bekletildi. Daha fazla kristal oluşumu için buzlukta birkaç gün daha bekletildikten sonra oluşan ham kristaller süzüldü ve soğuk metanol ile yıkandı. Elde edilen kristallerin etil asetat / n-hekzan (3:1) çözücü karışımı kullanılarak başlangıç maddeleri ile karşılaştırmalı olarak yapılan TLC kontrolünde saf olmadığı görüldü. Aynı orandaki çözücü karışımı ile kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

3.6.1 Bileşik 4'ün Özellikleri

Açık somon renkli kristaller, en. 106.1 °C, $R_f = 0.82$, Verim = %46.6

Çizelge 3.8 Bileşik 4'ün çözünürlüğü

Çözücü	Çözünürlük
Dietil eter	Çözünür
Diklorometan	Çözünür
Etil asetat	Çözünür
Kloroform	Çözünür
Metanol	Çözünmez
Heksan	Çözünmez
Toluen	Çözünür

3.6.2 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr): $\nu = 3357$ (sekonder amin, N-H gerilimi), 3054 (aromatik, =C-H gerilimi), 1622 ve 1584 (aromatik, C=C gerilimleri), 1490 ve 1469 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1242 (eter, C-O-C asimetrik gerilimi), 1159 (C-N salınımı), 752 (süstitüe halka, düzlem dışı =C-H eğilim salınımı) cm^{-1} .

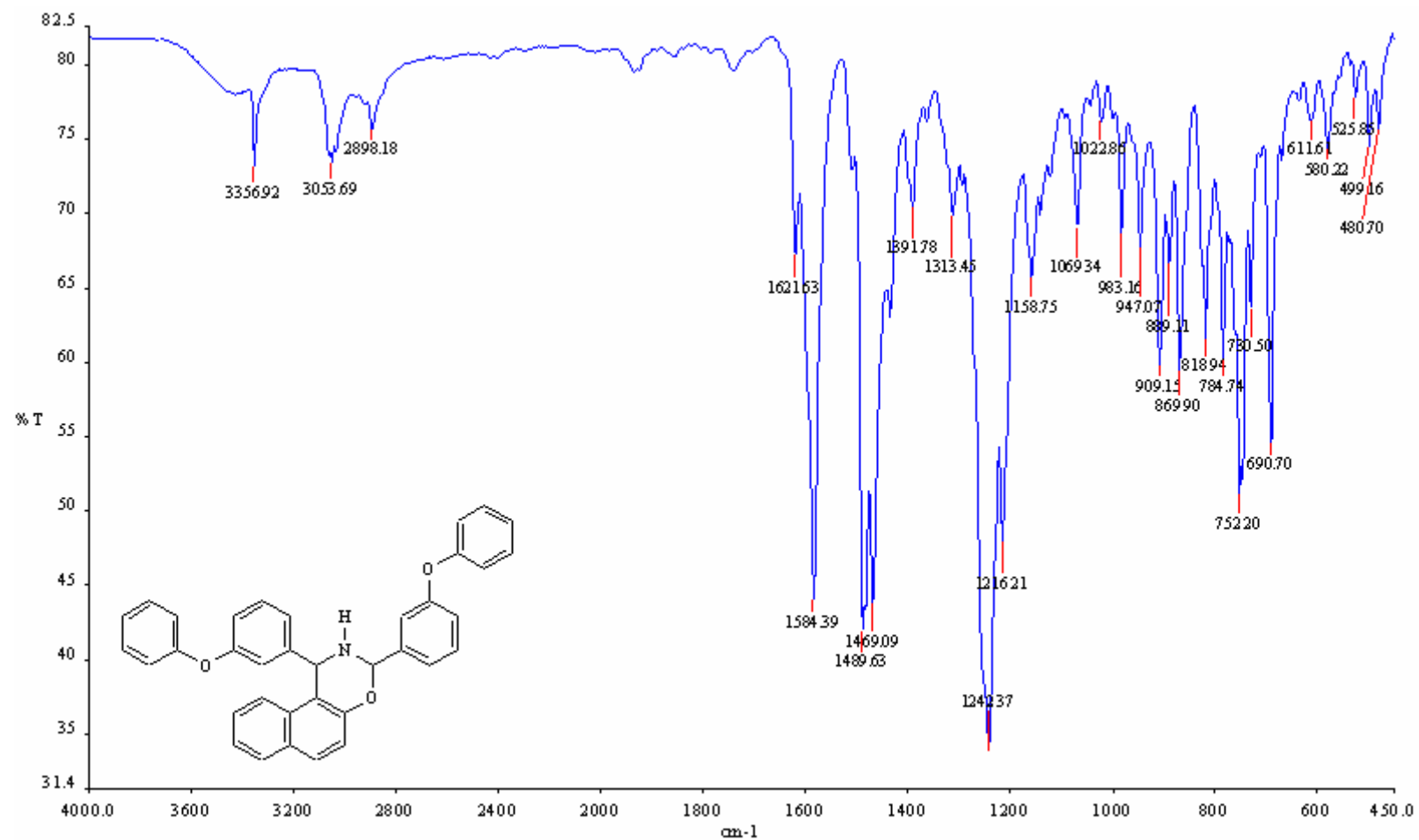
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 5.6$ (s, 1H, NCH(Ar)), 6.4 (s, 1H, O-CH(Ar)-N), 6.9-7.9 (m, 24H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 54.8, 117.3, 119.1, 120.2, 121.4, 123.2, 123.6, 124.5, 126.8, 128.5, 129.5, 130.2, 141.6, 144.9, 152.6, 162.1$ ppm.

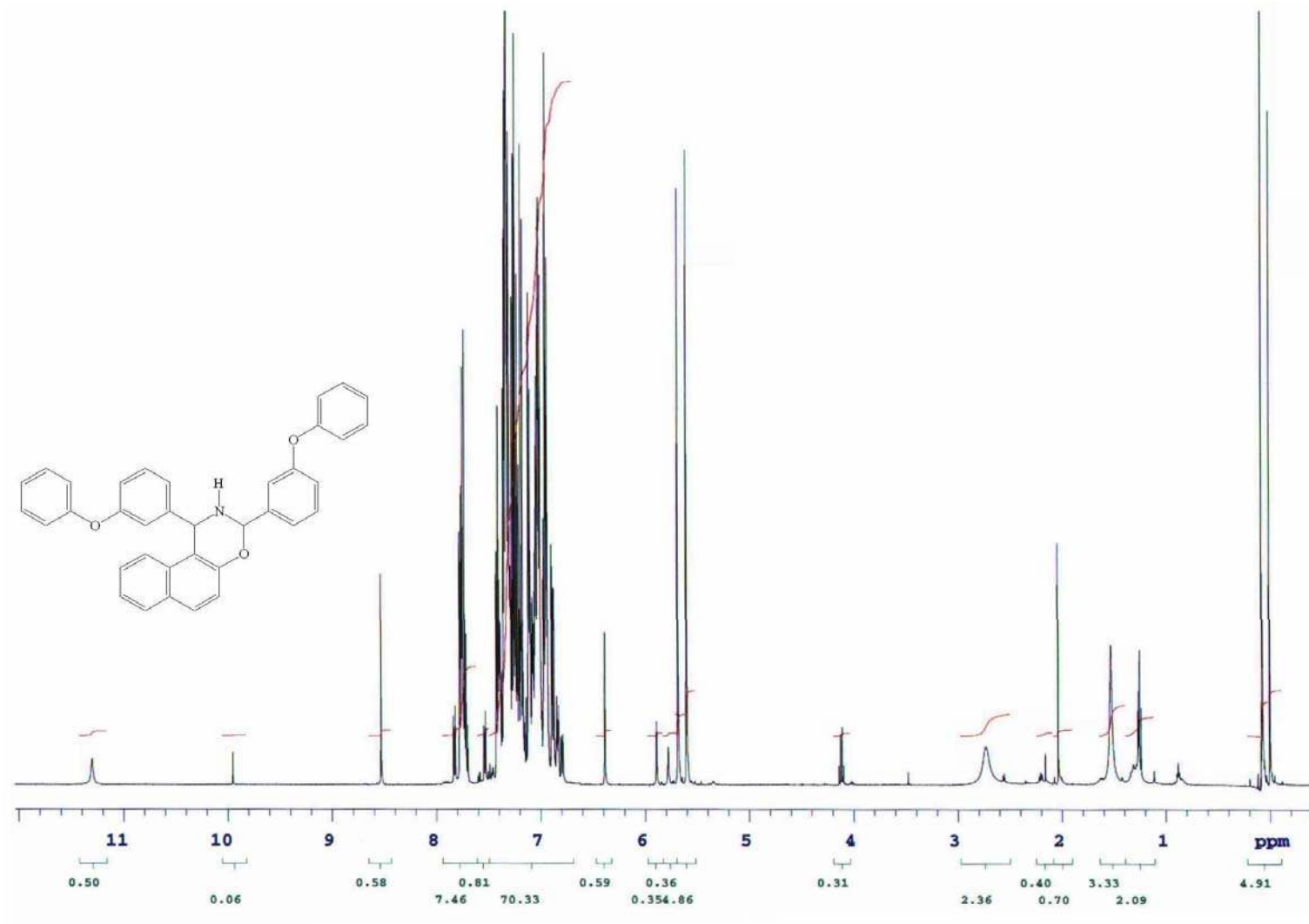
Elementel Analiz: $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (521.3166 g/mol)

Teorik değerler : C = 82.90, H = 5.22, N = 2.69

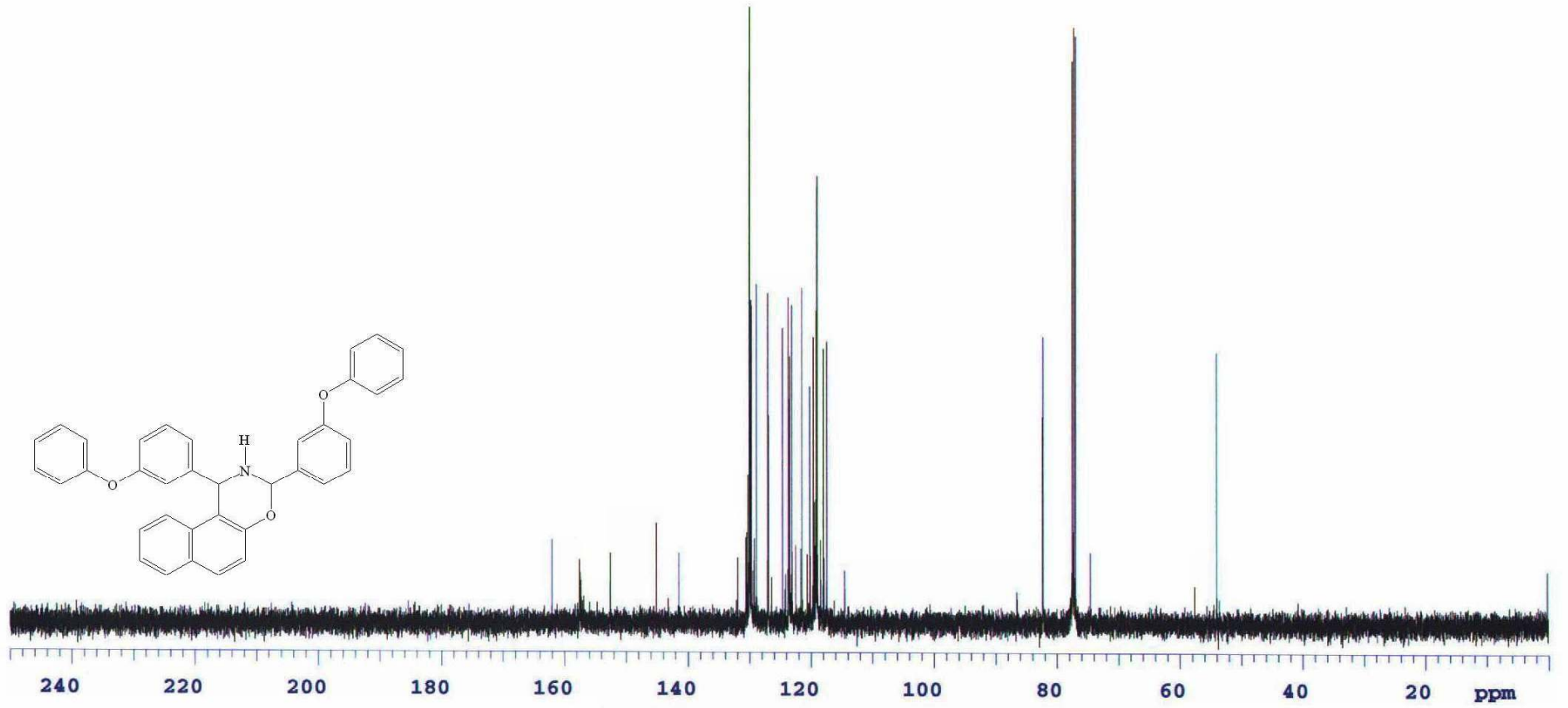
Bulunan değerler: C = 81.31, H = 5.23, N = 2.75



Şekil 3.25 Bileşik 4'ün IR spektrumu (KBr)

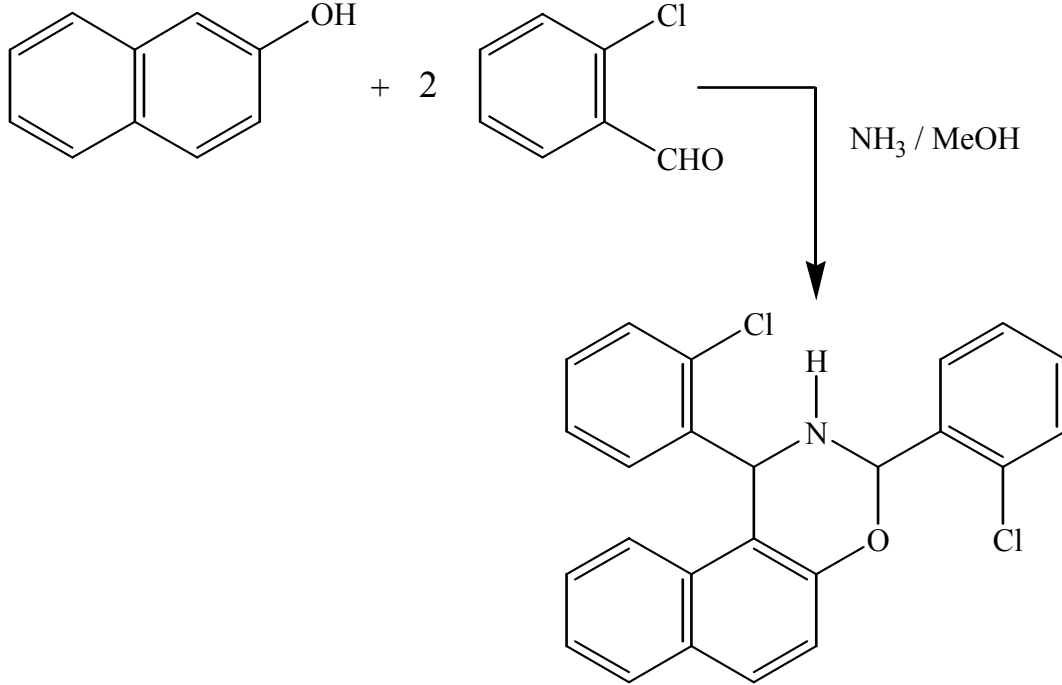


Şekil 3.26 Bileşik 4'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 3.27 Bileşik 4'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

3.7 1,3-Di(2-klorofenil)-2,3-dihidro-1H-naft[1,2-e][1,3]oksazin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 5, C₂₄H₁₇NOCl₂)



(3.5)

2-Naftol (0.1442 g, 1 mmol) 100 ml'lik balonda bulunan susuz metanol (0.5 ml) içinde çözülerek üzerine o-klorobenzaldehid (0.22 ml, 2 mmol) ilave edildi. %25 metanolik amonyak çözeltisi (0.2 ml) de eklendikten sonra 2 gün karanlıkta ağzı kapaklı olarak bekletildi. Daha fazla kristal oluşumu için buzlukta birkaç gün daha bekletildikten sonra oluşan ham kristaller süzüldü ve soğuk metanol ile yıkandı. Elde edilen kristallerin etil asetat / n-hekzan (1:15) çözücü karışımı kullanılarak başlangıç maddeleri ile karşılaştırmalı olarak yapılan TLC kontrolünde saf olmadığı görüldü. Aynı orandaki çözücü karışımı ile kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

3.7.1 Bileşik 5'in Özellikleri

Beyaz renkli kristaller, en. 174.6 °C, $R_f = 0.47$, Verim = %24

Çizelge 3.9 Bileşik 5'in çözünürlüğü

Çözücü	Çözünürlük
Dietil eter	Çözünmez
Diklorometan	Çözünür
Etil asetat	Çözünür
Kloroform	Çözünür
Metanol	Çözünmez
Heksan	Çözünmez
Toluen	Çözünür

3.7.2 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

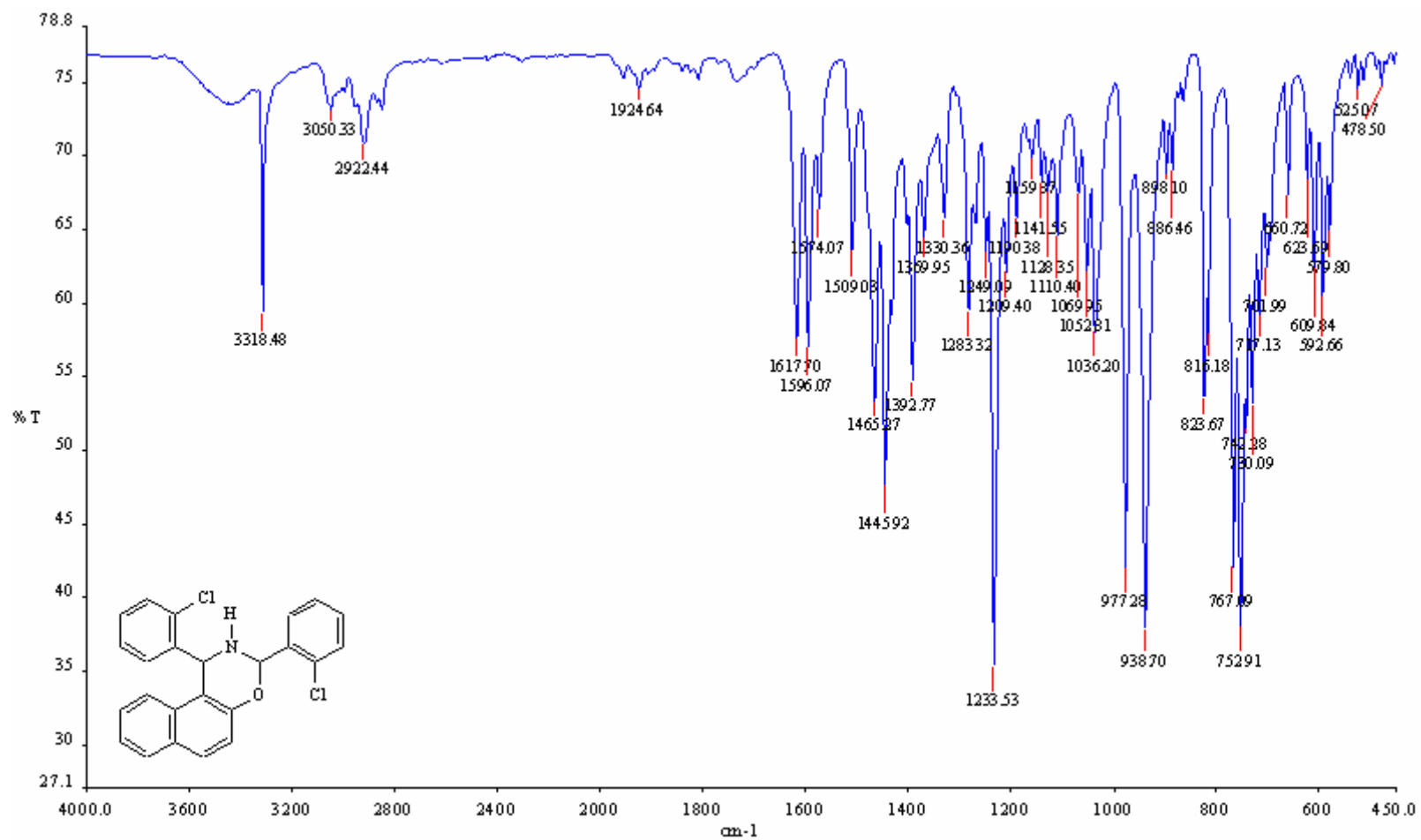
IR (KBr): $\nu = 3318$ (sekonder amin, N-H gerilimi), 3050 (aromatik, =C-H gerilimi), 2922 (alifatik, C-H gerilimi), 1618 ve 1596 (aromatik, C=C gerilimleri), 1446 (alifatik düzlem içi eğilimi), 1234 (C-O-C gerilimi), 939 ve 767 (süstitüe halka, düzlem dışı =C-H eğilim salınımı), 753 (C-Cl gerilimi) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 6.1$ (s, 1H, NCH(Ar)), 6.2 (s, 1H, O-CH(Ar)-N), 6.9-7.9 (m, 14H, aromatik) ppm.

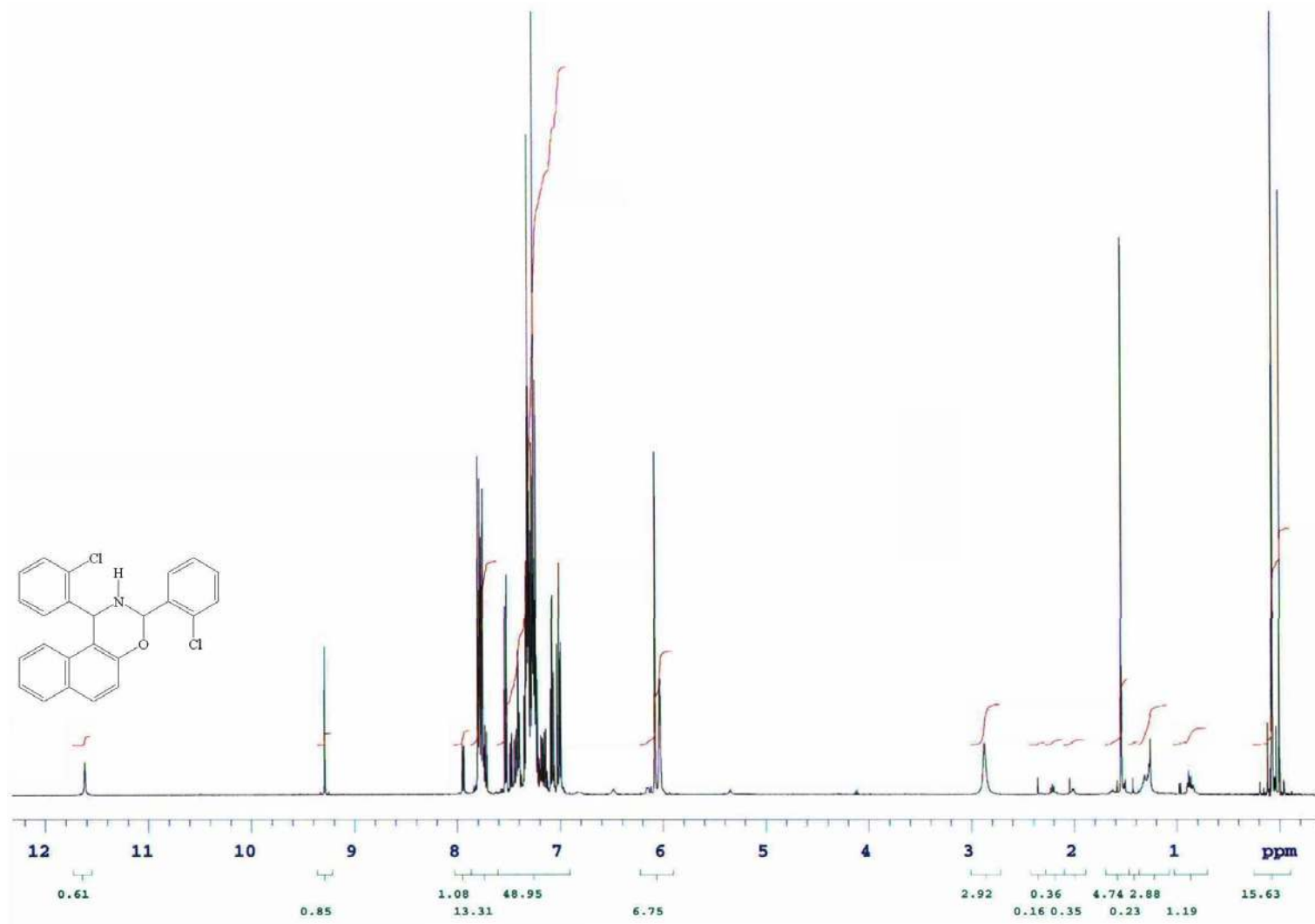
Elementel Analiz: $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{NOCl}_2$ (406.3103 g/mol)

Teorik değerler : C = 70.95, H = 4.22, N = 3.45

Bulunan değerler: C = 70.26, H = 4.31, N = 3.78

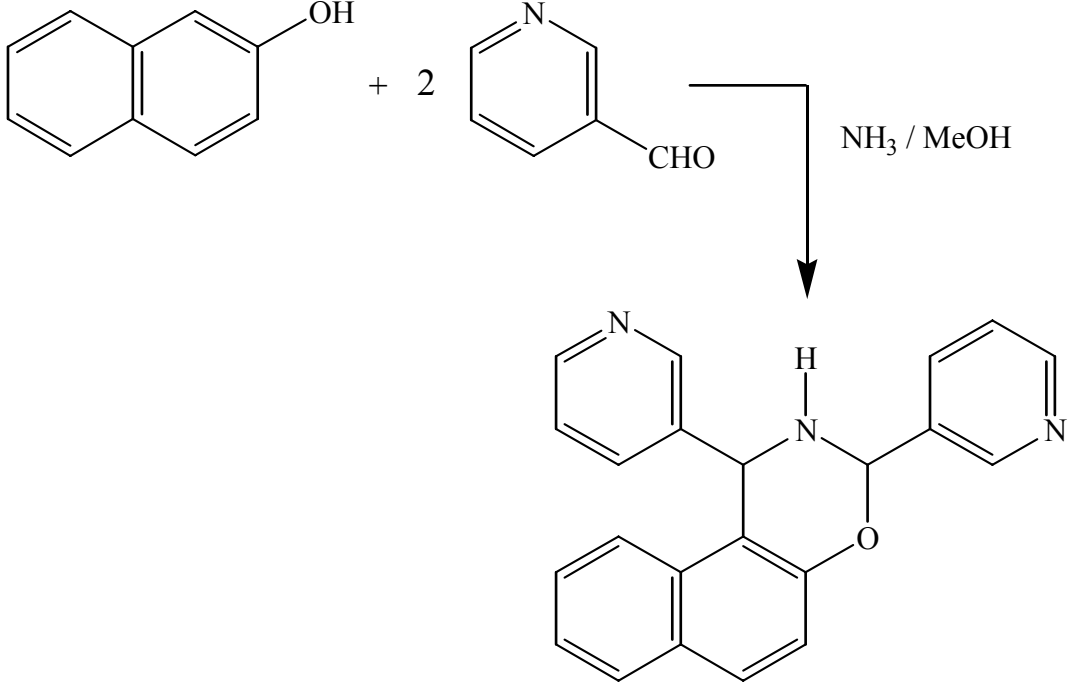


Şekil 3.28 Bileşik 5'in IR spektrumu (KBr)



Şekil 3.29 Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

3.8 1,3-Di(3-piridinil)-2,3-dihidro-1H-naft[1,2-e][1,3]oksazin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 6, C₂₂H₁₇N₃O)



(3.6)

2-Naftol (0.1442 g, 1 mmol) 100 ml'lik balonda bulunan susuz metanol (0.5 ml) içinde çözülerek çeker ocakta üzerine piridin-3-karbaldehid (0.19 ml, 2mmol) ilave edildi. %25 metanolik amonyak çözeltisi (0.2 ml) de eklendikten sonra 2 gün karanlıkta ağzı kapaklı olarak bekletildi. Daha fazla kristal oluşumu için buzlukta birkaç gün daha bekletildikten sonra oluşan ham kristaller süzüldü ve soğuk metanol ile yıkandı. Elde edilen kristallerin etil asetat / n-hekzan (3:1) çözücü karışımı kullanılarak başlangıç maddeleri ile karşılaştırmalı olarak yapılan TLC kontrolünde saf olduğu gözlemlendi.

3.8.1 Bileşik 6'nın Özellikleri

Açık sarı renkli kristaller, en. 159.4 °C, R_f = 0.30, Verim = %50.3

Çizelge 3.10 Bileşik 6'nın çözünürlüğü

Çözücü	Çözünürlük
Dietil eter	Çözünmez
Diklorometan	Çözünür
Etil asetat	Çözünür
Kloroform	Çözünür
Metanol	Çözünmez
Heksan	Çözünmez
Toluen	Çözünmez

3.8.2 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri

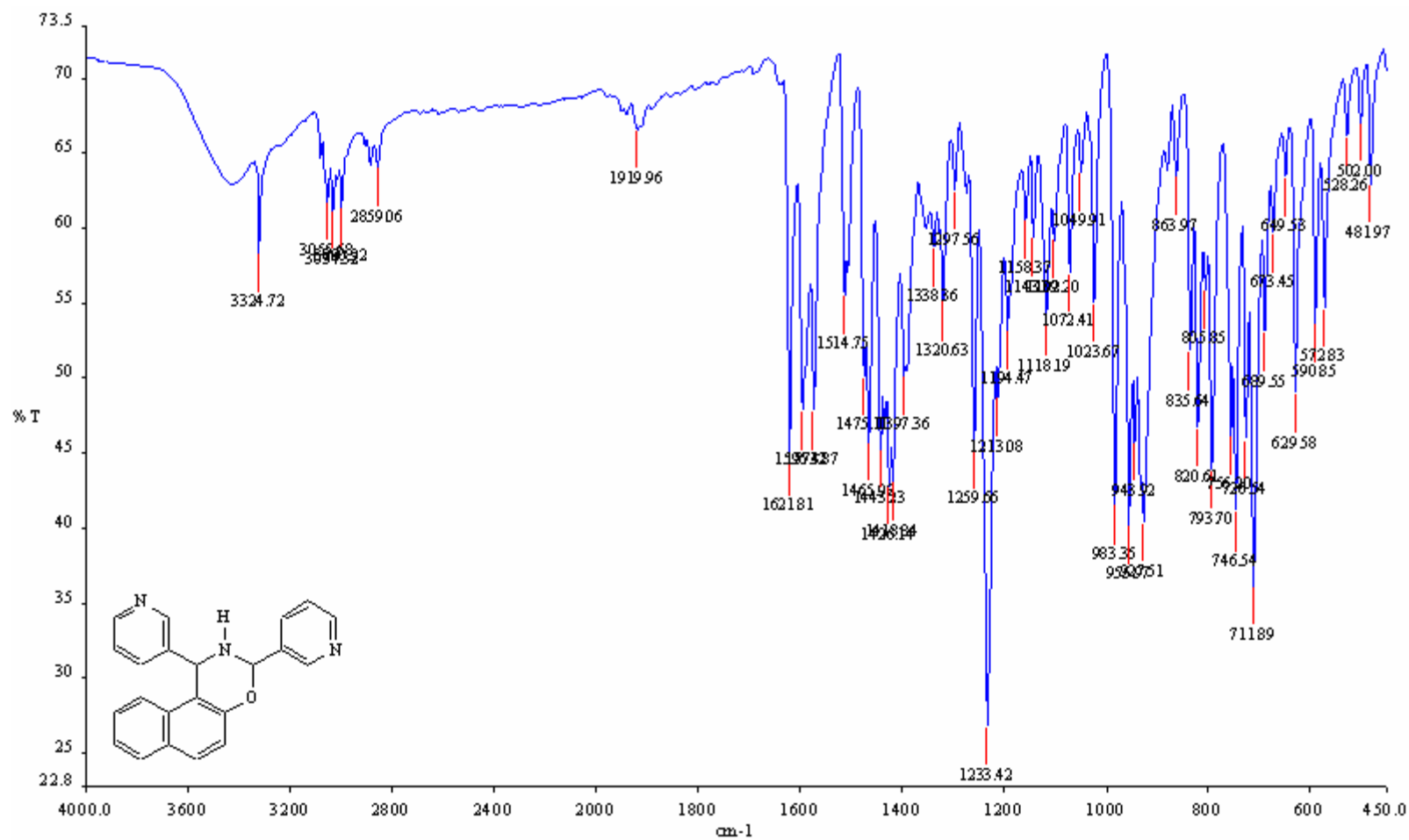
IR (KBr): ν = 3325 (sekonder amin, N-H gerilimi), 3056 ve 3034 (aromatik, =C-H gerilimleri), 1622, 1596 ve 1514 (aromatik, C=C gerilimleri), 1475 ve 1426 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1260 (eter, C-O-C asimetric gerilimi), 1233 ve 1023 (C-N salınımları), 928 ve 712 (düzlem dışı =C-H eğilim salınımı) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 5.5 (s, 1H, NCH(Ar)), 6.4 (s, 1H, O-CH(Ar)-N), 7.2-8.8 (m, 14H, aromatik) ppm.

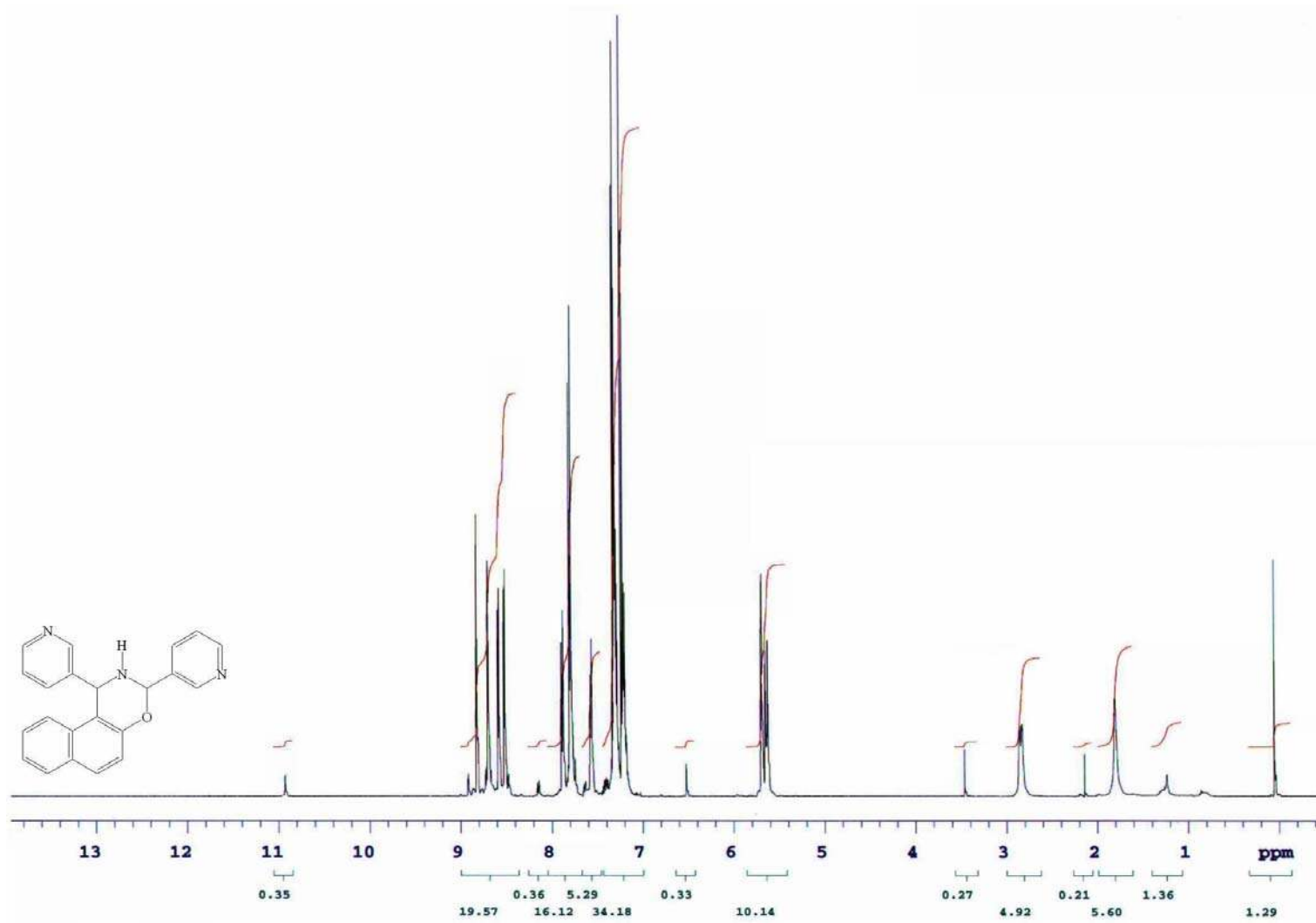
Elementel Analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (339.3963 g/mol)

Teorik değerler : C = 77.86, H = 5.05, N = 12.38

Bulunan değerler: C = 76.97, H = 5.05, N = 12.43



Şekil 3.30 Bileşik 6'nın IR spektrumu (KBr)

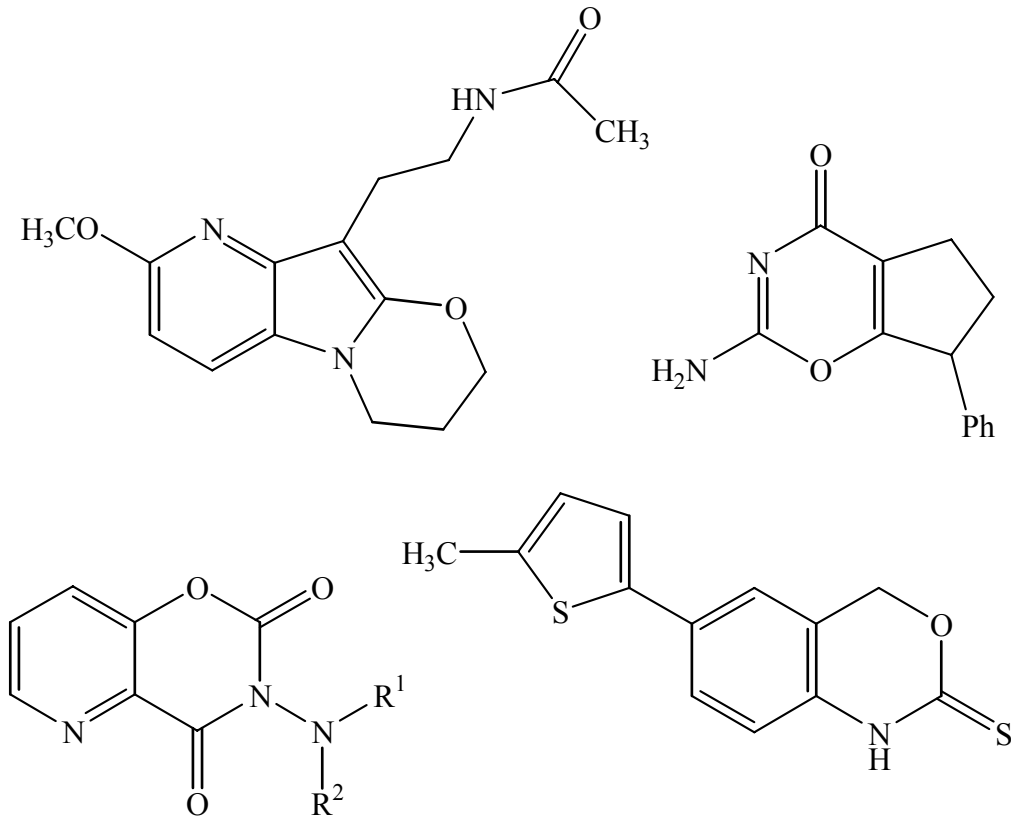


Şekil 3.31 Bileşik 6'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

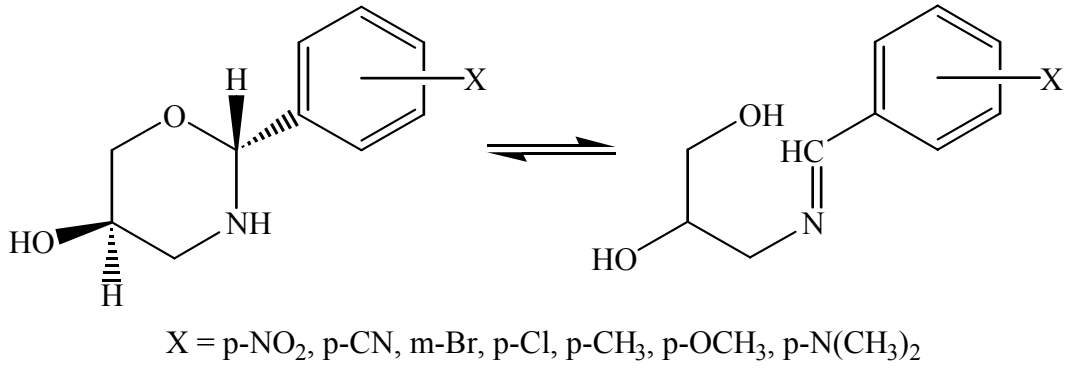
Sentetik organik ve ilaç kimyasında heterohalkalı bileşiklerin sentezleri, sentez yöntemlerinin geliştirilmeleri ve biyoaktif özelliklerinin incelenmeleri gün geçtikçe artmaktadır. Çeşitli sübstitüe 1,3-oksazin bileşikleri içerdikleri ağrıkessici, antipiretik, antibakteriyal, antifungal, antikanser ve HIV virüsüne karşı özelliklerinden dolayı ilgi çekici bir bileşik sınıfını oluşturmaktadırlar.

Son zamanlarda yapılan kimyasal ve biyolojik çalışmalar bitişik halkalı 1,3-oksazin bileşiklerinin özellikle kanser tedavisinde etkin olduğunu göstermiştir (Larsen, 2000; Poel, 2001; Zhang, 2003; Dong, 2004; Kurz, 2005).



Şekil 4.1 Biyolojik aktivite gösteren bazı 1,3-oksazin bileşikleri

Ayrıca 1,3-O,N heterohalkalı sistemlerin gösterdiği halka-zincir tautomerik karakteri organometalik bileşiklerin ve kiralaminlerin enantiyoselektif sentezlerine pek çok olasılık sağlaması bakımından da bu bileşik sınıflarına olan ilgiyi arttırmaktadır (Lazar, 1997).



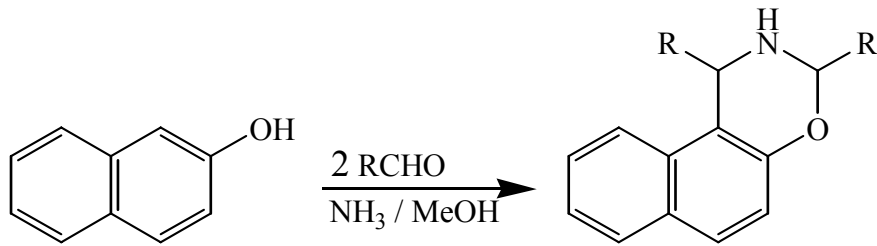
Şekil 4.2 1,3-Oksazin yapısındaki bileşiğin halka-zincir tautomerisi

Gerek sağlık ve gerekse endüstriyel açıdan önemli olan bu bileşik sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla literatür araştırmasını takiben Betti'nin klasik yöntemi ile 2-naftol; 3,4-dimetoksi-, 3,4,5-trimetoksi-, 3-hidroksi-, 3-fenoksi-, 2-klorobenzaldehidler ve 3-piridinkarbaldehid ile %25'lik kuru metanolik amonyaklı ortamda reaksiyona sokulmuştur. Bu Mannich tipi aminoalkilasyonu sonucu **Bileşik 1, 2, 3, 4, 5 ve 6** sentezlenmiştir.

Başlangıç maddeleri olarak kullanılan aldehidler sıvı ise yeni destillenerek, katı ise tekrar kristallendirilerek ve iyice kurutularak kullanılmışlardır.

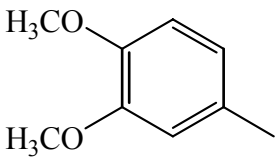
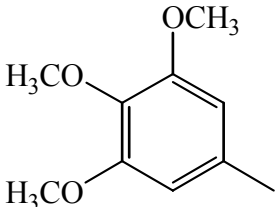
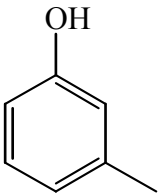
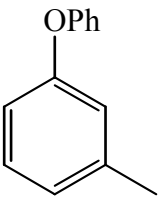
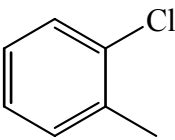
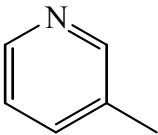
Bu reaksiyonlar sonucunda biyolojik aktivite gösterebilecek 6 yeni bileşik sentezlenmiştir. Pirrol-2- ve tiyofen-2- karbaldehid ile yapılan denemeler başarısızlıkla sonuçlanmıştır.

Her yeni bileşik, çeşitli çözücü karışımları denendikten sonra bulunan uygun çözücü karışımlarından kolon kromatografisi uygulanarak izole edilmiştir. Her seferinde R_f değeri yüksek, reaksiyona girmemiş olan 2-naftol ilk fraksiyon olarak ayrılmıştır.



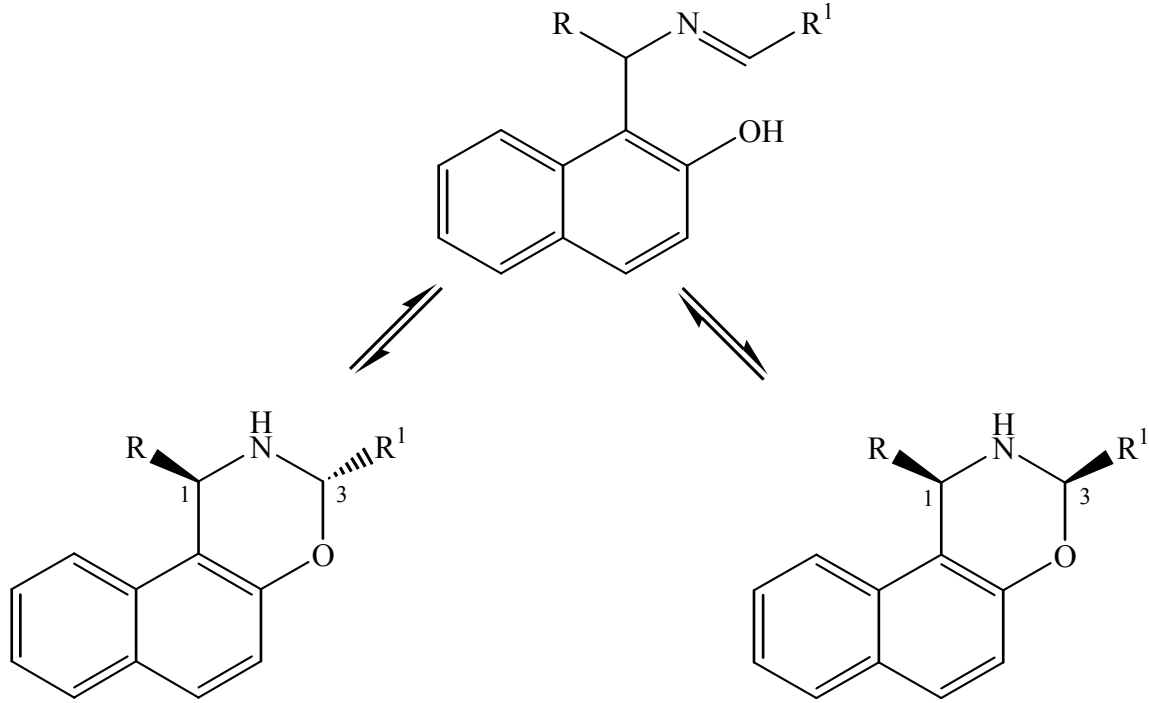
Şekil 4.3 Naft-1,3-oksazin genel sentez reaksiyonu

Çizelge 4.1 Naft-1,3-oksazin genel sentez reaksiyonu ile elde edilen bileşikler

Bileşik No	R
1	
2	
3	
4	
5	
6	

Kromatografik çalışmalar sonucu saf olarak elde edilen bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde (sayfa 70, 75, 80, 85, 90, 94) başlangıç maddeleri olan aldehidlerin karakteristik C=O bandlarının kaybolup; 3320-3600 cm⁻¹ civarında –NH sekonder amin pikinin oluştuğunun gözlenmesi kondenzasyonun gerçekleştiğini göstermektedir (Erdik, 1993).

Ürünlerin yapılarının kaynak verilerle (Erdik, 1993 ve Balcı, 2000) karşılaştırmalı olarak aydınlatılmasının ikinci aşamasında, bileşiklerin proton nükleer magnetik rezonans spektrumları kloroform-d'de çözülerek TMS standardına göre alınmıştır.



Şekil 4.4 Naft-1,3-oksazin bileşiklerinin stereokimyası

Tüm bileşiklerin ^1H NMR analizleri ele alındığında (sayfa 71, 76, 81, 86, 91, 95) 5.6 ppm civarında N-CH-Ar (1) ve 6.3 civarlarında O-CH(Ar)-N (3) gözlenen pikler oksazin halkasının varlığını kanıtlamaktadır. 6.9-7.9 ppm arasında görülen multipler pikler bileşiklerin aromatik kısmını göstermektedir.

Ayrıca **Bileşik 1** ve **2**'nin ^1H NMR spektrumlarında aldehydlerin $-\text{OCH}_3$ gruplarının varlığını ortaya koyan pikler 3.7-3.9 ppm civarında yer almaktadır.

Ancak nükleer magnetik rezonans spektrumlarında kloroform-d'den kaynaklandığı sanılan kirlilikler yer almaktadır.

Bu bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde CH_2 , CH ve kuaterner karbon atomlarının beklenen yerlerde pikler verdiği görülmüştür.

Sonuç olarak, çalışmada elde edilen bileşiklerin analitik saflıktaki örnekleri hazırlanarak elementel analizleri yaptırılmıştır. Bulunan sonuçlar hesaplanan % C, H ve N değerleri ile uyum içerisinde olup bileşiklerin yapılarına kesinlik kazandırmaktadır.

KAYNAKLAR

- Allingham, Y., Crabb, T.A., Cookson, R.C. ve Very, S., (1968), 24:4625.
- Balcı, M., (2000), Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, ODTÜ yayınları, Ankara.
- Beer, R.J.S., (1948), J. Chem. Soc., 1605.
- Bergmann, E.D. ve Kaluszyner, A., (1959), Rec. Trav. Chim., 78:315.
- Bott, K., (1970), Tetrahedron Lett., 1485:4301.
- Burke, W.J., (1949), J. Am. Chem. Soc., 71:609.
- Cherkauskas, J.P., Klos, A.H., Borzilleri, R.M., Sisko, J. ve Weinreb, S.M., (1996), "A New Method for Preparation of 3,6-Dihydro-2H-1,3-oxazines and Explorations of Their Use in Stereoselective Synthesis of 1,3-Amino Alcohol Derivatives", Tetrahedron, 52(9):3135-3152.
- Corey, E.J. ve Bock, M.G., (1975), Tetrahedron Lett., 2643.
- Crews, P., Rodriguez, J. ve Jaspars, M., (1998), Organic Structure Analysis, USA.
- Dorofeecko, G.N., (1975), Khim. Gerot. Soedin, 460.
- Drey, C.N.C. ve Ridge, R.J., (1975), J. Chem. Soc., Chem. Commun., 948.
- Eckstein, Z., Gluzinski, P., Hofman, W. ve Urbanski, T., (1961b), J. Chem. Soc., 489.
- Eckstein, Z., Gluzinski, P. ve Plenkiewicz, J., (1963), Bull. Acad. Polon. Sci. Ser. Chim., 10.
- Eckstein, Z., Majewski, K. ve Gluzinski, P., (1962), Roczniki Chem., 36:73.
- Eckstein, Z., Sacha, A. ve Urbanski, T., (1961a), Tetrahedron, 16:30.
- Eckstein, Z. ve Urbanski, T., (1963), Ad. Heterocycl. Chem., 2:311.
- Eckstein, Z. ve Urbanski, T., (1978), Advances in Heterocyclic Chemistry, Academic Press, Norwich.
- Erdik, E., (1993), Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, Gazi Kitabevi, Ankara.
- Erickson, J.G., (1945), J. Am. Chem. Soc., 97:1382.
- Fieser, L.F. ve Nickon, A., (1952), J. Am. Chem. Soc., 74:5566.
- Fischer, H.O.L., (1932), Ber., 65:1032.
- Fodor, G., (1955), Experienta, 11:129.
- Furniss, B.S., Hannaford, A.J., Roger, V., Smith, P.W. ve Tatchell, A.R., (1986), Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, Longman, Londra.
- Fülöp, F., Lazar, L., Bernath, G., Sillanpaa, R. ve Pihlaja, K., (1993), "Substituent Effects on the Ring-Chain Tautomerism of 1,3-Oxazines", Tetrahedron, 49(10):2115-2122.
- Gabriel, (1910), Ber., 43(134):1283.
- Gabriel, (1915), Ann., 409:305-327.
- Gabriel, S. ve Elfeldt, P., (1891), Ber. Deut. Chem. Ges. 27:2154.

Hardegger, E. ve Ott H., (1953), *Helv. Chim. Acta*, 36:1186.

Hirst, E.L., Jones, J.K.N., Minahan, S., Ochynski, A.T., Thomas, A.T. ve Urbanski, T., (1947), *J. Chem. Soc.*, 924.

Janot, M.M., (1961), *Tetrahedron*, 14:113.

Jones, R.A.Y., Katritzky, A.R., Richards, A.C., Saba, S., Sparrow, A.J. ve Trepanier, D.L., (1972), *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 255.

Johnson, P.Y. ve Silver, R.B., (1975), *J. Heterocycl. Chem.*, 10:1029.

Karrer, P. ve Widmer, R., (1925), *Helv. Chim. Acta*, 8:203.

Karrer ve Miyamichi, (1926), *Helv. Chim. Acta*, 9:336.

Katritzky, A.R., Boulton, A.J. ve Lagowski, J.M., (1963), *Advances in Heterocyclic Chemistry*, (2), Academic Press, Norwich.

Katritzky, A.R., Ferguson, I.G. ve Read, D.M., (1975), *J. chem. Soc., Chem. Commun.*, 255.

Katritzky, A.R., Shcherbakova, I.V., Tack, R.D. ve Dai, X., (1993), "Synthesis and Some Transformations of Substituted 5,6-Dihydro-4H-1,3-oxazines", *Tetrahedron*, 49(19):3907-3918.

King, J.P. ve Durst, T., (1962), *Can. J. Chem.*, 40:882.

Kohler, E.P. ve Blatt, A.H., (1928), *J. Am. Chem. Soc.*, 50:1217.

Kohler, E.P. ve Bruce, W.F., (1931), *J. Am. Chem. Soc.*, 53:644.

Kohn, M., (1904), *Monatsh. Chem.*, 25:817.

Kupchan, S.M., Komoda, Y., Court, W.A., Thomas, G.J. ve Smith, R.M., (1972), *J. Am. Chem. Soc.*, 94:1354.

Kupchan, S.M., Branfman, A.R., Alan, R. ve Sueden, A.T., (1975), *J. Am. Chem. Soc.*, 97:5294.

Kurtev, B.J., Orahovats, A.S., Mishev, S.M. ve Pozharliev, I.G., (1974), *Zh. Khim.*, 14:48.

Kurz, T., (2005), "Synthesis of Novel Pyrido[2,3-e][1,3]oxazines", *Tetrahedron*, 61:3091-3096.

Larsen, j.S., Christensen, L., Ludvig, G., Jorgensen, P.T., Pedersen, E.B. ve Nielsen, C., (2000), "Synthesis of Annelated Analogues of 6-Benzyl-1-(ethoxymethyl)-5-isopropyluracil (MKC-442) Using 1,3-Oxazine-2,4(3H)-diones as Key Intermediates", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*:3035-3038.

Lazar, L., Lakatos, A.G., Fülöp, F., Bernarth, G. ve Riddell, F.G., (1997), "Five-Component Equilibria of Ring-Chain Tautomeric Mixtures Derived from 3-Amino-1,2-propanediol and Aromatic Aldehydes", *Tetrahedron*, 53(3):1081-1088.

Lora-Tamayo, M., Gracian, D. ve Gomez-Parra, V., (1967), 8(I):305.

Lukes, R., Kloubek, J., Kovar, J. ve Blaha, K., (1959), *Collection Czechoslov. Chem.*

Communs., 24:2433.

Mannich, C. ve Wiedner, H., (1932), Chem. Ber., 65:385.

Meyers, A.I., (1960), J. Org. Chem., 25:1147.

Meyers, A.I., (1974), Heterocyclics in Organic Synthesis, Wiley, New York.

Meyers, A.I., Kovalesky, A.C. ve Jurjevich, A.F., (1973), J. Org. Chem., 38:2136.

Meyers, A.I., Politzer, I.R., Bandlish, B.K. ve Malone, G.R., (1969), J. Am. Chem. Soc., 91:5886.

Meyers, A.I., Shaw, C.C., Horne, D., Trefonas, L.M. ve Majeste, R.J., (1975), Tetrahedron Lett., 1745.

Meyers, A.I., Smith, E.M. ve Jurjevich, A.F., (1971), J. Am. Chem. Soc., 93:2314.

Meyers, A.I. ve Nabeya, A., (1967), J. Chem. Soc., Chem. Commun, 1163.

Monneret, C., Choay, P. ve Khuong-Huu, O., (1975), Tetrahedron, 31:375.

Öcal, N. ve Aydoğan, F. (2004), Organik Laboratuar Teknikleri, YTÜ Basım-Yayın Merkezi, İstanbul.

Pouchert, C.J., (1975), The Aldrich Library of IR, Aldrich Chemical Company, USA.

Pouchert, C.J. ve Behnke, J., (1993), The Aldrich Library of ^{13}C ve ^1H FT NMR Spektra, Aldrich Chemical Company, USA.

Quelat, R. ve Touzin, A.M., (1968), Chem. Zentr., 5:1026.

Rasat, A. ve Rey, P., (1974), Tetrahedron, 30:3315.

Rice, F.A.H., (1971), J. Chem. Soc., (C), 2599.

Rozniecka, D., (1952), Med. Doswiadczalna i Microbiol, 3:149.

Samitov, Y., Zhuk, O.I., Unkovskii, B.V., Boiko, I.P. ve Malina, F., (1973), Zh. Org. Khim., 9:201.

Schmidt, R.R., (1972), Synthesis, 333.

Senkus, M., (1950), J. Am. Chem. Soc., 72:2967.

Smith, H.E. ve Cooper, N.E., (1970), "Ring-Chain Tautomerism of Derivatives of 1-(α -Aminobenzyl)-2-naphthol with Aromatic Aldehydes", The Journal of Organic Chemistry, 35:2212-2215.

Stühmer ve Heinrich, (1951), Chem. Ber., 84:224.

Szatmari, I., Martinek, T.A., Lazar, L. ve Fülöp, F., (2003), "Substituent Effects in the Ring-Chain Tautomerism of 1,3-Diaryl-2,3-dihydro-1H-naphth[1,2-e][1,3]oxazines", Tetrahedron, 59:2877-2884.

Szatmari, I., Martinek, T.A., Lazar, L. ve Fülöp, F., (2004), "Synthesis of 2,4-Diaryl-3,4-dihydro-2H-naphth[2,1-e]oxazines and Study of the Effects of the Substituents on Their Ring-Chain Tautomerism", Eur. J. Org. Chem., 2231-2238.

Tillmanns, E.J. ve Ritter, J.J., (1957), J. Org. Chem., 22:839.

Urbanski, T., (1954), Chem. Tech., 6:442.

Urbanski, T., (1974), J. Sci. Ind. Res., 33:124.

Urbanski, T., Gürne, D., Slopek, S., Mordarska, H. ve Mordarski, M., (1960), Nature, 187:426.

Ün, R., (1977), Halkalı Organik Bileşikler, İÜ Yayınları, İstanbul.

Wani, M.C., Taylor, H.L. ve Wall, M.E., (1973), J. Chem. Soc., Chem. Commun., 390.

Widman, (1888), J. Prakt. Chem., 2(38):197.

Wohl, (1901), Ber., 34:1914.

Wani, M.C., Taylor, H.L. ve Wall, M.E., (1973), J. Chem. Soc., Chem. Commun., 390.

Zhang, P., Terefenko, A.A., Fensome, A., Wrobel, J., Winneker, R. ve Zhang, Z., (2003), "Novel 6-Aryl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazine-2-thiones as Potent, Selective, and Orally Active Nonsteroidal Progesterone Receptor Agonist", Bioorg. Med. Chem. Lett., 13:1313-1316.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi 31.01.1979

Doğum yeri İstanbul

Lise 1993-1996 Büyükçekmece Lisesi

Lisans 1998-2002 Trakya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak.
Kimya Bölümü

Yüksek Lisans 2003-2006 Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı