

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**1,3-DİSUBSTİTUE-2,3-DİHİDRO-1*H*-NAFT-
[1,3]OKSAZİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ**

Kimyager S. Arda ÖZTÜRKCAN

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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Zuhâl TURGUT

İSTANBUL, 2007

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KISALTMA LİSTESİ.....	
ŞEKİL LİSTESİ.....	
ÖNSÖZ.....	
ÖZET.....	
ABSTRACT.....	
1. GİRİŞ.....	1
2. 1,3-OKSAZİN BİLEŞİKLERİ.....	3
2.1 Genel Özellikleri.....	3
2.2 Adlandırılması.....	3
2.3 Elde Edilme Reaksiyonları.....	5
2.3.1 Tetrahidro-1,3-Oksazin Bileşiklerinin Elde Edilme Reaksiyonları.....	5
2.3.1.1 Halkalaşma Metotları.....	5
2.3.1.1.1 Aldehid veya Ketonlar ile 3-Aminopropanollerin Halkalaşması.....	5
2.3.1.1.2 Formaldehit, Primer Amin ve İzobütanal' in Halkalaşması.....	7
2.3.1.1.3 Formaldehit, Amonyum Klorür ve Alkenlerin Halkalaşması.....	7
2.3.1.2 Hidrojenasyon veya Doymamış [1,3]-Oksazinlerin Çifte Bağına Diğer Katılmalar...8	
2.3.2 2,3-Dihidro-6H-[1,3]-Oksazinler.....	8
2.4 Kimyasal Özellikleri.....	9
2.4.1 Genel Bilgi..	9
2.4.1.1 Tetrahidro-[1,3]-Oksazin Bileşikleri.....	9
2.4.1.1.1 Aldehitlerin Sentezi.....	10
2.4.1.1.2 Ketonların Sentezi.....	12
2.4.1.1.3 Arilazo Bileşiklerinin Sentezi.....	13
2.4.1.1.4 Amino Alkollerin Sentezi.....	13
2.4.1.1.5 Parçalanması.....	13
2.4.1.2 5,6-Dihidro-4H-[1,3]-Oksazin Bileşikleri.....	14
2.4.1.2.1 Hidroliz.....	14
2.4.1.2.2 Termoliz.....	15
2.4.1.2.3 Katılma.....	16
2.4.1.3 4H-[1,3]-Oksazin Bileşikleri.....	16
2.5 Spektroskopik Özellikler ve Konformasyon.....	16
2.6 [1,3]-Oksazin Bileşiklerinde Halka-Zincir Tautomerisi.....	18
2.7 Biyolojik ve Endüstriyel Özellikleri.....	19
3. MATERYAL ve YÖNTEM	
3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	23
3.2 Kullanılan Cihaz ve Yardım Gereçleri	24
3.3 Susuz Metil Alkolün Hazırlanması.....	24
3.4 %25 Metanolik Amonyak Çözeltisinin Hazırlanması	25
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR	
4.1 Genel Bilgi.....	26
4.2 Başlangıç Maddelerinin Özellikleri ve Spektroskopik Analiz Verileri.....	27
4.2.1 2-Naftol.....	27

4.2.2	2-Furaldehit.....	29
4.2.2.1	Özellikleri.....	29
4.2.2.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	29
4.2.3	3-Furaldehit.....	31
4.2.3.1	Özellikleri.....	31
4.2.3.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	31
4.2.4	Tiyofen-3-Karbaldehit.....	33
4.2.4.1	Özellikleri.....	33
4.2.4.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	33
4.2.5	Piridin-4-Karbaldehit.....	35
4.2.5.1	Özellikleri.....	35
4.2.5.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	35
4.2.6	Naftalen-2-Karbaldehit	37
4.2.6.1	Özellikleri.....	37
4.2.6.2	Spektroskopik Analiz Verileri.....	37
4.3	1,3-Di(2-furil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -naft[1,2- <i>e</i>][1,3]oksazin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 1, C ₂₀ H ₁₅ NO ₃).....	40
4.3.1	Bileşik 1' in Özellikleri.....	41
4.3.2	Bileşik 1' in Spektroskopik Analiz Verileri.....	41
4.4	1,3-Di(3-furil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -naft[1,2- <i>e</i>][1,3]oksazin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 2, C ₂₀ H ₁₅ NO ₃).....	46
4.4.1	Bileşik 2' nin Özellikleri.....	47
4.4.2	Bileşik 2' nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	47
4.5	1,3-Di(3-tiyofenil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -naft[1,2- <i>e</i>][1,3]oksazin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 3, C ₂₀ H ₁₅ NS ₂ O).....	52
4.5.1	Bileşik 3' ün Özellikleri.....	53
4.5.2	Bileşik 3' ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	53
4.6	1,3-Di(4-piridinil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -naft[1,2- <i>e</i>][1,3]oksazin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 4, C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O).....	58
4.6.1	Bileşik 4' ün Özellikleri.....	59
4.6.2	Bileşik 4' ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	59
4.7	1,3-Di(2-naftanil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -naft[1,2- <i>e</i>][1,3]oksazin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 5, C ₃₂ H ₂₃ NO).....	62
4.7.1	Bileşik 5' in Özellikleri.....	63
4.7.2	Bileşik 5' in Spektroskopik Analiz Verileri.....	63
5.	TARTIŞMA ve SONUÇ.....	68
	KAYNAKLAR.....	74
	ÖZGEÇMİŞ.....	76

KISALTMA LİSTESİ

FTIR	Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
UV	Ultraviyole

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1	Oksazinomisin ve İndolmisin' in moleküler formülü.....1
Şekil 1.2	PA-824 Bileşiğinin moleküler formülü.....2
Şekil 2.1	Oksazin bileşiklerine verilen ilk isimler.....3
Şekil 2.2	Günümüzde oksazin bileşiklerinin adlandırılması.....3
Şekil 2.3	Oksazin Bileşikleri.....4
Şekil 2.4	Tetrahidro-1,3-oksazin türevlerini oluşturmak için halka kapanması metotları.5
Şekil 2.5	Tetrahidro-1,3-oksazin türevi oluşturmak için kullanılan bir metot.....5
Şekil 2.6	Tetrahidro-1,3-oksazin ve bisiklik türevleri.....6
Şekil 2.7	Basınç altında uygulanan yöntem.....6
Şekil 2.8	Vinilbütoksietil kullanılarak uygulanan yöntem.....6
Şekil 2.10	Alkenlerin halkalaşma yöntemi.....7
Şekil 2.11	1,3-Oksazininler çift bağına katılmalar.....8
Şekil 2.12	2,3-dihidro-6H-[1,3]-oksazin bileşiğinin oluşması.....8
Şekil 2.13	Halka açılması yöntemi.....10
Şekil 2.14	Aldehitlerin Sentezi.....11
Şekil 2.15	Lityum tuzu ile uygulanan yöntem.....11
Şekil 2.16	Ketonların Sentezi.....12
Şekil 2.17	Arilazo Bileşiklerinin Sentezi.....13
Şekil 2.18	Amino alkollerin sentezi.....13
Şekil 2.19	5,6-dihidro-4H-[1,3]-oksazin bileşiklerinin kararsızlığı.....14
Şekil 2.20	Hidroliz.....15
Şekil2.21	4H-[1,3]-Oksazin bileşiklerinin hidrolizi.....16
Şekil 2.22	3,5-dimetil-6,6 difeniltetrahidro[1,3]oksazin bileşiğinin kayık konformasyonu17
Şekil 2.23	[1,3]-oksazin bileşiklerinde halka-zincir tautomerisi.....18
Şekil 2.24	5,5-dietiltetrahidro-[1,3]-oksazin-2,4-dion bileşiğinin molekül formülü.....20
Şekil 2.25	Melatonin bileşiğinin molekül formülü.....21
Şekil 4.1	2-Naftol bileşiği.....27
Şekil 4.2	2-Naftol' ün IR spektrumu.....28
Şekil 4.3	2-Naftol' ün ¹ H NMR spektrumu.....28
Şekil 4.4	2-Furaldehit bileşiği.....29
Şekil 4.5	2-Furaldehit' in IR spektrumu.....30
Şekil 4.6	2-Furaldehit' in ¹ H NMR spektrumu30
Şekil 4.7	3-Furaldehit bileşiği.....31
Şekil 4.8	3-Furaldehit 'in IR spektrumu.....32
Şekil 4.9	3-Furaldehit 'in ¹ H NMR spektrumu32
Şekil 4.10	Tiyofen-3-Karbaldehit bileşiği.....33
Şekil 4.11	Tiyofen-3-Karbaldehit' in IR spektrumu.....34
Şekil 4.12	Tiyofen-3-Karbaldehit' in ¹ H NMR spektrumu34
Şekil 4.13	Piridin-4-Karbaldehit bileşiği.....35
Şekil 4.14	Piridin-4-Karbaldehit' in IR spektrumu.....36
Şekil 4.15	Piridin-4-Karbaldehit' in ¹ H NMR spektrumu36
Şekil 4.16	Naftalen-2-Karbaldehit bileşiği.....37
Şekil 4.17	Naftalen-2-Karbaldehit' in IR spektrumu.....38
Şekil 4.18	Naftalen-2-Karbaldehit' in ¹ H NMR spektrumu38
Şekil 4.19	Elde edilen 1,3-disubstitue-2,3-dihidro-1H-naft-[1,2-e][1,3]oksazin bileşiklerinin genel gösterimi39
Şekil 4.20	Bileşik 1' in genel reaksiyonu.....40
Şekil 4.21	Bileşik 1' in IR spektrumu.....42
Şekil 4.22	Bileşik 1' in ¹ H NMR spektrumu43

Şekil 4.23	Bileşik 1' in ^{13}C NMR spektrumu	44
Şekil 4.24	Bileşik 1' in Kütle spektrumu	45
Şekil 4.25	Bileşik 2' nin genel reaksiyonu.....	46
Şekil 4.26	Bileşik 2' nin IR spektrumu.....	48
Şekil 4.27	Bileşik 2' nin ^1H NMR spektrumu	49
Şekil 4.28	Bileşik 2' nin ^{13}C NMR spektrumu	50
Şekil 4.29	Bileşik 2' nin Kütle spektrumu	51
Şekil 4.30	Bileşik 3' ün genel reaksiyonu.....	52
Şekil 4.31	Bileşik 3' ün IR spektrumu.....	54
Şekil 4.32	Bileşik 3' ün ^1H NMR spektrumu	55
Şekil 4.33	Bileşik 3' ün ^{13}C NMR spektrumu	56
Şekil 4.34	Bileşik 3' ün Kütle spektrumu	57
Şekil 4.35	Bileşik 4' ün genel reaksiyonu.....	58
Şekil 4.36	Bileşik 4' ün IR spektrumu.....	60
Şekil 4.37	Bileşik 4' ün ^1H NMR spektrumu	61
Şekil 4.38	Bileşik 5' in genel reaksiyonu.....	62
Şekil 4.39	Bileşik 5' in IR spektrumu.....	64
Şekil 4.40	Bileşik 5' in ^1H NMR spektrumu	65
Şekil 4.41	Bileşik 5' in ^{13}C NMR spektrumu	66
Şekil 4.42	Bileşik 5' in Kütle spektrumu	67
Şekil 5.1	Sitotoksik aktiviteleri olan oksazin bileşikleri.....	68
Şekil 5.2	Spiro-1,3-oksazin.....	68

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 3.1	Kullanılan kimyasal maddeler	23
Çizelge 4.1	2-Naftol' ün Çözünürlüğü.....	27
Çizelge 4.2	Naftalen-2-Karbaldehit' in Çözünürlüğü	37
Çizelge 4.3	Bileşik 1' in Çözünürlüğü	41
Çizelge 4.4	Bileşik 2' nin Çözünürlüğü	47
Çizelge 4.5	Bileşik 3' ün Çözünürlüğü	53
Çizelge 4.6	Bileşik 4' ün Çözünürlüğü	59
Çizelge 4.7	Bileşik 5' in Çözünürlüğü	63
Çizelge 5.1	Betti' nin klasik metoduyla elde edilen bileşikler	70

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın başından sonuna kadar hazırlanmasının her aşamasında benden bilgisini, emeğini, özverisini ve tecrübesini eksik etmeyen, verdiği destek, gösterdiği ilgi ile her konuda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Zuhâl TURGUT' a en samimi duygularla teşekkürlerimi sunarım.

Deneyler esnasında deney malzemelerinin ve maddelerinin teminini sağlayan, ilgi ve desteklerini esirgemeyen, her zaman tüm samimiyetiyle bizleri dinleyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Nüket ÖCAL' a ve deneysel çalışmalarda tecrübe ve ilgilerini eksik etmeyen Sayın Doç. Dr. Feray AYDOĞAN ile Sayın Yar. Doç. Dr. Çiğdem YOLAÇAN'a en içten dileklerle teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve yardımlarıyla çalışmalarına katkıda bulunan., Arş. Gör. Dr. Kadir TURHAN' a, Arş. Gör. Emine BAĞDATLI' ya, Arş. Gör. Cumali ÇELİK' e, Arş. Gör. Çiğdem YÖRÜR' e, Arş. Gör. Gökçe GÖKSU' ya, Arş. Gör. Hale OCAK' a ve üzerimde emeği bulunan tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.

Özellikle analizlerimin sonuçlarına çabuk ve güvenilir bir şekilde ulaşmamı sağlayan Sayın Tuna SUBAŞI' na, Sayın H.Özlem ATASEVEN' e, Sayın Hakan BAHAR' a, Sayın Sibel ŞAHİNLER' e, Sayın Ayla TÜRKEKUL' a ve Sayın Burcu Selen ÇAĞLAYAN' a çok teşekkür ederim.

Ayrıca laboratuarda bulunan çalışma arkadaşlarıma Emel PELİT' e, Melek GÜL' e, İrem KULU' ya, Şükrü YILMAZ' a ve Eylem Öznur YAŞA'ya verdikleri desteklerden dolayı sonsuz teşekkür ederim...

Eğitimim esnasında destek ve özverisini esirgemeyen aileme ve dostlarıma teşekkürler...

ÖZET

Sentetik organik ve ilaç kimyasında heterohalkalı bileşiklerin sentezleri, sentez yöntemlerinin geliştirilmeleri ve biyoaktif özelliklerinin incelenmeleri hemen her zaman güncelliğini korumuştur. Çeşitli substitue 1,3-oksazin bileşiklerinin antibiyotik, antitümör, antidepresan, ağrıkesici, iltihaplanma ve mantar önleyici özellikleri saptanmıştır. Ayrıca bu tür bileşikler halka-zincir tautomerik özellik göstermeleri ve N-süstitue aminoalkol, kiral amin ya da azot-köprülü heterohalkalı siklik sistemlerin elde edilmesinde ara ürün olmaları nedeniyle de sentetik organik kimyada önem taşımaktadırlar.

Betii'nin klasik metodu uygulanarak, 2-naftolün susuz metanolik amonyaklı ortamda çeşitli süstitüe aromatik ve heterohalkalı aldehydler ile Mannich tip aminoalkilasyonu gerçekleştirilerek, 1,3-disubstitüe-2,3-dihidro-1*H*-naftoksazinler oluşturuldu.

Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları FTIR, ¹HNMR, ¹³CNMR ve kütle spektroskopik yöntemlerinden yararlanarak aydınlatıldı ve elementel analiz sonuçlarıyla kesinlik kazandırıldı.

Anahtar Kelimeler : Heterohalkalı Bileşikler, [1,3]Oksazin Bileşikler, Halka Kapanması.

ABSTRACT

Development of novel synthetic methods for the construction of new analogs of bioactive heterocyclic compounds represents a major challenge in synthetic organic and medicinal chemistry. Investigation of the substituted 1,3-oxazine compounds has shown that they possess varied biological properties such as analgesic, anticonvulsant, antitubercular, antibacterial and anticancer activity. The tautomeric character of 1,3-O, N heterocycles offers a great number of synthetic possibilities, eg. they can be used as intermediates in the synthesis of N-substituted amino alcohols or nitrogen-bridged heterocyclic systems.

Betti's classical procedure, a Mannich-type aminoalkylation reaction of 2-naphthol, was applied to prepare the starting materials for the synthesis of the present target compounds. Condensation of 2-naphthol and aryl- and hetarylaldehydes in the presence of ammonia gave 1,3-disubstitued-2,3-dihydro-1*H*-naftoxazines.

The structures of the obtained new compounds have been clarified by spectroscopic methods (FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR and MASS) after the purification processes.

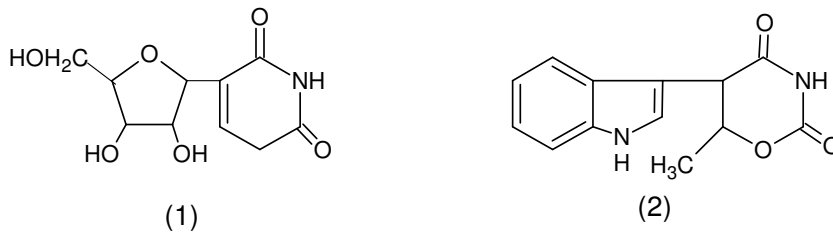
Key Words: Heterocyclic Compounds, [1,3]Oxazine Compounds, Ring Closure.

1. GİRİŞ

Azot ve oksijen içeren heterohalkalı bileşik sınıfından olan oksazin bileşikleri ve türevleri, sentetik organik ve ilaç kimyası alanlarında günümüze kadar süre gelen büyük bir öneme sahiptirler. Birçok yayına konu ve patent olan oksazin bileşikleri, boya üretiminde, böcek ilaçları gibi maddelerin sentezlerinde kullanılmakla birlikte, biyolojik aktivite göstermelerinden ötürü günümüzde tıbbi ilaçların sentezlerinde de kullanılmaya başlanmıştır.

Oksazin bileşikleri, tautomerik özellik göstermeleri ve N-süstitüe aminalkol, kiral amin ya da azot köprülü heterohalkalı sistemlerin elde edilmesinde ara ürün olmaları nedeniyle öneminin güncelliğini sürdürmektedir. Endüstride kullanılan deterjanlar, antikorozyon kimyasalları, boyar maddelerin belirli aşamalarının sentezinde her zaman oksazin türevi bileşiklerden faydalanılmıştır (M. Adip vd., 2006)

Oksijen ve azot atomunun birbirine göre halkada bulunma durumuna göre [1,2], [1,3] ve [1,4]-oksazin bileşikleri olarak sınıflandırılmaktadırlar. Oksazin bileşiklerinin tümüne ilgi büyük olması ile birlikte, bunlar içerisinde [1,3]-oksazin bileşiklerine olan ilginin sebebi 5,6-dihidro-4*H*-1,3-oksazin bileşiğinin sentetik faydasının bulunması ve bazı antibiyotiklerde kullanılan oksazinomisin (**1**) gibi bileşiklerin [1,3]-Oksazin halkası içerdiğinin keşfine dayanmaktadır. Ayrıca ilaç kimyasında antibiyotik olarak sentezlenen İndolmisin bileşiğinin asitle indirgenmesinde [1,3]-oksazin-2,4-dion' un (**2**) bir indolil bileşiği sağlaması başka bir ilgi sebebi olmuştur (Katrizky vd., 1978).

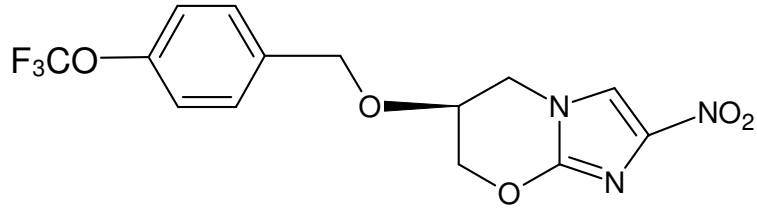


Şekil 1.1 Oksazinomisin ve İndolmisin' in molekül formülü

Biyoaktif heterohalkalı bileşiklerin yeni analoglarının yapıları için yeni sentetik metotların gelişimi günümüzde giderek hızlanmıştır. Sentezlenen yeni ürünlerde, çeşitli substitüe [1,3]-oksazin bileşiklerinin antibiyotik, antitümör, antidepresan, ağrı kesici, iltihaplanma ve mantar önleyici özellikleri saptanmıştır. Pirido[2,3-e][1,3]-Oksazin-2,4-dion içeren bileşikler başka

yapıların tasarlanabilmesi açısından da ilgi çekici bileşikler sınıfını oluşturmuşlardır (Kurz, 2005).

Köprübaşı azot atomu içeren heterohalkalı bileşikler de ilgi çekmişlerdir. Bu tür bileşikler doğal ve doğal olmayan ürünlerin de önemli bir sınıfını meydana getirmişlerdir. Bisiklik nitroimidazopiran ailesinin bütün üyeleri, (örneğin; PA-824 {4-[[[(3S)-6-nitro-(2*H*, 3*H*, 4*H*-imidazolo[2,1-*b*][1,3]-oksazaperhidroin-3-yl)oksi]]metil]fenoksi} triflorometan (Şekil 1.2) vb.) etkili antitüberküloz bileşikler sınıfını oluşturan ilaçların yapısını oluşturmuşlardır (M.Adip vd., 2006).



Şekil 1.2 PA-824 Bileşiğinin moleküler formülü

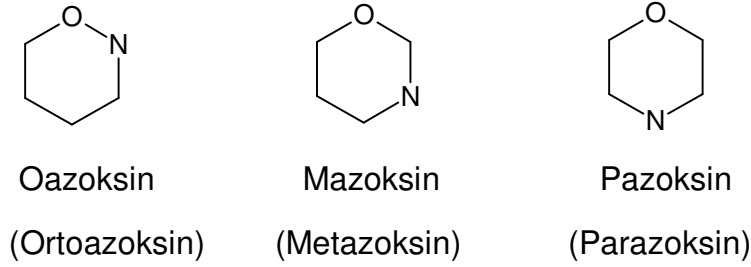
Ayrıca benzo-1,3-oksazin türevlerinin kemoterapik madde olarak kullanılması geçen yüzyılın ortalarında önerilmiş ve çalışmalar hızla devam etmektedir (Urbanski vd.,1960).

Bu çalışmamızda; yapılan literatür araştırması sonucu bu tür bileşik sınıfına katkıda bulunmak amacıyla Betii'nin klasik metodu uygulanarak, 2-naftolün susuz metanolik amonyaklı ortamda çeşitli süstitüe aromatik ve heterohalkalı aldehydler ile Mannich tip aminoalkilasyonu gerçekleştirilerek, 1,3-disubstitüe-2,3-dihidro-1*H*-naftoksazinler oluşturulmuştur. Gerekli saflaştırma işlemlerinden sonra bu bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

2. 1,3-Oksazin Bileşikleri

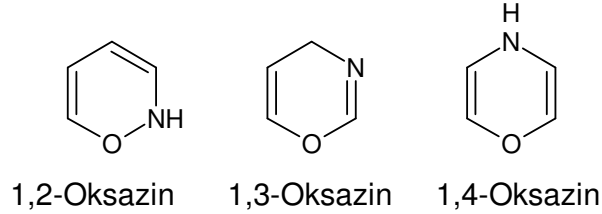
2.1 Genel Özellikleri

Bir oksazin ya da bir azoksazinin tanımı bir azot, bir oksijen ve dört karbon atomunun sekiz tane bağ ile birbirine birleştirildiği altı üyeli bir halka yapılı bileşik olarak yapılmıştır ve aşağıdaki mümkün olan yapılar tasarlanmıştır (Şekil 2.1) (Widman 1888).



Şekil 2.1 Oksazin bileşiklerine verilen ilk isimler

Ancak günümüzde oksazin yapılarının aşağıdaki gibi olduğu kesinlik kazanmıştır (Şekil2.2).



Şekil 2.2 Günümüzde oksazin bileşiklerin adlandırılışı

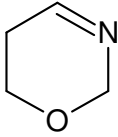
2.2 Adlandırılması

Altı üyeli halka yapısına sahip olan oksazin bileşikleri oksijen atomu taşıdığından dolayı “oksa-”, azot atomu taşıdığından dolayı da “aza-” eklerinin birleştirilmesiyle oluşturulmuştur. Daha elektronegatif olan oksijen elementinin öneki başa gelecek şekilde yazılmıştır. Maksimum doymamışlık içeren bileşiklerin sonuna “-in” eki getirilir ve iki ekin birleştirilmesi sırasında ard arda gelen sesli harflerden biri atılır. Bu kurallara uyularak bir adlandırma yapıldığında “oksazin” kelimesi ortaya çıkar.

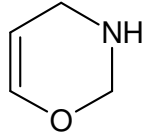
Oksijen elementi, azot elementinden daha elektronegatif bir elementtir. Bundan ötürü oksazin bileşiklerinde numaralandırma oksijenden azota doğru yapılır. “1” numaraya karşılık oksijen, “3” numaraya karşılık azot atomu geldiğinden ötürü “1,3-oksazin” şeklinde adlandırılır.

Doymamışlığı maksimuma ulaşmış halkalarda eğer çifte bağların yeri birden fazla şekilde gösterilebilme imkanına sahip ise, bunların yerleri çifte bağ ile bağlanmamış C veya N atomlarının tanımlanması ile belirlenir. Yani bir tane fazladan H taşıyan bu C veya N atomu “1*H*, 2*H*, 3*H*, 4*H*,... şeklinde gösterilir. H’ in önündeki sayı, bir fazla H’ i taşıyan atomun C veya N atomunun halkadaki numarasını belirtmek için kullanılır.

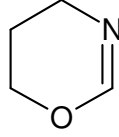
Kısmen doymuş halkalarda H atomlarının yerleri “1,2-dihidro-, 1,4-dihidro-,...” şeklinde belirtilerek çifte bağ veya bağların yeri tanımlanır. Tamamen doymuş bir halkadan söz edildiği zaman bu bileşik “tetrahidro-1,3-oksazin” bileşiğidir.



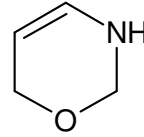
5,6-Dihidro-
2*H*-1,3-oksazin



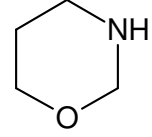
3,4-Dihidro-
2*H*-1,3-oksazin



5,6-Dihidro-
4*H*-1,3-oksazin



2,3-Dihidro-
6*H*-1,3-oksazin



Tetrahidro-
1,3-oksazin

Şekil 2.3 Oksazin Bileşikleri

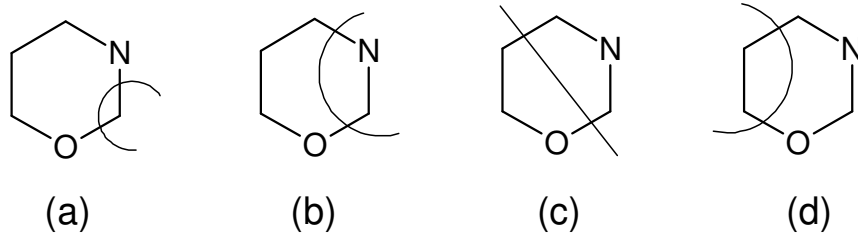
Eğer halkada, örneğin bir karbonil grubu halka üyesi olarak bulunuyorsa, bu grubun yerini belirtmek için C atomunun numarası yazılır ve “-on” son eki eklenir. Halkada “-C=S” grubu bulunuyorsa “-tiyon” ve “-C=N-H” grubu bulunuyorsa “-onimin” son ekleri kullanılır.

2.3 Elde Edilme Reaksiyonları

2.3.1 Tetrahidro-1,3-Oksazin Bileşiklerinin Elde Edilme Reaksiyonları

2.3.1.1 Halkalaşma Metotları

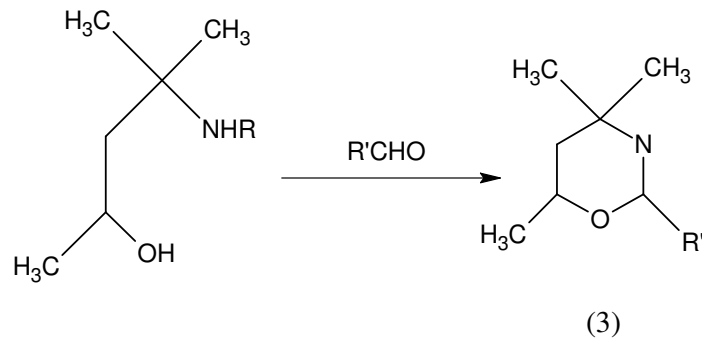
Tetrahidro-1,3-oksazin türevlerini oluşturmak için halka kapanması metotları Şekil 2.1' de gösterilmiştir (Schmidt, 1972). Aşağıda açıklanan iki katılma metodu, hidrojenasyon veya doymamış 1,3-oksazinelere başka katılmalarla ana halka yapısının oluşmasını anlatmaktadır.



Şekil 2.4 Tetrahidro-1,3-oksazin türevlerini oluşturmak için halka kapanması metotları

2.3.1.1.1 Aldehid veya Ketonlar ile 3-Aminopropanollerin Halkalaşması

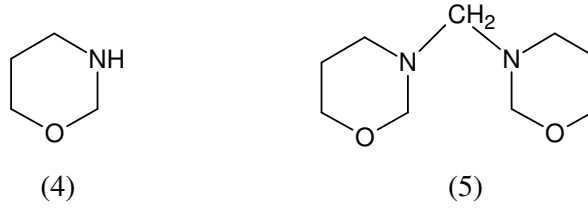
Geleneksel halka kapanması metoduyla, aldehitler ve ketonlar varlığında 3-aminopropan-1-ol türevi bileşiklerden, 1,3-oksazin türevi bileşikleri (3) oluşturulabilmektedirler (Kohn, 1904).



Şekil 2.5 Tetrahidro 1,3-oksazin türevi oluşturmak için kullanılan bir metot

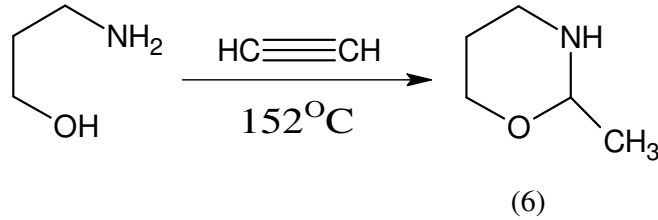
3-aminopropan-1-ol türevi bileşikler, sekonder amino ve hidroksil grupları içerdiğinden dolayı tepkimeye rahatça girebilmektedirler. Bu tür bir reaksiyonu katalizlemek için az miktardaki potasyum hidroksit gibi alkali reaktiflerden yararlanılabilmektedir.

3-Aminopropan-1-ol türevi bileşiklerin, formaldehit ile reaksiyonu sonucunda da tetrahidro-1,3-oksazin türevi bileşikler (4) sentezlenebilir, ancak formaldehitin fazlasının kullanımı sonucu bisiklik bileşik (5) elde edilmektedir. (Bergmann ve Kaluszyner, 1959)



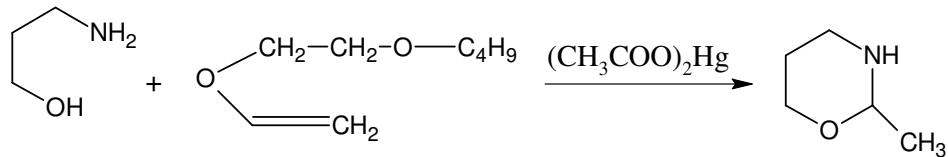
Şekil 2.6 Tetrahidro [1,3]oksazin ve bisiklik türevleri

3-Aminopropan-1-ol türevi ile yapılan sentezlerde bir başka uygulanan yöntemde, halkalaşma reaktifi olarak basınç altında asetilen kullanılmasıdır. Bu reaksiyon sonucunda elde edilen ürün (6), 3-aminopropan-1-ol ve asetaldehitten elde edilen ürün ile aynıdır.



Şekil 2.7 Basınç altında uygulanan yöntem

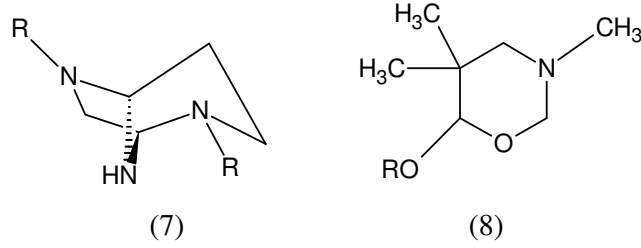
Halkalaşma reaksiyonu için cıva tuzlarının olduğu ortamlarda, vinilbütoksietil eter kullanılan reaksiyonlarda çalışılmıştır.



Şekil 2.8 Vinilbütoksietil kullanılarak uygulanan yöntem

2.3.1.1.2 Formaldehit, Primer Amin ve İzobütanalın Halkalaşması

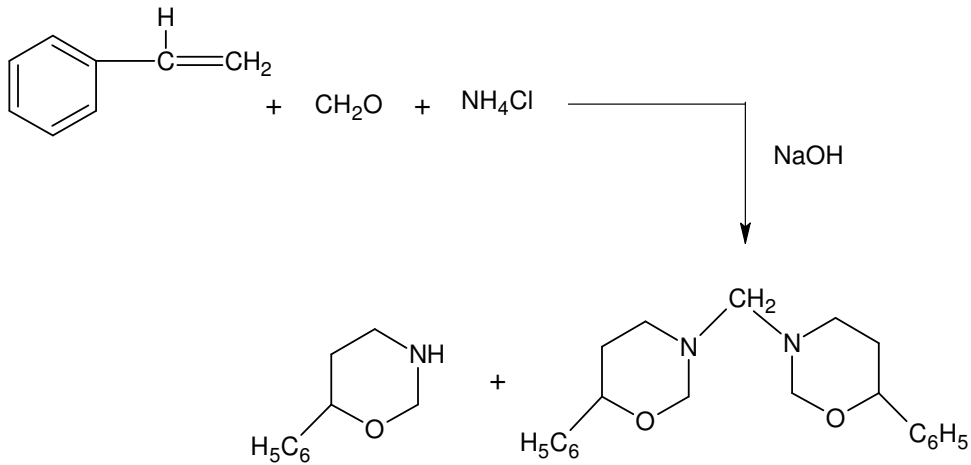
Mannich ve Wieder (1932) izobütanali, formaldehit ve daha düşük molekül ağırlıklı primer aminlerle, iki kaynaşmış 1,3-oksazin halka yapılı biçiklik bileşikler (7) vermek için reaksiyona sokmuştur. Johnson (1975), reaksiyon şartlarını değiştirmiş ve izobütanalın iki molekül formaldehit ve metilamin hidroklorür ile bir alkol (ROH) ve bir asit varlığında yüksek verimle bileşik (8) elde edilmiştir.



(Şekil 2.9)

2.3.1.1.3 Formaldehit, Amonyum Klorür ve Alkenlerin Halkalaşması

Bu metot, olefinlerin formaldehit ve amonyum klorür ile reaksiyonundan oluşur. Tetrahydro-1,3-Oksazin türevlerinin (Şekil 2.10) bir diğer hazırlanma metodu, formaldehit ve amonyum klorür veya primer aminlerin hidroklorürleri ile olefinlerin reaksiyonunu içermektedir.

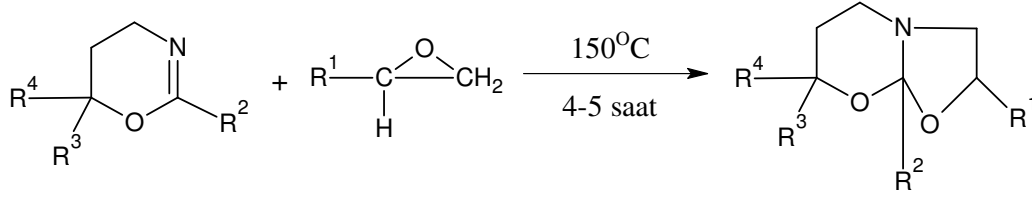


Şekil 2.10 Alkenlerin Halkalaşması yöntemi

2.3.1.2 Hidrojenasyon veya Doymamış [1,3]-Oksazinlerin Çifte Bağına Diğer Katılmalar

Sodyum borhidrür ile 5,6-dihidro-4*H*-[1,3]-Oksazin bileşikler indirgenerek Meyers (1974) tarafından birçok tetrahidro-1,3-oksazin türevi bileşikler hazırlanmıştır. 5,6-Dihidro-1,3-oksazin-6-on bileşiğinin katalitik hidrojenasyonu ile tetrahidro türevinin oluşturulması gerçekleştirilememiş, halka açılması meydana gelmiştir.

Dihidro-[1,3]-oksazinlerin çift bağına katılma, tetrahidro-[1,3]-oksazin bileşiklerinin biçiklik türevlerini oluşturabilmektedir.

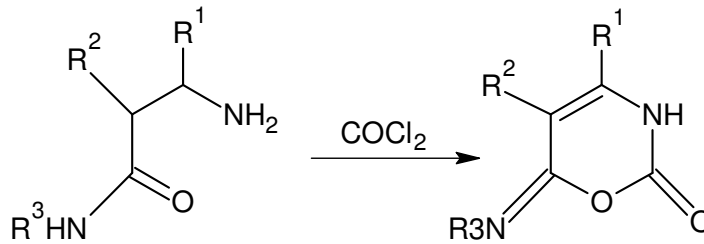


Şekil 2.11 1,3-Oksazinlerin çifte bağına katılmalar

2.3.2 2,3-dihidro-6*H*-[1,3]-Oksazinler

[1,3]-Oksazin türevi bileşiklerinin en az incelenmiş grubudur. Sadece okso türevleri bilinmektedir.

Bir β -aminokrotonamid'in fosgenle halkalaşması 2,3-dihidro-[1,3]-oksazinin bir 2-okso-6-imino bileşiğinin oluşmasına sebep olmaktadır.



Şekil 2.12 2,3-dihidro-6*H*-[1,3]-Oksazin bileşiğinin oluşması

2.4 Kimyasal Özellikleri

2.4.1 Genel Bilgi

[1,3]-Oksazinlerin güçleri ve kararlılıkları, sentezlendikleri başlangıç maddelerine ve sübstitüentlerine göre değişmektedirler. Örneğin; alifatik aldehitler kullanılarak oluşturulan halkalaşma ile türetilmiş [1,3]-Oksazin bileşikler aromatik aldehitlerle oluşturulanlardan daha kararlı bileşiklerdir.

[1,3]-Oksazin bileşikler, güçlü asitlerle muamele edildiklerinde tuzlarını oluşturabilmektedirler. Oluşan tuzlar, çözünürlük ve kararlılıklarına göre değişebilmektedirler. Bazı hidroklorürleri su ile hidroliz edilmiştir. Pikratlar bazen, [1,3]-oksazin bileşiklerinin tanıma reaksiyonlarında kullanılmışlardır. Bazı durumlarda; pikratların oluşumu için, pikrik asit' in etkisi altında heteroçiklik halkanın açılması gibi özel bir yöntem gerekli olmuştur (Hardegger ve Ott, 1953).

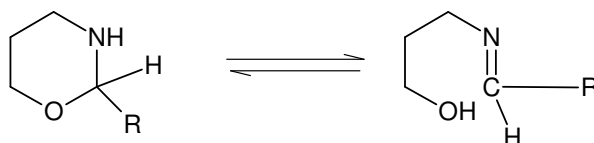
2.4.1.1 Tetrahidro [1,3]-Oksazin Bileşikler

Serbest N-hidrojen atomu bulunduran tetrahidro-[1,3]-oksazin bileşikler N-açillenebilir ve N-nitrosanabilirler. Bazı N-sübstitüe-tetrahidro-[1,3]-oksazin türevi bileşikler, asetik anhidrid ile N-asetil türevi bileşikler oluşturmak için reaksiyona girebilirler. Çoğu tetrahidro-[1,3]-oksazin bileşikler, kuaterner tuzlarını oluşturmak için metil iyodürü bünyesine katmaktadırlar.

Tetrahidro-[1,3]-oksazin bileşiklerinin genel bir özelliği, onların kolayca halka açılması gerçekleştirerek hidrolizlenebilmesidir. Bu, özellikle seyreltik mineral asitler (tercihen metanolik veya etanolik) varlığında kolayca meydana gelmektedirler. Bu süreç, UV ışık altında hızlandırılabilir ve açık-zincir bileşiğin verimi artırılabilir.

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. Paladyum 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]-oksazin bileşiklerinin tautomerik halka-zincir yapılarında bulunduğunu göstermiştir. Bir 5,6-dihidro-[1,3]-oksazin bileşiği, bir tetrahidro-[1,3]-oksazin bileşiğine indirgendiğinde, açık-zincir imino yapısının indirgenmesi üzerinden bir miktar 3-aminoalkol oluşabilmektedir. Bunu önlemek için indirgenme, -40°C ' de sodyum borhidrür ile yürütülmelidir.



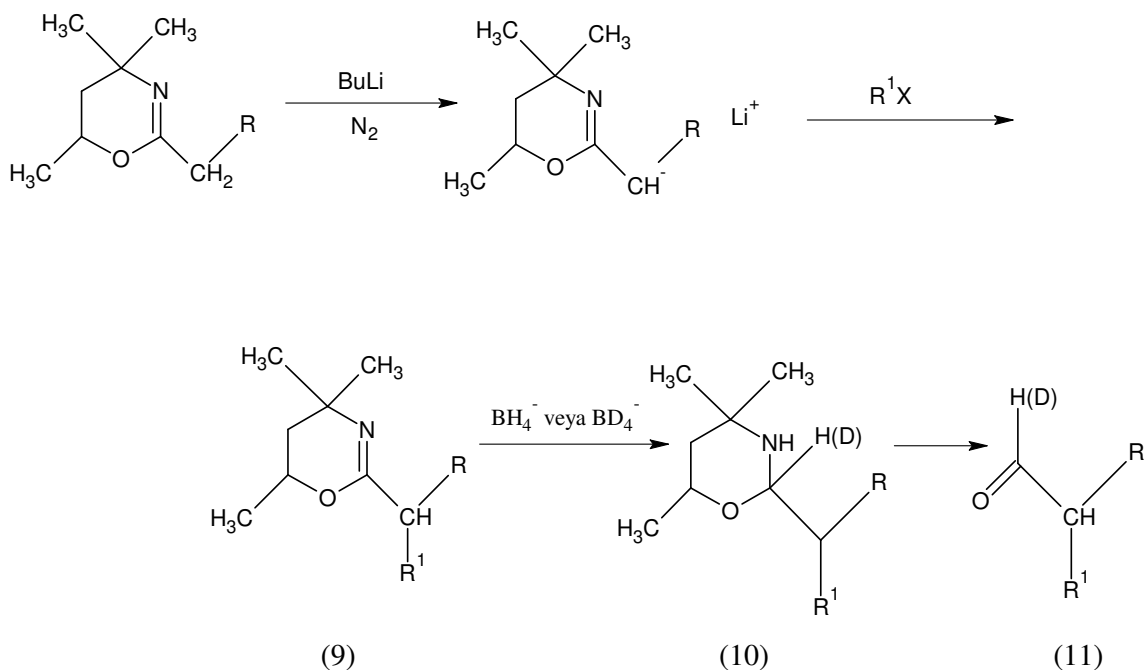
Şekil 2.13 Halka açılması yöntemi

Tetrahidro-[1,3]-oksazin bileşiklerinin halka açılması özelliğinden yararlanılarak birçok değişik organik bileşikler sentezlenebilmektedir.

2.4.1.1.1 Aldehitlerin Sentezi

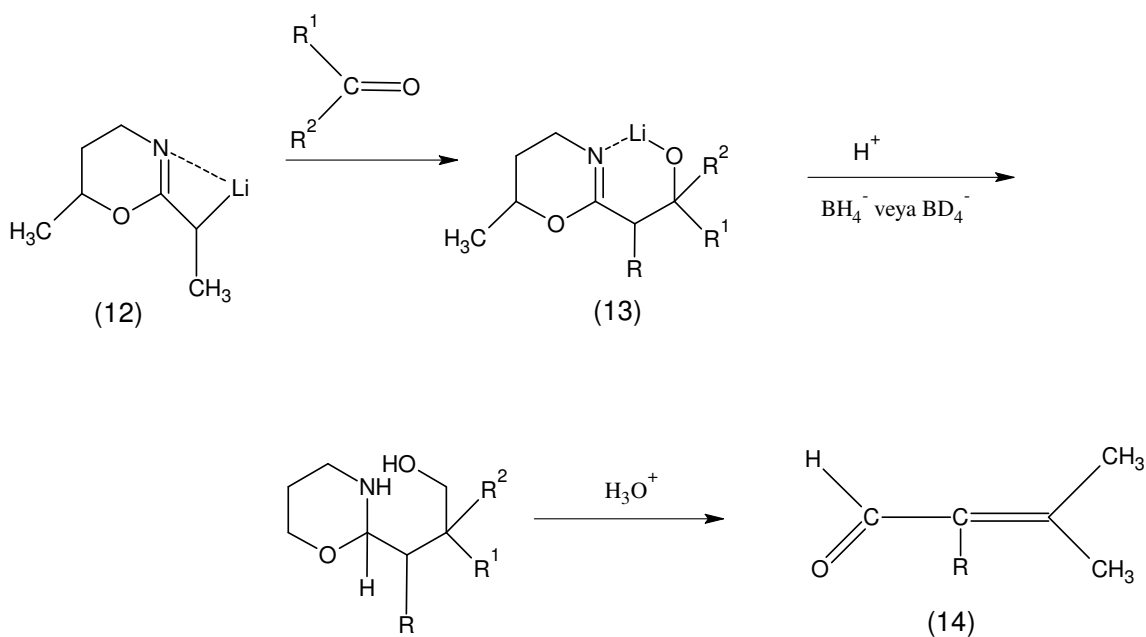
2-Alkilidentetrahidro-[1,3]-oksazin bileşikleri mevcut olan 5,6-dihidro-4*H*-[1,3]-oksazin bileşiklerinden kolayca hazırlanmaktadır. Sentezlenen bileşikler güçlü nükleofilik özelliklere sahip olup , alkil halojenürler ve karbonil bileşikleriyle reaksiyon verebilmektedirler. Bu şekilde elde edilen türevler tetrahidro-[1,3]-oksazin bileşiklerine indirgenebilirler, halka açılması üzerinden açıklık, aliçiklik ve α , β -doymamış aldehitleri ve onların C-1 döterolanmış türevlerini sağlayabilmektedirler.

İlk basamak, 5,6-dihidrooksazinlerin fenil-, n-bütil-, ya da t-bütil lityum ile tetrahidrofuran içinde -78°C ' de muamele edilmesiyle lityum tuzlarının oluşumundan ibarettir. Bu lityum tuzları alkil halojenürlerle kolayca bileşik (**9**) alkillenebilmektedir. Bu ürün, sulu sodyum borhidrür (ya da bordöterür) ile $\text{pH}=7$ ' de tetrahidrofuran-etanol-su karışımı içinde 35°C ile -45°C arasında tetrahidro-[1,3]-oksazin bileşiklerine (**10**) kantitatif verimle indirgenebilmektedir. Daha sonra sulu oksalik asit ile hidrolizinde aldehitleri (**11**) vermektedirler (Eckstein ve Urbanski,1963).



Şekil 2.14 Aldehitlerin Sentezi

Lityum tuzu çeşitli elektrofillerle reaksiyon verebilir. Örneğin bileşik (12)' nin ketonlarla reaksiyonu bileşik (13)' ü vermektedir. Bu ürün de indirgindikten ve hidroliz edildikten sonra doymamış aldehitleri (14) meydana getirmektedir.

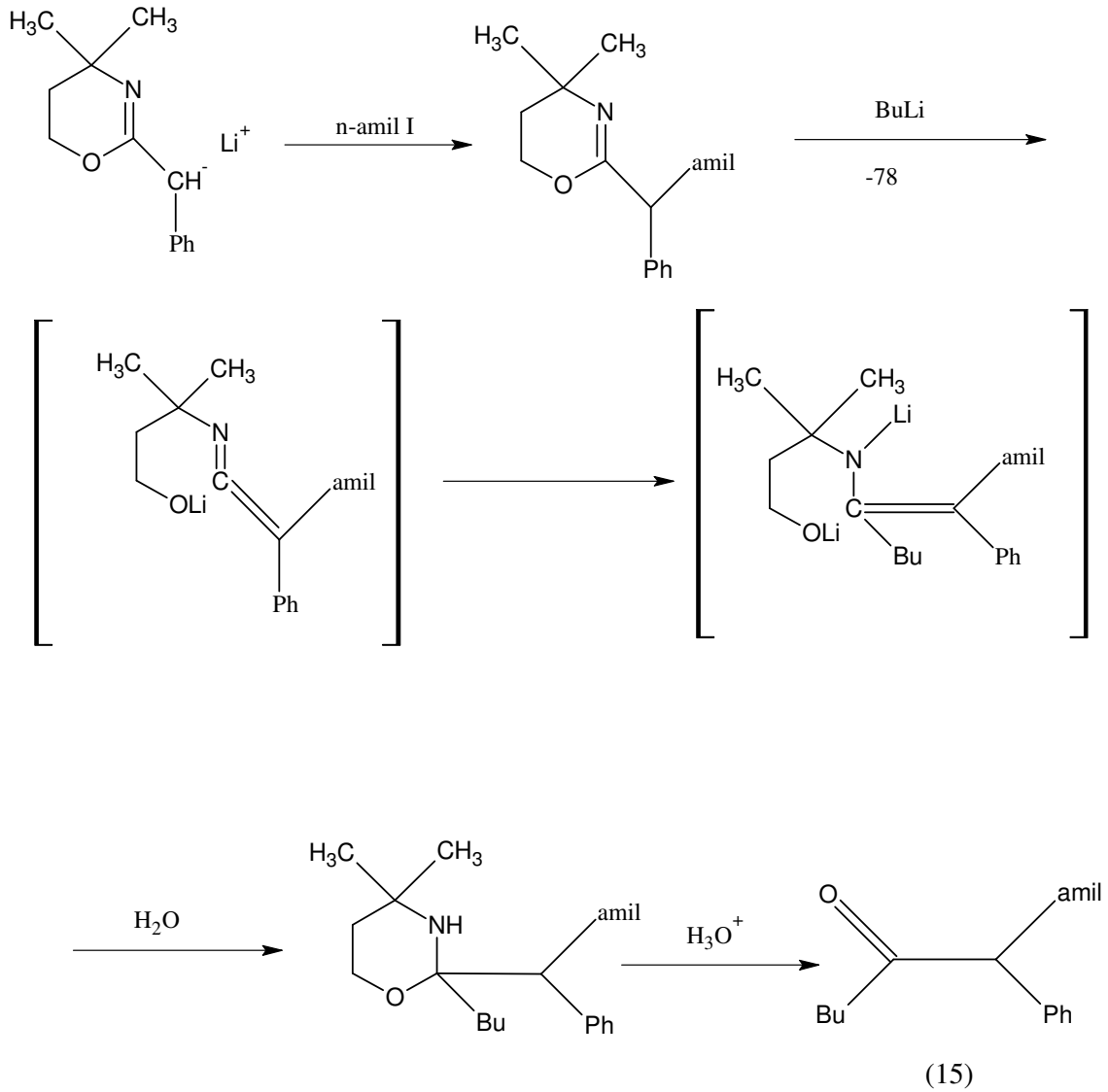


Şekil 2.15 Lityum tuzu ile uygulanan yöntem

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

2.4.1.1.2 Ketonların Sentezi

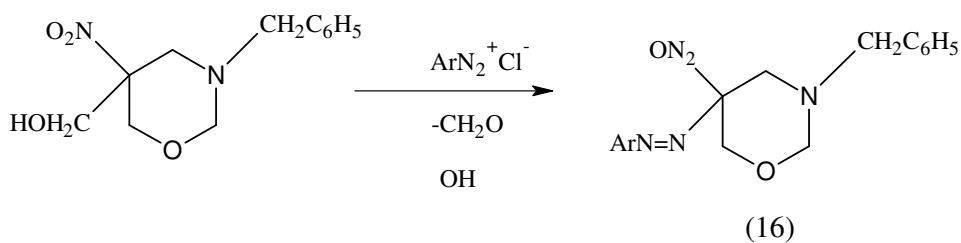
Ketonlar aşağıda özetlendiği şekildeki gibi, 2-pozisyonunda dallanmış sübstitüent bulunan tetrahidro-[1,3]-oksazinlerden oluşturulmaktadır (Meyers vd., 1971). Ketenimin araürünü, organometalik bileşiklerin katılmasıyla sübstitüe ketonlara **(15)** ulaşmaktadır.



Şekil 2.16 Ketonların Sentezi

2.4.1.1.3 Arilazo Bileşiklerinin Sentezi

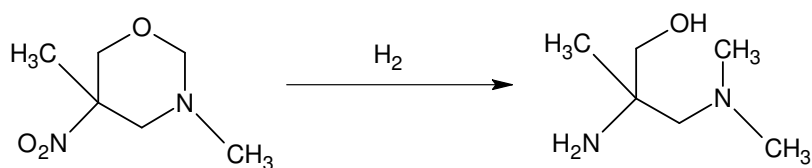
Bazık ortamda, aril diazonyum tuzları ile 5-nitro-5-hidroksimetiltetrahidro-[1,3]-oksazin türevi bileşikleri, arilazo türevi bileşikleri **(16)** oluşturmak için, 1 molekül formaldehit eliminasyonunun gerçekleşmesiyle birleşebilirler (Eckstein vd.,1963).



Şekil 2.17 Arilazo Bileşiklerinin Sentezi

2.4.1.1.4 Amino Alkollerin Sentezi

Senkus (1951), 1000 p.s.i. ve 100 °C' nin üzerinde çeşitli 5-nitrotetrahidro-[1,3]-oksazin bileşiklerini Raney-Nikel ile hidrojenasyona uğrattığında ürün olan 3-dialkilamino-2-metil-2-aminopropan-1-ol bileşiklerini sentezlemiştir.



Şekil 2.18 Amino Alkollerin Sentezi

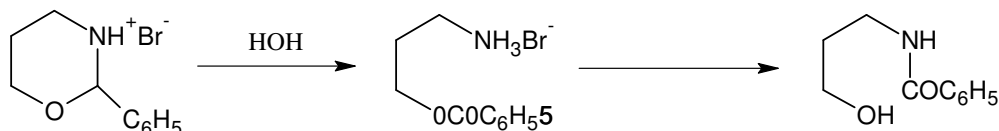
Tetrahidro-[1,3]-oksazin bileşikler, -N-C-O-C- yapısal birimini içerdiklerinden, onların asit hidrolizine hassas olması ve aldehit ile γ -amino alkolü tekrar oluşturması beklenebilir.

2.4.1.1.5 Parçalanması

Tetrahidro-[1,3]-oksazin bileşikler sodyum amalgam ile N-süstitüe- γ -amino alkoller oluşturmak üzere 1,2-oksijen-karbon bağından indirgen bölünmeye uğramaktadırlar.

2.4.1.2 5,6-Dihidro-4*H*-[1,3]-Oksazin Bileşikleri

Su içinde 2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-[1,3]-oksazinin hidrobromürü ile tepkimeye sokularak 5,6-dihidro-4*H*-[1,3]-oksazin bileşiklerinin kararsızlığı ispatlanmıştır. Halka açılması 3-aminopropilbenzoat' ın oluşumu ile gerçekleşmekte ve 3-benzamidopropanole yeniden düzenlenmektedir (Gabriel, 1915).

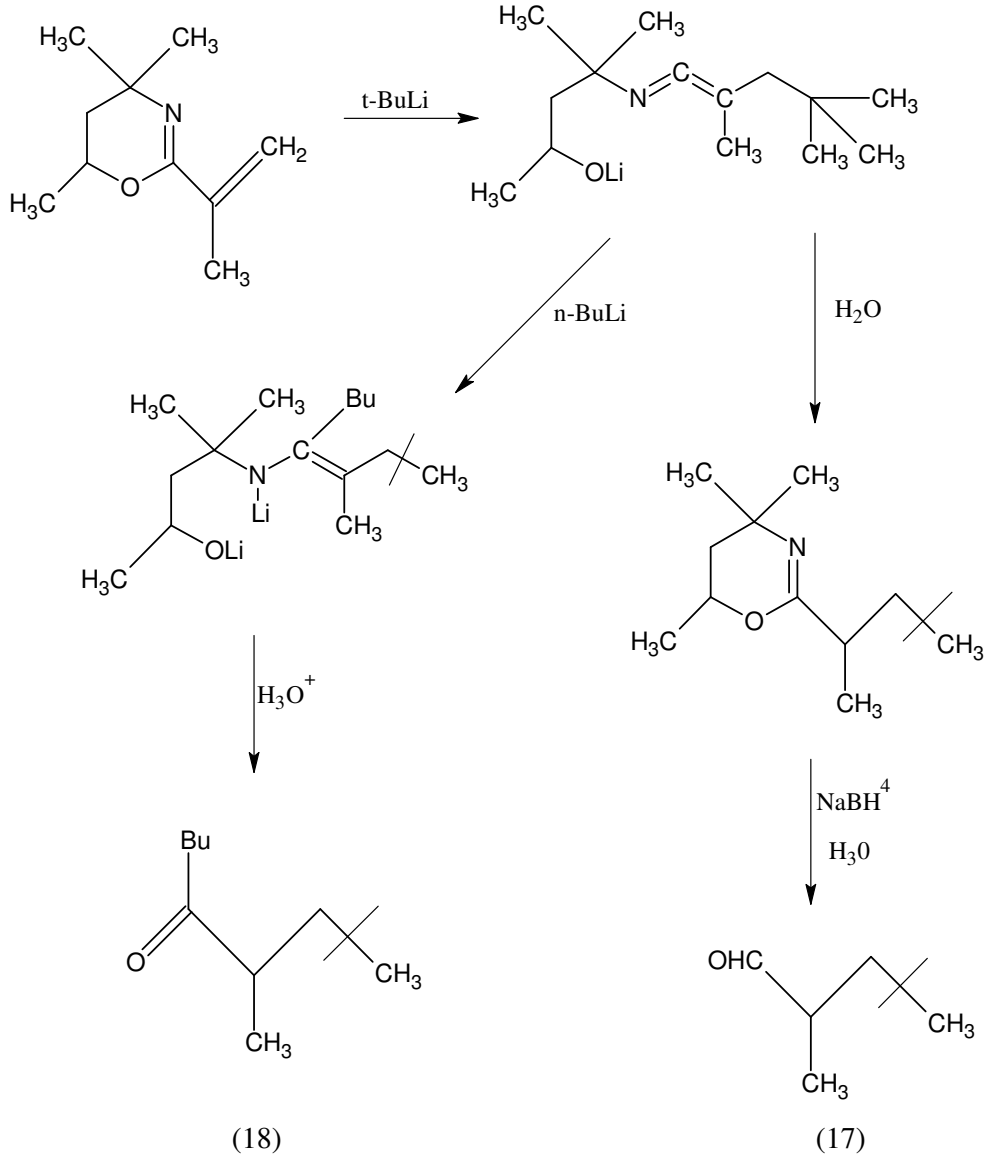


Şekil 2.19 5,6-dihidro-4*H*-[1,3]-oksazin bileşiklerinin kararsızlığı

2.4.1.2.1 Hidroliz

5,6-Dihidro-[1,3]-oksazin bileşikler, hidroliz edilebilir ve halka açılması gerçekleştirebilirler. Reaksiyon benzoilhidroksilisın ve pseudeofedrin bileşikleri oluşturmaktadır. 5,6-Dihidro-[1,3]-oksazin türevi bileşiklerin özelliklerinin incelenmesi, halka açılmasının asit katalizli olduğunu göstermiştir. %10 NaOH çözeltisi ile alkali hidrolizi, halka açılması meydana getirmektedir. Halka açılmasının doğası süstitüentler tarafından daha fazla etkilenmektedir.

Tetrahidro-[1,3]-oksazin bileşikleri kullanılmadan aldehit ve ketonları da sentezlenmiştir. Örneğin aşağıdaki reaksiyonlarda, doğrudan hidrolizle bir aldehit (**17**) ya da bir ketenimin oluşumu üzerinden bir keton (**18**) oluşturulmaktadır (Meyers, 1973).



Şekil 2.20 Hidroliz

2.4.1.2.2 Termoliz

5,6-Dihidro-[1,3]-oksazin bileşiklerinin termolizi N-alkilamidleri ($\text{RCONHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) iyi bir verimle vermiştir (Bott, 1970).

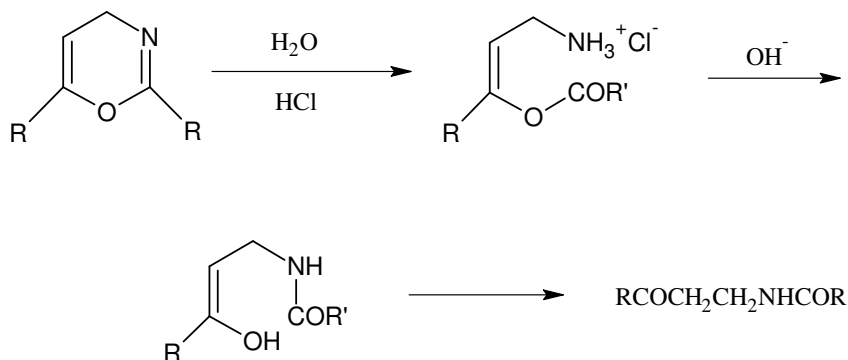
2.4.1.2.3 Katılma

C=N çift bağının çok aktif olmasına rağmen, epoksitlerin katılması gibi bazı katılmalar kaydedilmiştir.

5,6-Dihidro-[1,3]-oksazin bileşikleri genellikle borhidrürlerle indirgenmektedirler ve katalitik hidrojenasyon ile halka açılması gerçekleştirebilmektedirler (Drey ve Ridge, 1975).

2.4.1.3 4H-[1,3]-Oksazin Bileşikleri

4H-[1,3]-oksazin bileşikleri, özellikle asitler varlığında su ile hidrolize uğrayabilirler (Karrer ve Miyamichi, 1926).



Şekil 2.21 4H-[1,3]-oksazin bileşiklerinin hidrolizi

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

2.5 Spektroskopik Özellikler ve Konformasyon

Tetrahidro-[1,3]-oksazin bileşiklerinin UV absorpsiyon spektrumu herhangi bir maksimum göstermemektedir. Sadece bir kromoforik grubun girişinden sonra bandlar görünmeye başlamaktadır. Bundan dolayı, 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 türevi bileşiklerinde, hidroksil ve nitro grupları arasında bir hidrojen bağı olduğu için absorpsiyon zayıflamıştır. C=O, C=NH, C=C

gibi diğer kromoforlar 210-265 nm bölgesinde ve 360 nm civarında maksimum absorpsiyon göstermektedirler.

Yapı aydınlatılması çalışmalarında, IR spektrumu, 1,3-oksazin türevi bileşiklerinin yapıları hakkında daha fazla bilgi vermektedir. Bu çalışmalar temel olarak tetrahidro-[1,3]-oksazin ve dihidro-[1,3]-oksazin türevi bileşikler ile ilgilenmişlerdir. 1150-1050, 955-925 ve 855-800 cm^{-1} frekanslarındaki birkaç band hemiasetal C-O-C bağını karakterize etmektedir. 1143, 1129 ve 1083 cm^{-1} frekanslarındaki triplet bandların tetrahidro-[1,3]-oksazin halkasını karakterize ettiğini belirtilmiştir. Ayrıca bu bandların tetrahidro-[1,3]-oksazin türevi bileşiklerde N-C-O sistemine ait olduğu da belirtilmiştir.

Tetrahidro-[1,3]-oksazin türevi bileşiklerde, NO_2 , CO, NH gibi fonksiyonel grupların frekansları genelde görüldüğü bölgelerde gözlenmektedir.

5,6-Dihidro-4*H*-[1,3]-oksazin türevi bileşiklerin yapıları IR spektroskopisinde doğrulanmıştır. Birçok yayında, 2-pozisyonudaki süstituentlerin, genellikle 1650 cm^{-1} civarında bir değere sahip olan C=N gerilme frekansı üzerindeki etkisini açıklama ile ilgilidir. 2-pozisyonunda vinil grubu bulunduğunda en düşük frekans 1608 cm^{-1} kaydedilmiştir.

2,4-Diokso- ve 2-imino-4-okso-3,4-dihidroksi-4*H*-[1,3]-oksazin bileşiklerinin IR spektrumu 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.

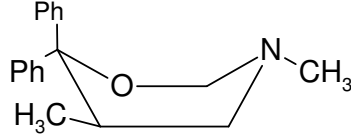
[1,3]-Oksazin bileşiklerinin ^1H NMR spektrumlarında 5.3-6.0 ppm civarı N-CH-O grubunun singleti gözükür(Katritzky vd., 1993).

Halka zincir tautomerisi nedeniyle 8 ppm civarı bir singlet pik görünürse N=CH varlığının kanıtıdır Lazar vd., 1997).

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

Dipol momentli 5-alkil-5-nitrotetrahidro-[1,3]-oksazin bileşiklerinin konformasyonel analiz araştırmaları 3- ve 5- pozisyonlarında çeşitli süstituentler bulunan türevlere kadar yaygınlaşmıştır.

NMR, dipol moment ve manyetik hassasiyetlerinden yararlanılarak tetrahidro-[1,3]-oksazin bileşiklerinin üç tip konformasyonunun bulunduğunu ve bunların iskemle, kayık ve burkulmuş kayık olduğunu saptamışlardır (Samitov vd., 1973).



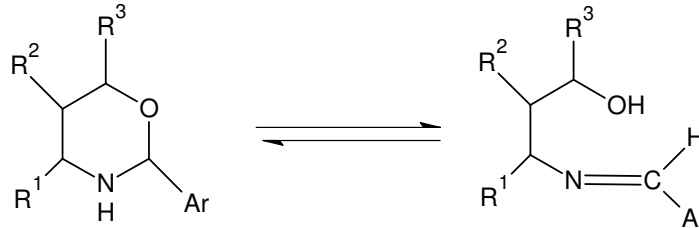
Şekil 2.22 3,5-dimetil-6,6-difenil-tetrahidro-[1,3]-oksazin bileşiğinin kayık konformasyonu

IR Spektrumu ve dipol moment, tetrahidro-[1,3]-oksazin bileşiklerinde N-H bağının baskın olarak aksiyal olduğu sonucunu açıklamaktadır (Jones vd., 1972).

2.6 [1,3]-Oksazin Bileşiklerinde Halka-Zincir Tautomerisi

Beş ve altı üyeli doymuş N-süstitüe 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 olduğunu göstermektedirler. Bu tautomeri üzerine pek çok araştırmalar yapılmıştır. Özellikle 1,3-O,N heterohalkalı bileşiklerin bu tautomerik karakteri, N-süstitüe alkol, azot- köprülü bileşik sentezlerinde ara ürün olması nedeniyle sentetik kimyada ilgi çekmektedirler.

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 bileşikler ile birlikte elde edilebilmektedirler. 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.



Şekil 2.23 [1,3]-Oksazin bileşiklerinde halka zincir tautomerisi

[1,3]-Oksazinlerin tautomerisinde yalnız 2-aril sübstütüentlerin etkisi biliniyordu. Burada 4-pozisyonunda (azot yanında) ve 6-pozisyonunda (oksijen yanında) farklı aromatik sübstütüentlerin etkisi de görüldüğü incelenmiştir (Szatmari, 2003, 2004).

2.7 Biyolojik ve Endüstriyel Özellikleri

Tetrahidro-[1,3]-Oksazinlerin kullanımı, veterinerlikte bazı enfeksiyonlara karşı önerilmiştir. 5-etil-nitro-3-metil-tetrahidro-[1,3]-oksazinhidroklorürün beyaz farelerdeki bir deneysel kemik hastalığına karşı koruyucu madde olduğu belirtilmiştir (Rozniecka, 1952).

[1,3]-Oksazin türevlerinin biyolojik aktivitesi 2-pozisyonundaki aktif CH₂ grubundan dolayı olduğu savunulmuştur (Urbanski, 1960).

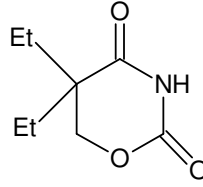
Doğal bir ürün olan “geissospermine” maddesinin [1,3]-oksazin halkası içerdiğinin bulunmasından sonra, bu halkayı içeren birçok ilaç, bu alandaki kimyasal çalışmalarla bağlantılı olarak önerilmiştir (Janot, 1961).

5-Nitrotetrahidro-[1,3]-oksazin türevleri, vitro içinde sitotoksik etki ve farelerde deri altındaki tümörlere karşı antitümör özelliği göstermektedir. Bileşik tümörleri %70 oranında azaltmıştır. Bu bileşiklerin hazırlanması birçok yayına konu olmuştur (Eckstein ve Urbanski, 1963).

Tetrahidro-[1,3]-oksazin türevleri, ağrı kesici, antikonvulsant ve antipiretik olarak önerilmiştir. Halkalı üretanlara ait mono- ve diokso-[1,3]-oksazin türevleri antidepresan ve uyku ilacı olarak önerilmiştir. 2-Tiyano-4-okso türevi bileşikler antikonvulsant ve uyku ilacı olarak tavsiye edilmiştir. [1,3]-Oksazin türevi bileşiklerin kemoterapik etkisinde incelemeler yapılmıştır. Bunlar antitüberküler aktivite, diğer bakteri ve virüsler ile ilgilidir (Urbanski, 1963).

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

Tek başına [1,3]-oksazin bileşikleri klinik uygulamalardan uzak olduğundan; diokson, dietandion ve diethadion piyasa adları altında bilinen 5,5-dietiltetrahidro-[1,3]-oksazin-2,4-dion (**19**) 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).



(19)

Şekil 2.24 5,5-dietiltetrahidro-[1,3]-oksazin-2,4-dion bileşiğinin molekül formülü

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

Penisilyum gilmani' nin bir metaboliti olan Lökogenol izole edilmiştir ve spiro-2*H*-[1,3]-oksazin yapısı olduğu düşünülmüştür. Lökogenol büyükbaş hayvanlarda ve insan karaciğerinde bulunmuştur (Rice, 1971).

Bir olefinik süstitüentli [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 (Rasat ve Rey, 1974).

Bilinen tetrahidro-[1,3]-oksazin-2-on yapılarının beş değişik antilösemik makrolid' i vardır. Maytansin, Maytanprin ve Maytanbutin, Kupchan (1972) tarafından *Maytenus ovatu*, *Maytenus buchanani* içinde; Meyers (1975) tarafından da *Maytenus serrata* içinde bulunmuştur. Kalubrinol ve Kalubrinol asetat Wani (1973) tarafından *Kalubrina teksensis*' ten izole edilmiştir.

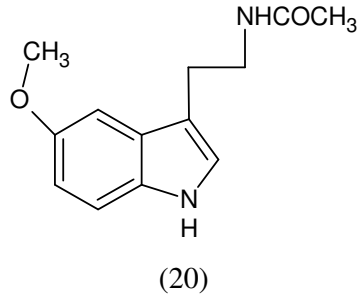
Maytansin eldesine sentetik bir yol tasarlanmıştır ve [1,3]-oksazin halkası içeren molekülün bir fragmanı elde edilmiştir (Corey ve Bock, 1975).

İki Maytansinoid elde edilmiştir: Maytanasin ve Maytansinol. Bunlar; C-3' te farklı süstitüentler bulundurduğundan ve bu pozisyonda her ikisi de bir amino asit grubu bulundurmadiğundan önceden tarif edilmiş Maytansinoid' lerden farklı olmaktadır. Yarı sentetik Maytansinoid' ler ayrıca Maytansinol' ün 3-OH grubunun esterifikasyonu ile hazırlanmıştır (Kupchan, 1975).

Bakteri ve mantar önleyici olarak [1,3]-oksazin türevi bileşiklerin hazırlanması birçok yayında tanımlanmıştır. 5-bromo-5-nitrotetrahidro-[1,3]-oksazin bileşiklerinin tek hücreli organizmalar için güçlü önleyici etkisi kaydedilmiştir. Bazı oksazinler; intektisid ya da herbisiddirler (Katritzky vd., 1978).

Oksazin türevi bileşiklerin sentezi ve önemi günümüzde de devam etmektedir. Son on yıl içerisinde de yapılan çalışmalar ve bu çalışmaların taşıdığı önem bunu kanıtlamaktadır. Son yıllarda melatonin ve progesteron üzerine yapılan çalışmalar buna çok iyi birer örnek olarak gösterilebilirler.

Melatonin **(20)** (N-asetil-5-metoksitriptamin) memelilerin beyin epifizinde başlıca hormondur. Yapılan çalışmalarda 24 saatlik takipler sonucunda hormon seviyesinin geceleri en yüksek düzeye çıktığı bulunmuştur. Jet-lag, dönemsel depresyon, geciken uyku evresi sendromları gibi durumların tedavisinde melatonin kullanımı önerilmiştir. Bildirilerin bir çoğunda, immun sistemin üzerinde melatoninin etkisinin anlatıldığı görülmektedir. Aynı zamanda melatoninin immunomodüler özelliği ve kanser tedavisinde yararlı olabileceği önerilmiştir. Oksazin türevi bileşiklerin sentezinden yararlanılarak, melatonin hormonunun yeni üç halkalı azindolik analogunun sentezi tasarlanmıştır (H.V. de Peol vd.,2001).



Şekil 2.25 Melatonin bileşiğinin molekül fomülü

Bayanların üremesini ve österojen hormonuyla birlikte hormonların yenilenmesini sağlayan, progesteron hormonu ve reseptörü içinde yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Progesteron reseptörü bir çeşit hücre dışı gen düzenleyicisidir. Progesteron reseptörü için 6-aril-1,4-dihidrobenzo[d][1,3]oksazin-2-tiyon bileşiğinin sentezi önerilmiştir (P. Zhang vd.,2003).

Yeni naftoksazin halkası içeren, fonksiyonel poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir (B.Kiskan ve Y.Yağcı, 2005).

İnsan popülasyonunda hastalıklara neden olan *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* ve *Mycobacterium kansasii* nadir görülen ama öldürücü olan bakterilerdir. Bu bakterilere karşı yeni yapılar olarak, 1,2-dihidronaft-[1,2-e]oksazin-3-tiyon ve 3,4-dihidrobenzo[e][1,3]oksazin-2-tiyon bileşikleri sentezlenmiştir. Gösterdikleri biyolojik aktivitelerine bağlı olarak, bu bakterilerin neden olduğu hastalıkların tedavilerinde kullanılması önerilmiştir (H. Ağırbaş vd.,2006)

Naftoksazin türevi bileşiklerin fotokromik özellik gösterdiği bildirilmiştir (H.Ağırbaş vd., 2006).

Fotokromik Organik Bileşikler, optiksel hafıza, optiksel değiştiriciler, ekranlar ve düzgün olmayan optikler gibi çeşitli fotoaktif araçlar içinde potansiyel uygulamalarından dolayı geçen on yıldan uzun süredir genişçe çalışılmıştır. Spirooksazin türevi bileşiklerin fotokimyasal reaksiyonların temelini aydınlatılmasında ve optiksel hafızalardaki potansiyel uygulamalarından dolayı iyi tanınmış bileşikler olmuşlardır. Naftalimid halkası içeren yeni fotokromik spirooksazinler sentezlenmiştir (X. Meng vd., 2006)

Naftollerin Manich reaksiyonu için yeni bir ek yöntem geliştirilmiştir. Mikrodalga ışınları destekli, çözücüsüz ortamda, 1-(α - veya β -hidroksinaftil)-süstitüe 1,2,3,4-tetrahidroisokinolinler nükleofilik katılmayla sentezlenmiştir. Katılmaların yüksek diastereoselektif ürünler olduğu ve cis izomer ya da tek ürün şeklinde oluştuğu ispatlanmıştır (Szatmari vd., 2006).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Madde Adı	Firma Adı	Katalog No
2-Naftol	Merck	822290
2-Furaldehit	Merck	804012
3-Furaldehit	Alfa Aesar	A11334
Tiyofen-3-Karbaldehit	Alfa Aesar	A14628
Piridin-4-Karbaldehit	Merck	807469
Naftalen-2-Karbaldehit	Merck	820845
Metanol	Merck	822283
Amonyak Gazı	Seral Gaz	Saf Amonyak (NH ₃)
Dietil Eter	Merck	822270
Diklorometan	Merck	822271
Etil Asetat	Teknik	-----
n-Hekzan	Teknik	-----
Kloroform	Merck	822265
Toluen	Merck	818765
Kalsiyum Oksit	Teknik	-----
Deniz Kumu	Merck	107711
Silikajel-60	Merck	107739
TLC Plaka	Merck	1.05554.0001

3.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin çözücüsünden ayırma işlemleri ve çözücülerin geri kazanılması amacıyla, “IKA marka RV 05 ST 1BP model” döner buharlaştırıcı kullanılmıştır.

Kolon kromatografisinde “Merck Silikajel 60 (70-230 mesh)” ; TLC’ de floresans indikatörlü “Merck 5554” silikajel tabakalar; preparatif tabaka hazırlanmasında “Merck Silikajel 60 HF 252” ile “Camag 254/366 nm” Uv lamba kullanılmıştır.

Saflaştırılan maddelerin erime noktaları “Gallenkamp” dijital termometreli erime noktası tayin etme cihazında açık kapiler tüplerle yapılmıştır.

İnfrared (FTIR) spektrumları “Philips PU 9714” cihazıyla, “Perkin-Elmer Spectrum One” programı kullanılarak, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümental Analiz Laboratuvarı’ nda alınmıştır.

Nükleer Manyetik Rezonans spektrumları (^1H ve ^{13}C NMR) İstanbul Üniversitesi İleri Teknikler Laboratuvarı’ nda “Inova-500 Mhz”, Boğaziçi Üniversitesi İleri Teknolojiler ArGe Merkez Laboratuvarı’ nda “Mercury-VX 400 Mhz BB”, Orta Doğu Teknik Üniversitesi AR-GE Eğitim ve Ölçme Merkezi Laboratuvarı’ nda “Bruker Superconducting FT.NMR Spectrometer Avance TM 300 Mhz” cihazları ile kloroform-d (CDCl_3)’ de alınmıştır.

Kütle Spektrumları (MS) İstanbul Üniversitesi İleri Teknikler Laboratuvarı’ nda “Finnigan Trace DSQ” cihazı ile alınmıştır.

Sentezlenen maddelerin elementel analizleri Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümental Analiz laboratuvarı’ nda “Flash Ea 1112 Series” cihazı ile yapılmıştır.

3.3 Susuz Metil Alkolün Hazırlanması

Susuz metil alkol reaksiyonlar için taze olarak hazırlanıp kullanılmıştır. 1000 ml’lik bir balona yaklaşık olarak 500 ml metanol ve 6 saat boyunca $600\text{ }^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta olan fırında iyice kurutulmuş ve desikatörde bekletilmiş 150 g kalsiyum oksit konulmuştur. Kalsiyum klorürlü kurutma başlığı takılmış geri soğutucu altında yaklaşık 1 saat kadar kaynatıldıktan sonra 1 gece bekletilmiş, daha sonra 6 saat boyunca kaynatılmıştır. Soğutucuya ve sistemin çıkışına

kurutma başlıkları takılarak metanol destillenmiştir. Destilatlar, hava ile temas etmeyecek şekilde ağzı kapalı şişelerde saklanmıştır. (Öcal ve Aydoğan, 2004).

3.4 %25 Metanolik Amonyak Çözeltilisinin Hazırlanması

İyice kurutulmuş kalsiyum oksit içinden geçirilen amonyak gazı, 150 ml susuz olarak hazırlanmış Metanol ile asit tuzağı varlığında yaklaşık 2 saat muamele edilmiştir. Ayarlı asit çözeltisi ile yüzdesi saptanmıştır. Doygun duruma gelen çözelti hava ile temas etmeyecek şekilde ağzı kapalı şişelerde saklanmıştır. (Furniss, 1986)

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR

4.1 Genel Bilgi

Doğal ve doğal olmayan pek çok sistemde yer alan heterohalkalı bileşikler hem biyolojik hem de endüstriyel alanda büyük yer almaktadır. Bu bileşik sınıfının bir üyesi olan 1,3-oksazin türevlerinin antibiyotik, antitümör, antidepresan, ağrı kesici, iltihaplanma ve mantar önleyici özellikleri incelenmiş ve saptanmıştır (Szatmari, 2003).

Ayrıca naft-1,3-oksazin bileşiklerinin fotokromik özellik göstermeleri endüstriyel alanda da kullanılma olanaklarını arttırmıştır. (Yıldırım A. vd., 2006).

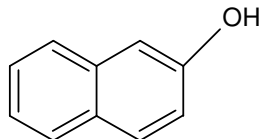
Bununla birlikte naft-1,3-oksazin bileşiklerinin halka-zincir tautomerik özellikleri ve N-substitue aminoalkol, kiral amin ya da azot köprülü heterohalkalı siklik sistemlerin elde edilmesinde ara ürün olmaları nedeniyle sentetik organik kimyada önem taşımaktadır.

Yapılan literatür araştırmaları sonucu, bu bileşik sınıfına katkıda bulunmak amacıyla planladığımız çalışmamızda çeşitli substitue aril- ve hetaril- aldehydler Betii'nin klasik metodu uygulanarak, 2-naftolün susuz metanolik amonyaklı ortamda, Mannich tip aminoalkilasyonu gerçekleştirilerek, 1,3-disubstitüe-2,3-dihidro-1*H*-naftoksazinler oluşturulmuştur.

Gerekli saflaştırmalar uygulandıktan sonra elde edilen ürünlerin yapıları FTIR, NMR ve Kütle Spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmış, Elementel analiz sonuçlarıyla kesinlik kazandırılmıştır.

4.2 Başlangıç Maddelerinin Özellikleri ve Spektroskopik Analiz Verileri

4.2.1 2-Naftol



Şekil 4.1 2-Naftol Bileşiği

4.2.1.1 Özellikleri

Kapalı Formül : $C_{10}H_8O$
 Molekül Ağırlığı : 144 g/mol
 Erime Noktası : 121.6 °C

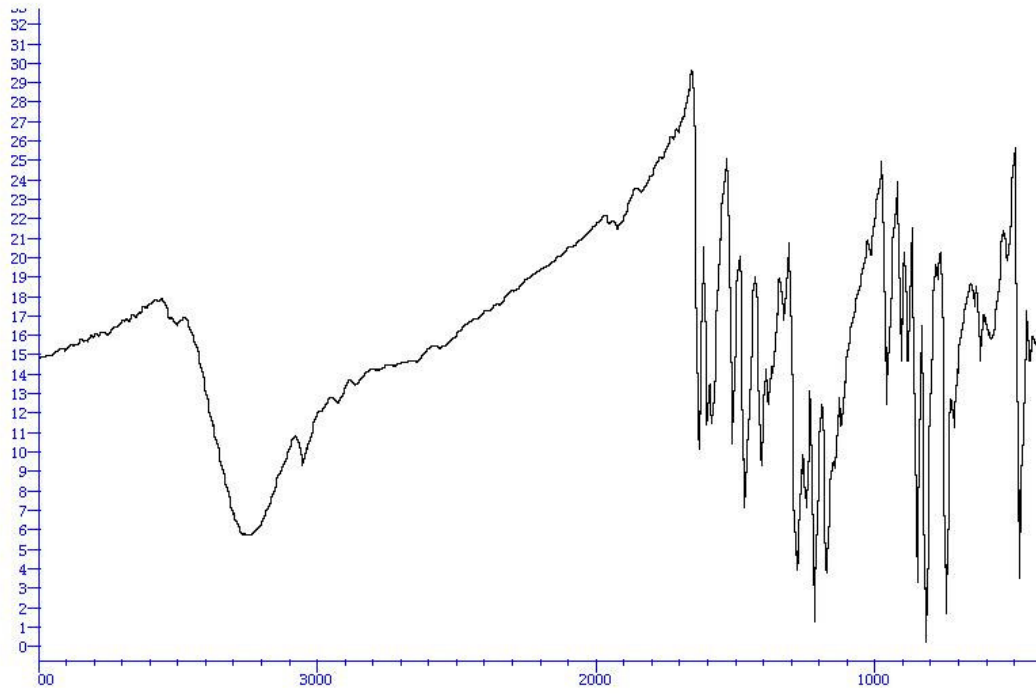
Çizelge 4.1 2-Naftol'ün Çözünürlüğü

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

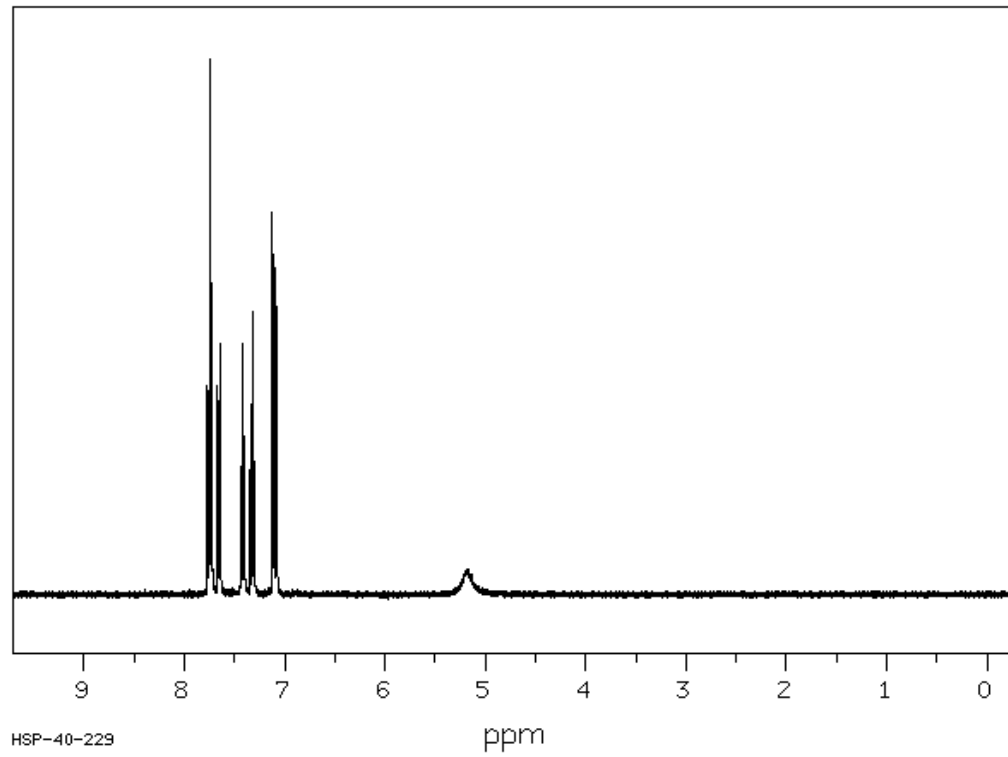
4.2.1.2 Spektroskopik Analiz Verileri

IR (nujol): $\nu = 3230$ (-OH gerilimi), 3050 (aromatik, =C-H gerilimi), 1625 ve 1600 (C=C gerilmeleri), 1220 (C-OH gerilimi) cm^{-1} (Pouchert, 1975)

1H NMR ($CDCl_3$ +DMSO- d_6): $\delta = 7.00$ -7.80 (m, aromatik), 5.20 (s, OH) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993)

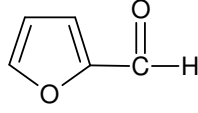


Şekil 4.2 2-Naftol' ün IR Spektrumu



Şekil 4.3 2-Naftol' ün ¹H NMR Spectrumu

4.2.2 2-Furaldehit



Şekil 4.4 2-Furaldehit Bileşiğı

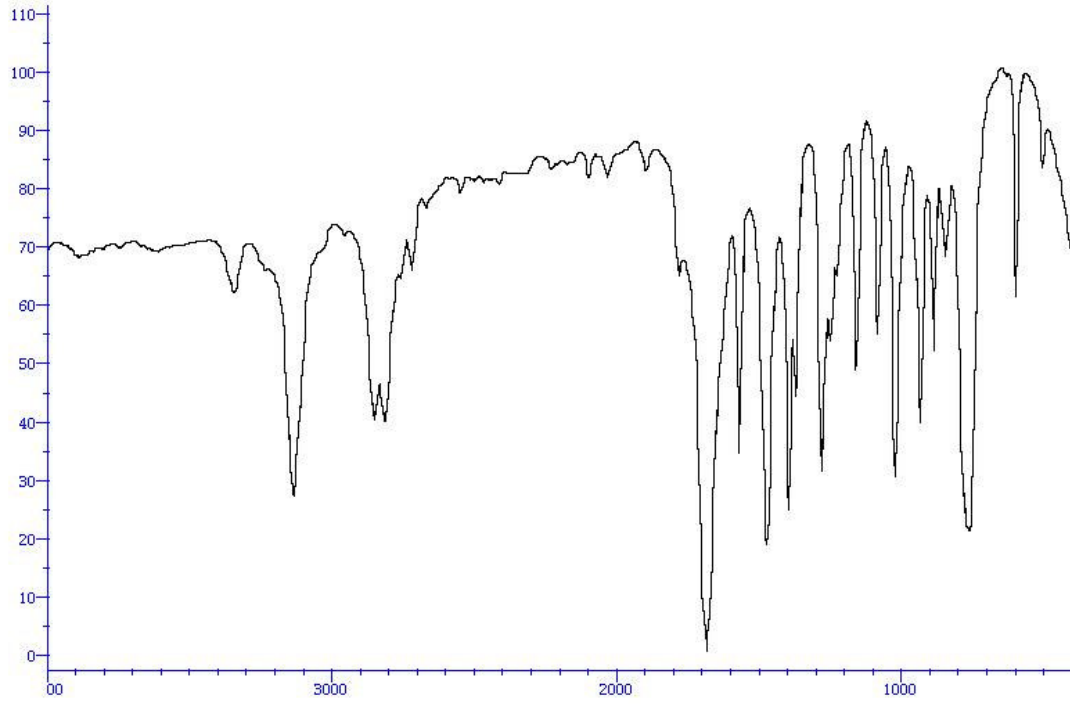
4.2.2.1 Özellikleri

Kapalı Formül	: C ₅ H ₄ O ₂
Molekül Ağırlığı	: 96 g/mol
Erime Noktası	: -37 ⁰ C
Kaynama Noktası	: 162 ⁰ C

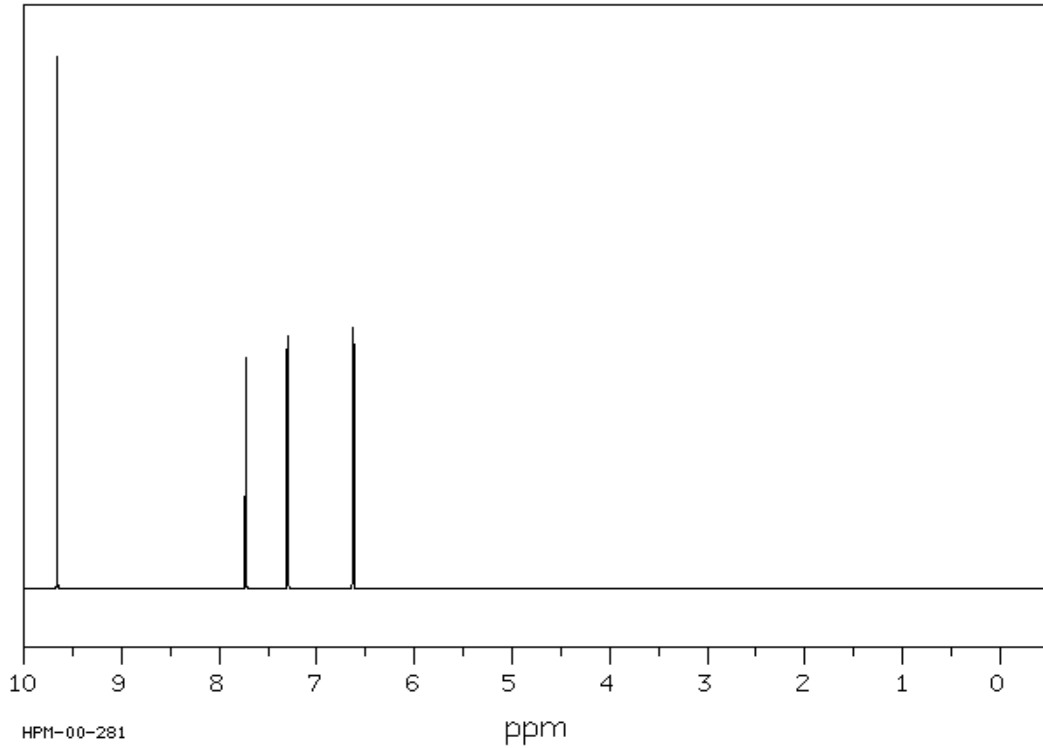
4.2.2.2 Spektroskopik Analiz Verileri

IR : ν = 3140 (aromatik, =C-H gerilimi), 1680 (C=O gerilimi).

¹H NMR (CDCl₃+DMSO-d₆): δ = 6.60-7.70 (m, aromatik), 9.70 (s, CHO) ppm

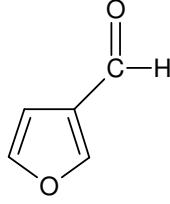


Şekil 4.5 2-Furaldehit' in IR Spektrumu



Şekil 4.6 2-Furaldehit'in NMR Spektrumu

4.2.3 3-Furaldehit



Şekil 4.7 3-Furaldehit Bileşiğı

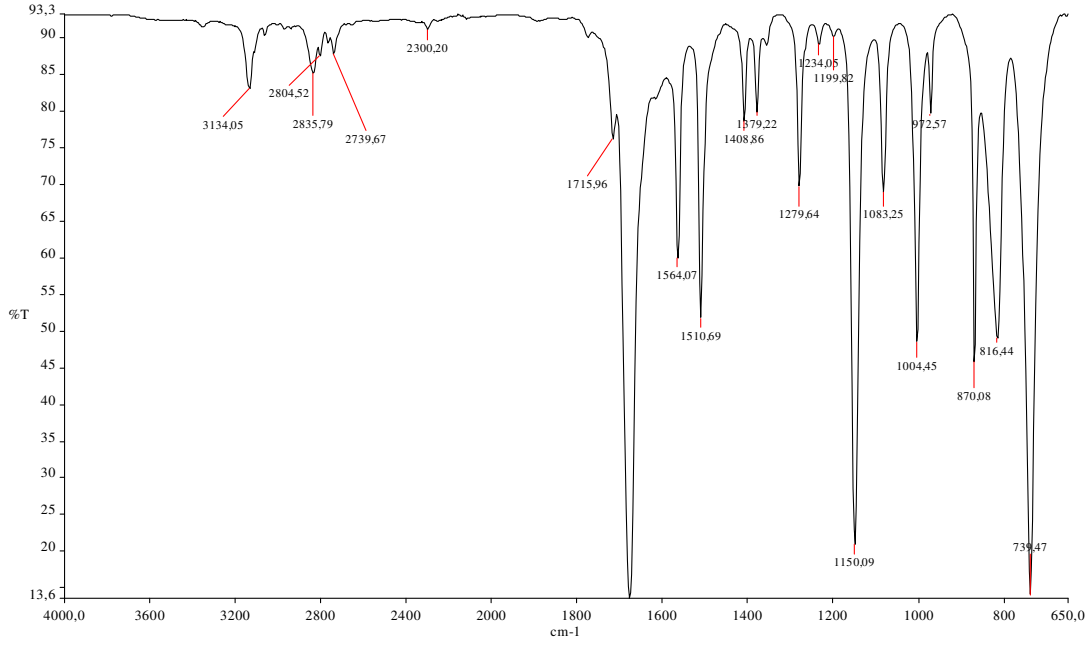
4.2.3.1 Özellikleri

Kapalı Formül	:C ₅ H ₄ O ₂
Molekül Ağırlığı	: 96 g/mol
Donma Noktası	: 48 °C
Kaynama Noktası	: 145 °C

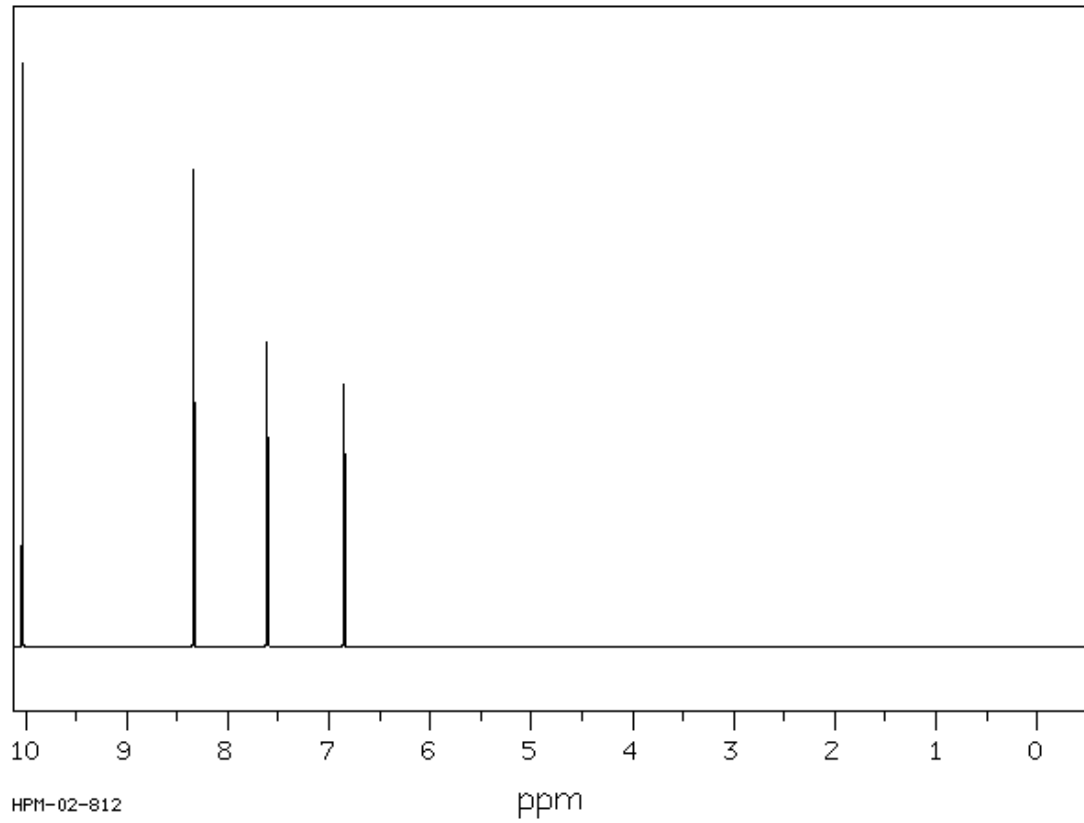
4.2.3.2 Spektroskopik Analiz Verileri

IR : ν = 3134 (aromatik, =C-H gerilimi), 1680 (C=O gerilimi).

¹H NMR (CDCl₃+DMSO-d₆): δ = 6.70-8.40 (m, aromatik), 9.90 (s, CHO) ppm

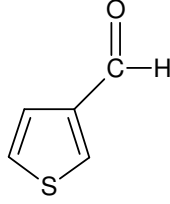


Şekil 4.8 3-Furaldehit' in IR Spektrumu



Şekil 4.9 3-Furaldehit' in ¹H NMR Spektrumu

4.2.4 Tiyofen-3-Karbaldehit



Şekil 4.10 Tiyofen-3-Karbaldehit Bileşiğı

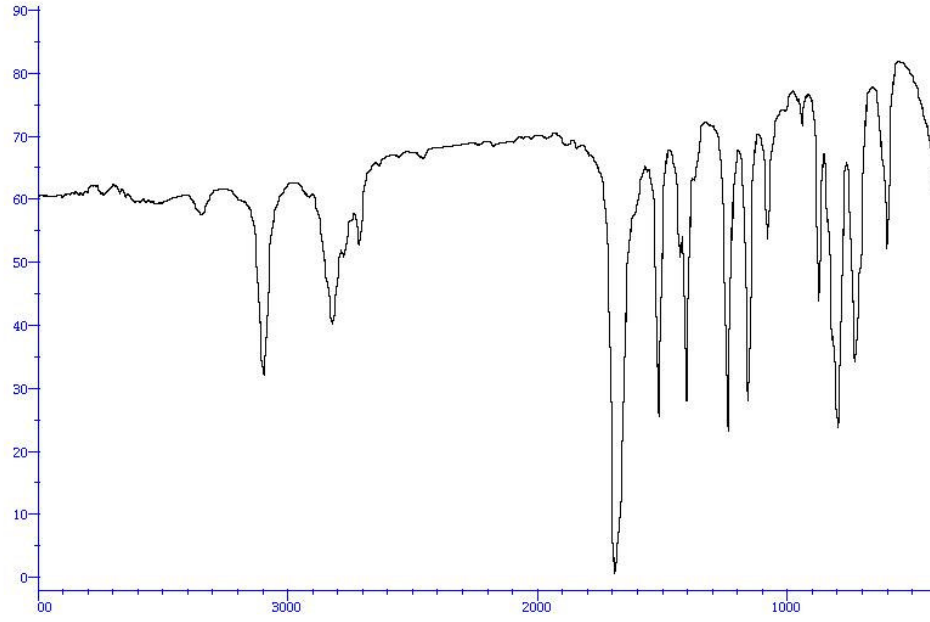
4.2.4.1 Özellikleri

Kapalı Formül	: C ₅ H ₄ OS
Molekül Ağırlığı	: 112 g/mol
Donma Noktası	: 54 °C
Kaynama Noktası	: 80 - 81 °C

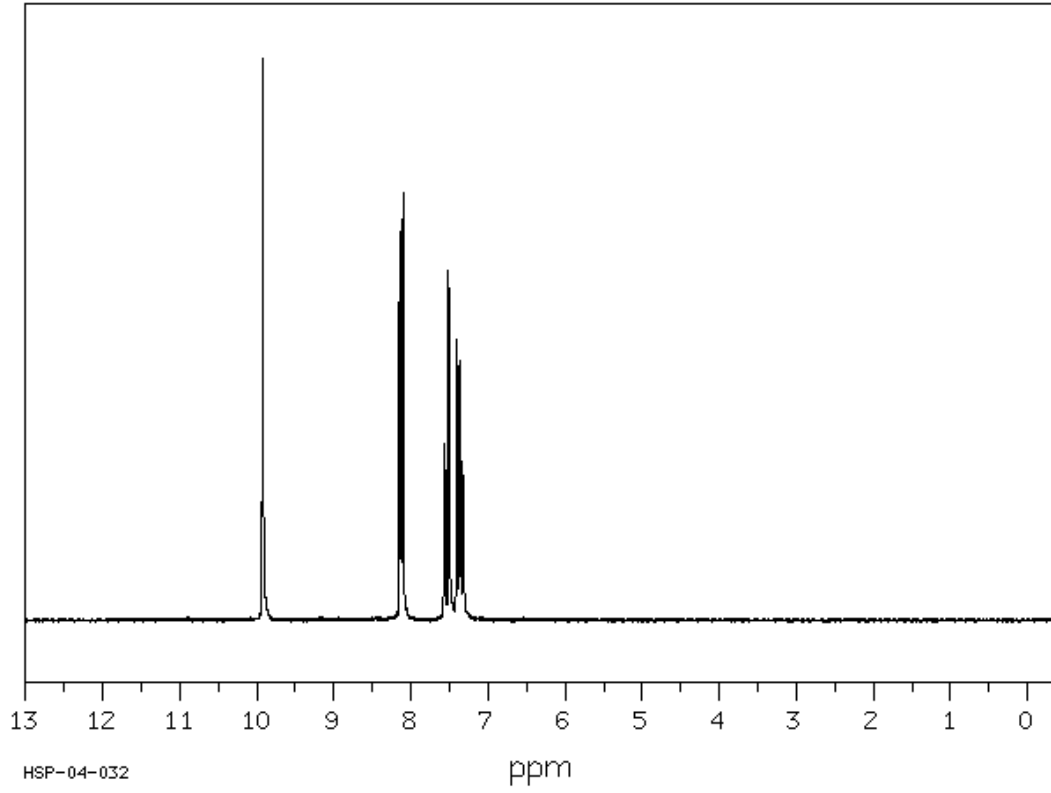
4.2.4.2 Spektroskopik Analiz Verileri

IR : ν = 3095 (aromatik, =C-H gerilimi), 1690 (C=O gerilimi).

¹H NMR (CDCl₃+DMSO-d₆): δ = 7.30-8.20 (m, aromatik), 9.90 (s, CHO) ppm

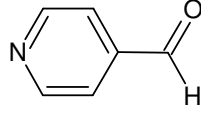


Şekil 4.11 Tiyofen-3-Karbaldehit' in IR Spektrumu



Şekil 4.12 Tiyofen-3-Karbaldehit' in ¹H NMR Spektrumu

4.2.5 Piridin-4-Karbaldehit



Şekil 4.13 Piridin-4-Karbaldehit Bileşiğı

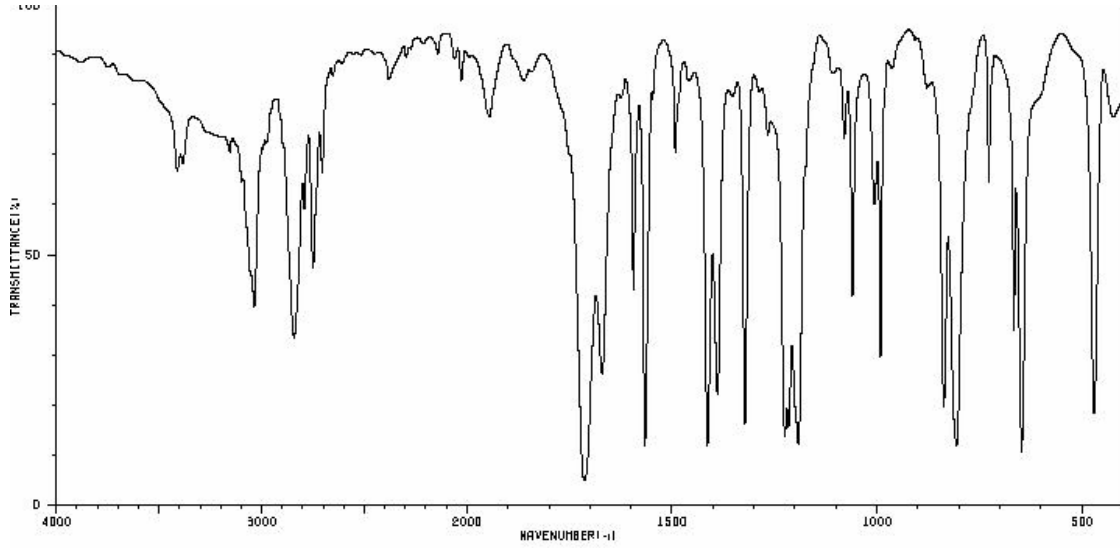
4.2.5.1 Özellikleri

Kapalı Formül	:C ₆ H ₅ NO
Molekül Ağırlığı	: 107 g/mol
Kaynama Noktası	: 67-68 °C

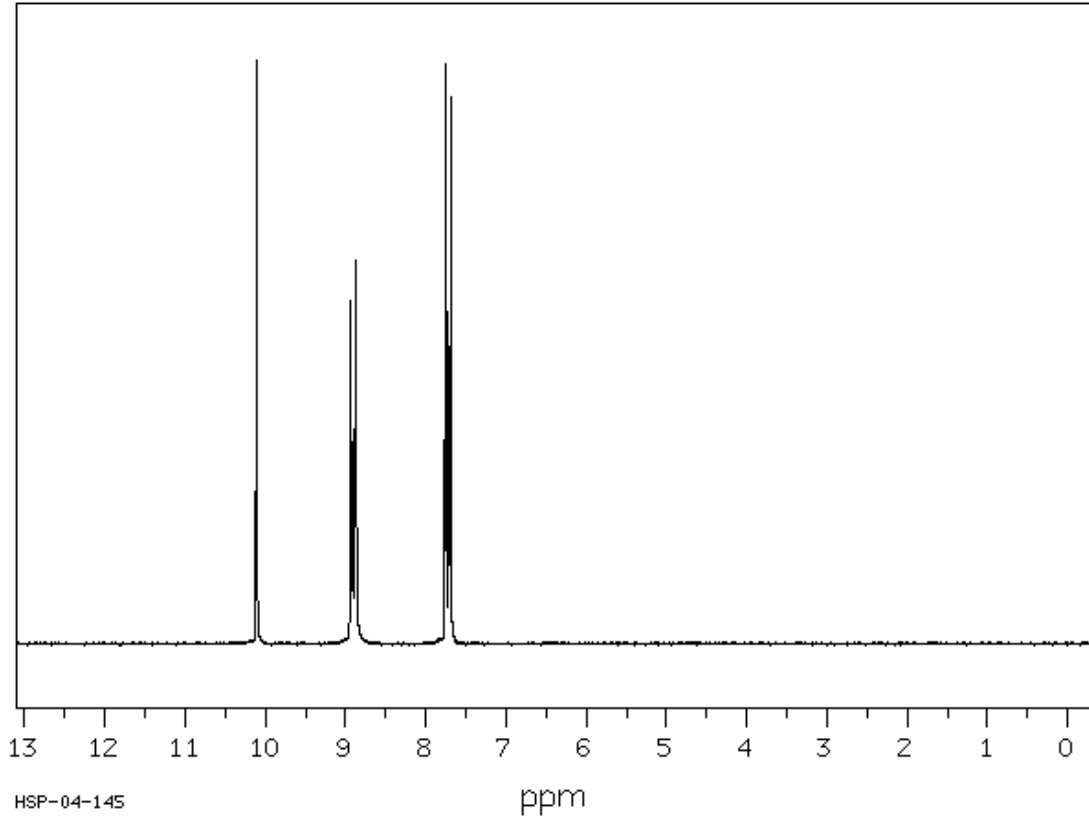
4.2.6.2 Spektroskopik Analiz Verileri

IR (nujol): ν =3156 ve 3036 (aromatik, =C-H gerilimi), 1714 (C=O gerilmeleri).

¹H NMR (CDCl₃+DMSO-d₆): δ = 7.7-8.9 (m, aromatik), 10.11 (s, CHO) ppm

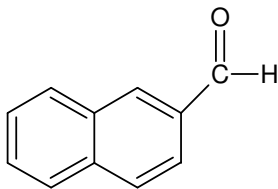


Şekil 4.14 Piridin-4-Karbaldehit' in IR Spektrumu



Şekil 4.15 Piridin-4-Karbaldehit' in ¹H NMR Spektrumu

4.2.6 Naftalen-2-Karbaldehit



Şekil 4.16 Naftalen-2-Karbaldehit Bileşiği

4.2.6.1 Özellikleri

Kapalı Formül : $C_{11}H_8O$
 Molekül Ağırlığı : 156 g/mol
 Erime Noktası : 57-60 °C

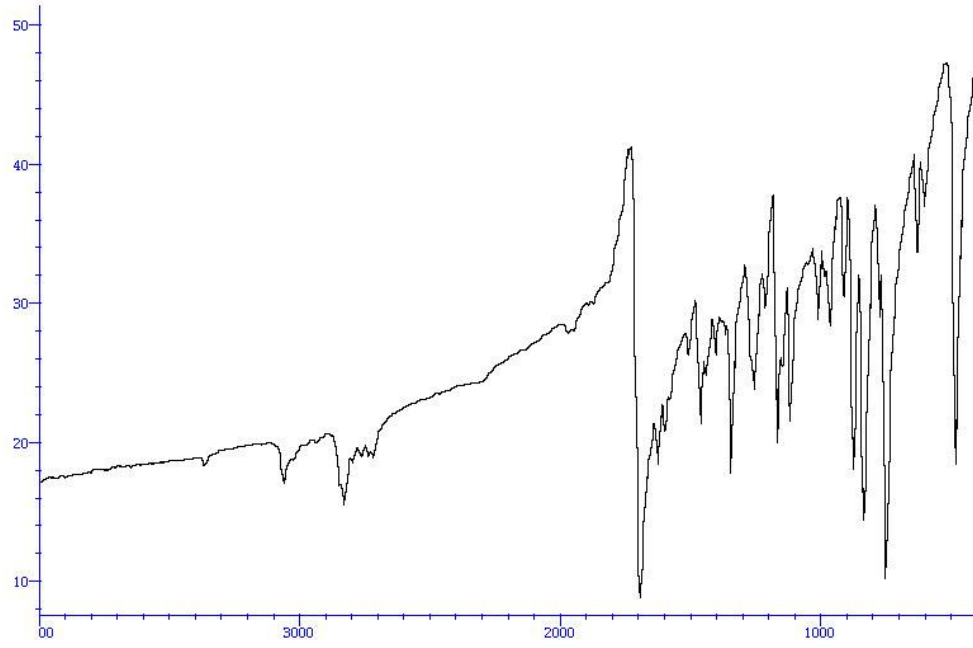
Çizelge 4.2 Naftalen-2-Karbaldehit' in Çözünürlüğü

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

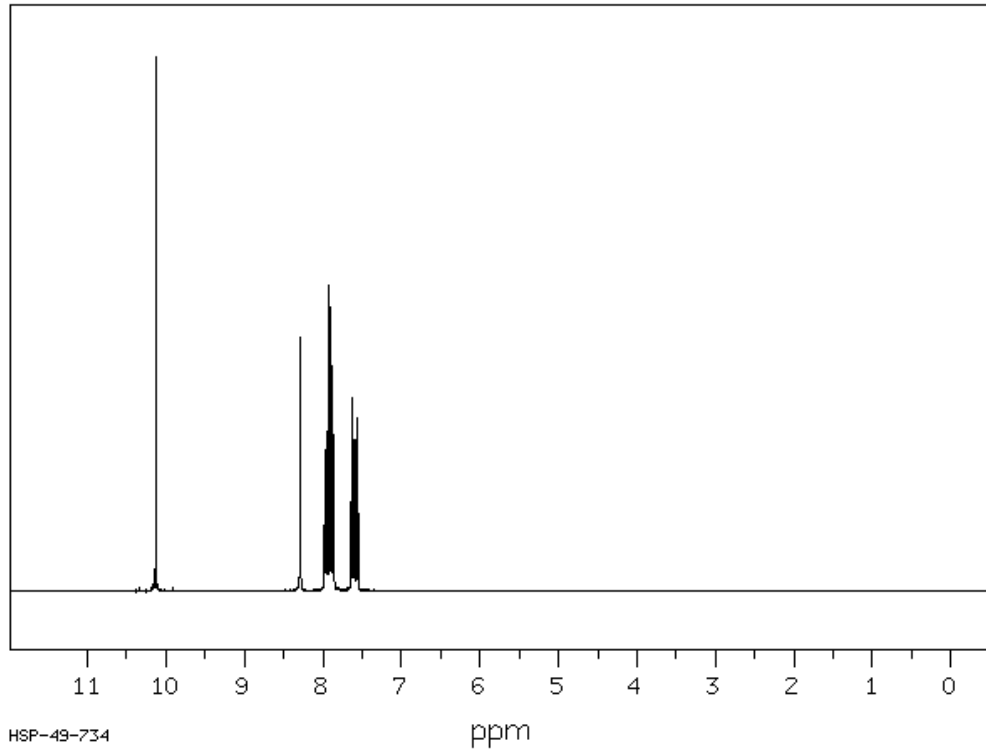
4.2.6.2 Spektroskopik Analiz Verileri

IR : ν = 3060 (aromatik, =C-H gerilimi), 1660 (C=O gerilimi),

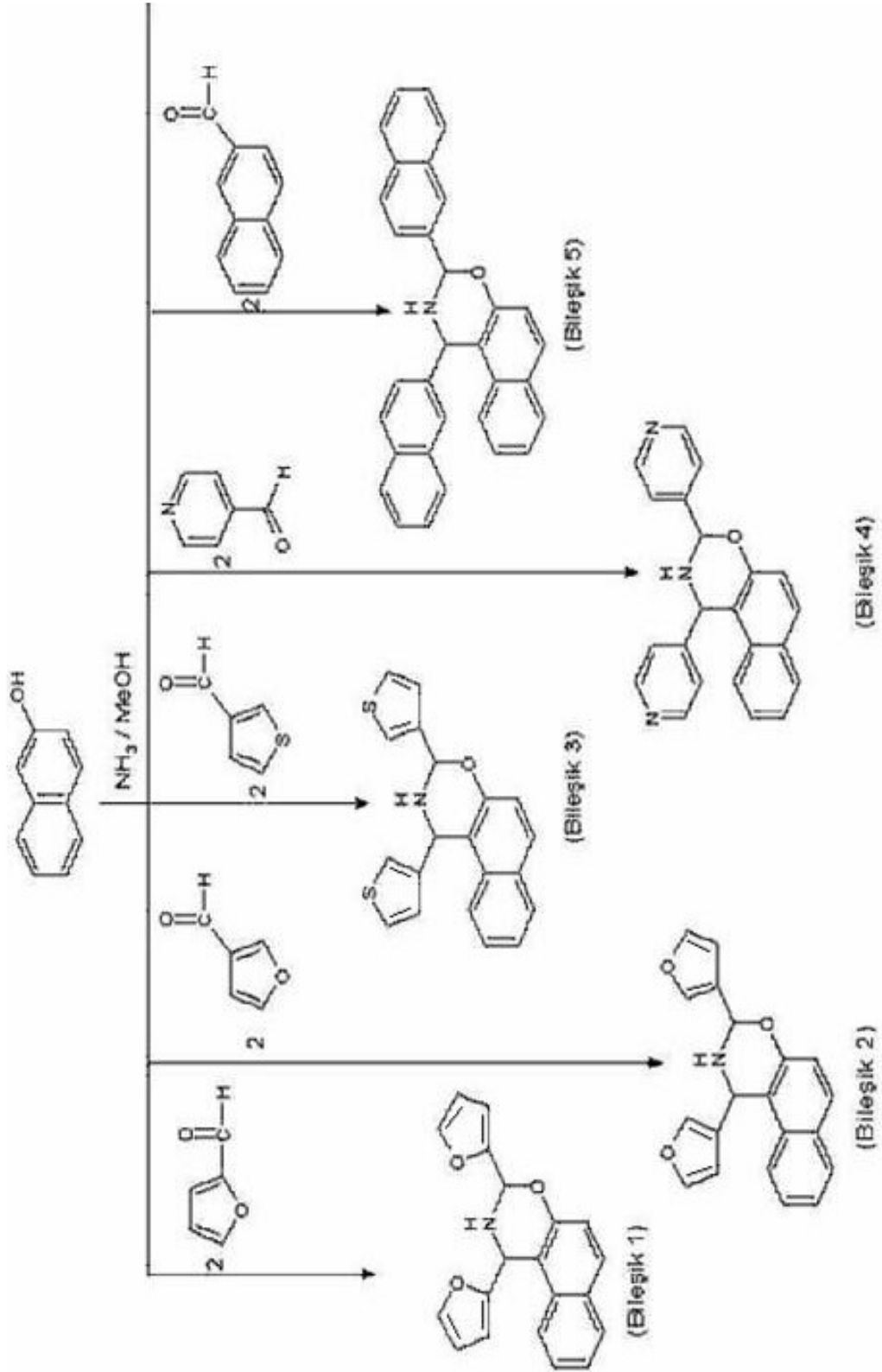
1H NMR ($CDCl_3$ + $DMSO-d_6$): δ = 7.50-8.20 (m, aromatik), 10.10 (s, CHO) ppm



Şekil 4.17 Naftalen-2-Karbaldehit' in IR Spektrumu

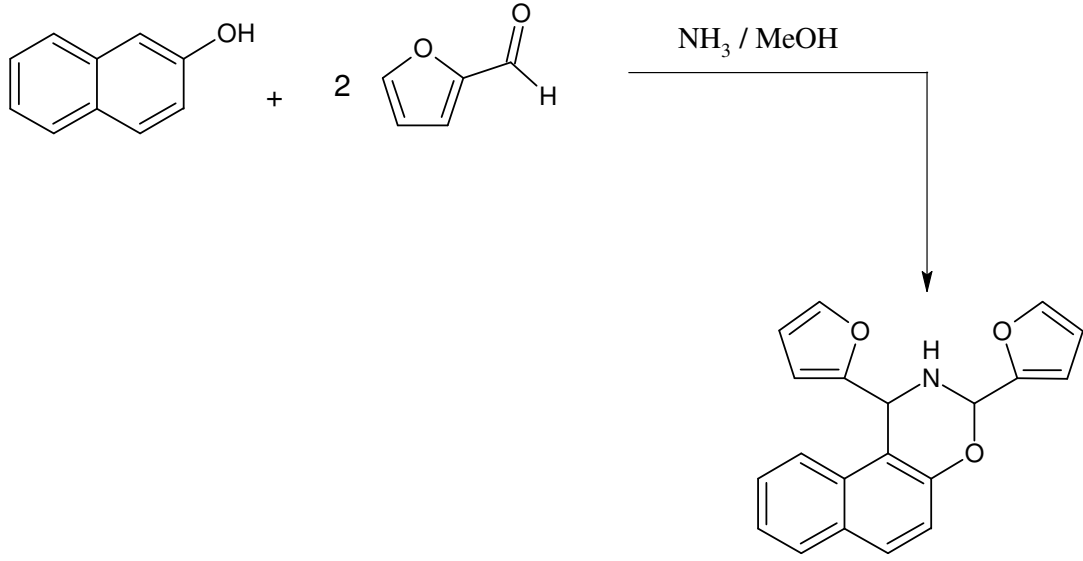


Şekil 4.18 Naftalen-2-Karbaldehit' in ^1H NMR Spektrum



Şekil 4.19 Elde edilen 1,3-disubstitue-2,3-dihidro-1H-naft-[1,2-e][1,3]oksazin bileşiklerinin genel gösterimi

4.3 1,3-Di(2-furil)-2,3-dihidro-1*H*-naft[1,2-*e*][1,3]oksazin Bileşğinin Hazırlanması (Bileşik 1, C₂₀H₁₅NO₃)



(4.20)

2-naftol (0,4326 g, 3 mmol) 100 ml' lik erleninde susuz metanol (1,5 ml) içinde çözümlenerek üzerine 2-furankarbaldehit (0,576 g, 6 mmol) ilave edildi. Daha sonra %25 metanolik amonyak çözeltisi (3 ml) eklenerek, erlenin ağzı hava almayacak şekilde sıkıca kapatıldı ve 2 gün buzlukta bekletildi. Kristallerin daha net oluşması için buzlukta birkaç gün daha bekletildikten sonra oluşan kristaller süzldü ve süzülen kristaller soğuk metanol ile iyice yıkandı. Elde edilen kristallere, başlangıç maddeleri ile karşılaştırmalı olarak etil asetat/n-hekzan (3:1) çözücü karışımıyla TLC kontrolü yapıldı ve oluşan ürünün saf olduğu gözlemlendi.

4.3.1 Bileşik 1' in Özellikleri

Krem renkli kristaller, en.= 103,4-104,5 °C, Verim= % 61

Çizelge 4.3 Bileşik 1' in Çözünürlüğü

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

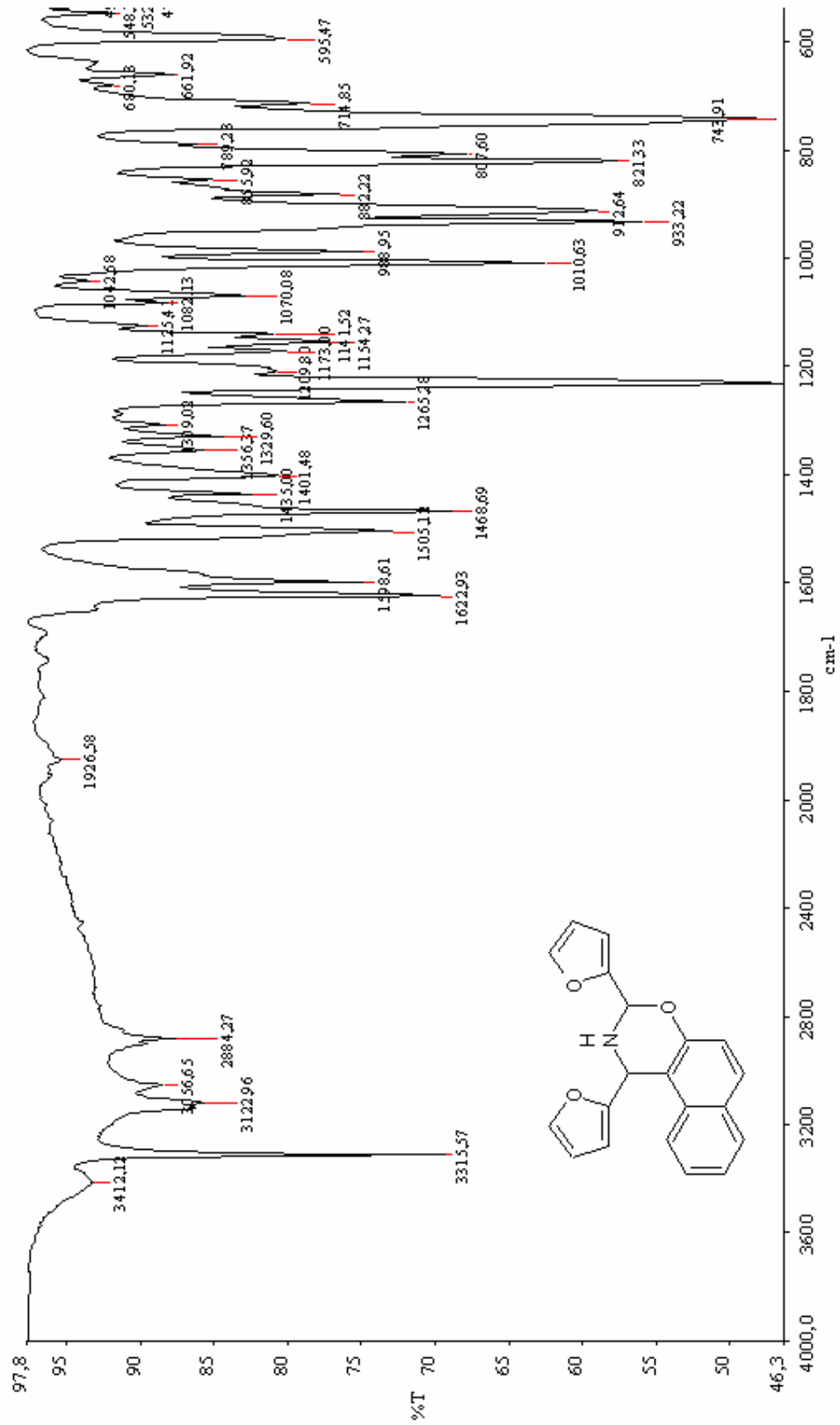
4.3.2 Bileşik 1' in Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : ν = 3315 (sekonder amin, N-H gerilimi), 3122 ve 3056 (aromatik, =C-H gerilimi), 1622, 1598 (aromatik, C=C gerilimleri), 1435, 1401 ve 1356 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri) 1233 (C-O salınımı) cm^{-1}

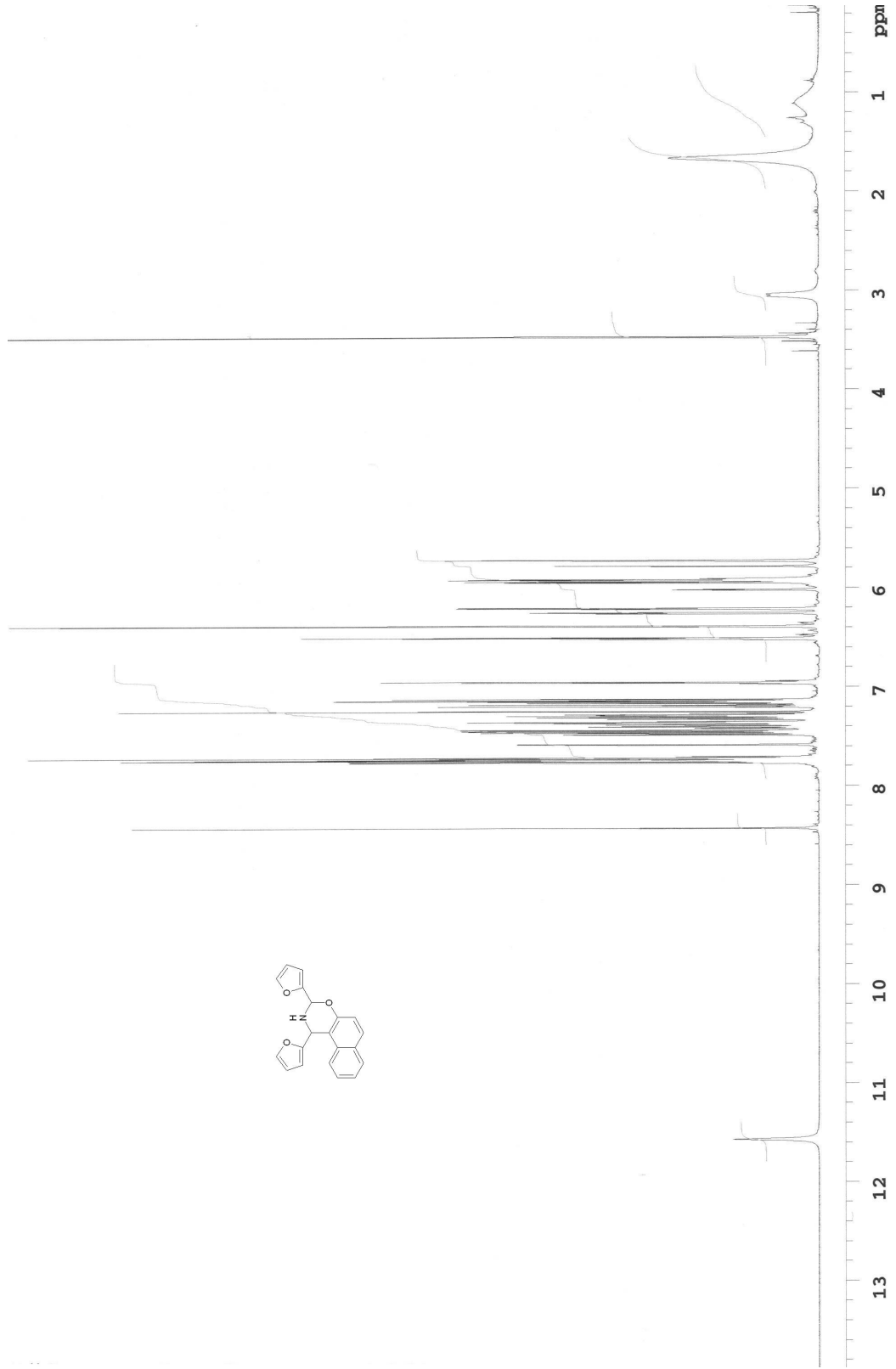
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : δ = 5.7 (s, 1H, NCH(Ar)), 6.4 (s, 1H, O-CH(Ar)), 6.5-7.8 (m, 12H, aromatik) ppm

^{13}C NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : δ = 50.91, 107.10, 109.33, 112.26, 115.86, 118.07, 119.48, 120.26, 120.32, 121.32, 122.53, 125.68, 127.54, 127.61, 127.77, 128.64, 129.08, 129.26, 130.87, 141.65, 141.76

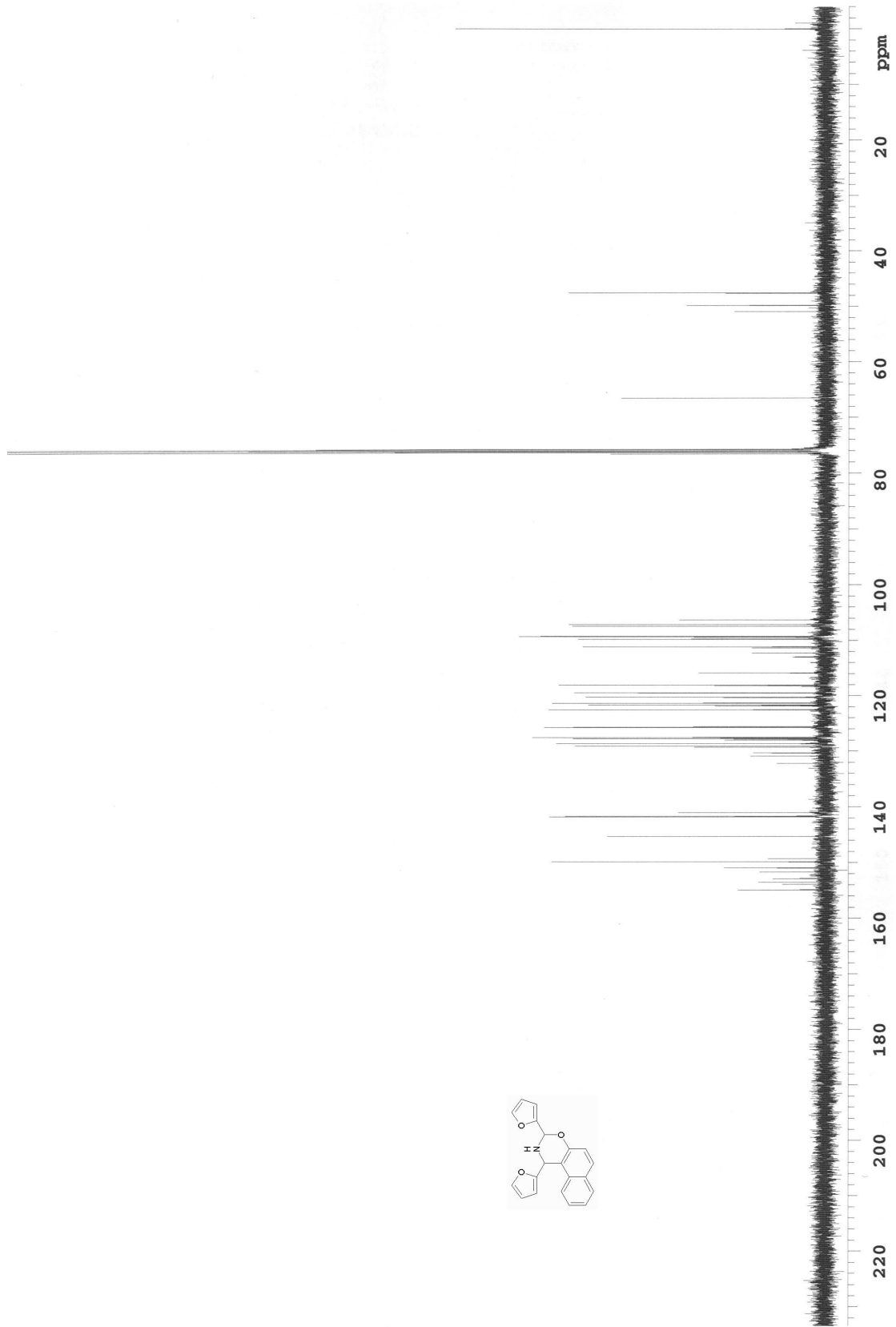
MS (EI, 70 eV) m/z : 317 (M^+ , 100), 223 ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}$, 13), 95 ($\text{C}_5\text{H}_5\text{NO}$, 3)



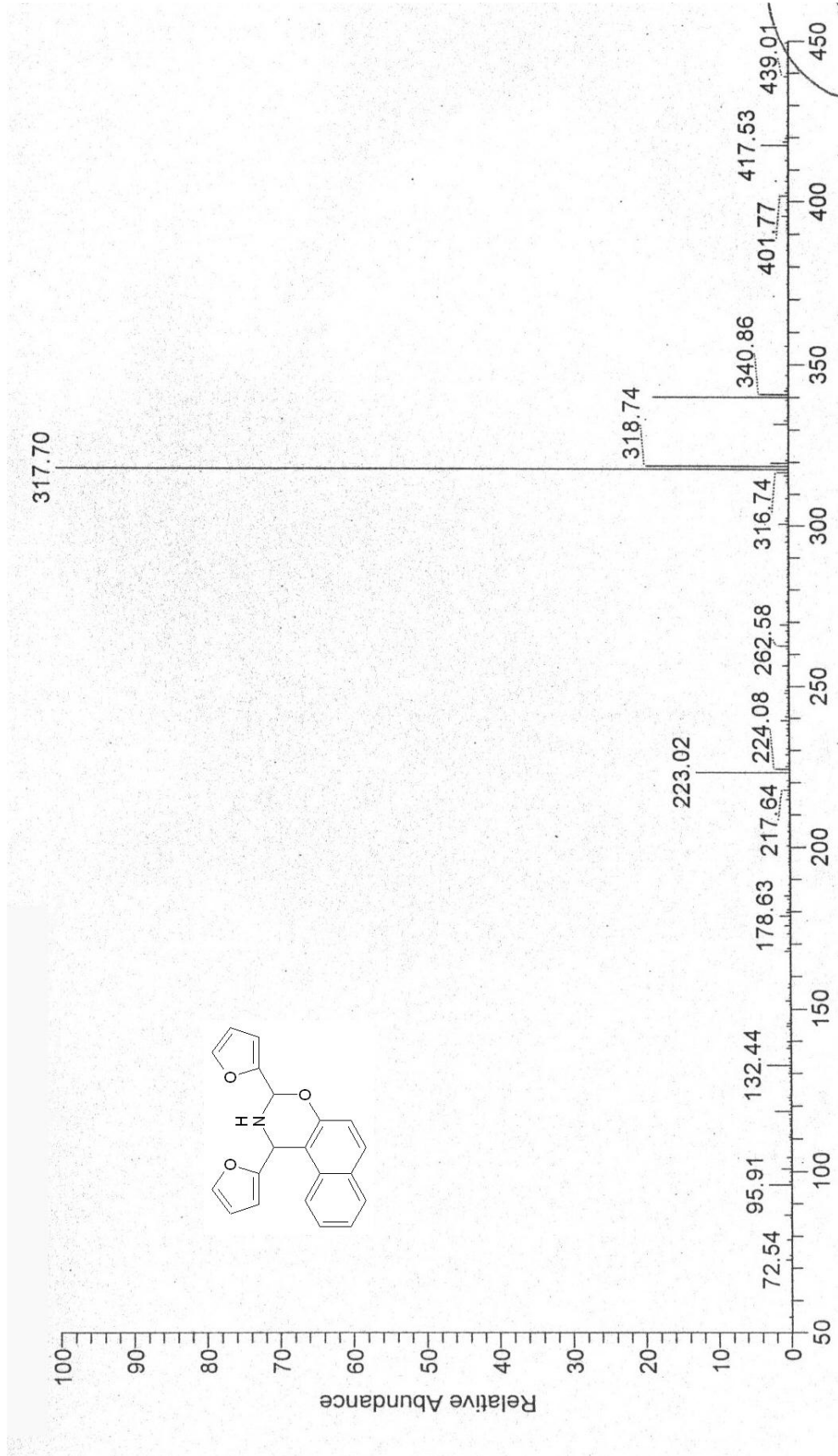
Şekil 4.21 Bileşik 1' in IR Spektrumu



Şekil 4.22 Bileşik 1' in ^1H NMR Spektrumu

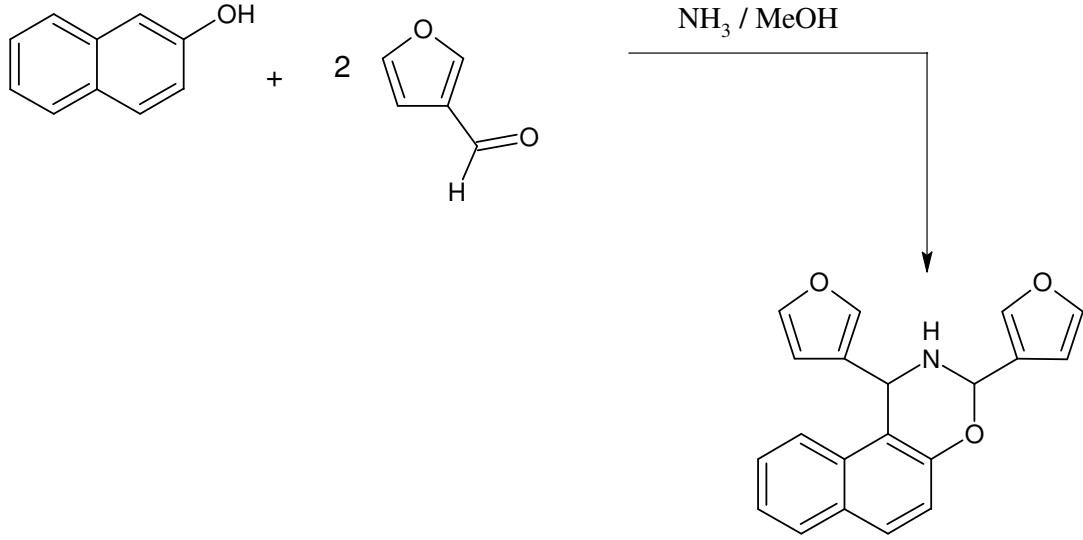


Şekil 4.23 Bileşik 1' in ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 4.24 Bileşik 1' in Kütle Spektrumu

4.4 1,3-Di(3-furil)-2,3-dihidro-1H-naft[1,2-e][1,3]oksazin Bileşğinin Hazırlanması (Bileşik 2, C₂₀H₁₅NO₃)



(4.25)

2-naftol (0,4326 g, 3 mmol) 100 ml' lik erlende susuz metanol (1,5 ml) içinde çözümlenerek üzerine 3-furankarbaldehit (0,576 g, 6 mmol) ilave edildi. Daha sonra %25 metanolik amonyak çözeltisi (3 ml) eklenerek, erlenin ağzı hava almayacak şekilde sıkıca kapatıldı ve 2 gün buzlukta bekletildi. Kristallerin daha net oluşması için buzlukta birkaç gün daha bekletildikten sonra oluşan kristaller süzldü ve süzülen kristaller soğuk metanol ile iyice yıkandı. Elde edilen kristallere, başlangıç maddeleri ile karşılaştırmalı olarak etil asetat/n-hekzan (3:1) çözücü karışımıyla TLC kontrolü yapıldı ve oluşan ürünün saf olduğu gözlemlendi.

4.4.1 Bileşik 2' in Özellikleri

Krem renkli kristaller, en. 128,2-129,8 °C, Verim= % 59

Çizelge 4.4 Bileşik 2' nin Çözünürlüğü

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

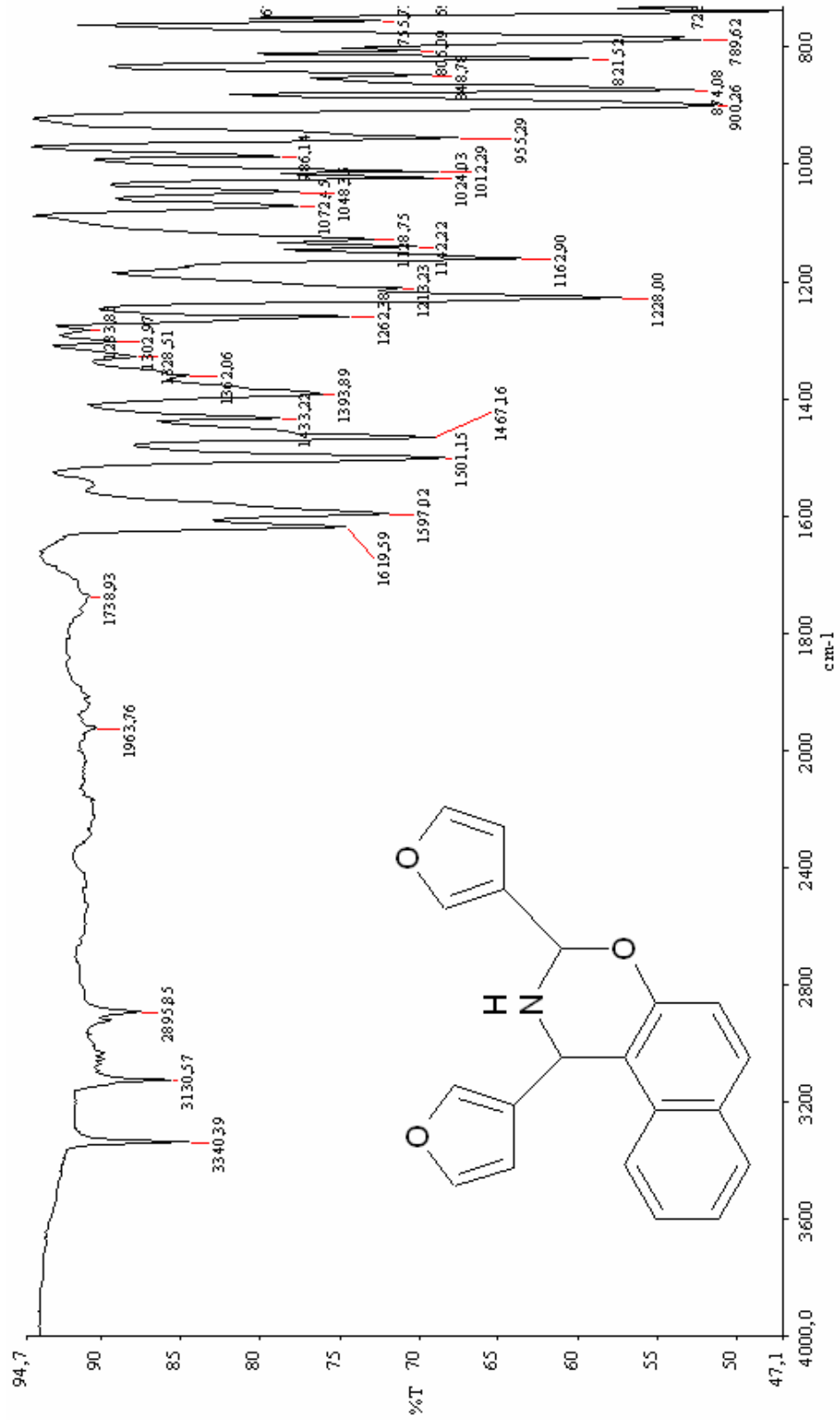
4.4.2 Bileşik 2' nin Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : ν = 3340 (sekonder amin, N-H gerilimi), 3130 (aromatik, =C-H gerilimi), 1619, 1597 (aromatik, C=C gerilimleri), 1433, 1393 ve 1362 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1228 (C-O salınımı) cm^{-1}

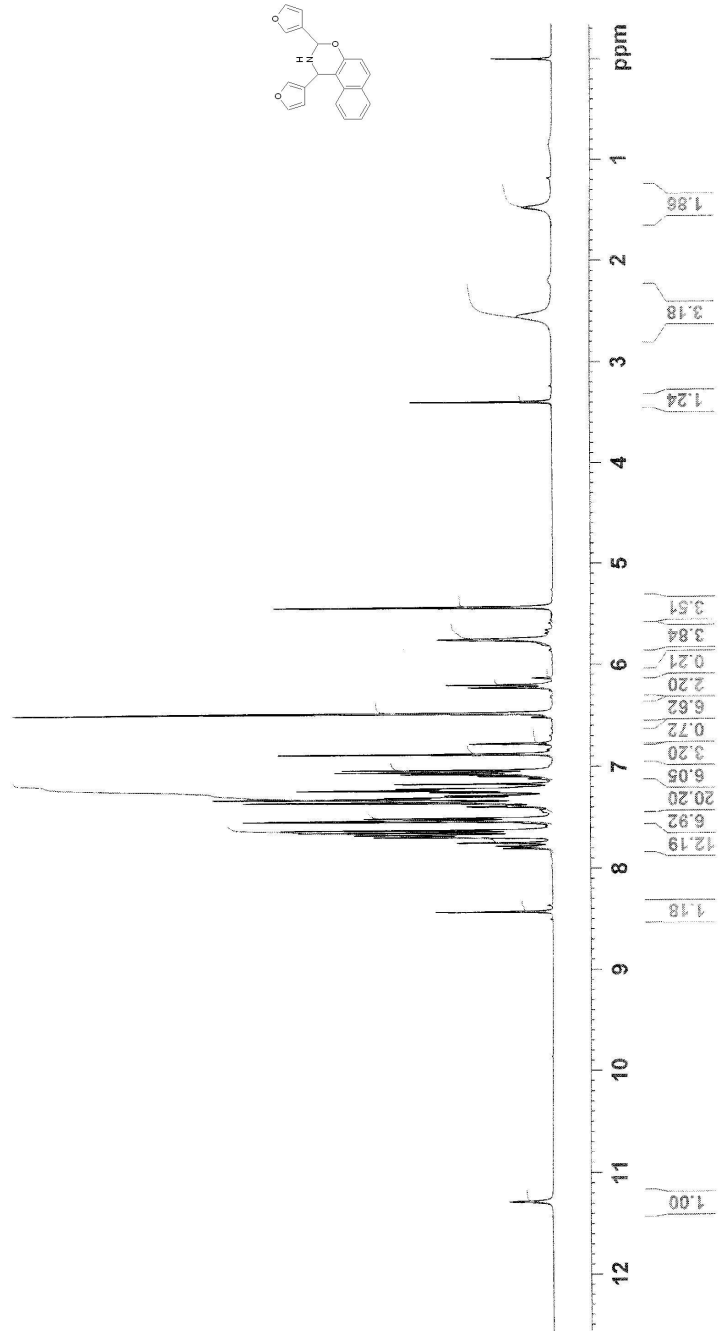
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) : δ = 5.7 (s, 1H, NCH(Ar)), 6.5 (s, 1H, O-CH(Ar)), 6.8-7.8 (m, 12H, aromatik) ppm

^{13}C NMR (CDCl_3 , 300 MHz) : δ = 40.96, 60.67, 102.03, 103.86, 109.24, 113.48, 116.93, 117.62, 119.25, 120.91, 122.75, 123.15, 123.41, 123.98, 125.51, 134.41, 136.99, 137.44, 137.78

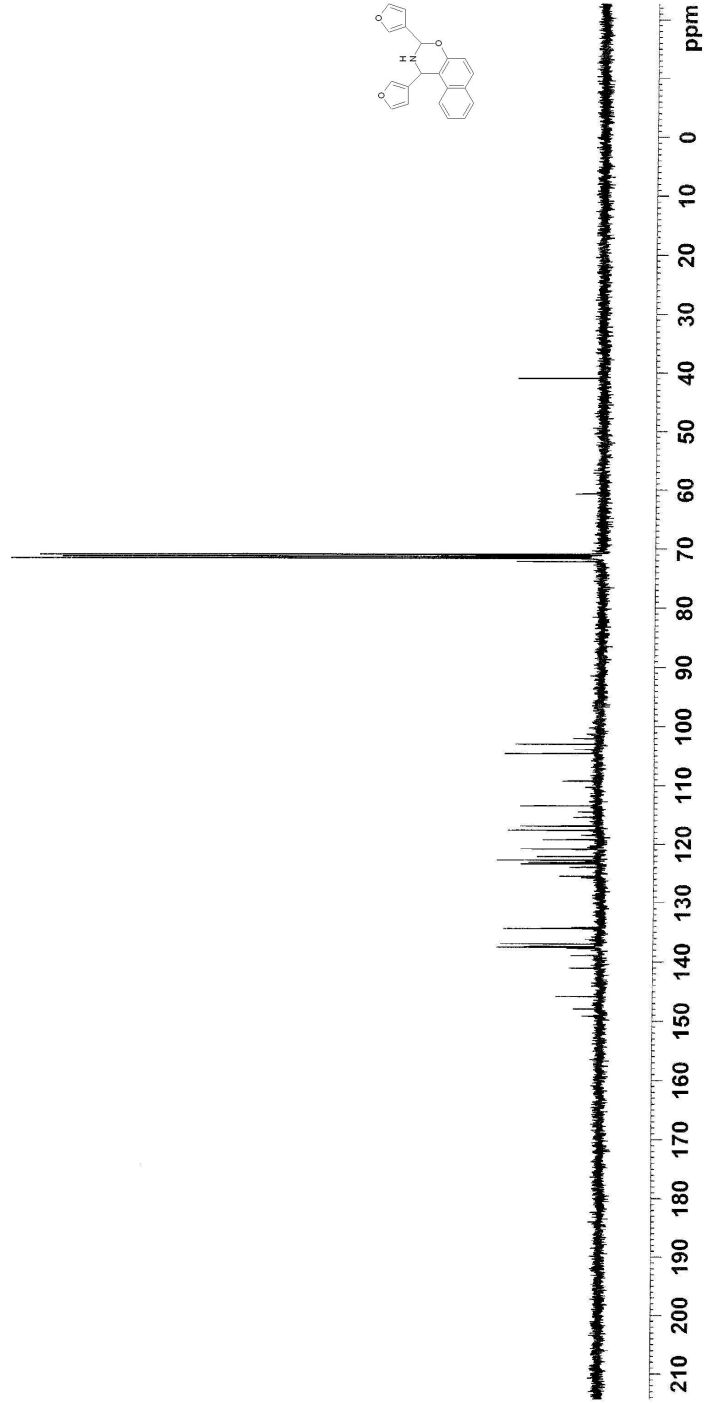
MS (EI, 70 eV) m/z : 317 (M^+ , 100), 223 ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}$, 8), 96 ($\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}$, 4)



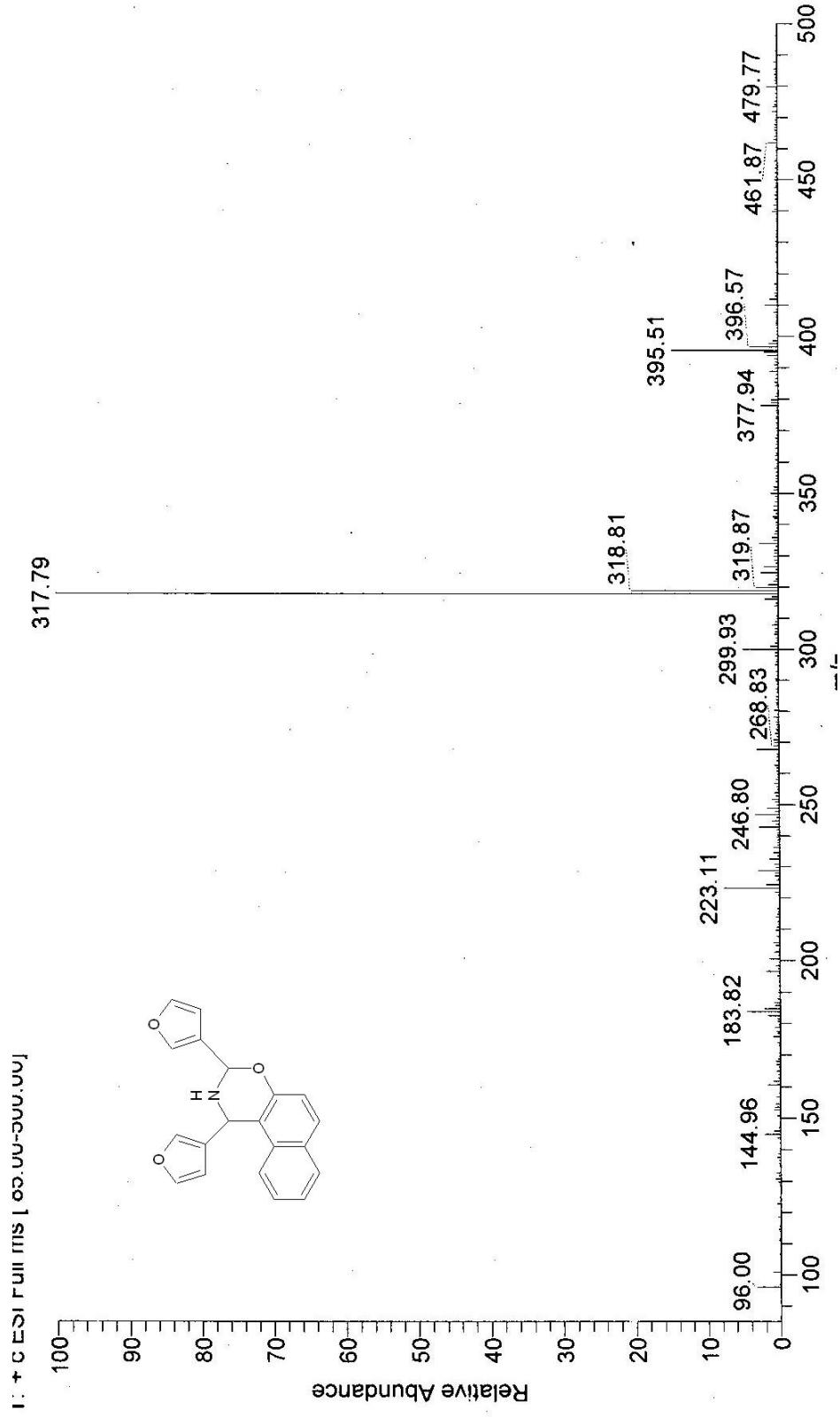
Şekil 4.26 Bileşik 2' nin IR Spektrumu



Şekil 4.27 Bileşik 2' nin ^1H NMR Spektrumu

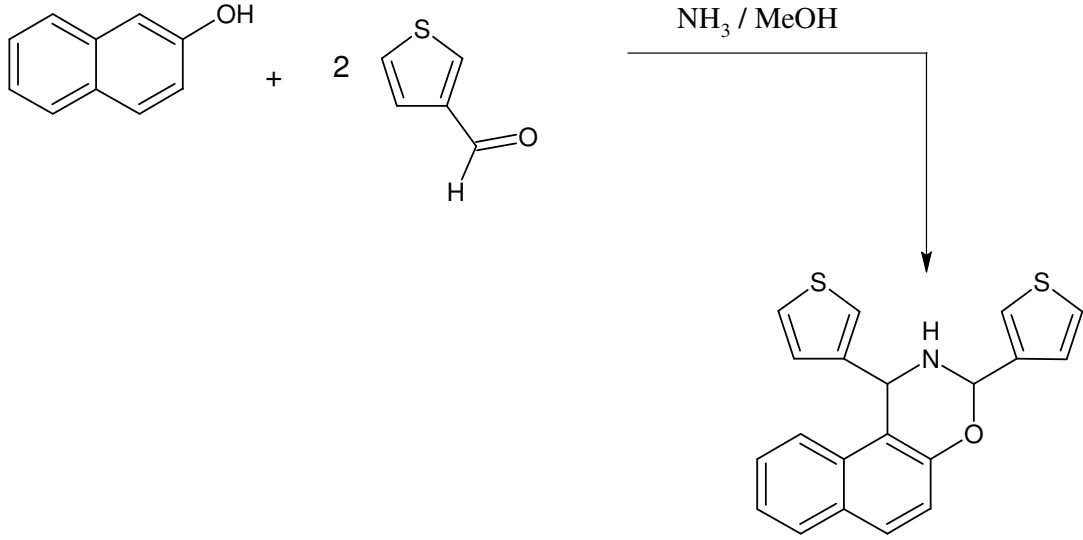


Şekil 4.28 Bileşik 2' nin ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 4.29 Bileşik 2' nin Kütle Spektrumu

4.5 1,3-Di(3-tiyofenil)-2,3-dihidro-1H-naft[1,2-e][1,3]oksazin Bileşğinin Hazırlanması (Bileşik 3, C₂₀H₁₅NS₂O)



(4.30)

2-naftol (0,4326 g, 3 mmol) 100 ml' lik erlende susuz metanol (1,5 ml) içinde çözümlenerek üzerine tiyofen-3-karbaldehit (0,672 g, 6 mmol) ilave edildi. Daha sonra %25 metanolik amonyak çözeltisi (3 ml) eklenerek, erlenin ağzı hava almayacak şekilde sıkıca kapatıldı ve 2 gün buzlukta bekletildi. Kristallerin daha net oluşması için buzlukta birkaç gün daha bekletildikten sonra oluşan kristaller süzldü ve süzülen kristaller soğuk metanol ile iyice yıkandı. Elde edilen kristallere, başlangıç maddeleri ile karşılaştırmalı olarak etil asetat/n-hekzan (3:1) çözücü karışımıyla TLC kontrolü yapıldı ve oluşan ürünün saf olduğu gözlemlendi.

4.5.1 Bileşik 3' ün Özellikleri

Krem renkli kristaller, en. 132,0-134,0 °C, Verim= % 57

Çizelge 4.5 Bileşik 3' ün Çözünürlüğü

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

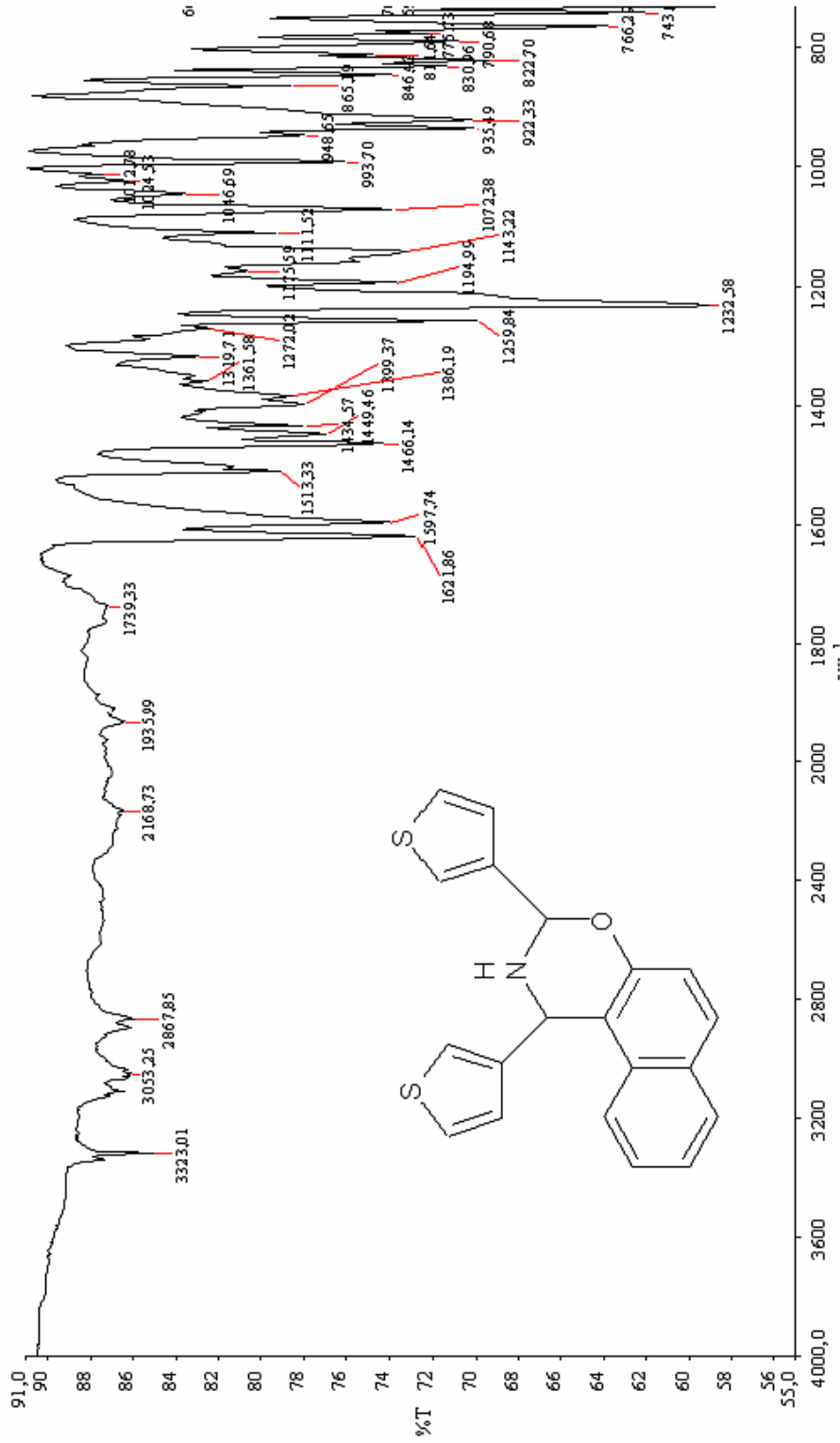
4.5.2 Bileşik 3' ün Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : ν = 3323 (sekonder amin, N-H gerilimi), 3053 (aromatik, =C-H gerilimi), 1621, 1597 (aromatik, C=C gerilimleri), 1434, 1399 ve 1386 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1232 (C-S salınımı) cm^{-1}

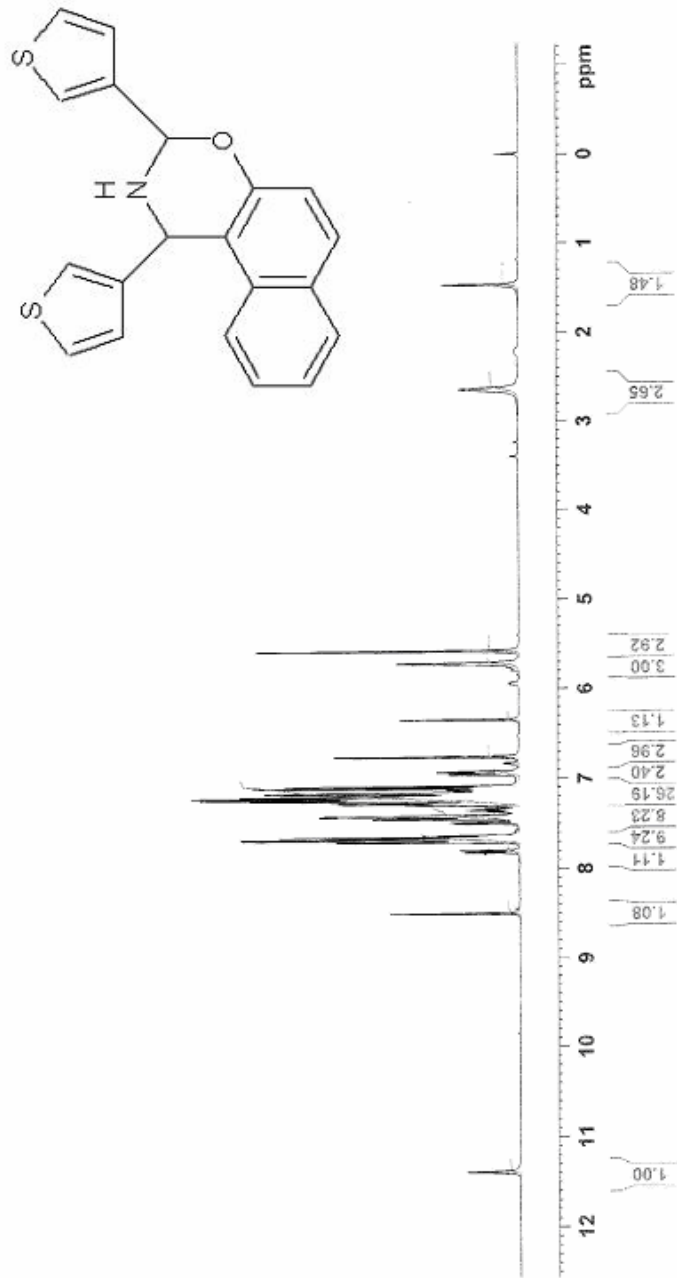
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) : δ = 5.6 (s, 1H, NCH(Ar)), 6.4 (s, 1H, O-CH(Ar)), 6.7-7.8 (m, 12H, aromatik) ppm

^{13}C NMR (CDCl_3 , 300 MHz) : δ = 50.21, 115.30, 119.34, 120.33, 122.40, 122.51, 122.86, 123.36, 125.11, 126.02, 126.40, 126.64, 127.28, 127.98, 128.53, 129.23, 131.52, 140.75, 144.24

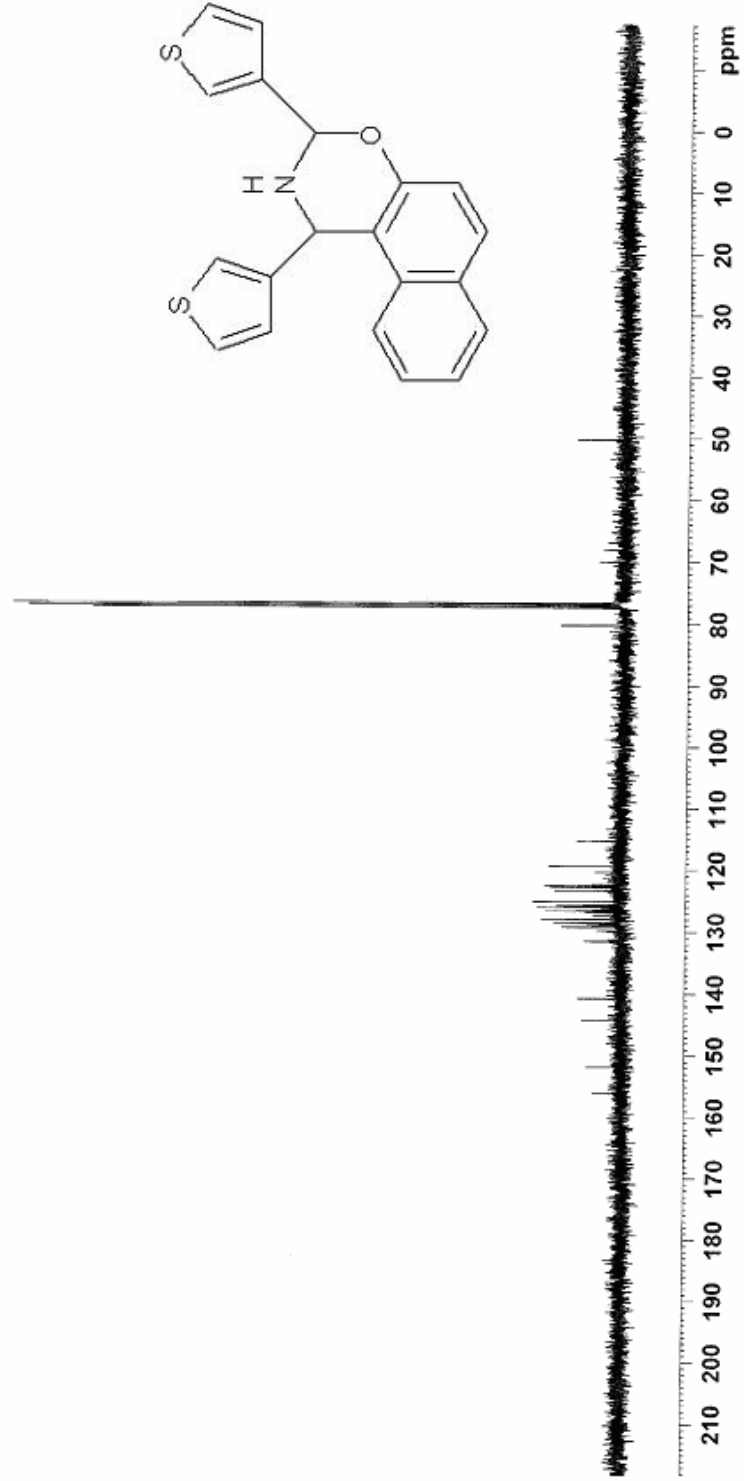
MS (EI, 70 eV) m/z : 349 (M^+ , 100), 239($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NS}$, 39), 156 ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}$, 2)



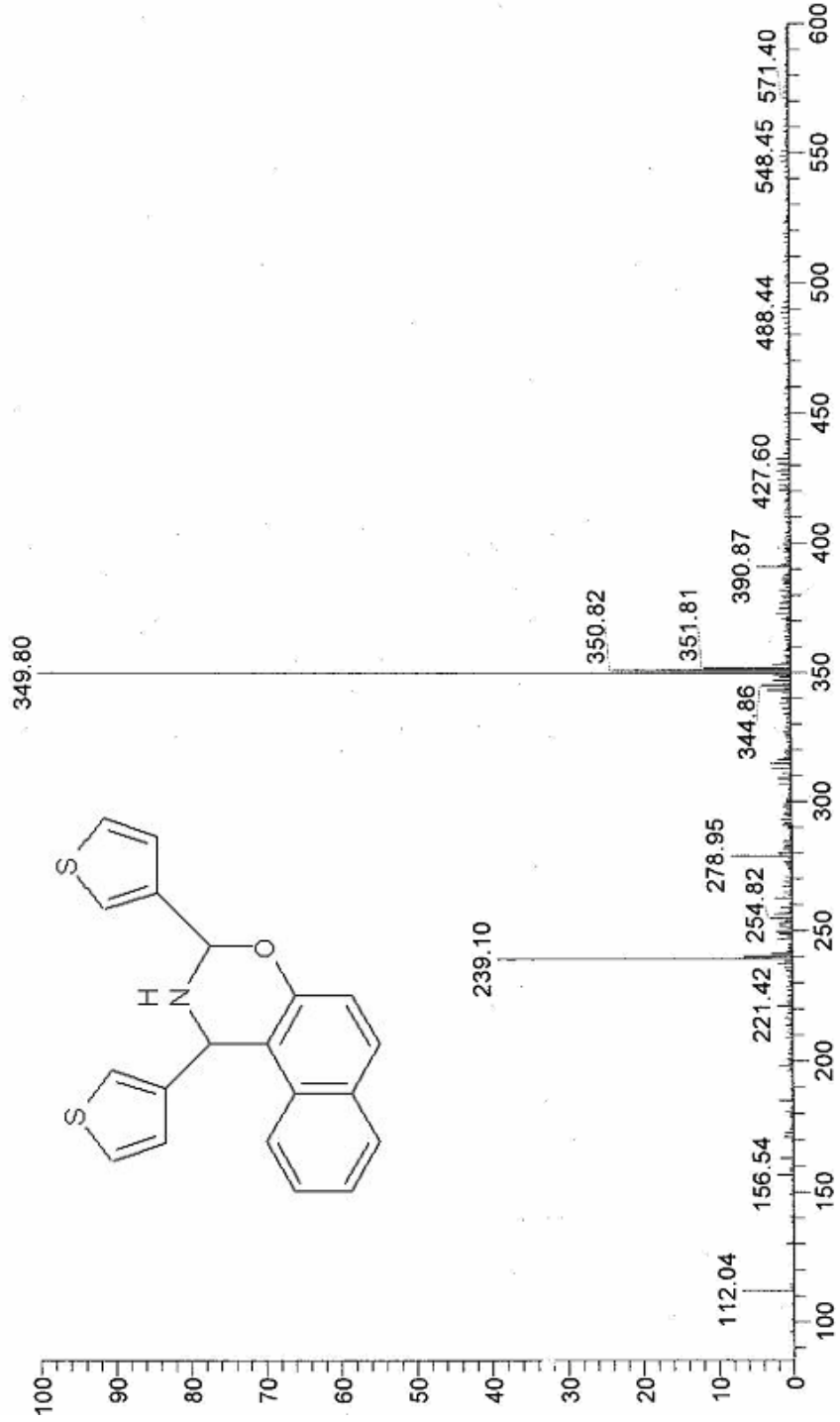
Şekil 4.31 Bileşik 3' ün IR Spektrumu



Şekil 4.32 Bileşik 3' ün ^1H NMR Spektrumu

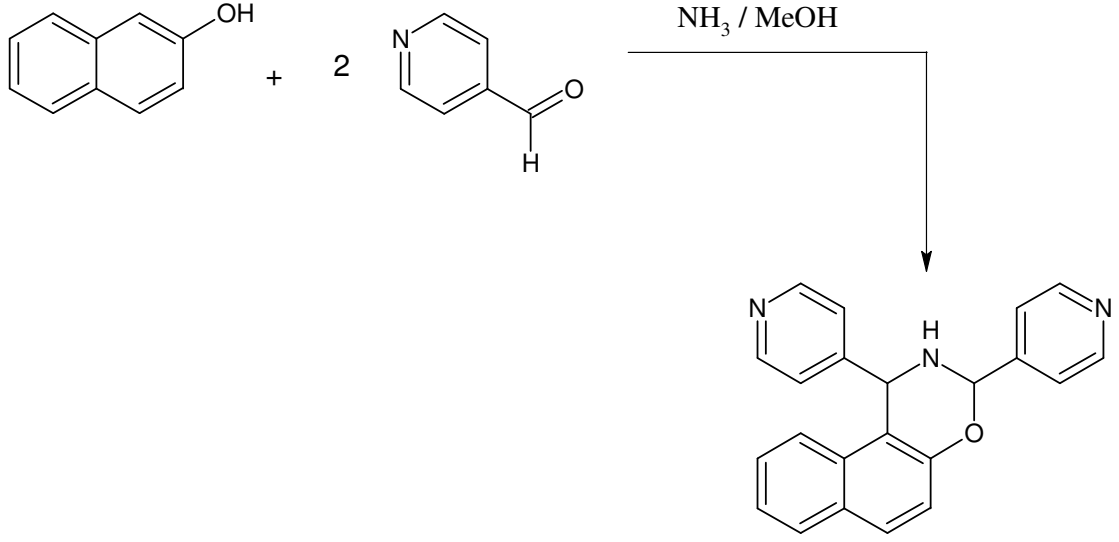


Şekil 4.33 Bileşik 3' ün ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 4.34 Bileşik 3' ün Kütle Spektrumu

4.6 1,3-Di(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-naft[1,2-e][1,3]oksazin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 4, $C_{22}H_{17}N_3O$)



(4.35)

2-naftol (0,4326 g, 3 mmol) 100 ml' lik erleninde susuz metanol (1,5 ml) içinde çözülerek üzerine piridin-4-karbaldehit (0,642 g, 6 mmol) ilave edildi. Daha sonra %25 metanolik amonyak çözeltisi (3 ml) eklenerek, erlenin ağzı hava almayacak şekilde sıkıca kapatıldı ve 2 gün buzlukta bekletildi. Kristallerin daha net oluşması için buzlukta birkaç gün daha bekletildikten sonra oluşan kristaller süzüldü ve süzülen kristaller soğuk metanol ile iyice yıkandı. Elde edilen kristallere, başlangıç maddeleri ile karşılaştırmalı olarak etil asetat/n-hekzan (3:1) çözücü karışımıyla TLC kontrolü yapıldı ve oluşan ürünün saf olduğu gözlendi.

4.6.1 Bileşik 4' ün Özellikleri

Sarı-yeşil renkli kristaller, en. 184,7-186,3 °C, Verim= % 49

Çizelge 4.6 Bileşik 4' ün Çözünürlüğü

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

4.6.2 Bileşik 4' ün Spektroskopik Analiz Verileri

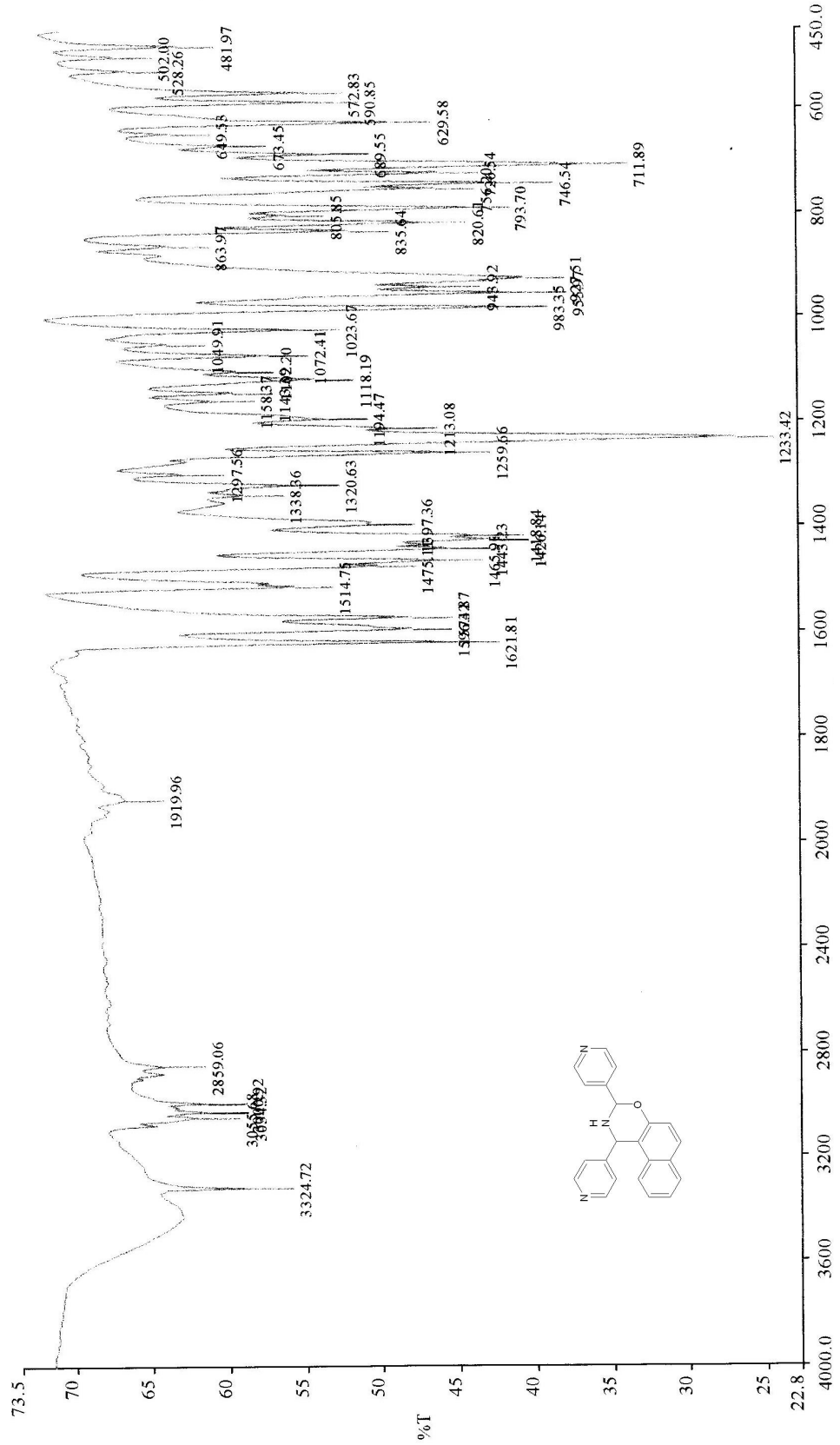
IR (KBr) : ν = 3324 (sekonder amin, N-H gerilimi), 3055 ve 3034 (aromatik, =C-H gerilimi), 1621, 1596 (aromatik, C=C gerilimleri), 1426 ve 1397 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1233 (C-N salınımı) cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : δ = 5.6 (s, 1H, NCH(Ar)), 6.5 (s, 1H, O-CH(Ar)), 7.2-8.7 (m, 14H, aromatik) ppm

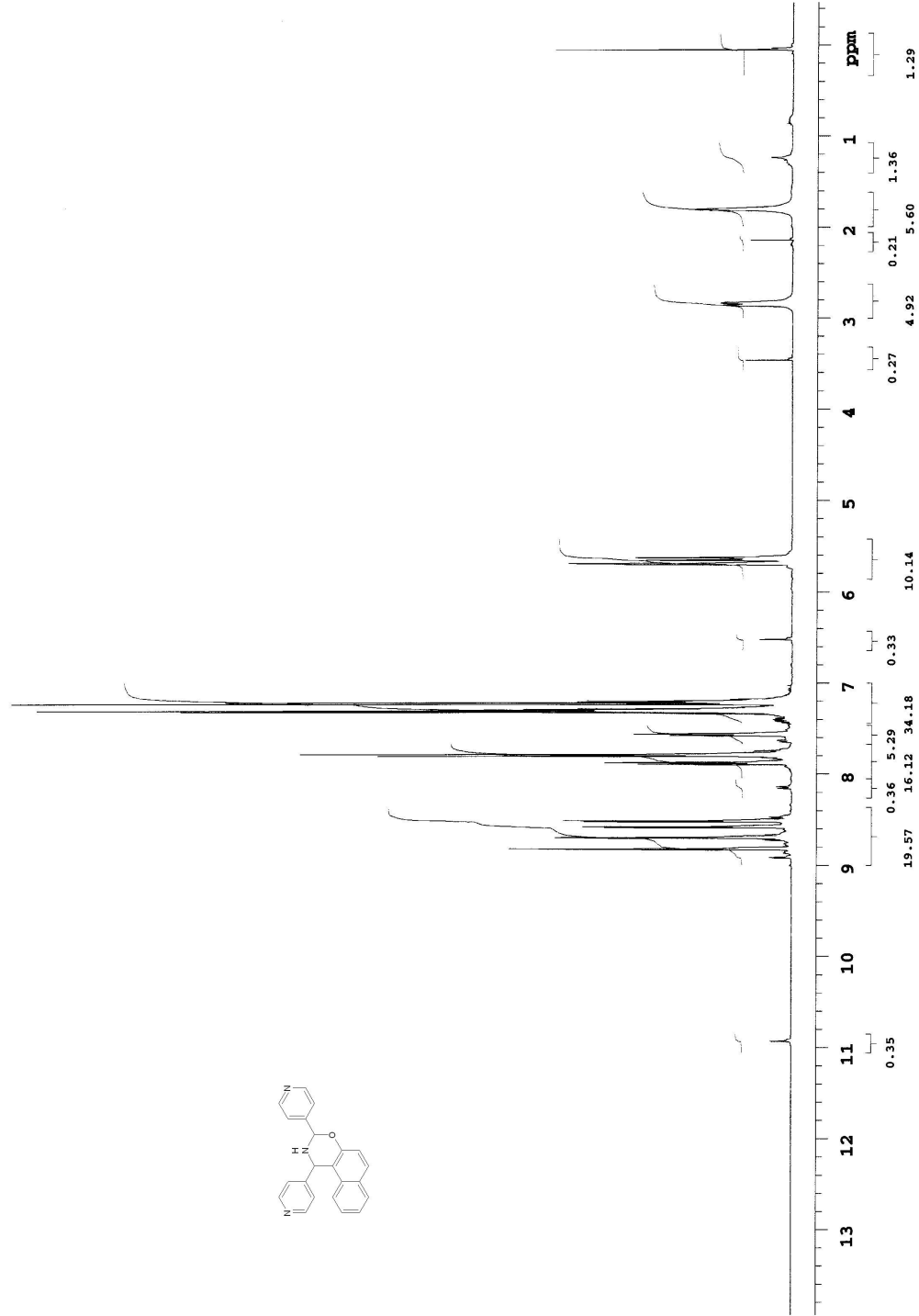
Elementel Analiz : $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (339.40 g/mol)

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

Bulunan Değerler: C= 76.97, H= 5.05, N= 12,43

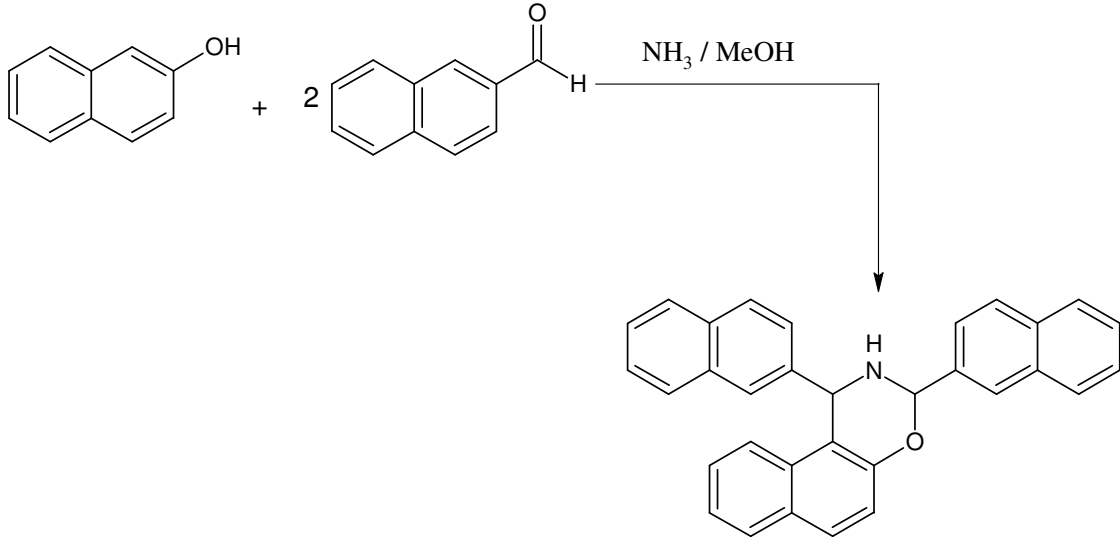


Şekil 4.36 Bileşik 4' ün IR Spektrumu



Şekil 4.37 Bileşik 4' ün ^1H NMR Spektrumu

4.7 1,3-Di(2-naftanil)-2,3-dihidro-1*H*-naft[1,2-e][1,3]oksazin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 5, C₃₂H₂₃NO)



(4.38)

2-naftol (0,4326 g, 3 mmol) 100 ml' lik erlende susuz metanol (1,5 ml) içinde çözülerek üzerine naftalen-2-karbaldehit (0,936 g, 6 mmol) ilave edildi. Daha sonra %25 metanolik amonyak çözeltisi (3 ml) eklenerek, erlenin ağzı hava almayacak şekilde sıkıca kapatıldı ve 2 gün buzlukta bekletildi. Oluşan yapışkan şeklindeki madde metanol ile yıkanarak temizlendi ve başka bir erlende metilen klorür ile ısıtılarak çözüldü. Ürün çökmesi için bir gün daha bekletildi. Elde edilen kristallere, başlangıç maddeleri ile karşılaştırmalı olarak etil asetat/n-hekzan (3:1) çözücü karışımıyla TLC kontrolü yapıldı ve oluşan ürünün saf olduğu gözlemlendi.

4.7.1 Bileşik 5' in Özellikleri

Krem renkli kristaller, en. 134,2-137,1 °C, Verim= % 74

Çizelge 4.7 Bileşik 5' in Çözünürlüğü

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

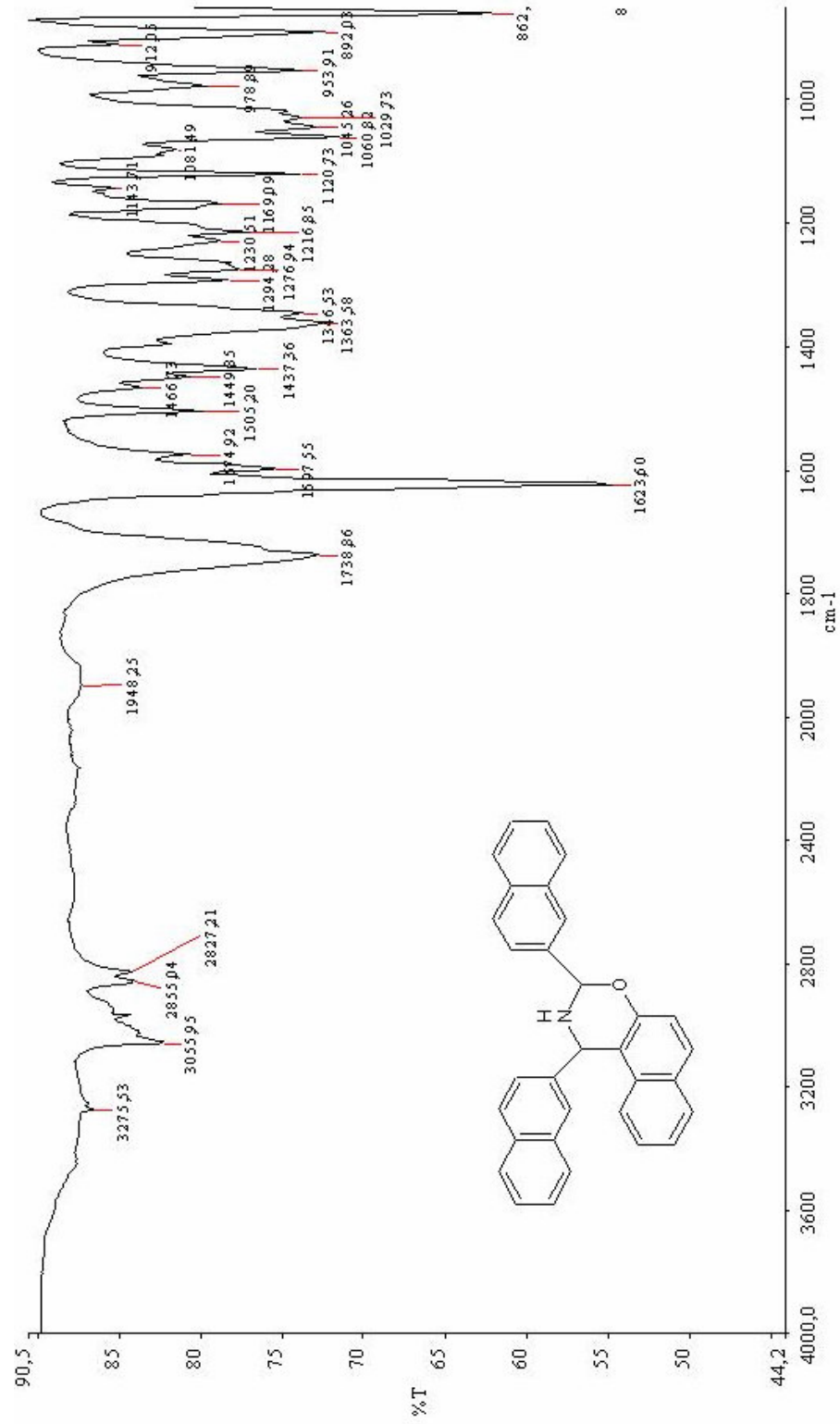
4.7.2 Bileşik 5' in Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : ν = 3275 (sekonder amin, N-H gerilimi), 3056 (aromatik, =C-H gerilimi), 1623, 1597, 1574 (aromatik, C=C gerilimleri), 1437 ve 1363 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri)

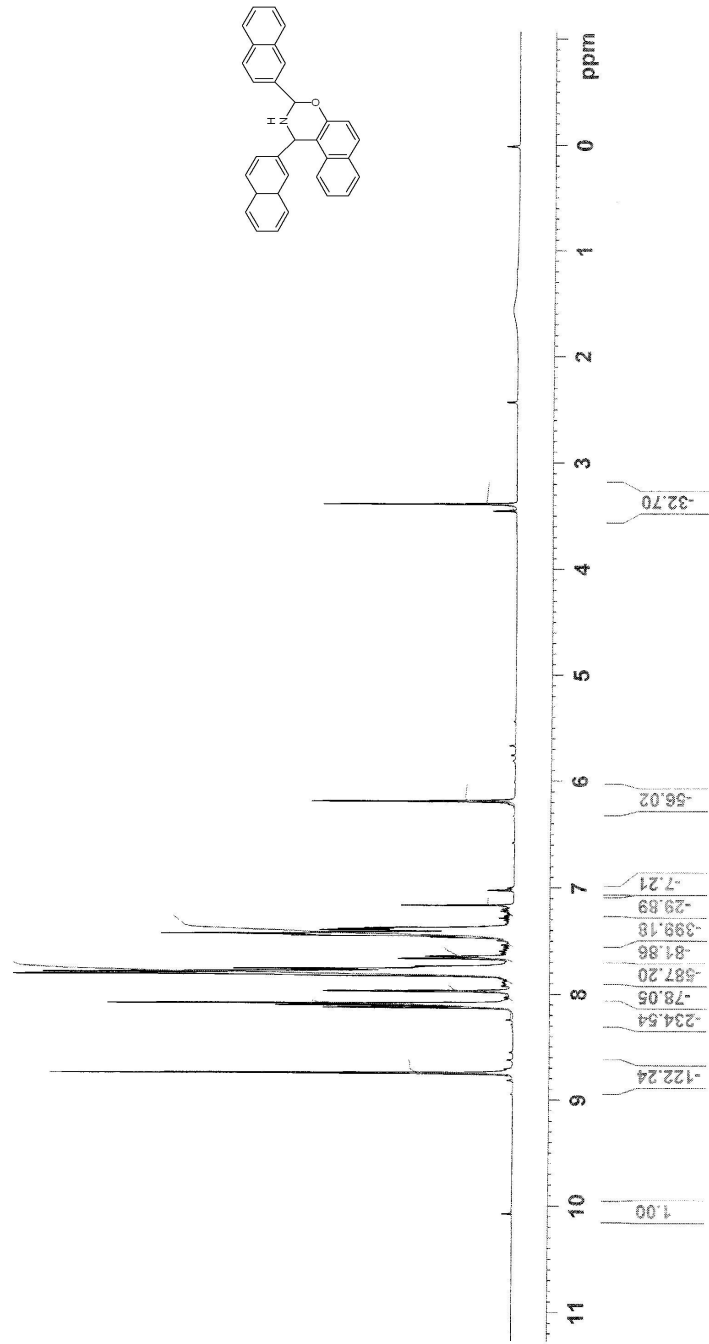
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 6.24 (s, 1H, NCH(Ar)), 6.25 (s, 1H, O-CH(Ar)), 7.15-8.75 (m, 20H, aromatik) ppm

¹³C NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 50.86, 92.87, 109.55, 114.62, 119.44, 124.69, 125.52, 126.03, 126.10, 126.31, 127.37, 127.62, 127.72, 128.25, 128.49, 128.75, 129.14, 129.56, 129.64, 130.92, 133.10, 133.21, 133.48, 133.74, 134.61, 134.97, 139.27

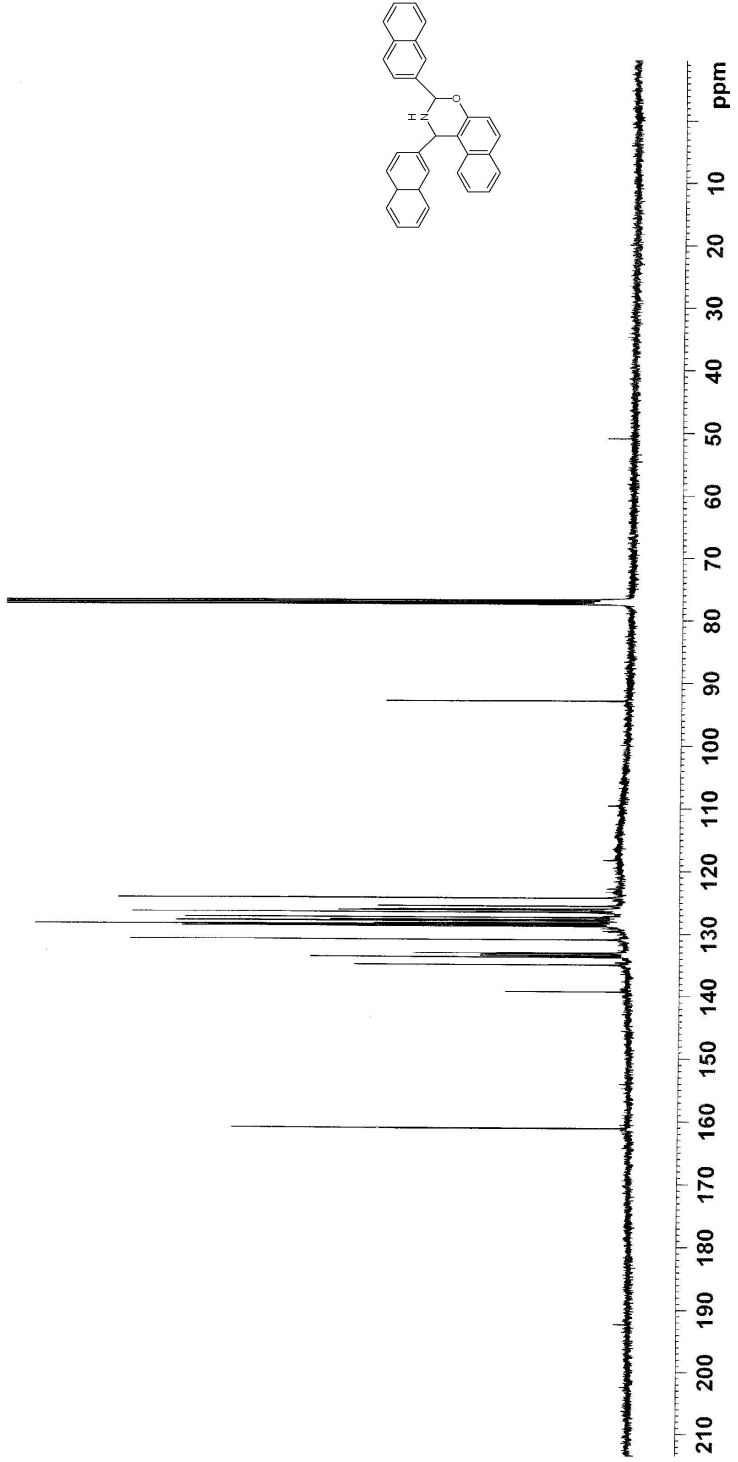
MS (EI, 70 eV) m/z : 437 (M⁺, 2), 327 (C₂₃H₂₁NO, 3), 326 (C₂₃H₂₀NO, 25), 325 (C₂₃H₁₉NO, 100), 171 (C₁₂H₁₃N, 11), 156 (C₁₁H₁₁N, 2)



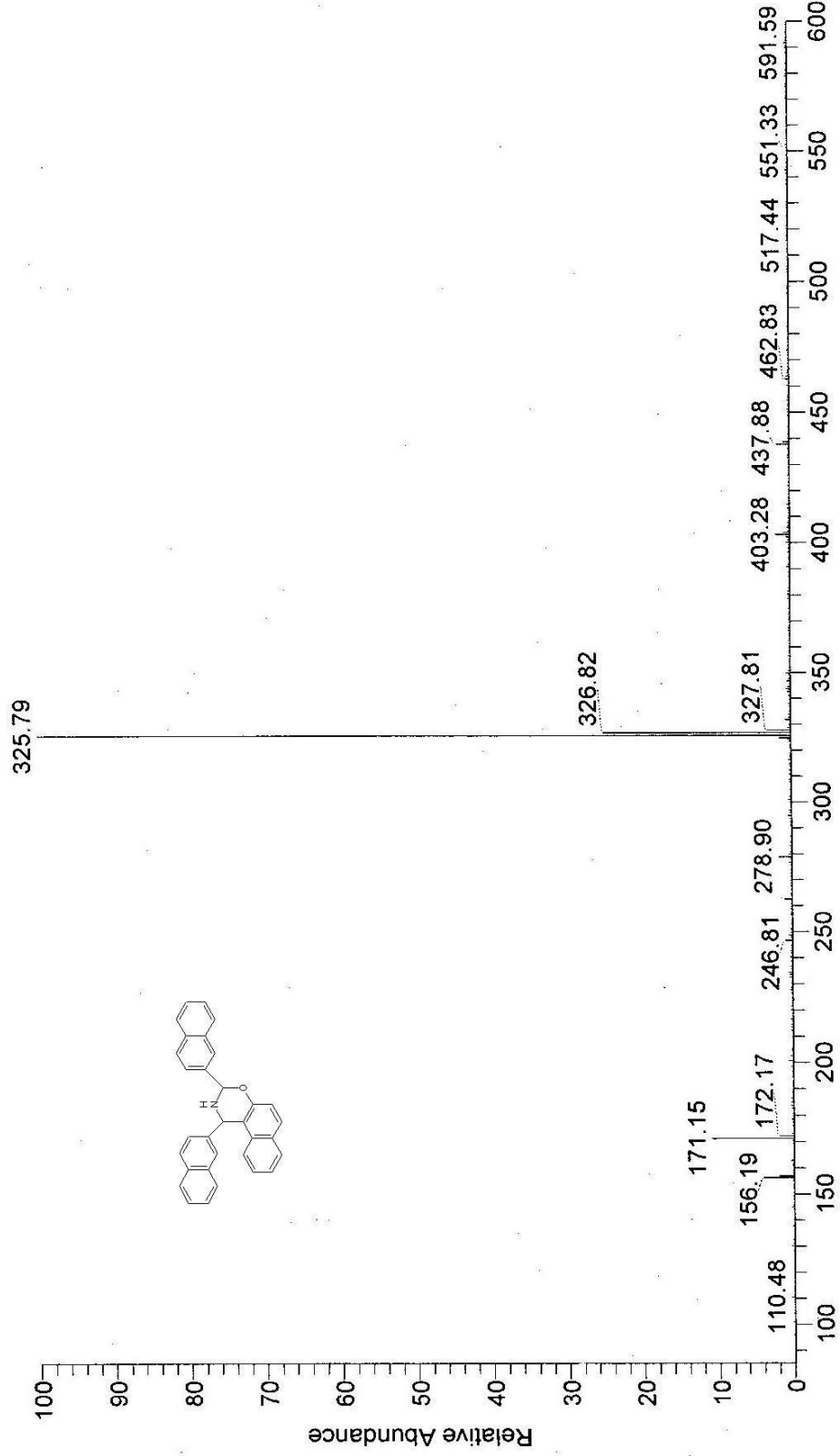
Şekil 4.39 Bileşik 5' in IR Spektrumu



Şekil 4.40 Bileşik 5' in ¹H NMR Spektrumu



Şekil 4.41 Bileşik 5' in ^{13}C NMR Spektrumu

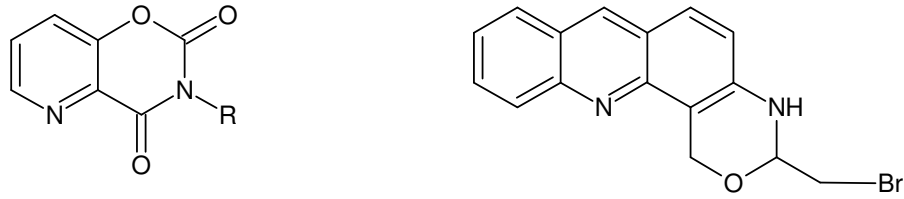


Şekil 4.42 Bileşik 5' in Kütle Spektrumu

5. Tartışma ve Sonuç

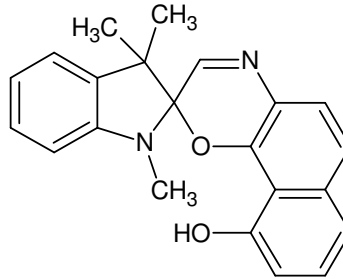
Heterohalkalı bileşikler sınıfında olan 1,3-oksazinler üzerine yapılmış olan bütün çalışmalar; çeşitli farmasötik özelliklere sahip olduklarını, endüstride deterjan, antikorozyon kimyasalları, boyar madde, antioksidan ve polimerizasyon önleyici olarak kullanıldıklarını göstermektedir (Adip, 2006; Kurz, 2005; Eckstein, 1978; Zhang, 2003).

Özellikle son zamanlarda bitişik halkalı 1,3-oksazin bileşiklerinin kanser tedavisinde etkin olduğu ve 3,4-dihidro-1*H*-[1,3]-oksazino[4,5-*c*]akridin bileşiklerinin sitotoksik aktiviteleri incelenmiştir (Poel, 2002; Zhao, 2007; Oubrai M, 2006).



Şekil 5.1 Sitotoksik Aktiviteleri olan Oksazin Bileşikleri

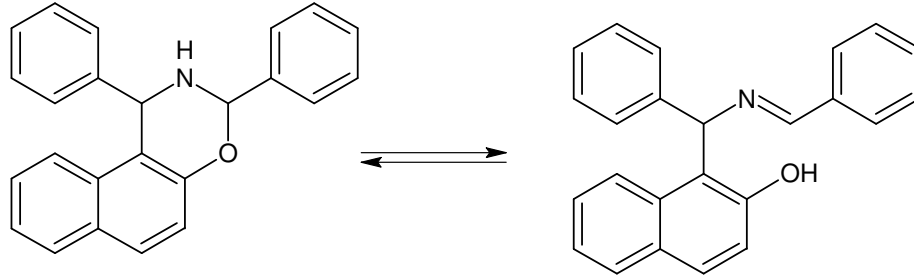
Fotokromik özelliklerinden ötürü değişik spiro-1,3-oksazin bileşikleri sentezlenmiştir (Berthet, 2006).



Şekil 5.2 Spiro-1,3-oksazin

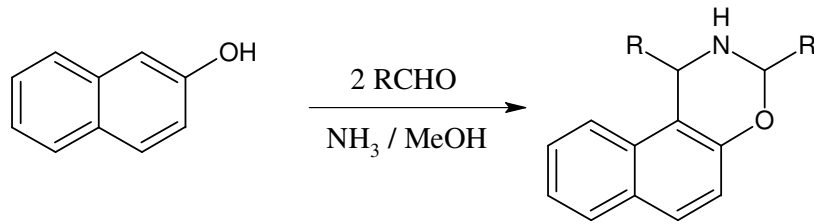
Ayrıca 1,3-O,N sistemlerinin halka-zincir tautomerik özellik göstermesi kiral aminlerin sentezlerinde kullanılması sağlanmıştır (Cardellicchio, 1998; Liu, 2001).

Fülop ve grubu pek çok çalışmalarında çeşitli substitue naftoksazin türevleri sentezleyerek, bileşiklerin halka-zincir tautomerisini incelemişlerdir (Szatmari,2003).



(Şekil 5.3)

Gerek sağlık ve gerekse endüstriyel açıdan önemli olan bu bileşik sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla literatür araştırmasını takiben 1 mol 2-naftol ile 2 mol 2-furan, 3-furan, 3-tiyofen, 4-piridin ve 2-naftalenkarbaldehitler %25' lik kuru metanollü amaonyaklı ortamda reaksiyona sokularak, kondenzasyon gerçekleştirilmiştir (Fülop,2003).



(Şekil 5.4)

Betti' nin klasik yöntemi ile gerçekleştirilen bu Mannich tipi aminoalkilasyon reaksiyonu sonucu Bileşik 1,2,3,4 ve 5 sentezlenmiştir.

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

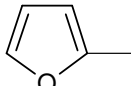
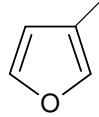
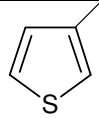
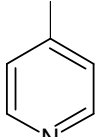
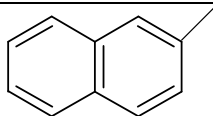
Gerçekleştirilen halka kapanması sonucu biyolojik aktivite gösterebilecek 5 yeni bileşik sentezlenmiştir.

3-metil-, 5-metiltiyofen-2-karbaldehid, 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehid ve naftalen-1-karbaldehit ile yapılan denemeler başarısızlıkla sonuçlanmıştır. 1-naftol ile yapılan reaksiyonlarda çok sayıda ürün karışımı oluşmuştur, saflaştırılamamıştır.

Sentezlenen her yeni bileşik, çeşitli çözücü karışımları denendikten sonra bulunan uygun çözücü karışımlarından kolon kromatografisi uygulanarak ya da kristallendirme yapılarak izole edilmiştir.

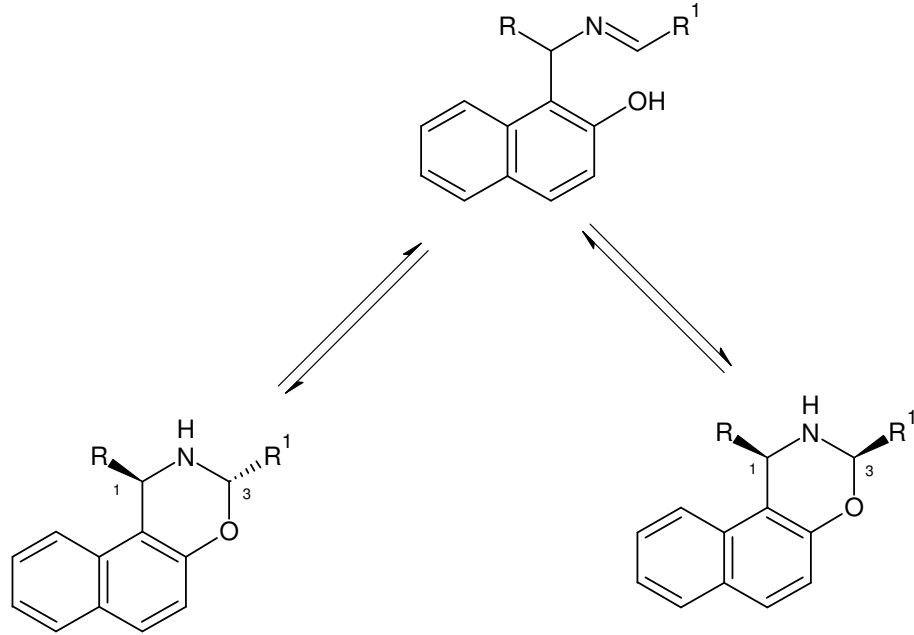
Her seferinde R_f değeri yüksek olan ürün, naftoksazin ilk fraksiyon olarak ayrılmış ve daha sonra aldehid ve 2-naftol alınmıştır.

Çizelge 5.1 Betti' nin klasik metoduyla elde edilen bileşikler

Bileşik No	R
1	
2	
3	
4	
5	

Analitik saflıkta elde edilen bileşiklerin FTIR spektrumları incelendiğinde (sayfa 42, 48, 54, 60, 64) başlangıç maddeleri olan aldehidlerin karakteristik C=O bantlarının kaybolup 3315 – 3340 cm⁻¹ civarında –NH sekonder amin pikinin gözlenmesi kondenzasyonun gerçekleştiğini göstermektedir.

Ürünlerin yapılarına kesinlik kazandırmak için bileşiklerin proton nükleer magnetik rezonans spektrumları kloroform-d' de çözülerek TMS standartına göre alınmıştır.



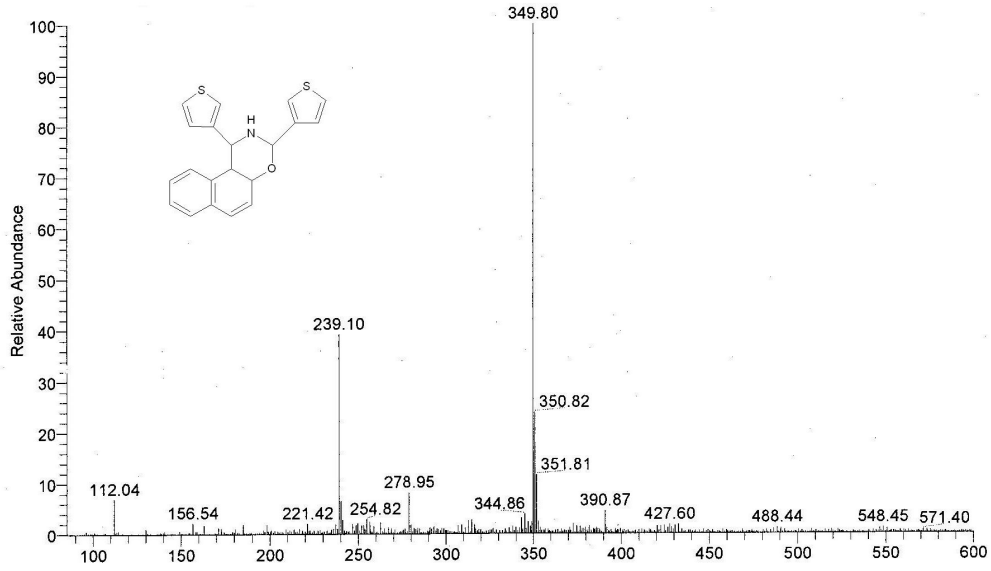
(Şekil 5.5)

Tüm bileşiklerin ^1H NMR analizleri ele alındığında (sayfa 43, 49, 55, 61, 65) 5.60 ppm civarında N-CH-AR(1) ve 6.3 ppm civarlarında O-CH-(Ar)-N(3) gözlenen pikler oksazin halkasının varlığını kanıtlamaktadır. 6.8-7.9 ppm arasında görülen multipler pikler bileşiklerin aromatik kısmını göstermektedir.

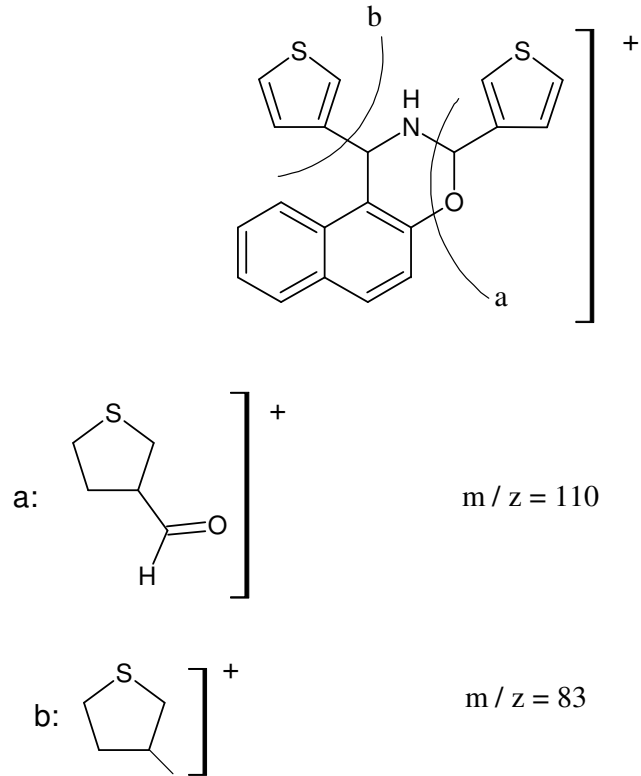
Ancak nükleer magnetik rezonans spektrumlarında kloroform-d' den kaynaklandığı sanılan kirlilikler yer almaktadır.

Bu bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde (sayfa 44, 50, 56, 66) CH_2 , CH ve kuaterner karbon atomlarının beklenen yerlerde pikler verdiği görülmüştür.

Bütün bu spektroskopik çalışmalara ilaveten yapılan kütle spektral analizleri ele alındığında, bileşiklerin elektron çarpması sonucu oluşan moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranlarında yer alan bileşiklerin molekül ağırlıkları net olarak gözlenmektedir. Aşağıda örnek olarak Bileşik 3' ün kütle bölünmeleri gösterilmektedir:

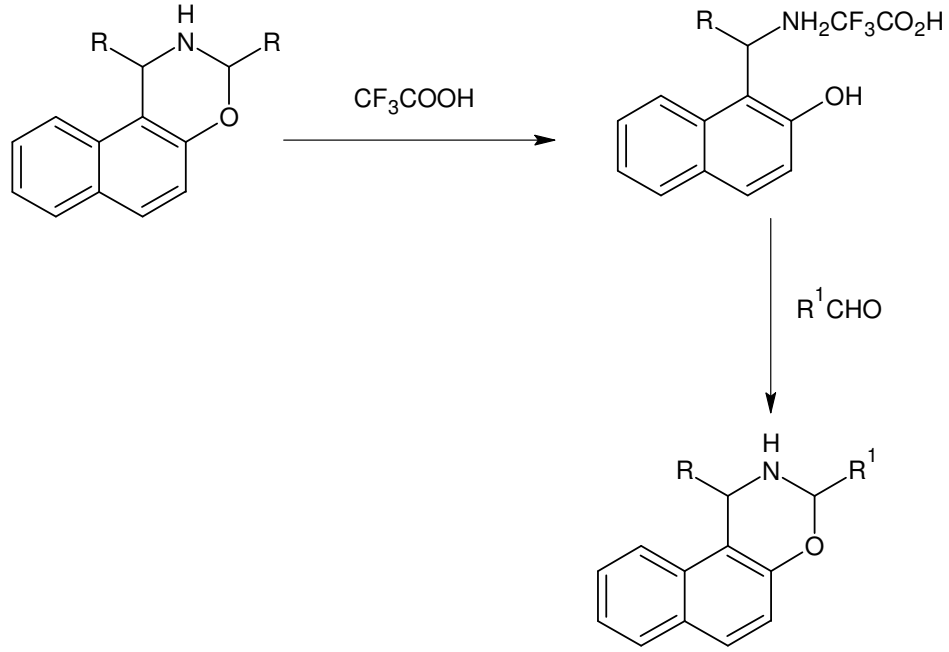


Şekil 5.6 Bileşik 3' ün kütle spektrumu



(Şekil 5.7)

Sonuç olarak, tüm reaksiyonlardan elde edilen bileşiklerin spektroskopik verileri toplu halde değerlendirildiğinde halka kapanması reaksiyonlarının gerçekleştiği ve kromatografik çalışmalar sonucu saf olarak izole edilebildikleri ispatlanmıştır. Çalışmanın 2. aşaması olarak düşünülen, sentezlenen naft-1,3-oksazin bileşiklerinden asit hidrolizi ile aminonaftol elde edilmesi düşünülmüştür.



(Şekil 5.8)

Değişik substituentli naftoksazin bileşiklerinin eldesi amaçlanmış ama özellikle heterohalkalı aldehidler ile yapılan asit hidroliz işleminde başarıya ulaşılamamıştır. Daha sonraki çalışmalarda tekrar değişik yöntemler ile denemeye çalışılacaktır.

KAYNAKLAR

Adib M., Sheibani E., Mostofi M., Ghanbary K., Bijanzadeh H.R., (2006), "Efficient highly diastereoselective synthesis of 1,8a-dihydro-7*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazines", *Tetrahedron*.

Agirbas H., Sagdinc S., Kandemirli F., Ozturk D., (2006), "Synthesis, IR spectral studies and quantum-chemical calculations on 1,2-dihydronaphto[1,2-*e*]oxazine-3-thiones and 3,4-dihydrobenzo[*e*][1,3]oxazine-2-thione", *Journal of Molecular Structure*.

Balcı, M., (2000), Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, ODTÜ yayınları, Ankara.

Berthet J., Delbaere S., Carvalho L.M., Vermeersch G., Coelho P.J., (2006), "Unprecedented coexistence of a spirooxazine and its four transoid photomerocyanines", *Tetrahedron*, 47:4903-4905.

Cardellicchio C., Ciccarella G., Naso F., Schingaro E., Scordari F., (1998), "The Betti Base: Absolute Configuration and Routes to a Family of Related Chiral Nonracemic Bases", *Tetrahedron Asymmetry*, 9:3667-3675.

Cimarelli C., Mazzanti A., Palmieri G., Volpini E., (2001), "Solvent Free Asymmetric Aminoalkylation of Electron-Rich Aromatic Compounds: Stereoselective Synthesis of Aminoalkylnaphthols by Crystallization-Induced Asymmetric Transformation", *J.Org.Chem.*, 66:4759-4765.

Eckstein Z., Urbanski T., (1978), *Advanced in Heterocyclic Chemistry*, vol.23, Academic Pres.

Fülop F., Lazar L., Bernath G., Sillanpaa R., Pihlaja K., (1993), "Substituent Effects on the Ring-Chain Tautomerism of 1,3-Oxazines", *Tetrahedron*, 49:2115-2122.

Heydenreich M., Koch A., Klod S., Szatmari I., Fülop F., Kleinpeter E., (2006), "Synthesis and conformational analysis of naphth[1',2':5,6][1,3]oxazino[3,2-*c*][1,3]benzoxazine and naphth[1',2':5,6][1,3]oxazino[3,4-*c*][1,3]benzoxazine derivatives" *Tetrahedron*, 62:11081-11089.

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

Kiskan B., Yağcı Y., (2005), "Synthesis and characterization of naphthoxazine functional poly(ε-caprolactone)", *Polymer*, 46:11690-11697.

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

Liu D.X., Zhang L-C., Wang Q., Da C-S., Xin Z-Q., Wang R., Choi M.C.K., Chan A.S.C., (2001), "The Application of Chiral Aminonaphthols in the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aryl Aldehydes", *American Chemical Society Organic Letters*, 17:2733-2735.

Meng X., Zhu W., Guo Z., Wang J., Tian H., (2006), "Highly Stable and Fluorescent Switching Spirooxazines", *Tetrahedron*, 62:9840-9845.

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

Poel H.V.D., Guillaumet G., Viaud-Massuard M.C., (2001), "Synthesis of 6,7,8,9-tetrahydropyrido[2,3-b]indolizine and 3,4-dihydro-2*H*-pyrido[2',3':4,5]pyrrolo[2,1-b][1,3]oxazine derivatives as new melatonin receptor ligands", *Tetrahedron*, 43:1205-1208.

Szatmari I., Lazar L., Fülöp F., (2006), "Microwave-assisted, solvent-free synthesis of 1-(α - or β -hydroxynaphthyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines by the Mannich reaction", *Tetrahedron*, 47:3881-3883.

Szatmari I., Martinek T.A., Lazar L., Fülöp F., (2003), "Substituent effects in the ring-chain tautomerism of 1,3-diaryl-2,3-dihydro-1*H*-naphth[1,2-e][1,3]oxazines", *Tetrahedron*, 59:2877-2884.

Szatmari I., Martinek T.A., Lazar L., Koch A., Kleinpeter E., Neuvonen K., Fülöp F., (2004), "Stereoelectronic Effects in Ring-Chain Tautomerism of 1,3-Diarylnaphth[1,2-e][1,3]oxazines and 3-Alkyl-1-arylnaphth[1,2-e][1,3]oxazines", *J.Org.Chem.*, 69:3645-3653.

Yıldırım A., Kiskan B., Demirel A.L., Yağcı Y., (2006), "Synthesis, characterization and properties of naphthoxazine-functional poly(propyleneoxide)s", *European Polymer Journal*, 42:3006-3014.

Zhang P., Terefenko E.A. Fensome A., Wrobel J., Winneker R., Zhang Z., (2003), "Novel 6-Aryl-1,4-dihydrobenzo[d][1,3]oxazine-2-thiones as Potent, Selective, and Orally Active Nonsteroidal Progesterone Receptor Agonists", *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 13:1313-1316.

Zhao S-H., Berger J., Clark R.D., Sethofer S.G., Krauss N.E., Brothers J.M., Martin R.S., Misner D.L., Schwab D., Alexandrova L., (2007), "3,4-Dihydro-2*H*-benzo[1,4]oxazine derivatives as 5-HT₆ Receptor Antagonists", *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 17:3504-3507.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum Tarihi	23.10.1983	
Doğum Yeri	Fatih / İstanbul	
Lise	1998-2001	Fahrettin Kerim Gökay Anadolu Lisesi
Lisans	2001-2005	Dicle Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü
Yüksek Lisans	2005-2008	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı