



SYNTHESIS OF 1,3-DISUBSTITUED-2,3-DIHYDRO-1H-NAFT[1,3] OXAZINE COMPOUNDS

S. Arda ÖZTÜRKCAN, Zuhal TURGUT*

Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Esenler-İSTANBUL

Received/Geliş: 15.12.2008 Revised/Düzelme: 14.04.2009 Accepted/Kabul: 08.07.2009

ABSTRACT

In this study, Betti's classical procedur[1], a Mannich-type aminoalkylation reaction of 2- naphtol with furan-2-, furan-3-, thiphen-3-, pyridine-4- and naptalene-2-carbaldehydes was applied in the presence of ammonia. 1,3-disubstitued-2,3-dihydro-1H- naphtoxazines were synthesized. The structures of the obtained new compounds have been clarified by spectroscopic methods (FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR and MS) and confirmed with elemental analysis results.

Keywords: Heterocyclic compounds, 1,3-Oxazine compounds, ring closure.

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

ÖZET

Bu çalışmada Betti'nin klasik metodu uygulanarak[1], 2-naftolün susuz metanol amonyaklı ortamda furan-2-, furan-3-, tiyofen-3-, piridin-4- ve naftalen-2-karbaldehidleri ile Mannich tip aminoalkilasyonu gerçekleştirildi. 1,3-disubstitüe-2,3-dihidro-1H-naftoksazinler sentezlendi. Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları FTIR, ¹HNMR, ¹³CNMR ve kütle spektroskopik yöntemlerinden yararlanarak aydınlatıldı ve elementel analiz sonuçlarıyla kesinlik kazandırıldı.

Anahtar Sözcükler: Heterohalkalı bileşikler, 1,3-Oksazin bileşikleri, halka kapanması.

1. GİRİŞ

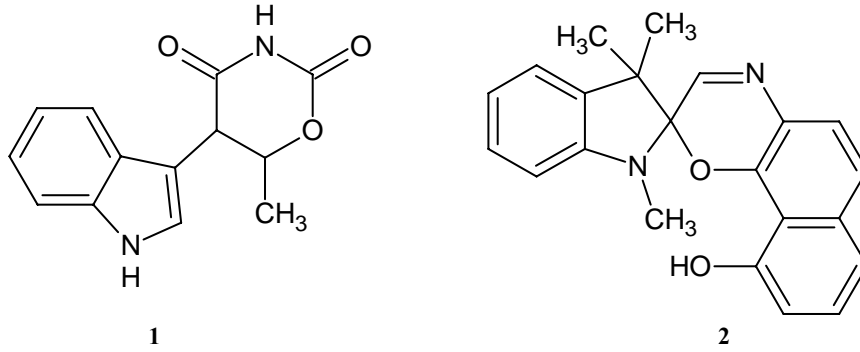
Sentetik organik ve ilaç kimyasında heterohalkalı bileşiklerin sentezleri, sentez yöntemlerinin geliştirilmeleri ve biyoaktif özelliklerinin incelenmeleri hemen her zaman güncelliğini korumuştur. Çeşitli substitue 1,3-oksazin bileşiklerinin antibiyotik, antitümör, antidepresan, ağrıkesici, iltihaplanma ve mantar önleyici özellikleri saptanmıştır.

Birçok yayına konu ve patent olan oksazin bileşiklerinden, boya üretiminde, böcek ilaçları, antikorozyon kimyasalları, boyar maddelerin belirli aşamalarının sentezinde faydalanılmıştır[2,3].

1,3-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.[4-8].

*Corresponding Author/Sorumlu Yazar: e-mail/e-ileti: zturgut61@yahoo.com, tel: (212) 383 42 12

Ayrıca ilaç kimyasında antibiyotik olarak sentezlenen İndolmisin (1) bileşiğinde 1,3-oksazin halkasının bulunması da bu bileşik sınıfına başka bir ilgi sebebi olmuştur[9].



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[10].

Spirooksazin türevi bileşiklerin fotokimyasal reaksiyonların temelini aydınlatılmasında ve optiksel hafızalardaki potansiyel uygulamalarından dolayı iyi tanınmış bileşikler olmuşlardır. Naftalimid halkası içeren yeni fotokromik spirooksazinler (2) sentezlenmiştir[11-12].

Bir çeşit hücre dışı gen düzenleyicisi olan Progesteron reseptörü için 6-aril-1,4-dihidrobenzo[d][1,3]oksazin-2-tiyon bileşiğinin sentezi önerilmiştir[13].

Bu çalışmanın amacı biyolojik aktif özellik gösterebilme potansiyeline sahip yeni heterohalkalı 1,3-oksazin bileşiklerinin sentezlenmesidir. Yapılan kaynak araştırmaları sonucu hetaril-substitue naft[1,3]oksazin sentezlerine az rastlanılmıştır. Bu nedenle 2-naftolün, amonyaklı metanollü ortamda, furan-2-, furan-3-, tiyofen-3-, piridin-4-karbaldehid gibi heterohalkalı aldehidler ile halka kapanması reaksiyonu gerçekleştirildi.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Cihazlar

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

Kolon kromatografisinde “Merck Silikajel 60 (70-230 mesh)” TLC’ de fluoresans 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 alınmıştır.

Nükleer Manyetik Rezonans spektrumları (^1H ve ^{13}C NMR) “Inova-500 Mhz” cihazı ile kloroform-d (CDCl_3)’ de alınmıştır.

Kütle Spektrumları (MS) “Finnigan Trace DSQ” cihazı ile alınmıştır.

Sentezlenen maddelerin elementel analizleri “Flash Ea 1112 Series” cihazı ile yapılmıştır.

2.2. Genel İşlem

Naftil ve hetaril- aldehydler, 2-naftolün susuz metanolik amonyaklı ortamda, Mannich tip aminoalkilasyonu gerçekleştirilerek, 1,3-disubstitüe-2,3-dihidro-1H-naftoksazinler oluşturulmuştur[1,5]. Oda sıcaklığında gerçekleştirilen bu halka kapanması reaksiyonu sonucu Bileşik 3a, 3b, 3c, 3d ve 3e sentezlendi.

Başlangıç maddeleri olarak kullanılan aldehydler sıvı ise yeniden destillenerek, katı ise tekrar kristallendirilerek ve kurutularak kullanılmıştır. Çözücü olarak kullanılan metanol kurutularak, %25 lik amonyaklı metanol çözeltisi hazırlandı [14,15].

2.3. 1,3-disubstitüe-2,3-dihidro-1H-naftoksazin bileşiklerinin sentezlenmesi için genel yöntem:

2-naftol (3 mmol) 100 ml' lik erlende susuz metanolde (1,5 ml) çözülerek üzerine hetero aldehit (6 mmol) ilave edildi. Daha sonra %25 metanol 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 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.

1,3-Di(2-furil)-2,3-dihidro-1H-naft[1,2-e][1,3]oksazin (3a):

Krem renkli kristaller, en. = 103,4-104,5 °C; 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) 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; ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_3$) GS-MS (EI, 70 eV) m/z : 317 (M^+ , 100).

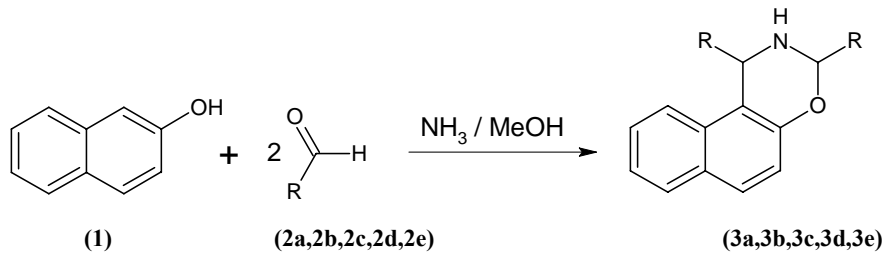
1,3-Di(3-furil)-2,3-dihidro-1H-naft[1,2-e][1,3]oksazin (3b):

Krem renkli kristaller, en. 128,2-129,8 °C; 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; ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_3$), GS-MS (EI, 70 eV) m/z : 317 (M^+ , 100).

1,3-Di(3-tiyofenil)-2,3-dihidro-1H-naft[1,2-e][1,3]oksazin (3c):

Krem renkli kristaller, en. 132,0-134,0 °C; 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; ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NS}_2\text{O}$), GS-MS (EI, 70 eV) m/z : 349 (M^+ , 100).

Çizelge 1. 1,3-Oksazin Bileşiklerinin Sentezi



No	(2) Aldehit	(1) 2 – Naftol	Reaksiyon Süresi	(3) Reaksiyon Ürünleri	Verim (%)
1	 (2a)		2 gün	 (3a)	61
2	 (2b)		2 gün	 (3b)	59
3	 (2c)		2 gün	 (3c)	57
4	 (2d)		2 gün	 (3d)	49
5	 (2e)		2 gün	 (3e)	74

1,3-Di(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-naft[1,2-e][1,3]oksazin (3d):

Sarı-yeşil renkli kristaller, en. 184,7-186,3 °C; IR (KBr) : $\nu = 3324$ (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} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 5.6$ (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

1,3-Di(2-naftanil)-2,3-dihidro-1H-naft[1,2-e][1,3]oksazin (3e):

Krem renkli kristaller, en. 134,2-137,1 °C; IR (KBr) : $\nu = 3275$ (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) cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : $\delta = 6.24$ (s, 1H, NCH(Ar)), 6.25 (s, 1H, O-CH(Ar)), 7.15-8.75 (m, 20H, aromatik) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : $\delta = 50.86, 92.87, 109.55, 114.62, 119.44, 124.69, 125.52, 126.03, 126.10, 126.31, 127.37, 127.62, 127.72, 128.25, 128.49, 128.75, 129.14, 129.56, 129.64, 130.92, 133.10, 133.21, 133.48, 133.74, 134.61, 134.97, 139.27$; ($\text{C}_{32}\text{H}_{23}\text{NO}$),GS- MS (EI, 70 eV) m/z : 437 (M^+ , 2).

3. TARTIŞMA VE SONUÇ

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.

Betti'nin klasik yöntemi ile gerçekleştirilen Mannich tipi aminoalkilasyon reaksiyonu sonucu sentezlenen her yeni bileşik, kolon kromatografisi uygulanarak ya da kristallendirme yapılarak izole edilmiştir.

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

Analitik saflıkta elde edilen bileşiklerin FTIR spektrumları incelendiğinde başlangıç maddeleri olan aldehidlerin karakteristik C=O bantlarının kaybolup 3315 – 3340 cm^{-1} civarında –NH sekonder amin bandının gözlenmesi kondenzasyonun gerçekleştiğini göstermektedir.

Tüm bileşiklerin $^1\text{H NMR}$ analizleri ele alındığında 5.60 ppm (N-CH-O) ve 6.3 ppm (N-CH- Ar) civarlarında gözlenen pikler oksazin halkasının varlığını kanıtlamaktadır. Aynı şekilde 6.8-7.9 ppm arasında görülen multipllet pikler bileşiklerin aromatik kısmını ve 2.5-3.00 ppm arasında gözlenen singlet pik NH protonunu göstermektedir.

Teşekkür

Bu çalışma YTÜ tarafından BAPK 26-01-02-02 numaralı proje ile desteklenmiştir.

REFENCES / KAYNAKLAR

- [1] Betti, M.; "β-Naphtholphenylaminomethane", *Org. Synth. Coll. Vol.*, 1,381-383, 1941.
- [2] Adib, M.; Sheibani, E.; Mostofi, M.; Ghanbary, K.; Bijanzadeh, H. R.; "Efficient highly diastereoselective synthesis of 1,8a-dihydro-7H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazines", *Tetrahedron*, 62, 3435-3438, 2006.
- [3] Kurz, T.; "Synthesis of Novel Pyrido[2,3-e][1,3]oxazines", *Tetrahedron*, 61, 3091-3096, 2005.

- [4] Cimarelli, C.; Mazzanti, A.; Palmieri, G.; Volpini, E.; "Solvent-free asymmetric aminoalkylation of electron-rich aromatic compounds: stereoselective synthesis of aminoalkyl naphthols by crystallization-induced asymmetric transformation", *J. Org. Chem.*, 66, 4759-4765, 2001.
- [5] Szatmari, I.; Martinek, T.A.; Lazar L.; Fülöp, F.; "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, 2003.
- [6] Szatmari I., Lazar L., Fülöp F.; "Microwave-assisted, solvent-free synthesis of 1-(α - or β -hydroxynaphthyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines by the Mannich reaction", *Tetrahedron Letters*, 47, 3881-3883, 2006.
- [7] Szatmari, I.; Martinek, T.A.; Lazar L.; Fülöp, F.; "Synthesis of 2,4-Diaryl-3,4-dihydro-2*H*-naphth[2,1-*e*][1,3]oxazines and study of the effects of the substituents on Their ring-chain tautomerism", *Eur. J. Org. Chem.*, 2231-2238, 2004.
- [8] Heydenreich, M., Koch, A., Klod S., Szatmari, I., Fülöp, F., Kleinpeter E.; "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, 2006.
- [9] Sainsbury, M.; "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds Vol. IV. Heterocyclic Compounds. Part H", 2nd Ed. S. Coffey, Elsevier Scientific Public Comp. The Netherlands, 1978.
- [10] Poel H.V.D., Guillaumet G., Viaud-Massuard M.C.; "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 Letters*, 43, 1205-1208, 2002.
- [11] Meng X., Zhu W., Guo Z., Wang J., Tian H.; "Highly Stable and Fluorescent Switching Spirooxazines", *Tetrahedron*, 62, 9840-9845, 2006.
- [12] Yıldırım A., Kiskan B., Demirel A.L., Yağcı Y.; "Synthesis, characterization and properties of naphthoxazine-functional poly(propyleneoxide)s", *European Polymer Journal*, 42, 3006-3014, 2006.
- [13] Zhang P., Terefenko E.A., Fensome A., Wrobel J., Winneker R., Zhang Z.; "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, 313-316, 2003.
- [14] Öcal N., Aydoğan F.; "Organik Laboratuvar Teknikleri", YÜ Basım -Yayın Merkezi, İstanbul, 2004.
- [15] Furniss B. S., Hannaford A.J., Rogers V., Smith P.W. G. and Tatchell A.R.; "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 4th ed., Longman, London, 1978.