



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**POTANSİYEL BİYOAKTİF POLİSÜBSTİTÜE NAFTALİN
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Barış UZUNCAN

Danışman: Doç. Dr. Kıymet BERKİL AKAR

TOKAT- 2025

ETİK SÖZLEŞME

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Doç. Dr. Kıymet BERKİL AKAR danışmanlığında hazırlamış olduğum “Potansiyel Biyoaktif Polisüstitüe Naftalin Türevlerinin Sentezi” adlı Yüksek Lisans tezinin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

15/08/2025

Barış UZUNCAN

JÜRİ KABUL VE ONAY

Barış UZUNCAN tarafından hazırlanan “**Potansiyel Biyoaktif Polisüstitüe Naftalin Türevlerinin Sentezi**” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 15/08/2025 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliği ile Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Biyomühendislik Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)

İmzası

Üye (Başkan) : Prof. Dr. Bilge Hilal ÇADIRCI

.....

Üye : Prof. Dr. Hayreddin GEZEĞEN

.....

Üye : Doç. Dr. Kıymet BERKİL AKAR

.....

ONAY

...../...../.....

Doç. Dr. Ercan ÇAÇAN
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım süresince değerli bilgilerini ve tecrübelerini benden esirgemeyen, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemini asla unutmayacağım saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Kıymet BERKİL AKAR' a,

NMR çalışmalarındaki katkılarından dolayı sayın Özlem Polat'a,

Her türlü desteğini benden esirgemeyen dayım Erkan Uzuncan'a,

Öğrenimim boyunca tüm zorluklarda arkamda olan, hayatımın her aşamasında desteklerini bir an olsun eksik etmeyen canım annem Fatma Uzunacı ve babam Salih Uzuncan'a,

Sonsuz Teşekkürler...

Barış UZUNCAN

ÖZET

POTANSİYEL BİYOAKTİF POLİSÜBTİTÜE NAFTALİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Uzuncan, Barış
Yüksek Lisans, Biyomühendislik Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kıymet Berkil Akar
Ağustos 2025, x + 56 sayfa

Naftoller, karbon atomlarından birinde hidroksil grubunun bağlı olduğu elektronca zengin naftalin türevleridir. α - ve β -naftol iki yapısal izomerdir ve karmaşık organik moleküllerin sentezi için çok önemli başlangıç maddeleridir. Naftoller alkilasyon, arilasyon, siklizasyon, aminasyon, halojenasyon vb. gibi tepkimelerle kolaylıkla pek çok yeni bileşiğe dönüştürülebilir.

Bu çalışmadaki amaç potansiyel biyoaktif naftol türevlerinin sentezi ve reaktivitesi yüksek bromonaftollerin eldesi amaçlamaktadır. Bunun için ilk basamakta naftol bileşiğinin hem nitrolu hemde bromlu türevlerinin sentezi basit nitrolama ve bromlama ajanları ile reaksiyonlarında yüksek saflıkta **3, 4, 5, 6, 7, 8, 9** ve **10** bileşikleri elde edilmiştir. İkinci basamakta elde edilen bromonaftol bileşiklerinden yola çıkarak klasik nitrolama ajanları ile nitro grubunun brom atomuyla aynı halkaya takılmasını amaçlanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda nitro grubunun brom atomları ile yer değiştirdiği ürünler veya yükseltgenme ürünleri elde edilmiştir. Bu reaksiyonlar neticesinde **8, 10** ve **11** bileşikleri elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Naftol, Bromlama, Nitrolama, Elektrofilik Aromatik Yerdeğiştirme

ABSTRACT

SYNTHESIS OF POTENTIAL BIOACTIVE POLYSUBSTITUTED NAPHTHALENE DERIVATIVES

Uzunçan, Barış

Master's Thesis, Division of Bioengineering

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Kıymet Berkil Akar

Agust 2025, x + 56 pages

Naphthols are electron-rich naphthalene derivatives with a hydroxyl group attached to one of the carbon atoms. α - and β -naphthol are two structural isomers and are very important starting materials for the synthesis of complex organic molecules. Naphthols can be easily converted into many new compounds through reactions such as alkylation, arylation, cyclization, amination, halogenation, etc. The aim of this study is to synthesize potentially bioactive naphthol derivatives and to obtain highly reactive bromonaphthols. For this purpose, the first step involved the synthesis of both nitrous and brominated derivatives of naphthol and their reactions with simple nitrating and brominating agents, yielding compounds **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9**, and **10** in good purity. In the second step, we used the bromonaphthol compounds obtained to attach the nitro group to the same ring as the bromine atom using conventional nitrating agents. As a result of these studies, nitronaphthols, in which the nitro group was replaced by bromine atoms, or oxidation products were obtained. Compounds **8**, **10**, and **11** were obtained as a result of these reactions.

Keywords: Naphthol, Bromination, Nitration, Electrophilic Aromatic Substitution

İÇİNDEKİLER

ETİK SÖZLEŞME	i
JÜRİ KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
SİMGE VE KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR ÖZETLERİ	7
2.1. α - ve β -Naftollerin Bromlanması	7
2.2. α - ve β -Naftollerin Nitrolanması	10
2.3. Bromonaftollerin Nitrolanması.....	12
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	14
3.1. Genel Bilgiler.....	14
3.2. Sentez	14
3.2.1. α -Naftol (1) ve β -naftol'ün (2) bromlanması.....	14
3.2.2. α - ve β -Naftol'ün nitrolanması	17
3.2.3. Bromonaftollerin nitrolanması	20
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	23
4.1. Mono- ve Dibromonaftollerin Sentezi	23
4.2. Mono- ve Dinitronaftollerin Sentezi	24
4.2.1. 2,4-Dinitronaftalin-1-ol'ün (8) sentezi	24
4.2.2. 1-Nitronaftalin-2-ol'ün (9) sentezi	25
4.2.3. 1,6-Dinitronaftalin-2-ol'ün (10) sentezi	26
4.3. Bromonitronaftollerin Sentez Çalışmaları.....	27
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	31
KAYNAKLAR	33
EKLER	37
Sentezlenen bileşiklerin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları.	37
ÖZGEÇMİŞ	57

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. 1. α - ve β -naftol bileşiklerinin kimyasal yapısı	1
Şekil 1. 2. Naftol türevi doğal bileşiklere örnekler.	2
Şekil 1. 3. Naftol türevi sentetik bileşiklere örnekler.	2
Şekil 1. 4. Sentezlerinde naftollerin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı önemli kimyasallara örnekler.	3
Şekil 1. 5. Nitrofenollerin öncü olarak kullanıldığı zirai kimyasallara örnekler.	5
Şekil 1. 6. Halonitroarenlerin nükleofillerle reaksiyonları için mekanizma.	6
Şekil 2. 1. 1,6-Dibromnaftalin-2-ol'ün Koelsch tarafından gerçekleştirilen sentezi.	7
Şekil 2. 2. 4-Bromonaftalin-1-ol ve 1-bromonaftalin-2-ol'ün Vyas ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen sentezleri.	7
Şekil 2. 3. 1-Bromnaftalin-2-ol'ün Göksu ve grubu tarafından gerçekleştirilen sentezi.	8
Şekil 2. 4. 1-Bromnaftalin-2-ol'ün başlangıç maddesi olarak kullanıldığı antibakteriyel bileşiklerin sentezi.	8
Şekil 2. 5. 1-Bromonaftalin-2-ol bileşiğinin Raju ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen sentezi.	9
Şekil 2. 6. 4-Bromonaftalin-1-ol ve 1-bromonaftalin-2-ol'ün Chattise ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen sentezleri.	9
Şekil 2. 7. Satkar ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen β -naftolün bromlanması.	10
Şekil 2. 8. Bromonaftollerin PEG 400 destekli sentez yöntemi.	10
Şekil 2. 9. 1-Nitronaftalin-2-ol'ün Baghernejad ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen sentezi.	11
Şekil 2. 10. 2-Nitronaftalin-1-ol sentezi.	11
Şekil 2. 11. 2-Nitronaftalin-1-ol ve β -naftol'ün nitrolanmasıyla 1-nitronaftalin-2-ol'ün Sathunuru ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen sentezleri.	11
Şekil 2. 12. 1-Nitronaftalin-2-ol'ün Ray tarafından gerçekleştirilen sentezi.	12
Şekil 2. 13. 1-Nitronaftalin-2-ol'ün Patel tarafından gerçekleştirilen sentezi.	12
Şekil 2. 14. 4-Bromo-2-nitronaftalin-1-ol'ün sentezi.	12

Şekil 2. 15. 6-Bromo-1-nitronaftalin-2-ol'ün sentezi.	13
Şekil 4. 1. 2-Bromonaftalin-1-ol (3), 4-bromonaftalin-1-ol (4) ve 2,4-dibromonaftalin-1-ol'ün (4) sentezi	23
Şekil 4. 2. 1-Bromonaftalin-2-ol (6) ve sentezi 1,6-dibromonaftalin-2-ol'ün (7) sentezi	23
Şekil 4. 3. α -Naftol'ün (1) 1 eşdeğer mol nitrik asitle reaksiyonu.	24
Şekil 4. 4. α -Naftol'ün (1) seyreltik nitrik asitle reaksiyonu.	25
Şekil 4. 5. β -Naftol'ün (2) seyreltik nitrik asitle reaksiyonu.	25
Şekil 4. 6. β -Naftol'ün (2) derişik nitrik asitle reaksiyonu.	26
Şekil 4. 7. 4-Bromonaftalen-1-ol'ün (4) seyreltik nitrik asitle reaksiyonu.	27
Şekil 4. 8. 2,4-Dinitronaphthalen-1-ol'ün (8) sentezi	28
Şekil 4. 9. Nitrasyon sonucunda halojenin nitro grubu ile yer değiştirdiği çalışmalara rnekler.	28
Şekil 4. 10. 2,4-Dibromonaftalin-1-ol'ün (5) olası yerdeğiştirme rnleri	29
Şekil 4. 11. 2,4-dibromonaftalin-1-ol (5) Pb(OAc) ₄ ile yükseltgenmesi.	29
Şekil 4. 12. 1-Bromo-6-nitronaftalin-2-ol'n (10) sentezi	30
Şekil 4. 13. 6-Bromonaftalin-1,2-dion'un (11) sentezi	30
Şekil E 1. 2-Bromonaftalin-1-ol'n (3) ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).	39
Şekil E 2. 2-Bromonaftalin-1-ol'n (3) n ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).	40
Şekil E 3. 2-Bromonaftalin-1-ol'n (3) n IR spektrumu.	40
Şekil E 4. 4-Bromonaftalin-1-ol'n (4) ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).	41
Şekil E 5. 4-Bromonaftalin-1-ol'n (4) ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).	42
Şekil E 6. 2,4-Dibromonaftalin-1-ol'n (5) ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).	43
Şekil E 7. 2,4-Dibromonaftalin-1-ol'n (5) ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).	44
Şekil E 8. 2,4-Dibromonaftalin-1-ol'n (5) IR spektrumu.	44
Şekil E 9. 1-Bromonaftalin-2-ol'n (6) ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).	45
Şekil E 10. 1-Bromonaftalin-2-ol'n (6) ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).	46
Şekil E 11. 1-Bromonaftalin-2-ol'n (6) IR spektrumu.	46
Şekil E 12. 1,6-Dibromonaftalin-2-ol'n (7) ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).	47
Şekil E 13. 1,6-Dibromonaftalin-2-ol'n (7) ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).	48
Şekil E 14. 1,6-Dibromonaftalin-2-ol'n (7) IR spektrumu.	48

Şekil E 15. 2,4-Dinitronaftalin-1-ol'ün (8) ^1H NMR spektrumu.....	49
Şekil E 16. 2,4-Dinitronaftalin-1-ol'ün (8) ^{13}C NMR spektrumu.....	50
Şekil E 17. 2,4-Dinitronaftalin-1-ol'ün (8) IR spektrumu.....	50
Şekil E 18. 1-Nitronaftalin-2-ol'ün (9) ^1H NMR spektrumu.....	51
Şekil E 19. 1-Nitronaftalin-2-ol'ün (9) ^{13}C NMR spektrumu.....	52
Şekil E 20. 1-Nitronaftalin-2-ol'ün (9) IR spektrumu.....	52
Şekil E 21. 1,6-Dinitronaftalin-2-ol'ün (10) ^1H NMR spektrumu	53
Şekil E 22. 1,6-Dinitronaftalin-2-ol'ün (10) ^{13}C NMR spektrumu	54
Şekil E 23. 1,6-Dinitronaftalin-2-ol'ün (10) IR spektrumu.....	54
Şekil E 24. 6-Bromonaftalin-1,2-dion'un (11) ^1H NMR spektrumu.....	55
Şekil E 25. 6-Bromonaftalin-1,2-dion'un (11) ^{13}C NMR spektrumu	56
Şekil E 26. 6-Bromonaftalin-1,2-dion'un (11) IR spektrumu.	56

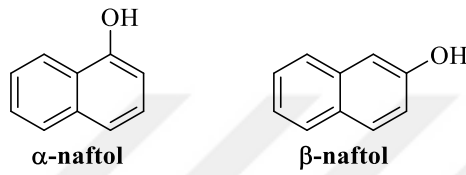
SİMGE VE KISALTMALAR

Simge	Açıklama
J	Etkileşme Sabiti
δ	Kimyasal Kayma

Kısaltmalar	Açıklamalar
mmol	Milimol
mg	Miligram
mL	Mililitre
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi (Thin Layer Chromatography)
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
ppm	Milyonda Bir Kısım (NMR Spektroskopisinde Kimyasal Kayma Birimi)
Hz	Hertz
MHz	Megahertz
s	Singlet
d	Dublet
t	Triplet
m	Multiplet
dd	Dubletin Dubleti
bs	Broad Singlet
NBS	N-Bromo süksinimit
IR	İnfrared
UV	Ultraviyole
R _f	İnce Tabaka Kromatografisinde Gecikme Faktörü (Retention Factor)
CAN	Seryum (IV) amonyum nitrat

1. GİRİŞ

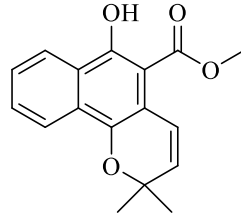
Naftoller, karbon atomlarından birinde hidroksil grubunun bağlı olduğu elektronca zengin naftalin türevleridir. α - ve β -naftol (Şekil 1.1) iki yapısal izomerdir ve bugüne kadar pek çok çalışmaya konu olmuşlardır. Naftoller ayrıca fenolün naftalin homologları olarak da düşünülebilirler ve moleküller arası etkileşimler açısından ilgi çekicidirler çünkü hidrofobik bir kısım, yani genişletilmiş π -elektron sistemine sahip bir çekirdek ve hidrofilik bir -OH grubu içerirler (Hazrah ve ark., 2022).



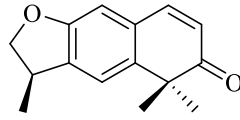
Şekil 1. 1. α - ve β -naftol bileşiklerinin kimyasal yapısı

Naftoller birçok doğal ve sentetik üründe yaygın olarak bulunurlar (Şekil 1.2 ve Şekil 1.3). Sübstitüe naftoller, hepatit inhibitörü, antiviral, antibakteriyel, anti-HIV, antikanser, antiinflamatuvar, sıtma önleyici özellikler gibi geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahiptir. Bu ürünlerdeki naftol kısmının varlığı, biyolojik uygulamalarında önemli bir rol oynar (Vargas ve ark., 2021).

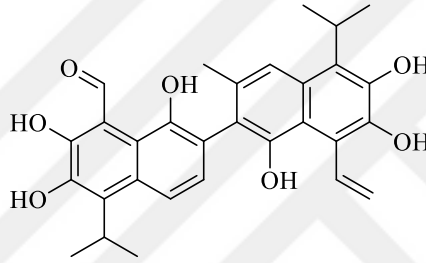
Örneğin Mollugin, geleneksel bitkisel ilaç olarak kullanılan *Rubia cordifolia* L.'nin kökünden elde edilen bir naftol türevidir. Mollugin'in antitümör özellik gösterdiği ve insan ağız kanseri hücrelerinde hücre büyümesini engelleyebildiği bildirilmiştir (Wang ve ark., 2017). Bazı pamuk türlerinin çoğunlukla tohumlarında ve kök kabuğunda bulunan Gossypol'ün anti-Hiv özellik gösterdiği bilinmektedir. Variablone ise porsuk ağacından izole edilen bir doğal bileşiktir (Şekil 1.2).



Mollugin

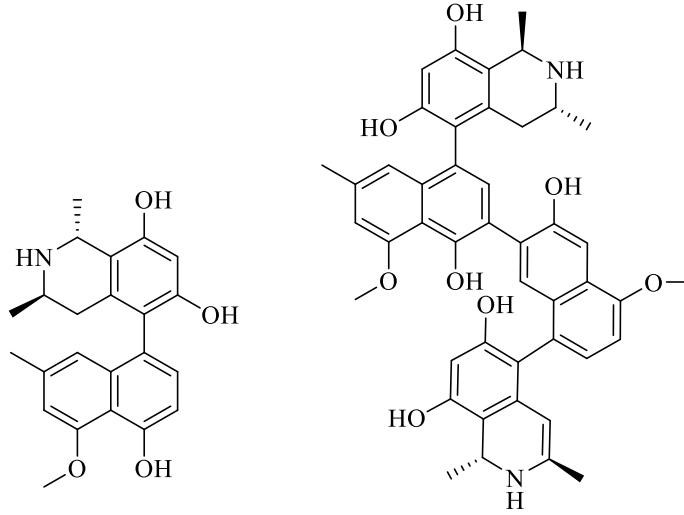


Variabilone



Gossypol

Şekil 1. 2. Naftol türevi doğal bileşiklere örnekler.

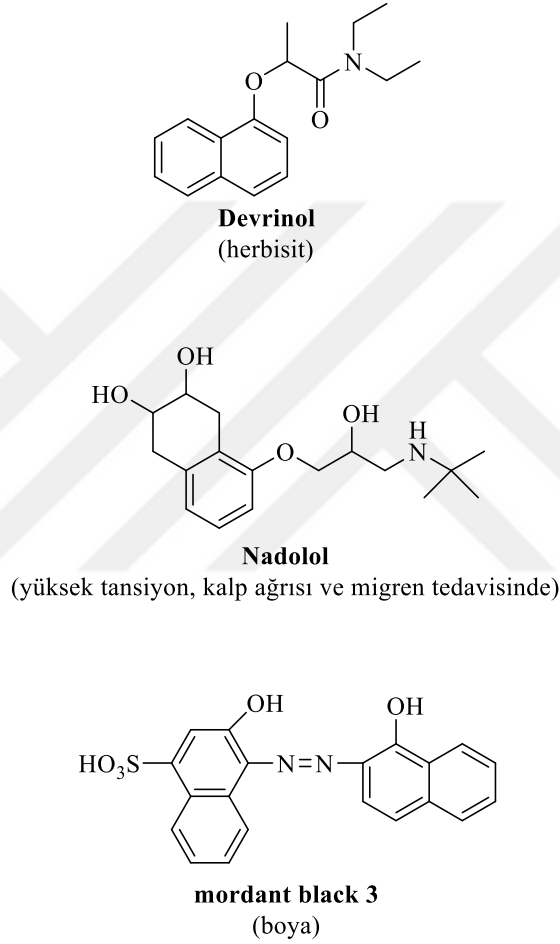


Korupensamine
(Sıtma Önleyici)

Michllamine
(Anti-HIV)

Şekil 1. 3. Naftol türevi sentetik bileşiklere örnekler.

Naftoller, karmaşık organik moleküllerin sentezi için çok önemli başlangıç maddeleridir. Naftoller alkilasyon, arilasyon, siklizasyon, aminasyon, halojenasyon vb. gibi tepkimelerle kolaylıkla pek çok yeni bileşiğe dönüştürülebilir. Böylece pek çok biyoaktif bileşiğin sentezi gerçekleştirilebilir (Jing ve ark., 2023). Naftoller özellikle önemli zirai kimyasalların, ilaçların ve boyaların sentezinde önemli rol oynarlar (Şekil 1.4) (Booth, 2000).



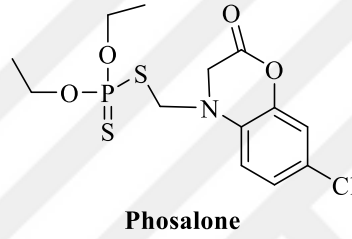
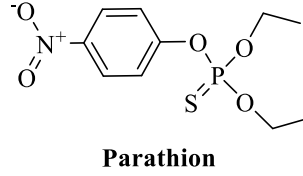
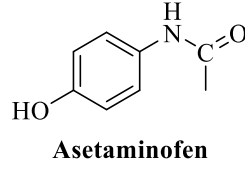
Şekil 1. 4. Sentezlerinde naftollerin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı önemli kimyasallara örnekler.

Süstitüe naftalinler özellikle ilaçlar, optik ve elektronik malzemeler alanında çok önemli bileşiklerdir. Ayrıca bu bileşikler çeşitli doğal ürünlerin sentezi için için yararlı birer başlangıç bileşikleridir (Kong ve ark., 2010; Prasad ve ark., 2007). Örneğin bromonaftalinler, fenoller, aminler, eterler, tiyoeterler, epoksitler ve organometalikler gibi süstitüe naftalinlerin hazırlanması için çok önemli anahtar bileşiklerdir.

Halojenli aromatik bileşikler, sentetik organik kimyada pek çok türevin öncüleri olarak kullanılan önemli bir organik ara madde sınıfıdır. Aynı zamanda bromoaromatik bileşikler güçlü, antitümör, antibakteriyel, antifungal, antineoplastik, antiviral, antioksidan maddeler olarak ve ayrıca ilaç ve tarım kimyasallarının üretiminde endüstriyel ara maddeler olarak kullanılabilirler. Çeşitli koşullar altında çeşitli bromlama maddeleri kullanılarak aromatik bileşiklerin brominasyonu için çeşitli yöntemler geliştirilmiş ve raporlanmıştır (Chhattise ve ark., 2007).

Aromatik nitro bileşikleri, sentetik organik kimyada çok yönlü yapı taşlarıdır. Nitro grubu, kolay elde edilebilirliği ve diğer çeşitli fonksiyonel gruplara dönüştürülebilirliği nedeniyle organik sentezde vazgeçilmez bir öneme sahiptir. Bu nedenle, aromatik nitro bileşiklerinin sentezi için etkili ve pratik yöntemlerin geliştirilmesine büyük önem verilmektedir (Qian ve ark., 2021; Yan ve ark., 2013)

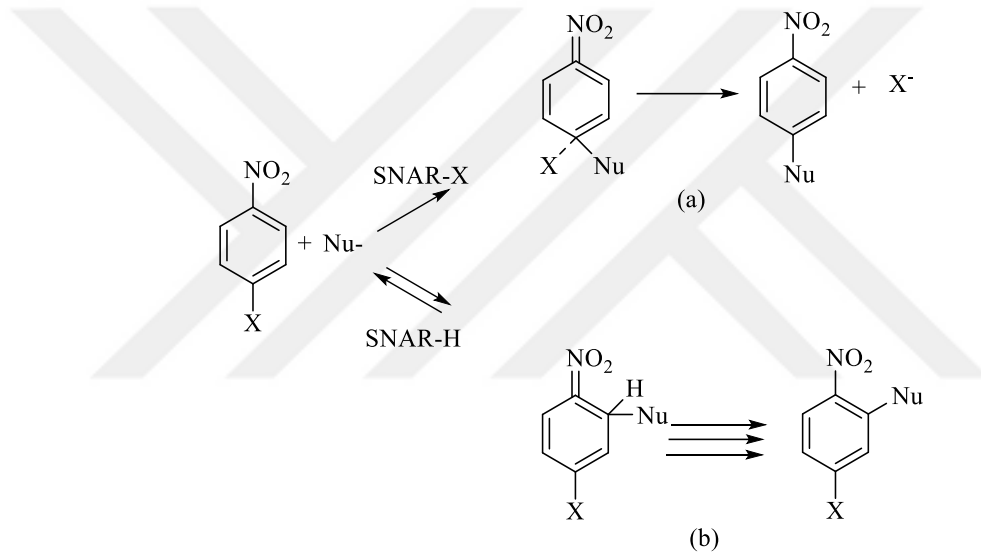
Aromatik bileşiklerin nitrasyonu önemli bir reaksiyondur çünkü nitratlanmış bileşikler ilaç ve farmasötiklerin hazırlanması için önemli ara maddelerdir. Ayrıca, nitro bileşikleri birçok endüstriyel uygulamaya sahiptir. Aromatik bileşiklerin nitrasyon reaksiyonu, farklı koşullar altında çeşitli nitratlama reaktifleri kullanılarak gerçekleştirilebilir. En yaygın yöntem, benzen, alkilbenzen ve daha az reaktif aromatik bileşiklerin nitrasyonu için kullanılan konsantre nitrik asit ve sülfürik asit karışımı ile reaksiyondur. Bununla birlikte, reaktif aromatik bileşikler, özellikle fenoller veya anilin gibi kolayca oksitlenenler, hafif reaksiyon koşulları gerektirir (Foroughifar ve ark., 2010). Nitrofenoller, boyalar, farmasötikler (örneğin asetaminofen) ve zirai kimyasallar (örneğin parathion, phosalone) için öncü olarak kullanılabildikleri için endüstri için büyük ilgi görmektedir (Metivier ve Schlama, 1996) (Şekil 1.5). Geleneksel aromatik nitrasyon yöntemi genellikle elektrofilik yerdeğiştirme reaksiyonu yoluyla nitrik asit veya metal nitratlar kullanılarak gerçekleştirilir (Patel ve ark., 2021).



Şekil 1. 5. Nitrofenollerin öncü olarak kullanıldığı zirai kimyasallara örnekler.

Brom, nihai ürüne istenen özellikleri kazandırmak veya daha ileri sentezler için gerekli reaktiviteyi elde etmek amacıyla aromatik halkaya eklenir (Andrievsky ve ark., 2013). Bromun aromatik moleküllere eklenmesinin temel yöntemi, elektrofilik bir bromlama maddesinin etkisi altında hidrojen atomunun yer değiştirmesidir. Elektrofilik bromlama, aromatik halkada aktive edici elektron verici gruplar mevcut olduğunda kolayca ilerler, deaktive edici elektron çekici sübstitüentlerin varlığında özel yöntemler gereklidir (Andrievsky ve ark., 2013). Bromonitro naftoller brom atomunun nükleofillerle yer değiştirme reaksiyonları için çok önemli aracı bileşiklerdir. Bu bileşiklerdeki öncelikli olarak brom atomu veya hidrojen atomu çok çeşitli nükleofillerle yer değiştirilerek çok sayıda önemli türevlere dönüştürülebilir. Özellikle nükleofilik gücü yüksek amin türevleri ile bu reaksiyonların başarılı bir şekilde gerçekleşmesi durumunda ilaç geliştirme çalışmalarında kullanılabilecek çok önemli bileşikler elde edilmiş olacaktır. Ayrıca bu bileşikler biyoaktif bileşiklerin, doğal ürünlerin ve boyaların üretiminde önemli birer başlangıç maddesi olacaktır.

Halonitroarenlerdeki halojenlerin nükleofilik aromatik yerdeğiştirmesi endüstriyel ve laboratuvar organik sentezleri için yaygın olarak kullanılan organik kimyanın temel işlemlerinden biridir (Miller, 1968; Caron ve Ghosh, 2011; Crampton, 2016). Tepkime, halojen tarafından işgal edilen pozisyonlardaki aromatik halkalara nükleofillerin eklenmesi ve ardından ürünlerini vermek üzere halojenlerin anyon olarak kendiliğinden ayrılması yoluyla ilerler (S_NArX). Haloarenlerdeki nitro grubu, halkanın üç pozisyonunu (iki *orto* pozisyonu ve bir *para* pozisyonu) nükleofilik katılmaya doğru aktive eder, böylece nükleofiller hidrojenin işgal ettiği pozisyonlarda da katılma yapabilir (S_NArH) (Błaziak ve ark., 2020) (Şekil 1.6).



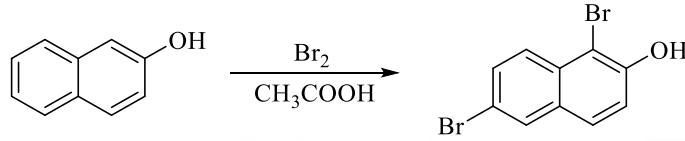
Şekil 1. 6. Halonitroarenlerin nükleofillerle reaksiyonları için mekanizma.

Naftalin türevlerinin sentezine ve biyolojik özelliklerinin tespitine olan ilgiye rağmen, naftalinin çekirdeğinden başlayarak çok az genel sentetik yol mevcuttur (Sylvester-Hvid ve ark., 1993). Naftalin çekirdeğinden yola çıkılarak gerçekleştirilen sentezler pek çok açıdan avantaj sağlamaktadır. Bu çalışmanın amacı, α -naftol ve β -naftol'ün organik kimyanın temel reaksiyonlarından olan bromlama ve nitrolama reaksiyonları polifonksiyonel hale getirmek ve brom ile nitro gruplarının aynı halkada bir arada bulunduğu türevleri de elde ederek ileri nükleofilik yer değiştirme tepkimelerini kolay gerçekleştirebilir türevlerine dönüştürmektir. Bu bileşikler potansiyel biyoaktif bileşiklerdir.

2. LİTERATÜR ÖZETLERİ

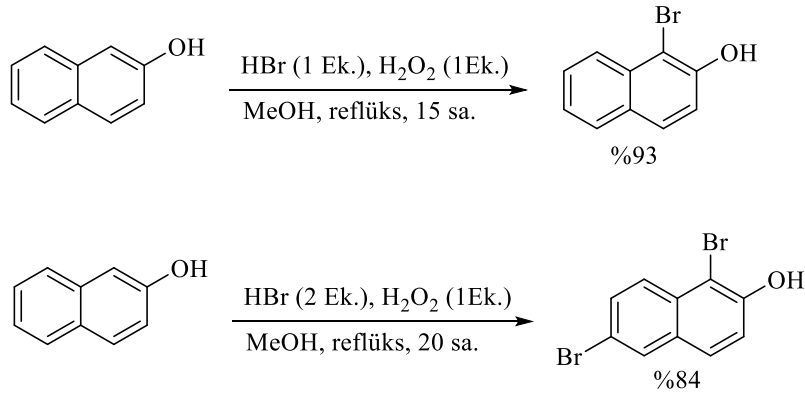
2.1. α - ve β -Naftollerin Bromlanması

Koelsch tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada β -naftol glasiyel asetik asit içerisinde iki eşdeğer mol moleküler brom kullanılarak bromlanmıştır. Brom 15-20 dakikada eklenmiş ve sonrasında kaynama sıcaklığına kadar ısıtılmıştır (Şekil 2.1) (Koelsch, 1955). Bu çalışmada bileşiğe ait karakterizasyon verileri bulunmamaktadır.



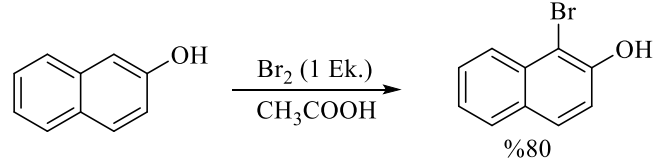
Şekil 2. 1. 1,6-Dibromnaftalin-2-ol'ün Koelsch tarafından gerçekleştirilen sentezi.

Vyas ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada β -naftol'ün bromlanmasında bromlama ajanı olarak HBr kullanmışlardır. Bromlama reaksiyonları metanol içerisinde ve hidrojen perkoksit varlığında reflüks sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Bir ekivalent ile gerçekleştirilen reaksiyon 15 saatte tamamlanırken iki ekivalent HBr ile gerçekleştirilen reaksiyon 20 saatte tamamlanmıştır. Bu reaksiyonlar neticesinde 1-bromnaftalin-2-ol ve 2,6-dibromnaftalin-2-ol bileşikler sırasıyla %93 ve %84 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.2) (Vyas ve ark., 2003).



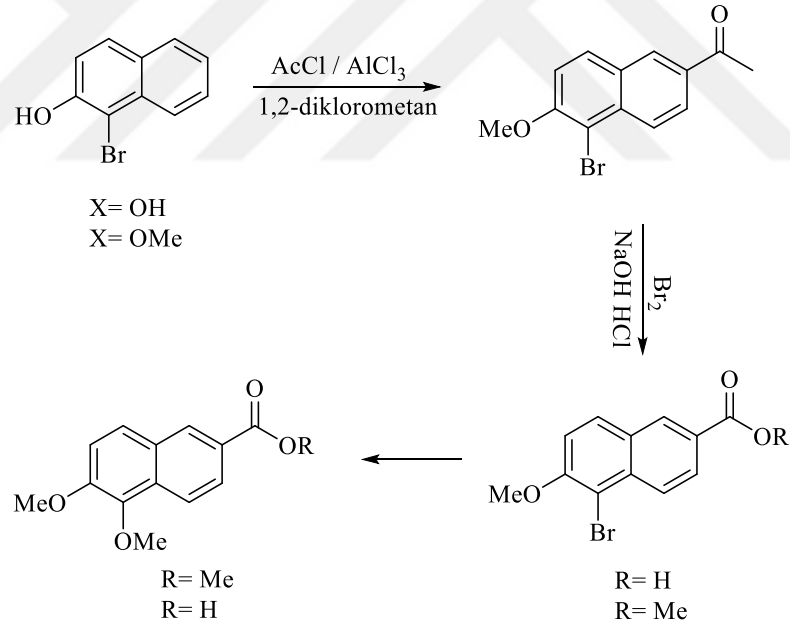
Şekil 2. 2. 4-Bromonaftalin-1-ol ve 1-bromonaftalin-2-ol'ün Vyas ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen sentezleri.

Göksu ve çalışma arkadaşları β -naftol'ü yine asetik asit içerisinde bir ekivalent moleküler brom ile bromlamışlardır. Bu çalışmada brom 30 dakikada 18 °C'de eklenmiş ve ilave 2 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon neticesinde 1-bromnaftalin-2-ol %80 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.3) (Göksu ve ark., 2005).



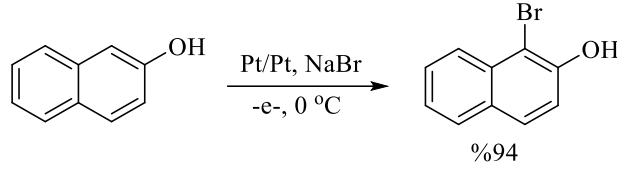
Şekil 2. 3. 1-Bromnaftalin-2-ol'ün Göksu ve grubu tarafından gerçekleştirilen sentezi.

Göksu ve grubu sentezledikleri 1-bromnaftalin-2-ol'den çıkarak yedi basamakta 5-bromo-6-metoksinaftalin-2-karboksili asit bileşiğini sentezlemişler ve bu bileşiğin 15 farklı bakteri grubu ile yaptıkları test sonucuna göre antibakteriyel etkilerinin olduğunu göstermişlerdir (Şekil 2.4) (Göksu ve ark., 2005).



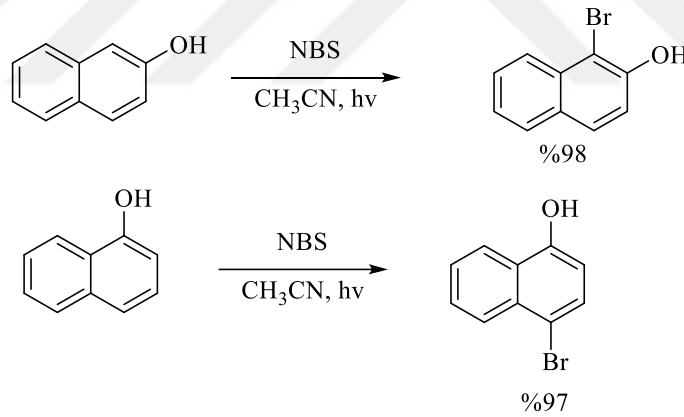
Şekil 2. 4. 1-Bromnaftalin-2-ol'ün başlangıç maddesi olarak kullanıldığı antibakteriyel bileşiklerin sentezi.

Raju ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada NaBr reaktifi ile katalizör (Pt/Pt) varlığında bromlama reaksiyonu gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada 1-bromonaftalin-2-ol bileşiğini %94 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.5) (Raju ve ark., 2006).



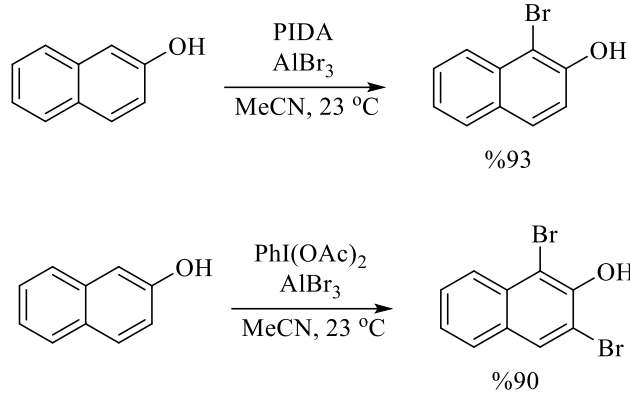
Şekil 2. 5. 1-Bromonaftalin-2-ol bileşiğinin Raju ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen sentezi.

Chhattise ve çalışma arkadaşları bromlama ajanı olarak *N*-bromosüksinimit (NBS) kullanarak UV ışığı altında α - ve β -naftölü bromlamışlardır. Reaksiyonlar azot altında gerçekleştirilmiş ve çözücü olarak asetonitril kullanılmıştır. NBS kısımlar halinde ilave edilmiştir. Reaksiyonlar 3 dakikada tamamlanmış ve 4-bromonaftalin-1-ol ve 1-bromonaftalin-2-ol sırasıyla %98 ve %97 verimlerle elde edilmiştir (Şekil 2.6) (Chattise ve ark., 2008).



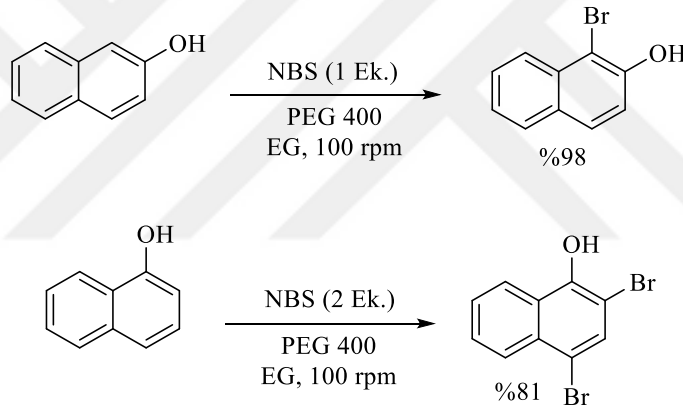
Şekil 2. 6. 4-Bromonaftalin-1-ol ve 1-bromonaftalin-2-ol'ün Chattise ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen sentezleri.

Satkar ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer çalışmada ise bromlama reaksiyonlarını AlBr_3 reaktifi ile asetonitril içersinde gerçekleştirmişlerdir. Bromalama reaksiyonları sonucunda PIDA varlığında 1-bromonaftalin-2-ol bileşiğini %93 verimle ve $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ varlığında 1,3-dibromnaftalin-2-ol bileşiğini %90 verimle elde etmişlerdir (Şekil 2.7) (Satkar ve ark., 2018).



Şekil 2. 7. Satkar ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen β -naftolün bromlanması.

Das ve çalışma arkadaşları yapmış oldukları çalışmada bromlama ajanı olarak NBS kullanarak PEG destekli stokiyometri kontrollü brominasyonu ile α - ve β -naftolün mono ve dibrom türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.8) (Das ve ark., 2022).

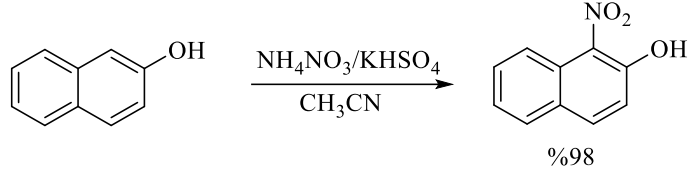


Şekil 2. 8. Bromonaftollerin PEG 400 destekli sentez yöntemi.

2.2. α - ve β -Naftollerin Nitrolanması

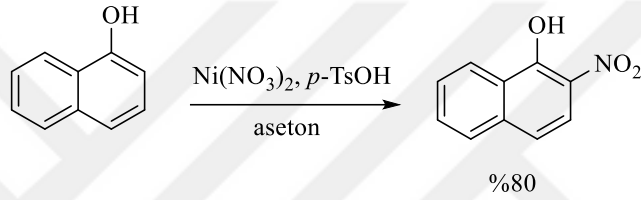
Mowery tarafından 1982 yılında yapılan bir çalışmada α - ve β -naftol'ün nitrolanması dumanlı nitrik asit kullanılarak keten tohumu yağı varlığında gerçekleştirilmiştir. Çok eski tarihli bir çalışma olduğu için bu çalışmada yeterli veri bulunmamaktadır (Mowery, 1982).

Baghernejad ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -naftol KHSO_4 katalizörü varlığında NH_4NO_3 ile nitrolanmıştır. Asetonitril içerisinde oda sıcaklığında 5 saatte gerçekleştirilen bu reaksiyonda 1-nitronaftalin-2-ol bileşiği %98 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.9) (Baghernejad ve ark., 2009).



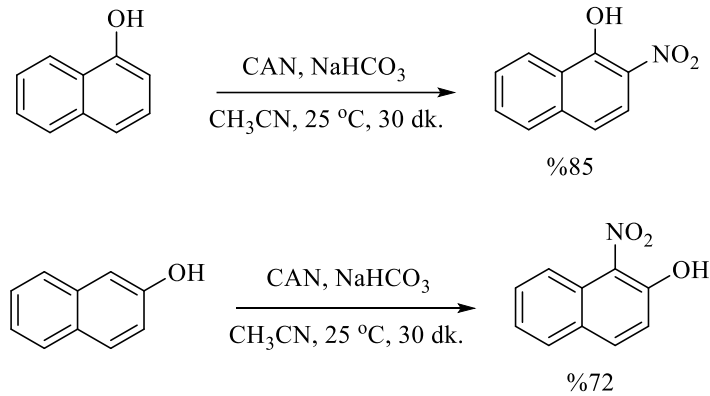
Şekil 2. 9. 1-Nitronaftalin-2-ol'ün Baghernejad ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen sentezi.

Anuradha ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada α -naftol'ün (1) *p*-TsOH varlığında nitrolama ajanı olarak metal nitratlar kullanılmıştır. Bu çalışmada 2-nitronaftalin-1-ol sentezini %80 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.10) (Anuradha ve ark., 2006).



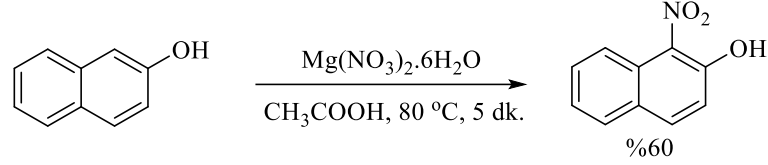
Şekil 2. 10. 2-Nitronaftalin-1-ol sentezi.

Sathunuru ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada nitrolama ajanı olarak CAN (seryum (IV) amonyum nitrat) ve çözücü olarak asetonitril kullanılarak α - ve β -naftol'ün nitrolanmıştır. Bu çalışmada α -naftol'ün nitrolanması ile 2-nitronaftalin-1-ol ve β -naftol'ün nitrolanmasıyla 1-nitronaftalin-2-ol sırasıyla %85 ve %72 verimlerle elde edilmiştir (Şekil 2.11) (Sathunuru ve ark., 2003).



Şekil 2. 11. 2-Nitronaftalin-1-ol ve β -naftol'ün nitrolanmasıyla 1-nitronaftalin-2-ol'ün Sathunuru ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen sentezleri.

Ray tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada β -naftol asetik asit içerisinde magnezyum nitrat kullanılarak yüksek sıcaklıkta nitrolanmıştır. Reaksiyon neticesinde 1-nitronaftalin-2-ol %60 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.12) (Ray ve ark., 2018)



Şekil 2. 12. 1-Nitronaftalin-2-ol'ün Ray tarafından gerçekleştirilen sentezi.

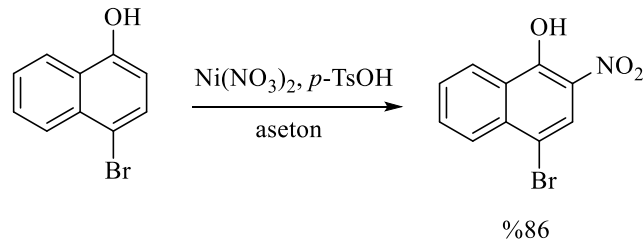
Patel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 1-nitronaftalin-2-ol sentezi için POM-OL katalizör varlığında HNO_3 ilavesiyle reflükse edilmiş ve sonucunda %90-95 verimle ürün sentezlenmiştir (Şekil 2.13) (Patel, 2021).



Şekil 2. 13. 1-Nitronaftalin-2-ol'ün Patel tarafından gerçekleştirilen sentezi.

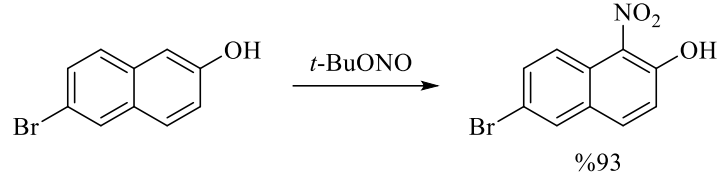
2.3. Bromonaftollerin Nitrolanması

Anuradha ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 4-bromonaftalin-1-ol bileşiği *p*-TsOH katalizörlüğünde metal nitratlar kullanılarak nitrolanmış ve 4-bromo-2-nitronaftalin-1-ol %86 verimle sentezlenmiştir. Fakat bu çalışmada da bileşiğin karakterizasyona ait verilere ulaşılamamıştır (Şekil 2.14) (Anuradha ve ark., 2006).



Şekil 2. 14. 4-Bromo-2-nitronaftalin-1-ol'ün sentezi.

Literatürdeki 2014-7 yılında Çince sunulmuş bir çalışmada 6-bromonaphthalene-2-ol *t*-bütilnitrit ve su kullanılarak THF içerisinde oda sıcaklığında nitrolanmış ve 6-bromo-1-nitronaftalin-2-ol bileşiği %93 verimle elde edilmiştir. Bu çalışmada bileşikle ilgili olarak spektroskopik veriler dışında bir bilgiye ulaşılamamıştır (Şekil 2.15).



Şekil 2. 15. 6-Bromo-1-nitronaftalin-2-ol'ün sentezi.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Genel Bilgiler

Bu çalışmada kullanılan tüm kimyasallar ticari tedarikçilerden satın alınmış ve herhangi bir ileri saflaştırma işlemi yapılmadan kullanılmıştır. Reaksiyonların ve kolon kromatografilerinin takibi ince tabaka kromatografisi (TLC) ile yapılmıştır. Bu amaçla silika jel (silika jel 60 F254) kaplı alüminyum plakalar kullanılmış ve görselleştirme işlemi UV kabininde (CAMAG) gerçekleştirilmiştir. Kromatografik ayırma işlemlerinde dolgu maddesi olarak silika jel 60 (70–230 mesh) kullanılmıştır.

Saf bileşiklerin erime noktaları Electrothermal IA-9100 cihazı ile belirlenmiştir. FT-IR analizleri Jasco FT/IR 4700 spektrometresi ile yapılmıştır. ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları Bruker Marka AVANCE III 400 MHz model NMR Spektrofotometresi ile kaydedilmiştir. NMR çözücüsü olarak CDCl_3 veya DMSO-d_6 kullanılmıştır.

3.2. Sentez

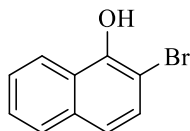
3.2.1. α -Naftol (1) ve β -naftol'ün (2) bromlanması

Çalışmamızın ilk aşamasında α -naftol (1) ve β -naftol'ün (2) mono ve dibrom türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Bromlama reaktifi olarak moleküler brom veya NBS, çözücü olarak ise diklormetan veya kloroform kullanıldı. Bromlama reaksiyonları karanlıkta ve oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

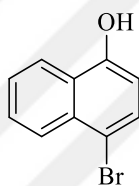
α -Naftol'ün (1) NBS ile SiO_2 Varlığında Bromlanması: 2-Bromonaftalin-1-ol'ün (3) Sentezi

α -Naftol'ün (1) (0.721 g, 0.005 mol) kloroformdaki (30 mL) çözeltisine silika jel (8.3 g) ilave edildi. Işıktan korunan ve manyetik olarak karıştırılan bu karışımın üzerine NBS'nin (0.689 g, 0.005 mol) kloroform (50 mL) içerisindeki çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla yaklaşık 40 dakikada damla damla ilave edildi. Reaksiyon takibi TLC ile yapıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında ilave 10 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımı süzülerek silika jel uzaklaştırıldı ve süksinimitin uzaklaştırılması için su ile H_2O (3x50mL) ekstrakte edildi. Organik faz NaSO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürünün (0.938 g) metanol/hekzan (20 mL:5 mL)

karışımında fraksiyonlu kristallendirilmesi ile 2-bromonaftalin-1-ol (**3**) (0.460 g, %42) ve 4-bromonaftalin-1-ol (**4**) (0.426 g, %38) saf olarak elde edildi.



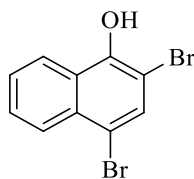
2-Bromonaftalin-1-ol (3): Beyaz iğne kristaller, e.n.: 73-75 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.30-8.26 (m, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.51 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.02 (bs, 1H, -OH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 148.2, 133.7, 128.4, 127.6, 126.9, 126.1, 124.4, 122.3, 121.4, 104.0 ; FT-IR (neat, cm^{-1}): 3388, 3048, 3007, 1950, 1875, 1736, 1622, 1586, 1573, 1503, 1454, 1384, 1358, 1245, 1199, 1144, 1125, 1055, 1019, 952, 878, 860, 829, 793, 767, 738, 716, 669, 642, 603, 563, 497, 457, 416.



4-Bromonaftalin-1-ol (4): Beyaz iğne kristaller. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66-7.55 (m, 3H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.57 (bs, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 151.4, 132.7, 129.4, 127.9, 127.1, 126.0, 125.7, 122.2, 113.4, 109.2.

2,4-Dibromonaftalin-1-ol'ün (4) Sentezi

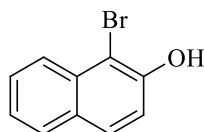
α -Naftol'ün (**1**) (5 g, 0.034 mol) diklormetandaki (45 mL) çözeltisine moleküler brom (11.639 g, 0.0729 mol) bir defada eklendi. Reaksiyon takibi TLC ile yapıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımında kalan fazla moleküler brom doygun $\text{Na}_2\text{O}_5\text{S}_2$ çözeltisi ile ekstraksiyon sonucu uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı su (2x50 mL) ile yıkandı, organik faz NaSO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürünün (10.4) g kloroform/hekzan (3 mL:1 mL) karışımında kristallendirilmesi ile 2,4-dibromonaftalin-1-ol (**5**) (8.483 g, %81) saf olarak elde edildi.



2,4-Dibromonafthalin-1-ol (5): Beyaz iğne kristaller, e.n.: 107-108 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (t, $J=7.2$ Hz, $J=8$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J=7.6$ Hz, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 148.2, 131.9, 131.1, 128.2, 127.1, 126.9, 125.1, 122.8, 113.4, 103.2; FT-IR (neat, cm^{-1}): 3338, 3072, 2994, 2971, 1749, 1579, 1543, 1446, 1372, 1326, 1232, 1137, 1054, 922, 863, 829, 753, 712, 643, 598, 577, 526, 420, 407.

1-Bromonafthalin-2-ol'ün (6) Sentezi

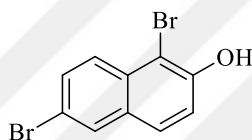
β -Naftol'ün (2) (2 g, 0.0138 mol) diklormetandaki (50 mL) ışıktan korunan ve manyetik olarak karıştırılan çözeltisine diklormetan (20 mL) içerisindeki moleküler brom (2.439 g, 0.0151 mol) çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla yaklaşık 20 dakikada damla damla ilave edildi. Reaksiyon takibi TLC ile yapıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 25 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımında kalan fazla moleküler brom doygun $\text{Na}_2\text{O}_5\text{S}_2$ çözeltisi ile ekstraksiyon sonucu uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı su (2x50 mL) ile yıkandı, organik faz NaSO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürünün (2.969 g) diklormetan/hekzan (10 mL:3 mL) karışımında kristallendirilmesi ile 1-bromonafthalin-2-ol (6) (2.944 g, %95) saf olarak elde edildi.



1-Bromonafthalin-2-ol (6): Beyaz iğne kristaller, e.n.: 83-85 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.47- 7.39 (m, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.8, 1.1$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 150.6, 132.3, 129.7, 129.4, 128.2, 127.9, 125.4, 124.2, 117.2, 106.2; FT-IR (neat, cm^{-1}): 3255, 3055, 1741, 1631, 1602, 1567, 1497, 1431, 1410, 1365, 1346, 1295, 1254, 1233, 1209, 1143, 984, 955, 927, 861, 806, 760, 742, 721, 643, 538, 516, 430, 416.

1,6-Dibromonaftalin-2-ol'ün (7) Sentezi

β -Naftol'ün (2) (0.576 g, 0.004 mol) diklormetandaki (15 mL) ışıktan korunan ve manyetik olarak karıştırılan çözeltisine diklormetan (20 mL) içerisindeki moleküler bromun (1.342 g, 0.0084 mol) diklormetandaki (10 mL) çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla iki kısım halinde yaklaşık 30 dakikada damla damla ilave edildi. Reaksiyon takibi TLC ile yapıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Reaksiyon karışımında kalan fazla moleküler brom doygun $\text{Na}_2\text{O}_5\text{S}_2$ çözeltisi ile ekstraksiyon sonucu uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı su (2x50 mL) ile yıkandı, organik faz NaSO_4 üzerinden kurutultu, süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürünün (1.205 g) diklormetan/hekzan (7 mL:1 mL) karışımında kristallendirilmesi ile 1,6-dibromonaftalin-2-ol (7) (1.199 g, %99) saf olarak elde edildi.



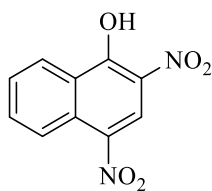
1,6-Dibromonaftalin-2-ol (7): Beyaz iğne kristaller, e.n.: 105-107 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.96 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.95 (bs, 1H, -OH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 150.9, 131.1, 131.0, 130.6, 130.1, 128.4, 127.2, 118.3, 118.0, 106.1; FT-IR (neat, cm^{-1}): 3480, 3438, 3068, 1910, 1738, 1616, 1584, 1558, 1495, 1459, 1402, 1380, 1349, 1334, 1296, 1243, 1207, 1182, 1147, 1129, 1070, 989, 956, 926, 883, 869, 844, 803, 645, 534, 511, 406.

3.2.2. α - ve β -Naftol'ün nitrolanması

α -Naftol'ün (1) 1 Eşdeğer Mol Nitrik Asitle Nitrolanması

Buz banyosundaki α -naftol'ün (1) (0.5 g, 0.0034 mol) diklormetandaki (10 mL) manyetik olarak karıştırılan çözeltisine nitrik asitin (0.24 mL, %69'luk) diklormetandaki (2.5 mL) çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla 3 dakikada damla damla ilave edildi. Reaksiyon takibi TLC ile yapıldı. Reaksiyon karışımı buz banyosunda 15 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı ayırma hunisine alınarak üzerine 20 mL diklormetan daha eklendi ve su ile (3x100 mL) ile yıkandı. Organik faz NaSO_4 üzerinden kurutultu, süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürünün (0.489 g) ^1H NMR incelemesinde iki ana ürün tespit edildi. Ham ürünün silika jel (3 g) üzerinden küçük silikajel kolonundan %2.5'lik

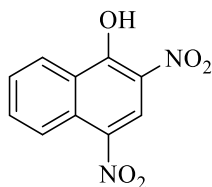
kloroform/*n*-hekzan ile süzöldü ve daha sonra gerçekleştirilen fraksiyonlu kristallendirme sonrasında 2,4-dinitronaphthalen-1-ol (**8**) (0.128 g, %20) saf olarak elde edildi.



2,4-Dinitronaphthalen-1-ol (8): Sarı iğne kristaller, e.n.: 105-107 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.56 (s, 1H, OH), 8.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.0 (ddd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.5, 138.7, 134.3, 129.0, 128.6, 125.9, 125.7 (2C), 124.2, 119.9; FT-IR (neat, cm⁻¹): 3396, 3081, 1802, 1661, 1624, 1579, 1552, 1520, 1425, 1396, 1356, 1342, 1296, 1268, 1237, 1191, 1163, 1150, 1091, 1042, 990, 963, 919, 903, 873, 840, 798, 770, 755, 704, 687, 657, 614, 555, 503, 471, 458, 432, 411.

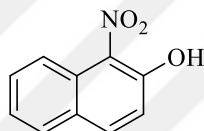
α -Naftol'ün (1) Derişik Nitrik Asitle Nitrolanması

Buz banyosundaki α -naftol (**1**) (0.5 g, 0.0034 mol) üzerine önceden buz banyosunda soğutulmuş derişik nitrik asit (5 mL, %69'luk) bir defada eklendi ve manyetik olarak buz banyosunda 15 dakika karıştırıldı. Reaksiyon takibi TLC ile yapıldı. Reaksiyon karışımı buz (30 g) üzerine aktarıldı. Herhangi bir çökme gözlemlenmediğinden reaksiyon karışımı diklormetan (2x50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz NaSO₄ üzerinden kurutultu, süzöldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün (0.497 g) küçük silikajel (3 g) kolonundan %2.5'lik kloroform/*n*-hekzan ile süzölerek 2,4-dinitronaphthalen-1-ol (**8**) (0.344 g, %40) saf olarak elde edildi.



β -Naftol'ün (2) 1 Eşdeğer Mol Nitrik Asitle Nitrolanması

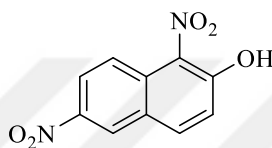
Buz banyosundaki β -naftol'ün (2) (0.5 g, 0.0034 mol) diklormetandaki (10 mL) manyetik olarak karıştırılan çözeltisine nitrik asitin (0.24 mL, %69'luk) diklormetandaki (2.5 mL) çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla 3 dakikada damla damla ilave edildi. Reaksiyon takibi TLC ile yapıldı. Reaksiyon karışımı buz banyosunda 15 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı ayırma hunisine alınarak üzerine 20 mL diklormetan daha eklendi ve su ile (3x100 mL) ile yıkandı. Organik faz NaSO₄ üzerinden kurutultu, süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürünün (0.585 g) ¹H NMR incelemesinde iki ana ürün tespit edildi. Ham ürünün silika jel (3 g) üzerinden küçük silikajel kolonundan %2.5'lik kloroform/*n*-hekzan ile süzüldü ve daha sonra gerçekleştirilen fraksiyonlu kristallendirme sonrasında 1-nitronaftalin-2-ol (9) (0.426 g, %65) saf olarak elde edildi. İkinci ürünün tahmini yapısı belirlendi fakat izole edilemedi.



1-Nitronaftalin-2-ol (9): Sarı iğne kristaller, e.n.: 103-105. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.23 (s, 1H, OH), 8.95 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*= 9.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.29 (d, *J*= 9.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.9, 139.2, 131.0, 129.3, 128.7, 128.2, 126.9, 125.7 (2C), 123.3, 119.4; FT-IR (neat, cm⁻¹): 2919, 2851, 1749, 1712, 1619, 1597, 1539, 1498, 1468, 1430, 1402, 1375, 1339, 1294, 1268, 1240, 1216, 1165, 1132, 1047, 1032, 971, 958, 876, 836, 783, 756, 728, 647, 581, 529, 496, 418.

β -Naftol'ün (2) Derişik Nitrik Asitle Nitrolanması

Buz banyosundaki β -naftol'ün (2) (0.5 g, 0.003 mol) asetik asitteki (10 mL) manyetik olarak karıştırılan çözeltisine nitrik asitin (6 mL, %69'luk) asetik asitteki (5 mL) çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla 10 dakikada damla damla ilave edildi. Reaksiyon takibi TLC ile yapıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1.5 saat manyetik olarak karıştırıldı. Çöken madde süzgeç kağıdından süzöldü ve bir miktar su ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Ham ürünün (0.949 g) diklormetan/hekzan (5 mL:1 mL) karışımında kristallendirilmesi ile 1,6-dinitronaftalin-1,2-dion (10) (0.802 g, %99) saf olarak elde edildi.



1,6-Dinitronaftalin-2-ol (10): Kahverengi iğne kristaller, e.n.: 187-189 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.23 (s, 1H, OH), 9.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 9.6 Hz, J = 2.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.5, 144.7, 139.6, 130.3, 128.4, 127.7, 125.0, 124.9, 124.0, 122.2; FT-IR (neat, cm⁻¹): 3233, 3099, 3073, 2953, 2920, 2849, 1611, 1572, 1529, 1488, 1458, 1416, 1399, 1337, 1303, 1266, 1240, 1213, 1163, 1144, 1102, 1034, 972, 929, 906, 843, 828, 801, 779, 755, 730, 648, 588, 550, 528, 512, 490, 433.

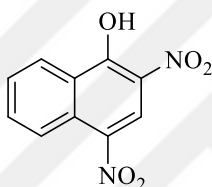
3.2.3. Bromonaftollerin nitrolanması

4-Bromonaftalin-1-ol'ün (4) 1 Esdeğer Mol Nitrik Asitle Nitrolanması

4-Bromonaftalin-1-ol'ün (4) (0.300 g, 0.00134 mol) asetik asitteki (10 mL) manyetik olarak karıştırılan çözeltisine nitrik asitin (0.087 mL, %69'luk) asetik asitteki (2.5 mL) çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla 1 dakikada damla damla ilave edildi. Reaksiyon takibi TLC ile yapıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buz (30 g) üzerine aktarıldı. Katı ürün çöktü. Ürün süzöldü ve bir miktar su ile yıkandıktan sonra oda şartlarında kurutuldu ve çözöcö vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürünün (0.300 g) ¹H NMR incelemesinde reaksiyonun gerçekleşmediğı 4-bromonaftalin-1-ol'ün (4) hiçbir dönüşöme uğramadığı tespit edildi.

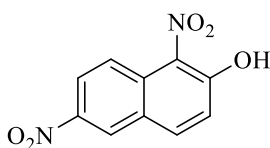
2,4-Dibromnaftalin-1-ol'in (5) 1 Eşdeğer Mol Nitrik Asitle Nitrolanması

2,4-Dibromnaftalin-1-ol'ün (5) (1 g, 0.0033 mol) asetik asitteki (30 mL) manyetik olarak karıştırılan çözeltisine nitrik asitin (0.24 mL, %69'luk) asetik asitteki (5 mL) çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla 3 dakikada damla damla ilave edildi. Reaksiyon takibi TLC ile yapıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buz (30 g) üzerine aktarıldı. Herhangi bir çökme olmadığı için bu sulu karışım kloroform (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve su (50 mL) ile yıkandı. Organik faz NaSO_4 üzerinden kurutultu, süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürünün (0.787 g) diklormetan/hekzan (3 mL:1 mL) karışımında kristallendirilmesi ile 2,4-dinitronaftalin-1-ol (8) (127 mg, %14) saf olarak elde edildi.



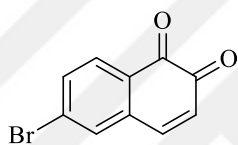
1-Bromonaftalin-2-ol'ün (6) Derişik Nitrik Asitle Nitrolanması

1-Bromonaftalin-2-ol'ün (6) (0.558 g, 0.25 mmol) asetik asitteki (10 mL) oda sıcaklığında (21 °C) manyetik olarak karıştırılan çözeltisine nitrik asitin (2.5 mL, %69'luk) asetik asitteki (2.5 mL) çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla 10 dakikada damla damla ilave edildi. Reaksiyon takibi TLC ile yapıldı. Reaksiyon nitrik asit ilavesinin sonlanmasıyla birlikte tamamlandı. Reaksiyon karışımı buz (30 g) üzerine aktarıldı. Herhangi bir çökme olmadığı için bu sulu karışım kloroform (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve %10'luk NaHCO_3 ile ekstrakte edildi ve su (50 mL) ile yıkandı. Organik faz NaSO_4 üzerinden kurutultu, süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürünün (0.621g) diklormetan/hekzan (3 mL:1 mL) karışımında kristallendirilmesi ile 1,6-dinitronaftalin-2-ol (10) (0.223 g, %33) saf olarak elde edildi.



1,6-Dibromonaftalin-2-ol'ün (7) İki Eşdeğer Mol Nitrik Asitle Nitrolanması

1,6-Dibromonaftalin-2-ol'ün (7) (0.490 g, 0.0022 mol) asetik asitteki (10 mL) oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırılan çözeltisine iki eşdeğer mol nitrik asitin (0.3 mL, %69'luk) asetik asitteki (2.5 mL) çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla 10 dakikada damla damla ilave edildi. Reaksiyon takibi TLC ile yapıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 20 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buz (30 g) üzerine aktarıldı. Çöken madde süzgeç kağıdından süzüldü ve bir miktar su ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Ham ürünün (0.410 g) diklormetan/hekzan (3 mL:1 mL) karışımında kristallendirilmesi ile 6-bromonaftalin-1,2-dion (**11**) (0.380 g, %72) saf olarak elde edildi.



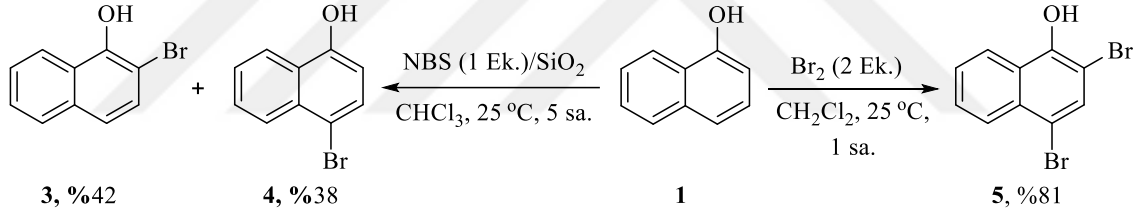
6-Bromonaftalin-1,2-dion (11): Sarı katı, e.n.: 123-125 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 10.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 180.3, 178.0, 143.7, 136.1, 133.8, 132.6, 131.5, 131.3, 130.2, 129.2; FT-IR (neat, cm⁻¹): 3329, 3066, 2956, 2270, 2113, 1928, 1809, 1666, 1574, 1412, 1366, 1275, 1193, 1134, 1071, 954, 903, 853, 788, 676, 612, 515.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Mono- ve Dibromonaftollerin Sentezi

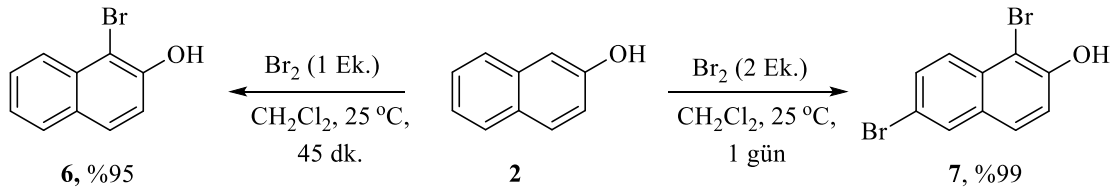
Bu çalışmada kullandığımız başlangıç maddelerimiz olan bromonaftollerin sentezi literatürde bulunmaktadır. Bu dört bileşikten üçünün ticari olarak temin edemediğimiz ve var olan bir adet bromonaftolün ise pahalı olması sebebiyle tamamının sentezi bu çalışmada gerçekleştirilmiştir. Bu bileşikler literatürdeki sentezleri revize edilerek sentezlenmiş ve en ideal sentez koşulları geliştirilmiştir.

İlk olarak α -naftol'ün (1) silika jel varlığında NBS ile soğukta gerçekleştirilen bromlama tepkimesi sonucunda 2-bromonaftalin-1-ol (3) ve 4-bromonaftalin-1-ol (4) sırasıyla %42 ve %38 verimlerle elde edildi. α -Naftol'ün (1) iki ekivalent moleküler brom ile diklormetan içerisinde gerçekleştirilen bromlama tepkimesi ile ise 2,4-dibromonaftalin-1-ol (5) %81 verimle elde edildi (Şekil 4.1).



Şekil 4. 1. 2-Bromonaftalin-1-ol (3), 4-bromonaftalin-1-ol (4) ve 2,4-dibromonaftalin-1-ol'ün (5) sentezi

Benzer şekilde β -naftol'ün (2) bir ekivalent moleküler brom ile diklormetan içerisinde gerçekleştirilen brominasyonunda 1-bromonaftalin-2-ol (6) %95 verimle elde edildi. Son olarak β -naftol'ün (2) iki ekivalent moleküler brom ile yine diklormetan içerisinde gerçekleştirilen bromlama tepkimesi ile 1,6-dibromonaftalin-2-ol (7) %99 verimle elde edildi (Şekil 4.2).



Şekil 4. 2. 1-Bromonaftalin-2-ol (6) ve sentezi 1,6-dibromonaftalin-2-ol'ün (7) sentezi

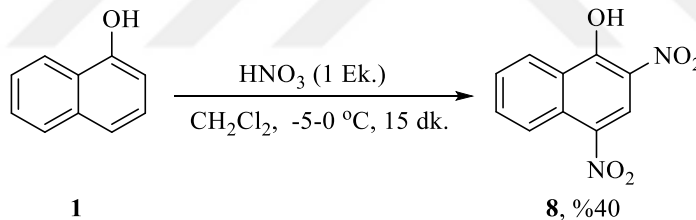
Tüm bromonaftoller literatürde bilindiği için yapı aydınlatması verilmemiştir. Tüm veriler literatür verileri ile uyum içerisinde.

4.2. Mono- ve Dinitronaftollerin Sentezi

Bromonaftollerin nitrolanması tepkimelerinde bir referans oluşturması ve yeni nitronaftollerin eldesi amacıyla α -naftol (1) ve β -naftol'ün (2) bizim kullandığımız nitrolama tepkimesi şartlarında nitrolanması amaçlandı. Bu amaçla hem seyreltik nitrik asitle hem de derişik nitrik asitler nitrolama tepkimeleri gerçekleştirildi.

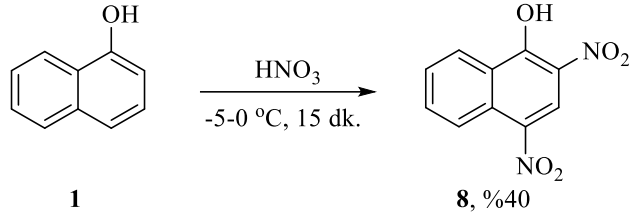
4.2.1. 2,4-Dinitronaftalin-1-ol'ün (8) sentezi

İlk olarak α -naftol'ün (1) nitrolama tepkimesi çok reaktif bir bileşik olması sebebiyle buz banyosunda ve diklormetan içerisinde bir eşdeğer mol nitrik asitle gerçekleştirildi. Reaksiyon neticesinde bir ürün karışımı oluştu ve bu karışımdan elde edilen saf ürünün 2,4-dinitronaphthalen-1-ol (8) olduğu belirlendi. Buz banyosunda ve çok az miktarda nitrik asitle gerçekleştirilmesine rağmen bu reaksiyon mononitro basamağında durdurulamadı (Şekil 4.3).



Şekil 4. 3. α -Naftol'ün (1) 1 eşdeğer mol nitrik asitle reaksiyonu.

Seyreltik nitrik asitle gerçekleştirilen reaksiyondan sonra nitrolama derişik nitrik asitle de gerçekleştirildi. Derişik nitrik asitle buz banyosunda gerçekleştirilen reaksiyon neticesinde ise ana ürünün 2,4-dinitronaphthalen-1-ol (8) olduğu bir karışım elde edildi. Bu karışımda seyreltik nitrik asitle çözücü içerisinde gerçekleştirilen reaksiyondan farklı olarak karışımdaki 2,4-dinitronaphthalen-1-ol (8) oranının daha yüksek olduğu görüldü. Ham üründen 2,4-dinitronaphthalen-1-ol (8) %40 verimle saf olarak elde edildi (Şekil 4.4).



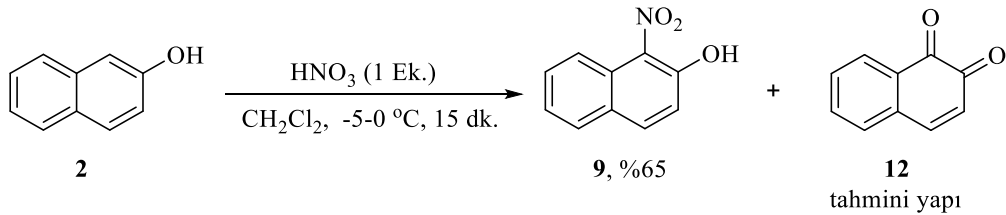
Şekil 4. 4. α -Naftol'ün (1) seyreltik nitrik asitle reaksiyonu.

8 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda, dördü aynı halkada ve bir tanesi diğer halkada olmak üzere toplam dört adet aromatik proton rezonans olmuştur. Sübstitüentlerin bulunduğu halkadaki aromatik H3 protonu oldukça aşağı alanda 9.01 ppm'de bir singlet vermiştir. Diğer aromatik protonlar ise 8.76-7.79 ppm aralığında rezonans olmuştur. OH protonu ise beklendiği gibi 12.54 ppm'de bir singlet vermiştir (Şekil E 15). Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda, beş adedi aromatik CH ve diğerleri aromatik C olmak üzere (bir adet C piki çakışmış) toplam dokuz karbon sinyalinde oluşmaktadır (Şekil E 16).

Literatürde α -naftol'ün (1) *p*-TsOH varlığında nitrolama ajanı olarak metal nitratlar kullanılarak nitrasyonunda 2-nitronaftalin-1-ol'ün sentezini %80 verimle elde edilmiştir (Anuradha ve ark., 2006). Bizim çalışmamızda kullanılan şartlarda reaksiyon ileri gitti ve mononitro eldesi gerçekleştirilemedi.

4.2.2. 1-Nitronaftalin-2-ol'ün (9) sentezi

α -Naftol'de (1) olduğu gibi β -naftol'ün (2) buz banyosunda ve diklormetan içerisinde bir eşdeğer mol nitrik asitle nitrolama tepkimesi gerçekleştirildi. Reaksiyon neticesinde iki üründen ibaret bir ürün karışımı oluştu ve bu karışımdan elde edilen saf ürünün 1-nitronaftalin-2-ol (9) olduğu belirlendi. Yapılan ^1H NMR incelemesinde ham ürünlerdeki 1-nitronaftalin-2-ol (9) oranı %78 ve tahmini yapısının 1,2-indandion (12) olduğu düşünülen ikinci ürünün oranı ise %22 olarak belirlendi. Karışımdan 1,2-indandion'u (12) saflaştırma çabaları sonuç vermedi (Şekil 4.5).

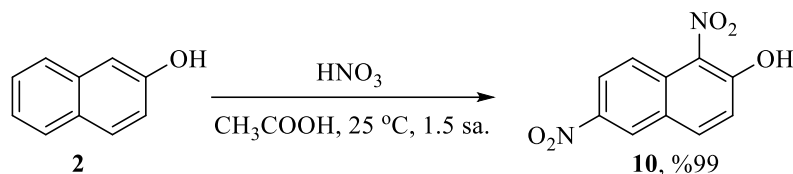


Şekil 4. 5. β -Naftol'ün (2) seyreltik nitrik asitle reaksiyonu.

9 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda, H8 protonu nitro grubunun etkisiyle oldukça aşağı alanda 8.95 ppm'de bir dublet vermiştir. Yine H5 protonu da 7.85 ppm'de dublet olarak rezonans olmuştur. H6 ve H7 protonları da beklendiği gibi sırasıyla 7.54 ppm ve 7.76 ppm'de birer multipler vermiştir. H3 ve H4 protonları birbirleriyle etkileşerek birer dublet olarak rezonans olmuşlardır. H4 protonu daha aşağı alanda 8.04 ppm'de rezonans olurken H3 protonu OH grubunun etkisiyle yukarı alanda 7.29 ppm'de rezonans olmuştur. OH protonu ise beklendiği gibi 12.23 ppm'de bir singlet vermiştir (Şekil E 18). Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda, altı adedi aromatik CH ve diğerleri aromatik C olmak üzere toplam on karbon sinyalinde oluşmaktadır (Şekil E 19). Tüm veriler literatür verileri (Sathunuru ve ark., 2003) ile uyum içersindedir.

4.2.3. 1,6-Dinitronaftalin-2-ol'ün (10) sentezi

β -Naftol'ün (2) nitrik asitle soğukta gerçekleştirilen nitrolama denemelerinde dinitro bileşiğinin tek ürün halinde oluştuğu fakat verimin düşük olduğu tespit edildi. Bu nedenle daha kontrollü şartlar sağlayabilmek için nitrolama tepkimesi asetik asit içersinde gerçekleştirildi. β -Naftol'ün (2) asetik asit içersinde nitrik asitle oda sıcaklığında gerçekleştirilen nitrolama reaksiyonu tam bir dönüşümle (%99 verim) **10** bileşiğini verdi (Şekil 4.5).



Şekil 4. 6. β -Naftol'ün (2) derişik nitrik asitle reaksiyonu.

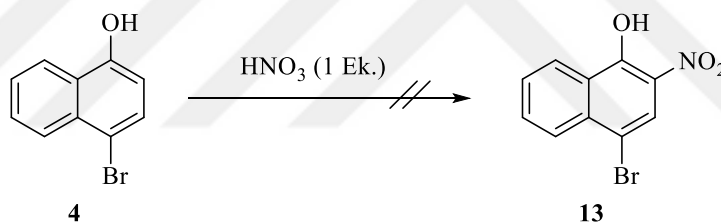
10 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda, nitro grubu ile gama gauch pozisyonundaki H8 protonu nitro grubunun etkisiyle oldukça aşağı alanda 9.09 ppm'de bir dublet vermiştir. Bu protona komşu H7 protonu ise H8 protonu ile dublete ve H5 protonu ile tekrar *meta* etkileşerek dublete yarılmış ve 8.50 ppm'de bir dubletin dubleti vermiştir. H5 protonu beklendiği gibi 8.77'de bir dublet vermiştir. Birbirine komşu olan H3 ve H4 protonları sırasıyla 7.48 ve 8.21 ppm'de birer dublet vermiştir. OH protonu ise beklendiği gibi 12.23 ppm'de bir singlet vermiştir (Şekil E 21). Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda, beş adedi

aromatik CH ve diğerleri aromatik C olmak üzere toplam on karbon sinyalinin oluşmaktadır (Şekil E 22).

4.3. Bromonitronaftollerin Sentez Çalışmaları

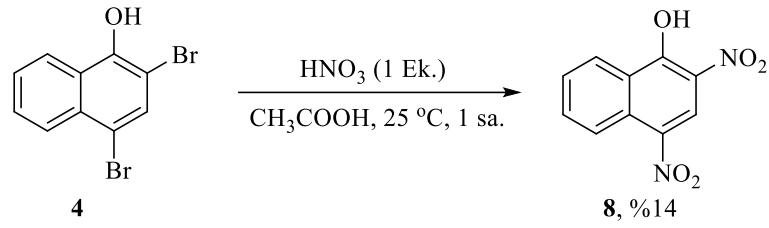
Yaptığımız araştırmalar sonucunda literatürde bromonaftollerin nitrolanması üzerine sınırlı sayıda kaynağa ulaşabildik. Bu konuda çok az sayıda çalışma yapılmıştır. Nitrolama basamağında sentezlenen bromonaftoller (4-7) başlangıç maddesi olarak kullanıldı. Nitrolama ajanı olarak nitrik asit ve gerekli durumlarda çözücü olarak asetik asit ve diklormetan kullanıldı.

İlk olarak 4-bromonaftalen-1-ol'ün (4) nitrolanması ile 4-bromo-2-nitronaftalin-1-ol'ün (13) eldesi planlanmıştır. Bu amaçla 4-bromonaftalen-1-ol'ün (4) asetik asit içerisinde oda sıcaklığında seyreltik nitrik asitle muamele edildi. Gerçekleştirilen nitrolama teşebbüsünde herhangi bir dönüşümün gerçekleşmediği tespit edildi. Bu şartlar altında bileşiğin kararlı olduğu söylenebilir (Şekil 4.7).



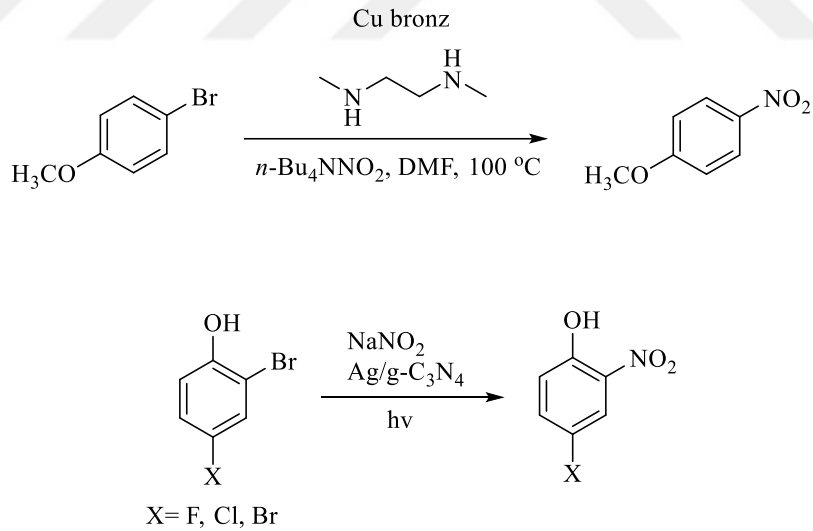
Şekil 4. 7. 4-Bromonaftalen-1-ol'ün (4) seyreltik nitrik asitle reaksiyonu.

Dibromoalfanaftol'ün 5 seyreltik nitrik asitle oda sıcaklığında gerçekleştirilen nitrolama reaksiyonu 8 bileşiğini verdi. Bizim amacımız hidrojen atomları ile yer değiştirmenin meydana geldiği elektrofilik aromatik yer değiştirme reaksiyonu gerçekleştirmektir. Fakat bu reaksiyon şartlarında hidrojen atomları ile yer değiştirme yerine brom atomlarının yer değiştirme tepkimesi meydana geldi. Her iki brom atomu da nitro grubu ile yer değiştirerek 8 bileşiğini verdi (Şekil 4.8).

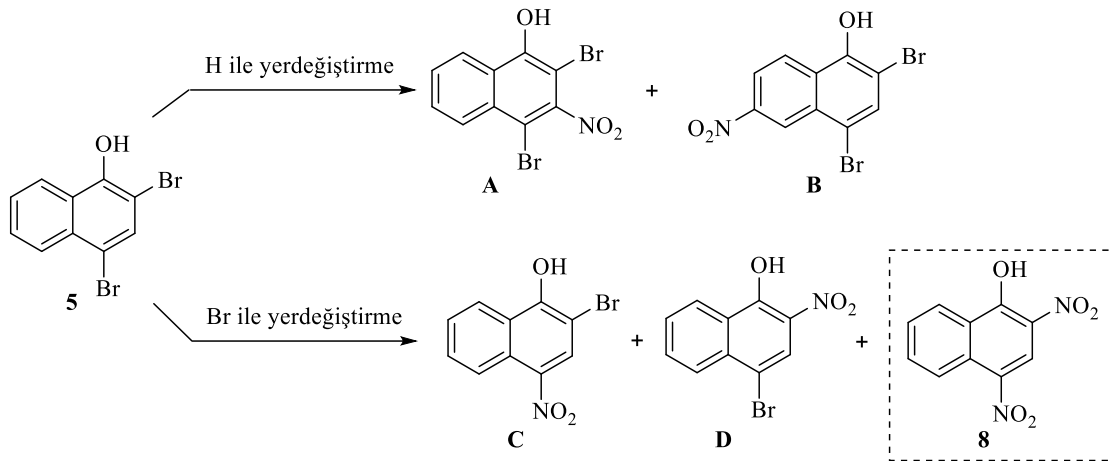


Şekil 4. 8. 2,4-Dinitronaphthalen-1-ol'ün (8) sentezi

Literatürde katalizör varlığında bromoaromatik bileşiklerin nitrolanmasında brom atomu ile nitro grubunun yer değiştirebildiği bilinmektedir. Saito ve Koizumi tarafından yapılan bir çalışmada Cu bronz ve *N,N'*-dimetiletilendiamin varlığında tetra-*n*-bütilamonyum nitrit ile gerçekleştirilen nitrasyonla (Saito ve Koizumi, 2005) ve Liang ve arkadaşlarının sodyum nitrit ve Ag/g-C₃N₄ katalizörü kullanılarak gerçekleştirilen fotokatalitik nitrasyon (Liang ve ark., 2025) çalışmalarında brom atomunun nitro grubu ile yer değiştirdiği ürünler elde edilmiştir (Şekil 4.9). Bizim gerçekleştirdiğimiz nitrasyon tepkimesinde de bahsettiğimiz gibi mevcut şartlarda nitro gruplarının brom atomları ile yer değiştirdiği görülmüştür (Şekil 4.10).

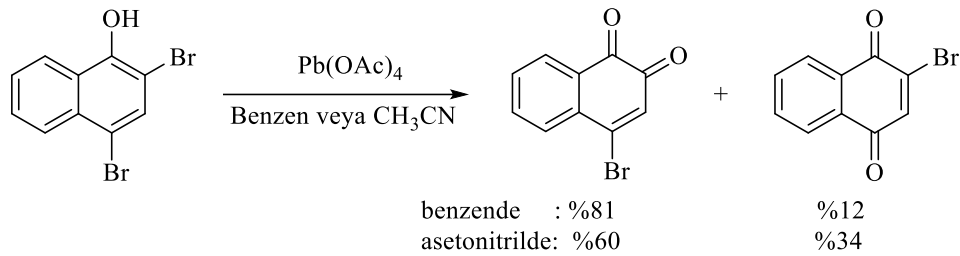


Şekil 4. 9. Nitrasyon sonucunda halojenin nitro grubu ile yer değiştirdiği çalışmalara örnekler.



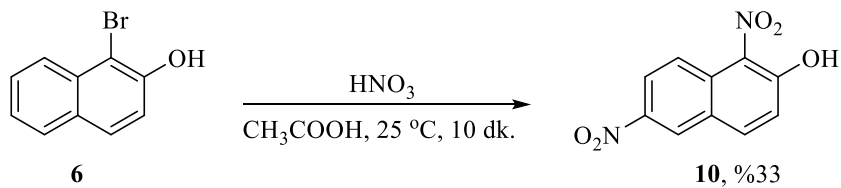
Şekil 4. 10. 2,4-Dibromonaftalin-1-ol'ün (5) olası yerdeğiştirme ürünleri

Nitrolama tepkimesinde literatürde olduğu gibi yükseltgenme ürünleri de meydana gelebilirdi. 1980 yılında yapılan bir çalışmada 2,4-dibromonaftalin-1-ol (5) $Pb(OAc)_4$ ile benzen veya asetonitril içerisinde yükseltgendiğinde 4-bromonaftalin-1,2-dion ve 2-bromonaftalin-1,4-dion bileşikleri elde edilmiştir (Şekil 4.11) (Perumal ve Bhatt, 1980). Fakat bizim reaksiyon şartlarımızda naftakinonlarda yükseltgenme meydana gelmedi.



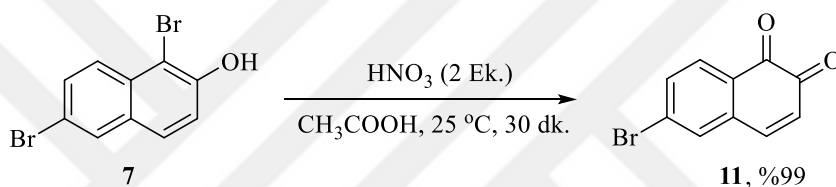
Şekil 4. 11. 2,4-dibromonaftalin-1-ol (5) $Pb(OAc)_4$ ile yükseltgenmesi.

1-Bromonaftalin-2-ol'ün (6) nitrik asitle asetik asit içerisinde oda sıcaklığında gerçekleştirilen nitrolama reaksiyonu yukarıda bahsedilen dibromoalfanaftol'ün 5 nitrolanması tepkimesine benzer bir şekilde 10 bileşiğini verdi. Nitrolama tepkimesinde bileşik 6'da var olan brom atomu da nitro grubu ile yer değiştirdi (Şekil 4.12).



Şekil 4. 12. 1-Bromo-6-nitronaftalin-2-ol'ün (10) sentezi

1,6-Dibromonaftalen-2-ol'ün (7) nitrik asitle (2 eşdeğer mol) asetik asit içerisinde oda sıcaklığında gerçekleştirilen nitrolama reaksiyonu 11 bileşiğini verdi. Literatürde 6-bromo-2-naftolün oksidasyonu ile bu bileşik sentezlenmiştir. Bu çalışmada 6-bromo-2-naftol'ün THF deki çözeltisine oksitleyici ajan olarak 2-iyodobenzoik asit eklenmiş ve 16 saat oda sıcaklığında ve karanlıkta gerçekleşen reaksiyon neticesine dion 11 elde edilmiştir (Imayoshi, 2016). Bileşik 11'in sentezine yönelik kısıtlı sayıda çalışmaya ulaşılmış ve yukarıda bahsedilen çalışma dışında deneysel detaylara ulaşılamamıştır. Bu çalışmada geliştirdiğimiz sentez özel reaktifler gerektirmeyen çok daha basit bir yöntemdir ve çok kısa sürede çok yüksek verimle gerçekleşmektedir (Şekil 4.13).

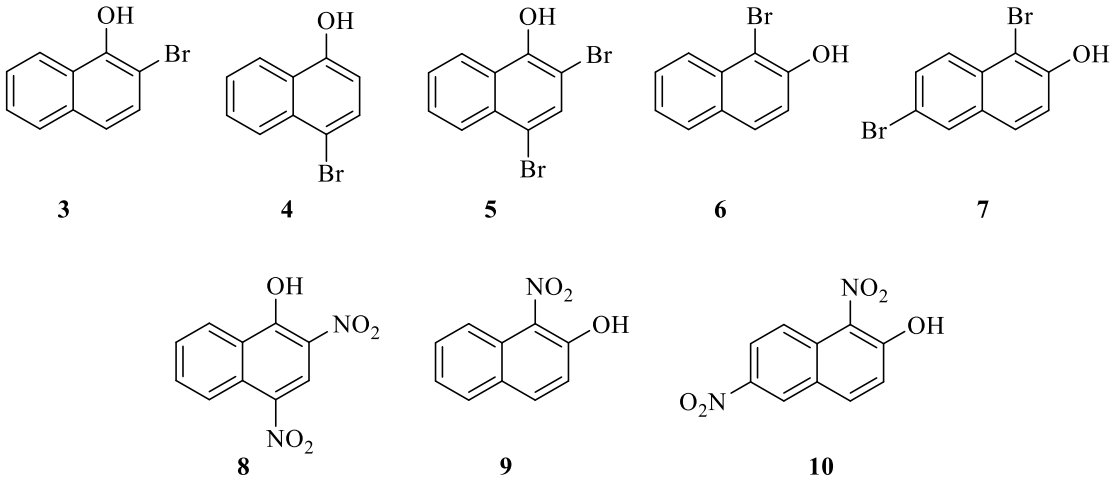


Şekil 4. 13. 6-Bromonaftalin-1,2-dion'un (11) sentezi

11 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda, olefinik protonlar H3 ve H4 sırasıyla 6.52 ve 7.41 ppm'de birer dublet şeklinde rezonans olmuşlardır. Bir α,β -doymamış karbonil sistemine ait olan bu protonlardan H4 protonu karbonil grubu ile çift bağ elektronlarının delokalizasyonu ile daha fazla (+) yüklü olması sebebiyle H3 protonuna oranla daha aşağı alanda rezonans olmuştur. H8 protonu aşağı alanda 8.00 ppm'de bir dublet verirken H7 protonu H5 protonu ile de etkileşerek 7.69 ppm'de bir dubletin dubleti vermiştir. H5 protonu ise H7 protonu ile *meta* etkileşerek 7.57 ppm'de dublet olarak rezonans olmuştur (Şekil E 24). Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda 180.3 ve 178.0 ppm'de görülen iki karbonil piki yapıyı doğrulamaktadır. Olefinik ve aromatik protonlar ise 143.7-129.2 ppm aralığında beş adedi aromatik CH ve üç tanesi C olmak üzere toplam sekiz karbon sinyali vermiştir (Şekil E 25).

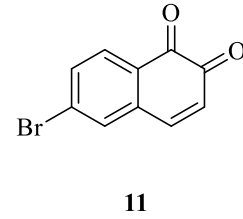
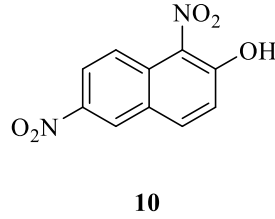
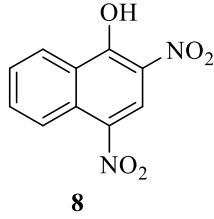
5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada çeşitli kullanım alanlarına sahip olan naftol bileşiğinin bromonitro türevlerinin sentezi hedeflenmiştir. Bunun için ilk adımında naftol bileşiğinin NBS ve moleküler brom ile reaksiyonları sonucu **3**, **4**, **5**, **6** ve **7** bileşikler elde edilmiştir. İkinci adımda naftol bileşiği moleküler nitrik asit ve derişik nitrik asit ile reaksiyonlarında **8**, **9** ve **10** bileşikler elde edilmiştir.



Üçüncü adımda sentezlenen bromonaftol bileşiklerinin nitrik asit ile reaksiyonları gerçekleştirildi. Reaksiyonlar neticesinde bileşik **5** sadece dinitronaftol türevi olan **8**'i ürün olarak verdi. Diğer nitrolama tepkimelerinde **6** bileşiği dinitro türevi olan bileşik

10'u, 7 bileşiği ise bir yükseltgenme ürünü olan 11'i verdi. Bu çalışmalarda bromun ve nitro grubunun aynı halkada bulunduğu bir bromonitro naftol bileşiği elde edilemedi.



Lakin görüldüğü üzere nitro atomunun yapıdaki hidrojen atomu ile yer değişmesi beklenirken yapıdaki brom atomları ile yer değiştirdiği ya da yapıyı yükseltgediği görüşmüştür. Bromonitro bileşiklerinin eldesi için çalışmalar devam edecektir. Bromun ve nitro grubunun aynı halkada bulunduğu türevleri elde edebilmek için reaksiyon şartları daha ılımlı hale getirilmelidir. Bu amaçla nitrolama reaksiyonlarında aseto nitril gibi farklı çözücüler içerisinde reaksiyonlar gerçekleştirilebilir. Ayrıca $Mg(NO_3)_2$ gibi metal nitratlar kullanılarak nitrolama tepkimeleri gerçekleştirilebilir.

KAYNAKLAR

- Andrievsky, A. M., Gorelik, M. V., 2013. Competition of Aromatic Bromination and Nitration in Concentrated Sulfuric Acid. *Open Journal of Synthesis Theory and Applications*, 2(1), 46-50.
- Anuradha, V., Srinivas, P. V., Aparna, P., Rao, J. M., 2006. *p*-Toluenesulfonic acid catalyzed regiospecific nitration of phenols with metal nitrates. *Tetrahedron letters*, 47(28), 4933-4935.
- Baghernejad, B., Heravi, M., Oskooie, H., Beheshtiha, Y., 2009. An efficient and regioselective nitration of phenols using NH_4NO_3 , KHSO_4 . *Gazi University Journal of Science*, 22(3), 169-173.
- Błaziak, K., Danikiewicz, W., Mąkosza, M., 2020. How do aromatic nitro compounds react with nucleophiles? Theoretical description using aromaticity, nucleophilicity and electrophilicity indices. *Molecules*, 25(20), 4819.
- Booth, G., 2000. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Naphthalene Derivatives.
- Caron, S., Ghosh, A., 2011. *Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions. Principles, and Techniques*, 237-253.

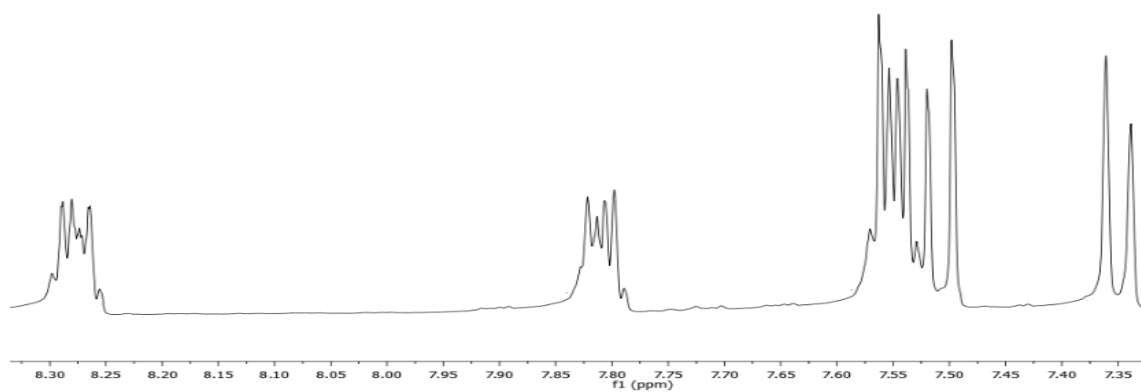
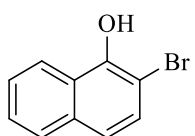
- Chhattise, P. K., Ramaswamy, A. V., Waghmode, S. B., 2008. Regioselective, photochemical bromination of aromatic compounds using N-bromosuccinimide. *Tetrahedron Letters*, 49(1), 189-194.
- Crampton, M. R., 2016. *Reaction Mechanisms and Methods for Aromatic Compounds. Arene Chemistry*; Mortier, J., Ed.; John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, NJ, USA, 131173.
- Das, D., Bhosle, A. A., Chatterjee, A., Banerjee, M., 2022. Automated grindstone chemistry: a simple and facile way for PEG-assisted stoichiometry-controlled halogenation of phenols and anilines using N-halosuccinimides. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 18(1), 999-1008.
- Foroughifar, N., Fathinezhad, J. H., 2010. Nitration of phenolic compounds by antimony nitrate, *Journal of Applied Chemical Researches* 4 (14) 39-42.
- Göksu, S., UĞUZ, M. T., Özdemir, H., Seçen, H., 2005. A concise synthesis and the antibacterial activity of 5, 6-dimethoxynaphthalene-2-carboxylic acid. *Turkish Journal of Chemistry*, 29(2), 199-205.
- Hazrah, A. S., Nanayakkara, S., Seifert, N. A., Kraka, E., Jäger, W., 2022. Structural study of 1-and 2-naphthol: New insights into the non-covalent H–H interaction in cis-1-naphthol. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 24(6), 3722-3732.
- Imayoshi, A., 2016. *Discrimination of mobile supramolecular chirality: acylative molecular transformation by organocatalysis (Doktora Tezi)*, Kyoto Üniversitesi, Institute for Chemical Research (ICR).
- Jing, L., Jintao, C., Tingting, L., Jia, L., Yaofu, Z., 2023. Recent Advances in the Reactions of β -Naphthol at α -Position. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 43(2), 379.
- Koelsch, C.F., 1955. 6-bromo-2-naphthol. *Organic Syntheses, Coll. Vol. 3*, p.132; Vol. 20, p.18 (1940).
- Kong, W., Fu, C., Ma, S., 2010. An Efficient Synthesis of Polysubstituted Naphthalene Derivatives by Gold-Catalyzed Cyclization of 1-Arylalka-2, 3-dienyl Acetates. *European Journal of Organic Chemistry*, 2010, 6545-6555.

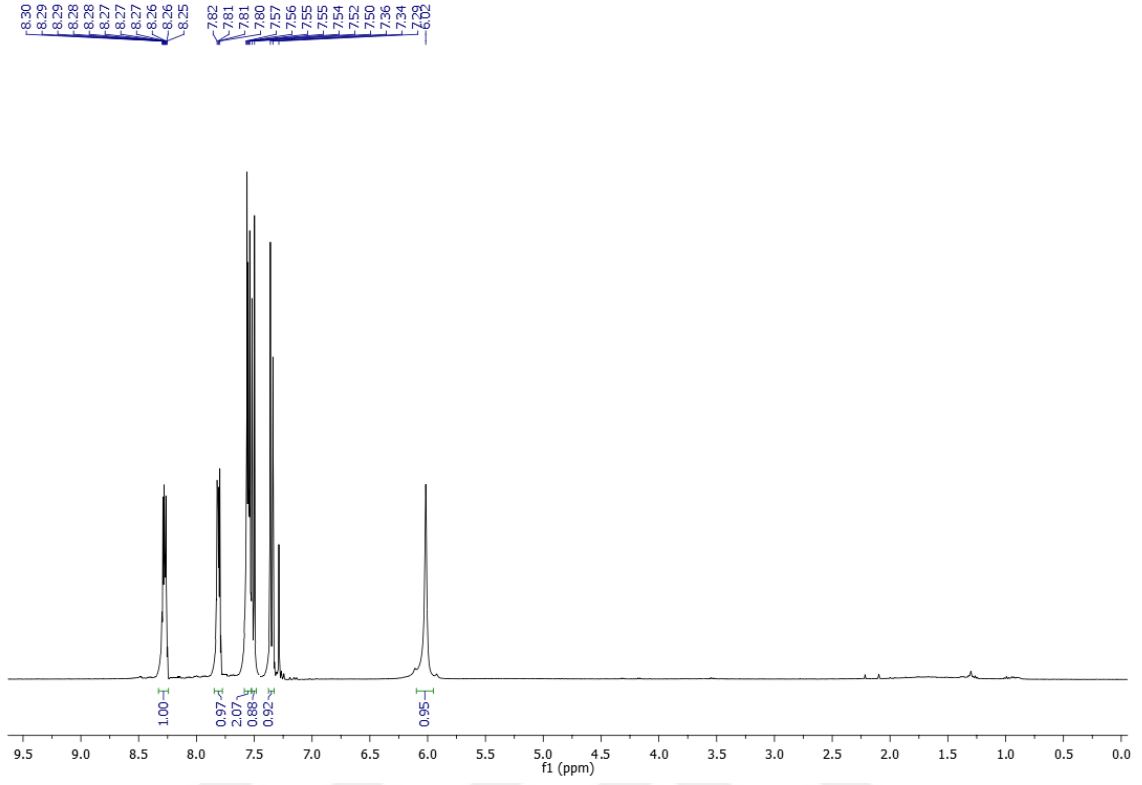
- Kumar, S., Kumar, P., Sati, N., 2012. Synthesis and biological evaluation of Schiff bases and azetidinones of 1-naphthol. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 4(3), 246-249.
- Liang, D., Zhang, X., Li, Y., Zhou, Y., Ren, M., Zhang, X., Li, Y., Zhu, N., 2023. Photocatalytic ipso-nitration of bromophenol intermediates on Ag/g-C₃N₄. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 33, 101077.
- Metivier, P., Schlama, T., 1996. The mechanisms of nitration of phenol. In *Industrial Chemistry Library* (Vol. 8, pp. 368-379). Elsevier.
- Miller, J., 1968. *Aromatic Nucleophilic Substitution*, Elsevier: New York, NY, USA.
- Mowery, D. F., 1982. Nitration of naphthol: A laboratory experiment. *Journal of Chemical Education*, 59(8), 689.
- Patel, S. S., Patel, D. B., Patel, H. D., 2021. Synthetic protocols for aromatic nitration: A review. *ChemistrySelect*, 6(6), 1337-1356.
- Perumal, P.T., Bhatt, M.V., 1980. Oxidation of halophenols and highly substituted phenols with lead (IV) acetate. *Synthesis* 11, 943-945.
- Prasad, Y. R., Kumar, P. R., Ramesh, B., 2007. Synthesis and antidepressant activity of some new 3-(2''-hydroxy naphthalene-1''-yl)-5-phenyl-2-Isoxazoline. *Int J Chem Sci*, 5, 542-548.
- Qian, Y. E., Zheng, L., Xiang, H. Y., Yang, H., 2021. Recent progress in the nitration of arenes and alkenes. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 19(22), 4835-4851.
- Raju, T., Kulangiappar, K., Kulandainathan, M. A., Uma, U., Malini, R., Muthukumaran, A., 2006. Site directed nuclear bromination of aromatic compounds by an electrochemical method. *Tetrahedron letters*, 47(27), 4581-4584
- Ray, S., 2018. Nitration of Phenolic Compounds with Magnesium nitrate and acetic acid *Prayogik Rasayan*, 2(4) 0000.
- Saito, S., Koizumi, Y., 2005. Copper-catalyzed coupling of aryl halides and nitrite salts: a mild Ullmann-type synthesis of aromatic nitro compounds. *Tetrahedron letters*, 46(28), 4715-4717.

- Sathunuru, R., Rao, U. N., Biehl, E., 2003. Facile, high-yield, regioselective synthesis of ortho-nitrophenols using cerium (IV) ammonium nitrate. *Arkivoc*, 2003, 124-133.
- Satkar, Y., Ramadoss, V., Nahide, P. D., García-Medina, E., Juárez-Ornelas, K. A., Alonso-Castro, A. J., Solorio-Alvarado, C. R., 2018. Practical, mild and efficient electrophilic bromination of phenols by a new I (iii)-based reagent: The PIDA–AlBr₃ system. *RSC advances*, 8(32), 17806-17812.
- Sylvester-Hvid, K., Sorensen, J., Schaumburg, K., Bechgaard, K., Christensen, J. R. B., 1993. Preparation of some 4, 8-Dimethoxy-diformylnaphthalenes. *Synthetic communications*, 23(13), 1905-1914.
- Vargas, J. A. M., Day, D. P., Burtoloso, A. C., 2021. Substituted Naphthols: Preparations, Applications, and Reactions. *European Journal of Organic Chemistry*, 2021(5), 741-756.
- Verga, D., Doria, F., Mella, M., Freccero, M., 2009. Selective Arylation, Alkenylation, and Cyclization of Dibromonaphthols, Using Visible Light, via Carbene Intermediates. *The Journal of Organic Chemistry*, 74(15), 5311-5319.
- Vyas, P. V., Bhatt, A. K., Ramachandraiah, G., Bedekar, A. V. 2003. Environmentally benign chlorination and bromination of aromatic amines, hydrocarbons and naphthols. *Tetrahedron Letters*, 44(21), 4085-4088.
- Wang, Z., Li, M. Y., Mi, C., Wang, K. S., Ma, J., Jin, X., 2017. Mollugin has an anti-cancer therapeutic effect by inhibiting TNF- α -induced NF- κ B activation. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(8), 1619.
- Wrzyszczyk, J., Grabowska, H., Miśta, W., Syper, L., Zawadzki, M., 1998. A new efficient catalytic method of naphthols ring alkylation. *Applied Catalysis A: General*, 166(2), L249-L253.
- Yan, G., Yang, M., 2013. Recent advances in the synthesis of aromatic nitro compounds. *Organic & biomolecular chemistry*, 11(16), 2554-2566.

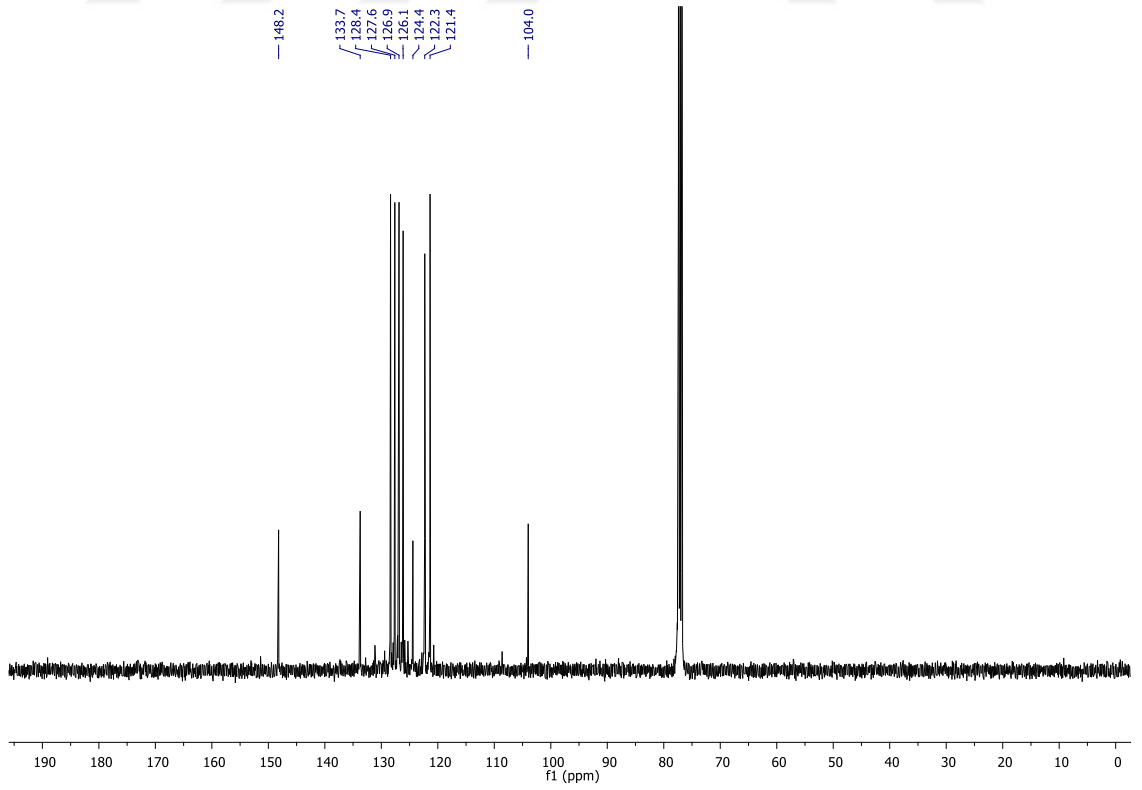
EKLER

Sentezlenen bileşiklerin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları.

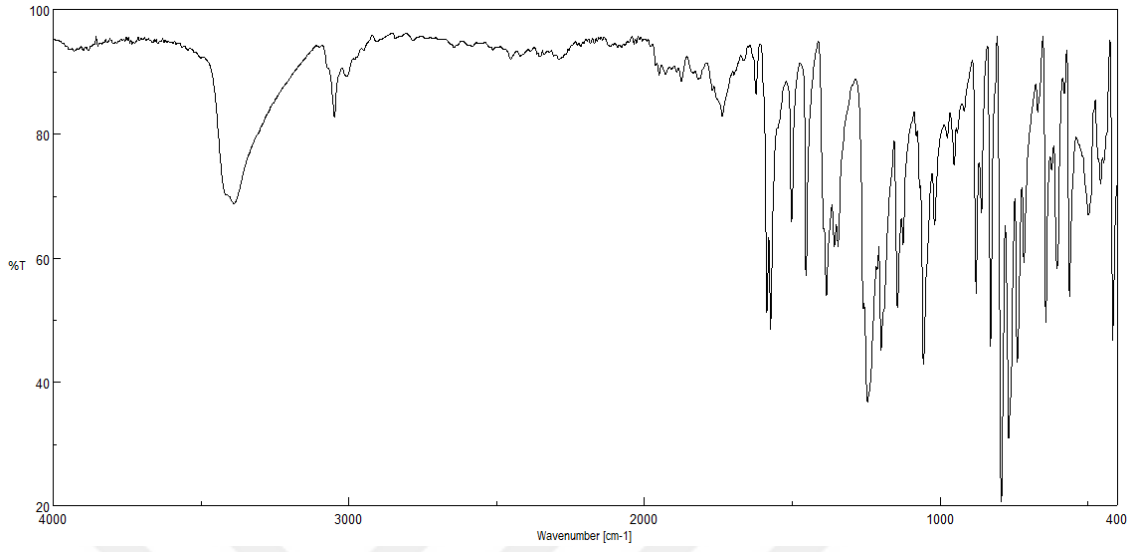




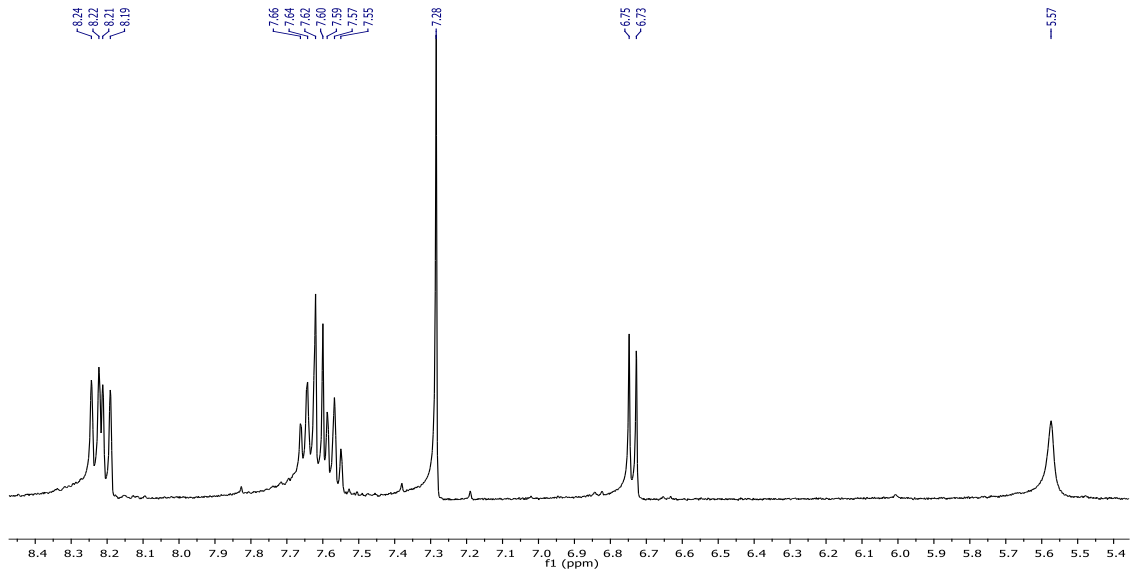
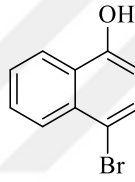
Şekil E 1. 2-Bromonaftalin-1-ol'ün (3) ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).

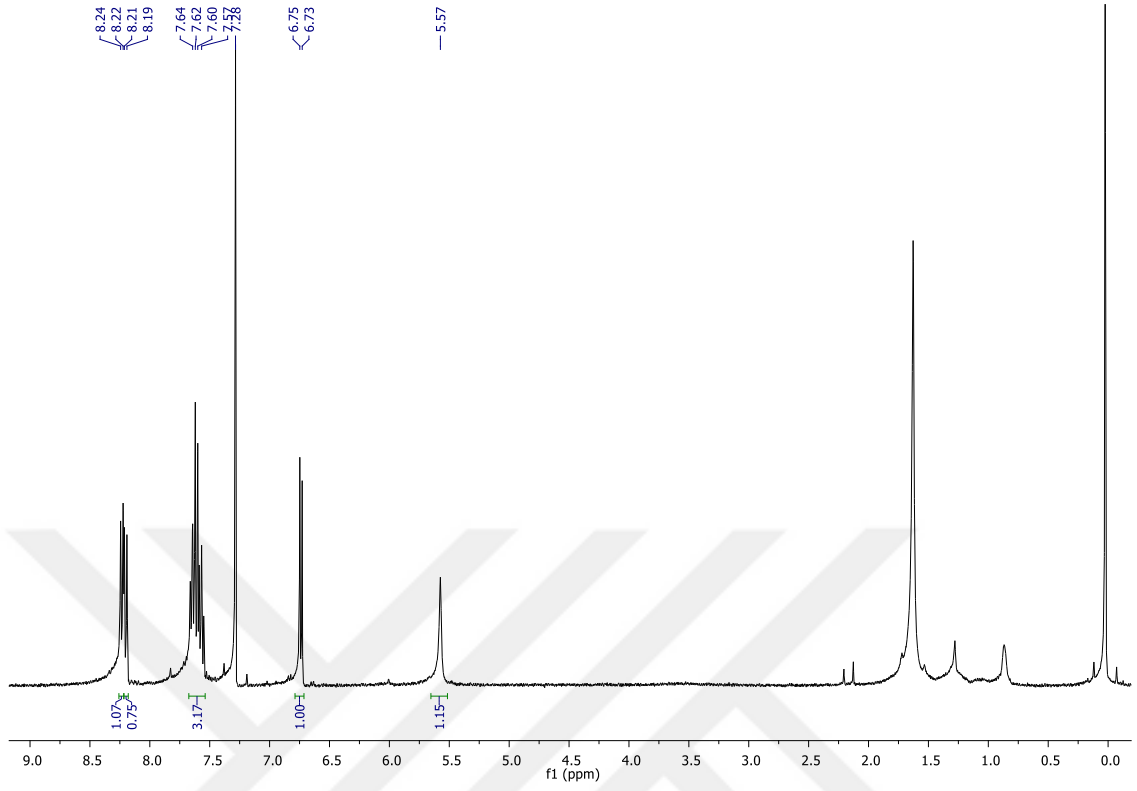


Şekil E 2. 2-Bromonaftalin-1-ol'ün (3) ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).

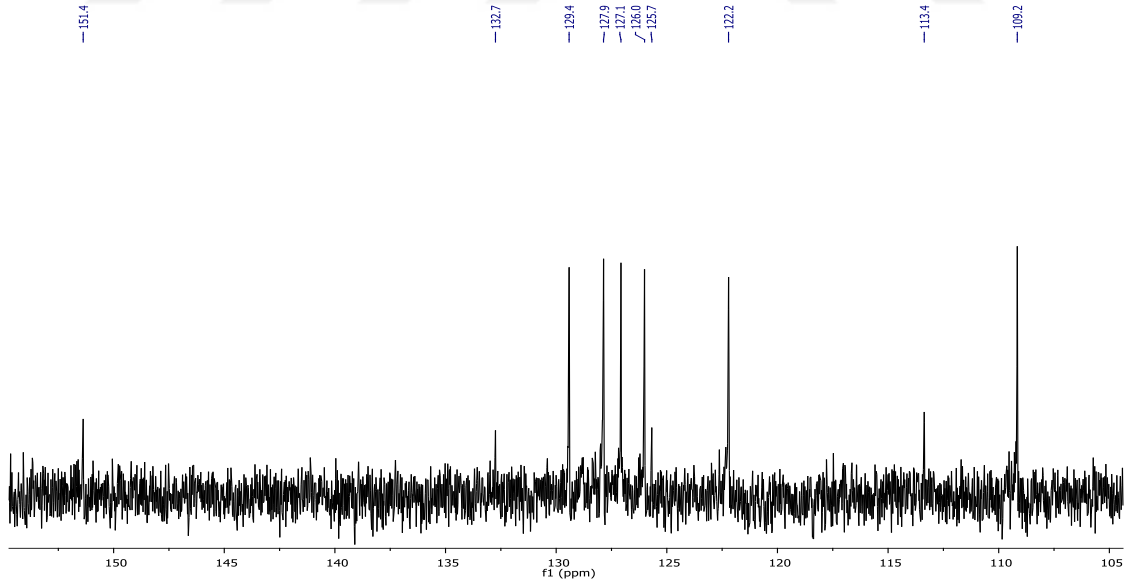


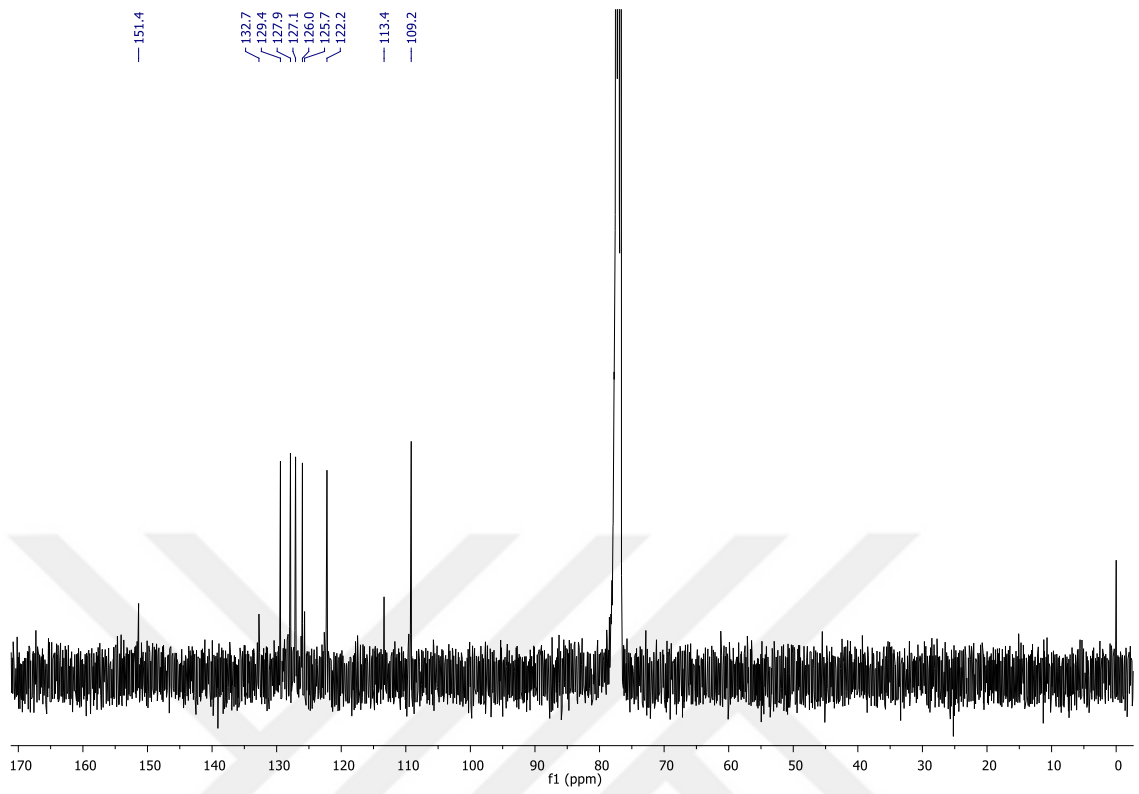
Şekil E 3. 2-Bromonaftalin-1-ol'ün (3) ün IR spektrumu.



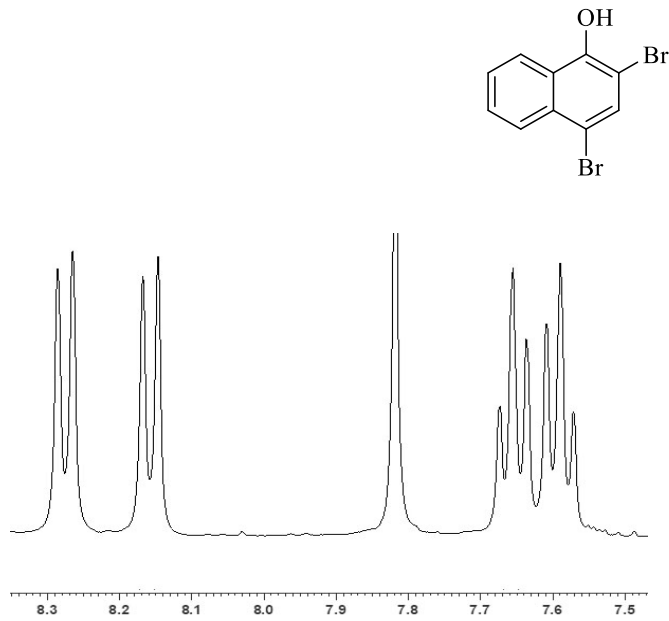


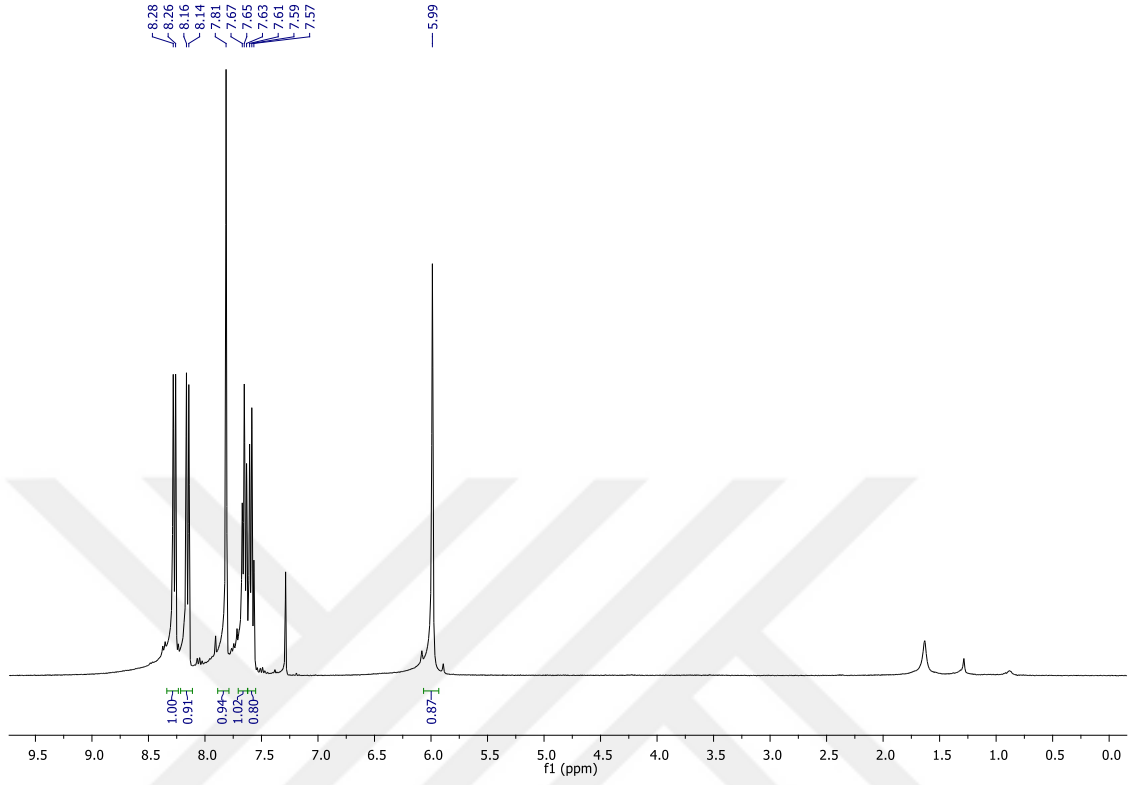
Şekil E 4. 4-Bromonaftalin-1-ol'ün (4) ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).



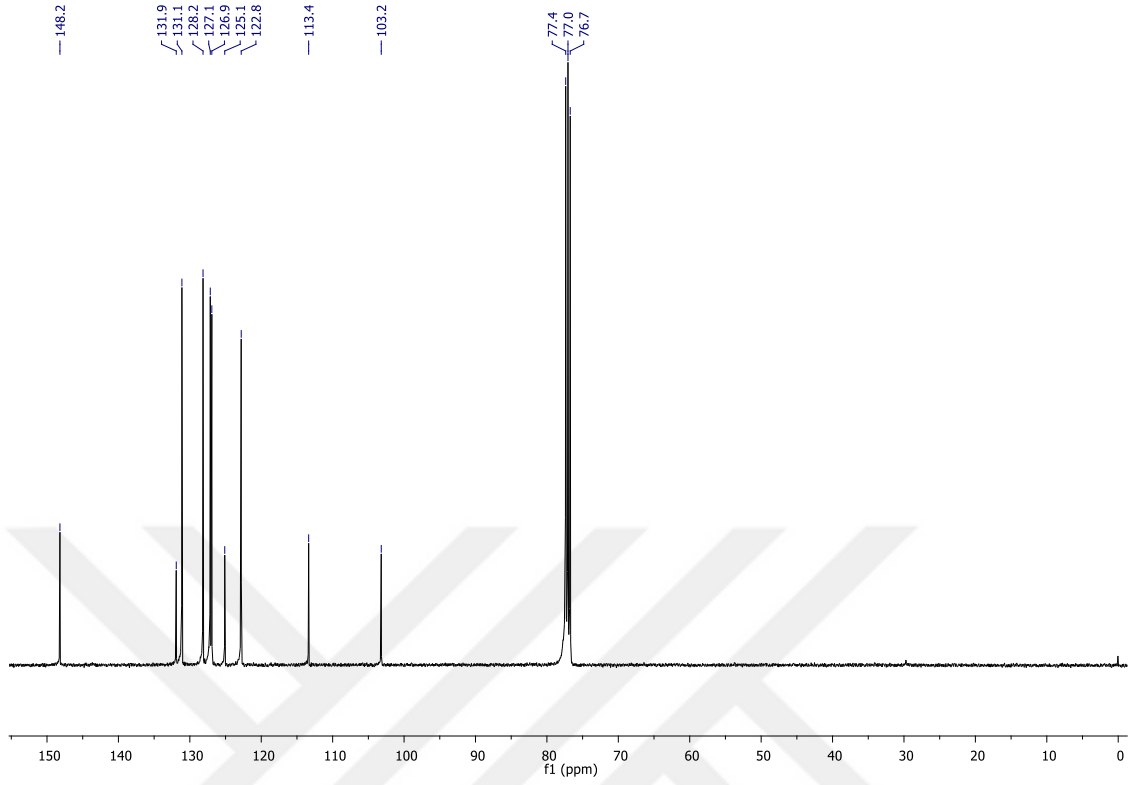


Şekil E 5. 4-Bromonaftalin-1-ol'ün (4) ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).

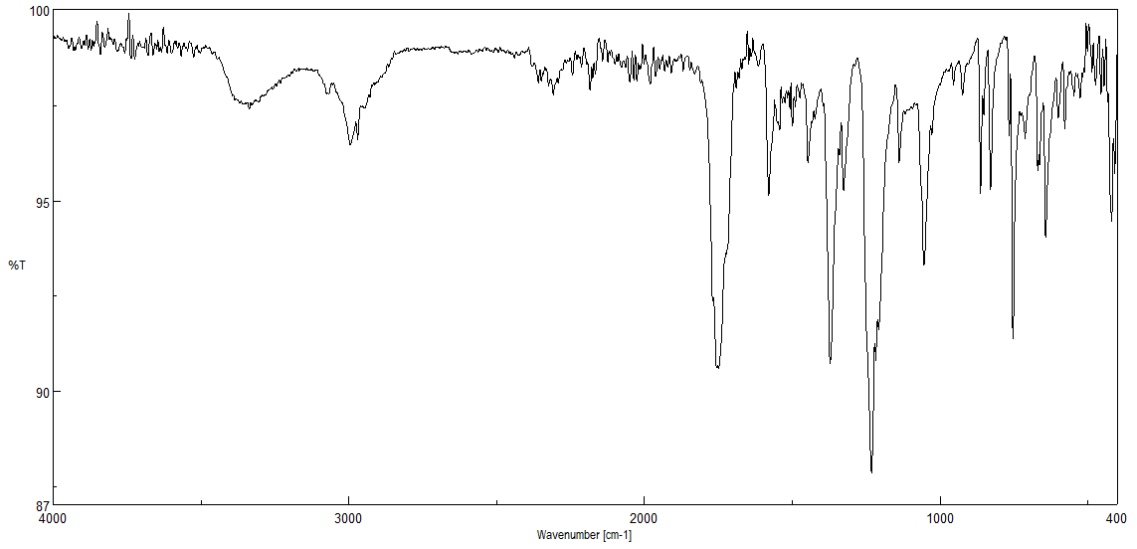




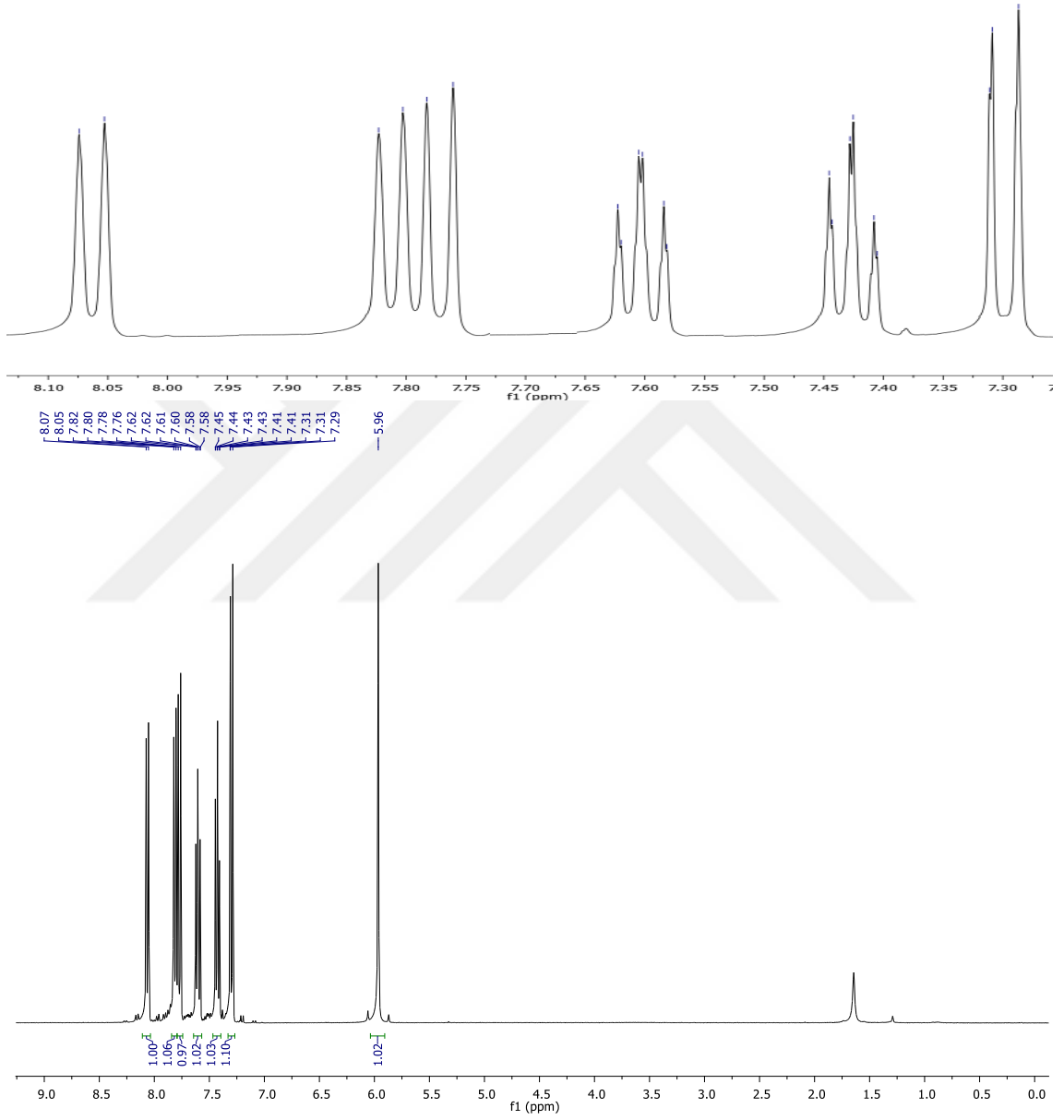
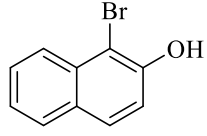
Şekil E 6. 2,4-Dibromonaftalin-1-ol'ün (5) ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).



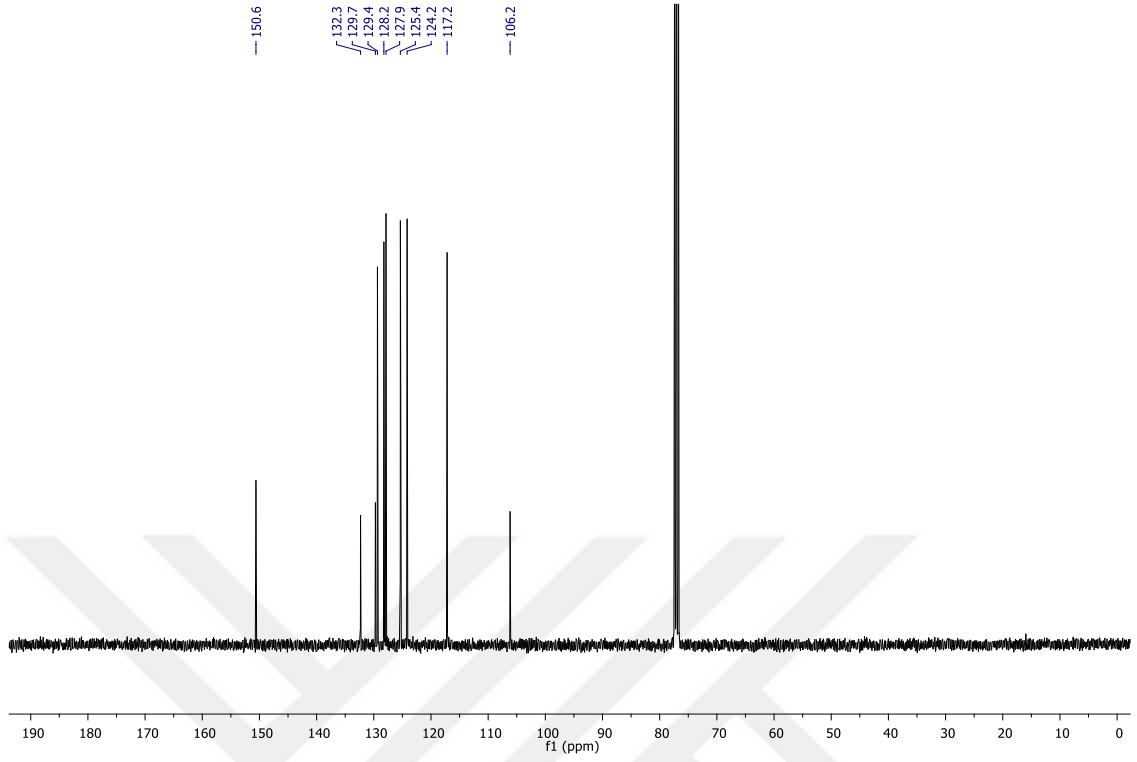
Şekil E 7. 2,4-Dibromonaftalin-1-ol'ün (5) ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃).



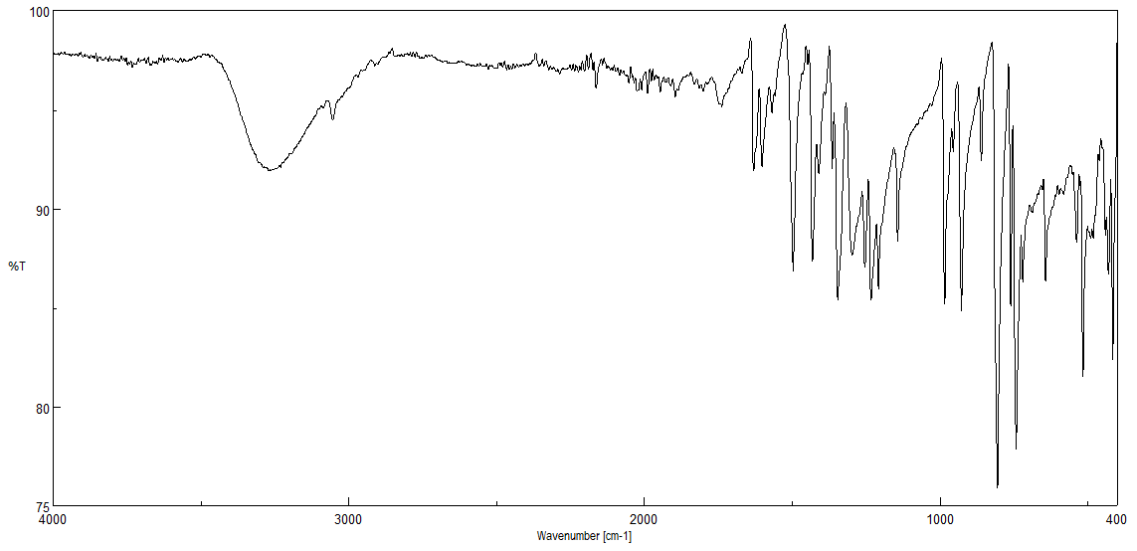
Şekil E 8. 2,4-Dibromonaftalin-1-ol'ün (5) IR spektrumu.



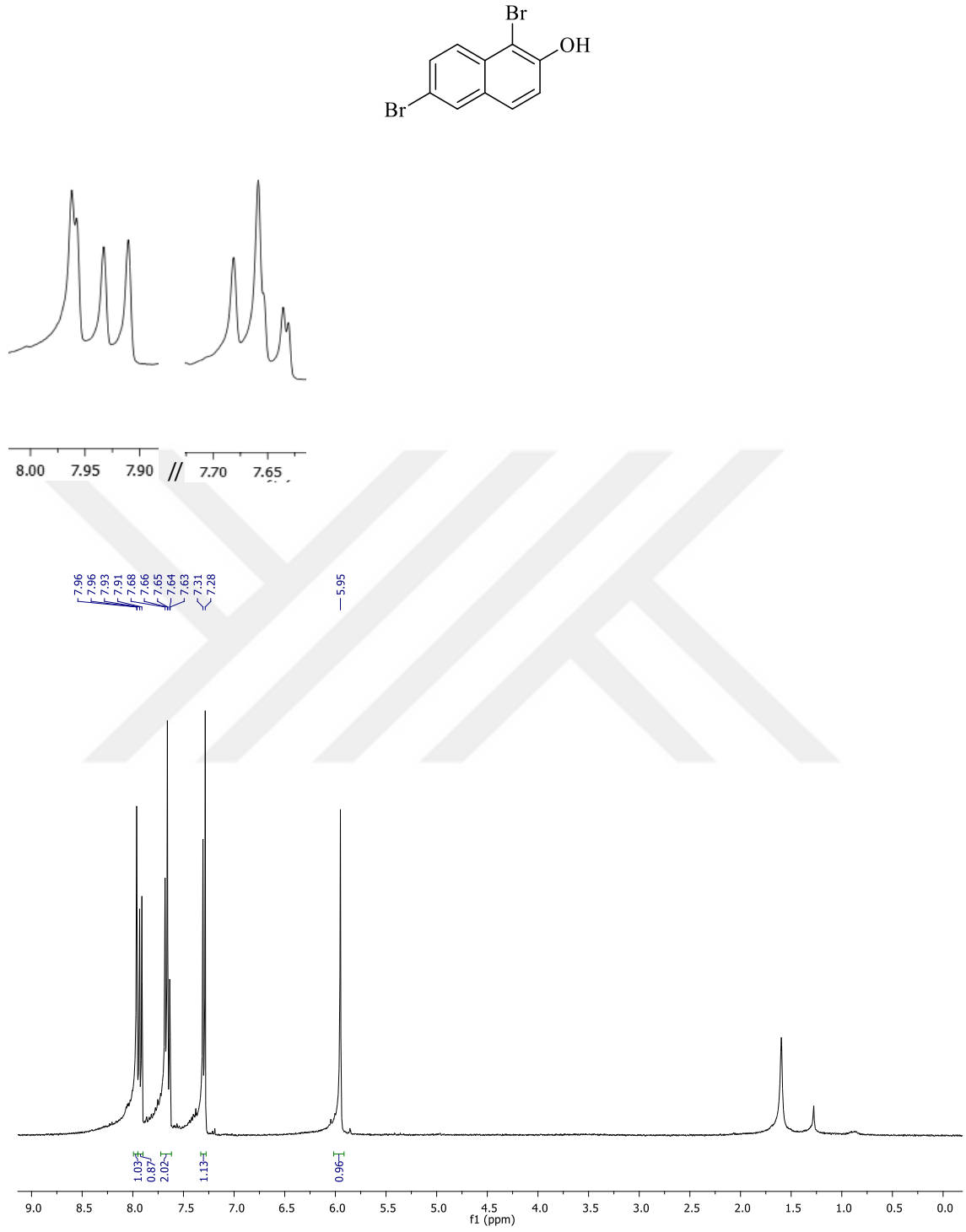
Şekil E 9. 1-Bromonaftalin-2-ol'ün (6) ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).



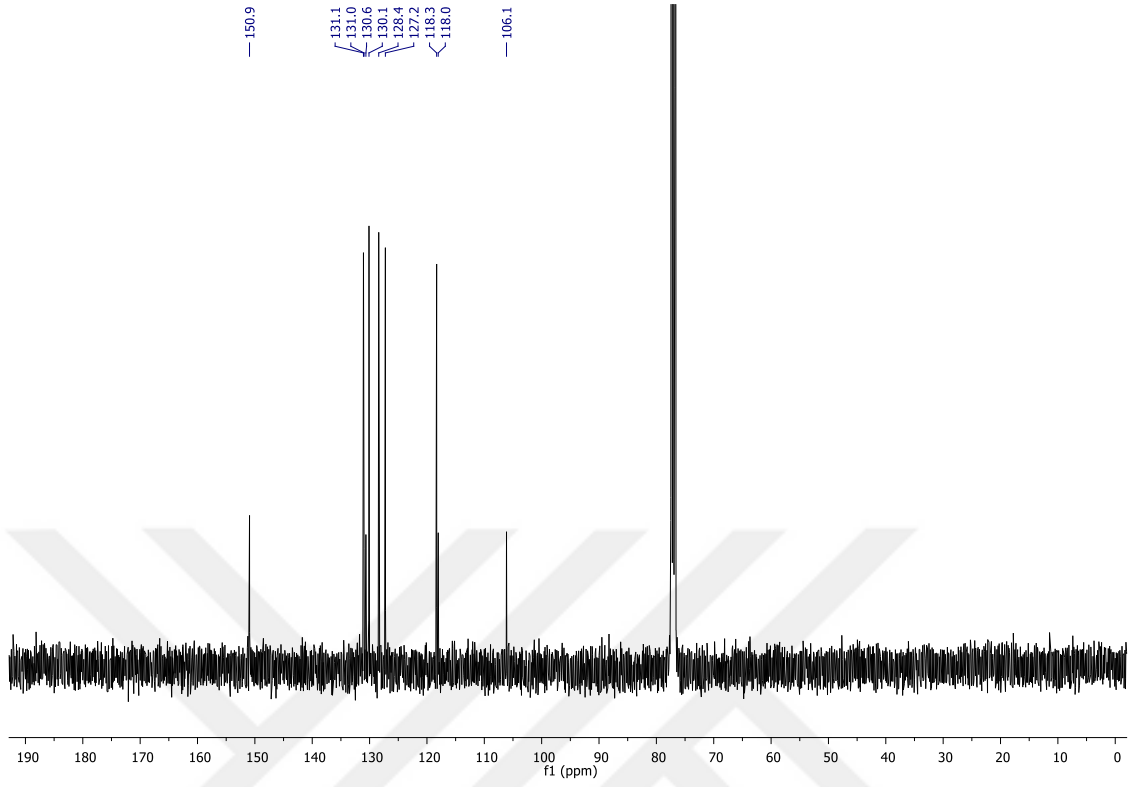
Şekil E 10. 1-Bromonaftalin-2-ol'ün (6) ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃).



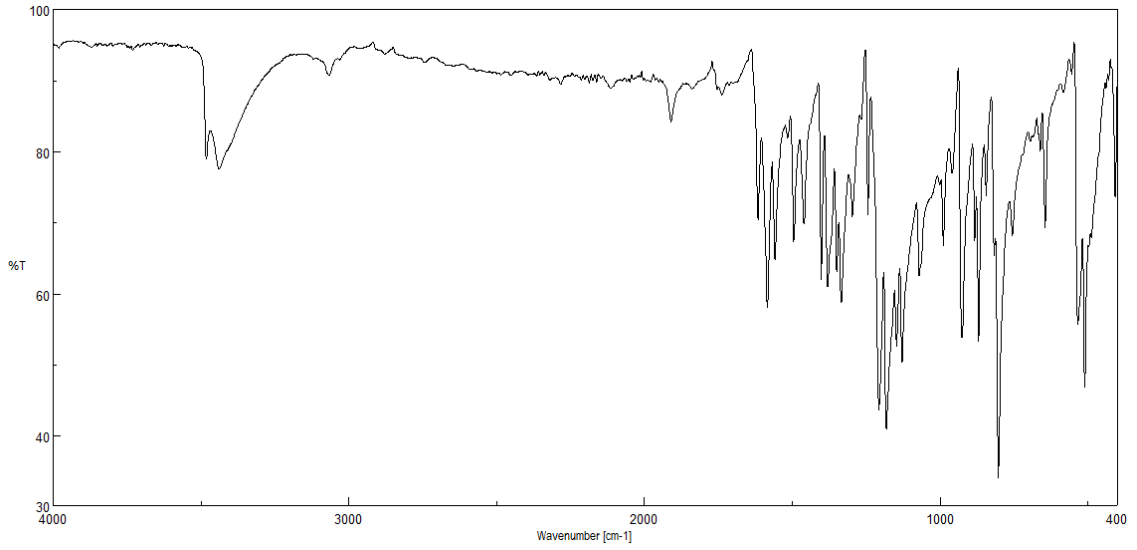
Şekil E 11. 1-Bromonaftalin-2-ol'ün (6) IR spektrumu.



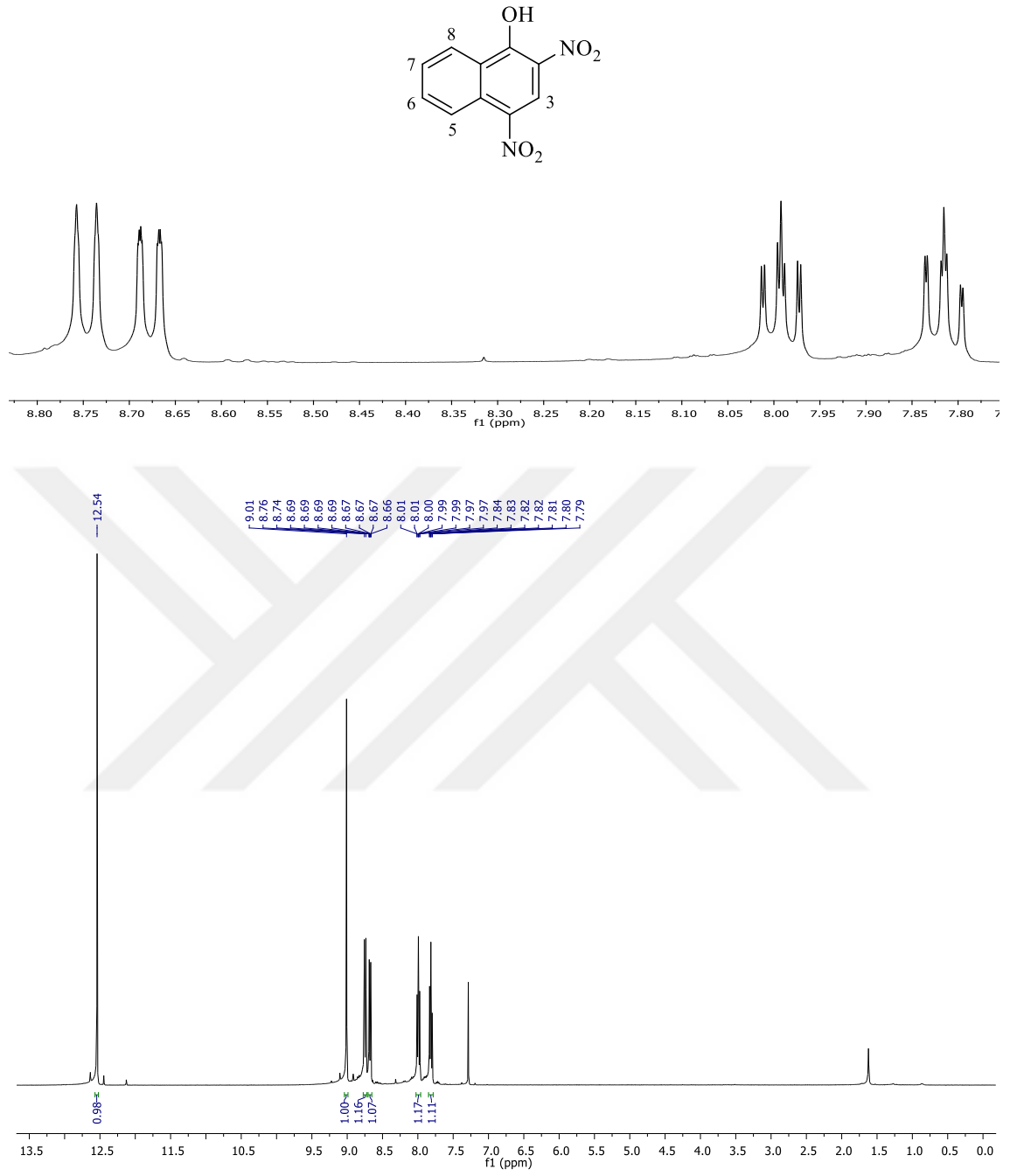
Şekil E 12. 1,6-Dibromonafthalin-2-ol'ün (7) ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).



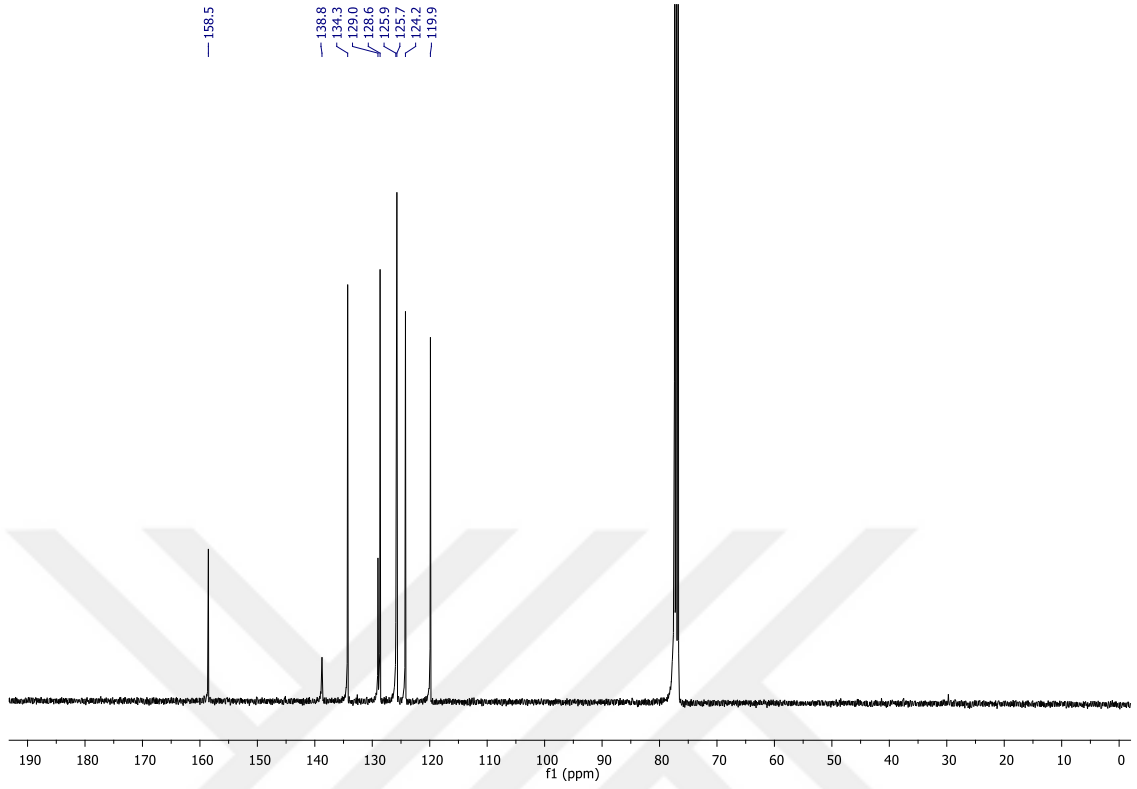
Şekil E 13. 1,6-Dibromonaftalin-2-ol'ün (7) ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



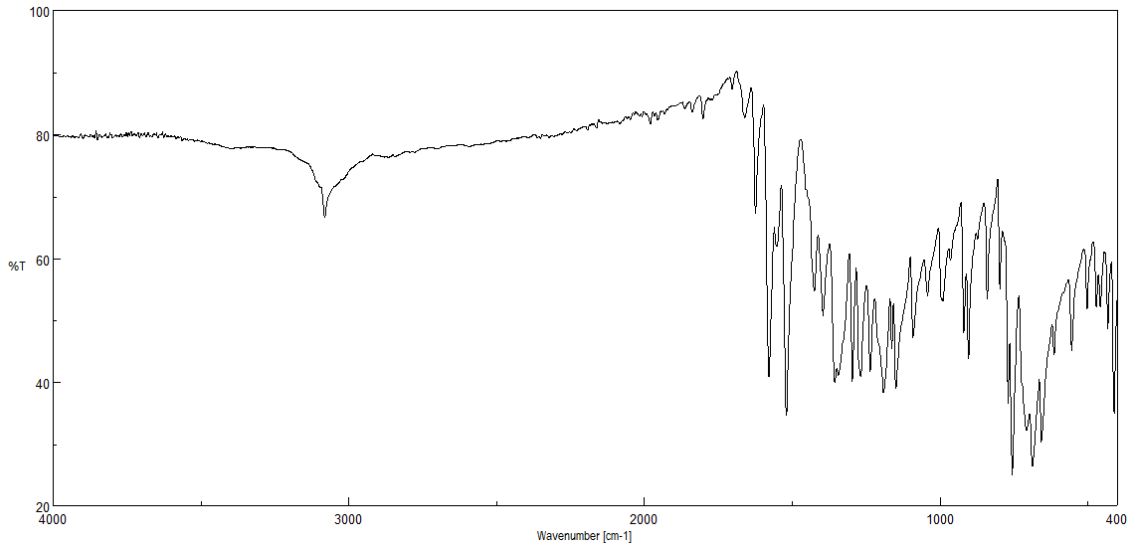
Şekil E 14. 1,6-Dibromonaftalin-2-ol'ün (7) IR spektrumu.



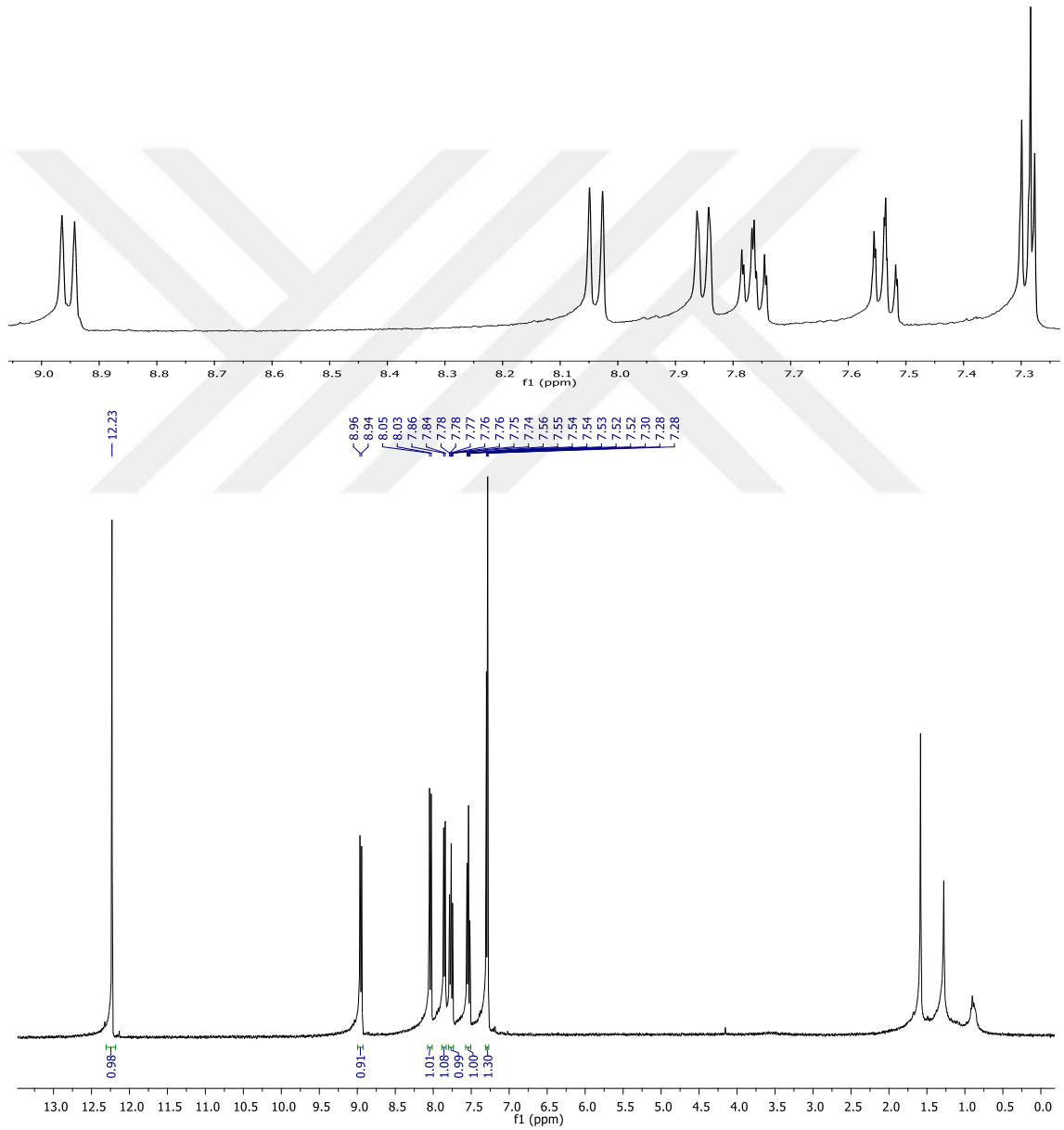
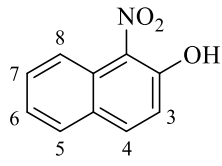
Şekil E 15. 2,4-Dinitronaftalin-1-ol'ün (**8**) ^1H NMR spektrumu



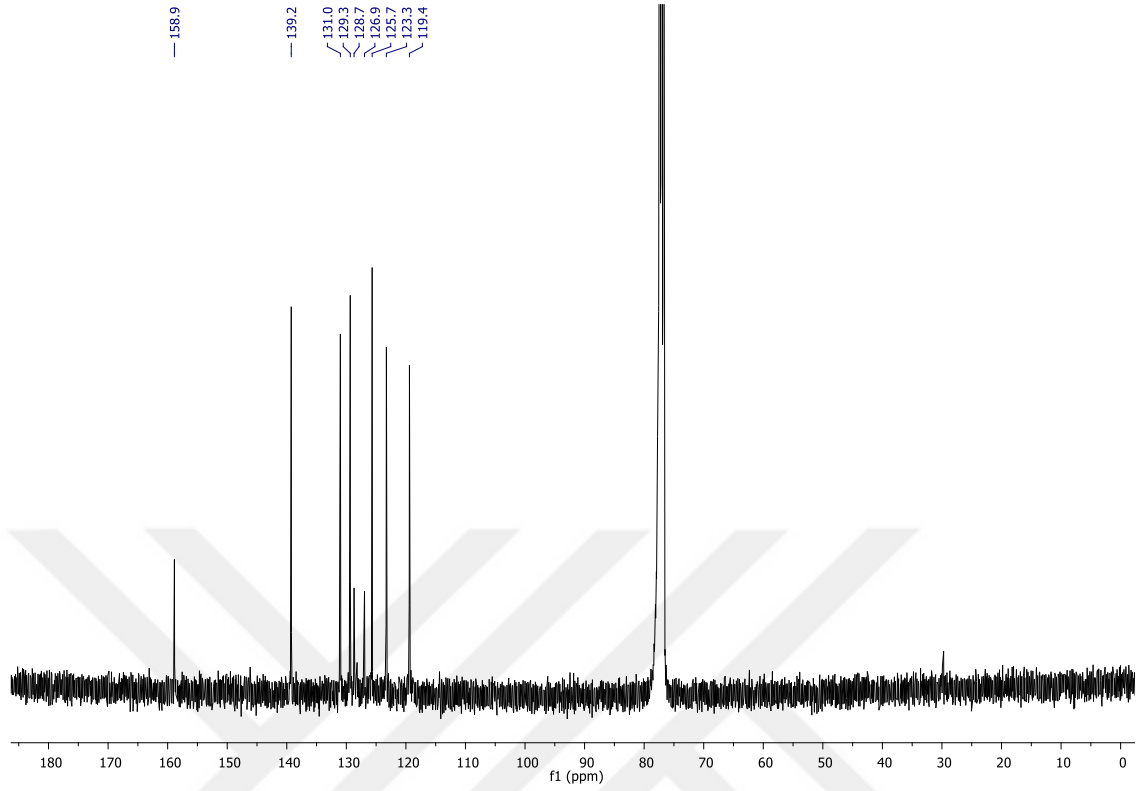
Şekil E 16. 2,4-Dinitronaftalin-1-ol'ün (8) ^{13}C NMR spektrumu



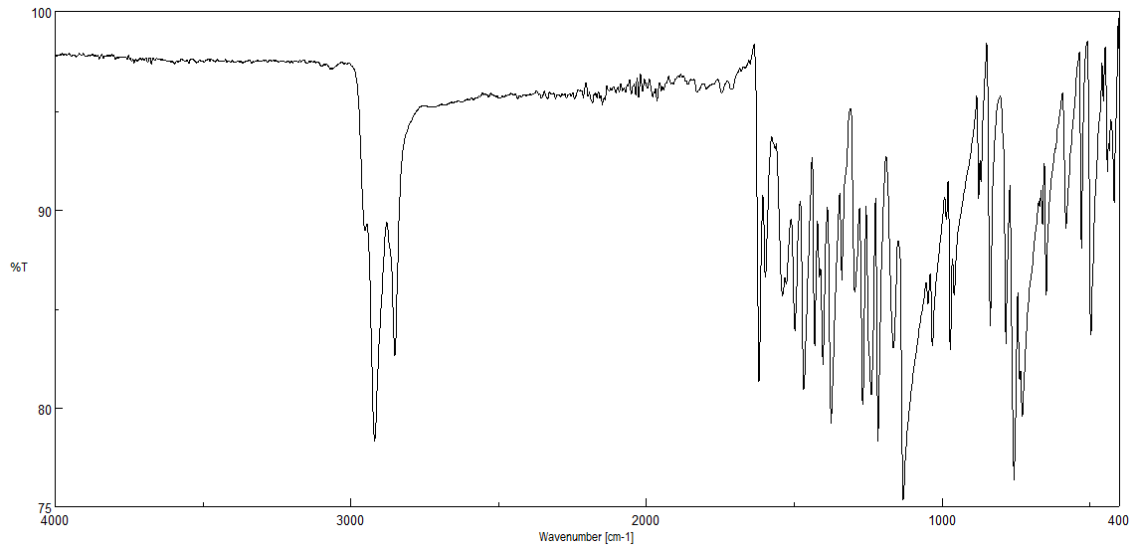
Şekil E 17. 2,4-Dinitronaftalin-1-ol'ün (8) IR spektrumu.



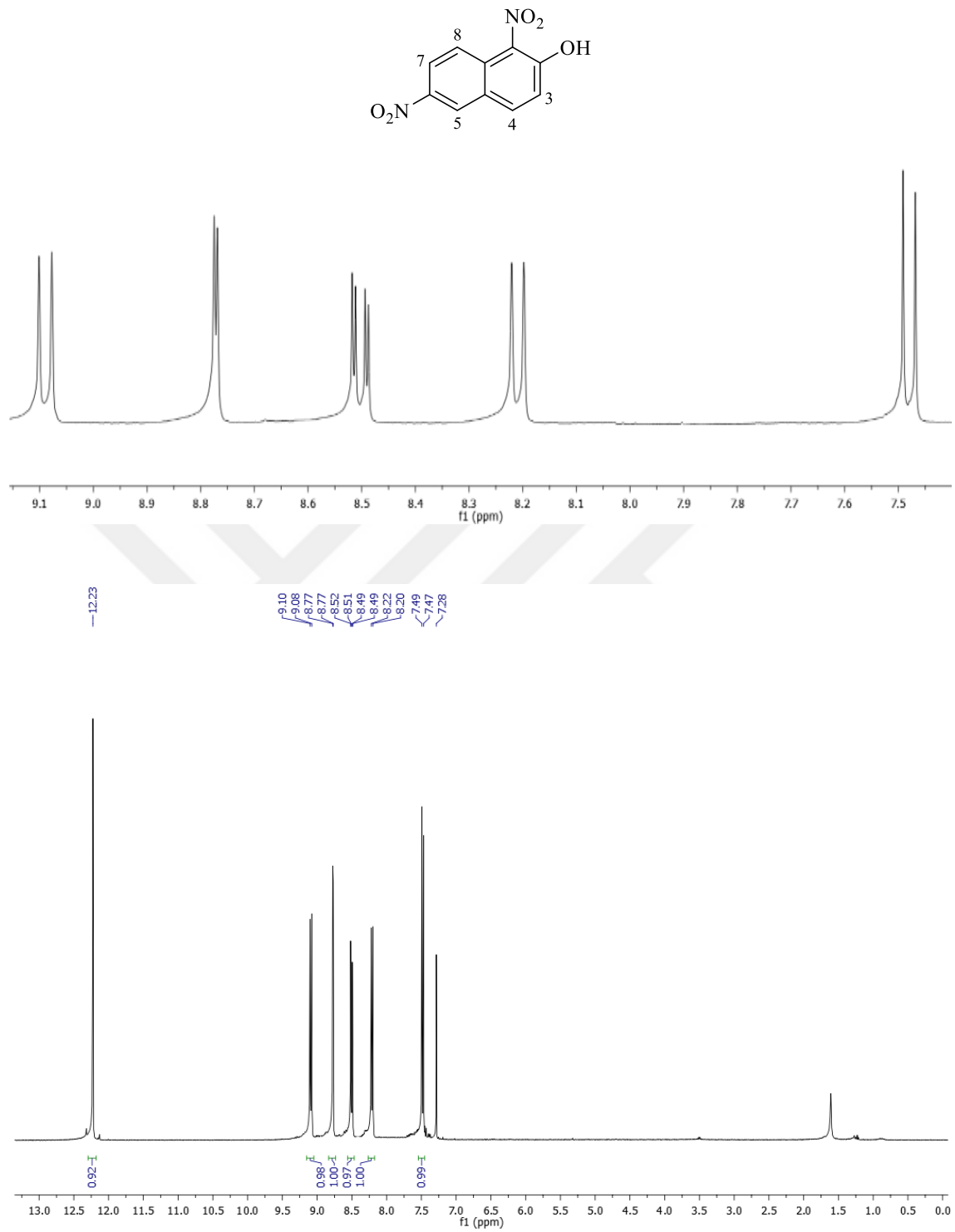
Şekil E 18. 1-Nitronaftalin-2-ol'ün (9) ¹H NMR spektrumu



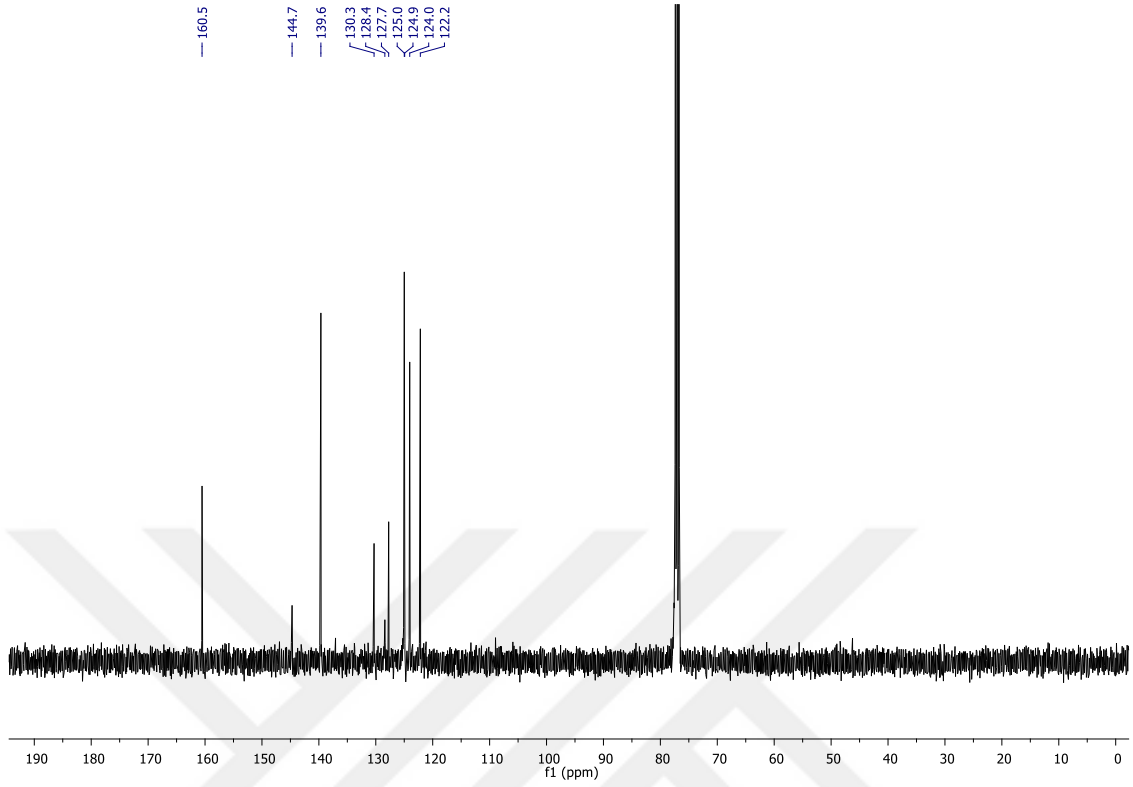
Şekil E 19. 1-Nitronaftalin-2-ol'ün (9) ¹³C NMR spektrumu



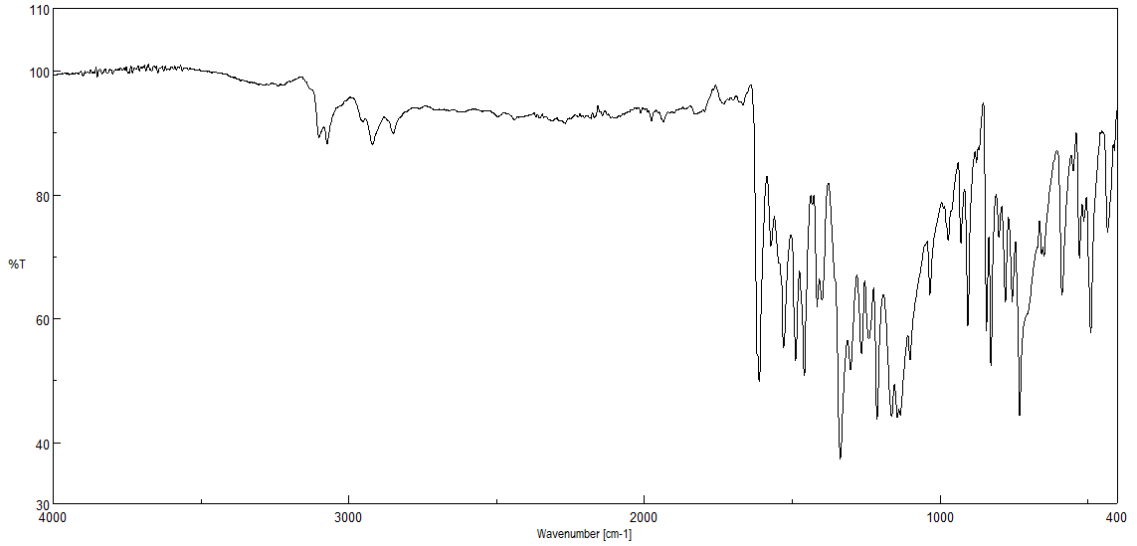
Şekil E 20. 1-Nitronaftalin-2-ol'ün (9) IR spektrumu.



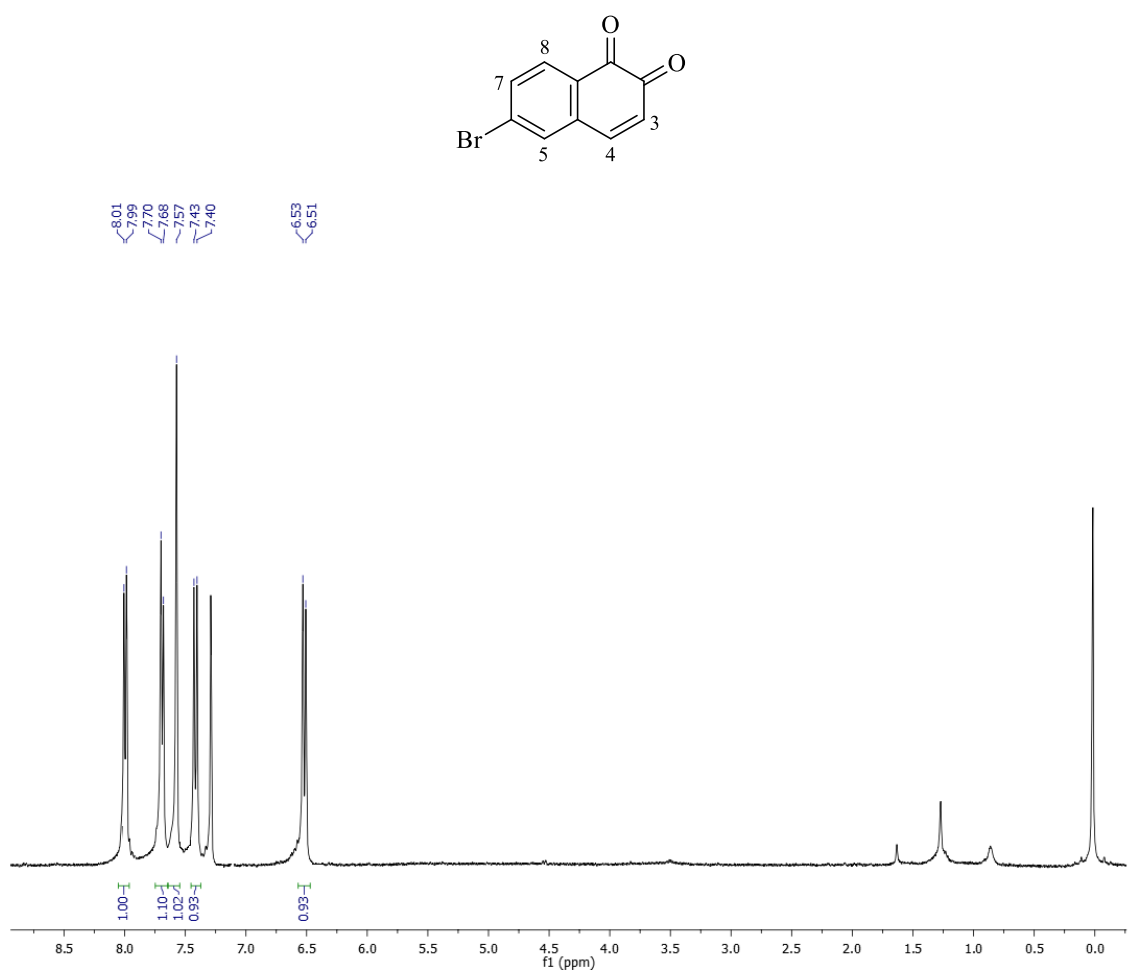
Şekil E 21. 1,6-Dinitronaftalin-2-ol'ün (**10**) ^1H NMR spektrumu



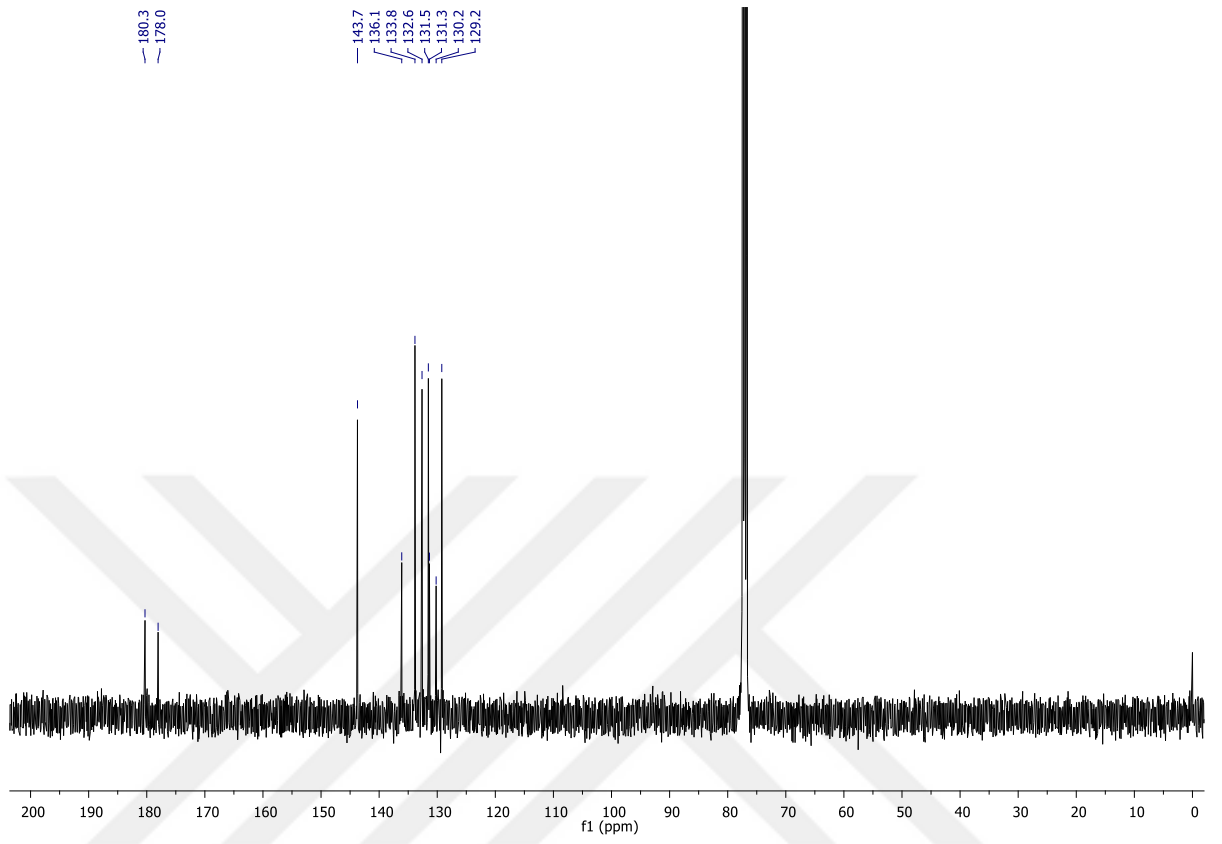
Şekil E 22. 1,6-Dinitronaftalin-2-ol'ün (10) ^{13}C NMR spektrumu



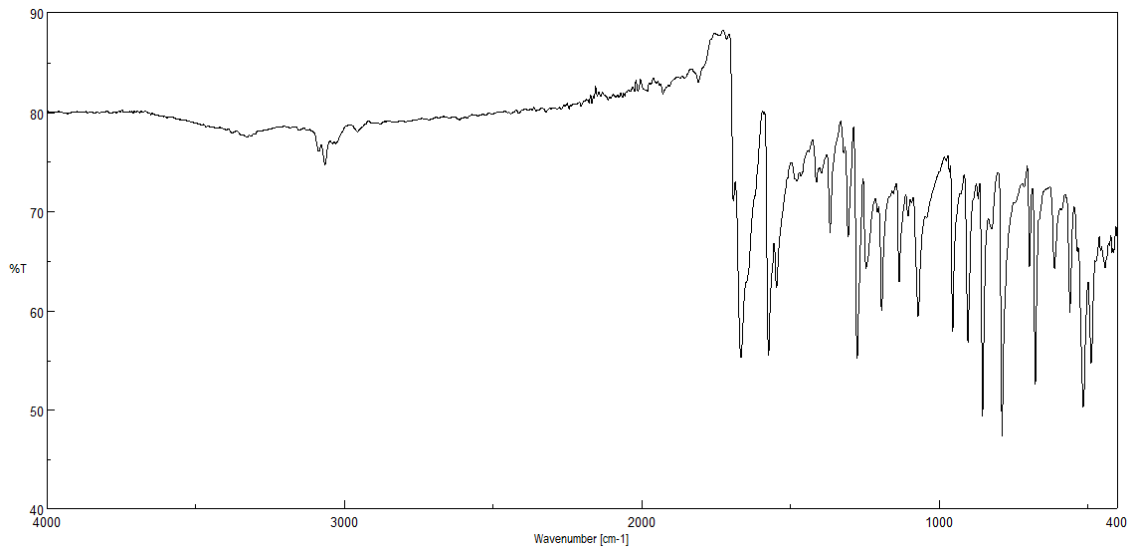
Şekil E 23. 1,6-Dinitronaftalin-2-ol'ün (10) IR spektrumu.



Şekil E 24. 6-Bromonaftalin-1,2-dion'un (11) ¹H NMR spektrumu



Şekil E 25. 6-Bromonaftalin-1,2-dion'un (11) ^{13}C NMR spektrumu



Şekil E 26. 6-Bromonaftalin-1,2-dion'un (11) IR spektrumu.

ÖZGEÇMİŞ

