

**ELEKTRON ÇEKİCİ GRUPLARIN BİSİKLIK
SİSTEMLERİN BROMİNASYONU ÜZERİNE
ETKİSİNİN İNCELENMESİ VE FARKLI
SUBSTRATLARIN AMİNO TRİFENOLAT TUNGSTEN
(VI) KOMPLEKSİ KATALİZÖRLÜĞÜNDE
OKSİDATİF BROMİNASYONU**

Sara TAŞKESENLİOĞLU

Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

Prof. Dr. Arif DAŞTAN

2017

Her hakkı saklıdır

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**ELEKTRON ÇEKİCİ GRUPLARIN BİSİKLIK SİSTEMLERİN
BROMİNASYONU ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ VE
FARKLI SUBSTRATLARIN AMİNO TRİFENOLAT TUNGSTEN
(VI) KOMPLEKSİ KATALİZÖRLÜĞÜNDE OKSİDATİF
BROMİNASYONU**

Sara TAŞKESENLIOĞLU

**KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı**

**ERZURUM
2017**

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ ONAY FORMU



ELEKTRON ÇEKİCİ GRUPLARIN BİSİKLIK SİSTEMLERİN
BROMİNASYONU ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ VE FARKLI
SUBSTRATLARIN AMİNO TRİFENOLAT TUNGSTEN (VI) KOMPLEKSİ
KATALİZÖRLÜĞÜNDE OKSİDATİF BROMİNASYONU

Prof. Dr. Arif DAŞTAN danışmanlığında, Sara TAŞKESENLİOĞLU tarafından hazırlanan bu çalışma 21/07/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı – Organik Kimya Bilim Dalı’nda Doktora tezi olarak **oybirliği/oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Aliye ALAYLI ALTUNDAŞ

İmza :

Üye : Prof. Dr. Nermin ŞİMŞEK KUŞ

İmza :

Üye : Prof. Dr. Emine SALAMCI

İmza :

Üye : Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİGİL

İmza :

Üye : Prof. Dr. Arif DAŞTAN

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu. 03.08.2017 tarih ve 31 / ... 24 nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Cavit KAZAZ
Enstitü Müdürü

Bu çalışma TÜBİTAK, projeleri kapsamında desteklenmiştir.
Proje No: 106T658

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

Doktora Tezi

ELEKTRON ÇEKİCİ GRUPLARIN BİSİKLIK SİSTEMLERİN BROMİNASYONU ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ VE FARKLI SUBSTRATLARIN AMİNO TRİFENOLAT TUNGSTEN (VI) KOMPLEKSİ KATALİZÖRLÜĞÜNDE OKSİDATİF BROMİNASYONU

Sara TAŞKESEN LİOĞLU

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Ana Bilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Arif DAŞTAN

Moleküler brom ile 2,3-dikarbometoksi benzobarrelenin düşük sıcaklık ve yüksek sıcaklık brominasyonu moleküler iskeletin düzenlenmesine ve bunun sonucunda da tamamen düzenlenmiş ürünlerin oluşumu ile sonuçlandı. 2,3-disiyano benzobarrelen molekülünün moleküler brom ile düşük sıcaklık brominasyonu hem düzenlenmiş hem de düzenlenmemiş ürünlerin oluşmasına neden olurken, moleküler brom ile yüksek sıcaklık brominasyonunda büyük oranda oluşan düzenlenmemiş ürünlerin yanında eser miktarda düzenlenmiş ürünlerde oluşmaktadır. Alkenler aktif halojenasyon ajanları keşfetmek için önemli substratlardır ve aynı zamanda bir metal katalizörü ile haloperoksidazların bioimimetik çalışmalarında yaygın olarak kullanılırlar. Amino trifenolat tungsten (VI) komplekslerinin çeşitli bileşikler üzerindeki bromo ve kloroperoksidatif aktiviteleri henüz geniş bir şekilde incelenmemiş olmakla beraber son sonuçlar amino trifenolat tungsten (VI) kompleksinin benzonorbornadien, 1-okten, 1,3,5-trimetoksibenzen, anisol 1-hekzin, inden, naftalin, benzofuran, 2-heptanon, dekanal gibi çeşitli bileşikler üzerinde bromo ve kloro haloperoksidatif olarak katalitik aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir.

2017, 145 sayfa

Anahtar Kelimeler: Barrelen, Benzobarrelen, Benzonorbornadien, Brominasyon, Trifenolamin, Katalizör, Haloperoksidasyon

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

INVESTIGATION OF THE ELECTRONWITH-DRAWING GROUPS' EFFECT ON THE BROMINATION OF BICYCLIC SYSTEMS AND OXIDATIVE BROMINATION OF DIFFERENT SUBSTRATS IN THE PRESENCE AMİNO TRIPHENOLATE TUNGSTEN (VI) COMPLEX CATALYST

Sara TAŞKESEN LİOĞLU

Department of Chemistry
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Atatürk University

Supervisor: Prof. Dr. Arif DAŞTAN

The low and high temperature bromination of 2,3-dicarbometoksibenzobarrelene with molecular bromine leads to rearrangements of the molecular skeleton and thus, leads to totally rearranged products. The low temperature bromination of 2,3-dicyano benzobarrelene with molecular bromine leads to both rearranged and *non*-rearranged products, whereas the high temperature bromination of 2,3-dicyanobenzobarrelene leads largely to rearranged products and trace of *non*-rearranged products. Alkenes are important substrates for investigating active halogenating agents also used widely in biomimetic studies of haloperoxidation with a metal catalyst. In this study halogenation reactions are performed by amino triphenolate tungsten (VI) complex in presence of hydrogen peroxide and halogen anions. The bromo and chloroperoxidative activity of amino triphenolate tungsten (VI) complexes on different compounds have not been studied widely. Besides this, the recent results showed its catalytic performance in bromo and chloro haloperoxidation reactions on various compounds such as benzonorbornadiene, 1-octene, 1,3,5-trimethoxybenzene, anisole 1-hexine, indene, naphthalane, benzofurane, 2-heptanone, decanal.

2017, 145 pages

Keywords: Barrelene, Benzobarrelene, Benzonorbornadiene, Bromination, Trifenolamine, Catalyst, Haloperoxidation

TEŞEKKÜR

Doktora Tezi olarak sunduğum bu çalışma, TÜBİTAK (Proje No: 106T658) tarafından desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarında bilgi ve birikimlerinden faydalandığım danışman hocam Sayın Prof. Dr. Arif DAŞTAN'a,

Oksidatif halojenasyon konusunda bilgi ve birikimlerinden faydalandığım Padova Üniversitesi'nden hocalarım Sayın Doç. Dr. Cristiano Zonta ve Sayın Prof. Dr. Giluia Licini'ye,

Tez izleme komitesindeki hocalarım Sayın Prof. Dr. Emine SALAMCI ve Sayın Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİĞİL'e,

Çalışmalarında desteklerini esirgemeyen hocalarım Sayın Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU ve Sayın Prof. Dr. Abdulhalik KARABULUT'a,

Laboratuvar çalışmalarında her türlü yardımı sağlayan ve aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Erdin DALKILIÇ, Sayın Yrd. Doç. Dr. Selçuk Eşsiz, Sayın Yrd. Doç. Dr. Sayın Bilal NİŞANCI, Sayın Necla ÖZTAŞKIN, Sayın Yrd. Doç. Dr. Yusuf AKBABA, Sayın Dr. Ali Enis SADAK, Sayın Dr. Esra TURAN, Sayın Ramazan KOÇAK'a ve tez çalışmalarında yardımlarını esirgemeyerek uyumlu bir arkadaşlık ortamı sunan kıymetli laboratuvar arkadaşlarıma,

NMR spektrumlarının alınmasında özverili çalışmalarından dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ ve Sayın Uz. Barış ANIL'a, X-Ray molekül yapısı aydınlatılmasında Sayın Prof. Dr. Ertan ŞAHİN'e, Elementel ve kütle spektrumlarının alınmasında Prof. Dr. Ebru METE ve Uz. Ufuk ATMACA'ya IR spektrumlarının alınmasında Sayın Züleyha KUDAŞ'a ve,

Maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, yoğun çalışma sürecinde ihmal ettiğim ve büyük minnet borçlu olduğum başta annem olmak üzere değerli aileme ve katkısı olan herkese çok teşekkür ederim.

Sara TAŞKESENLİOĞLU

Temmuz, 2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Organik Halojen Bileşiklerinin Önemi.....	1
1.2. Organik Moleküllerin Halojenasyonu	7
2. KAYNAK ÖZETLERİ	9
2.1. Alkenlerin Brominasyonu	9
2.2. Bisiklik Moleküllerin Brominasyonu	11
2.3. <i>non</i> -Klasik Karbokasyonlar	12
2.4. Yüksek Sıcaklık Brominasyonu	13
2.5. Radikalik Brominasyon	19
2.6. Metal Trifenolamin Kompleksleri Katalizörlüğünde Oksidatif Halojenasyonu .	20
2.6.1. Enzimatik Reaksiyonlarda Bazı Metallerin Rolü	20
2.6.2. Oksidatif Halojenasyon	24
2.6.3. Haloperoksidazlar.....	26
2.6.4. Amino Trifenolat Ligantlarının Önemi	34
2.6.5. Metal Trifenolamin Kompleksleri.....	35
2.7. Araştırmanın Amacı	40
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	41
3.1. Elektron Çekici Gruplar İhtiva Eden Bisiklik Sistemlerin Farklı Şartlarda Brominasyonunun İncelenmesi	41
3.1.1. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrelen (131) ve 2,3-Disiyanobenzobarrelen (132) Bileşiklerinin Sentezi.....	41
3.1.2. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrelen (131) ve 2,3-Disiyanobenzobarrelen (132) Bileşiklerinin Oda Sıcaklığında (25°C) Brominasyonu.....	43

3.1.3. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrelen (131) ve 2,3-Disiyanobenzobarrelen (132) Bileşiklerinin Yüksek Sıcaklık Brominasyonu.....	49
3.1.4. Oluşan Ürünlerin Yapı Analizleri	57
3.1.5. Dibromür 141 ve Dibromür 159 Moleküllerinin Yapı Analizi	59
3.1.6. <i>exo-cis</i> -Dibromür 138 ve <i>endo-cis</i> - Dibromür 139 Moleküllerinin Yapı Analizleri	61
3.1.7. <i>trans</i> -Dibromür 140 Molekülünün Yapı Analizi.....	62
3.1.8. Dibromür 174 ve Dibromür 188 Moleküllerinin Yapı Analizleri.....	63
3.1.9. Dibromür 175 ve Dibromür 189 Moleküllerinin Yapı Analizleri.....	65
3.1.10. Dibromür 137 Molekülünün Yapı Analizi	66
3.1.11. Dibromür 172 ve Dibromür 186 Moleküllerinin Yapı Analizleri.....	67
3.1.12. Dibromür 173 ve dibromür 187 Moleküllerinin Yapı Analizleri.....	69
3.2. Tungsten (VI) Trifenolamin Kompleksi 220 Katalizörlüğünde Oksidatif Brominasyon	70
3.2.1. Di-tert-butil-trifenolamin (109b) Sentezi.....	70
3.2.2. Tungsten (VI) Kompleksi (120b)'nin Sentezi	71
3.2.3. 1,3,5-Trimetoksibenzen (117) Molekülünün Tungsten (VI) Kompleksi 220 Eşliğinde Metot A ile Oksidatif Brominasyonu	72
3.2.4. 1,3,5-Trimetoksibenzen (117) Molekülünün Metot A ile Tungsten (VI) Kompleksi 220 Eşliğinde Oksidatif Klorinasyonu.....	73
3.2.5. Oksidatif Halojenasyon Yönteminin Belirlenmesi ve Çeşitli Substratların Oksidatif Brominasyonu.....	75
3.2.6. Benzonorbornadien (52) Molekülünün Metot B ile Tungsten (VI) Kompleksi 220 Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu	76
3.2.7. 1-Oktenin (222) Metot B ile Tungsten (VI) Kompleksi 220 Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu.....	77
3.2.8. Stirenin (224) Metot B ile Tungsten (VI) Kompleksi 220 Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu.....	78
3.2.9. Anisolün (87) Metot B ile Tungsten (VI) Kompleksi 220 Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu.....	79
3.2.10. 1,3,5-Trimetoksibenzenin (117) Metot B ile Oksidatif Brominasyonu	79

3.2.11. Benzonorbornadienin (52) Metot C ile Tungsten (VI) Kompleksi 220	
Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu.....	80
3.2.12. 1,3,5-Trimetoksibenzen (117) Molekülünün Metot C ile Tungsten (VI)	
Kompleksi 220 Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu	82
3.2.13. Anisolün (87) Metot C ile Tungsten (VI) Kompleksi 220 Eşliğinde Oksidatif	
Brominasyonu.....	82
3.2.14. 1-Okten (222) Molekülünün Metot C ile Tungsten (VI) Kompleksi 220	
Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu.....	83
3.2.15. İnden (227) Molekülünün Metot C ile Tungsten (VI) Kompleksi 220	
Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu.....	84
3.2.16. Naftalin (133) Molekülünün Metot C ile Tungsten (VI) Kompleksi 220	
Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu.....	85
3.2.17. 1-Hekzin (229) Molekülünün Metot C ile Tungsten (VI) Kompleksi 220	
Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu.....	85
3.2.18. Benzofuran (232) Molekülünün Metot C ile Tungsten (VI) Kompleksi	
220 Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu.....	86
3.2.19. 2-Heptanon (234) Molekülünün Metot C ile Tungsten (VI) Kompleksi 220	
Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu.....	87
3.2.20. Dekanal (237) Molekülünün Metot C ile Tungsten (VI) Kompleksi 220	
Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu.....	88
3.2.21. Düzenlenmiş Bromürler 221 ve 226'nın Yapı Analizleri	88
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	92
4.1. Saflaştırma.....	92
4.2. Kromatografik Ayırmalar	92
4.2.1. Kolon Kromatografisi.....	92
4.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi.....	92
4.3. Spektrumlar	92
4.3.1. ¹ H-NMR Spektrumları	92
4.3.2. ¹³ C-NMR Spektrumları	92
4.3.3. IR Spektrumları	93
4.3.4. Kütle Spektrumları	93
4.3.5. Elementel Analiz	93

4.4. Deneysel Kısım	93
4.4.1. Benzonorbornadien (52) Molekülünün Sentezi	93
4.4.2. Düzenlenmiş Dibromür 71 Molekülünün Sentezi.....	94
4.4.3. Düzenlenmiş Tetrabrombenzobarren 72 Molekülünün Sentezi	94
4.4.4. 2,3-Dibrombenzobarren (67) Molekülünün Sentezi.....	94
4.4.5. 2,3-Disiyanobenzobarren (132) Molekülünün Sentezi.....	95
4.4.6 2,3-Disiyanobenzobarrenin (132) 25°C’de Brominasyonu	95
4.4.7. 2,3-Disiyanobenzobarrenin (132) 77°C’de Brominasyonu	98
4.4.8. 2,3-Disiyanobenzobarrenin (132) 150°C’de Brominasyonu	101
4.4.9. Dibromür 141 Molekülünün <i>t</i> -BuOK ile Reaksiyonu	102
4.4.10. 2,3-Dikarbometoksibenzobarren (131) Molekülünün Sentezi	103
4.4.11. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrenin (131) 25°C’de Brominasyonu.....	103
4.4.12. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrenin (131) 77°C de Brominasyonu	104
4.4.13. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrenin (131) 150°C de Brominasyonu	104
4.4.14. 6,6,6-(nitriltris(metilen))tris(2,4,6-di <i>tert</i> -butilfenol) (109b)’nin Sentezi....	107
4.4.15. Tungsten (VI) Kompleksi 120b’nin Sentezi	107
4.4.16. Tungsten (VI) Kompleksi 220’nin Sentezi	107
4.4.17. Tungsten (VI) Kompleksi 220 Katalizörlüğünde ve Sulu H ₂ O ₂ Eşliğinde Gerçekleştirilen Oksidatif Brominasyon Deneyleri İçin Genel Prosedürler .	108
4.4.18. Benzonorbornadienin (52) Metot B ile Tungsten (VI) Kompleksi 220 Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu.....	109
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	111
KAYNAKLAR.....	115
EKLER	125
EK 1.....	125
EK 2.....	145
ÖZGEÇMİŞ.....	146

KISALTMALAR DİZİNİ

bd	Geniş dublet
bs	Geniş singlet
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
ddd	Dubletin dubletinin dubleti
dt	Dubletin tripleti
DCE	Dikloroetan
DBTCE	1,2-Dibromtetrakloreten
DMF	Dimetilformamit
Eter	Dietil eter
HMTA	Hekzametilentetramin
m	Multiplet
NBS	N-Bromosüksinimit
NCS	N-Klorosüksinimit
ppm	Milyonda bir kısım (Part Per Million)
q	Kuartet
s	Singlet
t	Triplet
TBABr	Tetrabütülamonyumbromür
TBACl	Tetrabütülamonyumklorür
TBCA	Tribromosiyanurik asit
TCCA	Triklorosiyanurik asit
THF	Tetrahidrofuran
TMB	Trimetoksibenzen
TMBBr	Trimetoksibenzenbromür
TMBCl	Trimetoksibenzenklorür
TPA	Trifenolamin
<i>t</i> -BuOK	Potasyum tersiyer bütoksit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Halojenlerin çift bağlara katılması ve halojenlerin reaktivite artışı.....	9
Şekil 2.2. Alkenlerin brominasyon mekanizması	10
Şekil 2.3. Bromonyum tribromür tuzunun oluşumu	11
Şekil 2.4. Norbornadienin düşük sıcaklık brominasyonu	11
Şekil 2.5. Norbornenin düşük sıcaklık brominasyonu	12
Şekil 2.6. Kamfenhidroklorürün (41) izobornil klorüre (43) düzenlenmesi.....	12
Şekil 2.7. Norbornil katyonunun rezonans yapıları	13
Şekil 2.8. Allilik ve benzilik karbokasyonlar	13
Şekil 2.9. Benzonorbornadienin (52) düşük sıcaklık ve yüksek sıcaklık brominasyonu	15
Şekil 2.10. <i>endo</i> -Benzobisiklobütanorbornenin (57) düşük sıcaklık ve yüksek sıcaklık brominasyonu	16
Şekil 2.11. Benzobisiklononadienin (61) düşük sıcaklık ve yüksek sıcaklık brominasyonu	16
Şekil 2.12. Benzobarrelen (65) ve 2-bromoenzobarrelen (66) moleküllerinin brominasyonu	17
Şekil 2.13. 2,3-dibromobenzobarrelen (67) ve 2,3,7-tribromobenzobarrelen (69) moleküllerinin brominasyonu	18
Şekil 2.14. Dibrom 71 molekülünün radikalik brominasyonu.....	18
Şekil 2.15. DBTCE (74) molekülünden brom radikali oluşumu	19
Şekil 2.16. Benzonorbornadienin (52) radikalik brominasyonu	20
Şekil 2.17. Norbornenin (37) radikalik brominasyonu	20
Şekil 2.18. Molibden ve tungsten metali içeren enzimlerden bazıları	24
Şekil 2.19. H ₂ O ₂ veya O ₂ ile oksidatif halojenasyon	25
Şekil 2.20. İleri oksidasyon proseslerinde bromlu organik bileşiklerin ve bromatın oluşumu	25
Şekil 2.21. 1,3-Dimetoksibenzenin (83) oksidatif brominasyonu	26
Şekil 2.22. Anisolün (87) oksidatif brominasyonu	26
Şekil 2.23. Hem grubu içeren haloperoksidadların halojenasyon mekanizması.....	27

Şekil 2.24. Antrasen (89) ve fenantrenin (91) oksidatif klorinasyonu.....	28
Şekil 2.25. Vanadyum içeren halo-peroksidazların oksidatif halojenasyon reaksiyonu mekanizması.....	29
Şekil 2.26. Pirol-2-karboksilik asit (93)'ün oksidatif brominasyonu	29
Şekil 2.27. 95 Molekülünün oksidatif brominasyonu.....	29
Şekil 2.28. 4- <i>tert</i> -Butil-siklohekzenin (97) oksidatif brominasyonu	30
Şekil 2.29. Oksovanadyum komplekslerinin halo-peroksidasyonu ve sülfoksidasyonu (Rehder 2003).....	30
Şekil 2.30. Fenil-metil sulfan (99) ve 1,3-dihidrobenzotiyofenin (101) sülfoksidasyonu	31
Şekil 2.31. Ksantin (103) ve ürik asite (104) oksidasyonu.....	31
Şekil 2.32. Molibden kompleksinin sülfoksidasyonu ve fosforilasyonu	32
Şekil 2.33. Oksomolibden kompleksinde oksijen transferi	33
Şekil 2.34. Fenilalaninin (105) fenilasetata (106) oksidasyonu.....	33
Şekil 2.35. Asetilenin (107) asetaldehite (108) dönüşümü.....	33
Şekil 2.36. Ti (IV) amino trifenolat komplekslerinin (110a-b) sentezlenmesi.....	36
Şekil 2.37. Ti (IV) amino trifenolat komplekslerinin (112a-c) sentezlenmesi	36
Şekil 2.38. Fenil metil tiyoeterin (113) sülfoksidasyonu	37
Şekil 2.39. V (V) Amino trifenolamin kompleksinin sentezlenmesi.....	37
Şekil 2.40. 1,3,5-Trimetoksibenzenin V (V) amino trifenolamin kompleksi (116) eşliğinde oksidatif halojenasyonu	37
Şekil 2.41. Tungsten (W) ve Molibden (Mo) amino trifenolamin kompleksleri.....	38
Şekil 2.42. Molibden amino trifenolamin komplekslerinin (127, 128) sentezlenmesi ...	39
Şekil 2.43. 1,3,5-Trimetoksibenzenin (117) oksidatif halojenasyonu	39
Şekil 2.44. Siklooktenin (129) Mo (VI) katalizörlüğünde epoksidasyonu	40
Şekil 3.1. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrelenin (131) sentezlenmesi	41
Şekil 3.2. Benzonorbornadien (52) sentezlenmesi.....	42
Şekil 3.3. 2,3-Disiyanobenzobarrelenin (132) Sentezlenmesi	42
Şekil 3.4. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrelenin (131) düşük sıcaklık (25°C) brominasyonu	43
Şekil 3.5. 2,3-Disiyanobenzobarrelenin (132) düşük sıcaklık (25°C) brominasyonu	44
Şekil 3.6. Düşük sıcaklık (25°C)brominasyonunun mekanizması	45

Şekil 3.7. Katyonların B3LYP/6-311+G(d,p)) metodu ile optimize edilen geometrileri	47
Şekil 3.8. Düzenlenmiş dibromür 159 'un oluşumu	49
Şekil 3.9. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrelenin (131) yüksek sıcaklık brominasyonu ...	50
Şekil 3.10. 2,3-Disiyanobenzobarrelenin (132) yüksek sıcaklık brominasyonu	52
Şekil 3.11. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrelen (131) ve 2,3-disiyanobenzobarrelenin (132) yüksek sıcaklık brominasyonunun mekanizması	53
Şekil 3.12. Radikallerin rezonansla kararlı kılınması	55
Şekil 3.13 Radikallerin (UB3LYP/6-311+G(d,p)) metodu ile optimize edilen geometrileri	56
Şekil 3.14. A tipi ve B tipi düzenlenmiş sistemler.....	57
Şekil 3.15. Trifenolamin kompleksi 109b 'nin sentezlenmesi	70
Şekil 3.16. Tungsten (VI) kompleksi 120b 'nin sentezlenmesi.....	71
Şekil 3.17. Tungsten (VI) kompleksi 220 'nin sentezlenmesi	71
Şekil 3.18. 1,3,5-Trimetoksibenzen (117) molekülünün Metot A ile oksidatif brominasyonu	73
Şekil 3.19. 1,3,5- Trimetoksibenzen (117) molekülünün Metot A ile oksidatif klorinasyonu	74
Şekil 3.20. Kompleksler 116 , 128 ve 220 'nin turnover sayılarının (TON) karşılaştırılması	75
Şekil 3.21. Benzonorbornadien (52) molekülünün Metot B şartlarında oksidatif brominasyonu	77
Şekil 3.22. 1-Okten (222) molekülünün Metot B şartlarında oksidatif brominasyonu ..	78
Şekil 3.23. Stiren (224) molekülünün Metot B şartlarında oksidatif brominasyonu	78
Şekil 3.24. Anisol (87) molekülünün Metot B şartlarında oksidatif brominasyonu	79
Şekil 3.25. 1,3,5-Trimetoksibenzen (117) molekülünün Metot B şartlarında oksidatif brominasyonu	80
Şekil 3.26. Benzonorbornadien (52) molekülünün Metot C şartlarında oksidatif brominasyonu	81
Şekil 3.27. 1,3,5-Trimetoksibenzen (117) molekülünün Metot C şartlarında oksidatif brominasyonu	82
Şekil 3.28. Anisol (87) molekülünün Metot C şartlarında oksidatif brominasyonu	83

Şekil 3.29. 1-Okten (222) molekülünün Metot C şartlarında oksidatif brominasyonu ..	83
Şekil 3.30. İnden (227) molekülünün Metot C şartlarında oksidatif brominasyonu	84
Şekil 3.31. Nafftalın (133) molekülünün Metot C şartlarında oksidatif brominasyonu ..	85
Şekil 3.32. 1-Hekzin (229) molekülünün Metot B şartlarında oksidatif brominasyonu.	86
Şekil 3.33. Benzofuran (232) molekülünün Metot C şartlarında oksidatif brominasyonu	86
Şekil 3.34. 2-Heptanon (234) molekülünün Metot C şartlarında oksidatif brominasyonu	87
Şekil 3.35. Dekanal (237) molekülünün Metot C şartlarında oksidatif brominasyonu ..	88

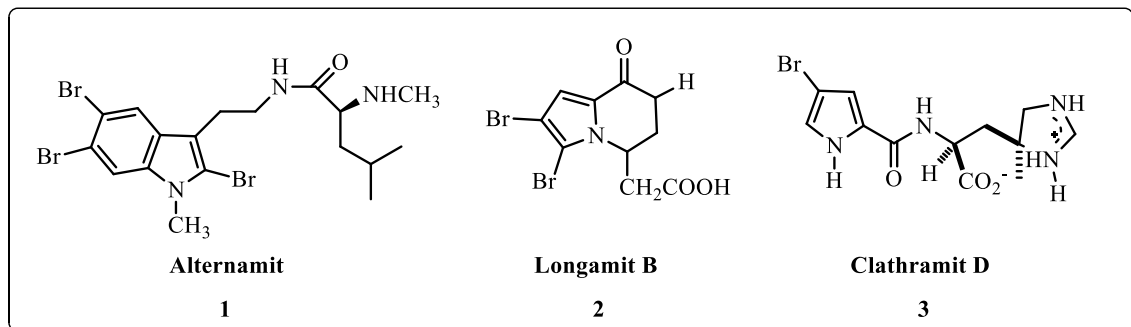
ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Bazı metaloenzimelerde bulunan metal iyonlarının biyolojik işlevleri	22
Çizelge 3.1. A ve B tipi düzenlenmiş sistemlerde bağ açısı ve etkileşme sabiti ilişkisi.	58
Çizelge 3.2. Kompleks 220 katalizörlüğünde TMBB _r oluşumu.....	73
Çizelge 3.3. Kompleks 220 katalizörlüğünde TMBCl (118b) oluşumu.....	74
Çizelge 3.4. Kompleks 220 katalizörlüğünde dibrom (53) ve bromohidrin (221) oluşumu.....	77
Çizelge 3.5. Kompleks 220 katalizörlüğünde dibromoktan (223) oluşumu	78
Çizelge 3.6. Kompleks 220 katalizörlüğünde 1,2-dibrometilbenzen (225) oluşumu	78
Çizelge 3.7. Kompleks 220 katalizörlüğünde <i>p</i> -brom-anisol (88) oluşumu.....	79
Çizelge 3.8. Kompleks 220 katalizörlüğünde TMBB _r (118a) oluşumu.....	80
Çizelge 3.9. Kompleks 220 katalizörlüğünde ve Metot C eşliğinde 53 , 221 , 226 oluşumu	81
Çizelge 3.10. Kompleks 220 katalizörlüğünde ve Metot C eşliğinde TMBB _r (118a) oluşumu	82
Çizelge 3.11. Kompleks 220 katalizörlüğünde <i>p</i> -brom-metoksibenzen (88) oluşumu ..	83
Çizelge 3.12. Kompleks 220 katalizörlüğünde dibromoktan (223) oluşumu	84
Çizelge 3.13. Kompleks 220 katalizörlüğünde dibromindan (228) oluşumu	84
Çizelge 3.14. Kompleks 220 katalizörlüğünde dibromohekzen 230 , tetrabromhekzan 231 oluşumu	86
Çizelge 3.15. Kompleks 220 katalizörlüğünde 2,3-dibrombenzofuran (233) oluşumu..	87
Çizelge 3.16. Kompleks 220 katalizörlüğünde 3-bromheptanon (235) ve bromheptan-2- on (236) oluşumu.....	87
Çizelge 3.17. Kompleks 220 katalizörlüğünde 2-brom-dekanal (238) oluşumu	88
Çizelge 3.18. Benzonorbornan sistemlerinde bağ açısı ve etkileşme sabiti ilişkisi.....	889

1. GİRİŞ

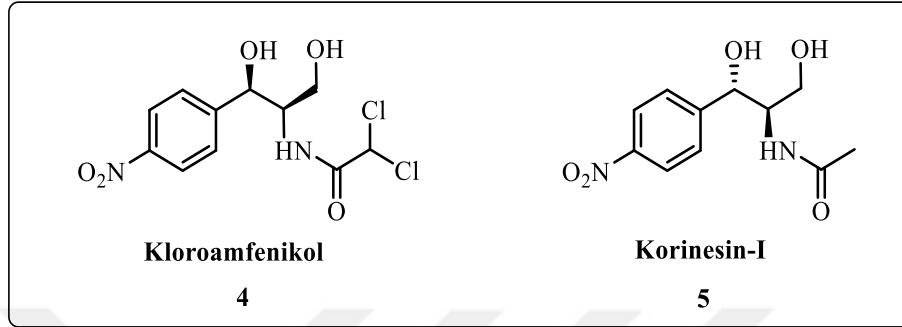
1.1. Organik Halojen Bileşiklerinin Önemi

Günümüzde bilinen doğal organo halojen bileşiklerinin sayısında son yıllarda büyük bir artış olmuştur ve doğal organo halojen bileşikleri hakkında 5000'nin üzerinde makale bulunmaktadır (Gribble 2010; Gribble 2015). Yosunlar, bakteriler, mantarlar, likenler, süngerler, bitkiler ve memeliler biyolojik aktiviteleri geniş bir yelpazeyi kapsayan ve halojen içeren ikincil metabolitlerin bir çok çeşidini üretirler (Laus 2001). Doğada halometabolitler arasında klorometabolitler ve bromometabolitler baskındırlar ve halometabolitlerin toplam oranının yaklaşık olarak %51'inin organoklor, %45'nin organobrom, %2'sinin organoiodot ve %2'sinin organoflor olduğunu görürüz (Gribble 2003). Halojenli moleküllerin biyolojik özellikleri antibakteriyel, antifungal, antiviral, antineoplastik, antienflamatuar, antiproliferatif (hücre büyümesini engelleyici) antifouling, antifeedant (beslenme engelleyici) ve insektisidal aktivite gösteren sonuçlarıyla son on yıllardır araştırılmaktadır (Laus 2001; Gribble 2003; Gribble 2015). Doğal halojen bileşiklerinin pek çoğu, örneğin, alternatamit (**1**), longamit (**2**), clathramit (**3**), gibi antibiyotik aktivite gösterirler (Laus 2001).

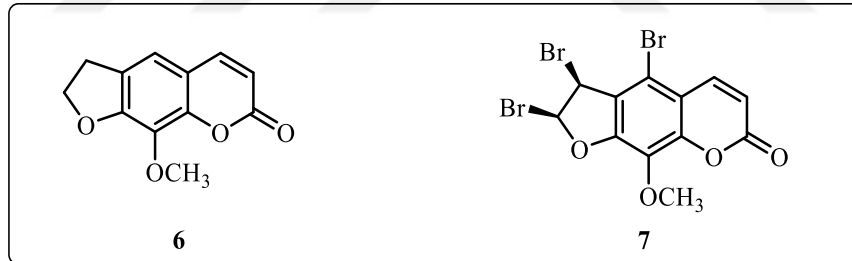


Moleküldeki brom atomları moleküle, biyolojik aktivitenin yanında, çözünme, yağ membranları arasına geçiş, kararlılık, yüksek kaynama noktası gibi fiziksel özellikler kazandırır (Troxler and Hoffmann 1957). *Streptomyces venezuelae* bakterisinden izole edilen antibiyotik olan kloroamfenikol (**4**) izole edilen ilk halometabolit olup klor atomu ihtiva etmektedir. Kloroamfenikol (**4**) klorsuz türevi olan ve antibiyotik aktiviteye sahip

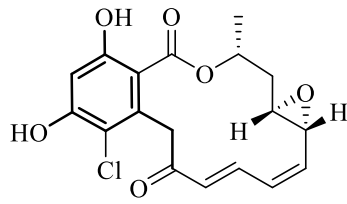
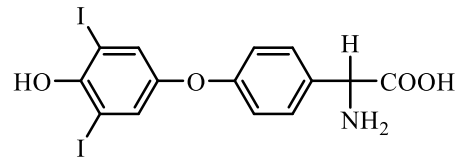
olan korinesin I (5) den yaklaşık 2-15 kat daha yüksek aktiviteye sahiptir (Suzuki *et al.* 1972).



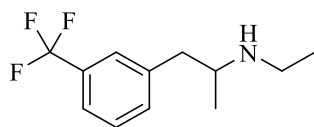
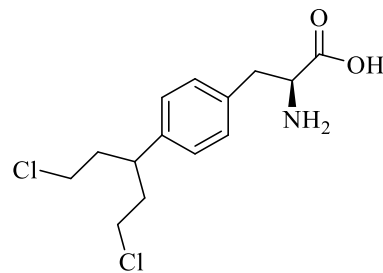
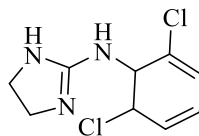
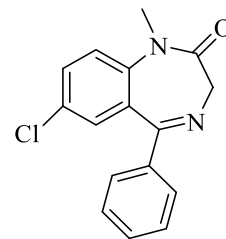
C. macalatum adlı mantardan izole edilen inaktif 6 molekülünün brominasyonu sonucu asetilkolinesteraz enzimini inhibe eden yarı sentetik 7 molekülü elde edilmiştir (Mendez *et al.* 2010).



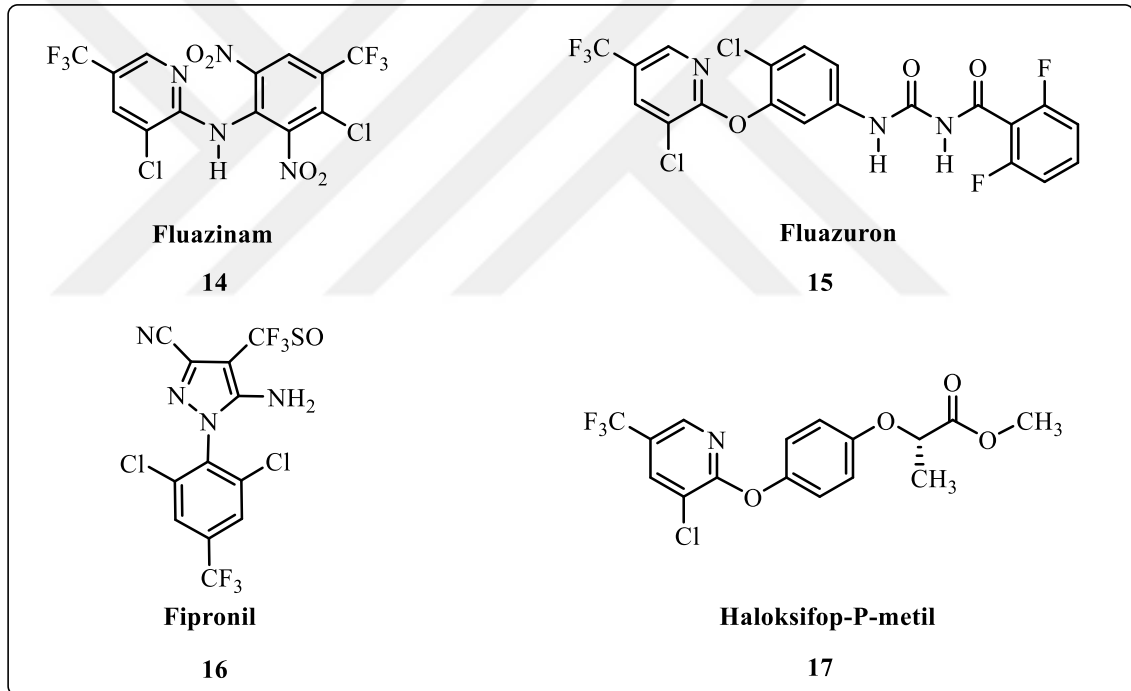
Doğal organo halojen bileşiklerinden güçlü bir protein tirozinkinaz inhibitörü olan Radicol ilk defa *Monosporium bonorden* adlı mantardan izole edilmiştir (Delmotte and Delmotte-Plaquee 1953; Schulte 1999). Radicol (8) mantarlarla mücadelede kullanılan bir antibiyotik ve güçlü bir protein tirozinkinaz inhibitörü olmasının yanında hücre döngüsü, hücre büyümesi, hücre canlılığı ve kanser tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır (Chanmugam *et al.* 1995; Schulte *et al.* 1999; Wu *et al.* 2013). İnsanda tiroid hormonun bir kısmını teşkil eden tiroksin (9), doğal organo halojen moleküllerine verilebilecek en güzel örnektir (Fessenden and Fessenden 1990).

**Radicicol****8****Tiroksin****9**

Organik halojen bileşikleri endüstriyel ara ürünler olarak farmasotiklerin, zirai kimyasallar ve alev geciktiriciler gibi diğer özel ürünlerin üretiminde de etkili olarak kullanılabilirler (Butler and Walker 1993; Kirk-Othmer 1997; Gribble 1998; Gribble, 1999). Epilepsi hastalığı ve obezite tedavisinde kullanılan fenfluramin (**10**) (Welch and Sung Lim 2007; Ceulemans *et al.* 2012), kemoterapide kullanılan bir ilaç olan melphalan (**11**) (Bergel and Stock 1954; George *et al.* 1972), hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir ilaç olan klonidin (**12**) ve sedatif (sakinleştirici) olarak kullanılan bir ilaç olan diazepam (**13**) halojen içeren ilaçlardan bazılarıdır (Moda *et al.* 2012).

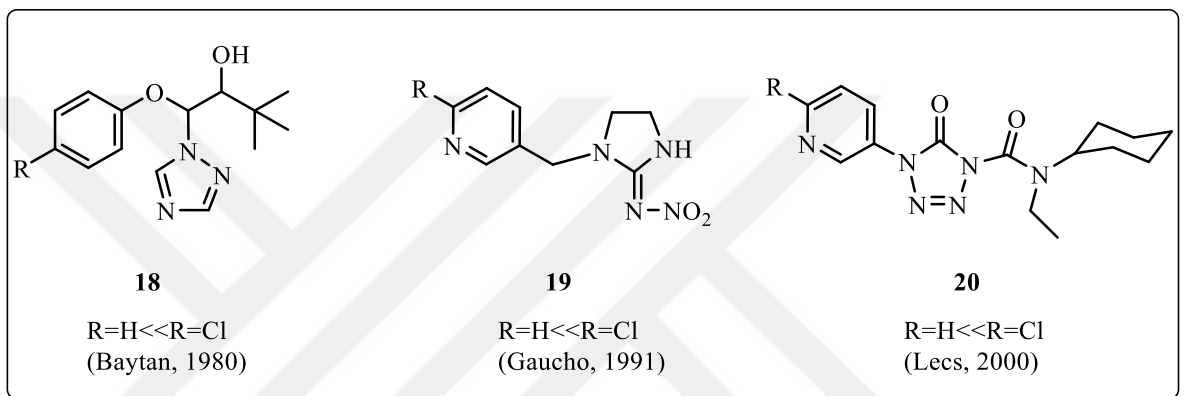
**Fenfluramin****10****Melphalan****11****Klonidin****12****Diazepam****13**

Zirai ilaçlar, yabancı otlar ile mücadelede (herbisit), bitkiler için zararlı haşere ve böceklerle mücadelede (insektisit), mantarlarla mücadelede (fungusit) ve akarlarla mücadelede (akarisit) kullanılırlar. Geçen 30 yıl, halojenli bileşiklerin zirai ilaçların araştırılması ve geliştirilmesi alanında önemli bir gelişme dönemine tanık olmuştur (Naumann 1998; Leroux *et al.* 2005; Theodoridis 2006). Bilinen zirai ilaçların önemli bir kısmını (%78,5) halojenli bileşikler oluşturmaktadır (Jeschke 2010). Fungusit olarak kullanılan fluazinam (**14**), akarisit olarak kullanılan fluazuron (**15**), insektisit olarak kullanılan fipronil (**16**) ve herbisit olarak kullanılan haloksifop-P-metil (**17**) halojen içeren zirai ilaçlardan bazılarıdır (Jeschke 2010).

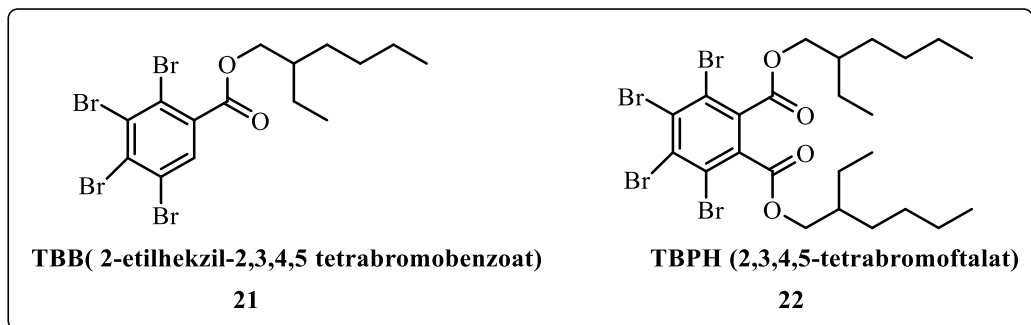


Modern bitki koruma için faydalı biyolojik etkinliği olan aktif maddelerin keşfedilmesi ve geliştirilmesi görevi yeni kimyasal yapıtaşları için bir araştırmayı gerektirmektedir. Aktif maddeler içerisine halojenlerin girişi optimal etkinlik, çevre güvenliği, kullanım kolaylığı ve ekonomik canlılık ile modern zirai ilaç arayışı içinde önemli bir kavram haline gelmiştir (Jeschke 2010).

Biyolojik aktif bir molekülün etkinliği üzerine halojen etkisinin heyecan verici ve ilginç olabildiği (Purser 2008) Bayer CropScience tarafından farklı zirai ilaç alanlarından örneklerle gösterilebilir. Halojen içermeyen farklı biyolojik aktiviteler (fungisit, insektisit ve herbisit) gösteren moleküllerin arıl kısımlarına halojen dahil edilmesi biyolojik aktif moleküllerin etkinliğini artırmış ve ticari ürünler triadimenol (**18**), imidakloprid (**19**) ve fentrazamit (**20**) elde edilmiştir (Jeschke 2010).

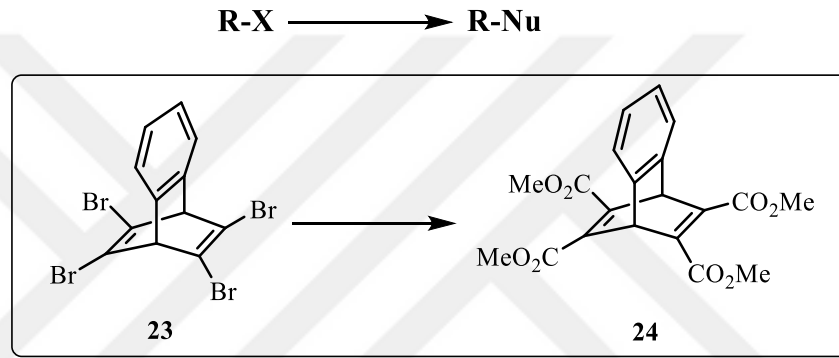


Yüksek tutuşma sıcaklığına sahip olduklarından organik halojen molekülleri tutuşmayı geciktirici materyal olarak da yaygın olarak kullanılmaktadırlar. TBB (**21**) ve TBPH (**22**) bu amaçla kullanılan organik halojen bileşiklerinden bazılarıdır (Eissen and Lenoir 2008; Roberts *et al.* 2012).

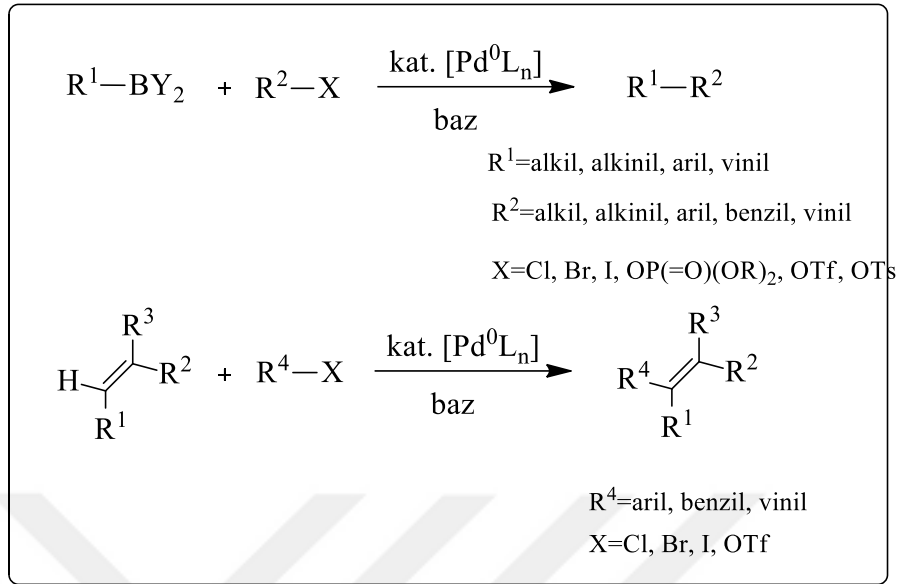


Halojenasyon reaksiyonları keşfedildiklerinden beri büyük önem kazanmışlardır ve halojenürler çeşitli ticari bileşiklerin sentezinde kullanıldıklarından dolayı organik sentezlerde önemlidirler. Halojenürler arasında korürler ve bromürler ticari olarak iyodürler ve florürlere göre daha büyük öneme sahiptirler (Gribble 2012).

Organik halojen molekülleri organik sentezlerde malzeme bilimi, endüstriyel kimyasallar ve biyoaktif moleküllerin sentezi için anahtar moleküllerdir (Podgorsek *et al.* 2009). Başka yöntemlerle sentezi mümkün olmayan ya da çok zor olan moleküllerin öncelikle halojenli türevleri sentezlenir. Daha sonra bu türevlerden çeşitli dönüşümlerle amaçlanan hedef moleküllere geçilir. Başka yolla sentezi çok zor veya imkânsız olan tetrametoksibenzobarrelen molekülünün sentezi daha kolay bir yol olarak tetrabromobenzobarrelen üzerinden gerçekleştirilir (Adam *et al.* 1994).



Organik bromürler çeşitli coupling reaksiyonlarında sentetik öncüller olarak yaygınca kullanılırlar. Suzuki-Miyaura ve Heck reaksiyonları gibi modern coupling reaksiyonlarında başlangıç materyali olarak halojenli bileşiklere ihtiyaç vardır (Dieck and Heck 1975; Miyaura and Suzuki 1979; Nicolaou *et al.* 2005).



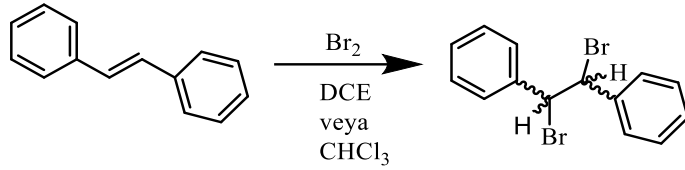
1.2. Organik Moleküllerin Halojenasyonu

Alkenlere ve doymamış hidrokarbonlara karşı halojen (flor, klor, brom ve iyot) moleküllerinin reaktivitesi farklıdır. Flor organik moleküllerle patlama şeklinde hızlı tepkime verirken, iyotun reaktivitesi çok düşüktür ve oluşan iyot bileşikler kararsız olduğundan gerek termal ve gerekse ışık eşliğinde kolay iyot açığa çıkararak bozunurlar. Bu yüzden organik sentezlerde florinasyon ve iyodinasyon çok yaygın olarak kullanılmamaktadır.

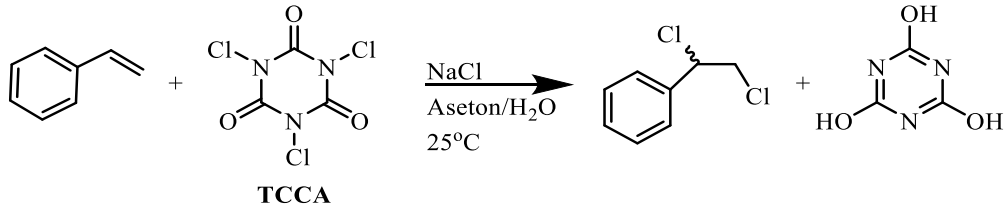
Kimyasal dönüşümlerde organobrom bileşiklerinin organoklor bileşiklerinden daha aktif olmasından dolayı brominasyon reaksiyonları organik sentezlerde daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Fessenden and Fessenden 1990). Ayrıca brom molekülünün laboratuvar şartlarında sıvı oluşu, reaksiyon stokiyometrisinde ölçüm açısından kolaylık sağlar ve brom molekülünün reaktivitesinin klor molekülünün reaktivitesinden az olması nedeniyle reaksiyonlarının kontrol edilebilirliği brominasyon için bir avantaj teşkil etmektedir.

Laboratuvarda klasik şartlar altında halojenasyon reaksiyonları tehlikeli, toksik ve korozyon moleküler halojenlerle gerçekleştirilir (Podgorsek *et al.* 2009) ve bu tepkimelerde

genellikle kloroform ve karbontetraklorür gibi kanserojen etki gösteren klorlu çözücüler kullanılırlar (Lenoir and Eissen 2008). Örneğin, *trans*-stilbenin moleküler brom ile brominasyonunda kloroform veya 1,2-dikloreten gibi klorlu çözücüler kullanılmıştır (Belluci *et al.* 1987).



Son yıllarda moleküler halojenlerin kullanımından doğan zararları önlemek için çeşitli halojenasyon (özellikle bromlama ve klorlama) yöntemleri geliştirilmiştir. Halojenenasyonda halojen taşıyan reaktiflerin kullanılması (NBS, NCS, TCCA, TBCA...gibi) moleküler halojenin direkt kullanılmasına göre daha az zararlıdır. Örneğin, Stiren molekülünün klorinasyonunda zehirli olan klor gazı yerine halojen taşıyan bir reaktif olan triklorosiyanurik asit kullanılmıştır (Tozetti *et al.* 2007).

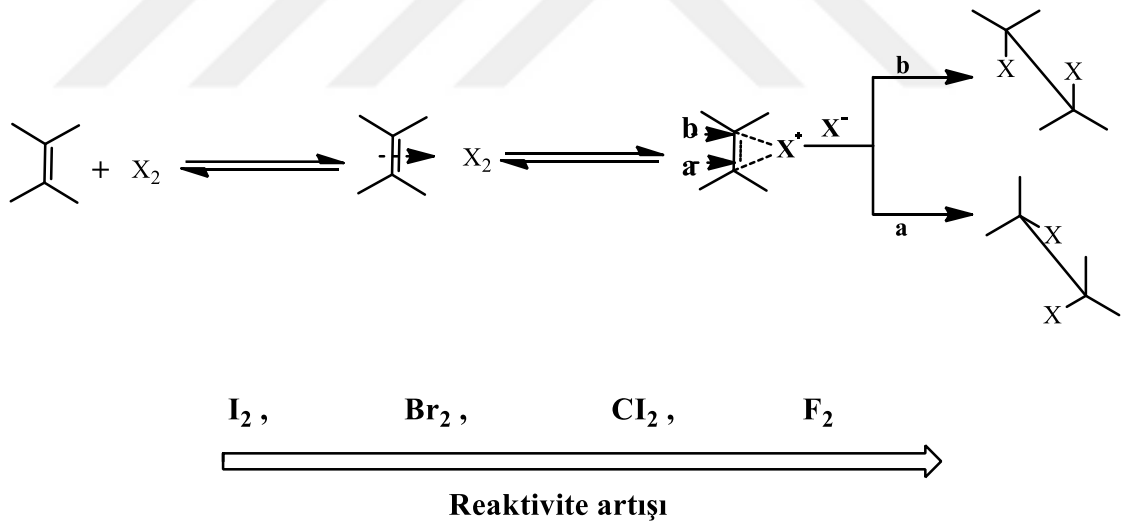


Kimyacılar arasında giderek artan çevre bilincinin yanında, biyolojik sistemlerdeki oksidatif halojenasyonun keşfedilmesiyle beraber alternatif halojenasyona ilgi giderek artmıştır (Podgorsek *et al.* 2009). Örneğin, oksidatif halojenasyon ile bromlama reaksiyonunda moleküle bağlanan sadece bir halojen atomu vardır ve oluşan zararlı atık HX, H₂O₂ veya O₂ ile rejenere edilir ve yan ürün olarak yalnızca su oluşur (Wittcoff and Reuben 2004). Yeşil kimya açısından bakıldığında, oksidatif halojenasyon reaksiyonlarında yan ürün olarak sadece su oluşturan oksijen ve hidrojen peroksit en iyi oksidant adayı olarak kabul edilmektedir (Anastas and Warner 1998).

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Alkenlerin Brominasyonu

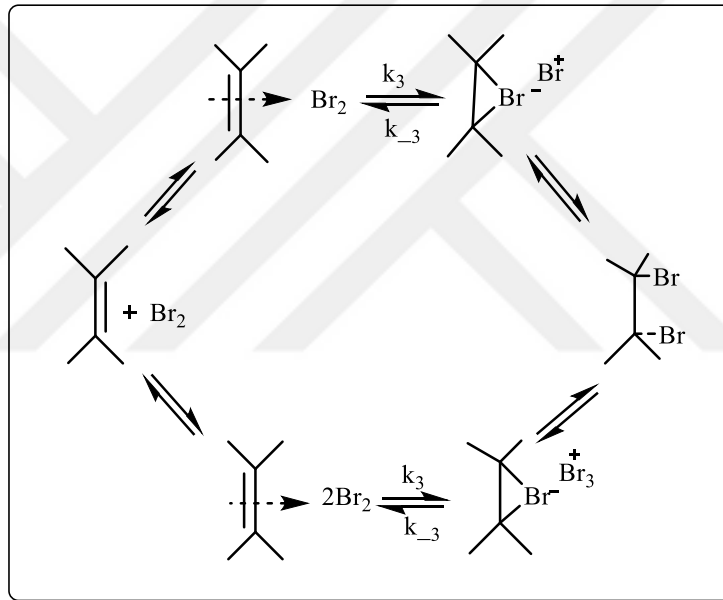
Halojen elektrofillerinin çift bağlara katılması, genellikle stereo spesifik olup *trans* katılma ürünü vermektedirler. Konjuge olmayan alkenler için *trans* katılma genel bir kaidedir. Konjuge dienlerde ise *anti*-katılmanın yanı sıra *syn*-katılma ürünlerinin de olduğu gözlenmiştir. Örneğin, β -metil stiren türevlerinin bromlanması gözlenen *syn*-ürünlerin bromo karbonyum iyonu oluşuktan sonra, bromonyum iyonunun açılması ve daha sonra bağ dönmesi sonucu *trans* katılma ile gerçekleştiği belirtilmektedir (Fahey *et al.* 1968; Rolston *et al.* 1969). *trans* Katılma, halojenür anyonunun çift bağ üzerinde meydana gelen halonyum iyonuna göre, arka taraftan bağlanması sonucu meydana gelmektedir.



Şekil 2.1. Halojenlerin çift bağlara katılması ve halojenlerin reaktivite artışı

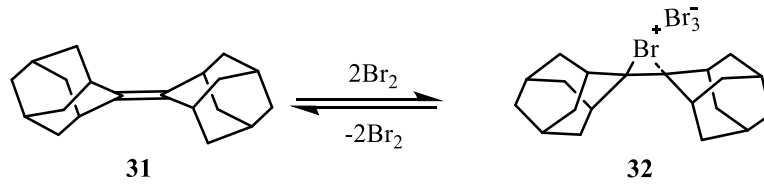
Bromun olefinlere elektrofilik katılması iyi bilinen ve geniş şekilde araştırılan reaksiyon olmasına rağmen, bromlama reaksiyonu ve ara ürünün yapısı 30 yıl öncesine kadar tartışma konusuydu (Schimid and Garat 1977). Doymamış bileşiklerin temel reaksiyonlarından biri olan bromlama reaksiyonlarının mekanizması oldukça karmaşıktır.

Belluci ve grubu (1985, 1997) tarafından yapılan çalışmalarda bromlama reaksiyonlarında bromun alkenlere elektrofilik atağı sonucu ilk etapta köprülü bromonyum veya bromo karbonyum iyonu oluştuğunu daha sonra çözücünün protik veya aprotik oluşuna göre karşıt iyon olarak da bromür veya tribromür anyonunun oluştuğu belirtilmektedir (Belluci *et al.* 1987; Shimid 1989; Belluci *et al.* 1997). Bu iyon çiftleri, zayıf yük transfer kompleksinin iyonlaşması neticesinde hızlı bir şekilde dibrom ürünlerine dönüşmektedir (Belluci *et al.* 1985). Kinetik bilgilerin yanı sıra ürün stereo kimyası ve etkileri bu temel mekanizmaya dayanılarak açıklanmaktadır.



Şekil 2.2. Alkenlerin brominasyon mekanizması

Alkenlerin elektrofilik bromlanması ara ürün olarak siklik bromonyum iyonu oluştuğu ilk defa Roberts ve Kimball (1937) tarafından açıklanmıştır. Adamantaliden adamantanın (**31**) bromla reaksiyonundan bromonyum tribromür tuzu **32**'yi izole ederek röntgen yapı incelemeleri ile üç üyeli bromonyum iyonunun yapısını kesin olarak ortaya koymuşlardır (Slebocka-Tilk *et al.* 1985). Aynı grup tarafından bu tuzun tamamen dönüşümlü olarak tekrar Br_2 ve adamantaliden adamantana (**31**) dönüştüğü gösterilerek, bromlama reaksiyonunda bromonyum tuzunun oluştuğu ve ara ürünün dönüşümlü olduğu gösterilmiştir.

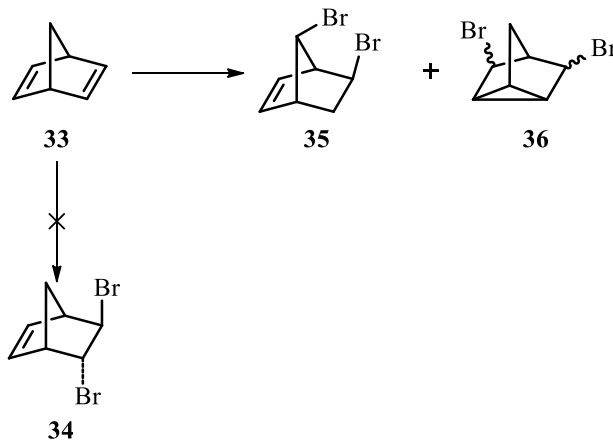


Şekil 2.3. Bromonyum tribromür tuzunun oluşumu

2.2. Bisiklik Moleküllerin Brominasyonu

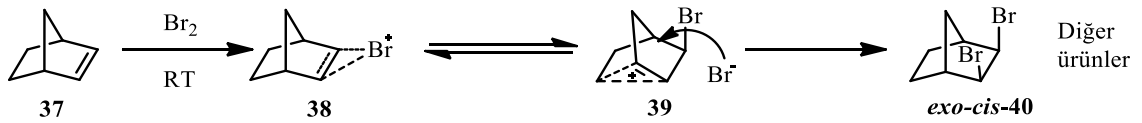
Bisiklik yapıdaki rijit moleküllerin brominasyonu klasik alkenlerin brominasyonundan oldukça farklılık gösterir (Barkhash 1984). Klasik alkenlerin brominasyon reaksiyonları bromonyum iyonu üzerinden giderken, bisiklik yapıdaki rijit moleküllerin brominasyonunda ise, bromonyum iyonu üzerinden olan reaksiyon ile *non*-klasik karbokatyon üzerinden olan reaksiyon yarış halindedir ve genellikle *non*-klasik karbokatyon üzerinden olan brominasyon baskın çıkmaktadır.

Norbornadienin (33) brominasyonundan Wagner-Meerwein düzenlenmesi ile dibromür 35 ve homoallilik konjugasyon sonucu nortrisiklasik 36 bileşikleri elde edilmiştir (Winstein 1961). Bu reaksiyondan normal katılma ürünü olan *trans* dibromürün (34) oluşmaması bromonyum iyonu üzerinden olan reaksiyonun *non*-klasik karbokatyonla yarışmadığını göstermektedir.



Şekil 2.4. Norbornadienin düşük sıcaklık brominasyonu

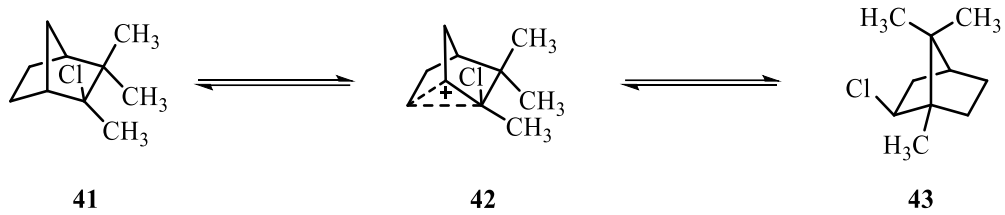
Oda sıcaklığındaki norbornenin (37) brominasyonunda ise kompleks bir karışımla beraber *exo-cis*-dibromürün (40) oluştuğu belirlenmiştir (Winstein 1961). Düzenlenmiş ürünler ve *exo-cis*-dibromür (40) oluşurken *trans*-dibromür oluşmaması reaksiyonun *non*-klasik karbokatyon üzerinden yürüdüğünü göstermektedir.



Şekil 2.5. Norbornenin düşük sıcaklık brominasyonu

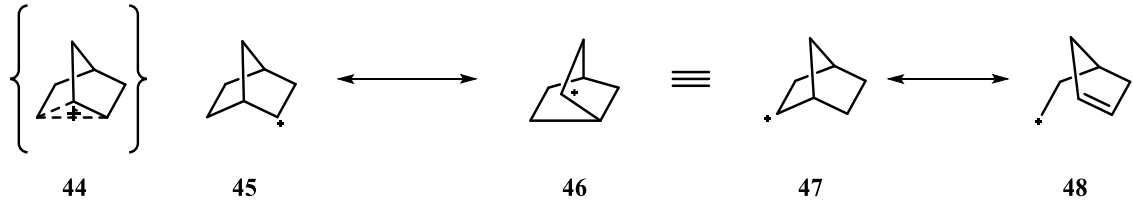
2.3. *non*-Klasik Karbokatyonlar

Kamfenhidroklorürün (41) izobornil klorüre (43) düzenlenmesi sırasında bir “geçiş iyonu” (42) oluştuğu Nevell ve grubu (1939) tarafından belirtilmiştir. Daha sonraki yıllarda Meerwein kimyasal reaksiyonlardaki bu tür ara ürünleri “karbonyum iyonu” olarak tanımlamıştır (Barkash 1984).



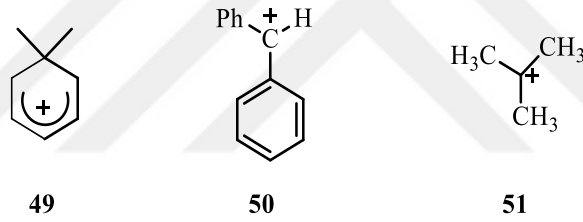
Şekil 2.6. Kamfenhidroklorürün (41) izobornil klorüre (43) düzenlenmesi

Winstein and Trifan (1949-1952) tarafından 2-norborniltosilatın solvolizi incelenmiştir ve oluşan ara ürünler *non*-klasik karbokatyonlar olarak tanımlanmıştır. Aynı grup, yapmış olduğu çalışmalara dayanarak 44 şeklinde formüle ettikleri norbornil katyonunun 45-48 şeklinde rezonans olduğunu belirtmişlerdir (Winstein and Trifan 1952).



Şekil 2.7. Norbornil katyonunun rezonans yapıları

Allilik (**49**) veya benzilik (**50**) katyonlarda pozitif yük farklı karbonlar üzerine dağılabilmektedir. Ancak böyle bir delokalizasyon olayında, π -atomik orbitallerinin karbokasyon merkezi ile girişim yapması neticesinde, moleküler orbitaller oluşmaktadır. Bu tür ara ürünler “klasik karbokasyonlar” olarak bilinir. Katyon **51** ise metil gruplarının +I etkisi ve hiperkonjugasyon ile kararlı kılınmaktadır. Bu moleküldeki pozitif yükün metil karbonları üzerine dağılması söz konusu değildir.



Şekil 2.8. Allilik ve benzilik karbokasyonlar

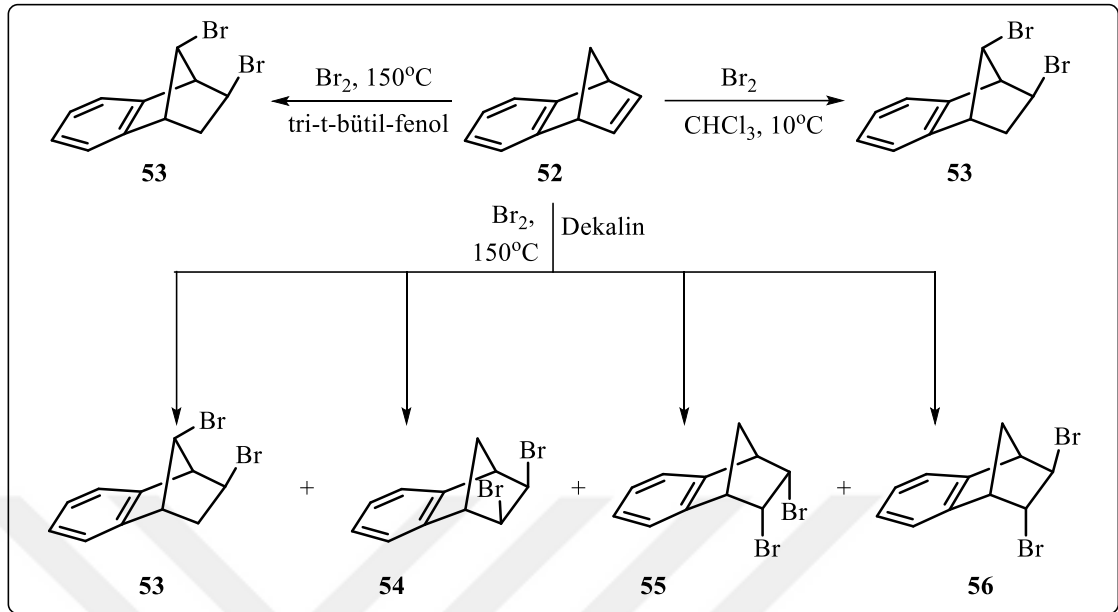
non-Klasik karbokasyonlarda ise pozitif yük, π -elektronları yerine σ -elektronları aracılığıyla intramoleküler delokalizasyon sonucu farklı karbonlar üzerine dağılmaktadır. Bu, *non*-klasik karbokasyonları klasik karbokasyonlardan ayıran en belirgin özelliktir.

2.4. Yüksek Sıcaklık Brominasyonu

Olefinin yapısı, sıcaklık, çözücü polaritesi, brom konsantrasyonu ve ışık bromlama reaksiyonlarında ürün dağılımını etkileyen önemli faktörlerdir. Bisiklik yapıdaki olefinlerin elektrofilik katılma reaksiyonları hala güncelliğini korumaktadır. Bisiklik sistemlerdeki elektrofilik katılma reaksiyonlarının genel olarak *non*-klasik karbokasyonlar üzerinden yürür ve bunun sonucunda da hem stereokimyasal açıdan hem

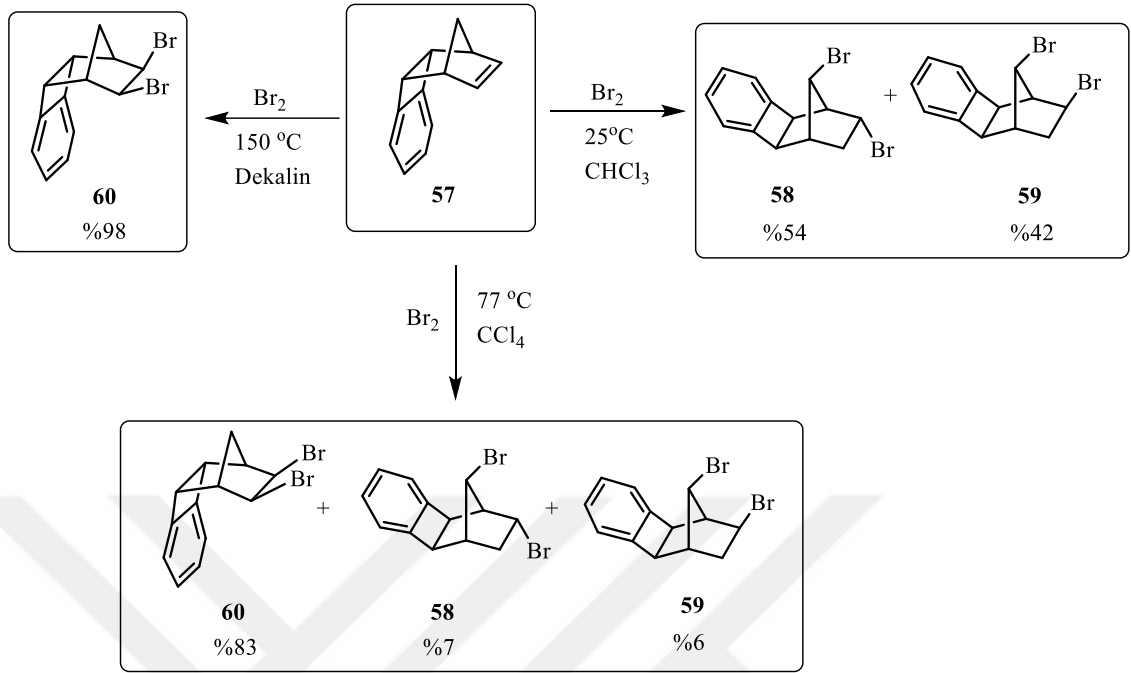
de iskelet yapısında meydana gelen değişme açısından ilginç sonuçlar gözlenmektedir (Wittig and Knauss 1958; Cristol and Nachtigall 1967). Bu tür bisiklik sistemlerin brominasyon reaksiyonlarında, iskelet düzenlenmesini en aza indirmek için grubumuz tarafından literatüre kazandırılan “Yüksek Sıcaklık Brominasyonu Metodu” ile düzenlenmemiş (normal katılma ürünü) ürün oranını artırıp düzenlenmiş ürün oranının en aza indirilmesi hedeflenmiştir (Balcı *et al.* 1992; Daştan *et al.* 1994; Daştan *et al.* 1996; Tutar *et al.* 1999).

Balcı *et al.* (Çakmak and Balcı 1990; Balcı *et al.* 1992) yapmış olduğu çalışmalarda bisiklik sistemlerin brominasyonunda, sıcaklığın ürün dağılımını etkileyen önemli bir parametre olduğu ortaya konulmuştur. Bu proses üzerinde uzun yıllarca çalışılmış ve bu tür sistemlerin düşük sıcaklıkta ve özellikle polar çözücüler içerisindeki reaksiyonu iskelet düzenlenmesi ile sonuçlanırken, yüksek sıcaklık ve özellikle apolar çözücüler eşliğinde yapılan tepkimelerde büyük oranda iskelet düzenlenmesinin önlendiği belirlenmiştir. Benzonorbornadienin (52) yüksek sıcaklık ve düşük sıcaklık brominasyonu incelendiğinde, düşük sıcaklıkta benzonorbornadiene (52) bromun elektrofilik atağı sonucu düzenlenmiş dibromür (53) kantitatif olarak oluşurken, sıcaklık artırılıp 150°C’de gerçekleştirilen brominasyonunda ise düzenlenmiş dibromür (53) %18 ve düzenlenmemiş normal katılma ürünlerinin (54, 55, 56) %78 oranında oluştuğu belirlenmiştir. Sıcaklık artırıldığında düzenlenmiş dibromürün (53) oranının azaldığı ve normal katılma ürünleri dibromürlerin (54, 55, 56) oranının arttığı belirlenmiştir (Balcı and Harmandar 1988; Daştan 2002).



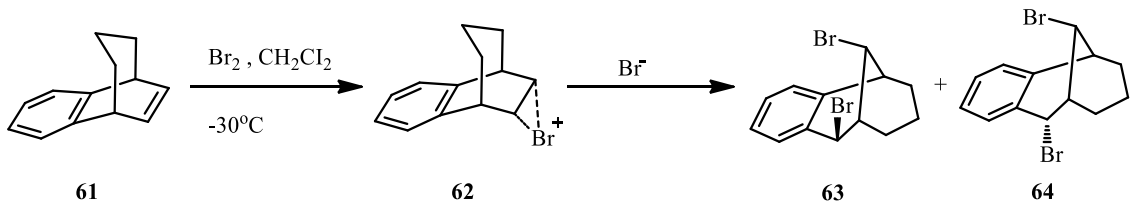
Şekil 2.9. Benzonorbornadienin (52) düşük sıcaklık ve yüksek sıcaklık brominasyonu

Bir başka bisiklik molekül *endo*-benzobisiklobütanorbornenin (57) yüksek sıcaklık ve düşük sıcaklık brominasyonu incelendiğinde, *endo*-benzobisiklobütanorbornene oda sıcaklığında bromun elektrofilik atağı sonucu tamamen düzenlenmiş dibromürler **58** ve **59** oluşurken, sıcaklık arttıkça 77°C 'deki brominasyonda ise düzenlenmiş dibromürlerin (**58** ve **59**) oranının düştüğünü ve 150°C 'deki brominasyonunda ise kantitatif olarak normal katılma ürünü dibromür **60** oluştuğu belirlenmiştir (Daştan *et al.* 2002).



Şekil 2.10. *endo*-Benzobisiklobütanorbornenin (**57**) düşük ve yüksek sıcaklık brominasyonu

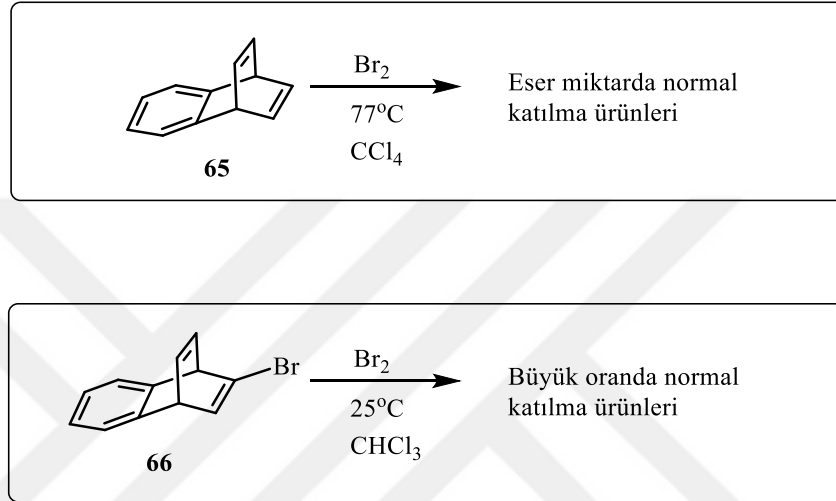
Brominasyon reaksiyonlarında alkenin yapısı da ürün dağılımını etkileyen önemli parametrelerdendir. Örneğin, benzobisiklononadien (**61**) molekülünün brominasyon reaksiyonunda *anti* konumdaki hidrojen atomları ve çift bağdaki piramitleşme, molekülün düzenlenme eğilimini artırmaktadır. Bu molekülün 150°C deki brominasyonundan bile nomal katılma ürünleri elde edilememiştir (Balcı *et al.* 2007).



Şekil 2.11. Benzobisiklononadienin (**61**) düşük ve yüksek sıcaklık brominasyonu

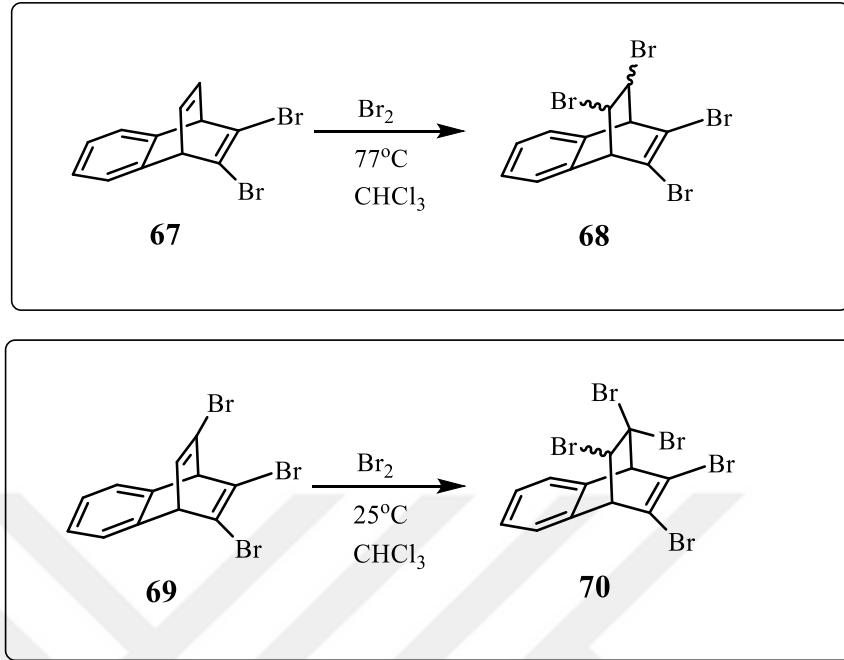
Brominasyon reaksiyonlarında alkene bağlı olan elektron çekici brom atomu sayısı da ürün dağılımını etkileyen parametrelerden birisidir. Bisiklik alkene bağlı olan elektron çekici brom atomu sayısı arttıkça düzenlenme eğilimi de azalmaktadır. Benzobarrelenin

(**65**) 77°C’de yüksek sıcaklık brominasyonunda eser miktarda normal katılma ürünleri gözlenirken (Daştan *et al.* 1996), 2-bromobenzobarrelenin (**66**) 25°C’deki düşük sıcaklık brominasyonunda dahi büyük oranda normal katılma ürünleri gözlenmiştir (Çakmak *et al.* 1990).



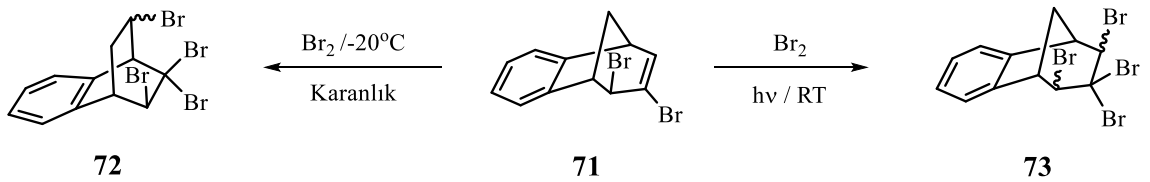
Şekil 2.12. Benzobarrelen (**65**) ve 2-bromobenzobarrelen (**66**) moleküllerinin brominasyonu

2,3-Dibromobenzobarrelenin (**67**) 77°C’de yüksek sıcaklık brominasyonunda %80 oranında normal katılma ürünlerinin oluştuğu gözlenirken (Daştan *et al.* 2002), 2,3,7-tribromobenzobarrelenin (**70**) daha düşük sıcaklıktaki (25°C) brominasyonundan kantitatif olarak normal katılma ürünlerinin oluştuğu tespit edilmiştir (Balcı *et al.* 1992; Balcı and Daştan 2006).



Şekil 2.13. 2,3-Dibromobenzobarrelen (67) ve 2,3,7-tribromobenzobarrelen (69) moleküllerinin brominasyonu

Brominasyon reaksiyonlarında ürünün yapısını etkileyen diğer bir faktörde ışıktır. Dibromalken 71 molekülünün -20°C ve karanlıkta brominasyonu sonucu tamamen düzenlenmiş ürün tetrabromür 72 oluşurken, oda sıcaklığında bir projektör lambası altında yapılan reaksiyonda yüksek verimle normal katılma ürünü 73 oluştuğu belirlenmiştir (Çakmak and Balcı 1989).



Şekil 2.14. Dibrom 71 molekülünün brominasyonu

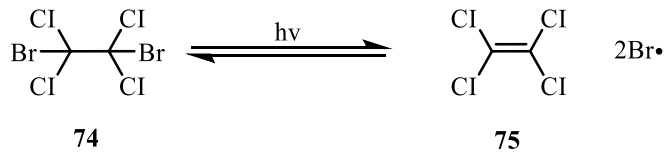
Işık kaynağının bulunmadığı karanlık ortamda brominasyon reaksiyonu iyonik mekanizma üzerinden Wagner-Meerwein düzenlenmesi ile düzenlenme ürünlerinin oluşumu ile sonuçlanırken, bir ışık kaynağının bulunduğu ortamda radikalik brominasyon ile normal katılma ürünlerinin oluştuğu gözlenmiştir. Reaksiyon şartları

(ışık ve reaksiyon sıcaklığı gibi parametreler) değiştirilerek ya da uygun reaktifler seçilerek iyonik halojenasyon reaksiyonlarını radikalik şartlarda gerçekleştirmek mümkün olmaktadır.

2.5. Radikalik Brominasyon

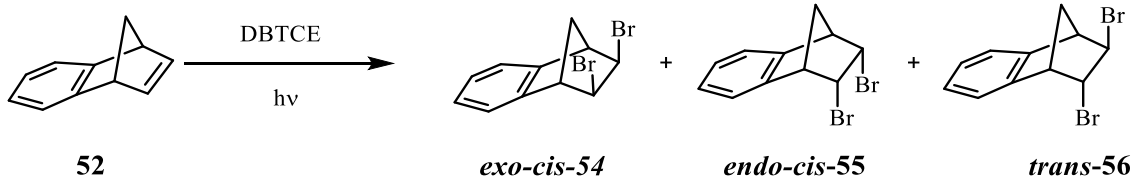
Radikalik ara ürünlerin düzenlenme eğilimleri iyonik ara ürünlerin düzenlenme eğilimlerine nispetle çok düşük olduğundan, radikalik şartlarda gerçekleştirilen bromlama reaksiyonlarında iskelet düzenlenmesi önlenerek normal katılma ürünü elde edilmesi mümkündür (Daştan *et al.* 2002).

1,2-Dibromotetrakloroetan (**74**), alkenleri radikalik şartlarda bromlamak için kullanılan bir reaktiftir (Huyser and DeMott 1963). Bu molekül ısı, ışık veya radikal başlatıcı eşliğinde brom radikali vererek tetrakloretilen (**75**) molekülüne dönüşür. Stokiyometrik oranda kullanılan bu reaktifin reaksiyonları oldukça temiz olarak yürür ve genellikle kantitatif bir dönüşüm sağlar.



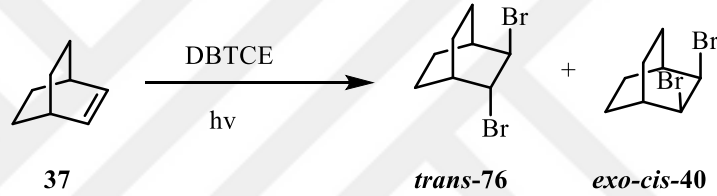
Şekil 2.15. DBTCE (**74**) molekülünden brom radikali oluşumu

1,2-Dibromotetrakloroetan reaktifi kullanılarak benzonorbornadienin (**52**) radikalik brominasyonunu gerçekleştirildiğinde (Wilt and Chenier 1970) yüksek verimle normal katılma ürünleri (*exo-cis*-**54**, *endo-cis*-**55**, *trans*-**56**) elde edilmiştir ve Wagner-Meerwein düzenlenmesi ürünleri gözlenmemiştir.



Şekil 2.16. Benzonorbornadienin (52) radikalik brominasyonu

Normal şartlar altında düzenlenen ve kompleks bir karışım veren norbornen (37) bileşiğinin brominasyonu 1,2-dibromotetrakloroetan reaktifi ile gerçekleştirildiğinde yüksek verimle normal katılma ürünleri *trans-76* ve *exo-cis-40* elde edilmiştir (Fry *et al.* 1969).



Şekil 2.17. Norbornenin (37) radikalik brominasyonu

2.6. Metal Trifenolamin Kompleksleri Katalizörlüğünde Oksidatif Halojenasyon

2.6.1. Enzimatik Reaksiyonlarda Bazı Metallerin Rolü

Katalizörler günümüzde kimyasal temelli ürünlerin yaklaşık %90'nının ve sıvı yakıtların çoğunluğunun imalatında yer aldığı için kimya endüstrisinin ve toplumumuzun temel bir parçasını oluşturmaktadır (Santen *et al.* 2000; Busacca *et al.* 2011). Klasik reaksiyonlara kıyasla benzeri görülmemiş karmaşıklık, etkinlik ve seçicilik gösteren protokoller için açıldığından birçok kataliz çeşidi arasında metal transfer katalizleri özellikle önemlidir. Periyodik tablonun 3-11 gruplarında bulunan geçiş metal elementleri tarafından gösterilen faydalı özelliklerin birçoğu çeşitli oksidasyon basamakları oluşturma yeteneklerinden kaynaklanmaktadır. Geçiş metalinin her bir oksidasyon basamağı farklı organik moleküller ile spesifik bir şekilde etkileşmelerine izin veren tamamen farklı elektronik konfigürasyonlar sergilemektedir. (Verho 2013). Geçiş metallerinin bu çok

yönlü doğasının açıklayıcı bir örneği paladyumdur. Pd^{II} genellikle bir elektrofil olarak (elektron alıcı) tepkimeye girerken, oksidasyon basamağı sıfır olan Pd^0 genel olarak nükleofilik bir tür (elektron verici) olarak kabul edilir. Çalışılan geçiş metallerinin birçoğu organik sentezlerde dikkat çekici faydalarıyla göze çarpar. Bu metaller, C-H aktivasyonu, izomerizasyon, oksidasyon, redüksiyon ve cross-coupling reaksiyonları gibi çeşitli transformasyonlarda kullanım bulmuşlardır (Hartley 1991; Kettler 2003; Crabtree 2009).

Doğada ise katalitik proseslere enzim adı verilen bir makromoleküller ailesi tarafından aracılık edilir. Canlı organizmalarda bulunan enzimler ılımlı koşullar altında metabolik süreçlerin oluşmasına izin vererek yaşamı sürdürmede hayati bir rol oynarlar (Klibanov 2001).

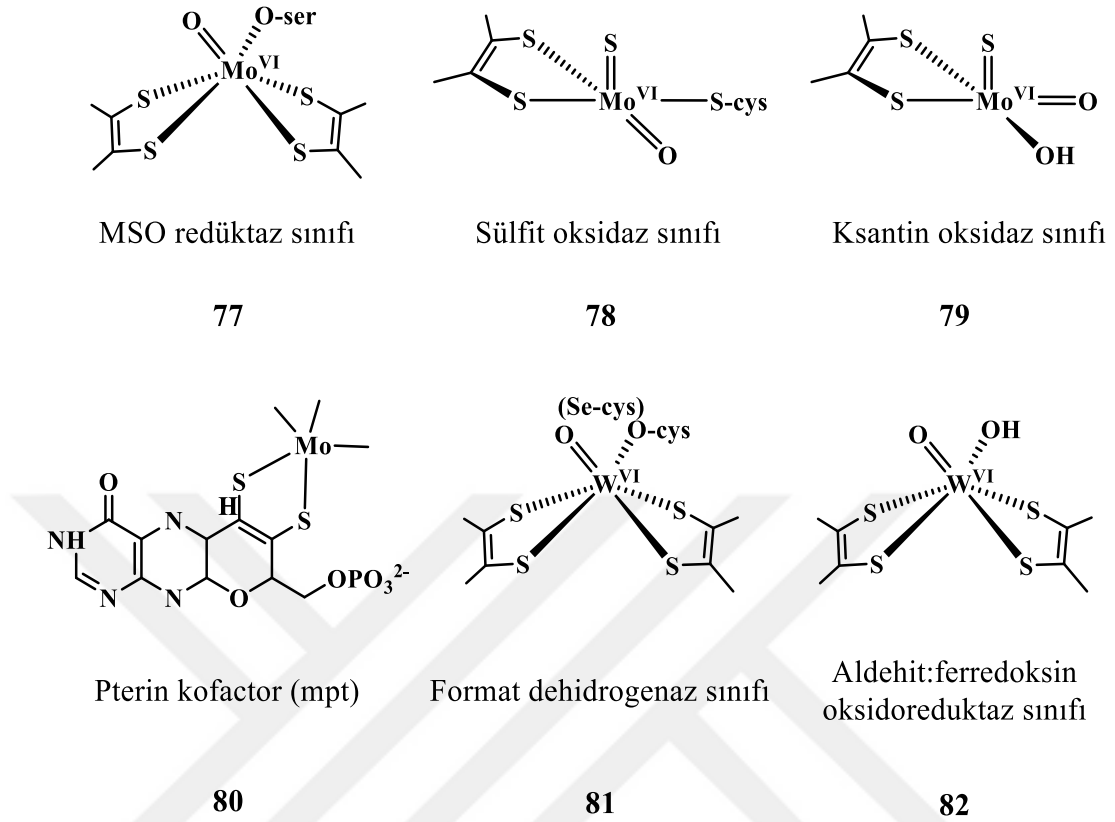
Bilinen tüm enzimlerin üçte biri katalitik aktivite için bir ya da daha fazla metal iyonuna gereksinim duyarlar. Metaller eğer enzime sıkıca bağlıysalar ya da substratla beraber çözeltide yer alıyorsa katalize birçok yolla katılabilirler. Metaller genellikle ya proteinlere doğrudan bağlı ya da porfirinler veya kobalaminler gibi kofaktörlerde veya protein tarafından bağlanan kümeler halinde bulunurlar, ligantlar genelde O, N, S veya C'dir. Çeşitli özel hücrelerden oluşan çok hücreli organizmalarda, geçiş metallerinin depolanması ve taşıyıcı moleküllerin sentezi, her tür hücre tarafından değil, bu görevlerde uzmanlaşmış spesifik hücreler tarafından gerçekleştirilir ve metaller her zaman iyonik formdadır, ancak biyolojik ihtiyaçlara bağlı olarak oksidasyon durumu değişebilir. Biyolojik depolama ve taşıma için önemli olan geçiş metalleri, demir, çinko, bakır, molibden, kobalt, krom, vanadyum ve nikeldir. Çinko katı bir geçiş metali olmasa da birçok biyoinorganik özelliği geçiş metalleri ile paylaşmaktadır. Geçiş metalleri ve çinko ile en yaygın ilişkili proteinler, elektronların molekül içi veya moleküller arası düzenlenmesini katalize ederler (Bertini *et al.* 1994; Bott 1999).

Çizelge 2.1. Bazı metaloenzimlerde bulunan metal iyonlarının biyolojik işlevleri

Metal	Biyolojik işlevi
Magnezyum	Hidrolaz, Fosfat transferi
Manganez	Hidrolaz, O ₂ üretimi, izomeraz
Vanadyum	Oksidaz, azot fiksasyonu, haloperoksidaz
Tungsten	Dehidrogenaz, oksidaz, oksijen transferi, haloperoksidaz
Molibdenyum	Oksijen transferi, azot fiksasyonu, oksidaz, haloperoksidaz
Demir	Elektron transferi, oksidasyon, oksijen transferi
Kobalt	Oksidaz, grup transferi, haloperoksidaz
Bakır	Oksidaz, elektron transferi
Nikel	Hidrolaz, H transferi,
Çinko	Hidrolaz, peptidaz, fosfataz, H transferi

Kobalt B-12 vitamininin yapısında bulunmasının yanı sıra bugüne kadar izolasyonu ve karakterizasyonu tamamlanmış bilinen sekiz tane korrin halkası içermeyen enzimin (metiyonin aminopeptidaz, prolidaz, nitril hidrataz, glikoz izomeraz, metilmalonil-CoA karboksi transferaz, aldehit dekarbonilaz, lisin-2,3-aminomutaz ve bromoperoksidaz) yapısında bulunmaktadır (Kobayashi and Shimizu 1998). *Pseudomonas putida* bakterisinden elde edilen, peroksitlerin varlığında bir karbon-brom bağının oluşumunu katalize eden bromoperoksidaz demir, nikel, çinko ve vanadat gibi diğer geçiş metalleri ile değil yalnız kobalt iyonları inkübasyonu ile aktive edilir (Kobayashi and Shimizu 1998; Kobayashi and Shimizu 1999). Demir öncelikle oksidoredüksiyon reaksiyonlarına katılan enzimlerde bulunur ve buna ek olarak oksijen taşınmasında da önemli bir rol oynar (Riordan 1977; Holm *et al.* 1996). Tirozinaz, lisin oksidaz ve sitokrom oksidaz gibi oksidoredüksiyon reaksiyonlarını katalize eden çok sayıdaki enzimde bakır bulunur (O'Dell 1976; Prohaska 1988). Mangan tavuk karaciğerinde piruvat karboksilazın bir bileşenini teşkil eder ve *Escherichia coli* süperoksit dismutazında bulunur (Li and Vallee

1973). Aynı zamanda birçok metal aktif enzim için bir aktive edici olarak görev yapmasına rağmen, bu vakaların çoğunda, magnezyum ve diğer iki değerli katyonlar aynı işlevi gerçekleştirebilirler (Riordan 1977). Yapısında nikel bulunduran glikoksalaz I, üreaz, süperoksit dismutaz, nikel-demir-hidrojenaz, karbon monoksit dehidrojenaz, asetil-koenzim A sentaz/dekarbonilaz, metil-koenzim M redüktaz ve laktat rasemaz gibi enzimler bakteriler, arkealar, mantarlar, algler ve daha yüksek bitkilerde kritik rol oynarlar (Boer 2014). Çinko enzimleri, karbonhidrat, lipit, protein ve nükleik asit sentezinde veya parçalanmasında rol alır (Riordan 1977). Bilinen yüzlerce çinko içeren enzimler hidrolaz, dehidrojenazlar, fosfataz ve peptidaz olarak reaksiyonları katalizlerler. Çinko içeren enzimlerin en büyük grubunu hidrolazlar oluştururlar. Karbonik anhidraz (CA), karboksipeptidaz (CP), alkalın fosfataz (AP), fosfolipaz C (PLC), aminopeptidazlar çinko içeren enzimlerden bazılarıdır (Riordan 1977; Bertini *et al.* 1982; Holm *et al.* 1996). Vanadyum, biyolojik sistemlerde küçük moleküllerle etkileşir ve taşıma ve bağlama proteinlerine bağlanır mantarda bir elektron transfer ajanı olarak görev yapar (Tracey *et al.* 2007). *Asidia sydneyensis samea* dan izole edilen vanabinler doğal olarak vanadyum bağlarlar ve *Aminitamuscaria* mantarından elde edilen amavadin doğal vanadyumlu komplekstir. Özellikle yapısal metal olarak vanadyumlu nitrojenazlar ve haloperoksidazlar mevcuttur (Tracey *et al.* 2007). *Paracoccus furiosus* dan elde edilen bir enzim olan aldehit-ferrodoksin-oksidoredüktaz ve *Pelobacter acetylenicus* dan elde edilen asetilen hidrataz doğal olarak tungsten içeren enzimlerdir (Hille 2002). Molibden proteinleri azot ve nitratin indirgenmesini, bunun yanı sıra aldehitlerin, purinlerin ve sülfitin oksidasyonunu katalizlerler. İnek sütünde bulunan ksantin oksidaz, kuş veya memeli karaciğerinden elde edilen sülfid oksidaz ve aldehit oksidaz molibden içeren enzimlerdir (Hille 2002).



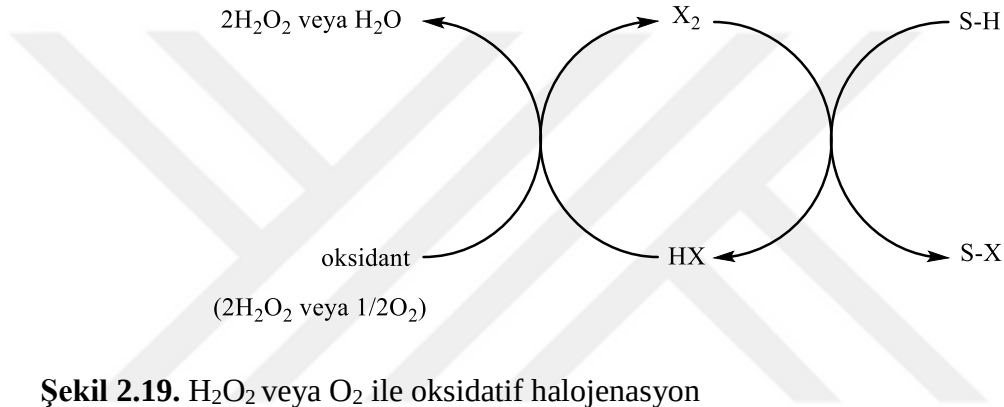
Şekil 2.18. Molibden ve tungsten metali içeren enzimlerden bazıları (Hille 2002).

Doğal olarak metal bulunduran enzimlerin çeşitli canlılarda keşfi ile birlikte bu enzimlerin enzimatik reaksiyonlardaki rolünün araştırılması üzerine son yıllarda birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar neticesinde araştırmacılar çeşitli halojenazların yapısında demir, vanadyum, molibden, tungsten bulunmasından yola çıkarak halojenasyon reaksiyonlarında bu metallerin etkin rollerinin araştırılması ve çevreye duyarlı metal katalize halojenasyon tepkimelerinin geliştirilmesi üzerine yoğunlaşmışlardır.

2.6.2. Oksidatif Halojenasyon

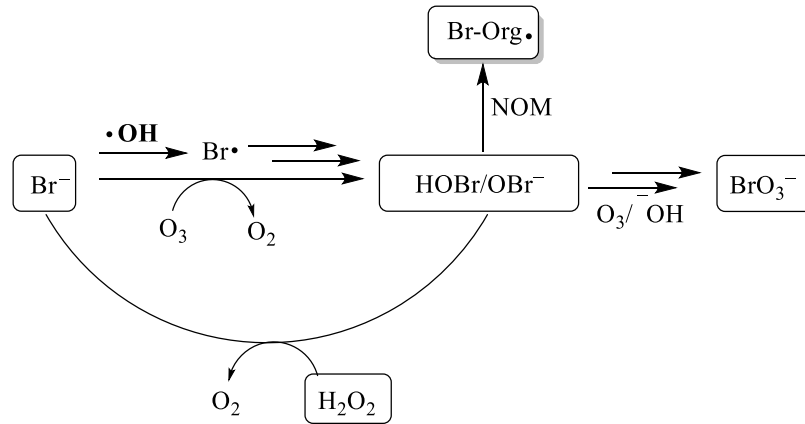
Doğada elektrofilik halojenasyon, ağırlıklı olarak bir halojen reaktifi oluşturmak için halojen iyonunun katalizlenen oksidasyonu yoluyla oksidatif halojenasyon ile oluşur. (Iskra *et al.* 2009). Florin yükseltgenmesi oldukça zor olduğu için florinasyon hariçtir.

Metaller, persülfatlar, mineral asitler ve hipervalent iyotlar, gibi çeşitli yükseltgenlerin elektrofilik brom oluşturmak için kullanıldığı çeşitli oksidatif halojenasyon metotları literatürde belirtilmiştir. Örneğin, izosiyanatın hazırlanışı esnasında oluşan atık HCl üzerinden 200 °C'nin üzerindeki bir sıcaklıkta Cu^{II} katalizörlüğünde oksijen ve etilen gazları geçirilerek endüstride çok kullanılan vinil klorür elde edilir ve oluşan zararlı atık HX, H_2O_2 veya O_2 ile rejenere edilir ve yan ürün olarak yalnızca su oluşur (Şekil 2.19) (Wittcoff *et al.* 2004).



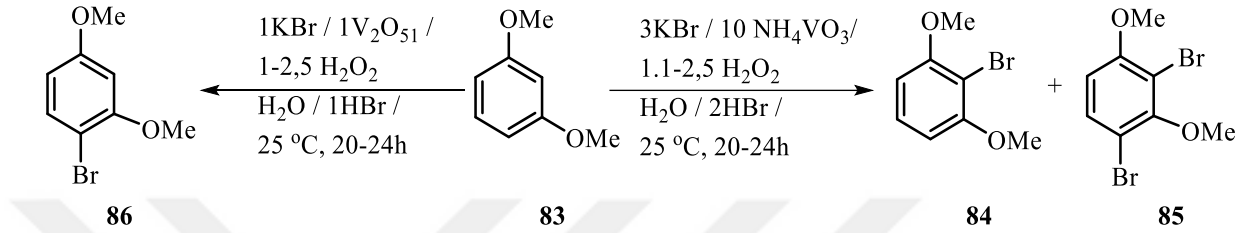
Şekil 2.19. H₂O₂ veya O₂ ile oksidatif halojenasyon

HX'in rejenere edilmesinde peroksit ve oksijenin yanında hypervalent iyot bileşikleri, persülfatlar ve metaller gibi oksidanlar da kullanılır (Lenoir and Eissen 2008). Gunten, ileri oksidasyon proseslerinde bromlu organik bileşiklerin ve bromatın oluşumu için Şekil 2.20'de verilen mekanizmayı ileri sürmüştür (Gunten and Oliveras 1997).



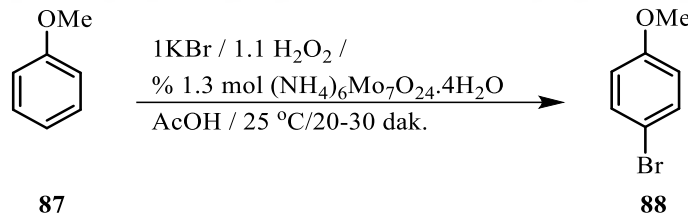
Şekil 2.20. İleri oksidasyon proseslerinde bromlu organik bileşiklerin ve bromatın oluşumu

Doğada meydana gelen bu tepkimelerden hareketle, araştırmacılar çevreye duyarlı metal oksit katalize oksidatif halojenasyon tepkimelerine yoğunlaşmışlardır. 1,3-dimetoksibenzen molekülünün amonyum vanadat (NH_4VO_3) ve vanadyum (V) oksit (V_2O_5) katalizörlüğünde oksidatif halojenasyonu gerçekleştirilmiştir (Dinesh *et al.* 1995).



Şekil 2.21. 1,3-Dimetoksibenzenin (83) oksidatif brominasyonu

H₂O₂ ile oksidatif halojenasyonu katalizleyen başka bir kompleks sınıfı da Mo(VI) kompleksleridir (Choudary *et al.* 1994).

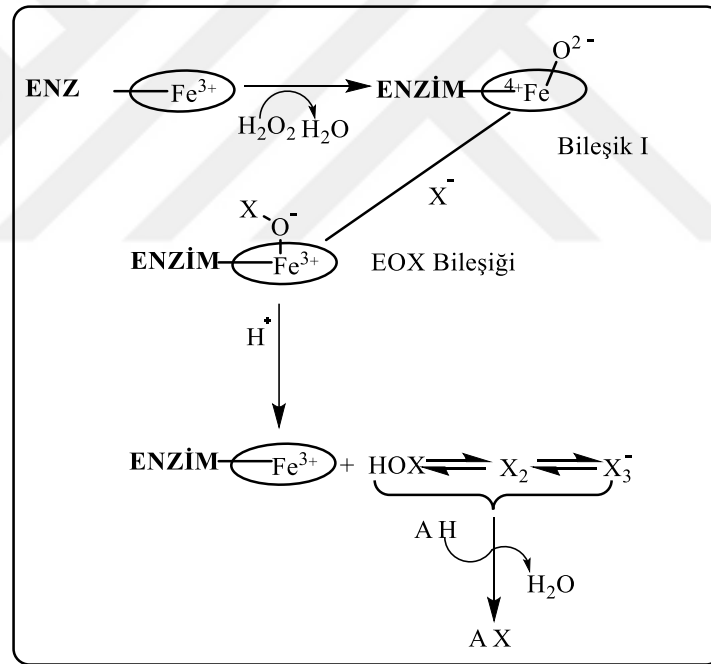


Şekil 2.22. Anisolün (87) oksidatif brominasyonu

2.6.3. Haloperoksidazlar

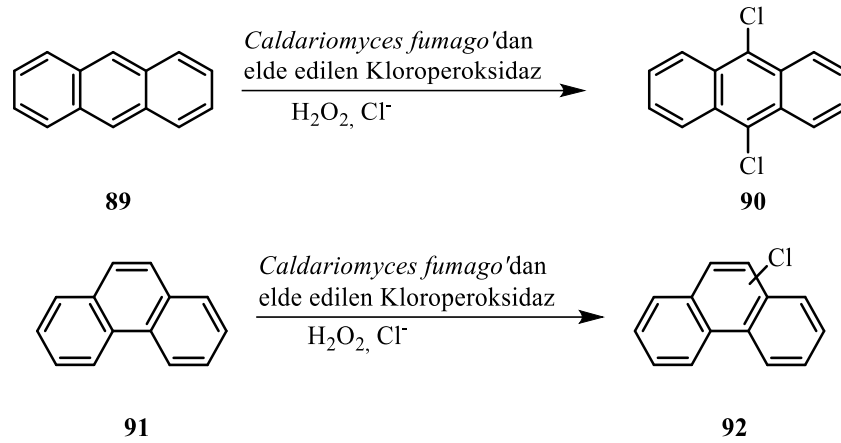
Haloperoksidazlar geniş bir yelpazede organik moleküllerin klorinasyon, brominasyon ve iyodinasyon reaksiyonlarını katalizlerler (Neidman and Geigert 1983) ve halojenleme tepkimelerinde hangi halojenür iyonlarını kullanabildiklerine göre sınıflandırılabilirler. Kloroperoksidazlar klorür, bromür ve iyodürü, bromoperoksidazlar bromür ve iyodürü halojenleme tepkimelerinde kullanabilirken, iyodoperoksidazlar ise sadece iyodürü kullanabilirler (Murphy 2003). Aynı zamanda haloperoksidazlar, sülfoksidasyon, epoksidasyon ve oksidasyon tepkimelerini de katalizlerler (Dembitsky 2003). Çeşitli

kofaktörler (hem grubu ve vanadyum bulunduran, ve metal iyonları bulundurmayan) içeren enzimlerin keşfedilmesi ile biyolojik halojenasyon anlayışımız da buna paralel olarak değişmiştir (van Peeet *al.* 2006; Vaillancourt *et al.* 2006). Enzimlerin oksidatif halojenasyonda kullanımı hala büyük ölçekli işlemlerin geliştirilmesi için uygun olmasa da araştırmacıların ilgisi çoğunlukla biyomimetik sistemlerin kullanımı üzerinde odaklanmıştır. Hem'e veya vanadyuma bağlı haloperoksidazlar halojenasyon enzimlerinin çok önemli bir grubunu oluştururlar. Bu nedenle enzimatik reaksiyonlarda ve biomimetik çalışmalarda yoğun olarak bu enzimlerin etkileri araştırılmaktadır (Franssen *et al.* 1987). Franssen (1994) hem grubu içeren haloperoksidazların halojenasyon reaksiyonu mekanizmasını Şekil 2.23.'de olduğu gibi özetlemiştir.



Şekil 2.23. Hem grubu içeren haloperoksidazların halojenasyon mekanizması

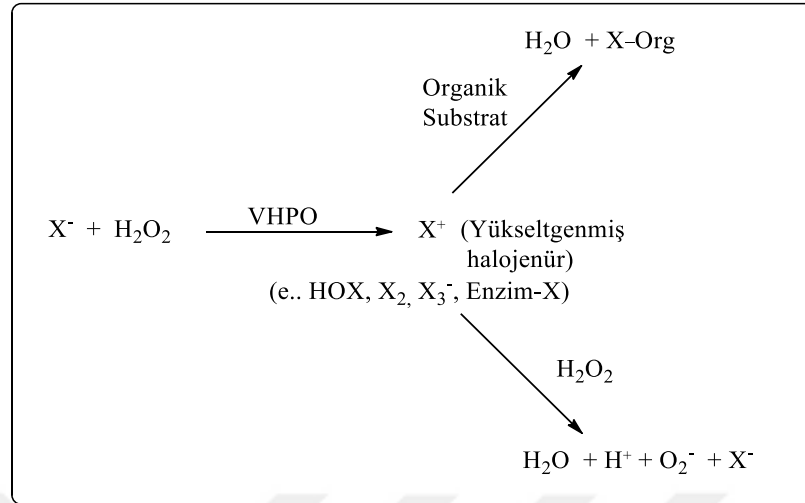
Duhalta ve grubunun (2001) yapmış olduğu çalışmada polisiklik aromatik hidrokarbonları içeren aromatik hidrokarbonların elektofilik klorinasyon reaksiyonları *Caldariomyces fumago* adlı mantardan izole edilen heme bağlı ilk kloroperoksidaz enzimi, hidrojen peroksit ve klorür anyonu ile birlikte gerçekleştirilmiştir (Duhalta 2001).



Şekil 2.24. Antrasen (89) ve fenantrenin (91) oksidatif klorinasyonu

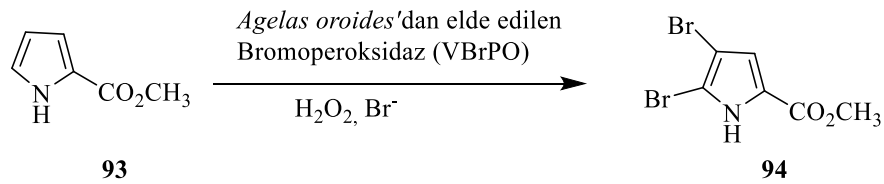
Curvuluriuinuequalis'den (küf mantarı) elde edilen kloroperoksidaz, *Ascophyllumnodusum* (siyah alg) ve *Corallinapilulifera*' dan (kırmızı alg) elde edilen bromoperoksidaz enzimleri ise prostetik grup olarak vanadyum içermektedirler (Deboer *et al.* 1986; Krenn *et al.* 1989; Vanschijndel *et al.* 1993). Vanadyum içeren bu enzimler değişken hem grubu içeren (*Caldariomyces fumago*'dan elde edilen kloroperoksidaz) enzimlerden daha kararlıdır (Deboer *et al.* 1987) ve nötral veya hafif asidik ortamlarda fonksiyoneldirler (Franssen 1994). Vanadyum haloperoksidazlar şimdiye kadar araştırılan vanadyum katalizörleri arasında hala halojenürlerin en etkili oksidantlardır ve bu etkinlik halojen oksidasyonu için vanadyum (V) peroksit bağının aktivasyonunda ve aynı zamanda muhtemel halojen seçiciliğinde belirli amino asitlerin rolünden etkilenir (Rehder 2003).

Vanadyum içeren haloperoksidazların oksidatif halojenasyon reaksiyonu mekanizmasını Şekil 2.25 de olduğu gibi özetleyebiliriz (Butler and Walker 1993; Franssen 1994; Soedjak *et al.* 1995; Butler 1999; Butler *et al.* 2001).



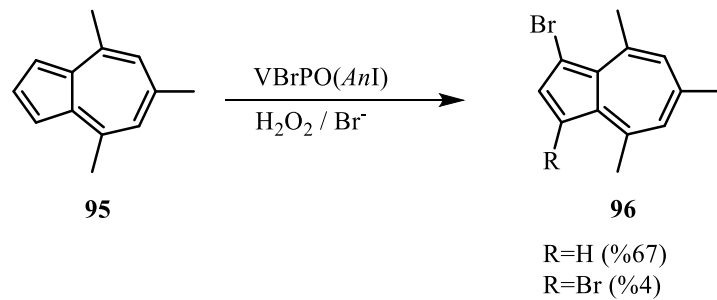
Şekil 2.25. Vanadyum içeren haloperoksidazların oksidatif halojenasyon reaksiyonunun mekanizması

Agelas oroides süngerinde bulunan doğal bromopirol türevinin sentezlenmesi reaksiyonunu vanadyuma bağlı bromoperoksidaz (VBrPO) katalizler (Forenza 1971).



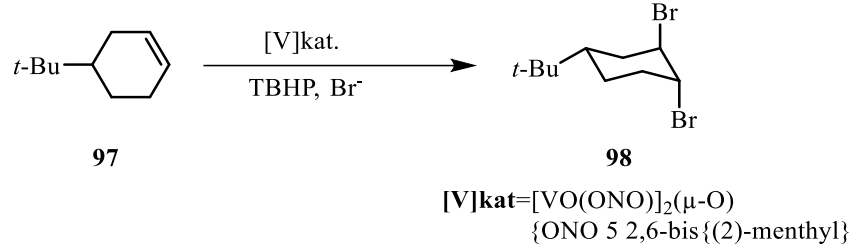
Şekil 2.26. Pirel-2-karboksilik asit (**93**)'ün oksidatif brominasyonu

Bir başka doğal VBrPO ise *Ascophyllum nodosum*'den (kahveregi alg) elde edilir (Li and Scheuer1984; Wischang 2011).



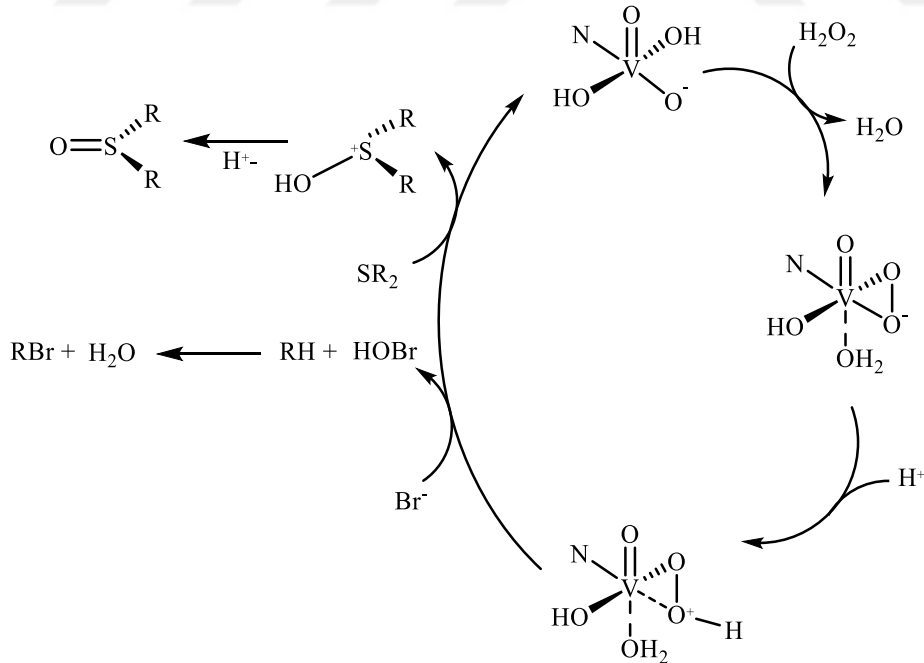
Şekil 2.27. 95 Molekülünün oksidatif brominasyonu

Bir başka VBrPO tarafından 4-*tert*-Butil-siklohekzen (**97**) molekülünün oksidatif brominasyonu katalizlenir (Wischang 2011).



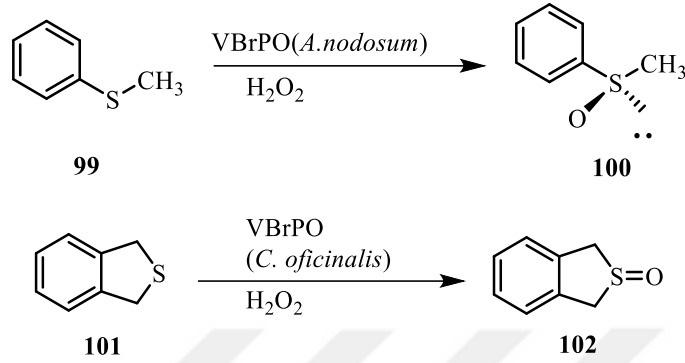
Şekil 2.28. 4-*tert*-Butil-siklohekzenin (**97**) oksidatif brominasyonu

Vanadyum haloperoksitazlar, oksidatif halojenasyonun yanında sülfoksidasyon epoksidasyon ve oksidasyon reaksiyonlarını da katalizlerler. Bromür ve sülfüre oksijen transferi oksovanadyum kompleksi katalizörlüğünde bir hidroperoksit ara ürünü üzerinden gerçekleşir (Rehder 2003).



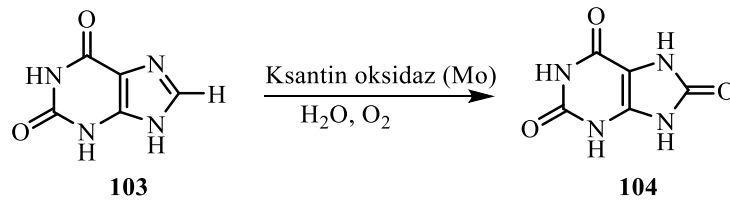
Şekil 2.29. Oksovanadyum komplekslerinin haloperoksitasyonu ve sülfoksitasyonu (Rehder 2003)

Ascomphyllum nodosum ve *C. Officinalis*'den elde edilen doğal haloperoksidazlar metil-fenil sulfan ve 1,3-dihidrobenzotiyofenin sülfoksidasyonunu katalizlerler.



Şekil 2.30. Fenil-metil sulfan (**99**) ve 1,3-dihidrobenzotiyofenin (**101**) sülfoksidasyonu

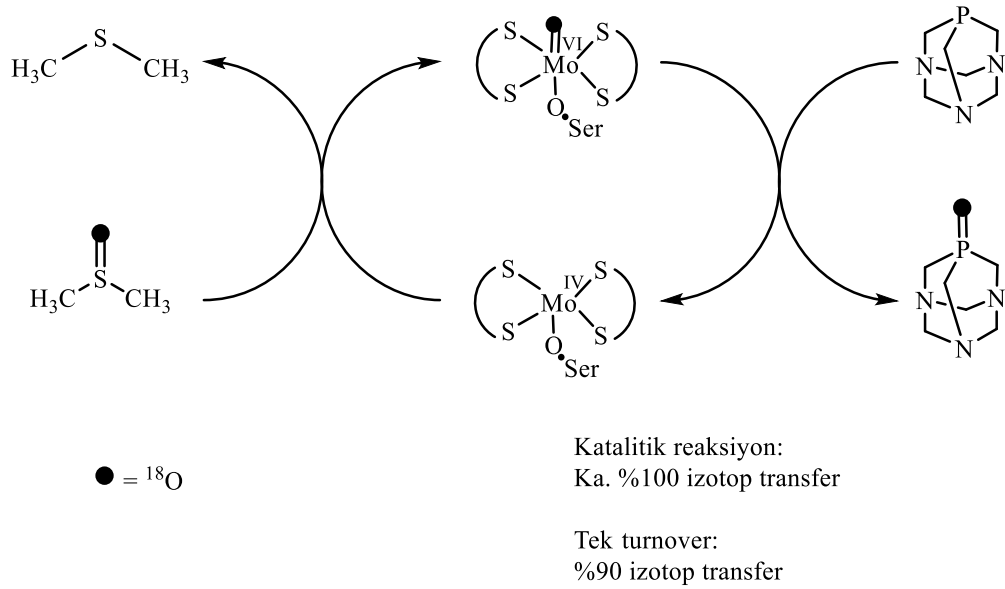
Molibden ve tungsten içeren enzimler yeşil bitkilerde azot alımında, mikrobiyal solunumda ve insan sağlığında önemli rol oynarlar (Pushie *et al.* 2014). Molibden yer kabuğunun yalnızca küçük bir bileşeni olmasına rağmen molibdat tuzlarının sudaki çözünürlüğü nedeniyle molibdenyum biyolojik sistemlere kolayca erişebilir. Gerçekten de molibden, deniz suyundaki en bol geçiş metalidir ve molibdenin biyolojik sistemlere yaygın olarak dahil olması şaşırtıcı değildir (Hille 2002). İnek sütünde bulunan ve molibden içeren ksantin oksidaz enzimiyle bir pürin olan **103** molekülünün ürik asite dönüşümü gerçekleştirilir (Hille and Sprecher 1987; Hille 1996).



Şekil 2.31. Ksantin (**103**) ürik asite (**104**) oksidasyonu

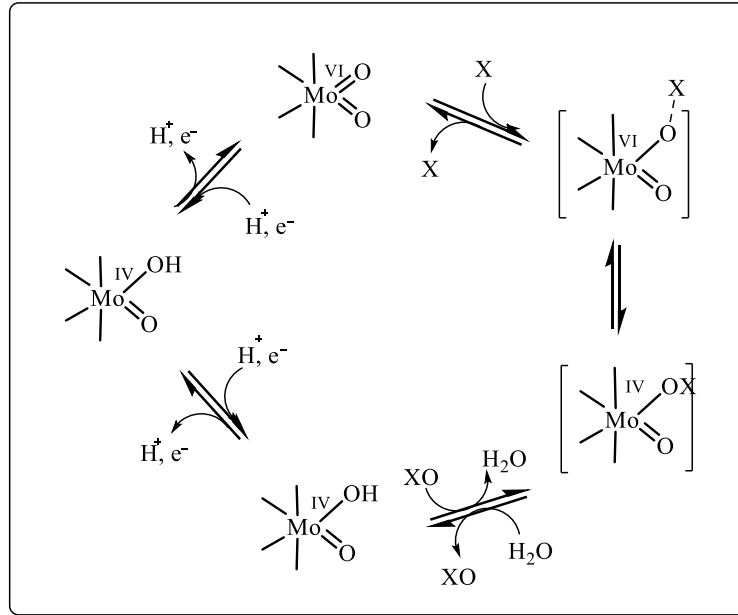
Molibden ve tungsten içeren doğal enzimler, büyük ölçüde oksijen transfer reaksiyonlarını (sülfoksidasyon, epoksidasyon, fosforilasyon gibi) katalizlemelerinin yanında haloperoksidasyon reaksiyonlarında katalizleyebilirler (Oku *et al.* 1994;

Ueyama *et al.* 1996; Enemark *et al.* 2004) ancak MoO-X bağının oluşumu endotermik (Geibig *et al.* 2008) olduğu için molibden içeren doğal enzimlerin haloperoksidasyon reaksiyonlarında kullanılması nadirdir.



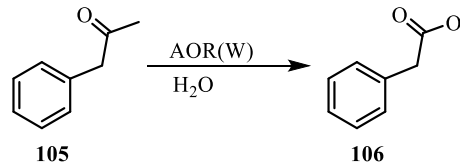
Şekil 2.32. Molibden kompleksinin sülfoksidasyonu ve fosforilasyonu (Das *et al.* 1994; Holm *et al.* 1996)

Aynı grupta yer alan molibden ve tungsten canlı organizmaların çoğunun gereksinim duyduğu tek ikinci sıra ve tek üçüncü sıra geçiş metalleridirler. Molibden ve tungsten yapısal olarak ortak özellikler gösterirler. Genellikle ürün ya da substrat olarak oksijen sağlayan su ile +6 ve +4 oksidasyon basamakları arasındaki metal döngülerini iki elektronlu redoks kimyasıyla birlikte sağlayarak çeşitli oksijen transferaz reaksiyonlarını katalizlerler (Pushie *et al.* 2014).



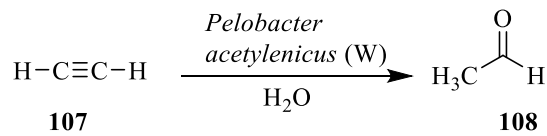
Şekil 2.33. Oksomolibden kompleksinde oksijen transferi (Holm *et al.* 1990; Schultz *et al.* 1993; Schultz and Holm 1993; Holm *et al.* 1996)

Paracoccus furiosus dan elde edilen ve tungsten metali içeren bir enzim olan aldehit-ferrodoksin-oksidoredüktaz tarafından fenilalaninin fenilasetata dönüşümü gerçekleştirilir (Debnar-Daumler *et al.* 2014).



Şekil 2.34. Fenilalaninin (**105**) fenilasetata (**106**) oksidasyonu

Pelobacter acetylenicus den elde edilen tungstene bağlı asetilen hidrataz asetilenin asetaldehite dönüşümünü gerçekleştirir (Liao 2010).



Şekil 2.35. Asetilenin (**107**) asetaldehite (**108**) dönüşümü

2.6.4. Amino Trifenolat Ligantlarının Önemi

Geçiş metal kimyasında metalin çevresini kontrol etmek için ligantlar kullanılırlar. Özellikle elektronik özelliklerin ve metal etrafındaki sterik hacmin yeniden düzenlenmesi olasılığında metalin katalitik davranışını ve koordinasyon modlarını kontrol etmek esastır. Bu kontrol katalitik koşullar altında uygulanacaksa, sağlam ve kararlı kompleksler hayati önem taşır (Licini *et al.* 2009).

Bu bağlamda, polidental ligantlar sağlam kompleksler verdiklerinden, modüler ve son derece simetrik olduklarından, koordinasyon kimyası ve reaktivite çalışmalarını mümkün olan tür sayısını azaltarak kolaylaştırdıklarından dolayı yararlı bir araçtır. Trifenolaminler geçiş metallerine ve ana grup elementlerine podand topolojisi ile etkili şekilde koordine olan oldukça modüler tetradentat moleküllerdir ve son zamanlarda metal katalizinde dikkate değer bir örnek ve bir dereceye kadar önemli bir fırsat olarak ortaya çıkmıştır. Nitekim, son yıllarda trifenolaminlerin çok çeşitli geçiş metalleri ve ana grup elementleri ile kompleksleşme davranışları hakkında önemli sayıda rapor tartışılmaktadır (Licini *et al.* 2009).

Daha da önemlisi sterik ve elektronik faktörler kompleksin kararlılığı ve katalitik aktivitesinde önemli rol oynayabilirler. Örnek olarak, fenol oksijenine göre *orto* gruplar (R) metal iyonlarıyla kompleksleşmenin ardından metal merkezinin yakınındadırlar ve bunun sonucunda kontrol elementi olarak kullanılabilirler. Diğer taraftan, *para* grupları (R ϕ), ligantın elektronik özelliklerini, sistemin sterik gereksinimini etkilemeksizin değiştirebilirler (Licini *et al.* 2009).

Trifenolaminler özellikle fenole bağlı *orto* pozisyonundaki sübstitüentin yapısına göre kiral komplekslerin reaktivitesini ve kararlılığını etkileyebilen ligant tarafından kontrol edilen doğal olarak iyi tanımlanmış koordinasyon geometrileri ile kiral kompleksler oluştururlar (Licini *et al.* 2009).

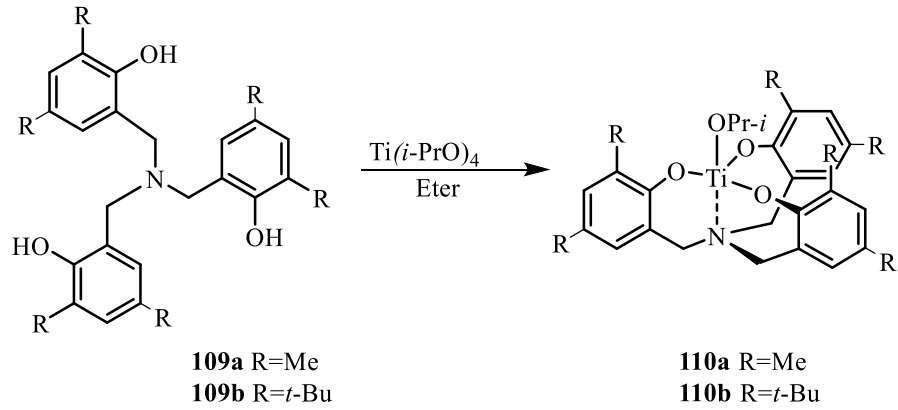
Amino trifenolat ligantları, çok çeşitli geçiş metalleri ve ana grup elementleri ile kararlı metal kompleksleri oluşturabilme yeteneklerinden dolayı dikkat çekmişlerdir. Bu ligantların katalizör olarak kullanılan metal kompleksleri ile son yıllarda çalışılmaktadır. Bu çalışmalar bu komplekslerin başlıca Lewis asiti olma özellikleriyle ve bunun sonucunda tetradent TPA ligantlarının özellikle polimerizasyon ve oksijen transfer işlemlerinde turnover şartları altında aktif bölgeyi kararlı kılma kapasiteleriyle ilişkilidir (Licini *et al.* 2009).

$Ti(-O^iPr)_4$ gibi d^0 metal bileşikleri temelli Lewis asitleri sentetik organik kimyada yaygın olarak kullanılmalarına rağmen havaya ve neme karşı duyarlıdırlar. Bu sebeplerden dolayı yüksek katalitik aktivite gösteren aynı zamanda süresinde ve kullanım sırasında kararlılığı iyi olan Lewis asit komplekslerinin hazırlanması önemli bir görevdir. Yüksek kararlılıklarından dolayı trifenilamin kompleksleri Lewis asit katalizör uygulamaları için iyi bir adaydır (Yamamoto 2000; Licini *et al.* 2009).

2.6.5. Metal Trifenolamin Kompleksleri

Katalitik çalışmalar başlıca polimerizasyon reaksiyonları, Diels-Alder reaksiyonları ve oksijen transfer reaksiyonlarında yoğunlaşmıştır. Polimerizasyon reaksiyonlarında ve oksijen transfer işlemlerinde metal kompleksleri özellikle de Ti (IV) ve V (V) kompleksleri etkili katalizör olarak keşfedilmiştir.

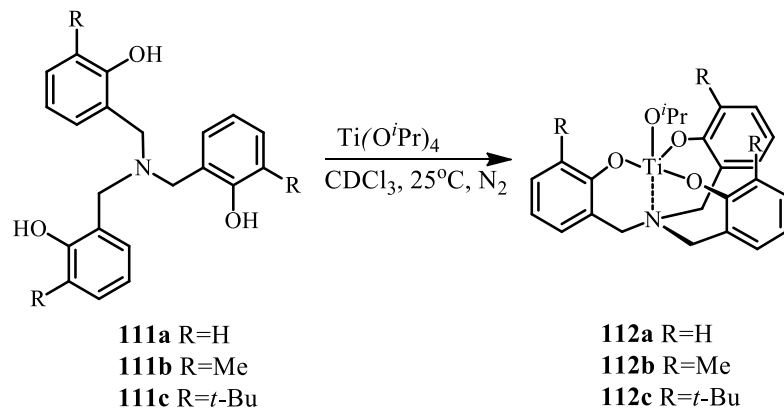
Ti(IV) amino trifenolat kompleksi ilk kez Kol *et al.* tarafından 2001'de hazırlanmıştır (Kol *et al.* 2001).



Şekil 2.36. Ti (IV) amino trifenolat komplekslerinin (**110a-b**) sentezlenmesi

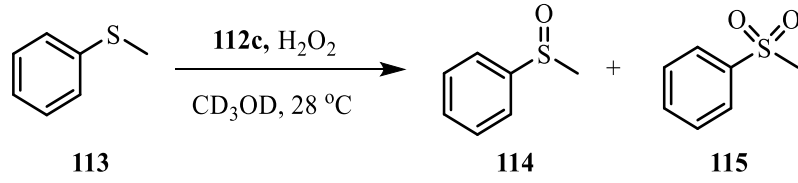
Wang *et al.* (2004) tarafından etilenin susuz metil alüminyum oksan varlığında ve Ti(IV) amino trifenolat kompleksi (**110a,110b**) eşliğinde gerçekleştirilen polimerizasyonunda bu komplekslerin önemli katalitik aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

Mba *et al.* (2007) tarafından geliştirilen yeni bir metotla sentezlenen **111a-c** ligantlarının izopropil alkolle reaksiyonu ile Ti(IV) amino trifenolat kompleksleri (**112a-c**) sentezlenmiştir.



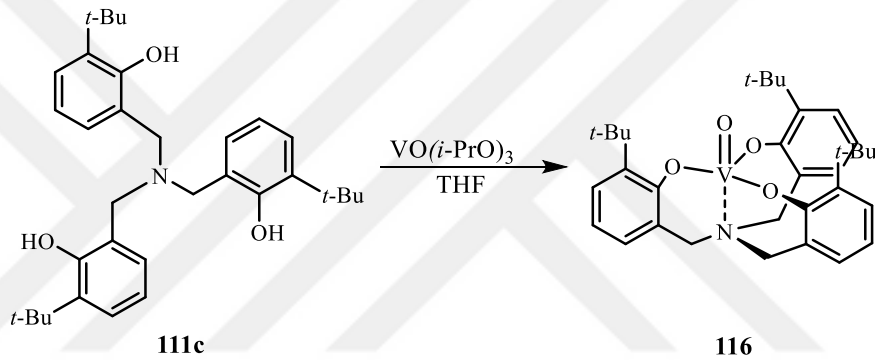
Şekil 2.37. Ti (IV) amino trifenolat komplekslerinin (**112a-c**) sentezlenmesi

Mba *et al.* (2007) tarafından Ti(IV) amino trifenolat kompleksi (**112c**) katalizörlüğünde sülfoksidasyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir.

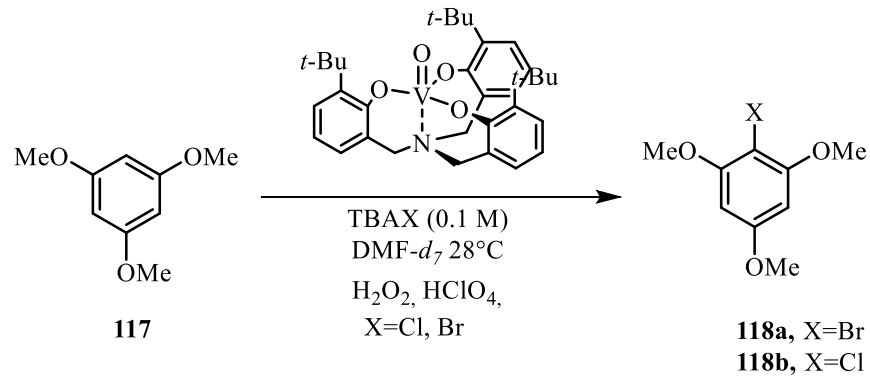


Şekil 2.38. Fenil metil tiyoeterin (**113**) sülfoksidasyonu

Licini *et al.* tarafından da C_3 V(V) amino trifenolatlar hazırlanmış ve oksidatif halojenasyon ve sülfoksidasyon reaksiyonları test edilmiştir (Mba 2008).



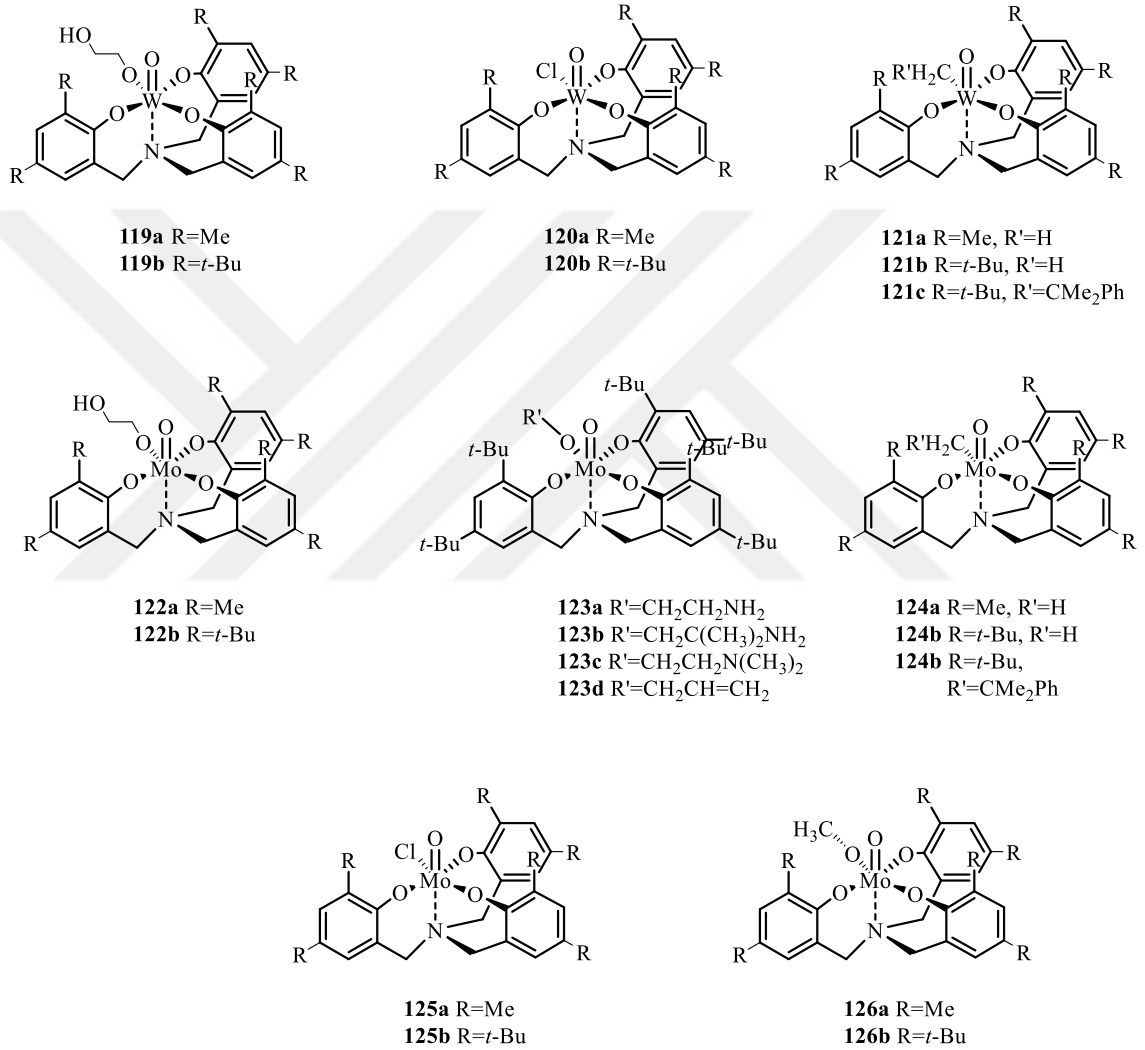
Şekil 2.39. V (V) Amino trifenolamin kompleksinin sentezlenmesi



Şekil 2.40. 1,3,5-Trimetoksibenzenin V (V) amino trifenolamin kompleksi (**116**) eşliğinde oksidatif halojenasyonu

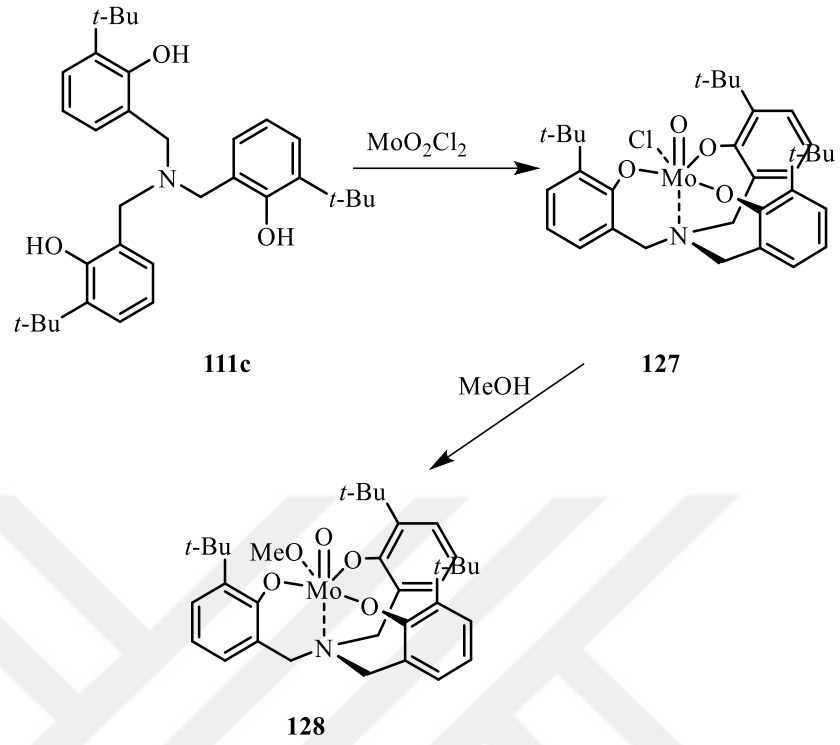
Tungsten ve molibden okso kompleksleri endüstride çeşitli oksijen transfer proseslerinde, alkenlerin endüstriyel olarak çeşitli seçici epoksidasyon reaksiyonları da dahil olmak

üzere katalizör olarak kullanılmalarından yola çıkılarak Lehtonen *et al.* (2005, 2007, 2009) tarafından tungsten trifenolamin ve molibden amino trifenolamin ligantları serisi sentezlenmiştir (Enemark *et al.* 2004; Lehtonen and Sillanpaa 2005; Lehtonen and Sillanpaa 2007; Lehtonen *et al.* 2009).

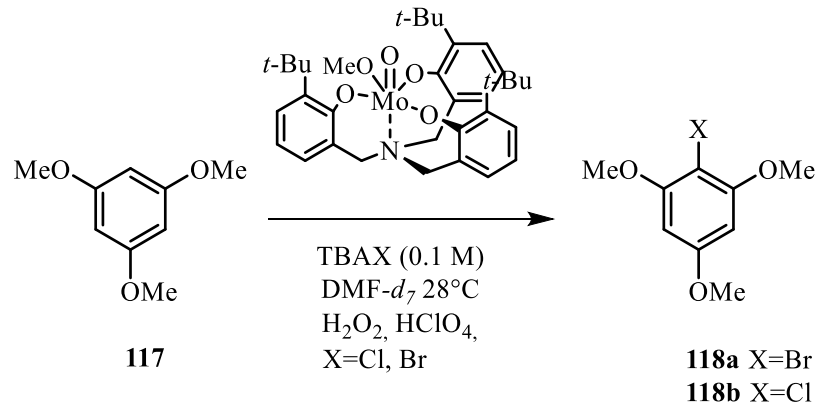


Şekil 2.41. Tungsten (W) ve Molibden (Mo) amino trifenolamin kompleksleri

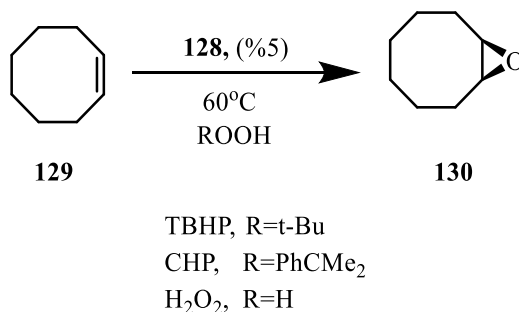
Licini *et al.* tarafından Mo(VI) amino trifenolatlar hazırlanmış, halo-peroksidaz olarak oksidatif halojenasyon reaksiyonları test edilmiş olup oksidatif klorlamanın ilk örneği gerçekleştirilmiştir (Romano *et al.* 2010).



Şekil 2.42. Molibden amino trifenolamin komplekslerinin (**127**, **128**) sentezlenmesi



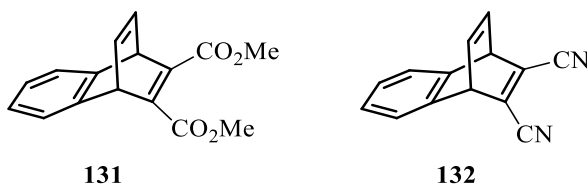
Şekil 2.43. 1,3,5-Trimetoksibenzenin (**117**) oksidatif halojenasyonu



Şekil 2.44. Siklooktenin (129) Mo (VI) katalizörlüğünde epoksidasyonu

2.7. Araştırmanın Amacı

Bu tez çalışmasının birinci bölümünde, elektron çekici gruplar ihtiva eden bisiklik moleküllerin değişik şartlardaki brominasyon reaksiyonları incelenerek elektron çekici grupların bisiklik moleküllerin brominasyonu üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır ve elde edilen sonuçlar tartışılmıştır. Çıkış bileşiği olarak elektron çekici gruplar ihtiva eden bisiklik yapıdaki benzobarrelen türevlerinden olan 2,3-dikarbometoksibenzobarrelen (131), ve 2,3-disiyanobenzobarrelen (132) molekülleri seçilmiştir.



Çalışmanın ikinci kısmında ise, laboratuarda toksik şartlarda gerçekleştirilen halojenasyon yöntemlerinin yerine çevreye duyarlı alternatif halojenasyon yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunmanın yanında metal trisfenolaminin halojen oksidatif kimyasını farklı yapıdaki substratlar üzerinde uygulamak amaçlanmıştır. Bunun yanı sıra çevre dostu alternatif halojenasyon yöntemlerinin daha yaygın uygulanabilir proselere genişletilmesini sağlayarak oksidatif halojenasyonun endüstriyel uygulamaları için aktif katalizörlerin geliştirilmesine katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

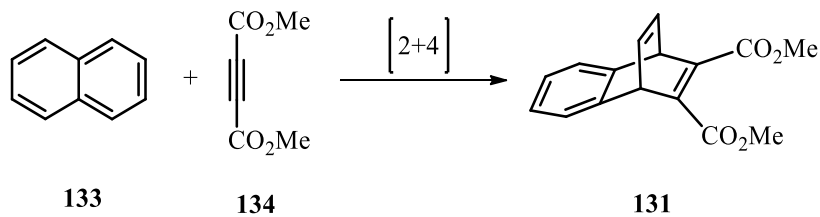
3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Elektron Çekici Gruplar İhtiva Eden Bisiklik Sistemlerin Farklı Şartlarda Brominasyonunun İncelenmesi

3.1.1. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrelen (131) ve 2,3-Disiyanobenzobarrelen (132) Bileşiklerinin Sentezi

Çalışmanın ilk kısmı olan elektron çekici grupların bağlı olduğu bisiklik sistemlerin brominasyonunun incelenmesi çalışması kapsamında, elektron çekici karbometoksi grubu ihtiva eden 2,3-dikarbometoksibenzobarrelen (**131**) ve elektron çekici siyan grubu ihtiva eden 2,3-disiyanobenzobarrelen (**132**) moleküllerinin sentezleri gerçekleştirilerek farklı şartlardaki brominasyon reaksiyonları incelenmiş olup elde edilen sonuçlar tartışılmıştır.

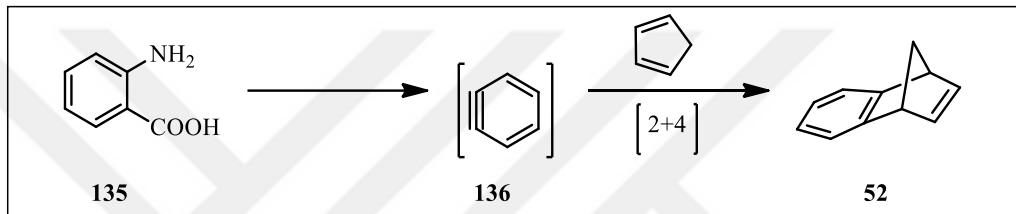
Çıkış bileşiklerinden biri olan 2,3-dikarbometoksibenzobarrelen (**131**) molekülünün sentezi için de literatürde bilinen sentez yöntemi uygulanmıştır (Bender *et al.* 1975). Bunun için 1,2-dimetilasetilendikarboksilat (DMAD) (**134**) molekülünün naftaline (**133**) [2+4] Diels-Alder katılması sonucu **131** molekülü sentezlenmiştir.



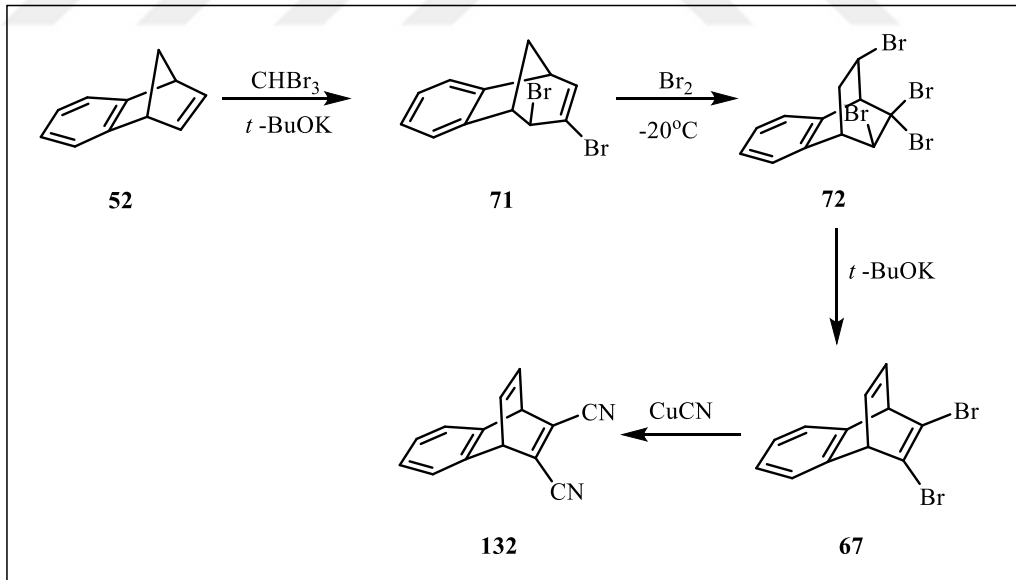
Şekil 3.1. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrelenin (**131**) sentezlenmesi

Diğer bir çıkış bileşiği olan 2,3-disiyanobenzobarrelen (**132**) molekülünün sentezi için literatürde bilinen yöntem kullanılarak (Tuferiello *et al.* 1968) antranilik asitin (**135**) izopentil nitrit ile ısıtılması sonucu oluşan benzinin (**136**) siklopentadiene [2+4] Diels-

Alder katılması sonucu benzonorbornadien (**52**) molekülü bu moleküle dibromkarben katılması sonucu dibromür **71** molekülü sentezlenmiştir. Dibromür **71** molekülünün bromlanması sonucu Wagner-Meerwein düzenlenme ürünü olan **72** molekülü ve bu molekülün potasyum tersiyer bütoksit (*t*-BuOK) bazı ile HBr eliminasyonu sonucu **67** nolu molekül sentezlenmiştir. 2,3-Dibrombenzobarrelen (**67**) molekülünün bakır (I) siyanür (CuCN) ile tepkimesi sonucu **132** molekülünün sentezi gerçekleştirilmiştir (Çakmak and Balcı 1989).



Şekil 3.2. Benzonorbornadien (**52**) sentezlenmesi

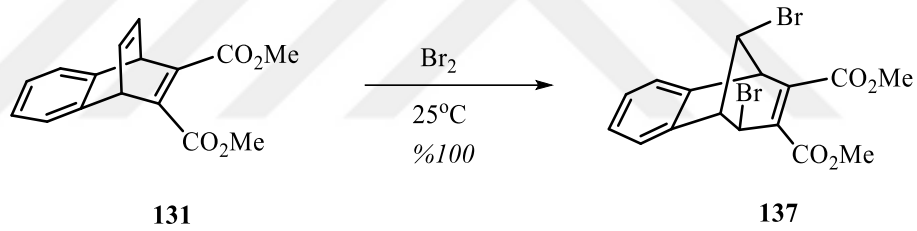


Şekil 3.3. 2,3-Disyanobenzobarrelenin (**132**) Sentezlenmesi

3.1.2. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrelen (131) ve 2,3-Disiyanobenzobarrelen (132) Bileşiklerinin Oda Sıcaklığında (25°C) Brominasyonu

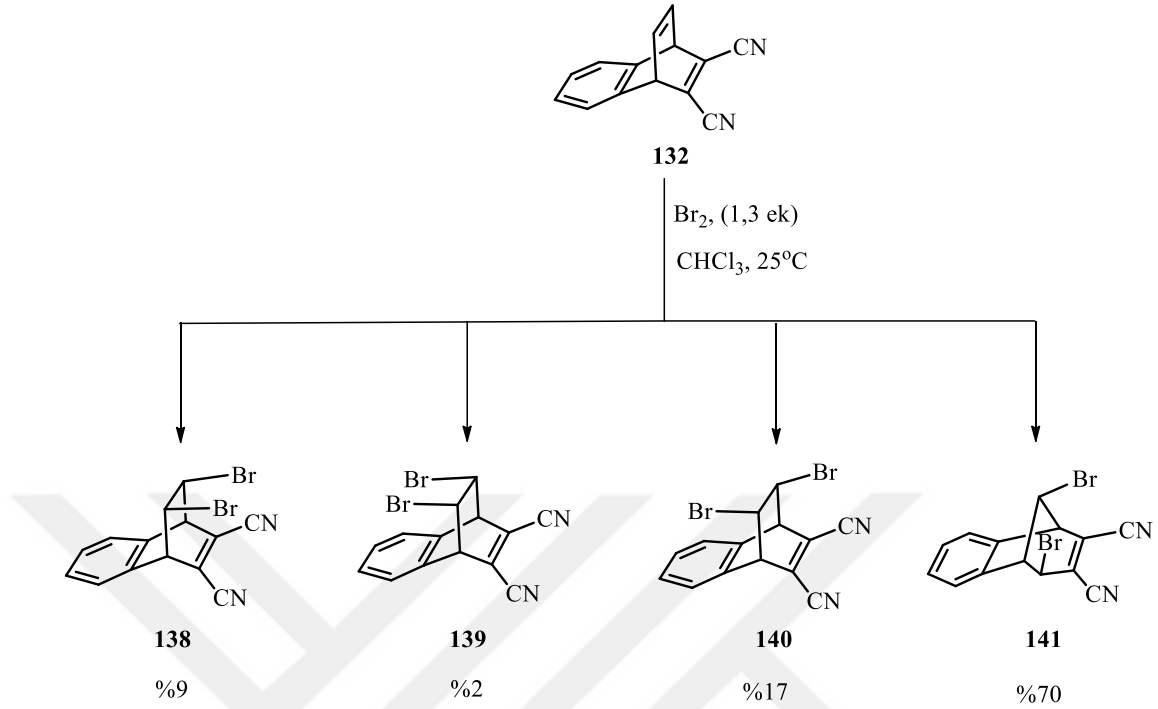
Benzobarrelen (65) ve 2,3-dibromobenzobarrelen (67) bileşiklerinin düşük sıcaklık brominasyonu sonucu hem aril hemde alkil göçü sonucu düzenlenmiş ürün karışımı oluşmaktadır. Benzobarrelen (65)'in brominasyonu sonucu ayrıca vinil-vinil köprüleşmesi sonucu siklopropanoid dibromürler de oluşmaktadır (Balcı and Daştan 2006).

2,3-Dikarbometoksibenzobarrelenin (131) oda sıcaklığında (25°C) brominasyonundan ise *regio-* ve *stereo* spesifik olarak kantitatif verimle aril göçüne dayalı Wagner-Meerwein düzenlenme ürünü dibromür 137 olduğu gözlenmiştir.



Şekil 3.4. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrelenin (131) düşük sıcaklıkta (25°C) brominasyonu

2,3-Disiyanobenzobarrelenin (132) oda sıcaklığında brominasyonundan %70 oranında Wagner-Meerwein düzenlenmesi ürünü 141, normal katılma ürünlerinden %9 oranında *exo-cis*-dibromür 138, %2 oranında *endo-cis*-dibromür 139, %17 oranında normal katılma ürünü *trans*-dibromür 140 oluşmuştur.

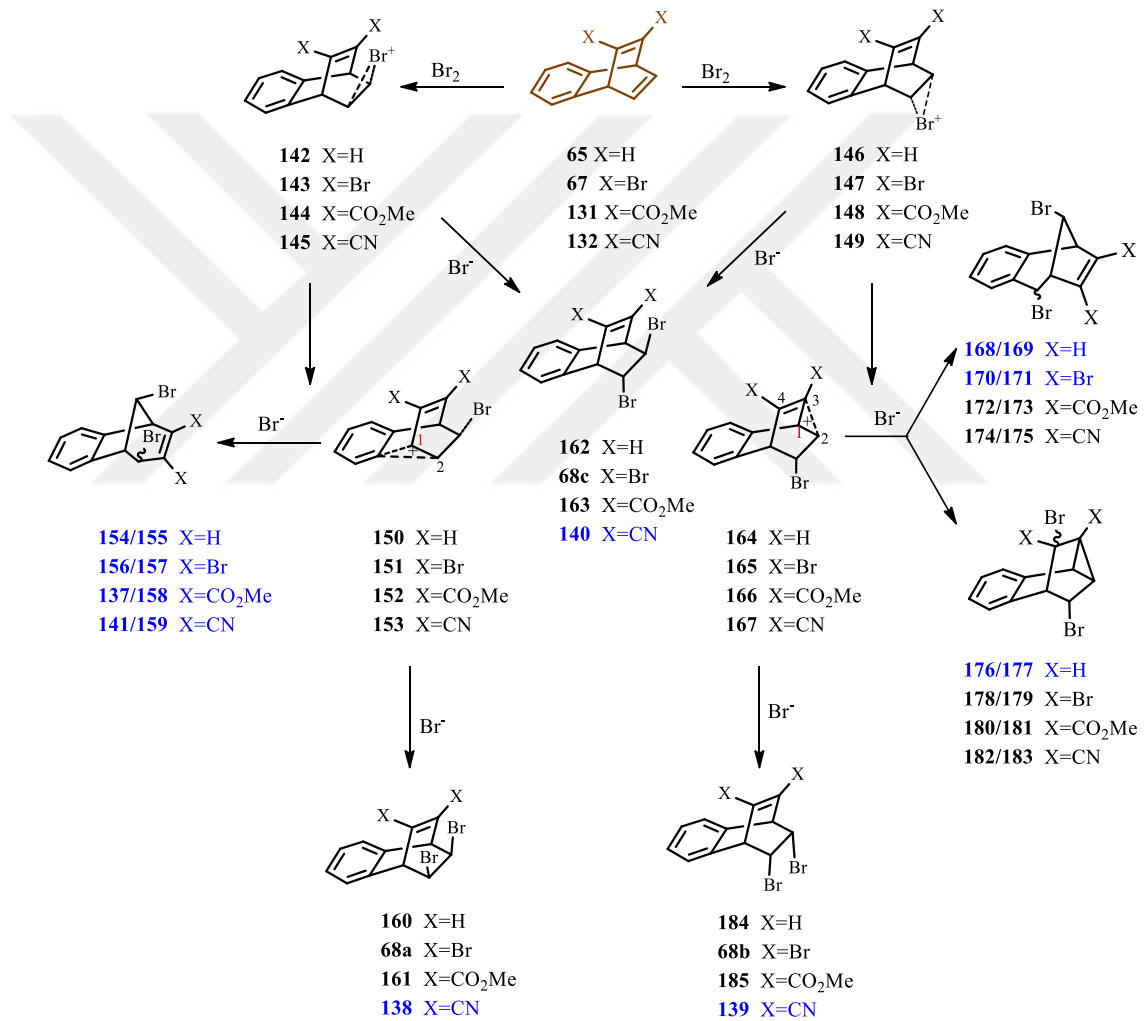


Şekil 3.5. 2,3-Disiyanobenzobarrelenin (**132**) düşük sıcaklıkta (25°C) brominasyonu

Düşük sıcaklık brominasyonundan oluşan izomerik dibromürlerin (**137-141**) oluşumunu açıklamak için ana molekül olan benzobarrelen (**65**) ve 2,3-dibromobenzobarrelen (**67**) bileşiklerinin brominasyonu ile 2,3-disiyanobenzobarrelen (**132**) molekülünün brominasyonunu karşılaştırarak aşağıdaki mekanizmayı önermek mümkündür.

Şekil 3.6'daki mekanizma incelediğinde elektrofilik bromun **65**, **67**, **131** ve **132** moleküllerinde çift bağa etano köprüsü yönünden olan atağı sonucunda *exo*-bromonyum iyonları **142-145** ve benzen halkası yönünden olan atağında ise *endo*-bromonyum iyonları **146-149** oluşmaktadır. Ortamdaki bromür anyonu *trans* katılma verecek şekilde siklik bromonyum iyonlarına **142-149** atak yapar ve siklikbromonyum iyonlarının açılması ile *trans*-dibromürler **162/68c/163/140** oluşur. Düzenlenmiş dibromürler olan **141/154-159/137** oluşması için brom anyonu *non*-klasik karbokasyonlar **150-153**'ün C-1 karbonuna, normal katılma ürünü olan *exo-cis*-dibromürler **160/68a/161/138** oluşması için ise brom anyonu *non*-klasik karbokasyonlar **150-153**'ün C-2 karbonuna *exo* yüzden atak yapar.

endo-Bromonyum iyonları **146-149** düzenlenerek *non*-klasik karbokatyonlar **164-167**'yi oluşturmaktadır. Bromonyum anyonunun *non*-klasik karbokatyonlar **164-167**'nin C-1 karbonuna *endo* yüzden atak yapmasıyla düzenlenmiş dibromürler **168-175**, C-4 karbonuna *endo* yüzden atak yapmasıyla siklopropanoid dibromürler **176-183** ve C-2 karbonuna *endo* yüzden atak yapmasıyla da normal katılma ürünü *endo*-*cis*-dibromürler **84/68b/185/139** oluşabilmektedir.



Şekil 3.6. Düşük sıcaklık (25°C) brominasyonunun mekanizması

*Mavi renkle gösterilenler oluşan ürünleri göstermektedir.

Benzobarrelen (**65**) molekülünün düşük sıcaklık brominasyonun mekanizması incelendiğinde *exo*-bromonyum iyonu üzerinden oluşan ürünlerin *endo*-bromonyum iyonu üzerinden oluşan ürünlere oranının yaklaşık olarak 4:1 şeklinde olduğu

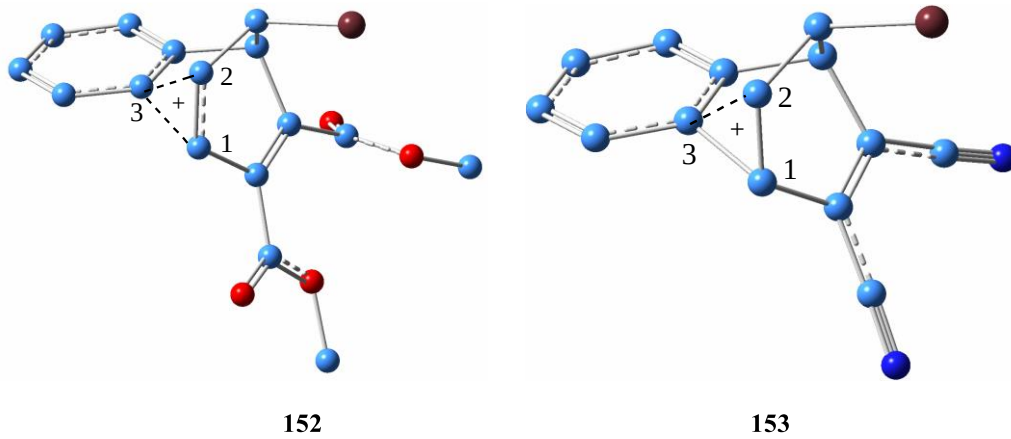
gözlenmiştir. Bu durum aromatik halkanın π elektronlarının girişimi ile oluşan düzenlenmiş *non*-klasik karbokasyon **150**'nin kararlı kılındığını ve bu girişimin *endo*-bromonyum iyonu **164** üzerinden çift bağı girişiminden önemli derecede daha etkili olduğunu açıkça göstermektedir. 2,3-Dibromobenzobarrelen (**67**) molekülünün düşük sıcaklık brominasyonun mekanizması incelendiğinde ise *exo*-bromonyum iyonu **143** üzerinden oluşan ürünlerin *endo*-bromonyum iyonu **147** üzerinden oluşan ürünlere oranının yaklaşık olarak 6:1 şeklinde olduğu gözlenmiştir. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrelen (**131**) molekülünün düşük sıcaklık brominasyonun mekanizması incelendiğinde ise sadece *exo*-bromonyum iyonu **144** oluştuğı ve reaksiyon sonucunda da kantitatif olarak dibromür **137** oluştuğı gözlenmiştir. Bu durum çift bağı bağılı bulunan elektron çekici ester grubunun etkisiyle ara ürün **148**'in (ve ara ürün **166**) daha az tercih edilmesi ile izah edilebilir. Diğeri bir ifadeyle hem indüktif hem de mezomerik etki ile elektronca fakirleşen vinil grubunun göçü yani alkil göçü tercih edilmemektedir.

2,3-Disiyanobenzobarrelen (**132**) molekülünün oda sıcaklığındaki brominasyonundan da ana ürün olarak *exo*-bromonyum iyonu **145** üzerinden oluşan düzenlenmiş dibromür **141** oluşurken, alkil göçüne dayalı düzenlenme ürünleri **172-175** ve siklopropanoid ürünler **180-183** oluşmadığı gözlenmiştir. Benzobarrelen (**65**), 2,3-dibromobenzobarrelen (**67**) ve 2,3-dikarbometoksibenzobarrelen (**131**) moleküllerinin brominasyonundan normal katılma ürünleri oluşmazken, 2,3-disiyanobenzobarrelen (**132**) molekülünün brominasyonundan normal katılma ürünleri **138**, **139** ve **140** %28 oranında oluşmuştur. *cis*-Katılma ürünlerinin oluşumunu basitçe **153** ve **167** ara ürünlerinin açılmasıyla açıklamak mümkündür.

Düşük sıcaklıklarda bromun 2,3-dikarbometoksibenzobarrelen (**131**) ile katılma reaksiyonlarının olası katyon ara ürünlerinin yapıları ve göreceli kararlılığı, 6-311 + G (d,p) ile DFT/B3LYP (B3LYP ile yoğunluk fonksiyonel teorisi - hibrid Becke'nin üç parametre fonksiyonu ve Lee-Yang-Parr değışim-korelasyon potansiyel) yöntemi kullanılarak geometrik optimizasyonlar gerçekleştirilerek belirlenmiş olup taban kümesi ve toplam enerjiler (E_{tot}) hesaplanmıştır. Solvent etkileri, optimizasyonların

kloroformdaki CPCM metodu ($\epsilon = 4.90$) kullanılarak optimize edilmiş yapılar üzerinde tek noktalı hesaplamalarla gerçekleştirildiği için, aynı teori temel alınarak hesaplanmıştır.

Hesaplama sonuçlarına göre katyonik ara ürünler içerisinde en kararlı katyon *exo*-bromonyum iyonu **144** üzerinden aromatik halkanın π elektronlarının delokalizasyonu ile oluşan *non*-klasik bromokarbonyum iyonu **152** olarak belirlenmiştir. *non*-Klasik bromokarbonyum iyonu **152**'nin kararlılığı 7.691 kcal/mol (B3LYP/6-311+G(d,p)) ve 7.868 kcal/mol (CPCM-B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p)) olarak belirlenmiştir ve *exo*-bromonyum katyonu **144**'e kıyasla daha kararlıdır. *exo*-Bromonyum katyonu **144**'ün *non*-klasik bromokarbonyum katyonu **152**'ye iskelet izomerizasyonu termodinamik olarak mümkündür. *non*-Klasik bromokarbonyum iyonu **152**'de pozitif yük kısmen benzen halkasına aktarılır ve aromatik halkanın π orbitallerinin örtüşmesi ile iyon daha kararlı hale gelmektedir. *non*-Klasik bromokarbonyum iyonunda (**152**) C1-C2, C1-C3 ve C2-C3 bağ uzunlukları sırasıyla 1.441Å, 1.664Å ve 1.642Å olarak B3LYP/6-311+G(d,p) metodu ile optimize edilmiştir. *non*-Klasik bromokarbonyum katyonu **152**'de C1-C3 bağları kırılma eğilimi gösterirken, C2-C3 bağı oluşma eğilimi gösterir ve C1-C2 bağında ise çift bağ karakteri olduğu gözlenmiştir.



Şekil 3.7. Katyonların B3LYP/6-311+G(d,p)) metodu ile optimize edilen geometrileri

non-Klasik bromokarbonyum iyonu **152**'de hem C-1 katyon merkezi hemde karbometoksi grupları aynı düzlemde bulunmaktadır. C-1 katyon merkezi ile çift bağın

elektron bulutu arasındaki etkileşim, katyon **152'** nin kararlılığını olumlu şekilde etkilemektedir. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrele (131) bromun iyonik katılmasının *non*-klasik bromokarbonyum iyon **152** üzerinden yürümesi beklenir. *non*-Klasik delokalize katyon **152'** nin C-1 atomu maksimum pozitif yüke (+0.144 e) sahiptir; başka bir ifade ile, aril kayması nedeniyle katyonik merkez C-1 atomuna kaydırılır.

C-1 katyonik merkezi ile benzen halkasının elektron bulutları arasındaki etkileşim nedeniyle başlangıçta oluşan bromür iyonunun (Br⁻) katyonik merkeze nükleofilik saldırısı benzen halkasının zıt tarafından oluşur ve sadece düzenlenme ürünü olan *exo,anti*-4,8-dibromo-2,3-dikarbometoksi-6,7-benzobisiklo [3.2.1] okta-2,6-dien (**137**) molekülü oluşmaktadır. Bromun 2,3-dikarbometoksibenzobarrele (131) iyonik katılmasında *endo, anti*-4,8-dibromo-2,3-dikarbometoksi-6,7-benzobisiklo [3.2.1] okta-2, 6-dien (**158**) oluşması elektronik etkileşimden ötürü mümkün değildir (Şekil 3.7, katyon **152**).

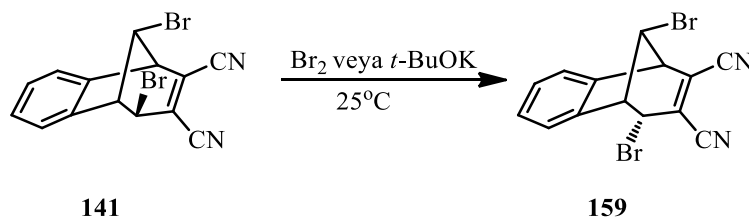
Düşük sıcaklıkta bromun 2,3-disiyanobenzobarrele (132) katılması reaksiyonundan oluşan katyonik ara ürünlerin yapısı ve kararlılığı B3LYP/6-311 + G(d,p) yöntemi ile araştırılmıştır. B3LYP/6-311 + G (d, p) seviyesindeki katyonların optimize edilen geometrileri kullanılarak tek-nokta enerjileri CPCM-B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p) yöntemiyle hesaplanması sonucunda *non*-klasik **153** ve *exo*-bromonyum **145** katyonlarının toplam enerjileri arasındaki farkın az olduğu ve *non*-klasik katyonun (**153**) *exo*-bromonyum (**145**) katyonundan daha kararlı olduğu görülmektedir. B3LYP/6-311+G(d,p) yöntemiyle *non*-klasik bromokarbonyum katyonu **153**'te optimize edilen C1-C2, C1-C3 ve C2-C3 bağlarının uzunlukları (Şekil 3.7) sırasıyla 1.450 Å, 1.618 Å ve 1.665 Å olarak belirlenmiştir.

non-Klasik karbokasyon **153**'de C1-C3 bağ mesafesi uzar ve C2-C3 mesafesi kısalırken çift bağ elektronları ile siyano grubu elektronlarının konjüge olduğu görülmektedir (Şekil 3.7). *non*-Klasik karbokasyon **153** C-1 (+0.110 e) ve C-2 (+0.090 e) olmak üzere iki etkin katyonik merkeze sahiptir. Bromür iyonunun *non*-klasik karbokasyon **153**'ün C1 katyonik merkezine saldırısı sonucunda zayıf C1-C3 bağı kırılarak C2-C3 bağı oluşur ve bunun

sonucunda Wagner-Meerwein düzenleme ürünü olan *exo,anti*-4,8-dibromo-2,3-disiyano-6,7-benzobisiklo [3.2.1] okta-2,6-dien (**141**) oluştuğu görülmektedir.

C-2 katyonik merkezi ile benzen halkasının π -elektron bulutları arasında bromür iyonunun bu merkeze nükleofilik saldırısı ile benzen halkasının zıt tarafında *exo-cis* ürün **138** oluşur (Şekil 3.6). Teorik sonuçlara göre, *exo*-bromonyum (**145**) ve *endo*-bromonyum (**149**) katyonlarının kararlılıkları arasında küçük bir fark vardır. *trans*-Katılma ürünü **140**, *exo*-bromonyum (**145**) iyonu ve *endo*-bromonyum (**149**) iyonu üzerinden oluşmaktadır. *endo*-Bromonyum (**149**) ve *non*-klasik bromokarbonyum (**167**) katyonlarının toplam enerjileri arasındaki fark küçüktür. Bromür anyonu *endo-cis* ürün **139** oluşturmak için *endo* yüzden *non*-klasik bromokarbonyumun (**167**) C-2 karbonuna saldırmaktadır.

2,3-Disiyanobenenzobarrelen (**132**) molekülünün moleküler brom ile oda sıcaklığındaki tepkimesinden ana ürün olarak oluşan *exo* yapıdaki dibromür **141**'in brom veya baz katalize *endo* izomer **159**'a izomerize olduğu gözlenmiştir. Bu düzenlenme, **141** numaralı dibromürde *exo* ve *anti* konumdaki brom atomlarının sterik örtüşmesi ile izah edilebilmektedir.



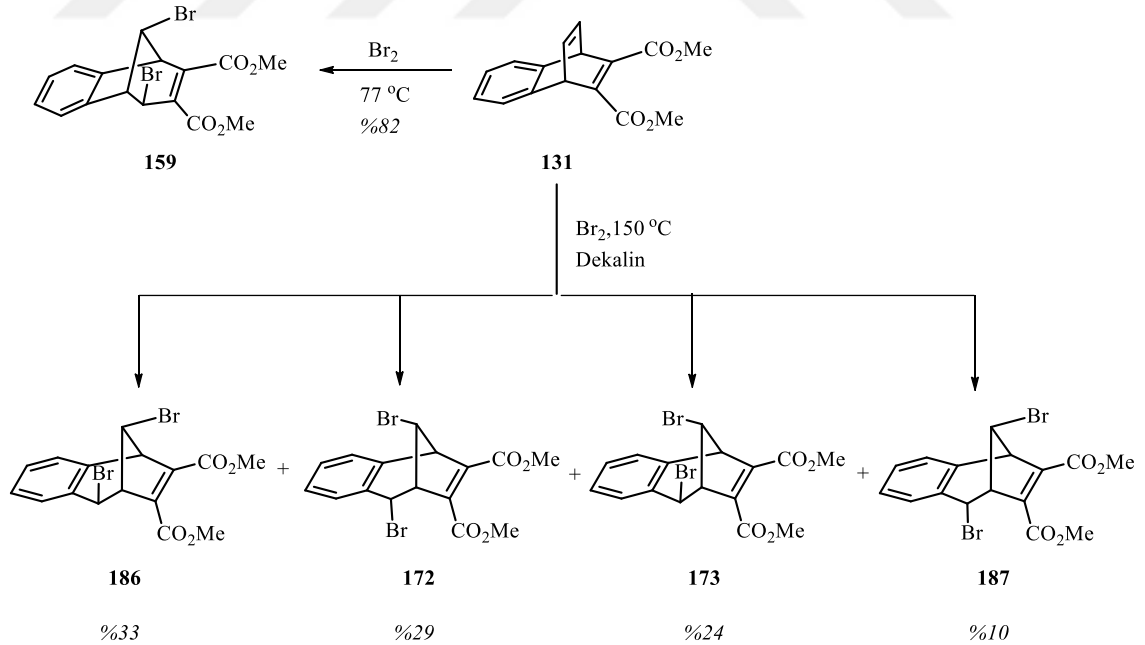
Şekil 3.8. Düzenlenmiş dibromür **159**'un oluşumu

3.1.3. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrelen (**131**) ve 2,3-Disiyanobenzobarrelen (**132**) Bileşiklerinin Yüksek Sıcaklık Brominasyonu

Çalışmada 2,3-disiyanobenzobarrelen (**132**) ve 2,3-dikarbometoksibenzobarrelen (**131**) moleküllerinin 77°C ve 150°C'de brominasyon reaksiyonları incelenmiş ve sonuçların

benzobarrelen (**65**) ve 2,3-dibrombenzobarrelen (**67**) moleküllerinin yüksek sıcaklık brominasyonu tepkimesi sonuçları ile mukayese edilmesi hedeflenmiştir.

2,3-Dikarbometoksibenzobarrelenin (**131**) 77°C'deki brominasyon reaksiyonu incelendiğinde 2,3-dibrombenzobarrelenin (**67**) 77°C'deki brominasyonunun aksine %82 verimle düzenlenmiş dibromür **137** olduğu gözlenmiştir. Daha önce literatürde bilinen çalışmalar yüksek sıcaklık brominasyonunun iskelet düzenlenmesini büyük oranda önlediği gözlemlendiğinden bu beklenmedik bir sonuçtur. Sıcaklık daha da artırılarak 2,3-dikarbometoksibenzobarrelenin (**131**) 150°C'de brominasyon reaksiyonu gerçekleştirildiğinde de beklenenin aksine normal katılma ürünleri olan *exo-cis* (**161**), *endo-cis* (**185**) ve *trans*-dibromür (**163**) oluşmadığı gibi aril kayması ürünleri olan düzenlenmiş dibromürler **137** ve **158** de oluşmamış olup beklenmedik şekilde vinil göçü ürünleri olan **172**, **173**, **186** ve **187** olduğu belirlenmiştir.

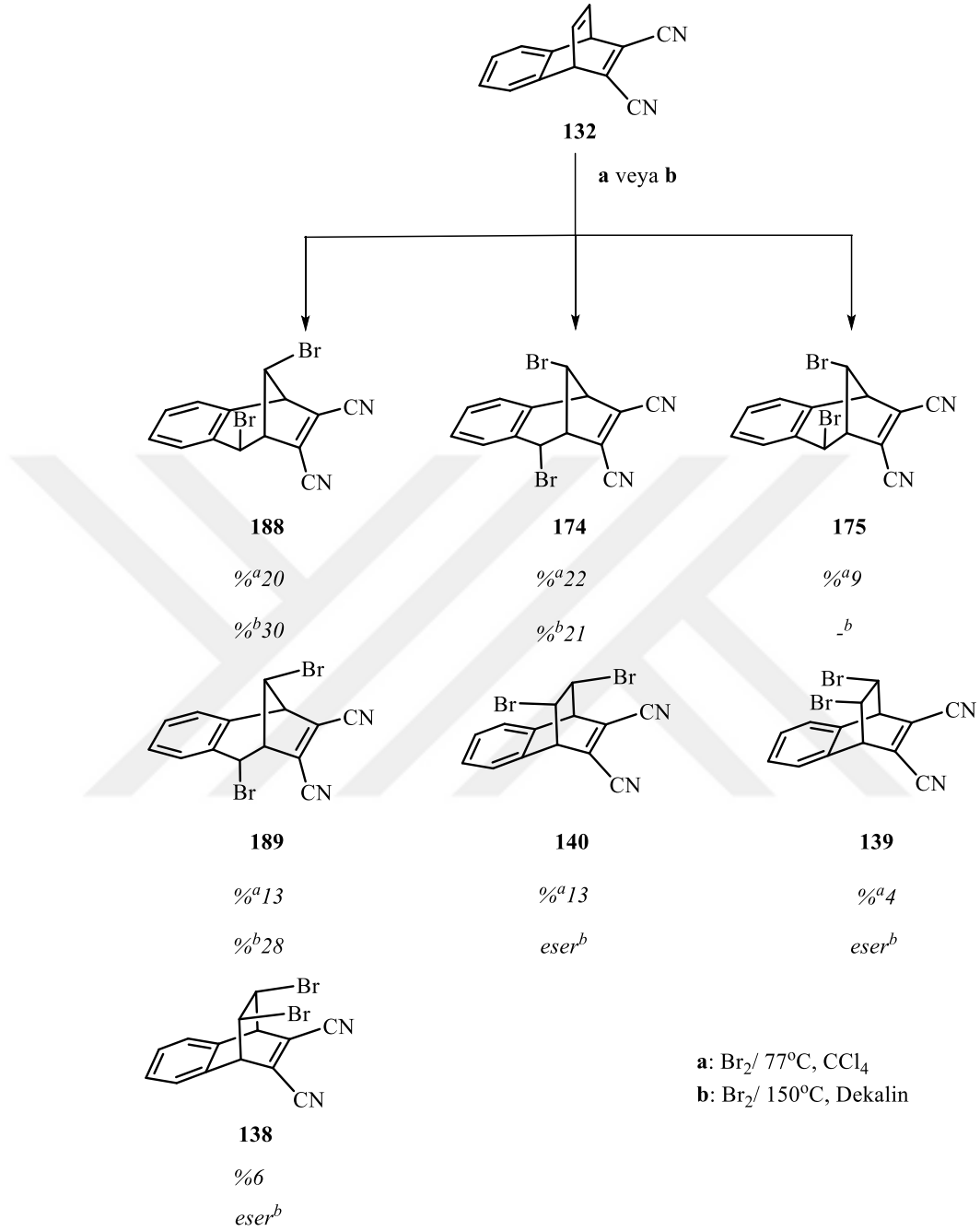


Şekil 3.9. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrelenin (**131**) yüksek sıcaklık brominasyonu

2,3-Disiyanobenzobarreleninin (**132**) yüksek sıcaklık brominasyonu incelendiğinde ise oda sıcaklığındaki brominasyonundan bile ortalama verimle oluşan normal katılma

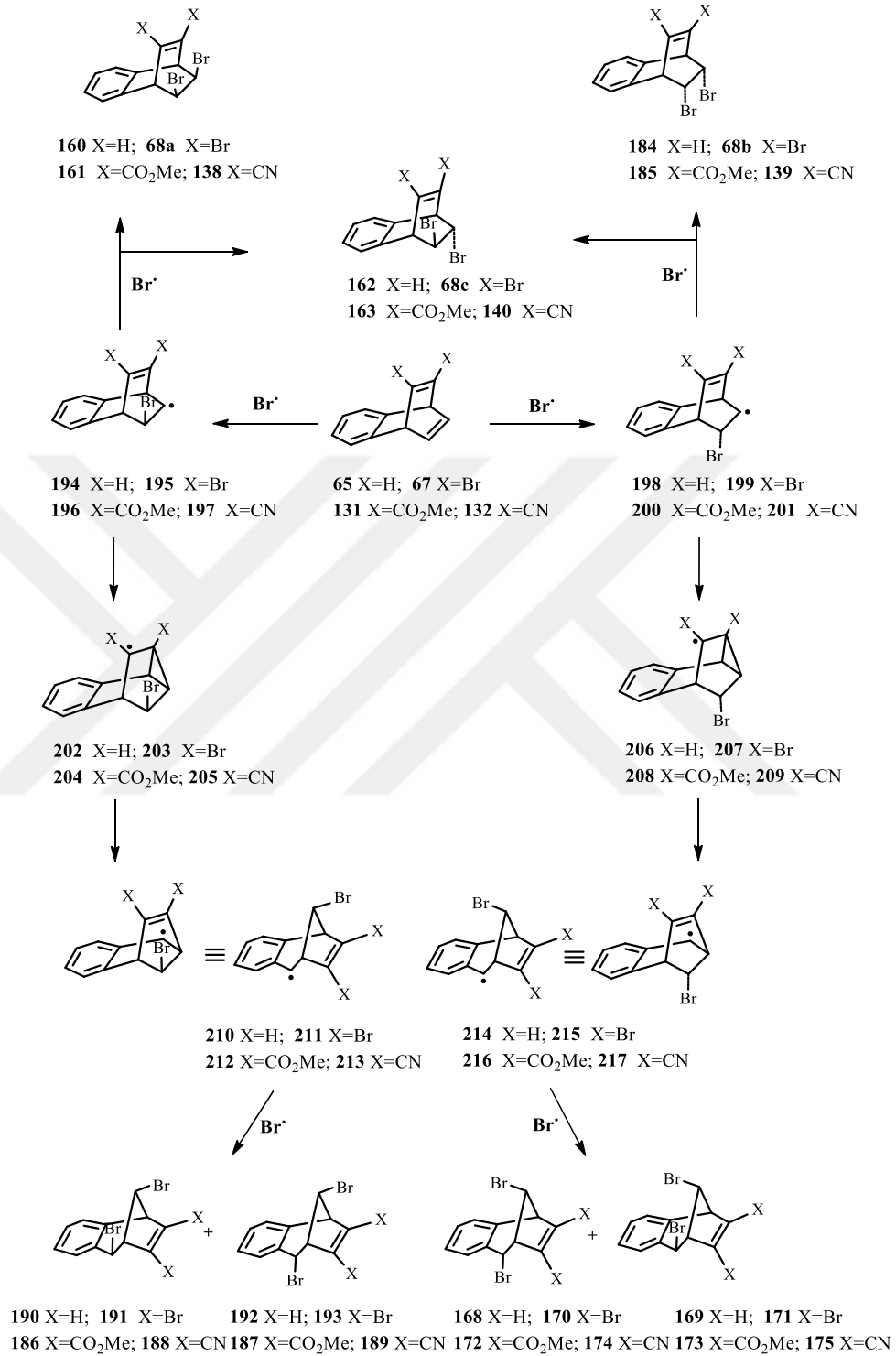
ürünleri dibromürlerin (**138-140**) yüksek sıcaklık brominasyonundan ana ürün olarak oluşması beklenirken artan sıcaklıkla oranlarının düştüğü gözlenmiştir. 2,3-Disiyanobenzobarreleninin (**132**) 25°C'deki brominasyonundan %28 oranında oluşan normal katılma ürünleri dibromürlerin (**138-140**) oluşum oranı, 77°C'deki brominasyonunda %23'e düşerken, 150°C'deki brominasyon reaksiyonunda ise eser miktarda normal katılma ürünleri dibromürlerin (**138-140**) oluştuğu belirlenmiştir. 2,3-Disiyanobenzobarreleninin (**132**) yüksek sıcaklık brominasyonunda oda sıcaklığında oluşmayan alkil kayması düzenlenme ürünlerinin (**174, 175, 188 ve 189**) oluştuğu gözlenmiştir.





Şekil 3.10. 2,3-Disiyanobenzobarrelenin (**132**) yüksek sıcaklık brominasyonu

Benzobarrelen türevleri **131** ve **132** moleküllerinin yüksek sıcaklık brominasyonunda izomerik dibromürlerin oluşumu için Şekil 3.11'deki mekanizma önerilmiştir. Sübstitüent etkisini tartışmak için ana molekül benzobarrelenin (**65**) ve 2,3-dibromobenzobarrelenin (**67**) brominasyonu ürünleri de ilgili şemaya ilave edilmiştir.

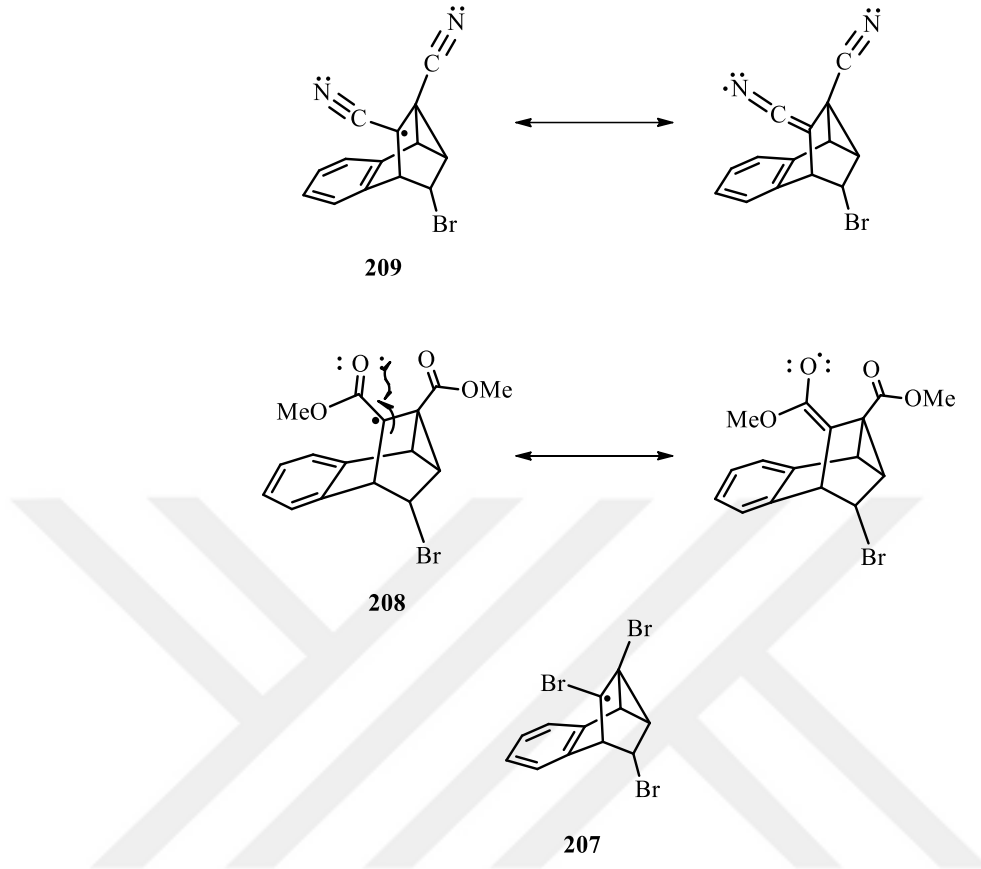


Şekil 3.11. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrelen (**131**) ve 2,3-disiyanobenzobarrelenin (**132**) yüksek sıcaklık brominasyonunun mekanizması

Bilindiği gibi katyonların aksine radikallerde alkil göçüne dayalı düzenlenme eğilimleri çok düşüktür. Daştan *et al.* daha önceki yıllarda yaptıkları çalışmalarda (Daştan *et al.* 2001) görüldüğü gibi benzobarrelen sistemlerinde vinil-vinil köprüleşmesi sonucu radikal ara ürünler üzerinden düzenlenmelerin olduğu gözlenmiştir. Bu tür sistemlerde radikal ara ürünlerde benzo-vinil köprüleşmesine ise rastlanmamıştır. Bu yüzden benzobarrelen sistemlerinde radikalik ara ürünler üzerinden düzenlenmeler mümkün iken, benzonorbornadiende radikal ara ürünler üzerinden düzenlenme söz konusu değildir.

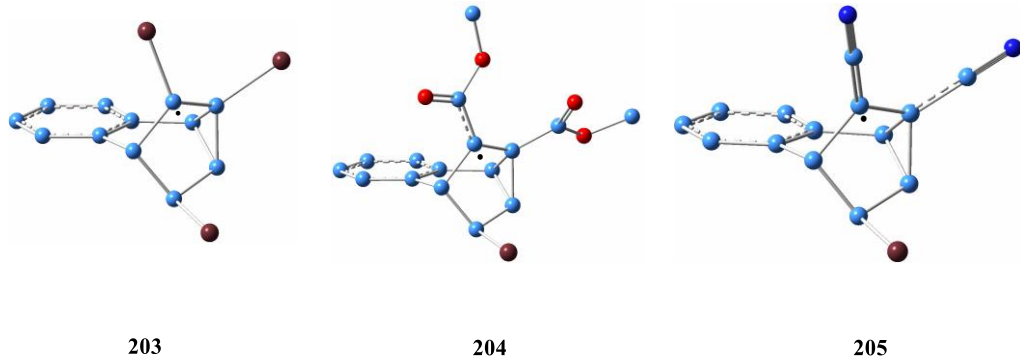
Brom, siyanür ve ester grupları indüktif olarak elektron çekerken, brom atomu aynı zamanda mezomerik olarak da elektron sağlamaktadır ancak bu faktör benzobarrelenin (65) siyano (132) ve ester (131) türevlerinin dibromo (67) türevinden neden farklı davrandığını açıklamak için yeterli değildir.

Bordwell ve Lynch (Bordwell ve Lynch 1989) yapmış oldukları hesaplamalarda, siyan grubunun rezonans kararlılık enerjisi ile metil grubunun rezonans kararlılık enerjisinin karşılaştırılabilir büyüklükte olduğunu görmüşlerdir. Balcı *et al.* yapmış olduğu çalışmalarda bu sonuçları desteklemektedir (Balcı ve Ünaldı 2001). Şekil 3.11'deki mekanizmaya göre **204, 205, 208 ve 209** radikalleri, **212, 213, 216 ve 217** radikallerinin oluşmasına neden olmaktadır. Rezonans etkisiyle **204, 205, 208 ve 209** radikallerinin kararlı kılınmasından dolayı **196, 197, 200, 201** radikallerinin yaşam süreleri çok kısadır ve çok hızlıca daha kararlı radikallere dönüşmektedirler. Kararlılıkları kıyaslandığında **202, 203 ve 206, 207** radikallerinin **204, 205, 208 ve 209** radikalleri kadar kararlı olmadıkları görülmektedir. Radikal **195 ve 199**'un **211 ve 215** radikallerine dönüşümleri çok hızlı olmayıp brom atomuyla reaksiyon verecek kadar yeterli yaşam süresine sahip olduklarından normal katılma ürünleri dibromürlerin **68a-c** olduğu düşünülmektedir.



Şekil 3.12. Radikallerin rezonansla kararlı kılınması

Bu önermeyi desteklemek için olası ara ürünler üzerinde bazı DFT hesaplamaları gerçekleştirildi. 2,3-Dibrombenzobarrelen molekülünün yüksek sıcaklık brominasyon reaksiyonunda tahmin edilen radikalik ara ürünlerin kararlılığı ve yapısı UB3LYP/6-311+G(d,p) metodu kullanılarak hesaplanan geometrik optimizasyon ve akabinde total enerji hesaplamalarıyla belirlendi. Hesaplama sonuçlarına göre **195** ile **199** radikallerinin kararlılıkları arasında çok az bir fark olduğu belirlenmiş olup UB3LYP/6-311+G(d,p) metodu kullanılarak elde edilen sonuçlara göre **195** ile **199** radikallerinin sırasıyla **203** ve **207** radikallerinden daha kararlı olduğu belirlenmiştir. Radikaller **203** ve **195** ile **207** ve **199** radikallerinin toplam enerjileri arasındaki farklar sırasıyla 4.558 kcal/mol ve 4.913 kcal/mol olarak hesaplandığı için **195** ve **199** radikalleri **203** ve **207** üzerinden daha kararlı radikaller olan **211** ve **215** radikallerine dönüşmezler. Bu sebeple 2,3-dibrombenzobarrelen (**67**) molekülünün radikalik brominasyonunda **195** ve **199** radikalleri ana ara ürünlerdir ve oluşması beklenen ürünler bu radikaller üzerinden oluşmaktadır.



Şekil 3.13. Radikallerin (UB3LYP/6-311+G(d,p)) metodu ile optimize edilen geometrileri

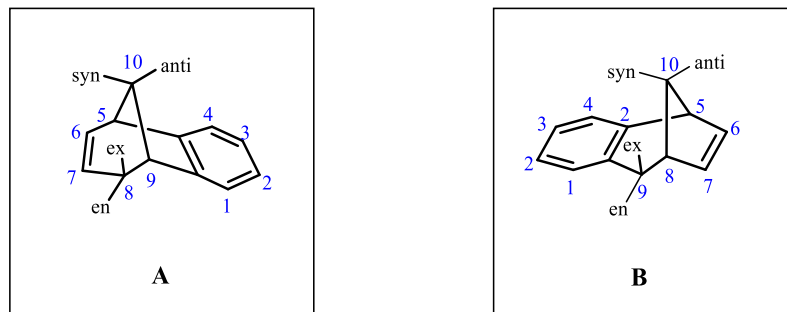
2,3-Dikarbometoksibenzobarrelen (**131**) molekülünün yüksek sıcaklık brominasyon reaksiyonundan tahmin edilen radikalik ara ürünlerin (**196**, **200**, **204**, **208**, **212** ve **216**, Şekil 3.11) kararlılığı ve yapısı UB3LYP/6-311+G(d,p) metodu kullanılarak hesaplanan geometrik optimizasyon ve akabinde total enerji hesaplamalarıyla belirlenmiştir ve radikaller **196** ve **200**'ün kararlılıklarının birbirine yakın olduğu tespit edilmiştir. Radikaller **196** ve **204** ile **200** ve **208** radikallerinin toplam kararlılık enerjileri arasındaki farklar sırasıyla 4.747 kcal/mol ve 4.641 kcal/mol olarak hesaplandığı için **204** ve **208** radikallerinin **196** ve **200** radikallerinden daha kararlı oldukları gözlenmiştir. Karbometoksi grubu p orbitallerinin **204** ve **208** radikal merkezleriyle örtüşmesi eşlenmemiş elektron delokalizasyonuna neden olur ve bu radikallerin kararlılığını artırmaktadır. **196** ve **212** ile **200** ve **216** radikallerinin toplam kararlılık enerjileri arasındaki farklar sırasıyla; 9.973 kcal/mol ve 9.543 kcal/mol olarak hesaplandığı için **196** ve **200** radikallerinin **212** ve **216** radikallerine dönüşümü **204** ve **208** radikalleri üzerinden gerçekleşmektedir. Radikalik ara ürünler arasındaki toplam enerji hesaplamalarına göre en kararlı araürünler **212** ve **216** radikalleri olduğu için bu radikaller 2,3-dikarbometoksibenzobarrelen (**131**) molekülüne radikalik brom katılmasında ana ara ürün olarak oluşmaktadırlar ve tahmin edilen dibromür ürünleri bu radikaller üzerinden oluşmaktadır.

2,3-Disiyanobenzobarrelen (**132**) molekülünün yüksek sıcaklık brominasyon reaksiyonundan tahmin edilen radikalik ara ürünlerin (**197**, **201**, **205**, **209**, **213** ve **217**) kararlılığı ve yapısı UB3LYP/6-311+G(d,p) metodu kullanılarak hesaplanan geometrik

optimizasyon ve akabinde total enerji hesaplamalarıyla belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre **197** ve **201** radikallerinin kararlılıklarının hemen hemen eşit olduğu belirlenmiş olup **205** ve **209** radikallerinin kararlılıkları 4.986 kcal/mol ve 4.922 kcal/mol olarak hesaplanarak **197** ve **201** radikallerinden daha kararlı oldukları belirlenmiştir. Siyano grubu π orbitallerinin **204** ve **208** radikal merkezlerinin p orbitalleriyle örtüşmesi eşlenmemiş elektron delokalizasyonuna neden olur ve bu da radikallerin kararlılığını artırmaktadır. Dahası **213** ve **217** radikalleri 10.864 kcal/mol ve 10.090 kcal/mol kararlılığa sahiplerdir ve sırasıyla **197** ve **201** radikallerine göre daha kararlı oldukları belirlenmiştir. Bu nedenle termodinamik olarak **197** ve **201** radikallerinin sırasıyla **205** ve **209** radikalleri üzerinden **213** ve **217** radikallerine dönüşümleri gerçekleşebilmektedir.

3.1.4. Oluşan Ürünlerin Yapı Analizleri

A tipi ve B tipi düzenlenmiş sistemler temelde aynı iskelet yapısına sahiplerdir. C₈ ve C₉ karbonlarına bağlı bromların benzen halkasına göre *endo/exo* konumda olmalarına göre bu karbonlara bağlı protonların yapmış oldukları uzak mesafe etkileşmeleri (W veya M etkileşmesi) izomerlerin yapılarının aydınlatılmasında oldukça fazla bilgi vermektedir. A tipi [3.2.1] sisteminde C8 ve C10 karbonlarına bağlı protonların benzen halkasına göre *endo* olması durumunda bu protonlar arasında uzak mesafe etkileşmesi görülmektedir.

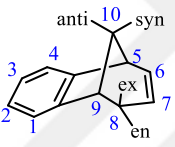
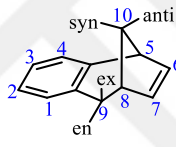


Şekil 3.14. A tipi ve B tipi düzenlenmiş sistemler

Bu tür yapılarda daha önceden yapılan çalışmalarda da belirtildiği üzere visinal etkileşme sabiti ile dihedral açı arasındaki bağıntı Karplus eşitliği ile verilmektedir (Karplus 1959; Karplus 1963; Daştan *et al.* 1994; Daştan 1995). Karplus eşitliğine göre A tipi [3.2.1]

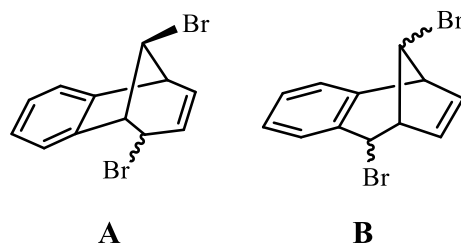
sisteminde C9 karbonuna bağlı köprü başı protonu ile C8 karbonuna bağlı *endo* pozisyonundaki proton arasındaki dihedral açının 90° olması durumunda ve B tipi [3.2.1] sisteminde de C8 karbonuna bağlı köprü başı protonu ile C9 karbonuna bağlı *endo* pozisyonundaki proton arasındaki dihedral açının 90° olması durumunda etkileşim gözlenmemektedir. B tipi [3.2.1] dihedral açının 90° 'den küçük (0-90 aralığında) veya 90° 'den büyük (90-180 aralığında) olması durumunda etkileşme gözlenmektedir. Bağ açısı 0° veya 180° ise en büyük değere ulaşılmaktadır. Çizelge 3.1'de A tipi ve B tipi [3.2.1] sistemlerindeki moleküller için belirlenen dihedral açıları ve spektral olarak ölçülen ortalama etkileşme sabitleri verilmiştir.

Çizelge 3.1. A ve B tipi düzenlenmiş sistemlerde bağ açısı ve etkileşme sabiti ilişkisi

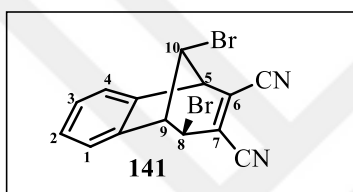
 A	Proton	Bağ açısı	J (Hz)
	H ₉ -H _{10syn}	80°	<1
	H ₅ -H _{10syn}	80°	<1
	H ₉ -H _{10anti}	40°	4-4.8
	H ₅ -H _{10anti}	40°	4-4.8
	H _{8endo} -H ₉	60°	0-2.2
	H _{8exo} -H ₉	40°	5-5.2
 B	Proton	Bağ açısı	J (Hz)
	H ₈ -H _{10syn}	80°	<1
	H ₅ -H _{10syn}	80°	<1
	H ₈ -H _{10anti}	40°	4-4.8
	H ₅ -H _{10anti}	40°	4-4.8
	H _{9endo} -H ₈	60°	0-2.2
	H _{9exo} -H ₈	40°	5-5.2

2,3-disiyanobenzobarrelen (**132**) molekülünün düşük ve yüksek sıcaklık brominasyonundan [3.2.1] sistemlerinde A tipi (**141**, **159**) ve B tipi (**174**, **175**, **188**, **189**) düzenlenmiş dibromürlerin yanında [2.2.2] sisteminde normal katılma ürünü dibromürlerin (**138**, **139**, **140**) oluştuğu da gözlemlenmiştir.

2,3-Dikarbometoksibenzobarrelen (**131**) molekülünün düşük ve yüksek sıcaklık brominasyonundan [3.2.1] sistemlerinde A tipi (**137**) ve B tipi (**172**, **173**, **186**, **187**) düzenlenmiş dibromürlerin oluştuğu gözlemlenmiştir

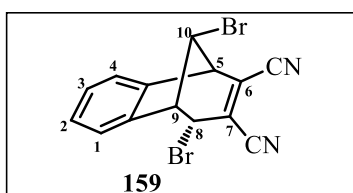


3.1.5. Dibromür 141 ve Dibromür 159 Moleküllerinin Yapı Analizleri



2,3-disiyanobenzobarrelen (**132**) molekülünün oda sıcaklığındaki brominasyonundan izole edilen A tipi [3.2.1] sistemindeki düzenlenmiş dibromür **141**'in ^1H -NMR spektrumunda aromatik halka protonları $\delta=7.43$ -

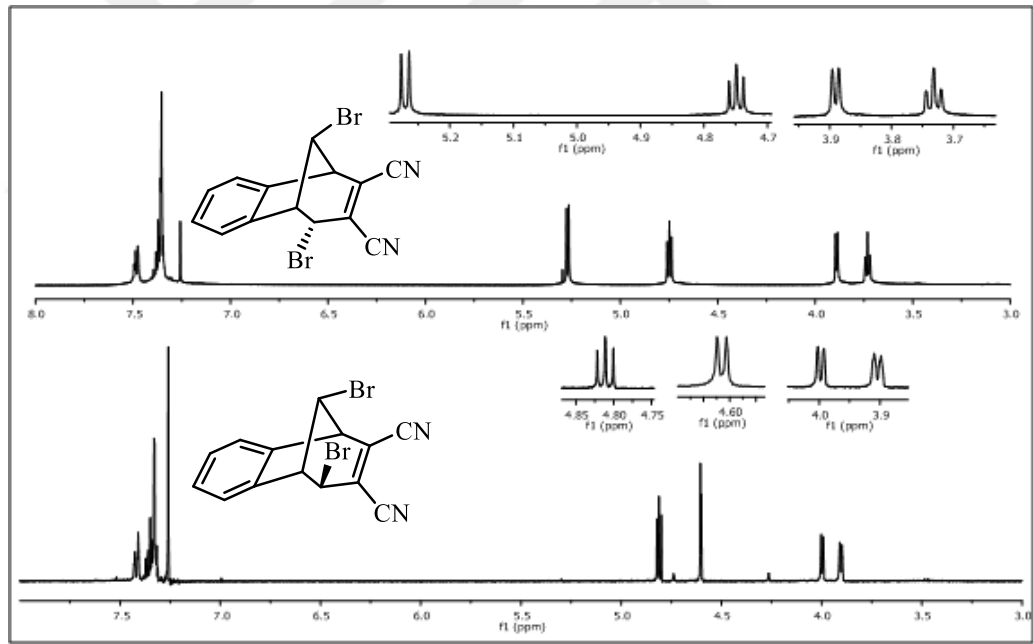
7.31 ppm de rezonans olmuştur (Ek 1.1). H_{10} protonu köprübaşı protonları H_5 ve H_9 ile etkileşerek $\delta=4.81$ ppm de triplete yarılmıştır. H_{10} protonunun köprübaşı protonları ile etkileşmesi propano köprüsüne göre *anti* konumda olduğunu gösterir eğer *syn* konumda olsaydı H_{10} protonu ile köprübaşı protonları arasındaki dihedral açının 80° olması sebebiyle etkileşme sabitleri çok küçük olduğundan ölçülemeyecek ve singlet olarak rezonans olacaktı. H_8 protonunun $\delta=4.61$ ppm de H_9 protonu ile etkileşerek dublete yarıldığı ve etkileşme sabitinin $J=1.6$ Hz olduğu görülür. Etkileşme sabitinin değeri H_8 protonunun *endo* pozisyonda olduğunu gösterir (Çizelge 3.1). H_9 protonu, H_{10} protonu ile etkileşerek dublete, $\text{H}_{8\text{endo}}$ protonu ile de etkileştiği için dubletin dubletine yarılması beklenirken $\delta=3.90$ ppm de geniş dublet olarak rezonans olmuştur. H_5 protonu ise H_{10} protonu ile etkileşerek $\delta=4.00$ ppm de dublete yarılmıştır. ^{13}C NMR değerleri de yapı ile uyumludur (Ek 1.2).



exo-Dibromür **141**'in brom veya baz katalize *endo* izomer **159**'a izomerize olduğu gözlenmiştir. Bu düzenlenme sonucu elde edilen A tipi [3.2.1] sistemindeki düzenlenmiş dibromür **159**'un ^1H -NMR spektrumunda aromatik halka

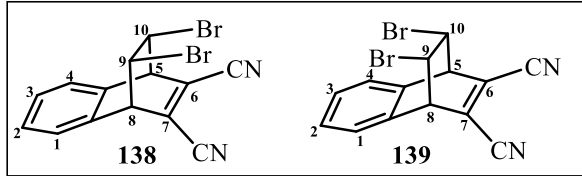
protonları $\delta=7.50$ -7.35 ppm de rezonans olmuştur (Ek 1.9). H_{10} protonu köprübaşı

protonları H_5 ve H_9 ile etkileşerek $\delta=4.75$ ppm de triplete yarılması beklenirken multiplet olarak rezonans olmuştur. H_{10} protonunun köprübaşı protonları ile etkileşmesi propano köprüsüne göre *anti* konumda olduğunu gösterir. H_8 protonunun $\delta=5.27$ ppm de H_9 protonu ile etkileşerek dublete yarıldığı ve etkileşme sabitinin $J=4.8$ Hz olduğu görülür. Etkileşme sabitinin değeri H_8 protonunun *exo* pozisyonunda olduğunu gösterir (Çizelge 3.1). H_9 protonu, H_{10} protonu ve H_8 protonu ile etkileşerek $\delta=3.73$ ppm de triplete yarılmışır. H_5 protonu H_{10} protonu ile etkileşerek $\delta=3.89$ ppmde dublete yarılmıştır ve etkileşme sabitinin $J=4.1$ Hz olduğu görülür. Dibrom **141** molekülünde H_8 protonu aromatik halkanın perdeleme bölgesine girdiği için dibrom **159** molekülündeki H_8 protonuna göre daha yukarı alanda rezonans olmuştur. ^{13}C NMR ve APT spektrumlarında çift bağ karbonları çakıştığı için 13 sinyal görülmektedir (Ek 1.10, Ek 1.11).



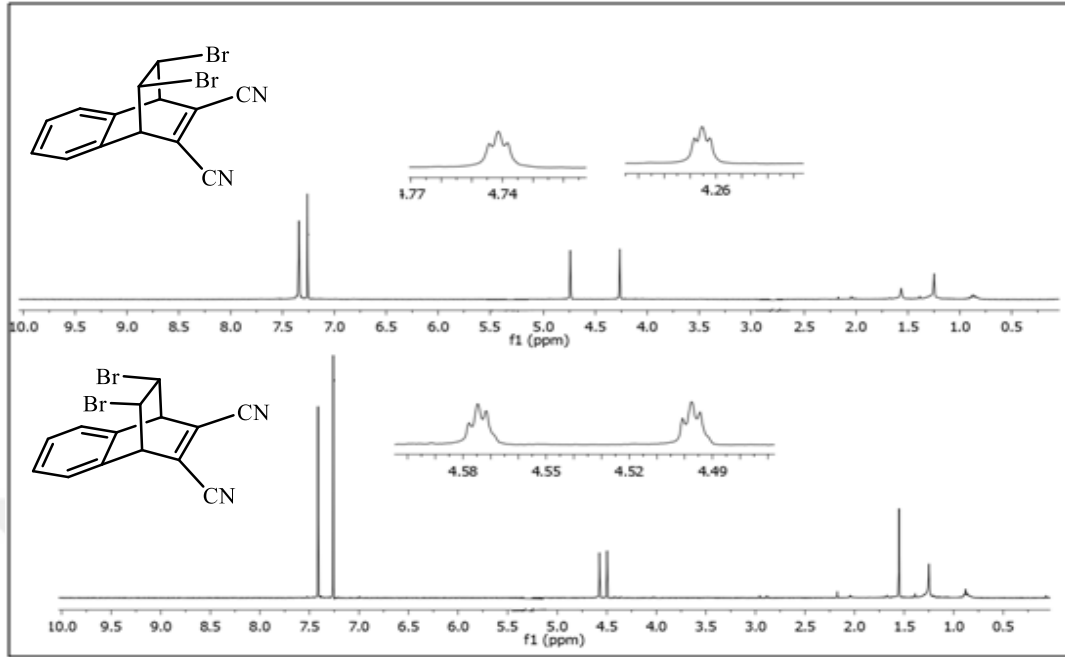
A tipi [3.2.1] sistemindeki düzenlenmiş dibromür **141**'in ^{13}C -NMR spektrumu molekül yapısıyla uyum sağlamaktadır. 114.09 ppm de görülen sinyal siyan ($-\text{CN}$) grubu karbonlarına aittir, iki karbon atomu sinyali çakışarak tek sinyal vermiştir.

3.1.6. *exo-cis*-Dibromür **138** ve *endo-cis*-Dibromür **139** Moleküllerinin Yapı Analizleri

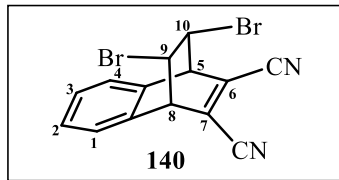


Normal katılma ürünleri olan dibromürler **138** ve **139**'un ^1H -NMR spektrumları (Ek 1.3, Ek 1.5) incelendiğinde 3 sinyal gözlenmesi ve

^{13}C -NMR spektrumları (Ek 1.4, Ek 1.6) incelendiğinde ise simetrik yapının gereği olarak 7 sinyal gözlenmesi bu yapıların [2.2.2] sistemindeki *cis* normal katılma ürünleri olan dibromürler olduğunu gösterir. Kesin yapı tayini için bu moleküllerin aromatik halka protonlarının NOE deneyi yapıldığında dibromür **138** molekülünde pozitif NOE gözlenirken dibromür **139** molekülünde bir değişiklik gözlenmemiştir (Ek 1.34, Ek 1.35). Bunun yanında izomerlerin ^1H -NMR spektrumları incelenerek her iki izomerdeki CHBr protonlarının kimyasal kayma değerleri moleküllerin yapı tayininde belirleyici olmaktadır. *exo-cis*-Dibromür **138** molekülündeki CHBr protonları aromatik halkanın perdeleme bölgesine girerek *endo-cis*-dibromür **139** molekülündeki CHBr protonlarına göre 0.23 ppm daha yukarı alanda rezonans olmaktadır. ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde her iki dibromürün (**138**, **139**) aromatik halka protonlarının AA'BB' sistemi vererek rezonans olduğu görülür. *exo-cis*-Dibromür **138**'deki köprübaşı protonları AA'XX' sisteminin AA' kısmını oluşturarak $\delta=4.76$ ppm de rezonans olurken, etano köprüsündeki CHBr protonları ise AA'XX' sisteminin XX' kısmını oluşturarak $\delta=4.27$ ppm de rezonans olmuştur. *endo-cis*-Dibromür **139** molekülünde ise köprübaşı protonları AA'BB' sisteminin AA' kısmını oluşturarak $\delta=4.57$ ppm de rezonans olurken, etano köprüsündeki CHBr protonları ise AA'BB' sisteminin BB' kısmını oluşturarak $\delta=4.50$ ppm de rezonans olmuştur.

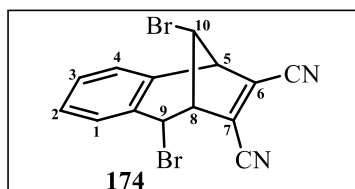


3.1.7. *trans*-Dibromür 140 Molekülünün Yapı Analizi

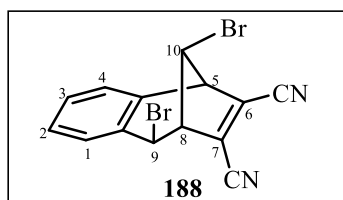


Normal katılma ürünü olan [2.2.2] sistemindeki *trans*-dibromür **140**'ın yapısı ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları (Ek 1.7 ve Ek 1.8) incelenerek ve yapılan çift rezonans deneyleri (Ek 1.33) ile kesin olarak karakterize edilebilmektedir. Molekül asimetrik yapıda olduğundan ¹³C-NMR'da 14 sinyal vermektedir. ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde alifatik bölgede 4 sinyal gözlenmesi bu yapıların [2.2.2] sistemindeki asimetrik yapı *trans*-dibromür **140** olduğunu gösterir. Aromatik halka protonları 7.41-7.38 ppm de multipler olarak rezonans olmuşlardır. H₉ protonu H₈ ve H₁₀ protonlarıyla etkileşerek δ= 4.36 ppm de triplet olarak rezonans olurken H₁₀ protonu ise aromatik halkanın perdeleme bölgesine girdiğinden daha yukarı alanda H₅ ve H₉ protonlarıyla etkileşerek δ= 4.03 ppm de triplet olarak rezonans olmuştur. Köprübaşı protonları H₅ ve H₈ ise sırasıyla δ= 4.61 ppm ve δ= 4.43 ppm de dublet olarak rezonans olmuşlardır. ¹³C-NMR spektrumunda 113.55 ve 112.91 ppm de gözlenen sinyaller -CN grubu karbonlarına aittir.

3.1.8. Dibromür 174 ve Dibromür 188 Moleküllerinin Yapı Analizleri

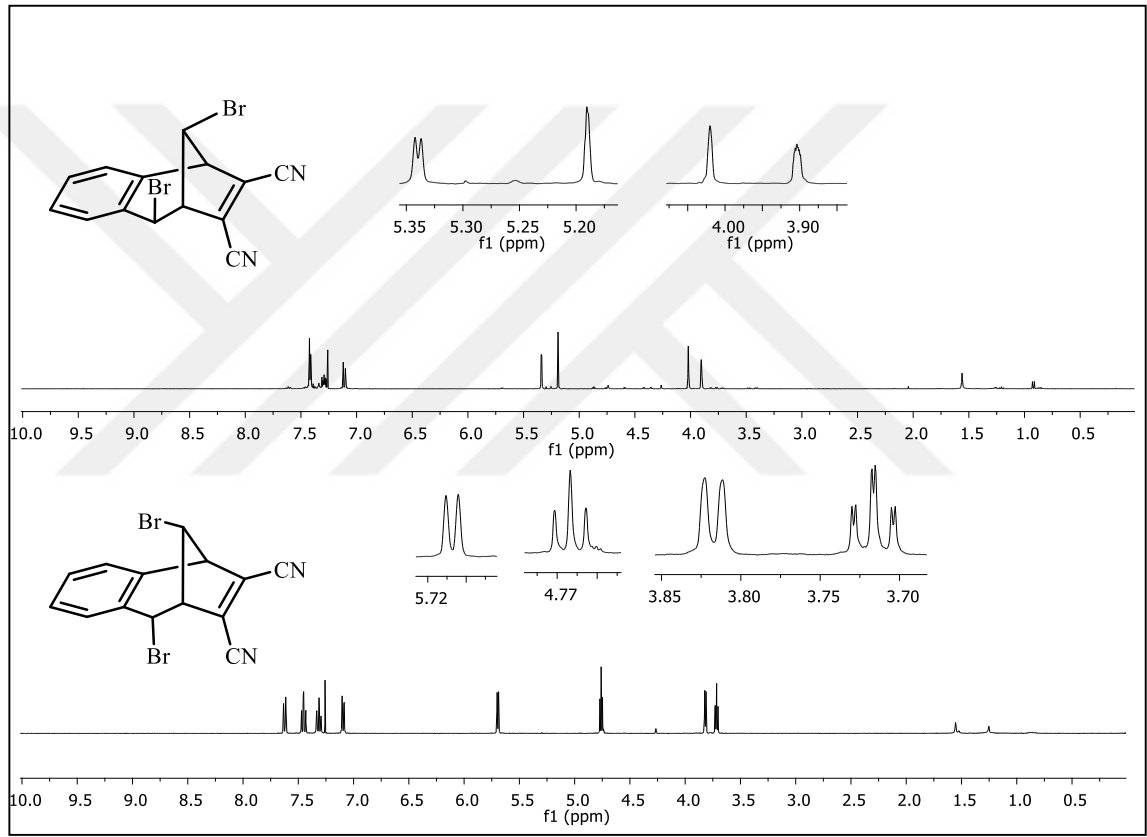


B tipi [3.2.1] sistemindeki düzenlenmiş dibromür **174**'ün ^1H -NMR spektrumunda (Ek 1.14) aromatik halka protonları $\delta=7.63\text{-}7.09$ ppm de rezonans olmuştur. H_{10} protonu köprübaşı protonları H_5 ve H_8 ile etkileşerek $\delta=4.76$ ppm de triplete yarılmıştır. H_{10} protonunun köprübaşı protonları ile etkileşme sabitinin değerinin ($J=4.7$ Hz) büyüklüğü benzen halkasına göre *anti* konumda olduğunu gösterir. Eğer benzen halkasına göre *syn* konumda olsaydı etkileşme sabiti çok küçük bir değer alacaktı. H_9 protonunun $\delta=5.69$ ppm de H_8 protonu ile etkileşerek dublete yarıldığı ve etkileşme sabitinin $J=5.1$ Hz olduğu görülür. Etkileşme sabitinin değeri H_9 protonunun *exo* pozisyonunda olduğunu gösterir. H_8 protonu hem H_{10} protonu ile hemde H_9 protonu ile etkileşmiş ve H_5 protonu ile de uzak mesafe (W etkileşmesi) etkileşmesi yapmıştır. H_8 protonunun H_{10} protonu ve H_9 protonu ile etkileşmesi sonucunda ölçülen etkileşme sabitlerinin değerleri birbirlerine çok yakın olduklarından dolayı H_8 protonunun H_{10} , H_9 , H_5 protonları ile etkileşmesi neticesinde $\delta=3.72$ ppm de dubletin dubletin dubleti (ddd) olarak rezonans olması beklenen sinyal dubletin tripleti (dt) olarak görülmüştür. H_5 protonu hem H_{10} protonu ile etkileşmiş hem de H_8 protonu ile uzak mesafe (W etkileşmesi) etkileşerek $\delta=3.82$ ppm de geniş dublet vermiştir. Düzenlenmiş dibromür **174**'ün ^{13}C -NMR spektrumu (Ek 1.15) molekül yapısıyla uyum sağlamaktadır. 112.27 ve 111.22 ppm de görülen sinyaller siyano ($-\text{CN}$) grubu karbonlarına aittir.



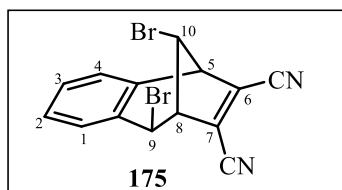
B tipi [3.2.1] sistemindeki düzenlenmiş dibromür **188**'in ^1H -NMR spektrumunda (Ek 1.12) aromatik halka protonları $\delta=7.42\text{-}7.08$ ppm de rezonans olmuştur. H_{10} protonunun $\delta=5.19$ ppm de singlet olarak rezonans olması H_{10} protonunun köprübaşı protonları ile etkileşmediğini gösterir. H_{10} protonunun köprübaşı protonları ile etkileşmemesi benzen halkasına göre *syn* konumda olduğunu gösterir. H_9

protonunun H_8 protonu ile etkileşerek $\delta=5.34$ ppm de dublet olarak rezonans olduğu gözlenmiş olup $J=2.2$ Hz olan etkileşme sabitinin değeri göz önüne alındığında *endo* pozisyonda olduğu belirlenmiştir. H_{8endo} protonu hem H_9 protonu ile etkileşmiş hem de H_5 protonu ile uzak mesafe (W etkileşmesi) etkileşmesi yaparak $\delta=3.90$ ppm de multiplet olarak rezonans olmuştur. H_5 protonu, H_{8endo} protonu ile uzak mesafe (W etkileşmesi) etkileşerek $\delta=4.02$ ppm de multiplet olarak rezonans olmuştur.

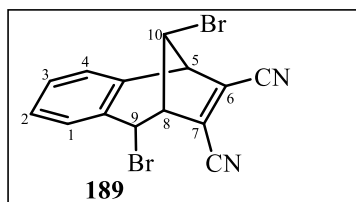


Düzenlenmiş dibromür **188**'in ^{13}C -NMR spektrumu da (Ek 1.13) molekül yapısıyla uyum sağlamaktadır. 112.15 ve 111.82 ppm de görülen sinyaller siyano ($-CN$) grubu karbonlarına aittir.

3.1.9. Dibromür 175 ve Dibromür 189 Moleküllerinin Yapı Analizleri

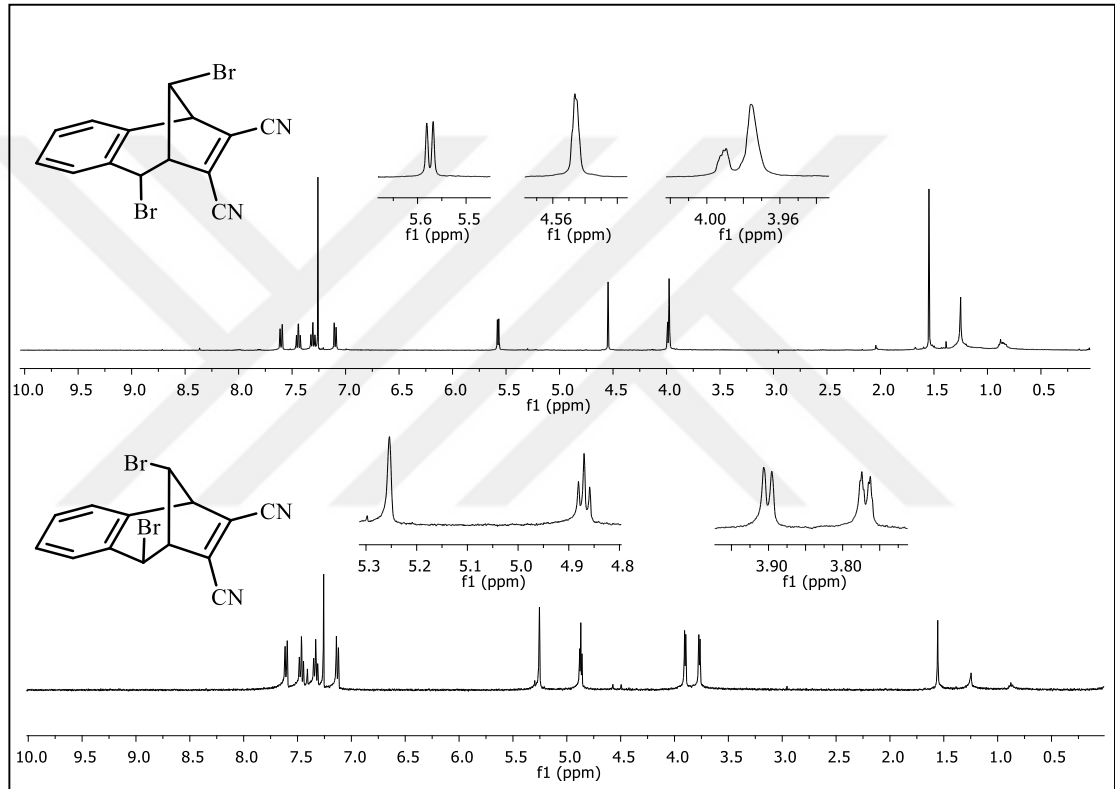


B tipi [3.2.1] sistemindeki düzenlenmiş dibromür **175**'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Ek 1.16) aromatik halka protonları $\delta=7.63-7.12$ ppm de rezonans olmuştur. H_{10} protonu köprübaşı protonları H_8 ve H_5 ile etkileşerek $\delta=4.87$ ppm de triplete ayrılmıştır. H_{10} protonunun köprübaşı protonları ile etkileşme sabitinin değeri $J_{10,5}=J_{10,8}= 4.4$ Hz olması benzen halkasına göre *anti* konumda olduğunu gösterir. H_9 protonunun $\delta= 5.25$ ppm de multiplet verdiği görülmektedir. H_9 protonu ile H_8 arasındaki dihedral açı yaklaşık 60° olduğundan etkileşme sabitinin değeri küçüktür ve H_9 protonu, H_{10} protonu ile de uzak mesafe (W) etkileşmesi yaptığından multiplet olarak rezonans olmuştur. H_8 protonu hem H_{10} protonu ile hem de H_9 protonu ile etkileşmiş ve H_5 protonu ile de uzak mesafe (W etkileşmesi) etkileşmesi yaparak $\delta= 3.77$ ppm de dubletin tripleti (dt) olarak rezonans olmuştur. H_5 protonu, H_{10} protonu ile etkileşerek $\delta= 3.90$ ppm de dublet olarak rezonans olmuştur ve aynı zamanda köprübaşı protonu H_8 ile de uzak mesafe (W etkileşmesi) etkileşmesi yapmıştır ancak tam yarıma gözlenmemiştir ve geniş dublet olarak rezonans olmuştur. Düzenlenmiş dibromür 150'nin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu da (Ek 1.17) molekül yapısıyla uyum sağlamaktadır. 111.27 ve 111.23 ppm de görülen sinyaller siyano ($-\text{CN}$) grubu karbonlarına aittir.

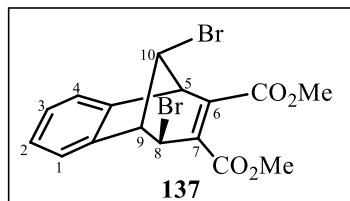


B tipi [3.2.1] sistemindeki düzenlenmiş dibromür **189**'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (Ek 1.18) aromatik halka protonları $\delta=7.61-7.09$ ppm de rezonans olmuştur. H_{10} protonunun $\delta=4.55$ ppm de singlet olarak rezonans olması benzen halkasına göre *syn* konumda olduğunu gösterir. H_{10} protonu ile köprübaşı protonları arasındaki dihedral açının 80° olması sebebiyle etkileşme sabitleri çok küçük olduğundan ölçülememektedir. H_9 protonunun H_8 protonu ile etkileşerek $\delta=5.57$ ppm de dublet olarak rezonans olduğu gözlenmiş olup $J=5.1$ Hz olan etkileşme sabitinin değeri göz önüne alındığında *exo* pozisyonda olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.1). H_8 protonu

hem H₉ protonu ile etkileşmiş hem de H₅ protonu ile de uzak mesafe (W etkileşmesi) etkileşmesi yaparak $\delta=3.99$ ppm de geniş dublet olarak, H₅ protonu da $\delta=3.98$ ppm de multipler olarak rezonans olmuştur. Düzenlenmiş dibromür **189**'ün ¹C-NMR spektrumu (Ek 1.19) molekül yapısıyla uyum sağlamaktadır. 113.09 ve 111.88 ppm de görülen sinyaller siyano (–CN) grubu karbonlarına aittir.



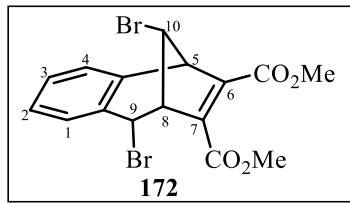
3.1.10. Dibromür 137 Molekülünün Yapı Analizi



A tipi [3.2.1] sistemindeki düzenlenmiş dibromür **137**'nin ¹H-NMR spektrumunda (Ek 1.20) aromatik halka protonları $\delta=7.37$ -7.13 ppm de rezonans olmuştur. H₁₀ protonu köprübaşı protonları H₅ ve H₉ ile etkileşerek $\delta=4.80$ ppm de triplete yarılmıştır. H₁₀ protonunun köprübaşı protonları ile etkileşmesi

propano halkasına göre *anti* konumda olduğunu gösterir eğer *syn* konumda olsaydı H₁₀ protonu ile köprübaşı protonları arasındaki dihedral açının 80° olması sebebiyle etkileşme sabitleri çok küçük olduğundan ölçülemeyecek ve singlet olarak rezonans olacaktı. H₈ protonunun $\delta=4.86$ ppm de H₉ protonu ile etkileşerek dublete yarıldığı ve etkileşme sabitinin J=1.5 Hz olduğu görülür. Etkileşme sabitinin değeri H₈ protonunun *endo* pozisyonunda olduğunu gösterir (Çizelge 3.1). H₉ protonu benzen halkasının perdelemesiyle H₅ protonuna göre daha yukarı alanda rezonans olur. Hem H₈ protonu ile hem de H₁₀ protonu ile etkileşen H₉ protonu, $\delta=3.88$ ppm de geniş dublet vererek rezonans olmuştur. H₅ protonu H₁₀ protonu ile etkileşerek $\delta=4.19$ ppm de dublete yarılmıştır. $\delta=3.83$ ppm ve $\delta=3.78$ ppm de gözlenen sinyaller metoksi protonlarına ait sinyallerdir. Bu molekülün ¹³C-NMR ve APT spektrumu (Ek 1.21 ve Ek 1.22) yapıyla uyumludur.

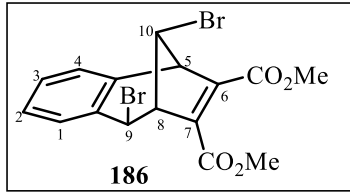
3.1.11. Dibromür 172 ve Dibromür 186 Moleküllerinin Yapı Analizleri



B tipi [3.2.1] sistemindeki düzenlenmiş dibromür **172**'nin ¹H-NMR spektrumunda (Ek 1.23) aromatik halka protonları $\delta=7.57$ -7.09 ppm de rezonans olmuştur. H₁₀ protonu köprübaşı protonları H₅ ve H₈ ile etkileşerek

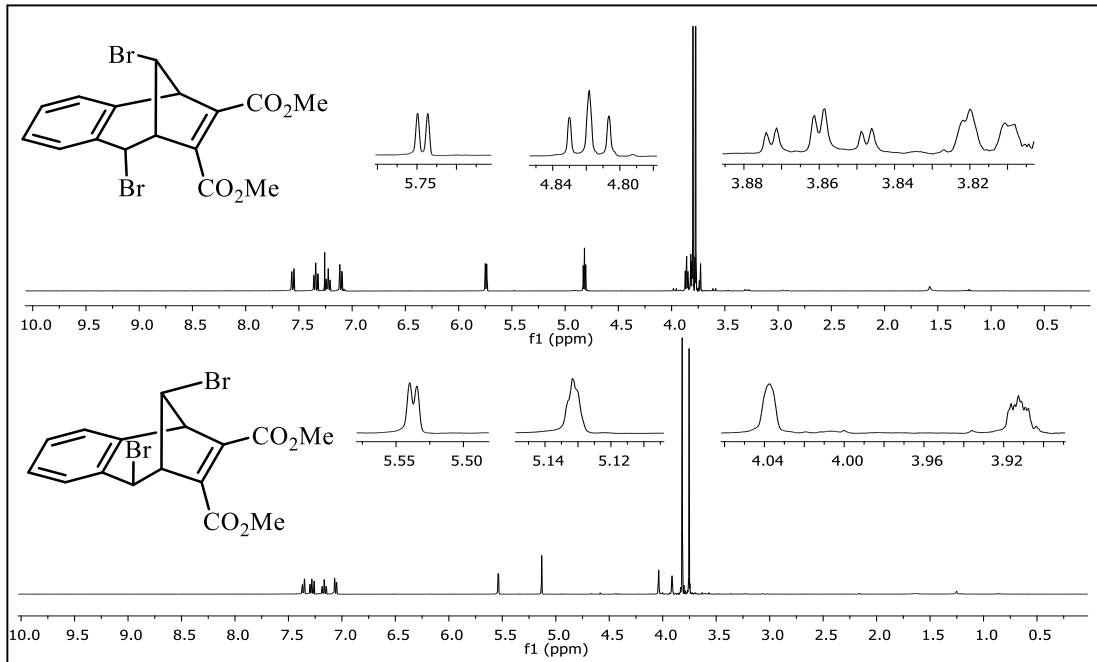
$\delta=4.82$ ppm de triplete yarılmıştır. H₁₀ protonunun köprübaşı protonları ile etkileşme sabitinin değerinin büyüklüğü (J=4.7 Hz) benzen halkasına göre *anti* konumda olduğunu gösterir, eğer benzen halkasına göre *syn* konumda olsaydı etkileşme sabiti çok küçük bir değer alacaktı. H₉ protonunun $\delta=5.74$ ppm de H₈ protonu ile etkileşerek dublete yarıldığı ve etkileşme sabitinin J=5.2 Hz olduğu görülür. Etkileşme sabitinin değeri H₉ protonunun *exo* pozisyonunda olduğunu gösterir. H₈ protonu hem H₁₀ protonu ile hem de H₉ protonu ile etkileşmiş ve H₅ protonu ile de uzak mesafe (W etkileşmesi) etkileşmesi yapmıştır. H₈ protonunun H₅, H₉, H₁₀ protonları ile etkileşmesi neticesinde $\delta=3.86$ ppm de dubletin dubletin dubleti (ddd) olarak rezonans olması beklenirken H₈ protonunun H₁₀ protonu ve H₉ protonu ile etkileşmesi sonucunda ölçülen etkileşme sabitlerinin değerlerinin birbirlerine çok yakın olmasından dolayı dubletin tripleti (dt) olarak görülmüştür. H₅

protonu H₈ protonu ve H₁₀ protonu ile etkileşerek $\delta=3.82$ ppm de dubletin dubleti vermiştir. $\delta=3.80$ ppm ve $\delta=3.77$ ppm de gözlenen sinyaller metoksi protonlarına ait sinyallerdir. Bu molekülün ¹³C-NMR spektrumu (Ek 1.24) yapıyla uyumludur.

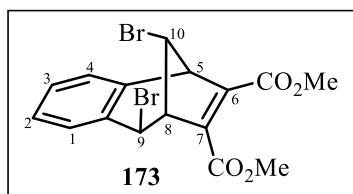


B tipi [3.2.1] sistemindeki düzenlenmiş dibromür **186**'nın ¹H-NMR spektrumunda (Ek 1.27) aromatik halka protonları $\delta=7.37$ -7.05 ppm de rezonans olmuştur. H₁₀ protonunun $\delta=5.13$ ppm de singlet olarak rezonans olması

köprübaşı protonları ile etkileşmediğini gösterir. H₁₀ protonunun köprübaşı protonları ile etkileşmemesi benzen halkasına göre *syn* konumda olduğunu gösterir. H₉ protonunun H₈ protonu ile etkileşerek $\delta=5.54$ ppm de dublet olarak rezonans olduğu gözlenmiş olup J=2.1 Hz olan etkileşme sabitinin değeri göz önüne alındığında *endo* pozisyonunda olduğu belirlenmiştir. H₈ protonu hem H₉ protonu ile etkileşmiş hem de H₅ protonu ile de uzak mesafe (W etkileşmesi) etkileşmesi yaparak $\delta=3.91$ ppm de multipler (m) olarak rezonans olmuştur. H₅ protonu, $\delta=4.04$ ppm de multipler (m) olarak rezonans olmuştur. $\delta=3.82$ ppm ve $\delta=3.75$ ppm de gözlenen sinyaller metoksi protonlarına ait sinyallerdir. Molekülün ¹³C-NMR spektrumu (Ek 1.28) yapıyla uyumludur.

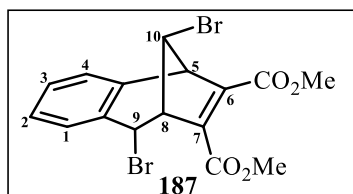


3.1.12. Dibromür 173 ve Dibromür 187 Moleküllerinin Yapı Analizleri



B tipi [3.2.1] sistemindeki düzenlenmiş dibromür **173**'ün ^1H -NMR spektrumunda (Ek 1.25) aromatik halka protonları $\delta=7.57\text{-}7.07$ ppm de rezonans olmuştur. H_{10} protonu köprübaşı protonları H_5 ve H_8 ile etkileşerek $\delta=4.91$ ppm de triplete ayrılmıştır. H_{10} protonunun köprübaşı protonları ile etkileşme sabitinin değerinin büyüklüğü $J=4.5$ Hz benzen halkasına göre *anti* konumda olduğunu gösterir. H_9 protonunun $\delta=5.47$ ppm de singlet verdiği görülmektedir. H_9 protonu ile H_8 protonu arasındaki dihedral açı yaklaşık 60° olduğundan etkileşme sabitinin değeri küçüktür bu sebeple geniş singlet olarak tanımladığımız H_9 protonunun sinyali aslında dublettir. H_8 protonu hem H_{10} protonu ile hemde H_9 protonu ile etkileşmiş ve H_5 protonu ile de uzak mesafe (W etkileşmesi) etkileşmesi yaparak $\delta=3.76$ ppm de dubletin tripleti (dt) olarak rezonans olmuştur. H_5 protonu, H_{10} protonu ile etkileşerek $\delta=3.92$ ppm de dublet olarak rezonans olmuş olup H_8 protonu ile de uzak mesafe (W etkileşmesi) etkileşmesi yapmıştır ancak tam yarıma gözlenmemiştir ve geniş dublet (bd) olarak rezonans olmuştur. $\delta=3.82$ ppm ve $\delta=3.74$ ppm de gözlenen sinyaller metoksi protonlarına ait sinyallerdir. Molekülün ^{13}C -NMR spektrumu (Ek 1.26) yapıyla uyumludur.

B tipi [3.2.1] sistemindeki düzenlenmiş dibromür **187** ham üründe gözlenirken izole



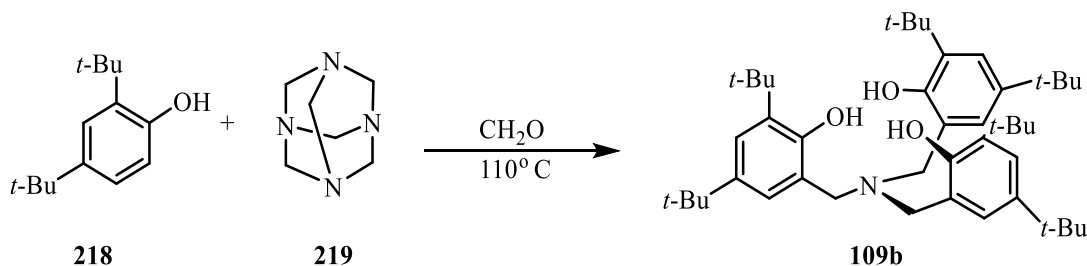
edilememiştir. Ham üründeki ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde H_9 protonunun H_8 protonu ile etkileşerek $\delta=5.54$ ppm de dublet olarak rezonans olduğu gözlenmiş olup $J=5.2$ Hz olan etkileşme sabitinin değeri göz önüne alındığında *exo* pozisyonda olduğu belirlenmiştir. H_{10} protonu ile H_5 ve H_8 protonları arasında etkileşme gözlenmemesi H_{10} protonunun benzen halkasına göre *syn* olduğunu gösterir.

3.2. Tungsten (VI) Trifenolamin Kompleksi 220 Katalizörlüğünde Oksidatif Brominasyon

Metal trifenolaminin halojen oksidatif kimyasının yaygın uygulanabilir proseslere genişletilmesi için yapılan bu çalışmada fonksiyonalize benzenler, asetilenik bileşik, asiklik alkenler, gerilimli alken, keton ve aldehit gibi farklı yapıdaki substratlar ile çalışılmıştır. Ancak Rothenberg ve Clark'ın da belirttiği gibi enzimatik reaksiyonlarda güvenilir veri elde etmek için yapılmış reaksiyon şartlarını tekrarlamak çok zordur (Rothenberg and Clark, 2000). Enzimatik reaksiyonlarda demir, vanadyum ve molibden gibi metal merkezleri ortamın pH'ı ve ligant türü gibi reaksiyon koşullarına bağlı olarak hidrojen peroksit ile çok sayıda reaksiyon vermesi reaksiyon verimi açısından tatmin edici görünmese de Licini *et al.* oksijen transfer reaksiyonlarında ilginç özellikler gösteren vanadyum (V) ve molibden (VI) trifenolamin komplekslerinin yeni bir serisini geliştirmiştir ve aynı şartlarda V(V) trifenolamin kompleksi ve Mo(VI) trifenolamin kompleksleriyle daha önceden yapılan çalışmalarda reaksiyon veriminin yüksek olması trifenolaminin metali kararlı kılmasıyla istenmeyen reaksiyonların önlenebildiğini ve V(V) ve Mo(VI) trifenolamin komplekslerinin oksidatif halojenasyon için iyi bir seçim olduğunu göstermektedir (Licini *et al.* 2009; Mba *et al.* 2008; Romano *et al.* 2010).

3.2.1. Di-*tert*-butil-trifenolamin (109b) Sentezi

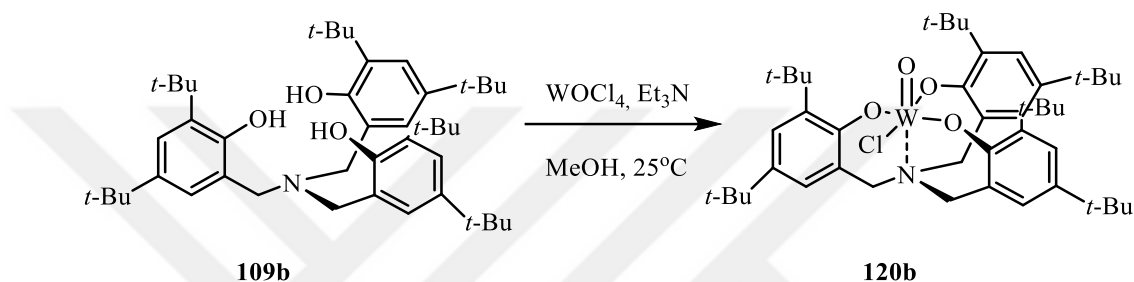
Bu çalışmada literatürde belirtilen Mannich reaksiyonu olarak tanımlanan yöntemle hekzametilentetraminin (HMTA, **219**) formaldehit ile reaksiyonu sonucu oluşan imin iyonu ile 2,4-di-*tert*-bütill-fenol'ün (**218**) reaksiyonu sonucu trifenolamin kompleksi **109b** sentezlenmiştir (Hwang 1998; Chandrasekaran 2000)



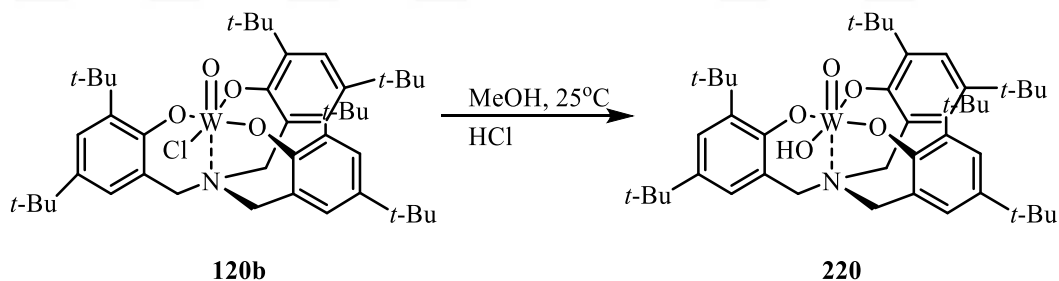
Şekil 3.15. Trifenolamin kompleksi **109b**'nin sentezlenmesi

3.2.2. Tungsten (VI) Kompleksi 120b'nin Sentezi

Lehtonen'in benzer sentezlerde kullandığı yöntemle **109b** molekülünün trietilamin ve WOCl_4 ile reaksiyonu sonucu tungsten (VI) kompleksi **120b** sentezlenmiştir ve bu kompleksin (**120b**) metanol ile reaksiyonu sonucunda ise katalizör olarak kullanacağımız tungsten (VI) kompleksi **220** sentezlenmiştir.



Şekil 3.16. Tungsten (VI) kompleksi **120b**'nin sentezlenmesi



Şekil 3.17. Tungsten (VI) kompleksi **220**'nin sentezlenmesi

Katalizör olarak sentezlenen tungsten (VI) kompleksi **220** oda sıcaklığında %5 oranında kullanılarak farklı yapıdaki substratların değişik şartlardaki oksidatif halojenasyonu gerçekleştirilmiştir.

Katalizör olarak sentezlenen tungsten (VI) kompleksi **220** oda sıcaklığında değişen oranlarda (%5-%0,05) kullanılarak, Butler'ın (1993) oksidatif halojenasyon yöntemi 1,3,5-trimetoksibenzen molekülünün halojenasyonunda farklı şartlarda uygulanmıştır. Bu yöntemle oksidatif halojenasyonda asit kaynağı olarak perklorik asit, brom kaynağı

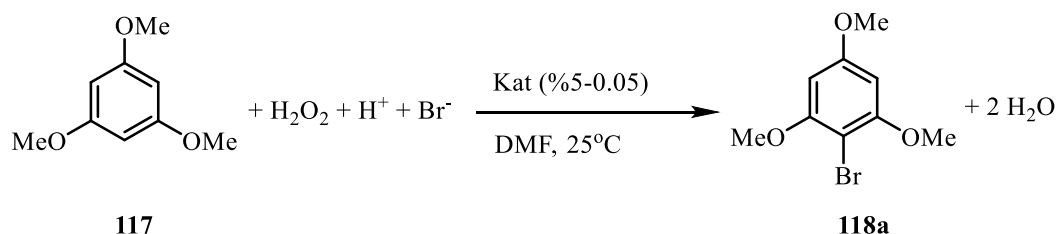
olarak tetrabütilamonyum bromür (TBABr), klor kaynağı olarak da tetrabütilamonyum klorür (TBACl), çözücü olarak dimetilformamit (DMF) oksidant olarak H_2O_2 kullanılarak (Butler 1993) hem GC hem de NMR ile ürünün/ürünlerin oluşum oranı belirlenmiştir. (Reaksiyon şartları (Metot A): NMR: DMF- d_7 , $28^\circ C$ $[9]_0=20$ mM, $[TBAX]_0=0.1$ M, X=Br or Cl GC: DMF, Standart olarak Undekan, $25^\circ C$ $[9]_0=20$ mM, $[TBAX]_0=0.1$ M, X=Br or Cl)

Bu yöntemle daha önce aynı şartlarda V(V) ve Mo(VI) kompleksleri eşliğinde yapılan 1,3,5-trimetoksibenzen (**117**) molekülünün brominasyon ve klorinasyon çalışmalarından elde edilen turnover sayılarıyla W(VI) kompleksi eşliğinde aynı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonlardan elde edilen turnover sayıları karşılaştırılarak bu metal katalizörlerinin (V(V), Mo(VI), W(VI)) turnover sayıları arasında karşılaştırma yapılmıştır.

3.2.3. 1,3,5-Trimetoksibenzen (117**) Molekülünün Tungsten (VI) Kompleksi **220** Eşliğinde Metot A ile Oksidatif Brominasyonu**

Hafif asidik ortamda gerçekleştirilen reaksiyonlarda aynı konsantrasyonlarda hidrojen peroksit ve değişen oranlarda (%5-%0.05) katalizör **220** kullanılarak 1,3,5-trimetoksibenzen (**117**) molekülünün oksidatif brominasyonu gerçekleştirilmiştir. 1,3,5-Trimetoksibenzen (**117**) molekülünün %5 katalizör **220** eşliğindeki oksidatif brominasyonundan %94 oranında 2-bromo-1,3,5-trimetoksibenzen (**118a**) oluşmuştur. Oksidant konsantrasyonunun da reaksiyon hızını ve substratın yapısına göre ürün dağılımını etkileyen faktörlerden olduğu göz önüne alınarak 1,3,5-trimetoksibenzen (**117**) molekülünün %5 katalizör **220** eşliğinde oksidant konsantrasyonu artırılarak gerçekleştirilen oksidatif brominasyonunda reaksiyon süresinin azaldığı ürün dağılımının ise değişmediği %96 oranında 2-brom-1,3,5-trimetoksibenzen (**118a**) olduğu gözlenmiştir. Katalizör **220** kullanılmadan aynı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonda ise reaksiyon süresi artmış ve reaksiyon veriminin %11 olduğu görülmüştür. 1,3,5-Trimetoksibenzen (**117**) molekülünün %0.5 oranında katalizör **220** eşliğinde Butler'ın şartlarındaki oksidatif brominasyonunda reaksiyon süresi artmış ve %96 oranında 2-brom-1,3,5-trimetoksibenzen (**118a**) oluşmuştur. Katalizör **220** %0.05 oranında

kullanıldığında dahi reaksiyon süresi artmasına rağmen %97 oranında 2-brom-1,3,5-trimetoksibenzen (**118a**) oluşmuştur ve turnover sayısının 1940 olduğu görülmüştür.



Şekil 3.18. 1,3,5-Trimetoksibenzen (**117**) molekülünün Metot A ile oksidatif brominasyonu

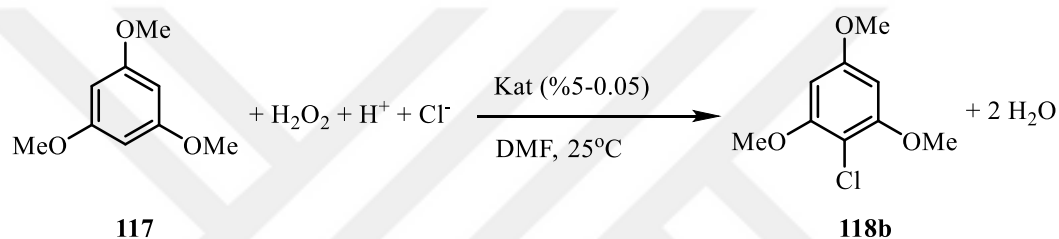
Çizelge 3.2. Kompleks **220** katalizörlüğünde TMBBr oluşumu

TBABr [M]	Kat. (%)	[H ₂ O ₂] [M]	[H ⁺] [M]	Süre (t _{1/2} dak)	Dönüşüm (%)	2-brom-1,3,5- trimetoksibenzen (118a) (%)
0.1	5	0.02	0.02	52	94	94
0.1	5	0.04	0.02	18	96	96
0.1	-	0.02	0.02	-	11	11
0.1	0.5	0.02	0.02	60	96	96
0.1	0.05	0.02	0.02	300	97	97

3.2.4. 1,3,5-Trimetoksibenzen (**117**) Molekülünün Metot A ile Tungsten (VI) Kompleksi **220** Eşliğinde Oksidatif Klorinasyonu

Hafif asidik ortamda gerçekleştirilen reaksiyonlarda aynı konsantrasyonlarda hidrojen peroksit değişen oranlarda (%5-%0.05) katalizör **220** kullanılarak 1,3,5-trimetoksibenzen (**117**) molekülünün oksidatif klorinasyonu gerçekleştirilmiştir. 1,3,5-trimetoksibenzen (**117**) molekülünün %5 oranında katalizör **220** eşliğindeki oksidatif klorinasyonundan %70 oranında 2-klor-1,3,5-trimetoksibenzen (TMBCl, **118b**) oluşmuştur. 1,3,5-trimetoksibenzen (**117**) molekülünün %0.5 oranında katalizör **220** kullanılarak oksidatif

klorinasyonunda reaksiyon süresi artmış ve %60 verimle 2-klor-1,3,5-trimetoksibenzen (**118b**) oluşmuştur. Katalizör **220** %0.05 oranında kullanıldığında ise reaksiyon süresi artmasına rağmen %45 oranında 2-klor-1,3,5-trimetoksibenzen (**118b**) oluşmuştur ve turnover sayısının 900 olduğu görülmüştür. Oksidant konsantrasyonunun da reaksiyon hızını ve substratın yapısına göre ürün dağılımını etkileyen faktörlerden olduğu göz önüne alınarak 1,3,5-trimetoksibenzen (**117**) molekülünün katalizör **220** kullanılmadan oksidant konsantrasyonu düşürülerek aynı şartlarda gerçekleştirilen oksidatif klorinasyonunda ise reaksiyon süresinin arttığı ve dönüşümün %1'den az olduğu gözlenmiştir.

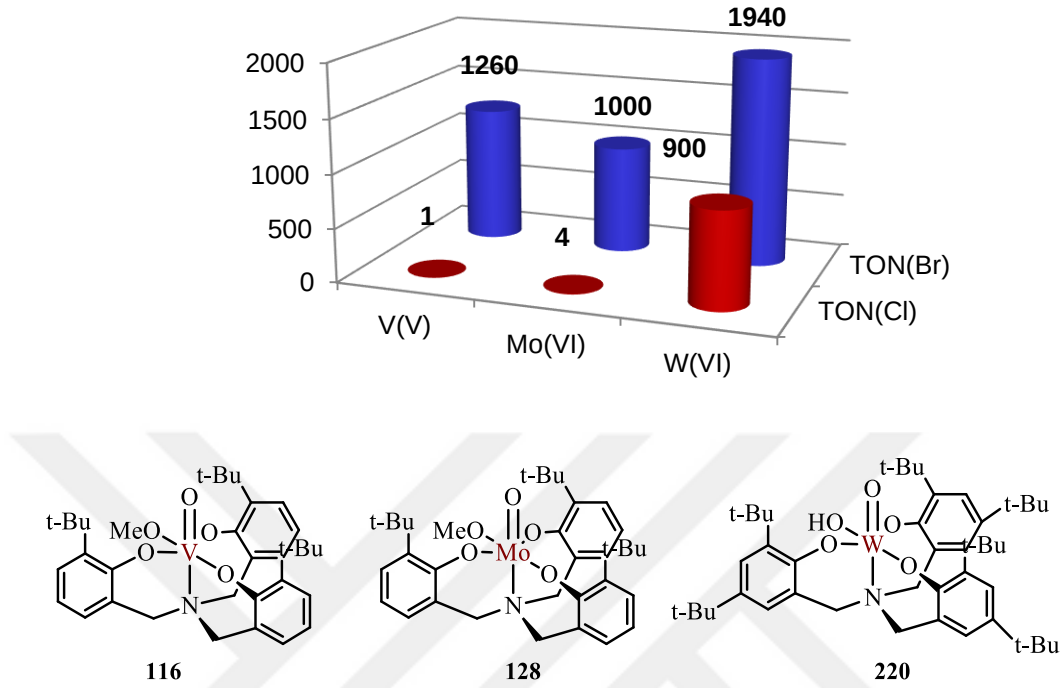


Şekil 3.19. 1,3,5- Trimetoksibenzen (**117**) molekülünün Metot A ile oksidatif klorinasyonu

Çizelge 3.3. Kompleks **220** katalizörlüğünde TMBCl (**118b**) oluşumu

TBACl [M]	Kat. (%)	[H ₂ O ₂] [M]	[H ⁺] [M]	Süre (t _{1/2} dak)	Dönüşüm (%)	2-klor-1,3,5- trimetoksibenzen (118b) (%)
0.1	5	0.04	0.02	720	70	70
0.1	-	0.02	0.02	-	<1	<1
0.1	0.5	0.04	0.02	1440	60	60
0.1	0.05	0.04	0.02	-	45	45

Sentezlenen W(VI) katalizörü **220** ile literatürde bilinen Mo(VI) (**128**) ve V(V) (**116**) katalizörleriyle aynı şartlarda sırasıyla Mba *et al.* (2008) ve Romano *et al.* (2010) tarafından gerçekleştirilen reaksiyonlar göz önüne alındığında gözlenen turnover sayısının oksidatif brominasyonda 1940 ve oksidatif klorinasyonda dahi turnover sayısının 900 olması haloperoksidasyon reaksiyonları için W(VI) kompleksinin **220**, Mo(VI) (**128**) ve V(V) (**116**) komplekslerine kıyasla daha etkin olduğu görülmüştür.



Şekil 3.20. Kompleksler **116**, **128** ve **220**'nin turnover sayılarının (TON) karşılaştırılması

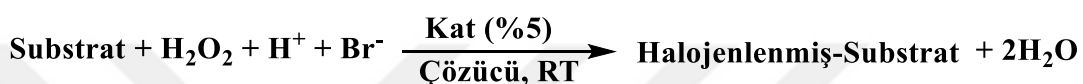
Yapılan karşılaştırma sonucunda W(VI) katalizörünün **220**, Mo(VI) (**128**) ve V(V) (**116**) katalizörleriyle aynı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonlarda daha etkin olması sebebiyle farklı yapıdaki substratlar üzerinde çalışılmıştır.

3.2.5. Oksidatif Halojenasyon Yönteminin Belirlenmesi ve Çeşitli Substratların Oksidatif Brominasyonu

Enzimatik reaksiyonlarda metal merkezleri ortamın pH'na ve ligantın yapısına bağlı olarak hidrojen peroksit ile çok sayıda reaksiyon verebilmekte ve reaksiyon verimini düşürebilmektedir. Rothenberg ve Clark'ın da belirttiği gibi enzimatik reaksiyonlarda güvenilir veri elde etmek için yapılmış reaksiyon şartlarını bile tekrarlamak çok zor olduğundan dolayı farklı yapıdaki substratların (fonksiyonalize benzenler, asiklik ve gerilimli alkenler, asiklik alkinler, aldehit, keton gibi) yüksek verimle oksidatif halojenasyonunu gerçekleştirebilmek için şartların optimize edilmesinde pek çok yöntem denenmiştir ve **Metot B** ve **Metot C** olmak üzere iki metot belirlenmiştir.

Metot B: Bu oksidatif halojenasyon yönteminde asit kaynağı olarak perklorik asit, brom kaynağı olarak tetrabütilamonyum bromür (TBABr), çözücü olarak 1,4-dioksan ve oksitleyici olarak H₂O₂ kullanılmıştır.

Metot C: Bu oksidatif halojenasyon yöntemlerinden ikincisinde ise brom kaynağı olarak sodyum bromür (NaBr), çözücü olarak 1:2 oranında asetik asit/metilen klorür ve oksitleyici olarak da H₂O₂ kullanılmıştır.

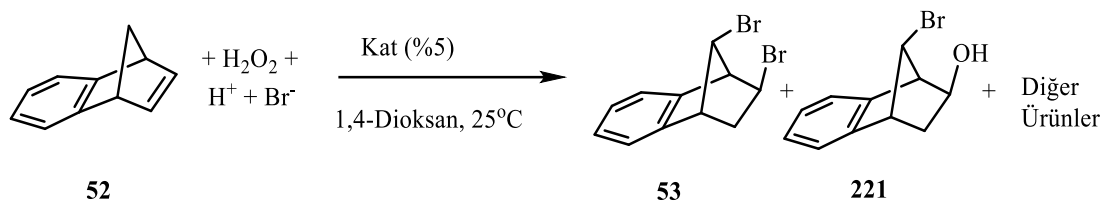


Hafif asidik ortamda aynı konsantrasyonlarda hidrojen peroksit ve %5 oranında katalizör **220** ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda yüksek verimle oksidatif halojenasyon gerçekleştirilmiştir. Katalizör kullanılmayan reaksiyonlarda da %28-%100 aralığında gerçekleşmiş ve reaksiyon süresi artmıştır. Reaksiyon süresinin artmasıyla çalışılan substratın yapısına ve kullanılan çözücü sistemine bağlı olarak ürün dağılımının değişebildiği gözlenmiştir.

3.2.6. Benzonorbornadien (52) Molekülünün Metot B ile Tungsten (VI) Kompleksi **220** Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu

Benzonorbornadien (52) molekülünün katalizör **220** eşliğinde Metot B şartlarındaki oksidatif brominasyonundan %70 oranında düzenlenmiş dibromür **53** ve %30 oranında bromohidrin **221** ve diğer ürünler oluşmuştur. Katalizör kullanılmadan aynı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonda ise reaksiyon süresi artmış ve %68 oranında düzenlenmiş dibromür **53**, %32 oranında bromohidrin **221** ve diğer ürünler oluşmuştur. Benzonorbornadien (52) molekülünün katalizör **220** eşliğinde Metot B şartlarındaki oksidatif brominasyonunda TBABr konsantrasyonu düşürüldüğünde reaksiyon süresi artmış ve % 70 oranında düzenlenmiş dibromür **53** ve %30 oranında bromohidrin **221** molekülü ve diğer ürünler oluşmuştur. Oksidant konsantrasyonunun da reaksiyon hızını ve substratın yapısına göre ürün dağılımını etkileyen faktörlerden olduğu göz önüne

alınarak benzonorbornadien molekülünün katalizör **220** eşliğinde düşük TBABr konsantrasyonunda oksidant konsantrasyonu artırılarak gerçekleştirilen oksidatif brominasyonu incelenmiş ve bunun sonucunda hem reaksiyon süresinin azaldığı hem de ürün dağılımının az da olsa değiştiği görülmüştür.



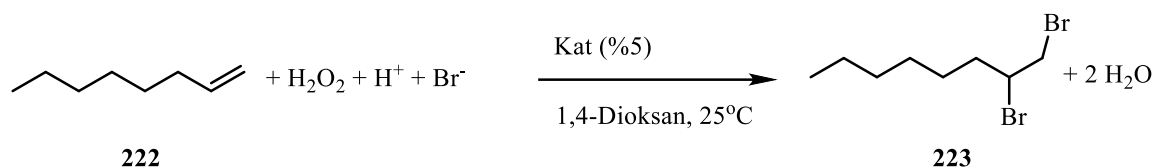
Şekil 3.21. Benzonorbornadien (**52**) molekülünün Metot B şartlarında oksidatif brominasyonu

Çizelge 3.4. Kompleks **220** katalizörlüğünde dibrom **53** ve bromohidrin **221** oluşumu

TBABr [M]	Kat. 220 (%)	[H ₂ O ₂] [M]	[H ⁺] [M]	Süre (dak)	Dönüşüm (%)	Dibrom 53 (%)	Bromo- hidrin 221 (%)	Diğer Ürünler
0.75	5	0.15	0.15	1	100	70	15	15
0.75	-	0.15	0.15	5	100	68	14	18
0.45	5	0.15	0.15	3	100	70	13	17
0.45	-	0.15	0.15	10	100	66	14	20
0.45	5	0.30	0.15	5	100	66	15	19

3.2.7. 1-Oktenin (**222**) Metot B ile Tungsten (VI) Kompleksi **220** Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu

1-Okten (**222**) molekülünün Metot B şartlarında %5 katalizör **220** eşliğinde ve katalizör kullanılmadan gerçekleştirilen oksidatif brominasyonu ile kantitatif olarak 1,2-dibromoktan (**223**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Katalizör **220** eşliğinde gerçekleşen reaksiyonun ve katalizör kullanılmadan gerçekleştirilen reaksiyondan çok daha kısa sürede bittiği belirlenmiştir.



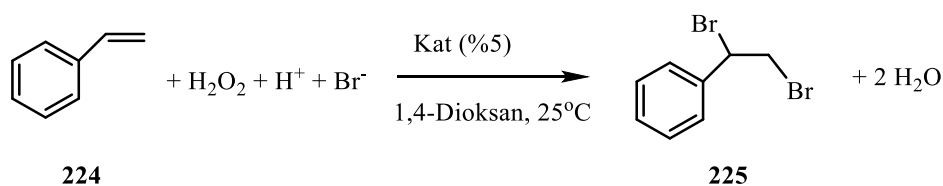
Şekil 3.22. 1-Okten (222) molekülünün Metot B şartlarında oksidatif brominasyonu

Çizelge 3.5. Kompleks 220 katalizörlüğünde dibromoktan (223) oluşumu

TBABr [M]	Kat. 220 (%)	[H ₂ O ₂] [M]	[H ⁺] [M]	Süre (dak)	Dönüşüm (%)	Dibrom (223)(%)
0.75	5	0.15	0.15	15	100	100
0.75	-	0.15	0.15	240	100	100

3.2.8. Stirenin (224) Metot B ile Tungsten (VI) Kompleksi 220 Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu

Stiren (224) molekülünün metot B şartlarında %5 katalizör 220 eşliğinde ve katalizör kullanılmadan gerçekleştirilen oksidatif brominasyonu ile %99 verimle 1,2-dibromometilbenzen (225) sentezi gerçekleştirilmiştir. Katalizör 220 kullanılmadan aynı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonun süresinin arttığı ve %99 oranında 1,2-dibrometilbenzen (225) oluştuğu gözlenmiştir.



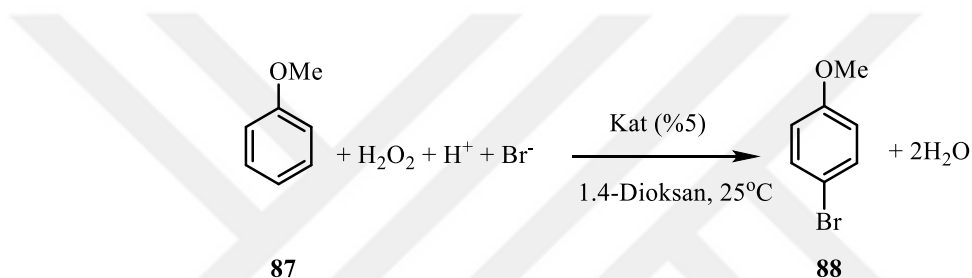
Şekil 3.23. Stiren (224) molekülünün Metot B şartlarında oksidatif brominasyonu

Çizelge 3.6. Kompleks 220 katalizörlüğünde 1,2-dibrometilbenzen (225) oluşumu

TBABr [M]	Kat.220 (%)	[H ₂ O ₂] [M]	[H ⁺] [M]	Süre (dak)	Dönüşüm (%)	Dibrom 225 (%)
0.75	5	0.15	0.15	90	99	99
0.75	-	0.15	0.15	240	99	99

3.2.9. Anisolün (87) Metot B ile Tungsten (VI) Kompleksi 220 Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu

Anisolün (87) metot B şartlarında %5 katalizör 220 eşliğinde ve katalizör kullanılmadan gerçekleştirilen oksidatif brominasyonunda %75 dönüşümle *p*-bromanisol (88) oluşmuştur. Katalizör 220 kullanılmadan aynı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonun süresi artmış ve %55 dönüşümle *p*-bromanisol (88) oluşmuştur.



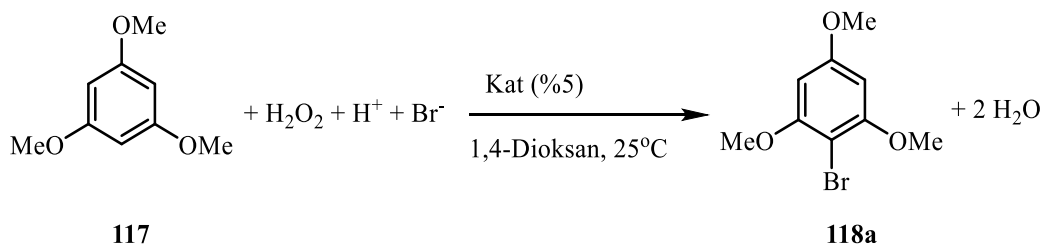
Şekil 3.24. Anisol (87) molekülünün Metot B şartlarında oksidatif brominasyonu

Çizelge 3.7. Kompleks 220 katalizörlüğünde *p*-brom-anisol (88) oluşumu

TBABr [M]	Kat. 220 (%)	[H ₂ O ₂] [M]	[H ⁺] [M]	Süre (dak)	Dönüşüm (%)	<i>p</i> -brom-anisol (88) (%)
0.75	5	0.15	0.15	240	75	100
0.75	-	0.15	0.15	720	55	100

3.2.10. 1,3,5-Trimetoksibenzenin (117) Metot B ile Oksidatif Brominasyonu

1,3,5-Trimetoksibenzenin (117) katalizör 220 eşliğinde Metot B şartlarındaki %5 katalizör 220 eşliğinde ve katalizör kullanılmadan gerçekleştirilen oksidatif brominasyonunda %90 dönüşüm ve kantitatif verimle 2-bromo-1,3,5-trimetoksibenzen (118a) oluşmuştur. Katalizör 220 kullanılmadan aynı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonun süresinin arttığı, %85 dönüşüm ve kantitatif verimle 2-bromo-1,3,5-trimetoksibenzen (118a) olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 3.25. 1,3,5-Trimetoksibenzen (**117**) molekülünün Metot B şartlarında oksidatif brominasyonu

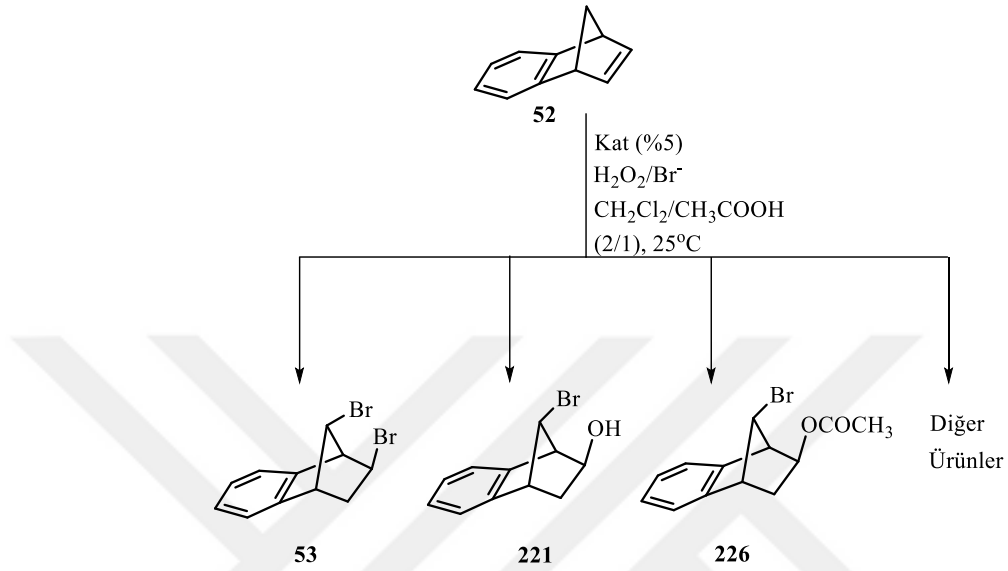
Çizelge 3.8. Kompleks **220** katalizörlüğünde TMBBr (**118a**) oluşumu

TBABr [M]	Kat. 220 (%)	[H ₂ O ₂] [M]	[H ⁺] [M]	Süre (dak)	Dönüşüm (%)	2-Bromo-1,3,5- trimetoksibenzen (118a)(%)
0.75	5	0.15	0.15	15	90	100
0.75	-	0.15	0.15	30	85	100

3.2.11. Benzonorbornadienin (**52**) Metot C ile Tungsten (VI) Kompleksi **220** Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu

Benzonorbornadien (**52**) molekülünün katalizör **220** eşliğinde Metot C şartlarındaki oksidatif brominasyonunda %79 oranında düzenlenmiş dibromür (**53**) ve %6 oranında bromohidrin (**221**) ve % 12 oranında asetat katılma ürünü **226** ve %3 oranında diğer ürünler oluşmuştur. Katalizör **220** kullanılmadan aynı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonda ise reaksiyon süresi artmış ve ürün dağılımı değişmiştir. %70 oranında düzenlenmiş dibromür **53**, %11 oranında bromohidrin **221** ve %15 oranında asetat katılma ürünü **226** ve %4 diğer ürünler oluşmuştur. Benzonorbornadien (**52**) molekülünün katalizör **220** eşliğinde Metot C şartlarındaki oksidatif brominasyonunda NaBr konsantrasyonu düşürüldüğünde reaksiyon süresi artmış ve %62 oranında düzenlenmiş dibromür (**53**) ve %35 oranında bromohidrin **221**, %2 oranında asetat katılma ürünü **226** %1 oranında diğer ürünler oluşmuştur. Benzonorbornadien (**52**) molekülünün katalizörsüz ve NaBr konsantrasyonu düşürüldüğünde Metot C şartlarındaki oksidatif brominasyonunda reaksiyon süresi artmış ve %55 oranında

düzenlenmiş dibromür (**53**) ve %35 oranında bromohidrin **221**, %4 oranında asetat katılma ürünü **226** ve %6 oranında diğer ürünler oluşmuştur.



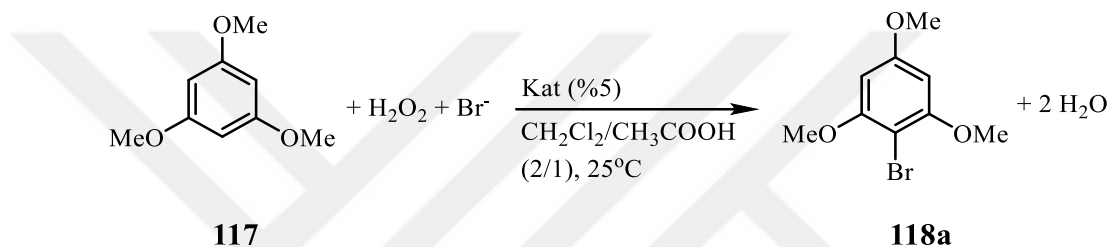
Şekil 3.26. Benzonorbornadien (**52**) molekülünün Metot C şartlarında oksidatif brominasyonu

Çizelge 3.9. Kompleks **220** katalizörlüğünde ve Metot C eşliğinde **53**, **221**, **226** oluşumu

TBABr [M]	Kat. 220 (%)	[H ₂ O ₂] [M]	Süre (dak)	Dönüşüm (%)	Dibrom 53 (%)	Bromo- hidrin 221 (%)	Katılma Ürünü 226 (%)
0.75	5	0.15	30	100	79	6	12
0.75	-	0.15	90	100	70	11	15
0.45	5	0.15	45	100	62	35	2
0.45	-	0.15	135	100	55	35	4

3.2.12. 1,3,5-Trimetoksibenzen (117) Molekülünün Metot C ile Tungsten (VI) Kompleksi 220 Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu

1,3,5-Trimetoksibenzenin (117) katalizör 220 eşliğinde Metot C şartlarında %5 katalizör 220 kullanılarak ve katalizör kullanılmadan gerçekleştirilen oksidatif brominasyonunda kantitatif olarak 2-brom-1,3,5-trimetoksibenzen (118a) oluşmuştur. Ancak katalizör kullanılmadan aynı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonun süresinin arttığı belirlenmiştir.



Şekil 3.27. 1,3,5-Trimetoksibenzen (117) molekülünün Metot C şartlarında oksidatif brominasyonu

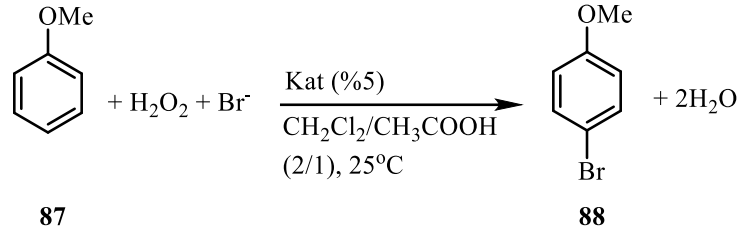
Çizelge 3.10. Kompleks 220 katalizörlüğünde ve Metot C eşliğinde TMBBr (118a) oluşumu

NaBr [M]	Kat. 220 (%)	[H ₂ O ₂] [M]	Süre (dak)	Dönüşüm (%)	2-brom-1,3,5- trimetoksibenzen (118a) (%)
0.75	5	0.15	15	100	100
0.75	-	0.15	60	100	100

3.2.13. Anisolün (87) Metot C ile Tungsten (VI) Kompleksi 220 Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu

Anisol (87) molekülünün Metot C şartlarında %5 katalizör 220 kullanılarak gerçekleştirilen oksidatif brominasyonunda %80 dönüşümle tek ürün olarak *p*-brom-metoksibenzen (88) oluşmuştur. Katalizör 220 kullanılmadan gerçekleştirilen oksidatif brominasyon reaksiyonunda da %78 dönüşümle *p*-brom-metoksibenzen tek ürün olarak

(**88**) oluşmuştur. Ancak katalizör kullanılmadan aynı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonun süresinin arttığı gözlenmiştir.



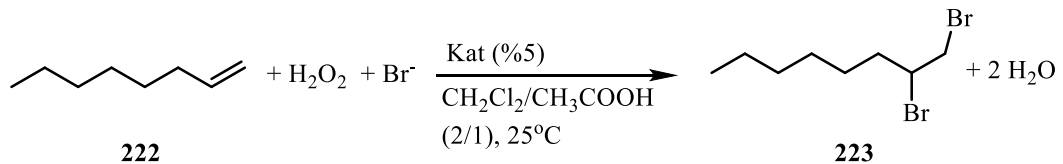
Şekil 3.28. Anisol (**87**) molekülünün Metot C şartlarında oksidatif brominasyonu

Çizelge 3.11. Kompleks **220** katalizörlüğünde *p*-brom-metoksibenzen (**88**) oluşumu

NaBr [M]	Kat. 220 (%)	[H ₂ O ₂] [M]	Süre (dak)	Dönüşüm (%)	<i>p</i> -brom-metoksibenzen (88) (%)
0.75	5	0.15	120	80	100
0.75	-	0.15	210	78	100

3.2.14. 1-Oktenin (**222**) Metot C ile Tungsten (VI) Kompleksi **220** Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu

1-Okten (**222**) molekülünün Metot C şartlarında %5 katalizör eşliğinde ve katalizör kullanılmadan gerçekleştirilen oksidatif brominasyondan %98 dönüşümle kantitatif olarak 1,2-dibromoktan (**223**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Katalizör eşliğinde gerçekleşen reaksiyon katalizör kullanılmadan gerçekleştirilen reaksiyondan çok daha kısa sürede bittiği belirlenmiştir.



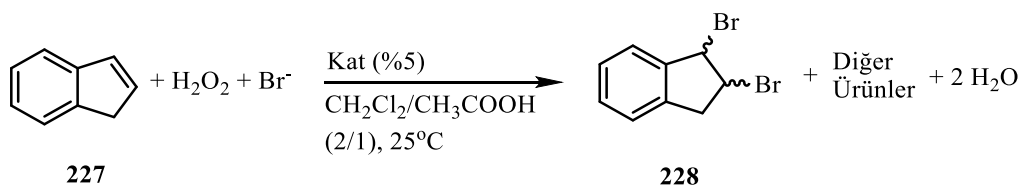
Şekil 3.29. 1-Okten (**222**) molekülünün Metot C şartlarında oksidatif brominasyonu

Çizelge 3.12. Kompleks **220** katalizörlüğünde 1,2-dibromoktan (**223**) oluşumu

NaBr [M]	Kat. 220 (%)	[H ₂ O ₂] [M]	Süre (dak)	Dönüşüm (%)	1,2-dibromoktan (223)(%)
0.75	5	0.15	30	98	100
0.75	-	0.15	60	98	100

3.2.15. İnden (**227**) Molekülünün Metot C ile Tungsten (VI) Kompleksi **220** Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu

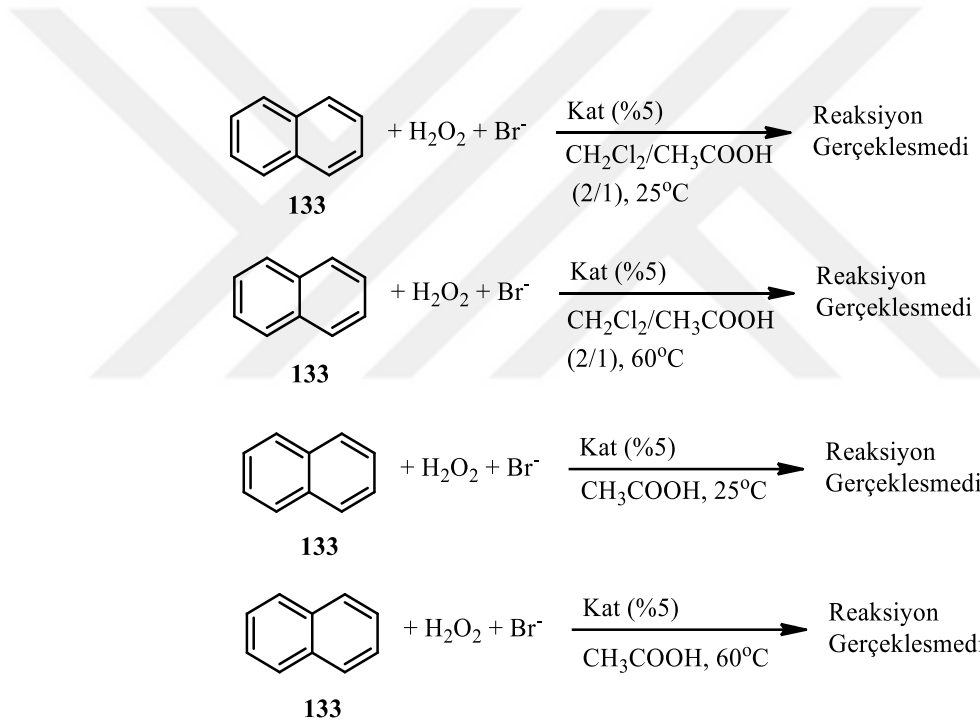
İnden (**227**) molekülünün Metot C şartlarında %5 katalizör **220** eşliğinde gerçekleştirilen oksidatif brominasyonunda %35 oranında dönüşüm sağlanmıştır ve %85 verimle 1,2-dibrom-2,3-dihidro-1H-inden (**228**) elde edilmiştir. Katalizör **220** kullanılmadan gerçekleştirilen oksidatif brominasyon reaksiyonundan ise %28 oranında dönüşüm sağlanmıştır ve %65 verimle 1,2-dibrom-2,3-dihidro-1H-inden (**228**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Katalizör **220** eşliğinde gerçekleşen reaksiyonun ve katalizör kullanılmadan gerçekleştirilen reaksiyondan çok daha kısa sürede bittiği belirlenmiştir.

**Şekil 3.30.** İnden (**227**) molekülünün Metot C şartlarında oksidatif brominasyonu**Çizelge 3.13.** Kompleks **220** katalizörlüğünde dibromindan **228** oluşumu

NaBr [M]	Kat. 220 (%)	[H ₂ O ₂] [M]	Süre (dak)	Dönüşüm (%)	1,2-dibrom-2,3-dihidro- 1H-inden (228) (%)
0.75	5	0.15	1440	35	85
0.75	-	0.15	2880	28	65

3.2.16. Naftalin (133) Molekülünün Metot C ile Tungsten (VI) Kompleksi 220 Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu

Naftalin (133) molekülünün Metot C şartlarında (oda sıcaklığında) ve sıcaklık arttırıldığında (60°C) katalizör 220 eşliğinde oksidatif brominasyonunun gerçekleşmediği gözlenmiştir. Metot C şartlarında çözücü olarak yalnız asetik asit kullanılarak oda sıcaklığında ve yüksek sıcaklıkta (60°C) yapılan reaksiyonlarında tepkimenin gerçekleşmediği gözlenmiştir. Reaksiyon takibi 48 saat süreyle belirli aralıklarla yapılmıştır.

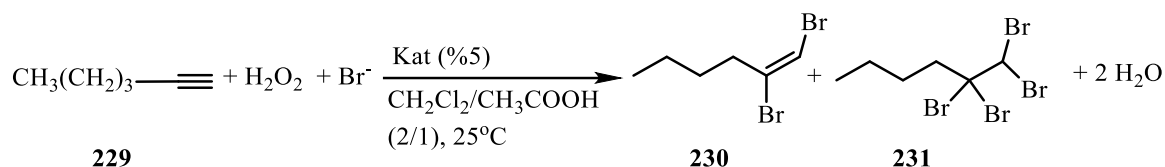


Şekil 3.31. Naftalin (133) molekülünün Metot C şartlarında oksidatif brominasyonu

3.2.17. 1-Hekzin (229) molekülünün Metot C ile Tungsten (VI) Kompleksi 220 Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu

1-Hekzin (229) molekülünün Metot C şartlarında %5 katalizör 220 eşliğinde gerçekleştirilen oksidatif brominasyonu %95 dönüşümle gerçekleşmiş olup %55 oranında 1,2-dibromhekzen (230) ve %45 oranında 1,1,2,2-tetrabromhekzan (231) tespit

edilmiştir. Katalizör kullanılmadan aynı şartlarda gerçekleştirilen oksidatif brominasyonunda ise reaksiyonun süresinin arttığı gözlenmiş ve %53 oranında 1,2-dibromhekzen (**230**) oluşmasının yanında %47 oranında 1,1,2,2-tetrabromhekzan (**231**) oluştuğu tespit edilmiştir.



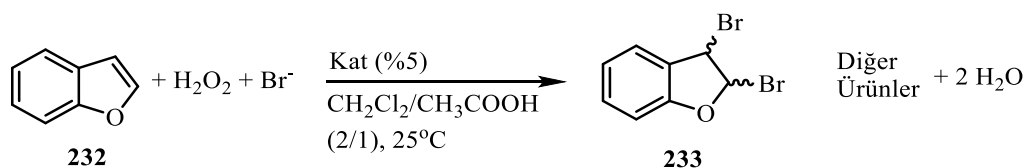
Şekil 3.32. 1-Hekzin (**229**) molekülünün Metot B şartlarında oksidatif brominasyonu

Çizelge 3.14. Kompleks **220** katalizörlüğünde dibromohekzen **230**, tetrabromhekzan **231** oluşumu

NaBr [M]	Kat (%)	[H ₂ O ₂] [M]	Süre (dak)	Dönüşüm (%)	Dibrom 230 (%)	Tetrabrom 231 (%)	Çözücü	Sıcaklık (°C)
0.75	5	0.15	75	95	55	45	CH ₂ Cl ₂ / CH ₃ CO ₂ H	25°C
0.75	-	0.15	240	88	53	47	CH ₂ Cl ₂ / CH ₃ CO ₂ H	25°C

3.2.18. Benzofuran (**232**) molekülünün Metot C ile Tungsten (VI) Kompleksi **220** Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu

Benzofuran (**232**) molekülünün Metot C şartlarında %5 katalizör **220** eşliğinde gerçekleştirilen oksidatif brominasyonu %72 dönüşümle ve %63 oranında 2,3-dibrombenzofuran (**233**) oluşumuyla sonuçlanmıştır. Benzofuran (**232**) molekülünün katalizör kullanılmadan aynı şartlarda gerçekleştirilen oksidatif brominasyonunda ise reaksiyonun süresinin arttığı gözlenmiş olup ve %68 dönüşümle %56 oranında 2,3-dibrombenzofuran (**233**) oluşmuştur.



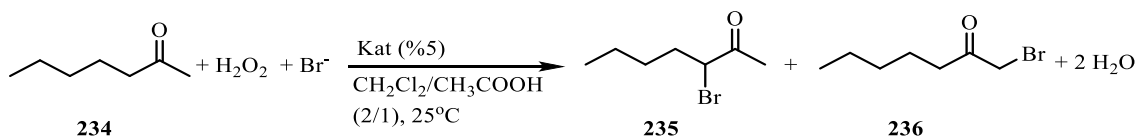
Şekil 3.33. Benzofuran (**232**) molekülünün Metot C şartlarında oksidatif brominasyonu

Çizelge 3.15. Kompleks **220** katalizörlüğünde 2,3-dibrombenzofuran (**233**) oluşumu

NaBr [M]	Kat (%)	[H ₂ O ₂] [M]	Süre (dak)	Dönüşüm (%)	Dibrom 233 (%)	Çözücü	Sıcaklık (°C)
0.75	5	0.15	240	72	63	CH ₂ Cl ₂ / CH ₃ CO ₂ H	25°C
0.75	-	0.15	720	68	56	CH ₂ Cl ₂ / CH ₃ CO ₂ H	25°C

3.2.19. 2-Heptanon (**234**) molekülünün Metot C ile Tungsten (VI) Kompleksi **220** Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu

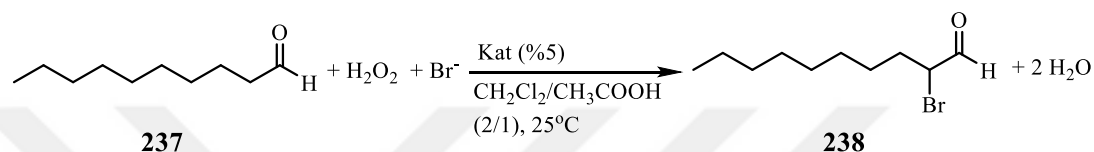
2-Heptanon (**234**) molekülünün Metot C şartlarında %5 katalizör **220** eşliğinde gerçekleştirilen oksidatif brominasyonu %75 dönüşümle %65 oranında 3-brom heptan-2-on (**235**) ve %35 oranında bromheptan-2-on (**236**) oluşumuyla sonuçlanmıştır. 2-Heptanon (**234**) molekülünün Metot C şartlarında katalizörsüz gerçekleştirilen tepkimesinde ise %65 dönüşümle %62 oranında 3-brom heptan-2-on (**235**) ve %38 oranında bromheptan-2-on (**236**) tespit edilmiştir.

**Şekil 3.34.** 2-Heptanon (**234**) molekülünün Metot C şartlarında oksidatif brominasyonu**Çizelge 3.16.** Kompleks **220** katalizörlüğünde 3-brom-2-heptanon (**235**) ve brom-2-heptanon (**236**) oluşumu

NaBr [M]	Kat (%)	[H ₂ O ₂] [M]	Süre (dak)	Dönüşüm (%)	3-Brom-2- heptanon (235) (%)	Brom-2- heptanon (236) (%)	Çözücü	Sıcaklık (°C)
0.75	5	0.15	240	75	65	35	CH ₂ Cl ₂ / CH ₃ CO ₂ H	25°C
0.75	-	0.15	720	65	62	38	CH ₂ Cl ₂ / CH ₃ CO ₂ H	25°C

3.2.20. Dekanal (237) Molekülünün Metot C ile Tungsten (VI) Kompleksi 220 Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu

Dekanal (237) molekülünün Metot C şartlarında %5 katalizör 220 eşliğinde gerçekleştirilen oksidatif brominasyonunda %15 dönüşümle %95 verimle 2-brom-dekanal (238) elde edilmiştir.



Şekil 3.35. Dekanal (237) molekülünün Metot C şartlarında oksidatif brominasyonu

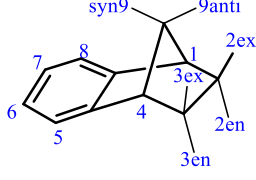
Çizelge 3.17. Kompleks 220 katalizörlüğünde 2-brom-dekanal (238) oluşumu

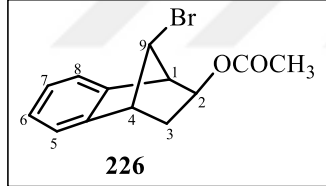
NaBr [M]	Kat (%)	[H ₂ O ₂] [M]	Süre (dak)	Dönüşüm (%)	2-brom dekanal 238 (%)	Çözücü	Sıcaklık (°C)
0.75	5	0.15	1440	15	95	CH ₂ Cl ₂ / CH ₃ CO ₂ H	25°C

3.2.21. Düzenlenmiş Bromürler 221 ve 226'nın Yapı Analizleri

Benzonorbornan [2.2.1] sistemlerinde daha önce yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi etkileşim sabitlerinin değeri sübstituentlerin yönünü belirlemek için çok önemlidir. Böyle bir sistemde metano köprüsünde AB sistemi veren hidrojenlerin etkileşim sabiti 8.5-10 Hz aralığında iken, etano köprüsünde AB sistemi veren hidrojenlerin etkileşim sabitinin ise 13-14 Hz aralığında olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda etano köprüsündeki *endo* konumdaki hidrojen ile metano köprüsündeki benzen halkasına göre *syn* konumda olan hidrojen arasında uzak mesafe (M veya W) etkileşimleri görülmesi sübstituentlerin yönünün belirlenmesinde oldukça önemlidir.

Çizelge 3.18. Benzonorbornan sistemlerinde bağ açısı ve etkileşme sabiti ilişkisi

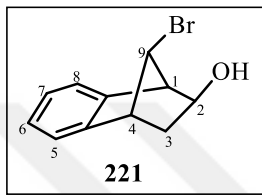
	$J_{12en} \approx J_{43en} \approx 0$ Hz
	$J_{12ex} \approx J_{43ex} \approx 3,5-5$ Hz
	$J_{9syn9anti} \approx 8,5-10$ Hz
	$J_{2en2ex} \approx J_{3en3ex} \approx 13-14$ Hz
	$J_{2en3ex} \approx J_{3en2ex} \approx 3,5-5$ Hz
	$J_{2en3en} \approx J_{2ex3ex} \approx 7-9$ Hz
	$J_{19syn} \approx J_{19an} \approx J_{49syn} \approx J_{49an} \approx 1,7$ Hz
	$J_{2en9syn} \approx J_{3en9syn} \approx 3,5-5$ Hz



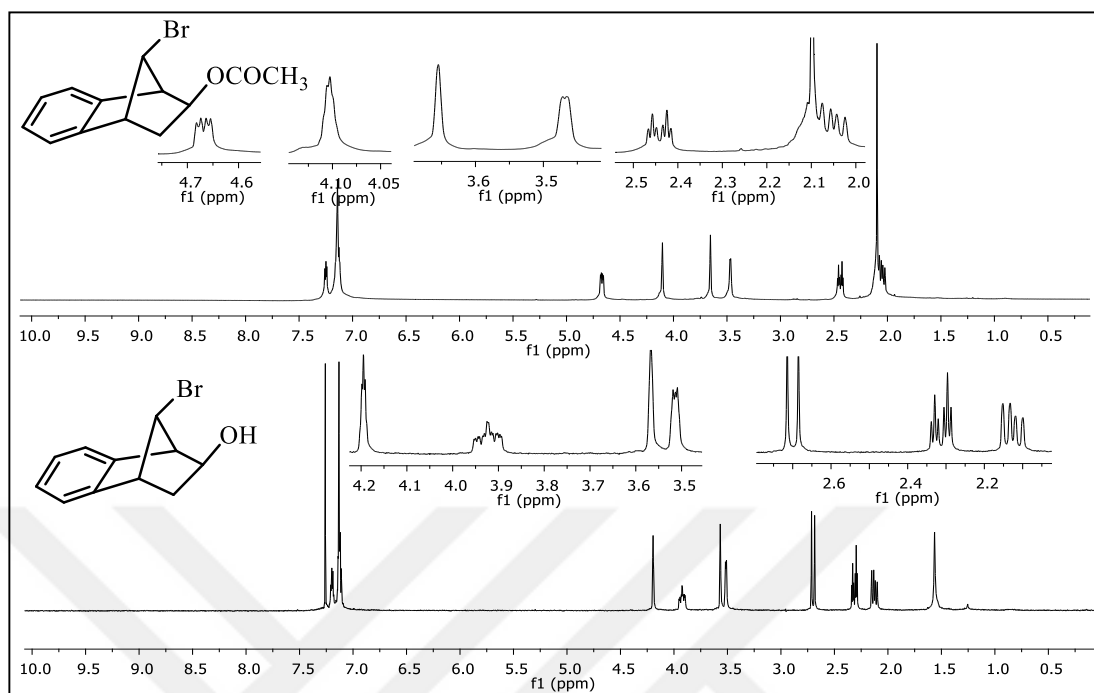
Benzonorbornan [2.2.1] sistemindeki asetat katılma ürünü **226**'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Ek 1.31) incelendiğinde $\delta=2.44$ ppm dubletin tripleti ve $\delta=2.05$ ppm de dubletin dubleti vererek rezonans olan protonların etkileşim sabitinin

$J=13.0$ Hz olduğu görülmektedir. Etkileşim sabitinin değeri bu sinyallerin etano köprüsünde AB sistemindeki metilenik protonlar H_{3exo} ve H_{3endo} olduğunu göstermektedir. Bu sebeple oluşan bromür **226** molekülünün kesin olarak düzenlenme ürünü olduğu (normal katılma ürünü olmadığı) belirlenmiştir. Benzen halkasının perdelemesiyle daha yukarı alanda rezonans olan H_{3endo} protonu $\delta=2.05$ ppm de, $\delta=2.44$ ppm deki sinyal ise H_{3exo} protonuna aittir. $\delta=4.67$ ppm deki dubletin dubleti olarak rezonans olan sinyalin etkileşim sabitleri $J=7.5$ Hz, $J=3.4$ olarak hesaplanmıştır. H_{2endo} protonu ile H_{3endo} protonu arasındaki etkileşim sabitinin değerinin $J_{2endo3endo}=7-9$ Hz olduğu bilindiğinden (Çizelge 3.18) bu sinyalin H_{3exo} ve H_{3endo} ile etkileşen H_{2endo} protonuna ait olduğunu doğrulamaktadır. $\delta=4.10$ ppm de dublet olarak rezonans olan metano köprüsündeki CHBr protonunun etkileşim sabitinin $J=1.2$ Hz olması bu protonun köprübaşı protonlarıyla etkileştiğini gösterir. $\delta=3.47$ ppm de geniş dublet olarak rezonans olan protonun H_{9syn} ve H_{3exo} protonlarıyla etkileşerek dubletin dubleti olarak rezonans olması beklenen H_4

protonu olduğunu göstermektedir. Köprübaşı protonu H_1 , $\delta=3.65$ ppm de geniş singlet olarak rezonans olmuştur. Karbonil grubuna komşu metilenik protonlar ise $\delta=2.10$ ppm de singlet olarak rezonans olmuşlardır. ^{13}C -NMR spektrumu (Ek 1.32) incelendiğinde, karbonil karbonunun 171.21 ppm de, asetat grubunun bağlı olduğu karbonun ise 75.55 ppm de sinyal verdiği ve toplam gözlenen 13 sinyalin yapıyla uyumlu olduğu görülmüştür.



Benzonorbornan [2.2.1] sistemindeki bir diğer düzenlenmiş bromür **221**'in ^1H -NMR spektrumu (Ek 1.29) incelendiğinde $\delta=2.31$ ppm dubletin tripleti ve $\delta=2.12$ ppm de dubletin dubleti vererek rezonans olan protonların etkileşim sabitinin $J=13.2$ Hz olduğu görülmektedir. Etkileşim sabitinin değeri bu sinyallerin etano köprüsünde AB sistemindeki metilenik protonlar $H_{3\text{exo}}$ ve $H_{3\text{endo}}$ olduğunu göstermektedir. Bu sebeple oluşan bromür **221** molekülünün kesin olarak düzenlenme ürünü olduğu (normal katılma ürünü olmadığı) belirlenmiştir. Benzen halkasının perdelemesiyle daha yukarı alanda rezonans olan $H_{3\text{endo}}$ protonu $\delta=2.12$ ppm de, $\delta=2.31$ ppm deki sinyal ise $H_{3\text{exo}}$ protonuna aittir. $\delta=4.19$ ppm deki multipler olarak rezonans olan sinyal $H_{9\text{syn}}$ protonuna aittir. $H_{2\text{endo}}$ protonu ise $\delta=3.92$ ppm de dubletin dubletin dubletin dubleti olarak rezonans olan protonun etkileşim sabitleri ($J=1.4\text{Hz}$, $J=3.6\text{Hz}$, $J=7.6\text{Hz}$, $J=11.2\text{Hz}$) bu protonun $H_{2\text{endo}}$ olduğunu göstermektedir. Köprübaşı protonlarından H_1 , $\delta=3.57$ ppm de singlet olarak rezonans olurken, H_4 ise $\delta=3.51$ ppm de multipler olarak rezonans olmuştur. ^{13}C -NMR spektrumu (Ek 1.30) incelendiğinde gözlenen 11 sinyalin yapıyla uyumlu olduğu görülmüştür.



4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan bütün çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklanan şekilde yapıldı (Perrin 1966).

4.2. Kromatografik Ayırmalar

4.2.1. Kolon kromatografisi

Silika jel 60 (70-230 mesh ASTM) (Fluka)

4.2.2. İnce tabaka kromatografisi

Silika jel 60 HF254+366 (preparatif) (Merck)

4.3. Spektrumlar

4.3.1. ^1H -NMR spektrumları

^1H NMR Varian 60 MHz Spektrometre

^1H NMR Varian 200 MHz Spektrometre

^1H NMR Varian 400 MHz Spektrometre

4.3.2. ^{13}C -NMR spektrumları

^{13}C NMR Varian 50 MHz Spektrometre

^{13}C NMR Varian 100 MHz Spektrometre

4.3.3. IR spektrumları

Mattson 1000 FTIR Spektrometre

4.3.4. Kütle spektrumları

ThermoFinnigan Trace GC/Trace DSQ/A1300, (E.I. Quadrapole), EI, 70 eV, taşıyıcı gaz Helyum, BPX5 MS kapilary kolon (30 m x 0.25 mm i.d., 0.25 μ m).

4.3.5. Elementel analiz

Leco CHNS-932

4.4. Deneysel kısım

4.4.1. Benzonorbornadien (52) Molekülünün Sentezi

64.35 g (0.55 mol) izoamil nitritin 800 mL metilen klorürdeki çözeltisi 3 boyunlu 2 litrelik bir balona konularak bir su banyosunun içerisine yerleştirildi. Boyunlardan birine mekanik karıştırıcı, bir diğerine de geri soğutucu yerleştirilen balon 40-45°C'ye kadar ısıtılarak çözücünün reflux olması sağlandı. 3 boyunlu balonun diğer boynuna da içerisinde 68.5 g (0.5 mol) antranilik asit ve 33 g (0.5 mol) yeni kraking edilen siklopentadienin 300 mL asetondaki çözeltisi bulunan bir damlatma hunisi yerleştirildi ve damlatma hunisinde bulunan karışım 3 saat içerisinde damlatıldı. İlaveye başlandığında ısıtmaya ara verildi. İlave bittikten sonra 6 saat reflux edildi ve daha sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırılıp kalan kısma 750 mL doymuş NaHCO₃ çözeltisi verildi. CO₂ çıkışı bittikten sonra 1 L petrol eteriyle ekstrakte edildi ve CaCl₂ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı ve elde edilen ham ürün vakumda 10 mm-Hg basınçta destillendi. 72-81°C'de gelen fraksiyonlar toplanarak %40 verimle 28.5 g benzonorbornadien (52) elde edildi (Mitch *et al.* 1968).

4.4.2. Düzenlenmiş Dibromür 71 Molekülünün Sentezi

500 mL'lik iki boyunlu bir balona 40 g (0.82 mol) benzonorbornadien (**52**) ve 250 mL hekzan konuldu ve mekanik olarak karıştırılan karışım -35°C'ye soğutuldu. 60 g (0.53 mol) potasyum tersiyer bütoksit (*t*-BuOK) ilave edildi. -35°C'de mekanik olarak karışan karışıma 134 g (0.52 mol) bromoformun 70 mL hekzandaki çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla 3 saat içerisinde damlatıldı. Reaksiyon karışımı 1 saat daha karıştırıldıktan sonra 0°C'de yarım saat daha karıştırma işlemine devam edildi. Daha sonra karışıma 150 mL su ilave edilerek organik faz ayrıldı. Ayrılan organik faz su ile yıkandıktan sonra kalsiyum klorür (CaCl₂) ile kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı 1 mm Hg basınç altında destillendi. %37.5 verimle 15.5 g düzenlenmiş dibromür **71** elde edildi (Çakmak and Balcı 1989).

4.4.3. Düzenlenmiş Tetrabrombenzobarrelen 72 Molekülünün Sentezi

4.9 g (30.0 mmol) bromun 20 mL kloroform içindeki çözeltisi bir damlatma hunisi yardımıyla -20°C'de manyetik karıştırıcı ile karıştırılan 3.14 g (10.0 mmol) dibrom **71** molekülünün 40 mL kloroform içindeki çözeltisine karanlıkta 30 dakika içinde damlatıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı 48 saat boyunca -20°C'de manyetik karıştırıcı ile karıştırıldıktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kantitatif olarak 4.74 g (10.0 mmol) tetrabromür **72** molekülü elde edildi (Çakmak and Balcı 1989).

4.4.4. 2,3-Dibrombenzobarrelen (67) Molekülünün Sentezi

150 mL yeni destillenmiş tetrahidrofuran içerisinde 7.11 g (15.0 mmol) düzenlenmiş tetrabromür (**133**) çözülmüştür. Manyetik olarak karıştırılan bu karışıma 3.36 g (30.0 mmol) potasyum tersiyerbütoksit ilave edilerek 4 saat refluks edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra 100 mL petrol eteri ve 100 mL su karışımının içine ilave edildi. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu faz petrol eteri ile ekstrakte edildi ve organik fazlar birleştirilerek su (2×100 mL) ile yıkandı ardından CaCl₂ ile kurutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. 2,3-Dibrombenzobarrelen (**67**) molekülü %88

verimle elde edildi ve beyaz kristaller metilen klorür/hekzan (1:2) karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristallerin E.N: 71-72°C olarak belirlendi (Çakmak and Balcı 1989).

4.4.5. 2,3-Disiyanobenzobarrelen (132) Molekülünün Sentezi

Manyetik karıştırıcı ile karıştırılan 624.0 mg (2.0 mmol) 2,3-dibrombenzobarrelenin (67) 15 ml yeni destillenmiş susuz dimetilformamit içindeki çözeltisine 924.0 mg (5.16 mmol) CuCN ilave edildi ve daha sonra reaksiyon karışımı 10 saat refluks edildi. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımı 200 mL benzen ile seyreltildikten sonra sırasıyla önce %5'lik sulu FeCl₃ (2×100 mL) ile ardından %5'lik sulu NaOH (2×100 ml) ile ve son olarak su (2×100 ml) ile yıkandı. Organik faz MgSO₄ ile kurutulduktan sonra çözücüsü uzaklaştırılarak 5 g silikajel kolondan süzülerek 2,3-disiyanobenzobarrelen (132) %75 verimle elde edildi. Ham ürün metilen klorür/hekzan (1:2) karışımından kristallendirilerek E.N: 155-156°C olan beyaz kristaller elde edildi (Çakmak and Balcı 1989).

4.4.6 2,3-Disiyanobenzobarrelenin (132) 25°C'de Brominasyonu

250 mg (1.22 mmol) 2,3-disiyanobenzobarrelen (132) 10 mL kloroform içinde çözüldü. Bu çözeltiye 252 mg (1.58 mmol) bromun 2 mL kloroform içindeki çözeltisi 1 dakika içerisinde damlatıldı. Reaksiyon karışımı bromun rengi kayboluncaya kadar karıştırıldıktan sonra çözücü evaporatörde çektilirdi. Ele geçen ham ürün karışımı 30 gr silikajel kolona hekzanla yüklendi ve etil asetat/*n*-hekzan (1:9) ile saflaştırıldı. Ürünlerin kolondan geliş sırası ve oranları şöyledir:

Birinci fraksiyon: (1*S*(*R*),4*R*(*S*),9*R*(*S*),10*R*(*S*))-9,10-dibrom-1,4-dihidro-1,4-etanonaftalin-2,3-dikarbonitril (140) izole edildi (75 mg, verim %17). Elde edilen ürün metilen klorür/*n*-hekzan (1:1) karışımında kristallendirildi (beyaz kristaller, E.N: 147-148°C).

Elementel Analiz: Hesaplanan: $C_{14}H_8Br_2N_2$: C, 46.19; H, 2.22; Bulunan: C, 46.34; H, 2.31.

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.41-7.38 (m, 4H, H_{aril}), 4.61 (d, $J_{5,10}=2.9$ Hz, 1H, H_5), 4.43 (d, $J_{8,9}=2.9$ Hz, 1H, H_8), 4.36 (t, $J_{8,9}=J_{9,10}=2.9$ Hz, 1H, H_9), 4.03 (t, $J_{5,10}=J_{9,10}=2.9$ Hz, 1H, H_{10}).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 134.65, 133.80, 132.75, 130.84, 129.16, 129.02, 127.55, 125.16, 113.55, 112.91, 52.55, 51.55, 50.67, 50.33.

IR (KBr, cm^{-1}): 3003, 2964, 2919, 2851, 2224, 1474, 1463, 1259, 1222, 1161, 1022, 856, 772, 735, 596.

MS (EI, 70 eV) m/z: 366/364/362 (M^+ , 2), 285/283 (M^+ , -Br, 8), 203 (M^+ , -2Br, 16), 178(100), 151(7), 102(3), 88(5).

İkinci fraksiyon: (1*S*(*R*),4*R*(*S*),9*S*(*R*),10*R*(*S*))-9,10-dibrom-1,4-dihidro-1,4-etanonaftalin-2,3-dikarbonitril (**139**) izole edildi (%2 verim, 9 mg). Elde edilen ürün metilen klorür/*n*-hekzan (2:3) karışımında kristallendirildi (beyaz kristaller, E.N: >300°C).

Elementel Analiz: Hesaplanan: $C_{14}H_8Br_2N_2$: C, 46.19; H, 2.22; Bulunan: C, 46.37; H, 2.19].

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.43-7.36 (AA'BB' sistem, 4H, H_{aril}), 4.57 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı 2H, H_5 ve H_8), 4.50 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı 2H, H_9 ve H_{10}).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 133.56, 132.51, 128.65, 127.38, 112.74, 52.14, 47.17.

IR (KBr, cm^{-1}): 2923, 2846, 2218, 1457, 1373, 1206, 1152, 1110, 1068, 913, 748.

Üçüncü fraksiyon: 5*R*(*S*),8*S*(*R*),9*R*(*S*),10*S*(*R*))-8,10-dibrom-8,9-dihidro-5*H*-5,9-metanobenzo[*a*][7]annulen-6,7-dikarbonitril (**141**) izole edildi (%70 verim, 310 mg). Elde edilen ürün metilen klorür/*n*-hekzan (1:2) karışımında yeniden kristallendirildi (beyaz kristaller, E.N: 203-204°C).

Elementel Analiz: Hesaplanan: C₁₄H₈Br₂N₂: C, 46.19; H, 2.22; Bulunan: C, 46.55; H, 2.38.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.43-7.31 (m, 4H, H_{aril}), 4.81 (t, *J*_{5,10}=*J*_{9,10}=4.5 Hz, 1H, H₁₀), 4.61 (d, *J*_{8,9}=1.6 Hz, 1H, H₈), 4.00 (d, *J*_{5,10}=4.2 Hz, 1H, H₅), 3.90 (bd, *J*_{9,10}=4.2 Hz, 1H, H₉).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 144.44, 139.19, 130.59, 130.15, 129.62, 125.04, 124.38, 123.09, 114.56, 113.99, 50.29, 48.70, 43.53, 39.15.

IR (KBr, cm⁻¹): 2963, 2857, 1465, 1262, 2224, 1586, 1410, 1261, 1236, 1197, 1088, 1024, 845, 800, 732, 585.

MS (EI, 70 eV) m/z: 366/364/362 (M⁺, 13), 285/283 (M⁺, -Br, 77), 204 (M⁺, -2Br, 100), 177(34), 151(15), 128(9), 102(18), 75(16), 62(8).

Dördüncü fraksiyon: (1*S*(*R*),4*R*(*S*),9*R*(*S*),10*S*(*R*))-9,10-dibrom-1,4-dihidro-1,4-etanonaftalin-2,3-dikarbonitril (**138**) izole edildi (%9 verim, 40 mg). Elde edilen ürün metilen klorür/*n*-hekzan (1:2) karışımında kristallendirildi (açık sarı kristaller, E.N: 260-261°C).

Elementel Analiz: Hesaplanan: C₁₄H₈Br₂N₂: C, 46.19; H, 2.22; Bulunan: C, 46.38; H, 2.34.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.37-7.32 (AA'BB' sistem, 4H, 4H, H_{aril}), 4.76 (AA'XX' sisteminin AA' kısmı 2H, H₅ ve H₈), 4.27 (AA'XX' sisteminin XX' kısmı 2H, H₉ ve H₁₀).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):135.94, 133.50, 129.34, 125.22, 113.77, 53.17, 47.67.

IR (KBr, cm⁻¹): 2919, 2851, 2218, 1474, 1460, 1267, 1236, 764, 737, 702.

MS (EI, 70 eV) m/z: 366/364/362 (M⁺, 1), 285/283 (M⁺, -Br, 7), 204 (M⁺, -2Br, 26), 178(100), 151(14), 102(12), 75(10).

4.4.7. 2,3-Disiyanobenzobarrelenin (132) 77°C'de Brominasyonu

700 mg (3.43 mmol) 2,3-disiyanobenzobarrelen 50 mL lik balon içerisinde 10 mL karbon tetraklorürde çözüldü. Manyetik olarak karıştırılan çözelti karbon tetraklorür reflüks oluncaya kadar ısıtıldı. Reflüks olan çözeltiye 659 mg (4.12 mmol) bromun 2 mL karbon tetraklorürdeki çözeltisi 2 dakika içerisinde damlatıldı. Reaksiyon karışımı 1 saat reflüks sıcaklığında ısıtıldı. Reaksiyon karışımı daha sonra oda sıcaklığına soğutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ele geçen ham ürün karışımı 30 g silikajel içeren kolondan etil asetat/*n*-hekzan (1:9) ile saflaştırıldı. Ürünlerin kolondan geliş sırası ve oranları şöyledir:

Birinci fraksiyon: (1*S*(*R*),4*R*(*S*),9*R*(*S*),10*R*(*S*))-9,10-dibrom-1,4-dihidro-1,4-etanonaftalin-2,3-dikarbonitril (**140**) izole edildi (161 mg, verim %13).

İkinci fraksiyon: ((1*S*(*R*),4*R*(*S*),9*S*(*R*),10*R*(*S*))-9,10-dibrom-1,4-dihidro-1,4-etanonaftalin-2,3-dikarbonitril (**139**) izole edildi (49 mg, verim %4).

Üçüncü fraksiyon: (5*S*(*R*),8*S*(*R*),9*R*(*S*),10*R*(*S*))-9,10-dibrom-8-9-dihidro-5*H*-5,8-metanobenzo[*a*][7]annulen-6,7-dikarbonitril (**175**) izole edildi (115 mg, verim %9). Elde

edilen ürün metilen klorür/*n*- hekzan (1:2) karışımında kristallendirildi (beyaz kristaller, E.N: 192-193°).

Elementel Analiz: Hesaplanan C₁₄H₈Br₂N₂: C, 46.19; H, 2.22; Bulunan: C, 46.26; H, 2.29].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.63-7.12 (bs, 4H, H_{aril}), 5.25 (m, 1H, H₉), 4.87 (t, $J_{5,10}=J_{8,10}=4.4$ Hz, 1H, H₁₀), 3.90 (d, $J_{5,10}=4.4$ Hz, 1H, H₅), 3.77 (dt, $J_{8,10}=4.4$ Hz, $J_{5,8}=J_{8,9}=1.0$ Hz, 1H, H₈).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 137.70, 133.63, 132.54, 131.75, 130.86, 129.67, 128.47, 126.35, 111.27, 111.23, 53.55, 52.32, 44.40, 38.48.

IR (KBr, cm⁻¹): 2964, 2919, 2851, 2224, 1600, 1476, 1454, 1259, 1203, 1172, 1138, 1085, 1038, 881, 772, 744.

MS (EI, 70 eV) m/z: 366/364/362 (M⁺, 1), 285/283 (M⁺, -Br, 74), 204(M⁺, -2Br, 100), 178(64), 149(25), 102(39), 175(32).

Dördüncü fraksiyon: (5*S*(*R*),8*S*(*R*),9*R*(*S*),10*S*(*R*))-9,10-dibrom-8-9-dihidro-5H-5,8-metanobenzo[*a*][7]annulen-6,7-dikarbonitril (**188**) izole edildi (248 mg, verim %20). Elde edilen ürün metilen klorür/*n*- hekzan (1:2) karışımında kristallendirildi (beyaz kristaller, E.N: 153-154°C).

Elementel Analiz: Hesaplanan C₁₄H₈Br₂N₂: C, 46.19; H, 2.22; Bulunan: C, 46.09; H, 2.32].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.42-7.08 (m, 4H, H_{aril}), 5.34 (d, $J_{8,9}=2.2$ Hz, 1H, H₉), 5.19 (s, 1H, H₁₀), 4.02 (m, 1H, H₅), 3.90 (m, 1H, H₈).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 138.91, 134.61, 133.68, 132.27, 131.04, 129.87, 127.27, 123.67, 112.15, 111.82, 61.44, 58.10, 53.08, 43.55.

IR (KBr, cm⁻¹): 3070, 2997, 2919, 2851, 2224, 1600, 1477, 1454, 1315, 1264, 1236, 1150, 892, 772, 741, 716, 654.

MS (EI, 70 eV) m/z: 366/364/362 (M⁺, 1), 285/283 (M⁺, -Br, 74), 204 (M⁺, -2Br, 100), 177(34), 151(13), 140(4), 128(20), 102 (22), 89 (23), 75 (21), 74(11).

Beşinci fraksiyon: (5*S*(*R*),8*S*(*R*),9*S*(*R*),10*R*(*S*))-9,10-dibrom-8-9-dihidro-5*H*-5,8-metanobenzo[*a*][7]annulen-6,7-dikarbonitril (**174**) izole edildi (260 mg, verim %22). Elde edilen ürün metilen klorür/*n*-hekzan (1:2) karışımında kristallendirildi (beyaz kristaller, E.N: 149-150°C).

Elementel Analiz: Hesaplanan C₁₄H₈Br₂N₂: C, 46.19; H, 2.22; Bulunan: C, 46.60; H, 2.59.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.63-7.09 (m, 4H, H_{aril}), 5.69 (d, *J*_{8,9}=5.1 Hz, 1H, H₉), 4.76 (t, *J*_{5,10}=*J*_{8,10}=4.6 Hz, 1H, H₁₀), 3.82 (bd, *J*_{5,10}=4.6 Hz, 1H, H₅), 3.72 (ddd, *J*_{8,9}=5.1, *J*_{8,10}=4.7 Hz, *J*_{5,8}=0.9 Hz, 1H, H₈).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 136.42, 132.62, 132.57, 131.97, 130.67, 129.61, 127.79, 127.34, 112.29, 111.24, 53.48, 52.88, 50.50, 43.04.

IR (KBr,cm⁻¹): 3070, 2958, 2919, 2851, 2224, 1594, 1480, 1454, 1328, 1292, 1266, 1245, 1197, 1166, 920, 895, 875, 827, 765.

MS (EI, 70 eV) m/z: 366/364/362 (M⁺, 1), 285/283 (M⁺, -Br, 70), 204 (M⁺, -2Br, 100), 177 (39), 151 (13), 140 (3), 128 (17), 102 (18), 89 (13), 75 (20), 74 (9).

Altıncı fraksiyon: (5*S*(*R*),8*S*(*R*),9*S*(*R*),10*S*(*R*))-9,10-dibrom-8,9-dihidro-5*H*-5,8-metanobenzo[*a*][7]annulen-6,7-dikarbonitril (**189**) izole edildi (161 mg, verim %13). Elde edilen ürün metilen klorür/*n*-hekzan (1:2) karışımında kristallendirildi (sarı kristaller, E.N: 175-176°C).

Elementel Analiz: Hesaplanan C₁₄H₈Br₂N₂: C, 46.19; H, 2.22; Bulunan: C, 46.48; H, 2.39.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.61-7.09 (m, 4H, H_{aril}), 5.57 (d, *J*_{8,9}=5.2 Hz, 1H, H₉), 4.55 (s, 1H, H₁₀), 3.99 (bd, *J*_{8,9}=5.2 Hz, 1H, H₈), 3.98 (m, 1H, H₅).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 135.72, 134.05, 133.10, 131.90, 130.92, 129.93, 126.75, 126.42, 113.10, 111.89, 59.90, 57.92, 54.26, 42.94.

IR (KBr, cm⁻¹): 2924, 2857, 2224, 1706, 1597, 1476, 1451, 1379, 1270, 909, 749.

Yedinci fraksiyon: (1*S*(*R*),4*R*(*S*),9*R*(*S*),10*S*(*R*))-9,10-dibrom-1,4-dihidro-1,4-etanonaftalin-2,3-dikarbonitril (**138**) izole edildi (74 mg, verim %6).

4.4.8. 2,3-Disiyanobenzobarrelenin (132) 150°C’de Brominasyonu

720 mg (3.53 mmol) 2,3-disiyanobenzobarrelen (132) iki boyunlu 50 mL lik iki boyunlu balonda 10 mL dekalin içinde çözüldü. Çözelti 150°C ye ısıtıldı. Başka bir balonda ısıtılmış olan 678 mg (4.24 mmol) brom buharı bir cam boru aracılığıyla 2,3-disiyanobenzobarrelenin 10 mL dekalindeki çözeltisinden 5 dakika içinde geçirildi. 1-2 dakika reaksiyon sıcaklığında karıştırılan reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu. Çözücü vakumda destillenerek uzaklaştırıldı. Ele geçen ham ürün karışımı 30 gram silikajel içeren kolona hekzan ile yüklendi ve etil asetat/*n*-hekzan (1:9) ile saflaştırıldı. Ürünlerin kolodan geliş sırası ve oranları şöyledir:

Birinci fraksiyon: (5*S*(*R*),8*S*(*R*),9*R*(*S*),10*S*(*R*))-9,10-dibrom-8-9-dihidro-5*H*-5,8-metanobenzo[*a*][7]annulen-6,7-dikarbonitril (**188**) izole edildi (384 mg, verim %30).

İkinci fraksiyon: (5*S*(*R*),8*S*(*R*),9*S*(*R*),10*R*(*S*))-9,10-dibrom-8-9-dihidro-5*H*-5,8-metanobenzo[*a*][7]annulen-6,7-dikarbonitril (**174**) izole edildi (269 mg, verim %21).

Üçüncü fraksiyon: (5*S*(*R*),8*S*(*R*),9*S*(*R*),10*S*(*R*))-9,10-dibrom-8,9-dihidro-5*H*-5,8-metanobenzo[*a*][7]annulen-6,7-dikarbonitril (**189**) izole edildi (358 mg, verim %28).

4.4.9. Dibromür 141 Molekülünün Potasyum Tersiyer Bütoksit ile Reaksiyonu

10 mL yeni destillenmiş tetrahidrofuran içerisinde 150 mg (0.409 mmol) dibromür **141** çözüldü ve manyetik olarak karıştırılan bu karışma 460 mg (0.410 mmol) potasyum tersiyerbütoksit ilave edilerek oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımına etil asetat eklenerek su (2×10 mL) ile yıkandı ve ardından organik faz CaCl₂ ile kurutularak çözücüsü evaparatörde uzaklaştırıldı. Kantitatif verimle dibromür **159** elde edildi.

5*R*(*S*),8*R*(*S*),9*R*(*S*),10*S*(*R*))-8,10-dibrom-8,9-dihidro-5*H*-5,9-metanobenzo[*a*][7]annulen-6,7-dikarbonitril (**159**) izole edildi. Elde edilen ürün metilen klorür/*n*-hekzan (1:2) karışımından kristallendirildi (beyaz kristaller, E.N: 210-211°C).

Elementel Analiz: Hesaplanan: C₁₄H₈Br₂N₂ : C, 46.19; H, 2.22; Bulunan: C, 46.51; H, 2.40.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.50-7.35 (m, 4*H*, H_{aril}), 5.27 (d, *J*_{8,9}=4.8 Hz, 1*H*, H₈), 4.75 (m, 1*H*, H₁₀), 3.89 (d, *J*_{5,10}=4.1 Hz, 1*H*, H₅), 3.73 (t, *J*_{9,8}=*J*_{9,10}=4.8 Hz, 1*H*, H₉).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 144.13, 137.70, 129.83, 129.40, 128.21, 123.87, 122.75, 114.52, 113.91, 50.40, 50.06, 49.77, 42.40.

4.4.10. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrelen (131) Molekülünün Sentezi

3.0 g (23.3 mmol) naftalin termoliz tüpüne konuldu ve üzerine 1 mL (80.0 mmol) dimetil asetlen dikarboksilat ilave edildi. Sıcaklığı 155-160°C'ye ayarlanmış yağ banyosunda 72 saat manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu ve etil asetat ile çözülerek alındı. Daha sonra su (2×100 mL) ile yıkandı ve CaCl₂ ile kurutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ele geçen ham ürün 30 g silikajel kolondan hekzan ile süzüldü ve metilen klorür/hekzan (1:2) karışımında kristallendirilerek 2,3-dikarbometoksibenzobarrelen (**131**) molekülü %20 verimle elde edildi (Bender and Brooks 1975).

4.4.11. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrelenin (131) 25°C'de Brominasyonu

400 mg (1.48 mmol) 2,3-dikarbometoksibenzobarrelen (**132**) 10 mL kloroform içinde çözüldü. Bu çözeltiye 249 mg (1.55 mmol) bromun 2 mL kloroform içindeki çözeltisi 1 dakika içerisinde damlatıldı. Bromun rengi kayboluncaya kadar karıştırıldıktan sonra çözücü evaporatörde çekirildi ve kantitatif verimle **160** molekülünün, oluştuğu belirlendi (632 mg, verim 100%). Elde edilen ham ürün metilen klorür/*n*-hekzan (1:2) karışımında kristallendirildi (sarı kristaller, EN: 145-146°C). Dimetil-(5*R*(*S*),8*S*(*R*),9*R*(*S*),10*S*(*R*))-8,10-dibrom-8,9-dihidro-5*H*-5,9-metanobenzo[*a*][7]annulen-6,7-dikarboksilat (**137**).

Elementel Analiz: Hesaplanan C₁₆H₁₄Br₂O₄: C, 44.68; H, 3.28; Bulunan: C, 44.21; H, 3.39.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.37-7.13 (m, 4H, H_{aril}), 4.86 (bd, *J*_{8,9}=1.5 Hz, 1H, H₈), 4.80 (t, *J*_{5,10}=*J*_{9,10}=4.1 Hz, 1H, H₁₀), 4.19 (d, *J*_{5,10}=4.1 Hz, 1H, H₅), 3.88 (bd, *J*_{9,10}=4.1 Hz, 1H, H₉), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 166.64, 165.65, 146.01, 140.05, 136.99, 134.53, 128.77, 128.75, 124.68, 122.56, 53.05, 52.74, 50.29, 47.66, 45.79, 42.21.

IR (KBr, cm⁻¹): 2947, 2840, 1724, 1460, 1435, 1343, 1272, 1253, 1236, 1152, 1080, 1043, 937, 881, 726.

4.4.12. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrelenin (131) 77°C’de Brominasyonu

700 mg (2.60 mmol) 2,3-dikarbometoksibenzobarrelenin 50 mL lik balon içerisinde 10 ml karbon tetraklorürde çözüldü. Manyetik olarak karıştırılan çözelti karbon tetraklorür refluks oluncaya kadar ısıtıldı. Refluks olan çözeltiye 497 mg (3.11 mmol) bromun 2 mL karbonditetraklorürdeki çözeltisi 2 dakika içerisinde damlatıldı. Reaksiyon karışımı 5 dakika refluks sıcaklığında ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve %82 verimle **137** molekülünün oluştuğu belirlendi (908 mg, verim %82). Ham ürün metilen klorür/*n*-hekzan (1:2) karışımında kristallendirildi ve oluşan sarı kristallerin erime noktası 145-146°C olarak bulundu.

4.4.13. 2,3-Dikarbometoksibenzobarrelenin (131) 150°C de Brominasyonu

600 mg (2.22 mmol) 2,3-dikarbometoksibenzobarrelen (131) iki boyunlu 50 mL’lik iki boyunlu balonda 10 ml dekalin içinde çözüldü. Çözelti 150°C ye ısıtıldı. Başka bir balonda ısıtılmış olan 426 mg (2.66 mmol) brom buharı bir cam boru aracılığıyla 10 mL 2,3-dikarbometoksibenzobarrelenin dekalindeki çözeltisinden 5 dakika içinde geçirildi. 1-2 dakika reaksiyon sıcaklığında karıştırılan reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu. Çözücü vakumda destillenerek uzaklaştırıldı. Ele geçen ham ürün karışımı 30 gram silikajel içeren kolona hekzan ile yüklendi ve etil asetat/*n*-hekzan (1:9) ile saflaştırıldı. Kolondan **186**, **172**, **173** molekülleri izole edilirken **187** molekülü izole edilememiştir. Ürünlerin kolondan geliş sırası ve oranları şöyledir:

Birinci fraksiyon: Dimetil (5*S*(*R*),8*S*(*R*),9*R*(*S*),10*S*(*R*))-9,10-dibrom-8,9-dihidro-5*H*-5,8-metanobenzo[*a*][7]annulen-6,7-dikarboksilat (**186**) izole edildi (313 mg, verim %33). Elde edilen ürün metilen klorür/*n*-hekzan (1:2) karışımında kristallendirildi (beyaz kristaller, EN:168-169°C).

Elementel Analiz: Hesaplanan $C_{16}H_{14}Br_2O_4$: C, 44.68; H, 3.28; Bulunan: C, 45.01; H, 3.51.

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.37-7.05 (m, 4H, H_{aril}), 5.54 (d, $J_{8,9}=2.1$ Hz, 1H, H_9) 5.13 (s, 1H, H_{10}), 4.04 (m, 1H, H_5), 3.91 (m, 1H, H_8), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 164.43, 163.54, 149.10, 137.84, 135.74, 133.40, 133.30, 129.46, 128.67, 127.28, 61.34, 56.90, 55.40, 52.78, 52.67, 46.73.

IR (KBr, cm^{-1}): 2952, 2851, 1722, 1636, 1480, 1435, 1348, 1262, 1220, 1196, 1092, 1078, 950, 892, 833, 796, 758.

MS (EI, 70 eV) m/z: 432/430/428 (M^+ , 1), 351/349 (M^+ , -Br, 100), 318(22), 289(24), 269(M^+ , -2Br, 36), 210(60), 179(18), 152(35), 128(19), 76(10).

İkinci fraksiyon: Dimetil (5*S*(*R*),8*S*(*R*),9*S*(*R*),10*R*(*S*))-9,10-dibrom-8,9-dihidro-5*H*-5,8-metanobenzo[*a*][7]annulen-6,7-dikarboksilat (**172**) izole edildi (275 mg, verim %29). Elde edilen ürün metilen klorür/*n*- hekzan (1:1) karışımından kristallendirildi (beyaz kristaller, EN:94-95°C).

Elementel Analiz: Hesaplanan $C_{16}H_{14}Br_2O_4$: C, 44.68; H, 3.28; Bulunan: C, 45.00; H, 3.43.

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.57-7.09 (m, 4H, H_{aril}), 5.74 (d, $J_{8,9}=5.2$ Hz, 1H, H_9), 4.82 (t, $J_{5,10}=J_{8,10}=4.7$ Hz, 1H, H_{10}), 3.86 (ddd, $J_{8,9}=5.2$ Hz, $J_{8,10}=4.7$ Hz, $J_{5,8}=1.0$ Hz, 1H, H_8), 3.82 (dd, $J_{5,10}=4.7$ Hz, $J_{5,8}=1.0$ Hz, 1H, H_5), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 164.08, 163.29, 147.04, 139.27, 135.87, 133.17, 132.19, 129.26, 128.63, 128.15, 53.30, 52.83, 52.65, 52.62, 52.61, 45.85.

IR (KBr, cm⁻¹): 2997, 2953, 2846, 1720, 1644, 1480, 1435, 1337, 1270, 1205, 1154, 1120, 1085, 1025, 952, 782.

MS (EI, 70 eV) m/z: 432/430/428 (M⁺, 5), 398(18), 349 (M⁺, -Br, 36), 317 (47), 269 (M⁺, -2Br, 35), 210(100), 183(32), 152(58), 128(21), 76(12).

Üçüncü fraksiyon: Dimetil (5*S*(*R*),8*S*(*R*),9*R*(*S*),10*R*(*S*))-9,10-dibrom-8,9-dihidro-5*H*-5,8-metanobenzo[*a*][7]annulen-6,7-dikarboksilat (**173**) (228 mg, verim %24). Elde edilen ürün metilen klorür/*n*-hekzan (1:1) karışımında kristallendirildi (sarı kristaller, EN:123-124°C).

Elementel Analiz: Hesaplanan C₁₆H₁₄Br₂O₄: C, 44.68; H, 3.28; Bulunan: C, 44.85; H, 3.38].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.57-7.07 (m, 4H, H_{aril}), 5.47 (s, 1H, H₉), 4.91 (t, *J*_{5,10}=*J*_{8,10}=4.5 Hz, 1H, H₁₀), 3.92 (bd, *J*_{5,10}=4.5 Hz, 1H, H₅), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (dt, *J*_{8,10}=4.5 Hz, *J*_{5,8}=*J*_{8,9}=1.0 Hz, 1H, H₈), 3.74 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 163.75, 163.05, 148.17, 138.83, 135.01, 133.58, 133.22, 129.33, 128.57, 128.35, 52.95, 52.79, 52.57, 52.41, 46.39, 41.39.

IR (KBr, cm⁻¹): 2952, 2846, 1722, 1636, 1452, 1435, 1320, 1270, 1217, 1152, 1082, 1015, 948, 878, 839, 760.

MS (EI, 70 eV) m/z: 432/430/428 (M⁺, 8), 398(17), 351/349 (M⁺, -Br, 86), 317(35), 289(33), 269(M⁺, -2Br, 36), 210(100), 183(29), 151n2(60), 128(32), 76(12).

4.4.14. 6,6,6-(nitriltris(metilen))tris(2,4,6-di *tert*-butilfenol) (109b)'nin Sentezi

8.25 g (40.0 mmol) 2,4-di-*tert*-butilfenol, 470 mg (3.3 mmol) heksametilentetramin ve 1.21 g (14.2 mmol) susuz formaldehit çözeltisi 120-125°C'de 48 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu (6.25 g, verim %70). Elde edilen ürün eter/metanol (1/2) karışımında kristallendirildi (renksiz kristaller, E.N:208-210°C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =7.25 (d, J = 2.4 Hz, 3H, ArH), 7.00 (d, J = 2.4 Hz, 3H, ArH), 3.66 (s, 6H, NCH₂), 1.42 (s, 27H), 1.29 (s, 27H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ =151.64, 142.07, 136.63, 125.69, 124.19, 122.01, 56.75, 35.11, 34.43, 31.85, 29.90.

4.4.15. Tungsten (VI) Kompleksi 120b'nin Sentezi

Glovbox içinde 300 mg (0.88 mmol) WOCl₄ ve 585 mg (0.87 mmol) tris-(2-hidroksi-2,4-diterbutilbenzil) amin 30 mL metanolde çözüldü. Daha sonra 439 mg (4.35 mmol) trietilamin eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18 h karıştırıldıktan sonra HCl/H₂O ve CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi (616 mg, verim %80). Elde edilen ürün metanol içerisinde kristallendirildi (portakal sarısı kristaller, E.N:208-210°C).

4.4.16. Tungsten (VI) Kompleksi 220'nin Sentezi

Glovbox içinde 300 mg (0.34 mmol) kompleks **120b** 10 mL metanol içerisinde çözüldü. 68.7 mg (1.34 mmol) trietilamin eklenerek oda sıcaklığında 3 saat refluks edildi. Daha sonra 4:1 oranında CHCl₃/CH₃OH kullanılarak kısa bir silikajel kolondan süzülde. HCl/H₂O eklendi ve CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi, çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak ele geçen ham ürün karışımı 20 gram silikajel içeren kolona hekzan ile yüklendi ve 1,2-diklorometan / metanol (4:1) ile saflaştırıldı (260 mg, verim %85). Elde edilen ürün

metanol ile kristallendirildi açık sarı kristaller elde edildi (açık sarı kristaller, E.N:195-196°C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.45 (1H, ArH), 7.39 (2H, ArH), 7.06 (1H, ArH), 7.01 (2H, ArH), 4.15 (s, 2H, NCH₂), 3.49 (s, 2H, NCH₂), 3.47 (s, 2H, NCH₂), 1.63 (s, 9H), 1.51 (s, 18H), 1.33 (s, 27H).

¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 154.03, 145.68, 145.54, 140.69, 140.28, 126.79, 126.18, 124.66, 124.05, 60.05, 35.40, 34.70, 34.65, 31.88, 31.85, 30.44, 30.35.

4.4.17. Tungsten (VI) Kompleksi 220 Katalizörlüğünde ve Sulu H₂O₂ Eşliğinde Gerçekleştirilen Oksidatif Brominasyon Deneyleri İçin Genel Prosedürler

Metot A için Genel Prosedür: Halojenlenecek substrat (0.06 mmol, 0.02 M), tetrabütilamonyumbromür (0.5 mmol, 0.1 M), katalizör (%5 mol) ve %70 lik sulu perklorik asit ile %30'luk hidrojen peroksitin DMF içerisindeki uygun hacimdeki çözeltileri alınarak son hacim 3 mL olacak şekilde oda sıcaklığında reaksiyon karışımı hazırlanır.

Metot B için Genel Prosedür: Halojenlenecek substrat (0.45 mmol, 0.15 M), tetrabütilamonyumbromür (2.25 mmol, 0.75 M), katalizör (%5 mol) ve %70 lik sulu perklorik asit ile %30'luk hidrojen peroksitin 1,4-dioksandaki uygun hacimdeki çözeltileri alınarak son hacim 3 mL olacak şekilde oda sıcaklığında reaksiyon karışımı hazırlanır.

Metot C için Genel Prosedür: Halojenlenecek substrat (0.45 mmol, 0.15 M), sodyum bromür (2.25 mmol, 0.75 M) katalizör (%5 mol) ve %30'luk hidrojen peroksitin metilen klorür/asetik asit (2:1) çözücü sistemindeki uygun hacimdeki çözeltisi alınarak son hacim 3 mL olacak şekilde oda sıcaklığında reaksiyon karışımı hazırlanır.

4.4.18. Benzonorbornadienin (52) Metot B ile Tungsten (VI) Kompleksi 220 Eşliğinde Oksidatif Brominasyonu

640 mg benzonorbornadien (52) (4.51 mmol) metilen klorür içerisinde çözüldü. Daha sonra 2.32 g sodyum bromürün (22.5 mmol) 10 ml asetik asit içerisindeki çözeltisi ilave edildi. 202 mg katalizörün **220** (0,225 mmol, %5 mol) metilen klorürdeki çözeltisi ve 0,460 ml %30'luk hidrojen peroksit çözeltisi ilave edilerek metilen klorür/asetik asit (2:1) çözücü sistemine uygun olarak şekilde ve son hacim 30 mL olacak şekilde oda sıcaklığında reaksiyon karışımı hazırlandı. Reaksiyon tamamlandıktan (3x30 ml) dietileter ile ekstrakte edildi. Ele geçen ham ürün karışımı 30 gr silikajel kolona hekzanla yüklendi ve etil asetat/*n*-hekzan (1:9) ile saflaştırıldı. Ürünlerin kolondan geliş sırası ve oranları şöyledir:

Birinci Fraksiyon: (1*R*(S),2*S*(R),4*R*(S),9*R*(S))-2,9-dibrom-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalin (**53**) izole edildi (1.06 g, verim %79). Elde edilen ürün metilen klorür/*n*-hekzan (1:2) karışımında kristallendirildi (renksiz kristaller, E.N:76-77°C).

İkinci Fraksiyon: (1*R*(S),2*S*(R),4*R*(S),9*R*(S))-9-brom-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalin-2-ol (**221**) izole edildi (64 mg, verim %6). Elde edilen ürün metilen klorür/*n*-hekzan (1:2) karışımında kristallendirildi (beyaz kristaller, E.N:96-97°C).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.24-7.07 (m, 4H, H_{aril}), 4.19 (m, 1H, H_{9syn}), 3.92 (m, 1H, H_{2endo}), 3.57 (s, 1H, H₁), 3.51 (m, 1H, H₄), 2.70(d, *J* = 10.4 Hz, 1H, OH), 2.31 (AB sisteminin B kısmı, dt, *J*_{3exo3endo} = 13.2, *J*_{3exo2endo} = *J*_{3exo4} = 3.6 Hz, 1H, H_{3exo}), 2.12 (AB sisteminin B kısmı, dd, *J*_{3endo3exo} = 13.2, *J*_{3endo2endo} = 7.7 Hz, 1H, H_{3endo}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 144.80, 142.46, 127.54, 127.20, 121.96, 121.45, 75.21, 57.87, 56.55, 49.99, 36.55

IR (KBr, cm⁻¹): 3645, 3007, 1448, 1392, 1346, 1296, 1257, 1165, 1082.

Üçüncü Fraksiyon: (1*R*(*S*),2*S*(*R*),4*R*(*S*),9*R*(*S*))-9-brom-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalin-2-il asetat (**226**) izole edildi (152 mg, verim %12). Elde edilen ürün metilen klorür/*n*-hekzan (1:2) karışımında kristallendirildi (beyaz kristaller, E.N:65-66°C).

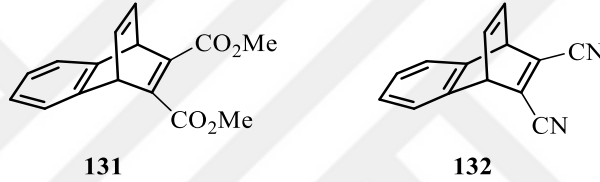
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.36-7.03 (m, 4H, H_{aril}), 4.67 (dd, $J_{2endo3endo}$ = 7.5 Hz, $J_{2endo3exo}$ = 3.4 Hz, 1H, H_{2endo}), 4.10 (d, J_{9syn1} = 1.2 Hz, 1H, H_{9syn}), 3.65 (s, 1H, H₁), 3.47 (d, J_{43exo} = 2.4 Hz, 1H, H₄), 2.44 (AB sisteminin A kısmı, dt, $J_{3exo3endo}$ = 13.0, $J_{3exo2endo}$ = J_{3exo4} = 3.6 Hz, 1H, H_{3exo}), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.05 (AB sisteminin B kısmı, dd, $J_{3endo3exo}$ = 13.0, $J_{3endo2endo}$ = 7.6 Hz, 1H, H_{3endo}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=171.07, 145.09, 141.32, 127.88, 127.31, 122.38, 121.61, 75.45, 56.03, 54.13, 49.74, 33.08, 21.62.

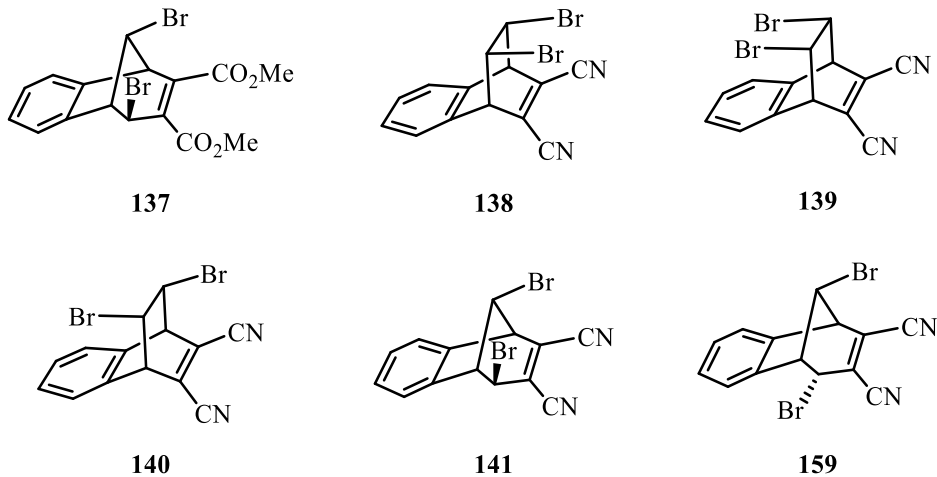
IR (KBr, cm⁻¹): 2984, 1737, 1461, 1382, 1358, 1286, 1243, 1163, 1012.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

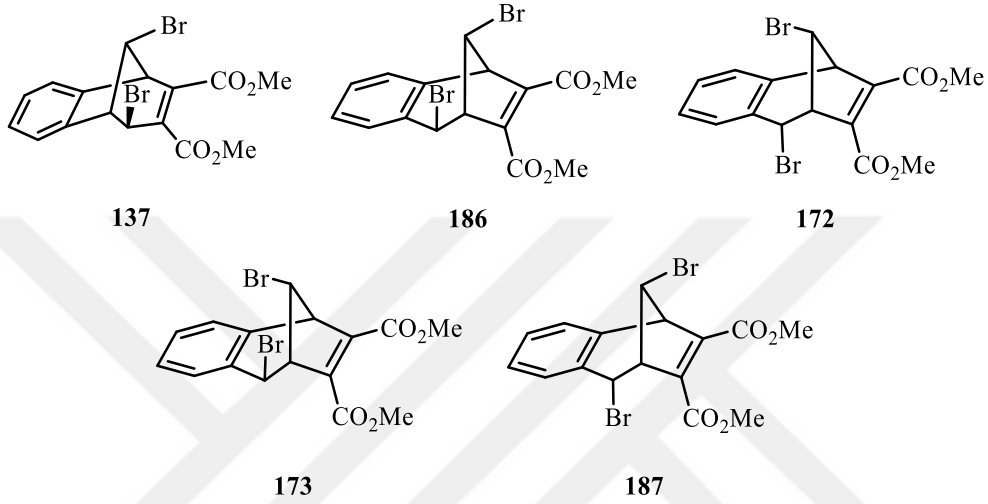
Bu tez çalışmasının birinci bölümünde elektron çekici gruplar ihtiva eden benzobisiklik moleküllerin değişik şartlardaki brominasyon reaksiyonları incelenerek elektron çekici grupların bisiklik moleküllerin brominasyonu üzerine etkisi araştırıldı ve elde edilen sonuçlar tartışıldı. Çıkış bileşiği olarak elektron çekici gruplar ihtiva eden bisiklik yapıdaki benzobarrelen türevlerinden olan 2,3-dikarbometoksibenzobarrelen (**131**) ve 2,3-disiyanobenzobarrelen (**132**) molekülleri seçildi.



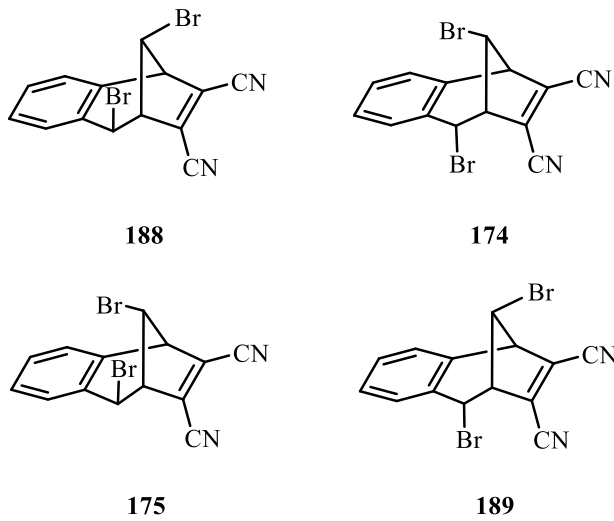
2,3-Dikarbmetoksibenzobarrelenin (**131**) düşük sıcaklık (25°C) brominasyonundan kantitatif olarak düzenlenmiş dibromür **137** oluştuğu tespit edildi. 2,3-Disiyanobenzobarrelenin (**132**) düşük sıcaklık (25°C) brominasyonundan ise %70 oranında düzenlenmiş dibromür **141** oluşurken %28 oranında normal katılma ürünleri olan **138**, **139**, **140** oluştuğu belirlendi. Düzenlenmiş dibromür **141**'in brom veya baz katalize olarak *endo* izomer **159**'a izomerizasyonu gözlemlendi.



2,3-Dikarbmetoksibenzobarrelenin (**131**) 77°C'deki brominasyonundan ise %82 oranında düzenlenmiş dibromür **137** oluşurken 150°C'deki brominasyonundan ise tamamen alkil kayması düzenlenme ürünleri olan **172**, **173**, **186** ve **187** oluştuğu belirlendi.



2,3-Disiyanobenzobarrelenin (**132**) yüksek sıcaklık brominasyonundan ise eser miktarda normal katılma ürünleri **138**, **139**, **140** oluşurken alkil kayması düzenlenme ürünleri olan **174**, **175**, **188** ve **189**'un büyük oranda oluştuğu belirlendi.



Bu tez çalışması kapsamında yapılan ve literatürde bilinen çalışmalar ışığında yüksek sıcaklık brominasyonunun radikalik olmasından ve radikallerin de Wagner Meerwein

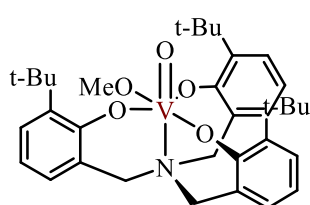
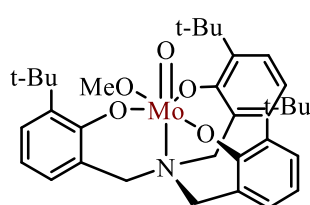
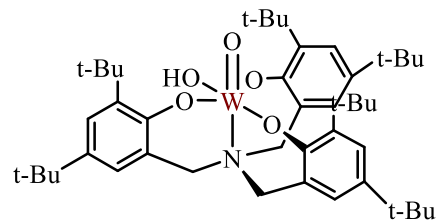
düzenlenme eğilimlerinin çok düşük olmasından dolayı norbornen (37) ve benzonorbornadien (52) sistemlerinde düzenlenmemiş brom katılma ürünleri elde etmek için yararlı bir yöntem olduğu görülmektedir. Fakat benzobarrelen (65) ve norbornadien (33) sistemlerinde ise düzenlenmelerin radikalik şartlarda benzo-vinil köprüleşmesiyle değil, vinil-vinil köprüleşmesiyle oluşan ara ürünler üzerinden oluştuğu görülmektedir.

Bu nedenle, norbornen (37) ve benzonorbornadien (52) türevlerinin radikalik şartlarda bromlanması, iskelet düzenlenmesinin korunmasıyla sonuçlanırken, aynı koşullarda benzobarrelen (65) ve norbornadien (33) sistemlerinin bromlanmasında vinil-vinil köprülü ara ürünleri üzerinden düzenlenmiş ürünler oluşmaktadır. Moleküllere bağlı olan süstitüentlerin de reaksiyonu yönlendirdiği yapılan teorik hesaplamalarla desteklenmiştir.

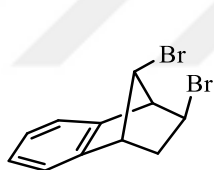
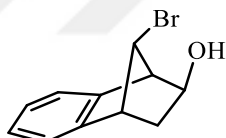
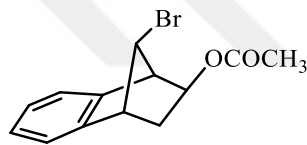
Bu tez çalışmasının ikinci bölümünde ise metal trifenolaminin halojen oksidatif kimyasınındaha yaygın uygulanabilir proseslere genişletilmesi ve oksidatif halojenasyonun endüstriyel uygulamaları için aktif katalizörlerin geliştirilmesine katkı sağlamanın yanında laboratuvar şartlarında gerçekleştirilen tehlikeli halojenasyon yöntemlerinin yerine çevreye duyarlı alternatif halojenasyon yöntemlerinin geliştirilmesi için farklı yapıdaki (benzonorbornadien, 1,3,5-trimetoksibenzen, anisol, 1-okten, 1-hekzin, 2-heptanon, dekanal, inden, benzofuran) substratların W (VI) trifenolamin kompleksi **220** katalizörlüğünde oksidatif brominasyonu gerçekleştirildi.

Literatürde daha önceden yapılan çalışmalarda oksijen transfer reaksiyonlarında ilginç özellikler gösteren vanadyum (V) ve molibden (VI) trifenolamin komplekslerinin aynı şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonlarında veriminin yüksek olması trifenolamininin metali kararlı kılmasıyla istenmeyen reaksiyonların önlenebildiğini ve V (V) (**116**) ve Mo (VI) (**128**) trifenolamin komplekslerinin oksidatif halojenasyon için iyi bir seçim olduğunu göstermektedir. Buradan yola çıkılarak sentezlenen W (VI) **220** trifenolamin kompleksi katalizörlüğünde gerçekleştirilen oksidatif brominasyon ve klorinasyon reaksiyonlarında gözlenen turnover sayılarının (TON(Br): 1940 ve TON(Cl): 900) aynı şartlarda V (V) ve Mo (VI) trifenolamin kompleksleri katalizörlüğünde gerçekleştirilen

oksidatif brominasyon ve klorinasyon reaksiyonlarında gözlenen turnover sayılarına (V(V) için TON(Br): 1260 ve TON(Cl): 1; TON(Br): 1000 ve TON(Cl): 4) kıyasla çok yüksek olduğu belirlendi.

**116****128****220**

Benzonorbornadien (**52**) molekülünün katalizör **220** eşliğinde metot C şartlarındaki oksidatif brominasyonundan düzenlenmiş dibromür **53**, bromohidrin (**221**) ve asetat katılma ürünü (**226**) oluşmuştur.

**53****221****226**

KAYNAKLAR

- Adam, W., Balcı, M., Çakmak, O., Peters, K., Saha-Möller, R. C., Schulz, M., **1994**. Photo Oxygenation of Tetramethoxy-benzobarrelene: Synthesis and Thermal Decomposition of Bis-dioxetane and Endoperoxide. *Tetrahedron*, 50, 9009-9024.
- Adimurthy, S., Ghosh, S., Patoliya, P. U., Ramachandraiah, G., Agrawal, M., Gandhi, M. R., Upadhyay, S. C., Ghosh, P. K., Ranu, B. C., **2008**. An alternative method for the regio- and stereoselective bromination of alkenes, alkynes, toluene derivatives and ketones using a bromide/bromate couple. *Green Chem.*, 10, 232-237.
- Altundas, R., Balci, M., **1997**. The Di- π -methane Photorearrangement of 2,3-Disubstituted Benzobarrelenes: the Effect of Substituents of Opposite Polarity on the Regioselectivity. *Aust. J. Chem.*, 50, 787-794.
- Altundas, R., Dastan, A., Ünalı, N. S., Güven, K., Uzun, O., Balci, M., **2002**. The Di- π -Methane Photorearrangement of 2,3-Disubstituted Benzobarrelenes and Benzonorbornadiene - Substituent Effects in Regioselectivity. *Eur. J. Org. Chem.*, 3, 526-533.
- Anastas, P. T. and Warner, J. C., **1998**. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford.
- Balcı, M., Çakmak, O., Hokelek, T., **1992**. Highly Functionalized Benzobarrelene Derivatives. Bromination of 2-bromo-5,6-benzobicyclo[2.2.2]octa-2,6-diene: High Temperature Bromination, *J. Org. Chem.*, 57, 6640-6643.
- Balcı, M., Çakmak, O., Hökelek, T., **1992**. Synthesis of 2,3-, 2,5-, and 2,6-disubstituted-Benzobarrelenes High Temperature Bromination II. *Tetrahedron*, 48, 3163-3182.
- Balcı, M., Daştan, A., **2006**. High Temperature Bromination of Bicyclic Hydrocarbons, *Jordan J. Chem.* 1, 25-38.
- Balcı, M., Güney, M., Daştan, A., Azizoğlu, A., **2007**. The Effect of the Double Bond Pyramidalization on the Mode of the Bromination Reaction: Bromination of Benzobicyclononadiene. *J. Org. Chem.*, 72, 4756-4762.
- Balcı, M., Harmandar, M., **1988**. The Bromination of 3-Bromo-6,7-Benzobicyclo [3.2.1] octa-2,6-diene and Characterization of the Products. *Tetrahedron*, 44, 3645-3652.
- Barili, P. L., Belluchi, G., Marioni, F., Morelli, I., Scartoni, V., **1973**. Influence of Solvent and Brominating Agent on The Steric Course of The Bromine Addition to 1- phenylcyclohexene and 2-phenyl-3-bromocyclohexene. *J. Org. Chem.*, 38, 3472-3478.
- Barkash, V. A., **1984**. *non-Classical Carbo-Cations* Topp. *Curr. Chem.*, 115-117,1-265.
- Belluci, G., Bianchini, R. J., Ambrosetti, R., **1985**. Direct Evidence for Bromine-olefin charge-transfer Complexes as Essential Intermediates of The Fast Ionic Addition of Bromine to Cyclohexene. *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 2464-2471.
- Belluci, G., Bianchini, R., Vecchiani, S., **1987**. Syn Bromination of 2-cyclohexen-1-ol benzoates. Isolation of a trans-3-bromocyclohexano-cis-1,2-(2'-anisyl-1',3'-dioxolan-2'-ylium) intermediate *J. Org., Chem.*, 52, 3355-3362.
- Belluci, G., Chiappe, C., Lo Moro, G., **1997**. Formation of Bromocarbenium Bromide Ion Pairs in the Electrophilic Bromination of Highly Reactive Olefins in Chlorinated Aprotic Solvents. *J. Org., Chem.*, 62, 3176-3182.

- Bender, C. O., Brooks, D. W., **1975**. Polar Substituents in Pericyclic Reactions: Mechanistic Course of the $2\pi + 2\pi$ Photocyclo Addition of Dimethyl 1,4-Dihydro-1,4-ethenonaphthalene-2,3-dicarboxylate. *Can. J. Chem.*, 53, 1684-1689.
- Bergel, F., Stock, J. A., **1954**. Cyto-active Amino-acid and Peptide Derivatives. Part I. Substituted Phenylalanines. *J. Chem. Soc.*, 2409-2417.
- Bertini, I., Drago, R. S., Luchinat, C., **1982**. The Coordination Chemistry of Metalloenzymes: The Role of Metals in Reactions Involving Water, Dioxygen and Related Species. D. Reidel Publishing Company.
- Bertini, I., Luchinat, C., **1994**. The Reaction Pathways of Zinc Enzymes and Related Biological Catalysts, in *Bioinorganic Chemistry*, pp. 36-106. University Science Books, Mill Valley CA.
- Boer, J. L., Mulrooney, S. B., Hausinger, R. P., **2014**. Nickel-dependent Metalloenzymes. *Arch of Biochem and Biophys* 544, 142–152.
- Bonnie, M. G., **1999**. Process for The Preparation of Tetrabromobisphenol-A. US Patent 6002, 050, Albemarle Corporation.
- Bordwell, F. G. and Lynch, T. Y., **1989**. Radical stabilization energies and synergistic (captodative) effects. *J. Am. Chem. Soc.*, 111,7558–7562.
- Bott, A. W., **1999**. Redox Properties of Electron Transfer Metalloproteins, *Curr Sep*, 18, 47-54.
- Busacca, C. A., Fandrick, D. R., Song, J. J., Senanayake, C. H., **2011**. The Growing Impact of Catalysis in the Pharmaceutical Industry. *Adv. Synth. Catal.*, 353, 1825-1864.
- Butler, A. and Walker, J.V., **1993**. Marine haloperoxidases. *Chem. Rev.*, 93, 1937–1944.
- Butler, A., **1999**. Mechanistic Considerations of The Vanadium Haloperoxidases, *Coord. Chem. Rev.*, 187, 17-35.
- Butler, A., Carrano, C.J., **1991**. Coordination Chemistry of Vanadium in Biological Systems. *Coord. Chem. Rev.* 109, 61–105.
- Butler, A., Carter, J., Simpson, M., **2001**. In *Handbook on Metalloproteins*; Bertini, I., Sigel, A., Sigel, H., Eds.; Marcel Dekker Inc.: New York, Basel, 153-179.
- Ceulemans, B., Boel, M., Leyssens, K., Van Rossem, C., Neels, P., Jorens, P.G., **2012**. Successful Use of Fenfluramine as an Add-on treatment for Dravet syndrome., *Epilepsia*, 53, 1131-9.
- Chanmugam, P., Feng, L., Liou, S., Jang, M.C., Boudreau, M., Yu, G., Lee, J.H., Kwon, H.J., Beppu, T., Yoshida, M., Xia, Y., Wilson, C.B., Hwang, D., **1995**. Radicol, a Protein Tyrosine Kinase Inhibitor, Suppresses the Expression of Mitogen-inducible Cyclooxygenase in Macrophages Stimulated with Lipopolysaccharide and in Experimental Glomerulonephritis. *The J Biol Chem*, 270, 5418-5426.
- Choudary, B. M., Sudha, Y. and Reddy, P. N., **1994**. Regioselective Oxybromination of Activated Aromatic-Compounds Catalyzed by Ammonium Molybdate. *Synlett*, 450.
- Crabtree, R. H., **2009**. *The Organic Chemistry of Transition Metals*, 5th Ed. John Wiley & Sons Inc.: New York, USA.
- Cramer, S. P.; Wahl, R.; Rajagopalan, K. V., **1981**. Molybdenum sites of Sulfite Oxidase and Xanthine Dehydrogenase. A comparison by EXAFS. *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 7721-7727.

- Cristol, S. J. and Nachtigall, G. W., **1967**. Bridged Polycyclic Compounds. XLVII. Addition of Bromine and Chlorine to Benzonorbornadiene and Some Reactions of The Resulting Adducts. *J. Org. Chem.*, 32, 3727-3737.
- Çakmak, O., Balci, M., **1989**. Bromination of (1RS,2RS,5RS)-2,3-dibromo-6,7-benzobicyclo[3.2.1]octa-3,6-diene. A New and Convenient Synthesis of Disubstituted Benzobarrelenes. *J. Org. Chem.*, 54, 181-187.
- Çakmak, O., Balci, M., **1990**. Synthesis of 2,3-, 2,5-, and 2,6-dibromobenzobarrelenes High Temperature Bromination 1. *Tetrahedron Lett.*, 31, 2349-2352.
- Çakmak, O., Hökelek, T., Büyükgüngör, O., Balci, M., **1990**. Bromination of 2-romobenzobarrelene. *Tetrahedron Lett.*, 31, 2345-2348.
- Das, S. K., Chaudhury, P. K., Biswas, D., Sarkar, S., **1994**. Modeling for the Active Site of Sulfite Oxidase: Synthesis, Characterization, and Reactivity of [MoVIO₂(mnt)₂]- (mnt²⁻ = 1,2-Dicyanoethylenedithiolate). *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 9061-9070.
- Das, B., Srinivas, Y., Sudhakar, C., Ravikanth, B., **2008**. Bromination of alkenes and alkynes with (bromodimethyl)sulfonium bromide. *J. Chem. Res.*, 4, 188-190.
- Dastan, A., Demir, Ü., Balci, M., **1994**. High-Temperature Bromination. 5. Functionalization of Benzonorbornadiene-High-Temperature Bromination and Electrochemical Oxidation. *J. Org. Chem.*, 59, 6534-6538.
- Daştan and Balci, M., **2005**. High temperature bromination. Part 18: Bromination of Benzonorbornadiene Derivatives: Polybrominated Benzonorbornenes and Benzonorbornadienes. *Tetrahedron*, 61, 5481-5488.
- Daştan, A., **1995**. Hidrokarbonların Yüksek Sıcaklık Brominasyonu. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Daştan, A., **2002**. Bromination of 2,3-dibromobenzobarrelene at Different Conditions: Highly Brominated Benzobicyclic Systems. *Turk. J. Chem.*, 26, 535-546.
- Daştan, A., Balci, M., Hökelek, T., Ülkü D., and Büyükgüngör, O., **1994**. High Temperature Bromination VIII: Bromination of Homobenzonorbornadiene. *Tetrahedron*, 52, 14005-14020.
- Daştan, A., Balci, M., Taşkesenligil, Y., Tümer, F., Balci, M., **1996**. High Temperature Bromination VI: Bromination of Benzobarrelene. *Tetrahedron*, 50, 10555-10578.
- Daştan, A., Uzundumlu, E., Balci, M., **2002**. Bromination of -endo Benzocyclobutanorbornene: Synthesis of -endo-11,12-Dibromobenzocyclobutanorbornene: High-Temperature Bromination, 85, 2729-2739.
- Debnar-Daumler, C., Seubert, A., Schmitt, G., Heider, J., **2014**. Simultaneous involvement of a tungsten-containing aldehyde:ferredoxin oxidoreductase and a phenylacetaldehyde dehydrogenase in anaerobic phenylalanine metabolism, *J. of Bacteriol.*, 196, 483-492.
- Deboer, E., Plat, H., Tromp, M. G. M., Wever, R., Franssen, M. C. R., Vanderplas, H. C., Schoemaker, H. E., **1987**. Vanadium Containing Bromoperoxidase - an Example of an Oxidoreductase with High Operational Stability in Aqueous and Organic Media. *Biotechnol. Bioeng.*, 30, 607-610.
- Deboer, E., Tromp, M. G. M., Plat, H., Krenn, G. E. and Wever, R., **1986**. Vanadium (V) as an Essential Element for Haloperoxidase Activity in Marine Brown Algae Purification and Characterization of a Vanadium (V)-Containing

- Bromoperoxidase from *Laminaria-Saccharina*. *Biochim. Biophys. Acta.*, 872, 104-115.
- Delmotte, P., Delmotte-Plaquee, **1953**. A New Antifungal Substance of Fungal Origin. *J., Nature.*, 171, 344-347.
- Dembitsky, V. M., **2003**. Oxidation, Epoxidation and Sulfoxidation Reactions Catalysed by Haloperoxidases. *Tetrahedron*, 59, 4701-4720.
- Dieck, H. A. and Heck, R. F., **1975**. Palladium-catalyzed Conjugated Diene Synthesis of from Vinylic Halides and Olefinic Compound. *J. Org. Chem.*, 40, 1083-1090.
- Dinesh, C. U., Kumar, R., Pandey, B. and Kumar, P., **1995**. Catalytic Halogenation of Selected Organic-Compounds Mimicking Vanadate-Dependent Marine Metalloenzymes. *J. Chem Soc-Chem Comm.*, 6, 611-612.
- Duhalta, R. V., Ayala, M., Ma' rquez-Rochab, F. J., **2001**. Biocatalytic Chlorination of Aromatic Hydrocarbons by Chloroperoxidase of *Caldariomyces Fumago*. *Phytochem*, 58, 929-933.
- Eissen, M. and Lenoir, D. **2008**. Electrophilic Bromination of Alkenes: Environmental, Health and Safety Aspects of New Alternative Metots. *Chem-Eur J.*, 14, 9830-9841.
- Elliot, T., Yeung, P. P., **1978**. Reactive Dyes, In: R. E. Kirk and D. F. Othmer (Eds.), *Encyclopedia of Chemical Technology*, 3rd Edn., Vol.8, Wiley Interscience, New York, 379.
- Enemark, J. H., Cooney, J. A., Wang, J. J., Holm, R. H., **2004**. Synthetic Analogues and Reaction Systems Relevant to the Molybdenum and Tungsten Oxotransferases. *Chem. Rev.* 104, 1175-1200.
- Fahey, R. C., Schneider, H. J., **1968**. Polar Additions to Olefins and Acetylenes. VI. Nonstereospecific Addition of Bromine to 1-phenylpropene and *trans*-anethole. *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 4429-4434.
- Fessenden, J.R., Fessenden, J.S., **1990**. *Organic Chemistry*, Brooks/Cole Publishing Company, 1126, California.
- Forenza, S., Minale, L., Riccio, R., Fattorusso, E., **1971**. New Bromo-pyrrole Derivatives from the Sponge *Agelas Oroides*. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 18, 1129-1130.
- Franssen, M. C. R., Vanboven, H. G., Vanderplas, H. C., **1987**. Enzymatic Halogenation of Pyrazoles and Pyridine-Derivatives. *J. Heterocyclic Chem.*, 24, 1313-1316.
- Franssen, M. C. R., **1994**. Haloperoxidases-Useful Catalysts for Halogenation and Oxidation Reactions. *Catal. Today*, 22, 441-457.
- Fry, A. J., Farnham, W. B., Holstein, B. J., Mitnickh, M., Riggs, L. C., **1969**. Stereoisomeric Geminal Dihalonorbornanes. *J. Org. Chem.*, 34, 4195-4197.
- Geibig, D., Wilcken, R., Bangesh, M., Plass, W., **2008**. Transition Metal Centers in Biological Matrices: Why Nature Has Chosen Vanadate as Cofactor for Haloperoxidase, NIC Symposium, NIC Series, Vol. 39, ISBN 978-3-9810843-5-1, 71-78.
- Geigert, J. and Neidleman, S. L., **1983**. Rational Selection of Substrates to Be Halogenated by Haloperoxidases. *Dev. Ind. Microbiol.*, 24, 385-388.
- George, G. N., Kipke, C. A., Prince, R. C., Sunde, R. A., Enemark, J. H., Cramer, S. P., **1989**. Structure of The Active Site of Sulfite Oxidase. X-ray Absorption Spectroscopy of The Molybdenum(IV), Molybdenum (V), and Molybdenum (VI) Oxidation States. *Biochemistry*, 28, 5075-5080.

- George, R. P., Poth, J. L., Gordon, D., Schrier, S. L., **1972**. Multiple Myeloma Intermittent, Combination Chemotherapy Compared to Continuous Therapy, 29, 1665–1670.
- Gribble, G. W., **1998**. Naturally Occurring Organohalogen Compounds. Accounts of Chemical Research, 31, 141-152.
- Gribble, G. W., **1999**. The Diversity of Naturally Occurring Organobromine Compounds. Chemical Society Reviews 28, 335–346.
- Gribble, G. W., **2003**. The Diversity of Naturally Produced Organohalogens. Chemosphere, 52, 289-297.
- Gribble, G. W., **2010**. Naturally Occurring Organohalogen Compounds—A Comprehensive update. Prog., Chem. Org. Nat. Prod., 91, 1-613.
- Gribble, G. W., **2012**. Recently Discovered Naturally Occurring Heterocyclic Organohalogen Compounds, Heterocycles, 84,157-207.
- Gribble, G. W., **2015**. Biological Activity of Recently Discovered Halogenated Marine Natural Products, Mar. Drugs,13, 4044-4136.
- Gunten, U. V., and Oliveras, Y., **1997**. Kinetics of The Reactions Between Hydrogen Peroxide and Hypobromous Acid: Implication on Water Treatment and Natural Systems. Water Res., 31, 900-906.
- Hara, S., Kato, T. and Suzuki, A., **1983**. Organic Synthesis Using Haloboration Reactions; III. Bromoboration Reactions of 1-Halo-1-alkynes: Synthesis of (*E*)- and (*Z*)-1,2-Dihalo-1-alkenes. Synthesis,12,1005-1006.
- Hartley, F. R., **1991**. (Ed.), Chemistry of the Platinum Group Metals: Recent Developments, Elsevier: Amsterdam, New York.
- Heasley, G. E., Bower, T. R., Dougharty, K. W., Easton, J. C., Heasley, V. L., Arnold, S., Carter, T. L., Yaeger, D.B., Gipe, B. T., Shellhamer, D.F., **1980**. Electrophilic Additions to Indene and Indenone: Factors Effecting *syn* Addition. J. Org. Chem., 45, 5150-5155.
- Heasley, G. E., Bundy, J. M., Heasley, V. L., Arnold, S., Gipe, B. T., McKee, D., Orr, R., Rodgers, S. L., Shellhamer, D. F., **1978**. Electrophilic additions to dienes and the 1-phenylpropenes with pyridine-halogen complexes and tribromides. Effects on stereochemistry and product ratios. J. Org. Chem., 43, 2793-2799.
- Hille, R. and Sprecher, H., **1987**. On the Mechanism of Action of Xanthine Oxidase. J. Biol. Chem., 262, 10914-10917.
- Hille, R., **1996**. The Mononuclear Molybdenum Enzymes. Chem. Rev., 96, 2757–2816.
- Hille, R., **2002**. Molybdenum and tungsten in biology. Trends Biochem. Sci., 27, 360-367.
- Holm, R. H., **1990**. The biologically relevant oxygen atom transfer chemistry of molybdenum: from synthetic analogue systems to enzymes. Coord. Chem. Rev., 100, 183-221.
- Holm, R. H., Kennepohl, P. and Solomon, E. I., **1996**. Structural and Functional Aspects of Metal Sites in Biology. Chem. Rev., 96, 2239-2314.
- Huysen, E. H., DeMott, D. N., **1963**. Allylic Brominations with 1, 2-dibromotetrachloroethane. Chem. Ind. (London), 54-157.
- Hwang, J., Govindaswamy, G., and Koch, S. A., **1998**. The coordination chemistry of amine triphenolate tripod ligands with iron(III). Old organic compounds but new tripod ligands. Chem. Commun.,1667-1668

- Jeschke, P., **2010**. The Unique Role of Halogen Substituents in The Design of Modern Agrochemicals, *Pest Manag Sci.*, 66, 10-27.
- Karplus, M., **1959**. Contact Electron-Spin Coupling of Nuclear Magnetic Moments. *J. Chem. Phys.*, 30, 11-14.
- Karplus, M., 1963. Vicinal Proton Coupling in Nuclear Magnetic Resonance. *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 2870-2871.
- Kettler, P. B., **2003**. Platinum Group Metals in Catalysis: Fabrication of Catalysts and Catalyst Precursors. *Org. Proc. Res. Dev.*, 7, 342-354.
- Kirk-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, **1997**. Wiley, New York, vol. 10, fourth ed., 954-965.
- Klibanov, A. M., **2001**. Improving Enzymes by Using Them in Organic Solvents. *Nature*, 409, 241-246.
- Kobayashi, M. and Shimizu, S., **1998**. Metalloenzyme Nitrile Hydratase: Structure, Regulation and Application to Biotechnology. *Nat. Biotechnol.*, 16, 733-736.
- Kobayashi, M. and Shimizu, S., **1999**. Cobalt Proteins. *Eur. J. Biochem.*, 261, 1-9
- Kol, M., Shamis, M., Goldberg, I., Goldschmidt, Z., Alfi, S., Hayut-Salant, E., **2001**. Titanium(IV) Complexes of Trianionic Amine Triphenolate Ligands. *Inorg. Chem. Com.* 4, 177-179.
- Krenn, B. E., Tromp, M. G. M. and Wever, R., **1989**. The Brown Alga *Ascophyllum-Nodosum* Contains 2 Different Vanadium Bromoperoxidases. *J. Biolog. Chem.*, 264, 19287-19292.
- Lauréna, E., Kivelä, H., Hänninen, M., Lehtonen, A., **2009**. Oxidomolybdenum(VI) complexes with atrane-type [O₃N] ligands. *Polyhedron*, 28, 4051-4055.
- Laus, G., 2001. Biological Activities of Natural Halogen Compounds. *Stud. Nat. Prod. Chem.*, 25, 757-809.
- Lehtonen, A., Sillanpää, R., **2005**. Reactions of Tris(ethanediolato)tungsten and Tungsten Oxytetrachloride with Aminotris(phenol)s: Alkoxide, Chloro, and Alkyl Derivatives of Oxotungsten(VI) Complexes with Tetradentate [O₃N]-Type Ligands. *Organometallics*, 24, 2795-2800.
- Lehtonen, A., Sillanpää, R., **2007**. Alkoxo, Chlorido, and Methyl Derivatives of Oxidomolybdenum(VI) Complexes with Tetradentate [O₃N]-type Ligands. *Polyhedron*, 26, 5293-5300.
- Lehtonen, A., Wasberg, M., Sillanpää, R., **2006**. Dioxomolybdenum(VI) and - Tungsten(VI) Complexes with Tetradentate aminobis(phenol)s. *Polyhedron*, 25, 767-775.
- Leroux, F., Jeschke, P. and Schlosser, M., **2005**. α -Fluorinated ethers, thioethers and amines: anomerically based species. *Chem. Rev.* 105, 827-856.
- Li, M.K.W., Scheuer, P. J., **1984**. Halogenated Blue Pigments of a Deep Sea Gorgonian, *Tetrahedron Lett.*, 25, 587-590.
- Li, T. K. and Vallee, B. L., **1973**. The Biochemical and Nutritional Role of Trace Elements. *Modern Nutrition in Health and Disease*, Trace elements Section B, 372-399.
- Liao, R. Z., Yub, J. G., Himo, F., **2010**. Mechanism of Tungsten-dependent Acetylene Hydratase from Quantum Chemical Calculations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107, 22523-22527.

- Licini, G., Mba, M., Zonta, C., **2009**. Amine Triphenolate Complexes: Synthesis, Structure and Catalytic Activity. *Dalton Trans.*, 2009, 5265–5277.
- Little, J.R., Nudenberg, W., Rim, Y. S., **1972**. Fire Retardants for Polymers. Ger. Offen. 210 pp. CODDEN GWXXBX DE 2151072 19720420 CAN 77:49488.
- Maras, N., Polanc, S. and Kocavar, M., **2008**. Microwave-assisted methylation of phenols with tetramethylammonium chloride in the presence of K_2CO_3 or Cs_2CO_3 . *Tetrahedron*, 64, 11618-11624.
- Marshall, D. R., Reynolds-Warnhoff, P., Warnhoff, E. W., Robinson, J. R., **1971**. Bromination of Norbornene: the Question of Bromonium Ions vs. 6,1-Hydride Shift. *Can. J. Chem.*, 49, 885-903.
- Mba, M., Pontini, M., Lovat, S., Zonta, C., Bernardinelli, G., Kundig, P. E., Licini, G., **2008**. C-3 Vanadium(V) Amino Triphenolate Complexes: Vanadium Haloperoxidase Structural and Functional Models. *Inorg. Chem.*, 47, 8616-8618.
- Mba, M., Prins, L.J., Licini, G., **2007**. C3-Symmetric Ti (IV) Triphenolate Amino Complexes as Sulfoxidation Catalysts with Aqueous Hydrogen Peroxide. *Org. Lett.*, 9, 21-24.
- Mc Cleverty, J. A., Locke, J., Ratcliff, B., Wharton, E. J., **1969**. Transition metal dithiolene complexes. Oxy-metal bis-1,2-dithiolenes. *Inorg. Chim. Acta*, 3, 283-286.
- Méndez, L., Salazar, M. O., Ramallo, I. A., Furlan, R. L. E., **2010**. Brominated Extracts As Source of Bioactive Compounds. *ACS Comb. Sci.*, 13, 200–204.
- Mitch, T. F., Nienhouse, E. J., Farina, T. E., Tufariello, J. J., **1968**. The generation of benzyne - A warning. *J. Chem. Educ.*, 45, 272-272.
- Miyaura, N., Suzuki, A., **1979**. Stereoselective Synthesis Of Arylated (E)-Alkenes By The Reaction of Alk-1-Enylboranes with Aryl Halides In The Presence of Palladium Catalyst. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 19, 866-867.
- Moda, T.L., Carrara, A.E. and Andricopulo, A. D., **2012**. Fragment-Based Approach for the in Silico Prediction of Blood-Brain Barrier Permeation, *J. Braz. Chem. Soc.*, 23, 2191-2196.
- Murphy, C.D., **2003**. New Frontiers in Biological Halogenation. *J. Appl. Microbiol.*, 94, 539-548
- Nametz, R. C., **1984**. Bromine Compounds for Flame Retaeding Polymer Compositions Part I. Thermoplastics, 7, 26-39.
- Naumann, K., **1998**. Research into Fluorinated Pyrethroid Alcohols-An Episode In The History Of Pyrethroid Discovery. *Pestic Sci.*, 52, 3–20.
- Nicolaou, K. C., Bulger, P. G., Sarlah, D., **2005**. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 4442 – 4489.
- O'D ell, B. L., **1976**. Biochemistry and Physiology of Copper in Vertebrates. Trace Elements in Human Health and Disease, Zinc and Copper. Prasad, A. S., ed., New York, Academic Press, 391-413.
- Oku, H., Ueyama, N., Kondo, M., Nakamura, A., **1994**. Oxygen Atom Transfer Systems in which The Monooxodimolybdenum(V) Complex Formation does not occur: Synthesis, Structures, and Reactivities of Monooxomolybdenum(IV) Benzenedithiolato Complexes as Models of Molybdenum Oxidoreductases. *Inorg. Chem.*, 33, 209-216.
- Perrin, D.D. and Armearego, W.L.F., **1966**. Purification of Laboratory Chemicals. Pergamon Press Ltd., New York.

- Podgorsek, A., Zupan, M. and Iskra, J., **2009**. Oxidative Halogenation with "Green" Oxidants: Oxygen and Hydrogen Peroxide. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48, 8424-8450.
- Prohaska, J. R., **1988**. Biochemical functions of copper in animals. In: Prasad AS ed. *Essential and toxic trace elements in human health and disease*. New York, 105-124.
- Purser, S., Moore, P.R., Peter, R., Swallow, S. and Gouverneur, V., **2008**. Fluorine in Medicinal Chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, 37, 320-330.
- Pushie, M. J., Cotelesage, J. J. and George, G. N., **2014**. Molybdenum and tungsten oxygen transferases-structural and functional diversity within a common active site motif. *Metallomics*, 6, 15-24.
- Rehder, D., **2003**. Biological and Medicinal Aspects of Vanadium. *Inorg Chem Commun*, 6, 604-617.
- Riordan, J. F., **1977**. The Role of Metals in Enzyme Activity. *Ann Clin Lab Sci*, 7, 119-129.
- Roberts, I., Kimball, G. B., **1937**. The Halogenation of Ethylenes. *J. Am. Chem. Soc.*, 59, 947-948.
- Rolston, J. H., Yates, K., **1969**. Polar Additions to The Styrene and 2-butene Systems. II. Medium Dependence of Bromination Products. *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 1477-1483.
- Romano, F., Linden, A., Mba, M., Zonta, C. and Licini, G., **2010**. Molybdenum(VI) Amino Triphenolate Complexes as Catalysts for Sulfoxidation, Epoxidation and Haloperoxidation. *Adv. Synth. Catal.*, 352, 2937-2942.
- Rothenberg, G., and Clark, J. H., **2000**. On oxyhalogenation, acids, and non-mimics of bromoperoxidase enzymes. *Green Chem*, 2, 248-251.
- Ruasse, M. F., **1993**. Electrophilic Bromination of Carbon-carbon Double Bonds: Structure, Solvent and Mechanism. *Adv. Phys. Org. Chem.*, 28, 207-291.
- Santen, R. A., van Leuven, P. W. N. M., Moulijn, J. A., Averill, B. A., **2000**. (Eds.), *Catalysis: An Integrated Approach*, 2nd Ed. Elsevier, Amsterdam.
- Satoh, Y., Tayano, T., Koshino, H., Hara, S., Suzuki, A., **1985**. Organic synthesis using haloboration reaction; Part VI. Synthesis of 2-bromoalkanal from 1-alkynes. *Synthesis*, 4, 406-408.
- Schimid, G., Garat, P.G., **1977**. The Chemistry of Double Bonded Functional Group. Patai, S., Ed.; Wiley, New York.
- Schmid, G. H., **1989**. The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups; Patai, S., Ed.; Wiley: New York, Suppl. A, 2, 699.
- Schulte, T. W., Akinaga, S., Murakata, T., Agatsuma, T., Sugimoto, S., Nakano, H., Lee, Y.S., Simen, B.B., Argon, Y., Felts, S., **1999**. Interaction of Radicol with Members of the Heat Shock Protein 90 Family of Molecular Chaperones. *Mol Endocrinol*, 13, 1435-1448.
- Schultz, B. E. and Holm, R. H., **1993**. Kinetics of Oxygen Atom Transfer In An Analogue Reaction System of The Molybdenum Oxotransferases. *Inorg. Chem.*, 32, 4244-4248.
- Schultz, B. E., Gheller, S. F., Muetterties, M. C., Scott, M.J., Holm, R. H., **1993**. Molybdenum-mediated Oxygen-Atom Transfer: An Improved Analog Reaction System of The Molybdenum Oxotransferases. *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 2714-2722.

- Siegbahn, P. E. M., **2003**. Mechanisms of Metalloenzymes Studied by Quantum Chemical Methods. *Q. Rev. Biophys.*, 36, 91-145.
- Slebocka-Tilk, H., Ball, R. G., Stan Brown, R., **1985**. The Question of Reversible Formation of Bromonium Ions During The Course of Electrophilic Bromination of Olefins. 2. The Crystal and Molecular Structure of The Bromonium Ion of Adamantylideneadamantane. *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 4504-4508.
- Soedjak, H.S., Walker, J.V., Butler, A. **1995**. Inhibition and Inactivation of Vanadium Bromoperoxidase by The Substrate Hydrogen Peroxide and Further Mechanistic Studies. *Biochem.* 34, 12689-12696.
- Solomons, G., **1988**. Organic Chemistry. John Wiley & Sons, 1186, New York.
- Suzuki, T., Honda, H., Katsumata, R., **1972**. Production Of Antibacterial Compounds Analogous To Chloramphenicol By A N-Paraffin-Grown Bacterium. *Agr. Biol. Chem.*, 36, 2223-28.
- Şenocak, E., Taşkesenligil, Y. And Tümer, F., **2002**. Bromination of Benzonorbornadiene Using a Mixture of Sodium Bromide and Sodium Perborate at High Temperatures. *Turk. J. Chem.*, 26, (2002), 939-946.
- Tanaka, H., Kawakami, Y., Kuroboshi, M., Torii, S., **2001**. Substitution vs. addition. Regioselective electro-bromination of benzofuran. *Heterocycles*, 54, 825-831.
- Theodoridis, G., **2006**. Fluorine-Containing Agrochemicals: An Overview Of recent Developments, In *Advances In Fluorine Science, Fluorine And The Environment: Agrochemicals, Archaeology, Green Chemistry and Water*, 2. Ed., Elsevier B.V., 121-175.
- Tozetti, D.F.S., de Almeida, L. S., Esteves, P. E. and de Mattos, M. C. S., **2007**. Trihaloisocyanuric acids/NaX: an Environmentally Friendly System for Vicinal Dihalogenation of Alkenes without using Molecular Halogen. *J. Braz. Chem. Soc.*, 18, 675-677.
- Tracey, A. S., Tracey, Willsky, G. R., Takeuchi, E. S., **2007**. Vanadium: Chemistry, Biochemistry, Pharmacology and Practical Applications, Taylor&Francis group.
- Troxler, F., Hoffmann, A., **1957**. Substitution am ring system der lysergsäure III. Halogenierung. *Helv. Chim. Acta.*, 40, 2160-2170.
- Tsuboi, S., Kohara, N., Utaka, M., Takeda, A., **1988**. Asymmetric reduction of α -(dimethylthiocarbamoylthio) carbonyl compounds with bakers' yeast. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 61, 3205-3209.
- Tutar, A., **1999**. Moleküler Brom İle Hidrokarbonların Brominasyonunda Yeni ve Etkili Yöntemler İndan-İndenin Brom, Oksijen ve Nitratlı Türevlerin Uygun Sentez Yöntemleri, Gazi Osman Paşa Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Tokat.
- Ueyama, N., Oku, H., Kondo, M., Okamura, T., Yoshinaga, N., Nakamura, A., **1996**. *trans* Influence of Oxo and Dithiolene Coordination in Oxidized Models of Molybdenum Oxidoreductase: Synthesis, Structures, and Properties of $Q_2[Mo^V O_2(1,2\text{-benzenedithiolato})_2]$ ($Q = NEt_4, PPh_4$) and Related Complexes. *Inorg. Chem.*, 35, 643-650.
- Uyar, T., **1983**. Modern Organik Kimya. Hacettepe-TAŞ Kitapçılık Ltd., 370, Ankara.
- Ünaldı, S. N. and Balcı, M., **2001**. Substituent effect on regioselectivity in the di-p-methane rearrangement: Synthesis of disubstituted benzobarrelene derivatives and their photochemistry, *Tetrahedron Lett.*, 42, 8365-8367.

- Vaillancourt, F. H., Yeh, E., Vosburg, D. A., Garneau-Tsodikova, S. and Walsh, C. T., **2006**. Nature's Inventory of Halogenation Catalysts: Oxidative Strategies Predominate. *Chem. Rev.*, 106, 3364-3378.
- van Pee, K. H., Dong, C. J., Flecks, S., Naismith, J., Patallo, E. P. and Wage, T., **2006**. Biological Halogenation has moved far beyond haloperoxidases. *Adv. Appl. Microbiol.*, 59, 127-157.
- Vanschijndel, J. W. P. M., Vollenbroek, E. G. M., Wever, R., **1993**. The Chloroperoxidase from the Fungus *Curvularia-Inaequalis* - a Novel Vanadium Enzyme. *Biochim. Biophys. Acta*, 1161, 249-256.
- Verho, O., **2013**. Transition metal-catalyzed redox reactions, Department of Organic Chemistry, Stockholm University, Printed by US-AB, Stockholm.
- Welch, J. T., Sung Lim, D., **2007**. The Synthesis and Biological Activity of Pentafluorosulfanyl Analogs of Fluoxetine, Fenfluramine, and norfenfluramine *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 6659-6666.
- Williams, R. J. P., **2003**, Metallo-enzyme Catalysis, *Chem. Comm.*, 10, 1109-1113.
- Wilt, J. W., Chenier, P. J., **1970**. Benzonorbornene and Derivatives. II. ac-Bromobenzonorbornenes and -dienes. *J. Org. Chem.*, 35, 1562-1570.
- Winstein, S., **1961**. Bicycloheptadiene Dibromides. *J. Am. Chem. Soc.* 83, 1516-1517.
- Winstein, S., Trifan, D., **1949**. The Structure of The Bicyclo[2,2,1]2-Heptyl (Norbornyl) Carbonium Ion. *J. Am. Chem. Soc.* 71, 2953-2953.
- Winstein, S., Trifan, D., **1952**. Neighboring Carbon and Hydrogen. X. Solvolysis of endo-Norbornyl Arylsulfonates. *J. Am. Chem. Soc.* 74, 1147-1154.
- Winstein, S., Trifan, D., **1952**. Neighboring Carbon and Hydrogen. XI. Solvolysis of exo-Norbornyl p-Bromobenzenesulfonate. *J. Am. Chem. Soc.* 74, 1154-1160.
- Wischang, D., Brücher, O., Hartung, J., **2011**. Bromoperoxidases and Functional Enzyme mimics as Catalysts for Oxidative Bromination-A Sustainable Synthetic Approach. *Coord. Chem. Rev.*, 255, 2204-2217.
- Wittcoff, H. A., Reuben, B. G., Plotkin, J. S., **2004**. Industrial Organic Chemicals, 2nd ed., Wiley, New York.
- Wittig, G. and Knauss, E., **1958**. Dehydrobenzol und Cyclopentadiene, *Chem. Ber.*, 91, 895-907.
- Wu, M., Lien, G., Shen, S., Yang, L., Chen, Y., **2013**. HSP90 Inhibitors, Geldanamycin and Radicicol, Enhance Fisetin-Induced Cytotoxicity via Induction of Apoptosis in Human Colonic Cancer Cells. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2013, 1-12.
- Yamamoto, H., **2000**. Lewis Acids in Organic Synthesis, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim.
- Yonehara, K., Kamata, K., Yamaguchi, K., Mizuno, N., **2011**. An efficient H₂O₂-based oxidative bromination of alkenes, alkynes, and aromatics by a divanadium-substituted phosphotungstate. *Chemical Comm.*, 47, 1692-1694.
- Zajc, B. and Zupan, M., **1989**. Bromination of aromatic molecules with polymer-supported reagents. *Tetrahedron*, 45, 7869-7878.

ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Erzurum'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Erzurum'da tamamladı. 2002 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi, Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Orta Öğretim Fen ve Matematik Alanları Eğitim Bölümü Kimya Öğretmenliği Programından 2007 yılında mezun oldu. Aynı yıl Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya bilim dalında doktora eğitimine başladı. 2009 yılında araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladığı Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde halen araştırma görevlisi olarak çalışmaya devam etmektedir.