

1-(N-o-METİL-FENİL İMİNOMETİL) 2-NAFTOL'ÜN DMSO/H₂SO₄ ORTAMINDA ELEKTROFİLİK İYOTLAMA REAKSİYONUNUN DENEYSEL VE TEORİK YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ

S. BİLGİÇ*, T. ARSLAN*,M. GÜNDÜZ *

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi,
Kimya Bölümü, Eskişehir

ÖZET

Bu çalışmada, o-metilanilin ve 2-hidroksi-1-naftaldehit reaksiyonundan elde edilen 1-(N-o-metil-fenil iminometil)-2-naftol, iyot ile DMSO/H₂SO₄ ortamında reaksiyona sokulmuştur. Elde edilen üç ürünün yapıları IR ve UV spektroskopik analiz metotlarıyla belirlenmiştir. Gerçekleştirilen elektrofilik aromatik iyot süstitusyon reaksiyonunun mekanizması, Gaussian03W programıyla, kuantum kimyasal hesaplama metotlarından DFT metodu kullanılarak, B3LYP parametresi ve 3-21G temel seti seçilerek hesaplanmıştır. Olası ürünler ile reaksiyon ara ürünleri araştırılmış ve ara ürünler frekans hesaplaması yapılarak doğrulanmıştır. Deneysel ve teorik sonuçlar karşılaştırıldığında en kararlı ürünün -CH=N- (imin) grubuna göre para- konumundan iyotlanma ile oluşacağı anlaşılmıştır. para- konumunun iyotlanarak bloke edildiği durumda ise ikinci iyotlamanın, naftolik Schiff bazının orto- konumunu tercih ettiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Elektrofilik iyot süstitüsüyonu, DFT, reaksiyon mekanizması

EXPERIMENTAL AND THEORETICAL INVESTIGATION OF ELECTROPHYLIC IODINATION REACTION OF 1-(N-o-METHYL-PHENYL IMINOMETHYL)-2-NAPHTHOL IN DMSO/H₂SO₄ ENVIRONMENT

ABSTRACT

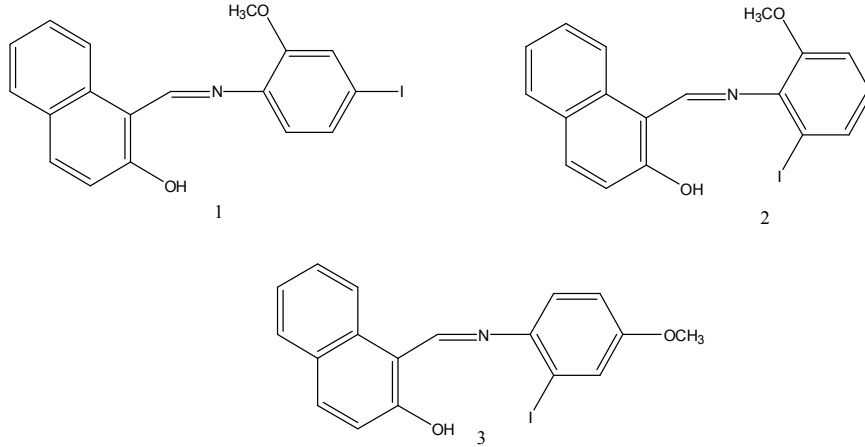
In this study, 1-(N-o-methyl-phenyliminomethyl)-2-naphthol which obtained from o-methylaniline and 2-hydroxy-1-naphtaldehyde reaction, was reacted with iodine in DMSO/H₂SO₄. The structures of obtained three products were

determined by IR and UV spectroscopic analysis. The reaction mechanism of performed electrophilic aromatic iodine substitution was calculated by using Gaussian03W on DFT quantum chemical calculation method, while B3LYP parameters and 3-21G basis set was selected. The possible products and reaction intermediates were investigated and intermediates were verified by frequency calculation. When experimental and theoretical results was compared, it was understood that the most stable product occurred to the para-position of the phenyl ring with respect to the $-CH=N-$ (imin) group. When the para-position was blocked with a iodine substituent, the second iodination preferred in the ortho-position to phenyl ring of naphtholic Schiff base.

Keywords: Electrophilic iodine substitution, DFT, reaction mechanism

1.GİRİŞ

İyotlu aromatik yapılar endüstride, tıpta, biyokimya ve ilaç endüstrisinde uygulama alanı bulan maddelerdir [1-6]. Ancak elektrofilik aromatik iyotlama reaksiyonları iyodun, klor veya brom kadar aktif olmaması nedeniyle zor gerçekleşen reaksiyonlardır. Bu sorunu çözmek için literatürde çeşitli oksitleyici ajanların kullanıldığı (peroksiasetik asit gibi) iyotlama reaksiyonları yer almaktadır. Ancak oksitleyici ajanlar kullanıldığında da reaksiyon ortamında ağır metal tuzlarının oluştuğu ve bunların ortamdaki çok zor uzaklaştırıldığı bildirilmiştir [7].



Şekil 1. orto- ve para- metoksi Schiff bazı ile gerçekleştirilen iyotlama reaksiyon ürünleri

Daha önceki çalışmalarımızda, o-OCH₃ substitüye Schiff bazıyla gerçekleştirilen reaksiyon iki ürün (1,2); p-OCH₃ ile gerçekleştirilen reaksiyon ise tek ürün (3) vermiştir. Bununla birlikte benzen halkasında substituent olmadan yapılan deneylerde de iyot substitüsyonunun naftolik halkadan değil benzen halkasından olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen ürünlerin IR, UV, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, kütle spektrumları ve elementel analizleri ile yapıları aydınlatılmıştır [8-11].

Reaksiyon mekanizmalarının teorik hesaplama metotlarıyla incelenmesi literatürde sıkça yer alan ve reaksiyonların doğasının anlaşılmasına yardımcı olan yöntemlerdir [5]. Bu çalışmada da teorik hesaplama yöntemleri kullanılarak reaksiyon mekanizması açıklanmaya çalışılmıştır.

2. MATERYAL VE METOT

1-(N-o-metil-feniliminometil)2-naftol (4) daha önce laboratuvarımızda sentezlenmiş olup reaksiyonda bu sentezlenen madde kullanılmıştır[12]. Diğer kimyasallar Merck marka olup yüksek derecede saflıktadır. IR spektrumları MAttson 100 FTIR Spectrometer cihazı ile UV spektrumları 150-20 Hitachi Spectromether ile alınmıştır.

Teorik hesaplamalarda Ioannina bilgisayar merkezindeki G98 programı kullanılmıştır [13]. Bütün yapılar B3LYP/3-21G metodu ile optimize edilmiş ve frekans hesabı yapılmıştır. Temel seviyedeki yapılar da herhangi bir negatif frekans gözlenmemiştir. Geçiş durumundaki moleküller bir negatif frekans ile doğrulanmıştır.

3. BULGULAR

3.1 Deneysel Bulgular

Şekil 2'deki Schiff bazı (4) 1g, 4mmol alınarak 25 ml DMSO/H₂SO₄ ile eşdeğer molar miktarda I₂ ile ITK (SiO₂,toluen/n-hekzan,%95/5) kontrollü olarak 120-125 °C de geri soğutucu altında azot atmosferinde ısıtılmıştır. Soğutulan reaksiyon karışımı buzlu su ile seyreltilmiştir. Oluşan katı önce %10'luk Na₂S₂O₃ ile daha sonra etil alkolle yıkanmıştır. Bu maddenin ITK da üç maddeden ibaret olduğu ve başlangıç maddesi olan Schiff bazının (4) kalmadığı gözlenmiştir. (Rf=0,62; Rf=0,75; Rf=0,93) Oluşan ürünler kolon kromatografisi ile ayırma işlemine tabi tutulmuş ve gözlenen 3 madde izole edilmiştir.

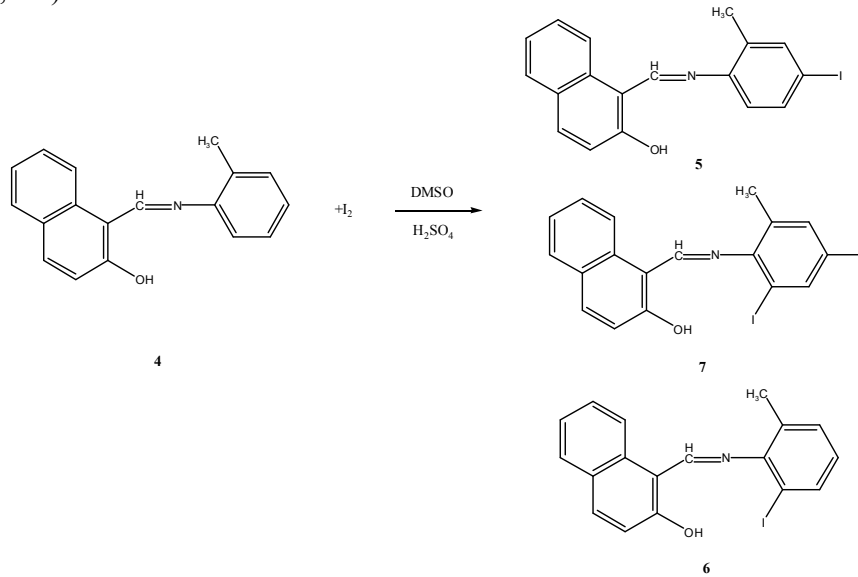
İzole edilen 3 maddenin İTK ve erime noktalarının incelenmesi ile tek madde oldukları anlaşılmıştır.

1.Tabaka, ($R_f=0,62$) erime noktası: 100-104°C, IR spektrumu (KBr) cm^{-1} , ν_{max} : 3300 (v-OH), 1625 (C=N), 1480 (aromatik yapı), 1320 (C-O) 757, 859, 885 (süstitüye aromatik yapı), UV spektrumu (Etanol) λ_{max} (nm): 326,5, 343,3, 365,3, 444,8, 466,4

2.Tabaka ($R_f=0,75$) erime noktası: 150-157°C, IR spektrumu (KBr) cm^{-1} , ν_{max} : 3300 (v-OH), 1625 (C=N), 1476 (aromatik yapı), 1310 (C-O) 731, 757, 834 (süstitüye aromatik yapı), UV spektrumu (Etanol) λ_{max} (nm): 326,5, 364

3.Tabaka ($R_f=0,93$) erime noktası: 134-135°C, IR spektrumu (KBr) cm^{-1} , ν_{max} : 3310 (v-OH), 1680 (C=N), 1502 (aromatik yapı), 1280 (C-O) 731, 757, 859 (Substüie aromatik yapı), UV spektrumu (Etanol) λ_{max} (nm):326,5, 364

Yapılan diğer çalışmalardan anlaşılacağı üzere kullanılan yöntemle elde edilen iyotlu maddeler spektrum analizi ile aydınlatılmış olup kullanılan yöntemin elektrofilik aromatik süstitüsyon ürünleri verdiği bildirilmiştir (8, 9, 10).

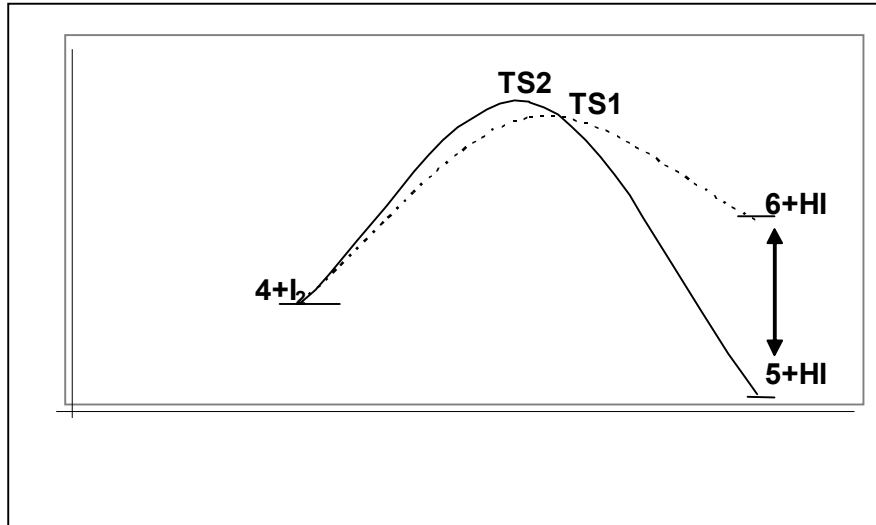


Şekil 2. 1-(N-o-metil-feniliminometil)2-naftol ve iyotlama ürünleri

3.2 Teorik Bulgular

Tablo 1. Gaz fazı B3LYP/3-21G ile hesaplanmış termal enerji, sıfır nokta enerjisi (ZPE) ve serbest enerji değerleri

Madde	E_{total} (hartree)	ZPE (hartree)	Serbest enerji (ΔG) (hartree)	Serbest Enerji farkı (hartree)	Serbest Enerji farkı (kcal/mol)
4	-820,40616	0,28259	-820,1673680		
5	-7710,36973	0,27231	-7710,145381	0,001844	1,157184
6	-7710,36842	0,26660	-7710,143537		
7	-14600,33125	0,26228	-14600,12087		
TS1(4→6)	-7710,62089	0,27761	-7710,391304	-0,002410	-1,51425
TS2(4→5)	-7710,61712	0,27658	-7710,388891		
TS3(6→7)	-14600,57515	0,26686	-14600,36075	0,003527	2,213334
TS4(5→7)	-14600,57927	0,26683	-14600,36428		
HI	-6891,15083	0,00480	-6891,16621		
I ₂	-13781,13087	0,00042	-13781,15642		



Şekil 3. 5 ve 6 ürünlerinin reaksiyon grafiği

Tablo 2. Reaksiyonların B3LYP/3-21G metodu ile hesaplanmış ileri,geri aktivasyon ve geçiş durumları enerjileri

	Reaksiyon enerjileri	İleri tepkime aktivasyon enerjisi (Hartree)	Geri tepkime aktivasyon enerjisi (Hartree)	İleri-Geri Tepkime farkı (Hartree)	İleri-Geri Tepkime farkı (kcal/mol)
4+I ₂	-14601,32379				
TS1	-7710,391304	-6890,932486	-6890,918443	-0,01404	-8,81254
6+HI	-14601,30975				
4+I ₂	-14601,32379				
TS2	-7710,388891	-6890,934899	-6890,9227	0,012199	7,65536
5+HI	-14601,31159				
6+I ₂	-21491,29996				
TS3	-14600,36075	-6890,939209	-6890,926334	0,012875	8,079578
7+HI	-21491,28708				
5+I ₂	-21491,3018				
TS4	-14600,36428	-6890,937526	-6890,922807	0,014719	9,236761
7+HI	-21491,28708				

Tablo 3. Çalışılan moleküllerin gaz fazı ve toluen fazı dipol moment değerleri

	Dipol moment (gaz fazı)	Dipol moment (Toluen)
4	2,4310	2,7320
5	2,7139	3,0236
6	3,2911	3,7030
7	3,4593	3,8437

4. TARTIŞMA

4.1. o-Metil Schiff Bazının (4) ve Reaksiyon Ürünlerinin Temel Titreşimlerinin İncelenmesi

Tablo 4. o-metil Schiff bazının (4) ve reaksiyon ürünlerinin deneysel ve teorik IR spektrum verileri (cm^{-1})

Madde	Fenolik OH*	C=N*	Aromatik Yapı*	C-O*	Diğer*
Schiff bazı (4)	3600 (3323)	1625 (1602)	1568-1489 (1600-1503)	1330-1194 (1300-1230)	795 (765)
1.Tabaka	3300 (3236)	1625 (1656)	1480 (1467)	1320 (1298)	757,859,885 (773,883,912)
2.Tabaka	3300 (3254)	1625 (1662)	1476 (1502)	1310 (1286)	834,757,731 (842,767,732)
3.Tabaka	3311 (3288)	1680 1705	1502-1430 (1512-1460)	1280 (1311)	731,757,809,859 834,885 (740,763,820,845, 825, 875)

*Teorik hesaplama verileri parantez içinde verilmiştir.

Çizelge 4'te o-metil Schiff bazı ve reaksiyon ürünlerinin deneysel ve teorik IR spektrumları görülmektedir. Tüm yapılarda aromatikliğin korunduğu gözlenmiştir. -OH bağına ait piklerdeki değişme iyot süstitusyonundan kaynaklandığını düşündürmüştür. Ayrıca C=N bağında özellikle 3. tabakada değişim daha fazla gözlenmiştir. Aynı durum 850 cm^{-1} den daha düşük dalga boyunda da tespit edilmiştir. Teorik olarak hesaplanmış IR sonuçlarında genel olarak deneysel çok yakın sonuçlar elde edilememiştir.

Tablo 5. Nötral UV değerleri

Madde	λ_{max} (etanol) (nm)				
Schiff bazı (4)	232,8	311,6	335,2	355,2	438,8
1.Tabaka	-	326,5	343,3	365,3	444,8
2.Tabaka	-	326,5	-	364,1	-
3.Tabaka	-	327,3	-	370,9	-

Çizelge 5'te Schiff bazı ve ürünleri karşılaştırdığımızda oksokrom grup olan iyotun substitüsyonundan kaynaklanan kırmızıya kayma net şekilde gözlenmektedir.

4.2. Reaksiyon İşleyişinin Teorik Hesaplama Yöntemleri İle İncelenmesi

Teorik hesaplama sonucunda Çizelge 1 i incelediğimizde 5 ürününün 6 ürününden 1,157 kcal/mol daha kararlı olduğu görülmektedir. Bununla birlikte 4-6 reaksiyonunu incelediğimizde reaksiyonun geçiş hali olan TS1 molekülünün enerjisi 4-5 ürünün geçiş hali olan TS2 den 1,5 kcal/mol daha düşüktür yani daha kararlıdır. Ancak 4-6 tepkimesinin ileri aktivasyon enerjisi 4-5 den daha fazla olup 4-5 reaksiyonunun oluşması diğerinden daha kolay olur. Ama enerji değerlerinin birbirine çok yakın olması her iki ürününde gerçekleşeceğini göstermektedir. Çizelge 2'de ayrıca Reaksiyonların ileri aktivasyon enerjilerinin geri aktivasyon enerjilerinden daha düşük olduğu görülmektedir. Buda reaksiyonların girenlere tarafına kayma isteğinin azlığını göstermektedir.

Diiyodo ürününün oluşması için 2 yol önerilmiştir:

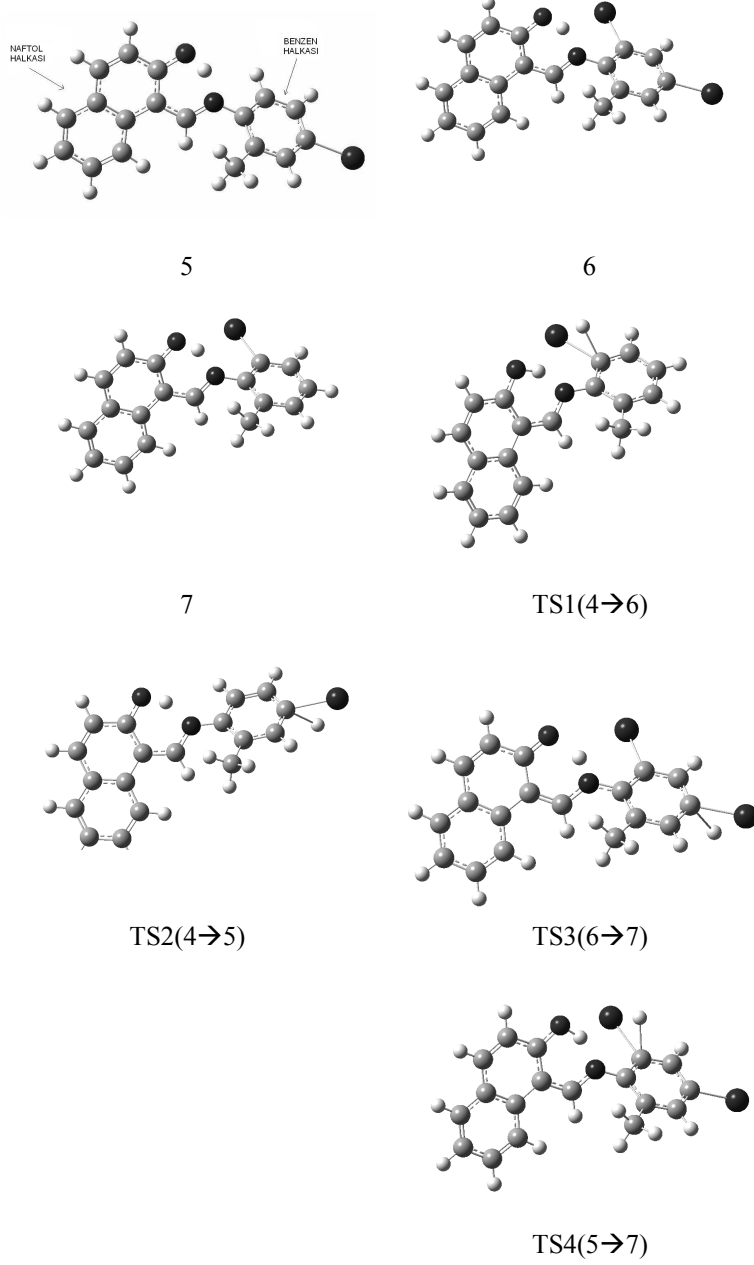
1. Önce orto- konumundan iyotlama ardından para- konumundan ikinci iyotlama ve bu durumun geçiş hali (TS3),
2. Önce para konumundan iyotlama ardından orto- konumundan ikinci iyotlama ve bu durumun geçiş hali (TS4)

TS3 ve TS4 geçiş hallerinin enerjilerini karşılaştırdığımızda TS4 geçiş halinin daha kararlı olduğu gözlenmektedir. Ayrıca bu durum ileri ve geri reaksiyonların enerjileri arasında da bulunmaktadır. Her iki reaksiyon için de ileri aktivasyon enerjisi geri reaksiyondan daha azdır, yani reaksiyonlar diiyodo ürününü oluşturmaya meyillidir. Ancak 5-7 reaksiyonu yaklaşık 1,15 kcal/mol daha kararlı ürün vermektedir. Bununla birlikte TS3 ve TS4 moleküllerinin geometrilerini incelediğimizde TS3 molekülünde yapıdaki OH grubunun keto formuna döndüğü ve bu ara ürün üzerinden reaksiyonun yürüdüğü gözlenmiştir. Bu durum TS4 de gözlenmemiştir. Bu durum farklı yerlerdeki substitüentlerin molekül üzerinde ikinci substitüsyonu etkilediğini ve farklı mekanizmalar üzerinden reaksiyonun yürüdüğünü göstermektedir. Geçiş halinin ürünlere benzediği göz önüne alındığında ikinci iyotlama ürününün para konumundan tercih edilmeyeceği söylenebilir. Zira TS4 ürünlere daha çok benzemekte ve enerjisi TS3 den daha azdır yani daha kararlıdır.

Çizelge 3 de gaz ve toluen fazında çalışılan moleküllerin dipol moment değerleri verilmiştir. Sadece ITK da gözlenen ürünlerin (5,6,7) dipol moment değerlerini küçükten büyüğe sıraladığımızda $5 < 6 < 7$ şeklinde sıralandığı görülmektedir. Bu sıralamaya göre 3 tabakanın 1.tabakasının 7, 2.tabakasının 6 ve 3. tabakanın 5 olduğu düşünülmektedir.

5.SONUÇ

Bu çalışmada deneysel olarak elektrofilik aromatik iyotlama reaksiyonu incelenmiş ve 3 madde izole edilmiştir. Elde edilen maddelerin IR, UV ve erime noktaları maddelerin saf ürün olduğunu göstermiştir. Günümüzde çokça kullanılan DFT metodu ile de elde edilebilecek ürünlerin neler olduğu araştırılmıştır. DFT sonuçları bize 3 ürün oluşacağını bildirmiştir. Bu sonuç deneysel verilerle uyumludur. Ayrıca DFT metodu ile reaksiyon mekanizması araştırılmıştır. En kararlı ürünün -CH=N- grubuna göre para-konumundan olacağını ikinci iyotlamanın ise önce para konumundan sonra orto- konumundan olacağını göstermiştir. Hesaplamalar sonucunda bazı yapıların keto formunda olabileceği anlaşılmıştır. Bu durum iyotlamanın neden naftol halkasından olmadığı benzen konumunu tercih ettiği konusuna da bir açıklama olabilir. Bu konu daha sonraki çalışmalarımızda araştırılacaktır.



Şekil 4. Çalışılan moleküllerin gaz fazı B3LYP/3-21G metoduyla elde edilen geometrileri

KAYNAKÇA

1. Bachi A., Foubelo F., Yus M.; "Aromatic iodination with the I₂-HgX₂ combination"; *Tetrahedron*,50,5139,1994
2. Olah G.A., Wang Q., Sanford G., Prakash G.K.S, "Synthetic methods and reactions. 181. Iodination of deactivated aromatics with N-iodosuccinimide in trifluoromethanesulfonic acid (NIS-CF₃SO₃H) via in situ generated superelectrophilic iodine(I) trifluoromethanesulfonate", *J.Org.Chem.*,58,3194,1993
3. Larock R.C., Lee N.H., "Efficient free-radical and palladium-catalyzed tandem alkene insertions: a new approach to benzoprostacyclins "J. Org. Chem., 56(22);6253,1991,
4. Larock R.C., Yum.E.K., "Synthesis of indoles via palladium-catalyzed heteroannulation of internal alkynes "J. Am. Chem. Soc., 113(17); 6689,1991
5. Zhang M.R, Kumata K., Maeda J., Haradahira T., Noguchi J., Suhara T., Halldin, C. a Suzuki K, "N-(5-Fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-(2-[131I]iodo-5-methoxybenzyl)acetamide: A Potent Iodinated Radioligand for the Peripheral-type Benzodiazepine Receptor in Brain ".J. Med. Chem., 50 (4), 848,2007
6. Surya Prakash G. K., Mathew T., Hole D. , Esteves P.M., Wang Q., Rasul G, Olah G.A,"N-Halosuccinimide/BF₃-H₂O, Efficient Electrophilic Halogenating Systems for Aromatics "J. Am. Chem. Soc., 126 (48), 15770, 2004
7. Galli C., "Aromatic iodination:evidence of reaction intermediate and of the .sigma.-complex character of the transition state. "J.Org.Chem. 56(10),3238,1991
8. Karakoç N., " (N-2',4'-Diiodo-5'-Metoksifeniliminometil)-2-Naftol'ün Sentezi", *Anadolu Üniv.Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 5,1,165,2004
9. Bilgiç S.,Karakoç N., Gündüz M., " 4-Metoksi-2-İyodofeniliminometil)-2-Nafton'ün Sentezi", *Anadolu Üniv. Bilim ve Teknoloji Dergisi*,4,1,19,2003
10. Gündüz M, " 1-N-(o-, m- ve p-metilfeniliminometil)-2-naftol'ün Doğal zeolit katalizörlüğünde Elektrofilik aromatik iyot süstitüsü "Doktora Tezi ,Eskisehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enititüsü, 2006
11. Özöğüt D., "Fenil süstitüe naftolik schiff bazlarının DMSO-I₂-H₂SO₄ ile elektrofilik aromatik iyot süstitüsü",Doktora Tezi, Eskisehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enititüsü, 1998

12. Arslan T., "Bazı Naftolik Schiff Bazlarının Eşdeğer Molar I2 ile DMSO-H⁺ Ortamındaki Reaksiyonu", Yüksek Lisans Tezi , Eskisehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2000
13. Gaussian 98, Revision A.9 Frisch M.J., Trucks G.W, H. B. Schlegel, Scuseria G.E, Robb M.A, Cheeseman J.R, Zakrzewski V.G, Montgomery J.A, Stratmann R.E, Burant J.C, Dapprich S., Millam J.M, Daniels A.D, Kudin K.N, Strain M.C, Farkas O., Tomasi J., Barone V., Cossi M., Cammi R., Mennucci B., Pomelli C., Adamo C., Clifford S., Ochterski J., Petersson G. A., Ayala P. Y., Cui, Q., Morokuma K., Malick D. K, Rabuck A. D., Raghavachari K., . Foresman J. B, Cioslowski J., Ortiz J. V., Baboul A. G., Stefanov B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P, Komaromi I., Gomperts R., Martin R. L, Fox D. J., Keith T., Al-Laham M. A., Peng C. Y, Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P. M. W, Johnson B., Chen W., Wong M. W, Andres J. L., Gonzalez C., Head-Gordon M., Replogle E. S., and Pople J. A., Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.