

# Untersuchungen zur Anwendbarkeit semiempirischer SCF-Verfahren zur Behandlung von Tautomerieproblemen heterocyclischer Verbindungen

Walter Fabian

Institut für Organische Chemie der Universität Graz, Österreich

Z. Naturforsch. 35a, 1408–1410 (1980); eingegangen am 30. September 1980

*Investigations on the Applicability of Semiempirical SCF-methods for the Treatment of Heterocyclic Tautomerism*

Using hydroxy substituted 1,5-naphthyridines as examples various semiempirical SCF methods are tested for their applicability in heterocyclic tautomerism. It is shown that even in cases where the MINDO/3 method yields only insignificant results it is possible to get information upon tautomeric equilibria by a comparison of experimental UV spectra and excitation energies as calculated by the CNDO/S-CI method.

## Einleitung

Das Tautomerieverhalten heterocyclischer Verbindungen ist Gegenstand zahlreicher experimenteller [1–12] und theoretischer [13–25] Untersuchungen, wobei das Hauptaugenmerk bei der Mehrzahl der Arbeiten auf das Hydroxypyridin-Pyridon-Gleichgewicht [2–19, 25] wie auch auf die Tautomerieverhältnisse von Nucleinsäurebasen [16, 20–24] gelegt wurde. Nur wenige Untersuchungen liegen dagegen über andere heterocyclische Systeme, wie zum Beispiel verschiedene Hydroxyderivate des 1,5-Naphthyridins, vor [26, 27]. Bei diesen Verbindungen ist eine zum Hydroxypyridin-Pyridon-System analoge Tautomeriemöglichkeit, die durch das folgende Schema dargestellt werden kann, gegeben [27].

durch einen Vergleich des gemessenen Spektrums mit denen von entsprechenden Modellverbindungen mit fixierter Struktur Rückschlüsse auf die Lage des Gleichgewichtes. Auf die Problematik von Untersuchungsmethoden, die auf der Verwendung derartiger fixierter Derivate beruhen, wurde allerdings bereits hingewiesen [1], da ein Ersatz von H-Atomen durch Methylgruppen unter Umständen doch eine deutliche Änderung der Eigenschaften des betrachteten Systems — wie beispielsweise den Verlust möglicher Wasserstoffbrücken — verursachen kann.

Im folgenden soll daher untersucht werden, inwieweit quantenchemische Näherungsverfahren eine Hilfestellung bei der Behandlung des vorliegenden Problems bieten können. Als mögliche Vor-

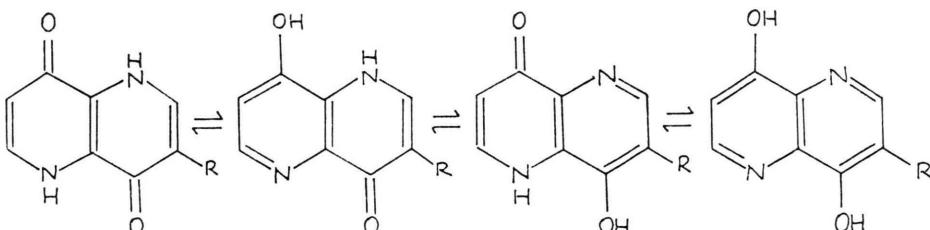


Abb. 1. R = H,  
—CO<sub>2</sub>Me.

Eine der wichtigsten experimentellen Methoden zur Untersuchung einer derartigen Problematik stellt die UV-Spektroskopie dar [1]. Diese erlaubt

gangsweisen kommen dabei in erster Linie eine Berechnung der Anregungsenergien unter der Annahme der Geometrie der einzelnen tautomeren Formen und deren Vergleich mit den experimentellen Daten sowie eine Abschätzung der Lage des Gleichgewichtes aus den berechneten Bildungs-

Reprint requests to Dr. W. Fabian, Institut für Organische Chemie der Universität Graz, Heinrichstraße 28, A-8010 Graz.

0340-4811 / 80 / 1200-1408 \$ 01.00/0. — Please order a reprint rather than making your own copy.



Dieses Werk wurde im Jahr 2013 vom Verlag Zeitschrift für Naturforschung in Zusammenarbeit mit der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. digitalisiert und unter folgender Lizenz veröffentlicht: Creative Commons Namensnennung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland Lizenz.

Zum 01.01.2015 ist eine Anpassung der Lizenzbedingungen (Entfall der Creative Commons Lizenzbedingung „Keine Bearbeitung“) beabsichtigt, um eine Nachnutzung auch im Rahmen zukünftiger wissenschaftlicher Nutzungsformen zu ermöglichen.

This work has been digitized and published in 2013 by Verlag Zeitschrift für Naturforschung in cooperation with the Max Planck Society for the Advancement of Science under a Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Germany License.

On 01.01.2015 it is planned to change the License Conditions (the removal of the Creative Commons License condition "no derivative works"). This is to allow reuse in the area of future scientific usage.

wärmen in Frage. Beide Verfahren sollen in der vorliegenden Arbeit auf ihre Brauchbarkeit hinsichtlich der gestellten Zielsetzung untersucht werden.

### Rechenverfahren

Die Berechnung der Anregungsenergien erfolgte nach dem CNDO/S-CI Verfahren [28, 29] in der Modifikation von G. Olbrich [30] unter Berücksichtigung von 250 einfach angeregten Konfigurationen; die der Bildungswärmen nach dem MINDO/3 Verfahren [31].

### Rechenergebnisse und Diskussion

Die Rechenergebnisse (MINDO/3-Bildungswärmen in kJ/Mol sowie berechnete und experimentelle [27] Anregungsenergien in  $\text{km}^{-1}$ ) sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Obwohl das MINDO/3 Verfahren — wie auch die in Tab. 2 angeführten berechneten und experimentellen [32] Bindungslängen und -winkel von 4,8-Dimethoxy-1,5-naphthyridin zeigen — eine durchaus geeignete Methode darstellt, experimen-

telle Geometrien wie auch Bildungswärmen mit zufriedenstellender Genauigkeit zu reproduzieren [33], scheinen die damit erhaltenen Resultate im speziellen Fall der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Verbindungen nur eine bedingte Aussagekraft zu besitzen, da die für die einzelnen tautomeren Formen berechneten Bildungswärmen nur geringfügige Unterschiede aufweisen, so daß nicht nur allein Fehler, die in der Methode selbst begründet sind, sondern auch solche, die von der Vernachlässigung der Nullpunktsenergie, die in der Größenordnung von 10 kJ/Mol liegt [34], herröhren, bedeutsam werden können.

Wie die in Tab. 1 angeführten berechneten Anregungsenergien zeigen, ist es dagegen mit Hilfe des CNDO/S-CI Verfahrens durchaus möglich, die Unterschiede in den Absorptionsspektren der einzelnen tautomeren Formen mit zufriedenstellender Genauigkeit vorauszuberechnen und somit Rückschlüsse über die Tautomerieverhältnisse des vorliegenden Systems zu treffen. Insbesonders wird der Gang des längstwelligen Absorptionsmaximums in der Reihenfolge Dioxoform > Hydroxy-oxo-Form > Dihydroxyform korrekt wieder-

Tab. 1. Nach MINDO/3 berechnete Bildungswärmen sowie nach CNDO/S-CI berechnete und experimentelle [27] Anregungsenergien.

Verbindung	$\Delta H_f$ [kJ/Mol]	Anregungsenergien [ $\text{km}^{-1}$ ] ber. ( $\tilde{\nu}$ )	Anregungsenergien [ $\text{km}^{-1}$ ] exp. ( $\log \epsilon$ )
1,5-Naphthyridin-4(1H).8(5H)-dion	— 260,78	29,2 (0,118) 36,3 (0,482) 37,2 (0,000)	30,3 (4,44) 31,4 (4,29) 34,1 (3,50)
4,8-Dihydroxy-1,5-naphthyridin	— 265,87	34,1 (0,117) 46,5 (1,385)	35,5 (4,00) <sup>a</sup> 45,0 (4,71)
8-Hydroxy-1,5-naphthyridin-4(1H)-on	— 269,18	32,0 (0,055) 34,1 (0,182) 39,8 (0,178) 44,5 (0,213)	
4(1H).8(5H)-Dioxo-1,5-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester	— 598,89	29,1 (0,199) 36,9 (0,180) 37,8 (0,076) 38,7 (0,232)	30,0 (4,36) 31,3 (4,36) 37,7 (3,65) 43,1 (4,56)
4,8-Dihydroxy-1,5-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester	— 606,32	32,0 (0,018) 34,0 (0,078) 41,6 (0,104) 44,6 (0,210) 45,3 (1,247)	
8-Hydroxy-4(1H)-oxo-1,5-naphthyridin-3-carbonsäuremethylester	— 607,10	31,1 (0,174) 34,3 (0,141) 39,4 (0,110) 44,2 (0,174)	31,5 (4,13) <sup>b</sup> 32,9 (4,18) 40,8 (4,22) 45,2 (4,39)

<sup>a</sup> Experimenteller Wert des Dimethoxyderivates.

<sup>b</sup> Experimenteller Wert des 8-Methoxyderivates.

Tab. 2. Nach MINDO/3 berechnete und experimentelle Bindungslängen (in pm) und -winkel (in Grad) von 4,8-Dimethoxy-1,5-naphthyridin.

Bindung	MINDO/3	exp [32]
1–2	131,0	131,7
1–8a	137,5	136,5
2–3	143,3	139,4
3–4	139,8	137,3
4–4a	145,9	142,4
4a–8a	143,8	141,4
2–H	111,6	97,0
3–H	110,4	94,0
4–0	132,1	138,4
<hr/>		
Winkel		
1–2–3	124,5	126,2
2–3–4	117,6	118,5
3–4–4a	118,7	118,7
4–4a–8a	118,5	117,1
4a–8a–1	120,2	124,0
8a–1–2	120,4	115,5
3–4–0	125,1	116,1
4–3–H	122,7	123,0
1–2–H	116,6	117,0

gegeben. Experimentelle Untersuchungen auf der Basis eines Vergleiches der UV-Spektren mit denen von Modellverbindungen mit fixierter Struktur [27],

- [1] A. R. Katritzky u. J. M. Lagowski, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1**, 311 (1963) und Suppl. 1 (1976).
- [2] I. Jonas u. J. Michl, *J. Amer. Chem. Soc.* **100**, 6834 (1978).
- [3] O. Bensaude, M. Chevrier u. J. E. Dubois, *J. Amer. Chem. Soc.* **100**, 7055 (1978).
- [4] O. Bensaude, M. Chevrier u. J. E. Dubois, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2221.
- [5] O. Bensaude, M. Chevrier, J. Guillerez u. J. E. Dubois, *J. Amer. Chem. Soc.* **102**, 401 (1980).
- [6] C. Guimon, G. Garrabe u. G. Pfister-Guillouzo, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2585.
- [7] R. S. Brown, A. Tse u. J. C. Vederas, *J. Amer. Chem. Soc.* **102**, 1174 (1980).
- [8] M. J. Cook, S. El-Abady, A. R. Katritzky, C. Guimon u. G. Pfister-Guillouzo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 1652.
- [9] P. Beak, T. S. Woods u. D. S. Müller, *Tetrahedron* **28**, 5507 (1972).
- [10] J. Frank u. A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, 1428.
- [11] A. Maquestiau, Y. van Haverbeke, R. Flammang, H. Mispreuve, A. R. Katritzky, J. Ellison, J. Frank u. Z. Meszaros, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1979**, 888.
- [12] P. Beak, F. S. Fry, J. Lee u. F. Steele, *J. Amer. Chem. Soc.* **98**, 171 (1976).
- [13] N. Bodor u. M. J. S. Dewar, *J. Amer. Chem. Soc.* **92**, 2929 (1970).
- [14] H. G. Benson u. J. N. Murrell, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2*, **1972**, 129.
- [15] J. S. Kwiatkowski u. B. Szczodrowska, *Chem. Phys.* **27**, 389 (1978).
- [16] M. Berndt, J. S. Kwiatkowski, J. Budzinski u. B. Szczodrowska, *Chem. Phys. Lett.* **19**, 246 (1973).
- [17] G. Corongiu, E. Clementi, M. Dagnino u. L. Paoloni, *Chem. Phys.* **40**, 439 (1979).
- [18] R. Czerminski, B. Lesyng u. A. Pohorille, *Int. J. Quantum Chem.* **16**, 1141 (1979).
- [19] M. Cignitti u. L. Paoloni, *Gazz. Chim. Ital.* **108**, 491 (1978).
- [20] B. Pullman u. A. Pullman, *Adv. Heterocycl. Chem.* **13**, 77 (1971).
- [21] J. S. Kwiatkowski u. B. Pullman, *Adv. Heterocycl. Chem.* **18**, 199 (1975).
- [22] J. S. Kwiatkowski, *Stud. Biophys.* **46**, 79 (1974).
- [23] A. Pullman u. D. Perahia, *Theor. Chim. Acta* **48**, 29 (1978).
- [24] J. Maranon u. O. M. Sorrarin, *Z. Naturforsch.* **32c**, 870 (1977) und *Z. Naturforsch.* **34a**, 315 (1979).
- [25] W. Fabian, *Z. Naturforsch.* **34b**, 266 und 871 (1979).
- [26] D. N. Bailey, D. M. Hercules u. T. D. Eck, *Anal. Chem.* **39**, 877 (1967).
- [27] S. B. Brown u. M. J. S. Dewar, *J. Org. Chem.* **43**, 1331 (1978).
- [28] J. Del Bene u. H. H. Jaffe, *J. Chem. Phys.* **48**, 1807 und 4050 (1968).
- [29] G. Kühnlenz u. H. H. Jaffe, *J. Chem. Phys.* **58**, 2238 (1973).
- [30] G. Olbrich, O. E. Polansky u. M. Zander, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **81**, 692 (1977).
- [31] R. C. Bingham, M. J. S. Dewar u. D. H. Lo, *J. Amer. Chem. Soc.* **97**, 1285 und 1302 (1975).
- [32] R. L. Harlow u. S. H. Simonsen, *Acta Cryst.* **33B**, 2662 (1977).
- [33] A. Karpfen, P. Schuster u. H. Berner, *J. Org. Chem.* **44**, 374 (1979).
- [34] P. Beak, J. Bonham u. J. T. Lee, *J. Amer. Chem. Soc.* **90**, 1569 (1968).

die zur Schlußfolgerung führten, daß die untersuchten Verbindungen in wässriger Lösung praktisch ausschließlich in der Dioxoform vorliegen, bestätigen die CNDO/S-CI Resultate vollinhaltlich.

### Zusammenfassung

Wie die in der vorliegenden Arbeit erhaltenen Ergebnisse zeigen, ist es möglich, mit Hilfe des CNDO/S-CI Verfahrens auch in denjenigen Fällen, in denen eine Berechnung der Grundzustandsenergien nach MINDO/3 nur geringe Aussagekraft besitzt, aus einem Vergleich von berechneten und experimentellen Anregungsenergien Informationen über Tautomeriegleichgewichte zu erhalten. Das erwähnte Verfahren erweist sich damit also als eine wertvolle und auch sehr allgemein anwendbare Methode zur Behandlung der gestellten Problematik.

### Experimentelles

Die Durchführung der Berechnungen erfolgte am Rechenzentrum Graz auf einer UNIVAC 1100/81.