ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. — 1993. — № 9. — С. 1246—1251

М. А. Аширматов, Х. М. Шахидоятов

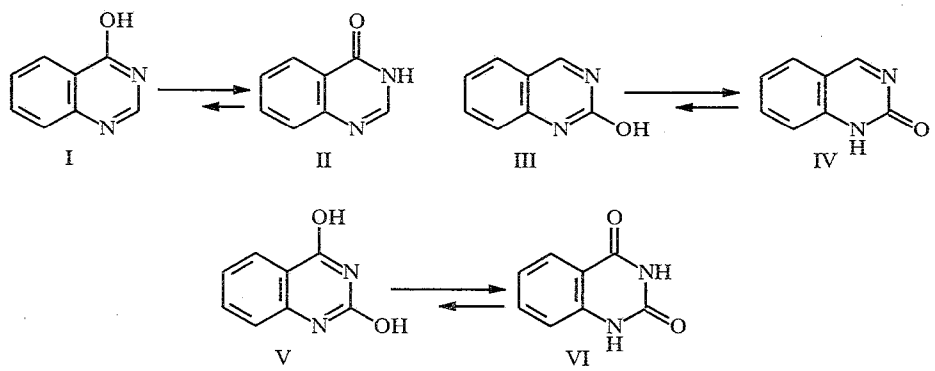
ПРИМЕНЕНИЕ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ MNDO, AM1 и PM3 ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭНЕРГЕТИКИ И СТРОЕНИЯ ТАУТОМЕРНЫХ ФОРМ ХИНАЗОЛОНОВ

Методами MNDO, AM1 и PM3 проведены расчеты таутомерных форм хиназолонов. Показано, что относительные энергии таутомеров наиболее близко к эксперименту можно получить методами AM1 и PM3. Сделан вывод о том, что в газовой фазе кето-енольная таутомерия хиназолонов сдвинута в сторону кетонной формы.

Настоящая работа является продолжением проводимых нами систематических исследований по выяснению взаимосвязи реакционной способности конденсированных ароматических гетероциклов и их строения.

Производные хиназолина с гидроксильными группами в положениях 2 и 4 находятся в нескольких таутомерных формах [1, 2]. Наличие молекулы в той или иной форме существенно влияет на направление реакции этих систем. Для получения сведений об особенностях структуры таутомерных форм хиназолонов в амидной или оксиформе необходимы данные о геометрическом и электронном строении их молекул, однако экспериментальное определение структуры связано со значительными трудностями, поскольку выяснение направления реакции в зависимости от таутомерной природы хиназолонов является довольно сложным и часто непредсказуемым процессом. Обычно получаемые продукты реакции (например, алкилирования или ацилирования) являются результатами реагирования обеих форм. Для объяснения природы взаимопревращений таутомеров мы предприняли квантово-химическое исследование таутомерных форм 4-оксихиназолина (I), 4-оксо-3,4-дигидрохиназолина (II), 2-оксихиназолина (III), 2-оксо-1,2-дигидрохиназолина (IV), 2,4-диоксихиназолина (V) и 2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолина (VI) и их аналогов. Вычисления проведены квантово-химическим методом МО ЛКАО в приближениях MNDO [3], AM1 [4] и PM3 [5] по комплексу программ MNDO85 [6] с полной оптимизацией геометрии молекул.

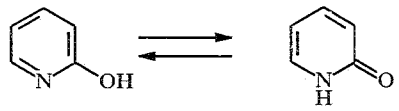
Следует отметить, что молекулы I—VI представляют интерес как полидентатные циклические системы, содержащие несколько конкурирующих реакционных центров, способных взаимодействовать с нуклеофильными реагентами [7—10].



I II III IV V VI

Таблица 1

Относительные энергии таутомеризации 2-пиридона (VII) и 2-гидроксипиридина (VIII), полученные расчетными и экспериментальными методами (ккал/моль)*



VII VIII

CNDO/2	MINDO/2	MINDO/3	MNDO	AM1	P M3	STO-3G	3-21G	6-31G [16]	6-31G [16]	Exp.
11,3 [14]	−14,2 [15]	−3,7 [16]	−9,8	−0,5	−2,5	−15,4 [16]	1,7 [16]	2,1 (HF)*2	0,6 (HF//3-21G)	0,3 + 2,5 [20]
			−9,8 [17]	0,4 [18]				2,9 (MP2)*3	1,4 (MP2//3-21G)	−0,6 + 0,3 [21]
				3,8 [19] (ж)*4					0,4 (HF//6-31G)	−4,2 [19] (ж)
									1,2 (MP2//6-31G)	

* Отрицательный знак означает энергетическую предпочтительность енольного таутомера.
*2 Приближение Хартри—Фока (метод ССП).
*3 Вычисление корреляционной поправки к полной энергии по схеме Меллера—Плессета.
*4 Жидкое состояние.

В литературе отсутствуют какие-либо данные относительно использования квантово-химических расчетов для исследования таутомерных форм 2- и 4-окси-, 2,4-диоксихиназолинов, поэтому вначале необходимо подобрать наиболее адекватный для изучения таутомерных систем I—VI вариант квантово-химического приближения посредством изучения аналогичных соединений с известными из эксперимента и *ab initio* геометрией и энергетикой. К таким системам относятся молекулы 2-оксипиридина (VII) и 2-пиридона (VIII), для которых известны данные об относительной устойчивости в газовой фазе ([11—13] и приводимые в них ссылки), полученные как полуэмпирическими (CNDO/2, MINDO/2, MINDO/3, MNDO, AM1) и неэмпирическими расчетами в различных базисах (STO-3G, 3-21G, 6-31G, 6-31G*), так и экспериментальными методами. Дополнительно к экспериментальным и расчетным данным нами проведен расчет молекул VII и VIII методами MNDO, AM1 и PM3. Согласно данным табл. 1, подавляющее большинство квантово-химических методов дают близкие к опытным данным результаты (в пределах ошибок эксперимента) [19—21]. Некоторые методы приводят к несколько завышенным значениям энергии таутомеризации в пользу енольной (STO-3G, MINDO/2 и MNDO) либо кетонной (CNDO/2) таутомерной формы. Величина относительной энергии наиболее близко к эксперименту воспроизводится в приближениях 6-31G* и AM1, а также неэмпирическим методом 6-31G. Хорошие результаты получены также методами 3-21G, PM3 и MINDO/3. Следовательно, схемы AM1 и PM3 вполне пригодны для исследования таутомеров I—VI и реально отражают конечные состояния модельных систем VII и VIII.

Как видно из данных, приведенных в табл. 2, относительные энергии таутомеров I—VI, вычисленные методами MNDO, AM1 и PM3, существенно различаются. Так, если по данным метода MNDO во всех трех системах выгоднее оксиформа, то по результатам методов AM1 и PM3, наоборот,

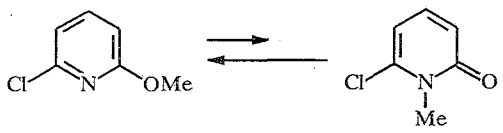
Таблица 2

Теплоты образования (ΔH_f) и разность энергии (ΔE) таутомерных форм (I—VI) (ккал/моль)

Метод	ΔH_f		ΔE	ΔH_f		ΔE	ΔH_f		ΔE
	I	II		III	IV		V	VI	
MNDO	-3,4	0,0	-3,4	-2,9	3,5	-6,4	-57,3	-53,1	-4,2
AM1	19,0	11,6	7,4	24,8	17,9	6,9	-19,1	-40,9	21,8
PM3	6,0	6,0	4,5	6,0	2,7	3,3	-42,9	-57.7	4,8

предпочтительнее амидная форма. Противоположные выводы о строении таутомеров, содержащих енольные и кетонные формы, встречаются и в литературе. В последние годы вывод об устойчивости енола, например молекул 2-, 6-, 8-оксипуринов в растворе, подвергался сомнению [22].

Таутомерия ряда химических систем в различных фазовых состояниях исследована калориметрически [23]. Измерения позволили выяснить степень равновесия, которая при газообразном фазовом состоянии сдвинута



IX X

в сторону амидной формы (X), при жидком — в сторону енола (IX).

Авторы работы [24], анализируя многочисленные структуры на прототропию, утверждали, что при кето-енольной таутомерии кетон обычно более устойчив. Степень енолизации возрастает под влиянием пространственных и электронных факторов. Следовательно, данные AM1 и PM3 о предпочтительности кетонной формы при кето-енольной таутомерии систем I—VI в свободном состоянии вполне допустимы. По-видимому, сопряжение π-электронов карбонильных групп с π-системой остова молекул усиливает энергию резонанса кетона, что позволяет ей доминировать над енолом. Наиболее ярко этот эффект проявляется в случае 2,4-хиназолиндиона, где наличие двух групп C=O усиливает энергию резонанса. Так, относительная энергия системы VI, по данным AM1, превосходит энергии II и IV примерно в три раза.

Рассмотрим результаты квантово-химических расчетов строения таутомеров I—VI. За основу при анализе их геометрии нами приняты результаты AM1 расчетов. Сравнение длин связей молекул пиридина и нафталина, наиболее известных и близких к I—VI и вычисленных нами различными методами (с экспериментальными значениями [25] в качестве тестового примера), показывает, что наилучшее согласие достигается методами AM1 и PM3. Кроме того, результаты расчета геометрии 138 соединений, приведенные в оригинальной работе [4], подтверждают обоснованность выбора метода.

В рассматриваемых системах миграция протона приводит к существенным изменениям геометрии. Так, переход из енольной формы в кетонную приводит к сокращению длин связей по всему периметру бензольной части молекул I—VI примерно на 0,01 Å (рис. 1). В то же время в пиримидиновой части молекулы связи заметно удлинены. Так, при переходе из таутомерной формы I в II длины $C_{(4)}$—C_{10}, $N_{(1)}$—$C_{(9)}$ связей увеличились соответственно на 0,028, 0,067 и 0,018 Å, а длина связи

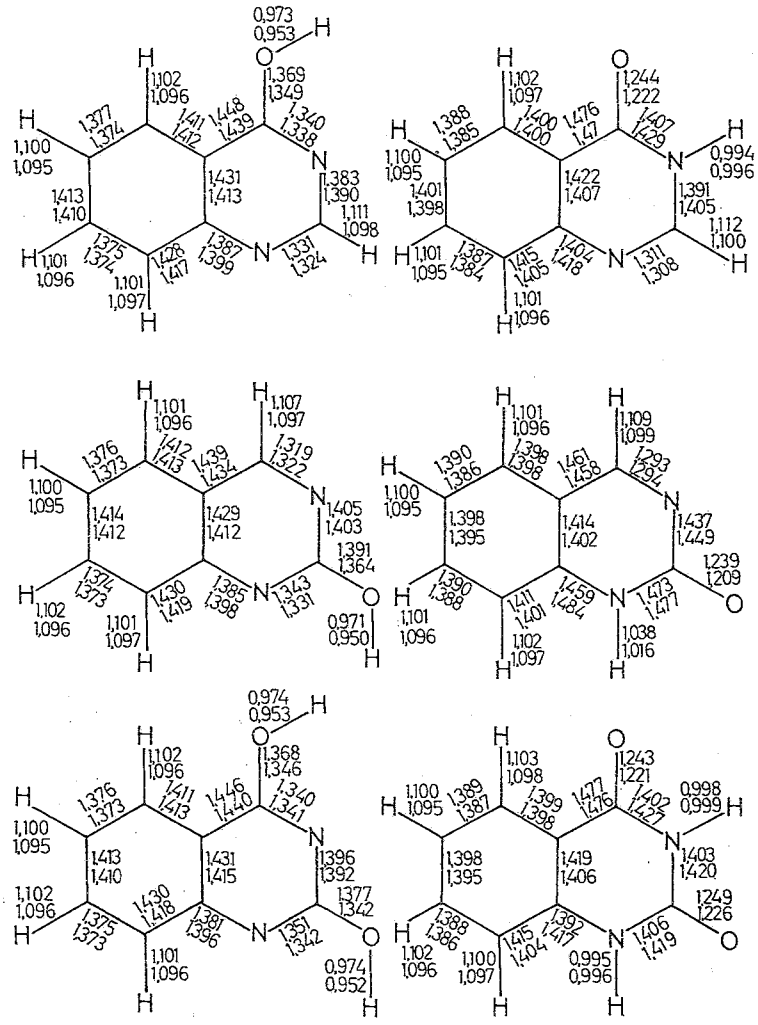


Рис. 1. Длины связей таутомерных форм хиназолонов I —VI (по данным расчета методом AM1).

$N_{(1)}$—$C_{(2)}$ сократилась на 0,019 Å. Аналогичные изменения наблюдаются и для пар III—IV и V—VI. Как видно из рис. 1, более заметные изменения характерны для связей амидных групп. Например, в молекуле II изменение связи $N_{(3)}$—$C_{(4)}$ составило 0,067 Å, в структуре IV — 0,073 и 0,024 Å для связей $N_{(1)}$—$C_{(2)}$ и $N_{(3)}$—$C_{(2)}$ соответственно, в молекуле VI — 0,055, 0,007 и 0,061 Å соответственно для $N_{(1)}$—$C_{(2)}$, $C_{(2)}$—$N_{(3)}$ и $N_{(3)}$—$C_{(4)}$. Необходимо отметить, что геометрические параметры молекул хиназолонов в енольной форме I, III и V близки параметрам оригинальной молекулы хиназолина, вычисленной методом AM1 (рис. 2).

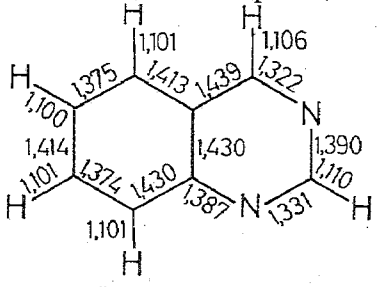


Рис. 2. Длины связей и валентные углы молекулы хиназолина (по данным расчета методом AM1)

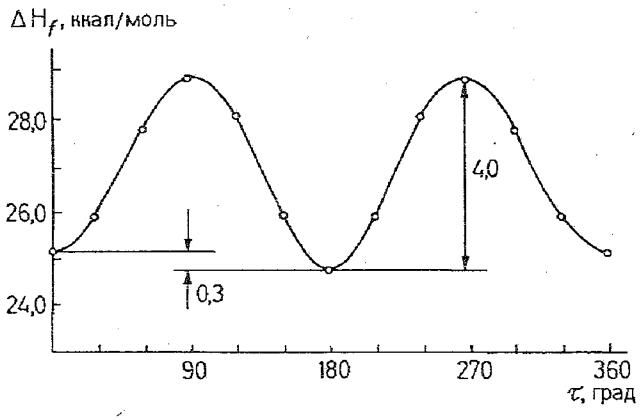


Рис. 3. Зависимость теплоты образования молекулы III от торсионного угла группы ОН

Поскольку от ориентации групп ОН существенно зависят значения теплот образования молекул, нами проведен анализ потенциальной кривой зависимости ΔH_f от торсионных углов связи С—ОН для молекул I и III. Согласно значениям поверхности потенциальной энергии, для протона группы ОН выгоднее такая ориентация, когда атом водорода, например в молекуле III, находится в *цис*-ориентации к первому атому азота (рис. 3). Величины относительной энергии *цис*- и *транс*-ориентации оксигруппы различаются незначительно (0,3 ккал/моль), что вполне допускает возможность существования обеих форм. Аналогичные данные получены и для других таутомеров I и V. Для молекулы I относительная энергия *цис*- и *транс*-конфигурации групп ОН составляет 5,8 ккал/моль в пользу *цис*-ориентации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфилда. — М.: ИЛ, 1960. — Т. 6. — С. 268.
2. *Шахидоятов Х. М.* Хиназолоны-4 и их биологическая активность. — Ташкент: Фан, 1988. — 54 с.
3. *Dewar M. S. J., Thiel W.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1977. — Vol. 99. — P. 4899.
4. *Dewar M. S. J., Zoebisch E. G., Healy E. F.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1985. — Vol. 107. — P. 3902.
5. *Stewart J. J. P.* // J. Comput. Chem. — 1989. — Vol. 10. — P. 209.
6. *Близнюк А. А., Войтюк А. А.* // ЖС Х. — 1986. — Т. 27 , № 4. — С. 190.
7. *Шахидоятов Х. М., Янгибаев С., Юн Л. М., Кадыров Ч. Ш.* // *Х П С. — 1982. — № 1. — С. 112.*
8. *Юн Л. М., Янгибаев С., Шахидоятов Х. М., Алексеева В. Я., Вьюнов К. А.* // *ЖОрХ.— 1989. — № 11. — С. 2438.*
9. *Ураков Б. А., Юн Л. М., Абдуллаев Н. Д., Шахидоятов Х. М.* // ДАН УзССР. — 1989. — № 1. — С. 37.
10. *Рублева О. Г., Дымшиц Л. А., Самиев Р. А., Ураков Б. А., Юн Л. М., Шахидоятов Х. М.*// Узб. хим. журн. — 1990. — № 3. — С. 38.
11. *Kwiatkowski J. S., Zielinski T. J., Rein R.* // Adv. Quant. Chem. — 1986. — Vol. 18. — P. 85.
12. *Симкин Б. Я., Глуховцев М. Н.* // ХГС. — 1989. — № 12. — С. 1587.
13. *Katritzky A. R., Karelson M., Harris P. A.* // Heterocycles. — 1991. — Vol. 32, N 2, P. 329.
14. *Berndt M., Kwiatkowski J. S., Budzinski J., Szczodrowska B.* // Chem. Phys. Lett. — 1973. — Vol. 19. — P. 246.

15. *Benson H. G., Murrell J. N.* // J. Chem. Soc. Faraday Trans. II. — 1972. — N 1. — P. 129.
16. *Schlegel H. B., Gund P., Fluder E. M.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1982. — Vol. 104, N 20. — P. 5347.
17. *Mirek J., Sygula A.* // J. Mol. Struct. (THEOCHEM). — 1981. — Vol. 3. — P. 85.
18. *Katritzky A. R., Szafran M., Stevens J.* // J. Mol. Struct. (THEOCHEM). — 1989. — Vol. 184. — P. 179.
19. *Karelson M. M., Katritzky A. R., Szafran M., Zerner M. C.* // J. Org. Chem. — 1989. — Vol. 54, N 26. — P. 6030.
20. *Beak P., Fry F. S., Lee J., Steele F.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1976. — Vol. 98, N 1. — P. 171.
21. *Suradi S., El Saiad N., Pilcher G., Skinner H. A.* // J. Chem. Thermodyn. — 1982. — Vol. 14. — P. 45.
22. *Ивановский В. И.* Химия гетероциклических соединений. — М.: Высш. школа, 1978. — 431 с.
23. *Минкин В. И., Олехнович Л. П., Жданов Ю. А.* Молекулярный дизайн таутомерных систем. — Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1977. — 206 с.
24. *Матье Ж., Панико Р.* Курс теоретических основ органической химии. — М.: Мир, 1975. — 384 с.
25. *Вилков Л. В., Мастрюков В. С., Садова Н. И.* Определение геометрического строения свободных молекул. — М.: Химия, 1978. — 97 с.

Институт химии растительных веществ
АН Республики Узбекистан,
Ташкент 700170

Поступило в редакцию 29.01.92