



## КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ 3-ФЕНИЛ-5-МЕТИЛ-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛА

**Е. Р. Кофанов**

Кофанов Е.Р., д-р хим. наук, профессор

Институт химии и химической технологии, Ярославский государственный технический университет, Московский пр., 88, Ярославль, Российская Федерация, 150023

E-mail: kofanover@ystu.ru

---

**Ключевые слова:**

1,2,4-оксадиазол, ацилирование, циклизация, квантово-химическое моделирование

Проведено квантово-химическое моделирование образования 3-фенил-5-метил-1,2,4-оксадиазола. Методом AM1/SM2.1 рассчитаны параметры промежуточных частиц и переходного состояния. Рассмотрены направления ацилирования амидоксима.

---

### Введение

Замещенные 1,2,4-оксадиазолы применяются в качестве биологически активных веществ. Известно несколько методов синтеза 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов на основе амидоксимов [1-9]. Нами была исследована реакция образования 1,2,4-оксадиазолов при взаимодействии *N*-гидроксibenзамидина (*N*-ГБА) с хлорангидридами карбоновых кислот [10, 11].

В литературе имеются данные относительно квантово-химического моделирования 3,5-диарилзамещенных-1,2,4-оксадиазолов. Расчёты выполняли методами RM3, AM1 и HF/6-31G (газофазное приближение) [12]. Полученные параметры геометрии молекул соответствуют экспериментальным величинам, определённым с помощью РСА.

### Основная часть

Для проверки сделанных предположений о механизме образования 1,2,4-оксадиазолов нами проведено квантово-химическое исследование реакции взаимодействия *N*-ГБА с ацетилхлоридом (АХ). Наши расчёты выполнены с помощью программного пакета AMSOL методом AM1/SM2.1 (AMSOL 7.1 в жидкофазном приближении: SM5.42, растворитель пиридин) [13, 14]. Проведена полная оптимизация геометрии всех рассчитанных молекул и комплексов. Переходные состояния находились с помощью стандартной методики - минимизация нормы градиента энергии с последующим решением колебательной задачи для результирующей структуры (тест на одно псевдоколебание с отрицательной силовой константой). В большинстве случаев использовалось приближение ограниченного метода Хартри-Фока (RHF), но в ряде случаев, для сравнения, выполнены расчёты с использованием методов неограниченного Хартри-Фока (UHF).



Энтальпия образования  $\Delta H_f = \Delta H_f^0 + \Delta G_{sol}$ , где  $\Delta H_f^0$  – расчетная стандартная энтальпия образования,  $\Delta G_{sol}$  – расчетная свободная энергия сольватации. Погрешность в предсказании теплот сольватации нейтральных молекул составляет в среднем 1,7 кДж/моль, ионов – 17,6 кДж/моль [13-15].

Нами был рассмотрен следующий возможный путь протекания реакции (рис. 1).

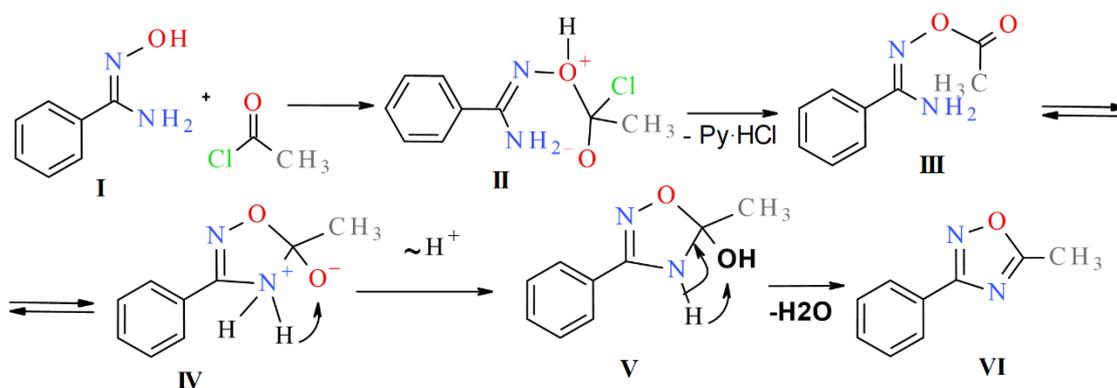


Рис. 1. Возможный путь протекания реакции

Энтальпии образования исходных и конечных продуктов, а также промежуточных комплексов, лежащих на пути их образования, приведены в таблице 1.

Таблица 1. Энтальпии образования соединений и комплексов

	$\Delta H_f$ , кДж/моль
I	57,27
II	-151,05
III	-87,36
IV	16,57
V	-54,85
VI	254,50

АХ в молекуле N-ГБА (I) может атаковать атом азота или кислорода (рис. 2).

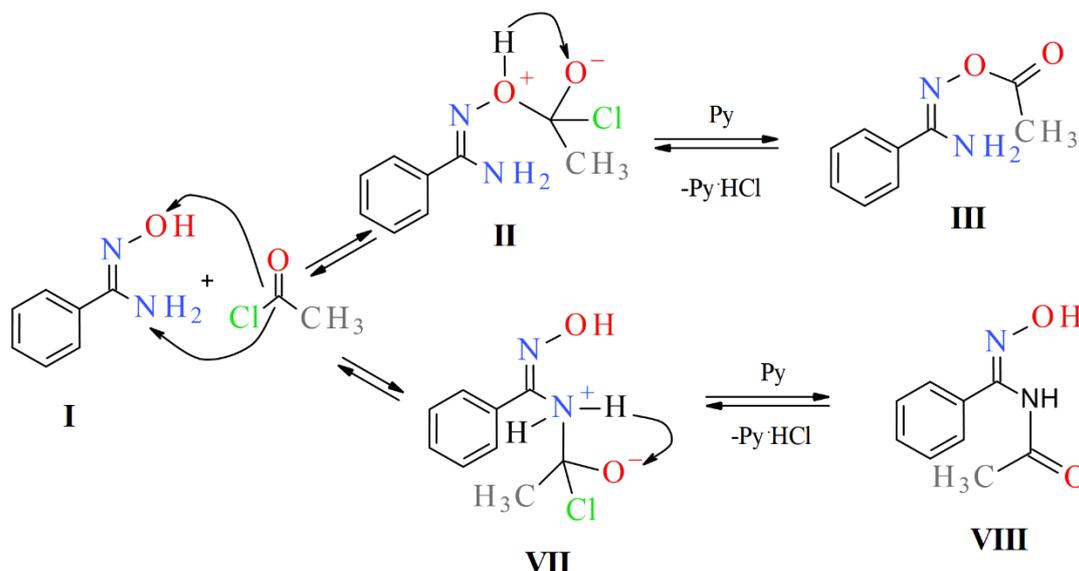


Рис. 2. Схема образования соединений III и VIII



Цвиттер-ион **II** является продуктом взаимодействия *N*-ГБА и АХ (рис. 3). Изменение энергии супермолекулы (*N*-ГБА и АХ) при образовании **II** приведены в таблице 2.

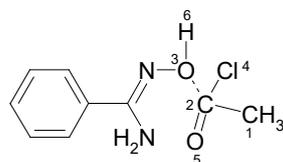


Рис. 3. Схема супермолекулы (*N*-ГБА и АХ)

Таблица 2. Изменение энергии супермолекулы от расстояния O(3)–C(2)

$l_{O(3)-C(2)}, \text{ \AA}$	$\Delta H_f, \text{ кДж/моль}$	$l_{O(3)-C(2)}, \text{ \AA}$	$\Delta H_f, \text{ кДж/моль}$
3	-151,05	2,2	-116,69
2,9	-149,00	2,1	-104,42
2,8	-146,61	2	-89,29
2,7	-146,86	1,9	-71,57
2,6	-143,59	1,8	-53,00
2,5	-139,40	1,7	-37,50
2,4	-133,79	1,6	-48,06
2,3	-126,37		

Установлено, что максимальное значение  $\Delta H_f$  соответствует расстоянию O(3)–C(2) = 1,64 Å. Параметры переходного состояния приведены в таблице 3.

Таблица 3. Параметры переходного состояния

$l_{O(3)-C(2)}, \text{ \AA}$	$\Delta H_f, \text{ кДж/моль}$	$l_{C(2)-Cl(4)}, \text{ \AA}$	$q_{Cl(4)}$	$q_{O(3)}$	$q_{O(5)}$	Порядок связи C(2)=O(5)	Порядок связи C(2)–O(3)	$l_{O(13)-H(18)}, \text{ \AA}$	Порядок связи O(3)–H(6)	$q_{H(18)}$	Порядок связи C(2)–Cl(4)
1,64	-32,14	2,15	-0,718	-0,274	-0,510	1,87	0,50	0,96	0,89	0,423	0,352

Из полученных данных видно, связь C(2)–Cl(4) разорвалась, а порядок образующейся связи C(2)–O(3) равен 0,5. Заряд на атоме Cl(4) возрастает до -0,718 е, а расстояние C(2)–Cl(4) возрастает до 2,15 Å. Переходное состояние характеризуется силовой константой  $k = -45,82$  н/м, энтальпия образования переходного состояния (относительно исходных реагентов)  $\Delta \Delta H_f^\ddagger = 128,51$  кДж/моль. Связь O(3)–H(6) практически не изменилась.

Расчетные энтальпии образования соединений **III** и **VIII** (см. рис. 2) составили -163,95 и -145,81 кДж/моль, что указывает на большую стабильность промежуточного соединения **III**, которое может образовываться в процессе O-ацилирования *N*-ГБА. Это было подтверждено экспериментально. Нами было выделено промежуточное соединение, имеющее строение сложного эфира (**III**), что подтвердили данные ИК (наличие полосы сложного эфира  $>C=O = 1723 \text{ см}^{-1}$ ) и ПМР спектроскопии.



## Выводы

Превращение соединения III в продукт VI протекает согласно схеме, представленной на рис. 1, через внутримолекулярное нуклеофильное замещение при карбонильном атоме углерода с последующим переносом протона и образованием 5-метил-3-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-5-ола (V), который, теряя воду, переходит в продукт – 5-метил-3-фенил-1,2,4-оксадиазол. Перенос протона в IV и образование V происходит практически без активационного барьера (см. рис. 1).

## Литература

1. Sharonova T., Pankrateva V., Savko P., Baykov S., Shetnev A. Facile room-temperature assembly of the 1,2,4-oxadiazole core from readily available amidoximes and carboxylic acids. *Tetrahedron Letters*. 2018. V. 59. P. 2824-2827. DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.06.019.
2. Baykov S., Sharonova T., Shetnev A., Rozhkov S., Kalinin S., Smirnov A.V. The first one-pot ambient-temperature synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from amidoximes and carboxylic acid esters. *Tetrahedron Letters*. 2017. V. 73. P. 945-951. DOI: 10.1016/j.tet.2017.01.007.
3. Wang Y, Miller R.L., Sauer D.R., Djuric S.W. Rapid and Efficient Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles Utilizing Polymer-Supported Reagents under Microwave Heating. *Tetrahedron Letters*. 2005. V. 7. P. 925-928. DOI: 10.1021/ol050007r.
4. Tarasenko M., Duderin N., Sharonova T., Baykov S., Shetnev A. Room-temperature synthesis of pharmaceutically important carboxylic acids bearing the 1,2,4-oxadiazole moiety. *Tetrahedron Letters*. 2017. V. 58. P. 3672-3677. DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.08.020.
5. Tamura M., Ise Y., Okajima Y., Nishiwaki N., Ariga M. Facile Synthesis of 3-Carbamoyl-1,2,4-Oxadiazoles. *Synthesis*. 2006. P. 3453-3461. DOI: 10.1055/s-2006-950210.
6. Amarasinghe K.K.D., Maier M.B., Srivastava A., Gray J.L. One-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from carboxylic acid esters and amidoximes using potassium carbonate. *Tetrahedron Letters*. 2006. Vol. 47 P. 3629-3631. DOI: 10.1016/j.tetlet.2006.03.155.
7. Du W., Truong Q., Qi H., Guo Y., Chobanian H.R., Hagmann W.K., Hale J.J. A one-pot synthesis of 3-substituted-5-carbonylmethyl-1,2,4-oxadiazoles from  $\beta$ -keto esters and amidoximes under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*. 2007. V. 48. P. 2231-2235. DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.02.005
8. Lin Y., Lang S., Lovell M.F., Perkinson N.A. New synthesis of 1,2,4-triazoles and 1,2,4-oxadiazoles. *Journal of Organic Chemistry*. 1979. V. 44. P. 4160-4164. DOI: 10.1021/jo01337a031
9. Neidlein R., Li S. Syntheses of 1,2,4-oxadiazole substituted pyrazole, isoxazole and pyrimidine heterocycles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1996. V. 33. P.1943-1949. URL:https://doi.org/10.1002/jhet.5570330663
10. Карунная М.В., Соснина В.В., Красовская Г.Г., Данилова А.С., Кофанов Е.Р. Синтез 3-(3-нитрофенил)-5-стирил-1,2,4-оксадиазола. *Известия вузов. Химия и хим. технология*, 2014. Т. 57. № 12. С. 15-16.
11. Tsiulin P.A., Sosnina V.V., Krasovskaya G.G., Danilova A.S., Baikov S.V., Kofanov E.R. Formation and cyclization of N'-(benzoyloxy)benzenecarboximidamides. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2011. V. 47. N 12. P. 1874-1877. DOI: 10.1134/s1070428011120153.
12. Rajendra M. Srivastava, Wagner M. Faustio, Ira M. Brin. Semi-empirical (PM3 and AM1) and ab initio molecular orbital calculations of 1,2,4-oxadiazoles, 4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazoles and 4,4-di-n-butyl-2-phenylbenzo-1,3-oxazine. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*. V. 640(2003). P. 49-56. DOI: 10.1016/S0166-1280(03)00511-6.
13. David J. Giesen, Gregory D. Hawkins, Daniel A. Liotard, Christopher J. Cramer, Donald G. Truhlar. A universal model for the quantum mechanical calculation of free energies of solvation in non-aqueous solvents. *Theoretical Chemistry Accounts*. 1997. V. 98.P. 85-109. DOI: 10.1007/s002140050283.



14. **Cramer C.J., Truhlar D.G.** AM1-SM2 and PM3-SM3 parameterized SCF solvation models for free energies in aqueous solution. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. 1992. V. 6. P. 629-666. DOI: 10.1007/BF00126219.
15. **Daniel A. Liotard, Gregory D. Hawkin, Gillian C. Lynch, Christopher J. Cramer, Donald G. Truhlar.** Improved methods for semiempirical solvation models. *Journal of Computational Chemistry*. 1995. V. 16. N 4. P. 422-440. DOI: 10.1002/jcc.540160405.

*Поступила в редакцию 22 января 2021 г.*

*Принята к опубликованию 10 марта 2021 г.*