

ХИМИЯ

УДК 547.792.4+544.15+544.18

Вадим Э. МАТУЛИС¹, Ю. В. ГРИГОРЬЕВ¹, Г. Т. СУХАНОВ²,
И. А. КРУПНОВА², академик О. А. ИВАШКЕВИЧ¹

**СТАНДАРТНЫЕ ЭНТАЛЬПИИ ОБРАЗОВАНИЯ В ГАЗОВОЙ ФАЗЕ
И ОТНОСИТЕЛЬНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ТАУТОМЕРНЫХ ФОРМ
С-АЛКОКСИ-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ И ИЗОМЕРНЫХ N-МЕТИЛ-С-МЕТОКСИ-1,2,4-
ТРИАЗОЛОВ: КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

¹Научно-исследовательский институт физико-химических проблем, Минск²Институт проблем химико-энергетических технологий

Сибирского отделения РАН, Бийск

Поступило 29.09.2014

N-Алкил-3-алкоксизамещенные 1,2,4-триазолы являются биологически активными соединениями и могут представлять интерес для нужд современной медицины. Например, N-метил-3-метокси-1,2,4-триазолы могут с высокой вероятностью проявлять достаточно широкий спектр биологической активности (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Рассчитанная с использованием программы PASS Online [1] биологическая активность N-метил-3-метокси-1,2,4-триазолов

Соединение	Вероятность проявления	Тип предполагаемой биологической активности
1-метил-3-метокси-1,2,4-триазол	0,770	Выраженный усилитель гена HMGCS2
2-метил-3-метокси-1,2,4-триазол	0,793	Выраженный усилитель гена HMGCS2
	0,757	Ингибитор образования холестерина
4-метил-3-метокси-1,2,4-триазол	0,829	Средства, снижающие тревогу, страх
	0,785	Неопиоидное обезболивающее
	0,774	Выраженный усилитель гена HMGCS2
	0,785	Ингибитор образования холестерина

Удобным способом получения N-алкил-3-алкоксизамещенных 1,2,4-триазолов является нуклеофильное замещение нитрогруппы в доступных N-алкил-3-нитро-1,2,4-триазолах, которое в настоящее время мало исследовано и ограничивается лишь несколькими примерами. Так, в работе [2] исследована кинетика замещения нитрогруппы гидроксильной группой в 1-метил-3-нитро-, 1-метил-5-нитро- и 3-нитро-4-метил-1,2,4-триазолах. Авторами работы [3] на примере N₁- и N₂-замещенных 3-нитро-1,2,4-триазолов изучено замещение нитрогруппы с использованием в качестве нуклеофильных реагентов тиолов и алкоколятов натрия (метилат, *n*-гептаноат) и др. Показано, что в реакцию нуклеофильного замещения нитрогруппы вступают исключительно N₂-замещенные 3-нитро-1,2,4-триазолы. Недавно 1-метил-3-метокси-1,2,4-триазол с выходом 85 % получен путем длительного кипячения 1-метил-3-нитро-1,2,4-триазола в метанольном растворе гидроксида натрия [4].

Для прогнозирования возможности протекания реакций нуклеофильного замещения нитрогруппы в N-алкил-3-нитро-1,2,4-триазолах в различных условиях необходимы данные о термодинамических характеристиках реагентов и относительной устойчивости образующихся изомеров. Экспериментальные данные об энтальпиях образования и относительной устойчивости изомерных N-алкил-С-алкокси-1,2,4-триазолов в газовой фазе и в растворах в литературе отсутствуют.

В настоящей работе выполнены квантовохимические расчеты стандартных энтальпий образования в газовой фазе таутомерных форм С-алкокси-1,2,4-триазолов (алкокси = OCH_3 , OC_2H_5 , $\text{Oi-C}_3\text{H}_7$, $\text{Ot-C}_4\text{H}_9$) и изомерных N-метил-С-метокси-1,2,4-триазолов путем построения изодесмических реакций и реакций изомеризации. Методология расчетов, разработанная нами ранее, представлена в работе [5]. Проведены также расчеты относительных энергий Гиббса таутомерных форм и изомеров в водном растворе.

Квантовохимические расчеты проводили с использованием программного пакета Gaussian-09 [6]. Энтальпии образования рассчитывались с использованием следующих уровней теории:

V3LYP/6-311+G(d,p)//V3LYP/6-31G(d). Расчеты проводили в рамках теории DFT (функционал V3LYP [7]). Оптимизацию геометрии и расчет энергии нулевых колебаний выполняли в базисе 6-31G(d). Полные энергии (E) рассчитывали с использованием базисного набора 6-311+G(d,p);

G3 [8]. В рамках данного метода оптимизация геометрии и расчет энергии нулевых колебаний выполняется с использованием RHF/6-31G(d) уровня теории. Затем производится оптимизация геометрии с использованием уровня теории MP2(Full)/6-31G(d). При расчетах полной энергии энергия электронной корреляции учитывается в рамках метода MP4;

G3MP2 [9]. Модифицированный метод G3, в котором используется MP2 уровень теории (вместо MP4) для учета влияния увеличения базисного набора на величину полной энергии, что позволяет существенно сократить время расчета.

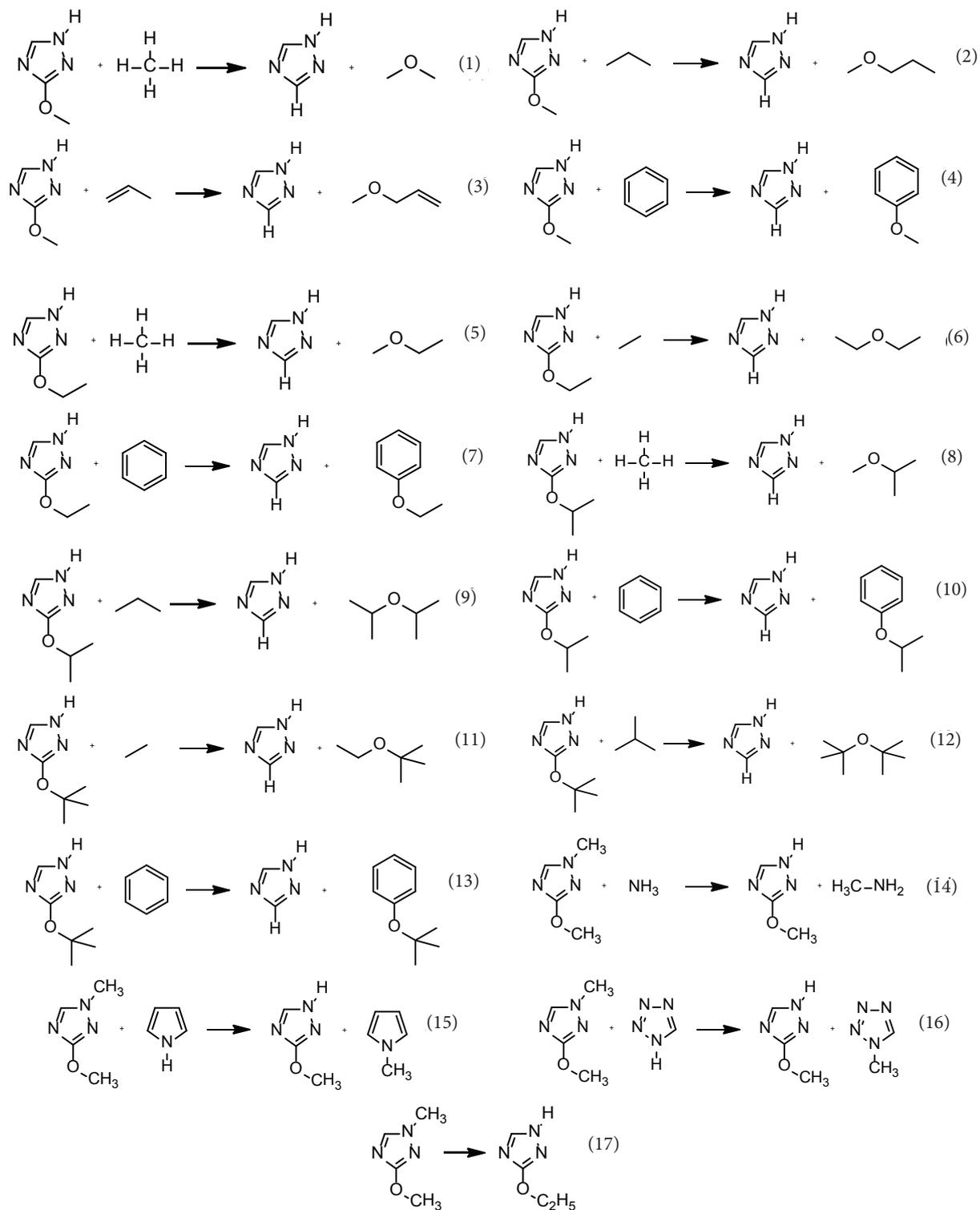
Энергию Гиббса сольватации ($\Delta_{\text{solv}}G$) рассчитывали с использованием континуумной модели растворителя РСМ [10] со стандартными параметрами для воды. Для проведения расчетов использовали геометрии, оптимизированные для изолированных молекул методом V3LYP/6-31G(d), а энергии рассчитывали с использованием V3LYP/6-311+G(d,p) уровня теории. В рамках континуумных методов растворитель рассматривается как изотропная среда, характеризующаяся некоторыми физическими константами (величиной статической диэлектрической проницаемости ϵ и т. д.). Молекула растворенного вещества помещается в полость, которая образуется в этой сплошной среде. Ранее нами было показано, что использование континуумных моделей позволяет правильно описывать влияние растворителя на относительную устойчивость N-замещенных тетразолов [11], таутомерных и протонированных форм тетразола, 1,2,3-триазола и их производных [5; 12–14]. Процедура расчета относительных энергий Гиббса таутомерных форм и изомеров описана в работе [5].

Стандартные энтальпии образования 1*H*-3-алкокси-1,2,4-триазолов и 1-метил-3-метокси-1,2,4-триазола в газовой фазе вычисляли исходя из расчетных значений стандартных энтальпий изодесмических реакций и реакций изомеризации (схема 1).

Энтальпии образования 1*H*-5-алкокси- и 4*H*-3-алкокси-таутомерных форм и соответствующих N-метилзамещенных соединений вычисляли исходя из рассчитанных значений стандартных энтальпий изомеризации и величин $\Delta_f H_{298}^0(\text{r})$ 1*H*-3-алкокси-1,2,4-триазолов и 1-метил-3-метокси-1,2,4-триазола. Эффективность такого подхода ранее показана нами на примере производных С-нитро-1,2,3-триазола [5]. Так, полученное в работе [5] расчетное значение $\Delta_f H_{298}^0(\text{r})$ 2-метил-4-нитро-1,2,3-триазола, равное 233,5 кДж/моль, хорошо согласуется с соответствующей экспериментальной величиной $228,7 \pm 3,5$ кДж/моль.

Расчетные значения энтальпий изодесмических реакций и энтальпий образования 1*H*-3-алкокси-1,2,4-триазолов и 1-метил-3-метокси-1,2,4-триазола в газовой фазе приведены в табл. 2.

Для ароматических соединений важно не только сохранение в изодесмической реакции числа химических связей каждого вида, но и ароматического фрагмента. Соблюдая последнее условие, мы выбрали в качестве эталонного соединения 1*H*-1,2,4-триазол и составляли изодесмические реакции таким образом, чтобы в ходе реакции 1,2,4-триазольный фрагмент не разрушался. Одним из недостатков метода изодесмических реакций является то, что для вычисления энтальпии образования соединения требуются экспериментальные значения энтальпий образования эталонных веществ. В то же время не для всех эталонных веществ имеются надежные экспериментальные данные. Кроме того, при расчетах тепловых эффектов изодесмических реакций также возникают ошибки. Чтобы частично компенсировать ошибки, обусловленные особенностями конкретной изодесмической реакции, для каждого из исследованных соединений было рассмо-



тено не менее трех различных изодесмических реакций (схема 1) и энтальпия образования определялась как среднее значение величин энтальпий образования, вычисленных из всех изодесмических реакций.

Значения стандартной энтальпии образования исследуемых веществ, рассчитанные методами G3 и G3MP2 с использованием различных изодесмических реакций, очень близки, что свидетельствует о корректности данных подходов (табл. 2). Наиболее сильно различаются величины энтальпий образования 1*H*-3-изопропокси-1,2,4-триазола, вычисленные по реакциям **8** и **9**

Т а б л и ц а 2. Расчетные значения энтальпии изодесмических реакций ($\Delta_f H^0_{298}$) и стандартной энтальпии образования ($\Delta_f H^0_{298}$) 1*H*-5-алкокси-1,2,4-триазолов и 1-метил-3-метокси-1,2,4-триазола (кДж/моль)

Реакция	B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d)		G3	
	$\Delta_f H^0_{298}$	$\Delta_f H^0_{298}$	$\Delta_f H^0_{298}$	$\Delta_f H^0_{298}$
1	49,19	34,46	58,57	25,08
2	29,52	29,16	33,56	25,12
3	36,81	28,23	41,04	24,00
4	11,31	23,56	11,06	23,81
5	49,52	1,83	59,18	-7,83
6	28,89	-3,52	33,83	-8,46
7	11,89	-10,32	10,16*	-8,59*
8	51,87	-36,12	59,76*	-44,01*
9	24,04	-45,34	20,33*	-41,63*
10	15,12	-41,05	16,78*	-42,71*
11	29,41	-65,84	31,58*	-68,01*
12	46,12	-81,02	31,15*	-66,05*
13	19,42	-74,75	13,30*	-68,63*
14	32,46	19,79	42,25	5,65
15	12,13	11,52	11,64	7,66
16	-4,13	21,58	-0,44	13,54
17	-18,20	14,20	-16,88	8,58

П р и м е ч а н и е. * – рассчитано с использованием G3MP2 уровня теории.

(-44,01 и -41,63 кДж/моль соответственно), однако эти различия не выходят за рамки экспериментальных погрешностей определения энтальпий образования эталонных веществ, использованных для построения изодесмических реакций. Существенное отличие величины энтальпии образования 1-метил-3-метокси-1,2,4-триазола, вычисленной методом G3 по реакции **16**, от значений, полученных из реакций **14**, **15**, и **17**, видимо, обусловлено ошибками, допущенными при экспериментальном определении энтальпии образования тетразола и/или его метильного производного.

Отметим, что значение энтальпии образования 1-метил-3-метокси-1,2,4-триазола, вычисленное из реакции изомеризации (8,58 кДж/моль), хорошо согласуется с величинами, рассчитанными на основе изодесмических реакций **14** и **15**. Таким образом, использование принципиально различных подходов приводит к близким результатам, что свидетельствует о корректности применяемых методов.

При использовании метода B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d) рассчитанные исходя из различных изодесмических реакций значения стандартной энтальпии образования исследуемых веществ в некоторых случаях существенно различаются (табл. 2). Наиболее сильные отличия наблюдаются для величин энтальпии образования 1*H*-3-*трет*-бутокси-1,2,4-триазола, вычисленных по реакциям **11** и **12** (-65,84 и -81,02 кДж/моль соответственно), что, видимо, обусловлено недостатками B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d) метода. В то же время величины относительных энергий таутомерных форм и изомеров (табл. 3), вычисленные методом B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d), хорошо согласуются с результатами G3 и G3MP2 расчетов.

Рассчитанное значение энтальпии образования 1*H*-3-метокси-1,2,4-триазола значительно ниже энтальпии образования 1*H*-1,2,4-триазола ($192,9 \pm 0,8$ [15]). При увеличении числа углеродных атомов в алкоксигруппе на единицу, рассчитанное значение энтальпии образования соответствующего вещества уменьшается в среднем более чем на 30 кДж/моль (табл. 3). В то же время при переходе от *N*-незамещенных *C*-метокси-1,2,4-триазолов к соответствующим метильным производным расчетные величины энтальпии образования уменьшаются только на 10–18 кДж/моль (табл. 3).

*N*₂-Таутомерные формы и *N*₂-изомеры *C*-алкокси-1,2,4-триазолов характеризуются наименьшими значениями энтальпии образования, тогда как *N*₄-формы наименее устойчивы в газовой

Т а б л и ц а 3. Расчетные значения стандартной энтальпии образования ($\Delta_f H^0_{298}$) таутомерных форм С-алкокси-1,2,4-триазолов и изомерных N-метил-С-метокси-1,2,4-триазолов и энтальпии изомеризации ($\Delta_f H^0_{298}$, кДж/моль)

Соединение	B3LYP/6-311+ G(d,p)//B3LYP/6-31G(d)		G3	
	$\Delta_f H^0_{298}$	$\Delta_f H^0_{298}$	$\Delta_f H^0_{298}$	$\Delta_f H^0_{298}$
1-Н-3-метокси-1,2,4-триазол	28,85	0,0	24,50	0,0
2-Н-3-метокси-1,2,4-триазол	21,58	-7,27	18,83	-5,67
4-Н-3-метокси-1,2,4-триазол	51,16	22,31	46,85	22,35
1-Н-3-этоксид-1,2,4-триазол	-4,00	0,0	-8,30	0,0
2-Н-3-этоксид-1,2,4-триазол	-11,58	-7,58	-14,20	-5,90
4-Н-3-этоксид-1,2,4-триазол	18,02	22,02	13,79	22,09
1-Н-3-изопропокси-1,2,4-триазол	-40,84	0,0	-42,79*	0,0*
2-Н-3-изопропокси-1,2,4-триазол	-50,66	-9,82	-50,66*	-7,87*
4-Н-3-изопропокси-1,2,4-триазол	-21,00	19,84	-23,21*	19,58*
1-Н-3-трет-бутоксид-1,2,4-триазол	-73,87	0,0	-67,56*	0,0*
2-Н-3-трет-бутоксид-1,2,4-триазол	-86,11	-12,24	-77,75*	-10,18*
4-Н-3-трет-бутоксид-1,2,4-триазол	-57,01	16,86	-51,03*	16,54*
1-метил-3-метокси-1,2,4-триазол	15,17	0,0	7,29	0,0
2-метил-3-метокси-1,2,4-триазол	8,48	-6,69	1,17	-6,13
4-метил-3-метокси-1,2,4-триазол	43,02	27,86	36,56	29,27

Примечание. Рассчитано с использованием G3MP2 уровня теории.

фазе (табл. 3). Увеличение электронодонорных свойств заместителя приводит к большей стабилизации N_2 -таутомерной формы по сравнению с соответствующей N_1 -формой (табл. 3). Подобная закономерность наблюдается и для таутомерных форм С-замещенных тетразолов [16].

Известно, что растворитель может оказывать существенное влияние на относительную устойчивость изомерных гетероциклов. Увеличение полярности растворителя способствует смещению равновесия в сторону образования более полярного изомера и может приводить к обращению относительной устойчивости изомеров по сравнению с газовой фазой [11; 13].

Относительные энергии таутомерных форм С-алкокси-1,2,4-триазолов и изомерных N-метил-С-метокси-1,2,4-триазолов в водном растворе приведены в табл. 4.

Т а б л и ц а 4. Расчетные значения относительной энергии Гиббса ($\Delta_r G_s$) таутомерных форм С-алкокси-1,2,4-триазолов и изомерных N-метил-С-метокси-1,2,4-триазолов в водном растворе (кДж/моль)

Соединение	$\Delta_r G_s$
1-Н-3-метокси-1,2,4-триазол	0,0
2-Н-3-метокси-1,2,4-триазол	1,72
4-Н-3-метокси-1,2,4-триазол	14,98
1-Н-3-этоксид-1,2,4-триазол	0,0
2-Н-3-этоксид-1,2,4-триазол	1,30
4-Н-3-этоксид-1,2,4-триазол	14,44
1-Н-3-изопропокси-1,2,4-триазол	0,0
2-Н-3-изопропокси-1,2,4-триазол	-0,34
4-Н-3-изопропокси-1,2,4-триазол	13,46
1-Н-3-трет-бутоксид-1,2,4-триазол	0,0
2-Н-3-трет-бутоксид-1,2,4-триазол	-1,88
4-Н-3-трет-бутоксид-1,2,4-триазол	12,03
1-метил-3-метокси-1,2,4-триазол	0,0
2-метил-3-метокси-1,2,4-триазол	2,66
4-метил-3-метокси-1,2,4-триазол	21,69

Согласно выполненным расчетам, в водном растворе N_1 - и N_2 -таутомерам и изомерам соответствуют близкие значения энергии. При этом, в отличие от газовой фазы, для С-метокси- и С-этоксид-1,2,4-триазолов и N-метил-С-метокси-1,2,4-триазолов N_1 -производные становятся не-

сколько более устойчивыми, чем N₂-изомеры. Таким образом, под действием полярной среды происходит обращение относительной устойчивости N₁- и N₂-производных по сравнению с газовой фазой. Это объясняется тем, что молекулы N₁-таутомерных форм 3-алкокси-1,2,4-триазола и N₁-изомеров N-алкил-3-алкокси-1,2,4-триазолов являются более полярными, чем молекулы соответствующих N₂-соединений. Например, расчетные значения дипольных моментов молекул N₁-, N₂- и N₄-таутомерных форм 3-метокси-1,2,4-триазола равны соответственно 3,31, 2,56 и 4,44 D. Как и в газовой фазе, в водном растворе N₄-производные являются наименее устойчивыми (табл. 3, 4).

Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ (проект X12CO-011).

Литература

1. Pharmaexpert [Electronic resource]. – Mode of access: <http://pharmaexpert.ru/passonline>.
2. Певзнер М. С., Самаренко В. Я., Багал Л. И. // Химия гетероциклических соединений. 1970. № 4. С. 568–571.
3. Nagao Y., Sano Sh., Ochiai M. // Tetrahedron. 1990. Vol. 46. P. 3211–3232.
4. Суханов Г. Т., Суханова А. Г., Филуппова Ю. В. и др. // Ползуновский Вестн. 2013. № 1. С. 24–26.
5. Matulis Vadim E., Ivashkevich O. A., Gaponik P. N. et al. // J. Mol. Struct. (Theochem). 2008. Vol. 854. P. 18–25.
6. Frisch M. J. et al. // Gaussian 09, Revision A.02. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
7. Becke A. D. // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98. P. 5648–5652.
8. Curtiss L. A., Raghavachari K., Redfern P. C. et al. // J. Chem. Phys. 1998. Vol. 109. P. 7764–7776.
9. Curtiss L. A., Redfern P. C., Raghavachari K. et al. // J. Chem. Phys. 1999. Vol. 110. P. 4703–4709.
10. Cancas M. T., Mennucci B., Tomasi J. // J. Chem. Phys. 1997. Vol. 107. P. 3032–3041.
11. Ивашкевич О. А., Гапоник П. Н., Матулис Вит. Э. и др. // ЖОХ. 2003. Т. 73. С. 296–303.
12. Ивашкевич О. А., Матулис Вадим Э., Гапоник П. Н. и др. // ХГС. 2008. № 12. С. 1816–1828.
13. Wong M. W., Leung-Toung R., Wentrup C. // J. Am. Chem. Soc. 1993. Vol. 115. P. 2465–2472.
14. Mazurek A. P., Sadlej-Sosnowska N. // Chem. Phys. Lett. 2000. Vol. 330. P. 212–218.
15. Jimenez P., Roux M. V., Turrion C. // J. Chem. Thermodyn. 1989. Vol. 21. P. 759–764.
16. Trifonov R. E., Alkorta I., Ostrovskii V. A. et al. // J. Mol. Struct. (Theochem). 2004. Vol. 668. P. 123–132.

Vadim E. MATULIS, Y. V. GRIGORIEV, G. T. SUKHANOV, I. A. KRUPNOVA, O. A. IVASHKEVICH

matulisvad@bsu.by; azole@bsu.by; admin@ipcet.ru; irinka-krupnova@mail.ru; nauka@bsu.by

STANDARD GAS-PHASE FORMATION ENTHALPIES AND RELATIVE STABILITY OF C-ALKOXY-1,2,4-TRIAZOLES TAUTOMERIC FORMS AND ISOMERIC N-METHYL-C-METOXY-1,2,4-TRIAZOLES: QUANTUM-CHEMICAL CALCULATIONS

Summary

The formation enthalpies of tautomeric forms of C-alkoxy-1,2,4-triazoles (alkoxy = OCH₃, OC₂H₅, Oi-C₃H₇, Ot-C₄H₉) and isomeric N-methyl-C-methoxy-1,2,4-triazoles have been calculated by means of designed isodesmic and isomerisation reactions. The relative Gibbs energies for their tautomeric forms and isomers in aqueous solution have been calculated. N₂-tautomers and isomers of C-alkoxy-1,2,4-triazoles were found to have the smallest values of formation enthalpy whereas N₄-forms are less stable in gaseous phase. Increasing of electron donor properties of substituent leads to the stabilization of N₂-tautomers in comparison with N₁-tautomers. N₁- and N₂-tautomers and isomers have similar values of Gibbs free energy in aqueous solution. In contrast to gaseous phase, N₁-derivatives of C-methoxy- and C-ethoxy-1,2,4-triazoles as well as N-methyl-C-methoxy-1,2,4-triazoles are more stable than corresponding N₂-derivatives. This is due to higher polarity of N₁-isomers in comparison with N₂-ones. N₄-derivatives are less stable in gaseous phase as well as in aqueous solution.