

УДК 547.792.1 : 547.859.1 : 541.428.4

Фізер М.М., к.х.н., доц.; Фізер О.І., м.н.с.; Сирохман І.М., студ.; Сливка М.В., к.х.н., доц.; Балог І.М., к.х.н., доц.; Кривов'яз А.О., к.х.н., доц.; Лендел В.Г., д.х.н., проф.

## ПІДБІР ОПТИМАЛЬНИХ НАПІВЕМПІРИЧНИХ МЕТОДІВ ДЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ ДОВЖИН ЗВ'ЯЗКІВ В АЗОЛЬНИХ СИСТЕМАХ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, Україна, м. Ужгород,  
вул. Підгірна, 46; e-mail: max.fizer@uzhnu.edu.ua

Теоретичні квантово-хімічні методи все частіше використовуються в дослідженнях властивостей новосинтезованих сполук. Зокрема, для моделювання та визначення найбільш стабільних конформацій у розчинах [1], спекрофотометричних характеристик барвників та полімерів [2-4], комплексоутворюючої здатності [5], визначення реакційних центрів [6-8] та регіо-селективності реакцій [9-11]. Крім того, все більше використовуються квантово-хімічні методи для дослідження та прогнозування потенційної біологічної активності [12-14]. Однак враховуючи великі розміри біологічних молекул-мішеней, з точки зору економії машинного (розрахункового) часу, доцільним є використання напівемпіричних методів. Звичайно, часто для врахування специфічних електронних ефектів необхідно проводити розрахунки методами *ab initio*, *DFT*, або навіть *post Hartree-Fock*. Проте, хоча б на стадії оптимізації геометрії, доцільним є використання дешевших напівемпіричних *NDDO* (*neglect of diatomic differential overlap*) методів.

Враховуючи вище вказане, в даній роботі ми провели валідацію ряду напівемпіричних методів з точки зору їх адекватності для прогнозування рівноважних довжин зв'язків у різноманітних азольних системах. Така перевірка наразі є надзвичайно актуальною, адже при самій розробці методів, які ми розглядали в даній роботі, автори більше зосереджували увагу на адекватності прогнозування теплот утворення, і не стільки уваги приділяли геометричним параметрам. Серед методів, які ми розглядали є: AM1 [15], PM3 [16], RM1 [17], PM6 [18], PM7 [19].

Вибір саме азольних систем обумовлений широким спектром їх біологічної активності. Зокрема, похідні [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину проявляють протиопухлинну [20], антивірусну [21], гербіцидну [22] та фунгіцидну [21] активності. Окрім того, заміщені [1,3]тіазоло[1,2,4]триазоли володіють бактерицидною та фунгіцидною [23-27] активністю, проявляють проти-запальну дію [28-30], та можуть зменшувати імовірність виникнення подагри [30].

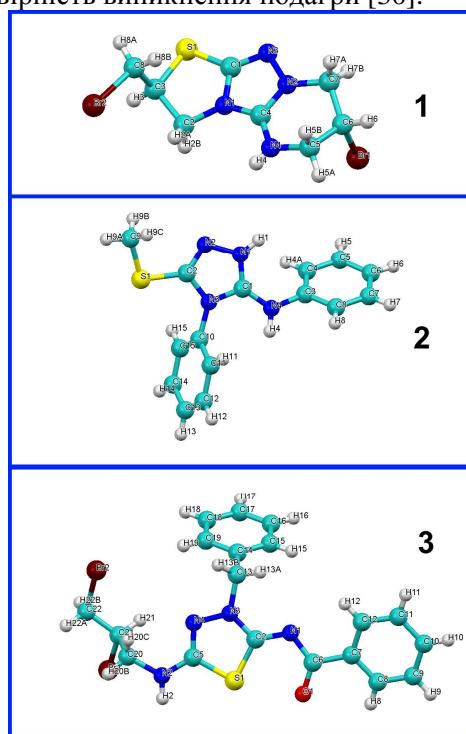


Рис. 1. Обрані азольні структури.

На рис. 1 представлено структури, які ми обрали в якості модельних об'єктів: а) трициклічну систему 7-бромо-2-(бромо-метил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,3]тіазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-9-ію **1**, яка містить конденсовані цикли [31];

б) 3-метилтіо-4-феніл-5-феніламіно-1,2,4-триазол у вигляді протонованого катіону **2** [7];  
в) N-[3-бензил-5-(2,3-дибromo-пропіламіно)-3H-[1,3,4]гіадіазол-2-іліден] бензамід **3** [32].

### Результати та їх обговорення

Експериментальні довжини зв'язків визначені за допомогою рентгеноструктурного аналізу монокристалічних зразків як описано в літературі [31, 7, 32]. При оптимізації геометрії катіонів **1** та **2** не бралися до уваги відповідні протийони. Крім того, у валідації методів не розглядалися зв'язки утворені атомом Гідрогену.

**Таблиця 1.** Експериментальні та розраховані значення довжин зв'язків між атомами At1 та At2 у сполуці **1**. Всі значення приведені в Å

At1	At2	Еxp.	PM7	PM6	PM3	AM1	RM1
S1	C1	1.7384	1.7377	1.7240	1.7271	1.6770	1.7040
S1	C3	1.8495	1.8840	1.8649	1.8691	1.8272	1.8502
N3	C1	1.2845	1.3310	1.3354	1.3327	1.3502	1.3422
N3	N2	1.3949	1.3747	1.3779	1.3900	1.3599	1.3896
C1	N1	1.3766	1.4271	1.4401	1.4354	1.4431	1.4271
Br1	C6	1.9637	1.9586	1.9652	1.9414	1.9348	2.0008
C3	C2	1.5305	1.5476	1.5416	1.5459	1.5441	1.5419
C3	C8	1.5087	1.5106	1.5115	1.5036	1.5029	1.5042
N2	C7	1.4511	1.4664	1.4862	1.4851	1.4606	1.4807
N2	C4	1.3351	1.3948	1.4145	1.3857	1.4147	1.4001
N1	C2	1.4578	1.4640	1.4821	1.4825	1.4450	1.4744
N1	C4	1.3355	1.3782	1.3886	1.3887	1.3882	1.3854
C7	C6	1.5055	1.5318	1.5332	1.5136	1.5323	1.5218
C4	N4	1.3034	1.3576	1.3807	1.3915	1.3668	1.3563
C6	C5	1.5088	1.5328	1.5352	1.5125	1.5325	1.5234
C8	Br2	1.9612	1.9553	1.9553	1.9468	1.9208	2.0023
N4	C5	1.4574	1.4821	1.4969	1.4891	1.4531	1.4762
<b>MAE</b>			0.0256	0.0321	0.0291	0.0360	0.0298
<b>RMSD</b>			0.0318	0.0402	0.0370	0.0431	0.0358

Таблиця 1 містить експериментальні та розраховані значення довжин зв'язків для структури **1**. Враховуючи статистичні характеристики розрахованих довжин зв'язків, а саме середню абсолютну похибку (mean absolute error – MAE) та середнє квадратичне відхилення (root-mean-square deviation – RMSD) можна стверджувати, що метод PM7 є найточнішим, і відповідні величини мають значення 0.0256 Å та 0.0318 Å. Найгірші результати отримані для AM1 Гамільтоніану. Зокрема, середня абсолютна похибка склала 0.0360 Å, а середнє квадратичне відхилення 0.0431 Å.

**Таблиця 2.** Експериментальні та розраховані значення довжин зв'язків між атомами At1 та At2 у сполуці **2**. Всі значення приведені в Å

At1	At2	Еxp.	PM7	PM6	PM3	AM1	RM1
C9	S1	1.7725	1.8094	1.7900	1.8016	1.7457	1.7869
N1	C2	1.3175	1.3394	1.3441	1.3486	1.3614	1.3510
N1	N2	1.3670	1.3728	1.3792	1.3689	1.3473	1.3804
S1	C2	1.7324	1.7481	1.7283	1.7364	1.6777	1.7141
C2	N3	1.3647	1.4151	1.4304	1.4224	1.4279	1.4171
N2	C1	1.3040	1.3807	1.3957	1.3783	1.3976	1.3875
N3	C1	1.3436	1.3980	1.4117	1.4043	1.4098	1.4025
N3	C10	1.4608	1.4287	1.4491	1.4506	1.4193	1.4324
C1	N4	1.3412	1.3516	1.3760	1.3993	1.3711	1.3572
C4	C5	1.3657	1.3922	1.3973	1.3900	1.3925	1.3885
C4	C3	1.3561	1.3976	1.4028	1.3990	1.4094	1.3959
C5	C6	1.3535	1.3956	1.3996	1.3923	1.3954	1.3921
C11	C10	1.3750	1.3977	1.4030	1.3996	1.4105	1.3959
C11	C12	1.3872	1.3922	1.3969	1.3898	1.3924	1.3889
C10	C15	1.3452	1.3973	1.4020	1.3992	1.4096	1.3951
N4	C3	1.4242	1.4368	1.4565	1.4532	1.4248	1.4322
C3	C8	1.3833	1.3967	1.4020	1.3989	1.4093	1.3946
C6	C7	1.3593	1.3942	1.3993	1.3922	1.3948	1.3904
C12	C13	1.3437	1.3955	1.4002	1.3929	1.3956	1.3921
C15	C14	1.3835	1.3924	1.3979	1.3904	1.3932	1.3898
C13	C14	1.3685	1.3951	1.3993	1.3924	1.3949	1.3911
C8	C7	1.3610	1.3937	1.3980	1.3904	1.3932	1.3903
<b>MAE</b>			0.0307	0.0355	0.0319	0.0386	0.0295
<b>RMSD</b>			0.0358	0.0416	0.0378	0.0442	0.0354

Експериментальні та розраховані значення довжин зв'язків структури **2** представлені в таблиці 2. Згідно розрахованим статистичним похибкам, в даному випадку метод RM1 є найбільш надійним із середньою абсолютною похибкою 0.0295 Å та середнім квадратичним відхиленням рівним 0.0354 Å. Однак метод PM7 також є доволі надійним із відповідними похибками MAE = 0.0307 Å та RMSD = 0.0358 Å. Знову, найгірші значення отримані методом AM1 – відповідні середня абсолютна похибка та середнє квадратичне відхилення рівні 0.0386 Å та 0.0442 Å.

Відповідно, таблиця 3 містить експериментальні та розраховані значення довжин зв'язків для структури **3**. І знову, найкращим виявився метод PM7. Середня абсолютна похибка склала 0.0255 Å, а середнє квадратичне відхилення відповідає 0.0324 Å. Дуже близькою є точність методу RM1 (MAE = 0.0257 Å, RMSD = 0.0324 Å). Найменш близькі до експериментальних отримані значення з використанням методу PM3. Так, середня абсолютна похибка склала

0.0279 Å, а середнє квадратичне відхилення склало 0.0389 Å.

**Таблиця 3.** Експериментальні та розраховані значення довжин зв'язків між атомами At1 та At2 у сполуці **3**. Всі значення приведені в Å

At1	At2	Екр.	PM7	PM6	PM3	AM1	RM1
Br1	C18	1.9733	1.9759	1.9860	1.9574	1.9529	2.0348
C1	N3	1.3408	1.4035	1.3527	1.4642	1.4219	1.4198
C1	N1	1.3203	1.2930	1.3553	1.2877	1.3197	1.2988
C10	C11	1.4918	1.5059	1.5096	1.4998	1.4988	1.4977
C11	C16	1.3727	1.3949	1.4013	1.3965	1.3988	1.3917
C11	C12	1.3830	1.3955	1.4023	1.3956	1.3985	1.3908
C12	C13	1.3580	1.3924	1.3969	1.3908	1.3945	1.3900
C13	C14	1.3510	1.3944	1.3990	1.3906	1.3948	1.3894
C15	C14	1.3577	1.3935	1.3984	1.3909	1.3952	1.3900
C16	C15	1.3960	1.3934	1.3978	1.3902	1.3939	1.3892
C17	C18	1.5101	1.5377	1.5383	1.5115	1.5340	1.5249
C18	C19	1.4670	1.5069	1.5093	1.4866	1.5080	1.4941
C19	Br2	1.9646	1.9599	1.9652	1.9547	1.9278	2.0148
C2	N4	1.3041	1.3196	1.3433	1.3207	1.3429	1.3325
C3	N1	1.3597	1.4089	1.3801	1.4385	1.4074	1.4246
C4	C9	1.3950	1.3962	1.4043	1.3959	1.3997	1.3915
C4	C3	1.4931	1.4775	1.4744	1.4873	1.4811	1.4777
C5	C4	1.3865	1.3983	1.4061	1.3968	1.4035	1.3941
C6	C7	1.3790	1.3948	1.3998	1.3911	1.3955	1.3903
C6	C5	1.3634	1.3919	1.3954	1.3901	1.3927	1.3886
C7	C8	1.3772	1.3942	1.3985	1.3910	1.3943	1.3893
C8	C9	1.3924	1.3931	1.3970	1.3907	1.3952	1.3905
N2	C2	1.3471	1.3793	1.3775	1.4214	1.3977	1.3856
N2	C17	1.4468	1.4714	1.4783	1.4773	1.4399	1.4633
N3	C10	1.4715	1.4841	1.4875	1.4905	1.4654	1.4892
N4	N3	1.3895	1.3801	1.3893	1.4027	1.3508	1.3864
O	C3	1.2437	1.2146	1.2915	1.2148	1.2589	1.2245
S	C2	1.7410	1.8047	1.8051	1.7902	1.7627	1.7730
S	C1	1.7437	1.8269	1.8066	1.8092	1.7622	1.7961
<b>MAE</b>			0.0255	0.0264	0.0279	0.0247	0.0257
<b>RMSD</b>			0.0324	0.0312	0.0389	0.0306	0.0324

Об'єднавши всі отримані значення розрахованих та експериментальних довжин зв'язків в один валідаційний набір, ми отримали значення статистичних похибок для всіх трьох структур (таблиця 4).

**Таблиця 4** Середня абсолютна похибка та середнє квадратичне відхилення по трьох структурах. Всі значення приведені в Å

Похибки	PM7	PM6	PM3	AM1	RM1
<b>MAE</b>	0.0272	0.0307	0.0294	0.0320	0.0280
<b>RMSD</b>	0.0334	0.0371	0.0381	0.0387	0.0343

Найкращі результати отримані за допомогою методу PM7 (MAE = 0.0272 Å, RMSD = 0.0334 Å). RM1 є хорошою альтернативою – похибки даного методу не

суттєво більші за PM7, зокрема, середня абсолютна похибка склала 0.0280 Å, а середнє квадратичне відхилення відповідає 0.0343 Å. Найгірші значення отримані за допомогою методу AM1.

### Експериментальна частина

Початкову геометрію для сполук **1-3** брали з результатів рентгеноструктурного аналізу, необхідні модифікації – вилучення аніону проводили у програмі Avogadro [33]. Подальшу оптимізацію геометрії проводили різними NDDO Гамільтоніанами за допомогою програми MOPAC216 [34]. Підготовку вхідних *torac*-файлів проводили через інтерфейс програми Gabedit [35].

### Висновки

Розглянуті напівемпіричні методи демонструють різну точність розрахованих довжин зв'язків по відношенню до трьох обраних азольних систем, які використовувалися в якості валідаційного набору. Потрібно відмітити, що найновіший метод PM7 є в цілому найбільш точним і надійним, як альтернативу доцільно використовувати метод RM1. Проте, метод AM1, який дуже часто використовується для моделювання великих систем, в тому числі гетероциклічних, проявив себе як найгірший метод, який має найбільші значення статистичних похибок. Ось чому, використання PM7 Гамільтоніану є оптимальним для надійного моделювання геометричних параметрів азольних систем.

### Список використаних джерел

1. Bevziuk K., Chebotarev A., Snigur D., Bazel Y., Fizer M., Sidey V. Spectrophotometric and theoretical studies of the protonation of Allura red AC and Ponceau 4R. *J. Mol. Struct.* 2017, 1144, 216–224.
2. Bazel Ya., Lešková M., Rečlo M., Šandrejová J., Simon A., Fizer M., Sidey V. Structural and spectrophotometric characterization of 2-[4-(dimethylamino) styryl]-1-ethylquinolinium iodide as a reagent for sequential injection determination of tungsten. *Spectrochim. Acta Part A.* 2018, 196, 398–405.
3. Bevziuk K., Chebotarev A., Fizer M., Klochkova A., Pliuta K., Snigur D. Protonation of Patented Blue V in aqueous solutions: theoretical and experimental studies. *J. Chem. Sci.* 2018, 130, 12-1–12-10.

4. Fizer O., Fizer M., Studenyak Ya. Photostability of plasticized polyvinyl chloride membranes: a theoretical study. *Malaysian Journal of Analytical Sciences* 2017, 21, 1257–1265.
5. Fizer M., Sidey V., Tupys A., Ostapiuk Yu., Tymoshuk O., Bazel Ya. On the structure of transition metals complexes with the new tridentate dye of thiazole series: Theoretical and experimental studies. *J. Mol. Struct.* 2017, 1149, 669–682.
6. Fizer M., Sukharev S., Slivka M., Mariychuk R., Lendel V. Preparation of bithiourea and 5-amino-4-benzoyl-1,2,4-triazol-3-thione complexes of copper(II), nickel and zinc and their biological evolution. *J. Organomet. Chem.* 2016, 804, 6–12.
7. Fizer M., Slivka M., Mariychuk R., Baumer V., Lendel V. 3-Methylthio-4-phenyl-5-phenylamino-1,2,4-triazole hexabromotellurate: X-ray and computational study. *J. Mol. Struct.* 2018, 1161, 226–236.
8. Фізер М.М., Фізер О.І., Сливка М.В., Балог І.М., Кривов'яз А.О., Марійчук Р.Т., Лендел В.Г. Дослідження реакційної здатності нової трициклічної системи [1,3]тіазоло[2',3':3,4][1,2,4]тіазоло[1,5-а]піримідину. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія».* 2017, 38(2), 107–111.
9. Король Н.І., Фізер М.М., Сливка М.В., Фаринюк Ю.І., Маньо Н.П., Лендел В.Г. Дослідження галогенування 3-(1-бутеніл)тіоетерів симетричних триазолів. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія».* 2017, 38(2), 98–102.
10. Фізер М.М., Сливка М.В., Усенко Р.М., Русин І.Ф., Лендел В.Г. Взаємодія тетрагалогенідів телуру й селену із 3-алілтіо-4,5-дифеніл-1,2,4-тіазолом. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія».* 2008, 19, 20–26.
11. Фізер М.М., Соломон Н.І., Сливка М.В., Хрипак Н.П., Лендел В.Г. Дослідження селективності бромовання алкєнільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-тіазолу. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія».* 2014, 32(2), 48–52.
12. Фізер М.М., Фізер О.І., Девіняк О.Т., Сливка М.В., Лендел В.Г. Синтез та дослідження 2-(5-аміно-4-феніл-1,2,4-тіазол-3-ілсульфаніл)ацетогідрозиду як аналога ізоніазиду. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія».* 2016, 35(1), 62–67.
13. Фізер М.М., Фізер О.І., Девіняк О.Т., Сливка М.В., Лендел В.Г. Теоретичне дослідження 1,2,4-тіазоліл-1-дитіокарбонової кислоти як аналога диклофенаку. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія».* 2016, 36(2), 53–56.
14. Faver J., Merz K.M.Jr. The utility of the HSAB principle via the Fukui function in biological systems. *J. Chem. Theory Comput.* 2010, 6(2), 548–559.
15. Dewar M.J.S., Zoebisch E.G., Healy E.F., Stewart J.J.P. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107(13), 3902–3909.
16. Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method. *J. Comput. Chem.* 1989, 10(2), 209–220.
17. Rocha G.B., Freire R.O., Simas A.M., Stewart J.J. RM1: A reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I. *J. Comput. Chem.* 2006, 27(10), 1101–1111.
18. Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. *J. Mol. Model.* 2007, 13, 1173–1213.
19. Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. *J. Mol. Model.* 2013, 19, 1–32.
20. Zhang N., Ayril-Kaloustian S., Nguyen T., Afragola J., Hernandez R., Lucas J., Gibbons J., Beyer C. Synthesis and SAR of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines, a class of anticancer agents with a unique mechanism of tubulin inhibition. *J. Med. Chem.* 2007, 50, 319–327.
21. Qizhong X., Xuanfu L., Junhu L., Liang B., Xiaoping B. Synthesis and bioactivities of novel 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives containing 1,2,4-triazole-5-thione Schiff base unit. *Chin. J. Org. Chem.* 2012, 32, 1255–1260.
22. Kleschick W. A., Costales M. J., Dunbar J. E., Meikle R. W., Monte W. T., Pearson N. R., Snider S. W., Vinogradoff A. P. New herbicidal derivatives of 1,2,4-triazolo [1,5-a] pyrimidine. *Pestic. Sci.* 1990, 29, 341–355.
23. Mohan J., Kumar A. Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic systems: Synthesis and antimicrobial activity of s-triazolo [3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and s-triazolo [3,4-b][1,3,4]thiadiazines. *Ind. J. Heterocycl. Chem.* 2001, 11, 71–74.
24. Mohan J. Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: Synthesis and bioactivity of 3-(2-thienyl)-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole, 2-(2-thienyl)thiazolo[3,2-b]-s-triazole and isomeric 3-(2-thienyl)-thiazolo[2,3-c]-s-triazole. *Ind. J. Chem.* 2003, 42B, 401–404.
25. Mohan J., Kumar A. Bridgehead nitrogen heterocyclic systems: Synthesis and antimicrobial activity of imidazo [2,1-b]-1, 3, 4-thiadiazolo [2,3-c]-s-triazoles and s-triazolo [3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles. *Ind. J. Heterocycl. Chem.* 2003, 12, 189–192.
26. Slivka M., Korol N., Pantyo V., Baumer V., Lendel V. Regio- and stereoselective synthesis of [1, 3] thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts via electro-philic heterocyclization of 3-S-propargylthio-4H-1, 2, 4-triazoles and their antimicrobial activity. *Heterocycl. Commun.* 2017, 23 (2), 109–113.
27. Фізер М.М., Балаж К., Сливка М.В., Коваль Г.М., Лендел В.Г. Синтез і біологічна активність

нових Se-, Te-вмісних похідних тiazолотриазолу. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія»*. 2013, 29(1), 50–54.

28. Erol D.D., Calis U., Demirdamar R., Yulug N., Ertan M. Synthesis and Biological Activities of Some 3,6-Disubstituted Thiazolo[3,2-b][1,2,4] triazoles. *J. Pharm. Sci.* 1995, 84, 462–465.

29. Crisan O., Bojita M., Munoz T.V., Terencio M.C., Aguilar G.A., Zaharia V. Synthesis, characterisation and pharmacological activity of some thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole derivatives. *Farmacia-Bucuresti* 2001, 49(5), 15–22.

30. Berk B., Aktay G., Yesilada E., Ertan M. Synthesis and pharmacological activities of some new 2-[1-(6-methoxy-2-naphthyl)ethyl]-6-(substituted) benzylidene thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-one derivatives. *Pharmazie* 2001, 56, 613–616.

31. Fizer, M., Slivka M., Rusanov E., Turov A., Lendel V. [1,3]Thiazolo[2',3':3,4][1,2,4] triazolo[1,5-a]pyrimidines – a new heterocyclic system accessed via bromocyclization. *J. Heterocyclic Chem.* 2015, 52, 949–952.

32. Fizer M., Slivka M., Baumer V., Lendel V. Synthesis of 3-alkyl-5-allylamino-2-benzoylimino-1,3,4-thiadiazoles via Dimroth rearrangement. *Heterocycl. Commun.* 2016, 22, 79–83.

33. Avogadro: an open-source molecular builder and visualization tool. Version 1.XX.

<http://avogadro.openmolecules.net/>

34. MOPAC2016, Version: 16.175W, James J.P. Stewart. <http://openmopac.net>.

35. Allouche A.R. Gabedit – A graphical user interface for computational chemistry softwares *J. Comput. Chem.* 2011, 32, 174–182.

Стаття надійшла до редакції: 14.05.2018.

## OPTIMIZATION OF SEMI-EMPIRIC TECHNIQUES FOR MODELING OF BOND LENGTH IN AZOLE SYSTEMS

Fizer M.M., Fizer O.I., Syrokhman I.M., Slivka M.V., Balog I.M., Krivovyaz A.O., Lendel V.G.

Theoretical quantum-chemical methods are intensively used in studies and prediction of different properties of newly synthesized compounds. Thus, QC methods can be used for modeling and determination of the most stable conformations in solutions, spectrophotometric characteristics of dyes and polymers, complexation ability, determination of reactivity centers and regio-selectivity. Moreover, quantum-chemical methods are widely used for study and prediction of potential biological activity. However, given the large size of target biological molecules, to save machine time and resources, it is useful to use much cheaper semiempirical methods. Definitely, it is often necessary to make calculations at *ab initio*, DFT or even post Hartree-Fock methods, but at least in the geometry optimization phase, it is wise to use fast semiempirical NDDO (neglect of diatomic differential overlap) methods.

Taking into account the above, in this paper we have validated a set of semiempirical methods from the point of view of their accuracy for prediction of equilibrium bond lengths in various azole systems. Such an examination is currently relevant. Among the methods we have considered: AM1, PM3, RM1, PM6, PM7.

The choice of azole systems is given by a wide range of biological activity. In particular, derivatives of [1,2,4]thiazolo[1,5-a]pyrimidine exhibit anti-tumor, antiviral, herbicidal and fungicidal activity. Moreover, substituted [1,3]thiazolo[1,2,4]triazoles have bactericidal and fungicidal activity, exhibit anti-inflammatory effects and can be used to treat gout.

The considered semiempirical methods show different accuracy about calculated bond lengths in three selected azole systems. We must note that the newest PM7 method is generally the most accurate and reliable. Corresponding mean absolute error (MAE) is 0.0272 Å and root-mean-square deviation (RMSD) is 0.0334 Å. As an alternative, we advise to use the RM1 method. Despite that AM1 is often used to simulate large systems, it has shown to be the worst method with the highest statistical errors. In general, we have recommend to use PM7 Hamiltonian for reliable modeling of geometric parameters of azole systems.

**Keywords:** semi-empirical methods; 1,2,4-triazole; azole; bond length.