

УДК 54.022:577.175.1

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СТРУКТУРЫ БОКОВОЙ ЦЕПИ БРАССИНОСТЕРОИДОВ  
НА ИХ БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ  
МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МЕХАНИКИ И КВАНТОВОЙ ХИМИИ****В.М. Андрианов<sup>1</sup>, И.В. Анищенко<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Институт физики им. Б.И. Степанова НАН Беларуси, Минск, Беларусь

E-mail: v.andrianov@dragon.bas-net.by

<sup>2</sup>Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Беларусь

E-mail: anishchenko.ivan@gmail.com

Статья поступила 12 января 2014 г.

Методами молекулярной механики и квантовой химии в приближении теории DFT проведен конформационный анализ одного из наиболее биологически активных соединений класса brassinosteroidов — природного brassinolidа — и менее активных — природного 24-эпibrassinolidа и синтетического (22S,23S)-24-эпibrassinolidа с последующим сопоставлением структур их боковых цепей. Установлено, что конфигурация 22R,23R,24S двух гидроксильных и метильной группы brassinolidа обеспечивает структуры боковой цепи, в которых ее диольная система образует внутримолекулярную водородную связь Об...Н(O5). При этом гидроксил ОбН свободен и может участвовать в формировании межмолекулярных водородных связей с рецептором. Напротив, 22S, 23S,24R-конфигурация (22S,23S)-24-эпibrassinolidа отвечает структурам боковой цепи, в которых гидроксил ОбН экранирован 21-метил-группой, что обуславливает меньшую биологическую активность этого гормона.

**Ключевые слова:** brassinosteroidы, brassinolidы, конформеры, биологическая активность, конформационный анализ, боковая цепь, водородная связь.

**ВВЕДЕНИЕ**

Браassinosteroidы (БС) — класс фитогормонов, проявляющих высокую биологическую активность, важнейшими представителями которого являются brassinolidы и кастастероны. В настоящее время отмечается значительный рост интереса к этим соединениям, поскольку наряду с ростостимулирующей активностью они способствуют повышению качества растительной продукции, снижая накопление в ней нитратов, тяжелых металлов, радионуклидов. В последнее время они привлекают внимание и как фармакологические средства со значительным противоопухолевым потенциалом [1]. Однако антиканцерогенная и цитотоксическая активность БС недостаточно изучена на молекулярном уровне. Известно, что для высокой биоактивности БС важными являются следующие структурные особенности: а) присутствие 6-кето- или 7-окса-6-кето-структурного фрагмента в кольце В; б) наличие 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -диольной группировки в кольце А; в) существование диольной системы в положениях 22 и 23 с конфигурацией R,R\* и наличие метильной или этильной группы в положении 24 (боковая цепь); г) *транс*-сочле-

© Андрианов В.М., Анищенко И.В., 2015

\* Заместителям при асимметрическом атоме С боковой цепи присваивается разное старшинство (старшинство атома определяется порядковым номером в таблице Менделеева); рассматривается направление старшинства заместителей при определенной ориентации молекулы относительно наблюдателя. Если падение старшинства происходит по часовой стрелке — R-конфигурация (от латинского Rectus — правый), если против — S-конфигурация (Sinister — левый).

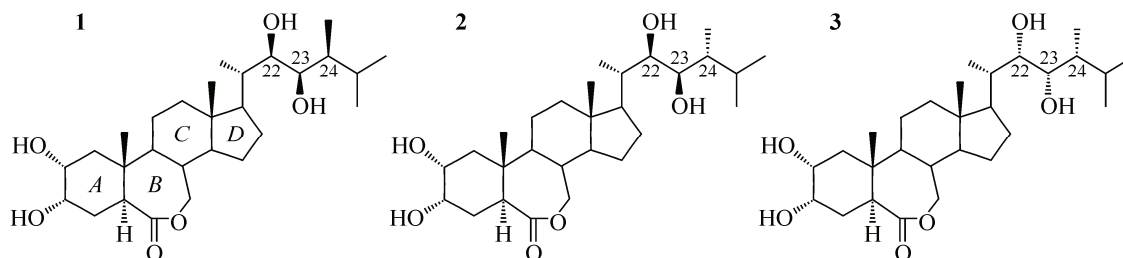
нение циклов *A/B* [ 2 ] (см. структурные формулы). Для выявления механизмов проявления высокой биологической активности и объяснения ее связи со структурными особенностями БС использовали методы исследования количественной связи между структурой соединений и их активностью (QSAR) [ 3, 4 ], а также методы молекулярного моделирования — молекулярной механики (ММ) [ 1 ] и квантово-химические AM1 [ 5 ] и PM3 [ 6 ]. В этих работах показана важная роль функциональных групп с участием атомов кислорода в проявлении высокой биологической активности БС. QSAR-исследования, в частности, показали, что вклады гидроксильных колец *A* и боковой цепи составляют соответственно 25 и 35 % от полной брассинолидной активности [ 3 ].

Известно, что только БС, имеющие 22R,23R-диольную структуру в боковой цепи обнаруживают высокую активность, тогда как синтетические стереоизомеры с 22S,23S-гидроксилами менее активны [ 7 ]. Кроме того, в природной 22R,23R-конфигурации БС соединения с 24S-метил- или этил-группой имеют большую биоактивность, чем 24R-аналоги [ 8, 9 ], что отражает значимость стереохимии также и у этого асимметрического центра.

Таким образом, взаимное пространственное расположение заместителей углеродного остова боковой цепи является важным фактором биологической активности БС. В связи с этим актуален вопрос о влиянии стереохимической конфигурации заместителей у атомов C22, C23 и C24 на конформацию боковой цепи БС и о связи биоактивности БС со структурой боковой цепи.

Согласно различным биотестам самым биологически активным БС является природное соединение брассинолид [ 2 ], боковая цепь которого содержит 22R,23R-гидроксильные и 24S-метил-группу. В связи с этим представляется целесообразным для исследования связи между структурой боковой цепи и брассинолидной активностью проведение сопоставительного конформационного анализа брассинолида (**1**) и менее активных БС — природного 24-эпibrассинолида (**2**) и синтетического (22S,23S)-24-эпibrассинолида (**3**), боковая цепь которых содержит соответственно 22R,23R-гидроксильные, 24R-метил-группу и 22S,23S-гидроксильные, 24R-метил-группу.

В дальнейшем, для удобства, мы будем обозначать молекулы **1**, **2** и **3** как RRS, RRR и SSR, в соответствии с различиями конфигураций их боковых цепей на участке 22—24.



Соответственно возможные конформеры этих молекул можно обозначить  $RRS_i$ ,  $RRR_i$  и  $SSR_i$ , где *i* — порядковый номер, присваиваемый конформерам в последовательности увеличения их энергии.

#### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Предварительное определение полного семейства устойчивых конформеров в исследуемых молекулах методом ММ [ 10 ] позволило определить 62 (**1**), 57 (**2**) и 64 (**3**) локальных минимума, которые были использованы в качестве стартовых структур для проведения неэмпирических расчетов. При этом использовались структурные данные, полученные методом рентгеноструктурного анализа [ 11—13 ].

Неэмпирические расчеты конформации и электронного строения исследуемых молекулярных систем в газовой фазе проводили с использованием компьютерного кластера СКИФ—ОИПИ в программном продукте Gaussian 09 Rev B.01 [ 14 ] в несколько этапов. На первом шаге моделирования молекулы подвергали предварительной процедуре оптимизации геометрии

с помощью метода самосогласованного поля Хартри—Фока (HF). Второй шаг квантово-химических расчетов состоял в уточнении геометрии полученных на первом этапе конформаций, что достигалось за счет применения метода теории функционала плотности (DFT) с B3LYP гибридным функционалом [15]. Оптимизацию геометрии исследуемых молекул методами HF и DFT осуществляли с использованием базисного набора 6-31G(d). На заключительном этапе моделирования проводили расчеты электронного строения молекул для фиксированных конформаций, полученных на предыдущем шаге расчетов, с использованием метода DFT с функционалом B3LYP и расширенным базисным набором 6-311+G(d,p). В результате для каждой молекулы был получен ряд конформаций и проведены оценки энергии каждой из них.

Населенности локальных энергетических минимумов рассчитывали из полных энергий конформеров, используя распределение Больцмана при комнатной температуре (293 K).

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате проведенных расчетов получены 42, 50 и 51 локальный минимум для молекул **1**, **2** и **3** соответственно; разность между минимальной и максимальной энергиями конформеров в молекулах **1** и **3** составляет около 18 ккал/моль, а в молекуле **2** — около 14 ккал/моль. Статистический больцмановский анализ относительного содержания индивидуальных конформеров в равновесной смеси показал, что в пределах семейств конформеров природных молекул **1** и **2** примерно одинаковое количество низкоэнергетических конформеров (RRS<sub>1</sub>—RRS<sub>6</sub> и RRR<sub>1</sub>—RRR<sub>7</sub>) обеспечивают 94 % заселенности, в то время как в пределах семейства конформеров синтетической молекулы **3** почти тот же процент заселенности приходится на значительно большее число конформеров (SSR<sub>1</sub>—SSR<sub>11</sub>) (см. таблицу, рис. 1—3). Из данных таблицы следует, что небольшие различия химического строения боковой цепи в исследуемых БС приводят к значительным изменениям ее структуры и конформационных возможностей при переходе из кристаллического состояния в газовую фазу. Так, в случае самых низкоэнергетических кон-

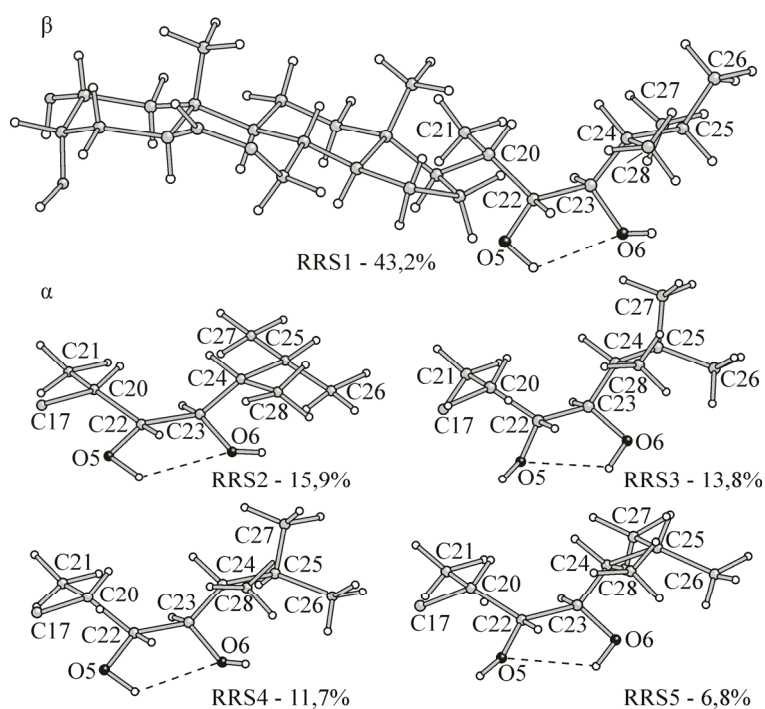


Рис. 1. Низкоэнергетические конформеры брасинолида (молекула **1**) с указанием их относительного содержания в равновесной смеси.

Буквами  $\alpha$  и  $\beta$  обозначены стороны от стероидальной плоскости.

Для конформеров RRS<sub>2</sub>—RRS<sub>5</sub> показана структура боковой цепи

Двугранные углы CCCC и OCCO (град.), относительные электронные энергии  $\Delta E$  (ккал/моль), расстояния O...H(O) (Å) в пределах диольной системы боковой цепи низкоэнергетических конформеров RRS<sub>i</sub>, RRR<sub>i</sub> и SSR<sub>i</sub>

Конформер	$\Delta E$	C16C17—C20C22	C17C20—C22C23	C20C22—C23C24	C22C23—C24C25	C23C24—C25C26	C23C24—C25C27	O5C22—C23O6	O5...H(O6)	O6...H(O5)	% (*)
<b>Брассинолид 1</b>											
Кристалл [ 11 ]	—	52,6	-176,5	52,3	-170,8	-169,9	70,2	-63,7	3,68	2,41	—
RRS <sub>1</sub>	0,0	55,4	-178,1	58,6	-179,1	47,7	170,9	-57,3	3,41	2,11	43,2
RRS <sub>2</sub>	0,583	55,5	-176,8	61,2	-161,2	-56,7	70,5	-54,6	3,40	2,06	15,9
RRS <sub>3</sub> <sup>a</sup>	0,666	55,7	-177,1	58,8	-167,9	156,6	-77,4	-56,0	2,08	3,35	13,8
RRS <sub>4</sub> <sup>a</sup>	0,760	55,8	-177,3	58,9	-173,1	150,0	-85,0	-55,6	3,34	2,09	11,7
RRS <sub>5</sub>	1,073	55,2	-177,4	58,9	-169,6	-89,6	58,1	-56,5	2,09	3,36	6,8
RRS <sub>6</sub>	1,626	57,5	-171,2	139,6	-173,4	52,5	176,5	31,5	2,79	2,07	2,6
<b>24-Эпибрассинолид 2</b>											
Кристалл [ 12 ]	—	56,9	-162,5	96,2	68,5	-147,8	86,6	—	2,24	2,62	—
RRR <sub>1</sub> <sup>a</sup>	0,0	55,5	-177,2	57,0	51,3	71,5	-162,5	-56,4	3,43	2,10	36,7
RRR <sub>2</sub> <sup>a</sup>	0,583	56,4	-173,5	57,2	52,9	73,9	-160,2	-52,2	2,09	3,08	13,9
RRR <sub>3</sub> <sup>a</sup>	0,585	55,3	-176,8	56,9	53,3	73,4	-160,7	-56,6	2,10	3,37	13,8
RRR <sub>4</sub> <sup>b</sup>	0,605	55,8	-172,0	152,1	160,3	64,1	-169,4	37,9	1,98	3,04	13,4
RRR <sub>5</sub> <sup>b</sup>	0,950	55,2	-170,9	153,8	160,1	63,7	-169,8	43,2	2,00	3,51	7,4
RRR <sub>6</sub> <sup>c</sup>	1,264	56,9	-172,3	149,7	-67,9	-174,4	-51,0	38,7	3,46	1,99	4,3
RRR <sub>7</sub> <sup>b</sup>	1,286	56,1	-171,1	142,3	161,9	63,6	-169,8	34,2	2,20	2,51	4,2
<b>(22S,23S)-24-Эпибрассинолид 3</b>											
Кристалл [ 13 ]	—	68,6	-145,5	-177,7	56,5	-169,0	67,5	-64,8	3,74	3,72	—
SSR <sub>1</sub> <sup>a</sup>	0,0	54,5	70,4	-147,2	175,3	-51,5	-175,1	-31,6	2,97	1,96	20,3
SSR <sub>2</sub> <sup>b</sup>	0,333	53,2	69,2	-150,9	162,3	-158,4	76,5	-41,2	2,00	3,47	11,4
SSR <sub>3</sub> <sup>a</sup>	0,352	53,8	69,0	-148,6	175,3	-50,0	-173,9	-37,6	3,49	1,97	11,1
SSR <sub>4</sub> <sup>b</sup>	0,477	53,8	69,8	-148,6	164,1	-156,8	77,3	-34,2	2,97	1,97	8,9
SSR <sub>5</sub> <sup>c</sup>	0,484	54,9	66,9	-164,0	70,6	-160,7	73,7	-51,1	2,08	3,52	8,8
SSR <sub>6</sub> <sup>c</sup>	0,487	54,0	63,6	-164,1	76,5	-157,6	76,6	-51,5	3,53	2,07	8,8
SSR <sub>7</sub> <sup>d</sup>	0,715	53,8	69,8	-150,8	163,3	66,6	-80,9	-40,6	2,00	3,47	5,9
SSR <sub>8</sub> <sup>d</sup>	0,823	54,2	70,2	-148,6	163,7	65,8	-62,0	-33,5	2,99	1,96	4,9
SSR <sub>9</sub>	0,897	61,3	-83,2	-57,2	-177,0	-49,6	-172,8	56,8	3,41	2,10	4,3
SSR <sub>10</sub> <sup>a</sup>	0,940	54,6	69,5	-143,0	174,2	-51,3	-175,4	-33,6	2,87	2,02	4,0
SSR <sub>11</sub>	1,267	57,5	88,8	-86,5	175,3	-53,2	-176,7	53,0	2,33	2,02	2,3

Примечание. (\*) — населенности энергетических минимумов; a, b, c, d — обозначение ротамеров гидроксильных групп.

формеров RRS<sub>1</sub> и RRR<sub>1</sub> природных молекул **1** и **2**, в отличие от конформера SSR<sub>1</sub> синтетической молекулы **3**, наблюдаются незначительные изменения структуры боковой цепи по сравнению с кристаллическим состоянием. Основные структурные изменения в семействе низкоэнергетических конформеров RRS<sub>i</sub> молекулы **1** происходят в концевой части боковой цепи (ориентация заместителей относительно связи C24—C25). Структура остальной части боковой цепи

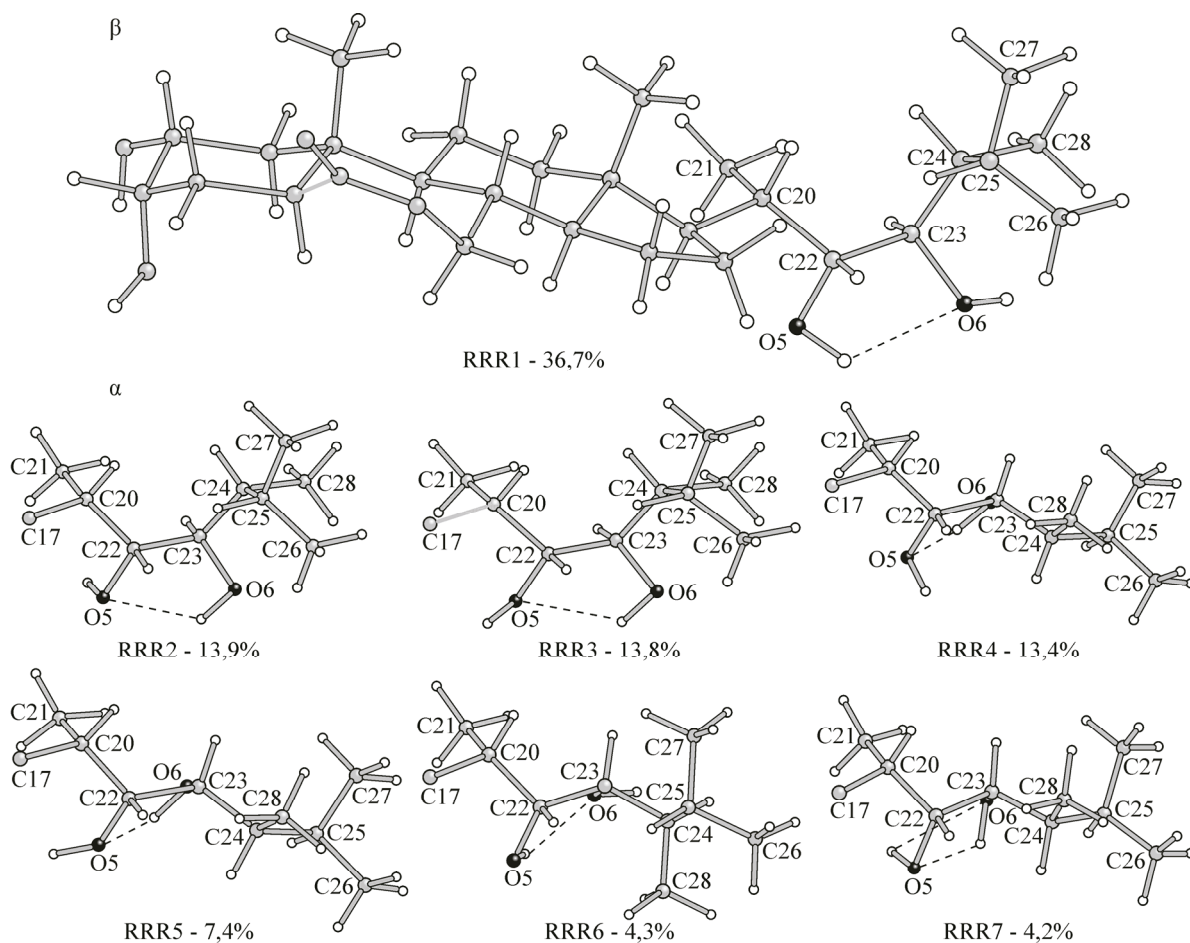


Рис. 2. Низкоэнергетические конформеры 24-эпибрасинолида (молекула 2).  
Для конформеров RRR<sub>2</sub>—RRR<sub>7</sub> показана структура боковой цепи

стабилизируется *gauche*-ориентацией двух гидроксильных групп (двугранный угол O5—C22—C23—O6 находится в узких пределах: от  $-54,6$  до  $-57,3^\circ$ ) и формированием в большинстве конформеров ( $\sim 80\%$ ) внутримолекулярной водородной связи O6...H(O5). В семействе низкоэнергетических конформеров RRR<sub>*i*</sub> и SSR<sub>*i*</sub> молекул 2 и 3 наряду со структурными изменениями в концевой части боковой цепи имеет место значительный разброс значений двугранного угла O5—C22—C23—O6 (см. таблицу).

Различия в ориентации двух гидроксильных групп (O5H и O6H) в семействе низкоэнергетических конформеров как молекулы 2, так и молекулы 3 приводят к увеличению доли конформеров ( $\sim 50$  и  $\sim 30\%$  соответственно) с внутримолекулярной водородной связью O5...H(O6) (см. таблицу). Статистический больцмановский анализ показывает, что в природных молекулах 1 и 2 в равновесной смеси доминирует один конформер (RRS<sub>1</sub> и RRR<sub>1</sub> соответственно), в то время как в менее активной синтетической молекуле 3 населенности энергетических минимумов распределены более равномерно (см. таблицу), что указывает на большую гибкость боковой цепи молекулы 3 по сравнению с молекулами 1 и 2. Этот результат согласуется с данными работы [ 1 ], полученными методом ММ.

Среди низкоэнергетических конформеров молекулы 1 два из них (RRS<sub>3</sub> и RRS<sub>4</sub>) имеют практически идентичную структуру углеродного остова боковой цепи, различаясь лишь ориентациями гидроксильных групп (ротамеры гидроксильных групп), образуя разные внутримолекулярные водородные связи — O6...H(O5) (RRS<sub>3</sub>) и O5...H(O6) (RRS<sub>4</sub>). В молекуле 3 таких пар ротамеров гидроксильных групп значительно больше — (SSR<sub>1</sub> и SSR<sub>3</sub>), (SSR<sub>2</sub> и SSR<sub>4</sub>), (SSR<sub>5</sub> и SSR<sub>6</sub>)

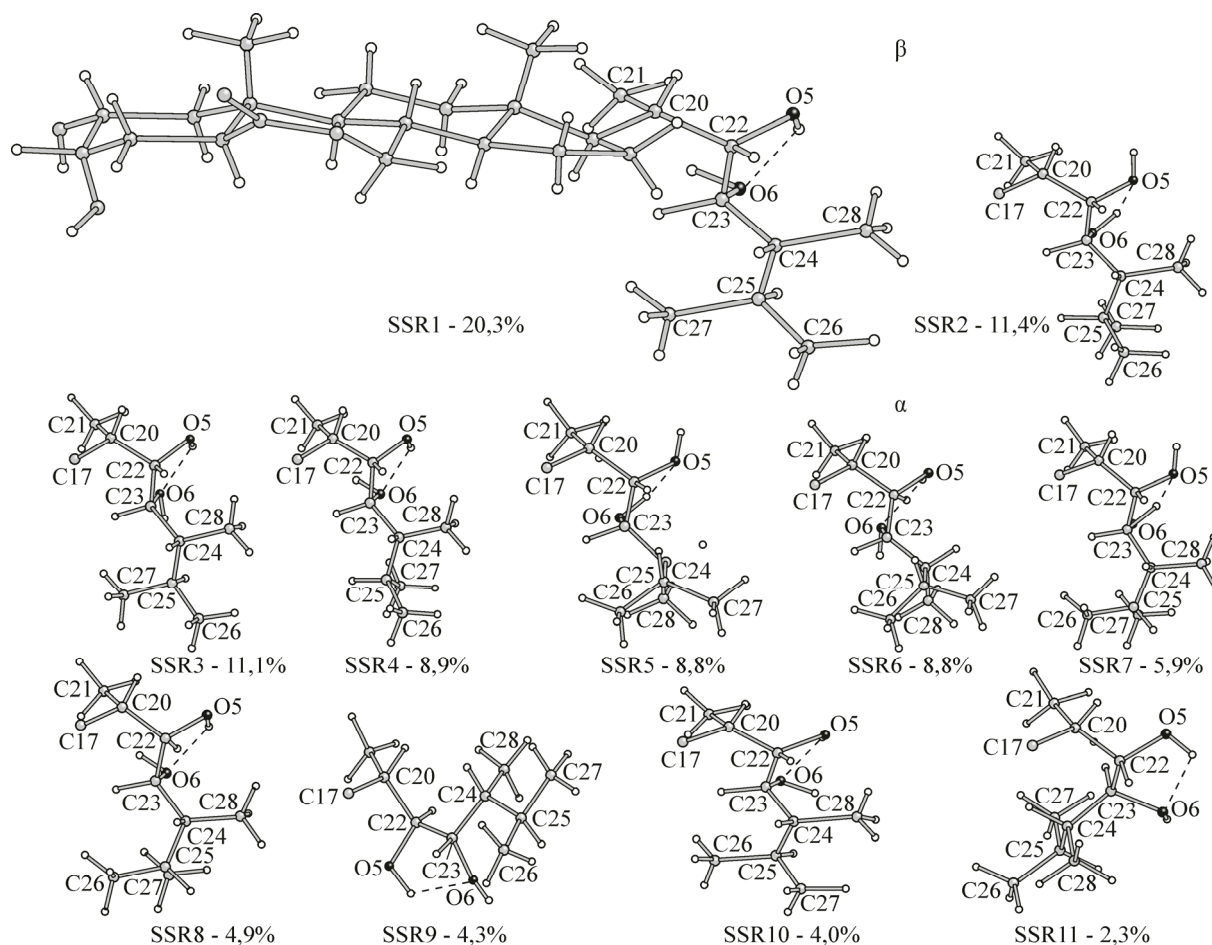


Рис. 3. Низкоэнергетические конформеры (22S,23S)-24-эпибрасинолида (молекула 3).  
Для конформеров SSR<sub>2</sub>—SSR<sub>11</sub> показана структура боковой цепи

и (SSR<sub>7</sub> и SSR<sub>8</sub>). В отличие от этих молекул в молекуле **2** идентичную структуру углеродного остова боковой цепи имеют две тройки низкоэнергетических конформеров: RRR<sub>1</sub>, RRR<sub>2</sub>, RRR<sub>3</sub> и RRR<sub>4</sub>, RRR<sub>5</sub>, RRR<sub>7</sub>, причем в последних трех конформерах образуется только внутримолекулярная водородная связь O5...H(O6) (см. таблицу, рис. 1—3). Таким образом, проведенные расчеты показали, что в пределах каждого семейства низкоэнергетических конформеров RRR<sub>*i*</sub>, RRS<sub>*i*</sub> и SSR<sub>*i*</sub> исследуемых молекул существуют 3, 5 и 6 вариантов структуры углеродного остова боковой цепи соответственно.

Из рис. 1—3 следует, что в молекуле **1** практически все, а в молекуле **2** RRR<sub>1</sub>—RRR<sub>3</sub> низкоэнергетические конформеры обладают изогнутостью боковой цепи по направлению к β-стороне остова стероида (RRR<sub>4</sub>—RRR<sub>7</sub> — конформеры с прямыми боковыми цепями), в то время как для менее биоактивной молекулы **3** — по направлению к α-стороне\*. В результате во всех конформерах наиболее биологически активной молекулы **1** обе гидроксильные группы боковой цепи направлены к стерически свободной α-границе стероидальной плоскости, а в молекуле **3** — ориентированы в противоположном направлении. Этот результат согласуется с экспериментальными данными, полученными методом спектроскопии ЯМР [8, 16]. Можно предположить, что низкоэнергетические конформации, которые принимает боковая цепь молекулы **1**, являются биологически значимыми, поскольку делают возможным беспрепятственное участие

\* Согласно конвенции Физера—Плэтнера [2], в молекуле **1** гидроксилы в положении 22 и 23, метил в положении 24 ориентированы к α-стороне стероидальной плоскости, а в молекуле **3** — к β-стороне.

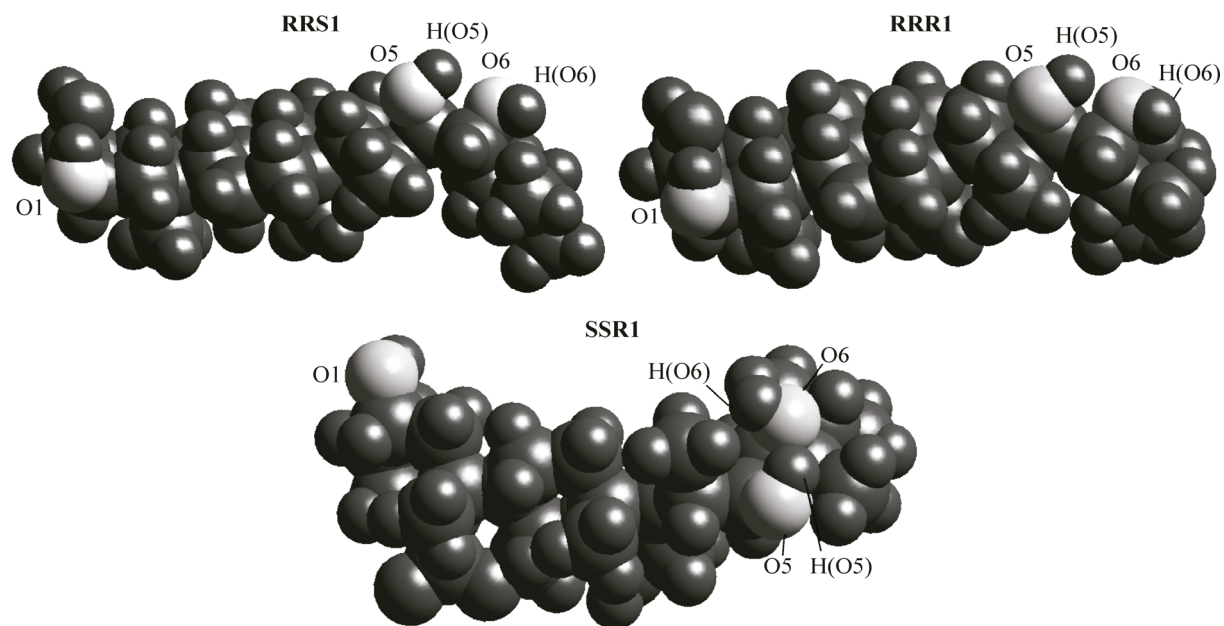


Рис. 4. Самые низкоэнергетические конформеры брассинолида (RRS<sub>1</sub> — молекула 1), 24-эпibrассинолида (RRR<sub>1</sub> — молекула 2) и (22S,23S)-24-эпibrассинолида (SSR<sub>1</sub> — молекула 3)

$\alpha$ -ориентированных O5H- и O6H-гидроксильных групп в биохимических процессах в растениях. Это хорошо видно на примере самого низкоэнергетического конформера брассинолида RRS<sub>1</sub> (рис. 4), структура боковой цепи которого стабилизируется внутримолекулярной водородной связью O6...H(O5), а гидроксил O6H способен образовывать межмолекулярную водородную связь в комплексе БС—рецептор. Напротив, в низкоэнергетических конформерах молекулы 3 обе гидроксильные группы боковой цепи, ориентированные в противоположном направлении по сравнению с конформерами молекулы 1, стерически экранированы 21-метилгруппой, что показано на рис. 4 на примере конформера SSR<sub>1</sub>. Здесь также образуется внутримолекулярная водородная связь O6...H(O5), а доступ рецептора к гидроксиду O6H затруднен 21-метильной группой.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненный в данной работе сопоставительный конформационный анализ трех стереоизомеров БС с различной биологической активностью позволил найти связь между стереохимической конфигурацией заместителей у атомов C22, C23 и C24 углеродного остова боковой цепи и брассинолидной активностью. Установлено, что конфигурация 22R,23R,24S двух гидроксильных групп и метильной группы боковой цепи брассинолида, обладающего наивысшей биологической активностью среди брассиностероидов, приводит к таким структурам боковой цепи, в которых гидроксильные группы могут беспрепятственно участвовать в биохимических процессах в растениях. При этом в подавляющем большинстве низкоэнергетических конформеров в пределах диольной системы боковой цепи образуется внутримолекулярная водородная связь O6...H(O5), а гидроксил O6H свободен для образования межмолекулярной водородной связи в комплексе БС—рецептор. Напротив, конфигурация 22S,23S,24R двух гидроксильных групп и метильной группы боковой цепи значительно менее биоактивного (22S,23S)-24-эпibrассинолида приводит к таким структурам боковой цепи, в которых гидроксильные группы стерически заблокированы 21-метилгруппой.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант № Ф14-032).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Misharin A.Yu., Mehtiev A.R., Zhabinskii V.N. et al.* // *Steroids*. – 2010. – **75**, N 3. – P. 287 – 294.
2. *Zullo M.A.T., Adam G.* // *Brazilian J. Plant Physiology*. – 2002. – **14**, N 3. – P. 143 – 181.
3. *Brosa C., Capdevila J.M., Zamora I.* // *Tetrahedron*. – 1996. – **52**, N 7. – P. 2435 – 2448.
4. *Alvarez-Ginarte Y.M., Crespo-Otero R., Marrero-Ponce Y. et al.* // *QSAR Comb. Sci.* – 2006. – **25**, N 10. – P. 881 – 894.
5. *Morera-Boado C., Alonso-Becerra E., Montero-Cabrera L.A. et al.* // *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*. – 2007. – **819**, N 1-3. – P. 109 – 120.
6. *Андрюанов В.М.* // *Журн. структур. химии*. – 2011. – **52**, N 4. – С. 792 – 797.
7. *Uesusuki S, Watanabe B., Yamamoto S. et al.* // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2004. – **68**, N 5. – P. 1097 – 1105.
8. *Drosihn S., Porzel A., Brandt W.* // *J. Mol. Model.* – 2001. – **7**, N 4. – P. 34 – 42.
9. *Stoldt M., Porzel A., Adam G., Brandt W.* // *Magn. Res. Chem.* – 1997. – **35**, N 9. – P. 629 – 636.
10. *Wiberg K.B., Boyd R.H.* // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1972. – **94**, N 24. – P. 8426 – 8430.
11. *Voigt B., Porzel A., Wagner C., Merzweiler K.* Private Communication to the Cambridge Structural Database, deposition number CCDC 116995. – 2001.
12. *Voigt B., Porzel A., Wagner C., Merzweiler K.* Private Communication to the Cambridge Structural Database, deposition number CCDC 119112. – 2001.
13. *Kutschabsky L., Reck G.* Private Communication to the Cambridge Structural Database, deposition number CCDC 201799. – 2003.
14. *Stephens P.J., Devlin F.J., Chabalowski C.F., Frisch M.J.* // *J. Phys. Chem.* – 1994. – **98**, N 45. – P. 11623 – 11627.
15. *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A. Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J.* *Gaussian 09, Revision B.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.
16. *Khripach V.A., Zhabinskii V.N., Ivanova G.V. et al.* // *J. Mol. Struct.* – 2010. – **975**, N 1-3. – P. 242 – 246.