



## بررسی پیوند هیدروژنی درون مولکولی در مشتقات آنترا [b-۳و۲] تیوفن-۱۰و۵-دی اون

ملیحه سادات رضوی، منصوره زاهدی تبریزی

تهران، ونک، دانشگاه الزهرا، دانشکده فیزیک و شیمی، گروه شیمی

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۴/۲/۱۴، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۴/۴/۲۰، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۴/۶/۴

### چکیده

آنتراسن ۱۰و۹-دی اونها مثل آمتانترون و میتوکسانترون از داروهای ضد تومور هستند. مشتقات آنترا [b-۳و۲] تیوفن-۱۰و۵-دی اون سنتز شده، خواص درمانی و ضد توموری بالایی را نشان دادند. هدف از این مطالعه بدست آوردن ساختار هندسی، پیوند هیدروژنی درون مولکولی و فرکانس ارتعاشی مشتقات آنترا [b-۳و۲] تیوفن-۱۰و۵-دی اون می باشد. مطالعات تئوری این ترکیبات با استفاده از محاسبات نظریه ی تابعی چگالی در سطح B3LYP و با استفاده از سری پایه \*G\*++311-6 انجام شد. همه این محاسبات با برنامه نرم افزاری گوسین ۰۹ انجام شد. نتایج ما مشخص کرد که ساختار گروه های آمینو انتهایی در ساختار این ترکیبات اثر گسترده ای روی پیوند هیدروژنی درون مولکولی دارد. این نتایج با استفاده از محاسبات تحلیل اوربیتال اتمی طبیعی (NBO) تایید شده است. با استفاده از روش اوربیتال پیوندی طبیعی، اثر استخلاف روی قدرت پیوند هیدروژنی، اثرات فضایی، توزیع بار و انرژی برهم کنش در ترکیبات مورد مطالعه بررسی شد.

**واژه های کلیدی:** آنترا [b-۳و۲] تیوفن-۱۰و۵-دی اونها، پیوند هیدروژنی درون مولکولی، روش تابعی چگالی، اوربیتال طبیعی پیوندی.

### ۱. مقدمه

آنتراکینون ها و ترکیبات مشابه آنها شامل آنتی بیوتیک ها از داروهای مؤثر در درمان تومور هستند [۱-۳]. این ترکیبات از گیاهان مختلف مثل سنا و ... استخراج شده و دارای اثرات گسترده دارویی، فعالیت ضد التهابی، ترمیم کننده زخم، خواص ضد میکروبی و ضد توموری هستند و به عنوان بی حس کننده استفاده می شوند [۴]. از دیگر منابع بیولوژیکی این ترکیبات باکتری ها هستند. مشتقات آنتراکینون در موقعیت های مختلف تشکیل کمپلکس های دارو و DNA می دهند که در مکانیسم سمیت سلولی مشتقات آنتراکینون نقش دارد [۵-۹].

\*عهده دار مکاتبات: منصوره زاهدی تبریزی

نشانی: تهران، ونک، دانشگاه الزهرا، دانشکده فیزیک و شیمی، گروه شیمی

تلفن: ۰۲۱۸۵۶۹۲۶۱۰، پست الکترونیک: E-Mail: Zahedi@alzahra.ac.ir

مشقات جدیدی از آنتراکینون ها به نام آمینو آنتراکینون ها با مکانیسم ایجاد رادیکال های آزاد هیدروکسیل در درمان سرطان سینه موثر هستند. مشتقات آنترا [b-۳و۲] تیوفن-۱۰و۵-دی اون با گروه های فعال (آمینو آلکیل) در موقعیت های مختلف دارای فعالیت بالای ضد تکثیر هستند. برخی از این ترکیبات باعث مرگ سلول های مقاوم دارویی می شوند. این ترکیبات مشابه داروی ضد توموری آمتاترون هستند که بر عکس آنتراسیکلین ها، تولید سوپر اکسید نمی کنند و در عوض دارای قدرت آنتی اکسیدانی هستند و باعث ایجاد سمیت قلبی کمی می شوند. این داده ها اهمیت گروه های آمینو در مقایسه با گروه های هیدروکسی (در نزدیکی گروه کینون آنتراسیکلین ها) را در ایجاد اثرات جانبی کمتر نشان می دهد. مقایسه مشتقات مختلف آنترا [b-۳و۲] تیوفن-۱۰و۵-دی اون نشان داد که آلکیلاسیون گروه آمینو در زنجیره جانبی، باعث کاهش سمیت سلولی می شود. برای بدست آوردن ترکیباتی با فعالیت دو برابر برای مهار توپوایزومراز و تلومراز، مشتقاتی با گروه های بازی انتهایی متفاوت، سنتز شدند. حضور و ساختار گروه های آمینو انتهایی در تعیین فعالیت این ترکیبات علیه سلول های مقاوم دارویی بسیار مهم است [۱۵-۱۰].

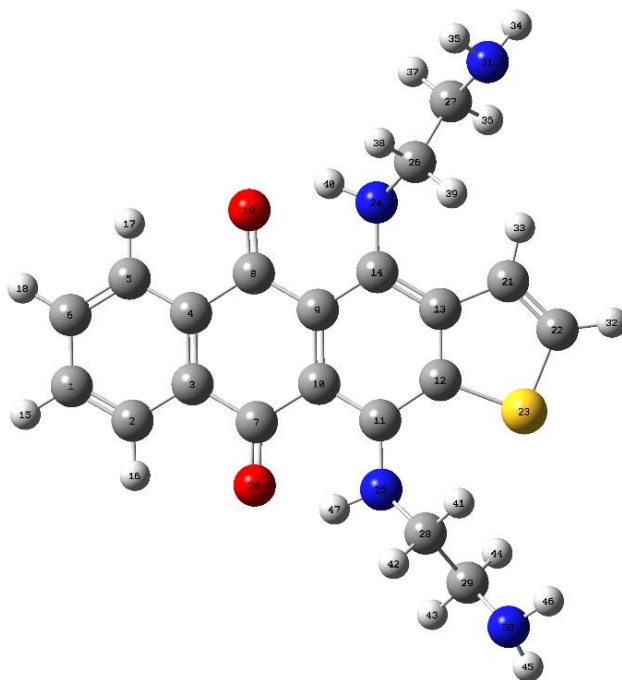
۱۱و۴- بیس {۲- (آمینو اتیل) آمینو} آنترا [b-۳و۲] تیوفن-۱۰و۵-دی اون (ساختار A) و ۱۱و۴- بیس {۲- (دی متیل آمینو) اتیل} آمینو آنترا [b-۳و۲] تیوفن-۱۰و۵-دی اون (ساختار B) به علت توانایی برای تشکیل پیوند های هیدروژنی درون مولکولی و بین مولکولی موضوع مطالعات طیف بینی زیادی بوده است. پیوند هیدروژنی درون مولکولی در واکنش های این ترکیبات نقش مهمی ایفا می کند. هدف از این تحقیق مقایسه قدرت پیوند هیدروژنی در این دو ترکیب می باشد.

## ۲. روشهای محاسباتی

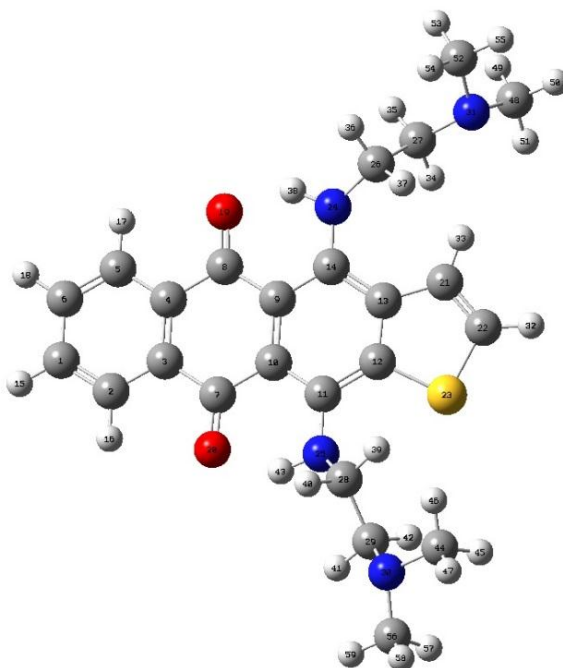
در این پژوهش ساختار هندسی، شیوه های ارتعاشی، تحلیل اوربیتال پیوندی طبیعی (NBO) [۱۶]، طیف HNMR در فاز گازی و محلول برای ساختارهای A و B محاسبه و بررسی شد. محاسبات نظری با استفاده از نرم افزار گوسین ۰۹ با روش DFT در سطح B3LYP و سری پایه 6-311++G\*\* انجام شده است. محاسبات فرکانس ارتعاشی در مولکول A و B و نمونه دوتره آن ها نیز در سطح نظری B3LYP و با سری پایه 6-311++G\*\* انجام شده است.

### ۲-۱. بررسی ساختار هندسی مولکول

بهینه سازی ساختار هندسی در سطح نظری B3LYP و سری پایه 6-311++G\*\* برای ساختار A و B انجام شده است و نتایج حاصل از اندازه گیری فواصل بین هسته ای و زوایای بین اتم های درگیر در پیوند هیدروژنی در جدول های ۱ و ۲ ارائه شده است. ساختار هندسی بهینه سازی شده ترکیبات A و B و نحوه شماره گذاری آن ها در شکل های ۱ و ۲ به تصویر کشیده شده است. همانطور که از نتایج جدول ها مشخص است در ساختار A طول پیوند C=O و N-H، افزایش و فواصل بین هسته ای در N...O و O...H کاهش یافته و با توجه به اینکه زاویه بین اتمی N-H...O در ساختار A، بیش تر است، این نتایج دلالت بر افزایش قدرت پیوند هیدروژنی درون مولکولی در ساختار A نسبت به ساختار B دارد. زاویه بین اتم های C-C-C نیز در این جدول آورده شده است. این زاویه در ساختار A نسبت به ساختار B کمتر است. افزایش زاویه بین اتم های C-C-C منجر به کاهش توانایی در تشکیل پیوند هیدروژنی بین اتم های H-N...O می شود.



شکل ۱. ساختار بهینه سازی شده ۱۱-بیس [۲-آمینو اتیل (آمینو) آنترا [۳و۲-b] تیوفن -۱۰و-دی اون (ساختار A) در سطح B3LYP/6-311++G\*\*



شکل ۲. ساختار بهینه سازی شده ۱۱-بیس {۲-دی متیل آمینو (آمینو) اتیل [آمینو] آنترا [۳و۲-b] تیوفن -۱۰و-دی اون (ساختار B) در سطح B3LYP/6-311++G\*\*

جدول ۱. برخی فواصل بین هسته‌ای (Å) مرتبط با پیوند هیدروژنی ساختارهای A و B در سری پایه 6-311++G\*\* در سری

ساختار B		ساختار A	
C7 - O20	1.245	C7 - O20	1.246
C8 - O19	1.245	C8 - O19	1.245
N25 - H43	1.022	N25 - H47	1.023
N24 - H38	1.021	N24 - H40	1.022
H38 - O19	1.715	H40 - O19	1.707
H43 - O20	1.706	O20 - H47	1.692
N24 - O19	2.589	N24 - O19	2.584
N25 - O20	2.584	O20 - N25	2.572

جدول ۲. برخی زوایای بین اتم‌های درگیر در پیوند هیدروژنی

زوایای پیوندی (°)			
ساختار A		ساختار B	
O19-H40-N24	141.228	O19-H38-N24	140.963
C14-C9-C8	119.056	C14-C9-C8	119.066

## ۲-۲. طیف بینی H-NMR

میزان جابجایی شیمیایی پروتون درگیر در پیوند هیدروژنی، یک ویژگی کمی برای بیان قدرت پیوند هیدروژنی درون مولکولی می‌باشد. هرچه پیوند هیدروژنی قوی‌تر شود دانسیته الکترونی هیدروژن درگیر در پیوند هیدروژنی، در آن مولکول کمتر می‌شود و در نتیجه جابجایی شیمیایی، مثبت‌تر شده و به سمت میدان‌های پایین‌تر جابجا می‌شود. در این محاسبات پوشیدگی شیمیایی هیدروژن‌های متصل به نیتروژن در فاز گازی و فاز محلول در سطح نظری B3LYP و با استفاده از سری پایه 6-311++G\*\* با روش GIAO برای ساختارهای A و B انجام شده است. از آنجایی که مطالعات تجربی HNMR در مورد این ترکیبات برای ساختار A در حلال دی متیل سولفوکسید (DMSO) و برای ساختارهای B در حلال CDCl<sub>3</sub> انجام شده است [۱۵] داده‌های تجربی مربوط به جابجایی شیمیایی این ترکیبات در جدول ۳ آورده شده است. جابجایی شیمیایی ترکیبات مورد مطالعه در فاز گازی و محلول در جدول ۴ آورده شده است.

جدول ۳. داده‌های تجربی مربوط به جابجایی شیمیایی هیدروژن‌های متصل به نیتروژن در ساختارهای A در حلال DMSO و در ساختار B در حلال CDCl<sub>3</sub>

ساختار A		ساختار B	
H47 (N25-H47)	12.54	H43 (N25-H43)	12.21
H40 (N24-H40)	12.43	H38 (N24-H38)	12.36

جدول ۴. جابجایی شیمیایی هیدروژن‌های متصل به نیتروژن در ساختارهای A و B

	$\delta$ NH ( ppm )	فاز محلول	فاز گازی
ساختار A	H47 (N25-H47)	12.74	12.21
	H40 (N24-H40)	12.33	11.81
ساختار B	H43 (N25-H43)	12.17	11.78
	H38 (N24-H38)	12.25	11.60

با مقایسه جابجایی شیمیایی در فاز گازی و محلول ساختارهای A و B مشخص می‌شود که جابجایی شیمیایی پروتون‌های درگیر در پیوند هیدروژنی در ساختار A نسبت به ساختار B مثبت‌تر یعنی دارای پیوند هیدروژنی درون مولکولی قوی‌تر و میزان جابجایی شیمیایی در ساختار B، کمتر و در نتیجه دارای پیوند هیدروژنی درون مولکولی ضعیف‌تری می‌باشد. مقایسه داده‌های نظری و تجربی جابجایی شیمیایی ساختارهای مورد مطالعه، اختلاف کمی را در جابجایی شیمیایی حاصل از روش نظری و تجربی نشان می‌دهد.

### ۲-۳. بررسی طیف ارتعاشی

محاسبات فرکانس ساختارهای A و B و نمونه دوتره شده آن‌ها در سطح نظری B3LYP و با سری پایه  $6-311++G^{**}$  انجام شده است. نسبت فرکانس‌های کششی و خمشی خارج صفحه در ساختارهای A و B نسبت به نمونه دوتره آن‌ها محاسبه شده است. فرکانس حرکات کششی و نسبت فرکانس‌های کششی N-H در ساختارهای A و B نسبت به نمونه دوتره شده آن‌ها در جدول ۵ آورده شده است. طبق نتایج جدول ۵، نوارهای مربوط به ارتعاش کششی در هر دو ساختار، در اثر دوتره شدن هیدروژن‌های N-H درگیر در پیوند هیدروژنی، به فرکانس‌های کمتر منتقل می‌شوند. با توجه به اینکه پیوند هیدروژنی دارای قدرت متوسط است، مقادیر  $\nu_{NH}/\nu_{ND}$  برای ساختارهای A و B، ۱/۳۶ می‌باشد. نتایج حاصل از محاسبات نشان می‌دهد که نوارهای کششی N-H در ساختار A در فرکانس‌های کمتری مشاهده می‌شوند که بیانگر پیوند هیدروژنی قوی‌تر در ساختار A است. نسبت  $\nu_{NH}/\nu_{ND}$  نیز در ساختارهای مورد مطالعه تغییری نکرده است.

جدول ۵. فرکانس‌های حرکات ارتعاشی کششی و نسبت فرکانس‌های کششی مرتبط با پیوند هیدروژنی در ساختارهای A و B

فرکانس‌های ارتعاشی کششی		N-H (cm <sup>-1</sup> )	N-D (cm <sup>-1</sup> )	$\nu_{\text{NH}}/\nu_{\text{ND}}$
ساختار A	$\nu_{\text{H47-N25}}$	3326	2441	1.36
	$\nu_{\text{H40-N24}}$	3348	2456	1.36
ساختار B	$\nu_{\text{H43-N25}}$	3382	2479	1.36
	$\nu_{\text{H38-N24}}$	3287	2415	1.36

فرکانس حرکات خمشی خارج صفحه و نسبت فرکانس‌های خمشی خارج صفحه N-H در ساختارهای A و B، نسبت به نمونه دوتره شده آن‌ها در جدول ۶ آورده شده است.

جدول ۶. فرکانس‌های حرکات ارتعاشی خمشی و نسبت فرکانس‌های خمشی مرتبط با پیوند هیدروژنی در ساختارهای A و B

فرکانس‌های ارتعاشی کششی		N-H (cm <sup>-1</sup> )	N-D (cm <sup>-1</sup> )	$\gamma_{\text{NH}}/\gamma_{\text{ND}}$
ساختار A	$\gamma_{\text{H47-N25}}$	840	606	1.38
	$\gamma_{\text{H40-N24}}$	865	623	1.38
ساختار B	$\gamma_{\text{H43-N25}}$	883	652	1.35
	$\gamma_{\text{H38-N24}}$	824	609	1.35

طبق نتایج جدول ۶، نوارهای مربوط به ارتعاش خمشی خارج صفحه N-H در اثر دوتره شدن در فرکانس‌های پایین‌تر ظاهر می‌شوند. با در نظر گرفتن هر دو پیوند هیدروژنی مؤثر در ساختارهای مورد مطالعه، نسبت  $\gamma_{\text{NH}}/\gamma_{\text{ND}}$  در ساختار A بیشتر است که نشان دهنده قدرت پیوند هیدروژنی درون مولکولی بیشتر این ساختار نسبت به ساختار B است.

## ۴-۲. محاسبات NBO

محاسبات اوربیتال پیوندی طبیعی (NBO) شامل محاسبه بار اتمی طبیعی و مرتبه پیوندها می‌باشد که با استفاده از نرم افزار گوسین ۰۹ با روش DFT در سطح نظری B3LYP و با سری پایه 6-311++G\*\* برای مولکول‌های A و B انجام شده است. برای تحلیل انرژی نظریه اختلال و اوربیتال‌های مولکولی مستقر طبیعی (NLMO) مولکول‌ها نیز از نرم افزار NBO استفاده کردیم.

## ۲-۴-۱. بررسی بار طبیعی

بارهای اتمی طبیعی روی اتم‌های O، N، و H در ساختارهای A و B را محاسبه کرده و نتایج در جدول ۷ آورده شده است.

جدول ۷. بارهای طبیعی اتم‌های درگیر در پیوند هیدروژنی در ساختارهای A و B

ساختار A	بار طبیعی	ساختار B	بار طبیعی
O19	-0.639	O19	-0.639
O20	-0.642	O20	-0.641
N24	-0.620	N24	-0.620
N25	-0.612	N25	-0.965
H40	0.434	H38	0.428
H47	0.434	H43	0.425

با توجه به نتایج حاصل از جدول شماره ۷، بار مثبت روی هیدروژن‌های متصل به نیتروژن و بار منفی روی اکسیژن در ساختار A نسبت به ساختار B افزایش یافته و از میزان بار منفی نیتروژن کاسته شده است که نشان دهنده پیوند هیدروژنی قوی‌تر در ساختار A نسبت به ساختار B است.

## ۲-۴-۲. تحلیل مرتبه‌ی پیوندی

مرتبه پیوندی در ساختارهای مورد مطالعه A و B در سطح نظری پایه B3LYP و با سری پایه  $6-311++G^{**}$  مورد بررسی قرار گرفت و در جدول ۸ ارائه شده است.

جدول ۸. مرتبه پیوندهای درگیر در پیوند هیدروژنی در ساختارهای A و B

B	Wiberg bond order	A	Wiberg bond order
H38 - N24	0.730	H40 - N24	0.723
H43 - N25	0.728	H47 - N25	0.720
C8 - O19	1.561	C8 - O19	1.559
C7 - O20	1.564	C7 - O20	1.549
O19 - H38	0.058	O19 - H40	0.060
O20 - H43	0.061	O20 - H47	0.064

بررسی مرتبه‌های پیوندی نیز قدرت پیوند هیدروژنی درون مولکولی بیشتر ساختار A را نسبت به ساختار B تأیید می‌کند به طوری که مرتبه پیوندهای C=O و N-H کاهش و مرتبه پیوند O...H افزایش یافته است. نتایج بدست آمده از این محاسبه نشان می‌دهد که ساختار B دارای پیوند هیدروژنی درون مولکولی ضعیف‌تر نسبت به ساختار A است.

## ۲-۴-۳. تحلیل انرژی نظریه اختلال

برهم کنش‌های ممکن بین NBO های نوع لوئیس پر شده (دهنده) و NBO غیر لوئیس خالی (پذیرنده) و انرژی اختلال مرتبه دوم آن‌ها، با استفاده از نرم افزار NBO به دست آمده است که در جدول ۹ ارائه شده است.

جدول ۹. برخی برهم کنش‌های درگیر در پیوند هیدروژنی در ساختارهای A و B

ساختار A		
NBO (i)	NBO (j)	dE (kcal/mol)
LP(1)O20	BD*(1)C7- C10	3.80
LP(1)O19	BD*(1)C8- C9	3.64
LP(2)O20	BD*(1) N25 - H47	17.24
LP(2)O19	BD*(1) N24 -H40	16.04
ساختار B		
LP(1)O20	BD*(1) C7 - C10	3.59
LP(1)O19	BD*(1) C8 - C9	3.57
LP(2)O20	BD*(1) N25 - H45	16.02
LP(2)O19	BD*(1) N24 -H39	15.44

از مقایسه انرژی‌های برهم کنش در جدول ۹ برهم کنش بین جفت تنهای اکسیژن گروه کربونیل با ضد پیوندی N-H در ساختارهای A و B برهم کنش قوی‌تر در ساختار A نسبت به ساختار B را نشان می‌دهد. نتایج حاصل از محاسبات نشان می‌دهد برهم کنش‌هایی که درگیر در پیوند هیدروژنی نیستند مثل برهم کنش بین جفت تنهای اکسیژن کربونیل و ضد پیوندی‌های C-C، دارای انرژی برهم کنش کمی هستند.

۲-۴-۴. تحلیل اوربیتال‌های مولکولی مستقر طبیعی (NLMO)<sup>۱</sup>

مهم‌ترین برهم کنش‌ها بین اوربیتال‌های مولکولی مستقر مربوط به ساختارهای A و B با استفاده از نرم افزار NBO به دست آمده است که در جدول ۱۰ آورده شده است.

<sup>۱</sup>-Natural Localized Molecular Orbitals



جدول ۱۰. برهم کنش‌های بین اوربیتال‌های مولکولی مستقر در گیر در پیوند هیدروژنی در ساختارهای A و B

ساختار A		
NLMO (i)	NLMO (j)	dE (kcal/mol)
BD(1) C10 – C11	BD(1) N25 – H47	4.66
BD(1) C9–C14	BD(1)N24 – H40	4.44
BD(1)N25 – H47	LP(2)O20	19.83
BD(1)N24 – H40	LP(2)O19	18.45
ساختار B		
BD(1) C10 – C11	BD(1) N25 – H45	4.50
BD(1) C9–C14	BD(1)N24 – H40	4.41
BD(1)N25 – H47	LP(2)O20	17.76
BD(1)N24 – H40	LP(2)O19	17.81

طبق نتایج حاصل از مقایسه جدول بالا، انرژی برهم کنش‌های اوربیتال‌های مولکولی مستقر در برهم کنش‌های ذکر شده در ساختار A نسبت به ساختار B بیشتر است که دلالت بر پیوند هیدروژنی قوی‌تر این ترکیب نسبت به ساختار B را نشان می‌دهد.

### ۳. نتیجه گیری

هر دو مولکول مورد مطالعه A و B با استفاده از روش تابعی چگال در سطح B3LYP و در سری پایه  $6-311++G^{**}$  بهینه سازی شد. بررسی‌های ساختاری از جمله طول پیوند  $C=O$ ,  $H\dots O$ ,  $O\dots N$  و بررسی زوایای پیوندی نشان دهنده کاهش قدرت پیوند هیدروژنی ساختار B نسبت به ساختار A می‌باشد. این نتایج به خوبی با نتایج حاصل از بررسی‌های جابجایی شیمیایی HNMR و محاسبات مربوط به فرکانس ( $\nu_{OH}/\nu_{OD}$  و  $\gamma_{OH}/\gamma_{OD}$ ) همخوانی دارد. علاوه بر این محاسبات مربوط به بررسی اثرات فضایی و اثرات الکترونی با استفاده از آنالیز NBO انجام شدند. تمامی محاسبات انجام شده در مورد مولکول‌های A و B، پیوند هیدروژنی ضعیف‌تر مولکول B را نسبت به A تایید می‌کند. ساختار B با داشتن دو گروه متیل اضافی در زنجیره جانبی و به دلیل وجود گروه الکترون دهنده متیل در نزدیکی پذیرنده الکترون (NH)، باعث افزایش چگالی بار روی آن شده و در نتیجه، پذیرنده ضعیف‌تری برای جفت الکترون‌های تنهای اکسیژن است که منجر به تشکیل پیوند هیدروژنی ضعیف‌تر می‌شود.

## ۴. مراجع

- [1] M.N. Fornier, *Semin Oncol.*, 2 (2011) 53.
- [2] W. Jiang, R. Lionberger, *Bioanalysis.*, 3 (2011) 333.
- [3] Y. Ofra, J.M. Rowe, *Curr. Opin. Hematol.*, 18 (2011) 83.
- [4] D.S. Alves, L. Perez-Fons, A. Estepa, V. Micol, *Biochem. Pharmacol.*, 68 (2004) 549.
- [5] S. Neidle, D.E. Thurston, *Nat. Rev. Cancer.*, 5 (2005) 285.
- [6] M. Agbandje, T.C. Jenkins, R. McKenna, A.P. Reszka, S. Neidle, *J. Med. Chem.*, 35 (1992) 1418.
- [7] C. Panousis, D.R. Phillips, *Nucleic Acids. Res.*, 22 (1994) 1342.
- [8] Z. Hajihassan, A. Rabbani-Chadegani, *J. Biomed. Sci.*, 16 (2009) 31.
- [9] K.R. Fox, P. Polucci, T.C. Jenkins, S.A. Neidle, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 92 (1995) 7887.
- [10] B. Sarkadi, C. Ozvegy-Laczka, K. Nemet, A. Varadi, *FEBS Lett.*, 567 (2004) 116.
- [11] K. Krohn, *Anthracycline chemistry and biology II, Mode of action, clinical aspects and new drugs*. In Topics Current Chemistry, Springer: Heidelberg, (2008).
- [12] M.M. Gottesman, S.V. Ambudkar, *J. Bioenergy. Biomembr.*, 33 (2001) 453.
- [13] A.E. Shchekotikhin, L.G. Dezhenkova, O.Y. Susova, *Bioorg. Med. Chem.*, 15 (2007) 2651.
- [14] A.E. Shchekotikhin, V.A. Glazunova, Y.N. Luzikov, *Bioorg. Med. Chem.*, 14 (2006) 5241.
- [15] A.E. Shchekotikhin, V.A. Glazunova, Y.N. Luzikov, L.G. Dezhenkova, *Bioorg. Med. Chem.*, 18 (2009) 452.,
- [16] E.D. Glendering, J.K. Badenhop, A.E. Reed, J.E. Carpenter, J.A. Bohmann, C.M. Morales, F. Weinhold, *Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI.* (2001).