

УДК 54.03; 547.022

МЕТОД КІЛЬКІСНОГО ОПИСАННЯ СТРУКТУРНОЇ ГНУЧКОСТІ — ЖОРСТКОСТІ ТА КОНФОРМАЦІЙНОЇ ДОСТУПНОСТІ — ОБМЕЖЕНОСТІ ОРГАНІЧНИХ МОЛЕКУЛ

В.Г.Пивоваренко, Ю.А.Карпенко

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка
01601, м. Київ, вул. Володимирська, 64. E-mail: pvg_org@ukr.net

Ключові слова: структурна жорсткість; гнучкість; конформаційна доступність; обмеженість; числові індекси

Запропонований метод базується на квантово-хімічних розрахунках енергії торсійних конформерів для окремого сегмента молекули. Отримана на цій основі крива заселеності конформерів дозволяє охарактеризувати локальну структурну гнучкість за напівшириною найширшої з найвищих смуг заселеності, а локальну конформаційну доступність — за площею кривої заселеності.

THE METHOD OF QUANTITATIVE CHARACTERIZATION OF STRUCTURAL FLEXIBILITY — RIGIDITY AND CONFORMATIONAL ACCESSIBILITY — LIMITATION OF ORGANIC MOLECULES

V.G.Pivovarenko, Yu.A.Karpenko

The method proposed is based on quantum-chemical calculations of conformers' torsional energy for a separate molecular segment. The conformer population curve obtained allows to characterize the local structural flexibility by the half-width of the widest of the highest bands of population, while the local conformational accessibility is characterized by the area under the curve of conformer population.

МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПИСАНИЯ СТРУКТУРНОЙ ГИБКОСТИ — ЖЕСТКОСТИ И КОНФОРМАЦИОННОЙ ДОСТУПНОСТИ — ОГРАНИЧЕННОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ

В.Г.Пивоваренко, Ю.А.Карпенко

Предложенный метод базируется на квантово-химических расчетах энергии торсионных конформеров для отдельного сегмента молекулы. Полученная в результате кривая заселенности конформеров позволяет охарактеризовать локальную структурную гибкость как полуширину самой широкой из наивысших полос заселенности, а локальную конформационную доступность — за площадью кривой заселенности.

Структурно жорсткі та конформаційно обмежені молекули вже давно є предметом особливої уваги науковців, зокрема у галузі розробки лікарських препаратів та енантіоселективних каталізаторів [1-5]. Наприклад, обмеживши число конформацій хірального ліганду в металокомплексному каталізаторі, збільшують енантіоселективність каталізаторів у реакціях асиметричного синтезу [6]. Збільшена структурна жорсткість активного центру ферменту забезпечує специфічну взаємодію з субстратом та високу стійкість їх комплексу, що є важливою умовою ферментативного каталізу. Значна конформаційна обмеженість молекул нуклеозидів, багатьох коферментів, стероїдів, алкалоїдів, антибіотиків та інших сполук класу регуляторів біологічних процесів є першопричиною високого афінітету та передумовою їх впливу на молекули-мішені. З іншого боку, протилежна властивість — структурна гнучкість молекул поліненасичених жирних кислот та їх аналогів забезпечує молекулярним агрегатам високу рухомість у ліпідних мембранах (зокрема — ацетилхоліновим

рецепторам) і цим прискорює процеси нервової діяльності [7, 8].

Однак терміни “структурна жорсткість” та “конформаційна обмеженість” (антоніми: відповідно структурна гнучкість та конформаційна доступність) органічних молекул мають лише якісне або ж напівкількісне описання і до теперішнього часу для них не існує досконалих методів кількісного описання. Досі не розкриті аспекти фізичного зв'язку між цими поняттями, хоча є очевидним те, що такий зв'язок має існувати. Зокрема, для оцінки структурної жорсткості в науковій літературі зроблено кілька спроб. Наприклад, напівкількісний метод оцінки структурної жорсткості на основі аналізу класичних тривимірних обертових схем був вдало застосований для опису жорсткості алканів [9], який надалі у зміненому вигляді вдалося застосувати до більш складних молекул [10]. Також для алканів були розроблені QSAR-індекси, що є критерієм їх кінетичної гнучкості [11-15]. Індекси, пов'язані з топологією молекул [11-17], стали найбільш вживаною характе-

Таблиця

Енергетичні затрати деформації
структурних елементів молекули етану

Вид деформації	Зміщення атома, А°	Значення деформації	Зміна енергії, ккал/моль
Валентний зв'язок С-Н	0.2	0.2 А°	11.55
Валентний зв'язок С-С	0.2	0.2 А°	14.24
Валентний кут С-С-Н	0.2	10.56°	3.71
Валентний кут Н-С-Н	0.2	10.56°	3.42
Двогранний кут Н-С-С-Н	0.2	11.29°	0.234

ристикую структурної гнучкості — жорсткості (не зважаючи на їх очевидні вади!), оскільки вони просто і досить точно описують цей параметр. Для порівняння конформаційної обмеженості та жорсткості застосовувався метод ЯМР-спектроскопії [18-20], розраховувалася зміна ентропії молекули при внутрішніх обертаннях [21], а для полімерних сполук розроблена і широко використовується характеристика жорсткості — сегмент Куна [22, 23]. Проте найбільш вдалим підходом, на нашу думку, є застосування параметрів гіперповерхні потенціальної енергії молекули для описання її гнучкості. Цей підхід був використаний при порівнянні гнучкості насичених та полієнових жирних кислот за результатами, отриманими неемпіричними методами квантової хімії [24, 25]. Однак у процитованих роботах параметри потенціальної енергії молекули використовуються нерационально, що зробило розрахунок гнучкості складним, трудомістким і часто неможливим у застосуванні до молекул складної будови.

Вже при початковому аналізі понять структурної гнучкості та конформаційної доступності для окремих молекул стає зрозумілим, що їх величини змінюються симбатно: при рості першої зростає і друга. Виникають питання: чи можливе більш точне кількісне визначення цих молекулярних параметрів? Чи потрібно користуватись обома характеристиками, а чи залишити лише одну з них і яку? Як бути з протилежними поняттями структурної жорсткості та конформаційної обмеженості?

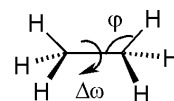
Ми пропонуємо порівняно простий метод кількісного розрахунку характеристик структурної гнучкості — жорсткості та конформаційної доступності — обмеженості, який може бути застосований не лише до алканів, а й до значно більш складних молекул, включаючи природні гетероцикли, ліпіди та полімери. Розроблений алгоритм демонструє фізичний взаємозв'язок між цими чотирма логічно пов'язаними параметрами. Розроблений алгоритм дозволяє створити самостійні шкали для кожного зі згаданих параметрів і розраху-

вати ці параметри для кожної органічної молекули, виразивши їх у вигляді окремих числових індексів. Розроблений алгоритм дає можливість не лише кількісно розрахувати ці параметри для обраної молекули чи її окремої частини, але й виконати порівняння пари молекул. Він також демонструє, що структурна гнучкість та конформаційна доступність є характеристиками, що не завжди змінюються симбатно. В основу методу покладено квантово-хімічні розрахунки зміни потенціальної енергії молекули при її деформації, в основному — при обертанні частин молекули навколо валентного зв'язку.

Експериментальна частина

Визначення найменш енергозатратної деформації.

Оскільки при порівнянні параметрів структурної гнучкості та конформаційної доступності за розробленим алгоритмом похибки у розрахунок енергії взаємокомпенсуються, то вже напівемпіричні методи квантової хімії дають задовільну точність, яка дозволяє порівняти ці параметри для молекул близької будови. Тому у даній роботі при оптимізації геометрії молекули (у тому числі з фіксованим двогранним кутом ω) використано напівемпіричний метод АМ1 у середовищі пакету МОРАС-2007 [26]. Для порівняння затрат енергії, необхідної для деформації валентних, двогранних кутів та зміни міжатомної відстані, ми виразили усі деформації через відповідне лінійне зміщення атомів.



Для зміни валентного кута лінійна деформація має вигляд:

$$\Delta l = 2\pi r \cdot \Delta\phi / 360^\circ, \quad (1)$$

де: Δl — зміщення атома Н; r — довжина зв'язку С-Н; $\Delta\phi$ — зміна валентного кута.

У випадку зміни двогранного кута лінійне зміщення Δl атома становить:

$$\Delta l = 2\pi r \cdot \Delta\omega \cdot \sin(180^\circ - \phi) / 360^\circ, \quad (2)$$

де: $\Delta\omega$ — зміна двогранного кута; ϕ — оптимальне значення валентного кута; r — довжина зв'язку.

Розрахунки зміни потенціальної енергії молекули етану при зміщенні відповідного атома на 0.2 А° наведені в таблиці.

Згідно з отриманими даними зміна енергії при деформації двогранного кута є мінімум на один порядок нижчою, ніж при інших типах деформації. Тому саме зміною двогранного кута можна моделювати найменш енергозатратні деформації, тим паче, що у таких дослідженнях при оптимізації геометрії молекули з фіксованим двогранним кутом валентні кути та довжини зв'язків теж будуть зазнавати змін, особливо у випадках більш напружених конформацій.

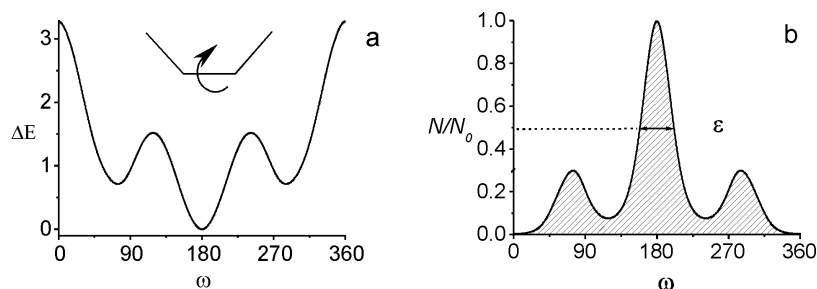


Рис. 1. Зміна потенціальної енергії (а, ккал/моль) та відносної заселеності конформаційних станів (б, $T = 298\text{ K}$) для середнього сегмента молекули бутану в залежності від величини двогранного кута ω .

Розрахунок локального та загального індексів структурної гнучкості. Для розрахунку локального індексу структурної гнучкості окремого сегмента молекули ми пропонуємо алгоритм, який продемонструємо на прикладі молекули бутану. Розрахуємо цей індекс за двограним кутом ω (рис. 1).

На основі розрахованої зміни потенціальної енергії молекули при зміні двогранного кута можна розрахувати заселеність кожного конформаційного стану за стандартних умов (у наближенні рівності ентропії всіх конформерів). Згідно з розподілом Максвелла-Больцмана заселеність N/N_0 кожного конформаційного стану має експоненційну залежність від його відносної енергії ΔE та температури T .

$$\frac{N}{N_0} = \exp\left(-\frac{\Delta E}{RT}\right), \quad (3)$$

де: N — кількість молекул з енергією ΔE ; N_0 — кількість молекул з найнижчою енергією; R — універсальна газова стала.

Трансформація кривої з координат $\Delta E - \omega$ (рис. 1а) в координати $N/N_0 - \omega$ (рис. 1б) дозволяє отримати залежність відносної заселеності N/N_0 конформаційного стану від значення двогранного кута ω за обраних умов (у нашому випадку прийнято значення $T = 298\text{ K}$). Площа під отриманою кривою (рис. 1б) буде відтворювати всю множину конформацій, що у такому наближенні заселяють молекули. Ширина кожної з отриманих смуг заселеності відтворює здатність даної молекули до деформації — її гнучкість. За параметр гнучкості молекули приймемо деформацію ϵ , яка, власне, є напівшириною бар'єру конформаційного переходу. У випадках, коли напівширина і висота окремих смуг деформації різні (наприклад, для бутану), логічним буде визначення гнучкості окремого сегмента молекули (локальної гнучкості) за напівшириною найширшої з найвищих смуг заселеності конформацій.

Введемо поняття індексу локальної структурної гнучкості F . Цей індекс є порівнянням гнучкості піддослідної молекули та ідеально гнучкої молекули:

$$F = \epsilon/360^\circ, \quad (4)$$

де: ϵ — деформація піддослідної молекули за кутом ω ; 360° — деформація ідеально гнучкої молекули.

Отже, за таким визначенням індекс локальної структурної гнучкості сегмента молекули F є пропорційним до напівширини ϵ найширшого з найвищих бар'єрів конформаційного переходу за стандартних умов. Індекс загальної гнучкості молекули F_T включає суму локальних індексів усіх її сегментів:

$$F_T = \sum_i F_i, \quad (5)$$

де: F_i — індекс локальної гнучкості i -го сегмента молекули.

Формула (5) справедлива при порівнянні гнучкості сполук одного класу, проте вона створює похибки для сполук різних класів. Просте врахування усіх сегментів для циклічних та каркасних сполук дає завищені величини їх гнучкості у порівнянні з гнучкістю ланцюгових молекул, оскільки в них число сегментів, що випадає на один "важкий" атом (відмінний від атома Н), є збільшеним. Наприклад, у молекулі n -бутану відношення кількості "важких" атомів до кількості сегментів рівне $4/3$, тоді як у циклобутані — $4/4$, в тетраедрані — $4/6$, а в дитетраедрані — $5/9$. Тут слід врахувати й те, що поняття деформації молекули та її гнучкості стосуються зміни координат атомів у ній та зміни енергії міжатомних взаємодій, а не кількості уявних сегментів, адже деформації окремих сегментів біля вузлового атома часто є симбатними. Тому для всіх типів органічних сполук при розрахунках загальної гнучкості більш коректним буде врахування не кількості сегментів у молекулі, а й кількості атомів:

$$F_T = \frac{a}{k} \sum_i F_i, \quad (5a)$$

де: F_i — індекс гнучкості i -го сегмента молекули; a — кількість атомів (без врахування атомів Гідрогену); k — кількість сегментів у молекулі.

Іншими словами — індекс загальної гнучкості молекули є добутком середнього арифметичного її локальних індексів гнучкості на кількість "важких" атомів у ній. Отже, для молекули етану, що містить на два атоми Карбону лише один сегмент структури, індекс загальної гнучкості вдвічі перевищує локальний.

Від такого визначення структурної гнучкості просто перейти до визначення поняття структур-

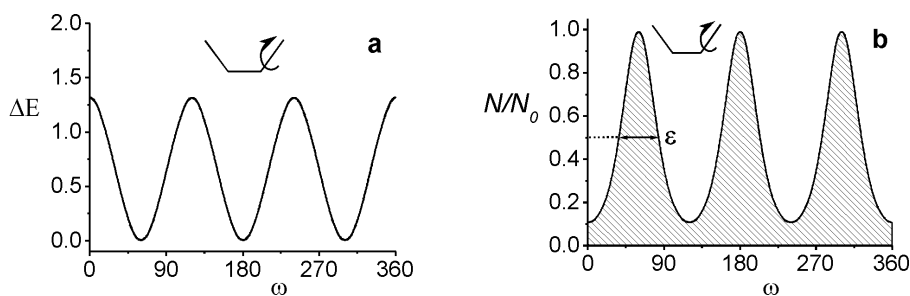


Рис. 2. Зміна потенціальної енергії (а) та відносної заселеності конформаційних станів (б) бо кового сегмента бутану в залежності від величини двогранного кута ω ($T = 298 \text{ K}$).

ної жорсткості. Оскільки поняття структурної жорсткості є протилежним до гнучкості, то за локальний індекс цієї величини R слід прийняти величину, обернену до індексу структурної гнучкості:

$$R = 1/F = 360^\circ/\epsilon. \quad (6)$$

У такому разі загальна структурна жорсткість молекули є величиною, оберненою до її загальної гнучкості:

$$R_T = 1/F_T. \quad (7)$$

Продемонструємо розрахунки цих параметрів на прикладі молекул бутану та циклопентану. Для середнього сегменту бутану напівширина ϵ_1 смуги заселеності конформацій сегмента С-С-С-С (рис. 1b) складає 42.43° . Звідси індекс локальної гнучкості $F_1 = \epsilon_1/360^\circ = 42.43^\circ/360^\circ = 0.118$. Індекс локальної жорсткості — $R_1 = 1/F_1 = 8.47$. Напівширина ϵ_2 смуги заселеності конформацій сегмента Н-С-С-С (рис. 2) складає 47.06° . Звідси індекс локальної гнучкості $F_2 = \epsilon_2/360^\circ = 47.06^\circ/360^\circ = 0.131$. Індекс локальної жорсткості — $R_2 = 1/F_2 = 7.63$. Третій сегмент бутану С-С-С-Н є еквівалентним другому. Тому їхні локальні індекси однакові. Індекс загальної структурної гнучкості бутану рівний $F_T = 4 \cdot (F_1 + F_2 + F_3)/3 = 4 \cdot (0.118 + 0.131 + 0.131)/3 = 0.507$. Його індекс загальної структурної жорсткості — $R_T = 1/F_T = 1/0.507 = 1.97$.

Індекси гнучкості-жорсткості циклопентану. Для сегменту циклопентану напівширина ϵ смуги заселеності конформацій сегмента С-С-С-С (рис. 3) складає 62.68° . Звідси індекс локальної гнучкості $F = \epsilon/360^\circ = 62.43^\circ/360^\circ = 0.174$. Індекс локальної жорсткості — $R = 1/F = 1/0.174 = 5.75$. Оскільки всі сегменти молекули циклопентану є однакови-

ми, то й локальні індекси гнучкості та жорсткості для них мають однакову величину. Індекс загальної структурної гнучкості циклопентану рівний $F_T = 5 \cdot (5F)/5 = 0.174 \cdot 5 = 0.870$. Його індекс загальної структурної жорсткості — $R_T = 1/F_T = 1/0.87 = 1.15$. Отже, незважаючи на циклічну будову, за нашими розрахунками циклопентан є більш гнучкою молекулою, ніж бутан, оскільки він має набагато вищу гнучкість сегмента молекули.

Розрахунок локального та загального індексів конформаційної доступності. Для розрахунку локального індексу конформаційної доступності окремого сегмента скористаємось прикладом молекули бутану, для якої площа під отриманою кривою (рис. 1b) відтворює всю множину конформацій, що заселяють середній сегмент молекули при 298°K . Введемо поняття індексу конформаційної доступності A . Індекс є порівнянням цього параметра для піддослідної молекули та конформаційно необмеженої молекули:

$$A = S_p/360n, \quad (8)$$

де: S_p — площа під кривою заселеності конформацій піддослідної молекули; $360^\circ \cdot 1 = 360$ — площа прямокутника заселеності конформаційно необмеженої молекули; n — коефіцієнт, що відповідає кількості повторів конформації при повороті навколо обраного положення на 360° , оскільки для симетричних фрагментів число конформацій зменшується в n разів.

Отже, за таким визначенням індекс локальної конформаційної доступності сегмента A є пропорційним до площі під кривою заселеності конформаційних станів за стандартних умов. Загальну конформаційну доступність молекули A_T оха-

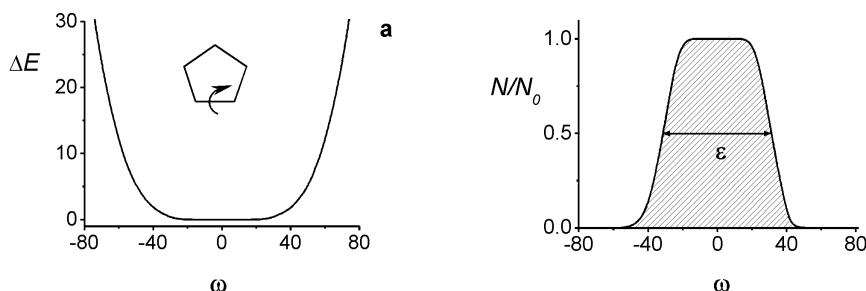


Рис. 3. Зміна потенціальної енергії (а) та відносної заселеності конформаційних станів (б) сегментів циклопентану в залежності від величини двогранного кута ω ($T = 298 \text{ K}$).

рактизуємо як добуток середнього арифметичного локальних індексів доступності усіх її сегментів на кількість “важких” атомів:

$$A_T = \frac{a}{km} \sum_i A_i, \quad (9)$$

де: A_i — індекс конформаційної доступності i -го сегмента молекули; a — кількість атомів (крім атомів Гідрогену); k — кількість сегментів у молекулі; m — коефіцієнт, що відповідає числу повторів конформації, оскільки для симетричних молекул число конформацій зменшується в m разів.

Тут, як і у випадку загальної структурної гнучкості, індекс загальної конформаційної доступності враховує кількість атомів у молекулі a та є незалежним від кількості сегментів k . Без такого врахування індекс A_T буде неоправдано завищеним для циклічних і особливо — каркасних сполук. Тому для молекули етану, яка містить один сегмент та два “важких” атоми, індекс загальної конформаційної доступності є вдвічі більшим, ніж локальний індекс ($n \equiv m = 6$): $A_T = 2A = 2Sp/360 \cdot 6$.

Оскільки поняття конформаційної обмеженості є протилежним до конформаційної доступності, то за локальний індекс цієї величини L слід прийняти величину, обернену до індексу конформаційної доступності:

$$L = 1/A. \quad (10)$$

У такому разі загальна конформаційна обмеженість молекули L_T є величиною, оберненою до її загальної конформаційної доступності:

$$L_T = 1/A_T. \quad (11)$$

На прикладах молекул бутану та циклопентану розглянемо розрахунки вищезазначених параметрів.

1. Площа під кривою заселеності конформацій сегмента С-С-С-С молекули бутану (рис. 1b) рівна $Sp_1 = 79.74$. Звідси індекс локальної конформаційної доступності сегмента С-С-С-С рівний $A_1 = Sp_1/360n = 79.74/(360 \cdot 2) = 0.111$. Індекс локальної конформаційної обмеженості сегмента С-С-С-С — $L_1 = 1/A_1 = 9.00$. Для сегментів Н-С-С-С та С-С-С-Н (рис. 2) — $Sp_2 = 160.65$; $A_2 = A_3 = Sp_2/360n = 160.65/(360 \cdot 3) = 0.149$; $L_2 = L_3 = 1/A_2 = 6.71$. Індекс загальної конформаційної доступності молекули бутану дорівнює $A_T = 4 \cdot (A_1 + A_2 + A_3)/3m = 4 \cdot (0.111 + 0.149 + 0.149)/3 \cdot 2 = 0.2727$. Індекс загальної конформаційної обмеженості молекули бутану — $L_T = 1/A_T = 1/0.2727 = 3.67$.

2. *Індекси доступності-обмеженості циклопентану.* Площа під кривою заселеності конформацій сегмента молекули циклопентану (рис. 3) рівна $Sp = 62.76$. Звідси індекс локальної конформаційної доступності сегмента — $A = Sp/360n = 62.76/(360 \cdot 2) = 0.0872$. Індекс локальної конформаційної обмеженості сегмента — $L = 1/A = 11.47$. Індекс загальної конформаційної доступності молекули циклопентану, що має вісь симетрії п'ятого порядку ($m = 5$):

$A_T = 5 \cdot (A_1 + A_2 + A_3 + A_4 + A_5)/5m = (0,0872 \cdot 5)/5 = 0,0872$. Індекс загальної конформаційної обмеженості молекули циклопентану $L_T = 1/A_T = 1/0,0872 = 11.47$. Отже, незважаючи на високу гнучкість, циклопентан внаслідок вищої симетрії є втричі більш конформаційно обмеженою молекулою, ніж бутан. Проте вже для 1-дейтероциклопентану індекс загальної конформаційної обмеженості L_T падає до 4.59 внаслідок зниження симетрії молекули ($m = 2$), а для асиметричного *цис*-1-дейтеро-2-флуороциклопентану $L_T = 2.29$ ($m = 1$). Тобто, при однаковому рівні симетрії ($m = 2$) бутан є менш конформаційно обмеженою (більш конформаційно доступною) молекулою, ніж 1-дейтероциклопентан.

Результати та їх обговорення

Отримані нами індекси загальної гнучкості різних типів органічних сполук, кількісно характеризуючи цю властивість, на якісному рівні узгоджуються з уявленнями, вираженими у вживаних зараз алгоритмах [11-17]. Так, сегмент алканів і власне молекули нерозгалужених алканів є одними з найбільш гнучких, і їхня гнучкість збільшується з ростом довжини ланцюга. Дестабілізація π -зв'язку при його торсійній деформації робить сегменти з подвійним С = С зв'язком менш гнучкими, особливо — в ароматичних сполуках. Найменш гнучкими сполуками є циклопропан та каркасні молекули: тетраедран, призмат, кубан тощо.

На додаток, розроблений нами алгоритм дозволяє усунути протиріччя, які досі існують у найбільш вживаних зараз алгоритмах, а також зробити більш точним кількісне порівняння гнучкості сегментів обраних сполук. Так, при розрахунках гнучкості циклопентану за вживаними алгоритмами [11-17] він виявляється менш гнучким, ніж циклогексан [27], що протирічить стереохімічним уявленням про високу гнучкість цієї сполуки. Останні базуються на напруженості його планарної конформації, де контакт (затінення) відразу десяти атомів Гідрогену призводить до відомого ефекту — переходу в непланарні конформації “конверта” та “напівкрісла” зі швидким обміном непланарною позицією між атомами у циклі. У розроблених раніше алгоритмах розрахунку гнучкості [11-17] така властивість циклопентану не могла бути взята до уваги, оскільки у них не враховувалась енергія стеричних взаємодій. Згідно з нашими розрахунками циклопентан є найбільш гнучкою циклічною сполукою. Створений алгоритм усуває багато протиріч у питаннях гнучкості органічних сполук, які досі існували, і пояснює їх окремі властивості, які досі не були пояснені. Але це вже тема наступної нашої публікації.

Висновки

Запропонований нами алгоритм засновано на розрахунку енергії торсійної деформації окремого

сегмента органічної молекули. Розгляд параметрів структурної гнучкості та конформаційної доступності через призму енергії торсійної деформації дозволив продемонструвати фізичний зв'язок та відмінності між цими характеристиками: лише конформаційна доступність безпосередньо пов'язана з симетрією молекули. Запропонований алгоритм дозволяє розрахувати числові індекси структурної гнучкості та конформаційної доступності не лише для окремих сегментів органічних

молекул, але й надає можливість кількісно оцінити ці параметри для всієї молекули взагалі. Він також уможливорює порівняння всіх розглянутих локальних та загальних параметрів для двох чи більше піддослідних молекул, завдяки чому ці параметри для органічних сполук утворюють чотири окремі шкали: структурної гнучкості, конформаційної доступності та протилежні їм — структурної жорсткості та конформаційної обмеженості.

Література

1. Perez-Fernandez M., Avenzoza A., Busto J. H. et al. // *Tetrahedron*. — 2008. — Vol. 64. — P. 9088-9092.
2. Mateo C., Alvarez R., Perez-Melero C. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2007. — Vol. 17. — P. 6316-6320.
3. Morales-Rios M.S., Gonzalez-Juarez D.E., Rivera-Becerril E. et al. // *Tetrahedron*. — 2007. — Vol. 63. — P. 7702-7707.
4. Mikhaylyuk P.K., Afonin S., Chernega A.N. et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2006. — Vol. 45. — P. 5659-5661.
5. Kirby A.J., Komarov I.V., Feeder N. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* — 2001. — Vol. 2. — P. 522-529.
6. Jacobsen E.N. (Ed.) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. — Heidelberg: Springer, 1999. — 545 p.
7. Tanaka A., Nishizaki T. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2003. — Vol. 13. — P. 1037-1040.
8. Feller S.E., Gawrisch K., MacKerell // *J. Am. Chem. Soc.* — 2002. — Vol. 124. — P. 318-326.
9. Luisi P. // *Naturwissenschaften*. — 1977. — Vol. 64. — P. 569-574.
10. Clark D., Willet P., Kenny P. // *J. Mol. Graphics*. — 1993. — Vol. 11. — P. 146-156.
11. Kier L.B., Hall L.H. // *Quant. Struct.-Act. Relat.* — 2006. — Vol. 2. — P. 55-59.
12. Kier L.B. // *Quant. Struct.-Act. Relat.* — 1985. — Vol. 4. — P. 109-116.
13. Kier L.B. // *Quant. Struct.-Act. Relat.* — 1986. — Vol. 5. — P. 1-7.
14. Kier L.B. // *Quant. Struct.-Act. Relat.* — 1986. — Vol. 4. — P. 7-12.
15. Kier L.B. // *Quant. Struct.-Act. Relat.* — 1989. — Vol. 8. — P. 218-221.
16. Fisanick W., Cross K., Rusinko III A. // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* — 1992. — Vol. 32. — P. 664-674.
17. Fisanick W., Cross K., Rusinko II A. // *Tetrahedron Comput. Methodol.* — 1990. — Vol. 3. — P. 635-652.
18. Yamamoto Y., Yokoyama S., Miyazawa T. et al. // *FEBS Lett.* — 1983. — Vol. 157. — P. 95-99.
19. Stahl M., Schopfer U. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. — 1997. — P. 905-908.
20. Law N.A., Dietzsch W., Duffy N.V. // *Polyhedron*. — 2003. — Vol. 22. — P. 3423-3432.
21. Mizutani T., Ema T., Ogoshi H. // *Tetrahedron*. — 1995. — Vol. 51. — P. 473-484.
22. Tsvetkov V.N., Andreeva L.N., Bushin S.V. et al. // *Eur. Polym. J.* — 1984. — Vol. 20. — P. 371-376.
23. Vologodskii A.V., Levene S.D., Klenin K.V. et al. // *J. Mol. Biol.* — 1992. — Vol. 227. — P. 1224-1243.
24. Koca J. // *J. Mol. Struct.* — 1993. — Vol. 291. — P. 255-269.
25. Koca J. // *Progr. Biophys. Molec. Biol.* — 1998. — Vol. 70. — P. 137-173.
26. J. J. P. Stewart. *MOPAC2007*. — Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA. — [HTTP://OpenMOPAC.net](http://openmopac.net).
27. Von der Lieth C.-W., Stumpf-Nothof K., Prior U. // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* — 1996. — Vol. 36. — P. 711-716.

Надійшла до редакції 05.11.2009 р.