ЖУРНАЛ ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2023, том 97, № 10, с. 1481–1487

ХЕМОИНФОРМАТИКА И КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

УДК 544.1

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНАНТИОМЕРОВ 5,5,6-ТРИГИДРОКСИ-6-МЕТИЛДИГИДРОПИРИМИДИН-2,4-ДИОНА

© 2023 г. Э. М. Хамитов[a], С. Ф. Петрова[a,*], М. Г. Ильина[a], Т. Р. Нугуманов[a], А. Н. Лобов[a], С. П. Иванов[a]

[a] *Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия*

**e-mail: petrova_sf89@anrb.ru*

Поступила в редакцию 15.12.2022 г.
После доработки 17.03.2023 г.
Принята к публикации 20.03.2023 г.

Квантово-химическими методами изучена термодинамическая устойчивость для аксиальной (**a**) и экваториальной (**e**) формы **S**- и **R**-энантиомеров 5,5,6-тригидрокси-6-метилдигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона. Поиск равновесных геометрических параметров и вычисление термодинамических характеристик проводились методом DFT с использованием функционала TPSS в сочетании с валентно-расщепленным базисным набором с включением поляризационных функций *d*- и *p*-типа – 6-311+G(*d*,*p*). Для визуализации геометрического строения использовались программы Chemcraft и VMD. Установлено, что наиболее стабильной формой 5,5,6-тригидрокси-6-метилдигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона как в газовой фазе, так и в водной и органической (ДМСО) средах, являются $\mathbf{S_e}$ и $\mathbf{R_e}$. Активационный барьер перегруппировки внутри цикла составляет 21.22–24.93 кДж/моль в зависимости от среды.

Ключевые слова: 5,5,6-тригидрокси-6-метилдигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион, энантиомеры, конформация, спектроскопия ЯМР, термодинамическая устойчивость, неспецифическая сольватация

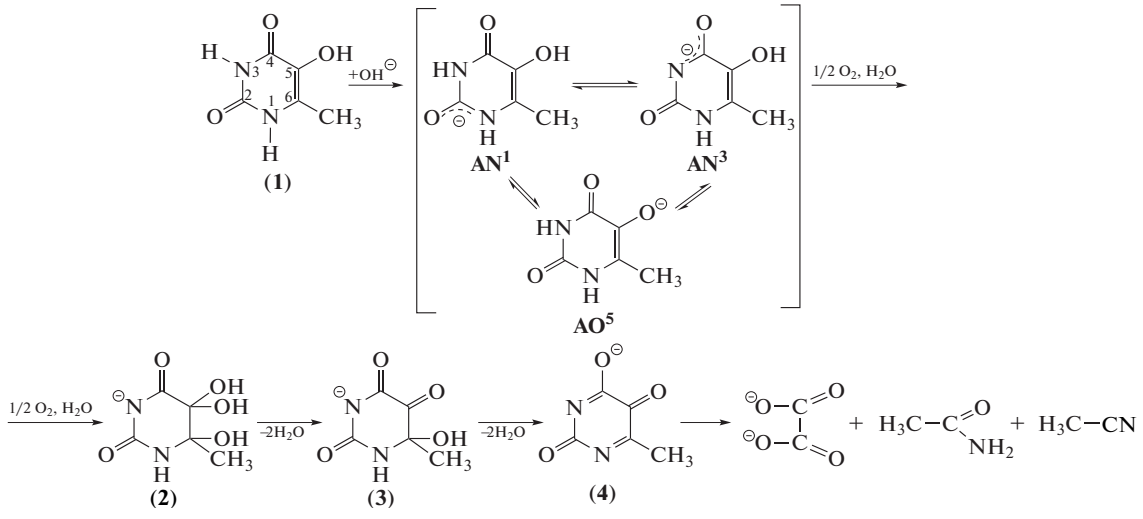
DOI: 10.31857/S004445372310014X, **EDN:** XYQRJC

ВВЕДЕНИЕ

5-Гидрокси-6-метилурацил (**1**) проявляет антидотную, антитоксическую активность, оказывает антиоксидантное, ноотропное, кардиопротекторное, гепатопротекторное, имунномоделирующее, стресс-протекторное, актопротекторное, антиалкогольное, антигипоксическое, деметгемо-глобинизирующее действие [1]. В связи с этим является актуальным всестороннее изучение данного соединения.

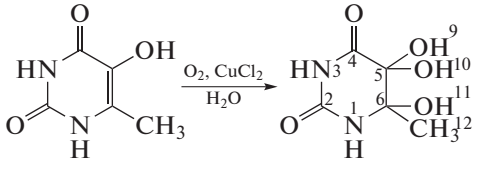
Из анализа литературных данных следует, что под действием гидроксильных [2–6] и пероксильных радикалов [7–9] в водных растворах окисление производных урацила происходит по двойной связи пиримидинового кольца с образованием соответствующего гликоля.

Как было показано ранее, соединение **1** подвергается окислению в щелочной водной среде через стадию депротонирования молекулы [10–12]:



Продуктом окисления **1** в водно-щелочном растворе является 5,5,6-тригидрокси-6-метилдигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (**2**). Гликоль **2** в щелочной среде подвергается дегидратации с образованием 6-гидрокси-6-метилпиримидин-2,4,5-триона (**3**) и 4-гидрокси-6-метилпиримидин-2,5-диона (**4**).

Соединение **2** также было выделено и идентифицировано в качестве продукта окисления **1** молекулярным кислородом в слабокислом водном растворе в присутствии хлорида меди (II) [13]:



(**1**) (**2**)

Согласно данным рентгеноструктурного анализа [13], кристалл **2** представляет собой гидрат состава $C_5H_8N_2O_5 \cdot H_2O$, который содержит две кристаллографически независимые молекулы. В образовании водородных связей участвуют атомы водорода гидроксильных групп при 5 и 6 атомах углерода, обеих аминогрупп, а также атомы кислорода обеих карбонильных групп и молекула воды. Кристаллографические данные соединения **2** содержатся в CCDC 671168[1]. Дигидропиримидиновые кольца имеют *твист* – конформацию. Молекула **2** имеет две конформационные формы по положению CH_3-группы шестого атома углерода относительно кольца: аксиальную (**a**) и экваториальную (**e**). Благодаря наличию ассиметричного атома углерода, появляется возможность возникновения **S**- и **R**-энантиомеров (рис. 1).

Изучение пространственного строения молекулы **2** и его влияния на физико-химические свойства, механизм и скорость реакции окисления соединения **1** в слабокислых и щелочных водных растворах, является актуальным вопросом.

Ранее в нашей работе [14] было показано, что самой устойчивой формой соединения **2** как в газовой среде, так и в растворах, является дикетотаутомер **S**-энантиомерной формы. В статье [15] мы установили, что при нахождении образца **2** в ампуле в растворе DMSO-d_6 без перемешивания через 48 ч в ЯМР-спектре обнаружено новое соединение **2a** со схожими с **2** химическими сдвигами. Наибольшие изменения химических сдвигов наблюдались для атомов углерода C^4 и C^5 на 1.74 и 2.82 м.д. соответственно; для протона H^9 гидроксильной группы у атома углерода C^5 – 0.56 м.д. Сигнал протона H^{10} гидроксильной группы для соединения **2a** зарегистрировать не удалось. По всей видимости, в растворе DMSO-d_6 при стоянии структурные изменения соединения **2** происходят с участием атомов углерода C^4 и C^5. Так как физические и химические свойства оптических изомеров идентичные и зарегистрировать различные энантиомеры методом ЯМР не представляется возможным, вопрос о возникновении схожего соединения **2** остался открытым. Одной из гипотез о происхождении соединения **2a** в растворе DMSO-d_6 являлось предположение о конформационных перестроениях в молекуле **2**.

Целью данной работы являлось определение относительной стабильности аксиальной и экваториальной формы **S**- и **R**-энантиомеров **2** в газовой фазе и среде растворителей (вода и ДМСО).

Поиск равновесных геометрических параметров и вычисление термодинамических характеристик проводились методом DFT, с использованием функционала TPSS в сочетании с валентно-расщепленным базисным набором с включением поляризационных функций *d*- и *p*-типа – 6-311+G(*d*,*p*). Для визуализации геометрического строения использовалась программы Chemcraft и VMD (рис. 2).

ТЕОРИЯ РАСЧЕТА

Расчеты выполнены с использованием программного пакета Gaussian 09, Revision C.01 [16]. Визуализацию результатов квантово-химических вычислений осуществляли с использованием программы ChemCraft [17]. Для построения волновой функции всех молекул и их ионов применяли ограниченный метод Кона–Шама (волновая функция для закрытых электронных оболочек). Все расчеты выполнили для стандартных условий (25°C, 1 атм). Полную оптимизацию геометрических параметров, решение колебательной задачи, расчет свободной энергии Гиббса и энтальпии выполнены с применением теории функционала плотности в приближении обменного TPSS τ-зависимого градиентно-скорректированного функционала [18]. Использовали базисный набор тройного валентного расщепления, дополненный поляризационными функциями *d*- и *p*-типа, а также набором диффузных функций [6-311+G(*d*,*p*)] [19, 20]. Наличие диффузных функций в базисном наборе необходимо для исследования анионных форм. Все представленные структуры соответствуют минимумам на поверхности потенциальной энергии. Последнее обстоятельство подтверждено набором положительных частот колебаний, полученных при вычислении гессиана.

Расчет химических сдвигов спектров ЯМР также проводился с использованием Gaussian 09, ис-

[1] Сведения могут быть получены из The Cambridge Crystallographic Data Centre по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

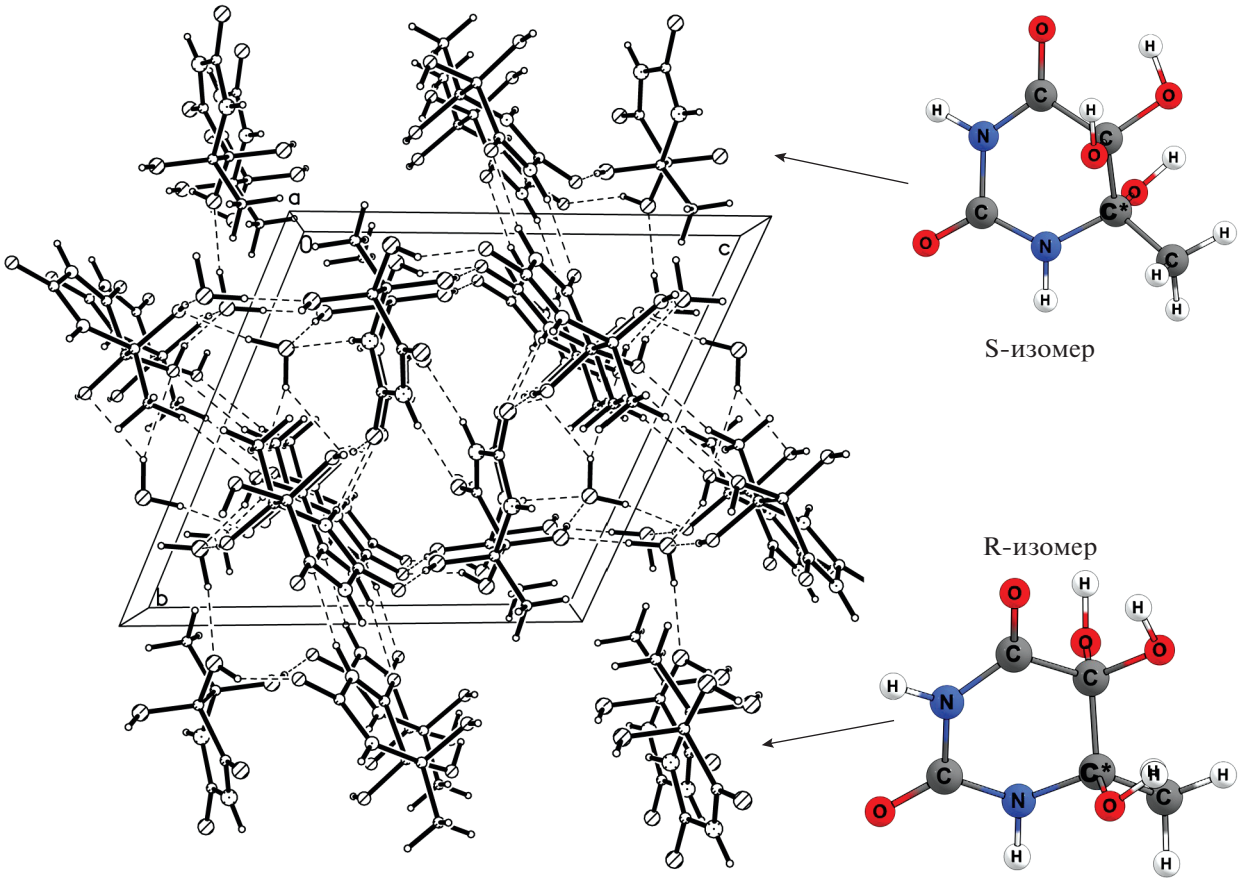


Рис. 1. Кристаллическая структура 5,5,6-тригидрокси-6-метилдигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

пользуя метод CSGT (Continuous Set of Gauge Transformation).

Неспецифическую сольватацию водой оценивали с использованием модели поляризованного континуума (IEFPCM) [21] на каждом шаге оптимизации геометрических параметров и расчетов частот колебаний. Энергию отталкивания вычисляли посредством модели Флориса–Томази [22, 23], тогда как энергию, требуемую для образования полости – с помощью модели Пьеротти [24]. Кавитационную полость моделировали с использованием методов молекулярной механики (UFF).

Тензор ЯМР-экранирования рассчитывали с использованием метода континуального набора преобразований Гейджа (CSGT) [25, 26]. При вычислении химических сдвигов всех исследуемых структур учитывали неспецифическое влияние растворителя.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной работе квантово-химическими методами вычислены абсолютные энергии Гиббса конформационных (**a** и **e**) форм двух (**S** и **R**) энантиомеров **2**, что позволяет установить ряды относительной устойчивости. Эти данные представлены в табл. 1 в виде избыточной энергии Гиббса (ΔG) и энтальпии (ΔH). Величины ΔG и ΔH вычисляли по закону Гесса.

В целом, из таблицы следует, что самой устойчивой формой **2** являются $\mathbf{S_e}$ и $\mathbf{R_e}$, а относительные энергии $\mathbf{S_a}$ и $\mathbf{R_a}$ вырождены. Данные результаты согласуются с литературными данными, что для большинства заместителей экваториальное положение энергетически более выгодное [27]. При этом разница в устойчивости между энантиомерами и их различными конформационными формами незначительна в обоих растворителях, а разницу в устойчивости **2** можно объяснить диэлектрической проницаемостью растворителей. Из литературы следует, что с ростом диэлектрической проницаемости растет доля экваториальной формы, так как в ней уменьшается диполь-дипольное отталкивание [28].

Для проверки гипотезы конформационного перестроения соединения **2** в **2a** в растворах рассчитаны химические сдвиги атомов углерода и азота в спектрах ЯМР конформационных форм

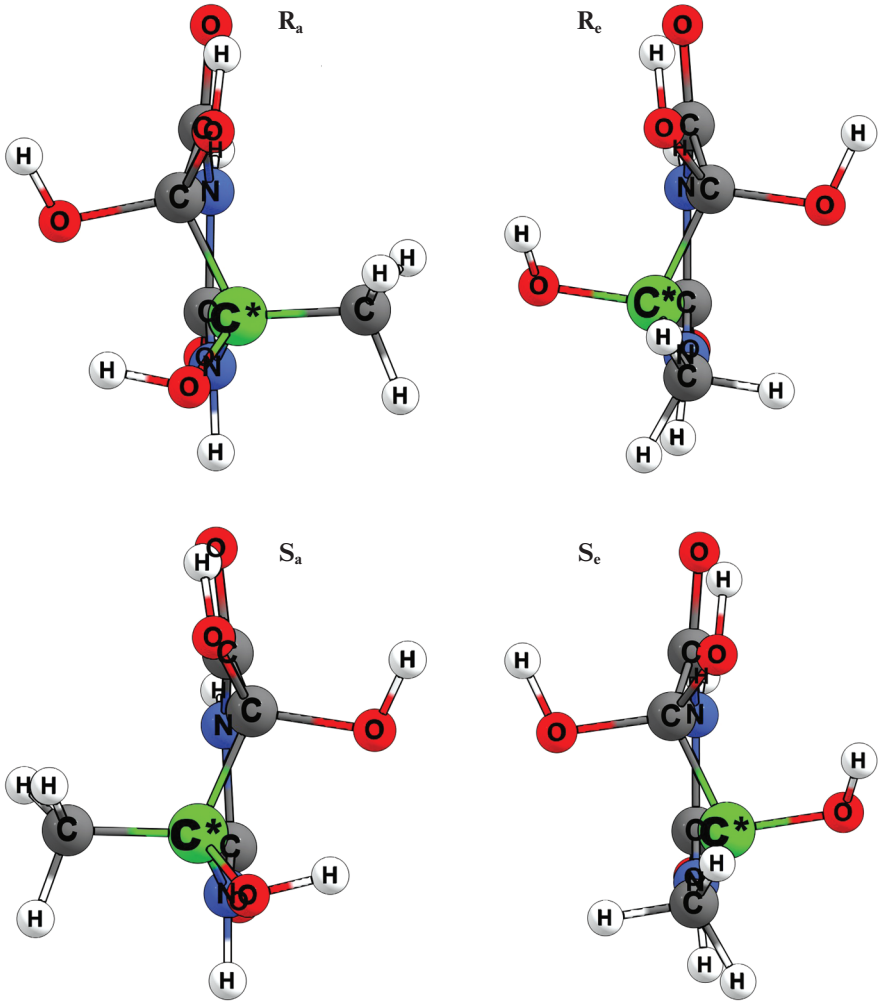


Рис. 2. Конформационные (**a** и **e**) формы **S**- и **R**-энантиомеров 5,5,6-тригидрокси-6-метилдигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (зеленым цветом отмечен оптически активный атом углерода).

(**a** и **e**) **S**- и **R**-энантиомеров **2** в газовой фазе и с учетом неспецифической сольватации в воде и ДМСО (табл. 2).

При анализе расчетных значений химических сдвигов наблюдается вырожденность сигналов $\mathbf{S_e}$ и $\mathbf{R_e}$ форм и $\mathbf{S_a}$ и $\mathbf{R_a}$ форм соответственно во всех рассматриваемых случаях. В то же время значения химических сдвигов **S**- и **R**-энантиомерных форм **2** имеют наибольшее расхождение для атомов углерода C^2 на 2.55–1.54 м.д., C^6 на 0.27–2.37 м.д. и для атома азота N^1 на 7.48–7.82 м.д.

В сравнении с экспериментальными значениями химических сдвигов **2** и **2a** в DMSO-d_6 (табл. 3) расчетные значения атомов углерода C^2 и C^4 смещены в сильное поле на ~2–5 м.д., атомов азота N^1 и N^3 ~ 1–9 м.д., а атомы углерода C^5 и C^6 смещены в слабое поле на ~4–8 м.д. [15]. Экспериментальные и расчетные значения $\Delta\delta$ для $\mathbf{S_e}$ и $\mathbf{R_e}$ форм и $\mathbf{S_a}$- и $\mathbf{R_a}$-форм в DMSO-d_6 имеют наибольшие расхождения для атомов углерода C^5 и C^6.

Квантово-химическим методом TPSS/6-311+G(*d*,*p*) проведен поиск активационного барьера перехода между аксиальными и экваториальными конформерами **R**- и **S**-энантиомеров **2**. Расчеты проводили в газовой фазе, а также в модели неспецифической сольватации SMD в DMSO.

Поиск активационного барьера проводили в два этапа. Первый этап – релаксированное сканирование по торсионному углу D(1-10-9-4) в молекуле **2** (рис. 3) от значения 49.5° (конформер $\mathbf{R_e}$) до –49.5° (конформер $\mathbf{R_a}$) с шагом 5.0°.

В результате релаксированного сканирования получены диаграммы зависимости энергии от величины торсионного угла. На рис. 3 приведена типичная диаграмма для варианта расчета в водной среде.

Таблица 1. Термодинамическая устойчивость ($\Delta G//\Delta H$, кДж/моль) энантиомеров 5,5,6-тригидрокси-6-метилдигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона

Метод расчета	Энантиомер			
	$\mathbf{R_a}$	$\mathbf{S_e}$	$\mathbf{R_e}$	$\mathbf{S_a}$
PCM (H_2O)	4.28//4.81	0.00//0.00	0.00//0.00	4.28//4.81
PCM (ДМСО)	2.07//3.25	0.00//0.00	0.00//0.00	2.07//3.25
Газовая фаза	2.62//2.78	0.00//0.00	0.00//0.00	2.62//2.78

Таблица 2. Расчетные значения химических сдвигов (δ, м.д.) в спектрах ЯМР

Энантиомер	C^2	C^4	C^5	C^6	$\underline{C}H_3$	N^1	N^3
Газовая фаза							
$\mathbf{R_e}$	145.68	168.30	93.99	88.64	21.92	115.53	147.46
$\mathbf{R_a}$	143.11	167.20	93.74	90.29	22.97	123.18	145.93
$\mathbf{S_a}$	143.13	167.21	93.74	90.31	22.96	123.18	145.94
$\mathbf{S_e}$	145.69	168.30	94.00	88.65	21.92	115.55	147.48
Δδ	*2.55*	*1.1*	*0.25*	*−1.65*	*−1.05*	*−7.65*	*1.52*
Вода							
$\mathbf{S_e}$	149.65	169.57	94.03	89.43	19.69	118.45	148.60
$\mathbf{S_a}$	148.11	168.59	93.61	91.80	21.38	125.93	147.09
$\mathbf{R_a}$	148.11	168.59	93.61	91.80	21.37	125.93	147.09
$\mathbf{R_e}$	149.65	169.57	89.43	94.03	19.69	118.45	148.60
Δδ	*1.54*	*0.98*	*0.42*	*−2.37*	*−1.69*	*−7.48*	*1.51*
ДМСО							
$\mathbf{S_e}$	147.78	169.40	93.62	88.74	20.17	116.25	147.38
$\mathbf{S_a}$	146.08	168.35	93.35	90.56	21.40	124.07	145.87
$\mathbf{R_a}$	146.08	168.35	93.35	90.56	21.40	124.07	145.87
$\mathbf{R_e}$	147.78	169.40	93.62	88.74	20.17	116.25	147.38
Δδ	*1.7*	*1.05*	*0.27*	*−1.82*	*−1.23*	*−7.82*	*1.51*

Таблица 3. Значения химических сдвигов (δ, м.д.) 5,5,6-тригидрокси-6-метилдигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона в спектрах ЯМР (растворитель – DMSO-d_6)

Структура	C^2	C^4	C^5	C^6	CH_3	N^1	N^3
2 (e)	152.11	171.63	89.64	81.92	19.58	114.87	142.63
2a (a)	151.80	169.89	92.46	81.54	19.71	115.22	142.74
Δδ	*0.31*	*1.74*	*−2.82*	*0.38*	*−0.13*	*−0.35*	*−0.11*

Второй этап оценки активационного барьера заключается в точной локализации геометрических параметров стационарных точек поверхности потенциальной энергии процесса конформационной перестройки внутри цикла молекулы **2**. Так, были локализованы переходные состояния для **R**- и **S**-энантиомеров **2** в газовой фазе, в воде и ДМСО.

Величины энергий активационных барьеров незначительно изменяются в зависимости от модели PCM, а также среда не влияет на порядок устойчивости **e**- и **a**-форм **R**- и **S**-энантиомеров. Так, активационный барьер перегруппировки внутри цикла **2** (из экваториального в аксиальный конформер) составляет, в зависимости от среды, 21.22–24.93 кДж/моль. Ввиду быстрой инверсии

Таблица 4. Активационный барьер и относительные энергии активации (в кДж/моль) энантиомеров 5,5,6-тригидрокси-6-метилдигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона в газовой фазе и среде растворителей (вода и ДМСО) с учетом неспецифической сольватации (TPSS/6-311+G(*d*,*p*))

Структура	Газ		PCM DMSO		PCM H_2O	
	E_{act}	ΔE_{act}	E_{act}	ΔE_{act}	E_{act}	ΔE_{act}
$\mathbf{R}_e$	24.0	0.00	24.93	0.00	22.44	0.00
$\mathbf{R}_a$	21.22	2.78	21.72	3.21	17.63	4.81
$\mathbf{S}_e$	24.00	0.00	24.93	0.00	22.44	0.00
$\mathbf{S}_a$	21.22	2.78	21.72	3.21	17.63	4.81

кольца, времена жизни отдельных конформационных состояний несравненно малы по сравнению со временем накопления сигнала. Вследствие этого, получение отдельного набора сигналов химических сдвигов для обоих конформаций методом ЯМР не представляется возможным.

Таким образом, установлено, что **S**- и **R**-энантиомеры структуры **2** находятся в динамическом

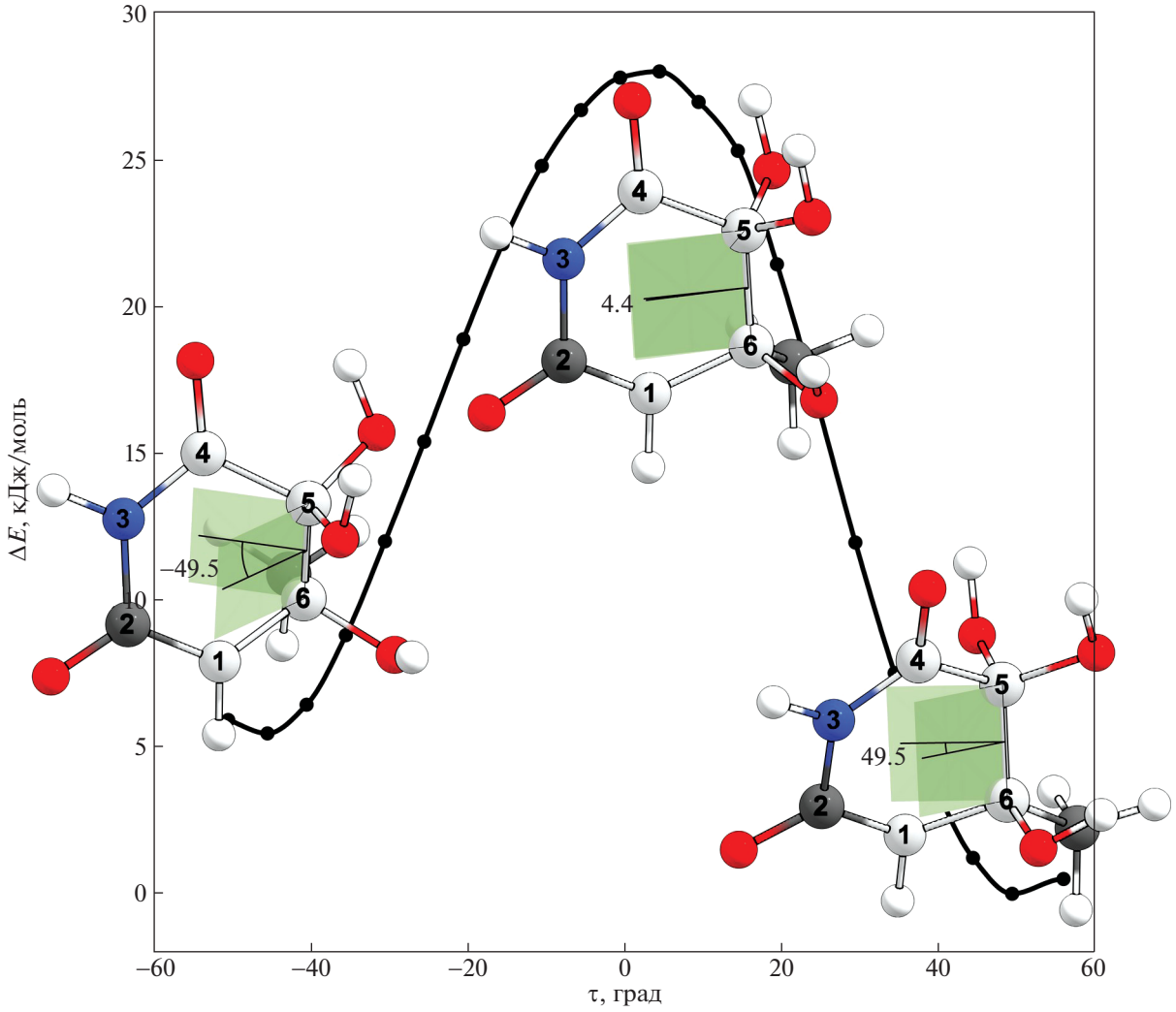


Рис. 3. Профиль ППЭ при сканировании торсионного угла $N^1–C^{10}–C^9–C^4$ в молекуле 5,5,6-тригидрокси-6-метилдигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона $\mathbf{R}_e$ (слева) и $\mathbf{R}_a$ (справа) – изомеры.

равновесии между **a**- и **e**-формами, очень близкими по энергии (от 2 до 5 кДж/моль) и можно предположить, что специфическое взаимодействие **2** с молекулами растворителя сможет сместить это равновесие. Следовательно, определение природы образования соединения **2a** и минорных сигналов ЯМР в работе [15] требует усложнения теоретической модели и дополнительных исследований.

Работа выполнена в рамках госзадания Министерства науки и высшего образования № 123011300044-5. Расчеты выполнены на кластерном суперкомпьютере ЦКП “Химия” УфИХ УФИЦ РАН и РЦКП “Агидель” УФИЦ РАН.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Мышкин В.А., Бакиров А.Б.* Оксиметилурацил (Очерки экспериментальной фармакологии). Уфа: ДАР, 2001. 218 с.
2. *Jovanovic S.V., Simic M.G.* // J. Am. Chem. Soc. 1986. V. 108. № 19. P. 5968. https://doi.org/10.1021/ja00279a050
3. *Hazra D.K., Steenken S.* // J. Am. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 13. P. 4380. https://doi.org/10.1021/ja00351a042
4. *Theruvathu J.A., Aravindakumar C.T., Flyunt R. et al.* // Ibid. 2001. V. 123. № 13. P. 9007. https://doi.org/10.1021/ja0109794
5. *Von Sonntag C.* // Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part C. Radiat. Phys. Chem. 1987. V. 30. № 5–6. P. 313. https://doi.org/10.1016/1359-0197(87)90101-9
6. *Al-Sheikhly M., von Sonntag C.* // Z. Naturforsch 1983. V. 38b. P. 1622. https://doi.org/10.1515/znb-1983-1214
7. *Simandan T., Sun J., Dix T.A.* // Biochem. J. 1998. V. 335. P. 233. https://doi.org/10.1042/bj3350233
8. *Grabovskiy S.A., Abdrakhmanova A.R., Murinov Yu.I., Kabal′nova N.N.* // Current Org. Chem. 2009. V. 13. № 17. P. 1733. https://doi.org/10.2174/138527209789578081
9. *Grabovskiy S.A., Konkina I.G., Murinov Yu.I., Kabal′nova N.N.* // Current Org. Chem. 2012. V. 16. № 11. P. 1447. https://doi.org/10.2174/138527212800672619
10. *Иванов С.П., Конкина И.Г., Байкова И.П. и др.* // Хим. гетероцикл. соединений. 2002. № 11. С. 1609; *Ivanov S.P., Konkina I.G., Baikova I.P. et al.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2002. V. 11. P. 1424. https://doi.org/10.1002/chin.200327138
11. *Петрова С.Ф., Нугуманов Т.Р., Лобов А.Н. и др.* // Вестн. Башкирского ун-та. 2016. Т. 21. № 3. С. 626.
12. *Петрова С.Ф., Остахов С.С., Иванов С.П. и др.* // Хим. выс. энергий. 2018. Т. 52. Вып. 6. С. 468. *Petrova S.F., Ostakhov S.S., Ivanov S.P. et al.* // High Energy Chem. 2018. V. 52. N. 6. P. 480. https://doi.org/10.1134/S0023119318060116
13. *Nugumanov T.R., Ivanov S.P., Starikova Z.A., Murinov Y.I.* // Mendeleev Commun. 2008. V. 18. P. 223. https://doi.org/10.1016/j.mencom.2008.07.020
14. *Петрова С.Ф., Ильина М.Г., Нугуманов Т.Р. и др.* // Изв. Уфимского научн. центра РАН. 2020. № 1. С. 112.
15. *Петрова С.Ф., Нугуманов Т.Р., Лобов А.Н. и др.* // Журн. прикл. спектроскопии. 2022. Т. 89. № 2. С. 170. https://doi.org/10.47612/0514-7506-2022-89-2-170-176
16. *Frisch M.J., G.W.T., 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., 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, in: G. Inc. (Ed.), 2010.
17. *Zhurko G. A.* Chemcraft. www.chemcraftprog.com.
18. *Tao J., Perdew J.P., Staroverov V.N., Scuseria G.E.* // Phys. Rev. Lett. 2003. V. 91. № 14. P. 146401. https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.91.146401
19. *Raghavachari K.K., Binkley J.S., Seeger R., Pople J.A.* // J. Chem. Phys. 1980. V. 72. № 1. P. 650. https://doi.org/10.1063/1.438955
20. *McLean A.D., Chandler G.S.* // Ibid. V. 72. № 10. P. 5639. https://doi.org/10.1063/1.438980
21. *Tomasi, J., Mennucci B., Cammi R.* // Chem. Rev. 2005. V. 105. № 8. P. 2999. https://doi.org/10.1021/cr9904009
22. *Floris F., Tomasi J.* // J. Comp. Chem. 1989. V. 10. № 5. P. 616. https://doi.org/10.1002/jcc.540100504
23. *Floris F.M., Tomasi J., Ahuir J.L.P.* // J. Comp. Chem. 1991. V. 12. № 7. P. 784. https://doi.org/10.1002/jcc.540120703
24. *Pierotti R.A.* // Chem. Rev. 1976. V. 76. № 6. P. 717. https://doi.org/10.1021/ cr60304a002
25. *Ruud K., Helgaker T., Bak K.L., Jorgensen P., Jensen H.J.Aa.* // J. Chem. Phys.1993. V. 99. P. 3847. https://doi.org/10.1063/1.466131
26. *Лукманов Т.И., Абдрахимова Г.С., Хамитов Э.М., Иванов С.П.* // Журн. физ. химии. 2012. Т. 86. № 7. С. 1221; *Lukmanov T. I., Abdrakhimova G. S., Khamitov E.M., Ivanov S.P.* // Russ. J. Phys. Chem. A. 2012. V. 86. № 7. P. 1104. https://doi.org/10.1134/ S0036024412990010
27. *Потапов В.М.* Стереохимия. М.: Химия, 1988. 464 с.
28. *Гюнтер Х.* Введение в курс спектроскопии ЯМР / пер. с англ. М.: Мир, 1984. 478 с.