ЭЛЕКТРОННОЕ СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДИЭТИЛЕНТРИАМИДОВ ФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ

¹ЖДАНОВА Л. И., ²РЫБИН Д. С.

¹ Ижевский государственный технический университет имени М. Т. Калашникова,
426069, г. Ижевск, ул. Студенческая, 7

² Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН,
426067, г. Ижевск, ул. Т. Барамзиной, 34

АННОТАЦИЯ. В работе обсуждается влияние метокси-заместителя и его положения в бензольном кольце молекулы бензотэфа на молекулярное, электронное строение и биологическую активность. Комплексное изучение методами рентгеноструктурного анализа и квантовой химии (DFT) позволяет исследовать взаимосвязь между квантово-химическими параметрами электронной структуры и противоопухолевой активностью этих соединений. Обсуждаются влияние заместителя на реакционную способность различных фрагментов молекул и на возможные пути биотрансформации молекул.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фосфорорганические соединения, молекулярная структура, метод функционала электронной плотности (DFT), биологическая активность.

ВВЕДЕНИЕ

В онкологической практике наиболее распространенными остаются противоопухолевые соединения алкилирующего действия. Производные этиленimina (азиридина) и хлорэтиламинов относятся к одним из основных типов этой группы соединений. Антибластическая активность, токсичность и селективность действия алкилирующих веществ типа хлорэтиламинов и этилениминов в основном зависят от характера носителя и размещения цитотоксических групп в молекуле [1 – 3].

Несмотря на то, что к настоящему времени осуществлен синтез и изучение антибластических свойств большого числа соединений из группы этилениминов, ценными в практическом плане являются этилениминопроизводные фосфорных кислот. Полагается, что алкилирующие соединения реагируют по механизму электрофильных взаимодействий, включая образование в ходе метаболических реакций высокореакционных азиридиновых интермедиатов, которые активно взаимодействуют с нуклеофильными центрами азотистых оснований ДНК и РНК, что приводит к нарушениям функциональных свойств ДНК и гибели клеток [2 – 4]. Кроме того, алкилирующие вещества инактивируют чувствительные ферментные системы и изменяют мембранную проницаемость [3].

Из группы этилениминосодержащих препаратов большое распространение в онкологической практике получил препарат тиофосфамид (тиотэф) $P(S)(NCH_2CH_2)_3$, заменивший нестойкий в водных растворах противоопухолевый препарат фосфамид $P(O)(NCH_2CH_2)_3$ [4]. При этом фосфамид является одним из метаболитов тиотэфа [4]. Однако, несмотря на терапевтическую эффективность, тиофосфамид отличается высокой токсичностью.

С целью получения этилениминопроизводных, обладающих меньшей токсичностью, большей избирательностью действия и антибластической активностью, были синтезированы препараты, в которых третья этилениминная группа в фосфамиде замещена алифатическими, ароматическими и гетероциклическими группировками.

Эффективные противоопухолевые препараты были найдены в ряду бензоилдиэтилентриамидов фосфорной кислоты $R-Ar-CONH-P(O)(NCH_2CH_2)_2$ [3], где R – заместители в ароматическом ядре молекулы. Токсичность и противоопухолевое действие этого ряда соединений зависят от природы заместителей, а также от их положения и количества.

В этой группе соединений, выраженным терапевтическим действием выделяется препарат бензотэф (N-бензоил-N',N'',N'''-диэтилентриамида фосфорной кислоты) (I), а также его производные: пара-фторбензотэф и дийодбензотэф. Структурная формула соединения I представлена на рис. 1.

Рис. 1. N-бензоил-N',N'',N'''-диэтилентриамид фосфорной кислоты (бензотэф)

Высокую противоопухолевую активность хлорэтиламинов, этилениминов и их производных обычно связывают с высокой чувствительностью этих соединений к нуклеофильным и электрофильным агентам [3]. Изучение продуктов гидролиза бензотэфа показало, что процесс протонирования идет по двум направлениям. Во-первых, с разрывом фосфорильной связи P-N1 с последующим присоединением протона к атому азота и образованием бензамида R-Ar-CO-NH₂. Во-вторых, с разрывом связи N-C в цикле в результате протонирования этилениминных атомов азота (одного или обоих) с образованием карбокатиона и присоединением гидроксильной группы.

Важнейшими свойствами, характеризующими реакционную способность этилениминопроизводных, является степень их основности как аминов, и скорость гидролиза. Чем больше основность атома азота, тем выше его реакционная способность в реакциях протонирования. Это, следовательно, влияет как на стабильность исходной формы молекулы, так и на процессы ее фрагментации в организме [3].

Изучение взаимосвязи между параметрами молекулярной структуры, электронного строения и параметрами биологической активности этих соединений вносит вклад в понимание электронных механизмов действия веществ и может послужить теоретическим основанием схемы синтеза соединений с заданными свойствами.

В настоящей работе проведен первый этап анализа взаимосвязи параметров молекулярного и электронного строения (single point) с антибластической активностью N-бензоил-N',N'',N'''-диэтилентриамида фосфорной кислоты (I) [5] и его производных: N-мета-метоксибензоил-N',N'',N'''-диэтилентриамида фосфорной кислоты (II) [6] и N-пара-метоксибензоил-N',N'',N'''-диэтилентриамида фосфорной кислоты (III) [7].

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В работе использованы параметры молекулярных структур соединений I-III, полученные в результате рентгеноструктурного анализа монокристаллов [5 – 7].

Расчет электронного строения изолированных молекул I-III проведен без предварительной геометрической оптимизации (single point) в программном пакете ADF2019 методом функционала электронной плотности (DFT) с обменно-корреляционным функционалом Беке-Ли-Янга-Пара и дисперсионной коррекцией (BLYP-D) с использованием базисного набора слетеровских функций TZP [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты рентгеноструктурных исследований показали, что молекулы бензотэфа I в кристалле объединяются в centrosymmetric димеры посредством водородных связей типа N4 - H . . . O2*, звездочкой обозначен атом кислорода второй молекулы димера. Молекулы II и III в кристалле объединены в цепочки водородными связями N5 - H . . . O2*,

звездочкой обозначен атом кислорода второй молекулы, размноженной соответствующими элементами симметрии.

Сравнительный структурный анализ в ряду соединений I–III показал, что в отличие от молекулы I с планарной конфигурацией центрального фрагмента $O=P-NH-CO$, в молекулах II и III связи $O=P$ и $N1-C1$ имеют гош-ориентацию. В молекулах I–III оба трехчленных цикла диэтиленфосфорильного фрагмента заслоняют фосфорильную связь $P=O$ (рис. 2 – 4).

При введении метокси-группы $-OCH_3$ в мета-положение бензольного кольца длина связей между атомом фосфора и атомами азота N2 и N3 этилениминных циклов увеличивается от 1,643 и 1,645 Å в I до 1,657 и 1,658 Å в II, в то время как длина $P-N1$ связи в карбамидном фрагменте не изменяется: 1,671 Å и 1,670 Å в I и II соответственно [5 – 6]. Введение метокси-группы в пара-положение бензольного кольца в III увеличивает значение длины связей между атомом фосфора и атомами азота N2 и N3 до 1,660 и 1,661 Å. Причем длина связи $P-N1$ уменьшается до 1,660 Å, в то время как по сравнению с I и II длины связей $P=O$ и $N1-C1$ увеличиваются.

Циклы в пределах трех молекул не эквивалентны. В молекуле бензотэфа (рис. 2) геометрия одного из азиридиновых циклов (N5-C14-C15), в отличие от второго цикла (N6-C16-C17), заметно отличается от геометрии правильного треугольника. В цикле N5-C14-C15 связи $N-C$ (1,492 и 1,501 Å) близки между собой и немного превышают, как длины связи $N-C$ (1,451 и 1,460 Å) во втором цикле, так и стандартную длину одинарной связи $N-C$ (1,47 Å). Связь $C-C$ (1,421 Å) в нем, напротив, сильно укорочена по сравнению с этой связью (1,460 Å) во втором цикле и со стандартной длиной одинарной связи $C-C$ (1,54 Å). Причем искажение наблюдается в цикле, атом C15 которого оказывается наиболее близким к карбонильному атому кислорода O3. Атомы азота трехчленных циклов N5 и N6 удалены от атома O3 на 3,195 и 3,210 Å соответственно.

Рис. 2. Молекула N-бензоил-N',N'',N'''-диэтилентриамида фосфорной кислоты

Конформационные изменения молекулы II (рис. 3) приводят к тому, что атом азота N6 азиридинового цикла N6-C15-C16 расположен ближе к атому кислорода карбонильной группы фрагмента $-NH-CO-$, чем атом N7 второго цикла: 3,312 и 4,436 Å соответственно. Такая ориентация данного фрагмента сопровождается увеличением в нем длин связей $N-C$ (1,490 и 1,480 Å) по сравнению со вторым циклом (1,462 и 1,468 Å). Длины связей $C-C$ составляют 1,458 и 1,459 Å соответственно.

В молекуле III (рис. 4) расстояния между атомами азота N7 и N6 азиридиновых циклов и атомом кислорода карбонильной группы возрастают до 4,283 и 4,438 Å соответственно. Длины связей $N-C$ в обоих циклах принимают близкие значения от 1,482 до 1,488 Å. Длины связей $C-C$ увеличиваются до 1,478 и 1,469 Å.

В ряду молекул I–III наблюдается тенденция к изменению длины связи $N-C$. В цикле, в котором атом азота и углерода ближе расположены к атому кислорода карбонильной группы, длины связи $N-C$ уменьшаются: 1,501; 1,490; 1,485 Å. В цикле, расположенном дальше от кислорода O3, напротив, связи $N-C$ близки в пределах молекулы и возрастают ряду молекул I–III: 1,451; 1,462; 1,488 Å.

Рис. 3. Молекула N-мета-метоксibenzoил-N',N',N'',N'''-диэтилентриамида фосфорной кислоты

Рис. 4. Молекула N-пара-метоксibenzoил-N',N',N'',N'''-диэтилентриамида фосфорной кислоты

Известно, что длина связи изменяется симбатно с энергией связи, следовательно, наблюдаемое изменение длин связей свидетельствует об ослаблении в ряду молекул I-III взаимодействия между атомом фосфора и атомами азота этиленминных циклов, а также о заметных изменениях во взаимодействиях как между атомами N и C, так и атомами углерода в циклах. Возможно, наблюдаемые изменения свидетельствуют о меньшей стабильности молекул в ряду I-III и об увеличении вероятности фрагментации молекул как по связям P-N с отрывом этиленминных циклов, так и с разрывом циклической связи N-C.

Анализ квантовохимических параметров молекул позволяет рассмотреть реакционную способность соединений и механизмы отдельных модельных реакций, которые могут привести к разложению молекул в организме при различных побочных процессах (гидролиз и т. п.) или при взаимодействии с рецептором. Кроме того, для анализа зависимостей «структура–активность» биологически активных соединений успешно используются такие квантовохимические параметры электронного строения, как заряды на атомах, энергии высшей занятой и низшей вакантной молекулярных орбиталей, дипольные моменты и другие. Квантово-химические параметры, имея определенный физический смысл, оказываются полезными для интерпретации механизмов действия биологически активных соединений [4].

С целью объяснения наблюдаемых изменений в молекулярной структуре соединений I-III и различия их противоопухолевой активности на первом этапе были выполнены квантовохимические расчеты этих соединений «в точке» (single point). Анализ результатов расчетов электронного строения молекулы бензотэфа и его метокси-производных показал, что их параметры заметно отличаются друг от друга.

Анализ верхней занятой орбитали (ВЗМО), характеризующей электронодонорные свойства молекулы, показал, что в молекуле I ВЗМО локализована на атоме кислорода O3 карбонильной группы и в гораздо меньшей степени на атоме N4 фрагмента -NH-CO-: процент ее локализации на этих атомах равен 76 и 7 % соответственно (табл. 1).

Таблица 1

**Энергия и локализация граничных орбиталей молекулы
N-бензоил-N',N',N'',N'''-диэтилентриамида фосфорной кислоты**

	Е (ккал/моль)	ΔЕ [ВЗМО- (ВЗМО-1)] (ккал/моль)	Атом (% локализации)	Фрагмент локализации	Дипольный момент, Д	LD ₅₀ , мг/кг [3,9]	Т, % [3,9]
ВЗМО	-121,73	9,73	O3(75,67), N4(7,02 %) C8 (4,26)		1,60	50	95
ВЗМО-1	-131,46		N5(26,05) N6(28,79) O2(27,2)

Из табл. 2 видно, что в молекуле II ВЗМО формируется за счет атомов фрагмента -Ar-OCH₃. Наибольший вклад в ВЗМО вносят атомные орбитали (АО) кислорода метоксигруппы О4 и атомов углерода бензольного кольца (табл. 2).

Таблица 2

**Энергия и локализация граничных орбиталей молекулы
N-мета-метоксibenzoил-N',N',N'',N'''-диэтилентриаида фосфорной кислоты**

	Е (ккал/моль)	ΔЕ [ВЗМО- (ВЗМО-1)] (ккал/моль)	Атом (% локализации)	Фрагмент локализации	Дипольный момент, Д	LD ₅₀ , мг/кг [3,9]	Т, % [3,9]
ВЗМО	-129,16	0,24	O4(23,58) C10(18,41) C13(11,46) C14(11,25) C12(9,31)		1,73	74	64
ВЗМО-1	-129,40		N6(26,21) N7(19,22) O2(26,55)

ВЗМО молекулы III локализована на диэтиленфосфорильном фрагменте -P(O)(NCH₂CH₂)₂. Наибольший вклад в ее формирование вносят АО атома азота N6 этиленминного цикла и АО фосфорильного атома кислорода O2. Причем электронодонорная способность атомов азота в циклах молекул II и III различна: выше у атома азота N в том цикле, который расположен ближе к атому кислорода карбонильной группы фрагмента -NH-CO-Ar-OCH₃.

Однако следует отметить, что энергии ВЗМО и ВЗМО-1 в молекулах I-III (табл. 1 – 3) принимают близкие значения. Характер и локализация ВЗМО-1 в этих молекулах

представлен в табл. 1 – 3. Реакционная способность молекул может быть обусловлена электронодонорными свойствами атомами, на которых преимущественно локализованы ВЗМО и ВЗМО-1, то есть за счет атомных орбиталей кислорода карбонильной группы фрагмента -NH-CO, атомных орбиталей азота этилениминного цикла и фосфорильного атома кислорода фрагмента -P(O)(NCH₂CH₂)₂, атомных орбиталей кислорода метокси-группы и атомов углерода бензольного кольца фрагмента -Ar-OCH₃.

Таблица 3

**Энергия и локализация граничных орбиталей молекулы
N-пара-метоксибензоил-N',N'',N'''-диэтилентриамида фосфорной кислоты**

	Е (ккал/моль)	ΔЕ [ВЗМО- (ВЗМО-1)] (ккал/моль)	Атом (%) локализации	Фрагмент локализации	Дипольный момент, Д	LD ₅₀ , мг/кг [3,9]	Т, % [3, 9]
ВЗМО	-127,59	2,00	N6(9,63) N7(28,69) O2(24,45) O3(8,05)		3,30	52	47
ВЗМО-1	-129,59		O4(15,68) C9(14,07)

Полученные результаты согласуются с процессами биотрансформации в организме противоопухолевого препарата фопурина [10]. Исследование продуктов биотрансформации фопурина, содержащего диэтиленфосфорильный фрагмент -NH-P(O)(N-CH₂-CH₂)₂, в организме показали, что распад молекулы идет по нескольким направлениям. С одной стороны, процесс характеризуется как разрывом всех связей P-N, так и последовательным раскрытием этилениминных циклов с присоединением HCl. С другой стороны, происходит разрыв фосфорамидной связи с отделением диэтиленфосфорамидной группировки и образованием одного из метаболитов фопурина [10]. Аналогичные процессы биотрансформации, возможно, имеют место для бензотэфа и его производных.

Анализ параметров электронного строения молекул показал, что в ряду молекул I-III наблюдается увеличение их дипольных моментов – 1,60; 1,73 и 3,30 Д соответственно. Указанные изменения сопровождаются, в частности, снижением противоопухолевой активности в ряду соединений I-III на штамме опухоли саркомы 180 (см. табл. 1 – 3). В качестве параметров, характеризующих противоопухолевую активность соединений, использовались величины процента торможения опухолевого роста Т (%), а токсичности LD₅₀ (мг/кг) – для крыс [9]. Известно, что чем меньше дипольный момент молекулы, тем выше ее мембранная проницаемость. Вероятно, это также способствует снижению противоопухолевого действия в ряду соединений I-III.

В молекулах I-III НСМО локализована на атомах фрагмента носителя -NH-CO-Ar-OCH₃, главным образом, на атомах карбонильной группы С=О и атомах углерода бензольного кольца. Вклады АО кислорода метокси-группы в формирование НСМО малы. Атомы углеродов азиридиновых циклов не вносят вклад в формирование НСМО. Энергия НСМО в ряду молекул I-III несколько возрастает, принимая значения -50,64; -49,78 и -45,49 ккал/моль. Энергетическая щель ВЗМО-НСМО в этом ряду соединений возрастает незначительно, принимая значения 71,09; 79,38 и 82,10 ккал/моль

соответственно. Увеличение этого параметра может говорить о тенденции к повышению химической стабильности и уменьшению реакционной способности. Указанные изменения НСМО сопровождаются снижением противоопухолевого действия соединений I-III.

ВЫВОДЫ

В молекулах I-III ВЗМО и ВЗМО-1 практически не отличаются по энергии и формируются за счет атомных орбиталей кислорода карбонильной группы фрагмента -NH-CO, атомных орбиталей азота этилениминного цикла и фосфорильного атома кислорода -P(O)(NCH₂CH₂)₂, атомных орбиталей кислорода метокси-группы и атомов углерода бензольного кольца фрагмента -Ar-OCH₃. Электронодонорная способность атомов азота в азиридиновых циклах молекул II и III различна: процент ее локализации равен 26,21 и 19,22 % в II и 28,69 и 9,63 % в III. В обеих молекулах в качестве активного нуклеофильного агента выступает атом азота, который расположен ближе к атому кислорода карбонильной группы. Поэтому важную роль в проявлении противоопухолевого эффекта могут играть ближайшие к циклам нуклеофильные центры O1, O2.

Введение метокси-заместителя в бензольное ядро молекул I-III приводит к увеличению их дипольных моментов: 1,60; 1,73 и 3,30 Д соответственно. Это, по-видимому, способствует уменьшению растворимости молекул в фосфолипидном слое.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что в проявлении противоопухолевого эффекта бензоилдиэтилентриамидов фосфорной кислоты на штамме опухоли саркомы 180 участвует не только алкилирующая диэтилениминофосфорильная группа, но и ее носители – производные амида бензойной кислоты, способные влиять как на стабильность самих молекул, так и на процессы фрагментации молекул, а также на возможность доставки цитотоксических группировок в клетки-мишени. Возможно, этим объясняется большая эффективность и меньшая токсичность бензотэфа, а также его производных, по сравнению с препаратами ТЭФ и ТИОТЭФ, в структуре которых этот фрагмент отсутствует.

Полученные результаты в последующих работах будут использованы для уточнения механизма действия данного класса соединений и разработки препаратов с противоопухолевой активностью.

Работа выполнена при частичной поддержке программы фундаментальных исследований Уральского отделения РАН, проект № 18-10-2-21.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусова А. К., Блохин Н. Н., Борисов В. И. и др. Химиотерапия злокачественных опухолей / под ред. Н. Н. Блохина. М.: Медицина. 1977. 320 с.
2. Noll D. M., McGregor Mason T., Miller P. S. Formation and Repair of Interstrand Cross-Links in DNA // Chemical Reviews, 2006, vol. 106, iss. 2, pp. 277-301.
3. Проценко Л. Д., Булкина З. П. Химия и фармакология синтетических противоопухолевых препаратов. Киев: Наукова Думка, 1985. 268 с.
4. Kheffache D., Ouamerali O. Some physicochemical properties of the antitumor drug thiotepa and its metabolite tepa as obtained by density functional theory (DFT) calculations // Journal of Molecular Modeling, 2010, vol. 16, pp. 1383-1390.
5. Реброва О. Н., Биюшкин В. Н., Малиновский Т. И., Проценко Л. Д., Днепров Т. Н. Кристаллическая и молекулярная структура бензотэфа-N-бензоил-N'-N'-N''-диэтилентриамида фосфорной кислоты // Доклады Академии наук СССР. 1982. Т. 266, № 6. С. 1391-1395.
6. Жданова Л. И., Биюшкин В. Н., Проценко Л. Д., Малиновский Т. И. Кристаллическая и молекулярная структура N-мета-метоксибензоил-N',N'',N'''-диэтилентриамида фосфорной кислоты // Доклады Академии наук СССР. 1986. Т. 288, № 6. С. 1354-1357.
7. Жданова Л. И., Биюшкин В. Н., Малиновский Т. И., Проценко Л. Д. Кристаллическая и молекулярная структура N-пара-метоксибензоил-N''N''N'''-диэтилентриамида фосфорной кислоты // Доклады Академии наук СССР. 1986. Т. 287, № 1. С. 119-122.
8. ADF2019. URL: <https://www.scm.com/> (дата обращения: 22.01.2020).

9. Проценко Л. Д., Родионов П. В., Николаева С. В. О зависимости биологической активности ацилдиэтилентриамидов фосфорной кислоты от строения // Физиологически активные вещества. 1971. Вып. 3. С. 80-85.

10. Суходуб Л. Ф., Миткевич В. В., Моисеенко А. А. Исследование структуры и фрагментации фопурина // Материалы II Всесоюзного совещания «Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей». Черногоровка, 1982. С. 58-59.

Electronic Structure and Biological Activity of Diethylenetriamides of Phosphoric Acid

¹Zhdanova L. I., ²Rybin D. S.

¹ Kalashnikov Izhevsk State Technical University, Izhevsk, Russia

² Udmurt Federal Research Centre of UB RAS, Izhevsk, Russia

SUMMARY. The paper discusses the effect of the methoxy substituent and its position in the benzene ring of the molecule of benzotephum on the molecular, electronic structure, and biological activity. A comprehensive study by X-ray diffraction and quantum chemistry (DFT) methods allows us to study the relationship between the quantum-chemical parameters of the electronic structure and the antitumor activity of these compounds. The influence of the substituent on the reactivity of various fragments of molecules and on possible pathways of biotransformation of molecules is discussed.

KEYWORDS: organophosphorus compounds, molecular structure, density functional theory (DFT), biological activity.

REFERENCES

1. Belousova A. K., Blokhin N. N., Borisov V. I. i dr. *Khimioterapiya zlokachestvennykh opukholey* [Chemotherapy of malignant tumors]. Pod red. N. N. Blokhina. Moscow: Meditsina Publ., 1977. 320 p.

2. Noll D. M., McGregor Mason T., Miller P. S. Formation and Repair of Interstrand Cross-Links in DNA. *Chemical Reviews*, 2006, vol. 106, iss. 2, pp. 277-301. <https://doi.org/10.1021/cr040478b>

3. Protsenko L. D., Bulkina Z. P. *Khimiya i farmakologiya sinteticheskikh protivoopukholevykh preparatov* [Chemistry and pharmacology of synthetic antitumor drugs]. Kiev: Naukova Dumka Publ., 1985. 268 p.

4. Kheffache D., Ouamerali O. Some physicochemical properties of the antitumor drug thiotepa and its metabolite tepa as obtained by density functional theory (DFT) calculations. *Journal of Molecular Modeling*, 2010, vol. 16, pp. 1383-1390. <https://doi.org/10.1007/s00894-010-0658-z>

5. Rebrova O. N., Biyushkin V. N., Malinovkiy T. I., Protsenko L. D., Dneprova T. N. Kristallicheskaya i molekulyarnaya struktura benzotefa-N-benzoil- N'-N'-N''-N''-dietilentriamida fosfornoj kisloty [Crystal- and molecular structure of benzotheff-N-benzoyl-N'-N'-N''-N''-phosphoric acid diethylene triamide]. *Doklady Akademii nauk SSSR* [Reports of the USSR Academy of Sciences], 1982, vol. 266, no. 6, pp. 1391-1395. <http://mi.mathnet.ru/rus/dan/v266/i6/p1391>

6. Zhdanova L. I., Biyushkin V. N., Protsenko L. D., Malinovkiy T. I. Kristallicheskaya i molekulyarnaya struktura N-meta-metoksibenzoil-N',N',N'',N''-dietilentriamida fosfornoj kisloty [Crystal- and molecular structure of N-meta-methoxybenzoyl-N',N',N'',N''-diethylene triamide phosphoric acid]. *Doklady Akademii nauk SSSR* [Reports of the USSR Academy of Sciences], 1986, vol. 288, no. 6, pp. 1354-1357. <http://mi.mathnet.ru/rus/dan/v288/i6/p1354>

7. Zhdanova L. I., Biyushkin V. N., Malinovkiy T. I., Protsenko L. D. Kristallicheskaya i molekulyarnaya struktura N-para-metoksibenzoil-N'N'N''N''-dietilentriamida fosfornoj kisloty [Crystal- and molecular structure of N-para-methoxy-benzoyl-N'N'N''N''-diethylenetriamide phosphoric acid]. *Doklady Akademii nauk SSSR* [Reports of the USSR Academy of Sciences], 1986, vol. 287, no. 1, pp. 119-122. <http://mi.mathnet.ru/rus/dan/v287/i1/p119>

8. ADF2019. URL: <https://www.scm.com/> (accessed January 22, 2020).

9. Protsenko L. D., Rodionov P. V., Nikolaeva S. V. O zavisimosti biologicheskoy aktivnosti atsildietilentriamidov fosfornoj kisloty ot stroeniya [On the dependence of the biological activity of acyl diethylenetriamides of phosphoric acid on the structure]. *Fiziologicheski aktivnye veshchestva* [Physiologically Active Substances], 1971, vol. 3, pp. 80-85.

10. Sukhodub L. F., Mitkevich V. V., Moiseenko A. A. Issledovanie struktury i fragmentatsii fopurina [Study of the structure and fragmentation of fopurine]. *Materialy II Vsesoyuznogo soveshchaniya "Aktual'nye problemy eksperimental'noy khimioterapii opukholey"* [Materials of the II All-Union Conference "Actual problems of experimental chemotherapy of tumors"]. Chernogolovka, 1982, pp. 58-59.

Жданова Людмила Ивановна, кандидат физико-математических наук, доцент,
ИжГТУ имени М.Т. Калашникова, e-mail: lizlizhd@mail.ru

Рыбин Дмитрий Станиславович, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник,
УдмФИЦ УрО РАН, тел. (3412) 72-87-75, e-mail: dsrybin@udman.ru