

ПОЛУЭМПИРИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИРОДНЫХ ФЕНОЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**Н.И. Белая, А.В. Белый**

Наталья Ивановна Белая*, Александр Владимирович Белый

Кафедра физической химии, Донецкий национальный университет, ул. Щорса, 17а, Донецк, Украина, 83001

E-mail: nat.iv.belaya@gmail.com *

Спектральным методом определены константы скорости реакции природных фенолкарбоновых кислот с радикалом 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом в бензоле при температуре 293 ± 2 К. Установлено, что реакция подчиняется кинетическому уравнению второго порядка и протекает по механизму переноса атома водорода, что подтверждено наличием дейтериевого изотопного эффекта. Параметром, влияющим на протекание данного механизма в неполярной среде, является энергия гомолитического разрыва (прочность) наиболее слабой фенольной O–H связи в молекуле фенолкарбоновой кислоты, рассчитанная квантово-химическим методом. Изменения в прочности фенольных O–H связей в молекуле кислоты приводят к соответствующим изменениям в их реакционной способности по отношению к гидразильному радикалу. Видно, что наибольшую антирадикальную активность проявили соединения с низкими прочностями связей функциональных групп – 3-пирогаллолкарбоновая и галловая кислоты, метил- и этилгаллат. По расчетным и экспериментальным данным предложено полуэмпирическое линейное однофакторное уравнение, описывающее взаимосвязь между антирадикальной активностью фенольных кислот и дескриптором их строения, и позволяющее прогнозировать реакционную способность антиоксиданта в средах, имитирующих липидную фазу. Применимость предложенной модели доказывалась путем исследования контрольной группы веществ – гидроксиацетофенонов, относящихся к растительным фенольным соединениям. Согласно прогнозу как потенциальные эффективные антиоксиданты в неполярных средах можно рекомендовать 3,4- и 2,5-гидроксиацетофеноны. Единичные относительные отклонения предсказанных констант скорости от их экспериментальных значений изменяются от 2 до 9 %, а средняя ошибка аппроксимации составляет 7,9 %, что свидетельствует о хорошем подборе линейной модели.

Ключевые слова: антирадикальная активность, фенолкарбоновые кислоты, гидроксиацетофеноны, 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразил

SEMI-EMPIRICAL MODEL FOR PREDICTING PHENOL CARBOXYLIC ACIDS ANTIRADICAL ACTIVITY**N.I. Belaya, A.V. Belyi**

Natalia I. Belaya*, Alexander V. Belyi

Department of Physical Chemistry, Donetsk National University, Shchiorsa st., 17a, Donetsk, 83001, Ukraine

E-mail: nat.iv.belaya@gmail.com *

Using the spectral method, the rate constants of natural phenolcarboxylic acids reaction with the radical 2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl in benzene at a temperature of 293 ± 2 K were determined. It is established that the reaction corresponds to the second-order kinetic equation and proceeds by the mechanism of the hydrogen atom transfer. This confirmed by the presence of the deuterium isotope effect. The parameter, affecting the proceed of this mechanism in a non-polar medium, is the energy of the homolytic rupture of the weakest phenolic O–H bond in the phenolcarboxylic acid molecule, calculated using the quantum-chemical methods. Changes in the strength of phenolic O–H bonds in an acid molecule lead to corresponding changes in their reactivity with respect to the hydrazyl radical. It is seen that the compounds with low bond strengths of functional groups – 3 pyrogallolcarboxylic and gallic acids, methyl- and ethyl- gallate – showed the most antiradical activity. According to the calculated and experimental data, a semiempirical linear single-

factor equation is proposed. This equation describes the relationship between the antiradical activity of phenolic acids and the descriptor of their structure and allows to predict the reactivity of the antioxidant in lipid-like media. The applicability of the proposed model was proved by studying the control group of hydroxyacetophenones which belong to plant phenol compounds. According to the forecast, 3,4- and 2,5-hydroxyacetophenones can be recommended as potential effective antioxidants in non-polar environments. The unit relative deviations of the predicted rate constants from their experimental values vary from 2 to 9% with an average approximation error equals to 7.9%, which indicates a good selection of the linear model.

Key words: radical scavenging activity, phenolcarboxylic acids, hydroxyacetophenones, 2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl

Для цитирования:

Белая Н.И., Белый А.В. Полуэмпирическая модель прогнозирования антирадикальной активности природных фенолкарбоновых кислот. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2019. Т. 62. Вып. 7. С. 80–84

For citation:

Belaya N.I., Belyi A.V. Semi-empirical model for predicting phenol carboxylic acids antiradical activity. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2019. V. 62. N 7. P. 80–84

ВВЕДЕНИЕ

Количественная оценка связей структура – активность (Quantitative Structure – Activity Relationship, QSAR) является достаточно надежным методом предсказания антирадикальной и антиоксидантной активностей различных классов ингибиторов окисления органических веществ [1-4]. Главная проблема QSAR – выбор минимального набора дескрипторов молекулярной структуры, который достаточен для описания заданного свойства. Хорошие перспективы при решении данной проблемы имеют методы квантовой химии, с помощью которых можно проводить расчеты электронной структуры и геометрии самых разнообразных химических систем [5-7]. Особенностью QSAR является необходимость широкого внедрения математических методов обработки экспериментальных данных, позволяющих строить различные типы функциональных зависимостей. В целом, методология QSAR позволяет заменить поиск соотношений «структура – активность» анализом соотношений «дескрипторы – активность». Подобные уравнения позволяют рассчитывать различные свойства органических соединений.

Прогностическую способность построенных моделей можно оценить, используя, например, разделение исходной базы данных на обучающую выборку для построения моделей и на контрольную выборку для независимого контроля предсказательной способности моделей. Это позволяет в большинстве случаев избежать случайных корреляций.

Целью данной работы является анализ взаимосвязи дескрипторов электронного строения природных фенолкарбоновых кислот (PhOH) и их антирадикальной активности (АРА) в реакции с

модельным радикалом 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом в бензоле при температуре 293±2 К.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В качестве антиоксидантов (АО) использовались соединения производства Fluka, Merck, Panreac, относящиеся к группе природных фенолкарбоновых кислот, способных дезактивировать свободные радикалы [8-10]. Радикал 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH[•]) (Merck) выступал как модель биорадикалов [11, 12]. Спектральные исследования проводились при концентрации реагирующих веществ 10⁻⁴-10⁻⁵ моль·л⁻¹ (соотношение реагентов 1:1), T = 293±2 К и λ_{max} = 520 нм на спектрофотометре Specord S300 UV-VIS [13-15]. В начале фенолкарбоновые кислоты растворялись в смеси бензол – диметилсульфоксид (2:1), а затем аликвота этого раствора вводилась в бензольный раствор DPPH[•]. Концентрация радикала рассчитывалась по оптической плотности реакционной смеси с помощью экспериментально определенного молярного коэффициента светопоглощения (ε_{benz} = 8,8·10³ л·моль⁻¹·см⁻¹). Для изучения дейтериевого изотопного эффекта синтезировали дейтерофенолкарбоновые кислоты (PhOD) путем изотопного обмена между фенолокислотой и диоксидом дейтерия (D₂O) в ДМСО-d₆. Получение дейтерокислот подтверждалось практически полным исчезновением пиков, характеризующих фенольные O–H группы, в интервале от 12.4 до 9.4 м.д. ¹H ЯМР спектры регистрировали на спектрометре BRUKER Avance-II-400 (Германия) с рабочей частотой 400 МГц. Спектры кислот в ДМСО-d₆ и смесях ДМСО-d₆-D₂O (с объемной долей D₂O от 20 до 30%) записывали при T = 298 К, C_{PhOH} = 0,025 моль·л⁻¹. Линейный однофакторный регрессионный анализ проводился в системе Statistica Demo 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1а представлены типичные кинетические кривые изменения концентрации $DPPH^{\bullet}$ в реакции с ди- и тригидроксibenзойными кислотами, полученные данные линеаризируются в координатах реакции второго порядка (рис. 1б). Параметром АРА природных фенолокислот является величина константы скорости (k) реакции $PhOH$ с $DPPH^{\bullet}$, значения которых определялись по величине угловых параметров уравнения регрессии линейных анаморфоз (рис. 1б). Гидразильный радикал дезактивируется фенольными соединениями с образованием стабильного дифенилпикрилгидразина ($DPPH-H$) и малоактивного феноксильного радикала (PhO^{\bullet}):



Реакция (1) в неполярных неионизирующих средах (бензол, гексан) протекает в одну стадию по механизму переноса атома водорода (Hydrogen Atom Transfer (HAT) [16], что подтверждено наличием дейтериевого изотопного эффекта ($DIE = k_{PhOH}/k_{PhOD}$), равного 1,8-2,1. На примере пирокатеховой кислоты показано (рис. 1а), что скорость реакции $DPPH^{\bullet}$ с легкой кислотой выше, чем в присутствии ее дейтеропродукта ($PhOD$).

Поскольку механизм HAT реализуется путем гомолиза фенольной O-H связи, то наиболее вероятным параметром, ответственным за его протекание, является энергия гомолитического разрыва этой связи в молекуле $PhOH$ (прочность O-H связи) [17], а также определенное влияние могут оказывать спиновая плотность и заряд на атоме кислорода образующего феноксильного радикала [18].

Какой из перечисленных дескрипторов является наиболее подходящим параметром, можно установить по его корреляции с АРА вещества ($\ln k$).

В рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием гибридного функционала B3LYP в программе Gaussian 09 [19] были рассчитаны геометрические, электронные и термодинамические характеристики изученных фенолов и соответствующих им радикалов. Выбор B3LYP обусловлен опубликованными данными [16, 17] об успешном применении этого функционала для ряда соединений фенольного типа. Поиск основных конформеров предварительно осуществляли в рамках полуэмпирического метода PM6. Структуры с самой низкой электронной энергией использовались в качестве начального приближения для неэмпирического расчета на уровне B3LYP/6-311++G(d,p) для систем с закрытыми оболочками и UB3LYP/6-311++G(d,p) для систем с открытыми оболочками. Геометрия структур оптимизировалась по всем независимым переменным. Все результаты относятся к основному состоянию и стан-

дартным условиям ($T = 298$ К, $P = 1$ атм). Начальные расчеты проводились в газовой фазе и затем использовались как основа для полной оптимизации геометрии реагентов и продуктов реакции в бензоле (benz), используя подход поляризуемого континуума PCM [20].

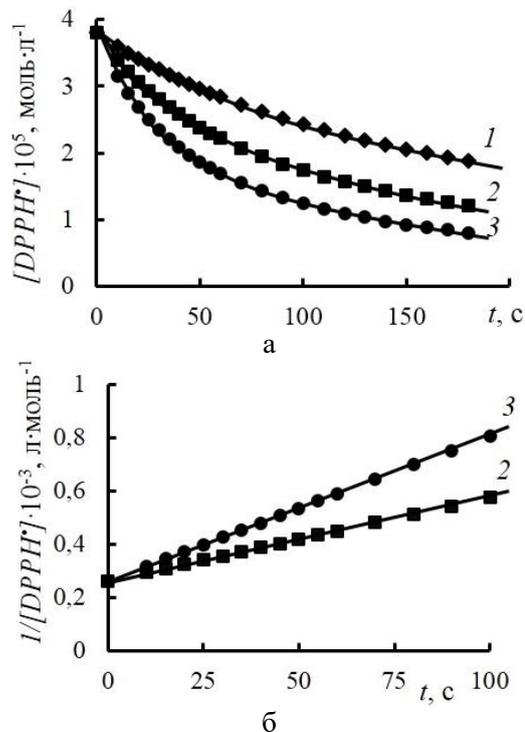


Рис. 1. Кинетические кривые расходования $DPPH^{\bullet}$ в реакции с фенолкарбоновыми кислотами (а) и их анаморфозы в координатах реакции второго порядка (б): 1 – дейтеропирокатеховая кислота ($C=3,8 \cdot 10^{-4} \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$); 2 – пирокатеховая кислота ($C=3,8 \cdot 10^{-4} \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$); 3 – галловая кислота ($C=3,8 \cdot 10^{-4} \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$). Растворитель – бензол. $T=293 \pm 2$ К

Fig. 1. Kinetic curves of $DPPH^{\bullet}$ consumption in reaction with phenolcarboxylic acids (a) and anamorphoses of these curves in second-order reaction coordinates (b): 1- deuteropyrocatechic acid ($C=3.8 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$); 2 – pyrocatechic acid ($C=3.8 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$); 3 – gallic acid ($C=3.8 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$). Solvent – benzene. $T=293 \pm 2$ K

Прочности O-H связей в $PhOH$ (D_{O-H}) были рассчитаны как в работе [16] по следующей формуле:

$$D_{O-H} = (H_H + H_{PhO^{\bullet}}) - H_{PhOH},$$

где $H_{PhO^{\bullet}}$, H_{PhOH} , H_H – энтальпии феноксильного радикала, молекулы $PhOH$ и атома водорода соответственно (при оценке указанных термодинамических параметров были учтены энергии нулевых колебаний участников реакции и соответствующие температурные поправки).

В ряду исследуемых ди- и тригидроксibenзойных кислот изменения в прочности наиболее слабых O-H связей в молекуле $PhOH$ приводят к соответствующим изменениям в их реакционной способности по отношению к гидразильному радикалу. Видно, что наибольшую АРА проявили соединения с наименьшей величиной D_{O-H} – 3-пирогаллолкарбоновая, галловая кислота и ее эфиры.

Таблица
Экспериментальные значения констант скорости реакции (1) и расчетные величины прочностей наиболее слабых O–H связей молекул PhOH в бензоле (D_{O-H}), рассчитанные по методу B3LYP/6-311++G(d,p), модель PCM/UFF

Table. Experimental values of reaction (1) rate constants and strengths of the weakest O–H bonds of PhOH molecules in benzene (D_{O-H}), calculated by the method B3LYP / 6-311 ++ G (d, p), PCM / UFF model

Соединение	k , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹ (T = 293K)	D_{O-H} , кДж·моль ⁻¹
<i>Фенолкарбоновые кислоты</i>		
пирокатеховая	31,2±1,4	341
β-резорциловая	(0,84±0,04)·10 ⁻³ a	351
метил-β-резорцилат	(0,81±0,04)·10 ⁻³ a	358
гентизиновая	45,4±1,5	328
γ-резорциловая	(1,61±0,05)·10 ⁻³ a	344
протокатеховая	51,1±1,6	322
α-резорциловая	(1,32±0,05)·10 ⁻³ a	347
ванилиновая	(1,42±0,05)·10 ⁻³ a	348
3-пирогаллол-карбонная	53,3±1,6	321
галловая	54,3±1,6	320
сиреневая	36,1±1,4	335
метилгаллат	58,2±1,6	319
этилгаллат	60,4±1,7	318
флороглюцин-карбонная	(1,64±0,05)·10 ⁻³ a	345
<i>Гидроксиацетофеноны</i>		
2-гидроксиацетофенон	27,1±1,4 26,6 ^b	347
3-гидроксиацетофенон	30,8±1,4 33,2 ^b	339
4-гидроксиацетофенон	29,9±1,4 31,4 ^b	341
2,4-дигидроксиацетофенон	31,1±1,4 31,4 ^b	341
2,5-дигидроксиацетофенон	49,9±1,5 47,7 ^b	326
3,4-дигидроксиацетофенон	58,1±2,2 56,4 ^b	320
3-метокси-4-гидроксиацетофенон	27,2±1,5 28,1 ^b	345

Примечание: ^a – для PhOH с низкой АРА величины k определены при 318 К; ^b – значения $k_{(predict)}$ рассчитаны по уравнению (2).

Между этими параметрами была установлена линейная однофакторная регрессионная зависимость (2) с высоким коэффициентом корреляции \tilde{r} .

$$\ln k = (12,9 \pm 0,3) - (2,8 \pm 0,1) \cdot 10^{-2} D_{O-H}, \quad (2)$$

$$n = 8; \tilde{r} = 0,995; F = 704; p < 0,0000; S_{est} = 0,02,$$

где n – число опытов; \tilde{r} – коэффициент корреляции; F – критерий Фишера проверки значимости линейной регрессии; p – уровень значимости; S_{est} – стандартная ошибка оценки.

Подобной связи между АРА природных фенолов и зарядом (или спиновой плотностью) на

атоме кислорода феноксильного радикала PhO[•], как указано, например, в работе [18], нами не обнаружено, что свидетельствует о D_{O-H} как единственном надежном дескрипторе, определяющим активность PhOH в реакции с DPPH[•] по механизму НАТ в неполярных средах.

Предложенная модель (2) проверялась на контрольной группе веществ – гидроксиацетофенонов (таблица). По величинам D_{O-H} оптимальных конформеров молекул гидроксиацетофенонов были спрогнозированы константы скорости $k_{(predict)}$ их реакции с DPPH[•] по уравнению (2). Видно (табл.), что только 3,4- и 2,5-гидроксиацетофены можно рекомендовать как потенциальные эффективные антиоксиданты, поскольку их константы $k_{(predict)}$ приближаются к значению k для наиболее эффективного антиоксиданта – галловой кислоты.

Для проверки адекватности прогнозируемых $k_{predict}$ эти же величины были определены экспериментально (k) в бензоле при T = 293±2 К (таблица). Единичные относительные отклонения ($\Delta_k = |(k - k_{predict})/k| \cdot 100\%$) предсказанных констант от их экспериментальных значений изменяются от 2 до 9%, а средняя ошибка аппроксимации ($\bar{\Delta}_k = 1/n \sum \Delta_k$) составляет 7,9%, что свидетельствует о хорошем подборе линейной модели. Учитывая этот факт, константы скорости реакции гидроксиацетофенонов с DPPH[•] были объединены с константами для гидроксибензойных кислот в общую выборку (рис. 2), а затем обработаны в рамках модели линейной связи между $\ln k$ и D_{O-H} . Параметры полученной регрессии:

$$\ln k = (13,2 \pm 0,3) - (2,9 \pm 0,1) \cdot 10^{-2} D_{O-H}, \quad (3)$$

$$n = 15; \tilde{r} = 0,995; F = 1202; p < 0,0000; S_{est} = 0,03.$$

При этом объем выборки увеличивается до 15 соединений, что способствует повышению точности прогноза АРА природных фенолов группы гидроксиацетофенонов и фенолкарбоновых кислот.

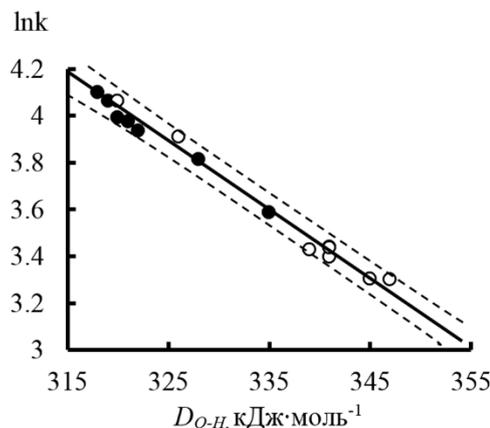


Рис. 2. Однофакторная линейная регрессионная зависимость $\ln k$ от D_{O-H} : ● – гидроксибензойные кислоты; ○ – гидроксиацетофеноны
Fig. 2. The single-factor linear regression dependence of $\ln k$ on D_{O-H} : ● – hydroxybenzoic acids; ○ – hydroxyacetophenones

ВЫВОДЫ

По данным кинетических исследований и квантово-химических расчетов предложено полуэмпирическое линейное однофакторное уравнение, описывающее взаимосвязь между антирадикальной активностью природных фенолкарбоновых кислот и прочностью наиболее слабой O–H связи молекулы, которое позволяет прогнозировать реакционную способность антиоксидантов в средах, имитирующих липидную фазу. Проведена оценка предсказательной способности полученной модели на контрольной выборке, средняя ошибка аппроксимации не превышает 7,9%.

Расчеты выполнены в Центре коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления» Южного федерального университета. Авторы выражают признательность заведующему кафедрой физической и коллоидной химии имени проф. В.А. Когана ЮФУ проф. И.Н. Щербаккову за оказанную помощь при квантово-химических расчетах.

ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES

- Chen Y., Xiao H., Zheng J., Liang G. Structure-Thermodynamics-Antioxidant Activity Relationships of Selected Natural Phenolic Acids and Derivatives: An Experimental and Theoretical Evaluation. *PLoS ONE*. 2015. V. 10. N 3. P. 1-20. DOI: 10.1371/journal.pone.0121276.
- Zou T., He T., Li H., Tang H., Xia E. The structure-activity relationship of the antioxidant peptides from natural proteins. *Molecules*. 2016. V. 21. N 1. P. 1-14. DOI: 10.3390/molecules21010072.
- Filipović M., Marković Z., Dorović J., Marković J., Lučić B., Amić D. QSAR of the free radical scavenging potency of selected hydroxybenzoic acids and simple phenolics. *Comptes Rendus Chimie*. 2015. V. 18. N 5. P. 492-498. DOI: 10.1016/j.crci.2014.09.001.
- Das S., Mitra I., Batuta S., Niharul Alam M., Roy K., Begum N. Design, synthesis and exploring the quantitative structure-activity relationship of some antioxidant flavonoid analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2014. V. 24. N 21. P. 5050-5054. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.09.028.
- Sarkar A., Middya T., Jana A. A QSAR study of radical scavenging antioxidant activity of a series of flavonoids using DFT based quantum chemical descriptors - The importance of group frontier electron density. *J. Molec. Model*. 2012. V. 18. N 6. P. 2621-2631. DOI: 10.1007/s00894-011-1274-2.
- Mladenović M., Mihailović M., Bogojević D., Matić S., Nićiforović N., Mihailović V., Vuković N., Sukdolak S., Solujić S. In vitro antioxidant activity of selected 4-hydroxychromene-2-one derivatives-SAR, QSAR and DFT studies. *Internat. J. Molec. Sci*. 2011. V. 12. N 5. P. 2822-2841. DOI: 10.3390/ijms12052822.
- Amić D., Lučić B. Reliability of bond dissociation enthalpy calculated by the PM6 method and experimental TEAC values in antiradical QSAR of flavonoids. *Bioorg. Med. Chem*. 2010. V. 18. N 1. P. 28-35. DOI: 10.1016/j.bmc.2009.11.015.
- Khanam U., Oba S., Yanase E., Murakami Y. Phenolic acids, flavonoids and total antioxidant capacity of selected leafy vegetables. *J. Funct. Food*. 2012. V. 4. N P. 979-987. DOI: 10.1016/j.jff.2012.07.006.
- Vermerris W., Nicholson R. Phenolic Compound Biochemistry. Dordrecht: Springer. 2006. 275 p.
- Pérez-González A., Galano A., Alvarez-Idaboya J.R. Dihydroxybenzoic acids as free radical scavengers: mechanisms, kinetics, and trends in activity. *New J. Chem*. 2014. V. 38. P. 2639-2652. DOI: 10.1039/c4nj00071d.
- Villaño D., Fernández-Pachón M., Moyá M., Troncoso A., García-Parrilla M. Radical scavenging ability of polyphenolic compounds towards DPPH free radical. *Talanta*. 2007. V. 71. N 1. P. 230-235. DOI: 10.1016/j.talanta.2006.03.050.
- Kedare S.B., Singh R.P. Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay. *J. Food Sci. Technol*. 2011. V. 48. N 4. P. 412-422. DOI: 10.1007/s13197-011-0251-1.
- Fadda A., Serra M., Molinu M. G., Azara E., Barberis A., Sanna D. Reaction time and DPPH concentration influence antioxidant activity and kinetic parameters of bioactive molecules and plant extracts in the reaction with the DPPH radical. *J. Food Composit. Anal*. 2014. V. 35. N 2. P. 112-119. DOI: 10.1016/j.jfca.2014.06.006.
- Marinova G., Batchvarov V. Evaluation of the methods for determination of the free radical scavenging activity by DPPH. *Bulg. J. Agric. Sci*. 2011. V. 17. N 1. P. 11-24.
- Alam Md.N., Bristi N.J., Rafiqzama Md. Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity. *Saud. Pharmaceut. J*. 2013. V. 21. P. 143-152. DOI: 10.1016/j.jsps.2012.05.002.
- Belaya N.I., Belyi A.V., Zarechnaya O.M., Shcherbakov I.N., Doroshkevich V.S. Transition State Structure and Mechanism of the Reaction of Hydroxybenzenes with N-Centered Radical in Non-Ionizing Media. *Russ. J. Gen. Chem*. 2018. V. 88. N 7. P. 1351-1362. DOI: 10.1134/S013434751807001X.
- Belaya N., Belyi A., Zarechnaya O., Shcherbakov I., Mikhailchuk V., Doroshkevich V. The effect of the medium polarity on the mechanism of the reaction of hydroxybenzenes with hydrazyl radical in aprotic solvents. *Russ. J. Gen. Chem*. 2017. V. 87. N 4. P. 690-697. DOI: 10.1134/S1070363217040053.
- Aliaga C., Almodovar I., Rezende M.C. A single theoretical descriptor for the bond-dissociation energy of substituted phenols. *J. Mol. Model*. 2015. V. 21. N 1. P. 1-12. DOI: 10.1007/s00894-015-2572-x.
- 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., X.Li, 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.
- Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. Quantum mechanical continuum solvation models. *Chem. Rev*. 2005. V. 105. N 8. P. 2999-3093. DOI: 10.1021/cr9904009.

Поступила в редакцию (Received) 04.12.2018

Принята к опубликованию (Accepted) 22.05.2019