

**АНТИРАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИОННЫЕ ЦЕНТРЫ ФОЛИЕВОЙ
КИСЛОТЫ. КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ РАСЧЕТ**

Յ. Օ. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ, Ա. Գ. ԴԱՎԵՅԱՆ, Ս. Դ. ԱՐՏԵՆՏՅԵՎ և Լ. Ա. ԿԱՎԱԴՅԱՆ

Институт химической физики им. А.Б. Налбандяна НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/2
E-mail: tavadyan@ichph.sci.am

Поступило 14 V 2019

Квантово-химическими расчетами с использованием гибридных методов B3LYP и M06-2X теории функционала плотности (DFT) определены структура оптимальной конформации фолиевой кислоты, энтальпии образования радикалов при отрыве атома водорода от гидроксильной и аминных групп молекулы фолиевой кислоты. На основе проведенных расчетов были выявлены реакционные центры фолиевой кислоты, ответственные за ее антирадикальные свойства в реакциях переноса атома водорода.

Рис. 2, табл. 4, библиограф. ссылок 28.

В настоящее время одной из важнейших проблем является негативное воздействие на живые организмы вредных факторов окружающей среды. Значительную роль в этих процессах играют свободные радикалы, которые могут изменять свойства биологических мембран, атаковать другие жизненно важные мишени клеток и тем самым влиять на функциональное состояние клеток.

В связи с этим становится понятен повышенный интерес к работам по синтезу и испытанию различных соединений, обладающих антирадикальными и антиоксидантными свойствами.

С этой точки зрения исследование антирадикальной способности фолиевой кислоты (ФА) является актуальной задачей [1, 2]. Фолиевая кислота (N-[4-(2-амино-1,4-дигидро-4-оксо-6-птеридинилметиламино)бензоил]-L-глутаминовая кислота или птероил глютаминовая кислота) – это водорастворимый витамин группы В (витамин В₉) [3].

Фолиевая кислота широко применяется с целью обогащения пищевых продуктов и биологически активных добавок. В организме челове-

ка фолиевая кислота превращается в свою активную форму посредством фермента дигидрофолатредуктазы [4]. Она имеет большое значение для общего здоровья человека, особенно в периоды быстрого деления и роста клеток [5, 6]. В организме (*in vivo*) фолиевая кислота участвует в процессах передачи одноуглеродных групп (метил-, метилен-, формимино-) и их превращений в нуклеотиды, в метаболизме моноаминов и белков, в регулировании экспрессии генов, в биосинтезе белков, моноаминов, нейротранспортеров, а также может выступать в качестве кофермента в важнейших биохимических процессах [7-9].

Антиоксидантная активность фолиевой кислоты осуществляется разными химическими механизмами – начиная с антирадикальной активности до дезактивации ферментов, генерирующих свободные радикалы. Фолиевая кислота обладает высокой способностью предотвращать окислительную деструкцию крови человека [10, 11]. Она является эффективным хелатором – связывает ионы переходных металлов, ингибируя реакцию Фентона (каталитический распад пероксида водорода с образованием свободных радикалов) и соответственно "окислительный стресс" в организме [12, 13].

По исследованиям авторов, антирадикальная способность фолиевой кислоты обусловлена присутствием гидроксильной ОН группы в птеридиновом кольце молекулы (рис. 1). В то же время имеется лишь ограниченная информация об антирадикальных реакционных центрах и количественных характеристиках антиоксидантной способности фолиевой кислоты [10, 14, 15].

Кроме ОН группы, в качестве антирадикальных и антиоксидантных реакционных центров могут выступать также аминная группа птеридинового кольца, NH группа *para*-аминобензойной кислоты (рис. 1). В связи с этим актуальной задачей является количественное исследование антирадикальной и антиоксидантной активности фолиевой кислоты, выявление антирадикальных реакционных центров на молекулярном уровне.

Теоретические расчеты с целью установления взаимосвязи структуры фолатов с их антиоксидантной активностью на примере 4-гидроксипиримидина (4-НР) проводились в [16]. Было установлено, что антиоксидантная активность 4-НР и его производных хорошо коррелирует с рассчитанными значениями энергий диссоциации и потенциалов ионизации.

В настоящее время в литературе отсутствуют детальные данные по исследованию антирадикальных реакционных центров фолиевой кислоты.

Целью представленной работы являлось выявление антирадикальных реакционных центров фолиевой кислоты на основе расчета энтальпий образования радикалов при отрыве атома водорода от ее гидроксильных и аминных групп. Полученные результаты дают полезную ин-

формацию для дальнейшего развития исследований в области использования фолиевой кислоты в химиопрофилактике и терапии.

Расчетные методы

Расчеты проводились гибридными методами B3LYP и M06-2X теории функционала плотности (DFT). В ряде случаев использовались также методы AM1 [17], PM3 и PM6 [18, 19].

Предварительная оптимизация структурных параметров фолиевой кислоты проводилась полуэмпирическими методами AM1, PM3 и PM6. Эти параметры в дальнейшем использовались в качестве начальных при расчетах методами более высокого уровня – B3LYP/6-31G(d,p) и M06-2X/6-31G(d,p), для систем, получаемых при отрыве атома водорода от молекулы фолиевой кислоты.

Метод B3LYP (Beck3-Lee-Yang-Parr) является наиболее распространенным и используемым гибридным методом DFT [20, 21]. Он хорошо описывает процессы, связанные с большинством классов соединений, и наиболее часто и успешно применяется в расчетах систем с открытыми электронными оболочками [22].

Однако этот метод не учитывает дисперсионные взаимодействия, вследствие чего при расчетах может выявляться недооценка величин барьеров реакций, энергетических параметров реакций изомеризации углеводов, неточное описание процессов, в которых существенную роль играют эффекты, связанные с вандерваальсовским взаимодействием [23]. В связи с этим нами проводились также расчеты с использованием гибридного функционала M06-2X более высокого уровня, который разработан для расчетов термохимической кинетики, невалентных взаимодействий и возбужденных состояний [24, 25].

Как известно, наиболее распространенный способ описания атомных орбиталей (АО) состоит в использовании атомных функций гауссова типа. В наших исследованиях расчеты осуществлялись с использованием наборов базисных функций 6-31G(d,p). Выбор набора базисных функций 6-31G(d,p) означает, что требуется использовать 6 гауссовых функций для описания АО внутренних электронов. В базисный набор включены также функции *d*-типа для тяжелых атомов и *p*-типа для водорода, позволяющие описать поляризацию АО [26].

В настоящем исследовании использовались программные пакеты Gaussian 98 [27] и Gaussian 09 [28].

Все расчеты проводились для давления 1 атм и температуры 298.15 К.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлена структурная формула фолиевой кислоты (ФА). С целью упрощения изложения результатов расчета на этом рисунке указаны также номера атомов.

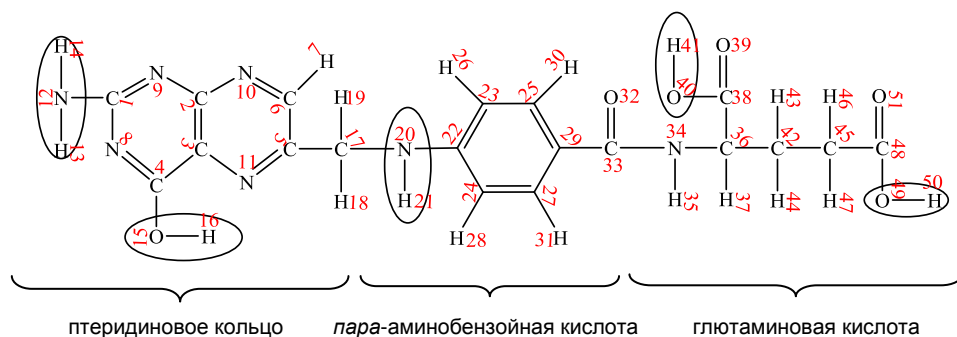


Рис. 1. Структурная формула фолиевой кислоты, ее антирадикальные реакционные центры (отмечены кружочками) и нумерация атомов.

С целью определения структуры фолиевой кислоты были произведены расчеты с оптимизацией ее геометрических параметров по минимуму энергии. Структура оптимальной конформации фолиевой кислоты показана на рис. 2. В табл. 1 приведены длины связей в структуре молекулы ФА, полученные в результате ее оптимизации, проведенной различными методами.

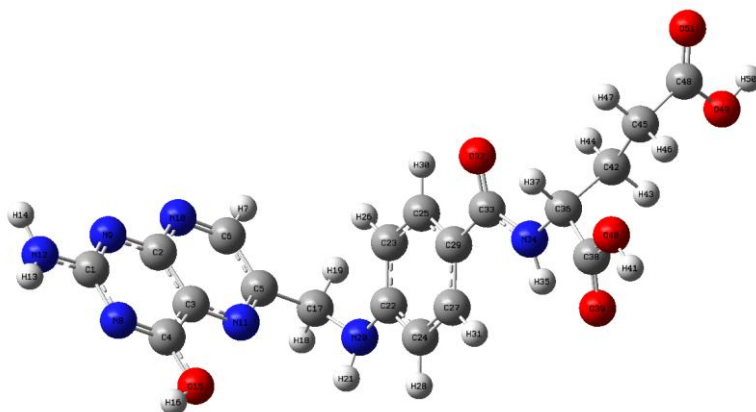


Таблица 1

**Длины связей (Å) в структуре молекулы фолиевой кислоты,
оптимизированной различными методами**

Связь	Метод расчета				
	B3LYP 6-31G(d,p)	M06-2X 6-31G(d,p)	AM1	PM3	PM6
R(1,8)	1.373	1.3719	1.4089	1.3983	1.4077
R(1,9)	1.3265	1.3191	1.3732	1.3583	1.3787
R(1,12)	1.3567	1.3522	1.3843	1.3948	1.3696
R(2,3)	1.426	1.415	1.454	1.4192	1.4478
R(2,9)	1.3511	1.3495	1.3721	1.3769	1.3673
R(2,10)	1.3627	1.3606	1.403	1.3971	1.4054
R(3,4)	1.4368	1.4362	1.4541	1.4382	1.4433
R(3,11)	1.3471	1.3449	1.3715	1.3826	1.3769
R(4,8)	1.3089	1.3017	1.334	1.3435	1.3481
R(4,15)	1.3368	1.3289	1.3646	1.3412	1.343
R(5,6)	1.4214	1.4219	1.451	1.4385	1.4559
R(5,11)	1.3231	1.3144	1.3283	1.3301	1.3271
R(5,17)	1.5224	1.5183	1.5152	1.5041	1.5138
R(6,7)	1.0906	1.0907	1.1064	1.098	1.103
R(6,10)	1.3177	1.3103	1.3162	1.3213	1.3217
R(12,13)	1.006	1.005	0.9905	0.9931	1.0079
R(12,14)	1.0068	1.0059	0.9917	0.9935	1.0108
R(15,16)	0.972	0.9691	0.9749	0.9532	1.0147
R(17,18)	1.097	1.0954	1.1314	1.1096	1.122
R(17,19)	1.0934	1.0948	1.1266	1.1152	1.1161
R(17,20)	1.4517	1.4444	1.4369	1.4766	1.478
R(20,21)	1.012	1.0118	1.0031	0.9979	1.022
R(20,22)	1.3915	1.3912	1.4041	1.4339	1.4061
R(22,23)	1.4085	1.4031	1.4142	1.4025	1.4145
R(22,24)	1.4106	1.4051	1.4192	1.4041	1.4191
R(23,25)	1.3888	1.3872	1.3887	1.3868	1.39
R(23,26)	1.084	1.0843	1.0996	1.1009	1.0877
R(24,27)	1.3861	1.3828	1.3874	1.3871	1.3883
R(24,28)	1.087	1.0863	1.1012	1.0972	1.0873
R(25,29)	1.4005	1.3938	1.3996	1.3953	1.4054
R(25,30)	1.0847	1.0852	1.103	1.0962	1.0945
R(27,29)	1.4049	1.3994	1.3987	1.3962	1.4051
R(27,31)	1.0866	1.0866	1.1018	1.097	1.0928
R(29,33)	1.4927	1.4921	1.4848	1.4883	1.4841
R(32,33)	1.233	1.2247	1.2473	1.2205	1.2196
R(33,34)	1.3695	1.3639	1.3896	1.4316	1.4089
R(34,35)	1.0093	1.0093	0.9932	0.999	1.0175
R(34,36)	1.4484	1.4424	1.4372	1.485	1.4714
R(36,37)	1.0953	1.0959	1.1357	1.1213	1.1352
R(36,38)	1.521	1.515	1.5278	1.5281	1.5319

Продолжение таблицы 1

R(36,42)	1.5545	1.5443	1.5422	1.5381	1.5424
R(38,39)	1.2133	1.2068	1.2333	1.2185	1.2059
R(38,40)	1.3498	1.3414	1.3603	1.3503	1.3703
R(40,41)	0.973	0.9703	0.9722	0.9526	0.9975
R(42,43)	1.0943	1.0945	1.1219	1.1093	1.1126
R(42,44)	1.0931	1.0934	1.1221	1.11	1.1118
R(42,45)	1.5375	1.5302	1.5139	1.5207	1.5301
R(45,46)	1.0957	1.0951	1.1258	1.1099	1.1188
R(45,47)	1.0925	1.0922	1.1232	1.11	1.114
R(45,48)	1.513	1.5082	1.4942	1.5061	1.5014
R(48,49)	1.3594	1.3502	1.3641	1.3553	1.3779
R(48,51)	1.2102	1.204	1.2337	1.2177	1.2075
R(49,50)	0.9722	0.9694	0.9716	0.9522	0.9956

В обозначении связей в скобках указаны номера атомов, между которыми образуется химическая связь.

Анализ данных табл. 1 показывает, что максимальное расхождение расчетных значений длин связей в молекуле FA, полученных использованными методами, не превышает 2.7%.

Для получения структурных параметров радикалов, образующихся при диссоциации фолиевой кислоты по связям О-Н и N-Н, в качестве начальных задавались параметры структуры FA, рассчитанные методом M06-2X/6-31G(d,p). Рассчитанные длины связей в амино- и гидроксильных группах фолиевой кислоты приведены в табл. 2.

Таблица 2

Длины связей (Å) в амино- и гидроксильных группах фолиевой кислоты и радикалов, полученных при отрыве от нее атома водорода, рассчитанные методом M06-2X/6-31G(d,p)

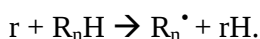
Связь	Соединение						
	FA	R1	R2	R3	R4	R5	R6
R(12,13)	1.005	1.0049	1.0064	1.0257	–	1.005	1.0049
R(12,14)	1.0059	1.0058	1.0057	–	1.0255	1.0059	1.0058
R(15,16)	0.9691	0.969	–	0.9699	0.9694	0.9691	0.9692
R(20,21)	1.0118	–	1.0124	1.0116	1.0116	1.0122	1.0116
R(36,38)	1.515	1.5158	1.5151	1.5152	1.5152	3.0261	1.5155
R(40,41)	0.9703	0.9703	0.9703	0.9703	0.9703	–	0.9703
R(49,50)	0.9694	0.9694	0.9694	0.9694	0.9695	0.9693	–

R1, R2, R3, R4, R5 и R6 – радикалы, образующиеся соответственно при отрыве атомов водорода H21, H16, H13, H14, H41 и H50 от молекулы FA (см. рис. 1).

Практически во всех случаях изменение длин связей в молекуле FA после диссоциации по связям О-Н и N-Н не превышает 2%. Исключением является радикал R5, образующийся при отрыве атома водорода

H41 от атома кислорода O40 в карбонильной группе глутаминовой кислоты. Длина связи R(36,38) составляет 3.0261 Å, что почти в 2 раза больше исходного значения. При этом отдалившийся фрагмент O=C=O по длине связей C=O и линейному строению может быть идентифицирован как молекула углекислого газа. В то же время система находится в потенциальной яме и удаление этого фрагмента требует определенной энергии, что позволяет предположить образование комплексного соединения.

Как было показано в [16], антиоксидантная активность 4-НР и его производных хорошо коррелирует с рассчитанными значениями энергий диссоциации, что, очевидно, связано с реакцией антиоксиданта (R_nH) с радикалом (r) по механизму переноса атома водорода соответственно уравнению



Процесс диссоциации связей реакционных групп представляется в виде уравнения



В связи с этим нами были определены энергетические параметры (изменение полной энергии и энтальпии) радикалов, получаемых при диссоциации связей N-H и O-H в молекуле фолиевой кислоты.

Энергия диссоциации рассчитывалась по формуле

$$\Delta H = H_{Rn} + H_H - H_{RnH},$$

где ΔH – энтальпия диссоциации химической связи; H_{Rn} – энтальпия радикала, образовавшегося при отрыве атома водорода от фолиевой кислоты; H_H – энтальпия атома водорода; H_{RnH} – энтальпия фолиевой кислоты. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Изменение полной энергии и энтальпии систем,
получаемых при диссоциации связей N-H и O-H
в фолиевой кислоте, рассчитанные методами B3LYP и M06-2X**

Реакция	B3LYP/6-31g(d,p)		M06-2X/6-31g(d,p)	
	ΔE , ккал/моль	ΔH , ккал/моль	ΔE , ккал/моль	ΔH , ккал/моль
FA $\rightarrow$ R1 + H	85.79	86.38	90.50	91.09
FA $\rightarrow$ R2 + H	95.03	95.62	101.85	102.44
FA $\rightarrow$ R3 + H	101.25	101.84	105.80	106.39
FA $\rightarrow$ R4 + H	102.28	102.87	106.90	107.49
FA $\rightarrow$ R5 + H	78.58	79.17	87.27	87.86
FA $\rightarrow$ R6 + H	101.23	101.82	111.28	111.87

Как видно из табл. 3, диссоциация молекулы FA во всех рассмотренных случаях является эндотермическим процессом. При этом наблюдается систематическое расхождение величин ΔH и ΔE , рассчитанных методами B3LYP и M06-2X (табл. 4).

Таблица 4

Переоценка изменений полной энергии и энтальпии, рассчитанных методом M06-2X по сравнению с методом B3LYP

Система	Превышение ΔH и ΔE , рассчитанных методом M06-2X по сравнению с методом B3LYP	
	ΔH (%)	ΔE (%)
R1 + H	5.2	5.2
R2 + H	6.7	6.7
R3 + H	4.3	4.3
R4 + H	4.3	4.3
R5 + H	9.9	9.9
R6 + H	9.0	9.0

Как видно, наибольшие расхождения наблюдаются для разрыва связей O40-H41 и O49-H50.

Наиболее выгодной с энергетической точки зрения является диссоциация по связи атома водорода H41 с атомом кислорода O40 в карбоксильной группе глютаминовой кислоты с образованием радикала R5.

Таким образом, квантово-химическими методами рассчитана оптимизированная пространственная структура фолиевой кислоты и ранжированы реакционные антирадикальные центры согласно значениям энергии диссоциации OH и NH групп. Полученные расчетные данные подтверждают антирадикальные свойства фолиевой кислоты.

**ՖՈՒԼԱԹ-ՎԻ ՀԱԿԱՌԱԴԻԿԱԼԱՅԻՆ ՌԵԱԿՑԻՈՆ ԿԵՆՏՐՈՆՆԵՐԸ:
ՔՎԱՆՏԱՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՇՎԱՐԿ**

Ջ. Ն. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ, Ա. Ն. ԴԱՎԹՅԱՆ, Ս. Դ. ԱՐՄԵՆՏԵՎ և Լ. Ա. ԹԱՎԱԴՅԱՆ

Խտուկայան ֆունկցիոնալի տեսության (DFT) B3LYP և M06-2X հիբրիդային եղանակների օգտագործմամբ քվանտաքիմիական հաշվարկներով որոշվել է ֆոլաթթվի օպտիմալ ձևափոխության կառուցվածքը, ինչպես նաև վերջինիս մոլեկուլի հիդրօքսիլային և ամինային խմբերից ջրածնի ատոմի պոկմամբ ռադիկալների առաջացման էնթալպիաների արժեքները: Կատարված հաշվարկների հիման վրա ֆոլաթթվի համար բացահայտվել են ջրածնի ատոմի անցման ռեակցիաներում հակառադիկալային ակտիվության համար պատասխանատու ռեակցիոն կենտրոնները:

ANTIRADICAL REACTION CENTERS OF FOLIC ACID. QUANTUM- CHEMICAL CALCULATION

Z. H. MANUKYAN, A. H. DAVTYAN, S. D. ARSENTEV and L. A. TAVADYAN

A.B. Nalbandyan Institute of Chemical Physics NAS RA
5/2, P. Sevak Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: tavadyan@ichph.sci.am

Currently, one of the most important scientific problems is the study of the negative effect of harmful environmental factors on living organisms. A significant role in these processes is played by free radicals. In this regard, the study of the antiradical ability of folic acid (FA) is an urgent task. In the presented work, the structure of the optimal conformation of folic acid was determined by quantum chemical calculations using the hybrid methods B3LYP and M06-2X of the density functional theory (DFT). To obtain the structural parameters of the radicals formed during the dissociation of folic acid through the O–H and N–H bonds, the parameters of the folic acid structure were set as the initial ones. The enthalpies of formation of radicals formed in the reaction of hydrogen atom abstraction from the hydroxyl and amine groups of the folic acid molecule were calculated. Based on the calculations carried out, the reaction centers of folic acid responsible for its antiradical properties in hydrogen atom transfer reactions were identified. From the energetic point of view, the most favorable is the dissociation of a bond between hydrogen atom and oxygen atom in the carbonyl group of a part of glutamic acid with the formation of a radical. The obtained calculated data confirm the antiradical properties of folic acid.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Lucock M.* // Molecular Genetics and Metabolism, 2000, v. 71, №1-2, p.121.
- [2] *Stanger O.* // Current Drug Metabolism, 2002, v. 3, №2, p.211.
- [3] *Joshi R., Adhikari S., Patro B.S., Chattopadhyay S., Mukherjee T.* // Free Radical Biology and Medicine, 2001, v. 30, №12, p.1390.
- [4] *Vladislavic N., Buzuk M., Buljac M., Kozuh S., Bralic M., Brinic S.* // Croat. Chem. Acta, 2017, v. 90, №2, p.231.
- [5] *Kuskur C.M., Kumara Swamy B.E., Jayadevappa H.* // Journal of Biosensors and Bioelectronics, 2017, v. 8, №2, p.1.
- [6] *Venu M., Gupta V.K., Agarwa Sh., Venkateswarlu S., Madhavi G.* // International Journal of Electrochemical Science, 2018, v. 13, p.11702.
- [7] *Tamura T., Pacciano M.F.* // American J. Clinical Nutrition, 2006, v. 83, №5, p.993.
- [8] *Kuskur C.M., Kumara Swamy B.E., Jayadevappa H.* // Anal. Bioanal. Electrochem., 2018, v. 10, №6, p.658.
- [9] *Arvand M., Pourhabib A., Giah M.* // J. Pharm. Anal., 2017, v. 7, №2, p.110.
- [10] *Gliszczyn'ska-S'wigło A.* // Food Chem., 2007, v. 101, №4, p.1480.
- [11] *Stocker P., Lesgards J.F., Vidal N., Chaliier F., Prost M.* // Biochim. Biophys. Acta, 2003, v. 1621, p.1.
- [12] *Patro B.S., Adhikari S., Mukherjee T., Chattopadhyay S.* // J. Med. Chem., 2006, v. 2, №4, p.407.
- [13] *Sarna L.K., Wu N., Wang P., Hwang S.Y., Siow Y.L., Karmin O.* // Can. J. Physiol. Pharmacol., 2012, v. 90, №2, p.155.

- [14] McEneny J., Couston C., McKibben B., Young I.S., Woodside J.V. // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 2007, v. 77, №1, p.66.
- [15] Nguyen Thi Thuy Nga, Vu Thuy An, Dao Duy Quang // *Vietnam Journal of Science and Technology*, 2018, v. 56, №4A, p.39.
- [16] Hong-Fang Ji, Guang-Yan Tang, Hong-Yu Zhang // *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2005, v. 13, № 4, p.1031.
- [17] Dewar M.J.S., Zebisch E.G., Healy E.F., Stewart J.J.P. // *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, v. 107, p.3902.
- [18] Stewart J.J.P. // *J. Comp. Chem.*, 1989, v. 10, p.209.
- [19] Stewart J.J.P. // *J. Comp. Chem.*, 1989, v. 10, p.221.
- [20] Becke A.D. // *J. Chem. Phys.*, 1993, v. 98, p.5648.
- [21] Stephens P., Devlin F., Chabalowski C., Frisch M.J. // *J. Phys. Chem.*, 1993, v. 98, №45, p.11623.
- [22] Asatryan R., Davtyan A., Khachatryan L., Dellinger B. // *J. Phys. Chem. A*, 2005, v. 109, №49, p.11198.
- [23] Jursic B.S. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1997, v. 3, p.637.
- [24] Zhao Y., Truhlar D.G. // *Theor. Chem. Account*, 2008, v. 120, p.215.
- [25] Zhao Y., Truhlar D.G. // *Acc. Chem. Res.*, 2008, v. 41, №2, p.157.
- [26] Хурсан С.Л. Квантовая механика и квантовая химия, Конспекты лекций, Уфа, ЧП Раянов, 2005, 164 с.
- [27] Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Zakrzewski V.G., Montgomery J.A., Stratmann R.E., Burant J.C., Dapprich S., Millam J.M., Daniels A.D., Kudin K.N., Strain M.C., Farkas O., Tomasi J., Barone V., Cossi M., Cammi R., Mennucci B., Pomelli C., Adamo C., Clifford S., Ochterski J.W., Petersson G.A., Ayala P.Y., Cui Q., Morokuma K., Salvador P., Dannenberg J.J., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Cioslowski J., Ortiz J.V., Baboul A.G., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Gomperts R., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Andres J.L., Gonzalez C., Head-Gordon M., Replogle E.S., Pople J.A. *Gaussian 98*, Revision A.11, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2001.
- [28] 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., 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., 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 D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.