

Nghiên cứu khả năng chống oxy hóa của thiamine (vitamin B1) bằng phương pháp phiếm hàm mật độ (DFT)

A Density Functional Theory (DFT) study on the antioxidant capacity of Thiamine

Nguyễn Thị Thúy Nga^a, Ngô Thị Chinh^{b,*}, Đào Duy Quang^b
Nguyen Thi Thuy Nga, Ngo Thi Chinh, Dao Duy Quang

^aKhoa Dược, Trường Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam
Faculty of Pharmacy, Duy Tan University, Da Nang, Viet Nam

^bViện nghiên cứu và Phát triển Công nghệ cao, Trường Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam
Institute of Research and Development, Duy Tan University, Da Nang, Viet Nam

(Ngày nhận bài: 19/12/2019, ngày phản biện xong: 06/01/2020, ngày chấp nhận đăng: 03/02/2020)

Tóm tắt

Hoạt tính chống oxy hóa của thiamine (vitamin B1) đã được nghiên cứu thông qua ba cơ chế chống oxy hóa chính: cơ chế chuyển nguyên tử hydro (HAT), chuyển đơn điện tử (SET) và chuyển proton (PT) bằng phương pháp lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT). Các thông số nhiệt động học đặc trưng như năng lượng phân ly liên kết (BDE), năng lượng ion hóa (IE), ái lực điện tử (EA) và ái lực proton (PA) đã được tính toán trong pha khí, nước và pentyl ethanoate (PEA) ở mức lý thuyết M05-2X/6-311++G(d,p)//M05-2X/6-31+G(d). Kết quả cho thấy các giá trị BDE thấp nhất tại vị trí C10-H lần lượt là 86,3; 88,9 và 87,3 kcal/mol trong pha khí, nước và PEA. Dung môi ít ảnh hưởng tới BDE, trong khi đó các giá trị PA, IE và EA giảm đáng kể khi tính trong dung môi. Như vậy khả năng chống oxy hóa của thiamine theo cơ chế HAT được ưu tiên trong pha khí. Dung môi tạo điều kiện thuận lợi cho thiamine thể hiện khả năng chống oxy hóa theo cơ chế PT và SET.

Từ khóa: Thiamine, chất chống oxy hóa, DFT, HAT, SET, PT.

Abstract

In this study, antioxidant activity of thiamine (vitamin B1) was investigated *via* three main antioxidant mechanisms: hydrogen atom transfer (HAT), single electron transfer (SET) and proton transfer (PT) using *density functional theory (DFT) method*. Several characterizing thermochemical properties such as bond dissociation enthalpy (BDE), ionization energy (IE), electron affinity (EA) and proton affinity (PA) were calculated in the gas phase, water and pentyl ethanoate (PEA) at the M05-2X/6-311++G(d,p)//M05-2X/6-31+G(d) level of theory. The results show that the lowest BDE values equal to 86.3, 88.9 and 87.3 kcal/mol are obtained at C10-H position in the gas phase, water and PEA, respectively. Solvent has minor effects on BDE, while calculated PA, IE and EA values significantly decrease in PEA and water. Thus, the antioxidant capacity of thiamine under HAT mechanism is preferred in the gas phase. The solvent facilitates thiamine to express its antioxidant ability *via* PT and SET mechanisms.

Keywords: Thiamine, antioxidant, DFT, HAT, SET, PT.

1. Giới thiệu

Trong cơ thể con người các gốc tự do thường xuyên được sinh ra để hỗ trợ quá trình chuyển hóa của tế bào. Nếu không được kiểm soát, gốc tự do

có thể gây ra các bệnh thoái hóa như: ung thư, xơ vữa động mạch, làm suy yếu hệ miễn dịch gây dễ bị nhiễm trùng, làm giảm trí tuệ, teo các cơ quan, phá rách màng tế bào khiến các chất dinh dưỡng

thất thoát dẫn đến tế bào không tăng trưởng rồi chết [1]. Để loại bỏ các gốc tự do có hại, ngoài việc cơ thể tự hình thành hệ thống chất chống oxy hóa tự nhiên thì việc bổ sung các chất chống oxy hóa từ bên ngoài là rất cần thiết. Vì vậy, việc nghiên cứu tính chất chống oxy hóa của các hợp chất hữu cơ đặc biệt là hợp chất thiên nhiên, cũng như các vitamin đang rất được quan tâm.

Vitamin là nhóm các chất cần thiết cho sự tăng trưởng và phát triển bình thường của tế bào. Trong đó, vitamin B là một nhóm các chất dinh dưỡng đóng nhiều vai trò quan trọng. Thiamine (vitamin B1) có vai trò thiết yếu trong quá trình chuyển đổi chất dinh dưỡng thành năng lượng, tham gia vào các quá trình sinh học như: tổng hợp pentose, sản xuất các chất khử sử dụng trong sự mất cân bằng oxy hóa [2,3]. Thiếu thiamine gây ra suy dinh dưỡng, các bệnh lý về đường tiêu hóa, nghiện rượu, bệnh não và bệnh tê phù ở người lớn [3]. Ngoài ra, Liu và cộng sự [4] đã nghiên cứu tác dụng của thiamine đối với tế bào ung thư vú và cho thấy khi sử dụng 1-2g/mL thiamine để điều trị các tế bào ung thư vú (MCF7) trong 24 giờ, đã giúp giảm đáng kể sự tăng sinh của các tế bào này. Sự giảm này có liên quan đến việc giảm glycolysis và kích hoạt phức hợp PDH trong tế bào ung thư vú [4]. Một số nghiên cứu khác cũng chỉ ra hoạt tính chống oxy hóa tiềm năng của thiamine [5]. Trên thực nghiệm, Lukienko và cộng sự đã nghiên cứu và chỉ ra rằng thiamine (nồng độ 10^{-4} - 10^{-6} M) có thể ức chế quá trình peroxy hóa lipid ở microsomes gan chuột và quá trình oxy hóa axit oleic trong ống nghiệm [5]. Gliszczynska-Szwigło [6] đã nghiên cứu tiềm năng chống oxy hóa của các vitamin nhóm B: thiamine (vitamin B1), axit folic (vitamin B9), pyridoxine, pyridoxal và pyridoxamine (vitamin B6) bằng cách sử dụng xét nghiệm khả năng chống oxy hóa tương đương trolox (TEAC) và khả năng loại bỏ các ion kim loại chuyển tiếp (FRAC). Kết quả cho thấy tất cả các vitamin B được thử nghiệm đều có thể quét gốc tự do

ABTS^{•+} và khả năng quét gốc tự do ABTS^{•+} mạnh nhất được tìm thấy ở thiamine [6].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phương pháp lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT) để làm rõ khả năng chống oxy hóa của thiamine thông qua ba cơ chế chống oxy hóa thông dụng: chuyển nguyên tử hydro (hydrogen atom transfer - HAT), chuyển đơn điện tử (single electron transfer - SET) và chuyển proton (proton transfer - PT). Các thông số nhiệt động đặc trưng cho các cơ chế trên lần lượt là năng lượng phân ly liên kết (bond dissociation enthalpy - BDE), năng lượng ion hóa (ionization energy - IE), ái lực điện tử (electron affinity - EA) và ái lực proton (proton affinity - PA) sẽ được tính toán trong pha khí, nước và dung môi pentyl ethanoate (PEA).

2. Phương pháp nghiên cứu

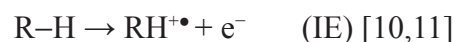
Chương trình Gaussian 09 đã được sử dụng cho các tính toán trong nghiên cứu này [7]. Phương pháp lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT) ở mức lý thuyết M05-2X/6-311++G(d,p)//M05-2X/6-31+G(d) được áp dụng để tối ưu hóa cấu trúc và tính toán năng lượng trong các pha khí, nước và pentyl ethanoate (PEA)

Nghiên cứu dựa trên ba cơ chế chống oxy hóa đặc trưng sau [8,9]:

+ Cơ chế chuyển nguyên tử H (*hydrogen atom transfer - HAT*):



+ Cơ chế chuyển đơn điện tử (*single electron transfer - SET*):



+ Cơ chế chuyển proton (*proton transfer - PT*):



Ba cơ chế này được khảo sát thông qua các thông số nhiệt động như năng lượng phân ly liên kết (bond dissociation enthalpy - BDE), năng lượng ion hóa (ionization energy - IE), ái lực

điện tử (electron affinity - EA) và ái lực proton (proton affinity - PA) [8,9]:

$$\text{BDE}(\text{R-H}) = H(\text{R}^\bullet) + H(\text{H}^\bullet) - H(\text{RH})$$

$$\text{IE} = H(\text{RH}^{\bullet+}) + H(\text{e}^-) - H(\text{RH})$$

$$\text{EA} = H(\text{RH}) + H(\text{e}^-) - H(\text{RH}^{\bullet-})$$

$$\text{PA} = H(\text{R}^-) + H(\text{H}^+) - H(\text{RH})$$

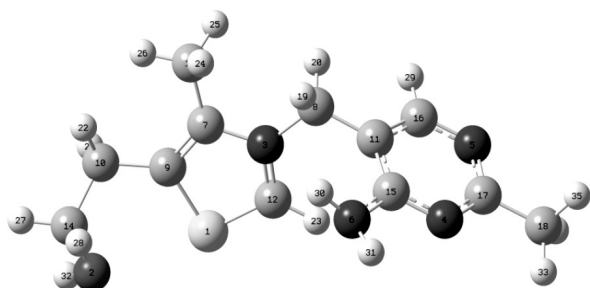
Trong đó, $H(\text{RH})$, $H(\text{R}^\bullet)$ và $H(\text{H}^\bullet)$ lần lượt là enthalpy của chất chống oxy hóa, radical tương ứng và của nguyên tử H tính trong cùng điều kiện và phương pháp [8,9].

Sự ảnh hưởng của dung môi được mô phỏng theo mô hình liên tục. Các tính toán trong dung môi sử dụng mô hình hòa tan theo mật độ (solvation model based density - SMD) ở cùng mức lý thuyết như trong pha khí [12].

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Cấu trúc tối ưu

Hình 1 đưa ra cấu trúc của thiamine được tối ưu hóa trong pha khí ở mức lý thuyết M05-2X/6-31+G(d). Kết quả độ dài liên kết ở Bảng 1 cho thấy, độ dài liên kết C-H là 1,09 Å, trong khi đó liên kết N-H chỉ dài 1,01 Å. Liên kết C-N có độ dài dao động từ 1,31 ÷ 1,50 Å, các liên kết C-C dao động từ 1,39 ÷ 1,53 Å và hai liên kết C7=C9, C11=C15 lần lượt là 1,37; 1,41 Å. Liên kết dài nhất là liên kết C-S dao động từ 1,68 ÷ 1,74 Å.



Hình 1. Cấu trúc tối ưu hóa của thiamine ở mức lý thuyết M05-2X/6-31+G(d) trong pha khí

Bảng 1. Độ dài liên kết của thiamine được tối ưu hóa ở mức lý thuyết M05-2X/6-31+G(d) trong pha khí

Liên kết	Độ dài (Å)	Liên kết	Độ dài (Å)
O2-H32	0,97	C16-H	1,09

O2-C14	1,42	C8-H	1,09
C10-C9	1,50	C7-N3	1,39
C14-C10	1,53	C12-N3	1,31
C7=C9	1,37	C8-N3	1,50
C7-C13	1,50	C16-N5	1,33
C8-C11	1,49	C17-N5	1,34
C11-C16	1,39	C15-N4	1,33
C11=C15	1,41	C17-N4	1,33
C17-C18	1,50	C15-N6	1,37
C14-H	1,09	C9-S1	1,74
C10-H	1,09	C12-S1	1,68
C13-H	1,09	N6-H	1,01
C18-H	1,09		

Kết quả góc liên kết trình bày ở Bảng 2 cho thấy các góc liên kết $\angle\text{C-N-C}$ biến thiên từ $116,0 \div 123,8^\circ$; góc $\angle\text{C-O-H}$ là $110,8^\circ$ và $\angle\text{C9-S1-C12}$ là $90,8^\circ$.

Bảng 2. Góc liên kết của thiamine được tối ưu hóa ở mức lý thuyết M05-2X/6-31+G(d) trong pha khí

Góc liên kết	Góc (°)
$\angle\text{C12-N3-C8}$	123,8
$\angle\text{C15-N4-C17}$	118,0
$\angle\text{C17-N5-C16}$	116,0
$\angle\text{C15-N6-H31}$	114,2
$\angle\text{C14-O2-H32}$	110,8
$\angle\text{C9-S1-C12}$	90,8

3.2. Khả năng chống oxy hóa của thiamine

3.2.1. Cơ chế chuyển nguyên tử H (hydrogen atom transfer - HAT)

Trong nghiên cứu này, năng lượng phân ly liên kết X-H (X: C, N, O) trong pha khí, nước và PEA được tính toán ở mức lý thuyết M05-2X/6-311++G(d,p)//M05-2X/6-31+G(d), kết quả tính toán được trình bày ở Bảng 3.

Bảng 3. Năng lượng phân ly liên kết (BDE) và ái lực proton (PA) của thiamine, axit ascorbic và trolox tính trong pha khí, nước và PEA ở mức lý thuyết M05-2X/6-311++ G(d,p)// M05-2X/6-31+ G(d)

Liên kết	BDE (kcal/mol)			PA (kcal/mol)		
	Khí	Nước	PEA	Khí	Nước	PEA
C8-H	87,9	88,9	90,1	270,8	60,8	62,4
C10-H	86,3	88,9	87,3	272,0	61,1	63,7
C12-H	119,7	123,8	122,0	255,1	44,4	46,7
C13-H	90,9	92,7	91,6	274,3	64,1	66,2
C14-H	94,1	96,0	94,8	302,9	90,0	92,7
C16-H	105,7	110,6	107,5	281,7	68,4	71,3
C18-H	92,2	94,1	93,2	294,4	63,7	71,9
N6-H	101,0	106,6	104,4	270,0	46,7	52,7
O2-H	106,4	107,0	104,9	277,5	57,4	65,4
Axit ascorbic	73,4	76,9	73,4	419,8	19,8	39,6
Trolox	77,3	79,0	77,3	333,8	24,2	56,5

Bảng 3 cho thấy trong pha khí, giá trị BDE giảm dần theo thứ tự ứng với các vị trí C12-H > O2-H > C16-H > N6-H > C14-H > C18-H > C13-H > C8-H > C10-H và theo thứ tự C12-H > C16-H > O2-H > N6-H > C14-H > C18-H > C13-H > C8-H > C10-H trong nước và PEA. Kết quả cũng cho thấy vị trí mà nguyên tử hydro dễ bị tách nhất trong cả ba pha là C10-H, với giá trị BDE nhỏ nhất trong pha khí, nước và PEA lần lượt là 86,3; 88,9 và 87,3 kcal/mol. Như vậy dung môi có ảnh hưởng tương đối nhỏ lên giá trị BDE, rõ ràng BDE tính trong dung môi nước và PEA cao hơn không đáng kể so với trong pha khí.

So sánh với năng lượng phân ly liên kết của axit ascorbic (BDE pha khí: 73,4) và trolox (BDE pha khí: 77,3) ở cùng mức lý thuyết, ta nhận thấy giá trị BDE của thiamine lớn hơn BDE của các hợp chất chống oxy hóa thông dụng này.

3.2.2. Cơ chế chuyển proton (proton transfer - PT)

Theo cơ chế PT, thiamine nhường một proton cho gốc tự do và giai đoạn này được đặc trưng bởi ái lực proton (PA). Khi giá trị PA càng nhỏ thì việc nhường proton diễn ra càng dễ và khả năng chống oxy hóa theo cơ chế PT càng cao. Giá trị PA đã được tính toán trong cả ba pha: khí, nước và PEA và được trình bày ở Bảng 3.

Kết quả cho thấy, giá trị PA thấp nhất được tìm thấy tại vị trí C12-H. Ta cũng nhận thấy dung môi làm giảm đáng kể giá trị PA từ 255,1 kcal/mol trong pha khí xuống lần lượt 44,4 và 46,7 kcal/mol trong nước và PEA. Kết quả này phù hợp với một vài nghiên cứu gần đây và được giải thích là do năng lượng solvat hóa của proton trong dung môi nhỏ hơn trong pha khí [8,9,13]. Như vậy khả năng nhường proton trong dung môi tốt hơn trong pha khí. So sánh với giá trị PA của axit ascorbic và trolox, PA trong pha khí PA(thiamine) < PA(axit ascorbic) < PA(trolox). Trong nước, PA(thiamine) > PA(trolox) > PA(axit ascorbic). Trong dung môi PEA, PA(axit ascorbic) < PA(thiamine) < PA(trolox).

3.2.3. Cơ chế chuyển đơn điện tử (single electron transfer - SET)

Cơ chế chuyển một điện tử giữa chất chống oxy hóa tiềm năng và gốc tự do được đặc trưng bởi hai thông số hóa lý nội tại gồm: năng lượng ion hóa (IE) và ái lực điện tử (EA). Giá trị IE thể hiện khả năng nhường điện tử của chất chống oxy hóa cho gốc tự do, ngược lại giá trị EA thể hiện khả năng nhận điện tử từ gốc tự do. Giá trị IE càng thấp thì chất chống oxy hóa tiềm năng càng dễ dàng cho điện tử, trong khi đó giá trị

EA càng cao thì càng dễ nhận điện tử [6]. Giá trị IE và EA của thiamine được tính trong ba pha khí, nước và dung môi PEA được trình bày ở Bảng 4.

Bảng 4. Năng lượng ion hóa (IE) và ái lực điện tử (EA) trong pha khí, nước và PEA tính ở mức lý thuyết M05-2X/6-311++G(d,p)//M05-2X/6-31+G(d)

	IE (kcal/mol)			EA (kcal/mol)		
	Pha khí	Nước	PEA	Pha khí	Nước	PEA
Thiamine	265,2	137,3	162,5	103,8	48,8	59,8
Axit ascorbic	188,1	129,1	141,1	11,2	36,6	27,7
Trolox	161,4	112,1	120,5	-15,6	5,1	-2,0

Kết quả chỉ ra, giá trị IE giảm dần trong ba pha khí, PEA và nước lần lượt là 265,2; 162,5 và 137,3 kcal/mol. Điều này cho thấy thiamine dễ dàng nhường điện tử cho gốc tự do trong dung môi. Tương tự, giá trị EA cũng giảm mạnh khi tính trong dung môi, giá trị tính được trong pha khí, PEA và nước lần lượt 103,8; 59,8 và 48,8 kcal/mol. Qua các kết quả trên ta thấy dung môi ảnh hưởng rất lớn đến năng lượng ion hóa IE và ái lực điện tử EA.

Khi so sánh với một số hợp chất chống oxy hóa thông dụng như axit ascorbic và trolox tính toán ở cùng mức lý thuyết, ta thấy IE của thiamine trong cả ba pha khí, nước và PEA lớn hơn IE của các hợp chất chống oxy hóa này, ví dụ: IE của thiamine, axit ascorbic và trolox trong nước lần lượt là 137,3; 129,1 và 112,1 kcal/mol (Bảng 4). Như vậy khả năng nhường điện tử cho gốc tự do của thiamine kém hơn các hợp chất này. Ngược lại, khả năng nhận điện tử từ gốc tự do của thiamine mạnh hơn các hợp chất trên do giá trị EA của thiamine lớn hơn EA của trolox và axit ascorbic trong cả ba pha khí, nước và PEA, ví dụ: EA của thiamine, axit ascorbic và trolox trong nước lần lượt là 48,8; 36,6 và 5,1 kcal/mol (Bảng 4).

Khi so sánh các giá trị BDE, PA và IE, EA; ta nhận thấy trong pha khí giá trị BDE nhỏ hơn các giá trị khác rất nhiều; ví dụ: BDE nhỏ nhất là 86,3 kcal/mol, trong khi đó PA, IE và EA lần lượt là 255,1; 265,2 và 103,8 kcal/mol. Ngược lại, trong nước và PEA thì BDE lại lớn hơn PA

và EA rất nhiều, ví dụ BDE trong nước nhỏ nhất là 88,9 kcal/mol còn PA and EA lần lượt là 44,4 và 48,8 kcal/mol. Như vậy khả năng chống oxy hóa của thiamine theo cơ chế HAT được ưu tiên trong pha khí. Dung môi tạo điều kiện thuận lợi cho thiamine thể hiện khả năng oxy hóa theo cơ chế PT và SET.

4. Kết luận

Trong nghiên cứu này, khả năng chống oxy hóa của thiamine đã được nghiên cứu thông qua ba cơ chế HAT, SET và PT bằng phương pháp phiếm hàm mật độ (DFT). Các thông số nhiệt động BDE, IE, EA và PA đã được tính toán ở mức lý thuyết M05-2X/6-311++G(d,p)//M05-2X/6-31+G(d) trong ba pha khí, nước và PEA.

Kết quả cho thấy theo cơ chế HAT, vị trí C10-H dễ cắt H nhất với giá trị BDE thấp nhất là 86,3; 88,9 và 87,3 kcal/mol lần lượt trong pha khí, nước và PEA. Thiamine dễ dàng nhường proton nhất tại vị trí C12-H với giá trị PA trong pha khí, nước và PEA lần lượt là 255,1; 44,4 và 46,7 kcal/mol. Dung môi ít ảnh hưởng tới giá trị BDE nhưng lại ảnh hưởng lớn tới giá trị PA, IE và EA. Như vậy thiamine có tiềm năng chống oxy hóa theo cơ chế PT và SET trong nước và PEA thông qua việc dễ dàng nhường proton cho gốc tự do và nhận điện tử từ gốc tự do (EA lần lượt là 48,8 và 59,8 kcal/mol trong nước và PEA). Khả năng nhận điện tử của thiamine tốt hơn trolox có thể giải thích cơ chế quét gốc tự do ABTS•+ mạnh từ kết quả thực nghiệm của Gliszczyńska-Swięto và cộng sự [6].

Tài liệu tham khảo

- [1] Lobo, V.; Patil, A.; Phatak, A.; Chandra, N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*, **2010**, 4 (8), 118-126.
- [2] Lee, H. S.; Lee, S. A.; Shin, H. S.; Choi, H. M.; Kim, S. J.; Kim, H. K.; Park, Y. B. A case of cardiac beriberi: a forgotten but memorable disease. *Korean Circulation Journal*, **2013**, 43 (8), 569–572.
- [3] Polegato, B. F.; Pereira, A. G.; Azevedo, P. S.; Costa, N. A.; Zornoff, L. A.; Paiva, S. A.; Minicucci, M. F. Role of Thiamin in Health and Disease. *Nutrition in Clinical Practice*, **2019**, 34(4), 558-564.
- [4] Liu, X.; Montissol, S.; Uber, A.; Ganley, S.; Grossestreuer, V.A.; Berg, K.; Heydrick, S.; Donnino, W. M. The effects of thiamine on breast cancer cells. *Molecules*, **2018**, 23(6), 1464.
- [5] Lukienko, P.I.; Mel' nichenco, N.G.; Zverinskii I.V.; Zabrodskaya, S.V. Antioxidant properties of thiamine. *Bulletin of Experimental Biology Medecine*, **2000**, 130 (9), 874-876.
- [6] Gliszczyńska-Świąło, A. Antioxidant activity of water soluble vitamins in the TEAC (trolox equivalent antioxidant capacity) and the FRAP (ferric reducing antioxidant power) assays. *Food Chememistry*, **2016**, 96 (1), 131-136.
- [7] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B. and Petersson, G. A. Gaussian 09, Revision E.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2013**.
- [8] Dao, D.Q.; Ngo, T.C.; Thong N. M.; Nam P. C. Is Vitamin A an Antioxidant or a Pro-oxidant?. *The Journal of Physical Chemistry B*, **2017**, 121, 9348-9357.
- [9] Ngo, T.C.; Dao, D.Q.; Thong N. M.; Nam P. C. A DFT analysis on the radical scavenging activity of oxygenated terpenoids present in the extract of the buds of *Cleistocalyx operculatus*. *RSC Advances*, **2017**, 7, 39686-39698.
- [10] Thong N. M.; Duong T.; Pham L. T.; Nam P. C. Theoretical Investigation on the Bond Dissociation Enthalpies of Phenolic Compounds Extracted from *Artocarpus Altilis* Using ONIOM(ROB3LYP/6-311++G(2df,2p):PM6) Method. *Chemical Physics Letters*, **2014**, 613, 139-145.
- [11] Thong N. M.; Quang D. T.; Bui N. H. T.; Dao D. Q.; Nam P. C. Antioxidant Properties of Xanthones Extracted from the Pericarp of *Garcinia Mangostana* (Mangosteen): A Theoretical Study. *Chemical Physics Letters*, **2015**, 625, 30-35.
- [12] Marenich, A.V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *The Journal of Physical Chemistry B*, **2009**, 113, 6378-6396.
- [13] Ngo, T.C.; Nguyen, T. H.; Dao D.Q. Radical Scavenging Activity of Natural-based Cassaine Diterpenoid Amides and Amines. *Journal of Chemical Information and Modelling*, **2019**, 59 (2), 766-776.