

# 水液相下 Eda 酮式异构体与超氧化氢 自由基反应的 DFT 理论计算

潘宇<sup>1,2</sup>, 姜春旭<sup>1</sup>, 王颢霖<sup>3</sup>, 杨应<sup>1</sup>, 董雷刚<sup>1</sup>, 王佐成<sup>1,4</sup>, 李冰<sup>1</sup>

(1. 白城师范学院理论计算中心, 吉林白城 137000; 2. 白城师范学院物理与电子信息学院, 吉林白城 137000;  
3. 北华大学林学院, 吉林吉林 132013; 4. 海南科技职业大学医药学院, 海口 571126)

**摘要:** 在 M06-2X/SMD/6-311+G(d,p) 理论水平下, 研究水液相 1 个大气压、310.15 K 温度下依达拉奉(Eda)酮式异构体与超氧化氢自由基( $\cdot\text{HO}_2$ )的反应机理。结果表明: Eda 酮式异构体与  $\cdot\text{HO}_2$  的反应有抽 H、加成和单电子转移 3 个过程; 抽 H 反应主要通过  $\cdot\text{HO}_2$  抽取杂环 H 和甲基 H 实现, 反应的自由能垒为 77.1~78.7 kJ/mol; 加成反应可通过  $\cdot\text{HO}_2$  加成不饱和 C 的过程实现, 加成自由能垒为 48.2~95.0 kJ/mol; 加成到杂环上与甲基相连的 C 原子的放热反应最具优势, 自由能垒为 48.2 kJ/mol; 单电子转移的自由能垒为 141.1 kJ/mol, 该过程不能实现。可见, 水液相下 Eda 酮式异构体可通过抽 H 和加成反应消除  $\cdot\text{HO}_2$ 。

**关键词:** 依达拉奉酮式异构体; 超氧化氢自由基; 密度泛函理论; 过渡态; Marcus 理论; 电子转移; 自由能垒

**中图分类号:** O641.12 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-5489(2024)05-1254-13

## DFT Theoretical Calculation of Reaction between Eda Keto Isomers and Superoxide Hydrogen Radical in Aqueous Liquid Phase

PAN Yu<sup>1,2</sup>, JIANG Chunxu<sup>1</sup>, WANG Haolin<sup>3</sup>, YANG Ying<sup>1</sup>,  
DONG Leigang<sup>1</sup>, WANG Zuo Cheng<sup>1,4</sup>, LI Bing<sup>1</sup>

(1. Theoretical Computing Center, Baicheng Normal University, Baicheng 137000, Jilin Province, China;  
2. College of Physics and Electronic Information, Baicheng Normal University, Baicheng 137000,  
Jilin Province, China; 3. College of Forest, Beihua University, Jilin 132013, Jilin Province, China;  
4. College of Medicine, Hainan Vocational University of Science and Technology, Haikou 571126, China)

**Abstract:** At the theoretical level of M06-2X/SMD/6-311 + G(d,p), we studied the reaction mechanism between Edaravone (Eda) keto isomers and superoxide hydrogen radical  $\cdot\text{HO}_2$  in aqueous liquid phase at 1 atmospheric pressure and 310.15 K temperature. The results show that there are three processes in the reaction of Eda keto isomers with  $\cdot\text{HO}_2$ : H extraction, addition and single electron transfer. The H extraction reaction is mainly achieved through  $\cdot\text{HO}_2$  extraction of

收稿日期: 2024-01-30. 网络首发日期: 2024-08-20.

**第一作者简介:** 潘宇(1983—), 男, 汉族, 硕士, 副教授, 从事计算化学的研究, E-mail: panyu116@163.com. **通信作者简介:** 王佐成(1963—), 男, 汉族, 硕士, 教授, 从事计算化学的研究, E-mail: wzc188@163.com; 李冰(1977—), 女, 汉族, 硕士, 教授, 从事计算机应用化学的研究, E-mail: 642952421@qq.com.

**基金项目:** 吉林省教育厅科研重点项目(批准号: JJKH20240033KJ)和吉林省自然科学基金(批准号: YDZJ202201ZYTS666).

**网络首发地址:** <https://link.cnki.net/urlid/22.1340.o.20240819.1311.001>.

heterocyclic H and methyl H, and the free energy barrier of the reaction is 77.1—78.7 kJ/mol. The addition reaction can be realized by the process of  $\cdot\text{HO}_2$  addition to unsaturated C, and the free energy barrier of addition is 48.2—95.0 kJ/mol. The most advantageous exothermic reaction is the addition of C atoms connected to methyl groups on heterocycles, with a free energy barrier of 48.2 kJ/mol. The free energy barrier of single electron transfer is 141.1 kJ/mol, which is impossible. Therefore, the Eda keto isomer in aqueous liquid phase can eliminate  $\cdot\text{HO}_2$  by H extraction and addition reactions.

**Keywords:** Eda keto isomer; superoxide hydrogen radical; density functional theory; transition state; Marcus theory; electron transfer; free energy barrier

超氧化氢自由基( $\cdot\text{HO}_2$ )活性氧由生命体的自氧化作用产生,它是生命体内羟基自由基( $\cdot\text{OH}$ )的前体。 $\cdot\text{HO}_2$ 、超氧阴离子自由基( $\text{O}_2^{\cdot-}$ )和 $\cdot\text{OH}$ 等氧自由基的氧化能力强,它们在生命体内可通过氧化反应攻击蛋白质和DNA等有机分子,损伤生命体内正常细胞,并阻碍正常的新陈代谢,最终导致冠心病、痛风、脑卒中和癌症等慢性病以及机体衰老<sup>[1]</sup>。 $\cdot\text{HO}_2$ 的H原子还会被体内的其他有机基团取代,形成更大的氢超氧自由基( $\cdot\text{LO}_2$ ),攻击生命体内的DNA或RNA等生物大分子, $\cdot\text{LO}_2$ 与胸腺嘧啶和碱基的加成反应还会导致DNA遗传信息改变<sup>[2]</sup>。不健康的生活方式、恶劣的情绪以及电磁波辐射会使生命体产生大量的 $\cdot\text{HO}_2$ 等自由基,强紫外线照射会导致皮肤产生 $\cdot\text{HO}_2$ 等自由基<sup>[3]</sup>,及时消除各种自由基对健康有重要作用,因此药物分子通过与自由基发生反应从而消除自由基的研究具有重要意义。

文献[4-6]研究表明,依达拉奉(Eda,  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ )有较好的抗氧化和消炎作用,可清除大脑内部羟基基团;文献[7]研究表明,Eda分子能有效降低 $\cdot\text{HO}_2$ 、 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 和 $\cdot\text{OH}$ 等在生命体内的含量,从而抑制它们对生命体的副作用。为从理论上说明Eda分子的抗氧化活性,人们开展了Eda烯醇式异构体与 $\cdot\text{HO}_2$ 、 $\cdot\text{OH}$ 和 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 等自由基的反应机理研究。孙伟等<sup>[8]</sup>研究表明, $\cdot\text{HO}_2$ 抽烯醇式Eda的羟基H是无势垒反应, $\cdot\text{HO}_2$ 加成到烯醇式Eda中不饱和C的自由能垒多数在温和反应能垒83.6 kJ/mol<sup>[9]</sup>以下,说明烯醇式Eda具有清除 $\cdot\text{HO}_2$ 的能力。王玲等<sup>[10]</sup>研究表明,Eda烯醇式异构体与 $\cdot\text{OH}$ 反应可通过抽H、加成和电子转移3个过程实现,反应能垒为2.8~77.9 kJ/mol,低于温和反应能垒83.6 kJ/mol<sup>[9]</sup>,说明烯醇式Eda具有较好的消除 $\cdot\text{OH}$ 的能力。张雪娇等<sup>[11]</sup>研究表明, $\text{O}_2^{\cdot-}$ 与Eda烯醇式异构体抽H原子反应的自由能垒为12.2~139.1 kJ/mol,均低于极限反应能垒160.6 kJ/mol<sup>[9]</sup>,有些甚至低于反应自发进行的能垒40.2 kJ/mol<sup>[9]</sup>,说明烯醇式Eda具有清除 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 的能力。

文献[12]研究表明,水液相下Eda烯醇式向酮式异构的自由能垒为73.4 kJ/mol,低于酮式向烯醇式异构的能垒82.1 kJ/mol,二者能垒均低于温和反应能垒83.6 kJ/mol,Eda酮式与烯醇式可互变,且Eda酮式比烯醇式的分布高。但Eda酮式异构体消除 $\cdot\text{HO}_2$ 反应的理论研究目前未见文献报道。为对Eda消除 $\cdot\text{HO}_2$ 的机制有全面认识,并为研究Eda酮式异构体消除 $\cdot\text{OH}$ 和 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 提供理论依据,本文在文献[8,10-11,13-17]的基础上,对水液相下Eda酮式异构体与 $\cdot\text{HO}_2$ 反应进行研究。

## 1 计算方法

采用处理主族元素以及氢键、范德华力等作用有较好表现的M06-2X<sup>[18-20]</sup>泛函,在分裂弥散基组6-311+G(d,p)<sup>[21-22]</sup>水平及310.15 K和1个标准大气压的水溶剂环境(即生命体内的一般环境)下,优化所有相关反应驻点物种结构。稳定驻点的红外振动无虚频,反应过程的过渡状态(鞍点)<sup>[23]</sup>的红外振动有且只有一个虚频。过渡态与相关稳定驻点的关联性通过内禀反应坐标(IRC)计算<sup>[24]</sup>确认。为获得精确的反应势能面以及相关复合物的结合与解离能,采用MN15<sup>[25]</sup>泛函,在高角动量基组6-311++G(2df,pd)<sup>[26]</sup>下计算相关体系的单点能。在结构优化和单点能计算时的水溶剂效应采用SMD模型<sup>[27]</sup>方法处理。物种的自由能是其自由能热校正与单点能之和,以反应物自由能为相对势能零点,绘

制反应过程的势能面; 反应的自由能垒(活化能)是鞍点(过渡态)能量与反应物能量之差; 反应物复合物 RC 的结合能是相关反应物与 RC 的焓变, 产物复合物 PC 的解离能为其与解离产物的焓变。

电子转移无过渡态, 反应能垒  $\Delta G_{\text{SET}}^{\ddagger}$  用 Marcus 理论<sup>[28-29]</sup> 计算:

$$\Delta G_{\text{SET}}^{\ddagger} = \frac{\lambda (1 + \Delta G_{\text{SET}}^0 / \lambda)^2}{4}, \quad (1)$$

其中  $\lambda$  为重组能, 可表示为

$$\lambda = \Delta E_{\text{SET}} - \Delta G_{\text{SET}}^0, \quad (2)$$

其中  $\Delta G_{\text{SET}}^0$  为产物与反应物的自由能变,  $\Delta E_{\text{SET}}$  为产物与反应物的非绝热能变。

$\cdot\text{HO}_2$  攻击 7H 形成的反应物复合物标记为  $\text{RC}\cdot\text{HO}_2\cdot 7\text{H}$ ,  $\cdot\text{HO}_2$  抽取 7H 的过渡态标记为  $\text{TS}_\cdot\text{HO}_2\cdot 7\text{H}$ , 得到的产物复合物标记为  $\text{PC}\cdot 7\text{H}\cdot\text{H}_2\text{O}_2$ ;  $\cdot\text{HO}_2$  攻击 1C 形成的反应物复合物标记为  $\text{RC}\cdot\text{HO}_2\cdot 1\text{C}$ ,  $\cdot\text{HO}_2$  加成到 1C 的过渡态标记为  $\text{TS}_\cdot\text{HO}_2\cdot 1\text{C}$ ,  $\cdot\text{HO}_2$  加成到 1C 得到的产物加合物标记为  $\text{P}_\cdot\text{HO}_2\cdot 1\text{C}$ ; 其他驻点标记法与此相似。

采用 Gaussian16<sup>[30]</sup> 程序计算, 采用 AIM 2000 程序<sup>[31]</sup> 计算驻点关键点的  $\rho_{\text{BCP}}$  (成键临界点 BCP 的电荷密度) 与  $\rho_{\text{RCP}}$  (成环临界点 RCP 的电荷密度) 及其 Laplace 值  $\nabla^2\rho$ 。

## 2 结果与讨论

水溶剂环境下优化的 Eda 酮式异构体构型如图 1 所示。

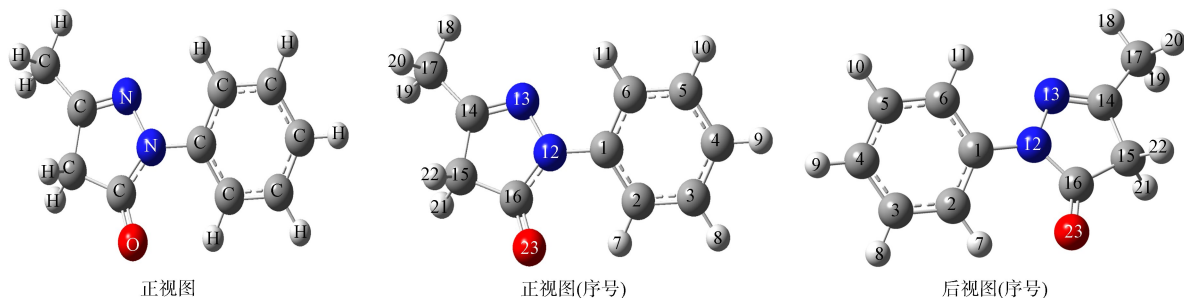


图 1 Eda 酮式异构体的几何构型

Fig. 1 Geometric configuration of Eda keto isomers

计算表明,  $\cdot\text{HO}_2$  的 H 原子和 2 个 O 原子的电子自旋密度分别为  $-0.010, 0.300, 0.710$ , 单电子在邻羟基 O 上分布最多, 邻羟基 O 原子是  $\cdot\text{HO}_2$  与 Eda 酮式异构体发生反应的最佳位点(反应位原子)。研究表明, 相似于氨基酸分子与 OH 自由基的反应以及 Eda 烯醇式异构体与  $\cdot\text{HO}_2$  自由基的反应, Eda 酮式异构体与  $\cdot\text{HO}_2$  自由基的反应同样有抽 H、加成和电子转移 3 种情形。

### 2.1 抽 H 过程

计算表明,  $\cdot\text{HO}_2$  抽 Eda 酮式异构体中甲基 H 和杂环 H 远低于抽苯环 H 的能垒, 因此本文对抽甲基 H 和杂环 H 的过程进行较详细讨论。对抽甲基 18H 过程, 研究发现无法形成反应物复合物, 该反应是直接抽 H 过程, 能垒相对较高, 因此不进行讨论。7H 是序号最小的 H, 该抽 H 过程能垒较高且产物复合物不稳定, 对该抽 H 过程进行较详细讨论, 以便与优势抽 H 过程进行比较。反应过程分别如图 2 和图 3 所示, 反应过程的势能面如图 4 所示。

#### 2.1.1 $\cdot\text{HO}_2$ 抽 7H

首先,  $\cdot\text{HO}_2$  从无穷远处(物理)攻击苯环的 7H, 当  $\cdot\text{HO}_2$  与 7H 的距离为  $0.253\ 14\ \text{nm}$  时,  $\cdot\text{HO}_2$  与 7H 发生库仑作用, 得到反应物复合物  $\text{RC}\cdot\text{HO}_2\cdot 7\text{H}$ , 放热  $0.1\ \text{kJ/mol}$  (即  $\text{RC}\cdot\text{HO}_2\cdot 7\text{H}$  的结合能是  $0.1\ \text{kJ/mol}$ )。该能量会被水溶剂迅速吸收, 不能做后续反应的可资用能, 后文相似处不再赘述。  $\text{RC}\cdot\text{HO}_2\cdot 7\text{H}$  较  $\text{Eda} + \cdot\text{HO}_2$  体系稳定,  $\cdot\text{HO}_2$  抽取 7H 过程是先形成反应物复合物, 再经过渡状态抽 H 的间接抽 H 过程, 下文相似处不再赘述。

其次,  $\text{RC}\cdot\text{HO}_2\cdot 7\text{H}$  的  $2\text{C}\text{—}7\text{H}$  键长从  $0.108\ 11\ \text{nm}$  拉伸至  $0.139\ 63\ \text{nm}$ , 其  $\rho_{\text{BCP}}$  从  $0.283\ 97$

减小至 0.119 76,  $\nabla^2\rho$  从 -0.990 75 变为 -0.115 79, 共价键 2C—7H 强度显著减弱, 形成过渡态  $TS_{\cdot} \cdot HO_2 \cdot 7H$ , 该过渡态产生的自由能垒为 118.4 kJ/mol. 然后越过过渡态, 7H 继续向 26O 迁移, 与  $\cdot HO_2$  结合成  $H_2O_2$  分子, 得到产物复合物  $PC_{\cdot} 7H \cdot H_2O_2$ , 其能垒为 118.4 kJ/mol, 接近反应进行十分缓慢的能垒 120.0 kJ/mol<sup>[9]</sup>, 说明  $\cdot HO_2$  抽取 Eda 酮式异构体 7H 的过程十分缓慢, 即 Eda 酮式异构体利用提供 7H 消除  $H_2O_2$  自由基的速率十分缓慢.

最后,  $PC_{\cdot} 7H \cdot H_2O_2$  解离成  $PC_{\cdot} 7H$  自由基和  $H_2O_2$ , 解离能为 20.5 kJ/mol, 该过程可通过分子碰撞实现. NPA 电荷计算表明,  $PC_{\cdot} 7H \cdot H_2O_2$  中  $H_2O_2$  的电荷量接近 0, 解离后得到  $H_2O_2$  的电荷量为 0, 说明该  $\cdot HO_2$  抽 7H 过程是 H 原子迁移.  $H_2O_2$  各原子电子自旋密度均为 0, 失去氧化能力, 下文相似之处不再赘述.

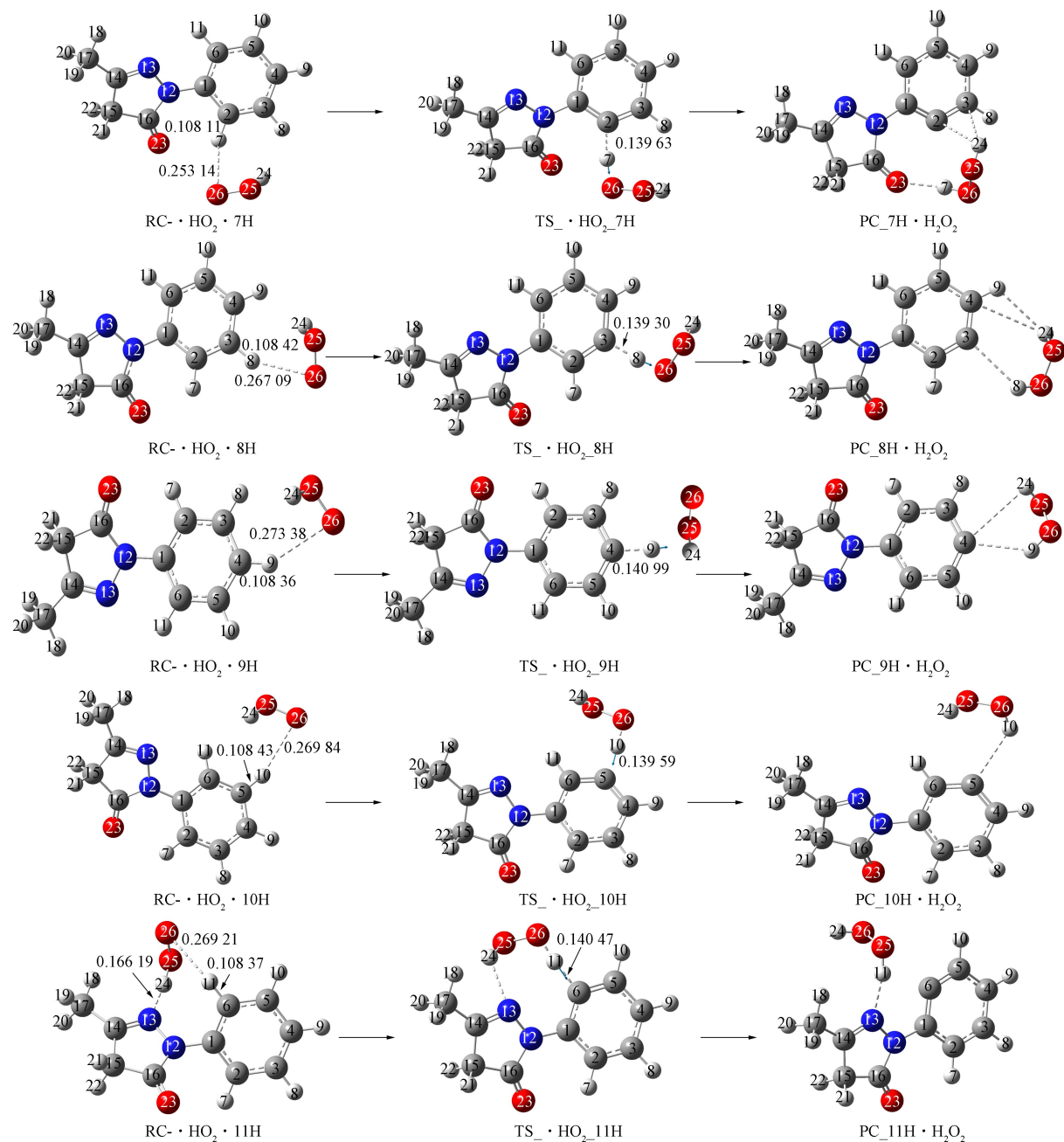


图 2  $\cdot HO_2$  与 Eda 酮式异构体抽 7~11H 的反应过程

Fig. 2 Hydrogen extraction reaction process (7—11H) of  $\cdot HO_2$  with Eda keto isomers

2.1.2  $\cdot\text{HO}_2$  抽 8H

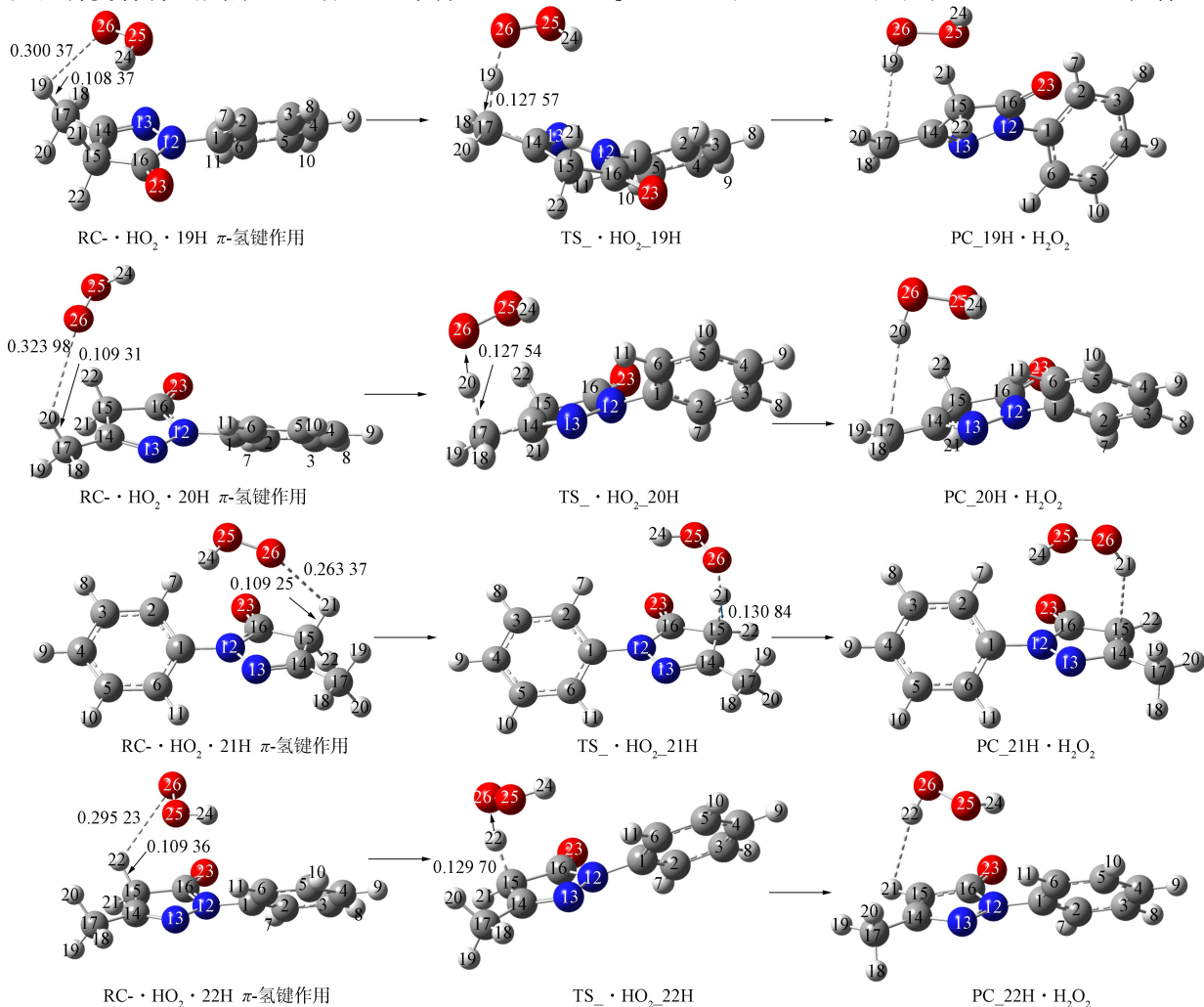
首先,  $\cdot\text{HO}_2$  与 8H 发生库仑作用(26O 与 8H 的距离为 0.267 09 nm), 得到  $\text{RC}\cdot\cdot\text{HO}_2\cdot 8\text{H}$  反应物复合物, 放热 2.4 kJ/mol. 其次,  $\text{RC}\cdot\cdot\text{HO}_2\cdot 8\text{H}$  的 3C—8H 键长从 0.108 42 nm 拉伸至 0.139 30 nm, 3C—8H 共价键强度显著减弱, 形成过渡态  $\text{TS}_\cdot\cdot\text{HO}_2\cdot 8\text{H}$ , 该过渡态产生的能垒为 115.5 kJ/mol. 然后越过过渡态, 8H 继续向 26O 迁移, 得到  $\text{PC}_8\text{H}\cdot\text{H}_2\text{O}_2$  产物复合物. 该反应的能垒接近反应进行十分缓慢的能垒 120.0 kJ/mol<sup>[9]</sup>, 说明 Eda 酮式异构体通过提供 8H 消除  $\text{H}_2\text{O}_2$  自由基的速率十分缓慢. 最后,  $\text{PC}_8\text{H}\cdot\text{H}_2\text{O}_2$  解离成  $\text{PC}_8\text{H}$  自由基和  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 解离能为 5.4 kJ/mol, 该过程容易实现.

2.1.3  $\cdot\text{HO}_2$  抽 9H

首先,  $\cdot\text{HO}_2$  与 9H 发生库仑作用(26O 与 9H 的距离为 0.273 38 nm), 得到  $\text{RC}\cdot\cdot\text{HO}_2\cdot 9\text{H}$  反应物复合物, 放热 0.2 kJ/mol. 其次,  $\text{RC}\cdot\cdot\text{HO}_2\cdot 9\text{H}$  的 4C—9H 键长从 0.108 36 nm 拉伸至 0.140 99 nm, 4C—9H 共价键强度显著减弱, 形成过渡态  $\text{TS}_\cdot\cdot\text{HO}_2\cdot 9\text{H}$ , 该过渡态产生的能垒为 115.6 kJ/mol. 然后 9H 继续向 26O 迁移, 得到  $\text{PC}_9\text{H}\cdot\text{H}_2\text{O}_2$  产物复合物. Eda 酮式异构体通过提供 9H 消除  $\text{H}_2\text{O}_2$  自由基的速率也十分缓慢. 最后,  $\text{PC}_9\text{H}\cdot\text{H}_2\text{O}_2$  解离成  $\text{PC}_9\text{H}$  自由基和  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 解离能为 2.7 kJ/mol.

2.1.4  $\cdot\text{HO}_2$  抽 10H

首先,  $\cdot\text{HO}_2$  与 10H 发生库仑作用(26O 与 10H 的距离为 0.269 84 nm), 得到  $\text{RC}\cdot\cdot\text{HO}_2\cdot 10\text{H}$  反应物复合物, 放热 2.2 kJ/mol. 其次,  $\text{RC}\cdot\cdot\text{HO}_2\cdot 10\text{H}$  的 5C—10H 键长从 0.108 43 nm 拉伸至

图 3  $\cdot\text{HO}_2$  与 Eda 酮式异构体抽 19~22H 的反应过程Fig. 3 Hydrogen extraction reaction process (19—22H) of  $\cdot\text{HO}_2$  with Eda keto isomers

0.139 57 nm, 5C—10H 共价键强度显著减弱, 形成过渡态 TS<sub>-</sub>·HO<sub>2</sub>-10H, 其产生的能垒为 112.3 kJ/mol. 然后, 10H 继续向 26O 迁移, 得到 PC<sub>-</sub>10H·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 产物复合物. Eda 酮式异构体通过提供 10H 消除 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 自由基的速率也十分缓慢. 最后, PC<sub>-</sub>10H·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 解离成 PC<sub>-</sub>9H 自由基和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 解离能为 5.7 kJ/mol.

#### 2.1.5 ·HO<sub>2</sub> 抽 11H

首先, ·HO<sub>2</sub> 与 11H 发生库仑作用, 同时与 13N 发生氢键作用(26O 与 11H 的距离为 0.269 21 nm, 24H 与 13N 的距离为 0.166 19 nm), 得到 RC<sub>-</sub>·HO<sub>2</sub>·11H 反应物复合物, 放热 28.3 kJ/mol. 其次, RC<sub>-</sub>·HO<sub>2</sub>·11H 的 6C—11H 键长从 0.108 37 nm 拉伸至 0.140 47 nm, 6C—11H 共价键强度显著减弱, 形成过渡态 TS<sub>-</sub>·HO<sub>2</sub>-11H, 其产生的能垒为 140.7 kJ/mol. 然后, 11H 继续向 26O 迁移, 得到 PC<sub>-</sub>11H·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 产物复合物. 最后, PC<sub>-</sub>11H·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 解离成 PC<sub>-</sub>11H 自由基和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 解离能为 18.6 kJ/mol. 过渡态 TS<sub>-</sub>·HO<sub>2</sub>-11H 产生的能垒 140.7 kJ/mol 接近反应很难进行的能垒 145.0 kJ/mol<sup>[9]</sup>, 说明 Eda 酮式异构体不能通过提供 11H 消除 ·HO<sub>2</sub>.

#### 2.1.6 ·HO<sub>2</sub> 抽 19H

首先, ·HO<sub>2</sub> 攻击甲基的 19H, 当 26O 与 19H 的距离为 0.300 37 nm 时, 26O 与 19H 发生库仑作用, 24H 与杂环 π-氢键作用, 得到反应物复合物 RC<sub>-</sub>·HO<sub>2</sub>·19H(结合能为 8.5 kJ/mol). 其次, RC<sub>-</sub>·HO<sub>2</sub>·19H 的 17C—19H 键长从 0.108 37 nm 拉伸至 0.127 57 nm, 其 ρ<sub>BCP</sub> 从 0.271 96 减小为 0.162 83, ∇<sup>2</sup>ρ 从 -0.903 59 变为 -0.288 91, 17C—19H 共价键强度减弱, 形成过渡态 TS<sub>-</sub>·HO<sub>2</sub>-19H, 过渡态产生的能垒为 77.1 kJ/mol. 然后, 越过过渡态, 19H 继续向 26O 迁移, 得到 PC<sub>-</sub>19H·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 产物复合物. 过渡态 TS<sub>-</sub>·HO<sub>2</sub>-19H 产生的能垒 77.1 kJ/mol 低于温和反应能垒 83.6 kJ/mol<sup>[9]</sup>, 说明酮式 Eda 可通过提供 19H 消除 ·HO<sub>2</sub>. 最后, PC<sub>-</sub>19H·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 解离成 PC<sub>-</sub>19H 自由基和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 解离能为 11.7 kJ/mol.

#### 2.1.7 ·HO<sub>2</sub> 抽 20H

首先, ·HO<sub>2</sub> 从无穷远处攻击 20H, 当 26O 与 20H 的距离为 0.323 98 nm 时, 26O 与 20H 发生库仑作用, 24H 与杂环 π-氢键作用, 得到反应复合物 RC<sub>-</sub>·HO<sub>2</sub>·20H(结合能为 11.4 kJ/mol). 其次, 17C—20H 键长从 0.109 31 nm 拉伸至 0.127 54 nm, 共价键强度减弱, 形成过渡态 TS<sub>-</sub>·HO<sub>2</sub>-20H, 产生的能垒为 75.9 kJ/mol. 然后, 20H 继续向 26O 迁移, 得到产物复合物 PC<sub>-</sub>20H·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. 75.9 kJ/mol 低于温和反应能垒 84.5 kJ/mol<sup>[9]</sup>, 说明 Eda 酮式异构体可通过提供甲基氢 20H 消除 ·HO<sub>2</sub>. 最后, PC<sub>-</sub>20H·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 解离成 PC<sub>-</sub>20H 自由基和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 解离能为 16.4 kJ/mol.

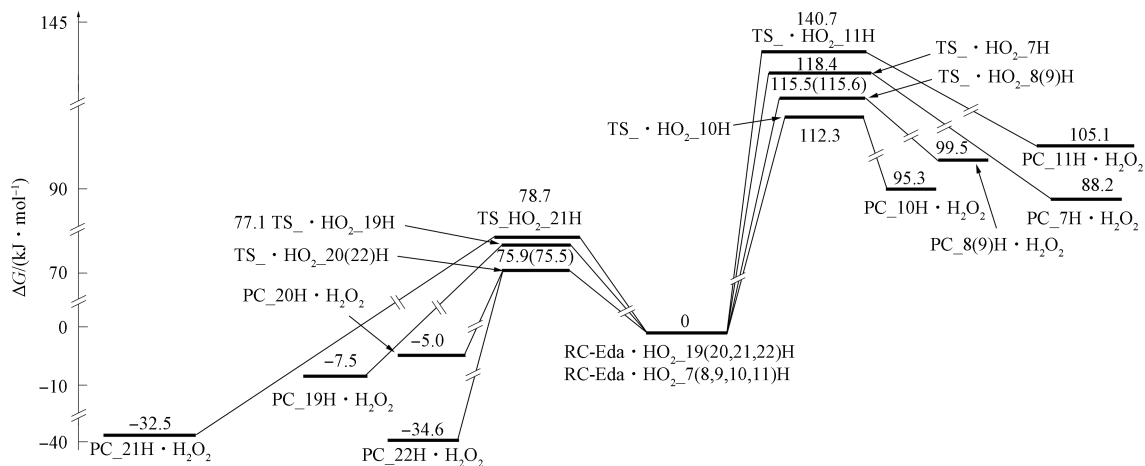
#### 2.1.8 ·HO<sub>2</sub> 抽 21H

首先, ·HO<sub>2</sub> 从无穷远处攻击杂环的 21H, 当 26O 与 21H 的距离为 0.263 37 nm 时, 26O 与 21H 发生库仑作用, 24H 与杂环 π-氢键作用, 得到反应物复合物 RC<sub>-</sub>·HO<sub>2</sub>·21H(结合能为 8.4 kJ/mol). 其次, 15C—21H 键长从 0.109 25 nm 拉伸至 0.130 84 nm, 共价键强度减弱, 形成过渡态 TS<sub>-</sub>·HO<sub>2</sub>-21H, 能垒为 78.7 kJ/mol. 然后, 21H 继续向 26O 迁移, 得到产物复合物 PC<sub>-</sub>21H·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. 78.7 kJ/mol 低于温和反应能垒 84.5 kJ/mol<sup>[9]</sup>, 说明 Eda 酮式异构体可通过提供杂环氢 21H 消除 ·HO<sub>2</sub>. 最后, PC<sub>-</sub>21H·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 解离成 PC<sub>-</sub>21H 自由基和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 解离能为 10.5 kJ/mol.

#### 2.1.9 ·HO<sub>2</sub> 抽 22H

与上述情况相比, ·HO<sub>2</sub> 抽 22H 的抽 H 能垒最低, 产物复合物最稳定. 首先, ·HO<sub>2</sub> 从无穷远处攻击杂环氢 22H, 当 26O 与 22H 的距离为 0.295 23 nm 时, 26O 与 22H 发生库仑作用, 24H 与杂环及苯环 π-氢键作用, 得到反应复合物 RC<sub>-</sub>·HO<sub>2</sub>·22H, 结合能为 10.8 kJ/mol. 其次, 15C—22H 键长从 0.109 36 nm 拉伸至 0.129 20 nm, 其 ρ<sub>BCP</sub> 从 0.270 10 减小至 0.153 90, ∇<sup>2</sup>ρ 从 -0.896 82 变为 -0.245 13, 共价键强度减弱, 形成过渡态 TS<sub>-</sub>·HO<sub>2</sub>-22H, 能垒为 75.5 kJ/mol. 然后, 22H 继续向 26O 迁移, 得到产物复合物 PC<sub>-</sub>22H·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. 75.5 kJ/mol 低于温和反应能垒 84.5 kJ/mol<sup>[9]</sup>, 酮式 Eda 可通过提供 22H 消除 ·HO<sub>2</sub>. 最后, PC<sub>-</sub>22H·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 解离成 PC<sub>-</sub>22H 自由基和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 解离能为 12.0 kJ/mol.

由图 4 可见, ·HO<sub>2</sub> 抽 H 的自由能垒为 0~140.7 kJ/mol, 均低于极限反应能垒 160.6 kJ/mol<sup>[9]</sup>,

图 4 ·HO<sub>2</sub>与 Eda 酮式异构体抽 H 反应的势能面Fig. 4 Potential energy surface of H extraction reaction of ·HO<sub>2</sub> with Eda keto isomers

Eda 酮式异构体可通过提供 H 原子消除 ·HO<sub>2</sub>。·HO<sub>2</sub>抽杂环及甲基 H 的能垒均低于温和反应能垒 83.6 kJ/mol<sup>[9]</sup>, 远低于抽苯环 H 的能垒。原因是杂环及甲基的 C—H 键比苯环的 C—H 键红外振动频率小, C—H 键活化程度好, ·HO<sub>2</sub>抽杂环及甲基 H 比抽苯环 H 的 C—H 键长改变小。抽苯环 H 的产物复合物相对不稳定, 表明 ·HO<sub>2</sub>抽 H 反应活性位点是杂环及甲基 H。

## 2.2 加成过程

研究表明, ·HO<sub>2</sub>可加成到除杂环碳 15C 和甲基碳 17C 外所有不饱和的碳和氮上。对 ·HO<sub>2</sub>加成到 1C(序号最小)和 14C(能垒最小)的反应进行详细讨论, 其他情况只做一般讨论。反应过程分别如图 5 和图 6 所示, 反应的势能面如图 7 所示。

### 2.2.1 ·HO<sub>2</sub>加成到 1C

首先, ·HO<sub>2</sub>从物理无穷远处攻击 1C, 当 26O—1C 距离为 0.324 73 nm 时,  $\rho_{BCP}$  和  $\nabla^2\rho$  分别为 0.006 63, 0.020 45, 26O 与 1C 发生库仑作用; 同时, 24H 与苯环在  $\pi$ -氢键作用下形成 RC·HO<sub>2</sub>\_1C 反应物复合物, 结合能为 12.1 kJ/mol。其次, ·HO<sub>2</sub>继续向苯环运动, 当 26O—1C 距离为 0.182 16 nm 时, 二面角 1C-2C-3C-4C 从 0.7°变为 -5.3°, 1C-2C-3C-5C 从 0.8°变为 -6.2°, 1C-2C-3C-6C 从 0.5°变为 -6.3°, 苯环的  $\rho_{RCP}$  和  $\nabla^2\rho$  分别从 0.022 60, 0.165 19 降为 0.021 82, 0.158 49, 苯环形变其大  $\pi$  键作用减弱; 二面角 12N-1C-2C-6C 从 -179.2°变为 149.7°, 形成过渡态 TS·HO<sub>2</sub>\_1C, 过渡态产生的内禀能垒为 95.0 kJ/mol。最后越过渡态, ·HO<sub>2</sub>继续向苯环运动, 当 26O—1C 键长减小至 0.147 11 nm 时, 其  $\rho_{BCP}$  和  $\nabla^2\rho$  分别为 0.235 79, -0.483 64, 26O—1C 共价键作用, 完成 ·HO<sub>2</sub>向 1C 的加成, 得到加合产物 P·HO<sub>2</sub>—1C。

### 2.2.2 ·HO<sub>2</sub>加成到 2C

首先, ·HO<sub>2</sub>攻击 2C, 当 26O—2C 距离为 0.327 34 nm 时, 26O 与 2C 发生库仑作用, 24H 与苯环在  $\pi$ -氢键作用下形成 RC·HO<sub>2</sub>\_2C 反应物复合物, 结合能为 12.4 kJ/mol。其次, ·HO<sub>2</sub>继续向苯环运动, 当 26O—2C 距离为 0.186 64 nm 时, 苯环形变, 共面性变差, 其大  $\pi$  键作用减弱, 过渡态 TS·HO<sub>2</sub>\_2C 形成, 过渡态产生的能垒为 73.6 kJ/mol。最后, 越过渡态, ·HO<sub>2</sub>继续向苯环运动, 当 26O—2C 键长减小至 0.145 64 nm 时, 形成 26O—2C 共价键, 得到加合产物 P·HO<sub>2</sub>—2C。

### 2.2.3 ·HO<sub>2</sub>加成到 3C

首先, ·HO<sub>2</sub>攻击 3C, 当 26O—3C 距离为 0.334 41 nm 时, ·HO<sub>2</sub>与 Eda 分子在  $\pi$ -氢键和范德华力作用下, 形成 RC·HO<sub>2</sub>\_3C 反应复合物, 结合能为 9.1 kJ/mol。其次, ·HO<sub>2</sub>继续向苯环运动, 当 26O—3C 距离为 0.183 40 nm 时, 苯环共面性变差, 大  $\pi$  键作用减弱, 形成过渡态 TS·HO<sub>2</sub>\_3C, 过渡态产生的能垒为 85.2 kJ/mol。最后, 越过渡态, ·HO<sub>2</sub>继续向苯环运动, 当 26O—3C 键长减小至 0.145 27 nm 时, 形成 26O—3C 共价键, 得到加合产物 P·HO<sub>2</sub>—3C。

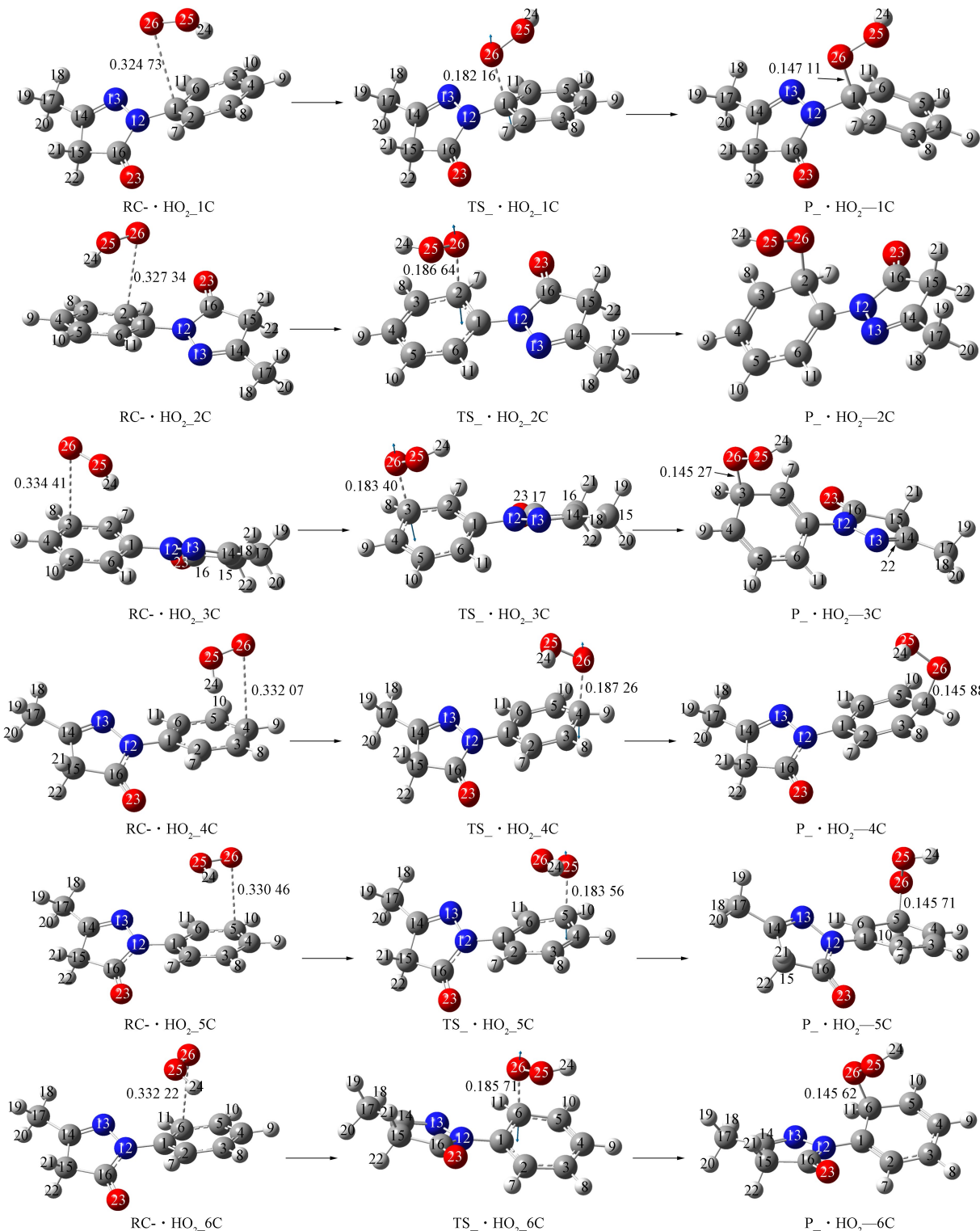


图 5  $\cdot\text{HO}_2$  与 Eda 酮式异构体 1~6C 的加成反应过程

Fig. 5 Addition reaction process (1—6C) of  $\cdot\text{HO}_2$  with Eda keto isomers

### 2.2.4 $\cdot\text{HO}_2$ 加成到 4C

首先,  $\cdot\text{HO}_2$  攻击 4C, 当 26O—4C 距离为 0.332 07 nm 时,  $\cdot\text{HO}_2$  与 Eda 分子(苯环部分)在  $\pi$ -氢键和范德华力作用下形成 RC- $\cdot\text{HO}_2$ \_4C 反应物复合物, 结合能为 9.6 kJ/mol. 其次,  $\cdot\text{HO}_2$  继续向苯环运动, 当 26O—4C 距离为 0.187 26 nm 时, 苯环共面性变差, 大  $\pi$  键作用减弱, 形成过渡态 TS\_ $\cdot\text{HO}_2$ \_4C, 过渡态产生的能垒为 73.9 kJ/mol. 最后, 越过过渡态,  $\cdot\text{HO}_2$  继续向苯环运动, 当

26O—4C 键长减小至 0.145 88 nm 时, 形成 26O—4C 共价键, 得到加合产物  $P_{-} \cdot HO_2-4C$ .

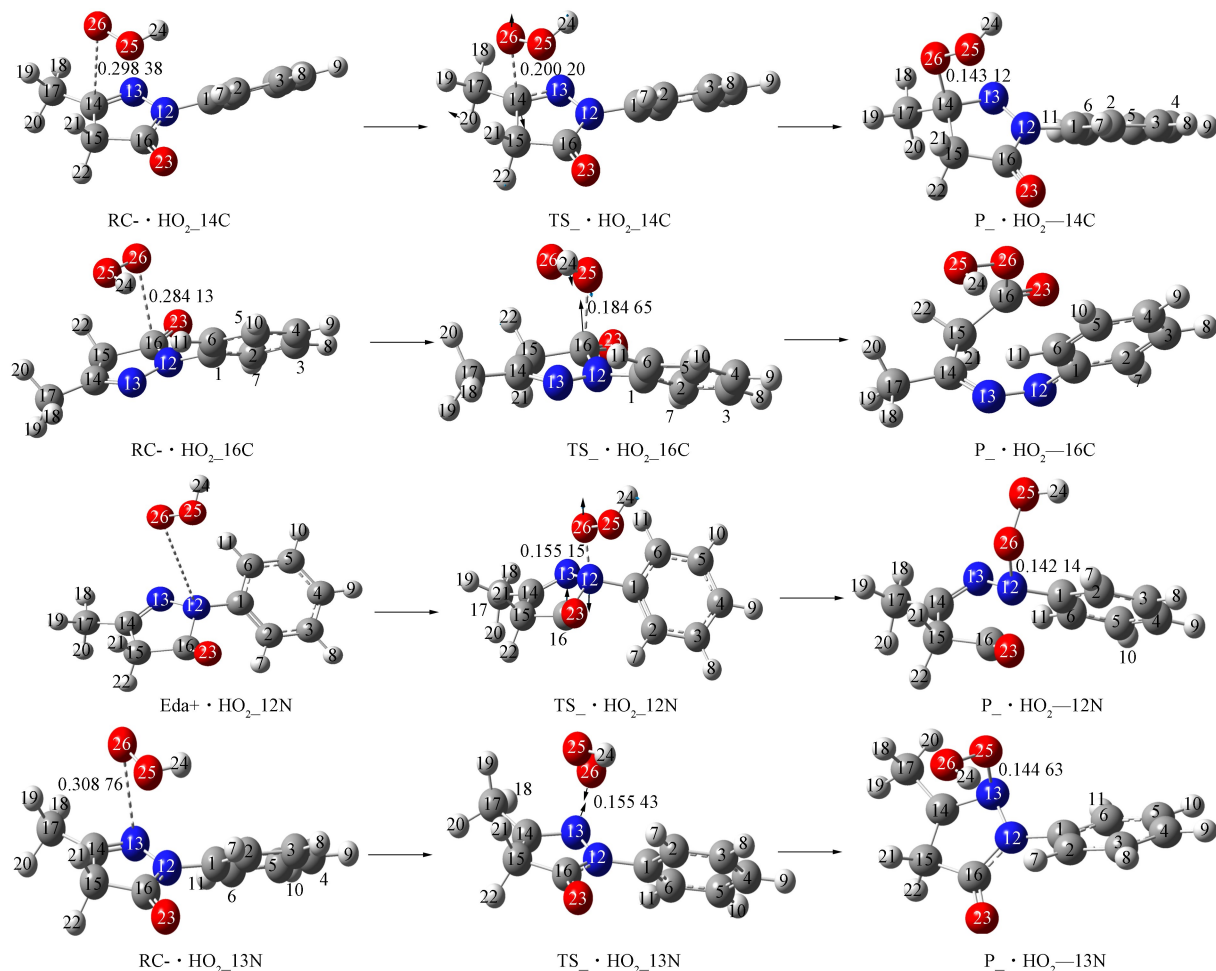


图 6  $\cdot HO_2$  与 Eda 酮式异构体 14C, 16C, 12N, 13N 的加成反应过程

Fig. 6 Addition reaction process (14C, 16C, 12N, 13N) of  $\cdot HO_2$  with Eda keto isomers

### 2.2.5 $\cdot HO_2$ 加成到 5C

首先,  $\cdot HO_2$  攻击 5C, 当 26O—5C 距离为 0.330 46 nm 时,  $\cdot HO_2$  与 Eda 分子(苯环部分)在  $\pi$ -氢键和范德华力作用下, 形成  $RC_{-} \cdot HO_2_{-}5C$  反应物复合物, 结合能为 10.6 kJ/mol. 其次,  $\cdot HO_2$  继续向苯环运动, 当 26O—5C 距离为 0.183 56 nm 时, 苯环共面性变差, 大  $\pi$  键作用减弱, 形成过渡态  $TS_{-} \cdot HO_2_{-}5C$ , 过渡态产生的能垒为 83.9 kJ/mol. 最后, 越过过渡态,  $\cdot HO_2$  继续向苯环运动, 当 26O—5C 键长减小至 0.145 71 nm 时, 26O—5C 共价键作用, 得到加合产物  $P_{-} \cdot HO_2_{-}5C$ .

### 2.2.6 $\cdot HO_2$ 加成到 6C

首先,  $\cdot HO_2$  攻击 6C, 当 26O—5C 距离为 0.332 22 nm 时,  $\cdot HO_2$  与 Eda 分子(苯环部分)在  $\pi$ -氢键和范德华力作用下, 形成  $RC_{-} \cdot HO_2_{-}6C$  反应物复合物, 结合能为 10.6 kJ/mol. 其次,  $\cdot HO_2$  继续向苯环运动, 当 26O—6C 距离为 0.185 71 nm 时, 苯环共面性变差, 大  $\pi$  键作用减弱, 形成过渡态  $TS_{-} \cdot HO_2_{-}6C$ , 过渡态产生的能垒为 69.7 kJ/mol. 最后, 越过过渡态,  $\cdot HO_2$  继续向苯环运动, 当 26O—6C 键长减小至 0.145 62 nm 时, 26O—6C 共价键作用, 得到加合产物  $P_{-} \cdot HO_2_{-}6C$ .

### 2.2.7 $\cdot HO_2$ 加成到 14C

首先,  $\cdot HO_2$  攻击 14C, 当 26O—14C 距离为 0.298 38 nm 时,  $\rho_{BCP}$  和  $\nabla^2\rho$  分别为 0.008 91, 0.030 43, 26O 与 14C 发生库仑作用; 同时, 24H 与杂环  $\pi$ -氢键作用, 形成  $RC_{-} \cdot HO_2_{-}14C$  反应物复合物, 结合能为 9.6 kJ/mol. 其次,  $\cdot HO_2$  继续向杂环运动, 当 26O—14C 距离为 0.200 20 nm 时, 形成过渡态  $TS_{-} \cdot HO_2_{-}14C$ . 从  $RC_{-} \cdot HO_2_{-}14C$  到  $TS_{-} \cdot HO_2_{-}14C$  过程, 杂环的二面角 12N-13N-14C-15C 从  $-0.9^\circ$

变为 $-14.2^\circ$ ,  $13N-14C-15C-16C$ 从 $0.9^\circ$ 变为 $12.5^\circ$ , 杂环 C 与甲基 C 的二面角  $14C-15C-16C-17C$ 从 $0.7^\circ$ 变为 $-6.6^\circ$ ,  $\rho_{RCP}$ 从 $0.049\ 10$ 降至 $0.048\ 73$ , 杂环与甲基的大  $\pi$  键作用减弱,  $TS_- \cdot HO_2-14C$ 产生的内禀能垒为 $48.2\ \text{kJ/mol}$ . 最后, 越过过渡态,  $\cdot HO_2$ 继续向杂环运动, 当 $26O-14C$ 键长减小至 $0.143\ 12\ \text{nm}$ 时, 其 $\rho_{BCP}$ 和 $\nabla^2\rho$ 分别为 $0.282\ 19, -0.978\ 80$ ,  $26O-14C$ 共价键作用, 完成 $\cdot HO_2$ 向 $14C$ 的加成, 得到加合产物  $P_- \cdot HO_2-14C$ .

2.2.8  $\cdot HO_2$ 加成到 16C

首先,  $\cdot HO_2$ 攻击 $16C$ , 当 $26O-14C$ 距离为 $0.284\ 13\ \text{nm}$ 时,  $26O$ 与 $14C$ 发生库仑作用,  $24H$ 与杂环  $\pi$ -氢键作用, 形成  $RC- \cdot HO_2-16C$ 反应物复合物, 结合能为 $10.6\ \text{kJ/mol}$ . 其次,  $\cdot HO_2$ 继续向杂环运动, 当 $26O-16C$ 距离为 $0.184\ 65\ \text{nm}$ 时, 形成过渡态  $TS_- \cdot HO_2-16C$ . 从  $RC- \cdot HO_2-16C$ 到  $TS_- \cdot HO_2-16C$ 过程, 杂环形变, 大  $\pi$ 键作用减弱,  $TS_- \cdot HO_2-16C$ 产生的内禀能垒为 $81.5\ \text{kJ/mol}$ . 最后, 越过过渡态,  $\cdot HO_2$ 继续向杂环运动, 当 $26O-16C$ 键长减小至 $0.137\ 10\ \text{nm}$ , 同时 $12N-16C$ 共价键断裂,  $\cdot HO_2$ 加成到 $16C$ , 形成加合产物  $P_- \cdot HO_2-16C$ .

2.2.9  $\cdot HO_2$ 加成到 12N

该过程是直接加成. 首先,  $\cdot HO_2$ 从无穷远处攻击 $12N$ , 不形成反应复合物. 当 $26O-12N$ 距离为 $0.155\ 15\ \text{nm}$ 时, 形成过渡态  $TS_- \cdot HO_2-12N$ . 从  $Eda$ 到  $TS_- \cdot HO_2-12N$ 过程, 杂环严重形变, 大  $\pi$ 键作用显著减弱,  $TS_- \cdot HO_2-12N$ 产生的内禀能垒为 $321.5\ \text{kJ/mol}$ . 其次, 越过过渡态,  $\cdot HO_2$ 继续向杂环运动, 当 $26O-12N$ 键长减小至 $0.142\ 14\ \text{nm}$ 时,  $\cdot HO_2$ 加成到 $12N$ , 形成加合产物  $P_- \cdot HO_2-12N$ .

2.2.10  $\cdot HO_2$ 加成到 13N

该过程是间接加成. 首先,  $\cdot HO_2$ 攻击 $13N$ , 当 $26O-13N$ 距离为 $0.308\ 76\ \text{nm}$ 时,  $\cdot HO_2$ 与  $Eda$ 分子(杂环部分)在  $\pi$ -氢键和范德华力作用下, 形成  $RC- \cdot HO_2-13N$ 反应物复合物, 结合能为 $9.7\ \text{kJ/mol}$ . 其次,  $\cdot HO_2$ 继续向杂环运动, 当 $26O-13N$ 距离为 $0.155\ 43\ \text{nm}$ 时, 形成过渡态  $TS_- \cdot HO_2-13N$ . 从  $RC- \cdot HO_2-13N$ 到  $TS_- \cdot HO_2-13N$ 过程, 杂环严重形变, 大  $\pi$ 键作用减弱,  $TS_- \cdot HO_2-13N$ 产生的内禀能垒为 $139.5\ \text{kJ/mol}$ . 最后, 越过过渡态,  $\cdot HO_2$ 继续向杂环运动, 当 $26O-13N$ 键长减小至 $0.144\ 63\ \text{nm}$ ,  $\cdot HO_2$ 加成到 $13N$ , 形成加合产物  $P_- \cdot HO_2-13N$ .

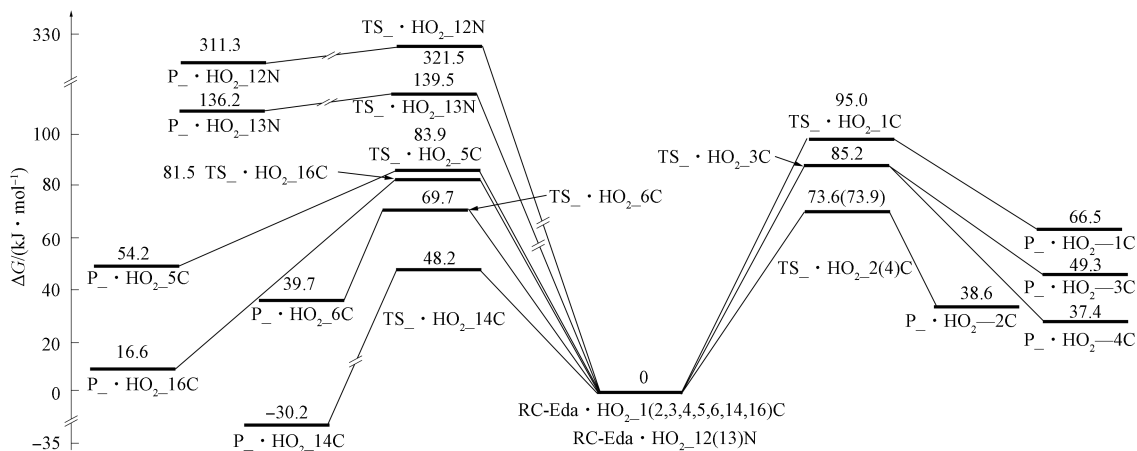


图 7  $\cdot HO_2$ 与 Eda 酮式异构体加成反应过程的势能面

Fig. 7 Potential energy surface of addition reaction process of  $\cdot HO_2$  with Eda keto isomers

由图 7 可见,  $\cdot HO_2$ 与 Eda 酮式异构体的相关 C 原子加成反应能垒为 $48.2\sim 95.0\ \text{kJ/mol}$ , 低于或接近温和反应能垒 $83.6\ \text{kJ/mol}^{[9]}$ , Eda 酮式异构体可通过  $\cdot HO_2$ 与其不饱和 C 的加成反应消除  $\cdot HO_2$ .  $\cdot HO_2$ 与 Eda 酮式异构体的 N 原子加成反应能垒为 $139.5\sim 321.5\ \text{kJ/mol}$ , 接近或高于极限反应能垒 $160.6\ \text{kJ/mol}^{[9]}$ , Eda 酮式异构体不能通过  $\cdot HO_2$ 与其不饱和 N 的加成反应消除  $\cdot HO_2$ .  $\cdot HO_2$ 与 $14C$ 的加成反应最具优势, 加成能垒为 $48.2\ \text{kJ/mol}$ , 接近反应极易进行的能垒 $45.5\ \text{kJ/mol}^{[9]}$ , 说明 Eda 酮式异构体与  $\cdot HO_2$ 加成反应的活性位点是杂环的 $14C$ .  $\cdot HO_2$ 与 $14C$ 的加成反应产物最稳

定, 反应是放热过程. 而其他加成过程的加成产物相对不稳定, 反应是吸热过程, 其中  $\cdot\text{HO}_2$  与 N 的加成反应产物不稳定, 反应不能实现.

### 2.3 单电子转移过程

单电子从 Eda 分子酮式异构体向  $\cdot\text{HO}_2$  转移, 得到  $\text{Eda}^+$  和  $\cdot\text{HO}_2^-$  的反应过程以及相关物种的电荷分布(NPA 电荷)如图 8 所示.

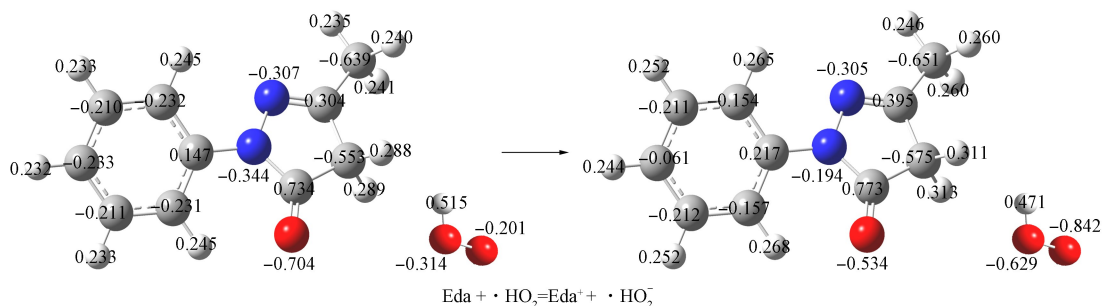


图 8 单电子从 Eda 酮式异构体向  $\cdot\text{HO}_2$  转移的过程

Fig. 8 Process of single electron transfer from Eda keto isomer to  $\cdot\text{HO}_2$

通过对基于反应物的产物  $\text{Eda}^+$  和  $\text{HO}_2^-$  的高水平单点能计算, 以及优化的反应物 Eda 酮式异构体和  $\cdot\text{HO}_2$  的高水平单点能计算, 得到反应过程的非绝热能之差  $\Delta E_{\text{SET}} = 213.0 \text{ kJ/mol}$ . 通过对产物  $\text{Eda}^+$  和  $\cdot\text{HO}_2^-$  (优化的)与反应物 Eda 分子酮式异构体和  $\cdot\text{HO}_2$  (优化的)的高水平单点能及自由能校正计算, 得到反应的自由能之差  $\Delta G_{\text{SET}}^0 = 132.6 \text{ kJ/mol}$ . 将数据代入式(2)得到反应的重组能  $\lambda = 80.4 \text{ kJ/mol}$ . 将数据代入式(1)得到 Eda 分子酮式异构体的单电子向  $\cdot\text{HO}_2$  转移的自由能垒  $\Delta G_{\text{SET}}^\ddagger = 143.7 \text{ kJ/mol}$ . 该能垒低于反应不能进行的能垒  $160.5 \text{ kJ/mol}^{[9]}$ , 但远高于温和反应能垒  $83.6 \text{ kJ/mol}^{[9]}$ , 说明水溶剂环境下电子从 Eda 酮式异构体向  $\cdot\text{HO}_2$  转移反应很慢, Eda 酮式异构体通过电子转移消除  $\cdot\text{HO}_2$  的速率很小.

## 3 结 论

综上所述, 本文在 MN15/SMD/6-311++G(2df, pd)//M06-2X/SMD/6-311+G(d, p)双水平下研究了水溶剂环境 1 个大气压 310.15 K 温度下 Eda 酮式异构体与  $\cdot\text{HO}_2$  的反应机理, 得到如下结论:

- 1) Eda 酮式异构体与  $\cdot\text{HO}_2$  的反应有抽 H、加成和单电子转移 3 种方式;
- 2) 抽 H 反应主要在抽取杂环 H 和甲基 H 的反应通道实现, 能垒为  $77.1 \sim 78.7 \text{ kJ/mol}$ ; 加成反应主要在  $\cdot\text{HO}_2$  加成到与甲基相连的杂环 C 的反应通道实现, 能垒为  $48.2 \text{ kJ/mol}$ ; 单电子从 Eda 酮式异构体向  $\cdot\text{HO}_2$  转移的能垒为  $141.1 \text{ kJ/mol}$ , 该反应不能实现.

综上所述, 水溶剂环境下 Eda 酮式异构体可以通过抽 H 和加成过程消除  $\cdot\text{HO}_2$ .

## 参 考 文 献

- [1] PÉREZ-GONZÁLEZ A, REBOLLAR-ZEPEDA A M, LEÓN-CARMONA J R, et al. Reactivity Indexes and O—H Bond Dissociation Energies of A Large Series of Polyphenols: Implications for Their Freeradical Scavenging Activity [J]. Journal of the Mexican Chemical Society, 2012, 56(3): 241-249.
- [2] 王爱华. 四种甘草黄酮化合物捕获体内自由基反应机理的理论研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨理工大学, 2018. (WANG A H. A Theoretical Study on the Reaction Mechanisms of Four Licorice Flavonoids Scavenging Free Radicals in Vivo [D]. Harbin: Harbin University of Science and Technology, 2018.)
- [3] DE ZWART L L, MEERMAN J H, COMMANDEUR J N, et al. Biomarkers of Free Radical Damage Applications in Experimental Animals and in Humans [J]. Free Radical Biology & Medicine, 1999, 26(1/2): 202-226.
- [4] 金海峰, 王月飞, 郭林娜, 等. 依达拉奉通过抗炎、抗氧化对大鼠缺氧性肺动脉高压病理发展的抑制作用 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(21): 5324-5328. (JIN H F, WANG Y F, GUO L N, et al. The Inhibitory Effect of

- Edaravone on the Pathological Development of Hypoxic Pulmonary Hypertension in Rats through Anti-inflammatory and Antioxidant Effects [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2022, 42(21): 5324-5328.)
- [5] 王娟, 顾顺忠, 陆洋, 等. 依达拉奉改善大鼠心肌缺血损伤和炎症反应 [J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(4): 495-498. (WANG J, GU S Z, LU Y, et al. Edaravone Improves Myocardial Ischemic Injury and Inflammatory Response in Rats [J]. *Medical Science Journal of Central South China*, 2022, 50(4): 495-498.)
- [6] KOBAYASHI T, KURODA S, TADA M, et al. Calcium-Induced Mitochondrial Swelling and Cytochrome c Release in the Brain: Its Biochemical Characteristics and Implication in Ischemic Neuronal Injury [J]. *Brain Research*, 2003, 960(1/2): 62-70.
- [7] 王蔚. 依达拉奉对大鼠海马神经元损伤的影响效应及其作用机制的研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2007. (WANG W. Study on Neuron Protection of Edaravone in Cultured Hippocampal Cells after Hypoxia-Reoxygenation Injury and in Hippocampal Region in Rats after Subarachnoid Hemorrhage [D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2007.)
- [8] 孙伟, 姜春旭, 梁晴晴, 等. 水液相下依达拉奉与过氧化氢自由基反应的DFT研究 [J]. *南开大学学报(自然科学版)*, 2023, 56(6): 94-104. (SUN W, JIANG C X, LIANG Q Q, et al. The DFT Study on the Reaction of Edaravone with Hydrogen Peroxide Radical in Aqueous Solution [J]. *Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Nankaiensis*, 2023, 56(6): 94-104.)
- [9] GORB L, LESZCZYNSKI J. Intramolecular Proton Transfer in Mono-and Dihydrated Tautomers of Guanine: An ab Initio Post Hartree-Fock Study [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1998, 120: 5024-5032.
- [10] 王玲, 杨文富, 杨应, 等. 水液相下依达拉奉消除羟自由基反应的密度泛函理论研究 [J]. *江西师范大学学报(自然科学版)*, 2023, 47(6): 582-593. (WANG L, YANG W F, YANG Y, et al. The Density Functional Theory Study on the Reaction of Edaravone Scavenging Hydroxyl Radical in Aqueous Solution [J]. *Journal of Jiangxi Normal University (Natural Science)*, 2023, 47(6): 582-593.)
- [11] 张雪娇, 杨应, 杨文富, 等. 水液相下依达拉奉与超氧阴离子自由基反应的密度泛函理论 [J]. *吉林大学学报(理学版)*, 2023, 61(6): 1489-1500. (ZHANG X J, YANG Y, YANG W F, et al. Density Functional Theory of Reaction between Edaravone and Superoxide Anion Free Radical in Aqueous Liquid Phase [J]. *Journal of Jilin University (Science Edition)*, 2023, 61(6): 1489-1500.)
- [12] 刘立新, 陈静思, 张雪娇, 等. 水溶剂环境下Eda酮式异构体消除超氧负离子自由基  $O_2^{\cdot -}$  的反应机理 [J]. *江西师范大学学报*, 2024, 48(3): 221-232. (LIU L X, CHEN J S, ZHANG X J, et al. Reaction Mechanism of Eda Ketone Isomer Eliminating Superoxide Anion Radical  $O_2^{\cdot -}$  in Aqueous Solvent Environment [J]. *Journal of Jiangxi Normal University (Natural Science)*, 2024, 48(3): 221-232.)
- [13] 罗香怡, 高浩溟, 姜丰, 等. 水液相下羟基自由基(水分子簇)诱导脯氨酸分子损伤的机理 [J]. *复旦学报(自然科学版)*, 2022, 61(1): 104-114. (LUO X Y, GAO H M, JIANG F, et al. Mechanism of Proline Damage Induced by Hydroxyl Radicals (Water Molecules Clusters) in Water/Liquid Phase Environment [J]. *Journal of Fudan University (Natural Science)*, 2022, 61(1): 104-114.)
- [14] 喻小继, 潘宇, 黄煜纯, 等. 水液相下羟基自由基诱导半胱氨酸分子损伤的机理 [J]. *武汉大学学报(理学版)*, 2023, 69(3): 373-383. (YU X J, PAN Y, HUANG Y C, et al. Mechanism of Cysteine Molecular Damage Induced by Hydroxyl Radical in Water-Liquid Phase Environment [J]. *Journal of Wuhan University (Natural Science Edition)*, 2023, 69(3): 373-383.)
- [15] 李斌, 黄筱珂, 李双鹤, 等. 水液相下羟基自由基与两性Lys分子反应机理的量子化学研究 [J]. *复旦学报(自然科学版)*, 2023, 62(2): 263-272. (LI B, HUANG X K, LI S H, et al. Quantum Chemistry Study on the Reaction Mechanism of Hydroxyl Free Radical with Amphoteric Lys Molecule in Water-Liquid Phase Environment [J]. *Journal of Fudan University (Natural Science)*, 2023, 62(2): 263-272.)
- [16] 杨应, 姜春旭, 张雪娇, 等. 水液相下羟自由基诱导组氨酸分子损伤的密度泛函理论研究 [J]. *南开大学学报(自然科学版)*, 2023, 56(4): 92-100. (YANG Y, JIANG C X, ZHANG X J, et al. Density Functional Theory Study of Hydroxyl Radical Induced Histidine Molecular Damage in Water-Liquid Phase [J]. *Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Nankaiensis*, 2023, 56(4): 92-100.)
- [17] 马宏源, 姜春旭, 庄严, 等. 水环境下羟自由基致Asp分子损伤机理 [J]. *吉林大学学报(理学版)*, 2019, 57(5): 1246-1254. (MA H Y, JIANG C X, ZHUANG Y, et al. Mechanism of Asp Molecular Damage Induced

- by Hydroxyl Radicals in Water Environmen [J]. *Journal of Jilin University (Science Edition)*, 2019, 57(5): 1246-1254.)
- [18] 牛鹤丽, 杨应, 徐岩, 等. 水液相下羟自由基与谷氨酸分子反应机理的量子化学研究 [J]. *复旦学报(自然科学版)*, 2024, 63(1): 143-154. (NIU H L, YANG Y, XU Y, et al. Quantum Chemistry Study on the Reaction Mechanism of Hydroxyl Radical with Glutamate Molecule in Water-Liquid Phase Environment [J]. *Journal of Fudan University (Natural Science)*, 2024, 63(1): 143-154.)
- [19] 崔金玉, 黄筱珂, 张方坚, 等. 水液相下两性 Lys $\rightarrow$ Mg(II) 配合物对映异构的理论研究 [J]. *南开大学学报(自然科学版)*, 2023, 56(5): 99-112. (CUI J Y, HUANG X K, ZHANG F J, et al. Theoretical Study on the Enantiomerism of Amphoteric Lys $\rightarrow$ Mg(II) Complex in Aqueous-Liquid Environment [J]. *Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Nankaiensis*, 2023, 56(5): 99-112.)
- [20] WANG Y, VERMA P, ZHANG L J, et al. M06-SX Screened-Exchange Density Functional for Chemistry and Solid-State Physics [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, 117(5): 2294-2301.
- [21] 徐春雪, 杨应, 张希花, 等. 水溶剂环境下两性苯丙氨酸分子对映异构的密度泛函理论研究 [J]. *复旦学报(自然科学版)*, 2023, 62(4): 486-495. (XU C X, YANG Y, ZHANG X H, et al. Density Function Theoretical Study on the Enantiomerization of Amphoteric Phenylalanine Molecule in Water-Liquid Phase Environment [J]. *Journal of Fudan University (Natural Science)*, 2023, 62(4): 486-495.)
- [22] 赵丽红, 彭国强, 郝成欣, 等. 水溶液环境下手性配合物 Phe $\cdot$ Ca<sup>2+</sup> 对映异构机理的 DFT 研究 [J]. *中山大学学报(自然科学版)(中英文)*, 2023, 62(6): 50-60. (ZHAO L H, PENG G Q, HAO C X, et al. The DFT Study on the Isomerization Mechanism of Chiral Complexes Phe $\cdot$ Ca<sup>2+</sup> in Aqueous Solution [J]. *Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni*, 2023, 62(6): 50-60.)
- [23] GARRETT B C, TRUHLAR D G. Criterion of Minimum State Density in the Transition State Theory of Bimolecular Reactions [J]. *The Journal of Chemical Physics*, 1979, 70(4): 1593-1598.
- [24] HRATCHIAN H P, SCHLEGEL H B. Using Hessian Updating to Increase the Efficiency of a Hessian Based Predictor-Corrector Reaction Path Following Method [J]. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2005, 1(1): 61-69.
- [25] YU H S, HE X, LI S H, et al. MN15: A Kohn-Sham Global-Hybrid Exchange-Correlation Density Functional with Broad Accuracy for Multi-reference and Single-Reference Systems and Noncovalent Interactions [J]. *Chemical Science*, 2016, 7(8): 5032-5051.
- [26] 喻小继, 孟雪飞, 黄煜纯, 等. 水液相下羟基负离子催化半胱氨酸旋光异构的机理 [J]. *武汉大学学报(理学版)*, 2023, 69(3): 384-392. (YU X J, MENG X F, HUANG Y C, et al. Optical Isomerism Mechanism of Cysteine Catalyzed by Hydroxyl Anion in Water-Liquid Phase Environment [J]. *Journal of Wuhan University (Natural Science Edition)*, 2023, 69(3): 384-392.)
- [27] 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 [J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2009, 113(18): 6378-6396.
- [28] MARCUS R A. Electron Transfer Reactions in Chemistry. Theory and Experiment [J]. *Pure and Applied Chemistry*, 1997, 69(1): 13-29.
- [29] MARCUS R A. Electron Transfer Reactions in Chemistry. Theory and Experiment [J]. *Reviews of Modern Physics*, 1993, 65(3): 599-610.
- [30] FRISCH M J, TRUCKS G W, SCHLEGEL H B, et al. Gaussian 16 Revision C. 01 [CP/CD]. Pittsburgh: Gaussian Inc, 2019.
- [31] BIEGLER-KÖNBOHM F, SCHÖNOBOHM J, DERDAU R, et al. AIM 2000, Version 2.0 [CP/CD]. Ontario: McMaster University, 2002.