

灯盏花乙素及其苷元结构与抗氧化活性关系研究

刘靖丽^{1*}, 李娜¹, 闫浩¹, 梁艳妮²¹陕西中医药大学药学院, 咸阳 712046; ²陕西中医药大学 陕西省中药资源产业化协同创新中心, 咸阳 712046

摘要:采用密度泛函理论 B3LYP 方法对灯盏花乙素及其苷元分子进行几何结构全优化, 获得两个化合物的最低能量结构。从分子的几何结构、NBO 电荷、酚羟基解离能 BDE、绝热电离势 IP 和前线分子轨道等方面分析了两个化合物的结构与抗氧化活性之间的关系。计算结果表明, C6 位的酚羟基为灯盏花乙素及其苷元的最大反应活性位点, 灯盏花乙素的抗氧化活性弱于其苷元的抗氧化活性, 计算结果与实验结果吻合。天然的糖苷类物质水解为苷元后, 其抗氧化活性增强。此外, 还考虑了溶剂效应, 考察溶剂极性对抗氧化活性的影响。在所有环境中, 抽氢反应机制是化合物自由基清除反应的最主要机制。

关键词:灯盏花乙素; 野黄芩素; 抗氧化活性; 密度泛函理论

中图分类号: O641

文献标识码: A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2018.8.008

Structure-Antioxidant Activity Relationship of Scutellarin and Its Aglycone

LIU Jing-li^{1*}, LI Na¹, YAN Hao¹, LIANG Yan-ni²¹College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xiayang, 712046, Shaanxi, China²Shaanxi Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xiayang, Shaanxi, 712046, China

Abstract: In order to study the relationship between the structure and antioxidant activity of scutellarin and its aglycone, the density functional theory (DFT) B3LYP method with 6-311++G** basis set was used to optimize the structure of scutellarin and its aglycone. The properties of the stable geometries have been discussed in detail based on the molecular geometries, the bond dissociation enthalpies (BDE), ionization potential (IP) and the frontier molecular orbitals theory. The results showed that antioxidant properties of scutellarin and its aglycone derived from dehydrogenation capacity of hydroxyl group and the ability of electron abstraction, the C6-OH was the highest active site of scutellarin and its aglycone. On basis of the computed BDE and IP values, scutellarin was less effective antioxidant than its aglycone, which was in good agreement with the experimental results. The antioxidant activity of natural glycoside substances was enhanced after hydrolysis. Moreover, the polarity of the solvent medium has been considered in solution. An H-atom transfer mechanism was the most popular in all environments studied.

Key words: scutellarin; scutellarein; antioxidation activity; DFT

灯盏花乙素(Scutellarin, 又称野黄芩苷)是从灯盏细辛中提取的黄酮类活性成分, 化学名为 4', 5, 6, -三羟基黄酮-葡萄糖醛酸苷(结构见图 1), 是一种天然的糖苷类物质。灯盏花乙素在治疗脑梗塞等缺血性脑损伤疾病中具有显著疗效。活性氧的生成增多是缺血性脑疾病发生的重要机制^[1,2], 灯盏花乙素的药理作用与其清除活性氧的性质有关^[3]。

但是灯盏花乙素的水溶性和生物利用度非常低, 研究者发现灯盏花乙素在肠道内是以其水解产物苷元野黄芩素的形式被吸收的^[4,5]。野黄芩素, 化学名为 4', 5, 6, 7-四羟基黄酮(结构见图 1)。实验研究表明, 野黄芩素具有更强的抗氧化活性, 它对活性氧的清除作用较灯盏花乙素提高了好几倍^[6]。从两个化合物的结构来看, 它们都属于黄酮类的化合物, 目前为止, 有关灯盏花乙素结构与抗氧化活性的关系尚不明确, 不同位置羟基的抗氧化活能力未知, 糖环上的羟基是否具有抗氧化活性, 糖苷键水解断裂后对其抗氧化活性有何影响。这些问题都需要通过进一步的理论计算来进行深入的研究。

收稿日期:2018-03-20 接受日期:2018-06-22

基金项目:陕西省教育厅项目(17JK0199); 陕西省高校科协青年人才托举计划(20170406); 陕西中医药大学重点培育项目(2015PY11); 陕西中医药大学重点培育项目(2016PY19)

* 通信作者 Tel:86-015591019337; E-mail:sculiujl@126.com

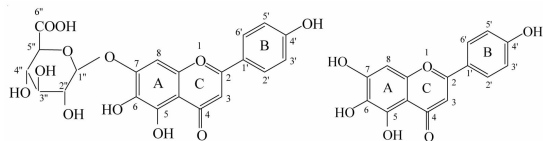
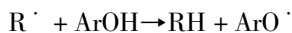


图1 灯盏花乙素及其苷元的分子结构和原子编号

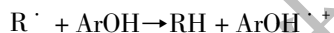
Fig. 1 Structures of Scutellarin and Scutellarein and atoms numbering

众所周知,黄酮类化合物属于多酚类化合物,由于分子中具有多个酚羟基而具有显著的抗氧化作用^[7]。多酚类化合物的抗氧化机制主要分为两种:一种是直接的抽氢反应机制,另一种是单电子转移机制。在抽氢反应机制中,多酚类化合物分子的酚羟基氢原子被自由基夺取,生成稳定的半醌式自由基,其反应式如下所示:



在这一反应机制中,分子的抗氧化活性取决于酚羟基抽氢反应的难易和抽氢后生成自由基的稳定性,可以通过酚羟基 O-H 的键解离焓 BDE (Bond Dissociation Enthalpy) 来表征, BDE 值越低,分子的抗氧化活性越强^[8]。

在单电子转移机制中,抗氧化剂将一个电子转移给活性氧自由基,生成自由基阳离子,其反应式如下所示:



在这一反应机制中,分子的抗氧化活性取决于电子转移的难易,可以通过电离势 IP (Ionization Potentials) 来表征, IP 值越小,电子越容易转移,分子的抗氧化活性越强。

随着量子化学和计算方法的发展,密度泛函理论已经被成功地应用于抗氧化物清除自由基机制以及药物分子筛选等领域的研究^[9-11]。比如, Wright 等^[12]运用密度泛函理论方法计算了多种天然的多酚类抗氧化剂的自由基清除反应机制,比较了抽氢反应机制和电子转移机制。计算表明,抽氢反应机制是主要的抗氧化机制。刘科梅等^[13]使用量子化学密度泛函方法研究了 4 种黄酮类天然抗氧化物清除自由基活性的构效关系,理论数据预测的黄酮类化合物清除自由基活性与实验测定结果一致,提示可利用计算化学方法对黄酮类化合物的抗氧化活性与结构的关系进行理论研究。本课题组前期运用密度泛函理论研究了黄芩的主要成分黄芩素和黄芩苷的结构与抗氧化活性的关系,比较了二者在气相中的抗氧化活性强弱,但是没有考虑溶剂效应对抗氧化

活性的影响^[14]。

本文采用密度泛函理论 B3LYP 方法,研究灯盏花乙素及其苷元在气相和各种溶剂中的结构与抗氧化活性之间的关系,比较直接的抽氢反应机制和电子转移机制,从原子水平的角度阐明灯盏花乙素及其苷元清除自由基的反应机制,为深入揭示灯盏花乙素及其苷元在治疗心脑血管疾病方面的分子机制提供新思路。

1 计算方法

采用 DFT (B3LYP) 方法,以 6-311 + + G** 为基组对灯盏花乙素及其苷元分子进行几何结构全优化。对优化得到的结构进行频率计算,无虚频,说明计算所得的是能量极小的结构。同时获得了化合物的单点能和零点振动能等热力学参数。在相同水平上,运用非限制的 UB3LYP 方法对脱氢自由基和阳离子自由基的结构进行优化和频率计算,得到脱氢自由基 ArO[·] 和阳离子自由基 ArOH^{·+} 的单点能和零点振动能等热力学参数。为了比较抽氢反应和单电子转移反应,对两种反应机制的理论化学参数 BDE 和 IP 进行了计算。

理论化学参数 BDE 和 IP 的计算公式根据文献^[9-11]得到:

$$BDE = H(ArO^{\cdot}) + H(H^{\cdot}) - H(ArOH)$$

$$IP = H(ArOH^{\cdot+}) + H(e^{-}) - H(ArOH)$$

化合物 ArOH、脱氢自由基 ArO[·] 和阳离子自由基 ArOH^{·+} 的焓由 B3LYP/6-311 + + G** 水平计算的单点能和零点振动能来计算,为了计算抽氢反应和单电子转移反应的焓变,还计算了 H 自由基和电子的焓。最后,基于灯盏花乙素及其苷元的几何结构参数、NBO 电荷、键解离焓 BDE 值、电离势 IP 值、HOMO 和 LUMO 能级以及 $\Delta E_{(LUMO-HOMO)}$ 等量子化学参数,分析灯盏花乙素及其苷元的结构和抗氧化活性之间的关系。同时,考虑溶剂效应,溶剂效应(苯、甲醇和水)选用 PCM 模型^[16],所有的计算均由 Gaussian 09 程序完成^[15]。

2 结果与分析

2.1 分子的结构

采用密度泛函理论 B3LYP 方法,以 6-311 + + G** 为基组对灯盏花乙素及其苷元的分子结构进行了全优化,获得了两个化合物的理论平衡几何结构。由此结构计算所得到的频率中没有虚频,说明相应的理论计算几何结构为稳定结构,如图 2 所示。

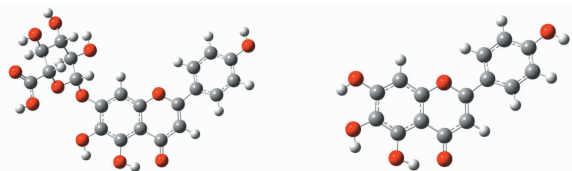


图2 在 B3LYP/6-311 + + G** 水平上优化得到的灯盏花乙素及其苷元的几何结构

Fig. 2 The optimized geometries of scutellarin and scutellarein calculated at the B3LYP/6-311 + + G** level

表1 灯盏花乙素及其苷元中各酚羟基的键长

Table 1 The bond length of the phenolic hydroxyls of Scutellarin and Scutellarein (nm)

Species	Scutellarin	Scutellarein	Species	Scutellarin	Scutellarein
C4'-OH	0.097 02	0.096 66	C6-OH	0.100 2	0.100 2
C5-OH	0.097 43	0.096 98	C7-OH	-	0.097 04

从表1中可以看出,对于灯盏花乙素分子来说,酚羟基的键长顺序为:4'-OH < 5-OH < 6-OH,预测相应的抗氧化活性顺序为:4'-OH < 5-OH < 6-OH,即A环上C6是可能的最大活性位点,更容易清除自由基。对于其苷元野黄芩素分子来说,酚羟基的键长顺序为:4'-OH < 5-OH < 7-OH < 6-OH,预测相应的抗氧化活性顺序为:4'-OH < 5-OH < 7-OH < 6-OH。

2.2 分子的 NBO 电荷

人体内自由基多是氧自由基,氧自由基上的氧原子具有较大的负电荷,容易进攻酚羟基上带有较大正电荷的氢原子。H原子所带正电荷越多,与自由基上带负电荷的氧原子吸引作用越强,就越容易与自由基发生反应,抗氧化活性越强。通过计算得到灯盏花乙素及其苷元所有酚羟基上氢原子的NBO电荷数,如表2所示。

从表2中可以看出,对于灯盏花乙素分子来说,不同位置酚羟基H原子所带正电荷的大小顺序为:4'-OH < 5-OH < 6-OH,预测相应的抗氧化活性顺序为:4'-OH < 5-OH < 6-OH,即A环上C6位羟基H带有最大的正电荷,更容易与氧自由基发生反应,是最大的抗氧化活性位点。对于其苷元野黄芩素分子来说,酚羟基H原子所带正电荷的大小顺序为:4'-OH

由分子价键理论可知,键长越长,键能越小,键越容易断裂,化学反应越活泼。可见分子的键强度与键长有密切关系,由此可以通过判断键长来推断反应活性。对于灯盏花乙素及其苷元分子来说,它们是通过断裂O-H键而起到清除自由基作用的,故而根据分子中O-H的键长可以定性地判断其清除自由基反应活性的高低。在B3LYP/6-311 + + G**水平上计算所得的两个分子酚羟基键长列于表1。

<5-OH < 7-OH < 6-OH,相应的抗氧化活性顺序为:4'-OH < 5-OH < 7-OH < 6-OH。

2.3 酚羟基的键解离焓(Bond Dissociation Enthalpy: BDE)和电离势(ionization potentials: IP)

为了进一步研究灯盏花乙素及其苷元分子的结构和抗氧化活性的关系,我们通过计算BDE和IP值来讨论它们的抗氧化反应机制。表3列出了计算得到的灯盏花乙素及其苷元在气相和在各种溶剂中的BDE值,由于分子中有多个酚羟基,不同位置的羟基所形成的自由基不同。

由表3可见,对于灯盏花乙素来说,A环6-OH的BDE值最小,为86.56 kcal/mol;A环5-OH的BDE值最大,为94.46 kcal/mol。由此可知,灯盏花乙素6-OH处的抗氧化活性最高,氢最容易被抽取,是最强的反应活性位点,这一结论与前面的键长和电荷分析的结果一致。这可能是由于邻位酚羟基和糖环上氧原子的推电子作用,使得C6位O-H的BDE值降低,抗氧化活性增强。对于其苷元分子野黄芩素来说,5-OH的BDE值最大,为96.33 kcal/mol;6-OH的BDE值最小,为81.24 kcal/mol。因此,野黄芩素的6-OH的活性最高,O-H键更容易断裂发生抽氢反应,是最强的清除自由基反应活性位点。

表2 灯盏花乙素及其苷元的羟基H原子上的NBO电荷

Table 2 The NBO charge on the hydrogen atoms of Scutellarin and Scutellarein

Species	Scutellarin	Scutellarein	Species	Scutellarin	Scutellarein
C4'-OH上的H	0.413	0.358	C6-OH上的H	0.450	0.435
C5-OH上的H	0.430	0.391	C7-OH上的H	-	0.406

表3 灯盏花乙素及其苷元在气相和溶剂中的 BDE 值(kcal/mol)

Table 3 Bond dissociation Enthalpy (BDE) values of Scutellarin and Scutellarein in gas phase and solvents (kcal/mol)

Molecule	BDE			
	Gas	Benzene	Methanol	Water
Scutellarin radicals				
Radicals 4'OH	89.12	90.90	91.72	91.70
Radicals 5OH	94.46	92.26	89.19	89.01
Radicals 6OH	86.56	84.72	82.25	82.39
Scutellarein radicals				
Radicals 4'OH	89.13	91.79	92.71	92.72
Radicals 5OH	96.33	94.56	91.01	90.71
Radicals 6OH	81.24	82.21	81.73	81.86
Radicals 7OH	92.10	92.39	91.20	91.16

通过比较灯盏花乙素及其苷元的最小 BDE 值,即 C6 位酚羟基的 BDE 值,可知其苷元的抗氧化活性大于灯盏花乙素。这主要是由于其苷元分子中酚羟基的数目多于灯盏花乙素,进一步说明分子的抗氧化活性与其酚羟基的数目有关,这一结论与之前的研究结果^[16,17]一致,随着分子中羟基数目的增加,分子的抗氧化活性增强。陈季武等^[18]采用化学发光法,检测了一些黄酮类化合物清除自由基的能力,发现染料木素,山柰素,黄芩苷,映山红素,补骨甲素,石吊兰素,泽漆新苷,金丝桃苷,补骨脂乙素,槲皮素具有清除羟自由基的能力。川陈和补骨甲素-Ac 没有清除羟自由基的活性,说明酚羟基结构决定着分子的抗氧化活性。在抽氢反应机制中,酚羟基可以提供氢自由基,还可以稳定自由基中间体。另外,考虑到抗氧化实验是在溶剂中进行的,所以考察溶剂效应对 BDE 值的影响,可以看出,随着溶剂

极性的增加,各个自由基的 BDE 值改变较小,各种溶剂中,两个化合物的 BDE 相差不大,说明溶剂的极性对抽氢反应机制的影响较小。

灯盏花乙素及其苷元分子在气相和溶剂中的 IP 值列于表 4。由表 4 可见,在气相中,灯盏花乙素的 IP 值为 156.18 kcal/mol,而其苷元的 IP 值为 162.36 kcal/mol。随着溶剂极性的增加,灯盏花乙素及其苷元的 IP 值逐步减小。比如,在水溶液中灯盏花乙素的 IP 值为 122.09 kcal/mol,比气相中的 IP 值少了 34 kcal/mol;而其苷元的 IP 值降低地更多,约 40 kcal/mol,由此说明溶剂的极性对单电子转移机制有着非常重要的影响。在所研究的溶剂中 IP 的大小顺序为:气相 > 苯相 > 甲醇 > 水相,说明自由基阳离子对不同极性的溶剂非常敏感,尤其是极性较强的溶剂。实际上,IP 值与分子的供电子能力有着直接的关系,而极性溶剂可以促进电子的离域。

表4 灯盏花乙素及其苷元在气相和溶剂中的 IP 值(kcal/mol)

Table 4 Ionization potential (IP) values of Scutellarin and Scutellarein in gas phase and solvents (kcal/mol)

Molecule	IP			
	Gas	Benzene	Methanol	Water
Scutellarin	156.18	136.79	122.68	122.09
Scutellarein	162.36	140.64	124.08	121.21

通过比较灯盏花乙素及其苷元的 BDE 和 IP 值,我们可以发现,在所有的介质中,BDE 的数值总是小于 IP 值,这意味着抽氢反应机制在各种环境中是主要的清除自由基反应机制,这一结果与 Wright 等^[12]计算结果一致。通过比较灯盏花乙素及其苷

元的 BDE 值,可知二者的抗氧化活性顺序为:灯盏花乙素 < 野黄芩素。计算预测的抗氧化活性的结果与抗氧化活性实验^[6]分析结果在大小顺序上是一致的,由此说明计算方法和结果的可靠性。灯盏花乙素有 3 个酚羟基,由于含有酚羟基,在细胞膜发生

脂质过氧化反应时,本身可脱 H 氧化,提供电子给自由基,从而有效地终止自由基的连锁反应。而其苷元野黄芩素有 4 个酚羟基,脱 H 机会增加,抗氧化活性增强。

2.4 前线分子轨道及轨道能分析

根据分子轨道理论,最高占据轨道(Highest occupied molecular orbital; HOMO)和最低空轨道(Lowest unoccupied molecular orbital; LUMO)对分子活性的影响很大。HOMO 轨道能级越高,分子越容易失去电子参与反应;LUMO 轨道能级越低,则分子越容易得到电子参与反应^[19]。HOMO 和 LUMO 能级差越小,电子越容易被激发,与之相关的反应越容

易发生。2 个化合物的前线分子轨道能级相关数据见表 5,表中 $\Delta E_{(LUMO-HOMO)}$ 为最高占据轨道能量 $E_{(HOMO)}$ 与最低空轨道能量 $E_{(LUMO)}$ 的能级差。灯盏花乙素的葡萄糖醛酸糖苷水解形成苷元野黄芩素后,前线分子轨道能级差降低。另一方面,糖苷的水解使分子形成了 7 位的酚羟基,从而影响了分子的整体活性,导致了灯盏花乙素的抗氧化活性不如其苷元野黄芩素,这说明 7 位羟基对活性也有贡献。

由表中的数据可见,无论在气相还是溶剂中,灯盏花乙素的能级差 ΔE 总大于其苷元的能级差 ΔE ,由此分析二者的抗氧化活性顺序为:灯盏花乙素 < 野黄芩素,与前面 BDE 和 IP 的计算结果相符合。

表 5 灯盏花乙素及其苷元的 HOMO 轨道和 LUMO 轨道的能级差 (kcal/mol)
Table 5 The energy gap between HOMO and LUMO of Scutellarin and Scutellarein(kcal/mol)

Molecule	$\Delta E_{(LUMO-HOMO)}$			
	Gas	Benzene	Methanol	Water
Scutellarin	91.28	92.11	92.56	92.49
Scutellarein	86.65	88.94	90.64	90.76

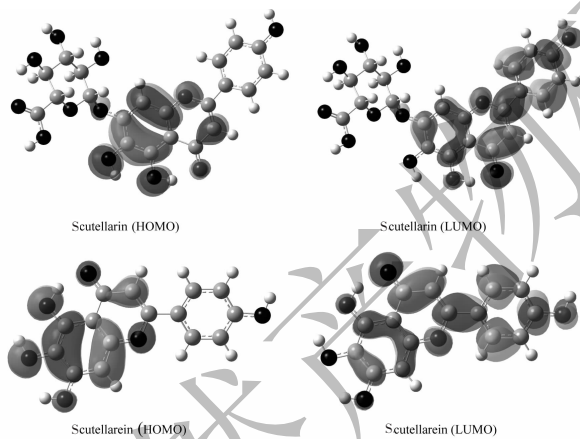


图 3 灯盏花乙素及其苷元的前线分子轨道图

Fig. 3 The frontier molecular orbitals of Scutellarin and Scutellarein

灯盏花乙素的葡萄糖醛酸糖苷上有多个羟基,这些羟基上的氢原子带有较高的正电荷,计算结果显示糖苷上的羟基不具有抗氧化活性。据此我们绘制了两个化合物的最高占据分子轨道 HOMO 图和最低空轨道 LUMO 图(如图 3 所示)。由图可见,两个化合物的 HOMO 轨道主要集中在 A 环和 C 环上,当分子与活性基团反应时,A 环和 C 环更容易给出电子,参与自由基清除反应的机率更高。LUMO 轨道则集中在 B 环,当分子与活性基团反应时,B 环可

以接受电子。灯盏花乙素分子中的葡萄糖醛酸糖苷上的原子轨道没有参与形成前线分子轨道,因此可以推测糖环上的羟基不具有抗氧化活性。Gerayeli 等^[20]通过理论计算研究了糖基化对白杨素的抗氧化活性的影响,发现白杨素发生糖基化后,抗氧化活性降低。反之,糖苷水解后,化合物的抗氧化活性增强。本研究表明灯盏花乙素分子中的糖苷键水解断裂生成相应的苷元分子,苷元分子的抗氧化活性增强,与实验结果和计算结果都非常符合^[6,20]。当然糖苷的取代并不是没有作用的,野黄芩素糖基化为灯盏花乙素后,由于 A 环增加了葡萄糖醛酸苷,会引起分子极性的变化,从而影响到药物的溶解和吸收。

3 结论

本文采用 DFT 中的 B3LYP 方法在 6-311++G** 基组水平上对灯盏花乙素及其苷元野黄芩素分子进行了结构全优化,获得了 2 个分子的稳定几何结构。在此基础上,通过酚羟基的键解离焓 BDE 值和电离势 IP 值的计算得出,2 个化合物的抗氧化活性顺序为:灯盏花乙素 < 野黄芩素,其中 6 位羟基为最大反应活性位点。考察溶剂效应对抗氧化机制的影响,抽氢反应机制是主要的自由基清除反应机制。通过前线分子轨道理论进一步说明,糖苷键水解断

裂后,苷元分子的抗氧化活性增强,与实验报道的抗氧化活性符合。本研究从分子水平上揭示了灯盏花乙素及其苷元的分子结构和抗氧化活性之间的关系,为进一步阐明灯盏花乙素类药物的药理活性和构效关系奠定了理论基础。

参考文献

- 1 Wang XM(王雪梅),Zhang JS(张建胜),Mao ND(猫妮冬),*et al.* Scavenging effects of breviscapine on active oxygens and its antioxidation *in vitro* [J]. *J Med Pharm Chin Minor*(中国民族医药杂志),2009,1:33-35.
- 2 Liu H(刘宏),Yang XL(杨祥良),Zhou LZ(周林殊),*et al.* Study on effects of scutellarin on scavenging reactive oxygen[J]. *J Chin Med Mater*(中药材),2002,25:491-493.
- 3 Cui JM(崔建梅),Wu S(吴松). The advance on the research of breviscapine[J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发),2003,15:255-258.
- 4 Pan ZW,Feng TM,Shan LC,*et al.* Scutellarin-induced endothelium-independent relaxation in rat aorta [J]. *Phytother Res*,2008,22:1428-1433.
- 5 Zhang JL,Che QM,Li SZ,*et al.* Study on metabolism of scutellarin in rats by HPLC-MS and HPLC-NM [J]. *J Asian Nat Prod Res*,2003,5:249-256.
- 6 Ami D,Davidovi-Ami D,Belo D,*et al.* SAR and QSAR of the antioxidant activity of flavonoids[J]. *Curr Med Chem*,2007,14:827-845.
- 7 Leopoldini M,Russo N,Toscano M. The molecular basis of working mechanism of natural polyphenolic antioxidants[J]. *Food Chem*,2011,125:288-306.
- 8 Marino T,Galano A,Russo N. Radical scavenging ability of gallic acid toward OH and OOH radicals. reaction mechanism and rate constants from the density [J]. *J Phys Chem B*,2014,118:10380-10389.
- 9 Leopoldini M,Chiodo SG,Russo N,*et al.* Detailed investigation of the OH radical quenching by natural antioxidant caffeic acid studied by quantum mechanical models [J]. *J Chem Theory Comput*,2011,7:4218-4233.
- 10 Leopoldini M,Marino T,Russo N,*et al.* Antioxidant properties of phenolic compounds: H-atom versus electron transfer mechanism [J]. *J Phys Chem A*,2004,108:4916-4922.
- 11 Wright JS,Johnson ER,Dilabio GA. Predicting the activity of phenolic antioxidants: theoretical method, analysis of substituent effects, and application to major families of antioxidants [J]. *J Am Chem Soc*,2001,123:1173-1183.
- 12 Liu KM(刘科梅),Nie T(聂挺),Pan DL(潘栋梁),*et al.* The study on the structure activity relationship of scavenging free radical activity of 4 kinds of natural antioxidants of flavonoids by quantum chemistry calculation [J]. *J Nanchang Univ; Nat Sci*(南昌大学学报:理科版),2016,40:250-256.
- 13 Liu JL(刘靖丽),Cui YC(崔莹超). The Density Functional Theory studies on the relationship between antioxidant activity and structure of Baicalein and Baicalin [J]. *J Yunnan Minzu Univ; Nat Sci*(云南民族大学学报:自科版),2017,26:461-464.
- 14 Frisch MJ,Trucks GW,Schlegel HB,*et al.* Gaussian 09, revision A. 01 [CP]. Gaussian, Inc., Wallingford CT,2009.
- 15 Tomasi J,Persico M. Molecular interactions in solution: an overview of methods based on continuous distributions of the solvent [J]. *Chem Rev*,1994,94:2027-2094.
- 16 Javan AJ,Javan MJ,Tehrani JA. Theoretical investigation on antioxidant activity of bromophenols from the marine red alga *Rhodomela confervoides*: H-Atom vs electron transfer mechanism [J]. *J Agric Food Chem*,2013,61:1534-1541.
- 17 Leopoldini M,Rondinelli F,Russo N,*et al.* Pyranoanthocyanins: a theoretical investigation on their antioxidant activity [J]. *J Agric Food Chem*,2010,58:8862-8871.
- 18 Pei L(裴玲),Xu QH(徐秋红). Structure-antioxidant activity relationship of resveratrol and its analogues [J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发),2017,29:1277-1283.
- 19 Janak JF. Proof that $\partial E/\partial n_i = \epsilon$ in density-functional theory [J]. *Phys Rev B*,1978,18:7165-7168.
- 20 Gerayelia N,Tafazzolia M,Ghiasib M. Theoretical study on glycosyl group effect on antioxidant ability of chrysin bioflavonoid [J]. *Phys Chem Res*,2016,4:643-65.