

文章编号:1672-3961(2011)06-0103-06

# $\beta$ -环糊精与白藜芦醇包合作用的理论研究

周美娟<sup>1</sup>, 田春华<sup>1</sup>, 王素娜<sup>1</sup>, 陈效华<sup>2</sup>, 刘继锋<sup>1</sup>, 张翀<sup>1\*</sup>

(1. 聊城大学化学化工学院, 山东 聊城 252059; 2. 重庆大学化学化工学院, 重庆 400030)

**摘要:**利用 ONIOM (B3LYP/6-31G<sup>\*</sup>;PM3) 理论方法模拟了  $\beta$ -环糊精包合反式白藜芦醇 (trans-Resveratrol) 的过程, 首先分别以  $\beta$ -环糊精和反式白藜芦醇为单体, 然后通过穿越和旋转两个包合过程探讨了反式白藜芦醇从  $\beta$ -环糊精大小口径穿越的稳定程度, 反式白藜芦醇和  $\beta$ -环糊精形成包合物的驱动力, 促进包合物稳定性的影响因素, 以及在气态环境中  $\beta$ -环糊精与反式白藜芦醇形成包合物的驱动过程的类型。研究结果表明:  $\beta$ -环糊精可以包合反式白藜芦醇且反式白藜芦醇容易从  $\beta$ -环糊精的小口径进入形成稳定的包合物, 电荷转移和偶极之间的相互作用是形成包合物的主要驱动力, 氢键促进了包合物的稳定性, 而且在 298.15 K 和 1 atm 的气态环境条件下, 形成包合物的过程是焓驱动过程。

**关键词:**  $\beta$ -环糊精; 反式白藜芦醇; 包合物

**中图分类号:** O641.12<sup>+1</sup> **文献标志码:** A

## Theoretical study of the inclusion interaction of $\beta$ -cyclodextrin with trans-Resveratrol

ZHOU Mei-juan<sup>1</sup>, TIAN Chun-hua<sup>1</sup>, WANG Su-na<sup>1</sup>, CHEN Xiao-hua<sup>2</sup>, LIU Ji-feng<sup>1</sup>, ZHANG Chong<sup>1\*</sup>

(1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China;

2. School of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University, Chongqing 400030, China)

**Abstract:** The inclusion process of  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) with trans-Resveratrol was studied by the ONIOM (B3LYP/6-31G<sup>\*</sup>;PM3) method. The passing process and cycling process were simulated using  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) with trans-Resveratrol as monomers respectively. The two processes probed the stability of trans-Resveratrol entering into the cavity of  $\beta$ -cyclodextrin from the narrow side (the primary hydroxyl group side) compared with its wide side (the secondary hydroxyl group side), the possible driving forces for the inclusion compounds, the factors influencing stability of the inclusion compounds and the driven type of forming inclusion compounds in the gas phase. The calculated data indicated that the trans-Resveratrol could easily tend to enter into the cavity of  $\beta$ -cyclodextrin from the narrow side, the possible driving forces for the inclusion compounds were the charge transfer and dipole-dipole interactions, hydrogen bonds played an important role in the stability of the inclusion compounds, and the formation of natural  $\beta$ -CD inclusion compounds was an enthalpy-driven process with temperature of 298.15 K and pressure of 1 atm in the gas phase.

**Key words:**  $\beta$ -cyclodextrin; trans-Resveratrol; inclusion compound

## 0 引言

环糊精分子 (cyclodextrins, CDs) 是一类低聚

环状的化合物, 由 D-吡喃葡萄糖单元通过  $\alpha$ -(1,4)-糖苷键连接而成<sup>[1-2]</sup>, 是当今超分子化学领域中最重要分子之一<sup>[3]</sup>。天然环糊精有 3 种:  $\alpha$ -、 $\beta$ -和  $\gamma$ -环糊精, 它们分别含有 6、7 和 8 个 D-吡喃葡萄糖

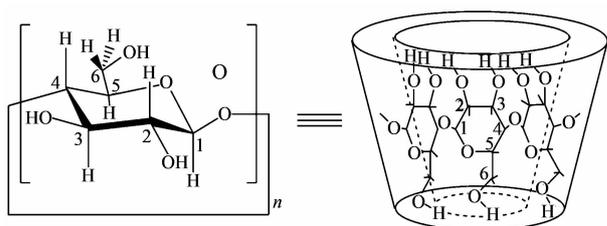
收稿日期: 2011-05-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21003162; 20108025); 教育厅科研发展计划资助项目(J09LB15); 山东省“泰山学者”建设工程专项经费资助项目

作者简介: 周美娟(1985-), 女, 山东高唐人, 硕士研究生, 主要研究方向为环糊精的化学修饰。E-mail: zmj1985110@163.com

\* 通讯作者: 张翀(1970-), 男, 山东济宁人, 副教授, 硕士生导师, 博士, 主要研究方向为环糊精的化学修饰。E-mail: zhangchong@lcu.edu.cn

单元。环糊精分子结构的特点是有“外亲水，内疏水”的环状圆台型分子结构(见图1)，由于这种结构的存在，使环糊精具有包含一些有机的、无机的和生物的客体小分子的性能，可以改变客体分子的物理化学性质，比如可以增加客体物质的水溶性和在水溶液中的稳定性等等<sup>[4-5]</sup>。在这三种环糊精中， $\beta$ -环糊精<sup>[6-7]</sup>( $\beta$ -cyclodextrin,  $\beta$ -CD)有一个大小合适的空腔，比 $\alpha$ -环糊精的空腔大，比 $\gamma$ -环糊精的空腔小，因此它被广泛应用于分析化学、有机合成和制药工业中。



[ $n=6(\alpha\text{-CD}), n=7(\beta\text{-CD}), n=8(\gamma\text{-CD})$ ]

图1 环糊精的分子结构示意图

Fig. 1 Molecular structure of cyclodextrin

白藜芦醇(Resveratrol, *Res.*, 3,4,5-三羟基二苯乙烯, 结构示意图见图2), 又名芪三酚, 无色针状结晶体。它有顺式和反式两种存在形式, 只有反式的白藜芦醇(trans-Resveratrol, TR)才有药理活性。本研究选择反式白藜芦醇做客体分子, 它的分子量为228.25, 熔点为256~258℃。反式白藜芦醇存在于葡萄、花生等植物中, 是一种植物抗毒素, 也是一种天然的抗氧化剂, 可以抑制血小板凝结, 降低血液黏稠度, 保持血液畅通, 还具有抑制肿瘤的作用。此外, 它还对金黄色葡萄球菌等菌类和单纯疱疹等病毒类具有抑制作用<sup>[8-12]</sup>。虽然医药价值很丰富, 但是它的水溶性很差, 在有机溶剂如丙酮、乙醇等中溶解度很大, 因此在制药领域受到了限制。

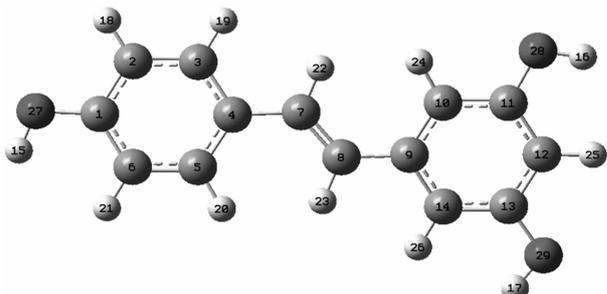


图2 反式白藜芦醇的结构示意图

Fig. 2 The structural sketch of trans-Resveratrol

由于环糊精的包合作用在国内外都受到了广泛关注, 国外在研究环糊精与客体小分子的包合作用的实验方面起步较早, Michel Belletete 等人通过采用紫外吸收、稳态荧光光谱法研究了4,4'-二甲氧基-2,2'-二噻吩(MO44BT)<sup>[13-14]</sup>、4,4'-二丁氧基-

2,2'-二噻吩(DBO44BT)和2,2'-二噻吩(BT)与 $\alpha$ -、 $\beta$ -环糊精的相互作用, 他们得出客体分子与环糊精分子之间形成包合物的驱动力是疏水作用力和氢键, 和随后的量化计算结果一致。Merino C 等人利用分子力学计算与计算机模拟技术相结合的方法得到了 $\beta$ -环糊精/盐酸普鲁卡因包合物的最优构型, 并得到了NMR技术的实验验证<sup>[15]</sup>。目前, Jose Manuel 等人在实验中发现赤松素(3,5-二羟基芪)与 $\beta$ -环糊精络合常数 $K_F$ 大约为 $5181\text{ M}^{-1}$ , 要比与 $\alpha$ -和 $\gamma$ -环糊精的络合效果好<sup>[16]</sup>。有趣的是, 反式白藜芦醇和赤松素在结构上类似, 因此可以推测天然 $\beta$ -环糊精也可以包含反式白藜芦醇。本研究用Gaussian98软件包<sup>[17]</sup>计算了反式白藜芦醇与 $\beta$ -环糊精的焓变、熵变、吉布斯自由能变等热效应, 通过计算软件模拟它们的包合过程, 找出包合过程的驱动力, 并对从小口穿越和从大口穿越两个过程进行分析比较。

## 1 计算方法

所有的计算都是运用Gaussian 98软件包<sup>[17]</sup>完成的。 $\beta$ -环糊精的初始构型从CS Chem3D Ultra (Version 8.0)中建模。据文献报导<sup>[18]</sup>, PM3方法考虑了非键合原子之间的相互作用力(如: 氢键和空间位阻效应), 在环糊精超分子的理论计算方面可得到比较准确的结果。表1列出的是晶体 $\beta$ -环糊精的实验结构参数<sup>[19]</sup>和PM3方法优化的 $\beta$ -环糊精分子的结构参数的数据比较。从表1可以看出, 用PM3方法优化的 $\beta$ -环糊精与 $\beta$ -环糊精晶体的键长仅差 $-0.0040\sim 0.0039\text{ nm}$ , 键角仅差 $-6.00\sim 5.92^\circ$ , 二面角仅差 $-6.00\sim 5.92^\circ$ 。这说明用PM3方法对 $\beta$ -环糊精进行几何结构的全优化是可行的<sup>[20]</sup>。

反式白藜芦醇的初始构型通过用GaussView建模得到的, 然后用B3LYP/6-31G(d)方法进行几何结构全优化(结构模型见图2)。之所以运用密度泛函理论(B3LYP/6-31G\*)优化反式白藜芦醇, 是因为这个方法对这些有机药物小分子体系的计算有很高的精度<sup>[21-22]</sup>。

本研究对包合物的外部环糊精部分用PM3方法, 对内部的反式白藜芦醇分子用精度较高的B3LYP/6-31G\*算法, 即ONIOM(B3LYP/631G\*: PM3)分层算法来进行计算。这样不但可以节省很多时间, 还可以得到精确的计算结果, 计算模型见图3。由图3可知, 反式白藜芦醇在 $\beta$ -环糊精空腔中的包合包括穿越(PP)和旋转(CP)两个过程。在穿越过程中, 把环糊精的所有苷原子定位在XY平面上,

表1  $\beta$ -环糊精晶体<sup>[19]</sup>和用PM3方法优化的 $\beta$ -环糊精的键长,键角和二面角(表中的各个原子序数参见图1)

Table 1 The bond lengths, bond angles and dihedral angles of the  $\beta$ -CD crystalline<sup>[19]</sup> and the PM3-optimized  $\beta$ -CD (the element serial number can be seen from Fig. 1)

	$\beta$ -CD Crystalline	Calculated $\beta$ -CD	Difference
Bond lengths/nm			
C1-C2	0.151 9	0.155 8	0.003 9
C2-C3	0.153 0	0.155 2	0.002 2
C3-C4	0.152 0	0.155 8	0.003 8
C4-C5	0.152 9	0.155 4	0.002 5
C5-C6	0.152 3	0.154 6	0.002 3
O5-C1	0.139 8	0.140 1	0.000 3
C1-O1	0.142 5	0.141 3	-0.001 2
C2-O2	0.143 9	0.139 9	-0.004 0
C3-O3	0.144 3	0.140 3	-0.004 0
Bond angles/(°)			
C1-C2-C3	109.94	109.91	-0.03
C2-C3-C4	109.18	108.75	-0.43
C3-C4-C5	111.06	109.86	-0.12
C4-C5-C6	113.63	113.45	-0.18
O6-C6-C5	110.37	114.14	3.77
O5-C1-C2	111.14	111.93	0.79
O2-C2-C3	110.93	113.61	2.68
O3-C3-C4	110.04	112.35	2.31
Dihedral angles/(°)			
C1-C2-C3-C4	-53.81	-55.74	-1.93
C2-C3-C4-C5	55.11	54.60	-0.51
C3-C4-C5-O5	-55.93	-52.21	3.72
C4-C5-O5-C1	59.29	53.29	-6.00
C5-O5-C1-C2	-60.10	-54.18	5.92
O5-C1-C2-C3	56.02	54.82	-1.20
O2-C2-C3-C4	-176.03	-177.71	-1.68
O3-C3-C4-C5	175.57	179.19	3.62

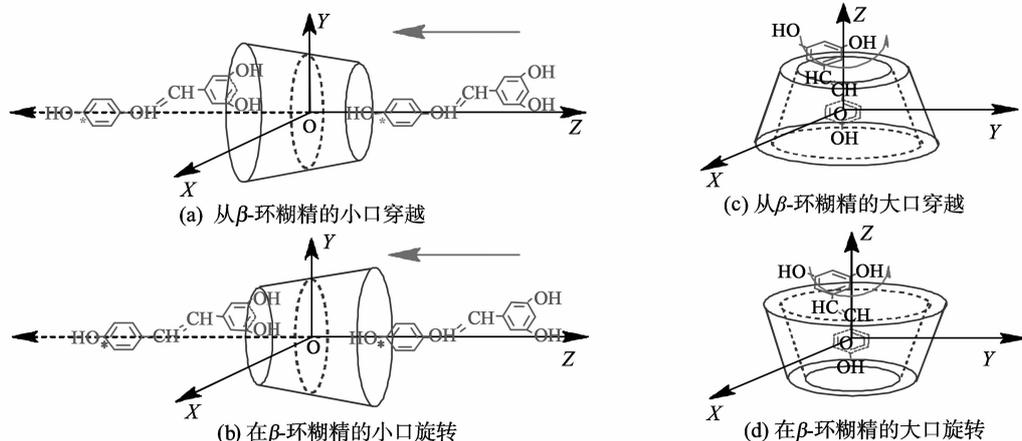


图3 反式白藜芦醇与 $\beta$ -环糊精包合过程的定义模式

Fig. 3 The coordinate systems used to define the inclusion processes of  $\beta$ -CD with trans-Resveratrol

图4列出了用ONIOM(B3LYP/6-31G\*:PM3)计算得到的反式白藜芦醇分别从小口( $PP_{\text{head-up}}$ )和大口( $PP_{\text{head-down}}$ )穿越 $\beta$ -环糊精的结合能变化趋势图。

从图4(a)中可以看到,当白藜芦醇分子从小口

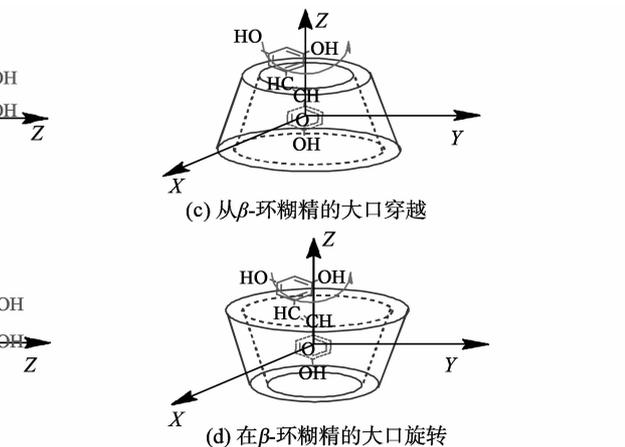
并把苷氧原子所在圆的圆心定义为整个体系的坐标中心点 $O$ ,使反式白藜芦醇分子沿 $Z$ 轴分别从环糊精分子的伯羟基端(小口端,定为 $PP_{\text{head-up}}$ )和仲羟基端(大口端,定为 $PP_{\text{head-down}}$ )穿越其空腔(图3(a)和图3(b))。为了确定反式白藜芦醇和环糊精体系的相对距离,将反式白藜芦醇的1号碳原子定义为 $*C$ ,并设定 $*C$ 和坐标中心点 $O$ 之间的作用距离为 $0.6 \sim -0.8$  nm(图2)。然后以 $0.1$  nm为间隔,用ONIOM(B3LYP/6-31G\*:PM3)方法依次对各个间隔点进行优化,得到结合能极小点。在旋转过程中,从 $PP_{\text{head-up}}$ 和 $PP_{\text{head-down}}$ 穿越过程中分别找出一个结构最稳定的结合能极小点,并作为旋转过程的初始构型(定义为 $CP_{\text{head-up}}$ 和 $CP_{\text{head-down}}$ ,见图3(c)和图3(d))。在本研究中,旋转过程定义如下:反式白藜芦醇分子在环糊精空腔中绕 $Z$ 轴逆时针旋转,在 $0^\circ \sim 360^\circ$ 范围内,以 $30^\circ$ 为间隔旋转一周,运用ONIOM(B3LYP/6-31G\*:PM3)方法对各个选定构型依次进行几何结构的全优化,最后得到旋转的结合能变化曲线。

## 2 结果与讨论

### 2.1 反式白藜芦醇在天然 $\beta$ -环糊精空腔中的穿越过程

#### 2.1.1 穿越过程中的结合能曲线

在本研究中,结合能定义为: $\Delta E = E_{\text{complex}} - E_{\beta\text{-CD}} - E_{\text{TR}}$ 。结合能越负,说明包合物越稳定。



穿越 $\beta$ -环糊精分子的时候( $PP_{\text{head-up}}$ ),其结合能曲线从点 $A(Z_A = 0.6$  nm)呈阶梯状下降,直到点 $B(Z_B = 0.0$  nm),然后这个曲线迅速下降至全局最低点 $C(Z_C = -0.2$  nm),在这个点处反式白藜芦醇和 $\beta$ -环糊精形成最稳定的包合物,经过点 $C$ 后,曲线迅速

上升至点  $D$  ( $Z_D = -0.4$  nm, 局部最大值)。曲线又从点  $D$  下降至一个点  $E$  ( $Z_E = -0.7$  nm, 局部最小值), 而后结合能曲线又上升至终点  $F$  ( $Z_F = -0.8$  nm)。由图 4(b) 可知, 当白藜芦醇分子从大口穿越  $\beta$ -环糊精分子的时候 ( $PP_{\text{head-down}}$ ), 结合能曲线从点  $A'$  ( $Z_{A'} = 0.6$  nm) 快速下降至点  $B'$  ( $Z_{B'} = 0.2$  nm, 局部最大值), 随后曲线达到点  $C'$  ( $Z_{C'} = 0.1$  nm, 局部最小值), 经过点  $C'$  后结合能曲线曲折的到达点  $D'$  ( $Z_{D'} = -0.5$  nm, 局部最大值), 而后下降到全局最低点  $E'$  ( $Z_{E'} = -0.6$  nm), 在这个点处形成了最稳定的包合物, 随后, 结合能曲线继续上升至终点  $F'$ 。

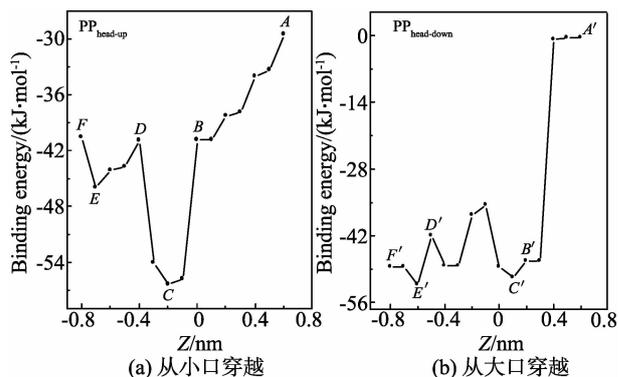


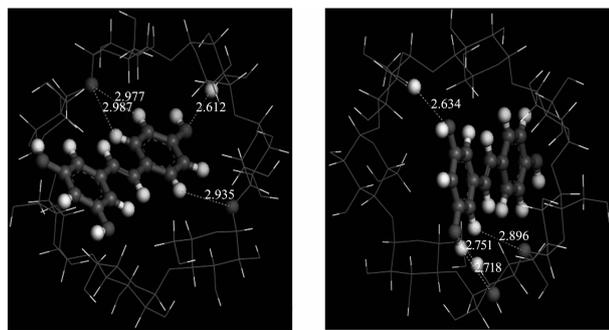
图 4 ONIOM(B3LYP/6-31G\* : PM3) 计算得到的反式白藜芦醇和天然  $\beta$ -环糊精穿越过程的结合能变化曲线图

Fig. 4 The ONIOM(B3LYP/6-31G\* : PM3) calculated energy curves of trans-Resveratrol and  $\beta$ -CD in the passing process

### 2.1.2 氢键的形成对包合物稳定性的影响

通过分析穿越过程的结合能曲线, 选出了反式白藜芦醇与  $\beta$ -环糊精形成的最稳定的  $C$  和  $E'$  两个点的包合物进行分析,  $C$  和  $E'$  点对应的几何构型分别见图 5(a) 和图 5(b)。从图中可以清楚的看出, 反式白藜芦醇和  $\beta$ -环糊精分子之间形成的氢键 ( $C-H \cdots O$  和  $O-H \cdots O$ ) 比较多, 故而氢键的形成对包合物的稳定性有很重要的作用。氢键的键长的范围从  $0.2612$  nm 到  $0.2987$  nm, 均小于传统的氢

键距离  $0.30$  nm<sup>[23]</sup>。虽然  $E'$  点包合物 ( $PP_{\text{head-down}}$ ) 的氢键和  $C$  点包合物 ( $PP_{\text{head-up}}$ ) 的氢键数目相同, 但是  $C$  点包合物所形成的氢键中有三个是环糊精中间  $\alpha$ -(1,4)-糖苷键上的氧和反式白藜芦醇上的氢原子形成的, 而包合物  $E'$  的氢键有三个是反式白藜芦醇的氢氧原子和环糊精的大口端上氧氢原子形成的, 所以  $C$  点包合物的稳定性要比  $E'$  点包合物的稳定性好。



(a) 从小口端俯视的  $C$  点包合物

(b) 从大口端俯视的  $E'$  点包合物

虚线代表的是反式白藜芦醇和  $\beta$ -环糊精形成的氢键。

图 5 用 ONIOM (B3LYP/6-31G\* : PM3) 方法计算得到最稳定的包合物  $C$  和  $E'$

Fig. 5 Structures of the inclusion complexes  $C$  and  $E'$  optimized by ONIOM (B3LYP/6-31G\* : PM3) method

### 2.1.3 小口穿越 ( $PP_{\text{head-up}}$ ) 和 大口穿越 ( $PP_{\text{head-down}}$ ) 的稳定性比较

从表 2 中可以看出, 当反式白藜芦醇从小口径穿越  $\beta$ -环糊精时, 得到的最稳定的包合物 (即:  $C$  点包合物) 的结合能为  $-56.39$  kJ/mol, 而从大口穿越得到的最稳定的包合物 (即:  $E'$  点包合物) 的结合能则为  $-52.25$  kJ/mol。由此可见, 反式白藜芦醇容易从  $\beta$ -环糊精的小口径进入  $\beta$ -环糊精的空腔, 进而形成包合物。从表 2 中还可以看到, 包合物  $C$ ,  $D$ ,  $E$ ,  $C'$ ,  $D'$  和  $E'$  中的  $\Delta H$  和  $\Delta S$  都是负值, 表明包合物的形成过程是焓驱动过程。

表 2 用 ONIOM (B3LYP/6-31G\* : PM3) 方法计算的  $C, D, E, C', D'$  和  $E'$  点的包合物的热力学参数 ( $T = 298.15$  K)

Table 2 The thermodynamic parameters of the isomers of  $C, D, E, C', D'$  and  $E'$  calculated by ONIOM (B3LYP/6-31G\* : PM3) method ( $T = 298.15$  K)

包合物	$\Delta E^*/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	$\Delta H^*/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	$\Delta G^*/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	$\Delta S^*/(\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1})$
$C$ 点包合物	-56.39	-48.18	35.38	-280.28
$PP_{\text{head-up}}$				
$D$ 点包合物	-40.92	-35.20	35.28	-236.38
$E$ 点包合物	-45.98	-39.10	39.85	-264.79
$C'$ 点包合物	-50.73	-42.49	42.27	-284.27
$PP_{\text{head-down}}$				
$D'$ 点包合物	-35.31	-37.16	34.89	-241.64
$E'$ 点包合物	-52.25	-41.10	42.18	-279.28

\* 指  $\Delta E = E_{\text{complex}} - E_{\beta\text{-CD}} - E_{\text{TR}}$ ;  $\Delta H = H_{\text{complex}} - H_{\beta\text{-CD}} - H_{\text{TR}}$ ;  $\Delta G = G_{\text{complex}} - G_{\beta\text{-CD}} - G_{\text{TR}}$ ;  $\Delta S = (\Delta H - \Delta G)/T$ 。

2.1.4 电荷转移和偶极矩的分析

从表3中可以看出,C, D, E, C', D', E'点对应的六种包合物都存在电荷转移现象,而且在这六种异构体中反式白藜芦醇显正电荷,说明 $\beta$ -环糊精可以从反式白藜芦醇得到电子成为路易斯酸。反式白藜芦醇和 $\beta$ -环糊精单体的偶极矩分别是2.63 D和4.66 D。在PP<sub>head-up</sub>模式中,各个异构体偶极矩的

范围处于4.05~4.74 D之间;在PP<sub>head-down</sub>模式中,偶极矩的范围为4.17~5.40 D。由以上数据可以看出,偶极作用和电荷转移在包合物的形成中起了促进的作用。此外,由于偶极矩的变化和红外光谱有很大的关系,因此有理由断定,在实验上可以通过测定偶极矩和红外光谱的变化来检测环糊精和反式白藜芦醇所形成的各个异构体包合物是否已经生成。

表3 用B3LYP/6-31G\*方法计算得到的图2中反式白藜芦醇的C和O原子的NBO电荷(H原子的未列出)、电荷转移(e)以及偶极矩(Debye)

Table 3 The NBO charges (e) of the C and O atoms (see Figure 2) of trans-Resveratrol, charge transfer (C-T, e) and dipole moment (Debye) calculated by B3LYP/6-31G\* method

Atoms	TR	PP <sub>head-up</sub>			PP <sub>head-down</sub>		
		C点包合物	D点包合物	E点包合物	C'点包合物	D'点包合物	E'点包合物
C1	0.35	0.35	0.35	0.36	0.33	0.35	0.35
C2	-0.16	-0.16	-0.16	-0.16	-0.16	-0.18	-0.16
C3	-0.21	-0.23	-0.23	-0.22	-0.22	-0.21	-0.22
C4	0.18	0.18	0.19	0.17	0.19	0.19	0.18
C5	-0.19	-0.19	-0.19	-0.18	-0.23	-0.22	-0.18
C6	-0.19	-0.19	-0.21	-0.20	-0.19	-0.20	-0.20
C7	-0.18	-0.21	-0.20	-0.18	-0.20	-0.21	-0.20
C8	-0.20	-0.21	-0.22	-0.22	-0.19	-0.21	-0.21
C9	0.19	0.17	0.18	0.17	0.17	0.18	0.19
C10	-0.23	-0.24	-0.25	-0.24	-0.24	-0.25	-0.23
C11	0.37	0.37	0.36	0.36	0.38	0.37	0.35
C12	-0.24	-0.24	-0.24	-0.24	-0.24	-0.23	-0.23
C13	0.36	0.35	0.35	0.35	0.37	0.35	0.34
C14	-0.28	-0.28	-0.28	-0.29	-0.33	-0.29	-0.30
O27	-0.64	-0.65	-0.63	-0.64	-0.66	-0.64	-0.64
O28	-0.65	-0.65	-0.65	-0.65	-0.64	-0.65	-0.66
O29	-0.65	-0.65	-0.65	-0.67	-0.65	-0.66	-0.66
C-T*	0.00	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02	0.03
D-M <sup>§</sup>	2.63	4.74	4.31	4.05	4.17	4.43	5.40

\*指电子转移; §指偶极矩; TR指trans-Resveratrol。

2.2 反式白藜芦醇和 $\beta$ -环糊精在旋转过程中相互作用的结合能曲线

在本研究中,将穿越过程中所得到的最稳定的C点和E'点包合物分别挑选出来,作为反式白藜芦醇在 $\beta$ -环糊精的空腔中以CP<sub>head-up</sub>和CP<sub>head-down</sub>为模式旋转时的初始构型, $\theta$ 在0°~360°之间每隔30°旋转一次,并将该过程的结合能曲线图分别列在图6(a)和图6(b)中。从图中可以看到,在CP<sub>head-up</sub>模式中,结合能变化的范围从0到12.15 kJ/mol,而在CP<sub>head-down</sub>模式中,结合能变化的范围从1.63到13.47 kJ/mol,整体上均呈锯齿状。图6(a)和图6(b)中还可以看出,不论是CP<sub>head-up</sub>模式,还是CP<sub>head-down</sub>模式,在 $\theta=0^\circ$ 的时候均为旋转曲线的结合能极小点,而该极小点恰恰选自穿越过程中的结合能极小点。因此,可以初步断定,仅仅研究穿越过程

就可以得到整个包合过程中的最优构型。

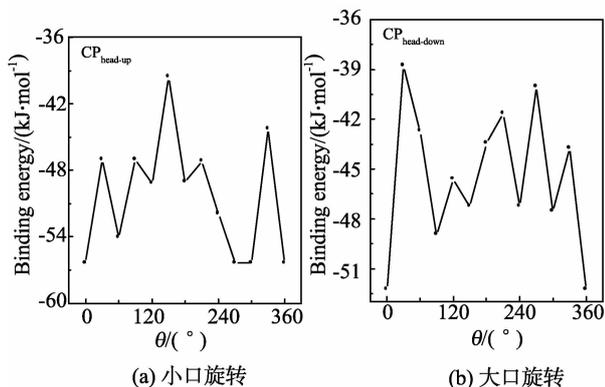


图6 反式白藜芦醇和天然 $\beta$ -环糊精用ONIOM(B3LYP/6-31G\*:PM3)计算得到的旋转过程中的包合结合能曲线  
Fig. 6 The calculated energy curves of trans-Resveratrol and  $\beta$ -CD in the rotation process by ONIOM (B3LYP/6-31G\*:PM3)

### 3 结论

利用理论方法在 298.15 K、1 atm 下模拟反式白藜芦醇分子在  $\beta$ -环糊精的空腔中进行穿越和旋转的包合过程,得出:反式白藜芦醇和  $\beta$ -环糊精在穿越和旋转过程中可以形成稳定的包合物,而反式白藜芦醇趋向于从  $\beta$ -环糊精的小口径进入其空腔,形成更稳定的包合物;电荷转移、偶极矩的相互作用和形成的氢键促进了反式白藜芦醇和  $\beta$ -环糊精形成稳定的包合物,从都为负值的焓变和熵变值中,可看出包合物的形成过程是焓驱动过程。从以上数据中可推测出  $\beta$ -环糊精可以包合反式白藜芦醇分子,从而可以提高反式白藜芦醇的水溶性,降低它的挥发性,提高药物的利用率,为实验提供了可靠的理论依据。

#### 参考文献:

[1] SZEJTLI J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry [J]. *Chemical Reviews*, 1998, 98(5):1743-1753.

[2] SZENTE L, SZEJTLI J. Cyclodextrins as food ingredients [J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2004, 15(3-4):137-142.

[3] VILLALONGA R, CAO R, FRAGOSO A. Supramolecular chemistry of cyclodextrins in enzyme technology [J]. *Chemical Reviews*, 2007, 107(7):3088-3116.

[4] TOMMASINI S, RANERI D, FICARRA R, et al. Improvement in solubility and dissolution rate of flavonoids by complexation with  $\beta$ -cyclodextrin [J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2004, 35(2):379-387.

[5] LYNG S M O, PASSOS M, FONTANA J D. Bixin and  $\alpha$ -cyclodextrin inclusion complex and stability tests [J]. *Process Biochemistry*, 2005, 40(2):865-872.

[6] 蔡喜运, 钟天翔, 王嵩峰, 等.  $\beta$ -环糊精及其衍生物对禾草灵溶解及水解性能的影响 [J]. *武汉大学学报:理学版*, 2004, 50(6):716-720.

CAI Xiyun, ZHONG Tianxiang, WANG Songfeng, et al. Effects of  $\beta$ -cyclodextrin and its derivatives on the solubility and hydrolysis of herbicide diclofop-methyl [J]. *Journal of Wuhan University: Natural Science Edition*, 2004, 50(6):716-720.

[7] 宋乐新, 王海名, 杨燕. 邻-甲氧基苯酚和  $\alpha$ -、 $\beta$ -环糊精包合现象的理论与实验研究 [J]. *化学学报*, 2007, 65(16):1593-1599.

SONG Lexin, WANG Haiming, YANG Yan. Experimental and theoretical study on the inclusion phenomena

of o-methoxyphenol with  $\alpha$ - and  $\beta$ -cyclodextrin [J]. *Acta Chimica Sinica*, 2007, 65(16):1593-1599.

[8] CAL C, GARBAN H, JAZIREHI A, et al. Resveratrol and cancer: chemoprevention, apoptosis, and chemosensitizing activities [J]. *Current Medicinal Chemistry-Anti-cancer Agents*, 2003, 3(2):77-93.

[9] TOMASZ S. Resveratrol inhibits insulin secretion from rat pancreatic islets [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2006, 552(1-3):176-181.

[10] LAGOUGE M, ARGMANN C, GERHART-HINES Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 $\alpha$  [J]. *Cell*, 2006, 127(6):1109-1122.

[11] ZHENG L F, WEI Q Y, CAI Y J, et al. DNA damage induced by resveratrol and its synthetic analogues in the presence of Cu (II) ions: mechanism and structure-activity relationship [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2006, 41(12):1807-1816.

[12] CHO Y J, HONG J Y, CHUN H S, et al. Ultrasonication-assisted extraction of resveratrol from grapes [J]. *Journal of Food Engineering*, 2006, 77(3):725-730.

[13] SHEN X H, BELLETÈTE M, DUROCHER G. Study of the interactions between substituted 2, 2'-bithiophenes and cyclodextrins [J]. *Chemical Physics Letters*, 1998, 298(1-3):201-210.

[14] GUO X L, SHUANG S M, DONG C, et al. Comparative study on the inclusion behavior between meso-tetrakis(4-N-ethylpyridiniumyl) porphyrin and  $\beta$ -cyclodextrin derivatives [J]. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2005, 61(3):413-418.

[15] MERINO C, JUNQUERA E, JIMÉNEZ-BARBERO J, et al. Effect of the presence of  $\beta$ -cyclodextrin on the solution behavior of procaine hydrochloride. spectroscopic and thermodynamic studies [J]. *Langmuir*, 2000, 16(4):1557-1565.

[16] LÓPEZ-NICOLÁS J M, RODÍGUEZ-BONILLA P, GARCÍA-CARMONA F. Complexation of pinosylvin, an analogue of resveratrol with high antifungal and antimicrobial activity, by different types of cyclodextrins [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2009, 57(21):10175-10180.

[17] FRISCH M J, TRUCKS G W, SCHLEGEL H B, et al. *Gaussian* [CP]. Pittsburgh, PA: Gaussian Inc, 1998.

[18] LIU L, GUO Q X. Use of quantum chemical methods to study cyclodextrin chemistry [J]. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2004, 50(1-2):95-103.

Systems, 2010(09):25-28.

- [12] 邵贝贝, 宫辉. 嵌入式系统中的双核技术[M]. 北京: 北京航空航天大学出版社, 2008.
- [13] 孙耀杰, 赵忠祥. 基于GPS和GPRS的多功能汽车记录仪的设计[J]. 电子设计工程, 2010, 18(9): 121-125.  
SUN Yaojie, ZHAO Zhongxiang. Design of multi-functions vehicle traveling data recorder based on GPS and GPRS[J]. Electronic Design Engineering, 2010, 18(9): 121-125.
- [14] 李志伟. 基于AT指令的串行通信程序的设计[J]. 微计算机信息, 2007(3): 272-274.  
LI Zhiwei. Design of serial communication programs based on AT instructions[J]. Microcomputer Information, 2007(3): 272-274.
- [15] 冉振亚, 韩兆运. 基于CAN总线的电动车控制系统设计[J]. 汽车工程, 2006, 28(3): 225-228.  
RAN Zhenya, HAN Zhaoyun. The design of CAN bus-based control system in electric vehicle[J]. Automotive Engineering, 2006, 28(3): 225-228.

- [16] LI R J, LIU C, LUO F. A design for automotive CAN bus monitoring system [C]//Vehicle Power and Propulsion Conference 2008. Harbin: IEEE, 2008:1-5.
- [17] 赵亮, 黎峰. GPRS无线网络在远程数据采集中的应用[J]. 计算机工程与设计, 2005, 26(9): 2552-2554.  
ZHAO Liang, LI Feng. Application of GPRS wireless network in remote data acquisition[J]. Computer Engineering and Design, 2005, 26(9): 2552-2554.
- [18] 鲁涵, 齐文新, 孙庆虎, 等. GPRS模块设计和应用中的若干问题[J]. 计算机与数字工程, 2006, 34(8): 26-27.  
LU Han, QI Wenxin, SUN Qinghu, et al. GPRS module design and certain problems in application [J]. Computer and Digital Engineering, 2006, 34(8): 26-27.
- [19] 罗峰, 孙泽昌. 汽车CAN总线系统原理、设计与应用[M]. 北京: 电子工业出版社, 2010.
- [20] 王宜怀, 刘晓升. 嵌入式系统—使用HCS12微控制器的设计与应用[M]. 北京: 北京航空航天大学出版社, 2010.

(编辑: 陈燕)

(上接第102页)

- YAO Jiali, CHEN Xiaohu, XU Xiaoli. The identification of Buzhong Yiqi Pills with TLC [J]. China Pharmaceuticals, 2008, 17(16): 38.
- [12] 郭嘉伟, 石晓萍, 印洁红, 等. 十全大补汤的高效液相色谱指纹图谱研究[J]. 常熟理工学院学报: 自然科学版, 2007, (2): 41-44.  
GUO Jiawei, SHI Xiaoping, YIN Jiehong, et al. The study on HPLC fingerprint of Shi-quan-da-bu prescription [J]. Journal of Changshu Institute of Technology: Natural Sciences, 2007, 21(2): 41-44.
- [13] 邹华彬, 袁久荣, 王伟. 中药指纹图谱共有峰的理论识别—W检验判别法[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2004, 6(2): 50-56.

- ZOU Huabin, YUAN Jiurong, WANG Wei. Theoretical identification of common peaks in fingerprint of Chinese medicines—W testing and discriminatory method [J]. World Science and Technology: Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, 2004, 6(2): 50-56.
- [14] 何立巍, 李祥, 李凡, 等. 中药石膏炮制品的X射线衍射分析及指纹图谱的建立[J]. 天津中医药, 2008, 25(6): 515-517.  
HE Liwei, LI Xiang, LI Fan, et al. X-ray diffraction analysis and establishment of fingerprint of processed product of gypsum [J]. Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2008, 25(6): 515-517.

(编辑: 胡春霞)

(上接第108页)

- [19] STEINER T, KOELLNER G. Crystalline beta-cyclodextrin hydrate at various humidities: fast, continuous, and reversible dehydration studied by X-ray diffraction [J]. Journal of the American Chemical Society, 1994, 116(12): 5122-5128.
- [20] CASTRO R, BERARDI M J, CORDOVA E, et al. Unexpected roles of guest polarizability and maximum hardness, and of host solvation in supramolecular inclusion complexes: a dual theoretical and experimental study [J]. Journal of the American Chemical Society, 1996, 118(42): 10257-10268.
- [21] LI X S, LIU L, MU T W, et al. A systematic quantum

- chemistry study on cyclodextrins [J]. Monatshefte für Chemie, 2000, 131(8): 849-855.
- [22] LIU L, LI X S, GUO Q X, et al. Hartree-fock and density functional theory studies on the molecular recognition of the cyclodextrin [J]. Chinese Chemical Letters, 1999, 10(12): 1053-1056.
- [23] Van Den WORM E, BEUKELMAN C J, Van Den BERG A J J, et al. Effects of methoxylation of apocynin and analogs on the inhibition of reactive oxygen species production by stimulated human neutrophils [J]. European Journal of Pharmacology, 2001, 433(2-3): 225-230.

(编辑: 胡春霞)