

羟丙基- β -环糊精对苯基丙烯酸类结构包合作用的理论研究

王 博^{1,2}, 任晓文², 徐为人^{2*}, 王 玮¹, 汤立达³

(1. 河南大学药学院, 河南 开封 475001; 2. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193;

3. 天津药物研究院 天津药代动力学与药效动力学省部共建国家重点实验室, 天津 300193)

摘要:目的 研究不同的羟丙基取代模式对环糊精包含苯基丙烯酸类结构的影响。方法 分别以 β -环糊精和 6 位 4 取代的羟丙基- β -环糊精结构为受体, 以各种不同羟基或甲氧基取代的苯基丙烯酸类结构为配体, 在 OPLAS2005 分子力场下经过优化后, 以对接方法研究包合作用。结果 β -环糊精结构中羟丙基分别在 $R_1 R_2 R_3 R_4$ 、 $R_1 R_2 R_3 R_5$ 、 $R_1 R_2 R_4 R_5$ 位取代时, 有利于包合物的形成; 羟丙基在 $R_1 R_2 R_4 R_6$ 位取代时, 不利于包合物的形成。苯基丙烯酸结构中苯环上取代基数目越多、取代基分子越大, 越不利于包合物的形成。结论 羟丙基- β -环糊精羟丙基的取代位置和苯基丙烯酸母核结构上羟基取代位置的不同可以明显影响包合物的形成和包合的方式。

关键词:羟丙基- β -环糊精; 苯基丙烯酸类; 包合作用; 理论研究

中图分类号: R286.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)04-0558-05

Theoretical studies on formation of inclusion complexes of phenylpropionic acid derivatives with hydroxypropyl- β -cyclodextrin

WANG Bo^{1,2}, REN Xiao-wen², XU Wei-ren², WANG Wei¹, TANG Li-da³

(1. Pharmaceutical College, Henan University, Kaifeng 475001, China; 2. Tianjin Key Laboratory of Molecular

Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China;

3. Tianjin Key Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Tianjin Institute

of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Abstract : Objective To investigate the rules of forming inclusion complexes between hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD) and phenylpropionic acid derivatives. **Methods** The structures of 6-HP- β -CD ($n=4$) were built from the crystalline β -CD. Hydroxyl or methoxyl substituted phenylpropionic acid derivatives were optimized under OPLAS2005 force field. The inclusion complexes were simulated by docking method of Glide in Schrodinger software package. **Results** Hydroxypropyl substituted structures in $R_1 R_2 R_3 R_4$ -, $R_1 R_2 R_3 R_5$ -, and $R_1 R_2 R_4 R_5$ - positions of β -CD were helpful to the inclusion formation, and those in $R_1 R_2 R_4 R_6$ positions were unfavorable to the inclusion formation. The more the numbers and the larger the molculars of substituents in benzene ring of phenylpropionic acid derivatives were, the less conducive to the inclusion formation was. **Conclusion** The different substitution positions of HP- β -CD and phenylpropionic acid derivatetives could significantly affect the formation of inclusion complexes and the models of inclusion.

Key words: hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD); phenylpropionic acid derivatetives; inclusion complexes; theoretical study

苯基丙烯酸类结构即天然药物化学中常说的苯丙素类成分,广泛存在于天然植物中,是许多中药的主要活性成分,具有抗癌、抗自由基、抗凝血等广泛的药理作用,代表性成分有桂皮酸、咖啡酸、丹参素及其衍生物等。由于苯基丙烯酸类不太稳定,吸收较差,利用环糊精包合作用增加溶解或吸收是实验中经常采用的手段,特别是羟丙基- β -环糊精(HP- β -

CD)是目前增加药物水溶性和药物稳定性效果最好、应用及研究最为广泛的环糊精衍生物^[1,2]。HP- β -CD是将 β -CD的21个羟基中的一些羟基进行羟丙基化的产物,通常的取代度为4~7,因此,HP- β -CD是不同取代程度和位置的产物的混合物。实验上要考察不同取代和位置的成分对包合能力的影响是十分困难的,本实验利用理论方法,研究了6位4

* 收稿日期: 2008-06-27

基金项目: 国家科技部支撑项目(2007BAI41B00, 2007BAI41B01); 天津市支撑项目(07ZCKFSH00300)

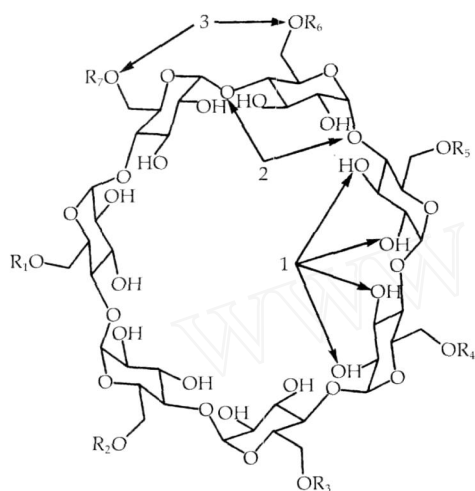
作者简介: 王 博(1983—),男,河南省南阳市人,硕士研究生,研究方向为药物新剂型与新技术。E-mail: wangbo0990@163.com

*通讯作者 徐为人 Tel: (022) 23003529 E-mail: xwrtj@yahoo.com.cn

羟基取代的 HP-β-CD 对苯基丙烯酸类结构的包含作用。

1 对象和方法^[3-8]

1.1 受体:β-环糊精(β-CD)是由 1,4 相连的 7 个葡萄糖组成的环状结构,见图 1。β-CD 具有 21 个暴露的羟基,羟丙基可以对其中的羟基位进行取代,本实验研究了葡萄糖 6 位羟基的不同四取代方式对包含能力的影响,在 R₁ ~ R₇ 所标示的位置,具有 4 种不同的羟丙基四取代模式。取剑桥晶体结构库中“HEGXUM”晶体复合物中的 β-环糊精结构,根据图 1 的取代模式添加羟丙基后得到 4 个目标结构,优化后作为对接受体。



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
β-CD	= H	H	H	H	H	H	H
HP-β-CD-1	= R ₀	R ₀	R ₀	R ₀	H	H	H
HP-β-CD-2	= R ₀	R ₀	R ₀	H	R ₀	H	H
HP-β-CD-3	= R ₀	R ₀	H	R ₀	R ₀	H	H
HP-β-CD-4	= R ₀	R ₀	H	R ₀	H	R ₀	H

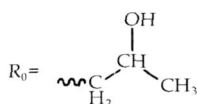
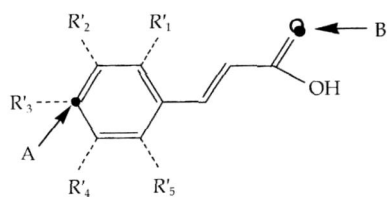


图 1 羟丙基-β-环糊精的结构

Fig. 1 Structures of HP-β-CD

1.2 配体:苯基丙烯酸母体和取代物的结构见图 2。为了考察取代基变化对包含作用的影响,考察了 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 以羟基或甲氧基的取代情况,共 13 个分子,由 Schrodinger 软件构建三维结构,优化后作为对接配体。为了便于比较,定义苯环上烯丙酸对位 C 为点 A,苯基丙烯酸结构羧基中的酮基 O 为点 B。

1.3 分子优化:受体和配体采用 Schrödinger 软件包中的 Impact 模块进行优化,选择 OPLAS2005 分子力场,电荷采用力场自带数据,优化方法为默认方法:算法 Truncated Newton,能量收敛标准 $4.18 \times$



化合物号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1	- H	- H	- H	- H	- H
2	- OH	- H	- H	- H	- H
3	- H	- OH	- H	- H	- H
4	- H	- H	- OH	- H	- H
5	- OCH ₃	- H	- H	- H	- H
6	- H	- OCH ₃	- H	- H	- H
7	- H	- H	- OCH ₃	- H	- H
8	- H	- OH	- H	- OH	- H
9	- H	- OCH ₃	- H	- OH	- H
10	- H	- OCH ₃	- H	- OCH ₃	- H
11	- OH	- H	- H	- H	- OH
12	- OCH ₃	- H	- H	- H	- OH
13	- OCH ₃	- H	- H	- H	- OCH ₃

图 2 苯基丙烯酸类衍生物的结构

Fig. 2 Structures of phenylpropionic acid derivatives

10^{-7} kJ/mol,梯度收敛标准 0.001 nm。

1.4 对接:采用 Schrodinger 软件包中的 Glide 模块进行对接,以β-环糊精的质心为中心,生成 1 nm × 1 nm × 1 nm 的受体格点文件,计分方法采用 extra precision 选项,其他采用默认方法,每个受体与配体对接后记录最佳的结合模式,以 eMBrAcE 模块进行优化,优化条件和设置同上,采用分子间的相互作用能为指标评价结合能。

1.5 包含模式评价:由图 1 可以看出,如果把 HP-β-CD 分子侧过来,可以近似看作图 3 这样的框架,有一个大口和一个小口的桶状结构,本研究采用的 6 位取代结构能够在小口端形成 4 个尾。在图 3 的框架中,为了便于分析配体对接的位置,本实验还把各葡萄糖残基 2,3 位的羟基(即图 1 中标示为 1 的位置)的氧原子构成的近似平面中心定义为 O1,近似为大口的中心;图 1 中 3 标示的位置是 6 位羟基中的氧原子,把各葡萄糖残基中的对应位置连起来构成的平面,定义其中心为 O2,近似为小口的中心,4 个羟丙基上的氧原子依序号大小分别定义好 S1、S2、S3、S4。计算包合物中点 A、点 B 和 O1、O2、S1、S2、S3、S4 的距离可以反映配体分子与受体的对应位置。图 4 中显示了配体与受体结合的 3 种模式:第一种是苯基丙烯酸结构中苯环端进入 β-CD 的空腔(简称 D 模式),A 与 β-CD 的 O2 点的距离较近,

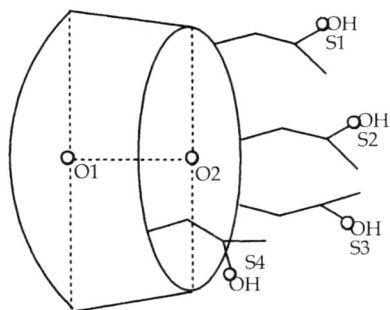


图 3 羟丙基-β-环糊精的侧面示意图

Fig. 3 Side view of HP-β-CDs

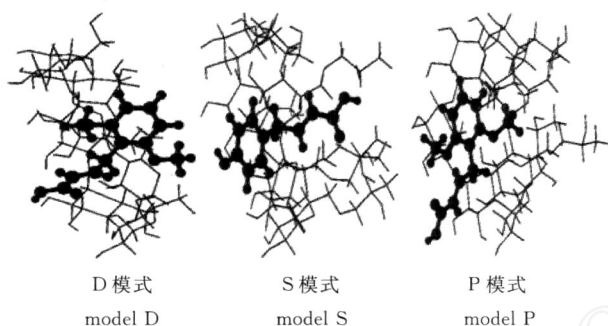


图 4 HP-β-CD 与苯基丙烯酸类结构的包含模式

Fig. 4 Inclusion models of HP-β-CD and phenylpropionic acid derivatives

B 点与 O2 点距离较远;第二种是苯基丙烯酸结构中丙烯酸端进入空腔(简称 S 模式),距离指标相反;另外还有一种是配体中苯环或丙烯酸结构中的一部分进入 β-CD 的空腔(简称 P 模式)。

2 结果

表 1 列出了 13 个配体与 5 个受体形成的包合物的结合能,表 2、3 分别是配体分子中 A 和 B 点到 O1 和 O2 的距离,以及到 4 个取代基最短的距离。

2.1 β-CD 的包合作用及苯环上不同取代基的影响:当受体为无取代的 β-CD 时,配体的苯环上没有取代基时(1 号配体)的结合能为 -94.1 kJ/mol。配体苯环上存在单-OH 取代时的结合能,邻位(R₁)取代增加约 6.3 kJ/mol、间位(R'₂)减少 2.5 kJ/mol、对位(R₃)减少了 13.4 kJ/mol;当单取代羟基换成甲氧基时,结合能的变化为:邻位(R₁)取代减少 3.3 kJ/mol、间位(R'₂)几乎没有变化、对位(R₃)减少了 7.9 kJ/mol。配体苯环上存在双 OH 取代时的结合能,双邻位(R₁、R₅)取代时(配体 11)减少约 5.0 kJ/mol、双间位(R'₂、R'₄)取代时(配体 8)增加 1.7 kJ/mol;双取代物中,有一个羟基被替换

表 1 配体与受体包含过程的结合能及包含模式

Table 1 Interaction energies and inclusion models of ligand and receptor

受体	结合能/(kJ·mol ⁻¹)													D	S	P
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13			
HP-β-CD-1	-99.5	-99.5	-94.9	-99.5	-96.1	-92.8	-93.6	-88.2	-80.3	-90.3	-95.3	-89.5	-88.2	10	3	0
HP-β-CD-2	-91.1	-102.4	-100.3	-96.1	-99.9	-101.6	-86.5	-92.0	-79.4	-94.9	-87.8	-102.0	-84.0	8	5	0
HP-β-CD-3	-104.5	-103.7	-102.0	-100.7	-102.4	-89.5	-81.9	-93.6	-94.1	-98.2	-91.5	-94.9	-92.8	12	1	0
HP-β-CD-4	-85.7	-74.4	-84.9	-81.1	-79.8	-88.6	-83.2	-82.3	-80.7	-76.9	-80.7	-81.1	-78.2	6	0	7
β-CD	-94.1	-100.3	-91.5	-80.7	-90.7	-93.2	-86.1	-95.7	-87.4	-86.1	-89.0	-86.5	-91.1	13	0	0

表 2 配体分子点 A、B 到 O1 和 O2 的距离(×10⁻¹ nm)Table 2 Distances from point A and B of ligand to O1 and O2 in receptor (×10⁻¹ nm)

配体 编号	HP-β-CD-1				HP-β-CD-2				HP-β-CD-3				HP-β-CD-4				β-CD			
	A-O1	A-O2	B-O1	B-O2	A-O1	A-O2	B-O1	B-O2	A-O1	A-O2	B-O1	B-O2	A-O1	A-O2	B-O1	B-O2	A-O1	A-O2	B-O1	B-O2
1	5.6	1.5	3.1	6.4	2.1	4.5	8.4	4.9	5.2	1.1	3.9	7.9	2.4	5.1	5.3	8.1	5.8	1.4	3.2	6.1
2	6.8	2.2	2.6	5.5	6.5	2.0	2.8	5.6	5.0	0.6	4.2	7.0	3.3	1.7	5.1	8.0	5.0	0.6	4.3	7.0
3	1.7	3.3	6.7	2.5	4.9	2.0	3.0	7.0	5.7	1.5	3.3	6.2	1.9	3.3	7.0	9.8	4.7	0.2	5.0	8.3
4	6.3	1.7	3.6	6.6	0.4	4.5	7.7	4.8	6.0	1.4	3.3	7.0	3.3	1.8	5.0	7.9	5.1	1.1	3.8	7.7
5	6.1	1.7	3.1	5.9	6.0	1.4	2.9	7.1	5.4	1.0	3.8	6.7	3.5	1.8	6.0	8.9	4.4	1.2	3.1	6.7
6	5.5	1.4	3.5	7.2	4.8	0.1	4.9	8.4	6.0	2.1	1.5	5.2	1.7	3.7	6.5	8.5	6.0	1.8	3.0	6.8
7	5.6	1.0	3.4	7.6	2.2	3.1	6.7	2.8	5.8	1.6	3.1	6.8	2.0	3.6	7.0	9.5	5.1	1.1	4.4	8.1
8	5.3	1.3	2.3	6.0	6.3	2.0	3.2	6.0	5.5	1.2	3.5	7.3	1.5	4.0	7.1	9.5	5.6	1.3	2.1	4.0
9	6.2	1.5	3.8	6.9	6.2	1.6	3.8	6.8	5.2	0.8	4.0	6.8	3.4	6.5	4.6	7.6	4.6	1.2	2.9	6.5
10	6.2	1.7	2.5	6.7	5.9	1.8	3.1	6.0	1.9	3.0	6.7	2.7	3.5	1.7	2.4	5.4	5.0	1.0	2.8	4.6
11	1.8	5.9	5.9	2.9	5.8	1.6	2.6	3.6	5.7	1.7	1.4	5.3	4.7	0.5	2.3	6.2	5.4	1.2	3.6	7.3
12	2.1	5.6	5.1	2.3	2.8	2.0	8.8	4.4	6.5	1.9	2.2	6.4	3.1	2.1	2.7	5.6	4.9	0.4	4.8	8.2
13	6.5	2.2	2.7	3.1	1.6	5.5	5.5	3.2	6.3	1.8	1.5	3.5	1.5	3.0	5.7	9.0	5.2	0.8	4.1	7.3

表 3 配体分子点 A 和 B 到 4 个取代基最短的距离($\times 10^{-1} \text{ nm}$)Table 3 Shortest distances from point A and B of ligand to four substituents of receptor ($\times 10^{-1} \text{ nm}$)

配体 编号	HP- β -CD-1		HP- β -CD-2		HP- β -CD-3		HP- β -CD-4	
	A-O	B-O	A-O	B-O	A-O	B-O	A-O	B-O
1	5.8	9.7	8.6	4.8	4.2	10.4	7.4	9.2
2	5.3	10.3	5.5	9.4	3.6	10.1	4.4	9.4
3	8.8	6.6	4.7	10.7	3.5	9.5	5.3	11.1
4	4.6	9.8	9.5	4.7	3.6	10.1	4.5	9.3
5	4.8	9.7	4.7	10.9	3.4	9.9	4.4	11.3
6	5.4	10.6	5.3	10.9	3.6	9.1	5.8	10.4
7	5.5	11.2	8.3	6.6	3.5	10.6	5.8	10.4
8	5.5	10.5	4.7	9.7	4.0	9.9	6.2	11.0
9	5.3	9.9	4.9	10.0	3.5	10.1	9.0	9.1
10	4.7	12.0	5.3	9.4	7.5	2.6	4.5	7.1
11	10.2	4.9	5.6	7.8	4.0	8.9	3.7	8.5
12	9.2	6.7	7.7	2.6	5.1	10.8	4.8	7.3
13	4.8	8.3	10.1	5.7	4.2	7.4	5.0	10.3

成甲氧基时,结合能的变化为:双邻位取代时(配体 12)减少约 7.5 kJ/mol、双间位取代时(配体 9)减少 6.7 kJ/mol;双取代物的两个羟基都被替换成甲氧基时,结合能的变化为:双邻位取代时(配体 13)减少约 2.9 kJ/mol、双间位取代时(配体 10)增加 7.9 kJ/mol。

表 2 中,显示了配体的 A 和 B 点与受体大口中心 O1 和小口中心 O2 的距离。 β -CD 作为受体形成的包合物,A-O1 的距离在 0.45~0.6 nm,A-O2 的距离在 0.2 nm 以下,B-O1 和 B-O2 的距离分别在 0.2~0.5 nm、0.4~0.8 nm。A-O2 距离清楚表明苯环接近小口平面中心,B-O1 和 B-O2 的距离变化范围较大,提示羧基端处在相对较大的活动范围。

总体上看, β -CD 与 13 个配体都能形成包合物,平均结合能为 -90.3 kJ/mol,全部以 D 模式存在。当苯环上没有取代基时,配体与受体间只有范德华力相互作用;当羟基或甲氧基取代时,一方面可能产生氢键相互作用增加结合能,另一方面由于体积加大,可能产生排斥作用,减少结合能。从取得效果分析,只有苯环上邻位单羟基取代能够增加结合能,间位单甲氧基或双羟基取代时,结合能基本不变,其他取代的不同程度降低结合能。提示苯环部分在被 β -CD 的包合过程中起主导作用。

2.2 羟丙基取代对 β -CD 包合作用的影响:羟丙取代得到 HP- β -CD-1、HP- β -CD-2、HP- β -CD-3、HP- β -CD-4 受体,与 13 个配体的平均结合能分别为 -92.8、-93.6、-96.1、-81.5 kJ/mol。其中前 3

种取代模式的平均结合能绝对值都大于 β -CD (-90.3 kJ/mol),有利于形成包合物,第 4 种模式则低于 β -CD,不利于包合物的形成。

HP- β -CD-1、HP- β -CD-2、HP- β -CD-3、HP- β -CD-4 与 13 个配体的形成的结合模式,D、S、P 型的比例分别为 10 3 0、8 5 0、12 1 0、6 0 7,与 β -CD 的 13 0 0 比较,前 3 种羟丙基取代模式还不同程度地改变了包合模式,提高了 S 型包合的比例,提示羧基部分的作用增加,氢键作用对于包合的作用增加。第 4 种取代模式维持了 β -CD 的包合方式,但包合能力下降。结果表明,羟丙取代模式的不同对其包含能力和包合方式能够产生较大的影响。

以下进一步分析各羟丙取代 β -CD 模式中,配体苯环上不同羟基取代对包合作用影响。

2.2.1 配体苯环上不同取代对 HP- β -CD-1 包含配体的影响:以苯环无取代配体 β -CD 的结合能 (-94.0 kJ/mol) 为基本参照(ES),该配体与 HP- β -CD-1 形成复合物时的结合能略有降低,提示羟丙基取代后结合能力略有增加。单取代配体与 HP- β -CD-1 的结合能接近或低于 ES,苯环上双取代时,除双羟基取代外,结合能都略高于 ES,在同一取代位置,-OCH₃ 取代比-OH 取代的结合能要高,表明取代越多越大越不利于包合物的形成,而双羟基取代部分氢键作用抵消了基团增加的不利影响。

当配体与 HP- β -CD-1 结合时,根据表 2、3 所示的距离,配体 3、11 与 12 的 A-O1、B-O2 距离在 0.2

nm 左右,为 S 结合模式,其他配体对于 HP- β -CD-1 和 β -CD 的距离参数比较类似,D 模式与 S 模式的比例为 10 : 3。

根据图 2,B 点为羧基上的酮基氧原子,是氢键受体,HP- β -CD-1 中羟丙基上的羟基是氢键供体,在 B 与羟基氧原子的距离小于 0.4 nm 时,具有形成氢键的基础。表 4 的结果表明,HP- β -CD-1 包含配体时羟丙基没有参与氢键的形成。

2.2.2 配体苯环上不同取代对 HP- β -CD-2 包含配体的影响:苯环无取代配体与 HP- β -CD-2 形成复合物时的结合能略高于 ES,提示该模式的羟丙基取代后结合能力略有降低。除对位甲氧基取代外的单取代配体与 HP- β -CD-2 的结合能低于 ES,除配体 12 外,苯环上双取代配体与 HP- β -CD-2,结合能都略高于 ES。

当配体与 HP- β -CD-2 结合时,根据表 2、3 所示的距离,配体 1、4、7、12 与 13 的 A-O1、B-O2 距离较少,为 S 结合模式,其他配体对于 HP- β -CD-2 和 β -CD 的距离参数比较类似,D 模式与 S 模式的比例为 8 : 5。表 3 的结果表明,HP- β -CD-2 包含配体时羟丙基参与配体 12 的羧基氢键的形成。

2.2.3 配体苯环上不同取代对 HP- β -CD-3 包含配体的影响:当受体为 HP- β -CD-3 时,1 号配体结合能为 -104.5 kJ/mol,低于 ES 10.4 kJ/mol。2、3、4 号配体为 R₁、R₂、R₃ 位单-OH 取代,结合能低于 ES。5、6、7 号配体为 R₁、R₂、R₃ 位单-OCH₃ 取代,只有 5 号配体结合能低于 ES,6 和 7 号配体高于 ES。苯环上双取代配体与 HP- β -CD-3 的结合能都接近 ES。

根据表 2,只有配体 10 以 S 模式形成复合物,其配体与 HP- β -CD-3 结合时都为 D 模式,而且各距离与 β -CD 类似,根据图 2 的结果,HP- β -CD-3 的羟丙基与配体 10 的羧基形成氢键。

2.2.4 配体苯环上不同取代对 HP- β -CD-4 包含配体的影响:当受体为 HP- β -CD-4 时,1 号配体结合能为 -85.7 kJ/mol,高于 ES 8.4 kJ/mol,不利于包合物的形成。配体 2、10、13 与 HP- β -CD-4 的结合能较高,其他配体略低、但都高于 ES,表明总体上 HP- β -CD-4 都不利于形成包合物,特别对于配体 2、10、13 号更差。

当配体与 HP- β -CD-4 结合时,根据表 2 所示的距离,配体 1、2、3、4、5、12 的 A-O2、B-O1 距离参数

与 β -CD 的比较类似,为 D 结合模式,其他配体的距离参数与 D 模式或 S 模式的完全不一样,特别是 B-O2 的距离均较大,综合分析为 P 模式。

3 讨论

利用理论对接计算,研究了 HP- β -CD 对苯基丙烯酸类结构的包合作用,并对其包合作用的影响因素进行了分析,可以得以下规律:羟丙基的取代对于 β -CD 包含苯基丙烯酸类结构的能力具有一定的影响,包含能力大小次序为:HP- β -CD-3 > HP- β -CD-2 > HP- β -CD-1 > β -CD > HP- β -CD-4;配体的取代对于包合物的形成也有较大影响,随着苯基丙烯酸苯环上-OH 或-OCH₃ 数目的增加,不利于形成包合物。 β -CD 对苯基丙烯酸类结构的包合过程中,主要以苯环进入环糊精空腔的模式存在,羟丙基的取代能够一定程度地改变包合模式。在上述包合过程中,苯环与 β -CD 的范德华力相互作用是主导因素,羧基与受体的氢键作用是在一定情况下能够起到辅助的作用。

实验结果提示,HP- β -CD 对苯基丙烯酸类结构的包合作用可以受到配体和受体双方因素的影响,实验上需要特别注意的羟丙基的取代度和取代位置的稳定性,以保持结果的重现性。

参考文献:

- [1] 张蓓,林东海,肖楠,等.人参皂苷 Rh₂-羟丙基- β -环糊精包合物的鉴定和热力学参数考察[J]. 中草药,2007,38(11): 1635-1637.
- [2] 张学农,唐丽华,阎雪莹,等.羟丙基- β -环糊精对紫杉醇的增溶作用及其分子包合机制研究[J]. 中草药,2007,38(9): 1317-1320.
- [3] Giuseppina R, Fabio G. Hydration and flexibility of α -, β -, γ - and δ -cyclodextrin: A molecular dynamics study[J]. Chem Phys,2007,333(2-3):128-134.
- [4] Weiss Greiler P. Molecular dynamics simulations and quantum chemical calculations on β -cyclodextrin spironolactone complex[J]. J Inclusion Phenom Macrocyclic Chem, 2007, 57(1/4):29-33.
- [5] 于艳敏.环糊精包结作用的分子模拟研究[D].合肥:中国科学技术大学,2007.
- [6] Rudyak V, Yu A. Structural features of cyclodextrin inclusion complexes: Correlation of binding energies with thermochemical data[J]. Russian J Phys Chem, 2005, 79 (Suppl 1): S28-S32.
- [7] Jiri H, Jana M. The effect of (2-hydroxypropyl)- β -cyclodextrin on rheology of hydrophobically end-capped poly (ethylene glycol) aqueous solutions[J]. J Rheol, 2004,48(1): 23-38.
- [8] Chikara I, Yasuji I. Molecular simulation on interaction of polychlorodibenzodioxin and cyclodextrins[J]. Yamaguchi-kenritsu Daigaku Seikatsu Kagakubu Kenkyu Hokoku, 2005, 31:41-48.