

基于量子化学计算的 β -胡萝卜素溶解性能的 QSPR 研究

张 爱^{1,2}, 赵 波^{1,*}, 王正武²

(1. 南京师范大学化学与环境科学学院, 江苏 南京 210097

2. 上海交通大学农学院食品科学与工程系陆伯勋食品安全研究中心, 上海 201101)

摘 要: 应用 DFT-B3LYP/6-31G* 方法计算所得的 14 种常用溶剂分子结构单元的物性参数, 对 β -胡萝卜素溶解性能做定量结构性质(QSPR)研究。采用多元线性回归法建立 QSPR 预测模型, 其复相关系数 $R^2=0.933$, 标准偏差 $SD=0.316$ 。模型所得的计算值与实验值的相关系数 $R=0.980$, 标准偏差 $SD=0.241$ 。研究表明, 影响 β -胡萝卜素溶解性能的因素主要有平均分子极化率 α , 分子摩尔体积 V_m , 分子中最正氢原子静电荷 qH^+ , 分子摩尔质量 M 等参数。用这些量子化学参数所建立的 QSPR 模型能对未知溶剂做简单快速的预测。

关键词: 量子化学计算; QSPR; β -胡萝卜素; 溶解度

Quantitative Structure-Property Relationship Study on Solubility of β -Carotene on Basis of Quantum Chemistry Calculation

ZHANG Ai^{1,2}, ZHAO Bo^{1,*}, WANG Zheng-wu²

(1. College of Chemistry and Environmental Science, Nanjing Normal University, Nanjing 210097, China; 2. Bor Luh Food Safety Center, Department of Food Science and Technology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201101, China)

Abstract: The density functional theory method at the B3LYP/6-31G* level were carried out for calculating the

收稿日期 2007-08-05

*通讯作者

基金项目: 国家自然科学基金项目(20676051; 20573048); 上海交通大学重点建设资助项目(A类, AE150085)

作者简介: 张爱(1982-), 女, 硕士研究生, 研究方向为功能食品。

程度的抑菌活性, 对球菌和杆菌、革兰氏阳性和阴性都有抑菌活性, 琐琐葡萄正丁醇提液与乙酸乙酯提液抑菌效果的差异不大。这说明乙酸乙酯像正丁醇一样将植物体内有效抑菌物质提取出来。正丁醇提液浓度在 0.00128g 时对所有供试菌种均有抑制作用, 乙酸乙酯取液提液则要 0.0008g。实验证明琐琐葡萄对几种造成食品腐败的微生物具有一定的抗性, 为其在这方面的开发利用提供一定的理论依据。但对于其抗菌活性物质还有待进一步的研究。

参考文献:

- [1] 董方言, 弥宏, 陈颖, 等. 中药微量元素研究进展[J]. 世界元素医学, 1998, 5(3): 20.
- [2] 刘勇民. 维吾尔药志: 下册[M]. 乌鲁木齐: 新疆科技卫生出版社, 1999: 150-155.
- [3] 周晓英, 田树革, 孙莲, 等. 维吾尔药琐琐葡萄中无机元素含量测定

- 及紫外光谱分析[J]. 中国发族医药杂志, 2004(2): 26-27.
- [4] 中华人民共和国卫生部标准维吾尔药分册[M]. 乌鲁木齐: 新疆科技卫生出版社, 1999: 88.
- [5] 沈萍, 范秀容, 李广武. 微生物学实验[M]. 3版. 北京: 高等教育出版社, 1999: 214-215.
- [6] 霍光华, 高荫榆, 陈明辉. 乌柏叶抑菌活性功能成分的研究[J]. 食品与发酵工业, 2005, 31(3): 52-56.
- [7] 王晓文, 丛媛媛, 堵年生, 等. 维吾尔药琐琐葡萄化学成分研究[J]. 新疆医科大学学报, 2003(6): 579.
- [8] 堵年生, 丛媛媛, 王晓文, 等. 维吾尔药琐琐葡萄的生药学鉴定[J]. 新疆医科大学学报, 2003(6): 581.
- [9] DOUILLET-BREUIL A-C, JEANDET P, ADRIAN M, et al. Changes in the phytoalexin content of various *Vitis* spp. in response to ultraviolet elicitation[J]. J Agric Food Chem, 1999, 47(10): 4456-4461.
- [10] TEGUO P W, FAUCONNEAU B, PEFIEUX G, et al. Isolation, identification, and antioxidant activity of three stilbeneglycosides newly extracted from *Vitis vinifera* cell cultures[J]. Nat Prod, 1998, 61: 655-657.
- [11] 严赞开. 生姜提取物的抑菌试验[J]. 中国食品添加剂, 2005(1): 74-76.
- [12] 赵东亮, 郁建平, 周晓秋, 等. 博落回生物碱的抑菌作用研究[J]. 食品科学, 2005, 26(1): 45-47.

physiochemical parameters of the structural units of 14 familiar solvents, which were used to investigate the quantitative structure-property relationship (QSPR) of the solubility of β -carotene. Multiple linear regression analysis was used to establish the QSPR model. The multiple regression coefficient (R^2) is 0.933 and the standard deviation is 0.316. The relevant coefficient between the calculated values of solubility by the QSPR model and that of the experiment is 0.980, and the standard deviation is 0.241. The results indicate that the molecular average polarizability α , the molecular volume V_m , the most positive net charge of hydrogen atom qH^+ and the molecular mass M are the key factors of the solubility of β -carotene. This QSPR model can be simply and rapidly used to predict the solubility of β -carotene in different solvents.

Key words quantum chemistry calculation; QSPR; β -carotene; solubility

中图分类号: 0641.124; TS202.3

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2007)09-0068-04

β -胡萝卜素是一种脂溶性天然色素, 是类胡萝卜素中最重要的一种, 可作为保健食品的添加剂, 并被欧美许多国家批准为食用色素^[1]。由于人工合成色素和添加剂对人体健康存在着潜在的不良影响, 使得此类天然食品添加剂在当今广受欢迎。但是, β -胡萝卜素不溶于水, 仅微溶于少量几种有机溶剂, 而这些有机溶剂大多不能用于食品和药品。此外 β -胡萝卜素还不稳定, 易被氧化, 特别是在光照下极易分解。 β -胡萝卜素的这些缺陷都极大地限制了它在饮料及其它食品中的应用。目前国内外主要采用 β -环糊精、囊泡、微乳液包封 β -胡萝卜素来提高其稳定性、溶解性和生物利用度^[2]。这些载体选用的材料须无毒或低毒, 且应用过程都涉及到合适溶剂的选择。但迄今为止, 尚未找到较合适的无毒高效溶剂。因此, 研究 β -胡萝卜素在各类溶剂中溶解性能具有重要意义。

物质的定量结构-性能关系(quantitative structure-property relationship, QSPR)研究是在一系列化合物的结构和物化性质之间建立起数量上的依赖关系(数学模型), 借以指导预测未知物质的性质。该研究方法中应用较多的主要有拓扑指数法和基团贡献法^[3-4]。由于量子化学参数本身已经隐含了分子结构、化学结构和电子结构等信息, 使所建立的 QSPR 模型中的参数物理意义更明确, 且通过计算即可方便、精确地获得, 从而节省大量时间和经费, 并便于对机理进行探讨等优点。目前, 它已成为 QSPR 研究的一个热点。我们课题组在这方面已做了大量开创性的工作^[5-8]。本实验采用精确的密度泛函(DFT)量子化学算法计算与溶解性能相关的分子结构参数, 研究 β -胡萝卜素在溶剂中溶解性能的定量构效关系, 以期能通过 QSPR 模型简单快速地预测 β -胡萝卜素在未知溶剂中的溶解度, 寻找无毒高效溶剂, 为制备理想的 β -

胡萝卜素微乳液等制品提供理论指导和技术支持。

1 计算模型和方法

密度泛函理论认为, 分子的总能量及体系的其它性质取决于体系电荷密度的分布, 且即便是考虑电子的相关能, DFT 也不比从头算方法复杂。尤其是其中 B3LYP/6-31G* 方法不仅所需计算机空间和机时相对较少, 而且能计算出可靠的电性和热化学参数, 已成为当前关注和运用的热门方法。因此, 本研究采用 DFT/B3LYP 方法在 6-31G* 基组水平上对各溶剂分子进行几何构型全优化, 然后在相同水平上对构型优化过的溶剂分子进行频率分析和分子体积计算。全部计算均采用 Gaussian03^[9] 软件包完成。

溶质与溶剂分子间的作用力决定了物质溶解或不溶解, 而溶质和溶剂都必须首先克服自身分子间的作用才能相互扩散。因而我们所用的量子化学参数有两类: 一是反映分子间作用力的一些电性参数, 如分子偶极矩 μ 、平均分子极化率 α 、分子中最正氢原子静电荷 qH^+ 、最负原子静电荷 q^- 、前线分子轨道能量 E_{LUMO} 和 E_{HOMO} 及轨道能量间隙 ω 等; 二是反映分子本身性质的一些结构参数, 如分子摩尔体积 V_m 、熵 S^0 、相对分子质量 M 等。将这些作为本实验初步研究 β -胡萝卜素在 14 种常用溶剂中溶解性能 QSPR 关系的结构参数。

2 结果与分析

2.1 自变量与因变量之间的相关性分析

β -胡萝卜素在不同溶剂中的溶解度数据已有报道^[10]。本实验参考文献中的实验数据, 采用多元线性回归法, 对原始数据做相关性分析, 得到的自变量与因变量的相关系数 r 和显著性水平 p 值见表 1。

表 1 自变量与因变量的相关系数和显著性水平 p 值

Table 1 Correlation coefficient of independent variables and dependent variable in data and values of significance one-tailed p

描述符	μ	α	V_m	E_{LUMO}	E_{HOMO}	ω	qH^+	q^-	S^0	M	$(10^3\mu/\alpha)$	(α/V_m)
r	-0.334	0.775	0.795	-0.003	0.045	-0.023	-0.730	0.705	0.643	0.900	-0.752	0.760
p	0.122	0.001	0.000	0.497	0.439	0.469	0.002	0.002	0.007	0.000	0.001	0.001

从表1分析结果可见,有8个自变量与因变量溶解度对数 $\log S$ 之间的相关系数绝对值都在0.643以上,其中 α 、 V_m 、 qH^+ 、 q^- 、 M 、 $(10^3\mu/\alpha)$ 、 (α/V_m) 这7个变量的相关系数绝对值都在0.705以上,表明它们与溶解度之间具有较强的线形相关性,其中偏相关性最显著的是分子摩尔质量 M ,它与 $\log S$ 呈较强的正相关性($r=0.900$),说明 β -胡萝卜素的溶解度随溶剂分子的增大而增强。而 E_{LUMO} 、 E_{HOMO} 、 ω 这三个变量与 $\log S$ 的相关系数绝对值均很小,都在0.045以下,表明这些自变量与因变量之间的线形相关性很弱。再从显著性水平方面来看,按0.05的标准来判断, μ 、 E_{LUMO} 、 E_{HOMO} 、 ω 这4个变量的显著性水平 p 值都在0.122以上,且 E_{LUMO} 、 E_{HOMO} 、 ω 这3个量超出标准很多,显著性水平较低,与相关性系数分析结果一致。

2.2 QSPR 回归模型的建立

根据相关性和显著性水平分析得到的信息,首先剔除线形相关性弱的 μ 、 E_{LUMO} 、 E_{HOMO} 、 ω 这4个变量; α 、 V_m 、 $(10^3\mu/\alpha)$ 、 (α/V_m) 这4个量相互之间存在一定的自相关性,可剔除 α 、 (α/V_m) 。综合考虑,我们选用原始数据中的 V_m 、 qH^+ 、 q^- 、 S^0 、 M 、 $(10^3\mu/\alpha)$ 这6个变量对 $\log S$ 进行多元线形回归处理,得到两个较理想的QSPR回归模型,见表2。

由表2可知,Model1和Model2的复相关系数 R^2 一样,但Model1的 R^2_{adj} 、标准偏差SD及F检验均比Model2大;再从描述符的个数来看,Model1中只有5个描述符,Model2有6个描述符。根据建立模型时应遵循简单、准确的原则,充分满足相关系数高、标准偏差小及自变量个数少的条件,我们认为Model1可作为简单快速地定量预测 β -胡萝卜素溶解度的最适用模型。Model1中每个描述符的值、 β -胡萝卜素在这些溶剂中溶解度的实验值 $\log S_{exp}$ 和由该模型得到的计算值 $\log S_{cal}$

表2 两个较理想的QSPR回归模型

Table 2 Two real QSPR models

模型1	$\log S=4.73+0.0529 \times M-0.0863 \times S^0-5.74 \times qH^+-4.04 \times q^-$ $-0.00711 \times (10^3\mu/\alpha)$ ($R^2=0.959$, $R^2_{adj}=0.933$, $SD=0.316$, $F=36.969$, $P=0.000$, $n=14$)
模型2	$\log S=4.70+0.0543 \times M-0.0832 \times S^0-0.00391 \times V_m-5.79 \times qH^+-3.97q^-$ $-0.00716 \times (10^3\mu/\alpha)$ ($R^2=0.959$, $R^2_{adj}=0.924$, $SD=0.336$, $F=27.223$, $P=0.000$, $n=14$)

注: R^2 为复相关系数, R^2_{adj} 为经自由度调整的复相关系数(即消除自变量的个数及样本量大小的影响后调整所得的复相关系数),SD为标准偏差,F为F检验, p 为显著性水平, n 为样本容量。

一并列于表3中。

为判定Model1线性回归直线拟合优度的好坏,我们对用Model1拟得到的计算值 $\log S_{cal}$ 与实验值 $\log S_{exp}$ 作线性拟合,拟合结果为: $R=0.980$, $SD=0.241$, $p<0.0001$ 。可见该模型的线性回归直线拟合优度比较好。其散点图见图1,对应的点基本上较均匀地散落在拟合直线两边,其中有些点近似落在拟合直线上。

2.3 模型的检验和预测效果

评价一个模型的好坏,应主要看该模型能否对未参与回归的化合物的性质作出准确的预测。为了确定模型是否有效,应用Model1对未参与回归的苯、甲基叔丁基醚(MTBE)、二甲基甲酰胺(DMF)进行预测,预测结果参见表4,与实验值较吻合。

定性实验研究还表明, β -胡萝卜素在一些溶剂中的溶解度大小次序有:四氢呋喃>丁酸乙酯>正己烷>异丙醇,用上述最佳模型Model1对丁酸乙酯进行预测,预测结果 $\log S_{cal}=3.06$,参比表2中溶解度计算值 $\log S_{cal}$: $\log S$ (四氢呋喃)=3.82, $\log S$ (正己烷)=2.76, $\log S$

表3 Model1中溶剂分子的分子描述符及 β -胡萝卜素在这些溶剂中溶解度的实验值 $\log S_{exp}$ 与计算值 $\log S_{cal}$
Table 3 Molecular descriptors of different solvents in model 1, experimental $\log S$ and calculated $\log S$ for solubility of β -carotene

溶剂	M	qH^+	q^-	S^0	$(10^3\mu/\alpha)$	$\log S$	
						实验值	计算值
四氢呋喃(THF)	72.11	0.150	-0.489	64.215	42.243	4.00	3.82
二氯甲烷(CH_2Cl_2)	84.93	0.242	-0.445	64.592	62.729	3.78	3.61
甲苯(toluene)	92.14	0.165	-0.529	79.914	4.782	3.60	3.86
环己烷(cyclohexane)	84.16	0.128	-0.254	71.065	0	3.30	3.34
环己酮(cyclohexanone)	98.14	0.252	-0.559	80.787	54.670	3.30	3.37
乙醚(ethylether)	74.12	0.157	-0.467	79.627	21.144	3.00	2.61
正己烷(hexane)	86.18	0.141	-0.441	86.915	0	2.78	2.76
乙酸乙酯(ethylacetate)	88.12	0.182	-0.523	85.187	40.691	2.70	2.82
丙酮(acetone)	58.08	0.180	-0.526	72.266	83.06	2.30	2.07
2-丙醇(2-propanol)	60.1	0.385	-0.621	70.957	46.936	1.60	1.75
乙醇(ethanol)	46.07	0.389	-0.613	64.385	59.210	1.48	1.43
乙腈(acetonitrile)	41.05	0.209	-0.521	57.916	166.024	1.00	1.63
甲醇(methanol)	32.04	0.390	-0.605	56.743	107.485	1.00	0.97
水	18.02	0.387	-0.774	45.136	401.687	0	0

表4 对未参与回归的溶剂的预测结果
Table 4 Forecasting results for these solvents out of model1

溶剂	M	qH^+	q^-	S^0	$(10^3\mu/\alpha)$	logS	
						实验值	计算值
苯	78.11	62.009	0.129	-0.129	0	3.60	3.11
甲基叔丁基醚(MTBE)	88.4	86.706	0.155	-0.486	20.471	3.00	2.98
二甲基甲酰胺(DMF)	73.09	66.35	0.204	-0.468	90.657	2.30	2.11

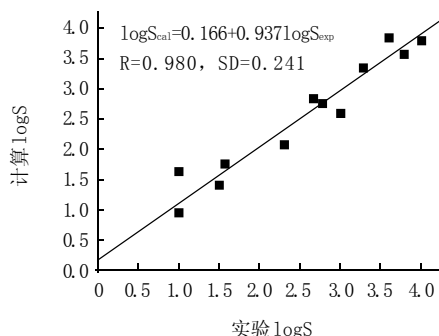


图1 由模型得到的溶解度的计算值 $\log S_{cal}$ 与实验值 $\log S_{exp}$ 的散点图

Fig.1 Scatter plot of calculated values of logS by model vs. experimental data

(异丙醇)=1.75, 仍与实验结果很吻合。这说明所建模型很有效, 具简单快速预测的功能。

分子间作用力主要由取向力、诱导力和色散力三部分组成, 一般色散力 $>$ 取向力 \gg 诱导力。色散力主要与分子的变形性相关, 分子变形性越大, 分子间力越强; 分子偶极矩越大, 取向力越强; 极性分子偶极矩越大, 非极性分子极化率越大, 诱导力越强, 分子的变形性越大, 诱导力也越大。从所选各参数的定义及大量相关研究来看, 相对分子质量 M 和分子体积 V_m 均反映分子的大小, 平均极化率 α 反映分子的变形性, 偶极矩 μ 反映分子总的极化程度, 氢原子最大正电荷 qH^+ 和原子最大负电荷 q^- 反映分子中静电作用大小, S^0 反映溶剂分子内部作用力大小。可见, 最佳模型 Model1 中所提取的这套特征参数既较好地反映了溶剂分子的结构特征, 又反映了分子间作用力的大小, 从入选的这些描述符(qH^+ 、 q^- 、 S^0 、 M 、 $(10^3\mu/\alpha)$)与 β -胡萝卜素在不同溶剂中的溶解性能较高的相关性(见表4)来判断, 它们是决定 β -胡萝卜素在不同溶剂中的溶解能力大小的主要影响因素。

3 结论

本实验利用精确的密度泛函方法计算所得的分子结构参数, 来研究 β -胡萝卜素在各类溶剂中溶解能力的

定量构效关系。所得 QSPR 模型相关性较好, 标准偏差小, 能简单快速地对未知溶剂进行预测。与其它方法相比, 所有的自变量均完全来自于分子结构, 没有引入任何经验参数, 因而参数的物理意义更明确、更客观且方便易得, 可提高所建模型的使用价值。可见, 量子化学方法与 QSPR 研究的结合, 将能为物质性能的研究和预测以及机理的分析开辟广阔的前景。

参考文献:

- [1] PAOLA P, RITA M, SONIA T, et al. Solubilization and stabilization of β -carotene in niosomes: delivery to cultured cells[J]. Chem Physics Lipids, 2006, 139: 32-42.
- [2] MELE A, MENDICHR S A. Non-covalent, association, soft cyclim, altooli gosaccharides with trans- β -carotene in water: evidence for the formation of large aggregates by light scattering and NMR spectroscopy [J]. Carbohydrate Res, 1998, 310(4): 261-267.
- [3] 沐来龙, 冯长君. 脂肪族饱和一元醇沸点的拓扑研究[J]. 有机化学, 2004, 24(4): 403-408.
- [4] NIKOLAI S Z, VLADIMIR A P. Fragmental approach in QSPR[J]. J Chem Inf Comput Sci, 2002, 42: 1112-1122.
- [5] WANG Z W, LI G Z, ZHANG X Y, et al. A quantitative structure-property relation for the prediction of critical micelle concentration of nonionic surfactants[J]. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2002, 197: 37-45.
- [6] WANG Z W, FENG J L, WANG H J, et al. Effectiveness of surface tension reduction by nonionic surfactants with quantitative structure-property relationship approach[J]. Dispersion Science and Technology, 2005, 26(4): 441-447.
- [7] WANG Z Y, XIANG Y, ZHAI Z C. QSPR to aqueous solubility ($\lg S_a$) of alkyl(1-phenylsulfonyl) cycloalkane-carboxylates using MLSE model and abinitio[J]. Chemosphere, 2006, 62: 349-356.
- [8] YANG G Y, ZHANG X C, WANG Z Y. Estimation of the aqueous solubility ($\lg S_a$) of all polychlorinated dibenzo-furans (PCDF) and polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDD) congeners by density functional theory[J]. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 2006, 766: 25-33.
- [9] SCHMIDT M W, BALDRIDGE K K, BOATZ J A. General atomic and molecular electronic-structure system[J]. J Comput Chem, 1993, 14: 1347-1363.
- [10] NEAL E, CRAFT J H, SOARES J. Relative solubility, stability, and absorptivity of lutein and β -carotene in organic solvents[J]. J Agric Food Chem, 1992, 40: 431-434.