环丙沙星分子印迹聚合物自组装体系的分子模拟

孙佳妮[1],刘俊渤[1*],唐珊珊[1],靳瑞发[2]
(1.吉林农业大学资源与环境学院,长春　130118;2.内蒙古赤峰学院化工学院,内蒙古赤峰　024000)

[收稿日期]2012-09-01　[文献标识码]A　[文章编号]1002-1280(2013)04-0029-06　[中图分类号]O63

[摘　要]　以环丙沙星(CIP)为印迹分子,甲基丙烯酸(MAA)、4-乙烯基吡啶(4-Vpy)为功能单体,运用量子化学密度泛函理论(DFT)的LC-WPBE方法和6-31G(d,p)基组,模拟CIP印迹分子与MAA、4-Vpy两种功能单体分子印迹聚合物自组装体系的构型,讨论了其稳定复合物的成键作用位点及数目、NBO电荷的转移及反应的结合能,探讨了CIP与两种功能单体之间相互作用的原理及分子印迹中溶剂的影响。模拟计算结果表明,CIP印迹分子哌嗪环上的N、喹啉羧酸上的H和O与两种功能单体均通过氢键作用形成在化学基团及空间结构上相互匹配的有序复合物;两种功能单体中MAA与CIP印迹分子间的相互作用更强,且在印迹比例为1∶6,以甲苯为溶剂时,合成的复合物能量最低,对CIP的吸附性和识别能力更强。该分子模拟试验可为CIP分子印迹聚合物的进一步研究提供理论参考。

[关键词]　环丙沙星;分子印迹聚合物;功能单体;溶剂;计算模拟

Study on Self-assembly System of Ciprofloxacin Molecular Imprinted Polymers by Molecular Simulation

SUN Jia-ni[1],LIU Jun-bo[1*],TANG Shan-shan[1],JIN Rui-fa[2]
(1. *College of Resources and Environment*, *Jilin Agricultural University*, *Changchun* 130118, *China*;
2. *Department of Chemistry*, *Chifeng University*, *Chifeng*, *Inner Mongolia* 024000, *China*)

Abstract: A molecular modeling approach was used to elucidate template-monomer interaction and the effect of solvent on recognition of molecularly imprinted polymers (MIPs). Ciprofloxacin (CIP) was taken as a template molecule. Methacrylic acid (MAA) and 4-vinyl pyridine (4-Vpy) were taken as functional monomers, respectively. Density functional theory (DFT) at the LC-WPBE/6-31G (d, p) level was used to investigate the geometry configurations optimization, the action sites, the natural bond orbital (NBO) charges, and the binding energies of the imprinted molecule with the monomers by means of Gaussian 09. The molecular imprinting mechanism of CIP and the monomers and the influence of solvent were discussed. Results indicated that the N atom on the piperazine ring and the carbonyl and the H atom on the quinoline carboxylic acid group of CIP interacted with MAA and 4-Vpy by hydrogen bonds. The imprinted molecule and the monomers formed ordered compounds that were mutual remedy in the chemical group and space structure. The interaction between CIP and MAA was stronger than that between CIP and 4-Vpy, and the polymer of the ratio of CIP-MAA (1∶6) in toluene had lower energy. The details of the interaction between CIP and the two monomers were also given by this

基金项目:吉林省自然科学基金(201215180)
作者简介:孙佳妮,硕士研究生,从事喹诺酮类分子印迹材料的制备与理论计算。
通讯作者:刘俊渤。E-mail:liujb@mail.ccut.edu.cn

computing approach. The MIPs synthesized by CIP and MAA in toluene resulted in better molecular recognition ability and absorbability. The molecular simulation can provide a theoretical reference for the further study on CIP – MIPs.

Key words: ciprofloxacin; molecularly imprinted polymers; functional monomer; solvent; computer simulation

近年来,分子印迹聚合物(Molecular imprinted polymers,MIPs)由于具有独特的理化性质成为研究热点,并广泛应用于仿生传感器、抗体模拟、酶催化模拟等领域[1-2]。然而,MIPs 的研究目前还处于实验阶段,其制备受到功能单体的种类及其印迹比例、溶剂等诸多因素的影响,印迹体系的优化也由于缺乏理论指导而使实验针对性比较差。为使 MIPs 对印迹分子具有更高亲和性、选择性和识别性,许多研究者开始将分子模拟应用于分子印迹体系的理论研究,从分子水平上探讨印迹识别机理,快速筛选单体、印迹比例及溶剂[3-4],提高研发效率。量子化学已成为分子印迹技术发展的一个重要工具。

环丙沙星(Ciprofloxacin, CIP)是一种具有抗菌谱广、抗菌作用强、组织穿透力强及价格低廉等特点的喹诺酮类抗生素,被广泛用于兽医临床、畜禽和水生动物养殖业中[5]。近年来,随着国际食品贸易中对环丙沙星等喹诺酮类药物越来越严格的最高残留范围的限定,此类药物在动物源食品中的残留分析引起了国内外的普遍关注[6-7]。将 MIPs 作为固相萃取中的吸附材料,可有效从复杂基质食品样品中分离、纯化、富集待测物,同时除去干扰组分,可显著提高 CIP 检测方法的选择性、灵敏度及准确度。因此,以 CIP 为模板的 MIPs 也引起了国内外越来越广泛的关注[8-9]。目前,国内外对 CIP 分子印迹材料的实验研究是以甲基丙烯酸(MAA)[8]或 4 – 乙烯基吡啶(4 – Vpy)[9]为功能单体,溶剂也局限于甲醇、二氯甲烷或甲苯,对 CIP 印迹分子与功能单体之间相互作用的原理及分子印迹聚合物中的反应溶剂的影响都缺乏定量和系统的理论研究。因此,本文尝试以 CIP 作为研究对象,MAA、4 – Vpy 为功能单体,从理论上研究 CIP 与两种功能单体形成稳定复合物的几何构型、成键情况、NBO 电荷的转移以及反应的结合能等,表征它们之间相互作用的性质、强弱及作用原理,从分子水平上优化筛选与 CIP 印迹分子空间结构、化学基团等更相互匹配的功能单体。同时,为增强印迹效率,通过对不同极性溶剂与非极性溶剂选择的模拟,研究不同溶剂对 CIP 印迹分子制备过程的影响。

1　计算方法

借助 Gaussian View 程序搭建模型,在 6 – 31G(d, p)基组水平下,分别采用 B3LYP、PBE0、LC – WPBE、CAM – B3LYP 和 WB97XD 5 种密度泛函理论(DFT)[10],用 Gaussian09 程序 Revision A. 02 版[11]进行环丙沙星几何构型优化,收敛采用默认值,求得无虚频的具有最低能量的稳定的分子构型(图 1)。表 1 列出 CIP 的全优化几何构型参数,其中引用了 Iztok Turel[12] 所报道的环丙沙星结构数据。

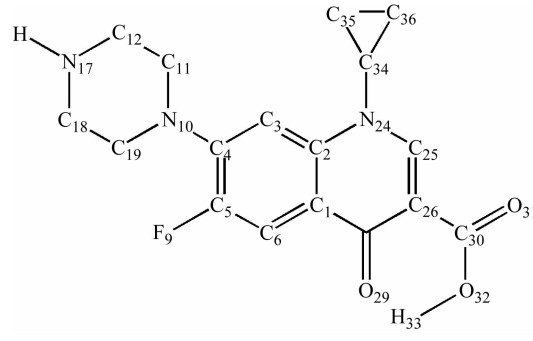

图 1　CIP 化学结构

表 1　在 6 – 31G(d,p)基组水平下,采用 B3LYP、PBE0、LC – WPBE、CAM – B3LYP 和 WB97XD 方法计算的 CIP 结构参数和实验值

Parameters	Species	B3LYP	PBE0	LC – WPBE	CAM – B3LYP	WB97XD	Exp[a]
R/nm	$C_3 - C_4$	0.1401	0.1396	0.1387	0.1392	0.1392	0.1386
	$C_5 - C_6$	0.1369	0.1366	0.1360	0.1363	0.1365	0.1359
	$C_1 - C_{28}$	0.1465	0.1459	0.1462	0.1461	0.1465	0.1460
	$C_{28} - C_{26}$	0.1448	0.1443	0.1442	0.1443	0.1446	0.1439
	$C_{25} - N_{24}$	0.1358	0.1351	0.1349	0.1352	0.1352	0.1340
	$C_{34} - C_{35}$	0.1510	0.1503	0.1497	0.1502	0.1504	0.1495
	$C_{36} - C_{34}$	0.1504	0.1497	0.1493	0.1498	0.1500	0.1493

续表

Parameters	Species	B3LYP	PBE0	LC－WPBE	CAM－B3LYP	WB97XD	Exp[a]
	$C_1-C_6-C_5$	120.49	120.46	120.27	120.29	120.32	119.34
	$C_5-C_4-C_3$	116.57	116.77	117.02	116.85	116.99	118.14
	$C_4-C_3-C_2$	121.66	121.55	121.43	121.48	121.44	119.84
ϕ/°	$C_2-C_1-C_6$	118.49	118.62	118.92	118.76	118.77	118.84
	$C_2-C_1-C_{28}$	121.82	121.81	121.76	121.73	121.72	121.14
	$N_{24}-C_2-C_1$	118.88	118.98	119.16	119.03	119.10	119.24
	$C_6-C_5-F_9$	118.63	118.85	119.12	118.89	118.99	119.24
	$C_4-C_5-F_9$	118.71	118.68	118.52	118.54	118.61	117.74
	$C_1-C_{28}-O_{29}$	121.81	121.92	121.82	121.81	121.80	121.84
	$C_{26}-C_{28}-O_{29}$	123.05	123.10	123.25	123.10	123.23	122.94
	$C_{25}-N_{24}-C_{34}$	119.71	119.77	119.80	119.79	119.79	119.64
	$C_2-N_{24}-C_{34}$	120.40	120.30	120.48	120.40	120.35	119.94
	$N_{24}-C_{34}-C_{36}$	119.76	119.40	119.10	119.39	119.23	118.34
	$C_{34}-C_{36}-C_{35}$	60.22	60.21	60.17	60.17	60.14	59.74

注：[a]Exp 为实验值来自参考文献[12]；R 和 ϕ 分别代表键长和键角。

观察表 1 数据，用 B3LYP、PBE0、LC－WPBE、CAM－B3LYP 和 WB97XD 方法对 CIP 结构的几何优化，计算得到的键长、键角相差不大，均在允许的误差范围之内。但和其他四种方法相比，LC－WPBE 方法计算得到的键长、键角和文献值更接近。例如，B3LYP、PBE0、LC－WPBE、CAM－B3LYP 和 WB97XD 方法计算 $C_{36}-C_{34}$ 的键长分别为 0.1504、0.1497、0.1493、0.1498 和 0.1500 nm，LC－WPBE/6－31G(d, p)方法计算得到的键长与文献数据相同。综上所述，对于 CIP，用 LC－WPBE/6－31G(d, p)方法来优化结构比较合适。因此，在本研究中采用 LC－WPBE/6－31G(d, p)方法优化模板分子、功能单体及其聚合物的几何构型。

所有的计算均采用 LC－WPBE/6－31G(d, p)方法，分别对模板分子和功能单体进行以下操作：

(1)对 CIP、MAA、4－Vpy 及其复合物进行几何构型优化，在同样水平下进行频率计算，得到没有虚频能量最低的几何构型，并采用自然键轨道分析方法(NBO)进行 NBO 电荷分析。

(2)研究 CIP 分别与 MAA、4－Vpy 形成的复合物键长、数目及作用的活性位点，探讨 CIP 与功能单体分子印迹的作用原理及其相互作用的强弱。

(3)计算 CIP、MAA、4－Vpy 以及其所形成复合物几何构型的能量，利用下式对得到的稳定几何构型进行结合能计算，表征 CIP 与单体相互作用的强弱，进行单体筛选。在计算结合能时，基组迭加误差(BSSE)采用 Boys 和 Bornardi 提出的 Counterpoise 方法(CP)消除[13]。

$$\Delta E_B = E_C - E_T - \sum E_F \quad (1)$$

其中 ΔE_B 为 CP 方法校正后的相互作用能，即结合能；E_C 为 CIP 与功能单体印迹聚合物体系的总能量；E_T 为 CIP 印迹分子的能量；$\sum E_F$ 为单体的能量之和。

(4)利用基于自洽反应场(SCF)的 Tomasi 极化统一模型(Polarized Continuum Model, PCM)计算了模板分子 CIP 与最佳功能单体形成的复合物分别在氯仿、乙腈(ACN)、甲苯、甲醇、二甲基亚砜(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)、四氢呋喃(THF)、水、二氯甲烷(DCM)等溶剂中的溶剂化能，表征溶剂与组分之间相互作用的强弱。

$$\Delta E = E_{solvent} - E_{vacuum} \quad (2)$$

式中 $E_{solvent}$ 是计算模型在溶剂中的单点能，E_{vacuum} 是计算模型在真空中的单点能。

2　结果与讨论

2.1　*CIP 与功能单体几何构型的优化*　优化 CIP 和 MAA、4－Vpy 的分子几何构型并计算原子的 NBO 电荷。环丙沙星与功能单体 MAA、4－Vpy 的质子受体与质子给体位点的电荷如图 2 所示。计算结果表明环丙沙星分子的质子受体为 F_9、N_{17}、O_{29}、O_{31}、O_{32}，质子给体为 H_8、H_{27}、H_{33}、H_{42}；MAA 的质子受体为羰基中的 O_{10}，质子给体为羟基上的 H_{12}；4－Vpy 的质子受体为 N_6，质子给体主要为 H_7、H_{10}。

2.2　*CIP 与功能单体复合物几何构型的优化*　根据 CIP 模板分子和 MAA、4－Vpy 功能单体分子构型优化的结果，构建 CIP 和两种功能单体之间形成的复合物几何构型，并通过计算模拟优化其稳定复

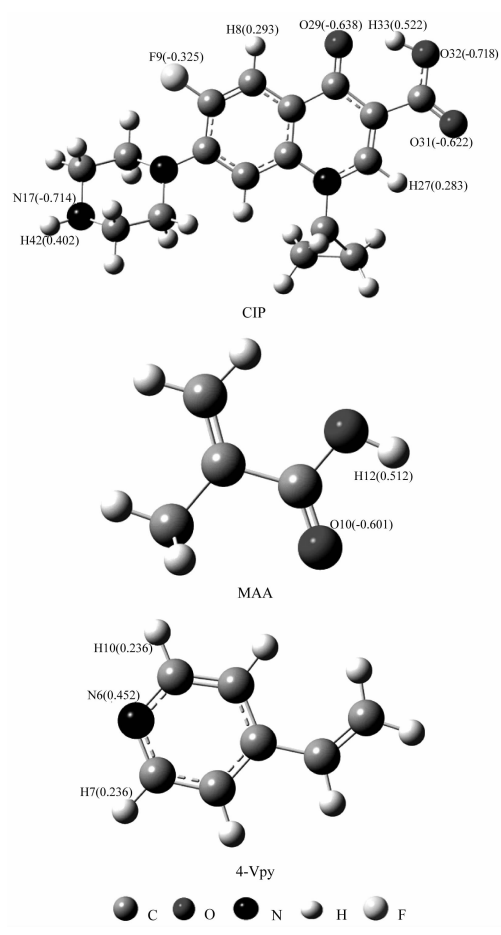

图 2　模板分子与功能单体的优势构型

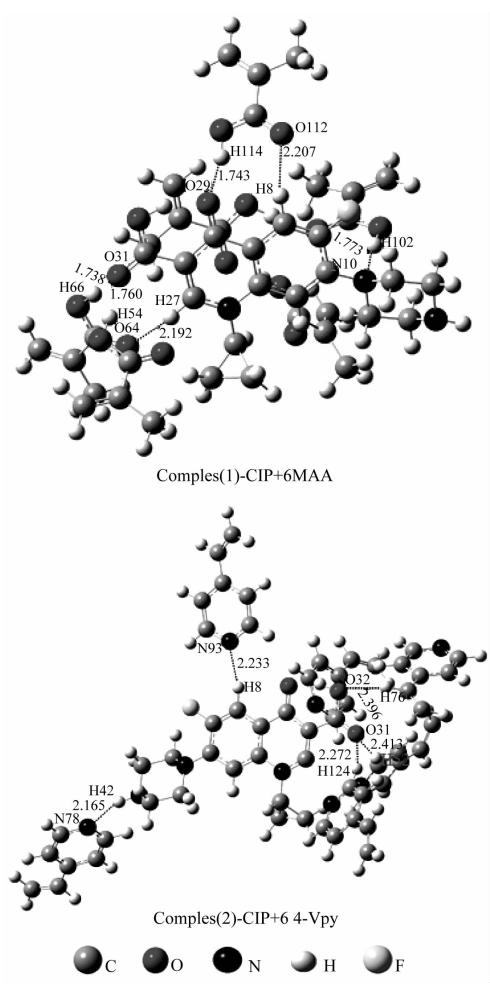

图 3　CIP 与两种功能单体复合物的优化几何构型

合物几何构型。通过比较 CIP 模板分子与 MAA、4 – Vpy两种功能单体形成稳定复合物的几何构型、氢键作用位点及数目、NBO 电荷的转移以及反应的结合能等,探讨 CIP 与两种功能单体分子印迹的作用原理及其相互作用的强弱。在选择功能单体进行计算机模拟时,分别对模板分子与功能单体不同印迹比例的计算模型进行研究,但当 CIP 与两种单体的印迹比例为 1∶7 时,其对应聚合物的作用位点数目均远小于其印迹比例 1∶6 时的作用位点数目,这是由于空间位阻导致模板分子与功能单体之间距离增大。此外,过量的单体引起自身的缔合,也使选择性吸附位点数减少,结合能绝对值降低,因而使其复合物稳定性减弱。

CIP 与两种功能单体相互作用形成的稳定的复合物几何构型如图 3 所示。每个稳定构型中模板分子与所选功能单体通过分子间氢键作用,其结合方式由 CIP 模板分子与两种功能单体的结构决定。CIP 与 MAA、4 – Vpy 两种功能单体的最佳印迹比例、氢键数目、键长与氢键作用活性位点列于表 2 中。

表 2　模板分子与两种功能单体分子印迹相互作用体系的相关参数

Species	Imprinted ratios	H – bond numbers	Actionsites	Bond length /nm
Complex(1)	1∶6	6	$=C_6-H_8\cdots O_{112}$	0.2207
			$O_{29}\cdots H_{114}-O_{113}$	0.1743
			$=C_{25}-H_{27}\cdots O_{64}$	0.2192
			$O_{31}\cdots H_{54}-O_{53}$	0.1760
			$O_{31}\cdots H_{66}-O_{65}$	0.1738
			$N_{10}\cdots H_{102}-O_{101}$	0.1773
Complex(2)	1∶6	5	$=C_6-H_8\cdots N_{93}$	0.2233
			$O_{32}\cdots H_{70}-C_{68}=$	0.2396
			$N_{17}-H_{42}\cdots N_{78}$	0.2165
			$O_{31}\cdots H_{52}-C_{47}=$	0.2413
			$O_{31}\cdots H_{124}-C_{118}=$	0.2279

由表 2 可以看出,CIP 与 MAA、4 – Vpy 的最佳印迹比例均为 1∶6。MAA 与 CIP 之间相互作用形成 6 个氢键,其氢键形式分别是 2 个 =C – H…O、3 个 O…H – O、1 个 N…H – O;4 – Vpy 与 CIP 之间相互作用形成 5 个氢键,其氢键形式分别是 1 个 =C – H…N、3 个 O…H – C =、1 个 N – H…N。前

者形成氢键数目与相互作用活性位点比 Complex(2)多。模板与功能单体的印迹比例对聚合物的识别能力影响非常大,同一模板分子其印迹比例越大,MIPs 识别模板分子的能力就越强,非特异性吸附就越弱。此外,从氢键键长看,Complex(1)氢键键长分别为 0.2207、0.1743、0.2192、0.1760、0.1738、0.1773 nm;Complex(1)氢键键长分别为 0.2233、0.2396、0.2413、0.2279 nm。Complex(1)与Complex(2)氢键键长均在氢键范畴内[14-16],但 Complex(1)氢键相互作用强于 Complex(2)。因此,从氢键数目、键长和氢键作用活性位点来看,我们可以得到一个相互作用的强弱顺序:MAA 和 CIP 间相互作用最强,4-Vpy 次之。

2.3　NBO 电荷分析　氢键的形成导致电子重组,这是由于复合物中成键原子电荷转移引起的[17]。为理解印迹体系中相互作用的本质,用自然键轨道分析方法(NBO)研究复合物中原子电荷,评估整体的 NBO 电荷转移,从而判断氢键的形成及强弱。从它们形成复合物所得到的 NBO 电荷结果可以看出,CIP 与单体相互作用前,CIP 结构中 N_{10}、O_{29}、O_{31}、O_{32} 的 NBO 电荷分别为 -0.480、-0.638、-0.622、-0.718,H_8、H_{42}、H_{27} 的 NBO 电荷为 0.293、0.402、0.283。发生相互作用后,在与 MAA 形成的 Complex(1)中,CIP 结构中 N_{10}、O_{29}、O_{31} 的 NBO 电荷分别为 -0.527、-0.705、-0.735,H_8、H_{27} 的 NBO 电荷为 0.306、0.307;而与 4-Vpy 形成的 Complex(2)中,CIP 结构中 O_{31}、O_{32} 的 NBO 电荷分别为 -0.671、-0.731,H_8、H_{42} 的 NBO 电荷为 0.311、0.429。CIP 与 MAA 功能单体相互作用后,N_{10}、O_{29}、O_{31} 分别失去电荷 0.047、0.067、0.113,H_8、H_{27} 分别得到电荷 0.013、0.024;而 CIP 与 4-Vpy 功能单体相互作用后,O_{31}、O_{32} 分别失去电荷 0.049、0.013,H_8、H_{42} 分别得到电荷 0.018、0.027。计算结果表明,形成 Complex(1)时电荷转移总趋势为失去电荷 0.19,而形成 Complex(2)时电荷转移总趋势为失去电荷 0.017。由此可见,MAA 与模板分子 CIP 形成复合物时发生了较高的电荷转移总趋势,因此,较功能单体 4-Vpy 而言,MAA 与 CIP 之间可以形成较强的相互作用力。

2.4　结合能　为了进一步分析 CIP 与功能单体 MAA、4-Vpy 相互作用强弱,我们用 LC-WPBE/6-31G(d,p)方法,计算了复合物的结合能。表 3 是根据(1)式模拟计算所得的 CIP、MAA、4-Vpy 和其复合物经 BSSE 校正后的能量 E 及结合能 ΔE_B。从表 3 数据可看出,ΔE_B[complex(2)]比 ΔE_B[complex(1)]的结合能低 131.81 kJ/mol,即与 4-Vpy 相比,功能单体 MAA 与模板分子 CIP 形成复合物的结合能 ΔE 显著降低。模板与单体间相互作用能的大小与模板在相应的 MIPs 填充柱上的容量因子相关,也就是与 MIPs 的亲和性有关。因此,CIP 与 MAA、4-Vpy 之间相互作用能的大小,能够有效预测 CIP 分子印迹聚合物的亲和性。所以,CIP 模板分子与 MAA 功能单体之间相互作用更强,二者形成复合物的稳定性更好,其制备的 MIPs 对 CIP 分子也将具有更好的识别能力,吸附量更大。

表 3　复合物用 LC-WPBE 方法计算的结合能(ΔE_B)

kJ/mol

Species	E	ΔE_B
CIP	-3013273.785	-
MAA	-804174.315	-
4-Vpy	-854465.260	-
Complex(1)	-7838520.698	-201.024
Complex(2)	-8140134.560	-69.214

2.5　溶剂化能　在之前的工作中,所有的分子模拟都在真空中进行,在自组装过程中没有考虑溶剂效应的影响。而实验中由于大多数反应是在溶液中进行的,因此其研究结果与实验有可能存在很大差距。非共价印迹中,模板与单体稳定复合物的形成与溶剂环境有重要的关系,不仅要求溶剂对模板、单体及引发剂等组分具有较高的溶解性,能形成大的通孔和小的微孔,而且要能促进模板与单体间非共价相互作用(氢键、范德华力、静电力等),至少不干扰模板与单体间复合物的形成[18]。因此,根据文献中常用的溶剂类型,以 CIP 为模板,MAA 为功能单体,计算其稳定复合物在氯仿、乙腈、甲苯、甲醇、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、水及二氯甲烷 9 种不同介电常数溶剂的溶剂化能,利用溶剂化能 ΔE 来反映溶剂与组分之间的相互作用,|ΔE| 越大,表示组分与溶剂相互作用越大,而强的溶剂作用会减弱 CIP 与 MAA 之间的相互作用,对印迹聚合物产生不利的影响。其溶剂化能及介电常数见表 4。

由表 4 数据可知,ΔE[甲苯] > ΔE[氯仿] > ΔE[四氢呋喃] > ΔE[二氯甲烷] > ΔE[甲醇] > ΔE[乙腈] > ΔE[二甲基甲酰胺] > ΔE[二甲基亚砜] > ΔE[水]。因此,模板 CIP 和单体 MAA

表 4　复合物(1)在不同溶剂中的溶剂化能 E(kJ/mol)及溶剂介电常数 ε(F/m)

溶剂	E	ΔE	ε
真空	-7838520.698	-	-
氯仿	-7838669.541	-148.844	4.711
乙腈	-7838688.123	-167.426	35.688
甲苯	-7838654.248	-133.551	2.374
甲醇	-7838687.802	-167.105	32.613
二甲基亚砜	-7838688.944	-168.247	46.826
二甲基甲酰胺	-7838688.264	-167.567	37.219
四氢呋喃	-7838676.584	-155.886	2.228
水	-7838690.025	-169.327	78.355
二氯甲烷	-7838678.832	-158.134	8.930

形成的稳定复合物与溶剂的相互作用强度为:水 > 二甲基亚砜 > 二甲基甲酰胺 > 乙腈 > 甲醇 > 二氯甲烷 > 四氢呋喃 > 氯仿 > 甲苯,其复合物在水中的溶剂化能最大,而在甲苯中最小。由于模板与单体的分子间相互作用与它们和溶剂分子的相互作用是相互竞争的关系,因此与溶剂相互作用强会导致 CIP 与 MAA 的分子间相互作用被削弱,从而使得到的印迹聚合物的分子识别效果比较差。由此可预知,在上述溶剂体系中合成的 MIPs 对 CIP 的分子识别能力的强弱为:甲苯 > 氯仿 > 四氢呋喃 > 二氯甲烷 > 甲醇 > 乙腈 > 二甲基甲酰胺 > 二甲基亚砜 > 水,因此,在甲苯中有望合成对 CIP 的分子识别能力更强的 MIPs。研究还表明,随着所选溶剂介电常数增大,相比真空中的相互作用能来讲,其溶剂化能有明显的变化,且低介电常数溶剂对印迹体系中单体与模板分子相互作用时的溶剂化效应较小。

3　结　论

分子模拟研究表明,对 CIP 而言,相对作用最强的功能单体是 MAA,且 CIP 与 MAA 印迹比例为 1∶6 时,其分子间形成的氢键相互作用最强,电荷转移趋势总体最大,且复合物的结合能最低,MIP 也最稳定。而且,以甲苯为溶剂合成的 MIPs 对 CIP 的分子识别能力更强。通过模拟计算,不仅有助于指导分子印迹聚合物制备时最佳功能单体及其印迹比例的选择,优化印迹体系,更为 CIP 分子印迹聚合物的进一步研究提供理论参考。

参考文献:

[1] 贺倩倩,张高奎,贺利民. 分子印迹聚合物及其在药物分离中的应用研究进展[J]. 中国兽药杂志,2011,45(9):48 - 55.

[2] 朱馨乐,孙　雷,刘　琪. 子印迹技术在兽药残留检测方面的研究进展[J]. 中国兽药杂志,2007,41(6):34 - 37.

[3] 熊汉国,王二蕾,稽大圣. 分子模拟在分子印迹技术中的应用研究[J]. 肉类研究,2009,32(11),52 - 54.

[4] 刘俊渤,孙佳妮,唐珊珊,等. 阿特拉津与三氟甲基丙烯酸单体分子印迹相互作用的理论研究[J]. 吉大化学学报,2012,50(4):805 - 811.

[5] 张俊丰,陈　琳. 喹诺酮类药物在兽医临床中的应用[J]. 中国兽药杂志,2003,37(1):32 - 35

[6] 张玉洁,李　倩,汪　霞,等. 高效液相色谱法检测多种动物组织中氟喹诺酮类药物残留量的研究[J]. 中国兽药杂志,2012,46(7):18 - 22.

[7] 宓晓黎,黄丽俊. 食品中(氟)喹诺酮类兽药多残留检测技术的应用与发展[J]. 中国兽药杂志,2011,45(1):33 - 37.

[8] 李兆敏,陈小明,蔡昌群. 环丙沙星分子印迹整体柱的制备及其分离性能[J]. 分析试验室,2010,29(6):46 - 48.

[9] 何丹凤,苏立强,王俊涛. 分子印迹在氟喹诺酮类药物分离中的应用[J]. 高师理科学刊,2008,28(1):65 - 68.

[10] Becke A D. Density - functional exchange - energy approximation with correct asymptotic behavior[J]. Physical Review A,1988,38(6):3098 - 3100.

[11] Frisch M J,Trucks G W,Schlegel H B,*et al*. Gaussian 09[M]. Revision A.02. Gaussian Inc:Pittsburgh,PA,2009.

[12] Turel I,Golobic A. Crystal structure of ciprofloxacin hydrochloride 1.34 - hydrate[J]. Analytical Sciences,2003,19(2):329 - 330.

[13] Boys S F,Bernadi F. The calculation of small molecular interactions by the diferences of separate total energies[J]. Molecular Physics,1970,19(4):553 - 566.

[14] 周公度,段连运. 结构化学基础[M]. 北京:北京大学出版社,1995:178 - 192.

[15] Jeffrey G A. Hydrogen - bonding:An update[J]. Crystallography Reviews,2003,9(2/3):135 - 176.

[16] Steiner T. C - H···O hydrogen bonding in crystals[J]. Crystallography Reviews,2003,9(2/3):177 - 228.

[17] Steiner T. The hydrogen bond in the solid state[J]. Angewandte Chemie,International Edition,2002,41(1):49 - 76.

[18] Dong W G,Yan M,Zhang M L,*et al*. A computational and experimental investigation of the interaction between the template molecule and the functional monomer used in the molecularly imprinted polymer[J]. Analytica Chimica Acta,2005,542(2):186 - 192.

(责任编辑:李文平)