

研究论文

多巴胺盐酸盐与二甲亚砜的相互作用研究

李丽纳 孙 芳 马慧婷 郭晓锦 翟翠萍*

(河南大学精细化学与工程研究所 开封 475004)

摘 要 使用核磁共振技术、密度泛函理论(DFT)和分子中原子(AIM)理论,研究了多巴胺盐酸盐(DH)与二甲亚砜(DMSO)的相互作用。结果表明,DH 中酚羟基和氨基正离子上的氢原子、苯环上位于酚羟基和侧链之间碳上的氢原子,甚至侧链上与苯环直接相连的亚甲基上的氢原子都可与 DMSO 中的氧原子形成分子间氢键。

关键词 多巴胺盐酸盐 二甲亚砜 相互作用 核磁共振 量子化学计算

Study on the Interactions of Dopamine Hydrochloride with Dimethylsulfoxide

Li Lina, Sun Fang, Ma Huiting, Guo Xiaojin, Zhai Cuiping*

(Institute of Fine Chemical and Engineering, Henan University, Kaifeng 475004)

Abstract Interactions of dopamine hydrochloride (DH) with dimethylsulfoxide (DMSO) were investigated by NMR, DFT and atoms in molecules (AIM) theory. The results indicated that hydrogen bonds were formed by the oxygen atoms of DMSO molecules with the hydrogen atoms of phenolic hydroxyls, NH_3^+ groups, and hydrogen atoms located on carbon atom between phenolic hydroxy and amino side chain of the benzene ring, and the hydrogen atoms of the methylene next to the benzene ring of DH.

Keywords Dopamine hydrochloride, DMSO, Interaction, NMR, Quantum chemistry calculation

多巴胺(DA)是哺乳动物中枢神经系统中的一种神经递质。体内 DA 的失调将会导致自闭症、精神分裂症、多动症和帕金森综合症等疾病^[1~4]。同时,作为一种肾上腺素能受体激动药,DA 在临床上也具有广泛的应用。鉴于其特殊的生理特性和医用价值,DA 的生理功能及临床应用一直是人们研究的热点^[5,6]。通过研究 DA 与其他分子间的相互作用本质,不仅能更好地了解 DA 的功能,还可为解释生物体内与 DA 相关的生物现象提供依据。因此,近年来随着多种分析测试手段的出现,越来越多的人开始研究和探讨 DA 与一些生物活性物质或化学物质的相互作用^[7~9],例如,DNA 和 DA 之间存在氢键作用和静电作用^[7];环糊精与 DA 之间存在超分子作用^[8];咪唑类离子液体与 DA 之间则存在 π - π 堆积作用^[9]等。

二甲基亚砜(DMSO)是一种重要的非质子极性溶剂,对皮肤渗透能力强,可用做药物的载体,通过皮肤把药物带入体内^[10]。此外,它还具有消炎、止痛、利尿、镇静和促进伤口愈合的疗效,被称为“万能药”。由于其优良的性能,DMSO 也被用于 DA 的研究领域。目前,多集中在 DMSO 作为溶剂^[11~13]或药物载体^[14,15]方面。Walters 等^[14]通过在大鼠体内注入 DA 和 DMSO,以检测 DMSO 对体内 DA 的影响,发现 DMSO 对大脑的 DA 水平基本无影响,表明 DMSO 可以作为 DA 的载体。Chen 等^[16]研究了 DA 在 DMSO 中的电化学行为,发现 DA 在 DMSO 中被氧化成了多巴胺醌。该氧化产物在 DMSO 中

李丽纳 25 岁,硕士生。从事分子间的相互作用研究。*联系人,翟翠萍 博士,副教授。E-mail: zhaicuiping@henu.edu.cn
河南省科技发展计划项目(144300510034, 142300410125)、河南省教育厅基金项目(15A150042)和河南大学大学生创新创业训练计划项目(15NA003)资助
2015-04-18 收稿, 2015-07-22 接受

比较稳定, 没有发生后续化学反应。此外, 已有文献表明儿茶酚胺类另外两种物质—肾上腺素^[17]和去甲肾上腺素^[18]都可与 DMSO 相互作用而形成氢键。氢键的形成可有效的保护儿茶酚胺类物质中的酚羟基, 从而使其难以被氧化, 增强其稳定性。

然而, 迄今为止, 有关 DA 与 DMSO 之间具体的相互作用尚无文献报道。DA 与肾上腺素和去甲肾上腺素结构相似, 也有能形成氢键的位点。本文使用核磁共振波谱和量子化学计算相结合研究多巴胺盐酸盐(DH)与 DMSO 的相互作用, 从分子水平上探讨两者之间的相互作用本质, 不仅可解释 DMSO 在 DA 研究领域具有广泛应用的原因, 还可进一步促进其应用。此外, 也可为 DA 和 DMSO 的生物医学研究提供理论和实验依据。同时, 为其他酚类和胺类物质与 DMSO 的研究提供参考。

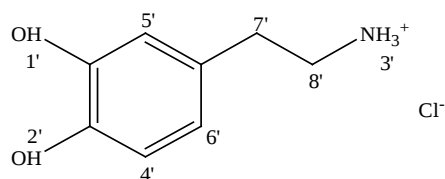
1 实验与计算

多巴胺盐酸盐, Sigma 公司; 氘代 DMSO(DMSO- d_6 , d -99.9%, 0.03% TMS), Cambridge Isotope Laboratories, Inc.。所测样品直接在核磁管(5 mm)中配制: 称取不同量的 DH 直接放入核磁管, 再加入 0.5mL DMSO- d_6 以得到具有不同 DH 浓度的混合液。用封口膜封住管口, 用超声波振荡使其混合均匀。在 Bruker 公司 AV-400 超导核磁共振波谱仪上测定 ^1H NMR 化学位移, 测定频率为 400.13 MHz。以 DMSO- d_6 信号锁场, TMS 为定标物质。实验温度为室温。

量子化学计算使用 Gaussian 03 程序^[19]。采用密度泛函理论(DFT), 在 B3LYP/6-311++G (d, p)水平上, 对所研究体系的结构进行优化和计算。结果分析采用 AIM2000 程序^[20]。

2 结果与讨论

NMR 是研究分子间氢键最有效的手段之一。本文中, 我们用 NMR 测试了 DH(图式 1)在不同配比的 DH/DMSO- d_6 混合体系中的 ^1H NMR 化学位移, 结果如图 1 所示。



图式 1 DH 的分子结构.

Scheme 1 The molecular structure of DH

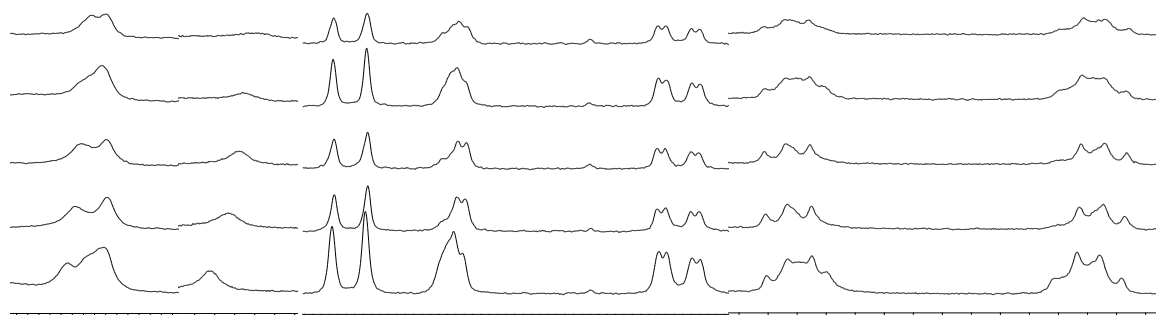


图 1 DH/DMSO- d_6 混合体系中 DH 的 ^1H NMR 谱图

Fig. 1 ^1H NMR spectra of DH in DH/DMSO- d_6 mixtures

From top to bottom, the concentrations of DH in the mixtures are 0.0106, 0.0148, 0.0316, 0.0475, and 0.0717 mol/L, respectively

从图 1 可以看出, 随 DH 浓度的增加, 除与氨基相连的亚甲基上氢原子(8')的化学位移 δ 基本无变化外, DH 中其他氢原子的 δ 均向低场移动; 并且不同位置的氢原子, 其 δ 变化($\Delta\delta$)也稍有不同。其中, 氨基正离子上氢原子(3')的 δ 变化相对较大($\Delta\delta = 23.2\text{Hz}$); 其次是酚羟基上的氢原子(1': $\Delta\delta = 4.4\text{Hz}$; 2': $\Delta\delta = 2\text{Hz}$)和与苯环相连的亚甲基上的氢原子(7': $\Delta\delta = 2.4\text{Hz}$); 苯环上的氢原子也稍有变化(4': $\Delta\delta = 0.8\text{Hz}$; 5': $\Delta\delta = 1.2\text{Hz}$; 6': $\Delta\delta = 0.4\text{Hz}$)。上述结果表明, DMSO- d_6 的加入对 DH 的化学环境产生了影

响, 这可能是 DMSO- d_6 与 DH 发生了分子间弱相互作用所致。氢键的形成使氢的 δ 向低场移动^[21,22]。在 DMSO- d_6 中, S=O 中的氧原子带部分负电荷, 而酚羟基和氨基正离子的氢原子带有部分正电荷。因此, 我们认为可能是 DMSO- d_6 的氧原子与 DH 的酚羟基和氨基正离子的氢原子之间形成了氢键, 因而其 δ 都向低场移动。在 DH 分子结构中, 酚羟基上氧原子与苯环之间存在 p- π 共轭, 导致苯环上的电子云密度增加。在所研究的混合体系中, 由于 DMSO- d_6 与酚羟基上氢原子之间氢键的形成, 导致氧原子与苯环的共轭程度降低, 使苯环上电子云密度下降。因此, 苯环上氢原子的 δ 也稍向低场移动。同样, 对于与苯环相连的亚甲基上的氢原子, 也是由于其与 DMSO- d_6 形成了氢键的缘故。

虽然 NMR 方法可以从原子尺度上研究进而判断分子间相互作用的位点, 但却不能给出具体的相互作用构型。大量研究表明, 量子化学计算可以从电子尺度精确计算分子内部的微观结构, 从而得到稳定的相互作用构型。其中, DFT 是研究分子间弱相互作用尤其是氢键的常用方法^[23~25]。因此, 为了证实所研究体系中分子间氢键的形成, 我们以 DH⁺和 DMSO 为研究对象, 在对其构型优化(图 2)的基础上, 进一步计算了 DH⁺与 DMSO 相互作用的构型(图 3)和结构参数(表 1)。计算过程中没有虚频出现, 说明所得到的构型都是稳定的。由于普通 DMSO 和 DMSO- d_6 的化学性质基本相同, 因此在计算时使用了普通的 DMSO。

一般来说, 判断 Y-H $\cdots$ O 氢键存在的标准为 H $\cdots$ O 之间的距离小于 H 和 O 的范德华半径之和(2.75 Å, H 的范德华半径约为 1.2 Å, O 的范德华半径约为 1.55 Å), 并且 Y-H $\cdots$ O 之间的键角大于 90°^[26,27]。DH⁺和 DMSO 稳定存在的相互作用构型及其结构参数见图 3 和表 1。表 1 中仅列出了 H $\cdots$ O 之间的距离小于 2.75 Å 的键参数。

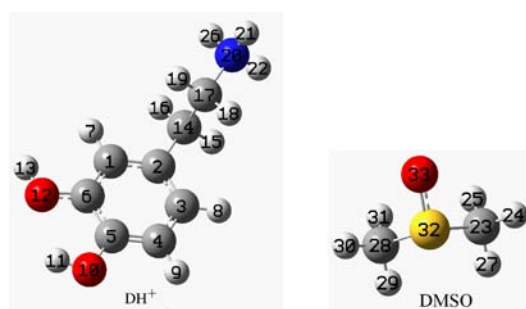


图 2 DH⁺和 DMSO 的几何优化图
Fig. 2 Optimized geometry of DH⁺ and DMSO

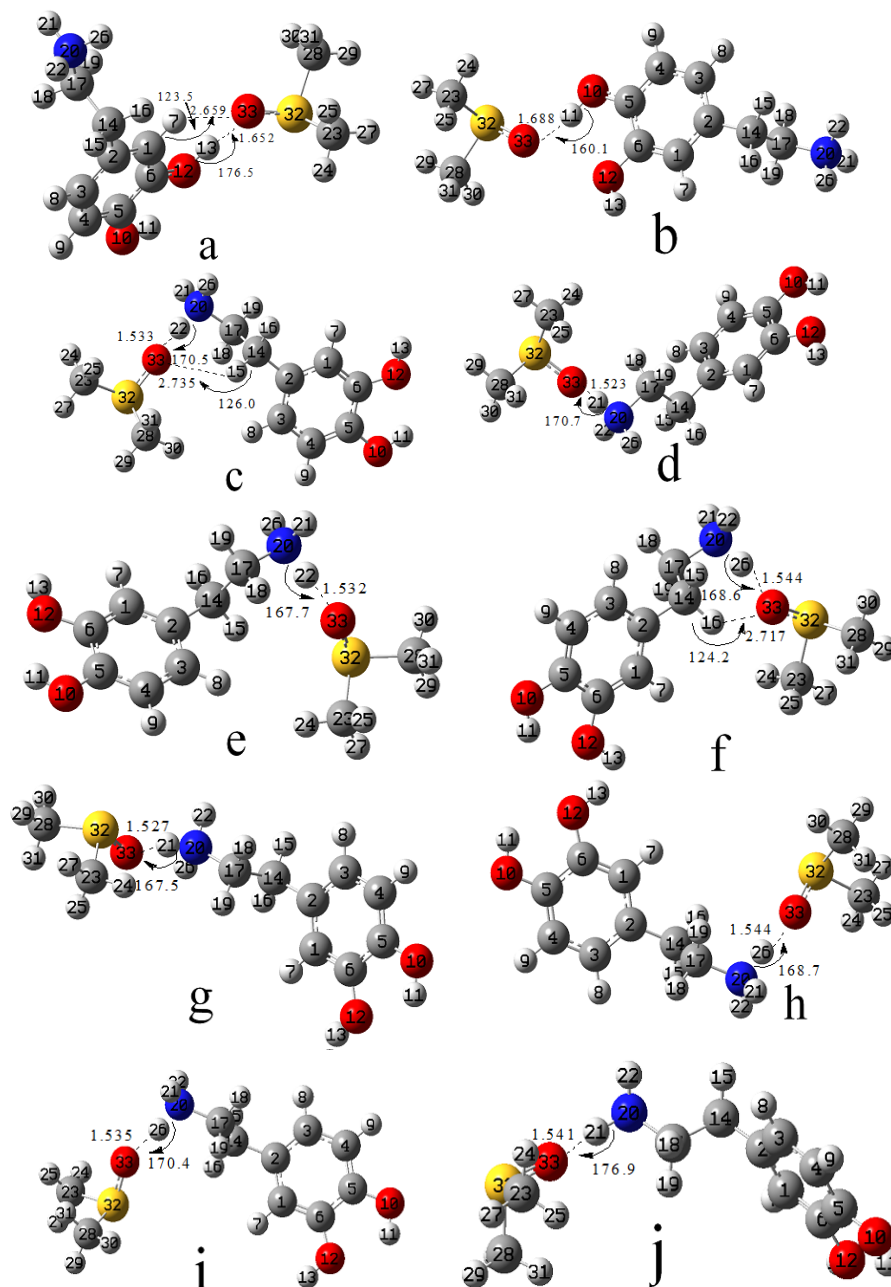
表 1 DH⁺-DMSO 相互作用构型的键长和键角

Tab. 1 Hydrogen bond length and angles for the structure of DH⁺-DMSO interactions

构型	Y-H $\cdots$ O	键长/Å	键角/(°)	能量/(a.u.)
a	O12-H13 $\cdots$ O33	1.652	176.5	-1070.241750
	C1-H7 $\cdots$ O33	2.659	123.5	
b	O10-H11 $\cdots$ O33	1.688	160.1	-1070.230276
c	N20-H22 $\cdots$ O33	1.533	170.5	-1070.262467
	C14-H15 $\cdots$ O33	2.735	126.0	
d	N20-H21 $\cdots$ O33	1.523	170.7	-1070.261956
e	N20-H22 $\cdots$ O33	1.532	167.7	-1070.262544
f	N20-H26 $\cdots$ O33	1.544	168.6	-1070.261942
	C14-H16 $\cdots$ O33	2.717	124.2	
g	N20-H21 $\cdots$ O33	1.527	167.5	-1070.262021
h	N20-H26 $\cdots$ O33	1.544	168.7	-1070.260916
i	N20-H26 $\cdots$ O33	1.535	170.4	-1070.261508
j	N20-H21 $\cdots$ O33	1.541	176.9	-1070.259536

从图 3 和表 1 可以看出, DMSO 的氧原子不仅与 DH 的酚羟基和氨基正离子上的氢原子相互作用形成了氢键, 还与苯环上处于酚羟基和侧链之间碳上的氢原子形成了氢键; 并且对于侧链上与芳环紧

密相连的碳上的氢原子,也可与 DMSO 形成较弱的氢键。因此,在 ^1H NMR 结果中,上述各氢原子的 δ 都有不同程度的变化。此外,对于体系中的氢键,键长越短,形成的键越牢固,两者之间作用也越强。根据键长可判断 DH 中氢原子与 DMSO 形成氢键的强弱顺序为:氨基正离子上氢原子>H13>H11>H7>H15, H16。虽然 DMSO 与氨基正离子上 3 个氢原子形成的氢键强度也略有不同,但总体来看,其中每一个的强度都比与酚羟基形成的氢键强。鉴于在核磁测试中,它们只出现一个信号。因此,我们把这 3 个氢原子总结在一起进行讨论。

图 3 $\text{DH}^+\text{-DMSO}$ 相互作用的优化构型Fig. 3 Optimized geometry of $\text{DH}^+\text{-DMSO}$ interactions

量化计算结果不仅证明了所研究混合体系中氢键的存在;同时,所得到的氢键强弱顺序也与各氢原子在 ^1H NMR 中谱图的变化相对应。氢键越强, δ 的变化越大。氨基正离子上氢原子与 DMSO 形成的氢键最强,因此其在核磁谱中的变化最大。而对于 H18 和 H19,不能形成氢键,因此 δ 基本无变化。

从表 1 中我们还可以看出,构型 c~j 的能量虽然也有差别,但均比 a, b 的能量低,这也证明氨基

上的氢原子比酚羟基上的更容易与 DMSO 形成氢键。进一步对比构型 c~j 的能量,我们发现,对于氨基正离子上的 3 个氢原子,其形成氢键的能力最强的为 H22,而 H21 和 H26 则差别不大。

分子中原子理论(AIM),不仅可给出清晰、直观的化学键图象,还能定量地描述化学键的性质和强度,可进一步加深对化学键的理解和认识^[27~30]。AIM 分析已被成功地应用到不同类型和强度的氢键体系中。Popelier 等^[31]以 AIM 为基础,提出了氢键(X-H...Y)存在的 8 个标准。根据这些标准,氢键的存在主要依据以下 3 点: H...Y 之间存在键的临界点(BCP);在 BCP 处的电子密度 ρ (描述键的强度)在 0.002~0.040 a.u.之间;在 BCP 处,电子密度 ρ 的 Laplacian 值($\nabla^2\rho$,描述键的性质)在 0.024~0.139 a.u.之间。一般来说, ρ 值越大,化学键的强度就越强。若形成的是共价键,则 $\nabla^2\rho < 0$;若 $\nabla^2\rho > 0$,则说明形成的键可能是离子键、氢键或范德华相互作用^[32,33]。此外,电子能量密度(H ,包括电子势能密度 V 和电子动能密度 G),也可用于分析氢键的拓扑特征。在 BCP 处, H 值的正负决定着相互作用的特征,若 $H > 0$,表明静电作用占优势,若 $H < 0$,说明共价作用占优势。因此,若 $\nabla^2\rho < 0$, $H < 0$,表明形成的氢键较强且具有共价键的性质;若 $\nabla^2\rho > 0$, $H < 0$,则表明形成的是中等强度的氢键且具有部分共价键的性质;若 $\nabla^2\rho > 0$, $H > 0$,则形成的是弱的氢键,主要是静电作用^[28,34]。

在 B3LYP/6-311++G (d,p)水平上,我们对 DH^+ 与 DMSO 相互作用的构型进行了电子密度拓扑分析,AIM 结果见表 2 所示。从表 2 可以看出,对于构型 a 和 b, O-H...O 键的 ρ 值和 $\nabla^2\rho$ 值都超过了所属区间的最大值,同时 $H < 0$,说明它们形成了中等强度的氢键^[27],且具有了部分共价键的特性。并且构型 a 的 ρ 和 $\nabla^2\rho$ 值都比构型 b 的值要大,说明构型 a 中的 O-H...O 氢键比构型 b 中的强。这与核磁和 DFT 计算结果一致。此外,在构型 a 中, C1-H7...O33 的 ρ 和 $\nabla^2\rho$ 值都落在了氢键的区间内,表明 C1-H7...O33 也具有氢键的特征。对于构型 c~j, N-H...O 相互作用的 ρ 和 $\nabla^2\rho$ 值均高出了其区间最大值,且 $H < 0$,说明它们都形成了中等强度的氢键,且具有了部分共价键的特性。而对于构型 c 和 f 中的 C14-H15...O33 和 C14-H16...O33,其 ρ 值落在了所属区间内,而 $\nabla^2\rho$ 值稍低于范围的最小值,且 $H > 0$,说明它们也具有弱氢键的性质。从表 2 还可以看出,所有 N-H...O 的 ρ 和 $\nabla^2\rho$ 值都比 O-H...O 的大,也证明了 N-H...O 比 O-H...O 氢键强度要强,这也与核磁和 DFT 计算的结果一致。

表 2 DH^+ -DMSO 复合物中氢键键临界点处的拓扑性质
Tab. 2 Topological parameters at BCPs of hydrogen bonding in DH^+ -DMSO complexes

构型	Y-H...O	ρ	$\nabla^2\rho$	V	G	H
a	O12-H13...O33	0.048740	0.151789	-0.048878	0.043413	-0.005465
	C1-H7...O33	0.006085	0.024277	-0.003987	0.005028	0.001041
b	O10-H11...O33	0.043308	0.143792	-0.041876	0.038912	-0.002964
c	N20-H22...O33	0.065068	0.171803	-0.071873	0.057412	-0.014461
	C14-H15...O33	0.006674	0.022079	-0.004111	0.004815	0.000704
d	N20-H21...O33	0.066972	0.171857	-0.074462	0.058713	-0.015749
e	N20-H22...O33	0.065817	0.171210	-0.072626	0.057714	-0.014912
f	N20-H26...O33	0.064039	0.168572	-0.069771	0.055957	-0.013814
	C14-H16...O33	0.005891	0.021231	-0.003752	0.004530	0.000778
g	N20-H21...O33	0.066172	0.172935	-0.073496	0.058365	-0.015131
h	N20-H26...O33	0.060376	0.180470	-0.067583	0.056350	-0.011233
i	N20-H26...O33	0.064072	0.173888	-0.071042	0.057257	-0.013785
j	N20-H21...O33	0.059143	0.183230	-0.066765	0.056286	-0.010479

3 结论

在 DH/DMSO 混合体系中,随 DH 浓度的增加,DH 中氢原子的化学位移都向低场移动。但是位置不同,变化也不同。其中,氨基正离子中氢原子的变化最大,酚羟基上氢原子的变化次之,说明在两者混合体系中形成了氢键。量子化学计算也证明了氢键的存在。混合体系中氢键的形成可以增加 DH 或 DA 的化学稳定性,使其难以被氧化。这将为多巴胺的生物和医学研究提供参考依据。

参考文献

- [1] I Makkonen, H Kokki, J Kuikka et al. *Neuropediatrics*, 2011, 42(5): 207~209.
- [2] G Horga. *Jama Psychiatry*, 2014, 71(5): 586~586.
- [3] M S Gold, K Blum, M Oscar-Berman et al. *Postgrad. Med.*, 2014, 126(1): 153~177.
- [4] A Dagher, T W Robbins. *Neuron*, 2009, 61(4): 502~510.
- [5] L I Goldberg. *J. Clin. Anesth.*, 1988, 1(1): 66~74.
- [6] T Apitz, N Bunzeck. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(12): 2409~2417.
- [7] J Liu, Z H Wang, G A Luo et al. *Anal. Sci.*, 2002, 18(7): 751~755.
- [8] M Palomar-Pardavé, S Corona-Avendano, M Romero-Romo et al. *J. Electroanal. Chem.*, 2014, 717: 103~109.
- [9] S Mahajan, R Sharma, R K Mahajan. *Langmuir*, 2012, 28(50): 17238~17246.
- [10] Y Z Ziylan, G Korkmaz, G Bernard et al. *Neurosci. Lett.*, 1988, 89(1): 74~79.
- [11] G Sadri-Vakili, D W Johnson, G C Janis et al. *J. Neurochem.*, 2003, 86(1): 92~101.
- [12] P Aebischer, L Wahlberg, P A Tresco et al. *Biomaterials*, 1991, 12(1): 50~56.
- [13] K J Kim, Y Y Jang, E S Han et al. *Mol. Cell. Biochem.*, 1999, 201(1-2): 89~98.
- [14] S A McDougall, J M Valentine, A E Gonzalez et al. *Psychopharmacology*, 2014, 231(8): 1637~1647.
- [15] A Walters, V Jackson-Lewis, S Fahn. *Experientia*, 1984, 40(8): 859~861.
- [16] S S Chen, K Y Tai, R D Webster. *Chem. Asian J.*, 2011, 6(6): 1492~1499.
- [17] 郁章玉, 郭道军, 汪汉卿. *化学物理学报*, 2004, 17(2): 149~154.
- [18] Z G Huang, Y M Dai, L Yu et al. *J. Mol. Model.*, 2011, 17(10): 2609~2621.
- [19] M J Frisch, G W Trucks, H B Schlegel et al. *Gaussian 03 (Revision B.05)*; Gaussian Inc, Pittsburgh, PA, 2003.
- [20] F Biegler-König. *AIM2000*, University of Applied Sciences, Bielefeld, Germany, 2000.
- [21] C P Zhai, J J Wang, Y Zhao et al. *Z. Phys. Chem.*, 2006, 220(6): 775~785.
- [22] 翟翠萍, 王键吉, 轩小鹏 等. *物理化学学报*, 2006, 22(4): 456~459.
- [23] A T Taguchi, P J O'Malley, C A Wraight et al. *J. Phys. Chem. B*, 2014, 118(6): 1501~1509.
- [24] N K V Monteiro, C L Firme. *J. Phys. Chem. A*, 2014, 118(9): 1730~1740.
- [25] A M Priya, L Senthikumar, P Kolandaivel. *Struct. Chem.*, 2014, 25(1): 139~157.
- [26] H K Wang, Z G Huang, T T Shen et al. *J. Mol. Model.*, 2012, 18(7): 3113~3123.
- [27] Z G Huang, Y M Dai, L Yu. *Struct. Chem.*, 2010, 21(4): 863~872.
- [28] R N Singh, A Kumar, R K Tiwari et al. *Spectrochim. Acta Part A*, 2013, 112: 182~190.
- [29] H Tavakol, A Mollaei-Renani. *Struct. Chem.*, 2014, 25(6): 1659~1667.
- [30] I J Majerz. *Phys. Chem. A*, 2012, 116(30): 7992~8000.
- [31] U Koch, P J Popelier. *Phys. Chem. A*, 1995, 99(24): 9747~9754.
- [32] P P Zhou, W Y Qiu, S B Liu et al. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2011, 13(16): 7408~7418.
- [33] W D Arnold, E Oldfield. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122(51): 12835~12841.
- [34] I Rozas, I Alkorta, J Elguero. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122(45): 11154~11161.