

肾上腺素与二甲亚砜氢键作用的理论研究*

郁章玉^{a, b}, 郭道军^c, 汪汉卿^{a, **}

(a. 中国科学院兰州化学物理研究所, 兰州 730000 ;

b. 曲阜师范大学化学科学学院, 曲阜 273165 ;

c. 兰州大学化学化工学院, 兰州 730000)

摘要: 采用 PM3 半经验方法对肾上腺素和二甲亚砜与肾上腺素形成的 1:1 复合物的结构进行了几何优化. 在此基础上用密度泛函理论 (DFT) 的 B3LYP 方法, 分别在 6-31G、6-31G*、6-31+G* 基组水平上进行了精确计算, 并通过单点能计算考察了它们之间在形成各种复合物前后的能量和分子结构参数变化特点. 在各基组水平上所有物种的能量均进行零点振动能 (ZPVE) 校正. 计算结果表明, 二甲亚砜与肾上腺素能形成 6 种稳定的复合物, 在这些复合物中都具有较强的氢键作用. 计算结果能够解释有关实验现象.

关键词: 肾上腺素; 二甲亚砜; 密度泛函理论; 氢键; 结构

中图分类号: O641.3 文献标识码: A

Theoretical Study on the Hydrogen Bond Interaction between Adrenaline and Dimethyl Sulphoxide*

Yu Zhangyu^{a, b}, Guo Daojun^c, Wang Hanqing^{a, **}

(a. Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000 ;

b. College of Chemical Sciences, Qufu Normal University, Qufu 273165 ;

c. College of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

Abstract The hydrogen bond is one of the most important intermolecular interactions playing an important role in intermolecular recognition processes essential to most biological systems. Adrenaline is an important catecholamine neurotransmitter in the mammalian central nervous system. Dimethyl sulphoxide can carry with it drugs across membranes. The geometries of adrenaline and six stable 1:1 complexes formed between adrenaline and dimethyl sulphoxide were optimized by Berny method at PM3 level and thus were optimized by density functional theory (B3LYP method) at the 6-31G, 6-31G*, and 6-31+G* level respectively to obtain accurate structures. Single-point energies of all optimized molecular geometries were calculated to discuss the energies and structural parameters between reactants and products. All the binding energies have been corrected by the zero point vibrational energies (ZPVE) at varied basis set levels from 6-31G to 6-31+G*. The results indicated that stronger hydrogen-bonded complexes were formed by molecular interaction between adrenaline and dimethyl sulphoxide. The calculation results can be better used to explain some experimental phenomena.

Keywords Adrenaline, Dimethyl sulphoxide, Density functional theory, Hydrogen bond, Structure

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (29673025, 29873062) and by the province Natural Science Foundation of Shandong (Y2000B03).

** Corresponding author, E-mail: whqwt@hotmail.com Received 29 September 2003; in final form 9 February 2004.

1 引 言

二甲亚砜(DMSO)是亚砜中最具有代表性、分子最小、应用范围最广的化合物,不仅是优良的强极性非质子溶剂,而且也是好的试剂,同时还具有镇痛消炎作用,作为药物(如治疗关节炎)在一些国家已被允许使用,并且穿透能力极强,可用做药物的载体通过皮肤把药带入体内^[1,2].多年的动物实验和临床试验证明DMSO的毒性很低,未见有损伤性的生理作用,而且,以其作溶剂具有增强药物药效的作用^[3,4].王保怀等人研究了将既不溶于水又不能生成可溶盐的一些含氮稠环化合物溶于DMSO水溶液中与小牛胸腺DNA作用的途径^[5],发现DMSO对DNA有较强的嵌插作用.我们用循环伏安法和核磁共振技术初步研究了DMSO对天然药物肾上腺素电子转移性能的影响^[6],表明DMSO对易氧化的肾上腺素具有稳定作用.DMSO的这些药理和生理作用,是与其具有较强的溶剂化作用和氢键作用有关.氢键在生物的生理过程中有着极其重要的作用^[7],关于氢键复合物的理论研究越来越受到人们的重视^[8-12],DMSO与水形成氢键复合物的量子化学计算已有不少报道^[13-17].

本工作首次用密度泛函理论研究DMSO与肾上腺素形成的氢键复合物的几何构型和相对稳定性,为探讨肾上腺素和DMSO的药理、药效及生理作用提供理论依据.

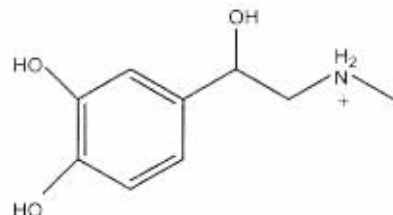
2 计算原理和方法

本工作对DMSO与肾上腺素形成的6种不同复合物运用Chem3D程序输入其分子结构,然后采用PM3半经验方法进行几何构型全优化.为了获得精确结果,以PM3优化构型为基础,用Gaussian98W软件包^[18]中的DFT-B3LYP方法,分别在6-31G、6-31G*、6-31+G*基组水平上再进行各物种的几何构型全优化,获得其分子的几何构型和电子结构,并通过单点能计算得出各复合物的总能量.在几何构型优化的基础上,还进行了振动频率分析,确认它们为各自势能超曲面上的稳定驻点.采用Chem3D作为Gaussian98的输出界面,以三维的方式显示量子化学计算结果^[19].全部计算使用Gaussian98W软件包在Pentium4微机上完成,计算中所采用的收敛精度为程序设定值.

3 计算结果与讨论

3.1 几何构型

肾上腺素是由肾上腺髓质嗜铬细胞合成的一种生物活性物质,在各种生理液如血、尿、脑脊液中均能检测到它的存在,具有重要的生理功能和药理特性^[20,21].肾上腺素本身不溶于水及常用有机溶剂,在酸性溶液中易溶,形成质子化的肾上腺素,其结构式为:



由于肾上腺素具有邻苯二酚的骨架,并且在 α 位上有一个 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 基团,所以很容易失去酚羟基上的质子被氧化^[21-25],在医药上需加抗氧化剂,以稳定肾上腺素^[21].DMSO减缓肾上腺素氧化的因素之一是氢键作用^[6].在B3LYP/6-31+G*水平上优化的肾上腺素及其与DMSO形成的复合物的构型分别如图1和图2所示.由图可见,肾上腺素与DMSO形成的复合物均不能保持平面构型,立体对称性增加.根据密度泛函理论的振动频率计算结果,分子振动频率分析未出现虚频,表明所列构型均为稳定构型.

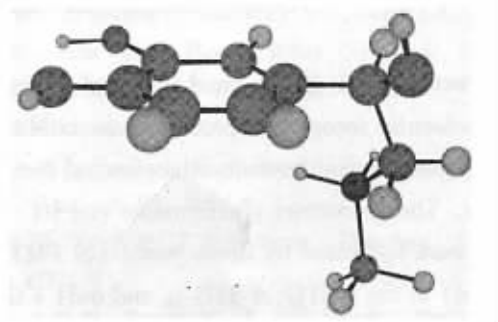


图 1 肾上腺素的优化结构

Fig. 1 The optimized structure of adrenaline

图2中构型I、II为DMSO分别与肾上腺素的二个酚羟基相连形成氢键,构型VI则为DMSO同时与二个酚羟基相连形成两个氢键,这些都是使肾上腺素稳定化作用的主要因素,使得肾上腺素苯环上的二个羟基难以被氧化.与图1比较还可看出,质子化肾上腺素在没有与DMSO形成复合物时,苯环上

两个相邻羟基的氢原子偏向同一方向,与 DMSO 形成复合物后,两个氢原子均指向氧原子,都有与氧原子形成氢键的趋势,即这三种复合物具有结构上的相似性. 构型 III 为 DMSO 与 α 位上的醇羟基所形成的氢键. 此位的氢键是生物体内激动剂与受体相互

结合时发挥作用的氢键^[21]. 与其它构型比较可知,由于 DMSO 的负电性与肾上腺素氨基上正电性的静电吸引作用,构型 III 的醇羟基取向发生了变化. 构型 IV、V 为 DMSO 分别与 N 原子上两个氢原子用氢键相连所优化的结构,对比可知,二者基本相同.

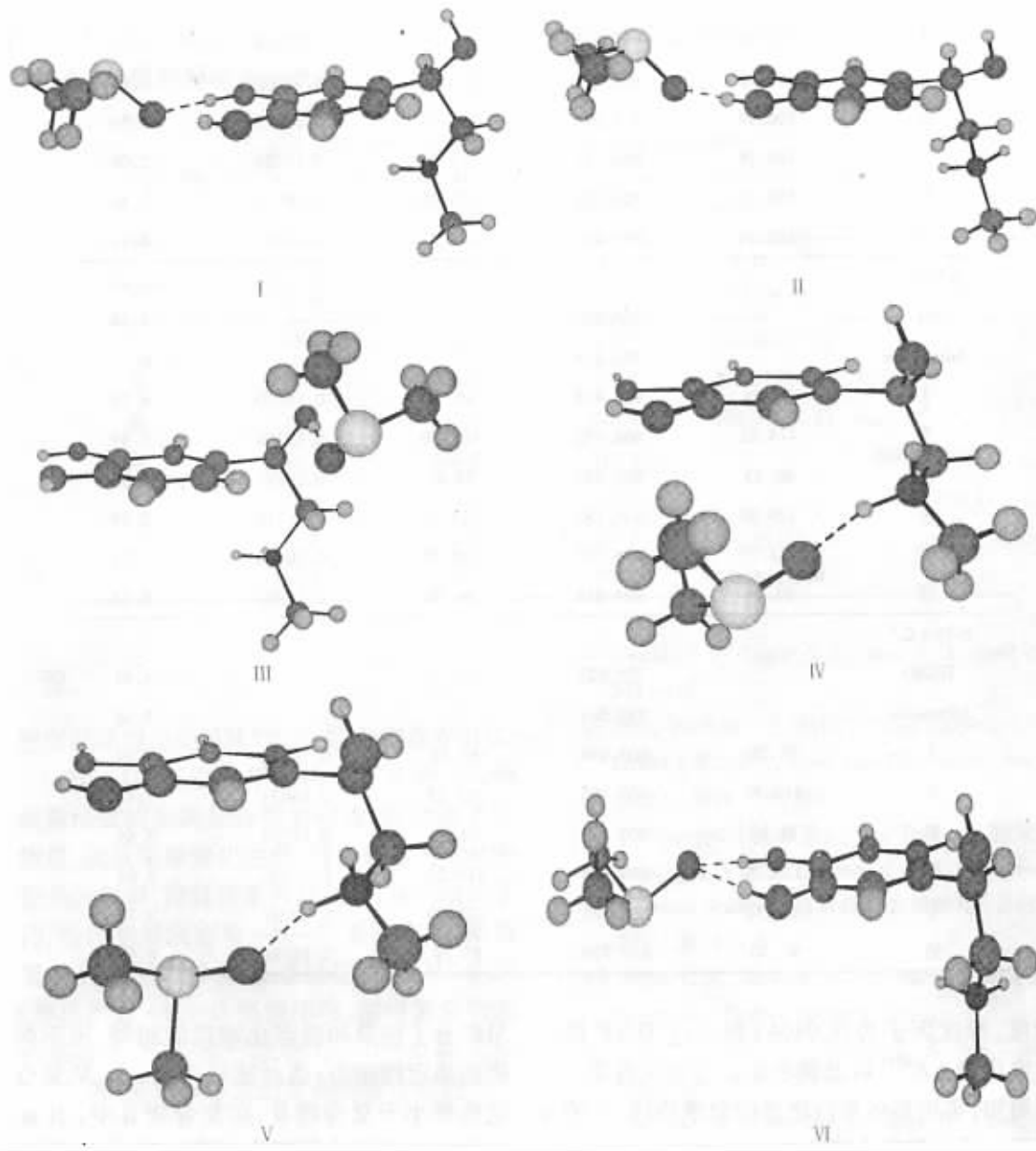


图 2 复合物的优化结构

Fig. 2 The optimized structure of the complexes

3.2 复合物的稳定性

复合物的稳定性可以用稳定化能 ΔE 来表示, ΔE 定义为形成复合物前、后分子体系的能量差. 如果复合物的稳定化能 ΔE 为正,且值越大,则表示复合物越稳定. 复合物的稳定性与前沿分子轨道能量,

特别是 HOMO 能量、LUMO 能量及其能量差 ΔE_{L-H} 有密切关系, HOMO-LUMO 能隙越大,表明电子从 HOMO 轨道跃迁到 LUMO 所需的能量越大,复合物的化学性质越稳定^[26-27]. 表 1 列出了各物种的稳定化能 ΔE 、零点振动能 ZPVE(根据文献 [28] 对 ZPVE

表 1 各物种的理化性质

Table 1 The physicochemical property of adrenaline, DMSO and complexes

| | $\Delta E/(kJ/mol)$ | ZPVE/(kJ/mol) | $\Delta E^{ZPVE}/(kJ/mol)$ | $\Delta E_{L-H}/eV$ | μ |
|------------|---------------------|---------------|----------------------------|---------------------|-------|
| 6-31G | | | | | |
| DMSO | | 203.507 | | | 4.92 |
| Adrenaline | | 596.364 | | | 7.05 |
| I | 130.18 | 805.113 | 124.95 | 0.17814 | 5.88 |
| II | 157.42 | 806.318 | 150.98 | 0.19065 | 6.65 |
| III | 106.49 | 805.292 | 101.08 | 0.19922 | 6.50 |
| IV | 180.16 | 806.381 | 173.66 | 0.19700 | 2.08 |
| V | 180.48 | 804.765 | 175.60 | 0.19716 | 3.52 |
| VI | 125.24 | 803.891 | 121.23 | 0.17153 | 8.71 |
| 6-31G* | | | | | |
| DMSO | | 205.602 | | | 4.16 |
| Adrenaline | | 595.015 | | | 6.91 |
| I | 93.95 | 805.413 | 88.72 | 0.16950 | 6.74 |
| II | 114.61 | 806.492 | 108.30 | 0.19368 | 6.89 |
| III | 80.13 | 805.697 | 74.61 | 0.19883 | 6.85 |
| IV | 129.50 | 806.132 | 123.55 | 0.20718 | 2.39 |
| V | 134.77 | 805.205 | 129.75 | 0.20746 | 3.77 |
| VI | 91.26 | 804.654 | 86.79 | 0.18391 | 8.65 |
| 6-31+G* | | | | | |
| DMSO | | 205.022 | | | 4.41 |
| Adrenaline | | 592.591 | | | 7.16 |
| I | 92.20 | 803.634 | 86.18 | 0.16042 | 7.23 |
| II | 110.70 | 805.165 | 103.15 | 0.16824 | 7.15 |
| III | 76.85 | 804.412 | 70.05 | 0.17720 | 7.55 |
| IV | 125.75 | 804.158 | 119.20 | 0.20305 | 2.89 |
| V | 131.51 | 803.521 | 125.60 | 0.20297 | 3.75 |
| VI | 91.40 | 803.720 | 85.29 | 0.16194 | 8.33 |

进行了标度,标度因子为 0.9804)和经过 ZPVE 校正后的稳定化能 ΔE^{ZPVE} 以及偶极矩 μ 等理化性质。

众所周知,基组是体系内轨道的数学描述,大的基组由于对电子在空间上有小的限制而具有更大的精确性,通过计算表明,随着基组的增大,6-31G*与 6-31+G*两种基组水平上,复合物的结构参数基本趋于一致,又考虑到基组水平越高,计算所用的时间越长,故我们没有再采用更高水平的基组进行计算。由计算结果可见,质子化的肾上腺素与 DMSO 形成复合物后,从能量上分子稳定性大大提高,相比而言,复合物 III 稳定性最差, V 稳定性最高,复合物 I、

VI 的分子能量和稳定化能近似相等,说明两种复合物的稳定性相当;通过比较可见, I、VI 复合物的稳定性都小于复合物 II,在复合物 II 中, N 原子的空间结构与质子化的肾上腺素(图 1)比较发生了改变,复合物 IV 的能量和稳定化能接近复合物 V,二者结构参数基本相同,形成氢键位置一致, HOMO-LUMO 能隙相等,这说明 N 原子上的 H 原子和肾上腺素质子化以后的 H 原子没有本质上的区别,并且质子化后 N 原子上的正电荷与 DMSO 中氧原子上的负电荷^[1]相中和,使得复合物 IV、V 的偶极矩明显变小。

3.3 氢键特性

一般说来,氢键越短,所成的角度越接近于直线,则氢键的强度越大^[11, 29].表 2 列出了各复合物的氢键参数.由表 2 可见,复合物 I、II、VI 中形成的 O-H...O 键长和键角基本相等,并接近于直线;复合物 III 形成的 O-H...O 键最长,且键角偏离直线较大;复合物 IV、V 形成的 N-H...O 键最短,但由于空间位阻作用,键角偏离直线最大.与常见的氢键

键长数值^[29](如冰中的 O-H...O 值为 276 pm, NH₂NH₂ 中的 N-H...N 值为 319 pm, CH₃CONH₂ 中的 O-H...N 值为 286 pm)进行比较可以发现,在肾上腺素与 DMSO 形成的复合物中氢键作用应该比较强.由于酚羟基形成了比较强的氢键,致使肾上腺素苯环上的两个羟基难以游离出 H⁺ 被氧化,从而增加了其稳定性,这与实验结果相一致.

表 2 各复合物的氢键参数(键长:pm;括号中值为键角(°))

Table 2 The calculated hydrogen bond parameters of complexes (bond lengths in pm and bond angles in (°), the values of bond angles in parentheses)

| Complex | 6-31G | 6-31G* | 6-31+G* | 6-31+G* | 6-31+G* |
|---------|-------|--------|---------|--------------|--------------|
| | H...O | H...O | H...O | O-H...O | N-H...O |
| I | 162.9 | 162.8 | 172.7 | 271.4(175.4) | |
| II | 158.1 | 173.0 | 173.6 | 272.2(176.8) | |
| III | 155.1 | 172.0 | 176.1 | 273.7(168.2) | |
| IV | 154.5 | 166.0 | 170.2 | | 267.9(153.7) |
| V | 169.8 | 165.0 | 166.1 | | 266.4(156.4) |
| VI | 162.2 | 172.9 | 173.5 | 271.9(175.2) | |
| | 163.4 | 173.5 | 173.2 | 271.6(175.0) | |

4 结 论

用密度泛函理论的 B3LYP 方法,分别在 6-31G、6-31G*、6-31+G* 基组水平上优化了 6 种 DMSO 与肾上腺素形成的氢键复合物的结构,并计算了体系的总能量、偶极矩等理化性质.肾上腺素与 DMSO 能形成较强的氢键,降低体系的总能量,从而增加了其稳定性.酚羟基形成的 O-H...O 氢键作用,使得肾上腺素苯环上的两个羟基难以游离出 H⁺ 被氧化.氨基形成的 N-H...O 氢键作用,使得复合物的偶极矩明显减小.醇羟基形成的 O-H...O 键长较长,且偏离直线,使得所形成的复合物稳定性较差.

参 考 文 献

[1] Xing Qiyi (邢其毅), Xu Ruiqiu (徐瑞秋), Zhou Zheng (周政). Foundation of Organic Chemistry (基础有机化学), Beijing (北京): Higher Education Press (高等教育出版社), 1983. 955

[2] Shashkov S N, Kiselev M A, Tioutiounnikov S N, et al. *Phys. B*, 1999, **271**: 184

[3] Warren J, Sacksteder M R, Jarosz H, et al. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1975, **243**: 194

[4] Garrido J C, Lagos R E. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1975, **243**: 412

[5] Wang Baohuai (王保怀), Zhang Kaijiang (张开江), Li Zhifen (李之芬), et al. *Acta Phys. Chim. Sin.* (物理化学学报), 1994, **10**: 266

[6] Yu Zhangyu (郁章玉), Guo Daojun (郭道军), Wang Hanqing (汪汉卿). *Journal of Qufu Normal University (Natural Science)* (曲阜师范大学学报(自然科学版)), 2003, **29**(3): 67

[7] Jeffrey G A, Saenger W. *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Berlin: Springer, 1991.

[8] Chou P T, Wei C Y, Hung F T. *J. Phys. Chem. B*, 1997, **102**: 9119

[9] Dkhissi A, Adamowicz L, Maes G. *Chem. Phys. Lett.*, 2000, **324**: 127

[10] Chen Wenkai (陈文凯), Xu Jiao (许娇), Zhang Yongfan (章永凡), et al. *Acta Phys. Chim. Sin.* (物理化学学报), 2002, **18**: 802

[11] Chen Wenkai (陈文凯), Xu Jiao (许娇), Zhang Yongfan (章永凡), et al. *Chin. J. Struct. Chim.* (结构化学), 2002, **21**: 567

[12] Pu Xuemei (蒲雪梅), Zheng Wenxu (郑文旭), Wang Weizhou (王伟周), et al. *Acta Chim. Sin.* (化学学报),

- 2003, **61** :325
- [13] Lei Y, Li H R, Han S J. *Chem. Phys. Lett.*, 2003, **380** : 542
- [14] Wiewiór P P, Shirota H, Castner Jr E W. *J. Chem. Phys.*, 2002, **116** :4643
- [15] Chang H C, Jiang J C, Feng C M, *et al.* *J. Chem. Phys.*, 2003, **118** :1802
- [16] Mrázková E, Hobza P. *J. Phys. Chem. A*, 2003, **107** : 1032
- [17] Kirchner B, Reiher M. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124** : 6206
- [18] Frisch M J, Trucks G W, Schlegel H B, *et al.* Gaussian 98, Revision A. 6, Pittsburgh PA : Gaussian, Inc., 1998.
- [19] Gao Haixiang (高海翔), Lu Runhua (鲁润华), Cao Yujuan (曹玉娟), Wang Hanqing (汪汉卿). *Chin. J. Chem. Phys.* (化学物理学报), 2003, **16** :375
- [20] Takamine J. *J. Soc. Chem. Ind. (London)*, 1901, **20** : 740
- [21] Zheng Hu (郑虎). Medicinal Chemistry (药物化学), 5th Ed., Beijing (北京): People's Health Press (人民卫生出版社), 2003. 76
- [22] Zhang Yibao (张一宝), Dai Jianbo (戴建波), Jiang Dongqing (江冬青), *et al.* *Chem. J. Chin. Univ.* (高等学校化学学报), 1992, **13** :195
- [23] Martínez-Lozano C, Pérez-Ruiz T, Tomás V, *et al.* *Analyst*, 1991, **116** :857
- [24] Carmona M, Silva M, Pérez-Bendito D. *Analyst*, 1991, **116** :1075
- [25] Hawley M D, Tatawawadi S V, Piekarski S, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89** :447
- [26] Zheng Kangcheng (郑康成), Kuang Daibin (匡代彬), Mao Shucai (毛淑才), *et al.* *Acta Chim. Sin.* (化学学报), 2001, **59** :207
- [27] Kuang Daizhi (邝代治), Feng Yonglan (冯泳兰), Xu Jinsheng (许金生), *et al.* *Chin. J. Chem. Phys.* (化学物理学报), 2003, **16** :59
- [28] Foresman J B, Frisch A. Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods 2nd Ed., Pittsburgh : Gaussian, Inc., 1996. 64
- [29] Xu Guangxian (徐光宪), Wang Xiangyun (王祥云). Chemistry Structure (物质结构), 2nd Ed., Beijing (北京): Higher Education Press (高等教育出版社), 1987. 586