

# 哌嗪衍生物和环糊精分子非共价作用的分析

戴新华<sup>1</sup> 储艳秋<sup>\* 2</sup> 姜丹<sup>2</sup> 何小丹<sup>2</sup> 方向<sup>1</sup> 丁传凡<sup>2</sup>

<sup>1</sup>( 中国计量科学研究院化学计量与分析科学研究所, 北京 100013)

<sup>2</sup>( 复旦大学化学系激光化学研究所, 上海市分子催化和功能材料重点实验室, 上海 200433)

**摘 要** 采用电喷雾质谱( ESI-MS) 和核磁共振谱( <sup>1</sup>H NMR) 等方法研究了抗抑郁哌嗪衍生物化合物 SIPI5838, SIPI5357 和 SIPI5358 与  $\alpha$ -、 $\beta$ -或  $\gamma$ -环糊精( CD) 分子生成的非共价复合物及其键合位点。质谱分析结果表明, 在水溶液中, SIPI5838 分子可以与  $\alpha$ -、 $\beta$ -或  $\gamma$ -环糊精分子通过反应生成非共价复合物, 其中与  $\beta$ -环糊精可以生成配合比为 1:1 或 1:2 的非共价复合物, 与  $\alpha$ -或  $\gamma$ -环糊精分子则生成配合比为 1:1 的非共价复合物。SIPI5357 与  $\alpha$ -、 $\beta$ -或  $\gamma$ -环糊精( CD) 分子仅生成配合比为 1:1 的非共价复合物。核磁共振谱( <sup>1</sup>H NMR) 表明  $\alpha$ -环糊精主要与 SIPI5838 分子中的苯基结合,  $\beta$ -环糊精可同时与 SIPI5838 分子中的苯基和萘基结合配合比 1:2 的非共价复合物, 而  $\gamma$ -环糊精则主要与 SIPI5838 分子中的萘基结合。溶解度实验表明, SIPI5358 与  $\alpha$ -、 $\beta$ -及  $\gamma$ -环糊精在液相中的结合常数分别为 15.4, 29.2 和 175.2 mol/L。

**关键词** 环糊精; 哌嗪衍生物; 非共价复合物; 键合位点; 电喷雾质谱; 核磁共振谱

## 1 引 言

现代社会, 人们的生活节奏加快, 导致抑郁症患者日趋增加, 因此, 研制和开发抗抑郁药物逐渐成为医药工业新的研究热点<sup>[1-2]</sup>。SIPI 系列化合物属于芳烷醇哌嗪衍生物, 是李建其等<sup>[3]</sup>根据药物作用靶点定向设计和合成的新型抗抑郁活性化合物。由于起效快, 副反应小, 并且在体外对 5-羟色胺、去甲肾上腺素及多巴胺再摄取具有三重选择性抑制作用, SIPI 系列化合物在动物体内可以发挥显著的抗抑郁活性。然而, 较差的水溶性( 约 5 g/L, 9.4 mmol/L) 限制了它们作为口服药剂的临床应用。

环糊精( CD) 是一种天然低聚糖环状化合物<sup>[4]</sup>, 一般由 6~12 个 D-(+)-葡萄糖( 吡喃型) 残基经  $\alpha$ -1,4-糖苷键连接而成。其中, 研究较多并且具有重要实际意义的是含有 6, 7, 8 个葡萄糖单元的分子, 分别称为  $\alpha$ -、 $\beta$ -和  $\gamma$ -环糊精<sup>[5]</sup>。由于外缘亲水而内腔疏水, 因而环糊精可以提供一个疏水的结合部位, 并作为主体通过氢键等与客体分子结合成单分子非共价复合物<sup>[6]</sup>。图 1 为 3 种 SIPI 化合物和  $\beta$ -CD 的分子结构式, 由于 SIPI 化合物带有苯基和萘基等疏水基团, 可以与环糊精疏水腔发生作用, 因而是一种潜在的可与环糊精结合并提高溶解度的药物。

近十年, 质谱新技术和新方法取得了迅速进展<sup>[7-10]</sup>, 有力地推动了非共价复合物的研究<sup>[11-13]</sup>。例如, 在生物样品中的 DNA 磷酸盐带负电荷, 能够与带正电荷的质子化碱性氨基酸残基结合, 形成非共价复合物。Terrier 等<sup>[14]</sup>在对这种复合物进行碰撞解离时发现, 复合物的电荷态和多聚碱性氨基酸的性质的差异会导致不同的解离途径, 高电荷复合物更容易发生非共价解离。然而, 需要强调的是用电喷雾质谱测得的非共价复合物质谱信号为气相中的产物。在电喷雾过程中解离或生成分子团簇离子可能会造成测得的结果与溶液中的实际情况产生差异, 尤其是电喷雾过程中发生的非特异性结合<sup>[15]</sup>。探

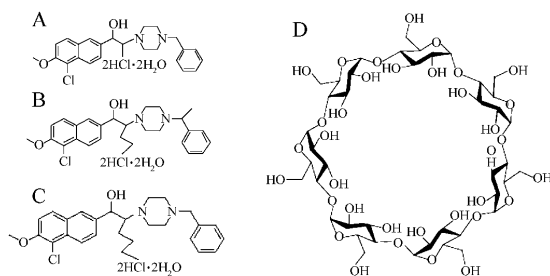


图 1 哌嗪衍生物和  $\beta$ -环糊精的分子结构

Fig. 1 Molecular structures of piperazine derivative compounds and  $\beta$ -cyclodextrin

(A) SIPI 5838; (B) SIPI 5357; (C) SIPI 5358; (D)  $\beta$ -CD

索非共价复合物特异性结合的键合位点仍是备受关注的课题。

由于哌嗪衍生物 SIPI 化合物系列分子的两端分别为大小不同的苯基和萘基,具有嵌入环糊精疏水腔体的潜在可能性。目前,尚不完全明确其复合物配合比、键合基团和键合位点,因而值得作进一步的探索。郭丽敏等<sup>[16]</sup>利用质谱结合<sup>1</sup>H 核磁共振等技术研究了  $\beta$ -CD 与联苯胺的键合位点。由于联苯胺为结构对称的分子,两端的苯基都具有与  $\beta$ -CD 发生键合作用的可能性,并可能与  $\beta$ -CD 形成 1:1 或 1:2 配合比的复合物。Yu 等<sup>[17]</sup>采用持续偏共振照射的碰撞诱导解吸技术,探讨了二甲基- $\beta$ -CD 与黄酮甙的键合位点,该工作为探索环糊精与含不对称芳香基团药物相互作用的键合位点提供了新的思路。

本实验室已经成功地制备了 SIPI5838 等药物与环糊精的非共价复合物<sup>[18,19]</sup>。本研究采用电喷雾质谱和核磁共振谱等技术,研究  $\alpha$ -、 $\beta$ -和  $\gamma$ -CD 与抗抑郁症药物 SIPI5838, SIPI5357 和 SIPI5358 的非共价相互作用,并探索这些非共价复合物的键合位点和结合强度,为进一步从分子水平上设计新药提供参考。

## 2 实验部分

### 2.1 仪器与试剂

ThermoFinnigan LTQ 线型离子阱质谱仪(美国 Finnigan 公司); DMX 500 液态核磁共振谱仪(德国 Bruker 公司)。

$\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -环糊精(99% Sigma 公司),甲醇(HPLC 级,Merck 公司),哌嗪衍生物化合物 SIPI 5838, SIPI 5357 和 SIPI5358 (上海医药工业研究院李建其教授提供)<sup>[19]</sup>。

### 2.2 样品的制备

将 SIPI5838, SIPI5357, SIPI5358 分别溶于甲醇中,配成 1.0 mmol/L 的溶液,将  $\alpha$ -、 $\beta$ -和  $\gamma$ -CD 分别溶于去离子水中,配成 1.0 mmol/L 的溶液。取上述 1.0 mmol/L SIPI5838, SIPI5357 或 SIPI5358 溶液 0.1 mL,分别与 0.1, 0.2 和 0.5 mL 上述  $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -CD 溶液混合,配成摩尔比为 1:1, 1:2 和 1:5 的混合溶液。将所有混合溶液用甲醇-水(1:1, V/V)稀释至 4 mL,摇匀,25 °C 的恒温箱内静置,反应 24 h 后取出进行质谱检测。

用于核磁共振检测的样品是将约 1.0 mmol/L 的 SIPI5838, SIPI5357 或 SIPI5358(溶剂均为重水)分别与  $\alpha$ -、 $\beta$ -或  $\gamma$ -CD 以体积比 1:1 溶解在 0.55 mL 重水(D<sub>2</sub>O)中。混合溶液在 25 °C 恒温静置 24 h 后,用 0.45  $\mu$ m 滤膜过滤,清液装入核磁管内。配制相同浓度的 SIPI5838, SIPI5357, SIPI5358,  $\alpha$ -、 $\beta$ -或  $\gamma$ -CD 溶液作为对比。

### 2.3 溶解度实验

SIPI5358 溶解度实验根据文献[19]进行,所有溶液的溶解所用时间均为 2 h。根据 Higuchi-Connors 方法计算复合物的结合常数等<sup>[5]</sup>,计算公式如下:

$$K_c = k/S_0(1 - k) \quad (1)$$

其中  $S_0$  为药物在纯去离子水中的溶解度,  $k$  为直线的斜率(SIPI5358 的浓度/CD 的浓度),  $K_c$  即为药物和 CD 形成复合物的结合常数。

### 2.4 质谱和核磁条件

质谱测定时毛细管温度 350 °C,喷雾电压 4 kV,质谱仪的质量标定选用聚丙二醇(PPG)标准样品。所用的雾化气和鞘气均为氮气(99.999%),雾化气和鞘气的流速分别为 0.4 和 0.6 L/min,进样速度 5  $\mu$ L/min。串联质谱所用仪器同样为 Thermo Finnigan LTQ 线型离子阱质谱仪。在制备得到  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD 或  $\gamma$ -CD 与 SIPI5838 等的混合物溶液中选择检测的母离子,在离子阱中进行碰撞。碰撞能量为 25 eV,活化时间 30 ms,隔离宽度  $m/z$  2.0,离子活化值  $q=0.25$ 。核磁共振谱的测试温度为 300 K,磁场强度为 11.7 T(超导),工作频率 500 MHz。

## 3 结果与讨论

### 3.1 SIPI5838, SIPI5357, SIPI5358 分别与 $\alpha$ -CD, $\beta$ -CD, $\gamma$ -CD 形成的非共价复合物的质谱图

$\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD 和 SIPI5838, SIPI5357, SIPI5358 在电喷雾电离质谱图中均以单电荷离子出现。

$\alpha$ -CD  $\beta$ -CD  $\gamma$ -CD 的分子量分别为 972.7, 1135.0 和 1297.1, 质谱峰分别出现在  $m/z$  973.2 (图 2A),  $m/z$  1136.1 (图 2B) 和  $m/z$  1298.0 (图 2C), 即分别为  $[\alpha\text{-CD} + \text{H}]^+$ ,  $[\beta\text{-CD} + \text{H}]^+$  和  $[\gamma\text{-CD} + \text{H}]^+$ 。SIPI5838, SIPI5357 和 SIPI5358 的分子量分别为 425.0, 467.2 和 467.1,  $m/z$  426.0 (图 2D)、 $m/z$  468.2 (图 2E) 和  $m/z$  468.1 (图 2F) 分别为  $[\text{SIPI5838} + \text{H}]^+$ ,  $[\text{SIPI5357} + \text{H}]^+$  和  $[\text{SIPI5358} + \text{H}]^+$ 。

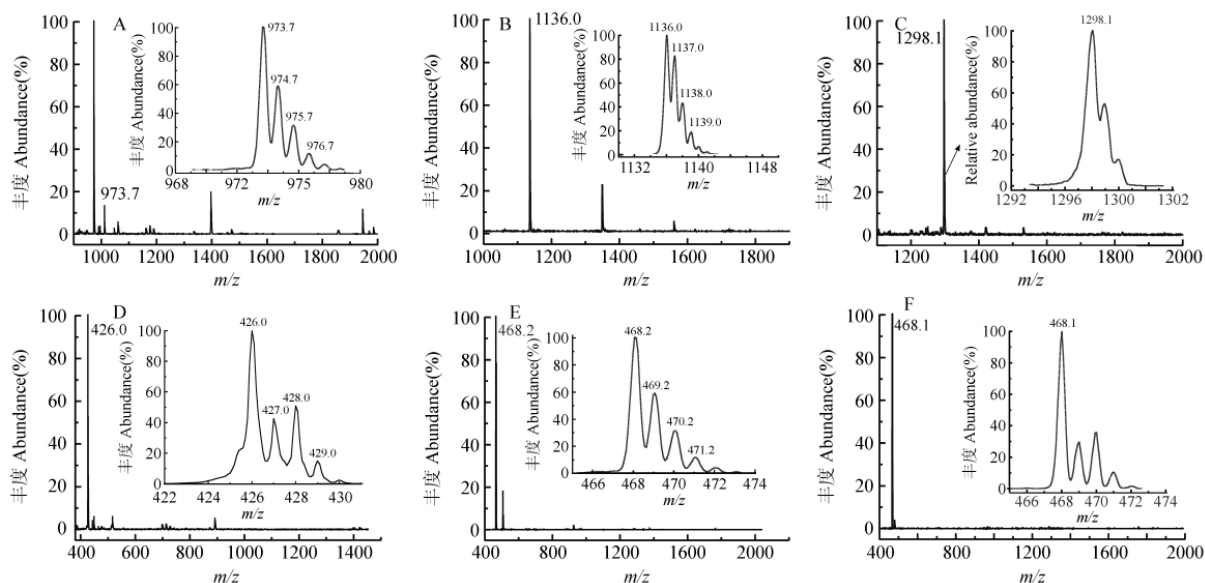


图 2  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD, SIPI5838, SIPI5357 与 SIPI 5358 的电喷雾质谱图

Fig. 2 ESI mass spectra for  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD, SIPI5838, SIPI5357 and SIPI5358

A.  $\alpha$ -CD; B.  $\beta$ -CD; C.  $\gamma$ -CD; D. SIPI5838; E. SIPI5357; F. SIPI5358.

图 3 为 SIPI5838, SIPI5357, SIPI5358 分别与  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD 非共价复合物的电喷雾质谱图。除  $\alpha$ -CD ( $m/z$  973.2),  $\beta$ -CD ( $m/z$  1136.1),  $\gamma$ -CD ( $m/z$  1298.0) 的离子峰外, 还出现了配合比为 1:1 共价复合物的离子峰, 质谱峰  $m/z$  1398.6 (图 3A),  $m/z$  1561.0 (图 3B) 和  $m/z$  1723.1 (图 3C) 分别可以归属于  $[\alpha\text{-CD} + \text{SIPI5838} + \text{H}]^+$ ,  $[\beta\text{-CD} + \text{SIPI5838} + \text{H}]^+$  和  $[\gamma\text{-CD} + \text{SIPI5838} + \text{H}]^+$ 。值得注意的是在图 3B 中, 还出现了  $m/z$  1348.6 质谱峰, 它可以归属于 SIPI5838 与  $\beta$ -CD 配合比为 1:2 的复合物  $[2\beta\text{-CD} + \text{SIPI5838} + 2\text{H}]^{2+}$ 。从图 3 中的 9 个插图可以看到, 生成的复合物大部分为单电荷离子。

图 3D ~ F 表明, 质谱峰  $m/z$  1440.2 (图 3D),  $m/z$  1602.2 (图 3E),  $m/z$  1765.8 (图 3F) 可以分别归属于  $[\alpha\text{-CD} + \text{SIPI5357} + \text{H}]^+$ ,  $[\beta\text{-CD} + \text{SIPI5357} + \text{H}]^+$ ,  $[\gamma\text{-CD} + \text{SIPI5357} + \text{H}]^+$ 。图 3G ~ I 显示, 质谱峰  $m/z$  1440.7 (图 3G),  $m/z$  1602.9 (图 3H) 和  $m/z$  1765.4 (图 3I) 可以分别归属于  $[\alpha\text{-CD} + \text{SIPI5358} + \text{H}]^+$ ,  $[\beta\text{-CD} + \text{SIPI5358} + \text{H}]^+$  和  $[\gamma\text{-CD} + \text{SIPI5358} + \text{H}]^+$ 。它们揭示了 SIPI5357 和 SIPI5358 分别可以与  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD 形成配合比为 1:1 共价复合物。虽然 SIPI5358 溶液分别  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD 形成摩尔比 1:1, 1:2, 1:5 的混合溶液, 但只得到 1:1 的非共价复合物的离子峰, 可见电喷雾质谱测得的信号反应溶液中的实际状态, 即特异性结合的非共价复合物, 而不是非特异性结合的分子离子团簇。与此类似, SIPI5357 与  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD 也只能生成配合比为 1:1 的非共价复合物。然而, 上文提到 SIPI5838 还可以与  $\beta$ -CD 配合比为 1:2 的复合物, 这可能与 SIPI5838 呋喃邻位的烷基基团较短有关。

### 3.2 串联质谱分析结果

为了进一步确认  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD 和  $\gamma$ -CD 与 SIPI 化合物可以形成非共价复合物, 对复合物  $[\text{CD-L} + \text{H}]^+$  前驱体离子进行碰撞诱导解离 (CID) 实验, L 为 SIPI5838 或 SIPI5357。图 4 显示了将  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD 与 SIPI5838, SIPI5357 形成的复合物作为前体母离子的二级串联质谱 ( $\text{MS}^2$ ) 实验结果。结果表明, 来自于前体离子  $m/z$  1398.8 (图 4A),  $m/z$  1560.1 (图 4B) 和  $m/z$  1723.1 (图 4C) 的断裂碎片离子中, 除了  $m/z$  426.2 碎片离子峰可以归属于  $[\text{SIPI5357} + \text{H}]^+$  外,  $m/z$  973.2, 1136.1 和 1298.2 可以分别归属于  $[\alpha\text{-CD} + \text{H}]^+$ ,  $[\beta\text{-CD} + \text{H}]^+$  和  $[\gamma\text{-CD} + \text{H}]^+$ 。图 4D ~ F 分别显示了将 SIPI5357 与

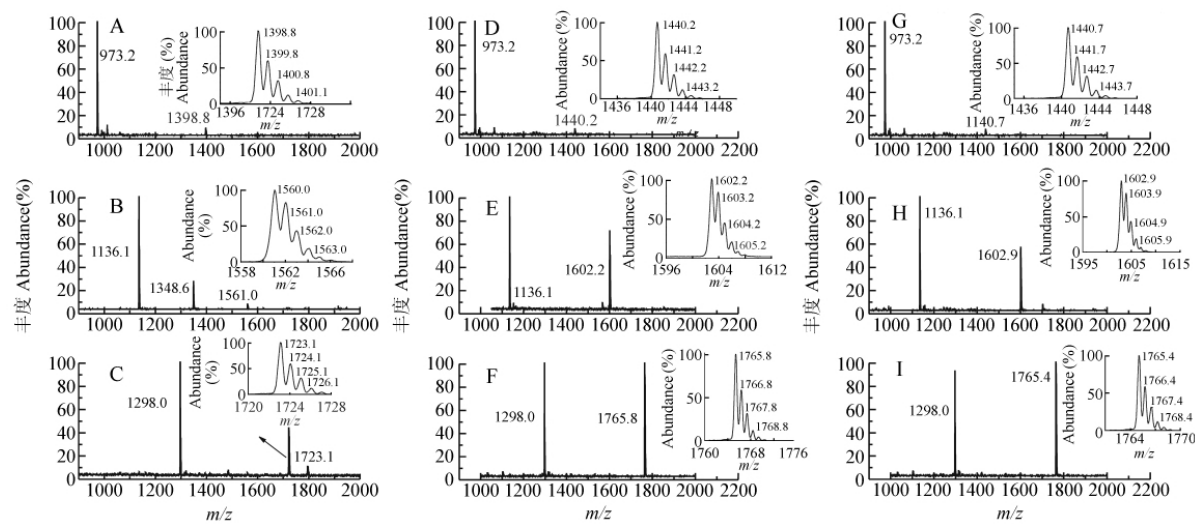


图 3 SIPI5838 , SIPI5357 , SIPI5358 与  $\alpha$ -CD ,  $\beta$ -CD ,  $\gamma$ -CD 非共价复合物的电喷雾质谱图

Fig. 3 ESI mass spectra for complexes of SIPI5838 , SIPI5357 , SIPI5358 with  $\alpha$ -CD ,  $\beta$ -CD ,  $\gamma$ -CD

A.  $\alpha$ -CD-SIPI5838 complex; B.  $\beta$ -CD-SIPI5838 complex; C.  $\gamma$ -CD-SIPI5838 complex; D.  $\alpha$ -CD-SIPI5357 complex; E.  $\beta$ -CD-SIPI5357 complex; F.  $\gamma$ -CD-SIPI5357 complex; G.  $\alpha$ -CD-SIPI5358 complex; H.  $\beta$ -CD-SIPI5358 complex; I.  $\gamma$ -CD-SIPI5358 complex.

$\alpha$ -CD ,  $\beta$ -CD 或  $\gamma$ -CD 形成的复合物作为前体母离子的二级串级质谱。类似 , 来自于前体离子  $m/z$  1440. 7( 图 4D ) ,  $m/z$  1602. 9( 图 4E ) 和  $m/z$  1765. 4( 图 4F ) 的断裂碎片离子中 , 除了  $m/z$  468. 2 碎片离子峰可以归属于  $[\text{SIPI5357} + \text{H}]^+$  外 ,  $m/z$  973. 2 , 1136. 0 和 1298. 0 可以分别归属于  $[\alpha\text{-CD} + \text{H}]^+$  ,  $[\beta\text{-CD} + \text{H}]^+$  和  $[\gamma\text{-CD} + \text{H}]^+$  。由此可见 , 串级质谱进一步确认环糊精与 SIPI 化合物反应是可以形成非共价复合物的。

3.3 溶解度的测定

在 25  $^{\circ}\text{C}$  的条件下 , 实验得到的 SIPI5358 在  $\alpha$ -CD ,  $\beta$ -CD ,  $\gamma$ -CD 水溶液中的溶解度曲线 如图 5 所示。随着  $\alpha$ -CD ,  $\beta$ -CD ,  $\gamma$ -CD 浓度的增加 , SIPI5358 的溶解度也相应增加 , 且各溶解度点所拟合得到的曲线为直线型 , 说明溶液中药物与环糊精生成主要产物的配合比为 1:1。根据式 (1) 计算得到 , SIPI5358 与  $\alpha$ -CD ,  $\beta$ -CD ,  $\gamma$ -CD 的结合常数分别为 15. 4 , 29. 2 和 175. 2 mol/L( 表 1 ) 。

3.4  $\alpha$ -CD ,  $\beta$ -CD 或  $\gamma$ -CD 与 SIPI 化合物形成的非共价复合物核磁共振谱

表 2 为哌嗪衍生物 SIPI5838 , SIPI5357 和 SIPI5358 及其与  $\alpha$ -CD ,  $\beta$ -CD 或  $\gamma$ -CD 复合物的核磁共振氢谱部分化学位移值。3 个 SIPI 化合物分子结构很相似 , 均含有苯基和萘基等基团。当苯基或萘基嵌入环糊精的疏水腔中时 , 它们的化学位移会发生变化。由于萘环上带有  $-\text{OCH}_3$  , 因此可以用萘环和  $-\text{OCH}_3$

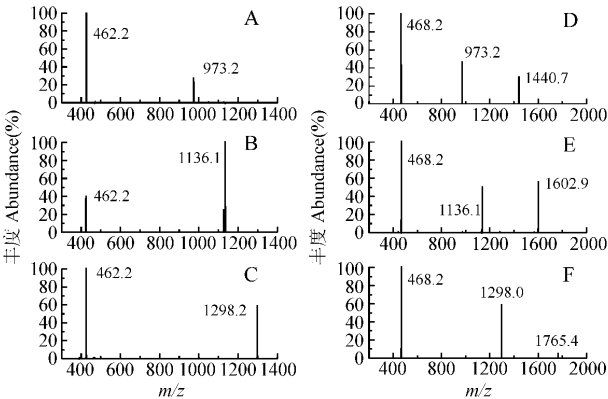


图 4  $\alpha$ -CD ,  $\beta$ -CD ,  $\gamma$ -CD 与 SIPI5838 和 SIPI5357 形成的复合物的二级串级质谱

Fig. 4 MS<sup>2</sup> spectra of complexes of SIPI5838 and SIPI5357 with  $\alpha$ -CD ,  $\beta$ -CD or  $\gamma$ -CD

1.  $\alpha$ -CD-SIPI5838 complex; B.  $\beta$ -CD-SIPI5838 complex; C.  $\gamma$ -CD-SIPI5838 complex; D.  $\alpha$ -CD-SIPI5357 complex; E.  $\beta$ -CD-SIPI5357 complex; F.  $\gamma$ -CD-SIPI5357 complex.

表 1  $\alpha$ -CD ,  $\beta$ -CD 和  $\gamma$ -CD 与 SIPI 5358 的线性方程与  $K_c$  值  
Table 1 Linear equations and  $K_c$  values of SIPI5358 with  $\alpha$ -CD ,  $\beta$ -CD or  $\gamma$ -CD

| CD           | Linear equation        | R      | $K_c$<br>( mol/L) |
|--------------|------------------------|--------|-------------------|
| $\alpha$ -CD | $y = 6.0847 + 0.0857x$ | 0.9747 | 15.4              |
| $\beta$ -CD  | $y = 6.2700 + 0.1550x$ | 0.9944 | 29.2              |
| $\gamma$ -CD | $y = 6.3609 + 0.5271x$ | 0.9981 | 175.2             |

中 H 的变化来判断萘基是否嵌入环糊精。苯基的化学位移与萘基部分重叠, 所以很难直接用苯基的化学位移判断是否结合。借助苄基中 H 的变化可判断萘基是否参与反应, 然而由于环糊精中部分 H 的化学位移与之重叠, 所以难以得到有效的判断结果。SIPI5357 苄基上带有甲基(—CHCH<sub>3</sub>), 因此可用(—CHCH<sub>3</sub>) 中甲基上 H 的变化辅助判断萘基是否嵌入环糊精中。

根据表 2, 哌嗪衍生物与 α-CD 反应生成复合物后, SIPI5838 和 SIPI5358 中萘基上的 H 的化学位移无明显变化, 因此推断可能萘基参与反应, 此外, SIPI5357 苄甲基(—CHCH<sub>3</sub>) 发生变化, δ 值由约 1.55 移至 1.75 ppm, 可以确认只有萘基参与反应。与 β-CD 反应生成配合比 1:1 非共价复合物后, SIPI5838, SIPI5357 和 SIPI5358 中萘基上 H 的δ均发生变化, 分别由约 8.25 移至 8.16 ppm, 此外, 它们的 —OCH<sub>3</sub> 中 H 也同时发生变化, 可以确认只有萘基参与反应。当 SIPI5838 与 β-CD 生成配合比 1:2 非共价复合物, 可以推断萘基也参与反应。与 γ-CD 反应生成配合比 1:1 非共价复合物后, SIPI5838, SIPI5357 和 SIPI5358 中萘基上的 H 均发生变化, 此外, SIPI5357 中苄甲基(—CHCH<sub>3</sub>) 未发生变化, 可以认为没有萘基参与反应, 它进一步证实了只有萘基与 γ-CD 反应。环糊精与 SIPI 系列化合物作用后, α-CD, β-CD 或 γ-CD 的化学位移也会发生变化。图 6 为 SIPI5838 与 α-CD, β-CD 或 γ-CD 混合体系及其 α-CD, β-CD 或 γ-CD 单一成分的核磁共振氢谱。由图 6 可见, SIPI5838 与 α-CD, β-CD 或 γ-CD 混合体系中, 与 SIPI5838 发生作用以后, α-CD, β-CD 或 γ-CD 的化学位移均向高场发生移动, 说明 SIPI5838 与 α-CD, β-CD 或 γ-CD 均可发生包含, 同样, SIPI5838 分子中的疏水基团(如苯基或萘基) 电子的环流效应嵌入 α-CD, β-CD 或 γ-CD 后屏蔽作用会导致它们化学位移向高场发生移动。

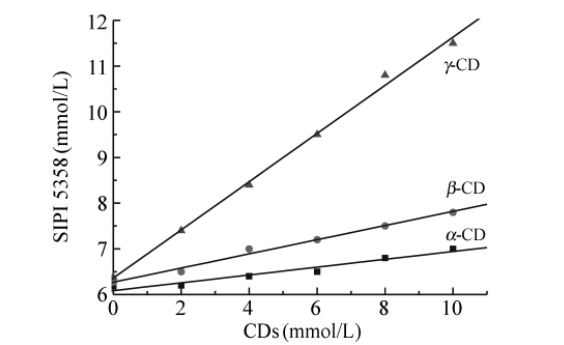


图 5 在 25 °C 的条件下, SIPI5358 在 α-CD, β-CD, γ-CD 水溶液中的溶解度曲线

Fig. 5 Phase solubility diagrams of SIPI 5358 with α-CD, β-CD, and γ-CD in water at 25 °C

表 2 哌嗪衍生物 SIPI5838, SIPI5357 和 SIPI5358 及其与 α-CD, β-CD 或 γ-CD 复合物的核磁共振氢谱部分化学位移值

Table 2 Several chemical shifts for <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance (NMR) spectra of SIPI5838, SIPI5357, SIPI5358 and their complexes with α-CD, β-CD or γ-cyclodextrin

|               | 化学位 Chemical shifts( ppm) |                   |                    |
|---------------|---------------------------|-------------------|--------------------|
|               | 萘环                        | —OCH <sub>3</sub> | —CHCH <sub>3</sub> |
| SIPI5838      | 8.26                      | 4.06              |                    |
| α-CD-SIPI5838 | 8.24                      | 4.06              |                    |
| β-CD-SIPI5838 | 8.16                      | 4.01              |                    |
| γ-CD-SIPI5838 | 8.11                      | 4.01              |                    |
| SIPI5357      | 8.25                      | 4.06              | 1.55               |
| α-CD-SIPI5357 | 8.22                      | 4.06              | 1.75               |
| β-CD-SIPI5357 | 8.17                      | 4.01              | 1.56               |
| γ-CD-SIPI5357 | 8.15                      | 4.04              | 1.55               |
| SIPI5358      | 8.31                      | 4.06              |                    |
| α-CD-SIPI5358 | 8.28                      | 4.06              |                    |
| β-CD-SIPI5358 | 8.15                      | 4.03              |                    |
| γ-CD-SIPI5358 | 8.23                      | 4.03              |                    |

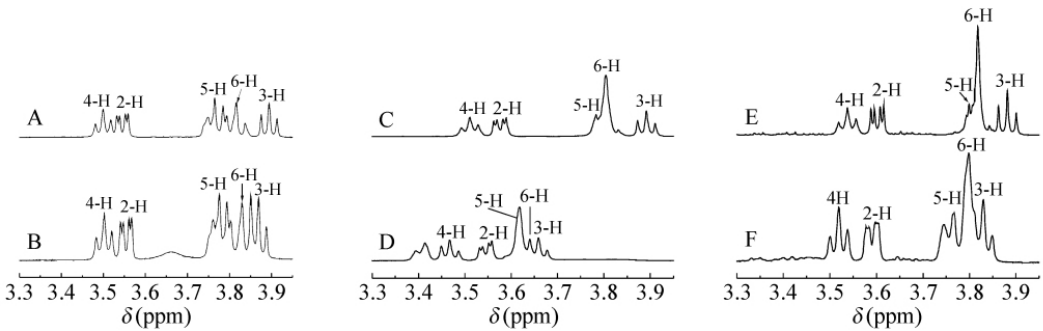


图 6 SIPI 5838 与 α-CD, β-CD 或 γ-CD 复合物的核磁共振氢谱

Fig. 6 <sup>1</sup>H NMR spectra of non-covalent complexes of SIPI 5838 with α-CD, β-CD or γ-CD

A. α-CD; B. α-CD-SIPI5838; C. β-CD; D. β-CD-SIPI5838; E. γ-CD; F. γ-CD-SIPI5838.

## 4 结 论

用电喷雾质谱(ESI-MS)和核磁共振氢谱( $^1\text{H}$  NMR)研究了新型抗抑郁症哌嗪衍生物 SIPI5838, SIPI5357 或 SIPI5358 与  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD 或  $\gamma$ -CD 所形成非共价复合物的键合位点。电喷雾质谱表明,在水溶液中,SIPI5838 与  $\beta$ -CD 可以生成较为稳定的 1:1 或 1:2 配合比的非共价复合物,与  $\alpha$ -CD 或  $\gamma$ -CD 则形成配合比为 1:1 的非共价复合物。而 SIPI5357, SIPI 5358 只能与  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD 或  $\gamma$ -CD 所形成配合比为 1:1 的非共价复合物。串级质谱进一步确认了哌嗪衍生物 SIPI 药物系列可以与环糊精生成较为稳定的非共价复合物。核磁共振氢谱( $^1\text{H}$  NMR)表明,与哌嗪衍生物作用后, $\alpha$ -CD 只能与 SIPI 化合物分子中的苯基结合; $\beta$ -CD 疏水腔的内径略大,可以与 SIPI 化合物分子中的萘基结合,生成两者配合比 1:1 的非共价复合物,而 SIPI5838 还可与苯基进一步结合,生成配合比 1:2 的非共价复合物;而  $\gamma$ -CD 由于疏水腔的内径较大,容易与 3 个 SIPI 化合物分子中带有  $-\text{OCH}_3$  和 Cl 原子的萘基结合。溶解度实验表明,SIPI5358 分别与  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD 或  $\gamma$ -CD 在液相中的结合常数依次为 15.4, 29.2 和 175.2 mol/L。

致 谢 感谢上海医药工业研究院李建其教授提供哌嗪衍生物 SIPI 系列药品和有价值的建议。

## Reference

- 1 ZHENG Yong-Yong(郑永勇), GAO Kai(高凯), WENG Zhi-Jie(翁志洁), LI Jian-Qi(李建其). *Acta Pharmacol. Sin.* (药学报), **2010**, 45(3): 324 ~ 329
- 2 Nutt D J. *J. Psychopharmacol.*, **2009**, 23(4): 343 ~ 345
- 3 LI Jian-Qi(李建其), HUANG Li-Ying(黄丽瑛), DONG Wen-Xin(董文心). *Chinese J. Med. Chem.* (中国药物化学杂志), **2006**, 16(5): 270 ~ 273
- 4 Szejtli J. *Chem. Rev.*, **1998**, 98(5): 1743 ~ 1753
- 5 LIU Yue(刘悦), LIU Zhi-Qiang(刘志强), LI Hui-Lin(李慧琳), SONG Fen-Rui(宋凤瑞), LIU Shu-Ying(刘淑莹). *Chem. J. Chinese Universities* (高等学校化学学报), **2008**, 29(9): 1727 ~ 1735
- 6 Nepal D, Samal S, Geckeler K E. *Macromolecules*, **2003**, 36(11): 3800 ~ 3802
- 7 Guo M Q, Song F R, Liu Z Q, Liu S Y. *J. Mass Spectrom.*, **2004**, 39(6): 594 ~ 599
- 8 Hou K Y, Wang J D, Li H Y. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2007**, 21(22): 3554 ~ 3560
- 9 Lu H J, Guo Y L. *Anal. Chim. Acta*, **2003**, 495(1): 1 ~ 7
- 10 JIANG Dan(姜丹), CHU Yan-Qiu(储艳秋), DING Chuan-Fan(丁传凡). *Chem. J. Chinese Universities* (高等学校化学学报), **2009**, 30(8): 1571 ~ 1576
- 11 YAN Cun-Yu(闫存玉), YU Biao(俞飏), LIU Shu-Ying(刘淑莹), CUI Meng(崔勐), SONG Feng-Rui(宋凤瑞), LIU Zhi-Qiang(刘志强). *Chinese J. Anal. Chem.* (分析化学), **2008**, 36(7): 910 ~ 914
- 12 Dai Z Y, Chu Y Q, Wu B, Wu L, Ding C F. *Acta Pharmacol. Sin.*, **2008**, 29(6): 759 ~ 771
- 13 CHU Yan-Qiu(储艳秋), PAN Ting-Ting(潘婷婷), DAI Zhao-Yun(戴兆云), YU Zhuo-Wei(俞卓伟), ZHENG Song-Bai(郑松柏), DING Chuan-Fan(丁传凡). *Acta Phys. Chim. Sin.* (物理化学学报), **2008**, 24(11): 1981 ~ 1987
- 14 Terrier P, Tortajada J, Buchmann W J. *Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2007**, 18(2): 346 ~ 358
- 15 ZHANG Hua-Rong(张华蓉), ZHANG Han-Qi(张寒琦), WANG Yu-Tang(王玉堂), LI Dan(李丹), DING Lan(丁兰). *Chem. J. Chinese Universities* (高等学校化学学报), **2006**, 27(11): 2061 ~ 2065
- 16 GUO Li-Min(郭丽敏), LIU Zhi-Qiang(刘志强), LIU Shu-Ying(刘淑莹). *Chinese J. Anal. Chem.* (分析化学), **2005**, 33(4): 495 ~ 497
- 17 Yu Z, Cui M, Yan C Y, Song F R, Liu Z Q, Liu S Y. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2007**, 21(5): 683 ~ 690
- 18 LU Na(吕娜), ZHENG Yong-Yong(郑永勇), LI Jian-Qi(李建其), PAN Ting-Ting(潘婷婷), CHU Yan-Qiu(储艳秋), ZHOU Ming-Fei(周鸣飞), DING Chuan-Fan(丁传凡). *Chinese J. Anal. Chem.* (分析化学), **2009**, 37(2): 199 ~ 204
- 19 PAN Ting-Ting(潘婷婷), CHU Yan-Qiu(储艳秋), ZHOU Ming-Fei(周鸣飞), DING Chuan-Fan(丁传凡), LU Na(吕娜), WEN Zhi-Jie(翁志洁), LI Jian-Qi(李建其). *Acta Chimica Sinica* (化学学报), **2008**, 66(22): 2462 ~ 2468

## Analysis of Non-covalent Actions Between Cyclodextrin and Piperazine Derivative Compound

DAI Xin-Hua<sup>1</sup>, CHU Yan-Qiu<sup>\*2</sup>, JIANG Dan<sup>1</sup>, HE Xiao-Dan<sup>2</sup>, FANG Xiang<sup>1</sup>, DING Chuan-Fan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>( Chemical Metrology & Analytical Science Division , National Institute of Metrology , Beijing 100013)

<sup>2</sup>( Laser Chemistry Institute , Chemistry Department , Fudan University , Shanghai 200433)

**Abstract** Non-covalent action and binding sites for the complexes of  $\alpha$ - ,  $\beta$ - or  $\gamma$ -cyclodextrin (  $\alpha$ - ,  $\beta$ - or  $\gamma$ -CD ) with piperazine derivative compounds SIPI5838 , SIPI5357 , SIPI5358 have been investigated by electrospray ionization mass spectrometry( ESI-MS ) and nuclear magnetic resonance( <sup>1</sup>H NMR ) . The mass spectrometric results revealed that SIPI5838 and  $\beta$ -CD could form 1:1 or 1:2 complexes in solution. However , SIPI5357 and  $\alpha$ - ,  $\beta$ - , or  $\gamma$ -CD could only form 1:1 complexes. Tandem mass spectra further confirmed the formation of the complexes of  $\alpha$ - ,  $\beta$ - or  $\gamma$ -CD with SIPI5838 and SIPI5357. <sup>1</sup>H NMR demonstrated that the binding sites of SIPI 5838-cyclodextrin complexes were different because the discrepancy of  $\alpha$ - ,  $\beta$ - or  $\gamma$ -CD , phenyl group and naphthyl group were the main binding sites of the complexes for  $\alpha$ -CD-SIPI 5838 and  $\gamma$ -CD-SIPI 5838 , respectively. However , both phenyl group and naphthyl of SIPI 5838 could intercalate into the hydrophobic chamber of  $\beta$ -CD. The phase solubility studies revealed the formation constants *K<sub>c</sub>* for complexes of  $\alpha$ -CD-SIPI5358 ,  $\beta$ -CD-SIPI5358 and  $\gamma$ -CD-SIPI5358 were 15.4 , 29.2 and 175.2 mol/L , respectively.

**Keywords** Cyclodextrin; Piperazine derivative compound; Binding site; Non-covalent complexes; Electrospray mass spectrometry; Nuclear magnetic resonance

( Received 3 February 2010; accepted 12 July 2010 )

## 第七届中国蛋白质组学大会暨第三届国际蛋白质组学论坛 ( 第一轮通知 )

为积极促进蛋白质组学的研究与发展 ,增进国际间合作交流 ,由中国生物化学与分子生物学会蛋白质组学专业委员会( CNHUPO ) 和国际蛋白质组学论坛( IFP ) 主办 ,北京蛋白质组研究中心、国际蛋白质组学论坛组委会及浙江大学共同承办的第七届中国蛋白质组学大会暨第三届国际蛋白质组学论坛定于 2011 年 4 月 15 ~ 18 日在浙江省杭州市召开。

大会安排 2011 年 4 月 15 日上午举办“蛋白质组学新技术培训” , 4 月 15 日下午举办“国际蛋白质组学论坛” ; 4 月 16 ~ 18 日召开“第七届中国蛋白质组学大会”。

会议同时举办与生物化学与分子生物学、蛋白质组学等研究领域相关的仪器、设备、试剂和新技术的展览、展示会。  
会议议题

蛋白质组学与转化医学; 蛋白质组与基因组的对接; 蛋白质组信息学; 可视化蛋白质组; 药物蛋白质组学; 人类蛋白质组计划; 疾病蛋白质组学; 功能蛋白质组学; 蛋白质组新技术新方法

征文范围及要求( 参照模版)

会议语言为英文。

凡未在国内外公开刊物发表过的研究成果 , 均可投稿 , 具体要求如下:

征文范围: 有关蛋白质组学及相关领域近年来研究的学术成果 , 以英文论文摘要形式投稿。

稿件要求: 每篇论文摘要按正式发表论文要求撰写 , 300 字以内 , 使用 Word 软件撰写。

投稿方式: <http://IFProteomics.org> 投稿系统。E-mail: [cnhupo7@yeah.net](mailto:cnhupo7@yeah.net)

论文摘要截至日期: 2011 年 1 月 31 日

联系人: 甄 蓓 张雪莉 北京蛋白质组研究中心

电话: 010 - 80705188 ; 传 真: 010 - 80705155; E-mail: [cnhupo7@yeah.net](mailto:cnhupo7@yeah.net)

地址: 北京昌平区科学园路 33 号北京蛋白质组研究中心 邮编: 102206

会议网址: <http://IFProteomics.org>; <http://www.cnhupo-congress.c>