

N-亚硝基吲哚系列化合物及其自由基负离子在乙腈介质中 N—NO 键断裂能的测定

李鑫, 朱晓晴, 王小小, 程津培
(南开大学化学系, 元素有机国家重点实验室, 天津 300071)

摘要 利用滴定量热技术并结合适当的热力学循环测定了乙腈溶液中 7 个取代的 *N*-亚硝基吲哚化合物中 N—NO 键的异裂能和均裂能, 能量范围分别为 206.1 ~ 246.2 kJ/mol 和 119.1 ~ 124.6 kJ/mol. 表明 *N*-亚硝基吲哚均裂释放 NO 自由基(NO \cdot)比异裂释放 NO 正离子(NO $^+$)要容易得多, 通过热力学循环得到的相应自由基负离子中 N—NO 键的异裂能和均裂能的能量范围分别为 25.5 ~ 34.4 和 5.0 ~ 40.5 kJ/mol, 表明所研究化合物的自由基负离子在室温下很不稳定.

关键词 *N*-亚硝基吲哚; *N*-亚硝基吲哚自由基负离子; N—NO 键能; 滴定量热

中图分类号 O621.1 **文献标识码** A **文章编号** 0251-0790(2007)12-2295-04

吲哚及其衍生物是生命体内一类非常重要的生物活性分子. 由于吲哚类化合物五元环中的氮原子对 NO 分子具有特殊的化学亲和力, 因此 *N*-亚硝基吲哚类化合物被视为生命体内又一类非常重要的 NO 载体化合物^[1]. 早在 1996 年, Zhang 等^[2]报道了 *N*-亚硝基吲哚类化合物具有促进血管舒张的药理活性. 近几年来关于 *N*-亚硝基吲哚类化合物的化学生物学研究也备受关注^[3~5]. 如 *N*-亚硝基褪黑素的生理作用与其释放 NO \cdot 性质有关^[6]. 由于生命体内 *N*-亚硝基吲哚类化合物具有的重要的生理作用和功能与 *N*-亚硝基吲哚释放或转移 NO 的性质有关, 因此, 测定 *N*-亚硝基吲哚类化合物中 N—NO 键的键能, 有助于阐明 *N*-亚硝基吲哚类生物活性分子在生命体内释放或转移 NO 的热力学和机理.

本文设计合成了图 1 所示的 7 个取代的 *N*-亚硝基吲哚系列化合物, 应用滴定量热和电化学方法测定了 7 个 *N*-亚硝基吲哚类化合物在乙腈介质中 N—NO 键的异裂能和均裂能; 并通过热力学循环, 对这 7 个 *N*-亚硝基吲哚自由基负离子中 N—NO 键的异裂能和均裂能进行了估算.

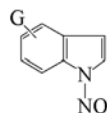


Fig. 1 Structures of *N*-nitrosoindoles
G: 5-OCH $_3$, 5-CH $_3$, H, 5-Cl, 6-Cl, 5-Br, 5-NO $_2$.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

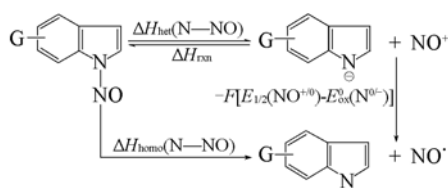
Tronac 458 滴定量热仪(美国); BAS-100B 电化学分析仪(美国). 取代的吲哚购自美国 Aldrich 公司; *N*-亚硝基吲哚化合物参照文献[4]方法合成; 所有化合物使用前均经过纯化干燥处理; 乙腈的无水无氧处理和 NO $^+$ ClO $_4^-$ 盐参照文献[7~13]的方法制备和保存.

滴定量热和电化学测定方法参见文献[7~13].

2 结果与讨论

2.1 *N*-亚硝基吲哚中 N—NO 键的异裂能和均裂能

实验发现, 吲哚氮负离子(N $^-$)与 NO $^+$ 在氩气气氛下的无水无氧乙腈中能快速反应, 定量生成吲哚 N—NO 化合物. 根据这一事实, 建立热力学循环(见 Scheme 1), 利用简单的“正负离子对接生成新



Scheme 1 Thermodynamic cycles

力学循环关系式由其相应 N—NO 键的异裂能和有关化合物的电化学数据计算得到:

$$\Delta H_{\text{homo}}(\text{N—NO}) = \Delta H_{\text{het}}(\text{N—NO}) - F[E_{1/2}(\text{NO}^{+/0}) - E_{\text{ox}}^0(\text{N}^{0/-})] \quad (2)$$

其结果列于表 1 中.

Table 1 ΔH_{rxn} , $\Delta H_{\text{het}}(\text{N—NO})$, $\Delta H_{\text{homo}}(\text{N—NO})$ of *N*-nitrosoindoles and redox potentials of related species

Compl.	$\Delta H_{\text{rxn}}^a / (\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$	$\Delta H_{\text{het}}(\text{N—NO})^b / (\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$	$E_{\text{ox}}(\text{N}^-)^c / \text{V}(\text{vs. Fc}^{+/0})$	$\Delta H_{\text{homo}}(\text{N—NO})^d / (\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$
G = 5-MeO	-246.2	246.2	-0.445	120.0
G = 5-Me	-243.3	243.3	-0.422	119.5
G = 5-H	-236.2	236.2	-0.329	121.2
G = 5-Cl	-230.7	230.7	-0.238	124.6
G = 6-Cl	-222.8	222.8	-0.213	119.1
G = 5-Br	-230.3	230.3	-0.239	124.1
G = 5-NO ₂	-206.1	206.1	-0.005	122.5

a. Measured in CH₃CN at 25 °C by titration calorimetry; *b.* derived from equation (1); *c.* measured by cyclic voltammetry (CV) in CH₃CN at 25 °C, reproducibility = 0.005 V; *d.* derived from equation (2), taking $E_{1/2}(\text{NO}^{+/0}) = 0.863 \text{ V}(\text{vs. Fc}^{+/0})$. The estimated uncertainties are 8.4 kJ/mol.

表 1 中的数据显示, 在乙腈溶液中 *N*-亚硝基吡啶中 N—NO 键的 $\Delta H_{\text{het}}(\text{N—NO})$ 和 $\Delta H_{\text{homo}}(\text{N—NO})$ 分别在 206.1 ~ 246.2 和 119.1 ~ 124.6 kJ/mol 范围内. 比较 N—NO 键的异裂能和均裂能可以看出, 所有的均裂能都要比相应的异裂能小 ($\Delta\Delta H$ 在 83.6 ~ 126.2 kJ/mol 之间), 这表明 *N*-亚硝基吡啶类 NO 载体在乙腈介质中通过 N—NO 键均裂释放出的 NO· 比其异裂产生一对离子在热力学上要容易得多.

比较 *N*-亚硝基吡啶与其它几类 *N*-亚硝基化合物中 N—NO 键的异裂能可发现, $\Delta H_{\text{het}}(\text{N—NO})$ 值将按以下次序递减: *N*-亚硝基乙酰苯胺 (227.0 ~ 273.4 kJ/mol)^[8] > *N*-亚硝基二苯胺 (209.8 ~ 265.4 kJ/mol)^[10] > *N*-亚硝基-*N'*, *N'*-二甲基苯基脲 (219.0 ~ 259.2 kJ/mol)^[7] > *N*-亚硝基氨基磷酸酯 (222.8 ~ 252.5 kJ/mol)^[7] > *N*-亚硝基吡啶 (206.1 ~ 246.2 kJ/mol) > *N*-甲基-*N*-亚硝基苯磺酰胺 (185.2 ~ 206.9 kJ/mol)^[12]. 从比较的结果可见, *N*-亚硝基吡啶是比较好的 NO⁺ 给体, 仅比 *N*-甲基-*N*-亚硝基苯磺酰胺差. 显然 NO⁺ 从 *N*-亚硝基吡啶转移给乙酰苯胺、二苯胺、苯基脲或者氨基磷酸酯的过程在热力学上是有利的. 然而将 *N*-亚硝基吡啶中 N—NO 键的异裂能 $\Delta H_{\text{het}}(\text{N—NO})$ 与 *O*-亚硝基苯甲酸中 O—NO 键、*S*-亚硝基苯硫酚中 S—NO 键和亚硝基四取代苯基钴卟啉 [T(G)PPCo^{III}NO] 中 Co^{III}—NO 键的异裂能比较时, 发现 *N*-亚硝基吡啶的 $\Delta H_{\text{het}}(\text{N—NO})$ 不仅大于 $\Delta H_{\text{het}}(\text{Co}^{\text{III}}\text{—NO})$ (58.9 ~ 97.0 kJ/mol, 苯腈中的数值)^[13], 而且大于 $\Delta H_{\text{het}}(\text{O—NO})$ (107.4 ~ 135.0 kJ/mol)^[9], 甚至大于 $\Delta H_{\text{het}}(\text{S—NO})$ (164.3 ~ 223.6 kJ/mol)^[11]. 这说明 NO⁺ 从 *N*-亚硝基吡啶转移给苯甲酸、T(G)PPCo^{II} 或者苯硫酚的过程在热力学上是不利的.

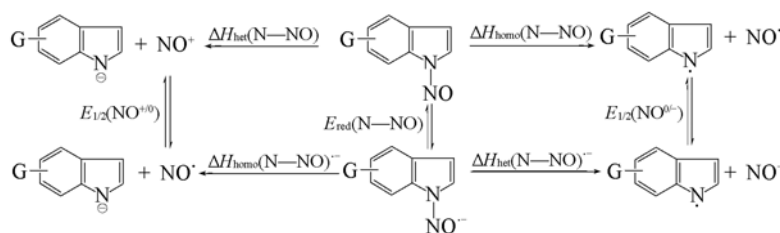
2.2 *N*-亚硝基吡啶自由基负离子中 N—NO 键的均裂能和异裂能

电子转移是生命体内广泛存在的化学现象, 其对化学键的强度有很大的影响^[14~16], 亚硝基类化合物得失电子也会改变其释放 NO 的能力和方式^[17]. 为了定量分析还原性电子转移对 *N*-亚硝基吡啶化合物中 N—NO 键活化的作用, 本文设计了热力学循环过程 (见 Scheme 2). 利用公式(3)和式(4):

$$\Delta H_{\text{homo}}(\text{N—NO})^{\cdot -} = \Delta H_{\text{het}}(\text{N—NO}) - F[E_{1/2}(\text{NO}^{+/0}) - E_{\text{red}}^0(\text{N—NO})] \quad (3)$$

$$\Delta H_{\text{het}}(\text{N—NO})^{\cdot -} = \Delta H_{\text{homo}}(\text{N—NO}) + F[E_{\text{red}}^0(\text{N—NO}) - E_{1/2}(\text{NO}^{0/-})] \quad (4)$$

得到 *N*-亚硝基吡啶自由基负离子中 N—NO 键的断裂能 (见表 2).

Scheme 2 Thermodynamic cycles of radical anions of *N*-nitrosoindolesTable 2 N—NO bond dissociation energies of *N*-nitrosoindole radical anions and reduction potentials of *N*-nitrosoindole in acetonitrile

Compd.	$E_{\text{red}}(\text{N—NO})^a/\text{V}(\text{vs. Fe}^{+/0})$	$\Delta H_{\text{homo}}(\text{N—NO})^{-\cdot b}/(\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$	$\Delta H_{\text{het}}(\text{N—NO})^{-\cdot c}/(\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$
G = 5-MeO	-1.269	40.5	25.5
G = 5-Me	-1.263	38.5	25.5
G = 5-H	-1.256	31.8	28.0
G = 5-Cl	-1.247	27.2	32.2
G = 6-Cl	-1.238	20.5	27.6
G = 5-Br	-1.246	27.2	31.8
G = 5-NO ₂	-1.221	5.0	33.4

a. Measured by cyclic voltametry (CV) in CH₃CN at 25 °C, reproducibility = 0.005 V; *b.* derived from equation (3), taking $E_{1/2}(\text{NO}^{+/0}) = 0.863 \text{ V}(\text{vs. Fe}^{+/0})$; *c.* derived from equation (4), taking $E_{1/2}(\text{NO}^{0/-}) = -0.287 \text{ V}(\text{vs. Fe}^{+/0})$, estimated uncertainties are 8.4 kJ/mol.

对比表 2 中 $\Delta H_{\text{homo}}(\text{N—NO})^{-\cdot}$ (5.0 ~ 40.5 kJ/mol) 和表 1 中 $\Delta H_{\text{het}}(\text{N—NO})$ (206.1 ~ 246.2 kJ/mol) 的数据可以明显看出, $\Delta H_{\text{homo}}(\text{N—NO})^{-\cdot}$ 要比相应的 $\Delta H_{\text{het}}(\text{N—NO})$ 小 (203.6 ± 2.5) kJ/mol. 表明增加一个电子对 *N*-亚硝基吲哚中 N—NO 键的异裂能有极大的影响, 主要原因是在乙腈溶液中 *N*-亚硝基吲哚类化合物都具有很负的还原电势. 由于所有的 (N—NO)^{-·} 键的均裂能都很小, 因此 *N*-亚硝基吲哚自由基负离子在室温下很不稳定.

由于 NO⁻ 也是一个重要的生物活性分子^[18], 本文对 *N*-亚硝基吲哚自由基负离子中 N—NO 键的另外一种断裂形式, 即生成氮自由基和 NO⁻ 的键能也进行了估算. 对比表 2 中 $\Delta H_{\text{het}}(\text{N—NO})^{-\cdot}$ (25.5 ~ 33.4 kJ/mol) 和表 1 中 $\Delta H_{\text{homo}}(\text{N—NO})$ (119.1 ~ 124.6 kJ/mol) 的数据, 可以很明显地看出, $\Delta H_{\text{het}}(\text{N—NO})^{-\cdot}$ 要比相应的 $\Delta H_{\text{homo}}(\text{N—NO})$ 小 (92.4 ± 2.5) kJ/mol. 进一步将 $\Delta H_{\text{homo}}(\text{N—NO})^{-\cdot}$ 和 $\Delta H_{\text{het}}(\text{N—NO})^{-\cdot}$ 进行比较, 发现在乙腈溶液中, 当苯环上含供电子取代基时, *N*-亚硝基吲哚自由基负离子中 N—NO 键倾向于生成氮自由基和 NO⁻ 的断裂, 而当苯环上取代为吸电子基时, 则更有利于生成氮负离子和 NO[·] 的断裂 (以表 2 中以虚线为界). 这一现象可以用吸电子基能够稳定氮负离子, 而供电子基却使其去稳定的理论加以解释.

参 考 文 献

- [1] Wang P. G., Xian M., Tang X., *et al.* Chem. Rev. [J], 2002, **102**: 1091—1134
- [2] Zhang Y. Y., Xu A. M., Nomen M., *et al.* J. Biol. Chem. [J], 1996, **271**: 14271—14279
- [3] Lucas L. T., Gatehouse D., Jones G. D. D., *et al.* Chem. Res. [J], 2001, **14**: 158—164
- [4] Kirsch M., Fuchs A., Groot H. J. Bio. Chem. [J], 2003, **278**: 11931—11936
- [5] Sonnenschein K., Groot H., Kirsch M. J. Biol. Chem. [J], 2004, **279**: 45433—45440
- [6] Blanchard F. B., Servy C., Ducrocq C. Free Radical Res. [J], 2001, **35**(6): 857—866
- [7] Cheng J. P., Xian M., Wang K., *et al.* J. Am. Chem. Soc. [J], 1998, **120**: 10266—10267
- [8] Cheng J. P., Wang K., Yin Z., *et al.* Tetrahedron Lett. [J], 1998, **39**: 7925—7928
- [9] Xian M., Zhu X., Lu J., *et al.* Org. Lett. [J], 2000, **2**: 265—268
- [10] Zhu X. Q., He J., Xian M., *et al.* J. Org. Chem. [J], 2000, **65**: 6729—6735
- [11] LÜ Jian-Ming (吕健明), ZHU Xiao-Qing (朱晓晴), LI Qian (李倩), *et al.* Chem. J. Chinese Universities (高等学校化学学报) [J], 2000, **21**(4): 570—572
- [12] Zhu X. Q., Hao W.-F., Tang H., *et al.* J. Am. Chem. Soc. [J], 2005, **127**: 2696—2708

- [13] Zhu X. Q., Li Q., Hao W. F., *et al.* J. Am. Chem. Soc. [J], 2002, **124**: 9887—9893
- [14] Cheng J. P., Zheng Z.. Tetrahedron Lett. [J], 1996, **37**: 1457—1460
- [15] Zhang X. M., Cheng J. P.. Trends Org. Chem. [J], 1998, **7**: 172—175
- [16] Parker V. D.. Acta Chem. Scand. [J], 1992, **46**: 307—308
- [17] Williams D. L. H.. Acc. Chem. Res. [J], 1999, **32**: 869—876
- [18] Stamler J. S., Singel D. J., Loscalzo J.. Science [J], 1992, **258**: 1898—1903

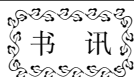
Determination of N—NO Bond Dissociation Energies of *N*-Nitrosoindoles and Their Radical Anions in Acetonitrile

LI Xin, ZHU Xiao-Qing, WANG Xiao-Xiao, CHENG Jin-Pei*

(The State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, Department of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China)

Abstract The heterolytic and homolytic N—NO bond dissociation energies of seven *N*-nitrosoindole derivatives were evaluated by using titration calorimetry and relative thermodynamic cycles. The energetic scales of the heterolytic and homolytic N—NO bond dissociation energies of *N*-nitrosoindoles cover the ranges from 206.1 to 246.2 kJ/mol and from 119.1 to 124.6 kJ/mol, respectively, which indicates that *N*-nitrosoindoles are much easier to release a NO radical (NO \cdot) rather than a NO cation (NO $^+$). The estimation of the heterolytic and homolytic (N—NO) $^{\cdot-}$ bond dissociation energies of the *N*-nitrosoindoles radical anions gives the energetic ranges from 25.5 to 33.4 kJ/mol and from 5.0 to 40.5 kJ/mol for the (N—NO) $^{\cdot-}$ bond homolysis and heterolysis, respectively, which means that *N*-nitrosoindole radical anions are unstable at room temperature.

Keywords *N*-Nitrosoindoles; Radical anions of *N*-nitrosoindoles; N—NO bond energy; Titration calorimetry (Ed.: J, H, Z)



有机合成中命名反应的战略性应用

Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis

原著: Lúszló Kürti and Barbara Czako(宾夕法尼亚大学)

导读专家: 吴毓林、陈耀全(中国科学院上海有机化学研究所)

1 主要特点

- 第一本用彩图来展示命名反应机理的参考书, 彩色绘画的反应式, 使人一目了然地知道反应前后化学键的变化;
- 包括 250 个常用命名反应, 每一反应 2 页的安排, 不仅较好介绍了反应的背景和反应机理, 而且还引用了大量这一反应新近应用的例子;
- 收集近万篇带标题的参考文献, 其中不仅包括了每个反应的原始文献, 反应机理的文献, 还有供读者深入了解该反应的综述文献;
- 附录“官能团转化”把有关各种官能团转化的命名反应归纳在一起, 提升了本书的实用性;
- 广泛的索引帮助读者快速定位所需信息, 查询非常方便。

2 内容介绍

由 Kurti 和 Czako 编写的这本书是有机化学领域的专家和非专家必备的工具书。这本创新性的著作包含了 250 个有机反应和它们在复杂的天然及非天然产物的合成中的策略应用。本书用方便的两页彩色版面详细讨论每一个反应, 内容全面, 组织合理, 表达清楚, 并附有大量参考文献, 是每个化学家必备的参考书。本书由诺贝尔化学奖获得者 Corey E. J. 和著名有机化学家 Nicolaou K. C. 热情作序, 是命名反应在有机合成中应用的优秀参考书。

3 联系方式

科学出版社科爱传播中心; 地址: 北京市东城区东黄城根北街 16 号, 邮编: 100717;

联系人: 杨琴, E-mail: yangq@kbooks.cn; 电话: 010-64006871; 传真: 010-64034056; 网址: www.kbooks.cn