

S-亚硝基-N-乙酰基-D,L-青霉胺二肽分子中 S—NO 键断裂能的测定

李 鑫, 程津培

(元素有机国家重点实验室, 南开大学化学系, 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 S-亚硝基-N-乙酰基-D,L-青霉胺二肽化合物中 S—NO 键的异裂能和均裂能, 其能量范围分别为 234.5 ~ 246.2 kJ/mol 和 101.6 ~ 122.1 kJ/mol. 结果表明, 所研究的亚硝基硫醇化合物更容易通过 S—NO 键的均裂释放 NO 自由基(NO^\cdot). 通过热力学循环对 7 个亚硝基硫醇化合物自由基负离子中 S—NO 键的异裂能和均裂能进行估算, 能量范围分别为 19.2 ~ 35.5 kJ/mol 和 -4.2 ~ 22.6 kJ/mol, 表明这些自由基负离子在室温下不稳定, 容易通过 S—NO 键的异裂释放出 NO^- .

关键词 S-亚硝基-N-乙酰基-D,L-青霉胺; S—NO 键能; 自由基阴离子; 滴定量热

中图分类号 O621.1

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2008)08-1569-04

S-亚硝基硫醇(以下简称为 RSNOs)是生物体内贮存、转移和释放 NO 的重要载体^[1]. 研究发现, RSNOs 不仅对于体内 NO 的合成起着重要作用, 而且还控制着一系列重要的生理功能. RSNOs 是人体呼吸道中主要的支气管扩张剂^[2], 并且是有效的抗血小板凝聚剂, 其作为 NO 供体还可能是治疗血液循环疾病的一类潜在药物. 到目前为止, 已有大量关于 RSNOs 在不同条件下分解都会释放出一氧化氮的文献报道^[3,4], RSNOs 众多的生理功能也都与其释放 NO 有关. 而 NO 的释放可以用 S—NO 键的断裂能来定量的衡量, 所以 S—NO 键断裂能的大小就成为理解 RSNOs 类化合物生物生理功能的重要参数. 然而, RSNOs 很不稳定, 很容易自发分解生成相应的二硫化物和 NO, 所以给用实验的方法对 S—NO 键断裂能的测定带来一定的困难. 而到目前为止只有少数关于 S—NO 键断裂能的报道, 其中包括本课题组利用含有 S—H 键 pK_a 的热力学循环得到的苯硫酚类 S-亚硝基硫醇化合物 S—NO 键的异裂能和均裂能^[5,6], Grossi 等^[7]采用动力学方法得到的 RSNOs 类化合物 S—NO 键断裂的活化能, 以及一些理论计算方法得到的 S—NO 键在气相和液相的均裂能^[8,9]. 关于具有生物活性的 RSNOs 分子中 S—NO 键的断裂能的研究还未见文献报道.

S-亚硝基-N-乙酰基-D,L-青霉胺二肽(SNAP-二肽, 结构见图 1), 是一系列以 SNAP 为骨架的二肽分子, 具有 RSNOs 的化学通性. 由于其本身具有生物活性二肽分子的主体结构, 而成为一类具有潜在药用价值的 NO 释放剂^[10,11]. 研究表明, 因为其可以分解释放出 NO, 这些二肽分子通常表现出许多和一氧化氮相同的生理功能^[12].

本文采用滴定量热和电化学方法测定了这类 SNAP-二肽在乙腈介质中 S—NO 键的异裂能和均裂能, 并通过热力学循环, 并结合电化学方法, 对这些生物二肽分子自由基阴离子中 S—NO 键的异裂能和均裂能进行了估算. 相信这些键能数据必将有助于理解生物 RSNO 分子分解释放出 NO 的机理以及生命体内发生的 NO 转移反应.

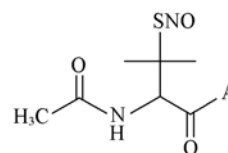


Fig. 1 Structure of S-nitroso-dipeptides

A = Phe, Asp, Met, Gly, Iso, Leu, Ala.

收稿日期: 2008-01-11.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 20332020, 20472038)资助.

联系人简介: 程津培, 男, 教授, 博士生导师, 中国科学院院士, 主要从事物理有机化学研究. E-mail: chengjp@most.cn

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

CSC-4200 型微量热仪(美国); BAS-100B 型电化学分析仪(美国).

N-乙酰基-*D,L*-青霉胺购自 Aldrich 公司(美国); 所有化合物使用前均经纯化干燥处理; 乙腈的无水无氧处理和 $\text{NO}^+ \text{ClO}_4^-$ 盐的制备和保存参考文献[13~17]中方法进行.

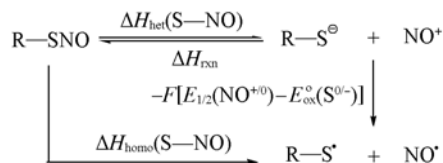
1.2 实验过程

SNAP-二肽的合成方法参见文献[12]; 实验测定方法参见文献[13~17].

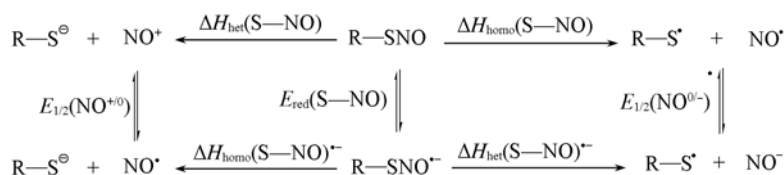
2 结果与讨论

2.1 *S*-亚硝基-*N*-乙酰基-*D,L*-青霉胺二肽分子中 S—NO 键的异裂能和均裂能

S—NO 键的异裂能 [$\Delta H_{\text{het}}(\text{S—NO})$] 是通过滴定量热法直接测量 7 个硫负离子与 NO^+ 正离子反应的焓变 (ΔH_{rxn}) 所获得的. 将异裂能和测得的硫负离子的氧化还原电势代入经热力学循环(见 Scheme 1 和 Scheme 2)导出的公式, 并结合 $E_{1/2}(\text{NO}^{+/0}) = 0.863 \text{ V}$ 和 $E_{1/2}(\text{NO}^{0/-}) = -0.287 \text{ V}$, 可间接地接获得二肽分子中 S—NO 键的均裂能 [$\Delta H_{\text{homo}}(\text{S—NO})$], 以及自由基阴离子中 S—NO 键的异裂能 [$\Delta H_{\text{het}}(\text{S—NO})^{\cdot-}$] 和均裂能 [$\Delta H_{\text{homo}}(\text{S—NO})^{\cdot-}$]. 在测定异裂能过程中所采用的热力学循环不同于本研究组以前所报道的 *S*-亚硝基苯硫酚中 S—NO 键断裂能所采用的含有 S—H 键 $\text{p}K_{\text{a}}$ 的循环^[5,6], 这是因为本工作所研究的 RSNOs 的 α 位碳上连有 2 个甲基, 这种具有较大位阻结构的 RSNOs 可以稳定地存在于测定体系中, 避免了正负离子对接生成的 RSNOs 的自发分解. 所得的结果列于表 1 中.



Scheme 1 Thermodynamic cycle 1



Scheme 2 Thermodynamic cycle 2

由热力学循环导出的计算异裂能和均裂能的公式如下:

$$\Delta H_{\text{het}}(\text{S—NO}) = -\Delta H_{\text{rxn}} \quad (1)$$

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

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

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

表 1 中的数据显示, 中性二肽分子中的 S—NO 键异裂能 $\Delta H_{\text{het}}(\text{S—NO})$ 在 234.5 ~ 246.2 kJ/mol 之间, 均裂能 $\Delta H_{\text{homo}}(\text{S—NO})$ 在 101.6 ~ 122.1 kJ/mol 之间, $\Delta H_{\text{het}}(\text{S—NO})$ 远大于 $\Delta H_{\text{homo}}(\text{S—NO})$, 说明这些 RSNOs 中的 S—NO 键在断裂时更倾向于生成 NO^{\cdot} 而不是 NO^+ . 这是因为, 硫负离子的氧化电势 ($-0.532 \sim -0.407 \text{ V vs. Fe}^{+/0}$) 远负于 NO^+ 的还原电势 ($0.863 \text{ V vs. Fe}^{+/0}$). 这一结果和本研究组之前研究的一些 N—NO^[13,14,16]、O—NO^[17] 键的断裂比较相似. 通过进一步观察中性分子 S—NO 键的异裂能数据还发现, $\Delta H_{\text{het}}(\text{S—NO})$ 都在 240.4 kJ/mol 附近, 最多也只偏差了 11.3 kJ/mol, 这应当归因于这些二肽分子相似的结构: 即这一系列化合物都是以 *N*-乙酰基青霉胺为主体骨架, 而与之相连接的氨基酸基团对其主体结构中的 S—NO 键的性质影响并不大.

文献[8]曾报道溶剂化作用对 S—NO 键均裂能的影响很小(在 8.3 kJ/mol 以内). 作为对实验结果

Table 1 Bond dissociation energies and related electrochemical quantities at 25 °C

RSNOs	$\Delta H_{\text{rxn}}^a/$	$E_{\text{ox}}^b/$	$E_{\text{red}}^c/$	$\Delta H_{\text{het}}^d/$	$\Delta H_{\text{homo}}(\text{S—NO})^e/$		$\Delta H_{\text{homo}}^f/$	$\Delta H_{\text{het}}^g/$
	(kJ · mol ⁻¹)	(V vs. Fe ^{+/0})	(V vs. Fe ^{+/0})	(kJ · mol ⁻¹)	(kJ · mol ⁻¹)	Exp ^d	Calcd. ^e	(kJ · mol ⁻¹)
SNAP-phe	-234.5	-0.511	-1.371	234.5	102.0	90.9	19.2	-2.5
SNAP-asp	-236.2	-0.532	-1.385	236.2	101.6	89.9	19.6	-4.2
SNAP-met	-240.4	-0.495	-1.355	240.4	109.5	101.2	26.8	6.7
SNAP-gly	-241.6	-0.512	-1.365	241.6	109.1	107.0	26.8	5.0
SNAP-iso	-242.4	-0.499	-1.393	242.4	111.2	107.0	25.1	4.6
SNAP-leu	-244.5	-0.407	-1.317	244.5	122.1	123.3	34.3	22.6
SNAP-ala	-246.2	-0.505	-1.323	246.2	114.5	109.5	35.5	14.6

a. Measured in CH₃CN at 25 °C by titration calorimetry; b. measured by cyclic voltammetry (CV) in CH₃CN at 25 °C, reproducibility = 0.005 V; c. derived from equation (1); d. derived from equation (2), taking $E_{1/2}(\text{NO}^{+/0}) = 0.863$ V. Estimated uncertainties are 8 kJ/mol; e. computed result is obtained at UB3LYP/6-311 + g * * // UB3LYP/6-31g * level; f. derived from equation (3), taking $E_{1/2}(\text{NO}^{+/0}) = 0.863$ V. Estimated uncertainties are 8 kJ/mol; g. derived from equation (4), taking $E_{1/2}(\text{NO}^{0/-}) = -0.287$ V. Estimated uncertainties are 8 kJ/mol.

的理论支持, 本文应用密度泛函的方法对这些二肽分子中 S—NO 键在气态下的均裂能进行了计算, 并与实验值进行了比较, 发现计算得到的 S—NO 键均裂能数值(表 1 中第 7 列)与实验结果得到的溶液相的数值很接近。

2.2 S-亚硝基-N-乙酰基-D,L-青霉胺二肽自由基阴离子中 S—NO 键的异裂能和均裂能

电子转移是在化学和生物学反应中广泛存在的过程, 它对活化化学键有很强的影响^[18~20]。为了定量地估计得失一个电子对 S—NO 键的活化程度, 我们利用热力学循环 2(见 Scheme 2)对 S-亚硝基-N-乙酰基-D,L-青霉胺二肽分子自由基阴离子中 S—NO 键的异裂能和均裂能进行了估算。

从表 1 中的结果可见, SNAP-二肽自由基阴离子中 S—NO 键均裂能 $\Delta H_{\text{homo}}(\text{S—NO})^{\cdot -}$ 在 19.2 ~ 35.5 kJ/mol 之间, 异裂能 $\Delta H_{\text{het}}(\text{S—NO})^{\cdot -}$ 在 -4.2 ~ 22.6 kJ/mol 之间, 与中性分子的 S—NO 键的键能相比, 无论是均裂能还是异裂能都降低了很多, 这说明单电子还原对于 S—NO 键的弱化作用是非常明显的。而造成这一结果的主要原因是, 在乙腈溶液中这些 SNAP-二肽类化合物都具有很负还原电势。

将 $\Delta H_{\text{homo}}(\text{S—NO})^{\cdot -}$ 和我们以前曾经研究过的 N—NO 自由基阴离子键的断裂能相比较可以看出, $\Delta H_{\text{homo}}(\text{S—NO})^{\cdot -}$ (19.2 ~ 35.5 kJ/mol) 比二苯胺衍生物的 $\Delta H_{\text{homo}}(\text{N—NO})^{\cdot -}$ ^[9] (8.8 ~ 16.5 kJ/mol) 要小一些, 而比 N-甲基-N-亚硝基苯磺酰胺的 $\Delta H_{\text{homo}}(\text{N—NO})^{\cdot -}$ ^[15] (-53.9 ~ -66.0 kJ/mol) 要大。这一结果表明, 本文所研究的这些 S—NO 键自由基阴离子释放 NO[·] 的能力介于二苯胺衍生物 (N—NO)^{· -} 和 N-甲基-N-亚硝基苯磺酰胺 (N—NO)^{· -} 之间。

进一步考察表 1 中的数据不难看出, 与中性分子一样, 氨基酸基团的变化对于自由基阴离子中 S—NO 键断裂能的影响也不明显。由于所有的 (S—NO)^{· -} 键的断裂能要么为很小正值, 要么为负值, 因此 SNAP-二肽自由基负离子在室温下很不稳定, 很容易通过异裂释放出 NO⁻, 这主要是由于 $\Delta H_{\text{het}}(\text{S—NO})^{\cdot -}$ 要比相应的 $\Delta H_{\text{homo}}(\text{S—NO})^{\cdot -}$ 更小所致。

参 考 文 献

- [1] Stampler J. S., Jaraki O., Osborne J., et al. Proc. Natl. Acad. Sci., USA [J], 1992, **89**: 7674—7676
- [2] Gaston B., Drazen J. M., Loscalzo J., et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. [J], 1994, **149** (2 Pt 1): 538—543
- [3] Wang P. G., Xian M., Tang X., et al. Chem. Rev. [J], 2002, **102**: 1091—1134
- [4] Williams D. L. H. Acc. Chem. Res. [J], 1999, **32**: 869—876
- [5] 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
- [6] Lu J. M., Wittbrodt J. M., Wang K., et al. J. Am. Chem. Soc. [J], 2001, **123**: 2903—2904
- [7] Grossi L., Montecvecchi P. C. Chem. Eur. J. [J], 2002, **8**: 380—386
- [8] Fu Y., Mou Y., Lin B. L., et al. J. Phys. Chem. A [J], 2002, **106**: 12386—12392
- [9] Bartberger M. D., Mannion J. D., Powell S. C., et al. J. Am. Chem. Soc. [J], 2001, **123**: 8868—8869

- [10] Bulter A. R., Al-Sa'doni H. H., Megson I. L., *et al.*. Nitric. Oxide[J], 1998, **2**(3): 193—202
- [11] Al-Sa'doni H. H., Khau I. Y., Poston L., *et al.*. Nitric. Oxide[J], 2000, **4**(6): 550—560
- [12] Schrammel A., Pfeiffer S., Schmidt K., *et al.*. Mol. Pharmacol. [J], 1998, **54**: 207—215
- [13] Cheng J. P., Xian M., Wang K., *et al.*. J. Am. Chem. Soc. [J], 1998, **120**: 10266—10267
- [14] Zhu X. Q., He J., Xian M., *et al.*. J. Org. Chem. [J], 2000, **65**: 6729—6735
- [15] Zhu X. Q., Hao W. F., Tang H. *et al.*. J. Am. Chem. Soc. [J], 2005, **127**: 2696—2708
- [16] LI Xin(李鑫), ZHU Xiao-Qing(朱晓晴), WANG Xiao-Xiao(王小小), *et al.*. Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报) [J], 2007, **28**(12): 2295—2298
- [17] LI Xin(李鑫), ZHU Xiao-Qing(朱晓晴), CHENG Jin-Pei(程津培). Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报) [J], 2007, **28**(12): 2327—2329
- [18] Cheng J. P., Zheng Z.. Tetrahedron Lett. [J], 1996, **37**: 1457—1460
- [19] Zhang X. M., Cheng J. P.. Trends Org. Chem. [J], 1998, **7**: 172—175
- [20] Parker V. D.. Acta Chem. Scand. [J], 1992, **46**: 307—308

Determination of S—NO Bond Dissociation Energies of S-Nitroso-*N*-acetyl-*D,L*-penicillamine Dipeptides

LI Xin, CHENG Jin-Pei*

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

Abstract S-Nitrosodipeptides are generally believed to be good NO donors, and many NO-related biological functions have been directly associated with S-nitrosodipeptides, especially in the processes of NO-storage, transport and delivery. In this work, the heterolytic and homolytic S—NO bond dissociation energies of seven S-nitrosodipeptides were evaluated *via* titration calorimetry and relative thermodynamic cycles. The energetic scales of the heterolytic and homolytic S—NO bond dissociation energies of these RSNOs covered the ranges 234.5—246.2 and 101.6—122.1 kJ/mol, respectively, which indicated that the studied S-nitrosodipeptides were much easier to release a NO radical(NO^\cdot) rather than a NO cation(NO^+). The estimation of the heterolytic and homolytic(S—NO) $^{\cdot-}$ bond dissociation energies of the S-nitrosodipeptides radical anions gave the energetic ranges of 19.2—35.5 and 4.2—22.6 kJ/mol for the(S—NO) $^{\cdot-}$ bond homolysis and heterolysis, respectively, which meant that S-nitrosodipeptides radical anions were unstable at room temperature and favored to releasing a NO anion(NO^-) by heterolysis cleavage.

Keywords S-Nitroso-*N*-acetyl-*D,L*-penicillamine; S—NO bond energy; Radical anions; Titration calorimetry

(Ed.: H, J, Z)