

28R-pm05S

ホスホニウムカチオンによる活性化を用いたアミド基変換反応の開発

○ 小黒 翼¹, 相馬 洋平^{1,2}, 金井 求^{1,2} (¹東大院薬, ²科学技術振興機構・ERATO)

アミド結合は、タンパク質中の個々のアミノ酸間の結合を担い、生体を機能的に維持する上で最も重要な官能基の一つである。その変換は、生体中では多くの酵素が制御しており、生物の恒常性の維持に対して重要な意味を持っている。一方、アミド結合は、窒素原子の非共有電子対が非局在化することにより安定であり、その求電子性はエステル基等の他のカルボニル基に比して非常に低いことが知られている。したがって、酵素のように、温和な条件下、アミド結合を他官能基へ変換する有機化学的手法に関してはこれまで例が乏しい。我々は、このような変換を実現するため、ホスホニウムカチオンによるアミド基の活性化に着目し、反応の開発を行った。

まず3価のホスフィン化合物とジスルフィド等の適当な酸化剤を反応させることで、ホスホニウムカチオンを系中で生じさせ、これがアミドと反応することにより、アミド結合が活性化された反応中間体 A (図) が生成すると想定された。次に、このような反応中間体 A に対してアルコール等、種々の求核剤を作用させることにより、強い P=O 結合の形成を駆動力とした、反応中間体 B を形成する。そして、反応中間体 B は、水による後処理によってアミンの放出を行い、アミド結合の切断が実現されるものと考えられた。現在までに、適当な3価ホスフィンと酸化剤とを用いることで、上述の反応中間体を得られることが ³¹P NMR 実験により示唆されている。また、求核剤としてエタノールを反応させたのち、水による後処理を行うことにより、アミド結合が温和な条件下、高い効率で切断されることも確認している。



図.ホスホニウムカチオン中間体を経由したアミドからエステル等への変換