

Theoretical study on the reaction mechanism of the amide bond cleavage

(Kanagawa Univ.) ○Chikako Ueta, Toshiaki Matsubara

【諸言】 アミドは安定的で反応しにくい。例えば、タンパク質やペプチドは体内で安定に存在し、アミド繊維は強靱性と耐熱性が極めて高い。その理由は、アミド結合が開裂しにくいからである。アミドの窒素原子上の電子がカルボニル基側に非局在化し、このことがアミド結合を強固にしている。このアミド結合を切断するには、酵素反応を用いるか、強酸や強塩基などの激しい反応条件を用いる必要があった。しかし、最近、中性あるいは室温近くの温和な条件下でもアミド結合が開裂する事例がいくつか報告され注目されている。これらの反応は、図1の path a または path b の反応機構で進行すると考えられている¹⁾。しかしながら、Hutchby らは²⁾、R' をアリール基とした 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン由来のアミドのアミド結合が溶媒であるメタノールにより分解されることを報告し、図1の path a または path b とは全く異なった path c の反応機構を提案した。この反応機構では、Me 基の立体障害によるアミド結合上の電子の非局在化の阻害や α 炭素の水素が窒素に移動する最初の過程でのメタノール分子の水素移動の仲介が、反応を容易にしていると考えられている。本研究では、Hutchby らが提案した新たな反応機構 path c について量子化学計算により解析を行った。

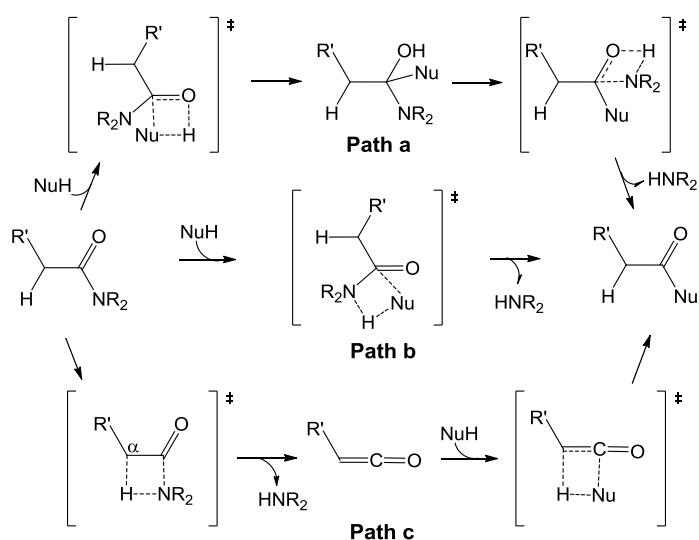


図1. アミド結合開裂の反応機構

【計算方法】 反応物として、R'基を水素としたアミド、1-アセチル-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(図2)を用いた。構造最適化は、密度汎関数法(B3LYP)により、6-311++G(d,p)基底系を用いて行った。平衡構造および遷移状態は、振動数を計算し確認した。反応座標は、IRC 計算により確認した。さらに aug-cc-pVTZ 基底系を用い、エネルギーを計算した。溶媒は誘電体モデルにより考慮した。熱力学的パラメータの計算は、振動数を用い、298.15 K で行った。全ての計算は、GAUSSIAN03 プログラムを用いて行った。

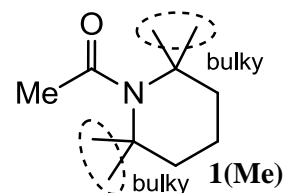


図2. 反応物

【結果と考察】

B3LYP/6-311++G(d,p)

レベルでの path c に含まれる平衡構造および遷移状態の最適化構造とエネルギープロフィールを図 3 に示す。最初の α 炭素の水素原子の移動が律速過程であり、実験的に提案されているように、この最初の過程が反応を制御する重要な過程であることが分かった。

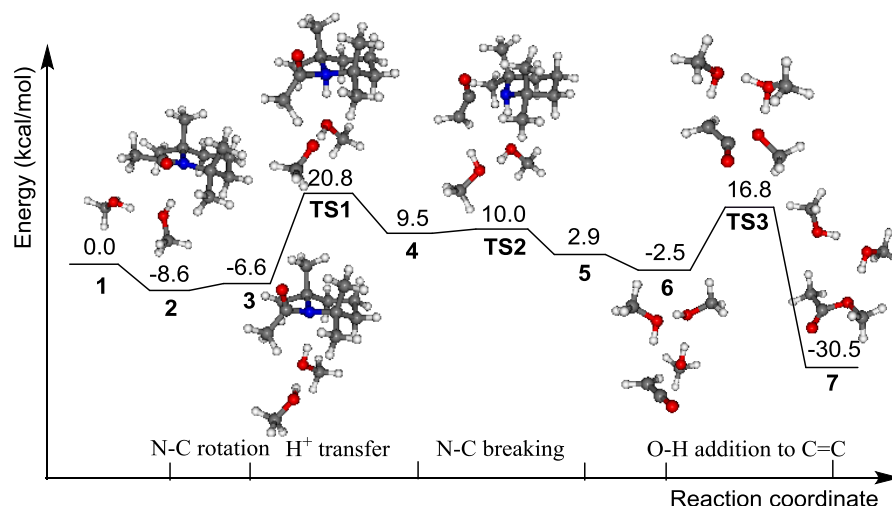


図 3. Path c のエネルギープロフィール

また、 α 炭素の水素が窒素に移動する $3 \rightarrow \text{TS1} \rightarrow 4$ の過程で関与するメタノール分子の数は、2 個が最適であることが明らかになった。一方、最後の $6 \rightarrow \text{TS3} \rightarrow 7$ の過程では反応に関わるメタノール分子は 3 個が最適であった。更に、かさ高い 4 つの Me 基がない 1-アセチルピペリジンの場合のエネルギープロフィールと比較した結果、この 4 つの Me 基の立体効果が反応を促進していることが分かった。その理由を解析した結果、実験的に提案されているように、4 つの Me 基の立体効果が N-C 軸回りのアシル基の回転エネルギーを減少させ、容易にアミド結合上の電子の非局在化が阻害されるためであることが分かった。ピペリジン環の 4 つの Me 基がある場合 **1(Me)** とない場合 **1(H)** においてアシル基を N-C 軸回りに回転させたときのエネルギー変化を図 4(A) に示す。回転エ

ネルギーは、4 つの Me 基の立体効果によって小さくて済んでいることがわかる。また、図 4(B) に示すように、回転によって **1(Me)** の C-N 結合は伸び C=O 結合は縮むことから、アミド結合上の電子の非局在化が阻害されて

いる様子がわかる。当日は、path c をこれまで提案されてきた path a および path b と比較し、path c がエネルギー的に最も有利である理由を議論する。

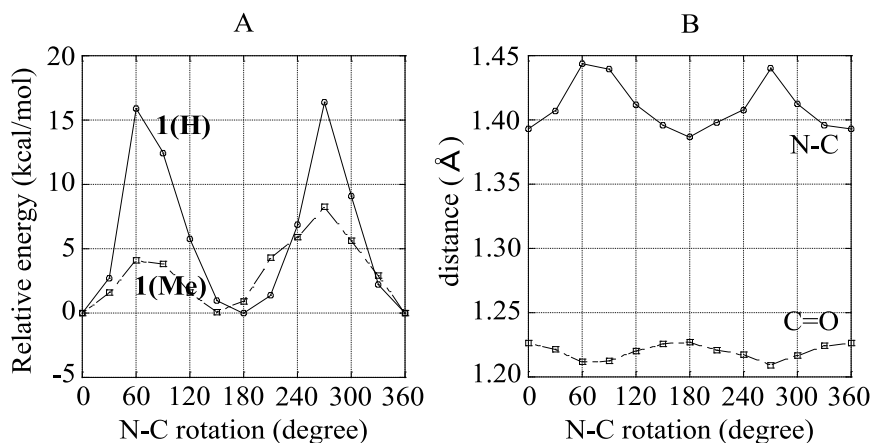


図 4. C-N 結合軸回りの回転による **1(Me)** および **1(H)** のエネルギー変化(A)と **1(Me)** の結合長変化(B)

【参考文献】

- 1) J. I. Mujika, J. M. Mercero, and X. Lopez, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 4445-4453 (2005).
- 2) M. Hutchby, C. E. Houlden, M. F. Haddow, Simon N. G. Tyler, G. C. Lloyd-Jones, and K. I. Booker-Milburn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 548 (2012).