

羧基活化转化的机理及其在化学与生物体系中的应用

王志鹏^{①②}, 邓耿^①, 席婵娟^{①*}

① 清华大学化学系, 北京 100084;

② Department of Chemistry, Texas A & M University, College Station 77840, USA

* 联系人, E-mail: cjxi@tsinghua.edu.cn

2015-08-03 收稿, 2015-08-28 接受, 2015-09-10 网络版发表

清华大学本科教学改革项目(DX 02-5)资助

摘要 羧基活化转化反应是有机化学的重要问题之一, 同时在生物体系中也广泛存在, 研究其机理具有广泛的意义. 本文结合相关物理有机化学和生物化学原理, 用势能面图从动力学和热力学2方面对该过程的过渡态和中间体进行分析讨论, 同时考查了缩合过程使用催化剂与否对该过程的影响, 提出各种羧基活化转化反应机理的一般规律. 结合这一原理对比了化学活化与生物活化的异同, 并对其在不同体系中的应用进行了评述, 以期对发展新型羧基活化方式与物理有机化学教学提供有意义的参考.

关键词

羧基活化
机理
催化剂
多肽合成
硫酯

羧基是重要的有机官能团, 羧基衍生得到的酰胺键是蛋白质的结构基础, 羧基转化反应在化学和生物领域内广泛存在^[1]. 但羧基中-OH不是好的离去基团, 而其羰基部分的亲电性受羟基影响也不够强, 因此羧基很难直接与相应的胺和醇类反应得到相应的羧酸衍生物. 为实现羧基的活化及其后续的转化反应, 发展了多种有机化学方法^[2-6], 在生物体系中也发现了许多羧基活化的天然途径^[7]. 研究分析各种羧基活化转化反应机理的本质, 有助于发展新型蛋白质化学合成方法^[8], 对合成重要蛋白分子、开发化学生物学探针、指导药物和抑制剂设计等具有重要意义^[9,10]. 本文基于物理有机化学原理, 指出一般的羧基化学活化和生物活化遵循相似的反应规律, 并对常见的羧基活化转化反应进行了讨论分析.

1 羧基活化转化反应的机理分析

羧基活化转化反应的机理可以概括为图1, 首先由R-CO-OH生成活化了的酰基化合物R-CO-AG, 然后由R-CO-AG生成产物R-CO-SG, 其中AG为活化基团(activating group), 其通常具有好的离去性能; SG

为产物中酰基上的取代基团(substituting group). 这2步反应都遵循羧酸衍生物相互转化的机理, 可能经过2种相互竞争的机理^[11,12]: 羰基加成后的四面体中间体; 离去基团首先脱除的酰基正离子中间体, 生物体系中的羧基活化和酰基转移反应机理与之类似^[13].

考虑酰基的取代反应, 在第1步羧酸的反应中, 由于氢氧根离子是1个差的离去基团, 因此除非在强酸性溶液中反应采取酰基正离子中间体机理外, 一般条件下都应采取四面体中间体的加成-消除机理^[14-16]. 即便是对于其他容易的离去基团, 理论化学计算说明, SG进攻并形成四面体的过程仍是主要的^[17], 故而本文主要讨论四面体中间体的加成-消除机理. 这一机理中, 反应物R-CO-X在Y基团进攻下经过过渡态TS1形成四面体中间体, 再经过过渡态TS2形成R-CO-Y. 对第2步反应, 同样存在四面体中间体和过渡态TS3及TS4(图2). 可以看出, R-CO-OH生成活化了的酰基R-CO-AG进而生成产物R-CO-SG经历了2个加成-消除过程. 根据研究经典酰基转移反应的理论方法^[18], 上述机理的反应途径和势能

引用格式: 王志鹏, 邓耿, 席婵娟. 羧基活化转化的机理及其在化学与生物体系中的应用. 科学通报, 2015, 60: 3099-3105

Wang Z P, Deng G, Xi C J. The mechanism of carboxyl activated-transfer reactions and its applications in chemistry and biology (in Chinese). Chin Sci Bull, 2015, 60: 3099-3105, doi: 10.1360/N972015-00899

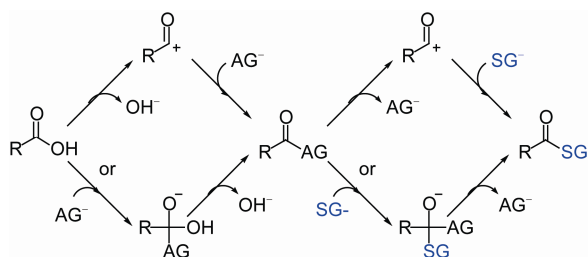


图1 羧基活化转化反应的机理

Figure 1 The mechanism of carboxyl activated-transfer reactions

面如图2所示. 值得指出的是, 上述机理过程是理想的非协同机理, 实际反应可能并不会采取这2种极端情况, 而是加成与离去步骤间存在一定协同的中间情况, 四面体中间体的结构也并不一定严格如图2中所示. 但由于四面体中间体的相对稳定性, 在加成和离去基团的体积不太大时, 协同机理与非协同机理差距不大, 协同机理仍然能够与非协同机理一样遵循下面分析得到的规律.

考察总的羧基活化反应, 活化产物 $R-CO-AG$ 的活性总是高于反应物和产物的, 这说明其能量一般也高于反应物和产物, 并导致第1个加成-消除过程往往是热力学不利的, 而第2个加成-消除过程是热力学有利的. 因此, 考虑第1步反应, 对活化基团 AG 的要求是尽可能使得第1个加成-消除过程在动力学上有利. 在加成-消除机理中, 四面体消除水的反应是快反应, 决速步是前1步活化基团的加成. 由于四面体中间体结构的能量高于反应物, 根据Hammond假说, 过渡态 $TS1$ 的能量和结构近似四面体中间体. 因此, 能够有效稳定四面体中间体的 AG 就可以降低中间体的能量、从而降低过渡态 $TS1$ 的能

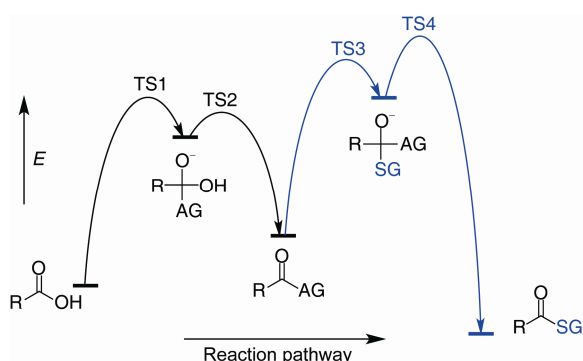


图2 羧基活化转化反应的途径和势能面图

Figure 2 The reaction pathway and potential energy surface of carboxyl activated-transfer reactions

量、达到降低活化能的目的. 此外, 通过活化试剂耦合上热力学十分有利的反应, 推动活化产物形成, 也是促进反应进行的有效方法. 例如化学方法使用 PCl_3 等试剂, 以能量上有利的水解反应推动高能的活化产物酰氯生成.

接下来考虑第2个加成-消除过程, 这一步可能采取2种机理. 当 AG 本身是一个好的离去基团时, 采取酰基正离子中间体机理, 离去步骤是决速步, 这时候 AG 的离去性质好决定了反应的速率. 当 AG 不是一个好的离去基团时, 就采取四面体中间体的机理, 这时候由于中间体结构能量高, 导致过渡态 $TS3$ 结构仍然类似中间体, 而这一步中间体的稳定性主要取决于目标取代基团 SG 对中间体的稳定程度, 改变 AG 对中间体稳定性影响不大. AG 的主要贡献来自后一步 AG 从四面体中间体上脱除步骤, 降低过渡态 $TS4$ 的能量以降低活化能、使反应在动力学上有利. 因此, 提高 AG 的离去性质对促进第2个加成-消除过程具有主要作用.

总的来看, 一个好的羧基活化基团 AG 最好能够稳定第1步的四面体中间体, 同时又容易从活化产物上离去. 满足这个条件的 AG 在结构上应当是亲核性好而且软硬性偏软、体积较大^[19]. 一般而言, 离去后的负离子的稳定性越高, 其离去的倾向越大. 在水溶液中, 凡是共轭酸酸性比水强、 pK_a 小于水($pK_a=15.7$)的负离子都可视为稳定的, 例如 I^- , Br^- , Cl^- , N_3^- , $RCOO^-$, ArS^- , ArO^- , RS^- , 而共轭酸比水还弱的 RO^- , Ar_2N^- , R_2N^- , H^- , R_3C^- 等就都不是好的离去基团. X^- , $RCOO^-$ 等阴离子在水中的亲核性不强, 而 ArS^- , RS^- 等具有良好的亲核性, 并且能适当分散四面体中间体的负电荷. 因此综合考虑, 化学生物学和生物化学上常用的活化试剂主要是羧基硫酸酯类^[20]. 但如果反应不局限在水溶液中进行, 则可以通过有机溶剂的溶剂化和酸碱效应控制活化试剂的活性, 从而使用酰氯和酞酐等活化试剂.

除了直接活化转化之外, 羧基活化转化反应还常常通过活化试剂和催化剂共同完成, 常见的催化剂如芳基硫酚(MPAA)、三苯基膦(PPh_3)、对-二甲氨基吡啶(DMAP)^[21,22]等. 由于催化剂本身起到酰基载体的作用, 整个过程首先由 $R-CO-OH$ 生成活化了的酰基化合物 $R-CO-AG$, 然后由 $R-CO-AG$ 生成催化剂负载的酰基 $R-CO-CG$, 最后才生成产物 $R-CO-SG$, 其中 CG 为催化基团(catalytic group). 这相当于在前

一机理基础上加入了第3个加成-消除过程(图3). 与前面的原理分析相似, 一个好的羧基催化基团CG最好能够稳定四面体中间体. 考虑到四面体中间体是带有负电荷的结构, 因此对其起到稳定作用的催化剂既可以是酰基化后带正电荷(如吡啶环系、三苯基膦), 也可以是有电荷分散作用的大体积软碱性原子或原子团(如吡啶环系). 在最终产物R-CO-SG一定的条件下, CG的离去倾向越高, 其过渡态TS6越容易形成, 对应的第2步CG的离去也更快(如酰基硒醇^[23]).

2 羧基活化转化反应的应用

化学和生物体系中常见的羧基活化转化反应如表1所示.

有机溶剂体系的使用避免了水分子的参与, 这使得人们可以使用热力学上高度有利的试剂将羧基转化为活性更强的活化酰基^[25,26], 如得到酰氯(图4(a))、酸酐(图4(b))等. 其次, 为了加快反应, 人们还可以使用自然界不存在的膦试剂或共轭芳胺(如DMAP)加快反应速率. 例如在多肽的化学合成中存在多种用来活化羧基的缩合试剂^[27], 最早使用的缩合剂是碳化二亚胺(DCC或DIC)类衍生物^[28,29](图4(c)), 可被视为一种酸酐类试剂. 但DCC的高活性可能造成氨基酸消旋化, 为此人们引入1-羟基苯并三唑(HOBT, 图4(d))或1-羟基吡啶并三唑(HOAt)等试剂, 将活化酸酐转化为活性降低的活化酯^[30]. 在环肽合成中, 人们又发展了六氟磷酸脲盐(如HBTU)或六氟磷酸磷盐(如PyAOP)类等缩合试剂(图4(e))^[31,32].

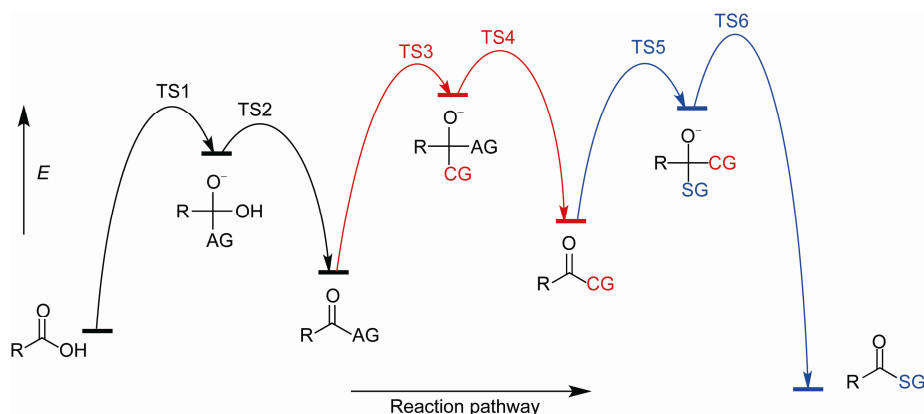


图3 催化过程的羧基活化转化的反应途径和势能面图

Figure 3 The reaction pathway and energy surface of catalyzed carboxyl activated-transfer reactions

表1 常见的羧基活化转化反应

Table 1 General carboxyl activated-transfer reactions

名称	活化基团(AG ⁻)	常用转化试剂	典型应用
酰卤	X ⁻ (一般使用Cl ⁻)	PCl ₃	酰氯成酯反应
酸酐	RC(O)O ⁻ 类, RC(NR')O ⁻ 类	DIC, DCC, EDC	酸酐成酯反应
活化酯	RO ⁻	DIC-HOBT或HBTU类或PyAOP类	活化酯成酰胺反应
活化酰胺	N ₃ ⁻ 、某些特殊的[RC(O)] ₂ N ⁻ 或Ar ₂ N ⁻	邻苯二胺二酰化或酰肼氧化为酰基叠氮	活化酰胺转化为硫酯反应
羧基硫酯类	RS ⁻ 或ArS ⁻	MESNa或MPAA	多肽自然化学链接;
羧基内含肽	Intein-S ⁻	内含肽	蛋白质自剪接;
羧基磷酸	P(O)O ₃ ³⁻	ATP	基于内含子的蛋白质半合成
羧基AMP	P(O)(OR)O ₂ ²⁻	ATP	谷氨酰胺合成酶(Glutamine synthetase); 甘氨酸核糖核苷酸合成酶 (Glycinamide ribonucleotide synthetase) 天冬酰胺合成酶(Asparagine synthetase); tRNA合成酶 ^[24]

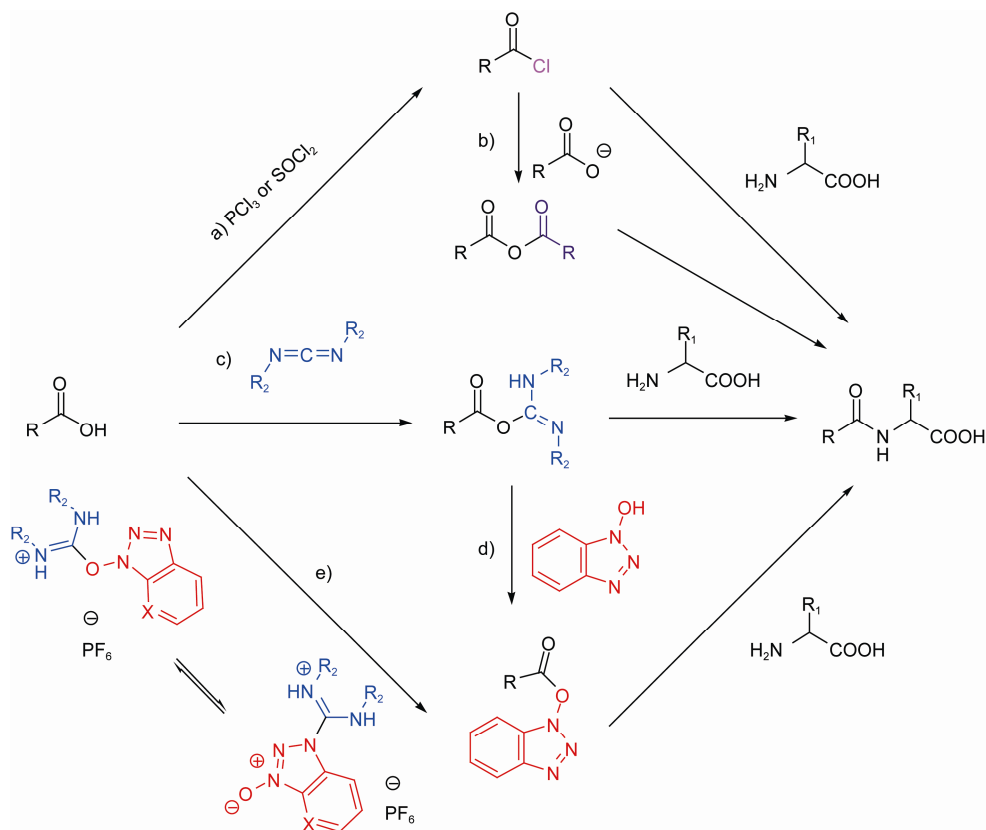


图4 羧基常见化学活化示意图

Figure 4 The chemical activation pathway of carboxyl group

除了酸酐和活化酯,酰胺类化合物也被有机化学家用于活化羧基^[33]。当酰胺的氮原子位于芳香环体系中或者相连结构中存在强吸电子基团时,其离去后形成的负离子上的电荷可以得到有效地分散,因此成为好的离去基团,例如酰基咪唑^[34]和酰基吡啶^[35]。此外,酰基叠氮作为活化的酰基早在18世纪已经被化学家使用,通过氧化多肽酰肼制备的多肽酰基叠氮也可以用于形成酰胺键,且这一过程可以在温和的水溶液中进行^[36]。这些肽酰硫酯可以进一步转化为酰胺键,硫酯在其中起到催化剂作用。

以上所提到的都是将羧基转化为其衍生物进行化学活化的方式。通过直接增加羧基的亲电性或者利用平衡移动的原理也可以直接利用羧基进行一些缩合反应。降低反应体系pH使得酰基质子化、或者加入金属离子,均可能增加酰基的亲电性,进而活化羧基^[37]。通过加入过量试剂,或者移除产物(如加入分子筛、或者使用分水器等装置)也可以导致反应平衡正向移动。

与化学活化相比,生物活化受到更多的制约。生命体系的化学反应必须在恒温、近中性pH的水溶液中进行,反应时间亦不能过长。生物化学途径中有多种策略解决这一问题。首先,最为直接的途径是利用酶的催化作用加速反应,利用酶活性位点的“临近效应”与“定位效应”变相达到增大反应物浓度而实现活化的目的^[38]。其次,生物化学途径中也常常使用适当的活化试剂,羧基硫酯是最常见的活化羧基形式。在生物体内,最重要的硫醇是辅酶A(CoA)^[39],其对应的羧基CoA硫酯被广泛用于羧基活化,同时起到活化剂和催化剂的作用。在生物活化中,为了获得合适的调控效果,CoA硫酯比化学活化的小分子硫酯的活性要低。其化学本质可被解释为,在脱去CoA硫酯前,大体积的CoA部分与对应酶有契合的多重非共价相互作用。而在CoA-S⁻离去之后,游离的CoA部分会被大量的水分子所包围,虽然其多重非共价相互作用在能量上可以通过与水分子形成的氢键相弥补,但是却因此使得水溶液环境的熵值降低,二者共同

作用的结果是CoA硫酯的离去能力比小分子硫酯低。ATP也可以被用来活化羧基，它可以与羧基作用形成羧基磷酸^[40,41]或者是羧基AMP^[42]，利用了磷酸基团的易离去性和高能磷酸键断裂释放的能量推动反应进行。与CoA硫酯类似，AMP与酶的作用导致其脱离时导致的环境水分子熵降低，这是它与羧基磷酸解离磷酸基团的区别。

自然界存在的内含肽(Intein)剪切与外显肽(Extein)拼接^[43]是一类特殊的羧基活化转化反应，其过程示意图如图5所示。它首先利用硫酯交换，由分子内硫酯迁移形成支链硫酯，然后天冬酰胺发生自催化的侧链切割主链脱去内含肽片段，将N末端与C末端2

个外显肽片段拼接起来，从分子间的缩合反应转化为分子内的酰基迁移反应^[44]。虽然利用硫酯活化的羧基相对来说活性并不够高，但是分子内的迁移反应势必使速率得到了提高，且同时降低了水解反应的可能性。内含肽也被用于蛋白质化学半合成方法中^[45,46]。

3 结论

羧基活化转化反应在有机化学、化学生物学和生物化学中被广泛应用。综合文献中的实验和理论分析，本文分析讨论了羧基活化转化反应可能的机理，并指出，稳定四面体中间体的电荷和具有较好的

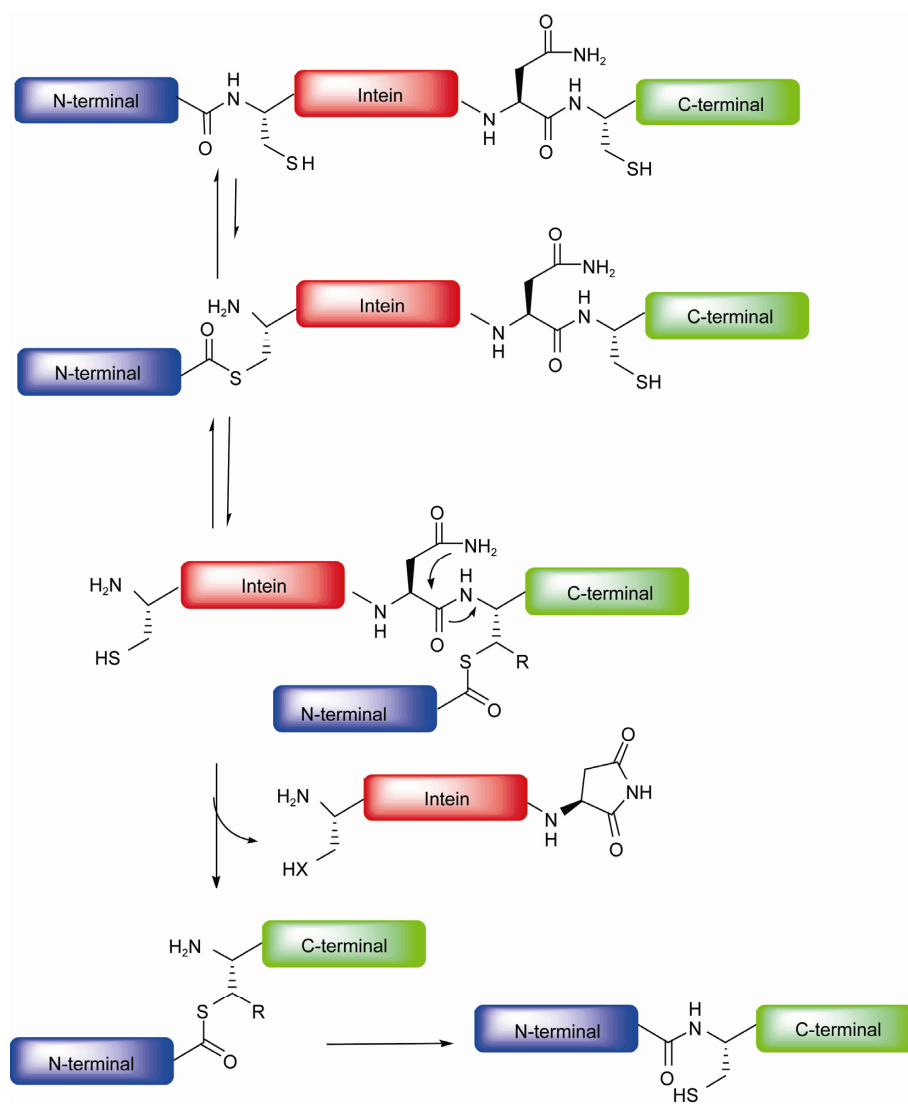


图5 内含肽剪切与外显肽拼接过程示意图

Figure 5 The process of intein splicing and extein ligating

离去性质是羧基活化试剂应具有的性质. 在理论分析羧基活化的物理有机化学本质后, 本文说明了化学和生物方法活化羧基并实现羧基转化的反应, 实

质上都遵循相似规律. 文中指出的羧基活化转化反应机理及其规律对今后设计新的羧基活化试剂或催化剂具有指导意义.

致谢 感谢Texas A & M University的博士生Erol Vatansever对本文提供的讨论与建议.

参考文献

- 1 Solomons T W G, Fryhle C B, Snyder S A. Organic Chemistry. New York: John Wiley & Sons, 2014
- 2 Jung G, Beck-Sickinger A G. Multiple peptide synthesis methods and their applications. New synthetic methods (87). Angew Chem Int Ed, 1992, 31: 367–383
- 3 Kent S B H. Total chemical synthesis of proteins. Chem Soc Rev, 2009, 38: 338–351
- 4 Marahiel M A, Stachelhaus T, Mootz H D. Modular peptide synthetases involved in nonribosomal peptide synthesis. Chem Rev, 1997, 97: 2651–2674
- 5 Vora H U, Rovis T. Nucleophilic carbene and HOAt relay catalysis in an amide bond coupling: An orthogonal peptide bond forming reaction. J Am Chem Soc, 2007, 129: 13796–13797
- 6 Shen B, Makley D M, Johnston J N. Umpolung reactivity in amide and peptide synthesis. Nature, 2010, 465: 1027–1032
- 7 McMurry J E, Begley T. The Organic Chemistry of Biological Pathways. Greenwood Village: Roberts & Company Publishers, 2005
- 8 Offer J, Boddy C N C, Dawson P E. Extending synthetic access to proteins with a removable acyl transfer auxiliary. J Am Chem Soc, 2002, 124: 4642–4646
- 9 Milton R C D, Milton S C, Kent S B H. Total chemical synthesis of a D-enzyme: The enantiomers of HIV-1 protease show reciprocal chiral substrate specificity. Science, 1992, 256: 1445–1448
- 10 Wang Z P, Wang Y H, Chu G C, et al. The study of the chemical synthesis and preparation of histone with post-translational modifications. Curr Org Synth, 2015, 12: 150–162
- 11 Williams A, Douglas K T. Elimination-addition mechanisms of acyl transfer reactions. Chem Rev, 1975, 75: 627–649
- 12 Guthrie J P. Hydration of carbonyl compounds, an analysis in terms of multidimensional Marcus theory. J Am Chem Soc, 2000, 122: 5529–5538
- 13 Gerlt J A, Gassman P G. Understanding the rates of certain enzyme-catalyzed reactions: Proton abstraction from carbon acids, acyl-transfer reactions, and displacement reactions of phosphodiester. Biochemistry, 1993, 32: 11943–11952
- 14 Buncel E, Urn I H, Hoz S. Solvent-independent transition-state structure for acyl-transfer reactions. A novel strategy for construction of a Bronsted correlation. J Am Chem Soc, 1989, 111: 971–975
- 15 Hengg A C, Hess R A. Concerted or stepwise mechanisms for acyl transfer reactions of *p*-nitrophenyl acetate? Transition state structures from isotope effects. J Am Chem Soc, 1994, 116: 11256–11263
- 16 Ishida T, Kato S. Theoretical perspectives on the reaction mechanism of serine proteases: The reaction free energy profiles of the acylation process. J Am Chem Soc, 2003, 125: 12035–12048
- 17 Xu S, Held I, Kempf B. The DMAP-catalyzed acetylation of alcohols—A mechanistic study (DMAP=4-(dimethylamino)pyridine). Chem Eur J, 2005, 11: 4751–4757
- 18 Williams A. Concerted mechanisms of acyl group transfer reactions in solution. Acc Chem Res, 1989, 22: 387–392
- 19 Parr R G, Pearson R G. Absolute hardness: Companion parameter to absolute electronegativity. J Am Chem Soc, 1983, 105: 7512–7516
- 20 Dawson P E, Muir T W, Clark-Lewis I, et al. Synthesis of proteins by native chemical ligation. Science, 1994, 266: 776–779
- 21 Höfle G, Steglich W, Vorbrüggen H. 4-Dialkylaminopyridines as highly active acylation catalysts. New synthetic method (25). Angew Chem Int Ed, 1978, 17: 569–583
- 22 Yadav J S, Reddy B V S, Krishna A D, et al. Triphenylphosphine: An efficient catalyst for transesterification of β -ketoesters. J Mol Catly A Chem, 2007, 261: 93–97
- 23 Muttenthaler M, Alewood P F. Selenopeptide chemistry. J Pept Sci, 2008, 14: 1223–1239
- 24 Carter Jr C W. Cognition, mechanism, and evolutionary relationships in aminoacyl-tRNA synthetases. Ann Rev Biochem, 1993, 62: 715–748
- 25 Carpino L A, El-Faham A, Minor C A, et al. Advantageous applications of azabenzotriazole (triazolopyridine)-based coupling reagents to solid-phase peptide synthesis. J Chem Soc Chem Comm, 1994, (2): 201–203
- 26 Humphrey J M, Chamberlin A R. Chemical synthesis of natural product peptides: Coupling methods for the incorporation of noncoded amino acids into peptides. Chem Rev, 1997, 97: 2243–2266

- 27 El-Faham A, Albericio F. Peptide coupling reagents, more than a letter soup. *Chem Rev*, 2011, 111: 6557–6602
- 28 Merrifield R B. Solid phase peptide synthesis I. The synthesis of a tetrapeptide. *J Am Chem Soc*, 1963, 85: 2149–2154
- 29 Izdebski J, Kuncle D. Evaluation of carbodiimides using a competition method. *J Pept Sci*, 1997, 3: 141–144
- 30 Carpino L A. 1-Hydroxy-7-azabenzotriazole. An efficient peptide coupling additive. *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 4397–4398
- 31 Nicolaou K C, Natarajan S, Li H, et al. Total synthesis of Vancomycin Aglycon Part I: Synthesis of amino acids 4–7 and construction of the AB-COD ring skeleton. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37: 2708–2714
- 32 East S P, Joullie M M. Synthetic studies of 14-membered cyclopeptide alkaloids. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 7211–7214
- 33 Zheng J S, Tang S, Huang Y C, et al. Development of new thioester equivalents for protein chemical synthesis. *Acc Chem Res*, 2013, 46: 2475–2484
- 34 Jencks W P, Carriuolo J, Imidazole catalysis II. Acyl transfer and the reactions of acetyl imidazole with water and oxygen anions. *J Biol Chem*, 1959, 234: 1272–1279
- 35 Yao Z P, Ren P D. The nucleophilicity of pyridine (in Chinese). *Univ Chem*, 1998, 13: 53–56 [姚子鹏, 任平达. 吡啶的亲核性. *大学化学*, 1998, 13: 53–56]
- 36 Zheng J S, Tang S, Qi Y K, et al. Chemical synthesis of proteins using peptide hydrazides as thioester surrogates. *Nat Protocols*, 2013, 8: 2483–2495
- 37 Sigel H, Martin R B. Coordinating properties of the amide bond. Stability and structure of metal ion complexes of peptides and related ligands. *Chem Rev*, 1982, 82: 385–426
- 38 Menger F M. Enzyme reactivity from an organic perspective. *Acc Chem Res*, 1993, 26: 206–212
- 39 Chang T Y, Chang C C, Cheng D. Acyl-coenzyme A: Cholesterol acyltransferase. *Ann Rev Biochem*, 1997, 66: 613–638
- 40 Wulff K, Mecke D, Holzer H. Mechanism of the enzymatic inactivation of glutamine synthetase from *E. coli*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1967, 28: 740–745
- 41 Rudolph J, Stubbe J. Investigation of the mechanism of phosphoribosylamine transfer from glutamine phosphoribosylpyrophosphate amidotransferase to glycineamide ribonucleotide synthetase. *Biochemistry*, 1995, 34: 2241–2250
- 42 Cedar H, Schwartz J H. The asparagine synthetase of *Escherichia coli* II. Studies on mechanism. *J Biol Chem*, 1969, 244: 4122–4127
- 43 Xu M Q, Southworth M W, Mersha F B, et al. *In-vitro* protein splicing of purified precursor and the identification of a branched intermediate. *Cell*, 1993, 75: 1371–1377
- 44 Vila-Perello M, Muir T W. Biological applications of protein splicing. *Cell*, 2010, 143: 191–200
- 45 Muir T W, Sondhi D, Cole P A. Expressed protein ligation: A general method for protein engineering. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 6705–6710
- 46 Kang J, Macmillan D. Peptide and protein thioester synthesis via N→S acyl transfer. *Org Biomol Chem*, 2010, 8: 1993–2002

The mechanism of carboxyl activated-transfer reactions and its applications in chemistry and biology

WANG ZhiPeng^{1,2}, DENG Geng¹ & XI ChanJuan¹

¹ Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

² Department of Chemistry, Texas A & M University, College Station 77840, USA

The activation and transfer reaction on carboxyl group is not only an important topic in organic chemistry, but also a vital issue in biochemical systems. Understanding the details of these reactions could help investigators develop new synthetic methods, synthesize functional proteins and design new drugs or inhibitors. In this article, potential energy surfaces based on general physical organic and biochemical principles are employed to analyze the structures and properties the transition states or intermediates in these reactions, as well as catalysts involved situations. A tetrahedron intermediate mediated two-step addition-elimination reaction mechanism is proposed to be the most possible reaction process and Hammond postulate is used to determine the relative energy value of different transition states and intermediates. During the reaction, those activating groups which can effectively stabilize the tetrahedron intermediates and eliminating from the central carbon atom easily are illustrated to be better carboxyl group activating reagents, as the similar situations in catalysts of carboxyl activated reactions. Different cases in chemistry and biology of carboxyl activated-transfer reactions are compared and proved to follow the same rules. And the applications of carboxyl activated-transfer reactions in chemical synthesis of peptides and biochemical process are also discussed. The analysis and comments of this review might serve researchers as meaningful reference on developing new carboxyl activated-transfer reactions.

carboxyl group activation, mechanism, catalysts, peptide synthesis, thioester

doi: 10.1360/N972015-00899