

УДК 547.449

БИОИМИТИРУЮЩИЙ КАТАЛИЗ ГИДРОЛИЗА ЭФИРОВ α -АМИНОКИСЛОТ ХИРАЛЬНЫМИ ПАЛЛАДАЦИКЛАМИ

А.В. Медведько, С.А. Курзеев, С.З. Вацадзе, Г.М. Казанков

(кафедра органической химии, кафедра химической энзимологии; e-mail: gkazankov@hotmail.com)

Введение в хиральные циклопалладированные ариламины, используемые в качестве катализаторов гидролиза сложных эфиров производных оптически активных аминокислот, объемных заместителей позволило достичь разницы в каталитических константах скорости гидролиза для пар стереоизомеров в 4,5 раза. Найден неожиданный эффект “обращения” стереоселективности катализатора в зависимости от объема заместителя на α -углеродном атоме палладацикла.

Создание простых гидролитических систем, способных разделять рацематы на оптические изомеры за счет кинетической оптической индукции, является весьма перспективным направлением для разделения энантиомеров оптически активных карбоновых кислот и аминокислот [1–4]. Этот подход эффективен при решении задач тонкого органического синтеза, в том числе для промышленного получения ряда субстанций лекарственных препаратов.

Одним из возможных подходов к решению данной задачи является использование в качестве катализаторов гидролиза циклопалладированных ариламинов с одним или несколькими хиральными центрами. Хорошо известно, что такие комплексы способны ускорять процесс гидролиза сложноэфирных связей [5–7], причем, как было показано ранее [8, 9], в ряде случаев наблюдается значительная разница в константах скоростей реакции в зависимости от оптической конфигурации реагирующих веществ.

Химизм процесса катализа гидролиза в присутствии палладациклов заключается в том, что в водной среде в таких комплексах генерируется сильный нуклеофильный центр за счет координации гидроксо-лиганда в транс-положении к ароматическому атому углерода [10–12], который осуществляет нуклеофильную атаку по карбонильному атому сложного эфира. Механизм этой реакции сходен с механизмом гидролиза пептидных связей под действием карбоксипептидазы А [13] или сложноэфирных связей под действием карбоангидразы [14]. Следовательно, в палладациклах проявляется такое положение, что биомиметика направлена не только на моделирование собственно активных центров ферментов, но и на реализацию основных черт

действия ферментов: высокой активности и стереоселективности.

Орто-палладированные ариламины являются удобными объектами для введения элементов оптической активности, причем оптические центры могут находиться в двух местах: в боковой цепи (*a*) и хиральном атоме азота (*b*) (рис. 1).

Ранее [8, 9] было показано, что скорость гидролиза сложных эфиров оптически активных α -аминокислот, катализируемого хиральными циклопалладированными ариламинами, зависит от конфигурации хирального центра субстрата и катализатора. При этом в качестве катализаторов использовали комплексы фенилэтиламина (I), N,N-диметилфенилэтиламина (II), N-метил-фенилэтиламина (III) (рис. 2).

При катализе гидролиза производных серусодержащих аминокислот, протекающего по внутримоле-

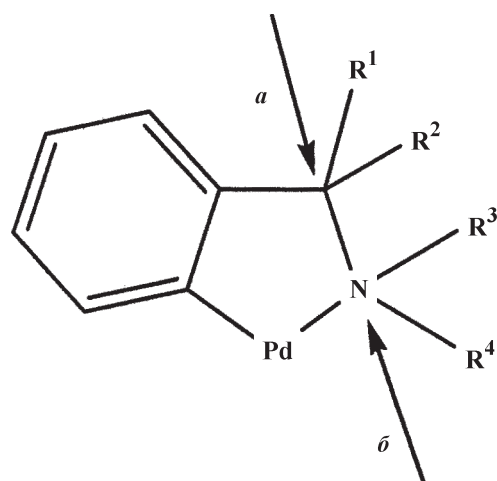
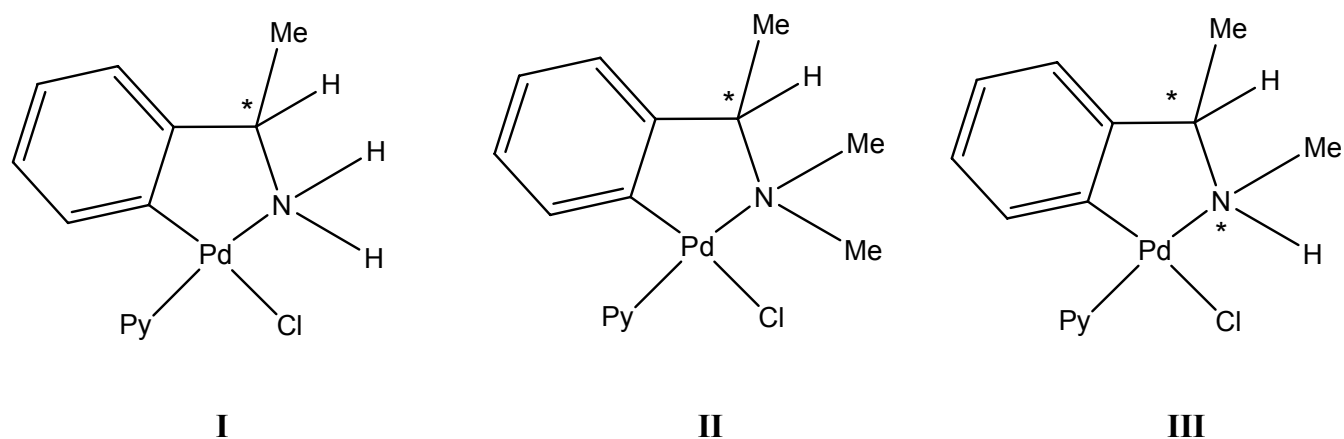


Рис. 1. Стереосенстры в палладированном бензилаmine

Рис. 2. Циклопалладированные амины – катализаторы гидролиза эфиров α -аминокислот

кулярному механизму, разница в скоростях реакций для различных стереоизомеров повышается при переходе от *ortho*-палладированных первичных арил-аминов ($k_S/k_R = 1,1$) к третичным ($k_S/k_R = 1,5$), причем наибольший каталитический эффект наблюдается при взаимодействии эфира и комплекса с одинаковой абсолютной конфигурацией хиральных центров. Эффективность катализа, протекающего по межмолекулярному механизму, выше в случае взаимодействия комплекса и эфира с противоположной абсолютной конфигурацией хиральных центров, причем каталитические константы скорости гидролиза для двух пар стереоизомеров совпадают в пределах погрешности. Максимальная разница в скоростях наблюдается при катализе циклопалладированными

вторичными ариламинами и составляет для производного фенилаланина 2,3 [8, 9]. В связи с вышесказанным можно заключить, что на селективность гидролиза хиральных субстратов влияют оба стереоцентра, причем хиральный атом азота влияет сильнее, нежели стереоцентр, связанный с бензильным атомом углерода.

Для повышения селективности гидролиза мы решили создать катализаторы с более объемными заместителями как при атоме азота, так и при атоме углерода (рис. 3).

Результаты

Гидролиз 4-нитрофенилового эфира *N*-BOC-*L*-метионина под действием хиральных палладациклов

Схема взаимодействия координированного с палладием гидроксид-иона с карбоксильным атомом углерода представлена на рис. 4.

Для атаки гидроксильной группы по карбонильному атому необходимо значительное пространственное сближение, на которое могут влиять как группа 1, так и группа 2, причем на пространственное расположение частей переходного состояния группа 1 влияет слабо. Введение в молекулу объемной группы 2 может приводить к уменьшению абсолютного значения константы гидролиза ввиду сильных пространственных препятствий сближению карбонильного углерода и гидроксильной группы. В то же время селективность гидролиза должна возрасти, так как у палладацикла со стереоцентрами противоположной конфигурации подход гидроксильной группы будет затруднен ввиду взаимодействия изопропильной группы 2 и фенильного кольца (рис. 5).

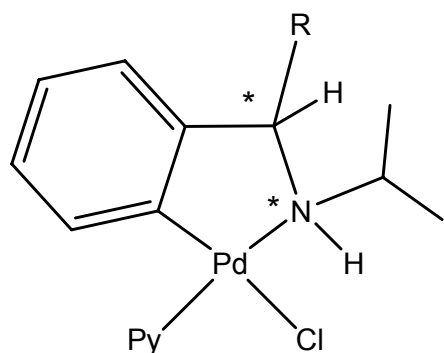
IVa: R=(*S*)-MeIVc: R=(*S*)-EtIVb: R=(*R*)-MeIVd: R=(*R*)-Et

Рис. 3. *Ortho*-палладированные *N*-изопропилалкилбензиламины. Указана абсолютная конфигурация бензильного атома углерода. Конфигурация стереоцентра, связанного с атомом азота, противоположна конфигурации стереоцентра, связанного с атомом углерода

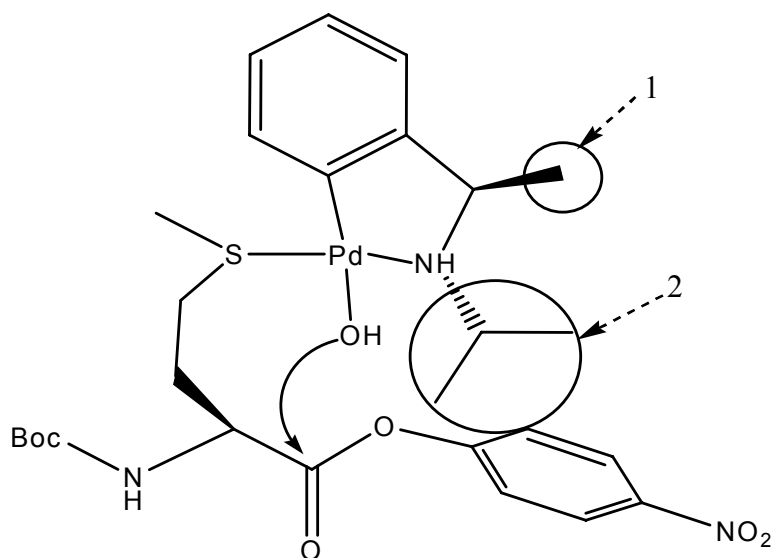


Рис. 4. Группы, которые могут влиять на селективность нуклеофильного замещения в эфире аминокислоты

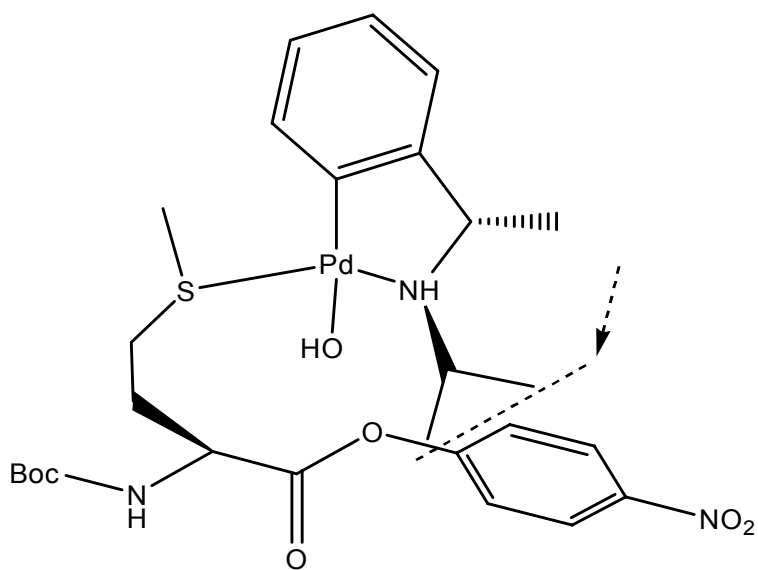


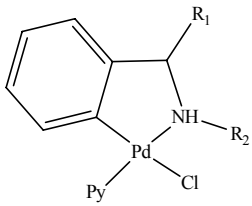
Рис. 5. Пространственные затруднения при атаке L-метионина палладициклом одинаковой конфигурации

Полученные значения каталитических констант скоростей гидролиза, представленные в табл. 1, частично подтверждают высказанное выше предположение о влиянии заместителей молекулы катализатора на скорость реакции. Соединения **IVc** и **IVd** подчиняются предложенной выше модели. Однако для соединений **IVa** и **IVb** наблюдается совершенно противоположный эффект, что может быть связано с различными конформациями переходного состояния в случае этильных и метильных заместителей.

Гидролиз 4-нитрофениловых эфиров N-BOC-L-изолейцина и N-CBZ-L-фенилаланина под действием хиральных палладициклов

Гидролиз эфиров аминокислот, не содержащих в боковой цепи донорных атомов, способных к связыванию с палладием, протекает по межмолекулярному механизму [8]. В настоящей работе был исследован процесс гидролиза 4-нитрофениловых эфиров *N*-BOC-L-изолейцина и *N*-CBZ-L-фенилаланина под действием хиральных циклопалладированных ком-

Каталитические константы скорости для гидролиза 4-нитрофенилового эфира *N*-ВОС-*L*-метионина под действием различных замещенных хиральных палладациклов

Соединение	Номер соединения	R ₁	R ₂	$k_{кат}$, л/(моль·с)	$k_{кат}(R)/k_{кат}(S)$	T , °С
	IVa	(<i>S</i>)-Me	(<i>R</i>)- <i>i</i> -Pr	3,72	1,8	25
	IVb	(<i>R</i>)-Me	(<i>S</i>)- <i>i</i> -Pr	6,71		25
	IVc	(<i>S</i>)-Et	(<i>R</i>)- <i>i</i> -Pr	8,28	0,6	25
	IVd	(<i>R</i>)-Et	(<i>S</i>)- <i>i</i> -Pr	5,20		25

плексов (рис. 4), константы скоростей реакции представлены в табл. 2.

При сравнении отношения констант скоростей, полученных для гидролиза производного *N*-CBZ-*L*-фенилаланина в присутствии соединений **IVa** и **IVb**, с отношением констант гидролиза того же субстрата, но в присутствии циклопалладированных вторичных бензиламинов с метильным заместителем при атоме азота [9] видно, что введение более объемного изопропильного радикала существенно увеличивает эффект кинетической оптической индукции с 2,3 [9] до 4,5. При этом константа скорости гидролиза больше при использовании эфира и палладацикла различной абсолютной конфигурации, что согласуется с предложенным нами ранее механизмом кинетической оптической индукции [9].

Для эфира изолейцина при использовании соединений **IVa** и **IVb** имеет место тот же феномен, что и для эфира метионина (табл. 1) – “обращение” селективности катализатора. Эфиры метионина и изолейцина сходны тем, что при взаимодействии с палладациклом переходное состояние будет иметь на один стереоцентр больше, чем в случае фенилаланина. Так, например, изолейцин сам по себе имеет дополнительный стереоцентр в боковой цепи, а в метионине образуется стереоцентр, связанный с атомом серы, который будет иметь 4 различных заместителя (если считать, что инверсия у атома серы пространственно затруднена). Поэтому можно предположить, что наблюдаемый в случае эфиров метионина и изолейцина эффект связан с наличием в переходном состоянии дополнительного третьего хирального центра, оказывающего определяющее влияние на разницу в

каталитической активности палладациклов с различной оптической конфигурацией.

Таким образом, в работе показана возможность увеличения селективности гидролиза эфиров α -аминокислот путем увеличения объема заместителя при атоме азота. Обнаружен неожиданный эффект “обращения” активности катализатора при изменении длины радикала в боковой цепи циклопалладированного ариламина.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР записывали на приборе “*Avance 400*” (“*Bruker*”). Спектрофотометрические эксперименты проводились на спектрофотометрах “*Hitachi 150-20*”, “*Shimadzu UV-160A*”, оборудованных термостатируемой ячейкой. Удельное вращение при *D*-линии натрия измеряли на автоматическом поляриметре “ВНИИЭКИпродмаш А1-ЕПО”.

Синтез циклопалладированных комплексов

Хиральные вторичные α -алкилбензиламины синтезировали по методике [15] (табл. 3), димерные палладациклы получали по методике [15] (табл. 4), мономерные палладациклы получали по методике [15] (табл. 5). Все полученные соединения были охарактеризованы спектрами ЯМР-Н¹, а мономерные палладациклы – еще и элементным анализом (табл. 6).

Кинетические исследования

Гидролиз 4-нитрофениловых эфиров производных аминокислот под действием *орто*-палладированных комплексов изучали в 0,01М фосфатном буфере

Таблица 2

Каталитические константы скорости для гидролиза 4-нитрофенилового эфира *N*-карбобензоксид-*L*-фенилаланина и 4-нитрофенилового эфира *N*-трет-бутоксикарбонил-*L*-изолейцина под действием различных замещенных хиральных палладациклов

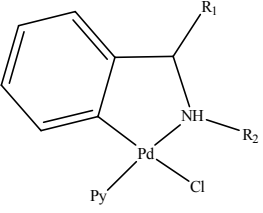
Соединение	Аминокислота	Номер соединения	R ₁	R ₂	$k_{кат} \cdot 10^2$, л/(моль·с)	$k_{кат}(R)/k_{кат}(S)$	T, °C
	<i>N</i> -CBZ- <i>L</i> -Phe	IVa	(<i>S</i>)-Me	(<i>R</i>)- <i>i</i> -Pr	1,06	4,5	30
		IVb	(<i>R</i>)-Me	(<i>S</i>)- <i>i</i> -Pr	5,06		30
		IVc	(<i>S</i>)-Et	(<i>R</i>)- <i>i</i> -Pr	0,56	2,7	30
		IVd	(<i>R</i>)-Et	(<i>S</i>)- <i>i</i> -Pr	1,51		30
	<i>N</i> -BOC- <i>L</i> -Ile	IVa	(<i>S</i>)-Me	(<i>R</i>)- <i>i</i> -Pr	3,14	0,5	45
		IVb	(<i>R</i>)-Me	(<i>S</i>)- <i>i</i> -Pr	1,48		45
		IVc	(<i>S</i>)-Et	(<i>R</i>)- <i>i</i> -Pr	0,88	2,2	45
		IVd	(<i>R</i>)-Et	(<i>S</i>)- <i>i</i> -Pr	1,95		45

Таблица 3

Хиральные вторичные α-алкилбензиламины

Соединение	Номер соединения	Температура кипения, °C	$[\alpha]_D^{20}$	Выход, %
(-)- <i>N</i> -изопропил-(1 <i>S</i>)-1-фенилэтиламин	Va	53–55 (3 мм.рт.ст.)	-59,9°	76
(+)- <i>N</i> -изопропил-(1 <i>R</i>)-1-фенилэтиламин	Vb	67–69 (6 мм.рт.ст.)	+59,7°	76
(-)- <i>N</i> -изопропил-(1 <i>S</i>)-1-фенилпропиламин	Vc	73–74 (3 мм.рт.ст.)	-45,3°	86
(+)- <i>N</i> -изопропил-(1 <i>R</i>)-1-фенилпропиламин	Vd	72–73 (3 мм.рт.ст.)	+47,6°	83

(рН 8). За кинетикой гидролиза следили спектрофотометрически по накоплению 4-нитрофенолят-иона на длине волны 395 нм. Реакция гидролиза инициировалась последовательным добавлением в спектрофотометрическую кювету запасных растворов

палладакомплекса и эфира в ацетонитриле. Конечная концентрация реагентов в кювете составляла для эфира от $1 \cdot 10^{-5}$ до $9 \cdot 10^{-5}$ М, для металлкомплексов в интервале от $2 \cdot 10^{-5}$ до $6 \cdot 10^{-4}$ М. Содержание ацетонитрила в реакционной смеси 10%.

Таблица 4

Димерные палладициклы

Соединение	Номер соединения	Температура плавления, °С	$[\alpha]_D^{20}$	Выход, %
Ди- μ -хлоробис-(<i>N</i> -изопропил-(1 <i>S</i>)-1-фенилэтиламин-2 <i>C</i> , <i>N</i>)дипалладий (II)	IVa	200–203 (разл.)	+127,7°	76
Ди- μ -хлоробис-(<i>N</i> -изопропил-(1 <i>R</i>)-1-фенилэтиламин-2 <i>C</i> , <i>N</i>)дипалладий (II)	IVb	203–205 (разл.)	–130,6°	72
Ди- μ -хлоробис-(<i>N</i> -изопропил-(1 <i>S</i>)-1-фенилпропиламин-2 <i>C</i> , <i>N</i>)дипалладий (II)	IVc	170–173 (разл.)	+126,8°	82
Ди- μ -хлоробис-(<i>N</i> -изопропил-(1 <i>R</i>)-1-фенилпропиламин-2 <i>C</i> , <i>N</i>)дипалладий (II)	IVd	175–178 (разл.)	–118,0°	85

Таблица 5

Мономерные палладициклы

Соединение	Номер соединения	Температура плавления, °С	$[\alpha]_D^{20}$	Выход, %
Хлоро-(<i>N</i> -изопропил-(1 <i>S</i>)-1-фенилэтиламин-2 <i>C</i> , <i>N</i>)(пиридин)палладий (II)	IVa	117–122 (разл.)	+230,2°	76
Хлоро-(<i>N</i> -изопропил-(1 <i>R</i>)-1-фенилэтиламин-2 <i>C</i> , <i>N</i>)(пиридин)палладий (II)	IVb	117–120 (разл.)	–231,0°	78
Хлоро-(<i>N</i> -изопропил-(1 <i>S</i>)-1-фенилпропиламин-2 <i>C</i> , <i>N</i>)(пиридин)палладий (II)	IVc	123–128 (разл.)	+212,5°	83
Хлоро-(<i>N</i> -изопропил-(1 <i>R</i>)-1-фенилпропиламин-2 <i>C</i> , <i>N</i>)(пиридин)палладий (II)	IVd	125–129 (разл.)	–213,3°	90

Таблица 6

Данные элементного анализа мономерных палладициклов.

Соединение	С, %		Н, %		N, %	
	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
IVa	50,06	50,20	5,58	5,49	7,18	7,32
IVb	50,24		5,46		7,23	
IVc	51,29	51,45	5,70	5,80	7,05	7,06
IVd	51,27		5,90		7,03	

Расчет кинетических параметров проводили методом нелинейной регрессии с использованием программы "SigmaPlot". Наблюдаемые константы скорости псевдопервого порядка $k_{\text{набл}}$ рассчитывались из полученной кинетической кривой по уравнению:

$$D(t) = D_{\text{нач}} + (D_{\text{нач}} - D_{\text{кон}})\exp(-k_{\text{набл}}t),$$

где $D(t)$, $D_{\text{кон}}$ и $D_{\text{нач}}$ – оптические плотности в момент времени t , по окончании реакции и в начальный момент времени соответственно. Полученные

кинетические кривые описываются уравнением первого порядка не менее чем на 5 периодах полупревращения. Из зависимости наблюдаемых констант скорости псевдопервого порядка от концентрации палладакомплекса были найдены каталитические константы гидролиза $k_{\text{кат}}$ по уравнению $k_{\text{набл}} = k_0 + k_{\text{кат}}[\text{Pd(II)}]$, где k_0 – константа скорости фонового гидролиза сложного эфира, $[\text{Pd(II)}]$ – начальная концентрация палладакомплекса в пересчете на мономер.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Calmes M., Glot C., Michel T., Rolland M., Martinez J. // *Tetrahedron Asymmetry*. 2000. **11**. P. 737.
2. Scrimin P., Tecilla P., Tonellato U. // *J. Org. Chem.* 1994. **59**. P. 4194.
3. Cleija M.C., Mancina F., Scrimin P., Tecilla P., Tonellato U. // *Tetrahedron*. 1997. **53(1)**. P. 357.
4. Pellissier H. // *Tetrahedron*. 2003. **59**. P. 8291.
5. Казанков Г.М., Поселенов П.В., Рябов А.Д., Яцимирский А.К. // *Металлоорганическая химия*. 1991. **4**. С. 45.
6. Kurzeev S.A., Kazankov G.M., Ryabov A.D. // *Inorg. Chim. Acta*. 2000. **305**. P. 1.
7. Kurzeev S.A., Kazankov G.M., Ryabov A.D. // *J. Inorg. Biochem.* 2001. **86**. P. 304.
8. Ryabov A.D., Kazankov G.M., Kurzeev S.A., Samuleev P.V., Polyakov V.A. // *Inorg. Chim. Acta*. 1998. **280**. P. 57.
9. Агеева Ю.В., Курзеев С.А., Казанков Г.М. // *ЖОрХ*. 2007. **43**. С. 49.
10. Dehand J., Pfeffer M., Zinsius M. // *Inorg. Chim. Acta*. 1975. **13**. P. 229.
11. Girling I.R., Widdowson D.A. // *Tetrahedron Lett.* 1982. **23**. P. 1957.
12. Constable E.C., Thompson A.M., Leese T.A., Reese G.F., Tocher D.A. // *Inorg. Chim. Acta*. 1991. **182**. P. 93.
13. Неорганическая биохимия / Под ред. Г. Эйхгорна. М., 1978. Т. 1. С. 546.
14. Неорганическая биохимия / Под ред. Г. Эйхгорна. М., 1978. Т. 1. С. 614.
15. Дунина В.В., Залевская О.А., Потапов В.М. // *ЖОХ*. 1984. **54**. С. 389.

Поступила в редакцию 24.01.08

BIOMIMETICAL CATALYSIS OF HYDROLYSIS OF α -AMINO ACIDS ESTERS PROMOTED BY CHIRAL PALLADACYCLES

A.V. Medvedko, S.A. Kurzeev, S.Z. Vatsadze, G.M. Kazankov

(Division of Organic Chemistry, Division of Chemical Enzymology)

Insertion of sterically bulked substituents in cyclopalladated arylamines which are used as catalysts of hydrolysis of optically active amino acids esters leads to difference of catalytic rate constants of hydrolysis of enantiomeric pairs up to 4.5 times. Unexpected effect of «reversion» of stereoselectivity of catalyst in dependence on bulkiness of substituents at palladacycle's δ -carbon atom was observed