

Биомиметическое окисление алканов с участием комплексов металлов

Е.И.Карасевич, В.С.Куликова, А.Е.Шилов, А.А.Штейнман

*Институт биохимической физики им. Н.М.Эмануэля Российской академии наук
117997 Москва, ул. Косыгина, 4, факс (095) 137–4101*

*Институт химической физики в Черноголовке Российской академии наук
142432 Черноголовка Московской области, факс (096) 515–3588*

Дан обзор современного состояния исследований в области катализа биологического окисления насыщенных углеводородов молекулярным кислородом и моделирования этого процесса на основе комплексов металлов. Библиография — 296 ссылок.

Оглавление

I. Введение	376
II. Моноксигеназы	376
III. Модели гемовых моноксигеназ	382
IV. Модели негемовых моноксигеназ	390
V. Заключение	395

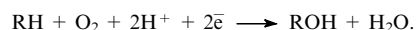
I. Введение

Функционализация алканов представляет как теоретический, так и практический интерес. С развитием гомогенного катализа проблема активации C—H-связей стала актуальной. Однако, несмотря на значительные успехи в этой области,¹ практические потребности человечества стимулируют поиск новых реакций для создания более эффективных процессов превращения алканов. Особенно остро это чувствуется в наше время, когда стала очевидной ограниченность природных ресурсов этого ценного химического сырья. Основные источники алканов — нефть и природный газ — используются в основном в качестве горючего. Из почти миллиарда тонн добываемой нефти только 5% подвергается химической переработке, причем прямая функционализация алканов составляет всего доли процента. Основным препятствием для развития методов функционализации алканов является их инертность; реакции с алканами протекают в жестких условиях и не отличаются высокой селективностью.

Основной путь функционализации алканов — окисление. В живой природе проблема окисления успешно решена двумя способами: аэробным (с участием молекулярного кислорода) и анаэробным. Соответствующие природные ферментные системы являются пока непревзойденными как в отношении скорости, так и селективности окисления алканов, поэтому биомиметический подход, т.е. создание их химических аналогов, представляется особенно перспективным. В настоящем обзоре отражены современные представления об аэробном биологическом окислении алканов с участием ферментов-моноксигеназ и его химическом моделировании.

II. Моноксигеназы

Моноксигеназами называют ферменты, способные катализировать окисление субстрата молекулярным кислородом в присутствии восстановителя в соответствии со стехиометрическим уравнением:



Таким образом, один атом молекулы кислорода внедряется в субстрат, тогда как другой образует воду. В состав многих моноксигеназ входят металлы, в первую очередь железо и медь. Два восстановительных эквивалента, необходимые для осуществления моноксигеназного цикла, поступают из обязательно присутствующего в системе органического восстановителя. Роль восстановителя заключается в переносе электрона на входящий в состав фермента атом металла, который, переходя в восстановленное состояние, приобретает способность реагировать с молекулярным кислородом, активируя его для реакций с алканами.

Таким образом, согласно современным представлениям² основой каталитического действия моноксигеназ является активация молекулярного кислорода с образованием перексо- и оксокомплексов металлов. Химия последних и их

Е.И.Карасевич. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории окисления органических соединений ИБХФ РАН. Телефон: (095)939–7243.

В.С.Куликова. Кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории комплексных катализаторов ИХФЧ РАН. Телефон: (095)524–5035.

А.Е.Шилов. Академик РАН, директор ИБХФ, заведующий лабораторией комплексных катализаторов ИХФЧ РАН. Телефон: (095)524–5035.

А.А.Штейнман. Доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник той же лаборатории. Телефон: (095)524–5035. Область научных интересов авторов: кинетика и механизм химических реакций, активация кислорода на комплексах металлов и сопряженное окисление углеводородов, биомиметический катализ.

Дата поступления 16 апреля 1997 г.

взаимодействие с алканами привлекают внимание исследователей в течение последних лет.

1. Гемовые монооксигеназы

а. Цитохром Р-450

Среди монооксигеназ наиболее давно известно надсемейство цитохрома Р-450,^{3–5} активный центр которого подобно гемоглобину или миоглобину в качестве простетической группы содержит гем — протопорфириновый комплекс железа. Эти ферментные системы обладают способностью окислять сотни тысяч низкомолекулярных соединений как эндогенного, так и экзогенного происхождения.^{6–8} Цитохром Р-450 катализирует гидроксирование алканов, эпоксирирование олефинов, *O*- и *N*-деалкилирование и другие окислительные реакции. В настоящее время известно около 500 представителей надсемейства цитохрома Р-450.^{7,9} Они отличаются, по-видимому, строением белковой глобулы в области активного центра, но содержат одну и ту же простетическую группу.

Цитохром Р-450 входит в состав полиферментной системы, содержащей также ферменты-переносчики электронов. В митохондриях и большинстве бактерий электроны от NADH или NADPH переносятся на фермент FAD-зависимой редуктазой через железо-серный ферредоксин. В системах микросомального эндоплазматического ретикулума без участия Fe₂S₂-редоксина электроны от NADPH переносятся цитохром Р-450 оксидоредуктазой — флавопротеином, содержащим FAD и FMN.

Каталитический цикл цитохрома Р-450 несколько различается в зависимости от источника электронов и типа метаболизируемого субстрата, однако основные стадии для надсемейства цитохрома Р-450 являются общими (рис.1). Чем дальше по ходу каталитического цикла от исходного состояния Fe^{III}, тем менее изученными являются структура интермедиатов и детальный механизм их образования. Причина этого лежит в соотношении временной шкалы конверсии соответствующих интермедиатов и технических возможностей их регистрации.

Кинетика стадий каталитического цикла изучена как для бактериального,¹⁰ так и для микросомального цитохрома Р-450.⁷ Система монооксигенирования камфоры из *Pseudomonas putida* — цитохром Р-450_{cam} (CYP101)¹¹ исследуется более интенсивно по сравнению с микросомальными цитохромами Р-450 — мембраносвязанными белками, изучение которых в изолированном виде сопряжено с определенными трудностями. Взаимодействие с фосфолипидным бислоем может оказывать влияние на формирование каталитически активной конформации мембраносвязанных ферментов. Однако для этих систем обнаружено много общих кинетических закономерностей¹² (табл. 1), что позволяет предположить единый механизм активации кислорода на печеночном и бактериальном цитохромах Р-450.

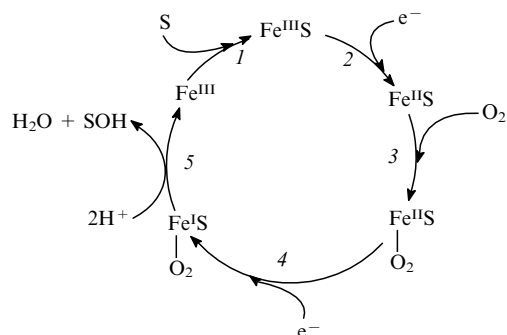


Рис. 1. Каталитический цикл цитохрома Р-450.

Таблица 1. Константы скоростей стадий каталитического цикла цитохрома Р450 в бактериальных и микросомальных системах.^{7,12}

Стадия ^а	Цитохром Р450 _{cam} ^б		Микросомальные цитохромы Р450 ^с
	<i>T</i> , °C	<i>k</i>	<i>k</i>
1	4	47 с ⁻¹	50 с ⁻¹
2	25	30–33 с ⁻¹	18 мин ⁻¹
3	20	1.7 · 10 ⁶ М ⁻¹ · с ⁻¹	11.5 мин ⁻¹ (см. ^д)
4		1–4 с ⁻¹	> 10 ⁶ М ⁻¹ · с ⁻¹ (см. ^е)
			2–7 с ⁻¹

^а См. рис. 1; ^б число оборотов — 1900 мин⁻¹; ^с число оборотов — 24 мин⁻¹ (бензфетамин, цитохром Р450_{LM2}); ^д без субстрата; ^е 25°C.

Многочисленные спектральные исследования^{7,12,13} позволили достаточно надежно установить природу промежуточных комплексов каталитического цикла цитохрома Р-450, начиная от исходного Fe^{III} до Fe^{II}O₂-комплекса. В исходном ферменте между низкоспиновым и высокоспиновым состояниями Fe^{III} существует равновесие. Оно сдвинуто в сторону первого благодаря присутствию *транс*-расположенных тиолатного лиганда и молекулы воды.¹⁴ Гидрофобное связывание субстрата приводит к диссоциации последней и сдвигает тем самым равновесие в сторону высокоспинового состояния (*S* = 5/2). Одновременно увеличивается редокс-потенциал комплекса железа и облегчается перенос электрона от редуктазы с образованием высокоспинового Fe^{II}-гема (*S* = 2). При взаимодействии последнего с O₂ образуется кислородный комплекс, подобный кислородному комплексу гемоглобина. При пониженных температурах этот комплекс относительно устойчив и его удастся идентифицировать спектральными методами для различных изоформ цитохрома Р-450.^{15,16}

Перенос второго электрона на оксидцитохром Р-450 приводит к образованию частиц Fe²⁺O₂⁻ или Fe³⁺O₂²⁻. В отсутствие субстрата¹² распад этих комплексов приводит к супероксиду; константа скорости 29 мин⁻¹. Связывание субстрата с ферментом подавляет этот процесс; образуются продукты окисления с константой скорости порядка 30 мин⁻¹, несколько изменяющейся в зависимости от природы субстрата и фермента.

Промежуточные стадии, следующие за восстановлением оксидцитохрома, являются слишком быстрыми, чтобы обнаружить интермедиаты спектральными методами. Механизм распада комплекса субстрат — восстановленный оксидцитохром является наименее понятным процессом в каталитическом цикле цитохрома Р-450. Обычно предполагается,⁷ что к образованию известных продуктов окисления приводит гетеролитический или гомолитический разрыв связи O—O в пероксокомплексе железа. Существуют различные варианты этого механизма, каждый из которых согласуется лишь с некоторой частью накопленных экспериментальных данных. Возможно, разные механизмы реализуются в зависимости от природы субстрата и фермента.

Большинство исследователей в качестве непосредственного окислителя субстрата предпочитают постулировать оксеновый комплекс пятивалентного железа (Р-450Fe^V=O), основываясь на аналогии с активными интермедиатами каталитического цикла пероксидазы, содержащими в активном центре оксоферрильную группу Fe^{IV}=O. Однако, мессбауэровские и рамановские спектры цитохрома Р-450 в каталитических условиях¹² указывают на присутствие железо-супероксидных структур, аналогичных оксигемоглобину HbO₂⁻ и отличающихся от феррильных частиц пероксидазы. Возможно, супероксидные комплексы являются промежуточными в процессе активации кислорода на цитохроме Р-450. К сожалению, железооксеновые частицы, постулируемые в каталитическом цикле цитохрома Р-450, до настоящего

времени для этого фермента не обнаружены ни одним из физических методов. В то же время оксеновые частицы в пероксидазных системах являются относительно стабильными, хорошо охарактеризованными интермедиатами.^{17–19} Образование активных частиц в процессе конверсии пероксида водорода пероксидазой происходит в условиях кислотно-основного катализа в имидазольном фрагменте гистидина, находящегося в дистальной области гема фермента.^{18, 20} В отличие от пероксидазы, проксимальным лигандом гема в цитохроме Р-450 является тиолат.^{14, 21, 22} Возможно, эффект тиолатного лиганда, а также присутствие субстрата в непосредственной близости от активного кислорода цитохрома Р-450 сокращают время жизни активных частиц и затрудняют их регистрацию.

Кроме отсутствия прямых доказательств существования железооксеновых комплексов цитохрома Р-450 есть и другие факты, ставящие под сомнение природу активных частиц в каталитическом цикле этого фермента. В соответствии с расчетами, комплексы $P-450Fe=O$ должны быть электрофильными по своей природе.⁷ В действительности же катализируемые этой ферментной системой реакции в одних случаях предполагают электрофильную, а в других случаях — нуклеофильную природу активных частиц. В каталитическом цикле цитохрома Р-450 роль нуклеофила может играть пероксид железа, тогда как возможными кандидатами в электрофильные активные интермедиаты являются оксеновый комплекс железа и гидропероксид или гидроксид железа. Расчеты электронной плотности показывают, что в пероксоферрильных комплексах с тиолатными лигандами атом кислорода, непосредственно связанный с гемом, имеет частичный положительный заряд, тогда как внешний кислородный атом — частичный отрицательный заряд. На основании этого пероксокомплексы можно предположить в качестве монооксигенирующих частиц. В пользу этого предположения свидетельствует также обнаруженная каталитическая активность ферроцитохрома Р-450_{cam} с супероксид-анионом.^{7, 23} Пероксоинтермедиат принимается в качестве непосредственного окислительного реагента при окислении лауриновой кислоты,²⁴ окислительном деформилировании альдегидов под действием ароматазы,^{25, 26} участвует в реакциях NO-синтазы²⁷ и гемооксигеназы.²⁸ Однако образование в таких процессах эпоксидов и N-оксидов, плохо согласующееся с пероксидными или супероксидными активными интермедиатами, свидетельствует в пользу оксеновой частицы.

Цитохром Р-450 катализирует окисление субстратов в отсутствие молекулярного кислорода с использованием в качестве окислителей иодозобензола, пероксидов, надкислот и других доноров кислорода.⁷ В этих, так называемых шунтированных, системах цитохром Р-450 выполняет функцию переноса уже активированного кислорода от окислителя к субстрату. Иными словами, он либо работает как оксен-трансфераза, либо окисляет субстраты путем отрыва электронов, как это делает пероксидаза. Наилучшей считается шунтированная система с иодозобензолом, так как по составу продуктов монооксигенирования она наиболее близка к полной ферментной системе. Отметим, однако, что одинаковые продукты окисления еще не означают идентичности активных частиц в этих системах.

Имеются данные⁷, указывающие, что структура активных интермедиатов при взаимодействии PhIO с цитохромом Р-450 ближе к пероксочастицам ($Fe-O-O$), чем к железооксену ($Fe=O$). Кислород иодозобензола в таких интермедиатах аналогичен внешнему атому кислорода в пероксиде железа. Кроме того, использование изотопномеченной воды показало, что в продуктах реакции окисления в этой шунтированной системе присутствует атом кислорода раствори-

теля. На этом основании для шунтированных систем некоторые исследователи предполагают в качестве наиболее вероятного активного интермедиата пероксид или гидропероксид железа.

Цитохромы Р-450 коры надпочечников, участвующие в биосинтезе стероидных гормонов, имеют очень высокую региоселективность, обусловленную, по-видимому, жесткой фиксацией субстрата в гидрофобном кармане вблизи активного центра. Бактериальный цитохром Р-450, участвующий в гидрокселировании лауриновой кислоты, катализирует окисление алканов исключительно по метильной группе,^{29, 30} обнаруживая таким образом ω -гидрокселазадную активность. Это несомненно указывает на очень сильные стерические затруднения при подходе молекулы алкана к активному центру. Однако в случае печеночных цитохромов Р-450, участвующих в детоксикации ксенобиотиков и способных окислять широкий круг субстратов, наблюдаемая региоселективность, по-видимому, определяется главным образом собственной реакционной способностью активного интермедиата.³¹ В ω -гидрокселировании рацемического, (R)- и (S)-1,1,1-тридейтеро-2-фенилпропана микросомами из печени крыс стереоселективность зависит от типа цитохрома Р-450 и структуры активного центра. Это заставляет предполагать, что и наблюдаемая региоселективность в этом случае обусловлена не природой активного интермедиата, а строением апопротеина.³² Из приведенных примеров следует, что в зависимости от структуры апопротеина для одинаковых активных интермедиатов может наблюдаться разная селективность образования продуктов окисления, равно как для разных активных интермедиатов — одинаковая селективность.

Таким образом, вопрос о природе монооксигенирующих активных частиц в каталитическом цикле цитохрома Р-450 остается открытым. Мы склонны считать, что активными частицами, окисляющими C—H-связи алканов, являются оксоферрильные комплексы в монооксигеназах, содержащих цитохром Р-450.

Исследования с помощью направленных мутаций³³ показывают, что полярные аминокислотные остатки дистальной области гема цитохрома Р-450, по-видимому, участвуют в переносе протонов к кислороду пероксокомплекса, обеспечивая образование интермедиата, гидрокселирующего субстрат. Это подтверждается увеличением количества пероксида и снижением скорости гидрокселирования субстратов при угнетении нормальных процессов протонирования путем направленного мутагенеза треонина.³⁴ На основе мутагенеза одновременно аспарагиновой кислоты (Asp251) и треонина (Thr252) в цитохроме Р-450_{cam} были получены³⁵ доказательства кооперативного действия этих двух аминокислотных остатков, обеспечивающего разрыв O—O-связи. Возможно, это является ключевой стадией механизма образования продуктов окисления (рис.2).

6. N-Метиламинмонооксигеназа

Необходимо упомянуть еще об одной гемсодержащей монооксигеназе из *Pseudomonas asinovorans*, осуществляющей окислительное N-деметилирование вторичных аминов. Подобно пероксидазе и в отличие от цитохрома Р-450 она содержит в пятом аксиальном (проксимальном) положении гема имидазольный остаток гистидина, однако аналогично цитохрому Р-450 оксигенирует C—H-связи метиламинов. Наблюдаемый внутримолекулярный кинетический изотопный эффект (КИЭ) для метильной группы 1,1,1',1'-тетрадейтеродиметиламина ($k_H/k_D = 1.76$ ³⁶) близок к КИЭ аналогичных реакций цитохрома Р-450 и хлорпероксидазы.

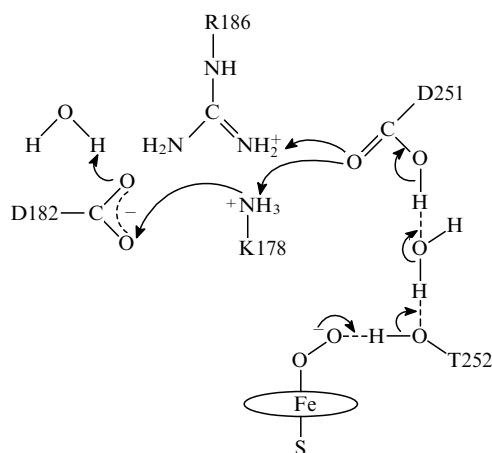


Рис. 2. Схематический механизм разрыва O—O-связи в цитохроме P-450_{cam}.³⁵

2. Негемовые монооксигеназы

В последние годы установлено,^{37–39} что негемовые железосодержащие монооксигеназы, такие как метанмонооксигеназа и ω -гидроксилаза, аналогично цитохрому P-450 способны переносить на C—H-связи алканов атом кислорода от довольно слабого окислителя — молекулярного кислорода (с использованием двух восстановительных эквивалентов) — или от доноров атомарного кислорода, таких как PhIO, ClO[–], H₂O₂, RCOOOH и др.

а. ω -Гидроксилаза

Большой интерес среди семейства негемовых монооксигеназ представляют ω -гидроксилазы, активный центр которых содержит один атом железа. Они осуществляют направленное гидроксирование метильной группы *n*-алкильных цепей различных соединений, включая алканы.

Негемовая монооксигеназная система из *Pseudomonas oleovorans*, содержит три компонента, характерных для любой монооксигеназной системы: железосодержащую монооксигеназу, восстановитель и переносчик. В данном случае это — ω -гидроксилаза, флавопротеин-редуктаза и рубредоксин.⁴⁰ Наряду с терминальным гидроксированием метильной группы в алканах и жирных кислотах ферментная система способна эпексидировать терминальные олефины, превращать сульфиды в сульфоксиды и деметилировать эфиры.⁴¹ Все эти реакции протекают стереоспецифично⁴² с высоким КИЭ ($k_H/k_D = 6–8$).⁴³ Активным интермедиатом в реакциях окисления с участием ω -гидроксилазы может быть частица Fe=O.⁴⁴ При применении метода «радикальных часов» с использованием в качестве субстрата *транс*-2-фенил-1-метилциклопропана установлено,⁴³ что единственным продуктом его окисления является 1-фенил-3-бутен-1-ол. По мнению авторов, это указывает на радикальный характер атаки связи C—H. Однако этот вывод, по-видимому, нельзя считать однозначным.

Негемовая ω -гидроксилаза из *Pseudomonas aeruginosa*⁴⁵ окисляет *n*-алканы (C₅–C₁₀) в соответствующие кислоты с промежуточным образованием первичных спиртов. Активность окисления снижается при использовании разветвленных алканов. 1,4-Диметилциклогексан окисляется по метильной группе только в том случае, когда метильные заместители находятся в экваториальном положении, т.е. фермент способен окислять соединения, обладающие уплощенной конформацией. Легко окисляются также и алкилбензолы. Из этих данных авторы делают вывод, что рядом с активным центром фермента расположена гидрофобная щель с

размерами 5.8 Å. Наличие такой полости в этой ферментной системе, также как и в других монооксигеназах, определяет необычную субстратную специфичность и региоселективность, наблюдаемые при окислении углеводов.

б. Метанмонооксигеназа

Метан является самым распространенным и наименее реакционноспособным представителем семейства насыщенных углеводов. Поэтому его каталитическое окисление в мягких условиях представляет наибольший интерес. Примеры селективного низкотемпературного окисления метана немногочисленны.^{37, 38, 46, 47} В то же время ферментные системы различных микроорганизмов — метанмонооксигеназы (ММО) осуществляют эффективное превращение метана в метанол.^{48–51} В отличие от гемовых монооксигеназ и негемовых ω -гидроксилаз, железо в активном центре ММО входит в состав биядерного центра аналогично гемеритрину (ГР) — белку, который подобно гемоглобину является переносчиком кислорода,^{52–54} и рибонуклеотидредуктазе (РР), где роль биядерного комплекса железа заключается в одноэлектронном окислении тирозина. Последний далее включается в сложный окислительно-восстановительный цикл.^{55–58}

Изучено несколько ММО из разных бактериальных источников, таких как *Methylococcus capsulatus*,^{59, 60} *Methylosinus trichosporium*⁶¹ и *Methylobacterium*.⁶² В зависимости от условий роста фермент может находиться как в мембраносвязанной, так и в цитоплазматической (растворимой) форме.⁶³

Наиболее изучена водорастворимая ММО из *Mc.capsulatus*. Эта ферментная система окисляет концевую метильную и соседнюю с ней метиленовую группы *n*-алканов (ω - и (ω -1)-гидроксирование). В разветвленных алканах окисляется наиболее удаленная от разветвления часть молекулы, что свидетельствует о существенных стерических ограничениях вблизи активного центра. Тем не менее в случае небольших молекул, например изобутана, *цис*-1,4-диметилциклогексана,⁶⁴ окисляются преимущественно третичные C—H-связи. Эти данные показывают, что стерические требования определяются не самим активным центром, а скорее белковым окружением, образующим гидрофобную полость определенного размера.

Метанмонооксигеназа состоит из трех протеинов: **A** — собственно монооксигеназы или гидроксилазы (представляет собой димер и содержит 2–4 атома железа); **B** — регуляторного протеина и **C** — редуктазы, тесно связанных между собой.^{65, 66} Протеин **B** сильно влияет на редокс-свойства гидроксилазного компонента ММО.^{67, 68} В случае *Mc.capsulatus* редокс-потенциалы гидроксилазы для переноса первого и второго электронов равны соответственно +48 и –135 мВ (относительно НВЭ) и немного сдвигаются к более отрицательным потенциалам при добавлении субстрата. В отсутствие субстрата гидроксилаза не может быть восстановлена даже при –200 мВ. Перенос второго электрона облегчен по сравнению с переносом первого, что позволяет избежать образования невыгодного Fe^{III}Fe^{II}-состояния кластера. Как и в цитохроме P-450 связывание субстрата облегчает восстановление железа и инициирует каталитический цикл ММО. Связывание протеина **B** приводит к изменению спектра ЭПР Fe^{III}Fe^{II}-формы гидроксилазы и сильно влияет на скорость и региоселективность окисления алканов. По-видимому, протеин **B**, связываясь с гидроксилазой, вызывает конформационные изменения в области активного центра. Это приводит в свою очередь к изменению координационного окружения железа и, как следствие, к изменению спектроскопических, редокс- и каталитических свойств.

Имеются сведения^{69–72} о наличии в активном центре ММО двух атомов железа, связанных μ -оксо- μ -карбоксилатными мостиками, как в гемеритрине (ГР) и рибонуклеотид-

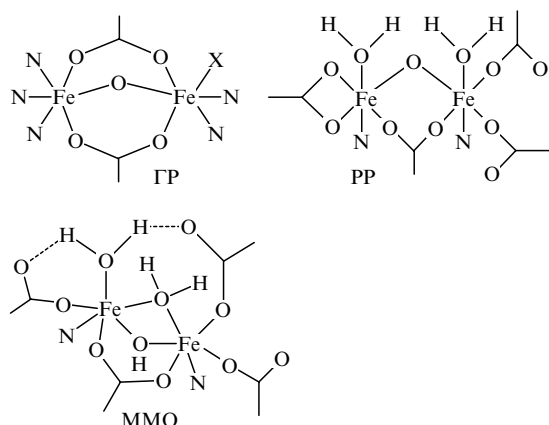


Рис. 3. Схематическое изображение биядерных активных центров гемеритрина (ГР), рибонуклеотидредуктазы (РР) и метанмонооксигеназы (ММО).

редуктазе (РР).^{38, 54, 57, 58} Что касается терминальных лигандов, то получены косвенные данные, что в активном центре ММО каждый атом железа координирован с одним имидазолом гистидина.^{73, 74}

На основании рентгеноструктурных данных могут быть сделаны интересные сравнения ММО и РР. Гидрофобная полость в ММО гораздо больше, чем в РР. Это согласуется с тем, что ММО связывает гидрофобный субстрат — метан. Место, занимаемое тирозином в РР, занято цистеином в ММО, что позволило выдвинуть оригинальную гипотезу⁷⁵ о каталитическом механизме ММО с участием SH-группы. Единственной аминокислотой, содержащей протондонорную группу вблизи гидрофобной полости, кроме цистеина, является треонин Thr213, который, возможно, необходим для транспорта протонов во время каталитического цикла, аналогично действию треонина Thr252 в цитохроме P-450.^{34, 35}

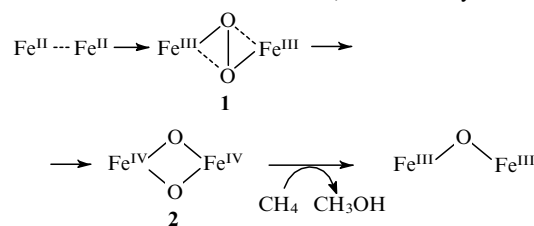
Таким образом, спектральные и рентгеноструктурные исследования показывают, что железо в активном центре ММО находится в составе биядерного μ -гидроксокомплекса, имеющего много общего с $\text{Fe}-\text{O}-\text{Fe}$ -центрами ГР и РР, для которых также имеются рентгеноструктурные данные (рис. 3).⁷⁵

Каталитический цикл ММО во многом аналогичен каталитическому циклу цитохрома P-450. После связывания алкана идет быстрое двухэлектронное восстановление μ -гидроксо- Fe_2^{III} до μ -гидроксо- Fe_2^{II} -состояния, способного быстро реагировать с O_2 .⁷⁶ В случае одноэлектронного восстановления образуется μ -гидроксо- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{II}}$ -интермедиат, медленно реагирующий с кислородом.^{48, 71}

В каталитическом цикле ММО зафиксировано последовательное образование из μ -гидроксо- Fe_2^{II} трех интермедиатов: **P**, **Q** и **T**.⁵⁰ Интермедиат **P** образуется сразу после смешения двухэлектронновосстановленной ММО с O_2 ; затем он медленно превращается в интермедиат **Q**. Скорость исчезновения последнего зависит от природы и концентрации субстрата, свидетельствуя тем самым, что интермедиат **Q** является ключевым окислительным агентом. Наконец, интермедиат **T**, образующийся в результате взаимодействия интермедиата **Q** с субстратом, распадается с высвобождением оксигенированного продукта. Распад интермедиата **T** лимитирует скорость процесса. Согласно данным мессбауэровской спектроскопии^{49–51} для интермедиата **Q** может быть предложена структура диферрила или бис- μ -оксокомплекса.

Биядерная структура активного центра ММО, необычная субстратная специфичность и селективность окисления алка-

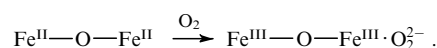
нов, а также спектральные характеристики активных интермедиатов позволили^{77–79} развить новые представления о каталитическом механизме ММО, соответствующем схеме:



Согласно этим представлениям, активация O_2 происходит с образованием μ - η^2 , η^2 -пероксида **1** в результате бокового связывания молекулы O_2 . Этот интермедиат затем превращается в бис- μ -оксо- Fe_2^{IV} -интермедиат **2**, который взаимодействует с метаном и является альтернативой феррилу. В отличие от феррила, атом О в этом интермедиате занимает мостиковое положение между двумя атомами железа, что обеспечивает более эффективную его стабилизацию.

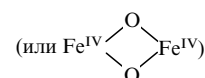
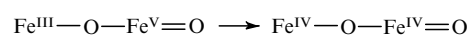
При взаимодействии атома О интермедиата **2** с $\text{C}-\text{H}$ -связью метана, имеющей наименьшую длину, возможно дополнительное нуклеофильное содействие второго О-мостика, например, через образование водородной связи с атомом Н метана. Такое предположение могло бы объяснить эффект туннелирования протона, наблюдаемый при окислении метана. Электронные и стерические требования взаимодействия бис- μ -оксо- Fe_2^{IV} -интермедиата **2** с $\text{C}-\text{H}$ -связью объясняют предпочтительное окисление метана и низших алканов и почти полное отсутствие селективности в окислении связей. КИЭ взаимодействия интермедиата **Q** с CH_4 и CD_4 неожиданно оказался очень большим (50–100).^{80, 81}

Как мы уже отмечали, моноядерные комплексы железа в активных центрах различных монооксигеназ вполне способны катализировать эффективное окисление $\text{C}-\text{H}$ -связей. Для ответа на вопрос, чем вызвана необходимость использования природой биядерного комплекса железа в качестве активного центра ММО, можно предложить следующие объяснения: во-первых, возможность переноса на молекулу O_2 сразу двух электронов, минуя термодинамически невыгодную и кинетически неблагоприятную стадию образования анион-радикала кислорода на пути к пероксиду по схеме:



Во-вторых, два иона Fe^{III} способны акцептировать $\text{O}_2^{\cdot -}$ после гетеролитического расщепления $\text{O}-\text{O}$ -связи без предварительного протонирования, крайне невыгодного в сильно гидрофобном окружении вблизи активного центра.

В-третьих, перенос электрона с соседнего атома железа позволяет избежать неустойчивого в условиях негемового окружения сверхокисленного состояния железа.



Другими словами, второй атом железа выполняет ту же роль, что и порфириновый лиганд в соединении **I** пероксидазы или в активной феррильной частице цитохрома P-450.

Наконец, благодаря магнитному взаимодействию ионов железа в комплексе появляется возможность согласования электронно-орбитальных эффектов обоих атомов при атаке на $\text{C}-\text{H}$ -связь.

в. Толуолмонооксигеназы

Толуолмонооксигеназы Т2МО, Т3МО и Т4МО катализируют образование *о*-, *м*- и *п*-крезолов, а также могут окислять другие углеводороды. Активный центр толуолмонооксигеназы содержит два атома железа, связанных гидроксильным мостиком, и имеет спектральные характеристики, сходные с ММО. Толуолмонооксигеназа катализирует окисление субстратов либо молекулярным кислородом в присутствии восстановителя, либо пероксидом водорода.^{82,83}

Анализ накопленных знаний о гемовых и негемовых монооксигеназах показывает, что вопрос о природе активного интермедиата, образующегося в ходе монооксигеназного катализа до настоящего времени остается спорным. Ранее предполагалось, что во всех железосодержащих монооксигеназах активный комплекс содержит феррильный фрагмент — Fe=O, железо в котором может находиться в формальных степенях окисления IV или V. Использование такого представления встретило трудности при объяснении результатов, полученных для негемового фермента — метанмонооксигеназы. Эти результаты удалось объяснить, введя представление о возможности связывания кислорода с двумя атомами железа с образованием частицы Fe^{IV}(μ-O)₂Fe^{IV}. Эта частица может рассматриваться как димер феррила. Для гемовых систем некоторые исследователи в последнее время вместо феррила предполагают в качестве наиболее вероятного активного интермедиата пероксид или гидропероксид железа. Таким образом, детальное строение активных интермедиатов для гемовых и негемовых монооксигеназ до конца еще не выяснено.

Другой принципиальный вопрос состоит в том, каким образом происходит перенос кислорода от активного окислителя на углеводород.

3. Механизм монооксигенирования алканов

Вопрос о природе взаимодействия моно- и биядерных феррильных интермедиатов с C—H-связями алканов в гемовых и негемовых монооксигеназных системах до сих пор дискутируется.

Атомарный кислород по своей электронной структуре сходен с соединениями двухвалентного углерода — карбенами и по аналогии часто именуется оксеном. Подобно карбенам оксен, будучи в триплетном состоянии, реагирует с алканами аналогично свободному радикалу, отщепляя H. В синглетном же состоянии он способен также внедряться в C—H-связь с образованием спирта.^{84,85} Исследования взаимодействия синглетного оксена с алканами в газовой фазе, которое приводит к образованию радикала OH, показали,⁸⁶ что реакция может идти двумя различными маршрутами, интерпретируемыми как внедрение атома O в C—H-связь и отрыв атома H. Интересно, что механизм внедрения преобладает в случае атаки на малые молекулы (CH₄, C₂H₆) с прочными C—H-связями, а механизм отрыва H доминирует при взаимодействии с более крупными углеводородами (C₃H₈, C(CH₃)₄), имеющими стерические препятствия и/или более слабые C—H-связи. Так, доля маршрута с отрывом H меняется от 0.05 для CH₄ до 0.9 для C(CH₃)₄. Из полученных данных, по мнению автора⁸⁶, следует, что феномен отрыва, возможно, является результатом пересечения двух соответствующих поверхностей потенциальных энергий в начале единого маршрута, соответствующего внедрению. Время жизни комплекса составляет 0.35·10⁻¹² с для H₂, 0.8·10⁻¹² с для CH₄ и 4.2·10⁻⁹ с для C(CH₃)₄.

В активном центре монооксигеназы атом кислорода может быть связан с металлокомплексом координационной связью и в таком состоянии сохранять способность внедряться в C—H-связь или отрывать от нее атом H. Подобные соединения (оксеноиды) родственны оксосолям переходных

металлов. Они также предполагаются в качестве интермедиатов, обладающих суперокислительными свойствами, например, при переносе атома кислорода от N₂O к ионам металлов.⁸⁷

Обычно рассматриваются два возможных механизма: а) синхронное внедрение атома O по C—H-связи с его отрывом от атома металла (концертный, оксеноидный)^{88–90} и б) скрыто-радикальный, так называемый механизм отщепления-рекомбинации (*oxygen rebound mechanism*), предполагающий на первой стадии отрыв атома водорода от молекулы субстрата и последующую рекомбинацию образовавшегося алкильного радикала с FeOH в активном центре фермента.

В пользу механизма синхронного внедрения свидетельствуют следующие данные. В результате монооксигеназной реакции алканы превращаются в спирты, причем характерной особенностью ферментативного окисления во многих случаях является сохранение конфигурации при окислении C—H-связи у асимметрического углеродного атома.^{91,92} Поэтому можно полагать, что реакция идет без промежуточного появления свободных радикалов, образование которых приводило бы к рацемизации. В случае олефинов образуются эпоксиды⁹³ с сохранением конфигурации исходного олефина.⁹⁴ Бензол и другие ароматические углеводороды превращаются в фенолы и дигидродиолы.⁹⁵ Доказано, что и те и другие получаются через стадию арен-1,2-оксида.⁹⁶ С этим выводом согласуется очень характерное для ферментативного окисления явление миграции группы, связанной с ароматическим кольцом, из положения, подвергнутого гидроксигированию, в соседнее положение (НИН-сдвиг).^{97,98} Опубликованы квантово-химические обоснования оксеноидного механизма.⁹⁹

Однако в последнее время для гемовых и негемовых монооксигеназ наибольшее признание получил механизм отщепления–рекомбинации. Обычно приводят следующие доказательства этого механизма.

1. Наличие большого первичного кинетического изотопного эффекта при гидроксигировании, катализируемом цитохромом P-450, что объясняется линейной структурой переходного состояния (Fe—O···H—R). Предполагается, что внедрение атома O по связи C—H должно соответствовать малому изотопному эффекту.¹⁰⁰

2. В ряде случаев в продуктах реакции происходит частичная или полная изомеризация скелета исходного соединения. Предполагается, что она осуществляется в промежуточно образующемся алкильном радикале.

3. Действие радикальных ловушек. Например, при окислении метана метанмонооксигеназой использование ловушек демонстрирует образование метильного радикала.¹⁰¹

На стадийный механизм, включающий первоначальное отщепление атома водорода активной окислительной частицей, по мнению ряда авторов^{102,103}, указывают наличие значительных КИЭ для гидроксигирования C—H-связи содержащими цитохром P-450 монооксигеназами (10–12)^{104–107} и растворимой ММО из *M. trichosporium*,¹⁰⁸ а также неполное сохранение конфигурации у асимметрического атома углерода в этом случае.

В пользу механизма отщепления–рекомбинации приводят также и другие факты. Так, при аллильном окислении в системе с цитохромом P-450 наблюдалось образование изомерных аллильных спиртов, которое можно объяснить появлением промежуточного радикала [C=C—CH[•] ↔ [•]CH—C=C].¹⁰⁹ Оценена константа скорости рекомбинации радикалов: метилциклопропильного и OH ($k_{ox} \approx 2 \cdot 10^{10} \text{ с}^{-1}$).¹¹⁰

Казалось бы, используемый в работе¹¹⁰ «метод радикальных часов» позволяет не только доказать промежуточное образование радикала, но и дать количественную характеристику его кинетического поведения. Однако дальнейшее применение этого метода показало, что увеличение кон-

станты скорости изомеризации (за счет введения соответствующего заместителя в циклопропановое кольцо) не приводит к симбатному увеличению выхода изомеризованного продукта. Применение «метода радикальных часов» давало различные значения k_{ox} для разных молекул (от $1.4 \cdot 10^{10} \text{ с}^{-1}$ до $(2-7) \cdot 10^{12} \text{ с}^{-1}$) без какой-нибудь определенной зависимости от структуры.^{111–113} Более того, применение сверхчувствительной пробы¹¹⁴ приводит (на основании выхода продукта изомеризации) к невероятно высокому значению k_{ox} , равному $1.4 \cdot 10^{13} \text{ с}^{-1}$. Для такого значения константы скорости рекомбинации, включающей диффузию, время жизни радикала должно соответствовать времени одного колебания.

Константа скорости рекомбинации активной оксочастицы с радикальным интермедиатом в случае ММО из *M.capsulatus*¹¹⁵ также превышает 10^{13} с^{-1} . В этом случае реакция протекала со 100%-ным сохранением конфигурации,¹¹⁶ что, очевидно, исключает образование алкильного радикала. Использование аналогичных тестов в случае *M.trichosporium* показало образование небольшого количества перегруппированных продуктов, что могло бы свидетельствовать о существовании радикального интермедиата. Исходя из этих данных был сделан вывод, что механизм реакции может быть разным в зависимости от форм ММО.

Существуют и другие данные, противоречащие механизму отщепления – рекомбинации. Обнаружено,¹¹⁷ что при гидроксировании стереоизомеров дейтерозамещенной камфоры под действием цитохрома P-450_{cam} происходит частичная изомеризация с переходом атомов дейтерия из экзо- в эндо-положение и наоборот. Это рассматривается как доказательство радикального механизма. Однако молекула камфоры закреплена в активном центре фермента за счет водородной связи и не может вращаться, на что указывает и селективность процесса: образуется только 5-экзо-гидроксикамфора. Это значит, что изомеризация за счет поворота молекулы невозможна. Авторы работы¹¹⁷ предполагают присутствие некоего радикала, который свободно перемещается и может атаковать молекулу камфоры как со стороны экзо-, так и со стороны эндо-положения ее кольца. Отметим, что присутствие такого радикала в ферментативном процессе маловероятно.

Итак, ни один из двух указанных механизмов не способен объяснить всю совокупность экспериментальных данных равно как для гемовых, так и для негемовых монооксигеназ. В связи с этим в настоящее время выдвигается гипотеза о механизме синхронного внедрения атома кислорода по C–H-связи с существенным дополнением: до внедрения образуется промежуточный комплекс активного кислорода с молекулой углеводорода. Таким образом, определяющую роль в комплексообразовании играет атом кислорода, а металл выступает, скорее, как лиганд у атома кислорода, чем как центр комплексообразования. Комплекс с активным кислородом включает сильно искаженную структуру субстрата с пятикоординированным углеродом. Предполагается, что в таком комплексе два атома водорода или атомы водорода и дейтерия могут относительно легко меняться местами.^{118, 119}

Если время жизни этого интермедиата мало, т.е. происходит быстрое внедрение атома О по связи C–H, то изомеризация не происходит, если скорость изомеризации сравнима со скоростью внедрения кислорода, то наблюдается заметное количество изомеризованных продуктов. Таким образом, механизм для разных ферментов остается сходным, но соотношение констант скорости изомеризации интермедиата и скорости внедрения атома О по C–H-связи меняется, что и приводит к отличиям в селективности реакции. В рамках механизма с пятикоординированным углеродом необычная стереоселективность гидроксирования изотопнозамещенной камфоры в системе с цитохромом

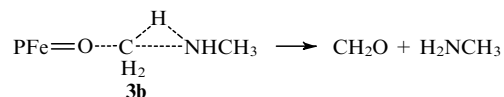
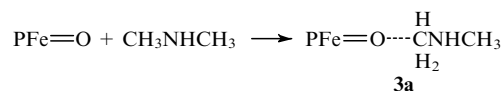
P-450_{cam} получила естественное объяснение без привлечения маловероятных предположений.¹²⁰

Авторы работы¹¹⁶ также приходят к выводу об интермедиате с пятикоординированным углеродом. Если эта гипотеза правильна, то динамика гидроксирования алканов качественно аналогична динамике гидроксирования ароматических соединений и эпексидирования олефинов. Этот же механизм может в принципе объяснить резкое различие в изотопных эффектах для близких субстратов, например, для метана и этана в случае ММО. Если гидроксирование включает две стадии, то в зависимости от субстрата скорость может определяться как первой (присоединение атома О по C–H-связи) так и второй (внедрение атома О с образованием спирта) стадией. На второй стадии, очевидно, должен проявляться максимальный изотопный эффект. Можно думать, что именно для метана — молекулы с одной из самых прочных C–H-связей — скорость определяет вторая стадия и наблюдается максимальный изотопный эффект.

Парадоксальная ситуация возникала ранее для процессов N-деалкилирования:³⁶ для пероксидаз, где механизм включает перенос электрона, наблюдается большой изотопный эффект (8–10), а для различных форм цитохрома P-450, хлорпероксидазы и N-метиламинмонооксигеназы, где осуществляется непосредственная реакция активированного атома О с C–H-связью, изотопный эффект мал и составляет всего 1–3.

Этот парадокс также можно разрешить, приняв в случае цитохрома P-450 и его аналогов двухстадийный механизм, включающий интермедиаты с пятикоординированным углеродом (3a и 3b).

Первая стадия приводит к образованию интермедиата 3a, превращающегося в интермедиат 3b. Затем следует вторая стадия — отщепление формальдегида.



Если скорость лимитируется первой стадией, то изотопный эффект, по-видимому, должен быть небольшим.

Образование промежуточного комплекса металлосвязанного атома кислорода с атомом углерода ненасыщенной молекулы не вызывает сомнения для реакций эпексидирования олефинов и гидроксирования ароматических соединений, в то время как для гидроксирования алканов отсутствие ненасыщенности как будто бы исключает возможность возникновения подобного промежуточного комплекса. Новая гипотеза привлекательна тем, что приводит к единообразию механизмов переноса атомарного кислорода на C–H-связи насыщенных соединений, олефиновых и ароматических C=C-связи.

III. Модели гемовых монооксигеназ

Железопорфириновый комплекс (FeP) помимо монооксигеназ содержится в переносчиках O₂ — гемоглобине и миоглобине, — а также в ферментах каталазе и пероксидазе. Одной из причин столь широкого распространения порфириновой системы в живой природе является, по-видимому, ее стабильность. Кроме того, порфириновое кольцо может играть роль донора электрона, образуя катион-радикал, благодаря чему становится активным участником процесса катализа. Поэтому при моделировании гемовых монооксигеназ было естественно использовать в качестве катализаторов металлопорфирины (MP). Первая модельная система, включающая железорпорфин (гемин), была предложена в 1972 г. в

работе¹²¹. За истекшие 25 лет исследования в этой области продолжают развиваться высокими темпами, демонстрируя плодотворность биомиметического подхода как при изучении фундаментальных проблем ферментативного катализа, так и при создании новых катализаторов.^{7, 122–124}

1. Модели с донорами активного кислорода

Весьма успешным оказалось моделирование ферментативного окисления с использованием металлопорфириновых комплексов и доноров активного кислорода, таких как иодозобензол и его фторированные аналоги, гипохлорит натрия, пероксид водорода и алкилгидропероксиды, надкислоты, персульфат калия, *N*-оксиды аминов, закись азота.

Впервые донор активного кислорода — иодозобензол — был применен в биологической системе.¹²⁵ Позднее он был использован в простой системе на основе тетрафенилпорфирина железа (FeTPP),¹²⁶ осуществляющей реакции окисления ряда субстратов, включая алканы, с селективностью, близкой к ферментативной. В настоящее время описано множество подобных систем, окисляющих алканы в органических растворителях или водно-органических смесях в присутствии катализаторов межфазного переноса. Наиболее интересные из них приведены в табл. 2.

Циклоалканы окисляются в этих системах в мягких условиях до соответствующих спиртов и кетон (в некоторых случаях до алкилгалогенидов) с выходами до 60% на израсходованный окислитель и до 90% на исходный субстрат. Выход продуктов, селективность и скорость реакции зависят от природы металлопорфирина, аксиального лиганда, источника кислорода и субстрата. При окислении циклогексана (**4**) в зависимости от используемой системы получаются в различных соотношениях циклогексанол (**5**) и циклогексанон (**6**), а при использовании в качестве окислителя NaOCl — еще и хлорциклогексан (**7**). При окислении адамантана (**8**) образуются адамантан-1-ол (**9**), адамантан-2-ол (**10**), адамантан-1,3-диол (**11**) и адамантанон (**12**) (схема 1). Эффективность катализатора существенно возрастает при введении заместителей в *орто*-положения фенильных колец тетрафенилпорфирина. Наибольшее число оборотов (14600) наблюдалось для галогенированного порфирина рутения,¹³⁵ катализирующего окисление алканов *N*-оксидом 2,6-дихлорпиридина со скоростью до 800 циклов в минуту. Практически полное сохранение конфигурации при асимметрическом атоме углерода наряду с высокой эффективностью открывает перспективы применения этой системы для стереоселективного синтеза третичных спиртов.

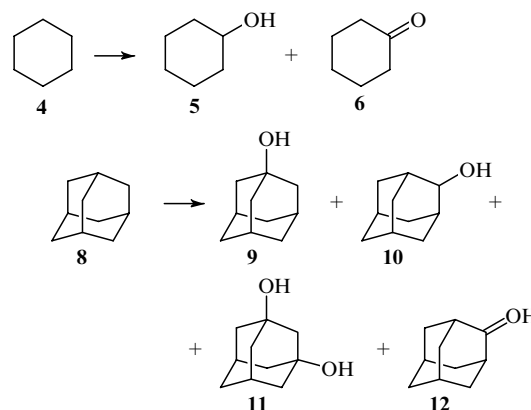


Схема 1

Таким образом, системы с донорами активного кислорода являются хорошими функциональными моделями гемовых монооксигеназ, так как способны окислять углеводороды в мягких условиях с селективностью и скоростью, близкими к наблюдаемым в ферментативных реакциях. Другим принципиальным вопросом является природа активных частиц, реагирующих с субстратом. Как мы уже отмечали, в гемовых монооксигеназных системах в качестве активных интермедиатов чаще всего принимаются феррильный ($P^{+}Fe^{IV}=O$) или перферрильный ($PFe^{V}=O$) комплексы.

Для химических моделей образование интермедиатов ($P^{+}Fe^{IV}=O$) было зарегистрировано с помощью низкотемпературной спектроскопии в полярных растворителях (CH_2Cl_2 , CH_3CN) Гровсом с соавт.¹⁰³ при взаимодействии тетраметилпорфирина железа (FeTMP) с *мета*-хлорнадбензойной кислотой, а также Хенкиным и Штейнманом в системе $PFe^{III}-O_2-Ac_2O$.^{136, 137} Опубликован единственный пример стабильного комплекса $PMn^V=O$, но с макроциклическим тетраамидом в качестве лиганда.¹³⁸

В системе тетраakis(пентафторфенил)порфирина рутения ($Ru^{II}TF_5PPCO$)—DCPO при низкой температуре зафиксированы интермедиаты $TF_5PPRu^{II}CO(DCPO)$ и $TF_5PP^{+}Ru^{III}CO(DCPO)$.¹³⁵ В быстрой фазе реакции окисления алкана при 65°C зафиксировано соединение $TF_5PPRu^{III}(DCPO)_2$.

Высоковалентные оксокомплексы железопорфиринов обнаружены в системах с NaOCl, PhIO и $KHSO_5$, однако их структура во всех случаях отличалась от $P^{+}Fe^{IV}=O$. На основании спектров поглощения их охарактеризовали либо как $PFe^{IV}=O$,^{103, 139–141} либо $(PFe^{IV}-O)L$,^{142–145} хотя наличие лиганда L в координационной сфере металла не установлено. Аналогично для порфиринов марганца с NaOCl

Таблица 2. Окисление алканов по схеме 1 в присутствии металлопорфиринов с донорами активного кислорода.

Субстрат	Катализатор	Окислитель	Продукты (соотношение)	Выход, %	Ссылки
Циклогексан (4)	MnTFPPCl ^a	NaOCl	5 + 6 + 7 (1 : 1.3 : 3.8)	24 ^b	127
	MnTDCPPCl ^c + Im ^d	H ₂ O ₂	5 + 6 (3 : 1)	40 ^b	128
	Ru ^{II} TF ₅ PP(CO)	DCPO ⁱ	5 + 6 (8 : 1)	95 ^g	135
	MnTDCPPCl + 4-Bu ^l Py	KHSO ₅	5 + 6 (8 : 1)	90 ^b	130
	FeTPPCl ^f	PhIO	5 + 6 (10 : 1)	26 ^g	131
	FeTF ₅ PPCl ^h	PhIO	5	67 ^g	133
	FeTPPCl	PhCMe ₂ OOH	5 + 6 (2 : 1)	60 ^b	131
Адамантан (8)	MnCl ₁₂ TMPPCl ^c	KHSO ₅	9 + 10 + 12 (12 : 5 : 1)	60 ^b	129
	FeTPPCl	PhIO	9 + 10 + 12 (39 : 5 : 1)	45 ^g	132
	RuTMP(O) ₂ , HCl	DCPO ⁱ	9 + 11 + 12	94	134
	Ru ^{II} TF ₅ PP(CO)	DCPO ⁱ	9 + 11 (10 : 1)	97 ^g	135

^a TFPP — тетра(*о*-фторфенил)порфирин; ^b в расчете на субстрат; ^c TDCPP — тетраakis(2,6-дихлорфенил)порфирин; ^d Im — имидазол; ^e TMP — тетраметилпорфирин; ^f TPP — тетрафенилпорфирин; ^g в расчете на израсходованный окислитель; ^h TF₅PP — тетра(пентафторфенил)порфирин; ⁱ DCPO — 2,6-дихлорпиридин-*N*-оксид.

длина связи $Mn-O$ в активной частице, определенная методом EXAFS больше соответствует структуре $Mn-O-Cl$.¹⁴⁵ Поскольку комплексы $PMn^{IV}=O$ и $PFe^{IV}=O$ способны окислять алкены, но недостаточно активны в отношении алканов,^{146, 147} монооксигеназную функцию этих систем обычно связывают с образованием в них при комнатной температуре более активных интермедиатов (формально пятивалентных оксокомплексов металлов). Возможно, последние не регистрируются физико-химическими методами из-за чрезвычайно малого времени жизни в таких условиях.

Другие доноры активного кислорода менее пригодны для получения высоковалентных оксокомплексов металлопорфиринов: безводный пероксид водорода разрушает комплексы железа даже при $-30^\circ C$,¹⁴⁸ *трет*-бутилгидропероксид генерирует катионные изопорфириновые соединения с ROO -группой, присоединенной по одному из *мезо*-положений.¹⁴⁹

Системы, содержащие H_2O_2 и $ROOH$, могут генерировать несколько активных частиц: гидроксильные или алкоксильные радикалы и оксокомплексы металлов. В случае гомолитического разрыва связи $O-O$ в перексиде водорода или алкилгидропероксиде, координированном к металлопорфиру, образуются $PM^{IV}=O$ и свободные радикалы $HO^\bullet$ или $RO^\bullet$. Гетеролитический разрыв может приводить к образованию $P^+Fe^{IV}=O$ и воды или соответствующего спирта.

Независимость кинетических характеристик и селективности процесса от природы металлопорфирина для систем на основе гидропероксидов кумила и *трет*-бутила с порфиринами железа или марганца позволила сделать вывод,^{131, 150, 151} что активными частицами в них являются свободные радикалы $RO^\bullet$ и $ROO^\bullet$.

Введение имидазола (*Im*) в систему тетраakis(дихлорфенил)порфиринат марганца ($TDCPPMn$) — H_2O_2 изменяет кинетические закономерности и состав продуктов окисления. Авторы¹⁵² объясняют высокую активность этой системы тем, что имидазол в качестве нуклеофильного аксиального лиганда способствует гетеролизу связи $O-O$ с образованием комплексов PMn^{VO} , а в качестве электрофильного кислотного катализатора он облегчает этот разрыв. Влияние аксиальных лигандов на каталитическую функцию металлопорфиринов (вплоть до полного подавления процесса образования эпоксидов) наблюдалось также в биомиметических системах окисления олефинов моноперсульфатом.^{153, 154} Стадией, лимитирующей скорость реакции металлопорфиринов с H_2O_2 , является разрыв связи $O-O$ и одной из связей $O-N$ в перексиде водорода, координированном к металлопорфиру.^{147, 155} Трэйлор с соавт.¹⁵⁶ пришли к выводу, что связь $O-O$ в гидропероксиде, координированном к металлопорфиру (в протонных растворителях), всегда разрывается гетеролитически с образованием $PFe^V=O$, который затем реагирует либо с олефинами, либо с пероксидом водорода. Взаимодействие с пероксидами (H_2O_2 , $ROOH$) дает начало радикальным интермедиатам ($OH^\bullet$, $HO_2^\bullet$, $RO^\bullet$, $RO_2^\bullet$). Повышая электроотрицательность железопорфирина (с помощью заместителей в порфириновом кольце), авторы¹⁵⁶ добились взаимодействия $PFe^V=O$ преимущественно с олефином, увеличив тем самым выход эпоксида в расчете на H_2O_2 до 60–100%.

2. Модели с молекулярным кислородом

Использование в качестве окислителя связанного кислорода, как правило, позволяет проводить реакции с высокой селективностью и упрощает исследование активных интермедиатов. Однако применение эффективных галогенсодержащих окислителей приводит к загрязнению продуктов реакции галогенорганическими соединениями и другими примесями. Как с экологической, так и с экономической точки зрения в качестве окислителя наиболее предпочтителен молекулярный кислород.

Было обнаружено, что тетрафенилпорфирилаты Mn , Fe и Cr с азидом в качестве аксиального лиганда катализируют автоокисление изобутана до *трет*-бутилового спирта при $80^\circ C$ с селективностью 88–92%.^{157–159} Активность катализатора резко возрастает при замене атомов водорода в порфириновом кольце на атомы галогена.^{160, 161} При использовании в качестве катализатора *мезо*-тетраakis(пентафторфенил)- β -октабромпорфирината железа ($FeTPPF_{20-\beta-Br_8}$) окисление изобутана протекает при комнатной температуре с селективностью 92%; число оборотов катализатора за 70 часов превышает 13000, каталитическая активность сохраняется постоянной в течение 74 часов. Однако такая эффективность наблюдается только для алканов, содержащих третичные $C-H$ -связи. Система значительно менее эффективна для вторичных $C-H$ -связей и совсем не активна по отношению к первичным $C-H$ -связям.

Высокая селективность и отсутствие необходимости использования сокатализаторов вызвали большой интерес к этим системам. На основании анализа спектров поглощения при комнатной температуре установлено, что в системе $FeTF_5PPCl-O_2-C_6H_6$ -изобутан образуются $Fe^{IV}TF_5PPCl$ и $Fe-\mu$ -оксодимер $(FeTF_5PP)_2O$, который может быть выделен из раствора.^{160, 161} Негалогенированные $FeTPP$ образуют неактивные μ -оксо-комплексы, неспособные катализировать окисление насыщенных углеводородов. Авторы¹⁶¹ предположили образование $PFe^{IV}=O$ в качестве активной частицы. Однако дальнейшие исследования показали, что в этой системе при взаимодействии гидропероксидов с Fe^{II} , по-видимому, образуются свободные радикалы, которые далее инициируют цепной процесс.¹⁶²

3. Модели с молекулярным кислородом и восстановителем

Моделирование ключевого процесса монооксигеназного катализа — активации молекулярного кислорода на комплексе металла в присутствии донора электронов (восстановителя) — представляет несомненный теоретический и практический интерес.

Синтезируемые из O_2 и железопорфирина (PFe) в присутствии восстановителя супероксо- и пероксоферрильные порфириновые комплексы — относительно стабильные соединения, инертные по отношению к алканам. Лишь введение в систему дополнительного компонента — уксусного ангидрида — привело к созданию первой полной химической модели цитохрома $P-450$ на основе PFe , активной в отношении насыщенных углеводородов.¹⁶³ Роль эффектора в этой системе выполняла уксусная кислота, остающаяся в качестве примеси в уксусном ангидриде при обычно используемых способах его очистки.^{164, 165}

Модельные системы такого рода представлены в табл. 3. Для восстановления использовали H_2 в сочетании с коллоидной платиной, аскорбат натрия, дигидропиридин, цинк (пыль или амальгама), электролиз. Необходим также донор протонов в виде минеральной или карбоновой кислоты или воды.^{163–168}

Окисление алканов в присутствии O_2 и источника электронов (и протонов) протекает при нормальных температуре и давлении. Селективность и скорость реакции зависят от природы металлопорфирина, а также донора электронов и протонов. Выход продуктов по отношению к восстановителю обычно невелик. Наилучший выход составлял 37% с Zn в качестве восстановителя при окислении углеводородов со слабой $C-H$ -связью (индана и тетралина).¹⁶⁸ В неферментных системах трудно получить высокий выход продуктов в расчете на восстановитель, так как образующийся в ходе реакции активный окислитель одинаково легко реагирует и с субстратом, и с восстановителем. Модельные системы на основе молекулярного кислорода и восстановителя обычно

Таблица 3. Окисление циклоалканов в системах с O₂ и восстановителем.

Субстрат	Катализатор	Система	Растворитель	Продукты (соотношение)	Число каталитических циклов в мин.	Ссылки
Адамантан (8)	MnTPPCl ^a + MeIm ^b	H ₂ /Pt–HCl–(PhCO) ₂ O	MePh–EtOH	9 + 10 + 12 (15:1.7:1)	0.004	166
		Zn-пыль–AcOH	MeCN–CH ₂ Cl ₂	9 + 10 + 12 (20:2:1)	0.5	168
Циклооктан	MnTPPCl + MeIm	Zn-пыль–AcOH	MeCN–CH ₂ Cl ₂	Циклооктанол + + циклооктанон (1.8:1)	0.5	168
Циклогексан (4)	MnTPPCl	Аскорбат натрия	C ₆ H ₆	5 + 6 (1:7.5)	0.006	167
	Гемин ^c + NaOH	Тиосалициловая кислота	(Me) ₂ CO–H ₂ O	5 + 6 (1.8:1)	0.4	121
	FeTprivPPCl ^d	Zn-пыль–AcOH	MeCN	5 + 6 (1.7:1)	2	164
	FeTprivPPCl	Zn-пыль–AcOH–MV ^e	MeCN	5 + 6 (3.3:1)	50	164
	FeTPPCl	Zn-пыль–AcOH–MV	MeCN	5 + 6 (2:1)	340	164
	FeTPPCl	Zn-пыль–PhCOOH–MV	MeCN	5 + 6 (1.5:1)	340	164

^a TPP — тетрафенилпорфирин; ^b MeIm — *N*-метилимидазол; ^c гемин — природный железопротопорфирин IX; ^d TprivPP — тетра-*кис(о-пивалоиламинофенил)порфирин*; ^e MV — метилвиологен.

менее селективны, чем системы, содержащие в качестве окислителя доноры активного кислорода.

Тем не менее несомненным достоинством таких систем является высокая скорость окисления, в некоторых случаях более чем на порядок превосходящая ферментативную.

Аналогично каталитическому циклу цитохрома P-450 образование активных интермедиатов в биомиметических системах на основе молекулярного кислорода и донора электронов происходит в несколько последовательных стадий. Первой стадией, обычно лимитирующей скорость этого процесса, является восстановление металлопорфирина. Восстановленные металлопорфирины с константой скорости порядка 10⁷ M⁻¹·с⁻¹ (см.¹⁶⁹) присоединяют кислород с образованием дикислородного комплекса. Эта реакция является обратимой, но в случае использования пространственно затрудненного тетра*кис(о-пивалоиламинофенил)порфирината* железа (FeTprivPP) с *N*-метилимидазолом (MeIm) или 1-трителимидазолом (TrIm)^{170, 171} комплекс TprivPPFe^{II}(O₂)(Im) может быть выделен.

В присутствии восстановителя стадией, следующей за присоединением кислорода к восстановленному металлопорфиру, является восстановление кислородного комплекса. Константа скорости восстановления TprivPPFe^{II}–(O₂)(TrIm) катион-радикалом метилвиологена (MV), полученная в работе¹⁷², равна 2.2±0.4·10⁹ M⁻¹·с⁻¹.

Протонирование атома кислорода пероксогруппы приводит к гомолитическому или гетеролитическому разрыву связи O–O в зависимости от pH среды и полярности растворителя (аналогично системам на основе пероксида водорода).¹⁷³ Однако прямой корреляции между полярностью растворителя и гомолизом или гетеролизом связи O–O в металлопорфириновых интермедиатах не установлено.

Кинетика и механизм образования активных частиц, взаимодействующих с алканами, детально изучены в системе металлопорфирин–O₂–карбоновая кислота–Zn.^{165, 174} При катализе железопорфинами конфигурация при асимметрическом атоме углерода *цис*- или *транс*-1,2-диметилциклогексана не сохраняется. При конкурентном окислении C₆H₁₂ и C₆D₁₂ в этой же системе обнаружен относительно низкий КИЭ (2–3). На основании этих данных можно с равной вероятностью предположить как радикальный, так и молекулярный механизм. Более информативным оказалось исследование субстратной селективности при конкурентном окислении цикlopentана и циклогексана — так называемый параметр 5/6. Зависимость этого параметра от природы заместителей в фенильных кольцах железопорфина, его значение (0.38–0.50), характерное для электрофильной атаки положительно заряженным реагентом,¹⁷⁵

указывает на феррильные (P⁺·Fe^{IV}=O) или перферрильные (PFe^V=O) комплексы в качестве активных частиц.

Отметим, что отношение констант скорости атаки на C–H-связь в цикlopentане и циклогексане (параметр 5/6) в последнее время все чаще привлекается для исследования механизма реакций алканов и циклоалканов. Полагают,¹⁷⁵ что этот параметр является мерой парциального заряда на атакуемом углероде в переходном состоянии. Для реакций отрыва атома H радикалом и ион-радикалом отношение 5/6 составляет примерно 1 и не зависит от заряда реагента. Для электрофильной атаки положительно заряженным реагентом параметр 5/6 меньше или равен 0.5 в зависимости от заряда реагента.¹⁷⁵

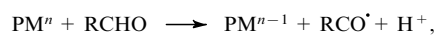
При катализе MnTPPCl в системе O₂–карбоновая кислота–Zn значение параметра 5/6 (0.7) близко к наблюдаемому в этой системе в отсутствие металлопорфирина. Однако частичное сохранение конфигурации (25%) при окислении *цис*- или *транс*-стереоизомеров диметилциклогексана показывает, что катализируемая MnTPPCl реакция, хотя бы отчасти, не является свободно-радикальной. Показана¹⁶⁸ идентичность закономерностей окисления олефинов и регио-селективности при окислении *n*-гептана в системах MnTPPCl–AcOH–Zn–MeIm и PhIO–MnTPPCl–MeIm.

На основании всех полученных результатов можно сделать вывод о едином механизме образования активных частиц в системах на основе порфиринов железа и марганца с молекулярным кислородом и донорами протонов и электронов. Активными интермедиатами в этих системах, по-видимому, являются высоковалентные оксокомплексы металлопорфиринов, образующиеся в результате восстановительной активации молекулярного кислорода в присутствии донора протонов в каталитическом цикле, аналогичном каталитическому циклу цитохрома P-450. Активные частицы в этих системах, как и в системах с разными донорами активного кислорода, вероятно, имеют некоторые отличия в зависимости от исходных реагентов. Об этом свидетельствуют различия в стереоселективности и КИЭ для разных систем, генерирующих активные комплексы металлопорфиринов.¹²²

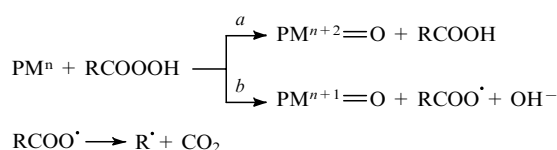
4. Модели с молекулярным кислородом и альдегидом

Обнаружено¹⁷⁶ эффективное окисление циклогексана до циклогексанола и циклогексанона молекулярным кислородом в присутствии галогенированных металлопорфиринов и пропионового альдегида при 30°C. Относительный выход продуктов окисления зависит от природы центрального иона и порфиринового лиганда в катализаторе. Максимальное (24) число оборотов катализатора и выход в расчете на

субстрат (5%) получены для мезо-тетракис(2,6-дихлорфенил)-β-октахлорпорфирина марганца (MnTDCPP-β-Cl₈). Отношение кетон/спирт в зависимости от условий изменяется от 0.8 (для FeTDCPP) до 4.3 (для MnTDCPP-β-Cl₈). После окончания реакции заметное количество недеструктивированного катализатора обнаружено только в случае галогенированного порфирина марганца. В этой системе присутствуют два окислителя: молекулярный кислород и пероксикислота,^{176–178} образующая по схеме



Альдегид является одновременно восстановителем металлопорфирина и источником эффективного окислителя. Пероксикислота с металлопорфирином либо образует высоковалентные оксокомплексы (путь *a*), либо распадается по радикальному механизму (путь *b*).



Таким образом, в соответствии с предложенной авторами¹¹¹ схемой, активными частицами в этой системе являются как высоковалентные оксокомплексы металлопорфирина, так и свободные радикалы. Кроме того, допускается возможность непосредственного взаимодействия углеводорода с металлопорфиринами, обладающими высоким окислительным потенциалом (например, для PCo^{III}):



Отметим, что рассмотренный механизм окисления является в значительной степени гипотетическим и требует дальнейшего исследования.

5. Фотокаталитические модели с O₂

При облучении светом с длиной волны ~350–450 нм происходит окисление циклоалканов молекулярным кислородом при 20°C и 200 Торр O₂ в присутствии комплексов железа с галогенированными тетрафенилпорфиринами. Циклоалканы окисляются в этой системе до соответствующих спиртов и кетонов. Число оборотов катализатора не превышает 230 из-за его деструкции.

Селективность окисления циклогексена отличается от селективности ферментативных процессов: не образуются эпокисы, а соответствующие спирт и кетон получают с высокими выходами (5000 и 4500 реакционных циклов в случае образования циклогексенола и циклогексенона соответственно). На этом основании для этой системы предполагается свободно-радикальный механизм окисления. Активными частицами, по-видимому, являются гидроксильные радикалы, которые генерируются в процессе фотоактивации PFe^{III}–OH, а также пероксидные радикалы ROO[•], образующиеся при взаимодействии алкильных радикалов с кислородом.¹⁷⁹

Таким образом, в моделях гемовых монооксигеназ с различными окислителями алканы могут быть вовлечены в реакцию в мягких условиях за счет взаимодействия с активными радикалами или высоковалентными комплексами металлов. Кинетические изотопные эффекты и стереоселективность для всех биомиметических систем, генерирующих высоковалентные оксокомплексы металлопорфиринов, сильно меняются в зависимости от природы металла и заместителей в фенильных кольцах металлопорфиринов, от

природы донора активного кислорода и даже от свойств среды.¹²²

В литературе существует две точки зрения по вопросу, отражают ли наблюдаемые изменения различия в структуре активных интермедиатов. Одни авторы^{141, 148} полагают, что во всех этих системах частицей, вовлекающей в процесс окисления алканы, является комплекс (P⁺•M^{IV}=O). Другие^{180, 181} считают, что активные комплексы, реагирующие с алканами, могут различаться в зависимости от строения исходных реагентов и условий проведения реакции. Различия в стереоселективности и величине КИЭ в системах с разными донорами кислорода свидетельствуют об отличиях в структуре активных интермедиатов. Рассмотрение совокупности экспериментальных данных для систем разного типа позволяет предложить простое объяснение влияния различных факторов (полярности среды, кислотности или основности, наличия аксиальных лигандов у металлопорфиринов и др.) на строение активных интермедиатов и тем самым на их реакционную способность по отношению к разным субстратам.

Следует отметить, что активные комплексы P⁺•M^{IV}=O положительно заряжены и, в зависимости от среды и природы иона, в растворе могут существовать разные частицы: свободные ионы (P⁺•M^{IV}=O) — в полярных средах, и ионные пары (P⁺•M^{IV}=O)⁺L — в менее полярных и неполярных средах. Естественно, их активность по отношению к алканам будет различаться. Нуклеофильные и электрофильные свойства комплекса и окружения важны для образования (P⁺•M^{IV}=O)⁺, более активного по сравнению с PM^{III}=OL. Аксиальные лиганды, такие как имидазол, будут играть роль нуклеофилов, кислоты — стимулировать гетеролитический разрыв связи O–L.

Итак, модельные системы на основе металлопорфиринов в органических растворителях катализируют окисление углеводородов с характеристиками процесса (температура, скорость реакции), во многих случаях близкими к наблюдаемым для ферментативных процессов. В отсутствие стабилизирующего действия белка металлопорфирина в окислительных условиях склонны к деструкции, что приводит к потере активности катализатора по ходу реакции. Анализ накопленных фактов показывает, что галогенирование порфириновых макроциклов приводит к повышению стабильности и каталитической активности металлопорфириновых комплексов. Наилучшими в этом отношении являются галогенированные металлопорфирины, содержащие атомы галогена как в фенильных, так и в пиррольных кольцах. При галогенировании повышается окислительный потенциал как на металлическом центре, так и на порфириновом лиганде. Это ведет к повышению стабильности комплекса в окислительных условиях, а также к увеличению электрофильности металлического центра и, следовательно, к увеличению каталитической активности металлопорфиринового комплекса.

Одним из путей повышения селективности биомиметических систем является использование порфириновых лигандов с объемными группами, создающими стерические препятствия вблизи активного центра. Молекулярный дизайн порфиринов успешно совершенствуется в этом направлении. Недавно предложен способ синтеза нового семейства функциональных моделей гемов (так называемых «double picket fence») с хиральными поверхностями с обеих сторон от плоскости порфириновых колец.¹⁸² Применение пространственно-организованных порфириновых комплексов приводит к значительному увеличению доли первичных спиртов и альдегидов в продуктах окисления линейных алканов, моделируя таким образом ω-гидроксирование, характерное для ферментативного катализа.^{29, 183–185}

Другой подход к увеличению селективности и стабильности катализаторов состоит в моделировании микроокружения активного центра фермента путем создания организованных молекулярных систем. Этот термин отно-

сится к многокомпонентным каталитическим системам с оптимальным пространственным расположением, а также с энергетическим и орбитальным соответствием компонентов каталитической системы и субстратов. В работе¹⁸⁶ сформулированы некоторые общие принципы создания организованных молекулярных систем — моделей цитохрома P-450 для достижения оптимальной скорости и селективности монооксигенных реакций. Методы молекулярного дизайна широко применяются для улучшения характеристик химических моделей.

6. Металлопорфирины в микрогетерогенном окружении и на подложке

а. Мицеллы

Селективность окисления циклогексана системой тетраакис(*n*-гексадецилоксифенил)порфирина железа (FeTH—DOPP)—PhIO в микрогетерогенной циклодекстриновой системе возрастает по сравнению с гомогенным аналогом (спирт становится единственным продуктом), но скорость реакции при этом уменьшается.¹⁴²

Разные активные частицы имеют разную региоселективность. Для ее оценки введен параметр $1^\circ/2^\circ/3^\circ$ — отношение продуктов атаки на первичную, вторичную и третичную C—H-связи с учетом поправки на число связей каждого типа.¹⁸⁷ В случае металлокомплексов стерические факторы могут играть важную роль. Поэтому металлокомплексы легче атакуют метильную или соседнюю с ней метиленовую группы, чем более труднодоступные метиновую группу или вторичную CH₂-группу, расположенную в середине полиметиленовой цепи.

В табл. 4 представлены данные о региоселективности окисления гексана циклодекстриновыми (CD) микрогетерогенными модельными системами и (для сравнения) ферментами. По мере увеличения степени организованности системы региоселективность по концевой группе повышается по сравнению с гомогенным аналогом почти на два порядка, так что селективность некоторых микрогетерогенных систем близка наиболее региоселективной изоформе цитохрома P-450_{LM2} (CYP2B4). По-видимому, в этих организованных молекулярных системах молекулы гидрофобного RFe и алкана определенным образом ориентированы

Таблица 4. Региоселективность окисления *n*-гексана металлопорфириновыми химическими и ферментными системами.

Катализатор	Окислитель	Среда	Индекс селективности ^а	Ссылки
FeTHDOPPCl ^b	PhIO	C ₆ H ₆	0.003	142
	PhIO	H ₂ O—третон X-100	0.021	
	PhIO	H ₂ O—DMPC ^c	0.050	
	PhIO	H ₂ O—CD ^d	0.211	
	PhIO	H ₂ O—MeCD ^e	0.234	
MnTPPOAc	PhIO	C ₆ H ₆	0.027	150
MnTTMPPOAc ^f	PhIO	C ₆ H ₆	0.041	
MnTTPPPPOAc ^g	PhIO	C ₆ H ₆	0.310	
Цитохром P450 (CYP2B4)	O ₂	H ₂ O	0.160	188

^а Индекс региоселективности равен отношению количества продуктов окисления первичных и вторичных C—H-связей с учетом соотношения этих связей в молекуле гексана; ^b THDOPP — тетраакис(*n*-гексадецилоксифенил)порфирин; ^c DMPC — димиристиоилфосфохолин; ^d CD — циклодекстрин; ^e MeCD — метилциклодекстрин; ^f TTMP — тетраакис(2,4,6-триметоксифенил)порфирин; ^g TTPPP — тетраакис(2,4,6-трифенилфенил)порфирин.

друг относительно друга, так что реакция по концевой CH₃-группе становится предпочтительнее.

б. Металлопорфирины в фосфолипидном бислое

Гровс и соавт.¹⁸⁹ создали систему с оптимальным пространственным расположением на основе мембраносвязанного Mn-тетраакис[*o*-(холениламидо)фенил]порфирина — Mn^{III}(ChP)Cl, моделирующую гидрофобное микроокружение активных центров ферментов. При встраивании в фосфолипидные везикулы катализатор располагается в центре липидного бислоя так, что плоскость порфиринового кольца параллельна водной поверхности. В качестве окислителя алканов могут быть использованы как молекулярный кислород в присутствии восстановителя, так и периодат натрия.

Наиболее впечатляющим результатом применения принципов молекулярного дизайна в этой системе является селективное гидроксирование атома углерода C(25) холестерина, не затрагивающее более реакционноспособную двойную связь C(5)=C(6) молекулы. Авторы¹⁸⁹ объясняют этот эффект близостью расположения третичного углерода C(25) к металлическому центру. Селективность процесса зависит от окислителя. Скорость реакции очень мала, но катализатор сохраняет стабильность в течение долгого времени.

в. Металлопорфирины на носителях

Число реакционных циклов катализатора обычно ограничено из-за снижения его активности по ходу реакции окисления. В молекулярно организованных системах Гровса эта проблема решена, но сама система является чрезвычайно сложной. Другим способом моделирования микроокружения катализатора является закрепление его на твердой подложке, т.е. создание гетерогенных оксигенных систем. Примеры таких систем приведены в табл. 5.

Закрепление металлопорфирина на пористом стекле или поливинилпирролидоне (ПВП) значительно повышает селективность образования спиртов. Закрепление порфиринового комплекса железа на цеолитах¹⁸⁸ и особенно на графите приводит к заметному увеличению стерических эффектов при окислении гексана в модельных системах с донорами активного кислорода.¹⁹² Влияние матрицы не сводится только к увеличению пространственных препятствий вокруг активного окислителя. Здесь может наблюдаться ситовый эффект, хорошо известный для цеолитов и объясняющий различную субстратную специфичность.

Разработаны также гетерогенные системы фотоокисления алканов кислородом в присутствии порфиринов железа и марганца, нанесенных на монтмориллонит, модифицированный TiO₂.¹⁹³

Как и следовало ожидать, гетерогенизация металлопорфириновых катализаторов сопровождается некоторым снижением скорости окисления углеводородов. Вместе с тем гетерогенные системы обладают и существенными преимуществами по сравнению с гомогенными аналогами. Закрепление металлопорфиринов на различных носителях, кроме повышения селективности катализируемых ими реакций, в большинстве случаев приводит к повышению стабильности катализаторов. Например, закрепление железопорфирина на пористом стекле¹⁶⁴ увеличило число реакционных циклов катализатора почти в 200 раз.

Обычно считают, что активные частицы в системах с металлопорфиринами на подложках и в растворе аналогичны. По-видимому, в большинстве случаев такое заключение отражает истинное положение вещей, однако следует принимать во внимание, что связывание катализатора с носителем может изменять его координационные свойства и способность к образованию активных интермедиатов.

Таблица 5. Окисление алканов, катализируемое металлопорфиринами на носителях.

Субстрат	Окислитель	Катализатор	Среда или носитель	Соотношение спирт : кетон	Число каталитических циклов	Ссылки
<i>n</i> -Октан	PhIO	MnCl ₁₂ TSMPPAc ^a	Раствор	1.8	42	190
			ПВП ^b	2.4	24	
			[ПВПMe][TsO] ^c	11.7	76	
Адамантан (8)	PhIO	MnCl ₁₂ TSMPPAc	ПВП	21	238	190
			[ПВПMe][TsO]	53	322	
			Амберлит-IRA-900	16	50	
	PhIO	Mn(T4MPyP)Cl ^d	Раствор	14	1.5	191
			SiO ₂	37	7.6	
			Глина (5%)	28	11.8	
Циклооктан	PhIO	Mn(T4MPyP)Cl	Раствор	0.8	2.2	191
			SiO ₂	5.2	8.1	
			Глина (5%)	8.8	11.8	
Циклогексан (4)	PhIO	Mn(T4MPyP)Cl	Раствор	2.0	1.2	191
			SiO ₂	6.5	6.0	
			Глина (5%)	8.8	7.8	
	O ₂ , Zn – AcOH – MV ^e	FeTHDOPPCl ^f	Раствор	2	10	164
			Пористое стекло	5	1800	
	O ₂ , альдегид	CoTMeP ^g	SiO ₂	0.53	14.7	176

^a Cl₁₂TSMPP — мезо-тетракис(3-хлор-5-сульфо-2,4,6-триметилфенил)-β-октахлорпорфирин; ^b ПВП — поливинилпирролидон; ^c [ПВПMe][TsO] — тозилат поливинилметилпирролидона; ^d T4MPyP — мезо-тетракис(4-*N*-метилпиридино)порфирин; ^e MV — метилвиологен; ^f THDOPP — тетракис(*n*-гексадецилоксифенил)порфирин; ^g TMeP — тетраметилпорфирин.

7. Механизм окисления алканов в системах на основе металлопорфиринов

Процесс переноса атома кислорода порфириновыми комплексами на C—H-связи в модельных системах, как и в природных, является предметом дискуссий. Для ферментативного гидроксилирования рассматриваются различные варианты молекулярного механизма и скрыто-радикальный механизм отщепления – рекомбинации. В модельных системах, где не исключен выход радикалов в объем, может кроме этого осуществляться обычный радикальный процесс через промежуточное образование гидропероксида, конечными продуктами превращения которого могут быть спирт и кетон.

В качестве доказательств реализации механизма отщепления – рекомбинации как в модельных, так и в природных системах обычно приводят высокие значения КИЭ и изомеризацию окисляемых молекул.¹³² Несмотря на кажущуюся убедительность этих доводов, внимательное рассмотрение экспериментальных результатов показало противоречивость концепции такого механизма и для биомиметических систем.

Изомеризация, наблюдаемая при гидроксилировании ароматических соединений (N1H-сдвиг) и эпексидировании олефинов (образование альдегидов наряду с эпоксидами) в химических и ферментных системах, указывает на существование активных промежуточных комплексов, а не свободных радикалов. Действие радикальных ловушек при окислении алканов также может указывать как на параллельное образование свободных радикалов, так и на образование промежуточного комплекса, в котором алкильная группа может приобрести достаточную подвижность для реакции с ловушками. Кроме того, возникают сомнения в термодинамической возможности образования радикалов, особенно в случае прочной связи C—H. Расчет¹⁹⁴ показал, что если на первой стадии реализуется чисто радикальный механизм, то достижение заметных скоростей реакции при взаимодействии высоковалентных комплексов металлов с алканами возможно только в случае менее прочных третичных связей C—H.

Величина КИЭ широко используется при интерпретации механизма в качестве критерия переноса водорода в форме

H⁺, H[•] или H[•] в лимитирующей стадии и при анализе структуры переходного состояния.^{100, 195} Для реакций окисления с участием очень активного и поэтому крайне неселективного радикала [•]ОН найдены небольшие КИЭ (~1–2). Более высокие значения КИЭ свидетельствуют об участии в качестве активного окислителя более селективного интермедиата (например, металлооксена).

Для многих металлопорфиринов гидроксилирование C—H-связей в присутствии доноров атомарного кислорода, также как и для цитохрома P-450, характеризуется высоким изотопным эффектом ($k_H/k_D > 9$). Как и для природных монооксигеназ, для их химических моделей предполагается,^{138, 186, 196} что образование пары (PМОН + R[•]) происходит в результате переноса атома H от субстрата к активному интермедиату, а различия в величине КИЭ объясняются разной степенью линейности переходного состояния. При этом высокое значение k_H/k_D должно соответствовать симметричному линейному переходному состоянию для переноса атома H. В то же время теоретический расчет показывает, что при отрыве атома H от молекулы метана атомами H, O или радикалом HO[•] переходное состояние является практически линейным, но экспериментальные значения КИЭ для этих случаев невелики. Кроме того, обнаружено, что в некоторых случаях для модельных систем на основе металлопорфиринов и доноров активного кислорода экспериментальные значения КИЭ существенно превышают максимальные, рассчитанные по разнице нулевых энергетических уровней связей C—H и C—D ($k_H/k_D \sim 7-8$ при 20°C).¹⁹⁵ Высокое значение КИЭ (>9 при 25°C) может означать вклад в механизм процесса туннелирования протона, чему дейтерон, как более тяжелая частица, подвержен в гораздо меньшей степени.¹⁰⁰ Очевидно, что условия туннелирования возникают постепенно, а не скачком. Естественно предположить, что во всех реакциях с подобным механизмом туннельный эффект присутствует в большей или меньшей степени. Туннелирование должно наблюдаться при высоком и узком барьере.

Возникает вопрос, почему КИЭ столь различен в реакциях гидроксилирования со сходным механизмом? Следует отметить, что в реакциях с большим КИЭ ($k_H/k_D > 6$) его рост сопровождается увеличением стереоселективности.¹⁷⁴ В то

же время для систем с относительно низким КИЭ (~ 2) стереоселективность изменяется в широких пределах: от 0% для системы $\text{FeTPPCl}-\text{O}_2-\text{Zn}-\text{AcOH}$ до 90% для системы $\text{MnTDCPPCl}-\text{KHSO}_5$.

Влияние полярности среды на величину КИЭ можно объяснить снижением потенциального барьера при увеличении ионизации и наличием туннельного эффекта. В более полярных средах протон несколько «тяжелее», так как сильнее сольватирован молекулой растворителя и отношение масс сольватированных протонов и дейтеронов меньше, чем свободных.

По-видимому, для систем, наилучшим образом моделирующих биологическое гидрокселирование, наиболее вероятным является непосредственное взаимодействие высококовалентного комплекса металлопорфирина с $\text{C}-\text{H}$ -связью субстрата с внедрением атома О по связи $\text{C}-\text{H}$ через промежуточный комплекс с пятикоординированным углеродом. На возможность прямого внедрения указывает наблюдаемое в некоторых случаях полное сохранение конфигурации тетраэдрического углеродного атома (например, при гидрокселировании 1,2-диметилциклогексана порфириновым комплексом железа под действием NaOCl в бифазной системе вода – бензол^{142–145}).

Наблюдаемая в ряде случаев в ходе окисления изомеризация, которая обычно рассматривается как доказательство промежуточного образования радикалов, при детальном анализе часто противоречит радикальному механизму. Так, при гидрокселировании тетра-экзо-дейтерозамещенного 2,3,5,6-тетрадейтеронорборнана мезо-тетракис(2,6-дихлорфенил)- β -октабромпорфириновым комплексом ($\text{Br}_8\text{TDCPPFe}$) с пентафторидозобензолом¹⁹⁷ наблюдается частичный переход дейтерия в эндо-положение. Авторы объясняют это промежуточным образованием норборнильного радикала, однако при анализе распределения продуктов гидрокселирования они были вынуждены принять резко различающиеся (более, чем на порядок) вероятности поворота радикалов, образующихся при отрыве водорода из экзо- и эндо-положения кольца. Если же считать, что изомеризация происходит в промежуточном комплексе, в котором углерод координирует атом О, связанный с атомом Fe, то из тех же результатов следует, что поворот, приводящий к изомеризации, идет с близкими вероятностями при присоединении кислорода как со стороны экзо-, так и со стороны эндо-положения. Таким образом, на наш взгляд, второй механизм кажется более предпочтительным, особенно при учете результатов, полученных с природным цитохромом P-450.

В работе¹⁹⁸ изучено гидрокселирование *R*- или *S*-энантиомеров монодейтероэтилбензола иодозобензолом в присутствии хирального порфиринового комплекса железа, которое приводит к образованию всех возможных изомеров 1-фенилэтанола и его дейтероизотомеров. При этом оказывается, что основным продукт в обоих случаях образуется стереоселективно и представляет собой практически чистый монодейтерофенилэтанол, в то время как продукт, образующийся в меньшем количестве, дейтерирован только наполовину. Для объяснения полученных результатов с позиций механизма отщепления–рекомбинации авторам¹⁹⁸ приходится постулировать, что образующийся промежуточный радикал поворачивается с заметной вероятностью только при отрыве H из про-*S*-положения и совсем не поворачивается, если отрыв H идет из про-*R*-положения. Если же принять механизм внедрения О с промежуточным образованием пятикоординированного углерода, то полученный результат легко объясняется с учетом изотопного эффекта при внедрении атома О по $\text{C}-\text{H}$ - и $\text{C}-\text{D}$ -связи. Если изотопный эффект велик, то в случае $\text{C}-\text{H}$ -связи скорость внедрения может быть значительно больше скорости изомеризации, а для $\text{C}-\text{D}$ -связи внедрение и изомеризация могут быть сравнимы по скоростям.

Таблица 6. Относительный выход изомеров 1-фенилэтанола и его дейтероизотомера при окислении (*R*)- и (*S*)-(1-дейтероэтил)бензола.¹²⁰

Субстрат	Изомер ^a	Относительный выход, %	
		эксперимент ¹⁹⁸	расчет ¹²⁰
<i>(R)</i> -(1-Дейтеро-этил)бензол	R_H	23	22.9
	R_D	19	19.1
	S_H	1	1.1
	S_D	57	56.9
<i>(S)</i> -(1-Дейтеро-этил)бензол	R_H	2	1.7
	R_D	87	87.3
	S_H	6	6.0
	S_D	5	5.0

^a Индексы H и D относятся к продуктам окисления соответственно $\text{C}-\text{H}$ - и $\text{C}-\text{D}$ -связей.

Расчет методом квазистационарных концентраций, проведенный в работе¹²⁰, позволил получить соотношение констант скоростей стадий присоединения, внедрения и изомеризации для этой реакции. Полученные параметры позволяют сопоставить наблюдаемые и вычисленные значения относительных выходов продуктов гидрокселирования (табл. 6). Полное согласие наблюдаемых и вычисленных соотношений продуктов реакции подтверждает предложенный механизм. Действительно, из параметров, вычисленных по экспериментальным данным, например для (*R*)-дейтероэтилбензола, без всяких дополнительных постулатов можно предсказать соотношение продуктов для *S*-изомера, причем рассчитанные и экспериментально найденные значения совпадают.

Отметим, что теоретический расчет¹⁹⁹ показывает принципиальную возможность существования трипротонированного метана CH_3^{3+} , т.е. семикоординированного углерода, а авторам работ^{200, 201} удалось экспериментально получить комплексы пятикоординированного и шестикоординированного углерода в виде стабильных кристаллических солей: $\{[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PAu}]_5\text{C}\}^+$ и $\{[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PAu}]_6\text{C}\}^{2+}$.

Итак, нерадикальный механизм окисления, который включает присоединение атома О по связи $\text{C}-\text{H}$ с последующим его внедрением по этой связи, позволяет с помощью количественных характеристик дать объяснение необычного распределения продуктов реакции и изотопных эффектов гидрокселирования изотопнозамещенных молекул в ферментативных и биомиметических системах, где наряду с гидрокселированием идет обмен местами атомов H и D. Соотношение скоростей отдельных стадий процесса на основе нового механизма выявляет интересную и необычную динамику процесса гидрокселирования. Рассчитанные в рамках нового механизма кинетические параметры дают непротиворечивую картину динамики процесса без привлечения маловероятных предположений, что выгодно отличает его от использовавшегося до сих пор скрыто-радикального механизма.

Таким образом, рассмотренные системы на основе металлопорфиринов являются не только функциональными моделями гемовых монооксигеназ; многие из них имитируют природный процесс как в отношении активных частиц, так и в отношении механизма окисления. Полученные в последнее время результаты демонстрируют большой прогресс в создании новых систем на основе металлопорфиринов и понимании механизма происходящих в них процессов, несмотря на то что предлагаемые схемы реакций окисления часто являются гипотетическими. Для создания более эффективных систем и углубления понимания механизма процесса необходимы дальнейшие исследования.

IV. Модели негемовых монооксигеназ

1. Моноядерные модели негемовых монооксигеназ

В качестве простейших функциональных моделей негемовых монооксигеназ можно рассматривать системы, в которых гидроксирование алканов сопряжено с окислением молекулярным кислородом низковалентных металлов. Примером может служить сопряженное окисление циклогексана в системах с FeCl_2 и SnCl_2 в ацетонитриле, протекающее с достаточной эффективностью.^{202–204} Выход спирта в расчете на металл может быть увеличен при уменьшении концентрации комплекса. В оптимальных условиях он может достигать 20% с SnCl_2 и 30% с FeCl_2 . При этом система с SnCl_2 проявляет высокую селективность (при определенных условиях спирт является единственным продуктом). Так, при избытке субстрата соотношение $\text{SnCl}_2:\text{O}_2:\text{ROH}$ приближается к 1:1:1, т.е. такое же, как для монооксигеназной реакции. Тем не менее детальное кинетическое исследование показало, что реакция протекает по разветвленному радикально-цепному механизму, включающему радикал $\cdot\text{OH}$.¹

Описано множество аналогичных систем с участием простых солей, таких как FeCl_2 , FeBr_2 , FeI_2 , MnCl_2 , MnBr_2 , VCl_2 , CuCl_2 , NiCl_2 , в которых циклогексан окисляется до спирта и кетона; причем выходы для различных солей примерно одинаковы.²⁰⁵

При окислении циклогексана эпоксид не образуется; основной продукт — циклогекс-2-енол. Региоселективность гидроксирования 2-метилбутана (т.е. отношение полученных третичного спирта к вторичным и первичным) подчиняется закономерности, характерной для радикала $\cdot\text{OH}$: $3^\circ/2^\circ/1^\circ = 13:5:1$. Толуол окисляется с образованием как бензильного спирта, так и изомерных крезолов (преимущественно *орто*- и *пара*-изомеров). Эти системы обычно характеризуются низким значением кинетического изотоп-

ного эффекта при окислении C_6H_{12} и C_6D_{12} ,²⁰² что также характерно для гидроксильного радикала.

Одно из немногих доказательств участия в подобных моделях нерадикальных интермедиатов найдено при исследовании окисления алканов в системе $\text{Ph}_2\text{Sn}-\text{O}_2$.²⁰⁶ Частичная стереоспецифичность (20%) при окислении *транс*-диметилциклогексана указывает на оксеноидную реакцию, протекающую на фоне радикального процесса. По предположению авторов²⁰⁶ активным интермедиатом в этой реакции является пероксокомплекс Ph_2SnO_2 .

Одной из первых функциональных моделей негемовых монооксигеназ на основе комплексов железа была система, открытая в 1954 г.²⁰⁷ Она состояла из аскорбиновой кислоты и комплекса Fe^{II} с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) и обладала способностью гидроксировать ароматические соединения молекулярным кислородом. Затем Гамильтон⁸⁸ обнаружил, что эта система может также гидроксировать циклогексан (хотя и с низким выходом), а также эпоксидировать циклогексен. Впоследствии для гидроксирования алканов было открыто и исследовано множество систем, содержащих негемовые комплексы двух- или трехвалентного железа, а также либо кислород и восстановитель, либо источник активного кислорода в различных растворителях (табл. 7).

Как видно из табл. 7, эти системы моделируют многие реакции переноса атомарного кислорода, катализируемые монооксигеназами: алифатическое и ароматическое гидроксирование, окисление гетероатомов, эпоксидирование олефинов. Очевидно также, что характеристики модельных систем (селективность, изотопный эффект) существенно зависят от природы лиганда, источника активного кислорода, присутствия воды.

В качестве окислителя в негемовых моделях обычно используют либо пероксиды, либо молекулярный кислород с одновременным присутствием различных восстановителей. К настоящему времени почти не известны негемовые комплексы (кроме цикламовых²¹⁴ и циклиденовых¹⁹⁷), способ-

Таблица 7. Примеры действия негемовых моноядерных моделей монооксигеназ.

Субстрат	Катализатор	Окислитель	Продукты ^a	Соотношение	КИЭ	Выход на окислитель, %	Ссылки
Циклогексанол (5)	$\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2$	H_2O_2	<i>цис</i> -Циклогексан-диол-1,3 + другие спирты	7:3	1.18		208
Метан	$\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$	H_2O_2	$\text{CH}_3\text{OH} + \text{CH}_2\text{O}$		5		209, 218
Диметилсульфоксид	$\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$	H_2O_2	Me_2SO_2			96 ^b	209, 218
Адамантан (8)	$[\text{Fe}(\text{MeCN})_6](\text{ClO}_4)_3$	NaIO_4	10 , (12 + 9)	1:24			210
Циклогексан (4)	FeCl_3	H_2O_2	5 , (6 + 7)	3:1	2.9 и 11	40 ^c	211
	$\text{Fe}(\text{bipy})_2^{2+}$ (см. ^d)	Bu^tOOH	5 , 6 , $\text{Bu}^t\text{OOC}_6\text{H}_{11}$	1:15:4	см. ^e	40 ^c	211
	$\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{OTf})_2$ ^f	H_2O_2	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{OOH}$, 5 , 6	25:5:2	2.5 ^c	8–10 ^c	214
	$\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{OTf})_2$	PhIO	5 , 6	2.5:1	4.3 ^c	8–10 ^c	214
	$[\text{Fe}(\text{TPA})\text{Br}_2]\text{ClO}_4$ ^g	Bu^tOOH	5 , ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{Br}$ + 6), $\text{Bu}^t\text{OOC}_6\text{H}_{11}$	9:13:9	5.4	36 ^c	216
	$[\text{Fe}(\text{TPA})\text{Br}_2]\text{ClO}_4$	MCPBA ^h	5 , ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{Br}$ + 6)	20:9		26 ^c	216
Циклогексен	FeCl_3	H_2O_2	Эпоксициклогексан, (аллильные спирты + кетон)	1:2.5		41 ^c	212
	$\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{OTf})_2$	H_2O_2	то же	13:1		30 и 3	214
	$\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{OTf})_2$	PhIO	»	14:1		30 и 3	215
<i>n</i> -Гексан	$\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{OTf})_2$	H_2O_2	$\text{C}(1)/\text{C}(2)/\text{C}(3)$ ⁱ	1:6:7			214
	$\text{Fe}(\text{cyclam})(\text{OTf})_2$	PhIO	то же	1:14:18			214
PhOMe	$\text{FeCl}_3-\text{PC}-\text{Py}$ ^j	O_2 — Аскорбиновая кислота —	<i>о</i> -, <i>т</i> -, <i>п</i> - Метокси-фенолы	66:1:33		96 ^k	213

^a См. схему 1; ^b На израсходованный DMSO; ^c По суммарному продукту; ^d *bipy* — 2,2'-бипиридил; ^e КИЭ — 4.8, > 10, 5.4 соответственно;

^f *cyclam* — 1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан; ^g TPA — трис(2-пиридилметил)амин; ^h MCPBA = 3-ClC₆H₄COOH; ⁱ C(1)/C(2)/C(3) — относительный выход 1-, 2- и 3-гексанолов, нормированный на C—H-связь; ^j PC = Py·CrO₃; ^k на Fe.

ные гидроксировать алканы с использованием доноров атома кислорода, таких как, например, иодозобензол. Применение пероксидов в качестве окислителей позволяет более полно моделировать процесс активации молекулярного кислорода монооксигеназами, включая стадии образования пероксокомплексов и разрыва O—O-связи. Однако одновременно возникают трудности, связанные с тем, что наряду с феррильными частицами образуются свободные радикалы, инициирующие радикально-цепное окисление.²¹⁷ Большинство работ в этой области посвящено поиску способов оценки нерадикального вклада в общий процесс окисления.

Одно из первых доказательств нерадикального гидроксирования, катализируемого солями железа, было получено для окисления циклогексанола пероксидом водорода в присутствии $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{ClO}_4)_2$ в ацетонитриле.²⁰⁸ Авторы установили, что основным продуктом окисления является *цис*-циклогександиол-1,3 с выходом более 70% и предположили, что такая селективность указывает на образование комплекса активного окислительного интермедиата $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ с OH-группой исходного спирта. При этом ближайшая удобная для атаки C—H-связь находится при атоме углерода C(3). Позднее было показано, что эта система способна гидроксировать метан ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 5$), этан, а также окислять диметилсульфоксид до диметилсульфона (с селективностью около 96%).^{209, 218} Полученные данные позволили предположить участие оксоферрилла в гидроксировании легких алканов при малом (ниже 1.5 М) содержании H_2O_2 в растворе.

Обнаружено, что селективность окисления углеводородов, сопряженного с активацией H_2O_2 на комплексах железа в апротонных растворителях,^{219, 220} резко отличается от селективности радикально-цепного окисления, инициируемого радикалами $\cdot\text{OH}$.²⁰² Это объясняют возможностью гетеролитического распада пероксида водорода с образованием высоковалентных оксокомплексов железа $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ и $\text{Fe}^{\text{V}}=\text{O}$ в качестве активных интермедиатов окисления.

Система на основе комплекса Fe^{II} с 1,4,8,11-тетрааза-клететрадеканом (цикламом) и H_2O_2 (табл. 7) отличается тем, что наряду с гидроксированием алканов проявляет высокую эффективность в эпоксидировании олефинов.²¹⁴ В качестве активного эпоксидирующего агента в ней предполагается пероксокомплекс железа, стабилизированный водородной связью с азотом лиганда.

Для контроля над координационной сферой железа были использованы различные триподальные лиганды²¹⁶ (табл. 7). Применяя Me_2S как ловушку оксена, авторы²¹⁶ показали, что при окислении циклогексана *трет*-бутилгидропероксидом спирт и кетон получают иным путем, чем диалкилпероксид: первые, по-видимому, образуются при участии оксоферрилла, а второй — под действием радикалов. Они также подтвердили результат, полученный ранее для гемовых моделей: электронодонорные лиганды у атома Fe способствуют гетеролитическому распаду пероксида и обеспечивают стабилизацию высокоокисленного состояния железа в оксокомплексе.

2. ЖИФ-системы

К разряду описанных выше модельных систем можно отнести и так называемые ЖИФ-системы (от франц. Gif-sur-Yvette), первый вариант которых был предложен Бартоном и соавт.²²¹ В течение следующего десятилетия эти системы интенсивно исследовали^{222–226} и было предложено несколько разновидностей, представленных в табл. 8.

Все варианты ЖИФ-систем имеют сходный состав, аналогичный приведенным выше моноядерным моделям. Характерной чертой этих систем является использование в качестве растворителя смеси пиридин — карбоновая (обычно уксусная) кислота в разных соотношениях (как правило, 10 : 1). В большинстве ЖИФ-систем катализатором является комплекс железа с различными лигандами, оказывающими

Таблица 8. ЖИФ-системы.

Система ^a	Катализатор	Восстано- витель	Окисли- тель	Ссылки
Gif^{II}	$\text{Fe}(\text{II})/\text{Fe}(\text{III})$	Fe^0 (порошок)	O_2	221
Gif^{IV}	$\text{Fe}(\text{II})/\text{Fe}(\text{III})$	Zn^0 (порошок)	O_2	235, 236
GO	$\text{Fe}(\text{II})/\text{Fe}(\text{III})$	Hg (катод)	O_2	237, 238
GOAgg^{I}	$\text{Fe}(\text{II})/\text{Fe}(\text{III})$		KO_2/Ar	239
GOAgg^{II}	$\text{Fe}(\text{II})/\text{Fe}(\text{III})$		$\text{H}_2\text{O}_2/\text{Ar}$	240, 241
$\text{GOAgg}^{\text{III}}$	$\text{Fe}(\text{II})/\text{Fe}(\text{III})/\text{пиколи-новья к-та}$		$\text{H}_2\text{O}_2/\text{Ar}$	242
GOChAgg^0	$\text{Cu}(\text{I})/\text{Cu}(\text{II})$	Cu^0 (порошок)	O_2	243
$\text{GOChAgg}^{\text{I}}$	$\text{Cu}(\text{I})/\text{Cu}(\text{II})$		$\text{H}_2\text{O}_2/\text{Ar}$	227

^a Номенклатура ЖИФ-систем предложена Д.Бартоном в обзоре²²³.

сильное влияние на скорость реакции. Так, добавление пиколиновой кислоты к $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ускоряет реакцию в десятки раз, а пиридин-2-фосфорная кислота полностью ингибирует процесс.²³⁹

ЖИФ-системы привлекли внимание исследователей необычной селективностью окисления алканов. Сначала считалось, что вторичные C—H-связи окисляются гораздо эффективнее третичных (отношение $2^\circ/3^\circ$ при окислении адамантана достигало 22, а при окислении *транс*-декалина — 36), причем основным продуктом окисления является кетон. Позднее выяснилось, что третичные адамантальные радикалы наряду с продуктами окисления образуют также продукты сочетания с пиридином, причем при уменьшении концентрации кислорода количество этих продуктов растет. В то же время для вторичных адамантальных радикалов вне зависимости от концентрации кислорода продукты сочетания с пиридином обнаружить не удается.²²⁷ С учетом продуктов сочетания региоселективность окисления адамантана $2^\circ/3^\circ$ в этих системах составляет 1.0 : 1.1. Таким образом, хотя третичная C—H-связь на самом деле реагирует несколько быстрее вторичной, наблюдаемая селективность реакции все же заметно отличается от обычной для радикальных процессов.

ЖИФ-реакции можно проводить в *трет*-бутиловом спирте и даже в воде при соответствующих значениях pH.^{228–230} Характерное для ЖИФ-систем преобладание кетона в продуктах реакции обусловлено растворителем (пиридин — уксусная кислота), который играет роль буфера, поддерживая pH на уровне 6.5, благоприятном для каталитического дегидрирования алкилгидропероксида до кетона.

Окисление алкилароматических соединений в ЖИФ-системах приводит к соответствующим альдегидам и кетонам. Окислению подвергаются в основном вторичные C—H-связи, но не ароматическое кольцо.²³¹ В случае терминальных дизамещенных олефинов, разрыв C=C-связи приводит к образованию кетона и формальдегида.²³² Присутствие легко окисляемых субстратов, таких как спирты, тиолы, PPh_3 и пр., не оказывает ингибирующего действия на окисление алканов в этих системах.^{228, 233, 243}

Важным шагом в исследовании механизма действия ЖИФ-систем было обнаружение алкилгидропероксида в качестве промежуточного продукта окисления циклогексана.²³⁴ В этих системах циклогексилгидропероксид почти полностью превращается в циклогексанон (отношение кетон/спирт достигает 10). Алкилгидропероксиды являются промежуточными продуктами окисления алканов во всех вариантах ЖИФ-систем, включая медьсодержащие.²⁴³ Эксперименты с $^{18}\text{O}_2$ показали, что источником атомов кислорода в алкилгидропероксиде служит молекулярный кислород, а не H_2O_2 .²²⁸

Естественно предположить, что предшественником гидропероксида является алкильный радикал. Это предполо-

жение подтверждают эксперименты с радикальными ловушками (Ph_2Se_2 , Ph_2S_2 , CCl_4 и др.), в присутствии которых вместо кетона появляются соответствующие монозамещенные алканы.^{234, 244} При низком давлении (до 40–10 мм.рт.ст.), когда концентрация O_2 и выход продуктов окисления минимальны, парамагнитная ловушка — 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-*N*-оксид (ТЕМПО) — образует соответствующие производные с вторичными и третичными адамантильными радикалами, причем выход и показатель селективности $2^\circ/3^\circ$ такие же, как для продуктов окисления при нормальном давлении.²²⁸

В то же время ряд экспериментальных данных, в частности, отсутствие продуктов сочетания вторичных адамантильных радикалов с пиридином даже при малых концентрациях O_2 , является серьезным доводом против образования свободных вторичных алкильных радикалов. Имеются и другие экспериментальные данные, не согласующиеся с образованием свободнорадикальных алкильных интермедиатов.^{245, 246}

Интерпретируя данные по селективности ЖИФ-систем, Бартон и соавт.²²⁹ предлагают механизм реакции, включающий генерацию комплекса высокоокисленного железа с кислородом $\text{Fe}^{\text{V}}=\text{O}$, при взаимодействии которого с вторичными $\text{C}-\text{H}$ -связями алкана образуется металл-алкильный комплекс $\text{HO}-\text{Fe}-\text{R}$ с σ -связью $\text{Fe}-\text{C}$. При внедрении по этой связи молекулярного кислорода или иных реагентов получается соответственно либо алкилгидропероксид, либо различные производные алканов. Авторы²²⁹, однако, понимают, что эта гипотеза не в состоянии объяснить все результаты, полученные для ЖИФ-систем, в частности, отсутствие видимой зависимости параметров реакции от природы металла.

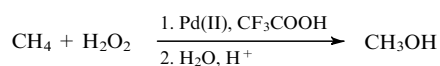
В работах^{220, 247} предполагается, что в ЖИФ и подобных системах образуются окислительные интермедиаты $\text{LFe}^{\text{IV}}\text{OOH}$ и $\text{LFe}^{\text{IV}}(\text{OH})\text{OOH}$ (последний — при избытке пероксида по отношению к железу), способные реагировать с алканами с образованием промежуточных комплексов, содержащих $\text{Fe}-\text{C}$ или $\text{FeOO}-\text{C}$ -связи. Возможно также одновременное присутствие в реакции радикальных и нерадикальных активных интермедиатов.

3. Функциональные модели метанмонооксигеназы

Селективное окисление метана представляет собой наиболее трудную задачу вследствие прочности его $\text{C}-\text{H}$ -связи, поэтому пока известно немного химических систем, окисляющих, подобно ферменту, метан до метанола в мягких условиях.

Хлориды некоторых металлов способны к сопряженному с автоокислением гидроксилированию легких алканов в органических растворителях.²⁴⁸

Недавно предложены системы окисления метана пероксидом водорода в трифторуксусной кислоте в сравнительно мягких условиях. В присутствии комплексов $\text{Pd}(\text{II})$ ²⁴⁹ образуется метилтрифторацетат, который далее может быть гидролизован до метанола.

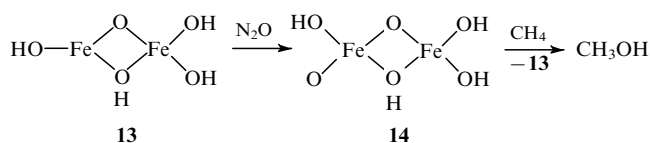


Катализ $\text{Ru}(\text{II})$ ²⁵⁰ приводит к образованию метанола и формальдегида в отношении 4:1. Эти системы, вероятно, катализируют перенос атома кислорода от H_2O_2 на $\text{C}-\text{H}$ -связь метана, хотя не исключена и металлокомплексная активация самого метана.

Интересной попыткой создания гетерогенного аналога метанмонооксигеназы (ММО) является система окисления

метана и этана кислородом в водной среде в присутствии металлического катализатора (Pd/C) и восстановителя (CO),²⁵¹ для которой получено 1000 каталитических циклов при 85–100°C. Этан в этой системе окисляется до $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, HCO_2H и $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ в соотношении 221:50:15. Авторы полагают, что $\cdot\text{OH}$ -радикал не участвует в окислении углеводов, хотя промежуточно образуется пероксид водорода.

По-видимому, одной из лучших функциональных моделей ММО является окисление метана, а также оксида углерода и бензола закисью азота на так называемых α -центрах железосодержащих цеолитов ZSM-5.²⁵¹ Эти центры образуются в результате выхода железа из кристаллической решетки цеолита при термической обработке. Природа их пока не вполне ясна. Предполагается,^{252, 253} что это — поверхностные гидроксидные кластеры железа **13**. Диссоциация N_2O на α -центрах приводит к присоединению атома кислорода с образованием активного окислителя **14**, который стехиометрически окисляет метан в метанол при комнатной температуре.



Функциональные модели позволили осуществить мягкое гомогенное окисление метана, но не учитывали структурные факторы, в частности, биядерную природу активного центра ММО.

4. Биядерные модельные системы

Простейшими моделями активного центра ММО являются биядерные комплексы железа с единственным μ -оксо- либо μ -гидроксо-мостиком типа $(\text{L}_n\text{Fe})_2\text{O}(\text{H})$.²⁵⁴

Одна из первых попыток использования биядерного μ -оксо-комплекса — гидротрис-1-пирозолилбората железа ($\{\text{Fe}[\text{HB}(\text{pz})_3]_2\text{O}\}$) — для гидроксилирования алканов кислородом в присутствии восстановителя (цинка) и эффектора (уксусной кислоты в CH_2Cl_2) относится к 1988 г.²⁵⁵ В этой работе не изучался вопрос о сохранении биядерной структуры в процессе работы комплекса, однако последующие исследования показали, что биядерные комплексы с единственным μ -оксо-мостиком в большинстве своем нестабильны в присутствии восстановителей.²⁵⁴ Впоследствии авторы усовершенствовали эту систему, введя в биядерный комплекс дополнительный стабилизирующий лиганд — гексафторацетилацетонат, избыток которого одновременно выполнял роль эффектора вместо уксусной кислоты.²⁵⁶

Комплекс $\text{Fe}_2\text{O}(\text{DTBC})_2\text{Cl}_4$ (где DTBC — ди-(*трет*-бутил)пирокатехин) катализирует реакции окисления алканов, включая метан, молекулярным кислородом в присутствии гидразобензола²⁵⁷ в качестве восстановителя. Биядерный комплекс оказался устойчив в процессе реакции. Моноядерный комплекс на порядок менее активен, чем биядерный. Изменение региоселективности окисления гексана и адамантана при замене биядерного комплекса на моноядерный свидетельствует в пользу участия комплекса железа в реакции с алканом. На основании полученных данных предполагается, что в качестве активной частицы выступает биядерный оксоферрильный интермедиат. Однако структура предполагаемого интермедиата осталась невыясненной.

Для реакции окисления алканов пероксидами изучена^{258, 259} каталитическая активность серии комплексов типа $[\text{Fe}_2\text{OL}_4\text{X}_2](\text{ClO}_4)_2$, где L — 2,2'-дипиридил (*bipy*),

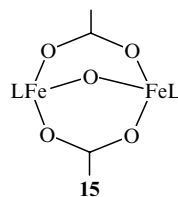
4,4'-диметил-2,2'-дипиридил или фенил, X — лабильный лиганд (H_2O , Cl^- , CH_3CO_2^- , CF_3CO_2^-). Показано, что эффективность их действия зависит от лабильности лиганда X. Скорость реакции падает с ростом основности лиганда L. Наилучшие результаты при окислении циклогексана *трет*-бутилгидропероксидом (выход продуктов окисления > 50% и скорость около $17 \text{ об} \cdot \text{мин}^{-1}$) были получены с комплексом $[\text{Fe}_2\text{O}(\text{bipy})_4(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_4$. Обнаружено влияние природы заместителя в лиганде биядерного комплекса железа $[\text{Fe}_2\text{OL}_4(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_4$ на его каталитическую активность в реакции окисления алканов (включая метан) пероксидами.²⁶⁰ Характер зависимости селективности гидроксирования ряда алканов и эпексидирования лимонена от природы заместителя в лиганде, а также влияние кислорода на селективность и выход продуктов окисления позволили доказать, что эти процессы могут идти не только по радикальному, но и по молекулярному механизму, т.е. с переносом атома кислорода от пероксида на углеводород посредством металлокомплекса.²⁶¹

При окислении циклогексана *трет*-бутилгидропероксидом, катализируемом комплексом $[\text{Fe}_2\text{O}(\text{TPA})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{4+}$ (где TPA — трис-(2-пиридилметил)амин) в условиях, когда концентрация гидропероксида более чем на порядок превышает концентрацию катализатора, единственным продуктом окисления является спирт. В качестве активного интермедиата предполагается пероксокомплекс $\text{Fe}^{\text{III}}\text{OOR}$, который способен окислять алканы и избыток гидропероксида, иницируя радикально-цепное окисление. Относительный вклад каждого из указанных механизмов определяется концентрацией пероксида.²⁶²

В присутствии двумостиговых комплексов типа $(\text{L}_n\text{Fe})_2\text{O}(\text{OAc})$ с μ -оксо- и карбоксилатными (OAc) мостиками циклогексан также окисляется с хорошим выходом, но с гораздо меньшей скоростью.^{258, 263} Получены доказательства металлокомплексной природы активного интермедиата в окислении алканов *трет*-бутилгидропероксидом в MeCN с участием биядерного комплекса $[\text{Fe}_2(\text{TPA})_2\text{O}(\text{OAc})](\text{ClO}_4)_3$. Замена TPA в комплексе на аналогичные тетраденатные лиганды влияет на величину КИЭ реакции образования спирта, что прямо указывает на участие комплекса железа в переносе кислорода. Добавление Me_2S полностью подавляет образование спирта и кетона, но не влияет на образование дипероксида. Это, по мнению авторов²⁵⁸, указывает на то, что спирт и кетон образуются по оксеноидному механизму, а дипероксид — в результате радикально-цепного процесса. КИЭ образования дипероксида ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 7.7$) не зависит от природы используемого комплекса. Этот факт также подтверждает, что металлокомплексный интермедиат не участвует в формировании дипероксида.^{264, 265}

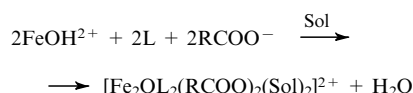
Близкими по структуре к активному центру ММО являются трехмостиговые биядерные комплексы. Первые модели **15**, содержащие ядро $(\text{LFe})_2\text{O}(\text{OAc})_2$, были получены с использованием терминальных триденатных лигандов.^{266, 267}

В настоящее время получен целый ряд подобных комплексов с различными терминальными и мостиговыми лигандами. Все эти комплексы хорошо моделируют спектральные и магнитные свойства гемеритрина и рибонуклеотидредуктазы (но не ММО), однако не обладают функциональной активностью, так как не имеют в своей координационной сфере свободной вакансии для связывания O_2 .



15
L — $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_2$,²⁶⁶ 1,4,7-триазаациклононан;²⁶⁶ HB $\left(\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \right)_3$.²⁶⁷

В последние годы разработаны методы получения биядерных комплексов железа с лабильными координационными местами, в том числе путем самосборки из простых молекул.^{268–270}



Sol — молекула растворителя.

В этой реакции в зависимости от условий могут получаться биядерные или тетраядерные комплексы.

Каталитическая активность таких трехмостиговых биядерных комплексов в окислении алканов обычно невысока.²⁷¹ Изучено окисление метана и других алканов пероксидом водорода при катализе $[\text{Fe}_2\text{O}(\text{bipy})_2(\text{OBz})_2(\text{Sol})_2](\text{ClO}_4)_2$ (OBz — бензоат, Sol — H_2O или MeOH) в ацетонитриле.²⁷⁰ Молекула растворителя в этих комплексах является лабильным лигандом и, по-видимому, может замещаться на H_2O_2 . Наблюдаемый (при окислении C_6H_{12} и C_6D_{12}) КИЭ $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 3.0$, селективность окисления гексана, параметр 5/6 при окислении циклопентана и циклогексана позволяют предположить участие $\text{Fe}=\text{O}$, образующегося путем расщепления FeOOH -интермедиата. Показано, что подобные комплексы с лабильной координационной сферой более активны в окислении алканов, чем комплексы с замкнутой координационной сферой.

В одной из недавних работ²⁷² показано, что комплекс $[\text{LFe}_2\text{O}(\text{OAc})_2](\text{ClO}_4)_2$, где L — тетраденатный гексапиридиновый лиганд, эффективно катализирует окисление алканов *m*-хлорнафтозойной кислотой. При использовании в качестве растворителя дихлорметана в продуктах окисления циклогексана (**4**) обнаружен хлорциклогексан (**7**), а при использовании дибромметана — бромциклогексан. Радикальные ловушки полностью ингибируют процесс окисления. На основе этого, а также данных по региоселективности и КИЭ авторы²⁷² приходят к выводу, что окисление алканов в этой системе происходит по радикальному типу через образование алкильного радикала.

По мере накопления данных об активных интермедиатах каталитического цикла биядерных монооксигеназ предпринимались попытки синтеза соответствующих модельных соединений.^{273–276}

Ранние работы по моделированию пероксо-интермедиатов основывались на реакциях биядерных комплексов трехвалентного железа с пероксидом водорода.^{274–276} Затем был синтезирован целый ряд Fe_2^{II} -комплексов с открытой координационной сферой, способных связывать O_2 .²⁷³ Лиганды, способные связывать два металлических центра, синтезированные на основе 1,3-диамино-2-пропанола, и карбоксилатный мостик обеспечивают соответствующее лигандное окружение (N_3O_2) для каждого атома Fe^{II} ; кроме того, к одному из них иногда координирована молекула воды. При низких температурах наблюдалось обратимое²⁷⁷ и необратимое^{278, 279} связывание молекулярного кислорода с этими и подобными им комплексами.²⁷⁷ Повышение температуры

приводило к образованию окисленного Fe_2^{III} (см.^{278, 279}). На основании рамановских и ЯГР-спектров кислородные аддукты охарактеризованы как $(\mu\text{-}1,2\text{-пероксо})\text{Fe}_2^{\text{III}}$ -комплексы.

Выявлены факторы, повышающие стабильность пероксокомплексов. К их числу относится наличие в тетраденатном лиганде объемных заместителей, ослабляющих электронодонорные свойства азота и одновременно создающих гидрофобное окружение пероксоцентра.^{277, 278} Пероксоинтермедиат $\text{Fe}^{3+} - \text{O}_2^{2-} - \text{Fe}^{3+}$ на основе комплекса $[\text{Fe}_2(\text{Ph-bimp})(\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})](\text{BF}_4)_2$ (Ph-bimp — 2,6-бис-[бис-(1-метил-4,5-дифенилимидазол-2-ил)метил]аминометил]-4-метилфенолят) стабилен даже при комнатной температуре.²⁸⁰ Введение донорных заместителей в мостиковый лиганд ускоряет распад пероксокомплексов. Это объясняется повышением электронной плотности на металле, облегчающим разрыв O—O-связи и стабилизирующим высокоокисленное состояние.²⁷³ Отмечается также стабилизирующее действие полярных растворителей на пероксоинтермедиаты.^{277, 279, 280}

Параметры оптических и рамановских спектров модельных пероксокомплексов удовлетворительно совпадают с аналогичными параметрами интермедиата Р, возникающего в ходе каталитического цикла ММО.^{76, 281}

Каталитические системы на основе биядерных комплексов железа довольно неустойчивы. В процессе реакции такие комплексы распадаются на мооядерные либо разрушаются путем окисления лиганда. Кроме того, при восстановительной активации O_2 возможны непродуктивные реакции между окисленной и восстановленной формами комплексов железа, приводящие к снижению активности гомогенных систем. Закрепление комплексов на подложке должно способствовать их стабилизации и замедлению непродуктивных бимолекулярных реакций.

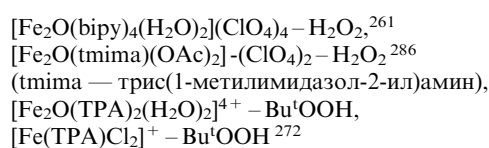
5. Имобилизованные биядерные комплексы

В работах^{282, 283} сообщается о синтезе комплекса железа на поверхности силикагеля, модифицированного производными имидазола. На основании данных спектроскопии УФ, ЭПР и ЯГР предлагается структура биядерного комплекса. В присутствии такого гетерогенного катализатора обнаружено окисление метана и других алканов молекулярным кислородом при комнатной температуре в присутствии восстановителя — цинковой пыли, эффектора — уксусной кислоты и переносчика электронов — метилвиологена в растворе ацетонитрила. Региоселективность окисления гексана свидетельствует, что активной частицей в этой системе является *ОН-радикал. Недавно появилось сообщение²⁸⁴ об окислении циклогексана подобным гетерогенным комплексом, который, в отличие от предыдущего, имеет два μ -оксо-мостика и диметиламиногруппу вместо имидазола, но не содержит карбоксилатных мостиков. Этот комплекс эффективно гидроксилирует циклогексан (57 циклов на катализатор), но не окисляет метан с заметной скоростью.

6. Механизм окисления алканов и активные интермедиаты в негемовых модельных системах

Фиш и соавт.^{285, 286} пришли к выводу, что при окислении алканов во всех системах состава $\text{LFe}^{\text{II/III}} + \text{H}_2\text{O}_2 - \text{O}_2$, в качестве промежуточного продукта получается алкилгидропероксид, либо его комплекс с железом FeOOR , что в свою очередь указывает на образование в качестве интермедиата радикала субстрата $\text{R}^\bullet$. Этот вывод подтверждается обнаружением дипероксидов в системах на основе моно- и биядерных комплексов железа с *tert*-бутилгидропероксидом в качестве окислителя.^{262, 287}

На то, что окисление алканов в системах



происходит с участием алкильных радикалов, указывают данные о зависимости количества и состава продуктов окисления от концентрации молекулярного кислорода в реакционной среде.

Предполагается, что инициаторами радикального окисления являются кислородные радикалы, образующиеся либо при активации пероксидов на металлокомплексах,^{288, 289} либо при окислении избытка пероксида оксеноидными интермедиатами.^{156, 262} Рассматривается также возможность образования алкильных радикалов $\text{R}^\bullet$ путем отрыва H от углеводорода активными пероксо- или оксокомплексами железа.^{252, 272, 286} Редокс-потенциал образования радикалов из углеводорода общей формулы $\text{HCH}_{3-n}(\text{CH}_3)_n$ составляет от 1.60 до 2.25 эВ,¹⁹⁴ поэтому реакция отрыва H оксеноидными интермедиатами эффективна, по-видимому, лишь при окислении наименее прочных (третичных, либо активированных) C—H-связей.

Хотя в системах с негемовым железом наблюдались короткоживущие оксеноидные интермедиаты, они охарактеризованы недостаточно. Интермедиат $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ удалось получить лазерным фотолизом комплекса $\text{Fe}^{\text{II}}\text{salen}$ (salen — 1,2-дисалицилиденаминоэтан) с молекулярным кислородом.²⁹⁰ Было показано, что комплексы железа с ЭДТА, подобно порфириновым аналогам, способны переносить атом кислорода от надкислот и пероксидов, расщепляя последние по гетеролитическому механизму.²⁹¹ Образование негемового феррильного комплекса удалось зарегистрировать спектрально в водном растворе.²⁹²

Обнаружена способность биядерных комплексов Fe^{II} с 1,2-бис(2-гидроксibenзамидо)бензолом переносить атом кислорода от надкислоты и PhIO к циклогексену через промежуточное образование $\text{Fe}=\text{O}$.^{293, 294} В отсутствие субстрата спектрально наблюдаемый $\text{Fe}=\text{O}$ -интермедиат (время жизни 1.5 ч при -78°C) превращается в μ -оксо-комплекс.

Наиболее хорошо охарактеризован активный окислительный интермедиат, образующийся в реакции биядерного μ -оксокомплекса железа $[\text{Fe}_2\text{O}(\text{TPA})_2](\text{ClO}_4)_4$ с H_2O_2 в системе, способной гидроксилировать алканы и эпоксилировать олефины.²⁹⁵ На основании спектров ЭПР, ЯГР и КР совместно с данными элементного и масс-спектрометрического анализа авторы²⁹⁶ сделали вывод, что активный интермедиат имеет ядро $\text{Fe}_2(\mu\text{-O})_2$ с делокализованным электроном и по своим характеристикам напоминает активный интермедиат X каталитического цикла рибонуклеотид-редуктазы.

Очевидно, сделаны только первые шаги в моделировании негемовых монооксигеназ. Проблема в целом все еще далека от своего решения. Имеется сравнительно мало систем, для которых доказано участие в окислении алканов хорошо охарактеризованных биядерных комплексов. Практически отсутствуют надежные доказательства природы активных интермедиатов. В то же время накопленная информация показывает, что создание эффективных аналогов ММО — задача ближайшего будущего. Одной из важных проблем на этом пути является стабилизация биядерных комплексов в ходе каталитического цикла. Как показывают предварительные данные, большого прогресса можно ожидать используя иммобилизацию комплексов на твердом носителе. Важным стимулом в создании адекватных моделей ММО явилось установление структуры ММО методом рентгеноструктур-

ного анализа. Однако потребуется еще и большое искусство химиков-синтетиков для конструирования эффективных структурно-функциональных аналогов. Это связано с трудностью моделирования белкового окружения активного центра. По-видимому, как в случае моделирования цитохрома P-450, так и для создания аналогов негемовых монооксигеназ большое значение будет иметь конструирование и синтез более сложных модельных комплексов, с большей точностью учитывающих структуру комплекса железа и характер его окружения в белковой глобуле.

V. Заключение

Приведенные в обзоре результаты позволяют сделать вывод о все возрастающем интересе к ферментативному окислению алканов и созданию химических моделей этих реакций. В последнее время особый интерес исследователей вызывают относительно мало изученный фермент — метанмонооксигеназа — и биомиметические системы на основе негемовых биядерных комплексов железа. Не менее актуальными являются исследования цитохрома P-450 и его химических моделей, для которых по-прежнему остается много нерешенных принципиальных проблем.

Следует отметить несомненные успехи в области исследований природных и биомиметических монооксигеназных систем. Использование современных физических методов позволяет делать все более определенные выводы о строении активных частиц, участвующих в переносе атома кислорода к субстрату. Важным этапом для понимания механизма монооксигенирования явилось формулирование гипотезы о промежуточном образовании в процессе внедрения атома кислорода в C—H-связь алканов частиц с пятикоординированным углеродом. Эта гипотеза, позволяющая в ряде случаев предсказывать количественное распределение продуктов окисления, снимает некоторые противоречия, существовавшие при рассмотрении двух ранее предложенных механизмов: оксеноидного с прямым внедрением атома O в C—H-связь и скрыто-радикального (повторного связывания кислорода).

Успехи в химическом моделировании монооксигеназ позволяют рассчитывать в ближайшем будущем на создание на их основе новых эффективных и селективных каталитических систем окисления алканов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 96-03-32520, 97-03-32253) и ИИТАС (грант 95-IN-RU-163).

Литература

1. A.E.Shilov. *Activation of Saturated Hydrocarbons by Transition Metal Complexes*. Reidel, Dordrecht, 1984
2. R.Bernhardt. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, **127**, 137 (1995)
3. Y.Watanabe, J.T.Groves. In *The Enzymes*. Vol.20. (Ed. P.D.Boyer). Academic Press, Orlando, 1992. P.405
4. M.Sono, M.P.Roach, E.D.Coulter, J.H.Dawson. *Chem. Rev.*, **96**, 2841 (1996)
5. T.L.Poulos. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **5**, 767 (1995)
6. *Cytochrome P-450, Structure, Mechanism and Biochemistry*. (Ed. P.R.Ortiz de Montellano). Plenum Press, New York, 1995
7. D.F.V.Lewis. *Cytochromes P-450: Structure, Function and Mechanism*. Taylor & Francis, London, 1996
8. *Biological Oxidation Systems*. Vol. 1,2. (Eds C.C.Reddy, G.A.Hamilton, K.M.Madyastha). Academic Press, San Diego, 1990
9. K.N.Degtyarenko, A.I.Archakov. *FEBS Lett.*, **332**, 1 (1993)
10. A.W.Munro, J.G.Lindsay. *Mol. Microbiol.*, **20**, 1115 (1996)
11. E.F.Kolesanova, S.A.Kozin, A.B.Rumyantsev, C.Yung, G.Hui Bon Hoa, A.I.Archakov. *Arch. Biochem. Biophys.*, **341**, 229 (1997)
12. A.I.Archakov, G.I.Bachmanova. *Cytochrome P-450 and Active Oxygen*. Taylor & Francis, London, 1990
13. L.A.Andersson, L.A.Dawson. *Struct. Bond.*, **64**, 1 (1991)
14. D.Goldfarb, M.Bernardo, H.Thomann, P.M.Kroneck, V.Ullrich. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 2686 (1996)
15. D.Dolphin, B.R.James, H.C.Welborn. *J. Mol. Catal.*, **7**, 201 (1980)
16. C.Bonfils, P.Debey, P.Maurel. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **88**, 1301 (1979)
17. J.E.Penner-Hahn, K.S.S.Eble, T.J.McMurry, M.Renner, A.L.Balch, J.T.Groves, J.H.Dawson, K.O.Hodgson. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7819 (1986)
18. О.В.Лебедева, Н.Н.Угарова. *Изв. АН. Сер. хим.*, 25 (1996)
19. P.R.Guengerich, T.L.McDonald. *Acc. Chem. Res.*, **17**, 9 (1984)
20. H.B.Dunford, T.Araiso. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **89**, 764 (1979)
21. J.H.Dawson. *Science*, **240**, 433 (1988)
22. J.H.Dawson, M.Sono. *Chem. Rev.*, **87**, 1255 (1987)
23. R.Davydov, R.Kappl, J.Hüttermann, J.A.Peterson. *FEBS Lett.*, **295**, 113 (1991)
24. J.M.Pratt, T.I.Ridd, L.J.King. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2297 (1995)
25. A.D.N.Vaz, E.S.Roberts, M.J.Coon. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5886 (1991)
26. P.A.Cole, C.H.Robinson. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 8130 (1991)
27. M.A.Marletta. *J. Biol. Chem.*, **268**, 12231 (1993)
28. A.Wilks, J.Torpey, P.R.Ortiz de Montellano. *J. Biol. Chem.*, **269**, 29553 (1994)
29. G.Cardini, P.Jurtshuk. *J. Biol. Chem.*, **245**, 2789 (1970)
30. S.G.Sligar, R.J.Murray. In *Cytochrome P-450, Structure, Mechanism and Biochemistry*. Plenum, New York, 1986. P.429
31. V.Ullrich. *Top. Curr. Chem.*, **83**, 67 (1979)
32. K.Sigiyama, W.F.Trager. *Biochemistry*, **25**, 7336 (1986)
33. E.F.Johnson. *Trends Pharmacol. Sci.*, **13**, 122 (1992)
34. A.D.N.Vaz, S.J.Pernecky, G.M.Raner, M.J.Coon. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 4644 (1996)
35. N.B.Gerber, S.G.Sligar. *J. Biol. Chem.*, **269**, 4260 (1994)
36. B.K.Hawkins, J.H.Dawson. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 3547 (1992)
37. B.J.Wallar, J.D.Lipscomb. *Chem. Rev.*, **96**, 2625 (1996)
38. K.E.Liu, S.J.Lippard. *Adv. Inorg. Chem.*, **42**, 263 (1995)
39. А.М.Хенкин, А.А.Штейнман. *Росс. хим. журн.*, **39**, 41 (1995)
40. J.A.Peterson, D.Basu, M.J.Coon. *J. Biol. Chem.*, **241**, 5162 (1966)
41. A.G.Katopodis, H.A.Smith, S.W.May. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 897 (1988)
42. E.Caspi, J.Piper, S.Shapiro. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 76 (1981)
43. H.Fu, M.Newcomb, C.-H.Wong. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5878 (1991)
44. A.G.Katopodis, K.Wimalasena, J.Lee, S.W.May. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7928 (1984)
45. J.B.van Beilen, J.Kingma, B.Witchold. *Enzyme Microbiol. Technol.*, **16**, 904 (1994)
46. L.Que Jr. In *Bioinorganic Catalysis*. (Ed. J.Reedijk). Marcel Dekker, Amsterdam, 1993. P.347
47. H.Dalton. In *Methane and Methanol Utilisers*. (Eds J.C.Murrel, H.Dalton). Plenum, New York, 1992. P.85
48. V.J.DeRose, K.E.Liu, S.J.Lippard, B.M.Hoffman. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 121 (1996)
49. S.K.Lee, J.C.Nesheim, J.D.Lipscomb. *J. Biol. Chem.*, **268**, 21569 (1993)
50. S.K.Lee, B.G.Fox, W.A.Froland, J.D.Lipscomb, E.Muenck. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 6450 (1993)
51. K.E.Liu, D.Wang, B.H.Huyng, D.E.Edmondson, A.Salifoglou, S.J.Lippard. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 7465 (1994)
52. M.A.Holmes, R.E.Stenkamp. *J. Mol. Biol.*, **220**, 723 (1991)
53. S.Sheriff, W.A.Hendrickson, J.L.Smith. *J. Mol. Biol.*, **197**, 273 (1987)
54. R.G.Wilkins. *Chem. Soc. Rev.*, 171 (1992)
55. M.Fontecave, P.Nordlund, H.Eklund, P.Reichard. *Adv. Enzymol.*, **65**, 147 (1992)
56. J.M.Bollinger, D.E.Edmondson, B.H.Huynh, J.Filley, J.Norton, J.Stubbe. *Science*, **253**, 292 (1991)
57. P.Nordlund, B.-M.Sjoberg, H.Eklund. *Nature (London)*, **345**, 593 (1990)
58. M.Atta, P.Nordlund, A.Aberg, H.Eklund, M.Fontecave. *J. Biol. Chem.*, **267**, 20682 (1992)
59. J.Colby, D.I.Stirling, H.Dalton. *Biochem. J.*, **165**, 395 (1977)
60. R.I.Gvozdev, E.V.Shushenacheva, A.A.Pylyashenko-Novochatnii, V.S.Belova. *Oxid. Commun.*, **7**, 249 (1984)
61. G.M.Tonge, D.E.F.Harrison, I.J.Higgins. *Biochem. J.*, **161**, 333 (1977)

62. R.N.Patel, C.T.Hov, A.J.Laskin, A.Felix. *J. Appl. Biochem.*, **4**, 175 (1982)
63. A.K.Nielsen, K.Gerdes, H.Degn, J.C.Murrell. *Microbiology*, **142**, 1289 (1996)
64. J.Green, H.Dalton. *J. Biol. Chem.*, **264**, 17698 (1989)
65. M.P.Woodland, H.Dalton. *J. Biol. Chem.*, **259**, 53 (1984)
66. B.G.Fox, J.E.Dege, J.D.Lipscomb. *J. Biol. Chem.*, **266**, 540 (1991)
67. K.E.Liu, S.J.Lippard. *J. Biol. Chem.*, **266**, 12836 (1991)
68. W.A.Froland, K.K.Anderson, S.K.Lee, Y.Liu, J.D.Lipscomb. *J. Biol. Chem.*, **267**, 17588 (1992)
69. R.C.Prince, G.N.George, J.C.Savas, S.P.Cramer, R.N.Patel. *Biochim. Biophys. Acta*, **952**, 220 (1988)
70. A.Ericson, B.Hedman, K.O.Hodson, J.Green, H.Dalton, J.-G.Bentsen, R.H.Beer, S.J.Lippard. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2330 (1988)
71. M.R.Woodland, D.S.Patil, R.Cammack, H.Dalton. *Biochim. Biophys. Acta*, **873**, 237 (1986)
72. B.G.Fox, K.K.Surerus, E.Munck, J.D.Lipscomb. *J. Biol. Chem.*, **263**, 10553 (1988)
73. M.P.Hendrich, B.G.Fox, K.K.Anderson, P.G.Debrunner, J.D.Lipscomb. *J. Inorg. Biochem.*, **43**, 550 (1991)
74. D.D.S.Smith, H.Dalton. *J. Inorg. Biochem.*, **43**, 556 (1991)
75. A.C.Rosenzweig, C.A.Frederick, S.J.Lippard, P.Nordlung. *Nature (London)*, **366**, 537 (1993)
76. K.E.Liu, A.M.Valentine, D.Wang, B.H.Huynh, D.E.Edmondson, A.Salivoglou, S.J.Lippard. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 10174 (1995)
77. A.A.Shteinman. *FEBS Lett.*, **362**, 5 (1995)
78. А.А.Штейнман. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1011 (1995)
79. А.А.Штейнман. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1676 (1997)
80. J.C.Nesheim, J.D.Lipscomb. *J. Inorg. Biochem.*, **59**, 369 (1995)
81. Л.А.Коршунова, Р.И.Гвоздев, Г.Долтон. *Докл. РАН*, **352**, 545 (1997)
82. L.M. Newman, L.P. Wackett. *Biochemistry*, **34**, 14066 (1995)
83. J.D.Pikus, J.M.Studts, C.Achim, K.E.Kauffmann, E.Munck, R.J.Steffan, K.McClay, B.G.Fox. *Biochemistry*, **35**, 9106 (1996)
84. H.Yamazaki, R.J.Cvetanovich. *J. Chem. Phys.*, **41**, 3703 (1964)
85. G.Paraskovopoulos, R.J.Cvetanovich. *J. Chem. Phys.*, **50**, 590 (1969); **52**, 5821 (1970)
86. A.C. Luntz. *J. Chem. Phys.*, **73**, 1143 (1980)
87. G.V.Baxton, F.Dainton, D.R.McCracken. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1*, 243 (1973)
88. G.A.Hamilton. *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3391 (1964)
89. V.Ullrich, H.J.Staudinger. *Biochimie des Sauerstoffs*. (Eds B.Hess, H.J.Staudinger). Springer-Verlag, Berlin, 1968
90. G.A.Hamilton, J.R.Giacin, T.M.Hellman, M.E.Snock, W.Weller. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **212**, 4 (1973)
91. D.E.Jones, R.Howe. *J. Chem. Soc., C*, 2827 (1968)
92. M.Hamberg, I.Bjorkhem. *J. Biol. Chem.*, **246**, 7411, 7417 (1971)
93. E.W.Maynert, R.L.Foreman, T.Watanabe. *J. Biol. Chem.*, **245**, 5234 (1970)
94. K.B.Sharpless, T.C.Flood. *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2316 (1971)
95. F.Oesch, J.W.Daly. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **46**, 1713 (1972)
96. D.M.Jerina, J.W.Daly, B.Witcop, P.Zaltzman-Nirenberg, S.Udenfriend. *Biochemistry*, **9**, 147 (1970)
97. D.M.Jerina, W.Kaubisch, J.W.Daly. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **68**, 2545 (1971)
98. G.J.Kasperk, T.C.Bruice, H.Yagi, D.M.Jerina. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 784 (1972)
99. E.-I.Ochiai. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **37**, 1503 (1975)
100. H.Kwart. *Acc. Chem. Res.*, **15**, 401 (1982)
101. H.Dalton, P.C.Wilkins, N.Deighton, I.D.Podmore, M.C.R.Symous. *Faraday Discuss. Chem. Soc.*, **93**, 163 (1992)
102. G.A.Hamilton. In *Molecular Mechanisms in Oxygen Activation*. (Ed. O.Hayaichi). Academic Press, New York, 1974. P.405
103. J.T.Groves, R.C.Haushalter, M.Nakamura, T.E.Nemo, B.I.Evans. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2884 (1981)
104. J.T.Groves, G.A.McClusky, R.E.White, M.J.Coon. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **81**, 154 (1978)
105. L.M.Hjelmeland, L.Aronow, J.R.Trudell. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **76**, 541 (1977)
106. S.Shapiro, J.U.Piper, E.Caspi. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 2301 (1982)
107. J.P.Jones, W.F.Trager. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 2171 (1987)
108. N.D.Priestly, H.G.Floss, W.A.Froland, J.D.Lipscomb, P.G.Williams, H.Morimoto. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 7561 (1992)
109. J.T.Groves, D.V.Subramanian. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 2177 (1984)
110. P.R.Ortiz de Montellano, R.A.Stearns. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3415 (1987)
111. V.W.Bowry, K.U.Ingold. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5699 (1991)
112. J.K.Atkinson, K.U.Ingold. *Biochemistry*, **32**, 9209 (1993)
113. J.K.Atkinson, P.F.Hollenberg, K.U.Ingold, C.C.Johnson, M.-H.Le Tadic, M.Newcomb, D.A.Putt. *Biochemistry*, **33**, 10630 (1994)
114. M.Newcomb, M.-H.Le Tadic, D.A.Putt, P.F.Hollenberg. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 3312 (1995)
115. K.E.Liu, C.C.Johnson, M.Newcomb, S.J.Lippard. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 939 (1993)
116. B.Wilkinson, M.Zhu, N.D.Priestley, H.-Hoa T.Nguyen, H.Morimoto, P.G.Williams, S.I.Chan, H.G.Floss. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 921 (1996)
117. M.H.Gelb, D.C.Heimbrook, P.Malkonen, S.G.Sligar. *Biochemistry*, **21**, 370 (1982)
118. А.Ф.Шестаков, А.Е.Шилов. *Журн. общ. химии*, **65**, 622, (1995)
119. А.Ф.Шестаков, А.Е.Шилов. *J. Mol. Catal., A*, **105**, 1 (1996)
120. Е.И.Карасевич, А.Ф.Шестаков, А.Е.Шилов. *Кинетика и катализ*, **38**, 852 (1997)
121. В.С.Белова, Л.А.Никонова, Л.М.Райхман, М.Р.Борукаева. *Докл. АН СССР*, **204**, 897 (1972)
122. Е.И.Карасевич. *Росс. хим. журн.*, **39**, 31 (1995)
123. *Metalloporphyrins Catalyzed Oxidations*. (Eds F.Montanary, L.Cosella). Kluwer Academic, Dordrecht, 1994. P.1
124. А.Е.Шилов. In *Activation and Functionalization of Alkanes*. (Ed. C.L.Hill). Wiley, New York, 1989. P.1
125. F.Lichtenberger, W.Nastainczyk, V.Ullrich. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **70**, 939 (1976)
126. J.T.Groves, T.E.Nemo, R.S.Myers. *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1032 (1979)
127. B.De Poorter, M.Ricci, O.Bortolini, B.Meunier. *J. Mol. Catal.*, **31**, 221 (1985)
128. D.Mansuy. *Pure Appl. Chem.*, **62**, 741 (1990)
129. P.Hoffmann, A.Robert, B.Meunier. *C. R. Acad. Sci., Ser. 2*, **314**, 51 (1992)
130. B.Meunier. *New J. Chem.*, **16**, 203 (1992)
131. D.Mansuy, J.F.Bartoli, M.Momenteau. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2781 (1982)
132. J.T.Groves, T.E.Nemo. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 6243 (1983)
133. C.A.Tolman, J.D.Drulliner, M.J.Nappa, N.Herron. In *Activation and Functionalization of Alkanes*. (Ed. C.L.Hill). Wiley, New York, 1989. P. 303
134. H.Ohtake, T.Higuchi, M.Hirobe. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10660 (1992)
135. J.T.Groves, M.Bonchio, T.Carofiglio, K.Shalyaev. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 8961 (1996)
136. А.М.Хенкин, А.А.Штейнман. *Кинетика и катализ*, **23**, 219 (1982)
137. А.М.Хенкин, А.А.Штейнман. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1668 (1982)
138. T.J.Collins, R.D.Powell, C.Slebodnick, E.S.Uffelman. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 899 (1990)
139. A.L.Balch, Y.W.Chan, R.J.Cheng, G.N.LaMar, L.Latos-Grazynski, M.W.Renner. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7779 (1984)
140. A.L.Balch, L.Latos-Grazynski, M.W.Renner. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2983 (1985)
141. S.E.Bell, P.R.Cook, P.Inchley, D.R.Leanord, J.R.Lindsay Smith, A.Robbins. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 549 (1991)
142. А.Б.Сорокин, С.А.Маракушев, А.М.Хенкин, А.А.Штейнман, А.Е.Шилов. *Докл. АН СССР*, **279**, 939 (1984)
143. А.В.Сорокин, А.М.Хенкин. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 45 (1990)
144. А.В.Сорокин, А.М.Хенкин. *New J. Chem.*, **14**, 63 (1990)
145. O.Bortolini, M.Ricci, B.Meunier, P.Friant, I.Ascone, J.Goulon. *Nouv. J. Chim.*, **10**, 39 (1986)
146. B.Meunier. *Gazz. Chim. Ital.*, **114**, 534 (1988)
147. T.G.Traylor, F.Xu. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1953 (1988)
148. H.Sugimoto, H.C.Tung, D.T.Sawyer. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2465 (1988)
149. A.Gold, W.Iwey, G.E.Toney, R.Sangaiah. *Inorg. Chem.*, **23**, 2932 (1984)

150. B.R.Cook, T.J.Reinert, K.S.Suslick. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7281 (1986)
151. T.C.Bruice. *Acc. Chem. Res.*, **24**, 243 (1991)
152. P.Battioni, J.P.Renaud, J.F.Bartoli, M.Reina-Artiles, M.Fort, D.Mansuy. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 8462 (1988)
153. S.Campestrini, F.D.Furia, P.Ghiotti, F.Novello. *J. Mol. Catal.*, **109**, 133 (1996)
154. S.Campestrini, F.D.Furia, P.Ghiotti, F.Novello, C.Travaglini. *J. Mol. Catal.*, **105**, 17 (1996)
155. R.Panicucci, T.C.Bruice. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6063 (1990)
156. T.G.Traylor, Sh.Tsuchiya, Y.-S.Byun, Ch.Kim. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 2775 (1993)
157. P.E.Ellis, J.E.Lyons. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1187 (1989)
158. P.E.Ellis, J.E.Lyons. *Catal. Lett.*, **3**, 389 (1989)
159. P.E.Ellis, J.E.Lyons. *Coord. Chem. Rev.*, **105**, 181 (1990)
160. J.E.Lyons, P.E.Ellis, V.A.Durante. *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **67**, 99 (1991)
161. P.E.Ellis, J.E.Lyons. *Catal. Lett.*, **8**, 45 (1991)
162. M.W.Grinstaff, M.G.Hill, J.A.Labinger, H.B.Gray. *Science*, **264**, 1311, (1994)
163. E.I.Karasevich, A.M.Khenkin, A.E.Shilov. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 731 (1987)
164. Е.И.Карасевич, Б.Л.Анисимова, В.Л.Рубайло, А.Е.Шилов. *Кинетика и катализ*, **34**, 650 (1993)
165. Е.И.Карасевич, Б.Л.Анисимова, В.Л.Рубайло, А.Е.Шилов. *Кинетика и катализ*, **34**, 656 (1993)
166. I.Tabushi, A.Yazaki. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 7371 (1981)
167. M.Fontecave, D.Mansuy. *Tetrahedron*, **40**, 4297 (1984)
168. W.Y.Lu, J.F.Bartoli, P.Battioni, D.Mansuy. *New J. Chem.*, **16**, 341 (1992)
169. T.G.Traylor, P.S.Traylor. *Annu. Rev. Biophys. Bioenerg.*, **11**, 103 (1982)
170. J.P.Collman, R.R.Gange, C.A.Reed, T.R.Halbert, G.Lang, W.T.Robinson. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1427 (1975)
171. T.Tabushi, M.Kodera, M.Yokoyama. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 4466 (1985)
172. А.Б.Беляев, Е.И.Карасевич, В.А.Кузьмин, П.П.Левин, А.М.Хенкин. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1877 (1987)
173. D.Mandon, R.Weiss, M.Franke, E.Bill, A.X.Trautwein. *Angew. Chem.*, **28**, 1709 (1989)
174. A.E.Shilov, E.I.Karasevich. In *Metalloporphyrin Catalyzed Oxidations*. (Eds F.Montanari, L.Cosella). Kluwer Academic, Dordrecht, 1994. P.87
175. Е.С.Рудаков. *Реакции алканов с окислителями, металлокомплексами и радикалами в растворах*. Наукова думка, Киев, 1985
176. P.Battioni, R.Ivanejko, D.Mansuy, T.Mlodnicka, J.Poltowicz, F.Sanchez. *J. Mol. Catal.*, **109**, 91 (1996)
177. R.Ivanejko, T.Mlodnicka, J.Poltowicz. *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **55**, 195 (1990)
178. J.Huber, T.Mlodnicka, J.Poltowicz. *J. Mol. Catal.*, **54**, 451 (1989)
179. A.Maldotti, C.Bartocci, R.Amadelli, E.Polo, P.Battioni, D.Mansuy. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1487 (1991)
180. А.А.Штейнман. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 272 (1993)
181. C.L.Hill. In *Activation and Functionalization of Alkanes*. (Ed. C.L.Hill). Wiley, New York, 1989. P.243
182. E.Rose, A.Kossanui, M.Quelquejeu, M.Soleilhavoup, F.Duvavran, N.Bernard, A.Lecas. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 1567 (1996)
183. Е.И.Карасевич, А.М.Хенкин. *Биохимия*, **51**, 1454 (1986)
184. K.S.Suslick. In *Activation and Functionalization of Alkanes*. (Ed. C.L.Hill). Wiley, New York, 1989. P.219
185. K.Morohashi, H.Sadano, J.Okada, T.Omura. *J. Biochem.*, **93**, 413 (1983)
186. А.Е.Шилов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2407 (1990)
187. Н.З.Мурадов, А.А.Штейнман. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2294 (1975)
188. *Inclusion Chemistry with Zeolites: Nanoscale Materials by Design: Topics in Inclusion Science. No. 6*. (Eds N.Herron, D.R.Corbin). Kluwer Academic, Dordrecht, 1995
189. J.T.Groves, R.Neumann. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 2900 (1989)
190. S.Campestrini, B.Meunier. *Inorg. Chem.*, **31**, 1999 (1992)
191. L.Barloy, J.P.Lallier, P.Battioni, D.Mansuy. *New J. Chem.*, **16**, 71 (1992)
192. А.М.Хенкин, А.А.Штейнман. *Кинетика и катализ*, **30**, 7 (1989)
193. Е.И.Багрий, А.И.Нехаев. *Нефтехимия*, **36**, 483 (1996)
194. А.Ф.Шестаков, А.Е.Шилов. *Хим. физика*, **3**, 1591 (1984)
195. Л.Меландер, У.Саундерс. *Скорости реакций изотопных молекул*. Мир, Москва, 1983
196. B.K.Coltrain, N.Herron, D.H.Busch. In *The Activation of Dioxygen and Homogeneous Catalytic Oxidation*. (Eds D.H.R.Barton, A.E.Martell, D.T.Sawyer). Plenum, New York, 1993. P.359
197. T.G.Traylor, K.W.Hill, W.-P.Fann, Sh.Tsuchiya, B.E.Dunlap. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1308 (1992)
198. J.T.Groves, P.Viski. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8537 (1989)
199. G.A.Olah, G.Rasul. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 8503 (1996)
200. F.Scherbaum, A.Grohmann, G.Miller, H.Schmidbaur. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **28**, 463 (1989)
201. F.Scherbaum, A.Grohmann, G.Miller, H.Schmidbaur. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **28**, 1544 (1989)
202. C.Walling. *Acc. Chem. Res.*, **8**, 125 (1975)
203. Е.И.Карасевич, Н.З.Мурадов, А.А.Штейнман. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1805 (1974)
204. Ю.В.Гелетий, И.В.Захаров, Е.И.Карасевич, А.А.Штейнман. *Кинетика и катализ*, **20**, 1124 (1979)
205. H.Mimoun, Serwe de Roch. *Tetrahedron*, **31**, 777 (1975)
206. N.Z.Muradov, A.E.Shilov, A.A.Shteinman. *React. Kinet. Catal. Lett.*, **2**, 417, (1975)
207. S.Udenfriend, C.T.Clark, J.Axelrod, B.B.Brodie. *J. Biol. Chem.*, **208**, 731 (1954)
208. J.T.Groves, M.van der Puy. *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 5290 (1976)
209. В.С.Белова, А.М.Хенкин, А.Е.Шилов. *Кинетика и катализ*, **29**, 1279 (1988)
210. E.Kotani, S.Kobayashi, Y.Ishii, S.Tobinaga. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4680 (1985)
211. H.-Ch.Tung, Ch.Kang, D.T.Sawyer. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 3445 (1992)
212. H.Sugimoto, D.T.Sawyer. *J. Org. Chem.*, **50**, 1784 (1985)
213. T.Funabiki, M.Tsujimoto, S.Ozawa, S.Yoshida. *Chem. Lett.*, 1267 (1989)
214. В.С.Куликова, Ю.В.Гелетий. *Кинетика и катализ*, **38**, 276 (1997)
215. J.S.Valentine, W.Nam, R.Y.N.Ho. In *The Activation of Dioxygen and Homogeneous Catalytic Oxidation*. (Eds D.H.R.Barton, A.E.Martell, D.T.Sawyer). Plenum, New York, 1993. P.183
216. R.A.Leising, R.E.Norman, L.Que. *Inorg. Chem.*, **29**, 2553 (1990)
217. D.Griller, K.U.Ingold. *Acc. Chem. Res.*, **13**, 317 (1980)
218. А.М.Хенкин, V.S.Belova, A.E.Shilov. *Catal. Lett.*, **5**, 211 (1990)
219. H.Sugimoto, L.Spencer, D.T.Sawyer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 1731 (1987)
220. H.Sugimoto, D.T.Sawyer. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5712 (1985)
221. D.H.R.Barton, M.J.Gastiger, W.B.Motherwell. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 41 (1983)
222. D.T.Sawyer, Chan Kang, A.Liobet, Ch.Redman. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 5817 (1993)
223. D.H.R.Barton, D.Doller. *Acc. Chem. Res.*, **25**, 504 (1992)
224. G.Balavoine, D.H.R.Barton, Y.V.Geletii, D.R.Hill. In *The Activation of Dioxygen and Homogeneous Catalytic Oxidation*. (Eds D.H.R.Barton, A.E.Martell, D.T.Sawyer). Plenum, New York, 1993. P.225
225. Д.Х.Р.Бартон, Д.К.Тейлор. *Изв. АН. Сер. хим.*, 595 (1995)
226. D.H.R.Barton, D.Doller. *Pure Appl. Chem.*, **63**, 1567 (1991)
227. D.H.R.Barton, S.D.Beviere, W.Chavasiri, E.Csuhai, D.Doller. *Tetrahedron*, **48**, 2895 (1992)
228. D.H.R.Barton, S.D.Beviere, W.Chavasiri, E.Csuhai, D.Doller, W.-G.Liu. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 2147 (1992)
229. D.H.R.Barton, S.D.Beviere, W.Chavasiri, D.Doller, W.-G.Liu, J.H.Reibenspies. *New J. Chem.*, **16**, 1019 (1992)
230. C.Larpernt, H.Patin. *J. Mol. Catal.*, **72**, 315 (1992)
231. E.Bacocchi, E.Muraglia, G.Sleiter. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2647 (1991)
232. D.H.R.Barton, K.W.Lee, W.Mehl, N.Ozbalik, L.Zhang. *Tetrahedron*, **46**, 3753 (1990)
233. D.H.R.Barton, E.Csuhai, N.Ozbalik. *Tetrahedron*, **46**, 3743 (1990)
234. C.Knight, M.J.Perkins. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 995 (1991)
235. D.H.R.Barton, M.J.Gastiger, W.B.Motherwell. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 731 (1983)
236. D.H.R.Barton, J.Boivin, M.J.Gastiger, J.Morzycki, R.S.Hay-Motherwell, W.B.Motherwell, N.Ozbalik, K.M.Schwartzentruber. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 947 (1986)
237. G.Balavoine, D.H.R.Barton, J.Boivin, A.Gref, P.Lecoupanec, N.Ozbalik, J.A.X.Pestana, H.Riviere. *Tetrahedron*, **44**, 1091 (1988)

238. G.Balavoine, D.H.R.Barton, J.Boivin, A.Gref, I.Hallery, N.Ozbalik, J.A.X.Pestana, H.Riviere. *New J. Chem.*, **14**, 175 (1990)
239. D.H.R.Barton, F.Halley, N.Ozbalik, E.Young, G.Balavoine, A.Gref, J.Boivin. *New J. Chem.*, **13**, 177 (1989)
240. Ю.В.Гелетий, В.В.Лаврушко, А.Е.Шилов. *Докл. АН СССР*, **288**, 139 (1986)
241. Ю.В.Гелетий, Г.В.Любимова, А.Е.Шилов. *Кинетика и катализ*, **26**, 1023 (1985)
242. C.Sheu, A.Sobkowiak, S.Jeon, D.T.Sawyer. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 879 (1990)
243. Y.V.Geletii, V.V.Lavrushko, G.V.Lubimova. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 936 (1988)
244. G.Balavoine, D.H.R.Barton, J.Boivin, P.Lecoupanec, P.Lelandais. *New J. Chem.*, **13**, 691 (1989)
245. D.H.R.Barton, E.Csuhai, D.Doller. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3413 (1992)
246. D.H.R.Barton, S.D.Beviere, D.Doller. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4671 (1991)
247. D.T.Sawyer, A.Sobkowiak, T.Matsushita. *Acc. Chem. Res.*, **29**, 409 (1996)
248. Н.З.Мурадов, А.Е.Шилов, А.А.Штейнман. *Кинетика и катализ*, **13**, 1357 (1972)
249. L.C.Kao, A.C.Hutson, A.Sen. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 700 (1991)
250. A.S.Goldstein, R.S.Drago. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 21 (1991)
251. M.Lin, A.Sen. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 7307 (1992)
252. G.I.Panov, V.I.Sobolev, A.I.Kharitonov. *J. Mol. Catal.*, **61**, 85 (1990)
253. M.J.Filatov, A.G.Pelmenschikov, G.M.Zhidomirov. *J. Mol. Catal.*, **80**, 243 (1993)
254. D.M.Kurtz. *Chem. Rev.*, **90**, 585 (1990)
255. N.Kitajima, H.Fukui, Y.Moro-oka. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 485 (1988)
256. N.Kitajima, M.Ito, H.Fukui, Y.Moro-oka. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 102 (1991)
257. A.M.Khenkin, M.L.Stepanova. *Mendeleev Commun.*, 57 (1992)
258. S.Menage, J.-M.Vincent, C.Lambeaux, G.Chottard, A.Grand, M.Fontecave. *Inorg. Chem.*, **32**, 4766 (1993)
259. S.Menage, J.-M.Vincent, C.Lambeaux, M.Fontecave. *J. Mol. Catal., A*, **113**, 61 (1996)
260. О.Н.Гриценко, Г.Н.Нестеренко, А.А.Штейнман. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2518 (1995)
261. V.S.Kulikova, O.N.Gritsenko, A.A.Shteinman. *Mendeleev Commun.*, 119 (1996)
262. J.Kim, R.G.Harrison, Ch.Kim, L.Que Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 4373 (1996)
263. R.M.Buchanan, S.Chen, J.F.Richardson, M.Bressan, L.Forti, A.Morvillo, R.H.Fish. *Inorg. Chem.*, **33**, 3208 (1994)
264. R.A.Leising, J.Kim, M.A.Perez, L.Que Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 9524 (1993)
265. T.Kojima, R.A.Leising, S.Yan, L.Que Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 11328 (1993)
266. K.Wieghardt, K.Pohl, W.Gebert. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **22**, 727 (1983)
267. W.H.Armstrong, S.J.Lippard. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4837 (1983)
268. K.L.Taft, A.Masschelein, S.Liu, S.J.Lippard, D.Garfinkel-Shweky, A.Bino. *Inorg. Chim. Acta*, **198**, 627 (1992)
269. A.A.Shteinman. *Mendeleev Commun.*, 155 (1992)
270. А.А.Штейнман. *Докл. АН СССР*, **321**, 775 (1991)
271. J.B.Vincent, H.C.Huffman, G.Christou, Q.Li, M.A.Nanny, D.N.Hendrickson, R.H.Fong, R.H.Fish. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 6898 (1988)
272. M.Kodera, H.Shimakoshi, K.Kano. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1737 (1996)
273. L.Que Jr, Y.Dong. *Acc. Chem. Res.*, **29**, 190 (1996)
274. D.T.Sawyer, M.S.Mc Dowel, L.Spencer, P.K.S.Tsang. *Inorg. Chem.*, **28**, 1166 (1989)
275. B.A.Brennan, Q.Chen, C.Juarez-Garsia, A.E.True, C.J.O'Connor, L.Que Jr. *Inorg. Chem.*, **30**, 1937 (1991)
276. B.P.Murch, F.C.Bradley, L.Que Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5027 (1986)
277. Y.Hayashi, T.Kayatani, H.Sugimoto, M.Suzuki, K.Inomata, A.Uehara, Y.Mizutani, T.Kitogawa, Y.Maeda. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 11220 (1995)
278. S.Menage, B.A.Brennan, C.Juarez-Garsia, E.Munck, L.Que Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6423 (1990)
279. Y.Dong, S.Menage, B.A.Brennan, T.E.Elgren, H.G.Jang, L.L.Pearce, L.Que Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 1851 (1993)
280. T.Ookubo, H.Sugimoto, T.Nagayama, H.Masuda, T.Sato, K.Tanaka, Y.Maeda, H.Okawa, Y.Hayashi, A.Uehara, M.Suzuki. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 701 (1996)
281. K.Kim, S.J.Lippard. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 4914 (1996)
282. В.С.Белова, И.М.Гиманова, М.Л.Степанова, А.М.Хенкин, А.Е.Шилов. *Докл. АН СССР*, **316**, 653 (1991)
283. V.S.Belova, A.M.Khenkin, V.N.Postnov, V.E.Prusakov, A.E.Shilov, M.L.Stepanova. *Mendeleev Commun.*, 7 (1992)
284. Y.Kurusu, D.C.Neckers. *J. Org. Chem.*, **56**, 1981 (1991)
285. R.H.Fish, M.S.Konings, K.J.Oberhausen, R.H.Fong, W.M.Yu, G.Christou, J.B.Vincent, D.K.Coggin, R.M.Buchanan. *Inorg. Chem.*, **30**, 3002 (1991)
286. R.H.Fish, K.J.Oberhausen, S.Chen, J.F.Richardson, W.Pierce, R.M.Buchanan. *Catal. Lett.*, **18**, 357 (1993)
287. J.D.Lipscomb. *Annu. Rev. Microbiol.*, **48**, 371 (1994)
288. I.W.C.E.Arends, K.U.Ingold, D.D.H.Wayner. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 4710 (1995)
289. F.Minisci, F.Fontana. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1427 (1994)
290. L.M.Proniewicz, K.Bajdor, K.Nakamoto. *J. Phys. Chem.*, **90**, 1760 (1986)
291. P.N.Balasubramanian, T.C.Bruice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 1734 (1987)
292. Y.Inouye, M.Jirousek, C.K.Gratzel, M.Gratzel. *J. Mol. Catal.*, **68**, L35 (1991)
293. R.A.Leising, B.A.Brennan, L.Que Jr., B.G.Fox, E.Munck. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 3988 (1991)
294. Y.Dong, H.Fujii, M.P.Hendrich, R.A.Leising, G.Pan, C.R.Randall, E.C.Wilkinson, Y.Zang, L.Que Jr., B.G.Fox, K.Kauffmann, E.Munk. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 2778 (1995)
295. A.Stassinopoulos, J.P.Caradonna. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7071 (1990)
296. Y.Dong, L.Que Jr., K.Kauffmann, E.Munck. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 11377 (1995)

BIOMIMETIC ALKANE OXIDATION BASED ON METAL COMPLEXES

E.I.Karasevich, V.S.Kulikova, A.E.Shilov, A.A.Shteinman

*N.M.Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences
4, Ul. Kosygina, 117997 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)137-4101*

Institute of Chemical Physics in Chernogolovka, Russian Academy of Sciences

142432 Chernogolovka, Moscow Region, Russian Federation, Fax +7(096)515-3588

The state-of-the-art of investigations in the field of catalysis of biological oxidation of saturated hydrocarbons by molecular oxygen and simulation of this process on the basis of metal complexes is reviewed.

Bibliography — 296 references.

Received 16th April 1997