

## Восстановительное дегалогенирование органических галогенидов — ферментативный катализ и его электрохимическое моделирование

Т. В. Магдесиева

ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА МАГДЕСИЕВА — доктор химических наук, доцент кафедры органической химии Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Область научных интересов: электрохимически активные реакции с участием металлоорганических соединений, механизмы органических реакций, металлоферменты.

119899 Москва, Ленинские горы, Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, факс +7 (495)939-30-65, E-mail tvn@org.chem.msu.ru

### Введение

Галогенсодержащие органические соединения образуют весьма представительные группы природных метаболитов, продуцируемых микроорганизмами, грибами, высшими растениями и животными [1]. Этот процесс — биогалогенирование происходит под действием специфических ферментов — галопероксидаз и характеризуется высокой степенью специфичности к субстратам. Атомы галогенов, присутствующие в органических соединениях, значительно изменяют их свойства (по сравнению со свойствами аналогичных соединений, не имеющих галогенов), в особенности это касается биологической активности, что представляет большой практический интерес. В качестве примера хлорсодержащих метаболитов можно привести эпибатидин, выделенный из секреторных желез эквадорской лягушки и обладающий очень высокой анальгетической активностью, что послужило толчком к поиску анальгетиков неопиоидного типа [2—5]. Огромное число органогалогенов, включая галогенкарбоновые кислоты, обладающие антимикробной активностью, продуцируются морскими водорослями, которые сами таким образом защищаются от вредителей. Наиболее распространенный в природе органогалоген — хлорметан — играет ключевую роль в деградации лигнина древесными грибами (*Phellinus pomaceus* и др.)

Вулканы являются одними из основных поставщиков галогеналканов абиотического происхождения. Молнии также могут служить промоторами образования галогенсодержащих органических соединений.

Что касается связей типа C—Hal, которые встречаются в природных соединениях, то они весьма разнообразны. Широко распространены галогенпроизводные алкильного и винильного типа, реже — аллильного и арильного.

Реакцией, во многом обуславливающей бактерицидные, антигрибковые и другие свойства галогенсодержащих органических соединений, является расщепление связи C—Hal. Этот же процесс происходит и при биодegradации галогенсодержащих соединений в окружающей среде. В природе он осуществляется с участием специальных энзимов-дегалогеназ [6—11].

Механизмы дегалогенирования, которые реализуются в природе с участием ферментов, весьма разнообразны. На схеме 1 представлены основные типы

превращений и примеры участвующих в них ферментов. В качестве основных можно выделить следующие типы превращений.

1. Реакции нуклеофильного замещения (как  $S_N2$ , так и ароматического нуклеофильного замещения, протекающего через промежуточное образование комплекса Мейзенгеймера). Осуществляются с помощью различных гидролаз (замена галогена на гидроксил) или глутатион-S-трансфераз (замена галогена на S-Glut).

2. Реакции нуклеофильного присоединения воды к активированным винилгалогенидам с образованием карбонильных соединений. Осуществляется с помощью гидратаз.

3. Восстановительное дегалогенирование — замена галогена на H. Осуществляется с помощью редуктаз.

4. Окислительное дегалогенирование (замена галогена в галогеналканах на оксо-группу, а в арилгалогенидах — на OH-группу в присутствии  $O_2$ ). Осуществляется с помощью оксигеназ.

Известны также ферментативные реакции отщепления H—Hal от алкилгалогенидов, приводящие к образованию алкенов. В них участвуют специальные ферменты — лиазы. Однако в настоящем обзоре мы ограничимся рассмотрением реакций, в которых происходит отщепление только атома галогена (схема 1).

Изучение механизма ферментативного процесса и выявление химизма ключевых взаимодействий, составляющих основу каталитического процесса, представляет огромный интерес, так как открывает возможность для создания абиогенных каталитических процессов, эффективность которых близка к эффективности природных ферментативных реакций.

Данный обзор не претендует на полноту охвата фактического материала, но ставит своей задачей всесторонний анализ возможных подходов к каталитическому дегалогенированию. Основное внимание будет уделено реакциям восстановительного дегалогенирования, поскольку возможности электрохимического моделирования этого процесса наиболее перспективны.

Как прямое, так и электрокаталитическое абиотическое восстановительное дегалогенирование изучено очень подробно [12]. В результате восстановительного дегалогенирования органических соединений происходит разрыв связи C—Hal и образование связи C—H, C—C или C—M. Направление реакции определяется

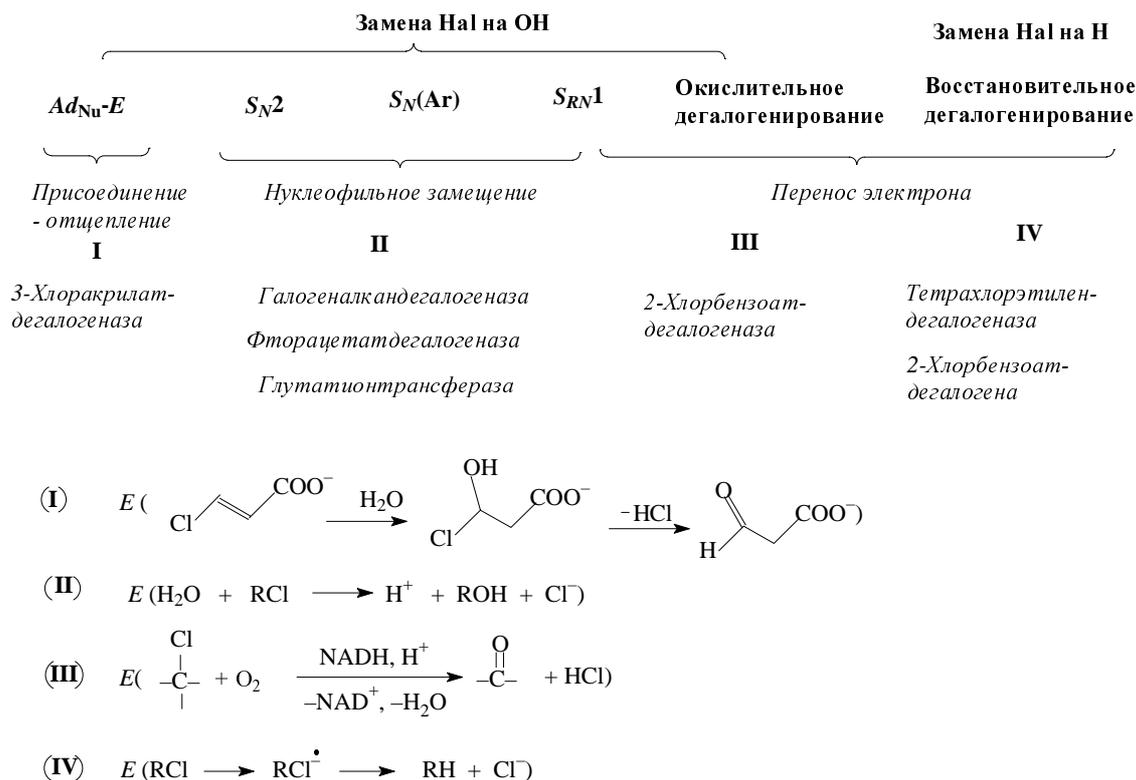


Схема 1. Основные механизмы дегалогенирования природных галогенсодержащих соединений

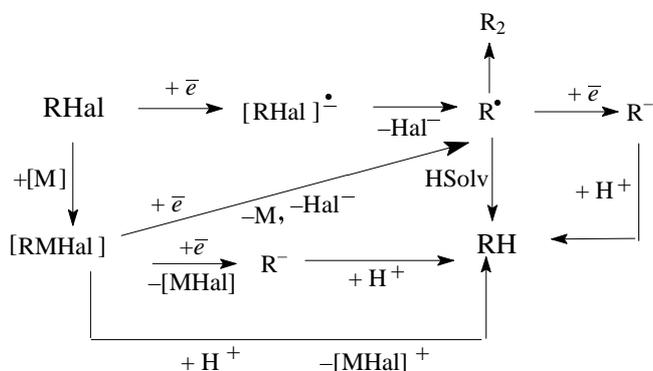


Схема 2

строением исходных соединений и условиями восстановления (схема 2).

Восстановление с заменой галогена на водород протекает на Hg, на Pt или стеклоуглероде. Донорами H могут служить специальные добавки или растворитель (CH<sub>3</sub>CN, ДМФ, ТГФ и др.).

Каталитическое восстановление связи C—Hal — классический пример редокс-катализа и оно подробно изучено (см., например, ставшие классическими работы [13—19]), проведен также теоретический анализ различных стадий каталитического процесса [13—15]. В настоящее время главный вопрос, по существу, сводится к тому, как подобрать (смоделировать) оптимальный катализатор, обеспечивающий максимальную скорость и селективность процесса? Ответ на этот вопрос заключен в информации о каталитическом

дегалогенировании в природе, поскольку за многие годы эволюция привела к оптимизации природных процессов. В связи с этим исследование природных каталитических процессов представляет огромный интерес.

#### Основные пути ферментативного дегалогенирования

Действие всех дегалогеназ, как правило, высоко специфично. Общую схему механизма действия гидролаз (к которым относятся галогеналкандегалогеназа, фторацетатдегалогеназа, DL-галоалканоеатдегалогеназа и др. [11, 20, 21]) можно представить следующим образом:

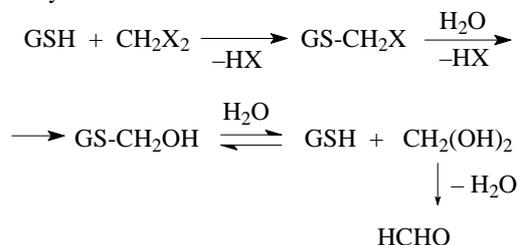


Это означает, что суммарная реакция по сути представляет собой нуклеофильное *S<sub>N</sub>2*-замещение и включает молекулу воды. Хлорорганическое соединение при этом превращается в соответствующий спирт с отщеплением анионов хлора. Нет никаких данных, свидетельствующих о том, что металл-содержащие группы или ионы металла участвуют в ферментативном процессе в качестве кофакторов.

Галогенгидриндегалогеназы катализируют обратимое внутримолекулярное нуклеофильное замещение галогена на гидроксил в вицинальных галогенгидринах с образованием эпоксидов [22]. Это один из ключевых процессов детоксикации и биодеградации различных галогенсодержащих алифатических соединений.

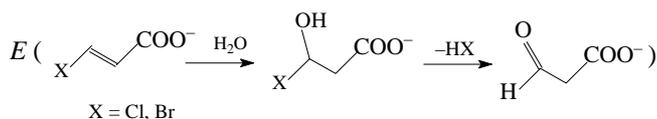
Дихлорметандегалогеназа и ряд других глутатион-трансфераз (GSH) превращает 1,1-дигалогеналканы в альдегиды [23]. Они играют ключевую роль в детокси-

кации ксенобиотиков в высших организмах. В организме млекопитающих так происходит превращение дигалогеналканов в мутагены. По сути, это ряд последовательных стадий, протекающих также по  $S_N2$ -механизму:



Дегалогеназы, относящиеся к типу гидратаз, катализируют отщепление галогена от  $sp^2$ - и  $sp$ -гибризованного атома С, например в случае производных акриловых кислот или ароматических соединений.

Дегалогенирование винилгалогенидов осуществляется с помощью *цис*- или *транс*-3-хлоракрилатдегалогеназы [24, 25]. Дегалогенирование происходит через промежуточное образование неустойчивого галогенгидрина (в результате присоединения молекулы воды к кратной связи), который затем превращается в пропан-3-аль-овую кислоту:



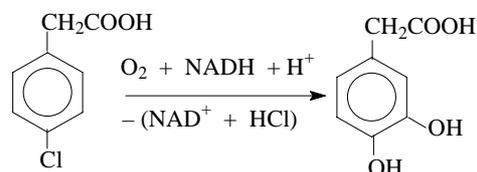
В случае 4-хлорбензоил-СоА-дегалогеназы нуклеофильное замещение хлорид-иона на карбоксилат происходит по  $S_NAr$  механизму с промежуточным образованием комплекса Мейзенгеймера с участием карбоксильной группы дегалогеназы [11, 26, 27].

Тетрахлоргидрохинондегалогеназа катализирует восстановительное дегалогенирование галогенсодержащих ароматических соединений [28]. Этот энзим относится к классу глутатион-S-трансфераз, которые способны катализировать также реакции нуклеофильного ароматического замещения как по  $S_NAr$ , так и по  $S_{RN}1$ -механизму. Однако тетрахлоргидрохинондегалогеназа катализирует восстановительное дегалогенирование (замена  $\text{HAl}$  на  $\text{H}$ ), протекающее по другому механизму [28]. Это особенно интересно, поскольку энзимы, содержащиеся в аэробных микроорганизмах, весьма редко катализируют реакции восстановитель-

ного дегалогенирования. Оказалось, что природная деградация тетрахлоргидрохинона и трихлоргидрохинона (образующихся из пестицида — пентахлорфенола) протекает через последовательные стадии (см. схему 3).

### Дегалогенирование, активируемое переносом электрона

В природе встречается и дегалогенирование, протекающее по механизму, включающему стадию электронного переноса. Как правило, в нем участвуют ферменты, содержащие атомы металла в составе кофакторов (в отличие от гидролаз, см. выше). Например, в *Rhodococcus chlorophenolicus PCP-1* первая окислительная стадия дегалогенирования пентахлорфенола проходит с участием фермента, содержащего цитохром P-450 [29]. Оксигеназы, входящие в состав *Pseudomonas cepacia*, также катализируют дехлорирование ароматических соединений по окислительному механизму [30]:



В природе существует и восстановительное дегалогенирование, в последние годы интерес к изучению механизма этого процесса все более возрастает.

Ряд анаэробных бактерий катализируют восстановление  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до соответствующих производных метана, содержащих на один атом хлора меньше, например *Methanobacterium thermoautotrophicum*, *Desulphobacterium autotrophicum*, *Methanosarcina barkeri* и др. [31]. Все они содержат в своем составе корриновую систему. Известно [32], что восстановленная форма корриноидов реагирует с алкилгалогенидами, поэтому логично предположить, что именно она и катализирует восстановительное дегалогенирование хлорметанов. Авторами работы [31] изучено абиотическое восстановительное дегалогенирование хлорированных метанов, катализируемое восстановленными формами аквакобаламина, метилкобаламина или цианаквакобинамида.

Все хлорметаны последовательно дегалогенируются вплоть до образования метана, однако метилхлорид реагирует очень медленно (степень конверсии составляет менее 0,1% за 1 ч). Ни метанол, ни муравьиная кислота в реакции не образуются,

что позволяет исключить гидролитический механизм. Прямое доказательство образования в ходе реакции хлорметил- и дихлорметилкобинамидов, полученное при использовании  $^{13}\text{CHCl}_3$ , может служить подтверждением механизма восстановительного дегалогенирования. В качестве восстановителя, позволяющего получать активную форму Со-содержащего катализатора, может служить цитрат  $\text{Ti(III)}$ , тогда как, например,  $\text{NaBH}_4$  и  $\text{SnCl}_2$  оказались неэф-

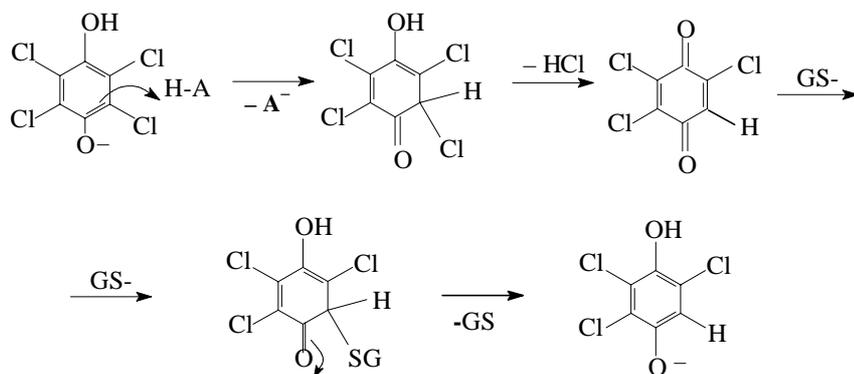
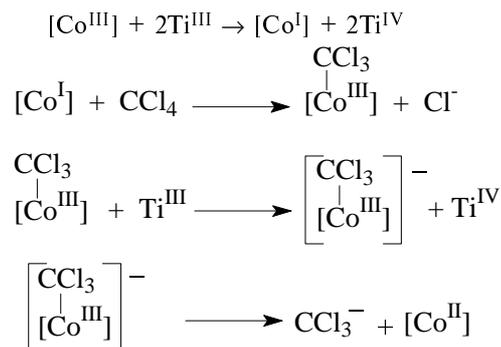


Схема 3

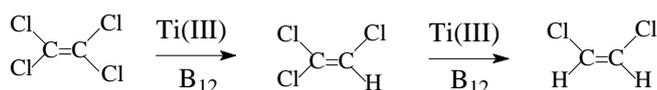
фективны. Легкость восстановительного дегалогенирования меняется в ряду  $\text{CCl}_4 > \text{CHCl}_3 > \text{CH}_2\text{Cl}_2 \gg \text{CH}_3\text{Cl}$ , что согласуется с последовательным изменением потенциала восстановления метилированных Со-содержащих комплексов.

Сокращенный вариант схемы восстановительного дегалогенирования, предложенной в работе [31], можно представить следующим образом: двухэлектронное восстановление исходной корриновой системы с образованием супернуклеофила Со(I), за которым следует образование комплекса со связью Со—алкил и ее последующее восстановительное расщепление:



Перхлорбензолы и перхлорэтилены, которые являются очень сильными экотоксикантами, также подвергаются биодеградации анаэробными микроорганизмами. Процесс протекает как восстановительное дегалогенирование и в нем также участвуют ферменты корринового типа, например *Dehalobacter restrictus* и *Dehalobacter multivorans* [33].

Показано, что аналогичное каталитическое дехлорирование тетра- и трихлорэтилена может происходить и с помощью витамина  $\text{B}_{12}$  в присутствии цитрата  $\text{Ti}(\text{III})$  в качестве восстановителя [34].



Изучение механизма этого процесса показало, что превращение тетрахлорэтилена в трихлорэтилен происходит как одноэлектронный перенос от восстановленной формы кобаламина на субстрат, тогда как последующее дехлорирование идет через промежуточное образование хлорвинилкобаламина, который, как оказалось, также довольно легко восстанавливается в условиях восстановительного дегалогенирования. Схе-

му каталитического процесса можно представить следующим образом (схема 4).

Изучение электрохимических свойств *cis*-хлорвинилкобаламина и винилкобаламина [35] позволило выявить природу кобальт-содержащих органических соединений, образующихся в ходе восстановительного дегалогенирования. Это дало возможность понять механизм процесса, проходящего в условиях катализа  $\text{B}_{12}$  или другими кобальт-содержащими природными системами. Хлорэтиленкобаламин необратимо восстанавливается при потенциале  $-1,23 \text{ В}$  (отн. н.в.э.), причем на обратном скане появляется обратимая редокс-пара, соответствующая переходу  $\text{Co}(\text{I})/\text{Co}(\text{II})$  в неалкилированном  $\text{B}_{12}$  ( $E_{1/2} = -0,80 \text{ В}$ ). Это свидетельствует о том, что за переносом электрона следует разрыв связи Со—С. Винилкобаламин восстанавливается при потенциале  $E_p = -1,61 \text{ В}$ , причем при скорости развертки  $>1 \text{ В/с}$  восстановление полностью обратимо. Это первый пример обратимого восстановления связи Со—С в кобальторганических соединениях.

Постепенное введение атомов хлора в винильный фрагмент винилкобаламина приводит к смещению потенциала восстановления в менее катодную область, так что  $E^{\text{Red}}$  трихлорвинилкобаламина близок к потенциалу редокс-перехода  $\text{Co}(\text{I})/\text{Co}(\text{II})$  самого  $\text{B}_{12}$ . Отсюда становится понятным, почему образование трихлорвинилкобаламина в ходе реакции зафиксировать не удастся — он сразу восстанавливается с расщеплением связи Со—С. Постепенное отщепление атомов хлора приводит к образованию хлорвинилкобаламина, который восстанавливается уже гораздо труднее, чем трихлорвинилкобаламин и дает винилкобаламин. Однако относительная устойчивость винилкобаламина к восстановительному расщеплению связи Со—С должна препятствовать регенерации катализатора ( $\text{B}_{12}$ ). Поэтому в природе восстановительное дегалогенирование монохлоралкенов не происходит (велика разность потенциалов восстановления катализатора и субстрата и нет возможности для регенерации катализатора).

Сравнение констант скоростей природного ферментативного процесса восстановительного дегалогенирования перхлорэтилена и описанной выше неферментативной реакции с участием  $\text{B}_{12}$  показало [34], что они различаются всего в 4800 раз. Такое относительно небольшое увеличение скорости обусловлено необычно высокой скоростью неферментативной реакции, что, по-видимому, объясняется сходством отдельных стадий этих двух процессов.

Показано [36], что восстановленная форма протеина из *Dehalobacter restrictus* (которая содержит корриновую систему и два железосульфидных кубических кластера) реагирует с перхлорэтиленом, и при этом также наблюдается промежуточное образование винильного комплекса Со, что свидетельствует о реализации механизма электронного переноса, сходного с описанным выше. Кластеры  $[4\text{Fe}-4\text{S}]$  играют роль восстановителей об-

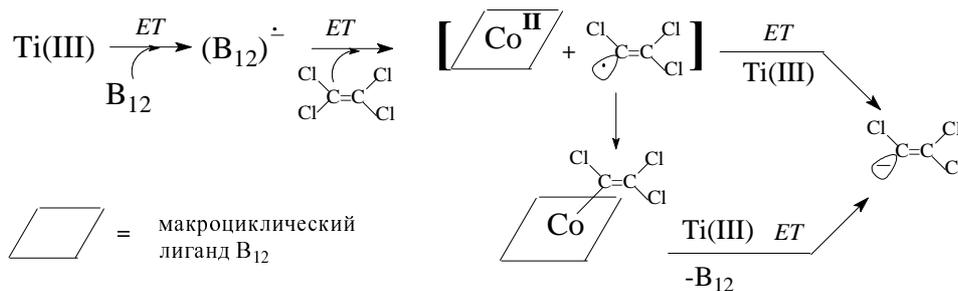
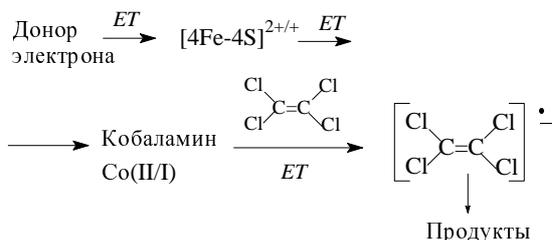


Схема 4

разующихся трихлорвинильных радикалов или трихлорвинилкобаламина:



Тетрахлорэтилендегалогеназа является первым энзимом, участвующим в восстановительном дегалогенировании алифатических соединений, который был выделен из анаэробных грамположительных бактерий *Dehalospirillum multivorans* и подробно изучен [37]. Он также содержит полипептидную цепь, корриновую систему (цианкобаламин) и два железосульфидных кластера в качестве кофакторов. Ключевой стадией процесса является восстановление корриновой системы до Co(I)-кобаламина и его последующее алкилирование. Распределение ролей между кластерами [Fe—S], по-видимому, следующее: один восстанавливает исходный кобаламин в Co(I)-кобаламин, а другой восстанавливает Co(III)-хлорвинилкобаламин в исходный Co(II). Такое разделение редокс-процессов оказывается энергетически выгодным, поскольку перенос электрона от внешнего восстановителя (гидрогеназы) на электроноакцепторную группу [Fe—S] внутри клетки для восстановления Co(III) в Co(II) — экзотермический процесс ( $\Delta G < 0$ ). Этот процесс является движущей силой для термодинамически невыгодного процесса восстановления Co(II) в Co(I). Согласно данным [36], редокс-потенциал кубических кластеров  $[4\text{Fe-4S}]^{2+/+}$  составляет  $E_m = -0,4$  В (отн. н.в.э.), поэтому они не могут выполнять роль электронных резервуаров, а являются переносчиками электронов на кобаламин, восстанавливая его до Co(I) [ $E_m \text{Co}^{+/2+} = -0,35$  В,  $E_m \text{Co}^{2+/3+} > 0,15$  В (отн. н.в.э.)], причем показано, что это чисто Нернстовский процесс.

Каталитический цикл выглядит следующим образом [37] (см. схему 5).

Дегалогеназа, выделенная из *Dehalospirillum*

Перхлорэтилен-дегалогеназа

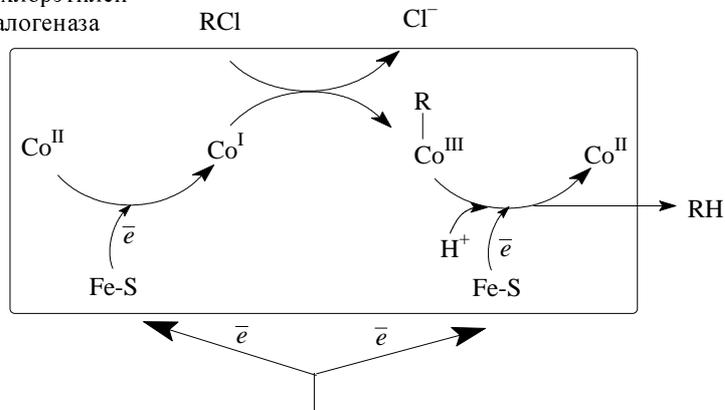


Схема 5

*multivorans*, является высоко специфичным ферментом, активным только по отношению к тетрачлор- и трихлорэтилену, а также к тетраиодэтилену (хотя и в гораздо меньшей степени). Она совершенно инертна к другим хлорсодержащим соединениям, как, например, 1,1-дихлорэтилен, *транс*-1,2-дихлорэтилен, 1,1,1-трихлорэтан, гексахлорэтан, 1,1,1-трихлорацетон, а также к хлорсодержащим ароматическим соединениям (3-хлорбензоату, 3,4-дихлорбензоату, 4-хлорфенолу) [37]. Это особенно удивительно, поскольку тетра- и трихлорэтилены являются ксенобиотиками, они появились в окружающей среде совсем недавно, примерно 50 лет назад. Вопрос о том, какова эволюция этого фермента в природе, остается открытым.

В работе [38] изучена субстратная специфичность фермента, выделенного из *Dehalospirillum multivorans* и входящего в его состав кофактора корринового типа. В качестве переносчика электрона использовали метилвиологен или цитрат Ti(III). Помимо тетра- и трихлорэтилена также легко протекает восстановительное дегалогенирование три- и дихлорпропенов, ди- и трихлорацетатов и ацетамидов. Соединения, которые легко восстанавливаются с помощью фермента, как правило, легко дегалогенируются и в присутствии термически дезактивированного энзима или синтетического цианкобаламина. Скорость абиотического процесса зависит от числа атомов галогена в субстрате и типа катализатора. Например, корриновая кофакторная система, выделенная из *Dehalospirillum multivorans*, оказалась в 50 раз более эффективной при дегалогенировании трихлорацетата, чем цианкобаламин ( $\text{V}_{12}$ ). Для некоторых субстратов восстановление с участием термически обработанного (денатурированного) фермента протекает быстрее, чем природного, что, по-видимому, объясняется большей доступностью каталитической корриновой системы в денатурированном ферменте. Однако для тетра- и трихлорэтиленов наблюдается обратная зависимость: скорость абиотического процесса очень мала.

Вторым (и последним к настоящему времени) примером дегалогеназы, работающей по восстановительному механизму, которая была выделена из бактерий и структура которой была изучена, является *Desulfomoline tiedjei* [39]. Свойства этого фермента (3-хлорбензоатдегалогеназы) сильно отличаются от свойств тетрачлорэтилендегалогеназы. Он участвует в дегалогенировании ароматических соединений. В состав фермента входит 1 моль гема на 1 моль протеина. Спектральные данные свидетельствуют о наличии системы порфиринового типа, однако точная структура пока не установлена. Выделенный фермент проявляет каталитическую активность в присутствии метилвиологена, восстановленного соединениями Ti(III). Однако он на несколько порядков менее активен, чем тетрачлорэтилендегалогеназа.

На примере трихлоруксусной кислоты изучена [38] зависимость скорости абиотического восстановительного дегалогенирования от природы корриновой кофакторной системы. Оказалось, что значительные скорости дегалогенирования можно наблю-

дать только для кобальтсодержащих уропорфиринов. Максимальную скорость в исследованной серии показал *n*-крезолникобаламин [1441,8 моль образовавшегося хлорид-иона на 2 моль восстановителя (метилвиологена) в секунду], затем следует корриновая система, выделенная из природной перхлорэтилен дегалогеназы (717,2) и кобинамид (451). Содержащая железо геминная система и никельсодержащий коэнзим F<sub>430</sub> показали пренебрежимо малую скорость восстановительного дегалогенирования: 0,4 и 0,14, соответственно [38]. Различие в скоростях дегалогенирования, наблюдаемое при варьировании природы корринового кофактора, по-видимому, объясняется главным образом различием их редокс-потенциалов.

Применительно к другим галогенорганическим субстратам, например хлорированным метанам, коэнзим F<sub>430</sub> оказался весьма активным [40, 41]. Известно, что не только кобальт, но и никель часто является важным компонентом ряда ферментов. Два из них — СО-дегидрогеназа и метилкоэнзим-М-редуктаза, катализируют процессы, в ходе которых образуются интермедиаты, содержащие σ-связь Ni—C [42]. Открытие этих интермедиатов стало вторым (после V<sub>12</sub>) известным примером образующихся металлоорганических соединений в природных процессах. F<sub>430</sub> содержится во многих метаногенных бактериях и представляет собой Ni(II)-порфириноидную систему. Он является протетической группой, входящей в состав метилкоэнзим-М-редуктазы, катализирующей последнюю стадию метаногенеза тиоэфиров и хлорированных углеводородов [43, 44].

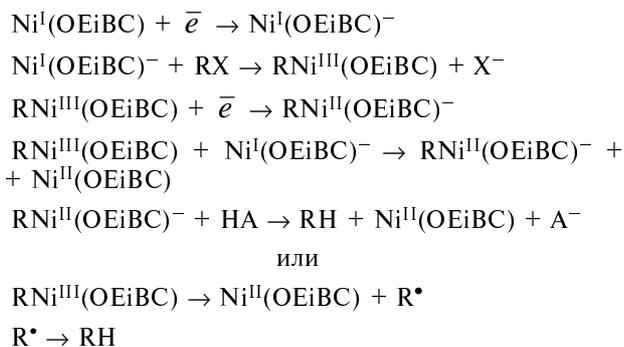
В каталитическом цикле изменяется степень окисления центрального атома Ni. Образование восстановленной формы Ni(I) в F<sub>430</sub> было подтверждено данными ЭПР исследования клеток *Methanobacterium thermoautotrophicum* [45]. Среди тетрапиррольных производных никеля только F<sub>430</sub> и Ni-изобактериохлорин дают при восстановлении достаточно устойчивые комплексы Ni(I), которые можно затем ввести в реакцию с алкилгалогенидом с образованием алкилникелевых производных [46].

Изучение электрохимических, спектроэлектрохимических и структурных свойств производных Ni(II)-порфирина, имеющих различную степень ненасыщенности макролиганда, показало [47], что в ряду Ni(II)-комплексов (порфирин, хлорин, изобактериохлорин, гекса- и октагидропорфирин) только в случае изобактериохлорина восстановление происходит с участием орбиталей Ni, т.е. наблюдается редокс-переход Ni(II)/Ni(I). Во всех остальных случаях восстанавливается π-система макролиганда. Это подтверждают данные спектроэлектрохимических исследований, а также полуэмпирические расчеты. Уменьшение степени ненасыщенности макролиганда приводит также к большей структурной подвижности координационного центра, что способствует образованию Ni(I)-восстановленной формы комплекса, а также делает координационный центр более доступным для реакции с алкилгалогенидом. Это хорошо согласуется с тем, что восстановление всех перечисленных выше комплексов Ni, включая F<sub>430</sub>, обратимо в ТГФ, ацетонитриле и других, не содержащих галоген, растворителях [47], тогда как в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> восстановление F<sub>430</sub> и Ni(II)-октаэтилизобактериохлорина Ni(OEiBC) необ-

ратимо. Удивительно, но введение экзоциклического циклогексанонового фрагмента в макроциклический порфириновый лиганд (аналогично структуре F<sub>430</sub>) не приводит к существенному изменению свойств и структуры хелатного узла, а лишь немного влияет на значения потенциалов окисления и восстановления [47].

Таким образом, Ni(OEiBC) — удобная и доступная модель кофактора F<sub>430</sub>, часто используется для изучения механизма его каталитического действия, поскольку он структурно близок с ним и, в отличие от других комплексов сходной структуры, дает устойчивый восстановленный комплекс Ni(I) [47, 48].

Исследование электрокаталитического восстановления алкилгалогенидов в присутствии Ni(OEiBC) при потенциале восстановления последнего показало [48], что суммарно это двухэлектронный процесс с промежуточным образованием комплекса типа алкил-Ni(OEiBC). Реакционная способность субстратов меняется следующим образом: I > Br > Cl, CH<sub>3</sub> > *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> > *втор*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> > *трет*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>. Источником H для образования метана служит растворитель или следы воды в нем. Схема электрокаталитического процесса выглядит так [48]:



Однако радикальный путь менее вероятен [48].

Для большинства других комплексов Ni с тетраазамакроциклическими лигандами характерен радикальный механизм. Например Ni(tmc) (tmc—1,4,8,11-тетраметил-1,4,8,11-тераазамакроциклотетрадекан) участвует в восстановительном дегалогенировании аллилгалогенидов [49—51] по радикальному механизму.

По своим свойствам Ni<sup>I</sup>(OEiBC)<sup>-</sup> близок к низковалентным порфиринам Fe(I) [52] и Rh(II) [53], а также Co(I) [54, 55], которые склонны к реакциям с алкилгалогенидами, протекающими по нуклеофильному механизму. Однако в отличие от них он не дает стабильных алкильных производных. Известно [48], что парамагнитные σ-алкильные производные переходных металлов восстанавливаются легче, чем исходные комплексы, тогда как диамагнитные σ-алкильные производные восстанавливаются труднее, чем их предшественники. Для эффективного электрокаталитического процесса необходимо, чтобы его потенциал был более отрицательным, чем E<sup>Red</sup> алкилированного комплекса. Из вышеизложенного очевидно, что Ni<sup>I</sup>(OEiBC)<sup>-</sup> практически идеален для осуществления электрокаталитической реакции: он быстро реагирует с алкилгалогенидом, является эффективным медиатором при потенциале редокс-перехода Ni(II)/Ni(I) и не образует устойчивых долгоживущих алкильных интермедиатов, которые затрудняли бы регенерацию катализатора (как, например, в случае V<sub>12</sub>, содержащего

Со). Еще одной уникальной особенностью  $Ni^I(OEiBC)^-$  является то, что, в отличие от других супернуклеофилов,  $Ni^I(OEiBC)^-$  является достаточно слабым основанием, что позволяет избежать нежелательного протонирования [48].

Можно предположить, что  $F_{430}$  обладает похожими свойствами. Однако, несмотря на большое структурное сходство,  $F_{430}$  и  $Ni(OEiBC)$  имеют ряд различий. Макроцикл в  $F_{430}$  представляет собой моноанион, тогда как порфириновый лиганд — это дианион. Соответственно,  $Ni^{II}-F_{430}$  — это монокатион, а  $Ni^{II}(OEiBC)$  — нейтральная молекула. В связи с этим потенциал редокс-перехода  $Ni(II)/Ni(I)$  на 0,6 В сдвинут в катодную область в случае  $F_{430}$  по сравнению с  $Ni(OEiBC)$  [46], поэтому последний более реакционноспособен ( $E^{Red} Ni(OEiBC) = -1,54$  В (отн. нас.к.э.)). [48]). Однако оба комплекса имеют много общего, например легко вступают в электрокаталитическую реакцию с  $CH_3I$ , давая  $CH_4$  [47].

Коэнзим  $F_{430}$ , выделенный из *Methanobacterium thermoautotrophicum*, исследован в качестве катализатора восстановительного дегалогенирования хлорированных метанов в работе [44]. Внешний восстановитель — соль  $Ti(III)$  [ $E^0 = -0,48$  В (отн. н.в.э.)]. Изучение электрохимических свойств пентаметилового эфира  $F_{430}$  в ДМФ показало наличие одного одноэлектронного пика восстановления при потенциале  $-0,504$  В (отн. н.в.э.) [56, 57]. При условии, что потенциал мало меняется при переходе в водный раствор, становится понятным, почему в качестве внешнего восстановителя успешно работает цитрат  $Ti(III)$ , а не, к примеру, цистеин ( $E^0 = -0,210$  В). Таким образом,  $Ti(III)$  восстанавливает  $F_{430}$ , давая  $Ni^IF_{430}$ , который реагирует с хлорированными производными метана с образованием  $\sigma$ -алкилированных комплексов  $R-Ni^{III}F_{430}$  [44].

Алкилникелевые комплексы легко восстанавливаются с образованием продуктов постепенного дехлорирования согласно схеме, предложенной для  $Ni(OEiBC)$  (см. выше).

Сравнительное исследование восстановительного дегалогенирования хлорметанов, катализируемое коэнзимом  $F_{430}$  и аквакобаламином [31, 44], показало ряд существенных отличий. Во-первых,  $F_{430}$  может служить катализатором восстановительного дегалогенирования только в присутствии цитрата  $Ti(III)$  в качестве восстановителя, тогда как кобаламин активен и в присутствии более слабых восстановителей. Это объясняется тем, что потенциал редокс-перехода  $Co(II)/Co(I)$  в случае  $V_{12}$  более положительный [ $-0,40$  В (отн. нас.к.э.)] [58]. Во-вторых, коэнзим  $F_{430}$  оказался в 50 раз более эффективным, чем аквакобаламин в реакции восстановительного дегалогенирования  $CH_3Cl$  до  $CH_4$ . Это может быть связано с различием в стабильности  $\sigma$ -алкильных производных комплексов  $Co$  и  $Ni$ , поскольку последние гораздо менее устойчивы.

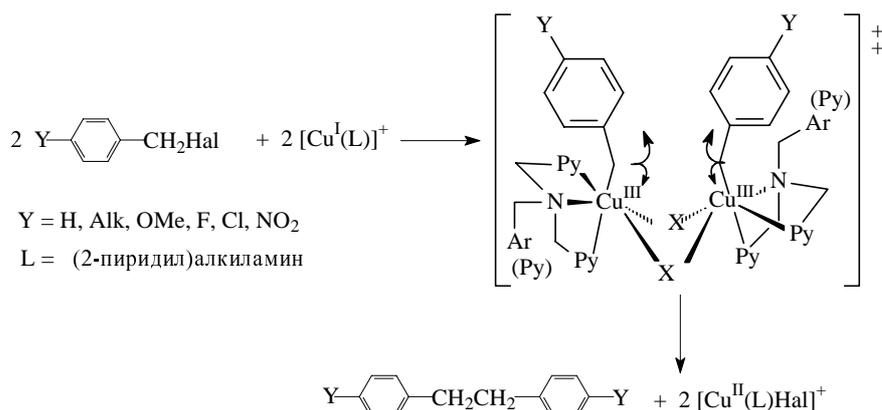


Схема 6

Таким образом, различные коэнзимы корринового типа выполняют разные физиологические функции.  $F_{430}$  восстанавливает метильную группу метилкоэнзима  $M$  до метана, тогда как  $Co$ -содержащие корриновые системы в большинстве случаев являются переносчиками метильных групп [59].

Комплексы меди входят в состав ферментов, участвующих в процессах активации кислорода, однако известны примеры, когда комплексы  $Cu(II)$  с (2-пиридил)алкиламиными лигандами участвуют в активации связи  $C-Hal$  [60]. Реакционная способность комплексов напрямую связана с потенциалом редокс-перехода  $Cu(II)/Cu(I)$ : например комплексы, для которых значение потенциала лежит в области  $0 \pm 0,1$  В (отн. н.в.э.), легко реагируют с бензилгалогенидами, тогда как более положительный потенциал редокс-перехода приводит к тому, что реакция становится невозможной [60]. Схема реакции выглядит следующим образом (см. схему 6).

Как видно из приведенной схемы, основным продуктом реакции является димер.

#### Электрокаталитическое восстановительное дегалогенирование органических галогенидов, катализируемое комплексами $Ti(III)$

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что в природе используется механизм электронного переноса для реализации восстановительного дегалогенирования галогенсодержащих органических соединений, и этот путь весьма эффективен.

Исследование механизмов природных процессов биодеградации может послужить основой для создания высокоэффективных абиотических процессов, скорость которых будет близка к природным. Использование электрохимического переноса электрона позволяет моделировать процессы, протекающие в природе, и создавать новые каталитические реакции.

Тетрапиррольные металлокомплексы являются активным сайтом многих дегалогеназ. Общая схема последовательных стадий переноса электрона, реализуемая в природных процессах, выглядит следующим образом:



Внешним донором электрона может служить гидрогеназа, метилвиологен, соединения Ti(III) или другие восстановители. Роль редокс-антенны может выполнять любая электроактивная группа, способная обратимо восстанавливаться при невысоких потенциалах и передавать электрон на реакционный центр или кинетически затрудненную часть молекулы. Это позволяет проводить реакцию дегалогенирования при невысоких, «биологических», потенциалах.

Переносчиками электронов в природе часто служат металлокомплексы. Атом металла также играет роль «организующего центра», вокруг которого координируются реагенты или активные сайты ферментов.

Соединения Ti(III) часто используют в качестве внешних переносчиков электронов при изучении окислительно-восстановительных реакций с участием биогенных систем. Могут ли комплексы Ti(III) выполнять роль не только переносчика электрона, но и катализатора? Известно [61–68], что восстановленная форма титаноцендихлорида ( $\text{TiCl}_2$ ) может катализировать восстановительное дегалогенирование органических галогенидов, например аллил- и бензилгалогенидов. В более ранних работах катализатор — комплекс Ti(III) получали с помощью химических восстановителей (металлов или металлоорганических соединений) [61–64]. Только недавно появились первые публикации по электрокаталитическому восстановительному дегалогенированию бензилгалогенидов в присутствии  $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$  [65–68].

Оказалось [65, 67], что восстановление незамещенных бензилгалогенидов ( $\text{BnHal}$ ) протекает достаточно медленно, что согласуется с большой разностью потенциалов образования активной формы катализатора [ $E[\text{TiCl}_2/(\text{TiCl}_2)^-] = -0,81 \text{ В}$  и потенциала восстановления субстратов  $E^{\text{Red}} \text{BnCl} = -2,24 \text{ В}$ ,  $E^{\text{Red}} \text{BnBr} = -1,74 \text{ В}$ , отн. нас.к.э.] [69] и дает смесь  $\text{BnH}$  и  $\text{Bn}_2$ . Однако введение нитрогруппы в ароматическое ядро сильно ускоряет реакцию [65]. По-видимому, нитрогруппа в исходном бензилгалогениде играет роль редокс-антенны, принимающей электрон и передающей его на  $\sigma^*$ -орбиталь связи  $\text{C}-\text{Hal}$ . Результаты изучения механизма реакции методами ЦВА и численного моделирования показали [65], что для незамещенных бензилгалогенидов и галогенидов с нитрогруппой они различны. В первом случае реализуется каталитическая схема, ключевой стадией которой является галофильная атака комплекса Ti(III) на органический галогенид. Введение

нитро-группы приводит к значительному ускорению реакции. В этом случае может протекать электронный перенос от восстановленной формы катализатора на группу  $\text{NO}_2$  органического галогенида, сопровождаемый внутримолекулярным переносом заряда на связь  $\text{C}-\text{Hal}$ , что способствует ее расщеплению (см. схему 7).

Предложенная схема согласуется с данными полуэмпирических расчетов геометрии молекулярных комплексов с координацией  $\text{Ti}-\text{Hal}$  или  $\text{Ti}-\text{NO}_2$  [65].

Данный пример еще раз подтверждает важную роль редокс-антенны. Она является аналогом хромофора при фотосинтезе. Использование хромофора — антенны, которая улавливает внешнюю энергию и передает ее дальше по цепи связей на реакционный центр — является очень разумным и экономичным подходом, который успешно реализуется в природных процессах. Простым примером редокс-антенны является нитрогруппа. В качестве редокс-антенны могут также выступать электронные губки, например металлокластеры. Кроме этого, они могут служить электронным резервуаром, который сохраняет энергию в виде одного или нескольких электронов.

Часто перенос электрона происходит в несколько последовательных «скачков», поскольку сразу преодолеть большую разность потенциалов оказывается невозможным. Эти «скачки» могут происходить под воздействием внешних переносчиков электрона, или внутри одной молекулы [70].

Известны и другие примеры, когда нитро- или другие электроноакцепторные группы выполняют роль редокс-антенны, передающей электрон на кинетически затрудненную часть молекулы [71, 72]. Примером такой системы, которая содержит две электроноакцепторные группы, разделенные спейсером, содержащим несколько  $\text{C}-\text{C}$   $\sigma$ -связей, причем только одна из этих групп принимает последовательно два электрона и затем передает их на кинетически затрудненную часть молекулы, является 4-(*n*-цианобензоил-окси)-1-метил-циклогексилбромид. Доказано [72], что восстановление происходит в первую очередь по сложноэфирной группе, а затем внутримолекулярный электронный перенос приводит к отщеплению бромид-иона (схема 8).

Может ли комплекс  $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$  быть катализатором восстановительного дегалогенирования природных галогенсодержащих соединений? Для ответа на этот вопрос были изучены [73] 2-бром- и 2,6-дибром-4,4'-

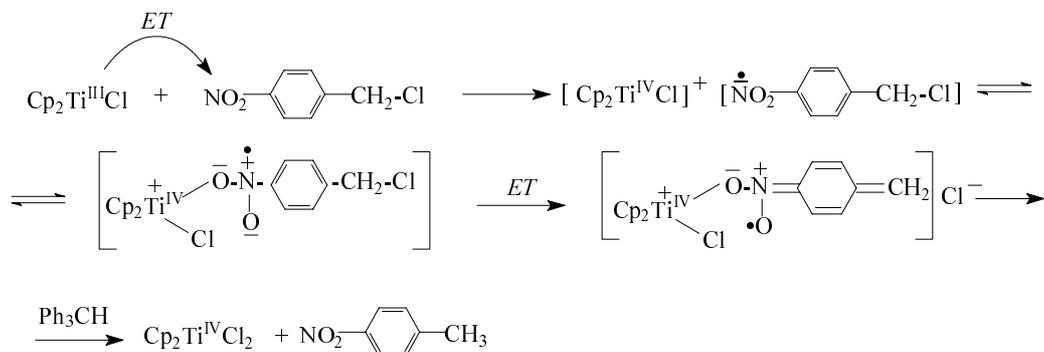


Схема 7

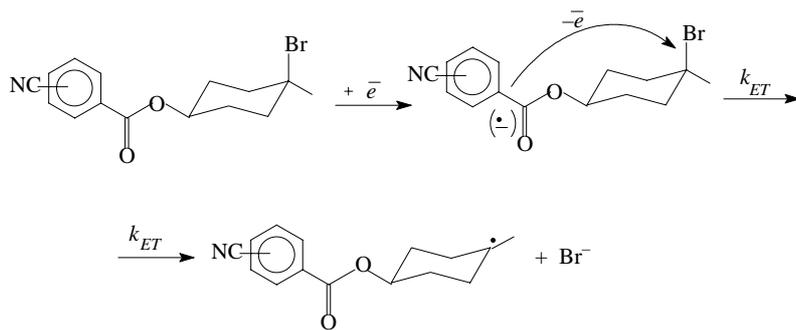
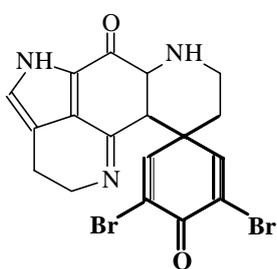
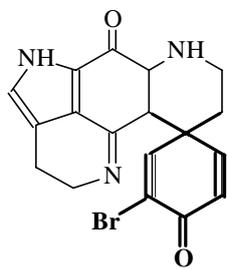


Схема 8

диметилциклогекса-2,5-диен-1-оны, входящие в качестве структурных блоков в состав дискорабина С и дискорабина Е :

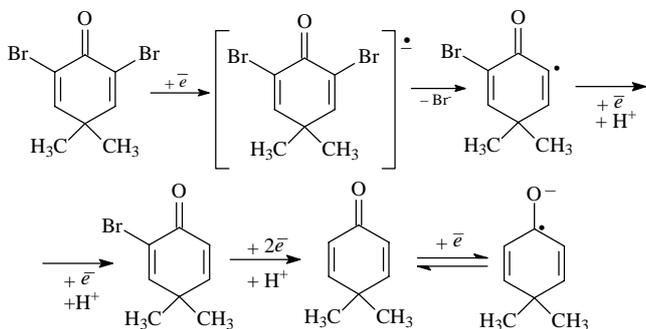


Дискорабин С



Дискорабин Е

Показано [74], что высокая биоактивность дискорабинов, выделенных из губки *Lafrunculia*, обитающей в морях Тихого океана, обусловлена наличием в их молекуле бромированного циклогексадиенонового фрагмента. Изучение электрохимического восстановления бромированных циклогексадиенонов показало [73] наличие трех пиков (для 2,6-дибром-4,4'-диметилциклогекса-2,5-диен-1-она): первые два пика [ $E_1 = -1,48$  В,  $E_2 = -1,70$  В (отн. Ag/AgCl/KCl)] необратимы и соответствуют последовательному отщеплению атомов брома, а наиболее катодный пик ( $E_3 = -2,04$  В) обратим и соответствует восстановлению циклогексадиенона.



Рост тока восстановления  $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$  и исчезновение пика реокисления Ti(III) в присутствии  $\alpha$ -бромциклогексадиенонов свидетельствует о наличии каталитического процесса (схема 9).

Данные preparativного электролиза [73] 2,6-дибром- и 2-бром-4,4'-диметилциклогекса-2,5-диен-1-онов в присутствии  $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$  при потенциале восста-

новления последнего свидетельствуют о том, что выход продукта дебромирования для дибромпроизводного существенно выше. Кроме того, в электрокаталитическом процессе селективно отщепляется только один атом брома. Это обусловлено тем, что потенциал восстановления дибромпроизводного на 0,13 В меньше, чем потенциал восстановления соединения, содержащего один атом брома. Поэтому электрохимическая щель между реагентами в случае дибромпроизводного меньше, следовательно, перенос электрона в этом случае будет более эффективным.

Данные работы [73] свидетельствуют о том, что соединения, содержащие связь  $\text{C}(sp^2)$ -галоген, активированную соседней электроакцепторной группой, которые входят в состав морских губок и обладают биологической активностью, вступают в реакцию электрокаталитического дегалогенирования в присутствии электрохимически восстановленной формы  $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$ . Реакция может быть проведена при невысоких, «биологических», потенциалах и, вероятно, может служить моделью природных процессов дегалогенирования этого класса соединений.

Известно также восстановительное дегалогенирование гликозилбромидов с помощью  $\text{Cr}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$  [75, 76]. Реакция протекает по схеме 10 и представляет интерес как прямой выход на гликали, которые являются структурными блоками при синтезе олигосахаридов, гликозидов и других веществ природного происхождения.

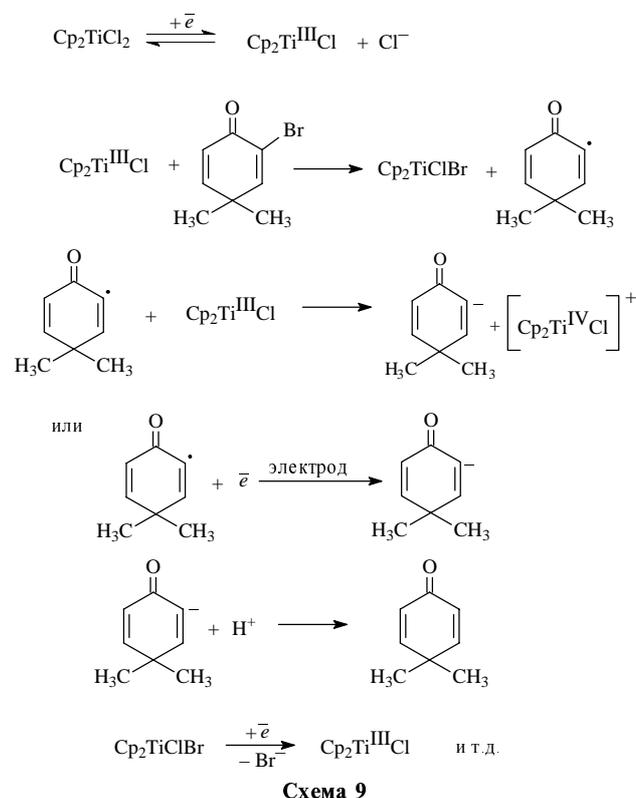


Схема 9

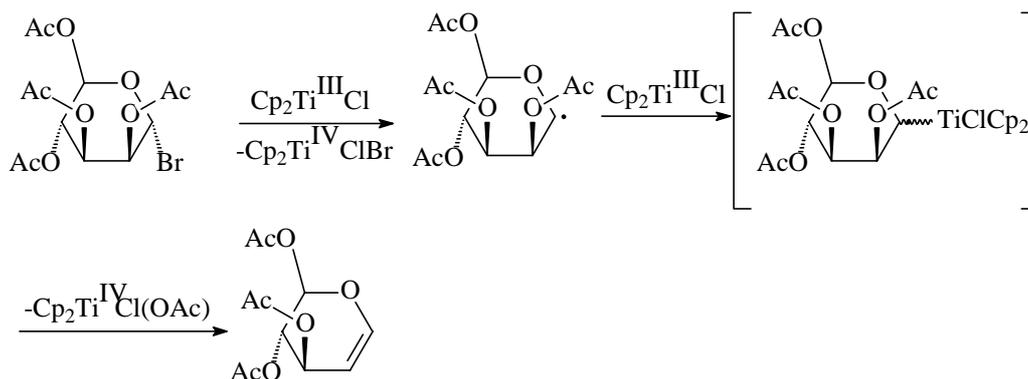


Схема 10

### Заключение

В последние годы, когда были определены трехмерные структуры многих энзимов, было синтезировано много различных модельных комплексов, содержащих несколько активных металлоцентров [77]. Однако их каталитическая активность в большинстве случаев оказывалась умеренной по сравнению с активностью природных ферментов. Основным недостатком, как правило, является слабое связывание с субстратом и недостаточная согласованность действий между металлоцентрами. Это вполне объяснимо, поскольку модель строится по пути упрощения оригинала, поэтому она содержит гораздо меньше активных центров, чем природный энзим, который тем самым обеспечивает оптимальное взаимное расположение каталитических центров и субстрата и стабилизацию переходного состояния, а также содействие уходящей группе. В природных системах реакционная способность металлокомплекса зависит не только от его координационной сферы, но и окружающий его белок также оказывает влияние на свойства металлоцентра, например на его редокс-потенциал. Даже «простые» реакции с переносом электрона, протекающие в биологических системах, на самом деле очень тонко «настроены» с помощью множества факторов, которые влияют как на термодинамику, так и на кинетику процесса.

Однако, несмотря на все изложенное выше, использование моделей играет большую положительную роль, поскольку позволяет глубже понять механизм природных процессов, тем самым создавая более строгую базу для разработки в будущем новых процессов, каталитическая эффективность которых будет все более близка к природным.

В последние годы предложен ряд новых интересных подходов к созданию искусственных ферментов [78, 79]. Они основаны на распознавании переходного состояния каталитического процесса и являются попыткой смоделировать не только активные сайты ферментов, но и конформационные и межмолекулярные взаимодействия, реализуемые в реальных системах, с помощью создания систем типа «гость—хозяин», а также конструирования новых полидентатных лигандов [80], которые позволят более точно моделировать различные типы взаимодействий.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 05-03-32759).

Автор выражает признательность к.х.н. Г.В.Гавриловой за любезно предоставленные Br-4,4'-диметилциклогекса-2,5-диен-1-оны.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дембицкий В.М., Толстиков Г.А. Природные галогенированные органические соединения. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2003, 363 с.
2. Gashin A.L., Petersson E.J., Lester H.A., Dougherty D.A. J. Am. Chem. Soc., 2005, v. 127, p. 350–356.
3. Wei Z-L., Petukhov P.A., Xiao Y. e. a. J. Med. Chem., 2003, v. 46, p. 921–924.
4. Carrol F.I., Lee J.R., Brieady L.E. e. a. Ibid., 2001, v. 44, p. 4039–4041.
5. Carrol F.I., Ma W., Yokota Y. e. a. Ibid., 2005, v. 48, p. 1221–1228.
6. Janssen D.B., Oppentocht J.E., Poelarends G.J. Curr. Opin. Biotechnol., 2001, v. 12, p. 254–258.
7. Alpress J.D., Gowland P.C. Biochem.Educ., 1998, v. 26, p. 267–276.
8. Janssen D.B., Pries F., Van der Ploeg J.R. Annual Rev Microbiol., 1994, v. 48, p. 163–191.
9. Muller R., Lingens F. Angew.Chem, Int. Ed., 1986, v. 25, p. 779–789.
10. Belay N. Appl.Environment. Microbiol., 1987, v. 53, p. 1604–1610.
11. Paneth P. Acc. Chem. Res., 2003, v. 36, p. 120–126.
12. Органическая электрохимия. Пер. с англ. под ред. М. Байзер. М.: Химия, 1988, с. 26.
13. Andrieux C.P., Dumas-Bouchiat J.M., Saveant J.M. J. Electroanal. Chem., 1978, v. 87, p. 55.
14. Andrieux C.P., Dumas-Bouchiat J.M., Saveant J.M. Ibid., 1978, v. 87, p. 39.
15. Andrieux C.P., Dumas-Bouchiat J.M., Saveant J.M. Ibid., 1978, v. 87, p. 43.
16. Simonet J., Michel M.A., Lund H. Acta Chem. Scand., 1975, v. B29, p. 489.
17. Lund H., Michel M.A., Simonet J. Ibid., 1975, v. B29, p. 217.
18. Lund H., Hobolith E. Ibid., 1976, v. B30, p. 895–901.
19. Lund H., Simonet J. J. Electroanal. Chem., 1975, v. 65, p. 205–211.
20. Devi-Kesavan L.S., Gao J. J. Am. Chem. Soc., 2003, v. 125, p. 1532–1536.
21. Soriano S., Silla E., Tunon I., Ruiz-Lopez M.F. Ibid., 2005, v. 127, p. 1946–1957.
22. Tang L., van Merode A.J., Spelberg J. e. a. Biochemistry, 2003, v. 42, p. 14057–14065.
23. Stourman N.V., Rose J.H., Vuilleumier S., Armstrong R.N. Ibid., 2003, v. 42, p. 11048–11056

24. Poelarends G.J., Serrano H., Person M.D. e. a. *Ibid.*, 2004, v. 43, p. 759–772.
25. Azurmendi H.F., Wang S.C., Massiah M.A. e. a. *Ibid.*, 2004, v. 43, p. 4082–4091.
26. Lao L., Taylor K., Xiang H. e. a. *Ibid.*, 2001, v. 40, p. 15684–15692.
27. Wei Y., Lao L., Lu X. e. a. *Ibid.*, 2002, v. 41, p. 7453–7463.
28. Kiefer P.M., McCarthy D.L., Copley S. *Biochemistry*, 2002, v. 41(4), p. 1308–1314.
29. Uotila J.S., Kitunen V.H., Apagjalathi J.H.A., Salkinoja-Salonen M.S. *Environ. Microbiol.*, 1998, v. 59, p. 2777–2783.
30. Fetzner S., Muller R., Lingens F. J. *Bacteriol.*, 1992, v. 174, p. 279–290.
31. Krone U.E., Thauer R.K., Hogenkamp H.P.C. *Biochemistry*, 1989, v. 28, p. 4908–4914.
32. Wood J.M., Kennedy F.S., Wolfe R.S. *Ibid.*, 1968, v. 7, p. 1707–1713.
33. Holliger G., Wohlfarth G., Dukert G. *FEMS Microbiol. Res.*, 1998, v. 22, p. 383–398.
34. McCauley K.M., Pratt D.A., Wilson S.R. e.a. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, v. 127, p. 1126–1136.
35. McCauley K.M., Wilson S.R., A van der Donk W. *Ibid.*, 2003, v. 125, p. 4410–4411.
36. Schumacher W., Holliger C., Zehnder A.J.B., Hagen W.R. *FEBS Lett.*, 1997, v. 409, p. 421–425.
37. Newmann A., Wohlfarth G., Diekert G. *J. Biol. Chem.*, 1996, v. 271, p. 16515–16519.
38. Newmann A., Siebert A., Tresher T. e. a. *Arch. Microbiol.*, 2002, v. 177, p. 420–426.
39. Ni S., Fredrickson J.K., Xun L. J. *Bacteriol.*, 1995, v. 177, p. 5135–5139.
40. Fathepure B.Z., Boyd S.A. *FEMS Microbiol. Lett.*, 1988, v. 49, p. 149–156.
41. Fathepure B.Z., Boyd S.A. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1988, v. 54, p. 2976–2984.
42. Hausinger R.P. *Microbiol. Rev.*, 1987, p. 5122.
43. Rouveiere P.E., Wolk R.S. *J. Biol. Chem.*, 1988, v. 253, p. 7913–7916.
44. Krone U.E., Laufer K., Thauer R.K. *Biochemistry*, 1989, v. 28, p. 10061–10065.
45. Albracht S.P.J., Ankel-Fuchs D., Van der Swan J.W. e. a. *Biochem. Biophys. Acta*, 1986, v. 870, p. 50.
46. Lahiri G.K., Schussel L.J., Stiozenberg A.M. *Inorg. Chem.*, 1992, v. 31, p. 4991–5000.
47. Renner M.W., Furenlid L.S., Barkigia K.M. e. a. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, v. 113, p. 6891–6898.
48. Stolzenberg A.M., Stershic M.T. *Ibid.*, 1988, v. 110, p. 5397–5403.
49. Bakac A., Espenson J.H. *Inorg. Chem.*, 1986, v. 25, p. 3267.
50. Bakac A., Espenson J.H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, v. 108, p. 719–723.
51. Bakac A., Espenson J.H. *Ibid.*, 1986, v. 108, p. 713–719.
52. Lexa D., Saveant J.-M., Wang D.L. *Ibid.*, 1981, v. 103, p. 6806–6871.
53. Anderson J.E., Yao C.-L., Kadish K.M. *Ibid.*, 1987, v. 109, p. 1106–1171.
54. Lexa D., Saveant J.-M., Soufflet J.P. *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.*, 1979, v. 100, p. 159–165.
55. Hill H.A.O., Pratt J.M., O'Riordan M.P. e. a. *J. Chem. Soc. A*, 1971, p. 1859–1863.
56. Clark W.M. In: *Oxidation potentials of organic systems*. 1972, Huntington, N.Y.: Krieger Publishing, p. 297.
57. Jaun B., Pfaltz A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, v. 513, p. 1327–1329.
58. Saveant J.-M., Tacconi N., Lexa D., Zickler J. In: *Vitamin B<sub>12</sub>*. Eds. V. Zagalak, W. Friedrich. Berlin: de Gruyter, 1979, p. 203–212.
59. Krautler B., Kohler H.P.E., Stupperich E. *Eur. J. Biochem.*, 1988, v. 176, p. 461–469.
60. Osako T., Karlin K.D., Itoh S. *Inorg. Chem*, 2005, v. 44, p. 410–415.
61. Yanlong Q., Guisheng L., Huang Y. *J. Org. Chem.*, 1990, v. 29(12), p. 381–384.
62. Ashby E., Lin J. *Ibid.*, 1973, v. 43(6), p. 1263–1266.
63. Merijanjan A., Mayer T. *Ibid.*, 1972, v. 37(24), p. 3945–3952.
64. Nelsen T., Tufariello J. *Ibid.*, 1975, v. 40(21), p. 3159–3166.
65. Магдесиева Т.В., Никитин О.М., Грачик М., Валлат А., Демьянов П.И., Воротынцева М.А., Бутин К.П. *Изв. РАН, сер. хим.*, 2005, с. 196–205.
66. Enemaerke R.J., Larsen J., Skrydstrup T., Daasbjerg K. *Organometallics*, 2004, v. 23, p. 1866–1878.
67. Enemaerke R.J., Larsen J., Skrydstrup T., Daasbjerg K. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, v. 126, p. 7853–7869.
68. Enemaerke R.J., Larsen J., Hjollund G., Skrydstrup T., Daasbjerg K. *Organometallics*, 2005, v. 24, p. 1252–1262.
69. Andrieux C.P., Legorande A., Saveant J.-M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, v. 114, p. 6892–6904.
70. Kamiya N., Shen J.-R. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2003, v. 100, p. 98–103.
71. Zheng Z.R., Evans D.H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, v. 121, p. 2940.
72. Antonello S., Maran F. *Ibid.*, 1998, v. 120, p. 5713.
73. Никитин О.М. *Дипломная работа, рук. Магдесиева Т.В., МГУ, Химфак*, 2005.
74. Blunt J.W., Calder V.L., Fenwick G.D. *J. Nat. Prod.*, 1987, v. 50(2), p. 290–295.
75. Hansen T., Daasbjerg K., Skrydstrup T. *Tetrahedr. Lett.*, 2000, v. 41, p. 8645–8649.
76. Hansen T., Krintel S., Daasbjerg K., Skrydstrup T. *Ibid.*, 1999, v. 40, p. 6087–6094.
77. Molenveld P., Engebensen J.F.J., Reinboudt D.N. *Chem. Soc. Rev.*, 2000, v. 29, p. 75–86.
78. Murakami Y., Kikuchi J., Y. Hisaeda, Hayashida O. *Chem. Rev.*, 1996, v. 96, p. 721–758.
79. Abrady P., Sanders J.K.M. *Chem. Soc. Rev.*, 1997, v. 26, p. 327–336.
80. Gavrilova A.L., Bosnich B. *Chem. Rev.*, 2004, v. 104, p. 349–383.