



Porfiryny i ftalocyjaniny. Cz. II. Porfiryny jako biomimetyczne katalizatory transformacji związków organicznych

Mariusz Trytek¹, Jan Fiedurek¹, Katarzyna Polska²,
Magdalena Makarska², Stanisław Radzki²

¹Zakład Mikrobiologii Przemysłowej, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin

²Wydział Chemii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin

Porphyrins and phthalocyanines. Part II. Porphyrins as biomimetic catalysts in organic compounds transformation

Summary

The interest in the use of metal porphyrins in biomimetic catalysis has been constantly increasing during the last twenty years, as the enzymology studies were showing the role of these complexes as prosthetic groups of cytochromes P-450, peroxidases and catalases. In particular, a number of research groups have focused their interest on the ability of metal porphyrins to catalyze redox processes on organic compounds under mild conditions, both for converting these compounds into more useful products and for purifying industrial effluents. The aim of this review is to highlight the efforts of researchers in utilizing metalloporphyrins for economically attractive processes. Interesting reactions are allylic hydroxylations of cheap and readily available precursor monoterpenes (like limonene, pinene) for potential production of valuable natural flavour and fragrance compounds, selective oxidation of alkyl chains of the alkanes, regioselective oxidation of cyclic hydrocarbons (eg. cyclohexane), steroids, as well as reduction of the halogenated alkanes.

Key words:

metalloporphyrins, cytochrom P-450, biomimetic catalysis, hydrocarbon, biotransformation, redox processes.

Adres do korespondencji

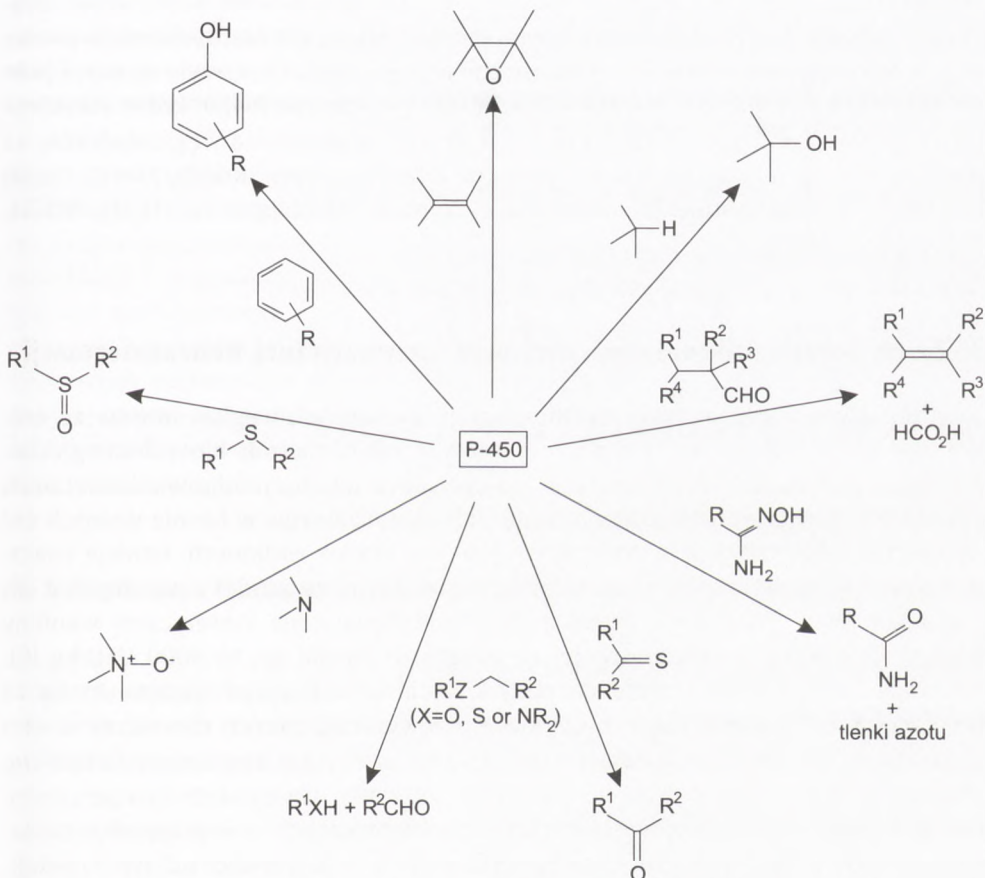
Mariusz Trytek,
Instytut Mikrobiologii
i Biotechnologii,
Uniwersytet Marii
Curie-Skłodowskiej,
ul. Akademicka 19,
20-033 Lublin.

biotechnologia

4 (71) 128–141 2005

1. Wprowadzenie

Reakcje utleniania i redukcji węglowodorów katalizowane są w przyrodzie (w organizmach zwierzęcych, roślinnych, eukariotycznych i bakteryjnych) przez grupę izoenzymów, zaliczanych do monooksygenaz, a określanych wspólną nazwą – cytochrom P-450. Podstawową rolę odgrywa w nim chelatowy kompleks żelaza z protoporfiryną IX, jako grupą prostetyczną tego cytochromu (jest ona obecna także w cytochromach b, c i c₁). Jest ona zintegrowana z częścią białkową poprzez kompleksowanie atomu żelaza resztą tiolową enzymatycznej cysteiny. Reszta tiolowa pełni tu funkcję ligandu aksjalnego, to jest przyłączonego do żelaza, a położonego prostopadle względem płaszczyzny N₄ porfiryny. Enzymy takie dzięki swojej szerokiej specyficzności substratowej uczestniczą w oksydatywnej transformacji terpenów, policyklicznych węglowodorów aromatycznych, steroidów (np. cholesterolu)



Rys. 1. Typowe reakcje chemiczne katalizowane przez cytochrom P-450.

i innych lipofilowych związków, przenosząc tlen atomowy z tlenu cząsteczkowego na związek organiczny (1-4). Do typowych reakcji katalizowanych przez cytochrom P-450 należą: hydroksylacja węglowodorów aromatycznych i alifatycznych, epoksydacja alkenów, N-oksydacja, S-oksydacja oraz N-, O-, i S-dealkilacja (rys. 1). Najlepiej poznanym cytochromem P-450 jest wyizolowany z *Pseudomonas putida* enzym hydroksylujący kamforę. Współdziała on z dwoma innymi enzymami, tworząc z nimi kompleks. W skład tego kompleksu wchodzi: dehydrogenaza flawoproteinowa, która katalizuje reakcję utleniania NADPH, putidaredoksyna – enzym zawierający nie związane w układzie hemowym żelazo i katalizujący odtworzenie utlenionego flawoenzymu oraz hemoproteina – cytochrom P-450, która wiąże i uaktywnia cząsteczkę tlenu (5). Dlatego też wykorzystanie porfiryn, biorących czynny udział w reakcjach katalizowanych przez te enzymy, do transformacji węglowodorów jest, jak się wydaje, uzasadnione. Badania te obejmują użycie fotonów jako źródła energii w katalizie, na wzór największego procesu biotechnologicznego na Ziemi, jakim jest fotosynteza roślin, w którym reakcje chemiczne biegają lub są inicjowane przy udziale światła widzialnego. W związku z tym wzrosło zainteresowanie naukowców fotochemią metaloporfiryn oraz praktycznymi możliwościami ich zastosowania w procesach redoks węglowodorów aromatycznych i alifatycznych. Otworzyło to nowe pole poszukiwań katalizatorów imitujących działanie cytochromu P-450, które określane jest mianem „katalizy biomimetycznej”. W reakcjach utleniania węglowodorów za pomocą porfiryn używa się ich kompleksów z Mn(III), Fe(III), Ru(III), Mo(V), Co(III) lub Cr(III), i wykorzystuje się następujące czynniki utleniające: O₂, H₂O₂, ROOH, PhIO, ClO⁻, KHSO₅.

2. Zalety i wady mikrobiologicznej oraz enzymatycznej biotransformacji

Alternatywę dla pozyskiwania utlenionych pochodnych węglowodorów ze źródeł naturalnych lub syntezy chemicznej mogą stanowić metody biotechnologiczne. Należy do nich m.in. biotransformacja, polegająca na inkubacji odpowiednich tanich i łatwo dostępnych substratów w obecności biokatalizatorów w formie wolnych enzymów lub zawierających je drobnoustrojów, czy tkanek roślinnych. Istnieje znaczna różnica w cenie między związkami otrzymywanymi ze źródeł naturalnych a ich analogami syntetyzowanymi chemicznie. Przykładowo cena syntetycznej waniliny wynosi 12 USD/kg, a ekstrahowanej ze strączków *Vanilla* sp. to 4000 USD/kg (6). W związku z tym istnieje tendencja pozyskiwania wartościowych komponentów za pomocą metod biotechnologicznych, które przewyższają metody chemiczne w wielu istotnych aspektach. Charakteryzują się one zazwyczaj stereospecyficznością, enancjo- i regioselektywnością (można zatem otrzymać czysty stereoizomer, enancjomer o pożądanym właściwościach, np. organoleptycznych – w przypadku związków smakowo-zapachowych), oraz specyficznością w zależności od typu reakcji. Metody te umożliwiają znaczną redukcję liczby etapów prowadzących do końcowe-

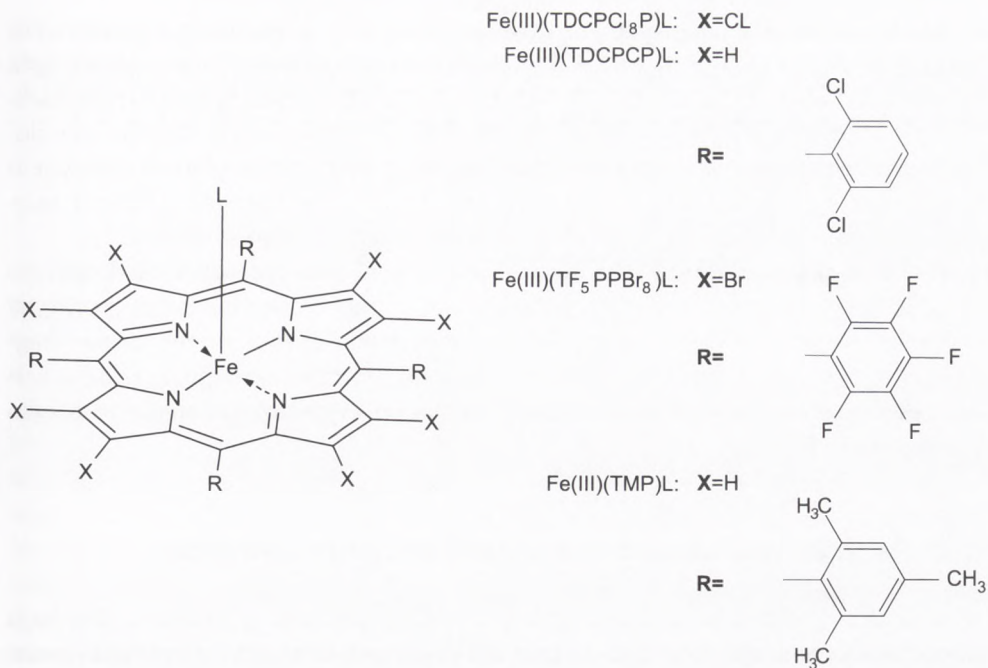
go produktu. Istotną zaletą tych metod jest to, że związki otrzymane przy użyciu drobnoustrojów i enzymów kwalifikowane są przez ustawodawstwo USA i krajów europejskich jako produkty naturalne, chociaż powstają poza naturalnym środowiskiem ich występowania (GRAS – *Generally Regarded As Safe*). Jednak metody biotechnologiczne rzadko są wykorzystywane do przemysłowego otrzymywania związków organicznych, z powodu ich niewielkiej wydajności i niskiego stężenia produktów. Wynika to zarówno z toksyczności substratu i produktów, ich dużej lotności i niskiej rozpuszczalności w wodzie, długiego czasu reakcji, przejściowego gromadzenia produktu, jak i z nieznanego sposobu indukcji enzymatycznej oraz niestabilności biokatalizatora. Pewne ograniczenia wynikają także z bariery dyfuzyjnej dla substratu, która jest przyczyną jego ograniczonego dostępu do centrum aktywnego enzymu. W środowisku organicznym enzymy ulegają destabilizacji i denaturacji, a zatem trudno przeprowadzić efektywną katalizę w czystym rozpuszczalniku organicznym. Ponadto większość enzymów dla swojej aktywności potrzebuje środowiska wodnego. Do katalizy związków organicznych opracowuje się zatem systemy dwufazowe, złożone z fazy rozpuszczalnika organicznego oraz fazy wodnej, które minimalizowałyby toksyczny wpływ rozpuszczalników, a zarazem poprawiały warunki wymiany masy w układzie reakcyjnym. Ponieważ enzym wymaga do swojej aktywności tylko niewielkiej ilości wody (przynajmniej obecności jej monomolekularnej warstwy), reakcje enzymatyczne prowadzi się niemal w czystych rozpuszczalnikach organicznych. Powinny one mieć charakter silnie hydrofobowy, aby nie oddziaływały z warstwą wodną otaczającą enzym. W rzeczywistości i te rozwiązania nie przynoszą oczekiwanych rezultatów. Wyjątki stanowią reakcje transestryfikacji, estryfikacji i amonolizy, katalizowane przez lipazy i inne hydrolazy. Modyfikacja rdzenia porfiryнового, np. przez wprowadzenie odpowiednich grup, pozwala otrzymać katalizatory o zwiększonej rozpuszczalności w fazie organicznej, przy jednoczesnym zachowaniu charakterystycznych dla nich właściwości katalitycznych. Rozwój metod opartych na katalizie biomimetycznej stwarza zatem duże możliwości i perspektywy wykorzystania ich do produkcji końcowych produktów o pożądanych właściwościach.

3. Utlenianie związków organicznych

3.1. Produkcja związków smakowo-zapachowych. Monoterpeny

Bardzo ciekawą grupą związków, z punktu widzenia różnorodnych zastosowań, są monoterpeny. Ze względu na swoje właściwości smakowo-zapachowe wykorzystywane są w perfumerii i przemyśle spożywczym. Przemysł farmaceutyczny z terpenoidowych prekursorów produkuje leki steroidowe. Udokumentowane jest też ich działanie antykancerogenne (alkohol perylowy, limonen) (7,8). Na drodze oksyda-

tywnej transformacji taniego substratu jakim jest *R*-(+)-limonen można otrzymać szereg wartościowych związków o unikatowych właściwościach smakowo-zapachowych np. karwon czy alkohol perylowy (9). W układzie nie zoptymalizowanym, przy stężeniu tetrafenyloporfiryny (TPP) $8,1 \times 10^{-4}$ mola, uzyskano z limonenu (przy 90% stężeniu substratu i 10% stężeniu chloroformu) 3,5 g/l karwonu (10), to jest ponad 80-krotnie więcej w porównaniu z metodą klasycznej biotransformacji (11). Produktami biotransformacji obok karwonu są także tlenki limonenu, karweol, niezidentyfikowany produkt o widmie masowym i czasie retencji bardzo zbliżonym do werbenolu oraz nadtlenki pochodzenia terpenowego, które nie występują w przyrodzie albo nie zostały jeszcze zidentyfikowane. Metodą biotransformacji limonenu do karwonu z wykorzystaniem enzymatycznego systemu oksydaza glukozowa/peroksydaza uzyskano wydajność karwonu przekraczającą niewiele ponad 5 mg/l, przy stężeniu limonenu 1,5% i w ciągu 24 h (12). Jest godne odnotowania, że duży nadmiar łatwo utleniającego się substratu zapobiega destrukcji porfiryn przez czynnik utleniający (13). Stosując tetra(4-*N*-benzylpirydylo)porfiryne manganu(III) w postaci wolnej oraz immobilizowanej na glinokrzemianach podjęto próbę utlenienia następujących terpenów: α -pinenu, *R*-(+)-limonenu, karwakrolu i tymolu. Reakcję prowadzono w 25°C, pod ciśnieniem atmosferycznym, w acetonitrylu w obecności octanu amonu jako kokatalizatora i nadtlenku wodoru – utleniacza. Po 24-godzinnej konwersji limonenu (przy wydajności poniżej 21%) otrzymano tlenek limonenu i 8,9-epoxy-*p*-ment-1-ene. W przypadku biokonwersji α -pinenu (>52%) głównymi produktami były tlenek α -pinenu i aldehyd kamfolenowy, a konwersja karwakrolu (>25%) i tymolu (>18%) przebiegała ze 100% selektywnością w kierunku tymochinonu jako końcowego produktu. Stwierdzono ponadto znaczną poprawę regioselektywności zimmobilizowanej porfiryny w utlenieniu limonenu do jego tlenku. Jednakże ta forma katalizatora okazała się niestabilna w obecności H₂O₂ na skutek wymywania porfiryny ze złoża zeolitowego (14). Z kolei immobilizowana *meso*-tetrapirydyloporfiryne manganu okazała się selektywnym katalizatorem epoksydacji stilbenów, limonenu i liniowych alkenów, oraz w hydroksylacji alkanów za pomocą nadjodanu sodu w mieszaninie CH₃CN/H₂O (2:1), w ciągu od 2 do 6 h. Zanotowano ponadto większą wydajność epoksydacji stilbenów, *R*-(+)-limonenu, kamfenu oraz utleniania aryloalkanów i cykloalkanów, po immobilizacji porfiryny. Regioselektywność immobilizowanej porfiryny w przypadku utleniania *R*-(+)-limonenu do dwóch możliwych epoksydów zwiększyła się w porównaniu z porfiryne używaną w układzie homogenicznym. Zbadano też wpływ różnych ligandów na stopień utlenienia cyklooktenu, który malał w następującym porządku: imidazol > *t*-butylopirydyna > 1-metyloimidazol > pirydyna (15). Ilość oraz stosunek powstałych produktów zależy od wielu czynników, m.in. od rodzaju ligandów aksjalnych, rozpuszczalnika oraz temperatury. Zależność taką zaobserwowano m.in. poddając utlenieniu cykloheksen do tlenku cykloheksenonu i cykloheksen-3-olu, wykorzystując 5,10,15,20-tetramesityloporfiryne żelaza, Fe(III)TMP (rys. 2) (16). Pełne zrozumienie roli, jaką odgrywają ligandy aksjalne w porfiryinach, a w szczególności w jaki sposób warunkują ich reaktywność



Rys. 2. Porfiryny Fe(III) z podstawionymi pierścieniami pirolowymi i fenolowymi, charakteryzujące się zwiększoną stabilnością w stosunku do czynników utleniających.

oraz selektywność, będzie pomocne w preparatyce oraz kontroli właściwości katalitycznych porfiryńowych mimetyków enzymów. Do tej pory udowodniono, że ligandy aksjalne w początkowym etapie katalizy przekazują elektron atomowi metalu, ułatwiając mu w ten sposób uaktywnienie cząsteczki tlenu, a same odłączają się od niego w formie wolnych rodników. Od ich rozmiarów i warunków elektronowych, jakie stwarzają wokół centrum katalitycznego, zależy też efektywność katalityczna porfiryń, ale także ich stabilność (17).

3.2. Zastosowanie porfiryń w biotechnologii farmaceutycznej

Liczne przykłady wykorzystania cytochromu P-450 i cytochromu c w biotechnologii farmaceutycznej (18) inspirują do opracowania i zastosowania systemu katalitycznego opartego na porfiryńach również w tej dziedzinie. Nadzieje te wiąże się z funkcją fizjologiczną cytochromu P-450, polegającą na jego udziale w biosyntezie steroidów (np. przez hydroksylację cholesterolu), prostaglandyn, leukotrienów i kwasów żółciowych, metabolizmie innych endogennych substratów tj. kwasów tłuszczowych, oraz w metabolizmie ksenobiotyków – w tym leków. Marchon i Rasmussen (19,20) używali *trans*-diokso-tetramesityloporfiryne rutenu (IV) ($\text{Ru(TMP)(O}_2\text{)}$)

do katalizy epoksydacji steroidów. Otrzymywali oni $\Delta^{5,6}$ – epoksydy z estrów cholesterolowych z wydajnością od 76 do 94%. Stereoselektywność β -epoksydacji była wysoka i wynosiła od 92 do 99%. Groves i wsp. (21,22) uzyskali wysoką regioselektywność epoksydacji steroli i nienasyconych kwasów tłuszczowych, stosując metaloporfiryny usytuowane w warstwie difosfolipidowej. System taki ułatwia odpowiednie ukierunkowanie cząsteczek lipidowych (na zasadzie oddziaływań polarnych między warstwą a substratem) względem centrum katalitycznego porfiryny.

Porfiryny mogą znaleźć zastosowanie w inżynierii genetycznej. Odkąd odkryto wysokie powinowactwo dodatnio naładowanej tetra(4-N-metylopirydylo)porfiryny $H_2(TMPyP)$ do DNA (23), próbuje się wykorzystać ich właściwości utleniające do fragmentacji (rozszczenia) DNA i RNA. Do tego celu używane są rozpuszczalne w wodzie, dodatnio naładowane porfiryny (zwane kationowymi). Zagadnienie to opisali szerzej Atwood i wsp. (24).

3.3. Porfiryny jako katalizatory utleniania łańcuchów alkilowych

Istotna ze względów poznawczych i komercyjnych jest selektywna oksydacja łańcuchów alkilowych, ponieważ procesy ich utleniania stanowią ważne szlaki metaboliczne zarówno u ssaków jak i u bakterii, a ponadto alkany mogłyby być tanimi prekursorami w wytwarzaniu wielu wartościowych produktów (13). Wysoki efekt katalityczny, wyrażony stosunkiem ilości moli produktu do ilości moli użytej porfiryny, który wahał się w granicach 540-11 000, osiągnięto w utlenianiu krótkich łańcuchów węglowodorowych do alkoholi i ketonów przy zastosowaniu kompleksu żelaza (III) z TPP oraz z tetra(pentafluorofenylo)oktabromowaną porfiryką (rys. 2), w następujących warunkach: rozpuszczalnik – benzen, temp. 80-125°C, czas – 3 h, utleniacz – tlen cząsteczkowy dozowany przy podwyższonym ciśnieniu (25). Stosując H_2O_2 w mieszaninie z $CH_3CN/MeOH$ (w temp. pokojowej) skrócono czas reakcji do 2-10 min, ale uzyskano niższy efekt katalityczny (3-130) (26). Dla osiągnięcia wysokiej regioselektywności hydroksylacji alkanów (np. rozróżnienie w jego cząsteczce węgla II-rzędowego od I-rzędowego) konieczne są porfiryny z odpowiednim doбором zawady przestrzennej. Przykładowo utlenianie 2,2-dimetylobutanu za pomocą $Mn(TPP)(OAc)$ lub $Mn(TTMP)(OAc)$ (5,10,15,20-tetrakis(2',4',6'-trimetoksylofenylo)porfiryny z jonem OAc jako ligandem aksjalnym) zachodzi głównie w kierunku drugorzędowego alkoholu (>90%). Jednak użycie $Mn(TTPPP)$ (5,10,15,20-tetrakis(2',4',6'-trifenyllofenylo)porfiryny) porfiryny z podstawnikami bardziej ograniczającymi dostęp do jej centrum katalitycznego powoduje, że 3,3-dimetylobutan-2-ol jest już produktem ubocznym (<25%). Porfiryka ta okazała się z kolei efektywna w rozróżnieniu grup metylowych, głównie wskutek orientacji cząsteczki 2,2-dimetylobutanu minimalizującej oddziaływanie jej *tert*-butylowej grupy z dużymi sferycznymi podstawnikami pierścienia porfiryny. Wynikiem tego, faworyzowana jest hydroksylacja grupy metylowej, najbardziej dostępnej dla centrum katalitycznego, która

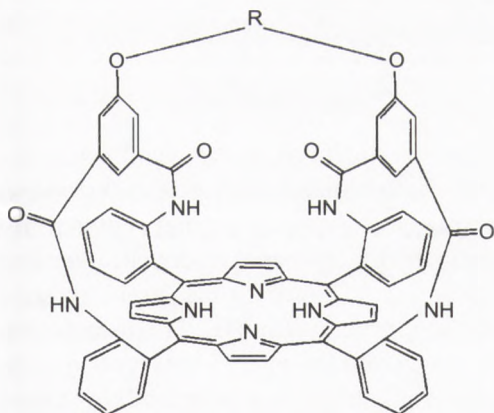
proceeds to the formation of 3,3-dimethylbutano-1-ol, and not 2,2-dimethylbutan-1-ol. This is an important discovery, considering that the hydroxylation of terminal methyl groups of alkanes remains a challenge of great economic importance (13).

3.4. Epoksydacja

Mn(TTPPP)(OAc) proved to be a selective catalyst for the epoxidation of dienes, e.g. limonene or 1-methyl-1,4-cyclohexadiene. In the case of the second compound, the epoxidation of the more accessible double bond proceeded with a yield of 95%. Regioselective epoxidation or hydroxylation of alkenes is important from the point of view of organic synthesis. In the review by Quici and co-workers (27) examples of epoxidation or hydroxylation of other alkenes and dienes are given. An interesting example is the epoxidation of α -methylstyrene with NaOCl, in which a very high catalytic efficiency, amounting to 200 000, was achieved. The catalysis proceeded with Mn(III)-T2,6F₂PP in a biphasic system: CH₂CH₂/H₂O, at room temperature and in the presence of 4'-ImAc (4'-imidazolylacetophenone) as a ligand. For the purpose of regioselective hydroxylation and epoxidation, new generations of porphyrins, which are increasingly refined in shape, such as manganese porphyrins *picnic-basket* (Fig. 3) or metalloporphyrins dendrimeric. They also have larger sizes, are more stable, which does not affect their activity (28).

3.5. Utlenianie węglowodorów cyklicznych

Catalytic properties of manganese porphyrins are known from the photooxidation of hydroquinone to quinone (29). They were also used for the oxidation of other cyclic hydrocarbons. Mn(III)TPP was used with ClO₄⁻ or IO₄⁻ ions as oxidants.



Rys. 3. Przykład porfiryny o zwiększonej selektywności typu *picnic-basket*.

czami; reakcji poddawano toluen, cykloheksen i cyklopenten (o stężeniu 2 M) w benzenie. W przypadku toluenu i cyklopentenu ich konwersja zaszła ze 100% selektywnością w kierunku, odpowiednio: benzaldehydu i cyklopentanonu. Produkty utlenienia cykloheksenu to tlenek cykloheksenu (65%), 3-hydroksycykloheksen (11%), cykloheksen-3-on (24%). Wydajność biokonwersji była dla wszystkich produktów wysoka i wynosiła od 84 do 97% wydajności teoretycznej (30). Wiele jest doniesień na temat utleniania cyklicznych węglowodorów w obecności katalizatorów porfiryńowych; dotyczą one zwłaszcza cykloheksenu. Oprócz porfiryn manganowych, stosowano w jego utlenieniu kompleksy porfiryn z Fe(III), Co(III), Cr(III), Mo(V). W określonych warunkach procesu nie osiągnano zbyt wysokich efektów katalitycznych, a produkty dosyć często stanowiły mieszaninę: 3-cykloheksenolu, 3-cykloheksenonu, tlenku cykloheksenu (epoksyd), cykloheksanolu cykloheksanonu. Dla przykładu, w trakcie utleniania cykloheksenu (w benzenie) nadtlaniem *t*-butylu za pomocą porfiryny molibdenylu, MoO(V)TPP w temp. 80°C, efekt katalityczny wynosił 1000 (w czasie 7-24 h). W procesie tym otrzymano z dużą wydajnością tlenek cykloheksenonu (31). Atrakcyjny ze względów ekonomicznych jest proces utlenienia cykloheksanu do cykloheksanonu, ponieważ produkt ten jest używany w wytwarzaniu nylonu, w produkcji kwasu adypinowego, lakierów nitrocelulozowych, celuloidu, sztucznych skór oraz farb drukarskich (17). Do tego celu wykorzystywano porfiryny żelaza, manganu, oraz różne czynniki utleniające. Uzyskiwano efekty katalityczne w zakresie od 10 (w czasie 3 min) do 500 (w czasie 0,5 h). Prawie zawsze produktem ubocznym tej reakcji był cykloheksanol. Najbardziej obiecujące badania w tym zakresie przeprowadzili Bartocci i wsp. (17), którzy naświetlali (promieniowaniem widzialnym o długości fali 350-450 nm) wspomniane już halogenowane fenyloporfiryny żelaza(III) (rys. 2), po rozpuszczeniu ich w czystym cykloheksanie oraz w jego mieszaninie z CH₂Cl₂. W pierwszym przypadku otrzymali oni cykloheksanon z niewielką ilością cykloheksanolu jako produktu ubocznego, w drugim mieszaninę obu związków. System ten jest wartościowy, ponieważ wykorzystuje się w nim tlen cząsteczkowy, działa w temperaturze pokojowej i nie wymaga używania czynników redukujących.

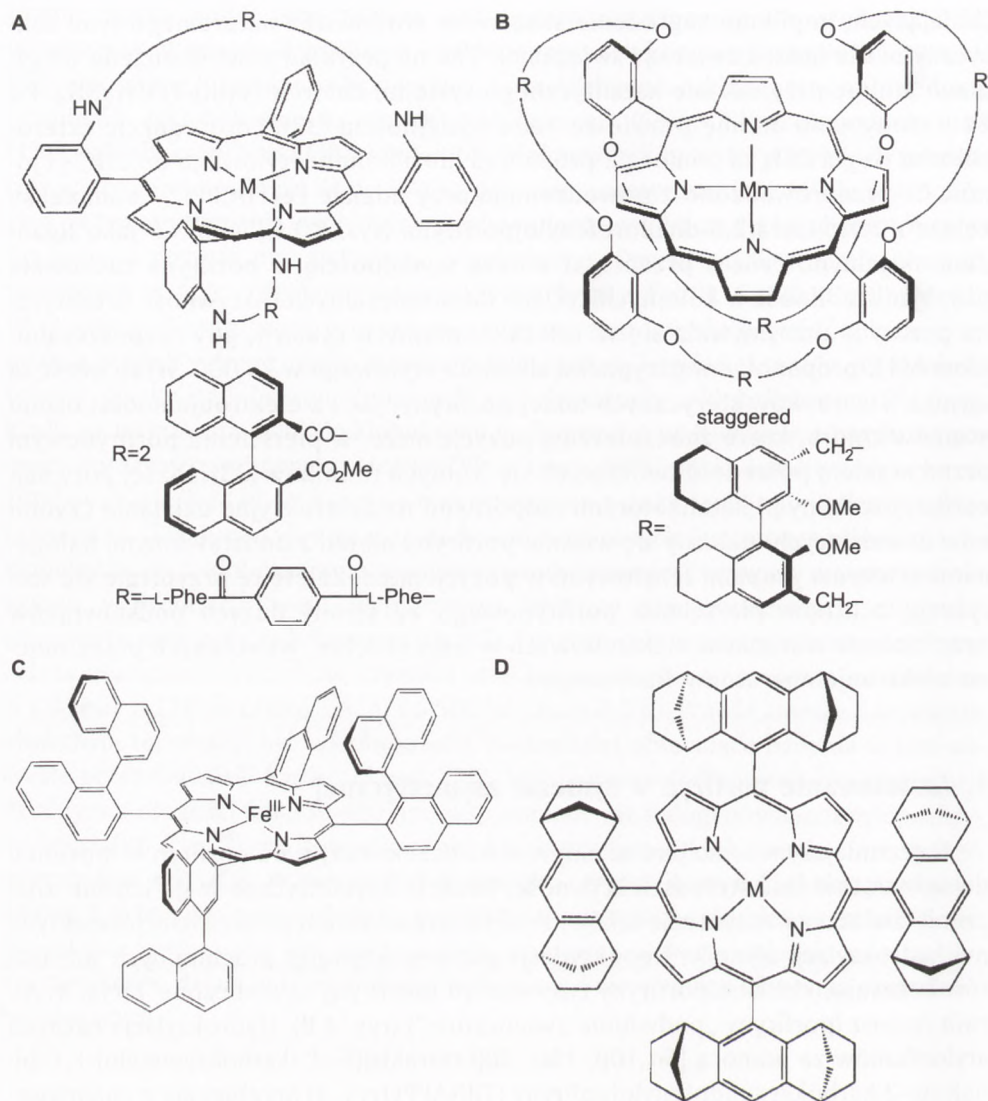
4. Redukcja związków organicznych

Znane są także redukcyjne właściwości metaloporfiryn, które wynikają, z tego, że cytochrom P-450 aktywuje cząsteczkę tlenu poprzez przyjęcie elektronów od NADPH. Właściwości te próbuje się wykorzystać do katalitycznej redukcji nitro- i azozwiązków (32) czy do dehalogenacji fluorowcopochodnych alkanów (33). Procesy te mogłyby służyć do ich konwersji w kierunku bardziej użytecznych produktów lub do oczyszczania odpadów przemysłowych. Stosowanie na szeroką skalę halogenoalkanów w urządzeniach chłodniczych, klimatyzacyjnych i gaśniczych (halon), a także w przemyśle rolnym i medycynie jako środków znie-

czulających, implikuje zagrożenie skażeniem środowiska naturalnego tymi toksycznymi dla ludzi i zwierząt związkami. Tak na przykład z nitrobenzenu otrzymano anilinę przy udziale katalitycznego systemu chlorek Fe(III)-TPP/NaBH₄. Po 24 h otrzymano anilinę prawie ze 100% wydajnością (32). Fotoredukcję czterochloroku węgla CCl₄ za pomocą 2-propanolu lub alkoholu etylowego do CHCl₃ i jonów Cl⁻ przeprowadzono z powodzeniem przy udziale Fe(TDCPP) – kompleksu żelaza z *meso*-tetra(2,6-dichlorofenylo)porfiryką (rys. 2) i jodem Cl⁻ jako ligandem aksjalnym. Proces przebiegał z dużą wydajnością, a porfiryka zachowała przy tym stabilność w kolejnych cyklach doświadczalnych. Aktywność katalityczna porfiryki utrzymywała się w 130 000 kolejnych cyklach, gdy rozpuszczalnikiem był 2-propanol, a w przypadku alkoholu etylowego w 20 000. Właściwość ta wynika z warunków sterycznych takiej porfiryki, jak i z elektroujemności ośmiu atomów chloru, które zabezpieczają pozycję *meso*- w pierścieniu porfirykowym przed atakiem pośrednio tworzących się wolnych rodników (33). Do tej pory najbardziej stabilnymi katalizatorami (odpornymi na destrukcyjne działanie czynników utleniających) okazały się właśnie porfiryny metali z podstawionymi halogenami czterema grupami fenyłowymi w pozycji *meso*. Zaletę tę przypisuje się sterycznej ochronie pierścienia porfirykowego ze strony dużych podstawników oraz zmianie warunków elektronowych w jego obrębie, wywołanych przez mocno elektroujemne atomy fluorowców.

5. Zastosowanie porfiryń w syntezie asymetrycznej

Najcenniejszym rodzajem selektywności oczekiwanym od porfiryń w stosunku do substratów jest stereoselektywność. Reakcje asymetryczne mają istotne znaczenie zwłaszcza w syntezie leków. Podejmowano zatem próby enancjoselektywnej hydroksylacji alkanów i epoksydacji alkenów używając prochiralnych substratów i stosując chiralne porfiryny typu *vaulted* (porfiryny „zwieńczone”) (rys. 4. A), *twin coronet* (porfiryny „podwójnie zwieńczone”) (rys. 4 B). Hydroksylacja różnych aryloalkanów za pomocą [5 α ,10 β , 15 α , 20 β -tetrakis[(S)-2'-(karboksymetylo)-1,1'-binaftylo-2-karboksyamidofenylo]porfiryki (TBNAPP) (rys. 4) przebiegała z enancjoselektywnością od 40 do 70% ee (ee – nadmiar enancjomeryczny) i z wydajnością produktu wynoszącą 19-72%. Przy czym wydaje się, że enancjoselektywność zachodzi w większym stopniu przy niższej wydajności. Używając Mn(TBNAPP)Cl poprawiono wprawdzie wydajność aż do 98%, ale uzyskano niższą stereoselektywność, która wahała się od 12 do 26% ee (34). Za pomocą nowych chiralnych porfiryń typu *vaulted*, w których czynnikiem wieńczącym jest (S)-binaftylo-L-alanina (rys. 4), otrzymano tlenek *R*-styrenu w dużym nadmiarze enancjomerycznym dochodzącym, do 90%, stosując jako oksydant F₅PhIO (35). Warto również wspomnieć o porfirykach typu *twin coronet*, ponieważ za pomocą tych katalizatorów otrzymano z dość dużym nadmiarem enancjomerycznym (89% ee) produkt stereo-



Rys. 4. Enancjoselektywne superstruktury metaloporfiryn: A – typu vaulted (34,58), B – typu twin coronet (36), C – (37), D – chiralna 5,10,15,20-dimetanoantracenylo-metaloporfiryna (38).

selektywnej epoksydacji 2-nitrostyrenu (36). Najwyższą stabilnością w trakcie enancjoselektywnej epoksydacji charakteryzowały się porfiryny C i D, przedstawione na rysunku 4. Epoksydacja z ich udziałem zachodziła odpowiednio z 40 i 76% nadmiarem enancjomerycznym (37,38). Efekt katalityczny tych procesów wynosił >200 i jest on prawdopodobnie najwyższym, jaki do tej pory udało się uzyskać dla chiralnych porfiryn.

6. Ftalocyjaniny w katalizie związków organicznych

Z uwagi na „nienaturalny” charakter ftalocyjanin w opracowaniu tym nie uwzględniono ich zastosowań w katalizie. Jednak warto wymienić choć niektóre przykłady ich zastosowania chociażby dlatego, że wykazują znaczne podobieństwa do porfiryn. W literaturze opisano bardzo wiele przykładów wykorzystania ftalocyjanin jako katalizatorów i fotokatalizatorów, szereg z nich już znalazło liczne zastosowanie przemysłowe (39). Najczęściej wykorzystywane są immobilizowane ftalocyjaninowe katalizatory. Osadzenie ftalocyjaniny można prowadzić na:

- metalicznym lub polimerowym (np. polichlorku winylu) podłożu w postaci cienkich warstw;
- zeolitach lub adsorbentach glinowych;
- materiałach szklistych (również otrzymanych metodą zol-żel).

Praktyczne znaczenie dla przemysłu mają następujące procesy katalizowane przez ftalocyjaniny:

- utleniania nieorganicznych związków: siarki (tlenków siarki, siarczków, siarczynów, organicznych tioli, tiosiarczanów) (40-42); azotu (azotynów, amoniaku, hydrazyny) (43-46);
- utleniania organicznych związków, które są niebezpiecznymi domieszkami w ściekach pochodzących z różnych procesów technologicznych, na przykład fenoli (47-49), metanolu (50), merkaptanów (51), metylwiologenu (52), związków chloroorganicznych (47,48), aromatycznych, organicznych nadtlenków, itp.;
- syntezy cyklicznych węglanów (53);
- tworzenia epoksydów (54);
- dechlorowania związków organicznych (55);
- oksyhalogenacji związków aromatycznych (56);
- odsiarczania produktów przerobu ropy naftowej (57).

7. Podsumowanie

Biokatalizatory stosowane w procesach biotechnologicznych są coraz efektywniejsze, coraz łatwiej jest je wytwarzać i regenerować, są bardziej stabilne w warunkach procesów chemicznych, a ich użycie staje się coraz bardziej opłacalne ekonomicznie. Poszukuje się nowych zastosowań dla znanych enzymów, szuka się nowych enzymów w drobnoustrojach bytujących w środowiskach ekstremalnych, jak również przygotowuje się biokatalizatory na bazie polimerów niebiałkowych. Porfiryny posiadają katalityczne właściwości zbliżone do cytochromu P-450. Kataliza reakcji redoks przez układy porfiryne jest ważna nie tylko jako model badań przebiegu tych procesów w organizmach żywych, ale także z punktu widzenia potencjalnych zastosowań. Procesy redoks związków organicznych przez nie katalizowane charakteryzują się stereo- i regioselektywnością, prowadząc do pożądaných produktów,

ale nie zachodzą jeszcze z wydajnością na tyle satysfakcjonującą, aby odpowiadały wymogom aplikacyjnym. Warto zaznaczyć, że najbardziej efektywne katalizatory porfiryne dorównują regioselektywnością cytochromowi P-450, działającemu w środowisku natywnym (13). Praktyczne wykorzystanie tego typu biokatalizatorów w biotechnologii i w procesach przemysłowych jest ograniczone także ze względu na małą stabilność metaloporfiryn w obecności tlenu i innych czynników utleniających oraz trudności z reizolacją i powtórным wykorzystaniem tych stosunkowo drogie katalizatorów. Niedogodności te mogą być ograniczone poprzez immobilizację porfiryne, która może dodatkowo poprawić ich selektywność i aktywność (15). W tym kontekście wydaje się, że w przyszłości transformacja węglowodorów na większą skalę przebiegać będzie przy udziale katalizatorów opartych na unieruchomionych syntetycznych bądź naturalnych układach porfirykowych. Co prawda, zastosowanie syntetycznych porfiryne jest znacznie ograniczone przez ich cenę (zwłaszcza porfiryne i ftalocyjanin z „dziwnymi” podstawnikami), jednak można na szeroką skalę zastosować naturalne pochodne otrzymane z tzw. biomasy. Pochodne chloryny i bakteriochloryny można wyodrębnić z roślin, zwłaszcza niektórych glonów. Z kolei z krwi bydlęcej można otrzymać hematoporfiryne które mogą być substratami do syntezy bardziej skomplikowanych układów porfirykowych.

Literatura

1. Bezalel L., Hadar Y., Cerniglia C. E., (1997), *Appl. Environ. Microbiol.*, 63, 2495-2501.
2. Masaphy S., Levanon D., Henis Y., Venkateswarlu K., Kelly S. L., (1995), *Biotechnol. Lett.*, 17, 969-974.
3. Venkateswarlu K., Marsh R. M., Faber B., Kelly S. L., (1996), *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 66, 139-144.
4. Zhang D., Yang Y., Leakey J. E. A., Cerniglia C. E., (1996), *FEMS Microbiol. Lett.*, 138, 221-226.
5. Kafarski P., Lejczak B., (1994), *Chemia bioorganiczna*, PWN, Warszawa, 480-531.
6. Feron G., Bonnarame P., Durand A., (1996), *Trends Food Sci. Technol.*, 7, 285-293.
7. Crowell P. L., (1997), *Breast Cancer Research and Treatment.*, 46, 191-197.
8. Reddy B. S., Wang C. X., Samaha H., Lubet R., Steele V. E., Kelloff G. J., Rao C. V., (1997), *Cancer Res.*, 57, 420-425.
9. Trytek M., Kowalski P., Fiedurek J., (2003), *Biotechnologia*, 2, 206-217.
10. Trytek M., Fiedurek J., Radzki S., (2004), Zgłoszenie patentowe nr P-371574.
11. Onken J., Berger R.G., (1999), *J. Biotechnol.*, 69, 163-168.
12. Trytek M., Fiedurek J., (2002), *Acta Microbiol. Polon.*, 51, 57-62.
13. Kadish K., Smith, Guillard R., (1999), *The Porphyrin Handbook*; Ed. Suslick K. S., *Shape-Selective Oxidation by Metalloporphyrins*, Academic Press: New York.
14. Skrobot F. C., Valente A. A., Neves G., Rosa I., Rocha J., Cavaleiro J. A. S., (2003), *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 201, 211-222.
15. Moghadam M., Tangestaninejad S., Habibi M. H., Mirkhani V., (2004), *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 217, 9-12.
16. Groves J. T., Gross Z., (1995), *Bioinorganic Chemistry*, Ed. D. P. Kessissoglou, 459, 39-47, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, The Netherlands.
17. Bartocci C., Maldotti A., Varani G., (1996), *La Chimica e l'Industria*, 78, 1097-1104.
18. Godawska A., Kieć-Kononowicz K., (2004), *Biotechnologia*, 66, 166-183.

19. Marchon J. C., Ramasseul R., (1989), *Synthesis*, 389-390.
20. Tavares M., Ramasseul R., Marchon J. C., (1990), *Catal. Lett.*, 4, 163-165.
21. Groves J. T., Neumann R., (1989), *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 2900-2909.
22. Ungashe S. B., Groves J. T., (1993), *Adv. Inorg. Biochem.*, 9, 318-351.
23. Praseuth D., Gaudemer A., Verlac J. B., Kralic I., Sissoeff I., Guille E., (1986), *Photochem. Photobiol.*, 44, 717-724.
24. Atwood J. L., Davies J. E. D., McNicol D. D., Vögtle F., (1996), *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, vol. 4, Bioorganic Systems, Ed. Murakami Y., Pergamon, New York.
25. Ellis P. E., Lions J. E., (1990), *Coord. Chem. Rev.*, 105, 181-193.
26. D'A Rocha Gonsalves A. M., Johnstone R. A. W., Pereira M. M., Shaw J. J., Sobral A. J. F. do N., (1991), *Tetrahedron Lett.*, 32, 1355-1358.
27. Quici S., Banfi S., Pozzi G., (1993), *Gazzetta Chimica Italiana*, 123, 597-612.
28. Bhyrappa P., Young J. K., Moore J. S., Suslick K. S., (1996), *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 5708-5711.
29. Harriman A., Porter G., Richoux M. C., (1982), *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 2, 77, 833-844.
30. Suslick K. S., Acholla F. V., Cook B. R., (1987), *J. Chem. Soc.*, 109, 2818-2819.
31. Ledon H. J., Durbut P., Vaerscon F., (1981), *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 3601-3603.
32. Sakaki S., Mitarai S., Ohkubo K., (1991), *Chem. Lett.*, 195-198.
33. Bartocci C., Maldotti A., Varani G., Carassiti V., Battioni P., Mansuy D., (1989), *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 964-965.
34. Groves J. T., Viski P. J., (1990), *J. Org. Chem.*, 55, 3628-3634.
35. Groves J. T., Crowley S. J., Shalyaev K. V., (1998), *Chirality*, 10, 106-119.
36. Naruta Y., Tani F., Ishihara N., Maruyama K., (1991), *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 6865-6872.
37. O'Malley S., Kodadek T., (1989), *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 9116-9117.
38. Halterman R. L., Jan S. T., (1991), *J. Org. Chem.*, 56, 5253-5254.
39. Owens J. W., Smith R., Robinson R., Robins M., (1998), *Inorg. Chim. Acta*, 279, 226-231.
40. Iliev V., Ileva A., Bilyarska L., (1997), *J. Mol. Catal.*, A, 126, 99-108.
41. Rajendiran N., Santhanalakshmi J., (2002), *Polyhedron*, 21, 951-957.
42. Iliev V., Prahov L., Bilyarska L., Fischer H., Schulz-Ekloff G., Wöhrle D., Petrov L., (2000), *J. Mol. Catal.*, A, 151, 161-169.
43. Zilbermann I., Hayon J., Katchalski T., Ydgar R., Rishpon J., Shames A. I., Korin E., Bettelheim A., (2000), *Inorg. Chim. Acta*, 305, 53-60.
44. Krier A., Azim-Araghi M. E., (1997), *J. Phys. Chem. Solids*, 58, 711-716.
45. Hashimoto, Toukai N., (2003), *J. Mol. Catal.*, A, 195, 275-282.
46. Isaacs M., Aguirre M. J., Toro-Labbé A., Costamagna J., Páez M., Zagal J. H., (1998), *Electrochimica Acta*, 43, 1821-1827.
47. Kasuga K., Fujita A., Miyazako T., Handa M., Sugimori T., (2000), *Inorg. Chem. Comm.*, 3, 634-636.
48. Sanchez M., Hadasch A., Rabion A., Meunier B., (1999), *C.R. Acad. Sci. Paris*, t. 2, Série IIC, 241-250.
49. Raja R., Ratnasamy P., (1996), *Appl. Catal.*, A, 143, 145-158.
50. Bett J. S., Kunz H. R., Aldykiewicz A. J., Fenton J. M., Bailey W. F., McGrath D. V., (1998), *Electrochimica Acta*, 43, 3645-3655.
51. Iliev V. I., Ileva A. I., Dimitrov L. D., (1995), *Appl. Catal. A*, 126, 333-340.
52. Zakrzewski J., Gianotti Ch., (1995), *Inorg. Chim. Acta*, 232, 63-68.
53. Ji D., Lu X., He R., (2000), *Appl. Catal.*, A, 203, 329-333.
54. Safari N., Bahadoran F., (2001), *J. Mol. Catal.*, A, 171, 115-121.
55. Cao Y. C., Jiang X. Z., (2002), *J. Mol. Catal.*, A, 184, 183-189.
56. Raja R., Ratnasamy P., (1997), *J. Catal.*, 170, 244-253.
57. Chatti I., Ghorbel A., Grange P., Colin J. M., (2002), *Catal. Today*, 75, 113-117.
58. Mansuy D., Battioni P., Renaud J. P., Guerin P., (1985), *J. Am. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 155-156.