

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

УСПЕХИ ХИМИИ

ВЫПУСК 2

ФЕВРАЛЬ—1970 г.

ТОМ XXXIX

МОСКОВА

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1932 ГОДУ
ВЫХОДИТ 12 РАЗ В ГОД

УДК 542.97

КАТАЛИТИЧЕСКИЙ ПЕРЕНОС ЭЛЕКТРОНОВ

C. Н. Зеленин и М. Л. Хидекель

На примере окислительно-восстановительных реакций переноса водорода обсуждаются возможности получения катализаторов и каталитических систем. Используются метод аналогий с ферментативным катализом и современные представления о реакциях переноса электронов. Рассматриваются общие требования, предъявляемые к «оптимальному» катализатору для реакции переноса водорода, условия быстрого переноса электронов и некоторые особенности переноса электронов в цепи биохимического окисления. Показывается перспективность такого подхода для подбора катализаторов и каталитических систем различных реакций восстановления.

Библиография — 206 наименований.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	209
II. Условия быстрого переноса электронов	213
III. Некоторые особенности ферментативного переноса электронов (водорода)	220
IV. Каталитические аспекты переноса электронов	229

I. ВВЕДЕНИЕ

Один из возможных подходов к созданию научных основ синтеза катализаторов и каталитических систем состоит, по нашему мнению, в использовании метода аналогий с ферментами.

Полученные в энзимологии данные позволяют объяснить многие черты строения и механизма действия коферментов и ферментов, исходя из представлений органической и координационной химии. Это дает возможность сделать определенные заключения о химических особенностях компонентов активных центров ферментов, принципах их активирования и активирования субстратов, а также организации отдельных компонентов в более сложные структуры. На этой основе можно с достаточной степенью достоверности сформулировать некоторые из общих принципов, определяющих строение и каталитические свойства ферментов. Нам представляется, что уже в настоящее время возможна реализация этих принципов и синтез соответствующих аналогов и аналоговых систем различных уровней организации.

Можно полагать, что развитие указанного направления откроет широкие возможности получения новых эффективных катализаторов и каталитических систем для различных реакций.

В настоящем обзоре на примере окислительно-восстановительных реакций мы рассмотрели некоторые вопросы получения катализаторов и

катализитических систем, используя при этом метод аналогий с ферментами.

Проанализируем предварительно общие требования, предъявляемые к катализаторам окислительно-восстановительных реакций.

Простейший катализитический цикл переноса водорода состоит из реакции между донором водорода (AH_2) и катализатором (Q) — (стадия 1) и реакций восстановленных форм катализатора с акцептором (B) — (стадия 2):

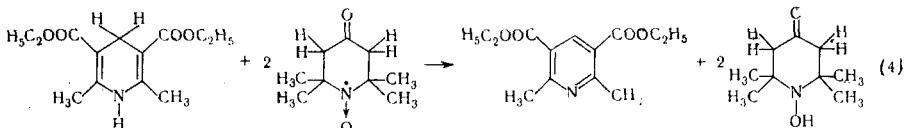


Наилучшему катализатору катализитического цикла соответствует максимальная величина скорости катализитического переноса w . Скорость w связана с константами k_1 и k_2 уравнением (3):

$$w = \frac{k_1 k_2 [AH_2][B][Q]_0}{k_1 [AH_2] + k_2 [B]} \quad (3)$$

Величина w определяется как абсолютными значениями констант, так и соотношением между ними. Из анализа уравнения (3) следует, что если $k_1 \gg k_2$ (или $k_2 \gg k_1$), то $w = k_2[B][Q]_0$ (или $w = k_1[AH_2][Q]_0$), т. е. скорость катализитического переноса водорода в предельных случаях изменяется пропорционально одной из констант k_1 и k_2 , а в промежуточной области значений констант достигает максимума в области приблизительного равенства k_1 и k_2 . Для одной и той же окислительно-восстановительной субстратной пары, характеризующейся определенным уменьшением свободной энергии реакции ΔF^0 , константы k_1 и k_2 не независимы, а связаны друг с другом выражением $\Delta F^0 = \Delta F_1^0 + \Delta F_2^0$, где ΔF_1^0 и ΔF_2^0 — изменение свободной энергии в реакциях (1) и (2). Хотя в общем случае между термодинамическими и кинетическими величинами нет простой зависимости, из последнего соотношения следует, что при улучшении акцепторных свойств катализатора (в термодинамическом смысле) одновременно ухудшается его способность служить донором. Поэтому для приведенного катализитического цикла существует «оптимальный» катализатор, обладающий высокими донорными и акцепторными свойствами по отношению к субстратам.

В литературе имеются примеры, иллюстрирующие наличие оптимальной зависимости общей скорости катализитической реакции от величин отдельных констант стадий (1) и (2). Так, при катализитическом переносе водорода в реакции (4) наиболее эффективным катализатором соответ-



ствует ограниченная область их окислительно-восстановительных потенциалов 0,4—0,6 в^{1,2}. На рисунке продемонстрирована зависимость скорости катализитического переноса водорода в реакции (4) для ряда пара-хинонов в зависимости от окислительно-восстановительного потенциала хинона. При использовании хинонов в качестве катализаторов-переносчиков в реакциях гидрирования производные 9,10-антрахинона являются более активными по сравнению с производными 1,4-нафтохинона и 1,4-бензохинона³. Подобная зависимость с оптимумом катализитической

эффективности найдена и для ферментативных систем⁴. Отметим также, что чем больше окислительно-восстановительный потенциал хиона, тем с большей скоростью он восстанавливается и с тем меньшей скоростью окисляется соответствующий гидрохинон. Аналогичные соотношения наблюдались в работе⁵ при каталитическом разложении перекиси водорода комплексами металлов.

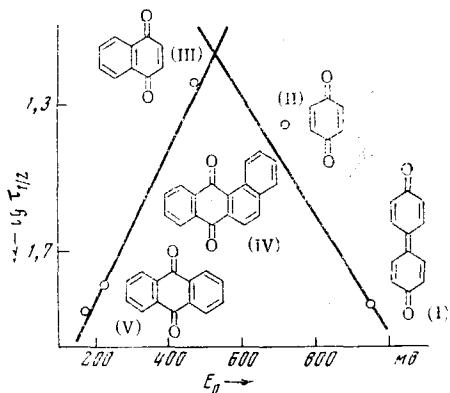
Можно заключить, что в общем случае реализация каталитического цикла, имеющего две (или более) последовательные и сравнимые по скоростям стадии, всегда приводит к существованию оптимальной зависимости общей скорости катализа от значений скоростей отдельных стадий или, в конечном счете, от термодинамических характеристик катализатора. Этот принцип окислительно - восстановительного катализа имеет аналогии в других типах катализа, в частности гетерогенном⁶. Например, из принципа энергетического соответствия мультиплетной теории Баландина следует, что «если процесс с участием катализатора представить себе идущим через ряд ступеней, то наиболее выгодным будет такой путь, на котором энергетические эффекты ступеней равны»⁷. Заметим, что для получения «оптимального» катализатора необходимо также выполнение условия минимального значения энергетических эффектов ступеней.

В результате возникают два требования к катализаторам наибольшей активности для какой-либо конкретной реакции: во-первых, необходимо подобрать такой катализатор, чтобы он удовлетворял условию оптимума для данного каталитического цикла, и, во-вторых, катализатор должен иметь такое строение, чтобы константы скорости k_1 и k_2 имели максимально возможные величины. Например, катализаторами реакции (4) служат *o*-нафтохинон (окислительно-восстановительный потенциал $E_0=0,58$ в) и метиленовый синий ($E_c=0,534$ в), удовлетворяющие условию оптимума для реакции (4). Константы k_1 и k_2 равны соответственно 30 и 30 л/моль·мин для *o*-нафтохинона и $2,6 \cdot 10^3$ и $4,1 \cdot 10^3$ л/моль·мин для метиленового синего (при 30°)⁸.

Один из возможных путей предсказания величин скоростей реакций (1) и (2) — использовать линейные соотношения, связывающие термодинамические и кинетические характеристики этих реакций.

Большой экспериментальный материал по величинам констант скоростей окислительно-восстановительных реакций позволяет найти примеры линейной зависимости между изменением свободной энергии в окислительно-восстановительном акте и свободной энергией активации⁹⁻¹⁶.

Пропорциональность между кинетическими параметрами наблюдается, например, для реакций переноса электрона с близкими механизмами, когда трансмиссионный коэффициент (в смысле теории активированного комплекса) приблизительно постоянен в сравниваемой серии реакций и когда вклад электростатических взаимодействий в свободную энергию активаций незначительно отличается при переходе от одной реакции к другой¹²⁻¹⁷.



Зависимость скорости переноса водорода в реакции (4) от окислительно-восстановительного потенциала пара-хинонов — катализаторов реакции

Реакции одного и того же реагента с рядом структурно сходных соединений, очевидно, удовлетворяют этим требованиям. Именно для таких серий реакций обнаружены корреляционные соотношения между свободной энергией активации и изменением свободной энергии процесса.

Такие соотношения найдены, например, для реакций переноса электрона между Fe^{2+} и различными комплексами Fe^{3+} (и других ионов)¹⁷, реакций HO_2^- -иона с различными ионами металлов⁵, Fe^{3+} -иона с различными гидрохинонами^{5, 12-16}, при переносе гидрид-иона между ксантоном и серией триарилметильных катионов¹⁸, при восстановлении хинонов производными 1,4-дигидропиридинов¹⁹, при переносе водорода к хинонам от гидразосоединений и 1,4-дигидрофталина^{20, 21}, при восстановлении различных флавинов дигидролипоевой кислотой и дигидроникотинамидадениндинуклеотидом²². Другие примеры можно найти в работах^{11, 23, 24}.

Условие оптимума ограничивает выбор катализаторов для данной реакции определенной областью их окислительно-восстановительных потенциалов. В связи с этим важное значение для окислительно-восстановительного катализа приобретают, с одной стороны, факторы, благоприятствующие быстрому переносу электронов в реакциях, характеризующихся относительно небольшими изменениями свободной энергии, а с другой стороны, принципы функционирования и организации системы катализаторов, так как следует, по-видимому, считать, что высокие скорости переноса электронов в каждом элементарном акте при сделанных выше ограничениях могут наблюдаться только для определенного круга доноров и акцепторов.

Перенос электронов в неорганических системах обычно происходит со скоростями $10^{-2}-10^2 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\text{сек}^{-1}$ и энергией активации от 15 до 21 ккал/моль^{25, 26}. Лишь в отдельных случаях для простых систем наблюдаются скорости переноса электронов $10^7-10^8 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\text{сек}^{-1}$ и даже выше $10^9 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\text{сек}^{-1}$ ^{17, 27-30}.

С другой стороны, для ферментативных систем скорости переноса электронов, как правило, чрезвычайно высоки. Например, процесс окисления ряда метаболитов в митохондриях происходит в присутствии системы катализаторов — ферментов со скоростями $\sim 10^7-10^8 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\text{сек}^{-1}$ и энергией активации 7—8 ккал/моль³¹.

Ферментативные системы отличаются тем, что высокая скорость электронного потока поддерживается вдоль цепи несколькими катализаторами-переносчиками. При этом понижение свободной энергии реакции в каждом элементарном акте переноса электрона вдоль ферментативной цепи относительно невелико по сравнению с обычными окислительно-восстановительными системами³².

Естественно считать, что ферменты хорошо удовлетворяют требованиям, предъявляемым к ним как окислительно-восстановительным катализаторам, а строение коферментов и функциональных групп, входящих в состав активного центра ферментов, весьма приспособлено к функциям быстрого переноса электронов. Отсюда вытекает возможность подбора и синтеза катализаторов окислительно-восстановительных реакций, используя данные о строении, механизме действия и методах организации ферментов.

Прежде всего рассмотрим вкратце условия быстрого переноса электронов. Основные теоретические положения о механизме реакций переноса электрона рассмотрели Либби³³, Эйрингс с сотр.²⁵, Вейс³⁴, Лейблер³¹, Маркус¹², Гальперн и Оргел³⁶, Левич и Догонадзе^{37, 38} и другие³⁹⁻⁴¹. Хорошие обзоры экспериментальных результатов и теоретических выводов даны в работах⁴²⁻⁴⁵.

II. УСЛОВИЯ БЫСТРОГО ПЕРЕНОСА ЭЛЕКТРОНОВ

1. Термодинамический критерий переноса

Согласно этому критерию, чем больше понижение свободной энергии реакции, тем более вероятна большая скорость реакции. Возможность использования этого критерия в окислительно-восстановительном катализе, как видно из предыдущего рассмотрения, ограничена.

Отметим также, что скорость окислительно-восстановительной реакции может быть весьма различной в зависимости от тонкого механизма процесса. Так, несмотря на благоприятные термодинамические соотношения при комнатной температуре без катализаторов не происходит перенос электронов в системах $\text{Sn}^{\text{II}}\text{—Fe}^{\text{III}}$, $\text{Ti}^{\text{IV}}\text{—Ce}^{\text{IV}}$, дигидроникотинамида денидинуклеотид (и его простые аналоги) — молекулярный кислород, натрийборгидрид — нитрозосоединения и т. д.^{46—49}.

2. Принцип эквивалентного обмена электронами^{50—52}

Согласно этому принципу, впервые выдвинутому Шаффером, реакция происходит быстро, если в ходе реакции молекулы окислителя и восстановителя принимают и соответственно отдают одно и то же число электронов. Если эти числа различаются, то реакция идет медленно. Этот критерий имеет большое значение для качественного предсказания скоростей окислительно-восстановительных реакций. Из него вытекает весьма важное следствие, имеющее прямое отношение к окислительно-восстановительному катализу: реакции, в которых происходит неэквивалентный обмен электронами и которые протекают с малыми скоростями, будут ускоряться соединениями, способными одновременно действовать в качестве одно- и двухэлектронных окислителей и восстановителей.

В ферментативном катализе широко используются структуры, способные к обратимому одно- и двухэлектронному окислению и восстановлению (флавины, хиноны, кобаламины)^{53—55}.

До недавнего времени опубликованы лишь отдельные примеры каталитических реакций, в которых соблюдается принцип эквивалентного обмена^{50—52, 56—58}.

Наиболее полно и широко этот принцип был применен в работах по созданию новых катализаторов и каталитических систем различных окислительно-восстановительных реакций^{1, 2, 59—63}.

Например, было показано, что реакция между дигидропиридиновыми соединениями (гидридный восстановитель) и молекулярным кислородом или стабильным радикалом N-окиси 2,2,6,6-тетраметилпиперидона-4 (одноэлектронными окислителями) значительно ускоряется в присутствии флавинов, хинонов и сходных соединений^{1, 2, 59}. Выбор катализаторов можно осуществлять, исходя из величин их окислительно-восстановительных потенциалов^{1, 2}. Оказалось, что данный тип катализа можно распространить на другие восстановители: гидриды металлов и молекулярный водород, активированный катализаторами гидрирования^{3, 59, 62—66}. В присутствии этих катализаторов с помощью гидридных восстановителей можно также восстанавливать ароматические нитрозо- и нитросоединения, соединения с положительным галоидом и комплексные соединения металлов переменной валентности^{60—62, 66}.

При использовании принципа Шаффера следует принимать во внимание, что в зависимости от типа реагирующих соединений, лигандов и среды изменяется способность, например, донора служить гидридным или одноэлектронным восстановителем. Поэтому изменение среды, влияющее на стабильность промежуточных степеней окисления катализатора или субстрата, и комплексообразование, приводящее к стабилизации промежуточных степеней окисления, могут изменять как механизм, так и скорость окислительно-восстановительной реакции.

Реакции каталитического окисления дианионов органических соединений в основных средах изучены Расселом с сотр.⁶⁷. Увеличение скорости каталитического переноса водорода за счет возможного образования комплекса донора с π-акцептором и комплекса промежуточного состояния катализатора с ионом металла изучено соответственно в работах^{68, 69}.

3. Величины энергии кулоновского взаимодействия и энергии перегруппировки Франка — Кондона

Энергия кулоновского взаимодействия между донором и акцептором и энергия перегруппировки Франка — Кондона, т. е. энергия, необходимая для перестройки лигандного и сольватного окружения донора и акцептора при переходе к активированному комплексу, входят в свободную энергию активации окислительно-восстановительной реакции и полностью ее определяют^{12–16, 42}. Уменьшение суммы этих двух слагаемых приводит к увеличению скорости переноса электронов.

Как правило, скорости реакций переноса электронов между противоположно заряженными ионами или между ионом и нейтральной молекулой значительно выше, чем между ионами одинакового знака. Например, скорость реакции Fe^{2+} с ICl_6^- на порядок больше, чем скорость реакции Fe^{2+} с 1,10-фенантролиновым комплексом Fe^{3+} , имеющей такую же величину ΔE^0 ¹⁷. Энергии активации этих реакций сравнимы (1,9 и 0,8 ккал/моль), однако энтропия активации гораздо меньше для IrCl_6^- , чем для фенантролинового комплекса Fe^{3+} .

Очень высоки ($\sim 10^9 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\text{сек}^{-1}$) скорости обмена электронами как в прямом, так и в обратном направлении в системе *tris*-(4,7-диметил-1,10-фенантролин)- Fe^{II} — IrCl_6^- ²⁷. Реакции Fe^{3+} с анионами гидрохинонов быстрее, чем те же реакции в кислых средах^{12–16}. Константы скорости реакций диспропорционирования нейтральных бензосемихинонов, а также анионов бензосемихинонов равны $10^9 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{сек}^{-1}$ и $5\cdot10^6 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{сек}^{-1}$ соответственно⁷⁰.

Важное значение для окислительно-восстановительного катализа имеет тот факт, что реакции переноса электронов между ионами одинакового знака обычно ускоряются, если мостиковой группой в активированном комплексе (т. е. группой, связывающей донор и акцептор) служит лиганд с противоположным знаком (Cl^- , Br^- , I^- , OH^- и т. д.)^{42, 71–72}. Размер мостиковой группы влияет на силы электростатического отталкивания между ионами одинакового знака^{42, 43, 72}.

Отметим теперь факторы, уменьшающие величину энергии перегруппировки Франка — Кондона. Во-первых, если реагенты имеют близкие структуры и мало изменяют свою сольватную оболочку, то скорость переноса электронов в таких системах будет максимальна³⁴. Таким путем можно объяснить быстрый перенос электрона между ионами MnO_4^{2-} и MnO_4^- , обладающими одинаковой структурой, и медленный — между AsO_4^{3-} и AsO_3^{3-} , структуры которых различны. Во-вторых, поскольку наибольший вклад в энергию перегруппировки Франка — Кондона вно-

сят затраты на перестройку внутренней и внешней координационных сфер реагентов, то вхождение, например, иона железа в жесткую структуру порфирина в цитохромах увеличивает его способность к окисительно-восстановительным реакциям по сравнению с гидратированным ионом железа ³⁴. Высокие скорости переноса электрона (10^8 - 10^9 л/моль·сек) наблюдаются между ионами, в состав которых входят объемные лиганды с π -электронными системами большой протяженности ^{17, 27}. Энергии активации таких реакций очень невелики и совпадают с энергиями активаций реакций, скорости которых лимитируются диффузией. В-третьих, сильное электронное взаимодействие между реагентами и мостиковой группой может, по мнению Сутина ⁴⁴, стабилизировать активированный комплекс и уменьшать общую свободную энергию, требуемую для перестройки внутренней и внешней координационной сфер реагентов при переносе электрона.

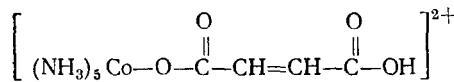
И, наконец, согласно Либби ³⁹, электронный обмен ускоряется, если имеется возможность создать активированный комплекс, геометрия которого остается симметричной в пределах амплитуды колебания, включая нулевую точку движения («принцип симметрии»).

4. Степень электронной связи между реагентами (линейность траектории электронов) ⁷³

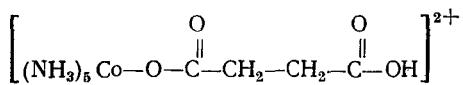
Существование активированного комплекса, малая величина кулоновского отталкивания и энергии перегруппировки Франка — Кандона не гарантируют высоких скоростей переноса электронов — необходима возможность достаточного электронного взаимодействия между реагентами в активированном комплексе. В связи с этим важно подчеркнуть значение мостиковых групп для электронного связывания реагентов. Мостиковые группы предоставляют орбиты подходящей симметрии, на которых могут быть делокализованы электроны восстановителя, а затем переданы окислителю. Если электрон переходит от t_{2g} -орбит восстановителя к t_{2g} -орбитам окислителя, то следует ожидать легкого переноса через мостиковые группы, содержащие π -электроны, так как указанные орбиты хорошо перекрываются с π -орбитами мостиковой группы. Если в переход вовлекаются e_g -орбиты, то ограничения симметрии сильно уменьшают эффективность переноса. Таким образом, для окисительно-восстановительного катализа важно, что катализатором может служить соединение — мостиковая группа, имеющая структуру, которая обеспечивает необходимую электронную связь между реагентами за счет электронной системы катализатора и образования различных комплексов (хелатов, π -комплексов и др.).

Литературные данные показывают, что наличие в мостиковой группе мест для дополнительного связывания реагентов в активированном комплексе благоприятствует переносу электронов ^{74, 75}. Для комплексов Co^{III} , в состав которых входят мостиковые группы, способные к образованию хелатных структур с восстановителем-катионом Cr^{II} , наблюдаются более высокие скорости переноса по сравнению с комплексами Co^{III} , мостиковые группы которых не имеют мест для связывания Cr^{II} ^{74, 75}.

Как правило, мостиковые группы, содержащие π -системы, в большей степени способствуют переносу электронов, чем мостиковые группы с σ -системами ^{71, 76}. Классический пример, иллюстрирующий этот вывод, принадлежит Таубе ⁷¹: скорость восстановления комплекса

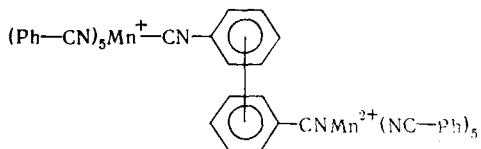


ионом Cr^{II} на два порядка выше скорости восстановления комплекса



Высокая скорость электронного обмена обнаружена при восстановлении иона Fe^{3+} комплексом ($\text{Fe}-\text{N}_3$) $^{2+}$ в водной среде⁷⁷. Мостиковая группа предоставляет для связи с ионом металла свои неподеленные пары. Скорость электронного переноса в системе $\text{Co}(\text{фен})_3^{2+}$ — $\text{Co}(\text{фен})_3^{3+}$ на 6 порядков больше, чем в соответствующих аммиачных комплексах⁷¹ (фен-1,10-фенантролин).

Более высокая скорость переноса электронов наблюдается в случае гексафенилизонитрильных комплексов Mn^+ и Mn^{2+} по сравнению с этил- и трет.-бутилизонитрильными комплексами⁷⁸. При этом предполагается⁷⁸, что активированный комплекс имеет такое строение, при котором осуществляется перекрывание π -системы бензольных колец и которое не может осуществляться в случае алкилизонитрильных лигандов.



Необычно высокая скорость электронного переноса обнаружена между *трист-(4,7-диметил-1,10-фенантролин)-Fe^{II}* и гексахлоридом Ir^{IV} ²⁷. Константы скорости переноса в прямом и обратном направлениях — 10^9 и $4 \cdot 10^9$ л/моль·сек соответственно. Наиболее вероятный механизм переноса — делокализация электрона по всем трем фенантролиновым лигандам и перекрывание подходящих орбит ионов хлора с π -системой фенантролиновых лигандов. Высокая скорость электронного переноса позволяет предположить, что перекрывание достаточно для того, чтобы сделать возможным легкий перенос электрона, сопровождающийся перестройкой лигандов и сольватных оболочек. Высокие скорости электронного переноса наблюдаются между нейтральными органическими молекулами и их ионами^{28, 79–92}.

Все изученные в настоящее время органические системы подобного типа имеют большие электронные системы, легкое перекрывание которых обеспечивает высокие скорости переноса. Значение некоторых констант скоростей реакций переноса электронов между ион-радикалами и нейтральными молекулами сведены нами в таблицу.

Из проведенного рассмотрения можно сделать следующий качественный вывод — чем больше сопряженная система у органического соединения, тем больше скорость переноса. Константа скорости реакции увеличивается в ряду: бензол < нафталин ~ антрацен. Важно отметить, что в реакциях, представленных в таблице, изменение свободной энергии равно нулю.

Перенос электронов через мостиковые группы может сопровождаться окислением или восстановлением этих групп^{93–96}. Подчас время жизни таких состояний больше периода полупревращения отдельных электронных реакций, а иногда настолько велико, что возможны химические изменения мостиковой группы, например, *цис*-*транс*-изомеризация в ре-

ТАБЛИЦА

Константы скорости переноса электрона в некоторых реакциях органических соединений с соответствующими анион-радикалами

Соединение	Растворитель	k , л·моль·сек	$E_{акт}$, ккал/моль	Температура, °С	Ссылки на литературу
Бензол	ТГФ:ДМЭ=2:1	$7,7 \cdot 10^7$	$2,8 \pm 0,6$	18	80
Нафталин	ДМЭ	$1,6 \cdot 10^9$ ($\sim 10^9$)	5	23	79, 81
То же	ТГФ	$2 \cdot 10^9$ ($8 \cdot 10^7$)	5	23	79, 81
Нафталин ^a	ТГФ	$3 \cdot 10^7$ ($1,8 \cdot 10^7$)			
Нафталин ^b	ТГФ	$(5,7 \cdot 10^7)$ $6 \cdot 10^7$		23	79, 81, 90
То же	ДМЭ	$(5,7 \cdot 10^7)$ $1 \cdot 10^8$		23	79, 81
Антрацен		$1,2 \cdot 10^9$	3,0	81	80
1,4-Бензохинон	ДМФ	$3,8 \cdot 10^8$			28, 85
Дурохинон	ДМФ	$6,2 \cdot 10^7$			28, 85
Витамин Е	ДМФ	$1,6 \cdot 10^7$			85
1,4-Нафтохинон	ДМФ	$4,2 \cdot 10^8$			85
Витамин К ₃	ДМФ	$4 \cdot 10^8$			85
Витамин K ₁₍₂₀₎	ДМФ	$1,3 \cdot 10^8$			85
Тетрацианэтилен	ТГФ	$2,4 \cdot 10^8$			82
Антрацен	ДМФ	$4,8 \cdot 10^8$			82
Нитробензол	ДМФ	$3 \cdot 10^7$			28
То же	ДМФ+10% H ₂ O	$3,2 \cdot 10^6$			28
<i>p</i> -Динитробензол	ДМФ	$6 \cdot 10^8$			28
<i>m</i> -Динитробензол	ДМФ	$5,2 \cdot 10^8$			28
<i>p</i> -Хлорнитробензол	ДМФ	$7,9 \cdot 10^7$			28
<i>m</i> -Хлорнитробензол	ДМФ	$8,8 \cdot 10^7$			28
3,5-Дихлорнитробензол	ДМФ	$1,6 \cdot 10^8$			28
Анион-радикал циклооктатетраена ^b	ТГФ	10^9			87
Циклооктатетраен	ТГФ	$\sim 10^4$			87
Три- <i>p</i> -нитрофенилметан	(Na ⁺) ДМЭ	$4,35 \cdot 10^9$	2,04	25	83
То же	(K ⁺)	$5,99 \cdot 10^9$	1,99	25	83
»	ТГФ (Na ⁺)	$4,56 \cdot 10^9$	0,86— 2,63	25	83
»	ТГФ (K ⁺)	$4,7 \cdot 10^9$	2,25	25	83
»	Пиридин (Na ⁺)	$6,79 \cdot 10^9$	2,03	25	83
»	Пиридин (K ⁺)	$8,7 \cdot 10^9$	1,95	25	83
»	Ацетонитрил (Na ⁺)	$16,3 \cdot 10^9$	1,04	25	83
»	(K ⁺)	$13,8 \cdot 10^9$	1,12	25	83
<i>p</i> -Ксиол	ДМЭ	$\sim 2,8 \cdot 10^7$ $10^{12} \text{ exp}(-6200/RT)$	6,2	25	88
Ксантон ^c	ДМФ	$4,56 \cdot 10^8$	5,1	37	84
	ТГФ	$4,48 \cdot 10^8$	4,3	25	
	ТГП	$4,68 \cdot 10^8$	7		
Ме — ТГФ		$4,32 \cdot 10^8$	0		
Ксантон ^d	ДМЭ	$2,5 \cdot 10^8$			84
Бензофенон ^e	ДМФ	$1,10 \cdot 10^8$	6,3	25	84
	ТГФ	$1,14 \cdot 10^8$	6,0	12	
Бензофенон ^j	ДМЭ	$1,56 \cdot 10^8$			84
Бензофенон ^z	ТГФ	$\sim 2,5 \cdot 10^8$			84
Ксантон	CH ₃ Cl	$\sim 10^9$			84
Бензофенон ^w	ДМЭ	$< 10^6$			84
Ме — ТГФ					
Диоксан					
1-(<i>α</i> -Нафтил)-1фенилэтан	ДМФ	$6,8 \cdot 10^7$	1,6	25	89
	ТГФ	$1,9 \cdot 10^7$	2,3		
Три- <i>трет.</i> -бутилфенол	CCl ₄	$6,6 \cdot 10^2$		27	91
Тетра-бутилинидофенол	CCl ₄	$1,4 \cdot 10^3$		27	91
Циклогексан		$2,2 \cdot 10^3$			
Дифенилидроксиламин	CCl ₄	$> 10^7$		27	91
Ди- <i>трет.</i> -бутилгидроксиламин	CCl ₄	$3,2 \cdot 10^2$		27	91
	Хлорбензол	$2,4 \cdot 10^2$			

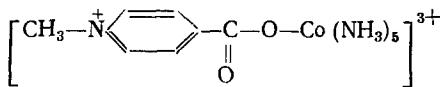
ТАБЛИЦА (продолжение)

Соединение	Растворитель	k , л·моль·сек	$E_{акт}$, ккал, моль	Темпера-тура, °C	Ссылки на литературу
Трет. - бутил-2,6-диметоксифенил-гидроксилимин	Хлорбензол Хлороформ, CH_2Cl_2 , ацетон	$5,2 \cdot 10^2$ <20		27	■
Гексагелицен	ТГФ	$k_{dd} = 1,2 \cdot 10^{10}$ $k_{dl} = 3 \cdot 10^9$		23	92
Фторанил ^к	90% ТГФ + 10% ацетонитрила	$\sim 10^8$		-75	86

^а Реакция с нафталинидом (Na^+). ^б Реакция с нафталинидом (K^+). ^в Реакция с дианионом циклооктатетраена. ^г Реакция с анион-радикалом ксантона (Na^+). ^д Реакция с анион-радикалом ксантона (Rb^+). ^е Реакция с анион-радикалом бензофенона (Na^+). ^ж Реакция с анион-радикалом бензофенона (Rb^+). ^з Реакция с анион-радикалом бензофенона (K^+). ^и Реакция с комплексом анион-радикала бензофенона, ионом металла и нейтральной молекулой бензофенона. ^к Реакция с анионом фторанила.

ТГФ — тетрагидрофуран, ДМЭ — диметоксиэтан, ДМФ — диметилформамид, ТГП — тетрагидропиран, Ме — ТГФ — метилтетрагидрофуран.

акции восстановления ионами Cr^{II} комплекса пентааминомалеато Co^{III} ^{92, 94}. Быстрое восстановление ионов Cr^{II} комплекса



происходит с промежуточным образованием катион-радикала, стабилизированного сопряжением ^{95, 96}. Чем легче восстанавливается и окисляется мостиковая группа, тем больше наблюдаемая скорость электронного переноса ^{74, 93–96}. Легко восстанавливающиеся и окисляющиеся лиганды, как правило, являются сопряженными системами большей протяженности.

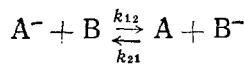
5. Правило сохранения спина

Сохранение спина — важный фактор, влияющий на скорость окисительно-восстановительных реакций: системы, для которых ожидаются изменения спина, характеризуются низкими скоростями переноса электрона. Неизменность спина при переносе электрона в активированном комплексе требует использования высоколежащих возбужденных электронных орбит, вследствие чего невозможны высокие скорости. Различие скоростей реакций, в которых принимают участие молекулы, имеющие более чем один неспаренный электрон, по-видимому, можно объяснить на основании этого запрета ⁹⁷.

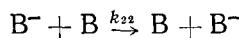
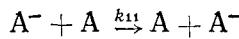
* * *

Разобранные условия быстрого переноса электронов можно использовать при подборе катализаторов для каталитического цикла, описанного выше (реакции (1) и (2)). Поскольку его особенностью является то обстоятельство, что наиболее эффективные катализаторы имеют окисительно-восстановительные потенциалы, лежащие в определенной области, важное значение для оценки констант скоростей k_1 и k_2 приобретает уравнение, полученное Маркусом ^{12–16} и связывающее константу

скорости прямой реакции k_{12} между донором A^- и акцептором B



с константой равновесия K_{12} (ее как раз и определяет окислительно-восстановительный потенциал) и константами скоростей обменных однозарядных реакций k_{11} и k_{22}



Константы k_{11} и k_{22} можно либо измерить физическими методами (ЭПР, ЯМР), либо предсказать исходя из условий быстрого переноса.

Следуя Маркусу, можно записать, что

$$K_{12} = (k_{11} k_{22} k_{12} \cdot f)^{1/2} \quad (5)$$

где

$$\ln f = \frac{(\ln K_{12})^2}{4 \ln (k_{11} \cdot k_{22} / z^2)},$$

z — частота бимолекулярных соударений в растворе ($z \sim 10^{11}$ л/моль·сек, f часто близко к единице).

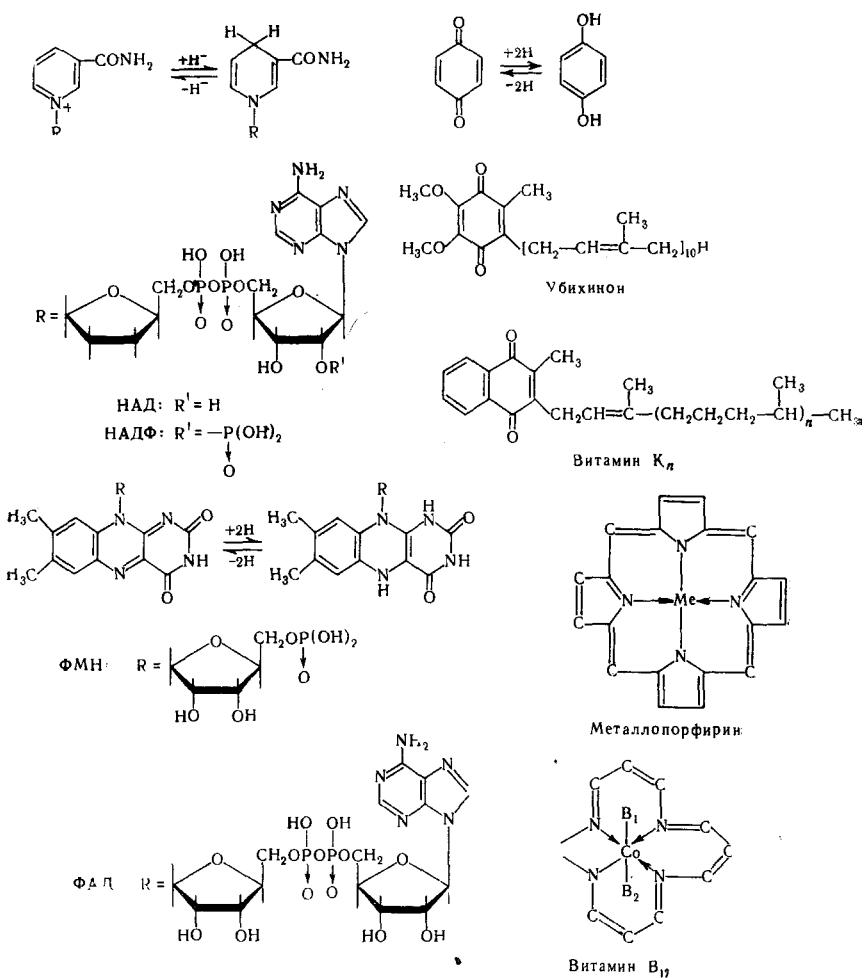
Хотя теоретические расчеты были проведены Маркусом для определенной модели реакции, в которой не происходит разрыва или образования химических связей (перенос электрона по так называемому механизму внешнесферного активированного комплекса), следует считать, что его выводы можно распространить на многие случаи. Экспериментальные результаты подтверждают это заключение^{17, 42, 85, 98}. Например, с помощью уравнения (5) были оценены относительные константы скоростей окислительно-восстановительных реакций биологически важных хинонов — витаминов К и Е по сравнению с 1,4-нафтохиноном и дурохиноном. На этой основе была обсуждена связь этих констант с длиной боковой цепи витаминов К и Е и возможностью их участия в цепи биохимического дыхания в качестве катализаторов переноса электронов⁸⁵. В более простых системах хиноны действительно служат эффективными катализаторами переноса электрона от различных восстановителей к большому числу акцепторов^{1, 3, 59, 61, 63, 66, 99–101}.

В заключение этого раздела отметим, что, несмотря на значительное число исследованных окислительно-восстановительных реакций, примеров каталитических реакций, в которых использовались бы критерии быстрого переноса электронов, чрезвычайно мало. В то же время ферментативный окислительно-восстановительный катализ представляет собой организованный определенным образом каталитический процесс, в котором реализуются условия быстрого переноса электронов и используются структурные элементы, хорошо приспособленные для выполнения функций катализаторов окислительно-восстановительных реакций. Вследствие этого представляется интересным рассмотреть общие принципы построения и функционирования ферментов окислительно-восстановительных реакций, имея в виду создание на этой основе новых катализаторов и каталитических систем.

III. НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ПЕРЕНОСА ЭЛЕКТРОНОВ (ВОДОРОДА)

1. Структура групп, входящих в активный центр ферментов (коферментов)

Из коферментов, использующихся в ферментативном окислительно-восстановительном катализе, и число которых вообще ограничено¹⁰², следует отметить никотинамидадениндинуклеотид (НАД), никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ), flavинмононуклеотид (ФМН), flavинадениндинуклеотид (ФАД), металлокортициновые комплексы, аскорбиновую кислоту, липоевую кислоту, коэнзим Q (убихинон), витамины K, витамин B₁₂, строение которых приведены ниже:



Перечислим характерные особенности строения коферментов. Высокая универсальность коферментов¹⁰³ обусловлена тем, что в них сочетаются свойства различных классов соединений. Все коферменты представляют собой (или включают в себя) сопряженные гетероциклические системы, имеющие кислотно-основные центры и различные группы, приспособленные для обратимого связывания и комплексообразо-

вания. Вследствие этого они могут быть либо хорошими мостиковыми группами (катализаторами), либо включают в себя таковые.

Наличие у коферментов π-электронных систем высокой протяженности непосредственным образом связано с их каталитическими функциями. По мнению Берсукера¹⁰⁴, окислительно-восстановительные ферменты можно рассматривать как своеобразные электронные системы большой емкости, так что они легко могут принимать и отдавать электроны, не меняя существенно своей энергии. Таким образом, например, комплекс железопорфирина может служить как сильным акцептором, так и не менее сильным донором, эффективно участвуя в процессах переноса электрона. С другой стороны, сопряженные системы могут увеличивать скорости переноса электронов за счет проводимости по системе π-связей.

Легкий переход одной системы сопряженных связей в другую обуславливает, например, функционирование органических коферментов НАД, НАДФ, ФМН, и ФАД, а также коферментов хиноидного строения. Общим принципом являются здесь, по-видимому, принцип минимального нарушения π-системы кофермента при вовлечении в реакцию всей сопряженной структуры. Расчеты показывают^{105–107}, что окисленная форма кофермента является очень хорошим акцептором, а восстановленная форма — хорошим донором электрона. Образование различных комплексов с коферментом значительно изменяет его донорно-акцепторные свойства (см., например, по флавинам обзор¹⁰⁸).

Возможность поддерживать стационарную концентрацию каталитически активных форм (семихинонов — QH) за счет равновесия между полностью окисленной (Q) и восстановленной формами (QH₂) кофермента (флавины и хиноны) $QH_2 + Q \rightleftharpoons 2QH$, причем скорости обмена электронами между различными окислительными формами кофермента чрезвычайно высоки⁸⁵, — важное свойство ферментов-переносчиков.

В случае витамина B₁₂ высокореакционное состояние Co^{II}, имеющее один или несколько неспаренных электронов, существует⁵⁵ в результате равновесия $Co^{III} + Co^I \rightleftharpoons 2Co^{II}$.

Различные возможности стабилизации каталитически активных форм коферментов посредством делокализации неспаренных электронов по сопряженным системам, образования комплексов с ионами металлов или π-акцепторами также связаны с особенностями строения коферментов^{108–116}.

2. Роль π-комплексов в ферментативном катализе^{117–122}

Образование π-комплексов приводит, во-первых, к увеличению протяженности сопряженной системы и за счет этого возможностей переноса электрона на значительные расстояния и, во-вторых, к стабилизации каталитически активных форм коферментов.

Большинство данных, имеющихся в литературе по этому вопросу, относится к обнаружению и идентификации π-комплексов дигидрокотинамидадениндинуклеотидов, флавинов, хинонов и других коферментов, имеющих сопряженные системы. Биологическая роль коферментов, несомненно, обусловлена их способностью образовывать различные π-комpleксы.

Так, предполагается^{123–125}, что перенос электронов в митохондриях и хлоропластах осуществляется π-комплексами типа металлопорфирина-хинон или хлорофилл-хинон соответственно. Величины измеренных констант образования π-комплексов между витамином K₃ и биологически важными донорами электронов — Со -мезопорфирин-IX-диметио-

вым эфиrom и хлорофиллом — показывают, что такие комплексы вполне могут существовать в условиях ферментативных реакций и оказывать влияние на перенос электрона.

Изучено^{110, 125} образование π -комплексов между НАД-Н₂ и флавинами; идентичные π -комплексы могут получаться также при реакции восстановленного флавина с НАД.

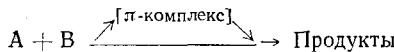
Исследованы¹²⁶ молекулярные комплексы НАД и его простых аналогов с различными донорами электронов: I⁻, индолом, триптофаном, серотином.

Важное значение для понимания роли π -связывания в ферментативном катализе имеют факты¹²⁷⁻¹²⁹, указывающие на электронное взаимодействие типа «переноса заряда» между адениновым и никотинамидным (или изоаллоксазиновым) кольцами внутри самого фермента.

Изучение комплексов индола с ионом пиридиния показало, что спектры поглощения этих систем сходны со спектрами фермента глицераль-3-фосфатдегидрогеназы. Предполагается, что¹³⁰ связь НАД с протеином в ферменте осуществляется за счет образования π -комплекса. Аналогично связь флавина с протеином может осуществляться посредством π -комплекса с тирозином^{131, 132}. Большое число π -комплексов образует изоаллоксазиновое кольцо, причем часто его можно рассматривать не только как акцептор электронов (комpleксы с пуринаами, НІ, дигидро-пиридинами, гидрохинонами, фенолами и другими соединениями), но и в качестве донора π -электронов (комpleксы с тетрацианэтilenом, 2,3-дихлор-5,6-диметил-1,4-бензохиноном). Например, так ведет себя диметилаллоксазин, причем его способность служить донором или акцептором коррелирует с энергиями высшей занятой и низшей свободной орбит¹⁸³. Для изоаллоксазинов и родственных красителей известны молекулярные комплексы с пуринаами, пиридинами, индолами, фенолами и другими соединениями, представляющими биологический интерес^{110, 134-137}.

И, наконец, широко известны молекулярные комплексы хинонов^{121, 138-140}. Наиболее интересны комплексы хинонов с флавинами и цитохромами, так как они являются активными группами ферментов-переносчиков, входящими в непосредственный контакт в процессах переноса электрона.

Хотя можно определенно утверждать, что π -комплексы многих окислительно-восстановительных коферментов участвуют в биохимических реакциях в качестве промежуточных структур, прямых доказательств этого почти не существует. Определенная трудность связана с тем, что даже в тех случаях, когда накопление продуктов реакции происходит симбатно с изменением концентрации промежуточного π -комплекса¹⁴⁰, нельзя гарантировать, что основной путь реакции проходит через образование π -комплекса, а не минует его:



Можно указать, что факторы, способствующие образованию π -комплексов, благоприятствуют и электронному переносу от донора к акцептору.

Отметим, что существование π -связывания между субстратом и ферментом — тирозиназой в анаэробных условиях¹²⁰ показывает, что такой комплекс является, по-видимому, промежуточным при окислении субстратов молекулярным кислородом. Примеры участия НАД и ФАД во внутримолекулярных комплексах, в π -комплексах с ароматическими аминокислотами, а также в комплексах друг с другом могут указывать

не только на характер связывания кофермента с апоферментом, но и на существование промежуточных каталитически активных состояний, в которых участвуют восстановитель, например, НАД-Н₂ (источник водорода) и акцептор водорода ФМН, ФАД или хинон.

3. Роль семихинонов в ферментативном катализе

Как уже указано выше, характерной особенностью ферментативного катализа является существование стационарной концентрации каталитически активных промежуточных форм (семихинонов, СоС^{II} и др.) за счет равновесия между полностью окисленной и восстановленной формами кофермента. Поддержание стационарной концентрации каталитически активных форм обусловлено структурными особенностями коферментов. В связи с этим большое значение в окислительно-восстановительном катализе ферментами имеет, безусловно, и возможность дополнительной стабилизации промежуточных радикальных и высокоактивных бирадикальных состояний коферментов, а также реакционноспособных низковалентных и других состояний ионов металлов за счет включения соответствующих π - или d -электронов в сопряженные системы достаточной протяженности.

Еще Михаэлис предполагал существование комплексов радикал — фермент в качестве непременного условия обязательного одноэлектронного переноса в ферментативных окислительно-восстановительных реакциях¹⁴¹.

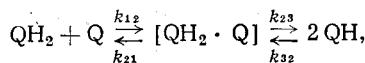
В настоящее время получены факты, указывающие на стабилизацию радикалов за счет образования π -комплексов в условиях как неферментативных^{108–116}, так и ферментативных^{111–113, 115, 116} реакций. Недавно были получены стабильные комплексы флавиновых радикалов с иодом и фенолом¹¹⁴.

Можно полагать, что во многих случаях обнаружение радикалов в условиях ферментативных реакций связано с дополнительной делокализацией неспаренного электрона либо на подходящей сопряженной системе белка, либо на подходящих орбитах иона металла.

Основные идеи о роли свободных радикалов связаны с именем Михаэлиса, который считал, что все биологические окислительно-восстановительные реакции должны иметь стадию одноэлектронного переноса, причем промежуточными соединениями являются свободные радикалы¹⁴¹.

В настоящее время роль радикальных промежуточных форм в ферментативном катализе остается предметом многочисленных дискуссий^{112, 113, 115, 116, 141, 142}, так как при современных методах исследования не всегда можно связать факты обнаружения, идентификации и поведения радикалов в различных условиях с действительным механизмом ферментативного катализа. Проблема также усложняется различными способами стабилизации и дестабилизации свободных радикалов в ферментативных реакциях за счет, например, π -связывания, комплексообразования с ионами металлов, сопутствующих химических реакций, не затрагивающих свободную валентность, и так далее.

Как уже указывалось, характерной особенностью обратимой реакции флавин — дигидрофлавин и аналогичных ей реакций хинон — гидрохинон является легкое образование свободных радикалов в качестве промежуточных соединений. Механизм образования радикалов в таких системах основывается на равновесиях:



где QH_2 , QH , Q и $[\text{QH}_2 \cdot \text{Q}]$ представляют собой восстановленную, семихинонную, окисленную формы флавина или хинона и промежуточный комплекс, обычно являющийся π -комплексом.

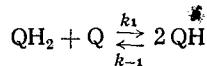
В зависимости от среды на эти равновесия накладываются обратимые реакции присоединения и отщепления протона от различных форм флавина или хинона^{112, 115, 116, 144, 145}. В водных и водно-спиртовых средах возможными восстановителями до семихинонов могут служить ионы гидроксила^{146–149}.

Методом температурного скачка изучали реакцию между ФМН и ФМН- H_2 при $\text{pH}=4,7$ и температуре 298°K ¹⁵⁰. Значения констант k_{12} , k_{21} , k_{23} и k_{32} , равные $>10^9 \text{ л. моль}^{-1} \text{ сек}^{-1}$, $>10^6 \text{ сек}^{-1}$, $5 \cdot 10^3 \text{ сек}^{-1}$ и $6 \cdot 10^6 \text{ моль}^{-1} \text{ сек}^{-1}$ соответственно показывают, что скорости переноса электрона в обоих направлениях приблизительно совпадают. Данные по изотопному эффекту, очевидно, говорят, что перенос электрона в промежуточном комплексе менее вероятен, чем перенос атома водорода.

Особенно интересно сравнить скорости одноэлектронного обмена и переноса гидрид-иона в системах хинон—гидрохинон. По-видимому, константы k_{21} и k_{23} можно считать пропорциональными скоростям переноса гидрид-иона и одноэлектронного обмена, так как в промежуточном комплексе атомы водорода, которые подлежат обмену, равнозначны по отношению к обоим кольцам флавина (или хинона), входящим в комплекс.

Если это так, то скорость переноса двух электронов в системе ФМН—ФМН- H_2 гораздо выше скорости обмена электроном в той же системе. Можно полагать, что скорости переноса электронов сильно зависят как от строения флавина или хинона, так и от характера и степени связывания коферментов в реакциях ферментативного катализа.

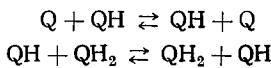
К сожалению, в других системах подобные константы скоростей переноса электронов неизвестны, хотя измерялись скорости одноэлектронного переноса в прямом и обратном направлениях^{70, 151–155}:



Величины констант k_1 и k_{-1} достаточно высоки — 10^7 — $10^{10} \text{ моль}^{-1} \text{ сек}^{-1}$.

Обычно, как и следует ожидать, радикал QH^\cdot диспропорционирует намного быстрее, чем его депротонированная форма Q^\cdot ^{70, 155}.

Сложность изучения реакций переноса электронов в системе $\text{Q}+\text{QH}_2$ связана также с необходимостью учета окислительно-восстановительных реакций обмена электронами



Эти реакции проходят с большой скоростью (величины констант до $10^{10} \text{ л. моль}^{-1} \cdot \text{сек}^{-1}$) (см. табл. на стр. 217 и 28, 85).

Окисленная, семихинонная и восстановленная формы флавинов или хинонов легко образуют различные комплексы: π -комpleксы друг с другом и различными π -акцепторами и π -донорами; комплексы с ионами металлов и другими комплексообразователями^{108, 110–114, 120, 121, 124–141, 157–159}.

Вследствие комплексообразования увеличивается эффективная концентрация промежуточных радикальных форм. Так, например, максимум концентрации флавосемихинонов достигается в кислых и щелочных средах^{115–116} и не превышает нескольких процентов от общей концентрации

флавина, в то же время максимум концентрации флавосемихинонов в присутствии некоторых ионов металлов достигается в нейтральных средах и может составить почти 100% от концентрации флавина¹¹³.

Если окисленная форма флавина специфично взаимодействует с ионом металла, то восстановленная форма инертна¹¹³. Так, флавин образует очень стабильные хелаты только с ионами Ag^+ и Cu^+ , причем в комплексе флавина с Cu^+ происходит обратимый перенос электрона между партнерами. Спектры комплексов $[\text{Фл}^- \cdot \text{Cu}^+] \rightleftharpoons [\text{Фл}^{2+} \cdot \text{Cu}^{2+}]$ и $[\text{Фл}^- \cdot \text{Ag}^+]$ соответствуют изоэлектронному спектру протонированного флавосемихиона $[\text{Фл}^- \cdot \text{H}_2]$ ^{160, 161}.

Столь же сильно взаимодействуют с флавином ионы Fe^{2+} и MoO_3^+ , но в отличие от Ag^+ и Cu^+ в комплексах с Fe^{2+} и MoO_3^+ флавин полностью восстанавливается до семихиона^{113, 162}.

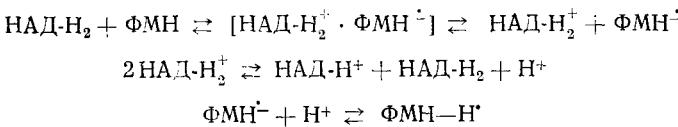
Следует подчеркнуть, что семихиноны флавинов обладают способностью к комплексообразованию с ионами металлов, как правило, значительно большей, чем окисленная или восстановленная форма^{163, 164}. В случае диамагнитных ионов металла (Zn^{2+} , Cd^{2+}) флавосемихион проявляет в спектре ЭПР совершенно другую сверхтонкую структуру, чем свободный флавосемихион, хотя спектры поглощения в видимой области приблизительно одинаковы^{159, 163, 165}, это указывает на значительное изменение электронной плотности в флавосемихионе при комплексообразовании его с ионами металла.

Было высказано мнение, что возможная роль ионов металлов в ферментативном катализе состоит в стабилизации флавинового семихиона¹⁶³.

Брэй, Пальмер и Байнерт¹⁶⁶ при изучении реакций, катализуемых ксантиноксидазой (флавиновый фермент, содержащий Fe и Mo), методом ЭПР показали, что при анаэробном восстановлении ксантиноксидазы и аэробном окислении ксантина промежуточно образуется флавосемихион и Mo^V . Согласно полученным результатам, этот радикал связан с протеином или металлом¹⁶⁶.

Вследствие высокой способности семихинонов образовывать различные комплексы следует довольно осторожно подходить к доказательствам прямого переноса электрона в системах, включающих флавины и хиноны.

Изучение спектра ЭПР π -комплекса [НАД- H_2 ·ФМН] показало¹⁶⁷ наличие свободных радикалов, относящихся лишь к флавиновой части комплекса. Этот факт был объяснен следующей схемой реакций:



Промежуточный свободный радикал НАД- H_2^+ немедленно подвергается реакции диспропорционирования, в результате которой образуются полностью восстановленные и окисленные пиридиннуклеотиды. Таким образом, результатом суммарной реакции является восстановление ФМН за счет НАД- H_2 до семихиона без образования свободных радикалов НАД- H_2 .

С другой стороны, существует возможность полного восстановления флавина в π -комплексе, образования семихинонов за счет равновесия между окисленной и восстановленной формами флавина и стабилизации образующегося флавосемихиона путем включения его в π -комплекс с окисленной формой никотинамидадениндинуклеотида.

Такой механизм стабилизации семихинонов может осуществляться и в реакциях N-бензилдигидроникотинамида с хинонами, в которых обнаружены семихиноны¹⁶⁸. Авторы считают этот факт доказательством одноэлектронного переноса, так как семихиноны не обнаруживались методом ЭПР в тех же условиях в системе хинон—гидрохинон. Однако следует учитывать, что реакция между дигидропиридином и 1,4-бензохиноном достаточно медленная¹⁶⁹, в то время как установление равновесия в системе хинон — гидрохинон очень быстрый процесс^{70, 134–137, 151–156}.

За счет комплексообразования не всегда наблюдаются корреляции между появлением сигнала ЭПР и адсорбционных полос, приписываемых семихинону¹¹². Оказалось, например, что спектры поглощения фермента липоилдегидрогеназы одинаковы при восстановлении дитионитом и субстратом, но сигнал ЭПР отсутствует вследствие образования комплекса между флавосемихиноном и серусодержащим радикалом, образующимся на ферменте. Этот комплекс играет центральную роль в процессах, катализируемых ферментом липоилдегидрогеназой, он является катализически активным промежуточным комплексом. Полностью восстановленный фермент каталитически инертен, по крайней мере в реакциях с физиологическими субстратами.

При исследовании механизма действия оксидазы D-аминокислот было обнаружено, что катализически активным промежуточным продуктом является комплекс между семихиноидной формой флавина и радикалом аминокислоты, причем в согласии с этим концентрация флавосемихинона увеличивалась с увеличением концентрации аминокислоты¹¹².

Хотя многие выводы все еще носят дискуссионный характер, можно сделать заключение, что образование радикалов комплексов увеличивает эффективную концентрацию радикалов — это может существенно сказываться на суммарной скорости переноса электронов¹⁷⁰.

С другой стороны, комплексообразование радикалов может значительно изменить распределение в них электронной плотности^{113, 159, 170}, что, в свою очередь, влияет как на скорость, так и на специфичность процесса.

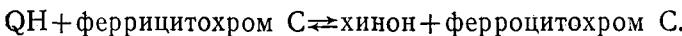
С помощью метода ЭПР Эренберг^{115, 116} обнаружил свободные радикалы в реакции между «старым желтым» ферментом и НАД-Н₂. Он показал, что радикалы связаны с медленно колеблющейся протеиновой молекулой. Неспаренный электрон локализован, главным образом, в той части изоаллоксазиновой молекулы, которая не связывается с белком. Это распределение электронной плотности чрезвычайно чувствительно к малейшим изменениям в структуре окружения радикала.

Представляют интерес воздействия фермента на свободные радикалы, образующиеся в ряде случаев из субстратов¹⁷¹. Накамура¹⁷² установил, что при окислении гидрохинона медьюсодержащим ферментом лакказой образуется семихинон, представляющий собой первичный продукт реакции. Образование свободных радикалов при окислении гидрохинона, пирогаллола, пирокатехина и других соединений наблюдалось рядом авторов в процессах с участием пероксидазы¹⁷³ и фенолоксидазы¹⁷⁴.

Особое внимание следует уделить работам, указывающим на специфическое поведение семихинонов по сравнению с другими окислительно-восстановительными формами.

Важную роль семихинонов подчеркивают Ямазаки и Ониши¹⁵³, которые показали, что восстановление цитохрома С гидрохиноном сильно ускоряется в присутствии хиона. Это ускорение приписано образованию пара-бензосемихинона. Восстановление цитохрома С семихиноном является быстрым процессом и играет важную роль в окислительно-восстановительном равновесии между системами ферро — феррицитохром С и

хинон — гидрохинон. Кинетическое исследование методом ЭПР указывает на следующий механизм реакции:



Ранее такие же результаты были получены и при изучении более простых систем¹⁷⁵.

Быстрое восстановление цитохрома С при реакциях оксидаз (пероксидаза, оксидаза аскорбиновой кислоты), которые катализируют двухстадийное окисление доноров водорода, также связано с образованием семихиноидных свободных радикалов из донорной молекулы¹⁷⁶.

Автокатализ окисления восстановленного флавина молекулярным кислородом может указывать на большую скорость реакции флавосемихинонов с кислородом по сравнению с восстановленным флавином¹⁷⁷. Добавление окисленного флавина в систему ФМН-Н₂-О₂ увеличивает скорость окисления¹⁷⁷.

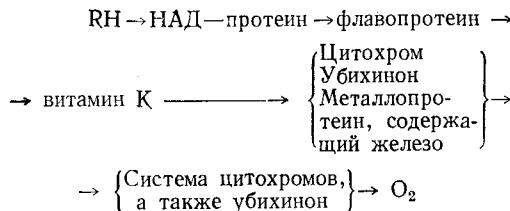
Доказательства этого экспериментально получены на других системах. Интересно отметить поведение семихиона тионина (краситель, структурно близкий к флавинам) при восстановлении иона Fe³⁺. Константы скорости¹⁵¹ окисления ионами Fe³⁺ семихиона тионина и его восстановленной формы равны соответственно 7,9·10⁴ и 2,6·10² л·моль⁻¹·сек⁻¹.

Реакционная способность семихиона определяется многими факторами. Так, было установлено, что семихион флавина, появляющийся при действии некоторых флавопротеинов, окисляется феррицианидом в присутствии субстрата с большим трудом; если же субстрат отсутствует, то окисление проходит мгновенно^{162, 170, 178}.

Некоторые флавосемихиноны настолько сильно стабилизированы белком или ионом металла, что они чрезвычайно медленно окисляются молекулярным кислородом и восстанавливаются ионом S₂O₄²⁻^{112, 113}.

4. Каталитические цепи переноса электронов

Характерная особенность ферментативного катализа — использование так называемых каталитических цепей, т. е. систем, состоящих из нескольких ферментов^{31, 179, 180}. Например, процесс окисления ряда метаболитов в митохондриях происходит в присутствии системы катализаторов, состоящей из никотинамидадениннуклеотидных ферментов, флавопротеинов, хинонов, цитохромов и металлопротеинов. Основные фрагменты такой цепи представлены на схеме:



На разных концах дыхательной цепи переноса водорода происходит предварительная активация субстратов: донора водорода RH и акцептора водорода — молекулярного кислорода, а по цепи ферментов осуществляется перенос электронов с очень большой скоростью (10⁷—10⁸ моль⁻¹·сек⁻¹ и энергией активации 7—8 ккал/моль³¹) и высокой специфичностью. Под активацией подразумевается образование фер-

мент-субстратных комплексов, в которых происходит необходимая перестройка электронной структуры донора или акцептора водорода и удобная для реакции ориентация реагентов. Образование фермент-субстратных комплексов приводит к увеличению скорости и специфичности ферментативной реакции. В частном случае в качестве субстрата может выступать кофермент.

Прежде всего следует подчеркнуть, что ключевыми фрагментами дыхательной цепи являются те, в которых происходит взаимодействие пирдиннуклеотидных и flavиновых ферментов с донорами водорода и акцепторами (молекулярным кислородом в особенности), а также реакции этих ферментов друг с другом. Именно рассмотрение этих фрагментов может прояснить вопрос, почему окислительно-восстановительные системы используют не один универсальный катализатор, а цепь катализаторов. Этот вопрос относится, разумеется, и к другим биохимическим системам. Естественно полагать, что основные преимущества цепи катализаторов состоят в том, что такие цепи наилучшим образом удовлетворяют специфическим условиям реакции — скорости переноса электронов вдоль цепи велики, а реагенты активированы и разделены в пространстве. Это дает возможность преодолевать ограничения, накладываемые диффузией реагирующих частиц к активному центру, а также генерировать продукты реакций в определенных местах так, что возможное влияние их на ход реакции может сводиться к минимуму¹⁷⁹.

Отметим характерные особенности цепи биохимического дыхания, приведенной выше. На начальном участке цепи субстрат окисляется за счет прямого переноса водорода к никотинамидному коферменту. Большинство данных о механизме окисления в условиях как модельных, так и ферментативных реакций дает основание считать, что водород переносится к никотинамидным коферментам в форме гидрид-иона¹⁸¹, однако конкретных представлений о деталях механизма этой реакции не существует¹⁰².

Конечным субстратом цепи переноса электрона являются у аэробных организмов молекулярный кислород, а у анаэробных — нитраты и нитриты. По-видимому, механизм восстановления этих акцепторов одноэлектронный (см. по кислороду¹⁸²).

Как указывает большинство имеющихся данных¹⁸⁰, системы с участием цитохромов, функционируют как одноэлектронные переносчики, хотя можно себе представить и другие возможности. Например, недавно было показано, что электродная реакция феррогем — ферригем является двухэлектронным процессом¹⁸⁶.

Флавин- и хинонсодержащие ферменты, с другой стороны, участвуют как в одноэлектронных, так и в двухэлектронных реакциях. В обычных условиях, например, flavины восстанавливаются, по-видимому, по гидрид-ионному механизму при действии НАД-Н₂^{22, 53, 54, 181, 184, 185} и дигидролипоевой кислоты²². О гидрид-ионном и водородно-атомном механизме восстановления хинонов в зависимости от условий реакции см. работу¹⁸⁶.

От восстановленных никотинамидных коферментов НАД-Н₂ и НАДФ-Н₂ водород передается преимущественно по гидрид-ионному механизму на многие субстраты, в том числе на flavины и хиноны^{53, 54, 181, 187}.

Этот факт имеет важное значение для объяснения высоких скоростей переноса электронов в окислительно-восстановительных цепях, в которых принимают участие дигидропиридиновые и flavиновые ферменты. Можно полагать, что в каталитических цепях происходит разделение процесса на стадии, отличающиеся химическим механизмом — на одном

конце цепи переносится гидрид-ион от субстрата к никотинамидному коферменту, на другом конце—осуществляется одноэлектронное восстановление акцептора. Между обоими концами цепи находятся системы, содержащие флавиновые и хиноидные коферменты, способные восстанавливаться по гидрид-ионному механизму и окисляться с переходом атома водорода или электрона^{53, 54}.

Разделение процесса на стадии, отличающиеся химическим механизмом, имеет своим следствием не только увеличение скорости переноса электрона за счет соблюдения принципа эквивалентного обмена зарядами, но и обеспечивает также специфичность процесса восстановления относительно субстратов, склонных к определенному типу взаимодействия.

IV. КАТАЛИТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРЕНОСА ЭЛЕКТРОНОВ

Сделанные в предыдущих разделах заключения чрезвычайно полезны для поиска катализаторов реакций переноса электронов. Покажем это на примерах, некоторые из которых уже упоминались в обзоре.

Реакции переноса водорода от восстановителей преимущественно гидридного типа к вероятным одноэлектронным акцепторам, согласно принципу Шаффера, должны ускоряться соединениями, способными действовать в качестве одно- и двухэлектронных окислителей и восстановителей. В ферментативном катализе такими соединениями являются коферменты хиноидной и изоаллоксазиновой структуры, а также витамины B_{12} .

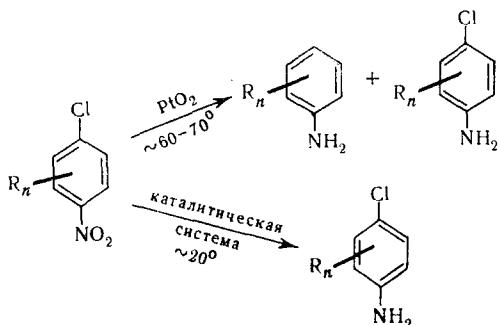
Например, если использовать дигидропиридиновые соединения, которые являются преимущественно донорами гидрид-иона^{19, 187–201} и которые по своей восстановительной способности не уступают молекулярному водороду²⁰², то круг соединений, восстанавливаемых посредством НАД-Н₂ и его моделей, значительно расширяется, а скорости переноса водорода повышаются в присутствии в качестве катализаторов^{1, 2, 59–61} флавинов, хинонов и сходных с ними красителей. Акцепторами водорода служили молекулярный кислород⁵⁹, стабильный радикал N-окси-2,2,6,6-тетраметилпиперидона-4^{1, 2}, нитро- и нитрозосоединения^{60, 61}, читрамин⁶¹, N-бромусукцинимид⁶¹, ацетилацетонаты СоТ^{III}, Fe^{III}, Mo^{VI} и V^V, а также циклопентадиенилтиандихлорид и циклопентадиенилванадийдихлорид⁶¹. Полученные данные позволили перейти к применению тех же принципов поиска органических катализаторов изоаллоксазиновой и хиноидной структуры для реакции переноса водорода от гидридов металлов^{59, 61, 63}, элементоорганических гидридов²⁰³, формамидинсульфиновой кислоты⁶², дианионов (органических и неорганических)⁶² и др.

Дальнейший шаг по пути использования аналогий с ферментами в катализе — создание каталитических систем, более эффективных, чем отдельные компоненты^{3, 61, 64–66, 68, 69}. Так, учитывая способность дигидропиридинового кольца образовывать π -комплексы с различными π -акцепторами, были найдены каталитические системы, включающие π -акцепторы и катализаторы-переносчики и имеющие большую эффективность в реакции (4), чем отдельные компоненты систем⁶⁹. Механизм действия этих каталитических систем, как следует из результатов работы⁶⁹, по-видимому, заключается в образовании π -комплекса между восстановителем (1,4-дигидропиридин или циклогексадиен-1,4) и π -акцептором (тетрацианэтилен, либо тетрацианхинодиметан, 1,3,5-тринитробензол и др.), в котором изменяется способность восстановителя служить донором гидрид-иона и атома водорода (электрона).

Другие эффективные каталитические системы реакции (4), состоящие из катализатора-переносчика и иона металла, ускоряют восстанов-

ление N-окиси-2,2,6,6-тетраметилпиперидона-4 и кислорода, возможно, за счет способности семихинонов образовывать комплексы с ионами металлов⁶⁸.

Значительный интерес представляют катализитические системы гидрирования, в присутствии которых значительно изменяется как скорость, так и специфичность гидрирования^{9, 64-66, 203, 204}. Катализитические системы первого типа состоят из обычных катализаторов гидрирования (гетерогенных или гомогенных) и катализаторов-переносчиков, в качестве которых можно применять хиноны^{3, 66} и диметилглиоксаматные комплексы кобальта^{64, 65} и родия²⁰³. Указанные катализитические системы во много раз эффективнее в процессе гидрирования нитро-, нитрозо-, азо-, азокси- и гидразосоединений по сравнению с обычными катализаторами. При гидрировании различных галоиднитробензолов в присутствии, например, катализитической системы PtO₂ — антрахинон-2-сульфонат натрия увеличивается скорость восстановления нитрогруппы и совершенно подавляется реакция дегалоидирования, так как гидрирование происходит при комнатной температуре и в присутствии переносчика уменьшается время контакта субстрата с гетерогенным катализатором²⁰⁵:



Другие катализитические системы гидрирования содержат вместо катализаторов-переносчиков соединения, активирующие субстраты в результате образования различных комплексов^{204, 206}. На этой основе созданы селективные катализитические системы гидрирования непредельных кетонов, акролеина, коричного альдегида.

Приведенные данные, как нам кажется, позволяют сделать следующие выводы.

1. В ряде случаев, опираясь на анализ особенностей строения и механизма действия ферментов, можно получить эффективные катализаторы различных реакций.

2. Для рационального подбора катализаторов выбранного процесса необходимо учитывать как термодинамические характеристики катализатора, так и структурное соответствие реагентов и компонентов катализитических систем в лимитирующей стадии процесса.

3. Использование катализаторов-переносчиков в окислительно-восстановительных реакциях имеет большие перспективы для проведения различных химических процессов с высокой скоростью и специфичностью в мягких условиях.

ЛИТЕРАТУРА

- Е. Н. Александрова, С. Н. Зеленин, П. А. Кайкарис, Д. Д. Мозжухин, М. Л. Хидекель, ДАН, 167, 1291 (1966).
- С. Н. Зеленин, М. Л. Хидекель, Д. Д. Мозжухин, Е. Н. Сальникова, П. А. Кайкарис, ЖХХ, 37, 1500 (1967).

3. Р. Б. Иванова, М. Л. Хидекель, Изв. АН СССР, сер. хим., 1967, 222.
4. Н. R. Mahler, A. A. Fairhurst, B. Mackler, J. Am. Chem. Soc., 77, 1514 (1955).
5. Т. П. Воробьева, Ж. П. Качанова, В. М. Бердников, А. П. Пурмаль, Проблемы кинетики и катализа. XIII. Комплексообразование в катализе, «Наука», М., 1968, стр. 109.
6. А. А. Баландин, В кн. Проблемы кинетики и катализа, XI. Научные основы подбора катализаторов гетерогенных каталитических реакций, «Наука», М., 1966, стр. 5.
7. В. А. Ройтер, Г. И. Голодец, Там же, стр. 56.
8. С. Н. Зеленин, Катализаторы и каталитические системы реакций восстановления дигидропиридиновыми соединениями, Кандид. диссерт., МФТИ, Долгопрудный, 1968.
9. В. А. Пальм. Основы количественной теории органических соединений, «Химия», Л., 1967.
10. М. Х. Карапетянц, Методы сравнительного расчета физико-химических свойств, «Наука», М., 1965, стр. 97.
11. М. Л. Хидекель, А. П. Хруш, А. А. Баландин, ДАН, 159, 1389 (1964).
12. R. A. Markus, J. Am. Chem. Soc., 24, 966 (1954).
13. R. A. Markus, Там же, 26, 867, 872 (1957).
14. R. A. Markus, Там же, 43, 679 (1965).
15. R. A. Markus, Disc. Faraday Soc., 29, 21 (1960).
16. R. A. Markus, J. Phys. Chem., 67, 853 (1963).
17. B. M. Gordon, L. L. Williams, N. Sutin, J. Am. Chem. Soc., 83, 1830 (1961).
18. N. Deno, G. Saines, N. Spangler, Там же, 84, 3295 (1962).
19. K. Wallenfels, M. Geilrich, Lieb. Ann., 621, 143 (1959).
20. O. Dimroth, Ztschr. angew. Chem., 46, 571 (1933).
21. E. A. Braude, L. M. Jackman, R. P. Linstead, J. Chem. Soc., 1954, 3548.
22. I. M. Gascoigne, G. K. Radde, Chem. Comm., 1965, 211.
23. Е. И. Клабуновский, Стереоспецифический катализ, «Наука», М., 1968, стр. 324.
24. N. Uri, В кн. Autoxydation and Antioxydans, v. 1, W. O. Lundberg (ed.) Intersc. Publ., N. Y.—London, 1961, стр. 133.
25. R. J. Markus, B. J. Zwolinski, R. Euring, Chem. Revs., 55, 154 (1954).
26. D. R. Strauks, Modern Coordination Chemistry, N. Y., Intersc., 1960, стр. 78.
27. J. Halpern, R. J. Legare, R. Lumry, J. Am. Chem. Soc., 85, 680 (1963).
28. T. Layloff, T. Miller, R. N. Adams, H. Fah, A. Horsfield, W. Proctor, Nature, 205, 382 (1965).
29. B. Holmström, Photochem. Photobiol., 3, 1 (1964).
30. H. M. McConnell, H. E. Weaver, J. Chem. Phys., 25, 307 (1956).
31. B. Chance, G. K. Williams, Adv. Enzymes, 17, 65 (1956).
32. Б. Пюльман, А. Пюльман, Квантовая биохимия, «Мир», М., 1965, стр. 417.
33. W. F. Libbi, J. Phys. Chem., 56, 863 (1952).
34. J. Weiss, Proc. Roy. Soc., A222, 128 (1954).
35. K. J. Laidler, Canad. J. Chem., 37, 138 (1959).
36. J. Halpern, L. E. Orgel, Disc. Faraday Soc., 29, 32 (1960).
37. В. Г. Левич, Р. Р. Догонаадзе, ДАН, 113, 158 (1960).
38. Р. Р. Догонаадзе, Ю. А. Чизмаджев, Там же, 144, 1077 (1962).
39. H. H. McConnell, J. Chem. Phys., 35, 508 (1961).
40. N. S. Hush, Trans. Faraday Soc., 57, 557 (1961).
41. E. Sacher, K. J. Laidler, Там же, 59, 396 (1963).
42. W. L. Reynolds, R. W. Lumry, Mechanisms of Electron Transfer, The Ronald Press Company, N. Y., 1966, стр. 137.
43. J. Halpern, Quart. Rev., 15, 207 (1961).
44. N. Sutin, Ann. Rev. Nucl. Sci., 12, 285 (1962).
45. R. A. Markus, Ann. Rev. Phys. Chem., 15, 155 (1964).
46. F. R. Duke, Treatise on Analytical Chemistry, v. 1, J. M. Koltkoff, P. J. Elving (ed.), N. Y., 1959, chapter 15.
47. J. J. Lingane, Electroanalytical Chemistry, 2nd Ed., Intersc. Publ., Inc., N. Y., 1958, стр. 133.
48. T. P. Singer, E. B. Keagley, J. Biol. Chem., 183, 409 (1950).
49. Н. Гейлорд, Восстановление комплексными гидридами металлов, ИЛ, М., 1959, стр. 93, 680.
50. P. A. Shaffer, J. Am. Chem. Soc., 56, 2169 (1933).
51. P. A. Shaffer, J. Phys. Chem., 40, 1021 (1936).
52. P. A. Shaffer, Gold Spring Harbor Symp. Quant., 1, 50 (1939).
53. S. J. Leach, Advances in Enzymol., ed. F. F. Nord, 15, 1 (1954).
54. Т. Зингер, Э. Кирни, Белки, т. III, ч. II, ИЛ, М., 1959, стр. 166.

55. E. L. Smith, Vitamin B₁₂, Third Ed., N. Y.—L., 1965.
56. P. A. Shaffer, J. Phys. Chem., **40**, 1021 (1936).
57. P. A. Shaffer, Science, **81**, 464 (1935).
58. C. E. Johnson, S. Winstein, J. Am. Chem. Soc., **74**, 755 (1952).
59. Д. Д. Мозжухин, М. Л. Хидекель, Е. Н. Александрова, С. Н. Зеленин, В. М. Березовский, Изв. АН СССР, сер. хим., **1965**, 1962.
60. Д. Д. Мозжухин, М. Л. Хидекель, Там же, **1966**, 1263.
61. Д. Д. Мозжухин, М. Л. Хидекель, О. Н. Еременко, Е. Н. Сальникова, А. С. Астахова, ЖОХ, **37**, 1494 (1967).
62. Д. Д. Мозжухин, Б. Г. Грибов, Г. А. Тычин, А. С. Стрижкова, М. Л. Хидекель, Изв. АН СССР, сер. хим., **1967**, 175.
63. М. А. Хидекель, Е. Н. Александрова и др., Тезисы докладов на Всес. конф. по катализитическим реакциям в жидкой фазе, «Наукова думка», Киев, 1965, стр. 42.
64. Е. Н. Сальникова, М. Л. Хидекель, Изв. АН СССР, сер. хим., **1967**, 223.
65. Е. Н. Сальникова, С. Н. Зеленин, М. Л. Хидекель, ЖОХ, **39**, № 12 (1969).
66. В. В. Абаяева, А. С. Астахова, Р. Б. Иванова, М. Л. Хидекель, Тезисы докладов на Всес. конф. по катализитическим реакциям в жидкой фазе, Алма-Ата, 1966.
67. G. A. Russel, E. G. Janzen, A. G. Bemis, E. J. Geels, E. J. Moye, S. Mak, E. T. Strom, Selective Oxydation Processes, Am. Chem. Soc., Washington, D. C., 1965.
68. С. Н. Зеленин, М. Л. Хидекель, В. Ф. Шувалов, ЖОХ, **39**, № 12 (1969).
69. С. Н. Зеленин, Н. Ф. Гольдшлегер, М. Л. Хидекель, Изв. АН СССР, сер. хим., **1969**, 254.
70. N. K. Bridge, G. Porter, Proc. Roy. Soc., **A244**, 276 (1958).
71. H. Taube, Adv. in Inorg. Chem. and Biochem., **1**, 1 (1959).
72. J. K. Beattie, F. Basolo, Inorg. Chem., **6**, 2069 (1967).
73. G. H. Stewart, H. Eyring, J. Chem. Ed., **35**, 550 (1958).
74. R. D. Butler, H. Taube, J. Am. Chem. Soc., **87**, 5597 (1965).
75. A. Haim, Там же, **88**, 2324 (1966).
76. R. T. Fraser, H. Taube, Там же, **83**, 2244 (1961).
77. D. Bunn, F. S. Dainton, S. Duckworth, Trans. Faraday Soc., **57**, 1131 (1961).
78. D. S. Matteson, R. A. Baily, J. Am. Chem. Soc., **89**, 6389 (1967).
79. S. J. Weissman, R. L. Ward, Там же, **79**, 2086 (1957).
80. G. L. Malinovsky, W. H. Bruning, Там же, **89**, 5063 (1967).
81. R. Chang, C. S. Johnson, Jr., Там же, **88**, 2338 (1966).
82. W. D. Phillips, J. C. Rowell, S. J. Weissman, J. Chem. Phys., **33**, 626 (1960).
83. M. T. Jones, S. J. Weissman, J. Am. Chem. Soc., **84**, 4269 (1962).
84. H. Hirota, S. J. Weissman, Там же, **86**, 2537 (1964).
85. J. M. Fritisch, S. V. Tatwawadi, R. N. Adams, J. Phys. Chem., **71**, 338 (1967).
86. J. Eastman, G. Androes, M. Calvin, Nature, **193**, 1067 (1963).
87. T. J. Katz, J. Am. Chem. Soc., **82**, 3785 (1960).
88. E. de Boer, C. McLean, J. Chem. Phys., **44**, 1334 (1966).
89. W. Bruning, S. J. Weissman, J. Am. Chem. Soc., **88**, 373 (1966).
90. S. J. Cristol, R. V. Barbour, Там же, **88**, 4262 (1966).
91. R. W. Kreilich, S. J. Weissman, Там же, **88**, 2645 (1966).
92. P. G. Zambonin, J. Jordan, Там же, **89**, 5969 (1967).
93. R. T. M. Fraser, D. K. Sebeger, H. Taube, Там же, **81**, 2906 (1959).
94. R. T. M. Fraser, H. Taube, Там же, **81**, 5000, 5514 (1959).
95. E. S. Gold, Там же, **87**, 4730 (1965); **89**, 5792 (1967).
96. E. S. Gold, H. Taube, Там же, **86**, 1318 (1964).
97. P. George, J. S. Griffith, The Enzymes, 2nd Ed., v. I, P. D. Boyer, H. Lardy, K. Myrbäck (ed.), N. Y., Acad. Press Inc., 1959, стр. 347.
98. R. D. Саппоп, J. E. Earley, J. Am. Chem. Soc., **87**, 5264 (1965).
99. М. Л. Хидекель, Совещ. по гомогенному катализу в органических реакциях, Тезисы докл. «Наукова думка», Киев, 1965, стр. 40.
100. М. Л. Хидекель, Проблемы кинетики и катализа, XIII, Комплексообразование в катализе, «Наука», 1968, стр. 126.
101. N. Hasebe, M. Katagawa, Y. Masamune, T. Hattori, J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect. **69**, 1419 (1966).
102. М. Диксон, З. Узбб, Ферменты, «Мир», М., 1967.
103. R. Кипп, R. Reinigung, F. Weigend, R. Strübele, Ber., **68**, 1765 (1935).
104. И. Б. Берсукер, Биофизика, **12**, 732 (1967).

105. B. Pullman, A. Pullman, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., **45**, 136 (1958).
 106. B. Pullman, A. Pullman, Rev. Modern Phys., **32**, 231 (1960).
 107. G. Karreman, Bull. Math. Biophys., **23**, 55 (1961).
 108. S. R. Penzer, G. K. Radde, Quart. Revs., **21**, 43 (1967).
 109. J. E. Wilson, Biochemistry, **5**, 1351 (1966).
 110. T. Sakurai, H. Hosoya, Biochim. biophys. acta, **112**, 459 (1966).
 111. Сб. Свободные радикалы в биологических системах, ИЛ, М., 1963.
 112. V. Massey, Q. H. Gibson, Federat. Proc., **23**, 18 (1964).
 113. P. Hemmerich, C. Veeger, H. C. S. Wood, Angew. Chem., **77**, 699 (1965).
 114. D. E. Fleischman, G. Tollin, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., **53**, 237 (1965).
 115. A. Ehrenberg, Acta Chem. Scand., **14**, 766 (1960).
 116. A. Ehrenberg, Arkiv Kemi, **19**, 97 (1962).
 117. N. E. Naker, B. L. Vallen, J. Biol. Chem., **234**, 3257 (1959).
 118. А. Сент-Дьерди, Введение в молекулярную биологию, «Мир», М., 1964.
 119. A. Szent-Gyorgyi, J. Theor. Biol., **1**, 75 (1961).
 120. K. Mori, H. Tanabe, M. Tsutsui, Biochem. and biophys. res. comm., **14**, 280 (1964).
 121. H. A. O. Hill, A. J. Macfarlane, B. E. Mann, R. J. Williams, Chem. comm., **1968**, 123.
 122. E. Kosover, Progress in Physical organic chemistry, 3, Intersci. publ., 1965, стр. 81.
 123. M. Calvin, J. Theor. Biol., **1**, 258 (1961).
 124. K. M. Prout, R. J. P. Williams, J. D. Wright, J. Chem. Soc., A, **1966**, 747.
 125. I. Isenberg, A. Scent-Gyorgyi, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., **44**, 857 (1958); **45**, 1225 (1959); **46**, 1334 (1960).
 126. Э. Косовер, Молекулярная биология, «Мир», М., 1964, стр. 198, 214.
 127. G. Weber, Biochem. J., **47**, 114 (1950).
 128. G. Weber, Nature, **180**, 1409 (1957).
 129. F. Shifrin, N. O. Kaplan, Там же, **183**, 1529 (1959).
 130. F. Shifrin, Biochim. biophys. acta, **81**, 205 (1964).
 131. P. Stritmatter, J. Biol. Chem., **236**, 2329 (1961).
 132. K. Jagi, T. Ozama, Biochim. biophys. acta, **42**, 381 (1960).
 133. J. Matsunaga, Nature, **211**, 182 (1966).
 134. R. Foster, P. Hanson, Biochim. biophys. acta, **112**, 482 (1966).
 135. B. M. Chassy, D. B. McCormic, Biochemistry, **4**, 2612 (1965).
 136. A. Ray, A. V. Guzzo, G. Tollin, Biochim. biophys. acta, **94**, 258 (1965).
 137. D. E. Fleischman, G. Tollin, Там же, **94**, 248 (1965).
 138. Л. Эндрюс, Р. Кифер, Молекулярные комплексы в органической химии, «Мир», М., 1967.
 139. Б. Пьюльман, А. Пьюльман, Квантовая биохимия, «Мир», 1965, стр. 338.
 140. S. Carter, J. N. Murrell, E. J. Rosch, N. Trigajstic, P. A. H. Wyatt, J. Chem. Soc., B, **1967**, 477.
 141. L. Michaelis, Gold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., **7**, 33 (1939).
 142. M. M. Weber, T. C. Hollocher, G. Rosso, J. Biol. Chem., **240**, 1776 (1965).
 143. T. C. Hollocher, M. M. Weber, Там же, **240**, 1783 (1965).
 144. V. Massey, G. Palmer, J. Biol. Chem., **237**, 2347 (1962).
 145. Q. H. Gibson, V. Massey, N. Atherton, Biochem. J., **85**, 369 (1962).
 146. Г. В. Фомин, Л. А. Блюменфельд, Б. И. Сухоруков, ДАН, **154**, 1199 (1964).
 147. Б. И. Шапиро, В. М. Казакова, Я. К. Сыркин, Там же, **165**, 619 (1965).
 148. Л. И. Коршунов, Я. М. Золотовицкий, В. А. Бендерский, Л. А. Блюменфельд, ДАН, **179**, 1381 (1968).
 149. Б. И. Шапиро, В. М. Казакова, Я. К. Сыркин, ДАН, **171**, 156 (1966).
 150. J. H. Swinehart, J. Am. Chem. Soc., **88**, 1253 (1966).
 151. C. G. Hatchard, C. A. Parker, Trans. Faraday Soc., **57**, 1093 (1961).
 152. H. Von Diebler, M. Eigen, D. Mattics, Naturforsch., **16B**, 629 (1961).
 153. J. Jamasaki, T. Ohnishi, Biochim. biophys. acta, **112**, 469 (1966).
 154. C. A. Parker, Nature, **182**, 130, 245 (1959).
 155. C. A. Parker, J. Phys. Chem., **63**, 26 (1959).
 156. B. Holmstrom, Photochem. Photobiol., **3**, 1 (1964).
 157. E. Müller, F. Günter, K. Scheffler, P. Ziemek, A. Rieker, Lieb. Ann., **688**, 134 (1965).
 158. R. W. White, G. Tollin, J. Am. Chem. Soc., **89**, 1253 (1967).
 159. A. Ehrenberg, L. E. Eriksson, F. Miller, Nature, **212**, 503 (1966).
 160. P. Bamberg, P. Hemmerich, Helv. chim. acta, **44**, 1001 (1961).
 161. P. Hemmerich, C. Sigwart, Experientia, **19**, 488 (1963).
 162. B. Mitchell, R. J. W. Williams, Biochim. biophys. acta, **86**, 39 (1964).

163. P. Hemmerich, D. V. Der Vartanian, C. Veeger, J. D. W. Van Voorst, *Biochim. biophys. acta*, **77**, 504 (1963).
164. P. Hemmerich, H. Beinert, *Biochim. Biophys. Res. Comm.*, **18**, 212 (1965).
165. A. V. Guzzo, G. Tollin, *Archiv Biochem. Biophys.*, **103**, 231 (1963).
166. R. C. Bray, G. Palmer, H. Beinert, *J. Biol. Chem.*, **239**, 2667 (1964).
167. I. Isenberg, S. L. Baird, A. Szent-Gyorgyi, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **47**, 245 (1961).
168. Л. А. Негиевич, О. М. Гришин, В. Д. Походенко, А. А. Ясников, *Укр. хим. ж.*, **33**, 756 (1961).
169. Л. А. Негиевич, Кандид. диссерт., ИОХ УССР, Киев, 1967.
170. H. Beinert, E. Page, *J. Biol. Chem.*, **225**, 479 (1957).
171. Л. А. Блюменфельд, А. Е. Калмансон, И. Г. Харитоненков, А. Г. Четвериков, В кн. *Механизм и кинетика ферментативного катализа*, «Наука», М., 1964, стр. 83.
172. Т. Накамура, В кн. *Свободные радикалы в биологических системах*, ИЛ, М., 1963, стр. 209.
173. Л. Питте, П. Ямасаки, Г. Мейзон, Там же, стр. 237.
174. A. M. Le Clerc, J. Moudly, P. Duzou, S. Lissitsky, *Biochim. biophys. acta*, **32**, 499 (1959).
175. G. R. Williams, *Canad. J. Biochem. Physiology*, **41**, 231 (1963).
176. I. Jamazaki, *J. Biol. Chem.*, **237**, 234 (1962).
177. Q. H. Gibson, J. W. Hastings, *Biochem. J.*, **83**, 368 (1962).
178. H. Beinert, *J. Biol. Chem.*, **225**, 465 (1957).
179. R. J. P. Williams, *J. Theor. Biol.*, **1**, 1 (1961).
180. D. E. Griffith, *Essays in Biochemistry*, 1965, v. 1, 91.
181. B. Vennesland, F. H. Westheimer, В кн. *Mechanism of Enzyme Action*, ed. by W. D. McElroy, B. Glass, John Hopkins Press, Baltimore, 1954, стр. 321—322.
182. M. G. Evans, N. Uri, *Trans. Faraday Soc.*, **45**, 224 (1945).
183. T. H. Bednarski, J. Jordan, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 1552 (1967).
184. C. H. Suelter, D. E. Metzler, *Biochim. biophys. acta*, **44**, 23 (1960).
185. J. L. Fox, G. Tollin, *Biochemistry*, **5**, 3865 (1966).
186. D. H. Reid, M. Fraser, B. B. Molloy, H. O. Spruance, *Tetrahedron Letters*, **1961**, 530.
187. T. P. Singer, E. S. Kearney, *Adv. in Enzymol.*, **15**, 701 (1952).
188. P. Strittmater, *J. Biol. Chem.*, **237**, 3250 (1962).
189. J. M. Sowerby, J. H. Ottaway, *Biochem. J.*, **99**, 246 (1966).
190. J. M. Ottaway, *Biochem. J.*, **99**, 253 (1966).
191. D. Mauzerall, F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2261 (1955).
192. B. E. Norcross, P. E. Klinedinst, F. H. Westheimer, Там же, **84**, 797 (1962).
193. E. A. Braude, J. Hannach, R. Linstead, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 3249, 3257, 3268.
194. D. C. Dittmer, J. M. Kolyer, *J. Org. Chem.*, **27**, 56 (1962).
195. О. М. Гришин, З. Н. Парнес, А. А. Ясников, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, **1966**, 1564.
196. K. A. Schellenberg, L. Hellerman, *J. Biol. Chem.*, **231**, 547 (1958).
197. M. J. Spiegel, G. R. Drysdale, Там же, **235**, 2498 (1960).
198. E. M. Kosover, E. J. Poziomek, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2035 (1963).
199. K. A. Schellenberg, F. H. Westheimer, *J. Org. Chem.*, **30**, 1859 (1965).
200. J. L. Kurz, R. Hutton, F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 584 (1961).
201. D. C. Dittmer, R. A. Fouty, Там же, **86**, 91 (1964).
202. W. M. Clark, *Oxidation-Reduction Potentials of Organic Systems*, Baltimore, 1960.
203. С. А. Щепинов, Е. Н. Сальникова, М. Л. Хидекель, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, **1967**, 2128.
204. А. С. Астахова, Исследование способов активации карбонильных соединений в реакциях переноса водорода. Кандид. диссерт., ФИХФ АН СССР, Черноголовка, 1968.
205. М. Л. Хидекель, Р. Б. Иванова, Е. Н. Сальникова, С. Н. Зеленин, Междунар. симп. по механизмам гетерогенокатализических реакций и свойствам катализаторов, Тезисы докладов, София, 1967, стр. 65.
206. М. Л. Хидекель, Синтез и исследование катализаторов и катализитических систем — простых аналогов ферментов, докт. диссерт. ИХФ АН СССР, М., 1968.