

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

УСПЕХИ ХИМИИ

ВЫПУСК 5

МАЙ — 1978 г.

ТОМ XLVII

МОСКВА

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1932 ГОДУ

ВЫХОДИТ 12 РАЗ В ГОД

УДК 541.128

БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ КАТАЛИЗ

Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник

Рассмотрено современное состояние проблемы бифункционального катализа. Обсуждено влияние всевозможных факторов (строения реагентов и катализаторов, температуры, свойств среды и др.) на эффективность бифункциональных катализаторов. Выявлены общие закономерности, характерные как для простейших бифункциональных катализаторов, так и ферментов.

Библиография — 119 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

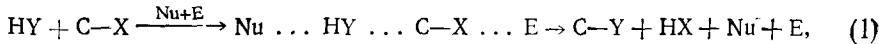
I. Введение	777
II. Типы бифункциональных катализаторов	779
III. Количественные закономерности кинетики реакций	783
IV. Энергетические параметры при бифункциональном катализе	796
V. Кинетический изотопный эффект дейтерия	799
VI. Заключение	800

I. ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время понятие «полифункциональные катализаторы» является довольно широким: к этим веществам можно отнести и простейшие бифункциональные соединения типа уксусной кислоты или 2-оксиридиана, и такие высокоорганизованные природные вещества, как ферменты. Естественно полагать, что все подобного рода катализаторы объединены определенными общими свойствами, выяснение которых на примере простых систем позволяет понимать закономерности, проявляющиеся в более сложных системах. Иными словами, низкомолекулярный бифункциональный катализатор можно в определенной мере рассматривать в качестве простейшей модели фермента, что неоднократно отмечалось в литературе (см., например,¹⁻⁴). Несомненно, что усложнение структуры полифункционального катализатора (например, увеличение числа групп, участвующих в катализе; возрастание количества структурных фрагментов в осте, к которому прикреплены эти группы) должно вести к более или менее существенным изменениям в механизме катализа.

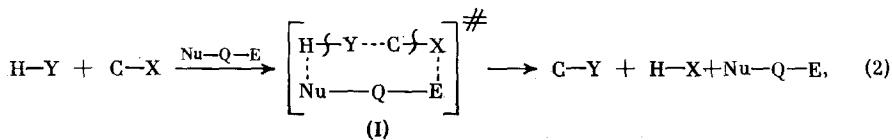
В настоящее время проблемы бифункционального катализа сравнительно простыми молекулами все более тесно связываются с проблемами полифункционального катализа сложными веществами (полимерный

катализ, мицеллярный катализ, ферментативный катализ). В основе представлений о бифункциональном (как и полифункциональном) катализе лежат взгляды, развитые еще Лоури и Фолкнером⁵ в 1925 г., о так называемом согласованном катализе, в соответствии с которыми на различные части реагентов могут действовать одновременно два катализатора кислотной и основной или, в общем случае, электрофильной и нуклеофильной природы:



где Nu и E — соответственно нуклеофильный и электрофильный катализаторы, ускоряющие реакцию вытеснения молекулой HY (нуклеофил) отщепляемой частицы X (нуклеофил) в электрофильной молекуле C-X.

В 1938 г. Шилов⁶ выдвинул следующую идею относительно бифункционального катализа. Если две катализирующие группы (Nu и E) входят в состав одной и той же молекулы и расположены строго определенным образом, то действие такого катализатора должно быть более эффективным, чем если бы эти группировки входили в разные молекулы. Эта идея, как мы увидим в дальнейшем, сказалась чрезвычайно плодотворной. Экспериментально она была проверена в⁷ на примере катализа 2-оксиридином реакции мутаротации тетраметилглюкозы (ТМГ) в бензоле. Оказалось, что 2-оксиридин по своей активности значительно превосходит смеси фенола с пиридином той же концентрации, несмотря на то, что он уступает этим монофункциональным соединениям как по силе кислотности, так и основности. Высокую эффективность такого катализа можно объяснить только его бифункциональной природой и образованием циклических переходных состояний* типа (I) (общая схема):



где Nu-Q-E — бифункциональный катализатор;

$$k_E + k_{\text{Nu}} \ll k_{\text{Nu-Q-E}}, \quad (3)$$

где k — соответствующие константы скорости, индексы при которых обозначают природу той или иной реакции. Участие подобного рода циклических переходных состояний в катализитическом акте должно уменьшить энергетический барьер реакции (см.⁸ и ниже главу IV), ибо перенос электронов по циклу предотвращает существенное разделение зарядов. Последнее благоприятствует протеканию реакции в неполярной среде; это, как будет показано далее, подтверждается и экспериментально.

В конце 50-х годов и в особенности, начиная с 60-х, исследования по бифункциональному катализу стали расширяться. В качестве примеров реакций, на которых более или менее систематически было изучено действие бифункциональных катализаторов, можно привести мутаротацию моносахаридов^{7,9-16}, реакции енолизации и процессы, в которых енолизация является стадией, активирующей реагенты (реакции конденсации, галогенирования и др.)¹⁷⁻³¹, реакции нуклеофильного замещения у ароматического³²⁻³⁶ и карбонильного углеродов (см., например³⁷ и, другие источники в списке литературы с участием авторов настоящего обзора) и пептидного синтеза³⁸⁻⁴¹.

* В целях наглядности, как и в предыдущих работах, в переходных состояниях возникающие связи мы обозначаем пунктиром, а рвущиеся — перечеркнутой чертой.

На основании анализа известных к настоящему времени исследований все бифункциональные катализаторы можно, по нашему мнению, условно разделить на три класса, отличающиеся характером действия и типом образования связей между катализаторами и реагентами в ходе катализитического процесса.

II. ТИПЫ БИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КАТАЛИЗАТОРОВ

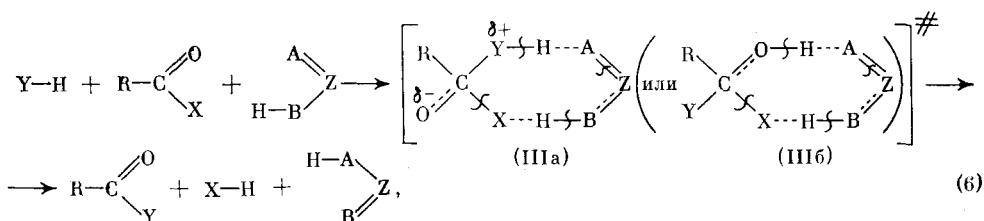
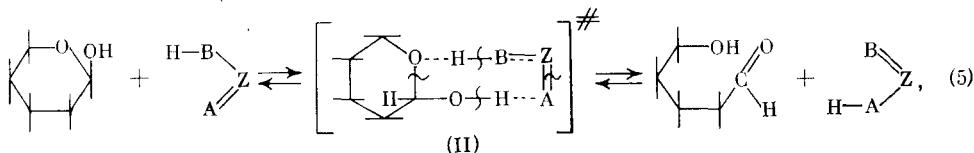
1. Таутомерные бифункциональные катализаторы

Впервые этот термин ввел Рони в 1969 г.¹¹ К данному типу катализаторов относятся все соединения, которые имеют противоположные по свойствам функциональные группы (нуклеофильную и электрофильную), принимающие участие в таутомерном превращении катализатора:



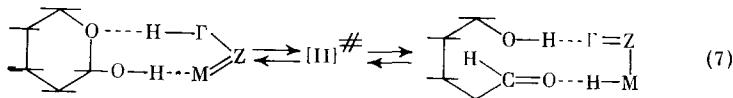
Здесь Z — обычно атом углерода (но могут быть также S, P и др.) или группа атомов углерода, входящих в цепочку сопряженных связей и составляющих часть молекулы катализатора, A, B — чаще всего O, S, N. К таким веществам принадлежат карбоновые кислоты, их тиоаналоги, сульфоновые, сульфиновые, фосфиновые, фосфорорганические кислоты, производные мышьяковой кислоты, 2-оксипиридин и аналогичные ему соединения, пиразол и др. Как катализаторы они эффективны в том случае, когда в ходе реакции необходимо перенести протон от одного участка реакционного комплекса реагент — субстрат к другому, что в целом способствует перераспределению электронов в системе и, следовательно, протеканию реакции. Указанные катализаторы имеют еще одну характерную особенность — они способны к образованию димерных ассоциатов за счет водородных связей (см., например, данные по димеризации карбоновых кислот¹², бензолсульфоновой кислоты¹³, 2-оксипиридина¹⁴, пиразола¹⁵). Экспериментальные факты показывают, что вещества, не способные к такой димерной ассоциации, обычно бифункциональной катализитической активностью не обладают.

Катализическая активность присуща только мономерной форме катализаторов. Образование же димеров блокирует функциональные центры катализаторов и таким образом препятствует катализитическому процессу, понижая концентрацию активной формы катализатора^{12, 15, 46, 47}. Механизм действия подобных катализаторов может быть продемонстрирован на примере реакций мутаротации моносахарида или нуклеофильного замещения у карбонильного атома углерода:



Здесь $R=Ar$, Alk или $R'CONHR''-CH_2$; $X=Hal$, RO, RS, RCO-O и т. д.; $Y-H=H_2O$, ROH, RNH₂, ROCOCHR''NH₂ и др.

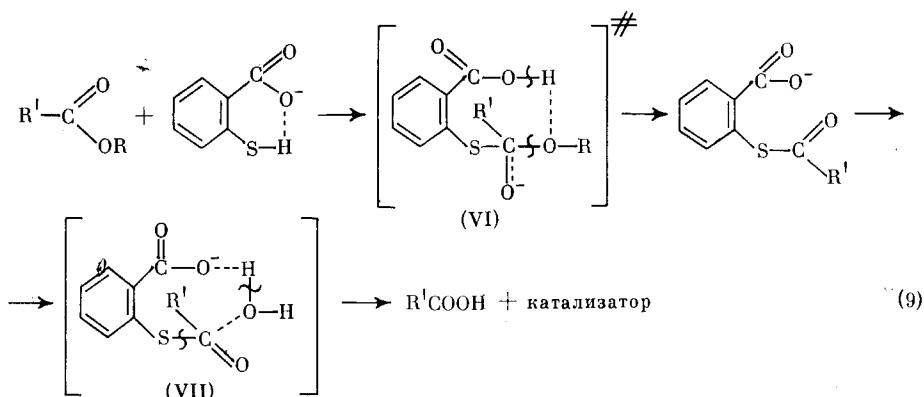
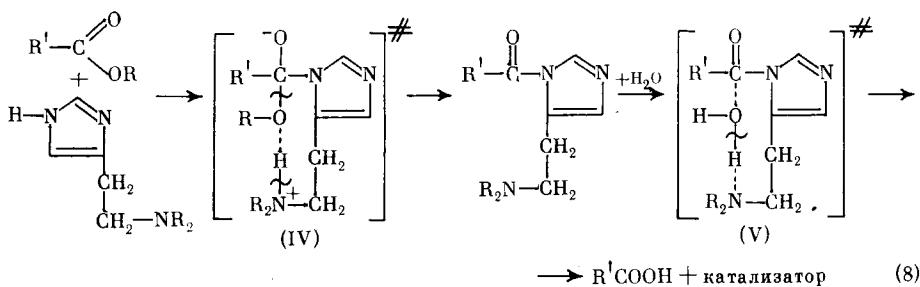
Во всех случаях бифункциональные катализаторы за счет H-связи образуют с реагентами ассоциаты, предшествующие циклическим переходным состояниям (II) или (III) и близкие к ним по структуре. Например, катализическую мутаротацию ТМГ можно представить следующим образом:



2. Ковалентные бифункциональные катализаторы

Характерная особенность катализаторов этого типа состоит в том, что при взаимодействии с субстратом они образуют ковалентные связи. Здесь мы приведем несколько примеров реакций гидролиза сложных эфиров $R'COOR$ и хлорспиртов, а также элиминирования 3-фосфорглицеринового альдегида.

При гидролизе эфиров вполне определенно бифункциональный механизм доказан для случая катализа N,N -диалкилгистамином⁴⁸ (схема (8)), неполными анионами меркаптобензойной кислоты⁴⁹ (схема (9)) или же пирокатехина⁵⁰ и др. (см., например^{51, 52}, а также¹, стр. 104—115):

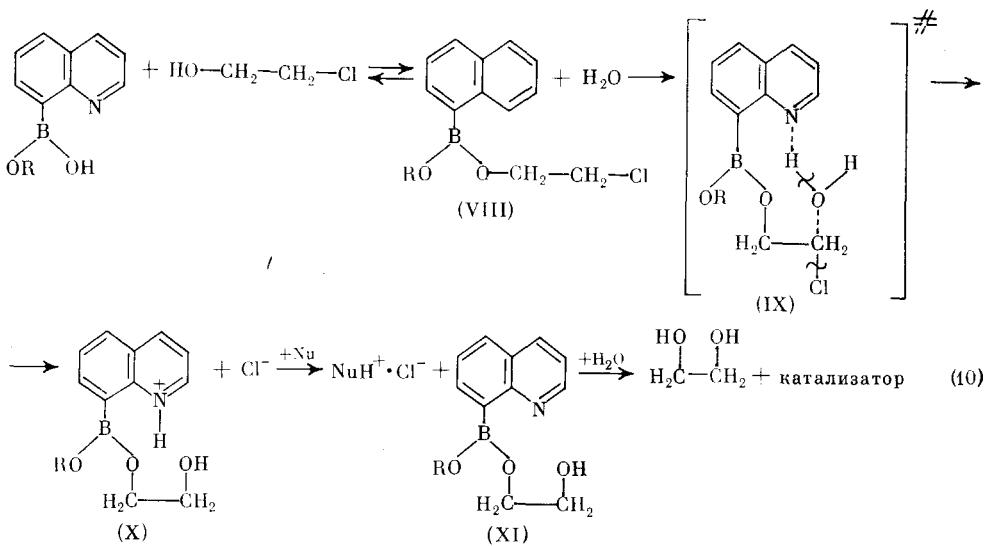


Согласно схеме (8), такие полифункциональные имидазольные производные, как N,N -диалкилгистамины, которые на 1—1,5 порядка активнее самого имидазола, на первом этапе присоединяются к эфиру своим гетероароматическим ядром так, что это способствует последующему отщеплению уходящей группы при помощи диалкиламмониевого центра.

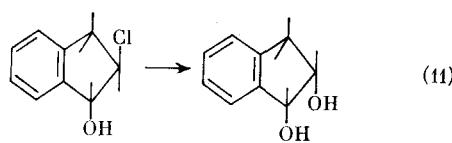
ра в боковой цепи (переходное состояние (IV)); в результате образуется промежуточное ацилимиазольное производное. И так как этот образующийся амид не слишком сильно отличается по реакционной способности от исходных эфиров, то естественно предположить существование катализа боковой диалкиламиногруппой и на дальнейшей стадии гидролиза (переходное состояние (V)). Анионы *o*-меркаптобензойной кислоты (схема (9)) и пирокатехина проявляют себя аналогичным образом.

По характеру своего действия рассматриваемые бифункциональные катализаторы напоминают гидролитические ферменты, которые с молекулой сложного эфира обычно тоже образуют ковалентно-связанные фермент-субстратные комплексы.

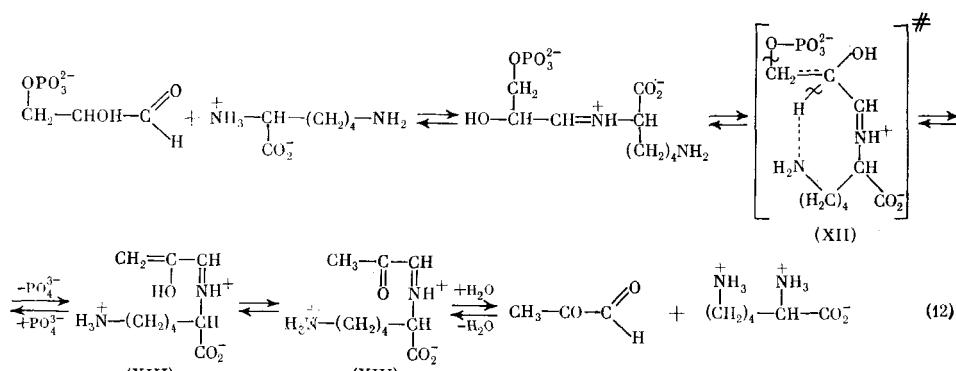
Большой теоретический интерес представляют реакции гидролиза хлорспиртов $\text{Cl}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ (где $n=2$ или 3) в присутствии катализитических количеств 8-хинолинборной кислоты или ее неполных эфиров и коллидина (Nu) в диметилформамиде^{53, 54}:



В этом случае 8-хинолинборная кислота ускоряет реакцию примерно на порядок по сравнению с контрольным опытом. Интересно, что 8-хинолинборная кислота обладает высокой стереоспецифичностью действия, которая может быть продемонстрирована тем, что из двух стереоизомерных 2-хлор-1-инданолов каталитическому гидролизу подвергается только *транс*-изомер. При этом реакция идет с обращением конфигурации, так как образуется только *цис*-1,2-индандиол:



С участием ковалентно-связанных промежуточных продуктов из субстрата и катализатора протекают некоторые реакции элиминирования, енолизации, изотопного обмена в ряду карбонильных соединений, катализируемые аминокислотами и диаминами. Так, лизин катализирует реакцию превращения 3-фосфоглицеринового альдегида в пировиноградный альдегид⁵⁵ по следующей схеме:



В соответствии со схемой (12) молекула лизина за счет 2-аминогруппы образует с субстратом имминий-катион, затем при содействии второй аминогруппы распадающийся через циклический переходный комплекс (XII) и дающий промежуточный продукт (XIII), который, гидролизуясь, превращается в пировиноградный альдегид с регенерацией катализатора.

Аналогичный механизм катализа, по-видимому, имеет место и при обмене дейтерия в ацетоне-*d*₆ на водород в водном растворе в присутствии диаминов типа (CH₃)₂N—(CH₂)_n—NH₂ (где *n*=2, 3, 4, 5) и полиэтиленамина⁵⁶, которые примерно на порядок эффективнее моноаминов, имеющих близкие значения р*K*_a. По характеру своего действия указанные катализаторы типа диаминов напоминают так называемые пиридоксалевые ферменты, в присутствии которых пиридоксальфосфат образует с субстратом основание Шиффа, претерпевающее затем различные перегруппировки (см., например,⁵⁷ и², стр. 112).

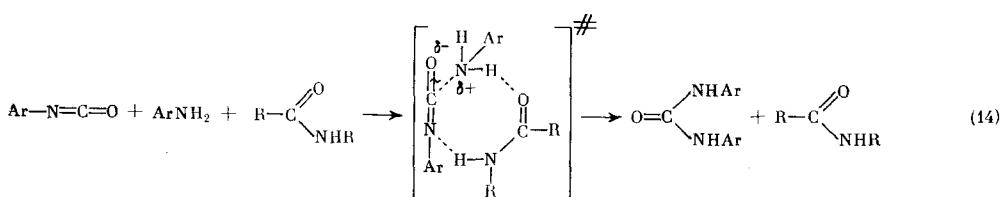
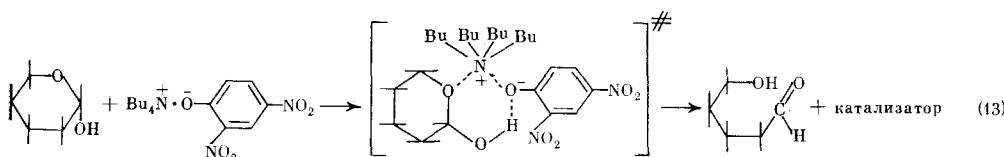
Если таутомерные катализаторы должны обязательно содержать две противоположные по свойствам функциональные группы (нуклеофильную и электрофильную), взаимно превращающиеся друг в друга, то это требование для ковалентных катализаторов не является необходимым. Поэтому среди них имеются вещества, содержащие как разные по природе функциональные группы (нуклеофильную и электрофильную — 8-хинолинборная кислота, моноанионы меркаптобензойной кислоты и пирокатехина и др.), так и одинаковые группы (обе нуклеофильные — диамины и анионы аминокислот).

Из сказанного выше отчетливо вырисовывается еще одна особенность ковалентных катализаторов. Для реакций с их участием всегда обязательны промежуточные стадии с внутримолекулярным катализитическим действием, приводящим к образованию циклических переходных состояний.

3. Сольватационные бифункциональные катализаторы

В общем виде механизм действия сольватационных катализаторов может быть представлен схемой (2). Однако в отличие от таутомерных катализаторов они не принимают непосредственного участия в перераспределении связей. Эти катализаторы не образуют также с реагентами и ковалентных связей. Через циклические переходные состояния типа (I) сольватационные катализаторы активируют некоторые участки реагентов либо вследствие образования Н-связей, либо вследствие электростатических, дисперсионных и других возмущений. Следовательно, природа сил взаимодействия сольватационного бифункционального катали-

затора с реагентами та же, что и при специфической и неспецифической сольватации. В качестве примера подобного рода каталитических превращений можно привести процессы катализа ионными парами из 2,4-дinitрофенолята и тетраалкиламмония реакции мутаротации ТМГ в бензоле¹⁶ (схема (13)), катализа амидами реакции фенилизоцианата с аминами⁵⁸ (схема (14)) и аналогичной реакции кетенов со спиртами⁵⁹:



При этом из экспериментальных данных работ^{58, 59} следует, что в реакциях (13) и (14) рассматриваемые катализаторы на $\sim 1-2$ порядка менее эффективны, чем такие таутомерные катализаторы, как карбоноевые кислоты.

По-видимому, к сольватационному типу катализа можно отнести также ускорения реакций сольволиза третичного бутилбромида⁶⁰ и декарбоксилирования малоновой кислоты⁶¹ двухатомными фенолами и спиртами, которые заметно эффективнее соответствующих им монофункциональных аналогов.

III. КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ КИНЕТИКИ РЕАКЦИЙ

Анализ всех имеющихся результатов показывает, что из трех классов рассмотренных нами катализаторов наивысшей эффективностью обладают таутомерные бифункциональные катализаторы, поскольку они способствуют перераспределению связей за счет переноса одновременно двух протонов по циклической системе без сколько-нибудь значительного разделения заряда. Этот класс катализаторов наиболее тщательно изучен. Поэтому на основных закономерностях действия таутомерных катализаторов мы и остановимся в дальнейшем. Вероятно, приводимые ниже данные могут оказаться полезными и для понимания свойств других классов полифункциональных катализаторов.

1. Влияние структуры таутомерных бифункциональных катализаторов на их активность

Наиболее тщательно влияние структуры бифункциональных катализаторов на их активность изучено на примере реакции ацилирования ариламинов галогенангидридами и ангидридами карбоновых кислот⁶²⁻⁶⁸, реакции аминолиза сложных эфиров^{11, 69} и пептидообразования^{39, 40, 70}, а также мутаротации тетраметилглюкозы^{7, 9, 10-13, 15} в неполярных апротонных средах. В указанных работах каталитические константы скорости k_m определены количественно на основании следую-

щей общей зависимости наблюдаемых констант скоростей $k_{\text{нб}}$ от аналитической концентрации катализатора m :

$$k_{\text{нб}} = k_0 + k_m \cdot m\alpha, \quad (15)$$

где k_0 — некаталитическая константа скорости, α — степень диссоциации димеров катализатора на мономеры, а $m\alpha$ — концентрация мономерной формы катализатора. Уравнение (15) количественно отражает отмеченное выше обстоятельство, что каталитической активностью обладает только мономерная форма катализатора*.

Бифункциональная природа катализа в указанных выше случаях доказана на большом числе примеров. О доводах Свена⁷ в пользу бифункциональной активности 2-оксипиридина при мутаротации уже упоминалось ранее. В табл. 1 приведены данные, свидетельствующие о проявлении бифункционального катализа со стороны карбоновых кислот, 2-оксипиридина и его производных на примере реакции пептидообразования и ацилирования аминов галогенангидридом в бензоле **. Так, 2-оксипиридин и его 5-бромпроизводное (табл. 1, № 2 и 3) являются мощными катализаторами и в реакции пептидообразования, и при ацилировании ариламина фторангидридом бензойной кислоты, а 3-оксипиридин (табл. 1, № 8) и другие вещества монофункциональной природы, содержащие только одну кислотную или основную группу, не проявляют никакой активности (табл. 1, № 4—7). Уксусная кислота (табл. 1, № 1)

ТАБЛИЦА 1

Эффективность некоторых монофункциональных и бифункциональных катализаторов в реакциях ацилирования и пептидообразования* (бензол, 25°)

Номер	Катализатор	$k_m, (1),$ $\text{л}^2/\text{моль}^2\cdot\text{сек}$	$k_m/k_0, (1),$ $\text{л}/\text{моль}$	$k_m, (2),$ $\text{л}^2/\text{моль}^2\cdot\text{сек}$	$k_m/k_0, (2),$ $\text{л}/\text{моль}$
1	Уксусная кислота	0,450	132 000	280	2 900 000
2	2-Оксипиридин	10^{**72}	28 500	5,6	60 000
3	5-Бром-2-оксипиридин	0,112	83 000	$33,0^{***}$	165 000
4	N-Метил-2-пиридон	0	0	0	0
5	2-Метоксипиридин	0	0	—	—
6	Пиридин	0	0	0	0
7	3,4-Динитрофенол	0^{**73}	0	—	—
8	3-Оксипиридин	0	0	—	—

* Реакция ацилирования (1): $C_6H_5COF + m\text{-Cl-C}_6H_4-NH_2, k_0 = 3,4 \cdot 10^{-6} \text{ л}/\text{моль}\cdot\text{сек}^{71}$; реакция пептидообразования (2), Z-гли-OPAP+трет-БЭГ, $k_0 = 9,6 \cdot 10^{-5} \text{ л}/\text{моль}\cdot\text{сек}^{70}$. Здесь Z-гли- $C_6H_5CH_2CO-$ — $NHCH_2CO-$; OPAP = $-O-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{C}_6\text{H}_4-$; трет-БЭГ-трет-бутиловый эфир глицина.

** Для взаимодействия с n-анизидином.

*** Реакция в хлорбензоле.

обладает очень высокой активностью, тогда как сравнимый с ней по силе 3,4-динитрофенол (табл. 1, № 7, монофункциональная кислота), а также такое основание, как пиридин (табл. 1, № 6), в рассматриваемом случае совершенно не обладают каталитической активностью.

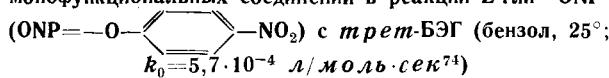
Из данных табл. 2 видна бифункциональная природа катализа пиразолом при пептидообразовании. Действительно, ни фенол, ни N-ме-

* В некоторых случаях (мутаротация ТМГ^{10, 12}, ацилирование сильных аминов⁶³ и пептидообразование^{39, 40}) в уравнение (15) необходимо вводить поправку на образование неактивных ассоциатов из катализатора и реагентов (см. также ниже).

** Здесь и далее каталитическая активность того или иного катализатора оценивается отношением k_m/k_0 . Эта величина весьма удобна для сопоставления эффективности органических катализаторов, проявляющих свое действие в случае самых разнообразных реакций и условий их протекания.

ТАБЛИЦА 2

Эффективность пиразола, имидазола и некоторых монофункциональных соединений в реакции Z-гли-ОНР



Катализатор	k_m , л ² /моль ² ·сек	k_m/k_0 , л/моль	pK _a ⁷⁷
Пиразол ⁷⁵	1,74	3000	2,47
N-Метилпиразол ⁷⁵	0,01	17	2,04
Фенол ⁸⁵	0	0	
Имидазол ⁷⁶	<0,49	<850	6,95
N-Метилимидазол ⁷⁶	0,49	850	7,33

ТАБЛИЦА 3

Эффективность бифункциональных тautомерных катализаторов k_m/k_0 (л/моль)
в различных реакциях в бензole и хлорбензole при 25°

Номер	Катализатор	Реакция *				
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
1	CH ₃ COOH	40 000**	300 ⁸⁰	1 200 ⁷⁸	1 200 000 ⁴⁰	—
2	CCl ₃ COOH	720 000**	4800 ⁶³	—	—	—
3	C ₆ H ₅ COOH	660 000	1200 ⁸⁰	—	—	—
4	2-Оксипиридин	160 000	1700 ⁷¹	—	—	30 000
5	(C ₆ H ₅) ₂ POOH	140 000 000	—	—	—	—
6	(C ₆ H ₅) ₂ POOH	—	—	105 000 ⁶⁷	14 000 ⁷⁹	—
7	(C ₄ H ₉) ₂ POOH	—	400 ⁶⁸	7 200 ⁶⁷	30 000 ⁷⁹	—
8	(C ₆ H ₅ O) ₂ POOH	430 000 000	—	—	4 300 ⁷⁹	—
9	Пиразол	910	—	—	3 000 ⁷⁵	—
10	2-Аминопиридин	3 900	—	—	—	320
11	8-Оксихинолин	—	—	—	—	0
12	Пикриновая кислота	920	—	—	—	—

* Обозначения: реакция (1) — Мутаротация ТМГ¹², $k_0 = 0,65 \cdot 10^{-5}$; (2) — C₆H₅COCl + $\text{M-Cl} \rightarrow$ C₆H₄NH₂, $k_0 = 3,3 \cdot 10^{-6}$; (3) — (CH₃CO)₂O + $\text{M-Cl} \rightarrow$ C₆H₅NH₂, $k_0 = 7,6 \cdot 10^{-4}$; (4) — Z-гли-ОНР+трем-БЭГ, $k_0 = 5,7 \cdot 10^{-4}$; (5) — Z-гли-ОРАР+трем-БЭГ, $k_0 = 2,0 \cdot 10^{-4}$ л/моль·сек; реакции (1)–(4) — в бензole, реакция (5) — в хлорбензole.

** Величины взяты из ¹⁵, где в отличие от ¹² не учитывалась ассоциация катализатора с ТМГ, уменьшающая $k_{\text{нб}}$.

тилпиразол практически не катализируют данную реакцию, в то время как сам пиразол достаточно эффективен. Интересно, что такая пара соединений, как имидазол и его N-метильное производное, обнаруживают невысокую и примерно одинаковую каталитическую активность. Принимая во внимание данное обстоятельство, а также неподходящее для бифункционального катализа расположение функциональных центров в имидазоле и значительную основность последней пары соединений (табл. 2), мы полагаем, что в этом случае имеет место проявление обычного основного катализа.

Бифункциональный механизм катализа карбоновой кислотой и производными 2-оксипиридина описывается общей схемой (6). Механизм катализа пиразолом может быть представлен аналогичной схемой ⁷⁵.

Из табл. 3, а также на основании других данных (см., например, ^{11, 12}) следует, что из всех изученных бифункциональных катализаторов в самых разнообразных по своей природе реакциях наибольшей катализической активностью обладают карбоновые кислоты, фосфиновые кислоты и 2-оксипиридин.

На примере реакции мутаротации ТМГ в неполярных средах была предпринята попытка¹² изучить каталитическую активность таких сильных кислот бифункциональной природы, как фениларисиновая, фенилсульфоновая, фенилсульфиновая и др. Вследствие экспериментальных трудностей вычислить величины k_m для указанных веществ не удалось. Однако качественные сопоставления с другими бифункциональными катализаторами свидетельствуют, что указанные сильные кислоты сравнимы по своей эффективности с фосфиновыми кислотами типа R_2POOH , где в качестве R могут быть алкильные, арильные и арилоксигруппы.

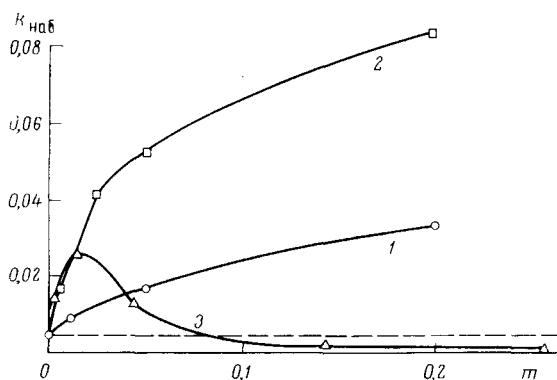
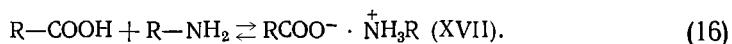


Рис. 1. Зависимость наблюдаемой константы скорости бензоилирования *m*-хлоранилина бензоилхлоридом от аналитической концентрации (m) карбоновых кислот в бензole⁶³ при 25° : 1 — уксусная, 2 — монохлоруксусная, 3 — трихлоруксусная кислоты

В зависимости от природы исследуемой реакции относительная активность фосфиновых, карбоновых кислот и 2-оксиридида может меняться. Так, при пептидообразовании наиболее активной является карбоновая кислота, затем идет 2-оксиридин и фосфиновые кислоты (табл. 3). При мутаротации ТМГ и при ацилировании ариламина уксусным ангидридом на первое место по активности выходят фосфиновые кислоты, потом идут карбоновые кислоты, а уже затем 2-оксиридин (табл. 3, № 1—8). Изменение порядка каталитической активности бифункционального катализатора в зависимости от природы модельной реакции может иметь ряд причин. На одной из них мы остановимся.

При ацилировании ариламинов ангидридами и хлорангидридами бифункциональные катализаторы, более кислые, чем уксусная и бензойная кислоты (например, трихлоруксусная), наряду с каталитическим эффектом, наблюдающимся при малых концентрациях катализатора, проявляют и ингибирующее действие⁶³ по мере возрастания его концентрации (см. рис. 1). Это объясняется взаимодействием катализатора с амином, приводящим к образованию нереакционноспособной соли:



Еще больше мешает катализу процесс солеобразования при аминолизе сложных эфиров алифатическими аминами⁸¹ и в реакциях пептидообразования^{39, 40}. В этих реакциях даже уксусная кислота, обладающая здесь наибольшей активностью, проявляет каталитические свойства лишь при малых концентрациях (до 0,01 моль/л). При более высоких ее концентрациях уже имеет место ингибирование. Вероятно, что именно по этой причине, как уже отмечалось, более сильные фосфиновые кислоты в реакции пептидообразования обнаруживают значительно меньший каталитический эффект, чем карбоновая кислота и 2-оксиридин.

Высокая каталитическая активность тautомерных катализаторов подтверждается и квантовохимическими расчетами, произведенными Гол-

ТАБЛИЦА 4

Сравнение экспериментальных данных по катализической активности бифункциональных катализаторов в реакции мутаротации ТМГ в бензоле с индексами взаимодействия ξ^{13}

Катализатор	$k_{\text{НБ}}, \text{сек}^{-1}$	ξ
Бензойная кислота	0,0636	0,206
2-Оксипиридин	0,0163	0,0806
2-Окси-4-метилхинолин	0,00638	0,0789
2-Аминопиридин	0,002	0,0230
Пикриновая кислота	0,00076	0

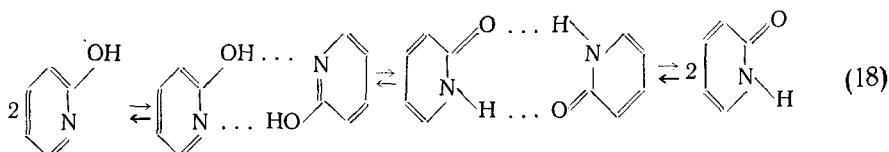
дом¹³ по методу Хюккеля: при расчетах учитывалось, что в ходе катализического акта в катализаторе происходит перераспределение π -электронов, аналогичное показанному в схеме (5). Вычисленные при этом индексы взаимодействия ξ представляют собой линейную комбинацию общих возмущений в функциональных группах катализатора в ходе образования циклического переходного состояния (II) и характеризует энергетический выигрыш в результате такого перераспределения электронов. Значения ξ для ряда катализаторов приведены в табл. 4. Указанные индексы отражают способность бифункционального катализатора к таутомерному превращению в ходе катализической реакции. Из данных табл. 4 следует, что между величинами $\lg k_{\text{НБ}}$, вычисленными при постоянных концентрациях ТМГ и катализаторов, и индексом взаимодействия ξ существует линейная корреляция¹³. Это позволяет высказать предположение, что между катализической активностью бифункционального катализатора и скоростью превращения, его участвующей в каталитическом акте таутомерной формы в другую при всех прочих равных условиях в свою очередь должна существовать линейная зависимость следующего типа (она вытекает из принципа линейной зависимости между изменениями свободных энергий):

$$\lg k_m = a + b \lg k_{\text{таят}}, \quad (17)$$

где $k_{\text{таят}}$ — константа скорости таутомерного превращения. Наиболее простым при таком теоретическом рассмотрении будет случай, когда обе таутомерные формы идентичны (карбоновые, фосфиновые, сульфоновые и др. кислоты, пиразол). При этом в ходе катализического акта сразу же происходит регенерация катализатора. Величина $k_{\text{таят}}$ в данном случае по сути дела является константой скорости протонного обмена в димерных ассоциатах катализатора. Скорость процесса при этом может возрастать только до граничного значения, определяемого скоростью диффузии частиц в растворе. В таких условиях и каталитическая активность бифункционального катализатора, очевидно, достигает значения, максимально возможного для простой функциональной структуры. По-видимому, к такому предельному случаю приближается катализ дифенилфосфорной кислотой (табл. 3, № 8), которая ускоряет реакцию мутаротации ТМГ в бензоле на ~ 9 порядков. Это уже сравнимо с активностью ферментов (нижний предел ускорения 9—11 порядков; см.², стр. 23).

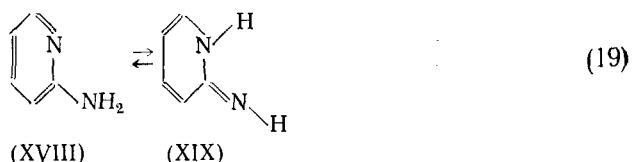
Сложнее обстоит дело с такими бифункциональными катализаторами, у которых таутомерные формы структурно неравноценны. Примером может служить 2-оксипиридин, у которого две таутомерных формы раз-

личны, а равновесие между ними определяется растворителем⁸².

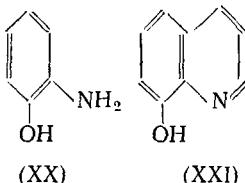


В соответствии с приведенными выше рассуждениями более высокой катализитической активностью должна обладать та форма, которая легче превращается в другой тautомер, т. е. менее стабильная и находящаяся в меньшей равновесной концентрации. Или, что то же: более стабильная форма должна проявлять невысокую катализитическую активность. Этот вывод вполне логичен и косвенно подтверждается приводимыми ниже примерами.

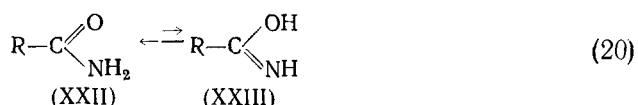
Вещества, в которых таутомерные превращения мало вероятны, обладают низкой катализитической активностью или совсем ее не обнаруживают. Так, 2-аминопиридин (см. табл. 3 и 4), существующий в стабильной аминоформе⁸³ (XVIII), превращение которой в иминоформу (XIX) по уравнению (19) практически не осуществляется, при мутаротации ТМГ ведет себя как малоэффективный катализатор.



2-Оксипиридин является, как уже отмечалось, активным катализатором реакции пептидообразования, а 2-аминофенол (XX) ¹¹ и 8-оксихинолин (XXI) (табл. 3), неспособные к таутомерному превращению, совсем не эффективны в катализитическом отношении



Очевидно, что по этой же причине не обнаруживают бифункциональной катализитической активности и амиды карбоновых кислот, для которых форма (XXIII) является термодинамически невыгодной⁸⁴ и в свободном состоянии не обнаруживается:



Отсутствие бифункциональной активности у амидов, содержащих водород у азота, продемонстрировано неоднократно^{37, 85} на примере реакций ацилирования ариламинов галогенангидридами карбоновых кислот и некоторых других родственных превращений.

Таким образом, бифункциональному катализу теми же амидами в реакциях с участием фенилизоцианата⁵⁸ и кетенов⁵⁹ (см. также выше, рассмотрение сольватационных катализаторов) следует приписать сольватационный, а не таутомерный характер.

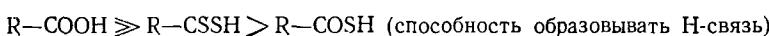
2. Зависимость активности бифункциональных катализаторов от их способности к образованию водородных связей

Еще одним необходимым условием для проявления бифункциональной катализитической активности является четко выраженная способность катализатора к образованию Н-связи. Это можно продемонстрировать на примере катализа уксусной кислотой и ее тиоаналогами реакции ацилирования ариламинов уксусным ангидридом и бензоилхлоридом в бензоле, а также при мутаротации ТМГ (табл. 5). В проведенных опытах структура реагентов была неизменной, а варьировалась только природа катализатора, причем таким образом, что он приобретал различную способность к образованию Н-связей. И действительно, катализитическая активность кислоты резко убывала по мере замещения атомов кислорода на серу, хотя ее сила при этом существенно возрастала.

ТАБЛИЦА 5
Величины k_m ($\lambda^2/\text{моль}^2\cdot\text{сек}$) и k_m/k_0 ($\lambda/\text{моль}$) для катализируемых уксусной кислотой и ее тиоаналогами реакций бензоилхлорида и уксусного ангидрида с *m*-хлоранилином⁸⁰, а также мутаротации ТМГ¹⁵ (бензол, 25°)

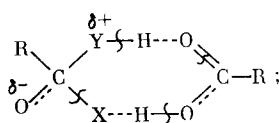
Катализатор	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl} + \text{ArNH}_2$		$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O} + \text{ArNH}_2$		Мутаротация ТМГ	
	k_m	k_m/k_0	k_m	k_m/k_0	k_m	k_m/k_0
$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{OH}$	1,01	300	6,98	6200	0,26	40 000
$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{SH}$	0,03	9	—	—	0,007	1 100
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{SH}$	0,03	9	0,47	400	—	—
$\text{CH}_3-\text{CS}-\text{SH}$	0	0	0	0	—	—

Основной (но, очевидно, не единственной) причиной уменьшения эффективности катализа в рассмотренном ряду катализаторов является понижение способности группы SH к образованию Н-связей^{86, 87}, что затрудняет объединение участников катализитического акта в циклические переходные состояния типа (II) или (III). Действительно, при переходе от карбоновых кислот к их тиоаналогам способность к ассоциации резко уменьшается. Так, например, малоэффективные в катализе тиоуксусная и тиобензойная кислоты не ассоциированы даже в жидким состоянии⁸⁸. Однако дитиоуксусная кислота, не проявляющая никакой активности, уже способна к ассоциации (существенно уступая в этом карбоновым кислотам), так как в жидким состоянии существует частично в димерной форме; ИК-спектры также указывают на наличие в ней сравнительно сильных водородных связей⁸⁸. Таким образом, рассматриваемые катализаторы по катализитической активности и способности к образованию Н-связи образуют различные ряды:

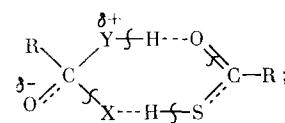


Отсутствие симбатности в изменении этих двух свойств можно, по-видимому, объяснить тем, что образование Н-связи является необходимым

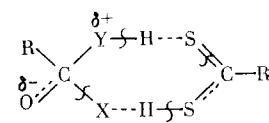
мым, но не достаточным условием проявления катализической активности, ибо, как указывалось в предыдущем разделе, большое значение имеет способность катализатора к таутомерному превращению или, что же самое, к переносу протона через Н-связи в циклическом переходном состоянии. Известно, что скорость переноса протона уменьшается в следующем ряду: $\text{OH} \dots 0 > \text{OH} \dots \text{N} > \text{SH} \dots 0 > \text{SH} \dots \text{N} > \text{SH} \dots \text{S}$ ⁸⁹⁻⁹¹. При катализе уксусной кислотой быстрый перенос протона могут обеспечить обе Н-связи (см., например, (XXIV)); в аналогичном случае с тиоуксусной кислотой (переходное состояние (XXV)) — только одна из двух связей (суммарный перенос замедляется); в то же время в примере с дитиоуксусной кислотой (переходное состояние XXVI) нет ни одной такой Н-связи, хотя они (каждая в отдельности), как уже отмечалось, в принципе и могут быть несколько прочнее, чем связь с участком SH-группы тиоуксусной кислоты.



(XXIV)



(XXV)



(XXVI)

Важная роль Н-связи при бифункциональном таутомерном катализе подтверждается и теоретическими расчетами¹⁴ (в рамках метода ССПМО ЛКАО в валентном приближении ППДП/2), проведенными для случая реакции мутаротации глюкозы, катализируемой 2-оксипиридином. Расчеты показывают, что две Н-связи в циклическом комплексе глюкоза — 2-оксипиридин прочнее, чем две изолированные, и инициируют перестройку электронной оболочки субстрата и катализатора в ходе катализического акта.

Таким образом, Н-связь является тем самым фактором, который обеспечивает оптимальное сближение и расположение относительно друг друга бифункционального катализатора и реагента, т. е. можно предполагать, что при бифункциональном таутомерном катализе катализическому превращению всегда должно предшествовать предварительное образование циклических ассоциатов за счет возникновения Н-связей между реагентами и катализатором. Экспериментально доказать существование подобных ассоциатов весьма трудно, ибо естественно они по своей природе должны быть крайне неустойчивыми. Но в пользу их существования свидетельствует образование в ходе реакций устойчивых ассоциатов, стимулируемых бифункциональным катализатором: циклические димеры бифункциональных катализаторов^{10, 15, 46, 47}, ассоциаты катализатора и одного из реагентов. Наличие последних отмечается, например, в случае катализических реакций ацилирования аминов⁶³, пептидообразования^{39, 40} или мутаротации ТМГ¹⁰. Подобные ассоциаты уменьшают концентрацию активной формы катализатора и реагентов, что проявляется кинетически (см., например,^{10, 15, 39, 40, 46, 47, 63}).

3. Влияние заместителей в бифункциональных таутомерных катализаторах на их активность

В ряде случаев для оценки влияния заместителей в бифункциональных катализаторах (карбоновые и фосфиновые кислоты, замещенные производные 2-оксипиридинина, см. табл. 6) был применен корреляцион-

ТАБЛИЦА 6

Величины ρ^* (ρ), характеризующие влияние заместителей в бифункциональном катализаторе на его катализитическую активность* (в скобках указаны значения, вычисленные на основании литературных данных; рядом с цифрами также в скобках большими буквами указаны растворители: Б—бензол, Н—нитробензол, Х—хлорбензол, Д—диоксан)

Номер реакции	Катализатор	RCOOH		
		<i>t</i> рет-С ₄ Н ₉ , СН ₃ , С ₆ Н ₅ , СН ₂ Cl, ССl ₃ и др.	С ₄ Н ₉ , С ₆ Н ₅ , С ₆ Н ₅ O	H, 5-CH ₃ , 4-CH ₃ , 5-Cl, 5-Br
1	C ₆ H ₅ COF + <i>n</i> -CH ₃ O—C ₆ H ₄ NH ₂	,	—	(+1,8) (Б) ⁷¹
2	C ₆ H ₅ COCl + <i>m</i> -Cl—C ₆ H ₄ NH ₂	+0,41 (Б) ⁶⁸	—	(~0) (Б) ⁷¹
3	C ₆ H ₅ COCl + <i>m</i> -NO ₂ —C ₆ H ₄ NH ₂	+0,43 (Н) ⁶⁶	—	—
4	(CH ₃ CO) ₂ O + <i>m</i> -Cl—C ₆ H ₄ NH ₂	+0,68 (Б) ⁶⁶	+0,79 (Б) ⁶⁷	—
5	(CH ₃ CO) ₂ O + <i>m</i> -NO ₂ —C ₆ H ₄ NH ₂	+0,56 (Н) ⁶⁶	—	—
6	(CH ₃ CO) ₂ O + <i>n</i> -NO ₂ —C ₆ H ₄ NH ₂	+0,72 (Б) ⁶⁶	—	—
7	CH ₃ CO—OC ₆ H ₃ (NO ₂) ₂ + + C ₆ H ₅ NH ₂	+0,18 (Б) ⁶⁹ ; +0,14 (Д) ⁶⁹	—	—
8	Z-гли—OPAP + <i>t</i> рет-БЭГ	—	—	(+2,4) (Х) ⁷⁰
9	Z-NH(R)CHCO—ONp + + <i>t</i> рет-БЭГ	+0,24 (Б) ^{40**} ; (-0,18) (Д) ^{39***}	-0,25 (Б) ^{79**}	—
10	Мутаротация ТМГ	(+0,50) (Б) ¹⁵	—	—

* Величины ρ приближенны, ибо не известно, какое значение брать для заместителей в 5 положении: σ_M или σ_N .

** R=H.

*** H=C₆H₅CH₂—.

ный анализ. Использовались уравнения Тафта или Гамметта:

$$\lg k_m = \lg k_{m(\text{ст})} + \rho^* \sigma^* \text{ (или } \rho \sigma \text{).} \quad (21)$$

Из данных табл. 6 следует, что введение электроноакцепторных заместителей, способствующее увеличению кислотных свойств в электрофильтрной части молекулы катализатора и одновременно уменьшающее основные свойства на нуклеофильтрном участке, приводит к возрастанию активности катализатора в подавляющем большинстве изученных реакций (за исключением катализа карбоновыми кислотами в диоксане и фосфиновыми кислотами в бензоле в случае реакции № 9, табл. 6). Положительный знак ρ^* (ρ) свидетельствует о том, что в осуществлении катализического действия главенствующую роль играет кислотная функция катализатора.

Обычно невысокие абсолютные значения ρ^* (ρ), иногда приближающиеся к нулю, являются дополнительным подтверждением бифункциональной природы катализа, ибо в какой мере возрастание кислотной функции в молекуле катализатора должно стабилизировать циклическую структуру переходного состояния, примерно в такой же степени ослабление нуклеофильтрной функции будет играть дестабилизирующую роль.

Особенно ярко компенсационный эффект проявляется при катализе карбоновыми и фосфиновыми кислотами в реакциях аминолиза сложных эфиров и пептидообразования (см. реакции № 7 и 9, табл. 6). Низкое значение ρ^* в указанных случаях можно объяснить тем, что в данных реакциях принимают участие ацилирующие агенты с трудно отщепляемыми уходящими группами (AgO отщепляются труднее, чем Cl, RCO—O и т. п.⁹²), при отрыве которых большое значение приобретает

тает процесс отщепления протона от атакующего амина⁹³ и возрастает роль основной функции бифункционального катализатора. Последнее приводит к более полной компенсации эффектов кислотной и основной функций. В пользу предполагаемого усиления роли процесса отрыва протона от атакующего амина в определяющей скоростью стадии по мере уменьшения способности уходящей группы к отщеплению свидетельствует возрастание эффективности основного катализа при переходе от реакций с участием ангидридов и галогенангидридов, где основной катализ отсутствует⁹⁴, к процессам аминолиза сложных эфиров, когда каталитическое направление с основным механизмом катализа преобладает над некаталитическим⁹⁵. Роль основного катализатора в последних реакциях сводится к отрыву протона от атакующего амина.

Отрицательные значения ρ^* при катализе в реакции пептидообразования карбоновыми кислотами в диоксане и фосфиновыми кислотами в бензole (табл. 6, № 9) могут указывать на то, что в данном случае в каталитическом акте основная функция бифункционального катализатора доминирует над кислотной.

4. Влияние природы реагентов на активность бифункциональных катализаторов

Из данных табл. 3 следует, что изменение в структуре реагентов очень существенно влияет на каталитическую активность бифункциональных катализаторов. Остановимся еще на нескольких примерах.

Пусть в ацилирующем агенте уходящая группа X представлена различными атомами галогена (от F до I), природа которых в существенной мере определяет прочность H-связей с их участием. Из представленных в табл. 7 данных следует, что в случае F-производного, обладающего особенно ярко выраженной способностью к образованию H-связи, уксусная кислота имеет исключительно высокую каталитическую активность (см. значения k_m/k_0), которая резко падает при переходе к реакциям с участием остальных галогенангидридов. При этом, как показано в⁹⁶, между каталитической активностью катализатора и способностью уходящей группы (галогена) к образованию H-связи существует линейная корреляция. Возрастание способности галогена к образованию H-связи облегчает, как уже отмечалось, образование циклических переходных состояний типа (III) и этим способствует протеканию каталитических процессов.

Высокую активность уксусной кислоты в реакции с участием ангидридов (табл. 7) также можно объяснить тем, что ангидридный атом кислорода способен к образованию прочных H-связей.

В табл. 8 показано, что каталитическая активность уксусной кислоты возрастает при переходе от реакции *n*-нитрофенилтиоацетата с бензиламином к реакции *n*-нитрофенилацетата, что также находится в соответствии со всем сказанным выше. В связи с этим следует отметить также и то, что в ряду тиоэфиров каталитическая активность уксусной кислоты возрастает с увеличением электронодонорных свойств отщепляющейся арилтиофенолятной группы AgS. В последнем случае циклический переходный комплекс замкнут H-связью типа $\text{S} \dots \text{H}-\text{O}-$. Подобного рода H-связь может быть достаточно прочной⁹⁷, тогда как связь обратного типа $\text{O} \dots \text{H}-\text{S}-$ всегда очень слаба. Именно по этой причине карбоновая кислота катализирует аминолиз тиоэфиров, а тиокарбоновая кислота в реакциях ангидридов и галогенангидридов практически не эффективна.

ТАБЛИЦА 7

Каталитическая активность уксусной кислоты в реакциях аминолиза галогенангидридов⁹⁵ и ангидридов⁷⁸ карбоновых кислот (бензол, 25°)

Реакция	k_0 , л/моль·сек	k_m , л ² /моль ² ·сек	k_m/k_0 , л/моль
$C_6H_5COHal + n\text{-анизидин}$			
при $Hal=F$	0,000225	66,1	294 000
$Hal=Cl$	1,21	171	141
$Hal=Br$	81,6	3250	40
$Hal=I$	192	7150	37
$(CH_3CO)_2O + \text{анилин}$	0,00470	110	23 000

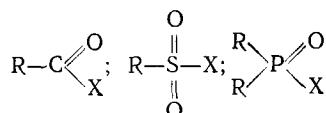
ТАБЛИЦА 8

Каталитическая активность уксусной кислоты при взаимодействии производных фенилтиоацетата и фенилацетата с бензиламином⁸¹ (бензол, 25°)

R	$k_0 \cdot 10^6$, л/моль·сек	k_m , л ² /моль ² ·сек	k_m/k_0 , л/моль
$CH_3-CO-S-C_6H_4R$			
2,4-(NO ₂) ₂	113 000	0	0
<i>o</i> -NO ₂	1 630	145	9 000
<i>n</i> -NO ₂	101	99	100 000
<i>m</i> -Cl	1,3	12	900 000
H	0,15	6,5	4 000 000
$CH_3-CO-O-C_6H_4R$			
2,4-(NO ₂) ₂	59 000	0	0
<i>n</i> -NO ₂	29	25	800 000

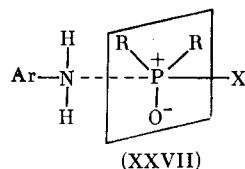
Таким образом, экспериментальное исследование влияния структуры реагентов на каталитическую активность одного и того же бифункционального катализатора подтвердило большое значение образования прочных Н-связей в циклических переходных состояниях.

С точки зрения влияния структуры реагента на каталитическую активность представляет интерес вопрос об эффективности одного и того же бифункционального катализатора (например, карбоновой кислоты) в реакциях аминолиза ацилирующих агентов, различающихся природой электрофильного центра. При сравнении данных по каталитическим реакциям нуклеофильного замещения у ненасыщенных атомов углерода, серы и фосфора в соединениях:



оказывается, что бифункциональный катализ кислотой RCOOH ярко проявляется лишь в первом случае⁹⁸. Объяснить данное обстоятельство можно тем, что реакции замещения у карбонильного атома углерода протекают через образование переходных состояний или промежуточных продуктов (см. схему (6)), в которых составляющий фрагмент бифункционального катализатора комплементарен фрагменту, образованному

из реагентов. Таким образом, в стереохимическом смысле катализитическая реакция при замещении у карбонильного углерода вполне реализуема. Реакции же замещения у атомов серы и фосфора протекают через переходные состояния (промежуточные продукты) со структурой типа бипирамиды (XXVII),



где нуклеофильный и электрофильный центры, которые могли бы подвергнуться атаке со стороны бифункционального катализатора, находятся в аксиальных положениях, т. е. максимально удалены. Поэтому циклические переходные комплексы для этих двух случаев по стереохимическим соображениям не могут существовать.

Рассмотренные примеры еще раз убеждают нас в том, какое важное значение имеет не только природа функциональных центров в бифункциональных катализаторах и реагентах, но и их благоприятное расположение, необходимое для построения циклического переходного комплекса.

ТАБЛИЦА 9

Влияние заместителей в ацилирующем агенте и первичном ариламине на катализитическую активность уксусной кислоты, характеризуемую величинами k_m/k_0 (л/моль) (бензол, 25°)

R	Реакция			
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl} + \text{R}-\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2^{99}$	$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O} + \text{R}-\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2^{78}$	$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{S} + \text{R}-\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2^{100}$	$m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2 + \text{R}-\text{C}_6\text{H}_4\text{COCl}^{101}$
<i>n</i> -CH ₃ O	—	—	—	215
H	193	23 000	16 000	306
<i>n</i> -Cl	273	—	—	—
<i>m</i> -Cl	300	12 000	13 000	—
<i>m</i> -NO ₂	—	6 700	15 000	487
<i>n</i> -NO ₂	285	—	—	476

В ряде работ изучено влияние заместителей в обоих реагентах (табл. 9) на катализитическую активность уксусной кислоты при аминолизе. Выяснилось, что заместители в *m*- и *n*-положениях как в ацилируемом амине, так и в ацилирующем агенте, оказывают небольшое влияние на катализитическую активность бифункционального катализатора. Однако если заместитель находится непосредственно у реакционного центра, как, например, в N-алкил-*m*-нитроанилине, то его воздействие проявляется значительно сильнее. Данные по влиянию N-алкильных заместителей в *m*-NO₂-C₆H₄-NHR на катализитическую активность уксусной кислоты в реакции с уксусным ангидридом в бензole при 25° С ¹⁰² приведены ниже:

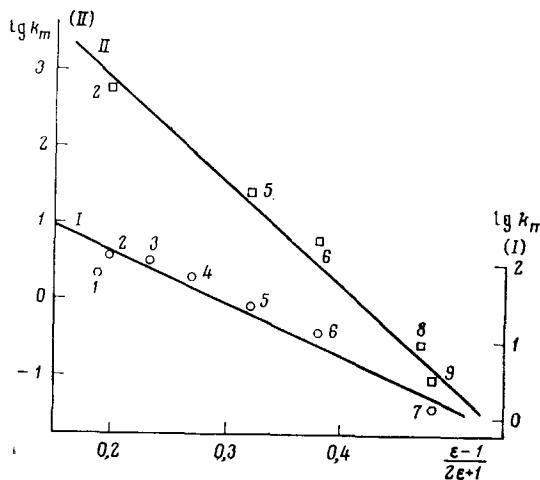
R	$k_m \cdot 10^3, \text{ л}^2/\text{моль}^2 \cdot \text{сек}$	$k_m/k_0, \text{ л}/\text{моль}$
H	850	6500
CH ₃	28	340
C ₂ H ₅	11	240
изо-C ₃ H ₇	0,058	87

Из представленных данных видно, что постепенное увеличение объема заместителя приводит к существенному уменьшению каталитической активности вследствие стерического эффекта, тогда как роль индуктивного эффекта здесь вряд ли существенна (ср. также данные табл. 9). Следовательно, N-алкильные радикалы в жирноароматическом амине создают стерические препятствия образованию циклических переходных состояний, что понижает активность тautомерного бифункционального катализатора.

5. Влияние среды на активность бифункциональных катализаторов

На примере рассматриваемых в данном обзоре реакций в ряде случаев исследовался вопрос о влиянии среды на активность бифункционального катализатора. Анализ имеющихся результатов показывает, что с увеличением полярности неспецифического растворителя константы скорости реакций при бифункциональном катализе понижаются. Количественная зависимость скорости каталитических реакций от полярных свойств растворителя проиллюстрирована на рис. 2, где величины

Рис. 2. Зависимость $\lg k_m$ от $(\epsilon-1)/(2\epsilon+1)$ для катализируемой уксусной кислотой реакции уксусного ангидрида с *m*-хлоранилином⁷⁸ (I) и для катализируемой 2-оксипиридином⁷⁹ (II) при 25°; растворители: 1 — гексан, 2 — циклогексан, 3, 4, 5 — смеси циклогексана с хлорбензолом с мольной долей последнего 0,106; 0,260 и 0,515 соответственно, 6 — хлорбензол, 7 — нитробензол, 8 — бензонитрил, 9 — ацетонитрил. Слева на оси ординат даны значения $\lg k_m$ для II, справа — для I



$\lg k_m$ сопоставлены с кирквудовской функцией. График I относится к реакциям образования простой амидной связи при катализе уксусной кислотой⁷⁸, график II характеризует реакцию образования пептидной связи, катализируемую 2-оксипиридином⁷⁹. Наблюдаемое отрицательное влияние полярности среды согласуется с бифункциональным механизмом катализа. Действительно, как уже отмечалось, малое разделение заряда в циклическом переходном состоянии типа (III) ведет к тому, что оно по своей полярности уступает исходным реагентам. Поэтому полярные растворители стабилизируют исходное состояние и затрудняют образование циклических переходных комплексов, что и вызывает падение скорости.

Результаты изучения каталитической активности карбоновых кислот при взаимодействии 2,4-динитрофенилацетата с анилином в бензоле и диоксане⁶⁹ при 25° С представлены ниже:

Катализатор	k_m/k_0 , л/моль	
	бензол	диоксан
$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{COOH}$	11 000	5
CH_3-COOH	11 000	6
$\text{ClCH}_2-\text{COOH}$	19 000	10

Из приведенных данных (см. также¹²) видно, что замена неспецифического растворителя специфическим (таким, как диоксан или спирт *), способным к образованию прочных Н-связей с реагентами и катализатором, также ведет к резкому снижению каталитической активности, ибо сольватация специфическим растворителем участников каталитического процесса, и в первую очередь самого катализатора, затрудняет образование циклических переходных состояний. Следовательно, увеличение сольватирующей способности растворителя (и специфической и неспецифической) ведет к снижению эффективности бифункционального катализа. Отсюда вытекает практически важный вывод: бифункциональные катализаторы наиболее эффективны в неполярных и слабосольватирующих средах.

Исходя из сказанного выше, естественно ожидать, что в воде, высокополярном и специфическом растворителе бифункциональный катализ будет очень затруднен. По этой причине 2-оксипиридин в водных растворах ведет себя как обычный общеосновный катализатор, каталитическая константа для которого в случае мутаротации ТМГ ложится на обычный бренстедовский график для основных веществ с наклоном $\beta = 0,37$ ¹². Следовательно, преимущество 2-оксипиридина как бифункционального катализатора полностью исчезает в водной среде. Однако известен ряд протекающих в воде реакций, в случае которых все же предполагается существование бифункционального катализа. В указанных реакциях так или иначе затрагивается карбонильная группа; в качестве бифункциональных катализаторов здесь могут быть использованы карбоновые кислоты, гидрофосфат- и дигидрофосфат-анионы (реакции гидролиза иминолактонов¹⁰³, присоединения перекиси водорода к альдегидам¹⁰⁴, гидратации альдегидов¹⁰⁵ и углекислого газа¹⁰⁶, гидролиза 1,3-дифенил-2-имидаэтилхлорида¹⁰⁷, амидов¹⁰⁸ ацетамидатных эфиров¹⁰⁹ и др.). Причем следует отметить, что эффективность бифункциональных катализаторов в воде может быть значительной¹⁰⁹.

Как видно из табл. 6, при переходе от неполярного растворителя к полярному или специфическому происходит снижение величины ρ^* , характеризующей чувствительность каталитической активности катализатора к индуктивному влиянию заместителей в нем (ср. реакции № 2 и 3, а также 4, 5 и 6, табл. 6). Иногда постоянная ρ^* при этом меняет свой знак (реакция № 9). В последнем случае специфический растворитель — диоксан образует водородные связи с катализатором, уменьшающие его кислотную функцию в каталитическом акте⁶⁹, вследствие чего доминирующую функцию при катализе становится основная (см. также стр. 792). Очевидно, аналогичную функцию выполняют, хотя и в меньшей мере, неспецифические растворители при изменении их полярности, этим объясняется снижение величин ρ^* при переходе от бензола к нитробензолу.

IV. ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПРИ БИФУНКЦИОНАЛЬНОМ КАТАЛИЗЕ

Образование циклических переходных состояний типа (I) сопровождается снижением энергетического барьера по сравнению с процессами, протекающими через линейные переходные состояния (табл. 10, 11, см. также гл. I). Одной из основных причин такого снижения энергии активации при образовании циклических переходных состояний является перенос электронов по циклу, т. е. по замкнутой цепи перераспределения связей (ЦПС) (см.⁵⁷, стр. 264), что предотвращает сколько-

* Фосфиновые кислоты в спирте в отличие от бензола не катализируют реакцию пептидообразования⁷⁹.

ТАБЛИЦА 10

Энергетические параметры для общеосновного и бифункционального катализа при мутаротации ТМГ в бензоле^{10, 11}

Катализатор	E_a , ккал/моль	$-\Delta S^{\neq}$, э. е.	pK_a основ. в H_2O
Бензойная кислота	11,4	21,5	—
2-Оксипиридин	11,4	23,1	0,75
Диэтиламин	14,3	26,3	10,98
Пиридин	>16,6	26,3	5,17

ТАБЛИЦА 11

Энергетические параметры для некаталитических (I) и катализируемых (II) карбоновыми кислотами реакций ацилирования $C_6H_5NH_2$ в бензоле (в реакциях № 1 и № 4 катализатор — C_6H_5COOH , в остальных — CH_3COOH)

Номер реакции	Ацилирующий агент	E_a , ккал/моль	$-\Delta S^{\neq}$, э. е.	E_a , ккал/моль	$-\Delta S^{\neq}$, э. е.
			I		
1	$C_6H_5COCl^{100}$	7,7	40,2	1,4	49,8
2	$(CH_3CO)_2O^{78}$	0	71,7	0,9	48,2
3	$(CH_3CO)_2S^{100}$	8,7	38,3	-1,8	54,2
4	$(C_6H_5CO)_2O^{100}$	5,7	56,5	1,9	51,2
5	$CH_3CO-SC_6H_3(NO_2)_2^{112}$	13,1	38,4	2,4	54,7
6	$CH_3CO-SC_6H_5^{112}$	5,7	72,2	5,6	50,7

будь значительное разделение зарядов и, следовательно, понижает связанный с ним энергетический барьер. Кроме того, Шилов¹¹⁰ рассмотрел еще одну причину снижения энергии активации, заключающуюся в стерических особенностях образования циклического переходного состояния, благодаря которым следует отдавать предпочтение циклическим переходным состояниям по сравнению с линейными (даже в случае отсутствия в первых замкнутой системы ЦПС). Иными словами, циклическая система закрепляет реагирующие частицы в наиболее благоприятных для осуществления химического процесса положениях (принцип Франка—Кондона). Оба отмеченных фактора, по-видимому, проявляются при катализе бифункциональными таутомерными катализаторами, тогда как в случае бифункциональных ковалентных и сольватационных катализаторов, когда нет переноса электронов по замкнутому циклу (отсутствует ЦПС), действует только второй фактор, вследствие чего два последних класса катализаторов, как уже отмечалось, по своей эффективности заметно уступают первому.

При обсуждении энергетических параметров бифункционального катализа, необходимо учитывать сложность каталитических реакций, т. е. их многостадийность. Так как катализатор образует с реагентами предварительные ассоциаты (см. гл. I), каталитическую константу скорости можно представить как произведение по крайней мере двух констант:

$$k_m = K^* \cdot k'_m, \quad (22)$$

где K^* — константа равновесного образования предварительного ассоциата, k'_m — константа скорости реакции с участием этого ассоциата. В соответствии с (22) наблюдаемая энергия активации E_a будет определяться равенством¹¹¹:

$$E_a = E'_{a(m)} - \bar{Q}_V. \quad (23)$$

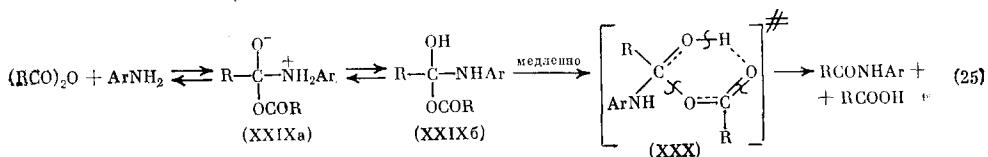
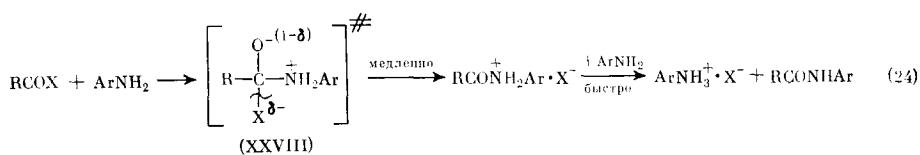
где $E'_{a(m)}$ — энергия активации стадии, характеризуемой константой k'_m , \bar{Q}_v — теплота процесса образования предварительного ассоциата. Так как $\bar{Q}_v > 0$, то E_a всегда меньше истинного значения $E'_{a(m)}$. По этой причине в некоторых случаях (см. ниже), когда $\bar{Q}_v > E'_{a(m)}$, наблюдаемые энергии активации катализитических реакций имеют отрицательные значения.

Энергетические параметры были определены для стимулируемых бифункциональными катализаторами реакций мутаротации ТМГ (табл. 10) и ацилирования ариламинов хлорангидридами, ангидридами и сложными эфирами карбоновых кислот (табл. 11). Из табл. 10 следует, что разные по природе бифункциональные катализаторы — 2-оксипиридин и бензойная кислота в случае мутаротации ТМГ имеют практически одинаковые значения E_a и ΔS^{\ddagger} . При переходе к монофункциональным катализаторам основного характера (пиридин и диэтиламин) величины E_a возрастают, а ΔS^{\ddagger} уменьшаются. Если значения энергий активации для катализа диэтиламином и пиридином экстраполировать до величины основности 2-оксипиридинина, то получаем значение >20 ккал/моль. Следовательно, энергия активации для 2-оксипиридинина на ~ 10 ккал/моль ниже величины, предсказываемой для общеосновного катализа. Это соответствует увеличению скорости реакции в $\sim 10^7$ раз. Увеличение энтропии активации при переходе от основных катализаторов к бифункциональным трудно объяснить. Предполагается, например, что это связано с изменением сольватной оболочки переходного комплекса (замораживание растворителя в этой оболочке)¹².

Если при мутаротации ТМГ в результате перехода от монофункционального катализатора к бифункциональному ускорению происходит в основном за счет резкого снижения активационного барьера, то в случае реакций ацилирования такой четкой закономерности нет. Заметим, что при ацилировании можно сравнивать лишь энергетические параметры некатализитической реакции (монофункциональные катализаторы практически неэффективны) и реакций, стимулируемой бифункциональным катализатором. Здесь можно выделить две группы катализических реакций.

1. Реакции, которым соответствуют некаталитические процессы, протекающие через нециклические переходные состояния типа (XXVIII) (схема (24))¹⁰⁰. Отсюда относятся реакции № 1, 3¹⁰⁰ и № 5¹¹² (табл. 11).

2. Реакции, которым соответствуют некатализитические процессы, протекающие через циклические переходные состояния типа (XXX), или аналогичные им (схема (25))^{78, 112}. Это реакции № 2, 4¹⁰⁰ и, возможно, 6¹¹² (табл. 11).



В первой группе реакций при переходе от некаталитического процесса к каталитическому происходит понижение как энергии, так и энтропии активации. Такое изменение каждого из энергетических параметров ока-

зывает противоположное по знаку действие на скорость процесса, но положительное влияние изменения энергии активации здесь значительно преобладает, вследствие чего и имеет место катализ. Это понятно, поскольку в катализитическом процессе по сравнению с некатализитическим участвуют циклические переходные комплексы, что благоприятствует снижению энергии активации. Отмеченное понижение энтропии активации объясняется высокой степенью упорядоченности¹¹⁴ структуры переходного состояния в катализитических реакциях, что также согласуется с его циклической структурой.

Для другой группы реакций при переходе от некатализитического процесса к катализитическому энергия активации практически не изменяется, ибо оба эти процесса протекают через циклические переходные состояния. Возрастание же скорости происходит в основном за счет увеличения энтропии активации. Последнее, видимо, свидетельствует о том, что в данном случае более упорядоченной является структура переходного состояния в некатализитической реакции, чем в катализитической.

Энергии активации для всех катализируемых карбоновыми кислотами реакций очень низки (табл. 11), а энтропии активации практически постоянны. На основании этого можно полагать, что механизм катализа карбоновыми кислотами один и тот же для всех изученных ацилирующих агентов, т. е. всегда описывается общей схемой (6).

V. КИНЕТИЧЕСКИЙ ИЗОТОПНЫЙ ЭФФЕКТ ДЕЙТЕРИЯ

Циклическую структуру переходного состояния и синхронный перенос атомов водорода в катализитической реакции с участием бифункциональных таутомерных катализаторов подтверждают и данные, полученные с применением изотопной метки. Так, если использовать дейтерированные амины (по NH₂) и уксусную кислоту (по OH), то в случае галогенангидридов (табл. 12) явно наблюдается первичный изотопный эффект, усиливающийся при переходе от хлорангидрида к фторангидриду, образующему более прочные H-связи. Это согласуется с тем обстоятельством, что при действии бифункционального таутомерного катализатора два атома водорода должны переноситься в определяющей скорость стадии. При этом увеличение способности реагента к образованию H-связи связано с возрастанием изотопного эффекта (ср. C₆H₅COCl и C₆H₅COF). Сравнительно низкая величина изотопного эффекта согласуется с возможностью переноса водорода через циклическое переходное состояние¹¹⁶.

В случае же катализируемых карбоновой кислотой реакции уксусного ангидрида, в отличие от реакций галогенангидридов, изотопный эффект полностью отсутствует (табл. 12). Последнее можно объяснить тем, что в реакциях уксусного ангидрида при катализе можно предложить симметричное переходное состояние (III б), в котором В, А и X — атомы кислорода. В связи с этим здесь применимо «сольватационное правило» Свена¹¹⁷, в соответствии с которым изотопного эффекта не будет: во-первых, если водород переносится между атомами одинаковой природы; во-вторых, если водород не образует в переходном состоянии реагирующих связей¹¹⁷, т. е. связей, рвущихся и образующихся непосредственно при реакционном центре.

В катализитических реакциях с участием ангидридов мы наблюдаем соблюдение обоих пунктов правила Свена. К тому же оба атома водорода в (III б) переносятся в совершенно одинаковых условиях и синхронно, вследствие чего происходит компенсация всех влияний в результате замены атомов водорода на атомы дейтерия.

ТАБЛИЦА 12

Кинетический изотопный эффект дейтерия при катализируемом уксусной кислотой (CH_3COOH или CH_3COOD) взаимодействий бензоилхлорида и уксусного ангидрида (толуол, 25°)

Реакция	k_m^H/k_m^D
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl} + n\text{-Cl}-\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2^{96}$	$1,91 \pm 0,49$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COF} + n\text{-Cl}-\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2^{96}$	$3,34 \pm 0,50$
$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O} + n\text{-Cl}-\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2^{115}$	$1,00 \pm 0,40$
$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O} + m\text{-NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{CH}_3^{115}$	$0,86 \pm 0,26$

В аналогичных реакциях галогенангидридов, где в соответствии с механизмом некатализитического процесса должно реализоваться переходное состояние (IIIa), во всяком случае первый пункт правила не выполняется. Поэтому перенос обоих протонов должен совершаться не совсем симметрично, и мы, как уже отмечалось, наблюдаем хоть и малый, но заметный изотопный эффект.

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несложные по структуре бифункциональные катализаторы не без основания можно считать, как уже отмечалось в начале этого обзора, простейшими моделями ферментов, так как между указанными классами веществ имеется определенное сходство. Это сходство проявляется прежде всего в том, что в обоих случаях большую роль играет предварительная ассоциация катализатора с реагентами, в результате которой сближаются и ориентируются относительно друг друга функциональные центры катализатора и реагентов, облегчая протекание реакций. Расчеты¹¹⁸ показывают, что подобное сближение в случае ферментативных реакций настолько уменьшает длину водородной связи, что становится возможным туннельный перенос протона, осуществляемый со скоростью, превышающей скорость контролируемых диффузией процессов.

Следующей общей особенностью бифункциональных катализаторов и ферментов является образование в момент осуществления ими катализического действия цепей перераспределения связей (ЦПС), которые объединяют молекулы реагентов и катализатора в переходном состоянии в единую электронную систему. Различие состоит в том, что при ферментативном катализе образуются многоцентровые контакты между реагентами и катализаторами, тогда как при бифункциональном катализе лишь двухцентровые, дающие циклические переходные состояния. Можно выделить следующие два типа циклических переходных состояний.

1. Состояния, в которых происходит перенос электронов по замкнутому циклу, т. е. когда ЦПС замыкаются в цикл (таутомерный бифункциональный катализ). Протекание реакций через такие состояния особенно благоприятно, вследствие чего таутомерный катализ эффективнее, чем другие типы бифункционального катализа.

2. Состояния, в которых ЦПС либо нет (сольватационный катализ), либо они осуществляются не по всему циклу, а только в области соприкосновения катализатора с реагентами (ковалентный бифункциональный катализ).

Первый тип переходных состояний образуется с участием катализатора, который содержит две противоположные по свойствам группы — электронодонорную и электроноакцепторную, вследствие чего эти ката-

лизаторы можно назвать электрофильно-нуклеофильными. Второй тип переходных состояний, помимо электрофильно-нуклеофильных катализаторов, могут давать и катализаторы, содержащие в своих молекулах одинаковые по свойствам активные функциональные группировки. Тогда можно говорить, например, о нуклеофильно-нуклеофильных (см., например, схему (8)) или электрофильно-электрофильных катализаторах. Хотя возможность существования типа катализаторов нетрудно себе представить, тем не менее они пока еще неизвестны.

В последнее время для объяснения некоторых аспектов ферментативного катализа используется гипотеза¹¹⁹, согласно которой гидрофобные участки фермента создают вокруг каталитических групп в его активном центре неполярную аprotонную среду, обеспечивающую самые благоприятные условия для осуществления каталитического действия этих групп. Наиболее оптимальные условия для осуществления таутомерного бифункционального катализа, как это показано выше, имеют место именно в неполярных аprotонных средах, что, во-первых, подтверждает упомянутую выше гипотезу, а во-вторых, указывает на еще одну общую для сравниваемых типов катализа закономерность.

Более сложным является вопрос, связанный с избирательностью или селективностью действия органических катализаторов. Именно с этим фактором, а не только с активностью, связано принципиальное отличие органических катализаторов от ферментов. Органические катализаторы, конечно, очень избирательны, но они все же далеко уступают в этом отношении ферментам. Дальнейший поиск путей повышения избирательности действия органических катализаторов связан, по-видимому, с получением более сложных молекул с определенным расположением функциональных групп, одни из которых, например, могут играть роль участков связывания и ориентации субстрата, а другие — собственно каталитических групп.

При поиске более сложных бифункциональных и полифункциональных катализаторов, отличающихся высокой активностью и избирательностью, следует учитывать сделанные в данной работе выводы. 1) Наиболее высокой активностью обладают таутомерные бифункциональные катализаторы. 2) Их каталитическая активность наиболее ярко проявляется в среде малосольватирующего растворителя. 3) Бифункциональная каталитическая активность будет особенно велика, когда в циклических переходных комплексах имеются условия для образования прочных Н-связей. Последнее зависит от природы самого катализатора, свойств реагентов и среды. 4) Очень важное значение для проявления высокой каталитической активности бифункционального катализатора имеет как наличие соответствующих функциональных групп в его молекуле, так и их пространственное расположение, обеспечивающее образование циклического переходного состояния. Это определяется не только структурой бифункционального катализатора, но и в равной мере свойствами исходных реагентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Бендер, Механизмы катализа нуклеофильных реакций производных карбоновых кислот, «Мир», М., 1964, стр. 157.
2. Р. Джленкс, Катализ в химии и энзимологии, «Мир», М., 1971, стр. 163.
3. П. Ашмор, Катализ и ингибирование химических реакций, «Мир», М., 1966, стр. 66.
4. С. Бернхард, Структура и функция ферментов, «Мир», М., 1971, стр. 208.
5. T. Lowry, I. Faulkner, J. Chem. Soc., 1925, 2883.
6. Е. А. Шилов, ДАН СССР, 18, 643 (1938).
7. C. Swain, J. Brown, J. Am. Chem. Soc., 74, 2538 (1952).
8. Я. К. Сыркин, Изв. АН СССР, Сер. хим., 239, 388, 600 (1959).
9. C. Swain, A. Di Leilo, J. Cordner, J. Am. Chem. Soc., 80, 5983 (1958).

10. P. Rony, Там же, 90, 2824 (1968).
11. P. Rony, Там же, 91, 6090 (1969).
12. P. Rony, R. Neff, Там же, 95, 2896 (1973).
13. H. Gold, Там же, 90, 3402 (1968).
14. H. Gold, Там же, 93, 6387 (1971).
15. A. Kergomard, M. Renard, Tetrahedron, 24, 6643 (1968).
16. A. Kergomard, M. Renard, Tetrahedron Letters, 1968, 769.
17. А. А. Ясников, К. И. Матковский, Е. М. Гайворонская, Укр. хим. ж., 28, 88 (1962).
18. Т. С. Бойко, Н. В. Волкова, А. А. Ясников, Там же, 29, 1179 (1963).
19. И. В. Мельников, А. А. Ясников, Там же, 30, 723 (1964).
20. И. В. Мельников, Е. А. Шилов, А. А. Ясников, Там же, 30, 599 (1964).
21. А. А. Ясников, Е. А. Шилов, Н. В. Волкова, Там же, 30, 1313 (1964).
22. Н. В. Волкова, А. А. Ясников, ДАН УССР, 1965, 901.
23. Н. В. Волкова, Е. А. Шилов, А. А. Ясников, Укр. хим. ж., 31, 56 (1965).
24. Н. В. Волкова, Л. П. Кошечкина, А. А. Ясников, Там же, 34, 370 (1968).
25. Л. П. Кошечкина, Е. А. Шилов, А. А. Ясников, Там же, 35, 55 (1969).
26. Л. С. Мушкетик, Н. В. Волкова, Е. А. Шилов, А. А. Ясников, Там же, 38, 685 (1972).
27. Л. П. Кошечкина, И. В. Мельников, А. А. Ясников, Там же, 38, 1248 (1972).
28. Л. П. Кошечкина, И. В. Мельников, Там же, 40, 172 (1974).
29. J. Hine, F. Rogers, R. Notari, J. Am. Chem. Soc., 90, 3279 (1968).
30. J. Hine, M. Sholod, J. Jensen, Там же, 93, 2321 (1971).
31. J. Hine, W. Sachs, J. Org. Chem., 39, 1937 (1974).
32. B. Bitter, H. Zollinger, Angew. Chem., 70, 246 (1958).
33. H. Zollinger, Там же, 73, 125 (1961).
34. B. Bitter, H. Zollinger, Helv. Chim. Acta, 44, 812 (1961).
35. F. Pietra, D. Vitali, Tetrahedron Letters, 1966, 5701.
36. Nakano Naomi, E. Smissman, R. Schowen, J. Org. Chem., 38, 4396 (1973).
37. Л. М. Литвиненко, Укр. хим. ж., 30, 317 (1964).
38. H. Beyerman, Maassen van den Brink, F. Weygand et al., Rec. trav. chim., 84, 213 (1965).
39. N. Nakamizo, Bull. Chem. Soc. Japan, 42, 1071, 1078 (1969).
40. Л. М. Литвиненко, В. В. Космынин, Ю. А. Шаранин, Л. П. Дрижд, Реакц. способн. орг. соед., 34, 999 (1972).
41. Л. М. Литвиненко, Ю. А. Шаранин, В. В. Космынин, Л. П. Дрижд, ДАН СССР, 200, 854 (1971).
42. J. Steigman, W. Cronkright, Spectrochim. Acta, 26A, 1085 (1970).
43. H. Kehiaian, C. Nenitzescu, Ber., 90, 685 (1957).
44. M. Krackow, C. Lee, H. Mautner, J. Am. Chem. Soc., 87, 892 (1965).
45. D. Anderson, J. Duncan, F. Rossotti, J. Chem. Soc., 1961, 140.
46. Л. М. Литвиненко, Д. М. Александрова, Н. И. Пимюк, Укр. хим. ж., 25, 81 (1959).
47. Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник, Там же, 32, 174 (1966).
48. V. Franzen, Angew. Chem., 72, 139 (1960).
49. G. Schonbaum, M. Bender, J. Am. Chem. Soc., 82, 1900 (1960).
50. В. И. Розенгарт, в кн. Актуальные вопросы современной биохимии, Медгиз, М., 1962, стр. 47.
51. F. Schätzle, M. Rottenberg, M. Thürkauf, Helv. Chim. Acta, 42, 1708 (1959).
52. В. А. Яковлев, Е. В. Розенгарт, ДАН СССР, 137, 1467 (1961).
53. R. Letsinger, S. Daudegaouker, W. Vullo, J. Morrison, J. Am. Chem. Soc., 85, 2223 (1963).
54. R. Letsinger, J. Morrison, Там же, 85, 2227 (1963).
55. Н. Я. Козлова, И. В. Мельников, А. А. Ясников, Укр. хим. ж., 34, 1145 (1968).
56. J. Hine, M. Cholod, R. King, J. Am. Chem. Soc., 96, 835 (1974).
57. О. М. Полторак, Е. С. Чухрай, Физико-химические основы ферментативного катализа, «Высшая школа», М., 1971, стр. 220.
58. J. Briody, D. Narinesingh, Tetrahedron Letters, 1971, 4143.
59. H. Pracejus, R. Samtleben, Там же, 1970, 2189.
60. K. Okamoto, H. Shingu, Bull. Chem. Soc. Japan, 34, 1131 (1961).
61. M. Haleem, Coll. Czech. Chem. Commun., 35, 2854 (1970).
62. Л. М. Литвиненко, Д. М. Александрова, Укр. хим. ж., 26, 66 (1960).
63. Л. М. Литвиненко, Д. М. Александрова, С. Ф. Прокопович, Там же, 27, 494 (1961).
64. Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник, Ж. общ. химии, 33, 2287 (1963).
65. Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник, Г. Д. Тицкий, ДАН СССР, 157, 1153 (1964).
66. Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник, М. Н. Сорокин, Укр. хим. ж., 34, 357 (1968).
67. Л. М. Литвиненко, Г. Д. Тицкий, О. П. Степко, ДАН СССР, 202, 1127 (1972).
68. Г. Д. Тицкий, О. П. Степко, Л. М. Литвиненко, Ж. орган. химии, 9, 2341 (1973).
69. Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник, Ю. С. Садовский, Л. Т. Головань, Там же, 11, 359 (1975).
70. Л. П. Дрижд, Автограферат канд. дис., ДонГУ, 1975.
71. Л. М. Литвиненко, В. А. Савелова, А. В. Скрипка, ДАН СССР, 216, 1327 (1964).

72. Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник, Г. В. Семенюк, Укр. хим. ж., 35, 278 (1969).
73. Л. М. Литвиненко, Г. В. Семенюк, Н. М. Олейник, ДАН СССР, 176, 1107 (1967).
74. В. В. Космынин, Ю. А. Шаранин, Л. М. Литвиненко, Ж. орг. химии, 8, 3 (1972).
75. Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник, И. П. Гаркуша-Божко, Там же, 11, 86 (1975).
76. Н. М. Олейник, И. П. Гаркуша-Божко, XI Республиканская конф. по физической химии, Тезисы докладов, УкрНИИХТИ, Киев, 1974. Секция 1, вып. 2, стр. 62.
77. Физические методы в химии гетероциклических соединений, «Химия», М.—Л., 1966, стр. 110.
78. Н. М. Олейник, М. Н. Сорокин, Л. М. Литвиненко, Укр. хим. ж., 38, 343 (1972).
79. Л. М. Литвиненко, Б. И. Гераськов, Н. М. Олейник, Г. Д. Тицкий, XI Республиканская конф. по физической химии, Тезисы докладов УкрНИИХТИ, Киев, 1974, Секция 1, вып. 1, стр. 41.
80. Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник, в сб. Катализ и катализаторы, «Наукова думка», Киев, 1965, стр. 120.
81. Н. М. Олейник, Л. М. Литвиненко, Л. П. Курченко, Н. В. Василенко, Укр. хим. ж., 42, 58 (1976).
82. А. Р. Каатриккий, Успехи химии, 41, 700 (1972).
83. C. Anngal, R. Werner, J. Chem. Soc., 1952, 2911.
84. И. И. Грандберг, Органическая химия, «Высшая школа», М., 1974, стр. 375.
85. Л. М. Литвиненко, Г. Д. Тицкий, ДАН СССР, 166, 366 (1966).
86. Дж. Пиментел, О. Мак-Келлан, Водородная связь, «Мир», М., 1964, стр. 174.
87. Л. Беллами, ИК-спектры сложных молекул, Изд. иностр. лит., М., 1963, стр. 499.
88. Л. Беллами, Новые данные по ИК-спектрам сложных молекул, «Мир», М., 1971, стр. 306.
89. M. Eigen, Disc. Faraday Soc., 39, 7 (1965).
90. Г. С. Денисов, Э. М. Казакова, Е. В. Рыльцев, Ж. прикл. спектр., 8, 690 (1968).
91. M. Ahrens, G. Maas, Angew. Chem., 80, 848 (1968).
92. D. Satchell, Chem. and Ind., 1974, 683.
93. Н. М. Олейник, Л. М. Литвиненко, Ю. С. Садовский, Б. Г. Иголкина, А. А. Попкова, С. Е. Терехова, ДАН СССР, 218, 390 (1973).
94. Л. М. Литвиненко, А. И. Кириченко, Там же, 126, 97 (1967).
95. Л. М. Литвиненко, Г. В. Семенюк, Реакц. способн. орг. соед., 7, 1083 (1970).
96. Н. М. Олейник, Л. М. Литвиненко, М. Н. Сорокин, Ж. орган. химии, 9, 1693 (1973).
97. И. В. Зуйка, Ю. А. Банковский, Успехи химии, 42, 39 (1973).
98. Л. М. Литвиненко, В. А. Савелова, Г. В. Семенюк, Н. Г. Разумова, Л. Ф. Федорова, Деп. ВИНИТИ, № 1783 (1975).
99. Л. М. Литвиненко, Д. М. Александрова, Укр. хим. ж., 27, 487 (1961).
100. Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник, Л. П. Курченко, Реакц. способн. орг. соед., 6, 832 (1969).
101. Г. В. Семенюк, Н. М. Олейник, Л. М. Литвиненко, Ж. общ. химии, 38, 2009 (1968).
102. Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник, Реакц. способн. орг. соед., 2, вып. 2 (4), 57 (1965).
103. B. Cunningham, G. Schmir, J. Am. Chem. Soc., 88, 551 (1966).
104. E. Sander, W. Jencks, Там же, 90, 4377 (1968).
105. J. Pocher, J. Meany, J. Phys. Chem., 71, 3113 (1967).
106. B. Gibson, J. Edsall, J. Biol. Chem., 238, 3502 (1963).
107. D. Robinson, W. Jencks, J. Am. Chem. Soc., 89, 7088 (1967).
108. R. Schowen, G. Zuorick, Там же, 88, 1223 (1966).
109. R. Chaturvedi, G. Schmir, Там же, 90, 4413 (1968).
110. Е. А. Шилов, ЖВХО им. Менделеева, 7, 419 (1962).
111. Н. М. Олейник, Ю. С. Садовский, Л. М. Литвиненко, Л. Я. Ткачева, Ж. орган. химии, 10, 2553 (1974).
112. Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник, Л. П. Курченко, В. К. Юшко, Укр. хим. ж., 38, 1235 (1972).
113. Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник, М. Н. Сорокин, в сб. Вопросы стереохимии, Изд-во КГУ, Киев, 1971, вып. 1, стр. 43.
114. В. А. Ройтер, Введение в теорию кинетики и катализа, «Наукова думка», Киев, 1971, стр. 35.
115. Л. М. Литвиненко, Н. М. Олейник, М. Н. Сорокин, Там же, 10, 770 (1974).
116. Г. П. Миклухин, Изотопы в органической химии, Изд-во АН УССР, Киев, 1961, стр. 634.
117. C. Swain, K. Kuhn, R. Schowen, J. Am. Chem. Soc., 87, 1553 (1965).
118. H. Gold, Int. J. Quant. Chem., 5, 353 (1971).
119. F. Menger, A. Vitale, J. Am. Chem. Soc., 95, 4931 (1973).