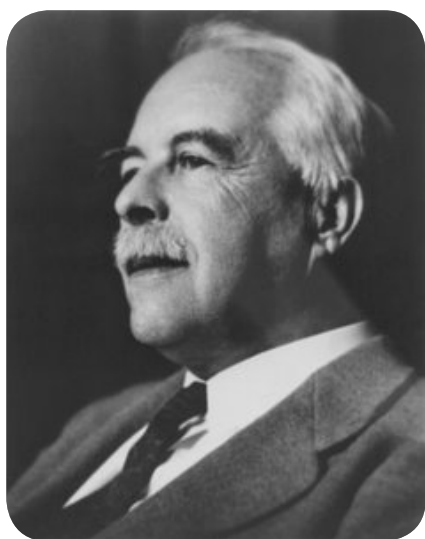


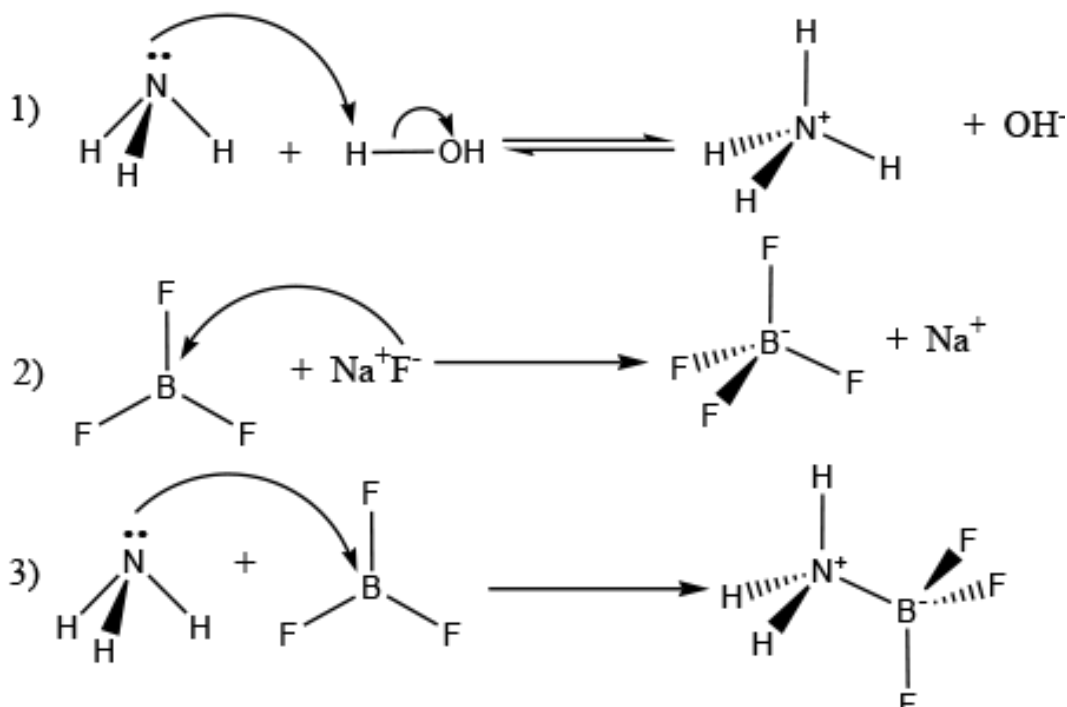
זוגות מתוסכלים מניעים את הכימיה: FLP

ד"ר עבד עזב, מורה לכימיה בבי"ס עירוני ד' תל-אביב-יפו וחוקר באגודת הגליל



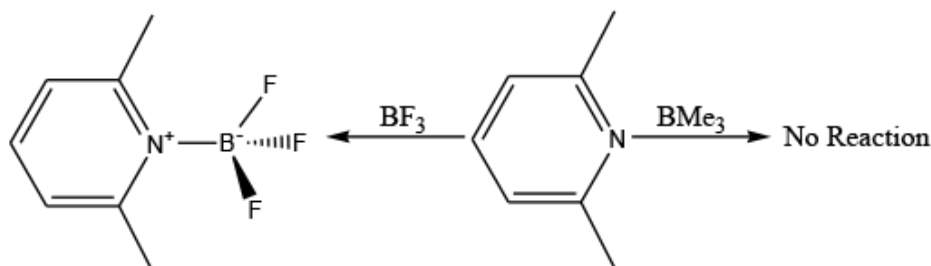
Gilbert N. Lewis

אחת המיומנויות הבסיסיות ביותר הנדרשות מלומדי הכימיה היא הצגת "נוסחאות לואיס" של מולקולה או יון מסוים. כידוע, נוסחאות אלה נקראות על שמו של ממציאן, Gilbert N. Lewis (1875-1946). לואיס היה כימאי פיזיקלי שתרם תרומות חשובות ביותר למדע. מחקרו החשוב ביותר הניב את התאוריה של הקשר הקוולנטי, אבל - וזו נקודה ידועה פחות אודותיו - הוא הציג בשנת 1908 תורת יחסות (דואליות של מסה-אנרגיה) בצורה שונה מזו של א. איינשטיין. לענייננו, תרומה חשובה נוספת פרי מוחו של לואיס הייתה נוסחאות-הנקודות של החלקיקים (מולקולות או יונים) השונים. הוא גם קבע כי חומרים שיכולים לקלוט זוג אלקטרונים יגיבו כחומצות, ואילו חומרים שיכולים לתרום זוג אלקטרונים יגיבו כבסיסים:



איור מספר 1: בסיס לואיס וחומצת לואיס

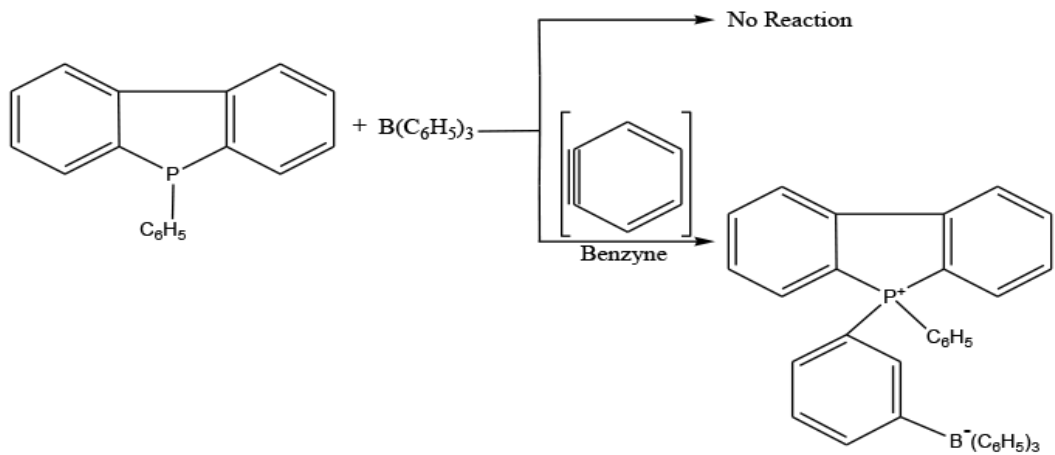
בשנת 1942 הבחינו הרברט בראון (H.C. Brown, אבי ההידרובורציות Hydroborations, חתן פרס נובל לכימיה בשנת 1979) ושותפיו כי כאשר ניסו להגיב לוטידין (Lutidine, 2,6-Dimethylpyridine) עם BF_3 , הוא אכן הגיב, והתקבל הצוויטריון הצפוי. אבל כאשר הם ניסו את התגובה בין לוטידין לבין תלת-מתיל-בוראן, $\text{B}(\text{CH}_3)_3$, לא התרחשה תגובה:²



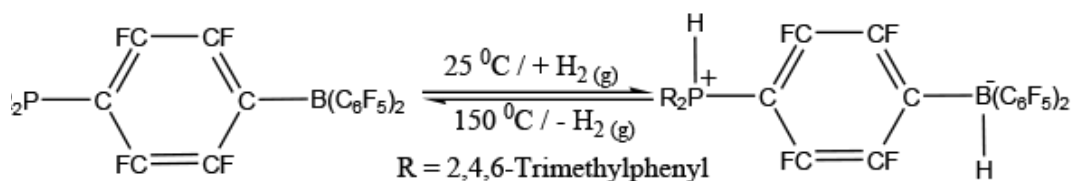
איור מספר 2: תגובה מוצלחת בין לוטידין ובור-טרי-פלוואריד ותגובה לא מוצלחת עם טרי-מתיל-בוראן

לימוד המערכת מבחינה אנרגטית ובעזרת מודלים מוליקולריים הביא את החוקרים למסקנה כי ההפרעה הסטרית של קבוצות המתיל בשני המגיבים היא זו שמנעה את האינטראקציה בין החנקן (בסיס לואיס) לבין הבור (חומצת לואיס). המחקר בנושא זה המשיך על מי מנחות אבל באופן קבוע ורציף. בשנת 1966 טבע הכימאי הגרמני W. Tochtermann את המונח "Antagonistisches Paar" - שפירושו "זוג יריבים" - לתיאור מצב שבו צמד של חומצת לואיס/בסיס לואיס אינם יכולים להגיב ישירות³, ומכאן הדרך הייתה קצרה למונח הנוכחי "זוג לואיס מדוכא" (Frustrated Lewis Pair, FLP). ומכיוון ש"בני הזוג" אינם יכולים להגיע זה אל זה, נמצא כי "התסכול" מביא לתגובות מעניינות כפי שרואים באיור 3³ בעמוד הבא.

פריצת הדרך הגדולה באה עם פרסום העבודה המשמעותית הראשונה של הכימאי הקנדי D. Stephan⁴ ועוזריו. ולפני שניציג את איור 4 המראה את התגובה החשובה בעבודה זו, נציין שכימאי זה הוא הדמות החשובה ביותר בחקר FLP, והוא חתום כמעט על מחצית מהמאמרים המדעיים והתגליות בתחום זה. תגובה זו הייתה תחילתו של עידן היישום של תופעת FLP, עידן שבו התופעה לא רק הדגימה היטב את החשיבות של הפרעה סטרית מסיבית, אלא גם נוצלה לשימושים נרחבים בסינתזה וקטליזה. לא רק תגובה עם חומרי ביניים לא יציבים כמו Benzyne (איור 3), אלא תגובה עם חומרים יציבים והפעלה של קבוצות פונקציונליות יציבות.

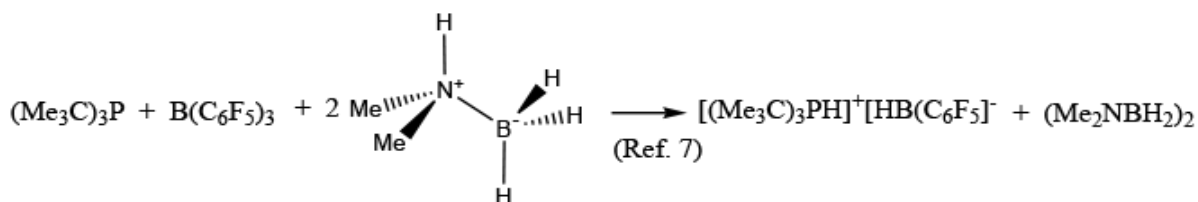
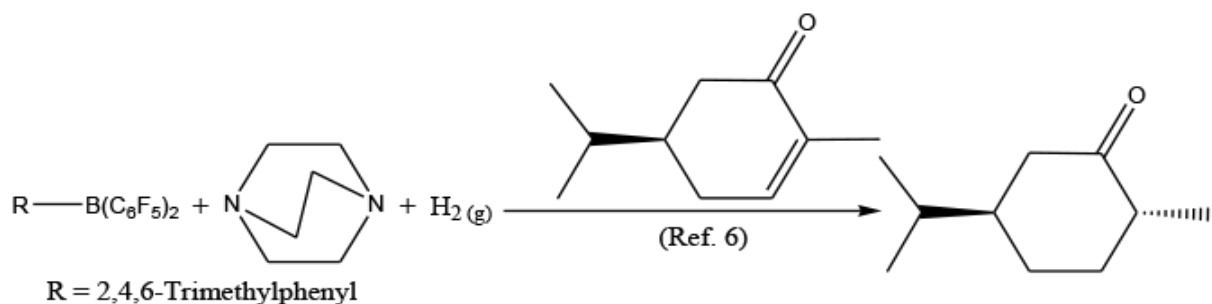
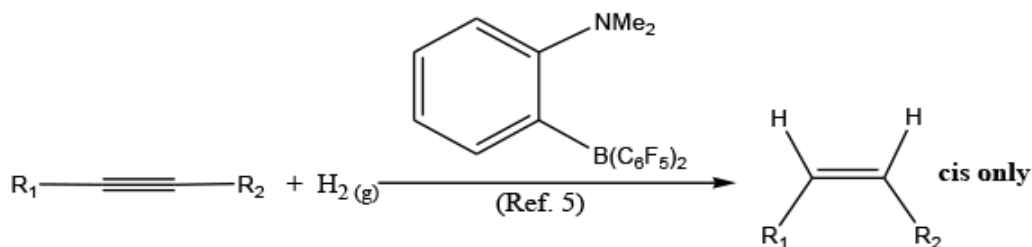


איור מספר 3: תגובה בלתי ישירה בין חומצת לואיס/בסיס לואיס של סיפוח Benzyne (חומר ביניים) ע"י FLP



איור מספר 4: רברבילות של סיפוח מימן חופשי על-ידי FLP*

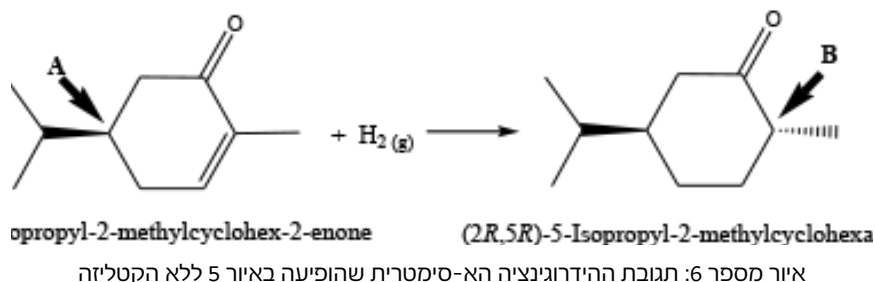
סיפוח מימן ושחרורו פתחו שער רחב מאוד אל הידרוגניציה קטליטית (סיפוח מימן) ללא מתכות מעבר. עשרות עבודות פורסמו בתחום זה⁵ שהתקדמו להידרוגניציה א-סימטרית⁶ (סינתזה של אננטיומרים נקיים ולא תערובות רצמיות) וכמובן לתגובת הדה-הידרוגניציה⁷ (אלימינציה של מימן).



איור מספר 5: הידרוגניציה, הידרוגניציה א-סימטרית ודה-הידרוגניציה בקטליזה של FLP

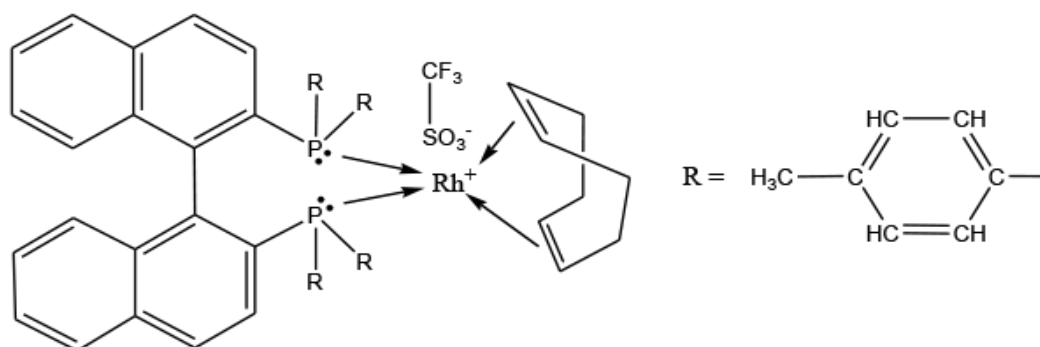
כדי להבין את הדינמיקה של שלוש התגובות שהובאו באיור 5 ואת ההישג המשמעותי בפיתוחן, נתייחס

בפירוט לתגובה השנייה (מקור 6). אם נרצה לרשום את הניסוח "נטו" (ללא קטליזה) של התגובה, הוא ייראה כך:



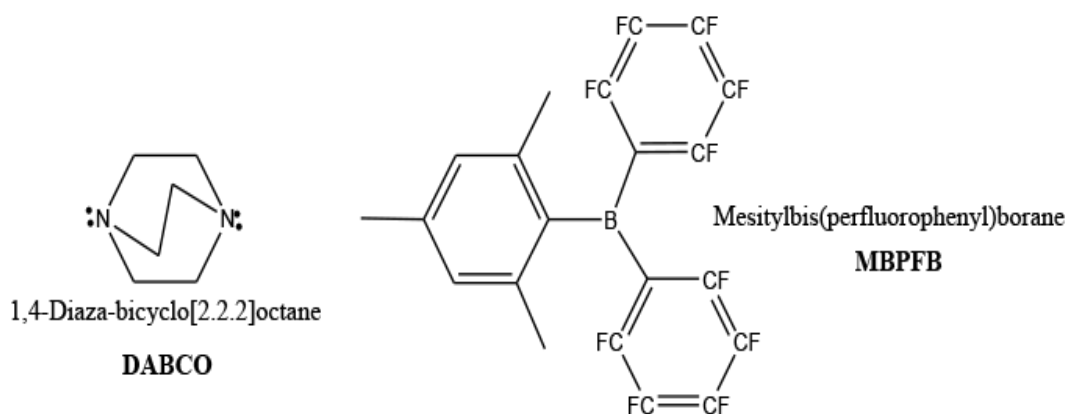
מבחינת השייכות המשפחתית-כימית (קבוצות פונקציונליות), חומר המוצא הוא Enone טבעתי (ציקלי), דהיינו, חומר הכולל קשר כפול C=C (ene) וקבוצה קטונית C=O (one). יש לשים לב כי בחומר זה יש פחמן כירלי יחיד (סומן בחץ והאות A), אבל הוא רחוק ממרכז התגובה, הוא לא משפיע עליה, והיא אינה משפיעה עליו. לעומת זאת, תוצר התגובה הוא למעשה החומר מנתין (Menthone), חומר טבעי המצוי בנענע (Mentha longifolia). חיזור הקבוצה הקרבונלית (קטונית) של מנתין להידרוקסיל, יכול לתת מנתין (Menthol), אננטומר שלו או תערובת רצמית של שני האננטיומרים. מנתין כולל שני פחמנים כירליים, והפחמן השני (מסומן בחץ ובאות B) נוצר כתוצאה מחיזור סלקטיבי מבחינת התוצר: הוא נתן אננטיומר מסוים ולא תערובת רצמית או אננטיומר אחר, ולכן הוא אננטיוסלקטיבי (Enantioselective) והוא א-סימטרי (Asymmetrical). הסיבה לכך פשוטה מאוד יחסית: כולנו מורי הכימיה מלמדים את תלמידינו שהקשר הכפול (C=C במקרה זה) הוא בעל גאומטריה מישורית. מכיוון שכך מולקולת המימן יכולה מבחינה עקרונית להסתפח מעל או מתחת למישור הקשר הכפול ולתת את שני האננטיומרים כתערובת רצמית.

הכימאים הראשונים שפרצו את מחסום הסימטריה והצליחו לבצע הידרוגניציות א-סימטריות היו היפני Fujii ועוזריו (1956), אבל היו אלה R. Noyori ו-W. Knowles שזכו במשותף בפרס נובל בזכות פיתוח תגלית זו. לבה של השיטה הוא שימוש בקטליזה אורגנו-מתכתית עם ליגנדות גדולות הקשורות ליון מתכת, כאשר הקומפלקס הופך לכירלי בעצמו עם סיפוח מולקולת המימן (המחזרת). התגובה המתוארת באיור 6 בוצעה בקטליזה כזו⁸, והזרז הוא:



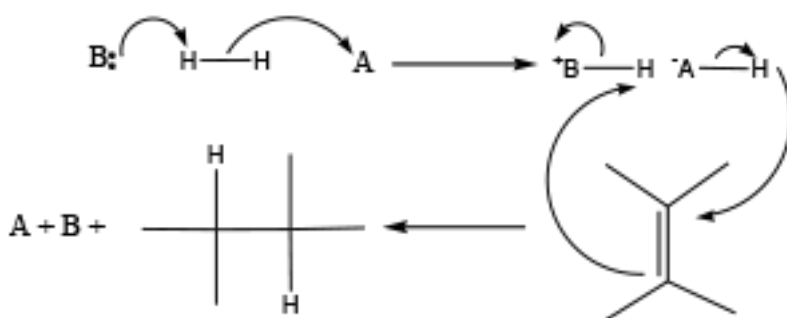
נחזור כעת לתגובה של ההידרוגינציה הא-סימטרית לקבלת מנתין בקטליזה של FLP, כפי שהיא מתוארת באיור 5. פרט לחומר המוצא והתוצר, עיקר ענייננו מתמקד בשני החומרים שמבצעים את הקטליזה או בזוג ה-FLP. האמין התלת-ציקלי הוא בסיס ידוע מאוד ששמו השיטתי הוא 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane או בקיצור DABCO. זהו בסיס אורגני, חזק יחסית ובגלל מבנהו המיוחד, הוא בסיס שאיננו נוקליאופיל (כמו אמוניה או מינים פשוטים). זוג האלקטרונים הלא-קושר של כל אחד משני אטומי החנקן זמין מאוד לתגובות, ולכאורה אין כאן יסוד ל"דיכאון". אבל השותף השני איננו זמין כלל: בחומצת לואיס סביב אטום

הבור קיימת הפרעה סטרית מסיבית, והוא כמעט ואינו יוצר קשרים כלל, פרט לאטומים קטנים ביותר כמו מימן. נוכל לראות זאת באיור 8.



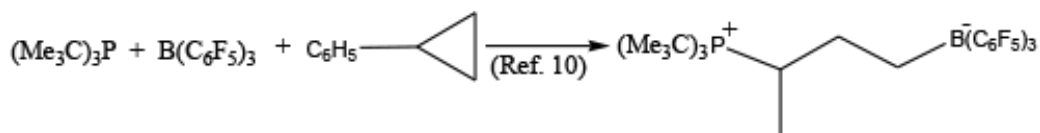
איור מספר 8: זוג לואיס טיפסי לתגובת הידרוגניציה א-סימטרית בשיטת FLP

כדי "לראות" את המנגנון של התגובה (איור 9), נסמן את בסיס לואיס ב-B ואת תרכובת הבור (החומצה) ב-A.

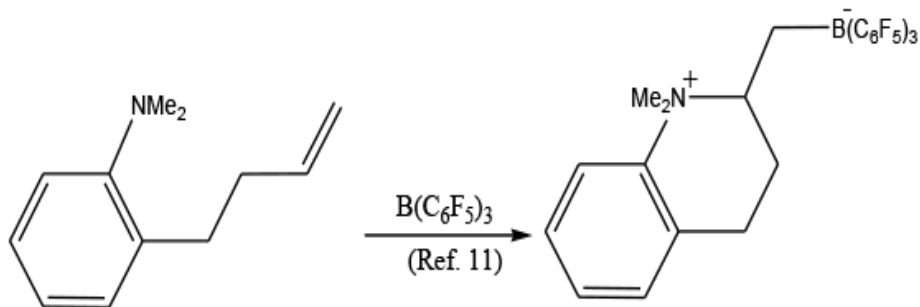


איור מספר 9: מנגנון תגובת הידרוגניציה א-סימטרית בשיטת FLP⁹

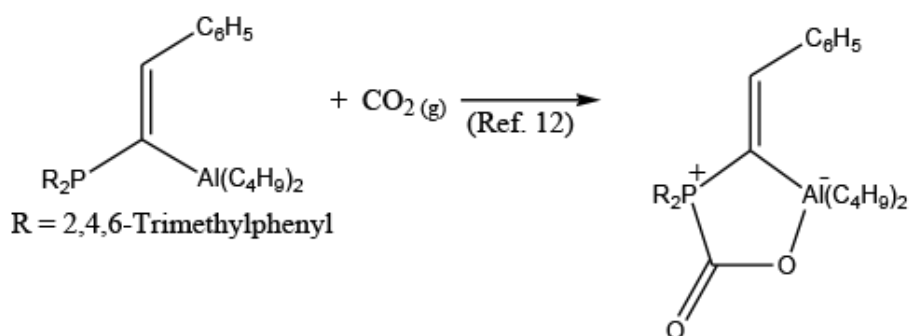
מכאן התקדמה הקטליזה בעזרת FLP בצעדים גדולים, וההתקדמות מתחזקת עם הזמן. נמצא כי קטליזה זו יעילה מאוד לביצוע מגוון רחב מאוד של תגובות שבוצעו קודם בשיטות אחרות. קטליזה בעזרת FLP החליפה בעיקר שיטות קטליזה קודמות שהתבססו על מתכות מעבר, שחלקן יקרות מאוד ו/או רעילות מאוד. בנוסף לכך קטליזה בעזרת FLP שינתה את התנאים של תגובות מסוימות, כך שבמקום לבצע אותן בתנאים קיצוניים (ריכוזים/לחצים/עודפים גבוהים מאוד), הן מבוצעות כיום בתנאים נוחים מאוד. ונחתום במבחר של תגובות שבוצעו בקטליזה של FLP, לפי סדר כרונולוגי של הופעתן בספרות המדעית.



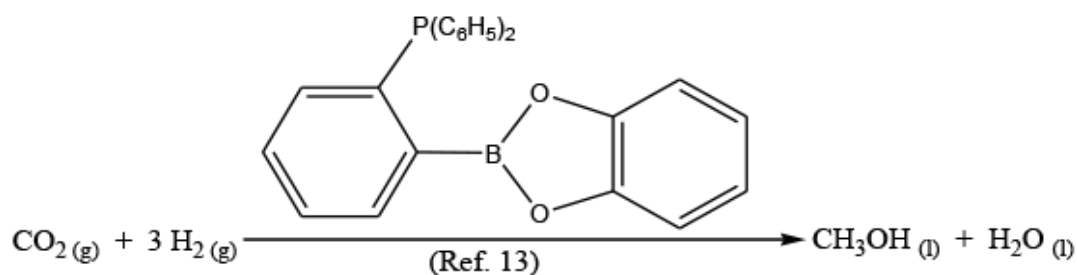
דוגמה 1: פתיחת טבעת ציקלופרופאן



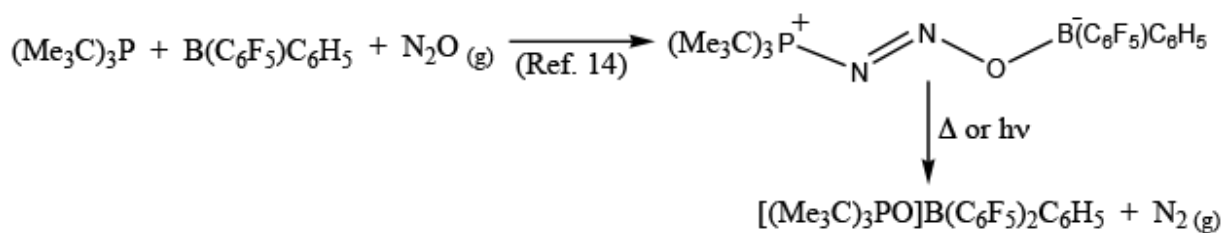
דוגמה 2: ציקליזציה תוך כדי סיפוח תוך-מולקולרי (Intramolecular) של אמין לאלקן (Alkene) או לאלקין (Alkyne)



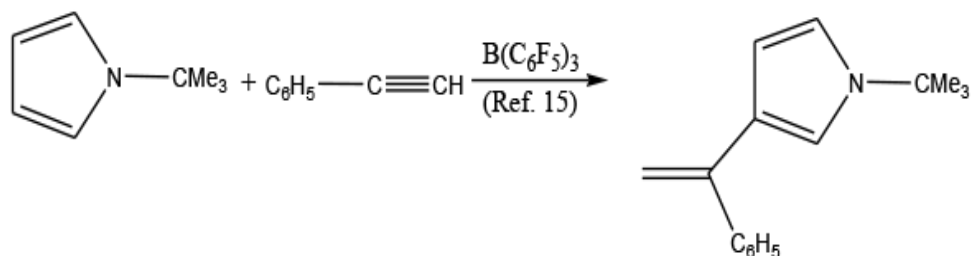
דוגמה 3: קיבוע פחמן-דו-חמצני תוך כדי שימוש באלומניום במקום בור כמרכז חומצת לואיס



דוגמה 4: חיזור פחמן-דו-חמצני למתנול



דוגמה 5: קיבוע חמצן-דו-חנקני (גז הצחוק) ופירוקו בתגובה ירוקה



דוגמה 6: סיפוח אלקינים לחומרים הטרוציקליים

לסיכום, ראינו את ההתפתחות המהירה מאוד של הכימיה של FLP. רוב הכימאים שעוסקים בתחום זה של הכימיה בפרט ושל קטליזה בכלל, מאוחדים בדעה כי הפוטנציאל של FLP רחוק מאוד ממיצוי, וכי יש אפשרויות רבות שטרם נחקרו.

הערות

הערות יתקבלו בברכה: abedazab@gmail.com

*אני ממליץ בחום לדפדף במאמר זה כי יש בו תמונה של המגיב ושל התוצר של תגובה זו עם הבדל ברור בצבעים.

מקורות

- 1) Lewis, G.; Valence and Structure of Atoms and Molecules; New-York: Chemical Catalogue, Company; 1923
- 2) Brown, H., et al.; J. Am. Chem. Soc.; 64(2); 1942; 325-9
- 3) Tochtermann, W.; Angew. Chem. Int. Ed. Engl.; 5(4); 1966; 355-375
- 4) Welch, G., et al.; Science; 314(5802); 2006; 1124-6
- 5) Chernichenko, K., et al.; Nat. Chem.; 5(8); 2013; 708-13
- 6) Feng, X., Du, H.; Tetrahedron Lett.; 55(51); 2014; 6959-64
- 7) Miller, A., Bercaw, J.; Chem. Commun.; 46(10); 2010; 1709-11
- 8) Ohshima, T., et al.; Chem. Eur. J.; 14(7); 2008; 2060-6
- 9) Stephan, D., et al.; Inorg. Chem.; 50(24); 2011; 12338-48
- 10) Morton, J., et al.; Chem. Commun.; 46(4); 2010; 8947-9
- 11) Voss, T., et al.; Chem. Eur. J.; 16(10); 2010; 3005-8
- 12) Appelt, C., et al.; Angew. Chem.; 50(17); 2011; 3925-8
- 13) Courtemanche, M-A., et al.; J. Am. Chem. Soc.; 136(30); 2014; 10708-17
- 14) Stephan, D., Erker, G.; Chem. Sci.; 5(7); 2014; 2625-41
- 15) Stephan, D.; Acc. Chem. Res.; 48(2); 2015; 306-16